

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/275 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780023211.5

[43] 公开日 2009 年 7 月 29 日

[11] 公开号 CN 101495113A

[22] 申请日 2007.4.20

[21] 申请号 200780023211.5

[30] 优先权

[32] 2006.4.21 [33] US [31] 60/793,836

[86] 国际申请 PCT/US2007/067088 2007.4.20

[87] 国际公布 WO2007/124423 英 2007.11.1

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.22

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 雅各布·布希-彼得森

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 孔宪静

权利要求书 11 页 说明书 58 页

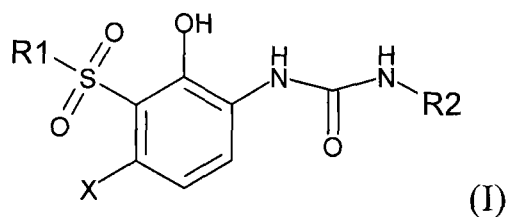
[54] 发明名称

IL-8 受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明涉及新的化合物及其组合物，以及在治疗趋化因子白细胞介素-8(IL-8)介导的疾病状态中的用途。

1. 式(I)化合物:



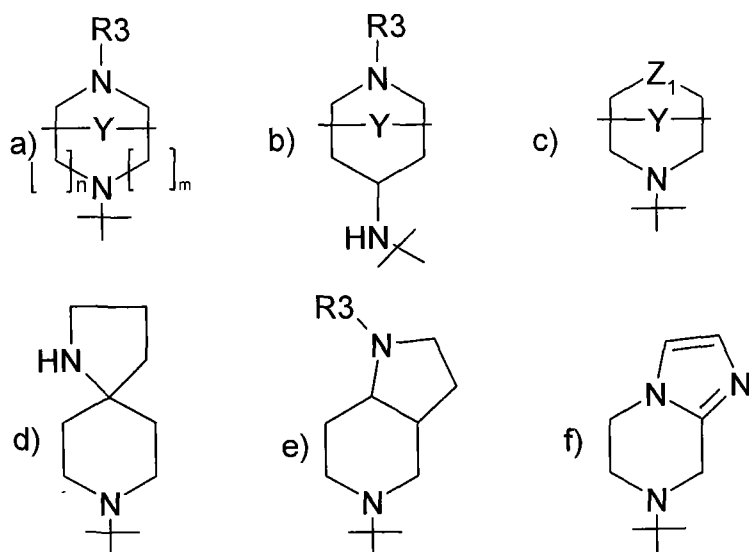
其中:

X 选自卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、氰基、 CF_3 和 OCF_3 ;

R_2 选自 C_{3-6} 环烷基、苯基和杂芳基, 其中所述苯基或杂芳基部分任选独立地被选自 C_{1-3} 烷基、卤素、 CF_3 、 OCF_3 、苯氧基和苄氧基的取代基取代一次或两次; 或

R_2 表示被亚甲二氧基取代的或被(二卤代)-亚甲二氧基取代的苯基;

R_1 选自下列环体系(a-f):



其中 R_3 在各种情况下独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-3} 烷基、苯基和苯基 C_{1-3} -烷基, 其中所述烷基、环烷基或苯基部分任选独立地被选自 C_{1-3} 烷基、卤素、OH、 CF_3 和 OCF_3 的取代基取代一次或两次;

Y 是在两个位置与所述环体系相连接的双连接的 C₁₋₄-烷基;

Z1 选自 C=O、C=NOH 和 CHNR₈;

R₈ 选自氢、C₁₋₅ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 C₃₋₅ 环烷基 C₁₋₅ 烷基;

m 是 1、2 或 3 的整数; 和

n 是 1、2 或 3 的整数;

或其可药用盐。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是卤素。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 X 是 Cl。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₂ 是任选独立地被选自 C₁₋₃ 烷基、卤素、OCF₃ 和苯氧基的取代基取代一次或两次的苯基。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 R₂ 选自 3-氟-2-甲基苯基、2-三氟甲氧基苯基、2-氯-3-氟苯基、2-乙基苯基或 2-苯氧基苯基。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 R₂ 是 3-氟-2-甲基苯基或 2-氯-3-氟苯基。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₂ 是任选被卤素取代一次的吡啶基。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中 R₂ 是 2-氯-3-吡啶基。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₁ 选自:

八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基;

1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-氨基;

3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬基;

8-氮杂二环[3.2.1]辛基;

3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛基;

3-(肟基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛基;

3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基;

3-(烷基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛基;

5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基;

3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基;

1,8-二氮杂螺[4.5]癸基; 和

2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基;

在 R₃ 处, 任选被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基 C₁₋₃ 烷基和苯基 C₁₋₃-烷基取代; 和

在 R₈ 处, 任选被 C₁₋₅ 烷基、C₃₋₅ 环烷基或 C₃₋₅ 环烷基 C₁₋₅ 烷基取代。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R1 选自:

2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基;
1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基;
3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基;
5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基;
3-氨基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;
3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基;
3-(肟基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基;
3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基;
8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基;
3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-基;
1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-氨基; 和
八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基;

在 R3 处, 任选被选自甲基、乙基、丙基、丁基、C₂H₄OH、C₃H₆OH、环丙基、环丙基甲基和苯基甲基的取代基取代; 和

在 R8 处, 任选被选自甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基和环丙基甲基的取代基取代。

11. 权利要求 1 的化合物, 其选自:

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-{2-[(苯基甲基)氧基]苯基}脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基磺酰基)-2-羟基苯基]

基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-(2-羟基乙基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)-N'-{2-[(苯基甲基)氧基]苯基}脲;

N-(4-氯-3-{[(1S,4S)-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(甲基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(环丙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(肟基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(丙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-[4-氯-3-({[(1R,5S)-3-[(环丙基甲基)氨基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基}磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-[4-氯-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1S,4S)-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[3-(苯基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)脲;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5R)-3-(苯基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲;

N-[4-氯-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-乙基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-乙基苯基)脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}脲;

6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基-N-[(3-内)-8-甲基-8-

氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]苯磺酰胺;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-乙基苯基)脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-乙基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-乙基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基苯磺酰胺;

N-{4-氯-3-[(1S,5S)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-2-羟基-3-([2-(苯氧基)苯基]氨基)羰基]氨基]苯磺酰胺;

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氯-3-([2-氯-3-氟苯基]氨基)羰基]氨基)-2-羟基苯磺酰胺;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5R)-8-(苯基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲;

6-氯-3-([3-氟-2-甲基苯基]氨基)羰基}氨基)-2-羟基-N-[(3-内)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]苯磺酰胺;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基磺酰基)苯基]脲;

N-[4-氯-2-羟基-3-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基磺酰基)苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-[4-氯-2-羟基-3-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1S,4S)-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-{2-[(苯基甲基)氧基]苯基}脲;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-3-({[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基苯磺酰胺; 和

N-[(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-3-({[(3-氟-2-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基苯磺酰胺;

或其可药用盐。

12. 权利要求 11 的化合物, 其选自:

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-[(苯基甲基)氧基]苯基)脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-(2-羟基乙基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-(苯氧基)苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰

基}苯基)-N'-{2-[(苯基甲基)氧基]苯基}脲;

N-(4-氯-3-{[(1S,4S)-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(甲基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(环丙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(肟基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲; 和

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

或其可药用盐。

13. 权利要求 12 的化合物, 其选自:

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-{2-氯-3-氟苯基}脲;

N-(4-氯-3-{[(1S,4S)-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(甲基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(环丙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(肟基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲; 和

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

或其可药用盐。

14. 药物组合物, 其包含权利要求 1 或 11 的化合物以及可药用载体或稀释剂。

15. 权利要求 1 或 11 的化合物, 其用作活性治疗物质。

16. 权利要求 1 或 11 的化合物, 其用于在哺乳动物中治疗趋化因子介导的疾病, 其中所述趋化因子与 IL-8 α 或 β 受体结合。

17. 权利要求 1 或 11 的化合物, 其用于治疗疾病, 所述疾病选自哮喘、慢性阻塞性肺病或成人呼吸窘迫综合征。

18. 权利要求 1 或 11 的化合物在制备用于治疗趋化因子介导的疾病的药物中的用途。

19. 权利要求 1 或 11 的化合物在制备用于治疗趋化因子介导的疾病的药物中的用途, 其中所述疾病选自哮喘、慢性阻塞性肺病或成人呼吸窘迫综合征。

20. 在哺乳动物中治疗趋化因子介导的疾病的方法, 其中所述趋化因子与 IL-8 α 或 β 受体结合, 所述方法包括向所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 或 11 的化合物。

21. 权利要求 20 的方法, 其中所述哺乳动物患有趋化因子介导的疾病,

所述疾病选自：牛皮癣、特应性皮炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征、炎性肠病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、中风、败血症性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒症、中毒性休克综合症、心脏和肾再灌注损伤、肾小球肾炎、血栓形成、移植物抗宿主反应、阿尔茨海默氏病、同种异体移植排斥、疟疾、再狭窄、血管生成、动脉粥样硬化、骨质疏松、龋齿、病毒病例如鼻病毒和不希望的造血干细胞释放。

22. 权利要求 21 的方法，其中所述哺乳动物患有哮喘、慢性阻塞性肺病或成人呼吸窘迫综合征。

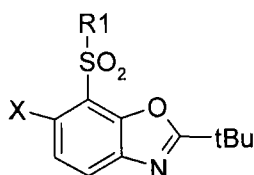
23. 权利要求 22 的方法，其中所述哺乳动物患有慢性阻塞性肺病。

24. 药物组合，其包括权利要求 1 或 11 的化合物以及一种或多种其它治疗成分。

25. 权利要求 24 的组合，其中所述另外的治疗成分是 CXCR3 受体拮抗剂或 CCR5 受体拮抗剂。

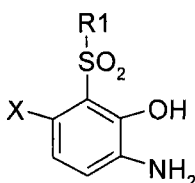
26. 合成权利要求 1 或 11 的化合物的方法，所述方法包括步骤：

a) 水解式(II)的苯并噁唑：



(II)

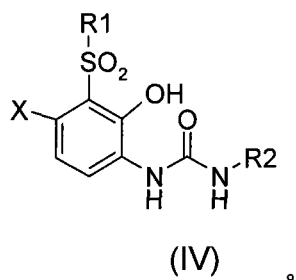
形成式(III)的氨基苯酚：



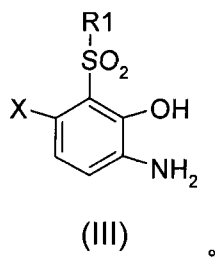
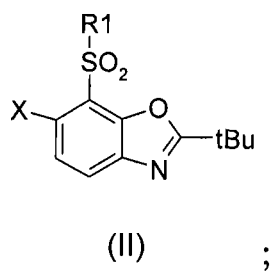
(III)

和

b) 将所述氨基苯酚与异氰酸酯或异氰酸酯前体反应，形成式(IV)的最终产物：

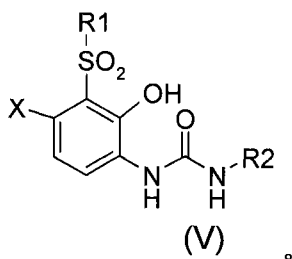


27. 式(II)或式(III)的中间体:



28. 合成权利要求 26 的化合物的方法,其中所述 R1 部分被酸不稳定的保护基保护,其被除去并随后再引入。

29. 式(V)的中间体:



IL-8 受体拮抗剂

技术领域

本发明涉及新的磺酰胺取代的二苯基脲化合物、药物组合物、其制备方法和它们在治疗IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2和ENA-78介导的疾病中的用途。

发明背景

白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)具有很多不同的名称,如嗜中性粒细胞吸引/活化蛋白-1 (NAP-1)、单核细胞衍生的嗜中性粒细胞趋化因子(MDNCF)、嗜中性粒细胞活化因子(NAF)和T-细胞淋巴细胞趋化因子。白细胞介素-8为嗜中性粒细胞、嗜碱细胞和T-细胞亚型的化学引诱物(chemoattractant)。其由许多有核细胞生成,包括暴露于TNF、IL-1 α 、IL-1 β 或LPS的巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞和上皮细胞,和当暴露于LPS或趋化因子如FMLP由嗜中性粒细胞本身生成。M. Baggiolini等人, J. Clin. Invest. 84, 1045 (1989); J. Schroder等人, J. Immunol. 139, 3474 (1987)和J. Immunol. 144, 2223 (1990); Strieter等人, Science 243, 1467 (1989)和J. Biol. Chem. 264, 10621 (1989); Cassatella等人, J. Immunol. 148, 3216 (1992)。

GRO α 、GRO β 、GRO γ 和NAP-2也属于趋化因子家族。象IL-8一样,这些趋化因子也有着不同的名称。例如GRO α 、 β 、 γ 分别称为MGSA α 、 β 和 γ (黑素瘤生长刺激活性),参见Richmond等人, J. Cell Physiology 129, 375 (1986)和Chang等人, J. Immunol 148, 451 (1992)。所有这些 α -家族的趋化因子结合至IL-8 B受体(CXCR2),这些趋化因子具有直接在CXC 基序前的ELR基序。

IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2和ENA-78在体外刺激很多功能。它们都显示具有对嗜中性粒细胞的化学引诱物特性,而IL-8和GRO α 已显示T-淋巴细胞和嗜碱细胞趋化的活性。此外,IL-8可从正常和异位的个体的嗜碱细胞中诱导组胺释放。此外,GRO- α 和IL-8可从嗜中性粒细胞中诱导溶菌酶(lysozomal)释放和突发性呼吸(respiratory burst)。也已显示IL-8增加Mac-1 (CD11b/CD18)在嗜中性粒细胞上的表面表达而没有新生的蛋白合成。这可

有助于嗜中性粒细胞与血管内皮细胞的粘合力增加。许多已知的疾病的特征为大量嗜中性粒细胞浸润。由于IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 和NAP-2促进嗜中性粒细胞的积聚和活化,因此这些趋化因子涉及于广泛的急性和慢性炎症疾病,包括牛皮癣和类风湿性关节炎,Baggiolini等人,FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller等人,Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim等人,Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz等人,J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller等人,Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnely等人,Lancet 341, 643 (1993)。此外,ELR趋化因子(那些含氨基酸ELR基序恰好在CXC基序前的趋化因子)还在血管钙化中涉及,Strieter等人,Science 258, 1798 (1992)。

在体外,IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 和NAP-2通过结合至并活化七跨膜、G蛋白偶联家族的受体,尤其是通过结合至IL-8受体、特别是IL-8 β 受体(CXCR2)而诱导中性白细胞形状变化、趋化性、颗粒释放和突发性呼吸。Thomas等人,J. Biol. Chem. 266, 14839 (1991); 和Holmes等人,Science 253, 1278 (1991)。已经开发了对于该受体家族成员的非肽小分子拮抗剂。作为参考,参见R. Freidinger in: Progress in Drug Research, Vol. 40, pp. 33-98, Birkhauser Verlag, Basel 1993。因此,该IL-8受体代表一种开发新的抗炎剂的有希望的靶点。

两种高亲合人IL-8受体(77%同源性)已被表征:IL-8R α ,其以高亲和力仅结合IL-8,和IL-8R β ,其对IL-8以及GRO α 、GRO β 、GRO γ 和NAP-2具有高亲和力。参见Holmes等人, supra; Murphy等人,Science 253, 1280 (1991); Lee等人,J. Biol. Chem. 267, 16283 (1992); LaRosa等人,J. Biol. Chem. 267, 25402 (1992); 和Gayle等人,J. Biol. Chem. 268, 7283 (1993)。

在该领域仍然需要能与IL-8 α 或 β 受体结合的用于治疗的化合物。因此,与IL-8生成增加(其为嗜中性粒细胞和T-细胞亚型进入炎症位点的趋化性的原因)相关的病症将受益于IL-8受体结合抑制剂的化合物。

发明内容

本发明包括由式(I)表示的新的IL-8受体拮抗剂,以及包含该化合物和可药用载体或稀释剂的组合物。

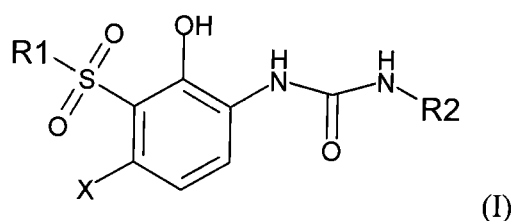
本发明还包括由式(I)表示的新的IL-8受体拮抗剂,以及包含该化合物和一种或多种其它治疗剂的组合。

本发明还包括治疗趋化因子介导的疾病的方法, 其中所述趋化因子是结合 IL-8 α 或 β 受体的趋化因子, 且该方法包括给药有效量的式(I)化合物或其可药用盐。

本发明还涉及在需要的哺乳动物(特别是人)中抑制 IL-8 结合至其受体的方法, 其包括给药有效量的式(I)化合物。

发明详述

本发明中的式(I)化合物由以下结构表示:



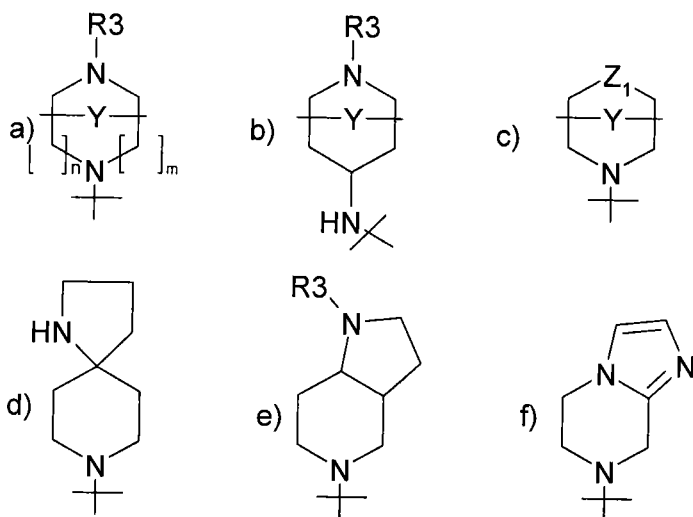
其中:

X 选自卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、氰基、 CF_3 和 OCF_3 ;

R_2 选自 C_{3-6} 环烷基、苯基和杂芳基, 其中所述苯基或杂芳基部分任选独立地被选自 C_{1-3} 烷基、卤素、 CF_3 、 OCF_3 、苯氧基和苄氧基的取代基取代一次或两次; 或

R_2 表示被亚甲二氧基(methylenedioxy)或(二卤代)-亚甲二氧基取代的苯基;

R_1 选自下列环体系(a-f):



其中:

R3 在各种情况下独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烷基 C₁₋₃烷基、苯基和苯基 C₁₋₃-烷基，其中所述烷基、环烷基或苯基部分任选被选自 C₁₋₃烷基、卤素、OH、CF₃和 OCF₃的取代基独立地取代一次或两次；

Y 是在两个位置与所述环体系相连接的双连接(biradical)的 C₁₋₄-烷基；

Z1 选自 C=O、C=NOH 和 CHNR₈；

R₈ 选自氢、C₁₋₅烷基、C₃₋₅环烷基，和 C₃₋₅环烷基 C₁₋₅烷基；

m 是 1、2 或 3 的整数；和

n 是 1、2 或 3 的整数；

或其可药用盐。

在此所使用的"烷基"是指含有指定碳原子数的直链或支链的饱和烃基，例如 C₁₋₆烷基是指含有至少一个以及至多六个碳原子的直链或支链烷基链。所述烷基链可以是如在下文定义的"任选取代的"。这些基团的实例包括甲基、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、新戊基或己基等。

在此所使用的"环烷基"是指含有指定碳原子数的饱和单环烃环，例如 C₃₋₇环烷基是指 3-7 个碳原子的单环烃环。这些基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

在此所使用的"杂芳基"是指含有 1-4 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-6 元单环芳环。这些单环芳环的实例包括吡咯基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基等。

在此所使用的"卤素"或"卤代"是指 F、Cl、Br 或 I。

在此所使用的"C₁₋₃烷氧基"是指含有 1-3 个碳原子的直链或支链的烷氧基部分。在此包括的烷氧基的实例为甲基氧基、乙氧基、丙氧基和丙-2-氧基等。

在此所使用的"任选被取代"，除非具体定义，是指在各种情况下独立地被基团如卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、OH、杂环基和杂芳基取代 1-3 次，而该任选的取代基，除 OH 和卤素外，可以进一步独立地被卤素或 C₁₋₂烷基取代 1-3 次。

本发明的化合物可以含有一个或多个不对称碳原子，并且可以以外消旋和旋光活性形式存在。所有的这些化合物和非对映异构体都包括在本发

明的范围内。

适宜地，X选自卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、氰基、CF₃和OCF₃。

在一个实施方案中，X是卤素。

在另一个实施方案中，X选自F、Cl和Br。

在另一个实施方案中，X是Cl。

适宜地，R₂选自C₃₋₆环烷基、苯基和杂芳基，其中所述苯基或杂芳基部分任选独立地被选自C₁₋₃烷基、卤素、CF₃、OCF₃、苯氧基和苄氧基的取代基取代一次或两次；或R₂为被亚甲二氧基取代的或被(二卤代)-亚甲二氧基取代的苯基。

在一个实施方案中，R₂表示任选独立地被选自C₁₋₃烷基、卤素、OCF₃或苯氧基的取代基取代一次或两次的苯基。

在另一个实施方案中，R₂表示任选被卤素取代一次的吡啶基。

在一个实施方案中，R₂表示任选被氯取代一次的吡啶基。

在另一个实施方案中，R₂表示被二氟亚甲二氧基取代的苯基。

在另一个实施方案中，R₂表示C₃₋₆环烷基。

在另一个实施方案中，R₂表示卤代甲基苯基、三卤代甲基氧基苯基、二卤代苯基、乙基苯基或苯氧基苯基。

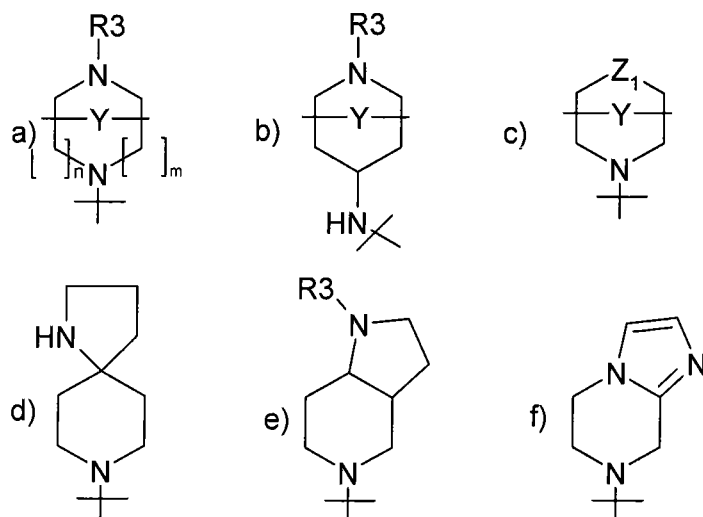
在另一个实施方案中，R₂表示3-氟-2-甲基苯基、2-三氟甲氧基苯基、2-氯-3-氟苯基、2-乙基苯基或2-苯氧基苯基。

在另一个实施方案中，R₂表示3-氟-2-甲基苯基或2-氯-3-氟苯基。

在另一个实施方案中，R₂表示卤代吡啶基。

在另一个实施方案中，R₂表示2-氯-3-吡啶基。

适宜地，R₁选自下列环体系(a-f):



其中:

R3 在各种情况下独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基 C₁₋₃ 烷基、苯基和苯基 C₁₋₃-烷基, 其中所述烷基、环烷基或苯基部分任选被选自 C₁₋₃ 烷基、卤素、OH、CF₃ 和 OCF₃ 的取代基独立地取代一次或两次;

Y 是在两个位置与所述环体系相连接的双连接的 C₁₋₄-烷基;

Z1 选自 C=O、C=NOH 和 CHNR₈;

R₈ 选自氢、C₁₋₅ 烷基、C₃₋₅ 环烷基, 和 C₃₋₅ 环烷基 C₁₋₅ 烷基;

m 是 1、2 或 3 的整数; 和

n 是 1、2 或 3 的整数。

在一个实施方案中, Y 是双连接的 C₁₋₂ 烷基。

在另一个实施方案中, Y 表示 -CH₂-。

在另一个实施方案中, Y 表示 -C₂H₄-。

在一个实施方案中, R1 环体系 a)、b)和 e)上的 R3 选自氢和 C₁₋₄ 烷基。

在另一个实施方案中, R3 选自氢、甲基、乙基、丙基和丁基。

在另一个实施方案中, R3 是环丙基、环丙基甲基或苯基甲基。

在一个实施方案中, R1 选自:

八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基;

1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-氨基(aminyl);

3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬基;

8-氮杂二环[3.2.1]辛基;

3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛基;
3-(肟基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛基;
3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基;
3-(烷基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛基;
5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基;
3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基;
1,8-二氮杂螺[4.5]癸基; 和
2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基;

在 R3 处, 任选被选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基 C₁₋₃ 烷基和芳基 C₁₋₃-烷基的取代基取代; 和

在 R8 处, 任选被选自 C₁₋₅ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 C₃₋₅ 环烷基 C₁₋₅ 烷基的取代基取代。

在另一个实施方案中, R1 选自:

2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基;
1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基;
3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基;
5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基;
3-氨基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;
3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基;
3-(肟基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基;
3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基;
8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基;
3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-基;
1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-氨基; 和
八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基;

在 R3 处, 任选被选自甲基、乙基、丙基、丁基、C₂H₄OH、C₃H₆OH、环丙基、环丙基甲基和苯基甲基的取代基取代; 和

在 R8 处, 任选被选自甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基和环丙基甲基的取代基取代。

在一个实施方案中, R1 是八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶基。

在另一个实施方案中, R1 是 5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基。

在另一个实施方案中, R1 是 3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基或 2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基。

式(I)的示例性化合物包括:

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-{2-[(苯基甲基)氧基]苯基}脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-(2-羟基乙基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)-N'-{2-[(苯基甲基)氧基]苯基}脲;

N-(4-氯-3-{[(1S,4S)-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(甲基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(环丙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(肟基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(丙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-[4-氯-3-({(1R,5S)-3-[(环丙基甲基)氨基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基}磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-[4-氯-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1S,4S)-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[3-(苯基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)脲;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯

-3-吡啶基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5R)-3-(苯基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲;

N-[4-氯-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-乙基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-乙基苯基)脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}脲;

6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基-N-[(3-内)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]苯磺酰胺;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-乙基苯基)脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-乙基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-乙基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-{2-氯-3-氟苯基}脲;

N-[(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基苯磺酰胺;

N-{4-氯-3-[(1S,5S)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-2-羟基-3-([2-(苯氧基)苯基]氨基)羰基)氨基]苯磺酰胺;

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氯-3-([(2-氯-3-氟苯基)氨基]羰基)氨基)-2-羟基苯磺酰胺;

N-(4-氯-2-羟基-3-[(1R,5R)-8-(苯基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]磺酰基)苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲;

6-氯-3-([(3-氟-2-甲基苯基)氨基]羰基)氨基)-2-羟基-N-[(3-内)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]苯磺酰胺;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基磺酰基)苯基]脲;

N-[4-氯-2-羟基-3-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基磺酰基)苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-[4-氯-2-羟基-3-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲;

N-(4-氯-3-[(1S,4S)-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基)-2-羟基苯基)-N'-{2-[(苯基甲基)氧基]苯基}脲;

N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-3-([(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)氨基]羰基)氨基)-2-羟基苯磺酰胺; 和

N-[(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-3-([(3-氟-2-甲基苯基)氨基]羰基)氨基)-2-羟基苯磺酰胺;

或其可药用盐。

在另一个实施方案中,本发明涉及化合物,包括:

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-{2-氯-3-氟苯基}脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基)苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯

基}-N'-{2-[(苯基甲基)氧基]苯基}脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-(2-羟基乙基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)脲;

N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)-N'-{2-[(苯基甲基)氧基]苯基}脲;

N-(4-氯-3-{[(1S,4S)-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(甲基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(环丙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(肟基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲; 和

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

或其可药用盐。

在另一个实施方案中, 本发明涉及化合物, 其选自:

N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-{2-氯-3-氟苯基}脲;

N-(4-氯-3-{[(1S,4S)-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(甲基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(环丙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(胍基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

N-(4-氯-3-{[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲;

N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲; 和

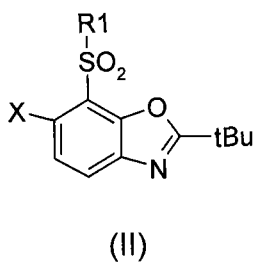
N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲;

或其可药用盐。

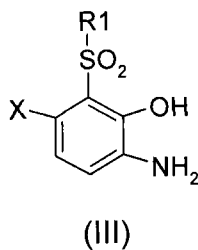
制备方法

本发明提供合成式(I)化合物的方法，所述方法包括步骤：

a) 水解式(II)的苯并噁唑：

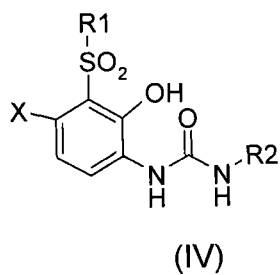


形成式(III)的氨基苯酚：

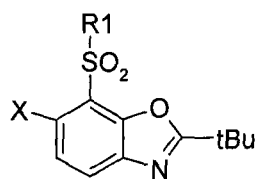


和

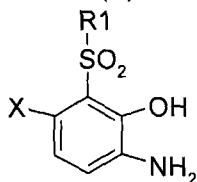
b) 将该氨基苯酚与异氰酸酯(isocyanate)或异氰酸酯前体反应，形成式(IV)的最终产物：



本发明还提供新的中间体，其为式(II)或式(III)：



(II)

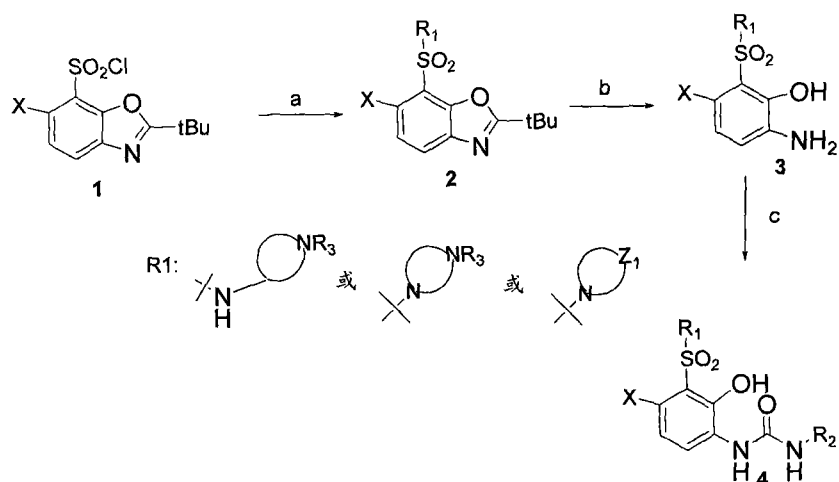


(III)

式(I)化合物可以通过使用合成步骤来获得, 其中一些步骤在下面的流程图 1 中示例性的列出。这些流程图所提供的合成适于制备具有各种不同的 R1、R2 和 X 基团的式(I)的化合物, 运用经合适保护的任选取代基, 将其反应, 以与此处所列的反应相一致。

在那些情况下, 随后脱保护接着得到一般公开性质的化合物。一旦建立起该脲核(urea nucleus), 这些通式的其它化合物可通过使用现有技术中已知的官能团互换的标准技术来进行制备。

流程图 1



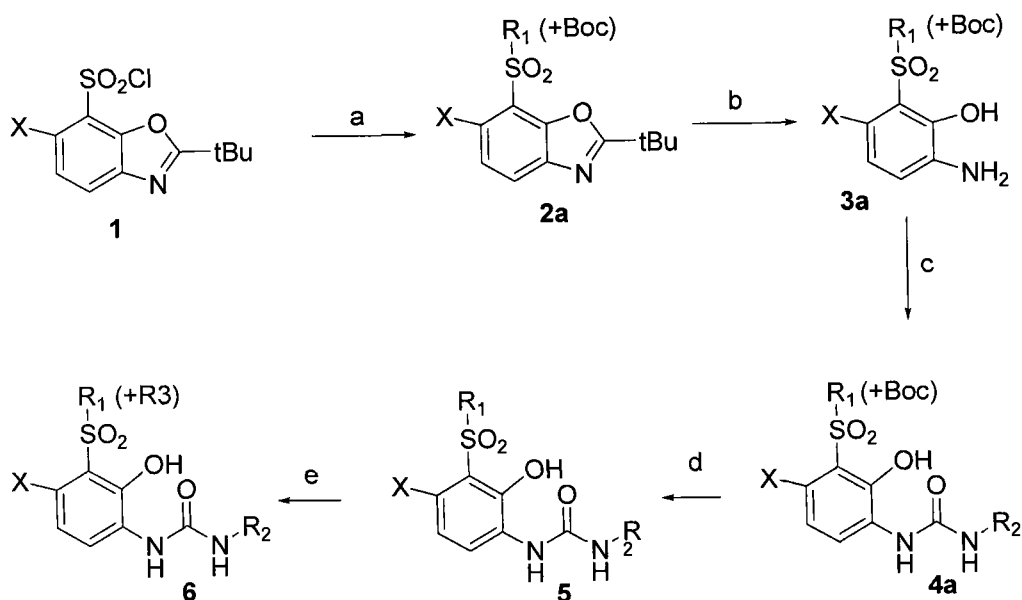
a) R1-H, Et₃N; b) i) H₂SO₄/aq. 1,4-二噁烷; c) R₂C=N=O 或 R₂CON₃

在其中 R1 不含有胺官能团或含有一个或多个 3° 或芳香胺部分的实施例

中, 式 I 的化合物可以根据流程图 1 制备。在碱如 Et_3N 的存在下, 磺酰氯 1 (根据 WO 01/68033A2 制备, 以制备流程图 1 化合物 1 的程度在此引入作为参考) 与合适的胺 ($\text{R}_1\text{-H}$) 反应, 得到磺酰胺 2。将其苯并噁唑部分水解得到氨基苯酚 3, 然后将其与异氰酸酯或合适的异氰酸酯前体反应, 所述的异氰酸酯前体可以原位转化为异氰酸酯。该反应生成最终的脲 4。化合物 2 和 3 表示流程图 1 中的新的中间体。

如果 R_1 含有 1° 或 2° Boc 保护的胺, 那么所述化合物可以按流程图 2 所示来制备。所述磺酰胺的形成和水解如上所述进行。但是, 由于后者会导致 Boc 基团的除去, 因此它必须再次引入, 其可以在合适的条件如 Boc 酐和氢氧化钠下完成, 从而得到化合物 3a。脲生成后, 然后在酸性如 4N 盐酸的 1,4-二噁烷溶液条件下除去 Boc 基团, 得到所需产物 5。最后, 所得胺可以进一步进行本领域技术人员已知的还原胺化操作, 得到 2° 或 3° 胺 6。化合物 4a 和 5 表示流程图 2 中的新的中间体。

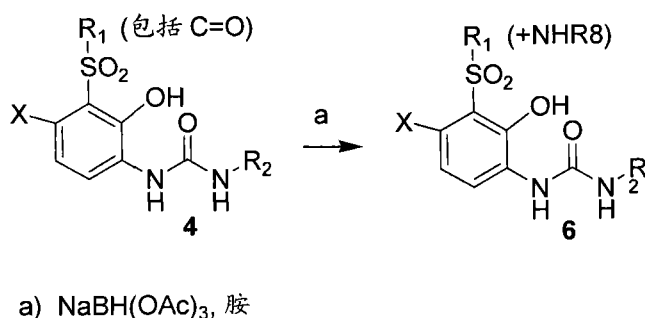
流程图 2



a) $\text{R}_1\text{-H}$, Et_3N ; b) i) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{aq. 1,4-二噁烷}$ ii) NaOH , Boc_2O ; c) $\text{R}_2\text{C=N=O}$ 或 R_2CON_3 d) NH_4Cl , 1,4-二噁烷; e) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 醛或酮

最后, 在 R_1 含有酮(即 Z_1 为 C=O)的情况下, 那么该化合物还可以按流程图 3 中所示的, 通过暴露于胺中且在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠存在下与胺反应, 进行还原胺化来制备。

流程图 3



合成实施例

以下实施例示例性地说明本发明。这些实施例不是为了限制本发明的范围，而是为本领域技术人员提供制备和使用本发明的化合物、组合物和方法的指导。尽管描述了本发明的具体实施方案，技术人员会理解在不偏离本发明的精神和范围内可以作出各种变化和改良。

所有所述的醚是指乙醚；盐水是指饱和的 NaCl 水溶液，DCM 是指二氯甲烷，THF 是指四氢呋喃，EtOAc 是指乙酸乙酯，Hex 和 Hx 是指己烷，IMS 是指工业用甲醇化酒精，TBME 是指叔丁基甲基醚，DMF 是指二甲基甲酰胺，BOC 和 Boc 是指叔丁基氧基羰基。除非另有所指，所有温度以 °C (摄氏度)表示。除非另有说明，所有反应在惰性气氛和室温下进行。

¹H NMR 谱在 Jeol Delta2 (300 MHz)光谱仪上记录。化学位移表示为百万分之几(ppm, δ单位)。裂分模式描述了表观多重性，且表示为 s (单峰)、d (两重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、quint (五重峰)、m (多重峰)、br (宽峰)。

除非另有所述，“快速”和“柱色谱”是指使用所述溶剂体系在二氧化硅上的快速柱色谱。

LC-MS 数据自 PE Sciex 单四极杆 LC/MS API-150 结合 Shimadzu LC 体系(SCL-10A控制器和双UV检测器)上或在 Waters micromass ZQ 结合 Waters 2695 分离模件来获得。

起始原料 1:

N-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基丙酰胺:

将 3,4-二氯苯胺(150 g)溶于 1.0 L TBME 中，接着将该溶液冷却至 10°C。在机械搅拌下加入氢氧化钠(140.7 g, 30%水溶液)。滴加新戊酰氯(125.9

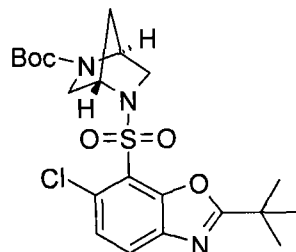
mL), 同时保持内部温度低于 35℃。加入之后, 将反应温度在 30-35℃下再保持 30 分钟。然后, 将反应混合物冷却至室温, 随后保持在 0-5℃下 1 小时。过滤所得沉淀, 用 600 mL 水/MeOH(90/10)洗涤, 然后用 900 mL 水洗涤。将所得固体在 55℃在真空烘箱中干燥 4 天。产量: 162 g。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 9.46(s, 1H), 8.04(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.54(d, J=9.0 Hz, 1H), 1.22(9H, s)。

起始原料 2:

6-氯-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-苯并噁唑-7-磺酰氯:

N-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基丙酰胺(121 g)溶于 720 mL THF 中, 并将所述溶液冷却至-50℃。加入丁基锂(433 mL, 2.5N 的己烷溶液), 同时保持内部温度在-45℃至-35℃之间(最终温度: -35℃), 并在-25℃下保持 40 分钟。反应混合物进行 hplc 检测, 显示剩余 5-10% 的起始原料。在-30℃下加入另外 25 mL 丁基锂, 接着将反应在-30 至-25℃下再反应 30 分钟(HPLC: 没有显著变化)。将反应混合物冷却至-45℃, 并将 SO₂ 鼓泡至该溶液中, 直到溶液看起来达到饱和为止。随后, 反应混合物在-10 至 0℃下 45 分钟。向溶液中鼓入氩气(2 倍气球体积(2-double-balloon volumes)), 接着将反应混合物冷却至-5℃。加入磺酰氯(58.8 mL)并同时保持温度低于 22℃。将反应混合物在 10-15℃下保持 1 小时(HPLC: 反应完成)。加入 EtOAc, 接着将该混合物浓缩, 用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 接着在真空中蒸除溶剂。将粗产物结晶并用热己烷研制。产量: 87.2 g。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.34(d, J=8.4Hz, 1H), 1.43(9H, s)。

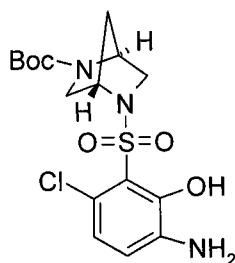
中间体 1: (通用方法 A)



将 6-氯-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-苯并噁唑-7-磺酰氯(25g)溶于 100 mL DCM 中, 接着将该溶液冷却至 0℃。加入三乙胺(23 mL), 接着加入溶于 25

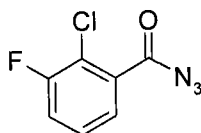
mL DCM 中的(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (16.8g)。反应混合物在 0℃至室温下搅拌 14 小时。然后,混合物用 EtOAc 稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤接着在真空中除去溶剂。粗产物通过硅胶塞(plug of silica gel)过滤进行纯化,用 EtOAc/己烷 1/1 洗脱,得到 22.1 g 纯的产物 + 14.0 g 不纯的物质。LCMS(m/z, ES⁺, M+H): 470.2。

中间体 2: (通用方法 B)



将中间体 1 (1.43 g)溶于二噁烷(5 mL)中,加入 50% (v/v)硫酸水溶液(6 mL)。将反应混合物加热回流过夜,将其冷却至室温并浓缩。剩余物质用 50% (v/v)氢氧化钠水溶液碱化,然后在冰浴中冷却。加入 EtOAc (100 mL),接着加入 Boc_2O (0.69 g),然后将该混合物在室温下搅拌过夜。然后反应混合物用 EtOAc 萃取两次,合并的有机层用 MgSO_4 干燥,接着在真空中进行浓缩。粗产物用柱色谱纯化,用 EtOAc/己烷 1/1 洗脱。产量: 1.1 g。LCMS(m/z, ES⁺, M+H-tBu): 347.8。

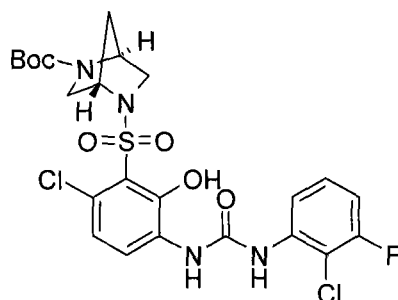
中间体 3: (通用方法 C)



将 2-氯-3-氟苯甲酸(0.79 g)悬浮在草酰氯(10 mL)中,然后加热回流 2 小时。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩至干。将所得物质溶于丙酮(10 mL)中,并冷却至 0℃。滴加溶于水(5 mL)中的叠氮化钠(0.8 g),将所得混合物在 0℃下搅拌 30 分钟并用 DCM 萃取。有机层用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4

干燥,接着浓缩。产量: 0.6 g。该产物没有进一步表征或纯化直接使用。

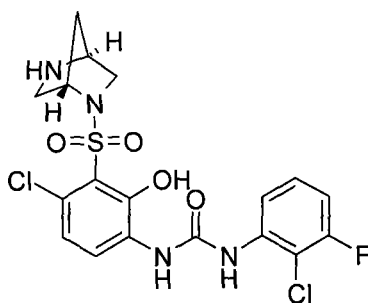
中间体 4: (通用方法 D)



将中间体 2 (1.1g)溶于 DMF 中,接着加入溶于 DMF 中的中间体 3 (总 DMF 体积: 15 mL)。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 表明剩余一些未反应的中间体 2,并因此加入另外 0.64 g 中间体 3,在室温下继续搅拌 24 小时。然后将反应混合物用 EtOAc 萃取,将有机层用水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,接着浓缩。粗产物用柱色谱纯化,用 EtOAc/己烷 1/1 洗脱。产量: 1.3 g。LCMS(m/z , ES⁺, M+H-tBu): 519.0。

实施例 1: (通用方法 E)

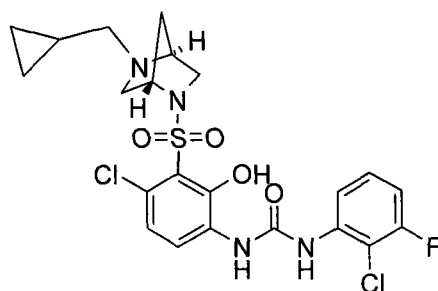
N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲



将中间体 4 (1.3g)溶于 4N HCl 的 1,4-二噁烷溶液(10 mL)中。反应混合物在室温下搅拌 2 小时,然后浓缩。粗产物用 MeOH/EtOAc 结晶,过滤,用 EtOAc 洗涤,然后用己烷洗涤。然后,该物质在真空干燥器中干燥。产量: 0.8 g。LCMS(m/z , ES⁺, M+H): 475.0。

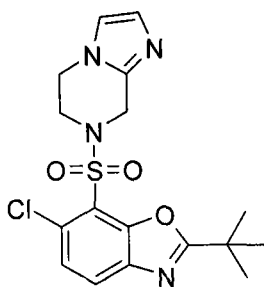
实施例 2: (通用方法 F)

N-(4-氯-3-{[(1S,4S)-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲



将实施例 1 (200 mg) 悬浮在 DCM(80 mL) 中, 加入环丙烷甲醛(55 mg), 接着将该混合物搅拌 10 分钟, 然后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.37 g)。反应混合物在室温下搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液终止反应, 接着搅拌 30 分钟。然后用 DCM 萃取混合物, 有机层用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。粗产物用柱色谱纯化, 用 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱。产量: 160 mg。MS(m/z, ES+, M+H): 528.96。

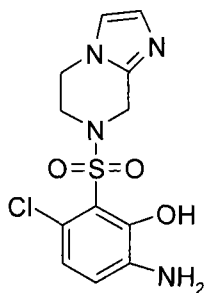
中间体 5:



将 6-氯-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-苯并噁唑-7-磺酰氯(457 mg)溶于 2.5 mL DCM 中, 接着将该溶液冷却至 0°C。加入三乙胺(0.41 mL), 接着加入溶于 2.5 mL DCM 中的 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪(201 mg)。将反应混合物在 0°C 至室温下搅拌过夜。用水终止反应, 接着用 DCM 萃取(3x10 mL)。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤接着在真空中除去溶剂。粗产物用柱色谱纯化, 用 0-20% MeOH 的 DCM 溶液梯度洗脱, 得到 409 mg 产物。Rf: 0.57

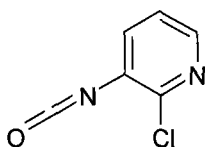
(在 10% MeOH 的 DCM 溶液)。

中间体 6: (通用方法 G)



将中间体 5 (409 mg)溶于 5 mL IMS 中,加入 5 mL 浓 HCl,接着将反应混合物在 60℃加热 3 天。用饱和氢氧化钠水溶液将反应碱化至 pH 6,然后用 EtOAc 萃取(3x10 mL)。将合并的有机层用 Na₂SO₄干燥,过滤接着在真空中除去溶剂。粗产物用柱色谱纯化,用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液梯度洗脱,得到 308 mg 产物。Rf: 0.4 (在 10% MeOH 的 DCM 溶液中)。MS(m/z, ES⁺, M+H): 328.98。

中间体 7:

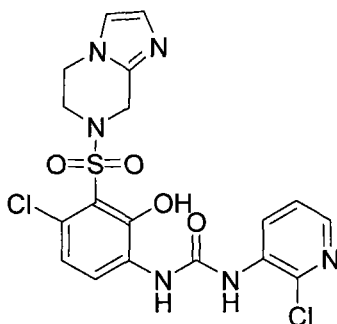


在 0℃下,将在 DCM (40mL)中的三光气(7.7g)加入到在 DCM (200mL)和饱和 NaHCO₃ 水溶液(200mL)中的 3-氨基-2-氯吡啶(10g)中。然后,将反应搅拌 1 小时。然后产物用 DCM 萃取(2 x 50 mL),用 Na₂SO₄干燥,在真空中除去溶剂,得到灰白色固体。用己烷研制,接着过滤固体,从洗脱液中除去溶剂,得到产物,为无色油状物。用氩气吹扫产物并将其放在冰箱中后,出现白色结晶固体(6g)。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.22(br s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.27-7.20(m, 1H)。

实施例 3: (通用方法 H)

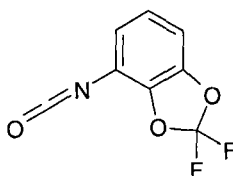
N-[4-氯-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基磺酰基)-2-羟基苯

基]-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲



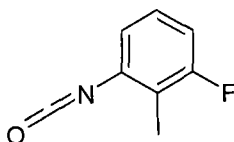
将中间体 6 (50 mg)溶于 2 mL DCM 中,接着加入中间体 7 (30 mg)。所述反应混合物在室温下搅拌 3 天。然后将反应用 MeOH 终止并在真空中除去溶剂。粗产物用柱色谱纯化,用 0-20% MeOH 的 DCM 溶液梯度洗脱,然后用含几滴 DCM 的 MeOH 研制,得到 30 mg 产物。Rf: 0.13(在 5% MeOH 的 DCM 溶液中)。MS(m/z, ES⁺, M+H): 482.90。

中间体 8:



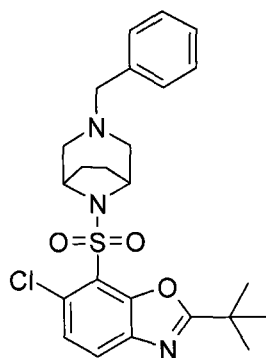
根据中间体 9 所述的步骤,将两批 2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-胺(1g 和 3.58 g)用三光气(566mg 和 2.04 mg)和饱和 NaHCO₃ 水溶液(20 mL 和 80 mL)在 DCM(20 mL 和 80 mL)中处理,将两批合并后,得到 3.27 g 所需产物。¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.05(t, 1H), 6.90(d, 1H), 6.82(d, 1H)。

中间体 9:



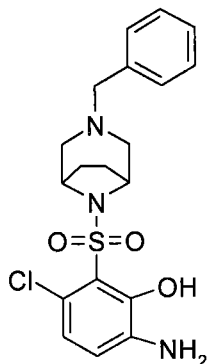
在室温下,在氩气氛中,将3-氟-2-甲基苯胺(7.4g)溶于DCM (220 mL)中。冷却至 0℃后,加入饱和 NaHCO₃ 水溶液(220 mL),接着加入三光气(5.85g)。将反应在 0℃下搅拌 1 小时。此后,产物用 DCM 萃取(2 x 50 mL)。将有机级份合并,用 MgSO₄ 干燥,在真空中除去溶剂,得到黄色油状物。加入己烷,析出白色盐,接着将其滤出。在真空中己烷除去,得到黄色油状物(7.69g, 86%)。¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.09(dd, 1H), 6.92-6.85(m, 2H), 2.24 (s, 3H)。

中间体 10:



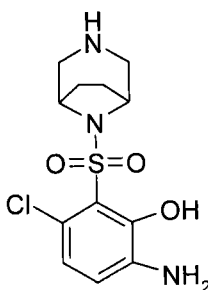
将 6-氯-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-苯并噁唑-7-磺酰氯(3.06 g)溶于 70 mL THF 中,接着将该溶液冷却至 0℃。加入三乙胺(2.77 mL),接着加入 3-(苄基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(2.41g, 根据 EP266576(A2,A3)制备)。反应混合物在 0℃至室温下搅拌 14 小时。用水终止反应,用 EtOAc 萃取(3x100 mL),用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥,过滤接着在真空中除去溶剂。粗产物用己烷研制,得到灰白色固体。产量: 4.17g。Rf: 0.88 (在 10% MeOH 的 DCM 溶液中)。

中间体 11:



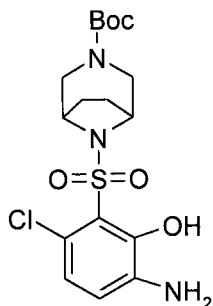
将中间体 10 (4.17 g)溶于 42 mL 乙醇中，加入 42 mL 浓 HCl，接着将反应混合物在 70℃加热 3 天。反应用 2M 氢氧化钠水溶液和 NH_4HCO_3 碱化至 pH7。在真空中除去所有溶剂，所得固体用 EtOAc 洗涤，直到 TLC 显示所有产物已经被萃取为止。在真空中除去溶剂，粗产物用柱色谱纯化，用 2-9% MeOH 的 DCM 溶液梯度洗脱，得到 3.13 g 的产物。Rf: 0.75 (在 10% MeOH 的 DCM 溶液中)。

中间体 12:



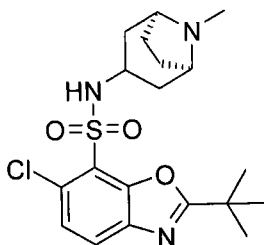
将中间体 11 (1.09 g)溶于 5 mL EtOAc 中，加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (250 mg)，接着将该混合物在 H_2 气氛(接近大气压)中搅拌 1.5 天。反应混合物通过硅藻土过滤，并在真空中除去溶剂。产物用柱色谱分离，用 0-100% MeOH 的 DCM 溶液梯度洗脱，得到 34 mg 的产物。(回收的起始原料: 522 mg)。Rf: 0.75 (在 10% MeOH 的 DCM 溶液中)。

中间体 13:



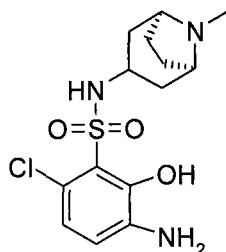
将中间体 12 (198 mg)溶于 THF(5 mL)中，接着将该混合物冷却至 0℃。加入三乙胺(191 uL)，接着加入(Boc)₂O (135 mg)。反应混合物在 0℃至室温下搅拌过夜。用水终止反应，接着所述产物是用 EtOAc (3x10 mL) 萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥，过滤接着在真空中除去溶剂。粗产物用柱色谱纯化，用 9-100% EtOAc 的己烷溶液梯度洗脱。产量：168 mg。Rf: 0.5 (EtOAc/己烷 1/1)。

中间体 14:



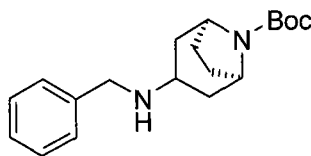
将 6-氯-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-苯并噁唑-7-磺酰氯(1.0 g)溶于 10 mL DCM 中，接着将该溶液冷却至 0℃。滴加 8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺(0.90 g)，将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。用水终止反应，接着用 DCM 萃取(x2)。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥，过滤接着在真空中除去溶剂。粗产物用硅胶塞过滤纯化，用 0-100% MeOH 的 DCM 溶液梯度洗脱，得到 1.20 g。Rf: 0.26 (在 10% MeOH 的 DCM 溶液中)。

中间体 15: (通用方法 I)



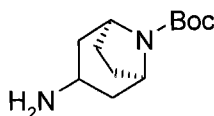
将中间体 14 (0.6 g)溶于 3 mL THF 中, 加入 4 mL 浓 HCl, 接着将反应混合物在 90℃加热过夜。将反应混合物倒入到冰水中, 加入 EtOAc, 接着通过加入 2N NaOH 将该混合物碱化至 pH 12。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤接着在真空中除去溶剂。加入乙醚, 得到灰色固体。将该乙醚滗析并将固体干燥。得到: 0.35 g。LCMS(m/z, ES⁺, M+H): 346.07。

中间体 16:



N-Boc-托品酮(tropinone) (4.5 g)和苄胺(3.27 mL)溶于 50 mL DCM 中, 接着将该混合物冷却至 0℃。加入三乙酰氧基硼氢化钠(6.35 g), 接着将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应用水(50 mL)终止, 接着用 DCM (3x20 mL)萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤接着在真空中除去溶剂。粗产物用柱色谱纯化, 用 0-50% MeOH 的 DCM 溶液梯度洗脱, 得到 5.08 g 的产物。Rf: 0.43 (在 10% MeOH 的 DCM 溶液中)。

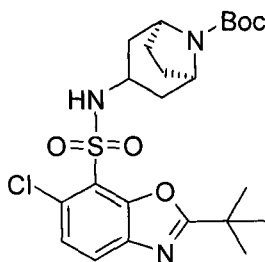
中间体 17:



在高压釜中装入中间体 16 (5 g)和溶解/悬浮在 MeOH (60 mL)中的 Pd(OH)₂ (500 mg), 施加 70 psi 的氢气。将该高压釜首先加热到 100℃, 持续 2 小时, 然后室温过夜。反应混合物通过硅藻土过滤, 其用 MeOH (2x100

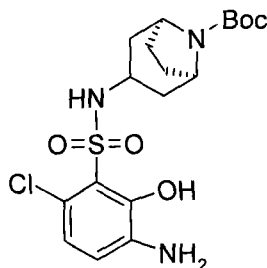
mL)洗涤。将该甲醇溶液合并,并在真空中除去溶剂。产量: 3.7 g。Rf: 0.30 (在 20% MeOH 的 DCM 溶液中)。

中间体 18:



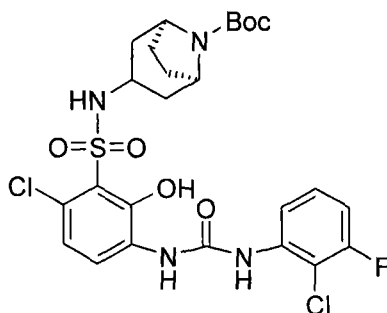
中间体 1 (4.2 g)和中间体 17 (3.7 g)进行通用方法(A)的条件,得到 4.76 g 所需产物。Rf: 0.60 (EtOAc/己烷 1/1)。

中间体 19: (通用方法 J)



将中间体 18 (4.76 g)溶于 50 mL IMS 中,加入浓 HCl (50 mL),接着将反应混合物加热至 70℃ 过夜。在真空中除去溶剂,剩余物质用 2M 氢氧化钠碱化至 pH 14。加入 EtOAc (10 mL),接着加入(Boc)₂O (2.29 g)。所得混合物在室温下搅拌 3 天。水层用 EtOAc (2x50 mL)萃取,合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,接着在真空中除去溶剂。粗产物用柱色谱纯化,用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液梯度洗脱,得到 3.79 g 的产物。Rf: 0.63 (在 5% MeOH 的 DCM 溶液中)。

中间体 20:

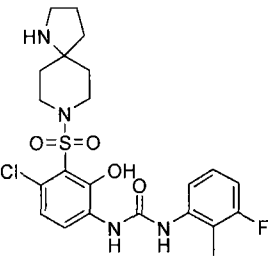
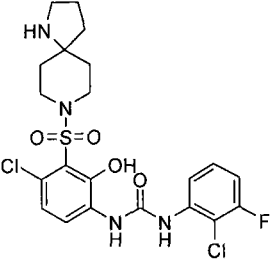
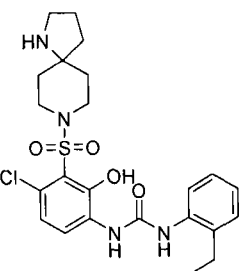
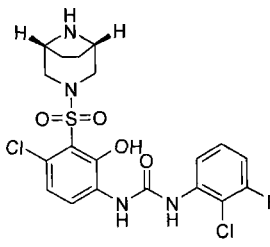


将中间体 19 (500 mg)和中间体 3 (346 mg)溶于 DCM (6 mL)中, 接着将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空中除去溶剂, 粗产物用含少量 MeOH 的乙醚研制, 得到 610 mg 灰白色固体。Rf: 0.50 (EtOAc/己烷 1/2)。

表 1.根据上述通用方法制得的实施例

实 施 例	结 构	IUPAC 名称	制备: 起始物质 (通用方法)	表征
4		N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)脲	实施例 1, 甲醛 (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 488.95
5		N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1S,4S)-5-(2-羟基乙基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)脲	实施例 1, 1,4-二氧己烷 -2,5-二醇 (glycoaldehyde -dimer) (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 518.96
6		N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-[(苯基甲基)氧基]苯基)脲	中间体 2, 2-(苄氧基)-苯 甲酸。 (C, D, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 529.05

7		N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲	中间体 2, 2-苯氧基苯基 异氰酸酯 (D, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 515.03
8		N-(4-氯-2-羟基-3-[[1S,4S]-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基}苯基)-N'-{2-[(苯基甲基)氧基]苯基}脲	实施例 6, 甲醛 (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 543.05
9		N-{4-氯-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	中间体 2, 中间体 9 (H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 455.02
10		N-(4-氯-3-[[1S,4S]-5-(环丙基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基)-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	实施例 9, 环丙基-甲醛 (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 509.06
11		N-{4-氯-3-[(1R,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲	中间体 2, 中间体 7 (H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 457.95
12		N-{4-氯-3-[(1R,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-乙基苯基)脲	中间体 2, 2-乙基苯基异 氰酸酯 (H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 451.02

13		N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	起始原料 2, 8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-羧酸叔丁酯, 中间体 9。 (A, B, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 496.97
14		N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲	起始原料 2, 8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-羧酸叔丁酯, 2-氯-3-氟苯基异氰酸酯 (A, B, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 516.97
15		N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-乙基苯基)脲	起始原料 2, 8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-羧酸叔丁酯, 2-乙基苯基异氰酸酯 (A, B, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 492.96
16		N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲	起始原料 2 8-Boc-3,8-二氮杂二环[3.2.1]-辛烷, 2-氯-3-氟苯基异氰酸酯 (A, B, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 492.96

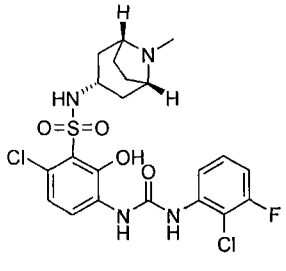
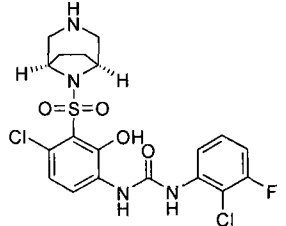
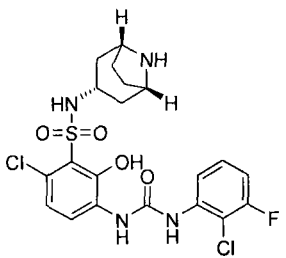
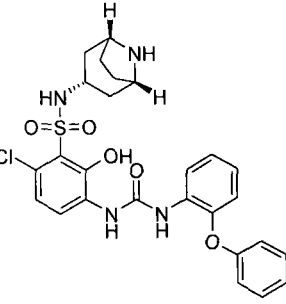
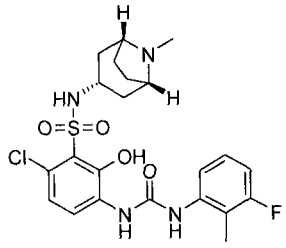
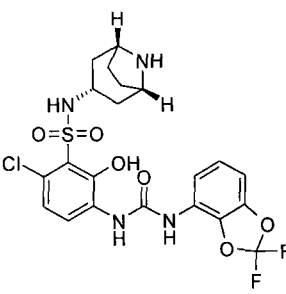
17		N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	起始原料 2, 8-Boc-3,8-二氮杂二环[3.2.1]-辛烷, 中间体 9, (A, B, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 468.98
18		N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-(苯氧基)苯基)脲	起始原料 2, 8-Boc-3,8-二氮杂二环[3.2.1]-辛烷, 2-苯氧基苯基异氰酸酯, (A, B, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 528.98
19		N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[3-(苯基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)脲	中间体 11, 2-氯-3-氟苯基异氰酸酯, (H)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 579.20
20		N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲	起始原料 2, 8-Boc-3,8-二氮杂二环[3.2.1]-辛烷, 中间体 7, (A, B, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 471.89
21		N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-乙基苯基)脲	起始原料 2, 8-Boc-3,8-二氮杂二环[3.2.1]-辛烷, 2-乙基苯基异氰酸酯, (A, B, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 465.07

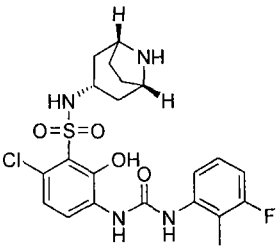
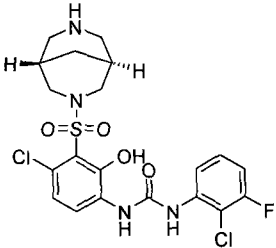
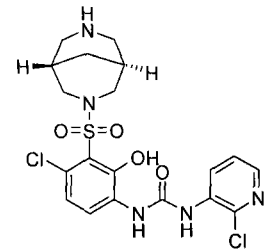
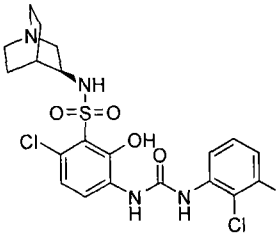
22		N-(4-氯-2-羟基-3-{[3-(苯基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	中间体 11, 中间体 9, (H)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 559.17
23		(+/-)-N-[4-氯-3-(2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲	起始原料 2, (+/-)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸 1,1-二甲基乙基酯 2-氯-3-氟苯基异氰酸酯, (A, B, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 474.95
24		N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)脲	起始原料 2, 脱品酮 (Tropanone), 2-氯-3-氟苯基异氰酸酯, (A, G, H)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 502.00
25		N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲	起始原料 2, 脱品酮, 中间体 7, (A, G, H)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 484.94
26		N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)脲	起始原料 2, 脱品酮, 中间体 8, (A, G, H)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 530.01

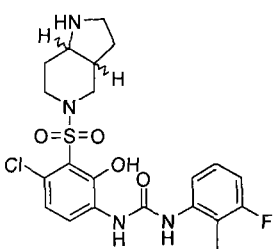
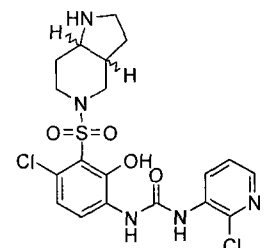
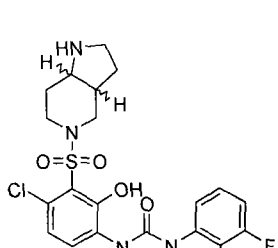
27		N-(4-氯-2-羟基-3-[[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	起始原料 2, 脱品酮, 中间体 9, (A, G, H)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 482.01
28		N-(4-氯-2-羟基-3-[[(1R,5S)-3-(甲基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	实施例 27, 甲胺 (2M 的 THF 溶液) (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 497.11
29		N-(4-氯-3-[[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	实施例 27, 乙胺 (2M 的 THF 溶液) (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 511.09
30		N-(4-氯-3-[[(1R,5S)-3-(环丙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲	实施例 27, 环丙基胺, (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 523.16
31		N-(4-氯-2-羟基-3-[[(1R,5S)-3-(肟基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	实施例 27, 羟胺,	LCMS(m/z, ES+, M+H): 497.04
32		N-(4-氯-3-[[(1R,5S)-3-(乙基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲	实施例 24, 乙胺 (2M 的 THF 溶液) (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 531.00

33		N-[4-氯-3-(3,8-二氮杂二环 [3.2.1] 辛 -3-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲	实施例 24, 丙胺 (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 544.95
34		N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛 -8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲	实施例 24, 丁胺 (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 559.01
35		N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-(丙基氨基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛 -8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	实施例 27, 丙胺 (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 525.15
36		N-[4-氯-3-({(1R,5S)-3-[(环丙基甲基)氨基]-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛 -8-基}磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	实施例 27, 环丙基-甲胺, (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 537.17
37		N-(3-{[(1R,5S)-3-(丁基氨基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛 -8-基]磺酰基}-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	实施例 24, 丁胺 (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 539.20
38		N-[4-氯-3-(5,6-二氢咪唑并 [1,2-a] 吡嗪-7(8H)-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲	中间体 6, 2-氯-3-氟苯基 异氰酸酯, (H)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 499.90

39		N-[4-氯-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-乙基苯基)脲	中间体 6, 2-乙基苯基异氰酸酯, (H)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 475.97
40		N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-(3-氟-2-甲氧基苯基)脲	实施例 6, 环丙基甲醛 (F)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 583.13
41		N-(4-氯-2-羟基-3-{[(1R,5R)-3-(苯基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]磺酰基}苯基)-N'-[2-(苯氧基)苯基]脲	中间体 11, 2-苯氧基苯基异氰酸酯, (H)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 619.33
42		N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-乙基苯基)脲	中间体 13, 2-乙基苯基异氰酸酯, (H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 465.02
43		N-[4-氯-3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2-羟基苯基]-N'-(2-[(三氟甲基)氧基]苯基)脲	起始原料 2, 8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-羧酸叔丁酯, 2-(三氟甲氧基)-苯基异氰酸酯。 (A, B, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 548.98

44		6-氯-3-(([(2-氯-3-氟苯基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基-N-[(3-内)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]苯磺酰胺	中间体 15, 中间体 3, (D)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 516.98
45		N-{4-氯-3-[(1S,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基磺酰基]-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲	中间体 13, 2-乙基苯基异氰酸酯, (H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 488.95
46		N-[(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-3-(([(2-氯-3-氟苯基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基苯磺酰胺	中间体 20 (E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 503.08
47		N-[(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-2-羟基-3-(((2-(苯氧基)苯基)氨基}羰基)氨基]苯磺酰胺	中间体 19, 2-苯氧基苯基异氰酸酯, (H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 543.21
48		6-氯-3-(([(3-氟-2-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基-N-[(3-内)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]苯磺酰胺	中间体 15, 中间体 9, (H)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 497.01
49		N-[(3-外)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-3-(([(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基苯磺酰胺	中间体 19, 中间体 8, (H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 530.96

50		N-[(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]-6-氯-3-({[(3-氟-2-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基苯磺酰胺	中间体 19, 中间体 9, (H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 483.12
51		N-{4-氯-3-[(1S,5S)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]磺酰基}-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-氟苯基)脲	起始原料 2, 3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 1,1-二甲基乙基酯, 2-氯-3-氟苯基异氰酸酯, (A, J, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 503.02
52		N-{4-氯-3-[(1R,5S)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]磺酰基}-2-羟基苯基}-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲	起始原料 2, 3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 1,1-二甲基乙基酯, 中间体 3, (A, J, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 485.96
53		N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)氨基]羰基}氨基)-2-羟基苯磺酰胺	起始原料 2, 3-氨基奎宁环(quinuclidine) 中间体 3, (A, I, D)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 502.95

54		N-[4-氯-2-羟基-3-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基磺酰基)苯基]-N'-(3-氟-2-甲基苯基)脲	起始原料 2, (+/-)-顺式-八 氢-1H-吡咯并 [3,2-c]吡啶-1- 羧酸 1,1-二甲 基乙基酯, 中间体 9, (A, J, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 482.97
55		N-[4-氯-2-羟基-3-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-3-吡啶基)脲	起始原料 2, (+/-)-顺式-八 氢-1H-吡咯并 [3,2-c]吡啶-1- 羧酸 1,1-二甲 基乙基酯, 中间体 7, (A, J, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 485.96
56		N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基磺酰基)苯基]脲	起始原料 2, (+/-)-顺式-八 氢-1H-吡咯并 [3,2-c]吡啶-1- 羧酸 1,1-二甲 基乙基酯, 2-氯-3-氟苯基 异氰酸酯, (A, J, H, E)	LCMS(m/z, ES+, M+H): 502.89

通过实施例 27 (435 mg)用在 IMS (5 mL)中的盐酸羟胺(69 mg)在回流下处理 1 小时, 制得实施例 31。然后, 加入另外 69 mg 盐酸羟胺, 接着将该混合物回流 1 小时, 然后冷却至室温, 接着在真空中除去溶剂。加入 EtOAc, 滤出不溶性物质, 在真空中蒸除溶剂, 得到 523 mg 产物。等分试样用 EtOAc/己烷研制, 得到~100%纯物质(33 mg)。

3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 1,1-二甲基乙基酯根据 WO00/76997 制备,以合成 3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 1,1-二甲基乙基酯的程度在此引入作为参考。

(+/-)-顺式-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙基酯根据 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15(4), 977 制备,以合成(+/-)-顺式-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙基酯的程度在此引入作为参考。

治疗方法

式(I)的化合物或其可药用盐可用于制备用于在人或其它哺乳动物中预防性治疗或治疗性治疗任何疾病状态的药物,该疾病由哺乳动物细胞(例如,但不限于,单核细胞和/或巨噬细胞)生成的过度的或未调节的 IL-8 细胞因子或结合至 IL-8 α 或 β 受体的其它趋化因子(也称为 I 型或 II 型受体)恶化或引起的。

因此,本发明提供治疗趋化因子介导的疾病的方法,其中该趋化因子是结合至 IL-8 α 或 β 受体的趋化因子,且该方法包括给药有效量的式(I)化合物或其可药用盐。具体地,该趋化因子为 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78。

式(I)的化合物以足以抑制细胞因子(特别是 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78)功能的量给药,以使它们被生物调节降至生理功能的正常水平,或在一些情况下降至低于正常水平,从而来改善疾病状态。异常水平的 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78,例如,在本发明中,由以下几种情况组成: (i) 游离 IL-8 水平大于或等于 1 皮克/mL; (ii) 任何细胞相关的 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 高于正常生理水平; 或(iii) 在细胞或组织中存在 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 高于基础水平,其中 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 分别生成。

存在许多疾病状态,其中在恶化和/或造成该疾病中涉及过度的或未调节的 IL-8 产生。趋化因子介导的疾病包括牛皮癣、特应性皮炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征、炎症肠病、节段性回肠炎(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、中风、败血症性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒症(gram negative sepsis)、中毒性休克综合

症、心脏和肾再灌注损伤(cardiac and renal reperfusion injury)、肾小球肾炎、血栓形成、移植物抗宿主反应(graft vs. host reaction)、阿尔茨海默氏病、同种异体移植排斥、疟疾、再狭窄(restenosis)、血管生成、动脉粥样硬化、骨质疏松、龈炎、病毒病(viral disease)例如鼻病毒或不希望的造血干细胞释放。

这些疾病的主要特征为大量嗜中性粒细胞浸润(massive neutrophil infiltration)、T-细胞浸润或新生血管生长(neovascular growth), 且其与增加的 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 产生相关, 该增加的 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 产生是造成嗜中性粒细胞进入炎症位点的趋化性或内皮细胞的定向生长的原因。与其它炎症细胞因子(IL-1、TNF 和 IL-6)不同, IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 具有促进嗜中性粒细胞趋化性、酶释放(包括但不限于弹性蛋白酶释放)以及过氧化物产生和活化的独特性质。该 α -趋化因子, 尤其是 GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78, 通过 IL-8 I 型或 II 型受体发挥功效, 可通过促进内皮细胞的定向生长促进肿瘤的新血管形成。因此, 抑制 IL-8 诱导的趋化性或活化将导致嗜中性粒细胞浸润的直接减少。

最近的证据也表明趋化因子在治疗 HIV 感染中的作用, Littleman 等人, Nature 381, pp. 661 (1996)和 Koup 等人, Nature 381, pp. 667 (1996)。

目前的证据也表明使用 IL-8 抑制剂可治疗动脉粥样硬化。第一份文献, Boisvert 等人, J. Clin. Invest., 1998, 101:353-363 表明, 通过骨髓移植, IL-8 受体在干细胞(并且因此在单核细胞/巨噬细胞)的缺失导致在 LDL 受体缺失小鼠中粥样硬化斑块发展的减少。其它支持的文献为: Apostolopoulos 等人, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996, 16:1007-1012; Liu 等人, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997, 17:317-323; Rus 等人, Atherosclerosis. 1996, 127:263-271.; Wang 等人, J. Biol. Chem. 1996, 271:8837-8842; Yue 等人, Eur. J. Pharmacol. 1993, 240:81-84; Koch 等人, Am. J. Pathol., 1993, 142:1423-1431.; Lee 等人, Immunol. Lett., 1996, 53, 109-113.; 和 Terkeltaub 等人, Arterioscler. Thromb., 1994, 14:47-53。

本发明还提供通过趋化因子受体拮抗剂式(I)的化合物治疗 CNS 损伤的方法。这种治疗在紧急治疗(acute setting)中使用, 也用来在那些认为易于损伤的个体中预防损伤。

在此定义的 CNS 损伤包括开放性或穿通性头部创伤, 例如通过手术,

或闭合性头颅损伤，例如通过对头部区域的损伤。同样在此定义内的为缺血性发作(ischemic stroke)，特别是对于脑区域。

缺血性发作可定义为局部神经疾病，其由对特定脑区域的不充足的血液供给所致，通常为栓子、血栓症或血管的局部粥样闭合的结果。炎症细胞因子在该区域的作用已经显现出来，而本发明提供有效治疗这些损伤的方法。对于例如在此所述的急性损伤的相对较小的治疗已经可以得到。

TNF- α 是具有促炎作用的细胞因子，包括内皮细胞白细胞粘附分子表达。白细胞渗入缺血性脑损伤中，且抑制或减少 TNF 水平的化合物可用于治疗缺血性脑损伤。参见 Liu 等人, *Stroke*, Vol. 25., No. 7, pp. 1481-88 (1994), 将其公开内容引入作为参考。

闭合性头部损伤的模型和用混合的 5-LO/CO 试剂治疗在 Shohami 等人, *J. of Vasc & Clinical Physiology and Pharmacology*, Vol. 3, No. 2, pp. 99-107 (1992)中讨论，其内容在此引入作为参考。发现了减少水肿形成的治疗，从而改善在那些治疗的动物中的功能结果。

式(I)的化合物以足以抑制 IL-8 结合至 IL-8 α 或 β 受体的量给药，如通过嗜中性粒细胞趋化性和激活减少所证明。式(I)化合物为 IL-8 结合的抑制剂的发现是基于式(I)化合物在体外受体结合测试的效果，其在本文中描述。已经显示式(I)化合物为 II 型 IL-8 受体抑制剂。

如在此使用的术语"IL-8 介导的疾病或疾病状态"是指在其中 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 通过以下方式起作用的任一以及全部疾病状态：通过其本身生成 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78，或通过 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 引起别的单核因子被释放，该单核因子例如但不限于 IL-1、IL-6 或 TNF。疾病状态，其中例如 IL-1 为主要组分，且其产生或作用随 IL-8 而加剧或分泌，因此可认为是 IL-8 介导的疾病状态。

如在此使用的术语"趋化因子介导的疾病或疾病状态"是指其中结合至 IL-8 α 或 β 受体的趋化因子起作用的任一以及全部疾病状态，该趋化因子例如但不限于 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78。这将包括下述疾病状态，其中 IL-8 通过本身产生 IL-8 起作用或通过 IL-8 引起别的单核因子被释放起作用，该单核因子例如但不限于 IL-1、IL-6 或 TNF。疾病状态，其中例如 IL-1 为主要组分，且其产生或作用随 IL-8 而加剧或分泌，因

此可认为是 IL-8 介导的疾病状态。

如在此使用的，术语"细胞因子"是指任一分泌的多肽，其影响细胞功能且为调节细胞在免疫、炎性或造血反应中细胞间相互作用的分子。细胞因子包括，但不限于，单核因子和淋巴因子，而不考虑何种细胞产生它们。例如，单核因子通常是指由单核细胞(例如巨噬细胞和/或单核细胞)产生和分泌。然而许多其它细胞也产生单核因子，例如自然杀伤细胞、成纤维细胞、嗜碱细胞、嗜中性粒细胞、内皮细胞、脑星形细胞、骨髓基质细胞、表皮角化细胞和 B-淋巴细胞。淋巴因子通常是由淋巴细胞产生的。细胞因子的实例包括，但不限于，白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和肿瘤坏死因子 β (TNF- β)。

如在此使用的术语"趋化因子"是指任一影响细胞功能的分泌的多肽，且为调节免疫、炎性或造血反应中的细胞间的相互作用的分子，类似于上述术语"细胞因子"。趋化因子主要通过细胞跨膜分泌，并引起特定的白细胞和粒细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、T-细胞、B-细胞、内皮细胞和平滑肌细胞的趋化性和活化。趋化因子的实例包括，但不限于，IL-8、GRO- α 、GRO- β 、GRO- γ 、NAP-2、ENA-78、IP-10、MIP-1 α 、MIP- β 、PF4、和 MCP 1、2 和 3。

为在治疗中使用式(I)化合物或其可药用盐，通常将其根据标准药物实践配制成药物组合物。因此，本发明还涉及包含有效的、无毒性量的式(I)化合物以及可药用载体或稀释剂的药物组合物。

式(I)的化合物、其可药用盐和掺入其的药物组合物可通过任何常规给药途径方便的给药，例如口服、局部、肠胃外或吸入给药。式(I)的化合物可以常规剂型给药，该常规剂型根据常规方法将式(I)化合物与标准药物载体组合而制备。式(I)的化合物可以常规剂量与已知的第二治疗活性化合物组合给药。这些方法可包括视情况混合、制粒和压片或溶解成分以形成所需的制剂。应理解可药用载体或稀释剂的形式和特征由与其组合的活性成分的量、给药途径和其它已知变量而指示。该载体必须是"可接受的"，能与其它制剂成分相容且不有害于其接受者。

该使用的药物载体可为，例如固体或液体。固体载体的实例为乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸等。液体载体的实例为糖浆、花生油、橄榄油、水等。类似地，该载体或

稀释剂可包括现有技术已知的延时(time delay)物质,例如单独的甘油单硬脂酯或甘油二硬脂酯或与蜡组合。

可使用许多类型的药物形式。因此,如果使用固体载体,该制剂可被压片以粉末或小丸形式置于硬明胶胶囊中,或以含片(troche)或锭剂形式。固体载体的量可有很大改变但优选为约 25mg 至约 1g。当使用液体载体,该制剂是以糖浆、乳剂、软胶胶囊、注射用无菌液体如安瓿或非水液体混悬液形式。

式(I)的化合物可局部给药,即非全身给药。这包括外部施用式(I)化合物于表皮或口腔,和将这种化合物滴入耳、眼和鼻,以使该化合物不大量地进入血流中。相反,全身给药是指口服、静脉内、腹腔内和肌肉内给药。

适用于局部给药的制剂包括适用于穿透皮肤进入炎症位点的液体或半液体制剂,例如搽剂、洗剂、乳膏、软膏或糊剂,和适用于给药于眼、耳或鼻的滴剂。该活性成分可占用于局部给药的制剂的 0.001%至 10% w/w,例如 1%至 2%重量。然而其可占制剂的高达 10% w/w,但优选占小于 5% w/w,更优选为制剂的 0.1%至 1% w/w。

根据本发明的洗剂包括那些适于施用于皮肤或眼的洗剂。眼洗剂可包含任选含杀菌剂的无菌水溶液,且可按类似于制备滴剂的方法制备。施用于皮肤的洗剂或搽剂可包括促进干燥和冷却皮肤的试剂,例如醇或丙酮,和/或湿润剂例如甘油或油(如蓖麻油或花生油)。

根据本发明的乳剂、软膏或糊剂为用于外敷的活性成分的半固体制剂。可通过将以细粒或粉末形式的活性成分单独或在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液中进行混合而制备它们,并借助合适的机械装置,借助油脂性基质或非油脂性基质。该基质可包括烃类,如硬石蜡、软石蜡或液体石蜡、甘油、蜂蜡、金属皂;粘质;天然源的油,如扁桃仁油、玉米油、花生油、蓖麻油或橄榄油;羊毛脂或其衍生物,或脂肪酸如硬脂酸或油酸与如丙二醇的醇或大粒凝胶。该制剂可掺入任何合适的表面活性剂,如阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或非离子表面活性剂,如脱水山梨糖醇酯或其聚氧乙烯衍生物。也可包含悬浮剂如天然胶、纤维素衍生物或无机物,如硅质二氧化硅(siliceous silicas),和其它成分如羊毛脂。

根据本发明的滴剂可包括无菌水性或油性溶液或悬浮液,且可通过将活性成分溶解在杀菌的和/或杀真菌的试剂和/或任何其它合适的防腐剂的

合适水溶液中而制备，且优选包括表面活性剂。然后可通过过滤将所得溶液澄清，转移至合适的容器中，然后密封并通过高压灭菌或在 98-100°C 保持半小时而灭菌。或者，可通过过滤灭菌溶液并通过无菌操作转移至容器中。适用于加入滴剂中的杀菌和杀真菌的试剂的实例为硝酸苯汞或乙酸苯汞(0.002%)、苯扎氯铵(0.01%)和醋酸洗必泰(0.01%)。制备油性溶液的合适溶剂包括甘油、稀释的醇和丙二醇。

可肠胃外给药式(I)的化合物，即通过静脉内、肌内、皮下、鼻内、直肠内、阴道内或腹腔内给药。肠胃外给药的皮下和肌内形式通常是优选的。这种给药的适当的剂型可通过常规方法制备。式(I)的化合物也可通过吸入给药，即通过鼻内和口腔吸入给药。这种给药的合适剂型，如气雾剂或压力定量气雾剂可通过常规方法制备。

对于所有在此公开的式(I)的化合物的使用方法，每日口服剂量流程图优选总体重的约 0.01 至约 80 mg/kg。每日肠胃外剂量流程图优选总体重的约 0.001 至约 80 mg/kg。每日局部剂量流程图优选 0.1 mg 至 150 mg，给药 1 至 4 次/日，优选 2 或 3 次/日。每日吸入剂量流程图优选每日约 0.01 mg/kg 至约 1 mg/kg。本领域技术人员也应理解式(I)化合物或其可药用盐的最佳量和每次给药的间隔将由治疗的疾病的性质和程度，给药形式、途径和位点，和具体治疗的病人而确定，且这些最佳流程图可通过常规技术而确定。本领域技术人员也应理解治疗的最佳过程，即对于限定天数的每天给予的式(I)化合物或其可药用盐的剂量的次数，其可通过本领域技术人员使用治疗确定检测的常规过程而确定。

组合：

根据本发明的化合物和药物制剂可与一种或多种其它治疗剂组合使用或包括一种或多种其它治疗剂，该一种或多种其它治疗剂例如选自抗炎剂、抗胆碱能药(特别是 $M_1/M_2/M_3$ 受体拮抗剂)、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、抗感染药(如抗生素)、抗病毒剂或抗组胺药。因此本发明另一方面提供一种组合，其包括式(I)化合物或其可药用盐、溶剂合物或生理功能性衍生物与一种或多种治疗活性药物，例如选自抗炎剂(如皮质类固醇或 NSAID)、抗胆碱能药、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、抗感染药(如抗生素)或抗病毒剂或抗组胺药。本发明一个实施方案包括组合，其包括式(I)化合物或其可药用盐、溶剂合物或

生理功能性衍生物与 β_2 -肾上腺素受体激动剂和/或抗胆碱药, 和/或 PDE-4 抑制剂和/或抗组胺药。

本发明的一个实施方案包括一种组合, 其包含一种或两种其它治疗剂。

对本领域技术人员清楚的是, 视需要其它治疗成分可以盐形式使用, 例如作为碱金属或胺盐或作为酸加成盐, 或前药, 或酯(例如低级烷基酯), 或作为溶剂合物(例如水合物), 以优化治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理特性(如溶解性)。同样清楚的是, 视需要可将治疗成分以光学纯形式使用。

在一个实施方案中, 本发明包括含本发明化合物和 β_2 -肾上腺素受体激动剂的组合。

β_2 -肾上腺素受体激动剂的实例包括沙美特罗(其可为外消旋化合物或单一对映异构体, 如 *R*-对映异构体)、沙丁胺醇(其可为外消旋化合物或单一对映异构体, 如 *R*-对映异构体)、福莫特罗(其可为外消旋化合物或单一非对映异构体, 如 *R,R*-非对映异构体)、沙甲胺醇、非诺特罗、卡莫特昔罗、依坦特罗、那明特罗、克仑特罗、吡布特罗、氟丁特罗、瑞普特罗、班布特罗、吲哚卡特罗(indacaterol)、特布他林及其盐, 例如沙美特罗的昔萘酸盐(1-羟基-2-萘甲酸盐)、沙丁胺醇的硫酸盐或游离碱或福莫特罗的富马酸盐。在一个实施方案中, 所述 β_2 -肾上腺素受体激动剂为长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂, 例如, 提供有效支气管扩张约 12 小时或更长的化合物。其它 β_2 -肾上腺素受体激动剂包括那些公开于 WO2002/066422、WO2002/070490、WO2002/076933、WO2003/024439、WO2003/072539、WO2003/091204、WO2004/016578、WO2004/022547、WO2004/037807、WO2004/037773、WO2004/037768、WO2004/039762、WO2004/039766、WO2001/42193 和 WO2003/042160 中的激动剂。

β_2 -肾上腺素受体激动剂的其它实例包括:

3-(4-{[6-((2*R*)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基}氨基)己基]氧基}丁基)苯磺酰胺;

3-(3-{[7-((2*R*)-2-羟基-2-[4-羟基-3-羟基甲基)苯基]乙基}-氨基)庚基]氧基}丙基)苯磺酰胺;

4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)氧基]乙氧基}己基)氨基]-1-羟基乙基}-2-(羟基甲基)苯酚;

4-{(1*R*)-2-[(6-{4-[3-(环戊基磺酰基)苯基]丁氧基}己基)氨基]-1-羟基乙

基}-2-(羟基甲基)苯酚;

N-[2-羟基-5-[(1R)-1-羟基-2-[[2-4-[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]氨基]苯基]乙基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺;

N-2{2-[4-(3-苯基-4-甲基氧基苯基)氨基苯基]乙基}-2-羟基-2-(8-羟基-2(1H)-喹啉酮(quinolinon)-5-基)乙基胺; 和

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-苯基氨基]-苯基}-乙基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮。

该 β_2 -肾上腺素受体激动剂可以为与可药用酸形成的盐的形式, 该可药用酸选自硫酸、盐酸、富马酸、羟基萆酸(例如 1-或 3-羟基-2-萆酸)、肉桂酸、取代的肉桂酸、三苯基乙酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、萆丙烯酸、苯甲酸、4-甲基氧基苯甲酸、2-或 4-羟基苯甲酸、4-氯苯甲酸和 4-苯基苯甲酸。

合适的抗炎剂包括皮质类固醇。可用于与本发明化合物组合的皮质类固醇的实例是那些口服和吸入的皮质类固醇及其具有抗炎活性的前药。

实例包括甲基泼尼松龙、泼尼松龙、地塞米松、丙酸氟替卡松、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羟基- 16α -甲基- 17α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄(androsta)-1,4-二烯- 17β -硫代羧酸 S-氟甲基酯、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羟基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -硫代羧酸 S-氟甲基酯(糠酸氟替卡松)、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羟基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -丙酰氧基-雄-1,4-二烯- 17β -硫代羧酸 S-(2-氧代-四氢-呋喃-3S-基)酯、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羟基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯- 17β -硫代羧酸 S-氟甲基酯和 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羟基- 16α -甲基- 17α -(1-甲基环丙基羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -硫代羧酸 S-氟甲基酯、倍氯米松酯(例如 17-丙酸酯或 17,21-二丙酸酯)、布地奈德、氟尼缩松、莫米松酯(例如莫米松糠酸酯)、曲安奈德、罗氟奈德、环索奈德($16\alpha,17$ -[(R)-环己基亚甲基]双(氧基))- $11\beta,21$ -二羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮)、布替可特丙酸酯、RPR-106541 和 ST-126。在一个实施方案中皮质类固醇包括丙酸氟替卡松、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羟基- 16α -甲基- 17α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -硫代羧酸 S-氟甲基酯、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羟基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -硫代羧酸 S-氟甲基酯、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羟基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧

基-雄-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-氟基甲基酯和 6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -(1-甲基环丙基羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-氟甲基酯。在一个实施方案中该皮质类固醇为 6 α ,9 α -二氟-17 α -(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-氟甲基酯。

皮质类固醇的实例包括那些公开于 WO2002/088167、WO2002/100879、WO2002/12265、WO2002/12266、WO2005/005451、WO2005/005452、WO2006/072599 和 WO2006/072600 中的皮质类固醇。

具有糖皮质激素激动作用(agonism)并可具有对转活(transactivation)的反式阻抑作用(transrepression)选择性、且可用于组合治疗的甾体化合物包括那些在以下公开的专利申请和专利中所涉及的：WO2003/082827、WO1998/54159、WO2004/005229、WO2004/009017、WO2004/018429、WO2003/104195、WO2003/082787、WO2003/082280、WO2003/059899、WO2003/101932、WO2002/02565、WO2001/16128、WO2000/66590、WO2003/086294、WO2004/026248、WO2003/061651、WO2003/08277、WO2006/000401、WO2006/000398 和 WO2006/015870。

具有糖皮质激素激动作用可具有对转活的反式阻抑作用选择性、且可用于组合治疗的甾体化合物包括那些在以下专利中所涉及的：WO2003/082827、WO1998/54159、WO2004/005229、WO2004/009017、WO2004/018429、WO2003/104195、WO2003/082787、WO2003/082280、WO2003/059899、WO2003/101932、WO2002/02565、WO2001/16128、WO2000/66590、WO2003/086294、WO2004/026248、WO2003/061651 和 WO2003/08277。

抗炎剂的实例包括非甾体抗炎药(NSAID's)。

NSAID's 的实例包括色甘酸钠、奈多罗米钠、磷酸二酯酶(PDE)抑制剂(例如,茶碱、PDE4 抑制剂或混合的 PDE3/PDE4 抑制剂)、白细胞三烯拮抗剂、白细胞三烯合成的抑制剂(例如孟鲁司特)、iNOS 抑制剂、类胰蛋白酶和弹性蛋白酶抑制剂、 β -2 整联蛋白拮抗剂和腺苷受体激动剂或拮抗剂(例如腺苷 2a 激动剂)、细胞因子拮抗剂(例如趋化因子拮抗剂,如 CCR3 拮抗剂)或细胞因子合成的抑制剂或 5-脂加氧酶抑制剂。在一个实施方案中,本发明包括用于口服给药的 iNOS (可诱导性一氧化氮合酶)抑制剂。iNOS 抑制剂的实例包括那些公开于 WO1993/13055、WO1998/30537、WO2002/50021、

WO1995/34534 和 WO1999/62875 中的。CCR3 抑制剂的实例包括那些公开于 WO2002/26722 中的 CCR3 抑制剂。

在一个实施方案中，本发明提供使用式(I)的化合物与磷酸二酯酶 4 (PDE4)抑制剂的组合，例如在适用于吸入的制剂的情况。该用于本发明该方面的 PDE4 抑制剂可为任何已知的化合物或公开作为 PDE4 抑制剂，例如作为 PDE4B 和/或 PDE4D 抑制剂。

PDE4 抑制化合物包括顺式-4-氰基-4-(3-环戊基氧基-4-甲基氧基苯基)环己烷-1-羧酸、2-甲酯基-4-氰基-4-(3-环丙基甲基氧基-4-二氟甲基氧基苯基)环己烷-1-酮和顺式-[4-氰基-4-(3-环丙基甲基氧基-4-二氟甲基氧基苯基)环己烷-1-醇]。还包括顺式-4-氰基-4-[3-(环戊基氧基)-4-甲基氧基苯基]环己烷-1-羧酸(也已知为西洛司特)及其盐、酯、前药或物理形式，其描述于 1996 年 9 月 3 日授权的美国专利 5,552,438，该专利及其它所公开的化合物在此全文引入作为参考。

其它 PDE4 抑制化合物包括源自 Elbion (Hofgen, N.等人 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98 中的 AWD-12-281 (N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-1-[4-氟苯基)甲基]-5-羟基- α -氧代-1H-吡咯-3-乙酰胺); CAS 参考 No. 247584020-9); 命名为 NCS-613 (INSERM)的 9-苄基腺嘌呤衍生物; 源自 Chiroscience 和 Schering-Plough 的 D-4418; 产自 Pfizer 的称为 CI-1018 (PD-168787)的苯并二氮杂革PDE4 抑制剂; 由 Kyowa Hakko 公开于 WO99/16766 的苯并二氧杂环戊烯衍生物; 源自 Kyowa Hakko 的 K-34; 源自 Napp (Landells, L.J.等人 Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393)的 V-11294A; 罗氟司特(roflumilast) (3-(环丙基甲基氧基)-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲基氧基)苯甲酰胺) (参见 Byk Gulden Lomberg 的 EP 0 706 513 B1, 例如参见其实施例 5); 源自 Byk-Gulden 的 2,3-二氮杂萘酮(WO1999/47505); 普马芬群(Pumafentrine), (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-己氢-8-甲基氧基-2-甲基苯并[c][1,6]萘啶-6-基]-N,N-二异丙基苯甲酰胺, 其为混合的 PDE3/PDE4 抑制剂, 由 Byk-Gulden 制备和公开, 目前 Altana; 由 Almirall-Prodesfarma 正在研发的阿罗茶碱; 源自 Vernalis 的 VM554/UM565; 或 T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K.等人 J Pharmacol Exp Ther,1998, 284(1): 162)和 T2585。

其它的PDE4抑制化合物公开于公开的国际专利申请 WO2004/024728、WO2004/056823、WO2004/103998 (例如其中公开的实施例 399 或 544)、WO2005/058892、WO2005/090348、WO2005/090353 和 WO2005/090354, 全部都以 Glaxo Group Limited 的名义。

抗胆碱能药的实例为那些在毒蕈碱受体作为拮抗剂的化合物, 尤其是那些作为 M_1 或 M_3 受体的拮抗剂的化合物、 M_1/M_3 或 M_2/M_3 受体的双重拮抗剂或 $M_1/M_2/M_3$ 受体的泛-拮抗剂。经吸入给药的示例性化合物包括异丙托铵(ipratropium) (例如, 作为溴化物, CAS 22254-24-6, 以 Atrovent 名称卖), 氧托铵(oxitropium) (例如作为溴化物, CAS 30286-75-0)和噻托铵(tiotropium) (例如, 作为溴化物, CAS 136310-93-5, 以 Spiriva 名称卖)。同样感兴趣的为瑞伐托酯(例如, 作为氢溴化物, CAS 262586-79-8)和 LAS-34273, 其公开于 WO2001/04118。口服给药的示例性化合物包括哌仑西平(CAS 28797-61-7)、达非那新(以 Enablex 名称销售的氢溴化物 CAS 133099-04-4 或 CAS 133099-07-7)、奥昔布宁(CAS 5633-20-5, 以 Ditropan 名称销售)、特罗地林(CAS 15793-40-5)、托特罗定(其酒石酸盐 CAS 124937-51-5 或 CAS 124937-52-6, 以 Detrol 名称销售)、奥替铵(otilonium) (例如, 作为溴化物 CAS 26095-59-0, 以 Spasmomen 名称销售)、曲司氯铵(CAS 10405-02-4)和 solifenacin (其琥珀酸盐 CAS 242478-37-1 或 CAS 242478-38-2, 也已知为 YM-905, 且以 Vesicare 名称销售)。

其它化合物公开于 WO 2005/037280、WO 2005/046586 和 WO 2005/104745。在此引入作为参考。本发明的组合包括, 但不局限于:

(3-内)-3-(2,2-二-2-噻吩基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷碘化物;

(3-内)-3-(2-氰基-2,2-二苯基乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷溴化物;

4-[羟基(二苯基)甲基]-1-{2-[(苯基甲基)氧基]乙基}-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物; 和

(1R,5S)-3-(2-氰基-2,2-二苯基乙基)-8-甲基-8-{2-[(苯基甲基)氧基]乙基}-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷溴化物。

其它抗胆碱能药包括公开于美国专利申请 60/487981 的化合物, 将其全部在此引入作为参考。这些包括, 例如:

(内)-3-(2-甲基氧基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物;

3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈;

(内)-8-甲基-3-(2,2,2-三苯基-乙基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷;

3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酰胺;

3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酸;

(内)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物;

(内)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷溴化物;

3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙-1-醇;

N-苄基-3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酰胺;

(内)-3-(2-氨基甲酰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物;

1-苄基-3-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲;

1-乙基-3-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲;

N-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-乙酰胺;

N-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯甲酰胺;

3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二-噻吩-2-基-丙腈;

(内)-3-(2-氰基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物;

N-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯磺酰胺;

[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲;

N-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-甲磺酰胺; 和/或

(内)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲酰氧基)-氨基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮

鎘-二环[3.2.1]辛烷溴化物。

其它化合物包括:

(内)-3-(2-甲基氧基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎘杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物;

(内)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎘杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物;

(内)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎘杂-二环[3.2.1]辛烷溴化物;

(内)-3-(2-氨基甲酰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎘杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物;

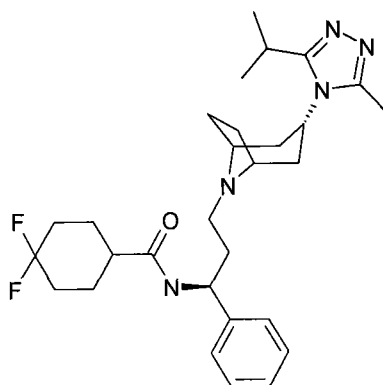
(内)-3-(2-氰基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎘杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物; 和/或

(内)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲酰氧基)-氨基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮鎘杂-二环[3.2.1]辛烷溴化物。

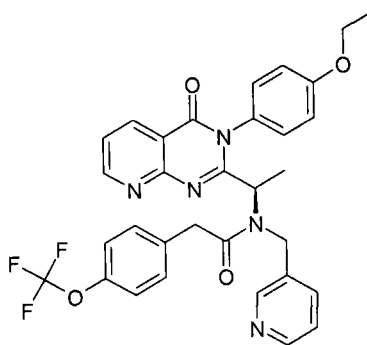
在一个实施方案中, 本发明提供包含式(I)化合物或其可药用盐与 H1 拮抗剂的组合。H1 拮抗剂的实例包括, 但不限于, amexanox、阿司咪唑、阿扎他定、氮卓斯汀、阿伐斯汀、溴苯那敏、西替利嗪、左西替利嗪、乙氟利嗪、氯苯那敏、氯马斯汀、赛克力嗪、卡瑞斯汀、赛庚啶、卡比沙明、他洛他定(descarboethoxyloratadine)、多西拉敏、二甲茛定、依巴斯汀、依匹斯汀、乙氟利嗪、非索非那定、羟嗪、酮替芬、氯雷他定、左卡巴斯汀、咪唑斯汀、美喹他嗪、米安色林、诺柏斯汀、美克洛嗪、诺阿司咪唑、奥洛他定、哌香豆司特、美吡拉敏、异丙嗪、特非那定、曲吡那敏、替美斯汀、阿利马嗪和曲普利啶, 特别是西替利嗪、左西替利嗪、乙氟利嗪和非索非那定。在另一实施方案中, 本发明提供包含式(I)化合物或其可药用盐与 H3 拮抗剂(和/或反激动剂)的组合。H3 拮抗剂的实例包括, 例如, 那些公开于 WO2004/035556 和 WO2006/045416 的化合物。其它可与本发明的化合物组合使用的组胺受体拮抗剂包括 H4 受体的拮抗剂(和/或反激动剂), 例如公开于 Jablonowski 等人, J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003)的化合物。

在一个实施方案中, 本发明提供包含式(I)化合物或其可药用盐与 CCR5 受体拮抗剂的组合, 该受体拮抗剂如 4,4-二氟-N-((1S)-3-{3-[3-甲基-5-(1-甲基乙基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基}-1-苯基丙基)环己烷

甲酰胺(carboxamide):



在一个实施方案中, 本发明提供包含式(I)化合物或其可药用盐与 CXCR3 受体拮抗剂如 N-((1R)-1-{3-[4-(乙基氧基)苯基]-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基}乙基)-N-(3-吡啶基甲基)-2-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}乙酰胺的组合:



因此, 在另一方面, 本发明提供包含式(I)化合物和/或其可药用盐、溶剂合物或生理功能性衍生物与 PDE4 抑制剂的组合。

因此, 在另一方面, 本发明提供包含式(I)化合物和/或其可药用盐、溶剂合物或生理功能性衍生物与 β_2 -肾上腺素受体激动剂的组合。

因此, 在另一方面, 本发明提供包含式(I)化合物和/或其可药用盐、溶剂合物或生理功能性衍生物与皮质类固醇的组合。

因此, 在另一方面, 本发明提供包含式(I)化合物和/或其可药用盐、溶剂合物或生理功能性衍生物与非甾体 GR 激动剂的组合。

因此, 在另一方面, 本发明提供包含式(I)化合物和/或其可药用盐、溶剂合物或生理功能性衍生物与抗胆碱药的组合。

因此, 在另一方面, 本发明提供包含式(I)化合物和/或其可药用盐、溶

剂合物或生理功能性衍生物与抗组胺药的组合。

因此，在另一方面，本发明提供包含式(I)化合物和/或其可药用盐、溶剂合物或生理功能性衍生物与 PDE4 抑制剂和 β_2 -肾上腺素受体激动剂的组合。

因此，在另一方面，本发明提供包含式(I)化合物和/或其可药用盐、溶剂合物或生理功能性衍生物与抗胆碱药和 PDE-4 抑制剂的组合。

上述组合可以方便地以药物制剂的形式提供使用，因此包含上述组合与可药用稀释剂或载体的药物制剂代表本发明的另一方面。

这类组合的化合物可以依次或同时以单独或组合的药物制剂的形式给药。在一个实施方案中，该单独的化合物将在组合的药物制剂中同时给药。本领域技术人员将易于理解已知治疗剂的合适剂量。

因此，在另一方面，本发明提供包含本发明化合物与另一治疗活性剂组合的药物组合物。

因此，在另一方面，本发明提供包含本发明化合物与 PDE4 抑制剂组合的药物组合物。

因此，在另一方面，本发明提供包含本发明化合物与 β_2 -肾上腺素受体激动剂组合的药物组合物。

因此，在另一方面，本发明提供包含本发明化合物与皮质类固醇组合的药物组合物。

因此，在另一方面，本发明提供包含本发明化合物与非甾体 GR 激动剂组合的药物组合物。

因此，在另一方面，本发明提供包含本发明化合物与抗胆碱药组合的药物组合物。

因此，在另一方面，本发明提供包含本发明化合物与抗组胺药组合的药物组合物。

因此，在另一方面，本发明提供包含本发明化合物与 CXCR3 受体拮抗剂组合的药物组合物。

因此，在另一方面，本发明提供本发明与 CCR5 受体拮抗剂组合的药物组合。

本发明将参考以下生物实施例进行描述，其仅仅为示例性的，而不作为对本发明范围的限制。

生物实施例

本发明化合物的 IL-8 和 GRO- α 趋化因子抑制作用通过以下测试确定:

受体结合测定:

[125 I] IL-8 (人重组体) 得自 GE Healthcare, 具有特异性活性 2000 Ci/mmol。所有其它化学品为分析等级。高水平的重组体人 CXCR1 (α 型 IL-8) 和 CXCR2 (β 型 IL-8) 受体各自在非贴壁的中国仓鼠卵巢 (Chinese Hamster Ovary, CHO) 细胞中表达, 如先前所述 (Holmes, 等人, *Science*, 1991, 253, 1278)。根据先前所述的方案 (Haour, 等人, *J. Biol. Chem.*, 249 pp 2195-2205 (1974)) 制备膜, 除了匀浆缓冲液改为 40mM Tris-HCL (pH 7.5)、1mM MgSO_4 、0.5 mM EGTA (乙二醇-双(2-氨基乙基醚)-N,N,N',N'-四-乙酸)、1mM PMSF (α -甲苯磺酰氟)、2.5 mg/L 抑酶醛肽和 0.1 mg/ml 抑肽酶。将细胞匀浆并在 2,000 rpm 离心 10 分钟。上清液在 100,000 $\times g$ 离心 1 小时。去除上清液并将膜保存在 -80°C 。使用 BioRad 试剂根据制造商方案使用牛血清白蛋白 (BSA) 作为标准测定膜蛋白浓度。

所有 IL-8 结合使用亲近闪烁检测 (Scintillation Proximity Assays, SPA) 使用麦胚凝集素珠以 96-孔板模式进行。膜 CHO-CXCR1 或 CHO-CXCR2 在结合缓冲液中在 4°C 与珠预培养 30 分钟。缓冲液包含 20 mM Bis-Trispropane 缓冲液, pH 8.0, 包含 1 mM MgSO_4 、0.1 mM EDTA 和 25 mM NaCl。化合物在 DMSO 中稀释, 最终稀释为 20X (终化合物浓度在 1 nM 至 30 μM 且终 DMSO 浓度为 5%)。试验在 96 孔板 (optiplate 96, Packard) 中在室温下在 0.1 mL 含膜和 0.04% CHAPS (3-[(3-胆酰胺丙基)二甲基铵基]-1-丙磺酸盐)、0.0025% BSA 和 0.23 nM [125 I] IL-8 的结合缓冲液中进行。将板在平台上摇动 1 小时, 在培养结束时, 将板以 2,000 rpm 离心 5 分钟, Top Count 计数器进行计数。所述的重组体 IL-8 R α 、CXCR1 或 I 型受体在此也称为非许可受体, 所述的重组体 IL-8 R β 、CXCR2 或 II 型受体称为许可受体。

式(I)的示例性化合物, 实施例 1-53, 在此试验中表现出阳性抑制活性, IC_{50} 水平 $< 30 \mu\text{M}$, 并且认为是有活性的。

CD11b 人全血测定:

测试所示化合物抑制 GRO 诱导整联蛋白 CD11b 在人全血中的嗜中性粒细胞上的表达的能力。

使用蝴蝶型管(butterfly line)和含有 0.2 mL 工作肝素钠(working Sodium Heparin)的 10 ml 注射器抽血(9 ml)。将血液保存在 37℃,直到下面的步骤 5 中放置在冰上为止。然后,将化合物储备溶液稀释至最大最终浓度的 12 倍,120 μ M。然后,在溶媒中进行半对数(Half Log)系列稀释。然后,将 10 微升该化合物稀释物或溶媒加入到适宜的 12x75 聚丙烯管中。每管加入 100 微升全血并在 37℃水浴中培养 10 分钟,该水浴开始时(温和)振荡并在 5 分钟时再次振荡。将该 GRO α 储备液在 0.1% BSA-DPBS 中稀释 1:166.66 至 120 nM 的"12x"浓度,接着将 10 μ l 的 GRO 稀释液或 0.1% BSA-DPBS 加入到适宜的管中,这样最终的 GRO α 浓度等于 10 nM。将这些管在 37℃培养 10 分钟,最初温和地手动振荡并在 5 分钟时再次振荡。然后,将样品放在冰上,加入 250 μ l 冰冷的 CellFix 工作稀释液,接着在冰上培养 1 分钟。在 GRO α 培养期间,准备 1.5 ml Eppendorf 管,加入适宜的抗体。除同种型对照物接受 10 μ L 的 IgG2a-FITC 而不是 CD11b 外,每管接受 10 μ l 的 CD11b-FITC 和 5 μ l 的 CD16-PE。将每管中的 50 μ L 经固定的血液加入到适宜的 Eppendorf 管中。然后,样品在 4℃在黑暗中培养 20 分钟。将加入到 500 μ l 冷 DPBS 中的血液/抗体混合物加入到适当标记的 12x75 聚苯乙烯管中。所得混合物保持在冰上。加入 LDS 储备液(10 μ L),接着将该混合物在 4℃培养 10 分钟。接着进行流式分析。将样品保存在黑暗环境中。使 LDS 的加入与样品在流式细胞仪上的收集错开,这样所有样品在 LDS 加入后运行~10-20 分钟。

使用中等流速进行流式收集且使用 LDS 信号增加 FL3 阈值以从分析中除去红细胞。使用未标记的样品和单一颜色样品以减去 LDS 到 PE 中的溢出和该 PE 到 FITC 的溢出和 FITC 到 PE 的溢出,从而适当地设定颜色补偿。对于 BD LSR 细胞计数器, LDS=FL3, PE=FL2, FITC=FL1。收集 SSC 对 FSC 满足粒细胞门并且 FL2 信号显示 CD16 阳性的最少 2000-3000 个事件。

在此试验中,实施例 1-3、12、17、18、23、26 和 45 中的式(I)的示例性化合物,表现出阳性抑制活性,IC₅₀ 值<5 μ M,认为是有活性的。通过上述试验测试的实施例 1-3、12、17、18、23、26 和 45 的化合物具有约 3 μ M 至约 0.7 μ M 的 IC₅₀。

在稳定表达 CXCR2 和 Gα16 的 CHO-K1 细胞中的钙动员:

稳定表达 CXCR2 和 Gα16 的 CHO-K1 细胞在 DMEM/F12(HAM's) 1:1, w/10% FCS (热灭活), w/2 mM L-谷氨酰胺, w/0.4 mg/ml G418 中生长至 80% 汇合, 同时在 37°C 5% CO₂ 培养箱中孵育。在试验前 24 小时, 收获细胞并以每孔 40,000 细胞铺板在 96 孔黑色壁、透明底的板(Packard View)中, 接着放回到 CO₂ 培养箱中。在试验当天, 化合物在 100% DMSO 中连续稀释至 300X 所需的试验浓度。从细胞中吸出生长培养基并用 100 uL 负载培养基 (EMEM 含 Earl's 盐 w/L-谷氨酰胺, 0.1% BSA, (来自 Seriologicals 公司的 Bovuminar Cohen 级分 V)、4 uM 氟-4-乙酰氧基甲基酯荧光指示剂染料 (Fluo-4 AM, 来自 Molecular Probes), 和 2.5 mM 丙磺舒) 替换, 接着在 37°C 在 CO₂ 培养箱中培养 1 小时。吸出负载培养基, 用 100 uL 含 Earl's 盐 w/L-谷氨酰胺、0.1% 明胶和 2.5 mM 丙磺舒的 EMEM 替换, 接着再培养 10 分钟。将在 DMSO 中连续稀释过的 300X 化合物(3 ul)转入到含 297 微升 KRH (120mM NaCl, 4.6mM KCl, 1.03 mM KH₂PO₄, 25 mM NaHCO₃, 1.0mM CaCl₂, 1.1mM MgCl₂, 11mM 葡萄糖, 20 mM HEPES (pH 7.4)) w/2.5 mM 丙磺舒和 0.1% 明胶的 96 孔板中(化合物现在为 3X)。从细胞中吸出培养基, 细胞用 KRH w/2.5 mM 丙磺舒、w/0.1% 明胶洗涤 3 次。将含 0.1% 明胶的 KRH (100ul) w/2.5 mM 丙磺舒加入到孔中, 然后将 50 ul 在 KRH w/2.5 mM 丙磺舒和 0.1% 明胶中的 3X 化合物加入到孔中(化合物现在为 1X), 接着在 37°C 在 CO₂ 培养箱中培养 10 分钟。将板放到 FLIPR 上(荧光成像板读数器 (Fluorometric Imaging Plate Reader), Molecular Devices, Sunnyvale CA)进行之前所述的分析(Sarau 等人, 1999)。对于化合物每一浓度, 分别测定相对于由 1.0 nM IL-8 (CXCR2 的 EC₈₀ 浓度)所诱导的最大人 IL-8 诱导的 Ca²⁺ 动员 (maximal human IL-8-induced Ca²⁺ mobilization)的百分比, 并计算 IC₅₀, 所述的 IC₅₀ 为抑制 1.0 nM IL-8 诱导的最大应答的 50% 的测试化合物浓度。在此试验中, 实施例 1-53 表现出阳性抑制活性, IC₅₀ 值 < 10uM, 认为是有活性的。由上述试验所测定的化合物具有约 9000nM 至约 13nM 的 IC₅₀。

上面的说明充分公开了本发明, 包括其优选实施方案。本文特别公开的实施方案的变化和改进都在权利要求的范围之内。一般认为, 本领域技术人员不需要更多的发挥, 根据前面的说明就可以最大程度地利用本发明。因此, 在此的实施例仅仅是举例说明, 而不是以任何方式限定本发明的范

围。其中要求保护排他权或特权的本发明实施方案在权利要求书中进行了定义。