

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D235/14

C07D405/12 A61K 31/4184

A61P 35/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99815842.9

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1161340C

[22] 申请日 1999.9.29 [21] 申请号 99815842.9

[30] 优先权

[32] 1998.11.30 [33] US [31] 09/201611

[86] 国际申请 PCT/US1999/026023 1999.9.29

[87] 国际公布 WO2000/032578 英 2000.6.8

[85] 进入国家阶段日期 2001.7.24

[71] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 B·R·诺伊斯塔特

E·M·史密斯

审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

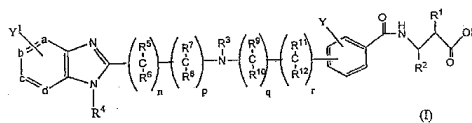
代理人 王其灏

权利要求书 15 页 说明书 71 页

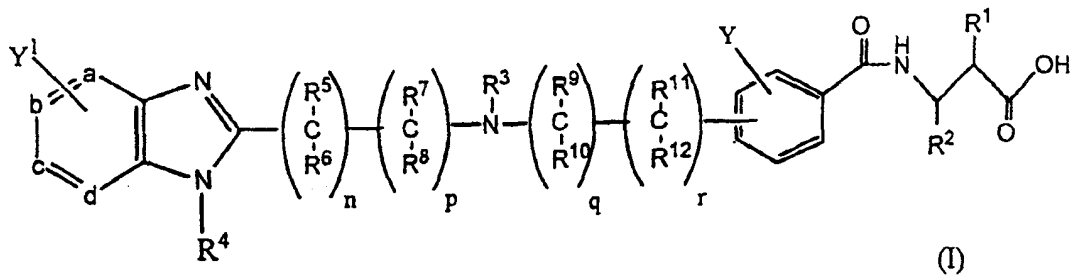
[54] 发明名称 为玻连蛋白受体拮抗剂的苯并咪唑化合物

[57] 摘要

本发明提供具有式(I)的化合物或其生物不稳定的酯, 或其药学上可接受的盐, 其中 n、p、q 和 r 各自独立选自 0 或 1; a、b、c 和 d 各自独立为碳原子或氮原子, 条件是 a、b、c 和 d 中不超过两个为氮原子; Y 和 Y¹ 各自独立为 1-4 个选自烷基、烷氧基、卤素、-CF₃ 和 -C(O)OH 的任选取代基; R¹、R²、R³ 和 R⁴ 为 H 或指明的取代基; R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 独立选自 H 或 C₁-C₃ 烷基; 本发明也提供使用这些化合物治疗由玻连蛋白受体引起的疾病的方法, 所述疾病有癌症、视网膜病、动脉粥样硬化、血管再狭窄和骨质疏松。



1. 一种具有下式的化合物或其生物不稳定的酯，或其药学上可接受的盐



5 其中 n、p、q 和 r 各独立选自 0 或 1；

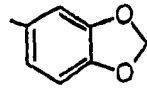
a、b、c 和 d 各独立表示碳原子；

Y 和 Y¹ 各独立表示 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素和 -CF₃；

R¹ 为 H、-NHR^A、-NHC(O)R^A、-NHC(O)OR^A、-NHC(O)NHR^A 或 -NHSO₂R^A，其中 R^A 代表 C₆₋₁₀ 芳基，C₁₋₆ 烷基或苄基

10 R² 是氢或 C₆₋₁₀ 芳基，

R³ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^D、-C(O)OR^D、-C(O)NR^FR^G 或 -C(=S)NR^FR^G，其中 R^D 选自苯基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、吗啉基或



其中 R^D 是未取代的或由以下的基团取代：苯基、苯氧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基酰氧基、C₁₋₆ 烷基氧酰基、氨基、C₁₋₆

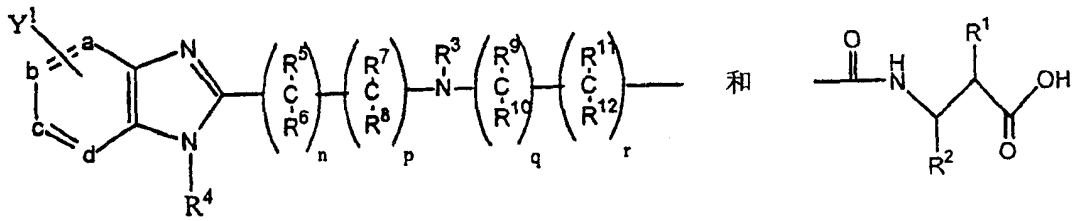
15 烷硫基或卤素；

其中 R^F 和 R^G 选自 C₆₋₁₀ 芳基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、金刚烷基、苯基磺酰基，其中 R^F 和 R^G 是未取代的或由以下的基团取代：C₆₋₁₀ 芳基、C₁₋₆ 烷氧基，C₁₋₆ 烷氧酰基，C₁₋₆ 烷硫基，卤素或羧基；

R⁴ 是氢或 C₁₋₆ 烷基；

20 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 独立选自 H 或 C₁₋₃ 烷基；

并且其中

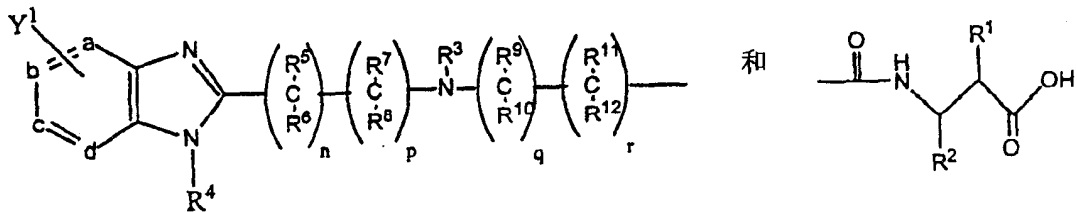


相互之间为间位或对位，其中，生物不稳定的酯选自：

- 5 烷基酯、链烷酰基氧基烷基酯、环烷酰基氧基烷基酯、芳酰基氧基烷基酯或烷氧基羰基氧基烷基酯，以及它们的环烷基和芳基取代的衍生物，芳基酯和环烷基酯，其中所说的烷基、链烷酰基或烷氧基含有 1 到 8 个碳原子并且为支链或直链，所述环烷基含有 3-7 个碳原子和所述环烷酰基含有 4-8 个碳原子，其中两者皆可为或可不为苯并稠合的，而所述的芳基和芳酰基包括取代的苯基、萘基或 2, 3-二氢化茚基环系。

10

2. 权利要求 1 的化合物，其中



相互之间为对位。

15

3. 权利要求 2 的化合物，其中 R⁴ 为 H。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 各为 H。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 n+p 的总数为 1 且 q+r 的总数为 1。

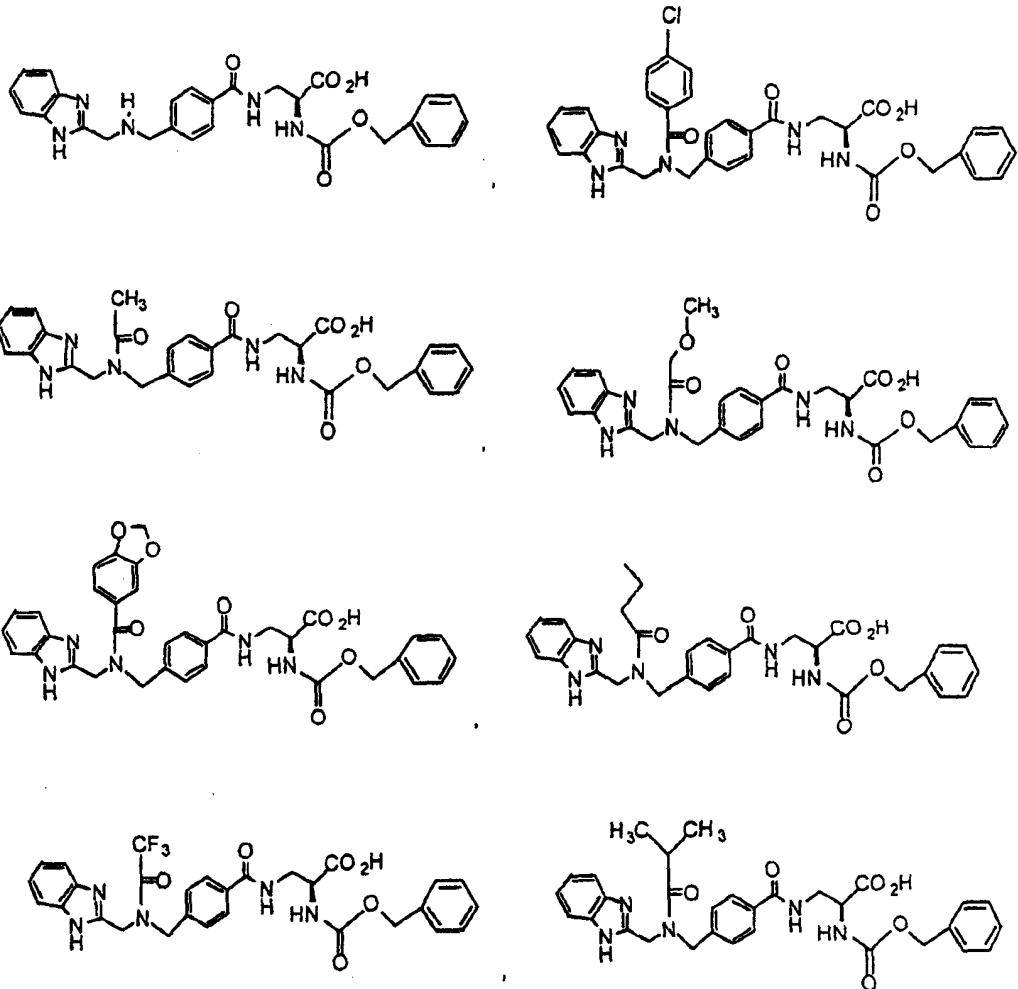
20

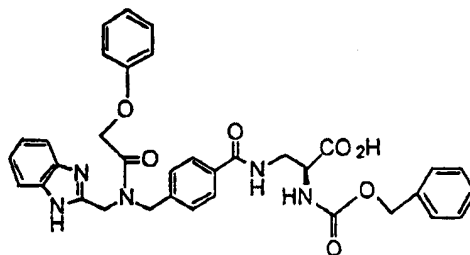
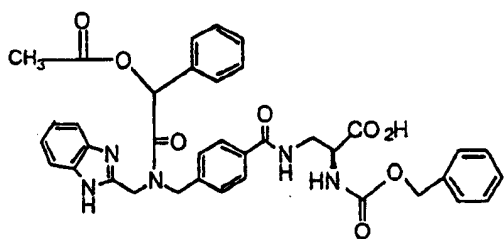
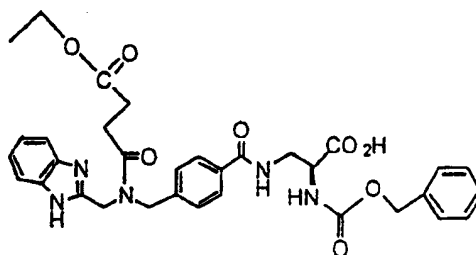
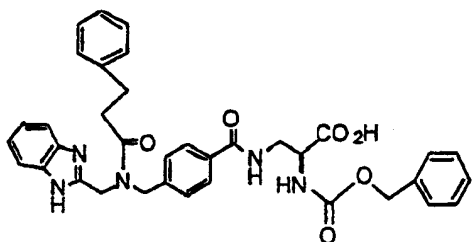
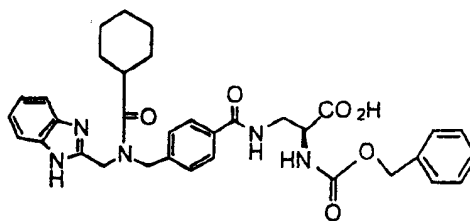
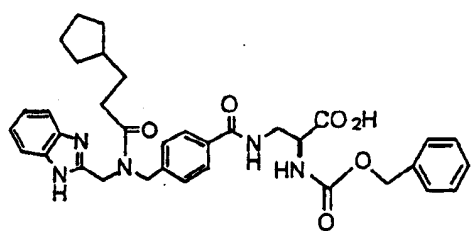
6. 权利要求 5 的化合物，其中 a、b、c 和 d 各为碳原子，而 R²

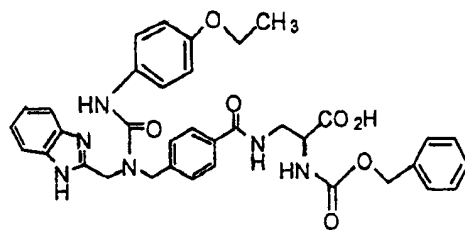
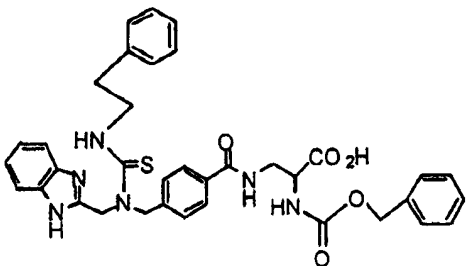
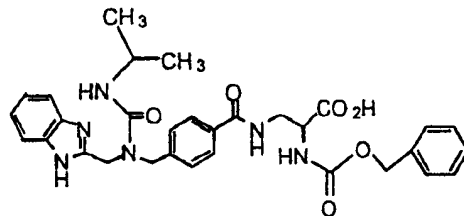
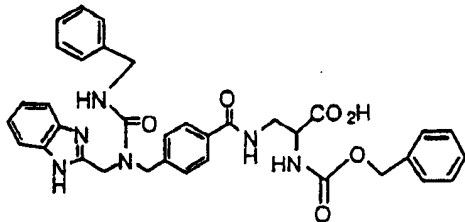
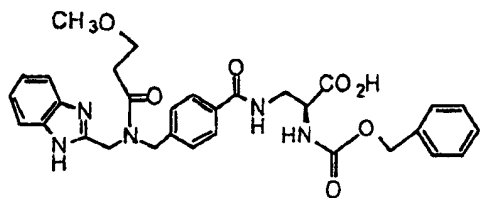
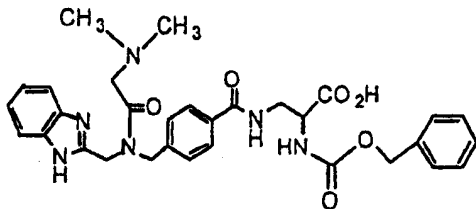
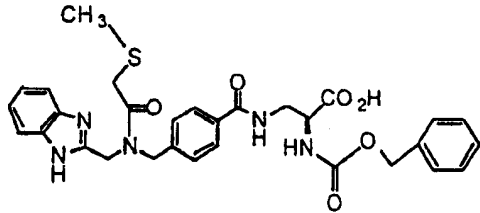
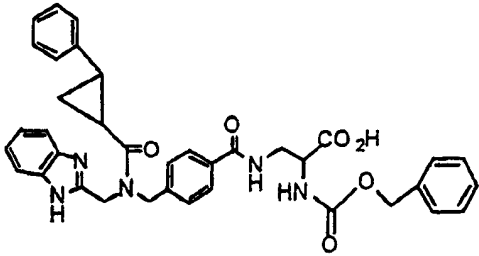
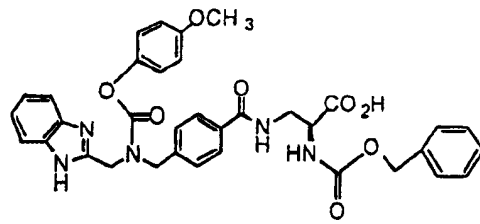
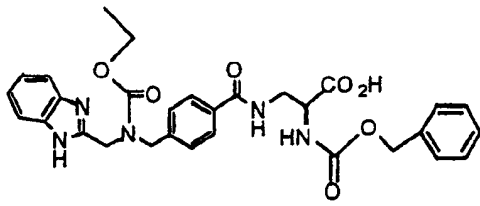
为 H。

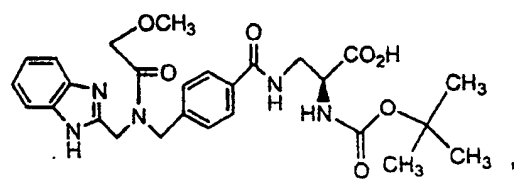
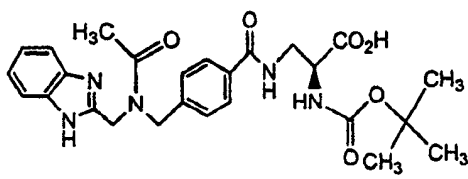
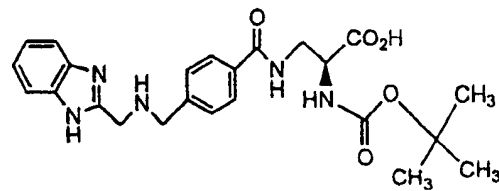
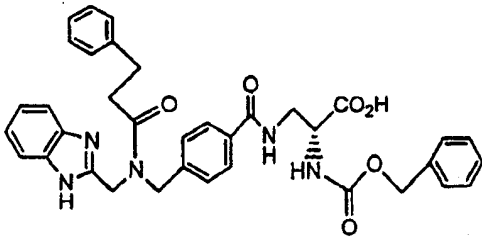
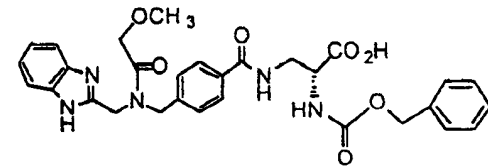
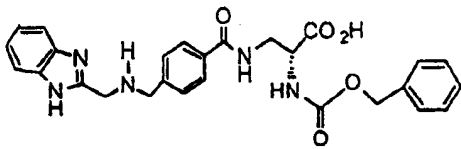
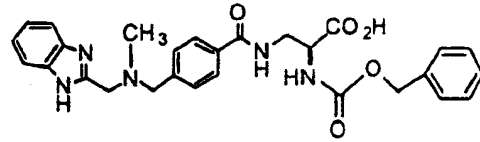
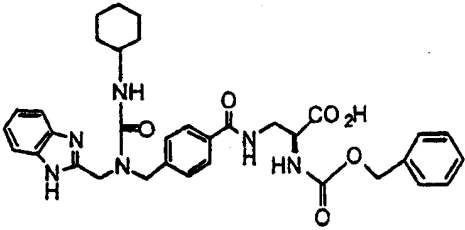
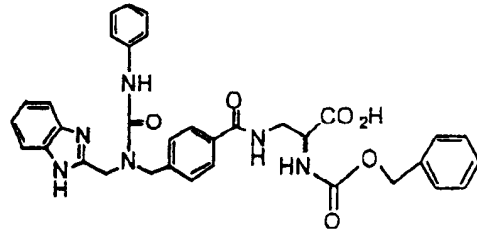
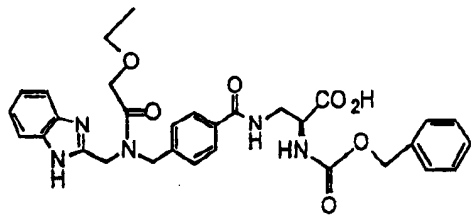
7. 权利要求 6 的化合物，其中 R^F 和 R^G 选自未取代的苯基，或由 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 C_{1-6} 烷氧酰基或羧基 取代的苯基。

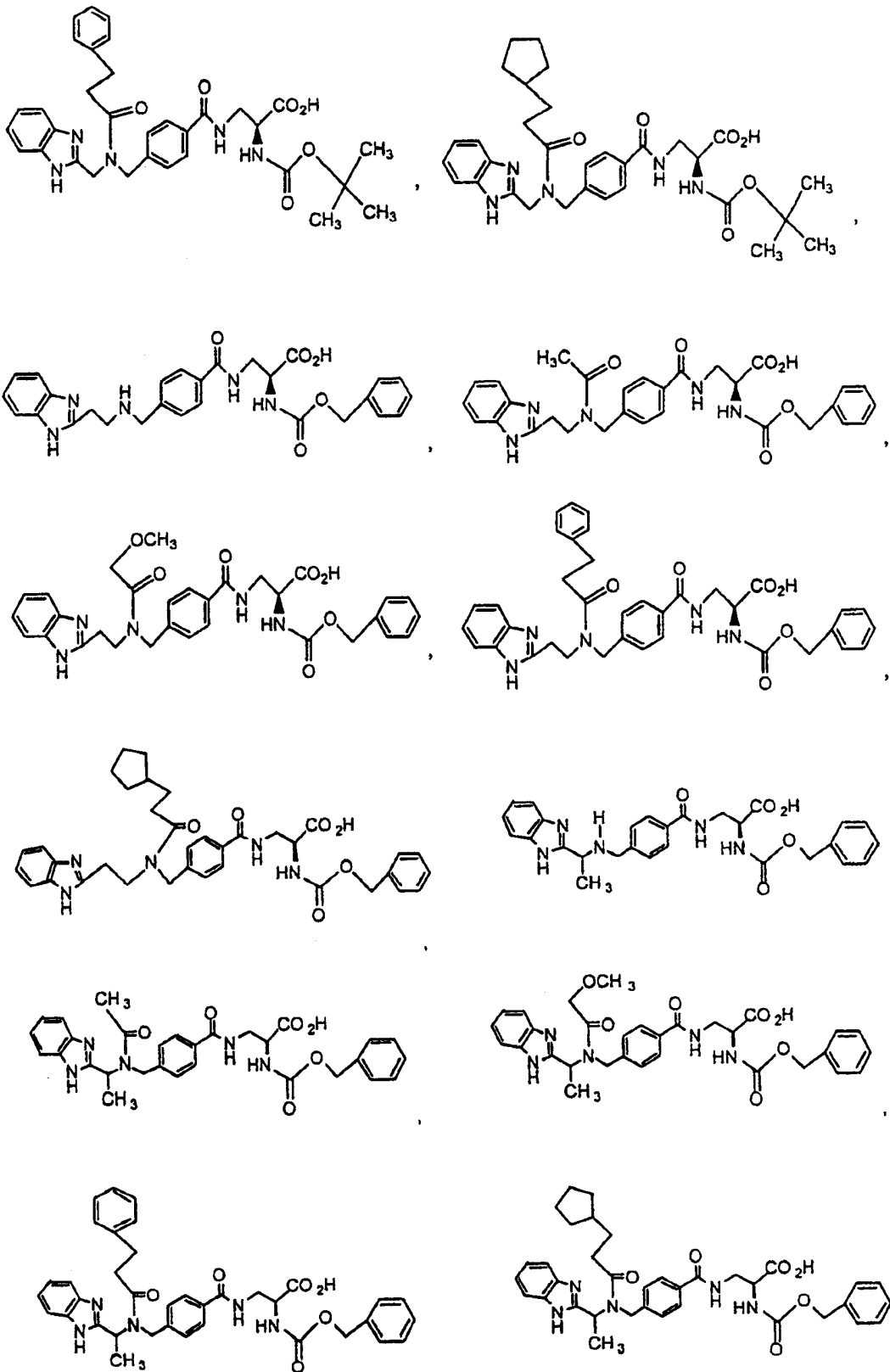
8. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物选自以下化合物或其生物不稳定的酯，或其药学上可接受的盐：

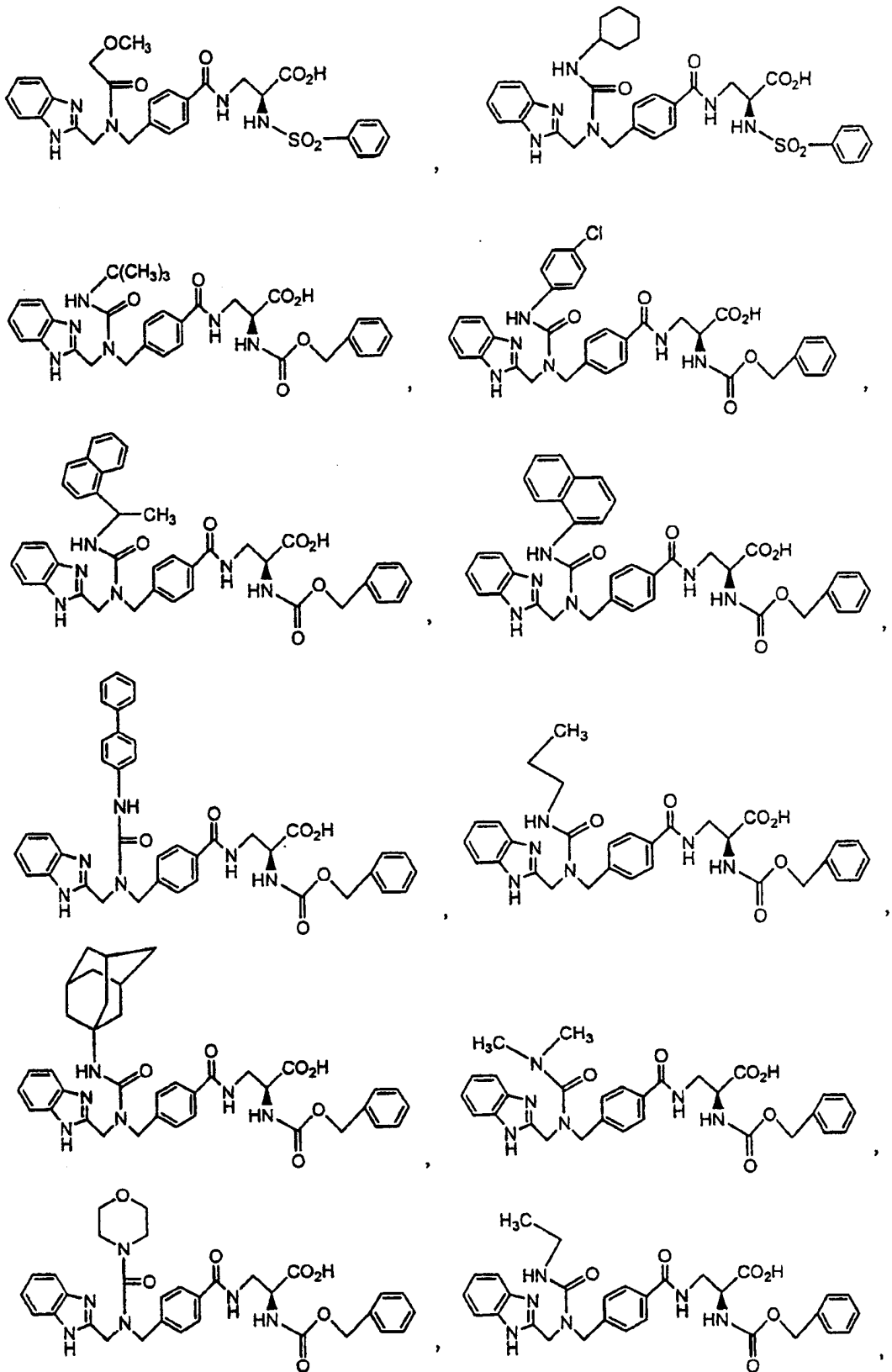


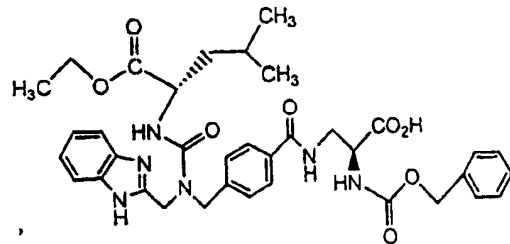
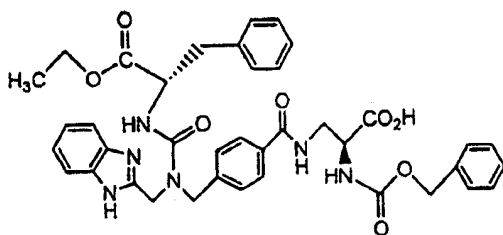
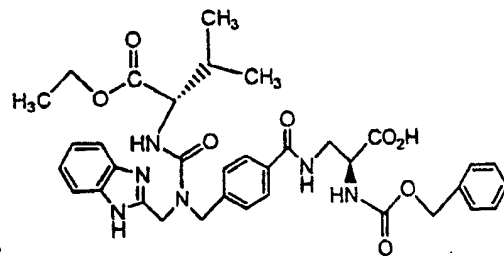
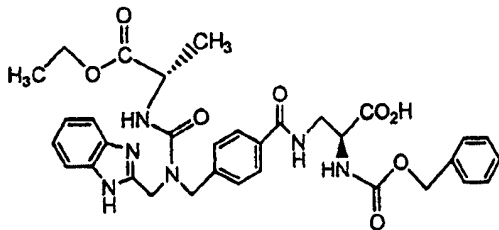
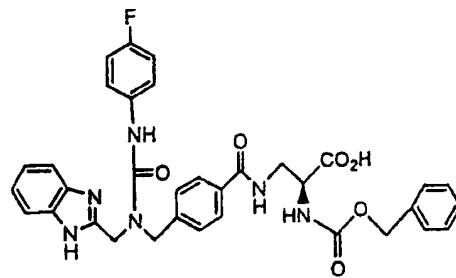
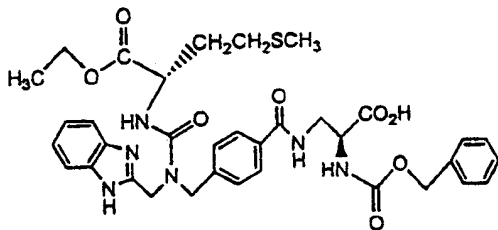
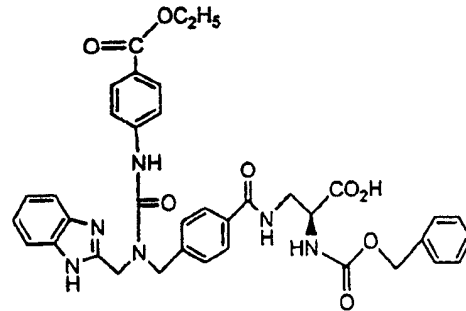
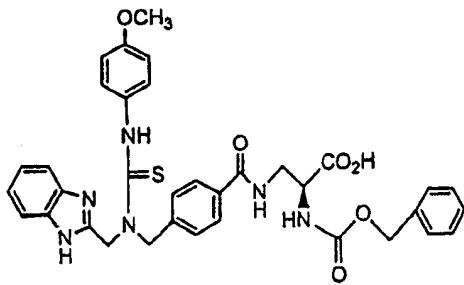
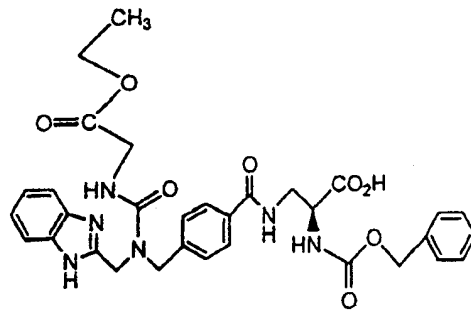
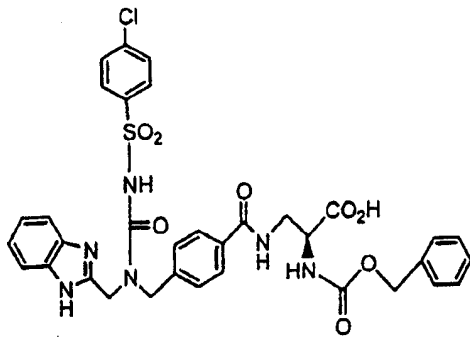


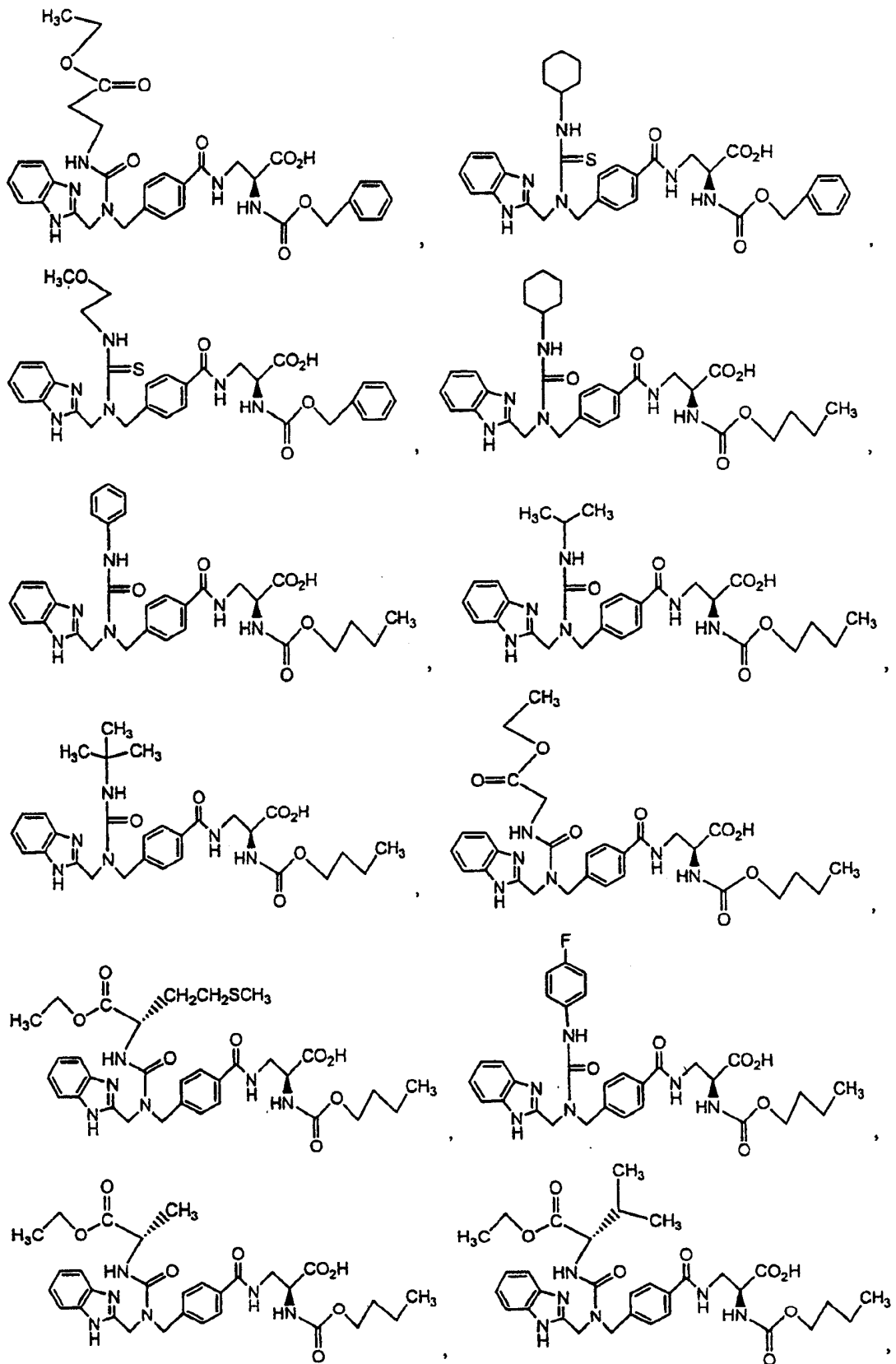


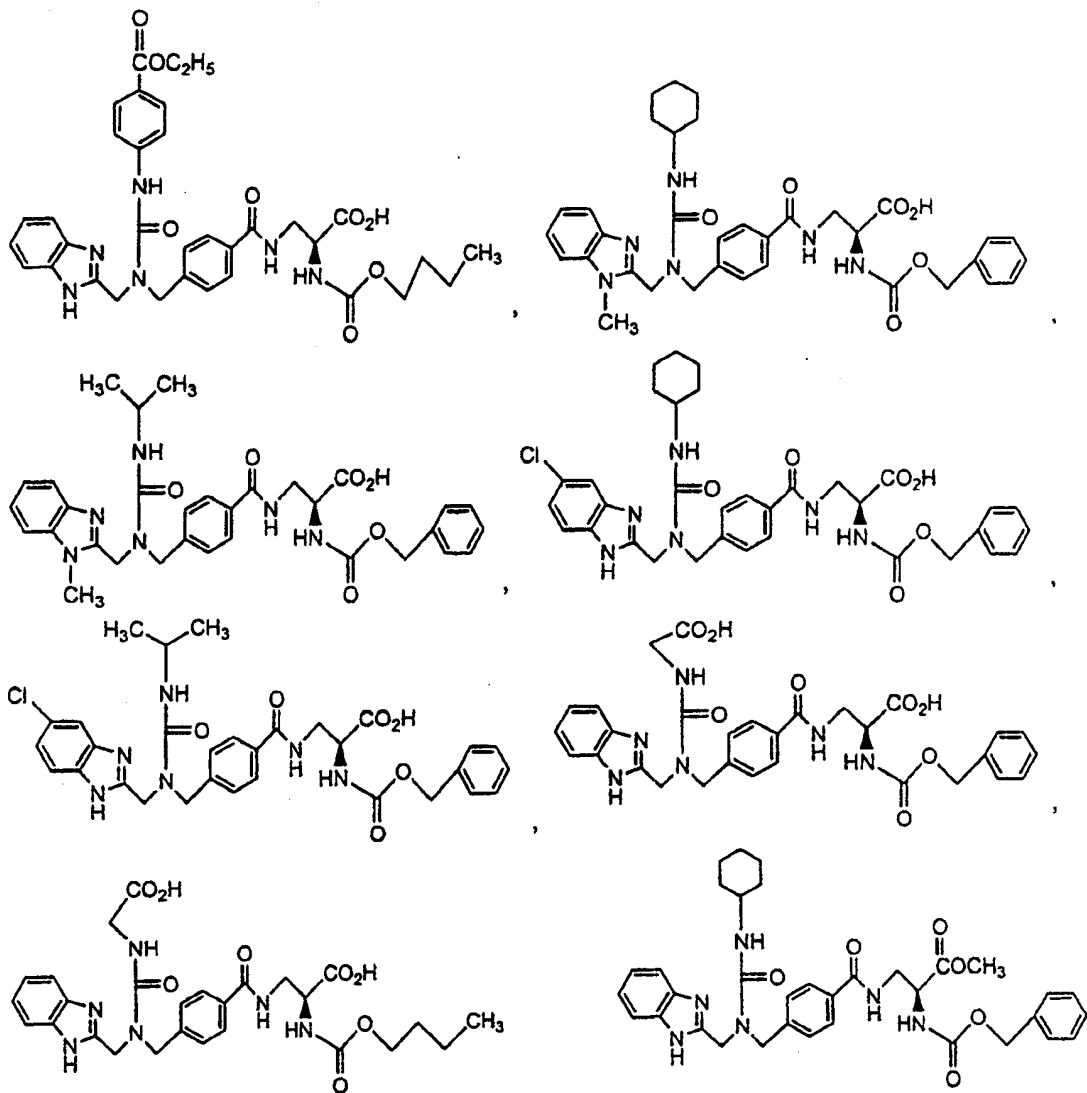




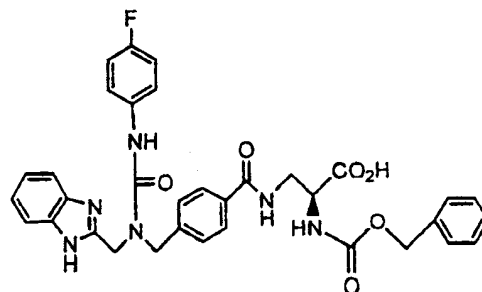








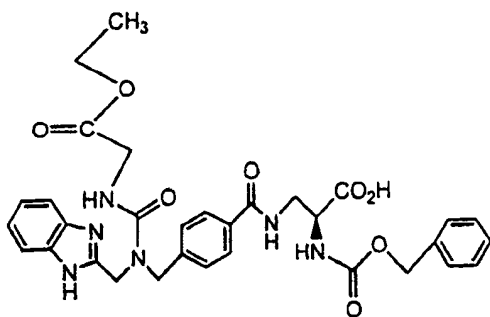
9. 权利要求 8 的化合物，其中所述化合物为



或其生物不稳定的酯，或其药学上可接受的盐。

5

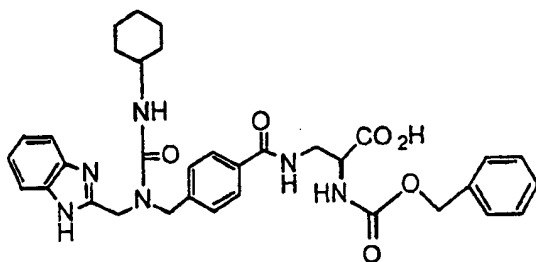
10. 权利要求 8 的化合物，其中所述化合物为



或其生物不稳定的酯，或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求 8 的化合物，其中所述化合物为

5

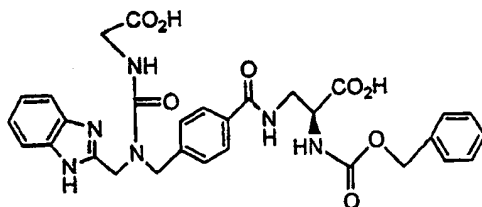


或其生物不稳定的酯，或其药学上可接受的盐。

10

12. 权利要求 8 的化合物，其中所述化合物为

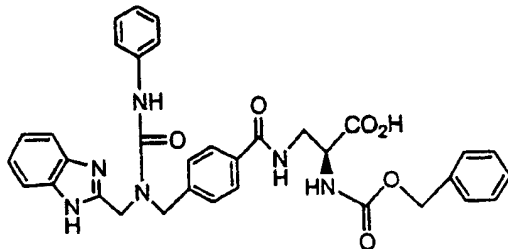
15



或其生物不稳定的酯，或其药学上可接受的盐。

13. 权利要求 8 的化合物，其中所述化合物为

20

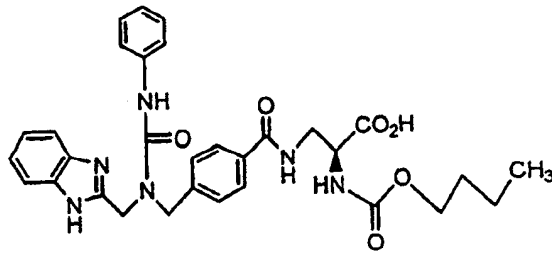


或其生物不稳定的酯，或其药学上可接受的盐。

14. 权利要求 8 的化合物，其中所述化合物为

25

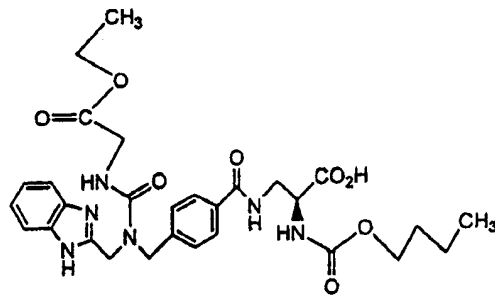
5



或其生物不稳定的酯，或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求 8 的化合物，其中所述化合物为

10

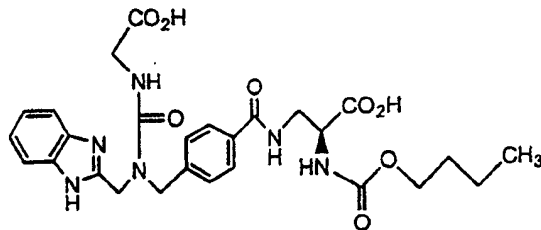


15

或其生物不稳定的酯，或其药学上可接受的盐。

16. 权利要求 8 的化合物，其中所述化合物为

20



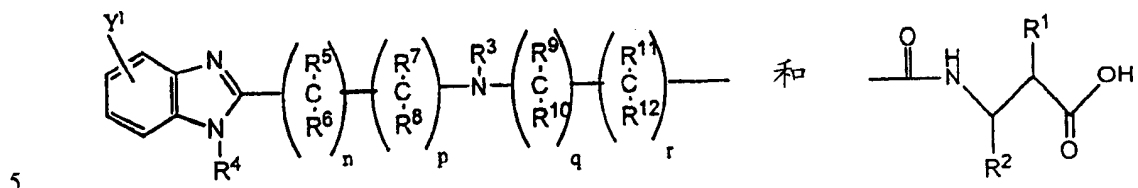
或其生物不稳定的酯，或其药学上可接受的盐。

25 17. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗患有玻连蛋白介导的疾病的哺乳动物的药物中的应用。

18. 权利要求 17 的应用，其中所述玻连蛋白介导的疾病为癌症、视网膜病、动脉粥样硬化、血管再狭窄或骨质疏松。

19. 权利要求 18 的应用，其中 a、b、c 和 d 各为碳原子；

30



相互之间为对位;

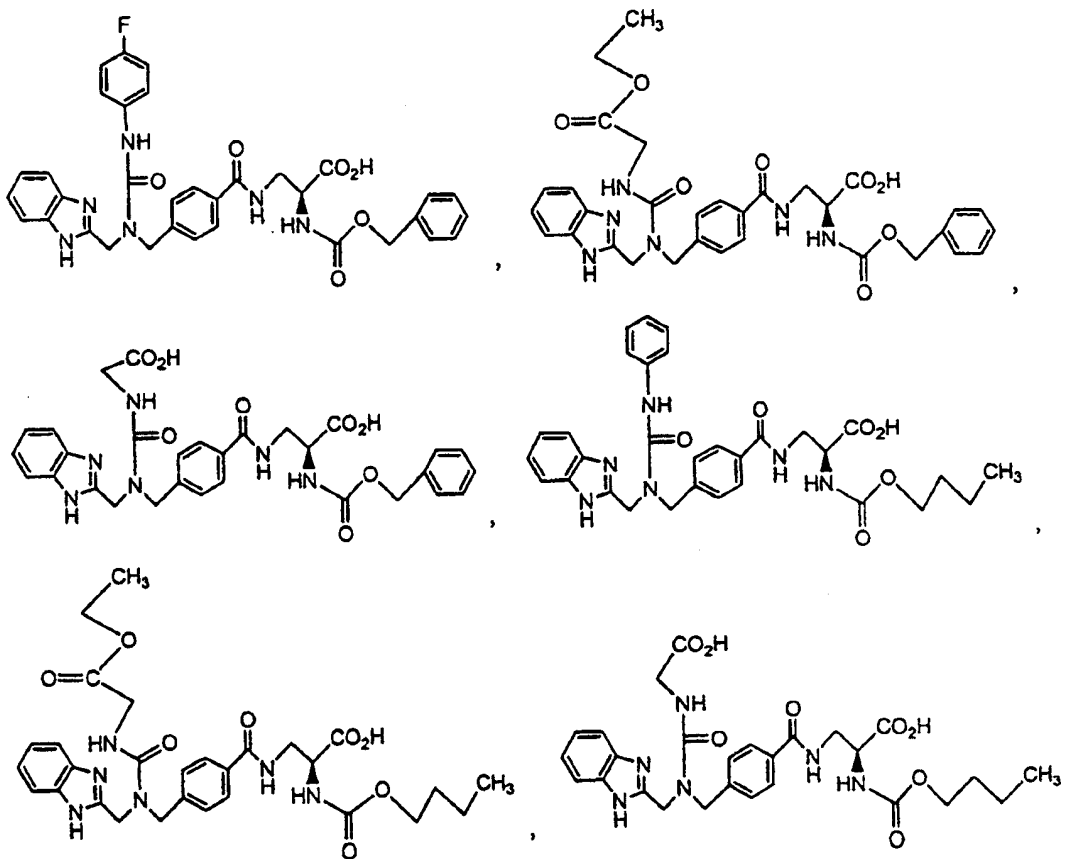
R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各为 H;

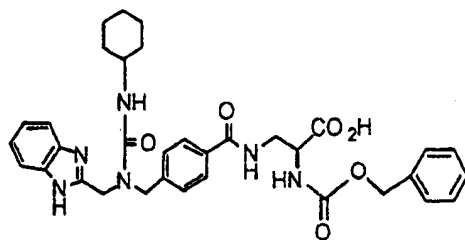
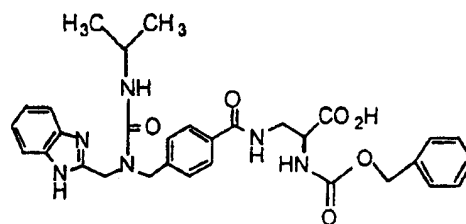
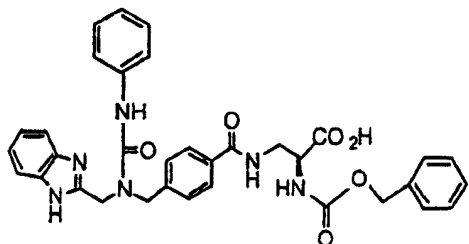
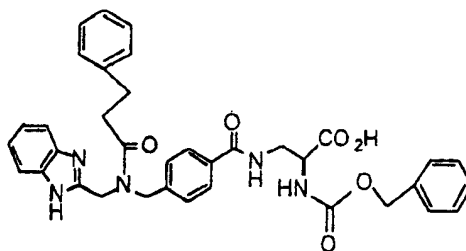
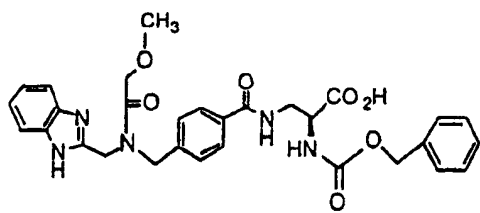
$n+p$ 的总数为 1 且 $q+r$ 的总数为 1,

10 其中 R^F 和 R^G 选自未取代的苯基或由 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 C_{1-6} 烷氧酰基或羧基 取代的苯基。

20. 权利要求 19 的应用, 其中所述疾病为癌症。

21. 权利要求 17 的应用, 其中的疾病为癌症并且所述化合物选自以下化合物或其生物不稳定的酯, 或其药学上可接受的盐:





为玻连蛋白受体拮抗剂的苯并咪唑化合物

5

技术领域

本发明涉及为玻连蛋白受体拮抗剂的化合物，并且该化合物用于治疗癌症、视网膜病、心血管疾病如动脉粥样硬化和再狭窄、以及与其骨吸收为因素的疾病如骨质疏松。

10

背景技术

整合蛋白是一种细胞粘附受体的超家族，其为在各种细胞上的表达的跨膜糖蛋白。这些细胞表面的粘连受体包括称为“纤维蛋白原受体”的 gpIIb/IIIa 和称为“玻连蛋白受体”的 $\alpha_v\beta_3$ 。纤维蛋白原受体 gpIIb/IIIa 在血小板表面表达并且在创伤出血点介导血小板凝聚反应及形成止血的凝块。Philips 等, *Blood.*, 1988,71,831。玻连蛋白受体 $\alpha_v\beta_3$ 在许多细胞上表达，包括内皮细胞、平滑肌细胞、破骨细胞及肿瘤细胞，因此它具有许多机能。在破骨细胞膜上表达的 $\alpha_v\beta_3$ 受体介导骨吸收过程并与骨质疏松的发展有关，Ross, 等, *J. Biol. Chem.* 1987, 262, 7703。在人主动脉平滑肌细胞上表达的 $\alpha_v\beta_3$ 受体激发它们迁移进入新内膜，从而导致在血管形成术后形成动脉粥样硬化和再狭窄。Brown 等, *Cardiovascular Res.*, 1994, 28, 1815。另外，最近的研究表明通过诱导血管原的血管的编程性细胞死亡， $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂能够促使肿瘤消退。Brooks, 等, *Cell*, 1994, 79, 1157。因此，能够阻断玻连蛋白受体的药物将可以用于治疗由该受体介导的疾病如骨质疏松、动脉粥样硬化、再狭窄及癌症。

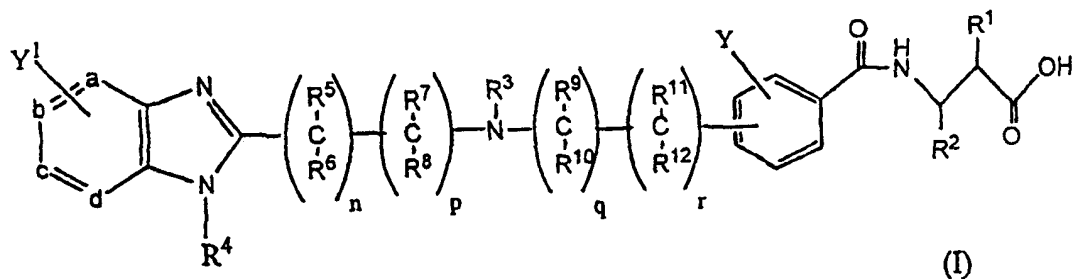
25

已知玻连蛋白受体结合在骨基质蛋白质上，如骨桥蛋白、骨涎蛋白质和血小板反应蛋白，血小板反应蛋白含有三肽精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(或 RGD)基元。因此，Horton, 等, *Exp. Cell Res.* 1991, 195, 368,

- 公开含 RGD 肽及一种抗玻连蛋白受体的抗体(23C6), 其抑制牙质吸收和破骨细胞引起的细胞扩散。另外, Sato, 等, *J. Cell Biol.* 1990, 111, 1713 公开了锯鳞血抑肽(echistatin), 一种含有 RGD 序列的蛇毒肽, 其在组织培养中是骨吸收的一种有效抑制剂, 并抑制破骨细胞附着到骨上。Fisher, 等, *Endocrinology* 1993, 132, 1411, 进一步指出锯鳞血抑肽在大鼠体内抑制骨吸收。Bertolini 等, *J. Bone Min. Res.*, 6, Sup. 1, S146, 252 已经指出环-S,S-N^α-乙酰基-半胱氨酰基-N^α-甲基-精氨酰基-甘氨酰基-天冬氨酰基-青霉胺抑制破骨细胞附着到骨头上。EP 0 528 587 和 EP 0 528 586 报道取代的苯基衍生物, 其抑制破骨细胞介导的骨吸收。
- Alig 等, EP 0 381 033, Hartman, 等, EP0 540 334, Blackburn, 等, WO 93/08174, Bondinell, 等, WO 93/00095, Blackburn, 等, WO 95/04057, Egbertson, 等, EP 0 478 328, Sugihara, 等, EP 0 529 858, Porter, 等, EP 0 542 363 和 Fisher, 等, EP 0 635 492 公开了一些化合物, 所述化合物可用于抑制纤维蛋白原受体。WO 96/00730 公开了一些作为玻连蛋白受体拮抗剂的化合物。

发明内容

- 我们已经发明了为玻连蛋白受体拮抗剂, 即它们对玻连蛋白受体具有高度的亲和力的新化合物, 因此可将它们用于治疗由玻连蛋白受体介导的紊乱或疾病, 如癌症、视网膜病、动脉粥样硬化、血管再狭窄和骨质疏松。我们发明的化合物或其生物不稳定的酯或其药学上可接受的盐具有以下通式:



其中 n、p、q 和 r 各自独立选自 0 或 1;

a、b、c 和 d 各自独立表示碳原子或氮原子, 条件是 a、b、c 和 d 中不超过两个为氮原子;

Y 和 Y¹ 各自独立表示 1-4 个选自烷基、烷氧基、卤素、-CF₃ 和 -C(O)OH 的任选取代基;

R¹ 为 H、烷基、芳基、芳烷基、芳基环烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、-NHR^A、-NHC(O)R^A、-NH₂SO₂R^A、-NHC(O)NHR^A 或 -NHC(O)OR^A, R¹ 由 1-3 个选自以下的基团任选取代: 卤素、烷基、-CF₃、-CN、-OR^B、-SR^B、-CO₂R^B、-C(O)R^B、-OC(O)R^B、-OC(O)OR^B 和 -SO₂R^B, 而 R^A 和 R^B 独立选自 H、烷基、芳基、芳烷基、芳基环烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 条件是当 R¹ 为烷基时, R¹ 不被卤素取代, 条件是当 R¹ 为 -NH₂SO₂R^A 或 -NHC(O)OR^A 时, R^A 不为 H, 并条件是对 -SO₂R^B 或 -OC(O)OR^B 而言, R^B 不为 H;

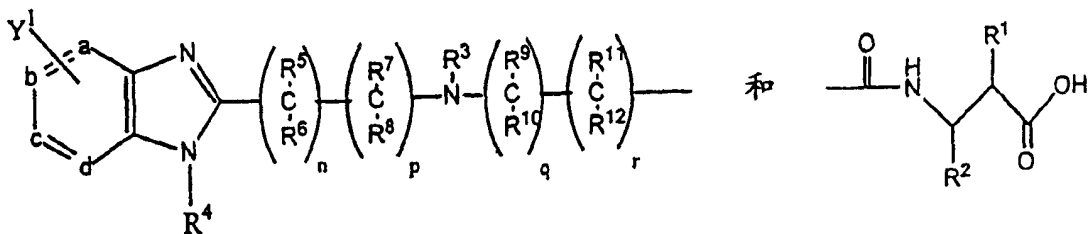
R² 为 H、烷基、芳基、芳烷基、芳基环烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, R² 由 1-3 个选自以下的基团任选取代: 卤素、烷基、-CF₃、-CN、-OR^C、-SR^C、-CO₂R^C、-C(O)R^C、-OC(O)R^C、-OC(O)OR^C 和 -SO₂R^C, 其中 R^C 选自 H、烷基、芳基、芳烷基、芳基环烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 条件是当 R² 为烷基时, R² 不被卤素取代, 且条件是对 -SO₂R^C 或 -OC(O)OR^C 而言, R^C 不为 H;

R³ 为 H、烷基、芳烷基、芳基环烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、-C(O)R^D、-C(O)OR^D、-SO₂R^E、-C(O)NR^FR^G、-C(O)NR^FSO₂R^E 或 -C(=S)NR^FR^G, 其中 R^D、R^E、R^F 和 R^G 独立选自 H、烷基、芳基、芳烷基、芳基环烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基, 或 R^F 和 R^G 共同形成含有 0 到 1 个氧原子或硫原子及 1 到 2 个氮原子的 5-7 元环, R³ 由 1-3 个选自以下的基团任选取代: 卤素、烷基、芳基、-CF₃、-CN、-

OR^H、-SR^H、-CO₂R^H、-C(O)R^H、-OC(O)R^H、-OC(O)OR^H、-SO₂R^H和
-NR^HR^H，其中 R^H 选自 H、烷基、芳基、芳烷基、芳基环烷基、杂芳
基、环烷基、杂环烷基、杂芳烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，条
件是当 R³ 为烷基时，R³ 不被卤素取代，条件是当 R³ 为-SO₂R^E、-
5 C(O)NR^FSO₂R^E或-CO(O)R^D时，R^D和R^E不为H，并条件是对-SO₂R^H
或-OC(O)OR^H而言，R^H不为H；

R⁴ 为 H、烷基、芳烷基、芳基环烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷
基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基，R⁴ 由 1-3 个选自
以下的基团任选取代：卤素、烷基、-CF₃、-CN、-OR^J、-SR^J、-CO₂R^J、
10 -C(O)R^J、-OC(O)R^J、-OC(O)OR^J和-SO₂R^J，其中 R^J 选自 H、烷基、芳
基、芳烷基、芳基环烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳烷基、
环烷基烷基或杂环烷基烷基，条件是当 R⁴ 为烷基时，R⁴ 不被卤素取
代，且条件是对-SO₂R^J或-OC(O)OR^J而言，R^J不为H；

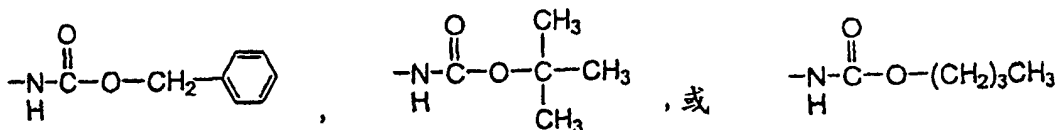
R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²独立选自H或C₁-C₃烷基；
15 并且其中



相互之间为间位或对位。

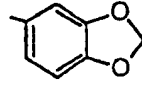
具体实施方式

R¹ 优选为 H、-NHR^A、-NHC(O)R^A、-NHC(O)OR^A、-NHC(O)NHR^A
20 或-NHSO₂R^A。R¹ 更优选为-NHC(O)OR^A。R¹ 最优选为



R² 优选为 H.

R^3 最好选自 H、烷基、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-C(O)NR^F R^G$ 和 $-C(=S)NR^F R^G$ 。 R^D 优选自苯基、烷基、芳烷基、芳基环烷基、环烷基和



其中 R^D 由 1-3 个选自以下的基团任选取代：烷氧基、卤素、环烷基、 $-S-CH_3$ 、苯氧基、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-C(O)OC_2H_5$ 和 $-N(CH_3)_2$ ； R^F 和 R^G 优选自 H、烷基、苯基、环烷基和芳烷基；而其中 R^F 和 R^G 由烷氧基、卤素或 $-CO_2R^H$ 任选取代。

R^4 优选为 H 或烷基，最优选 H。

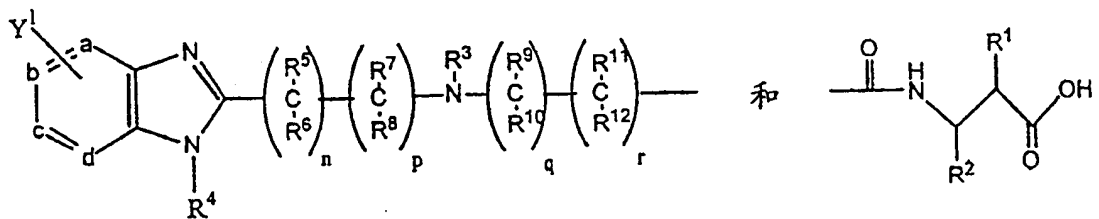
R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各优选 H。

优选 $n+p$ 的总数为 1。

10 优选 $q+r$ 的总数为 1。

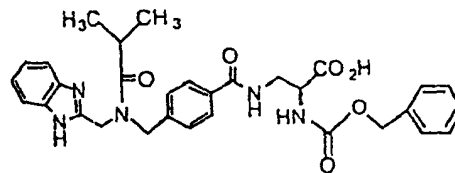
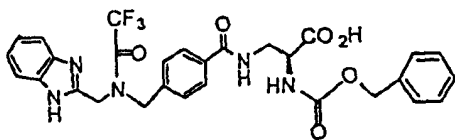
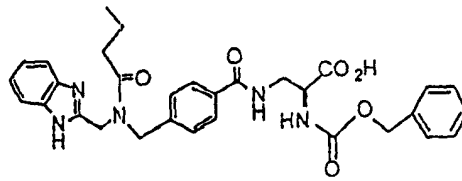
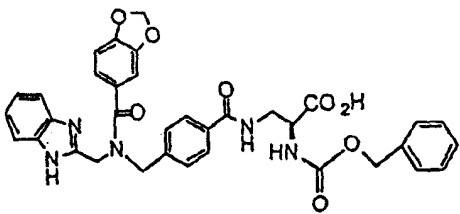
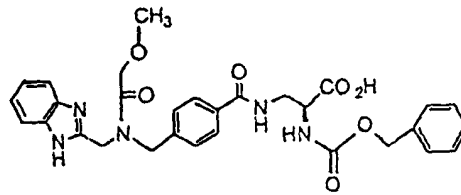
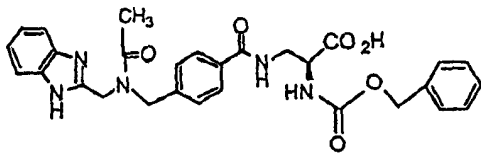
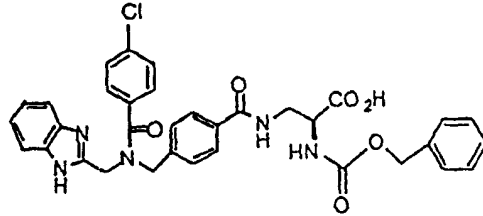
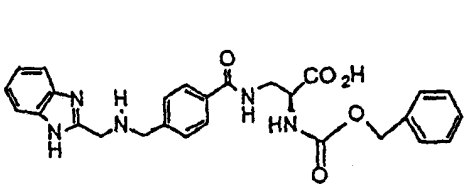
优选 a、b、c 和 d 为碳原子。

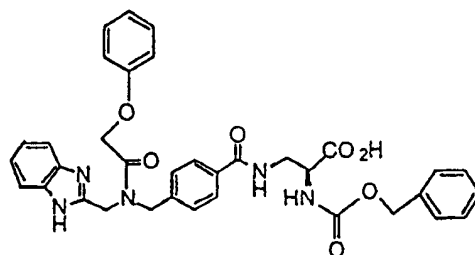
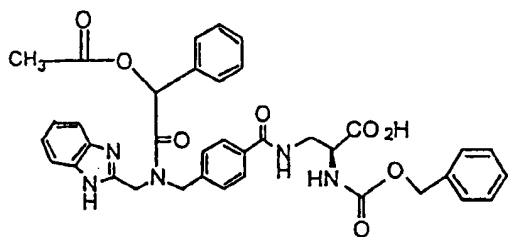
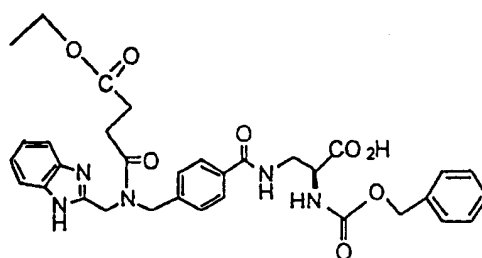
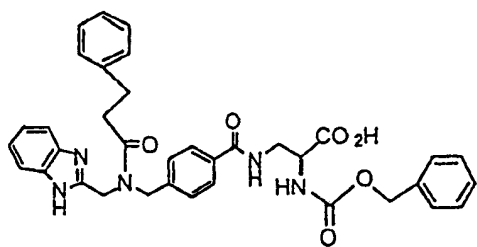
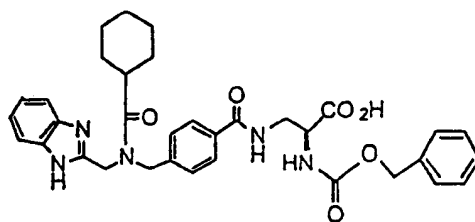
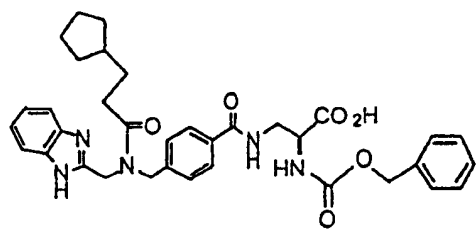
优选

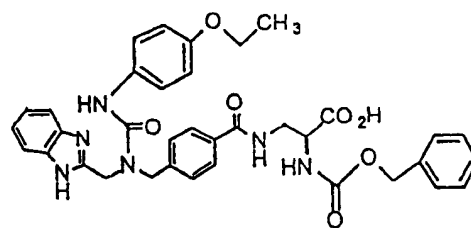
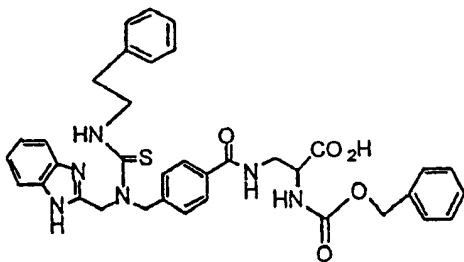
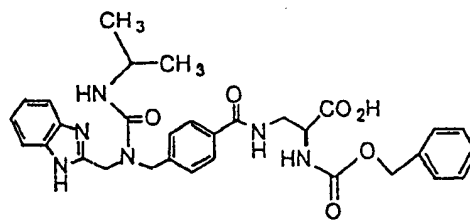
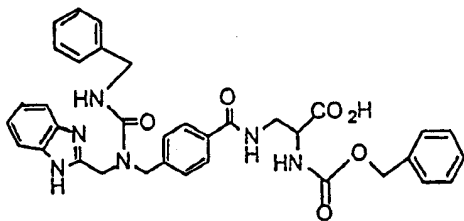
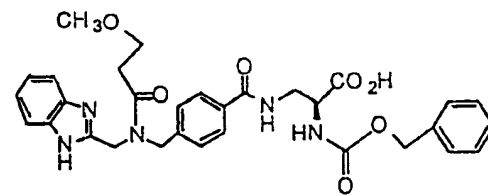
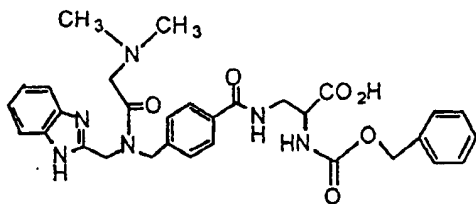
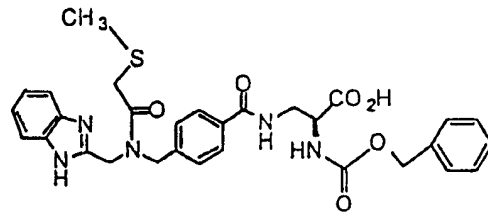
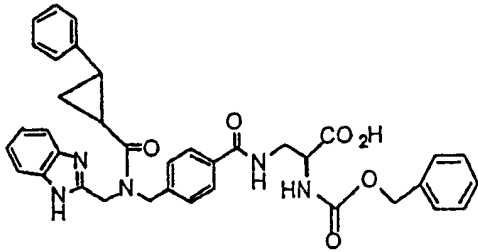
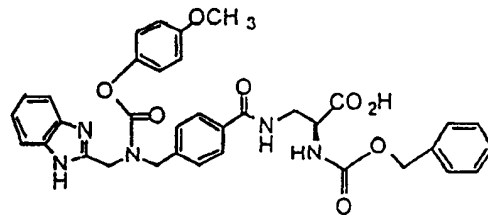
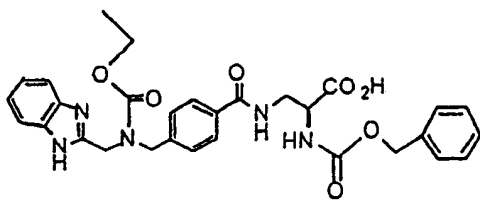


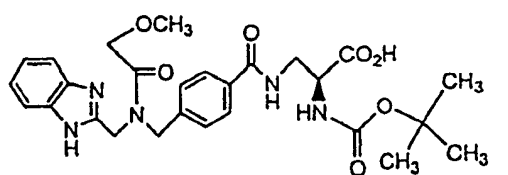
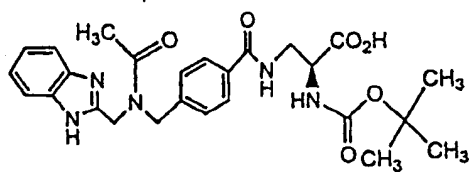
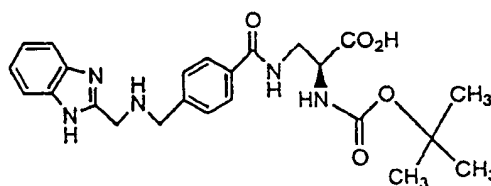
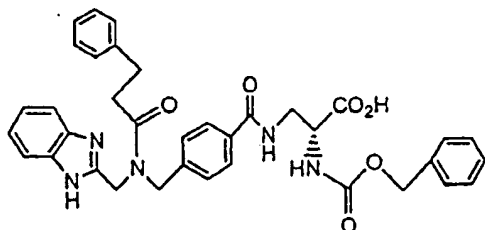
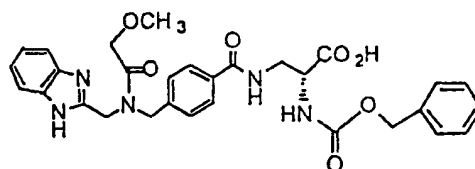
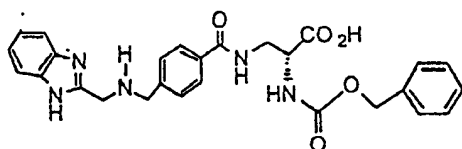
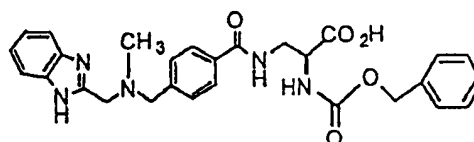
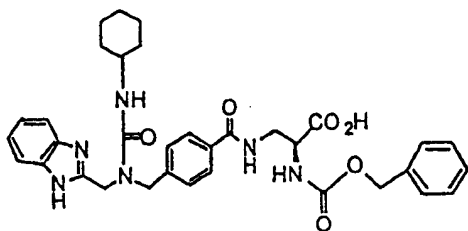
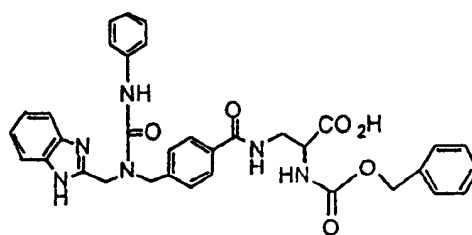
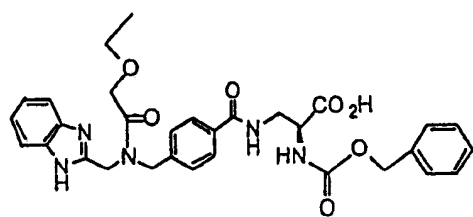
相互为对位。

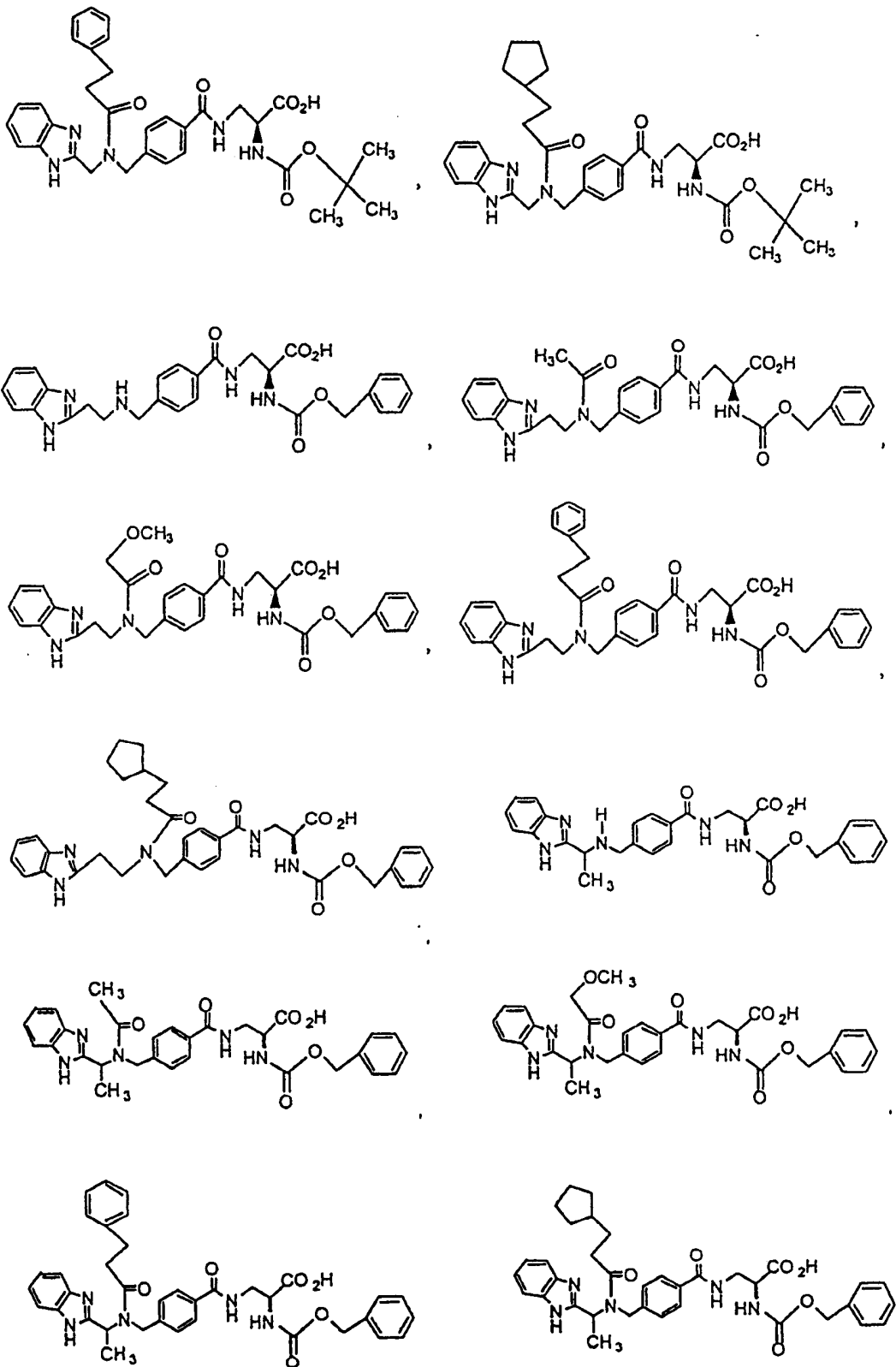
特别优选下列化合物，包括其生物不稳定的酯或其药学上可接受的盐：

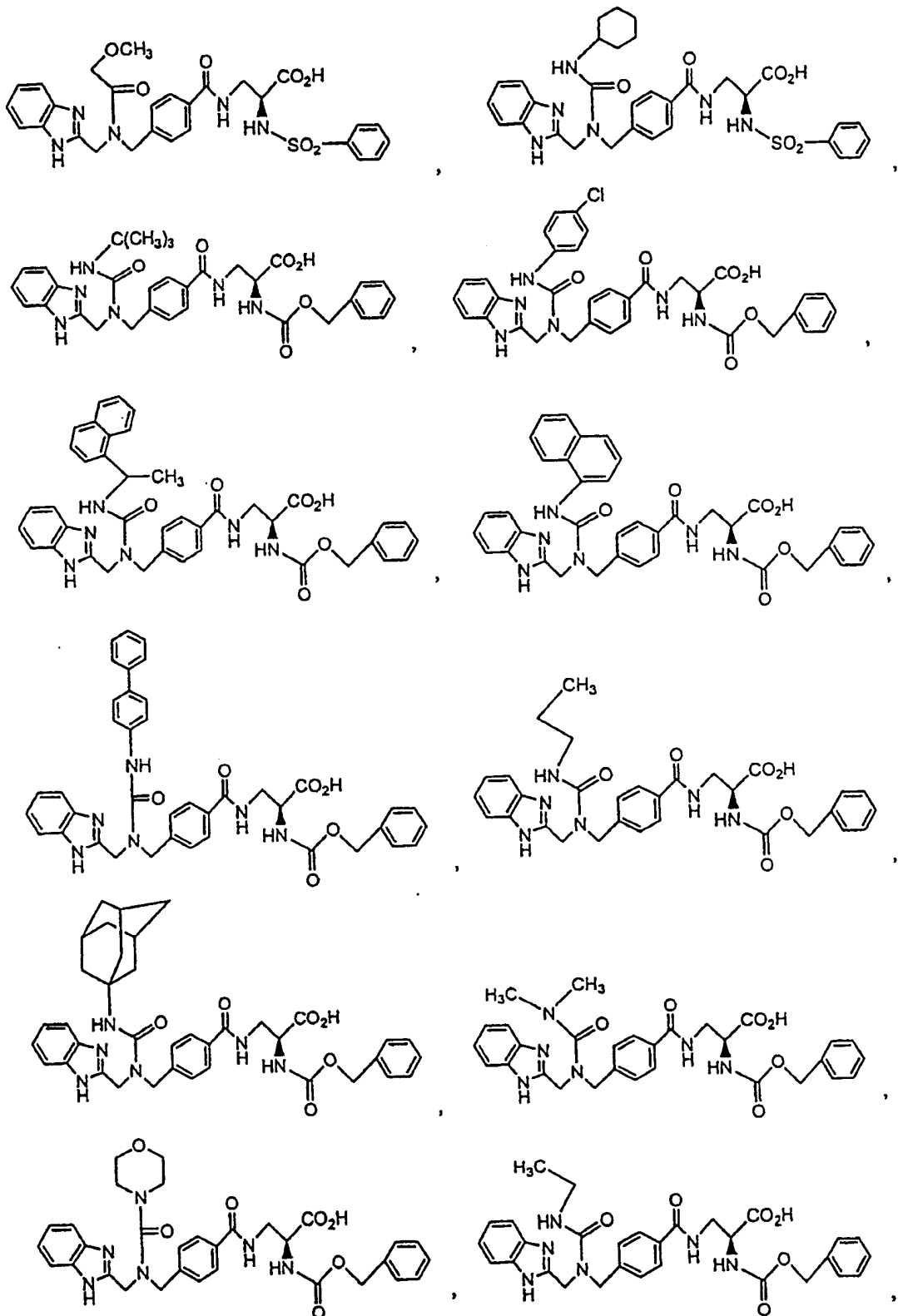


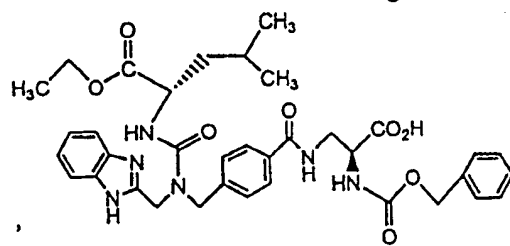
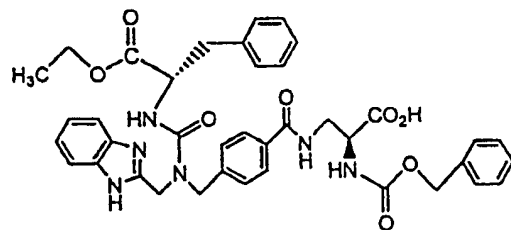
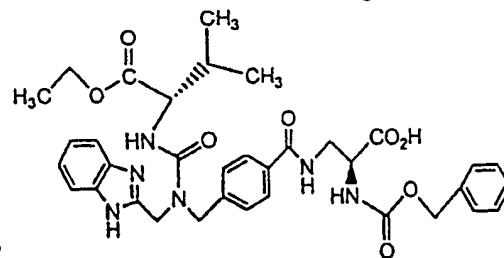
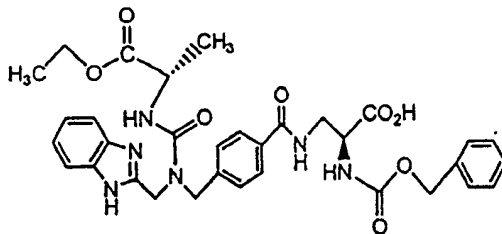
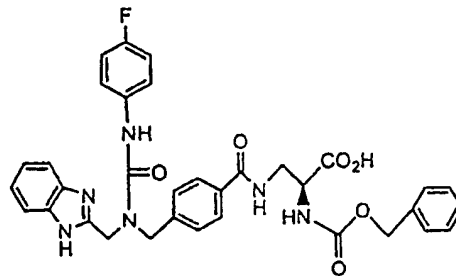
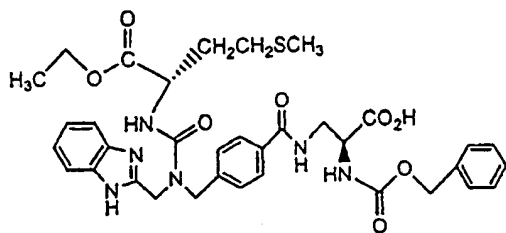
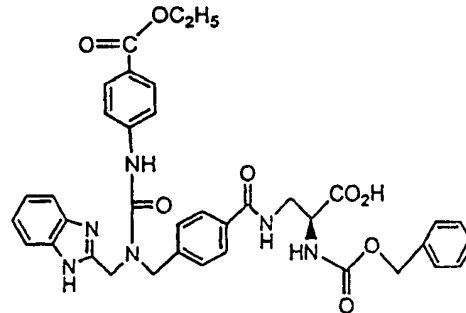
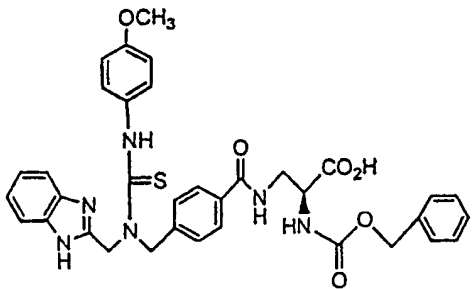
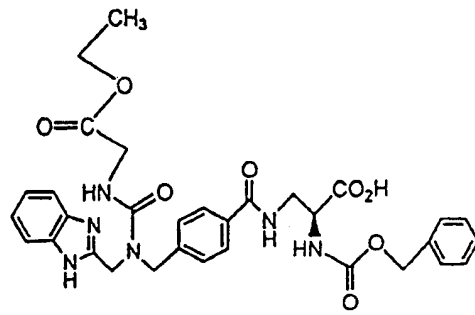
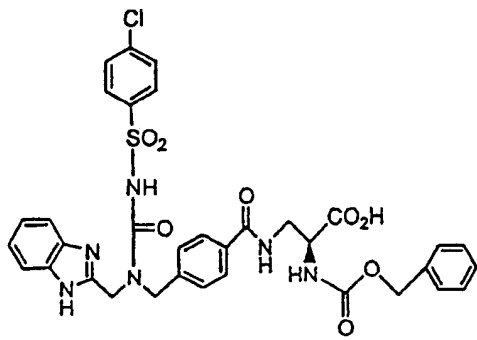


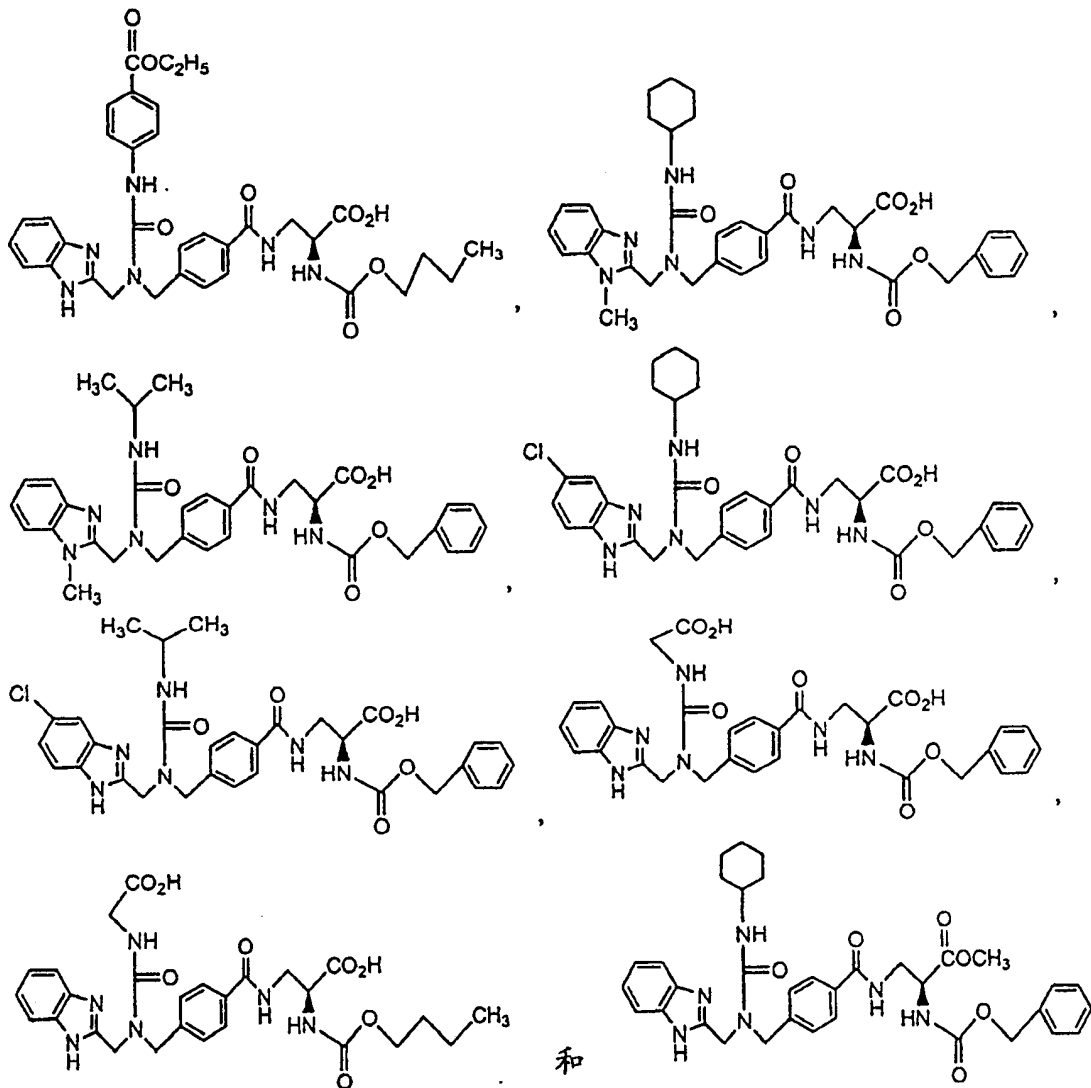




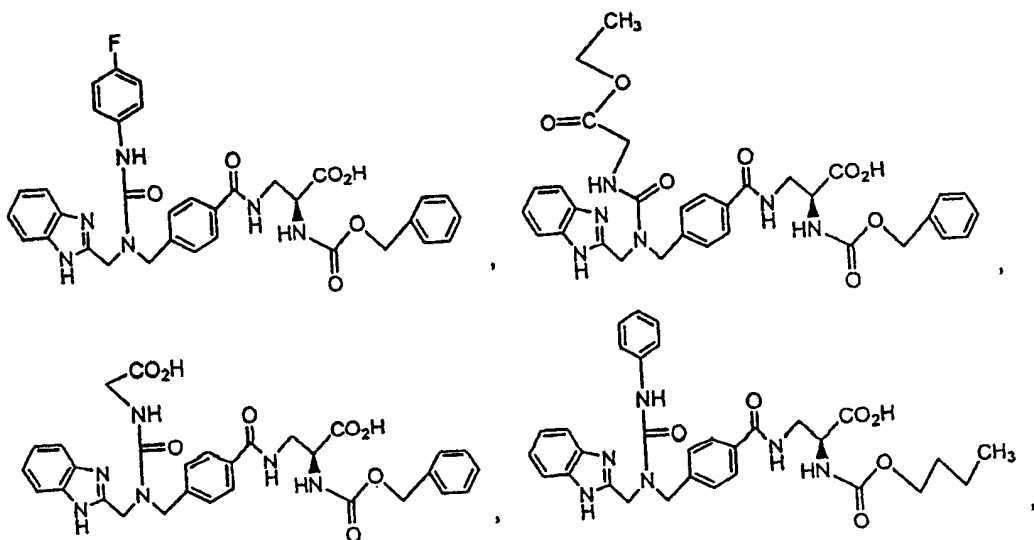


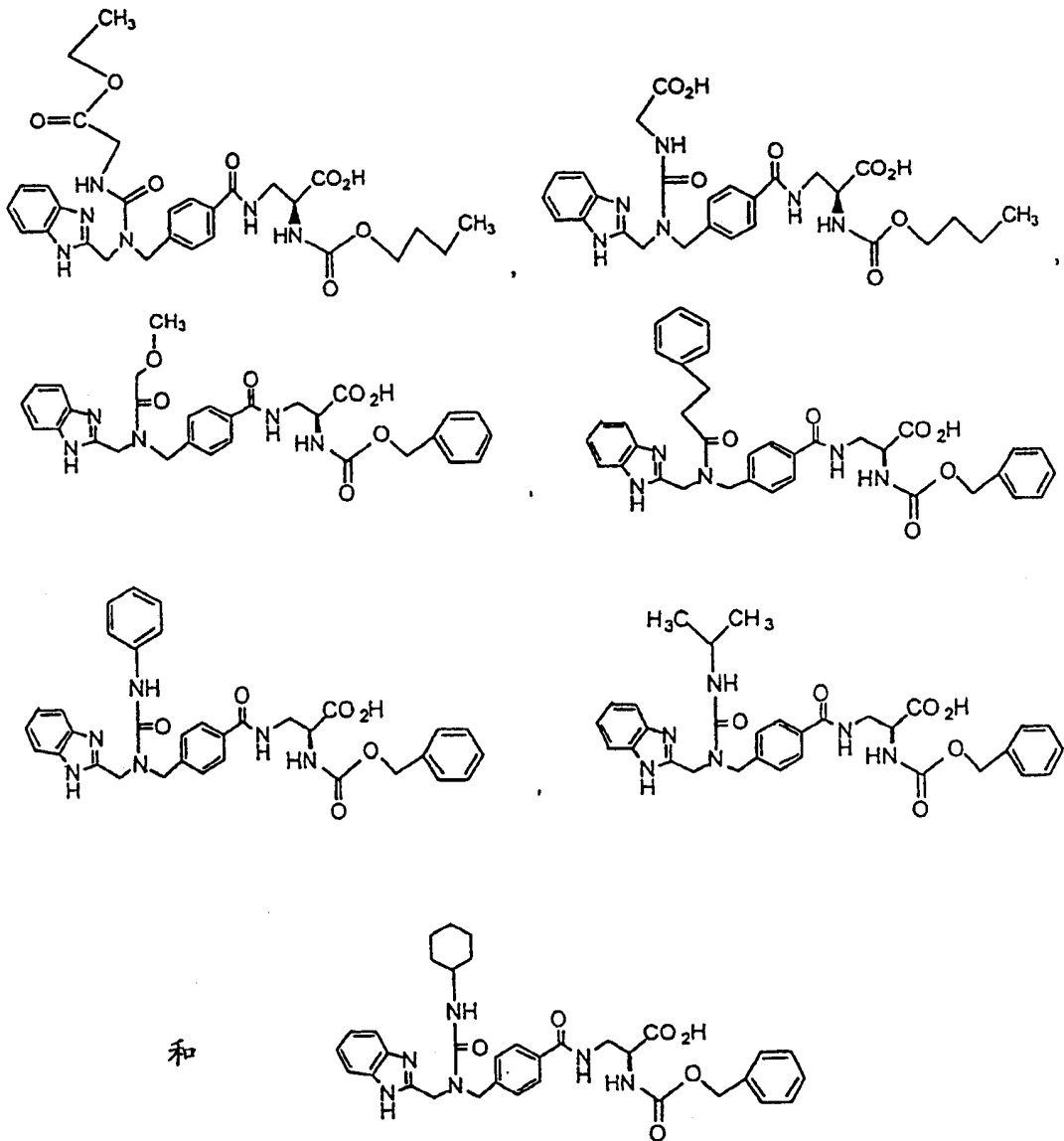






上述化合物中特别优选以下化合物。





本发明的化合物最好选自那些对 $\alpha_v\beta_3$ 的特异性亲和力比对 $\alpha_{IIIb}\beta_3$ 的亲和力大 100 倍以上的化合物。

5 当在此使用时，下列术语具有以下含义，除非另外规定：

“烷基”指具有 1 到 20 个碳原子的直链或支链烃链基团，优选含 1 到 6 个碳原子。

“烷氧基”指具有式-OR 的基团，其中 R 为烷基。

“芳基”指至少具有一个芳香环的碳环基团。

“芳烷基”指具有式芳基-R-的基团，其中R为烷基。

“芳基环烷基”指具有式芳基-R-的基团，其中R为环烷基。

“芳基烷氧基”指具有式芳基-R-O-的基团，其中R为烷基。

“羧基”指具有式-C(O)OH的基团。

5 “羧基烷基”指具有式-R-C(O)OH的基团，其中R为烷基。

“氨基酰基”指具有式-C(O)NH₂的基团。

“氨基酰基烷基”指具有-R-C(O)NH₂的基团，其中R为烷基。

“Cbz”指苯甲氧基羰基。

10 “环烷基”指3到20个碳原子，优选3到7个碳原子的非芳香碳环或多碳环体系。

“环烷基烷基”指具有式环烷基-R-的基团，其中R为烷基。

“Fmoc”指9-芴基甲氧基羰基。

“杂芳基”指芳香碳环，其中此类基团中的一个或多个碳原子被选自O、S和N的杂原子所取代。

15 “杂芳烷基”指具有式杂芳基-R-的基团，其中R为烷基。

“杂环烷基”指环烷基团，其中此类中的一个或多个碳原子被O、S、NH或N-烷基所取代。

“杂环烷基烷基”指具有式杂环烷基-R-的基团，其中R为烷基。

“卤素”指卤素取代基。

20

术语“生物不稳定的酯”意指式(I)化合物药学上可接受的、可生物降解的衍生物，它是一种可以给予动物或人类的药物前体，其在体内可转化为式(I)化合物。

25 术语“玻连蛋白-介导的疾病”指由玻连蛋白受体的生物活性引起的或加重的疾病状态或疾病。由玻连蛋白受体介导的疾病包括，但不限于，癌症、视网膜病、动脉粥样硬化、血管再狭窄和骨质疏松。

术语“有效量”指玻连蛋白受体拮抗化合物足以呈现可检测的治疗作用的量。例如，治疗作用可以包括，但不限于，抑制不需要的组

织或恶性细胞的生长或者增加骨密度。受治疗者的准确有效量取决于受治疗者的体重和健康、所治疗疾病的性质和严重性等。通过以本文提供的资料为基础的常规实验测定给定情况的有效量。

在此所讨论的溶剂和试剂使用下列缩写：乙醇(“EtOH”)、甲醇
5 (“MeOH”)、乙酸(“AcOH”)、乙酸乙酯(“EtOAc”)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(“HBTU”)、1-羟基苯并三唑
 (“HOBT”)、溴-三-吡咯烷基磷脲六氟磷酸盐(“PyBroP”)、N,N-二甲基甲
酰胺(“DMF”)、三氟乙酸(“TFA”)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二
10 亚胺盐酸盐(“EDCI”)、及二异丙基乙胺(“DIPEA”)。另外，“Ph”代表
苯基基团；“tBu”代表-C(CH₃)₃基团；“OtBu”代表-O-C(CH₃)₃基团；
“n-Bu”和“Bu-n”代表正丁基基团，“Et”代表乙基，“Me”代表
甲基，“Ac”代表乙酰基，而“Boc”代表叔-丁氧基羰基。

本发明的化合物具有不对称碳原子，因此，所有的异构体，包括
对映体和非对映体都在本发明的范围内。本发明包括纯净形式的d和l
15 异构体以及混合物，包括外消旋混合物。可用常规的技术通过用手性
原料进行反应或分离式(I)化合物的异构体来制备异构体。

本发明的一些化合物性质上为酸性(例如那些具有羧基或酚羟基
的化合物)。这些化合物与有机或无机碱形成药学上可接受的盐。通过
用适宜的碱处理该化合物的溶液可以制备所述盐。此类盐的非限制性
20 实例为钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、金盐及银盐和与药学上可接受的胺
如氨、烷基胺、羟基烷基胺、N-甲基葡糖胺等形成的盐。

本发明的一些化合物性质上为碱性，并且可与有机或无机酸形成
药学上可接受的盐。形成盐的适宜酸的非限制性实例为盐酸、硫酸、
磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、羟基丁二酸、反丁烯
25 二酸、丁二酸、抗坏血酸、顺式丁烯二酸、甲磺酸及其它本领域已知
的无机酸和羧酸。通过使游离碱形式与足够量的制备盐所需要的酸反
应制备所述盐。

理想的是，当提供口服的本发明化合物时使用式(I)化合物的生物

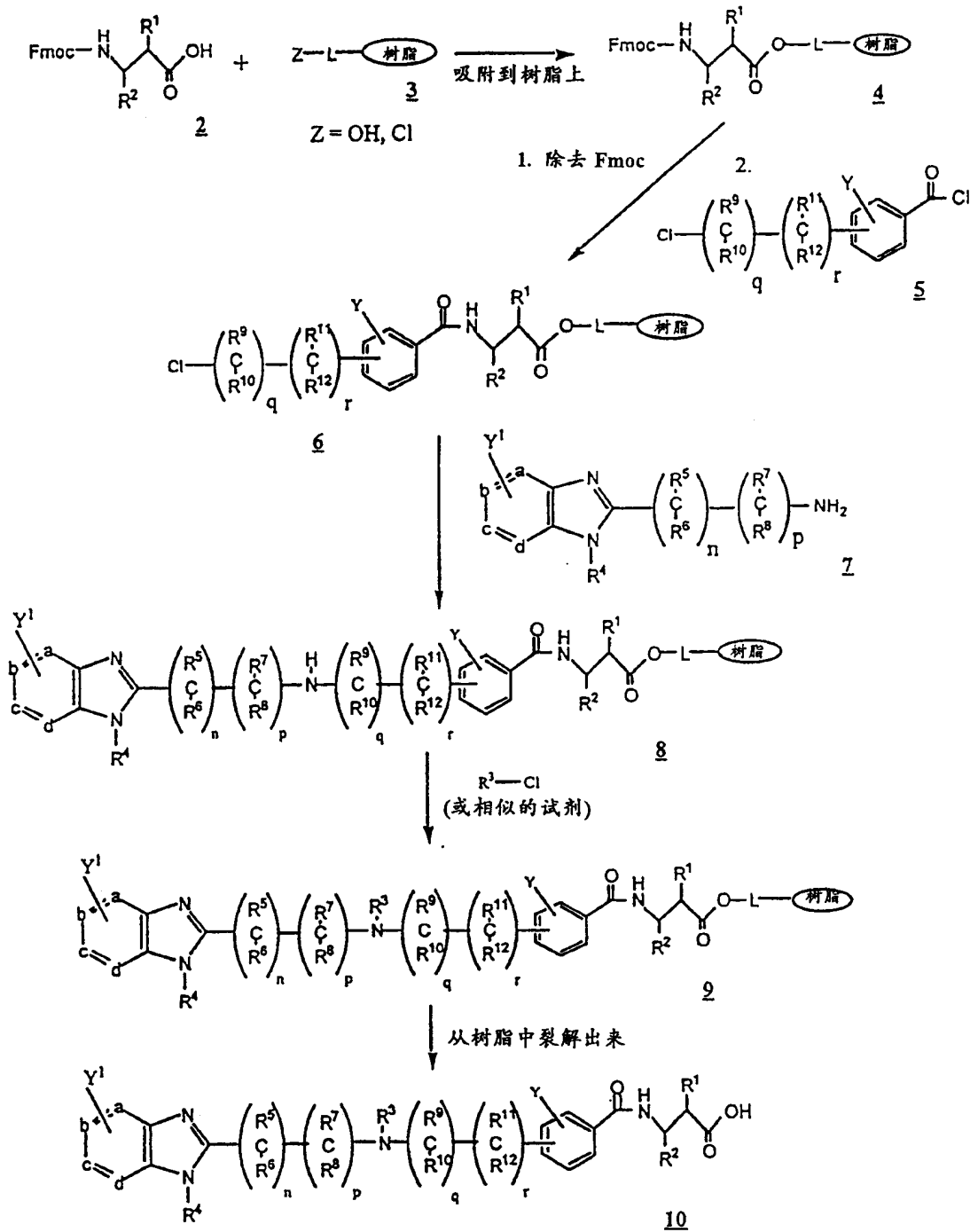
不稳定酯的形式。通过常规的动物体内或体外的酶水解研究评估任意一种具体的形成酯的基团。因此，对于最佳效果而言，理想的是所述酯应该在完全吸收后才进行水解。因此，所述酯在吸收前应该能够抵抗由消化酶引起的过早水解，但是应该由例如肠壁、血浆或肝脏的酶水解。在这种方式中，随着前体药物的口服吸收活性酸被释放进入血流。

适宜的生物不稳定酯可以包括烷基酯、链烷酰基氧基烷基酯、环烷酰基氧基烷基酯、芳酰基氧基烷基酯和烷氧基羰基氧基烷基酯，包括它们的环烷基和芳基取代的衍生物，芳基酯和环烷基酯，其中所说的烷基、链烷酰基或烷氧基可以含有1到8个碳原子并且为支链或直链，所述环烷基可以含有3-7个碳原子和所述环烷酰基含有4-8个碳原子，其中两者皆任选为苯并稠合的，而所述的芳基和芳酰基包括取代的苯基、萘基或2,3-二氢化茛基环系。本发明的生物不稳定酯优选C₁-C₄烷基酯。更优选其为甲酯、乙酯及新戊酰基氧基甲酯。

通过本领域技术人员所熟悉的标准反应从式(I)的酸可以获得生物不稳定酯。例如，通过用各种方法激活式(I)的羧酸基团如通过形成酰基氯，随后与所要求的苯酚或醇反应合成芳基和烷基酯。作为选择，通过式(I)化合物的合适的碱金属或碱土金属羧酸盐的烷基化可获得烷基酯。

按照下列反应方案(方案1)可以制备本发明的化合物:

方案 1

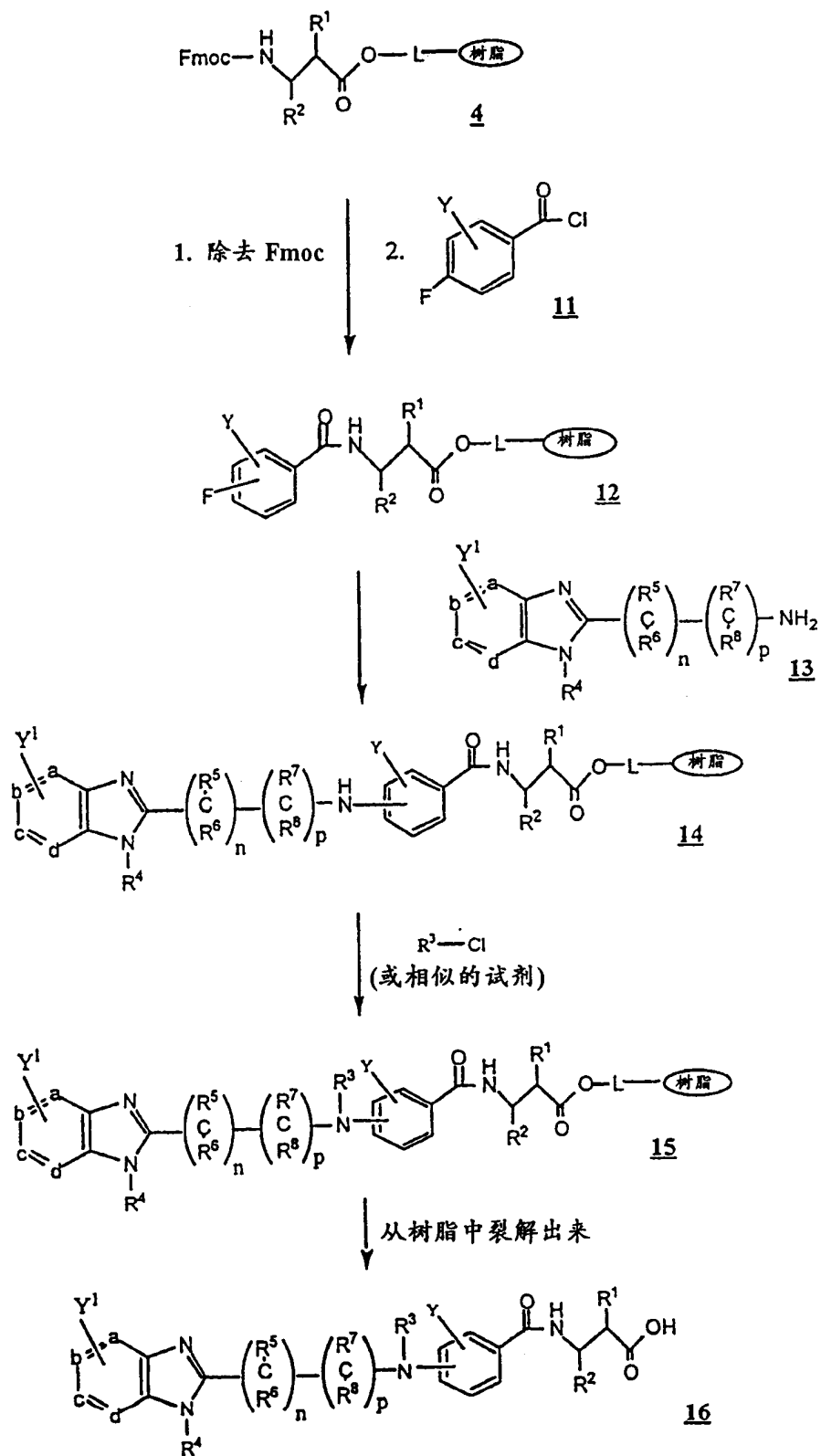


在方案 1 中，描写了固相制备其中 q 或 r 至少有一个为 1 的化合物，通过一个可裂解的具有一个 -OH 或 -Cl 基团的酸不稳定连键(linker) L 如 Wang、Sasrin 和氯三苯甲游基树脂，用常规技术将化合物 2 附着

到聚合树脂 **3**(例如交链聚苯乙烯或聚乙二醇/聚苯乙烯共聚物)上形成树脂化合物 **4**。例如, 在 DIPEA 的存在下、在有机溶剂如 DMF 或二氯甲烷中, 通过化合物 **2** 与树脂 **3**(Cl-形式)反应可以实现对树脂的附着。用常规的方法如在 DMF 中、在 0°C 到 80°C 下, 用哌啶处理并用苯甲酰氯酰化除去化合物 **4** 的 Fmoc 基团形成化合物 **6**。该酰化作用优选在 0°C 到 80°C、在叔胺(优选 DIPEA)存在下、在有机溶剂(如二氯甲烷或 DMF)中进行。酰胺 **6** 与苯并咪唑-胺 **7** 发生置换反应产生化合物 **8**。优选通过长时间(优选 1-2 天)振摇 DMF 中的反应物进行该置换反应。对于 R³ 基团不为 H 的化合物而言, 通过使化合物 **8** 进行常规反应加上 R³ 取代基形成化合物 **9** 可制备此类化合物。例如, 根据所需要的取代基, 化合物 **8** 可以与羧酸、酰基氯、酰基酐、异氰酸酯、氨基甲酰氯、异硫氰酸酯、烷基卤、磺酸烷基酯或环氧化物反应, 或者作为选择, 可以使化合物 **8** 与一个醛或酮进行还原性烷基化反应。用常规方法如在室温下、在二氯甲烷中, 用稀释的 TFA 处理 10 到 60 分钟, 裂解连键和化合物 **9** 的树脂部分形成化合物 **10**。如果需要, 用标准的酯化方法可以将化合物 **10** 转化为生物不稳定酯。

按照下面的方案 2 中所示的固相合成方法可制备 q 和 r 皆为 0 的化合物。

方案 2



在方案2中,在0℃到80℃下,用DMF中的哌啶处理按照方案1所述制备的化合物4,并用苯甲酰氯11酰化以形成酰胺12.该酰化作用优选在0℃到80℃、在叔胺(优选DIPEA)存在下、在有机溶剂(如二氯甲烷或DMF)中进行.随后酰胺12与苯并咪唑13反应形成化合物14,并且如果需要,在方案1所述条件下可与适宜的试剂反应以加上R³基团形成化合物15.在方案1所述条件下通过裂解连键和化合物15的树脂部分形成化合物16.如果需要,用标准的酯化方法可以将化合物16转化为生物不稳定酯.在前述方案中所用的起始化合物和试剂可通过商业渠道获得或用本领域技术人员所熟悉的方法制备.

如果需要或必须,本领域的技术人员应该知道,可用常规的保护基团保护在前述反应方案中的反应基团(如羧基、氨基、羟基),这些保护基团随后可以用标准方法除去.例如见McOmie,有机化学中的保护基团,Plenum Press, N.Y., 1973,和Greene和Wuts,在有机合成中的保护基团,2版,John Wiley & Sons, N.Y. 1991.

作为固相合成的一种选择,可以通过溶液合成,对反应基团采用适宜的保护基团制备本发明的化合物.对羧基保护而言特别有用的是叔丁基酯,虽然其它基团如烯丙基和苄基也是适宜的基团.可以用适宜的去保护方法将中间体酯转化为酸.

为了由本发明化合物制备药用组合物,惰性的、药学上可接受的载体可以为固体或液体.固态制剂包括散剂、片剂、可分散的颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂.所述的散剂和片剂可以包含大约百分之5到百分之70的活性成分.适宜的固体载体是本领域所熟悉的,例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖.片剂、散剂、扁囊剂和胶囊剂可以作为适宜口服给药的固体剂型使用.

为了制备栓剂,首先融化一种低熔点的蜡如脂肪酸甘油酯的混合物或可可酯,然后通过搅拌将活性成分均匀地分散到其中.然后将熔化的均匀混合物倾入适宜大小的模中,让其冷却并因此固化.

液态制剂包括溶液剂、悬浮剂和乳剂.作为一个例子可以提到用

于胃肠外注射的水溶液或水-丙二醇溶液。

液态制剂也可以包括鼻内给药的溶液。

可以用可通过商业渠道获得的溶媒如 Sorbi-care[®] (Allergan) 或 Neodecadron[®] (Merck, Sharp & Dohme) 配制眼睛制剂。

5 适宜吸入的气雾剂可以包括溶液剂和粉末形式的固体制剂，它们可与一种药学上可接受的载体如一种惰性的加压气体组合。

对于口服或胃肠外给药也包括打算在使用前即刻转化为液体形式制剂的固体形式制剂。所述液体制剂包括溶液、悬浮剂和乳剂。

10 本发明的化合物也是可以透皮传递的。透皮组合物可以采用霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂的形式，并且为了该目的可以将透皮组合物包括在透皮贴剂的基质或本领域的常规贮库中。

所述药用制剂优选为单位剂型。在此类剂型中，将制剂细分成含有适量活性成分的单位剂量，如实现所需目的的有效量。

15 在制剂的单位剂量中，按照具体应用，活性成分的量可以在 0.01 mg 到 1000 mg 内变化或调节，更优选在 0.1 mg 到 200 mg，最优选在 5 mg 到 100 mg 内变化或调节。

使用的实际剂量变化取决于患者的要求和所治疗疾病的严重性。对于具体情况的适当剂量的测定是在本领域技术范围内。通常，开始治疗采用较小的剂量，该剂量小于该化合物的最佳剂量。此后，
20 小量地增加剂量直到在这种情形下达到最佳效果。为了方便，如果需要可以分开总日剂量并且在一天期间分次给药。

按照临床医师的判断，考虑到如年龄、疾病和患者的体重以及所治疗的症状的严重性等因素调节本发明化合物给药的量和频率。为了阻止肿瘤生长一个典型的推荐剂量方案是用 2 到 4 个分剂量口服给予
25 0.02 mg 到 4000 mg/天，优选 0.2 mg 到 800 mg/天，最优选 10 mg 到 400 mg/天。

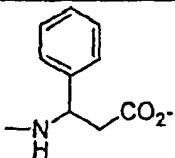
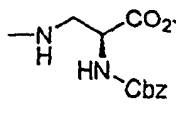
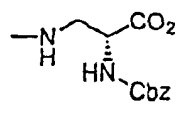
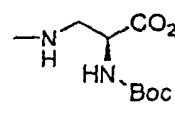
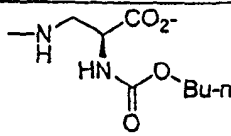
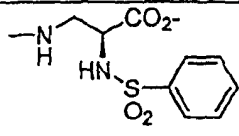
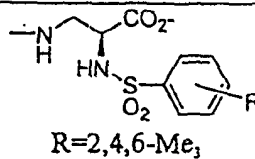
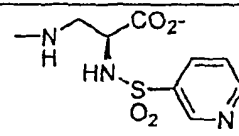
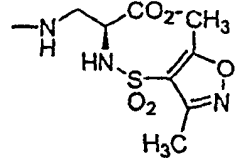
以下实施例阐述了前述发明，然而此类实施例不应该解释为对本发明范围的限制。在本发明范围内的可供选择机制途径和相似的结

构对本领域的技术人员而言是显而易见的。

实施例

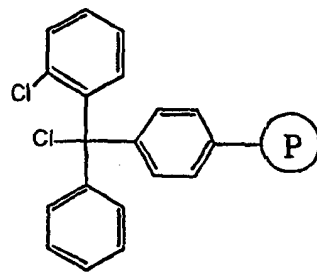
在以下实施例中，“漏斗装置”是一种烧结玻璃漏斗，该烧结玻璃漏斗可用氮搅拌内容物并通过过滤移去溶剂。用溶剂，如(20 ml x 5)“洗涤”树脂，在漏斗装置中搅拌溶剂(20 ml)中的树脂2分钟并过滤(排出)移去溶剂并且再重复该顺序4次。

对于以下实施例，“AA”指：

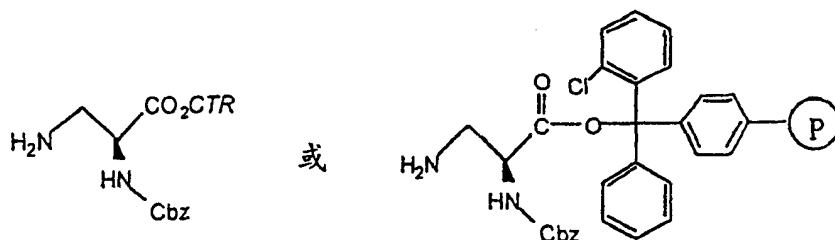
10 这取决于制备实施例中所使用的具体化合物。“-U-”指-CH₂-、-CH₂-CH₂-或-CH(CH₃)-，这取决于制备实施例中所使用的具体化合物。

“2-氯三苯甲游基树脂，氯化物形式”指



其中  为树脂(聚合物)部分。“CTR”指2-氯三苯甲游基树脂。因此，

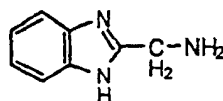
例如在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸指



制备 1

5

2-(氨基甲基)苯并咪唑

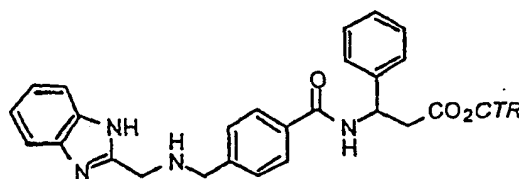


将 2-(氨基甲基)苯并咪唑二盐酸盐水合物(18.50 g)加入到氢氧化钾(9.50 g)的甲醇(400 ml)溶液中。在室温下搅拌得到的混合物 30 分钟, 过滤并在真空下浓缩。用 EtOAc (5 x 500 ml)提取残余物并过滤。在真空下浓缩滤液得到白色固体的标题化合物(9.60 g)。

10

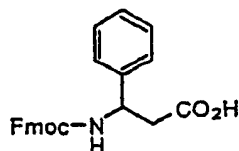
制备 2

在 2-氯三苯甲游基树脂上的 [3-[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]氨基]-3-苯基-丙酸



15

步骤 1. 3-Fmoc-氨基-3-苯基丙酸

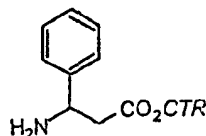


将 3-氨基-3-苯基丙酸(3.70 g, 22.4 mmol)和 NaHCO₃ (8.42 g, 100 mmol)在丙酮(50 ml)和水(50 ml)中混合。在冰浴中冷却。加入 Fmoc-O-

羟基琥珀酰亚胺(9.40 g, 28.0 mmol)并搅拌得到的混合物 3 小时同时冰融化。在真空下浓缩该混合物并用 EtOAc 萃取水性部分。用 5%的冰乙酸水溶液(3 x 300 ml)、5%的 NaHCO₃ 溶液(3 x 300 ml)和盐水溶液(3 x 300 ml)洗涤 EtOAc 溶液。在真空下浓缩干燥(MgSO₄)的 EtOAc 溶液, 5 得到白色泡沫状的标题化合物(含 Fmoc-O-羟基琥珀酰亚胺), 该化合物可用于步骤 2。

参考: W. M. Kazmierski, Int. J. Pep. Prot. Res., 45, 242 (1995).

步骤 2. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 3-氨基-3-苯基丙酸



10

步骤 2a. 向 DIPEA (1.6 ml)的 DMF (10 ml)溶液中加入所述粗产物(制备 2, 步骤 1)(0.64 g). 加入 2-氯三苯甲游基树脂的氯化物形式(2.00 g, 0.65 mmol/g). 搅拌得到的混合物 30 分钟。加入 MeOH (0.44 ml), 搅拌混合物 10 分钟, 并滤干。用 DMF (30 ml x 5)然后用二氯甲烷(30 ml x 5)洗涤树脂, 得到在 2-氯三苯甲游基树脂上的 3-Fmoc-氨基-3-苯基丙酸。 15

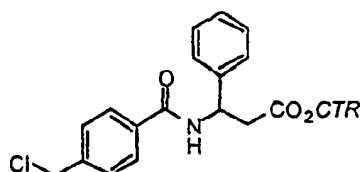
步骤 2b. 用 DMF (20 ml x 5)洗涤树脂(制备 2, 步骤 2a). 加入 20% 哌啶的 DMF (30 ml), 搅拌 15 分钟并收集滤液。重复两次。测定填充量, 将滤液在 100 ml 容量的烧瓶中混合并将 DMF 加入到 100 ml (溶液 A)中。在一个量瓶中稀释溶液 A(0.2 ml)到 100 ml. 301 nM 时的 UV 吸收度: 0.374 20

$$0.374 \times \text{浓度}/7800$$

$$0.374 \times 20,000/7800=0.959 \text{ mmol}/2 \text{ g} (0.479 \text{ mmol}/\text{g})$$

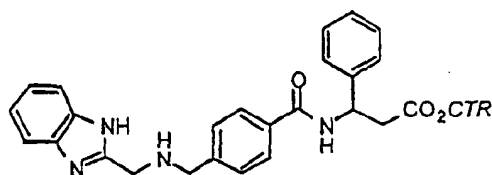
25

步骤 3. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 3-(4-氯甲基苯甲酰基)氨基-3-苯基丙酸



5 将在二氯甲烷(5 ml)中的树脂(制备 2, 步骤 2b) (2.00 g, 0.959 mmol) 放置在管型瓶中并用 DIPEA (1.84 ml, 10.6 mmol)处理, 随后用 4-氯甲基苯甲酰氯(1.89 g, 9.6 mmol)处理。封闭管型瓶并放置在振摇器上 2.5 小时。将树脂转移到漏斗装置中。用二氯甲烷(20 ml x 3)、DMF (20 ml x 3)然后用二氯甲烷(20 ml x 3)洗涤树脂, 得到标题树脂。

10 步骤 4. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 3-[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰氨基-3-苯基丙酸

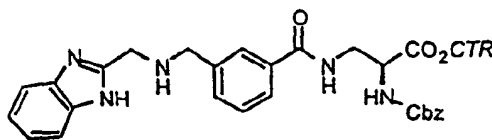


振摇在密封管型瓶中的树脂(制备 2, 步骤 3) (2.00 g, 0.479 mmol) 和 2-(氨基甲基)苯并咪唑(9.6 g) (制备 1)的 DMF (25 ml)溶液 44 小时。将树脂转移到漏斗装置中并用 DMF (25 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到标题树脂。

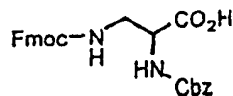
15

制备 3

在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[3-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



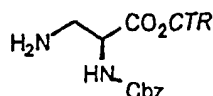
步骤 1. N³-Fmoc-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



将 N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸(2.66 g, 11.27 mmol)和 NaHCO₃ (4.21 g, 50 mmol)在丙酮(25 ml)和水(25 ml)中混合。在冰浴中冷却。加入 Fmoc-O-羧基琥珀酰亚胺(4.70 g, 14.0 mmol)并搅拌得到的混合物 3 小时同时冰融化。在真空下浓缩该混合物并用 EtOAc 萃取水性部分。用 5%的冰乙酸水溶液(3 x 125 ml)、5%的 NaHCO₃ 溶液(3 x 100 ml)和盐水溶液(3 x 100 ml)洗涤该 EtOAc 溶液。在真空下浓缩干燥(MgSO₄)的 EtOAc 溶液, 得到白色泡沫状的标题化合物(5.12 g)(含 Fmoc-O-羧基琥珀酰亚胺), 该化合物可用于步骤 2。

10 参考: W. M. Kazmierski, Int. J. Pep. Prot. Res., 45, 242 (1995).

步骤 2. 在 2-氯三苯甲氧基树脂上的 N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



15 步骤 2a. 向 DIPEA (1.47 ml)的 DMF (30 ml)溶液中加入制备 3 步骤 1 的粗产物(1.5 g)。加入 2-氯三苯甲氧基树脂的氯化物形式(2.0 g, 0.65 mmol/g)。搅拌得到的混合物 30 分钟。加入 MeOH (0.86 ml), 搅拌该混合物 10 分钟, 并滤干。用 DMF (30 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到在 2-氯三苯甲氧基树脂上的 N³-Fmoc-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸。

20

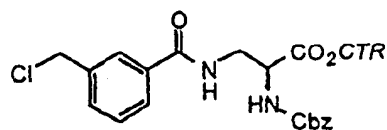
步骤 2b. 用 DMF (20 ml x 5)洗涤树脂(制备 3, 步骤 2a)。加入 20% 哌啶的 DMF (30 ml)溶液, 搅拌 15 分钟并收集滤液。重复两次。与制备 2 一样测定填充量。测量 301 nM 处的 UV 吸收度: 0.391

$$0.391 \times \text{浓度} / 7800$$

25

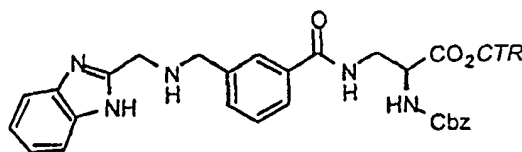
$$0.391 \times 20,000 / 7800 = 1.0026 \text{ mmol} / 2 \text{ g} (0.501 \text{ mmol/g})$$

步骤 3. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N^3 -(3-氯甲基苯甲酰基)- N^2 -Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



5 将在二氯甲烷(5 ml)中的树脂(制备 3, 步骤 2b) (1.00 g, 0.50 mmol) 放置在管型瓶中并用 DIPEA (0.96 g, 5.5 mmol)处理, 随后用 3-氯甲基苯甲酰氯(0.95 g, 5 mmol)处理。封闭管型瓶并放置在振摇器上 2.5 小时。将树脂转移到漏斗装置中。用二氯甲烷(20 ml x 3)、DMF (20 ml x 3)然后用二氯甲烷(20 ml x 3)洗涤树脂, 得到标题树脂。

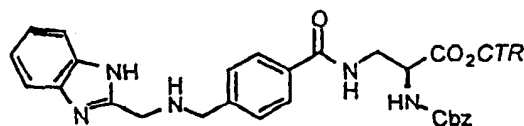
10 步骤 4. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N^3 -[3-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



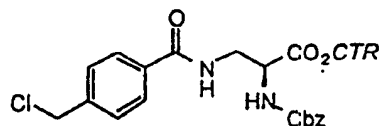
15 振摇在密封管型瓶中的来自制备 3 的步骤 3 的树脂(1.00 g, 0.5 mmol)和 2-(氨基甲基)苯并咪唑(5 g) (制备 1)的 DMF (25 ml)溶液 44 小时。将该树脂转移到漏斗装置中并用 DMF (25 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 3)洗涤树脂, 得到标题树脂。

制备 4

在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N^3 -[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -Cbz-L-2,3-二氨基丙酸

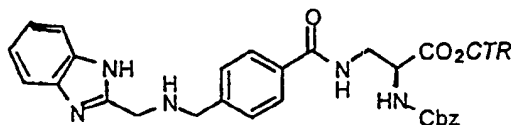


步骤 1. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N^3 -(4-氯甲基苯甲酰基)- N^2 -Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



5 将在二氯甲烷(5 ml)中的树脂(制备 3, 步骤 2b) (1.00 g, 0.50 mmol) 放置在管型瓶中并用 DIPEA (0.96 g, 5.5 mmol)处理, 随后用 4-氯甲基苯甲酰氯(0.95 g, 5 mmol)处理。封闭管型瓶并放置在振摇器上 2.5 小时。将树脂转移到漏斗装置中。用二氯甲烷(20 ml x 3)、DMF (20 ml x 3)然后用二氯甲烷(20 ml x 3)洗涤树脂, 得到标题树脂。

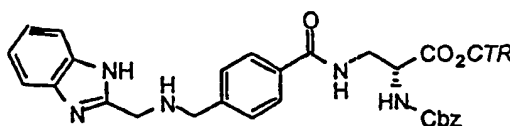
10 步骤 2. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N^3 -[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



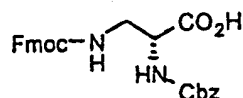
15 将在密封管型瓶中的来自步骤 1 的树脂(1.0 g, 0.5 mmol)和 2-(氨基甲基)苯并咪唑(5.00 g) (制备 1)的 DMF (25 ml)溶液振摇 44 小时。将该树脂转移到漏斗装置中并用 DMF (25 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到标题树脂。

制备 5

20 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N^3 -[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -Cbz-D-2,3-二氨基丙酸



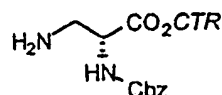
步骤 1. N³-Fmoc-N²-Cbz-D-2,3-二氨基丙酸



将 N²-Cbz-D-2,3-二氨基丙酸(1.3 g, 5.6 mmol)和 NaHCO₃ (2.10 g, 25 mmol)在丙酮(15 ml)和水(15 ml)中混合。在冰浴中冷却。加入
5 Fmoc-O-羧基琥珀酰亚胺(2.35 g, 7.0 mmol)并搅拌得到的混合物 3 小时
同时冰融化。在真空下浓缩该混合物并用 EtOAc 萃取水性部分。用 5%
的冰乙酸水溶液(3 x 60 ml)、5%的 NaHCO₃ 溶液(3 x 50 ml)和盐水溶液
(3 x 50 ml)洗涤该 EtOAc 溶液。在真空下浓缩干燥(MgSO₄)的 EtOAc
10 溶液, 得到白色泡沫状的标题化合物(含 Fmoc-O-羧基琥珀酰亚胺), 该
化合物可用于步骤 2。

参考: W. M. Kazmierski, *Int. J. Pep. Prot. Res.*, 45, 242 (1995)。

步骤 2. 在 2-氯三苯甲氧基树脂上的 N²-Cbz-D-2,3-二氨基丙酸

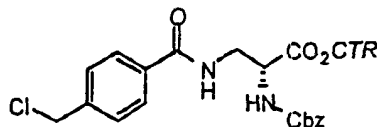


15 步骤 2a. 向 DIPEA (0.8 ml)的 DMF (10 ml)溶液中加入制备 5 步骤
1 的粗产物(0.81 g)。加入 2-氯三苯甲氧基树脂的氯化物形式(1.00 g)
(0.65 mmol/g)。搅拌得到的混合物 30 分钟。加入 MeOH (0.4 ml), 搅拌
该混合物 10 分钟, 并沥干。用 DMF (30 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x
5)洗涤树脂, 得到在 2-氯三苯甲氧基树脂上的 N³-Fmoc-N²-Cbz-D-2,3-
20 二氨基丙酸。

步骤 2b. 用 DMF (20 ml x 5)洗涤来自于制备 5, 步骤 2a 的树脂。
加入 20%哌啶的 DMF (30 ml)溶液, 搅拌 15 分钟并收集滤液。重复两
次。与制备 2 一样测定填充量。测量 301 nM 处的 UV 吸收度: 0.154
25 0.154 x 浓度/7800

$$0.154 \times 20,000/7800=0.394 \text{ mmol/g}$$

步骤 3. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-(4-氯甲基苯甲酰基)-N²-Cbz-D-2,3-二氨基丙酸

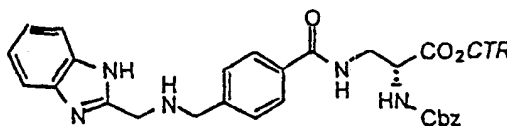


5

将在二氯甲烷(5 ml)中的树脂(制备 5, 步骤 2b) (1.00 g, 0.394 mmol) 放置在管型瓶中并用 DIPEA (0.75 ml, 4.33 mmol)处理, 随后用 4-氯甲基苯甲酰氯(0.75 g, 3.94 mmol)处理。封闭管型瓶并放置在振摇器上 2.5 小时。将树脂转移到漏斗装置中。用二氯甲烷(20 ml x 3)、DMF (20 ml x 3)然后用二氯甲烷(20 ml x 3)洗涤树脂, 得到标题树脂。

10

步骤 4. N³-[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]-N²-Cbz-D-2,3-二氨基丙酸-2-氯三苯甲游基树脂



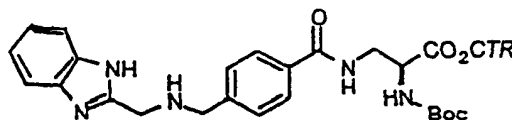
振摇在密封管型瓶中的树脂(制备 5, 步骤 3) (1.00 g, 0.394 mmol) 和 2-(氨基甲基)苯并咪唑(5.00 g) (制备 1)的 DMF (25 ml)溶液 44 小时。将该树脂转移到漏斗装置中并用 DMF (25 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到标题树脂。

15

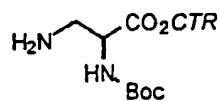
制备 6

在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]-N²-Boc-L-2,3-二氨基丙酸

20



步骤 1. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-Boc-L-2,3-二氨基丙酸



5 步骤 1a. 向 DIPEA (1.60 ml) 的 DMF (10 ml) 溶液中加入 N³-Fmoc-N²-Boc-L-2,3-二氨基丙酸(0.72 g). 加入 2-氯三苯甲游基树脂的氯化物形式(2.00 g) (0.65 mmol/g). 搅拌得到的混合物 30 分钟. 加入 MeOH (0.8 ml), 搅拌该混合物 10 分钟, 并沥干. 用 DMF (30 ml x 5) 然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-Fmoc-N²-Boc-L-2,3-二氨基丙酸

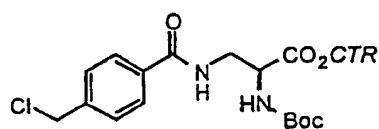
10 步骤 1b. 用 DMF (20 ml x 5) 洗涤树脂(制备 6, 第 1 步). 加入含 20% 吡啶的 DMF (30 ml), 搅拌 15 分钟并收集滤液. 重复两次. 如同制备 2 一样测定填充量. 测量 301 nm 处的 UV 吸收度: 0.216

$$0.216 \times \text{浓度} / 7800$$

$$0.216 \times 20,000 / 7800 = 0.276 \text{ mmol/g}$$

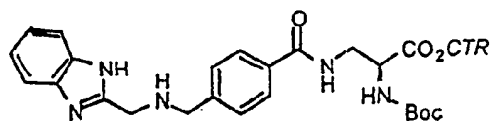
15

步骤 2 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-(4-氯甲基苯甲酰基)-N²-Boc-L-2,3-二氨基丙酸



20 将在二氯甲烷(5 ml)中的树脂(制备 6, 步骤 1b) (2.00 g, 0.55 mmol) 放置在管型瓶中并用 DIPEA (1.05 g, 6.08 mmol) 处理, 随后用 4-氯甲基苯甲酰氯(1.04 g, 5.52 mmol) 处理. 封闭管型瓶并放置在振摇器上 2.5 小时. 将树脂转移到漏斗装置中. 用二氯甲烷(20 ml x 3)、DMF (20 ml x 3) 然后用二氯甲烷(20 ml x 3) 洗涤树脂, 得到标题树脂.

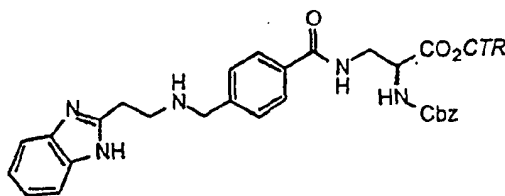
步骤 3. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N^3 -[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -Boc-L-2,3-二氨基丙酸



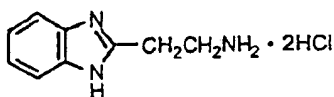
5 振摇在密封管型瓶中的树脂(制备 6, 步骤 2) (2.00 g, 0.55 mmol)和 2-(氨基甲基)苯并咪唑(5.00 g) (制备 1)的 DMF (25 ml)溶液 44 小时。将该树脂转移到漏斗装置中并用 DMF (25 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到标题树脂。

制备 7

10 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N^3 -[4-[2-(苯并咪唑-2-基)乙基]氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



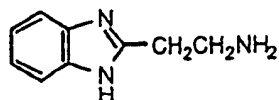
步骤 1a. 2-[2-(氨基乙基)]苯并咪唑二盐酸化物



15 将邻-苯二胺(10.8 g, 100 mmol)和 β -丙氨酸(13.4 g, 150 mmol)在 6N HCl (100 ml)中混合。在回流下加热 25 小时, 让其冷却并在 -15°C 冷冻。过滤固体并用冷 6N HCl、然后用冷 EtOH 洗涤。将该固体溶解在 80% EtOH (125 ml)中, 用脱色碳处理并在真空下浓缩到 40 g。温热同时加入 EtOH (80 ml)。让其冷却, 过滤并用 EtOH 洗涤, 得到片状产物。

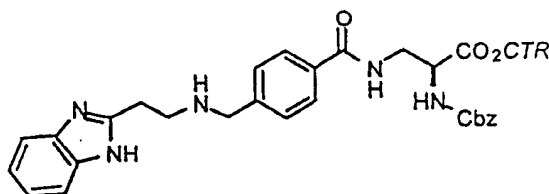
20

步骤 1b. 2-[2-(氨基乙基)]苯并咪唑



将产物(制备 7, 步骤 1a) (7.18 g)加入到氢氧化钾(3.45 g)的甲醇
(120 ml)溶液中。在室温下搅拌得到的化合物 30 分钟, 过滤并在真空
5 下浓缩该滤液。用 EtOAc (3 x 500 ml)提取并过滤。在真空下浓缩滤液,
得到白色固体的标题化合物(3.33 g)。

步骤 2. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[4-[2-(苯并咪唑-2-基)乙基]氨基
甲基苯甲酰基]-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



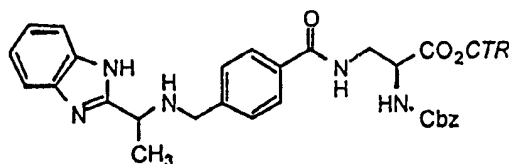
10

振摇在密封管型瓶中的树脂(制备 4, 步骤 1) (0.8 g, 0.4 mmol)和
2-[2-(氨基乙基)]苯并咪唑(3.25 g)的 DMF (25 ml)溶液 44 小时。将该树
脂转移到漏斗装置中并用 DMF (25 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)
洗涤树脂, 得到标题树脂。

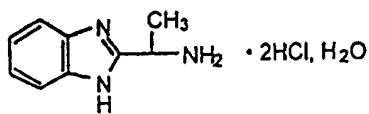
15

制备 8

在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[4-[1-(苯并咪唑-2-基)乙基]氨基甲基
苯甲酰基]-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸

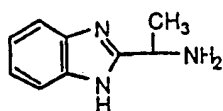


步骤 1a. 2-(1-氨基乙基)苯并咪唑二盐酸盐合物



5 将邻-苯二胺(10.8 g, 100 mmol)和 d,l-丙氨酸(13.4 g, 150 mmol)在 6N HCl (100 ml)中混合。在回流下加热 75 小时, 让其冷却并在-15℃ 冷冻。过滤移去 2.4 g 固体。用碳使滤液脱色, 在真空下浓缩到 30 g, 并用 95% EtOH (90 ml)稀释。在-15℃ 冷冻、过滤并用冷却的 90% EtOH 洗涤, 得到白色粉末状的标题化合物。

步骤 1b. 2-(1-氨基乙基)苯并咪唑

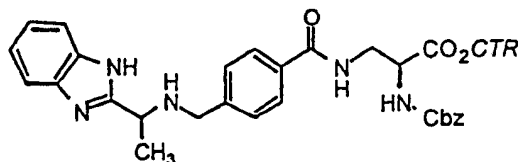


10

将产物(制备 8, 步骤 1a) (6.99 g)加入到氢氧化钾(3.36 g)的甲醇 (120 ml)溶液中。在室温下搅拌得到的混合物 30 分钟, 过滤并在真空下浓缩该滤液。用 EtOAc (3 x 500 ml)提取残余物并过滤。在真空下浓缩滤液, 得到白色固体的标题化合物(4.23 g)。

15

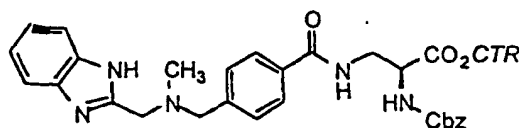
步骤 2. 在 2-氯三苯甲氧基树脂上的 N³-[4-[1-(苯并咪唑-2-基)乙基]氨基甲基苯甲酰基]-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



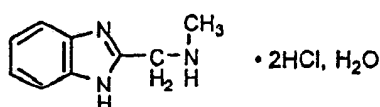
20 振摇在密封管型瓶中的树脂(制备 4, 步骤 1) (1.0 g, 0.5 mmol)和 2-(1-氨基乙基)苯并咪唑(4.20 g)的 DMF (25 ml)溶液 44 小时。将该树脂转移到漏斗装置中并用 DMF (25 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到标题树脂。

制备 9

在2-氯三苯甲游基树脂上的N³-[4-[(苯并咪唑-2-基)甲基]甲基氨基甲基苯甲酰基]-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸

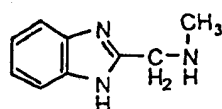


5 步骤 1a. 2-(甲基氨基甲基)苯并咪唑二盐酸盐水合物



10 将邻-苯二胺(10.8 g, 100 mmol)和肌氨酸(13.4 g, 150 mmol)在6N HCl (100 ml)中混合。在回流下加热90小时, 让其冷却并在真空下浓缩到45 g。加入EtOH (50 ml)并在-15℃冷冻。过滤固体并用冷却的90% EtOH 洗涤。将该固体溶解在80% EtOH (150 ml)中并用碳脱色。在真空下浓缩到28 g, 用95% EtOH (160 ml)温热, 让其冷却并过滤, 得到无色的棒状物。

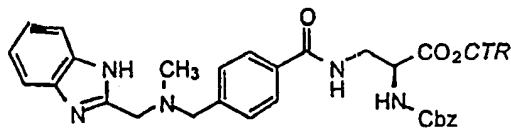
15 步骤 1b. 2-(甲基氨基甲基)苯并咪唑



15 将产物(制备9, 步骤1a) (2.33 g)加入到氢氧化钾(1.21 g)的甲醇(50 ml)溶液中。在室温下搅拌得到的混合物30分钟, 过滤并在真空下浓缩该滤液。用EtOAc (400 ml)提取并过滤。在真空下浓缩滤液, 得到白色固体的标题化合物(1.28 g)。

20

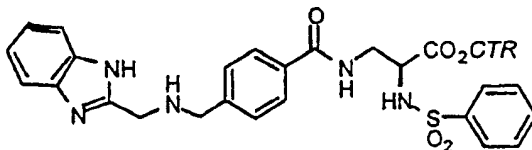
步骤 2. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[4-[(苯并咪唑-2-基)甲基]甲基氨基甲基苯甲酰基]-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



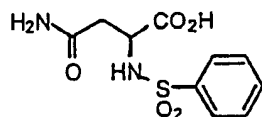
5 振摇在密封管型瓶中的树脂(制备 4, 步骤 1) (0.30 g, 0.15 mmol)和 2-(甲基氨基甲基)苯并咪唑(1.25 g)的 DMF (20 ml)溶液 44 小时。将该树脂转移到漏斗装置中并用 DMF (25 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到标题树脂。

制备 10

10 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]-N²-苯磺酰基-L-2,3-二氨基丙酸



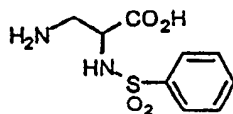
步骤 1a. N²-苯磺酰基-L-天冬酰胺



15 向 L-天冬酰胺(10 g)中加入氢氧化钠(3.4 g)和二噁烷/水(50 ml/50 ml)。在冰浴中冷却产生的溶液并加入苯磺酰氯(10.6 ml)、氢氧化钠(3.4 g)和水(80 ml)。搅拌 3 小时。加水(200 ml)并用 EtOAc 萃取。用浓 HCl 酸化该水溶液到 pH 3 并冷却析出沉淀。在 1 小时后收集固体并在 40 °C 下、真空中干燥, 得到标题化合物。

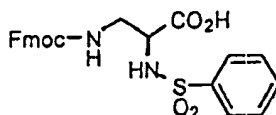
20

步骤 1b. N^2 -苯磺酰基-L-二氨基丙酸



5 准备氢氧化钠(10.5 g)的水(50 g)溶液, 冷却并加入溴(2.5 ml). 加入来自步骤 1a 的产物(10 g)和氢氧化钠(2.9 g)的水(35 ml)溶液并搅拌 30 分钟. 在 90°C 加热 30 分钟并在冰浴中冷却. 用浓 HCl 调节到 pH 7. 收集白色固体的标题化合物, mp 203-206°C.

步骤 1c. N^3 -Fmoc- N^2 -苯磺酰基-L-2,3-二氨基丙酸



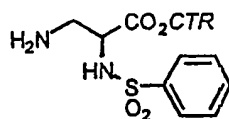
10 将 N^2 -苯磺酰基-L-2,3-二氨基丙酸(2.92 g, 12.0 mmol)和 NaHCO_3 (4.57 g)在丙酮(40 ml)和水(40ml)中混合. 在冰浴冷却. 加入 Fmoc-O-羟基琥珀酰亚胺(4.97 g, 19.2 mmol)并搅拌得到的混合物 3 小时同时冰融化. 另外加入 NaHCO_3 (1.5 g)、丙酮(40 ml)和水(40ml)及二噁烷(80ml)并搅拌 20 小时. 在真空下浓缩该混合物并用 EtOAc 萃取水性部分.

15 用 5%的乙酸乙酯水溶液(3 x 300 ml)、5%的 NaHCO_3 溶液(3 x 300 ml)和盐水溶液(3 x 300 ml)洗涤该 EtOAc 溶液. 在真空下浓缩干燥(MgSO_4)的 EtOAc 溶液, 得到浅黄色固体的标题化合物(含 Fmoc-O-羟基琥珀酰亚胺), 该化合物可用于步骤 2.

参考: W. M. Kazmierski, *Int. J. Pep. Prot. Res.*, 45, 242 (1995).

20

步骤 2. 在 2-氯三苯甲氧基树脂上的 N^2 -苯磺酰基-L-2,3-二氨基丙酸



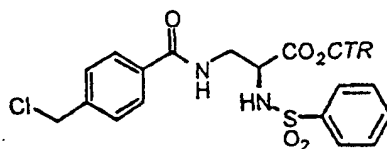
步骤 2a. 向 DIPEA (1.60 ml) 的 DMF (10 ml) 溶液中加入 (N^3 -Fmoc- N^2 -苯磺酰基-L-2,3-二氨基丙酸) (0.787 g). 加入 2-氯三苯甲游基树脂的氯化物形式 (2.00 g) (0.65 mmol/g). 搅拌得到的混合物 30 分钟. 加 MeOH (0.8 ml), 搅拌该混合物 10 分钟, 并沥干. 用 DMF (30 ml x 5) 然后用二氯甲烷 (20 ml x 5) 洗涤树脂, 得到在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N^3 -Fmoc- N^2 -苯磺酰基-L-2,3-二氨基丙酸.

步骤 2b. 用 DMF (20 ml x 5) 洗涤树脂 (制备 10, 步骤 2a). 加入含 20% 吡啶的 DMF (30 ml), 搅拌 15 分钟并收集滤液. 重复两次. 如同制备 1 测定填充量. 测量 301 nm 处的 UV 吸收度: 0.389

$$0.389 \times \text{浓度} / 7800$$

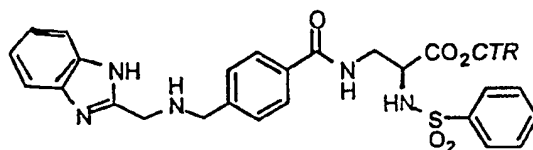
$$0.389 \times 20,000 / 7800 = 0.9958 / 2 \text{g} (0.498 \text{ mmol/g})$$

步骤 3. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N^3 -(4-氯甲基苯甲酰基)- N^2 -苯磺酰基-L-2,3-二氨基丙酸



将在二氯甲烷 (5 ml) 中的树脂 (制备 10, 步骤 2b) (1.00 g, 0.498 mmol) 置于管型瓶中并用 DIPEA (0.95 ml, 5.48 mmol) 处理, 随后用 4-氯甲基苯甲酰氯 (0.94 g, 4.98 mmol) 处理. 封闭管型瓶并放置在振摇器上 2.5 小时. 将树脂转移到漏斗装置中. 用二氯甲烷 (20 ml x 3)、DMF (20 ml x 3) 然后用二氯甲烷 (20 ml x 3) 洗涤树脂, 得到标题树脂.

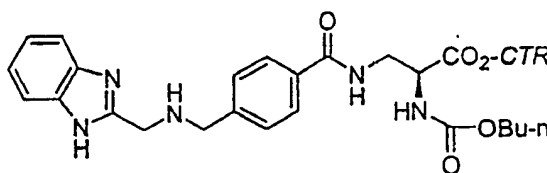
步骤 4. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]-N²-苯磺酰基-L-2,3-二氨基丙酸



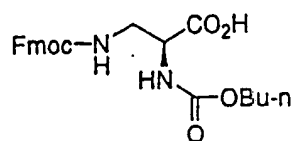
振摇在密封管型瓶中的树脂(制备 10, 步骤 3) (1.00 g, 0.55 mmol) 和 2-(氨基甲基)苯并咪唑(5.00 g) (制备 1)的 DMF (25 ml)溶液 44 小时。将该树脂转移到漏斗装置中并用 DMF (25 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到标题树脂。

制备 11

10 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]-N²-正-丁氧基羰基-L-2,3-二氨基丙酸



步骤 1. N³-Fmoc-N²-正-丁氧基羰基-L-2,3-二氨基丙酸



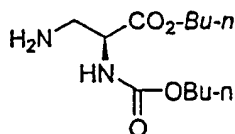
15 将 N²-正-丁氧基羰基-L-2,3-二氨基丙酸(18.0 g, 88.2 mmol)和 NaHCO₃ (38.2 g)在丙酮(400 ml)和水(400 ml)中混合。在冰浴冷却。加入 Fmoc-O-羧基琥珀酰亚胺(42.7 g, 126.6 mmol)并搅拌得到的混合物 3 小时同时冰融化。继续搅拌过夜 20 小时。在真空下浓缩该混合物并用 EtOAc 萃取水性部分。用 5%的冰乙酸水溶液(3 x 100 ml)、5%的 NaHCO₃ 溶液(8 x 100 ml)和盐水溶液(3 x 100 ml)洗涤 EtOAc 溶液。在 20 真空下浓缩干燥(MgSO₄)的 EtOAc 溶液。用庚烷处理、在真空中干燥

过夜, 然后转移到一个大盘中并在空气流中干燥(移去 AcOH), 得到浅黄色固体的标题化合物(含 Fmoc-O-羧基琥珀酰亚胺), 该化合物可用于步骤 2。

参考: W. M. Kazmierski, Int. J. Pep. Prot. Res., 45, 242 (1995).

5

步骤 2. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N²-正-丁氧基羰基-L-2,3-二氨基丙酸



10 步骤 2a. 加入溶于 DMF (100 ml) 中的 N³-Fmoc-N²-正-丁氧基羰基-L-2,3-二氨基丙酸(16.7 g), 温热, 加 DMF (50 ml) 并过滤。加 DIPEA (14 ml), 然后加入 2-氯三苯甲游基树脂的氯化物形式(15.00 g) (0.65 mmol/g)。搅拌得到的混合物 45 分钟。加 MeOH, 搅拌该混合物 10 分钟, 并沥干。用 DMF (100 ml x 5) 然后用二氯甲烷(100 ml x 5)洗涤树脂, 得到在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-Fmoc-N²-正-丁氧基羰基-L-2,3-二氨基丙酸。

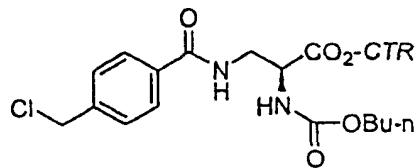
15

20 步骤 2b. 用 DMF (100 ml x 5) 洗涤树脂(制备 11, 步骤 2a)。加入含 20% 哌啶的 DMF (100 ml), 搅拌 15 分钟并收集滤液。重复两次, 然后用 DMF (2x100 ml)。与制备 1 一样测定填充量(稀释滤液到 1000 ml(溶液 A), 取 1 ml 稀释至 100 ml)。测量 301 nm 处的 UV 吸收度: 0.794

$$0.794 \times \text{浓度}/7800$$

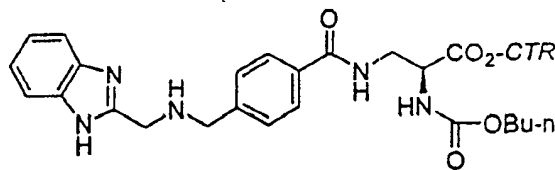
$$0.794 \times 10,000/7800 = 10.18 \text{ mmol}/15 \text{ g} (0.67 \text{ mmol/g})$$

步骤 3. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-(4-氯甲基苯甲酰基)-N²-正-丁氧基羰基-L-2,3-二氨基丙酸



5 将在二氯甲烷(50 ml)中的树脂(制备 11, 步骤 2b) (15.00 g, 10 mmol)放置在管型瓶中并用 DIPEA (12.3 ml, 70 mmol)处理, 随后用 4-氯甲基苯甲酰氯(11.5 g, 60 mmol)处理。轻轻地喷雾 4 小时。用二氯甲烷(100 ml x 3)、NMP (100 ml x 3)然后用二氯甲烷(100 ml x 5)洗涤树脂, 得到标题树脂。

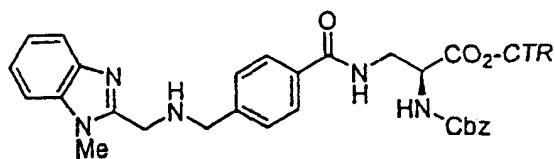
10 步骤 4. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[4-(苯并咪唑-2-基甲基)氨基甲基苯甲酰基]-N²-正-丁氧基羰基-L-2,3-二氨基丙酸



15 振摇在密封管型瓶中的树脂(制备 11, 步骤 3) (15.00 g, 10 mmol)和 2-(氨基甲基)苯并咪唑(80.85 g) (制备 1)的 NMP (500 ml)溶液 24 小时。将该树脂转移到漏斗装置中并用 NMP (100 ml x 3)然后用二氯甲烷(100 ml x 5)洗涤树脂, 得到标题树脂。

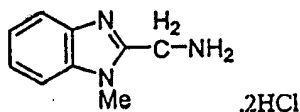
制备 12

在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[4-[(1-甲基苯并咪唑-2-基)甲基]氨基甲基苯甲酰基]-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



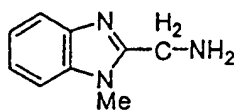
20

步骤 1a. 1-甲基-2-(氨基甲基)苯并咪唑二盐酸盐



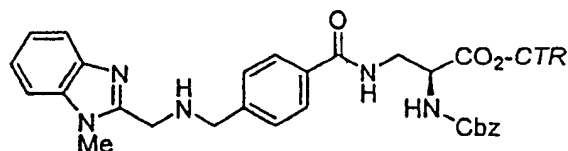
将N-甲基-邻-苯二胺(12.2 g, 100 mmol)和甘氨酸(11.3 g, 150 mmol)在 6N HCl (100 ml)中混合。在回流下加热 90 小时，让其冷却并在真空下浓缩到 60 g。加入 EtOH (50 ml)并在-15℃ 冷冻。过滤固体并用冷却的 90% EtOH 洗涤。将该蓝色固体溶解在水(30 ml)中，加入 EtOH (100 ml)并用脱色碳处理。用 2:1 的 EtOH-水洗涤固体并在真空下浓缩滤液到 33 g。加水(15 ml)并温热，同时加入 EtOH (150 ml)。让其冷却，过滤并用 90% EtOH 洗涤得到的蓝色薄片产物。处理滤液得到第二份产物。

步骤 1b. 1-甲基-2-(氨基甲基)苯并咪唑



将产物(制备 12, 步骤 1a) (10.3 g)加入到氢氧化钾(5.20 g)的甲醇(200 ml)溶液中。在室温下搅拌得到的混合物 30 分钟，过滤并在真空下浓缩该滤液。用 EtOAc (400 ml)提取并过滤。在真空下浓缩滤液，得到白色固体的标题化合物(5.60 g)。

步骤 2. 在 2-氯三苯甲氧基树脂上的 N³-[4-[(1-甲基苯并咪唑-2-基)甲基]氨基甲基苯甲酰基]-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



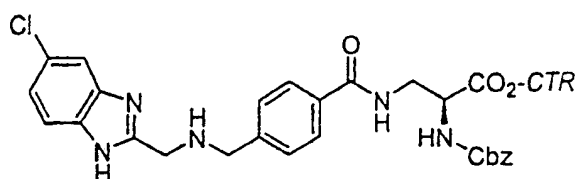
振摇在密封管型瓶的 DMF (25 ml)中的树脂(制备 4, 步骤 1) (1.50

g, 0.60 mmol)和 1-甲基-2-(氨基甲基)苯并咪唑(5.00 g)18 小时。将该树脂转移到漏斗装置中并用 DMF (25 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到标题树脂。

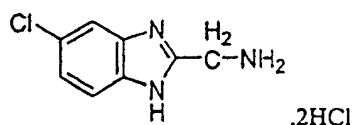
5

制备 13

在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[4-[(5-氯苯并咪唑-2-基)甲基]氨基甲基苯甲酰基]-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸



步骤 1a. 2-(氨基甲基)-5-氯苯并咪唑二盐酸盐



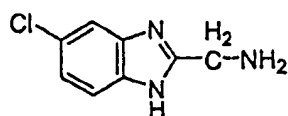
10

将 4-氯-邻-苯二胺(14.3 g, 100 mmol)和甘氨酸(11.3 g, 150 mmol)在 6N HCl (100 ml)中混合。在回流下加热 72 小时, 让其冷却, 加入 EtOH (30 ml)并在 -15°C 冷冻。过滤并用 3:10 的 EtOH-水、然后用水洗涤。合并滤液, 在真空下浓缩到 50 g 并用 EtOH (75 ml)稀释。在 -15°C

15 冷冻, 过滤, 用冷却的 90%EtOH 洗涤。干燥获得的固体(18.8 g)。将其溶解于 2:1 EtOH-水(120 ml)中并用脱色碳处理, 在真空下浓缩到 29g。加水(6 ml)并加热同时加入 EtOH (120 ml)。沸腾至 100 ml, 加入 EtOH (50 ml), 沸腾至 125 ml 并让其冷却。收集固体并用 95% EtOH 洗涤。干燥得到浅橙色的粉末状标题化合物。

20

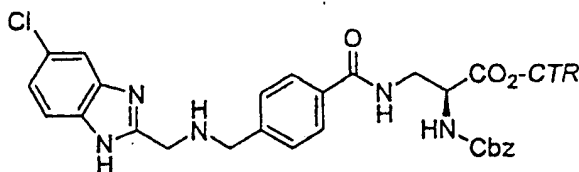
步骤 1b. 2-(氨基甲基)-5-氯代苯并咪唑



将产物(制备 12, 步骤 1a) (10.3 g)加入到氢氧化钾(5.20 g)的甲醇(200 ml)溶液中。在室温下搅拌得到的混合物 30 分钟, 过滤并在真空下浓缩该滤液。用 EtOAc (400 ml)提取残余物并过滤。在真空下浓缩滤液, 得到白色固体的标题化合物(7.62 g)。

5

步骤 2. 在 2-氯三苯甲游基树脂上的 N³-[4-[(5-氯苯并咪唑-2-基)甲基]氨基甲基苯甲酰基]-N²-Cbz-L-2,3-二氨基丙酸

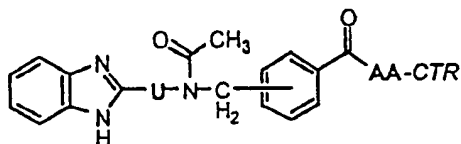


振摇在密封管型瓶的 DMF (25 ml)中的树脂(制备 4, 步骤 1) (1.50 g, 0.60 mmol)和 1-甲基-2-(氨基甲基)苯并咪唑(5.00 g)18 小时。将该树脂转移到漏斗装置中并用 DMF (25 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到标题树脂。

15

实施例 1

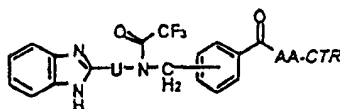
来自制备 2-4 和 6-7 的产物的乙酰化



20

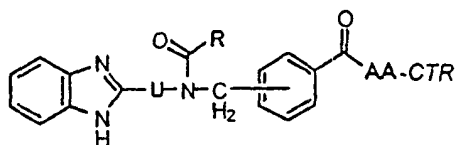
将在二氯甲烷(4 ml)中的树脂(0.16 g, ~0.07 mmol)放置在管型瓶中并用 DIPEA (0.77 mmol)处理, 随后用乙酸酐(0.70 mmol)处理。在室温下封闭管型瓶并放置在振摇器上 2 小时。将树脂放在一个漏斗装置中并用二氯甲烷(15 ml x 3)、DMF (15 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到二酰化的产物。用 DMF (15 ml x 5)洗涤该树脂, 然后用在 DMF (30 ml)中的 20%哌啶处理树脂, 搅拌 1.5 小时。用 DMF (15 ml x 5)、然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到一乙酰化的树脂。

用相同的方法制备以下化合物。



实施例 2

用酰基氯和氯甲酸酯酰化来自制备 2-8 的产物

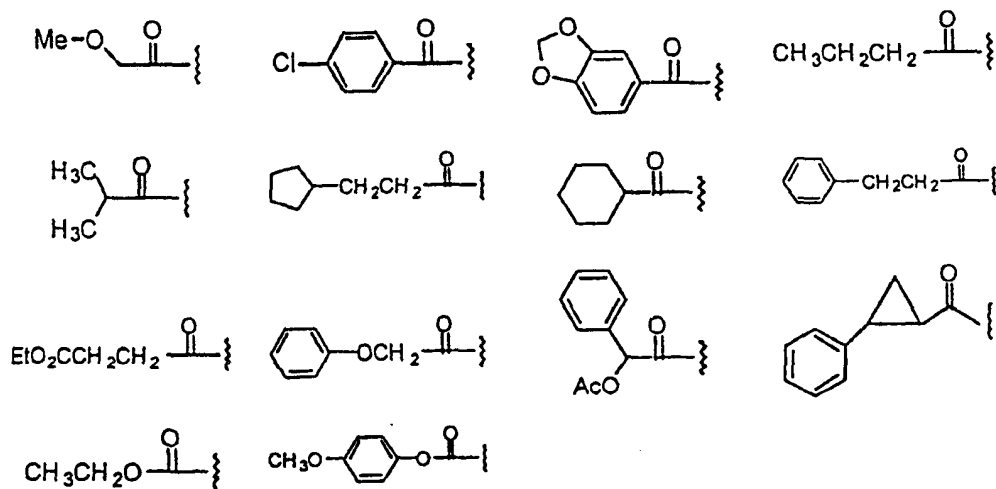


5

将在二氯甲烷(4 ml)中的树脂(0.16 g, ~0.07 mmol)放置在管型瓶中并用 DIPEA (0.77 mmol)处理, 随后用酰基氯或氯甲酸酯(0.70 mmol)处理。在室温下封闭管型瓶并放置在振摇器上 2 小时。将树脂放在一个漏斗装置中并用二氯甲烷(15 ml x 3)、DMF (15 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到二酰化的产物。用 DMF (15 ml x 5)洗涤树脂, 然后用在 DMF (30 ml)中的 20%的哌啶处理该树脂, 搅拌 1.5 小时。用 DMF (15 ml x 5)、然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到一乙酰化的树脂。

10

使用的酰基氯和氯甲酸酯如下:



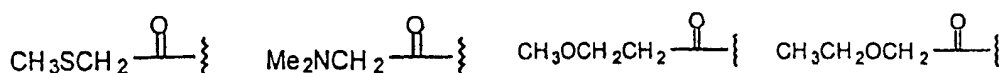
15

实施例 3

用酸酐化来自制备 4 的产物

将在二氯甲烷中的树脂(0.16 g, ~0.07 mmol)放置在管型瓶的(4 ml)中并用 DIPEA (0.70 mmol)处理, 随后用羧酸(0.35 mmol)和 PyBroP(0.35 mmol)处理。在室温下封闭管型瓶并放置在振摇器上 1.5 小时。将树脂放在一个漏斗装置中并用二氯甲烷(15 ml x 3)、DMF (15 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到二酐化的产物。用 DMF (15 ml x 5)洗涤该树脂, 然后用在 DMF (30 ml)中的 20%哌啶处理该树脂, 搅拌 1.5 小时。用 DMF (15 ml x 5)、然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤树脂, 得到一乙酰化的树脂。

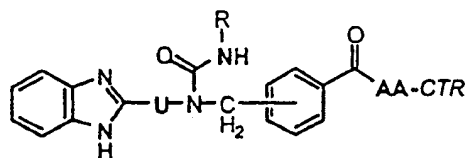
所用酸如下:



实施例 4

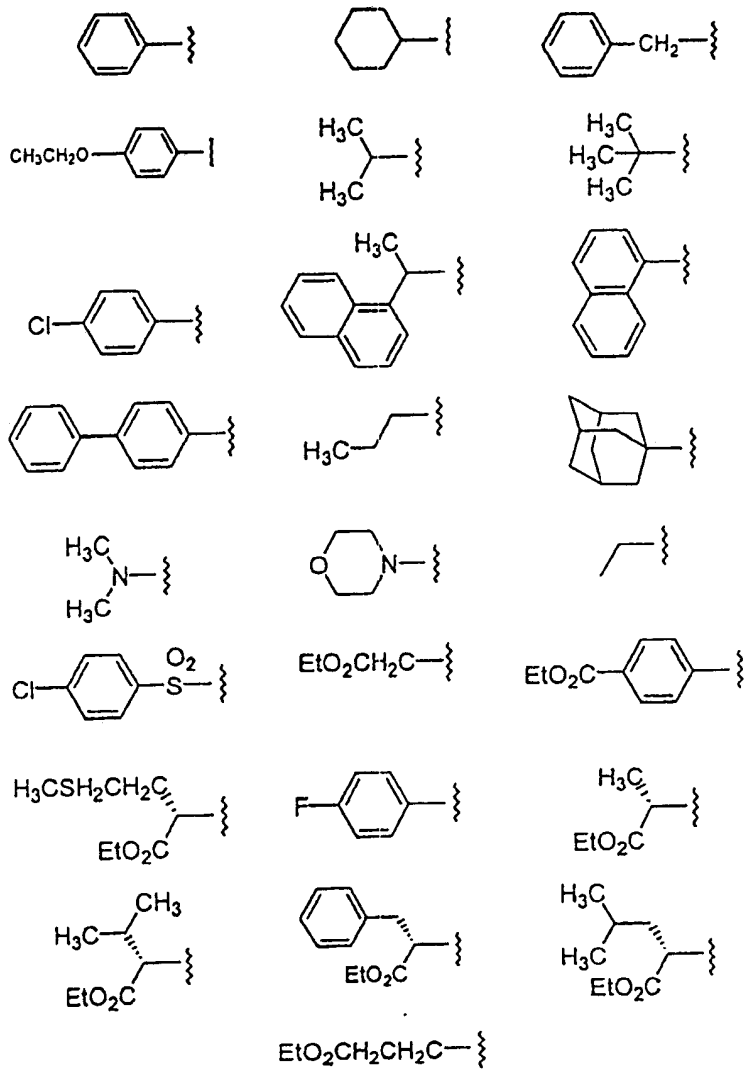
脲的制备:

异氰酸酯或异硫代氰酸酯与来自制备 4 的产物反应

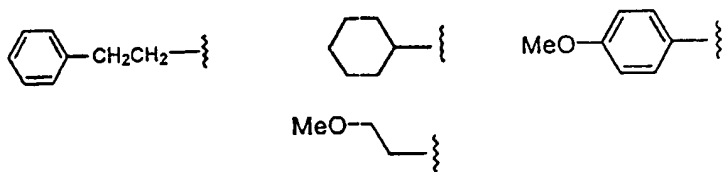


将在 DMF (5 ml)中的树脂(0.16 g, ~0.107 mmol)放置在管型瓶中并加入异氰酸酯(0.22 mmol)。在室温下封闭管型瓶并放置在振摇器上 2-2.5 小时。将树脂放在一个漏斗装置中并用二氯甲烷(15 ml x 3)、DMF (15 ml x 5)然后用二氯甲烷(20 ml x 5)洗涤该树脂, 得到标题树脂。

使用的异氰酸酯如下:

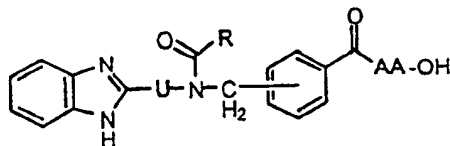


使用的异硫代氰酸酯如下:



实施例 5

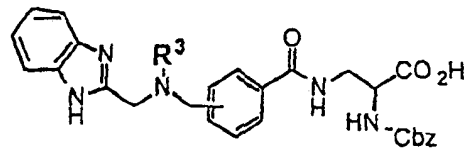
裂解树脂产物



5 在室温下, 用 CH₂Cl₂: TFA: H₂O (99: 0.95: 0.05) (10 ml) 处理来自制备 2-13 或实施例 1-4 的树脂 (~0.16 g) 15 分钟并过滤。重复该程序一次。合并滤液并在 Speed Vac 中浓缩。加入庚烷 (1 ml) 并在 Speed Vac 中浓缩。在 40℃ 下, 在真空中干燥该产物 20 小时, 得到在下表 1 到 8 中所列出的产物, (HPLC 条件: Vydac 柱 (218TP5405): 5-95% MeCN-H₂O (0.1% TFA) 梯度洗 10 分钟, 1 ml/分钟; UV 监测 254 nm):

10

表 1



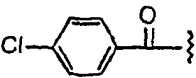
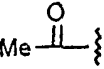
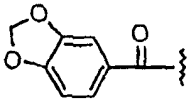
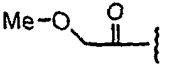
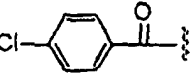
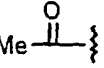
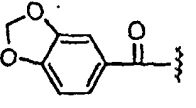
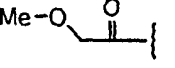
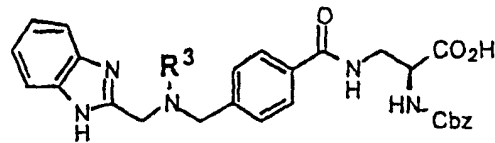
实施例	苯甲酰基取代基	R ³	MS <i>m/e</i> [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-1	对位	H—{	502	3.91
5-2	对位		640	3.95
5-3	对位		544	4.13
5-4	对位		650	5.45
5-5	对位		574	4.15
5-6	间位	H—{	502	4.02
5-7	间位		640	6.10
5-8	间位		544	4.24
5-9	间位		650	5.58
5-10	间位		574	4.29

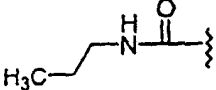
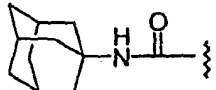
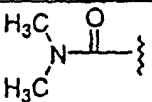
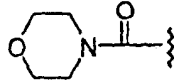
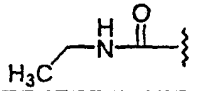
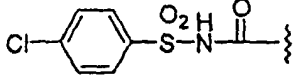
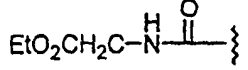
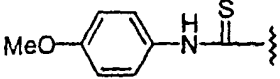
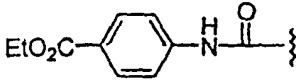
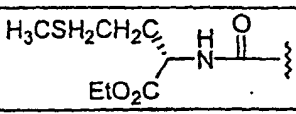
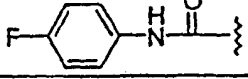
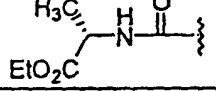
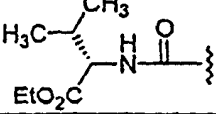
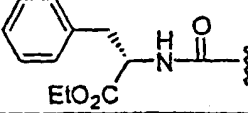
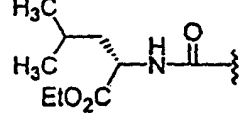
表 2



实施例	R ³	MS <i>m/e</i> [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-11		572	5.84
5-12		598	5.99
5-13		572	5.77
5-14		626	6.85
5-15		612	6.43
5-16		634	6.52
5-17		630	6.36
5-18		678	6.33
5-19		636	5.77
5-20		574	6.43
5-21		652	6.57
5-22		646	6.58

表 2 续

实施例	R ³	MS m/e [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-23	<chem>CH3SCH2C(=O)R</chem>	589	5.68
5-24	<chem>Me2NCH2C(=O)R</chem>	587	4.92
5-25	<chem>CH3OCH2CH2C(=O)R</chem>	588	5.49
5-26	<chem>CH3CH2OCH2C(=O)R</chem>	588	5.50
5-27	<chem>c1ccccc1NC(=O)R</chem>	621	6.22
5-28	<chem>C1CCN(C1)C(=O)R</chem>	627	6.40
5-29	<chem>c1ccccc1CCNC(=O)R</chem>	635	6.19
5-30	<chem>CC(C)NC(=O)R</chem>	585	5.72
5-31	<chem>c1ccccc1CC(=S)NC(=O)R</chem>	665	6.95
5-32	<chem>CCOC1=CC=C(NC(=O)R)C=C1</chem>	665	6.46
5-33	<chem>C</chem>	516	5.33
5-34	<chem>CC(C)(C)NC(=O)R</chem>	601	6.06
5-35	<chem>Clc1ccc(NC(=O)R)cc1</chem>	655	6.72
5-36	<chem>Cc1ccc2ccccc2c1NC(=O)R</chem>	699	6.94
5-37	<chem>c1ccc2ccccc2c1NC(=O)R</chem>	671	6.54
5-38	<chem>c1ccc(cc1)-c2ccccc2NC(=O)R</chem>	697	6.83

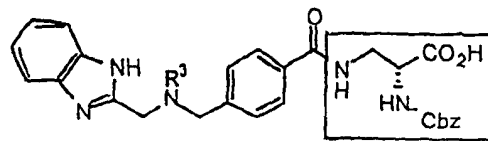
实施例	R ³	MS m/e [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-39		587	5.65
5-40		679	7.10
5-41		573	5.43
5-42*		615	5.38
5-43		573	5.37
5-44		719	6.49
5-45*		631	5.57
5-46*		667	6.38
5-47*		693	6.53
5-48*		705	6.45
5-49*		639	6.31
5-50*		645	5.91
5-51*		673	6.46
5-52*		721	6.84
5-53*		687	6.77

*通过制备性 TLC 纯化

实施例	R ³	MS m/e [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-54*		645	5.78
5-55*		643	6.93
5-56*		619	5.97

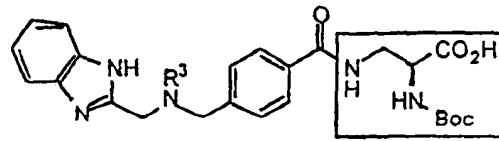
*通过制备性 TLC 纯化

表 3



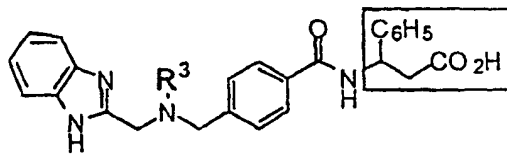
实施例	R ³	MS m/e [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-57	H	502	5.22
5-58		574	5.30
5-59		634	6.50

表 4



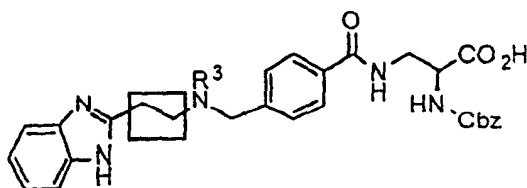
实施例	R ³	MS <i>m/e</i> [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-60	H	468	4.13
5-61		510	4.84
5-62		540	4.85
5-63		600	6.29
5-64		592	6.64

表 5



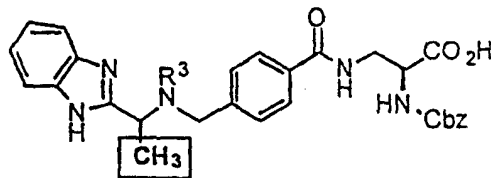
实施例	R ³	MS <i>m/e</i> [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-65	H	429	4.19
5-66		471	4.93
5-67		501	4.91
5-68		561	6.32
5-69		553	6.69

表 6



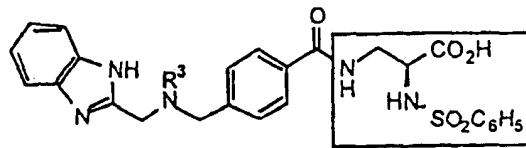
实施例	R ³	MS m/e [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-70	H	516	4.94
5-71		558	5.25
5-72		588	5.30
5-73		648	6.50
5-74		640	6.78

表 7



实施例	R ³	MS m/e [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-75	H	516	5.36
5-76		558	5.23
5-77		588	5.24
5-78		648	6.52
5-79		640	6.84

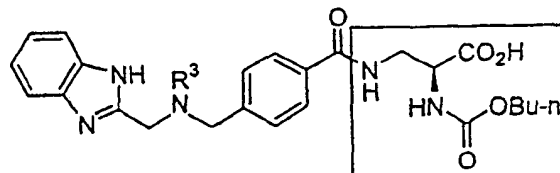
表 8



实施例	R ³	MS <i>m/e</i> [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-80*		579	5.3
5-81*		632	6.23

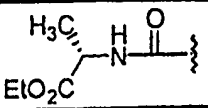
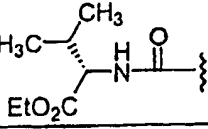
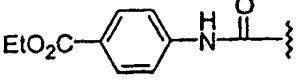
*通过制备性 TLC 纯化

表 8-1



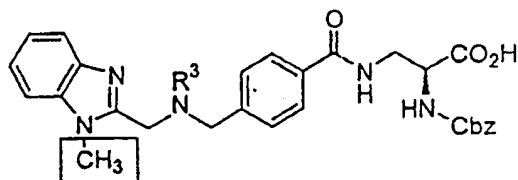
实施例	R ³	MS <i>m/e</i> [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-82*		593	6.17
5-83*		587	6.01
5-84*		553	5.45
5-85*		567	5.91
5-86*		597	5.54
5-87*		671	6.25
5-88*		605	6.16

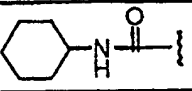
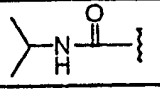
*通过制备性 TLC 纯化

实施例	R ³	MS m/e [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-89*		611	5.74
5-90*		639	6.30
5-91*		659	6.46

*通过制备性 TLC 纯化

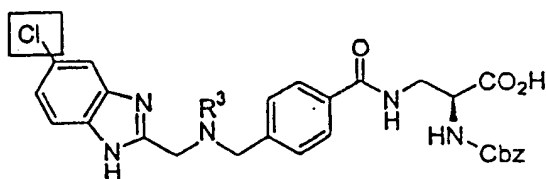
表 8-2

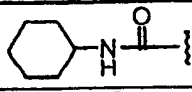
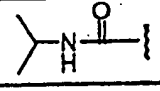


实施例	R ³	MS m/e [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-92*		641	6.32
5-93*		601	5.67

*通过制备性 TLC 纯化

表 8-3

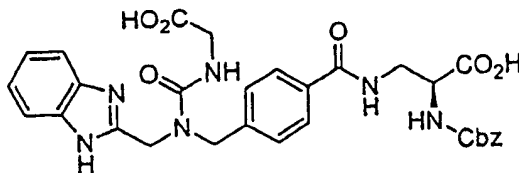


实施例	R ³	MS m/e [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-94*		661	6.69
5-95*		621	5.98

*通过制备性 TLC 纯化

实施例 6

N^3 -[4-[(苯并咪唑-2-基)甲基][[(羧甲基)氨基]羰基]氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -Cbz-L-2,3-二氨基丙酸

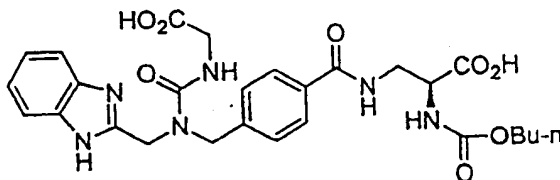


- 5 将 N^3 -[4-[(苯并咪唑-2-基)甲基][[(乙氧基羰基甲基)氨基]羰基]氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -Cbz-L-2,3-二氨基丙酸(5-45) (2.60 g, 4.1 mmol)溶解在甲醇(12 ml)中并缓慢地加入 1N NaOH (40 ml)。3 小时后, 缓慢加入 1N HCl (40 ml), 然后加 1N HCl 至 pH 6.5, 得到白色的沉淀。倾去水并用水(2 x 10 ml)洗。在真空中干燥标题化合物(表 8-4)。

10

实施例 7

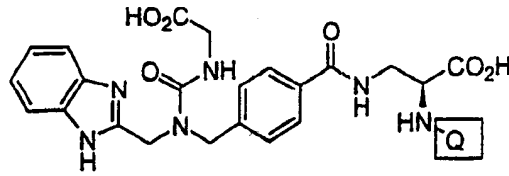
N^3 -[4-[(苯并咪唑-2-基)甲基][[(羧甲基)氨基]羰基]氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -(正-丁氧基羰基)-L-2,3-二氨基丙酸



- 15 将 N^3 -[4-[(苯并咪唑-2-基)甲基][[(乙氧基羰基甲基)氨基]羰基]氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -(正-丁氧基羰基)-L-2,3-二氨基丙酸(5-86) (0.432 g, 0.72 mmol)溶解在甲醇(5 ml)中并缓慢地加入 1N NaOH (4 ml)。3 小时后, 在氮气流下蒸发 MeOH。缓慢加入 1N HCl (4 ml), 然后加 1N HCl 至 pH 6.5, 得到白色的树胶状物。倾去水, 在真空中干燥标题化合物(表 8-4)。

20

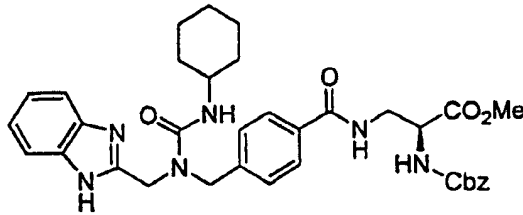
表 8-4



实施例	Q	MS <i>m/e</i> [M + H] ⁺	HPLC 保留时间, 分
5-96	Cbz	603	5.22
5-97	n-BuO,C	569	4.98

实施例 8

5 N^3 -[4-[(苯并咪唑-2-基)甲基][[(环己基)氨基]羰基]氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -Cbz-L-2,3-二氨基丙酸甲酯



10 在 N^3 -[4-[(苯并咪唑-2-基)甲基][[(环己基)氨基]羰基]氨基甲基苯甲酰基]- N^2 -Cbz-L-2,3-二氨基丙酸(0.155 g)的 MeOH (20 ml)溶液中加入 3M HCl 的 MeOH (5 ml)溶液并在回流下加热 7 小时。在真空中浓缩该反应混合物。加入甲醇并在真空中浓缩, 得到白色固体的标题化合物。MS *m/e* [M+H] 641: HPLC 保留时间: 6.77 分。

15 以下测定方法是一个竞争性放射配体结合测定, 该方法用于测定前述化合物作为 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂的活性。采用描述于 Kumar, 等, “锯鳞血抑肽 与整合蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 受体结合的生物化学特征”, Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics, 283 卷, 2 号, 843-853 页 (1997)中的竞争测定方法。因此 ^{125}I -锯鳞血抑肽 (用氯胺-T 法对 2000 Ci/mmol (Amersham, Chicago, II)的特异性活性放射标记)对 $\alpha_v\beta_3$ 受体

(由人类胎盘纯化得到)的结合, 两者皆按照在 Kumar, 等的描述制备, 与在前述实施例中制备的化合物竞争。将纯化的 $\alpha_v\beta_3$ 受体以 50 ng/孔的浓度涂覆在 Microlite-2 平板上。将 ^{125}I -锯鳞血抑肽加入孔中使其在竞争的受试化合物的存在下与缓冲剂(50 ul/孔)的结合中终浓度为 0.05 nM。以从 1 pM 到 100 nM 范围内的系列稀释浓度使用竞争的受试化合物。在室温下孵育 3 小时后, 洗涤该孔并用 Top Count (Packard)测定放射活性, 所述放射活性反映了 ^{125}I -锯鳞血抑肽对 $\alpha_v\beta_3$ 受体的结合。每个数据点为三个孔的平均值。

按照在缺乏未标记锯鳞血抑肽时 ^{125}I -锯鳞血抑肽结合的量(总结合)和存在 200 倍摩尔过量的未标记锯鳞血抑肽 (非特异结合)时 ^{125}I -锯鳞血抑肽结合的量两者之间的差异计算 ^{125}I -锯鳞血抑肽的特异性结合。通过绘制特异性结合(y 轴)与受试化合物浓度(x 轴)函数的曲线图测定受试化合物抑制 ^{125}I -锯鳞血抑肽对 $\alpha_v\beta_3$ 受体的特异结合的效果。从图中测定抑制特异结合达 50%所要求的受试化合物浓度(IC_{50})。数学上可以将 IC_{50} 直接转化为 K_i , 其为在限定的测定条件下所述化合物的受体结合亲和力的测量值。

为了测量受试化合物对 $\alpha_v\beta_3$ 受体与对 $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ 受体的相对亲和力, 使用纯化的 $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ 受体和 ^{125}I -锯鳞血抑肽(用乳过氧化物酶方法碘化的)进行类似的竞争测定。通过用 $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ 的 IC_{50} 值除以 $\alpha_v\beta_3$ 的 IC_{50} 值可以测定特异性指数, 该特异性指数是 $\alpha_v\beta_3$ 对 $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ 的相对结合亲和力的测量值。

用前述测定法测定在前述实施例中所鉴定的化合物的 $\alpha_v\beta_3$ IC_{50} 值并且在下列表中概括了特异性指数($\text{IC}_{50} \alpha_{\text{IIb}}\beta_3 / \text{IC}_{50} \alpha_v\beta_3$)。

表 9

实施例	IC ₅₀ , nM
5-1	5.4
5-2	6.5
5-3	1.9
5-4	2.9

实施例	IC ₅₀ , nM
5-5	0.42
5-6	~ 500
5-7	~ 500
5-8	~ 500
5-9	~ 500
5-10	~ 500

表 10

实施例	IC ₅₀ , nM	特异性 $\alpha_m\beta_3 / \alpha_v\beta_3$
5-11	3.4	70
5-12	5.6	87
5-13	3.1	38
5-14	5.8	117
5-15	4.3	95
5-16	4.4	899
5-17	4.6	76
5-18	4.4	82
5-19	8.9	34
5-20	7.2	15
5-21	4.4	41
5-22	6.4	26
5-23	5.5	22

实施例	IC ₅₀ , nM	特异性 $\alpha_{10}\beta_3 / \alpha_v\beta_3$
5-24	5.3	14
5-25	4.5	52
5-26	3.5	91
5-27	1.56	481
5-28	0.65	1136
5-29	4.3	144
5-30	2.3	296
5-31	6.0	80
5-32	6.5	151
5-33	17	128
5-34	2.3	421
5-35	8.1	240
5-36	11.7	129
5-37	5.3	203
5-38	13.6	49
5-139	3.1	223
5-40	5.7	288
5-41	2.8	19
5-42	1.8	39
5-43	2.2	585
5-44	19.6	66.3
5-45	2.2	1333

实施例	IC ₅₀ , nM	特异性 $\alpha_{\text{III}}\beta_3 / \alpha_v\beta_3$
5-46	2.7	1065
5-47	2.2	1252
5-48	1.0	2028
5-49	4.2	504
5-50	3.0	805
5-51	1.1	1210
5-52	4.0	448
5-53	3.8	483
5-54	2.0	413
5-55	2.5	620
5-56	1.6	514

表 11

实施例	IC ₅₀ , nM	特异性 $\alpha_{\text{III}}\beta_3 / \alpha_v\beta_3$
5-57	1293	1.43
5-58	118	46
5-59	129	65

表 12

实施例	IC ₅₀ , nM	特异性 $\alpha_{\text{m}}\beta_3 / \alpha_v\beta_3$
5-60	25	90
5-61	17	324
5-62	30	419
5-63	20	293
5-64	16	499

表 13

实施例	IC ₅₀ , nM	特异性 $\alpha_{\text{m}}\beta_3 / \alpha_v\beta_3$
5-65	9,227	0.4
5-66	9,468	0.4
5-67	7,373	0.5
5-68	6,630	0.4
5-69	10,514	0.4

表 14

实施例	IC ₅₀ nM	特异性 $\alpha_{\text{m}}\beta_3 / \alpha_v\beta_3$
5-70	413	0.2
5-71	266	0.3
5-72	559	0.5
5-73	170	0.7
5-74	238	0.6

表 15

实施例	IC ₅₀ , nM	特异性 $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3 / \alpha_v\beta_3$
5-75	306	10.2
5-76	50	6.7
5-77	49	12.4
5-78	21	33.9
5-79	33	19.0

表 16

实施例	IC ₅₀ , nM	特异性 $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3 / \alpha_v\beta_3$
5-80	4.4	11
5-81	8.2	8.0
5-82	2.2	1259
5-83	1.8	1689
5-84	3.6	712
5-85	1.8	1223
5-86	3.3	793
5-87	2.0	1569
5-88	2.0	1657
5-89	3.3	1094
5-90	2.6	1697
5-91	2.8	1183
5-92	7.6	174

实施例	IC ₅₀ , nM	特异性 $\alpha_{10}\beta_2 / \alpha_v\beta_3$
5-93	6.7	124
5-94	3.8	399
5-95	1.7	775
5-96	3.4	528
5-97	4.3	2600

药物剂型实施例

以下是含有本发明化合物(即“活性化合物”)的药物剂型实施例。

- 5 本发明的范围就其药用组合物方面而言并不受所提供的实施例的限制。

实施例 9

片剂

号	成分	mg/片	mg/片
1	活性化合物	100	5
2	乳糖 USP	122	40
3	玉米淀粉, 食品级, 为在纯水中的 10%糊状物	30	25
4	玉米淀粉, 食品级	45	25
5	硬脂酸镁	3	5
总量		300	100

10

制备方法

在适宜的混合器中将第 1 项和第 2 项混合 10 到 15 分钟。对该混合物和第 3 项一起制粒。如果需要, 通过一个粗筛(如 1/4", 0.63 cm)磨碎潮湿的颗粒。干燥潮湿的颗粒。如果需要, 过筛干燥的颗粒并与

第4项混合10-15分钟。加入第5项并混合1-3分钟。将所述混合物在适宜的压片机上压制成适宜的大小和重量。

实施例 10

胶囊剂

5

号	成分	mg/胶囊	mg/胶囊
1	活性化合物	100	5
2	乳糖 USP	106	45
3	玉米淀粉, 食品级	40	45
4	硬脂酸镁 NF	7	5
总量		253	100

制备方法

在适宜的混合器中将第1、2和3项混合10到15分钟。加入第4项并混合1-3分钟。在适宜的装胶囊机上将该混合物填入适宜的两节式的硬明胶胶囊中。

10

虽然联系以上阐述的具体实施例已经描述了本发明, 但对于本领域的普通技术人员而言显然有许多可供选择的方法、修改及变化。所有此类可供选择的方法、修改及变化均在本发明的精神和范围之内。