



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104857005 A

(43) 申请公布日 2015.08.26

(21) 申请号 201510164702.8

(22) 申请日 2011.07.26

(30) 优先权数据

61/428,894 2010.12.31 US

61/450,804 2011.03.09 US

(62) 分案原申请数据

201180068843.X 2011.07.26

(71) 申请人 阿斯利康公司

地址 瑞典索德塔耳杰

(72) 发明人 B·E·汤米克祖克 G·L·奥逊

R·S·波特夫 J·王

B·R·那拉干储

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民 张全信

(51) Int. Cl.

A61K 31/69(2006.01)

C07F 5/02(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 9/08(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

A61P 31/00(2006.01)

A61P 17/02(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

A61P 15/00(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

A61P 17/06(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

A61P 37/06(2006.01)

A61P 7/00(2006.01)

A61P 25/02(2006.01)

A61P 9/14(2006.01)

权利要求书2页 说明书92页 附图12页

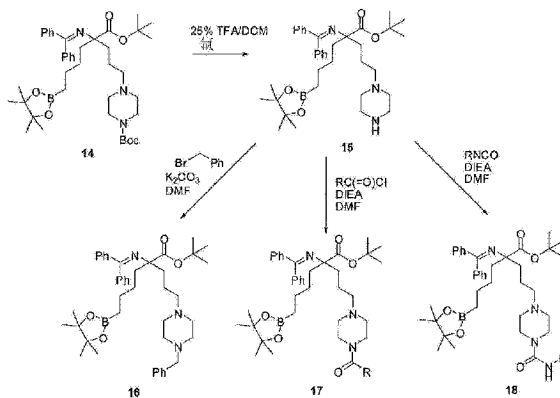
(54) 发明名称

精氨酸酶抑制剂及其使用方法

氧基苯氨羰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸。

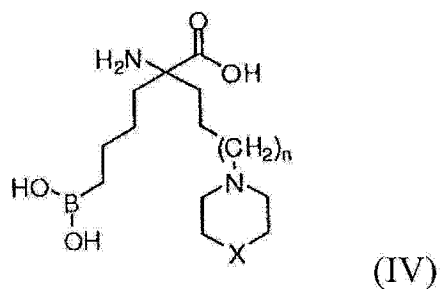
(57) 摘要

公开了精氨酸酶抑制剂,其用于治疗或诊断特征为哺乳动物中的异常高的精氨酸酶活性或异常低的氧化氮水平的病症,包括将本发明组合物给予哺乳动物。本发明包括包含 α-氨基酸化合物或其衍生物或其盐的组合物,其中第一取代基和第二取代基连接至该化合物的 α-碳。第一取代基包括选自硼酸和 N-羟基胍的组成部分。第二取代基包括近端氮原子,其中所述近端氮是碱性的,进一步地其中近端氮通过两个、三个或四个碳的链与所述 α-碳分开,条件是所述化合物不是 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸、2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸、2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氰基苯氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸或 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲



CN 104857005 A

1. 包括 α -氨基酸化合物或其衍生物或其盐的组合物，
其中第一取代基和第二取代基连接至所述化合物的 α -碳，
其中所述第一取代基包括选自硼酸和 N-羟基胍的组成部分，
其中所述第二取代基包括近端氮原子，
其中所述近端氮是碱性的，
进一步地，其中所述近端氮通过两个、三个或四个碳的链与所述 α -碳分开，
条件是所述化合物不是 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸、2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸、2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氰基苄氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸或 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯氨基羰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸。
2. 权利要求 1 所述的组合物，其中所述第一取代基包括硼酸。
3. 权利要求 2 所述的组合物，其中所述第一取代基是 $-(\text{CH}_2)_4\text{B}(\text{OH})_2$ 或其酯。
4. 权利要求 1 所述的组合物，其中所述近端氮是伯胺基团、仲胺基团或叔胺基团的一部分。
5. 权利要求 1 所述的组合物，其中所述近端氮是杂环基团的一部分。
6. 权利要求 5 所述的组合物，其中所述杂环基团选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、二氮杂环丁烷咪唑烷、吡唑烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、哌嗪、吗啉、其桥连类似物、其稠合结合物以及其取代形式。
7. 权利要求 1 所述的组合物，其中所述第二取代基通过两个或三个碳的链与所述 α -碳分开。
8. 权利要求 7 所述的组合物，其中所述第二取代基通过三个碳的链与所述 α -碳分开。
9. 权利要求 5 所述的组合物，其中所述取代的杂环基团包括选自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、卤基、芳基和杂芳基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、杂芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 COOR^3 、 OR^2 和 NR^3R^3 的至少一个取代基，
条件是，如果所述至少一个取代基是 OR^2 或 NR^3R^3 ，那么所述至少一个取代基未与所述杂环基团的氮原子连接至相同碳原子上；
其中：
 R^2 是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基、杂芳基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、杂芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{CONH}(\text{芳基})$ 或 $-\text{CONH}(\text{杂芳基})$ ；并且，
 R^3 的每个存在独立地是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基、杂芳基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或杂芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。
10. 权利要求 1 所述的组合物，其中所述化合物是式 (IV) 的化合物或其衍生物或其盐：



其中：

n 是 0、1 或 2；

X 是 NR^5 、 CR^6R^7 、O、S、 $\text{S}(=0)$ 或 $\text{S}(0)_2$ ；

R^7 是 H、OH、 OR^8 、CN 或 NR^8R^9 ；并且，

R^5 、 R^6 、 R^8 和 R^9 独立地是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基、杂芳基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、杂芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=0)(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=0)$ (芳基)、 $-\text{C}(=0)$ (杂芳基)、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ (芳基)、 $-\text{SO}_2$ (杂芳基)、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{CONH}$ (芳基) 或 $-\text{CONH}$ (杂芳基)；或其衍生物或其盐。

精氨酸酶抑制剂及其使用方法

[0001] 本申请为分案申请,原申请的申请日是2011年7月26日,申请号是201180068843.X(PCT/US2011/045373),发明名称为“精氨酸酶抑制剂及其使用方法”。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请依照 35U. S. C. § 119(e) 有权要求 2010 年 12 月 31 日提交的美国临时申请 61/428,894 和 2011 年 3 月 9 日提交的美国临时申请 61/450,804 的优先权,两篇申请通过引用以其整体并入本文。

[0004] 发明背景

[0005] 精氨酸酶是催化 L- 精氨酸的二价阳离子依赖性水解以形成 L- 鸟氨酸和脲的酶。已知精氨酸酶提供至少三个重要的功能:(1) 产生脲,(2) 产生 L- 鸟氨酸和 (3) 调节作为氧化氮合酶(也称为 NOS,这些酶将 L- 精氨酸转化为瓜氨酸和 NO) 的底物的精氨酸水平。

[0006] 在大多数哺乳动物中,存在精氨酸酶的两种同工酶:精氨酸酶 I 和精氨酸酶 II。精氨酸酶 I 主要位于肝脏的细胞质内,而精氨酸酶 II 在数种组织的线粒体内发现,在肾和前列腺内具有较高浓度,并且在巨噬细胞、哺乳期乳腺和脑中发现较低的浓度。通过肝精氨酸酶产生脲是以高可溶、无毒化合物形式分泌氮(氨)的重要机制。

[0007] 在缺乏脲循环酶的完全补体的组织中,精氨酸酶调节 L- 鸟氨酸的细胞浓度。L- 鸟氨酸是生物合成多胺(如精胺和亚精胺,其对细胞增殖和分化具有重要作用)和脯氨酸(胶原蛋白的重要组分、血纤蛋白和纤维化组织的组分)的前体。精氨酸酶还通过调节存在于组织内的精氨酸的水平调控 NO 的 NOS 介导的产生。在肝外精氨酸酶升高的病理学疾病状态中,L- 精氨酸被更积极地消耗,限制其作为 NOS 的底物的可用性。因此,精氨酸酶和 NOS 似乎相互调节。在这些疾病状态中,可能尤其期望抑制肝外精氨酸酶。

[0008] 过多的精氨酸酶与许多人类病理学病症有关,包括勃起功能障碍、动脉粥样硬化、气喘和肺动脉高血压以及某些癌症,如非小细胞肺癌、前列腺癌和胰腺癌(pancreatic cancer)。而且,高水平的精氨酸酶已经记载在人类疾病如心肌缺血再灌注损伤、收缩期(特发性)高血压、动脉粥样硬化、肺动脉高血压、勃起功能障碍、气喘和多发性硬化的动物模型中。

[0009] 具有与精氨酸酶活性的增加有关的病症的患者可持久受益于用精氨酸酶抑制剂如 N^o- 羟基-L- 精氨酸(L-HO-Arg)——NO 合酶反应中的中间体——的治疗。但是,L-OH-Arg 是非选择性抑制剂,并且因此精氨酸酶在病理生理学方面的确切作用和精氨酸酶抑制剂的潜在治疗作用仍是未知的。

[0010] 尽管期望不强烈抑制肝精氨酸酶,但是存在对脲循环是非常稳固的假设的支持。例如,Gau 和合作者(Mol. Ther., 2009, 1:1-9)已经报告通过精氨酸酶 I 基因治疗拯救精氨酸酶 I 基因敲除动物仅需要大概 20% 的精氨酸酶活性,以维持正常的氨水平。换句话说,只要肝脏内的精氨酸酶活性未降至 20% 正常水平以下,脲循环可正常起作用,并且高氨血未发生。另外,仅具有大概 60% 正常肝精氨酸酶活性的杂合精氨酸酶 I 基因敲除小鼠具有正常的血浆氨水平,如由 Iyer 和合作者(Mol. Cell. Biol., 2002, 22:4491-4498)报道的。

[0011] 本领域存在对可用于治疗哺乳动物中的疾病或紊乱的精氨酸酶活性的抑制剂的

需要,其中疾病或紊乱的特征是在哺乳动物的组织中异常高的精氨酸酶活性或异常低的氧化氮水平。本发明满足这些需要。

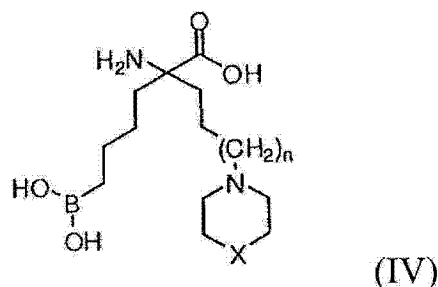
[0012] 发明简述

[0013] 本发明包括含 α -氨基酸化合物或其衍生物或其盐的组合物,其中第一取代基和第二取代基连接至该化合物的 α -碳。第一取代基包括选自硼酸 (boronic acid) 和 N-羟基胍的组成部分。第二取代基包括近端氮原子,其中近端氮是碱性的,进一步地,其中近端氮通过两个、三个或四个碳的链与 α -碳分开,条件是化合物不是 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸、2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸、2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氰基苄氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸或 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯氨基羰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸。

[0014] 在一个实施方式中,第一取代基包括硼酸。在另一实施方式中,第一取代基是 $-(\text{CH}_2)_4\text{B}(\text{OH})_2$ 或其酯。在仍另一个实施方式中,近端氮是伯胺、仲胺或叔胺基团的一部分。在仍另一个实施方式中,近端氮是杂环基团的一部分。在仍另一个实施方式中,杂环基团选自氮丙啶 (azetidene)、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷 (azepane)、氮杂环辛烷 (azocane)、二氮杂环丁烷咪唑烷、吡唑烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、哌嗪、吗啉、其桥连类似物、其稠合结合物以及其取代形式。在仍另一个实施方式中,第二取代基通过两个或三个碳的链与 α -碳分开。在仍另一个实施方式中,第二取代基通过三个碳的链与 α -碳分开。在仍另一个实施方式中,取代的杂环基团包括选自 (C_1-C_6) 烷基、卤基、芳基和杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 COOR^3 、 OR^2 和 NR^3R^3 的至少一个取代基,条件是,如果至少一个取代基是 OR^2 或 NR^3R^3 ,那么该至少一个取代基未与杂环基团的氮原子连接至相同碳原子上;其中 R^2 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{CONH}(\text{芳基})$ 或 $-\text{CONH}(\text{杂芳基})$;并且, R^3 的每个存在独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基或杂芳基 (C_1-C_6) 烷基。

[0015] 在一个实施方式中,该化合物是式 (IV) 的化合物或其衍生物或其盐:

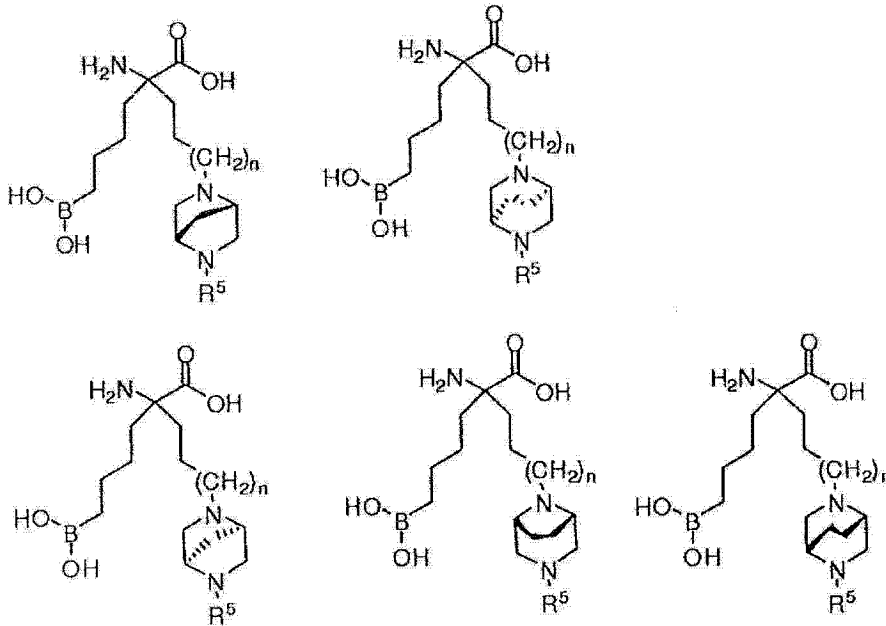
[0016]



[0017] 其中: n 是 0、1 或 2; X 是 NR^5 、 CR^6R^7 、 O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$; R^7 是 H、OH、 OR^8 、CN 或 NR^8R^9 ; 并且, R^5 、 R^6 、 R^8 和 R^9 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{CONH}(\text{芳基})$ 或 $-\text{CONH}(\text{杂芳基})$; 或其衍生物或其盐。

[0018] 在一个实施方式中,该化合物选自:

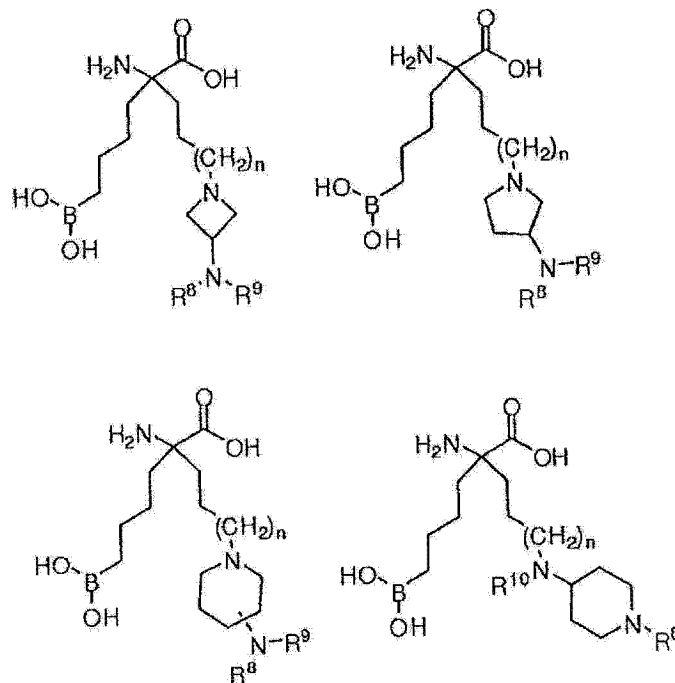
[0019]



[0020] 其中： n 是 0、1 或 2；并且， R^5 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)$ (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)$ (芳基)、 $-C(=O)$ (杂芳基)、 $-SO_2$ (C_1-C_6) 烷基、 $-SO_2$ (芳基)、 $-SO_2$ (杂芳基)、 $-CONH$ (C_1-C_6) 烷基、 $-CONH$ (芳基) 或 $-CONH$ (杂芳基)；或其衍生物或其盐。

[0021] 在一个实施方式中，该化合物选自：

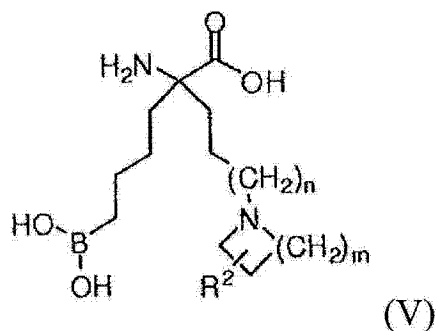
[0022]



[0023] 其中： n 是 0、1 或 2； R^8 和 R^9 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)$ (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)$ (芳基)、 $-C(=O)$ (杂芳基)、 $-SO_2$ (C_1-C_6) 烷基、 $-SO_2$ (芳基)、 $-SO_2$ (杂芳基)、 $-CONH$ (C_1-C_6) 烷基、 $-CONH$ (芳基) 或 $-CONH$ (杂芳基)；并且 R^{10} 是 H、 (C_1-C_6) 烷基或芳烷基；或其衍生物或其盐。

[0024] 在一个实施方式中,该化合物是式 (V) 的化合物或其衍生物或其盐:

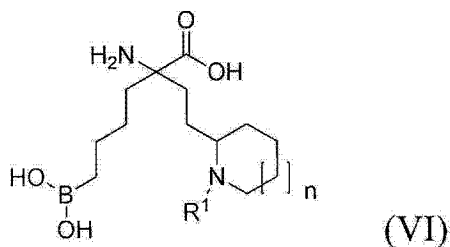
[0025]



[0026] 其中:m 是 1、2、3 或 4;n 是 0、1 或 2;并且, R²是 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(芳基)、-C(=O)(杂芳基)、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(芳基)、-SO₂(杂芳基)、-CONH(C₁-C₆) 烷基、-CONH(芳基) 或 -CONH(杂芳基)。

[0027] 在一个实施方式中,该化合物是式 (VI) 的化合物或其衍生物或其盐:

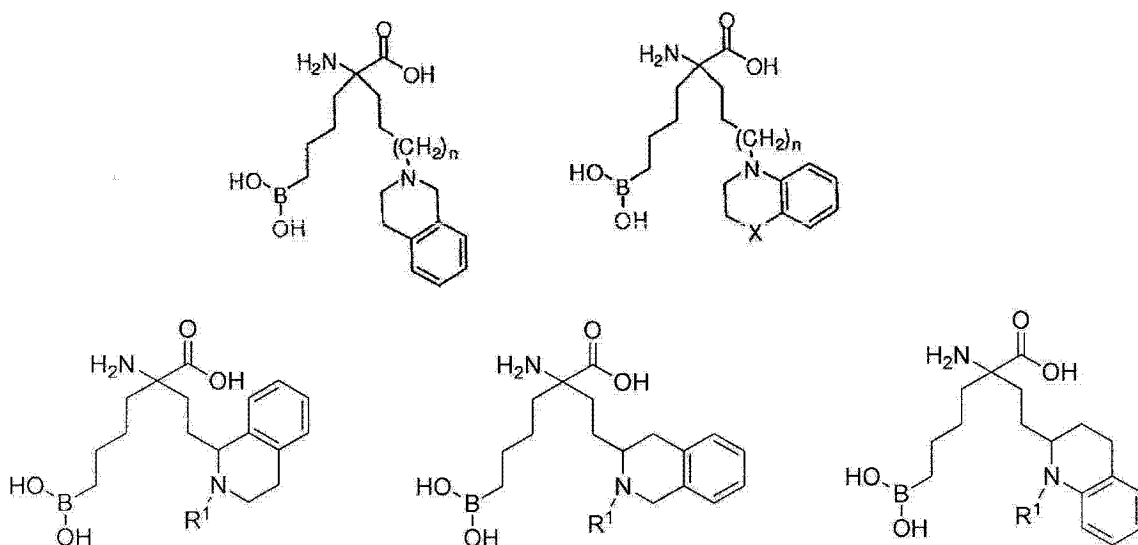
[0028]



[0029] 其中:n 是 0、1 或 2;并且 R¹是 H、烷基或芳烷基;并且, R²是 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(芳基)、-C(=O)(杂芳基)、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(芳基)、-SO₂(杂芳基)、-CONH(C₁-C₆) 烷基、-CONH(芳基) 或 -CONH(杂芳基)。

[0030] 在一个实施方式中,该化合物选自:

[0031]

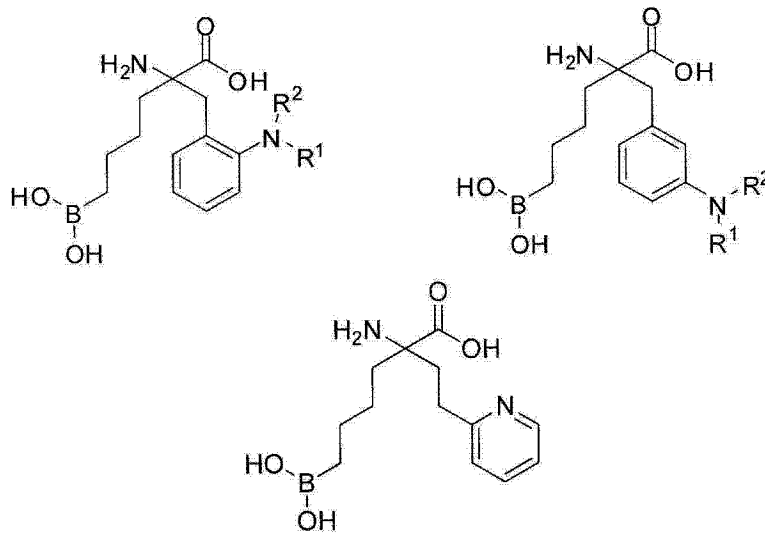


[0032] 其中:n 是 0、1 或 2;R¹是 H、烷基或芳烷基;X 是 NR⁵、CR⁶R⁷、O、S、S(O) 或 S(O)₂;其

中,如果 X 是 CR^6R^7 ,那么 R^7 是 H、OH、 OR^8 、CN 或 NR^8R^9 ;并且, R^5 、 R^6 、 R^8 和 R^9 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)$ (芳基)、 $-C(=O)$ (杂芳基)、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2$ (芳基)、 $-SO_2$ (杂芳基)、 $-CONH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CONH$ (芳基) 或 $-CONH$ (杂芳基);或其衍生物,或其盐:

[0033] 在一个实施方式中,该化合物选自:

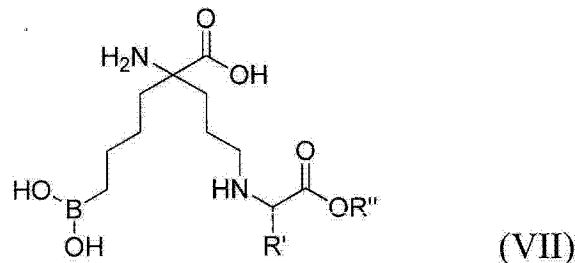
[0034]



[0035] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H、 C_1-C_6 烷基或芳烷基;或其衍生物或其盐:

[0036] 在一个实施方式中,该化合物是式 (VII) 的化合物或其衍生物或其盐:

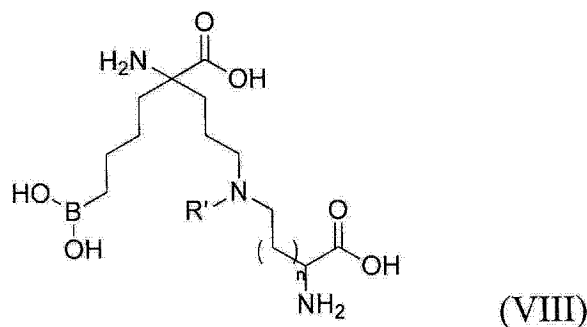
[0037]



[0038] 其中: R' 是 H、 C_1-C_6 烷基、苄基、取代的苄基、 $CH_3SCH_2CH_2-$ 、 $CH_3S(=O)CH_2CH_2-$ 、 $CH_3S(O)_2CH_2CH_2-$ 、3-吡啶-1H-基-甲基、 $HSCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2C(=O)OH$ 、 $-CH_2C(=O)OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 或咪唑-4-基-甲基; R'' 是 H 或 C_1-C_6 烷基。

[0039] 在一个实施方式中,该化合物是式 (VIII) 的化合物或其衍生物或其盐:

[0040]



- [0041] 其中:n 是 0、1、2 或 3;并且 R' 是 H 或 C₁-C₆烷基。
- [0042] 在一个实施方式中,该化合物选自:
- [0043] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(哌嗪-1-基)乙基)己酸;
- [0044] 2-氨基-2-(3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸;
- [0045] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氯苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;
- [0046] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;
- [0047] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2,4-二氟苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;
- [0048] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2,3-二氟苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;
- [0049] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)己酸);
- [0050] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;
- [0051] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;
- [0052] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;
- [0053] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氟苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;
- [0054] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,5-二氟苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;
- [0055] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-苯乙基哌嗪-1-基)丙基)己酸;
- [0056] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)乙基)己酸;
- [0057] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;
- [0058] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(4-氟苄基)哌啶-1-基)丙基)己酸;
- [0059] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(哌啶-2-基)乙基)己酸;
- [0060] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(1-(3,4-二氯苄基)哌啶-2-基)乙基)己酸;
- [0061] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(1-(3,5-二氟苄基)哌啶-2-基)乙基)己酸;
- [0062] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(1-(3,4-二氟苄基)哌啶-2-基)乙基)己酸;
- [0063] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)乙基)己酸;
- [0064] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-(3,4-二氯苄基)哌啶-2-基)丙基)己酸;
- [0065] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-(3,4-二氟苄基)哌啶-2-基)丙基)己酸;
- [0066] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-(3,5-二氟苄基)哌啶-2-基)丙基)己酸;
- [0067] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-苯基哌啶-1-基)丙基)己酸;
- [0068] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙基)己酸;
- [0069] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)丙基)己酸;
- [0070] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(咪啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)丙基)己酸;
- [0071] 2-(3-(3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸;
- [0072] 2-氨基-6-二羟硼基-2(3-(4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮螺[4.5]癸烷-8-基)丙基)己酸;
- [0073] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氯苄基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)丙基己酸;
- [0074] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)

丙基)己酸;

[0075] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)丙基)己酸;

[0076] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-异丙基苯氧基)哌啶-1-基)丙基)己酸;

[0077] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)丙基)己酸;

[0078] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基)丙基)己酸;

[0079] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氯苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙基)己酸;

[0080] 2-氨基-2-(3-(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸;

[0081] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-1-基)丙基)己酸;

[0082] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;

[0083] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙基)己酸;

[0084] 2-氨基-2-(3-(4-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰氧基)哌啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸;

[0085] 2-氨基-2-(3-(4-苯甲酰氨基哌啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸;

[0086] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙基)己酸;

[0087] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-甲基-2-苯基哌嗪-1-基)丙基)己酸;

[0088] 2-氨基-2-(3-(2-苄基哌啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸;

[0089] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基)丙基)己酸;

[0090] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸;

[0091] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(2-氟苄基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸;

[0092] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸;

[0093] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(4-氟苯基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸;

[0094] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸;

[0095] 2-氨基-2-(3-(2-(联苯-4-基)吡咯烷-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸;

[0096] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(3,4-二氯苯基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸;

[0097] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)己酸;

[0098] 2-氨基-2-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸;

[0099] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-苯基氮杂环丁烷-1-基)丙基)己酸;

[0100] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-对甲苯基氮杂环丁烷-1-基)丙基)己酸;

[0101] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(3-(3,4-二氯苯基)脲基)氮杂环丁烷-1-基)丙基)己酸;

[0102] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(3-(4-氟苯基)脲基)氮杂环丁烷-1-基)丙基)己酸;

[0103] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(氯-2-氟苯甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙基)己酸;

[0104] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙基)己酸;

- [0105] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-吗啉基丙基)己酸；
- [0106] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-硫代吗啉基丙基)己酸；
- [0107] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(噻唑烷-2-基)丙基)己酸；
- [0108] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(苄乙基氨基)丙基)己酸；
- [0109] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(甲基(苄乙基)氨基)丙基)己酸；
- [0110] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(乙基(萘-1-基甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0111] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(甲基(萘-1-基甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0112] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((环己基甲基)(乙基)氨基)丙基)己酸；
- [0113] 2-氨基-2-(3-(苄基(乙基)氨基)丙基)-6-二羟硼基己酸；
- [0114] 2-氨基-2-(3-(苄基(乙基)氨基)丙基)-6-二羟硼基己酸；
- [0115] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((4-氯苄基)(甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0116] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((3,4-二氯苄基)(甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0117] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((3,4-二氯苄基)(乙基)氨基)丙基)己酸；
- [0118] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(环己基氨基)丙基)己酸；
- [0119] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(环己基(甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0120] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丙基)己酸；
- [0121] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(环戊基(甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0122] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((3-氯苄基)(甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0123] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丙基)己酸；
- [0124] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((6-氟苯并二氢吡喃-4-基)(甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0125] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基)己酸；
- [0126] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0127] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((S)-1-甲氧基丙烷-2-基氨基)丙基)己酸；
- [0128] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(二甲基氨基)丙基)己酸；
- [0129] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((2-(二甲基氨基)乙基(甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0130] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(二甲基氨基)乙基氨基)丙基)己酸；
- [0131] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(二乙基氨基)丙基)己酸；
- [0132] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((1R,4R)-5-(3,4-二氯苯基氨基甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]庚烷-2-基)丙基)己酸；
- [0133] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-((S)-3-甲基-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-三羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)戊酰胺基)丁酰氧基)哌啶-1-基)丙基)己酸；
- [0134] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(4-(哌嗪-1-基)丁基)己酸；
- [0135] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(4-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)己酸；
- [0136] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(4-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)丁基)己酸；
- [0137] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁基)己酸；
- [0138] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(4-(2-(4-氟苄基)哌啶-1-基)丁基)己酸；

- [0139] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(羧甲基氨基)丙基)己酸；
- [0140] 2-氨基-2-(3-(4-(联苯-4-基甲基)哌嗪-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸；
- [0141] 2-氨基-2-(3-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸；
- [0142] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苯甲酰基)哌啶-1-基)丙基)己酸；
- [0143] 2-(3-(3-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸；
- [0144] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(苯氨基)哌啶-1-基)丙基)己酸；
- [0145] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苄基氨基)哌啶-1-基)丙基)己酸；
- [0146] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-((3,4-二氯苄基)(乙基)氨基)哌啶-1-基)丙基)己酸；
- [0147] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0148] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-氟-4-苯基哌啶-1-基)丙基)己酸；
- [0149] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(N-(3,4-二氯苄基)辛酰氨基)哌啶-1-基)丙基)己酸；
- [0150] 2-氨基-3-(3-(4-苄基-4-(癸酰氧基)哌啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸；
- [0151] 2-氨基-2-(3-(3-(苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸；
- [0152] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-苯基吡咯啉-1-基)丙基)己酸；
- [0153] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(3-(3,4-二氯苯基)脲基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸；
- [0154] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(3-(4-氟苯基)脲基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸；
- [0155] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(3-(3,4-二氯苯基亚磺酰氨基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸；
- [0156] 2-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸；
- [0157] 2-(3-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸；
- [0158] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(环戊基氨基)丙基)己酸；
- [0159] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)丙基)己酸；
- [0160] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((3R)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)丙基)己酸；
- [0161] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(甲基(萘-2-基甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0162] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(甲基((4-甲基萘-1-基)甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0163] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((4-(3,4-二氯苯氧基)苄基)(甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0164] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((3',4'-二氯联苯-4-基)甲基)(甲基)氨基)丙基)己酸；
- [0165] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((3',4'-二氯联苯)-4-基)甲基氨基)丙基)己酸；

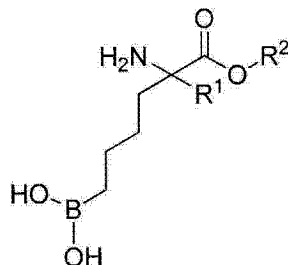
- [0166] (S)-2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-羧基乙基氨基)丙基)己酸；
- [0167] (S)-2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-羧基-3-甲基丁基氨基)丙基)己酸；
- [0168] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((S)-1-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基氨基)丙基)己酸；
- [0169] (S)-2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-甲氧基-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基氨基)丙基)己酸；
- [0170] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0171] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0172] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0173] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0174] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0175] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0176] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氯苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0177] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0178] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0179] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氨基甲酰基苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0180] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0181] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0182] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0183] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0184] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0185] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2,5-二氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0186] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2,4-二氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0187] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2,3-二氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0188] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,5-二氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0189] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-甲苯磺酰基哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0190] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苯基磺酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；
- [0191] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-氟苯基磺酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸；

[0192] 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苄基磺酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸;

[0193] 其盐、其衍生物和其混合物。

[0194] 在一个实施方式中,衍生物是下式的酯前体药物:

[0195]



[0196] 其中:

[0197] R¹是第二取代基;

[0198] R²选自 C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、四氢呋喃-2-基-甲基、四氢呋喃-3-基-甲基、C₃-C₇环烷基-甲基、2-(C₃-C₇环烷基)-乙基、二氢呋喃-2(3H)-酮-4-基-甲基、2-羟基-乙基、2-羟基-2-甲基-乙基、苄基、2-甲苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、2-甲氧基-苄基、3-甲氧基-苄基、4-甲氧基-苄基、2,3-二氢-1H-茛-4-基、2,3-二氢-1H-茛-5-基、噻唑-2-基-甲基、噻唑-4-基-甲基、咪唑-2-基-(CH₂)_n-、咪唑-4-基-(CH₂)_n-、2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基-(CH₂)_n-、R⁵C(=O)OCH₂CH₂-、R⁵C(=O)OCH(CH₃)CH₂-、R⁵C(=O)OCH₂-或 R⁵C(=O)OCH(CH₃)-;

[0199] n 是 1、2、3 或 4;

[0200] R⁵是 H、C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、杂芳基或 CH(R⁶)NH₂;

[0201] 并且

[0202] R⁶是 H、C₁-C₆烷基、苄基、取代的苄基、CH₃SCH₂CH₂-、CH₃S(=O)CH₂CH₂-、CH₃S(O)₂CH₂CH₂-、3-吡啶-1H-基-甲基、HSCH₂-、-CH₂CH₂C(=O)NH₂、-CH₂C(=O)NH₂、CH₂CH₂C(=O)OH、-CH₂C(=O)OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂OH、-(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂或咪唑-4-基-甲基;

[0203] 其中苯并咪唑任选地用选自 (C₁-C₆) 烷基、卤基和 (C₁-C₆) 烷氧基的至少一个取代基取代。

[0204] 在一个实施方式中,衍生物选自:

[0205] 5-氨基-8-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)-5-(异丙氧基羰基)辛基硼酸;

[0206] 5-氨基-8-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)-5-(异戊氧基羰基)辛基硼酸;

[0207] 5-氨基-8-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)-5-((2-(哌啶-1-基)乙氧基)羰基)辛基硼酸;

[0208] 5-氨基-8-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)-5-((2-吗啉基乙氧基)羰基)辛基硼酸;

[0209] 5-氨基-5-(甲氧基羰基)-8-(4-(4-甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸;

[0210] 5-氨基-5-(乙氧基羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸;

[0211] 5-氨基-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)-5-(丙氧基羰基)辛基硼酸;

[0212] 5-氨基-5-(异丙氧基羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸；
[0213] 5-氨基-5-(异丁氧基羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸；
[0214] 5-氨基-5-(异戊氧基羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸；
[0215] 5-氨基-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)-5-((戊烷-3-基氧基)羰基)辛基硼酸；

[0216] 5-氨基-5-((3-甲基丁烷-2-基氧基)羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸；

[0217] 5-氨基-5-((2-甲氧基乙氧基)羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸；

[0218] 5-氨基-5-((2-羟基乙氧基)羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸；

[0219] 5-氨基-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)-5-((2-吗啉基乙氧基)羰基)辛基硼酸；

[0220] 5-氨基-8-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)-5-(甲氧基羰基)辛基硼酸；

[0221] 它们的盐以及它们的混合物。

[0222] 在一个实施方式中，组合物进一步包括至少一种药学上可接受的载体。

[0223] 在一个实施方式中，组合物进一步包括选自下列的抑制剂：磷酸二酯酶-1 (PDE1) 抑制剂、磷酸二酯酶-2 (PDE2) 抑制剂、磷酸二酯酶-3 (PDE3) 抑制剂、磷酸二酯酶-4 (PDE4) 抑制剂、磷酸二酯酶-5 (PDE5) 抑制剂、抑制选自 PDE1、PDE2、PDE3、PDE4 和 PDE5 的至少两种酶的非特异性 PDE 抑制剂以及它们的组合。

[0224] 在一个实施方式中，组合物进一步包括至少一种药学上可接受的载体和抑制剂，抑制剂选自磷酸二酯酶-1 (PDE1) 抑制剂、磷酸二酯酶-2 (PDE2) 抑制剂、磷酸二酯酶-3 (PDE3) 抑制剂、磷酸二酯酶-4 (PDE4) 抑制剂、磷酸二酯酶-5 (PDE5) 抑制剂、抑制选自 PDE1、PDE2、PDE3、PDE4 和 PDE5 的至少两种酶的非特异性 PDE 抑制剂以及它们的组合。

[0225] 在一个实施方式中，化合物包括可显像部分，其选自荧光标记、发射伽马射线的放射性同位素、发射正电子的放射性同位素、磁共振显像造影剂、X-射线造影剂和超声造影剂。

[0226] 本发明还包括抑制哺乳动物中的精氨酸酶的方法。该方法包括给予哺乳动物有效量的包括 α -氨基酸化合物或其衍生物或其盐的制剂，其中第一取代基和第二取代基连接至化合物的 α -碳。第一取代基包括选自硼酸和 N-羟基胍的组成部分。第二取代基包括近端氮原子，其中该近端氮是碱性的，进一步地，其中该近端氮通过两个、三个或四个碳原子的链与 α -碳分开，条件是化合物不是 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸、2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸、2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氰基苄氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸或 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸。

[0227] 在一个实施方式中，精氨酸酶是酵母、细菌、寄生菌或哺乳动物的。在另一实施方式中，哺乳动物的精氨酸酶是人类 I 型精氨酸酶或人 II 型精氨酸酶。在仍另一个实施方式中，制剂通过选自口、鼻、肺、经皮、鼻内、眼、直肠和肠胃外的至少一种途径给予至哺乳动物，其中肠胃外给予包括皮下、静脉内、尿道内或肌肉内。

[0228] 本发明进一步包括治疗哺乳动物中的紊乱或疾病的方法。方法包括给予哺乳动物治疗有效量的包括至少一种药学上可接受的载体和 α -氨基酸化合物或其衍生物或其盐的制剂,其中第一取代基和第二取代基连接至化合物的 α -碳。第一取代基包括选自硼酸和 N-羟基胍的组成部分。第二取代基包括近端氮原子,其中近端氮是碱性的,进一步地,其中近端氮通过两个、三个或四个碳的链与 α -碳分开,条件是化合物不是 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸、2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸、2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氰基苄氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸或 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯氨基羰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸。

[0229] 在一个实施方式中,紊乱或疾病的特征为在哺乳动物的组织内异常高的精氨酸酶活性或异常低的氧化氮合酶活性。

[0230] 在一个实施方式中,紊乱或疾病选自下列病症:与局部缺血再灌注损伤有关的病症、特发性肺纤维变性、肺动脉高血压、急性冠状动脉血管舒张、气喘、急性呼吸道疾病综合征、肺慢性阻塞性疾病(COPD)、支气管肺发育异常、缺氧性呼吸衰竭、囊性纤维化、蛛网膜下出血、血栓症、微生物感染、癌症、创伤愈合、血液保存(blood preservation)、心脏肥厚、胃肠疾病、肺炎性疾病、性唤起障碍(sexual arousal disorder)、心血管异常、由致病微生物引起的疾病、免疫异常、癌症、未足月产(pre-term labor)、雷诺氏疾病、牛皮癣、类风湿性关节炎和佩罗尼氏病,其中与局部缺血再灌注损伤有关的病症包括心肌缺血再灌注损伤、器官移植、急性肾衰竭或镰状红细胞病中的脉管阻塞性危象。

[0231] 在一个实施方式中,制剂通过选自口、鼻、肺、经皮、鼻内、眼、直肠和肠胃外的至少一种途径给予至哺乳动物,其中肠胃外给予包括皮下、静脉内、尿道内或肌肉内。

[0232] 本发明还包括诊断哺乳动物中的精氨酸酶过度表达的方法。方法包括以下步骤:给予哺乳动物诊断有效量的包括 α -氨基酸化合物、其衍生物或其药学上可接受的盐的制剂;并且,使哺乳动物显像。第一取代基和第二取代基连接至化合物的 α -碳。第一取代基包括选自硼酸和 N-羟基胍的组成部分。第二取代基包括近端氮原子,其中近端氮是碱性的,进一步地,其中近端氮通过两个、三个或四个碳的链与 α -碳分开,条件是化合物不是 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸、2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸、2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氰基苄氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸或 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯氨基羰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸。化合物包括允许化合物体内显像的显像取代基。

[0233] 在一个实施方式中,精氨酸酶过度表达与气喘、癌症、细菌感染或它们的组合有关。在另一实施方式中,显像取代基选自荧光标记、发射伽马射线的放射性同位素、发射正电子的放射性同位素、磁共振显像造影剂、X-射线造影剂和超声造影剂。

[0234] 本发明进一步包括在哺乳动物内松弛平滑肌或增强平滑肌松弛的方法。方法包括给予哺乳动物治疗有效量的包括至少一种药学上可接受的载体和 α -氨基酸化合物或其衍生物或其盐的制剂,其中第一取代基和第二取代基连接至化合物的 α -碳。第一取代基包括选自硼酸和 N-羟基胍的组成部分。第二取代基包括近端氮原子,其中近端氮是碱性的,进一步地,其中近端氮通过两个、三个或四个碳的链与 α -碳分开,条件是化合物不是 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸、2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸、2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氰基苄氧基)哌

嗪-1-基)丙基己酸或2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯氨基羰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸。

[0235] 在一个实施方式中,平滑肌选自胃肠平滑肌、肛门括约肌平滑肌、食管括约肌、海绵体、奥狄括约肌、动脉平滑肌、心脏平滑肌、肺部平滑肌、肾平滑肌、子宫平滑肌、阴道平滑肌、颈平滑肌、胎盘平滑肌、眼平滑肌以及它们的组合。在另一实施方式中,制剂通过选自口、鼻、肺、经皮、鼻内、眼、直肠和肠胃外的至少一种途径给予至哺乳动物,其中肠胃外给予包括皮下、静脉内、尿道内或肌肉内。

[0236] 本发明还包括提供在哺乳动物中减轻免疫抑制的方法。方法包括给予哺乳动物治疗有效量的包括至少一种药学上可接受的载体和 α -氨基酸化合物或其衍生物或其盐的制剂,其中第一取代基和第二取代基连接至化合物的 α -碳。第一取代基包括选自硼酸和N-羟基胍的组成部分。第二取代基包括近端氮原子,其中近端氮是碱性的,进一步地,其中近端氮通过两个、三个或四个碳的链与 α -碳分开,条件是该化合物不是2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸、2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸、2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氰基苄氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸或2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯氨基羰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸。

[0237] 在一个实施方式中,哺乳动物患有选自慢性感染性疾病、细菌感染、寄生虫感染、创伤、麻风病、结核病、肝移植、癌症以及它们的组合的疾病或病症。在另一实施方式中,制剂通过选自口、鼻、肺、经皮、鼻内、眼、直肠和肠胃外的至少一种途径给予至哺乳动物,其中肠胃外给予包括皮下、静脉内、尿道内或肌肉内。

[0238] 方法进一步包括抑制哺乳动物中的鸟氨酸产生的方法。方法包括给予哺乳动物治疗有效量的包括至少一种药学上可接受的载体和 α -氨基酸化合物或其衍生物或其盐的制剂,其中第一取代基和第二取代基连接至化合物的 α -碳。第一取代基包括选自硼酸和N-羟基胍的组成部分。第二取代基包括近端氮原子,其中近端氮是碱性的,进一步地,其中近端氮通过两个、三个或四个碳的链与 α -碳分开,条件是该化合物不是2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸、2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸、2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氰基苄氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸或2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯氨基羰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸。

[0239] 在一个实施方式中,哺乳动物患有选自癌症和纤维变性疾病的疾病或病症。在另一实施方式中,制剂通过选自口、鼻、肺、经皮、鼻内、眼、直肠和肠胃外的至少一种途径给予至哺乳动物,其中肠胃外给予包括皮下、静脉内、尿道内或肌肉内。

[0240] 附图简述

[0241] 为了阐述本发明的目的,在附图中描绘了本发明的一些实施方式。但是,本发明不限于附图所描绘实施方式的精确布置和手段。

[0242] 图1是图解所选择原材料的溶液相合成的方案。

[0243] 图2是图解所选择原材料的合成的方案。

[0244] 图3是图解本发明化合物的溶液相合成的非限制实例的方案。

[0245] 图4是图解所选择原材料的合成的方案。

[0246] 图5是图解氨基酸的脱保护的方案。

[0247] 图6是图解本发明化合物的合成的方案。

- [0248] 图 7 是图解本发明化合物的可选合成的方案。
- [0249] 图 8 是图解本发明化合物的可选合成的方案。
- [0250] 图 9 是图解用于合成本发明化合物的保护基操作的方案。
- [0251] 图 10 是图解用于产生本发明化合物的所选择脱保护反应的方案。
- [0252] 图 11 是图解用于产生化合物 1 的所选择手性中间体的方案。
- [0253] 图 12 是图解溶解关键外消旋中间体的所选择方法和化合物 1 的手性合成的方案。
- [0254] 图 13 是图解制备所选择前体药物酯中间体的方案。
- [0255] 图 14 是图解用于全面脱保护 (global deprotection) 前体药物酯的所选择方法的方案。

[0256] 发明详述

[0257] 本发明包括酶抑制剂、包括这种抑制剂的组合物以及它们的用途。在非限制性方面,本发明包括精氨酸酶抑制剂、包括这种精氨酸酶抑制剂的组合物以及使用本发明组合物诊断和 / 或治疗特征为异常高的精氨酸酶活性或异常低的氧化氮水平的病症的方法。

[0258] 定义

[0259] 如以上和贯穿本公开采用的,除非另外指出,下列术语应当被理解为具有下列含义。

[0260] 冠词“一个”和“一种”本文用来指一个(种)或多于一个(种)(即,至少一个(种))该冠词的语法对象。例如,“元素”意指一种元素或多于一种元素。

[0261] 如本文使用,当提及可测量值如量、时间持续期间等时,术语“大约”意味着包括从指定值 $\pm 20\%$ 、优选地 $\pm 10\%$ 、更优选地 $\pm 5\%$ 、甚至更优选地 $\pm 1\%$ 并且仍甚至更优选地 $\pm 0.1\%$ 的变化,因为该变化适于执行所公开的方法和组合物。

[0262] 如本文使用,术语“ABH”指 2(S)-氨基-6-二羟硼基己酸。如本文使用,术语“BEC”指 S-(2-二羟硼基乙基)-L-半胱氨酸。

[0263] “疾病”是这样的动物健康状态,其中动物不能保持体内稳态,并且其中如果疾病未改善,那么动物的健康持续恶化。与此相比,动物内的“紊乱”是这样的健康状态,其中动物不能保持体内稳态,但是其中动物的健康状态比其没有紊乱的健康状态更不利。如果不治疗,紊乱不一定造成动物的健康状态的进一步下降。

[0264] 如本文使用,术语“正在治疗”和“治疗”指病症或痛苦的预防性、治病性以及缓和性治疗,尤其在需要这种治疗的哺乳动物患者中,优选地在人类患者中。

[0265] 如本文使用,“给予”指通过患者本人或通过看护者如医疗专业人员等供给或提供组合物或化合物至患者的行为,包括通过或施加至其中组合物或化合物可发挥作用的病人等的摄取的行为。

[0266] 如本文使用,术语“有效量”意指足以预防、减少或消除所关注的症状或病症的抑制剂的量。熟练的技术人员将理解该量基于许多因素如正被治疗的疾病或病症、正被治疗的动物的年龄以及健康和身体状况、疾病的严重度、正给予的具体化合物等变化并且可容易地确定。通常地,该剂量将被设定在 0.01mg/kg 和 250mg/kg 之间。本发明不限于任何具体的给予方法。

[0267] 如本文使用,术语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内适于与人类和动物的组织接触而没有过多毒性、刺激、过敏反应或与合理利 / 弊比率相当的其它问题并发

症的那些化合物、原料、组合物或剂型。

[0268] 如本文使用,术语“药学上可接受的盐”指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制造其酸式盐或碱式盐——包括酸加成盐和碱加成盐——被改性。药学上可接受的盐包括但不限于碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱性或有机盐等。

[0269] 术语“酸加成盐”指通过酸的添加制备的母体化合物的相应盐衍生物。药学上可接受的盐包括常规盐或例如由无机酸或有机酸形成的母体化合物的季铵盐。例如,这种常规盐包括但不限于衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些;以及衍生自有机酸的盐,有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、己二酸、藻酸、天冬氨酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰基苯甲酸、富马酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸、葡糖庚酸 (glucoheptanoic)、甘油磷酸 (lycerophosphoric)、庚酸、己酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、2-萘磺酸、果胶酯酸、磷酸、硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、二葡萄糖酸、环戊烷丙酸、重硫酸、十二烷基硫酸、乙磺酸和十一酸等。

[0270] 术语“碱加成盐”指通过添加碱制备的母体化合物的相应盐衍生物。同样,碱性含氮基团可用试剂季铵化,试剂如低级烷基卤,如甲基、乙基、丙基和丁基氯、甲基、乙基、丙基和丁基溴和甲基、乙基、丙基和丁基碘,二烷基硫酸酯,像二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸酯;长链卤化物如癸基、十二烷基、肉豆蔻基和硬脂酰氯、硬脂酰溴和硬脂酰碘,芳烷基卤像苄基和苯乙基溴,及其他。药学上可接受的盐包括例如由无机或有机碱形成的母体化合物的常规盐或季铵盐。例如,这种常规盐包括但不限于,衍生自无机碱如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁和氢氧化铵的那些以及由有机胺如甲胺、乙胺、异丙胺、哌啶、哌嗪 (piperizine)、吡咯烷、乙醇胺、吗啉、二氮杂萘 (diazapine)、乙二胺、吡啶、喹啉、奎宁环等制备的盐。

[0271] 如本文使用,术语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或载体,如液体或固体填料、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或包封材料,其涉及在患者体内携带或输送本发明中有用的化合物或至患者,使得该化合物可执行其预期作用。一般地,这种构造从身体的一个器官或一部分携带或输送至身体的另一个器官或一部分。每种载体在与制剂的其它成分——包括本发明内有用的化合物——可相容的意义上必须是“可接受的”,并且对患者没有伤害。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末状的黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可油和栓剂蜡;油,如花生油,棉花籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如丙三醇、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和十二酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;褐藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲液;和药物制剂中采用的其它无毒相容物质。如本文使用,“药学上可接受的载体”还包括与本发明内有用的化合物的活性相容的任何以及所有涂料、抗菌剂和抗真菌剂以及吸收延迟剂等,并且对于患者是生理上可接受的。补充性活性化合物也可加入至组合物中。“药学上可接受的载体”可进一步包括本发明内有用的化合

物的药学上可接受的盐。可包括在用于本发明实践中的药物组合物内的其它添加成分是本领域已知的,并且例如在 Remington ' s Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA) 中描述,其在此通过引用并入。

[0272] 除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容,考虑其在组合物中的使用。补充性活性化合物也可并入至组合物内。

[0273] 如本文使用,“剂量单位”指对于待被治疗的具体患者适于单一剂量的物理离散的单位。每个单位可包含计算以产生与所需药物载体有关的期望治疗效果(一种或几种)的预定量的活性化合物(一种或几种)。本发明的剂量单位形式的规格可由(a)活性化合物(一种或几种)的独特特性和待达到的具体治疗效果(一种或几种),以及(b)混合这种活性化合物(一种或几种)的本领域内固有的限制来决定。

[0274] 如本文使用,术语“患者”指动物,包括哺乳动物,优选地为人。

[0275] 除非另外指出,“氨基酸”是包含 α 碳(也称为 α -碳、 $C\alpha$ 或 αC)、连接至 α -碳的胺基团、连接至 α -碳的羧酸基团和连接至 α -碳的至少一个侧链基团的 α -氨基酸。该至少一个侧链包括二十个天然氨基酸中发现的那些,如甘氨酸、丙氨酸、赖氨酸或谷氨酸中的那些,以及在已知氨基酸(非天然氨基酸)中未发现的那些。

[0276] 如本文使用,术语“碱性氮”指具有可用于结合至质子并且形成铵离子的孤对电子的氮原子。碱性氮可以是伯胺、仲胺或叔胺的一部分。此外,当N原子的孤对电子可结合至质子时,碱性氮可以是杂芳基环的一部分。碱性氮可作为受体形成氢键或与蛋白质上的酸性基团如谷氨酸或天冬氨酸的侧链形成盐桥。

[0277] “说明材料”,当那个术语在本文中使用时,包括出版物、记录、图表或任何其它表达介质,其可用于传达试剂盒中的核酸、肽和/或本发明化合物实现减轻或治疗本文所述各种疾病或紊乱的有效性。任选地,或可选地,说明材料可描述减轻动物的细胞或组织内的疾病或紊乱的一种或多种方法。试剂盒的说明材料可例如贴至包含核酸、肽和/或本发明化合物的容器上或与包含核酸、肽和/或化合物的容器一起运载。可选地,说明材料可以以接受者合作使用说明材料和化合物为目的而与容器分开运载。

[0278] 如本文定义中使用的, R^a 的每个存在独立地是H、OH、烷基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、烷氧基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、卤基、三氟甲基、烷酰氧基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、亚甲二氧基、苄氧基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、苯氧基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、萘氧基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、硝基、三氟甲氧基、腈、烯基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、炔基、亚砷、磺酰基、亚磺酰氨基、芳基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、杂芳基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、芳酰基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、杂芳酰基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、杂芳氧基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、杂芳基甲氧基(任选地用一个或多个 R^4 取代)、烷酰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基或氨基。

[0279] 如本文使用,在所呈现的定义中, R^4 的每个存在独立地是(C_1 - C_{20})烷基、(C_2 - C_{20})烯基、(C_2 - C_{20})炔基、卤基、腈、硝基、(C_5 - C_{50})芳基、具有至少一个选自N、O和S的杂原子的(C_3 - C_{50})杂芳基;(C_5 - C_{50})芳基(C_1 - C_{20})烷基、杂芳基(C_1 - C_{20})烷基、(C_5 - C_{50})芳氧基(C_1 - C_{20})烷基、杂芳氧基(C_1 - C_{20})烷基、(C_5 - C_{50})芳基氨基(C_1 - C_{20})烷基、杂芳基氨基(C_1 - C_{20})烷基、氨基(C_1 - C_{20})烷基、 $-R^x-C(=O)-R^y$ 、 $-R^x-O-R^z$ 或 $-L-Y$ 。

[0280] 如本文使用,“烷基”指 1 至大约 20 个碳原子、优选地 1 至 10 个碳原子、更优选地 1 至 6 个碳原子并且甚至更优选地 1 至 4 个碳原子的脂族烃链,并且包括直链和支链如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基和异己基。低级烷基指具有 1 至 4 个碳原子的烷基。烷基基团可任选地用一个或多个如本文限定的 R^a 取代。

[0281] 如本文使用,“亚烷基”指如本文限定的“烷基”的二价对应物(例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基等)。亚烷基基团任选地用一个或多个如本文限定的 R^a 取代。

[0282] 如本文使用,“烯基”或“烯属的”指具有一个或多个双键的至少两个碳原子的烷基基团,其中烷基如本文限定的。链烯基基团可任选地用一个或多个如本文限定的 R^a 取代。

[0283] 如本文使用,“羟基 (C_1 - C_{20}) 烷基”指用至少一个羟基基团取代的如本文限定的烷基基团。

[0284] 如本文使用,“羟基 (C_2 - C_{20}) 烯基”指用至少一个羟基基团取代的如本文限定的烯基基团。

[0285] 如本文使用,“炔基”指具有一个或多个三键的至少两个碳原子的烷基基团,其中烷基如本文限定。炔基基团可任选地用一个或多个如本文限定的 R^a 取代。

[0286] 如本文使用,“芳基”指具有大约 5 至大约 50 个碳原子(以及其中碳原子的范围和具体数目的所有组合和子组合)的任选地取代的单环、双环、三环或其它多环芳环系统,优选大约 6 至大约 10 个碳。非限制实例包括例如苯基、萘基、蒽基和菲基。芳基基团任选地用一个或多个如本文限定的 R^a 取代。

[0287] 如本文使用,“杂芳基”指包括至少一个并且优选地 1 至大约 4 个硫、氧或氮杂原子环成员的任选取代的单环、双环、三环或其它多环芳香环系统。杂芳基基团可具有例如大约 3 至大约 50 个碳原子(以及其中碳原子的范围和具体数目的所有组合和子组合),优选大约 4 至大约 10 个碳。杂芳基基团的非限制实例包括例如吡咯基、呋喃基、吡啶基、1,2,4-噁二唑基、嘧啶基、噁吩基、异噁唑基、咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯硫基、苯并噁吩基、异苯并呋喃基、吡唑基、吡啶基、嘌呤基、咪唑基、苯并咪唑基和异噁唑基。杂芳基基团可任选地用一个如本文限定的 R^a 或用一个或多个如本文限定的 R^a 取代。

[0288] 如本文使用,“(C₅-C₅₀) 芳基 (C₁-C₂₀) 烷基”指基团 $R-R'$, 其中 R 是芳基基团并且 R' 是亚烷基,如本文限定的。

[0289] 如本文使用,“杂芳基 (C₁-C₂₀) 烷基”指基团 $R-R'$, 其中 R 是杂芳基基团并且 R' 是亚烷基,如本文限定的。

[0290] 如本文使用,“(C₅-C₅₀) 芳氧基 (C₁-C₂₀) 烷基”指基团 $R-O-R'$, 其中 R 是芳基基团并且 R' 是亚烷基,如本文限定的。

[0291] 如本文使用,“杂芳氧基 (C₁-C₂₀) 烷基”指基团 $R-O-R'$, 其中 R 是杂芳基基团并且 R' 是亚烷基,如本文限定的。

[0292] 如本文使用,“(C₅-C₅₀) 芳氨基 (C₁-C₂₀) 烷基”指基团 $R-NH-R'$, 其中 R 是芳基基团并且 R' 是亚烷基,如本文限定的。

[0293] 如本文使用,“杂芳氧基氨基 (C₁-C₂₀) 烷基”指基团 $R-NH-R'$, 其中 R 是杂芳基基团并且 R' 是亚烷基,如本文限定的。

[0294] 如本文使用,“氨基(C₁-C₂₀)烷基”指基团N(R^{''})-R',其中R^{''}是氢或(C₁-C₆)烷基基团并且R'是亚烷基,如本文限定的。

[0295] 如本文使用,“环烷基”指在其结构中具有一个或多个环的任选取代的烷基基团,所述结构具有3至大约20个碳原子(以及其中碳原子的范围和具体数目的所有组合和子组合),优选3至大约10个碳原子。多环结构可以是桥连的或稠合的环结构。基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基、2-[4-异丙基-1-甲基-7-氧杂-双环[2.2.1]庚烷基]、2-[1,2,3,4-四氢-萘基]和金刚烷基(adamantyl)。

[0296] 如本文使用,“杂环烷基”指在其结构中具有一个或多个环的任选取代的环烷基基团,除了独立地选自N、O和S的至少一个杂原子以外,所述结构还具有2至大约20个碳原子(以及其中碳原子的范围和具体数目的所有组合和子组合),优选2至大约10个碳原子。多环结构可以是桥连的或稠合的环结构。基团包括但不限于吡啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基、哌嗪酮基、吗啉基、吗啉代、硫吗啉基、硫吗啉代、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基和吡喃基。

[0297] 如本文使用,“卤基”或“卤素”指氯基、溴基、氟基和碘基。

[0298] 如本文使用,“烷氧基”指基团R-O-,其中R是1至6个碳原子的烷基集团。

[0299] 如本文使用,“烷氧基羰基”指基团R-O-C(=O)-,其中R是1至6个碳原子的烷基基团。

[0300] 如本文使用,“烷酰基”指基团R-C(=O)-,其中R是1至6个碳原子的烷基基团。

[0301] 如本文使用,“烷酰氧基”指基团R-C(=O)-O-,其中R是1至6个碳原子的烷基基团。

[0302] 如本文使用,“烷基氨基羰基”指基团R-NH-C(=O)-,其中R是1至6个碳原子的烷基基团。

[0303] 如本文使用,“烷基羰基氨基”指基团R-C(=O)-NH-,其中R是1至6个碳原子的烷基基团。

[0304] 如本文使用,“杂芳基甲基”指基团R-CH₂-,其中R是杂芳基基团,如本文限定的。

[0305] 如本文使用,“杂芳基甲氧基”指基团R-CH₂-O-,其中R是杂芳基基团,如本文限定的。

[0306] 如本文使用,“杂芳氧基”指基团R-O-,其中R是杂芳基基团,如本文限定的。

[0307] 如本文使用,“杂芳基甲氧基”指基团R-CH₂-O-,其中R是杂芳基基团,如本文限定的。

[0308] 如本文使用,“杂环”或“杂环基”指稳定的5至7元单环或双环或7至10元双环杂环或其基团,其是饱和的、部分未饱和的或未饱和的(芳族的),并且其包含碳原子和1至4个独立地选自N、O和S的杂原子并且包括其中任何以上限定的杂环被稠合至苯环的任何双环基团。氮和硫杂原子可任选地被氧化。杂环可在任何形成稳定结构的杂原子或碳原子上连接至其侧基。如果所得化合物是稳定的,本文所述杂环可在碳上或在氮原子上取代。如果具体指出,杂环中的氮原子可任选地被季铵化。优选地,当杂环中的S和O原子的总数超过一个时,那么这些杂原子彼此不相邻。优选地,杂环中S和O原子的总数至多一个。杂环的实例包括但不限于1H-吡啶、2-吡咯烷酮基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、2H-吡咯基、3H-吡啶基、4-哌啶酮基、4aH-咪唑、4H-噻嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、吡啶基、吡啶酮基、苯并咪

唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基 (benzimidazolonyl)、咪唑基、4H-咪唑基、 α -、 β -、或 γ -咪唑基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢氟 [2,3-b] 四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶基 (indolonyl)、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑基、吗啉基、1,5-二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、唑烷基、噻唑基、唑烷基嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩氧硫杂环己二烯基 (phenoxathiinyl)、吩噻嗪基、2,3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、咪唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、咕吨基。优选的杂环包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、唑烷基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、羟吡啶基、苯并噻唑啉基或靛红基 (isatiny)。也包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

[0309] 如本文使用,“亚砷”指包含基团 $-S(=O)-$ 的化合物或部分。

[0310] 如本文使用,“亚磺酰氨基”指包含基团 $-S(O)_2NH-$ 的部分。

[0311] 如本文使用,“磺酰基”指包含基团 $-S(O)_2-$ 的部分。

[0312] 如本文使用,“脂族键合”指任何二价亚烷基基团 (例如,亚甲基、亚乙基或亚丙基等),包括具有通式 $-(CH_2)_m-$ 的基团,其中 m 是 1 至 6 的整数。

[0313] 如本文使用,“芳族键合”指任何二价芳基基团,如 $-(C_6H_4)-$ 基团。

[0314] 如本文使用,如本领域内通常已知的并且如本文具体限定的,“可显像部分的残基”或简单地“可显像部分”,指包括一个或多个能够在体内或体外诊断显像过程中直接或间接检测的基团的任何部分,并且其包括,例如,发出或可引起发出可检测辐射 (例如,通过放射性衰变、荧光激发、自旋共振激发等) 的一个或多个部分、影响局部电磁场 (例如,顺磁性、超顺磁性、铁磁或铁磁种类) 的基团、吸收或分散辐射能 (例如,生色团、颗粒 (包括含有气体或液体的泡)、重元素和它们的化合物等) 的基团和产生可检测的物质 (例如,气体微泡发生器) 的基团。可显像部分的实例可选自发射伽马射线的放射性同位素、发射正电子的放射性同位素、磁共振显像造影剂 (例如,钆螯合物)、X-射线造影剂 (例如,碘化的不透射线的芳族化合物) 或超声造影剂 (例如,包括发生回波的化合物的脂质体)。

[0315] 贯穿本公开,本发明的各个方面可以以范围形式呈现。应当理解以范围形式的描述仅仅是为了方便和简洁,并且不应当解释为对本发明范围的不可变更的限制。因此,范围的描述应当被认为已经具体公开了所用可能的子范围以及在那个范围内的各个数值。例如,范围如 1 至 6 的描述应当被认为已经具体公开了子范围如 1 至 3、1 至 4、1 至 5、2 至 4、2 至 6、3 至 6 等,以及那个范围内的各个数字,例如,1、2、2.7、3、4、5、5.3 和 6。这无论范围

的宽度都适用。

具体实施方式

[0316] 本发明包括精氨酸酶的选择性抑制剂。在一个实施方式中,本发明化合物包括 α -氨基酸或其衍生物,第一取代基和第二取代基在 α -碳 ($C\alpha$) 上。第一取代基包括选自硼酸和 N-羟基胍的组成部分。其它取代基是包括近端氮的部分,其中近端氮是碱性的,并且通过两个至四个碳原子的连接体与 α -碳分开。

[0317] 在非限制性方面,碱性的、通过 C_2 - C_4 链连接至 α 碳的近端氮的存在将意料不到的性质赋予本发明化合物。在非限制实例中,本发明化合物可以以 a-pH 不敏感方式抑制精氨酸酶(精氨酸酶 I 和精氨酸酶 II)。这是比已知的硼酸型抑制剂如 ABH(2(S)-氨基-6-二羟硼基己酸)和 BEC(S-(2-二羟硼基乙基)-L-半胱氨酸)显著的改进。

[0318] 人身体的生理 pH(即,亚细胞或细胞组分、组织或器官中的流体的 pH) 是 7.35 至 7.45。虽然在某些细胞微环境(例如,亚细胞区室如线粒体)中的 pH 可以是更碱性的(pH 高达 8.5),但是认为大多数正常生理学在生理 pH 下发生(参见 Abad 等人,2004, J. Biol. Chem. 279:11521-11529)。但是,精氨酸酶 I 或 II 的最佳催化活性在 9.5 的非常碱性 pH 下发生。大多数体外精氨酸酶酶促测定在最佳催化活性 pH(即, pH 9.5)下执行,即使该 pH 值不是特别生理学上相关的。对于更加生理学上相关量的精氨酸酶抑制,酶测定应当在 pH 7.5 或接近 pH 7.5 执行,但是已知的硼酸型抑制剂(如 ABH 和 BEC)的抑制效力在 pH 7.5 比在 pH 9.5 低得多(Colleluori&Ash,2001, Biochem. 40,9356-9362)。

[0319] 在非限制性实施方式中,当 pH 由 9.5 改变至 7.5 时,本发明化合物不显示精氨酸酶抑制效力的降低。在另一非限制实施方式中,本发明化合物的精氨酸酶抑制效力在 pH < 9.5 比在 pH 9.5 更高。例如,当实验 pH 从 9.5 降至 7.5 时,实施例 8 显示了人类精氨酸酶 I 抑制效力的增加,并且未显示人类精氨酸酶 II 抑制效力的很多改变。基于其在生理 pH 下提高的抑制效力(与已知的硼酸型抑制剂比较),本发明化合物对体内精氨酸酶具有意想不到的改进的生物学作用。因此,本发明化合物与已知的硼酸型抑制剂相比可更有效地调整或控制特征为异常高的精氨酸酶活性或异常低的氧化氮水平的疾病。

[0320] 在非限制性实施方式中,本发明的抑制剂在低于 9.5 的 pH 值下比起精氨酸酶 II 选择性地抑制精氨酸酶 I(即,在低于 9.5 的 pH 值下精氨酸酶 I 的 pIC_{50} 高于精氨酸酶 II 的 pIC_{50})。在另一非限制实施方式中,选择含近端氮的部分,以使本发明化合物比起精氨酸酶 II 更加选择性地抑制精氨酸酶 I(即,精氨酸酶 I 的 pIC_{50} 高于精氨酸酶 II 的 pIC_{50})。在另一非限制实例中,如果本发明化合物的近端氮是包括酰胺、脲或氨磺酰官能度的杂环基团的一部分,化合物对精氨酸酶 I 比起精氨酸酶 II 的选择性显著高于缺少这种结构特征的本发明化合物。

[0321] 本发明的化合物

[0322] 在一方面,本发明包括含有在 α 碳上具有两个取代基的 α -氨基酸的化合物。第一取代基包括选自硼酸和 N-羟基胍的组成部分。第二取代基包括含有近端氮的部分,其中近端氮是碱性的并且通过二至四个碳的链 (C_2 - C_4 链) 连接至 α -碳 ($C\alpha$)。

[0323] 在一个实施方式中,化合物不是 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸、2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸、2-氨基-6-二

羟硼基 -2-(3-(4-(4- 氰基 苄氧基) 哌嗪 -1- 基) 丙基 己酸 或 2- 氨基 -6- 二羟硼基 -2-(3-(4-(3- 甲氧基 苯氨基 羰基) 哌嗪 -1- 基) 丙基 己酸。

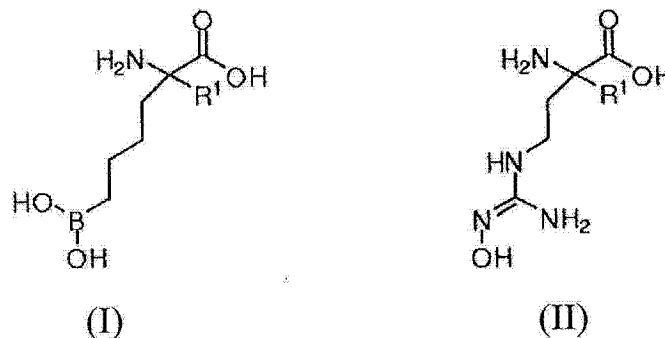
[0324] 在非限制性实施方式中, 第一取代基能够与精氨酸酶残基相互作用。第一取代基包括例如硼酸、N- 羟基胍以及其它已知的等价物 / 替代物。在一个实施方式中, 第一取代基是硼酸。本发明考虑具有不同长度的主链的硼酸。在另一实施方式中, 第一取代基包括通过正丁基基团连接至 α - 碳的硼酸。

[0325] 在非限制性实施方式中, 第二取代基能够在寄生虫精氨酸酶、细菌精氨酸酶、精氨酸酶 I 或精氨酸酶 II 的外部活性位裂口中和外部活性位裂口侧面的区域中建立结合相互作用。在该取代基可与靶精氨酸酶蛋白质形成强相互作用的方面, 可确定该化合物具有超过现有技术中公开的化合物的增加的效力或选择性。第二取代基包括碳链和近端氮。在一个实施方式中, 近端氮通过二至四个碳的链连接至 α 碳。在另一实施方式中, 近端氮通过三个碳的链连接至 α 碳。在仍另一个实施方式中, 近端氮是碱性的。在仍另一个实施方式中, 近端氮是伯胺基团、仲胺基团或叔胺基团的一部分。

[0326] 在非限制性方面, 如果碳链小于 4 个碳原子长, 则具有近端氮作为杂环基团的一部分促进化合物合成并减小近端氮与 α 羧酸的环化的程度或可能性。在一个实施方式中, 碳链不是分支的。在另一实施方式中, 碳链用至少一个 C_1 - C_4 烷基基团取代。在仍另一个实施方式中, 碳链是包括近端氮的杂环基团的一部分。

[0327] 在一个实施方式中, 本发明包括式 (I) 或 (II) 的化合物或其盐:

[0328]



[0329] 其中:

[0330] R^1 是 $(C_{2-4})-N(Z)Y$;

[0331] C_{2-4} 是两个、三个或四个碳的链;

[0332] N 是近端氮;

[0333] Z 是 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或烷氧基烷基;

[0334] Y 是 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或烷氧基烷基;

[0335] 其中, 如果 Z 和 Y 是环状的, Z 和 Y 可以是分离的, 或被连接以形成桥接或稠合的基团; 并且

[0336] 其中 Z 和 Y 可以是分离的或与 N 结合在一起以形成共同的杂环烷基基团, 其可包含一个或多个杂原子, 并且可任选地用烷基、氨基、卤基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、杂芳基、酰胺、芳基磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、芳基羰基、烷基羰基、脲、氰基、羟基、烷氧基、芳烷氧基、芳氧基、氨基羰基、芳烷基或杂芳基烷基取代。

[0337] 本发明内考虑的适合的杂环基团包括, 例如, 氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、

氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、二氮杂环丁烷咪唑烷、吡唑烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、哌嗪、吗啉、其桥连类似物、其稠合结合物以及其取代形式。

[0338] 杂环基团上的取代基可包括下列基团中的一个或多个： (C_1-C_6) 烷基、卤基、芳基和杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CONHR^3$ 、 $COOR^3$ 、 OR^2 和 NR^3R^3 ，条件是如果至少一个取代基是 OR^2 或 NR^3R^3 ，那么该至少一个取代基未与杂环基团的氮原子连接至相同碳原子上。

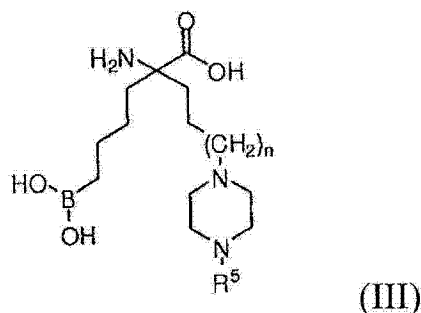
[0339] R^2 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)$ (芳基)、 $-C(=O)$ (杂芳基)、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2$ (芳基)、 $-SO_2$ (杂芳基)、 $-CONH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CONH$ (芳基) 或 $-CONH$ (杂芳基)。

[0340] R^3 的每个存在独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基或杂芳基 (C_1-C_6) 烷基。

[0341] 在一个子实施方式中，式 (I) 的化合物不是 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸、2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸、2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氰基苯氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸或 2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯氨基羰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸。

[0342] 在一个实施方式中，本发明包括式 (III) 的化合物或其盐：

[0343]



[0344] 其中，

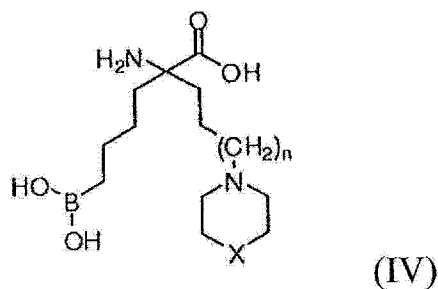
[0345] n 是 0、1 或 2；并且，

[0346] R^5 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)$ (芳基)、 $-C(=O)$ (杂芳基)、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2$ (芳基)、 $-SO_2$ (杂芳基)、 $-CONH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CONH$ (芳基) 或 $-CONH$ (杂芳基)。

[0347] 在一个子实施方式中， R^5 是苯基、苄基、乙酰胺、苯甲酰胺或取代的苯甲酰胺。

[0348] 在一个实施方式中，本发明包括式 (IV) 的化合物或其盐：

[0349]



[0350] 其中：

[0351] n 是 0、1 或 2；

[0352] X 是 NR^5 、 CR^6R^7 、O、S、 $\text{S}(=\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ ；

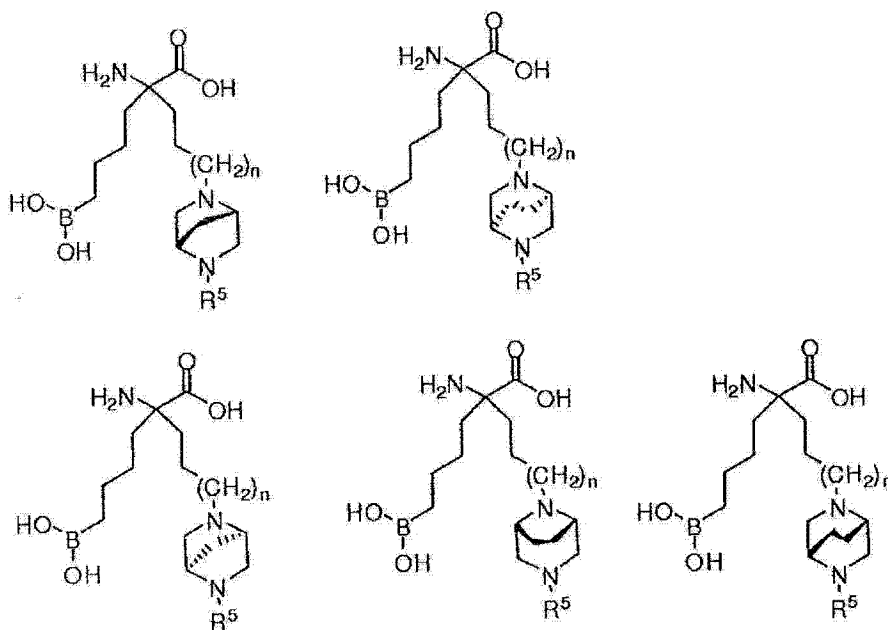
[0353] R^7 是 H、OH、 OR^8 、CN 或 NR^8R^9 ；并且

[0354] R^5 、 R^6 、 R^8 和 R^9 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{CONH}(\text{芳基})$ 或 $-\text{CONH}(\text{杂芳基})$ 。

[0355] 在一个实施方式中，X 是 NR^5 。在另一实施方式中， R^5 是苯基、苄基、乙酰胺、苯甲酰胺或取代的苯甲酰胺。

[0356] 在一个实施方式中，杂环基团被桥连。具有桥连杂环基团的本发明化合物的非限制实例如下：

[0357]



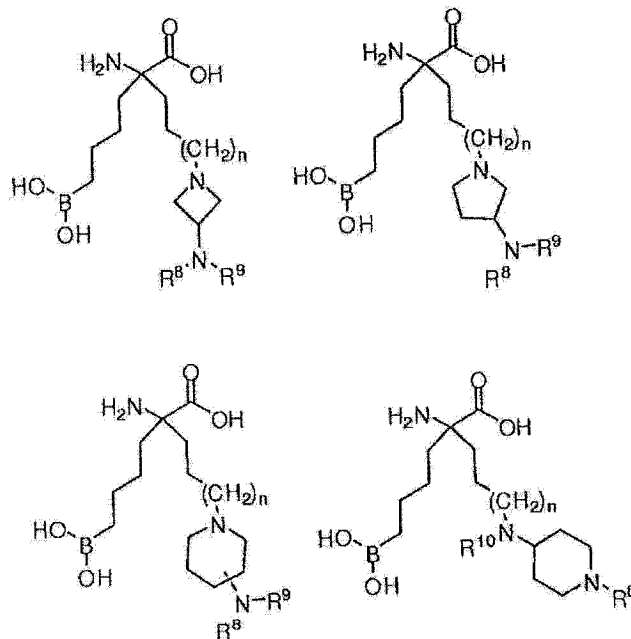
[0358] 其中：

[0359] n 是 0、1 或 2；并且，

[0360] R^5 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{CONH}(\text{芳基})$ 或 $-\text{CONH}(\text{杂芳基})$ 。

[0361] 在一个实施方式中，杂环基团用氨基基团取代或包括氨基基团。这种化合物的非限制实例图解如下：

[0362]



[0363] 其中：

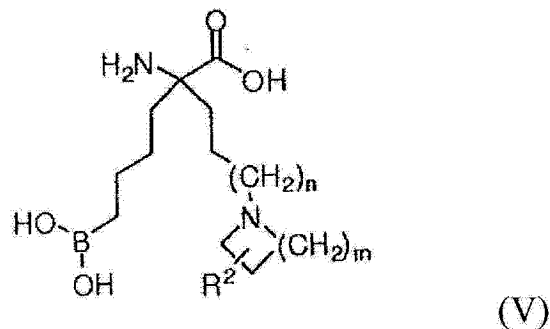
[0364] n 是 0、1 或 2；

[0365] R^8 和 R^9 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)$ (芳基)、 $-C(=O)$ (杂芳基)、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2$ (芳基)、 $-SO_2$ (杂芳基)、 $-CONH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CONH$ (芳基) 或 $-CONH$ (杂芳基)；并且

[0366] R^{10} 是 H、 (C_1-C_6) 烷基或芳烷基。

[0367] 在一个实施方式中，本发明包括式 (V) 的化合物或其盐：

[0368]



[0369] 其中：

[0370] m 是 1、2、3 或 4；

[0371] n 是 0、1 或 2；并且，

[0372] R^2 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)$ (芳基)、 $-C(=O)$ (杂芳基)、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2$ (芳基)、 $-SO_2$ (杂芳基)、 $-CONH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CONH$ (芳基) 或 $-CONH$ (杂芳基)。

[0373] 杂环基团上的取代基可包括一个或多个下列基团： (C_1-C_6) 烷基、卤基、芳基和杂芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CONHR^3$ 、 $COOR^3$ 、 OR^2 和 NR^3R^3 ，条件是如果至少一个取代基是 OR^2 或 NR^3R^3 ，那么至少一个取代基未与杂环基团的氮

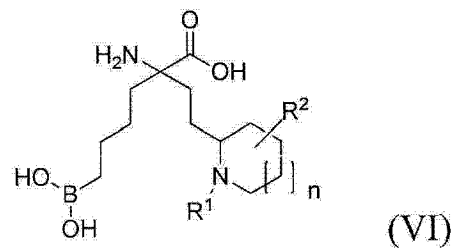
原子连接至相同碳原子上。

[0374] R^2 是 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(芳基)、-C(=O)(杂芳基)、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(芳基)、-SO₂(杂芳基)、-CONH(C₁-C₆) 烷基、-CONH(芳基) 或 -CONH(杂芳基)。

[0375] R^3 的每个存在独立地是 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基或杂芳基 (C₁-C₆) 烷基。

[0376] 在一个实施方式中, 本发明包括式 (VI) 的化合物或其盐:

[0377]



[0378] 其中:

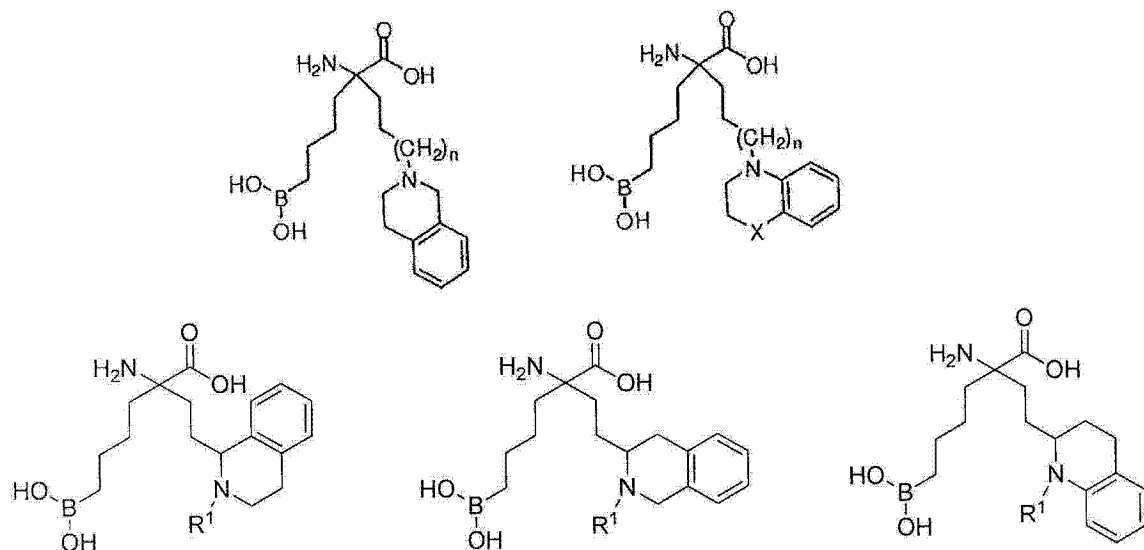
[0379] n 是 0、1 或 2; 并且

[0380] R^1 是 H、烷基或芳烷基; 并且,

[0381] R^2 是 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(芳基)、-C(=O)(杂芳基)、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(芳基)、-SO₂(杂芳基)、-CONH(C₁-C₆) 烷基、-CONH(芳基) 或 -CONH(杂芳基)。

[0382] 在一个实施方式中, 杂环基团与另一环状基团耦合。这种实施方式的非限制实例图解如下:

[0383]



[0384] 其中:

[0385] n 是 0、1 或 2;

[0386] R^1 是 H、烷基或芳烷基;

[0387] X 是 NR⁵、CR⁶R⁷、O、S、S(O) 或 S(O)₂;

[0388] 其中, 如果 X 是 CR⁶R⁷, 那么 R⁷ 是 H、OH、OR⁸、CN 或 NR⁸R⁹;

[0389] 并且,

[0390] R^5 、 R^6 、 R^8 和 R^9 独立地是 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(芳基)、-C(=O)(杂芳基)、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(芳基)、-SO₂(杂芳基)、-CONH(C₁-C₆) 烷基、-CONH(芳基) 或 -CONH(杂芳基)。

[0391] 芳基环可任选地用一个或多个下列基团取代:H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、卤基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(芳基)、-C(=O)(杂芳基)、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(芳基)、-SO₂(杂芳基)、-CONH(C₁-C₆) 烷基、-CONH(芳基) 或 -CONH(杂芳基)。

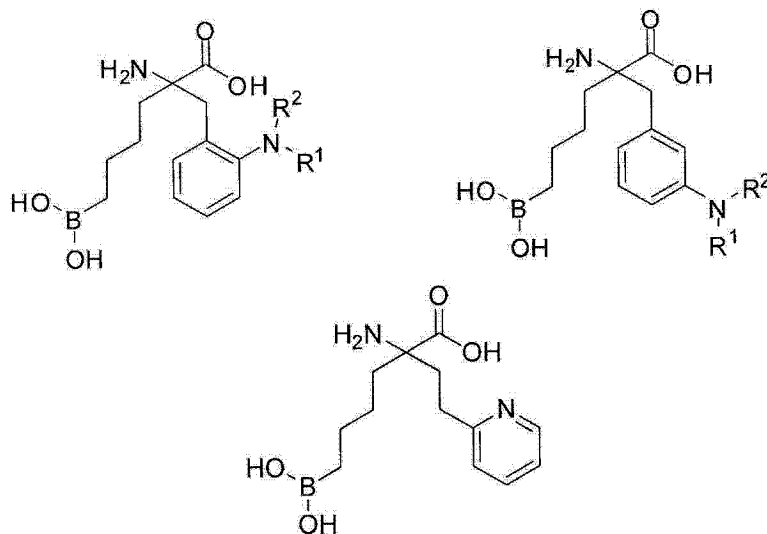
[0392] 杂环基团上的取代基可包括一个或多个下列基团:(C₁-C₆) 烷基、卤基、芳基和杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(=O)R³、-SO₂R³、-CONHR³、COOR³、OR²和 NR³R³, 条件是如果至少一个取代基是 OR²或 NR³R³, 那么至少一个取代基未与杂环基团的氮原子连接至相同碳原子上。

[0393] R^2 是 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(芳基)、-C(=O)(杂芳基)、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(芳基)、-SO₂(杂芳基)、-CONH(C₁-C₆) 烷基、-CONH(芳基) 或 -CONH(杂芳基)。

[0394] R^3 的每个存在独立地是 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基或杂芳基 (C₁-C₆) 烷基。

[0395] 在一个实施方式中,近端氮原子是苯胺或吡啶基团的一部分。这种实施方式的非限制实例图解如下:

[0396]



[0397] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H、C₁-C₆烷基或芳烷基。在一个实施方式中,化合物不是 2-氨基-6-(二羟硼基-2-(吡啶-3-基甲基)己酸)。

[0398] 芳基或杂芳基环可任选地用一个或多个下列基团取代:H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、卤基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(芳基)、-C(=O)(杂芳基)、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(芳基)、-SO₂(杂芳基)、-CONH(C₁-C₆) 烷基、-CONH(芳基) 或 -CONH(杂芳基)。

[0399] 杂环基团上的取代基可包括一个或多个下列基团:(C₁-C₆) 烷基、卤基、芳基和杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(=O)R³、-SO₂R³、-CONHR³、COOR³、OR²和

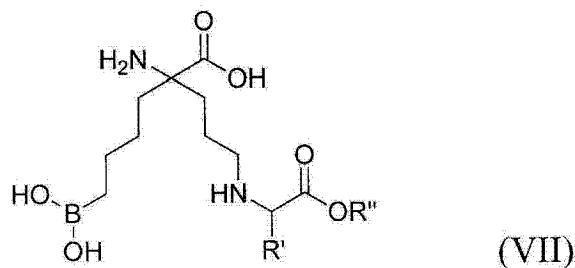
NR^3R^3 , 条件是如果至少一个取代基是 OR^2 或 NR^2R^3 , 那么该至少一个取代基未与杂环基团的氮原子连接至相同碳原子上。

[0400] R^2 是 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(C₁-C₆) 烷基、-C(=O)(芳基)、-C(=O)(杂芳基)、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(芳基)、-SO₂(杂芳基)、-CONH(C₁-C₆) 烷基、-CONH(芳基) 或 -CONH(杂芳基)。

[0401] R^3 的每个存在独立地是 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基或杂芳基 (C₁-C₆) 烷基。

[0402] 在一个实施方式中, 本发明包括式 (VII) 的化合物或其盐:

[0403]



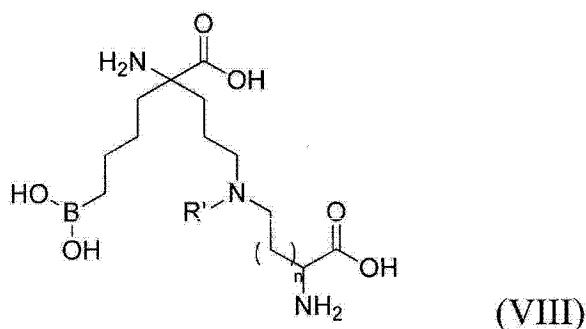
[0404] 其中:

[0405] R' 是 H、C₁-C₆ 烷基、苄基、取代的苄基、CH₃SCH₂CH₂-、CH₃S(=O)CH₂CH₂-、CH₃S(O)₂CH₂CH₂-、3- 吡啶 -1H- 基 - 甲基、HSCH₂-、-CH₂CH₂C(=O)NH₂、-CH₂C(=O)NH₂、CH₂CH₂C(=O)OH、-CH₂C(=O)OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂OH、-(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂ 或咪唑 -4- 基 - 甲基;

[0406] R'' 是 H 或 C₁-C₆ 烷基。

[0407] 在一个实施方式中, 本发明包括式 (VIII) 化合物或其盐:

[0408]



[0409] 其中:

[0410] n 是 0、1、2 或 3;

[0411] R' 是 H 或 C₁-C₆ 烷基。

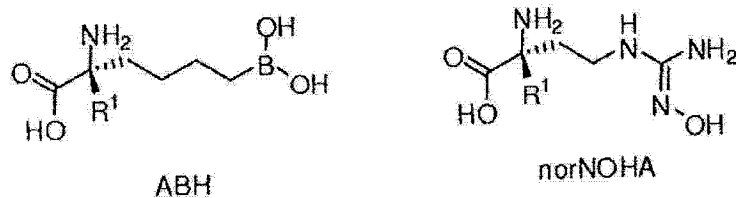
[0412] 本发明化合物包含手性中心, 其提供各种立体异构形式, 如非对映异构混合物、对映异构混合物以及光学异构体。各个光学异构体可直接通过不对称或立体有择合成或通过从对映异构混合物中常规手性分离光学异构体制备。

[0413] 一些本发明化合物可在 C α 外包含手性中心, 并且这种化合物可以以立体异构体 (即对映异构体或非对映异构体) 的形式存在。本发明包括所有这种立体异构体以及其任何混合物, 包括外消旋混合物。立体异构体的外消旋混合物以及基本上纯的立体异构体在

本发明的范围内。如本文使用,术语“基本上纯的”指相对于其它可能的立体异构体存在至少大约 90 摩尔%、更优选地至少大约 95 摩尔%、甚至更优选地至少大约 98 摩尔%、并且甚至更优选地至少大约 98 摩尔%的期望立体异构体。优选的对映异构体可通过本领域技术人员已知的任何方法——包括高效液相色谱法 (HPLC) 和手性盐的形成和结晶——从外消旋混合物中分离或通过本文所述方法制备。参见,例如, Jacques 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H. 等人, 1977, *Tetrahedron*, 33 :2725; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds*, (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E. L. Eliel, Ed., University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0414] 在某些优选实施方式中,化合物是 L- 立体异构体形式,类似于以下图解的化合物:

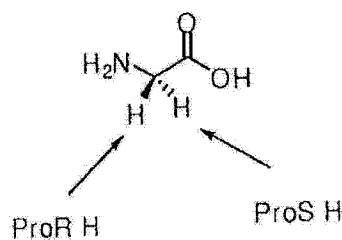
[0415]



[0416] 在一个非限制性方面中,本文所述的结构和功能研究已经提出每个氨基酸(如上限定)的“L”立体化学促进酶活性位中的紧密结合;“D”立体异构体未表现如此紧密结合或表现出是较不有效的。换句话说,优选的立体化学类似于由 R¹ 立体有择取代 ABH 中的 (R)- 氢。取决于在 α 碳的两个取代基的相对优先性,化合物可具有 R- 或 S- 立体化学。一般地, R- 和 S- 立体异构体的抑制活性可不同,并且因此优选的立体化学是更有效地允许分子起精氨酸酶抑制剂作用的形式。在这点上,在一个非限制性方面中,结构和功能研究已经提出以上限定的 α C 立体化学优选用于酶活性位中的紧密结合;而具有相反结构的立体异构体未如此紧密结合或较不有效。

[0417] 可选地,可限定立体异构体,其中以下所述的甘氨酸的 ProS 氢被适合酶活性位的 X¹ 取代。第二取代基 R¹ 取代甘氨酸的 ProR 氢。根据顺序规则 (Ingold-Prelog rule), 立体异构体的指定 R 或 S 取决于基于连接至手性碳的原子的层级。对于其中 ProS H 用 -(CH₂)₄B 取代并且 ProR H 用官能团 -(CH₂)₂₋₄N- 取代的本发明优选化合物, α C 处的立体化学是 R。对于其中 ProS H 用 norNOHA 官能团取代并且 ProR H 用官能团 -(CH₂)₂N- 取代的本发明优选化合物, α C 处的立体化学是 R。但是,如果 ProR H 用官能团 -(CH₂)₃₋₄N- 取代, α C 处的立体化学是 S。

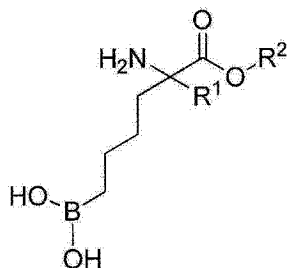
[0418]



[0419] 本发明包括本发明氨基酸的前体药物或结合部分（举例而言，例如硼酸或N-羟基胍）之一的前体药物。如本文使用，“前体药物”意指在体内可通过新陈代谢方式（例如，通过水解）转变为本发明化合物的化合物。各种形式的前体药物是本领域内已知的，例如，如在下列中讨论的：Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier(1985); Widder 等人. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press(1985); Krogsgaard-Larsen 等人. (ed). “Design and Application of Prodrugs”, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191(1991), Bundgaard 等人, 1992, J. Drug Deliv. Rev. 8 : 1-38, Bundgaard, 1988, J. Pharm. Sci. 77 : 285 et seq. ; 以及 Higuchi and Stella(eds.), Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society(1975)。在非限制性实施方式中， α -羧酸的酯被制备为前体药物以改进口服生物利用率，借此酯在胃部和胃肠道中是稳定的，最优地穿过胃肠道的内层输送至血流，并且然后通过血液中和 / 或肝脏中普遍存在的酯酶转化为羧酸部分。类似的酯策略可在硼酸部分上执行。当然，可利用在羧酸和硼酸部分二者上的二元酯 (dual ester) 前体药物策略。

[0420] 以下提供本发明内考虑的酯前体药物的非限制实例：

[0421]



[0422] 其中：

[0423] R^1 可限定为本文别处公开的任何化合物中的 R^1 。

[0424] R^2 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、四氢呋喃-2-基-甲基、四氢呋喃-3-基-甲基、 C_3 - C_7 环烷基-甲基、2-(C_3 - C_7 环烷基)-乙基、二氢呋喃-2(3H)-酮-4-基-甲基、2-羟基-乙基、2-羟基-2-甲基-乙基、苯基、2-甲苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2,3-二氢-1H-茚-4-基、2,3-二氢-1H-茚-5-基、噻唑-2-基-甲基、噻唑-4-基-甲基、咪唑-2-基-(CH_2) $_n$ -、咪唑-4-基-(CH_2) $_n$ -、2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基-(CH_2) $_n$ -、 $R^5C(=O)OCH_2CH_2$ -、 $R^5C(=O)OCH(CH_3)CH_2$ -、 $R^5C(=O)OCH_2$ - 或 $R^5C(=O)OCH(CH_3)$ -；

[0425] n 是 1、2、3 或 4；

[0426] R^5 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、芳基、杂芳基或 $CH(R^6)NH_2$ ；并且

[0427] R^6 是 H、 C_1 - C_6 烷基、苄基、取代的苄基、 $CH_3SCH_2CH_2$ -、 $CH_3S(=O)CH_2CH_2$ -、 $CH_3S(O)_2CH_2CH_2$ -、3-吡啶-1H-基-甲基、 $HSCH_2$ -、 $-CH_2CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2C(=O)OH$ 、 $-CH_2C(=O)OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 或咪唑-4-基-甲基。

[0428] 苯并咪唑可任选地用至少一个选自 (C_1 - C_6) 烷基、卤基和 (C_1 - C_6) 烷氧基的取代基取代。

[0429] 进一步地，本发明氨基酸可以以非溶剂化物形式以及溶剂化物形式存在，药学上

可接受的溶剂如水、乙醇等。通常,为了本发明的目的,认为溶剂化物形式等同于非溶剂化物形式。

[0430] 本发明化合物的合成

[0431] 本发明化合物可以以本领域技术人员众所周知的许多方式制备。化合物可例如通过以下所述方法或由熟练的技术人员理解的其变型合成。用于本发明化合物的制备中的反应物可商业上获得或可通过文献中所述的标准方法制备。考虑与本发明有关所公开的所有方法在任何规模上执行,包括毫克、克、多克、千克、千克规模或商业工业规模。本领域技术人员将理解,如由于缺乏商业上可得的 α , α -二取代氨基酸判断的,氨基酸的 α -位置上的这种第二取代基基团的合成是困难的合成过程。参见,例如, Vogt 等人, 2007, *Org. Biomol. Chem.* 5 :406-30。

[0432] 图 1-14 图解了用于制备本发明化合物的所选择普通机制。图 1 示意性地图解了有用原材料 4a(R = 甲基)、4b(R = 乙基) 和 4c(R = 叔丁基) 的溶液相合成。如图 1 中图解的,在室温下甘氨酸烷基酯 2a-c 的盐酸盐与二苯甲酮亚胺反应 (O' Donnell 等人, 1982, *J. Org. Chem.* 47 :2663), 以给出相应的酮亚胺保护的甘氨酸酯 4a-c。该转亚胺基作用对于叔丁基酯 4c 特别有用。可选地, α -溴乙酸 3a-c 的烷基酯可与二苯甲酮在回流乙腈中反应,如在形成 4a-c 的第二反应中显示的 (O' Donnell, 2004, *Acc. Chem. Res.* 37 :506)。

[0433] 图 2 图解了其它所选择原材料的合成。如图 2 中图解的,化合物 7 通过将取代的或未取代的哌嗪 (6) 与 3-溴-1-丙醇 (5) 在碱如碳酸钾存在下在高温下反应几小时制备。当 R 是烷基或芳烷基时,该原材料可通过将 8 与醛 9 在还原性胺化条件下反应产生 10 而制备。在产物 7 或 10 分离后,它们可在咪唑和三苯膦的存在下通过与碘反应转化为烷基碘 (11) (Garegg&Samuelsson, 1979, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 978)。可选地,树脂结合的三苯膦也可用于产生化合物 11,其可根据本文的方法在烷基化步骤中用作 R^1-X (Classon 等人, 1988, *J. Org. Chem.* 53 :6126)。

[0434] 图 3 图解了本发明化合物 1 的示意性溶液相合成,其中 R^1 侧链包含不同取代的哌嗪。化合物 4c 与 LiHMDS 在低温下反应,如 Reddy 等人, 2007, *Org. Biomol. Chem.* 5 :889 中所述的,并且然后将一当量的 11 加入并且允许在室温下反应几小时以产生化合物 12。第二侧链可通过在无水条件下、在低温下用强碱如 *n*-BuLi、LDA 或优选的碱 KHMDS 处理中间体化合物 12 和然后加入一当量的巴豆基溴而引入,以产生化合物 13。硼氢化巴豆基侧链以给出硼酸酯侧链通过在铈催化剂存在下用频哪醇硼烷处理完成 (类似于由 Yamamoto 等人, 2004, *Tetrahedron* 60 :10695 报道的方法),以产生化合物 14。

[0435] 当 R = Boc 在化合物 14 中时,其它部分可通过图 4 中概述的合成方案引入。化合物 14 用 25% 的 TFA/DCM 在无水条件下在氩中处理 30 分钟至一小时,得到化合物 15。该中间体可在无水 DMF 中与过量碳酸钾和烷基或芳烷基卤反应,以给出化合物 16。另外,15 可用酰基氯酰化以给出化合物 17 或用异氰酸酯酰化以给出脲 18。

[0436] 化合物 14、15、16、17 和 18 可全面地脱保护,以给出如图 5 中描述的最终产物 1。取决于化合物 14-18 中的 R 基团的稳定性,该化合物可用 4N HCl 在 70°C 下处理几小时或在两步骤方法中处理,其中首先使用 DCM 中 50-100% 的 TFA 去除叔丁基酯 1-2 小时,随后将该中间体与过量的苯基硼酸在 1N 含水 HCl 和二乙醚中反应几小时。

[0437] 该发明的化合物 1 也可如图 6 和 7 中概述地合成。化合物 14 中的酮亚胺保护基

团可通过用 THF 中的 1N HCl 在 0°C 或室温下处理 15 分钟至 1 小时切割, 并且然后该 α -胺可通过与氯甲酸苄酯反应被重新保护, 以产生化合物 19。在该中间体上的 Boc 基团可通过用 25% 的 TFA/DCM 处理 30 分钟除去, 以产生化合物 20, 其可用磺酰基氯酰化以产生氨磺酰 21, 用酰基氯酰化以产生酰胺 22 或用异氰酸酯酰化以给出脲 23。

[0438] 图 7 中概述的合成开始于化合物 4c 在低温下用 LiHMDS 处理, 如 Reddy 等人, 2007, *Org. Biomol. Chem.* 5 :889 中所述的, 并且然后加入 1 当量的 3-溴丙氧基-叔丁基二甲基硅烷, 并允许在室温下反应几小时以给出化合物 24。第二侧链可在无水条件在低温下通过用强碱如 *n*-BuLi、LDA 或优选的碱 KHMDS 处理中间体化合物 24 并且然后加入 1 当量的巴豆基溴被引入, 以给出化合物 25。25 上的酮亚胺保护基团通过用 THF 中的 1N 盐酸羟胺 (1 : 2) 处理几小时选择性地去除, 并且所得 α -胺 26 通过在碱性条件下用氯甲酸苄酯处理被保护, 以产生 27。硼氧化巴豆基侧链以给出硼酸酯侧链通过在铈催化剂存在下用频哪醇硼烷处理完成, 类似于由 Yamamoto 等人, 2004, *Tetrahedron* 60 :10695 报道的, 以产生化合物 28。TBS 保护基团的去除和羟基基团的官能化通过在有机溶液或 TBAF 中用温和的含水酸处理 28 完成以产生中间体 29, 随后在三苯膦和咪唑的存在下与碘反应以产生 30。各种亲核胺可在碱性条件下在 DMF 中与 30 反应, 以产生 31。这些亲核胺可包括产生化合物 20-23 的反应物以及产生本发明化合物 1 的许多其它反应物。

[0439] 本发明化合物 1 以及其它实例还可根据图 8 和 9 完成。这些合成方案允许如本文别处所述的改进的脱保护方法。中间体 26 的 α -胺可通过在碱如 THF 中的 DIEA 的存在下用 Boc 酐处理它, 如图 8 中概述地用 Boc 基团保护, 产生中间体 32。巴豆基侧链的硼氢化通过在铈催化剂存在下用频哪醇硼烷处理完成 (类似于由 Yamamoto 等人, 2004, *Tetrahedron* 60 :10695 报道的), 以给出化合物硼酸酯 33。TBS 保护基团的去除和羟基基团的官能化通过用有机溶液或 TBAF 中温和的含水酸处理 33, 随后在三苯膦和咪唑的存在下与碘反应完成, 以产生 34。各种亲核胺可在碱性条件下在 DMF 中与 34 反应, 以产生 35。这些亲核胺可包括产生本发明化合物 1 的反应物。中间体 32 也可通过两个不同的策略 (图 9) 由中间体 25 制备, 其中酮亚胺首先用节省 TBS 醚的温和酸水解去除, 并且该产物随后用以上所述的 Boc 酐处理。可选地, 中间体 25 可用酸处理以去除酮亚胺和 TBS 醚。该产物在两步法中被重新保护, 所述两步法包括用 Boc 酐处理, 随后用 TBS 保护羟基基团 (使用 DCM 和 DMAP 中的 TBSCl 作为碱)。

[0440] 图 10 概述了得到本发明化合物 1 的化合物 20-23、31 和 35 的全面脱保护方案。化合物 20-23、31 在大气压下在酸性条件中在炭上的钨存在下用氢氢解几小时, 以去除 Cbz 保护基团。该中间体随后用 DCM 中的 75-100% TFA 处理 1-2 小时, 随后在 1N 含水 HCl 和二乙醚的混合物中与过量苯基硼酸反应, 以给出化合物 1。化合物 35 在两步法中被全面脱保护, 所述两步法包括通过用 50-100% 的 TFA 处理它几小时去除 Boc 和叔丁基酯, 随后将产物与过量苯基硼酸在 1N 含水 HCl 和二乙醚的混合物中反应, 以给出化合物 1。可选地, 化合物 35 可在 70-90°C 下用 4N 含水 HCl 处理几小时, 得到化合物 1。图 10 中图解的脱保护方案的选择取决于 NR' R'' 部分对于相应反应条件的稳定性。

[0441] 如将容易理解的, 存在的官能团可包含合成过程期间的保护基团。保护基团作为化学官能团本身是已知的, 其可选择性地附加至官能团以及从官能团中去除, 如羟基基团和羧基基团。这些基团存在于化合物中, 以使这种官能团对于化合物所暴露的化学反应

条件是惰性的。各种保护基团的任一种可与本发明一起采用。可根据本发明采用的保护基团可能在 Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis* 2d. Ed., Wiley&Sons, 1991 中描述。

[0442] 本发明化合物包含手性中心, 提供各种立体异构形式如非对映异构混合物、对映异构混合物以及光学异构体。各个光学异构体可直接通过不对称或立体有择合成或通过从对映异构混合物中常规手性分离光学异构体制备。

[0443] 图 11 图解了从图 7-9 选择的中间体可用作对映体中间体, 以产生手性化合物 1。本领域那些技术人员众所周知图 7-10 中概述的化学可用于外消旋混合物或单一对映异构体, 具有类似结果。因此, 36a 或 37a 的处理将导致期望化合物 1 的单一对映异构体。另外, 36b 或 37b 可以以类似方式被改变, 导致具有相反构造的化合物 1。在非限制性实施方式中, 基于 ABH 的活性对映异构体的手性以及这些分子怎样结合至精氨酸酶, 预期由对映异构体 36a 或 37a 产生的产物 1 作为精氨酸酶抑制剂将是具有活性的。可选地, 手性化合物 1 可通过具体的不对称合成或手性分拆方法制备。

[0444] 图 12 图解了获得图 11 中的手性中间体的方法。例如, 如图 12 中的方案 A 图解的, 使用装填有已知的手性填充材料如 ChiralPak AD-H 的分析柱和制备柱的 HPLC 或 SFC 方法可用于分离外消旋混合物 29, 其导致手性化合物 36a 以及其对映异构体 36b。如图 12 中的方案 B 图解的, 作为外消旋混合物的氨基酯 26 可用对映异构体的盐如 (+)-樟脑磺酸处理, 以产生非对映异构体的盐。这些盐可单独结晶, 并且在氨基酯从结晶盐释放之后, 获得纯的对映异构体 (37a)。

[0445] 其它手性酸可用于制备结晶非对映异构体盐。这些手性酸包括 (+) 和 (-) 酒石酸、(+)-和 (-)-二苯甲酰基酒石酸、(+)-和 (-)-苹果酸、(+)-和 (-)-扁桃酸、(+)-和 (-)-樟脑磺酸、(+)-和 (-)-N-Boc 苯基丙氨酸以及 (+)-和 (-)-N-Boc 缬氨酸等。在一个实施方式中, 最佳的非对映异构体盐具有可控制的结晶动力学, 并且可以以可重复的高手性纯度分离。

[0446] 图 12 中的方案 C 概述了文献中报道的合成方法, 以获得具有已知手性的 α , α -二取代的氨基酸 (Ooi 等人, 2000, *J. Am. Chem. Soc.* 122 :5338 和 Jiang 等人, 2008, *Org. Proc. Res. Dev.* 12 :1164)。化合物 38 在相转移条件下在手性催化剂 (40) 的存在下顺序地用 3-溴丙氧基 TBS 醚然后用巴豆基溴处理, 以给出 39。然后, α -胺保护基团可水解, 得到期望的手性中间体 37。

[0447] 以改进本发明化合物 1 的口服生物利用率为目标, 可探求各种前体药物策略。在一个实施方式中, 将 1 的 α -羧酸转化为酯。酯在胃肠道中是稳定的, 最优地穿过胃肠的内层输送至血流, 并且然后通过血液或其它组织中普遍存在的酯酶转化为羧酸部分。图 13 和 14 图解了所选择的方法以转化 1 的所保护的中间体为各种酯, 并且然后脱保护 α -胺和硼酸, 以产生酯 42。

[0448] 化合物 41 可通过在室温下用 50-100% 的 TFA/DCM 处理 1-6 小时由化合物 35 (其在图 8 和 10 中图解) 制备。如图 13 中的方案 A 图解的, 化合物 41 随后可在高温下用醇的 HCl 溶液 (使用醇如但不限于甲醇) 处理几小时, 得到化合物 42。类似结构可通过在回流下用醇中的亚硫酸氯处理 41 持续 12-16 小时获得。

[0449] 化合物 43、44、45 和 46 可通过用反应物如氯甲酸苄酯或 9-苄基氯甲酸酯重新保护胺从化合物 41 制备。可选地, 这些保护基团应当在如图 7 中图解的合成的初期被引入,

用于 Cbz 保护策略。如图 13 的方案 B 图解的, 化合物 43-46 可通过在温和的碱性条件下在 DMF 或乙腈中用卤化反应物如乙基碘处理进行酯化, 以产生各自的产物 47-50。可选地, 如图 13 中的方案 C 图解的, 化合物 43-46 可通过在 DCC 的存在下用醇处理被酯化, 以产生各自的产物 47-50。可选地, 如图 13 中的方案 D 图解的, 化合物 43-46 可通过用草酰氯处理以及随后醇解被酯化, 以产生各自的产物 47-50。

[0450] 如图 14 中的方案 A 图解的, 化合物 42 可通过脱保护图 10 中概述的化合物 47、48 和 50 制备。可选地, 如图 14 中的方案 B 图解的, 化合物 42 可通过以两步方式脱保护化合物 49 制备, 首先使用在 DMF 中的哌嗪或哌啶除去 Fmoc 基团, 然后用苯基硼酸酯转酯产物, 以从硼酸中去除频哪醇。化合物 42 可通过反相 HPLC 使用乙腈 / 水的梯度被纯化。

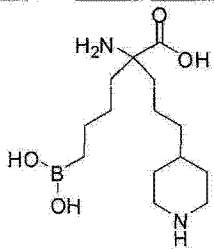
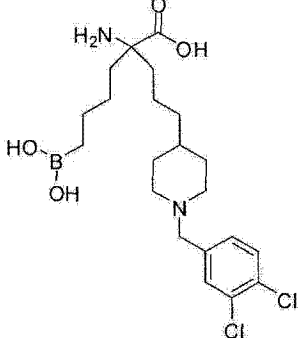
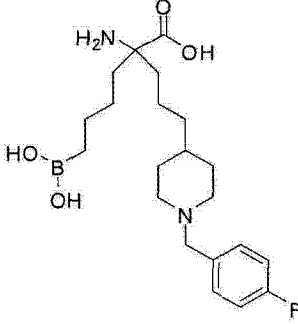
[0451] 本发明化合物的用途

[0452] 在非限制性方面, 本发明化合物在低于 9.5 的 pH 下具有良好的精氨酸酶抑制效力。与此相比, 原型硼酸型精氨酸酶抑制剂 ABH 与 pH 9.5 比较在 pH 7.5 下显示了对于两种精氨酸酶的抑制效力的降低。这似乎是不包含位于氨基酸 α -碳上的侧链取代基上适当距离处的近端氮的硼酸型抑制剂的共有性质。

[0453] 为了阐述近端氮的重要性, 不具有近端氮的化合物如比较实施例 1 (表 1 中说明的) 与具有近端氮的化合物如比较实施例 4 进行比较。如表 2 中说明的, 比较实施例 1 在 pH 7.5 下比在 pH 9.5 下对两种精氨酸酶类型具有更低的效力, 而比较实施例 4 在人类精氨酸酶 I 显示了增加的效力。应当明白, 比较实施例 4 仅在由碳原子取代近端氮方面不同于比较实施例 1。同样地, 实施例 8 和比较实施例 2 的比较 (表 1) 以及实施例 11 和比较实施例 3 的比较 (表 1) ——其也仅在近端氮的存在上不同——显示了相同的 pH 作用。特别地, 包含近端氮的哌嗪 (实施例 8 和 11) 在 pH 7.5 下与 pH 9.5 比较显示了对于精氨酸酶中的至少一种增加的效力, 而哌啶 (比较实施例 2 和 3) 在 pH 7.5 下与 pH 9.5 比较显示了降低的效力。实施例 17 和 28 是包含近端氮的类似物而哌嗪的远端氮已经被碳原子取代。因此, 氨基酸 α -碳上的侧链取代基上的优选距离处的近端氮的存在与该“pH 作用”有关。

[0454] 表 1 比较实施例 1-3 的结构

[0455]

比较实施例编号	结构
1	
2	
3	

[0456] 表 2 SAR 数据

[0457]

实施例	人类精氨酸酶 I		人类精氨酸酶 II		对于至少一种同工酶效力增加
	pH 9.5	pH 7.5	pH 9.5	pH 7.5	
ABH	<u>2</u>	<u>3</u> ^b	<u>2</u>	<u>4</u> ^b	否 ^b
比较实施例 4	<u>3</u>	<u>2</u> ^a	<u>2</u>	<u>6</u> ^b	是 ^a
比较实施例 1	<u>2</u>	<u>4</u> ^b	<u>1</u>	<u>6</u> ^b	否 ^b
8	<u>2</u>	<u>1</u> ^a	<u>2</u>	<u>2</u> ^a	是 ^a
比较实施例 2	<u>2</u>	<u>4</u> ^b	<u>2</u>	<u>4</u> ^b	否 ^b
11	<u>2</u>	<u>1</u> ^a	<u>2</u>	<u>2</u> ^a	是 ^a
比较实施例 3	<u>2</u>	<u>5</u> ^b	<u>2</u>	<u>5</u> ^b	否 ^b

[0458]

17	<u>2</u>	<u>1</u> ^a	<u>2</u>	<u>4</u> ^b	是 ^a
28	<u>1</u>	<u>1</u> ^a	<u>1</u>	<u>3</u> ^b	是 ^a

[0459] 表 2 的代码：

[0460] ^a在 pH 7.5 相比在 pH 9.5 相同的或更多的效力

[0461] ^b在 pH 7.5 相比在 pH 9.5 更少的效力

[0462]

Ki 值	赋值
< 10nM	<u>1</u>
11-50nM	<u>2</u>
51-100nM	<u>3</u>
101-250nM	<u>4</u>
251-400nM	<u>5</u>
> 400nM	<u>6</u>

[0463] 表 3 图解了含哌嗪的衍生物与原型硼酸型精氨酸酶抑制剂 ABH 比较。其中呈现的数据图解了“pH 作用”作为侧链长度的函数。例如，实施例 2 具有 2- 碳侧链连接体，实施例 1 (表 2) 具有 3- 碳侧链连接体，并且实施例 93 具有 4- 碳连接体侧链连接体。实施例 15 的 2- 碳侧链连接体苄基哌嗪也可与实施例 8 的 3- 碳侧链连接体苄基哌嗪比较 (表 2)。即使化合物显示了“pH 作用”，显然地 3- 碳连接体是最佳的。

[0464] 在实施例 20 和 21 中，近端氮被限制在哌啶环中。发现这些化合物中的每一个甚至在 pH 7.5 下对精氨酸 I 比对精氨酸 II 更有活性，表明两个实施例都显示了对于精氨酸酶 I 超过精氨酸酶 II 的一些选择性。

[0465] 全部都显示了“pH 作用”的实施例 7、9 和 10 在远端氮上具有差别取代的苄基基团。也展示“pH 作用”的实施例 16 和 41 在远端氮上各自具有芳香族取代基。另外，具有“pH 作用”的实施例 14 在远端氮上具有苯乙基基团，表明芳族基可置于离远端氮的不同距离处，而不抑制“pH 作用”。

[0466] 表 3 也列举了其中远端氮通过酰化或磺酰化已经具有中性的哌嗪衍生物化合物。实施例 129 具有苯甲酰氨基基团，实施例 142 是脲类似物，并且实施例 151 具有亚磺酰氨基基团。每个化合物显示了对人类精氨酸酶 I 的“pH 作用”，在较低 pH 下对精氨酸酶 I 超过精氨酸酶 II 的选择性。进一步的分析也显示酰化的远端氮不需要在杂环中以允许“pH 作用”。实施例 31、60、112、114 在杂环外具有酰化的氮，并且这些化合物具备对一种或两种人类精氨酸酶的高抑制活性的“pH 作用”注意近端氮仍是碱性的。

[0467] 如先前讨论的，实施例 28 (表 2) 表明远端氮可由碳原子取代。其中近端氮被限制在哌啶环内的其它类似物 (表 3 中的实施例 26、27、31、32、34、36、37、39、40、44、46、101、102、103 和 106) 表明该哌啶环可在具有多个部分的多个位置处被取代并且对任一精氨酸

酶仍具备“pH作用”。

[0468] 哌啶环可被未取代的或取代的吡咯烷或氮杂环丁烷代替,并且仍具备“pH作用”,只要碱性氮在最近的位置,如由实施例 50、51、54、56、57、58、60、112 和 114 的活性显示的。

[0469] 碱性氮可限制在杂环如四氢异喹啉(实施例 45)、吗啉(实施例 64)和苯并咪唑(实施例 116)中,其中预期近端氮比它限制在哌啶或哌啶环中时具有更低的碱性。

[0470] 另外,近端碱性氮不需要在杂环中以具备该“pH作用”。实施例 67、68、77、78、85、86、88、90、117、120 相应于具有任一烷基或芳烷基部分的多种取代的仲胺或叔胺。

[0471] 该近端碱性氮也可以是 α -氨基酸或 α -氨基酯的一部分,如实施例 98、125 和 126 中阐述的。这些实施例的活性在两种 pH 下都降低,但是它们对于精氨酸酶的至少一种仍具备“pH作用”。

[0472] 表 3 生物学测试数据。

[0473]

实施例	人类精氨酸酶 I		人类精氨酸酶 II		对于至少一个同工酶效力增加
	pH 9.5	pH 7.5	pH 9.5	pH 7.5	
2	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>6</u>	Y
7	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	Y
9	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	Y
10	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	Y

[0474]

14	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
15	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>3</u>	<u>6</u>	Y
16	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	Y
20	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	Y
21	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	Y
26	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
27	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
31	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	Y
32	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	Y
34	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
36	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
37	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
39	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
40	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
41	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
44	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
45	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
46	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	Y
50	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	Y
51	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	Y
54	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	Y
56	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>3</u>	Y
57	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	Y
58	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	Y
60	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
64	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	Y
65	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>6</u>	<u>2</u>	Y
67	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	Y
68	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	Y
77	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
78	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	Y
85	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	Y
86	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	Y
88	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	Y

[0475]

89	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
90	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	Y
93	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>6</u>	Y
94	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
95	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	Y
96	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	Y
98	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	Y
101	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
102	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
103	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
106	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>5</u>	<u>2</u>	Y
112	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
114	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	Y
116	<u>2</u>	<u>5</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	Y
117	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	Y
120	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	Y
125	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	Y
126	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>5</u>	Y
129	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>5</u>	Y
比较实施例 5	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	Y
142	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	Y
151	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>6</u>	Y

[0476]

Ki 值	赋值
< 10nM	<u>1</u>
11-50nM	<u>2</u>
51-100nM	<u>3</u>
101-250nM	<u>4</u>
251-400nM	<u>5</u>
> 400nM	<u>6</u>

[0477] 不希望被理论限制,对于该类别的精氨酸酶抑制剂所开发的 SAR 表明至少一个其它的相互作用在 R¹侧链和酶之间进行。已经解决了具有实施例 8 和人类精氨酸酶 I 和人类精氨酸酶 II 的络合物的 X-射线晶体结构。在这些结构中,注意到实施例 8 的“ABH”部分以关于 ABH 本身所报道的类似方式结合。具体地,α-胺和 α-羧酸部分以良好限定的氢键键合和离子对阵列配合进入两种酶上的它们各自的袋,如对 ABH 中的这些部分所观察的。另外,实施例 8 的硼酸以与观察 ABH 具有的非常类似的方式与催化性水分子结合。观察到通过三个碳与实施例 8 的 α-碳分开的近端碱性氮在活性位附近与天冬氨酸侧链离子配对。最显著地,人类精氨酸酶 I 中的 Asp181 和 183 的侧链与该碱性氮紧密接触。我们猜想该碱性氮在 pH 7.5 下被大部分离子化以形成带正电荷的种类,而在 pH 9.5 下,该原子大部分未离子化;因此,具有这些天冬氨酸的带负电荷的羧酸的离子对在后一 pH 值下被最小化。预期一些测试的配体如实施例 98 和 116 对于近端 N 具有较低的 pKa 值,并且不如具有较高 pKa 值的具有近端氮的实施例有活性。

[0478] 如上所述,实施例 2 和 93(近端氮的乙基和丁基间隔基)与实施例 1 比较具有降低的抑制。预期实施例 8 中观察到的离子对相互作用在这些实施例中较不显著,因为近端碱性氮未被最佳放置。

[0479] 在非限制性方面,由这些氨基酸显示的 pH 不敏感性使得它们作为精氨酸酶抑制剂尤其有用。

[0480] 本发明的药物组合物

[0481] 在一个实施方式中,本发明涉及包括本发明至少一种化合物或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的载体的组合物。

[0482] 在另一实施方式中,本发明涉及包括本发明至少一种化合物或其药学上可接受的盐;和至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0483] 在一个实施方式中,该化合物或其药学上可接受的盐以有效量存在于组合物中。在另一实施方式中,该化合物或其药学上可接受的盐基于药物组合物的总重在按重量计大约 0.1% 至按重量计大约 90% 的水平下存在。优选地,化合物或其药学上可接受的盐基于药物组合物的总重在按重量计至少大约 1% 的水平下存在。更优选地,化合物或其药学上可接受的盐基于药物组合物的总重在按重量计至少大约 5% 的水平下存在。甚至更优选地,化合物或其药学上可接受的盐基于药物组合物的总重在按重量计至少大约 10% 的水平下存在。仍甚至更优选地,化合物或其药学上可接受的盐基于药物组合物的总重在按重量计至少大约 25% 的水平下存在。

[0484] 本发明包括联合制剂,其包括包含本发明的至少一种化合物和第二治疗剂的制剂,其中本发明的至少一种化合物和第二治疗剂一起配制。本发明还包括联合疗法,其包括它的精氨酸酶抑制剂与另一药学上有活性的化合物或药物的共同给予。更具体地,术语“联合疗法”指给予两种或多种治疗剂或化合物,以治疗至少一种本公开中所述治疗的病症或紊乱。这种给予包括以同步或同时的方式使用每种类型的治疗剂。这种给予包括以相同的单位剂型或以独立的单位剂型使用每种类型的治疗剂。在任一情况中,治疗方案在治疗本文所述的病症或紊乱方面提供了药物联合的有益效果。

[0485] 因此,在某些实施方式中,本发明涉及包括本发明化合物或其药学上可接受的盐和抑制剂以及任选的药学上可接受的赋形剂的组合物,其中所述抑制剂选自磷酸二酯

酶-1 (PDE1) 抑制剂、磷酸二酯酶-2 (PDE2) 抑制剂、磷酸二酯酶-3 (PDE3) 抑制剂、磷酸二酯酶-4 (PDE4) 抑制剂、磷酸二酯酶-5 (PDE5) 抑制剂、抑制至少两种选自 PDE1、PDE2、PDE3、PDE4 和 PDE5 的酶的非特异性 PDE 抑制剂, 以及它们的组合。

[0486] 在一个实施方式中, 本发明化合物在治疗不应答 PDE5 抑制剂的患者方面是有用的。不希望被理论限制, 精氨酸酶抑制剂在治疗不应答 PDE5 抑制剂的患者方面是有效的, 是因为精氨酸酶在导致性兴奋所需的生殖平滑肌组织的 NO 依赖性松弛的途径中在早期起作用。

[0487] 非限制性的适合磷酸二酯酶-1 (PDE1) 抑制剂包括 SE3623 (从 Eisai 可得)、BAY 38304S (从 Bayer 可得)、HFV 1017 (由 Oaiichi Fine Chemical 可得的 7- 苯磺酰氨基-3a- 乙基-1,2,3,3a,10,11b- 六氢-11H-5a,11a- 二氮杂- 苯并 [cd] 荧蒽-S- 羧酸乙酯 2,3- 二羟基- 琥珀酸酯)、KF 19S14 (由 Kyowa Hakko 可得的 5- 苯基-3-(3- 吡啶基)- 甲基-3H- 咪唑并 [4,5-c] [1,8] 二氮杂萘-4(5H)- 酮) 和 SCH S1866 (由 Schering-Plough 可得的 (顺式-5,6a,7,8,9,9a- 六氢-2-[4-(三氟甲基) 苯甲基]-5- 甲基- 环戊 [4,5] 咪唑并 [2,1-b] 嘌呤-4(3H)- 酮))。

[0488] 非限制性的适合磷酸二酯酶-2 (PDE2) 抑制剂包括 BAY 607550 (从 Bayer 可得的 2-(3,4- 二甲氧基- 苄基)-7-[1-(1- 羟基- 乙基)-4- 苯基- 丁基]-5- 甲基-3H- 咪唑并 [5,1-f] [1,2,4] 三嗪-4- 酮)。

[0489] 非限制性的适合磷酸二酯酶-5 (PDE5) 抑制剂包括昔多芬 (以商品名称 ViagraTM 出售)、伐地那非 (以商品名称 LevitraTM 出售)、他达拉非 (tadalafil) (以商品名称 CialisTM 出售)、米罗那非 (mirodenafil)、乌地那非 (udenafil)、阿伐那非 (avanafil)、达生他非 (dasantafil)、NM 702 (从 Nissan Chemical Industries 可得的 盐酸 4- 溴-6-[3-(4- 氯- 苯基)- 丙氧基]-5-[(吡啶-3- 基甲基)- 氨基]-2H- 哒嗪-3- 酮)、SLx-2101 (从 Surface Logix 可得) 和 UK 369003 (从 Pfizer 可得)。

[0490] 抑制至少两种选自 PDE1、PDE2、PDE3、PDE4 和 PDE5 或它们的组合的酶的非限制性的适合非特异性 PDE 抑制剂包括氨来占诺、枸橼酸咖啡因 (caffeine citrate)、多索茶碱、左西孟旦、单哌潘生丁、己酮可可碱、匹克苯丹 (pemobendan)、丙戊茶碱、维纳啉酮和异丁地特。

[0491] 这种组合物根据可接受的药学过程制备, 如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) 中描述的。药学上可接受的载体 (carriers) 是与制剂中的其它成分相容并且是生物学上可接受的那些。

[0492] 在某些实施方式中, 本发明化合物可经口或肠胃外给予, 纯的 (neat) 或结合常规药物载体。可适用的固体载体可包括一种或多种也可用作增香剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填料、助流剂、压缩助剂 (compressionaid)、粘合剂或片剂崩解剂或包封材料的物质。在粉末中, 载体是与微粒活性成分预混合的微粒固体。在片剂中, 活性成分与具有必需压缩性质的载体以适合的比例混合并且以期望的形状和尺寸压缩。粉末和片剂优选地包含高达 99% 的活性成分。适合的固体载体包括, 例如, 磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷、低熔点蜡和离子交换树脂。

[0493] 液体载体可用于制备溶液、悬浮液、乳液、糖浆和酞剂中。本发明的活性成分可溶

解或悬浮于药学上可接受的液体载体如水、有机溶剂、二者的混合物或药学上可接受的油或脂肪中。液体载体可包含其它合适的药物添加剂,如增溶剂、乳化剂、缓冲液、防腐剂、甜味剂、增香剂、悬浮剂、增稠剂、色素、粘度调节剂、稳定剂或渗透调节剂。用于口服和肠胃外给予的液体载体的适合实例包括水(特别地包含以上的添加剂,例如,纤维素衍生物、优选地羧甲基纤维素钠溶液)、醇(包括一元醇和多元醇,例如,乙二醇)以及它们的衍生物和油(例如,精馏的椰子油和花生油)。对于肠胃外给予,载体也可以是油酯如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌液体载体用于肠胃外给予的无菌液体形式的组合物中。

[0494] 是无菌溶液或悬浮液的液体药物组合物可通过例如肌肉、腹膜内或皮下注射给予。无菌溶液也可静脉内给予。口服给予可以是液体或固体组合物形式。

[0495] 优选地,药物组合物是以单位剂型,例如,作为片剂、胶囊、粉末、溶液、悬浮液、乳液、颗粒或栓剂。在这种形式中,组合物以包含适当量的活性成分的单位剂量细分;单位剂型可以是包装的组合物,例如包装的粉末、管形瓶、安瓿、预装注射器或包含液体的囊剂。单位剂型可以是,例如,胶囊或片剂本身,或其可以是以包装形式的适当数量的任何这种组合物。

[0496] 在本发明的另一实施方式中,可用于本发明的化合物可与一种或多个其它药物活性剂共同给予至哺乳动物,如用于治疗存在于哺乳动物中的任何其它医学病症的那些试剂。可用于这种联合疗法的这种药物活性剂的实例包括镇痛剂、抗血管生成剂、抗肿瘤剂、抗糖尿病剂、抗感染剂、胃肠试剂或它们的组合。

[0497] 一种或多种其它药物活性剂可以以治疗有效量同时(如同时分别地,或在药物组合物中一起)给予,或以一种或多种本发明化合物连续地给予。

[0498] 给予途径可以是任何途径,如口、鼻、肺、经皮如被动或离子透入输送,或肠胃外,例如,直肠、depot、皮下、静脉内、尿道内、肌肉内、鼻内、眼用溶液或软膏,其有效地输送本发明活性化合物至适当或期望的作用位置。而且,可同步或同时给予本发明化合物与其它活性成分。

[0499] 在一个实施方式中,本发明制剂通过至少一种选自口、鼻、肺、经皮、鼻内、眼、直肠和肠胃外的途径给予至哺乳动物,其中所述肠胃外给予包括皮下、静脉内、尿道内或肌肉内。

[0500] 以容易给予和一致剂量的剂量单位形式配制组合物是尤其有利的。如本文使用,剂量单位形式指对于待治疗患者适于作为单一剂量的物理上离散的单位;每个单位包含计算的预定量的肽,以产生与需要的药物载体有关的期望的治疗效果。本发明剂量单位形式的规格由以下决定并且直接取决于以下:活性化合物的独特特征和要达到的具体治疗效果以及混合用于治疗患者的这种活性化合物的本领域内固有的限制。

[0501] 药物组合物可与给予说明书一起包括在容器、包裹或分配器内。

[0502] 一般地,本发明化合物可以给予至动物优选地人类的剂量在每千克动物的体重 1 微克至大约 100 毫克的量的范围。所给予的精确剂量取决于许多因素变化,包括但不限于动物的类型和正被治疗的紊乱的类型、动物的年龄和给予途径。优选地,化合物的剂量从每千克动物体重大约 10 微克至大约 10 毫克变化。更优选地,剂量从每千克动物体重大约 100 微克至大约 5 毫克变化。

[0503] 一般地,本发明化合物可每天几次频繁地给予至动物,或可较不频繁地给予,如一

天一次、一周一次、两周一次、一个月一次或甚至更不频繁,如几个月一次或甚至一年一次或更少。服药的频率对于熟练的技术人员是容易明白的,并且取决于许多因素,如但不限于,正治疗的紊乱的类型和严重性、动物的类型和年龄。

[0504] 本发明化合物的诊断用途

[0505] 诊断医学显像是现代卫生保健的关键要素。超声波、放射性核、X-射线和磁共振显像技术方便了疾病的诊断。可将通常称为造影剂的诊断药物代替治疗性精氨酸酶抑制剂给予患者,或它们可与治疗剂一起同时给予至患者,以增加显像技术自身的有效性。这种显像剂通过改变能量或能量与组织的相互作用的方式起作用。诊断医学显像常常使用在身体内选择性地部位结合或停留的目标造影剂帮助解析诊断关注的图像。

[0506] 目标诊断显像造影剂通常由用可示踪的显像部分标记的目标部分组成。这种可示踪的显像部分包括荧光标记;不透射线染料(例如,碘化的芳烃)、放射性元素如³H、¹⁸F、¹²⁵I、¹²⁹I;或诊断上有用的螯合放射性或顺磁性金属如Gd(III)、Mn(II)、Tc-99m、Re-186、Re-188、In-111或Ga-67。本发明有用的诊断显像剂的实例包括其中第一和/或第二取代基的至少一个氢原子已经被前述显像部分之一取代的化合物。

[0507] 目标部分携带标记到达其要例如通过MRI、US、CT或放射性类型显像(包括SPECT和PET)检查的诊断关注的部位。在本发明化合物的某些优选实施方式中,本发明化合物具有选自发射伽马射线的放射性同位素、发射正电子的放射性同位素、磁共振显像造影剂、X-射线造影剂和超声造影剂的可显像部分残基。

[0508] 通过使用这种缀合至可显像部分的适合精氨酸酶抑制剂,内生的精氨酸酶活性可在患者的身体内实时地可视观察。为了是有效的,可显像部分不应当显著地干扰衍生的精氨酸酶抑制剂结合至其底物。例如,精氨酸酶-抑制剂可显像部分缀合物可具有少于大约1000nM的 K_i 。

[0509] 本发明包括用荧光标记标记的衍生的化合物。本发明还包括用荧光标记做标记的衍生的精氨酸酶抑制剂。例如,在实施方式中,分光镜探针,如荧光部分或NMR或MRI敏感部分或复合体,作为取代基基团通过足够长的柔性连接体共价地连接,以使探针不会不利地与蛋白质表面相互作用。这种分光镜探针对于精氨酸酶过度表达的非侵入式确定是有用的诊断工具,如在某些疾病状态中观察的,如,例如,气喘(气道精氨酸酶的过度表达)、癌症(某些乳腺癌、结肠癌等中的精氨酸酶的过度表达)或某些内部细菌感染(例如,幽门螺杆菌(*H. pylori*)过度表达细菌精氨酸酶,以避免人类胃溃疡中的免疫应答)。

[0510] 在一方面,本发明包括在患者中诊断精氨酸酶过度表达的方法,包括下列步骤:给予患者诊断有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐;其中化合物包括第二取代基,其中第二取代基允许化合物体内显像;以及使患者显像。

[0511] 在一个实施方式中,精氨酸酶过度表达与气喘、癌症、细菌感染或它们的组合有关。

[0512] 在另一方面,本发明包括在患者中诊断精氨酸酶过度表达的方法,包括给予所述患者诊断有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐;其中化合物包括可显像部分;并且使所述患者显像。

[0513] 在一个实施方式中,精氨酸酶过度表达与气喘、癌症、细菌感染或它们的组合有关。

[0514] 在仍另一方面,本发明涉及使患者放射显像的方法,包括给予患者有效量的本发明化合物,其中化合物具有放射可显像部分;并且使用放射显像装置扫描患者。

[0515] 在仍另一方面,本发明包括抑制精氨酸酶的方法,包括将精氨酸酶与本发明化合物或其盐接触。

[0516] 在一个实施方式中,精氨酸酶是酵母、细菌、寄生虫或哺乳动物的。在另一实施方式中,哺乳动物精氨酸酶是人类 I 型精氨酸酶或人类 II 型精氨酸酶(例如,人类阴茎精氨酸酶)。

[0517] 在仍另一方面,本发明包括诊断组合物,其包括诊断有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的载体;其中化合物用诊断标记做标记。

[0518] 在仍另一方面,本发明包括诊断组合物,其包括诊断有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的载体;其中化合物用可显像部分做标记。

[0519] 本发明化合物的治疗用途

[0520] 本发明包括抑制精氨酸酶的酶活性的化合物。先前不知道抑制该酶(并且先前不知道具有任何用途)的这些化合物可用于在医学和研究中的各种应用。

[0521] 本发明的化合物、组合物和方法可用于抑制精氨酸酶的活性,包括但不限于哺乳动物(例如,人类)、酵母和细菌(如幽门螺杆菌)的精氨酸酶。本文所述的化合物、组合物和方法可用于抑制例如在人类中体外或体内精氨酸酶活性。这些组合物也可用于治疗特征为在哺乳动物优选地人类的组织中异常高的精氨酸酶活性或在哺乳动物的组织中异常低的氧化氮合酶活性的紊乱。如本文使用,通过精氨酸酶抑制剂“抑制”精氨酸酶,意指与在没有该抑制剂存在下的精氨酸酶活性比较在抑制剂的存在下精氨酸酶活性水平降低。

[0522] 为了减轻哺乳动物中与精氨酸酶有关的紊乱,将本文所述的精氨酸抑制剂给予至患有该紊乱的哺乳动物。抑制剂优选地与一种或多种药学上可接受的载体结合给予,如本文进一步详细描述。抑制剂(优选地与载体结合)也可给予至患有特征为异常 NO 合酶活性的紊乱的哺乳动物或具备正常(即非患病)水平的精氨酸酶和 NO 合酶活性但是其中期望抑制精氨酸酶活性的哺乳动物。

[0523] 存在数种精氨酸酶有关的疾病,其中一些在以下列出。它们与涉及本文别处所述的组成型的或正向调节的精氨酸酶活性的三种现象中的一个、两个或全部相关联。许多这些疾病的特征为同时或顺序地两个或甚至三个现象,例如,细胞增殖和纤维化组织的累积可使气道或血管组织以收缩的状态硬化,使得更难以达到 NO 依赖性松弛。

[0524] 本发明化合物可用于治疗哺乳动物的病症或疾病。在一个实施方式中,疾病或紊乱与异常高水平的精氨酸酶活性或异常低水平的 NO 合酶活性有关。如本文使用,“异常高水平的精氨酸酶活性”意指当正常组织不具备精氨酸酶有关的紊乱显型时,超过在正常组织中发现的水平的精氨酸酶活性的水平。如本文使用,“异常低水平的 NO 水平”意指低于正常组织中发现的 NO 水平。

[0525] 在一个实施方式中,本文公开的化合物可用于治疗、预防、处理或诊断下列疾病、病症或病中的一种或多种:与局部缺血再灌注损伤(心肌缺血再灌注损伤、器官移植、急性肾衰竭、镰状红细胞病中的脉管阻塞性危象)有关的病症、特发性肺纤维变性、肺动脉高血压、急性冠状动脉血管舒张、气喘、急性呼吸道疾病综合征、肺慢性阻塞性疾病(COPD)、支气管肺发育异常、缺氧性呼吸衰竭、囊性纤维化、蛛网膜下出血、血栓症、微生物感染、癌症、创

伤愈合、血液保存、心脏肥厚、胃肠疾病、肺炎性疾病、性唤起障碍、心血管异常、由致病微生物引起的疾病、免疫异常、癌症、未足月产、雷诺氏疾病、牛皮癣、类风湿性关节炎和佩罗尼氏病。

[0526] 在一个实施方式中,本文公开的化合物可用于治疗、预防、处理或诊断下列疾病、病症或病中的一种或多种,其中每一种以下将分别讨论:(1) 胃肠疾病、(2) 肺炎性疾病、(3) 性唤起障碍、(4) 心血管异常、(5) 由致病微生物引起的疾病、(6) 免疫异常、(7) 癌症、(8) 未足月产、(9) 雷诺氏疾病、(10) 牛皮癣、(11) 类风湿性关节炎和 (12) 佩罗尼氏病等。

[0527] 1. 胃肠疾病

[0528] 精氨酸酶活性的增加与许多病症的病理生理学有关,包括胃肠平滑肌的非肾上腺素能和非胆碱能 (NANC) 神经介导松弛的损害。精氨酸酶抑制剂可用于通过给予抑制剂至经受这种损害的哺乳动物或预期经受这种损害的哺乳动物(例如,患有胃肠运动紊乱的人)减轻这种损害。

[0529] 因此,本发明化合物可用于治疗或预防胃肠运动紊乱,其基于精氨酸酶存在于负鼠内部肛门括约肌中以及已经显示已知的精氨酸酶抑制剂 ABH 松弛该肌肉的观察。参见,例如,Baggio 等人,1999, *J. Pharm. Exp. Ther.* 290, 1409-16。

[0530] 本发明化合物也可用于治疗或预防炎症性肠病(例如,克罗恩病和溃疡性结肠炎)。事实上,已经显示 IBD 特征为增加的精氨酸酶活性和内皮功能紊乱。参见,例如,Horowitz 等人,2007, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 292, G 1323-36。

[0531] 同样地,本发明化合物可用于治疗或预防胃溃疡,因为引起胃部溃疡的细菌幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 在建群之后具有增加的精氨酸酶活性,以逃避人类免疫应答。参见,例如,Gobeli 等人,2001, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 98, 13844-49。

[0532] 2. 肺炎性疾病

[0533] 基于在哮喘气道中正向调节精氨酸酶的观察,本发明化合物可用于治疗或预防气喘。参见,例如,Zimmermann and Rothenberg,2006, *Eur. J. Pharmacol.* 533 :253-62。而且,在过敏性气喘模型中用 ABH 喷雾器治疗豚鼠防止了气道高应答性。参见,例如,Maarsingh, "Arginase :A Novel Key Enzyme in the Pathophysiology of Allergic Asthma," Ph. D. dissertation, Chapter 9, University of Groningen, Netherlands(2006) ;Maarsingh 等人,2008, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 178 :565-73。气喘显型的特征为气道收缩、气道平滑肌超常增生以及纤维化组织的慢性累积 ;精氨酸酶抑制剂可松弛气道平滑肌以及削弱细胞超常增生和纤维化。

[0534] 另外,本发明化合物可用于治疗或预防化学诱发的肺纤维化,因为精氨酸酶 I 和 II 在博来霉素诱发的肺纤维化中被诱发,以提供更多用于胶原蛋白生物合成的 L- 鸟氨酸。参见,例如,Endo 等人,2003, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 285, L313-21。

[0535] 本发明化合物也可用于治疗或预防特发性肺纤维变性,其基于在动物模型中观察到病毒诱发的正向调节精氨酸酶 I 的观察。参见,例如,Mora 等人,2006, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 35 :466-73。

[0536] 而且,本发明化合物可用于治疗或预防囊性纤维化。增加的唾液精氨酸酶活性引起囊性纤维化肺部疾病中 NO 缺乏 ;精氨酸酶活性也引起纤维化。参见,例如,Graseman 等人,2005, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172 :1523-28。

[0537] 3. 性唤起障碍

[0538] 勃起机能障碍折磨着二分之一的超过四十岁的男性人群。该疾病常常由复杂级联的酶催化反应中的缺陷引起,该反应控制血液流进和流出海绵体——一种在勃起的阴茎中充了血液的肌肉、海绵组织的室。损害海绵体血液流动的缺陷常常作为与其它健康条件如心脏病、高血压、糖尿病、某种药物的使用等相关的继发性并发症发生。

[0539] 在重要的实施方式中,本发明涉及使用本文所述的精氨酸酶抑制剂,用于增强哺乳动物(优选地男性人类)中的阴茎勃起功能或用于减轻哺乳动物中的勃起机能障碍。NO 是勃起功能的重要调节剂,并且介导阴茎的海绵体平滑肌中导致快速松弛的 NANC 神经传递,这又引起勃起。NO 合酶,其催化氧化 L-精氨酸以形成 L-瓜氨酸和 NO,因为这个原因,它是阴茎平滑肌生理学中的关键酶。精氨酸酶催化 L-精氨酸的水解以形成 L-鸟氨酸和脲。精氨酸酶通过影响可用于由 NO 合酶活性催化的氧化的 L-精氨酸的量调节 NO 合酶活性。因此,精氨酸酶活性的抑制可增强 NO 合酶活性,从而增强海绵体中的 NO 依赖性平滑肌松弛以及增强阴茎勃起。

[0540] 精氨酸酶存在于兔子和人类阴茎海绵体中,并且 ABH 增强该组织的 NO 依赖性松弛。参见,例如,Cox 等人,1999,Nature Struct. Biol. 6 :1043-47。精氨酸酶抑制剂 ABH 增强活的雄性兔子中的勃起应答。参见,例如,Cama 等人,2003,Biochemistry 42 :8445-51。精氨酸酶 II 在患糖尿病的男性的海绵体中被正向调节,其导致降低的 NO 生物合成,其又导致勃起机能障碍;在离体实验中 ABH 的给予恢复了 NO 生物合成。参见,例如,Bivalacqua 等人,2001,Biochem. Biophys. Res. Commun. 283 :923-27。精氨酸酶 I 在成年鼠的阴茎中被正向调节,并且削弱勃起功能。参见,例如,Bivalacqua 等人,2007, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 292 :H1340-51。

[0541] 本发明化合物也可用于治疗或预防雌性性唤起障碍。精氨酸酶抑制剂 ABH 增强雌性兔子的生殖器中的充血反应。参见,例如,Cama 等人,2003,Biochemistry 42 :8445-51。

[0542] 4. 心血管异常

[0543] 本发明化合物可用于治疗或预防动脉粥样硬化中的内皮血管功能紊乱、高血压、血胆固醇过多症和糖尿病。精氨酸酶通过调节 L-精氨酸利用率调节 NOS 活性,并且精氨酸酶的有害作用可通过精氨酸酶抑制剂阻断。参见,例如,Berkowitz 等人,2003,Circulation 108 :2000-06 (2003) ;Yang 和 Ming,2006,Clin. Med. Res. 4 :53-65。糖尿病中的增加的精氨酸酶活性通过减小 L-精氨酸对 NO 合酶的利用率导致内皮功能紊乱。参见,例如,Romero 等人,2008,Circ. Res. 102 :95-102。精氨酸酶抑制削弱了自发高血压的鼠中的高血压。参见,例如,Bagnost 等人,2010,Cardiovasc. Res. 87 :569-577。已经证明精氨酸酶抑制在局部缺血-再灌注过程中介导心脏保护。参见,例如,Jung 等人,2010,Cardiovasc. Res. 85 :147-154。其它血管病症包括周围血管疾病(PVD)、周围动脉疾病(PAD)和蛛网膜下出血。已经将精氨酸酶确定为用于治疗动脉粥样硬化的新型药物目标。参见,例如,Yang 和 Ming,2006,Curr. Hypertension Rep. 8 :54-59。

[0544] 本发明化合物可用于治疗或预防肺动脉高血压。升高的精氨酸酶活性通过损害 L-精氨酸对 NO 合酶的利用率导致血管内皮功能紊乱。参见,例如,Morris 等人,2007,Adv. Pulmonary Hypertension 5 :31-36。也已经显示精氨酸酶 II 在具有先兆子痫——一种具有增加的高血压的病症——的女性的动脉中被正向调节。参见 Sankaralingam 等人,2010,

Cardiovasc. Res. 85 :194-201。

[0545] 5. 由致病微生物引起的疾病

[0546] 本发明化合物可用于治疗或预防非洲昏睡病、恰加斯病、利什曼病、疟疾和由致病微生物引起的其它疾病。聚胺生物合成酶对于原生动物的生长和存活是必需的。参见,例如, Heby 等人, 2003, Biochem. Soc. Trans. 31 :415-19。精氨酸酶对于生活力是必需的。参见,例如, Roberts 等人, 2004, J. Biol. Chem. 279 :23668-78。因此, 原生动物精氨酸酶的抑制剂可杀死原生动物。

[0547] 精氨酸酶可通过将酵母与本发明组合物接触抑制酵母。酵母中精氨酸酶的抑制用于在酒精饮料的发酵过程中最小化脲产生。

[0548] 6. 免疫异常

[0549] 本发明化合物可用于治疗或预防多发性硬化以及可能地其它自体免疫疾病, 其基于观察: 精氨酸酶 I 在多发性硬化的动物模型 (实验的自体免疫脑脊髓炎) 中被正向调节并且精氨酸酶抑制剂 ABH 的给予提高了动物的疾病分数。参见, 例如, Xu 等人, 2003, Immunology 110 :141-48。

[0550] 7. 癌症

[0551] 瘤诱发的耐受性削弱了免疫疗法的治疗功效; 导致 T- 细胞耐受性的一种机制是产生来源于骨髓的抑制细胞 (MDSC), 其产生精氨酸酶, 从而耗尽瘤的 L- 精氨酸的微环境, 削弱 T- 细胞信号转导和功能。导致 T- 细胞无力。特别地, 精氨酸酶活性是避开免疫系统的机制, 这也是某种细菌例如幽门螺杆菌共有的。MDSC 被认为是“抵抗免疫攻击的癌症壁垒”。参见, 例如, Marx, 2008, Science 319 :154-56。

[0552] 因此, 精氨酸酶在可用本文所述的精氨酸酶抑制剂治疗的下列类型癌症中被正向调节: 肾细胞癌 (参见, 例如, Zea 等人, 2005, Cancer Res. 65 :3044-48 ;Ochoa 等人, 2007, Clin. Cancer Res. 13 :721s-726s); 前列腺癌 (参见, 例如, Bronte 等人, 2005, J. Exp. Med. 201 :1257-68) (用 N- 羟基 -L- 精氨酸抑制精氨酸酶促进瘤免疫疗法); 结肠直肠癌 (参见, 例如, Ieu 和 Wang, 1992, Cancer 70 :733-36 ;Bronte 和 Zanovello, 2005, Nature Rev. Immunol. 5 :641-54); 乳腺癌 (参见, 例如, Singh 等人, 2000, Cancer Res. 60 :3305-12 ;Bronte 和 Zanovello, 2005, Nature Rev. Immunol. 5 :641-54) (精氨酸酶抑制剂 N- 羟基 -L- 精氨酸抑制细胞增殖并诱发凋亡); 皮肤癌 (鳞状细胞和基底细胞癌) (参见, 例如, Gokmen 等人, 2001, J. Lab. Clin. Med. 137 :340-44 ;Bronte 和 Zanovello, 2005, Nature Rev. Immunol. 5 :641-54); 肺癌 (参见, 例如, Rodriguez 等人, 2005, J. Exp. Med. 202 :931-39 ;Bronte 和 Zanovello, 2005, Nature Rev. Immunol. 5 :641-54); 卵巢癌 (参见, 例如, Melichar 等人, J. Translational Med. 1, 1-5 (2003) (doi :10.1186/1479-5876-1-5); 以及胃癌 (参见, 例如, Wu 等人, 1992, Life Sci. 51, 1355-61); 等等。

[0553] 8. 未足月产的处理

[0554] 用精氨酸酶抑制剂增强子宫平滑肌松弛可用于处理未足月产。

[0555] 9. 雷诺氏疾病

[0556] 雷诺氏疾病是微脉管系统的疾病。因为在人类中皮下给予精氨酸酶抑制剂 BEC (其是 ABH 的类似物) 是血管舒张性的并且增强循环, 精氨酸酶抑制剂可用于治疗雷诺氏疾病。参见, 例如, Holowatz 等人, 2006, J. Physiol. 574 :573-81。

[0557] 10. 牛皮癣

[0558] 精氨酸酶 I 在人皮肤中的增生过多的牛皮癣表皮中被高度过度表达,并且因此精氨酸酶抑制剂可用于治疗牛皮癣。参见,例如,Bruch-Gerharz 等人,2003,Am. J. Pathology 162 :203-11。

[0559] 11. 类风湿性关节炎

[0560] 精氨酸酶 II 在来自人类患者的滑液中被正向调节,并且因此精氨酸酶抑制剂可用于治疗关节炎。参见,例如,Huang&Kaohsiung,2001, J. Med. Sci. 17 :358-63 ;Corraliza 和 Moncada,2002, J. Rheumatol. 29 :2261-65。

[0561] 12. 佩罗尼氏病

[0562] 本发明化合物可用于治疗或预防佩罗尼氏病。在该疾病的动物模型中精氨酸酶 II 在小鼠阴茎中被正向调节。参见,例如,Bivalacqua 等人,2001, J. Andrology 22 :497-506。尽管该紊乱可导致勃起功能障碍,但主要是其中纤维化组织积聚在阴茎中的炎症病症。

[0563] 13. 概要

[0564] 本发明组合物可用于治疗哺乳动物中的紊乱,其中该紊乱与哺乳动物的组织中异常高水平的精氨酸酶活性的表达有关。因为 NO 合酶活性相对于哺乳动物——更具体地人类——中的精氨酸酶活性以彼此相反的方式调节,本发明的化合物和组合物可用于治疗哺乳动物中的紊乱,其中该紊乱与哺乳动物的组织中异常低水平的 NO 合酶活性的表达有关。因为精氨酸酶和 NO 合酶的彼此相反的相互作用牵涉平滑肌的功能,本文所述化合物用于调节动物内的平滑肌活性的应用也在本发明中考虑。本发明化合物或包括含有本文所述精氨酸酶抑制剂的本发明化合物的组合物也可用于抑制具有正常水平的精氨酸酶和 NO 合酶活性的哺乳动物中的精氨酸酶,特别地在期望实现的生理学是受精氨酸酶或 NO 合酶活性影响的情况,或在不是由异常精氨酸酶或 NO 水平引起的紊乱但是可通过抑制精氨酸酶活性减轻或抑制(例如,某些形式的勃起功能障碍)的情况。

[0565] 本发明包括抑制哺乳动物中精氨酸酶的方法,其包括给予哺乳动物有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0566] 本发明进一步包括治疗哺乳动物中的与精氨酸酶有关的紊乱的方法,包括给予哺乳动物有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。在另一实施方式中,与精氨酸酶有关的紊乱是与人类组织中的异常低水平的氧化氮合酶活性有关的紊乱、与人类组织中的异常高水平的精氨酸酶活性有关的紊乱或它们的组合,包括心脏病、系统性高血压、肺部高血压、勃起功能障碍、自体免疫脑脊髓炎、慢性肾衰竭、胃肠运动紊乱、胃癌、减少的肝血流、不足的肝血流、脑血管痉挛或它们的组合。

[0567] 本发明还包括提供减轻哺乳动物中的免疫抑制的方法,包括给予哺乳动物有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐;其中所述哺乳动物患有选自慢性感染性疾病、细菌感染、寄生虫感染、创伤、麻风病、结核病、肝移植、癌症以及它们的组合的疾病或病症。

[0568] 本发明进一步包括抑制患有至少一种肿瘤的哺乳动物中的鸟氨酸的产生的方法,包括给予哺乳动物有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0569] 本发明还包括增强平滑肌松弛或松弛平滑肌的方法,其包括使平滑肌与精氨酸酶抑制剂接触。平滑肌优选地在动物的体内。本发明进一步包括松弛哺乳动物中的平滑肌的方法,包括给予哺乳动物有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。待被松弛的平滑

肌的类型包括但不限于胃肠平滑肌、肛门括约肌平滑肌、食管括约肌、奥狄括约肌、动脉平滑肌、心脏平滑肌、肺部平滑肌、肾部平滑肌、子宫平滑肌、阴道平滑肌、颈部平滑肌、胎盘平滑肌和眼部平滑肌。当平滑肌是胃肠平滑肌时，胃肠平滑肌的类型包括但不限于内部肛门括约肌。

[0570] 当平滑肌位于动物体内时，本发明包括减轻（例如，降低发病率或严重度）或抑制（例如，降低发展的可能或预防）动物内的与精氨酸酶有关的紊乱的方法。在优选的实施方式中，动物是人类。

[0571] 为了确定影响平滑肌功能的化合物的目的，本发明还考虑精氨酸酶抑制剂在体外精氨酸酶抑制 / 平滑肌松弛功能测定中的用途。如此确定的化合物认为是候选的精氨酸酶抑制剂拮抗剂，因为这些化合物是通过其抵消精氨酸酶活性抑制的能力被确定的。例如，这些化合物可通过使用对平滑肌活性的测定确定，所述测定使用内部肛门括约肌和本发明的精氨酸酶抑制剂中的一种。在该测定中，从哺乳动物（例如，成年负鼠）获得的内部肛门括约肌条通过使用电场刺激（EFS）的 NANC 神经介导的松弛被诱发松弛；松弛通过将肌肉条与精氨酸酶接触而被逆转；并且松弛的逆转通过将肌肉与精氨酸酶抑制剂接触而结束。评定测试化合物对肌肉松弛的随后逆转的效果。与没有测试化合物的情况下肌肉松弛状态比较，在测试化合物存在下肌肉松弛状态的任何显著逆转是测试化合物是精氨酸酶抑制剂拮抗剂的指示。

[0572] 本发明还包括治疗与哺乳动物中精氨酸酶的正向调节有关的疾病或病症的方法，包括给予哺乳动物有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐；其中疾病或病症是胃肠疾病、肺炎性疾病、性唤起障碍、心血管异常、溶血紊乱、自体免疫疾病、创伤愈合、由寄生的原生动植物引起的疾病、由细菌引起的疾病、癌症、未足月产、牛皮鲜或它们的组合。

[0573] 抑制精氨酸酶以两种方式影响癌症。第一方式是减轻导致肿瘤耐受性的免疫抑制，并且第二方式是通过限制具有增殖作用的鸟氨酸和随后多胺的产生。

[0574] 在一个实施方式中，胃肠疾病是胃肠运动紊乱、炎症性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、胃部溃疡、扁桃腺（adenotonsillar）疾病或它们的组合。

[0575] 在一个实施方式中，肺炎性疾病是气喘、化学诱发的肺部纤维化、特发性肺纤维变性、囊性纤维化、肺慢性阻塞性疾病（COPD）或它们的组合。

[0576] 在一个实施方式中，性唤起障碍是雄性勃起机能障碍、佩罗尼氏病或雌性性唤起障碍。

[0577] 在一个实施方式中，心血管异常是动脉粥样硬化中的内皮血管功能紊乱、高血压、局部缺血再灌注损伤、周围血管疾病、周围动脉疾病、蛛网膜下出血、血胆固醇过多症、糖尿病、糖尿病性心血管疾病、肺动脉高血压、雷诺氏疾病或它们的组合。

[0578] 在一个实施方式中，溶血紊乱是阵发性夜间血红蛋白尿（PNH）、脸形细胞贫血症、地中海贫血、遗传性球形红细胞增多症和口形红细胞增多、微血管性溶血性贫血、丙酮酸激酶缺乏症、ABO 错配转导反应、阵发性冷性血红蛋白尿症、重度自发性自体免疫溶血性贫血、感染诱发的贫血、疟疾、心脏分流术、人工心脏瓣膜诱发的贫血、化学品诱发的贫血或它们的组合。

[0579] 在一个实施方式中，自体免疫疾病是脑脊髓炎、多发性硬化、抗磷脂综合征 1、自体免疫溶血性贫血、慢性炎症性脱髓鞘多神经根神经瘤（chronic inflammatory

demyelinating polyradiculoneuropathy)、疱疹样皮炎 (“腹部疾病”)、皮炎、重症肌无力、天疱疮、类风湿性关节炎、僵人综合征 (stiff-person syndrome)、1 型糖尿病、强直性脊椎炎或它们的组合。

[0580] 在一个实施方式中,病症是创伤愈合。

[0581] 在一个实施方式中,由寄生的原生动物引起的疾病是非洲昏睡病、恰加斯病、利什曼病、疟疾或它们的组合。

[0582] 在一个实施方式中,癌症是肾细胞癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、皮肤癌、肺癌、卵巢癌、胃癌或它们的组合。在另一实施方式中,皮肤癌是鳞状细胞癌、基底细胞癌或它们的组合。

[0583] 在一个实施方式中,病症是未足月产。

[0584] 在一个实施方式中,病症是雷诺氏疾病。

[0585] 另外,本发明的化合物和组合物在农业上或其它经济重要植物寿命中可用作抗真菌剂。本发明的化合物和组合物可通过喷洒或植物生物学领域内众所周知的其它方式治疗上给予植物。

[0586] 本领域技术人员将认识到或能够仅仅使用常规实验确定本文所述具体过程、实施方式、权利要求和实施例的许多等价形式。认为这类等价形式在本发明范围内并且由所附权利要求覆盖。例如,应当理解,利用本领域认可的替换和仅仅使用常规试验对反应条件——包括但不限于反应时间、反应大小/体积和实验反应物如溶剂、催化剂、压力、气氛条件例如氮气气氛以及还原剂/氧化剂——的更改在本申请的范围。

[0587] 应当理解,无论什么值和范围在本文中提供,被这些值和范围包括的所有值和范围意欲包括在本发明的范围内。而且,落入这些范围内的所有值以及值的范围的上限或下限也被本发明考虑。

[0588] 下列实施例进一步阐明了本发明的各方面。但是,它们决不限制如本文提出的本发明的教导或公开。

实施例

[0589] 现在参照下列实施例描述本发明。提供这些实施例仅是为了阐述的目的,并且本发明不限于这些实施例,而是包括由于本文提供的教导而变得明显的所有变化。

[0590] 现在描述实验中采用的材料和方法以及在该实施例中呈现的实验结果。

[0591] 本发明化合物可通过一种或多种下列一般方法制备。所有份和百分比按重量计,除非另作说明。当范围在本文用于物理性质如分子量或化学性质如化学式时,其中的这些范围的所有组合以及子组合意欲作为其具体实施方式被包括。应当理解,这些实施例尽管指出了本发明的优选实施方式,但是仅是为了阐述给出的。由以上讨论和这些实施例,本领域技术人员可确定本发明的必要特征,并且在不脱离其精神和范围的情况下,本领域技术人员可作出本发明的各种变化和更改,以将它适于各种用途和条件。为了这些合成方法可更全面地被理解,也呈现了用于制造具体化合物的溶液相方案的一些实施例。所有原材料是商业上可得的或可通过这些方案中所述的程序或通过对于有机化学中任一普通技术人员众所周知的程序制备。

[0592] 一般程序 A. 由 α -溴乙酸酯制备氨基酯酮亚胺

[0593] 如图 1 中图解的,将二苯甲酮亚胺 (6.68mL, 40.0mmol) 和溴乙酸叔丁酯 3c (5.9mL, 40.0mmol) 溶解在 40mL 的乙腈中。加入 DIEA (6.95mL, 40.0mmol) 并且将反应混合物加热以回流 14 小时。将反应混合物冷却至室温,通过加入 50% 的含水乙酸中和,并且冷却至 0℃。固体通过过滤收集并且然后用冷乙醇洗涤。将产物 4c 在真空中干燥以给出 9.05g (77%), 其在没有进一步纯化的情况下使用。MS (LC/MS, ESI) :296 (M+H), 240 (M-tBu+H)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃, 6) :7.5-8.0 (m, 10H), 4.5 (s, 2H), 1.4 (s, 9H)。(参见 O' Donne11, 2004, Acc. Chem. Res. 37, 506)

[0594] 一般程序 B. 烷基碘反应物的合成

[0595] 如图 2 中图解的,将吡啶 6 (3.0mmol) 和 3-溴-1-丙醇 (3.75mmol) 溶解于 15mL 的 2-丁酮中。加入固体 K₂CO₃ (6.0mmol), 并且反应在回流下搅拌 18-24 小时。使混合物冷却至室温并且用 EtOAc 稀释,用水洗涤 3 次并且用盐水洗涤 1 次。将有机溶液在硫酸镁上干燥并且在真空中浓缩以给出 7。产物化合物 7 通过 LC/MS 和 ¹H NMR 测定,并且在没有进一步纯化的情况下使用。

[0596] 如图 2 中图解的,将化合物 8 (1.03g, 7.1mmol) 与醛 9 (7.1mmol) 在 30mL 的 1 : 1DCM/TMOF 中混合大约 5min。将氢化三乙酸基硼 (4.15g, 19.6mmol) 以四部分加入混合物中,并且将反应搅拌 1.5 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释,并且加入 1N NaOH。分离层,并且将有机溶液用 1 N NaOH 溶液洗涤 2 次并用盐水洗涤 1 次。将有机溶液在硫酸镁上干燥并且在真空中浓缩以给出 10。产物化合物 10 通过 LC/MS 和 ¹H NMR 测定,并且在没有进一步纯化的情况下使用。

[0597] 如图 2 中图解的,在氩气中将咪唑 (960mg, 14.2mmol) 和三苯膦-树脂 (3.30g, 3.0mmol/g, 9.9mmol) 悬浮于 50mL 的 DCM 中。将碘 (2.52g, 10.0mmol) 加入至该混合物中并且搅拌 10-15 分钟。在 10mL 的 DCM 中加入化合物 10, 然后搅拌 12-18 小时。过滤反应混合物,并且用 3 部分各自 10mL 的 DCM 洗涤,以去除树脂,并且然后连同 10-15mL 的水加入 25mL 的饱和硫代硫酸钠溶液,并将混合物搅拌 10-15 分钟。分离混合物,并且将有机层用水洗涤 3 次并用盐水洗涤 1 次。将有机溶液在硫酸镁上干燥并在真空中浓缩,以给出油 11。

[0598] 一般程序 C. 用未活化的烷基卤烷基化甘氨酸酮亚胺

[0599] 如图 3 和 7 中图解的,在氩气中将化合物 4c (1mmol) 溶解于 5mL 的干燥 THF (四氢呋喃) 中,并且冷却至 -78℃。将 THF (1.05mL) 中的 1M 的碱溶液 LiHMDS (六甲基二硅氮烷锂) 加入至反应混合物中,并且在 -78℃ 下搅拌 45 分钟,并且然后将 3mL 干燥 THF 中的烷基卤如化合物 11 (1.05mmol) 加入。反应混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟,并且然后允许温热至室温并且搅拌 8-18 小时。反应混合物用 20mL EtOAc (乙酸乙酯) 稀释以及用水并且然后盐水洗涤。有机溶液在 Hydromatrix 牌硅藻土床上过滤并且浓缩至干燥。将该剩余物溶解于小量 DCM 中,施加至干燥的硅胶柱,并且用 EtOAc/ 己烷 (1-5%) 的混合物洗脱,以产生化合物 12 或 24。

[0600] 一般程序 D. 用巴豆基溴烷基化氨基酯酮亚胺

[0601] 如图 3 和 7 中图解的,在氩气中将化合物 12 或 24 (1mmol) 溶解于 5mL 的干燥 THF 中,并且冷却至 -78℃。将甲苯 (1.05mL) 中的 0.5MKHMDS (六甲基硅氮烷钾) 的溶液加入至反应混合物中并且在 -78℃ 下搅拌 45 分钟,并且然后加入巴豆基溴 (1.05 当量)。反应混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟,并且然后允许温热至室温并且搅拌 8-18 小时。将反应混合物

用 20mL EtOAc 稀释,以及用水并且然后盐水洗涤。有机溶液在 Hydromatrix 牌硅藻土床上过滤并且浓缩至干燥。将该剩余物溶解于少量 DCM 中,施加至干燥的硅胶柱,并且用 EtOAc/己烷 (1-5%) 的混合物洗脱,以产生化合物 13 或 25。

[0602] 一般程序 E. 巴豆基侧链的硼氢化

[0603] 如图 3 和 7-8 中图解的,在氩气气氛中将 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (34mg, 0.05mmol, 5mol%) 和 DPPM (双(二苯膦基)甲烷, 38mg, 0.10mmol, 10mol%) 溶解于 5mL 干燥 DCM 中。将频哪醇硼烷 (175 μL , 1.20mmol) 和化合物 13、27 或 32 (1mmol) 溶解于 5mL 干燥 DCM 中并加入。反应混合物在室温下搅拌 24 小时。将 1mL 的 MeOH/H₂O (1 : 1) 加入以淬灭该反应。将混合物在真空中浓缩,用 20mL EtOAc 溶解,并且用水并且然后用盐水洗涤。有机溶液在 Hydromatrix 牌硅藻土床上过滤并且浓缩至干燥。将该剩余物溶解于少量 DCM 中,施加至干燥的硅胶柱,并且用 EtOAc/己烷 (5-10%) 的混合物洗脱,以产生纯的化合物 14、28 或 33。

[0604] 一般程序 F. 选择性 Boc 去除

[0605] 如图 4 和 6 中图解的,化合物 14 或 19 通过在氩气中用 25-50% TFA (三氟乙酸)/DCM 处理 12-16 小时转化为化合物 15 或 20。在真空中将反应混合物浓缩至干燥,将几 mL 的 DCM 加入,并且该溶液被再次浓缩至干燥,并且然后将剩余物在真空中干燥几小时,并且然后放置在氩气气氛中。

[0606] 一般程序 G. 哌嗪侧链的烷基化

[0607] 如图 4 中图解的,在氩气中将化合物 15 溶解于无水 DMF 中并且加入 2.5 当量的碳酸钾,随后加入 1-2 当量的烷基卤如苄基溴。将反应在室温下搅拌 12-18 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释,并且用 1N NaOH 洗涤 2 次,用水洗涤 1 次,和用盐水洗涤 1 次。将有机溶液在 Hydromatrix 牌硅藻土床上过滤并且浓缩至干燥,并且将化合物 16 原样用于随后的全面脱保护步骤。

[0608] 一般程序 H. 哌嗪侧链的酰化

[0609] 如图 4 和 6 中图解的,在氩气中将化合物 15 或 20 溶解于无水 DMF 中,并且加入 DIEA 直至溶液是碱性的。加入酰化剂 (磺酰基氯、酰基氯或异氰酸酯) (1.2 当量),并且将反应搅拌 12-18 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释,并且用 1N NaOH 洗涤 2 次,用水洗涤 1 次,和用盐水洗涤 1 次。将有机溶液在 Hydromatrix 牌硅藻土床上过滤并且浓缩至干燥,以给出化合物 17、18、21、22 或 23,其原样用于随后的全面脱保护步骤。

[0610] 一般程序 I. 酮亚胺去除和用 Cbz 基团再次保护 α -胺

[0611] 如图 6 中图解的,将化合物 14 在室温下用 1N HCl/THF (1 : 2) 处理 30 分钟至 1 小时。将反应混合物用 EtOAc 和 1N NaOH 稀释,并且分离层。有机层用 1N NaOH 洗涤 1 次,用 H₂O 洗涤 1 次和用盐水洗涤 1 次。将有机溶液在 MgSO₄ 上干燥,过滤,并且浓缩至干燥。在氩气中将该剩余物溶解于无水 THF 中,加入 1.2 当量的 DIEA,随后加入 1.2 当量的氯甲酸苄酯,并且将该混合物在室温下搅拌 12-18 小时。混合物用 EtOAc 稀释,用 0.1N HCl 洗涤 3 次,和用盐水洗涤 1 次。将有机溶液在 MgSO₄ 上干燥,过滤,并且浓缩至干燥。将该剩余物溶解于少量 DCM 中,施加至干燥的硅胶柱,并且用 EtOAc/己烷 (5-10%) 的混合物洗脱以给出纯的化合物 19。

[0612] 一般程序 J. 用于酮亚胺去除和用 Cbz 基团再次保护 α -胺的中性条件

[0613] 如图 7 中图解的,在氩气中将 6.37g (12.2mmol) 的 25 溶解于 60mL 干燥 THF 中,

并且将 30mL 的 1M 盐酸羟胺加入至该溶液。反应在室温下快速混合直至原材料完全消耗 (24-48 小时)。将乙酸乙酯 (100mL) 和 1N NaOH (50mL) 加入至反应混合物中。分离层, 并且将含水溶液用 EtOAc 洗涤 3 次。结合有机溶液, 用盐水洗涤 1 次, 在 $MgSO_4$ 上干燥, 过滤并且在真空中浓缩为油。将该剩余物溶解于少量 DCM 中, 施加至干燥的硅胶柱, 并且用 EtOAc/己烷 (5-50%) 的混合物洗脱, 以给出纯的化合物 26。在氩气中将化合物 26 溶解于 40mL 的干燥 THF 中, 并且加入 2.4mL DIEA (13.8mmol), 随后加入 2.0mL 的氯甲酸苄酯 (13.8mmol), 并且反应在室温下搅拌过夜。反应混合物用 100mL 的 EtOAc 稀释, 用 0.1N HCl 洗涤 3 次和用盐水洗涤 1 次, 在 $MgSO_4$ 上干燥, 过滤并在真空中浓缩以给出油, 其在硅胶柱上用 EtOAc/己烷 (5-10%) 的混合物洗脱, 以产生 3.28g (59%) 的纯化合物 27。

[0614] 一般程序 K. α -胺的 Boc 保护

[0615] 如图 8 中图解的, 将化合物 26 溶解于 THF/水 (1 : 1) 中, 并将 3.5 当量的 $NaHCO_3$ 和 2 当量的二叔丁基碳酸氢酯加入该溶液。在 36 小时后, 反应混合物用 EtOAc 稀释, 并且用水洗涤 3 次和用盐水洗涤 1 次。有机层在 $MgSO_4$ 上干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生油, 其在硅胶柱上用 EtOAc/己烷 (2-50%) 的混合物洗脱, 以产生纯化合物 32。

[0616] 一般程序 L. TBS 醚去除和羟基转化为碘根

[0617] 如图 7 和 8 中图解的, 在氩气中将 0.8mmol 的化合物 28 或 33 溶解于 5mL 的干燥 THF 中, 并将 4mL 0.2N HCl 加入至该溶液。混合物在室温下快速搅拌过夜。混合物用 50mL EtOAc 稀释, 用水洗涤 1 次, 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤 1 次和用盐水洗涤 1 次, 在 $MgSO_4$ 上干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生 0.411g 的褐色油 (29), 其原样用于下一个反应中或可在硅胶柱上用 EtOAc/己烷 (10-25%) 的混合物洗脱。将咪唑 (0.11g, 1.62mmol) 和 0.375g 的 Ph_3P -树脂 (3.0mmol/g, 1.12mmol) 放置在氩气中, 并加入 5mL 的干燥 DCM。加入碘 (0.290g, 1.15mmol), 并且将混合物声波处理 2-3 分钟, 以溶解碘。然后, 将 2mL 干燥 DCM 中的化合物 29 加入至反应混合物, 随后加入 2mL DCM 用作漂洗液, 并且将该混合物在室温下搅拌过夜。过滤树脂, 并且用 DCM 充分地洗涤。DCM 溶液用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤 1 次, 并且然后用水洗涤 1 次和用盐水洗涤 1 次, 在 $MgSO_4$ 上干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生 459mg (93%) 的油, 表征为化合物 30 或 34。

[0618] 一般程序 M. 化合物 29 的手性色谱法

[0619] 如图 11 和 12 中图解的, 将化合物 29 的对映异构体在 CHIRALCEL[®] OZ 20 μ AD-H 色谱柱上用 10% 异丙醇 / 己烷分离, 以产生纯化合物 36a 和 36b。在分析柱上峰 1 在 6.34 分钟洗脱并且峰 2 在 13.52 分钟洗脱。

[0620] 一般程序 N. 对烷基碘的亲核加成

[0621] 如图 7 和 8 中图解的, 将 0.5mL DMF 中的化合物 30 或 34 (0.149mmol) 加入至亲核体——例如但不限于取代的盐酸哌啶 (1.1 当量)——和干燥碳酸钾 (0.080g, 0.58mmol) 的混合物中。将该混合物在室温下快速搅拌过夜。将反应混合物用 10mL EtOAc 稀释, 用 1N NaOH 洗涤 2 次, 用水洗涤 1 次和用盐水洗涤 1 次。将 EtOAc 溶液在 Hydromatrix 柱上过滤, 并且将溶液在真空中浓缩以产生粗的 31 或 35。这些化合物可原样使用, 或在硅胶柱上用 EtOAc/己烷 (20-50%) 的混合物洗脱。

[0622] 一般程序 O. 全面脱保护程序 (1)

[0623] 如图 5 中图解的, 将化合物 14 溶解于 6N 的 HCl/DCM 2 : 1 中, 并且在 70°C 下搅拌

过夜。将该反应混合物冷却,并且用醚萃取 3 次。冻干含水层,并且剩余物通过在 C18 二氧化硅制备柱上使用含有 0.075% TFA 的乙腈 / 水梯度的制备型 HPLC 纯化。

[0624] 一般程序 P. 全面脱保护程序 (2)

[0625] 如图 5、10 和 14 中图解的,在氩气中将化合物 14、35 或 47 溶解于 50-100% 的 TFA/DCM 中,并且在室温下搅拌 1-2 小时。将反应混合物在真空中浓缩至干燥,并且将剩余物放置在氩气中。将该剩余物溶解于 3-5mL 的 1N HCl 加上相同量的二乙醚中。加入苯基硼酸 (5 当量),并将反应混合物在室温下快速搅拌 12-18 小时。分离层并且用二乙醚洗涤含水溶液 5 次。冻干含水层,并且剩余物通过在 C18 二氧化硅制备柱上使用含有 0.075% TFA 的乙腈 / 水梯度的制备型 HPLC 纯化。

[0626] 一般程序 Q. 全面脱保护程序 (3)

[0627] 如图 10 和 14 中图解的,将化合物 31、48 或 50 溶解于 THF 中,并且加入 2-3 当量的 1N HCl。将 Pd/C(10%, 0.1 当量) 加入至该混合物中,并且将该反应在氢气气氛中放置 1-2 小时。反应物在硅藻土 (Celite) 上过滤并且用乙腈洗涤 2-3 次。将反应混合物在真空中浓缩至干燥,并且将剩余物放置在氩气中,然后进行一般程序 P 以完全去除保护基团。反应的顺序可取决于这些化合物的 R¹ 中基团的具体化学相容性而改变。

[0628] 一般程序 R. 通过酸性方法的酯化

[0629] 如图 13 中的方案 A 图解的,将化合物 41 (75-100mg) 加入至 6mL 的醇 (R²OH) 中并且加入 0.5mL 的亚硫酸氯。将反应混合物回流 16 小时,冷却并在真空中浓缩。化合物 42 通过制备型 HPLC 使用乙腈 / 水梯度纯化。

[0630] 一般程序 S. 通过碱性方法的酯化

[0631] 如图 13 中的方案 B 图解的,将 100mg 的化合物 43、44、45 或 46 溶解于 5mL DMF 中,并且加入 2.5 当量的 K₂CO₃,随后加入 1.2 当量的烷基卤如异丙基溴。如果使用烷基氯,也将 1 当量的 NaI 加入至反应混合物中。将反应混合物在 25-50°C 下搅拌 4-16 小时。产物通过用 EtOAc 稀释分离,用水洗涤 3 次,并且在真空中浓缩以给出化合物 47、48、49 或 50。这些产物在硅胶柱上使用 EtOAc/ 己烷 (20-100%) 的混合物洗脱或通过反相 HPLC 使用乙腈 / 水梯度纯化。

[0632] 一般程序 T. 通过 DCC/DMAP 的酯化

[0633] 如图 13 中图解的,将化合物 43、44、45 或 46 溶解于 DCM 和三乙胺 (3 当量)、DCC (2 当量)、DMAP 和 1.2 当量的醇 (R²OH) 中。反应混合物在室温下搅拌 16h,并且然后在真空中浓缩。剩余物在硅胶柱上用 EtOAc/ 己烷 (20-50%) 的混合物洗脱或通过反相 HPLC 使用乙腈 / 水梯度纯化,以给出化合物 47、48、49 或 50。

[0634] 一般程序 U. 通过预先形成酰基氯的酯化

[0635] 如图 13 中的方案 D 图解的,将化合物 45 溶解于 DCM 中,并且加入 1-2 滴的 DMF,随后在 0°C 下加入 1.5 当量的草酰氯。使反应温热至室温,并且然后搅拌 1-2 小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且加入干燥 DCM,并且然后在真空中再次浓缩。剩余物在真空中干燥 1-2 小时。将该剩余物溶解于 DMF 中,并且加入 1.5-3 当量的 R²OH,并且将反应混合物搅拌 16hr,然后在真空中浓缩。剩余物在硅胶柱上用 EtOAc/ 己烷 (20-50%) 的混合物洗脱或通过反相 HPLC 使用乙腈 / 水梯度纯化,以给出化合物 49。

[0636] 一般程序 V. 前体药物酯的全面脱保护

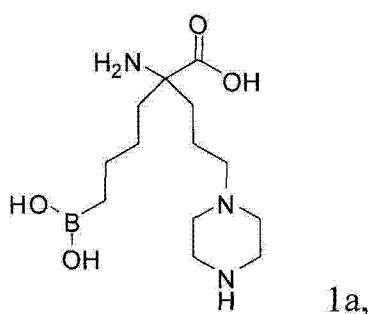
[0637] 如图 14 中的方案 A 图解的, 化合物 47、48 或 50 在 α -胺和一羟基硼酯 (boronic ester) 上通过图 10 中概述的程序和一般程序 O、P 或 Q 脱保护, 以给出本发明化合物 42。另外, 将化合物 48 上的 Cbz 保护基团通过在 TFA 中回流 16 小时去除。

[0638] 如图 14 中的方案 B 图解的, 化合物 49 的 Fmoc 基团在室温下用 DMF 中的 5-20% 的哌啶或哌嗪处理 30 分钟 -4 小时后进行切割。

[0639] 将频哪醇硼酸酯中间体溶解于 3-5mL 的 1N HCl 加上等量的二乙醚中。加入苯基硼酸 (5 当量), 并且在室温下快速搅拌反应混合物 12-18 小时。将层分离, 并将含水溶液用二乙醚洗涤 5 次。冻干含水层, 并且剩余物通过使用含有 0.075% TFA 的乙腈 / 水梯度的制备型 HPLC 在 C18 二氧化硅制备柱上纯化, 以给出化合物 42。

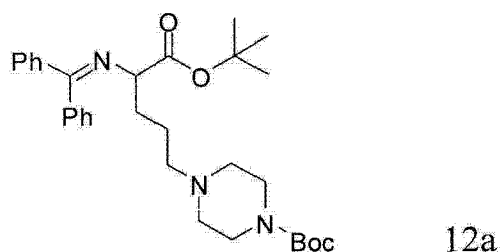
[0640] 比较实施例 4 : 2-氨基 -6-二羟硼基 -2-(3-(哌嗪 -1-基) 丙基) 己酸三氟乙酸盐 (1a)

[0641]



[0642] 4-(5-叔丁氧基 -4-(二苯亚甲基氨基) -5-氧代戊烷基哌嗪 -1-羧酸叔丁酯

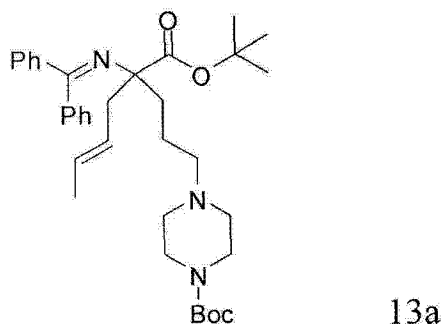
[0643]



[0644] 使用上述一般程序 C, 化合物 12a, 10.0g, (85%) 在 4c 和 11 (其中 R = Boc) 的反应后获得。MS (LC/MS, ESI) : 522 (M+H), 466 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ) : 7.4-8.0 (m, 10H), 4.9 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.3 (m, 2H)。

[0645] 4-(4-叔丁氧基羰基) -4-(二苯亚甲基氨基) 辛 -6-烯基) 哌嗪 -1-羧酸叔丁酯

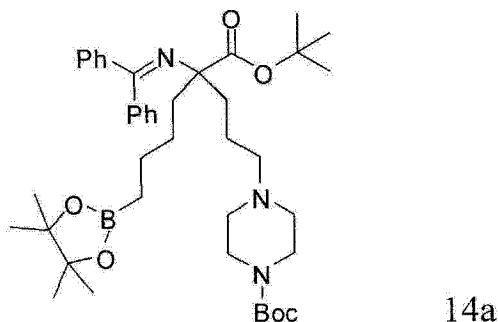
[0646]



[0647] 化合物 13a, 10.4g (94%) 使用上述一般程序 D 获得。MS (LC/MS, ESI) : 576.5 (M+H), 520.5 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ) : 7.4-8.0 (m, 10H), 5.5 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 6H), 2.05 (d, 3H), 2.0 (m, 4H), 1.4 (s, 18H), 1.3 (m, 2H)。

[0648] 4-(4-叔丁氧基羰基)-4-(二苯亚甲基氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)辛基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0649]



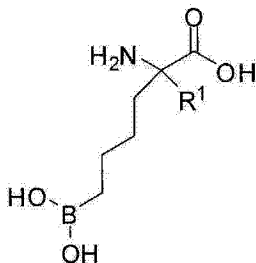
[0650] 化合物 14a, 9.0g (71%) 使用上述一般程序 E 获得。MS (LC/MS, ESI) : 704.7 (M+H), 648.6 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ) : 7.4-8.0 (m, 10H), 3.2 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 6H), 2.0 (m, 4H), 1.4 (s, 18H), 1.3 (m, 4H), 1.25 (s, 12H), 0.8 (t, 2H)。

[0651] 化合物 1a, 20mg (45%) 在通过制备型 HPLC 纯化后通过使用上述一般程序 O 获得, 为 TFA 盐。MS (LC/MS, ESI) : 284 (M-H₂O+H). ^1H NMR (300MHz, D_2O , δ) : 2.8 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 6H), 2.0 (m, 4H), 1.3 (m, 4H), 0.8 (t, 2H)。

[0652] 实施例 2

[0653] 列于下面表 4 中的下列化合物以化合物 1a 的上述类似方式合成。

[0654]



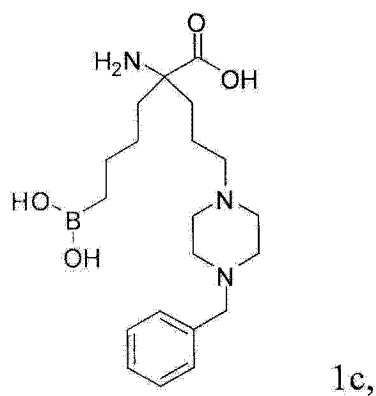
[0655] 表 4

[0656]

实施例编号	化合物编号	R ¹	分离的量	MS 数据	物理性质
2	1b		7 mg	426 408	白色荧光粉末

[0657] 实施例 3 : 2-氨基-2-(3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸三氟乙酸盐 (1c)

[0658]

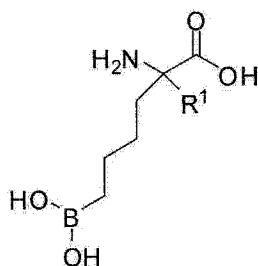


[0659] 将化合物 14a 在氩气中用 20% 的 TFA/DCM 处理, 如上面一般程序 F 中所述, 以产生化合物 15c, 如上面一般程序 G 中所述用苄基溴处理化合物 15c, 以产生化合物 16c。该化合物在一般程序 P 中原样使用, 以在通过制备型 HPLC 纯化后产生 13mg 的 1c (对于 3 个步骤, 19%), 为三氟乙酸盐。MS (LC/MS, ESI) : 374 (M-H₂O+H)。¹H NMR (300MHz, D₂O, δ) : 7. 2-7. 4 (m, 5H), 3. 8 (s, 2H), 3. 2 (m, 4H), 2. 4-2. 5 (m, 6H), 2. 0 (m, 4H), 1. 3 (m, 4H), 0. 8 (t, 2H)。

[0660] 实施例 4-15

[0661] 列于以下表 5 中的下列化合物以对化合物 1c 上述的类似方式合成。在表 5 中, 每个化合物具有下列化学结构 (表中的每个实施例具有不同的 R¹ 基团) :

[0662]



[0663] 表 5

[0664]

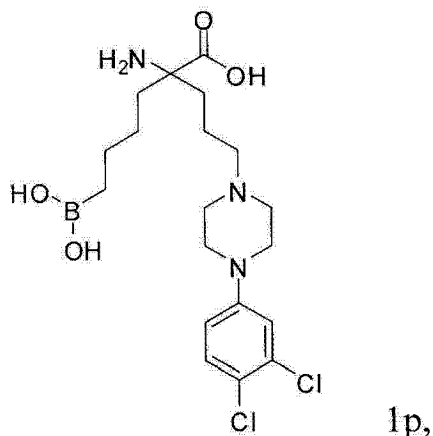
实施例编号	化合物编号	R ¹	分离的量	MS 数据	物理外观
4	1d		7 mg	426 408	白色荧光粉末
5	1e		10 mg	417 399	白色荧光粉末
6	1f		12 mg	428 410	白色荧光粉末
7	1g		14 mg	428 410	白色荧光粉末
8	1h		10 mg	460 442	白色透明玻璃
9	1i		9 mg	460 442	白色荧光粉末

[0665]

10	1j		6 mg	470 452	白色荧光粉末
11	1k		6 mg	410 392	白色荧光粉末
12	1l		17 mg	428 410	白色荧光粉末
13	1m		23 mg	428 410	白色荧光粉末
14	1n		15 mg	406 388	无色玻璃
15	1o		2 mg	446 428	白色荧光粉末

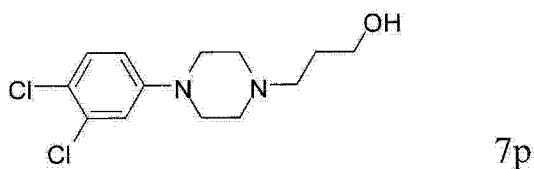
[0666] 实施例 16 :2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙基)己酸 (1p)

[0667]



[0668] 3-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙-1-醇 (7p)

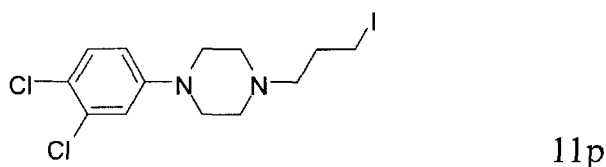
[0669]



[0670] 化合物 5 (0.32mL, 3.54mmols) 在 85°C 下在 15ml 的 2-丁酮中与 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪 (0.58g, 2.5mmols) 和碳酸钾 (0.78g, 5.6mmols) 混合过夜, 如一般程序 B 中所述的, 以产生化合物 7p, 并且原样用于下一个反应。MS (LC/MS, ESI) :289 (M+H)。

[0671] 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-碘丙基)哌嗪 (11p)

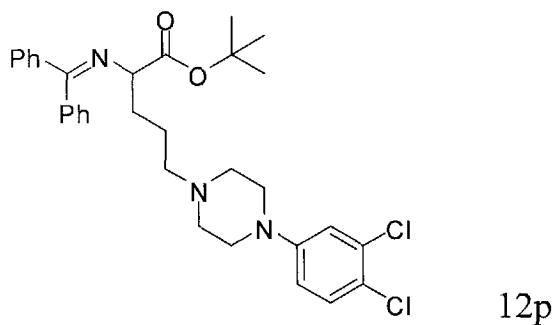
[0672]



[0673] 将化合物 7p 在 DCM 中与三苯膦树脂、咪唑和碘混合, 如一般程序 B 中所述的。产物化合物 11p 在没有进一步纯化的情况下用于下一个反应。MS (LC/MS, ESI) :399 (M+H)。

[0674] 5-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)-2-(二苯亚甲基氨基)戊酸叔丁盐 (12p)

[0675]

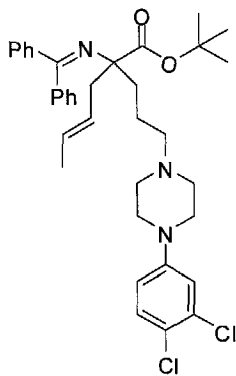


[0676] 化合物 12p, 0.497g (37%) 使用上述一般程序 C 获得。MS (LC/MS, ESI) :566 (M+H),

510 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ): 7.4-8.0 (m, 10H), 6.8-7.2 (m, 3H), 4.1 (t, 1H), 3.2-3.6 (m, 8H), 2.4-2.5 (t, 2H), 1.7-2.0 (m, 4H), 1.4 (s, 9H)。

[0677] 2-(3-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙基)-2-(二苯亚甲基氨基)己-4-酸叔丁酯 (13p)

[0678]

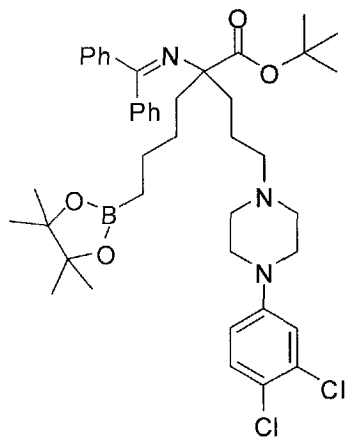


13p

[0679] 化合物 13p, 0.359g (94%) 使用上述一般程序 D 获得。MS (LC/MS, ESI): 620 (M+H), 564 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ): 7.4-8.0 (m, 10H), 6.8-7.2 (m, 3H), 5.4-5.6 (m, 2H), 3.2-3.6 (m, 8H), 2.4-2.5 (m, 4H), 1.7-2.0 (m, 4H), 1.6 (d, 3H), 1.4 (s, 9H)。

[0680] 叔丁基-2-(3-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙基)-2-(二苯亚甲基氨基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸酯 (14p)

[0681]



14p

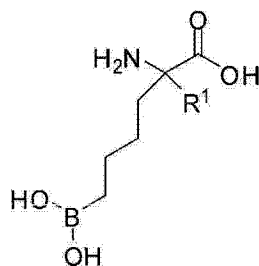
[0682] 化合物 14p, 0.302g (70%) 使用上述一般程序 E 获得。MS (LC/MS, ESI): 748 (M+H), 692 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ): 7.4-8.0 (m, 10H), 6.8-7.2 (m, 3H), 3.2-3.6 (m, 8H), 2.4-2.5 (m, 4H), 1.6-2.0 (m, 8H), 1.4 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 0.8 (t, 2H)。

[0683] 最终, 128mg (54%) 的化合物 1p——其结构如上图解——使用上述一般程序 0 获得。MS (LC/MS, ESI): 427 (M-H₂O+H). ^1H NMR (300MHz, D_2O , δ): 7.4 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 3.2-3.6 (m, 8H), 2.4-2.5 (m, 4H), 2.0 (m, 4H), 1.3 (m, 4H), 0.8 (t, 2H)。

[0684] 实施例 17-25

[0685] 列于以下表 6 中的下列化合物以如对于化合物 1p 上述的类似方式合成。在表 6 中, 每个化合物具有下列化学结构 (表中的每个实施例具有不同的 R¹ 基团):

[0686]

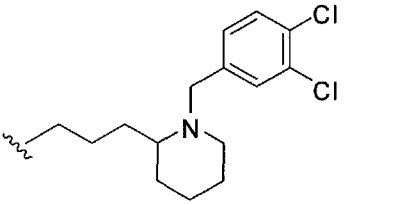
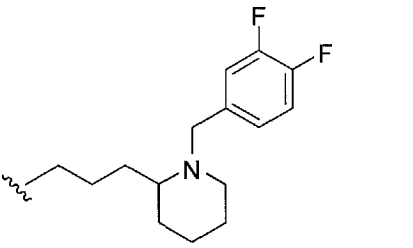
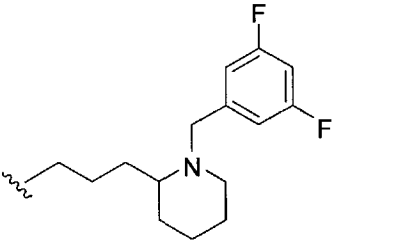


[0687] 表 6

[0688]

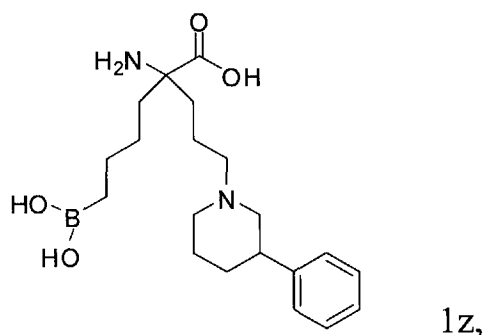
实施例编号	化合物编号	R ¹	分离的量	MS 数据	物理外观
17	1q		27 mg	395 377	白色荧光粉末
18	1r		7 mg	287 269	无色玻璃
19	1s		5 mg	445 427	白色荧光粉末
20	1t		4 mg	413 395	白色荧光粉末
21	1u		5 mg	413 395	白色荧光粉末
22	1v		4 mg	445 427	白色荧光粉末

[0689]

23	1w		5 mg	459 441	白色荧光粉末
24	1x		4 mg	427 409	白色荧光粉末
25	1y		7 mg	427 409	白色荧光粉末

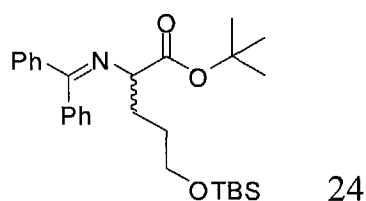
[0690] 实施例 26 :2-氨基 -6- 二羟硼基 -2-(3-(3- 苯基哌啶 -1- 基) 丙基) 己酸 (1z)

[0691]



[0692] 5-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-2-(二苯亚甲基氨基)戊酸叔丁盐 (24)

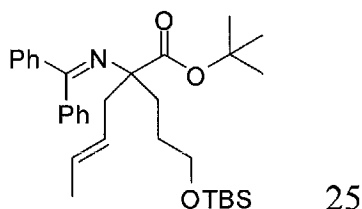
[0693]



[0694] 化合物 24, 13.43g (82%) 使用上述一般程序 C 获得。MS(LC/MS, ESI) : 468.5 (M+H)¹H NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 7.2-8.0(m, 10H), 3.9(m, 1H), 3.6(t, 2H), 2.0(m, 2H), 1.4-1.6(m, 2H), 1.4(s, 9H), 0.9(s, 9H), 0.05(s, 6H)。

[0695] 2-(3-(叔丁基二甲基甲硅氧基)丙基)-2-(二苯亚甲基氨基)己-4-酸叔丁酯 (25)

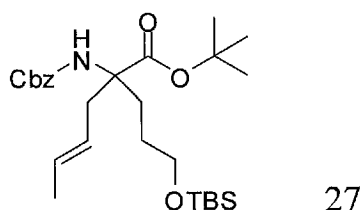
[0696]



[0697] 化合物 25, 11.23g (75%) 使用上述一般程序 D 获得。MS (LC/MS, ESI) : 522.6 (M+H), 466.5 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ) : 7.3-7.8 (m, 10H), 5.4-5.5 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 2.4-2.6 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 4H), 1.6 (d, 3H), 1.4 (s, 9H), 0.9 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

[0698] 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(3-(叔丁基二甲基甲硅氧基)丙基)己-4-酸叔丁酯 (27)

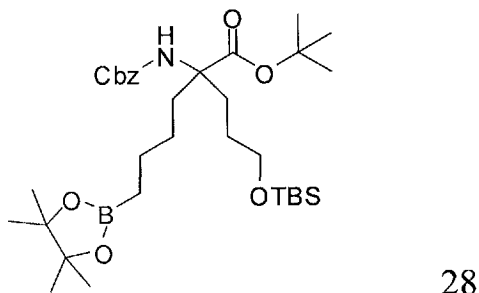
[0699]



[0700] 化合物 27, 3.28g (59%) 使用上述一般程序 J 获得。MS (LC/MS, ESI) : 436.5 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ) : 7.3 (s, 5H), 5.8 (bs, 1H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 1H), 5.0-5.2 (q, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.6 (d, 3H), 1.4 (s, 9H), 0.9 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

[0701] 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(3-(叔丁基二甲基甲硅氧基)丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸叔丁酯 (28)

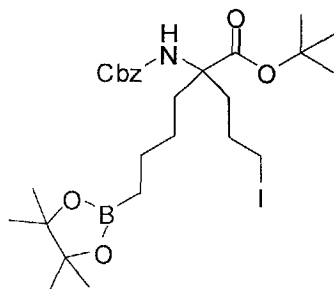
[0702]



[0703] 化合物 28, 2.44g (59%) 使用上述一般程序 E 获得。MS (LC/MS, ESI) : 620.7 (M+H), 564.6 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ) : 7.4 (s, 5H), 5.9 (bs, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.3-1.5 (m, 6H), 1.25 (s, 12H), 0.9 (s, 9H), 0.7 (t, 2H), 0.05 (s, 6H)。

[0704] 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(3-碘丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸叔丁酯 (30)

[0705]

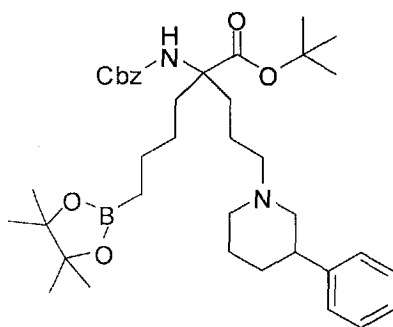


30

[0706] 化合物 30, 0.459g (93%) 使用上述一般程序 L 获得。MS (LC/MS, ESI) : 616 (M+H), 560 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ) : 7.2 (s, 5H), 5.8 (bs, 1H), 5.0 (s, 2H), 2.9-3.2 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 3H), 1.4 (s, 9H), 1.3-1.5 (m, 5H), 1.25 (s, 12H), 0.6 (t, 2H)。

[0707] 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(3-(3-苯基哌啶-1-基)丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸叔丁酯 (31z)

[0708]



31z

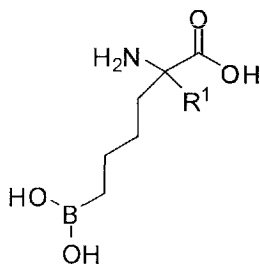
[0709] 化合物 31z, 0.134g 使用上述一般程序 N 获得, 为粗制混合物。MS (LC/MS, ESI) : 649 (M+H)。

[0710] 最终, 38mg (42%) 的化合物 1z——其结构如上图解——使用上述一般程序 Q 获得。MS (LC/MS, ESI) : 359 (M-H₂O+H). ^1H NMR (300MHz, D_2O , δ) : 7.2-7.4 (m, 5H), 2.8 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 6H), 2.0 (m, 4H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.3 (m, 4H), 0.8 (t, 2H)。

[0711] 实施例 27-98

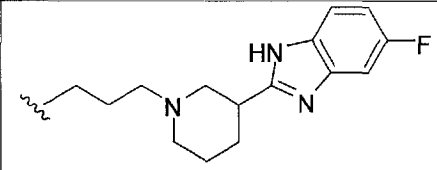
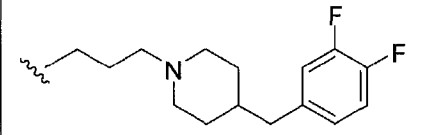
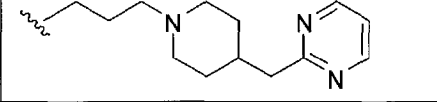
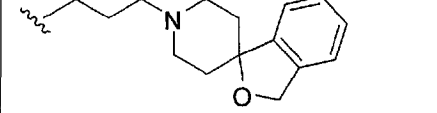
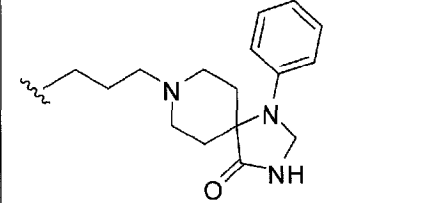
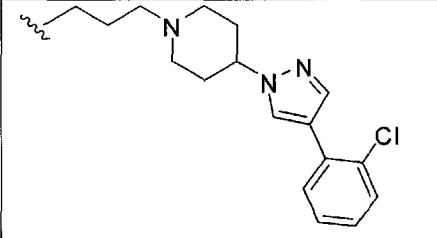
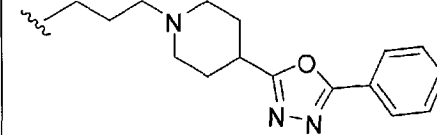
[0712] 列于以下表 7 中的下列化合物以如对于化合物 1z 上述的类似方式合成。由于与 R^1 基团和保护基团的化学相容性, 全面脱保护方案对于具体实施例可不同。在表 7 中, 每个化合物具有下列化学结构 (表中的每个实施例具有不同 R^1 基团) :

[0713]

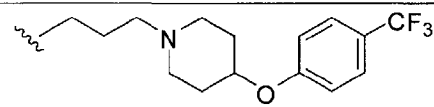
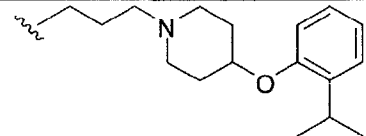
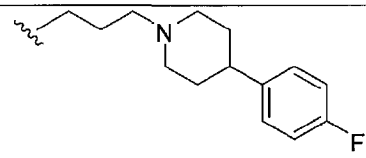
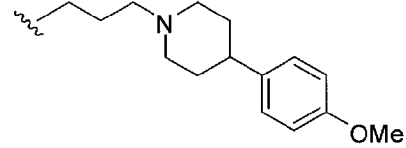
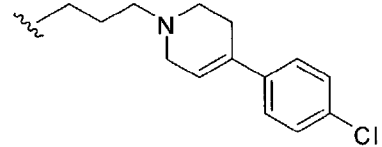
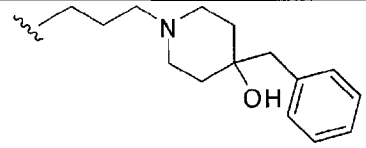
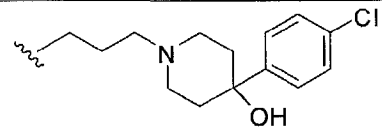
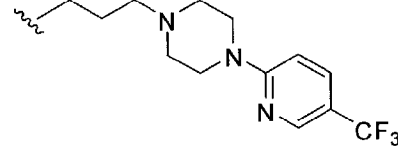
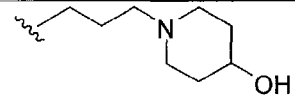
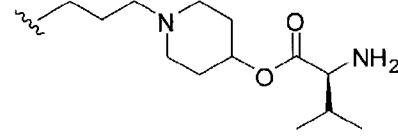
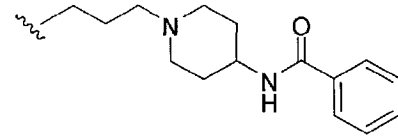
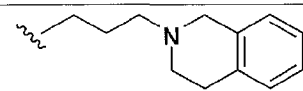


[0714] 表 7

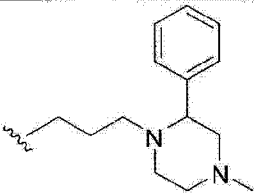
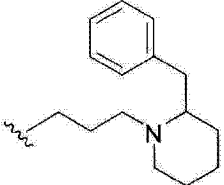
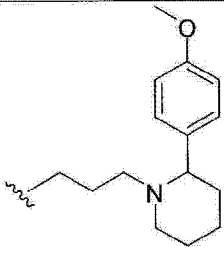
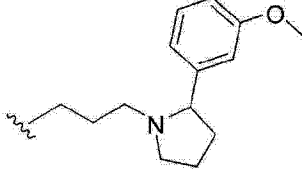
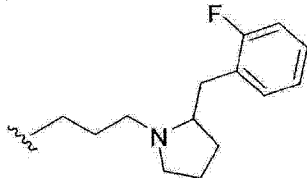
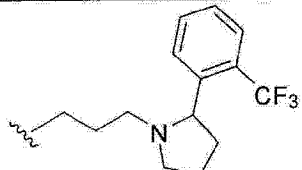
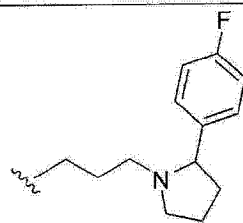
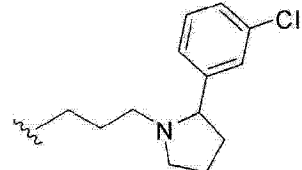
[0715]

实施例 编号	化合物 编号	R ¹	分离 的量	MS 数据	物理 外观
27	1aa		28 mg	445 427	白色荧 光粉末
28	1ab		17 mg	427 409	白色荧 光粉末
29	1ac		5 mg	393 375	白色荧 光粉末
30	1ad		4 mg	405 387	无色 玻璃
31	1ae		12 mg	447 429	白色荧 光粉末
32	1af		50 mg	478 460	白色荧 光粉末
33	1ag		26 mg	445 427	白色荧 光粉末

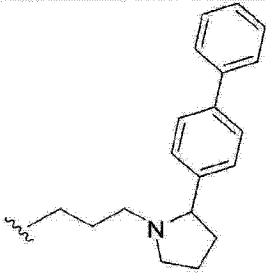
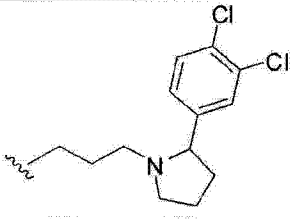



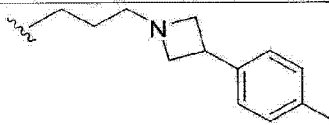
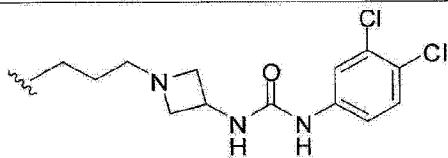
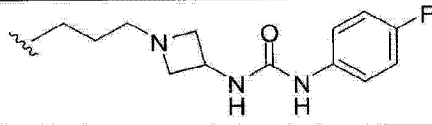
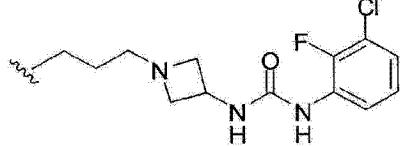
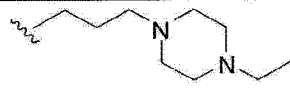
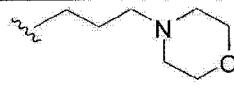

[0716]

34	1ah		22 mg	461 443	白色荧光粉末
35	1ai		19 mg	435 417	白色荧光粉末
36	1aj		42 mg	395 377	白色荧光粉末
37	1ak		13 mg	407 389	白色荧光粉末
38	1al		8 mg	409 391	无色玻璃
39	1am		25 mg	407 389	白色荧光粉末
40	1an		8 mg	427 409	无色玻璃
41	1ao		9 mg	447 429	无色玻璃
42	1ap		25 mg	317 299	白色固体
43	1aq		43 mg	416 398	淡黄色固体
44	1ar		12 mg	420 402	白色荧光粉末
45	1as		9 mg	349 331	白色荧光粉末


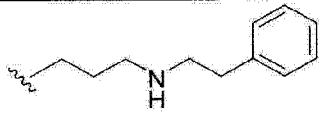
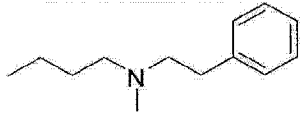
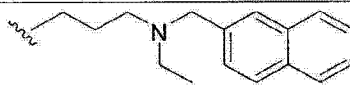
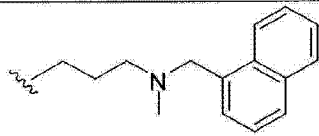
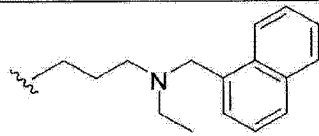
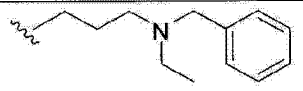
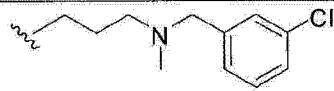

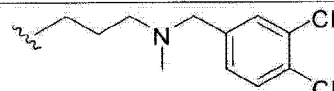
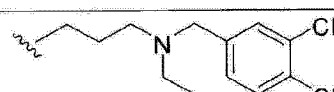
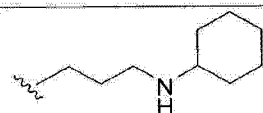
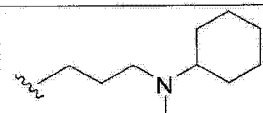
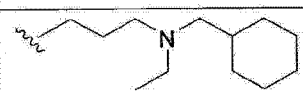
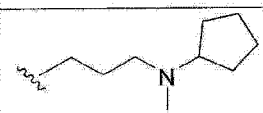
[0717]

46	1at		8 mg	392 374	白色荧光粉末
47	1au		15 mg	391 373	白色荧光粉末
48	1av		45 mg	407 389	白色荧光粉末
49	1aw		21 mg	393 375	白色荧光粉末
50	1ax		42 mg	395 377	白色荧光粉末
51	1ay		10 mg	431 413	白色荧光粉末
52	1az		7 mg	381 363	白色荧光粉末
53	1ba		18 mg	397 379	白色荧光粉末

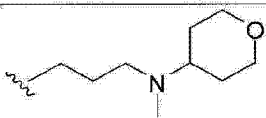
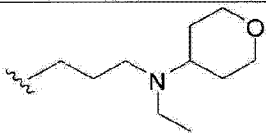
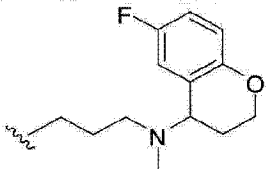
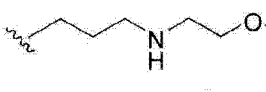
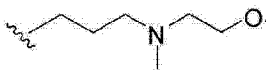
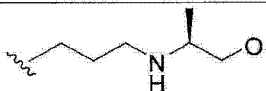
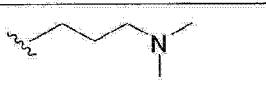
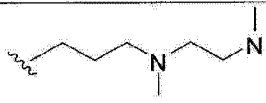
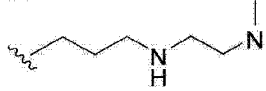
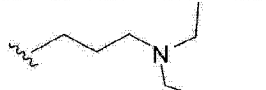
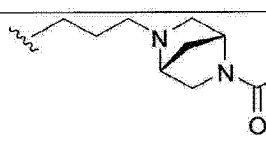
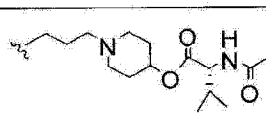
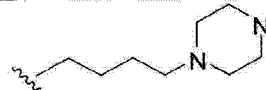
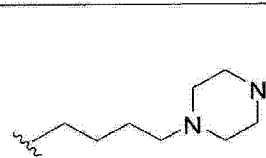
[0718]

54	1bb		17 mg	439 421	白色荧光粉末
55	1bc		12 mg	431 413	无色玻璃
56	1bd		28 mg	287 269	无色玻璃
57	1be		6 mg	273 255	无色玻璃
58	1bf		7 mg	349 331	无色玻璃
59	1bg		9 mg	363 345	无色玻璃
60	1bh		4 mg	475 457	无色玻璃
61	1bi		7 mg	425 407	无色玻璃
62	1bj		2 mg	444 426	无色玻璃
63	1bk		30 mg	330 312	无色玻璃
64	1bl		8 mg	303 285	无色玻璃
65	1bm		4 mg	319 301	无色玻璃

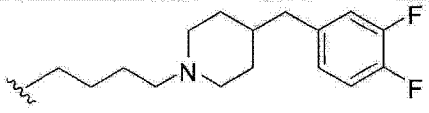
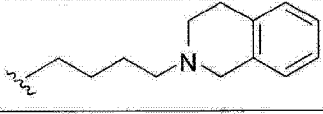
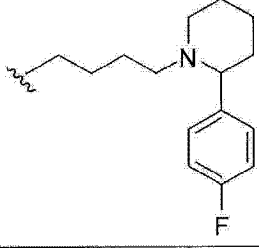
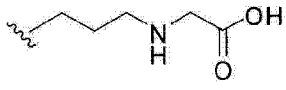
[0719]

66	1bn		20 mg	349 331	无色 玻璃
67	1bo		15 mg	337 319	无色 玻璃
68	1bp		5 mg	351 333	无色 玻璃
69	1bq		20 mg	401 383	白色 粉末
70	1br		17 mg	387 369	无色 玻璃
71	1bs		2 mg	401 383	无色 玻璃
72	1bt		19 mg	351 333	白色 粉末
73	1bu		20 mg	371 353	白色 粉末
74	1bv		6 mg	371 353	无色 玻璃
75	1bw		6 mg	405 387	无色 玻璃
76	1bx		2 mg	419 401	白色 粉末
77	1by		10 mg	315 297	无色 玻璃
78	1bz		26 mg	329 311	无色 玻璃
79	1ca		14 mg	357 339	无色 玻璃
80	1cb		20 mg	315 297	无色 玻璃

[0720]

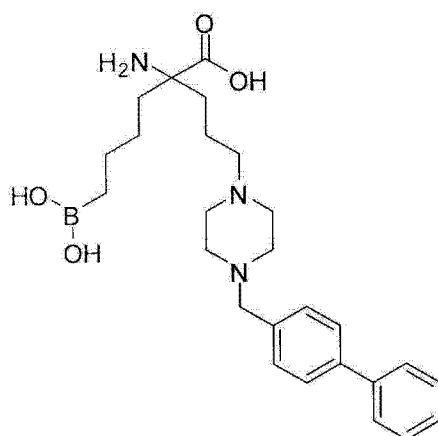
81	1cc		8 mg	331 313	无色 玻璃
82	1cd		10 mg	343 325	无色 玻璃
83	1ce		4 mg	397 379	无色 玻璃
84	1cf		27 mg	291 273	无色 玻璃
85	1cg		10 mg	305 287	无色 玻璃
86	1ch		15 mg	287 269	无色 玻璃
87	1ci		11 mg	261 243	无色 玻璃
88	1cj		16 mg	318 300	无色 玻璃
89	1ck		15 mg	304 286	无色 玻璃
90	1cl		9 mg	271 253	无色 玻璃
91	1cm		6 mg	501 483	无色 玻璃
92	1cn		40 mg	807 789	白色荧 光粉末
93	1co		8 mg	316 298	透明 玻璃
94	1cp		58 mg	460 442	白色荧 光粉末

[0721]

95	1cq		49 mg	441 423	白色荧光粉末
96	1cr		29 mg	363 345	白色荧光粉末
97	1cs		41 mg	409 391	白色荧光粉末
98	1ct		7 mg	381 363	无色玻璃

[0722] 实施例 99 :2-氨基-2-(3-(4-(联苯-4-基甲基)哌嗪-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸 (1cu)

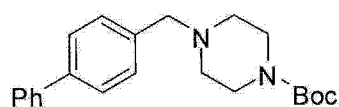
[0723]



1cu,

[0724] 4-(联苯-4-基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (51)

[0725]

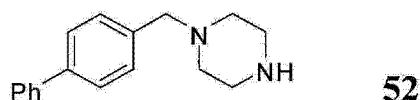


51

[0726] 将 0.182g (1.00mmol) 的联苯-4-甲醛和 0.224g (1.20mmol) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯溶解于 10mL 的干燥 DCM 中。然后将 0.35mL (3.0mmol) 的三甲基原甲酸酯和 0.21mL (1.50mmol) 三乙胺在室温下加入至反应混合物中进行 1 小时。反应用 NaHCO₃ 溶液淬灭, 并且用 EtOAc 稀释。分离层, 并且将含水溶液用 EtOAc 萃取 2 次。将有机溶液在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以给出 0.35g (100%) 的 51, 其原样用于下一个反应。

[0727] 1-(联苯-4-基甲基)哌嗪 (52)

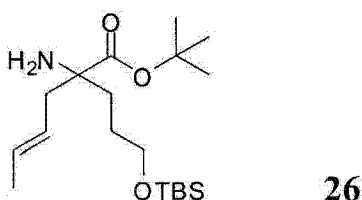
[0728]



[0729] 将 0.35g (1.0mmol) 的化合物 51 在室温下溶解于 5mL 的甲醇和 0.5mL 的 12N HCl 中。将混合物搅拌 20 分钟, 并加入至 NaHCO_3 溶液, 并且用 EtOAc 萃取 3 次。将有机溶液在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以给出 0.25g (100%) 的 52。

[0730] 2-氨基-2-(3-(叔丁基二甲基甲硅氧基)丙基)己-4-酸(E)-叔丁酯 (26)

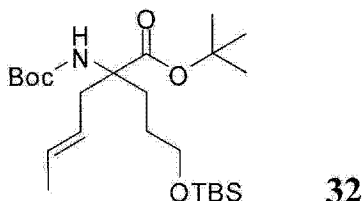
[0731]



[0732] 12.5g (81%产率) 的化合物 26 使用上述一般程序 J 的第一部分从 40.0g 的化合物 25 获得, 作为油。MS (LC/MS, ESI) : 358 (M+H), 302 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ) : 5.5 (m, 2H), 3.8 (t, 2H), 2.4-2.5 (dd, 2H), 2.05 (d, 3H), 1.6-1.8 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.0 (s, 9H), 0.2 (s, 6H)。

[0733] 2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(3-(叔丁基二甲基甲硅氧基)丙基)己-4-酸(E)-叔丁酯 (32)

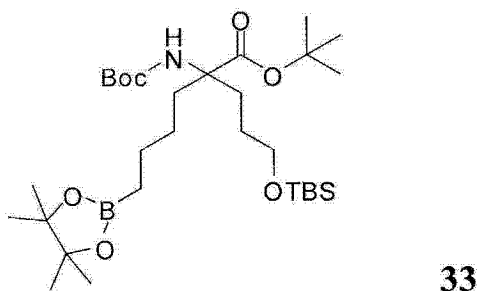
[0734]



[0735] 15.9g (99%) 的化合物 32 使用上述一般程序 K 从 12.5g 的化合物 26 获得。MS (LC/MS, ESI) : 458, (M+H), 358 (M-Boc+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ) : 5.5 (m, 2H), 3.8 (t, 2H), 2.4-2.5 (dd, 2H), 2.05 (d, 3H), 1.6-1.8 (m, 4H), 1.4 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.0 (s, 9H), 0.2 (s, 6H)。

[0736] 2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(3-(叔丁基二甲基甲硅氧基)丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸叔丁酯 (33)

[0737]

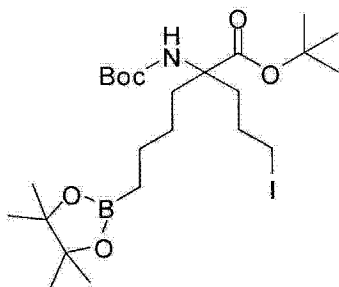


[0738] 15.8g (78%) 的化合物 33 使用上述一般程序 E 从 15.9g 的化合物 32 获得。MS (LC/MS, ESI) : 586, (M+H), 530 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ) : 3.8 (t, 2H), 1.5-2.0 (m,

10H), 1.4 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 1.0 (s, 9H), 0.8 (t, 2H), 0.2 (s, 6H)。

[0739] 2-(叔丁氧基)羰基氨基)-2-(3-碘丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸叔丁酯 (34)

[0740]

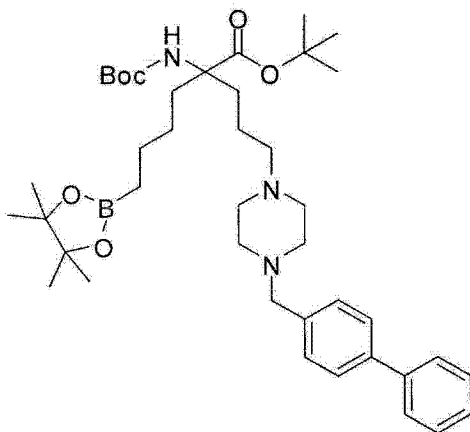


34

[0741] 3.11g (55%) 的化合物 34 使用上述一般程序 L 从 5.77g 的化合物 33 获得。MS (LC/MS, ESI) : 583, (M+H), 527 (M-tBu+H). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ) : 3.2 (t, 2H), 1.5-2.0 (m, 10H), 1.4 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 1.0 (s, 9H), 0.8 (t, 2H), 0.2 (s, 6H)。

[0742] 2-(3-(4-(联苯-4-基甲基)哌嗪-1-基)丙基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸叔丁酯 (35cu)

[0743]



35cu

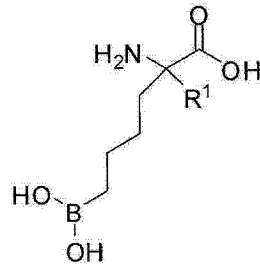
[0744] 95mg (67%) 的化合物 35cu 使用上述一般程序 N 从 0.116g 的化合物 34 和 0.055g 的上述化合物 52 获得。MS (LC/MS, ESI) : 706, (M+H)。

[0745] 最终, 30mg 的化合物 1cu——其结构如上图解——使用上述一般程序 O 获得。MS (LC/MS, ESI) : 450 (M-H₂O+H). ^1H NMR (500MHz, D_2O , δ) : 7.78 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.70 (br, 8H), 3.32 (t, 2H), 1.95-1.76 (m, 6H), 1.42 (m, 3H), 1.23 (m, 1H), 0.79 (t, 2H)。

[0746] 实施例 100-128

[0747] 以下表 8 中列出的下列化合物以如对于化合物 1cu 上述的类似方式合成。在表 8 中, 每个化合物具有下列化学结构 (表中的每个实施例具有不同的 R¹基团):

[0748]

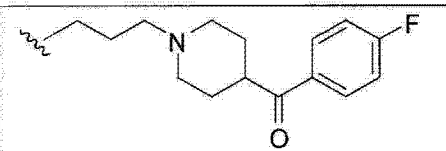
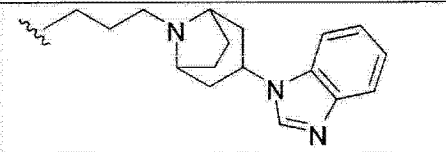
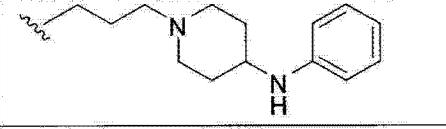
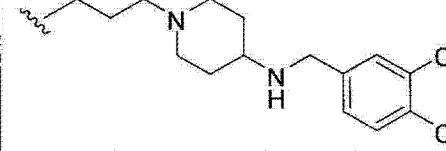
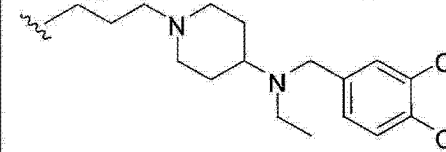
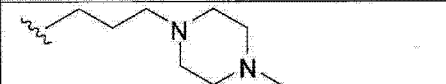
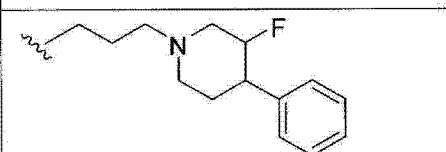
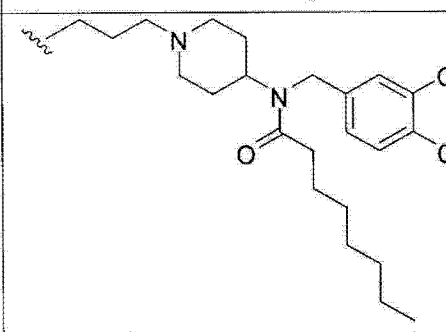
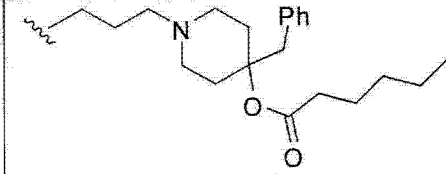
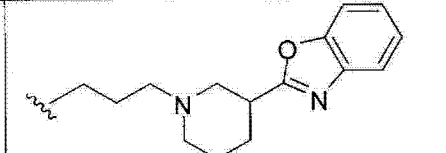


[0749] 表 8

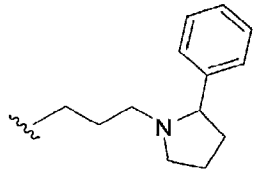
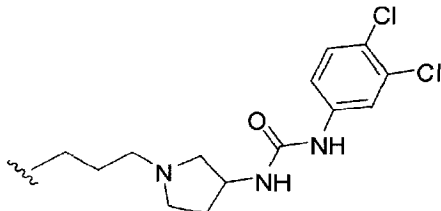
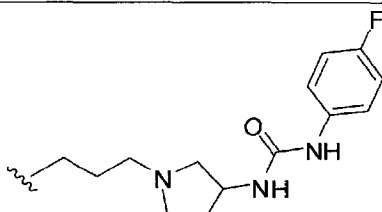
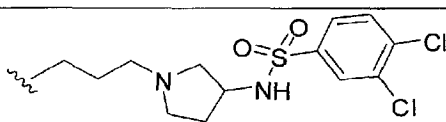
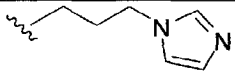
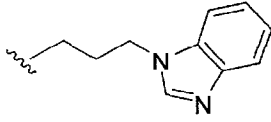
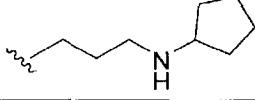
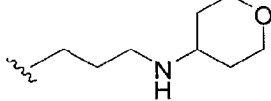
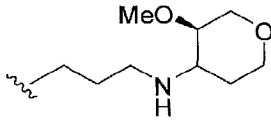
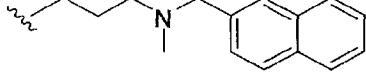
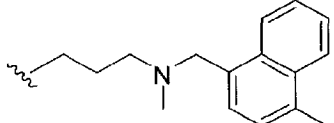
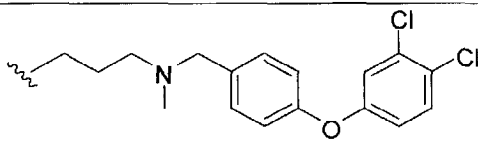
[0750]

实施例 编号	化合物 编号	R ¹	分离 的量	MS 数据	物理 性质
100	1cv		15 mg	468 450	白色荧光 粉末

[0751]

101	1cw		35 mg	423 405	白色荧光粉末
102	1cx		86 mg	443 425	白色荧光粉末
103	1cy		60 mg	392 374	白色荧光粉末
104	1cz		40 mg	474 456	白色荧光粉末
105	1da		92 mg	502 484	白色荧光粉末
106	1db		15 mg	316 298	无色玻璃
107	1de		12 mg	395 377	白色粉末
108	1dd		49 mg	600 582	白色荧光粉末
109	1de		10 mg	561 543	白色荧光粉末
110	1df		5 mg	418 400	白色荧光粉末

[0752]

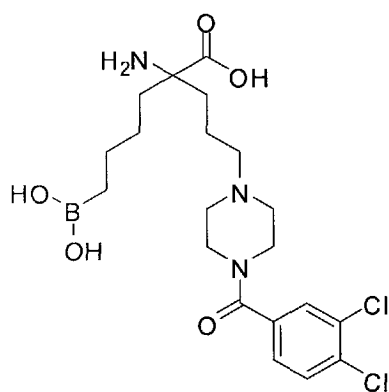
111	1dg		10 mg	363 345	无色玻璃
112	1dh		5 mg	489 471	无色玻璃
113	1di		10 mg	439 421	无色玻璃
114	1dj		13 mg	510 492	无色玻璃
115	1dk		8 mg	284 266	无色玻璃
116	1dl		8 mg	334 316	无色玻璃
117	1dm		4 mg	283 265	无色玻璃
118	1dn		6 mg	317 299	无色玻璃
119	1do		2 mg	347 329	无色玻璃
120	1dp		4 mg	387 369	无色玻璃
121	1dq		18 mg	401 383	无色玻璃
122	1dr		12 mg	497 479	白色粉末

[0753]

123	1ds		5 mg	481 463	无色玻璃
124	1dt		4 mg	467 449	无色玻璃
125	1du		11 mg	305 287	无色玻璃
126	1dv		8 mg	345 327 309	无色玻璃
127	1dw		10 mg	319 301	白色粉末
128	1dx		12 mg	361 343	无色玻璃

[0754] 实施例 129 :2-氨基-6-二羟硼基-(3-(4-(3,4-二氯苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸 (1dy)

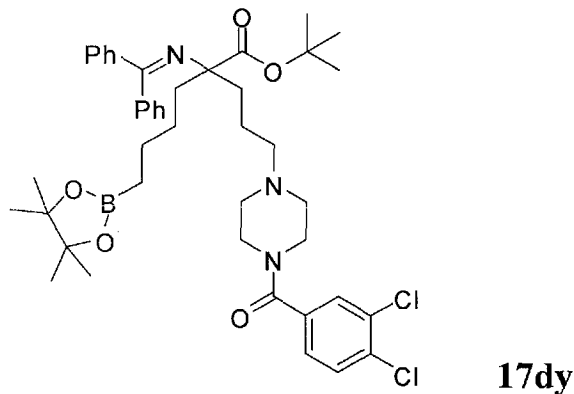
[0755]



1dy,

[0756] 2-(3-(4-(3,4-二氯苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2-(二苯亚甲基氨基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸叔丁酯 (17dy)

[0757]



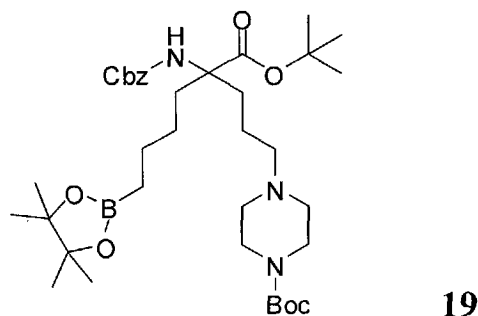
[0758] 化合物 17dy, 85mg 使用上述一般程序 H 获得。MS (LC/MS, ESI) :776 (M+H)。

[0759] 最终, 19mg 的化合物 1dy——其结构如上图解——使用上述一般程序 O 获得。MS (LC/MS, ESI) :456 (M-H₂O+H)。¹H NMR (300MHz, D₂O, δ) :8.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 3.4-3.5 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 6H), 2.0 (m, 6H), 1.3 (m, 4H), 0.8 (t, 2H)。

[0760] 可选地, 化合物 1dy 可通过下列程序制备:

[0761] 4-(4-(苄氧基羰基氨基)-4-(叔丁氧基羰基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)辛基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (19)

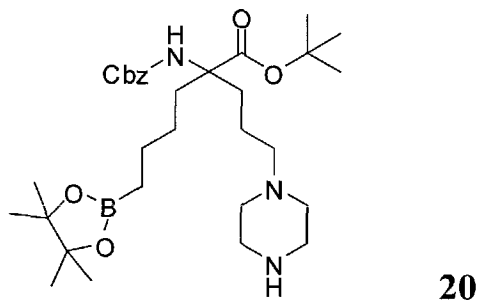
[0762]



[0763] 化合物 19, 319mg 使用上述一般程序 I 获得。MS (LC/MS, ESI) :674 (M+H)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃, δ) :7.4 (s, 5H), 5.9 (bs, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.2-3.6 (m, 8H), 2.2-2.3 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 6H), 1.4 (s, 18H), 1.3-1.5 (m, 4H), 1.25 (s, 12H), 0.7 (t, 2H)。

[0764] 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(3-哌嗪-1-基)丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸叔丁酯 (20)

[0765]

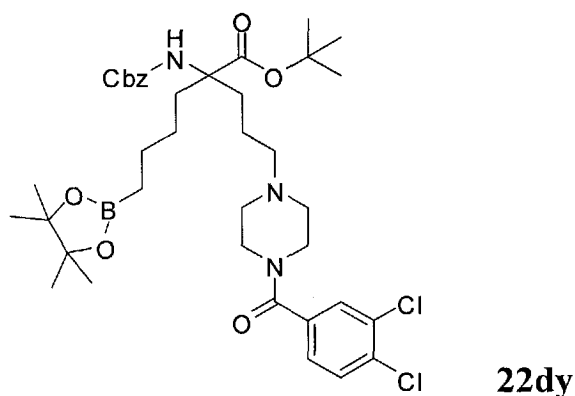


[0766] 化合物 20, 82mg 使用上述一般程序 F 获得。MS (LC/MS, ESI) :574 (M+H)。

[0767] 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(3-(4-(3,4-二氯苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)-6-(4,

4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸叔丁酯(22dy)

[0768]



[0769] 化合物 22dy, 90mg 使用上述一般程序 H 获得。MS(LC/MS, ESI) :746(M+H)。

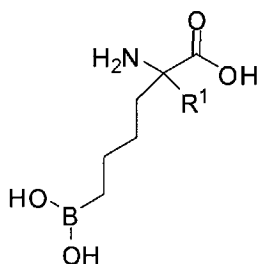
[0770] 最终, 9mg 的化合物 1dy——其结构如上图解——使用上述一般程序 Q 获得。

MS(LC/MS, ESI) :456(M-H₂O+H)。¹H NMR(300MHz, D₂O, δ) :8.1(s, 1H), 7.9(d, 1H), 7.6(d, 1H), 3.4-3.5(m, 4H), 2.4-2.5(m, 6H), 2.0(m, 6H), 1.3(m, 4H), 0.8(t, 2H)。

[0771] 实施例 131-154

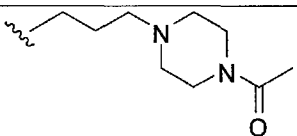
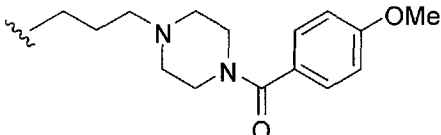
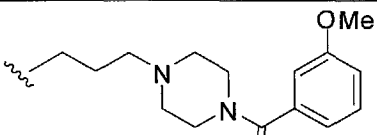
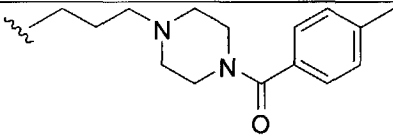
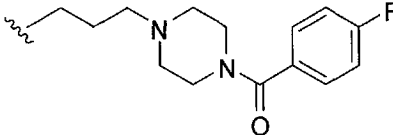
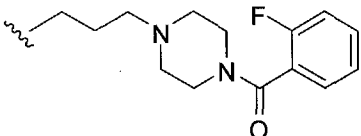
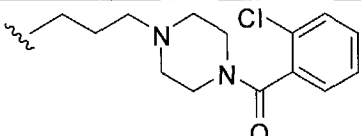
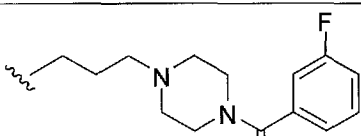
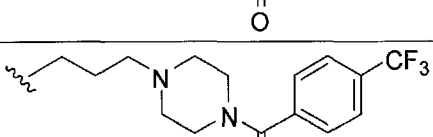
[0772] 列于以下表 9 中的化合物以如对于化合物 1dy 上述类似方式合成。在表 9 中, 每个化合物具有下列化学结构(表中的每个实施例具有不同的 R¹基团):

[0773]

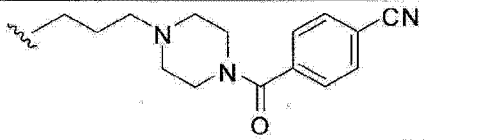
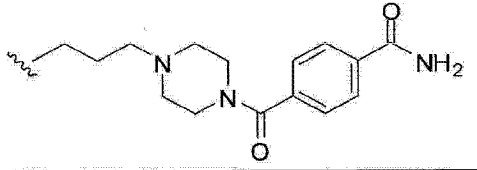
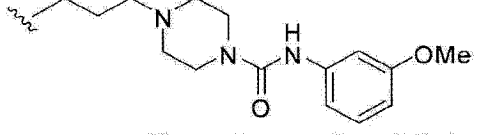
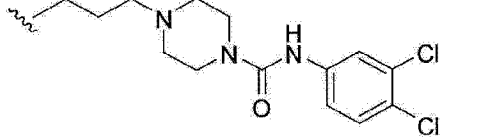
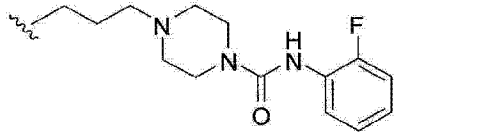
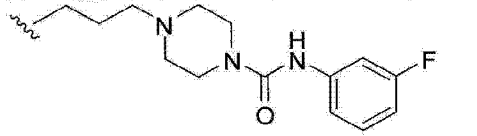
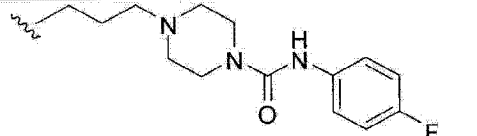
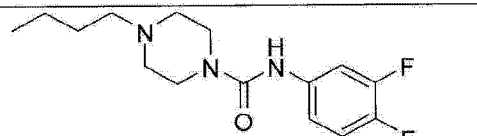
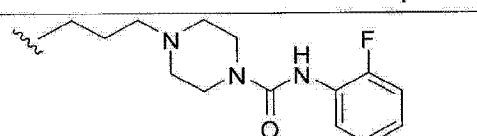
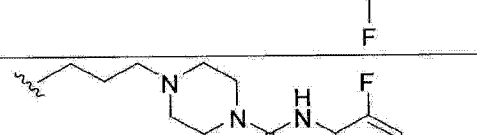
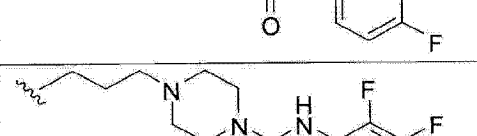


[0774] 表 9

[0775]

实施例编号	化合物编号	R ¹	分离的量	MS 数据	物理外观
比较实施例 5	1dz		6 mg	326	无色玻璃
131	1ea		12 mg	418	无色玻璃
132	1eb		40 mg	418	无色玻璃
133	1ec		20 mg	420	无色玻璃
134	1ed		20 mg	424 406	无色玻璃
135	1ee		18 mg	406	无色玻璃
136	1ef		20 mg	422	无色玻璃
137	1eg		26 mg	406	无色玻璃
138	1eh		6 mg	474 456	无色玻璃

[0776]

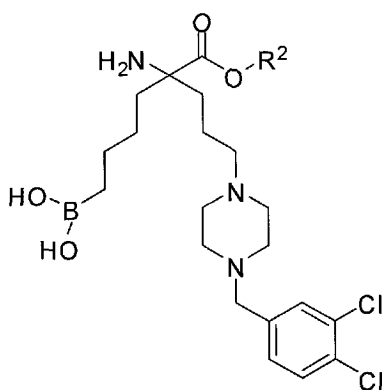
比较实施例 6	1ei		6 mg	413	无色玻璃
140	1ej		6 mg	431	白色荧光粉末
比较实施例 7	1ek		7 mg	433	无色玻璃
142	1el		18 mg	471	无色玻璃
143	1em		14 mg	439 421	无色玻璃
144	1en		2 mg	439 421	无色玻璃
145	1eo		25 mg	421	无色玻璃
146	1ep		10 mg	439	无色玻璃
147	1eq		10 mg	439	无色玻璃
148	1er		6 mg	457 439	无色玻璃
149	1es		4 mg	457 439	无色玻璃

[0777]

150	1et		5 mg	457 439	无色玻璃
151	1eu		12 mg	438	无色玻璃
152	1ev		15 mg	442	无色玻璃
153	1ew		19 mg	460 442	无色玻璃
154	1ex		6 mg	492	无色玻璃

[0778] 以下列于表 10 中的化合物通过上述一般程序 R、S、T 或 U 合成。在这些反应之后完整的保护基团通过上述一般程序 Q 去除。在表 10 中,每个化合物具有下列化学结构(表中的每个实施例具有不同的 R²基团):

[0779]

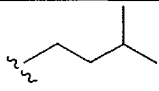
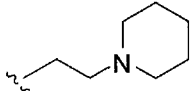
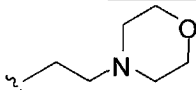


[0780] 表 10

[0781]

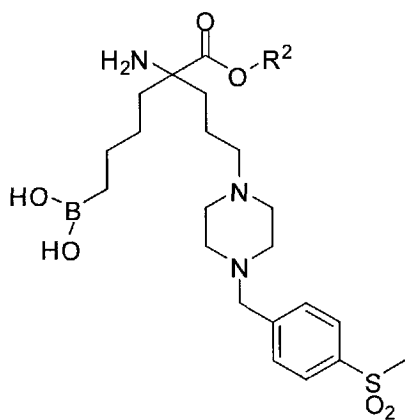
实施例编号	化合物编号	R ²	分离的量	MS 数据	物理性质
155	42a		160 mg	502.2	白色粉末

[0782]

156	42b		14 mg	530.3	白色粉末
157	42c		65 mg	571.35	白色粉末
158	42d		10 mg	573.3	白色粉末


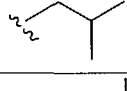
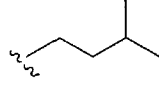
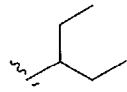
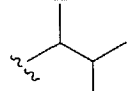
[0783] 以下表 11 中列出的下列化合物通过上述一般程序 R、S、T 或 U 合成。在这些反应之后完整的保护基团通过上述一般程序 Q 去除。在表 11 中, 每个化合物具有下列化学结构 (表中的每个实施例具有不同的 R²基团):

[0784]

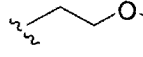
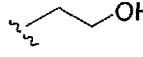
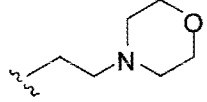


[0785] 表 11

[0786]

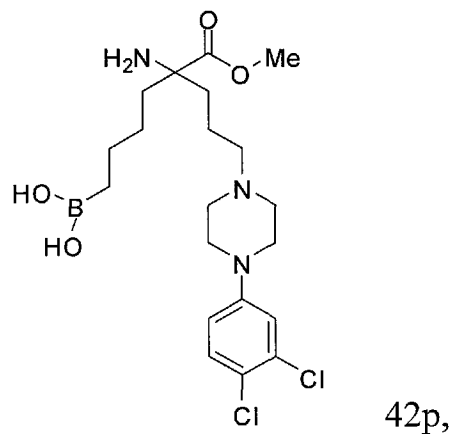
实施例编号	化合物编号	R ²	分离的量	MS 数据	物理外观
159	42e	Me	13 mg	483.3	白色粉末
160	42f	Et	23 mg	498.0	白色粉末
161	42g	Pr	16 mg	512.2	无色玻璃
162	42h		9 mg	527.9	白色粉末
163	42i		86 mg	526.3	白色粉末
164	42j		8 mg	540.3	无色玻璃
165	42k		7 mg	539.8	白色粉末
166	42l		7 mg	540.0	白色粉末

[0787]

167	42m		16 mg	527.9	白色粉末
168	42n		44 mg	514.2	无色玻璃
169	42o		15 mg	565.3	无色玻璃

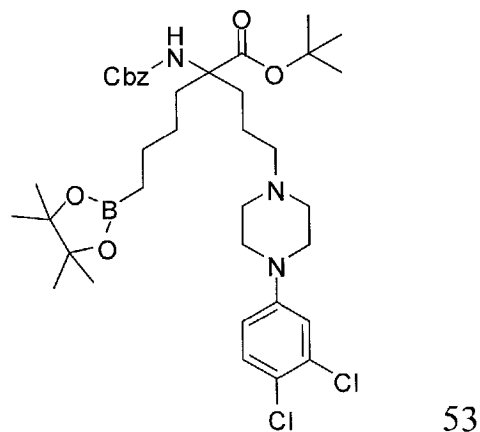
[0788] 实施例 170 5-氨基-8-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)-5-(甲氧基羰基)辛基硼酸 (42p)

[0789]



[0790] 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(3-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸叔丁酯 (53)

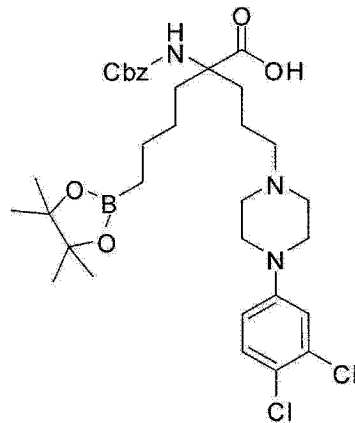
[0791]



[0792] 化合物 53, 1.277g (53%) 通过使用上述一般程序 N 获得。MS (LC/MS, ESI) : 718 (M+H), 662 (M-tBu+H). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 7.4 (s, 5H), 6.8-7.2 (m, 3H), 5.9 (bs, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.2-3.6 (m, 8H), 2.4-2.5 (m, 4H), 1.6-2.0 (m, 8H), 1.4 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 0.8 (t, 2H)。

[0793] 2-苄氧基羰基氨基)-2-(3-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸 (54)

[0794]

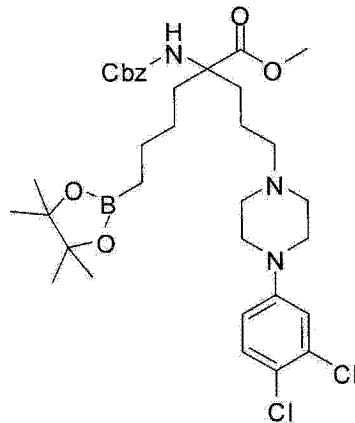


54

[0795] 将化合物 51 在室温下用 100% TFA 处理 2 小时。反应混合物在真空中浓缩,并且剩余物通过添加 mL DCM 和去除挥发物至胶泥 (puddle),用 DCM 洗涤 3 次。剩余物化合物 52, 0.125g (100%) 原样用于下一个反应。MS (LC/MS, ESI) :662 (M+H)。

[0796] 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(3-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酸甲酯 (55)

[0797]



55

[0798] 在氩气下将化合物 54 (0.11g, 0.163mmols) 溶解于 5mL 的干燥 1 : 1 甲苯 / 甲醇中。将醚中的 TMS 重氮甲烷在室温下伴随搅拌逐滴加入,直至形成黄色溶液 (总计 0.4mL, 0.8mmol), 并且将混合物搅拌另外 30 分钟。将冰醋酸逐滴加入,直至黄色消失,并且将反应混合物在真空中浓缩。该剩余物在硅胶柱上用 EtOAc / 己烷 (20-50%) 的混合物洗脱,以给出 90mg (80%) 的化合物 55, 为油。MS (LC/MS, ESI) :718 (M+H), 662 (M-tBu+H)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃, δ) :7.4 (s, 5H), 6.8-7.2 (m, 3H), 5.9 (bs, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2-3.6 (m, 8H), 2.4-2.5 (m, 4H), 1.6-2.0 (m, 8H), 1.25 (s, 12H), 0.8 (t, 2H)。

[0799] 最终, 25mg 的化合物 42p——其结构如上图解——使用一般程序 V 获得。MS (LC/MS, ESI) :460 (M+H)。

[0800] 表 12 说明了本发明化合物的非限制性选择。

[0801] 表 12

[0802]

实施例 编号	名称
比较实 施例 4	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(哌嗪-1-基)丙基)己酸
2	2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(哌嗪-1-基)乙基)己酸
3	2-氨基-2-(3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸
4	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氯苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
5	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氰苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
6	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2,4-二氟苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
7	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2,3-二氟苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
8	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)己酸
9	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
10	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
11	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
12	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氟苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
13	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,5-二氟苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
14	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-苯乙基哌嗪-1-基)丙基)己酸
15	2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)乙基)己酸
16	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
17	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(4-氟苄基)哌啶-1-基)丙基)己酸
18	2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(哌啶-2-基)乙基)己酸
19	2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(1-(3,4-二氯苄基)哌啶-2-基)乙基)己酸
20	2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(1-(3,5-二氟苄基)哌啶-2-基)乙基)己酸
21	2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(1-(3,4-二氟苄基)哌啶-2-基)乙基)己酸
22	2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)乙基)己酸
23	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-(3,4-二氯苄基)哌啶-2-基)丙基)己酸
24	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-(3,4-二氟苄基)哌啶-2-基)丙基)己酸
25	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-(3,5-二氟苄基)哌啶-2-基)丙基)己酸
26	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-苯基哌啶-1-基)丙基)己酸
27	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(5-氟-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙基)己酸
28	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)丙基)己酸
29	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(哌啶-2-基甲基)哌啶-1-基)丙基)己酸

[0803]

30	2-(3-(3 <i>H</i> -螺[异苯并呋喃-1,4'吡啶]-1'-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸
31	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮螺[4.5]癸烷-8-基)丙基)己酸
32	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氯苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)吡啶-1-基)丙基己酸
33	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-1-基)丙基)己酸
34	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-1-基)丙基)己酸
35	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-异丙基苯氧基)吡啶-1-基)丙基)己酸
36	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苯基)吡啶-1-基)丙基)己酸
37	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-甲氧苯基)吡啶-1-基)丙基)己酸
38	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氯苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2 <i>H</i>)-基)丙基)己酸
39	2-氨基-2-(3-(4-苄基-4-羟基吡啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸
40	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氯苯基)-4-羟基吡啶-1-基)丙基)己酸
41	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
42	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-羟基吡啶-1-基)丙基)己酸
43	2-氨基-2-(3-(4-((<i>S</i>)-2-氨基-3-甲基丁酰氧基)吡啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸
44	2-氨基-2-(3-(4-苯甲酰氨基吡啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸
45	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3,4-二氢异喹啉-2(1 <i>H</i>)-基)丙基)己酸
46	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-甲基-2-苯基哌嗪-1-基)丙基)己酸
47	2-氨基-2-(3-(2-苄基吡啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸
48	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(4-甲氧苯基)吡啶-1-基)丙基)己酸
49	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸
50	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(2-氟苄基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸
51	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸
52	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(4-氟苯基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸
53	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸
54	2-氨基-2-(3-(2-(联苯-4-基)吡咯烷-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸
55	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(3,4-二氯苯基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸
56	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)己酸
57	2-氨基-2-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸
58	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-苯基氮杂环丁烷-1-基)丙基)己酸
59	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-对甲苯基氮杂环丁烷-1-基)丙基)己酸
60	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(3-(3,4-二氯苯基)脲基)氮杂环丁烷-1-基)丙基)己酸
61	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(3-(4-氟苯基)脲基)氮杂环丁烷-1-基)丙基)己酸
62	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(氯-2-氟苯甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙基)己酸
63	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙基)己酸
64	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-吗啉基丙基)己酸
65	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-硫代吗啉基丙基)己酸
66	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(噻唑烷-2-基)丙基)己酸
67	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(苯乙基氨基)丙基)己酸
68	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(甲基(苯乙基)氨基)丙基)己酸
69	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(乙基(萘-1-基甲基)氨基)丙基)己酸

[0804]

70	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(甲基(萘-1-基甲基)氨基)丙基)己酸
71	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((环己基甲基)(乙基)氨基)丙基)己酸
72	2-氨基-2-(3-(苄基(乙基)氨基)丙基)-6-二羟硼基己酸
73	2-氨基-2-(3-(苄基(乙基)氨基)丙基)-6-二羟硼基己酸
74	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((4-氯苄基)(甲基)氨基)丙基)己酸
75	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((3,4-二氯苄基)(甲基)氨基)丙基)己酸
76	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((3,4-二氯苄基)(乙基)氨基)丙基)己酸
77	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(环己基氨基)丙基)己酸
78	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(环己基(甲基)氨基)丙基)己酸
79	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(甲基(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)氨基)丙基)己酸
80	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(环戊基(甲基)氨基)丙基)己酸
81	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((3-氯苄基)(甲基)氨基)丙基)己酸
82	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(乙基(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)氨基)丙基)己酸
83	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((6-氟苯并二氢吡喃-4-基)(甲基)氨基)丙基)己酸
84	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基)己酸
85	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丙基)己酸
86	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙烷-2-基氨基)丙基)己酸
87	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(二甲基氨基)丙基)己酸
88	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((2-(二甲基氨基)乙基(甲基)氨基)丙基)己酸
89	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-(二甲基氨基)乙基氨基)丙基)己酸
90	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(二乙基氨基)丙基)己酸
91	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-(3,4-二氯苯基氨基甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]庚烷-2-基)丙基)己酸
92	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-((<i>S</i>)-3-甲基-2-((<i>R</i>)-4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-3,7,12-三羟基-10,13-二甲基十六氢-1 <i>H</i> -环戊二烯并[α]菲-17-基)戊酰胺基)丁酰氧基)哌啶-1-基)丙基)己酸
93	2-氨基-6-二羟硼基-2-(4-(哌嗪-1-基)丁基)己酸
94	2-氨基-6-二羟硼基-2-(4-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)己酸
95	2-氨基-6-二羟硼基-2-(4-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)丁基)己酸
96	2-氨基-6-二羟硼基-2-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1 <i>H</i>)-基)丁基)己酸
97	2-氨基-6-二羟硼基-2-(4-(2-(4-氟苯基)哌啶-1-基)丁基)己酸
98	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(羧甲基氨基)丙基)己酸
99	2-氨基-2-(3-(4-(联苯-4-基甲基)哌嗪-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸
100	2-氨基-2-(3-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸
101	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苯甲酰基)哌啶-1-基)丙基)己酸
102	2-(3-(3-(1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸
103	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(苯氨基)哌啶-1-基)丙基)己酸
104	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苄基氨基)哌啶-1-基)丙基)己酸
105	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-((3,4-二氯苄基)(乙基)氨基)哌啶-1-基)丙基)己酸

[0805]

106	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)己酸
107	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-氟-4-苯基哌啶-1-基)丙基)己酸
108	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(<i>N</i> -(3,4-二氯苄基)辛酰氨基)哌啶-1-基)丙基)己酸
109	2-氨基-3-(3-(4-苄基-4-(癸酰氧基)哌啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸
110	2-氨基-2-(3-(3-(苯并[<i>d</i>]噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙基)-6-二羟硼基己酸
111	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(2-苯基吡咯啉-1-基)丙基)己酸
112	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(3-(3,4-二氯苯基)脲基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸
113	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(3-(4-氟苯基)脲基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸
114	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(3-(3,4-二氯苯基亚磺酰氨基)吡咯烷-1-基)丙基)己酸
115	2-(3-(1 <i>H</i> -咪唑-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸
116	2-(3-(1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸
117	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(环戊基氨基)丙基)己酸
118	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)丙基)己酸
119	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((3 <i>R</i>)-3-甲氧基四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)丙基)己酸
120	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(甲基(萘-2-基甲基)氨基)丙基)己酸
121	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(甲基((4-甲基萘-1-基)甲基)氨基)丙基)己酸
122	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((4-(3,4-二氯苯氧基)苄基)(甲基)氨基)丙基)己酸
123	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(((3',4'-二氯联苯-4-基)甲基)(甲基)氨基)丙基)己酸
124	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((3',4'-二氯联苯)-4-基)甲基氨基)丙基)己酸
125	(<i>S</i>)-2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-羧基乙基氨基)丙基)己酸
126	(<i>S</i>)-2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-羧基-3-甲基丁基氨基)丙基)己酸
127	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-((<i>S</i>)-1-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基氨基)丙基)己酸
128	(<i>S</i>)-2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(1-甲氧基-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基氨基)丙基)己酸
129	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
比较实 施例 5	2-(3-(4-乙酰哌嗪-1-基)丙基)-2-氨基-6-二羟硼基己酸
131	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
132	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
133	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
134	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
135	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
136	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氯苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
137	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
138	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
比较实 施例 6	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟基苄氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
140	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氨基甲酰基苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
比较实 施例 7	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-甲氧基苯氧基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
142	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸

[0806]

143	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2-氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
144	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
145	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
146	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
147	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2,5-二氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
148	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2,4-二氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
149	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(2,3-二氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
150	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,5-二氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
151	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-甲苯磺酰基哌嗪-1-基)丙基)己酸
152	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(4-氟苯基磺酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
153	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3-氟苯基磺酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
154	2-氨基-6-二羟硼基-2-(3-(4-(3,4-二氯苯基磺酰基)哌嗪-1-基)丙基)己酸
155	5-氨基-8-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)-5-(异丙氧基羰基)辛基硼酸
156	5-氨基-8-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)-5-(异戊氧基羰基)辛基硼酸
157	5-氨基-8-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)-5-((2-哌啶-1-基)乙氧基)羰基)辛基硼酸
158	5-氨基-8-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)-5-((2-吗啉基乙氧基)羰基)辛基硼酸
159	5-氨基-5-(甲氧基羰基)-8-(4-(4-甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸
160	5-氨基-5-(乙氧基羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸
161	5-氨基-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)-5-(丙氧基羰基)辛基硼酸
162	5-氨基-5-(异丙氧基羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸
163	5-氨基-5-(异丁氧基羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸
164	5-氨基-5-(异戊氧基羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸
165	5-氨基-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)-5-((戊烷-3-基氧基)羰基)辛基硼酸
166	5-氨基-5-(3-甲基丁烷-2-基氧基)羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸
167	5-氨基-5-((2-甲氧基乙氧基)羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸
168	5-氨基-5-((2-羟基乙氧基)羰基)-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)辛基硼酸
169	5-氨基-8-(4-(4-(甲磺酰)苄基)哌嗪-1-基)-5-((2-吗啉基乙氧基)羰基)辛基硼酸
170	5-氨基-8-(4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)-5-(甲氧基羰基)辛基硼酸

[0807] 实施例 171. 本发明化合物的 pH 作用

[0808] 所选择的本发明化合物对 ArgI 和 / 或 Arg II 的抑制效力在 7.5 和 9.5 的 pH 值下测定。在一个实施方式中,如果在 pH 7.5 的效价比超过 pH9.5 至少 0.5,则发现化合物具有如本文限定的‘pH 作用’。对于一些化合物,将在 pH 7.5 它们的抑制效力与在 pH 7.5 ABH 的抑制效力比较。所选择的数据显示在表 3 中。

[0809] 实施例 172. 精氨酸酶抑制的生物学测定

[0810] 使用从 BioAssay Systems (Hayward, California, Catalog No. DARG-200) 可得的 QuantiChrom™ 精氨酸酶测定试剂盒,根据制造商的方案,通过比色法在 96-孔形式中进行精氨酸酶活性的定量测定。对反应物量进行更改,以适于高纯化样品的测定。

[0811] 简要地,该方法利用色素原,其特异性地与精氨酸酶反应中产生的脲形成有色复合物 (Møllerup, 1967, Clin. Chem. 13 :900-08)。颜色的强度直接与样品中精氨酸酶活性成

比例。

[0812] 脲产生的速率在十二种不同浓度的每种潜在抑制剂化合物的存在下测量。在典型的测定中,在特定 pH(9.5 或 7.5) 下对一种酶(人 ArgI 或人 ArgII),相对于对照抑制剂(例如 ABH) 测试七种不同的化合物。使用适当的 60mM 浓度下的 pH 缓冲化合物控制溶液的 pH;例如,60mM 的甘氨酸(pH 9.5) 或 60mM 的 HEPES(pH 7.5)。半最大抑制浓度(IC_{50}) 通过构建剂量-响应曲线确定。当 IC_{50} 值依赖于测量条件时,使用 Cheng-Prusoff 方程和以相同活性测定评估的 L-精氨酸的亲合常数(K_m),将 IC_{50} 值转化为抑制剂结合亲和力(K_i) (参见,例如,Cheng 等人,1973, Biochem. Pharmacol. 22 :3099-108)。

[0813] 人类精氨酸酶 I 和 II(分别为“hArgI”和“hArgII”) 的抑制剂结合亲和力以下在本文别处的表 1 中列出。

[0814] 实施例 173. 心肌缺血再灌注损伤

[0815] 用戊巴比妥(~ 50mg/kg) 将大鼠腹膜内(IP) 麻醉以起作用、剃毛并且以背躺放置、插管并用可调的小型动物呼吸机(Harvard Apparatus) 通气(~ 90 次呼吸/min, ~ 2.5mL 具有 95% O_2 /5% CO_2 的潮气量)。通过周围血管(例如,股骨的) 中放置的留置导管用持续的戊巴比妥钠注入(为了起作用,~ 3 至 5mg/kg/h, IV) 维持麻醉,直至研究完成。贯穿手术/实验过程的持续时间,身体温度通过直肠探条持续监控,并且通过加热型温度控制(闭环) 的小型动物手术台/控制单元(Vestavia Scientific) 维持在生理学范围内。

[0816] 随后,放置形成单导联(lead) ECG(例如导联 II) 的经胸廓的针状电极。在已经达到麻醉的外科水平(surgical plane) 后,分离股骨动脉,切开脱离周围组织,并且将 2F 高保真微型流体压力计导管(Millar Instruments) 插入。为了记录动脉/全身压力,将该导管向腹主动脉推进。也将留置导管放入血管内(即,颈的),以给予测试制品/赋形剂或染料(参见以下)。

[0817] 最后,以右侧卧放置该动物,并且通过左侧胸廓切开术/心包造口术将心脏暴露。将缚线在左前降支动脉(LAD) 的最近部分周围松散地放置(使用渐尖形针)。这些勒除器(snare) 的拉紧(通过小型聚乙烯管) 使得一部分心肌暂时局部缺血。

[0818] 在手术准备之后,使动物到达血液动力稳定性(大概 15 分钟),并且收集基线数据。应当注意,为了确保实验/数据均匀性,所有动物必须满足下列准入标准:心率 > 320bpm 和平均动脉压 > 80mmHg。可调整麻醉方案,以确保合适的麻醉/痛觉缺失以及满足这种选择标准。

[0819] 在血液动力稳定和基线测量之后,将该动物用作为静脉内弹丸注射输送的赋形剂或测试制品进行处理。随后(给药后大概 15 分钟),通过拉紧 LAD 冠状动脉勒除器使该动物经受急性的 30 分钟局部缺血损伤。心肌局部缺血通过在 LAD 的末梢分布区中青紫变化的出现以及通过心电图变化的发生视觉上确认。在大概 30 分钟的诱发的局部缺血之后,释放冠状勒除器,并且先前局部缺血的心肌被再灌注达 2 小时。在局部缺血和/或再灌注期间,未给予治疗。也应当注意,为了最小化对心肌伤害指数任何可能的混杂影响,在再灌注期间发展的非自身消除的恶性心律失常/节律(例如,室性心动过速/颤动) 被认为是结束(即,实验过早地结束)。

[0820] 在方案完成时,评估由 I/R 损伤产生的不可逆的心肌伤害(即,梗塞)。简而言之,再次紧固冠状勒除器,并将伊凡斯蓝色颜料(1mL/kg;Sigma, St. Louis, MO) 静脉内注入,以

示意局部缺血期间处于风险下的心肌区域 (AR)。其后,快速去除心脏、在冷盐水中漂洗、称重、以莎纶包装膜包裹,并且在冷藏箱中放置大概 30 分钟。将心脏从冷藏箱中取出、再次称重,并且横切;从顶端至底部获得 2 至 3 个短轴部分 (~ 1.5mm 厚)。将切片连续地编号,“切片 #1”是最顶上的,并且拍照 / 扫描。随后,将切片在大概 37°C 下在 1% 的三苯基 - 四唑 - 氯化物 (TTC) 中温育大概 15 分钟,并且在 10% 的中性缓冲福尔马林溶液中定影大概 60 分钟。

[0821] 在定影后,示出梗塞和处于风险下的区域,并且数字化测量。为了这个目的,每个切片的厚度以微米测量,并且随后拍照 / 扫描。将所有照片输入图像分析程序 (Image J; National Institutes of Health),并且执行计算机辅助的测面法,以测定梗塞 (IA) 和处于风险区域 (AR) 的总体尺寸。对于每个切片,梗塞尺寸 (IA, 未染色组织) 表达为 AR 的百分比 (IA/AR)。应当注意,在所有情况中,定量的组织形态测定术通过对治疗分配 / 研究设计不知情的人员执行。结果总结在表 13 中。

[0822] 表 13

[0823]

测试制品	剂量, mg/kg iv	平均 IA/AR (%)
8 的赋形剂	0	46
实施例 8	1	32
	3	29
10 的赋形剂	0	36
实施例 10	1	24
	3	22
	10	17

[0824] 本文引用的每个公开和每篇专利、专利申请以及公开出版物借此通过引用以其整体并入本文。

[0825] 尽管已经参照具体实施方式公开了本发明,但是显然地可由本领域技术人员在不脱离本发明的真实精神和范围的情况下想到本发明的其它实施方式和变化。所附权利要求意欲解释为包括所有这种实施方式以及等价的变化。

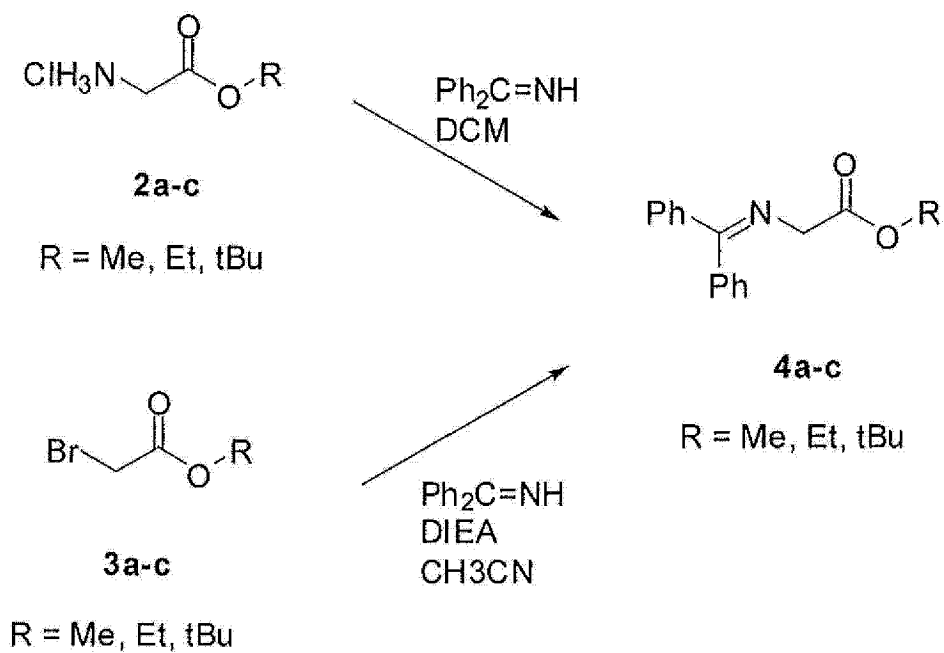


图 1

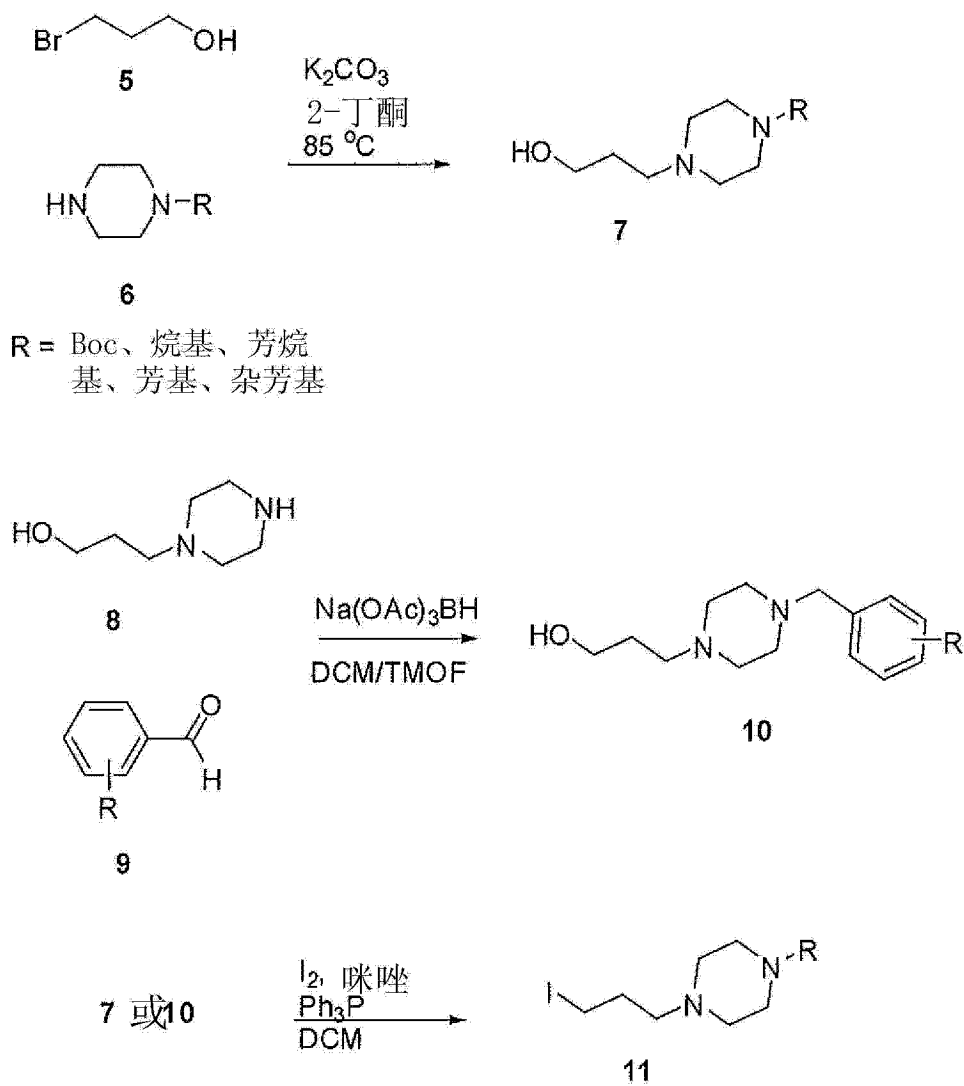


图 2

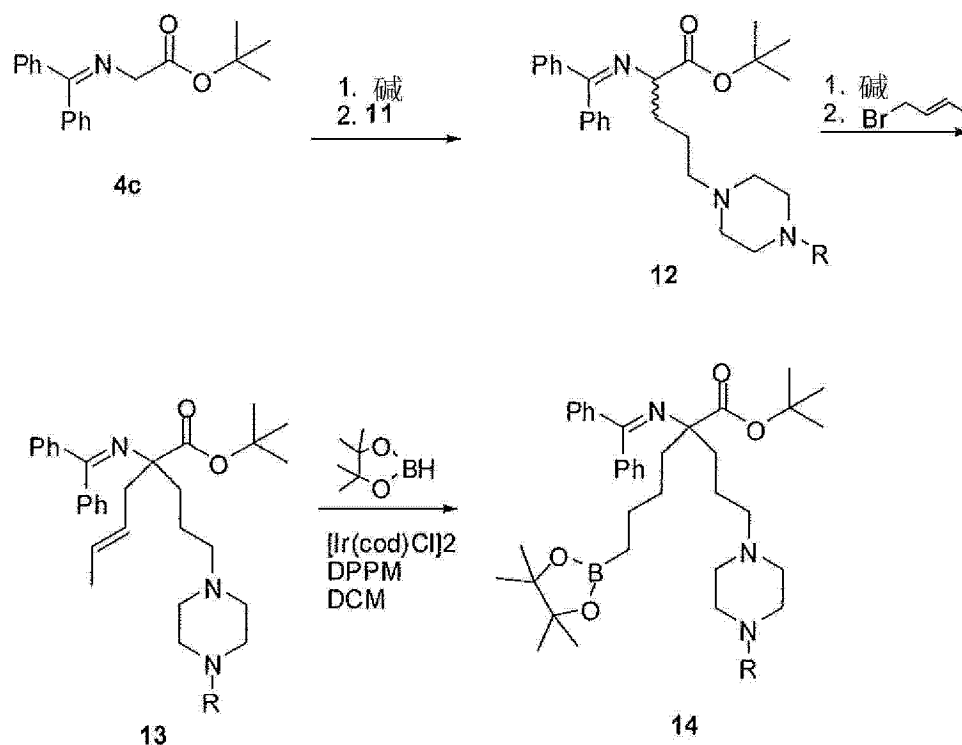


图 3

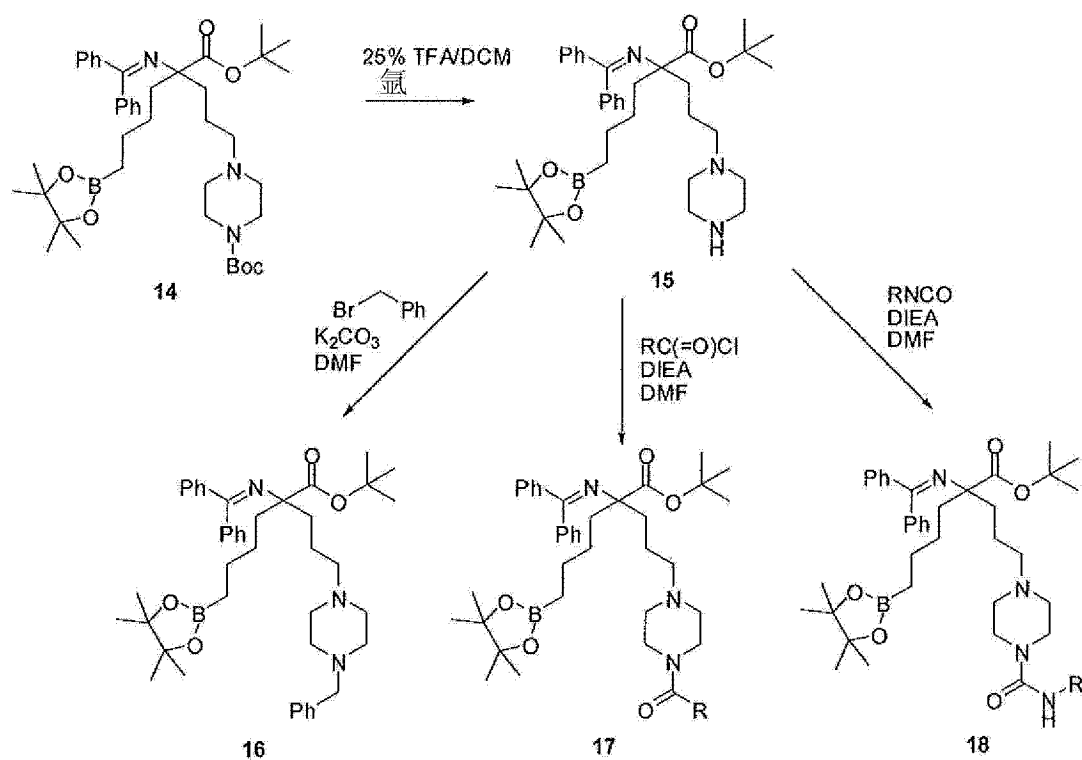


图 4

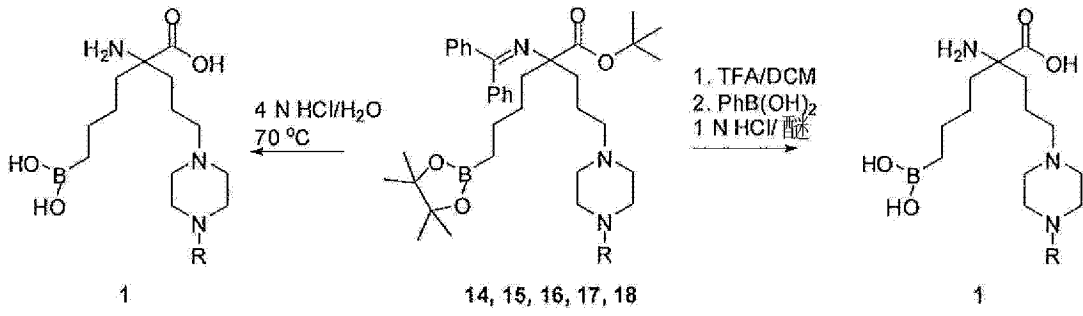


图 5

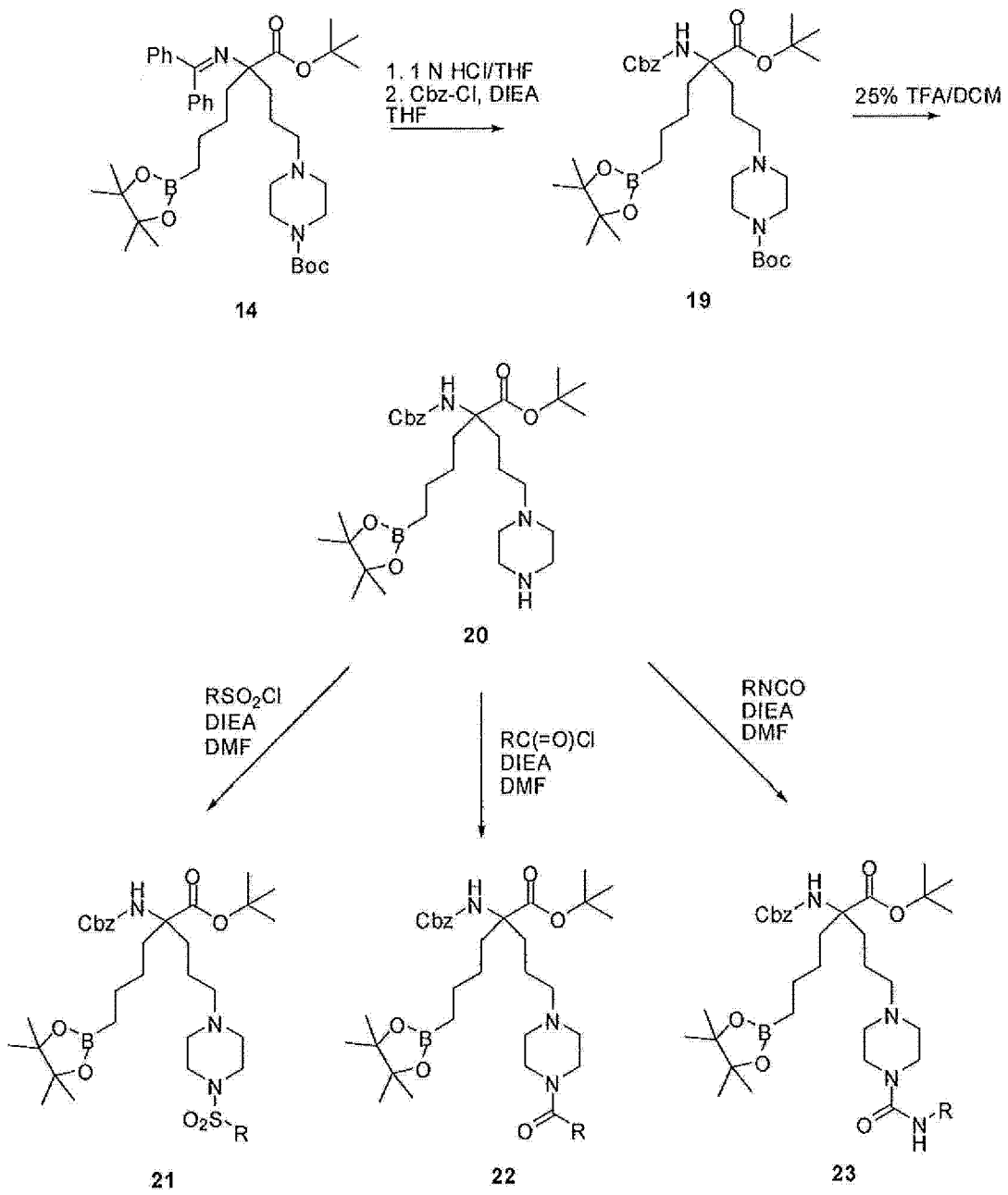


图 6

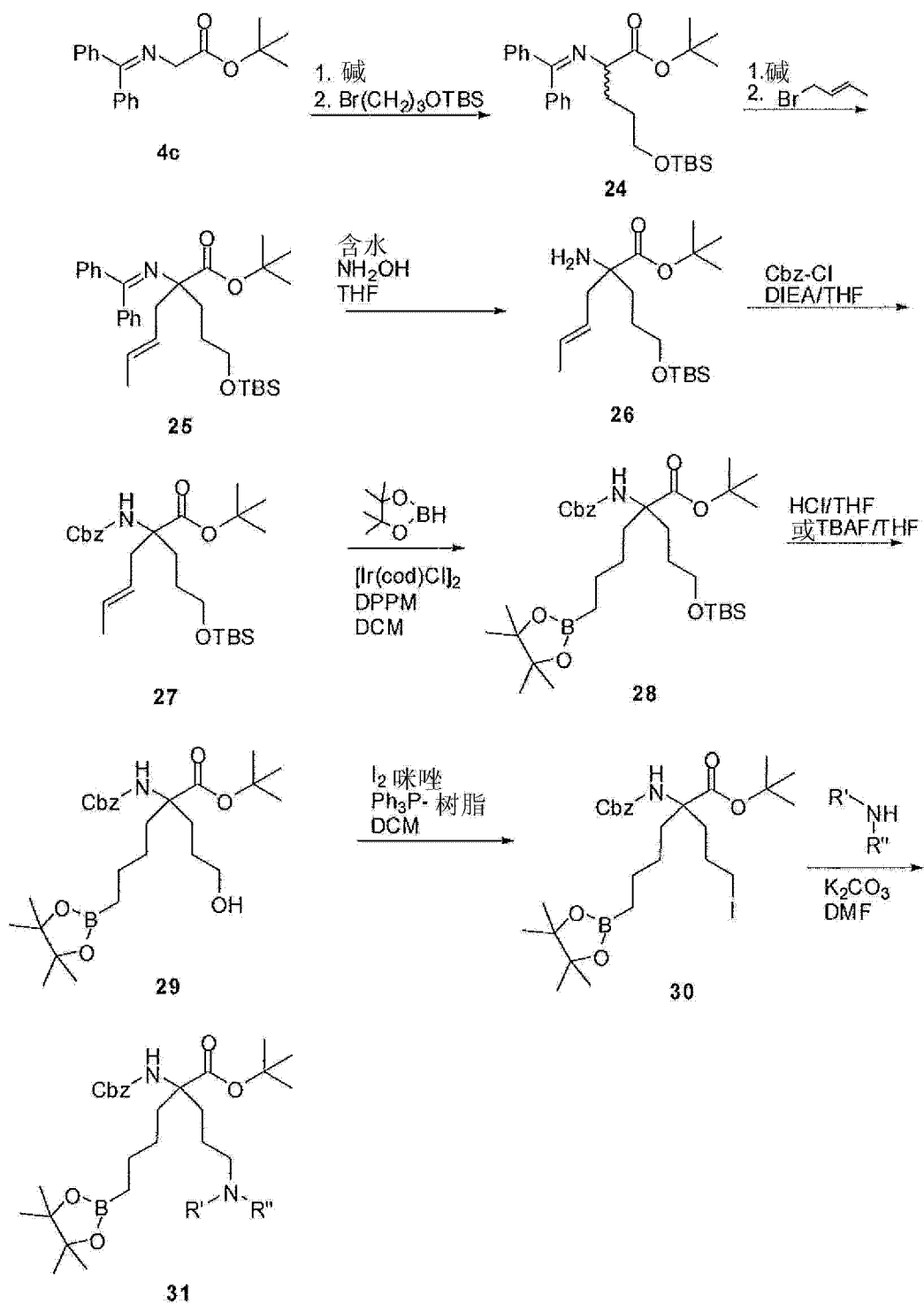


图 7

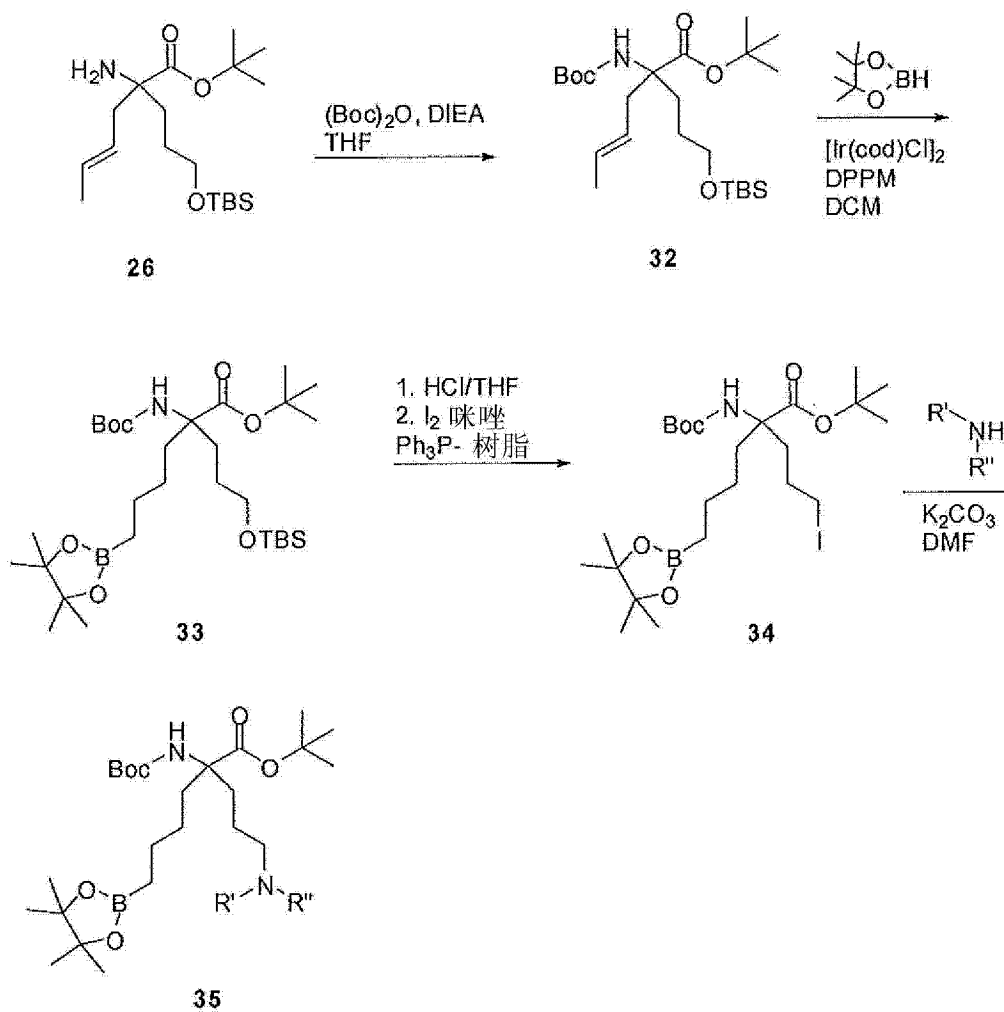


图 8

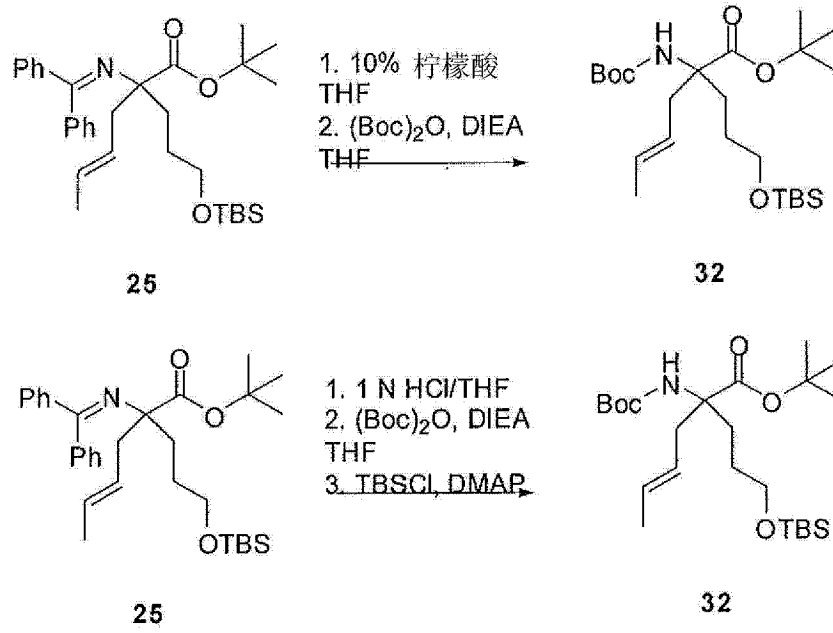


图 9

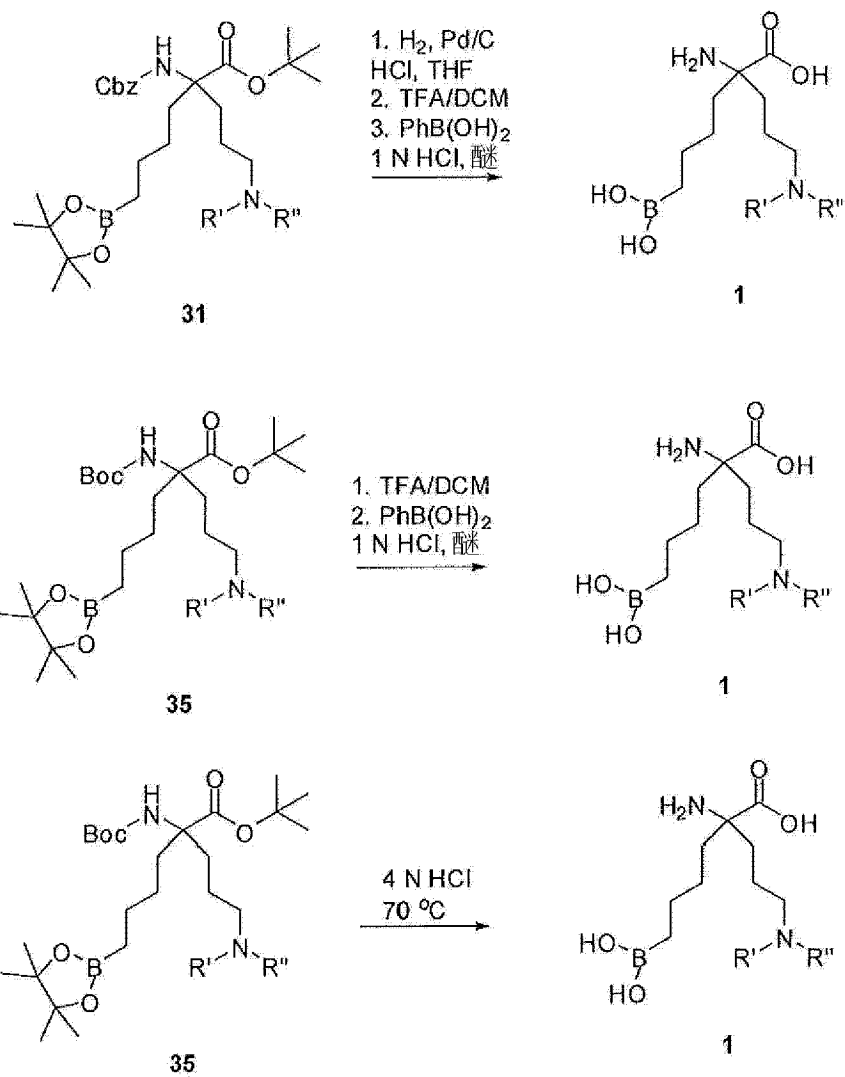


图 10

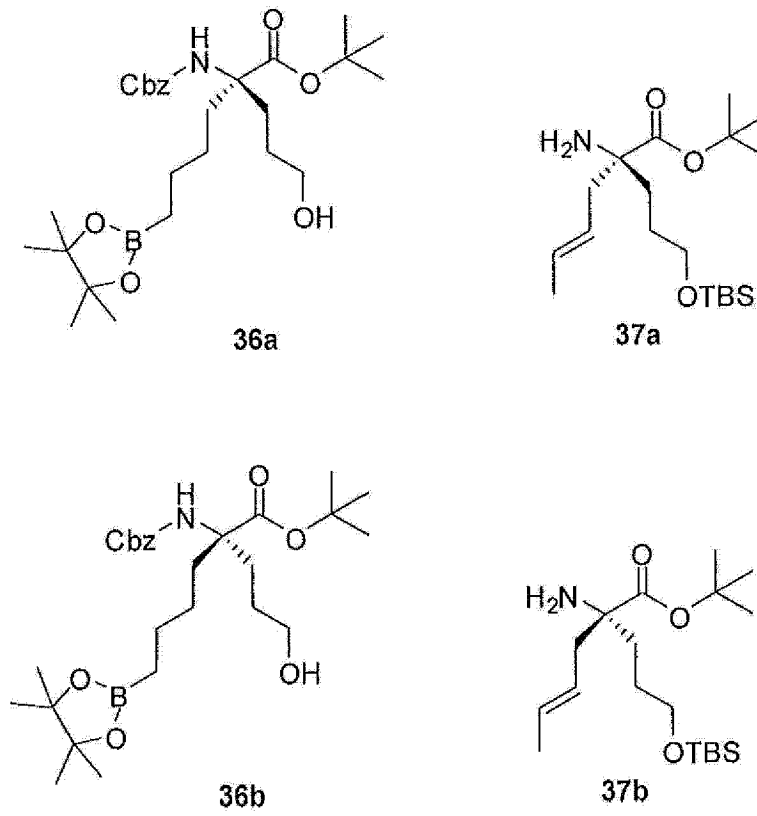


图 11

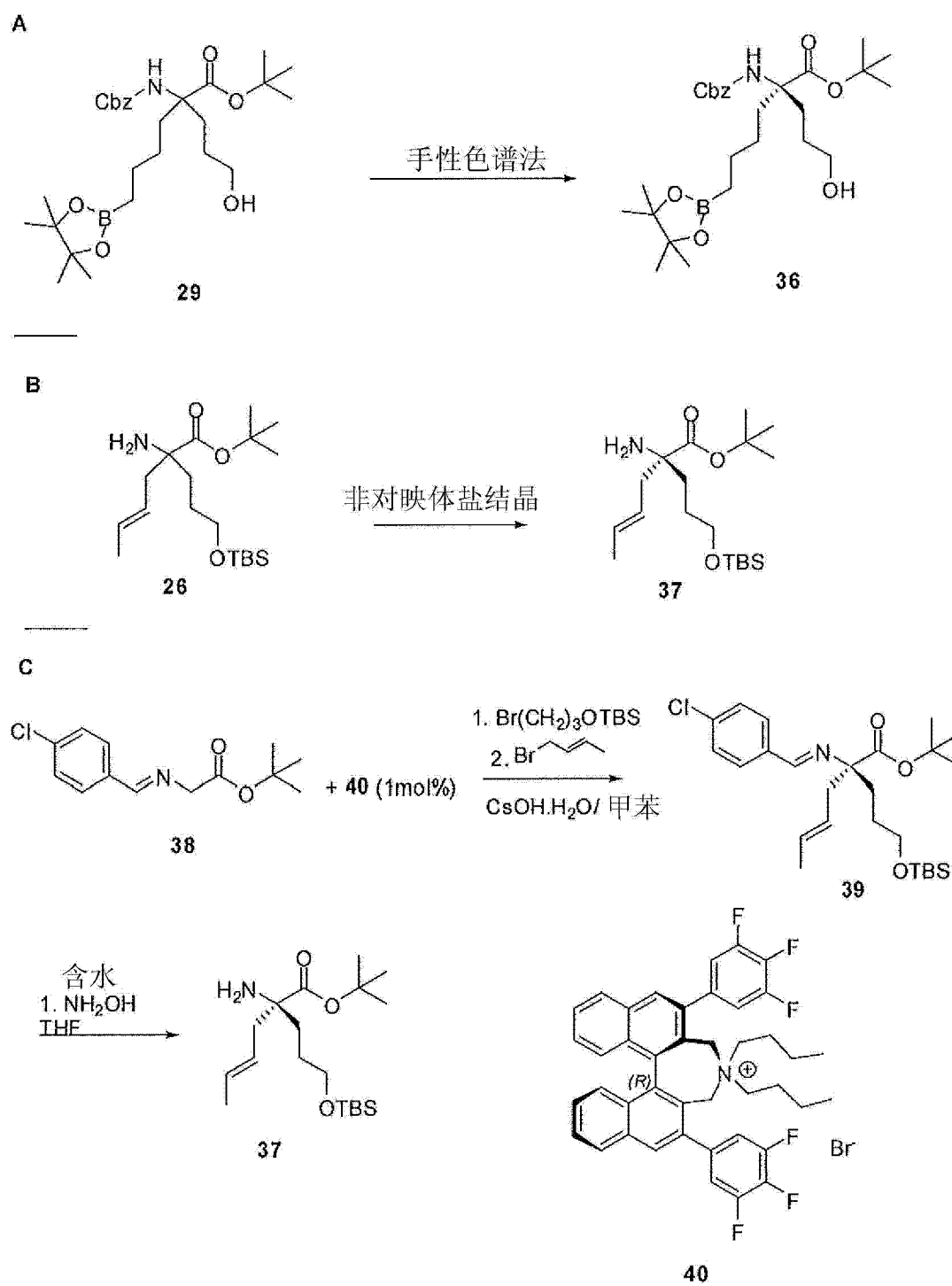


图 12

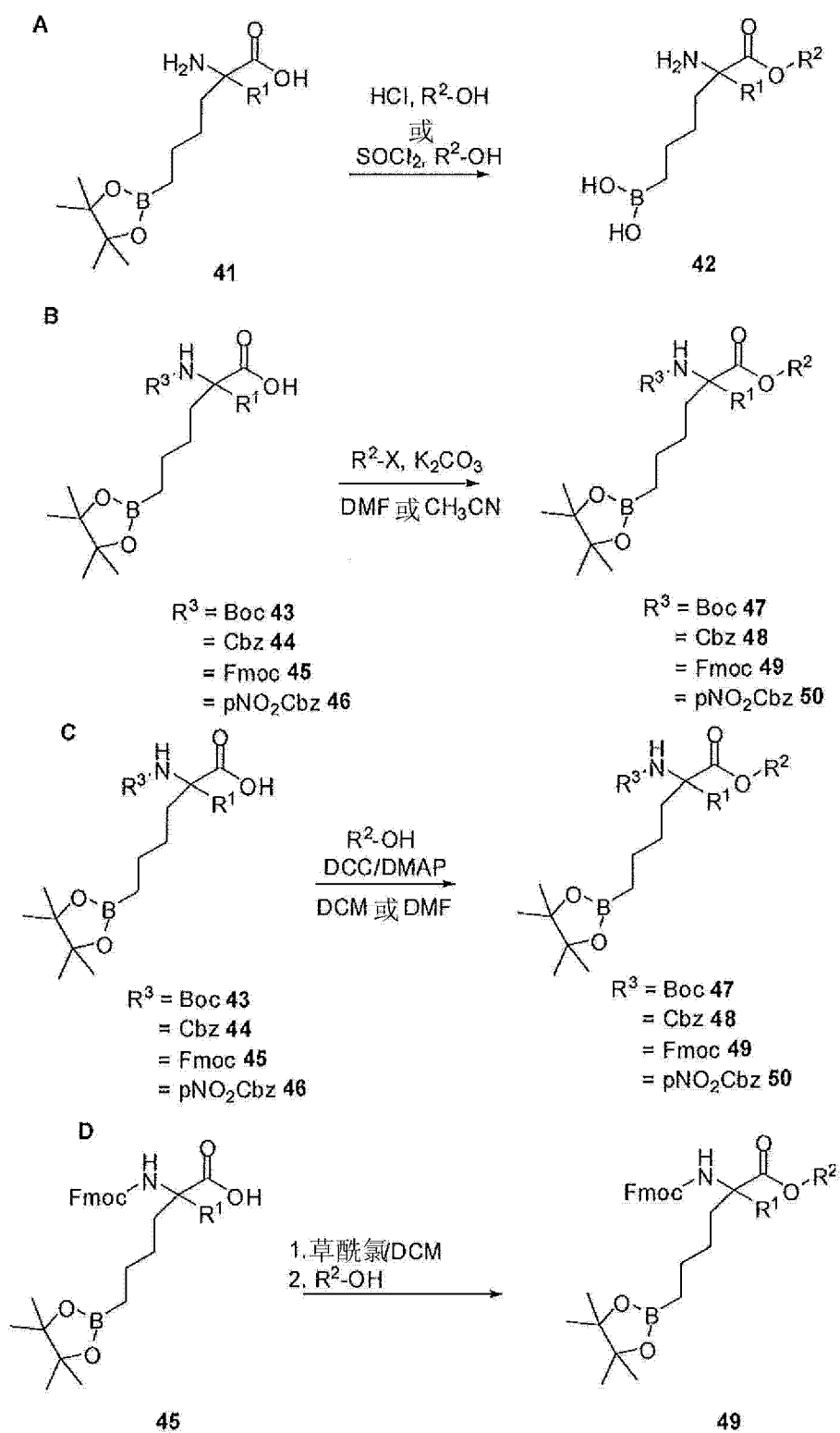


图 13

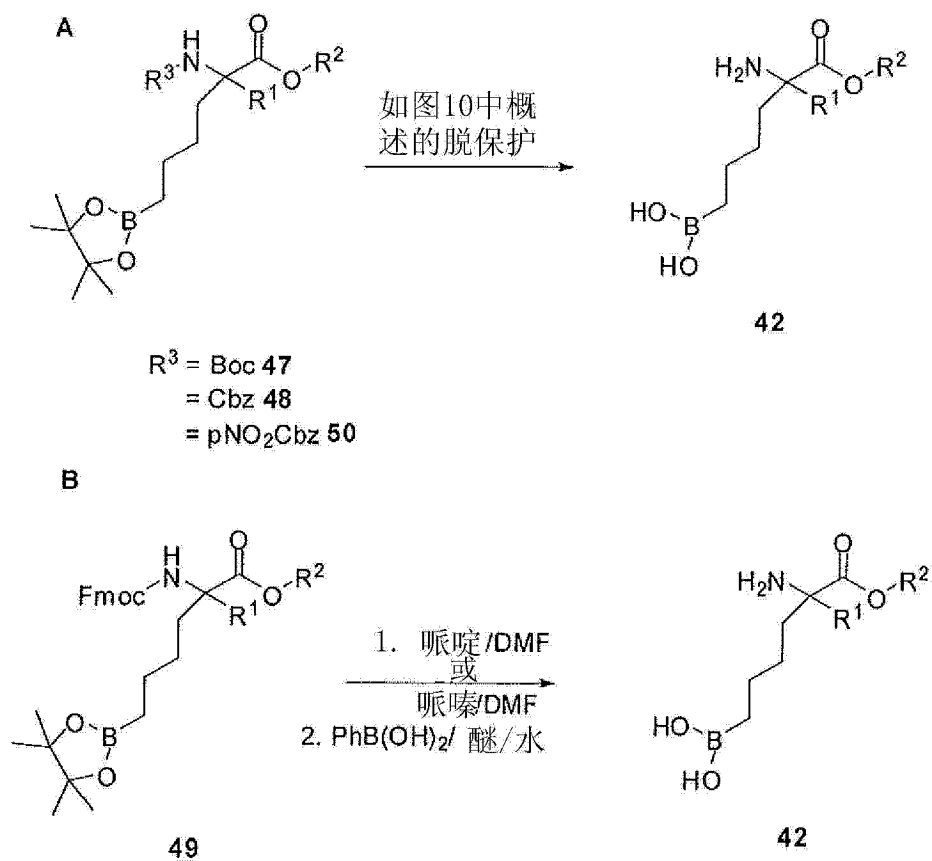


图 14