

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580009888.4

[51] Int. Cl.

C07D 237/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

[43] 公开日 2007年3月28日

[11] 公开号 CN 1938283A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 453/06 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

[22] 申请日 2005.2.9

[21] 申请号 200580009888.4

[30] 优先权

[32] 2004.2.10 [33] US [31] 60/543,372

[86] 国际申请 PCT/US2005/004182 2005.2.9

[87] 国际公布 WO2005/077915 英 2005.8.25

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.27

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 K·巴贝 W·何 Y·龚

A·B·迪亚特金

T·A·米斯科夫斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 李连涛

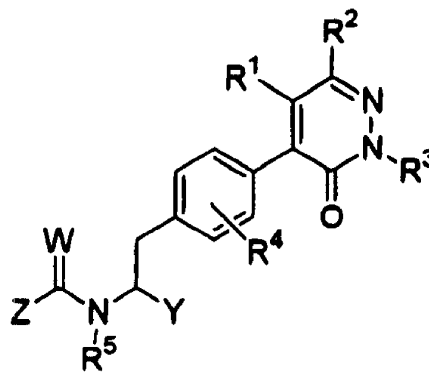
权利要求书 41 页 说明书 110 页

[54] 发明名称

作为 $\alpha 4$ 整联蛋白拮抗剂的哒嗪酮

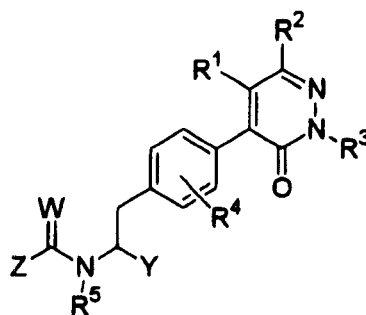
[57] 摘要

本发明涉及下式(I)的化合物及含其的药物组合物,所述化合物和中间体的制备方法,以及治疗整联蛋白介导的疾病的方法。



式 (I)

1. 下式 (I) 的化合物:



式 (I)

其中

R^1 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、苯并稠合杂环基、苯并稠合环烷基、杂芳基稠合杂环基、杂芳基稠合环烷基、芳氧基、杂芳氧基、杂环基氧基、环烷氧基、 $-NR^{10}R^{20}$ 、卤素、羟基和 $-S(C_{1-6})$ 烷基; 其中 C_{1-6} 烷基任选被独立地选自 R^a 的 1-4 个取代基取代;

其中 R^a 独立地选自: 羟基(C_{1-6})烷氧基、芳基、杂芳基, 杂环基、环烷基、(C_{1-6})烷氧羰基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、1-3 个卤素原子和羟基;

其中 R^{10} 和 R^{20} 独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、烯丙基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、羟基(C_{1-4})烷基、芳基、芳基(C_{1-4})烷基和环烷基; 另外, R^{10} 和 R^{20} 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元单环;

其中 R^1 的芳基和芳氧基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: C_{1-6} 烷基、羟基(C_{1-6})烷基、芳基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 烷氧羰基、芳基(C_{1-6})烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟基、氰基、硝基、 $-SO_2(C_{1-3})$ 烷基、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2$ 杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基和卤素;

和其中 R^1 的杂芳基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: 1-3 个 C_{1-6} 烷基取代基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、1-3 个卤素原子和羟基;

R^2 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素;

其中 R^1 和 R^2 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元碳环或杂

环;

R^3 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基; 其中烷基、链烯基和炔基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: 氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、羧基、1-3 个卤素原子、羟基或 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基;

R^4 是独立地选自下列的取代基: 氢、氟、氯和甲基;

R^5 是氢或 C_{1-3} 烷基, 仅当 Y 与 R^5 和 Y 连接的原子形成 5-7 元杂环时 R^5 为 C_{1-3} 烷基;

Y 独立地选自: 羟甲基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(OH)$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(=O)NH$ (羟基(C_{1-6})烷基)、 $-C(=O)N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NHSO_2(C_{1-4})$ 烷基、羧基、四唑基和 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷氧基; 其中所说的烷氧基任选被独立地选自下列基团的 1-2 个取代基取代: 羟基、 $-NR^{30}R^{40}$ 、杂环基、杂芳基、卤素或 $-OCH_2CH_2OCH_3$;

其中 R^{30} 和 R^{40} 独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、羟基和羟基(C_{1-4})烷基, 和所说的 R^{30} 和 R^{40} 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元单环;

W 是氧或硫;

Z 选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 链烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基, 环烷基、杂环基、环烷氧基、聚环烷氧基和氮杂-桥连多环其中氮杂-桥连多环任选 R^d 取代;

其中烷基和烷氧基任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代: 芳基、芳基(C_{1-4})烷氧基、任选 1-3 个 C_{1-2} 烷基取代基取代的杂芳基或 $-C(=O)$ 芳基、羟基、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (环烷基)其中所说的环烷基任选螺稠合到杂环基上、 $-NHC(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷氧基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $C(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷氧基、 $-NHC(=O)$ 杂芳基(C_{1-4})烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $C(=O)$ 杂芳基(C_{1-4})烷基、 $-NHC(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $C(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷基、 $-NHC(=O)(C_{1-4})$ 烷氧基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $C(=O)(C_{1-4})$ 烷氧基、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-NHC(=O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-NHSO_2$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(=O)N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 和卤素;

其中 Z 的芳基和杂芳基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4

个取代基取代： C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、卤素、硝基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-SO_2(C_{1-4})$ 烷基和 $-C(=O)$ 芳基；另外，杂芳基任选氧取代；

其中 Z 的环烷基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基氨基、二(C_{1-5})烷基氨基、 $-NH$ (环烷基)其中所说的环烷基任选螺稠合到杂环基上、氨基羧基、 $-NHC(=O)C_{1-4}$ 烷氧基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $C(=O)C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(=O)(C_{1-4})$ 烷氧基、 $-NHC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷氧基、氧基、烷氧基、羟基、芳基(C_{1-4})烷氧基、杂芳基(C_{1-4})烷氧基、杂环基、任选 1-3 个 C_{1-2} 烷基取代基取代的杂芳基、和芳基；其中芳基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代： C_{1-4} 烷基、卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基和杂芳基；

其中 R^d 是独立地选自下列的取代基： (C_{1-6}) 烷基、 $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷氧基、 $-S(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2 C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)$ 芳基和 $-SO_2$ 芳基；其中 (C_{1-6}) 烷基、 $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷氧基、 $-S(=O)C_{1-4}$ 烷基和 $-SO_2 C_{1-4}$ 烷基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代： C_{1-3} 烷氧基、羟基、芳基、杂芳基和杂环基；其中所说的芳基和杂芳基任选被独立地选自下列基团的 1-5 个取代基取代： C_{1-6} 烷基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、羟基、氨基、硝基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-SO_2(C_{1-3})$ 烷基、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2$ 杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基和卤素；

和其旋光异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其可药用盐。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 是独立地选自下列的取代基：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、苯并稠合环烷基、苯并稠合杂环基、杂芳基稠合杂环基、杂芳基稠合环烷基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、 $-NR^{10}R^{20}$ 、卤素、羟基和 $-S(C_{1-6})$ 烷基；

其中 R^1 任选被独立地选自 R^a 的 1-4 个取代基取代；

其中 R^a 是独立地选自下列的取代基：芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基(C_{1-6})烷氧基、1-3 个卤素原子和羟基；

其中 R^{10} 和 R^{20} 独立地选自：氢、 C_{1-6} 烷基、烯丙基、卤代 C_{1-6} 烷

基和环烷基；另外， R^{10} 和 R^{20} 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元单环；

其中 R^1 的芳基和芳氧基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 烷基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟基、氰基、硝基、 $-SO_2(C_{1-3})$ 烷基、 $-SO_2$ 芳基、三氟甲基、三氟甲氧基和卤素；

和其中 R^1 的杂芳基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：1-3 个 C_{1-6} 烷基取代基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、1-3 个卤素原子、羟基 C_{1-6} 烷基和羟基；

另外， R^1 和 R^2 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元碳环或杂环。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 选自： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、苯并稠合杂环基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、 $-NR^{10}R^{20}$ 、卤素、羟基和 $-S(C_{1-6})$ 烷基；

其中 R^1 中的烷氧基取代基任选被独立地选自 R^a 的 1-3 个取代基取代；

其中 R^a 独立地选自：杂芳基、杂环基、环烷基、芳基、二烷基氨基、羟基(C_{1-6})烷氧基、1-3 卤素原子和羟基；

其中 R^{10} 和 R^{20} 独立地选自：氢、 C_{1-6} 烷基、烯丙基和环烷基；

其中 R^1 中的芳基和芳香氧基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、杂芳基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟基、氰基、硝基、 $-SO_2(C_{1-3})$ 烷基、 $-SO_2$ 芳基、三氟甲基、三氟甲氧基和卤素；

和其中 R^1 中的杂芳基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：1-3 个 C_{1-6} 烷基基团、卤素和羟基；

另外， R^1 和 R^2 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元碳环或杂环。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 选自：乙基、甲氧基、乙氧基、2-羟乙基-1-氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟-乙基-1-氧基、苯甲氧基、环丙基甲氧基、吡啶-3-基甲氧基、(1-甲基)-吡咯烷基-3-氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、吡唑-1-基、噻吩-3-基、[1,3]苯并间二氧杂环基戊烯-5-基、(2-甲基)-咪唑-1-基、(1-甲基)-哌啶-

4-基氧基、2-(吗啉-4-基)-乙氧基、(4-溴)-吡唑-1-基、*N*-吡咯烷基、(3,5-二甲基)-吡唑-1-基、吗啉-4-基、羟基、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、苯基(任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、氟基、氟和甲氧基)、氨基、环丙基氨基、烯丙基氨基、甲基氨基、羟基、氟和 $-\text{SMe}$;

另外, R^1 任选与 R^2 一起形成一个 1,4-二噁烷环或噁嗪环。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 选自: 甲氧基、乙氧基、2-羟乙基-1-氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟-乙基-1-氧基、苯甲氧基、环丙基甲氧基、吡啶-3-基甲氧基、(1-甲基)-吡咯烷基-3-氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、吡唑-1-基、噻吩-3-基、, [1,3] 苯并间二氧杂环基戊烯-5-基、(2-甲基)-咪唑-1-基、(1-甲基)-哌啶-4-基氧基、2-(吗啉-4-基)-乙氧基、(4-溴)-吡唑-1-基、*N*-吡咯烷基、(3,5-二甲基)-吡唑-1-基、吗啉-4-基、羟基、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、苯基(任选下列取代基取代: $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、氟基、氟或甲氧基)、环丙基氨基、烯丙基氨基和甲基氨基;

和其中 R^1 任选与 R^2 一起形成一个 1,4-二噁烷环或噁嗪环。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 链烯氧基、羟基、氨基和卤素; 其中 R^1 和 R^2 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元碳环或杂环。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基和卤素; 其中 R^2 任选与 R^1 一起形成一个 1,4-二噁烷环或噁嗪环。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-4} 烷氧基、氨基和烷基氨基; 其中 R^2 任选与 R^1 一起形成一个 1,4-二噁烷环或噁嗪环。

9. 权利要求 1 的化合物, R^3 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基;

其中 R^3 的烷基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、羧基、1-3 个卤素原子、羟基和 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基。

10. 权利要求 1 的化合物, R^3 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-4} 烷基、环烷基和芳基;

其中, C₁₋₄ 烷基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: -C(=O)C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH₂、羧基、杂环基、苯基、环丙基、羟基和 1-3 个氟原子。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R³ 是独立地选自下列的取代基: 氢、C₁₋₄ 烷基和苯基;

其中 C₁₋₄ 烷基任选被下列基团的一个取代基取代: -C(=O)C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH₂、羧基、吗啉基、环丙基、羟基或 1-3 个氟原子。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R³ 是独立地选自下列的取代基: 氢、甲基、乙基和苯基;

其中甲基和乙基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: -C(=O)C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH₂、羧基、吗啉基、环丙基、羟基和 1-3 个氟原子。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 独立地选自: 氢、氟和氯。

14. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 为氢或氟。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 为氢。

16. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁵ 是氢或 C₁₋₃ 烷基, 仅当 Y 与 R⁵ 和 Y 连接的原子形成 5-7 元杂环时 R⁵ 为 C₁₋₃ 烷基。

17. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁵ 是氢或亚甲基, 仅当 Y 与 R⁵ 和 Y 连接的原子形成 5-7 元杂环时 R⁵ 为亚甲基。

18. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁵ 是氢。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 独立地选自: 羟甲基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(OH)、-C(=O)NH(2-羟乙基-1-基)、羧基、四唑基、-C(=O)NHSO₂(C₁₋₄) 烷基和 -C(=O)C₁₋₆ 烷氧基;

其中, 所说的烷氧基任选被独立地选自下列基团的 1-2 个取代基取代: 羟基、-NR³⁰R⁴⁰、杂环基、杂芳基、卤素和 -OCH₂CH₂OCH₃; 其中 R³⁰ 和 R⁴⁰ 独立地选自氢和 C₁₋₆ 烷基。

20. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 独立地选自: 羧基、四唑基、-C(=O)NH(2-羟乙基-1-基)和 -C(=O)C₁₋₄ 烷氧基;

其中所说的烷氧基任选被独立地选自下列基团的 1-2 个取代基取代: 羟基、-NH₂、-NH(C₁₋₄) 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、杂环基、卤素和 -OCH₂CH₂OCH₃。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 独立地选自: 羧基、1H-四唑-

5-基和-C(=O)C₁₋₄烷氧基；其中所说的烷氧基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：羟基，-NMe₂、吗啉-1-基、氯或-OCH₂CH₂OCH₃。

22. 权利要求1的化合物，其中Y独立地选自：羧基、1*H*-四唑-5-基和-C(=O)乙氧基；其中乙氧基任选下列取代基取代：羟基、氯、-NMe₂和-OCH₂CH₂OCH₃。

23. 权利要求1的化合物，其中Z独立地选自：C₁₋₆烷基、C₁₋₆链烯基、C₁₋₆烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、聚环烷氧基和氮杂-桥连多环其中氮杂-桥连多环任选R^d取代；

其中Z的C₁₋₆烷基取代基任选被独立地选自下列基团的1-3个取代基取代：芳基、芳基(C₁₋₄)烷氧基、任选1-3个C₁₋₂烷基取代基取代的杂芳基、羟基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH(环烷基)其中环烷基任选螺稠合到杂环基上、-NHC(=O)芳基(C₁₋₄)烷氧基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)芳基(C₁₋₄)烷氧基、-NHC(=O)杂芳基(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)杂芳基(C₁₋₄)烷基、-NHC(=O)芳基(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)芳基(C₁₋₄)烷基、-NHC(=O)(C₁₋₄)烷氧基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₄)烷氧基、-NHC(=O)NH₂、-NHSO₂芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂和卤素；

其中Z的芳基和杂芳基任选被独立地选自下列基团的1-4个取代基取代：C₁₋₄烷基、羟基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、卤素、硝基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-SO₂(C₁₋₄)烷基和-C(=O)芳基；另外，杂芳基任选氧取代；

其中Z的环烷基和杂环基任选被独立地选自下列基团的1-4个取代基取代：C₁₋₅烷基、氨基、C₁₋₅烷基氨基、二(C₁₋₅烷基)氨基、-NH(环烷基)其中所说的环烷基任选螺稠合到杂环基上、氨基羧基、-NHC(=O)C₁₋₄烷氧基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)C₁₋₄烷氧基、-C(=O)(C₁₋₄)烷氧基、-C(=O)(C₁₋₄)烷基、-C(=O)芳基(C₁₋₄)烷氧基、氧基、烷氧基、羟基、芳基(C₁₋₄)烷氧基和芳基；其中所说的芳基任选被独立地选自下列基团的1-4个取代基取代：C₁₋₄烷基、卤素、氨基、烷基氨基和二烷基氨基。

24. 权利要求1的化合物，其中Z独立地选自：C₁₋₆烷基、C₁₋₆链烯基、C₁₋₆烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和氮杂-桥连多环其中氮杂-桥连多环任选R^d取代；

其中 Z 的 C₁₋₆ 烷基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代：芳基、任选 1-3 个 C₁₋₂ 烷基取代基取代的杂芳基、羟基、芳基 (C₁₋₄) 烷氧基、-C(=O)C₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NH(环烷基)其中所说的环烷基任选螺稠合到杂环基上、-NHC(=O)芳基 (C₁₋₄) 烷氧基、-N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)芳基 (C₁₋₄) 烷氧基、-NHC(=O)杂芳基 (C₁₋₄) 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)杂芳基 (C₁₋₄) 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)芳基 (C₁₋₄) 烷基、-NHC(=O)(C₁₋₄) 烷氧基、-N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)(C₁₋₄) 烷氧基、-NHC(=O)NH₂、-NHSO₂ 芳基和卤素；

其中 Z 的芳基和杂芳基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代：C₁₋₄ 烷基、卤素、硝基和 SO₂(C₁₋₄) 烷基；

其中 Z 的环烷基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：1-4 个 C₁₋₄ 烷基取代基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₄) 烷基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、-NH(环烷基)其中所说的环烷基任选螺稠合到杂环基上、-NHC(=O) C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)(C₁₋₄) 烷基、-C(=O)芳基 (C₁₋₄) 烷氧基、氧基、烷氧基、羟基、芳基 (C₁₋₄) 烷氧基和芳基；其中芳基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代：C₁₋₄ 烷基和卤素。

25. 权利要求 1 的化合物，其中 Z 独立地选自：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 链烯基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和氮杂-桥连多环其中氮杂-桥连多环任选 R^d 取代；

其中 Z 的 C₁₋₄ 烷基任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代：芳基、任选 1-2 个甲基取代基取代的杂芳基、-NH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、-NH(环烷基)、芳基 (C₁₋₄) 烷氧基、-N(甲基)C(=O)芳基 (C₁₋₄) 烷氧基、-N(甲基)C(=O)杂芳基 (C₁₋₄) 烷基、-N(甲基)C(=O)芳基 (C₁₋₄) 烷基、-NHC(=O)C₁₋₄ 烷氧基、-N(甲基)C(=O)C₁₋₄ 烷氧基和-NHC(=O)NH₂；

其中 Z 的芳基和杂芳基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代：C₁₋₄ 烷基、卤素和-SO₂(C₁₋₄) 烷基；另外，杂芳基任选氧取代；

其中 Z 的环烷基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代：C₁₋₄ 烷基、氨基羰基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、二(C₁₋₄) 烷基氨基、-NH(环烷基)其中环烷基任选螺稠合到杂环基上、-NHC(=O)C₁₋₄ 烷氧基、-N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)(C₁₋₄) 烷氧基、芳基 (C₁₋₄) 烷氧基和-C(=O)芳基 (C₁₋₄) 烷氧基。

26. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 独立地选自: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 链烯基、C₁₋₄ 烷氧基、苯基、吡咯基、吡啶基、C₃₋₆ 环烷基、四氢吡喃基、2-氮杂-双环[2.2.2.]-辛基其中 2-氮杂-双环[2.2.2.]-辛基任选 R^d 取代;

其中 C₁₋₄ 烷基任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代: 苯基、噻吩基、任选 1-2 个甲基取代的吡咯基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-NH(环烷基)、-N(甲基)C(=O)苯甲氧基、-N(甲基)C(=O)噻吩甲基、-N(甲基)C(=O)苯乙基、-NHC(=O)叔丁氧基、-N(甲基)C(=O)叔丁氧基和-NHC(=O)NH₂;

其中 Z 的苯基和杂芳基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代: 甲基、氟、氯和-SO₂ 甲基; 另外, 杂芳基任选氧取代;

其中 Z 的 C₃₋₆ 环烷基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: 1-4 个甲基取代基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(异丙基)、-NH 环烷基其中环烷基任选螺稠合到杂环基上、(异丙基)氨基、氨基和苯基(C₁₋₄)烷氧基; 另外, Z 中的四氢吡喃基任选螺稠合到杂环基上。

27. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 独立地选自: 2,6-二氯-苯基、2-氯-4-甲基磺酰基-苯基、2-氯-5-氟-苯基、2,6-二氯-吡啶基-N-氧化物、3,5-二氯-吡啶-4-基、1-苯基-2-甲基-丙-1-基、-CH(异丙基)-N(甲基)C(=O)CH₂ 噻吩基、-CH(异丙基)-NH 环己基、-CH(异丙基)-(2,5-二甲基)-吡咯-1-基、-CH(异丙基)-N(甲基)叔丁氧基、-CH(异丙基)-NH-叔丁氧基、-CH(异丙基)-NH(甲基)、(1-氨基羰基)-环丙-1-基、(1-异丙基氨基)环丙-1-基和 2-甲基-丙-2-烯-1-基。

28. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^d 是独立地选自下列的取代基: (C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基、-S(=O)C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-S(=O)芳基和-SO₂ 芳基;

其中(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基、-S(=O)C₁₋₄ 烷基和-SO₂C₁₋₄ 烷基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代: C₁₋₃ 烷氧基、羟基、芳基、杂环基和杂芳基; 其中所说的芳基和杂芳基任选被独立地选自下列基团的 1-5 个取代基取代: C₁₋₆ 烷基、羟基(C₁₋₆)烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羧基、羟基、氟基、硝基、-SO₂(C₁₋₃)烷基、-SO₂ 芳基、-SO₂ 杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基和卤素。

29. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^d 是独立地选自下列的取代基:

-C(=O)(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基、-S(=O)C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-S(=O)芳基和-SO₂芳基；

其中(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基、-S(=O)C₁₋₄烷基和-SO₂C₁₋₄烷基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基团的1-3个取代基取代：C₁₋₃烷氧基、芳基和杂芳基。

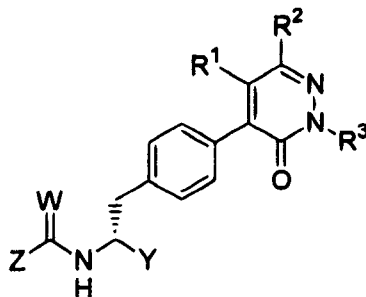
30. 权利要求1的化合物，其中R^d是独立地选自下列的取代基：
-C(=O)(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基、-SO₂C₁₋₄烷基和-SO₂芳基；

其中-C(=O)(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基和-SO₂C₁₋₄烷基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：C₁₋₃烷氧基、芳基和杂芳基。

31. 权利要求1的化合物，其中R^d独立地选自：-C(=O)(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基和-SO₂苯基；

其中-C(=O)(C₁₋₆)烷基和-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：甲氧基、苯基、四唑基、咪唑基和噻吩基。

32. 式(Ia)化合物：



式 (Ia)

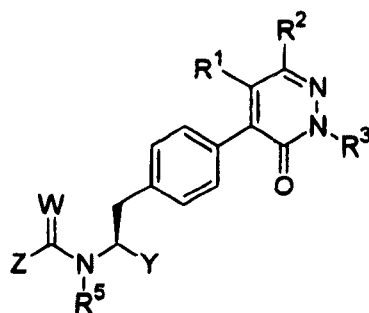
其中R⁴是氢，R⁵是氢，其中R¹、R²、R³、W、Y和Z是：

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基

或

OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(S)-CH(i-Pr)-2,5-二甲基-吡咯-1-基
------------------	---	-----------------	-------------------	---	-----------------------------

33. 式 (I b) 化合物:

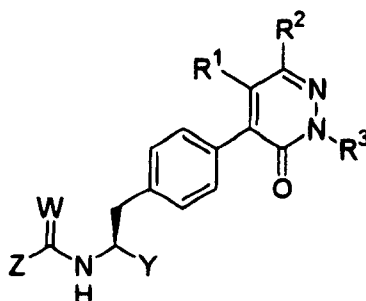


式 Ib

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 W 、 Y 和 Z 是:

R^1	R^2	R^3	R^5	Y	W	Z
OCH_3	H	CH_3	- $CH_2OC(=O)$ -		O	(2,6- Cl_2) 苯基

34. 式 (I c) 化合物:



式 (Ic)

R^1 选自: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、苯并稠合杂环基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、- $NR^{10}R^{20}$ 、卤素、羟基和-S(C_{1-6})烷基; 其中 R^1 的烷氧基取代基任选被独立地选自: R^a 的 1-3 个取代基取代;

其中 R^a 独立地选自: 杂芳基、杂环基、环烷基、芳基、二烷基氨基、羟基(C_{1-6})烷氧基、1-3 个卤素原子和羟基;

其中 R^{10} 和 R^{20} 独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、烯丙基和环烷基;

其中 R^1 的芳基和芳氧基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、杂芳基、氨基羰基、烷基氨基羰基

基、二烷基氨基羰基、羟基、氰基、硝基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-3})$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、三氟甲基、三氟甲氧基和卤素；

和其中 R^1 的杂芳基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：1-3 个 C_{1-6} 烷基基团、卤素和羟基；

另外， R^1 和 R^2 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元碳环或杂环。

R^2 是独立地选自下列的取代基：氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 链烯氧基、羟基、氨基和卤素；其中 R^1 和 R^2 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元碳环或杂环。

R^3 是独立地选自下列的取代基：氢、 C_{1-4} 烷基、环烷基和芳基；其中 C_{1-4} 烷基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代： $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、羧基、杂环基、苯基、环丙烷基、羟基和 1-3 个氟原子；

Y 独立地选自：羧基、四唑基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(2\text{-羟乙基-1-基})$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷氧基；其中环烷基任选被独立地选自下列基团的 1-2 个取代基取代：羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、杂环基、卤素和 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ；

Z 独立地选自： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和氮杂-桥连多环其中氮杂-桥连多环任选 R^d 取代；

其中 Z 的 C_{1-6} 烷基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代：芳基、任选 1-3 个 C_{1-2} 烷基取代基取代的杂芳基、羟基、芳基(C_{1-4})烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{环烷基})$ 其中环烷基任选螺稠合到杂环基上、 $-\text{NHC}(=\text{O})$ 芳基(C_{1-4})烷氧基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})\text{C}(=\text{O})$ 芳基(C_{1-4})烷氧基、 $-\text{NHC}(=\text{O})$ 杂芳基(C_{1-4})烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})\text{C}(=\text{O})$ 杂芳基(C_{1-4})烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})\text{C}(=\text{O})$ 芳基(C_{1-4})烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷氧基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷氧基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2$ 芳基和卤素；

其中 Z 的芳基和杂芳基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代： C_{1-4} 烷基、卤素、硝基和 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4})$ 烷基；

其中 Z 的环烷基和杂环基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：1-4 个 C_{1-4} 烷基取代基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $-\text{NH}(\text{环烷基})$ 其中环烷基任选螺稠合到杂环基上、

-NHC(=O)C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)(C₁₋₄)烷基、-C(=O)芳基(C₁₋₄)烷氧基、氧基、烷氧基、羟基、芳基(C₁₋₄)烷氧基和芳基；其中芳基任选被独立地选自下列基团的1-4个取代基取代：C₁₋₄烷基和卤素；

R^d 是独立地选自下列的取代基：-C(=O)(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基、-S(=O)C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-S(=O)芳基和-SO₂芳基；

其中(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基、-S(=O)C₁₋₄烷基和-SO₂C₁₋₄烷基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基团的1-3个取代基取代：C₁₋₃烷氧基、芳基和杂芳基；

和其旋光异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其可药用盐。

35. 权利要求34的化合物，其中R¹选自：乙基、甲氧基、乙氧基、2-羟乙基-1-氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟-乙基-1-氧基、苯甲氧基、环丙烷基甲氧基、吡啶-3-基甲氧基、(1-甲基)-吡咯烷基-3-氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、吲唑-1-基、噻吩-3-基、[1,3]苯并间二氧杂环戊烯-5-基、(2-甲基)-咪唑-1-基、(1-甲基)-哌啶-4-基氧基、2-(吗啉-4-基)-乙氧基、(4-溴)-吡啶-1-基、N-吡咯烷基、(3,5-二甲基)-吡啶-1-基、吗啉-4-基、羟基、-(OCH₂CH₂)₂OH、苯基(任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：-SO₂Me、-C(=O)NH₂、-OCF₃、-CF₃、氰基、氟和甲氧基)、氨基、环丙基氨基、烯丙基氨基、甲基氨基、羟基、氟和-SMe；

另外，R¹任选与R²一起形成一个1,4-二噁烷环或噁嗪环。

36. 权利要求34的化合物，其中R²是独立地选自下列的取代基：氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基和卤素；其中R²任选与R¹一起形成一个1,4-二噁烷环或噁嗪环。

37. 权利要求34的化合物，其中R³是独立地选自下列的取代基：氢、C₁₋₄烷基和苯基；其中C₁₋₄烷基任选被下列的一个取代基取代：-C(=O)C₁₋₄烷基、-C(=O)NH₂、羧基、吗啉基、环丙烷基、羟基或1-3个氟原子。

38. 权利要求34的化合物，其中Y独立地选自：羧基、1H-四唑基-5-基和-C(=O)C₁₋₄烷氧基；其中烷氧基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：羟基、-NMe₂、吗啉-1-基、氟或-OCH₂CH₂OCH₃。

39. 权利要求34的化合物，其中Z独立地选自：C₁₋₄烷基、C₁₋₄

链烯基、C₁₋₄烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和氮杂-桥连多环其中氮杂-桥连多环任选 R^d 取代；

其中 Z 的 C₁₋₄烷基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代：芳基、任选 1-2 个甲基取代基取代的杂芳基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-NH(环烷基)、芳基(C₁₋₄)烷氧基、-N(甲基)C(=O)芳基(C₁₋₄)烷氧基、-N(甲基)C(=O)杂芳基(C₁₋₄)烷基、-N(甲基)C(=O)芳基(C₁₋₄)烷基、-NHC(=O)C₁₋₄烷氧基、-N(甲基)C(=O)C₁₋₄烷氧基和-NHC(=O)NH₂；

其中 Z 的芳基和杂芳基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代：C₁₋₄烷基、卤素和-SO₂(C₁₋₄)烷基；另外，杂芳基任选氧取代；

其中 Z 的环烷基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代：C₁₋₄烷基、氨基羰基、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄)烷基氨基、-NH(环烷基) 其中环烷基任选螺稠合到杂环基上、-NHC(=O)C₁₋₄烷氧基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)C₁₋₄烷氧基、-C(=O)(C₁₋₄)烷氧基、芳基(C₁₋₄)烷氧基和-C(=O)芳基(C₁₋₄)烷氧基。

40. 权利要求 34 的化合物，其中 R^d 是独立地选自下列的取代基：-C(=O)(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基、-SO₂C₁₋₄烷基和-SO₂芳基；其中 -C(=O)(C₁₋₆)烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷氧基和-SO₂C₁₋₄烷基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：C₁₋₃烷氧基、芳基和杂芳基。

41. 权利要求 34 的化合物，其中 R¹、R²、R³、W、Y 和 Z 独立地选自：

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z 的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	-CO ₂ Et	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) O(CH ₂) ₂ OH	O	(2-Cl, 5-F)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(i-Pr-氨基)-环丙-1-基	
OEt	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	-CH ₂ C(=O)NH ₂	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
-OCH ₂ CH ₂ O-		CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
-(OCH ₂ CH ₂) ₂ OH	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(2-OH) 乙-1-氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(3,5-Cl ₂)吡啶-4-基-N-氧化物	
OCH ₃	H	2- (吗啉 -4-基) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	-CH ₂ CO ₂ H	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(1-Me) 吡咯烷-3-基氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
-NHCH ₂ CH ₂ O-		CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(4-SO ₂ Me) 苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
4-(C(=O) NH ₂)苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
NHMe	H	-CH ₂ C(=O)Me	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)N(Me)C(=O) CH ₂ -噻吩-3-基	R
吗啉-4-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
2-(吗啉-4-基) 乙氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(2-吗啉-4-基) 乙氧基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(1-Me) 哌啶烷-4-基氧基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
异丙基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
吡啶-3-基 甲氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
2-OH) 乙-1-基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
[1, 3] 苯并间二 氧杂环基戊烯 -5-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr) NH(环己基)	
吗啉-4-基	H	Et	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
吡啶-3-基 甲氧基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2-Cl, 4-SO ₂ Me) 苯基	
(2-Me) 咪唑-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)(2,5-Me ₂)-吡咯-1-基	d
OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) O(CH ₂) ₂ NMe ₂	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
环丙基甲氧基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
-NH(烯丙基)	H	-CH ₂ C(=O)Me	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(2,2,2-F ₃) 乙-1-氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(C(=O)NH ₂)-环丙-1-基	
OCH ₃	H	(2,2,2-F ₃) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(环己基氨基)-环丙-1-基	
环己氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	4-(<i>i</i> -Pr-氨基)-四氢吡喃-4-基	
环戊基氧基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H		(2-Cl, 5-F)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H		2-甲基-1-丙-2-烯-1-基	
NH ₂	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(4-OMe)苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)N(Me) C(=O)OtBu	S
Cl	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(Me)N(Me) C(=O)CH ₂ - 噻吩-3-基	R
吡咯烷-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
苯甲氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
环丁基氧基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH(Me)	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(3,5-Cl ₂)吡啶-4-基	
OCH ₃	H	Ph	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-Ph-2-甲基-丙-1-基	d

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH C(=O)OtBu	d
(4-F)苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
环戊氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
吗啉-4-基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OH	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(3,5- Cl ₂)吡啶-4-基	
苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(3-CF ₃)苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(4-SO ₂ Me) 苯基	H	环丙基甲基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(4-CN)苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(甲基氨基) -2-(苯甲氧基) -丙-1-基	1S, 2R
(3,5-Me ₂) 吡唑-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH(4- (1,4- 二噁螺 [4.5] 癸-1-基	d
(3-OCF ₃) 苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
(1-Me) 吡咯烷基-3-氧基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
异丙氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) O(CH ₂) ₂ Cl	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2-Cl)吡啶-3-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NHSO ₂ (2-NO ₂)苯基	d
SCH ₃	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
吡唑-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(2,6-Me ₂ -吡咯-1-基)-环丙-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH (C(=O)O <i>t</i> Bu)	R
(4-Br) 吡唑-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	H	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	吡咯-2-基	
OCH ₃	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
环丙基甲氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)吡咯-1-基	R
吡唑-1-基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(苯乙基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)N(Me)C(=O)(CH ₂) ₂ Ph	R
OCH ₃	H	CH ₃	-CO ₂ (CH ₂ CH ₂ O) ₂ Me	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
-NH (环丙基)	H	-CH ₂ C(=O) <i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
Cl	H	环丙基甲基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(4-Br) 吡唑-1-基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OH	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH ₂ N(Me) C(=O)OBn	
OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) O(CH ₂) ₂ OH	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	4-(环己基氨基)-四氢吡喃-4-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(3-甲基-丁-1-基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
Et	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(1H-四唑基甲基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(苯基甲氧基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
噻吩-3-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	1H-四唑-5-基	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NHC(=O)CH ₂ 噻吩-3-基	R

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(苯基磺酰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
CH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(1-Me)-吡咯-2-基	
-O(<i>i</i> -Bu)	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-O(<i>i</i> -Bu)	
OCHF ₂	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(噻吩-3-基甲基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(咪喃-2-基乙基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	4-NH ₂ -四氢吡喃-4-基	
OCH ₃	H	Bn	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) O(CH ₂) ₂ 吗啉-1-基	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) NH(CH ₂) ₂ OH	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	-O(<i>t</i> -Bu)	
-CH ₂ C(=O)OEt	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(1H-咪唑-4-基乙基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-(<i>i</i> -Pr)CH(NHMe)-	R
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-甲基-丙-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(2-甲氧基-乙-1-基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(2-叔丁氧基羰基)-2-氮杂双环[2.2.2]-辛-1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-甲基-1-羟基-丙-1-基	S
OCH ₃	H	2-(吗啉-4-基)-乙-1-基	CO ₂ H	O	1-甲基氨基-2-苯甲氧基-丙-1-基	1S, 2R

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-甲基-1-羟基 -丙-1-基	R
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(7- OMe)色烯-2- 酮-3-基	
5-(噻吩-2-基) 吡唑-1-基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(4-F-苯基)- -环戊-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-{{4-[1-Me, 4- OMe- 哒嗪-5-酮] -苯基}-1- 羧基-乙-1- 基氨基羰基} -环丙-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(甲基)-2- 氮杂-双环 [2.2.2]-辛- 1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,2,3,3-Me ₄) 环丙-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(4- CO ₂ H)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2-NH ₂ , 4,6- Me ₂) 吡啶-3-基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(2-哌啶烷 4-基)-乙-1-基 羰基)-2-氮杂- 双环[2.2.2]- 辛-1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	S	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ OH	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OEt	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(=O) <i>i</i> -Pr	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(3,5-Me ₂) 异噁唑-4-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	噻吩-3-基甲基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(异丙基氨基) 基)-环丙-1- 基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(5-Me) 异噁唑-4-基	
5-(噻吩-2-基) 吡唑-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
(2-NMe ₂) 乙氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	-CO ₂ Me	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
CH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH(<i>i</i> -Pr)	R
OCH ₃	H	2-(吗啉-4-基)乙-1-基	CO ₂ H	O	-CH(1-OH-乙-1-基)NH C(=O)O <i>t</i> -Bu	1S, 2R
NMe ₂	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
NHMe	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH ₂ N(Me) C(=O)O <i>t</i> -Bu	
H	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH ₂	
[1,2,4 四唑-1-基	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(C(=O)OBn) 吡咯烷-2-基	
(2-Cl) 乙基氨基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1 <i>H</i> -pyrimidin- 2,4-二酮-6-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(苯甲氧基 羰基) 哌啶烷-4-基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	环己基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	吡咯烷-2-基	d
OCH ₃	H	2-(吗啉-4-基)乙-1-基	CO ₂ H	O	2-羟基-1-(叔丁氧基羰基氨基)-丙-1-基	1R, 2S
OH	H	H	CO ₂ H		(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)吡啶-2-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(4-羟基甲基)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	新戊氧基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	苯甲氧基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH ₂ NMe ₂	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(3-羟基-3-甲基-丙-1-基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]辛-1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-O(<i>i</i> -Bu)	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) NH(OH)	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(叔丁氧基羰基氨基)-环丙-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	OMe	
OCH ₃	H	2-(吗啉-4-基)乙-1-基	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH(<i>i</i> -Pr)	R
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	金刚烷-1-基氧基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH ₂	R
OCH ₃	H	CH ₃	-CO ₂ Me	O	2-(2-(2-苯基-乙-1-基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	叔丁氧基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	异环丙基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-羟基-1-甲基-乙-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	4-(叔丁氧基羰基)-四氢吡喃-4-基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	刚啞-3-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr) NH环己基	S
NH ₂	H	CH ₃	CO ₂ H	O	叔丁氧基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2-OH) 吡啞-3-基	
OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) NHSO ₂ Me	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(1-Me)-1H- 吡啞-2-酮 -3-基	
OCH ₃	H	(2-OH) 乙-1-基	-CH ₂ OH	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(1-Boc)吡咯烷- 2-基	d
(4-Me) 苯氧基	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
NH ₂	H	Ph	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	哌啞烷-4-基	
OCH ₃	H	(2-OH) 乙-1-基	-C(=O) O(CH ₂) ₂ OH	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(3-Cl) 噻吩-2-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	噻吩-2-基甲氧基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(N-叔丁氧基羰基)-哌啶烷-4-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,4,6-Me ₃)苯甲氧基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯甲氧基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	3H-咪唑-4-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	3,3-Me ₂ -丁-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	-CO ₂ CH ₂ tBu	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	环己氧基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(1-Ph)乙-1-氧基	R
OCH ₃	H	2-(吗啉-4-基)乙-1-基	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH ₂	R
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(Me)(2,5-Me ₂ , 4-苯基羰基)-吡咯-1-基	d

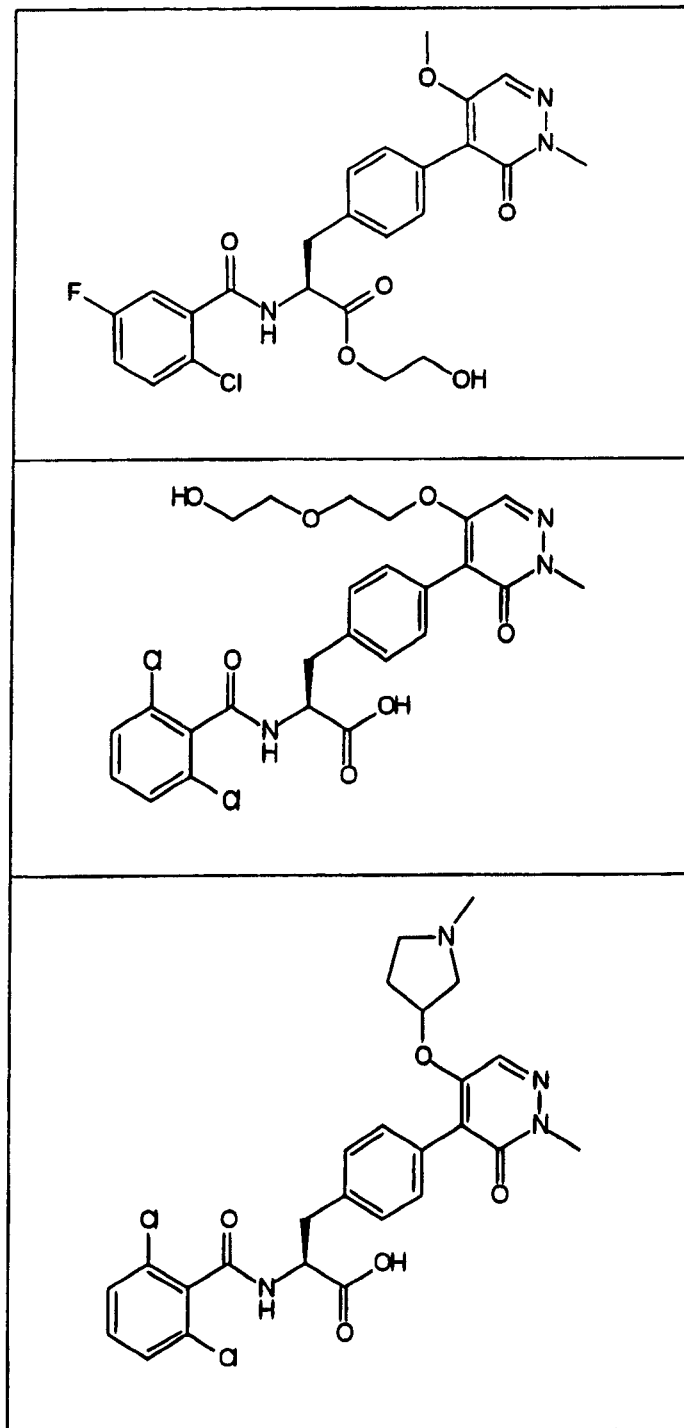
R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	(2-OH) 乙-1-基	-C(=O) O(CH ₂) ₂ OH	O	O(<i>t</i> -Bu)	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)-2,5- 二甲基吡咯 -1-基	R
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)-2,5- 二甲基吡咯 -1-基	S
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(Me ₂) (叔丁 氧基羰基氨基)	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-羟基-环丙 -1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(Me ₂)(<i>i</i> - 异丙基氨基)	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	环己基氨基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(Me ₂)(1,4- 二噁螺[4.5] 癸-8-基氨基)	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(Me ₂) (甲基氨基)	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(叔丁氧基 羰基氨基)- 环己-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(叔丁氧基 羰基氨基)-环 戊-1-基	

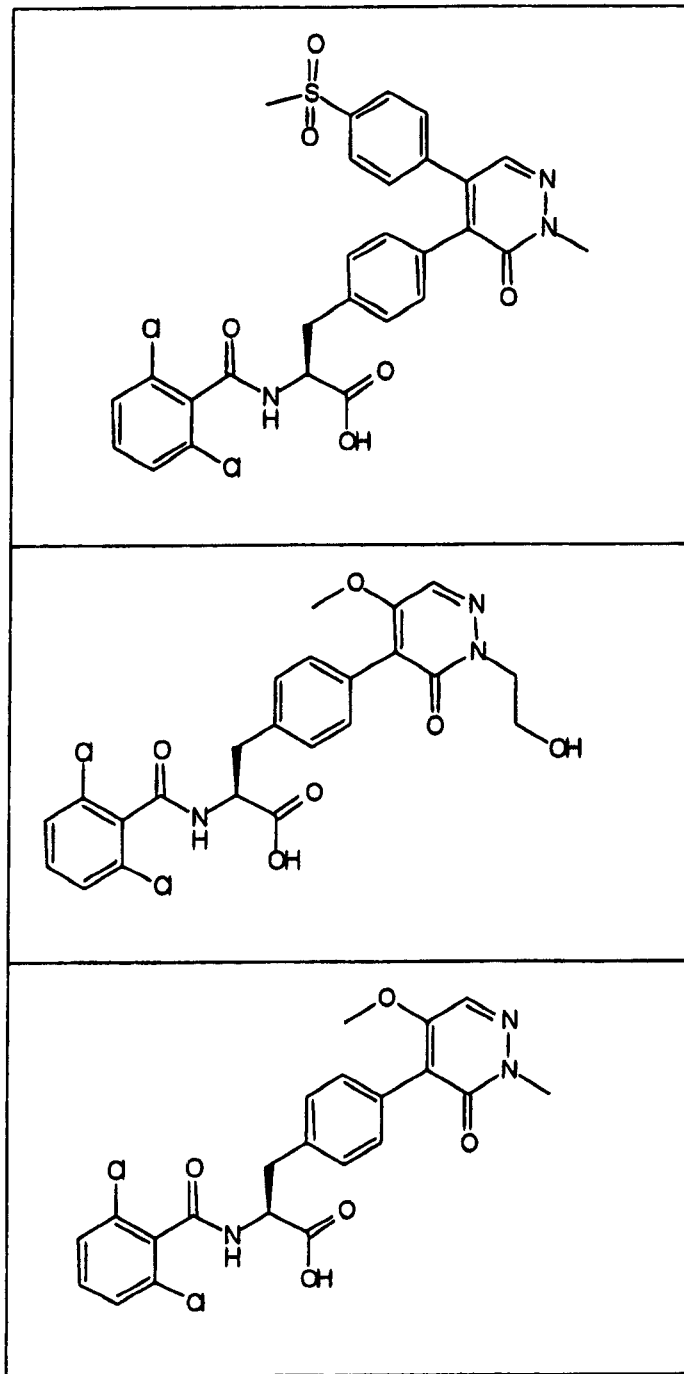
R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(1,4-二噁螺[4.5]癸-8-基氨基)-环丙-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(环戊基氨基)-环丙-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(二乙基氨基)-环丙-1-基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(甲基羰基氨基)-环丙-1-基	
OCH ₃	H	-CH ₂ C(=O)Me	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(Me ₂) NHC(=O)NH ₂	
OCH ₃	H	(2-OH) 乙-1-基	-C(=O)O (CH ₂) ₂ O H		叔丁氧基	
NH ₂	H	CH ₃	-C(=O)O (CH ₂) ₂ O H		(2,6-Cl ₂)苯基	

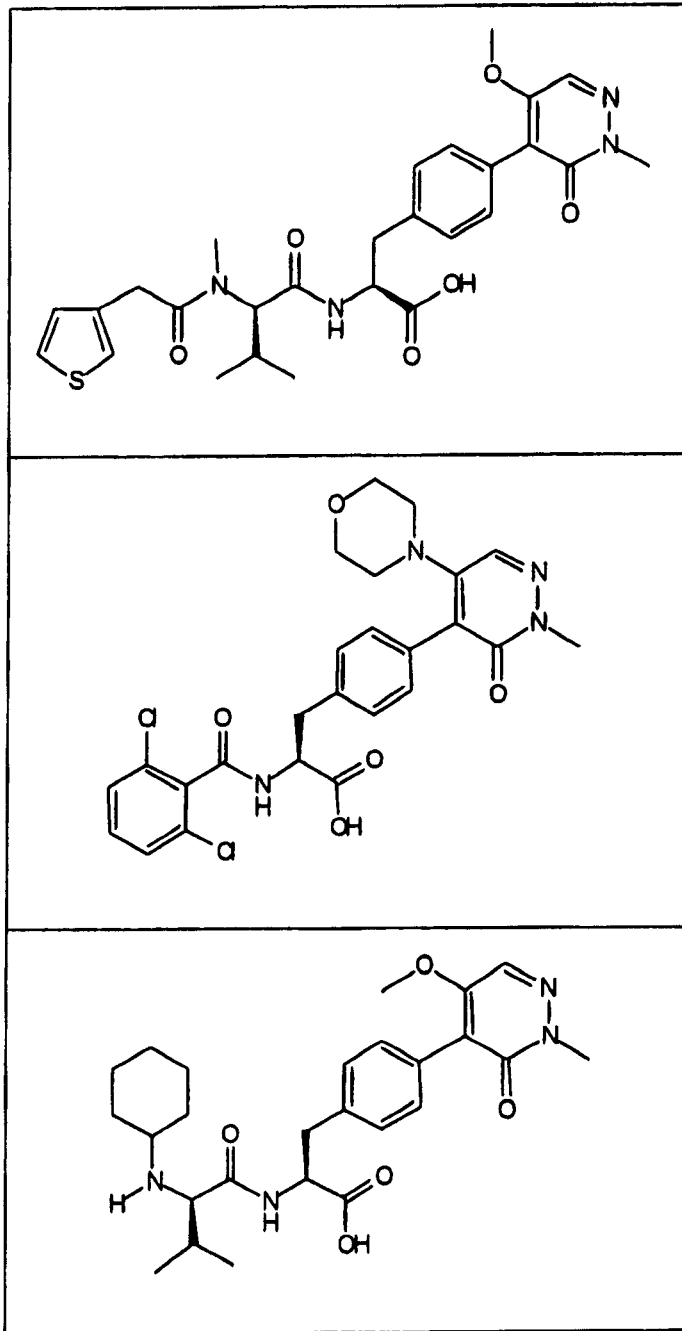
和

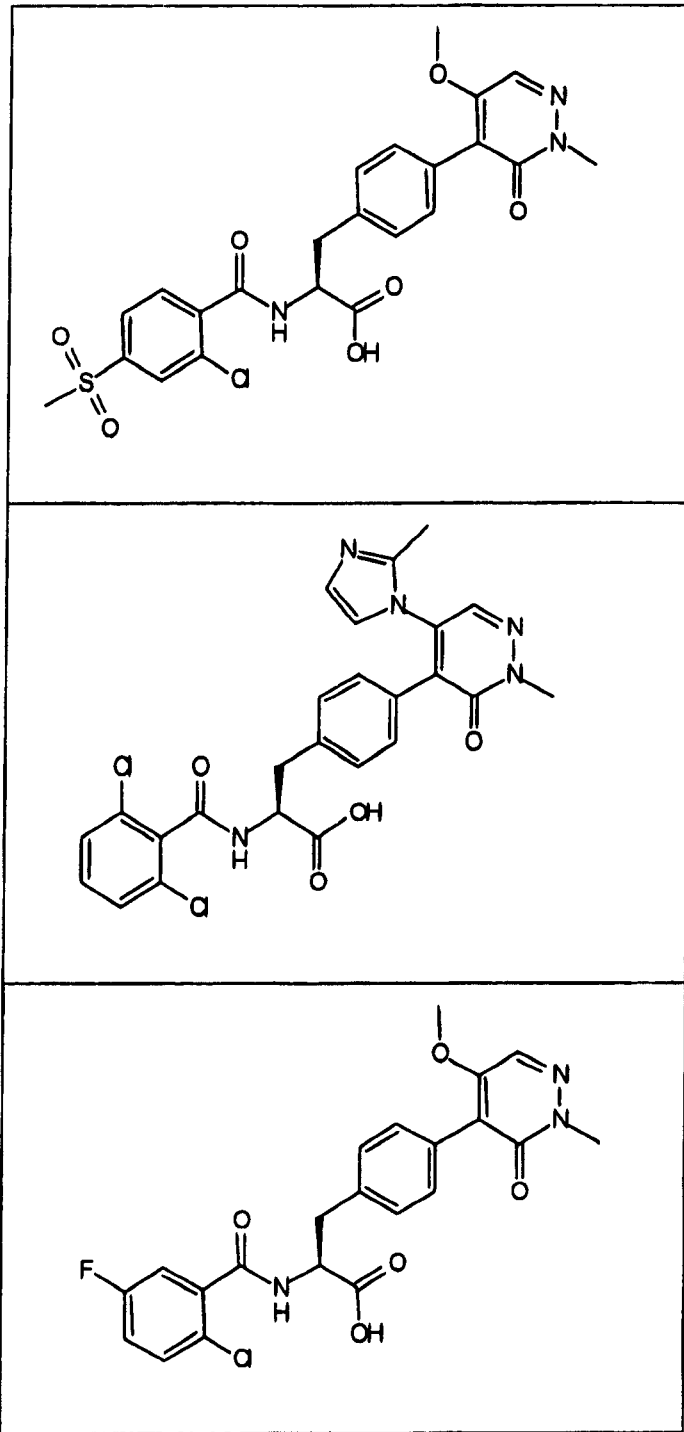
OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(苯基甲氧基)-环丙-1-基	
------------------	---	-----------------	-------------------	---	------------------	--

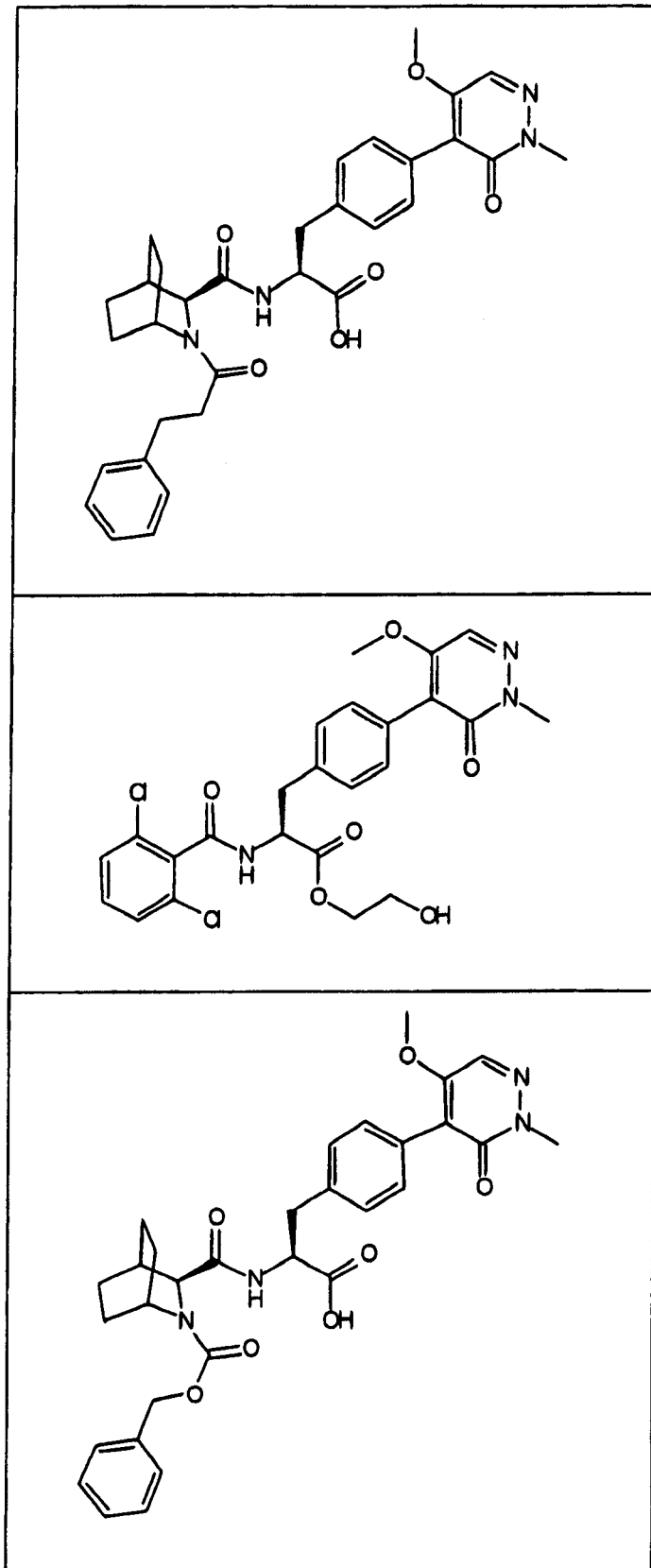
42. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物选自:

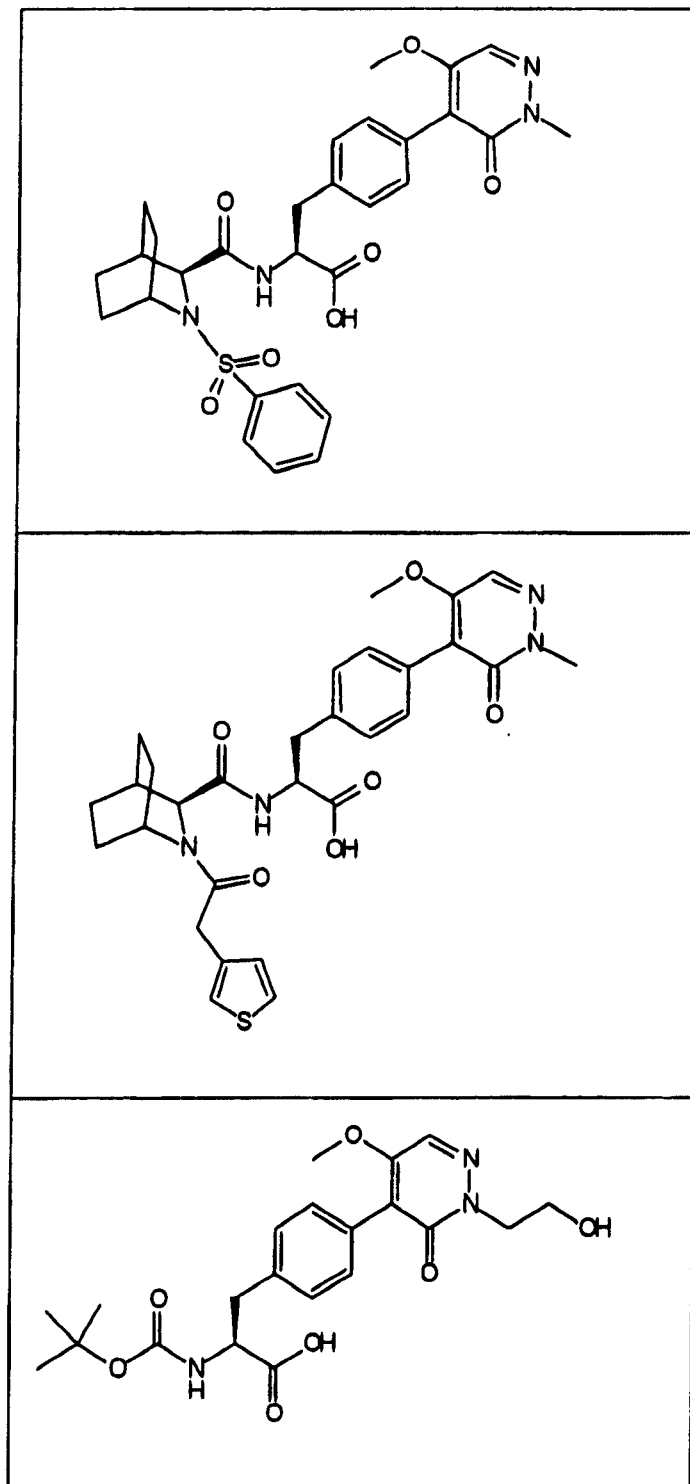


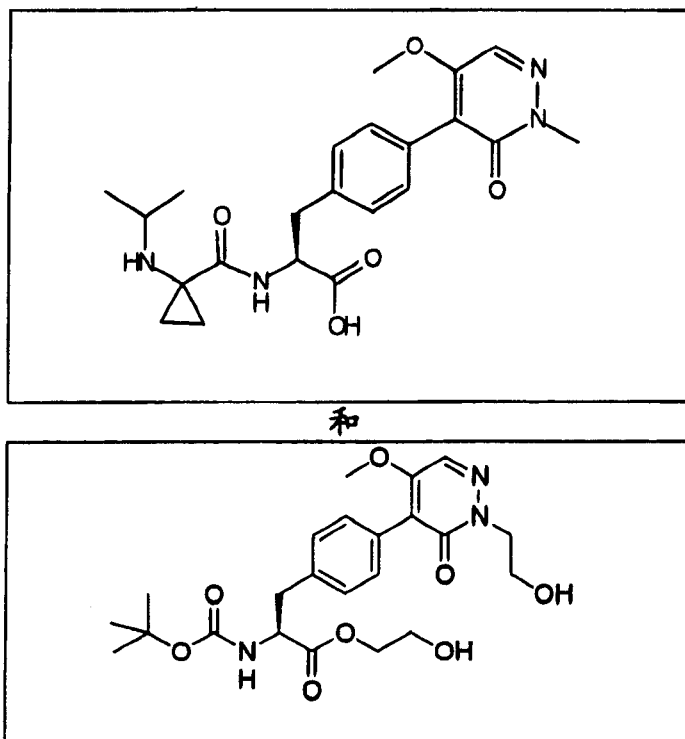












43. 一种药物组合物，包括权利要求 1 的化合物和可药用载体。

44. 一种制备药物组合物的方法，包括混合权利要求 1 的化合物和可药用载体。

45. 一种治疗或改善 $\alpha 4$ 整联蛋白介导疾病的方法，在需要此治疗的受试者中，包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

46. 一种治疗或改善 $\alpha 4$ 整联蛋白介导疾病的方法，在需要此治疗的受试者中，包括给予受试者治疗有效量的权利要求 34 的化合物。

47. 权利要求 45 的方法，其中疾病选自多发性硬化症、哮喘、过敏性鼻炎、变应性结膜炎、炎性肺病、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、I 型糖尿病、器官移植排斥、再狭窄、自体骨髓移植、病毒感染的炎性后遗症、心肌炎、炎性肠病、毒性和免疫性基础上的肾炎、接触性皮肤超敏反应、牛皮癣、瘤转移、动脉粥样硬化和肝炎。

48. 权利要求 46 的方法，其中疾病选自多发性硬化症、哮喘、过敏性鼻炎、变应性结膜炎、炎性肺病、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、I 型糖尿病、器官移植排斥、再狭窄、自体骨髓移植、病毒感染的炎性后遗症、心肌炎、炎性肠病、毒性和免疫性基础上的肾炎、接触性皮肤超敏反应、牛皮癣、瘤转移、动脉粥样硬化和肝炎。

49. 权利要求 47 的方法，此处的炎性肠病选自包括溃疡性结肠炎

和克隆氏病，

50. 权利要求 48 的方法，此处的炎性肠病选自包括溃疡性结肠炎和克隆氏病，

51. 权利要求 47 的方法，其中权利要求 1 的化合物的治疗有效量为约 0.001mg/kg/day ~ 约 1000mg/kg/day.

作为 $\alpha 4$ 整联蛋白拮抗剂的吡嗪酮

相关申请的交叉参考

本申请要求2004年2月10日提交的美国临时专利申请60/543372号的优先权，上述专利在此整体引入作为参考。

关于联邦政府资助的研究或开发的声明

下述发明的研究和开发不受联邦政府资助。

发明领域

本发明涉及一新化合物，制备化合物、组合物、中间体及其衍生物的方法，以及治疗整联蛋白介导的疾病的方法。更具体而言，本发明的吡嗪酮类化合物是 $\alpha 4 \beta 1$ 和 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白抑制剂，用于治疗整联蛋白介导的疾病。

发明背景

本发明涉及抑制 $\alpha 4$ 整联蛋白的吡嗪酮衍生物。许多生理过程都需要细胞进入并密切接触其它细胞和/或细胞外基质。如粘附作用需要细胞激活、迁移、增殖和分化。细胞-细胞和细胞-基质的相互作用由一些细胞粘附分子(CAMs)族介导，包括选择蛋白、整联蛋白、钙粘素和免疫球蛋白。CAMs在正常和病理生理过程中都发挥作用。因此，对于抑制细胞-细胞和细胞-基质相互作用的有效安全治疗药物来说，在某一疾病状态下，特异性和相关性CAMs的靶向作用不干扰正常细胞的功能是必要的。

整联蛋白超家族由结构和功能相关的糖蛋白构成，糖蛋白由 α 和 β 异源二聚体，存在于几乎每一哺乳动物细胞型的各种联结体中的跨膜受体分子组成。 $\alpha 4 \beta 1$ （“最后期抗原-4”或VLA-4）是一种几乎所有白细胞都表达的整联蛋白，是这些细胞类型中细胞-细胞和细胞-基质相互作用的关键介质。 $\alpha 4 \beta 1$ 的配体包括血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)和纤维结合蛋白(FN)的CS-1功能区。VCAM-1是抗原超家族中的一员，在体内由炎症位点处的上皮细胞表达。VCAM-1与促炎细胞因子

反应时由血管上皮细胞产生 (A. J. H. Gearing and W. Newman, "Circulating adhesion molecules in disease." *Immunol. Today*, 14, 506(1993)). 所以, $\alpha 4 \beta 1$ 成为炎性条件下的治疗靶点。

$\alpha 4 \beta 7$ 是由白细胞表达的一种整联蛋白, 是胃肠道内白细胞转运和归巢的重要介质。 $\alpha 4 \beta 7$ 的配体包括粘膜地址细胞粘附分子-1 (MAadCAM-1) 和, $\alpha 4 \beta 7$ 上激活作用, VCAM-1 和纤维结合蛋白。 MAadCAM-1 是抗原超家族中的一员, 在体内由小肠和大肠等与肠有关的粘膜组织上皮细胞表达。

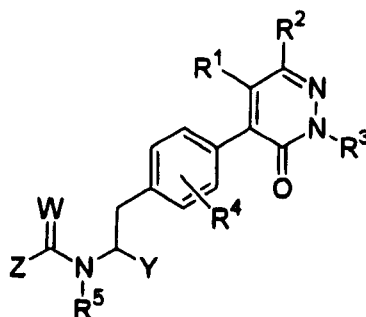
在各种动物疾病模型中已证明, 中和抗 $\alpha 4$ -抗体或阻断肽对于抑制 $\alpha 4 \beta 1$ 和/或 $\alpha 4 \beta 7$ 和它们的配体相互作用在预防和治疗上均有效。 动物模型包括绵羊和豚鼠的支气管高反应性作为哮喘各阶段的模型 (W. M. Abraham et al., " $\alpha 4$ -Integrins mediate antigen-induced late bronchial responses and prolonged airway hyperresponsiveness in sheep." *J. Clin. Invest.* 93, 776 (1993)); 和大鼠佐剂诱发的关节炎作为炎性关节炎的模型 (C. Barbadillo et al., "Anti-VLA-4 mAb prevents adjuvant arthritis in Lewis rats." *Arthr. Rheuma. (Suppl.)*, 36, 95 (1993)). 在其它状态下有证据支持这些整联蛋白的作用, 如糖尿病、慢性结肠炎、瘤转移和自身免疫性甲状腺炎。

$\alpha 4 \beta 1$ 和 $\alpha 4 \beta 7$ 依赖性细胞粘附特异性抑制剂还需要有较低的分子量, 以提高药动学和药效学性质, 如口服生物利用度和作用的有效时间。 这类化合物可有效治疗、预防或抑制由 $\alpha 4 \beta 1$ 和 $\alpha 4 \beta 7$ 结合和细胞粘附激活介导的各种病理状态。

因此, 本发明的目的是提供吡嗪酮类化合物, 该类化合物是整联蛋白抑制剂, 尤其是 $\alpha 4 \beta 1$ 和 $\alpha 4 \beta 7$ 抑制剂, 用于治疗炎性、免疫性和整联蛋白介导的疾病。 本发明的另一目的是提供一种制备吡嗪酮类化合物、组合物、中间体和其衍生物的制备方法。 本发明另一个目的是提供治疗炎症和 $\alpha 4 \beta 1$ 和 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白介导的疾病的方法。

发明概述

本发明针对式 (I) 化合物,



式 (I)

其中

R¹ 是独立地选自下列的取代基：氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、苯并稠合杂环基、苯并稠合环烷基、杂芳基稠合杂环基、杂芳基稠合环烷基、芳氧基、杂芳基氧基、杂环基氧基，环烷氧基、-NR¹⁰R²⁰、卤素，羟基和-S(C₁₋₆)烷基；其中 C₁₋₆烷氧基任选被独立地选自 R^a 的 1-4 个取代基取代；

其中 R^a 独立地选自：羟基(C₁₋₆)烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、(C₁₋₆)烷氧羰基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、1-3 个卤素原子和羟基；

其中 R¹⁰ 和 R²⁰ 独立地选自：氢、C₁₋₆烷基、烯丙基、卤代 C₁₋₆烷基、羟基、羟基(C₁₋₄)烷基、芳基、芳基(C₁₋₄)烷基和环烷基；另外，R¹⁰ 和 R²⁰ 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元单环；

其中 R¹ 的芳基和芳氧基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：C₁₋₆烷基、羟基(C₁₋₆)烷基、芳基(C₁₋₆)烷基、C₁₋₆烷氧基、芳基、杂芳基、C₁₋₆烷氧羰基、芳基(C₁₋₆)烷氧羰基、C₁₋₆烷基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟基、氰基、硝基、-SO₂(C₁₋₃)烷基、-SO₂芳基、-SO₂杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基和卤素；

和其中 R¹ 的杂芳基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：1-3 个 C₁₋₆烷基取代基、C₁₋₆烷氧基、芳基、杂芳基、1-3 个卤素原子和羟基；

R² 是独立地选自下列的取代基：氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆链烯氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素；

其中 R¹ 和 R² 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元碳环或杂环；

R³ 是独立地选自下列的取代基：氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆

炔基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基；其中烷基、链烯基和炔基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、羧基、1-3个卤素原子、羟基和-C(=O)C₁₋₆烷基；

R₄独立地选自：氢、氟、氯和甲基；

R⁵是氢或C₁₋₃烷基，仅当Y与R⁵和Y连接的原子形成5-7元杂环时R⁵为C₁₋₃烷基；

Y独立地选自：羟甲基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(OH)、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH(羟基(C₁₋₆)烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)NHSO₂(C₁₋₄)烷基、羧基、四唑基和-C(=O)C₁₋₆烷氧基；其中所说的烷氧基任选被独立地选自下列基团的1-2个取代基取代：羟基、-NR³⁰R⁴⁰、杂环基、杂芳基、卤素或-OCH₂CH₂OCH₃；其中R³⁰和R⁴⁰独立地选自：氢、C₁₋₆烷基、羟基和羟基(C₁₋₄)烷基，和所说的R³⁰和R⁴⁰任选与它们所连接的原子一起形成5-7元单环；

W是氧或硫；

Z选自：氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆链烯基、C₁₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、环烷氧基、聚环烷氧基和氮杂-桥连多环其中氮杂-桥连多环任选取代R^d；

其中烷基和烷氧基任选被独立地选自下列基团的1-3个取代基取代：芳基、芳基(C₁₋₄)烷氧基、任选1-3个C₁₋₂烷基取代基取代的杂芳基或-C(=O)芳基、羟基、-C(=O)C₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH(环烷基)其中所说的环烷基任选螺稠合到杂环基上、-NHC(=O)芳基((C₁₋₄)烷氧基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)芳基(C₁₋₄)烷氧基、-NHC(=O)杂芳基(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)杂芳基(C₁₋₄)烷基、-NHC(=O)芳基(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)芳基(C₁₋₄)烷基、-NHC(=O)(C₁₋₄)烷氧基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₄)烷氧基、-NHC(=O)NH₂、-N(C₁₋₄烷基)C(=O)NH₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₄)烷基、-NHC(=O)N(C₁₋₄烷基)₂、-NHSO₂芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂和卤素；

其中Z的芳基和杂芳基取代基任选被独立地选自下列基团的1-4个取代基取代：C₁₋₄烷基、羟基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、卤素、硝基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-SO₂(C₁₋₄)烷基和-C(=O)

芳基；另外，杂芳基任选氧取代；

其中 Z 的环烷基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基氨基、二(C_{1-5})烷基氨基、-NH(环烷基)其中所说的环烷基任选螺稠合到杂环基上、氨基羧基、-NHC(=O) C_{1-4} 烷氧基、-N(C_{1-6} 烷基)C(=O) C_{1-4} 烷氧基、-C(=O)(C_{1-4})烷氧基、-NHC(=O) C_{1-4} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)C(=O) C_{1-4} 烷基、-C(=O)芳基(C_{1-4})烷氧基、氧、烷氧基、羟基、芳基(C_{1-4})烷氧基、杂芳基(C_{1-4})烷氧基、杂环基、任选 1-3 个 C_{1-2} 烷基取代基取代的杂芳基和芳基，其中芳基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代： C_{1-4} 烷基、卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基和杂芳基；

其中 R^d 是独立地选自下列的取代基： (C_{1-6}) 烷基、-C(=O)(C_{1-6})烷基、-C(=O)(C_{1-6})烷氧基、-S(=O)(C_{1-4})烷基、-SO₂ C_{1-4} 烷基、-S(=O)芳基和-SO₂ 芳基；其中(C_{1-6})烷基、-C(=O)(C_{1-6})烷基、-C(=O)(C_{1-6})烷氧基、-S(=O)(C_{1-4})烷基和-SO₂ C_{1-4} 烷基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代： C_{1-3} 烷氧基、羟基、芳基、杂芳基和杂环基；其中所说的芳基和杂芳基任选被独立地选自下列基团的 1-5 个取代基取代： C_{1-6} 烷基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、羟基、氰基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-SO₂(C_{1-3})烷基、-SO₂ 芳基、-SO₂ 杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基和卤素；

和旋光异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其可药用盐。

本发明所说明的是一种药用组合物，包含一种可药用载体和上述的任何化合物。本发明阐述的是一种药用组合物，由上述任何化合物和可药用载体混合而成。本发明所说明的是一种制备药用组合物的方法，包含上述任何化合物和可药用载体混合。

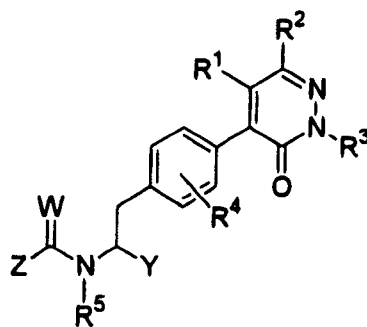
本发明还针对制备吡嗪酮类化合物、药用组合物和其药物制剂的方法。

本发明还针对治疗或改善 $\alpha 4$ 整联蛋白介导的疾病的方法。尤其是，本发明的方法针对治疗和改善 $\alpha 4$ 整联蛋白介导的疾病如，但不限于，多发性硬化症、哮喘、过敏性鼻炎、变应性结膜炎、炎性肺病、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、I 型糖尿病、器官移植排斥、再狭窄、自体骨髓移植、病毒感染的炎性后遗症、心肌炎、炎性肠病包括

溃疡性结肠炎和克隆氏病、毒性和免疫性基础上的肾炎的某些类型、接触性皮肤超敏反应牛皮癣、瘤转移、动脉粥样硬化和肝炎。

发明详述

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物,



式 (I)

其中

R^1 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、苯并稠合环烷基、苯并稠合杂环基、杂芳基稠合杂环基、杂芳基稠合环烷基、芳氧基、杂芳氧基、杂环基氧基、环烷氧基、 $-NR^{10}R^{20}$ 、卤素、羟基和 $-S(C_{1-6})$ 烷基;

其中 R^1 的烷氧取代基任选被独立地选自 R^2 的 1-4 个取代基取代; 其中 R^2 独立地选自: 芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基(C_{1-6})烷氧基、1-3 个卤素原子和羟基;

其中 R^{10} 和 R^{20} 独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、烯丙基、卤代 C_{1-6} 烷基和环烷基; 另外, R^{10} 和 R^{20} 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元单环;

其中 R^1 的芳基和芳氧基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟基、氰基、硝基、 $-SO_2(C_{1-3})$ 烷基、 $-SO_2$ 芳基、三氟甲基、三氟甲氧基和卤素;

和其中 R^1 的杂芳基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: 1-3 个 C_{1-6} 烷基取代基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、1-3 个卤素原子、羟基 C_{1-6} 烷基和羟基; 另外, R^1 和 R^2 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元碳环或杂环。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

R^1 选自: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、苯并稠合杂环基、芳氧基、杂芳氧基、杂环基氧基、环烷氧基、 $-NR^{10}R^{20}$ 、卤素、羟基和 $-S(C_{1-6})$ 烷基; 其中 R^1 中的烷氧取代基任选被独立地选自 R^a 的 1-3 个取代基取代;

其中 R^a 独立地选自: 杂芳基、杂环基、环烷基、芳基、二烷基氨基、羟基(C_{1-6})烷氧基、1-3 个卤素原子和羟基。

其中 R^{10} 和 R^{20} 独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、烯丙基和环烷基;

其中 R^1 的芳基和芳氧基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、杂芳基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟基、氰基、硝基、 $-SO_2(C_{1-3})$ 烷基、 $-SO_2$ 芳基、三氟甲基、三氟甲氧基和卤素;

和其中 R^1 的杂芳基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: 1-3 个 C_{1-6} 烷基基团、卤素和羟基;

另外, R^1 和 R^2 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元碳环或杂环。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

R^1 选自: 乙基、甲氧基、乙氧基、2-羟乙基-1-氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟-乙基-1-氧基、苯甲氧基、环丙基甲氧基、吡啶-3-基甲氧基、(1-甲基)-吡咯烷基-3-氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、咪唑-1-基、噻吩-3-基、[1,3]苯并间二氧杂环戊烯-5-基、(2-甲基)-咪唑-1-基、(1-甲基)-哌啶-4-基氧基、2-(吗啉-4-基)-乙氧基、(4-溴)-吡啶-1-基、*N*-吡咯烷基、(3,5-二甲基)-吡啶-1-基、吗啉-4-基、羟基、 $-(OCH_2CH_2)_2OH$ 、苯基 (任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: $-SO_2Me$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、氰基、氟和甲氧基)、氨基、环丙基氨基、烯丙基氨基、甲基氨基、羟基、氟和 $-SO_2Me$;

另外, R^1 任选与 R^2 一起形成 1,4-二噁烷或噁嗪环。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

R^1 选自: 甲氧基、乙氧基、2-羟乙基-1-氧基、异丙氧基、异丁氧

基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟-乙基-1-氧基、苯甲氧基、环丙基甲氧基、吡啶-3-基甲氧基、(1-甲基)-吡咯烷基-3-氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、咪唑-1-基、噻吩-3-基、[1,3]苯并二氧杂环戊烯-5-基、(2-甲基)-咪唑-1-基、(1-甲基)-哌啶-4-基氧基、2-(吗啉-4-基)-乙氧基、(4-溴)-吡啶-1-基、*N*-吡咯烷基、(3,5-二甲基)-吡啶-1-基、吗啉-4-基、羟基、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、苯基(任选被下列取代基取代: $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、氟基、氟或甲氧基)、环丙基氨基、烯丙基氨基和甲基氨基;

和其中 R^1 任选与 R^2 一起形成 1,4 二噁烷或噁嗪环。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

R^2 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 链烯氧基、羟基、氨基和卤素; 其中 R^1 和 R^2 任选与它们所连接的原子一起形成 5-7 元碳环或杂环。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

R^2 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基和卤素; 其中 R^2 任选与 R^1 一起形成 1,4 二噁烷或噁嗪环。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

R^2 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-4} 烷氧基、氨基和烷基氨基; 其中 R^2 任选与 R^1 一起形成 1,4 二噁烷或噁嗪环。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

R^3 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基; 其中 R^3 的烷基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、羧基、1-3 个卤素原子、羟基和 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

R^3 是独立地选自下列的取代基: 氢、 C_{1-4} 烷基、环烷基和芳基;

其中 C_{1-4} 烷基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：- $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、- $C(=O)NH_2$ ，羧基、杂环基、苯基、环丙基、羟基和 1-3 个氟原子。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^3 是独立地选自下列的取代基：氢、 C_{1-4} 烷基和苯基；其中 C_{1-4} 烷基任选被选自下列基团的一个取代基取代：- $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、- $C(=O)NH_2$ 、羧基、吗啉基、环丙基、羟基或 1-3 个氟原子。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^3 是独立地选自下列的取代基：氢、甲基、乙基和苯基；其中甲基和乙基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：- $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、- $C(=O)NH_2$ 、羧基、吗啉基、环丙基、羟基和 1-3 个氟原子。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^4 独立地选自氢、氟和氯。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^4 独立地选自氢或氟。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^4 独立地选自氢。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^5 是氢或 C_{1-3} 烷基，仅当 Y 与 R^5 和 Y 连接的原子形成 5-7 元杂环时 R^5 为 C_{1-3} 烷基。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^5 是氢或亚甲基，仅当 Y 与 R^5 和 Y 连接的原子形成 5-7 元杂环时 R^5 为亚甲基。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^5 是氢。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

Y 独立地选自: 羟甲基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(OH)$ 、 $-C(=O)NH(2\text{-羟乙基-1-基})$ 、羧基、四唑基、 $-C(=O)NHSO_2(C_{1-4})$ 烷基和 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷氧基; 其中所说的烷氧基任选被独立地选自下列基团的 1-2 个取代基取代: 羟基、 $-NR^{30}R^{40}$ 、杂环基、杂芳基、卤素和 $-OCH_2CH_2OCH_3$; 其中 R^{30} 和 R^{40} 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

Y 独立地选自: 羧基、四唑基、 $-C(=O)NH(2\text{-羟乙基-1-基})$ 和 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷氧基; 其中所说的烷氧基任选被独立地选自下列基团的 1-2 个取代基取代: 羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、杂环基、卤素和 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

Y 独立地选自: 羧基、1H-四唑-5-基和 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷氧基; 其中所说的烷氧基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代: 羟基、 $-NMe_2$ 、吗啉-1-基、氯或 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

Y 独立地选自: 羧基、1H-四唑-5-基或 $-C(=O)$ 乙氧基; 其中乙氧基任选下列基团取代: 羟基、氯、 $-NMe_2$ 和 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物, 其中:

Z 独立地选自: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、聚环烷氧基和氮杂-桥连多环其中氮杂-桥连多环任选 R^d 取代;

其中 Z 的 C_{1-6} 烷基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代: 芳基、芳基(C_{1-4})烷氧基、任选 1-3 个 C_{1-2} 烷基取代基取代的杂芳基、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(\text{环烷基})$ 其中所说的环烷基任选螺稠合到杂环基上、 $-NHC(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷氧

基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷氧基、 $-NHC(=O)$ 杂芳基(C_{1-4})烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)$ 杂芳基(C_{1-4})烷基、 $-NHC(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷基、 $-NHC(=O)$ (C_{1-4})烷氧基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)$ (C_{1-4})烷氧基、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 和卤素；

其中 Z 的芳基和杂芳基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代： C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、卤素、硝基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-SO_2(C_{1-4})$ 烷基和 $-C(=O)$ 芳基；另外，杂芳基任选氧取代；

其中 Z 的环烷基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代： C_{1-5} 烷基、氨基、 C_{1-5} 烷基氨基、二(C_{1-5})烷基氨基、 $-NH$ (环烷基)其中所说的环烷基任选螺稠合到杂环基上、氨基羰基、 $-NHC(=O)C_{1-4}$ 烷氧基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(=O)(C_{1-4})$ 烷氧基、 $-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基、 $-C(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷氧基、氧基、烷氧基、羟基、芳基(C_{1-4})烷氧基和芳基；其中所说的芳基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代： C_{1-4} 烷基、卤素、氨基、烷基氨基和二烷基氨基。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

Z 独立地选自： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和氮杂-桥连多环其中氮杂-桥连多环任选 R^d 取代；

其中 Z 的 C_{1-6} 烷基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代：芳基、任选 1-3 个 C_{1-2} 烷基取代基取代的杂芳基、羟基、芳基(C_{1-4})烷氧基、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH$ (环烷基)其中所说的环烷基任选螺稠合到杂环基上、 $-NHC(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷氧基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷氧基、 $-NHC(=O)$ 杂芳基(C_{1-4})烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)$ 杂芳基(C_{1-4})烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)$ 芳基(C_{1-4})烷基、 $-NHC(=O)$ (C_{1-4})烷氧基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)$ (C_{1-4})烷氧基、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2$ 芳基和卤素；

其中 Z 的芳基和杂芳基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代： C_{1-4} 烷基、卤素、硝基和 $-SO_2(C_{1-4})$ 烷基；

其中 Z 的环烷基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的一

个取代基取代：1-4个 C_{1-4} 烷基取代基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-4})$ 烷基、氨基、 (C_{1-4}) 烷基氨基、 $-NH$ (环烷基)其中所说的环烷基任选螺稠合到杂环基上、 $-NHC(=O)C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基、 $-C(=O)$ 芳基 (C_{1-4}) 烷氧基、氧基、烷氧基、羟基、芳基 (C_{1-4}) 烷氧基和芳基；其中芳基任选被独立地选自下列基团的1-4个取代基取代： C_{1-4} 烷基和卤素。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

Z 独立地选自： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 链烯基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和氮杂-桥连多环其中氮杂-桥连多环任选 R^d 取代；

其中 Z 的 C_{1-4} 烷基取代基任选被独立地选自下列基团的1-3个取代基取代：芳基、任选1-2个甲基取代基取代的杂芳基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH$ (环烷基)、芳基 (C_{1-4}) 烷氧基、 $-N$ (甲基) $C(=O)$ 芳基 (C_{1-4}) 烷氧基、 $-N$ (甲基) $C(=O)$ 杂芳基 (C_{1-4}) 烷基、 $-N$ (甲基) $C(=O)$ 芳基 (C_{1-4}) 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-4}$ 烷氧基、 $-N$ (甲基) $C(=O)C_{1-4}$ 烷氧基和 $-NHC(=O)NH_2$ ；

其中 Z 的芳基和杂芳基取代基任选被独立地选自下列基团的1-4个取代基取代： C_{1-4} 烷基、卤素和 $-SO_2(C_{1-4})$ 烷基；另外，杂芳基任选氧取代；

其中 Z 的环烷基和杂环基取代基任选被独立地选自下列基团的1-4个取代基取代： C_{1-4} 烷基、氨基羰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $-NH$ (环烷基)其中环烷基任选螺稠合到杂环基上、 $-NHC(=O)C_{1-4}$ 烷氧基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $C(=O)C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(=O)(C_{1-4})$ 烷氧基、芳基 (C_{1-4}) 烷氧基和 $-C(=O)$ 芳基 (C_{1-4}) 烷氧基。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

Z 独立地选自： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 链烯基、 C_{1-4} 烷氧基、苯基、吡咯基、吡啶基、 C_{3-6} 环烷基、四氢吡喃基、2-氮杂-双环[2.2.2.]-辛基其中2-氮杂-双环[2.2.2.]-辛基任选 R^d 取代；

其中 C_{1-4} 烷基任选被独立地选自下列基团的1-3个取代基取代：苯基、噻吩基、任选1-2个甲基取代基取代的吡咯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH$ (环烷基)、 $-N$ (甲基) $C(=O)$ 苯甲氧基、 $-N$ (甲基) $C(=O)$ 噻吩甲基、 $-N$ (甲基) $C(=O)$ 苯乙基、 $-NHC(=O)$ 叔丁氧基、 $-N$ (甲基) $C(=O)$ 叔丁氧基和 $-NHC(=O)NH_2$ ；

其中 Z 的苯基和杂芳基取代基任选被独立地选自下列基团的 1-4 个取代基取代：甲基、氟、氯和-SO₂ 甲基；另外，杂芳基任选氧取代；

其中 Z 的 C₃₋₆ 环烷基取代基任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：1-4 个甲基取代基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(异丙基)、-NH 环烷基其中环烷基任选螺稠合到杂环基上、(异丙基)氨基、氨基、苯基 (C₁₋₄) 烷氧基；另外，Z 中的四氢吡喃基取代基任选螺稠合到杂环基上。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

Z 独立地选自：2,6-二氯-苯基、2-氯-4-甲基磺酰基-苯基、2-氯-5-氟-苯基、2,6-二氯-吡啶基-N-氧化物、3,5-二氯-吡啶-4-基、1-苯基-2-甲基-丙-1-基、-CH(异丙基)-N(Me)C(=O)CH₂ 噻吩基、-CH(异丙基)-NH 环己基、-CH(异丙基)-(2,5-二甲基)-吡咯-1-基、-CH(异丙基)-N(Me) 叔丁基、-CH(异丙基)-NH-叔丁基、-CH(异丙基)-NH(Me)、(1-氨基羰基)-环丙-1-基、(1-异丙基氨基)环丙-1-基和 2-甲基-丙-2-烯-1-基。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^d 是独立地选自下列的取代基：(C₁₋₆) 烷基、-C(=O)(C₁₋₆) 烷基、-C(=O)(C₁₋₆) 烷氧基、-S(=O)C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-S(=O) 芳基和 -SO₂ 芳基；

其中 (C₁₋₆) 烷基、-C(=O)(C₁₋₆) 烷基、-C(=O)(C₁₋₆) 烷氧基、-S(=O)C₁₋₄ 烷基和 -SO₂C₁₋₄ 烷基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基团的 1-3 个取代基取代：C₁₋₃ 烷氧基、羟基、芳基、杂环基和杂芳基；其中所说的芳基和杂芳基任选被独立地选自下列基团的 1-5 个取代基取代：C₁₋₆ 烷基，羟基 (C₁₋₆) 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羧基、羟基、氟基、硝基、-SO₂(C₁₋₃) 烷基、-SO₂ 芳基、-SO₂ 杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基和卤素。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^d 是独立地选自下列的取代基：-C(=O)(C₁₋₆) 烷基、-C(=O)(C₁₋₆) 烷氧基、-S(=O)C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-S(=O) 芳基和 -SO₂ 芳基；

其中 (C₁₋₆) 烷基、-C(=O)(C₁₋₆) 烷基、-C(=O)(C₁₋₆) 烷氧基、-S(=O)C₁₋₄ 烷基和 -SO₂C₁₋₄ 烷基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基

团的 1-3 个取代基取代： C_{1-3} 烷氧基、芳基和杂芳基。

本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^d 是独立地选自下列的取代基： $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷氧基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基和 $-SO_2$ 芳基；其中 $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷氧基和 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代： C_{1-3} 烷氧基、芳基和杂芳基。

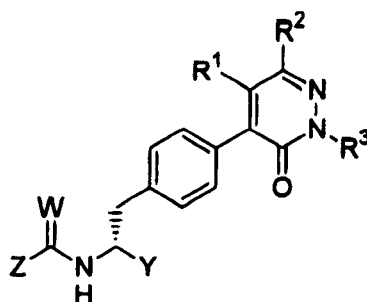
本发明的一个实施方案包括式 (I) 化合物，其中：

R^d 独立地选自： $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷氧基和 $-SO_2$ 苯基；

其中 $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷基和 $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷氧基中的烷基和烷氧基部分任选被独立地选自下列基团的一个取代基取代：甲氧基、苯基、四唑基、咪唑基和噻吩基。

和旋光异构体、对映异构体、非对映异构体、消旋体或其可药用盐。

本发明的一个实施方案是针对式 (Ia) 化合物，其中取代基和上面确定的一样（包括前面列举的任何组合中 R^1 、 R^2 、 R^3 、W、Y 和 Z 的优选取代基）。表 I 中显示了本发明的具体实施方案：



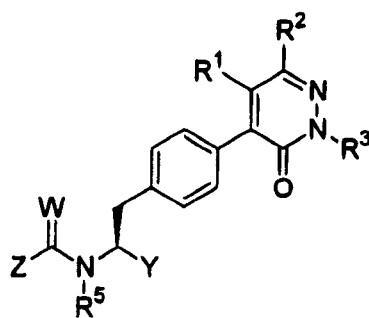
式 (Ia)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、W、Y 和 Z 独立地选自：

表 I

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z
134	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-二氯)苯基
215	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(S)-CH(异丙基) -2,5-二甲基- 吡咯-1-基

本发明的另一个实施方案是针对式 (I b) 化合物, 其中取代基和上面确定的一样 (包括前面列举的任何组合中 R¹、R²、R³、W、Y 和 Z 的优选取代基)。表 II 中显示了本发明的具体实施方案:



式 Ib

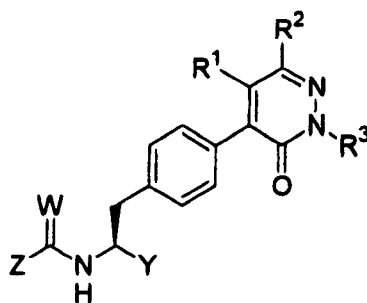
其中 R¹、R²、R³、W、Y 和 Z 独立地选自:

表 II

*表示前体药物

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Y	W	Z
*114	OCH ₃	H	CH ₃	-CH ₂ OC(=O)-		O	(2,6-二氯)苯基

本发明的另一个实施方案是针对式 (I c) 化合物, 其中取代基和上面确定的一样 (包括前面列举的任何组合中 R¹、R²、R³、W、Y 和 Z 的优选取代基)。表 III 中显示了本发明的具体实施方案:



式 (Ic)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 W 、 Y 和 Z 独立地选自：

表 III

* 表示前体药物

d= 非对映体混合物

化合物	R^1	R^2	R^3	Y	W	Z	Z 的立体化学
*1	OCH ₃	H	CH ₃	-CO ₂ Et	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	
*2	OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) O(CH ₂) ₂ OH	O	(2-Cl, 5-F) 苯基	
3	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(<i>i</i> -Pr-氨基)-环丙-1-基	
4	OEt	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	
5	OCH ₃	H	-CH ₂ C(=O)NH ₂	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	
6	-OCH ₂ CH ₂ O-		CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
7	-(OCH ₂ CH ₂) ₂ OH	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
8	(2-OH)乙-1-氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
9	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(3,5-Cl ₂)吡啶-4-基-N-氧化物	
10	OCH ₃	H	2-(吗啉-4-基)乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
11	OCH ₃	H	-CH ₂ CO ₂ H	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
12	(1-Me)吡咯烷-3-基氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
13	-NHCH ₂ CH ₂ O-		CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
14	(4-SO ₂ Me)苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
15	OCH ₃	H	(2-OH)乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
16	4-(C(=O)NH ₂)苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
17	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
18	NHMe	H	-CH ₂ C(=O)Me	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
19	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)N(Me)C(=O)CH ₂ -噻吩-3-基	R

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
20	吗啉-4-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
21	2-(吗啉-4-基)乙氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
22	(2-吗啉-4-基)乙氧基	H	(2-OH)乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
23	(1-Me)哌啶烷-4-基氧基	H	(2-OH)乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
24	<i>i</i> -异丙基	H	(2-OH)乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
25	吡啶-3-基甲氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
26	2-OH)乙-1-基	H	(2-OH)乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
27	[1,3]苯并间二氧杂环基戊烯-5-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
28	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr) NH(环己基)	
29	吗啉-4-基	H	Et	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
30	吡啶-3-基甲氧基	H	(2-OH)乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
31	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2-Cl, 4-SO ₂ Me)苯基	
32	(2-Me)咪唑-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
33	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)(2,5-Me ₂)-吡咯-1-基	d

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
*34	OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) O(CH ₂) ₂ NMe ₂	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
35	环丙甲氧基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
36	-NH(链烯基)	H	-CH ₂ C(=O)Me	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
37	(2,2,2-F ₃) 乙-1-氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
38	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(C(=O)NH ₂)- 环丙-1-基	
39	OCH ₃	H	(2,2,2-F ₃) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
40	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(环己基氧基)- 环丙-1-基	
41	环己氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
42	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	4-(<i>i</i> -Pr-氨基)- 四氢吡喃-4-基	
43	环戊氧基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
44	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H		(2-Cl, 5-F)苯基	
45	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H		2-甲基-丙-2- 烯-1-基	
46	NH ₂	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
47	(4-OMe) 苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	
48	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)N(Me) C(=O)OtBu	S
49	Cl	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	
50	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(Me)N(Me) C(=O)CH ₂ - 噻吩-3-基	R
51	吡咯烷-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	
52	苯甲氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	
53	环丁基氧基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	
54	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH(Me)	S
55	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(3,5-Cl ₂) 吡啶-1-基	
56	OCH ₃	H	Ph	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	
57	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-Ph-2-甲基- 丙-1-基	d
58	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH C(=O)OtBu	d
59	(4-F) 苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	
60	环戊基氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂) 苯基	

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
61	吗啉-4-基	H	(2-OH) 乙基-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
62	OH	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(3,5-Cl ₂)吡啶-4-基	
63	苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
64	(3-CF ₃)苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
65	(4-SO ₂ Me) 苯基	H	环丙基 甲基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
67	(4-CN)苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
68	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(甲基氨基) -2-(苯甲氧基) -丙-1-基	1S, 2R
69	(3,5-Me ₂) 吡唑-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
70	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH(4- (1,4-二噁螺 [4.5] 癸-1-基	d
71	(3-OCF ₃) 苯基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
72	(1-Me) 吡咯烷基-3- 氧基	H	(2-OH) 乙基-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
74	<i>i</i> -异丙氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
*75	OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) O(CH ₂) ₂ Cl	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
76	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2-Cl)吡啶-3-基	
77	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NHSO ₂ (2-NO ₂)苯基	d
78	SCH ₃	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
79	吡唑-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
80	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(2,6-Me ₂ -吡咯-1-基)-环丙-1-基	
81	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH(C=O)O <i>t</i> Bu	R
82	(4-Br)吡唑-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
83	OCH ₃	H	H	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
84	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	吡咯-2-基	
85	OCH ₃	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
86	环丙基甲氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
87	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)吡咯-1-基	R
88	吡唑-1-基	H	(2-OH)乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
89	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(苯乙基羧基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
90	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)N(Me) C(=O)(CH ₂) ₂ P h	R
*91	OCH ₃	H	CH ₃	-CO ₂ (CH ₂ CH ₂ O) ₂ Me	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
92	-NH(环丙基)	H	-CH ₂ C(=O) <i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
93	Cl	H	环丙基 甲基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
94	(4-Br) 吡唑-1-基	H	(2-OH) 乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
95	OH	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
96	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH ₂ N(Me) C(=O)OBn	
*97	OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) O(CH ₂) ₂ OH	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
98	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	4-(环己基氨基) 基)-四氢吡喃 -4-基	
99	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-氮杂-双环 [2.2.2]-辛 -1-基	S

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
100	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(3-甲基-丁-1-基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
101	Et	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
102	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(1H-四唑基甲基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
103	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(苯基甲氧基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
105	噻吩-3-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
106	OCH ₃	H	CH ₃	1H-四唑-5-基	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
107	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NHC(=O)CH ₂ 噻吩-3-基	R
108	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(苯基磺酰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
109	CH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
110	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(1-Me)-吡咯-2-基	
111	-O(<i>i</i> -Bu)	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-O(<i>i</i> -Bu)	
112	OCHF ₂	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
113	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(噻吩-3-基甲基羰基)-2-氮杂-双环[2.2]-辛-1-基	S
115	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(咪喃-2-基甲基羰基)-2-氮杂-双环[2.2]-辛-1-基	S
116	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	4-NH ₂ -四氢吡喃-4-基	
117	OCH ₃	H	Bn	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
*118	OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) O(CH ₂) ₂ 吗啉-1-基	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
*119	OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) NH(CH ₂) ₂ OH	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
120	OCH ₃	H	(2-OH) 乙基-1-基	CO ₂ H	O	-O(<i>t</i> -Bu)	

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
121	-CH ₂ C(=O)OEt	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
122	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(1H-咪唑-4-基乙基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
123	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-(i-Pr)CH(NHMe)-	R
124	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-甲基-丙-1-基	
125	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(2-甲氧基-乙基-1-基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
126	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(2-叔丁氧基羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
127	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-甲基-1-羟基-丙-1-基	S
128	OCH ₃	H	2-(吗啉-4-基)-乙-1-基	CO ₂ H	O	1-甲基氨基-2-苯甲氧基-丙-1-基	1S, 2R
129	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-甲基-1-羟基-丙-1-基	R

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
130	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(7-OMe)色烯-2-酮-3-基	
131	5-(噻吩-2-基)吡唑-1-基	H	(2-OH)乙-1-基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
132	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(4-F-苯基)-环戊-1-基	
133	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-{{4-[1-Me, 4-OMe-噻嗪-5-酮]-苯基}-1-羧基-乙-1-基氨基羰基}-环丙-1-基	
135	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(甲基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
136	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,2,3,3-Me ₄)环丙-1-基	
137	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(4-CO ₂ H)苯基	
138	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2-NH ₂ , 4,6-Me ₂)吡啶-3-基	
139	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(2-吡啶-4-基)-乙-1-基-羰基)-2-氮杂-双环[2.2.2]-辛-1-基	S
140	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	S	(2,6-Cl ₂)苯基	

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
141	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ OH	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
142	OEt	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
143	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(=O) <i>i</i> -Pr	
144	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(3,5-Me ₂) 异噁唑-4-基	
145	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	噻吩-3-基甲基	
146	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(异丙基氨基)-环丙-1-基	
147	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(5-Me) 异噁唑-4-基	
148	5-(噻吩-2-基) 吡唑-1-基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
150	(2-NMe ₂) 乙氧基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
*151	OCH ₃	H	CH ₃	-CO ₂ Me	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
152	CH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
153	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH(<i>i</i> -Pr)	R
154	OCH ₃	H	2-(吗啉-4-基)乙-1-基	CO ₂ H	O	-CH(1-OH-乙-1-基)NH C(=O)O <i>t</i> -Bu	1S, 2R

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
155	NMe ₂	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
156	NHMe	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
157	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH ₂ N(Me) C(=O)O <i>t</i> -Bu	
158	H	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
159	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH ₂	
160	[1,2,4 三唑-1-基	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
161	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(C(=O)OBn) 吡咯烷-2-基	
162	(2-Cl) 乙基氨基	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
163	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1 <i>H</i> -pyrimidin- 2,4-二酮-6-基	
164	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(苯甲氧基羰基)- 吡啶烷-4-基	
165	OCH ₃	H	环己基	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
166	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	吡咯烷-2-基	d

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
167	OCH ₃	H	2-(吗啉-4-基)乙-1-基	CO ₂ H	O	2-羟基-1-(叔丁氧基羰基氨基)-丙-1-基	1R, 2S
168	OH	H	H	CO ₂ H		(2,6-Cl ₂)苯基	
169	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)吡啶-2-基	
170	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(4-羟基甲基)苯基	
171	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	新戊氧基	
172	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	苯甲氧基	
173	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH ₂ NMe ₂	
174	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	2-(3-羟基-3-甲基-丙-1-基羰基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-1-基	S
175	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-O(<i>i</i> -Bu)	
176	OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) NH(OH)	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
177	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(叔丁氧基羰基氨基)-环丙-1-基	

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
178	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	OMe	
179	OCH ₃	H	2-(吗啉-4-基)乙-1-基	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH(<i>i</i> -Pr)	R
180	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	金刚烷-1-基氧基	
181	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH ₂	R
*182	OCH ₃	H	CH ₃	-CO ₂ Me	O	2-(2-(2-苯基-乙-1-基羰基)-2-氮杂双环[2.2.2]-辛-1-基	S
183	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	叔丁氧基	
184	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	异丙氧基	
185	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-羟基-1-甲基-乙-1-基	
186	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	4-(叔丁氧基羰基)-四氢吡喃-4-基	
187	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	吡啶-3-基	
188	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl) 苯基	

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
189	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr) NH环己基	S
190	NH ₂	H	CH ₃	CO ₂ H	O	叔丁氧基	
191	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2-OH) 吡啶-3-基	
192	OCH ₃	H	CH ₃	-C(=O) NHSO ₂ Me	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
193	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(1-Me)-1H- 吡啶-2-酮- 3-基	
194	OCH ₃	H	(2-OH) 乙-1-基	-CH ₂ OH	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
195	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(1- Boc)吡啶-2- 基	d
196	(4-Me) 苯氧基	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
197	NH ₂	H	Ph	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
198	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	哌啶烷-4-基	
*199	OCH ₃	H	(2-OH) 乙-1-基	-C(=O) O(CH ₂) ₂ OH	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
200	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(3-Cl) 噻吩-2-基	
201	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	噻吩-2-基甲 氧基	

化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
202	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(N-叔丁氧基羰基)-哌啶烷-4-基	
203	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,4,6-Me ₃)苯甲氧基	
204	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯甲氧基	
205	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	3H-咪唑-4-基	
206	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	3,3-Me ₂ -丁-1-基	
*207	OCH ₃	H	CH ₃	-CO ₂ CH ₂ tBu	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
208	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	环己基氧基	
209	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	(1-Ph)乙-1-氧基	R
210	OCH ₃	H	2-(吗啉-4-基)乙-1-基	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)NH ₂	R
211	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(Me)(2,5-Me ₂ , 4-苯基羰基)-吡咯-1-基	d
*212	OCH ₃	H	(2-OH)乙-1-基	-C(=O) O(CH ₂) ₂ OH	O	O(<i>t</i> -Bu)	
213	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)-2,5-二甲基-吡咯-1-基	R

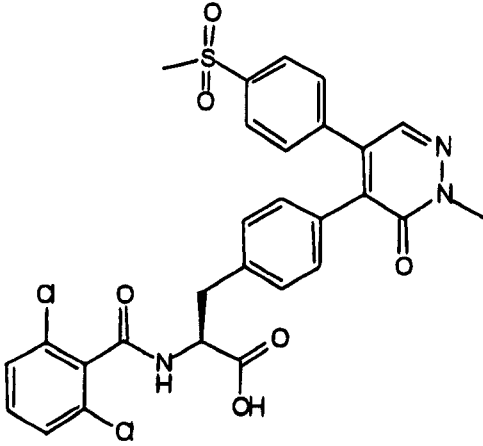
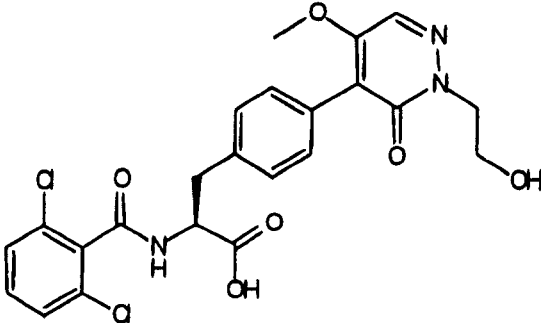
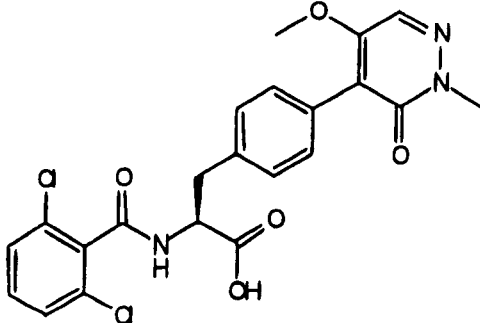
化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
214	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-CH(<i>i</i> -Pr)-2,5-二甲基吡咯-1-基	S
216	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(Me ₂) (叔丁氧基羰基氨基)	
217	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-羟基-环丙-1-基	
218	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(Me ₂)(<i>i</i> -异丙基氨基)	
219	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	环己基氨基	
220	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(Me ₂)(1,4-二噁螺[4.5]癸-8-基氨基)	
221	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(Me ₂) (甲基氨基)	
222	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(叔丁氧基羰基氨基)-环己-1-基	
223	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(叔丁氧基羰基氨基)-环戊-1-基	
224	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(1,4-二噁螺[4.5]癸-8-基氨基)-环丙-1-基	

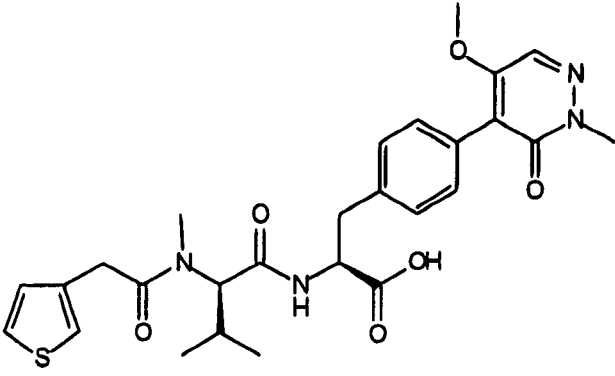
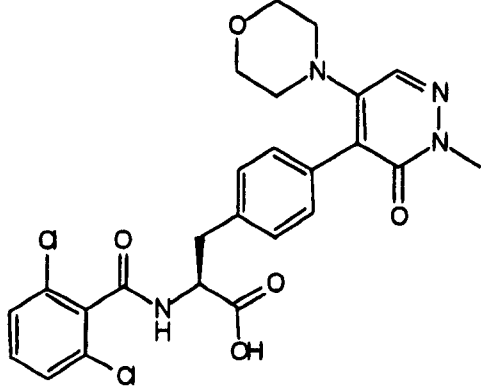
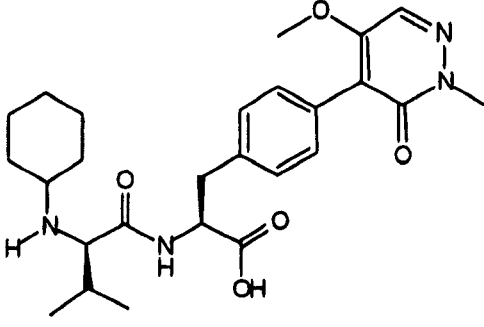
化合物	R ¹	R ²	R ³	Y	W	Z	Z的立体化学
225	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(环戊基氨基)-环丙-1-基	
226	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(二乙基氨基)-环丙-1-基	
227	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(甲基巯基氨基)-环丙-1-基	
228	OCH ₃	H	-CH ₂ C(=O)Me	CO ₂ H	O	(2,6-Cl ₂)苯基	
229	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	-C(Me ₂) NHC(=O)NH ₂	
230	OCH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	O	1-(苯甲氧基)-环丙-1-基	
*231	OCH ₃	H	(2-OH) 乙-1-基	-C(=O)O (CH ₂) ₂ O H		叔丁氧基	
*232	NH ₂	H	CH ₃	-C(=O)O (CH ₂) ₂ O H		(2,6-Cl ₂)苯基	

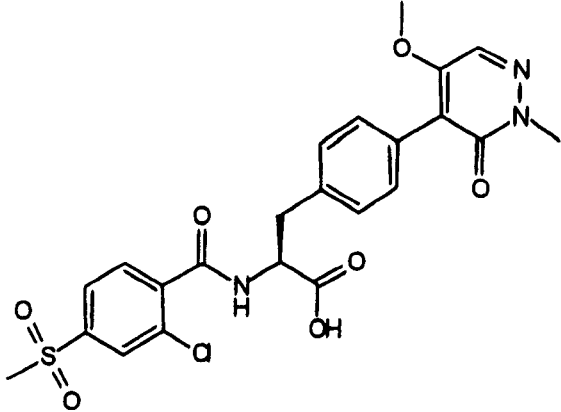
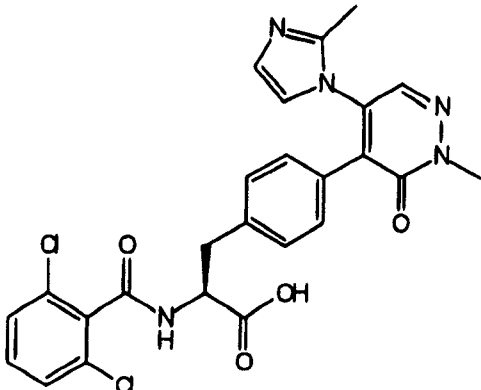
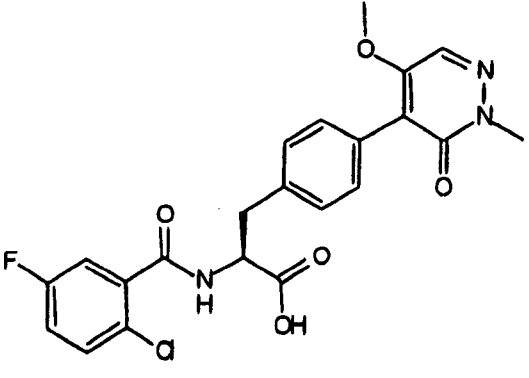
本发明的优选实施方案包括表IV中的有代表性化合物。

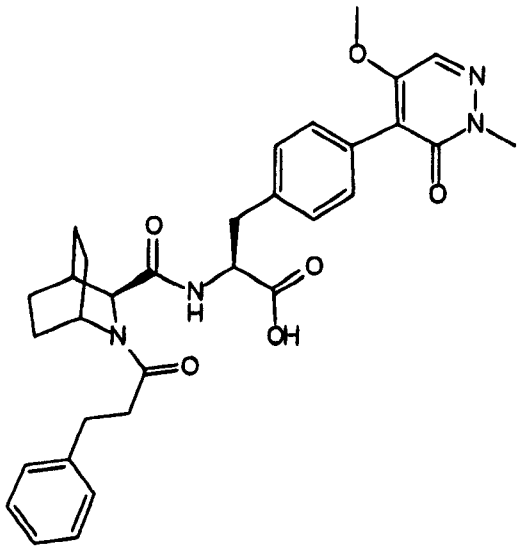
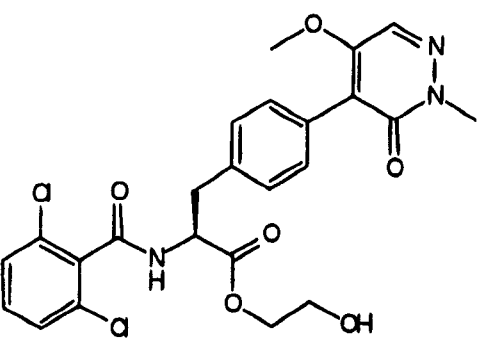
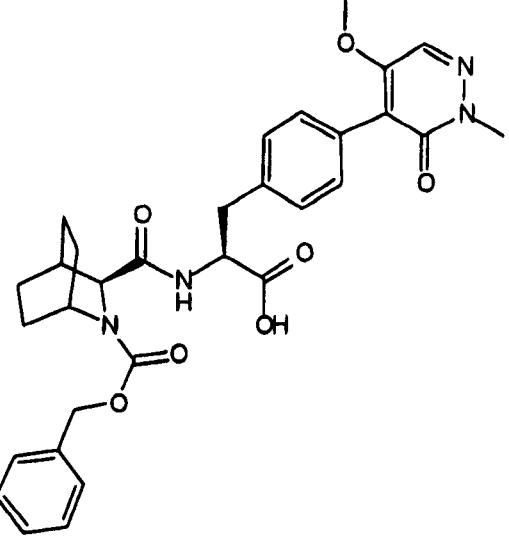
表 IV

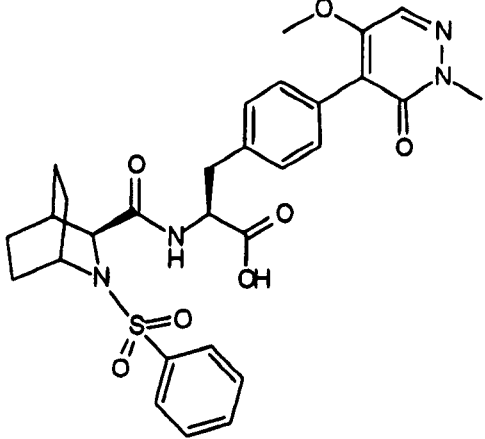
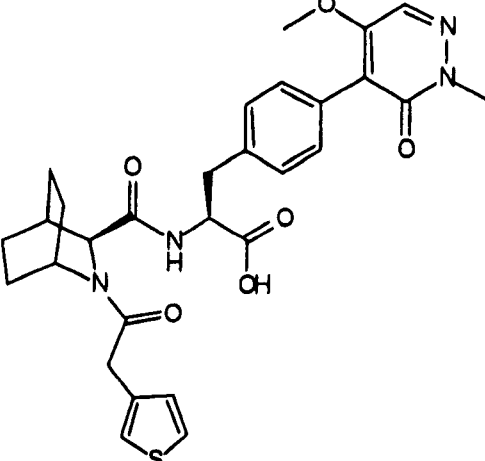
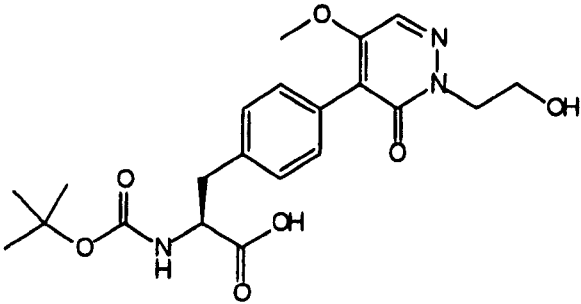
化合物	
2	
7	
12	

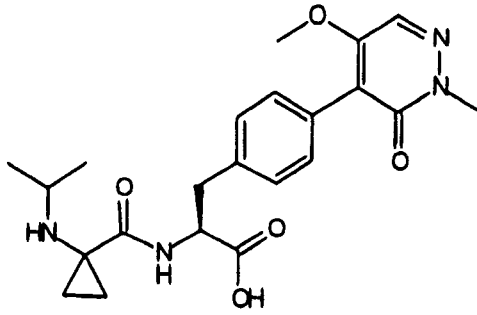
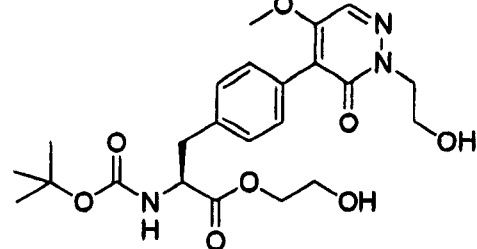
化合物	
14	 <p>Chemical structure of compound 14: A 2,6-dichlorophenyl ring is connected via an amide bond to a chiral center. This chiral center is also bonded to a carboxylic acid group and a benzyl group. The benzyl group is further substituted with a 4-(methylsulfonyl)phenyl ring and a 2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl ring.</p>
15	 <p>Chemical structure of compound 15: A 2,6-dichlorophenyl ring is connected via an amide bond to a chiral center. This chiral center is also bonded to a carboxylic acid group and a benzyl group. The benzyl group is further substituted with a 4-(2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)phenyl ring.</p>
17	 <p>Chemical structure of compound 17: A 2,6-dichlorophenyl ring is connected via an amide bond to a chiral center. This chiral center is also bonded to a carboxylic acid group and a benzyl group. The benzyl group is further substituted with a 4-(2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)phenyl ring.</p>

化合物	
19	 <chem>CC(C)C(C(=O)NCC1=CC=C(C=C1)C2=CN(C)C(=O)N2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C4=CN(C)C(=O)N4C</chem>
20	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C(=O)NCC2=CC=C(C=C2)C3=CN(C)C(=O)N3C4OCCO4</chem>
28	 <chem>CC(C)C(C(=O)NCC1=CC=C(C=C1)C2=CN(C)C(=O)N2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C4=CN(C)C(=O)N4C5CCCCC5</chem>

化合物	
31	
32	
44	

化合物	
89	 <p>Chemical structure of compound 89: A bicyclic imidazolidinone core is substituted with a propylbenzoyl group and an N-(2-(4-(4-methyl-5-methoxy-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)ethyl)acetic acid group.</p>
97	 <p>Chemical structure of compound 97: A 2,6-dichlorophenyl ring is substituted with a propylbenzoyl group and an N-(2-(4-(4-methyl-5-methoxy-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)ethyl)acetic acid group.</p>
103	 <p>Chemical structure of compound 103: A bicyclic imidazolidinone core is substituted with a benzyl benzoate group and an N-(2-(4-(4-methyl-5-methoxy-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)ethyl)acetic acid group.</p>

化合物	
108	 <p>Chemical structure of compound 108: A bicyclic imidazolidinone ring system is substituted at the 2-position with a benzene sulfonamide group (-SO₂Ph). The nitrogen atom of the imidazolidinone ring is also substituted with a side chain consisting of a methylene group, a chiral center (with a hydroxyl group), and another methylene group, which is further substituted with a para-substituted benzene ring. This benzene ring is connected to a pyrimidin-2(1H)-one ring system, which has a methoxy group at the 6-position and a methyl group on the nitrogen at the 1-position.</p>
113	 <p>Chemical structure of compound 113: Similar to compound 108, it features a bicyclic imidazolidinone ring system. However, the nitrogen atom is substituted with a propyl chain that terminates in a thiophene ring. The side chain on the nitrogen also includes a methylene group, a chiral center (with a hydroxyl group), and another methylene group, which is further substituted with a para-substituted benzene ring. This benzene ring is connected to a pyrimidin-2(1H)-one ring system, which has a methoxy group at the 6-position and a methyl group on the nitrogen at the 1-position.</p>
120	 <p>Chemical structure of compound 120: Similar to compound 108, it features a bicyclic imidazolidinone ring system. The nitrogen atom is substituted with a tert-butyl ester group (-COO-C(CH₃)₃). The side chain on the nitrogen also includes a methylene group, a chiral center (with a hydroxyl group), and another methylene group, which is further substituted with a para-substituted benzene ring. This benzene ring is connected to a pyrimidin-2(1H)-one ring system, which has a methoxy group at the 6-position and a 2-hydroxyethyl group on the nitrogen at the 1-position.</p>

化合物	
146	
和	
212	

本发明的化合物，优选表IV中列举的那些化合物，可以使用本领域的技术人员都知道的试剂和技术转化为可药用前体药物。表IV中化合物的一个优选前体药物衍生物是2-羟乙基乙酯。2-羟乙基乙酯的制备方法在实施例30中演示。

本发明中的化合物也可以可药用盐的形式存在。对于医学用途，本发明化合物的盐指的是非毒性“可药用盐”（参考文献 *International J. Pharm.*, 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1997 (Jan), 66, 1, 1）。然而，其它的盐可用于制备本发明的化合物或它们的可药用盐。有代表性的有机酸或无机酸包括，但不限于，盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙二酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸、草酸、双羟萘酸、2-萘磺酸、对-甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、己糖酸或三氟乙酸。有代表性的有机或无机碱包括，但不限于，碱性或阳离子盐如二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌。

本发明包括本发明范围内的化合物的前提药物。通常，这些前体药物是化合物的功能性衍生物，这类化合物在体内很容易转化为所要

求的化合物。因此，在本发明的治疗方法中，术语“给药”应包含使用明确公开的化合物或尚未明确公开的化合物但在给予受试者药物后在体内转化为明确化合物的化合物对各种疾病的治疗。例如，选择和制备适宜前体药物衍生物的常规方法如“前体药物设计”（"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985）书中所述。

如本发明所述的化合物至少有一个手性中心，相应地它们可以对映异构体存在。当化合物存在2个或2个以上的手性中心时，它们又可以非对映异构体存在。当本发明所述的化合物的制备方法出现立体异构体混合物时，这些异构体可以通过常规技术分离，如制备层析法。可以外消旋形式或通过定向合成或通过拆分作为各自的对映异构体或非对映异构体制备化合物。例如，使用标准技术可以将化合物拆分为它们的对映异构体和非对映异构体成分。立体异构体对的形成包括与具有旋光活性的酸成盐形成，如(-)-二-对甲酰基-D-酒石酸和/或(+)-二-对甲酰基-L-酒石酸，然后分步结晶并再生成游离碱。化合物也可以通过形成立体异构体酯类或酰胺类拆分，然后层析分离和除去手性助剂。另外，化合物可以使用手性 HPLC 柱拆分。将要理解的是，其立体异构体、外消旋体混合物、非对映异构体和对映异构体包含在本发明的范围之内。

本发明的任何个化合物的制备过程中，保护敏感或反应基团是必要的和/或需要的。这可以通过常规的保护基团的方法达到，如“有机化学中的保护基团”（Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973）和“有机合成中的保护基团”（T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991）中所述。保护基团可以使用本领域内众所周知的方法在适宜的随后发生的阶段中除去。

并且，化合物的一些结晶形式可以多晶型存在，这也包括在本发明中。另外，某些化合物可与水（即水合物）或常见有机溶剂形成溶剂化物，同时这些溶剂化物也包含在本发明的范围之内。

除非另外指明，此处使用的“烷基”和“烷氧基”无论是单独使用，还是作为取代基的一部分均指有1-8个碳原子或该范围内的任何个数字的碳直链和碳支链。相似地，链烯基和炔基基团包括有2-8个碳原子或该范围内的任何个数字的烯烃和炔烃的直链和支链，其中链烯基

链在链中有至少一个双键，炔基链在链中有至少一个三键。烷氧根是氧和上述烷基直链或支链形成的醚。

除非另外指明，此处使用的“氧基”无论是单独使用，还是作为取代基的一部分均指一个 O=和碳原子或硫原子连接。例如，苯邻二甲酰亚胺和邻磺酰苯甲酰亚胺是含氧取代基化合物的实例。

此处使用的术语“环烷基”指任选取代的，稳定的，饱和或部分饱和的单环或二环系统，该系统含有 3-8 元碳环，优选 5-7 元碳环。这些环烷基环实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环辛基或环庚基。

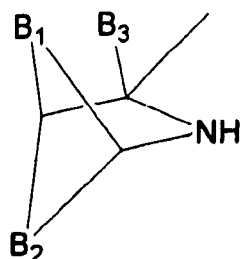
术语“苯并稠合环烷基”的意思是任选取代的稳定的环系，其中一个环是苯环，另一环是如前所述的环烷基。这类苯并稠合环烷基的实例包括，但不限于，1,2-二氧化茚、二氧化萘和 1,2,3,4-四氢化萘。

此处使用的术语“聚环烷基”是指任选取代的，稳定的，饱和或部分饱和的含有 8-12 个碳原子的三环或四环系。这类聚环烷基环的实例包括金刚烷基。

此处使用的术语“杂环基”是指任选取代的，稳定的，饱和或部分饱和的 5-6 元单环或二环系，该系含有碳原子和 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。杂环基团的实例包括，但不限于，吡咯啉基（包括 2H-吡咯、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基）、吡咯烷基、二氧环戊基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶烷基、二噁烷基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基或哌嗪基。杂环基可与任何杂原子或碳原子相连以创建一个稳定的结构。

此处使用的术语“苯并稠合杂环”或“苯并稠合杂环基”是指任选取代的稳定的环结构，其中一个环是苯环，另一个环是稳定的，饱和或部分饱和的 5-6 元单环或 8-10 元二环系，该环系由碳原子和 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成。苯并稠合杂环基的实例包括，但不限于，二氢吲哚、二氢异吲哚和 1,2,3,4-四氢喹啉。

术语“氮杂-桥连多环”是指任选取代的稳定的下式环结构：



其中 B_1 和 B_2 独立地选自 C_{1-2} 亚烷基和 C_2 亚链烯基, B_3 为氢或 C_{1-4} 烷基。优选 B_3 为氢。氮杂-二环胺类是优选的与 R^d 取代基的连接点。

此处使用的“芳基”是指任选取代的芳香族基团, 该基团包含由碳原子组成的稳定的 6 元单环或 10 元双环芳香族环系。芳基的实例包括, 但不限于, 苯基或萘基。

此处使用的“杂芳基”表示一个稳定的 5 或 6 元单环芳香族环系或一个 9 或 10 元苯并稠合杂芳基环系, 该环系由碳原子和 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成。杂芳基可与任何杂原子或碳原子相连, 以创建一个稳定的结构。

此处使用的术语“杂芳基稠合杂环基”表示一个任选取代的稳定的二环结构, 该结构中的一个环是由碳原子和 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成的 5 或 6 元芳香环, 另一个环是稳定的, 饱和或部分饱和的由碳原子和 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成的 5 或 6 元环。

此处使用的术语“杂芳基稠合环烷基”代表任选取代的稳定的二环结构, 该结构中的一个环是由碳原子和 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成的 5 或 6 元芳香环, 另一个环是饱和或部分饱和的环, 该环包含 3-8 个环碳原子, 优选 5-7 个环碳原子。

术语“芳基烷基”表示烷基基团被芳基取代(如苯甲基, 苯乙基)。术语“芳基烷氧基”表示烷氧基基团被芳基取代(如苯甲氧基, 苯乙氧基等)。相似地, 术语“芳氧基”表示氧基被芳基取代(如苯氧基)。

每当术语“烷基”或“芳基”或它们的前缀词根中的任一种出现在一个取代基名称(如芳烷基, 烷基氨基)中时, 所述术语应解释为包括前述“烷基”和“芳基”的限制条件。被指定的碳原子数目(如 C_{1-6})应独立地指在烷基或环烷基部分或在其中烷基作为其前缀词根出现的较大取代基的烷基部分的碳原子数目。

术语“环烷氧基”或“聚环烷氧基”无论是单独使用还是作为取

代基的一部分，都表示一个含有上述环烷基或聚环烷基基团的氧醚根。

打算使在分子中的特定位置上的任何取代基或变量的定义独立于其在该分子中的其它位置上的定义。应当理解，本领域的普通技术人员选取本发明的取代基或化合物中的取代基部分制备化学上稳定的化合物，并且该化合物很容易通过本领域内已知的技术和前文描述的方法合成。

本发明咪嗪酮类化合物是有用的 $\alpha 4$ 整联蛋白受体拮抗剂，更具体而言，是用于治疗各种整联蛋白介导疾病的 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白受体拮抗剂，该类疾病通过抑制 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白受体来缓解，包括，但不限于，炎症、自身免疫性疾病和细胞增殖性疾病。

本发明的例子是一个药用组合物，包含可药用载体和上述的任何化合物。本发明的另一个例子是由上述任何化合物和可药用载体混合构成的药用组合物。本发明的另一个例子是药用组合物的制备方法，该组合物包含将上述任何化合物和可药用载体混合。本发明还提供了包含一个或更多本发明化合物及可药用载体的药用组合物。

本发明的一个实例是在需要此治疗的受试者中治疗整联蛋白介导的疾病的方法，该方法包含给予受试者治疗有效量的前述任何化合物或药用组合物。本发明还包括使用式(I)化合物制备一种在需要此治疗的受试者中用于治疗整联蛋白介导的疾病的药物制剂。

本发明的又一例证是治疗整联蛋白介导的疾病的方法，其中化合物的治疗有效量为约0.01mg/kg/day - 约120mg/kg/day。

按照本发明的方法，此处描述的药物组合物的各组分在治疗过程的不同时间内可以分开或同时以各自的或单一的组合形式给药。所以，应当理解，本发明包含所有这样的同时或交替治疗，并且可相应地阐述术语“给药”。

此处使用的术语“受试者”是指动物，优选哺乳动物，最优选人，作为治疗、观察或实验的对象。

此处使用的术语“治疗有效量”表示在组织系统，动物或人中产生生物学或医学反应的活性化合物或药物的量，那是由研究者、兽医、内科医生或其他临床医生研究的量，包括改善所治疗的疾病或紊乱的症状。

此处使用的术语“组合物”打算包括含有以特定量存在的特定成分的产物以及直接或间接从以特定的量存在的特定成分的组合得到的任何产物。

化合物用于治疗整联蛋白介导的疾病的用途可按照本文的方法确定。因此，本发明提供在需要此治疗的受试者中治疗整联蛋白介导的疾病方法，该方法包含给予有效量的在此定义的任何化合物以抑制 $\alpha 4 \beta 1$ 和 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白受体，前述疾病包括，但不限于，炎症，自身免疫性疾病和细胞增殖性疾病。

式 I 化合物用于拮抗 VLA-4 和/或 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白的作用，使此类化合物可有效预防或逆转由 VLA-8 和/或 $\alpha 4 \beta 7$ 及它们各自的各种配体连接引起的症状，功能紊乱或疾病。因此，这些拮抗剂能抑制细胞粘附过程，包括细胞激活、迁移、增殖和分化。同样的，本发明的另一方面提供了一种治疗（包括预防，缓解，改善或抑制）由 VLA-4 和/或 $\alpha 4 \beta 7$ 连接和细胞粘附激活介导的疾病或功能紊乱或症状的方法，该方法包含给予哺乳动物有效量的式 I 化合物。例如，这些疾病，功能紊乱，状态或症状是（1）多发性硬化症，（2），哮喘，（3）过敏性鼻炎，（4）变应性结膜炎，（5）炎性肺病，（6）类风湿性关节炎，（7）脓毒性关节炎，（8）I 型糖尿病，（9）器官移植排斥，（10）再狭窄，（11）自体骨髓移植，（12）病毒感染的炎性后遗症，（13）心肌炎，（14）炎性肠病包括溃疡性结肠炎和克隆氏病，（15）毒性和免疫性基础上的肾炎的某些类型，（16）接触性皮肤过敏症，（17）牛皮癣，（18）瘤转移，（19）动脉粥样硬化，和（20）肝炎。

该类化合物在这些疾病或功能紊乱中应用可用文献报道的动物疾病模型证明。下面是这类动物疾病模型的实例：

i) 实验性变应性脑脊髓炎，一个神经元脱髓鞘作用类多发性硬化症模型（示例，见 T. Yednock et al., "Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against $\alpha 4 \beta 1$ integrin." *Nature*, 356, 63 (1993) 和 E. Keszthelyi et al., "Evidence for a prolonged role of $\alpha 4$ integrin throughout active experimental allergic encephalomyelitis." *Neurology*, 47, 1053 (1996));

ii) 绵羊和豚鼠中的支气管高反应性作为哮喘各阶段的模型（实例，见 W. M. Abraham et al., " $\alpha 4$ -Integrins mediate antigen-induced

late bronchial responses and prolonged airway hyperresponsiveness in sheep." *J. Clin. Invest.* 93, 776 (1993) 和 A. A. Y. Milne and P. P. Piper, "Role of VLA-4 integrin in leucocyte recruitment and bronchial hyperresponsiveness in the guinea-pig." *Eur. J. Pharmacol.*, 282, 243 (1995);

iii) 大鼠佐剂诱发关节炎作为炎性关节炎的模型 (见 C. Barbadillo et al., "Anti-VLA4 mAb prevents adjuvant arthritis in Lewis rats." *Arthr. Rheuma. (Suppl.)*, 36 95 (1993) 和 D. Seiffge, "Protective effects of monoclonal antibody to VLA-4 on leukocyte adhesion and course of disease in adjuvant arthritis in rats." *J. Rheumatol.*, 23, 12 (1996));

iv) NOD 小鼠继承性自身免疫性糖尿病 (见 J. L. Baron et al., "The pathogenesis of adoptive murine autoimmune diabetes requires an interaction between α 4-integrins and vascular cell adhesion molecule-1.", *J. Clin. Invest.*, 93, 1700 (1994), A. Jakubowski et al., "Vascular cell adhesion molecule-Ig fusion protein selectively targets activated α 4-integrin receptors in vivo: Inhibition of autoimmune diabetes in an adoptive transfer model in nonobese diabetic mice." *J. Immunol.*, 155, 938 (1995), 和 X. D. Yang et al., "Involvement of β 7 integrin and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MadCAM-1) in the development of diabetes in nonobese diabetic mice", *Diabetes*, 46, 1542 (1997));

v) 小鼠心脏同种异体移植存活作为器官移植的模型 (见 M. Isobe et al., "Effect of anti-VCAM-1 and anti-VLA-4 monoclonal antibodies on cardiac allograft survival and response to soluble antigens in mice.", *Transplant. Proc.*, 26, 867 (1994) 和 S. Molossi et al., "Blockade of very late antigen-4 integrin binding to fibronectin with connecting segment-1 peptide reduces accelerated coronary arteriopathy in rabbit cardiac allografts." *J. Clin. Invest.*, 95, 2601 (1995));

vi) 绢毛猴自发性慢性结肠炎与人溃疡性结肠炎相似, 溃疡性结肠炎是炎性肠病的一种 (见 D. K. Podolsky et al., "Attenuation of colitis in the Cotton-top tamarin by anti- α 4 integrin monoclonal antibody.", *J. Clin. Invest.*, 92, 372 (1993));

vii) 接触性过敏症模型作为皮肤过敏反应的模型(见 T. A. Ferguson and T. S. Kupper, "Antigen-independent processes in antigen-specific immunity.", *J. Immunol.*, 150, 1172 (1993) 和 P. L. Chisholm et al., "Monoclonal antibodies to the integrin α -4 subunit inhibit the murine contact hypersensitivity response." *Eur. J. Immunol.*, 23, 682 (1993));

viii) 急性肾毒性肾炎(见 M. S. Mulligan et al., "Requirements for leukocyte adhesion molecules in nephrotoxic nephritis.", *J. Clin. Invest.*, 91, 577 (1993));

ix) 瘤转移(实例, 见 M. Edward, "Integrins and other adhesion molecules involved in melanocytic tumor progression.", *Curr. Opin. Oncol.*, 7, 185 (1995));

x) 实验性自动免疫性甲状腺炎(见 R. W. McMurray et al., "The role of α 4 integrin and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in murine experimental autoimmune thyroiditis." *Autoimmunity*, 23, 9 (1996));

xi) 大鼠动脉闭塞后局部缺血组织损伤(见 F. Squadrito et al., "Leukocyte integrin very late antigen-4/vascular cell adhesion molecule-1 adhesion pathway in splanchnic artery occlusion shock." *Eur. J. Pharmacol.*, 318, 153 (1996); 和

xii) 通过能减轻过敏反应的 VLA-4 抗体对 TH2 T-细胞因子的产物的抑制作用, 包括 IL-4 和 IL-5 inhibition of TH2 T-cell cytokine production including IL-4 and IL-5 by VLA-4 antibodies which would attenuate allergic responses (*J. Clinical Investigation* 100, 3083 (1997).

xiii) Shigematsu, T., Specian, R. D., Wolf, R. E., Grisham, M. B., and Granger, D. N. MAdCAM mediates lymphocyte--endothelial cell adhesion in a murine model of chronic colitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 281: G1309-13015, 2001.

xiv) Picarella, D., Hurlbut, P., Torrman, J., Shi, X., Butcher, E., and Ringler, D. J. Monoclonal antibodies specific for β 7 integrin and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) reduce inflammation in the colon of scid mice reconstituted with CD45RB^{sup}.high CD4^{sup}.+ T cells. *J. Immunol.*, 158: 2099-2106. 1997.

xv) Hesterberg, P. E., Winsor-Hines, D., Briskin, M. J., et al., Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin $\alpha 4 \beta 7$. *Gastroenterology*, 111:1373-1380, 1996.

xvi) Gordon, F. H., Lai, C. W. Y., Hamilton, M. I., Allison, M. C., Srivastava, E. D., Foutweather, M. G., Donoghue, S., Greenlee, C., Subhani, J., Amlot, P. L., and Pounder, R. E. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to $\alpha 4$ integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 121:268-274, 2001.

xvii) Ghosh, S., Goldin, E., Gordon, F. H., Malchow, H. A., Raskmadsen, J., Rutgeerts, P., Vyhnalek, P., Zadorova, Z., Palmer, T., and Donoghue, S. Natalizumab for active Crohn's disease. *New Engl. J. Med.*, 348: 24-32, 2003.

式 I 化合物可与其它用于治疗/预防/抑制或改善疾病或状态的药物连用，因为式 I 化合物是有用的。其它化合物可与式 I 化合物一同或连续给予，通过其常用途径使用常规剂量。当式 I 化合物与一种或多种其它药物同时使用时，优选含有其它药物加式 I 化合物的药用组合物。相应地，本发明的药用组合物包括那些还含有一种或多种其它活性成分的药物加上式 I 化合物。可与式 I 化合物连用的其它活性成分既可单独给药，又可存在于同一药用组合物中，上述活性成分的实例包括，但不限于：(a) US5,510,332, WO97/03094, WO97/02289, WO96/40781, WO96/22966, WO96/20216, WO96/01644, WO96/06108, WO95/15973 和 WO96/31206 中描述的其它 VLA-4 拮抗剂；(b) 类固醇类如倍氯米松、甲基强的松龙、倍他米松、泼尼松、地塞米松和氢化可的松；(c) 免疫抑制剂如 FK-506 型免疫抑制剂；(d) 抗组胺类 (H1-组胺拮抗剂) 如溴苯那敏、氯苯那敏、右氯苯那敏、曲普利啶、氯马斯汀、苯海拉明、二苯拉明、曲吡那敏、羟嗪、甲地嗪、异丙嗪、异丁嗪、阿扎他定、赛庚啶、安他唑啉、非尼拉敏、美吡拉敏、阿司咪唑、特非那定、氯雷他定、西替利嗪、非索非那定、脱碳乙氧基氯雷他定等；(e) 非类固醇类抗哮喘药如 $\beta 2$ -激动剂 (特布他林、奥西那林、非诺特罗、异丙肾上腺素、沙丁胺醇、吡托特罗、沙美特罗和吡布特罗), 胆茶碱, 色甘酸钠, 阿托品, 异丙托溴铵, 白三烯拮抗剂 (扎

鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、伊拉司特、泊比斯特、SKB-106,203), 白三烯生物合成抑制剂(齐留通, BAY-1005); (f) 非甾体抗炎药(NSAIDs)如丙酸衍生物(阿明洛芬、苯噁洛芬、布氯酸、卡比洛芬、芬布芬、非诺洛芬、氟洛芬、氟吡洛芬、布洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、咪洛芬、萘普生、奥沙普嗪、吡洛芬、吡喃洛芬、舒洛芬、萘丁美酮和硫噁洛芬), 乙酸衍生物(吲哚美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯萘酸、双氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、吠罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸、oxpinac、舒林酸、硫平酸、托美丁、齐多美辛和佐美酸), 芬那酸衍生物(氟芬那酸、甲氯灭酸、甲芬那酸、尼氟灭酸和托芬那酸), 联苯羧酸衍生物(二氟尼柳和氟苯柳), 昔康类(伊索昔康、吡罗昔康、舒多昔康和替诺昔康), 水杨酸盐(乙酰水杨酸、柳氯磺吡啶)和吡唑酮类(阿扎丙宗、bezpiperylon、非普拉酮、莫非布宗、羟布宗、保泰松); (g) 环氧化酶-2(COX-2)抑制剂如塞来考昔、罗非考昔和帕瑞考昔; (h) 磷酸二酯酶IV型(PDE-IV)抑制剂; (i) 趋化因子受体拮抗剂, 尤其是CCR-1、CCR-2和CCR-3; (j) 降胆固醇药物如HMG-CoA还原酶抑制剂(洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和其它他汀类药物), 多价螯合剂(消胆胺和考来替泊), 烟酸, 非诺贝酸衍生物(吉非贝齐、氟贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特)和普罗布考; (k) 抗糖尿病药物如胰岛素, 磺酰脲类, 双胍类(二甲双胍), α -糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)和列酮类(曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555、BRL49653等); (l) 干扰TNF类药物如TNF抗体(REMICADE®)或可溶性TNF受体(如ENBREL®); (m) 抗胆碱能药物如毒蕈碱拮抗剂(异丙托铵和tiotropium); (n) 减慢肠道运动的药物如阿片类激动剂(即洛哌丁胺®), 5-羟色胺受体拮抗剂(阿洛司琼、枢复宁等); (o) 其它化合物如5-氨基水杨酸和其前体药物, 抗代谢药物如硫唑嘌呤和6-巯嘌呤, 和细胞毒肿瘤化疗药物。

式I化合物和另一个活性成分的重量比是可变的, 其依赖于每一成分的有效剂量。一般说来, 选用每一成分的有效剂量。因此, 例如, 式I化合物与NSAID联用时, 式I化合物和NSAID的重量比一般为约1000:1~约1:1000, 优选约200:1~约1:200。通常, 式I化合物和其它活性成分联用也在前面提到的范围之内, 但是在特殊情况下, 应使用每一活性成分的有效剂量。

因此, 本发明的化合物采用常规的给药途径给予, 包括, 但不限于口服、经鼻、经肺、舌下、经眼、经皮、直肠、阴道和胃肠外给药(即皮下、肌内、皮内、静脉内等)。

为制备本发明的药用组合物, 一个或多个式(I)化合物或其盐作为活性成分, 与药用载体一起按照常规药物混合技术紧密混合, 载体可以根据预期的给药方法(如口服或胃肠外)所要求的制剂形式而使用各种形式。合适的可药用载体在本领域内众所周知。一些可药用载体的叙述在由美国药学会和英国药学会出版的《药剂辅料手册》(The Handbook of Pharmaceutical Excipients)中可查见。

配制药用组合物的方法在许多刊物中都进行了描述, 如《药物剂型: 片剂》(Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets), 第二版, Revised and Expanded, 1-3卷, 由Lieberman等编辑; 《药物剂型: 胃肠外给药方法》(Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications), 1-2卷, 由Avis等编辑; 和《药物制剂: 分散系》(Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems), 1-2卷, 由Lieberman等编辑; Marcel Dekker, Inc.出版。

制备本发明的药用组合物的口服, 局部或胃肠外液体制剂时可使用任何常用的药物介质和辅料。因此, 对于液体剂型, 如混悬液(即胶体、乳液和分散液)和溶液, 适宜的载体和添加剂包括但不限于可药用的润湿剂、分散剂、絮凝剂、增稠剂、pH调节剂(即缓冲液)、渗透剂、着色剂、矫味剂、香料、防腐剂(即为控制微生物生长等)和液体赋形剂均可使用。对于液体制剂, 并不需要使用上述的每一种成分。

在口服固体制剂中, 如用于重新配制或吸入的干粉、颗粒、胶囊、小胶囊、软胶囊、丸剂和片剂(每一种剂型都包括速释, 控释和缓释), 适宜的载体和添加剂包括但不限于稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、助流剂、崩解剂等。因为它们易于给药, 片剂和胶囊是其中最方便的口服剂量单位形式, 在此情况中, 显然使用固体药用载体。如果需要, 通过标准技术片剂可被包糖衣、明胶衣、薄膜衣或肠溶衣。

此处的药用组合物, 每一个剂量单位, 例如, 片剂、胶囊剂、粉剂、注射剂、茶匙剂等, 包含的活性成分的量必需能释放前述的有效剂量。此处的药用组合物, 每一剂量单位, 如片剂、胶囊剂、粉剂、

注射剂、栓剂、茶匙剂等，包含约 0.01mg/kg ~ 约 300mg/kg (优选约 0.01mg/kg ~ 约 100mg/kg, 更优选约 0.01mg/kg ~ 约 30mg/kg) 和给予剂量为约 0.01mg/kg ~ 约 300mg/kg (优选约 0.01mg/kg ~ 约 100mg/kg, 更优选约 0.01mg/kg ~ 约 30mg/kg)。使用此处所述的任何化合物治疗本发明所述的整合蛋白介导的疾病的方法，所述剂型含有可药用载体的量优选为约 0.01mg ~ 约 100mg, 优选约 5mg ~ 约 50mg, 制成任何适于选择的给药方式的形式。但是，剂量依赖于受试者的需求，治疗疾病的严重程度和所用的化合物而变化。可以采用每日给药或周期给药后的应用方式。

这些组合物优选单位剂型如片剂、丸剂、胶囊剂，用于重新配制或吸入干粉、颗粒剂、锭剂、无菌注射液或混悬液、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射器或栓剂，给药途径为口服、鼻内、舌下、眼内、经皮、胃肠外、直肠、阴道、吸入干粉或其它吸入或吹入的方法。另外，组合物还可存在于每周或每月一次给药的适宜剂型中；例如，活性化合物的不溶性盐，如癸酸盐，适于制成可供肌内注射的长效剂型。

为制备固体药用组合物如片剂，将基本的活性成分与药用载体(例如常规制片成分如稀释剂、粘合剂、粘附剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂和助流剂)混合。适宜的稀释剂包括，但不限于，淀粉(即玉米、小麦或马铃薯淀粉，均可被水解)、乳糖(制粒的，喷雾干燥或无水的)、蔗糖、以蔗糖-基质的稀释剂(糖果剂的糖；蔗糖加约 7~10%重量比转化糖；蔗糖加约 3%重量比改良糊精；蔗糖加转化糖，约 4%重量比转化糖，约 0.1~0.2%重量比玉米淀粉和硬脂酸镁)、葡萄糖、纤维醇、甘露醇、山梨醇、微晶纤维素(即 AVICELTM 微晶纤维素，由 FMC Corp. 提供)、磷酸二钙、硫酸钙二水合物、乳酸钙三水合物等。适宜的粘合剂和粘附剂包括，但不限于阿拉伯胶、瓜尔胶、黄耆胶、蔗糖、明胶、葡萄糖、淀粉和纤维素(即甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素等)水溶性或可分散的粘合剂(即藻酸及其盐、硅酸镁铝、羟乙基纤维素[即 TYLOSETM，由 Hoechst Celanese 提供]、聚乙二醇、多糖酸、皂土、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸酯和预胶化淀粉)等等。适宜的崩解剂包括，但不限于，淀粉(玉米、马铃薯等)、羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉、粘土(硅酸镁铝)、

纤维素（如交联羧甲基纤维素钠和微晶纤维素）、藻酸盐、预胶化淀粉（即玉米淀粉等）、胶体（即琼脂胶、瓜尔胶、豆角胶、梧桐胶、果胶和黄耆胶）、交联聚乙烯吡咯烷酮等等。适宜的润滑剂和抗粘着剂包括，但不限于，硬脂酸盐（镁，钙和钠）、硬脂酸、滑石粉蜡、硬脂酰、硼酸、氯化钠、DL-亮氨酸、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、油酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、月桂硫酸钠、月桂硫酸镁等。适宜的助流剂包括，但不限于，滑石粉、玉米淀粉、二氧化硅（即 CAB-O-SIL™ 二氧化硅，由 Cabot 提供，SYLOID™ 二氧化硅，由 W. R. Grace/Davison 提供，和 AEROSIL™ 二氧化硅，由 Degussa 提供）等。甜味剂和矫味剂可加入咀嚼固体剂型中以改善口服剂型的口味。另外，着色剂和包衣可加入或应用于固体制剂以使药物易于识别或达到美观的目的。这些载体与药用活性成分一起制剂以提供有治疗释放作用的活性药物的精确的，适当的剂量。

通常，这些载体与药用活性成分混合，形成一个固体处方设计组合物，该组合物含有由本发明的药用活性成分或其可药用盐组成的均质混合物。一般地，处方设计由 3 种普通方法之一形成：(a) 湿法制粒，(b) 干法制粒和 (c) 干法混合。当提到处方设计组合物为均质的时则意味着活性成分被完全分散于整个组合物中，以便组合物易于再分为同样有效的剂型，如片剂，丸剂和胶囊。该固体处方设计组合物再分为上述的单位剂型，含有本发明的活性成分的量约为 0.1mg ~ 500mg。含有新型组合物的片剂或丸剂也可被制成多层片或丸，以提供缓释或双重释放的产物。例如，双释放片剂或丸剂包含内层和外层组分，后者在前者外形成一层外膜。两组分被肠衣分隔，这样可以抵抗在胃内崩解，使内层组分完整通过十二指肠或延缓释放。各种物质可用作这种肠衣或包衣，这样的物质包括许多聚合物如虫胶、醋酸纤维素（即邻苯二甲酸醋酸纤维素、醋酸 trimetllitate 纤维素）、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、异丁烯酸-丙烯酸乙酯聚合物、异丁烯酸-甲基丙烯酸甲酯聚合物等。缓释片可通过薄膜包衣或湿法制粒制备，湿法制粒在溶液中使用微溶或不溶形物质（在湿法制粒时作为粘合剂）或低熔点固体的熔化形式（在湿法制粒时可掺入活性组分）。这些物质包括天然的和合成多聚物蜡、氯化油、脂肪酸和醇类（即蜂蜡、巴西棕榈蜡、十

六醇、十六十八醇等)、脂肪酸金属皂酯类,和其它用于制粒、包衣、entrap 或另外限制活性成分的溶解性以达到延长或缓慢释放产物的其它可用物质。

本发明的新型组合物中的液体形式可合并口服给药或注射,包括,但不限于水溶液,适宜口味的糖浆,水性或油性混悬液,含食用油如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的适宜口味的乳剂,以及溶剂和相似的药用溶媒。用于水性混悬液的适宜的悬浮剂包括合成和天然的胶体如阿拉伯胶、琼脂、藻酸盐(即藻酸羟丙酯、藻酸钠等)、瓜尔胶、梧桐胶、豆角胶、果胶、黄耆胶和黄单胞菌胶,纤维素如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素,和其混合物。合成聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、卡波母(即羧聚乙烯)和聚乙二醇;粘土如膨润土、锂蒙脱石、活性白土或海泡石;和其它可药用的悬浮剂如卵磷脂、明胶等。适宜的表面活性剂包括但不限于多库酯钠、月桂硫酸钠、吐温、辛苯聚醇-9、任烷基酚聚乙二醇醚-10、吐温 20、吐温 40、吐温 60、吐温 80、polyoxamer 188、polyoxamer 235 和其混合物。适宜的反絮凝剂或分散剂包括药用级卵磷脂。适宜的絮凝剂包括但不限于简单中性电解质(如氯化钠、钾、氯等),带高电荷的不溶性聚合物和聚合电解质类,水溶性二价或三价离子(即钙盐、明矾或硫酸盐,柠檬酸盐和磷酸盐(在制剂中作为 pH 缓冲液和絮凝剂联合使用)。适宜的防腐剂包括但不限于对羟基苯酸酯(即甲基、乙基、正丙基和正丁基)、山梨酸、硫柳汞、季铵盐、苯甲醇、苯甲酸、葡萄糖酸洗必太、苯乙醇等。有许多用于液体药物制剂的液体赋形剂,但是,用于特殊剂型的液体赋形剂必须与悬浮剂一致。例如,非极性液体赋形剂如脂肪酯和油脂类液体赋形剂最好与悬浮剂一同使用,如低 HLB(亲水-亲油平衡)表面活性剂、硬脂烷 锂蒙脱石(stearalkonium hectorite)、水不溶性树脂、水不溶性薄膜形成的聚合物等。相反地,极性液体如水、醇类、多元醇和乙二醇最好与悬浮剂一同使用,如高 HLB 表面活性剂、粘土硅酸盐、胶体、水溶性纤维素、水溶性聚合物等。对于胃肠外给药,要求无菌混悬液和溶液。用于胃肠外给药地液体形式包括无菌溶液,乳液和混悬液。当需要静脉给药时使用通常含有防腐剂的等渗制剂。

并且,本发明的化合物可通过局部使用适宜的鼻内赋形剂以鼻内

剂型或借助经皮贴剂、本领域内的普通技术人员都知道的组合物给药。当然，对于经皮释药系统的给药形式，治疗剂量的给药在整个给药方案中应是连续的，而不应是间断的。

本发明的化合物也能采用脂质体释药系统给药，如单层小泡、单层大泡、多层脂囊等。脂质体可由多种磷脂形成，如胆固醇、硬脂酰胺、磷酸卵磷脂等。

本发明的化合物还可通过使用单克隆抗体来释放，该抗体作为与化合物分子被偶合的单一载体。本发明的化合物还可以和作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。这些聚合物包括，但不限于聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羧丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚、聚羧基-乙基天冬氨酸酰胺苯酚或棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。并且，本发明的化合物可被偶合形成一类用于到达控制药物释放的生物可降解聚合物，如下列化合物的同聚物和共聚物（表示含有 2 个或更多化学上可识别的重复单元）：丙交酯（包括乳酸 d-, l-和内消旋体）、乙交酯（包括羧乙酸）、 ϵ -己内酯、 ρ -二噁烷酮（1,4-二噁烷-2-酮）、三亚甲基碳酸酯（1,3-二噁烷-2-酮）、三亚甲基碳酸酯的烷基衍生物、 δ -戊内酯、 β -丁内酯、 γ -丁内酯、 ϵ -癸内酯、羧丁酸、羧戊酸、1,4-dioxepan-2-酮（包括它的二聚体 1,5,8,12-t 四氧杂环十四烷-7,14 二酮）、1,5-dioxepan -2-酮、6,6-二甲基-1,4-二噁烷-2-酮、多正酯类、聚缩醛、聚二氢咪喃、聚脲基丙烯酸酯和交联或兼性水凝胶嵌段共聚物和其掺合物。

每当需要此治疗的受试者需要治疗整合蛋白介导的疾病时，本发明的化合物可以上述任何组合物和剂量方案给予，或通过在本领域内建立的那些组合物和剂量方案给予。

本发明的药用组合物的成人日剂量范围是约 0.7mg ~ 约 21000mg；优选成人日剂量为约 0.7mg ~ 约 7000mg；最优选成人日剂量为约 0.7mg ~ 约 2100mg。口服给药，药物组合物优选片剂，含有 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 和 500mg 活性成分，根据被治疗患者的症状调整剂量。在剂量水平内通常可提供的药物有效量为约 0.01mg/kg ~ 约 300mg/kg 体重/天。很方便地，本发明的化合物可以每日一次给药或将每日的总量分成 2, 3 或四次给予。

给药的理想剂量本领域的技术人员很容易确定，随使用的化合物、给药方式、制剂浓度和疾病的进程而变化。另外，与被治疗的特殊受试者相关的因素包括受试者的年龄，体重，饮食和给药时间，这些都将导致调整剂量的必要性，以达到适当的治疗水平。

本发明的化合物的有代表性 IUPAC 名称是使用由 Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada 提供的 ACD/LABS SOFTWARE™ Index Name Pro Version 4.5 命名法软件程序衍生而来。

本说明书中使用的缩写，尤其是表格和实例中，如下：

Boc 叔丁氧羰基

BOC-ON 2-(叔丁氧羰基氧基亚氨基)-2-苯乙腈

BOP-Cl 双-(2-氧-3-咪唑烷基)氯化磷

BuLi 正丁基锂

t-BuOH 叔丁醇

CDI 1,1'-羰二咪唑

Cpd or Cmpd 化合物

d 天

DCM 二氯甲烷

DIPEA 二异丙基乙胺

EDC 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

EtOAc 乙酸乙酯

EtOH 乙醇

h 小时

HOBt/HOBT 羟基苯并三唑

LDA 二异丙基氨基化锂

M 摩尔

MeCN 乙腈

MeOH 甲醇

min 分钟

NMM N-甲基吗啉

NT 未检测

rt/RT 室温

THF 四氢呋喃

TFA 三氟乙酸

TsOH 对甲苯磺酸

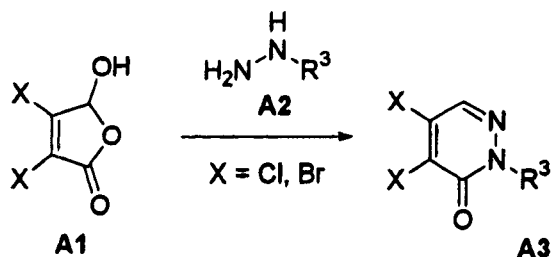
通用合成方法

本发明的有代表性化合物可以根据下述的通用合成方法合成，后面的方案有更详尽的图解。由于方案是例证，所以本发明不应被限于化学反应和描述的条件。方案中使用各起始原料的制备在本领域技术人员掌握之内。

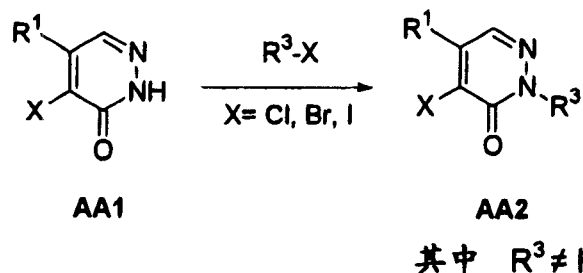
下述方案描述了一般的合成方法，由此本发明的中间体和目标化合物需要制备。另外的有代表性化合物和其立体异构体，外消旋混合物，非对映异构体和其对映异构体使用按照一般方案制备的中间体和本领域的技术人员都知道的原料、化合物和反应物合成。所有这些化合物，立体异构体，外消旋混合物，非对映异构体和其对映异构体都包含在本发明的范围之内。

方案 A 描述了合成任选取代的咪嗪酮中间体的一般方法，该中间体可进一步反应得到本发明的化合物。 R^3 取代基可通过化合物 A1 和胍的前体（化合物 A2）环化作用引入咪嗪酮中，形成化合物 A3。另外，如果在 R^3 -X 基团中 $R^3 \neq$ 氢，那么 R^3 可以通过烷基化作用引入，如方案 AA 所示。

方案A

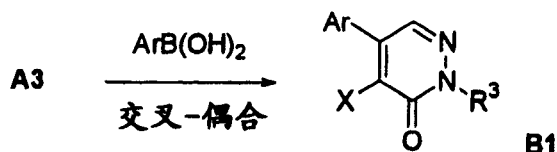


方案 AA



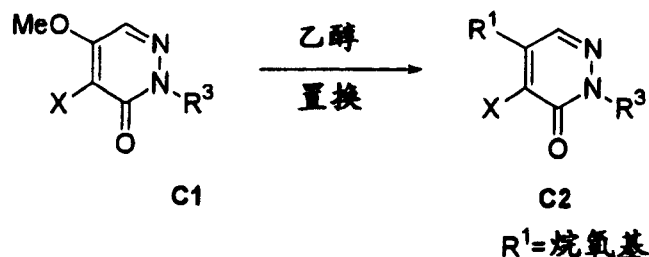
如方案 B 所示, R^1 可以通过选择性置换化合物 A3 的预期的功能基团 5-X 取代基引入 4-卤代咪嗪酮。例如, 用芳香硼酸和钯催化剂使化合物 A3 进行选择芳香基化得到化合物 B1。化合物 A3 也可在 5-位与乙醇或氨反应得到化合物 AA2, 其中如此处确定的那样, R^1 是烷氧基或氨基。

方案 B



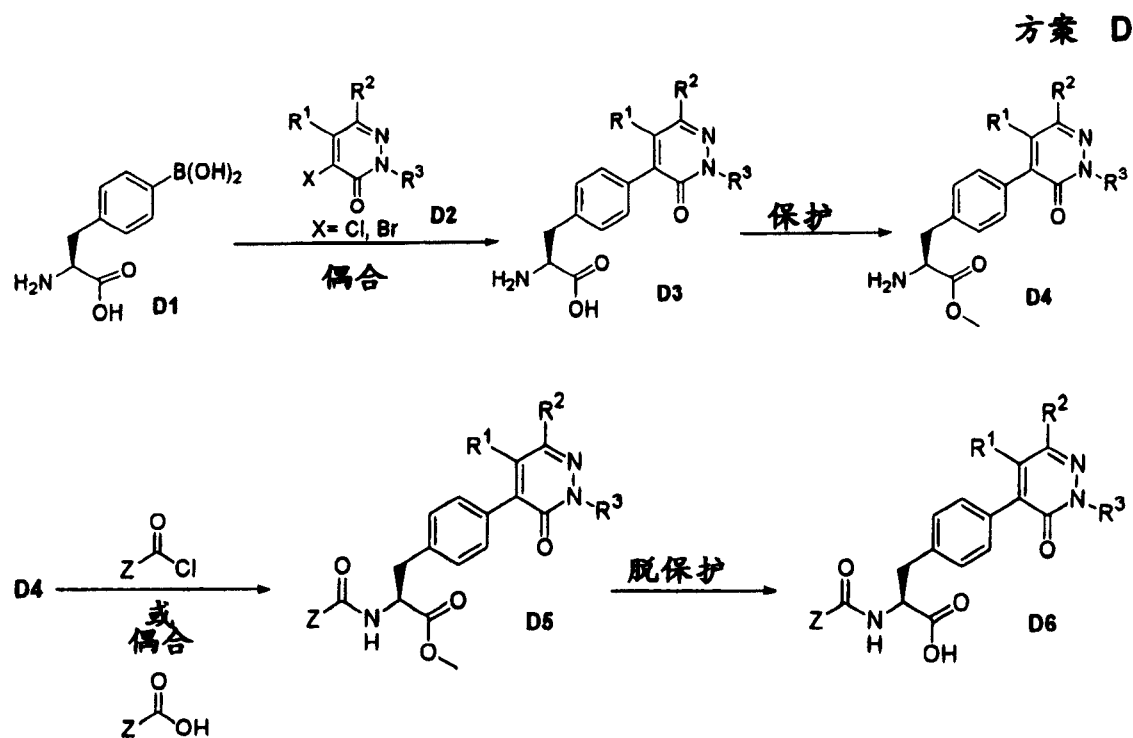
方案 C 说明的是通过置换 5-甲氧基而取代咪嗪酮的另一种途径。化合物 C1 可用乙醇或碱处理形成化合物 C2, 其中 R^1 是一个本发明范围之内确定的新的烷氧取代基。

方案 C

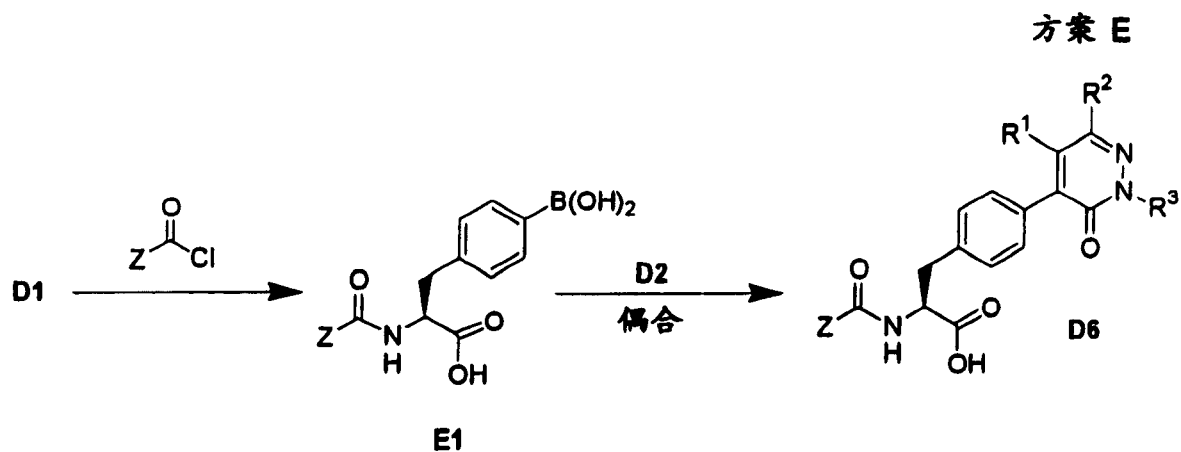


方案 D 阐述的是制备本发明化合物的一般方法。在钯催化剂和适宜的碱, 如碳酸钠, 存在的条件下, 化合物 D1 与 4-卤素取代的咪嗪酮 (D2) 反应得到化合物 D3。使用常规的化学方法, 化合物 D3 的羧基可被保护为其甲酯, 化合物 D4。用酰基氯将化合物 D4 酰化成为化合

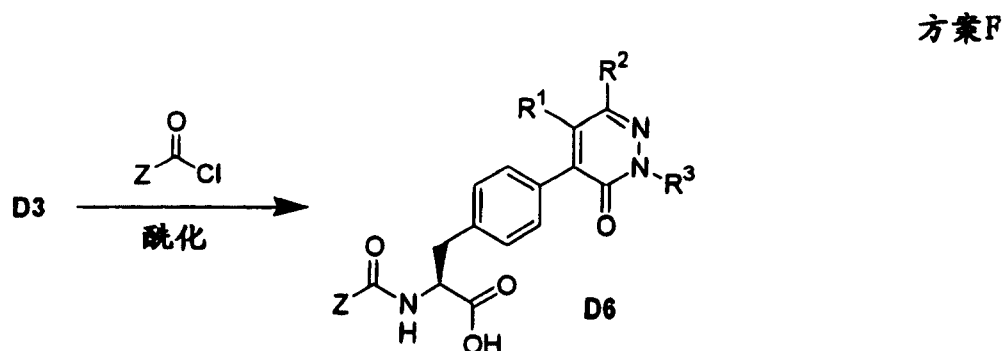
物 D5。另外，在合适的偶合试剂，碱和溶剂存在条件下，化合物 D4 可以通过与羧酸发生偶合反应而被酰化。另一个适宜的偶合反应物的实例是使用 EDC 和 HOBT 与三氯甲烷中的三乙胺作为偶合试剂。取代基 Z 可采用本领域的技术人员都知道的化学方法精制。化合物 D6 可通过化合物 D5 脱保护基得到。



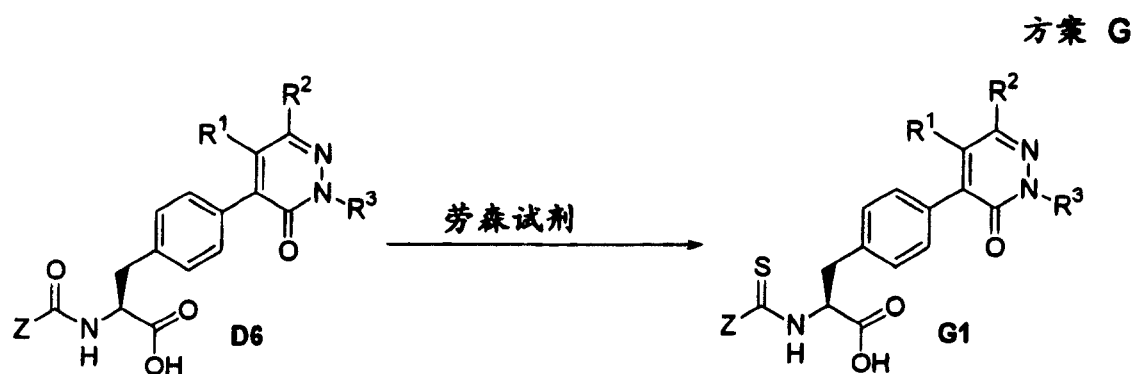
本领域的技术人员能识别通过方案 D 反应顺序操作，式 D6 化合物的结构被完成。如方案 E 所示，化合物 D1 与酰基氯酰化得产物化合物 E1，化合物 E1 在钯催化剂存在时与化合物 D2 偶合得到化合物 D6。



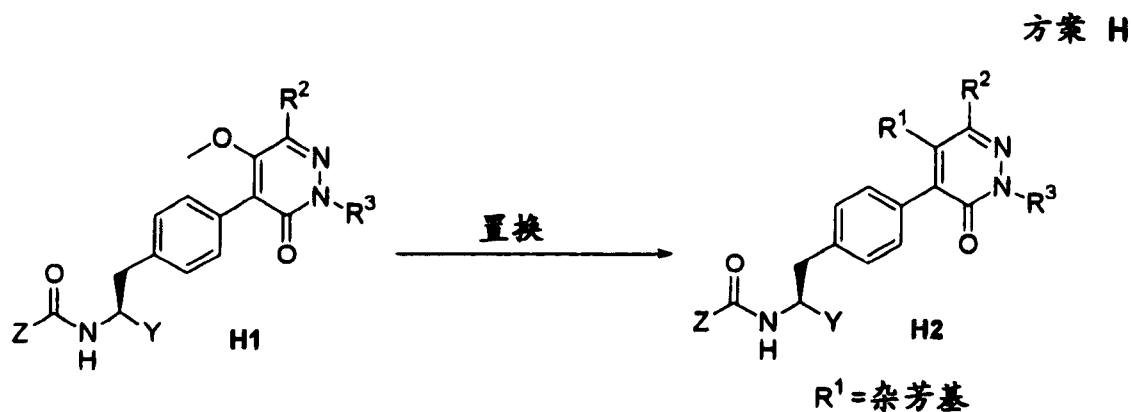
另外，通过与酰基氯反应，化合物 D3 可被直接酰化得到化合物 D6。



如方案 G 所述，其中 W 是硫的本发明的化合物可通过化合物 D6 与劳森试剂 (Lawesson's Reagent) 反应制备。

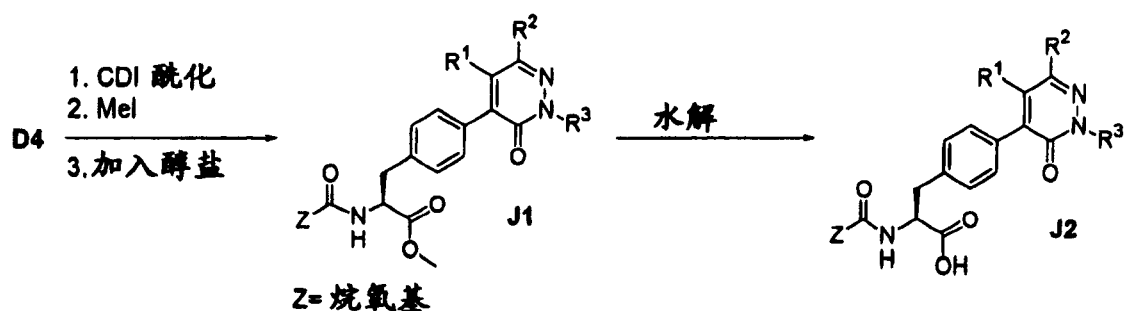


方案 H 说明了其中 R¹ 是杂芳基的本发明化合物的制备。化合物 H1，其中 R¹ 是甲氧基，在微波反应堆内碱性条件下与含-NH 的杂芳基化合物反应得到化合物 H2。



化合物 D4 被 CDI 酰基化，生成物氨基甲酰咪唑与碘代甲烷反应。甲基化作用后，中间体与醇盐反应得到化合物 J1。化合物 J1 在碱性条件下水解得化合物 J2。

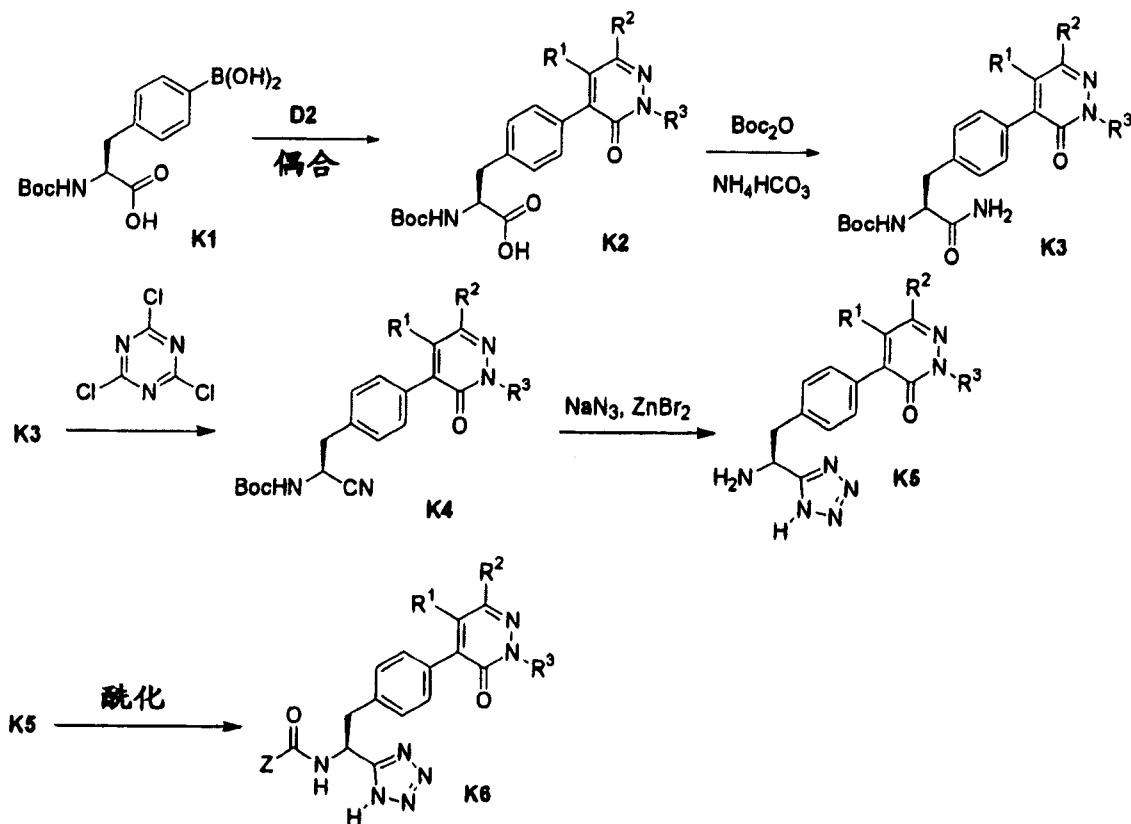
方案 J



本发明的氨基甲酸酯（其中 Z 是烷氧基取代基）可以通过两种可选择的路线合成。例如，化合物 D4 中的氨基与氯甲酸或二烷基二碳酸盐反应得到氨基甲酸酯中间体，该中间体在碱性条件下水解得产物化合物 J2。

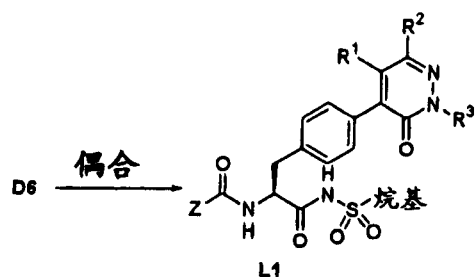
方案 K 说明了其中 Y 是四唑基的本发明化合物的制备。Boc-保护的化合物 K1 可按照文献 (Samanen, et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 510-516) 合成，然后与前述的化合物 D2 偶合得化合物 K2。化合物 K2 与碳酸氢铵和二叔丁基二碳酸盐反应得主产物酰胺，化合物 K3。化合物 K3 与氰尿酸氯反应得化合物 K4，在溴化锌存在时，化合物 K4 与叠氮化钠反应得产物化合物 K5。按照方案 D 所述的方法，化合物 K5 酰化得产物化合物 K6。

方案 K



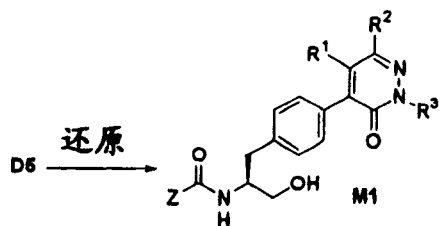
方案 L 说明了其中 Y 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4})$ 烷基的本发明化合物的制备。在适宜的偶合剂、碱和溶剂存在的条件下，化合物 D6 与烷基磺酸盐偶合形成化合物 L1。在 DCM 中的 EDC 和 DMAP 存在时制备本发明的化合物。

方案 L



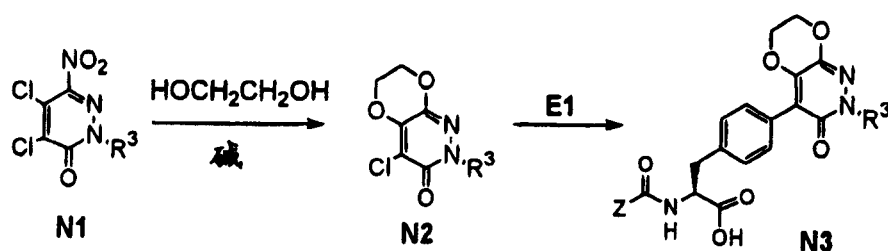
方案 M 描述了其中 Y 是羟甲基的本发明化合物的制备。化合物 D5 与适宜的氢化物源，优选金属氢硼化物，反应的相应的醇（化合物 M1）。

方案M



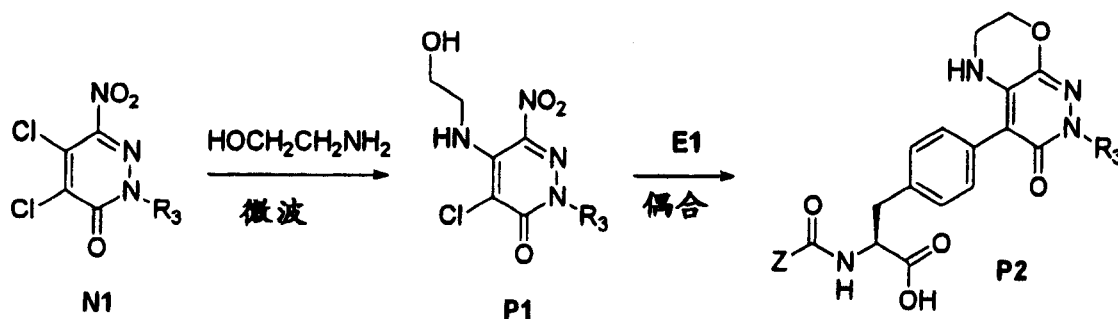
如方案 N 所述, R^1 和 R^2 能一起形成杂环。化合物 N1 在碱性条件下与乙二醇反应得化合物 N2, 化合物 N2 与芳香硼酸如 E1 和钯催化剂偶合得本发明的化合物。

方案N



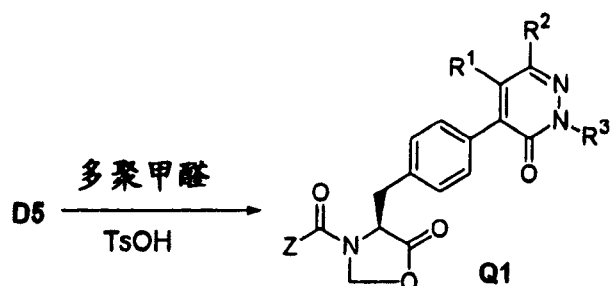
方案 P 进一步阐述了本发明的化合物的合成, 其中 R^1 和 R^2 形成杂环。通过微波辐照法, 化合物 N1 与乙醇胺反应得化合物 P1。使用钯催化剂, 化合物 P1 与硼酸如化合物 E1 偶合得化合物 P2。

方案P



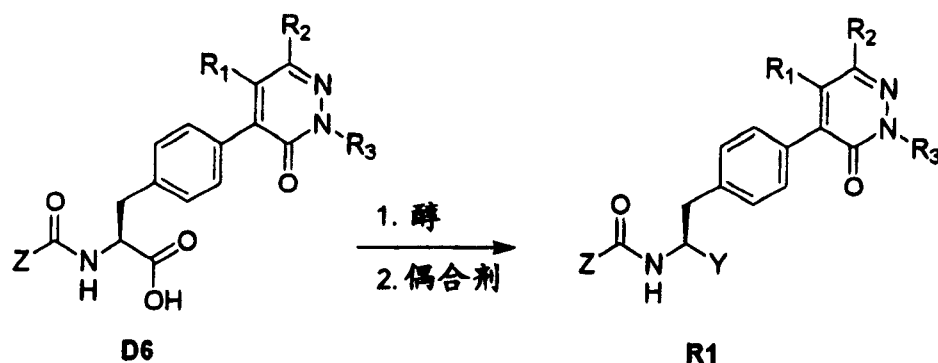
方案 Q 描述了本发明化合物的制备, 其中 Y, 氨基, 与它们相连的原子共价形成环。化合物 D5 与多聚甲醛和对甲苯磺酸反应形成化合物 Q1。

方案Q



本发明化合物的酯类前体药物可使用本领域的技术人员都熟知的方法由化合物 D6 制备。例如，如方案 R 所述，使用适宜的偶合试剂如双(2-氧-3-咪唑烷基)氯化磷，化合物 D6 与醇反应得化合物 R1，其中 Y 任选前述的 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷氧基取代。另外，使用本领域的技术人员都熟知的常规化学试剂，化合物 D6 可转化为酰基氯中间体，并且该酰基氯与醇反应可得产物化合物 R1。

方案R



特殊的合成方法

本发明的有代表性特殊化合物可按照下面的每一个实施例和反应步骤合成；实施例和描述反应步骤的路线通过图例的方式给出，以帮助理解本发明并且无论如何不应认为是对在随后权利要求中所阐述的本发明的限制。本发明的化合物也可作为后面实施例的中间体，以合成本发明的其它化合物。不要试图优化任何反应得到的产率。本领域的技术人员都知道怎样通过反应时间，温度，溶剂和/或试剂的常规变化提高产率。

试剂从商业渠道购买。在 Bruker AM-360 (360 MHz) 光谱仪上，用 (TMS) 作为内标，在指定的溶剂中，测定氢原子的核磁共振 (NMR)

谱。其值用自 TMS 每百万分之几的低场表示。使用电喷射技术，质谱 (MS) 用 Micromass Platform LC 光谱仪或 Agilent LC 光谱仪测定。微波加速反应用 CEM 仪或 Personal Chemistry Smith Synthesizer 微波装置操作。使用 X-射线晶体衍射分析法和其它本领域的技术人员都熟知的方法，立体异构体化合物可被鉴定为其外消旋混合物或分离的非对映异构体和对映异构体。除非另外指明，实施例中所使用的原料很容易从商业供应商处得到，或采用本领域的技术人员都知道的化学合成标准方法合成。除非另外指明，在实施例之间变化的取代基为氢。

实施例 1

(S)-2-氨基-3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-哒嗪-4-基)-苯基]-丙酸，化合物 17

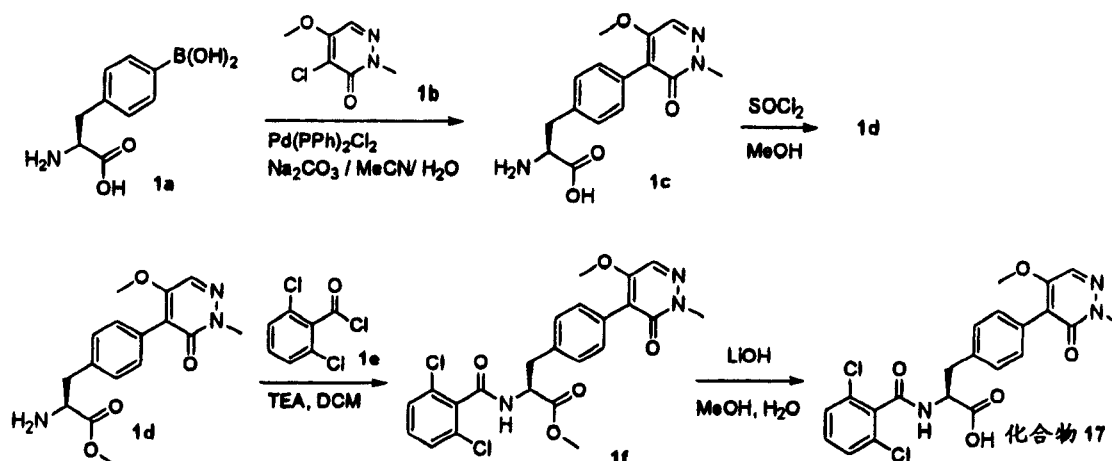
在含有磁性搅拌子的 10 mL 玻璃瓶中装入化合物 1a(-)-L-苯丙氨酸(110 mg, 0.50 mmol)，4-氯-5-甲氧基-2-甲基-2H-哒嗪-3-酮(化合物 1b)(79 mg, 0.45 mmol)，二(三苯膦)氯化钯(II)(18 mg, 0.025 mmol)，1.0 M 碳酸钠(1.0 mL, 1.0 mmol)和乙腈(1.0 mL)。将玻璃小瓶密封，在微波辐射下将混合物在 150℃下加热 10min。用 TFA 酸化后，移除溶剂，混合物粗品用反相 HPLC (0.1% TFA H₂O/MeCN, 0-20%梯度) 纯化得产物白色固体化合物 1c (TFA 盐, 125 mg)。¹H NMR (CD₃OD) δ: 8.20 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.24, (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H)。MS m/z: M+1=304。

化合物 1c (TFA 盐, 0.20 g, 0.48 mmol) 溶于 MeOH (8 mL)，在 SOCl₂ (0.2 mL) 存在下，80℃加热 2 h。将溶液浓缩，所得固体与饱和 NaHCO₃ (水) 反应，用 CH₂Cl₂ (3×2 mL) 提取。将有机相干燥 (MgSO₄)，过滤，浓缩得透明胶体，化合物 1d (0.10 g)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H)。MS m/z: M+1=318。

将 Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol) 和化合物 1e (2,6-二氯苯甲酰氯) (0.29 mL, 2.0 mmol) 加入化合物 1d (0.33 g, 1.0 mmol) 的 CH₂Cl₂ (10 ml) 中。反应 1 h 后，用饱和 NaHCO₃ (水溶液) 猝灭，浓缩得反应残渣。粗品混合物用反相 HPLC (0.1% TFA H₂O/MeCN, 25-45%

梯度) 纯化得化合物 1f, 白色固体 (0.40 g). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.25-7.30 (m, 5H), 6.35 (br, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (m, 2H). MS m/z: M+1=490.

化合物 1f (0.21 g, 0.43 mmol) 与 1 N LiOH (1.0 mL) 在 MeOH (5 mL) 中室温下反应 4 h. 移除 MeOH 后, 浆液溶于水 (4 mL) 中, 用 CH_2Cl_2 (2×2 mL) 洗之前用 HCl 水溶液酸化. 通过过滤收集沉淀物, 用水 ($3 \times$) 洗, 真空干燥箱 (50°C) 干燥, 得化合物 17, 白色固体 (0.18 g). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.18 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 7H), 4.99 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.33 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H). MS m/z: M+1=476.



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备. 采用实施例 1 的方法, 可制备以下化合物:

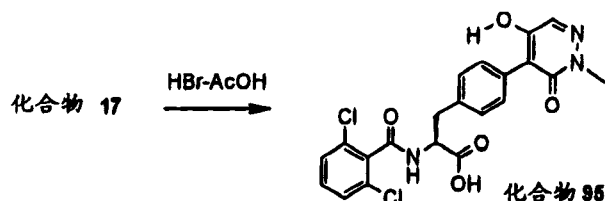
化合物	MS (M+H)	化合物	MS (M+H)
45	385	55	477
76	443		

实施例 1-1

(S)-2-(2,6-二氯-苯甲氨基)-3-[4-(5-羟基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪唑-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 95

化合物 17 (40 mg, 0.084 mmol) 在 HBr (40%, 0.2 mL) 和 AcOH (0.2 mL) 中, 微波辐射下 130°C 加热 20 min. 浓缩反应混合物得残渣,

用 HPLC 纯化得化合物 95, 白色固体(9 mg). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.77 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 7H), 4.98 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H). MS m/z: M+1=462.



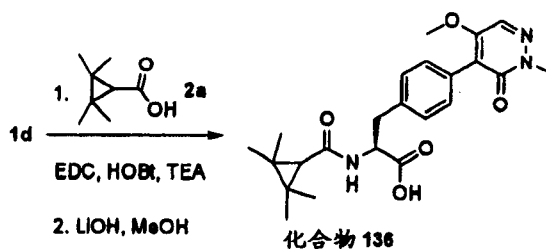
本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备。采用实施例 1-1 的方法, 可制备以下化合物:

化合物	MS (M+H)	化合物	MS (M+H)
62	463	168	448

实施例 2

(S)-3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪嗪-4-基)-苯基]-2-[(2,2,3,3-四甲基-环丙基羰基)-氨基]-丙酸, 化合物 136

化合物 1d (32 mg, 0.10 mmol), 2,2,3,3-四甲基-环丙基羧酸 (化合物 2a) (17 mg, 0.12 mmol), EDC (23 mg, 0.12 mmol), HOBt (16 mg, 0.12 mmol) 和 Et_3N (0.17 μL , 0.12 mmol) 的混合物在 CH_2Cl_2 (2 mL) 中室温下搅拌 16 h. 反应混合物用水洗, 然后用饱和 NaHCO_3 (水) 洗, 减压下浓缩干燥. 残渣在含有 1 M LiOH (0.3 mL) 的 MeOH (1 mL) 中水解 4 h. 酸化后用反相 HPLC (0.1% TFA $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 25-45% 梯度) 纯化得化合物 136, 白色固体 (23 mg). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.19 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.66 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.19 (dd, 1H), 2.99 (dd, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 3H). MS m/z: M+1=428.



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料，试剂和条件制备。采用实施例2的方法，可制备以下化合物：

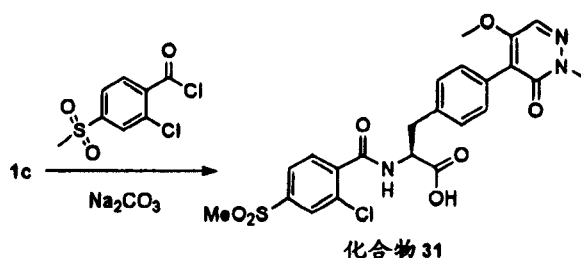
化合物	MS (M+H)	化合物	MS(M+H)
124	388	169	477
127	404	170	438
129	404	173	389
130	506	177	487
132	492 (M-H)	185	390
133	701	191	425
137	452	186	531
138	452	187	448
143	402	188	487
144	427	193	439
145	533	195	501
147	413	177	487
154	604	200	448
157	473 (M-H)	202	515
161	535	205	398
163	442		
167	604		

实施例 3

(S)-2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲氧基)-3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-哒嗪-4基)-苯基]-丙酸，化合物 31

将乙腈 (1 mL) 中的 2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰氯 (0.36 g, 1.4 mmol) 加入化合物 1c 粗品的 $Na_2CO_3/H_2O/CH_3CN$ (0.50 mmol, 如实施例 1 中

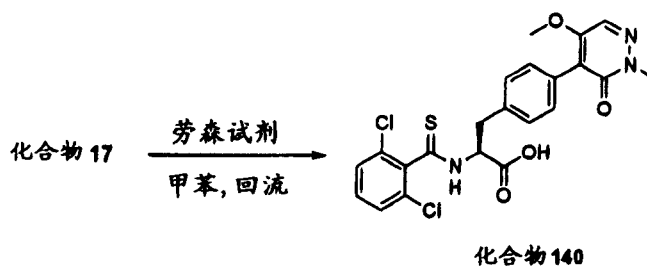
所述)中, 混合物 50℃ 搅拌 15 min. 酸化后用反相 HPLC (0.1% TFA H₂O/MeCN, 20-40% 梯度) 纯化得化合物 31, 白色固体 (81 mg). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 4.96 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (dd, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H). MS m/z: M+1=520.



实施例 4

(S)-2-(2,6-二氯-硫代苯甲氨基)-3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-哒嗪-4基)-苯基]-丙酸, 化合物 140

劳森试剂(2,4-双(4-甲氧苯基)-1,3-二硫代-2,4-二磷庚烷基-2,4-二硫化物, 83.9 mg, 208 μmol)加入含化合物 17 (198 mg, 0.415 mmol) 的甲苯 (2 mL) 混悬液中。混悬液加热回流 15 min, 结果形成黄色溶液。溶液冷却至 23℃, 然后浓缩。将残渣悬浮于乙腈中, 加入 TFA 酸化。将所得溶液过滤, 用反相 HPLC (YMC Pack ODS-A 柱, 20-50% 乙腈-水梯度洗脱, 均含有 0.1% TFA) 纯化。将柱洗脱液低压冻干得化合物 140, 白色粉末 (43.7 mg). (MS ES+) m/z 514 (M+Na)⁺.

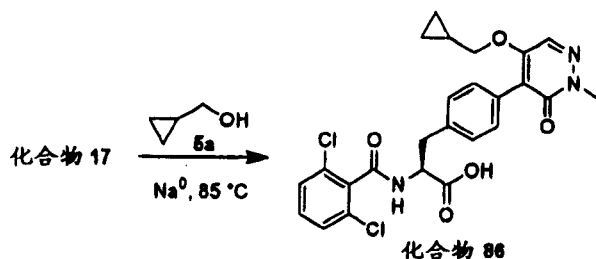


实施例 5

(S)-3-[4-(5-环丙基甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-哒嗪-4基)-苯基]-2-(2,6-二氯-苯甲氨基)-丙酸, 化合物 86

在压力试管中将钠 (25 mg, 1.09 mmol) 加入环丙基甲醇 (化合物 5a, 1.0 mL) 中。混悬液在 23℃ 搅拌, 直至钠溶解 (45 min)。加入化

合物 17 (100 mg, 210 μmol), 将试管密封, 置于 85 $^{\circ}\text{C}$ 油浴。混合物加热 1 h, 然后冷却至 23 $^{\circ}\text{C}$, 并浓缩。在残渣中加入乙腈, 所得混合物加入 TFA 酸化, 然后过滤。滤液用反相 HPLC (YMC Pack ODS-A 柱, 25-50% 乙腈-水梯度洗脱, 均含有 0.1% TFA) 纯化得产物化合物 86, 白色粉末 (87.6 mg)。 (MS ES+) m/z 516.1 (M+H)。



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备。采用实施例 5 的方法, 可制备以下化合物:

化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
7	550	52	552
8	506	60	552 (M + Na)
12	545	74	504
25	553	150	533
41	544		

实施例 6

(S)-2-苯甲氧基羧基氨基-3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧基-2,3-二氢-咪唑-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 172

化合物 6a 通过文献 (Samanen, et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 510-516) 的方法由化合物 1a 制备。

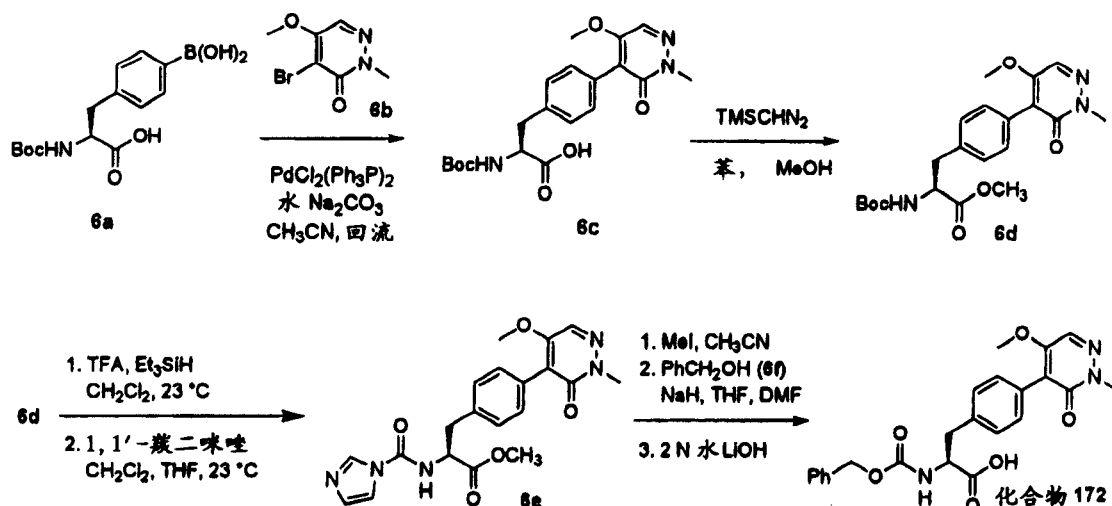
将 Na_2CO_3 水溶液 (2 M, 84 mL, 168 mmol) 和 CH_3CN (84 mL) 连续加入化合物 6a (12.86 mg, 41.6 mmol), 化合物 6b (Cho, S.-D.; Choi, W.-Y.; Yoon, Y.-J. J. Heterocycl. Chem. 1996, 33, 1579-1582) (10.02 g, 45.8 mmol) 和反-二(三苯膦)二氧化钨 (II) (1.46 g, 2.08 mmol) 的混合物中。所得混悬液在 N_2 下加热回流 1 h, 然后冷却至 23 $^{\circ}\text{C}$ 。混合物部分浓缩, 以除去挥发性溶剂。混合物用 1-1/4 饱和的 NaHCO_3

(水)(200 mL)稀释, Et₂O (200 mL)洗。有机相用 1-1/4 饱和的 NaHCO₃ (水)(200 mL)反提取。合并水提出物冷却至 0℃, 加入 2 N HCl 水溶液酸化至 pH 2。通过真空过滤收集沉淀物固体, 即得化合物 6c 粗品 (15.18 g)。通过反相 HPLC (YMC Pack ODS-A 柱, 23-43% CH₃CN-水梯度洗脱, 均含有 0.1% TFA) 纯化化合物 6c 样品。(MS ES+) m/z 426 (M+Na)⁺。

将三甲基矽烷重氮甲烷 (2 M 己烷溶液, 28.0 mL, 56.0 mmol) 加入粗品化合物 6c 的苯:甲醇 (7:2, 135 mL) 溶液中。所得混合物于 23℃ 搅拌 17 h。浓缩混合物, 残渣用柱层析法(梯度洗脱液 50-90% EtOAc-己烷) 纯化, 得化合物 6d, 白色泡沫 (7.83 g)。(TOF MS ES+) m/z 440 (M+Na)⁺。

将 TFA (819 μL, 10.6 mmol) 加入化合物 6d (443 mg, 1.06 mmol) 的 CH₂Cl₂ 溶液中。所得溶液于 23℃ 搅拌 3 h。将溶液浓缩, 残渣通过 flash 柱层析法 (硅胶, 梯度洗脱液 2-10% MeOH-CH₂Cl₂) 得白色泡沫 (539 mg)。(TOF MS ES+) m/z 318 (M+H)⁺。将 1,1'-羰二咪唑 (259 mg, 1.59 mmol) 加入泡沫的 CH₂Cl₂:THF 溶液 (5:1, 6 mL)。所得溶液于 23℃ 搅拌 1 h。浓缩混合物, 残渣用柱层析法 (硅胶, 梯度洗脱液 2-10% MeOH-CH₂Cl₂) 纯化。得到白色固体化合物 6e (355 mg)。(TOF MS ES+) m/z 412 (M+H)⁺。

将碘代甲烷 (50.5 μL, 811 μmol) 加入化合物 6e (83.4 mg, 203 μmol) 的溶液中。所得混合物于 23℃ 搅拌 16 h, 然后浓缩, 得淡黄色油状物。将苯甲醇 (化合物 6f, 21.7 μL, 203 μmol) 加入残渣的 THF:DMF(1:1, 1 mL) 溶液中, 然后加入氯化钠 (60% 分散液体石蜡, 8.9 mg, 233 μmol)。所得黄色溶液于 23℃ 搅拌 4 h。加入 LiOH (2 N, 1 mL) 水溶液, 将混合物于 23℃ 搅拌 3.5 h。浓缩混合物。残渣溶于甲醇, 加入 TFA 酸化 pH 至 2。得到的溶液用反相 HPLC (YMC Pack ODS-A 柱, 35-55% CH₃CN-水梯度洗脱, 均含有 0.1% TFA) 纯化。将柱洗脱液低压冻干, 得化合物 172 (36.6 mg), 白色粉末。(TOF MS ES+) m/z 438 (M+H)⁺。



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料，试剂和条件制备。采用实施例 6 的方法，可制备以下化合物，无需进一步纯化：

化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
111	446	203	480
171	418	204	506
111	446	203	480
175	404	208	430
184	390	209	452
201	444		

实施例 7

(S)-2,6-二氯-N[2-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪唑-4-基)-苯基]-1-(1H-四唑-5-基)-乙基]-苯甲酰胺，化合物 106

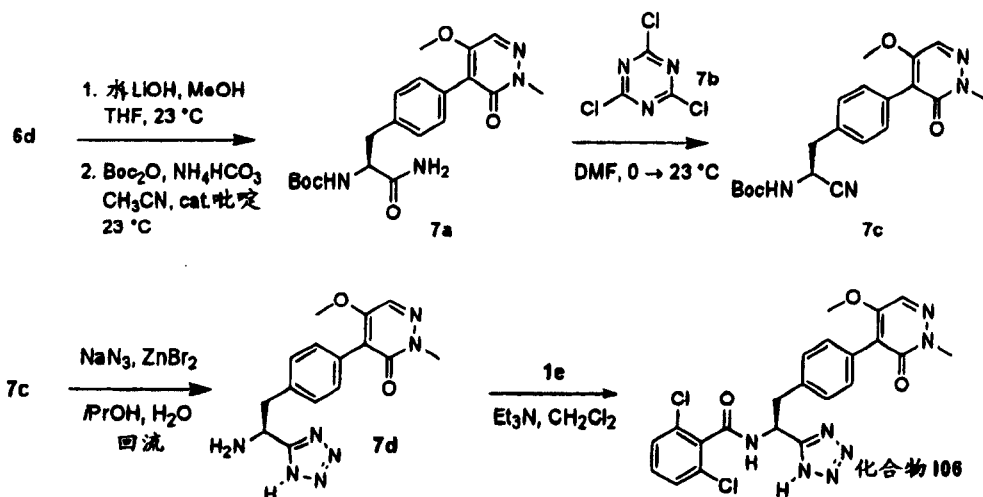
将 2 N LiOH 水溶液 (10 mL, 20 mmol) 加入化合物 6d (2.07 g, 4.96 mmol) 在混合物甲醇:四氢呋喃 (1:1, 20 mL) 中的溶液。所得溶液于 23°C 搅拌 4 h。混合物部分浓缩，以除去有机溶剂。所得溶液冷却至 0°C，然后加入 2 N HCl 水溶液酸化 pH 至 2。酸化溶液用 DCM (4 × 20 mL) 提取。合并有机提取物后干燥 (Na₂SO₄) 浓缩。将二叔丁基碳酸氢盐 (1.46 g, 6.67 mmol) 和 NH₄CO₃H (507 mg, 6.40 mmol) 加入残渣中。反应容器在连续加入乙腈 (24 mL) 和吡啶 (249 μL, 3.08

mmol) 之前用 N_2 冲洗。混合物于 $23^\circ C$ 搅拌 19 h, 浓缩, 所得白色泡沫用柱层析法 (硅胶, 梯度洗脱液 2-10% MeOH/DCM) 纯化, 得到化合物 7a (1.76 g), 白色泡沫。 (TOF MS ES+) m/z 403 ($M+H$)⁺。

氰尿酸氯 (化合物 7b, 518 mg, 2.81 mmol) 加入在 DMF 中的化合物 7a 的冰冻溶液。将溶液缓慢升温至 $23^\circ C$, 并搅拌 25 h。混合物在 EtOAc (30 mL) 和水 (30 mL) 中分配。用 EtOAc (3×3 mL) 提取水相。合并有机相提取物, 干燥 (Na_2SO_4) 浓缩。残渣用柱层析法 (硅胶, 梯度洗脱液 50-80% EtOAc/己烷) 纯化, 得到化合物 7c, 白色固体 (1.38 g)。 (TOF MS ES+) m/z 385 ($M+H$)⁺。

叠氮化钠 (18.9 mg, 291 μ mol), 溴化锌 (164 mg, 728 μ mol), 异丙醇 (0.33 mL) 和水 (0.33 mL) 依次加入化合物 7c (56.0 mg, 146 μ mol) 中。得到的混悬液加热回流 19 h, 然后于 $23^\circ C$ 搅拌 7 d。浓缩混合物, 残渣用反相 HPLC (YMC Pack ODS-A 柱, 5-25% 乙腈-水梯度洗脱, 均含有 0.1% TFA) 纯化。得到化合物 7d, 无色油状物 (22.7 mg)。 (TOF MS ES+) m/z 328 ($M+H$)⁺。

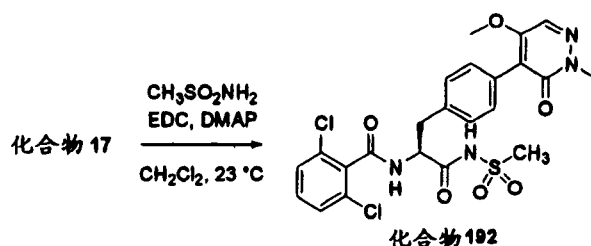
三乙胺 (157 μ L, 1.13 mmol) 和化合物 1e (80.7 μ L, 0.563 mmol) 依次加入化合物 7d (219 mg, 0.512 mmol) 的 DCM (2.5 mL) 混悬液中。得到的混悬液于 $23^\circ C$ 搅拌 15 h。浓缩混合物, 得到的残渣悬浮于甲醇中, 加入 TFA 酸化。得到的黄色溶液用反相 HPLC (YMC Pack ODS-A 柱, 25-45% 乙腈-水梯度洗脱, 均含有 0.1% TFA) 纯化。得到化合物 106, 无色油状物 (52 mg)。 (TOF MS ES+) m/z 500 ($M+H$)⁺。



实施例 8

(S)-2,6-二氯-N-{2-甲磺酰胺-1-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-哒嗪-4-基)-苯基]-2-氧-乙基}苯甲酰胺, 化合物 192

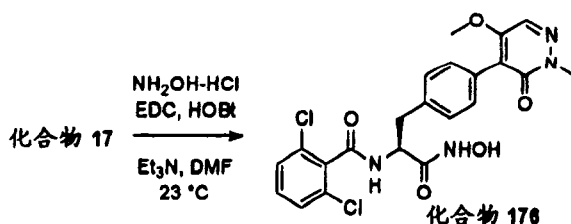
二甲基氨基吡啶 (32.1 mg, 263 μmol), EDC (50.4 mg, 263 μmol , 1.25 equiv) 和甲磺酰胺 (25.0 mg, 263 μmol , 1.25 equiv) 依次加入化合物 17 (100 mg, 210 μmol) 的 DCM (1.0 mL) 溶液中。得到的溶液于 23 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 11 d。混合物在 DCM (5 mL) 和 1 N HCl (水) (5 mL) 中分配。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。剩余白色固体用柱层析法 (硅胶, 梯度洗脱液 1-10% MeOH 在 DCM:HOAc, 99:1) 初步纯化。得到的物质一部分用制备级薄层层析法 (洗脱溶剂: HOAc:MeOH:DCM, 1:10:89) 进一步纯化。得到化合物 192, 无色油状物 (10.8 mg)。 (MS ES+) m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



实施例 9

(S)-2,6-二氯-N-{1-羟基氨甲酰-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-哒嗪-4-基)-苯基]-2-氧-乙基}苯甲酰胺, 化合物 176

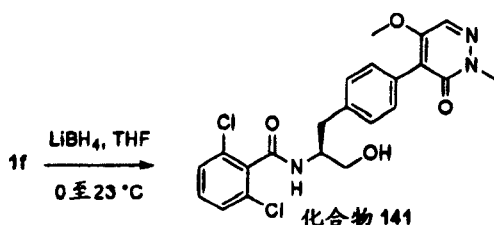
HOBt (118.1 mg, 874 μmol) 加入化合物 17 (320.2 mg, 572 μmol) 的 DMF (3.0 mL) 中, 然后加入 EDC 盐酸盐 (193.3 mg, 1.01 mmol)。得到的混合物于 23 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 5 min。然后, 加入羟胺盐酸盐 (51.4 mg, 739 μmol), 三乙胺 (103.0 μL , 739 μmol)。混合物于 23 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 20 h。混合物分配于 EtOAc (10 mL) 和 NaHCO_3 饱和水溶液 (10 mL) 中。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。剩余白色固体用反相 HPLC (YMC Pack ODS-A 柱, 20-40% 乙腈-水梯度洗脱, 均含有 0.1% TFA) 纯化, 产物为化合物 176, 白色粉末 (14.2 mg)。 (TOF MS ES+) m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



实施例 10

(S)-2,6-二氯-N-{2-羟基-1-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪唑-4-基)-苯基]-乙基}苯甲酰胺, 化合物 141

氢硼化锂的 THF (2.0 M, 486 μL , 972 μmol) 溶液于 0 $^\circ\text{C}$ 加入化合物 1f (216.6 mg, 442 μmol) 溶液中。得到的黄色溶液于 0 $^\circ\text{C}$ 搅拌 30 min, 然后加热至 23 $^\circ\text{C}$, 再搅拌 3 h。过量氢化物加入饱和 NH_4Cl (水) 溶液猝灭。浓缩得到的溶液, 剩余白色固体分配于 EtOAc (5 mL) 和饱和 NH_4Cl (水) (5 mL) 中。合并有机提取物, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。剩余物用柱层析法 (硅胶, EtOAc) 初步纯化, 然后用反相 HPLC (YMC Pack ODS-A 柱, 20-40% 乙腈-水梯度洗脱, 均含有 0.1% TFA) 进一步纯化。得到化合物 141, 无色油状物 (76.6 mg)。 (MS ES+) m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

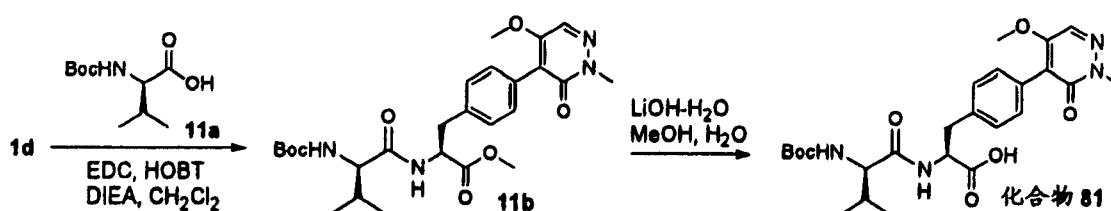


实施例 11

(R)-2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁基氨基)-3-(S)-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪唑-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 81

化合物 1d (200 mg, 0.63 mmol), 化合物 11a (187 mg, 0.63 mmol), EDC (157 mg, 0.82 mmol), HOBT (153 mmg, 1.13 mmol) 和 DIEA (219 μL , 1.26 mmol) 的混合物, 置于 20 mL CH_2Cl_2 中室温下氩气中搅拌 30 h。混合物用 10% 柠檬酸水溶液洗, 后用饱和 NaHCO_3 水溶液洗。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 浓缩, 得产物化合物 11b (458 mg), 琥珀色油状物。

将 LiOH-H₂O (8 mg, 0.18 mmol) 加入化合物 11b (20 mg, 0.03 mmol) 的 2 mL 1:1 MeOH:H₂O 溶液中。搅拌 23 h 后, 浓缩混合物, 用制备级反相 HPLC (YMC Pack ODS-H80 柱, 100 × 20 mm, 20-40% 水-乙腈梯度洗脱液, 均含有 0.1% TFA) 纯化后得化合物 81 (7 mg), 白色粉末。LC 100% @254 nm, 98% @214 nm;; ¹H NMR (CD₃OD): δ 0.75 (d, 3H), 0.83 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.90 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.18(s, 1H)。



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备。采用实施例 11 的方法, 可制备以下化合物, 无需进一步纯化:

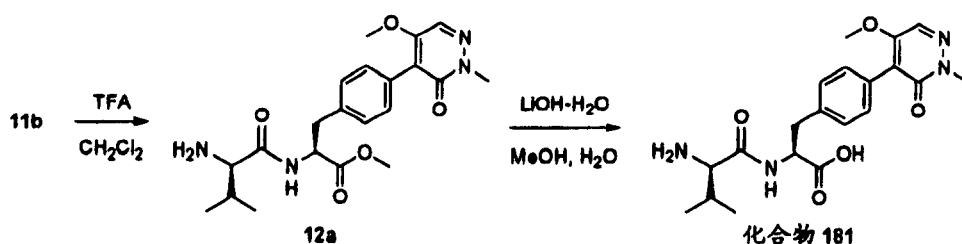
化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
216	389	223	515
217	388	229	432
222	529	230	478

实施例 12

2-(2-氨基-3-甲基-丁酰胺基)-3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪唑-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 181

将 2 mL TFA 加入化合物 11b (458 mg, 0.89 mmol) 的 5 mL DCM 溶液中, 得到的混合物室温下搅拌 1.5 h。浓缩混合物, 剩余物溶于 MeOH, 再次浓缩混合物。剩余物用制备级反相 HPLC (YMC Pack ODS-H80 柱, 100 × 20 mm, 5-25% 水-乙腈梯度洗脱液, 均含有 0.1% TFA) 纯化后得化合物 12a (192 mg, 0.36), 白色泡沫。

将 5 mg (0.12 mmol) LiOH-H₂O 加入 20 mg (0.03 mmol) 12a 的 4mL 1:1MeOH:H₂O 溶液中。所得混合物室温下搅拌过夜。混合物加入几滴 TFA 酸化，浓缩至 1 mL。产物用制备级反相 HPLC (YMC Pack ODS-H80 柱, 100 × 20 mm, 5-25%水-乙腈梯度洗脱液, 均含有 0.1% TFA) 纯化后得化合物 181 (8.8 mg), 白色粉末。LC 96% 为预期的 R-异构体, 4% 为 S-异构体, ¹H NMR (CD₃OD): δ 0.70 (d, 3H), 0.82 (d, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.87 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 8.17 (s, 1H)。



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备。采用实施例 12 的方法, 可制备以下化合物:

化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
123	417	166	401
128	608	181	403
159	403	210	502
		221	403

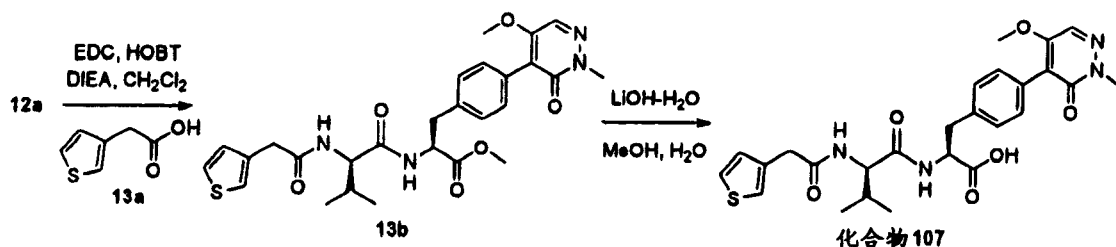
实施例 13

3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-哒嗪-4-基)-苯基]-2-[3-甲基-2-(2-噻吩-3-基-乙酰胺基)-丁酰胺基]-丙酸, 化合物 107

化合物 12a (17 mg, 0.027 mmol), 化合物 13a (4 mg, 0.03 mmol), EDC (8 mg, 0.04 mmol), HOBt (7 mg, 0.054 mmol) 和 DIEA (16 μL, 0.09 mmol) 的 5 mL CH₂Cl₂ 溶液室温下搅拌过夜。混合物用 10% 柠檬酸 (水) 洗, 后用饱和 NaHCO₃ (水) 溶液洗。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓度得产物化合物 13b (12 mg)。

将 LiOH-H₂O (3 mg, 0.06 mmol) 加入化合物 13b (12 mg, 0.022 mmol) 的 3mL 2:1 MeOH:H₂O 溶液中。搅拌 1.5 h 后, 混合物用几滴

TFA 酸化, 用制备级反相 HPLC (YMC Pack ODS-H80 柱, 100 × 20 mm, 20-40%水-乙腈梯度洗脱液, 均含有 0.1% TFA) 纯化后得产物化合物 107 (2.5 mg), 白色粉末。



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备。采用实施例 13 的方法, 可制备以下化合物, 无需进一步纯化:

化合物	MS (M + H ⁺)
227	429

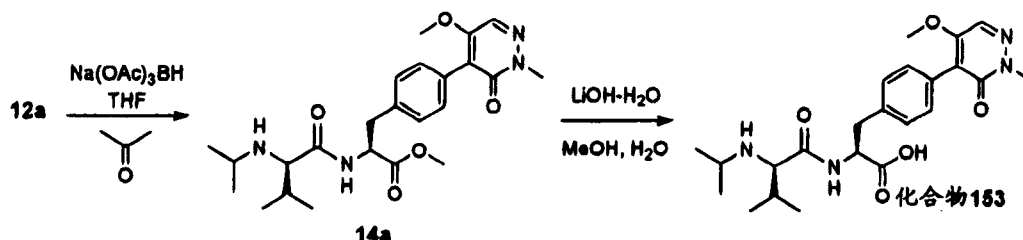
实施例 14

2-(2-异丙氨基-3-甲基-丁酰胺基)-3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-吡嗪-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 153

将丙酮 (6.3 μL, 0.08 mmol) 和 Na(OAc)₃BH (25 mg, 0.12 mmol) 加入化合物 12a (55 mg, 0.08 mmol) 的 5 mL THF 溶液中。所得混合物在氩气下搅拌 4 h。浓缩混合物, 剩余物用 CH₂Cl₂ 吸收, 用 Na₂CO₃ (水) 溶液洗。分离水层, 用 CH₂Cl₂ (2 ×) 洗。合并有机相, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩得化合物 14a (40 mg, 0.08 mmol), 透明油状物。

将 LiOH-H₂O (7 mg, 0.16 mmol) 加入化合物 14a (40 mg, 0.08 mmol) 的 4 mL 1:1 MeOH:H₂O 溶液中。所得的溶液室温下搅拌 2.5 h。将混合物浓缩, 用制备级反相 HPLC (YMC Pack ODS-H80 柱, 100 × 20 mm, 5-25%水-乙腈梯度洗脱液, 均含有 0.1% TFA) 纯化后得化合物 153 (6 mg, 0.01 mmol), 白色粉末。¹H NMR (CD₃OD): δ 0.65 (d, 3H), 0.70 (d, 3H), 1.22 (m, 6H), 1.86 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.56

(d, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 8.08 (s, 1H).



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料，试剂和条件制备。采用实施例 14 的方法，可制备以下化合物：

化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
146	429	220	529
179	544	224	527
189	485	225	455
218	431	226	457

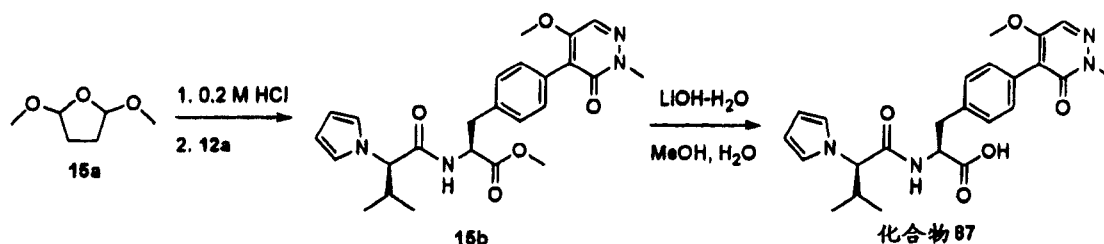
实施例 15

3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-哒嗪-4-基)-苯基]-2-(3-甲基-2-吡咯基-1-基-丁酰胺基)-丙酸，化合物 87

化合物 15a (14 μL, 0.11 mmol) 的 5 mL 0.1 M HCl 溶液加热至 100℃，并在该温度下加热 40 min。混合物冷却至室温。加入化合物 12a (55 mg, 0.01 mmol) 的 5 mL CH₂Cl₂ 溶液，所得混合物室温下搅拌 2 h。用饱和 NaHCO₃ (水) 溶液洗混合物，并分离。水层加入 CH₂Cl₂ 洗。合并有机提取物，干燥 (MgSO₄)，过滤，浓缩得化合物 15b (43 mg)，透明油状物。

将 LiOH-H₂O (12 mg, 0.3 mmol) 加入化合物 15b (43 mg, 0.092 mmol) 的 3 mL 1:1 MeOH:H₂O 溶液中。溶液室温下搅拌过夜。将溶液浓缩后用制备级反相 HPLC (YMC Pack ODS-H80 柱, 100 × 20 mm, 20-40% 水-乙腈梯度洗脱液, 均含有 0.1% TFA) 纯化后得产物化合物 87 (19 mg), 白色粉末。LC 100%; ¹H NMR (CD₃OD): δ 0.53 (d, 3H), 0.66 (d, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (d, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.65 (s, 2H),

7.08 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.39 (m, 1H).

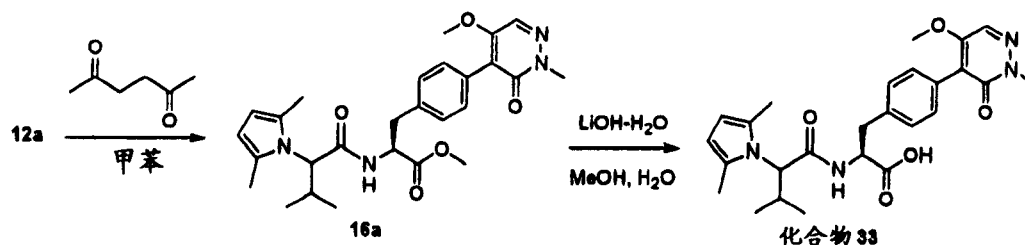


实施例 16

2-[2(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-3-甲基-丁酰胺基]-3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-哒嗪-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 33

按照实施例 12 制备的(R,S)-2-(2-氨基-3-甲基-丁酰胺基)-3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-哒嗪-4-基)-苯基]-丙酸甲酯, 二-TFA 盐 (644 mg, 2 mmol) 悬浮于 50 mL 含 2,5-己二酮 (230 mg) 的甲苯中。反应使用的装置为 Dean-Stark trap, 氩气下加热回流 2 h。混合物冷却至室温, 蒸去挥发性溶剂。剩余物用柱层析法 (硅胶, 0-10% MeOH-CHCl₃) 处理得化合物 16a (278 mg)。¹H NMR (CD₃OD): δ 0.56 (m, 3H), 1.00-1.13 (dd, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.03 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 8.20 (s, 1H)。

按照实施例 15 所述得方法将化合物 16a 水解为化合物 33。化合物 33 用 HPLC (YMC Pack ODS-H80 柱, 100 × 20 mm, 30-50%水-乙腈梯度洗脱液, 均含有 0.1% TFA) 分离。MS 481 (M+H)。



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备。采用实施例 16 的方法, 可制备以下化合物:

化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
213	481	215	481
214	481		

实施例 17

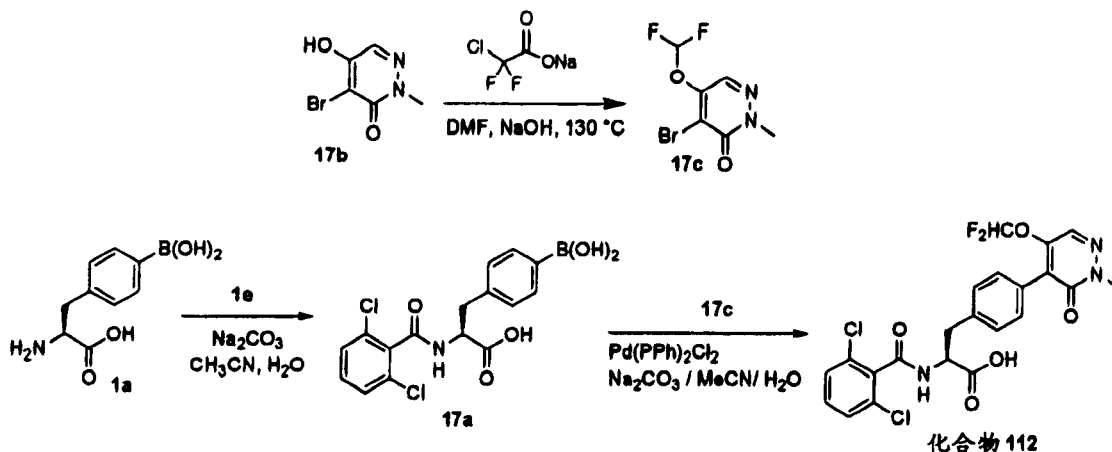
(S)-2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-3-[4-(5-二氟甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪嗪-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 112

化合物 1e (1.47 mL, 10.2 mmol) 于 50℃ 加入化合物 1a (4-硼-L-苯丙酸) (2.04 g, 9.76 mmol) 和 Na₂CO₃ (2.07 g, 19.5 mmol) 的乙腈: 水 (1:1, 40 mL) 混合物中。所得混合物于 50℃ 搅拌 1 h, 然后冷却至 0℃, 加入浓 HCl (水) 酸化 pH 至 2。混悬液于 0℃ 搅拌 30 min, 真空过滤收集沉淀物固体, 用水洗。用真空干燥箱于 50℃ 干燥白色固体, 得化合物 17a (2.65 g)。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.55 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.28-7.40 (m, 5H), 4.95 (dd, 1H, J=9.3, 4.7 Hz), 3.30 (dd, 1H, J=13.9, 5.3 Hz), 3.03 (dd, 1H, J=14.1, 9.4 Hz)。

压力试管依次装入化合物 17b (Cho, S.-D.; Choi, W.-Y.; Yoon, Y.-J. J. Heterocycl. Chem. 1996, 33, 1579-1582) (1.29 g, 6.28 mmol), 一氯二氟乙酸钠盐 (1.15 g, 7.54 mmol), NaOH (314 mg, 7.85 mmol)。试管用氮气净化, 加入 DMF (3.0 mL)。混合物加热至 130℃, 并于该温度下加热 1 h, 然后冷却至 23℃。混合物用 EtOAc (50 mL) 稀释, 所得溶液用饱和 NaCl (水) 溶液 (2 × 50 mL) 洗。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 得黄褐色固体, 用柱层析法 (硅胶, 50-70 % EtOAc-己烷梯度洗脱) 纯化, 得化合物 17c, 类白色固体 (1.09 g)。(MS ES⁺) m/z 255 (M+H)⁺。

将碳酸钠 (2 M, 2 mL, 4 mmol, 4 equiv) 水溶液和乙腈 (2 mL) 依次加入化合物 17a (370 mg, 0.968 mmol, 1 equiv)、化合物 17c (0.218 g, 1.06 mmol, 1.1 equiv) 和反-二(三苯膦)二氯化钨 (II) (33.6 mg, 0.0484 mmol, 0.05 equiv) 的混合物中。所得混悬液在氮气下加热回流 1 h, 然后冷却至 23℃。混合物部分浓缩, 以除去有机溶剂。得到的混合物用半饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 稀释, 用醚 (20 mL) 洗。水提取物冷却至 0℃, 加入 1 N 盐酸水溶液酸化 pH 至 2。通过真空过滤收集沉淀的白色固体。产物粗品用反相 HPLC (YMC Pack ODS-A 柱,

100 × 20 mm, 35-55%乙腈-水梯度洗脱液, 均含有 0.1% TFA) 纯化得化合物 112 (305.0 mg). (MS ES+) m/z 512 (M+H)⁺.



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备。采用实施例 17 的方法, 可制备以下化合物, 无需进一步纯化:

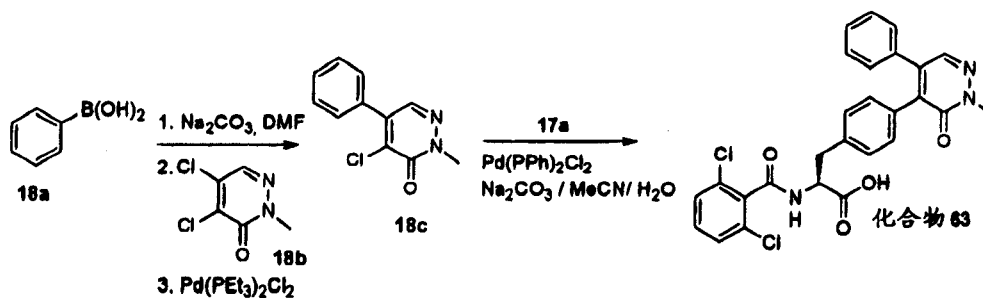
化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
120	434	190	389

实施例 18

(S)-2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-3-[4-(2-甲基-3-氧-5-苯基-2,3-二氢-咪嗪-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 63

苯硼酸 (化合物 18a, 61 mg, 0.50 mmol) 溶解于 1 M Na₂CO₃ (1 mL) 中, 然后与 DMF (1 mL) 中的化合物 18b (180 mg, 1.0 mmol) 混合。Pd(PET₃)₂Cl₂ (10 mg, 0.024 mmol) 加入, 得到的浆液室温下搅拌 5 h。粗品混合物浓缩干燥, 用水 (2 mL) 处理, 用 DCM (3 × 2 mL) 提取。将 DCM 的提取物浓缩, 剩余物用反相 HPLC (0.1% TFA H₂O/MeCN, 20-40% 梯度) 纯化得化合物 18c, 白色固体 (85 mg)。mp 131-133 °C; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 5H), 3.89 (s, 3H); MS m/z: 221 (M+H⁺).

用实施例 1 所述的钯-催化偶合化合物 1a 和化合物 1b 的方法, 化合物 17a 和 18c 偶合得化合物 63。



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料，试剂和条件制备。采用实施例 18 的方法，可制备以下化合物，无需进一步纯化：

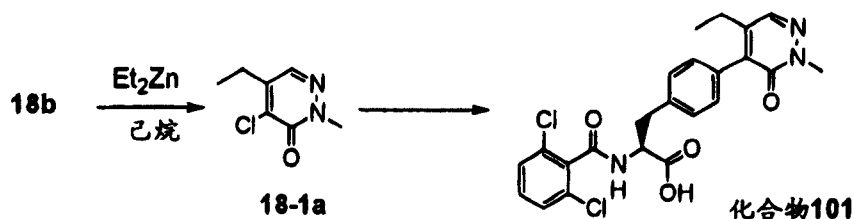
化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
16	565	47	552
59	540	105	528
14	600	67	547
71	606	64	590
27	566	65	640

实施例 18-1

2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-3-[4-(5-乙基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪嗪-4-基)-苯基]-丙酸，化合物 101

化合物 18b (0.45 g, 2.5 mmol) 于 0℃ 加入己烷 (1.0 M, 9 mL) 中的 Et₂Zn 中。所得混合物用水猝灭和用 CH₂Cl₂ 处理之前，在油浴中加热至 60℃，并加热 4 h。滤掉不溶性物质，浓缩 CH₂Cl₂ 滤液，用 HPLC 纯化得化合物 18-1a，透明液体 (47 mg)。MS m/z: M+1=173。

使用实施例 1 所述的将化合物 1a 转化为化合物 1c 和取代化合物 18-1a 得 1b，和取代化合物 17a 为化合物 1a 的方法，将化合物 18b 转化为化合物 101。MS m/z: M+1=474。



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料，试剂和条件制备。采用实施例 18-1 的方法，可制备以下化合物，无需进一步纯化：

化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
4	490	5	519
10	575	11	520
20	531	36	543
37	544	39	544
49	480	51	515
56	538	78	534
85	518	92	585
117	552	197	523
165	544	228	518

实施例 19

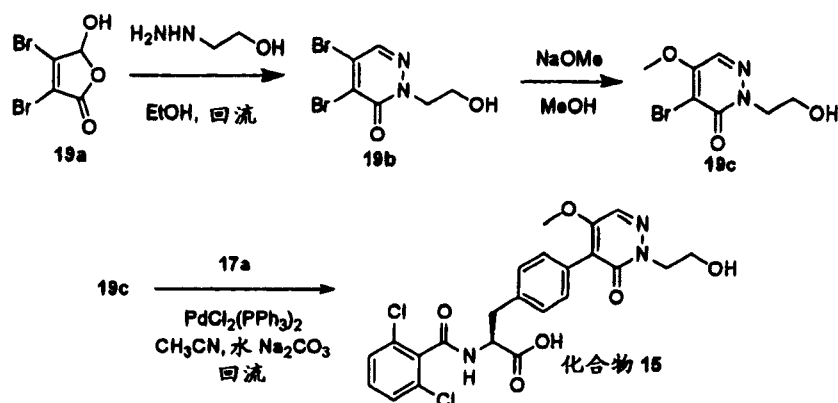
(S)-2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)3-{4-[2-(2-羟基-乙基)-3-氧-5-(5-噻吩-2-基-吡唑-1-基)-2,3-二氢-咪嗪-4-基]-苯基}-丙酸，化合物 15

2-羟乙胍 (13.2 mL, 195.0 mmol) 于 5℃ 加入 mucobromic acid 酸 (化合物 19a, 38.68 g, 150.0 mmol) 的 EtOH(128 mL) 溶液中。在添加的过程中，内部温度升至 10℃。混合物于 0℃ 搅拌 1 h，然后升至 23℃，再进一步加热回流 2 h。混合物冷却至 23℃ 并浓缩。将所得的黑色油状物一部分用柱层析法 (凝胶, 50-75%EtOAc-己烷梯度洗脱液) 纯化。得化合物 19b, 黄褐色固体 (22.93 g)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 4.38 (t, 2H, J=5.1 Hz), 4.04 (t, 2H, J=5.1 Hz), 2.41 (br s, 1H)。

甲醇钠的甲醇溶液 (30%, 重量百分比, 4.85 mL, 25.8 mmol) 加入冰冻的化合物 19b (7.00 g, 23.5 mmol) 的甲醇溶液 (40 mL) 中。所得的混合物缓慢加热至 23℃，并搅拌 21 h。浓缩混合物，剩余类白色固体分配于 CH₂Cl₂ (100 mL) 和饱和 NaCl (水) 溶液 (100 mL) 中。从得到的混合物中沉淀出白色固体。通过真空过滤收集固体，得到化合物 19c, 白色粉末 (4.73 g)。 (MS ES⁺) m/z 249 (M+H)⁺。

Na₂CO₃ 水溶液 (2 M, 10 mL, 20 mmol) 和 CH₃CN (10 mL) 依

次加入化合物 19c (1.88 g, 4.91 mmol)、化合物 17a (1.35 g, 5.40 mmol) 和反-二(三苯基)二氯化钯(II) (172 mg, 0.246 mmol) 的混合物中。所得混悬液在氮气下加热回流 1 h, 然后冷却至 23℃。部分浓缩混合物以除去有机溶剂。混合物用半饱和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 稀释, 用 Et₂O (50 mL) 洗。水提取物冷却至 0℃, 加入 1 N HCl 水溶液酸化 pH 至 2。真空过滤收集沉淀的白色固体, 得化合物 15 (2.11 g)。 (MS ES⁺) m/z 506 (M+H)⁺。

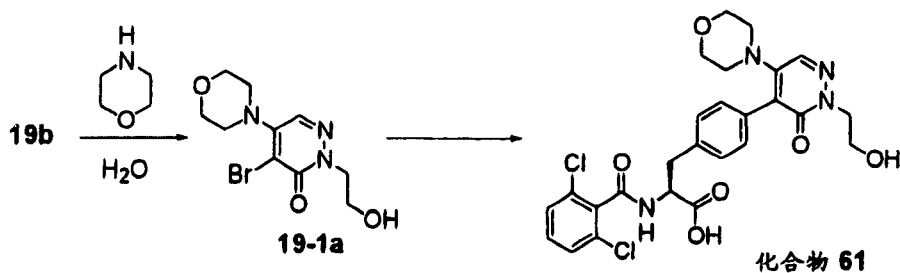


实施例 19-1

(S)-2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-3-{4-[2-(2-羟基-乙基)-5-甲氧基-3-氧-2,3-二氢-吡啶-4-基]-苯基}-丙酸, 化合物 61

19b (0.30 g, 1.0 mmol) 和吗啉 (0.33 mL, 2.5 mmol) 混合物的水溶液 (1.2 mL) 在油浴中加热至 120℃, 并在该温度下加热 4 h, 然后浓缩。得到的剩余物用 MeCN 提取, 不溶性物质过滤除去。浓缩滤液得剩余物, 用水处理 (0.5 mL)。过滤收集沉淀物, 用水洗, 得化合物 19-1a, 白色固体 (0.06 g)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.57 (s, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.88 (t, 4H), 3.41 (t, 4H); MS m/z: 304 (M⁺)。

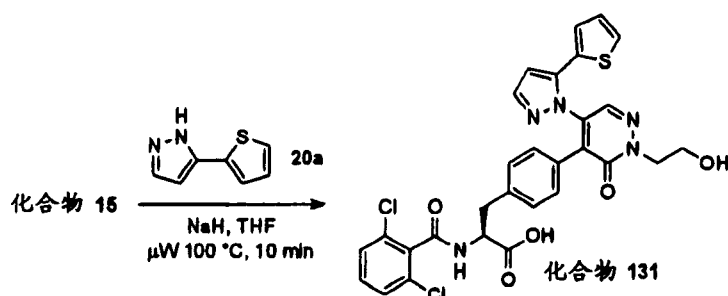
使用实施例 19 将化合物 19c 转化为化合物 15 的方法, 将化合物 19-1a 转化为如题的化合物 61。MS m/z 561 (M+H)⁺。



实施例 20

(S)-2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-3-{4-[2-(2-羟基-乙基)-3-氧-5-(5-噻吩-2-基-吡唑-1-基)-2,3-二氢-咪嗪-4-基]-苯基}-丙酸, 化合物 131

氢氧化钠 (60%分散于液体石蜡中, 42 mg, 1.05 mmol) 加入化合物 20a (157.7 mg, 1.05 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中。将化合物 15 (106 mg, 210 μmol) 加入得到的混悬液中。混合物在微波辐射下加热 (CEM Explorer, 100 $^{\circ}\text{C}$, 10 min)。将 HCl 水溶液 (1.0 N, 1.5 mL) 加入混合物中。得到的混合物用 Celite 填料 (Varian Chem Elut) 过滤, 用 1% AcOH/CH₂Cl₂ (10 mL) 洗。浓缩滤液, 剩余物用反相 HPLC 纯化, 得化合物 131 (13.2 mg)。 (MS ES⁺) m/z 624 (M+H)⁺。



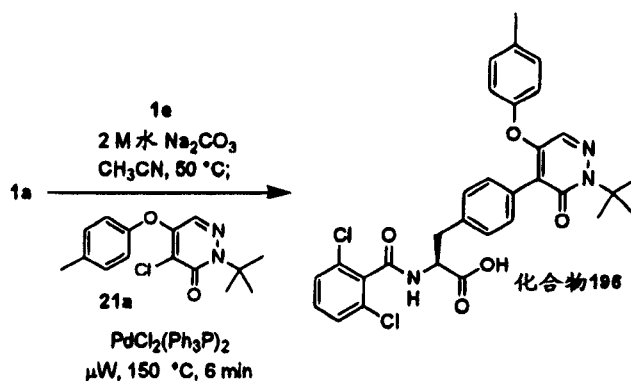
本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备。采用实施例 20 的方法, 可制备以下化合物, 无需进一步纯化:

化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
32	526	88	292
69	540	94	620
79	562	148	594
82	590		

实施例 21

(S)-3-[4-(2-叔丁基-3-氧-5-对甲苯氧基-2,3-二氢-咪嗪-4-基)-苯基]-2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-丙酸, 化合物 196

将化合物 1e (10.3 μL , 71.9 μmol) 加入化合物 1a (13.6 mg, 65.1 μmol) 的碳酸钠 (2 M, 0.25 mL) 水溶液和乙腈 (0.25 mL) 的混合混悬液中。混合物于 50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 min 之前, 加入反-二(三苯膦) 二氯化钯 (II) (2.3 mg, 3.3 μmol) 和化合物 21a (21.0 mg, 71.7 μmol)。所得混悬液通过微波辐射 (CEM Explorer, 150 $^{\circ}\text{C}$, 6 min) 加热。所得混合物加入 TFA 酸化 pH 至 2 后浓缩, 重新悬浮于 1%HOAc- CH_2Cl_2 (500 μL) 和水 (100 μL) 的混合物中。得到的混合物用 Celite 填料 (Varian Chem Elut) 过滤, 用 1%HOAc- CH_2Cl_2 (4 \times 1.2 mL) 洗。浓缩滤液, 剩余物用反相 HPLC 纯化, 得化合物 196, 无色油状物 (9.3 mg)。 (MS ES⁺) m/z 594.6 (M+H)⁺。



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备。采用实施例 21 的方法, 可制备以下化合物, 无需进一步纯化:

化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
18	518	142	533
29	546	155	532
46	462	160	556

实施例 22

使用实施例 5 所述的方法, 由化合物 15 可制备下列化合物:

化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
22	605	35	546
23	590	43	561
24	535	53	547
26	536	72	575
30	583		

实施例 23

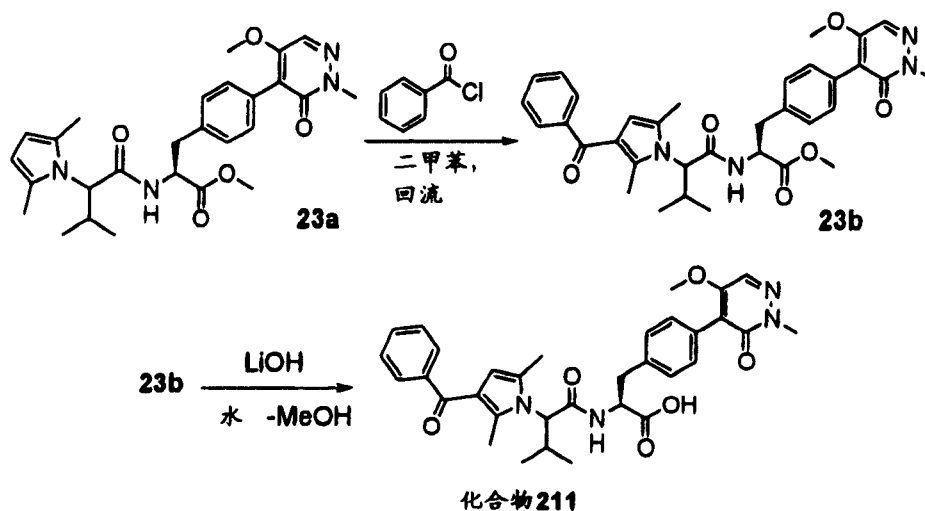
2-[2-(3-苯甲酰基-2,5-二甲基-吡咯-1-基)-3-甲基-丁酰胺基]-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪唑-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 211

使用美国专利 3,998,884 的方法制备化合物 23b.

采用实施例 16 的方法, 用外消旋物制备化合物 23a. 化合物 23a (1 g, 0.002 mol) 与 2 当量的苯甲酰氯 (560 mg) 的 5 mL 二甲苯溶液加热回流 36 h. 然后冷却反应混合物, 在真空中除去溶剂, 剩余物用柱层析法 (硅胶, 50-100% 庚烷-EtOAc) 纯化得化合物 23b (418 mg).

化合物 23b 用实施例 15 所述的方法水解. 剩余物用反相 HPLC 纯化, 得化合物 211, 白色粉末.

HPLC 分析显示 1:1 非对映异构体混合物; MS 555 (M-H); 557 (M+H).



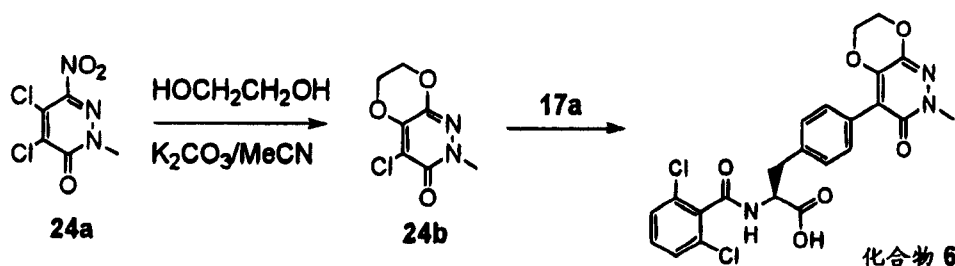
实施例 24

(S)-2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-3-[4-(2-甲基-3-氧-2,3,6,7-四氢-[1,4]二噁并

[2,3-c]咪嗪-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 6

化合物 24a (0.45 g, 2.0 mmol)、乙二醇 (0.12 mL, 2.2 mmol) 和 K_2CO_3 (0.61 g, 4.4 mmol) 混合物的 MeCN (20 mL) 溶液, 于 100 °C 油浴加热 3 h. 过滤除去不溶性物质. 浓缩滤液, 用水和 CH_2Cl_2 处理. 浓缩 CH_2Cl_2 提取物, 用 HPLC 纯化, 得化合物 24b, 类白色固体 (18 mg). 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 4.45 (s, 4H), 3.71 (s, 3H); MS m/z: M+1=203.

使用实施例 1 所述的将化合物 1a 转化为 1c, 取代 24b 为 1b, 取代化合物 17a 为化合物 1a 的方法, 将化合物 24b 转化为化合物 6. MS m/z: M+1=504.

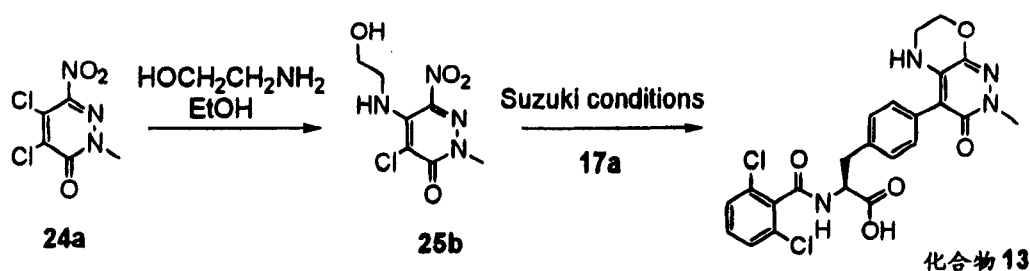


实施例 25

(S)-2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-3-[4-(2-甲基-3-氧-3,5,6,7-四氢-2H-咪嗪并[3,4-b][1,4]咪嗪-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 13

化合物 24a (0.23 g, 1.0 mmol) 和乙醇胺 (0.15 mL, 2.5 mmol) 混合物的 EtOH (3 mL) 溶液, 在微波下于 150 °C 加热 10 min. 冷却所得的固体, 收集滤液得化合物 25b (0.13 g).

使用实施例 1 所述的将化合物 1a 转化为 1c, 取代 25b 为 1b, 取代化合物 17a 为化合物 1a 的方法, 将化合物 25b 转化为化合物 13 的 TFA 盐 (18 mg). 1H NMR (CD_3OD) δ : 7.45-7.26 (m, 7H), 4.94 (dd, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.57, 3.35 (t, 2H), (s, 3H), 3.28 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H); MS m/z: M+1=503.

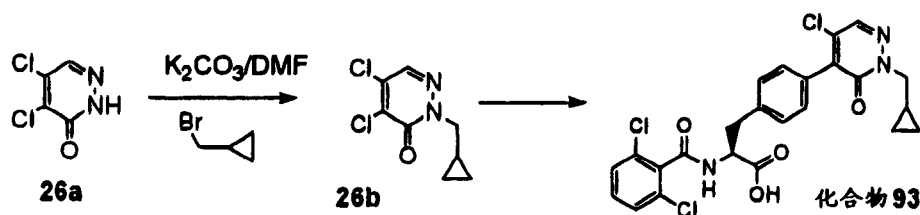


实施例 26

(S)-3-[4-(5-氯-2-环丙基甲基-3-氧-2,3-二氢-咪嗪-4-基)-苯基]-2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-丙酸, 化合物 93

化合物 26a (1.65 g, 10 mmol)、(溴甲基)环丙烷 (2.0 mL, 20 mmol) 和 K_2CO_3 (2.76 g, 20 mmol) 混合物的 DMF (40 mL) 溶液室温下搅拌 2 h. 浓缩混合物, 用 H_2O 和 CH_2Cl_2 处理. CH_2Cl_2 提取物用水洗后浓缩得黄色固体, 化合物 26b (1.4 g). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.78 (s, 1H), 4.04 (d, 2H), 1.35 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.43 (m, 2H); MS m/z: $M+1=219$.

使用实施例 1 所述的将化合物 1a 转化为 1c, 取代 26b 得 1b, 取代化合物 17a 为化合物 1a 的方法, 将化合物 26b 转化为化合物 93. MS m/z: $M+1=520$.



实施例 27

(S)-2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-3-[4-(2,5-二甲基-3-氧-2,3-二氢-咪嗪-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 109

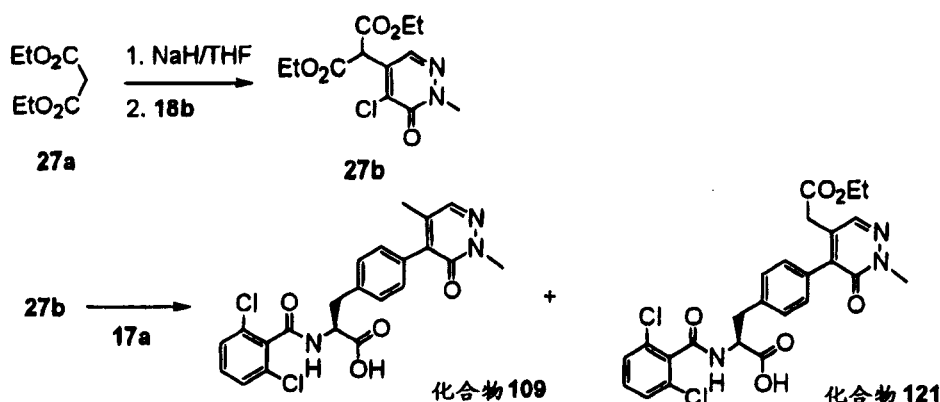
和

(S)-2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-3-[4-(5-乙氧羰基甲基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪嗪-4-基)-苯基]-丙酸, 化合物 121

在加入化合物 18b (0.35 g, 2.0 mmol) 的 TFA (10 mL) 溶液之前, 二乙基丙二酸酯 (化合物 27a) (0.46 mL, 3.0 mmol) 的 THF (10 mL)

溶液用 60% NaH (0.14 g, 3.5 mmol) 处理, 室温下搅拌 20 min. 混合物搅拌过夜, 然后加入 TFA 酸化. 浓缩混合物, 用 HPLC 纯化得化合物 27b, 透明油状物 (0.23 g). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.78 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 1.29 (t, 6H); MS m/z: M+1=303.

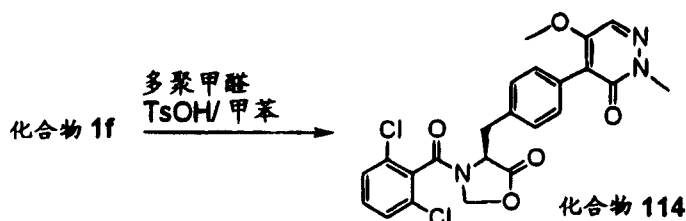
使用实施例 1 所述的将化合物 1a 转化为 1c, 取代 27b 为 1b, 取代化合物 17a 为化合物 1a 的方法, 将化合物 27b 转化为化合物 109 (4 mg, MS m/z: M+1=460) 和化合物 121 (18 mg, MS m/z: M+1=532).



实施例 28

(S)-4-{4-[3-(2,6-二氯-苯甲基)-5-氧-咪唑烷基-4-基甲基]-苯基}-5-甲氧基-2-甲基-2H-咪唑-3-酮, 化合物 114

化合物 1f (0.49 g, 1.0 mmol)、多聚甲醛 (1.8 g, 60 mmol) 和 TsOH (19 mg, 0.1 mmol) 混合物的甲苯 (100 mL) 溶液于 100℃ 油浴加热 24 h. 多聚甲醛在烧瓶顶部和冷凝管中形成, 所以在反应过程中不时的刮玻璃器皿以得到游离的多聚甲醛. 浓缩甲苯溶液, 用 HPLC 纯化得化合物 114, 白色固体 (0.25 g). MS m/z: M+1=488.



实施例 29

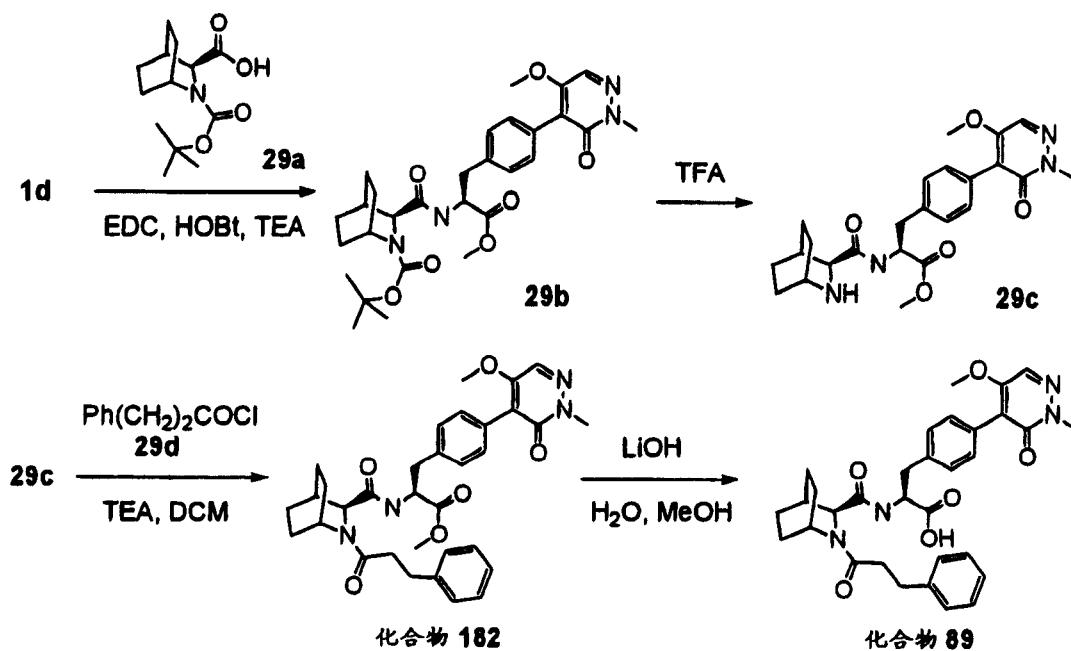
3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪唑-4-基)-苯基]-2(S)-{[2-(3-苯基-丙酰)-2-氮杂-双环[2.2.2]辛烷-3(S)-羰基]-氨基}-丙酸, 化合物 89

使用实施例 11 所述的将化合物 1d 转化为化合物 11b, 取代化合物 29a 为化合物 11a 的方法, 制备化合物 29b.

使用实施例 12 所述的将化合物 11b 转化为 12a 的方法, 制备化合物 29c.

将 TEA (66 μ L, 0.46 mmol) 加入化合物 29c (0.17 g, 0.37 mmol) 的 DCM (6 mL) 溶液中, 然后加入化合物 29d (66 μ L, 0.44 mmol). 混合物室温下搅拌 2 h, 然后用 HCl 溶液稀释. DCM 相用 H₂O, NaHCO₃ (水) 洗, 然后再用 H₂O 洗. 分离有机相, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩得化合物 182, 白色固体 (0.20 g). MS m/z: M+1=587.

使用实施例 12 所述的将化合物 12a 转化为化合物 181 的方法, 将化合物 182 转化为化合物 89. MS m/z: M+1=573.



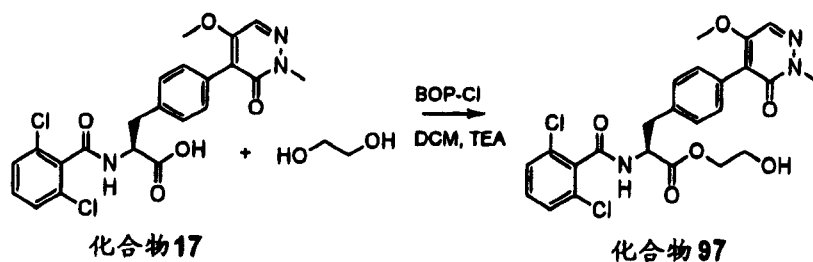
本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备. 采用实施例 21 的方法, 可制备以下化合物, 无需进一步纯化:

化合物	MS (M + H ⁺)	化合物	MS (M + H ⁺)
122	563	125	527
126	541	139	580
174	541	113	565
100	539	115	563

实施例 30

2-(2,6-二氯-苯甲酰胺)-3-[4-(5-甲氧基-2-甲基-3-氧-2,3-二氢-咪嗪-4-基)-苯基]-丙酸 2-羟乙酯, 化合物 97

将 BOP-Cl (590 mg, 2.33 mmol) 加入含 1 mL TEA 的化合物 17 (0.94 g, 1.97 mmol) 的 DCM 溶液 (6 mL) 中, 然后加入乙二醇 (200 μ L, 3.60 mmol)。混合物室温下搅拌过夜, 然后室温下减压蒸发。剩余物用柱层析法 (硅胶, EtOAc) 纯化, 得透明油状物 (650 mg)。油状物溶于 2:1 MeOH-水混合物中, 低压干燥得化合物 97, 白色粉末。NMR (CD_3OD): δ 8.17 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 7H), 5.06 (dd, $J=5.4$ and 9.1 Hz), 4.41 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 1.35 (d, $J=6.6$ Hz, 1H); MS m/z $M+H=520$ 。



本发明的其它化合物可以通过本领域技术人员改变使用的起始原料, 试剂和条件制备。采用实施例 21 的方法, 可制备以下化合物, 无需进一步纯化:

Cpd 231: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 4.37-4.45 (br m, 1H), 4.34 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 4.16-4.21 (br m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 3.69-3.74 (br m), 3.20 (dd, 1H, $J=13.8, 5.4$ Hz), 3.01 (dd, 1H, $J=13.5, 8.8$ Hz), 1.42 (s, 9H); MS: m/z 478 ($M+H$) $^+$ 。

生物实验实施例

正如以下描述的生物学研究所证明的及表 III 所示的, 本发明的化合物是 $\alpha 4 \beta 1$ 和 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白受体拮抗剂, 用于治疗整联蛋白介导的疾病, 包括但不限于, 炎症, 自身免疫性和细胞增殖性疾病。

实施例 1

分枝细胞粘附实验 ($\alpha 4 \beta 1$ 介导的粘附/VCAM-1)

在 4℃ 下, Immulon 96 孔板 (Dynex) 用 100 μL 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 重组 Hvcam-1 的 0.05 M NaCO_3 缓冲溶液 (pH 9.0) 包衣过夜 (R&D 系统)。板在 PBS 中用 1% BSA 洗涤 2 次, 在该缓冲液中室温下封闭 1 h。除去 PBS, 待测化合物 (50 μL) 以 2 \times 浓度加入。分枝细胞 (50 μL , $2 \times 10^6/\text{mL}$) 在 37℃ 用 5 μM Calcein AM (分子探针) 标记 1 h, 加入每一个孔中, 室温下粘附 1 h。板在 PBS + 1% BSA 中洗涤 4 \times , 细胞用含 1% SDS 的 100 μL 1 M pH8.0 Tris 试剂溶 15 min。将板在 485 nm 激发, 530 nm 发射下读数。结果列于表 V 中。

实施例 2

$\alpha 4 \beta 7$ -K562 细胞粘附实验 ($\alpha 4 \beta 7$ 介导的粘附/MAdCAM-1)

M2 抗-FLAG 抗体包衣的 96-孔板 (Sigma) 在 4℃ 用 2-8 μl /重组 FLAG-hMAdCAM-1 包衣 1 h, 该重组体含有 100 μL Dulbecco's PBS, pH 7.4, 1% BSA 和 1 mM Mn^{2+} (PBS-BSA-Mn)。用 PBS-BSA-Mn 洗板一次。除去缓冲液, 待测化合物 (50 μL) 以 2 \times 浓度加入。在 37℃ 稳定转染的 K562 细胞表达人 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白, (50 μL , $2 \times 10^6/\text{mL}$) 用 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 羧甲基醋酸荧光素琥珀酰亚胺酯 (CFDA-SE; 分子探针) 标记 15min, 然后加入每一个孔中, 室温下粘附 1 h。板用 PBS-BSA-Mn 洗涤 4 \times , 加入 100 μL 不含 Ca、Mg, 补充加入 0.1 M NaOH 的 PBS 溶 2 min。用 96-孔荧光板读数器, 于 485 nm 激发, 530 nm 发射下读板。结果列于表 V 中。

表 V

*表示前体药物

化合物	$\alpha 4 \beta 1$ $\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$	$\alpha 4 \beta 7$ $\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$	化合物	$\alpha 4 \beta 1$ $\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$	$\alpha 4 \beta 7$ $\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
*1	>5	nt	*118	1.29	0.103
*2	>5	nt	*119	3.8	0.105
3	>5	0.067	120	>5	0.113

化合物	α 4 β 1 IC ₅₀ (μ M)	α 4 β 7 IC ₅₀ (μ M)	化合物	α 4 β 1 IC ₅₀ (μ M)	α 4 β 7 IC ₅₀ (μ M)
4	0.168	0.001	121	>5	0.114
5	0.307	0.001	122	0.142	0.118
6	0.049	0.001	123	>5	0.118
7	0.192	0.002	124	>1	0.119
8	0.303	0.002	125	0.112	0.123
9	0.023	0.002	126	2.455	0.127
10	0.363	0.002	127	>1	0.133
11	0.842	0.002	128	1.486	0.138
12	0.305	0.002	129	>1	0.141
13	0.130	0.002	130	>1	0.147
14	0.150	0.002	131	>5	0.152
15	0.125	0.002	132	>5	0.152
16	0.093	0.002	133	1.277	0.01
17	0.031	0.003	134	>1	0.165
18	>1	0.003	135	>1	0.165
19	0.044	0.003	136	1.16	0.179
20	0.484	0.003	137	0.962	0.200
21	0.065	0.003	138	0.508	0.204
22	0.376	0.003	139	0.319	0.228
23	0.248	0.003	140	0.345	0.228
24	0.249	0.004	141	>5	0.229
25	0.133	0.005	142	>1	0.23
26	0.291	0.005	143	>1	0.244
27	0.403	0.005	144	0.792	0.246
28	2.621	0.005	145	>5	0.248
29	>1	0.006	146	0.218	0.010
30	0.284	0.006	147	>5	0.249
31	0.310	0.006	148	>5	0.261

化合物	$\alpha 4\beta 1$ IC ₅₀ (μ M)	$\alpha 4\beta 7$ IC ₅₀ (μ M)	化合物	$\alpha 4\beta 1$ IC ₅₀ (μ M)	$\alpha 4\beta 7$ IC ₅₀ (μ M)
32	0.791	0.007	150	0.154	0.271
33	2.400	0.007	*151	>5	0.274
*34	0.250	0.008	152	>5	0.282
35	0.342	0.008	153	2.046	0.295
36	1.313	0.009	154	>5	0.330
37	0.474	0.009	155	>1	0.332
38	>5	0.009	156	>5	0.339
39	0.588	0.01	157	>5	0.353
40	>5	0.038	158	>1	0.356
41	0.152	0.011	159	>5	0.363
42	0.936	0.059	160	0.611	0.364
43	0.437	0.012	161	0.471	0.4
44	1.217	0.012	162	>5	0.408
45	>5	0.021	163	>5	0.429
46	0.370	0.013	164	>5	0.457
47	0.339	0.013	165	>5	0.471
48	0.974	0.013	166	>5	0.478
49	0.486	0.014	167	>5	0.48
50	0.229	0.014	168	>1	0.49
51	0.113	0.016	169	0.370	0.500
52	0.663	0.017	170	2.81	0.514
53	0.269	0.017	171	>5	0.536
54	4.022	0.017	172	>5	0.570
55	0.005	0.018	173	>5	0.575
56	3.860	0.018	174	0.604	0.585
57	1.220	0.018	*175	>5	0.591
58	>5	0.018	176	>5	0.614
59	0.465	0.019	177	>5	0.163

化合物	$\alpha 4\beta 1$ IC ₅₀ (μM)	$\alpha 4\beta 7$ IC ₅₀ (μM)	化合物	$\alpha 4\beta 1$ IC ₅₀ (μM)	$\alpha 4\beta 7$ IC ₅₀ (μM)
60	0.155	0.020	178	>5	0.706
61	0.221	0.020	179	>5	0.721
62	0.040	0.021	180	>5	0.731
63	0.567	0.021	181	>5	0.750
64	0.523	0.021	*182	>1	0.785
65	4.220	0.021	183	>5	0.805
67	0.737	0.023	184	>5	0.813
68	0.473	0.024	185	>5	0.817
69	>5	0.024	186	1.530	0.842
70	>5	0.024	187	>5	0.865
71	1.538	0.025	188	>5	0.922
72	0.190	0.026	189	>5	0.937
74	0.135	0.027	190	>5	0.979
75	>5	0.028	191	>5	0.999
76	0.7295	0.035	192	>5	1.025
77	0.24	0.036	193	>5	1.164
78	5.611	0.036	194	>5	1.220
79	0.511	0.036	195	>5	1.280
80	>5	0.228	196	>5	1.290
81	0.987	0.039	197	>1	1.320
82	2.693	0.039	198	>5	1.340
83	1.016	0.041	*199	>5	1.370
84	>5	0.041	200	>5	1.410
85	0.794	0.042	201	>5	1.444
86	0.212	0.044	202	>5	1.480
87	0.2785	0.044	203	>5	1.776
88	1.041	0.046	204	>5	1.869
89	0.0397	0.047	205	>5	2.32

化合物	$\alpha 4\beta 1$ IC ₅₀ (μ M)	$\alpha 4\beta 7$ IC ₅₀ (μ M)	化合物	$\alpha 4\beta 1$ IC ₅₀ (μ M)	$\alpha 4\beta 7$ IC ₅₀ (μ M)
90	4.5	0.048	206	3.300	2.55
*91	2.38	0.049	*207	>5	2.69
92	>5	0.052	208	>5	2.760
93	>5	0.052	209	>5	3.137
94	1.321	0.053	210	>5	4.648
95	0.48	0.0535	211	>5	0.529
96	1.79	0.056	*212	>5	>5
*97	3.24	0.058	213	2.880	0.264
98	3.84	0.248	214	1.066	0.023
99	0.2645	0.06	215	>5	0.305
100	0.272	0.06	216	>5	0.101
101	>5	0.061	217	>5	0.640
102	1.0715	0.066	218	>5	0.239
103	0.629	0.067	219	>5	0.852
105	0.8325	0.069	220	>5	0.263
106	2.097	0.069	221	>5	0.380
107	0.3055	0.071	222	>5	0.401
108	0.0027	0.072	223	>5	0.115
109	3.2	0.078	224	>5	0.014
110	>5	0.08	225	0.472	0.013
111	>5	0.082	226	0.925	0.031
112	0.289	0.085	227	>5	0.219
113	0.044	0.088	228	0.535	0.006
*114	>5	0.093	229	>5	0.089
115	0.0635	0.094	230	NT	0.092
116	0.656	0.097	*231	NT	NT
117	0.518	0.102	*232	>5	>5

实施例 3

白细胞增多的体内模型

白细胞增多是循环的白细胞增多。这可以通过阻止白细胞与内皮小静脉表达的反受体粘附分子结合而发生。这种细胞粘附发生在免疫球蛋白超家族分子和整联蛋白之间。这种成对相互作用的相关实例分别包括胞内粘附分子-1 和 $\alpha\beta 2$ 整联蛋白, 血管细胞粘附分子-1 和 $\alpha 4\beta 1$ 整联蛋白, 粘膜定居因子细胞粘附分子-1 和 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白。

在该模型中, 这些拮抗白细胞-内皮的相互作用的化合物将引起循环的白细胞增多, 被确定为白细胞增多, 于给药后 1-1.5 h 测定。白细胞增多表明正常淋巴细胞或白细胞从外周循环迁移受阻。相似的细胞从循环移出进入发炎组织与炎症状态的过程和维持有关。白细胞增多表明淋巴细胞和白细胞外渗受阻, 是一般抗炎活性的先兆。

步骤

试验前一周, 7-10 周龄雌性 Balb/c 小鼠, 每组 8 只, 取血, 随机按白细胞计数。一周后, 口服或皮下给予小鼠受试物, 给药后 1-1.5 h 取血, 化合物的峰血药浓度到达后约 1 h。用钾-EDTA 血清采集管 (Becton-Dickenson) 采集每只小鼠的全血, 250-350 微升, 混合以防治凝固。

用 Advia 120 Hematology 系统 (Bayer Diagnostics) 对所制得的全血进行细胞计数和分类计数。进行白细胞总数计数和淋巴细胞总数计数, 与只给了赋形剂小鼠的计数进行对比。报道了赋形剂对照的淋巴细胞计数与白细胞总计数的百分比数据。

使用 ANOVA- Dunnet's 多重比较试验法进行统计分析。数据结果列于表 VI 中。

表 VI

化合物	途径	淋巴细胞计数			总白细胞计数		
		% 赋形剂对照			% 赋形剂对照		
		3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
17	sc	145.3 p < 0.05	191.7 p < 0.05	220.2 p < 0.05	143.3 p < 0.05	198.7 p < 0.05	264.5 p < 0.05
120	sc	104.3	112.8	80.0	91.8	101.7	78.0
231	po	114.5	94.0	88.7	110.7	98.0	86.9

p < 0.05 = ANOVA- Dunnet's 多重比较试验法, 与赋形剂治疗对照有显著增加

实施例 4

12-十四酸佛波酯-13-乙酸盐 (PMA) 诱发的小鼠耳部皮肤炎症和嗜酸性过氧化物酶的测定

当给予皮肤 12-十四酸佛波酯-13-乙酸盐 (PMA) 时, 给药位点的免疫细胞将发生旺盛的补充。24 小时内, 在炎症位点有液体和细胞聚集, 因此这是炎性反应的一般指征。在补充的细胞中为嗜酸性粒细胞和中性粒细胞。嗜酸性粒细胞可通过 $\alpha 4 \beta 1$ 整联蛋白与血管内皮细胞上的血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 反-受体的相互作用, 和通过 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白与胃肠道和肠系膜系统中血管内皮细胞中的粘膜定居因子细胞粘附分子的相互作用移行进入发炎或感染组织。补充的嗜酸性粒细胞可通过测定均质组织样品中嗜酸性环氧化酶的存在来定量。通过整联蛋白-抗原超家族受体对, 明显包括 $\alpha 4 \beta 1$ 整联蛋白-VCAM-1 相互作用, 来定量耳部炎症位点的补充嗜酸性粒细胞。

动物耳部炎症的介绍和治疗

从 Charles River 订购的雌性 BALB/C 小鼠，6 周龄，16-18 g，于 6-10 周龄时使用。动物随机分为 10 组（5/组），每组喂养在一个塑料笼子中，室内 12 h 光照-黑暗循环交替，控制温度和湿度。它们任意饮食饮水。

12-十四酸佛波酯-13-乙酸盐（PMA）溶于二甲亚砜（DMSO）中得 5 mg/mL，20 微升每份冰冻保存。用于小鼠耳部时，每份用 2 mL 丙酮稀释。

每只小鼠的右耳用 20 微升丙酮溶液（每面耳 10 μ L）局部处理，上述丙酮溶液中含 1 μ g 12-十四酸佛波酯-13-乙酸盐（PMA）或仅含丙酮。

相对于使用 PMA -1 和+3 小时，口服给予受试药物。
通过测定嗜酸性环氧化酶估算耳组织嗜酸性粒细胞的含量

给予 PMA 后 24 h 处死小鼠。右耳打孔取出 6 mm 组织切片，置于含有干冰的试管中，冷冻保存至提取时。

方法

底物缓冲液的制备

一片磷酸-柠檬酸缓冲片和脲过氧化氢溶于 100ml 水中，其中加入含 60 mg 邻-苯二酰胺二氯化物的片剂一片。

嗜酸性环氧化酶的提取

耳组织样品在 2 ml HTAB 中，用 Polytron（大头）(Brinkman Instruments)以速度 5.5 匀浆 15 秒。匀浆于 -20℃ 保存至测定时。

嗜酸性环氧化酶的测定

嗜酸性环氧化酶测定的当天，耳组织匀浆在 60℃ 水浴加热 2 h，以保证嗜酸性环氧化酶活性的最大恢复。

加热后，样品转移至 2 mL 锥形聚丙烯微量离心管中，在微量离心机中 10,000 \times g 离心 10 min 得澄清碎片。

样品用 HTAB 按 1:2 或 1:4 稀释，测试。100 μ L 样品用移液管移入加入了 100 μ L 底物缓冲液的 96-孔微量滴定板（Costar no. 3595）中。室温下孵化 10 min 后，通过加入 50 μ L 4 N H₂SO₄ 中止反应。使用 Thermomax 96-孔分光光度计板读数器（分子装置），490nm 的特征性读数减去 650nm 噪音信号得吸收率。

使用 ANOVA 在 EXCEL 中进行分析，用 Dunnett's 明显差别确定

与耳部仅使用丙酮的正常对照的显著性。

PMA-诱发的耳部水肿的抑制作用通过耳部切片嗜酸性环氧化酶的水平来测定。耳部使用 PMA 后 24h 采集耳部切片。给予 2 个剂量的化合物，等分总剂量。使用 PMA 之前 1h 和使用后 3h 给药。使用 Dunnet's 多重比较试验法，通过 ANOVA 确定统计学意义。计数结果列于表 VII 中。

表 VII

化合物	总剂量 (mg/ kg)	途径	剂量方案	% 嗜酸性环氧 化酶	SE	赋形剂治疗 与PMA对照的 P值
地塞米松	5	po	bid	109.0	2.8	< 0.05
89	40	po	bid	43.5	4.4	ns
113	40	po	bid		11.8	ns
地塞米松	5	po	bid	83.6	4.0	< 0.05
17	40	po	bid	34.9	7.2	ns
151	40	po	bid	26.5	4.6	ns

实施例 5

腹膜内的迟发型超敏 (IP-DTH) 反应。一种体内分析整联蛋白拮抗剂作用的方法

整联蛋白拮抗剂意味着干扰免疫细胞如淋巴细胞、单核细胞核嗜酸性粒细胞的结合或粘附，这些细胞能产生整联蛋白受体至反受体，该受体存在与脉管系统的内皮细胞。在那些产生整联蛋白的细胞中，对于 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白（发现于肠系膜系统和肠中）阳性的细胞包含许多补充的腹膜抗原激发细胞。通过诱发腹膜内的迟发型超敏反应产生的抗原使 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白-阳性补充细胞数量达到最大，该抗原是从肠系膜淋巴结补充的抗原反应细胞。 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白抑制剂应能阻止抗原激发位点的这些细胞的补充。 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白-阳性细胞被认为是肠-归巢的，在炎症胃肠道和胰腺组织中大量存在。

抗原激发可诱发迟发型超敏反应。在本模型中，动物用抗原预处理

理，7天后用同一抗原向腹膜内激发。在接下来的24-48 h期间，可识别这一抗原的预处理后的细胞在激发位点补充。如果位点为腹膜腔，补充的细胞可通过用生理缓冲液破坏该腔，收集洗出液获得。

$\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白-阳性细胞对腹膜腔细胞群的作用可通过流式细胞计量术确定，以估算在该群中它们的相对百分数。

方法

通过腹膜内给药，用25 mg 卵白蛋白的生理缓冲液对小鼠进行预处理，该缓冲液可含可不含作为佐剂的铝。

7天后，小鼠用25 mg 卵白蛋白通过腹膜内给药激发。

从用抗原激发的那天开始，口服或皮下给予化合物，一日一次或一日两次，连给2天。

抗原激发后48小时，用生理盐水或磷酸缓冲盐，用钙和镁盐，破坏腹膜腔，收集腹膜腔内产生的细胞。

细胞用含磷酸缓冲盐、1%牛血清白蛋白和0.1%叠氮化钠的染色缓冲液冲洗，再悬浮于 2×10^7 细胞/ml。其中的一部分 1×10^6 细胞存放于96-孔V-底板中用于染色。

1×10^6 细胞样品用荧光染料偶合的 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白抗体或基本的 $\alpha 4 \beta 7$ 整联蛋白抗体染色，然后再用一次荧光染料偶合的抗体。每一步染色都在4℃操作30-45min，并温和振摇，然后在4℃再用染色缓冲液洗4次。细胞再悬浮于200 mL 1%多聚甲醛的磷酸缓冲盐中。然后将细胞转移至试管中，维持4℃至用流式细胞计量术分析时，以测定 $\alpha 4 \beta 7$ -阳性细胞的数量。

本研究中使用 Becton-Dickenson FACSort (B-D 仪器)。

对比来自抗原处理的动物样品中 $\alpha 4 \beta 7$ -阳性细胞的数量和来自抗原处理并给予试验化合物的动物的 $\alpha 4 \beta 7$ -阳性细胞的数量。数据结果列于表 VII。

表 VII

化合物	剂量 (mg/ kg)	途径	剂量方案	添补 $\alpha 4 \beta 7$ +细胞的降低率 (%)
17	30	sc	bid x 2	26.5
17	30	sc	bid x 2	46.6

化合物	剂量 (mg/kg)	途径	剂量方案	添补 $\alpha 4\beta 7$ +细胞的降低率 (%)
17	30	sc	bid x 2	53.2
11	30	sc	bid x 2	70.5
5	30	sc	bid x 2	53.4
46	30	sc	bid x 2	56.6
18	30	sc	bid x 2	52.8
17	30	sc	bid x 2	54.6
15	30	sc	bid x 2	10.4
10	30	sc	bid x 2	56.3
26	30	sc	bid x 2	0
61	30	sc	bid x 2	37.4
17	30	sc	bid x 2	35.1
17	30	sc	bid x 2	15.4
35	30	sc	bid x 2	49.8
30	30	sc	bid x 2	37.4
120	30	po	bid x 2	25.4
232	30	po	bid x 2	47.76
199	30	po	bid x 2	16.04
207	30	po	bid x 2	25.6
59**	30	po	bid x 2	-39.8

用化合物 17 治疗, 平均值 \pm SE, 30 mg/kg, 皮下, 一日两次, $\times 2$ (n=6): $38.6 \pm 7\%$ 下降

**腹膜增加的血: 无效的

实施例 6

结肠炎的体内模型: 糖酐酯 (DSS) 诱发的结肠炎

炎性肠病如溃疡性结肠炎和克隆氏病, 其特征为肠的屏障作用降低, 明显的炎性损伤包括肠粘膜糜烂, 和粘膜和粘膜下层炎性浸润。

化学试剂诱发的实验性结肠炎模型用于模拟该类疾病的各方面。在许多可用的化学试剂中有糖酐酯 (DSS) 和三硝基苯磺酸 (TNBS)。糖酐酯的实验性结肠炎模型的特征为收缩结肠长度, 肉眼可见的炎性损伤, 腹泻, 不连续型末端结肠粘膜上皮损伤, 伴粘膜和粘膜下层炎

性细胞浸润，包括巨噬细胞和中性粒细胞 (Blumberg, R. S., Saubermann, L. J., and Strober, W. Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Immunology*, 11:648-656, 1999; Okayasu, I., Hatakeyama, S., Yamada, M., Ohkusa, T., Inagaki, Y., and Nakaya, R. A novel method of induction of reliable experimental acute and chronic colitis in mice. *Gastroenterology*, 98: 694-702, 1990;; Cooper, H. S., Murthy, S. N. S., Shah, R. S., and Sedergran, D. J. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest.*, 69: 238-249, 1993; Egger, B., Bajaj-Elliott, M., MacDonald, T. T., Inglin, R., Eysselein, V. E., and Buchler, M. W. Characterization of acute murine dextran sodium sulphate colitis: Cytokine profile and dose dependency. *Digestion*, 62: 240-248, 2000; Stevceva, L., Pavli, P., Husband, A. J., and Doe, W. F. The inflammatory infiltrate in the acute stage of the dextran sulphate sodium induced colitis: B cell response differs depending on the percentage of DSS used to induce it. *BMC Clinical Pathology*, 1: 3-13, 2001; and Diaz-Granados, Howe, K., Lu, J, and McKay, D. M. Dextran sulfate sodium-induced colonic histopathology, but not altered epithelial ion transport, is reduced by inhibition of phosphodiesterase activity. *Amer. J. Pathology*, 156: 2169-2177, 2000).

方法

本研究采用 Balb/c 雌性小鼠和 C57Black/6 小鼠。Balb/c 小鼠给予含 5% 糖酐酯(DSS,ICN 化学试剂)的自来水，任意饮用，连续 7 天。当采用 C57Black/6 小鼠时，使用含 4% DSS 的自来水。在接下来的 7 天，受试动物给予试验化合物制剂。上述物质可以口服或腹腔内或皮下给予，一日一次或两次。此期结束时，对动物施无痛致死术，采集结肠用于进一步分析。分析参数中有自肛门至盲肠顶端的结肠长度、结肠内发现的粪便粘度、结肠总体肉眼可见形态。取出第 1-4 cm 之间的末端结肠，置于 10% 中性缓冲福尔马林中，用于后面的组织学分析。

对于下面的参数，结肠长度，粪便粘度和形态，和肉眼可见损伤，采用一个评分系统以描述变化。每只动物的 3 项评分相加得总肉眼可

见评分。因此，

粪便评分：0=正常（成形粪粒）；1=松软湿润粪粒；2=不成形、湿润、粘性粪粒；3=严重腹泻。

结肠损伤评分：0=无炎症；1=发红轻度炎症；2=中度发炎或分布更广；3=重症发炎和/或广泛分布。

结肠长度评分：0=缩短<5%；1=缩短5-14%；2=缩短15-24%；3=缩短25-35%；4=缩短>35%。

组织的组织学分析包括石蜡包埋组织切片用苏木精-伊红染色。上皮损伤评分作为组织切片分数，以显示损伤的上皮。确定评分如下：0=没有损伤；1=<1/3 损伤；2=1/3-<2/3 损伤，3=>2/3 损伤。数据结果列于表 VIII 和表 IX 中。

在 Graphpad Prism 4.0 中，使用 ANOVA 和 Dunnet's 或 Bonferroni's 多重比较试验法进行统计分析。

表VIII

化合物	剂量 (mg/ kg)	途径	剂量方案	总肉眼可 见评分抑 制率 (%)	SE	p值	n	小鼠种属
17	3	sc	bid	32.95	13.8	p>0.05	9	balb/c
	10	sc	bid	30.6	8.5	p>0.05	8	
	30	sc	bid	-32.8	6.4	p>0.05	8	
17	10	sc	bid	-7.2	10.9	p>0.05	10	C57 Black/6
	30	sc	bid	11.2	12.6	p>0.05	10	
231	30	po	bid	43.8	13.4	p<0.05	9	balb/c
	60	po	bid	47.7	11	p<0.01	18	
231	30	po	bid	13.4	5.5	p>0.05	20	C57 Black/6
	60	po	bid	23.4	5.6	p>0.05	9	

表 IX

化合物	剂量 (mg/kg)	途径	剂量方案	上皮损伤评分抑制率 (%)	SE	p值		小鼠种属
17	3	sc	bid	61.11	25.72	p > 0.05	9	balb/c
	10	sc	bid	56.3	28.6	p > 0.05	8	
	30	sc	bid	78.1	21.9	p > 0.05	8	
17	10	sc	bid	33.3	11.1	p > 0.05	10	C57 Black/6
	30	sc	bid	50	13.6	p < 0.05	10	
231	30	po	bid	nd	nd	nd	nd	balb/c
	60	po	bid	36.5	17.2	p > 0.05	18	
231	30	po	bid	23.91	12.66	p > 0.05	20	C57 Black/6
	60	po	bid	53.9	7.5	p < 0.01	9	

注：nd=无数据

实施例 7

体内模型：三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱发的结肠炎

TNBS 实验室结肠模型 (Bobin-Dubigeon, C., Collin, X., Grimaud, N., Robert, J-M., Guillaume Le Baut, G., and Petit, J-Y. Effects of tumour necrosis factor- α synthesis inhibitors on rat trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis. Eur. J. Pharmacology, 431: 103-110, 2001) 的特征为结肠收缩, 腹膜内浆膜粘连, 严重创伤和炎症损伤, 腹泻, 结肠末端粘膜上皮损伤连续型, 伴炎性细胞浸润。上述提到的模型的这些症状与发生在人结肠炎中的相似。

雄性 Wistar 大鼠(200-250 g) 接种 500 μ L 含 10-20 mg TNBS 的 30% 乙醇溶液, 通过导管或球顶管饲针管自肛门第 8 cm 送入结肠内。当使用 Balb/c 雌性小鼠(8-12 周龄)时, 接种量为 50 μ L 含 2-3 mg TNBS 的 30% 乙醇溶液, 通过导管或球顶管饲针管自肛门第 4 cm 送入结肠内。在接下来的 7 天, 受试动物给予试验化合物制剂。上述物质可以口服或腹膜内或皮下给予, 一日一次或两次。此期结束时, 对动物施无痛致死术, 采集结肠用于进一步分析。分析参数中有自肛门至盲肠顶端的结肠长度、结肠重量、结肠内发现的粪便粘度、肠浆膜表面腹

膜内粘连的存在或缺失，和结肠总的肉眼可见形态。后者采用 10 分制对长度和炎症损伤的严重程度评分。大鼠中，切割结肠末端第 5-8 cm，置于 10% 中性缓冲福尔马林中，用于后面的组织学分析。在小鼠中，取第 1-4 cm 用于组织学分析。

对于下面的参数——结肠长度，结肠重量，粪便粘度和形态，和肉眼可见损伤，采用一个评分系统以描述变化。每只动物的四项评分相加得总评分。因此，

粪便评分：0=正常（成形粪粒）；1=松软湿润粪粒；2=不成形、湿润、粘性粪粒；3=血性腹泻。若粪便中带血，则在<3分加1个点。

结肠损伤评分：0=无炎症；1=局部充血；2=在一个位点有溃疡无充血；3=在一个位点有溃疡和充血；4=2 或更多位点溃疡和出血；5=多重位点损伤，范围>1cm；6-10=多重位点损伤，范围>2 cm；涉及的组织每增加 1cm 加一个点。

结肠重量评分：0=获得性重量<5%，1=获得性重量 5-14%；2=获得性重量 15-24%；3=获得性重量 25-35%；4=获得性重量>35%。

结肠长度评分：0=缩短<5%；1=缩短 5-14%；2=缩短 15-24%；3=缩短 25-35%；4=缩短>35%。

组织的组织学分析包括石蜡包埋组织切片用苏木精-伊红染色。上皮损伤评分作为组织切片分数，以显示损伤的上皮。确定评分如下：0=没有损伤；1=<1/3 损伤；2=1/3-<2/3 损伤，3=>2/3 损伤。

数据结果列于表 X 和表 XI 中。在 Graphpad Prism 4.0 中，使用 ANOVA 和 Dunnet's 或 Bonferroni's 多重比较试验法进行这些实验的统计分析。

表X

化合物	剂量 (mg/kg)	途径	剂量方案	总肉眼可见评分的抑制率 (%)	SE	p值	n	种属
17	10	sc	bid	-1.638	7.01	p>0.05	9	大鼠
	30	sc	bid	-4.117	6.824	p>0.05	32	
17	10	sc	bid	21.30	14.5	p>0.05	10	小鼠
	30	sc	bid	25.5	14.1	p>0.05	10	
	60	sc	bid	-17	24.1	p>0.05	10	
231	30	po	bid	19.33	9.877	p>0.05	24	大鼠
	60	po	bid	5.455	10.46	p>0.05	11	
2	30	po	bid	-0.885	14.46	p>0.05	12	大鼠

表XI

化合物	剂量 (mg/kg)	途径	剂量方案	上皮损伤评分抑制率 (%)	SE	p值	n	种属
17	10	sc	bid	-5.822	13.23	p>0.05	9	大鼠
	30	sc	bid	8.5	11.76	p>0.05	31	大鼠
231	30	po	bid	24.69	17.99	p>0.05	23	大鼠
	60	po	bid	38.64	16.98	p>0.05	11	
2	30	po	bid	10.25	18.54	p>0.05	12	大鼠

当前述说明书讲授本发明原则，伴随提供用于阐明目的的实施例时，应当理解本发明的实践包含所有常规变化，变更和/或修改都在后述的权利要求和其同等描述的范围之内。