

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03823831.4

C07D215/22

C07D471/04

A61K 31/47

C07D211/88

C07D401/12

C07D401/04

A61K 31/444

[43] 公开日 2005 年 10 月 26 日

[11] 公开号 CN 1688548A

[22] 申请日 2003.8.8 [21] 申请号 03823831.4

[30] 优先权

[32] 2002.8.10 [33] GB [31] 0218630.2

[86] 国际申请 PCT/JP2003/010119 2003.8.8

[87] 国际公布 WO2004/014859 英 2004.2.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.6

[71] 申请人 田边制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 J·维特林格顿 R·L·埃里奥特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

A61P 11/06

权利要求书 6 页 说明书 41 页

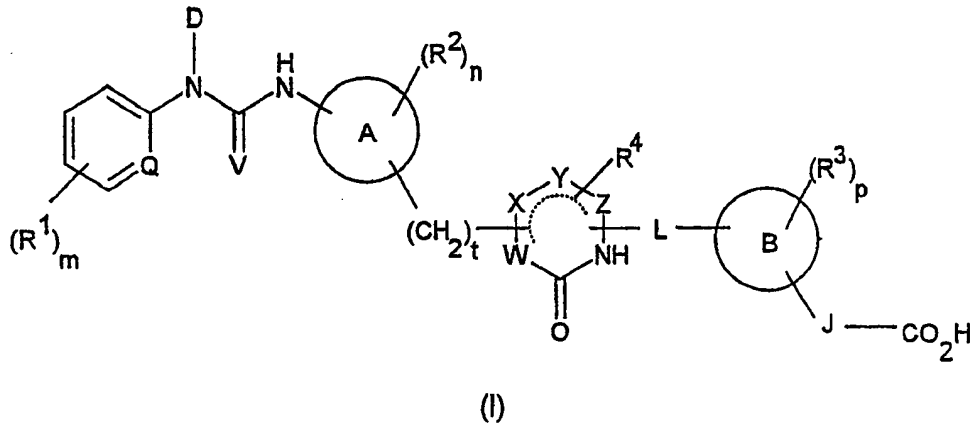
[54] 发明名称 喹啉抗生素中间体的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及能抑制 α_4 整联蛋白介导的细胞粘附的新吡啶酮衍生物及其制备方法、包括它们的组合物和它们在治疗通过抑制细胞的粘附可调节的疾病中的应用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种式(I)化合物或其药学上可接受的衍生物:



5 其中

A 和 B 独立为芳基或杂芳基;

Q 是 C、CH 或与基团 V 或基团 D 一起形成 5-7 元杂环;

D 是氢、C₁₋₆ 烷基或与基团 Q 一起形成 5-7 元杂环;

R¹、R² 和 R³ 独立为 C₁₋₆ 烷基; 卤素; C₁₋₆ 烷氧基; 羟基; 氰基;

10 CF₃; 硝基; C₁₋₆ 烷硫基; 氨基; 一-或二-C₁₋₆ 烷基氨基; 羧基; C₁₋₆ 烷酰基; 酰氨基; 一-或二-C₁₋₆ 烷基酰氨基; NHCOR⁹ 或 NH₂SO₂R⁹, 其中 R⁹ 是 C₁₋₆ 烷基; C₃₋₇ 环烷基或苯基, 任选被选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、苯基或 CF₃ 的最多可达三个基团取代; 或者是 -E-(CH₂)₁₋₆NR^xR^y 基团, 其中 E 是单键或 -OCH₂- 以及 R^x 和 R^y 独立为氢、

15 C₁₋₆ 烷基或结合在一起形成 5-7 元杂环;

R⁴ 是氢、C₁₋₆ 烷基、卤素或 C₁₋₆ 烷氧基;

V 是 O、S、NH、N-C₁₋₆ 烷基、NNO₂、NCN 或与基团 Q 一起形成 5-7 元杂环;

W、X、Y 和 Z 独立为 C、CH 或 CH₂;

20 \equiv 代表单键或双键;

L 是 -(CH₂)_q- 或 -(CH₂)_q-O-, 其中 q 是 0、1、2 或 3 和 q' 是 2 或 3;

J 是 (i) 基团 -CR⁵=CR⁶-, 其中 R⁵ 和 R⁶ 独立为氢或 C₁₋₆ 烷基; 或

- (ii) 基团-CHR⁷-CHR⁸-, 其中 R⁷和 R⁸独立为氢; C₁₋₆烷基; C₃₋₇环烷基; 芳基; 杂芳基; -NHCOR⁹-或-NHSO₂R⁹-基团, 其中 R⁹如上定义; 或-(CH₂)₁₋₆NR^xR^y-基团, 其中 R^x和 R^y如上定义; 或
- (iii) 单键; 或
- 5 (iv) -CHR⁶-, 其中 R⁶如上定义; 或
- (v) 基团-O-CHR¹⁰-, -NR¹¹-CHR¹⁰-或-CR¹²R¹³-CHR¹⁰-, 其中 R¹⁰和 R¹¹独立为氢或 C₁₋₆烷基和 R¹²和 R¹³独立为 C₁₋₆烷基或者 R¹²与 R¹³结合在一起形成 C₃₋₇环烷基或 5-7 元杂环;
- m、n 和 p 独立为 0、1、2 或 3; 和
- 10 t 是 0、1 或 2。
2. 一种根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 是苯基或吡啶基。
3. 一种根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 B 是苯基。
4. 一种根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中
- R¹、R²和 R³独立为 C₁₋₆烷基; 卤素; C₁₋₆烷氧基; 羟基; 氰基;
- 15 CF₃; 硝基; C₁₋₆烷硫基; 氨基; 一-或二-C₁₋₆烷基氨基; 羧基; C₁₋₆烷酰基; 酰氨基; 一-或二-C₁₋₆烷基酰氨基; NHCOR⁹或 NHSO₂R⁹, 其中 R⁹是 C₁₋₆烷基; C₃₋₇环烷基或苯基, 任选被选自 C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆烷氧基、氰基、苯基或 CF₃的最多可达三个基团取代; 或者是-E-(CH₂)₁₋₆NR^xR^y基团, 其中 E 是单键或-OCH₂-以及 R^x和 R^y独立为氢、
- 20 C₁₋₆烷基或结合在一起形成环, 包括哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉基基团, 其中环任选被 C₁₋₆烷基取代;
- 当 Q 和 V 结合在一起形成包括哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉基的环时, 所述环任选被 C₁₋₆烷基取代;
- 当 Q 和 D 结合在一起形成包括哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉
- 25 基的环时, 所述环任选被 C₁₋₆烷基取代;
- J 是(i) 基团-CR⁵=CR⁶-, 其中 R⁵和 R⁶独立为氢或 C₁₋₆烷基; 或
- (ii) 基团-CHR⁷-CHR⁸-, 其中 R⁷和 R⁸独立为氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、三唑基、咪唑基、

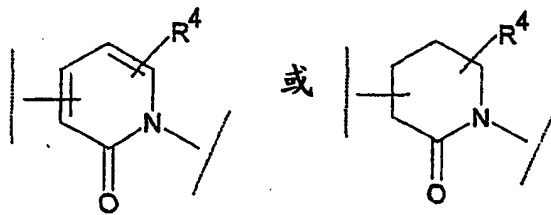
噁唑基、噻唑基、噁二唑基、异噻唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、-NHCOR⁹-或-NHSO₂R⁹-基团，其中R⁹如上定义；或-(CH₂)₁₋₆NR^xR^y-基团，其中R^x和R^y如上定义；或

(iii) 单键；

(iv) -CHR⁶-，其中R⁶如上定义；或

(v) 基团-O-CHR¹⁰-、-NR¹¹-CHR¹⁰-或-CR¹²R¹³CHR¹⁰-，其中R¹⁰和R¹¹独立为氢或C₁₋₆烷基，及R¹²和R¹³独立为C₁₋₆烷基或者R¹²和R¹³结合在一起形成C₃₋₇环烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉基；

含W、X、Y和Z的环是



5. 一种根据前述权利要求中任一项的化合物，其中R¹、R²和R³独立为C₁₋₆烷基、卤素或C₁₋₆烷氧基；Q是C、CH或与基团V或基团D一起形成苯并咪唑、苯并噁唑或吲哚环的部分；

D是氢、C₁₋₆烷基或与基团Q一起形成苯并咪唑或苯并噁唑环的部分；

V是O或与基团Q一起形成二氢吲哚环的部分；

R⁴是氢或卤素；

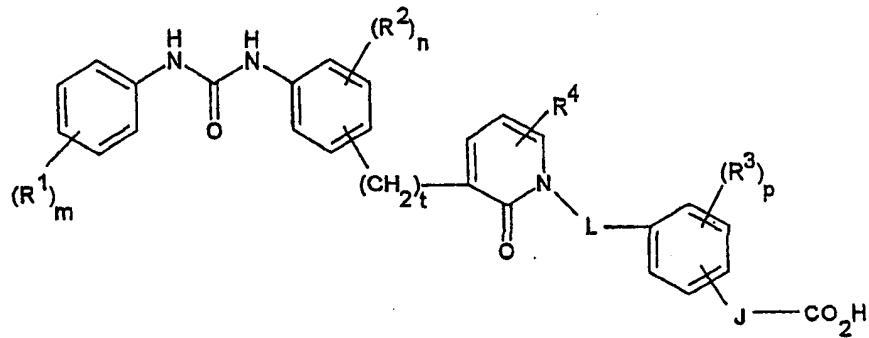
J是 (i) 基团-CR⁵=CR⁶-，其中R⁵和R⁶独立为氢或C₁₋₆烷基；或 (ii) 基团-CHR⁷-CHR⁸-，其中R⁷和R⁸独立为氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、苯基、-NHCOR⁹-基团，其中R⁹是C₁₋₆烷基；或

(iii) 单键；或

(iv) $-\text{CHR}^6-$, 其中 R^6 如上定义; 或

(v) 基团 $-\text{O}-\text{CHR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{CHR}^{10}-$ 或 $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}\text{CHR}^{10}-$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立为氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 R^{12} 和 R^{13} 独立为 C_{1-6} 烷基或者 R^{12} 与 R^{13} 结合在一起形成 C_{3-7} 环烷基。

- 5 6. 一种根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是式(Ia)化合物或其药学上可接受的衍生物:



(Ia)

其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L 、 J 、 m 、 n 、 p 和 t 如在式(I)中定义。

- 10 7. 一种根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中
 R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 C_{1-6} 烷基; 卤素; C_{1-6} 烷氧基; 羟基; 氰基; CF_3 ; 硝基; C_{1-6} 烷硫基; 氨基; 一-或二- C_{1-6} 烷基氨基; 羧基; C_{1-6} 烷酰基; 酰氨基; 一-或二- C_{1-6} 烷基酰氨基; NHCOR^9 或 NHSO_2R^9 , 其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基; C_{3-7} 环烷基或苯基, 其任选被选自 C_{1-6} 烷基、卤素、
 15 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基或 CF_3 的最多可达三个基团取代;

L 是 $-(\text{CH}_2)_q-$, 其中 q 是 0、1、2 或 3; 和

J 是(i) 基团 $-\text{CR}^5=\text{CR}^6-$, 其中 R^5 和 R^6 独立为氢或 C_{1-6} 烷基; 或

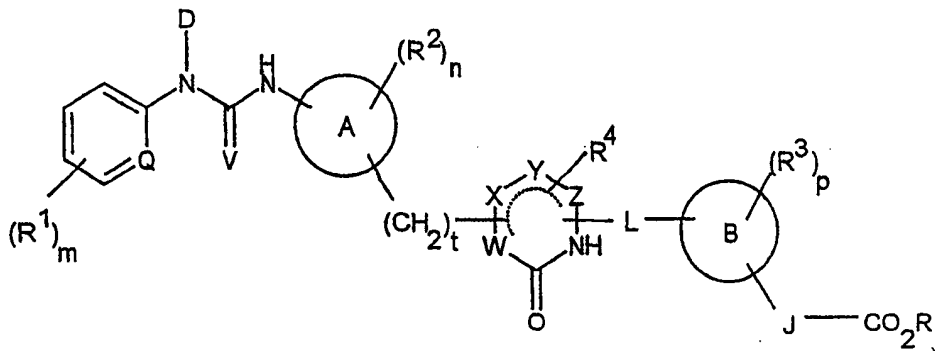
(ii) 基团 $-\text{CHR}^7-\text{CHR}^8-$, 其中 R^7 和 R^8 独立为氢、 C_{1-6} 烷基或者 $-\text{NHCOR}^9$ -或 $-\text{NHSO}_2\text{R}^9$ -基团, 其中 R^9 如在权利要求 1 中定义。

- 20 8. 一种根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中 J 是-
 $\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-$ 基团, 其中 R^7 是 C_{1-6} 烷基。

9. 一种根据权利要求 1 的化合物, 它选自 E1-E51 化合物或其药学上可接受的衍生物。

10. 一种根据权利要求 1 选自由 E5、E9、E32、E41、E42 和 E51 组成的化合物或其药学上可接受的衍生物。

5 11. 一种制备式(I)化合物的方法, 它包括水解式(II)的羧酸酯衍生物:



(II)

其中 R^1 - R^4 、 m 、 n 、 p 、 t 、 A 、 B 、 D 、 L 、 J 、 Q 、 V 、 W 、 X 、 Y 和 Z 如在式(I)中定义, 以及 R 是能够形成羧酸酯并且此后任选形成其药学上可接受的衍生物的基团。

12. 一种根据权利要求 1-10 中任一项的化合物, 它用于治疗。

13. 一种药用组合物, 它包含治疗有效量的根据权利要求 1-10 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和与之混合的药学上可接受的载体或稀释剂。

15 14. 一种药用组合物, 它包含根据权利要求 1-10 中任一项的化合物或其药学上可接受的衍生物和另一种治疗活性剂。

15. 根据权利要求 1-10 中任一项的化合物在制备用于治疗或预防其中 α_4 介导的细胞粘附的抑制剂是有益的疾病的药物中的用途。

20 16. 一种治疗或预防其中 α_4 介导的细胞粘附的抑制剂是有益的疾病的方法, 它包括给予有此需要的患者安全和有效量的根据权利要求 1-10 中任一项的化合物。

17. 根据权利要求 16 的方法，其中所述疾病选自：类风湿性关节炎(RA)；哮喘；过敏性疾病；成人呼吸窘迫综合征；艾滋病-痴呆；阿尔茨海默氏病；心血管病；血栓形成或有害的血小板聚集；血栓形成后的再闭塞；再灌注损伤；皮肤炎性疾病；糖尿病；多发性硬化；

5 系统性红斑狼疮；炎性肠道疾病；与白细胞渗透到胃肠道有关的疾病；与白细胞渗透到上皮内衬组织有关的疾病；胰腺炎；乳腺炎；肝炎；胆囊炎；胆管炎或胆管周炎；支气管炎；鼻窦炎；肺部炎性疾病；胶原性疾病；类肉瘤病；骨质疏松症；骨关节炎；动脉硬化症；肿瘤疾病；

10 创伤；某些眼部疾病如视网膜剥离、过敏性结膜炎和自体免疫性葡萄膜炎；干燥综合征；器官移植后的排斥反应；宿主对移植物或者移植物对宿主的疾病；内膜增生；动脉硬化；术后再梗死或再狭窄；肾炎；肿瘤血管生成；恶性肿瘤；多发性骨髓瘤和骨髓瘤导致的骨再吸收；脓血症；中枢神经系统损伤和美尼尔氏病。

18. 一种根据权利要求 16 的方法，其中所述疾病是哮喘、过敏

15 性疾病、炎性肠道疾病、类风湿性关节炎、特应性皮炎、多发性硬化或器官移植后排斥反应。

喹啉抗生素中间体的制备方法

5 **技术领域**

本发明涉及新的化合物、其制备方法、包含它们的组合物和它们在可通过抑制细胞的粘附来调节的疾病的治疗中的应用。更具体地说，本发明涉及新的吡啶酮衍生物，其抑制 $\alpha 4$ 整联蛋白介导的细胞粘附，用而用于治疗慢性炎症性疾病。

10

背景技术

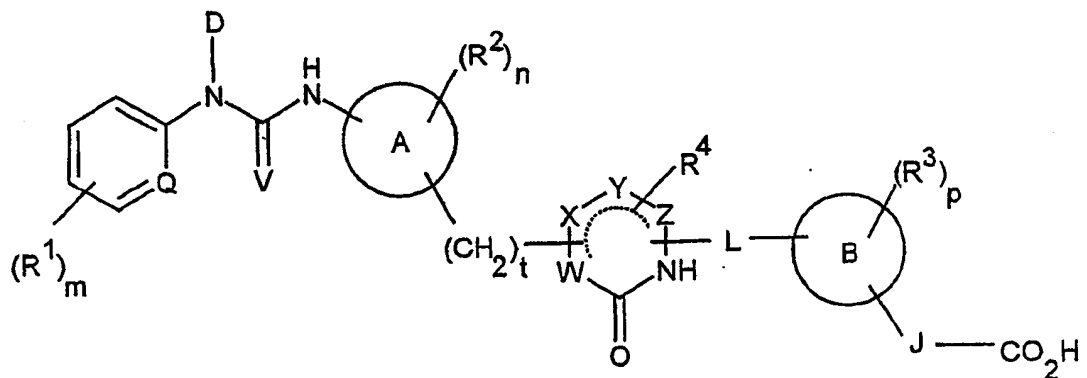
在白细胞和内皮细胞或者细胞外基质蛋白之间的多种粘附相互作用，是调节免疫和炎症的关键因素。在炎症部位白细胞迁移出脉管系统的最初反应包括白细胞做滚动运动，随后整联蛋白的亲合力改变，导致后来的稳定粘附(见以下综述: Butcher, Cell 67 : 1033-1036 (1991); Harlan, Blood 3 : 513-525 (1985); Hemler, Annu. Rev. Immunol. 8: 365-400 (1990); Osborn, Cell 62 : 3-6 (1990); Shimizu 等, Immunol. Rev. 114: 109-143 (1990); Springer, Nature 346: 425-434 (1990); 和 Springer, Cell 76 : 301-314 (1994))。在对趋化因子的应答中，白细胞通过两个相邻的内皮细胞迁移而进入到组织中，部分形成细胞外基质蛋白纤连蛋白(FN)(见 Wayner 等, J. Cell Biol. 105: 1873-1884(1987))和胶原(CN)(见 Bornstein 等, Ann. Rev. Biochem. 49: 957-1003 (1980); 和 Miller, “胶原的化学及其分布”，在 K. A. Piez 和 A. H. Reddi 著的《细胞外基质的生物化学》(编辑 Elsevier, Amsterdam), 41-78 (1983))。参与这些粘附反应的重要的识别分子属于整联蛋白基因超家族(见以下综述: Hemler, Annu. Rev. Immunol. 8: 365-400 (1990); Hynes, Cell 48 : 549-554 (1987); Shimizu 等, Immunol. Rev. 114: 109-143 (1990); 和 Springer, Nature 346: 425-434 (1990))。

整联蛋白是由非共价键连接的亚单位(称为 α 和 β 亚单位)组成的异源二聚体, 目前, 已经鉴定出8种整联蛋白 β 亚单位, 能够与16种不同的 α 亚单位结合形成23种不同的整联蛋白。

$\alpha_4\beta_1$ 整联蛋白, 也称为VLA-4(极迟出现抗原(Very Late Antigen)-4)被组成表达在包括淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性细胞和嗜碱性细胞在内的白细胞的表面上(见Hemler等, J. Bio. Chem. 262: 11478-11485 (1987); 和Bochner等, J. Exp. Med. 173: 1553-1556 (1991))。据报道VLA-4存在于从败血症患者分离出的中性粒细胞上(见Ibbotson等, Nature Med. 7: 465-470 (2001))。VLA-4结合于活化的内皮细胞上的血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1), 导致白细胞外溢(Elices等, Cell 60: 577-584 (1990))。一旦细胞达到血管外空间, VLA-4就能够结合连接片段-1 (CS-1, FN A链的一个任意的剪接区域)(Wayne等, J. Cell Biol. 109: 1321-1330 (1989))。另外, 已知VLA-4结合骨桥蛋白, 一种向上调节动脉硬化斑块的蛋白质(见Bayless等, J. Cell Science 111: 1165-1174 (1998))。

发明公开

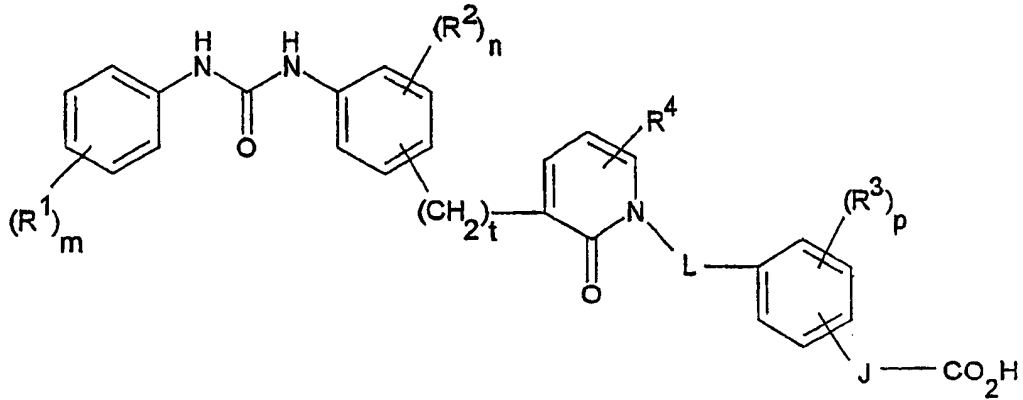
现在已经找到了也可抑制 α_4 整联蛋白介导的细胞粘附的一系列新化合物。因此, 在第一个方面, 本发明提供式(I)化合物或其药理学上可接受的衍生物:



其中

- A 和 B 独立为芳基或杂芳基;
- Q 是 C、CH 或与基团 V 或基团 D 一起形成 5-7 元杂环;
- D 是氢、C₁₋₆ 烷基或与基团 Q 一起形成 5-7 元杂环;
- R¹、R² 和 R³ 独立为 C₁₋₆ 烷基、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、氰基、
- 5 CF₃、硝基、C₁₋₆ 烷基、氨基、一-或二-C₁₋₆ 烷基氨基、羧基、C₁₋₆ 烷酰基、酰氨基、一-或二-C₁₋₆ 烷基酰氨基、NHCOR⁹ 或 NHSO₂R⁹ (其中 R⁹ 是 C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₇ 环烷基或苯基(任选被选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、苯基或 CF₃ 的最多可达三个基团取代)或者是-E-(CH₂)₁₋₆NR^xR^y 基团(其中 E 是单键或-OCH₂-以及 R^x 和 R^y 独立为氢、C₁₋₆ 烷基或结合在一起形成 5-7 元杂环);
- 10 R⁴ 是氢、C₁₋₆ 烷基、卤素或 C₁₋₆ 烷氧基;
- V 是 O、S、NH、N-C₁₋₆ 烷基、NNO₂、NCN 或与基团 Q 一起形成 5-7 元杂环;
- W、X、Y 和 Z 独立为 C、CH 或 CH₂;
- 15 \equiv 代表单键或双键;
- L 是-(CH₂)_q-或-(CH₂)_qO-, 其中 q 是 0、1、2 或 3 和 q' 是 2 或 3;
- J 是(i) 基团-CR⁵=CR⁶-, 其中 R⁵ 和 R⁶ 独立为氢或 C₁₋₆ 烷基; 或
- (ii) 基团-CHR⁷-CHR⁸-, 其中 R⁷ 和 R⁸ 独立为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、芳基、杂芳基、-NHCOR⁹-或-NHSO₂R⁹-基团(其中 R⁹ 如上定义)或-(CH₂)₁₋₆NR^xR^y-基团(其中 R^x 和 R^y 如上定义); 或
- 20 (iii) 单键; 或
- (iv) -CHR⁶-, 其中 R⁶ 如上定义; 或
- (v) 基团-O-CHR¹⁰-、-NR¹¹-CHR¹⁰-或-CR¹²R¹³-CHR¹⁰-, 其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 独立为氢或 C₁₋₆ 烷基和 R¹² 和 R¹³ 独立为 C₁₋₆ 烷基或者 R¹² 与 R¹³ 结合在一起形成 C₃₋₇ 环烷基或 5-7 元杂环;
- 25 m、n 和 p 独立为 0、1、2 或 3; 和
- t 是 0、1 或 2。

式(I)化合物的一个特别优选的亚组是式(1a)化合物或其药学上可接受的衍生物:



(1a)

其中:

- 5 R¹、R²、R³、R⁴、L、J、m、n、p 和 t 如在式(I)中定义。

贯穿本说明书, 除非另行规定, 则:

术语“卤素”用来描述选自氟、氯、溴或碘的基团;

- 10 术语“C₁₋₆烷基”用来描述含 1-6 个碳原子的直链或支链烷基的基团或基团一部分, 这样的基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基或己基;

术语“芳基”用来表示苯基和萘基(萘-1-基和萘-2-基)基团;

- 15 术语“杂芳基”是指含 1-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的芳环或苯并稠合的芳环。这样的芳香环合适的例子包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、三唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、异噻唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和吡啶基。这样的苯并稠合的芳环的合适的例子包括喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基等;

- 20 术语“5-7 元杂环”意指含有 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的非芳族杂环。这样的环的合适的例子包括哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和吗啉基等。杂环任选被 C1-6 烷基取代。

术语“C₁₋₆烷氧基”用来描述其中一个氧原子连接于上述烷基基团的基团或基团的一部分。这样的基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异氧丙基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或己氧基;

- 5 术语“C₁₋₆烷酰基”是用来描述从 C₁₋₆ 羧酸的羧基基团上去除一个 OH 基团形成的基团。这样的基团的实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基或丁酰基; 以及

术语“C₃₋₇环烷基”是指环状的 C₃₋₇ 烷基基团。这样的基团的实例包括环己基或环戊基。

- 10 在式(I)化合物的定义中:

应该理解, 不仅是在形成 5-7 元杂环时, 二氢在被 R¹ 基团取代时, Q 可以是 C;

当 A 和/或 B 是芳基时, 优选的基团为苯基; 当 A 和/或 B 是杂芳基时, 优选的基团为吡啶基;

- 15 A 适合为苯基或吡啶基;

B 适合为苯基;

- 20 合适地, R¹、R² 和 R³ 独立为 C₁₋₆ 烷基、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、氰基、CF₃、硝基、C₁₋₆ 烷硫基、氨基、一-或二-C₁₋₆ 烷基氨基、羧基、C₁₋₆ 烷酰基、酰氨基、一-或二-C₁₋₆ 烷基酰氨基、NHCOR⁹ 或 NH₂SO₂R⁹ (其中 R⁹ 是 C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₇ 环烷基或苯基(任选被选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、苯基或 CF₃ 的最多可达三个基团取代)) 或者是 -E-(CH₂)₁₋₆NR^xR^y 基团(其中 E 是单键或 -OCH₂- 以及 R^x 和 R^y 独立为氢、C₁₋₆ 烷基或结合在一起形成任选被 C₁₋₆ 烷基取代的环, 包括哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉基基团);

- 25 当 Q 和 V 结合在一起形成包括哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉基的环时, 所述环任选被 C₁₋₆ 烷基取代;

当 Q 和 D 结合在一起形成包括哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉基基团的环时, 所述环任选被 C₁₋₆ 烷基取代;

合适地: J是(i) 基团 $-\text{CR}^5=\text{CR}^6-$, 其中 R^5 和 R^6 独立为氢或 C_{1-6} 烷基; 或

(ii) 基团 $-\text{CHR}^7-\text{CHR}^8-$, 其中 R^7 和 R^8 独立为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、三唑基、咪唑基、
5 噁唑基、噻唑基、噁二唑基、异噻唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、 $-\text{NHCOR}^9-$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{R}^9-$ 基团(其中 R^9 如上定义)或 $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^x\text{R}^y-$ 基团(其中 R^x 和 R^y 如上定义); 或

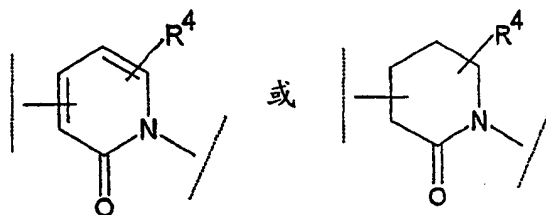
10 (iii) 单键; 或

(iv) $-\text{CHR}^6-$, 其中 R^6 如上定义; 或

(v) 基团 $-\text{O}-\text{CHR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{CHR}^{10}-$ 或 $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}\text{CHR}^{10}-$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立为氢或 C_{1-6} 烷基, R^{12} 和 R^{13} 独立为 C_{1-6} 烷基, 或者 R^{12} 和 R^{13} 结合在一起形成 C_{3-7} 环烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉基;
15

当 m 、 n 和 p 不是0, 优选的 R^1 、 R^2 和 R^3 基团分别包括 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、氰基或 CF_3 。当 m 、 n 或 p 是2或3时, 则 R^1 、 R^2 和 R^3 基团分别可以相同或不同;

优选含有W、X、Y和Z的环是



20

其中所述环氮与基团L连接;

优选 R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 C_{1-6} 烷基、卤素或 C_{1-6} 烷氧基;

当Q和V结合在一起形成一个5-7元杂环时, 合适的例子是其中Q和V形成苯并咪唑或苯并噁唑的环部分的那些环。

当 Q 和 D 结合在一起形成一个 5-7 元杂环时, 合适的例子是其中 Q 和 D 形成二氢吡啶环的部分;

合适地, R^4 为氢或卤素;

优选地, Q 为 CH 或 C (当被 R^1 基团取代时), V 为 O 和 D 为氢。

5 合适地, L 是 $-(CH_2)_q-$, 这里 q 是 0、1、2 或 3。优选 L 是 $-CH_2-$ 。

优选 J 是

(i) 基团 $-CR^5=CR^6-$, 其中 R^5 和 R^6 独立为氢或 C_{1-6} 烷基; 或

(ii) 基团 $-CHR^7-CHR^8-$, 其中 R^7 和 R^8 独立为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、 $-NHCOR^9$ -基团(其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基); 或

10 (iii) 单键;

(iv) $-CHR^6-$, 其中 R^6 如上定义; 或

(v) 基团 $-O-CHR^{10}$ 、 $-NR^{11}-CHR^{10}$ 或 $-CR^{12}R^{13}-CHR^{10}$ -, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立为氢或 C_{1-6} 烷基及 R^{12} 和 R^{13} 独立为 C_{1-6} 烷基, 或者 R^{12} 和 R^{13} 结合在一起形成 C_{3-7} 环烷基基团。

15 优选 J 是 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CHR^7-CH_2-$, 其中 R^7 是 C_{1-6} 烷基。

在式(1a)的定义中:

合适地, R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、氰基、 CF_3 、硝基、 C_{1-6} 烷基硫基、氨基、一-或二- C_{1-6} 烷基氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基酰基、酰氨基、一-或二- C_{1-6} 烷基酰氨基、 $NHCOR^9$ 或

20 $NHSO_2R^9$ (其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基)、 C_{3-7} 环烷基或苯基(任选被选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基或 CF_3 的最多可达三个基团取代);

当 m 不为 0 时, 优选的 R^1 基团包括卤素(特别是氟或氯)或 C_{1-6} 烷基基团(特别是甲基)。当 m 是 2 或 3 时, R^1 基团可以相同或不同。最优选 m 为 1 时, R^1 是相对于脲部分的邻位的甲基脲。

25 当 n 不为 0 时, 优选的 R^2 基团包括卤素(特别是氟或氯)、 C_{1-6} 烷基基团(特别是甲基)或 C_{1-6} 烷氧基基团(特别是甲氧基)。当 n 是 2 或 3 时, R^1 基团可以相同或不同。最优选 n 为 0 或 1 和 R^2 是相对于脲部分的邻位的甲氧基脲。

当 p 不为 0 时, 优选的 R³ 基团包括卤素(特别是氟或氯)或 C₁₋₆ 烷基基团(特别是甲基)。当 p 是 2 或 3 时, R³ 基团可以相同或不同。

R⁴ 优选为氢。

合适地, L 是 -(CH₂)_q-, 这里 q 是 0、1、2 或 3。

5 合适地, J 是

(i) 基团 -CR⁵=CR⁶-, 其中 R⁵ 和 R⁶ 独立为氢或 C₁₋₆ 烷基; 或

(ii) 基团 -CHR⁷-CHR⁸-, 其中 R⁷ 和 R⁸ 独立为氢、C₁₋₆ 烷基或者 -NHCOR⁹-或 -NHSO₂R⁹-基团(其中 R⁹ 如上定义);

10 优选 J 是 -CH=CH-、-(CH₂)₂-、-CHR⁷-CH₂-基团, 其中 R⁷ 是 C₁₋₆ 烷基。

本发明的特别优选的化合物包括实施例 E1-E51(如下所述)或其药学上可接受的衍生物。本发明的尤其优选的化合物包括实施例 E5、E9、E32、E41、E42 和 E51 或其药学上可接受的衍生物。

15 应该理解, 式(I)化合物有一个或多个不对称的碳原子, 由此可以作为外消旋体、外消旋混合物以及作为单一的对映体或非对映异构体存在。所有这些异构的形式, 包括其混合物在内, 都包含在本发明中。

20 本发明的化合物包含链烯基或亚链烯基时, 也可存在顺式(Z)和反式(E)异构现象。本发明包括本发明化合物的单一的立体异构体, 以及适宜时包括其单一的互变异构形式及其在一起的混合物。

25 使用常规技术比如分级结晶、色谱法或高效液相色谱(HPLC), 可完成对非对映异构体或者顺式和反式异构体的分离。需要时, 所述药物的单一的立体异构形式还可由相应的光学纯的中间体制得, 或通过拆分如对相应的外消旋体用合适的手性载体进行 HPLC, 或者通过对由相应的外消旋体和合适的光学活性酸或碱反应形成的非对映异构体盐进行分级结晶获得。或者, 可以通过与合适的手性化合物进行化学反应形成新的共价键种类分离对映体混合物, 如将外消旋羧酸与手性胺或醇偶合生成非对映异构体混合物(分别在酰胺或酯

的情况下), 其可通过常规技术如柱色谱法、HPLC 或分级结晶分离。然后通过适当的化学手段如水解分裂其新的共价键, 使单一的非对映异构体转化为所需化合物的单一的对映体。

5 这里使用的术语“药学上可接受的衍生物”意思是指本发明之化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物或者前药例如酯, 其在给予接受者后, 能够提供(直接或间接地)本发明的化合物或其活性代谢物或残留物。这些衍生物是本领域技术人员无需进行过多的实验即可确认的。然而, 可以参考伯格编著的药用化学和药物发现(Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery), 第五版, 第1卷: 原理和
10 实践(Principles and Practice)中所述的这些衍生物, 其通过引用结合到本文中。优选的药学上可接受的衍生物是盐、溶剂合物、酯、氨基甲酸酯和磷酸酯。特别优选的药学上可接受的衍生物是盐、溶剂合物和酯, 最优选的药学上可接受的衍生物是盐和酯。

15 有机化学领域的技术人员应该理解, 许多有机化合物能够与其溶剂反应而形成复合物, 或者从溶剂中沉淀或结晶。这些复合物称为“溶剂合物”, 例如, 与水的复合物叫“水合物”。本发明的化合物的溶剂合物属于本发明的范围。

20 这里使用的术语“前药”意思是指可在体内(如在血液中水解)被转化为其具有药理作用的活性形式的化合物。药学上可接受的前药在以下文献中加以描述: T. Higuchi 和 V. Stella: “Prodrugs as Novel Delivery Systems (作为新的传递系统的前药)”, 见 A.C.S. Symposium Series (美国化学学会专题论文丛集), Edward B. Roche 编著的
“(Bioreversible Carrier in Drug Design)药物设计中的生物可逆载体”, 第14卷, 美国制药协会和 Pergamon (培加蒙)出版社, 1987
25 和 D. Fleisher, S. Ramon 和 H. Barbra 的 “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs (改良口腔给药传递: 用前药克服溶解限制)” Advanced Drug Delivery Reviews (药物传递进展评论) (1996) 19 (2) 115-130, 以上通过引用结合到本文中。

前药是任何共价键相连的载体，当给患者服用时，前药在体内释放式(I)化合物。通常以这样的方式修饰官能团来制备前药，即经过常规处理或在体内裂解所述修饰，产生出母体化合物。前药包括，例如，其中羟基、胺基或巯基键合于任何基团的本发明的化合物，
5 当给患者服药，所述基团裂解生成羟基、胺基或巯基基团。这样，前药的代表性实例包括(但不仅限于)式(I)化合物的醇、巯基和胺官能团的乙酸盐、甲酸盐和苯甲酸盐衍生物。另外，在羧酸的情况下，可以使用酯，如甲酯、乙酯、双酯(double esters)等，酯本身可以是活性的和/或在人体内的情况下被水解。合适的药学上可接受的体内可
10 水解的酯基团包括那些在人体内容易分解释放出母体酸或其盐。

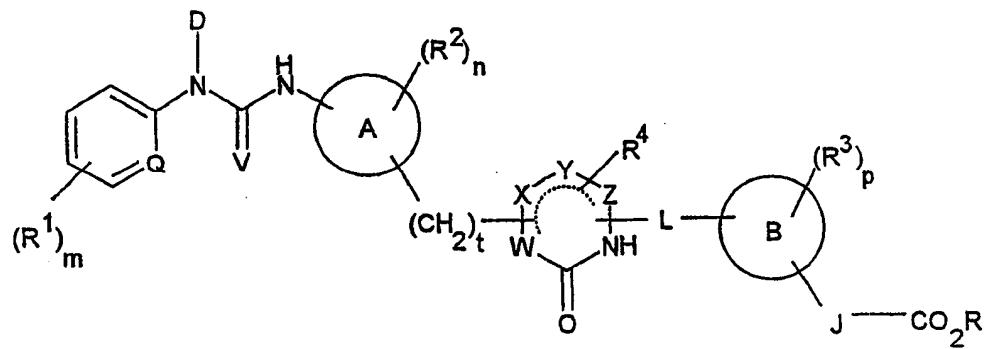
本发明的化合物可以为药学上可接受的盐的形式和/或作为药学上可接受的盐的形式给予。合适的盐的有关综述见 Berge 等, *J. Pharm. Sci.*, 1977,66, 1-19。

如果需要，通常通过所需的酸或碱可以容易地制备药学上可接受的盐。该盐可从溶液中沉淀并通过过滤收集或者可以通过蒸发溶剂回收。
15

合适的加成盐由形成无毒盐的酸形成，实例有盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、延胡索酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、
20 柠檬酸盐、甲酸盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、piruvate、草酸盐、草酸乙酸盐、三氟乙酸盐、糖酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐和对-甲苯磺酸盐。

药学上可接受的碱的盐包括铵盐、碱金属盐如钠盐和钾盐、碱土金属盐如钙盐和镁盐以及与有机碱所成的盐，包括伯、仲和叔胺，
25 如异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺和 N-甲基-D-葡萄糖胺的盐。

在另外一个方面，本发明还提供制备式(I)化合物的方法，它包括水解式(II)羧酸酯衍生物：



(II)

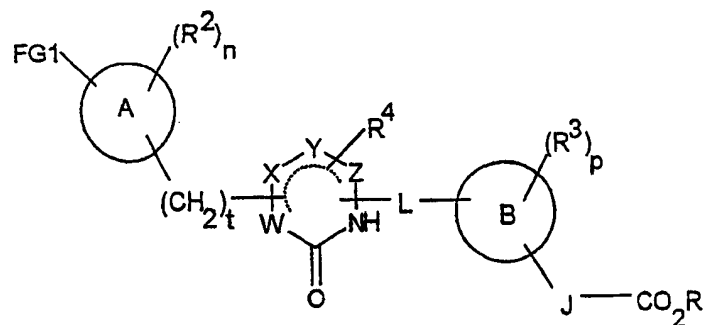
其中 R^1 - R^4 、 m 、 n 、 p 、 t 、 A 、 B 、 D 、 L 、 J 、 Q 、 V 、 W 、 X 、 Y 和 Z 如同在式(I)中定义，且 R 是能够形成羧酸酯及此后任选形成其药学上可接受的衍生物的基团。

- 5 合适的 R 基团的实例为 C_{1-6} 烷基如甲基或叔丁基。水解可经由在酸性或者碱性介质发生。此类方法是本领域技术人员所熟悉的。

实施本发明的最佳方式

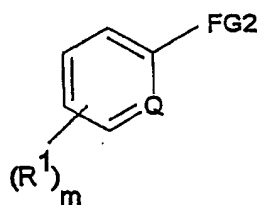
式(II)化合物可由以下任意一种方法制得：

- 10 (a) 使式(III)化合物



(III)

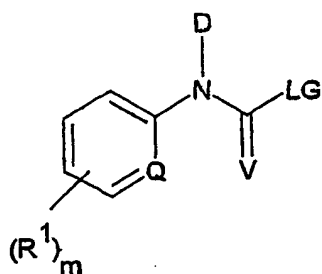
其中 R^2 - R^4 、 n 、 p 、 t 、 A 、 B 、 L 、 J 、 R 、 W 、 X 、 Y 和 Z 如同在式(I)或(II)中定义，与式(IV)化合物反应



(IV)

其中 R^1 、 m 和 Q 如上定义，且 $FG1$ 和 $FG2$ 含有能在一起反应生成脲部分的合适的基团；或

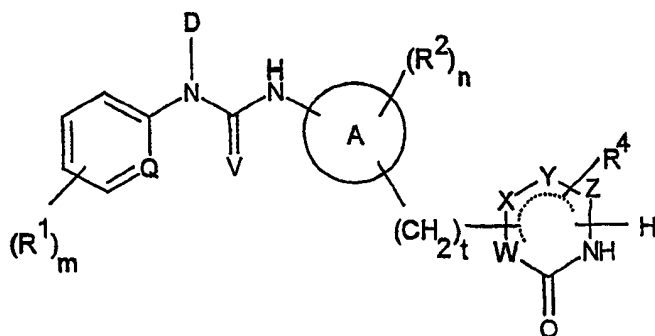
5 (b) 使式(III)化合物(其中 $FG1$ 为如上定义的 NH_2)与式(V)化合物反应



(V)

其中 R^1 、 D 和 m 如同在式(I)中定义， Q 和 V 结合生成 5-7 元杂环，且 LG 是离去基团。

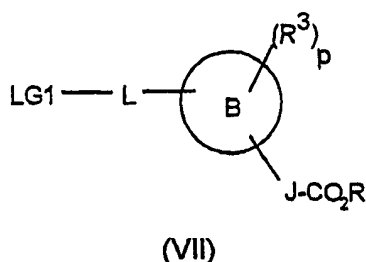
(c) 使式(VI)化合物。



(VI)

10

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 m 、 n 、 t 、 A 、 B 、 D 、 Q 、 R 、 V 、 W 、 X 、 Y 和 Z 如同在式(I)或(II)中定义，与式(VII)化合物反应



其中 p、R、R³、J、B 和 L 如同在式(I)或(II)中定义，其中 J 如上定义，且 LG1 是离去基团。

对于方法(a)，适当的 FG1 和 FG2 基团的合适实例包括：

5 (i) FG1 是 -N=C=O 和 FG2 是 NH₂；或者 FG1 是 NH₂ 和 FG2 是 N=C=O；或者

(ii) FG1 是 NH₂ 和 FG2 是 NH₂，并且与合适的脲形成剂一起。

在方法(i)中，反应通常在室温下，在诸如二氯甲烷或乙腈的惰性溶剂中进行。

10 在方法(ii)中，反应通常在室温或升高的温度下，在合适的脲形成剂，诸如羰基二咪唑或碳酰氯的存在下，在为惰性有机溶剂诸如二甲基甲酰胺、四氢呋喃，或二氯甲烷的合适的溶剂中，任选在诸如三乙胺或吡啶的碱的存在下进行。

对于方法(b)，离去基团的合适实例是卤素，特别是氯。此类反应的实例包括 Jung 等(J. Med. Chem., 1991, 34(3), 1110)和 Passerini (J. Chem. Soc., 1954, 2256)所描述的那些反应。

对于方法(c)，离去基团的合适实例是卤素，特别是氯。反应特别是在室温下，在诸如四氢呋喃或乙腈的惰性溶剂中进行。

20 式(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的中间体化合物或者为可市售获得的，或者可用本文描述的方法制得，也可由本领域技术人员已知的方法或者是其他类似的方法制得。

本领域技术人员会理解，在制备本发明化合物或其溶剂合物过程中，可能有必要和/或需要对分子中的一个或多个敏感基团进行保护，以防止不合需要的部位发生反应。用于本发明的合适的保护基团为本领域技术人员所熟知，且可以以常规方式使用，例如参见《有

25

机合成中的保护基团》，T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts (John Wiley & sons 1991)或者《保护基团》，P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994)。合适的氨基保护基团的实例包括酰基型保护基团(如甲酰基、三氟乙酰基、乙酰基)、芳族尿烷型保护基团(如苄氧基羰基(Cbz)和取代的 Cbz)、脂肪族尿烷保护基团(如 9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)、叔-丁基氧基羰基(Boc)、异丙基氧基羰基、环己基氧基羰基)和烷基型保护基团(如苯甲基、三苯甲基、氯三苯甲基)。合适的氧保护基团的实例可包括诸如象三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基的烷基甲硅烷基基团；烷基醚如四氢吡喃基或叔丁基醚；或酯类如乙酸酯。

10

Jurkat J6 亲近闪烁检测法(SPA)

Jurkat J6 亲近闪烁检测法用于研究表达 Jurkat J6 细胞膜上的整联蛋白 VLA-4 (极迟出现-4; $\alpha_4\beta_1$; CD49d, CD29)与测试化合物的相互作用。在含 50mM HEPES、100mM NaCl 和 1mM $MnCl_2$ (4M NaOH 调 pH 到 7.5)的检测缓冲液中，用包被麦芽凝集素的 SPA 珠 (Amersham, 1mg/孔)包被 J6 细胞(1 百万细胞/孔)。使含氚的 3H 标准化合物 A (最终检测浓度为 1-3 nM)和测试化合物溶解于合适的溶剂中，并在检测缓冲液中稀释。以一份(singlicate)检测化合物，采用适用方程式(I)的四参数拟合曲线。每个化合物的平衡解离常数可按照 Cheng & Prusoff 的方法计算。数据以 pKi 表示。

20

标准化合物 A 是(2S)-3-[4-({[4-(氨基羰基)-1-哌啶基]-羰基}氧基)-苯基]-2-(((2S)-4-甲基-2-{{[2-(2-甲基苯氧基)乙酰基]氨基}-戊酰基}氨基]丙酸钾盐，其在专利申请号 WO 00/37444(格兰素集团有限公司(Glaxo Group Ltd.)等)中作了说明。氚化的 3H 衍生物可通过常规方法制得。

25

方程式(I)

$$y = \frac{a - d}{1 + (\frac{x}{b})^c} + d$$

其中 a 是最小值, b 是 Hill 斜率, c 是 IC_{50} 和 d 是最大值。(最小值和最大值是比较不存在化合物和存在 2mM EDTA 二钾盐(Sigma Chemicals, UK, 产品号 ED2P)时的粘附力的那些值)。数据以平均 pIC_{50} 表示。

5 按照本发明制备的所有的实施例化合物依本方法进行测试, 并发现其 $pK_i \geq 6.5$ 。

式(I)化合物及其药学上可接受的衍生物抑制 α_4 整联蛋白介导的细胞粘附, 相信具有治疗或预防以下各种疾病的潜在用途: 类风湿性关节炎(RA); 哮喘; 过敏性疾病如鼻炎; 成人呼吸窘迫综合征; 10 艾滋病-痴呆; 阿尔茨海默氏病; 心血管病; 血栓形成或有害的血小板聚集; 血栓形成后的再闭塞(reocclusion); 再灌注损伤; 皮肤炎性疾病如牛皮癣、湿疹、接触性皮炎和特应性皮炎; 糖尿病(例如胰岛素依赖性糖尿病、自体免疫性糖尿病); 多发性硬化; 系统性红斑狼疮(SLE); 炎性肠道疾病如溃疡性结肠炎、Crohn's 病(局限性回肠炎)和 15 和囊炎(pouchitis) (例如直肠结肠切除术(proctocolectomy)和回肠肛门吻合术后引起的囊炎); 与白细胞渗透到胃肠道有关的疾病如腹腔疾病、非热带口炎性腹泻、与血清反应阴性关节炎有关的肠病、淋巴细胞性或胶原性结肠炎和嗜曙红细胞性胃肠炎; 与白细胞渗透到其他上皮内衬组织如皮肤、尿道、呼吸道和关节滑膜有关的疾病; 胰 20 腺炎; 乳腺炎(乳腺); 肝炎; 胆囊炎; 胆管炎或胆管周炎(胆管和肝周围组织); 支气管炎; 鼻窦炎; 导致间质纤维化的肺部炎性疾病如过敏性肺炎; 胶原性疾病(SLE 和 RA); 类肉瘤病; 骨质疏松症; 骨关节炎; 动脉硬化症; 肿瘤性疾病包括肿瘤转移或癌性生长; 创伤(促进创伤愈合); 某些眼部疾病如视网膜剥离、过敏性结膜炎和自体免 25 疫性葡萄膜炎; 干燥综合征(舍格伦综合征); 器官移植后的排斥反应(慢性和急性); 宿主对移植物或者移植物对宿主的疾病; 内膜增生; 动脉硬化(包括移植后移植物性动脉硬化); 如经皮经管腔冠脉成形术(PTCA)和经皮经管腔冠脉重通术(recanalization)的术后再梗死或再狭

窄；肾炎；肿瘤血管生成；恶性肿瘤；多发性骨髓瘤和骨髓瘤导致的骨再吸收；脓血症；中枢神经系统损伤如中风、外伤性脑损伤和脊髓损伤以及美尼尔氏病。

5 本发明的化合物可优选用于治疗或预防哮喘、过敏性疾病如鼻炎、炎性肠道疾病如溃疡性结肠炎和局限性回肠炎(Crohn's 病)、类风湿性关节炎、特应性皮炎、多发性硬化和器官移植后的排斥反应。

本发明还提供一种治疗或预防其中 α_4 介导的细胞粘附的抑制剂是有益的疾病的方法，它包括给予患者安全和有效量的式(I)化合物。本发明尤其提供治疗或预防上述疾病的方法。

10 本发明还提供用于治疗，特别是治疗上述疾病的式(I)化合物或其药学上可接受衍生物。

另一方面，本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受衍生物在制备用于治疗或预防其中 α_4 介导的细胞粘附的抑制剂是有益的疾病，尤其是上述疾病的药物中的用途。

15 虽然本发明化合物可单独给予，但优选按照标准制药实践将其配制为药用组合物。因此本发明还提供药用组合物，其包含治疗有效量的式(I)化合物及与之混和的药学上可接受的载体或稀释剂。

20 本发明还提供制备药用组合物的方法，该方法包括将至少一种本发明化合物或其药学上可接受衍生物与药学上可接受的载体或稀释剂混合在一起。

所述药用组合物可以以人用药和兽药用于人或动物中，通常可包括任何一种或多种药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。用于治疗用途的可接受的载体或稀释剂是制药领域熟知的，例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. A. R. Gennaro edit. 1985 中有描述。依据预定的给药途径和标准制药实践来选择药用载体、赋形剂或稀释剂。载体或稀释剂必须是可接受的并且对接受者无害。药学上可接受的载体或稀释剂可以是，例如粘合剂(如糖浆、阿拉伯树胶、明胶、山梨醇、黄芪胶、聚乙烯吡咯烷酮)、

赋形剂(如乳糖、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钾、山梨醇、甘氨酸)、滑润剂(如硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇、硅石)、崩解剂(如马铃薯淀粉)、湿润剂(如十二烷基硫酸钠)等。

5 本发明之组合物的给药(传递)途径包括,但不限于,下列中的一种或多种:口服(如以片剂、胶囊,或作为可摄取的溶液剂)、局部、粘膜(如作为吸入剂型的鼻喷雾剂或气雾剂)、鼻腔、非胃肠道(如用可注射的形式)、胃肠道、脊柱内、腹膜内、肌肉、静脉内、子宫内、眼内、真皮内、颅内、气管内、阴道内、脑室内、大脑内、皮下、
10 眼(包括玻璃体腔内或房腔内(intracameral))、经皮、直肠、颊、硬脑膜外、舌下。

例如,为使药物立即释放、延迟释放、缓释、持续释放、脉冲释放或控制释放,该化合物可以片剂、胶囊剂、ovules、酞剂、溶液剂或悬浮液形式口服给药,制剂中可包含有矫味剂或着色剂。片剂中可包含诸如微晶纤维素、乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢钙和
15 甘氨酸的赋形剂,诸如淀粉(最好是玉米、马铃薯或木薯淀粉)、羟乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠和某些复合硅酸盐的崩解剂,以及诸如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、蔗糖、明胶和阿拉伯胶的颗粒粘合剂。此外,也可包含诸如硬脂酸镁、硬脂酸、甘油榆树酸酯和滑石粉的润滑剂。类似类型的
20 固体成分也可作为填充剂用于明胶胶囊中。在这方面的优选的赋形剂包括乳糖、淀粉、纤维素、乳糖或者高分子量的聚乙二醇。对于悬浮剂和/或酞剂,药物可与下列辅料混和,各种甜味剂或矫味剂、着色剂或染色剂,乳化剂和/或悬浮剂以及诸如水、乙醇、丙二醇和甘油的稀释剂及其组合。

25 可用已知的粉碎方法,如湿磨法粉碎本发明化合物,得到用于制成片剂或者其它剂型的适当大小的粒子。通过本领域已知的方法,如见“国际专利申请号 WO 02/00196 (SmithKline Beecham)”可制备本发明化合物的细分散的(纳米微粒)制剂。

如果本发明化合物经非肠道给药，则此种给药的实例包括以下一种或多种：静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉或皮下给药，和/或用灌输技术。对于胃肠外给药，该化合物最好使用无菌水溶液的形式，其可包含某些其它物质。例如，足够的盐或葡萄糖，使所述溶液与血液等渗。该水溶液应该被适当地缓冲(优选 pH 3-9)。通过本领域技术人员熟知的标准制药技术，可容易地完成在无菌状态下的合适的胃肠外制剂的制备。

如所指出的，本发明化合物可以通过鼻内或经吸入给药，以及用干粉吸入器或用适当的抛射剂从加压容器、泵、喷雾器或雾化器喷射的气雾剂的形式方便地传递，上述抛射剂有例如二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷、二氯四氟乙烷、诸如 1,1,1,2-四氟乙烷 (HFA 134AT[™]) 或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227EA)(如来自 Inneos Fluor)的氢氟代烷烃(hydrofluoroalkane)、二氧化碳或其它合适的气体。在压缩气雾剂的情况下，剂量单位可由传递计量定量的规定阀门确定。耐压力容器、泵、喷射器或雾化器可包含活性化合物的溶液或混悬液，如用乙醇和抛射剂的混合物作为溶剂，另外还可包含如山梨聚糖三油酸酯的润滑剂。用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(例如由明胶制成)可被配制为包含本发明化合物的粉末混合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉。

或者，本发明化合物能够以栓剂或阴道栓剂的形式给药，或者它可以以凝胶剂、水凝胶剂、洗剂、溶液剂、霜剂、软膏剂或粉剂的形式局部应用。本发明化合物也可通过皮肤或经皮给药，例如使用皮肤贴剂。

它们还可经由肺或直肠途径给药。它们也可经由眼睛途径给药。对于眼科应用，所述化合物可配制为在等渗的、pH 调节的、无菌盐水中的微粒化混悬液，或者，优选为在等渗的、pH 调节的、无菌盐水的、任选与防腐剂如苯扎氯铵的防腐剂组合的溶液中的微粒化混悬液。作为选择，它们还可配制为软膏剂如凡士林。

对于皮肤局部应用，可将本发明的药物配制为含有活性化合物的合适的软膏剂，所述活性化合物悬浮或溶解在例如与下列一种或多种物质的混合物中：矿物油、液体矿脂、白凡士林、丙二醇、乳化石蜡和水。或者，它还可配制为悬浮或溶解在例如下列一种或多种物质的混合物中的合适的洗剂或霜剂：矿物油、山梨聚糖单硬脂酸酯、聚乙二醇、液体石蜡、聚山梨醇酯 60、鲸蜡基酯蜡、棕榈醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

本发明的组合物可直接注射给药。

在优选的实施方案中，本发明的药物可以全身传递(诸如口服、颊内、舌下给药)，更优选口服。

因此，优选所述药物以合适的形式口服给予。

典型地，医生将会决定个体患者的最合适的实际剂量。任何特殊个体的特定的剂量和给药频率可有不同，将依据多种因素而异，包括所用具体化合物的活性，该化合物的代谢稳定性和作用时限，患者的年龄、体重、健康状况、性别、饮食、给药的方式和次数、排泄速率、药物组合、具体病情的严重程度和个体经受的治疗。

对于口服和胃肠外给予病人，所述药物的日剂量水平可以以单剂量或多个分剂量给予。

依照本发明的化合物给予人(约 70 kg 体重)的推荐剂量是 0.1 mg 到 1 g，优选 1 mg 到 500 mg 活性成分/每单位剂量，以没有基质的重量表示。例如，可以每天给予 1-4 次单位剂量。剂量将根据给药途径而定，应该理解可能有必要根据患者年龄和体重以及所治疗疾病的严重程度对剂量做出常规变动。剂量大小还要取决于给药途径。精准的剂量和给药途径最终是由主治医生或兽医来确定。

本发明化合物也可与其它治疗药物联合使用。因此，在另一方面，本发明提供包含本发明化合物或其药学上可接受的衍生物与其它治疗药物的组合。

当本发明化合物或其药学上可接受的衍生物与第二种有效治疗相同疾病状态的药物联合使用时，每一种化合物的剂量可能会与它们分别单独使用时有所不同。适当的剂量将容易被本领域的专业人士所理解。可以理解，用于治疗所需要的本发明化合物的剂量将会因被治疗疾病的性质和患者的年龄及身体状况不同而异，并且最终将任由主治医生或兽医来确定。其它可与式(I)化合物联合使用的活性药物的实例包括，但不限于：(a) 其它 VLA-4 拮抗剂；(b) H1 组胺拮抗剂；(c) NSAID'S；(d) 抗糖尿病药物如格列酮类(glitazones)；(e) 抗胆碱能药；(f) COX-2 抑制剂；(g) PDE-IV 抑制剂；(h) 类固醇如皮质类固醇；(i) β (受体)激动剂；(j) 趋化因子受体拮抗剂如 CCR-2、CCR-3、CCR-5 和 CCR-8；(k) 合适的多发性硬化症药物如干扰素；和(l) LFA-1 拮抗剂。

上述组合可以方便地以药物制剂的形式使用，因此，包含上述组合以及与其一起的药学上可接受的载体或赋形剂的药物制剂构成本发明的另一方面。这样的组合各单个成分以任何方便的途径可以以分开的或合并的药物制剂顺序或同时给药。当顺序给药时，既可先给予本发明化合物也可先给予第二种治疗药物。当同时给药时，所述组合既可以以相同剂型也可以以不同的药用组合物给予。

当用相同的制剂组合时，应该理解这两种化合物必须是稳定的和相互适配且与制剂中的其它成分兼容。当分开配制时，它们可依照本领域对这样化合物的已知方法，以任何方便的制剂提供。

就象特定地和个别地指出每一篇充分阐述的单独出版物通过引用结合到本文中一样，在本申请引用的所有出版物，包括但不限于专利和专利申请均通过引用结合到本文中。

以下的制备和实施例阐述本发明化合物的制备。

制备 1: 3-(4-硝基苯基)吡啶(P1)

将 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)(0.2 g, 0.2 mmol)加入到已搅拌和脱气的 4-溴硝基苯(5 g, 24.8 mmol)和吡啶-3-硼酸(3.4 g, 27.2 mmol)的二甲基甲酰胺溶液(50 ml)和 2N 碳酸钠水溶液中(20 ml)。将反应混合物在 100℃ 搅拌 18 小时, 然后使之冷却。该溶液通过 C 盐(硅藻土)过滤, 然后加入乙酸乙酯(200 ml), 有机相用盐水(200 ml)洗涤三次。有机物用(无水硫酸镁)干燥、浓缩并在硅胶(30% v/v 乙酸乙酯的石油醚溶液)上用色谱法纯化, 得到为固体的标题化合物。

制备 2: 3-(4-硝基苯基)吡啶-1-氧化物(P2)

10 将间-氯过苯甲酸(6.9 g, 40.0 mmol)缓慢加入到 3-(4-硝基苯基)吡啶(P1, 4 g, 20.0 mmol)的四氢呋喃(200 ml)溶液中, 将反应混合物在室温搅拌 1 小时。将该溶液倒入含水硫代硫酸钠中并且将所得的混合物浓缩。用乙酸乙酯研磨, 得到为固体的标题化合物。

15 制备 3: 3-(4-硝基苯基)-1 氢-吡啶-2-酮(P3)

将 3-(4-硝基苯基)吡啶-1-氧化物(P2, 2.5 g, 11.6 mmol)在乙酸酐(25 ml)中回流搅拌 18 小时, 然后使之冷却。浓缩该反应混合物中, 加入浓盐酸(25 ml)。回流搅拌该溶液 4 小时, 然后使之冷却。将冰/水倒入该反应混合物并过滤, 随后在高真空中干燥, 得到为固体的标题化合物。

20 制备 4: 3-(4-羟甲基苯基)丙烯酸乙酯(P4)

25 将 4-溴苄基醇(10.5 g, 56.1 mmol)、三苯基膦(0.5 g, 1.9 mmol)和醋酸钨(0.5 g, 2.2 mmol)在丙烯酸乙酯(20 ml)和三乙胺(100 ml)中回流搅拌 72 小时, 然后使之冷却。反应混合物通过 C 盐(硅藻土)过滤, 然后浓缩。该粗制固体物在硅胶(20% v/v 乙酸乙酯的石油醚溶液)上用色谱法纯化, 所得的本标题化合物为油状物。

制备 5: 3-(4-羟甲基苯基)丙酸乙酯(P5)

在氢气压下, 将 3-(4-羟甲基苯基)丙烯酸乙酯(P4, 3 g, 14.5 mmol) 和披钨碳(0.3 g)在乙醇(30 ml)中搅拌 4 小时。反应混合物通过 C 盐(硅藻土)过滤并且浓缩, 得到为油状物的标题化合物。

5

制备 6: 3-(4-氯甲基苯基)丙酸乙酯(P6)

在 0℃时, 往搅拌的 3-(4-羟甲基苯基)丙酸乙酯(P5, 2.9 g, 13.9 mmol)的三乙胺(4.0 ml, 27.8 mmol)和二氯甲烷(30 ml)溶液里缓慢加入甲磺酰氯(1.6 ml, 20.9 mmol)。将该溶液在室温中搅拌 18 小时, 然后用 1N 含水盐酸洗涤该溶液。将有机相干燥(用无水硫酸镁)和浓缩, 得到为油状物的标题化合物。

10

制备 7: 3-{4-[3-(4-硝基苯基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基]苯基}丙酸乙酯(P7)

于室温下, 将 3-(4-硝基苯基)-1H-吡啶-2-酮(P3, 200 mg, 0.93 mmol)、3-(4-氯甲基苯基)丙酸乙酯(P6, 270 mg, 1.20 mmol)和碳酸铯(900 mg, 2.78 mmol)在二甲基甲酰胺(5 ml)中搅拌 18 小时。反应混合物通过 C 盐(硅藻土)过滤, 浓缩, 粗制混合物在硅胶(50% v/v 乙酸乙酯的石油醚溶液)上用色谱法纯化, 得到为固体的标题化合物。

20

制备 8: 3-{4-[3-(4-氨基苯基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基]苯基}丙酸乙酯(P8)

在氢气压及室温下, 将 3-{4-[3-(4-硝基苯基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基]苯基}丙酸乙酯(P7, 300 mg, 0.74 mmol)和披钨碳(30 mg)在乙醇(10 ml)中搅拌 3 小时, 然后使该反应混合物通过 C 盐过滤并浓缩。所得粗制油在硅胶(50% v/v 乙酸乙酯的石油醚溶液)上用色谱法纯化, 得到为油状物的标题化合物。

25

制备 9: 3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)-丙酸乙酯(P9)

5 室温下, 将 3-{4-[3-(4-氨基苯基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基]苯基}丙酸乙酯(P8, 60 mg, 0.16 mmol)和邻-甲苯基异氰酸酯(40 μ l, 0.32 mmol)在二氯甲(5 ml)中搅拌 3 小时, 然后浓缩该反应混合物。用乙醚研磨, 得到为固体的标题化合物。

制备 10: 3-{4-[3-(4-氨基苯基)-5-氯代-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基]苯基}-丙酸乙酯(P10)

10 搅拌中, 将乙酸(1 ml)及铁(160 mg, 2.9 mmol)先后加入到 3-(4-[5-氯代-3-(4-硝基苯基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基]苯基}-丙酸乙酯(0.31 g, 0.72 mmol)的乙醇(10 ml)和水(5 ml)溶液中。然后将该混合物回流加热 2 小时, 冷却至室温。用氨水碱化后, 该混合物通过 C 盐(硅藻土)垫过滤, 蒸发滤出液至干燥。使残留物溶于碳酸氢钠/乙酸乙酯水溶液中, 有机层用盐水洗涤, 经过无水硫酸钠干燥, 过滤和蒸发至干燥。
15 在硅胶(30-50%乙酸乙酯的己烷溶液)上用色谱法纯化后, 得到为油状物的标题化合物。

制备 11: (\pm)-3-{4-[3-(4-氨基苯基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基]苯基}丁酸甲酯(P11)

20 将硼氢化钠(0.042 g, 1.1 mmol)加入到二氯化镍六水合物(0.088 g, 0.37 mmol)的甲醇(15 ml)溶液中, 在加入(E)-3-{4-[3-(4-硝基苯基)-2H-氧代-2-吡啶-1-基]苯基}丁-2-烯酸甲酯(0.3 g, 0.74 mmol)的甲醇(10 ml)溶液之前, 在室温下搅拌该混合物 30 分钟。加入另一份硼氢化钠(0.098 g, 2.59 mmol)并且持续搅拌过夜。然后又一份硼氢化钠(0.15 g, 3.96 mmol), 以使反应完成。该混合物通过 C 盐过滤, 用甲醇(50 ml)洗涤
25 并在真空中浓缩滤液。残留物用氯仿(2 x 50 ml)提取, 有机相用水(20

ml)洗涤, 然后有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤和蒸发至干燥, 得到为油状物的标题化合物。

对于上述合成反应, (E)-3-{4-[3-(4-硝基苯基)-2H-氧代-2-吡啶-1-基]苯基}丁-2-烯酸甲酯由 P3 和(E)-3-(4-甲磺酰基氧基甲基苯基)丁-2-烯酸甲酯经制备 7 的方法制得, (E)-3-(4-甲磺酰基氧基甲基苯基)丁-2-烯酸甲酯由(E)-3-(4-羟甲基苯基)丁-2-烯酸甲酯和甲磺酰氯用制备 6 的方法制得(在这种情况下, 分离出大部分甲磺酰酯而不是氯化物)。(E)-3-(4-羟甲基苯基)丁-2-烯酸甲酯是由 4-溴苄基醇和巴豆酸甲酯经类似制备 4 的方法制得。

10

制备 11a: (\pm)-3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}-苯基)丁酸甲酯(P11a)

本标题化合物由(\pm)-3-{4-[3-(4-氨基苯基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基]苯基}丁酸甲酯(P11)和邻-甲苯基异氰酸酯经制备 9 的方法制得。

15

制备 12: 1-[3-氟-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3-邻-甲苯基脲(P12)

将 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(II)(0.1 g)加入到已经搅拌和脱气的 1-(4-溴-3-氟苯基)-3-邻-甲苯基脲(0.5 g, 1.5 mmol)和 2-甲氧基吡啶-3-基硼酸(258 mg, 1.7 mmol)的二甲基甲酰胺(10 ml)溶液和碳酸钠水溶液(5 ml, 2N)中。将反应混合物在 100°C 搅拌 18 小时, 然后使之冷却。浓缩该溶液, 然后加入乙酸乙酯(75 ml), 有机相用水洗涤(3 x 75 ml)。干燥(无水硫酸镁)该有机相、浓缩并在硅胶(20-40% v/v 乙酸乙酯的正己烷溶液)上用色谱法纯化, 得到为油状物的标题化合物。

25

MS (ES+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 352 ($C_{20}H_{18}FN_3O_2$ 计算值 $[M+H]^+$ 于 m/z 352)。

制备 13: 1-[3-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)苯基]-3-邻-甲基基脲(P13)

5 将 1-[3-氟-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3-邻-甲基基脲(P12)(0.150 g, 0.43 mmol)在乙醇制盐酸(10 ml)中回流搅拌 8 小时。然后使反应混合物冷却, 并且浓缩, 得到为固体的标题化合物。

MS (ES+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 338 ($C_{19}H_{16}FN_3O_2$ 计算值 $[M+H]^+$ 于 m/z 338)。

10 制备 14: 4-[2((S)-2-羟基-1-苯乙基氨基甲酰基)-1-(R,S)-甲基乙基]-苯甲酸乙酯(P14)

15 向在冰浴冷却的 4-(2-羧基-1-甲基乙基)苯甲酸乙酯(J. I. DeGraw 等, J. Med. Chem. 1986, 29, 1056) (3.54 g, 15 mmol)的二氯甲(100 ml)溶液中加入乙二酰氯(3.9 ml, 45 mmol)。加入二甲基甲酰胺(0.1 ml)并将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后在减压下浓缩。残余的酰氯溶解于二氯甲(60 ml)中并且用 30 分钟加到用冰冷却的(S)-2-苯基甘氨酸(glycinol) (2.72 g, 20 mmol)和三乙胺(6.3 ml, 45 mmol)在二氯甲烷(60 ml)的混合物中。将该反应混合物在室温中搅拌 1 小时。加入 2N 盐酸, 分离有机相, 然后用水洗涤, 干燥(无水硫酸镁)和蒸发。用快速
20 色谱法分离非对映异构体产物, 用乙酸乙酯, 然后用乙酸乙酯-甲醇(9:1)洗脱。得到较早洗脱的(SS)非对映异构体(P14a); TLC (硅胶; 乙酸乙酯) R_f 0.36; MS (ES+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 356 ($C_{21}H_{25}NO_4$ 计算值 $[M+H]^+$ 于 m/z 356); 和较迟洗脱的(RS)非对映异构体(P14b); TLC (硅胶; 乙酸乙酯) R_f 0.19; MS (ES+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 356 ($C_{21}H_{25}NO_4$ 计算值 $[M+H]^+$ 于 m/z 356);

制备 15: 3-(R 和 S)-(4-羟甲基苯基)-氮-((S)-2-羟基-1-苯乙基)-丁酰胺(P15a 和 P15b)

在较迟洗脱的非对映异构体(P14b) (2.42 g, 6.81 mmol)的四氢呋喃(100 ml)溶液中加入硼氢化锂的四氢呋喃溶液(2M, 15 ml, 30 mmol)。滴加入甲醇(1 ml), 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。加入另一份硼氢化锂的四氢呋喃溶液(2M, 10 ml, 20 mmol)和甲醇(0.8 ml)并且再搅拌该混合物 3 小时, 然后用冰浴冷却。小心加入 2M 盐酸(100 ml), 然后在减压下浓缩该混合物。加入乙酸乙酯, 然后用水、再用盐水洗涤有机相, 干燥(无水硫酸镁)并蒸发, 得到本标题化合物的(RS)非对映异构体(P15b);

MS (ES-ve): $[M-H]^-$ 于 m/z 312 ($C_{19}H_{23}NO_3$ 计算值 $[M-H]^+$ 于 m/z 312)。

用相似的方法从较早洗脱的非对映异构体(P14a)制备(SS)非对映异构体(P15a)。

15

制备 16: (R)-(-)-3-(4-羟甲基苯基)丁酸甲酯(P16)

在非对映异构体(P15b) (2.0 g, 6.38 mmol)的二氧六环(85 ml)溶液里加入 3N 硫酸(85 ml)。将该混合物回流加热 6 小时, 冷却并且在减压下浓缩。浓缩物用乙酸乙酯提取三次, 合并的有机相用水、再用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸镁)并蒸发。残留固体物用甲醇(90 ml)溶解并且加入浓硫酸(2 ml)。将该混合物回流加热 1 小时, 冷却并且在减压下浓缩。加入水和乙酸乙酯, 有机相用水、再用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸镁)并蒸发。经快速色谱提纯, 用乙酸乙酯-正己烷(1:1)洗脱, 得到为无色油状物的标题化合物; $[\alpha]_D^{30^\circ} -41.2^\circ$ (c=1.0, MeOH)。

25

制备 17: 甲基(S)-(+)-3-(4-羟甲基苯基)丁酸酯(P17)

用与制备 16 相似的方法, 从非对映异构体 P15a 制备本标题化合物; $[\alpha]_D^{30^\circ} +42.2^\circ$ (c=1.0, MeOH)。

制备 18: (R)-(-)-3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}-苯基)丁酸甲酯(P18)

于 0℃, 在从制备 16 得到的产物(0.4 g, 1.92 mmol)的二氯甲溶液中
5 加入三乙胺(0.3 ml, 0.22 mmol), 然后加入甲磺酰氯(0.16 ml, 2.1 mmol)。将该混合物在 0℃下搅拌 2 小时, 然后用水洗涤, 干燥(无水硫酸镁)并蒸发。所得的甲磺酰酯用二甲基甲酰胺(20 ml)溶解, 加入
1-[4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)苯基]-3-邻-甲苯基脲(0.162 g, 1.92 mmol)和碳酸铯(1.25 g, 3.84 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后在减压下浓缩。使残留物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机
10 相用水、再用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸镁)并蒸发。经快速色谱纯化, 用乙酸乙酯-甲苯混合物洗脱, 得到为无色胶状物的本标题化合物;
[α]_D^{26℃}-17.2°(c=0.5, MeOH); MS (ES+ve): [M+H]⁺ 于 m/z 510 (C₃₁H₃₁N₃O₄ 计算值[M+H]⁺ 于 m/z510)。

15 制备 19: (S)-(+)-3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)丁酸甲酯(P19)

用与制备 P18 相似的方法, 从 P17 制备本标题化合物; [α]_D^{30℃}+17.0°(c=0.5, MeOH); MS (ES+ve):[M+H]⁺ 于 m/z 510 (C₃₁H₃₁N₃O₄ 计算值[M+H]⁺ 于 m/z510)。

20

制备 20: 4-[2-乙氧羰基乙基]苯基硼酸(P20)

将 4-(2-羧乙基)苯基硼酸(4 g, 20.6 mmol)在乙醇制盐酸中回流
搅拌 24 小时。冷却反应混合物, 然后浓缩, 得到为油状物的标题化合物。

25

制备 21: 3-(4-吡啶-3-基-苯基)丙酸乙酯(P21)

将 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II) (0.1 g, 0.1mmol)加入到已经搅拌和脱气的 3-溴吡啶(1.5 ml, 15.6 mmol)和 4-[2-乙氧羰基乙基]苯基硼酸(P20)(3.5 g, 15.8 mmol)的二甲基甲酰胺的溶液(30 ml)和 2N 碳

酸钠水溶液(15 ml)中。将反应混合物在 100℃搅拌 18 小时，然后使之冷却。该溶液通过 C 盐过滤，然后加入乙酸乙酯(100 ml)，有机相用盐水(100 ml)洗涤三次。该有机层干燥(无水硫酸镁)、浓缩并在硅胶(30% v/v 乙酸乙酯的石油醚溶液)上用色谱法纯化，得到为油状物的标题化合物。

制备 22: 3-[4-(3-{4-[(1-2,3-二氢吲哚-1-基甲酰基)氨基]苯基}-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)苯基]丙酸甲酯(P22)

0℃时，在 3-{4-[3-(4-氨基苯基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基]苯基}丙酸甲酯的四氢呋喃(5 ml)溶液中加入搅拌的三光气(0.135 g, 0.45 mmol)的四氢呋喃(5 ml)溶液。2 小时后加入二氢吲哚(0.054 g, 0.45 mmol)的四氢呋喃(2.5 ml)溶液并且在室温下继续搅拌 18 小时。将该反应混合物倒入乙酸乙酯(25 ml)中，在用无水硫酸镁干燥前，用盐酸(10 ml, 1M)、饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和盐水顺序洗涤。在过滤和蒸发至干燥后，残留物使用从 1: 1 升至 3: 1 的乙酸乙酯: 正己烷的梯度液在硅胶上作色谱法纯化，得到为固体的标题化合物。

制备 23: (±)-3-(3-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基-脲基)苯基]吡啶-1-基甲基}苯基)丙酸乙酯(P23)

将(E)-3-{3-[3-(4-硝基苯基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基]苯基}丙烯酸乙酯(85 mg, 0.21 mmol)用在乙醇(20 ml)中的 10%的披钨碳在大气压下氢化 18 小时。然后反应混合物通过 C 盐过滤、蒸发至干燥并且使用 70%的乙酸乙酯/石油醚在硅胶上用色谱法纯化，得到为油状物的标题化合物。

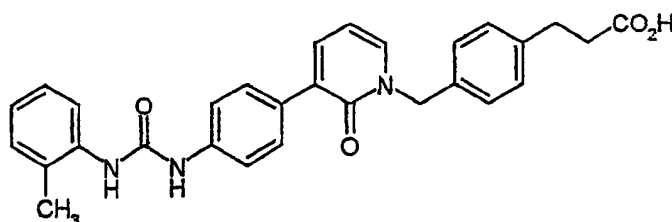
MS (AP+ve):[M+H]⁺ 于 m/z 381 (C₂₃H₂₈N₂O₃ 计算值[M+H]⁺ 于 m/z381)。

制备 24: 3-{4-[3-(4-硝基苯基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基]苯基}丙酸乙酯(P24)

5 将 3-(4-硝基苯基)-1H-吡啶-2-酮(P3)(0.2 g, 0.92 mmol)、醋酸铜(II)(0.334 g, 2 equiv.)、二异丙基乙胺(0.331 ml, 2 equiv.)和吡啶(0.15 ml, 2 equiv.)加入到搅拌的 4-(2-乙氧羰基乙基)苯基硼酸(0.308 g, 1.3 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液中。然后在室温及氩气下搅拌反应混合物 4 小时。然后通过 C 盐过滤溶液、浓缩并且在硅胶(50% v/v 乙酸乙酯的己烷溶液)上用色谱法纯化, 得到为油状物的标题化合物。

10 MS (ES+ve): [M+H]⁺ 于 m/z 393 (C₂₂H₂₀N₂O₅ 计算值[M+H]⁺ 于 m/z393)。

实施例 1: 3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)丙酸(E1)



15 3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)丙酸乙酯(P9, 55 mg, 0.11 mmol)和氢氧化锂(50 mg, 2.5 mmol)在四氢呋喃(5 ml)和水(5 ml)中于 60°C 搅拌 30 分钟。反应混合物用 1N 含水盐酸酸化至 pH 1, 用乙酸乙酯提取。干燥(无水硫酸镁)有机层并且蒸发至干燥, 得到为固体的标题化合物。

20 ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 2.21-2.27 (5H, m), 2.73-2.80 (2H, t), 5.12 (2H, s), 6.28-6.34 (1H, t), 6.89-6.95 (1H, m), 7.12-7.25 (6H, m), 7.51-7.63 (5H, m), 7.68-7.77 (2H, m), 9.28 (1H, s), 10.47 (1H, s).

MS (APCl-ve): [M]⁻ 于 m/z 481, [M-H]⁻ 于 m/z 480 (C₂₉H₂₇N₃O₄ 计算值 [M-H]⁻ 于 m/z 480)。

实施例 2: 3-(3-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)丙酸(E2)

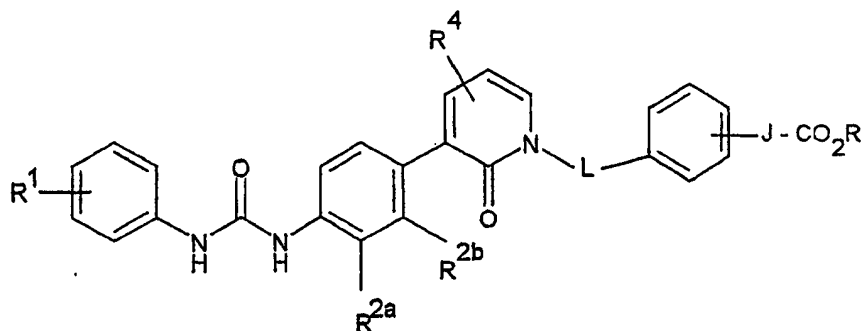
本标题化合物用与实施例 1 相似的方法制备。

MS (ES+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 482 ($C_{29}H_{27}N_3O_4$ 计算值 $[M+H]^+$ 于 m/z 482)。

除非另行说明, 列在表 1 中的实施例用与实施例 1 相似的方法制备。实施例 E7、E9、E11、E23、E30、E31、E32、E34 和 E35 与该方法不同之处在下面阐述。

10

表 1



Ex.	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	L	J-CO ₂ R	实测值* [M+H] ⁺ 或 [M-H] ⁻ 或 M ⁻
E3	2-Me	H	H	H	CH ₂	4-OCH ₂ CO ₂ H	484
E4	2-Me	H	H	H	(CH ₂) ₂	4-CO ₂ H	468
E5	2-Me	OMe	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	512
E6	2-Me	H	H	H	CH ₂	3-OCH ₂ CO ₂ H	484
E7	2-Me	H	H	5-Cl	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	516
E8	2-Me	H	H	H	CH ₂	4-CO ₂ H	454
E9	2-Me	H	H	H	CH ₂	(±)-4-CH(Me) CH ₂ CO ₂ H	496
E10	2-Me	H	H	H	CH ₂	(±)-3-CH(Me) CH ₂ CO ₂ H	496
E11	2-Me	H	H	H	CH ₂	4-NMeCH ₂ CO ₂ H	497
E12	2-Me	OMe	H	H	CH ₂	(±)-4-CH(Me) CH ₂ CO ₂ H	526

E13	2-Me	H	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	496
E14	2-Me	H	H	H	CH ₂	3-NMeCH ₂ CO ₂ H	497
E15	2-Me	H	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	510
E16	2-Me	H	H	H	(CH ₂) ₂ O	4-CO ₂ H	[M-H] ⁺ 482
E17	2-Me	H	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ OCO ₂ cyc-Hex	638
E18	2-Me	H	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ OCO ₂ iso-Pr	598
E19	2-Me	H	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ OAc	554
E20	2-Me	H	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ iso-Pr	524
E21	2-Me	H	H	H	(CH ₂) ₂	3-CH ₂ CO ₂ H	482
E22	2-Me	H	H	H	(CH ₂) ₂	4-CH ₂ CO ₂ H	482
E23	2-Me	H	H	H	CH ₂	(±)-4-CH ₂ CH(NHAc) CO ₂ H	539
E24	2-Me	H	H	H	CH ₂	3-CH ₂ CO ₂ H	468
E25	2-F	OMe	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	516
E26	H	H	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	[M-H] ⁺ 466
E27	2-F	H	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	486
E28	2,3-diF	H	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	504
E29	2-Me-3-F	H	H	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	500
E30	2-Me	H	F	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	500
E31	2-Me	H	H	H	CH ₂	(S)-(+)-4-CH(Me) CH ₂ CO ₂ H	496
E32	2-Me	H	H	H	CH ₂	(R)-(-)-4-CH(Me) CH ₂ CO ₂ H	496
E33	2-Me	H	H	H	CH ₂	(±)-4-CH(Ph)CH ₂ CO ₂ H	558
E34	2-Me	H	H	H	CH ₂	(S)-(+)-4-CH(Et) CH ₂ CO ₂ H	510
E35	2-Me	H	H	H	CH ₂	(R)-(-)-4-CH(Et) CH ₂ CO ₂ H	510
E36	2-Me	H	H	H	CH ₂	4-C(Me) ₂ CH ₂ CO ₂ H	510
E37	2-Me	H	H	H	CH ₂	4-[(1-CH ₂ CO ₂ H)-cyc- pent-1-yl]	

*[M+N]⁺ 除非另外指定。

5 实施例 7: 3-(4-{5-氯代-2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)丙酸(E7)

本标题化合物用与实施例 1 相似的方法, 但另外增加引入氯的步骤制备。用 Imming 等, European J. Med. Chem. 2001,36 (4), 375 类似的方法, 用 N-氯代琥珀酰亚胺处理 3-(4-硝基苯基)-1H-吡啶-2-酮

(P3), 得到 5-氯代-3-(4-硝基苯基)-1H-吡啶-2-酮。在实施例 7 的制备中作的另一个修改是用制备 10 的方法还原硝基基团。

5 实施例 9: (\pm)-3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)-丁酸(E9)

(\pm)-3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)-丁酸甲酯(0.21 g, 0.41 mmol)溶解在四氢呋喃(3 ml)里并且在搅拌中加入含水氢氧化锂(0.5 M, 3 ml)。将混合物加热到 65°C 维持 2 小时, 然后使之冷却并且在真空中浓缩。该混合物用盐酸(2M)酸化, 用乙酸乙酯(2 x 25 ml)提取并且该混合的有机层用盐水洗涤及用无水硫酸镁干燥。过滤和蒸发至干燥后, 得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO- d_6): 11.92 (1H, br s), 9.08 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.65 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.10-7.20 (2H, m), 6.94 (1H, t), 6.34 (1H, t), 5.14(2H, s), 3.11 (1H, m), 2.25 (3H, s), 1.18 (3H, d)

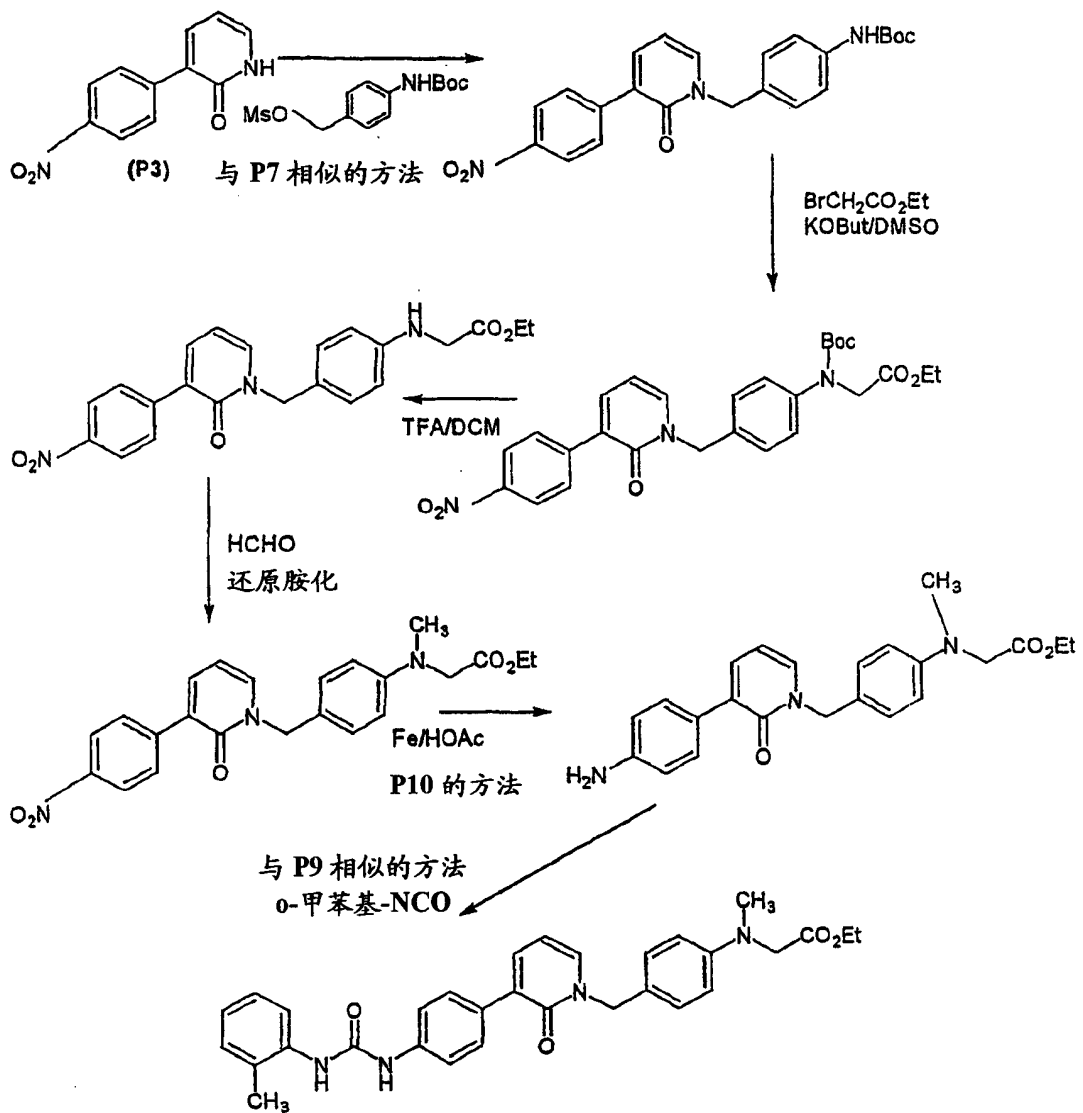
15 实施例 11: [甲基-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)氨基]乙酸(E11)

将三甲基硅烷醇酸钾(Potassium trimethylsilanolate)(0.035 g, 0.25 mmol)加入到[甲基-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)氨基]乙酸乙酯(0.90 g, 0.17 mmol)的四氢呋喃(5 ml)溶液中并且在室温下将该混合物搅拌 2 小时。加入盐酸的乙醚溶液(1 M, 1 ml)并且蒸发掉溶剂。残留物用乙醚研碎, 过滤和干燥, 得到标题化合物, 其为固体。

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO- d_6): 9.35 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.65 (2H, d), 7.55 (1H, dd), 7.47 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.10-7.20 (2H, m), 6.94 (1H, t), 6.61 (2H, d), 6.30 (1H, t), 5.03 (2H, s), 4.06 (2H, s), 2.94 (3H, s), 2.26 (3H, s)

25 化合物[甲基-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)氨基]乙酸乙酯按照如反应流程 1 所示方法制备。

反应流程 1



5 实施例 23: 2-乙酰氨基-3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基-脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}苯基)丙酸(E23)

本标题化合物用在此阐述的标准方法制备, 烷化剂由与制备 4 相似的方法将 4-溴苯基乙醇和 2-甲基乙酰氨基丙烯酸甲酯偶合生成的醇制备。

实施例 30: 3-(4-{3-[2-氟代-4-(3-邻-甲苯基-脲基)苯基]-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基}-苯基)丙酸(E30)

本标题化合物用制备 12 和 13 的方法, 接着用制备 7 的方法进行烷化和用实施例 1 的通用方法进行水解来制备。

5

实施例 31: (S)-(+)-3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}-苯基)丁酸(E31)

本标题化合物是从 P19 用与实施例 32 相似的方法制备; $[\alpha]_D^{30} +14.0^\circ$ (c=0.5, MeOH); MS (ES+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 496 ($C_{30}H_{29}N_3O_4$ 计算值 $[M+H]^+$ 于 m/z496)。

10

实施例 32: (R)-(-)-3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基脲基)苯基]-2H-吡啶-1-基甲基}-苯基)丁酸(E32)

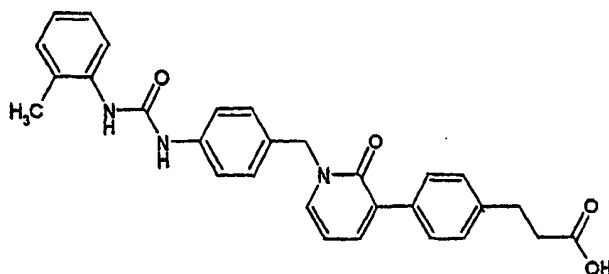
将氢氧化锂的水溶液(0.5 M, 40 ml, 20 mmol)加入 P18 (1.02 g, 2.0 mmol)的四氢呋喃溶液(40 ml)中。在室温下搅拌混合物 3 小时然后浓缩。加入乙酸乙酯, 通过加入 2N 盐酸酸化该混合物。有机相用水、再用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸镁)和蒸发。用乙醚研磨, 得到标题化合物, 为白色固体。 $[\alpha]_D^{30} -14.2^\circ$ (c=0.5, MeOH); MS (ES+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 496 ($C_{30}H_{29}N_3O_4$ 计算值 $[M+H]^+$ 于 m/z496)。

15

类似于制备相应的甲基类似物 E31 和 E32, 制备手性乙基取代的类似物 E34 和 E35。所需的前体, 4-(1-羧甲基丙基)苯甲酸甲酯, 是从 4-羟苯基·乙基(甲)酮, 使用标准方法经四个步骤制备(形成相应的三氟甲磺酸酯, 在甲醇的存在下用乙酸钨进行碳基化生成甲酯, 与二甲基(苄氧基羰基)甲基磷酸盐的的阴离子进行 Wittig 反应, 生成未饱和的苯甲基酯混合物, 将其氢化得到所需的饱和酸)。

25

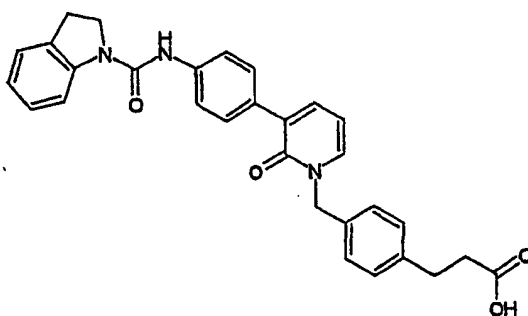
实施例 38: 3-(4-{2-氧代-1-[4-(3-邻-甲苯基-脲基)苄基]-1,2-二氢吡啶-3-基}苯基)丙酸(E38)



5 用于制备本标题化合物的方法与那些描述实施例 1 的方法相似并且与那些制备吡啶中间体, 即用制备 20 和 21 的方法制备的 3-(4-吡啶-3-基-苯基)丙酸乙酯有关的方法类似。随后对所需吡啶的氧化和重排提代一个方便烷化的前体。随后用实施例 1 的方法水解, 得到为固体的标题化合物。

10 MS (APCI+ve): [M+H]⁺ 于 m/z 482 (C₂₉H₂₇N₃O₄ 计算值[M+H]⁺ 于 m/z482)。

实施例 39: 3-[4-(3-{4-[(1,2,3-二氢吲哚-1-基-甲酰氧基)氨基]苯基}-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)苯基]丙酸(P39)



15 本标题化合物用实施例 1 的方法从相应的甲酯(P22)制备, 得到为固体的标题化合物。

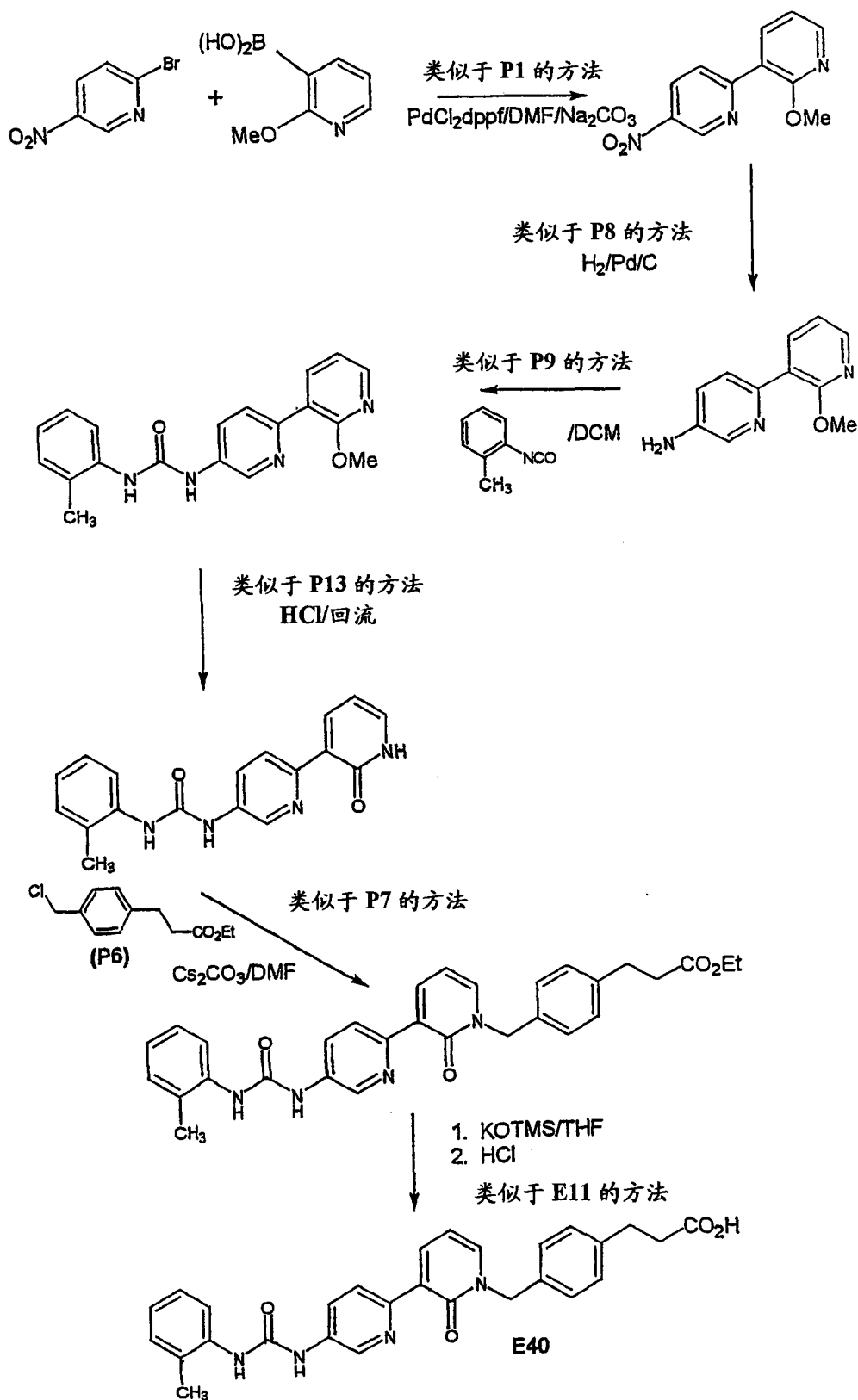
MS (ES+ve): [M+H]⁺ 于 m/z 494 (C₃₀H₂₇N₃O₄ 计算值[M+H]⁺ 于 m/z494)。

实施例 40: 3-{4-[2'-氧代-5-(3-邻-甲基-脲基)-2'-H-[2,3']联吡啶-1'-基甲基]-苯基}丙酸(E40)

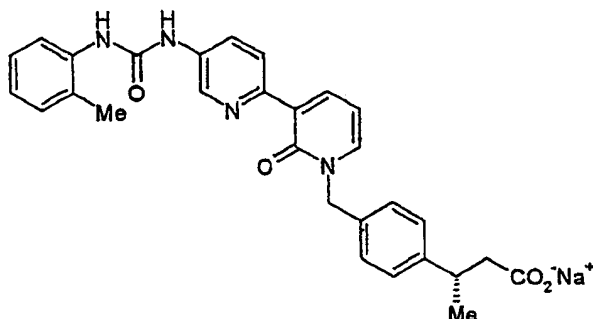
本标题化合物按照反应流程 2 中所示方法制备。

MS (ES+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 483 ($C_{28}H_{26}N_4O_4$ 计算值 $[M+H]^+$ 于 m/z 483)。

反应流程 2



实施例 41: (S)-(+)-3-{4-[2'-氧代-5-(3-邻-甲基-脲基)-2'-H-[2,3'
']联吡啶-1'-基甲基]-苯基}丁酸钠盐(E41)



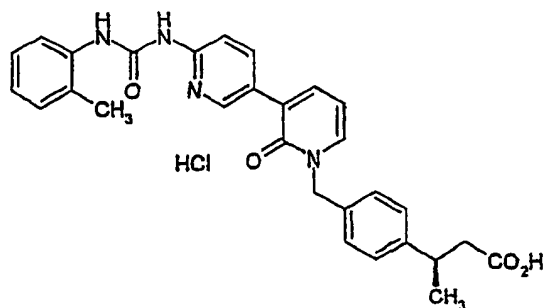
(+)-异构体

5 为固体的本标题化合物用与实施例 42 相似的方法, 由相应的甲
酯制备; $[\alpha]_D^{30^\circ} + 12.5^\circ$ ($c=1.0$, MeOH); MS (ES+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 497
($C_{29}H_{28}N_4O_4$ 计算值 $[M+H]^+$ 于 m/z 497)。

10 实施例 42: (R)-(-)-3-{4-[2'-氧代-5-(3-邻-甲基-脲基)-2'-H-[2,3'
']联吡啶-1'-基甲基]-苯基}丁酸钠盐(E42)

向相应的甲酯(60 mg, 0.118 mmol)的四氢呋喃溶液(5 ml)中加入
氢氧化锂的水溶液(0.5 M, 5 ml, 2.5 mmol)。在室温下搅拌混合物 3
小时。加入水(50 ml)和 2M 盐酸(2 ml)。向得到的混悬液中加入饱和
碳酸氢钠(5 ml), 然后让该溶液通过一根 10 g tC18 Sep-Pak® 柱
15 (Waters)。柱子用稀的碳酸氢钠洗净, 然后用水/甲醇混合物洗脱, 蒸
发得到本标题化合物, 为固体。 $[\alpha]_D^{30^\circ} - 12.3^\circ$ ($c=1.0$, MeOH); MS
(ES+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 497 ($C_{29}H_{28}N_4O_4$ 计算值 $[M+H]^+$ 于 m/z 497)。

实施例 43: (R)-(-)-3-{4-[2-氧代-6'-(3-邻-甲基-脲基)-2H-[3,3']
联吡啶-1-基甲基]-苯基}丁酸盐盐酸盐(E43)

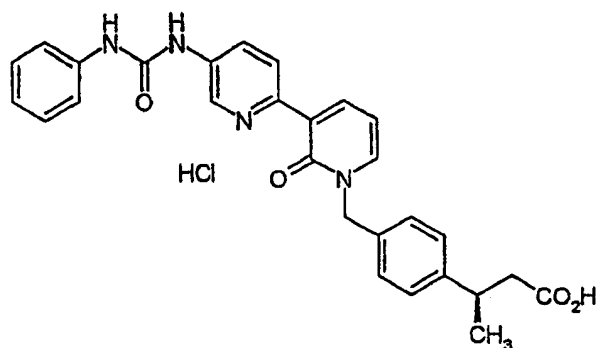


(-)-异构体

5 本实施例 43 的化合物是固体, 用实施例 11 的方法制得。

MS (APCI+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 497 ($C_{29}H_{28}N_4O_4 \cdot HCl$ 计算值
 $[M+H]^+$ 于 m/z 497)。 $[\alpha]_D^{29.4^\circ} -10.7^\circ$ ($c=1.0$, MeOH)。

10 实施例 44: (R)-(-)-3-{4-[2'-氧代-5-(3-苯基-脲基)-2'H-[2,3']
联吡啶-1'-基甲基]-苯基}丁酸盐盐酸盐(E44)

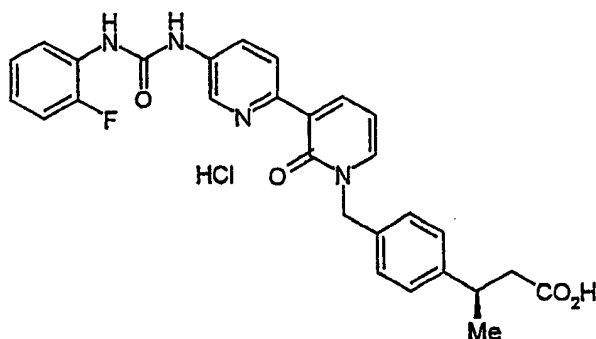


(-)-异构体

实施例 44 的化合物用实施例 11 的方法制得, 为固体。

15 MS (APCI+ve): $[M+H]^+$ 于 m/z 483 ($C_{28}H_{26}N_4O_4 \cdot HCl$ 计算值
 $[M+H]^+$ 于 m/z 483)。 $[\alpha]_D^{26.6^\circ} -13.2^\circ$ ($c=0.5$, MeOH)。

实施例 45: (R)-(-)-3-(4-{5-[3-(2-氟苯基)-脲基]-2'-氧代-2H-[2,3']
联吡啶-1'-基甲基}苯基)丁酸盐(E45)



(-)-异构体

- 5 实施例 45 的化合物用实施例 11 的方法制得，为固体。
MS (APCI+ve): [M+H]⁺ 于 m/z 501 (C₂₈H₂₅FN₄O₄.HCl 计算值
[M+H]⁺ 于 m/z 501)。[α]_D^{29°C} -10.3° (c=0.5, MeOH)。

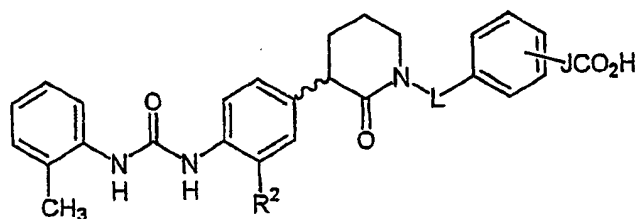
10 实施例 46: (±)-3-(3-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基-脲基)苯基]哌啶
-1-基甲基}苯基)-丙酸(E46)

本标题化合物用与实施例 1 相似的方法制得，但氢化步骤是在
制备 23 中详述的修改条件下进行。

除非另行说明，列在表格 2 中的实施例用与实施例 46 相似的方法
制备。与该方法不同之处在下面实施例 50 中阐述。

15

表 2



Ex	R ²	L	J	实测值* [M+H] ⁺ 或 [M-H] ⁻ 或 M ⁺
E46	H	CH ₂	3-(CH ₂) ₂	484 [M-H] ⁻
E47	OMe	CH ₂	4-(CH ₂) ₂	516
E48	H	CH ₂	4-(CH ₂) ₂	486
E49	OMe	CH ₂	(±)-4-CH(Me)CH ₂	530
E50	H	bond	4-(CH ₂) ₂	472
E51	OMe	bond	4-(CH ₂) ₂	502

*[M+N]⁺ 除非指其它。

5 实施例 50: 3-(4-{2-氧代-3-[4-(3-邻-甲苯基-脲基)苯基]哌啶-1-基}苯基)丙酸(E50)

本标题化合物由 3-{4-[3-(4-硝基苯基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基]苯基}丙酸乙酯制备, 后者的制备已在制备 24 中阐述, 随后氢化、脲生成, 水解步骤分别与制备 23、制备 9 和实施例 1 的方法类似。