



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1918156 B

(45) 授权公告日 2010.10.27

(21) 申请号 200480041794.0

J·J·包德温 赖盖法 M·吴

(22) 申请日 2004.12.20

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

代理人 赵苏林

60/531,693 2003.12.22 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2006.08.17

C07D 417/12 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 275/02 (2006.01)

PCT/US2004/042720 2004.12.20

C07D 417/14 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

A61K 31/427 (2006.01)

W02005/068460 EN 2005.07.28

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(73) 专利权人 先灵公司

(56) 对比文件

地址 美国新泽西州

W0 0128987 A1, 2001.04.26, 说明书式 I、式 VIII、方案 I.

专利权人 法马科皮亚公司

EP 0067436 A2, 1982.12.22, 说明书式 Ia、式 Ib.

(72) 发明人 A·G·泰维拉斯 J·郑

P·J·比于 Y·于 J·曹 J·芬

D·伦德尔 T·普里斯特利

A·里吉亚尼 J·R·默里特

审查员 杨轶

权利要求书 36 页 说明书 308 页

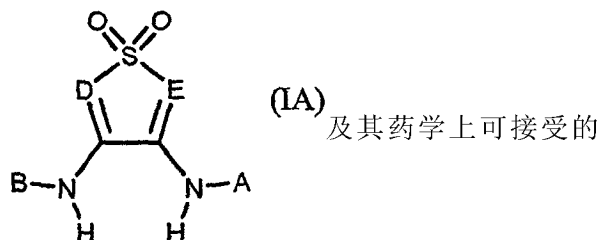
(54) 发明名称

与慢性炎性疼痛及神经病性疼痛)。

作为 CXC- 和 CC- 趋化因子受体配体的异噻唑
二氧化物

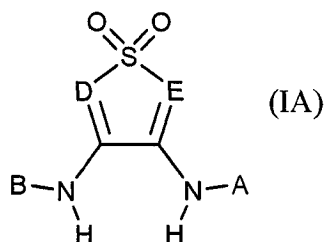
(57) 摘要

所公开者为下式新的化合物:



盐与溶剂合物。D 与 E 为不同基团, 其中一个为 N, 而另一个为 CR⁵⁰。包含取代基 A 的基团实施例, 包括杂芳基、芳基、杂环烷基、环烷基、芳基、炔基、烯基、氨基烷基、烷基或氨基。包含取代基 B 的基团实施例, 包括芳基和杂芳基。也公开者为一种使用式 IA 化合物治疗趋化因子介导的疾病的方法, 该疾病例如癌症、血管生成、血管生成性眼部疾病、肺病、多发性硬化、类风湿性关节炎、骨关节炎、中风与心脏再灌注损伤、疼痛(例如急性疼痛、急性

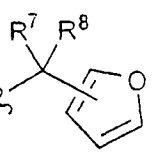
1. 一种下式的化合物：

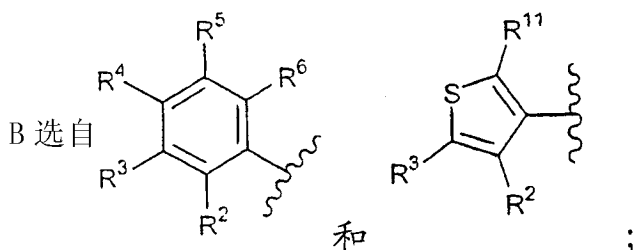


或其药学上可接受的盐,其中：

D 和 E 独立选自 :N 和 CR^{50} , 条件是, D 和 E 不相同；

R^{50} 选自 :H、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 和 $-CF_3$ ；

A 为  其中所述 A 基团的呋喃环未被取代或被 1 至 6 个取代基取代,所述取代基各自独立选自含 1-6 个碳原子的烷基；



R^2 选自 :氢和 OH；

R^3 选自 :氢、含 1-6 个碳原子的烷基、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 和 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ；

R^4 选自 :氢和 CF_3 ；

R^5 选自氢、含 1-6 个碳原子的烷基、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 和 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ；

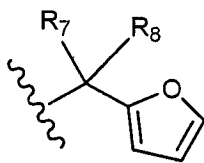
R^6 为氢；

R^7 和 R^8 各独立选自 :H 和含 1-6 个碳原子的烷基；

R^{11} 选自 H 和含 1-6 个碳原子的烷基；

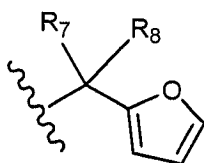
且 R^{13} 和 R^{14} 各独立选自 :H、含 1-6 个碳原子的烷基和含 3-7 个碳原子的环烷基。

2. 权利要求 1 的化合物,其中取代基 A 为：



其中呋喃环为未取代的或被 1 或 2 个含 1-6 个碳原子的烷基取代,其中各烷基是独立选择的, R^7 为含 1-6 个碳原子的烷基,且 R^8 为 H。

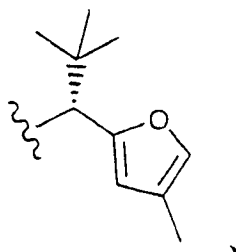
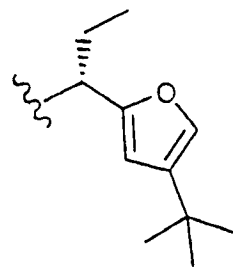
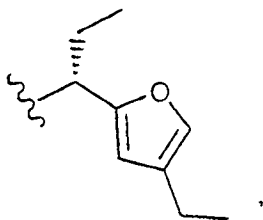
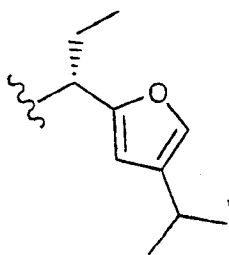
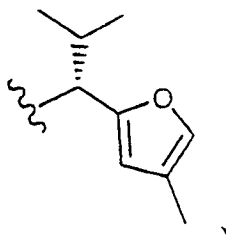
3. 权利要求 1 的化合物,其中取代基 A 为：

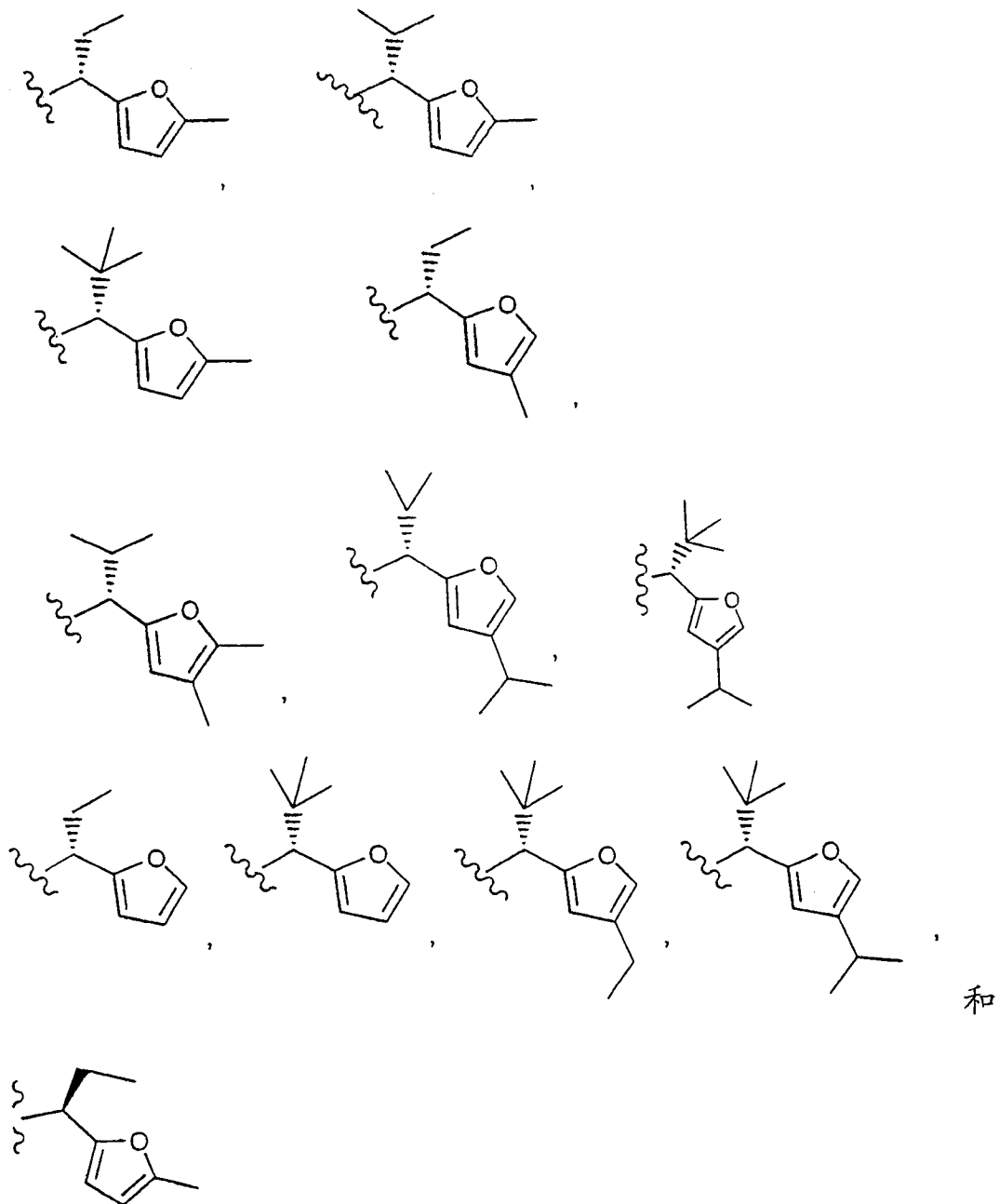


其中呋喃环被 1 或 2 个烷基取代,所述烷基独立选自甲基、乙基和异丙基, R^7 选自 :乙

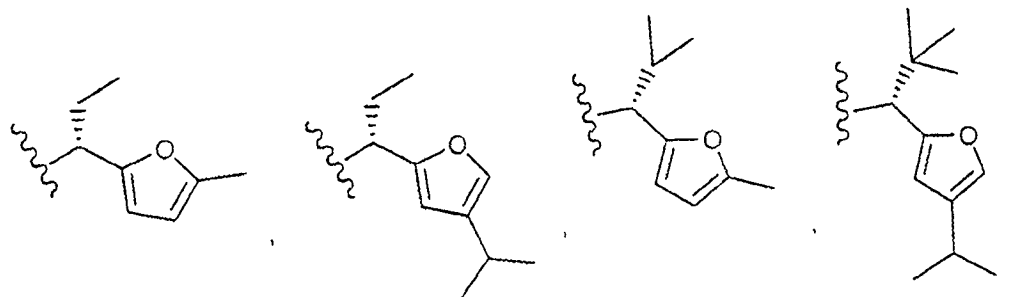
基、异丙基和叔-丁基,且 R^8 为 H。

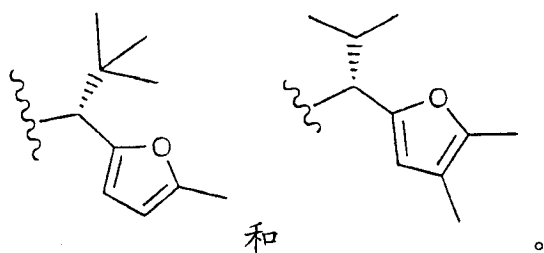
4. 权利要求 1 的化合物,其中 A 选自:



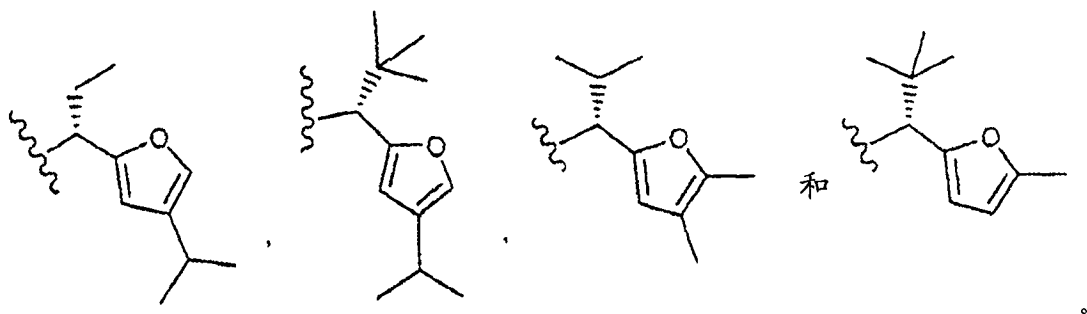


5. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 选自:

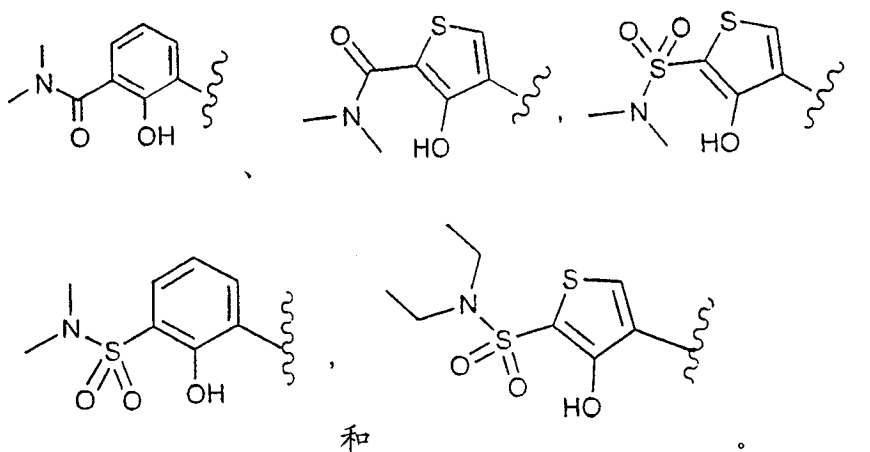




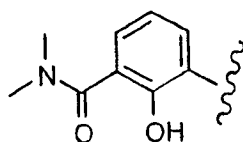
6. 权利要求 1 的化合物, 其中取代基 A 选自:



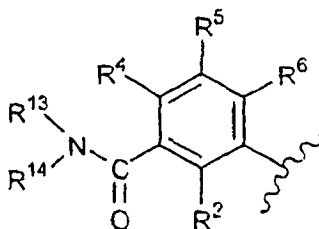
7. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 选自:



8. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为:

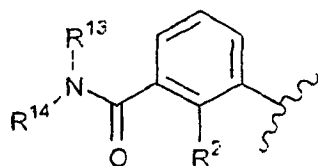


9. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为



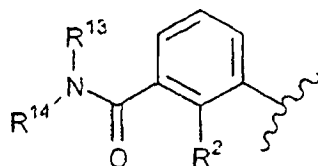
其中, R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{13} 和 R^{14} 如权利要求 1 限定。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为



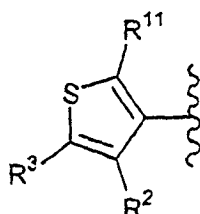
其中 R^2 为 $-OH$, R^{13} 和 R^{14} 如权利要求 1 限定。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为



R^2 为 $-OH$, 且 R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和含 1-6 个碳原子的烷基。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为



R^2 , R^3 和 R^{11} 如权利要求 1 限定。

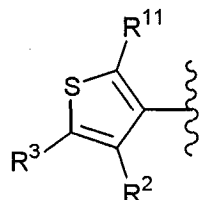
13. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^{11} 为 H。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^2 为 $-OH$ 。

15. 权利要求 14 的化合物, 其中 R^3 为 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{13} 和 R^{14} 如权利要求 14 限定。

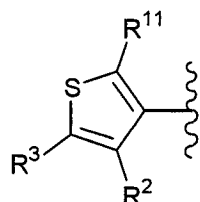
16. 权利要求 14 的化合物, 其中 R^3 为 $-SO_2NR^{13}R^{14}$, R^{13} 和 R^{14} 如权利要求 14 限定。

17. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为



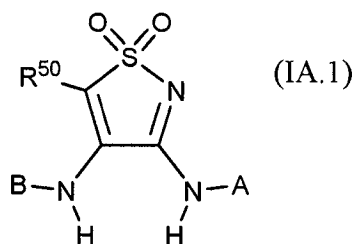
其中 R^2 为 $-OH$, R^3 为 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} 为 H 或甲基, 且 R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H、含 1-6 个碳原子的烷基和含 3-7 个碳原子的环烷基。

18. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为



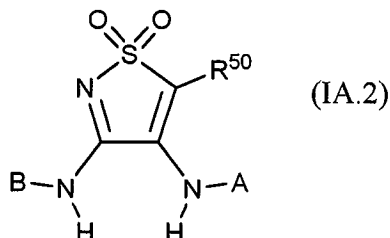
其中 R^2 为 $-OH$, R^3 为 $-SO_2NR^{13}R^{14}$, R^{11} 为 H 或甲基, 且 R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H、含 1-6 个碳原子的烷基和含 3-7 个碳原子的环烷基。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中所述式 IA 化合物为式 IA. 1 化合物:



或其药学上可接受的盐, R^{50} 如权利要求 1 限定。

20. 权利要求 1 的化合物, 其中所述式 IA 化合物为式 IA.2 化合物:



或其药学上可接受的盐, R^{50} 如权利要求 1 限定。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{50} 为 H。

22. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{50} 为 $-C(O)OR^{13}$, R^{13} 如权利要求 1 限定。

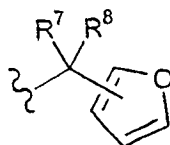
23. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{50} 为 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{13} 和 R^{14} 如权利要求 1 限定。

24. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{50} 为 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, R^{13} 和 R^{14} 如权利要求 1 限定。

25. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{50} 为 $-CF_3$ 。

26. 权利要求 1 的化合物, 其中:

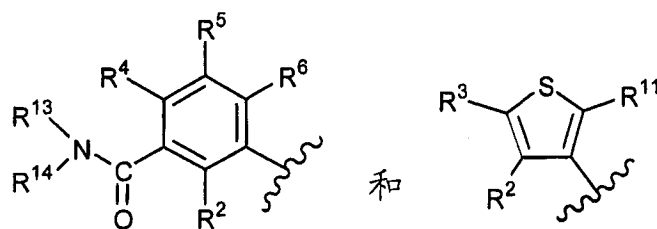
(1) 式 IA 中的取代基 A 为:



其中取代基 A 的呋喃环为未取代的, 或被 1 至 3 个独立选自以下的取代基取代: 含 1-6 个碳原子的烷基;

其中 R^7 选自: H、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔-丁基; 和 R^8 为 H;

(2) 式 IA 中的取代基 B 选自:



其中:

R^2 选自: H 和 OH;

R^3 选自: $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 和 $-SO_2NR^{13}R^{14}$;

R^4 选自: H 和 $-CF_3$;

R^5 为 H;

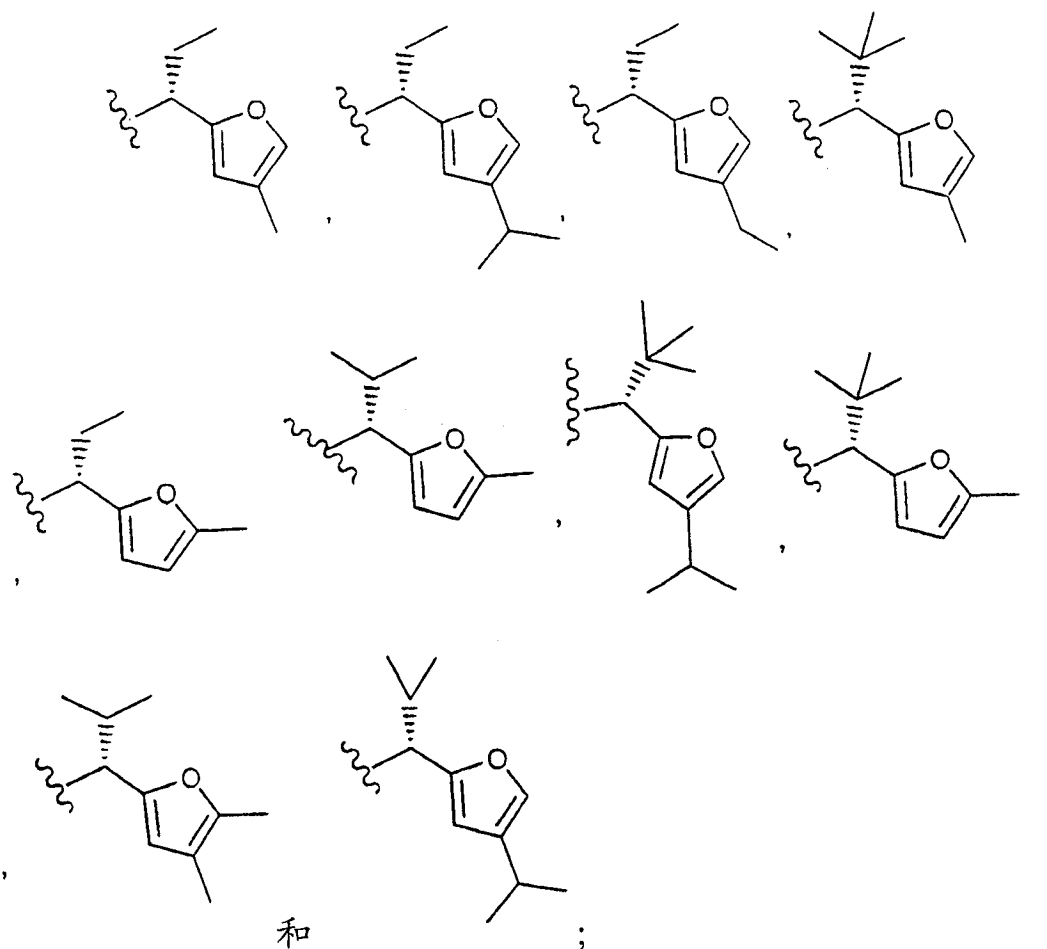
R^6 为 H;

R^{11} 选自 :H 及含 1-6 个碳原子的烷基 ;和

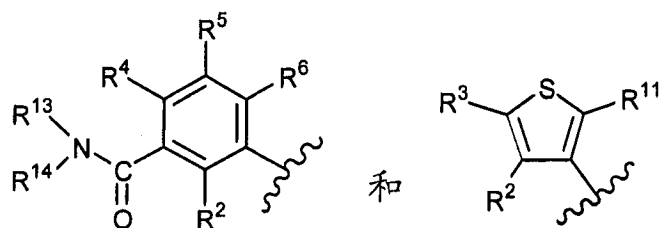
R^{13} 和 R^{14} 各独立选自 :H 和含 1-6 个碳原子的未取代的烷基。

27. 权利要求 1 的化合物,其中 :

(1) 式 IA 中的取代基 A 选自 :



(2) 式 IA 中的取代基 B 选自 :



其中 :

R^2 为 $-OH$;

R^3 选自 : $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 和 $-CONR^{13}R^{14}$;

R^4 选自 :H 和 $-CF_3$;

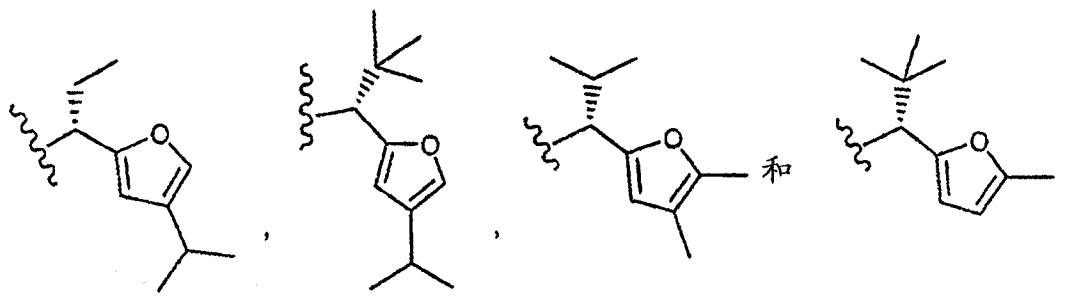
R^5 为 H ;

R^6 为 H ;

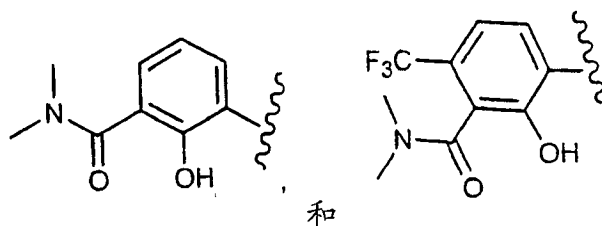
R^{11} 为 H ;和

R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和甲基。

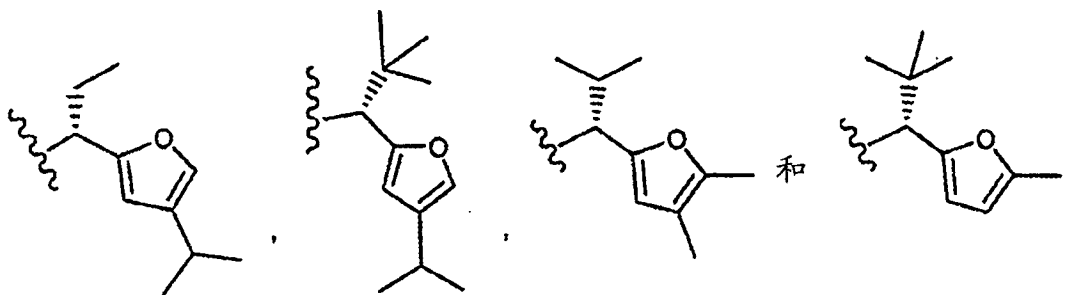
28. 权利要求 1 的化合物,其中取代基 A 选自 :



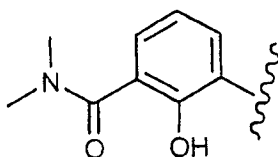
而取代基 B 选自：



29. 权利要求 1 的化合物,其中取代基 A 选自：



而取代基 B 为：

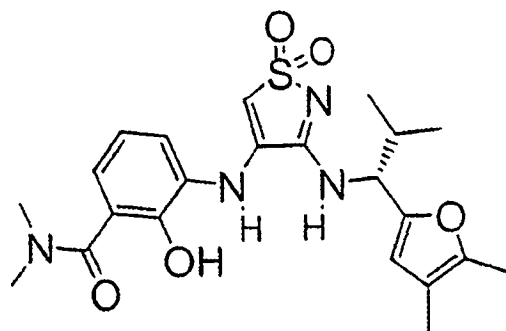
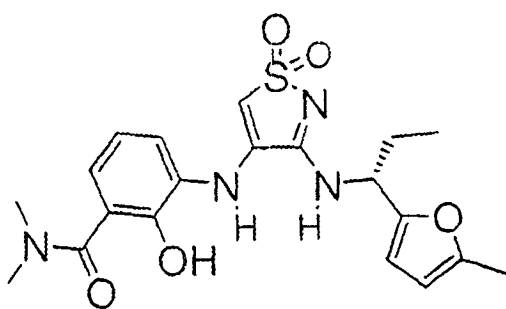
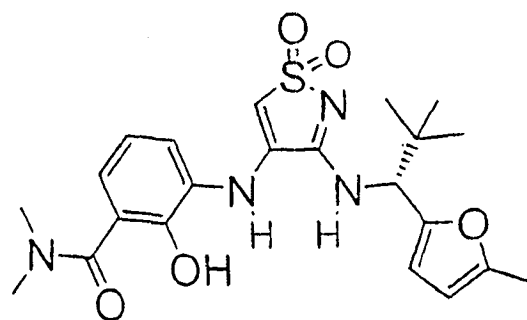
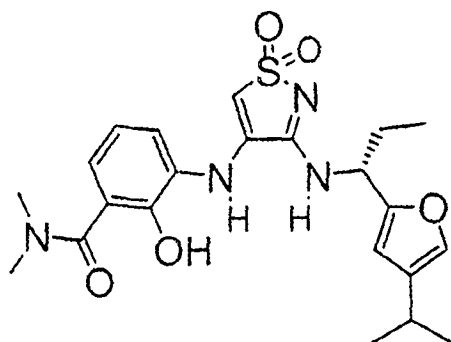
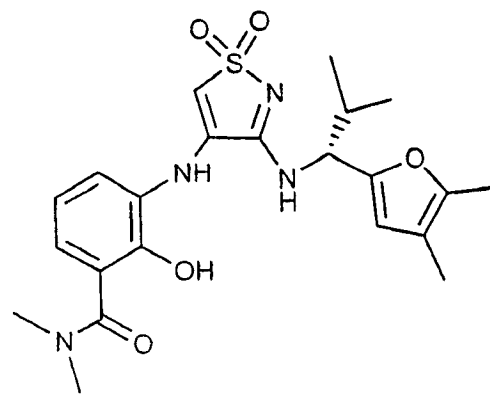
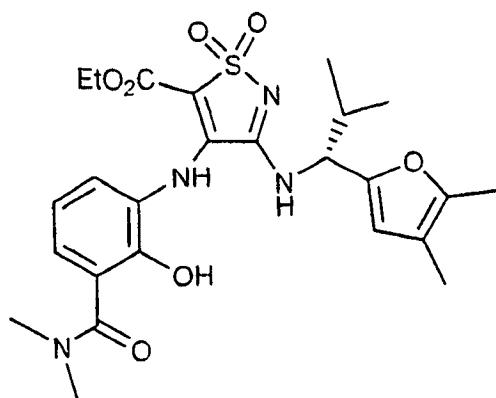
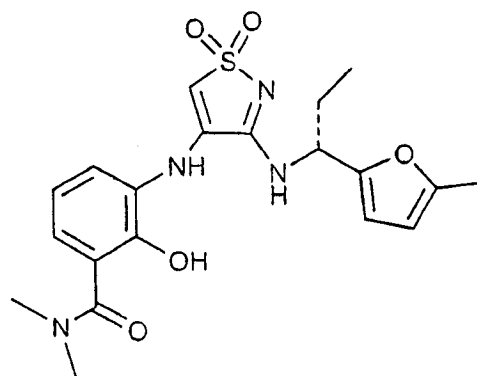
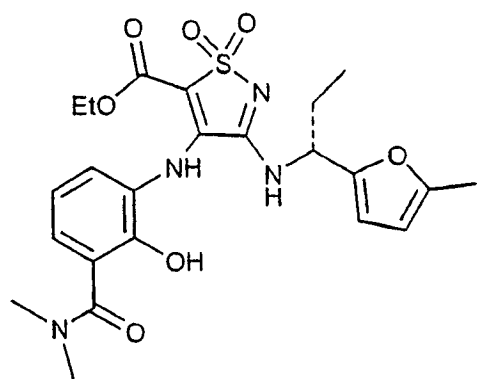


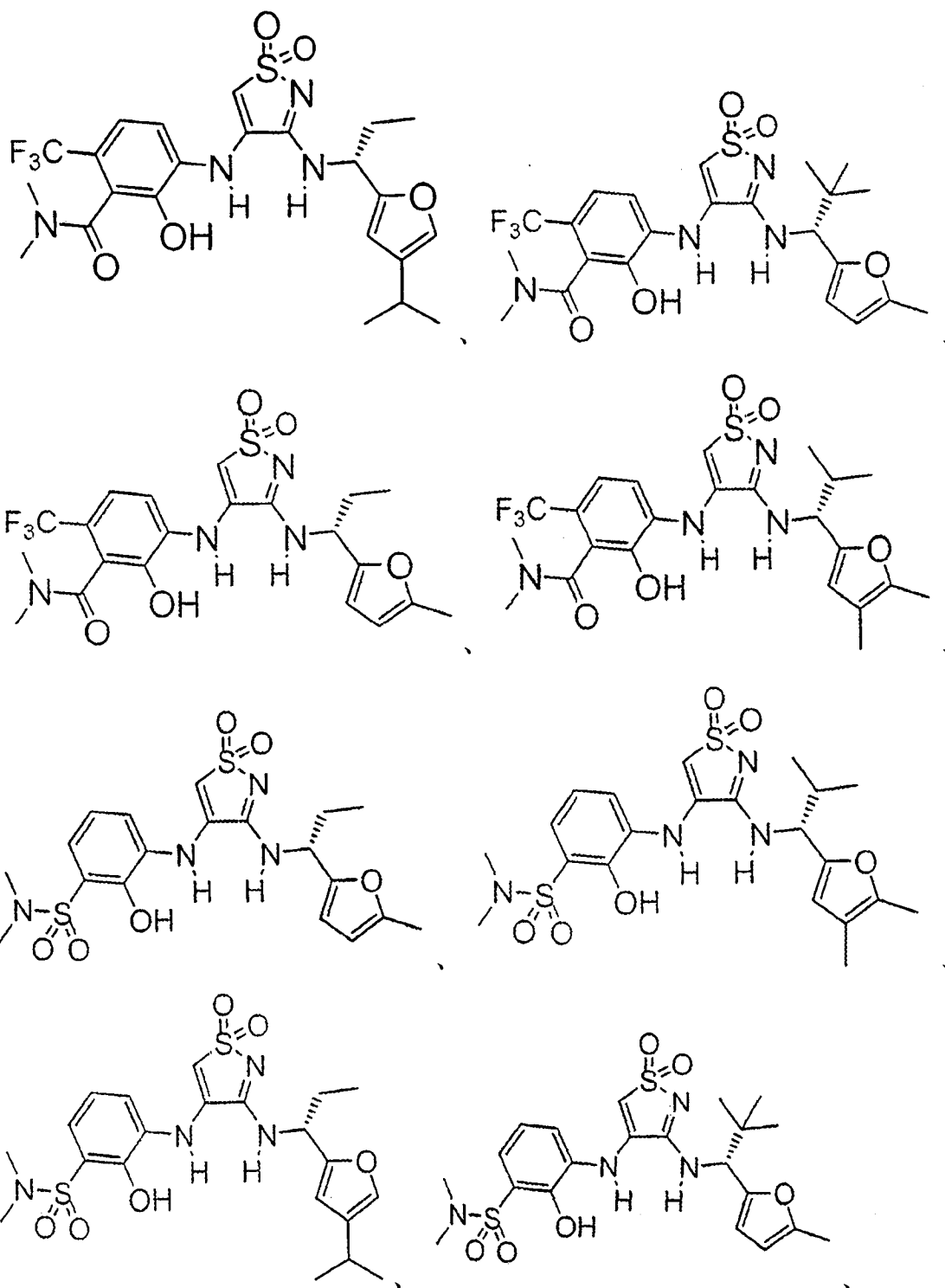
30. 一种权利要求 1-29 中任一项的化合物的药学上可接受的盐。

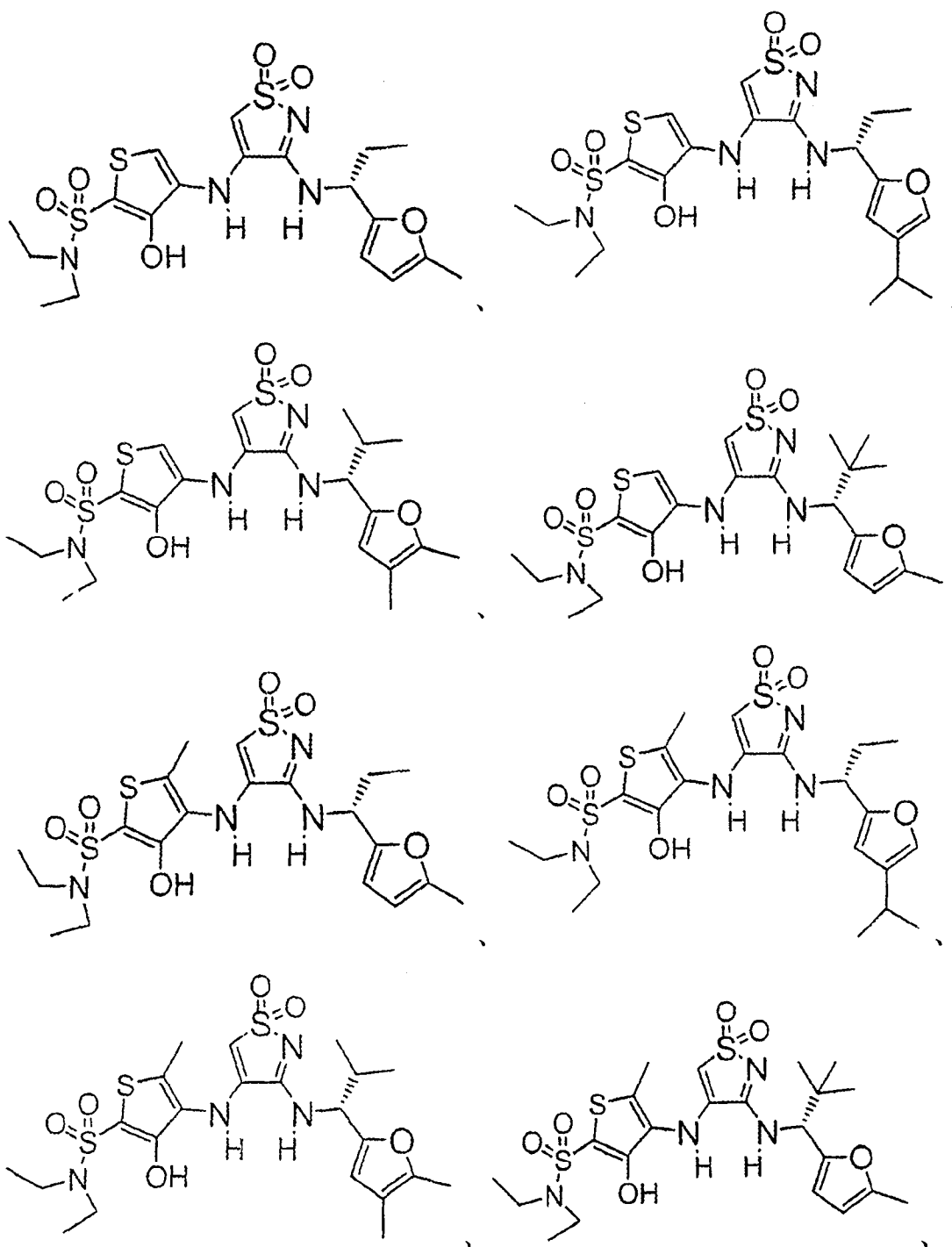
31. 一种权利要求 1-29 中任一项的化合物的钠盐。

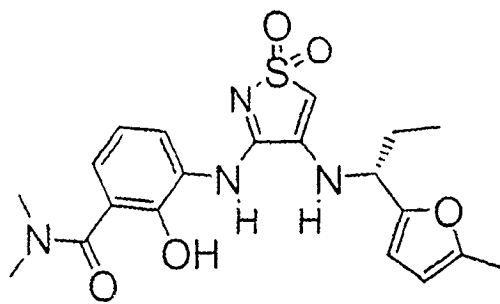
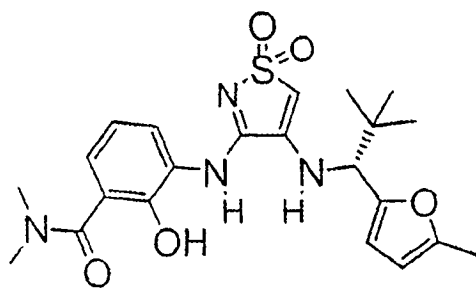
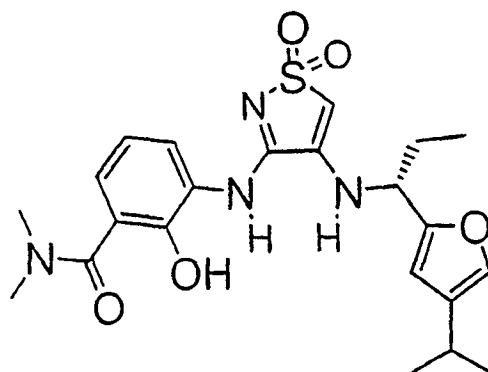
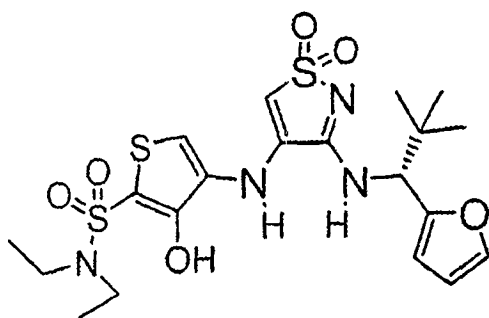
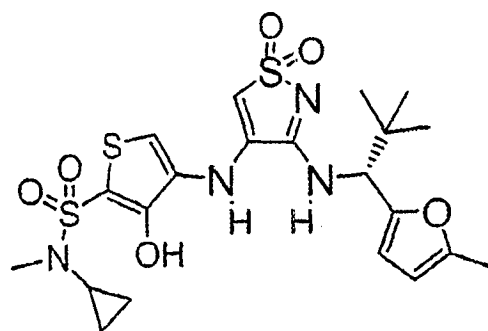
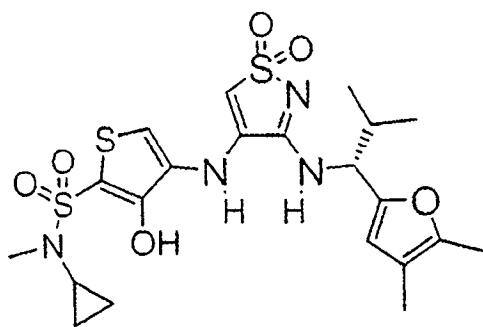
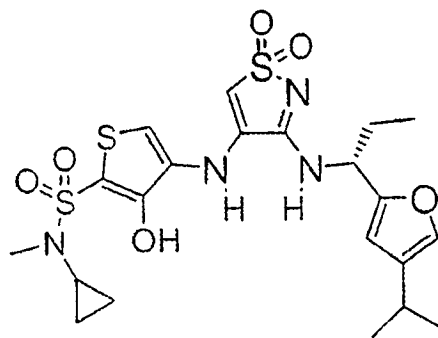
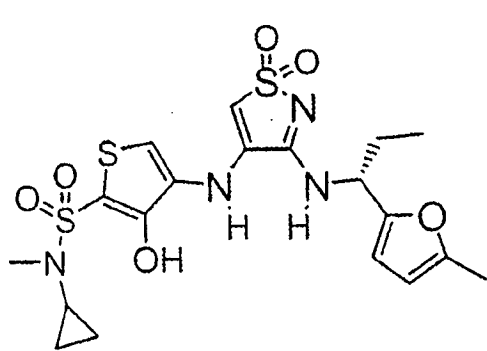
32. 一种权利要求 1-29 中任一项的化合物的钙盐。

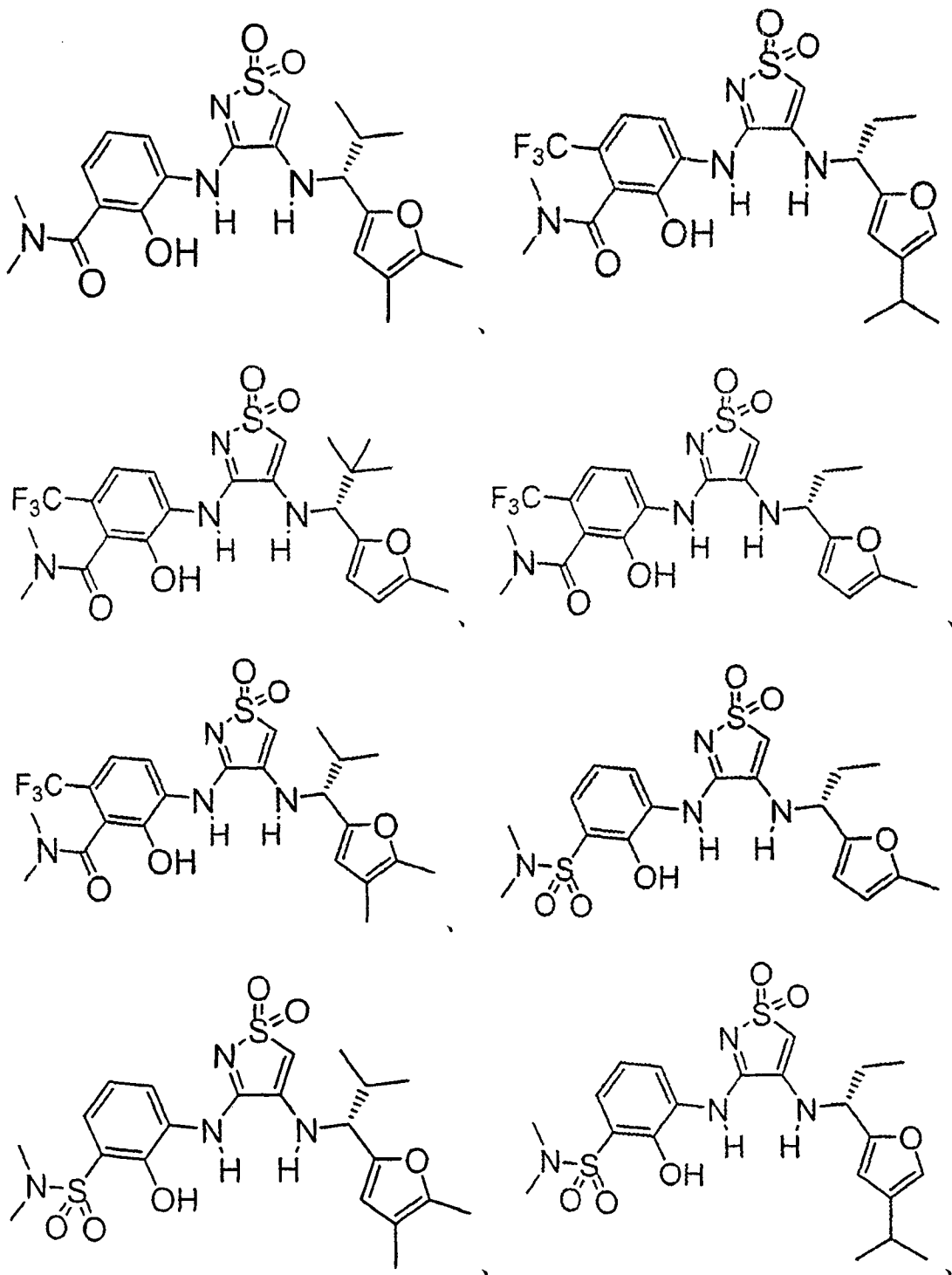
33. 权利要求 1 的化合物,所述化合物选自

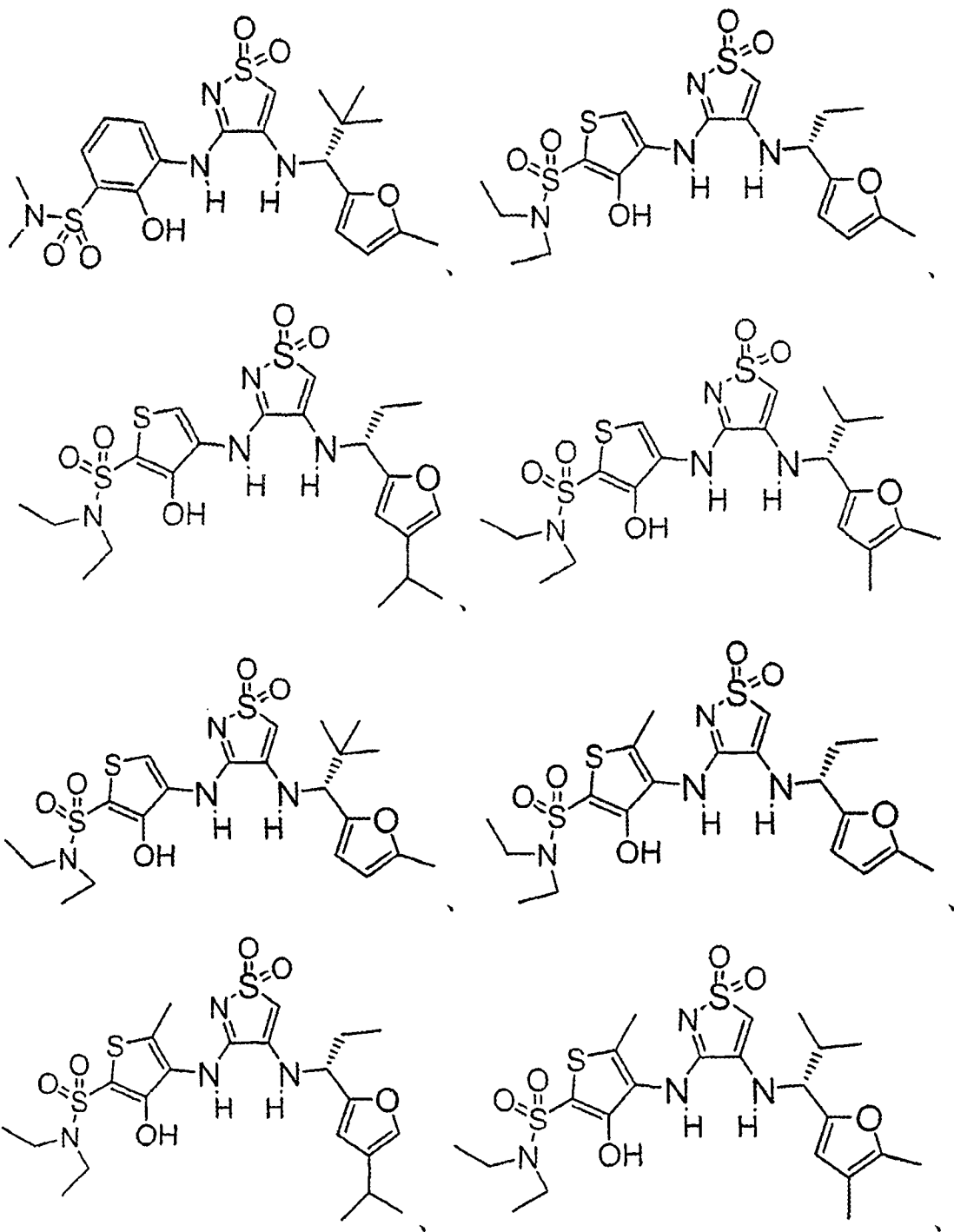


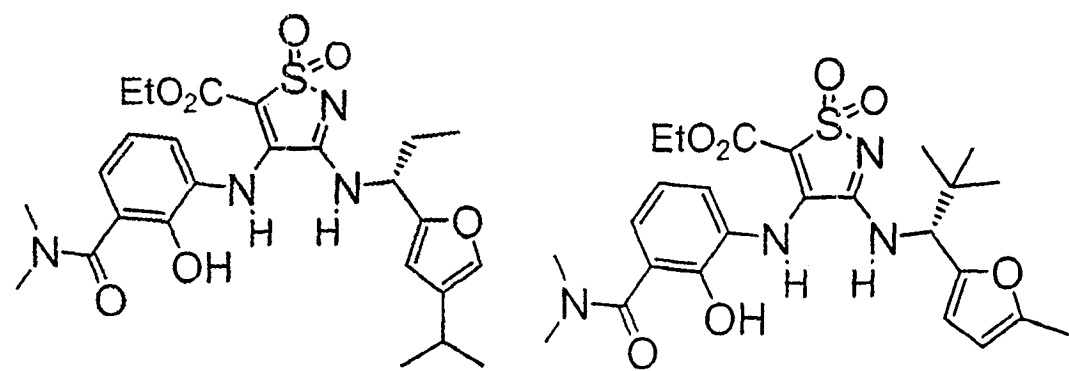
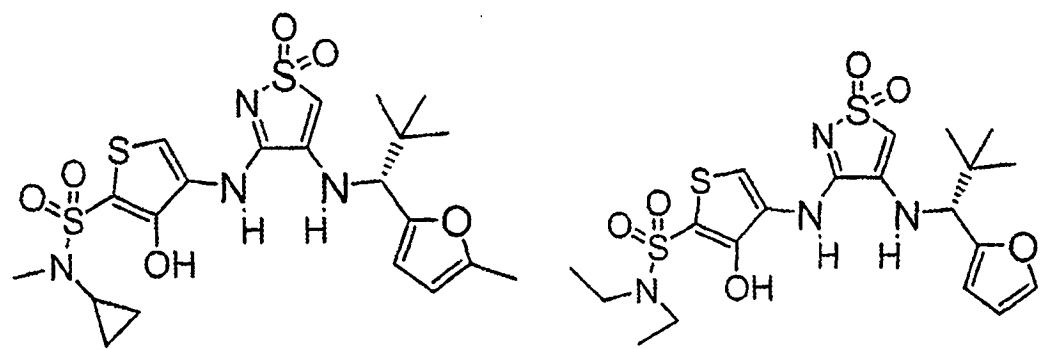
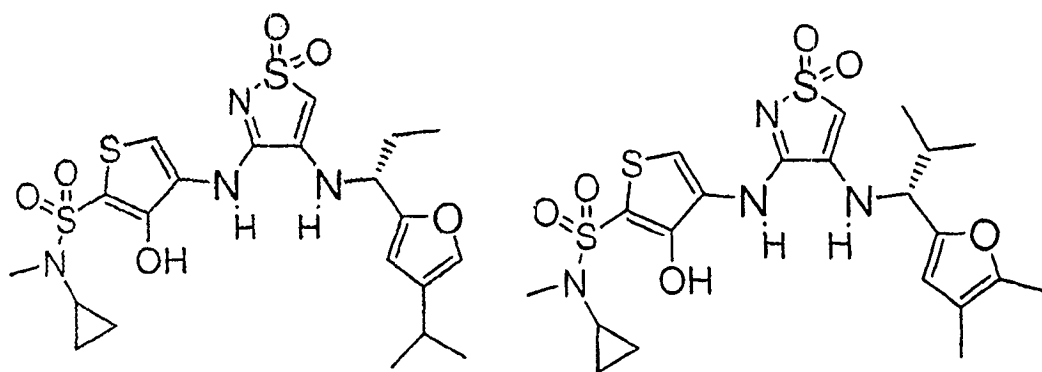
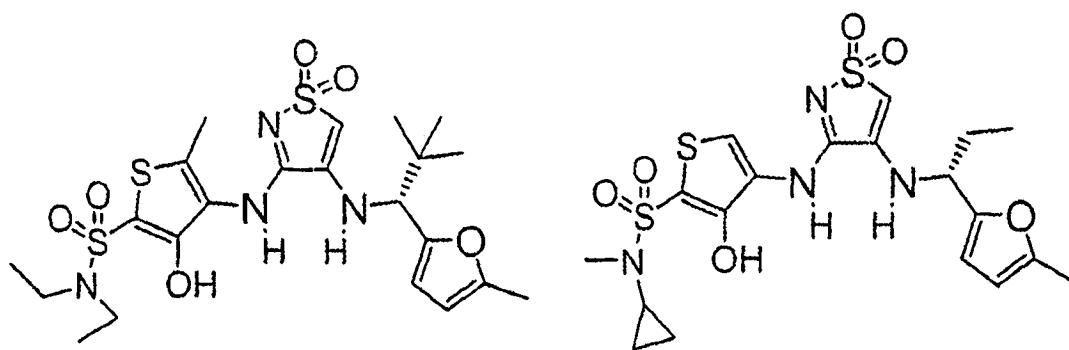


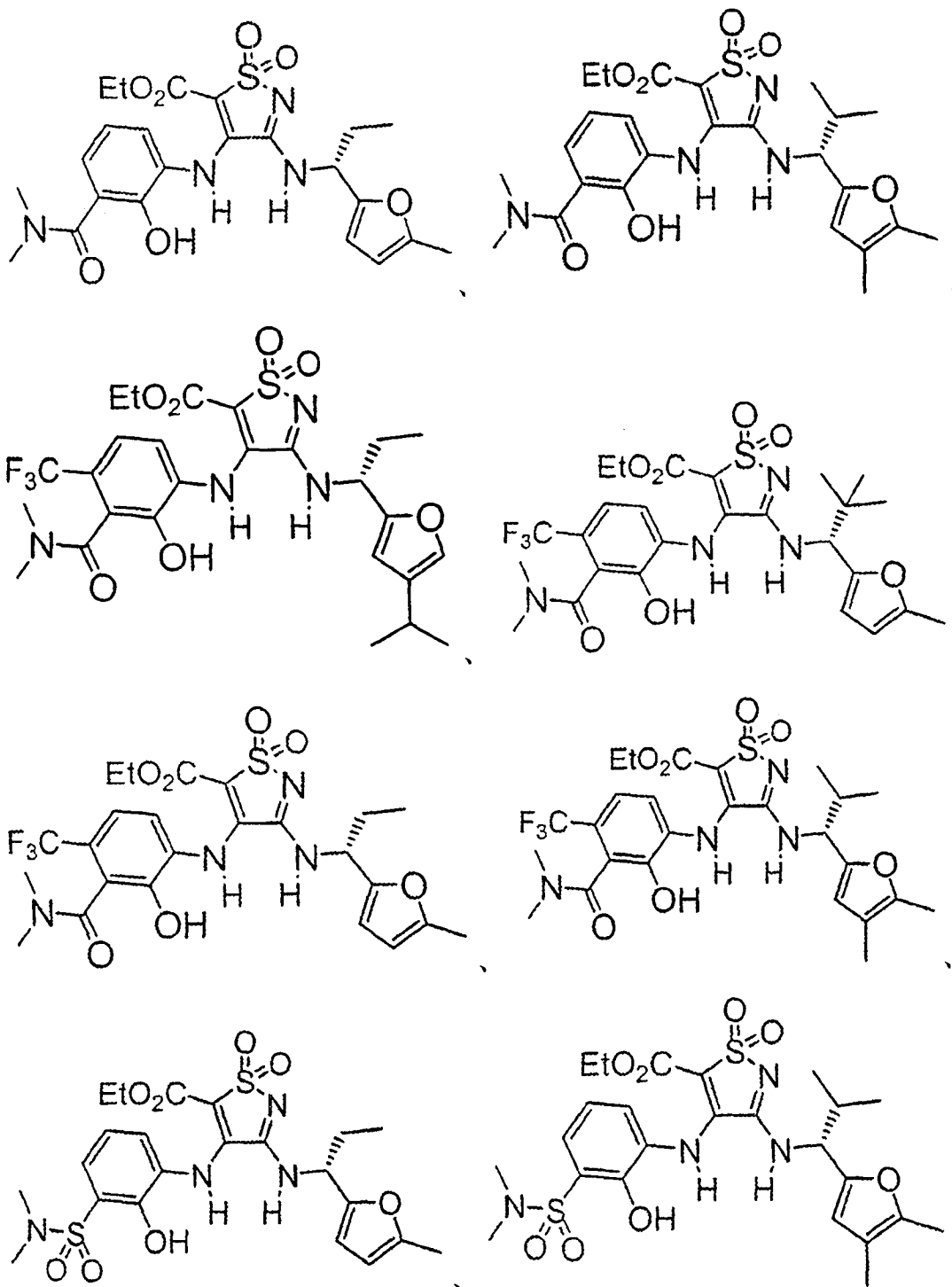


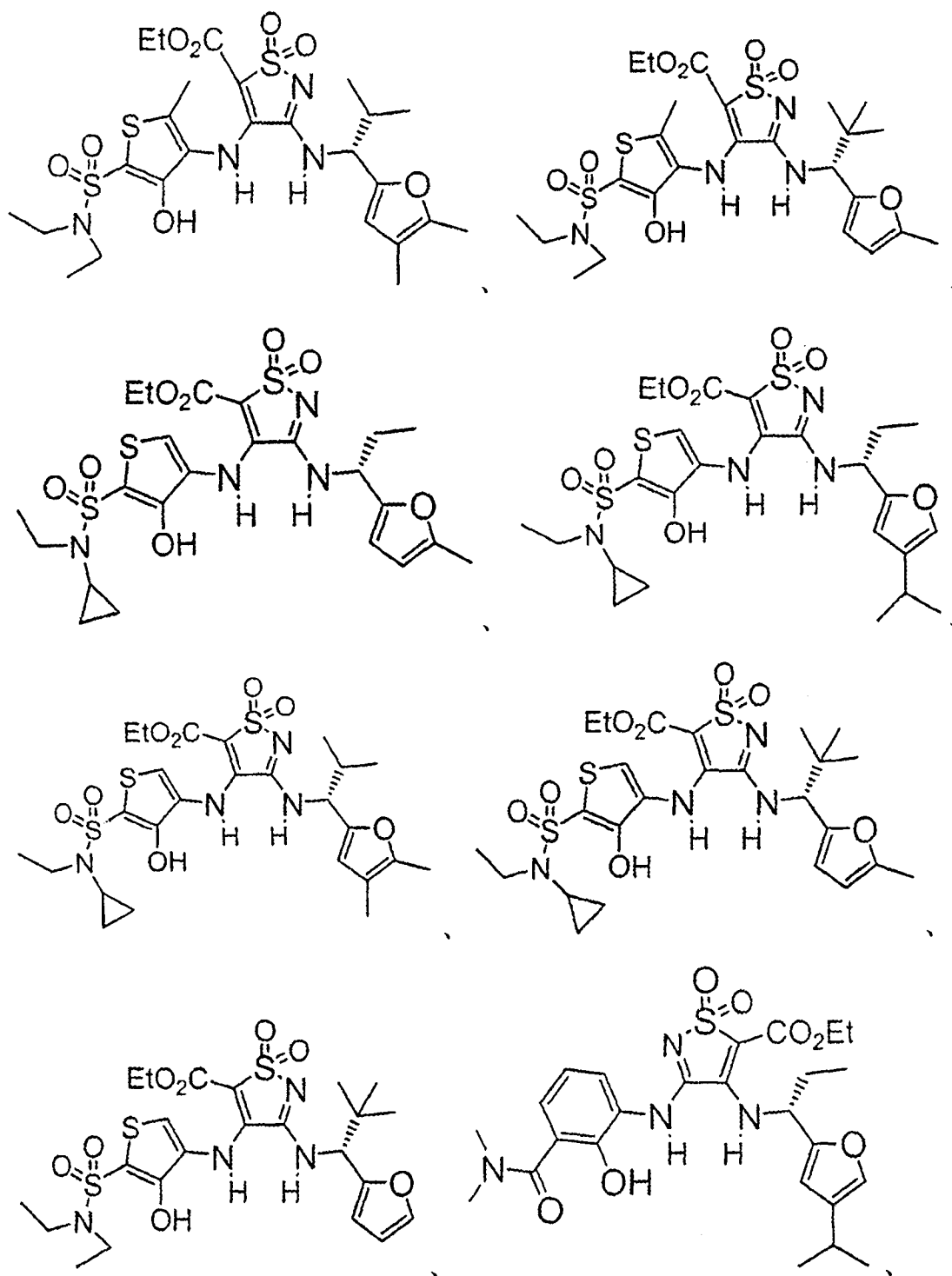


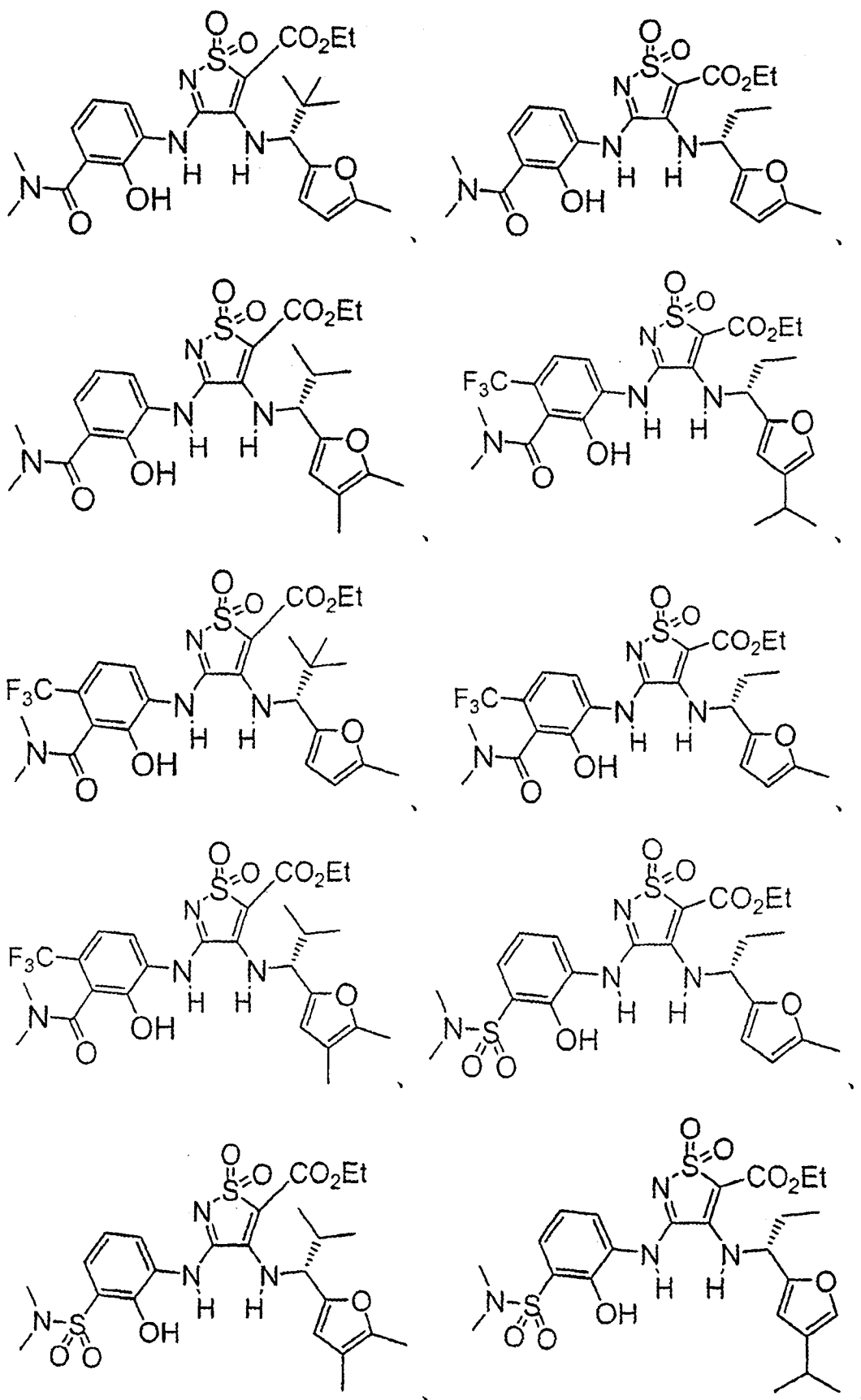


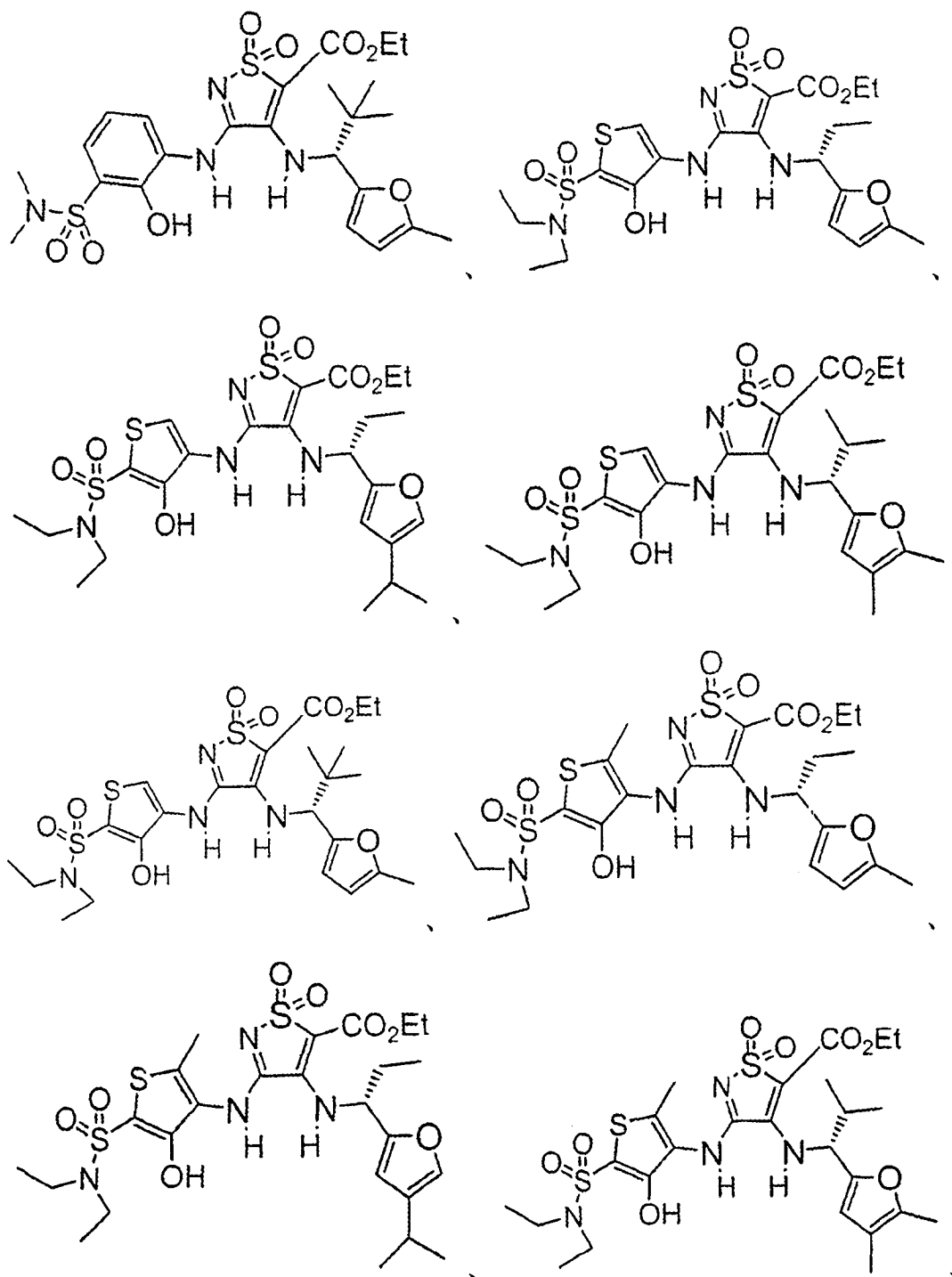


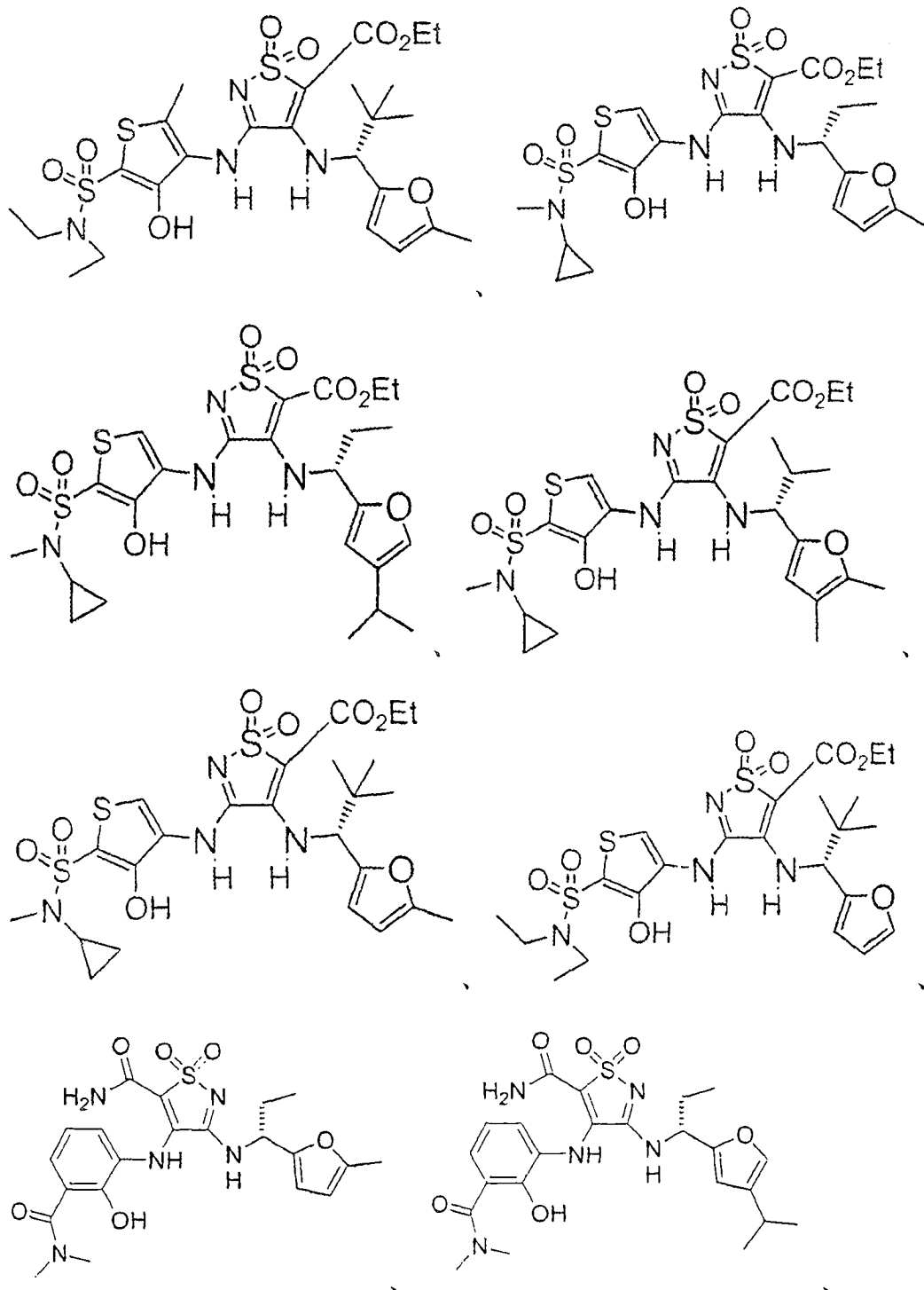


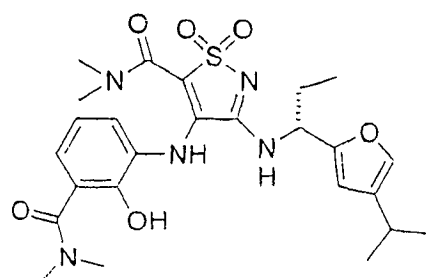
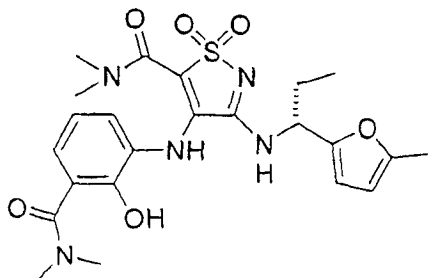
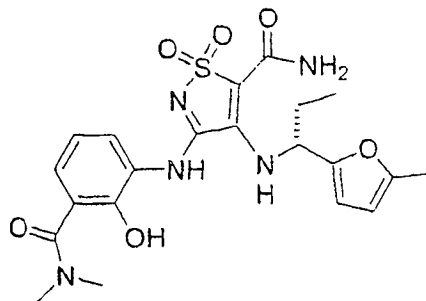
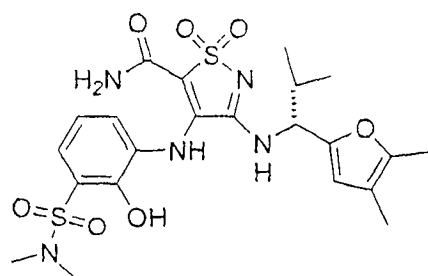
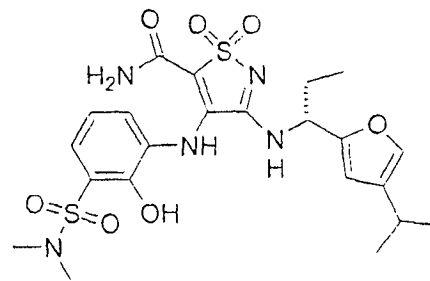
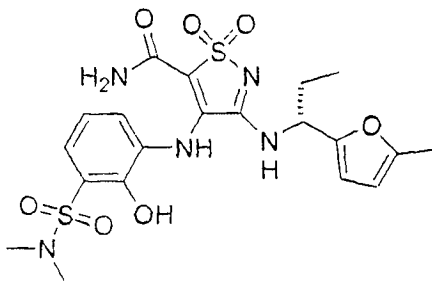
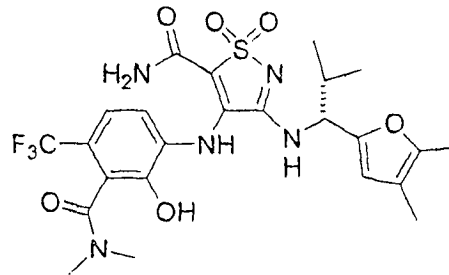
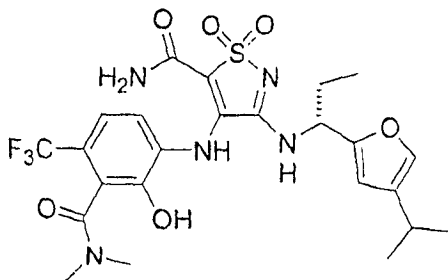
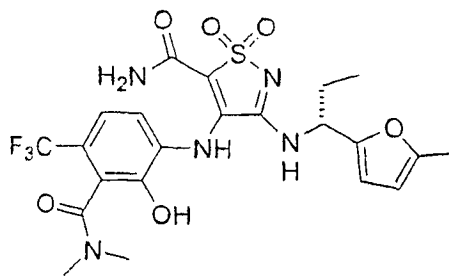
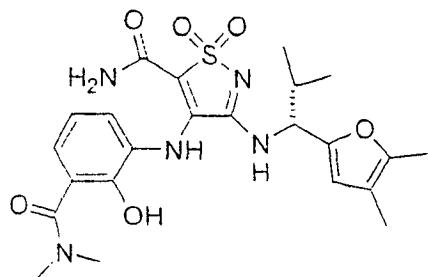


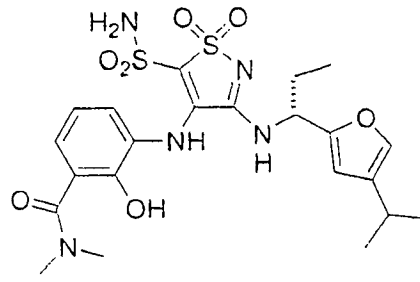
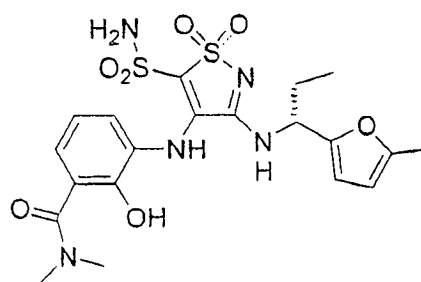
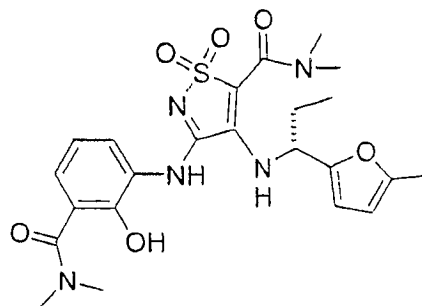
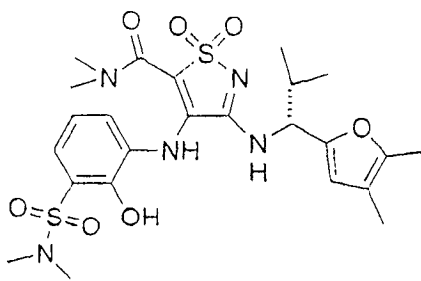
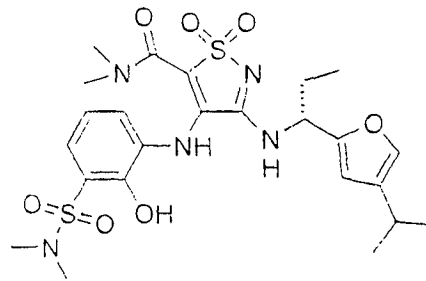
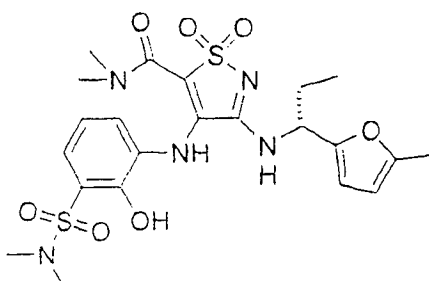
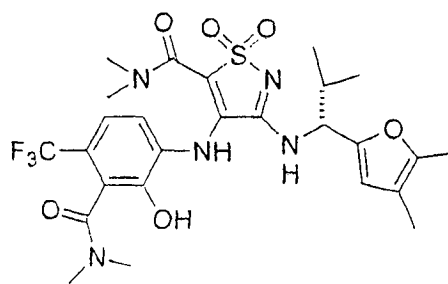
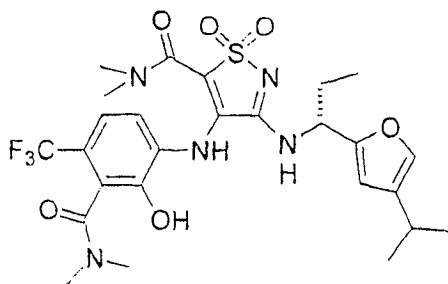
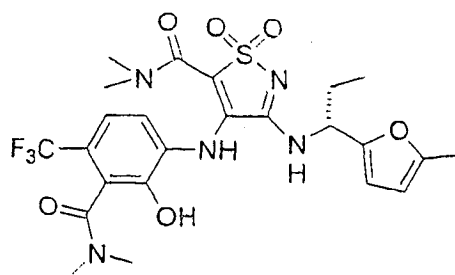
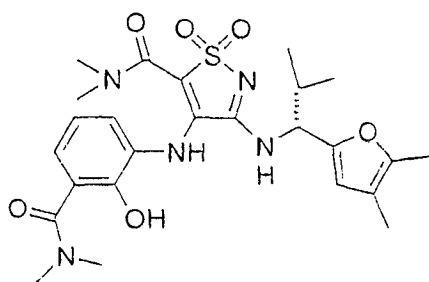


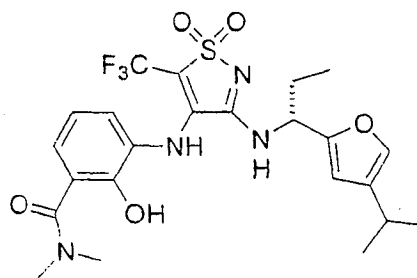
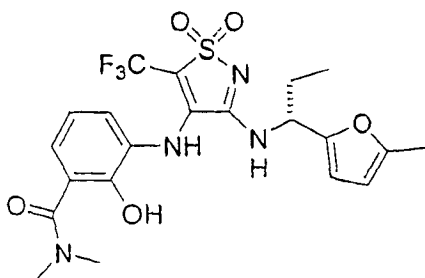
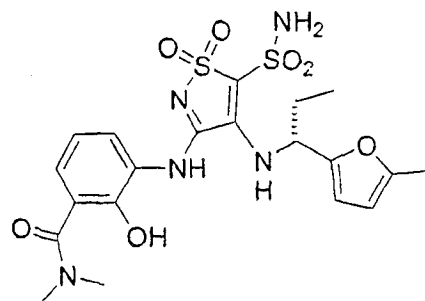
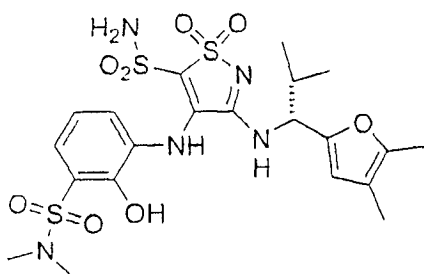
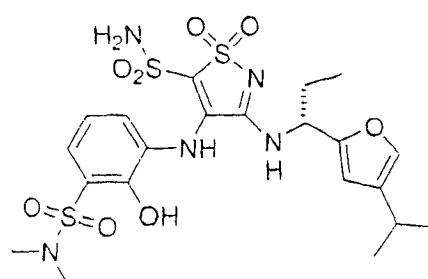
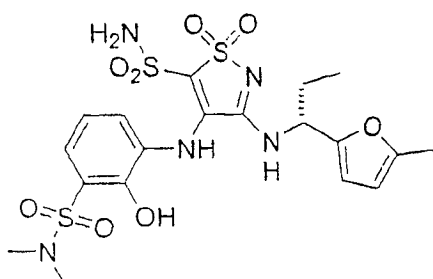
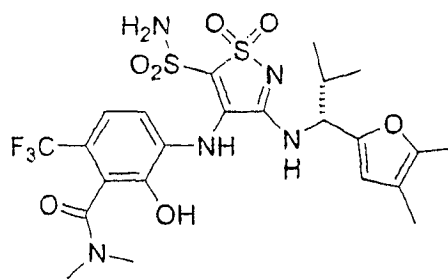
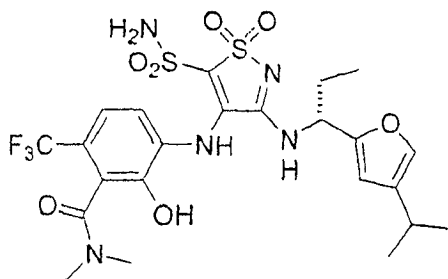
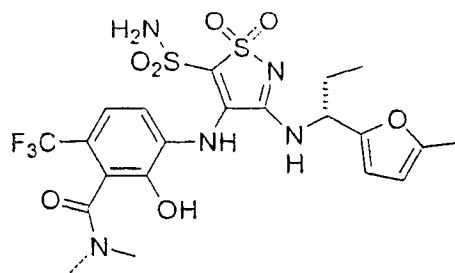
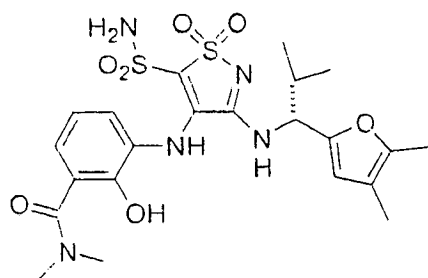


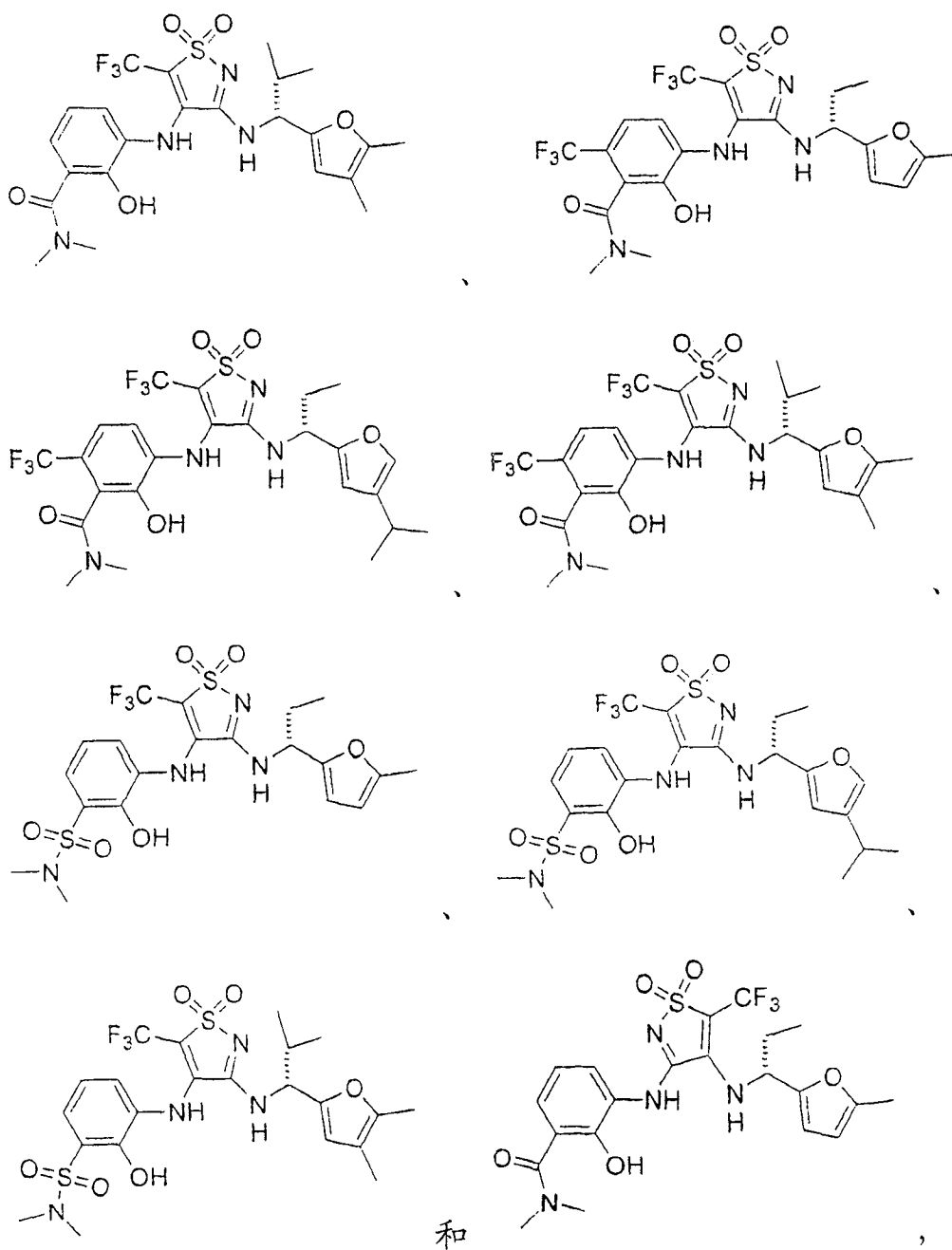






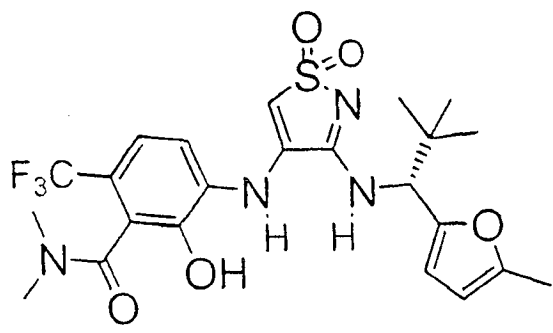
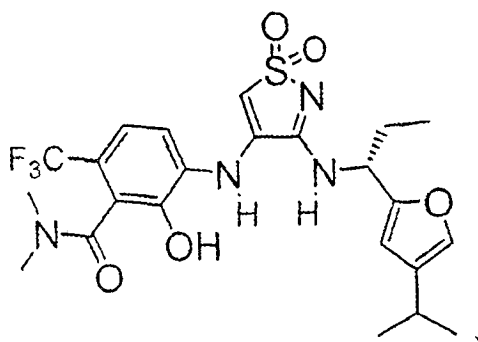
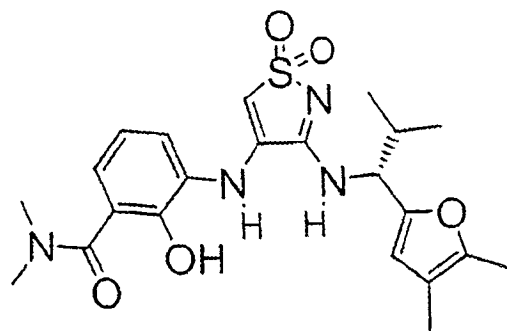
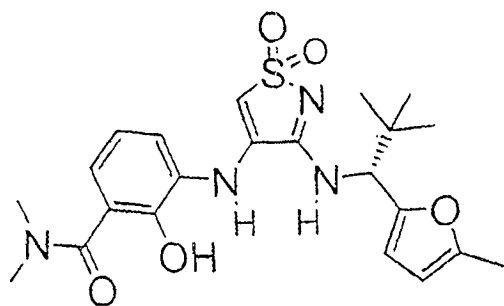
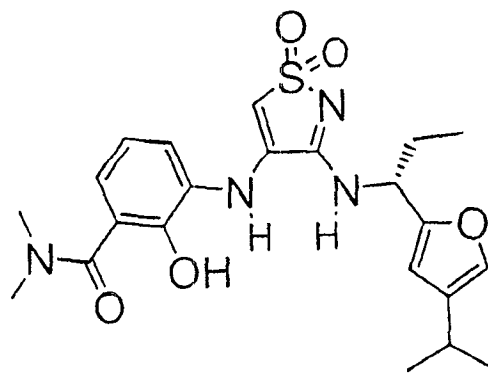
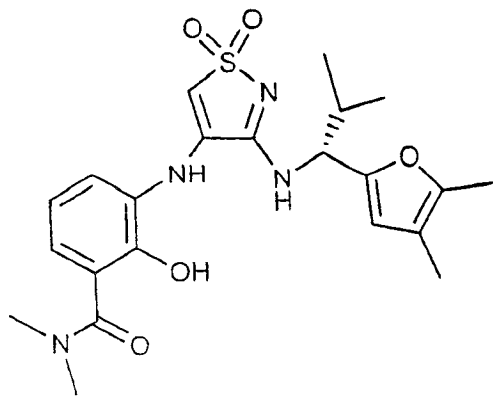
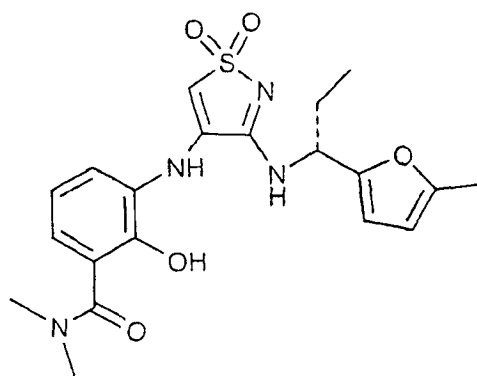
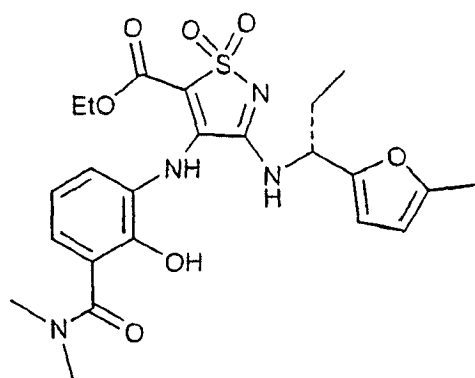


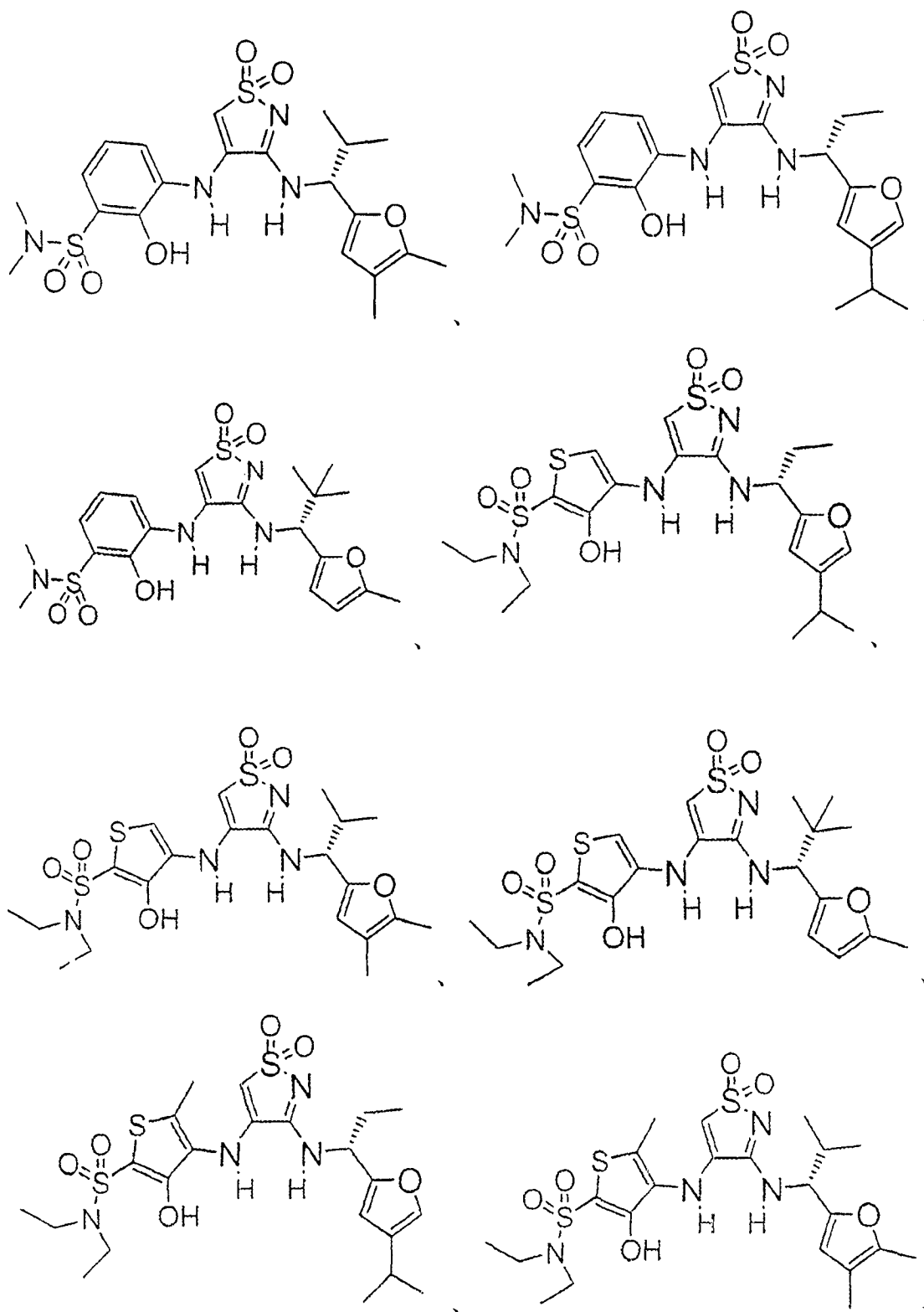


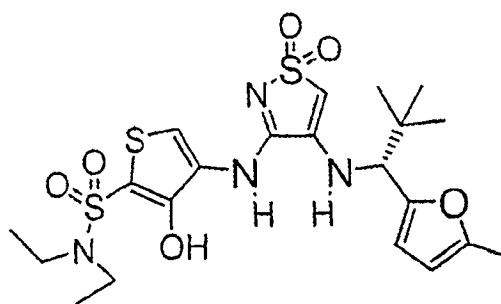
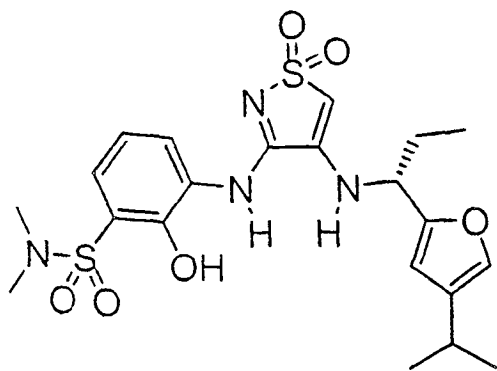
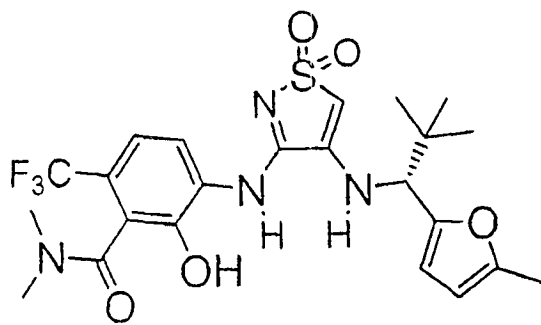
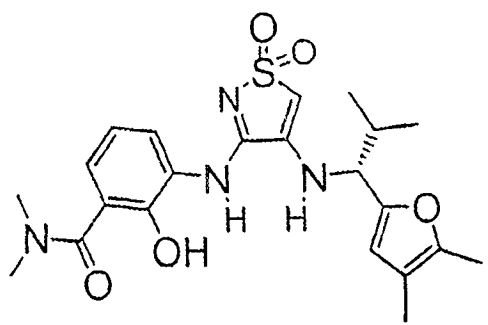
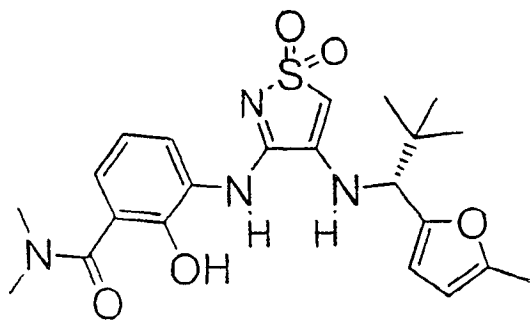
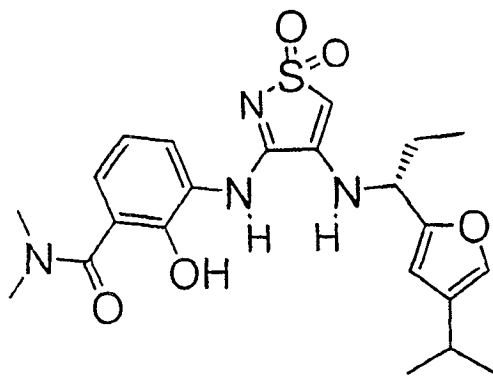
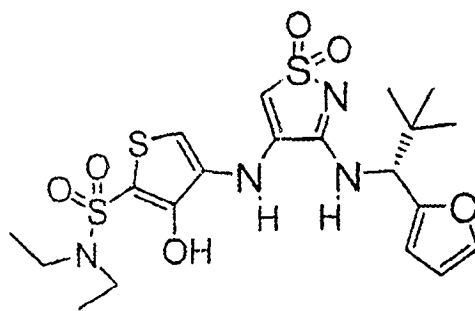
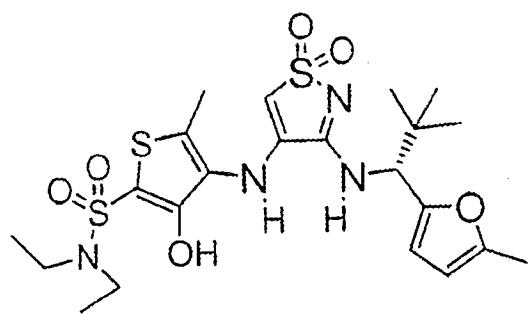


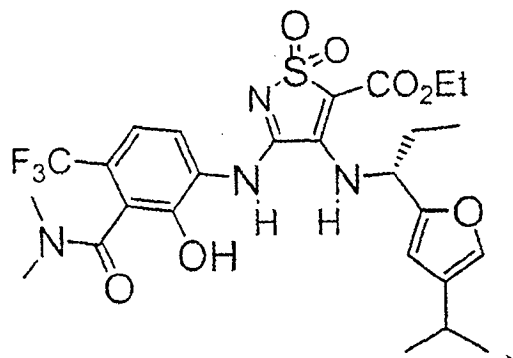
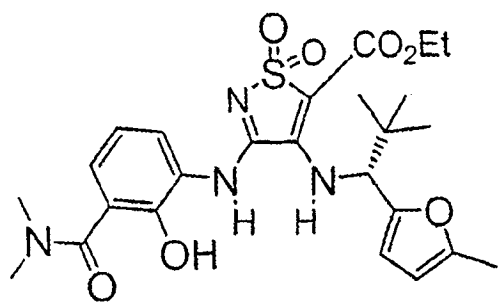
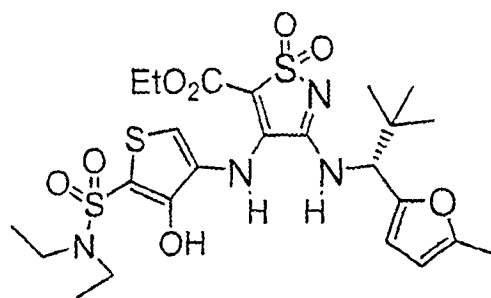
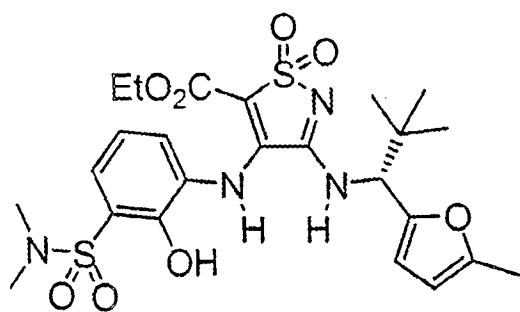
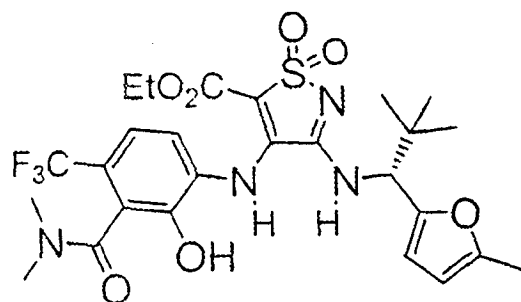
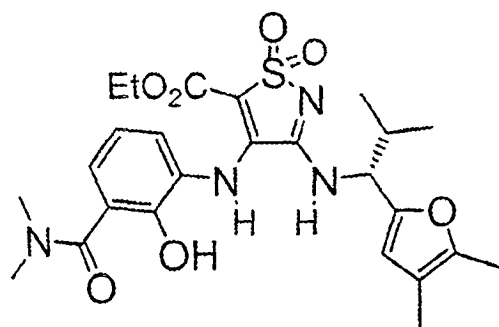
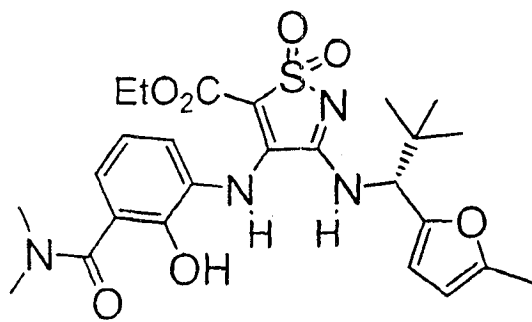
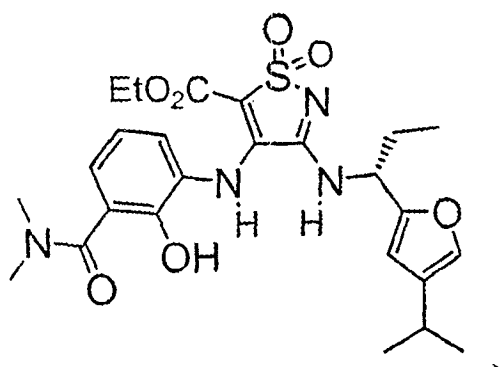
及其药学上可接受的盐。

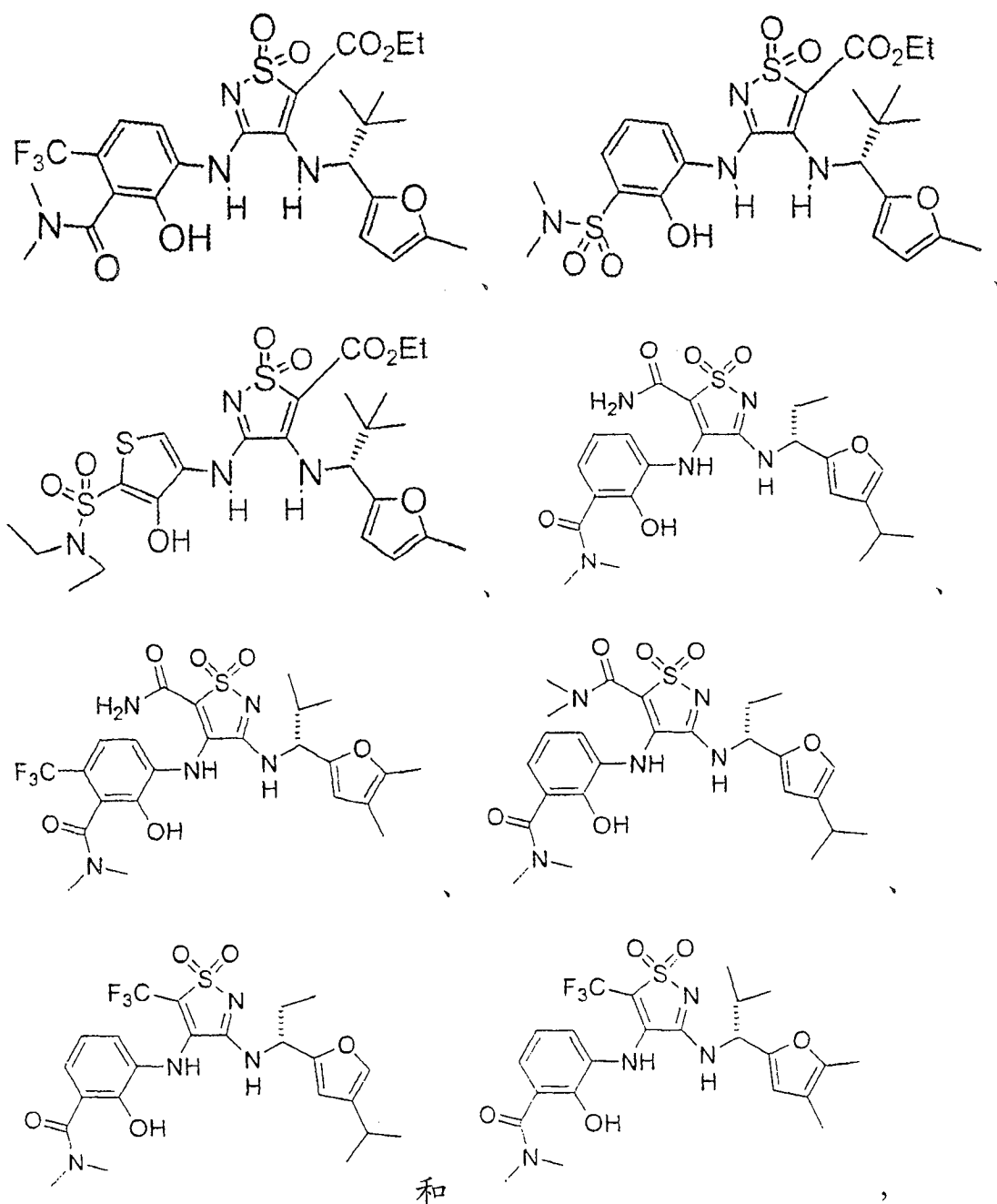
34. 权利要求 1 的化合物,所述化合物选自





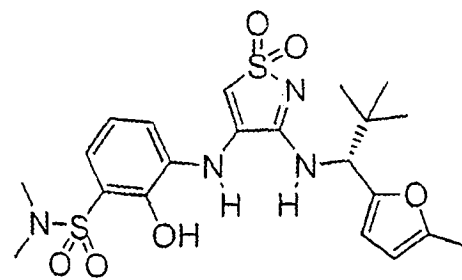
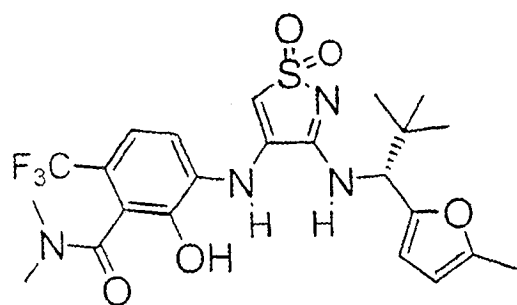
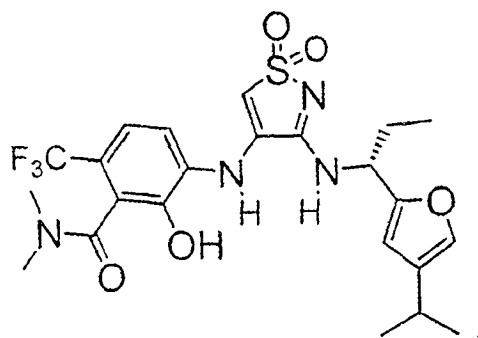
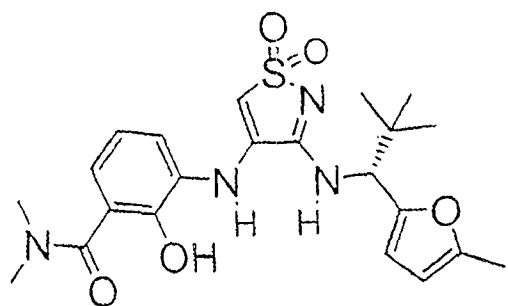
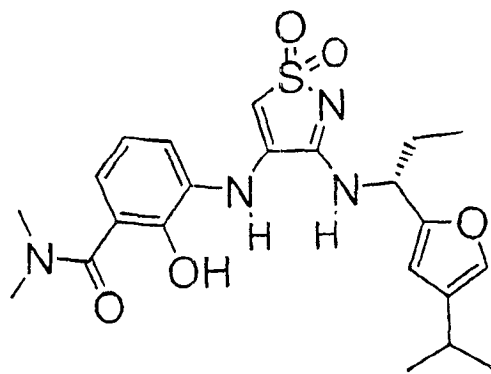
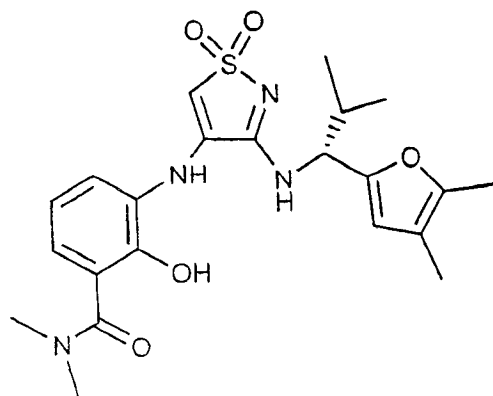
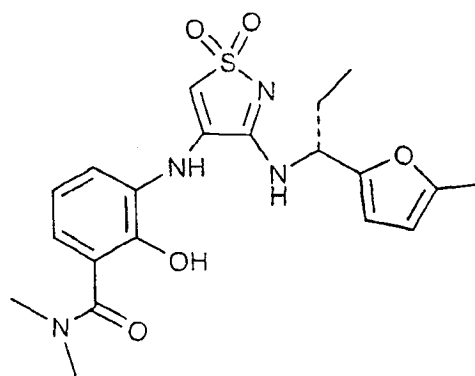
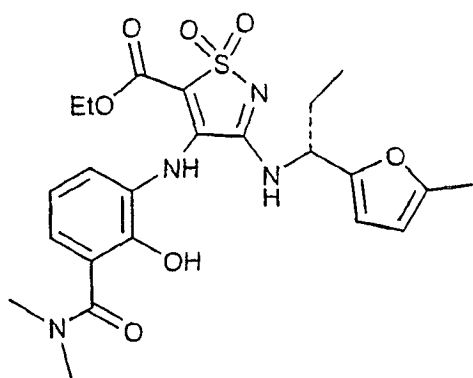


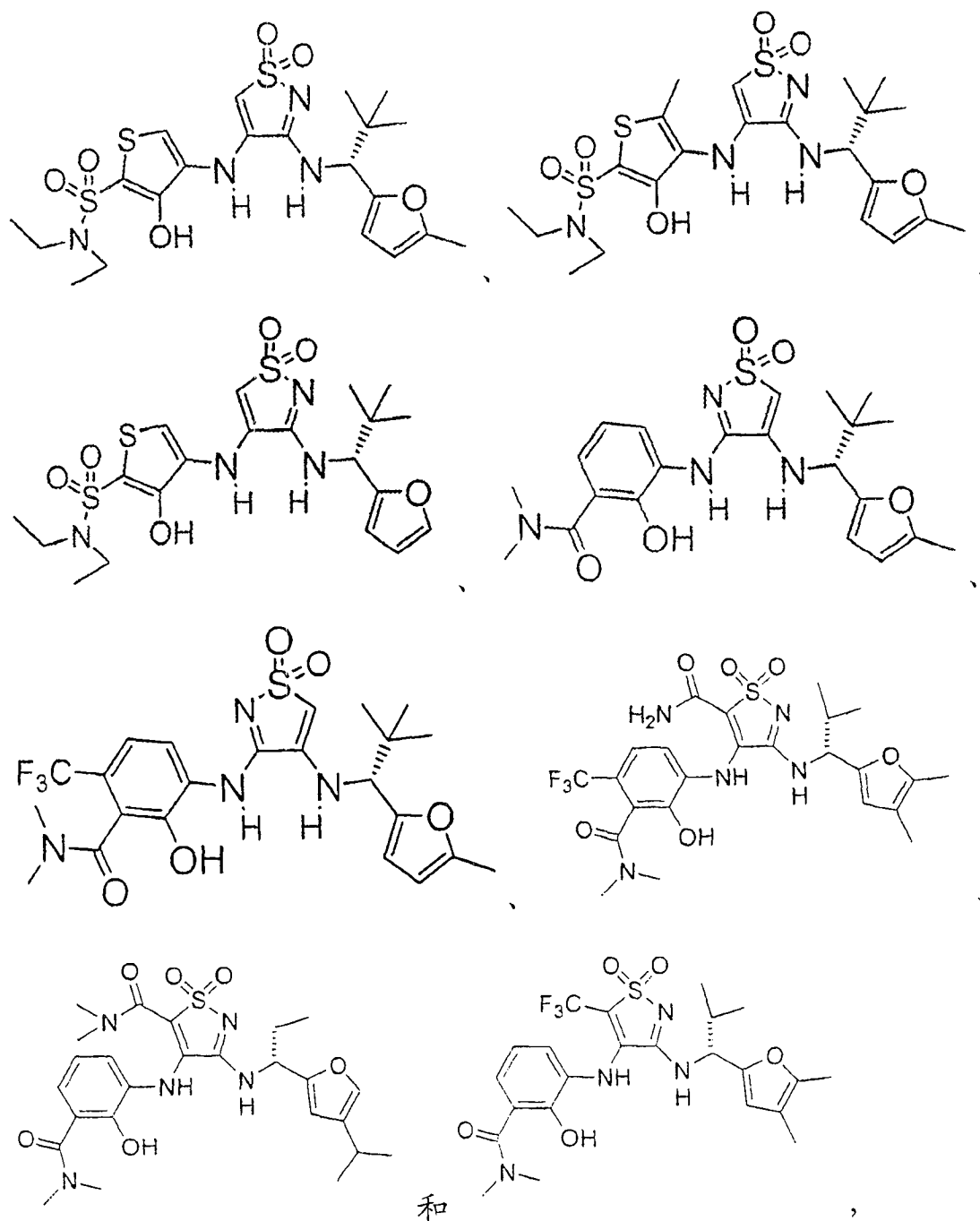




及其药学上可接受的盐。

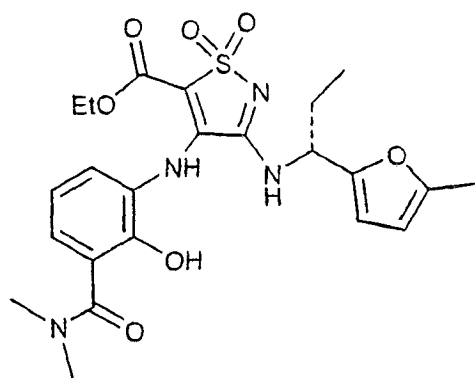
35. 权利要求 1 的化合物,所述化合物选自





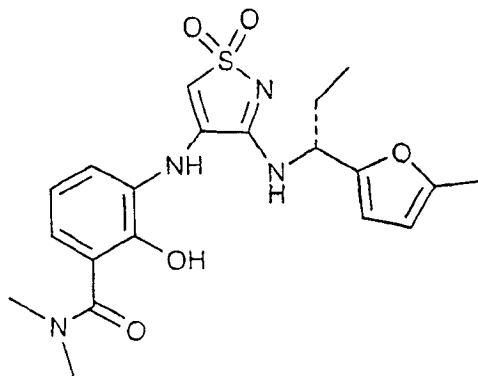
及其药学上可接受的盐。

36. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物为



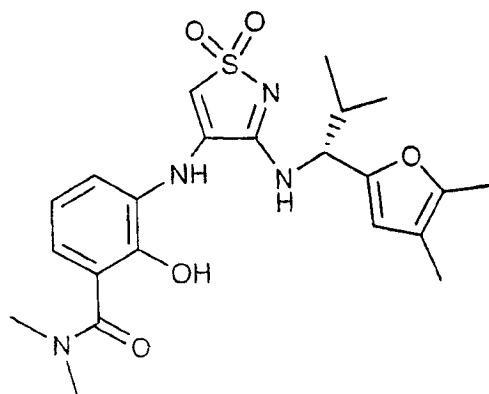
或其药学上可接受的盐。

37. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



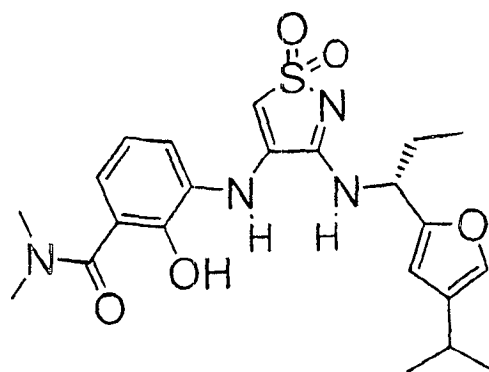
,或其药学上可接受的盐。

38. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



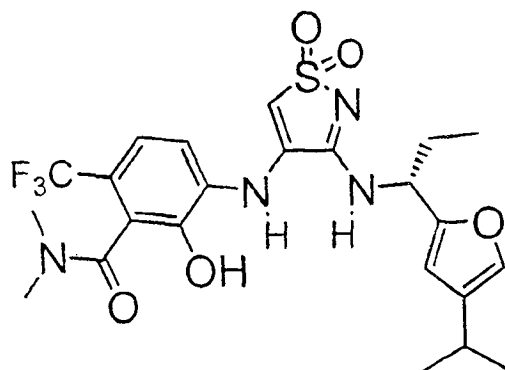
,或其药学上可接受的盐。

39. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



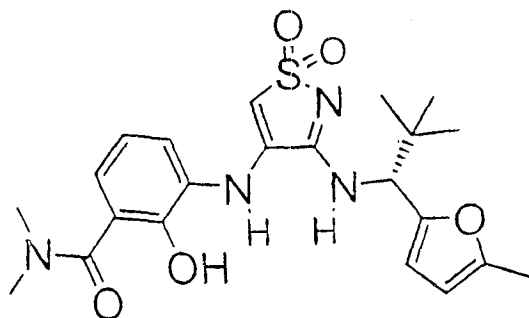
,或其药学上可接受的盐。

40. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



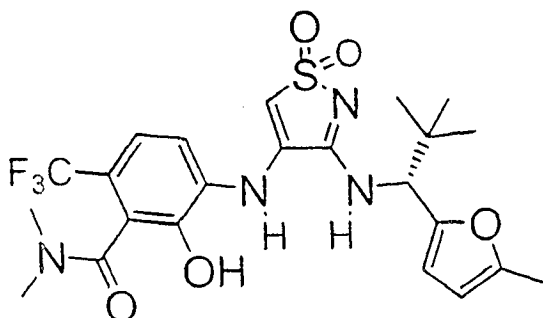
,或其药学上可接受的盐。

41. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



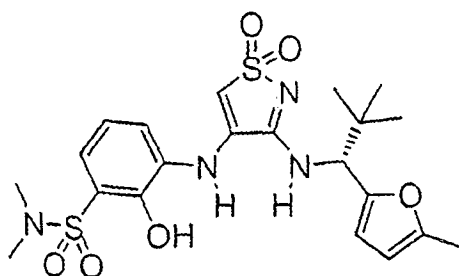
,或其药学上可接受的盐。

42. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



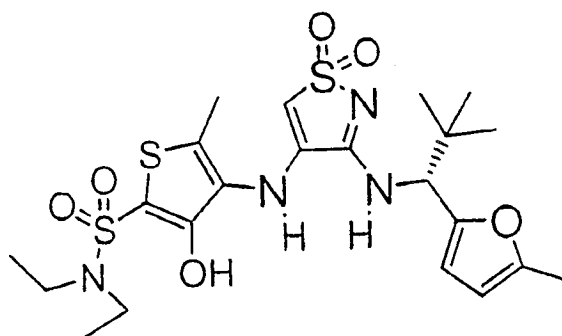
,或其药学上可接受的盐。

43. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



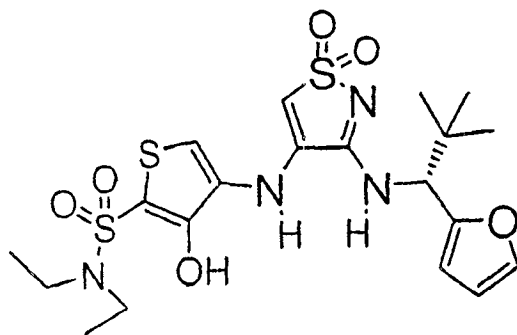
,或其药学上可接受的盐。

44. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



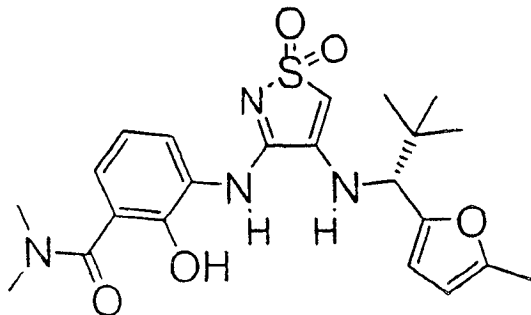
,或其药学上可接受的盐。

45. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



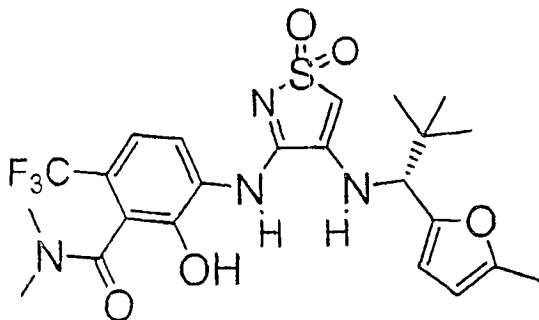
,或其药学上可接受的盐。

46. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



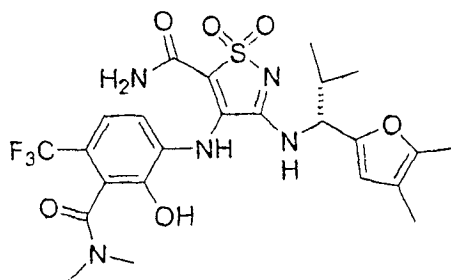
,或其药学上可接受的盐。

47. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



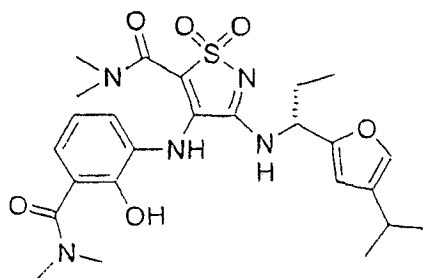
,或其药学上可接受的盐。

48. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



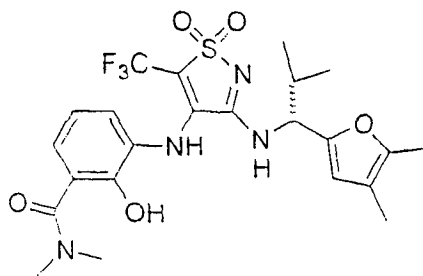
,或其药学上可接受的盐。

49. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



,或其药学上可接受的盐。

50. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为



,或其药学上可接受的盐。

51. 一种药用组合物,它包含至少一种权利要求 1-50 中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

52. 权利要求 1-50 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗类风湿性关节炎的药物中的用途。

作为 CXCR- 和 CC- 趋化因子受体配体的异噻唑二氧化物

发明领域

[0001] 本发明涉及新的取代的异噻唑二氧化物化合物,含有所述化合物的药用组合物,及所述化合物与制剂在治疗 CXCR 和 CC- 趋化因子介导的疾病中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 趋化因子为趋化性细胞因子,其被很多种细胞释出以吸引巨噬细胞、T- 细胞、嗜酸性细胞、嗜碱细胞、中性白细胞及内皮细胞至炎症与肿瘤生长部位。有两种主要类型的趋化因子,CXCR- 趋化因子和 CC- 趋化因子。此种分类依最初两个半胱氨酸是被单一氨基酸分隔(CXCR- 趋化因子)或者为相邻的(CC- 趋化因子)而定。CXCR- 趋化因子包括但不限于白介素-8(IL-8)、中性白细胞-活化蛋白质-1(NAP-1)、中性白细胞-活化蛋白质-2(NAP-2)、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、ENA-78、GCP-2、IP-10、MIG 和 PF4。CC 趋化因子包括但不限于 RANTES、MIP-1 α 、MIP-2 β 、单核细胞趋化蛋白质-1(MCP-1)、MCP-2、MCP-3、CCL19、CCL21 及 eotaxin。已知趋化因子家族的个别成员系被至少一种趋化因子受体结合,其中 CXCR- 趋化因子通常被受体的 CXCR 型的成员结合,而 CC- 趋化因子被受体的 CCR 型的成员结合。例如,IL-8 被 CXCR-1 与 CXCR-2 受体结合。

[0004] 由于 CXCR- 趋化因子促进中性白细胞的蓄积与活化作用,这些趋化因子与广范围的急性与慢性炎症病症有关联,包括牛皮癣和类风湿性关节炎。Baggiolini 等,FEBS Lett. 307,97(1992);Miller 等,Crit. Rev. Immunol. 12,17(1992);Oppenheim 等,Annu. Rev. Immunol. 9,617(1991);Seitz 等,J. Clin. Invest. 87,463(1991);Miller 等,Am. Rev. Respir. Dis. 146,427(1992);Donnelly 等,Lancet 341,643(1993)。

[0005] 包括 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 和 ENA-78 的 ELRCXC 趋化因子(Strieter 等,1995JBC270 第 27348-57 页)也与肿瘤血管生成(新血管生长)的诱发有关。相信所有这些趋化因子均通过结合至 7 跨膜 G- 蛋白质偶合的受体 CXCR2(也称为 IL-8RB)发挥其作用,而 IL-8 也结合 CXCR1(也称为 IL-8RA)。因此,其血管生成活性是由于其结合并活化 CXCR2 所致,且可能是 CXCR1 对 IL-8,在周围血管中的血管内皮细胞(ECs)的表面上表达。

[0006] 许多不同类型的肿瘤已表明会产生 ELRCXC 趋化因子,且其生产已与较强的表型(Inoue 等,2000 Clin Cancer Res 6 第 2104-2119 页)和不良预后(Yoneda 等,1998 J Nat Cancer Inst 90 第 447-454 页)有关。趋化因子为有效趋化性因子,且 ELRCXC 趋化因子已被证实会引起 EC 趋化性。因此,这些趋化因子可能引起内皮细胞趋向其在肿瘤中的生产部位的趋化性。这在通过肿瘤诱发血管生成上可能是一个重要步骤。CXCR2 的抑制剂或 CXCR2 与 CXCR1 的双重抑制剂,将抑制 ELRCXC 趋化因子的血管生成活性,因此阻断肿瘤的生长。这种抗肿瘤活性已由对 IL-8(Arenberg 等,1996 J Clin Invest 97 第 2792-2802 页)、ENA-78(Arenberg 等,1998 J Clin Invest 102 第 465-72 页)和 GRO α (Haghnegahdar 等,J. Leukoc Biology 200067 第 53-62 页)的抗体所证实。

[0007] 许多肿瘤细胞也表明会表达 CXCR2,因此肿瘤细胞在其分泌 ELRCXC 趋化因子时,也可刺激其自身的生长。因此,伴随着降低血管生成,CXCR2 的抑制剂可直接抑制肿瘤细胞的生长。

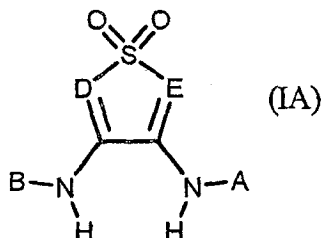
[0008] 因此, CXC- 趋化因子受体代表开发新的抗炎药与抗肿瘤剂的有希望的目标。

[0009] 仍然需要能够调节 CXC- 趋化因子受体活性的化合物。例如, IL-8 受体结合抑制剂的化合物将对与增加 IL-8 生产 (其系负责中性白细胞与 T- 细胞亚群进入炎症部位与生长肿瘤内的趋化性) 有关的疾病有益。

[0010] 发明简述

[0011] 本发明系提供新的式 IA 化合物:

[0012]



[0013] 及其药学上可接受的盐 (例如钠或钙), 其中 A、B、D 和 E 在下文中定义。

[0014] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗趋化因子介导的疾病或病症的方法, 该方法包括给予所述患者有效量的至少一种 (通常为 1 种) 式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0015] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗 CXCR1 和 / 或 CXCR2 介导的疾病或病症的方法, 该方法包括给予所述患者有效量的至少一种 (通常为 1 种) 式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0016] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗 CCR7 介导的疾病或病症的方法, 该方法包括给予所述患者有效量的至少一种 (通常为 1 种) 式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0017] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗癌症的方法, 该方法包括给予所述患者有效量的至少一种 (通常为 1 种) 式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0018] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗卡波济氏肉瘤、黑色素瘤、胃癌及非小细胞癌的方法, 该方法包括给予所述患者有效量的至少一种 (通常为 1 种) 式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0019] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗黑色素瘤、胃癌及非小细胞癌的方法, 该方法包括给予所述患者有效量的至少一种 (通常为 1 种) 式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0020] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗癌症的方法, 该方法包括联合给予所述患者有效量的至少一种 (通常为 1 种) 式 IA 化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种抗癌剂, 所述抗癌剂选自: (a) 微管影响剂, (b) 抗肿瘤剂, (c) 抗血管生成剂, 或 (d) VEGF 受体激酶抑制剂, (e) 抗 VEGF 受体的抗体, (f) 干扰素, 及 g) 辐射。式 IA 化合物可与抗癌剂同时或顺序投药。

[0021] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗癌症的方法, 该方法包括联合给予所述患者至少一种 (通常为 1 种) 式 IA 化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种 (通常为 1 种) 抗肿瘤剂, 所述抗肿瘤剂选自: 吉西他滨、紫杉醇(Taxol®)、5- 氟尿嘧啶(5-FU)、环磷酰胺(Cytosan®)、替莫唑胺及长春新碱。

[0022] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗癌症的方法,该方法包括同时或顺序给予所述患者有效量的至少一种(通常为1种)式IA化合物或其药学上可接受的盐和微管影响剂例如紫杉醇。

[0023] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗癌症的方法,该方法包括同时或顺序给予所述患者治疗有效量的(a)至少一种(通常为1种)式IA化合物或其药学上可接受的盐和(b)至少一种(通常为1种)选自以下的药物:(1)抗肿瘤剂,(2)微管影响剂,及(3)抗血管生成剂。

[0024] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中抑制血管生成的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常为1种)式IA化合物或其药学上可接受的盐。

[0025] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗血管生成性眼部疾病(例如眼炎、早产的视网膜病、糖尿病性视网膜病、具有优先潮湿型(wet type preferred)与角膜新血管生成作用的黄斑变性)的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常为1种)式IA化合物或其药学上可接受的盐。

[0026] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗趋化因子介导的(例如 CXCR1 和 / 或 CXCR2 或 CCR7) 疾病或病症的方法,所述疾病或病症系选自:疼痛(例如急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神经病性疼痛)、急性炎症、慢性炎症、类风湿性关节炎、牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、COPD、成人呼吸道疾病、关节炎、炎性肠疾病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、败血性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性败血病、中毒性休克综合征、中风、缺血性再灌注损伤、肾再灌注损伤、肾小球性肾炎、血栓形成、阿尔兹海默氏病、移植物抗宿主反应(即移植物抗宿主疾病)、同种移植物排斥(例如急性同种移植物排斥与慢性同种移植物排斥)、疟疾、急性呼吸窘迫综合征、延迟型过敏反应、动脉粥样硬化、大脑缺血、心脏缺血、骨关节炎、多发性硬化、再狭窄、血管生成、骨质疏松症、齿龈炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波济氏肉瘤相关病毒(即卡波济氏肉瘤)、脑膜炎、囊性纤维变性、早产、咳嗽、瘙痒病、多器官功能障碍、创伤、劳损、扭伤、挫伤、牛皮癣性关节炎、疱疹、脑炎、CNS 脉管炎、创伤性脑部伤害、CNS 肿瘤、蜘蛛膜下出血、手术后创伤、间质性肺炎、过敏症、结晶引起的关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精中毒性肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性鼻窦炎、血管生成性眼部疾病、眼炎、早产的视网膜病、糖尿病性视网膜病、具有优先潮湿型的黄斑变性、角膜新血管生成、多肌炎、脉管炎、粉刺、胃溃疡、十二指肠溃疡、腹腔疾病、食管炎、舌炎、气道阻塞、气道高反应性(即气道过敏症)、支气管扩张、细支气管炎、闭塞性细支气管炎(即闭塞性细支气管炎综合征)、慢性支气管炎、肺性心脏病(cor pulmonae)、呼吸困难、肺气肿、血碳酸过多、高气胀(hyperinflation)、血氧过少、氧过多引起的炎症、缺氧、手术肺脏体积减少(surgical lung volume reduction)、肺纤维变性、肺高血压、右心室肥大、与连续移动性腹膜透析(continuous ambulatory peritonealdialysis,CAPD)有关的腹膜炎、粒细胞艾利希氏病(ehrlichiosis)、肉状瘤病、小气道疾病、换气-灌注失调、哮喘、感冒、痛风、酒精性肝病、狼疮、灼伤治疗(即灼伤的处理)、牙周炎、癌症、移植物再灌注损伤、早期移植排斥(例如急性同种移植物排斥)、气道过敏症、过敏性接触性皮炎、过敏性鼻炎、斑形脱发、抗磷脂综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性耳聋(包括例如耳性眩晕病)、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎、自身免疫性神经病、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少症、大泡型类天疱疮、慢性同种移植脉管病、慢性炎性脱

髓鞘多神经病、肝硬化、肺性心脏病、冷沉球蛋白血症、皮炎、糖尿病、药物引起的自身免疫、后天大疱性表皮松懈、子宫内膜异位、纤维变性疾病、胃炎、Goodpasture 氏综合征、突眼性甲状腺肿、Gullain-Barre 疾病、桥本氏甲状腺炎、肝炎有关的自身免疫、HIV- 相关自身免疫综合征与血液学病症、赘垂物 (hypophyts)、自发性血小板紫癜、间质性膀胱炎、幼年关节炎、朗格罕氏细胞组织细胞症 (histiocytitis)、扁平苔藓、金属引起的自身免疫、重症肌无力、脊髓发育不良综合征、心肌炎 (包括病毒性心肌炎)、肌炎、神经病 (包括例如 IgA 神经病、膜质神经病及自发性神经病)、肾炎综合征、视神经炎、胰腺炎、阵发性夜间血球蛋白尿症 (hemoglobulinemia)、天疱疮、多肌痛、感染后自身免疫、原发性胆硬化、反应性关节炎、关节僵硬脊椎炎 (ankylosingspondylitis)、雷诺氏现象、莱特尔氏综合征、再灌注损伤、巩膜炎、硬皮病、自身免疫性疾病的继发性血液学表现 (例如贫血)、聚硅氧烷植入物有关的自身免疫性疾病、斯耶格伦氏综合征、系统性红斑狼疮、血小板减少症、横贯性脊髓炎、管状组织间质性肾炎 (tubulointerstitial nephritis)、葡萄膜炎、脉管炎综合征 (例如巨细胞动脉炎、贝切特氏病及韦格内氏肉芽肿病) 和白斑病 (Vitiligo), 该方法包括给予所述患者有效量的至少一种 (通常为 1 种) 式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0027] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗 CXCR1 和 / 或 CXCR2 介导的疾病或病症的方法, 所述疾病或病症选自: 疼痛 (例如急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神经病性疼痛)、急性炎症、慢性炎症、类风湿性关节炎、牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、COPD、成人呼吸道疾病、关节炎、炎性肠疾病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、败血性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性败血病、中毒性休克综合征、中风、缺血性再灌注损伤、肾再灌注损伤、肾小球性肾炎、血栓形成、阿尔兹海默氏病、移植物抗宿主反应 (即移植物抗宿主疾病)、同种移植物排斥 (例如急性同种移植物排斥与慢性同种移植物排斥)、疟疾、急性呼吸窘迫综合征、延迟型过敏症反应、动脉粥样硬化、大脑缺血、心脏缺血、骨关节炎、多发性硬化、再狭窄、血管生成、骨质疏松症、齿龈炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波济氏肉瘤相关病毒 (即卡波济氏肉瘤)、脑膜炎、囊性纤维变性、早产、咳嗽、瘙痒病、多器官功能障碍、创伤、劳损、扭伤、挫伤、牛皮癣性关节炎、疱疹、脑炎、CNS 脉管炎、创伤性脑部伤害、CNS 肿瘤、蜘蛛膜下出血、手术后创伤、间质性肺炎、过敏症、结晶引起的关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精中毒性肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性鼻窦炎、血管生成性眼部疾病、眼炎、早产的视网膜病、糖尿病性视网膜病、具有优先潮湿型的黄斑变性、角膜新血管生成、多肌炎、脉管炎、粉刺、胃溃疡、十二指肠溃疡、腹腔疾病、食管炎、舌炎、气道阻塞、气道高反应性 (即气道过敏症)、支气管扩张、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性支气管炎、肺性心脏病、呼吸困难、肺气肿、血碳酸过多、高气胀、血氧过少、氧过多引起的炎症、缺氧、手术肺脏体积减少、肺纤维变性、肺高血压、右心室肥大、与连续移动性腹膜透析 (CAPD) 有关的腹膜炎、粒细胞艾利希氏病、肉状瘤病、小气道疾病、换气 - 灌注失调、哮喘、感冒、痛风、酒精性肝病、狼疮、灼伤治疗 (即灼伤的处理)、牙周炎、癌症、移植物再灌注损伤、早期移植排斥 (例如急性同种移植物排斥), 该方法包括给予所述患者有效量的至少一种 (通常为 1 种) 式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0028] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗 CCR7 介导的疾病或病症的方法, 所述疾病或病症系选自: 疼痛 (例如急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神经病性疼痛)、急性炎症、慢性炎症、急性同种移植物排斥、急性呼吸窘迫综合征、成人呼吸道疾

病、气道过敏症、过敏性接触性皮炎、过敏性鼻炎、斑形脱发、阿尔兹海默氏病、血管生成性眼部疾病、抗磷脂综合征、再生障碍性贫血、哮喘、动脉粥样硬化、特应性皮炎、自身免疫性耳聋（包括例如耳性眩晕病）、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎、自身免疫性神经病、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少症、细支气管炎、闭塞性细支气管炎综合征、大泡型类天疱疮、灼伤治疗（即灼伤的处理）、癌症、大脑缺血、心脏缺血、慢性同种移植物排斥、慢性同种移植脉管病、慢性支气管炎、慢性炎症性脱髓鞘多神经病、慢性鼻窦炎、肝硬化、CNS 脉管炎、COPD、肺性心脏病、克罗恩氏病、冷沉球蛋白血症、晶体所引起的关节炎、延迟型过敏症反应、皮炎、糖尿病、糖尿病性视网膜病、药物引起的自身免疫、呼吸困难、肺气肿、后天大泡性表皮松懈、子宫内膜异位、纤维变性疾病、胃炎、肾小球性肾炎、Goodpasture 氏综合征、移植物抗宿主疾病、突眼性甲状腺肿、Gullain-Barre 疾病、桥本氏甲状腺炎、肝炎有关的自身免疫、HIV- 相关自身免疫综合征与血液学病症、氧过多引起的炎症、血碳酸过多、高气胀、赘垂物、缺氧、自发性血小板紫癜、炎症肠疾病、间质性膀胱炎、间质性肺炎、幼年关节炎、朗格罕氏细胞组织细胞症、扁平苔藓、金属引起的自身免疫、多发性硬化、重症肌无力、脊髓发育不良综合征、心肌炎（包括病毒性心肌炎）、肌炎、神经病（包括例如 IgA 神经病、膜质神经病及自发性神经病）、肾炎综合征、眼炎、视神经炎、骨关节炎、胰腺炎、阵发性夜间血球蛋白尿症、天疱疮、多肌痛、多肌炎、感染后自身免疫、肺纤维变性、原发性胆硬化、牛皮癣、瘙痒病、类风湿性关节炎、反应性关节炎、关节僵硬脊椎炎、牛皮癣性关节炎、雷诺氏现象、莱特尔氏综合征、再灌注损伤、再狭窄、肉状瘤病、巩膜炎、硬皮病、自身免疫性疾病的继发性血液学表现（例如贫血）、聚硅氧烷植入物有关的自身免疫性疾病、斯耶格伦氏综合征、系统性红斑狼疮、血小板减少症、血栓形成、横贯性脊髓炎、管状组织间质性肾炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、脉管炎与脉管炎综合征（例如巨细胞动脉炎、贝切特氏病及韦格内氏肉芽肿病）和白斑病，该方法包括给予所述患者有效量的至少一种（通常为 1 种）式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0029] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗趋化因子（例如 CXC 或 CC 趋化因子）介导的疾病或病症的方法，该方法包括给予所述患者至少一种（通常为 1 种）式 IA 化合物或其药学上可接受的盐，且并用至少一种（通常为 1 种）可用于治疗趋化因子介导的疾病的其它药物（例如药物、药剂或治疗）。

[0030] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗趋化因子介导的疾病或病症的方法，该方法包括联合给予所述患者至少一种（通常为 1 种）式 IA 化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种（通常为 1 种）选自以下的其它药物（例如药物、药剂或治疗剂）：

[0031] a) 改善疾病的抗风湿药物；

[0032] b) 非甾体抗炎药；

[0033] c) COX-2 选择性抑制剂；

[0034] d) COX-1 抑制剂；

[0035] e) 免疫抑制剂；

[0036] f) 类固醇；

[0037] g) 生物响应改变剂 (modifiers)；及

[0038] h) 其它可用于治疗趋化因子介导的疾病的抗炎药或治疗剂。

[0039] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗肺病（例如 COPD、哮喘或囊性纤维

维变性)的方法,该方法包括联合给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为1种)式IA化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种(通常为1种)选自以下的化合物:糖皮质激素、5-脂氧合酶抑制剂、 β -2肾上腺素受体(adrenoceptor)激动剂、蝇蕈碱M1拮抗剂、蝇蕈碱M3拮抗剂、蝇蕈碱M2激动剂、NK3拮抗剂、LTB4拮抗剂、半胱氨酰白三烯拮抗剂、支气管扩张药、PDE4抑制剂、PDE抑制剂、弹性蛋白酶抑制剂、MMP抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、磷脂酶D抑制剂、组胺H1拮抗剂、组胺H3拮抗剂、多巴胺激动剂、腺苷A2激动剂、NK1与NK2拮抗剂、GABA-b激动剂、感受伤害素(nociceptin)激动剂、祛痰药、粘液溶解剂、减充血剂、抗氧化剂、抗-IL-8抗体、抗-IL-5抗体、抗-IgE抗体、抗-TNF抗体、IL-10、粘连分子抑制剂及生长激素。

[0040] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗多发性硬化的方法,该方法包括联合给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为1种)式IA化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种选自以下的化合物:格拉默乙酸盐、糖皮质激素、氨甲蝶呤、硫唑嘌呤(azothioprine)、米托蒽醌、趋化因子抑制剂及CB2-选择剂。

[0041] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗多发性硬化的方法,该方法包括联合给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为1种)式IA化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种选自以下的化合物:氨甲蝶呤、环孢菌素、来氟米特(leflunimide)、柳氮磺胺吡啶、 β -methasone、 β -干扰素、格拉默乙酸盐及泼尼松。

[0042] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗类风湿性关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)式IA化合物或其药学上可接受的盐。

[0043] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗类风湿性关节炎的方法,该方法包括联合给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为1种)式IA化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种选自以下的化合物:COX-2抑制剂、COX抑制剂、免疫抑制剂(例如氨甲蝶呤、环孢菌素、来氟米特及柳氮磺胺吡啶)、类固醇(例如 β -methasone、可的松及地塞米松)、PDE IV抑制剂、抗-TNF- α 化合物、MMP抑制剂、糖皮质激素、趋化因子抑制剂、CB2-选择性抑制剂及适用于治疗类风湿性关节炎的其它种类化合物。

[0044] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗中风与心脏再灌注损伤的方法,该方法包括联合给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为1种)式IA化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种选自以下的化合物:溶血栓剂(thrombolitics)(例如替奈普酶、TPA、阿替普酶)、抗血小板剂(例如gpIIb/IIIa)、拮抗剂(例如阿昔单抗与eftiifbatide)、抗凝血剂(例如肝素)和适用于治疗类风湿性关节炎的其它化合物。

[0045] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗中风与心脏再灌注损伤的方法,该方法包括联合给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为1种)式IA化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种选自以下的化合物:替奈普酶、TPA、阿替普酶、阿昔单抗、eftiifbatide及肝素。

[0046] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗牛皮癣的方法,该方法包括联合给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为1种)式IA化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种选自以下的化合物:免疫抑制剂(例如氨甲蝶呤、环孢菌素、来氟米特与柳氮磺胺吡啶)、类固醇(例如 β -methasone)和抗-TNF- α 化合物(例如etonercept与英夫

利昔单抗)。

[0047] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗 COPD 的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0048] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0049] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗骨关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0050] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0051] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐,并给于治疗有效量的至少一种选自以下的药物:NSAID、COXIB 抑制剂、抗抑郁剂及抗惊厥剂。

[0052] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗急性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0053] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗急性炎性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0054] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗慢性炎性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0055] 本发明也提供一种在需要此种治疗的患者中治疗神经病性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0056] 本发明也提供一种药用组合物,其包含至少一种(例如 1-3 种,通常为 1 种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。

[0057] 本发明也提供一种药用组合物,其包含至少一种(例如 1-3 种,通常为 1 种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐和至少一种(例如 1-3 种,通常为 1 种)上文所公开的其它药剂、药物、抗体和/或抑制剂,及药学上可接受的载体。

[0058] 发明详述

[0059] 当任何变量在任何部分中出现超过一次时,其在每次出现时的定义独立于其在每一次另外出现时的定义。而且,取代基和/或变量的组合,只有在此种组合会产生稳定的化合物的情况下才是可允许的。

[0060] 除非另有指明,否则下述定义适用于整个本说明书与权利要求书。无论一术语是独自使用或与其它术语合用,这些定义均适用。例如,"烷基"的定义也适用于"烷氧基"的"烷基"部分。

[0061] "有效量"意指治疗上可接受的量(即提供所需治疗效果的量)。

[0062] "至少一种"意指一或多种(例如 1-3、1-2 或 1 种)。

[0063] "Bu"表示丁基。

[0064] "Bn"表示苄基。

[0065] “组合物”包括包含特定量的特定成份的产物,以及直接或间接由特定成份以特定量组合所形成的任何产物。

[0066] “Et”表示乙基。

[0067] “联合使用”,当用以描述式 IA 化合物与其它药物在本发明治疗方法中给药时,意指式 IA 化合物与其它药物按顺序地或同时地以分开的剂型给药,或以相同剂型同时给药。

[0068] “哺乳动物”包括人类,且优选指人类。

[0069] “患者”包括人类及其它哺乳动物,优选为人类。

[0070] “Ph”,当使用于本文结构中时,表示苯基。

[0071] “Pr”表示丙基。

[0072] “前体药物”表示于活体内,例如通过在血液中水解,迅速地转变成上式母体化合物的化合物。在 T. Higuchi 与 V. Stella, 前体药物作为新的传递系统, A. C. S. 论集系列第 14 卷中,及 Edward B. Roche 编辑,药物设计中的生物可逆载体,美国医药协会与 Pergamon 出版社,1987 中提供了充分的讨论,此两者均通过引用结合到本文中。

[0073] “烷基”意指具有 1 至 20 个碳原子,优选为 1 至 12 个碳原子,更优选为 1 至 6 个碳原子的直链或分支饱和烃链。

[0074] “烷氧基”意指烷基 -O- 基团,其中烷基如上所定义。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、正 - 丙氧基、异丙氧基和正 - 丁氧基。通过醚氧与母体部分连接。

[0075] “链烯基”意指直链或分支脂族烃基,具有至少一个碳 - 碳双键,及 2 至 20 个碳原子,优选为 2 至 12 个碳原子,且更优选为 2 至 6 个碳原子。链烯基的非限制性实例包括:乙烯基、丙烯基、正 - 丁烯基、3- 甲基丁 -2- 烯基、正 - 戊烯基、辛烯基和癸烯基。

[0076] “炔基”意指直链或分支脂族烃基,具有至少一个碳 - 碳三键,及 2 至 15 个碳原子,优选为 2 至 12 个碳原子,且更优选为 2 至 4 个碳原子。炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、2- 丁炔基、3- 甲基丁炔基、正 - 戊炔基和癸炔基。

[0077] “芳基”意指芳族单环状或多环状环系统,其中至少一个环为芳族,包含约 6 至约 14 个碳原子,且优选为约 6 至约 10 个碳原子。适当芳基的非限制性实例包括:苯基、萘基、茚基、四氢萘基、茚满基、蒽基和芴基。

[0078] “芳烷基”意指结合至如上文定义的烷基的如上文定义的芳基,其中烷基与母体部分结合。适当芳烷基的非限制性实例包括苄基、苯乙基和萘基甲基。

[0079] “Bn”表示苄基。

[0080] “环烷基”意指饱和碳环基环,具有 3 至 10(例如 3 至 7) 个碳原子,优选为 5 至 10 个碳原子,且更优选为 5 至 7 个碳原子,并具有一至三个环。环烷基的非限制性实例包括:环丙基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基(norbornyl) 和金钢烷基。

[0081] “环烷基烷基”意指经过烷基结合至母体部分的环烷基。非限制性实例包括:环丙基甲基和环己基甲基。

[0082] “环烯基”意指非芳族单或多环基环系统,包括 3 至 10 个碳原子,且优选为 5 至 10 个碳原子,并具有至少一个碳 - 碳双键。优选环烯基环具有 5 至 7 个碳原子。环烷基的非限制性实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和降冰片烯基。

[0083] “Et”表示乙基。

[0084] “卤代基”意指氟代基、氯代基、溴代基或碘代基。优选为氟代基、氯代基或溴代基，而更优选为氟代基和氯代基。

[0085] “卤素”意指氟、氯、溴或碘。优选为氟、氯或溴，而更优选为氟与氯。

[0086] “卤烷基”意指如上文定义的烷基，其中在烷基上的一或多个氢原子被上文所定义的卤代基置换。

[0087] “杂环基”或“杂环的”或“杂环烷基”意指非芳族饱和单环或多环环系统（即饱和碳环或环系统），包含 3 至 10 个环原子（例如 3 至 7 个环原子），优选为 5 至 10 个环原子，其中在此环系统中的一或多个原子为碳以外的元素，例如氮、氧或硫，单独或组合使用。没有相邻的氧和 / 或硫原子存在于此环系统中。优选杂环基具有 5 至 6 个环原子。在杂环基字根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂，意指至少一个氮、氧或硫杂原子分别存在作为环原子。杂环基的氮或硫原子可任选被氧化成其相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S, S-二氧化物。单环杂环基环的非限制性实例包括：哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、噻唑烷基、1,3- 二氧戊环基、1,4- 二氧六环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基和四氢硫代噻喃基。

[0088] 杂环基酸性官能基一词系意欲包括例如吡咯、咪唑、三唑、四唑等。

[0089] “杂芳基”意指芳族单环或多环环系统，包含 5 至 14 个环原子，优选为 5 至 10 个环原子，其中一或多个环原子为碳以外的元素，例如氮、氧或硫，单独或组合使用。优选杂芳基含有 5 至 6 个环原子。杂芳基字根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂，意指分别存在至少一个氮、氧或硫原子作为环原子。杂芳基的一个氮原子可任选被氧化成其相应的 N-氧化物。杂芳基的非限制性实例包括：吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4- 噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、酞嗪基、咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、咪唑并 [2,1-b] 噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4- 三嗪基和苯并噻唑基。

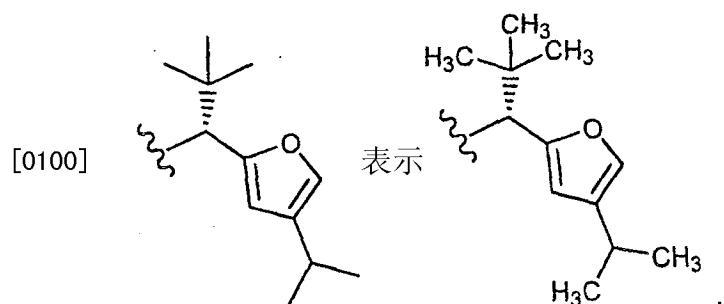
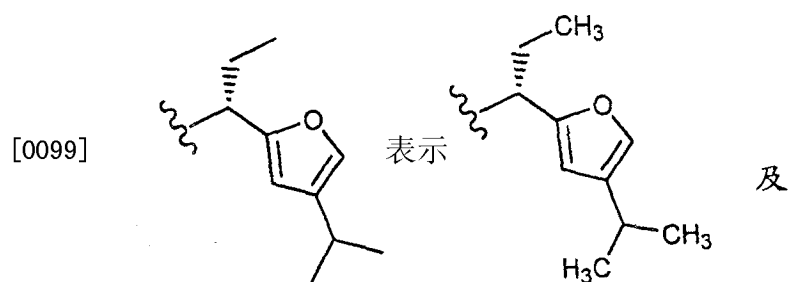
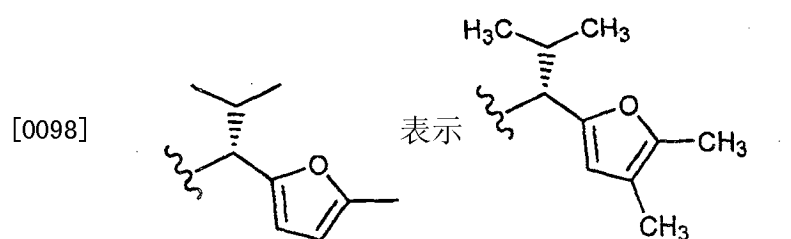
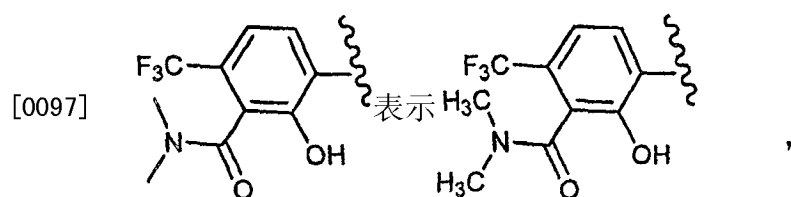
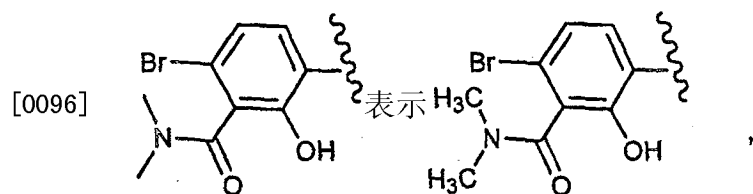
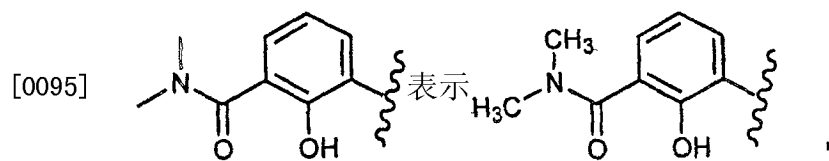
[0090] “杂芳烷基”意指结合至如上文定义的烷基的如上文定义的杂芳基，其中与母体部分的连接通过烷基进行。

[0091] “溶剂合物”意指本发明化合物与一或多个溶剂分子的物理缔合作用；此物理缔合涉及不同程度的离子与共价键接，包括氢键；在某些情况中，溶剂合物能够分离，例如当一或多个溶剂分子被结合到结晶性固体的晶格中时；“溶剂合物”涵盖溶液相与可分离的溶剂合物两者；适当溶剂合物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等；“水合物”为溶剂合物，其中溶剂分子为 H₂O。

[0092] “药用组合物”一词也意欲涵盖散装组合物 (bulk composition) 与各剂量单位两者，其包含一种以上（例如两种）药用活性剂，例如本发明化合物与另一种选自本文中所列的另外的药物，以及任何药学上无活性的赋形剂。散装组合物与各单一剂量单位可含有固定量的前述“一种以上的药用活性剂”。散装组合物为尚未被制成单一剂量单位的物质。说明性剂量单位为口服剂量单位，例如片剂、丸剂等。同样地，本文所述通过给予本发明药用组合物治疗患者的方法，也意欲涵盖前述散装组合物与单一剂量单位的给药。

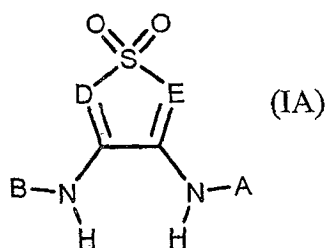
[0093] N-氧化物可在存在于 R 取代基中的叔氮上，或在杂芳基环取代基中的 = N- 上形成，且被包含在式 IA 化合物中。

[0094] 如本领域所熟知的,自特定原子画出的键接,其中没有部分被描绘在键接的末端,这表示经过该键接结合至该原子的甲基。例如:



[0101] 本发明化合物以式 IA 表示:

[0102]



[0103] 及其药学上可接受的盐(例如钠或钙盐),其中:

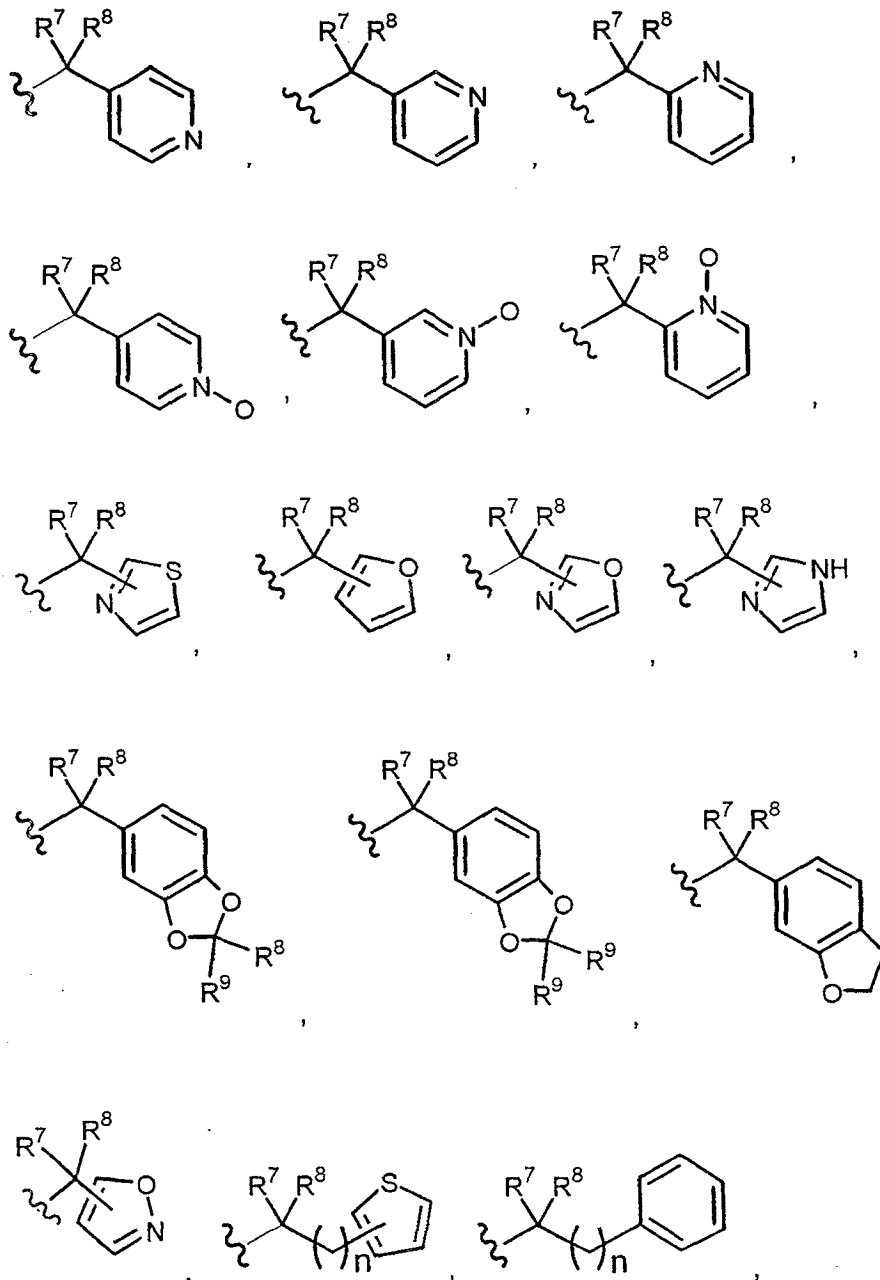
[0104] D与E独立选自:N和 CR^{50} ,条件是,D与E不同;

[0105] R^{50} 选自: H 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 R^{13} 及卤代基(例如Cl与Br),且 R^{50} 优选为H;

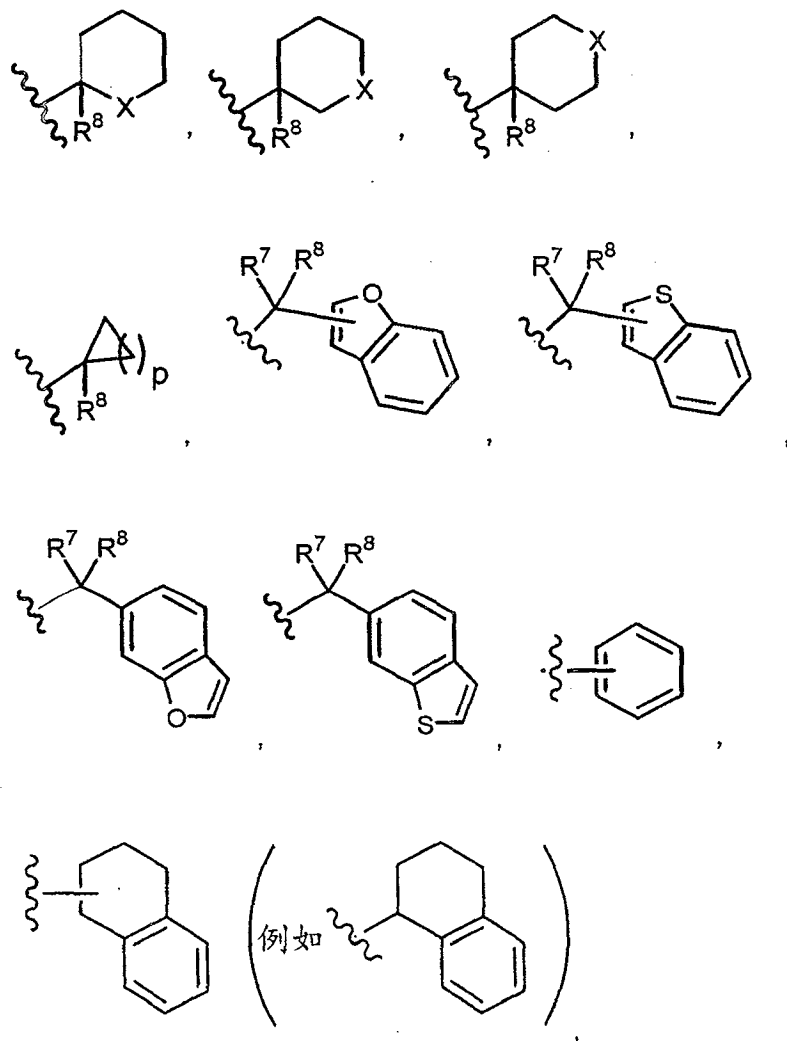
[0106] A选自:

[0107]

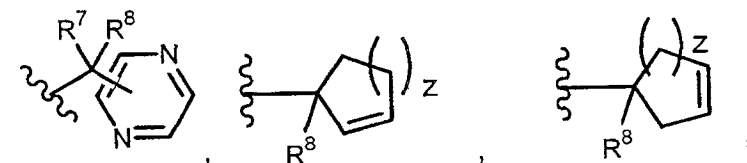
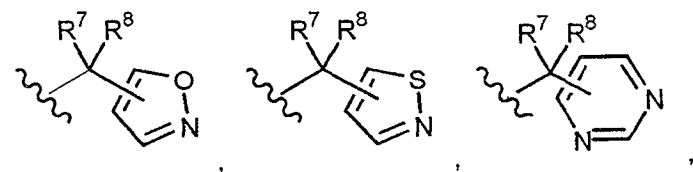
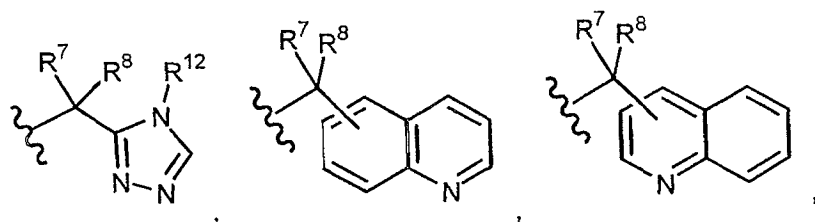
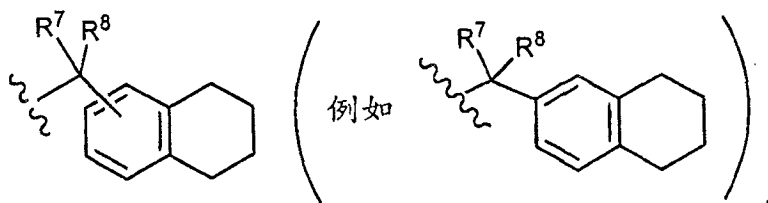
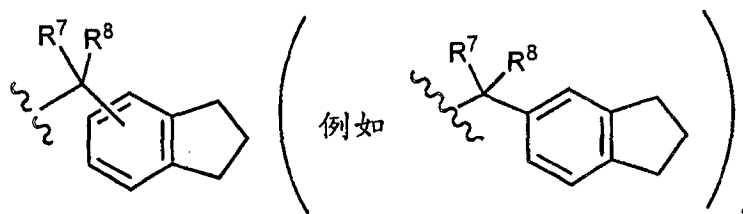
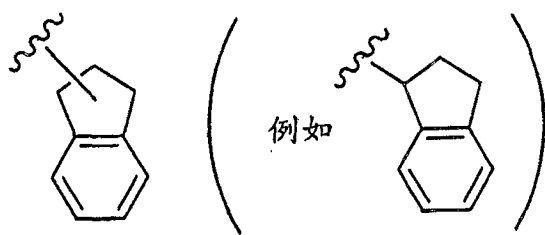
(1)



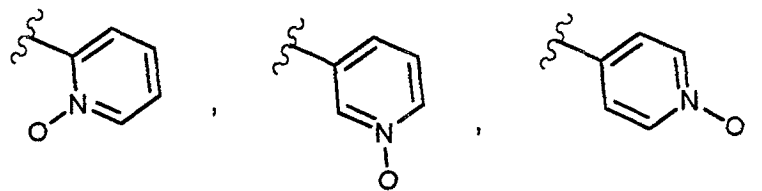
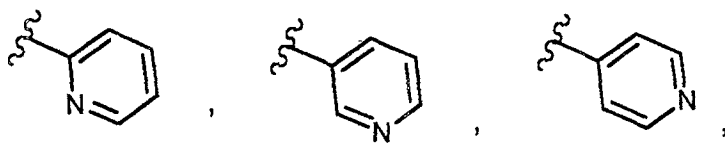
[0108]



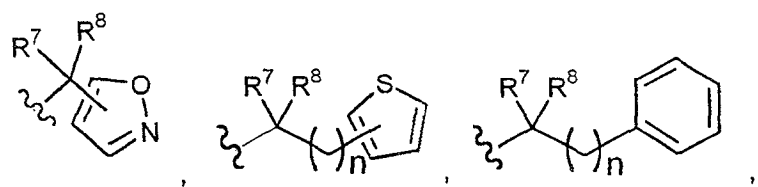
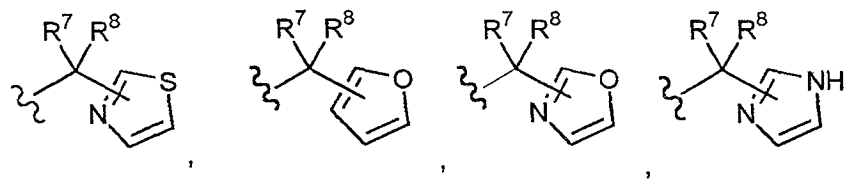
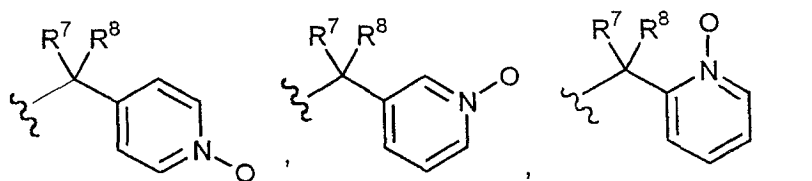
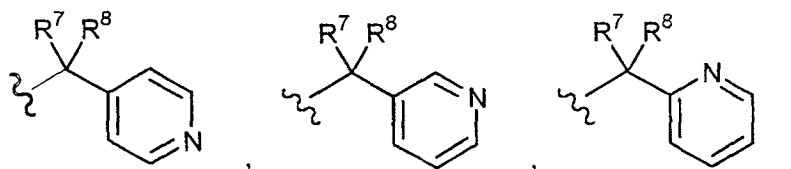
[0109]



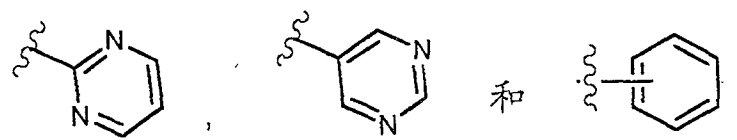
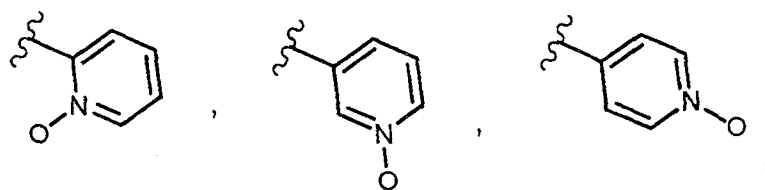
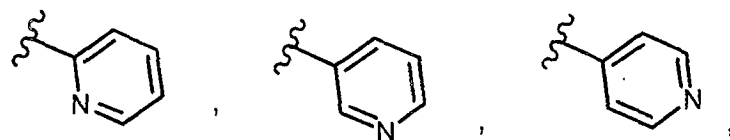
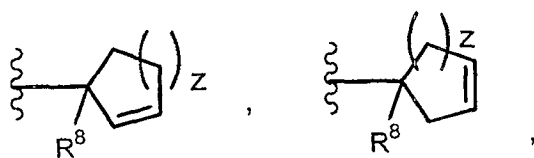
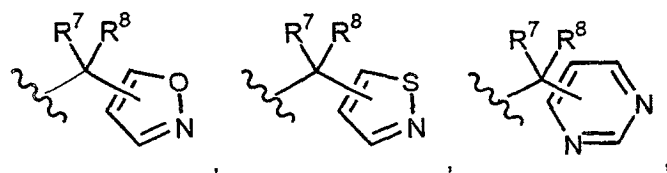
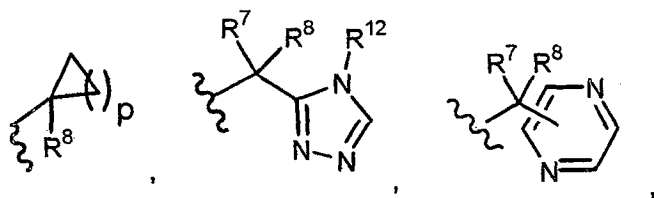
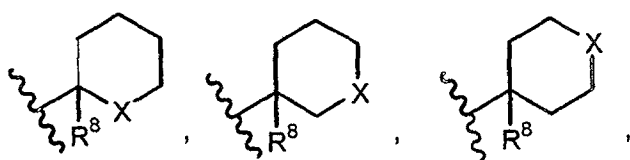
[0110]



(2)



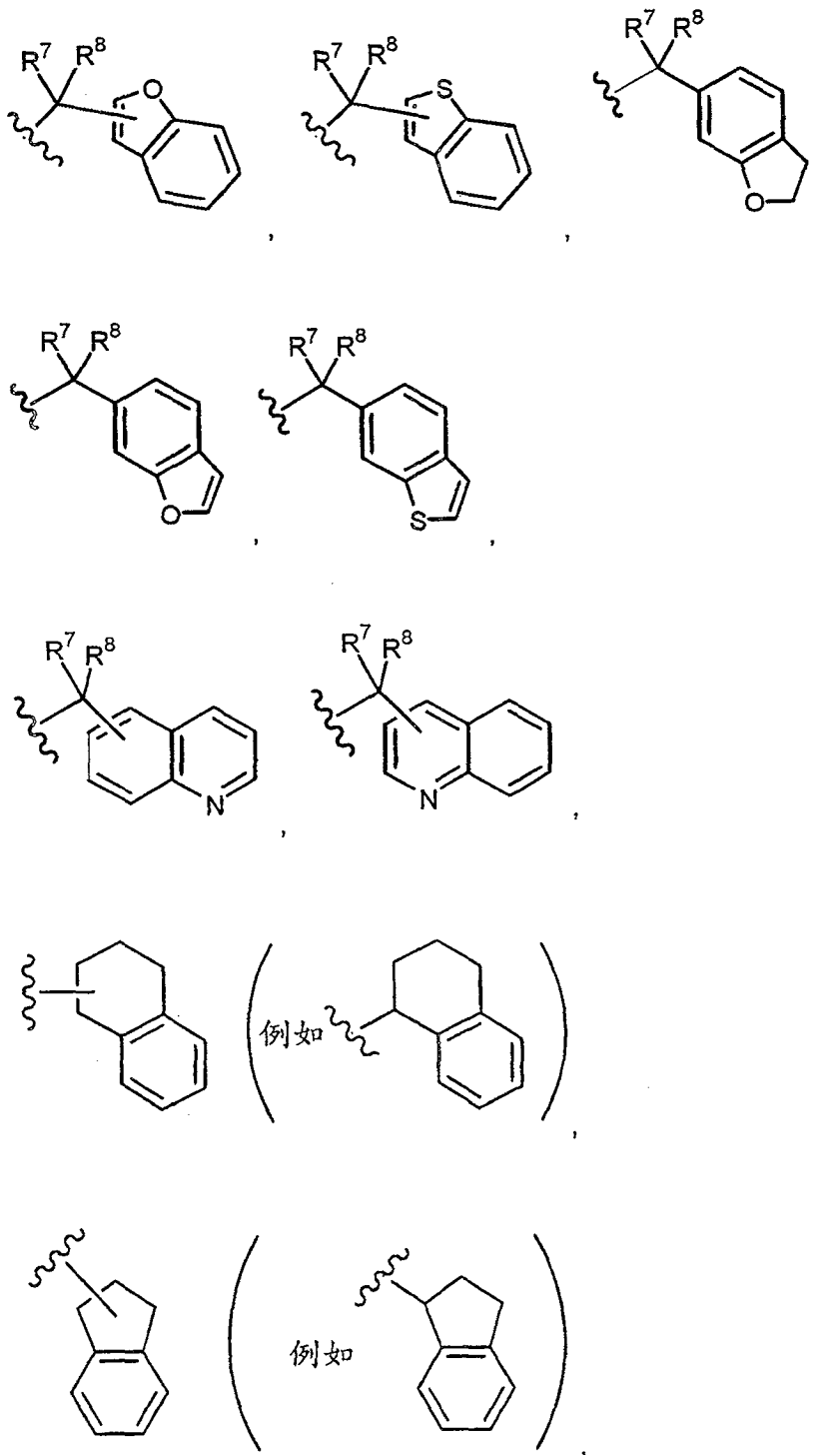
[0111]



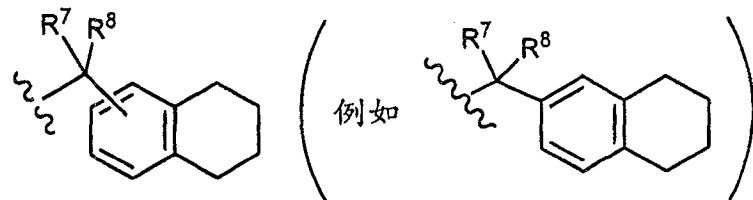
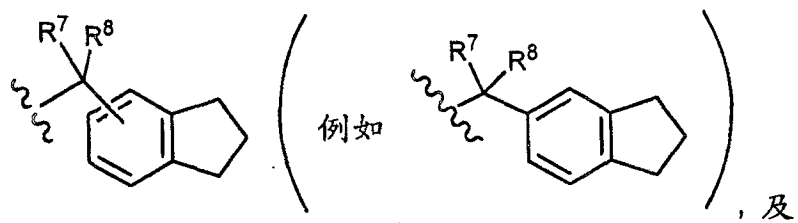
[0112] 其中上述 A 基团的环被 1 至 6 个取代基取代, 各取代基独立选自: R^9 基团; 和

[0113]

(3)



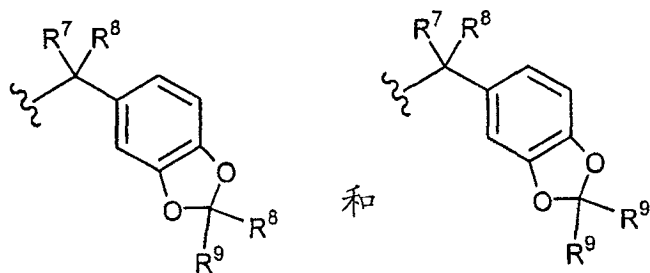
[0114]



[0115] 其中上述该A基团的一或两个环被1至6个取代基取代,取代基各独立选自: R^9 基团;

[0116]

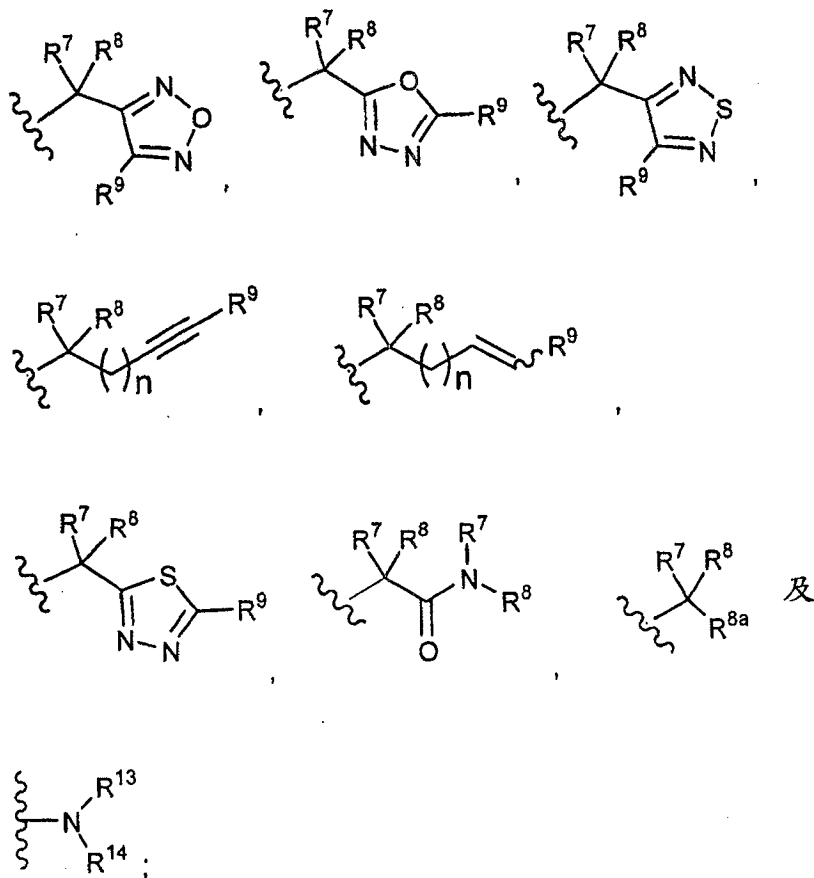
(4)



[0117] 其中上述A基团的苯环被1至3个取代基取代,取代基各独立选自: R^9 基团;和

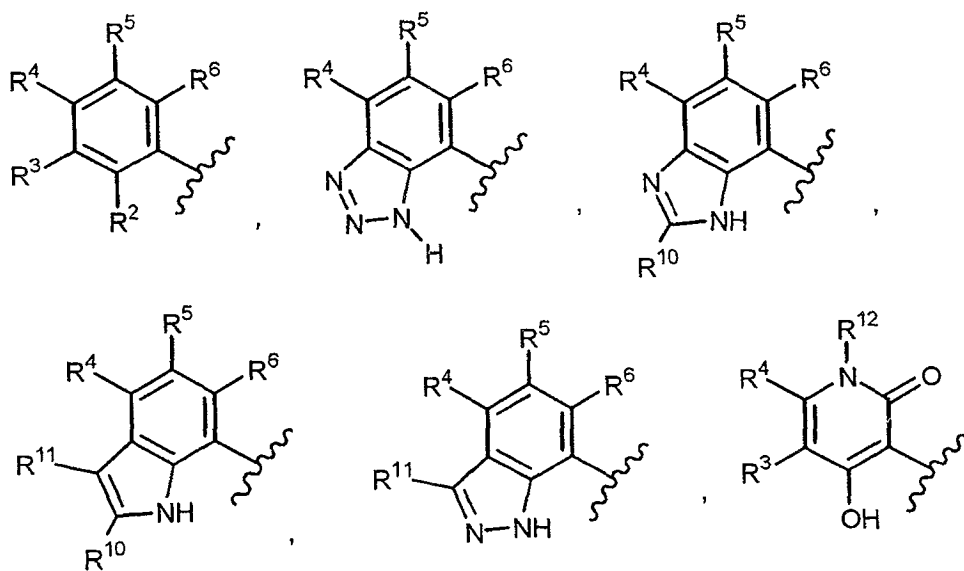
[0118]

(5)

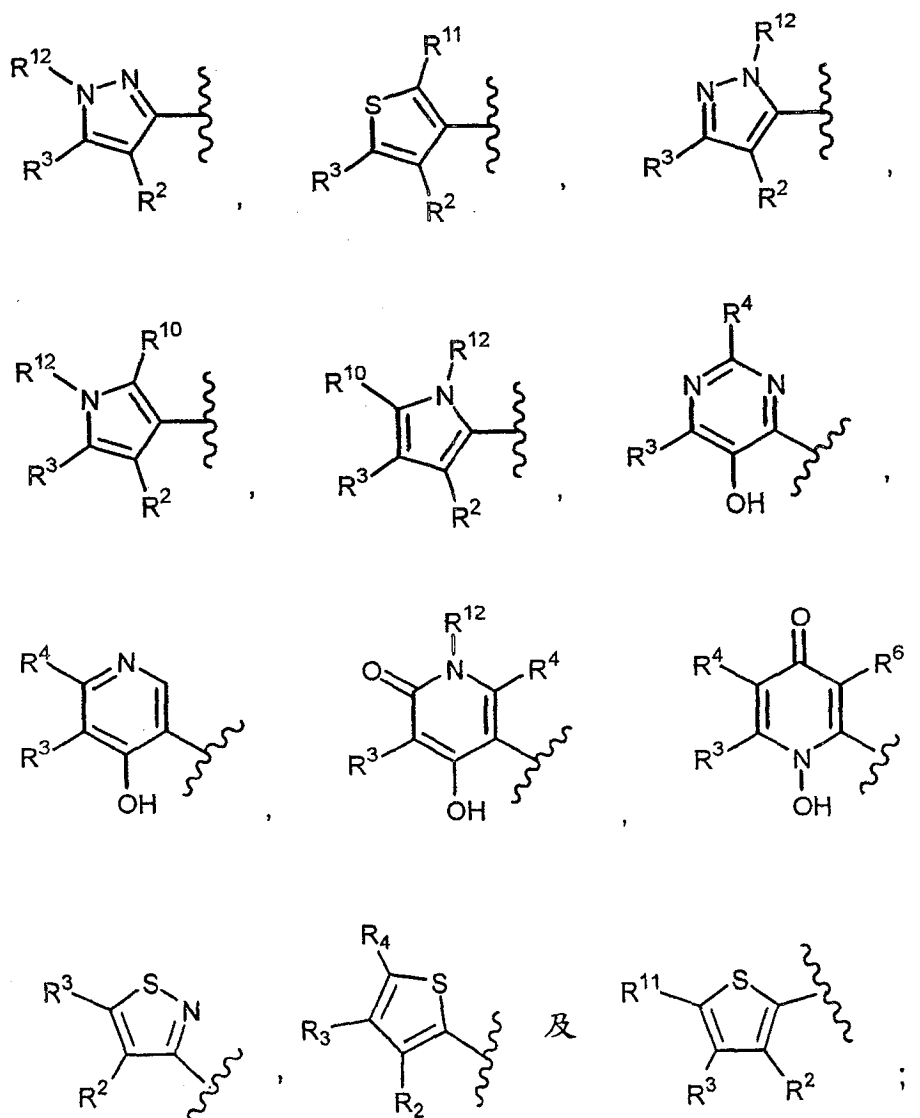


[0119] B 选自

[0120]



[0121]



[0122] n 为 0 至 6；

[0123] p 为 1 至 5；

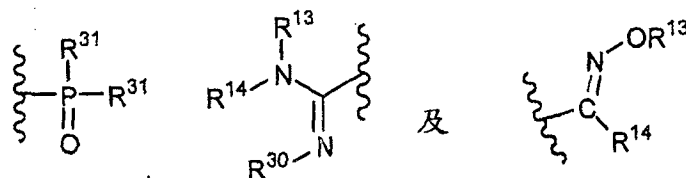
[0124] X 为 O、NR¹⁸ 或 S；

[0125] Z 为 1 至 3；

[0126] R² 选自：氢、OH、-C(O)OH、-SH、-SO₂NR¹³R¹⁴、-NHC(O)R¹³、-NHSO₂NR¹³R¹⁴、-NHSO₂R¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)NHR¹³、-C(O)NR¹³OH、-S(O)₂OH、-OC(O)R¹³、未取代的杂环基酸性官能基和取代的杂环基酸性官能基；其中有 1 至 6 个取代基在所述取代的杂环基酸性官能基上，各取代基独立选自：R⁹ 基团；

[0127] 各 R³ 与 R⁴ 独立选自：氢、氰基、卤素、烷基、被 1 至 4 个烷基（优选为 C₁ 至 C₆ 烷基）取代的环烷基（其中各烷基被独立选择）、未取代的环烷基、烷氧基、-OH、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-C(O)NHR¹⁷、-C(O)NR¹³R¹⁴、-SO_(t)NR¹³R¹⁴、-SO_(t)R¹³、-C(O)NR¹³OR¹⁴、未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂芳基、

[0128]

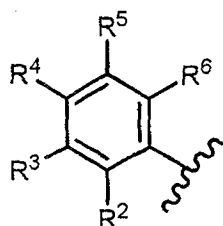


[0129] 其中有 1 至 6 个取代基在所述取代的芳基上, 且各取代基独立选自: R^9 基团; 和

[0130] 其中有 1 至 6 个取代基在所述取代的杂芳基上, 且各取代基独立选自: R^9 基团; 或

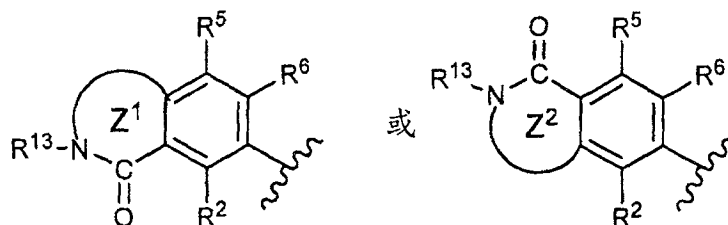
[0131] R^3 与 R^4 与在苯基 B 取代基中它们所结合的碳原子结合在一起

[0132]



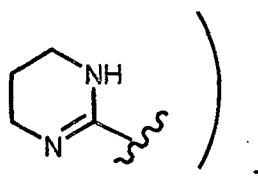
[0133] 形成下式稠合环:

[0134]



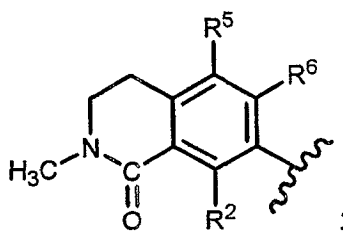
[0135] (优选为 Z^1), 其中 Z^1 或 Z^2 为未取代的或取代的饱和杂环 (优选为 4 至 7 元杂环), 所述环 Z^1 或 Z^2 任选含有一个选自以下的另外杂原子: O、S 和 NR^{18} ; 其中有 1 至 3 个取代基在所述环 Z^1 或 Z^2 上, 且各取代基独立选自: 烷基、芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳烷基、氨基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$, 条件是, R^{15} 不为 H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、卤素及杂环烯基 (即杂环基基团, 其在环中具有至少一个且优选一个双键, 例如

[0136]



[0137] 稠合环部分的实例包括但不限于:

[0138]



[0139] 各 R^5 和 R^6 为相同或不同的, 且独立选自包括氢、卤素、烷基、烷氧

基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、氰基、未取代的或取代的芳基和未取代的或取代的杂芳基；

[0140] 其中有 1 至 6 个取代基在所述取代的芳基上，且各取代基独立选自： R^9 基团；和

[0141] 其中有 1 至 6 个取代基在所述取代的杂芳基上，且各取代基独立选自： R^9 基团；

[0142] 各 R^7 和 R^8 独立选自： H 、未取代的或取代的烷基、未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂芳基、未取代的或取代的芳烷基、未取代的或取代的杂芳烷基、未取代的或取代的环烷基、未取代的或取代的环烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、炔基、链烯基和环烯基；且其中有一或多个（例如 1 至 6 个）取代基在所述取代的 R^7 和 R^8 基团上，其中各取代基独立选自：

[0143] a) 卤素，

[0144] b) $-\text{CF}_3$ ，

[0145] c) $-\text{COR}^{13}$ ，

[0146] d) $-\text{OR}^{13}$ ，

[0147] e) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，

[0148] f) $-\text{NO}_2$ ，

[0149] g) $-\text{CN}$ ，

[0150] h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ ，

[0151] i) $-\text{Si}(\text{烷基})_3$ ，其中各烷基是独立选择的，

[0152] j) $-\text{Si}(\text{芳基})_3$ ，其中各烷基是独立选择的，

[0153] k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$ ，其中各 R^{13} 是独立选择的，

[0154] l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ，

[0155] m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，

[0156] n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，

[0157] o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ，

[0158] p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ，

[0159] q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，

[0160] r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ，及

[0161] s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；

[0162] （氟烷基为被卤素取代的烷基的一个非限制性实例）；

[0163] R^{8a} 选自： H 、烷基、环烷基和环烷基烷基；

[0164] 各 R^9 独立选自：

[0165] a) $-\text{R}^{13}$ ，

[0166] b) 卤素，

[0167] c) $-\text{CF}_3$ ，

[0168] d) $-\text{COR}^{13}$ ，

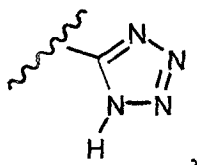
[0169] e) $-\text{OR}^{13}$ ，

[0170] f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，

[0171] g) $-\text{NO}_2$ ，

[0172] h) $-\text{CN}$ ，

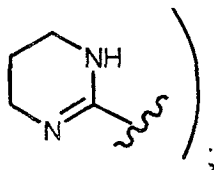
- [0173] i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
 [0174] j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 [0175] k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,
 [0176] l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,
 [0177] m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,
 [0178] n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
 [0179] o)
 [0180]



- [0181] p) 被一或多个 (例如一个) $-\text{OH}$ 基团取代的烷基 (例如 $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$, 其中 q 为 1-6, 通常为 1 至 2, 且优选为 1),
 [0182] q) 被一或多个 (例如一个) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 基团取代的烷基 (例如 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中 q 为 1-6, 通常为 1 至 2, 且优选为 1), 及
 [0183] r) $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{R}^{14}$ (例如 R^{13} 为 H , 且 R^{14} 为烷基, 例如甲基);
 [0184] 各 R^{10} 和 R^{11} 独立选自 R^{13} (例如氢与烷基 (例如 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 例如甲基))、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}(\text{t})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和氰基;
 [0185] R^{12} 选自: 氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂芳基、未取代的或取代的芳烷基、未取代的或取代的环烷基、未取代的或取代的烷基、未取代的或取代的环烷基烷基和未取代的或取代的杂芳烷基; 其中有 1 至 6 个取代基在取代的 R^{12} 基团上, 且各取代基独立选自: R^9 基团;
 [0186] 各 R^{13} 和 R^{14} 独立选自: H 、未取代的或取代的烷基、未取代的或取代的氰基烷基、未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂芳基、未取代的或取代的芳烷基、未取代的或取代的杂芳烷基、未取代的或取代的环烷基、未取代的或取代的氰基环烷基、未取代的或取代的环烷基烷基、未取代的或取代的杂环基、未取代的或取代的氟烷基和未取代的或取代的杂环烷基烷基 (其中 "杂环烷基" 意指杂环基); 其中有 1 至 6 个取代基在所述取代的 R^{13} 和 R^{14} 基团上, 且各取代基独立选自: 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、芳基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、卤素、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, 条件是, R^{15} 不为 H ; 且条件是, 对于取代的氰基烷基和取代的氰基环烷基部分而言, 氰基 (CN) 基团所结合的碳原子并未在所述碳原子上还结合选自以下的取代基: $-\text{OH}$ 、烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$ 、卤素和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; 或
 [0187] R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮结合在一起, 在基团 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中, 形成未取代的或取代的饱和杂环 (优选为 3 至 7 元杂环), 所述环任选含有一个另外的选自以下的杂原子: O 、 S 和 NR^{18} ; 其中有 1 至 3 个取代基在取代的环化 R^{13} 和 R^{14} 基团上 (即有 1 至 3 个取代基在 R^{13} 和 R^{14} 基团与它们所结合的氮结合在一起所形成的环上), 且各取代基独立选自: CN 、烷基、氰基烷基、芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、环烷基、氰

基环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ (条件是, R^{15} 不为 H)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、卤素及杂环烯基 (即杂环基团, 其在环中具有至少一个且优选一个双键, 例如

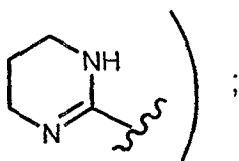
[0188]



[0189] 且条件是, 氰基 (CN) 基团所结合的碳原子并未在所述碳原子上还结合选自以下的取代基: 羟基、烷氧基、氨基、卤素、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$;

[0190] (或在另一个实施方案中, (1) 各 R^{13} 和 R^{14} 独立选自: H、未取代的或取代的烷基、未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂芳基、未取代的或取代的芳烷基、未取代的或取代的杂芳烷基、未取代的或取代的环烷基、未取代的或取代的环烷基烷基、未取代的或取代的杂环基、未取代的或取代的氟烷基和未取代的或取代的杂环烷基烷基 (其中“杂环烷基”意指杂环基); 其中有 1 至 6 个取代基在所述取代的 R^{13} 和 R^{14} 基团上, 且各取代基独立选自: 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、芳基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, 条件是, R^{15} 不为 H、卤素和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; 或 (2) R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮结合在一起, 在基团 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中形成未取代的或取代的饱和杂环 (优选为 3 至 7 元杂环), 所述环任选含有一个另外的选自以下的杂原子: O、S 和 NR^{18} ; 其中有 1 至 3 个取代基在取代的环化 R^{13} 和 R^{14} 基团上 (即有 1 至 3 个取代基在 R^{13} 和 R^{14} 基团与它们所结合的氮结合在一起所形成的环上), 且各取代基独立选自: 烷基、芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ (条件是, R^{15} 不为 H)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、卤素及杂环烯基 (即杂环基团, 其在环中具有至少一个且优选一个双键, 例如

[0191]



[0192] 各 R^{15} 和 R^{16} 独立选自: H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基和杂芳基;

[0193] R^{17} 选自: $-\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 环烷基和 $-\text{SO}_2$ 杂芳基;

[0194] R^{18} 选自: H、烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$;

[0195] 各 R^{19} 和 R^{20} 独立选自: 烷基、芳基和杂芳基;

[0196] R^{30} 选自: 烷基、环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, 条件是, R^{15} 不为 H;

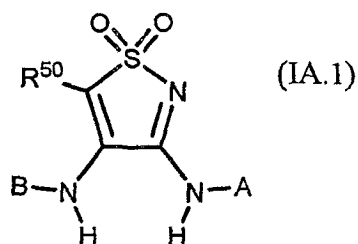
[0197] 各 R^{31} 独立选自: 未取代的烷基、未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂芳基和未取代的或取代的环烷基; 其中有 1 至 6 个取代基在所述取代的 R^{31} 基团上, 且各取代基独立选自: 烷基、卤素和 $-\text{CF}_3$;

[0198] 各 R^{40} 独立选自: H、烷基和环烷基; 和

[0199] t 为 0、1 或 2。

[0200] 式 IA 化合物包括式 IA.1 化合物：

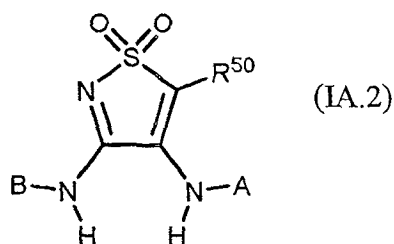
[0201]



[0202] 其中 A、B 和 R^{50} 均如关于式 IA 化合物的描述。

[0203] 式 IA 化合物也包括式 IA.2 化合物：

[0204]



[0205] 其中 A、B 和 R^{50} 均如关于式 IA 化合物的描述。

[0206] 下文式 IA 化合物的描述也同样适用于式 IA.1 化合物,除非另外指明。

[0207] 下文式 IA 化合物的描述也同样适用于式 IA.2 化合物,除非另外指明。

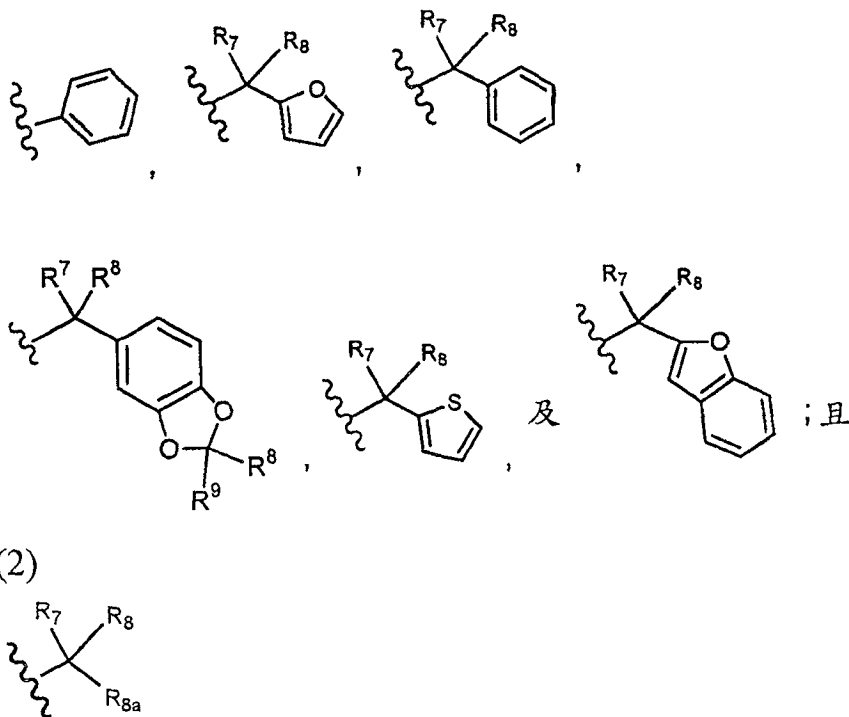
[0208] 对于式 IA 化合物,当 R^3 为 $-\text{SO}_{2(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (例如 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$) 时, R^{13} 和 R^{14} 优选独立选自 :H 和烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔 - 丁基)。实例包括但不限于 (1) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 和 (2) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中 R^{13} 和 R^{14} 为相同或不同的烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔 - 丁基), 例如相同的烷基, 例如 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0209] 对于式 IA 化合物,当 R^3 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 时, R^{13} 和 R^{14} 优选独立选自 :H 和烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔 - 丁基)。实例包括但不限于 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中各 R^{13} 和 R^{14} 为相同或不同的烷基, 例如相同的烷基, 例如 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0210] 对式 IA 化合物,取代基 A 优选选自：

[0211] (1) 未取代的或取代的：

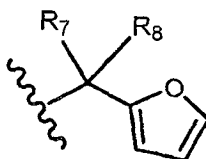
[0212]



[0213] 其中所有取代基均如对式 IA 的定义。

[0214] 对式 IA 化合物,取代基 A 最优选为:

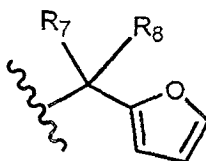
[0215]



[0216] 其中呋喃环为未取代的或被 1 或 2 个烷基 (例如 C_1-C_3 烷基) 取代,其中各烷基是独立选择的, R^7 选自: $-CF_3$ 、烷基 (例如 C_1-C_4 烷基) 和环烷基 (例如环丙基),且 R^8 为 H。呋喃环更优选为被取代的。

[0217] 对式 IA 化合物,取代基 A 甚至更优选为:

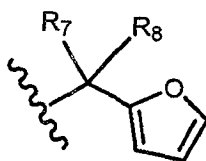
[0218]



[0219] 其中呋喃环为未取代的或被 1 或 2 个烷基取代,所述烷基独立选自甲基、乙基和异丙基, R^7 选自: $-CF_3$ 、乙基、异丙基、叔-丁基和环丙基,且 R^8 为 H。呋喃环甚至更优选为被取代的。

[0220] 对式 IA 化合物,取代基 A 甚至甚至更优选为:

[0221]

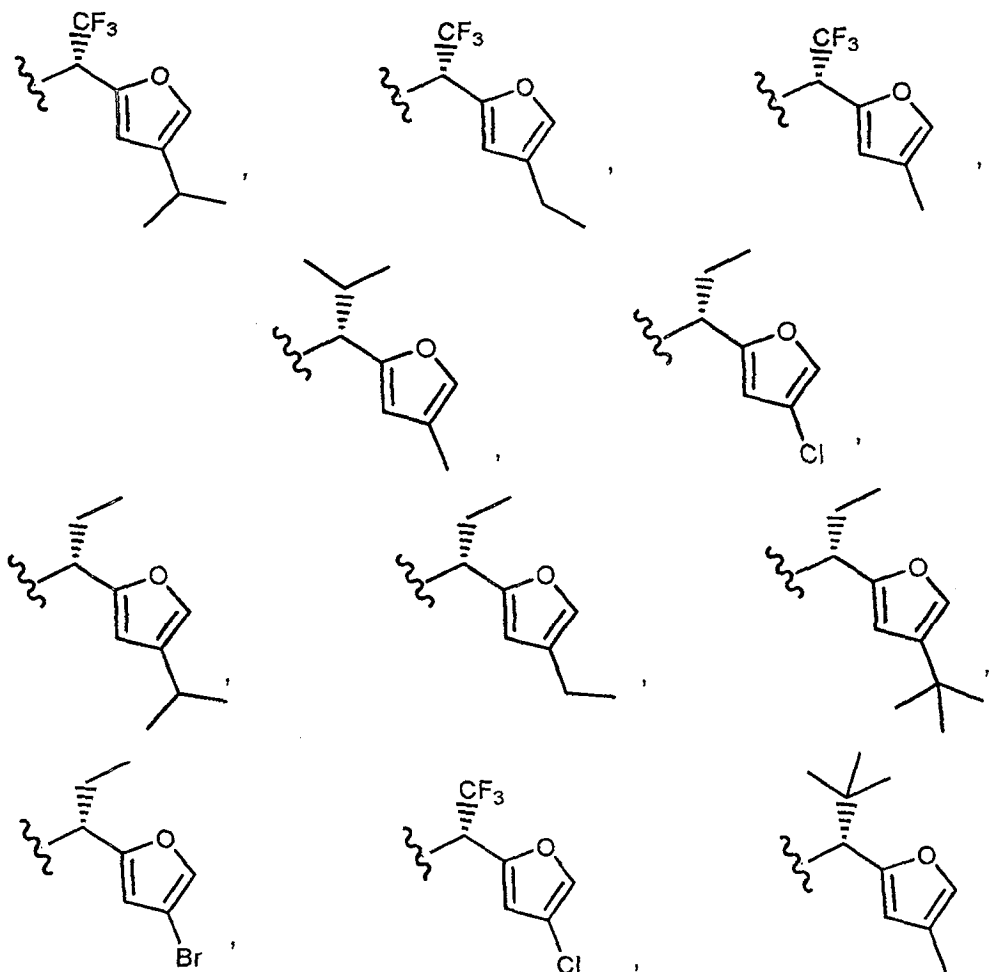


[0222] 其中呋喃环被 1 或 2 个烷基取代,所述烷基独立选自甲基、乙基和异丙基, R^7 选自:

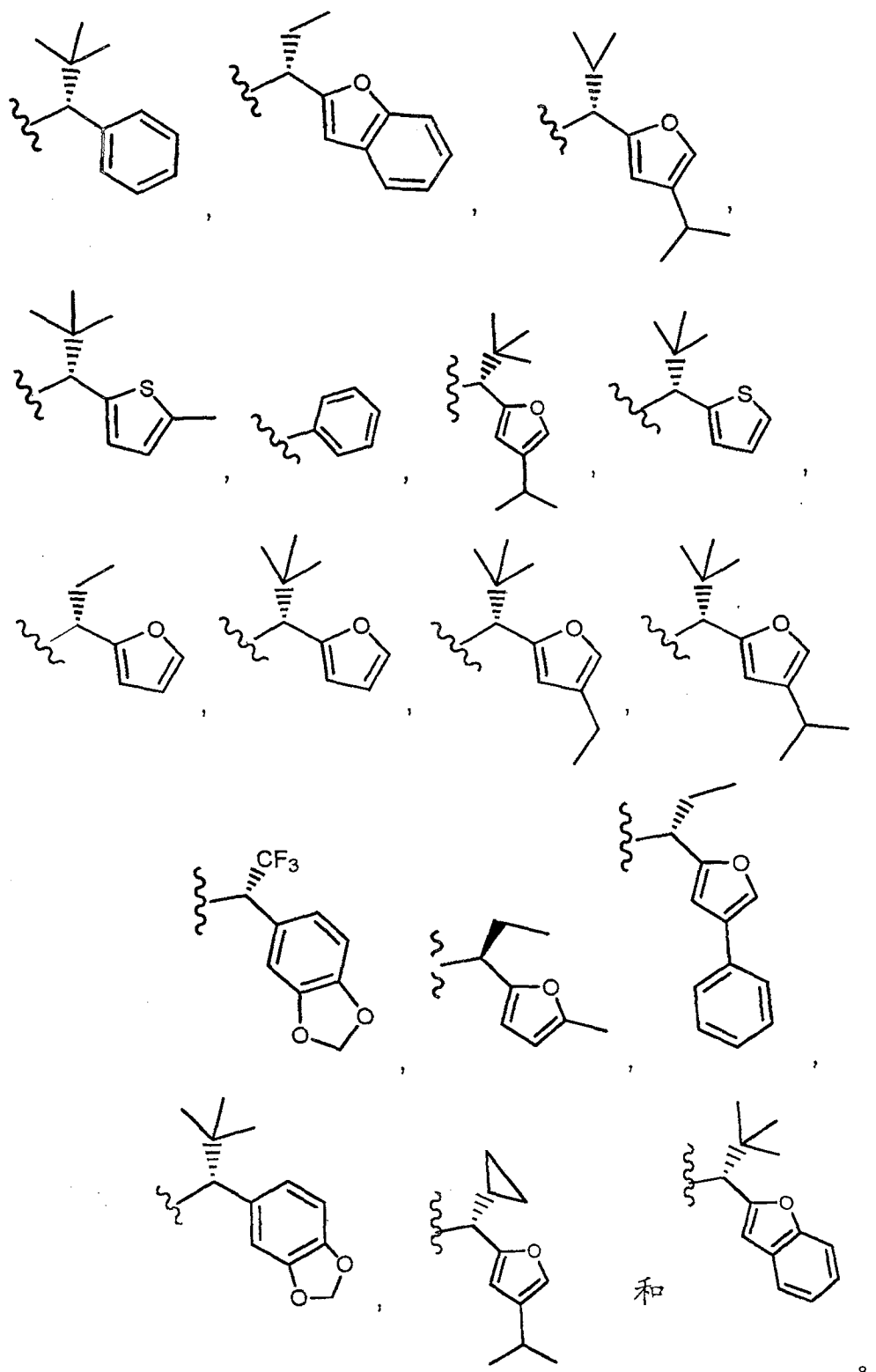
乙基、异丙基和叔-丁基,且 R^8 为 H。

[0223] 式 IA 中的取代基 A 的实例包括但不限于:

[0224]

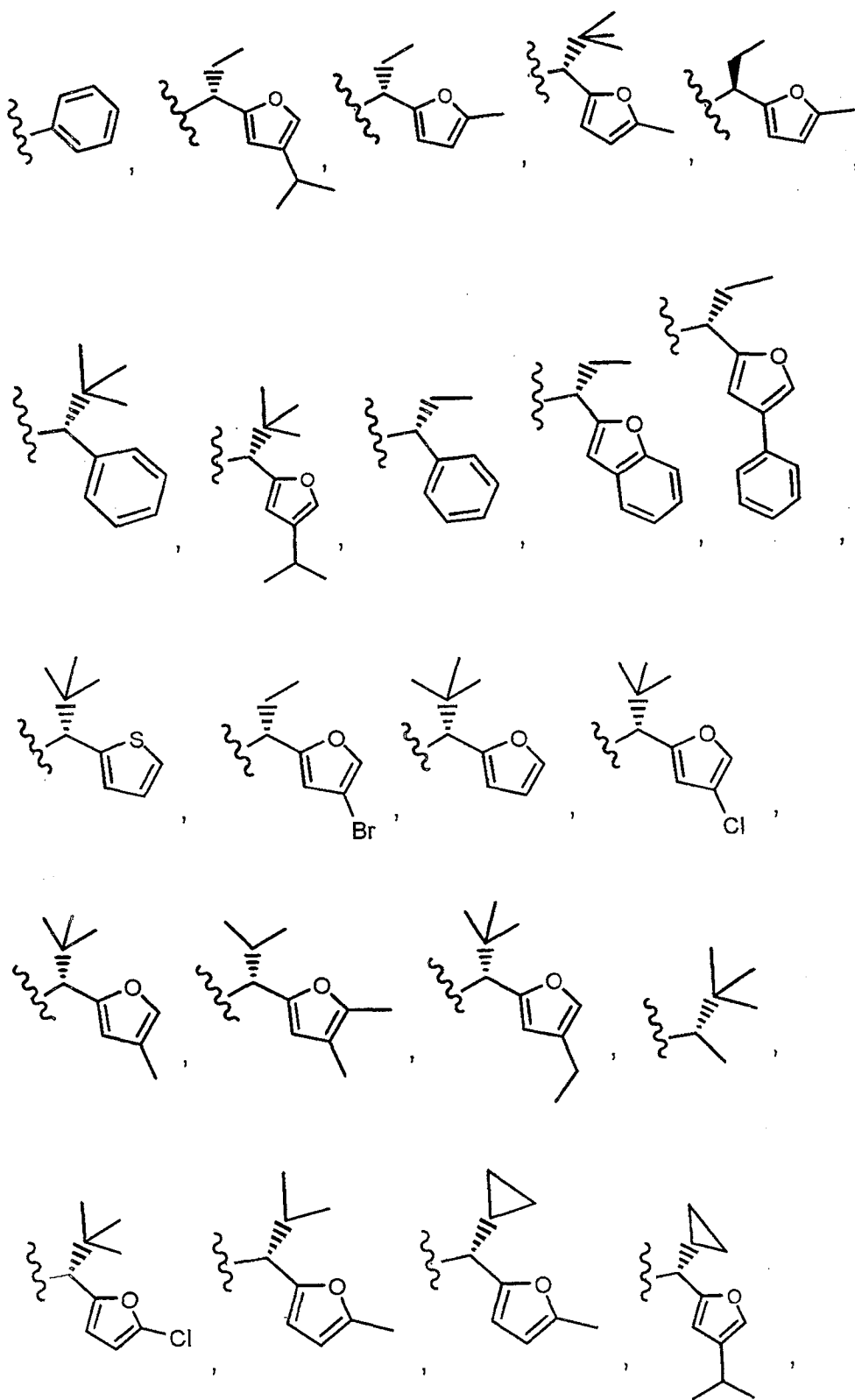


[0225]

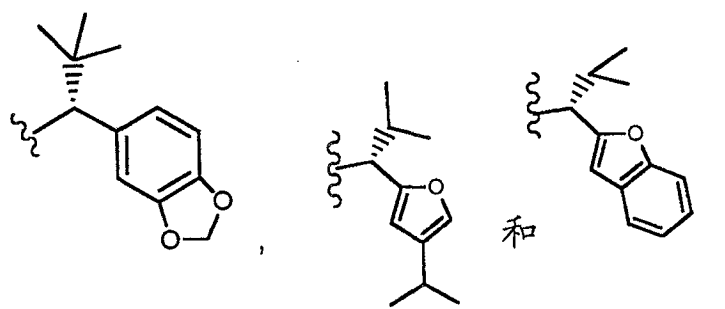


[0227] 式 IA 中的取代基 A 最佳选自:和

[0228]

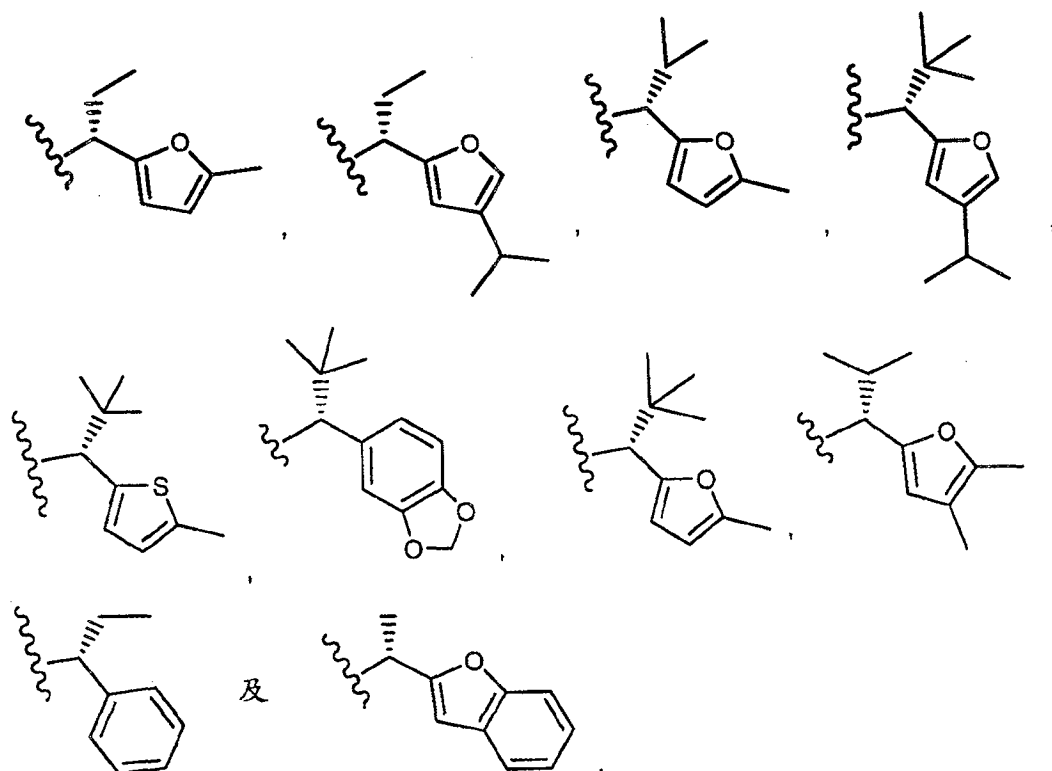


[0229]



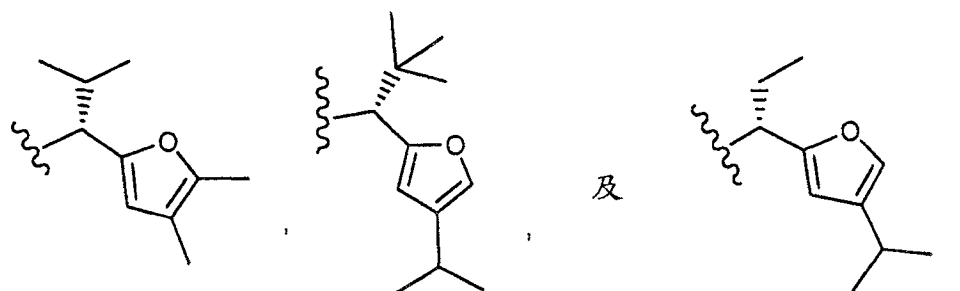
[0230] 式 IA 中的取代基 A 更优选选自：

[0231]



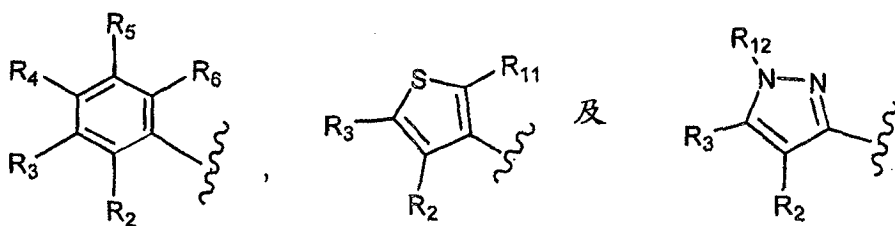
[0232] 式 IA 中的取代基 A 甚至更优选选自：

[0233]



[0234] 式 IA 中的取代基 B 优选选自：

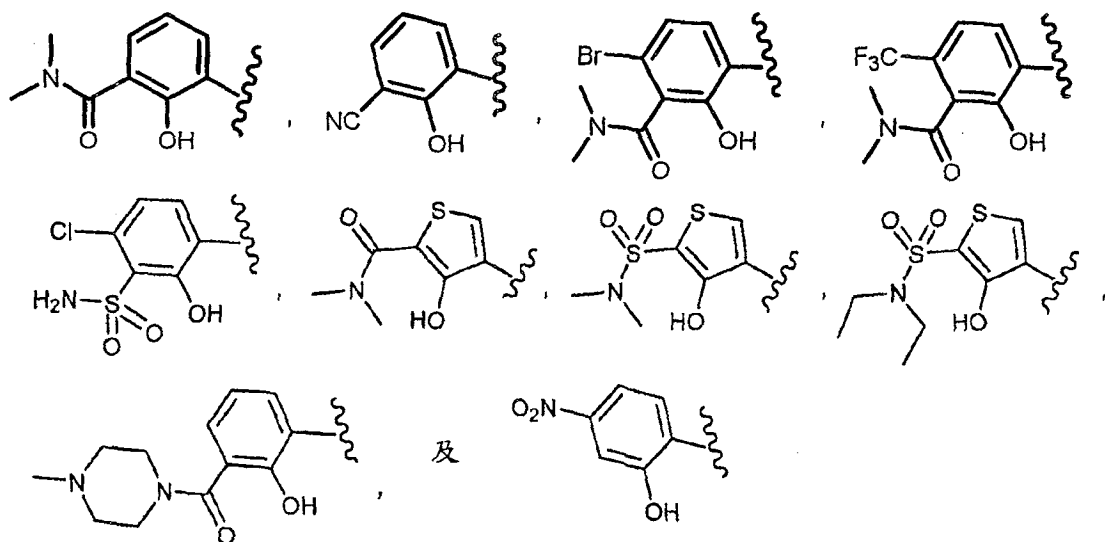
[0235]



[0236] 其中所有取代基均如对式 IA 的定义。

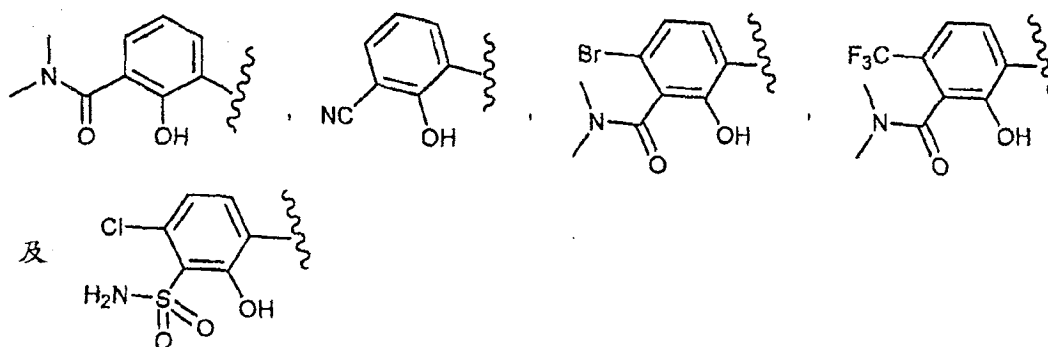
[0237] 式 IA 中的取代基 B 最优选选自：

[0238]



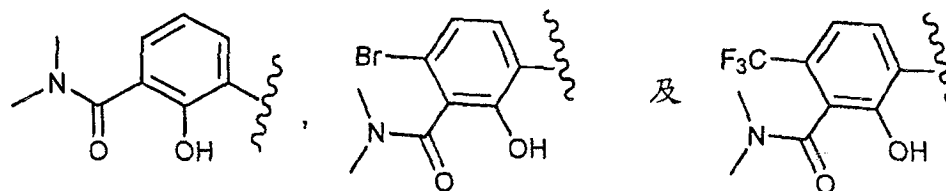
[0239] 式 IA 中的取代基 B 更优选选自：

[0240]



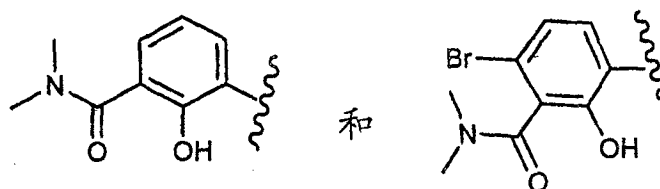
[0241] 式 IA 中的取代基 B 甚至更优选选自：

[0242]



[0243] 式 IA 中的取代基 B 甚至还更优选选自：

[0244]



[0245] 本发明的实施方案涉及在需要此种治疗的患者（例如哺乳动物，优选为人类）中治疗趋化因子介导的疾病或病症的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（例如 1-3 种，而通常为一种）式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0246] 趋化因子介导的（例如 CXCR1 和 / 或 CXCR2 或 CCR7）疾病或病症的实例，包括但不限于：疼痛（例如急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神经病性疼痛）、类风湿性关节炎、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛、牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、COPD、成人呼吸道疾病、关节炎、炎性肠疾病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、败血性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性败血病、中毒性休克综合征、中风、缺血性再灌注损伤、肾再灌注损伤、肾小球性肾炎、血栓形成、阿尔兹海默氏病、移植物抗宿主反应（即移植物抗宿主疾病）、同种移植物排斥（例如急性同种移植物排斥与慢性同种移植物排斥）、疟疾、急性呼吸窘迫综合征、延迟型过敏反应反应、动脉粥样硬化、大脑缺血、心脏缺血、骨关节炎、多发性硬化、再狭窄、血管生成、骨质疏松症、齿龈炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波济氏肉瘤相关病毒（即卡波济氏肉瘤）、脑膜炎、囊性纤维变性、早产、咳嗽、瘙痒病、多器官机能障碍、创伤、劳损、扭伤、挫伤、牛皮癣性关节炎、疱疹、脑炎、CNS 脉管炎、创伤性脑部伤害、CNS 肿瘤、蛛网膜下出血、手术后创伤、间质性肺炎、过敏症、结晶引起的关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精中毒性肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性鼻窦炎、血管生成性眼部疾病、眼睛炎症、早产的视网膜病、糖尿病性视网膜病、具有优先潮湿型的黄斑变性、角膜新血管生成、多肌炎、脉管炎、粉刺、胃溃疡、十二指肠溃疡、腹腔疾病、食管炎、舌炎、气道阻塞、气道高反应性（即气道过敏症）、支气管扩张、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性支气管炎、肺性心脏病、呼吸困难、肺气肿、血碳酸过多、高气胀、血氧过少、氧过多引起的炎症、缺氧、手术肺脏体积减少、肺纤维变性、肺高血压、右心室肥大、与连续移动性腹膜渗析（CAPD）有关的腹膜炎、粒细胞艾利希氏病、肉状瘤病、小气道疾病、换气 - 灌注失调、哮喘、感冒、痛风、酒精性肝病、狼疮、灼伤治疗（即灼伤的处理）、牙周炎、癌症、移植物再灌注损伤、早期移植排斥（例如急性同种移植物排斥）、气道过敏症、过敏性接触性皮炎、过敏性鼻炎、斑形脱发、抗磷脂综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性耳聋（包括例如耳性眩晕病）、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎、自身免疫性神经病、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少症、大泡型类天疱疮、慢性同种移植脉管病、慢性炎性脱髓鞘多神经病、肝硬化、肺性心脏病、冷球蛋白血症、皮炎、糖尿病、药物引起的自身免疫、后天大泡性表皮松懈、子宫内膜异位、纤维变性疾病、胃炎、Goodpasture 氏综合征、突眼性甲状腺肿、Gullain-Barre 疾病、桥本氏甲状腺炎、肝炎有关的自身免疫、HIV- 相关自身免疫综合征与血液学病症、赘垂物、自发性血小板紫癜、间质性膀胱炎、幼年关节炎、朗格罕氏细胞组织细胞症、扁平苔藓、金属引起的自身免疫、重症肌无力、脊髓发育不良综合征、心肌炎（包括病毒性心肌炎）、肌炎、神经病（包括例如 IgA 神经病、膜质神经病及自发性神经病）、肾炎综合征、视神经炎、胰腺炎、阵发性夜间血球蛋白尿症、天疱疮、多肌痛、感染后自身免疫、原发性胆硬化、反应性关节炎、关节僵硬脊椎炎、雷诺氏现象、莱特尔氏综合征、再灌注损伤、巩膜炎、硬皮病、自身

免疫性疾病的继发性血液学表现（例如贫血）、聚硅氧烷植入物有关的自身免疫性疾病、斯耶格伦氏综合征、系统性红斑狼疮、血小板减少症、横贯性脊髓炎、管状组织间质性肾炎、葡萄膜炎、脉管炎综合征（例如巨细胞动脉炎、贝切特氏病及韦格内氏肉芽肿病）和白斑病。

[0247] CXCR1 和 / 或 CXCR2 介导的疾病或病症的实例,包括但不限于:疼痛（例如急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神经病性疼痛）、急性炎症、慢性炎症、类风湿性关节炎、牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、COPD、成人呼吸道疾病、关节炎、炎性肠疾病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、败血性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性败血病、中毒性休克综合征、中风、缺血性再灌注损伤、肾再灌注损伤、肾小球性肾炎、血栓形成、阿尔兹海默氏病、移植物抗宿主反应（即移植物抗宿主疾病）、同种移植物排斥（例如急性同种移植物排斥与慢性同种移植物排斥）、疟疾、急性呼吸窘迫综合征、延迟型过敏症反应、动脉粥样硬化、大脑缺血、心脏缺血、骨关节炎、多发性硬化、再狭窄、血管生成、骨质疏松症、齿龈炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波济氏肉瘤相关病毒（即卡波济氏肉瘤）、脑膜炎、囊性纤维变性、早产、咳嗽、瘙痒病、多器官功能障碍、创伤、劳损、扭伤、挫伤、牛皮癣性关节炎、疱疹、脑炎、CNS 脉管炎、创伤性脑部伤害、CNS 肿瘤、蛛网膜下出血、手术后创伤、间质性肺炎、过敏症、结晶引起的关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精中毒性肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性鼻窦炎、血管生成性眼部疾病、眼炎、早产的视网膜病、糖尿病性视网膜病、具有优先潮湿型的黄斑变性、角膜新血管生成、多肌炎、脉管炎、粉刺、胃溃疡、十二指肠溃疡、腹腔疾病、食管炎、舌炎、气道阻塞、气道高反应性（即气道过敏症）、支气管扩张、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性支气管炎、肺性心脏病、呼吸困难、肺气肿、血碳酸过多、高气胀、血氧过少、氧过多引起的炎症、缺氧、手术肺脏体积减少、肺纤维变性、肺高血压、右心室肥大、与连续移动性腹膜渗析（CAPD）有关的腹膜炎、粒细胞艾利希氏病、肉状瘤病、小气道疾病、换气 - 灌注失调、哮喘、感冒、痛风、酒精性肝病、狼疮、灼伤治疗（即灼伤的处理）、牙周炎、癌症、移植物再灌注损伤、早期移植排斥（例如急性同种移植物排斥）。

[0248] CCR7 介导的疾病或病症的实例包括但不限于:疼痛（例如急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神经病性疼痛）、急性炎症、慢性炎症、急性同种移植物排斥、急性呼吸窘迫综合征、成人呼吸道疾病、气道过敏症、过敏性接触性皮炎、过敏性鼻炎、斑形脱发、阿尔兹海默氏病、血管生成性眼部疾病、抗磷脂综合征、再生障碍性贫血、哮喘、动脉粥样硬化、特应性皮炎、自身免疫性耳聋（包括例如耳性眩晕病）、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎、自身免疫性神经病、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少症、细支气管炎、闭塞性细支气管炎综合征、大泡型类天疱疮、灼伤治疗（即灼伤的处理）、癌症、大脑缺血、心脏缺血、慢性同种移植物排斥、慢性同种移植脉管病、慢性支气管炎、慢性炎性脱髓鞘多神经病、慢性鼻窦炎、肝硬化、CNS 脉管炎、COPD、肺性心脏病、克罗恩氏病、冷沉球蛋白血症、晶体所引起的关节炎、延迟型过敏症反应、皮炎、糖尿病、糖尿病性视网膜病、药物引起的自身免疫、呼吸困难、肺气肿、后天大泡性表皮松懈、子宫内膜异位、纤维变性疾病、胃炎、肾小球性肾炎、Goodpasture 氏综合征、移植物抗宿主疾病、突眼性甲状腺肿、Gullain-Barre 疾病、桥本氏甲状腺炎、肝炎有关的自身免疫、HIV- 相关自身免疫综合征与血液学病症、氧过多引起的炎症、血碳酸过多、高气胀、赘垂物、缺氧、自发性血小板紫癜、炎性肠疾病、间质性膀胱炎、间质性肺炎、幼年关节炎、朗格罕氏细胞组织细胞症、扁平苔藓、金属引起的自身免疫、多发性硬化、重症肌无力、脊髓发育不良综合征、心肌

炎（包括病毒性心肌炎）、肌炎、神经病（包括例如 IgA 神经病、膜质神经病及自发性神经病）、肾炎综合征、眼炎、视神经炎、骨关节炎、胰腺炎、阵发性夜间血球蛋白尿症、天疱疮、多肌痛、多肌炎、感染后自身免疫、肺纤维变性、原发性胆硬化、牛皮癣、瘙痒病、类风湿性关节炎、反应性关节炎、关节僵硬脊椎炎、牛皮癣性关节炎、雷诺氏现象、莱特尔氏综合征、再灌注损伤、再狭窄、肉状瘤病、巩膜炎、硬皮病、自身免疫性疾病的继发性血液学表现（例如贫血）、聚硅氧烷植入物有关的自身免疫性疾病、斯耶格伦氏综合征、系统性红斑狼疮、血小板减少症、血栓形成、横贯性脊髓炎、管状组织间质性肾炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、脉管炎与脉管炎综合征（例如巨细胞动脉炎、贝切特氏病及韦格内氏肉芽肿病）和白斑病。

[0249] 本发明的另一个实施方案系针对一种在需要此种治疗的患者中治疗如前文所述的 CXCR1 和 / 或 CXCR2 介导的疾病的方法，该方法包括给予所述患者有效量的选自实施例 2 和 6 的最终化合物的化合物，及其药学上可接受的盐。

[0250] 在另一个实施方案中，本发明系针对一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（通常为一种）本发明化合物或其药学上可接受的盐。疼痛的实施例包括但不限于与下列有关的疼痛：感觉异常（allodynia）、关节僵硬脊椎炎、阑尾炎、自身免疫性疾病、细菌感染、贝切特氏综合征、粉碎性骨折、支气管炎、灼伤、粘液囊炎、癌症（包括转移性癌症）、念珠菌病、心血管疾病、casualgia、化学损伤、生产（例如分娩）、慢性局限性神经病、克罗恩氏病、结肠直肠癌、结缔组织伤害、结膜炎、COPD、降低的颅内压、牙科手术、皮炎、糖尿病、糖尿病性神经病、感觉迟钝、月经困难、湿疹、肺气肿、发热、纤维肌痛、胃溃疡、胃炎、巨细胞动脉炎、齿龈炎、痛风、痛风性关节炎、头痛、腰部刺伤所致头痛、包括偏头痛的头痛、单纯疱疹病毒感染、HIV、何杰金氏病、痛觉过敏、过敏症、炎性肠疾病、增加的颅内压、刺激性肠综合征、局部缺血、幼年关节炎、肾结石、腰部椎骨脱位（spondylanhrosis），下背、上背及腰与骶骨疾病、腰部脊椎关节病、月经痛性痉挛、偏头痛、轻微损伤、多发性硬化、重症肌无力、心肌炎、肌肉劳损、肌肉骨骼疾病、心肌缺血、肾炎综合征、神经根部撕除（avulsion）、神经炎、营养不足、眼部与角膜疾病、眼睛畏光、眼部疾病、骨关节炎、耳手术、外耳炎、中耳炎、节结性动脉外膜炎、末梢神经病、幻想（phantom）肢疼痛、多肌炎、疱疹后神经痛、手术后 / 外科恢复、胸廓切开术后、牛皮癣性关节炎、肺纤维变性、肺水肿、神经根病、反应性关节炎、反射交感性营养障碍、视网膜炎、视网膜病、风湿热、类风湿性关节炎、肉状瘤病、坐骨神经痛、硬皮病、镰状细胞贫血、窦房结头痛、窦炎、脊髓损伤、脊椎关节病、扭伤、中风、游泳者耳朵、腱炎、紧张性头痛、丘脑综合征、血栓形成、甲状腺炎、毒素、创伤性损伤、三叉神经痛、溃疡性结肠炎、泌尿生殖器疾病、葡萄膜炎、阴道炎、血管疾病、脉管炎、病毒感染和 / 或伤口愈合。

[0251] 在另一个实施方案中，本发明涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（通常为一种）本发明化合物或其药学上可接受的盐，且给予所述患者治疗有效量的至少一种选自以下的药物：NSAID、COXIB 抑制剂、抗抑郁剂及抗惊厥剂。可治疗疼痛的实例如上所述。

[0252] 在另一个实施方案中，本发明涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（通常为一种）本发明化合物或其药学上可接受的盐，且给予所述患者治疗有效量的至少一种 NSAID。可治疗疼痛的实例如上所述。

[0253] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)本发明化合物或其药学上可接受的盐,且给予所述患者治疗有效量的至少一种 COXIB 抑制剂。可治疗疼痛的实例如上所述。

[0254] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)本发明化合物或其药学上可接受的盐,且给予所述患者治疗有效量的至少一种抗抑郁剂。可治疗疼痛的实例如上所述。

[0255] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)本发明化合物或其药学上可接受的盐,且给予所述患者治疗有效量的至少一种抗惊厥剂。可治疗疼痛的实例如上所述。

[0256] 一般而言,用以治疗疼痛的本发明化合物应具有 CXCR2 拮抗活性。

[0257] NSAID 为本领域技术人员所熟知,且可以其已知剂量与剂量方案使用。NSAID 的实例包括但不限于:吡罗昔康、酮洛芬、萘普生、吲哚美辛及布洛芬。

[0258] COXIB 抑制剂为本领域技术人员所熟知,且可以其已知剂量与剂量方案使用。COXIB 抑制剂的实例包括但不限于:罗非考昔与塞来考昔。

[0259] 抗抑郁剂为本领域技术人员所熟知,且可以其已知剂量与剂量方案使用。抗抑郁剂的实例包括但不限于:阿米替林与去甲替林。

[0260] 抗惊厥剂为本领域技术人员所熟知,且可以其已知剂量与剂量方案使用。抗惊厥剂的实例包括但不限于:加巴喷丁、卡马西平、普加巴林及拉莫三嗪(lamotragine)。

[0261] 本发明的另一个实施方案涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗卡波济氏肉瘤、黑色素瘤、胃癌及非小细胞癌的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(例如 1-3 种,通常为 1 种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0262] 本发明的另一个实施方案涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗黑色素瘤、胃癌及非小细胞癌的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(例如 1-3 种,通常为 1 种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐。

[0263] 本发明的另一个实施方案涉及一种在需要此种治疗的患者(例如哺乳动物,例如人类)中治疗癌症的方法,该方法包括对所述患者同时或顺序给予治疗有效量的(a)至少一种(例如 1-3 种,而通常为一种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐,与(b)至少一种(例如 1、2 或 3 种)选自以下的抗癌剂:(1)微管影响剂,(2)抗肿瘤剂,(3)抗血管生成剂,(4)VEGF 受体激酶抑制剂,(5)抗 VEGF 受体的抗体,(6)干扰素,及(7)放射。

[0264] 在涉及癌症治疗的本发明的进一步实施方案中,至少一种(例如 1-3 种,而通常为一种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐与至少一种(例如 1 或 2 种,或 1 种)抗肿瘤剂联合给药,所述抗肿瘤剂选自:吉西他滨、紫杉醇(Taxol®)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、环磷酰胺(Cytosan®)、替莫唑胺、泰索帝及长春新碱。

[0265] 在另一个实施方案中,本发明系提供一种在需要此种治疗的患者(例如哺乳动物,例如人类)中治疗癌症的方法,该方法包括同时或顺序给予有效量的(a)至少一种(例如 1-3 种,通常为 1 种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐,与(b)至少一种(例如 1-3

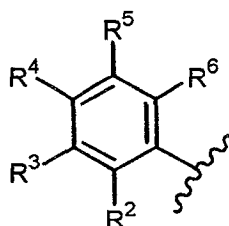
种,通常为 1 种)微管影响剂(例如紫杉醇)。

[0266] 在治疗肺病(例如 COPD、哮喘或囊性纤维变性)的方法中,至少一种(通常为 1 种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐与至少一种选自以下的化合物联合给药:糖皮质激素、5-脂氧合酶抑制剂、 β -2 肾上腺素受体激动剂、蝇蕈碱 M1 拮抗剂、蝇蕈碱 M3 拮抗剂、蝇蕈碱 M2 激动剂、NK3 拮抗剂、LTB4 拮抗剂、半胱氨酰白三烯拮抗剂、支气管扩张药、PDE4 抑制剂、PDE 抑制剂、弹性蛋白酶抑制剂、MMP 抑制剂、磷脂酶 A2 抑制剂、磷脂酶 D 抑制剂、组胺 H1 拮抗剂、组胺 H3 拮抗剂、多巴胺激动剂、腺苷 A2 激动剂、NK1 与 NK2 拮抗剂、GABA-b 激动剂、感受伤害素激动剂、祛痰药、粘液溶解剂、减充血剂、抗氧化剂、抗-IL-8 抗体、抗-IL-5 抗体、抗-IgE 抗体、抗-TNF 抗体、IL-10、粘连分子抑制剂及生长激素。属于这些种类的药物包括但不限于倍氯米松、莫米松、环索奈德、布地奈德、氟替卡松、沙丁胺醇、沙美特罗、福莫特罗、氯雷他定、地氯雷他定、噻托溴铵、MSI- 溴化异丙基阿托品、孟鲁司特、茶碱、西洛司特、罗氟司特、色甘酸、ZD-4407、他奈坦、LTB-019、瑞伐托酯、普马分群、CP-955、AR-C-89855、BAY-19-8004、GW-328267、QAB-149、DNK-333、YM-40461 及 TH-9506 或其药学上可接受的制剂。

[0267] 本发明新的化合物的代表性实施方案系描述于下文。这些实施方案已被编号,以提供其参考的目的。

[0268] 实施方案 1 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为:

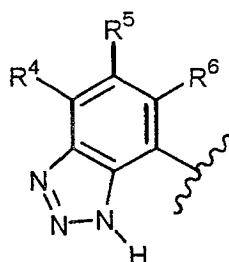
[0269]



[0270] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0271] 实施方案 2 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为:

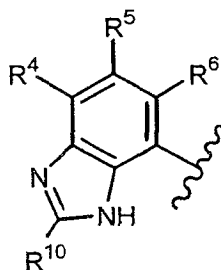
[0272]



[0273] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0274] 实施方案 3 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为:

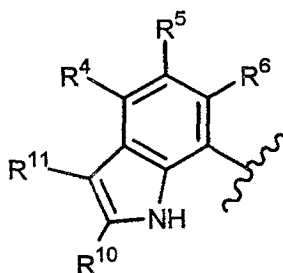
[0275]



[0276] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0277] 实施方案 4 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为:

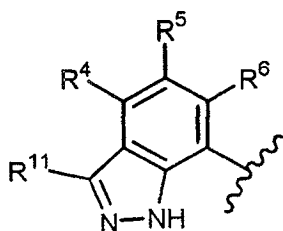
[0278]



[0279] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0280] 实施方案 5 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为:

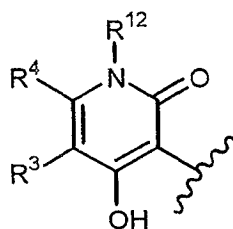
[0281]



[0282] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0283] 实施方案 6 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为:

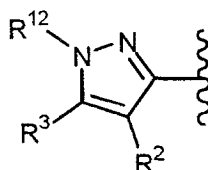
[0284]



[0285] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0286] 实施方案 7 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为:

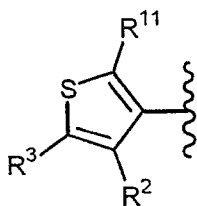
[0287]



[0288] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0289] 实施方案 8 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为:

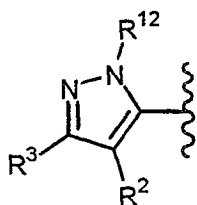
[0290]



[0291] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0292] 实施方案 9 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为 :

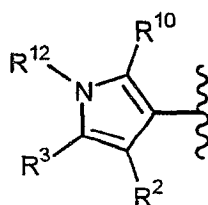
[0293]



[0294] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0295] 实施方案 10 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为 :

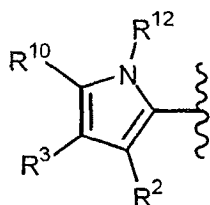
[0296]



[0297] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0298] 实施方案 11 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为 :

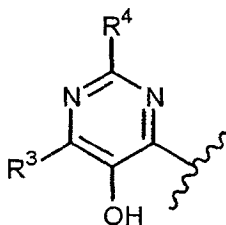
[0299]



[0300] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0301] 实施方案 12 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为 :

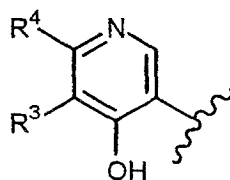
[0302]



[0303] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0304] 实施方案 13 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为 :

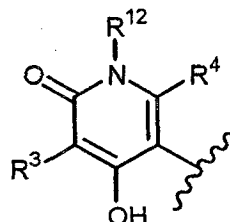
[0305]



[0306] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0307] 实施方案 14 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为 :

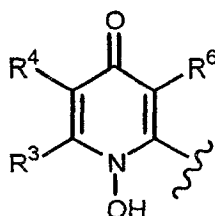
[0308]



[0309] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0310] 实施方案 15 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为 :

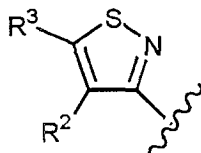
[0311]



[0312] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0313] 实施方案 16 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为 :

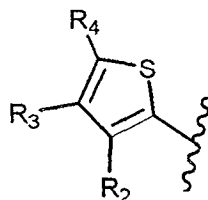
[0314]



[0315] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0316] 实施方案 17 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为 :

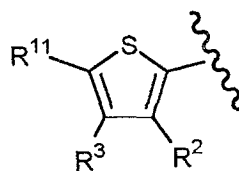
[0317]



[0318] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0319] 实施方案 18 涉及新的式 IA 化合物,其中 B 为 :

[0320]

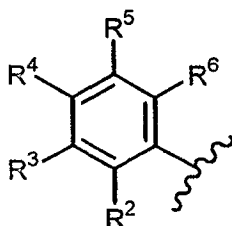


[0321] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0322] 实施方案 19 涉及式 IA 化合物, 其中 B 选自 :

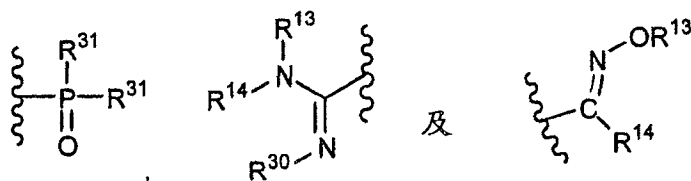
[0323]

(1)



[0324] 而对此 B 基团的 R³ 选自 : -C(O)NR¹³R¹⁴,

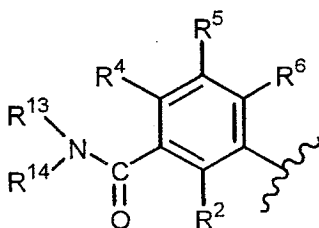
[0325]



[0326] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0327] 实施方案 20 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

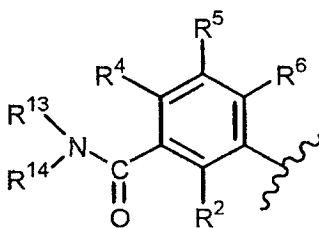
[0328]



[0329] 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0330] 实施方案 21 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为

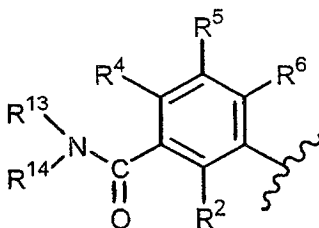
[0331]



[0332] R¹³ 和 R¹⁴ 独立选自 H 和烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔-丁基), 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0333] 实施方案 22 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为

[0334]



[0335] 其中：

[0336] (1) R^2 为 $-OH$ ，而所有其它取代基均如式 IA 中的定义，或

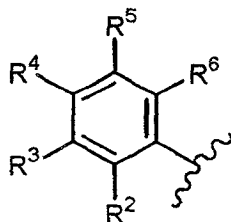
[0337] (2) R^2 为 $-OH$ ，且 R^{13} 和 R^{14} 独立选自： H 和烷基（例如甲基、乙基、异丙基和叔-丁基）或

[0338] (3) R^2 为 $-OH$ ，且 R^{13} 和 R^{14} 为相同或不同的烷基（例如甲基、乙基、异丙基和叔-丁基），例如相同烷基，例如甲基，及

[0339] (4) 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

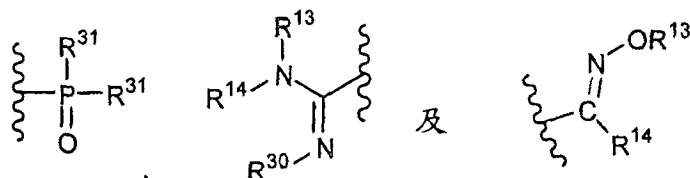
[0340] 实施方案 23 涉及式 IA 化合物，其中 B 为

[0341]



[0342] R^3 选自：

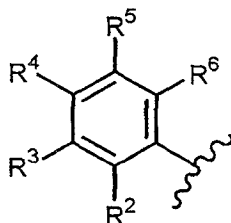
[0343]



[0344] 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

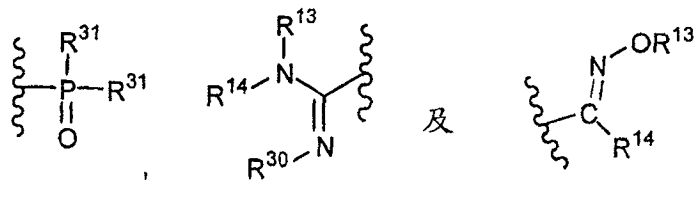
[0345] 实施方案 24 涉及式 IA 化合物，其中 B 为

[0346]



[0347] R^3 选自：

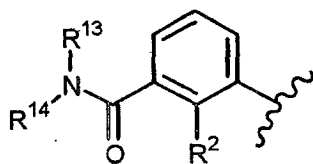
[0348]



[0349] R^2 为 $-OH$ ，而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0350] 实施方案 25 涉及式 IA 化合物，其中 B 为：

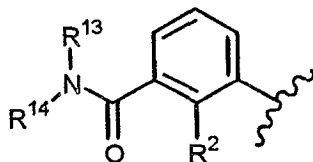
[0351]



[0352] 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0353] 实施方案 26 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

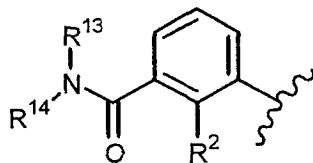
[0354]



[0355] R^2 为 $-OH$, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0356] 实施方案 27 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

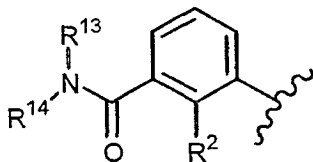
[0357]



[0358] R^2 如关于式 IA 化合物的定义, R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔 - 丁基), 而所有其它取代基均如对式 IA 化合物的定义。例如, R^{13} 和 R^{14} 为相同或不同的烷基。而且, 例如 R^{13} 和 R^{14} 为相同烷基。而且, 例如 R^{13} 和 R^{14} 为甲基。

[0359] 实施方案 28 涉及新的式 IA 化合物, 其中 B 为 :

[0360]



[0361] R^2 为 $-OH$, R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔 - 丁基), 而所有其它取代基均如对式 IA 化合物的定义。例如, R^{13} 和 R^{14} 为相同或不同的烷基。而且, 例如 R^{13} 和 R^{14} 为相同烷基。而且, 例如 R^{13} 和 R^{14} 为甲基。

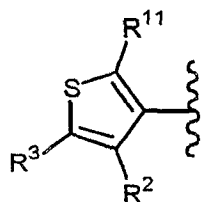
[0362] 实施方案 29 涉及新的式 IA 化合物, 其中 B 如在实施方案 23 中所述。 R^4 为 H, R^5 为 H, R^6 为 H, 而所有其它取代基均如对式 IA 化合物的定义。

[0363] 实施方案 30 涉及新的式 IA 化合物, 其中 B 如在实施方案 24 中所述, R^4 为 H, R^5 为 H, R^6 为 H, 而所有其它取代基均如对式 IA 化合物的定义。

[0364] 实施方案 31 涉及新的式 IA 化合物, 其中 B 如在实施方案 21、22、25 及 26 中所述, 但 R^{13} 和 R^{14} 各为甲基, 而所有其它取代基均如在式 IA 中的定义。

[0365] 实施方案 32 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

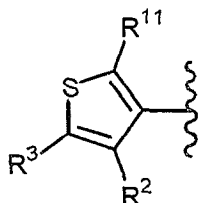
[0366]



[0367] R¹¹ 为 H 或甲基 (优选为 H), 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0368] 实施方案 33 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

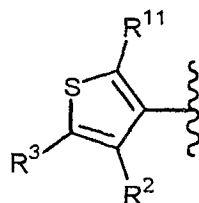
[0369]



[0370] R² 为 -OH, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0371] 实施方案 34 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

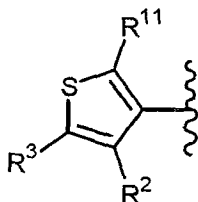
[0372]



[0373] R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0374] 实施方案 35 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

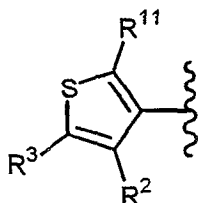
[0375]



[0376] R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0377] 实施方案 36 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

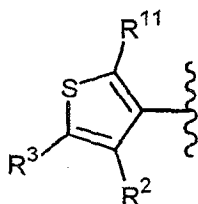
[0378]



[0379] R² 为 -OH, R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0380] 本发明的实施方案 37 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

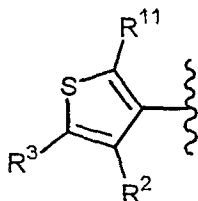
[0381]



[0382] R^2 为 $-OH$, 且 R^3 为 $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (例如 t 为 2), 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0383] 实施方案 38 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

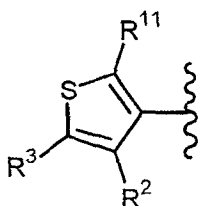
[0384]



[0385] R^2 为 $-OH$, R^3 为 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} 为 H 或甲基 (优选为 H), 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0386] 实施方案 39 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

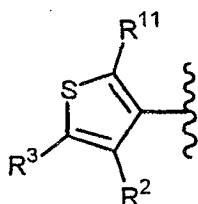
[0387]



[0388] R^2 为 $-OH$, R^3 为 $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (例如 t 为 2), R^{11} 为 H 或甲基 (优选为 H), 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

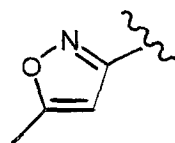
[0389] 实施方案 40 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

[0390]



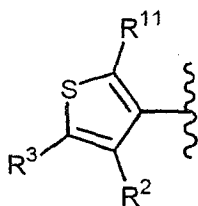
[0391] R^2 为 $-OH$, R^3 为 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} 为 H 或甲基 (优选为 H), 且 R^{13} 和 R^{14} 独立选自 : H、烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔-丁基)、未取代的环烷基、取代的环烷基、未取代的杂芳基和取代的杂芳基, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。例如, R^{13} 或 R^{14} 之一为烷基 (例如甲基)。取代的杂芳基的实例为

[0392]



[0393] 实施方案 41 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

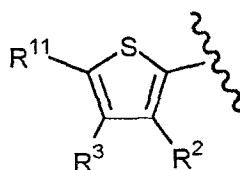
[0394]



[0395] R² 为 -OH, R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), R¹¹ 为 H 或甲基 (优选为 H), 且 R¹³ 和 R¹⁴ 独立选自 :H、烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔 - 丁基)、未取代的环烷基和取代的环烷基, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。例如, R³ 为 (1)-SO₂NH₂ 或 (2)-SO₂NR¹³R¹⁴, 其中 R¹³ 和 R¹⁴ 为相同或不同的烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔 - 丁基), 例如相同烷基, 例如 -SO₂N(CH₃)₂。

[0396] 实施方案 42 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

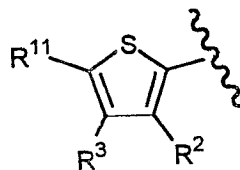
[0397]



[0398] R¹¹ 为 H, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0399] 实施方案 43 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

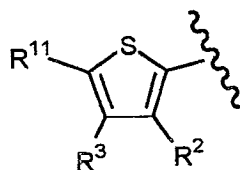
[0400]



[0401] R² 为 -OH, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0402] 实施方案 44 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

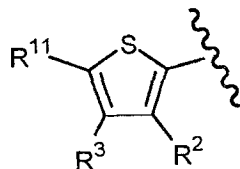
[0403]



[0404] R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0405] 实施方案 45 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

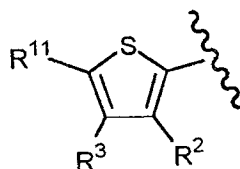
[0406]



[0407] R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0408] 实施方案 46 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

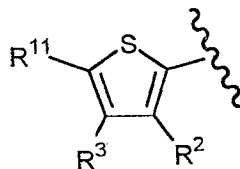
[0409]



[0410] R² 为 -OH, R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0411] 本发明的实施方案 47 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

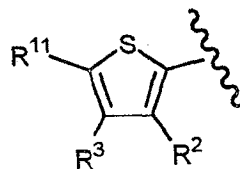
[0412]



[0413] R² 为 -OH, 且 R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0414] 实施方案 48 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

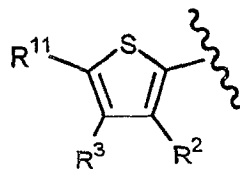
[0415]



[0416] R² 为 -OH, R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ 为 H, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

[0417] 实施方案 49 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

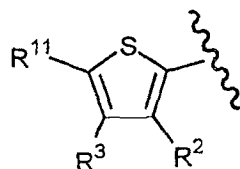
[0418]



[0419] R² 为 -OH, R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), R¹¹ 为 H, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。

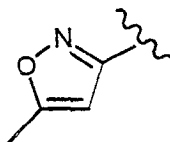
[0420] 实施方案 50 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为 :

[0421]



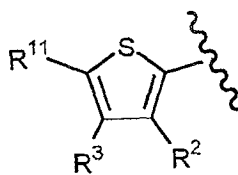
[0422] R² 为 -OH, R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ 为 H, 且 R¹³ 和 R¹⁴ 独立选自 : 烷基、未取代的杂芳基和取代的杂芳基, 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。例如, R¹³ 或 R¹⁴ 之一为烷基 (例如甲基)。取代的杂芳基的实例为

[0423]



[0424] 实施方案 51 涉及式 IA 化合物, 其中 B 为:

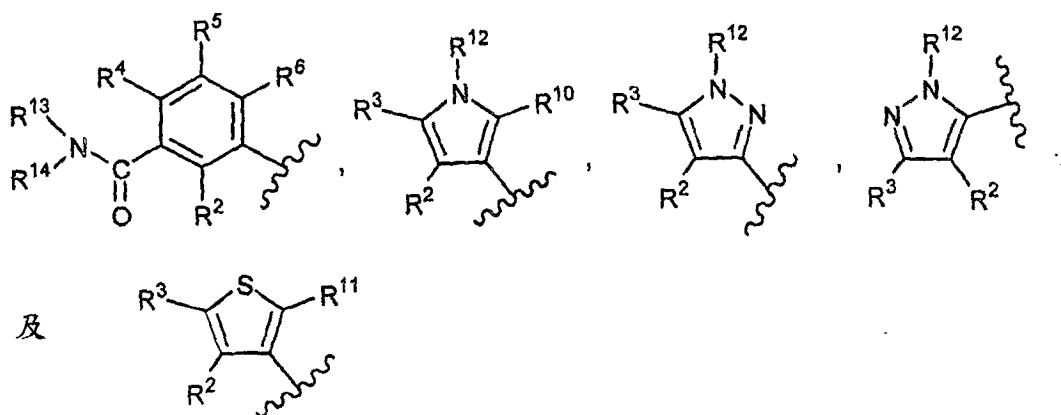
[0425]



[0426] R² 为 -OH, R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), R¹¹ 为 H, R¹³ 和 R¹⁴ 独立选自: H 和烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔-丁基), 而所有其它取代基均如式 IA 中的定义。例如, R³ 为 (1)-SO₂NH₂, 与 (2)-SO₂NR¹³R¹⁴, 其中 R¹³ 和 R¹⁴ 为相同或不同的烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔-丁基), 例如相同烷基, 例如 -SO₂N(CH₃)₂。

[0427] 实施方案 52 涉及式 IA 化合物, 其中取代基 B 选自:

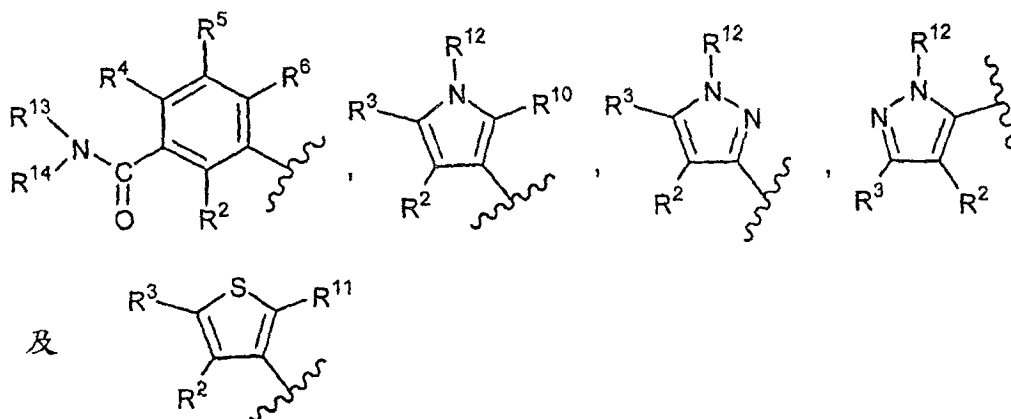
[0428]



[0429] 其中 R² 至 R⁶ 和 R¹⁰ 至 R¹⁴ 均如上文关于式 IA 化合物的定义。

[0430] 实施方案 53 涉及式 IA 化合物, 其中式中的取代基 B 选自:

[0431]



[0432] 其中

[0433] R² 选自: H、OH、-NHC(O)R¹³ 和 -NHSO₂R¹³;

[0434] R³ 选自: -SO₂NR¹³R¹⁴、-NO₂、氰基、-C(O)NR¹³R¹⁴、-SO₂R¹³ 和 -C(O)OR¹³;

[0435] R⁴ 选自: H、-NO₂、氰基、-CH₃、卤素和 -CF₃;

[0436] R⁵ 选自: H、-CF₃、-NO₂、卤素和氰基;

[0437] R⁶ 选自: H、烷基和 -CF₃;

[0438] 各 R¹⁰ 和 R¹¹ 独立选自: R¹³、氢、卤素、-CF₃、-NR¹³R¹⁴、-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)

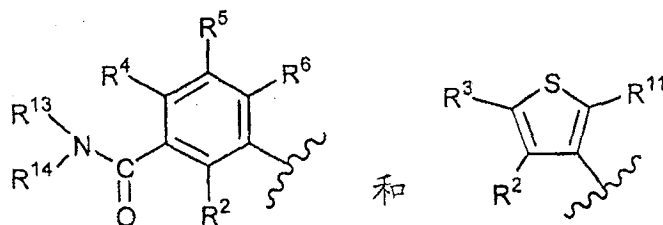
OR^{13} 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 和氰基；

[0439] 各 R^{13} 和 R^{14} 独立选自： H 、甲基、乙基和异丙基；或

[0440] R^{13} 和 R^{14} 当和其在基团 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中所连接的氮结合在一起时，形成未取代的或取代的饱和杂环（优选为 3 至 7 元环），所述环任选具有一个另外的选自以下的杂原子： O 、 S 或 NR^{18} ；其中 R^{18} 选自： H 、烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ；其中各 R^{19} 和 R^{20} 独立选自：烷基、芳基和杂芳基；其中有 1 至 3 个取代基在取代的环化 R^{13} 和 R^{14} 基团上（即， R^{13} 和 R^{14} 与它们所结合的氮结合在一起所形成的环上的取代基），且各取代基独立选自：烷基、芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，条件是 R^{15} 不为 H 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和卤素；且其中各 R^{15} 和 R^{16} 独立选自： H 、烷基、芳基、芳烷基、环烷基和杂芳基。

[0441] 实施方案 54 涉及式 IA 化合物，其中式中的取代基 B 选自：

[0442]



[0443] 其中：

[0444] R^2 选自： H 、 OH 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ ；

[0445] R^3 选自： $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ；

[0446] R^4 选自： H 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

[0447] R^5 选自： H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素和氰基；和

[0448] R^6 选自： H 、烷基和 $-\text{CF}_3$ ；

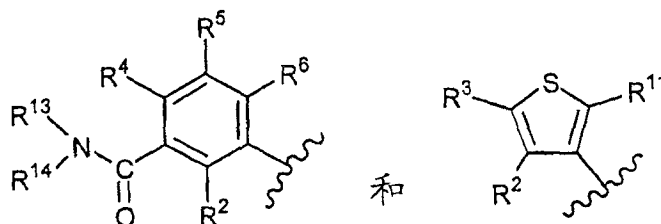
[0449] R^{11} 选自： H 、卤素及烷基；和

[0450] 各 R^{13} 和 R^{14} 独立选自： H 、甲基、乙基和异丙基；或

[0451] R^{13} 和 R^{14} 当和其在基团 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中所连接的氮结合在一起时，形成未取代的或取代的饱和杂环（优选为 3 至 7 元环），所述环任选具有一个选自以下的另外的杂原子 O 、 S 或 NR^{18} ，其中 R^{18} 选自 H 、烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ，其中各 R^{19} 和 R^{20} 独立选自烷基、芳基和杂芳基，其中有 1 至 3 个取代基在取代的环化 R^{13} 和 R^{14} 基团上（即，在 R^{13} 和 R^{14} 与它们所结合的氮结合在一起所形成的环上），且各取代基独立选自：烷基、芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，条件是 R^{15} 不为 H 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和卤素；和其中各 R^{15} 和 R^{16} 独立选自： H 、烷基、芳基、芳烷基、环烷基和杂芳基。

[0452] 实施方案 55 涉及式 IA 化合物，其中取代基 B 选自：

[0453]

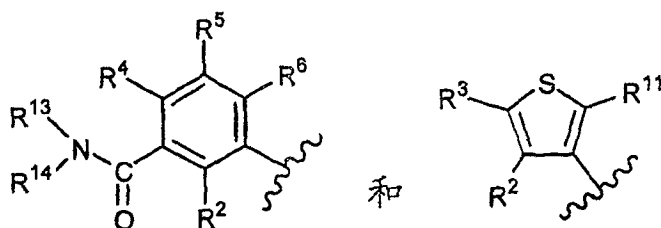


[0454] 其中：

[0455] R^2 选自：H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ ；[0456] R^3 选自： $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基和 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；[0457] R^4 选自：H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ ；[0458] R^5 选自：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素和氰基；和[0459] R^6 选自：H、烷基和 $-\text{CF}_3$ ；[0460] R^{11} 选自：H、卤素及烷基；和[0461] 各 R^{13} 和 R^{14} 独立选自：H、甲基和乙基。

[0462] 实施方案 56 涉及式 IA 化合物，其中取代基 B 选自：

[0463]

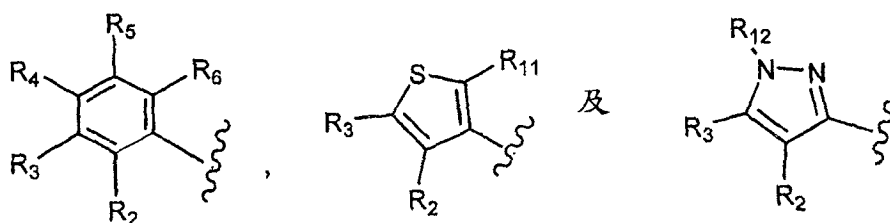


[0464] 其中：

[0465] R^2 为 $-\text{OH}$ ；[0466] R^3 选自： $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ；[0467] R^4 选自：H、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$ ；[0468] R^5 选自：H 和氰基；[0469] R^6 选自：H、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$ ；[0470] R^{11} 为 H；和[0471] R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和甲基（例如 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ， R^{13} 和 R^{14} 均为 H，或 R^{13} 和 R^{14} 均为甲基，而且，例如，对于 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ， R^{13} 和 R^{14} 均为甲基）。

[0472] 实施方案 57 涉及式 IA 化合物，其中取代基 B 选自：

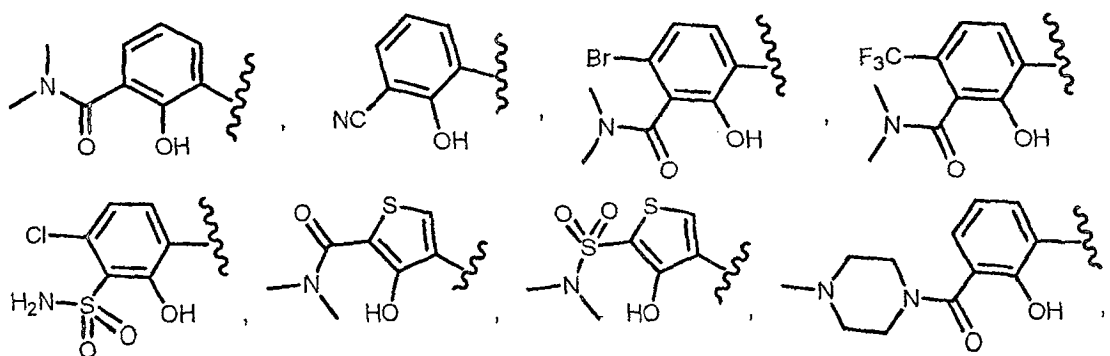
[0473]



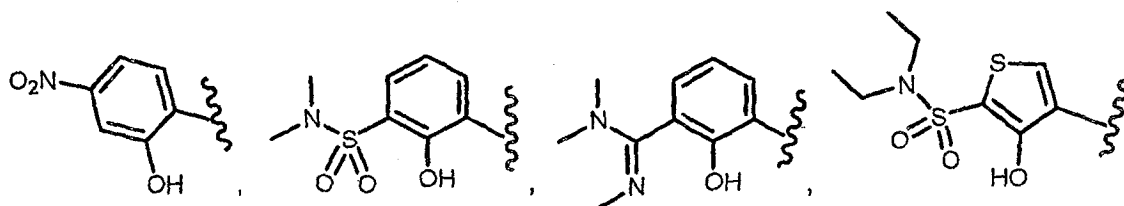
[0474] 其中所有取代基均如式 IA 的定义。

[0475] 实施方案 58 涉及式 IA 化合物，其中取代基 B 选自：

[0476]

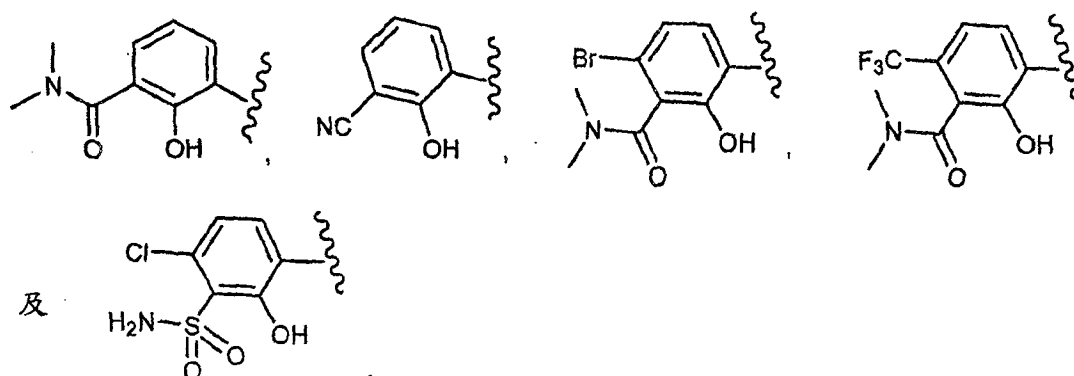


[0477]



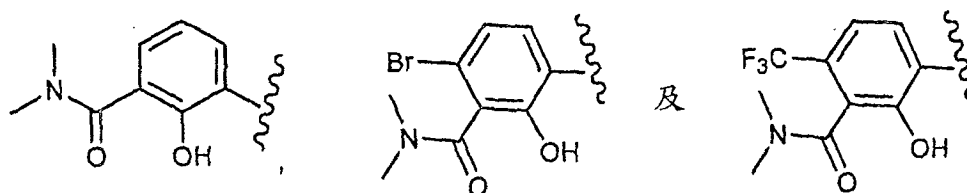
[0478] 实施方案 59 涉及式 IA 化合物,其中取代基 B 选自:

[0479]



[0480] 实施方案 60 涉及式 IA 化合物,其中取代基 B 选自:

[0481]



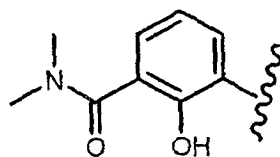
[0482] 实施方案 61 涉及式 IA 化合物,其中取代基 B 选自:

[0483]



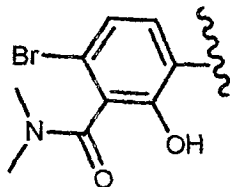
[0484] 实施方案 62 涉及式 IA 化合物,其中取代基 B 为:

[0485]



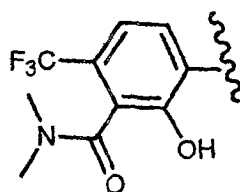
[0486] 实施方案 63 涉及式 IA 化合物,其中取代基 B 为:

[0487]



[0488] 实施方案 64 涉及式 IA 化合物,其中取代基 B 为:

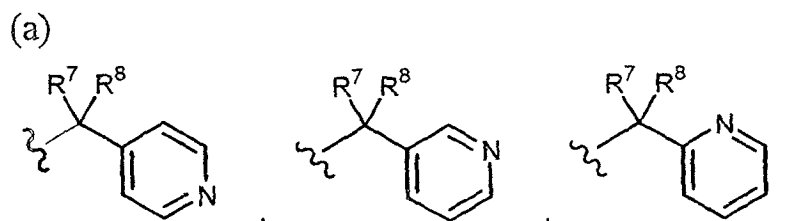
[0489]



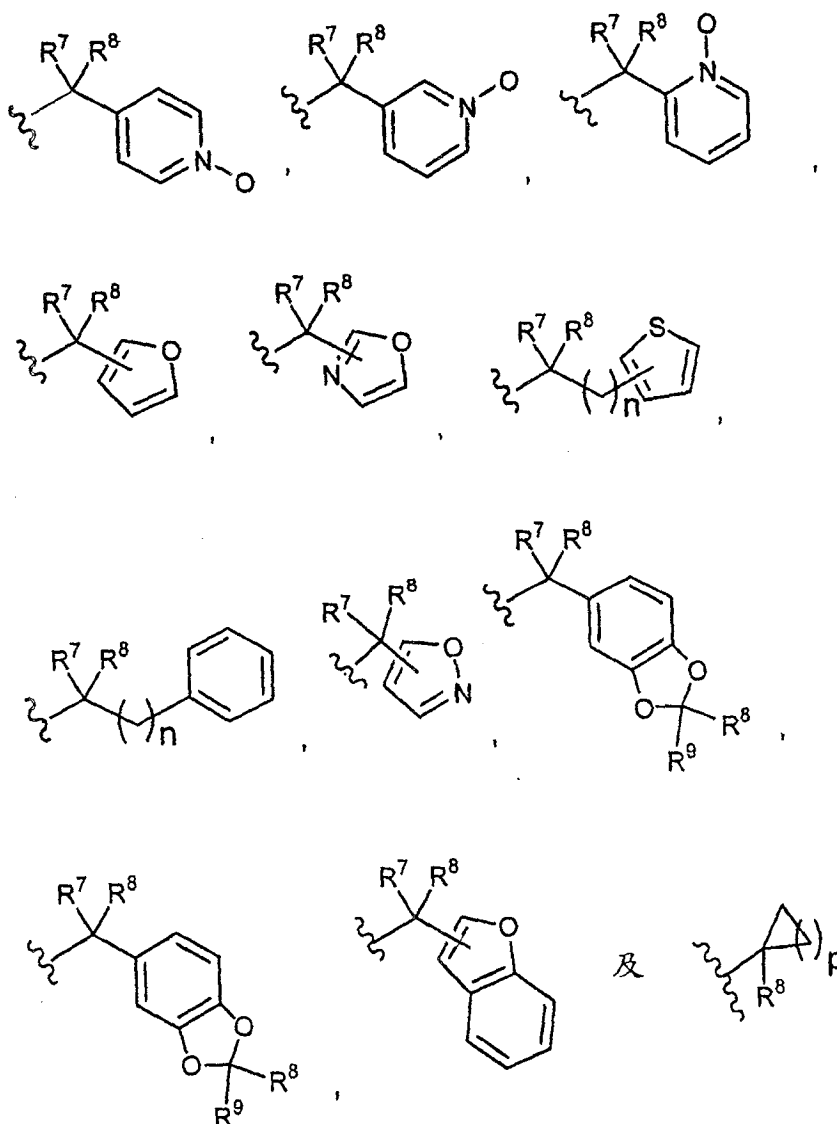
[0490] 实施方案 65 涉及式 IA 化合物,其中:

[0491] 取代基 A 选自:

[0492]



[0493]

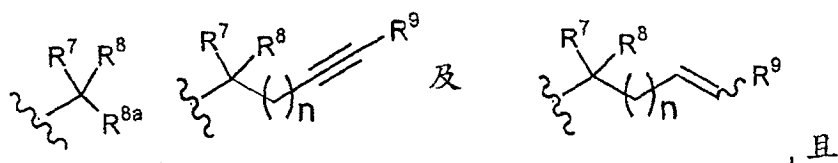


[0494] 其中上述环为未取代的或取代的,如关于式 IA 所述:

[0495] 与

[0496]

(b)

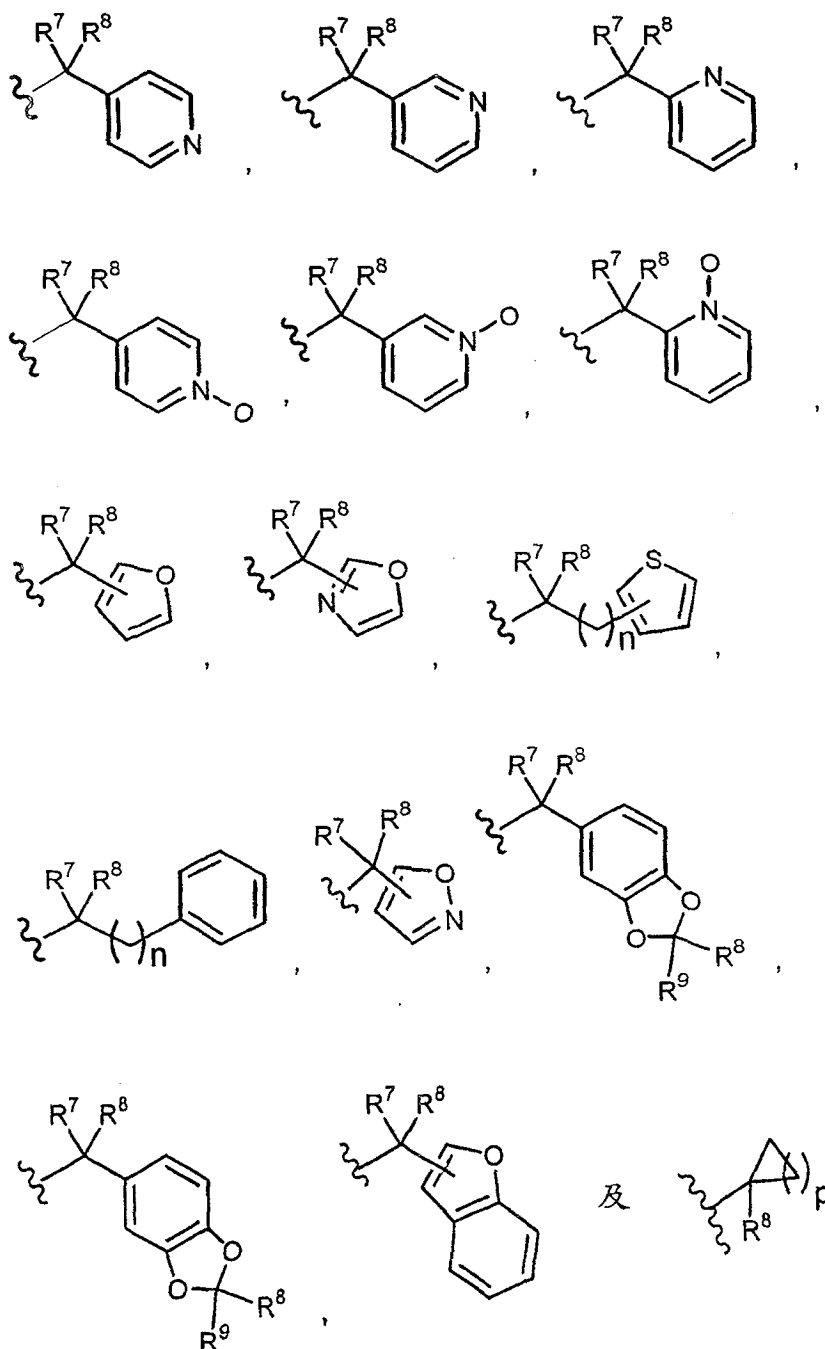


[0497] 其中在 (a) 与 (b) 中 : 各 R^7 和 R^8 独立选自 : H、未取代的或取代的烷基、未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂芳基、未取代的或取代的芳烷基、未取代的或取代的杂芳烷基、未取代的或取代的环烷基、未取代的或取代的环烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、氟烷基、炔基、链烯基和环烯基, 其中在所述 R^7 和 R^8 取代的基团上的取代基选自 : a) 氰基, b) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, e) $-\text{NO}_2$, f) $-\text{CF}_3$, g) $-\text{OR}^{13}$, h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, i) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, j) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 及 k) 卤素 ; 和 R^{8a} 和 R^9 均如式 IA 中的定义。

[0498] 实施方案 66 涉及式 IA 化合物, 其中取代基 A 选自:

[0499]

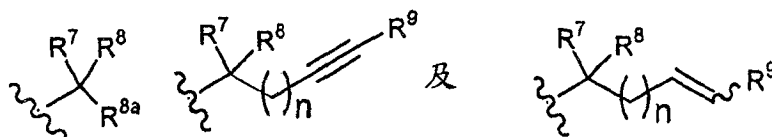
(a)



[0500] 其中上述环为未取代的,或上述环被 1 至 3 个独立选自以下的取代基取代:卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{NO}_2$;各 R^7 和 R^8 独立选自: H 、烷基(例如甲基、乙基、叔-丁基和异丙基)、氟烷基(例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$)、环烷基(例如环丙基和环己基)和环烷基烷基(例如环丙基甲基);和 R^9 选自: H 、卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{NO}_2$;和

[0501]

(b)

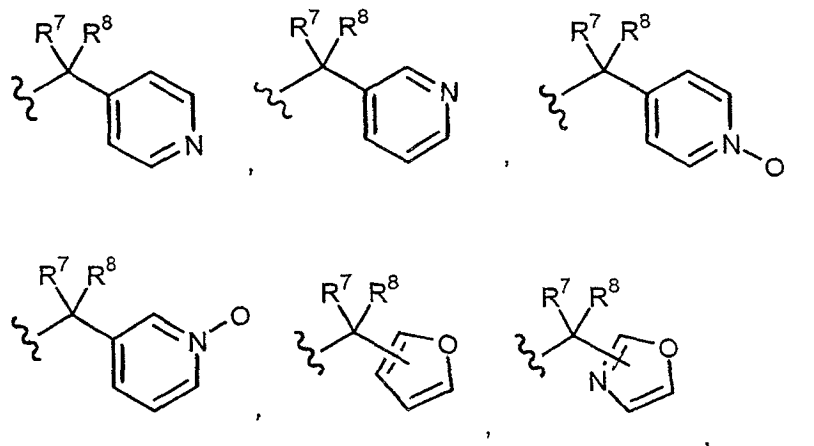


[0502] 其中各 R^7 和 R^8 独立选自 :H、烷基 (例如甲基、乙基、叔 - 丁基和异丙基)、氟烷基 (例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$)、环烷基 (例如环丙基和环己基) 和环烷基烷基 (例如环丙基甲基); 其中 R^{8a} 如在式 IA 中所定义, 且其中 R^9 选自 :H、卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{NO}_2$; 各 R^7 和 R^8 独立选自 :H、烷基 (例如甲基、乙基、叔 - 丁基和异丙基)、氟烷基 (例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$)、环烷基 (例如环丙基和环己基) 和环烷基烷基 (例如环丙基甲基)。

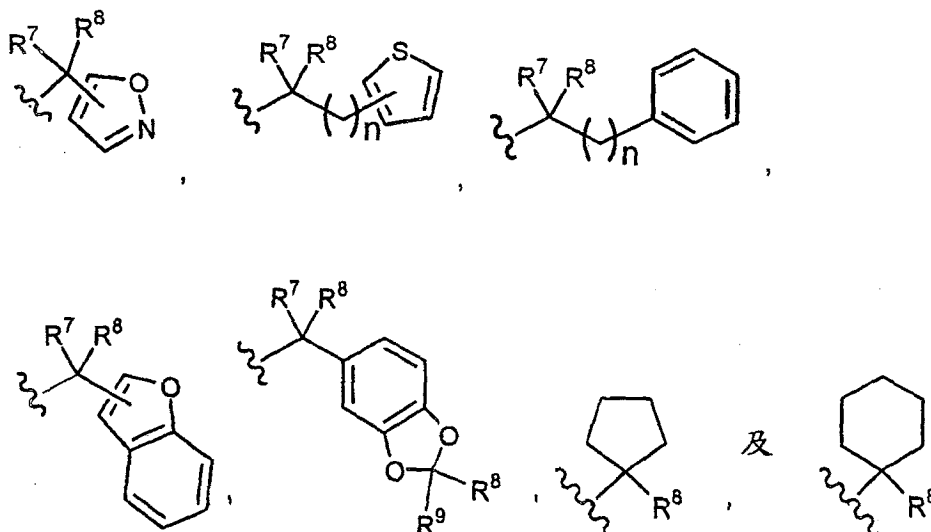
[0503] 实施方案 67 涉及新的式 IA 化合物, 其中取代基 A 选自 :

[0504]

(a)



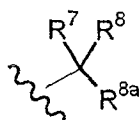
[0505]



[0506] 其中上述环为未取代的, 或上述环被 1 至 3 个独立选自以下的取代基取代 :H、F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$; R^7 选自 :H、氟烷基、烷基和环烷基; R^8 选自 :H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$; 和 R^9 选自 :H、F、Cl、Br、烷基或 $-\text{CF}_3$; 和

[0507]

(b)

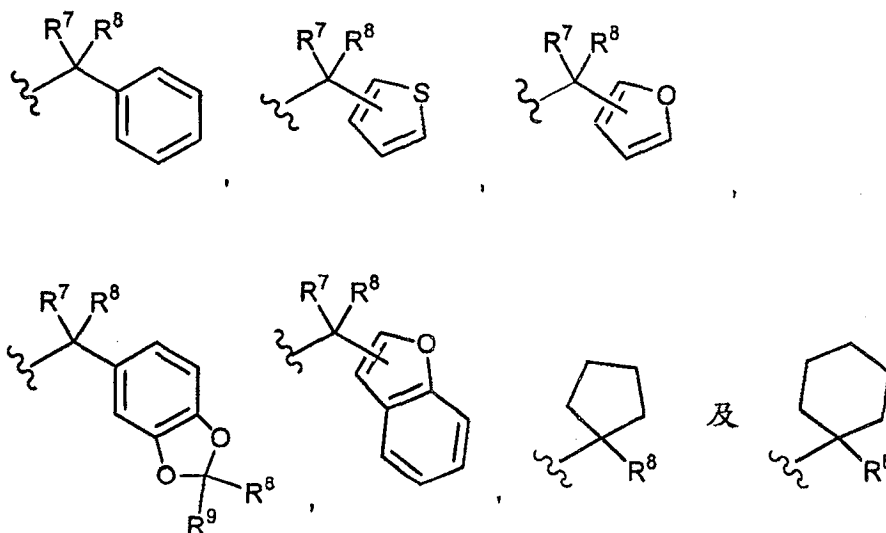


[0508] 其中 R^7 选自 :H、氟烷基、烷基和环烷基 ; R^8 选自 :H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$; 和 R^{8a} 如同对式 IA 的定义。

[0509] 实施方案 68 涉及式 IA 化合物, 其中取代基 A 选自 :

[0510]

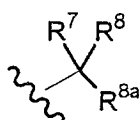
(a)



[0511] 其中上述环为未取代的, 或上述环被 1 至 3 个独立选自以下的取代基取代 :H、F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$; R^7 选自 :H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔 - 丁基 ; 和 R^8 为 H ; 和

[0512]

(b)

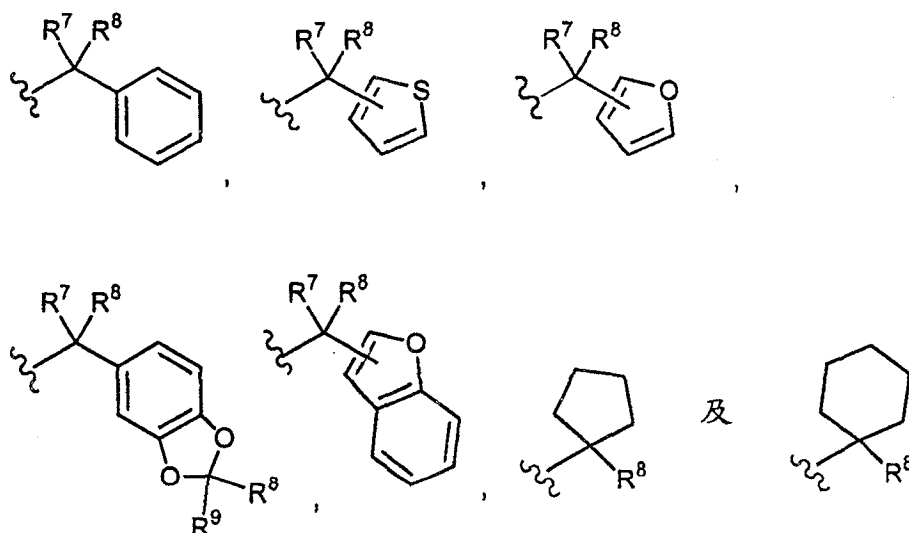


[0513] 其中 R^7 选自 :H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔 - 丁基 ; 和 R^8 为 H ; 及 R^{8a} 如同对式 IA 的定义。

[0514] 实施方案 69 涉及式 IA 化合物, 其中取代基 A 选自 :

[0515]

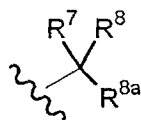
(a)



[0516] 其中上述环为未取代的,或上述环被 1 至 3 个独立选自以下的取代基取代 :F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$; R^7 选自 :H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔 - 丁基 ; 和 R^8 为 H ; 和

[0517]

(b)

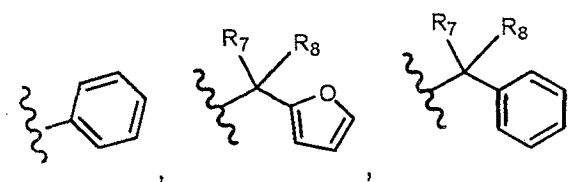


[0518] 其中 R^7 选自 :H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔 - 丁基 ; 和 R^8 为 H ; 及 R^{8a} 如同对式 IA 的定义 ;

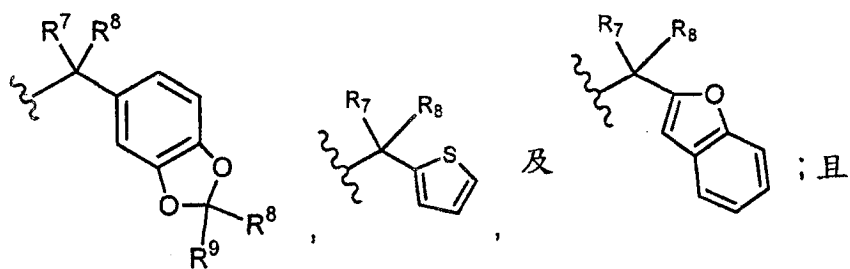
[0519] 实施方案 70 涉及式 IA 化合物,其中取代基 A 选自 :

[0520] (1) 未取代的或取代的 :

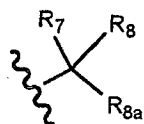
[0521]



[0522]



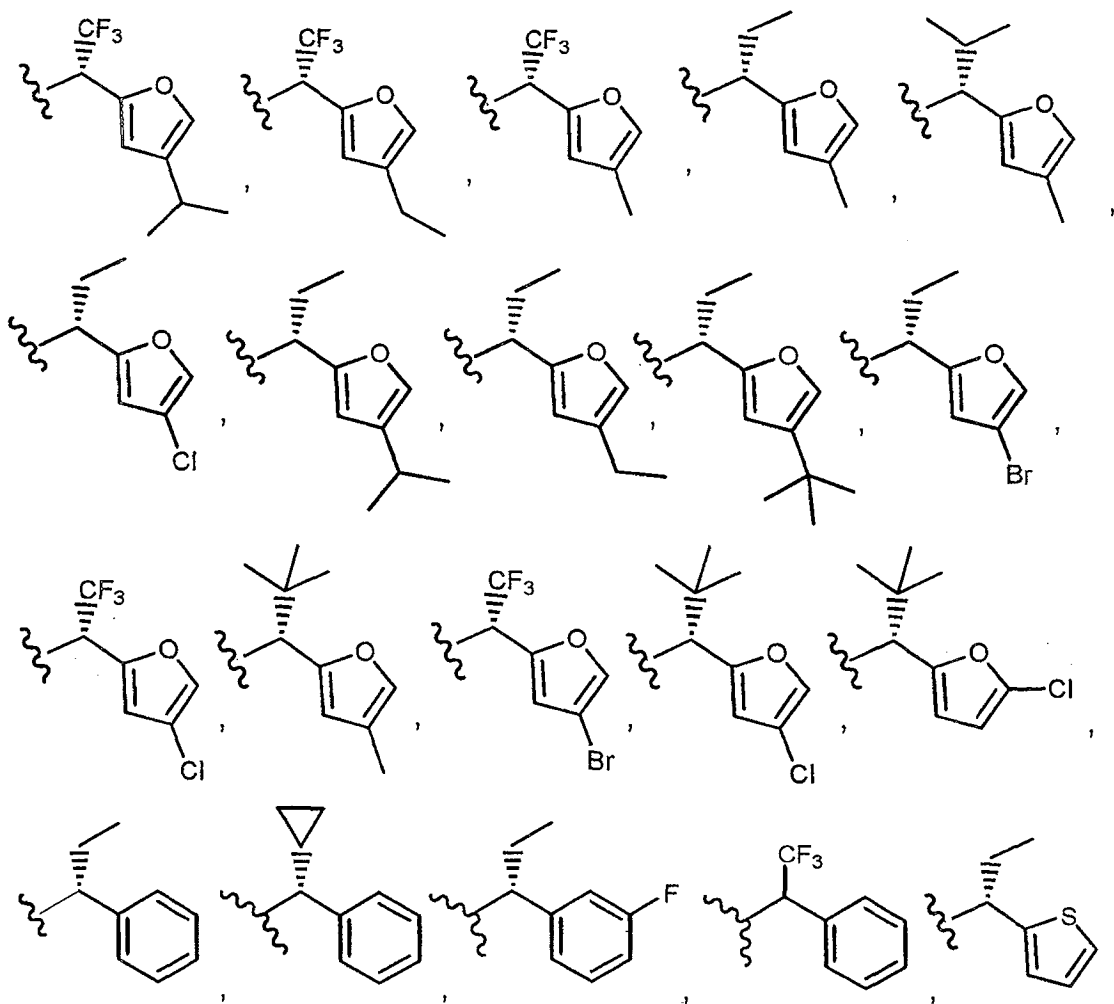
(2)



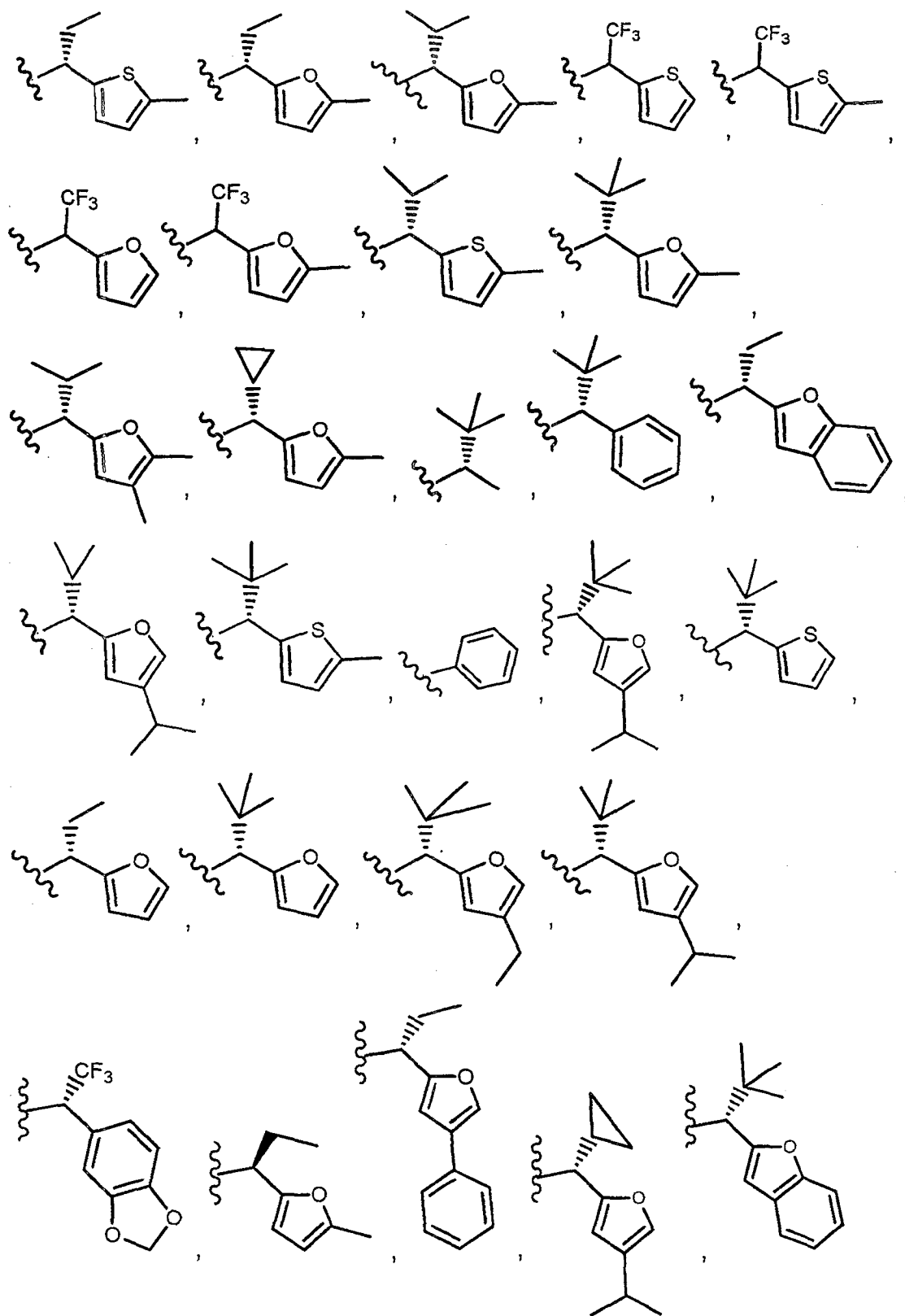
[0523] 其中所有取代基均如对式 IA 的定义。

[0524] 实施方案 71 涉及式 IA 化合物, 其中取代基 A 选自:

[0525]

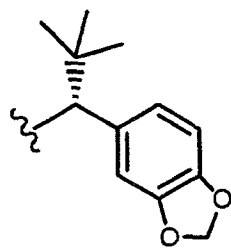


[0526]



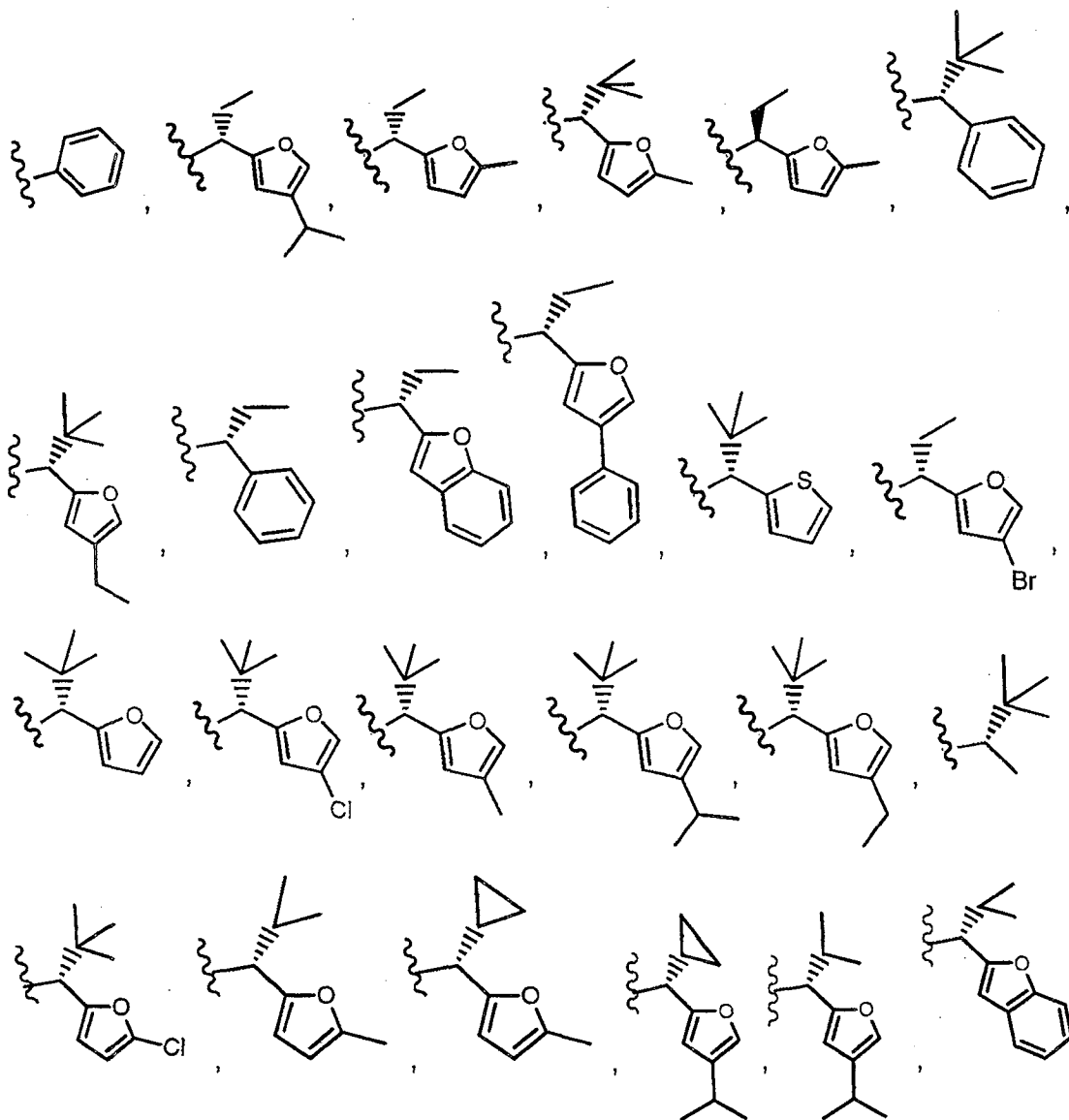
[0527]

及 and

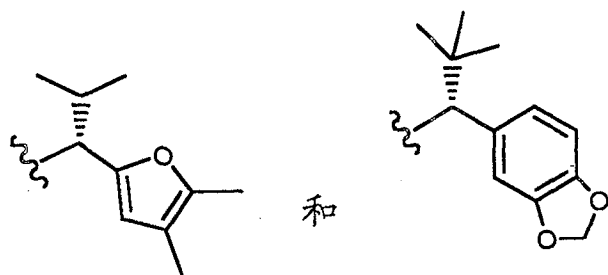


[0528] 实施方案 72 涉及式 IA 化合物,其中取代基 A 选自:

[0529]



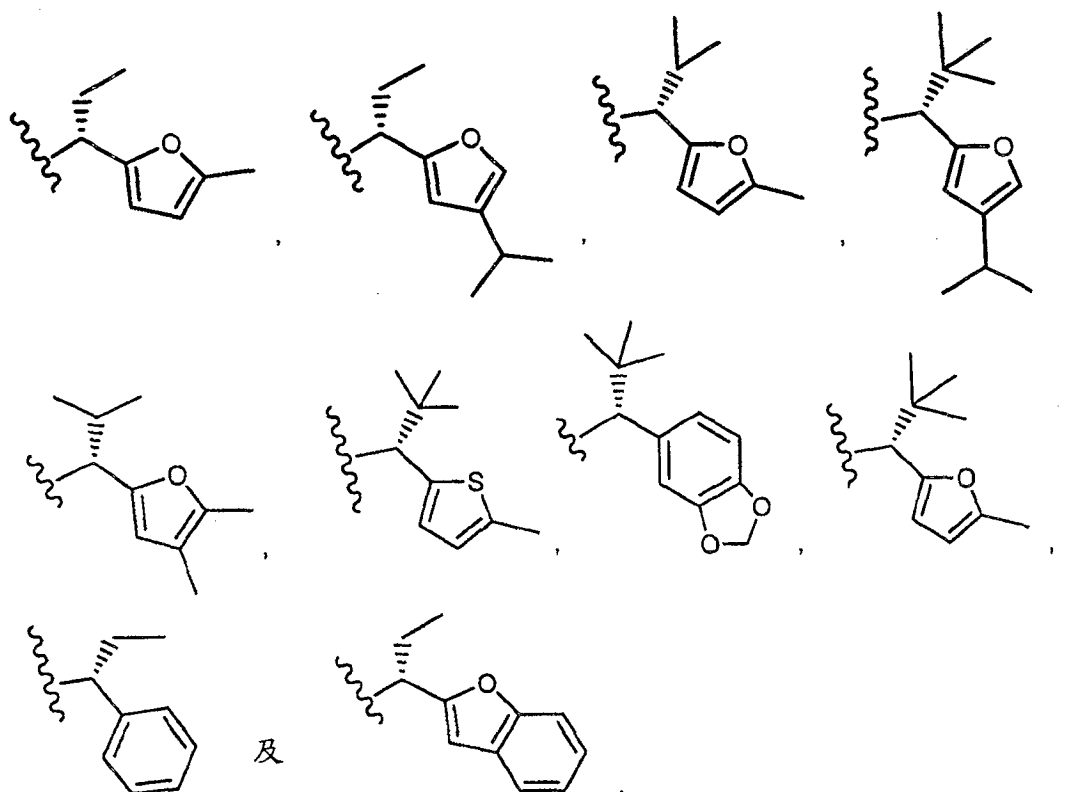
[0530]



和

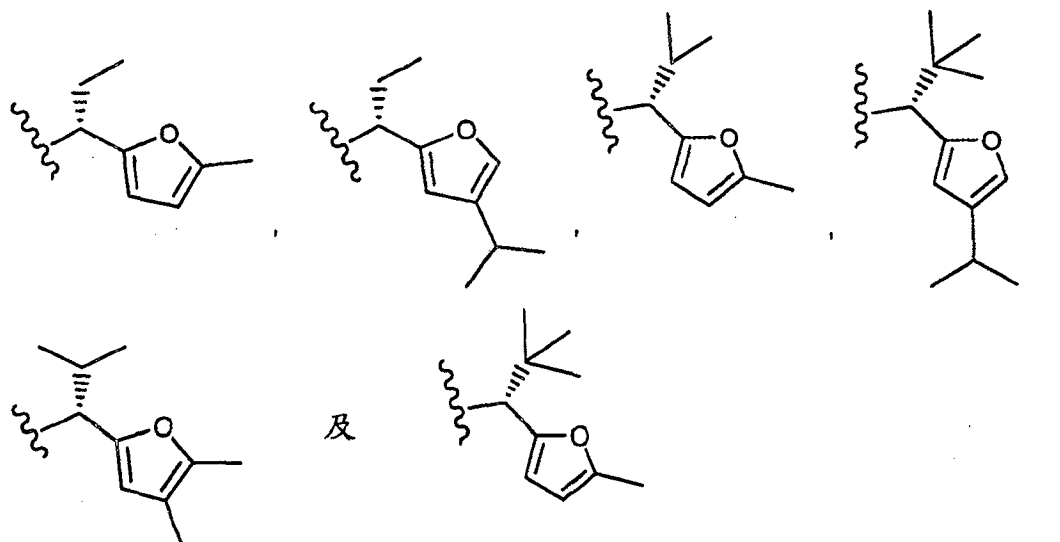
[0531] 实施方案 73 涉及式 IA 化合物,其中取代基 A 选自:

[0532]



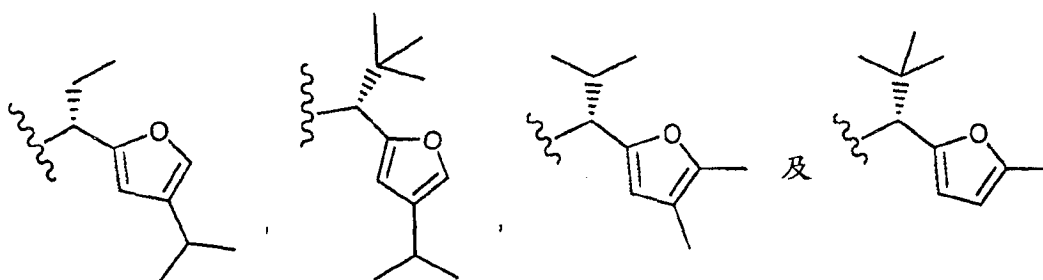
[0533] 实施方案 74 涉及式 IA 化合物,其中取代基 A 选自:

[0534]



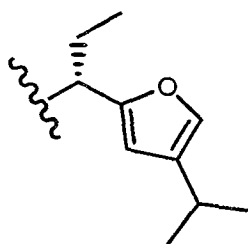
[0535] 实施方案 75 涉及式 IA 化合物,其中取代基 A 选自:

[0536]



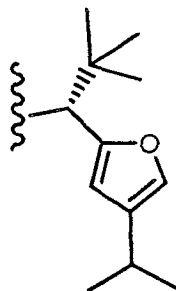
[0537] 实施方案 76 涉及式 IA 化合物,其中取代基 A 为:

[0538]



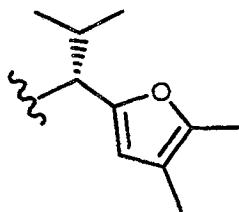
[0539] 实施方案 77 涉及式 IA 化合物,其中取代基 A 为:

[0540]



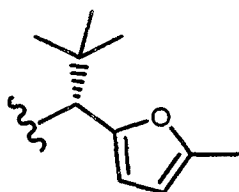
[0541] 实施方案 78 涉及式 IA 化合物,其中取代基 A 为:

[0542]



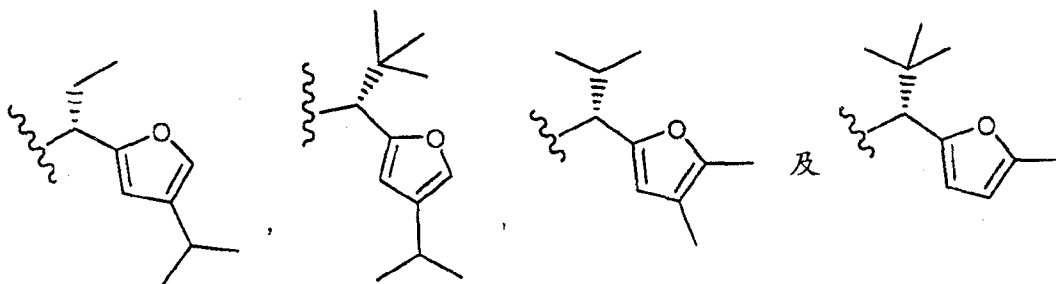
[0543] 实施方案 79 涉及式 IA 化合物,其中取代基 A 为:

[0544]



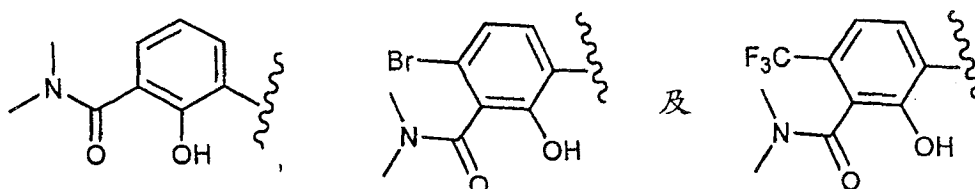
[0545] 实施方案 80 涉及式 IA 化合物,其中取代基 A 选自:

[0546]



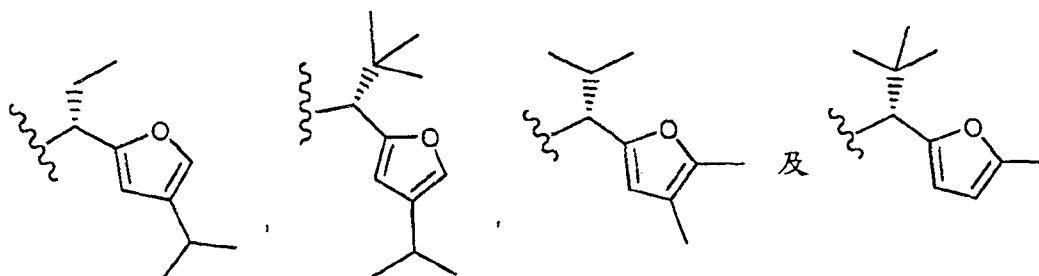
[0547] 而取代基 B 选自：

[0548]



[0549] 实施方案 81 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 选自：

[0550]



[0551] 而取代基 B 选自：

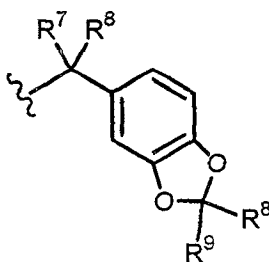
[0552]



[0553] 实施方案 82 涉及新的式 IA 化合物，其中 B 如在实施方案 1 至 64 的任一项中所述，而 A 如在实施方案 65 至 79 的任一项中所定义。

[0554] 实施方案 83 涉及式 IA 化合物，其中 B 如在实施方案 1 至 64 的任一项中所述，且 A 为：

[0555]

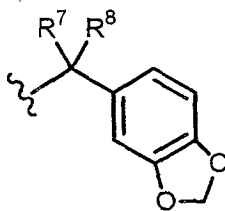


[0556] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0557] 实施方案 84 涉及式 IA 化合物，其中 B 如在实施方案 1 至 64 的任一项中所述，且

A 为：

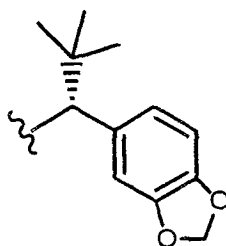
[0558]



[0559] 其中 R^7 为 H, 且 R^8 为烷基 (例如甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔-丁基), 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0560] 实施方案 85 涉及式 IA 化合物, 其中 B 如在实施方案 1 至 64 的任一项中所述, 且 A 为：

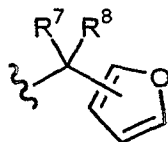
[0561]



[0562] 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0563] 实施方案 86 涉及式 IA 化合物, 其中 B 如在实施方案 1 至 64 的任一项中所述, 且 A 为：

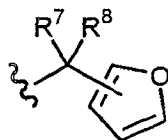
[0564]



[0565] 其中呋喃环为未取代的, 或如关于式 IA 在 A 的定义中所述被取代, 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0566] 实施方案 87 涉及式 IA 化合物, 其中 B 如在实施方案 1 至 64 的任一项中所述, 且 A 为

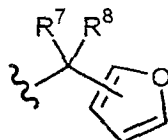
[0567]



[0568] 其中呋喃环为取代的, 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0569] 实施方案 88 涉及式 IA 化合物, 其中 B 如在实施方案 1 至 64 的任一项中所述, 且 A 为

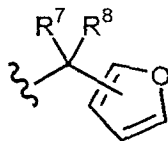
[0570]



[0571] 其中呋喃环被至少一个（例如 1 至 3, 或 1 至 2 个）烷基取代, 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0572] 实施方案 89 涉及式 IA 化合物, 其中 B 如在实施方案 1 至 64 的任一项中所述, A 为

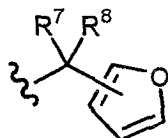
[0573]



[0574] 其中呋喃环被一个烷基取代, 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0575] 实施方案 90 涉及式 IA 化合物, 其中 B 如在实施方案 1 至 64 的任一项中所述, 且 A 为

[0576]



[0577] 其中呋喃环被一个 C₁-C₃ 烷基（例如甲基或异丙基）取代, 而所有其它取代基均如对式 IA 的定义。

[0578] 实施方案 91 涉及新的式 IA 化合物, 其中 B 如在实施方案 1 至 64 的任一项中所述, 且 A 如在实施方案 86 至 90 的任一项中所定义, 但 R⁷ 和 R⁸ 为相同或不同的, 且各选自 H 和烷基。

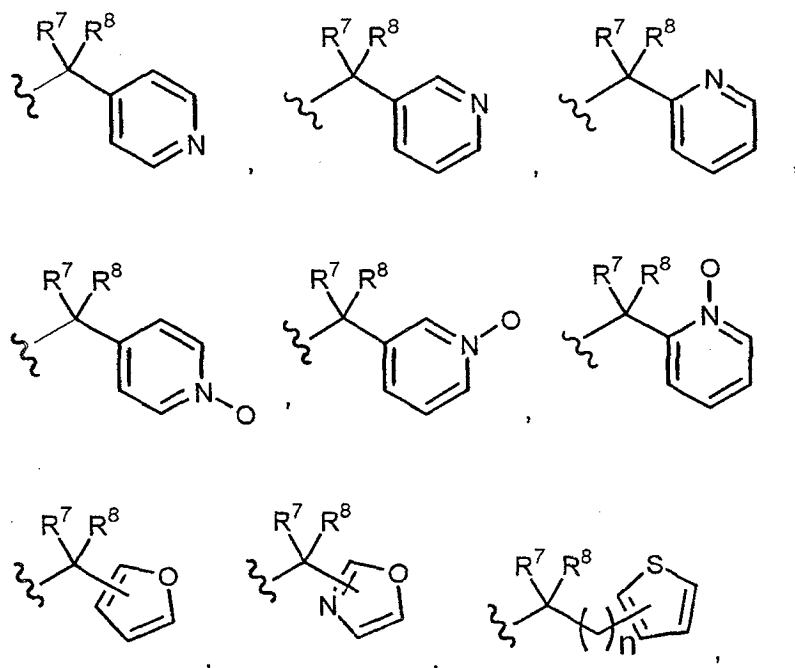
[0579] 实施方案 92 涉及新的式 IA 化合物, 其中 B 如在实施方案 1 至 64 的任一项中所述, 且 A 如在实施方案 86 至 90 的任一项中所定义, 但 R⁷ 为 H, 且 R⁸ 为烷基（例如乙基或叔-丁基）。

[0580] 实施方案 93 涉及式 IA 化合物, 其中：

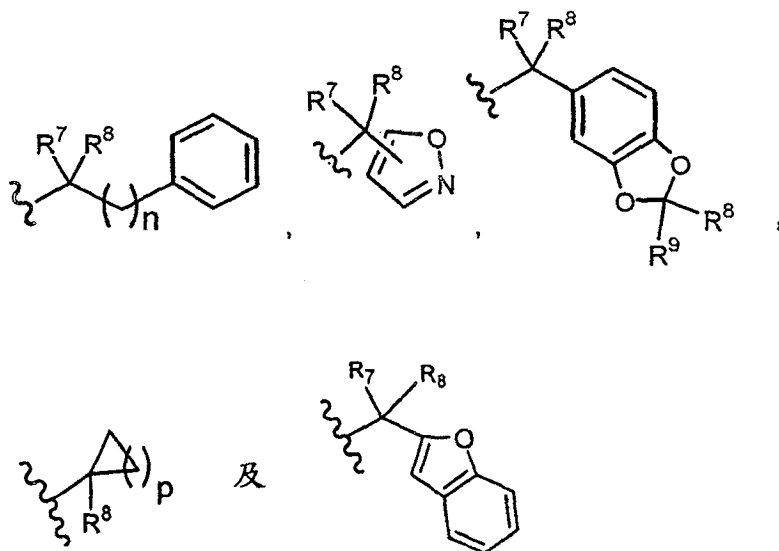
[0581] (1) 式 IA 中的取代基 A 选自：

[0582]

(a)



[0583]

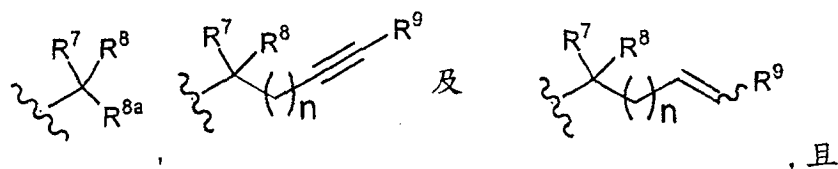


[0584] 其中上述环为未取代的或取代的,如式 IA 所述:

[0585] 和

[0586]

(b)

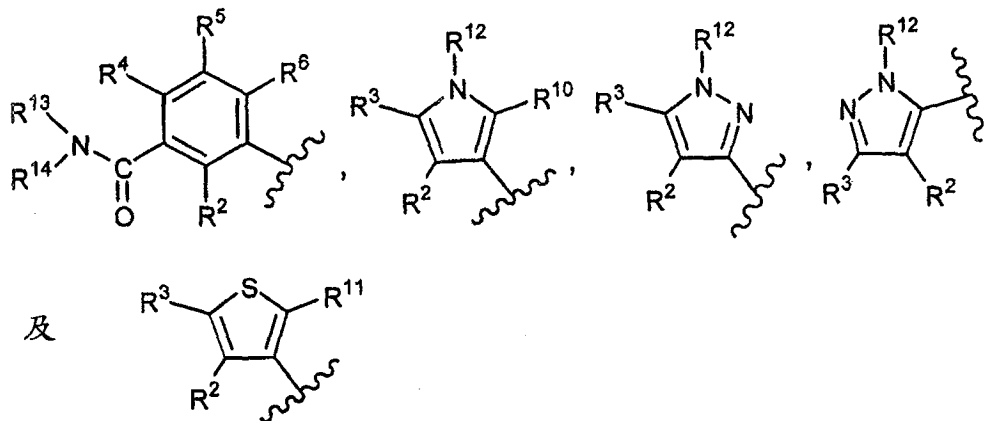


[0587] 其中,在上述 (a) 与 (b) 中:各 R^7 和 R^8 独立选自: H、未取代的或取代的烷基、未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂芳基、未取代的或取代的芳烷基、未取代的或取代的杂芳烷基、未取代的或取代的环烷基、未取代的或取代的环烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、

氟烷基、炔基、链烯基和环烯基,其中在所述 R^7 和 R^8 取代的基团上的取代基选自:a) 氰基, b) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, e) $-\text{NO}_2$, f) $-\text{CF}_3$, g) $-\text{OR}^{13}$, h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, i) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, j) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 及 k) 卤素;和 R^{8a} 和 R^9 均如式 IA 中的定义;和

[0588] (2) 式 IA 中的取代基 B 选自:

[0589]



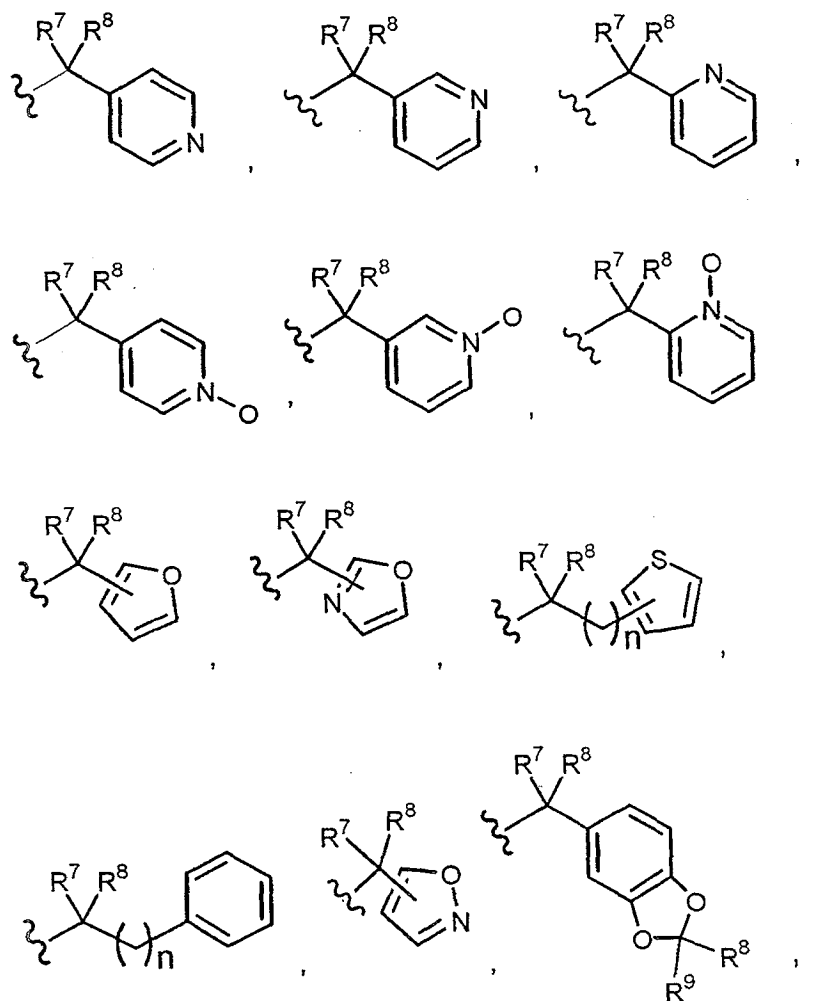
[0590] 其中 R^2 至 R^6 和 R^{10} 至 R^{14} 均如上文对新的式 IA 化合物的定义。

[0591] 实施方案 94 涉及式 IA 化合物,其中:

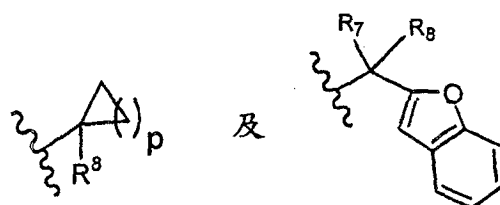
[0592] (1) 式 IA 中的取代基 A 选自:

[0593]

(a)



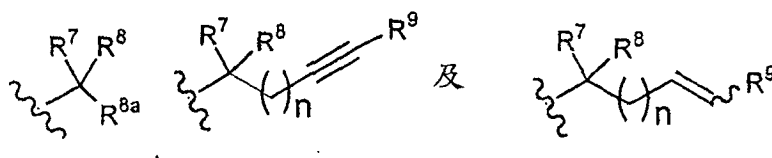
[0594]



[0595] 其中上述环为未取代的,或上述环被 1 至 3 个独立选自以下的取代基取代:卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{NO}_2$;各 R^7 和 R^8 独立选自:H、烷基(例如甲基、乙基、叔-丁基和异丙基)、氟烷基(例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$)、环烷基(例如环丙基和环己基)和环烷基烷基(例如环丙基甲基);和 R^9 选自:H、卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{NO}_2$;和

[0596]

(b)

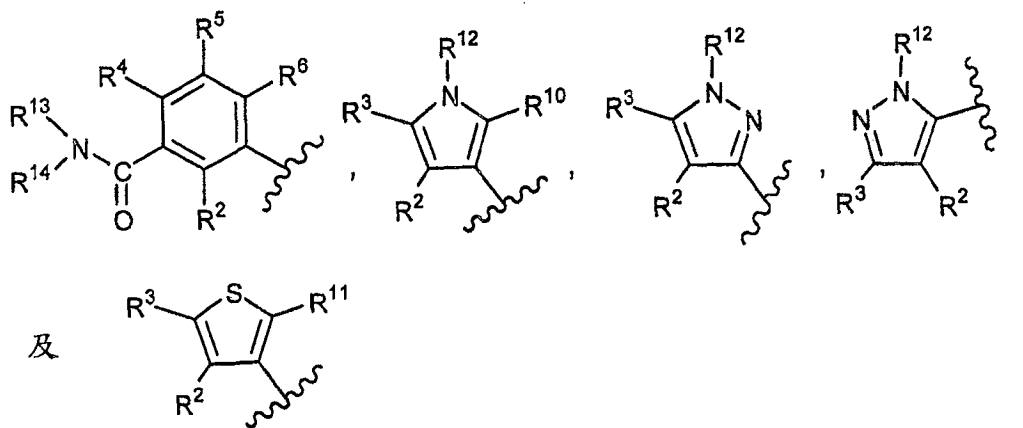


[0597] 其中各 R^7 和 R^8 独立选自:H、烷基(例如甲基、乙基、叔-丁基和异丙基)、氟烷

基（例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ）、环烷基（例如环丙基和环己基）和环烷基烷基（例如环丙基甲基）；其中 R^{8a} 如在式 IA 中所定义，且其中 R^9 选自： H 、卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{NO}_2$ ；各 R^7 和 R^8 独立选自： H 、烷基（例如甲基、乙基、叔丁基和异丙基）、氟烷基（例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ）、环烷基（例如环丙基和环己基）和环烷基烷基（例如环丙基甲基）；和

[0598] (2) 式 IA 中的取代基 B 选自：

[0599]



[0600] 其中

[0601] R^2 选自： H 、 OH 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ ；

[0602] R^3 选自： $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ；

[0603] R^4 选自： H 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 、卤素和 $-\text{CF}_3$ ；

[0604] R^5 选自： H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素和氰基；

[0605] R^6 选自： H 、烷基和 $-\text{CF}_3$ ；

[0606] 各 R^{10} 和 R^{11} 独立选自： R^{13} 、氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 和 氰基；

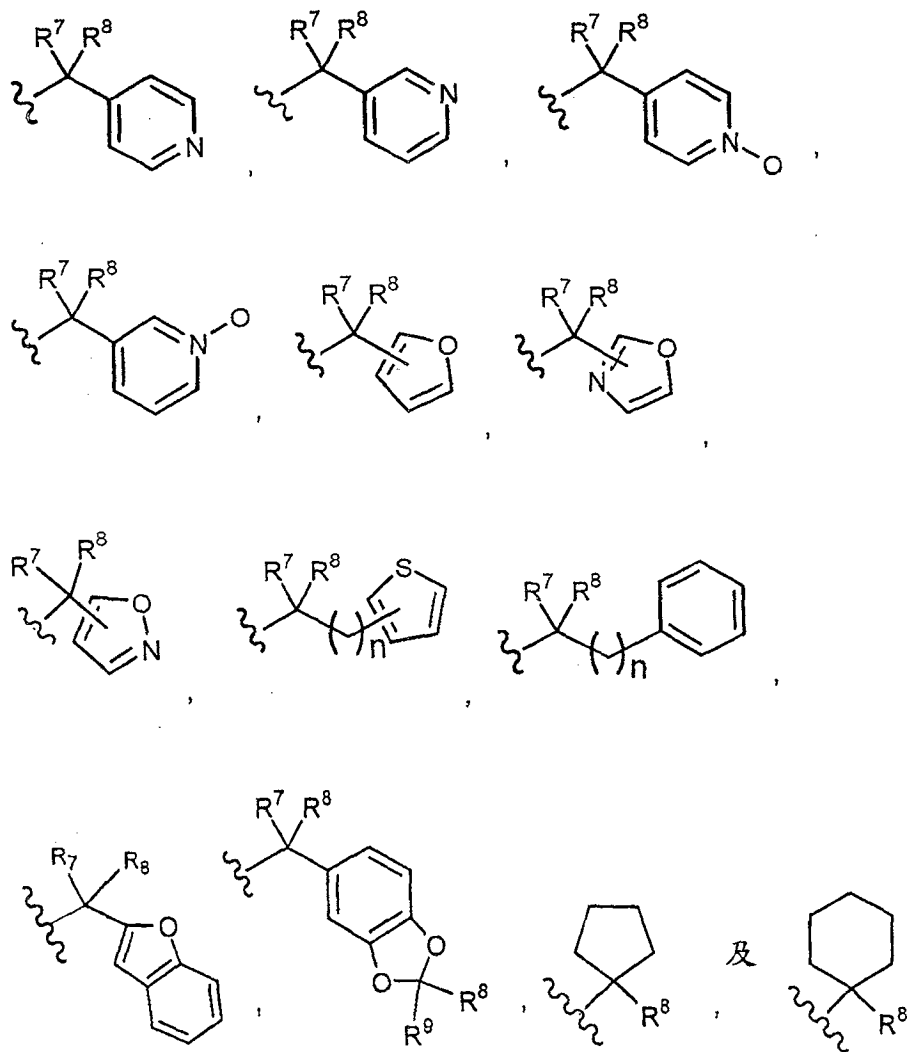
[0607] 各 R^{13} 和 R^{14} 独立选自： H 、甲基、乙基和异丙基；或

[0608] R^{13} 和 R^{14} 当和其在基团 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中所连接的氮结合在一起时，形成未取代的或取代的饱和杂环（优选为 3 至 7 元环），所述环任选具有一个另外的选自以下的杂原子： O 、 S 或 NR^{18} ；其中 R^{18} 选自： H 、烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ；其中各 R^{19} 和 R^{20} 独立选自：烷基、芳基和杂芳基；其中有 1 至 3 个取代基在取代的环化 R^{13} 和 R^{14} 基团上（即， R^{13} 和 R^{14} 与它们所结合的氮结合在一起所形成的环上的取代基），且各取代基独立选自：烷基、芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，条件是 R^{15} 不为 H 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 卤素；和其中各 R^{15} 和 R^{16} 独立选自： H 、烷基、芳基、芳烷基、环烷基和杂芳基。

[0609] 实施方案 95 涉及式 IA 化合物，其中式 IA 中的取代基 A 甚至更优选选自：

[0610]

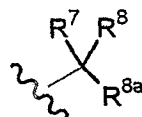
(a)



[0611] 其中上述环为未取代的,或上述环被 1 至 3 个独立选自以下的取代基取代: H、F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$; R^7 选自: H、氟烷基、烷基和环烷基; R^8 选自: H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$; 和 R^9 选自: H、F、Cl、Br、烷基或 $-\text{CF}_3$; 和

[0612]

(b)



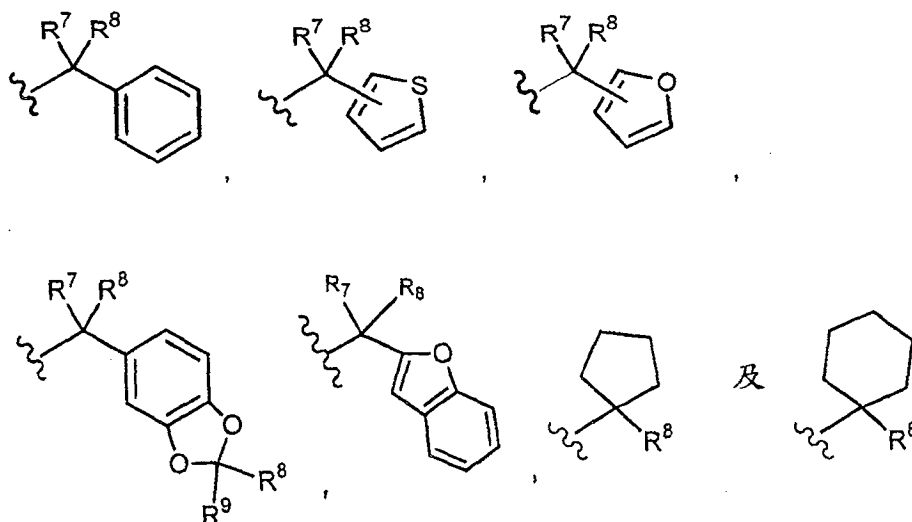
[0613] 其中 R^7 选自: H、氟烷基、烷基和环烷基; R^8 选自: H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$; 和 R^{8a} 如同对式 IA 的定义。

[0614] 实施方案 96 涉及式 IA 化合物, 其中:

[0615] (1) 式 IA 中的取代基 A 选自:

[0616]

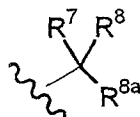
(a)



[0617] 其中上述环为未取代的,或上述环被 1 至 3 个独立选自以下的取代基取代: H、F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$; R^7 选自: H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔-丁基;和 R^8 为 H;和

[0618]

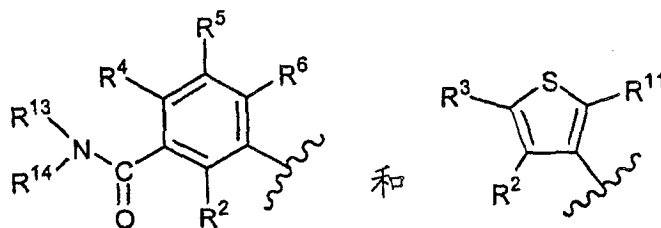
(b)



[0619] 其中 R^7 选自: H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔-丁基;和 R^8 为 H;及 R^{8a} 如同对式 IA 的定义。

[0620] (2) 式 IA 中的取代基 B 选自:

[0621]



[0622] 其中:

[0623] R^2 选自: H、OH、 $-\text{NHC(O)R}^{13}$ 和 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$;

[0624] R^3 选自: $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 和 $-\text{C(O)OR}^{13}$;

[0625] R^4 选自: H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、烷基(例如 $-\text{CH}_3$ 和乙基)、 $-\text{CF}_3$ 和卤素;

[0626] R^5 选自: H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素和氰基;和

[0627] R^6 选自: H、烷基和 $-\text{CF}_3$;

[0628] R^{11} 选自: H、卤素及烷基;和

[0629] 各 R^{13} 和 R^{14} 独立选自: H、甲基、乙基和异丙基;或

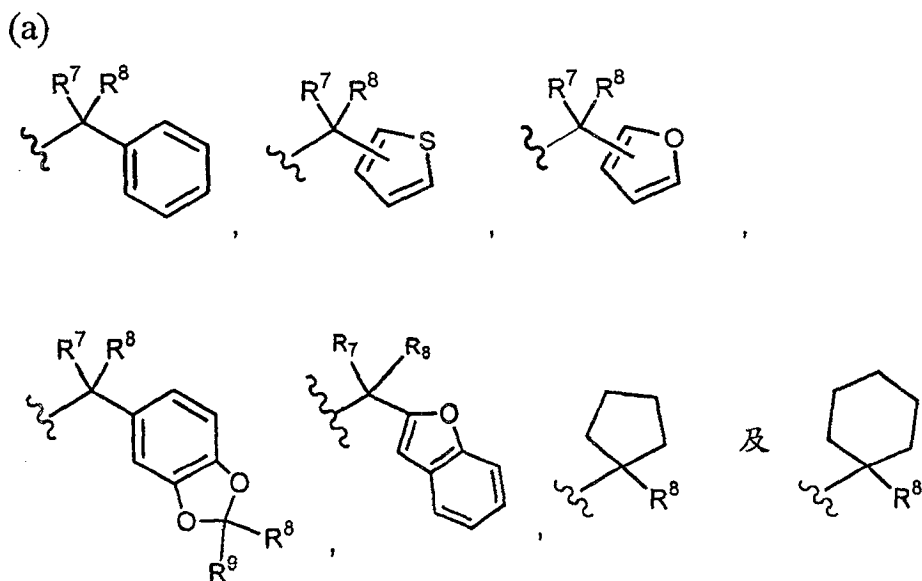
[0630] R^{13} 和 R^{14} 当和其在基团 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中所连接的氮结合在一起

时,形成未取代的或取代的饱和杂环(优选为3至7元环),所述环任选具有一个选自以下的另外的杂原子O、S或NR¹⁸,其中R¹⁸选自H、烷基、芳基、杂芳基、-C(O)R¹⁹、-SO₂R¹⁹和-C(O)NR¹⁹R²⁰,其中各R¹⁹和R²⁰独立选自烷基、芳基和杂芳基,其中有1至3个取代基在取代的环化R¹³和R¹⁴基团上(即,在R¹³和R¹⁴与它们所结合的氮结合在一起所形成的环上),且各取代基独立选自:烷基、芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳烷基、氨基、-C(O)OR¹⁵、-C(O)NR¹⁵R¹⁶、-SO₂NR¹⁵R¹⁶、-C(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵,条件是R¹⁵不为H、-NHC(O)NR¹⁵R¹⁶和卤素;和其中各R¹⁵和R¹⁶独立选自:H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基和杂芳基。

[0631] 实施方案97涉及式IA化合物,其中:

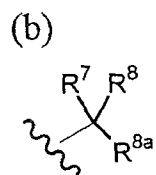
[0632] (1) 式IA中的取代基A选自:

[0633]



[0634] 其中上述环为未取代的,或上述环被1至3个独立选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、烷基、环烷基和-CF₃;R⁷选自:H、-CF₃、-CF₂CH₃、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔-丁基;和R⁸为H;和

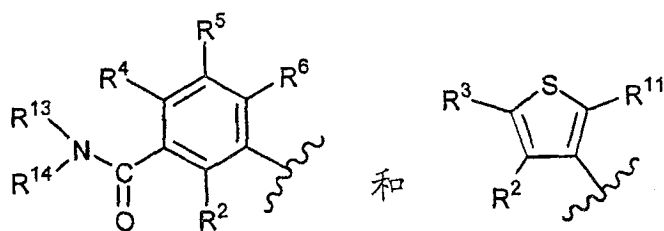
[0635]



[0636] 其中R⁷选自:H、-CF₃、-CF₂CH₃、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔-丁基;和R⁸为H;及R^{8a}如同对式IA的定义;

[0637] (2) 式IA中的取代基B选自:

[0638]



[0639] 其中：

[0640] R^2 选自：H、OH、 $-\text{NHC}(O)R^{13}$ 和 $-\text{NHSO}_2R^{13}$ ；

[0641] R^3 选自： $-\text{C}(O)\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基和 $-\text{SO}_2R^{13}$ ；

[0642] R^4 选自：H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、烷基（例如 $-\text{CH}_3$ 和乙基）、 $-\text{CF}_3$ 和卤素；

[0643] R^5 选自：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素和氰基；和

[0644] R^6 选自：H、烷基和 $-\text{CF}_3$ ；

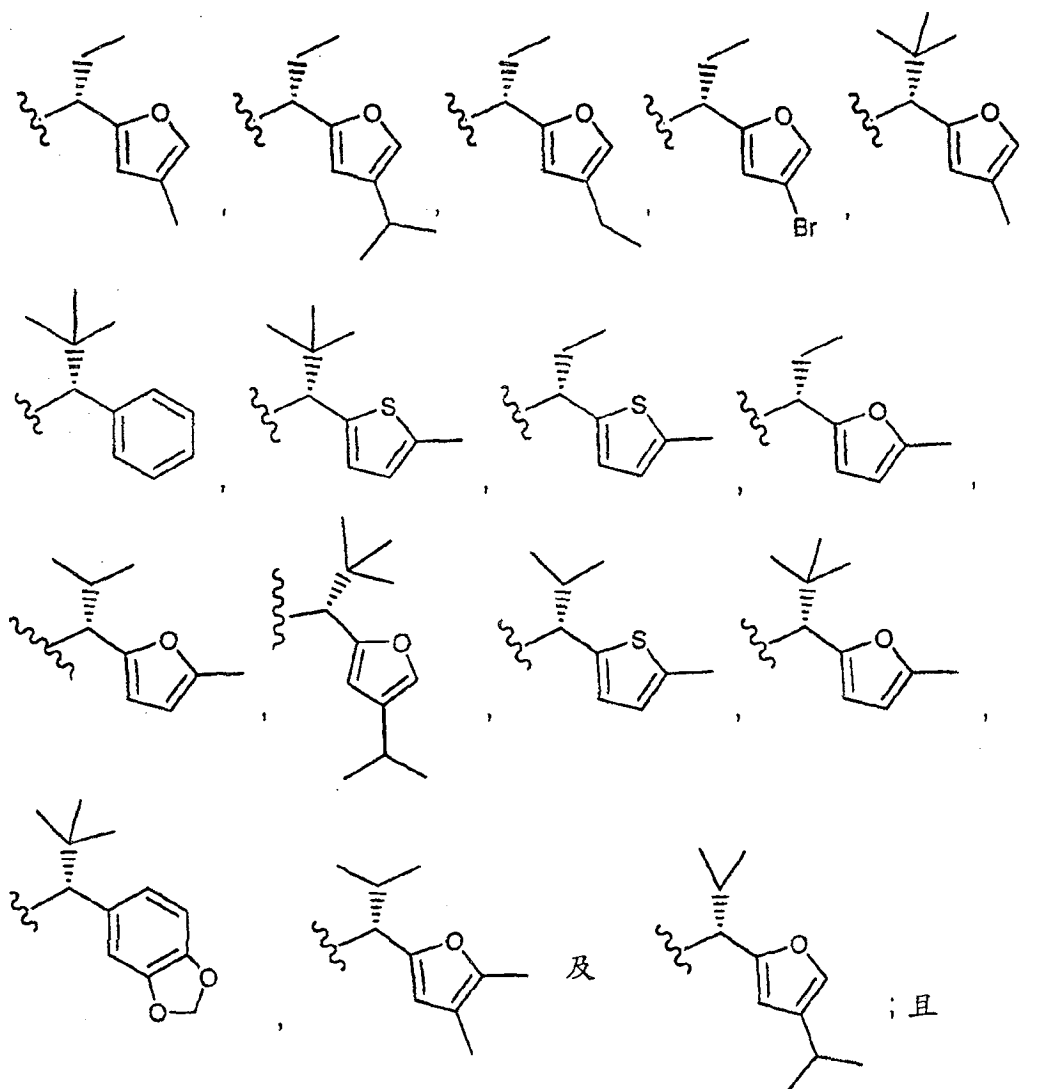
[0645] R^{11} 选自：H、卤素及烷基；和

[0646] 各 R^{13} 和 R^{14} 独立选自：H 和未取代的烷基（例如甲基和乙基）。

[0647] 实施方案 98 涉及式 IA 化合物，其中：

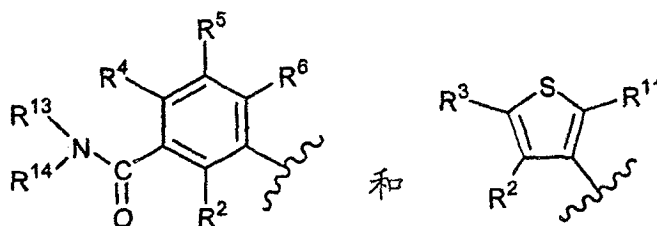
[0648] (1) 式 IA 中的取代基 A 选自：

[0649]



[0650] (2) 式 IA 中的取代基 B 选自：

[0651]



[0652] 其中：

[0653] R^2 为 $-OH$ ；

[0654] R^3 选自： $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 和 $-CONR^{13}R^{14}$ ；

[0655] R^4 选自： H 、 Br 、 $-CH_3$ 、乙基和 $-CF_3$ ；

[0656] R^5 选自： H 和氰基；

[0657] R^6 选自： H 、 $-CH_3$ 和 $-CF_3$ ；

[0658] R^{11} 为 H ；和

[0659] R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和甲基（例如，对 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ， R^{13} 和 R^{14} 均为 H ，或 R^{13} 和 R^{14} 均为甲基，而且，例如，对 $-CONR^{13}R^{14}$ ， R^{13} 和 R^{14} 均为甲基）。

[0660] 实施方案 99 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 70 中所定义，而取代基 B 如在实施方案 57 中所定义。

[0661] 实施方案 100 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 70 中所定义，而取代基 B 如在实施方案 58 中所定义。

[0662] 实施方案 101 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 70 中所定义，而取代基 B 如在实施方案 59 中所定义。

[0663] 实施方案 102 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 71 中所定义，而取代基 B 如在实施方案 57 中所定义。

[0664] 实施方案 103 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 71 中所定义，而取代基 B 如在实施方案 58 中所定义。

[0665] 实施方案 104 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 71 中所定义，而取代基 B 如在实施方案 59 中所定义。

[0666] 实施方案 105 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 72 中所定义，而取代基 B 如在实施方案 57 中所定义。

[0667] 实施方案 106 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 72 中所定义，而取代基 B 如在实施方案 58 中所定义。

[0668] 实施方案 107 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 72 中所定义，而取代基 B 如在实施方案 59 中所定义。

[0669] 实施方案 108 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 73 中所定义，而取代基 B 如在实施方案 57 中所定义。

[0670] 实施方案 109 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 73 中所定义，而取代基 B 如在实施方案 58 中所定义。

[0671] 实施方案 110 涉及式 IA 化合物，其中取代基 A 如在实施方案 73 中所定义，而取代

基 B 如在实施方案 59 中所定义。

[0672] 实施方案 111 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 H。

[0673] 实施方案 112 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-C(O)R^{13}$ 。

[0674] 实施方案 113 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-C(O)R^{13}$, 且其中在所述 R^{50} 取代基中的 R^{13} 为烷基。

[0675] 实施方案 114 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-C(O)C_2H_5$ 。

[0676] 实施方案 115 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-C(O)OR^{13}$ 。

[0677] 实施方案 116 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-C(O)OR^{13}$, 且其中在所述 R^{50} 取代基中的 R^{13} 为烷基。

[0678] 实施方案 117 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-C(O)OC_2H_5$ 。

[0679] 实施方案 117 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 。

[0680] 实施方案 118 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, 且其中在所述 R^{50} 取代基中的 R^{13} 和 R^{14} 各独立选自 :H 和烷基。

[0681] 实施方案 119 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-C(O)NH_2$ 。

[0682] 实施方案 120 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-C(O)N(CH_3)_2$ 。

[0683] 实施方案 121 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 。

[0684] 实施方案 122 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, 且其中在所述 R^{50} 取代基中的 R^{13} 和 R^{14} 各独立选自 :H 和烷基。

[0685] 实施方案 123 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-S(O)_2NH_2$ 。

[0686] 实施方案 124 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-CF_3$ 。

[0687] 实施方案 125 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-CN$ 。

[0688] 实施方案 126 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-NO_2$ 。

[0689] 实施方案 127 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 $-NR^{13}R^{14}$ 。

[0690] 实施方案 128 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为 R^{13} 。

[0691] 实施方案 129 涉及实施方案 1 至 110 中的任一项, 其中 R^{50} 为卤代基 (例如 Cl 或 Br)。

[0692] 实施方案 130 涉及实施方案 1 至 129 中的任一项, 其中式 IA 化合物为式 IA. 1 化合物。

[0693] 实施方案 131 涉及实施方案 1 至 129 中的任一项, 其中式 IA 化合物为式 I A. 2 化合物。

[0694] 实施方案 132 涉及实施方案 1 至 131 中的任一项, 其中式 IA 化合物为药学上可接受的盐。

[0695] 实施方案 133 涉及实施方案 1 至 131 中的任一项, 其中式 IA 化合物为钠盐。

[0696] 实施方案 134 涉及实施方案 1 至 131 中的任一项, 其中式 IA 化合物为钙盐。

[0697] 实施方案 135 涉及下文所述任一种本发明代表性化合物的药学上可接受盐。

[0698] 实施方案 136 涉及下文所述任一种代表性化合物的钠盐。

[0699] 实施方案 137 涉及下文所述任一种代表性化合物的钙盐。

[0700] 实施方案 138 涉及一种药用组合物, 其包含至少一种 (例如 1 至 3 种, 通常为 1 种) 如实施方案 1 至 137 的任一项中所述的式 IA 化合物以及药学上可接受的载体 (或稀

释剂)。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0701] 实施方案 139 涉及一种治疗本文中所述任一种疾病或病症(即趋化因子介导的疾病或病症)的方法,该方法包括给予需要此种治疗的患者有效量(例如治疗有效量)的如实施方案 1 至 137 的任一项中所述的式 IA 化合物。

[0702] 实施方案 140 涉及一种治疗本文中所述任一种疾病(即趋化因子介导的疾病)的方法,该方法包括给予需要此种治疗的患者有效量(例如治疗有效量)的如实施方案 138 中所述的药用组合物。

[0703] 实施方案 141 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗类风湿性关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0704] 实施方案 142 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗类风湿性关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物。

[0705] 实施方案 143 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗类风湿性关节炎的方法,该方法包括联合给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为 1 种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物以及至少一种选自以下的化合物:COX-2 抑制剂、COX 抑制剂、免疫抑制剂(例如氨甲蝶呤、环孢菌素、来氟米特及柳氮磺胺吡啶)、类固醇(例如 β -methasone、可的松及地塞米松)、PDE IV 抑制剂、抗-TNF- α 化合物、MMP 抑制剂、糖皮质激素、趋化因子抑制剂、CB2- 选择性抑制剂及适用于治疗类风湿性关节炎的其它种类化合物。当使用一种以上的实施方案 1 至 137 的化合物时,各化合物独立选自所述实施方案。

[0706] 实施方案 144 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗类风湿性关节炎的方法,该方法包括联合给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物以及至少一种选自以下的化合物:COX-2 抑制剂、COX 抑制剂、免疫抑制剂(例如氨甲蝶呤、环孢菌素、来氟米特及柳氮磺胺吡啶)、类固醇(例如 β -methasone、可的松及地塞米松)、PDE IV 抑制剂、抗-TNF- α 化合物、MMP 抑制剂、糖皮质激素、趋化因子抑制剂、CB2- 选择性抑制剂及治疗类风湿性关节炎所需的其它种类化合物。

[0707] 实施方案 145 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗 COPD 的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0708] 实施方案 146 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗 COPD 的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物。

[0709] 实施方案 147 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0710] 实施方案 148 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物。

[0711] 实施方案 149 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物,并给予治疗有效量的至少一种选自以下的药物包括 NSAID、COXIB 抑制剂、抗抑郁剂及抗惊厥剂。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0712] 实施方案 150 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物,并给予治疗有效量的至少一种选自以下的药物:NSAID、COXIB 抑制剂、抗抑郁剂及抗惊厥剂。

[0713] 实施方案 151 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物,并给予治疗有效量的至少一种 NSAID。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0714] 实施方案 152 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物,并给予治疗有效量的至少一种 NSAID。

[0715] 实施方案 153 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物,并给予治疗有效量的至少一种 COXIB 抑制剂。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0716] 实施方案 154 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 137 中所述的药用组合物,并给予治疗有效量的至少一种 COXIB 抑制剂。

[0717] 实施方案 155 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物,并给予治疗有效量的至少一种抗抑郁剂。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0718] 实施方案 156 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物,并给予治疗有效量的至少一种抗抑郁剂。

[0719] 实施方案 157 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物,并给予治疗有效量的至少一种抗惊厥剂。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0720] 实施方案 158 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物,并给予治疗有效量的至少一种抗惊厥剂。

[0721] 实施方案 159 涉及一种以任一项实施方案 149-152 治疗疼痛的方法,其中所述 NSAID 选自:吡罗昔康、酮洛芬、萘普生、吲哚美辛及布洛芬。

[0722] 实施方案 160 涉及一种以实施方案 149、150、153 及 154 中的任一项治疗疼痛的方法,其中所述 COXIB 抑制剂选自:罗非考昔和塞来考昔。

[0723] 实施方案 160 涉及一种以实施方案 149、150、155 及 156 的任一项治疗疼痛的方法,其中所述抗抑郁剂选自:阿米替林与去甲替林。

[0724] 实施方案 162 涉及一种以实施方案 149、150、157 及 158 的任一项治疗疼痛的方法,其中所述抗惊厥剂选自:加巴喷丁、卡马西平、普加巴林及拉莫三嗪。

[0725] 实施方案 163 涉及一种通过实施方案 147 至 162 中任一项所述的治疗疼痛的方法,其中经治疗的疼痛为与下列疾病有关的疼痛:感觉异常、关节僵硬脊椎炎、阑尾炎、自身免疫性疾病、细菌感染、贝切特氏综合征、粉碎性骨折、支气管炎、灼伤、粘液囊炎、癌症(包括转移性癌症)、念珠菌病、心血管疾病、casualgia、化学损伤、生产(例如分娩)、慢性局限性神经病、克罗恩氏病、结肠直肠癌、结缔组织伤害、结膜炎、COPD、降低的颅内压、牙科手术、皮炎、糖尿病、糖尿病性神经病、感觉迟钝、月经困难、湿疹、肺气肿、发热、纤维肌痛、胃溃疡、胃炎、巨细胞动脉炎、齿龈炎、痛风、痛风性关节炎、头痛、腰部刺伤所致头痛、包括偏头痛的头痛、单纯疱疹病毒感染、HIV、何杰金氏病、痛觉过敏、过敏症、炎性肠疾病、增加的颅内压、刺激性肠综合征、局部缺血、幼年关节炎、肾结石、腰部椎骨脱位,下背、上背及腰与骶骨疾病、腰部脊椎关节病、月经痛性痉挛、偏头痛、轻微损伤、多发性硬化、重症肌无力、心肌炎、肌肉劳损、肌肉骨骼疾病、心肌缺血、肾炎综合征、神经根部撕除、神经炎、营养不足、眼部与角膜疾病、眼睛畏光、眼部疾病、骨关节炎、耳手术、外耳炎、中耳炎、节结性动脉外膜炎、末梢神经病、幻想肢疼痛、多肌炎、疱疹后神经痛、手术后/外科恢复、胸廓切开术后、牛皮癣性关节炎、肺纤维变性、肺水肿、神经根病、反应性关节炎、反射交感性营养障碍、视网膜炎、视网膜病、风湿热、类风湿性关节炎、肉状瘤病、坐骨神经痛、硬皮病、镰状细胞贫血、窦房结头痛、窦炎、脊髓损伤、脊椎关节病、扭伤、中风、游泳者耳朵、腱炎、紧张性头痛、丘脑综合征、血栓形成、甲状腺炎、毒素、创伤性损伤、三叉神经痛、溃疡性结肠炎、泌尿生殖器疾病、葡萄膜炎、阴道炎、血管疾病、脉管炎、病毒感染和/或伤口愈合。

[0726] 实施方案 164 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗急性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0727] 实施方案 165 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗急性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物。

[0728] 实施方案 166 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗急性炎性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0729] 实施方案 167 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗急性炎性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物。

[0730] 实施方案 168 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗慢性炎性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0731] 实施方案 169 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗慢性炎性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物。

[0732] 实施方案 170 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗神经病性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常为一种)得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物。当使用一种以上的化合物时,各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0733] 实施方案 171 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗神经病性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物。

[0734] 实施方案 172 涉及一种如实施方案 149 至 162 的任一项中所述治疗疼痛的方法,

其中所述疼痛为急性疼痛。

[0735] 实施方案 173 涉及一种如实施方案 149 至 162 的任一项中所述治疗疼痛的方法，其中所述疼痛为急性炎性疼痛。

[0736] 实施方案 174 涉及一种如实施方案 149 至 162 的任一项中所述治疗疼痛的方法，其中所述疼痛为慢性炎性疼痛。

[0737] 实施方案 175 涉及一种如实施方案 149 至 162 的任一项中所述治疗疼痛的方法，其中所述疼痛为神经病性疼痛。

[0738] 实施方案 176 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗关节炎的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（通常为一种）得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物。当使用一种以上的化合物时，各化合物独立选自实施方案 1 至 137。

[0739] 实施方案 177 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗关节炎的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物。

[0740] 实施方案 178 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗骨关节炎的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（通常为一种）得自实施方案 1 至 137 中任一项的化合物。当使用一种以上的化合物时，各化合物独立选自实施方案 1 至 138。

[0741] 实施方案 179 涉及一种在需要此种治疗的患者中治疗骨关节炎的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 138 中所述的药用组合物。

[0742] 代表性化合物包括实施例 1-6、100-119、121-124、129-150、152-155、160-181、183-186、191-213、214-217 及 222-263 的最终化合物，或其药学上可接受的盐。

[0743] 本发明的优选化合物为实施例 1、2、6、100、101、103、104、105、107、109、110、111、113、114、115、117、118、119、123、129、131、132、134、136、138、140、141、144、145、146、148、149、162、163、165、167、173、177、194、197、198、204、208、225、229、235、255、256 的最终化合物，或其药学上可接受的盐。

[0744] 本发明的更优选的化合物为实施例 1、2、6、100、101、103、104、105、109、110、111、113、114、115、117、118、119、129、131、132、134、136、141、146、162、163、165、167、173、177、194、197、198、204、208、225、229、235、255、256 的最终化合物，或其药学上可接受的盐。

[0745] 本发明的最优选的化合物为实施例 1、2、6、100、101、104、105、111、115、119、129、132、136、229、235、256 的最终化合物，或其药学上可接受的盐。

[0746] 本发明的某些化合物可以以不同立体异构形式存在（例如对映体、非对映异构体及阻转异构体）。本发明系意欲涵盖所有此类呈纯形式的或混合物的立体异构体，包括外消旋混合物。异构体可使用常规方法制备。

[0747] 本发明化合物的所有立体异构体（例如几何异构体、光学异构体等）（包括化合物的盐、溶剂合物及前体药物，以及该前体药物的盐与溶剂合物），例如可由于不同取代基上的不对称碳而存在的立体异构体，包括对映体形式（其甚至可在不存在不对称碳的情况下存在）、旋转异构形式、阻转异构体及非对映异构形式，意欲包括在本发明的范围内。本发明化合物的各立体异构体可例如基本上不含其它异构体，或可例如经混合成为外消旋体，或与所有其它或其它经选择的立体异构体混合。本发明的手性中心可具有如由 IUPAC 1974 建议所定义的 S 或 R 构型。“盐”、“溶剂合物”、“前体药物”等术语的使用，意欲同样地适用于本发明化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、外消旋体或前

体药物的盐、溶剂合物及前体药物。

[0748] 某些化合物在性质上为酸性,例如具有羧基或酚性羟基的化合物。所述化合物可形成药学上可接受的盐。此种盐的实施例可包括钠、钾、钙、铝、金及银盐。也意欲包括与药学上可接受的胺例如氨、烷基胺、羟烷基胺、N-甲基葡萄糖胺等所形成的盐。

[0749] 某些碱性化合物也形成药学上可接受的盐,例如酸加成盐。例如,吡啶氮原子可与强酸形成盐,而具有碱性取代基例如氨基的化合物,也与较弱酸形成盐。用于盐形成的适当酸的实例为盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、顺丁烯二酸、甲磺酸及本领域技术人员所熟知的其它矿物酸与羧酸。这些盐通过使游离碱形式与足量的所需酸接触,以常规方式产生盐而制成。游离碱形式可通过用合适的稀碱水溶液,例如 NaOH、碳酸钾、氨及碳酸氢钠的稀水溶液处理盐而再生。游离碱形式与其各自的盐形式在某些物理性质上稍有不同,例如在极性溶剂中的溶解度,但对本发明的目的而言,酸与碱盐在其它方面相当于其各自的游离碱形式。

[0750] 所有这样的酸与碱盐均意欲为在本发明范围内的药学上可接受盐,且对本发明的目的而言,所有酸与碱盐均被视为等同于其相应化合物的游离形式。

[0751] 式 IA 化合物可以未溶剂化及溶剂化形式存在(或式 IA 化合物可任选被转化成溶剂合物),包括水合形式。一般而言,具有药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)的溶剂化形式,对本发明的目的而言,是等同于未溶剂化形式的。

[0752] 溶剂合物的制备通常是已知的。因此,例如 M. Caira 等, *J. Pharmaceutical Sci.*, **93**(3), 601-611 (2004) 描述抗真菌氟康唑在乙酸乙酯中,以及从水中制备溶剂合物。溶剂合物、半溶剂合物、水合物等的类似制备法由 E. C. Van Tonder 等, *AAPS Pharm Sci Tech.*, **5**(1), 论文 12 (2004); 和 A. L. Bingham 等, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001) 描述。一种典型非限制性方法包括使本发明化合物在高于环境温度的温度下溶于所需量的所需溶剂(有机溶剂或水或其混合物)中,并使溶液在足以形成结晶的速率下冷却,然后通过标准方法分离。分析技术,例如 I. R. 光谱学,显示溶剂(或水)以溶剂合物(或水合物)存在于结晶中。

[0753] 本发明也包括本发明的新化合物的前体药物。本文中使用的“前体药物”一词,表示在活体内迅速地转变成母体化合物(即式 IA 化合物)的化合物,例如通过在血液中水解。T. Higuchi 和 V. Stella, 作为新的传递系统的前体药物, *A. C. S. Symposium*, 第 14 卷, 及在 Edward B. Roche 编辑, 药物设计中的生物可逆载体, 美国医药协会与 Pergamon 出版社 1987 中中有充分的讨论, 此两者均通过引用结合到本文中。

[0754] 本发明也包括分离的和纯净形式的本发明化合物。

[0755] 本发明也包括本发明化合物的多晶形式。式 IA 化合物, 及式 IA 化合物的盐、溶剂合物及前体药物的多晶形式均打算包括在本发明中。

[0756] 对于从本发明所述的化合物制备药用组合物而言, 惰性、药学上可接受的载体可为固体或液体。固体形式制剂包括散剂、片剂、可分散颗粒、胶囊、扁囊剂及栓剂。散剂与片剂可包含约 5- 约 95% 的活性成份。合适的固体载体为本领域已知, 例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖或乳糖。片剂、粉末、扁囊剂及胶囊, 可作为适于口服给药的固体剂型使用。药学上可接受载体的实例, 及各种组合物的制备方法可参见 A. Gennaro (编辑), *Remington: 制药科学与实践*, 第 20 版 (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

[0757] 液体形式制剂包括溶液、悬浮液及乳化液。可提及水或水-丙二醇溶液作为用于胃肠外注射的实例,或对口服溶液、悬浮液及乳化液可添加甜味剂与不透明剂。液体形式制剂也可包括用于鼻内给药的溶液。

[0758] 适用于吸入的气溶胶制剂可包括溶液及呈粉末形式的固体,其可与药学上可接受的载体,例如惰性压缩气体,例如氮气组合使用。

[0759] 也包括打算在使用之前不久被转化成液体形式制剂的固体形式制剂,以用于口服或胃肠外给药。这样的液体形式包括溶液、悬浮液及乳化液。

[0760] 本发明化合物也可以透皮方式传递。透皮组合物可采取乳膏、洗剂、气溶胶和/或乳化液的形式,并可被包含在基质或贮库的透皮贴剂中,如同本领域用于此目的的常规方式。

[0761] 化合物优选系以口服方式给药。

[0762] 医药制剂优选为单位剂型。在此种形式中,制剂被再分成合适的大小的单位剂量,含有合适的量的活性成份,例如达成所需目的的有效量。

[0763] 根据具体的应用,活性化合物在单位剂量制剂中的量可以改变或调整,从约 0.01mg 至约 1000mg,优选为约 0.01mg 至约 750mg,更优选为约 0.01mg 至约 500mg,而最优选为约 0.01mg 至约 250mg。

[0764] 所采用的实际剂量可依患者的需要及被治疗疾病的严重性而改变。测定对于特定状况的合适的剂量方案系在本领域技术人员的技术范围内。为方便起见,总剂量可被细分,并在一天期间分次给药,按需要而定。

[0765] 本发明化合物和/或其药学上可接受盐的给药量与频率应根据主治医师的判断,在考虑到一些因素,例如患者的年龄、疾病及大小,以及被治疗症状的严重性后作出调整。对口服给药的典型推荐日剂量方案的范围可从约 0.04mg/天至约 4000mg/天,可以二至四份分剂量给予。

[0766] 可作为化学治疗剂(抗肿瘤剂)使用的化合物种类包括:烷基化剂、抗代谢物、天然产物及其衍生物、激素与类固醇(包括合成类似物)和合成物质。在这些种类中的化合物的实例在下文中给出。

[0767] 烷基化剂(包括氮芥类、环乙亚胺衍生物、烷基磺酸盐、亚硝基脲及三氮烯类):乌拉莫司汀、氮芥、环磷酰胺(Cytosan®)、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、溴丙哌嗪、三乙烯-三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺(phosphoramine)、白消安、亚硝基脲氮芥、环己亚硝脲、链佐星、达卡巴嗪及替莫唑胺。

[0768] 抗代谢物(包括叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物及腺苷脱氨酶抑制剂):氨甲蝶呤、5-氟尿嘧啶、5-氟脱氧尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-巯基鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁及吉西他滨。

[0769] 天然产物及其衍生物(包括长春花生物碱、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴细胞因子及表鬼臼毒素):长春花碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、放线菌素 D、柔红霉素、多柔比星、表阿霉素、依达比星、紫杉醇(紫杉醇可以Taxol®市购而得,且更详细地描述于下文标题为"微管影响剂"的分节中)、光辉霉素、脱氧考福霉素、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、干扰素(尤其是 IFN- α)、依托泊苷及替尼泊苷。

[0770] 激素与类固醇(包括合成类似物):17 α -炔雌醇、己烯雌酚、睾酮、泼尼松、氟甲睾

酮、丙酸屈他雄酮、睾内酯、乙酸甲地孕酮、他莫昔芬、甲基氢化泼尼松、甲基-睾酮、氢化泼尼松、曲安西龙、三对甲氧苯氯乙烯、羟孕甾酮、氨鲁米特、雌莫司汀、甲羟孕酮乙酸酯、亮丙立德、氟他胺、托瑞米芬、诺雷德。

[0771] 合成物质（包括无机复合物，例如铂配位复合物）：顺铂、卡铂、羟基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑及六甲蜜胺。

[0772] 大部分这些化学治疗剂的安全且有效的给药方法为本领域技术人员所已知。此外，它们的给药方法描述于标准文献中。例如，许多化学治疗剂的给药系描述于“医师桌上参考手册”（PDR）中，例如医师桌上参考手册，第 57 版，2003，Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742, USA；其内容通过引用结合到本文中。

[0773] 于本文中使用的微管影响剂为会干扰细胞有丝分裂的化合物，即通过影响微管形成和/或作用，而具有抗有丝分裂作用。此种药物可为例如微管安定剂或会破坏微管形成的药物。

[0774] 可用于本发明的微管影响剂为本领域技术人员所熟知，且包括但不限于秋水仙碱 (allicolchicine) (NSC406042)、Halichondrin B (NSC609395)、秋水仙碱 (NSC757)、秋水仙碱衍生物（例如 NSC33410）、多拉司他汀 10 (NSC376128)、美坦生 (NSC153858)、根霉素 (NSC332598)、紫杉醇 (Taxol®, NSC125973)、Taxol® 衍生物（例如衍生物，例如 NSC608832）、巯基秋水仙碱 (NSC361792)、三苯甲基半胱氨酸 (NSC83265)、硫酸长春花碱 (NSC49842)、硫酸长春新碱 (NSC67574)、大环内酯 A、大环内酯及迪斯科得内酯 (discodermolide)（参见 Service, (1996) Science, 274 :2009）、雌莫司汀、诺考达唑、MAP4 等。此类药物的实例也描述于科学与专利文献中，参见，例如 Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110 :3055-3064 ; Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 :10560-10564 ; Muhlradt (1997) Cancer Res. 57 :3344-3346 ; Nicolaou (1997) Nature 387 :268-272 ; Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8 :973-985 ; Panda (1996) J. Biol. Chem. 271 :29807-29812。

[0775] 特别优选的药物为具有紫杉醇样活性的化合物。这样的化合物包括但不限于紫杉醇与紫杉醇衍生物（紫杉醇样化合物）和类似物。紫杉醇及其衍生物为可市售获得的。此外，制备紫杉醇与紫杉醇衍生物及类似物的方法为本领域技术人员所熟知（参见，例如美国专利：5,569,729 ; 5,565,478 ; 5,530,020 ; 5,527,924 ; 5,508,447 ; 5,489,589 ; 5,488,116 ; 5,484,809 ; 5,478,854 ; 5,478,736 ; 5,475,120 ; 5,468,769 ; 5,461,169 ; 5,440,057 ; 5,422,364 ; 5,411,984 ; 5,405,972 ; 及 5,296,506）。

[0776] 更具体地说，本文中使用的“紫杉醇”一词指可以作为 Taxol® 市购得到的药物（NSC 编号：125973）。Taxol® 会抑制真核细胞复制，其方式是增强微管蛋白部分的聚合成为稳定的微管束，所述微管束不能重组成为有丝分裂的合适的结构。在许多可采用的化学治疗药物中，紫杉醇已产生重要性，这是由于其在临床试验上抵抗药物不应症的肿瘤的功效，包括卵巢与乳腺肿瘤 (Hawkins (1992) 肿瘤学, 6 :17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13 :134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82 :1247-1259)。

[0777] 其它微管影响剂可使用本领域已知的许多此类检测中的一种进行评估，例如半自动化检测，其测量紫杉醇类似物的微管蛋白聚合活性，且并用细胞检测以测定所述化合物阻断细胞有丝分裂的可能性（参见 Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. 41 :37-47）。

[0778] 一般而言,待测化合物的活性通过使细胞与该化合物接触而测得,并测定细胞周期是否被分裂,特别是通过有丝分裂事件的抑制。此种抑制可通过有丝分裂器的破坏介导的,例如正常纺锤体形成的分裂。其中有丝分裂被中断的细胞,其特征可为经改变的形态学(例如微管压缩、增加染色体数目等)。

[0779] 具有可能微管蛋白聚合活性的化合物可于体外筛选。在一个优选实施方案中,化合物被筛选以对抗经培养的WR21细胞(衍生自细胞系69-2wap-ras小鼠),以抑制增生和/或经改变的细胞形态学,特别是微管压缩。然后,可使用带有WR21肿瘤细胞的裸鼠,进行阳性测试化合物的活体内筛选。关于此筛选方法的详细方案由Porter(1995)Lab. Anim. Sci., 45(2):145-150描述。

[0780] 其它筛选化合物对于所需活性的方法为本领域技术人员所熟知。典型地,此类检测系涉及抑制微管组装和/或分解的检测。关于微管组装的检测由例如Gaskin等,(1974)J. Molec. Biol., 89:737-758描述。美国专利5,569,720也提供具有紫杉醇样活性化合物的体外与体内检测。

[0781] 上述微管影响剂的安全且有效给药方法为本领域技术人员所知。此外,其给药方法描述于标准文献中。例如,许多化学治疗剂的给药描述于“医师桌上参考手册”(PDR)中,例如1996版(医疗经济学公司, Montvale, NJ 07645-1742, USA);其公开内容通过引用结合到本文中。

[0782] 式IA化合物及化学治疗剂和/或放射疗法的给药量与频率根据主治医师(医师)的判断,在考虑到一些因素,例如患者的年龄、疾病及体重,以及被治疗疾病的严重性而作出调整。式IA化合物的剂量方案可为口服给药,从10mg至2000mg/天,优选为10至1000mg/天,更优选为50至600mg/天,以二至四(优选为二)次分剂量给予,以阻断肿瘤生长。也可使用间歇性疗法(例如三周中的一周,或四周中的三周)。

[0783] 化学治疗剂和/或放射疗法可根据本领域所熟知的治疗方案给药。本领域技术人员将显而易见的是,化学治疗剂和/或放射疗法的给药可以改变,依被治疗疾病及化学治疗剂和/或放射疗法对于该疾病的已知作用而定。而且,根据熟练临床医师的知识,治疗方案(例如给药的剂量与次数)可鉴于所给予治疗剂(即抗肿瘤剂或放射治疗)对于患者所观察到的作用,及鉴于疾病对于所给予治疗剂所观察到的响应而改变。

[0784] 在本发明的方法中,式IA化合物与化学治疗剂和/或放射治疗同时或顺序给予。因此,例如化学治疗剂与式IA化合物,或放射治疗与式IA化合物应同时或基本上同时给予是没有必要的。同时或基本上同时给药的优点完全在熟练临床医师的决定范围内。

[0785] 而且,一般而言,式IA化合物与化学治疗剂并非必须在相同药用组合物中给药,且由于不同物理与化学特征,可能必须通过不同途径给药。例如,式IA化合物可以经口方式给予,以产生和维持其良好血液水平,而化学治疗剂可以经静脉内给药。给药模式及给药合适的明智性来决定,可能时,在相同的药用组合物中,也在熟练的临床医师的知识范围内。最初给药可根据本领域已知的已确立的方案施行,然后,熟练临床医师可根据所发现的作用,修改给药的剂量、给药模式及次数。

[0786] 式IA化合物与化学治疗剂和/或放射治疗的特定选择应依主治医师的诊断及其对患者疾病的判断以及合适的治疗方案而定。

[0787] 式IA化合物与化学治疗剂和/或放射可共同地(例如同时、基本上同时或在相同

治疗方案中)或顺序地给予,依增生疾病的性质,患者的症状,及与式 IA 化合物联合给予的化学治疗剂和/或放射治疗(即在单一治疗方案中)的实际选择而定。

[0788] 如果式 IA 化合物与化学治疗剂和/或放射治疗未同时或基本上同时给予,则式 IA 化合物与化学治疗剂和/或放射治疗的最初给药顺序可能并不重要。因此,式 IA 化合物可首先给药,接着给予化学治疗剂和/或放射治疗;或化学治疗剂和/或放射治疗可首先给予,接着给予式 IA 化合物。此交替给药可在单一治疗方案期间重复。给药顺序与各治疗剂在治疗方案期间重复给药的次数的决定,在评估被治疗疾病与患者的症状后,应完全在熟练医师的知识范围内。

[0789] 例如,化学治疗剂和/或放射可首先给予,尤其是当其为细胞毒性剂时,然后给予式 IA 化合物继续治疗,在测定有利的情况下,接着通过给予化学治疗剂和/或放射治疗等,直到治疗方案完成为止。

[0790] 因此,当治疗进行时,根据经验与知识,执业医师可根据个体患者的需求修改各方案,以给予治疗成分之一(治疗剂——意即式 IA 化合物、化学治疗剂或放射治疗)。

[0791] 主治医师,在判断所给予的剂量下治疗是否有效时,将考虑患者的一般身体状况,以及较明确的体征,例如疾病相关病征的缓解、肿瘤生长的抑制、肿瘤的实际收缩或转移的抑制。肿瘤的大小可通过标准方法测定,例如放射学研究,例如 CAT 或 MRI 扫描,且连续测定法可用以判断肿瘤生长是否已被阻滞或甚至逆转。疾病相关症状例如疼痛的缓解,及疾病整体的改善,也可用以帮助判断治疗的有效性。

[0792] 生物学实施例

[0793] 本发明化合物可用于治疗 CXCR1-趋化因子介导的病症与疾病。这种用途表现在其抑制 IL-8 与 GRO- α 趋化因子的能力上,如通过下述体外检测所证实的。

[0794] 受体结合检测:

[0795] CXCR1SPA 检测

[0796] 对 96 孔板的各孔,在 CXCR1 检测缓冲液(25mM HEPES, pH7.8, 2mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 125mM NaCl, 0.1% BSA)(Sigma)中制备 10 μg hCXCR1-CHO 过度表达细胞膜(Biosignal)与 200 μg /孔 WGA-SPA 珠(Amersham)的 100 μl 反应混合物。配体 [^{125}I]-IL-8(NEN)的 0.4nM 储备液在 CXCR1 检测缓冲液中制成。待测化合物的 20X 储备溶液在 DMSO(Sigma)中制成。IL-8(R&D)的 6X 储备溶液在 CXCR2 检测缓冲液中制成。将上述溶液如下添加至 96-孔检测板(PerkinElmer)中:10 μl 待测化合物或 DMSO、40 μl CXCR1 检测缓冲液或 IL-8 储备液、100 μl 反应混合物、50 μl 配体储备液(最终[配体]=0.1nM)。将检测板在板振荡器上振荡 5 分钟,然后培养 8 小时,接着于 Microbeta Trilux 计数器(PerkinElmer)中测定化合物/孔。总结合-NSB(250nM IL-8)的%抑制是测定 IC_{50} 值。

[0797] 备选的 CXCR1SPA 检测

[0798] 使用得自 Biosignal Packard 的 CXCR1-表达细胞膜的方案

[0799] 对各 50 μl 反应物,在 CXCR1 检测缓冲液(25mM HEPES, pH 7.8, 0.1mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 100mM NaCl)(Sigma)中,制备具有比活性为 0.05pmol/mg 的 0.25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ hCXCR1-CHO 过度表达细胞膜(BiosignalPackard)与 25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ WGA-SPA 珠(Perkin Elmer Life Sciences)的工作储备液。将此混合物在冰上培养 30 分钟,然后在 2500rpm 下离心 5 分钟。使珠与细胞膜再悬浮于 CXCR1 检测缓冲液中,至与最初混合物的浓度相同。配体

[^{125}I]-IL-8(Perkin Elmer Life Sciences)的0.125nM储备液在CXCR1检测缓冲液中制成。将待测化合物首先以半对数在DMSO(Sigma)中连续稀释,然后在CXCR1检测缓冲液中稀释20倍。将上述溶液按下述添加至Corning NBS(非结合表面)96-孔检测板中:20 μl 待测化合物或5% DMSO(最终[DMSO] = 2%)、20 μl 细胞膜及SPA珠混合物(最终[细胞膜] = 5 μg /反应物;最终[SPA珠] = 500 μg /反应物)、10 μl 配体储备液(最终[^{125}I -IL-8] = 0.025nM)。将检测板培养4小时,然后在MicrobetaTrilux计数器(Perkin Elmer Life Sciences)中测定化合物/孔。 IC_{50} 值使用非线性回归分析,在GraphPad Prism中定量。

[0800] 备选的CXCR1 SPA检测

[0801] 使用得自Euroscreen的CXCR1-表达细胞膜的方案

[0802] 对各50 μl 反应物,在CXCR1检测缓冲液(25mM HEPES, pH 7.8, 2.0mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 125mM NaCl)(Sigma)中,制备具有比活性为3.47pmol/mg的0.025 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ hCXCR1-CHO过度表达细胞膜(Euroscreen)与5 $\mu\text{g}/\text{l}$ WGA-SPA珠(Perkin Elmer Life Sciences)的工作储备液。将此混合物在冰上培养5分钟。配体[^{125}I]-IL-8(Perkin Elmer Life Sciences)的0.125nM储备液在CXCR1检测缓冲液中制成。将待测化合物首先以半对数在DMSO(Sigma)中连续稀释,然后在CXCR1检测缓冲液中稀释13.3倍。将上述溶液如下添加至Corning NBS(非结合表面)96-孔检测板中:20 μl 待测化合物或7.5% DMSO(最终[DMSO] = 3%)、20 μl 细胞膜及SPA珠混合物(最终[细胞膜] = 0.5 μg /反应物;最终[SPA珠] = 100 μg /反应物)、10 μl 配体储备液(最终[^{125}I -IL-8] = 0.025nM)。将检测板培养4小时,然后在Microbeta Trilux计数器(PerkinElmer Life Sciences)中测定化合物/孔。 IC_{50} 值使用非线性回归分析,在GraphPad Prism中定量。

[0803] 对于CXCR1检测,实施例1至6化合物具有在345nM至25 μM 的范围内的 K_i 。实施例6化合物具有为345nM的 K_i 。

[0804] CXCR2 SPA检测

[0805] 对96孔板的各孔,在CXCR2检测缓冲液(25mM HEPES, pH7.4, 2mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2)中制备4 μg hCXCR2-CHO过度表达细胞膜(Biosignal)与200 $\mu\text{g}/\text{孔}$ WGA-SPA珠(Amersham)的100 μl 反应混合物。配体[^{125}I]-IL-8(NEN)的0.4nM储备液在CXCR2检测缓冲液中制成。待测化合物的20X储备溶液在DMSO(Sigma)中制成。GRO- α (R&D)的6X储备溶液在CXCR2检测缓冲液中制成。将上述溶液如下添加至96-孔检测板(PerkinElmer或Corning)中:10 μl 待测化合物或DMSO、40 μl CXCR2检测缓冲液或GRO- α 储备液、100 μl 反应混合物、50 μl 配体储备液(最终[配体] = 0.1nM)。当制成待测化合物在DMSO中的40X储备溶液时,则使用上述方案,但用5 μl 待测化合物或DMSO和45 μl CXCR2检测缓冲液。于Microbeta Trilux计数器(PerkinElmer)中测定化合物/孔之前,使检测板在板振荡器上振荡5分钟,然后培养2-8小时。测定总结合减去非特异性结合(250nM Gro- α 或50 μM 拮抗剂)的%抑制,并计算 IC_{50} 值。本发明化合物具有< 5 μM 的 IC_{50} 。

[0806] 备选的CXCR2 SPA检测

[0807] 使用CXCR2 50 μl 检测的方案

[0808] 对各50 μl 反应物,在CXCR2检测缓冲液(25mM HEPES, pH 7.4, 2.0mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2)(Sigma)中,制备具有比活性为0.4pmol/mg的0.031 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ hCXCR2-CHO过度表达细胞膜(Biosignal Packard)与2.5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ WGA-SPA珠(Perkin Elmer Life Sciences)

的工作储备液。将此混合物在冰上培养 5 分钟。配体 [^{125}I]-IL-8(Perkin Elmer Life Sciences) 的 0.50nM 储备液在 CXCR2 检测缓冲液中制成。将待测化合物首先以半对数在 DMSO(Sigma) 中连续稀释,然后在 CXCR2 检测缓冲液中稀释 13.3 倍。将上述溶液如下添加至 Corning NBS(非结合表面)96-孔检测板中:20 μl 待测化合物或 7.5% DMSO(最终 [DMSO] = 3%)、20 μl 细胞膜及 SPA 珠混合物(最终 [细胞膜] = 0.625 μg /反应物;最终 [SPA 珠] = 50 μg /反应物)、10 μl 配体储备液(最终 [^{125}I -IL-8] = 0.10nM)。将检测板培养 2 小时,然后在 Microbeta Trilux 计数器(Perkin Elmer Life Sciences)中测定化合物/孔。 IC_{50} 值使用非线性回归分析,在 GraphPadPrism 中定量。

[0809] 备选的 CXCR2 SPA 检测

[0810] 使用 CXCR2200 μl 检测的方案

[0811] 对各 200 μl 反应物,在 CXCR2 检测缓冲液(25mM HEPES,pH 7.4,2.0mM CaCl_2 ,1mM MgCl_2)(Sigma)中,制备具有比活性为 0.6pmol/mg 的 0.02 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ hCXCR2-CHO 过度表达细胞膜(Biosignal Packard)与 2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ WGA-SPA 珠(Perkin Elmer Life Sciences)的工作储备液。将此混合物在冰上培养 5 分钟。配体 [^{125}I]-IL-8(Perkin Elmer Life Sciences) 的 0.40nM 储备液在 CXCR2 检测缓冲液中制成。将待测化合物首先以半对数在 DMSO(Sigma) 中连续稀释,然后在 CXCR2 检测缓冲液中稀释 20 倍。将上述溶液如下添加至 Corning NBS(非结合表面)96-孔检测板中:50 μl 待测化合物或 10% DMSO(最终 [DMSO] = 2.5%)、100 μl 细胞膜及 SPA 珠混合物(最终 [细胞膜] = 2 μg /反应物;最终 [SPA 珠] = 200 μg /反应物)、50 μl 配体储备液(最终 [^{125}I -IL-8] = 0.10nM)。将检测板培养 2 小时,然后在 Microbeta Trilux 计数器(Perkin Elmer Life Sciences)中测定化合物/孔。 IC_{50} 值用非线性回归分析,在 GraphPad Prism 中定量。

[0812] 对于 CXCR2 检测,实施例 1 至 6 的化合物具有 K_i 在 7.6nM 至 51nM 的范围内。实施例 2 化合物具有 K_i 为 7.6nM,而实施例 6 化合物具有 K_i 为 19nM。

[0813] 钙荧光检测 (FLIPR)

[0814] 将用 hCXCR2 与 $G\alpha 1/q$ 稳定转染的 HEK293 细胞以每孔 10,000 个细胞置于聚-D-赖氨酸黑色/透明板(Becton Dickinson)中,并于 5% CO_2 ,37 $^{\circ}\text{C}$ 下培养 48 小时。然后,将培养物与 4mM fluo-4,AM(分子探针)在染料装填缓冲剂(Dye Loading Buffer)(1% FBS,HBSS w. Ca&Mg,20mM HEPES(Cellgro),2.5mM Probenicid(Sigma))中,培养 1 小时。将培养物以洗涤缓冲剂(HBSS w. Ca,&Mg,20mM HEPES,丙磺舒(Probenicid)(2.5mM))洗涤三次,接着添加 100 μl /孔洗涤缓冲剂。

[0815] 在培养期间,将化合物在 0.4% DMSO(Sigma) 与洗涤缓冲剂中制成 4X 储备液,并添加至其第一个添加板中的个别孔内。在洗涤缓冲剂+0.1% BSA 中制成 4X 浓度的 IL-8 或 GRO- α (R&D 系统),并添加至其第二个添加板中的各孔内。

[0816] 然后,将培养板与两个添加板置于 FLIPR 成像系统中,以在先后加入化合物和配体时,测定钙荧光的变化。简言之,将 50 μl 化合物溶液或 DMSO 溶液添加至各孔中,并通过 FLIPR 测定钙荧光的变化 1 分钟。在此仪器内培养 3 分钟后,接着添加 50 μl 配体,并通过 FLIPR 仪器测定钙荧光的变化 1 分钟。测定各刺激曲线下的面积,并使用数值以测定通过化合物(激动剂)的%刺激,及对配体(0.3nM IL-8 或 GRO- α)的总钙响应的%抑制,以提供待测化合物的 IC_{50} 值。

[0817] 对 293-CXCR2 的趋化性检测

[0818] 使用 Fluoriblok 插入物 (Falcon) 检测 293-CXCR2 细胞 (过度表达人类 CXCR2 的 HEK-293 细胞) 的趋化性。目前所使用的标准方案如下:

[0819] 1. 于 37℃ 下, 将插入物以胶原 IV (2 μg/ml) 包被 2 小时。

[0820] 2. 移除胶原, 并使插入物风干过夜。

[0821] 3. 将细胞以 10 μM 钙黄绿素 AM (分子探针) 标记 2 小时。标记在含 2% FBS 的完全培养基中进行。

[0822] 4. 化合物的稀释液在基本培养基 (0.1% BSA) 中制成, 并置于插入物的内部, 将该插入物放置在 24 孔板的孔内。孔内为基本培养基中的 0.25nM 浓度的 IL-8。将细胞洗涤, 并再悬浮于基本培养基中, 及在每个插入物 50,000 个细胞的浓度下, 置于插入物的内侧。

[0823] 5. 使板培养 2 小时, 并移除插入物, 及放置在新 24 孔中。荧光在激发 = 485nm 且发射 = 530nm 下检测。

[0824] 细胞毒性检测

[0825] CXCR2 化合物的细胞毒性检测在 293-CXCR2 细胞上进行。在高浓度下, 测试化合物浓度的毒性, 以测定其是否可在结合检测与细胞为基础的检测中, 用于进一步评估。方案如下所述:

[0826] 1. 将 293-CXCR2 细胞以每孔 5000 个细胞的浓度铺于完全培养基中过夜。

[0827] 2. 化合物的稀释液在基本培养基 w/0.1% BSA 中制成。倒出完全培养基, 并添加化合物的稀释液。使板培养 4、24 及 48 小时。用 10 μM 钙黄绿素 AM 标记细胞 15 分钟, 以测定细胞存活力。检测方法与上述相同。

[0828] 软性琼脂检测

[0829] 将 10,000 个 SKMEL-5 细胞 / 孔放置在具有化合物的不同稀释液的 1.2% 琼脂与完全培养基的混合物中。琼脂的最后浓度为 0.6%。于 21 天后, 以 MTT 溶液 (1mg/ml, 在 PBS 中) 使存活的细胞菌落染色。然后, 将板扫描, 以测定菌落数目与大小。IC₅₀ 系通过将总面积对化合物浓度比较而测得。

[0830] CCR7 细胞膜制备物

[0831] Ba/F3-CCR7 膜按先前所述制备 (Hipkin 等, J. Biol. Chem., 272, 1997, 13869-76)。通过离心使细胞沉淀, 在均化缓冲剂 (10mM Tris-HCl, 5mM EDTA, 3mM EGTA, pH7.6) 与 1 μM PMSF 中, 在冰上培养 30 分钟。然后, 使用具有 12 冲程的搅拌器型 RZR3Polytron 均化器 (Caframo, Warton, Ont.), 在 900RPM 下, 以 Dounce 均化器使细胞溶解。在 500Xg 下离心 5 分钟, 移除完整细胞和核。然后, 在 100,000Xg 下离心 30 分钟, 使上清液中的细胞膜沉淀。接着, 使细胞膜再悬浮于甘氨酸甘氨酸缓冲液 (glygly buffer) (20mM 甘氨酸甘氨酸, 1mM MgCl₂, 250mM 蔗糖, pH7.2) 中, 分成数份等分试样, 迅速冷冻, 并储存于 -80℃ 下。

[0832] CCR7 [³⁵S]GTP γ S 交换检测

[0833] 鸟嘌呤核糖苷 5' -[γ -³⁵S] 三磷酸 ([³⁵S]GTP γ S 三乙基铵盐; 比活性 = 1250Ci/mmol; NEN Boston, MA) 的交换按先前所述 (Cox 等, Mol. Pharmacol., 59, 2001, 707-15), 使用闪烁亲近检测 (SPA) 测定。对各检测点, 将 2 μg 细胞膜在室温下, 以 200 μg 麦芽凝集素包被的 SPA 珠 (WGA-SPA; Amersham, Arlington Heights, IL) 在 SPA 结合缓冲剂 (50mM HEPES, 10mM MgCl₂, 1mM EDTA, 100mM NaCl, 0.1% BSA, pH7.6) 中预培养 30 分钟。将珠与细

胞膜转移至 96-孔同型板 (isoplate) (Wallac, Gaithersburg, MD) 中, 并以 $10 \mu\text{M}$ 鸟嘌呤核苷 5'-二磷酸盐 (GDP), 于 2nM MIP-3 β 和 / 或化合物存在或不存在下, 于室温下培养 60 分钟。在添加 0.1nM [^{35}S]GTP γ S 之后, 继续培养另外 60 分钟。使用 1450 Microbeta Trilux 计数器 (Wallac, Gaithersburg, MD) 测定细胞膜结合的 [^{35}S]GTP γ S。

[0834] 实施例 162 化合物具有 $9.5 \mu\text{M}$ 的 EC_{50} 。

[0835] 角叉菜胶引起的大鼠热痛觉过敏

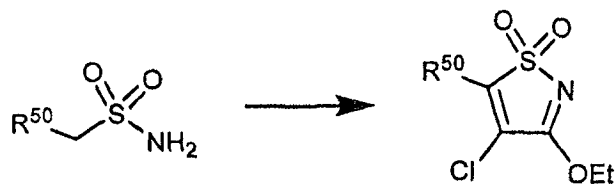
[0836] 雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (Charles River 实验室; 150-200g) 可保持在正常笼与照明条件下, 其中食物与水自由供应。通过将动物安置在足底测试单元 (Ugo Basile, Italy) 中, 可测试每只动物关于其对热源的基线爪缩回反应, 其中光源在其足掌下方移动, 并测定缩回时间。然后, 可使动物经口服用本发明的化合物, 接着在异氟烷 (isofurane) 麻醉下, 可以足底内方式注射 $100 \mu\text{l}$ 盐水中的 2-3mg λ 角叉菜胶 (FMC 胶体)。三小时后, 可再测定动物对热源的缩回反应。也可分析足底组织的髓过氧化物酶水平, 作为中性白细胞浸润的替代指标。

[0837] 通用方法流程

[0838] 用于制备式 IA 化合物的通用方法如下:

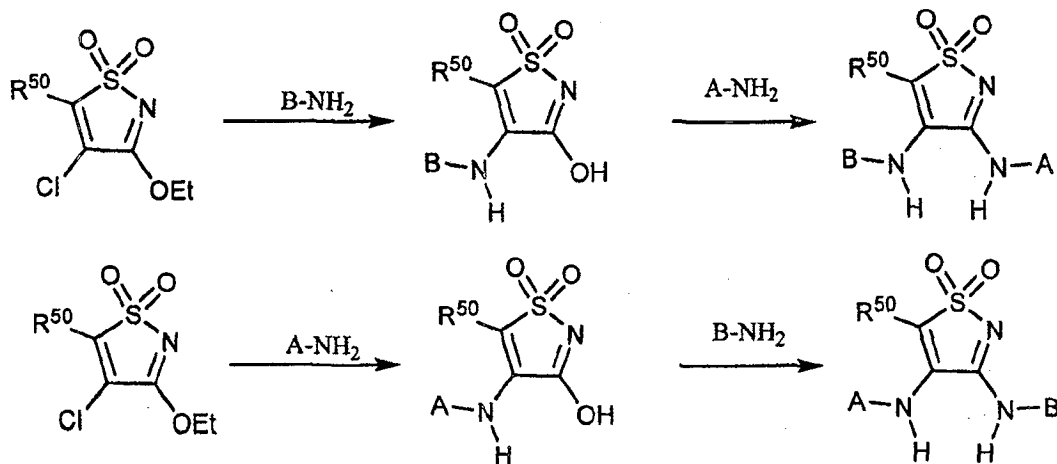
[0839] 步骤 A

[0840]



[0841] 步骤 B

[0842]



[0843] 步骤 A

[0844] 按照类似 J. Org. Chem, 第 48 卷, 期号: 6, 1983, 第 763-767 页中所述的方法, 但使用所示的 $\text{R}^{50}\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, 可制成所需的异噻唑二氧化物中间体。

[0845] 步骤 B

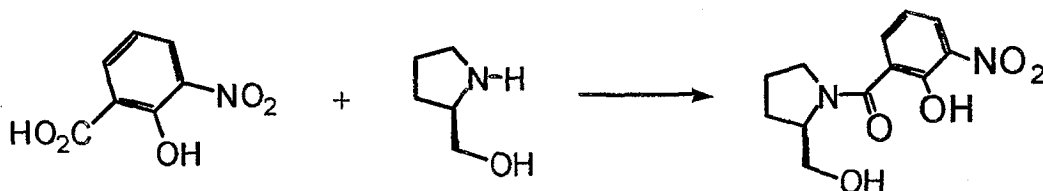
[0846] 本发明化合物通过下述方式制成, 使胺 (A-NH_2 或 B-NH_2) 与根据文献制备的已知异噻唑二氧化物缩合, 得到异噻唑二氧化物中间体。接着, 使该中间体与可市售获得的或制备

的胺 (A-NH₂ 或 B-NH₂) 缩合, 提供所需的趋化因子拮抗剂。对于其中 R⁵⁰ = C(O)OR¹³ 的实例, 皂化作用, 并加热及后续酸化作用, 提供所需的 R⁵⁰ = H 化合物。

[0847] 本文所公开的本发明以下述制备与实施例举例说明, 其不应被解释为限制本公开内容的范围。替代机制途径与类似结构对本领域技术人员可以是显而易见的。

[0848] 制备实施例 1

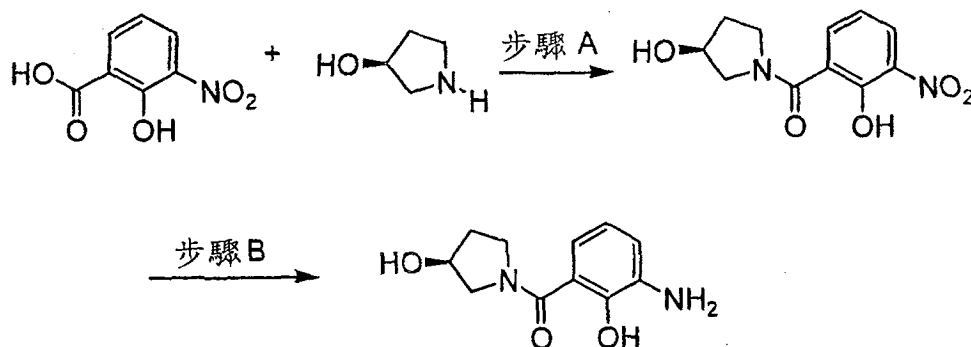
[0849]



[0850] 将 3-硝基水杨酸 (500mg, 2.7mmol)、DCC (563mg) 和乙酸乙酯 (10ml) 混合, 并搅拌 10 分钟。添加 (R)-(-)-2-吡咯烷甲醇 (0.27ml), 并将所形成的悬浮液于室温下搅拌过夜。将固体过滤, 并以 1N NaOH 洗涤滤液。使水相酸化, 并用 EtOAc 萃取。使所形成的有机相用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 及在真空中浓缩。使残留物通过制备板层析法纯化 (硅胶, 5% MeOH/ 用 AcOH 饱和的 CH₂Cl₂), 获得产物 (338mg, 46%, MH⁺ = 267)。

[0851] 制备实施例 2

[0852]



[0853] 步骤 A

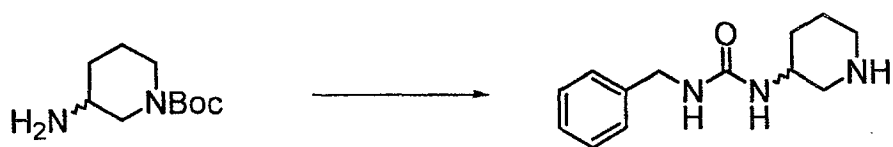
[0854] 将 3-硝基水杨酸 (9.2g)、六氟磷酸溴代三吡咯烷基磷 (PyBrop, 23g) 和 N, N-二异丙基乙胺 (DIEA, 26ml), 在无水 CH₂Cl₂ (125ml) 中混合, 并于 25°C 下搅拌 30 分钟。用 25 分钟添加 CH₂Cl₂ (25ml) 中的 (R)-(+)-3-吡咯烷醇 (8.7g), 并将所形成的悬浮液于室温下搅拌过夜。以 1M NaOH (水溶液) 萃取混合物, 并弃去有机相。使水相以 1M HCl (水溶液) 酸化, 用 EtOAc 萃取, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 获得粗产物 (7g), 其无需进一步纯化而使用。

[0855] 步骤 B

[0856] 于氢气氛下, 将得自上述步骤 A 的粗产物在 MeOH (100ml) 中, 与 10% Pd/C (0.7g) 一起搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 于真空中浓缩滤液, 所形成的残留物经柱层析纯化 (硅胶, 10% MeOH/ 用 NH₄OH 饱和的 CH₂Cl₂), 得到产物 (2.5g, 41%, MH⁺ = 223)。

[0857] 制备实施例 2.1

[0858]



[0859] 向溶于 CH_2Cl_2 (10ml) 中的 N-Boc-3-(氨基)哌啶 (0.5g) 中加入异氰酸苄基酯 (3mmol)。搅拌 2 小时后, 添加胺清除剂树脂 (1.9mmol), 并将混合物搅拌过夜, 过滤, 将树脂以 CH_2Cl_2 与甲醇回洗 (back-washed), 使有机物质在真空中浓缩。将粗制物质在 4N HCl/二氧六环 (40ml) 中搅拌 2.5 小时, 然后, 于真空中浓缩, 获得标题化合物 (41%, $\text{MH}^+ = 369$)。

[0860] 制备实施例 2.2-2.6

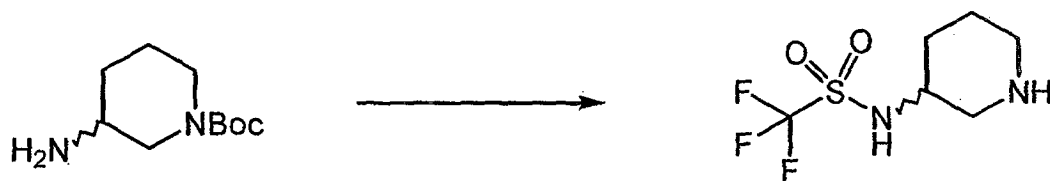
[0861] 按照制备实施例 2.1 中所述方法, 但使用下表中所示的异氰酸酯 (或氯甲酸酯), 获得胺, 其无需进一步纯化而使用。

[0862]

制备 实施例	胺	异氰酸酯	胺
2.2			
2.3			
2.4			
2.5			
2.6			

[0863] 制备实施例 2.7

[0864]

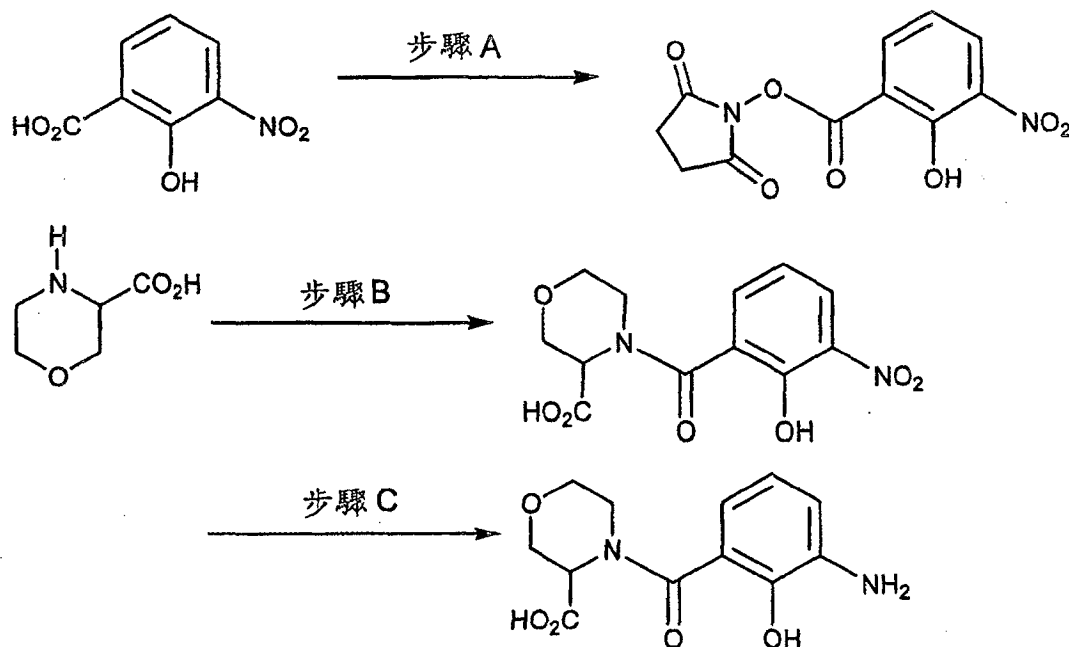


[0865] 向溶于 CH_2Cl_2 (30ml) 中的 N-Boc-3-(氨基)哌啶 (5mmol) 中加入三氟甲磺酸酐

(5mmol), 并将混合物搅拌过夜。使混合物于真空中浓缩, 以 CH_2Cl_2 (10ml) 稀释, 并用三氟乙酸 (10ml) 处理。搅拌 2 小时后, 在真空中浓缩该混合物, 得到标题化合物 (43%, $\text{MH}^+ = 233.1$)。

[0866] 制备实施例 2.8

[0867]



[0868] 步骤 A

[0869] 将 3-硝基水杨酸 (5mmol) 与 N-羟基琥珀酰亚胺 (5mmol) 添加至 2% $\text{DMF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的溶液中, 接着加入 DCC (5mmol)。搅拌 2 小时后, 过滤混合物, 并于真空中浓缩, 残留物直接用于步骤 B 中。

[0870] 步骤 B

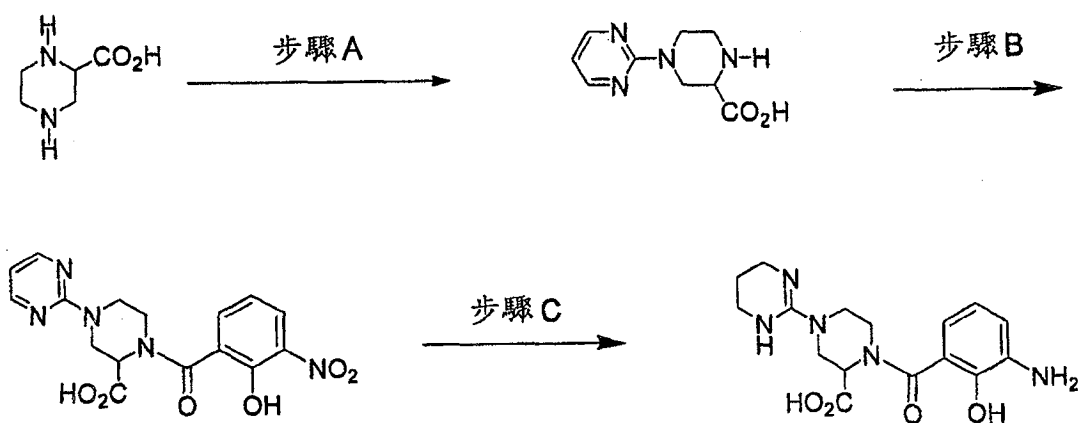
[0871] 使得自上述步骤 A 的产物悬浮于 DMF 中, 并向其中添加 CH_2Cl_2 (10ml)/DMF (5ml) 中的吗啉代-2-羧酸 HCl (5mmol) 和二异丙基乙胺 (10mmol)。将混合物搅拌过夜, 过滤, 以 1N NaOH (50ml) 碱化, 以 CH_2Cl_2 洗涤, 以 5N HCl 酸化, 并用 EtOAc 萃取。有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到所需化合物, 其可直接用于步骤 C 中 ($\text{MH}^+ = 296$)。

[0872] 步骤 C

[0873] 按照如同制备实施例 2 步骤 B 中的类似方法, 但使用得自上述步骤 B 的产物, 获得标题化合物 (23%, $\text{MH}^+ = 267$)。

[0874] 制备实施例 2.9

[0875]

[0876] 步骤 A

[0877] 将 2-哌嗪羧酸及 2-氯-1,3-嘧啶与三乙胺及 MeOH 一起搅拌。于回流下搅拌过夜后,将混合物过滤,并在真空中浓缩,得到所需化合物,其可直接用于步骤 B 中 ($MH^+ = 209$)。

[0878] 步骤 B

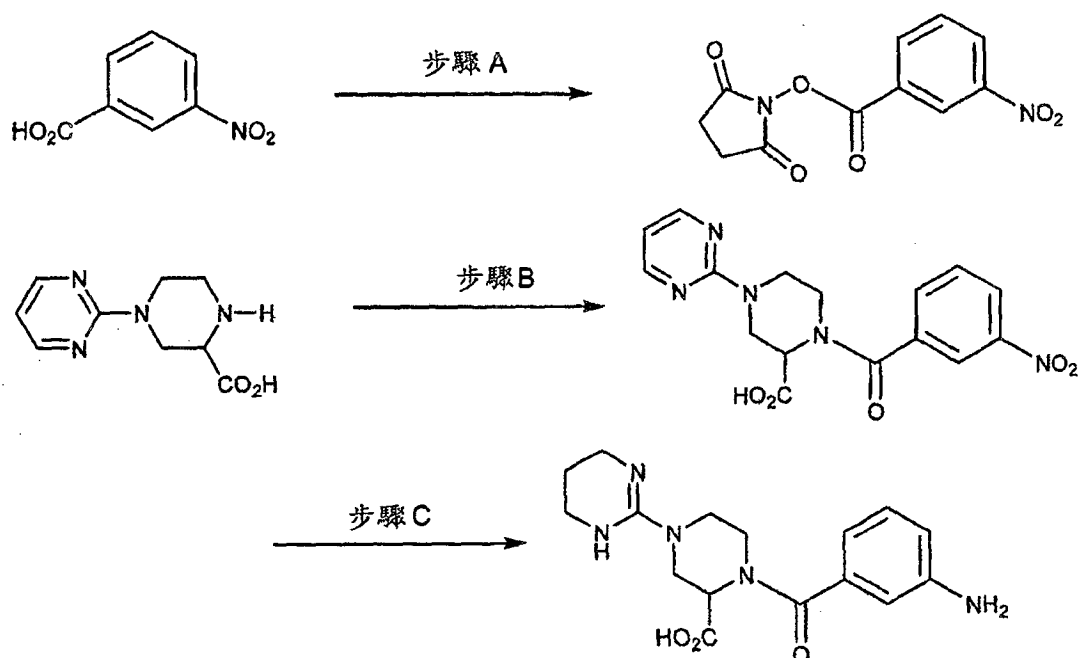
[0879] 按照如制备实施例 2.8 步骤 B 的类似方法,但用得自上述制备实施例 2.9 步骤 A 的产物,获得所需的化合物 (41%, $MH^+ = 374$)。

[0880] 步骤 C

[0881] 按照如制备实施例 2 步骤 B 中的类似方法,但使用得自上述步骤 B 的产物,获得所需的化合物 (99%, $MH^+ = 344$)。

[0882] 制备实施例 2.10

[0883]

[0884] 步骤 A

[0885] 按照如制备实施例 2.8 步骤 A 的类似方法,但用 3-硝基苯甲酸,获得所需的化合物,并直接使用于步骤 B 中。

[0886] 步骤 B

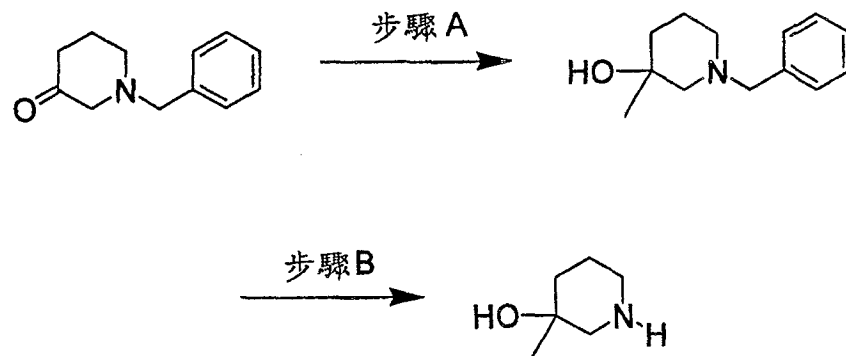
[0887] 按照如制备实施例 2.8 步骤 B 的类似方法,但用得自制备实施例 2.9 步骤 A 与制备实施例 2.10 步骤 A 的产物,获得所需的化合物 (86%)。

[0888] 步骤 C

[0889] 按照如制备实施例 2 步骤 B 中的类似方法,但使用得自上述步骤 B 的产物,获得所需的化合物 (67%, $MH^+ = 331$)。

[0890] 制备实施例 2.11

[0891]



[0892] 步骤 A

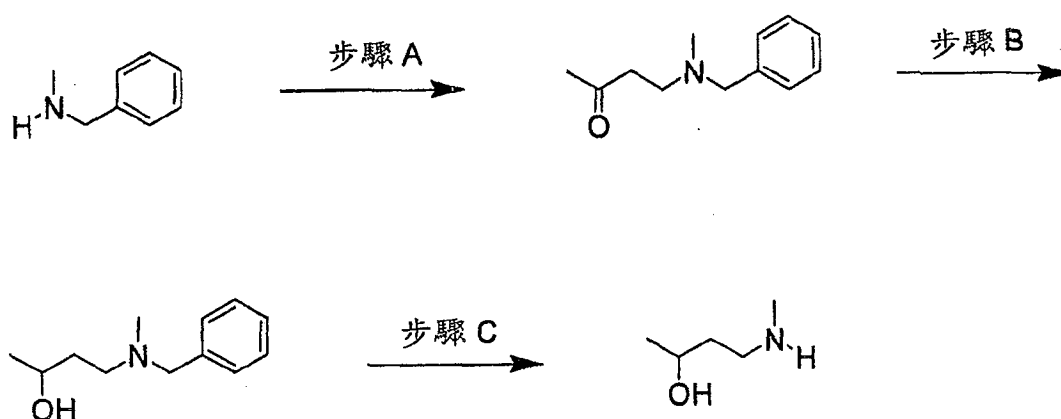
[0893] 将 N-苄基哌啶酮 (2g, HCl 盐, 水合物) 与 THF (20ml) 一起搅拌, 浓缩至干, 并置于高真空中。将残留物在 THF (20ml) 中稀释, 并通过注射器添加甲基锂 (2.5 当量, 1.6N, 在 Et₂O 中)。搅拌 3 小时后, 在真空中浓缩该混合物, 用水稀释, 以 CH₂Cl₂ 萃取, 并用 Na₂SO₄ 干燥。过滤, 于真空中浓缩, 获得所需的产物 (50%, $MH^+ = 205$)。

[0894] 步骤 B

[0895] 按照如制备实施例 2 步骤 B 中的类似方法, 但使用得自上述步骤 A 的产物, 获得标题化合物 (95%, $MH^+ = 116$)。

[0896] 制备实施例 2.12

[0897]



[0898] 步骤 A

[0899] 向溶于丙酮 (50ml) 的 N-苄基-N-甲胺 (20mmol) 中加入浓 HCl (20mmol)、低聚甲醛 (30mmol) 和 2-丙醇 (2ml)。于回流下搅拌过夜后, 在真空中浓缩该混合物, 用水稀释, 碱

化至 pH 14,并用乙醚萃取。使有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到所需产物 (98%),其可直接用于步骤 B 中。

[0900] 步骤 B

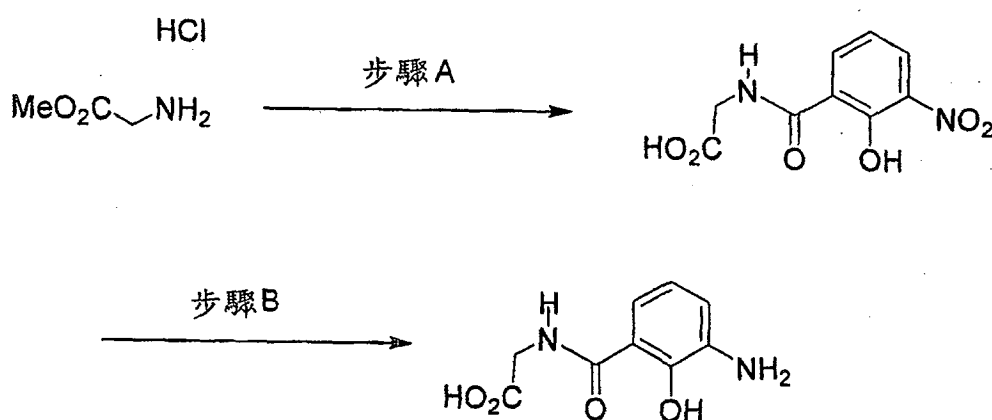
[0901] 使得自上述步骤 A 的产物 (500mg) 溶于 MeOH(20ml) 中,并在其中添加 NaBH_4 (50mg)。搅拌 10 分钟后,使溶液在真空中浓缩,得到所需化合物,其可直接用于步骤 C 中而无需纯化。

[0902] 步骤 C

[0903] 将得自上述步骤 B 的产物以 MeOH(20ml) 稀释,并向其中加入 AcOH(0.1ml)、催化量的 Pd/C(10%),并将混合物在 H_2 气氛(气囊)下搅拌过夜。过滤混合物,添加二氧六环(1ml)中的 4N HCl,并使混合物于真空中浓缩,得到所需化合物,直接使用之而无需纯化。

[0904] 制备实施例 2.13

[0905]



[0906] 步骤 A

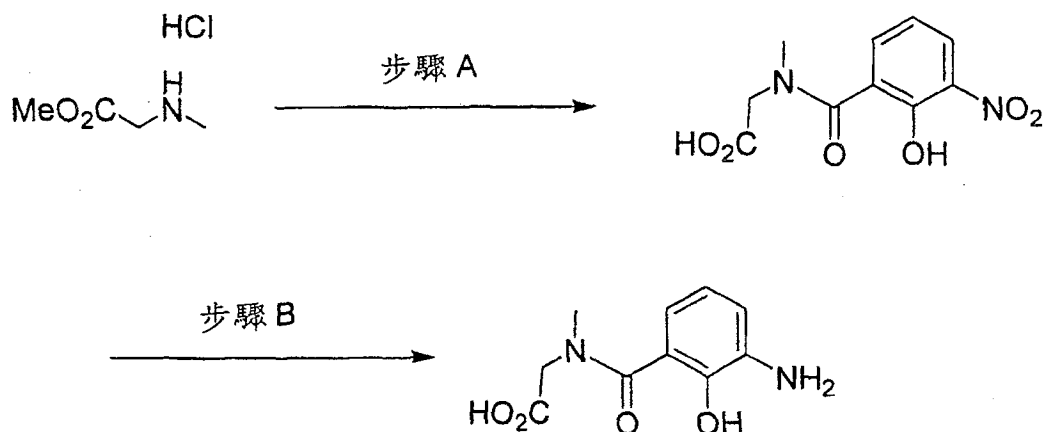
[0907] 按照如制备实施例 2 步骤 A 的类似方法,但用甘氨酸甲酯,获得所需的酯。将混合物倒入 200ml 1N NaOH 中,然后,用二氯甲烷萃取。将 pH 值调整至 1,并添加 NaCl,直到饱和为止。数小时后,将所形成的沉淀物过滤,并以冷水洗涤,得到所需产物 (42%)。

[0908] 步骤 B

[0909] 按照如制备实施例 2 步骤 B 中的类似方法,但使用得自上述步骤 A 的产物,获得标题化合物 (95%)。

[0910] 制备实施例 2.14

[0911]



[0912] 步骤 A

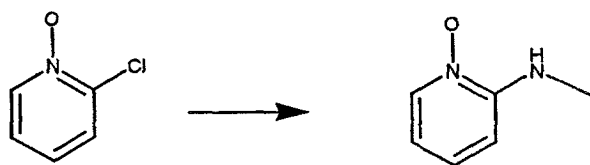
[0913] 按照如制备实施例 2.13 步骤 A 中的类似方法,但用 N-甲基甘氨酸甲酯,获得所需的产物 (18%)。

[0914] 步骤 B

[0915] 按照如制备实施例 2 步骤 B 中的类似方法,但使用得自上述步骤 A 的产物,获得标题化合物 (95%, $MH^+ = 225$)。

[0916] 制备实施例 2.16

[0917]



[0918] 将上述 N-氧化物 (2g) 与 H_2NMe/H_2O ($15cm^3$) 混合,并加热至 $140^\circ C$ 过夜。添加碳酸钾 (1.3g),并于真空中浓缩混合物。用 EtOH 萃取,并于真空中浓缩滤液,获得 1.56g 粗制胺 ($MH^+ = 125$)。

[0919] 制备实施例 3-10.50

[0920] 按照制备实施例 1-2 中所述方法,但使用下表中所列出的羧酸、胺和偶合剂 [DCC (制备实施例 1) 或 PyBrop (制备实施例 2)],获得所示的酰胺产物,其无需进一步纯化而使用。

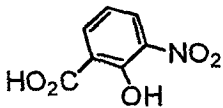
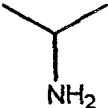
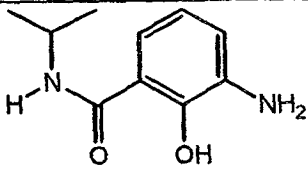
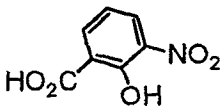
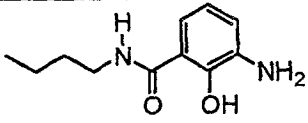
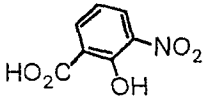
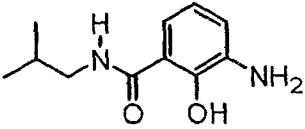
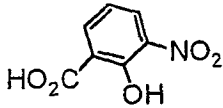
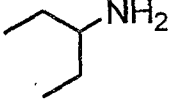
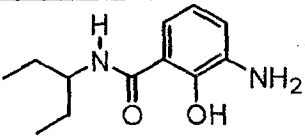
制备 实施例	羧酸	胺	产物 1. 偶合剂 2. % 产率 3. MH^+
3			 1. PyBrop 2. 87, 86 3. 181
4			 1. PyBroP 2. 49 3. 209
5		NH_3	 1. PyBroP 2. 95 3. 153
6		$-NH_2$	 1. PyBroP 2. 83 3. 167

[0921]

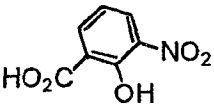
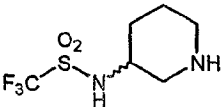
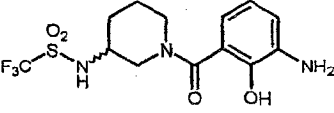
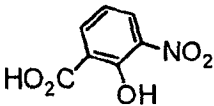
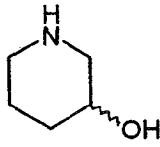
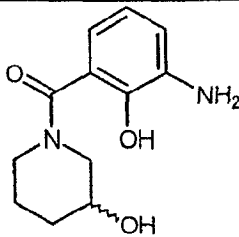
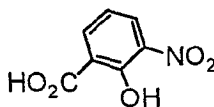
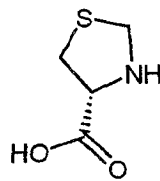
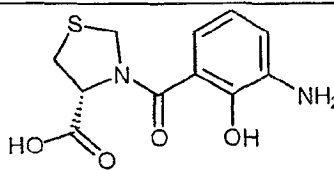
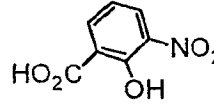
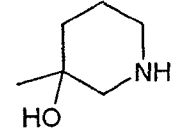
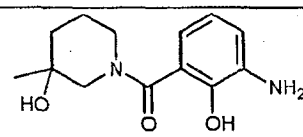
7			 1. PyBroP 2. 76 3. 223
8			 1. PyBroP 2. 65, 53 3. 209
9			 1. PyBroP 2. 59, 69 3. 207
10			 1. PyBroP 2. 49, 86 3. 237
10.1			 1. PyBroP 2. 30, 88 3. 193

[0922]

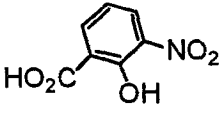
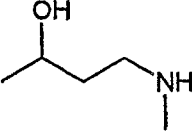
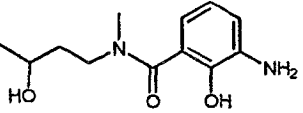
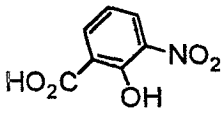
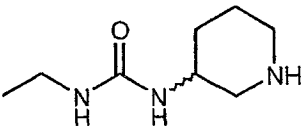
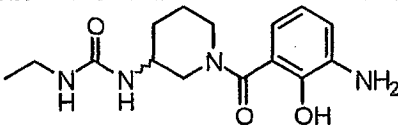
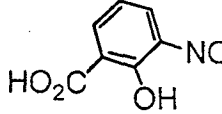
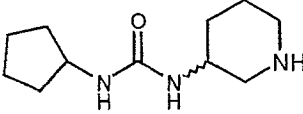
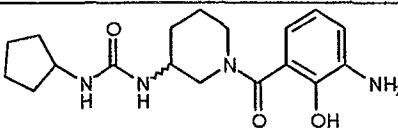
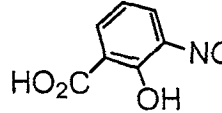
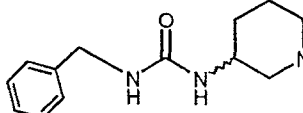
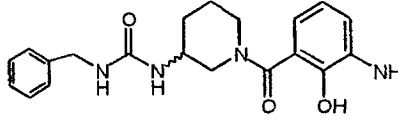
[0923]

10.2			 1. PyBroP 2. 26,87 3. 195
10.3			 1. PyBroP 2. 38 3. 209
10.4			 1. PyBroP 2. 29 3. 209
10.5			 1. PyBroP 2. 38 3. 223

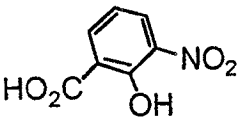
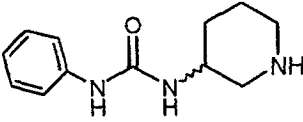
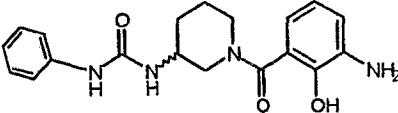
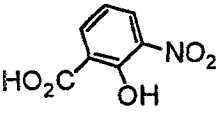
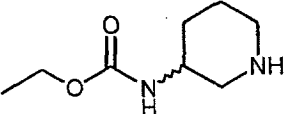
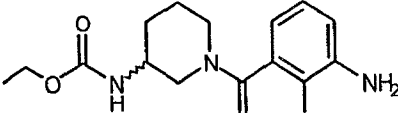
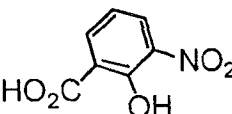
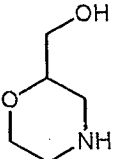
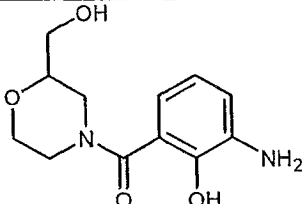
[0924]

10.6		2.7 	 1. PyBroP 2. 32,99 3. 367.9
10.7			 1. PyBroP 2. 35,99 3. 237
10.8			 1. DCC 2. 30,99 3. 269
10.9		2.11 	 1. PyBroP 2. 58,95 3. 233.1

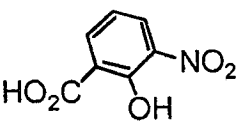
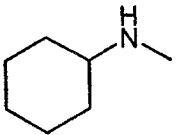
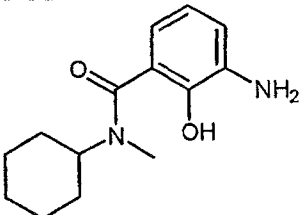
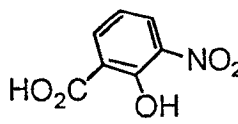
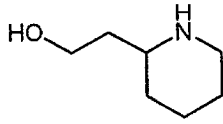
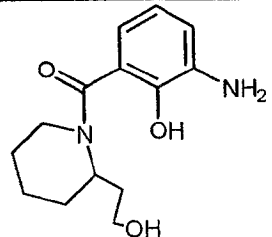
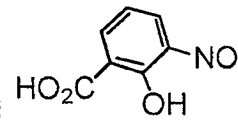
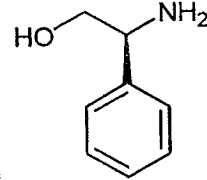
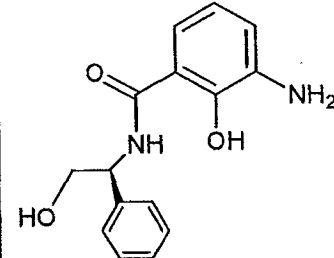
[0925]

10. 10		2.12 	 1. PyBroP 2. 42,95 3. 238.9
10. 13		2.4 	 1. PyBroP 2. 51,95 3. 307
10. 14		2.2 	 1. PyBroP 2. 55 3. 347
10. 15		2.1 	 1. PyBroP 2. 41 3. 369.1

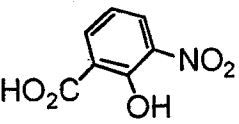
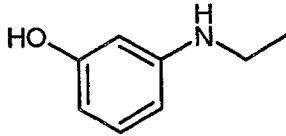
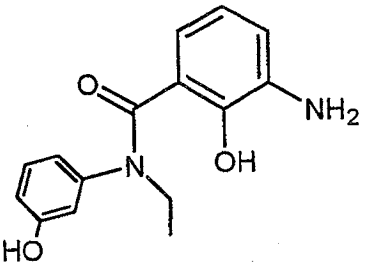
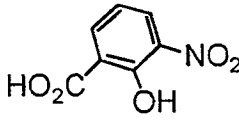
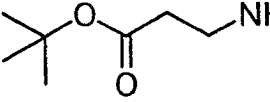
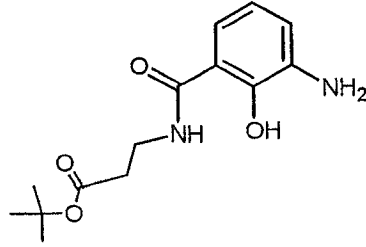
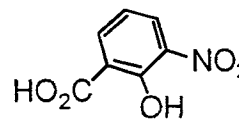
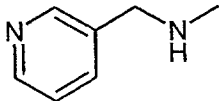
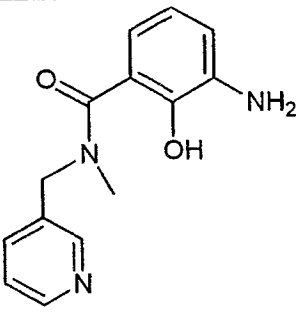
[0926]

10. 16		2.3 	 1. PyBroP 2. 56 3. 354.9
10. 17		2.5 	 1. PyBroP 2. 56 3. 308
10. 18		12.4 	 1. PyBroP 2. 10,95 3. 252.9

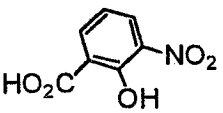
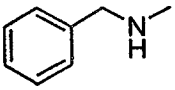
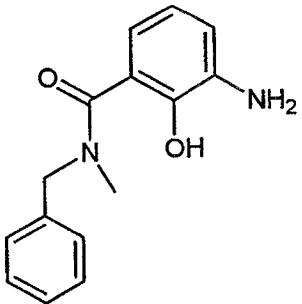
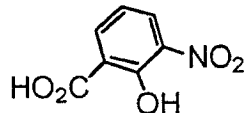
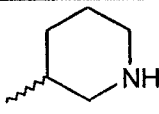
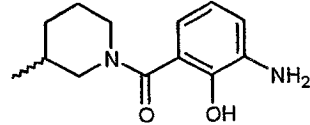
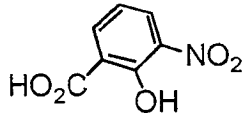
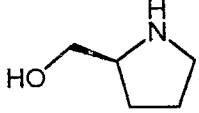
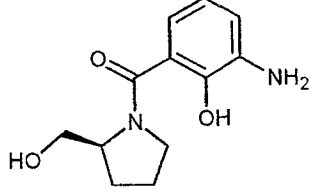
[0927]

10.19			 1. PyBroP 2. 42,95 3. 249
10.20			 1. PyBroP 2. 15,95 3. 264.9
10.21			 1. PyBroP 2. 64,95 3. 273

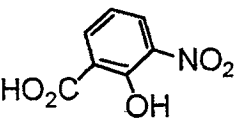
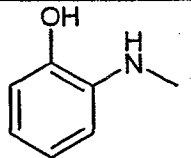
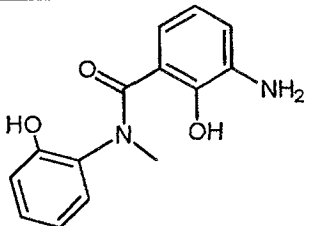
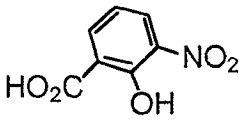
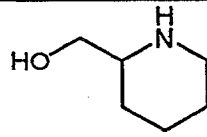
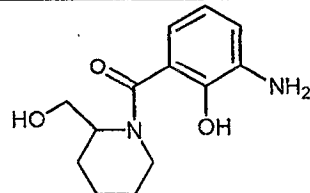
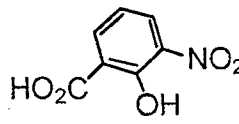
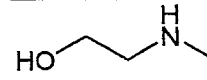
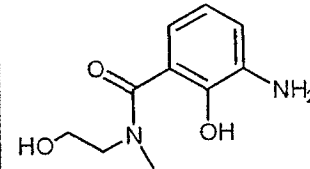
[0928]

10.22	 <chem>O=C(O)c1cc([N+](=O)[O-])cc(O)c1</chem>	 <chem>CCNCc1ccccc1</chem>	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1cc(N)cc(O)c1C(=O)Nc2ccc(O)cc2</chem> 1. PyBroP 2. 45,95 3. 273
10.23	 <chem>O=C(O)c1cc([N+](=O)[O-])cc(O)c1</chem>	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)CCN</chem>	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)CCNC(=O)c1cc(N)cc(O)c1</chem> 1. PyBroP 2. 44,95 3. 281
10.24	 <chem>O=C(O)c1cc([N+](=O)[O-])cc(O)c1</chem>	 <chem>CNCc1cccnc1</chem>	 <chem>CN(C)CCc1cccnc1C(=O)Nc2cc(N)cc(O)c2</chem> 1. PyBroP 2. 41,95 3. 281.1

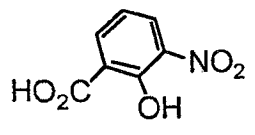
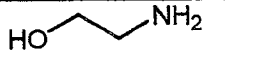
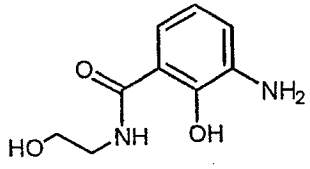
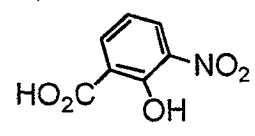
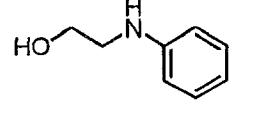
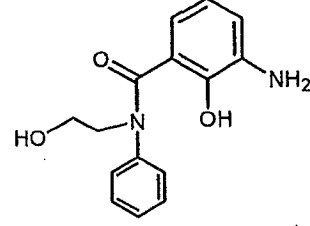
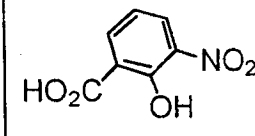
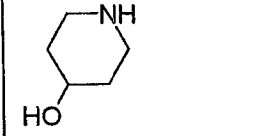
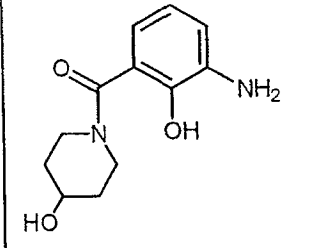
[0929]

10.25			 1. PyBroP 2. 48,95 3. 257
10.26			 1. DCC 2. 15,99 3. 235
10.28			 1. PyBroP 2. 52,95 3. 237.1

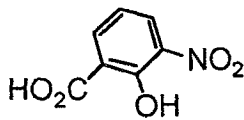
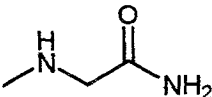
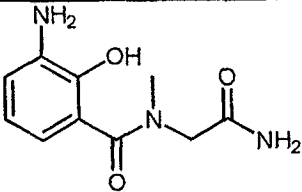
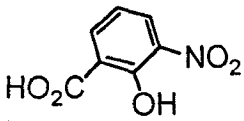
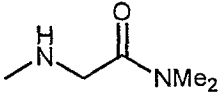
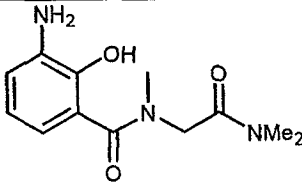
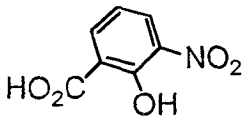
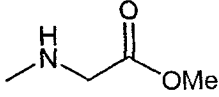
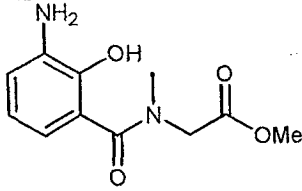
[0930]

10.29			 1. PyBroP 2. 31,95 3. 259.1
10.30			 1. PyBroP 2. 54,95 3. 250.9
10.31			 1. PyBroP 2. 64,95 3. 210.9

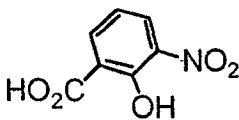
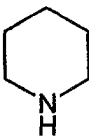
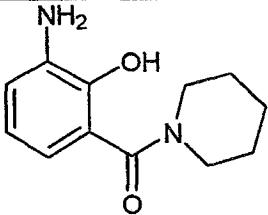
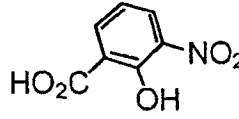
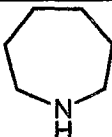
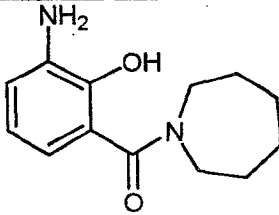
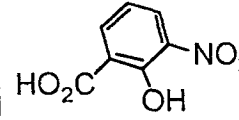
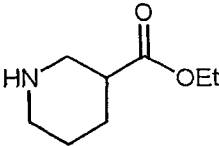
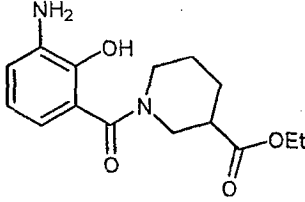
[0931]

10.32			 1. PyBroP 2. 47,95 3. 197
10.33			 1. PyBroP 2. 47,95 3. 273
10.34			 1. PyBroP 2. 51,95 3. 237.1

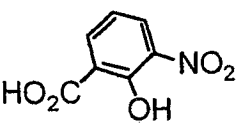
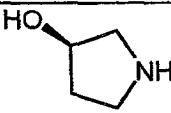
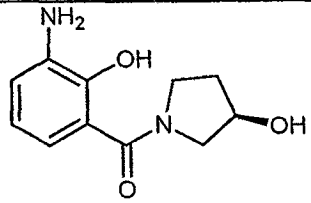
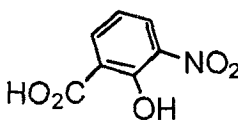
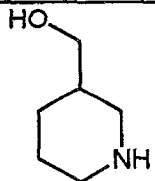
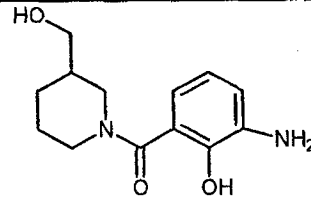
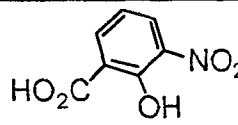
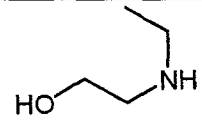
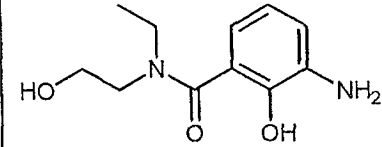
[0932]

10.35			 1. PyBroP 2. 60,90 3. 224
10.36			 1. PyBroP 2. 65,99 3. 252
10.37			 1. PyBroP 2. 58,99 3. 239

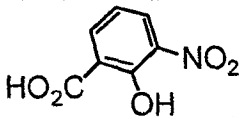
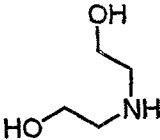
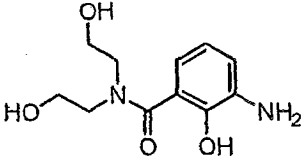
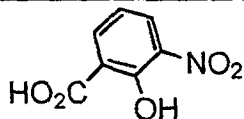
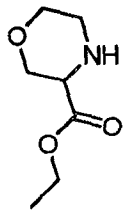
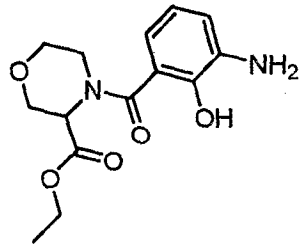
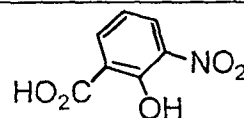
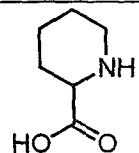
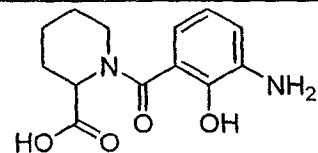
[0933]

10.38			 1. PyBroP 2. 35,99 3. 221.1
10.39			 1. PyBroP 2. 42,99 3. 235.2
10.40			 1. DCC 2. 32,99 3. 293.1

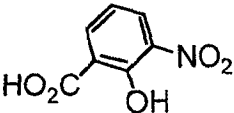
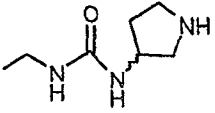
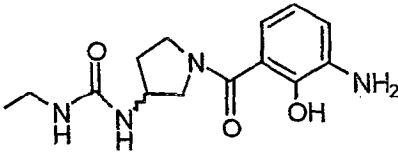
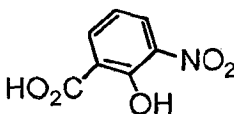
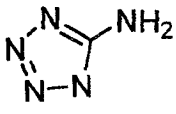
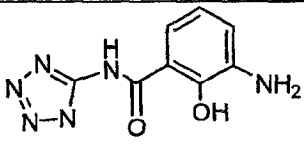
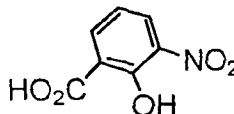
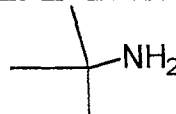
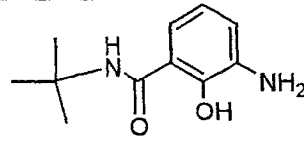
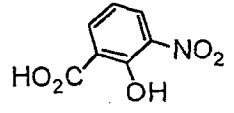
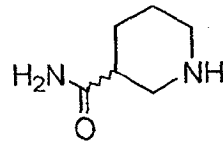
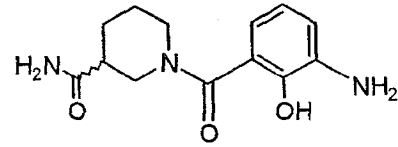
[0934]

10.41			 1. PyBroP 2. 45,99 3. 223.1
10.42			 1. PyBroP 2. 55,81 3. 251.1
10.43			 1. PyBroP 2. 68,66 3. 224.9

[0935]

10.44			 1. PyBroP 2. 68,66 3. 241.1
10.45		12.3 	 1. PyBroP 2. 44,40 3. 295
10.46			 1. DCC 2. 37,81 3. 265

[0936]

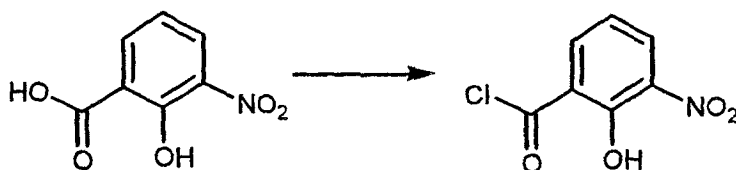
10.47		2.6 	 1. PyBroP 2. 71,95 3. 293.1
10.48			 1. PyBroP 2. 35,99 3. 220.9
10.49			 1. DCC 2. 16,99 3. 209.0
10.50			 1. DCC 2. 18,99 3. 264.0

[0937] 制备实施例 10.55

[0938] 制备实施例 3 的备选方法

[0939] 步骤 A

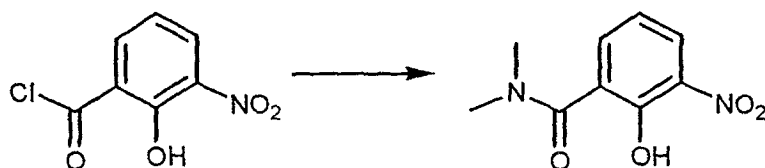
[0940]



[0941] 在室温下,向溶于二氯甲烷(150ml)中的硝基水杨酸(3g)中加入草酰氯(4.3ml)与DMF(0.01当量)。搅拌一天后,在真空中浓缩该混合物,得到半固体,其可直接用于步骤B中。

[0942] 步骤 B

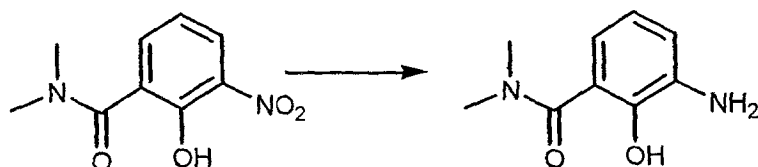
[0943]



[0944] 向已在二氯甲烷(50ml)中稀释并冷却至0℃的得自步骤A的物质中加入在THF中的二甲胺(2N溶液,24.6ml)和三乙胺(4当量)。于室温下搅拌24小时后,在真空中浓缩该混合物,以1M氢氧化钠(30ml)稀释,半小时后,用二氯甲烷洗涤。水相用6M HCl(水溶液)酸化,用二氯甲烷萃取,有机相用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,得到标题化合物(3.2g, 93%)。

[0945] 步骤 C

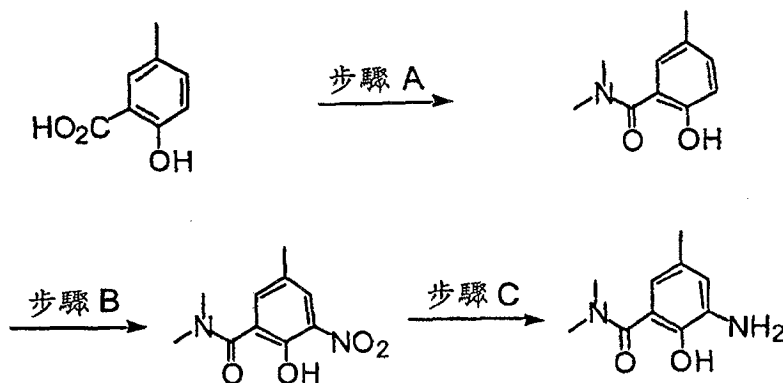
[0946]



[0947] 将得自上述步骤B的产物(6g)、10% Pd/C(0.6g)和EtOH(80ml)的混合物,于Parr振荡器中,在氢(40psi)和室温下搅拌2天。通过硅藻土过滤,并于真空中浓缩,获得标题产物(5.1g, 99%, MH⁺ = 181)。

[0948] 制备实施例 11

[0949]



[0950] 步骤 A

[0951] 按照如制备实施例 1 中的类似方法,但用二甲胺 (2M, 在 THF 中, 33ml) 和 5- 甲基水杨酸 (5g), 制成所需的产物 (6.5g)。

[0952] 步骤 B

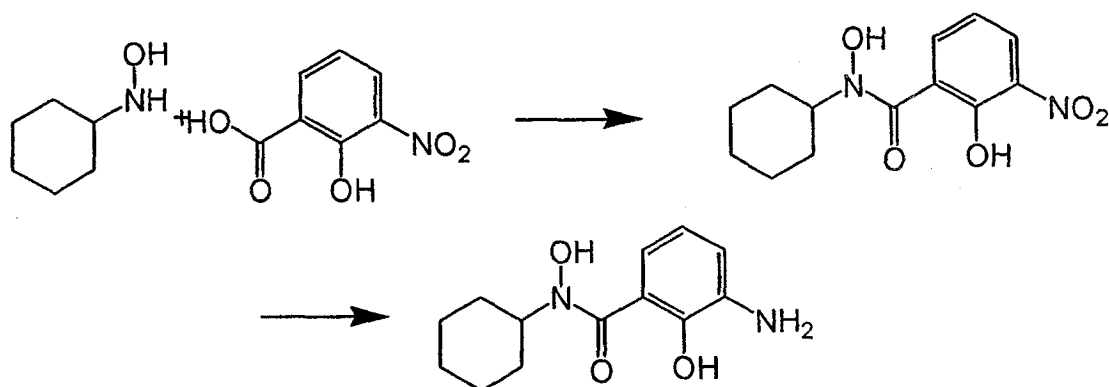
[0953] 将 H_2SO_4 中的硝酸 (0.8ml) 加入到得自上述步骤 A 的产物 (3g) 在 H_2SO_4 (25ml) 中的冷却 (-20°C) 的悬浮液中。将混合物用 50% NaOH (水溶液) 逐滴处理, 以 CH_2Cl_2 萃取, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到产物, 为粗制固体 (2.1g, 44%, $\text{MH}^+ = 225$)。

[0954] 步骤 C

[0955] 产物以如制备实施例 2 步骤 B 中所述的相同方式制备 (0.7g, 99%, $\text{MH}^+ = 195$)。

[0956] 制备实施例 11.1

[0957]



[0958] 步骤 A

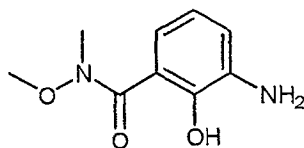
[0959] 使用制备实施例 2 步骤 A 中所述方法, 使上述的胺与酸反应, 产生所需的酰胺 (54%)。

[0960] 步骤 B

[0961] 使 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1.22g) 溶于水 (4ml) 中, 接着添加 $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (300 μl)。然后, 将溶液添加至二氧六环 (4ml) 中的得自步骤 A 的产物 (200mg) 中, 并搅拌 30 分钟。使粗制物质通过快速柱层析纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20 : 1), 得到 100mg 产物 (56%, $\text{MH}^+ = 251$)。

[0962] 制备实施例 11.2

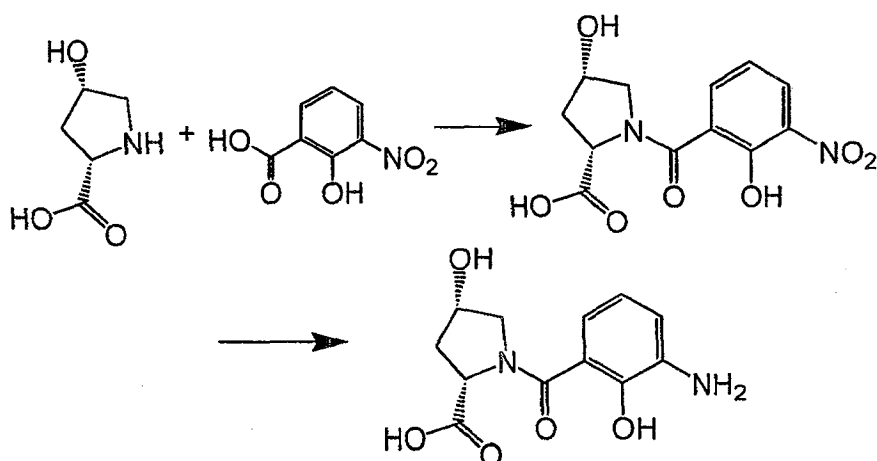
[0963]



[0964] 按照制备实施例 11.1 步骤 A 和 B 中所述方法, 但使用 N- 甲基甲氧基胺, 获得标题化合物 (86%, $\text{MH}^+ = 181$)。

[0965] 制备实施例 11.10

[0966]



[0967] 步骤 A

[0968] 按照制备实施例 1 中所述方法,但使用 N-羟基琥珀酰亚胺与 CH_2Cl_2 中的 2% DMF, 获得所需的酰胺 (33%, $\text{MH}^+ = 297$)。

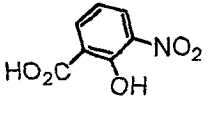
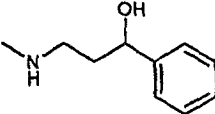
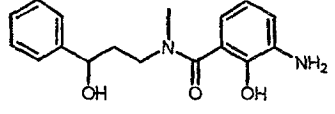
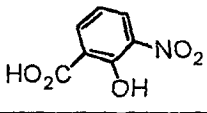
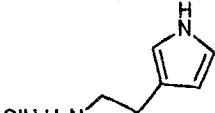
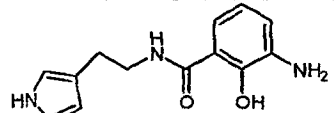
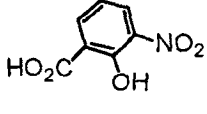
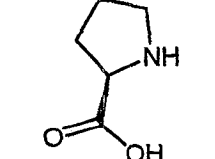
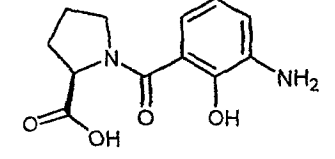
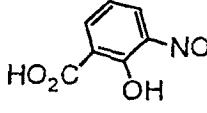
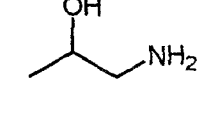
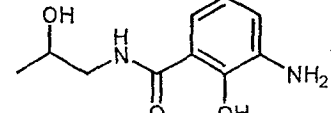
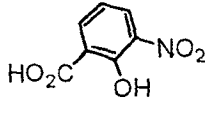
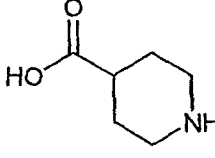
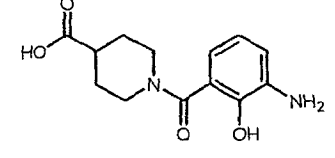
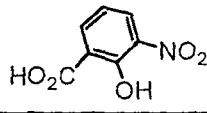
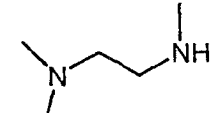
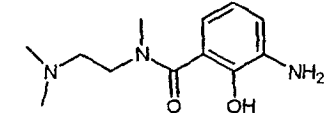
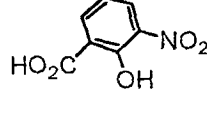
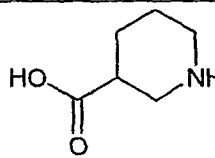
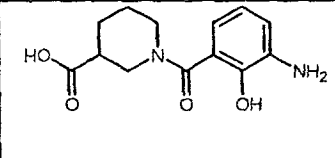
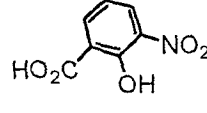
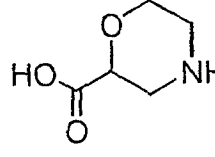
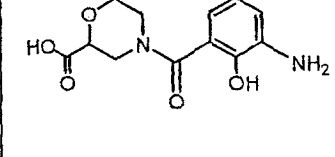
[0969] 步骤 B

[0970] 按照制备实施例 2 步骤 B 中所述方法,制备胺 (99%, $\text{MH}^+ = 267$)。

[0971] 制备实施例 11.11-11.18

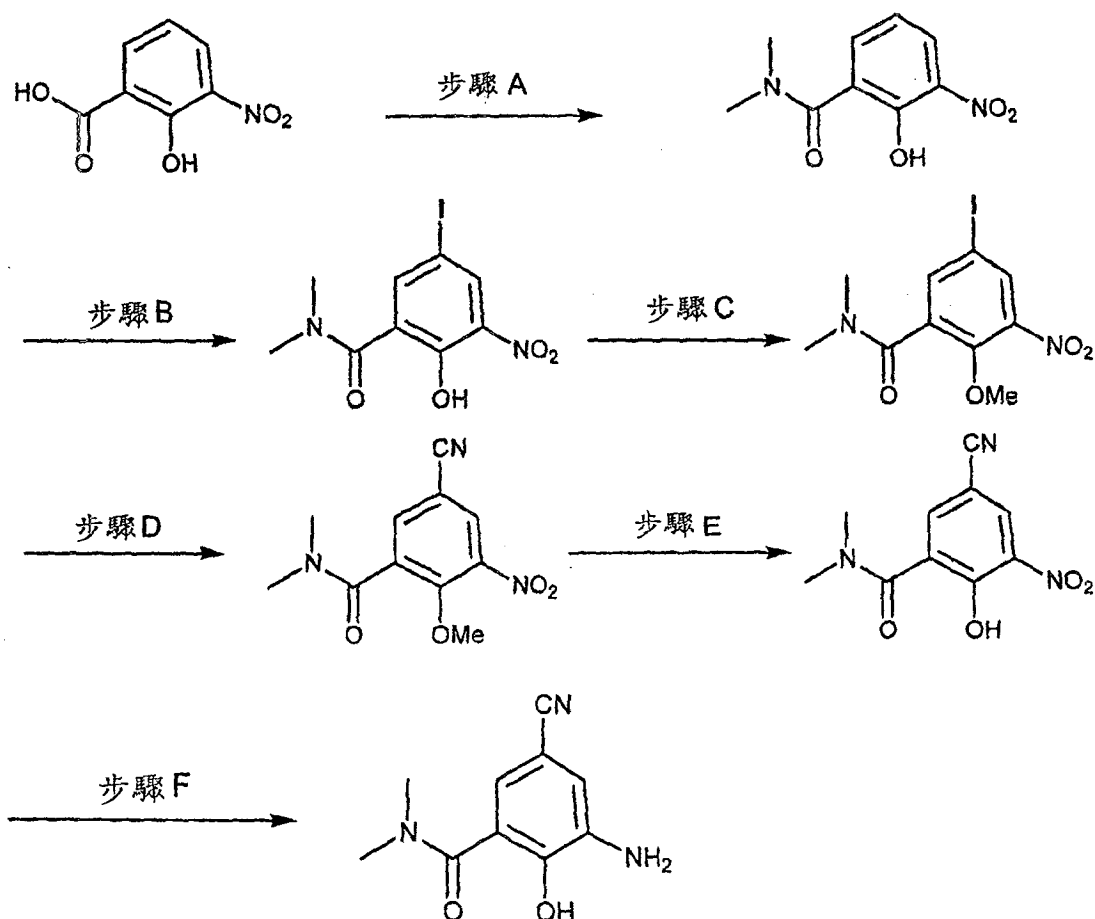
[0972] 按照制备实施例 11.11 中所述方法,但使用所示的羧酸、胺及偶合剂 DCC,获得所示的酰胺产物,其无需进一步纯化而使用。

[0973]

制备 实施例	羧酸	胺	产物	1. %产率 2. MH ⁺
11.11				1. 45,92 2. 310.0
11.12				1. 45,95 2. 247.2
11.13				1. 85,85 2. 251.1
11.14				1. 99,92 2. 211.1
11.15				1. 48,84 2. 265
11.16				1. 78,91 2. 238.1
11.17				1. 67,90 2. 265.1
11.18				1. 28,99 2. 267

[0974] 制备实施例 12

[0975]



[0976] 步骤 A

[0977] 按照如制备实施例 2 步骤 A 中所述的类似方法,但用二甲胺替代 R-(+)-3-吡咯烷醇,制备所需的产物。

[0978] 步骤 B

[0979] 将得自上述步骤 A 的产物 (8g) 与碘 (9.7g)、硫酸银 (11.9g)、EtOH (200ml) 和水 (20ml) 混合,并搅拌过夜。过滤,使滤液浓缩,再溶于 CH_2Cl_2 中,并以 1M HCl (水溶液) 洗涤,获得有机溶液,使其经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩,获得产物 (7.3g, 57%, $\text{MH}^+ = 337$)。

[0980] 步骤 C

[0981] 将得自上述步骤 B 的产物 (3.1g) 与 DMF (50ml) 和 MeI (0.6ml) 混合。分次添加 NaH (矿油中的 60%, 0.4g), 并将混合物搅拌过夜。于真空中浓缩,获得残留物,将其以 CH_2Cl_2 稀释,以 1M NaOH (水溶液) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。经硅胶柱纯化 (EtOAc/己烷, 1 : 1), 获得所需的化合物 (1.3g, 41%, $\text{MH}^+ = 351$)。

[0982] 步骤 D

[0983] 于 80°C 下,将得自上述步骤 D 的产物 (200mg)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (132mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (130mg) 和 DMF (5ml) 加热 48 小时,然后,冷却至室温,并以 EtOAc 与 2M NH_4OH 稀释。于充分振荡后,使有机提取物用无水 MgSO_4 干燥,过滤,在真空中浓缩,通过制备板层析法纯化 (硅胶, EtOAc/己烷, 1 : 1), 得到所需化合物 (62mg, 44%, $\text{MH}^+ = 250$)。

[0984] 步骤 E

[0985] 将 BBr_3 (1.3ml, 1M, 在 CH_2Cl_2 中) 添加至得自上述步骤 D 的产物 (160mg) 的 CH_2Cl_2

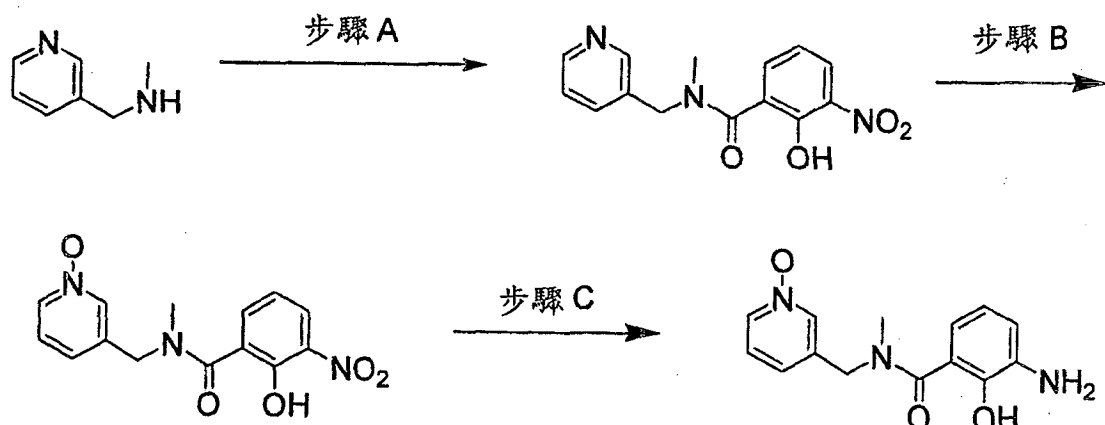
溶液 (5ml) 中, 并搅拌 30 分钟。将混合物用水稀释, 以 CH_2Cl_2 萃取, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到所需化合物 (158mg, $\text{MH}^+ = 236$)。

[0986] 步骤 F

[0987] 将得自上述步骤 E 的产物 (160mg)、氧化铂 (83%, 19mg) 和 EtOH (20ml) 的混合物于氢 (25-40psi) 下搅拌 1.5 小时。通过硅藻土过滤, 并于真空中浓缩, 获得产物 (165mg, $\text{MH}^+ = 206$)。

[0988] 制备实施例 12.1

[0989]



[0990] 步骤 A

[0991] 按照如制备实施例 2 步骤 A 中的类似方法, 但用 3-(甲氨基甲基)吡啶和 3-硝基水杨酸, 制备所需的化合物 (41%)。

[0992] 步骤 B

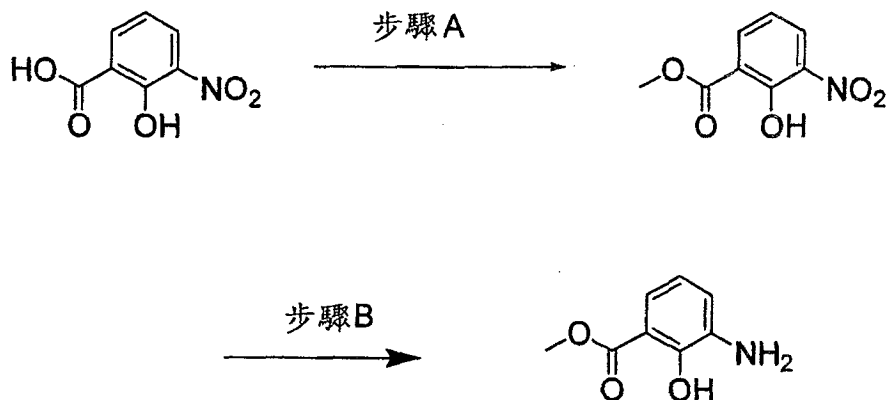
[0993] 将得自上述步骤 A 的化合物 (0.3g) 以氯仿 (15ml) 稀释, 并与 mCPBA (0.4g) 一起搅拌 2 小时。经柱层析纯化 (硅胶, 10% MeOH/ CH_2Cl_2), 获得吡啶基 N-氧化物 (0.32g, 100%, $\text{MH}^+ = 303.9$)。

[0994] 步骤 C

[0995] 按照如制备实施例 11.1 步骤 B 中的类似方法, 但使用得自上述步骤 B 的产物, 获得所需的化合物 (15%, $\text{MH}^+ = 274$)。

[0996] 制备实施例 12.2

[0997]



[0998] 步骤 A

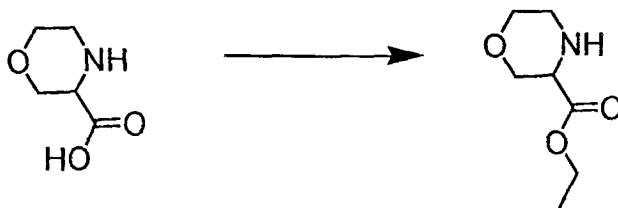
[0999] 于回流下,将在 MeOH(100ml) 与浓 H_2SO_4 (1ml) 中的 3-硝基水杨酸(4g) 搅拌过夜,在真空中浓缩,以 CH_2Cl_2 稀释,并用 Na_2SO_4 干燥。经柱层析纯化(硅胶,5% MeOH/ CH_2Cl_2),获得甲酯(2.8g,65%)。

[1000] 步骤 B

[1001] 按照如制备实施例 2 步骤 B 中的类似方法,但使用得自上述步骤 A 的产物,获得所需的化合物(95%, $\text{MH}^+ = 167.9$)。

[1002] 制备实施例 12.3

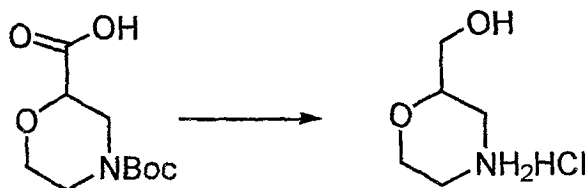
[1003]



[1004] 在 0°C 下,向 EtOH(40ml) 中的吗啉-2-羧酸(200mg) 中加入乙酰氯(3ml),并将混合物于回流下搅拌过夜。于真空中浓缩,以 CH_2Cl_2 稀释,并用 NaHCO_3 (水溶液)洗涤,获得标题化合物(99%, $\text{MH}^+ = 160.1$)。

[1005] 制备实施例 12.4

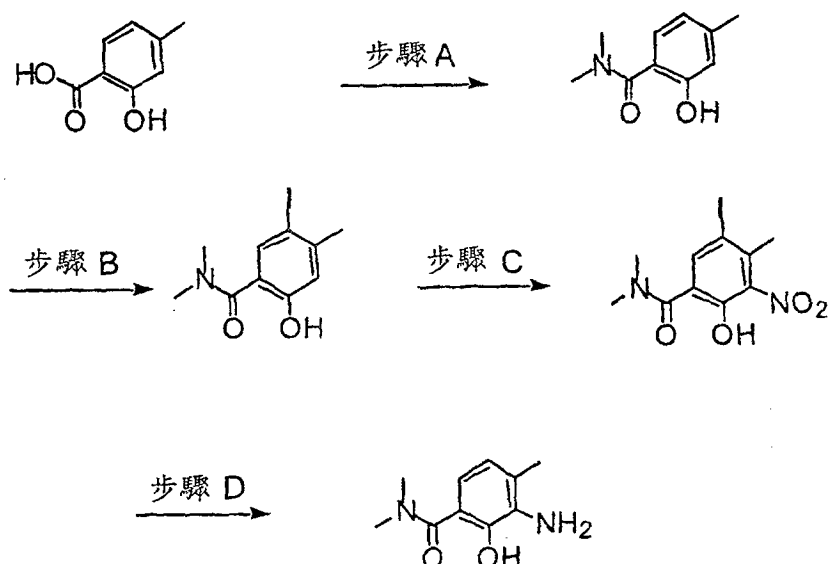
[1006]



[1007] 在 0°C 下,向 THF(5ml) 中的 N-Boc 吗啉-2-羧酸(2g) 中加入硼烷·THF 复合物的溶液(1N, 10.38ml),并将混合物于 0°C 下搅拌 30 分钟,并于室温下搅拌 2 小时。将水(200ml)添加至反应物中,并将混合物以 CH_2Cl_2 萃取,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩,得到 490mg 产物(26%)。然后,在 4N HCl/二氧六环中搅拌产物,得到胺盐。

[1008] 制备实施例 13

[1009]

[1010] 步骤 A

[1011] 按照如制备实施例 1 中的类似方法,但用二甲胺 (2M, 在 THF 中, 50ml) 与 4-甲基水杨酸 (15g), 制备所需的化合物 (6.3g, 35%)。

[1012] 步骤 B

[1013] 将得自上述步骤 A 的产物 (1.5g) 与碘 (2.1g)、 NaHCO_3 (1.1g)、EtOH (40ml) 和水 (10ml) 混合, 并搅拌过夜。过滤, 使滤液浓缩, 再溶于 CH_2Cl_2 中, 并以 1M HCl (水溶液) 洗涤, 获得有机溶液, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。经快速柱层析纯化 (硅胶, 0.5-0.7% MeOH/ CH_2Cl_2), 获得产物 (0.5g, 20%, $\text{MH}^+ = 306$)。

[1014] 步骤 C

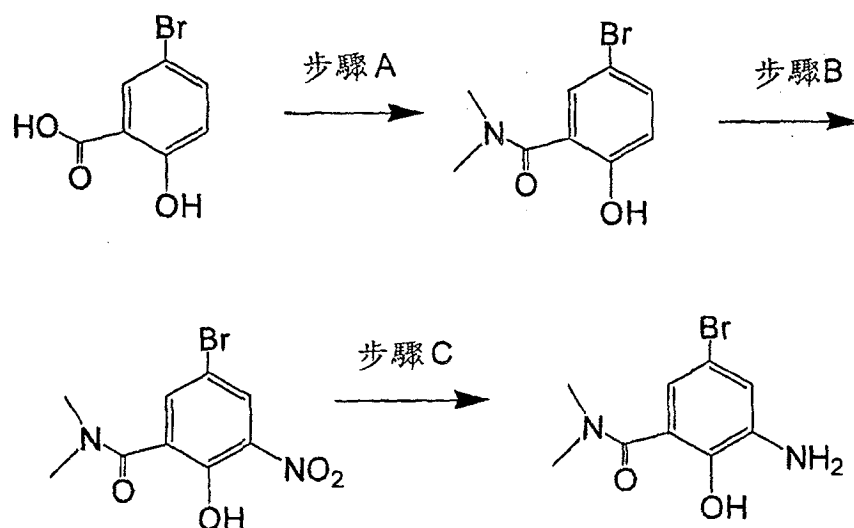
[1015] 将 AcOH (10ml) 中的硝酸 (3.8ml) 添加至得自上述步骤 B 的产物 (0.8g) 中, 并将混合物搅拌 40 分钟。将混合物用水稀释, 并以 CH_2Cl_2 萃取, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到产物, 为橙色固体 (0.8g, 92%, $\text{MH}^+ = 351$)。

[1016] 步骤 D

[1017] 将得自上述步骤 C 的产物 (800mg)、10% Pd/C (100mg) 和 EtOH/MeOH (40ml) 的混合物, 于 Parr 振荡器中, 在氢气 (45psi) 下搅拌 1.5 小时。通过硅藻土过滤, 并于真空中浓缩, 通过制备板层析法纯化 (硅胶, 10% MeOH/用 NH_4OH 饱和的 CH_2Cl_2) 后, 获得标题产物, 得到产物 (92mg, 22%, $\text{MH}^+ = 195$)。

[1018] 制备实施例 13.1

[1019]

[1020] 步骤 A

[1021] 按照如制备实施例 2 步骤 A 中的类似方法,但用二甲胺 (2M, 在 THF 中, 23ml) 与 5-溴代水杨酸 (5g), 制备所需的化合物 (4.2g, 75%, $MH^+ = 244$)。

[1022] 步骤 B

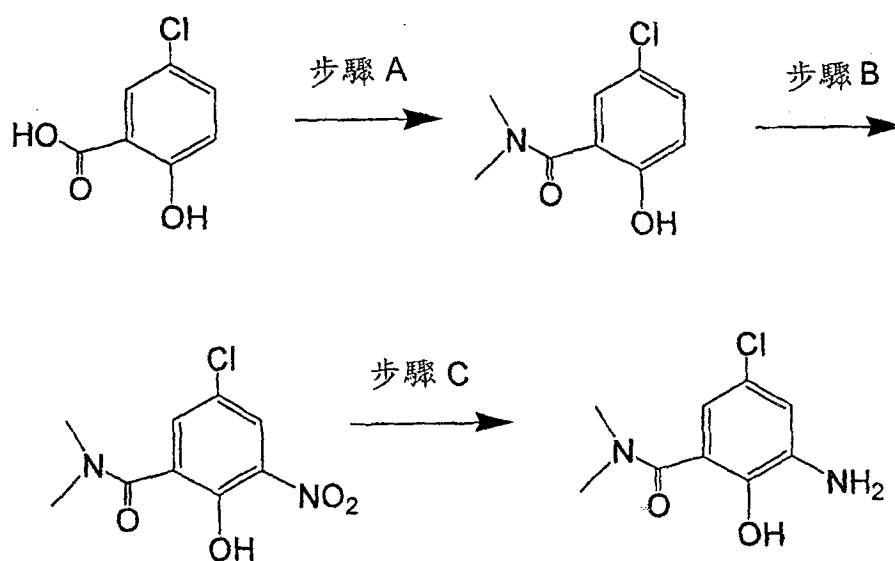
[1023] 将 AcOH (100ml) 中的硝酸 (10ml) 加入到得自上述步骤 A 的产物 (2g) 中, 并将混合物搅拌 20 分钟。将混合物用水稀释, 并以 CH₂Cl₂ 萃取, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到产物, 为黄色固体 (1.9g, 80%, $MH^+ = 289$)。

[1024] 步骤 C

[1025] 使得自上述步骤 B 的产物 (1.9g) 部分溶于 EtOH (50ml) 中。添加 EtOH 中的浓 HCl (在 40ml 中的 5ml), 接着加入 SnCl₂·2H₂O (5.74g), 并于室温下搅拌过夜。使粗制反应物于真空中浓缩, 以 CH₂Cl₂ 稀释, 并以 NaHCO₃ 洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到产物, 为固体 (185mg, 9%, $MH^+ = 259$)。

[1026] 制备实施例 13.2

[1027]

[1028] 步骤 A

[1029] 按照如制备实施例 2 步骤 A 中的类似方法,但用二甲胺 (2M, 在 THF 中, 29ml) 与

5-氯代水杨酸 (5g), 制备所需的化合物 (4.5g, 78%, $MH^+ = 200$)。

[1030] 步骤 B

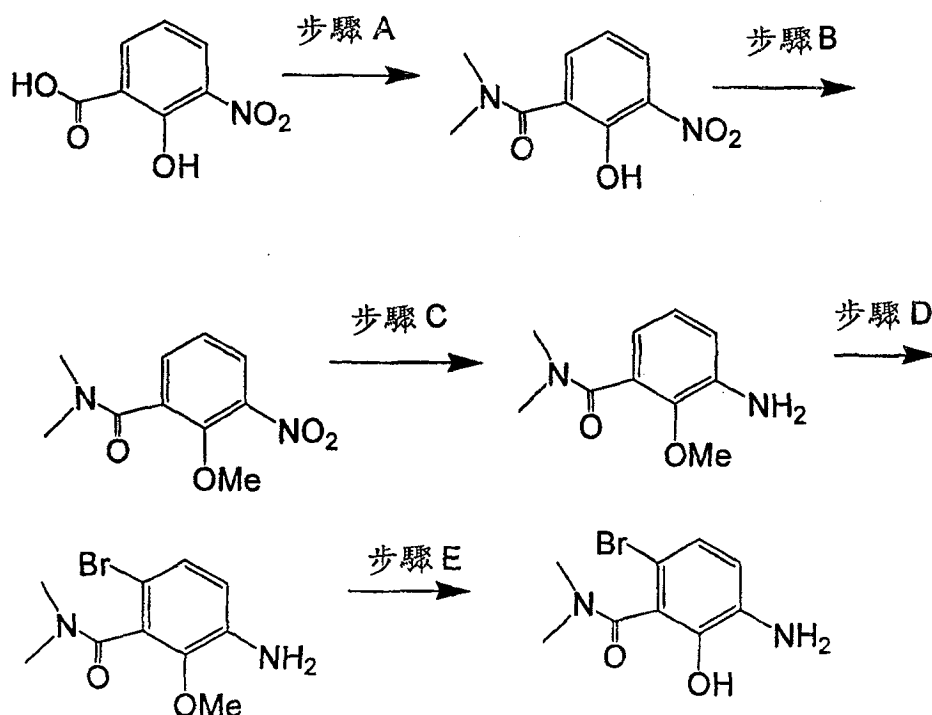
[1031] 将 AcOH (100ml) 中的硝酸 (10ml) 加入到得自上述步骤 A 的产物 (2g) 中, 并将混合物搅拌 20 分钟。将混合物用水稀释, 并以 CH_2Cl_2 萃取, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到产物, 为固体 (2.2g, 88%, $MH^+ = 245$)。

[1032] 步骤 C

[1033] 使得自上述步骤 B 的产物 (2.2g) 部分溶于 EtOH (50ml) 中。添加 EtOH 中的浓 HCl (40ml, 5ml), 接着加入 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (7.01g), 并于室温下搅拌过夜。使粗制反应物于真空中浓缩, 以 CH_2Cl_2 稀释, 并用 NaOH 中和。通过硅藻土过滤全部乳化液, 分离各层, 有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到固体 (540mg, 22%, $MH^+ = 215$)。

[1034] 制备实施例 13.3

[1035]



[1036] 步骤 A

[1037] 将 3-硝基水杨酸 (10g)、PyBroP (20.52g) 和 DIEA (28ml) 在无水 CH_2Cl_2 (200ml) 中混合, 于室温下搅拌 10 分钟。添加二甲胺 (2M, 在 THF 中, 55ml), 并搅拌反应物过周末。以 1N NaOH (水溶液) 萃取混合物, 并弃去有机相。水相用 1N HCl (水溶液) 酸化, 以 CH_2Cl_2 萃取, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使油溶于乙醚中, 并使固体破碎, 在乙醚中研磨, 得到 4.45g 固体 (39%, $MH^+ = 211$)。

[1038] 步骤 B

[1039] 将得自步骤 A 的产物 (2.99g)、 K_2CO_3 (9.82g) 和碘甲烷 (8.84ml) 在丙酮中混合, 并加热至回流过夜。过滤反应物, 并于真空中浓缩。使油溶于 CH_2Cl_2 中, 并以 1N NaOH 洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 3.3g 油 (99%, $MH^+ = 225$)。

[1040] 步骤 C

[1041] 于 20psi 氢气氛下, 将得自步骤 B 的粗产物 (3.3g) 在 EtOH (50ml) 中与 10% Pd/

C(350mg) 一起搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物,并使滤液于真空中浓缩,得到 2.34g 固体 (85%, $MH^+ = 195$)。

[1042] 步骤 D

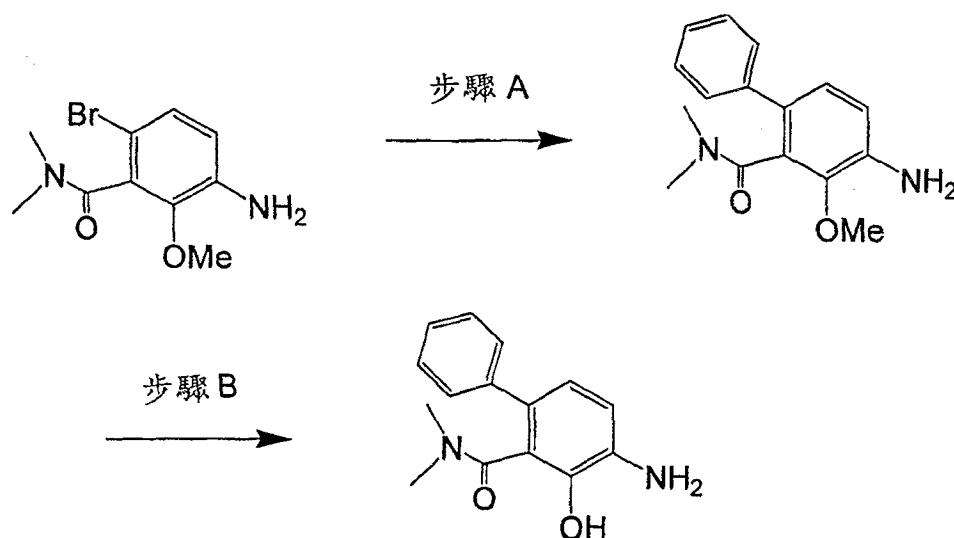
[1043] 使得自步骤 C 的产物 (469mg) 溶于 AcOH(6ml) 中。将 AcOH(1.23ml) 中的 1.95M Br_2 滴加入至反应物中,并于室温下,将混合物搅拌 1 小时。于 0℃ 下,将 50% NaOH 添加至反应物中,并将混合物以 CH_2Cl_2 萃取,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在真空中浓缩。使粗制混合物通过制备板层析法纯化 (硅胶, 5% MeOH/ CH_2Cl_2), 得到所需产物 (298mg, 23%, $MH^+ = 273$)。

[1044] 步骤 E

[1045] 将 BBR_3 (2.14ml, 1M, 在 CH_2Cl_2 中) 添加至得自上述步骤 D 的产物 (290mg) 的 CH_2Cl_2 溶液 (8ml) 中,并搅拌过夜。形成固体,并过滤,溶于 MeOH/ CH_2Cl_2 中,经制备板层析法 (硅胶, 5% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化,得到所需产物 (137mg, 49%, $MH^+ = 259$)。

[1046] 制备实施例 13.4

[1047]



[1048] 步骤 A

[1049] 向得自制备实施例 13.3 步骤 D 的产物 (200mg) 中加入 THF/ H_2O (4ml/1ml) 中的苯基硼酸 (98mg)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (51mg) 和 Na_2CO_3 (155mg)。将溶液于 80℃ 下加热过夜。将 EtOAc 添加至反应物中,并以 1N NaOH 洗涤。使有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在真空中浓缩。使粗制混合物通过制备板层析法纯化 (5% MeOH/ CH_2Cl_2), 得到 128mg 油 (65%, $MH^+ = 271$)。

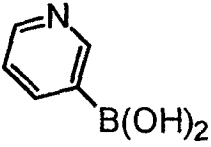
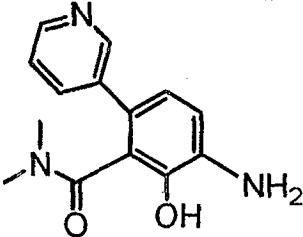
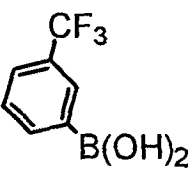
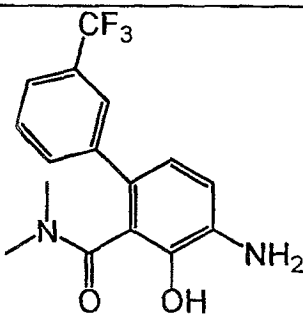
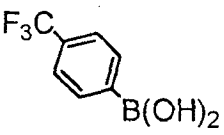
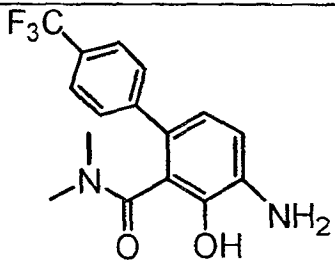
[1050] 步骤 B

[1051] 按照如制备实施例 13.3 步骤 E 中的类似方法,并使用得自上述步骤 A 的产物,制备所需的化合物 (0.1g, 69%, $MH^+ = 257.1$)。

[1052] 制备实施例 13.5-13.7

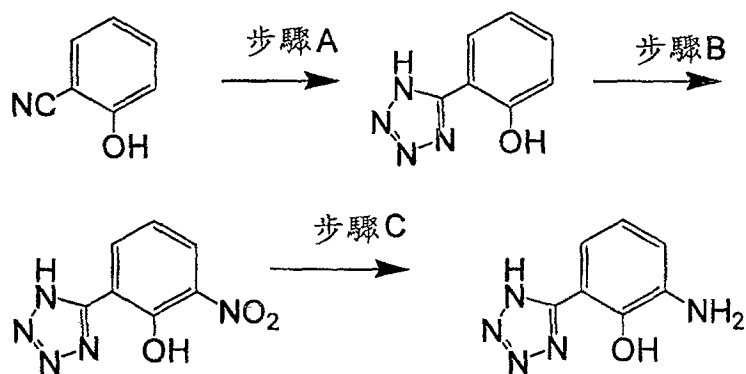
[1053] 按照制备实施例 13.4 中所述方法,但使用得自下表中的制备实施例的硼酸,获得胺产物。

[1054]

制备 实施例	硼酸	产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺
13.5			1. 15% 2. 258
13.6			1. 32% 2. 325
13.7			1. 18% 2. 325

[1055] 制备实施例 13.8

[1056]



[1057] 步骤 A

[1058] 将 2-氰基酚 (500mg)、叠氮化钠 (819mg) 和三乙胺盐酸盐 (1.73g) 在无水甲苯中混合, 并加热至 99℃ 过夜。使反应物冷却下降后, 以 H₂O 萃取产物。使水层以浓 HCl 逐滴酸化, 获得沉淀物, 将其过滤, 得到产物 (597mg, 87%, MH⁺ = 163)。

[1059] 步骤 B

[1060] 将 AcOH (5ml) 中的硝酸 (0.034ml) 添加至 AcOH 中的得自上述步骤 A 的产物 (100mg) 中, 并将混合物搅拌 1 小时。将 CH₂Cl₂ 与 H₂O 添加至反应物中。使有机层用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到油状物。在乙醚中研磨, 获得产物, 为固体 (12mg,

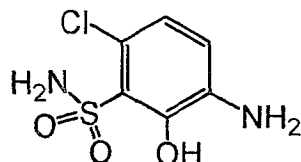
9%, $\text{MH}^+ = 208$)。

[1061] 步骤 C

[1062] 于氢气氛下,将得自步骤C的产物 (56mg) 与 10% Pd/C (20mg) 在 EtOH/MeOH (15ml) 中一起搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物,使滤液于真空中浓缩,得到 29mg 固体 (62%, $\text{MH}^+ = 178$)。

[1063] 制备实施例 13.9

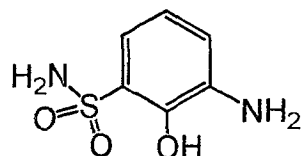
[1064]



[1065] 所述胺按照公开于 W001/68570 中的方法制备,其公开内容通过引用结合到本文中。

[1066] 制备实施例 13.10

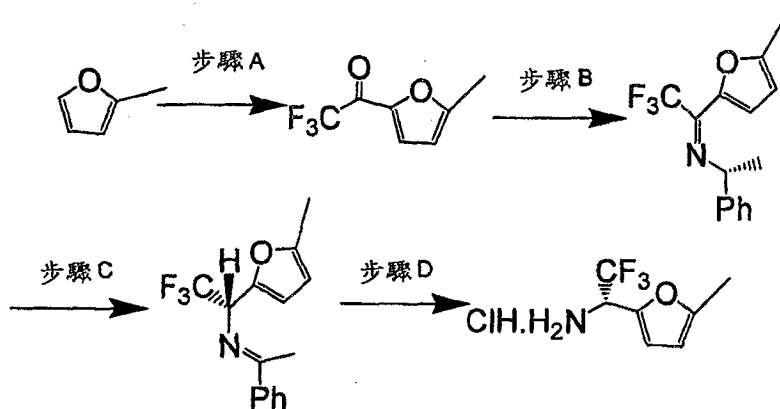
[1067]



[1068] 所述胺按照公开于 W001/68570 中的方法制备,其公开内容通过引用结合到本文中。

[1069] 制备实施例 13.11

[1070]



[1071] 步骤 A

[1072] 按照制备实施例 88.2 步骤 A 中所述的方法,制备酮 (6.4g, 36%)。

[1073] 步骤 B

[1074] 于室温下,用 1.5 小时向酮 (1g) 与 2-R- 甲基苄基胺 (0.73ml) 在无水甲苯 (20ml) 中的溶液中加入甲苯 (3ml) 中的 1N TiCl_4 。过滤沉淀物,并使滤液于真空中浓缩,通过快速柱层析纯化 (己烷/EtOAc, 18/1),得到 800mg 产物 (71%)。

[1075] 步骤 C

[1076] 未使用溶剂,将得自上面的亚胺 (760mg) 与 DBU (800 μ l) 搅拌 4 小时。使粗制反

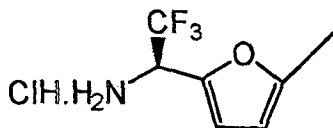
应物于真空中浓缩,并通过快速柱层析纯化(己烷/EtOAc,8/1),得到 600mg 产物(79%)。

[1077] 步骤 D

[1078] 使得自步骤 C 的亚胺(560mg)溶于乙醚(8ml)中。添加 3N HCl(5ml),并于室温下搅拌过夜。将醚层分离,并于真空中浓缩,得到 400mg 胺盐酸盐产物(93%)。

[1079] 制备实施例 13.12

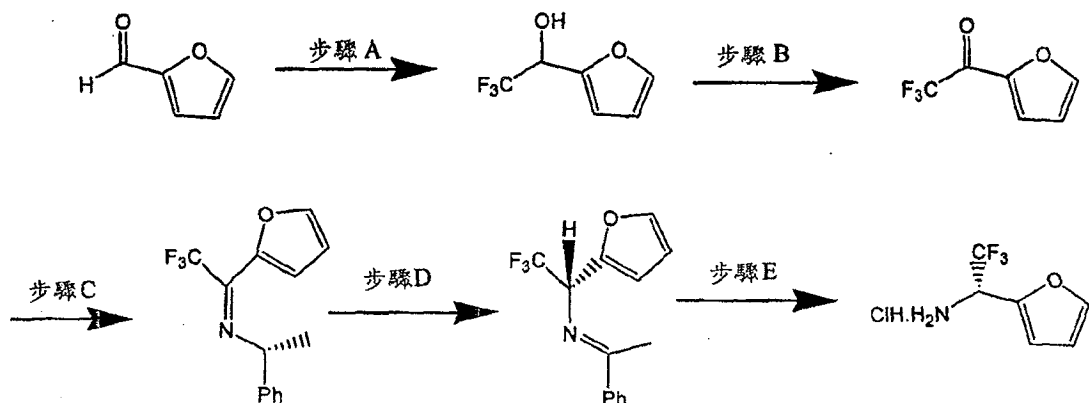
[1080]



[1081] 标题化合物以如在制备实施例 13.11 中的类似方式制备,但使用 2-S- 甲基苄基胺代替 2-R- 甲基苄基胺(69%)。

[1082] 制备实施例 13.13

[1083]



[1084] 步骤 A

[1085] 于室温下,将 CsF(60mg) 添加至糠醛(1.3ml)与 TMS-CF₃(2.5g)中的混合物中,并于室温下搅拌(24 小时),及再回流 12 小时。添加 3N HCl(40ml),并于 4 小时后,将混合物用乙醚萃取,用盐水洗涤,以 MgSO₄ 干燥,并在真空中浓缩,得到产物(2.6g,100%)。

[1086] 步骤 B

[1087] 于室温下,向得自上面的醇(2.6g)的 CH₂Cl₂ 溶液中分次添加 Dess-Martin 试剂(10g)与 1 滴水。搅拌 3 小时后,在室温下添加 10% Na₂S₂O₃(60ml),搅拌过夜后,将固体过滤,并用 CH₂Cl₂ 萃取滤液。将有机层用饱和碳酸氢钠洗涤,以 MgSO₄ 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将乙醚/己烷(1:2;30ml)添加至残留物中,过滤,并在真空中浓缩滤液,得到产物(2g,78%)。

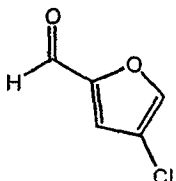
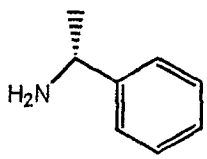
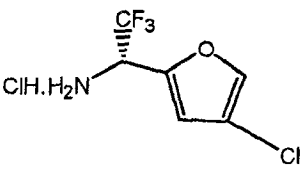
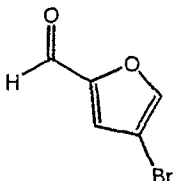
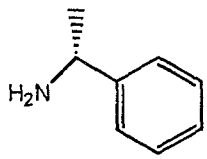
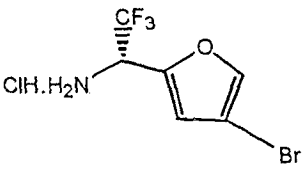
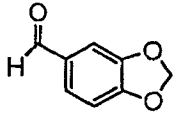
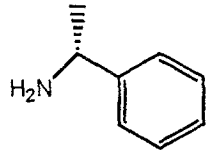
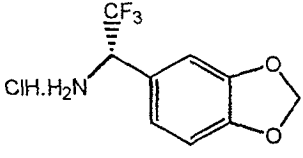
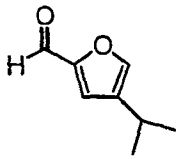
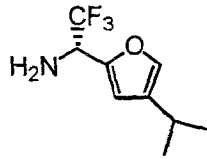
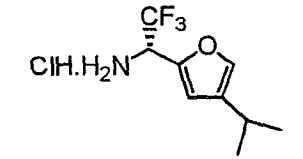
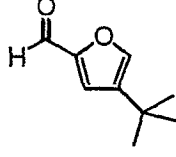
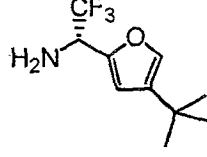
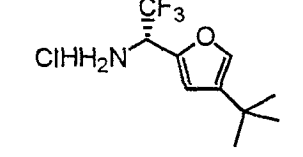
[1088] 步骤 C

[1089] 按照制备实施例 13.11 步骤 B、C 和 D 中所述的方法,制备胺盐。

[1090] 制备实施例 13.15-13.17

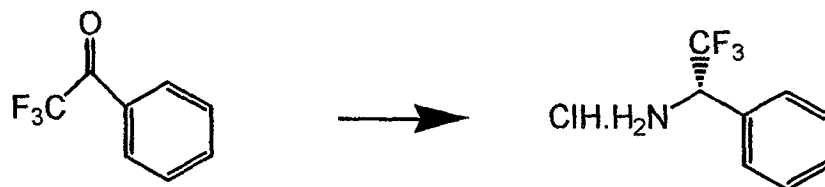
[1091] 按照制备实施例 13.13 中所述方法,但使用所制备或可市售获得的醛,获得下表中的光学纯的胺产物。

[1092]

制备 实施例	醛	胺	产物	产率 (%)
13.15	34.12 			20
13.16				31
13.17				66
13.17A	34.8 			38
13.17B				31

[1093] 制备实施例 13.18

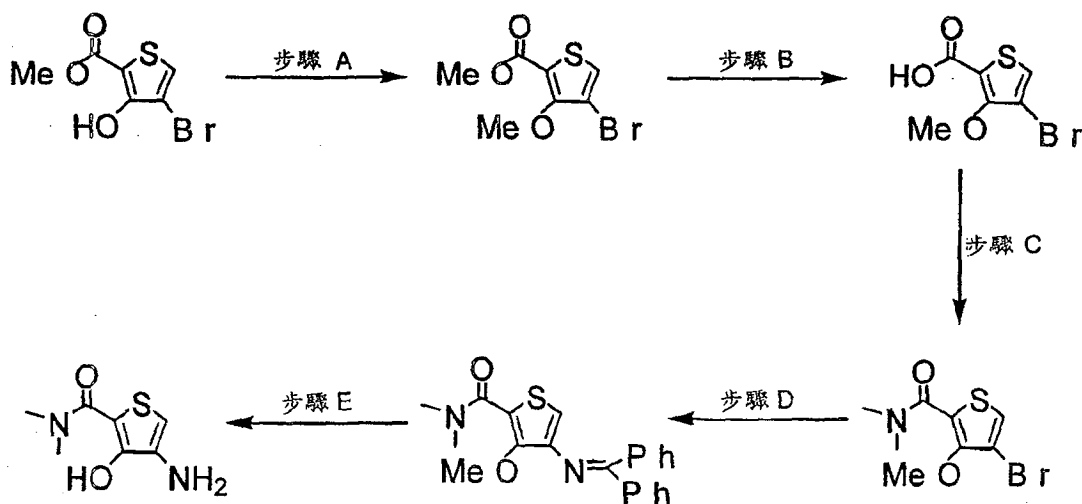
[1094]



[1095] 标题化合物根据制备实施例 13.11 步骤 B、C 和 D 中所述的方法,由三氟苯基酮制备 (68%)。

[1096] 制备实施例 13.19

[1097]



[1098] 步骤 A

[1099] 使 3-羟基-4-溴-2-噻吩羧酸甲酯 (10.0g, 42.2mmol) 溶于 250ml 丙酮中。添加碳酸钾 (30.0g, 217.4mmol), 接着加入碘甲烷溶液 (14.5ml, 233.0mmol)。将混合物加热至回流, 并持续 6 小时。于冷却至室温后, 过滤混合物, 将固体物质用丙酮 (~200ml) 冲洗。使滤液与洗液于减压下浓缩成固体, 在高真空中进一步干燥, 产生 13.7g (100%) 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩羧酸甲酯 ($MH^+ = 251.0$)。

[1100] 步骤 B

[1101] 使可得自步骤 A 的 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩羧酸甲酯 (13.7g) 溶于 75ml THF 中, 并添加 1.0M 氢氧化钠水溶液 (65ml, 65.0mmol)。将混合物于室温下搅拌 24 小时。将 1.0M 氯化氢水溶液滴加入至混合物中, 直到 pH 为大约 2。以 CH_2Cl_2 (100ml x 2, 50ml) 萃取酸性混合物。将合并的有机提取物以盐水 (40ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 及在减压下浓缩成固体, 为 10.0g (100%, 经两个步骤) 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸 ($MH^+ = 237.0$)。

[1102] 步骤 C

[1103] 向 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸 (6.5g, 27.4mmol) 在 140ml 得自步骤 B 的 CH_2Cl_2 中的搅拌溶液中加入六氟磷酸溴-三吡咯烷基 (PyBrop, 12.8g, 27.5mmol)、二甲胺的 THF 的 2.0M 溶液 (34.5ml, 69.0mmol) 和二异丙基乙胺 (12.0ml, 68.7mmol)。3 天后, 将混合物以 100ml CH_2Cl_2 稀释, 并以 1.0M 氢氧化钠水溶液 (30ml x 3) 与盐水 (30ml) 洗涤。使有机溶液经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 及浓缩成油。使此粗制油产物经快速柱层析纯化, 以 CH_2Cl_2 -己烷 (1 : 1, v/v) 洗脱。除去溶剂, 获得固体, 于高真空中进一步干燥, 得到 6.76g (93%) N, N'-二甲基-3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酰胺 ($MH^+ = 265.0$, $M+2 = 266.1$)。

[1104] 步骤 D

[1105] 在装配有回流冷凝器的经烘箱干燥的三颈圆底烧瓶中, 顺序添加乙酸钡 (95mg, 0.42mmol)、(R)-BINAP (353mg, 0.57mmol)、碳酸铯 (9.2g, 28.33mmol) 和 N, N'-二甲基-3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酰胺 (3.74g, 14.2mmol, 得自步骤 C)。以氮冲洗固体混合物。将甲苯 (95ml) 添加至固体混合物中, 接着添加二苯甲酮亚胺 (3.6ml, 21.5mmol)。将混合物加热至回流, 并持续 10 小时。添加 5ml 甲苯中的第二批乙酸钡 (95mg, 0.42mmol) 与 (R)-BINAP (353mg, 0.57mmol)。持续回流 14 小时。添加第三批乙酸钡 (30mg, 0.13mmol) 与 (R)-BINAP (88mg, 0.14mmol), 并使反应于 110°C 下持续 24 小时。使混合物冷却至室温, 用乙

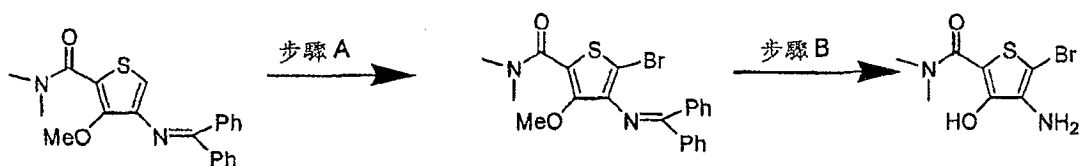
醚 (50ml) 稀释, 经过一层硅藻土过滤, 用乙醚冲洗。使滤液和洗液于减压下浓缩成油, 使其经快速柱层析纯化两次, 使用 CH_2Cl_2 与 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (200 : 1) 作为洗脱剂。除去溶剂, 获得 4.1g (79%) 酰氨基-噻吩二苯基亚胺产物, 为固体 ($\text{MH}^+ = 365.1$)。

[1106] 步骤 E

[1107] 于 -78°C 下, 向得自步骤 D 的噻吩亚胺 (5.09g, 13.97mmol) 在 140ml CH_2Cl_2 中的搅拌溶液中滴加入三溴化硼在 CH_2Cl_2 中的 1.0M 溶液。将混合物搅拌 3 小时, 同时, 使冷浴的温度从 -78°C 慢慢增加至 -15°C 。添加 100ml H_2O , 将混合物于室温下搅拌 30 分钟, 然后, 分离两液层。以 H_2O (30ml x 2) 萃取有机层 (为 A)。将水层与含水提取物混合, 以 CH_2Cl_2 (30ml) 洗涤, 使用饱和 NaHCO_3 水溶液, 将 pH 调整至 ~ 8 。以 CH_2Cl_2 (100ml x 3) 萃取已中和的水溶液, 将提取物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 及在减压下浓缩成淡黄色固体, 为 1.49g N, N' - 二甲基 -3- 羟基 -4- 氨基 -2- 噻吩甲酰胺 (第一份收获)。将先前分离的有机层 A 及有机洗液合并, 与 30ml 1.0M HCl 水溶液一起搅拌 1 小时。分离两液层, 以 CH_2Cl_2 (30ml) 洗涤水层, 并使用饱和 NaHCO_3 水溶液, 将 pH 调整至 ~ 8 , 合并已分离的有机层与有机洗液作为有机层 B。以 CH_2Cl_2 (30ml x 4) 萃取已中和的水溶液, 将提取物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 及在减压下浓缩, 得到 0.48g 固体, 为标题产物的第二份收取产物。用盐水洗涤得自上面的有机层 B, 并浓缩成油, 将其通过制备性 TLC 分离 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH} = 50 : 1$), 获得 0.45g 固体, 为标题产物的第三份收获。产物 N, N' - 二甲基 -3- 羟基 -4- 氨基 -2- 噻吩甲酰胺的总产量为 2.32g (89%) ($\text{MH}^+ = 187.0$)。

[1108] 制备实施例 13.20

[1109]



[1110] 步骤 A

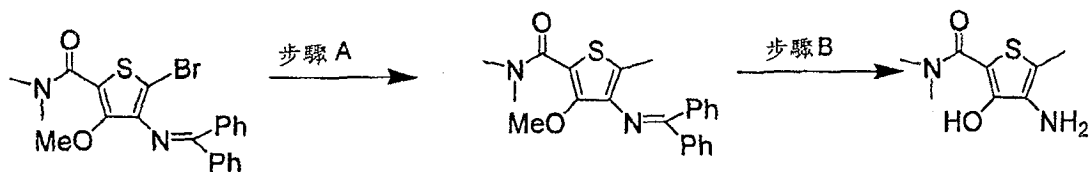
[1111] 向 CH_2Cl_2 (55ml) 中的得自制备实施例 13.19 步骤 D 的产物 (1.56g) 中加入碳酸钾 (1.8g), 接着滴加入溴 (0.45ml)。于混合 5 小时后, 将水 (100ml) 添加至反应物中, 并分离各层。以 CH_2Cl_2 萃取水层, 然后, 将其用盐水、饱和碳酸氢钠洗涤, 并再用盐水洗涤。使有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并于真空中浓缩。使残留物通过快速柱层析纯化 (CH_2Cl_2), 产生 1.6g 产物 (83%)。

[1112] 步骤 B

[1113] 使得自上面的产物按制备实施例 13.19 步骤 C 中所述方法反应, 得到胺。

[1114] 制备实施例 13.21

[1115]



[1116] 步骤 A

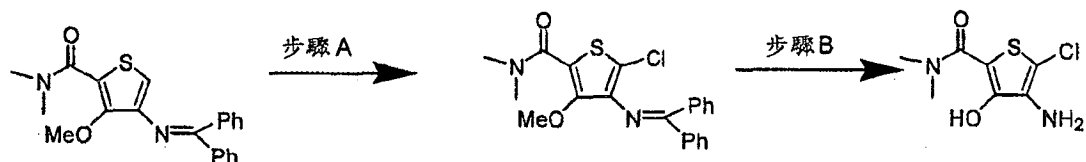
[1117] 在 -78°C 下, 向 THF (7ml) 中的得自制备实施例 13. 20 步骤 A 的产物 (300mg) 中加入 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (1. 6M, 在己烷中, 0. 54ml)。1 小时后, 滴加入碘甲烷 (0. 42ml)。于 -78°C 下搅拌 3 小时后, 使反应物温热至室温过夜。将饱和氯化铵与水添加至反应物中, 并以 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩。使粗产物通过制备板层析法纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH} = 70 : 1$ 至 $50 : 1$), 获得产物 (111mg, 43%)。

[1118] 步骤 B

[1119] 使得自上面的产物按制备实施例 13. 19 步骤 E 中所述方法反应, 得到胺。

[1120] 制备实施例 13. 22

[1121]



[1122] 步骤 A

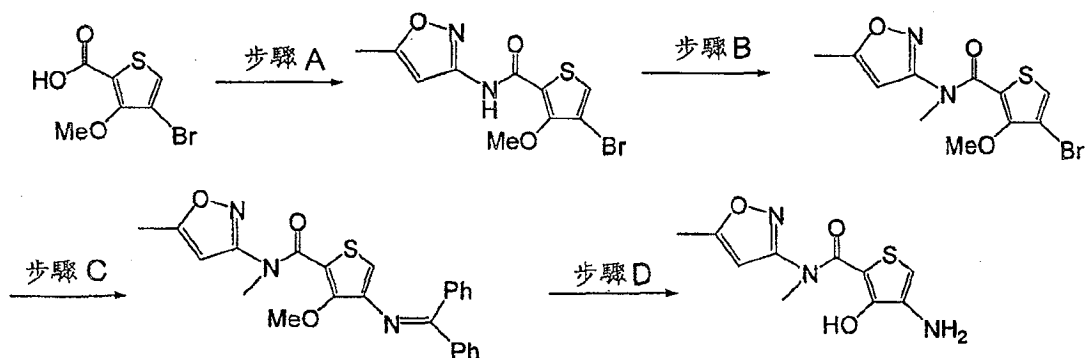
[1123] 向 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-吡啶}$ (14ml) 中的得自制备实施例 13. 19 步骤 D 的产物 (400mg) 中加入 $N\text{-氯代基琥珀酰亚胺}$ (220mg)。将混合物搅拌 5 小时, 然后, 以 CH_2Cl_2 稀释, 并以水、饱和碳酸氢钠及盐水洗涤, 并在真空中浓缩。使粗产物通过制备板层析法纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH} = 50 : 1$), 得到 180mg 产物 (64%)。

[1124] 步骤 B

[1125] 使得自上面的产物 (274mg) 按制备实施例 13. 19 步骤 E 中所述方法反应, 得到胺 (89mg, 58%)。

[1126] 制备实施例 13. 23

[1127]



[1128] 步骤 A

[1129] 向得自制备实施例 13. 19 步骤 B 的酸 (630mg) 在 CH_2Cl_2 (25ml) 中的搅拌溶液中加入草酰氯 (235 μl), 接着加入催化量的 DMF (10 μl)。将混合物搅拌 1 小时, 然后, 添加碳酸钾 (1. 8g), 接着加入 3-氨基-5-甲基异噁唑 (443mg)。将反应物搅拌过夜, 并以水 (25ml) 使反应猝灭。分离各层, 并将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩。使粗产物通过制备板层析法纯化 (CH_2Cl_2), 获得产物 (580mg, 78%, $\text{MH}^+ = 317, 319$)。

[1130] 步骤 B

[1131] 使得自上述步骤的酸 (750mg), 按照制备实施例 13. 3 步骤 B 中所述方法反应, 产生

625mg 产物 (80%, $MH^+ = 331$)。

[1132] 步骤 C

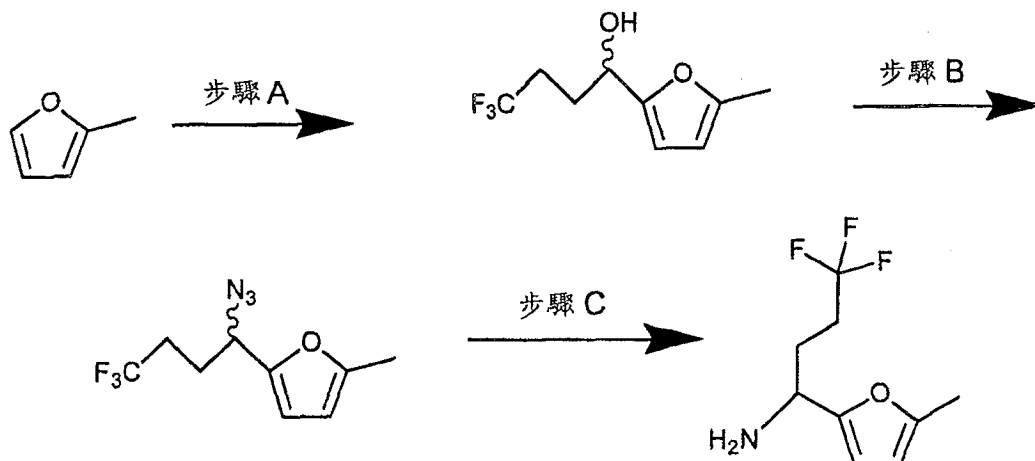
[1133] 使得自上面的产物按照制备实施例 13. 19 步骤 D 中所述方法反应, 产生 365mg 产物 (53%)。

[1134] 步骤 D

[1135] 使得自上面的产物按照制备实施例 13. 19 步骤 E 中所述方法反应, 得到胺产物 ($MH^+ = 254$)。

[1136] 制备实施例 13. 25

[1137]



[1138] 步骤 A

[1139] 于 -78°C 下, 向 2-甲基呋喃 (1g) 的醚 (30ml) 溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (5.32ml)。使反应物温热至室温, 然后, 于 38°C 下回流 1 小时。使反应物冷却下降至 -78°C , 其中呋喃基锂用三氟丁醛猝灭, 并将其于室温下搅拌过夜。添加饱和氯化铵, 并用乙醚萃取。通过快速柱层析纯化, 产生纯产物 (2g, 80%)。

[1140] 步骤 B

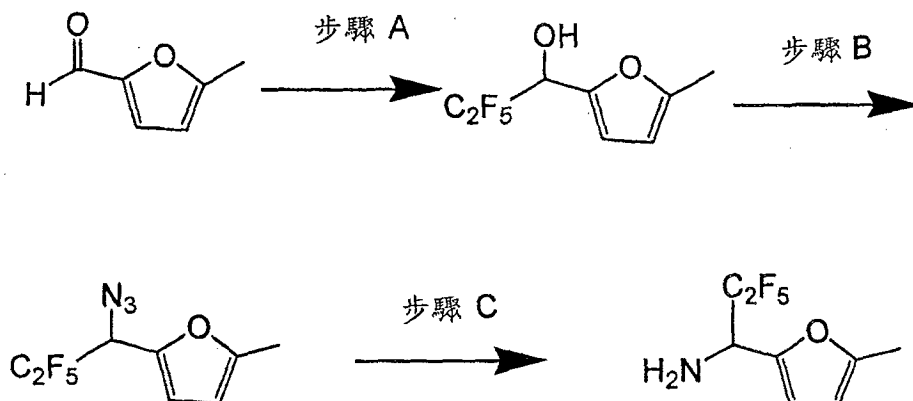
[1141] 叠氮化物采用得自制备实施例 75. 75 步骤 B 的方法与得自上面的醇 (1g) 制备, 并将粗制物继续用于下文步骤 C 中。

[1142] 步骤 C

[1143] 所述胺采用得自制备实施例 75. 75 步骤 C 的方法制备, 产生 400mg 油 (53%)。

[1144] 制备实施例 13. 26

[1145]



[1146] 步骤 A

[1147] 使全氟碘化物 (3.6ml) 于 -78°C 下冷凝。添加乙醚 (125ml), 接着加入甲基锂 - 溴化锂复合物 (1.5M, 在乙醚中, 18.4ml)。15 分钟后, 滴加入 5-甲基糠醛 (2.5ml) 在乙醚中的溶液。使反应物温热至 -45°C , 并将其搅拌 2 小时。添加饱和氯化铵 (30ml) 与水 (30ml), 并将其于室温下搅拌 1 小时。分离各层, 并以 CH_2Cl_2 萃取水层。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 5.86g 产物 (100%)。

[1148] 步骤 B

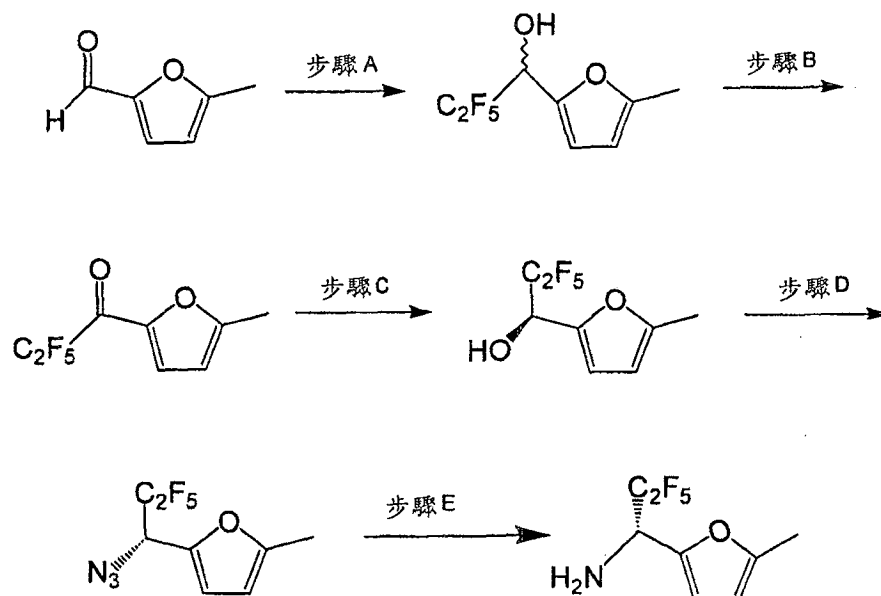
[1149] 采用制备实施例 75.75 步骤 B 中所述方法, 使得自上面的醇反应, 形成叠氮化物。

[1150] 步骤 C

[1151] 采用制备实施例 75.75 步骤 C 中所述方法, 使得自上面的叠氮化物反应, 形成外消旋胺。

[1152] 制备实施例 13.27

[1153]



[1154] 步骤 A

[1155] 按照制备实施例 13.26 步骤 A 中所述方法, 制备醇 (100%)。

[1156] 步骤 B

[1157] 向得自上述步骤 A 的醇 (500mg) 的 CH_2Cl_2 (20ml) 溶液中加入 N-甲基 - 吗啉单水合物 (575mg) 与催化量的过钨酸四丙基铵 (76mg)。3 小时后, 将混合物以己烷 (10ml) 稀释, 并经过硅胶垫过滤, 以己烷: CH_2Cl_2 (200ml) 冲洗。于真空中浓缩滤液, 得到 350mg 产物 (70.7%)。

[1158] 步骤 C

[1159] 使得自步骤 B 的酮 (1.19g) 溶于 THF (9.5ml) 中, 并冷却至 0°C 。将 S-甲基氧氮杂硼茂啉 (oxazaborolidine) 溶液 (1M, 在甲苯中, 1ml), 接着将与二甲硫复合的硼烷溶液 (9.5ml, 2M, 在 THF 中) 添加至此溶液中。将混合物于 0°C 下搅拌 30 分钟, 并于室温下持续搅拌 5 小时。使混合物冷却下降回到 0°C , 并将甲醇 (15ml) 滴加入至混合物中。30 分钟后, 使混合物于真空中浓缩, 得到油状残留物。

[1160] 使残留物溶于 CH_2Cl_2 中, 并以 1N HCl、水及盐水洗涤。经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真

空中浓缩。使粗制物质通过快速柱层析纯化（己烷/ CH_2Cl_2 , 1 : 1），获得 1.14g 油（67%）。

[1161] 步骤 D

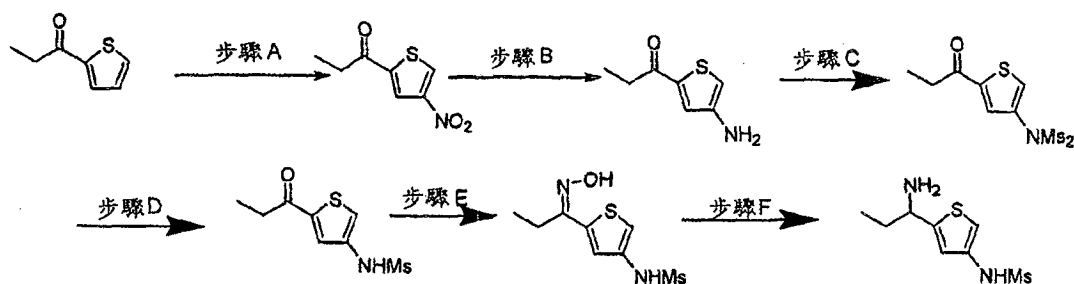
[1162] 采用制备实施例 75.75 步骤 B 中所述方法，使得自上面的醇（1.14g）反应，形成叠氮化物。

[1163] 步骤 E

[1164] 于氢气氛下，将得自上面的叠氮化物（1.11g）在 EtOH（40ml）中，与 10% Pd/C（280mg）一起搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应物，于真空中浓缩滤液，得到 700mg 产物（70%）。

[1165] 制备实施例 13.28

[1166]



Ms表示甲烷磺酰基

[1167] 步骤 A

[1168] 于 0℃ 下，向 1-(2-噻吩基)-1-丙酮（3g）在乙酸酐（6ml）中的搅拌溶液中滴加入发烟硝酸在乙酸中的溶液（2ml, 10ml）。30 分钟后，使反应物温热至室温，并将其搅拌 5 小时，于其中沉淀析出固体。将冰添加至反应物中，并过滤固体。使固体经快速柱层析纯化（己烷/ CH_2Cl_2 , 3 : 1 与 2 : 1），产生 800mg 所需产物（20%）。

[1169] 步骤 B

[1170] 使用制备实施例 2 步骤 B 中所述方法，使上述硝基-噻吩化合物（278mg）还原，得到 54mg 产物（23%）。

[1171] 步骤 C

[1172] 将上述胺（395mg）、TEA（1ml）和甲磺酰氯（0.5ml）在 CH_2Cl_2 （35ml）中混合，并于室温下搅拌 1 小时。以饱和碳酸氢钠（15ml）猝灭反应。将有机层用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，并在真空中浓缩，获得产物（854mg, 100%）。

[1173] 步骤 D

[1174] 向 THF（25ml）中的上述产物（854mg）中滴加入氟化四丁基铵溶液（1M，在 THF 中，2.8ml）。将混合物搅拌过夜，然后，以 CH_2Cl_2 （30ml）稀释，以氯化铵与盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，并在真空中浓缩，得到产物（2.36g, > 100%）。

[1175] 步骤 E

[1176] 使上述酮（2.36g）通过制备实施例 88.2 步骤 B 中所述方法反应，产生 547mg 产物（86.6%）。

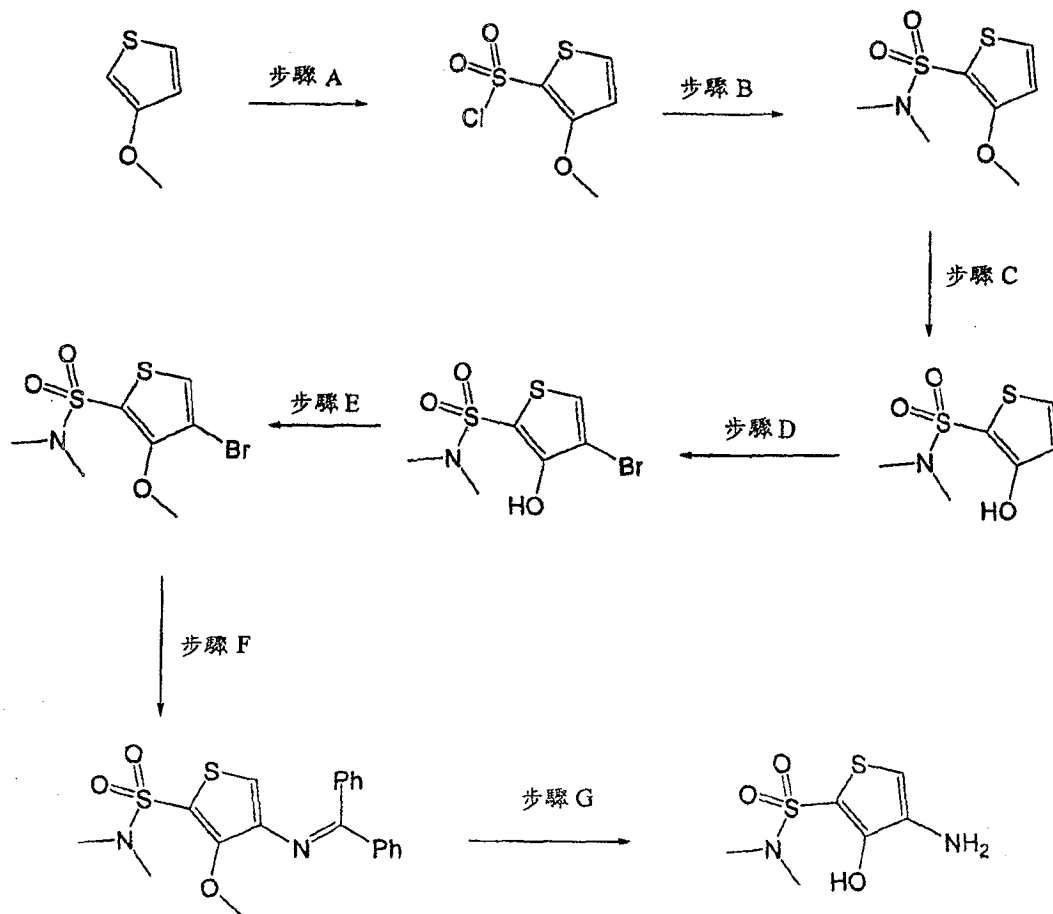
[1177] 步骤 F

[1178] 向二甲氧基乙烷（12ml）中的得自步骤 E 的产物（310mg）中滴加入 LAH 溶液（1M，在

乙醚中, 3.8ml)。将混合物加热至回流过夜。使反应物冷却至室温, 滴加入 SiO_2 与水 (1ml), 并搅拌 15 分钟。过滤混合物, 于真空中浓缩滤液。使粗产物通过制备板层析法纯化 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 15 : 1), 得到胺产物 (40mg, 14%)。

[1179] 制备实施例 13.29

[1180]



[1181] 步骤 A

[1182] 于 -78°C 下, 向 3-甲氧基噻吩 (3g) 的二氯甲烷 (175ml) 溶液中滴加入氯代磺酸 (8.5ml)。将混合物于 -78°C 下搅拌 15 分钟, 并于室温下搅拌 1.5 小时。然后, 将混合物小心倾倒入碎冰中, 并用二氯甲烷萃取。将提取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 经过 1 英寸 (1-in) 硅胶垫过滤。于真空中浓缩滤液, 得到所需化合物 (4.2g)。

[1183] 步骤 B

[1184] 使得自上述步骤 A 的产物 (4.5g) 溶于二氯甲烷 (140ml) 中, 并添加三乙胺 (8.8ml), 接着为 THF 中的二乙胺 (2M, 21ml)。将所形成的混合物于室温下搅拌过夜。将混合物以盐水和饱和碳酸氢盐 (水溶液) 洗涤, 并以盐水再一次洗涤, 经硫酸钠干燥, 经过 1 英寸硅胶垫过滤。于真空中浓缩滤液, 得到所需化合物 (4.4g)。

[1185] 步骤 C

[1186] 使得自上述步骤 B 的产物 (4.3g) 溶于二氯甲烷 (125ml) 中, 并在 -78°C 浴中冷却。添加三溴化硼溶液 (1.0M, 在二氯甲烷中, 24.3ml)。将混合物搅拌 4 小时, 同时, 使温度从 -78°C 慢慢增加至 10°C 。添加 H_2O , 分离两液层, 并用二氯甲烷萃取水层。将混合的有机层与提取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 3.96g 所需的羟基-化

合物。

[1187] 步骤 D

[1188] 使得自上述步骤 C 的产物 (3.96g) 溶于 125ml 二氯甲烷中,并添加碳酸钾 (6.6g),接着加入溴 (2ml)。将混合物于室温下搅拌 5 小时,以 100ml H₂O 使反应猝灭。使用 0.5N 氯化氢水溶液将含水混合物调节至 pH ~ 5,并用二氯甲烷萃取。将提取物以 10% Na₂S₂O₃ 水溶液与盐水洗涤,经硫酸钠干燥,及经过硅藻土垫过滤。于真空中浓缩滤液,获得 4.2g 所需的溴代 - 化合物。

[1189] 步骤 E

[1190] 使得自步骤 D 的产物 (4.2g) 溶于 100ml 丙酮中,并添加碳酸钾 (10g),接着加入碘甲烷 (9ml)。将混合物加热至回流,并持续 3.5 小时。冷却至室温后,经过 Celite 垫过滤混合物。使滤液于真空中浓缩成深褐色残留物,使其经快速柱层析纯化,以二氯甲烷 - 己烷 (1 : 1, v/v) 洗脱,得到 2.7g 所需产物。

[1191] 步骤 F

[1192] 按照类似制备实施例 13.19 步骤 D 的方法,使得自步骤 E 的产物 (2.7g) 转化成所需的亚胺化合物 (3g)。

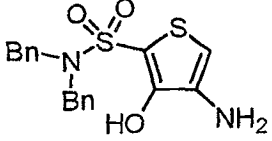
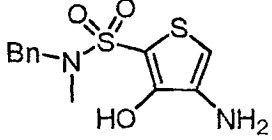
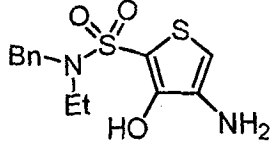
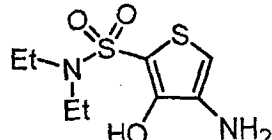
[1193] 步骤 G

[1194] 使得自步骤 F 的亚胺产物 (3g) 溶于 80ml 二氯甲烷中,并在 -78℃ 浴内冷却。滴加入三溴化硼溶液 (1.0M, 在二氯甲烷中, 9.2ml)。将混合物从 -78℃ 至 5℃ 搅拌 4.25 小时。添加 H₂O (50ml), 并分离各层。用二氯甲烷萃取水层。合并有机层与提取物,用盐水洗涤,及浓缩成油状残留物。使残留物溶于 80ml 甲醇中,在室温下,与乙酸钠 (1.5g) 和羟胺盐酸盐 (0.95g) 一起搅拌 2 小时。将混合物倒入氢氧化钠 (1.0M 水溶液, 50ml) 与醚 (100ml) 的含水混合物中。分离两液层。将水层用乙醚洗涤三次。将混合的醚洗液以 H₂O 再萃取一次。合并水层,用二氯甲烷洗涤一次,使用 3.0M 与 0.5M 氯化氢水溶液调节至 pH ~ 6,并用二氯甲烷萃取。合并有机提取物,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空中浓缩,得到 1.2g 所需的胺化合物。

[1195] 制备实施例 13.30-13.32-A

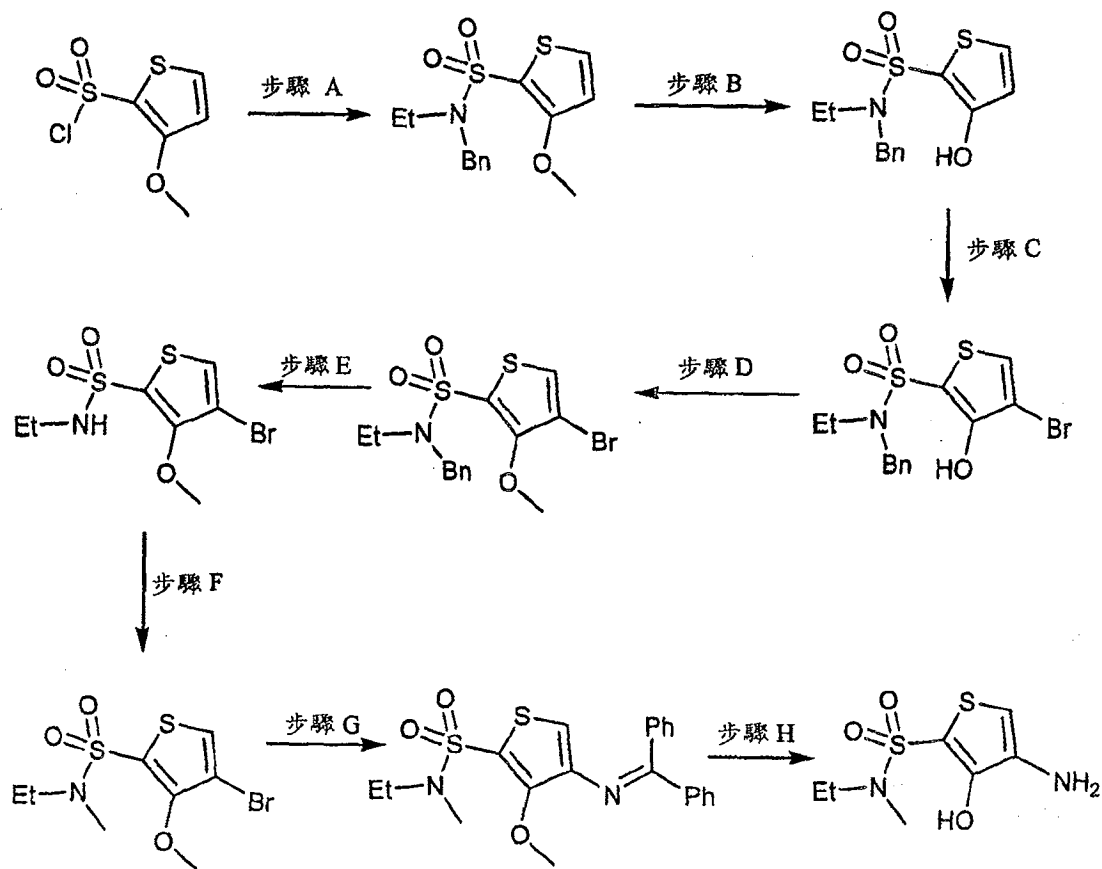
[1196] 按照实施例 13.29 中所述方法,但使用可市售获得的胺,获得下表中的羟基 - 氨基 - 噻吩产物。

[1197]

制备实施例	胺	产物	产率(%) MH ⁺
13.30	(Bn) ₂ NH		10% 375.1
13.31	Me(Bn)NH		14% 299.0
13.32	Et(Bn)NH		22%
13.32A	(Et) ₂ NH		25%

[1198] 制备实施例 13.33

[1199]



[1200] 步骤 A

[1201] 按照制备实施例 13.29 步骤 B 中所述方法,用乙基苄基-胺使得自制备实施例

13.29 的步骤 A 的产物 2-氯代磺酰基-3-甲氧基-噻吩 (4.0g, 18.8mmol) 转化成 3-甲氧基-2-乙基苄基磺酰基-噻吩 (5.5g, 94%, $MH^+ = 312.1$)。

[1202] 步骤 B

[1203] 按照制备实施例 13.29 步骤 C 中所述方法, 使得自上述步骤 A 的产物 (5.5g, 17.70mmol) 去甲基化。获得 4.55g 醇产物 (87%, $MH^+ = 298.0$)。

[1204] 步骤 C

[1205] 使用制备实施例 13.29 步骤 D 中所述方法, 使得自上述步骤 B 的产物 (4.55g, 15.30mmol) 溴化。获得 4.85g 相应的溴化物 (84%)。

[1206] 步骤 D

[1207] 使用制备实施例 13.29 步骤 E 中所述方法, 使得自上述步骤 C 的溴代醇 (4.84g, 12.86mmol) 甲基化。获得 4.82g 产物 (96%)。

[1208] 步骤 E

[1209] 于室温下, 将得自上述步骤 D 的产物 (4.82g, 12.36mmol) 与浓硫酸 (5ml) 一起搅拌 3 小时。将冰水 (30ml) 添加至混合物中, 接着添加 CH_2Cl_2 (50ml)。使用 1.0M NaOH 水溶液将含水混合物调节至 pH ~ 6。分离各层。以 CH_2Cl_2 (50mlx3) 萃取水层。将混合的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩成深褐色油, 使其经快速柱层析纯化, 以 CH_2Cl_2 -己烷 (1 : 1, v/v) 洗脱。除去溶剂, 获得 3.03g (82%) 脱苄基化产物 ($M^+ = 300.0$, $M+2 = 302.0$)。

[1210] 步骤 F

[1211] 使用制备实施例 13.29 步骤 E 中所述方法, 使得自步骤 E 的产物 (1.34g, 4.45mmol) 甲基化。获得 1.36g 所需产物 (97%, $M^+ = 314.1$, $M+2 = 316.0$)。

[1212] 步骤 G

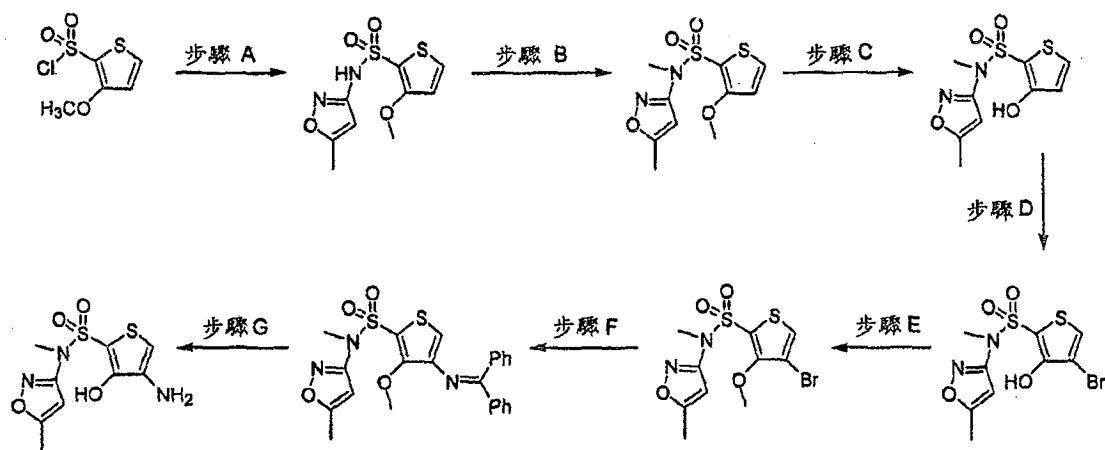
[1213] 使用制备实施例 13.29 步骤 F 中所述方法, 使得自步骤 F 的产物 (1.36g, 4.33mmol) 转化成亚胺产物 (1.06g, 55%, $MH^+ = 415.1$)。

[1214] 步骤 H

[1215] 使用制备实施例 13.29 步骤 G 中所述方法, 使得自步骤 G 的亚胺产物 (1.06g, 2.56mmol) 转化成所需的羟基-氨基噻吩化合物 (0.26g, 43%)。

[1216] 制备实施例 13.34

[1217]



[1218] 步骤 A

[1219] 使 2-氯代磺酰基-3-甲氧基-噻吩 (3.8g, 17.87mmol)、得自制备实施例 13.29 的步骤 A 的产物溶于 100ml CH_2Cl_2 与 20ml 吡啶中。添加 3-氨基-5-甲基-异噻唑 (3.5g, 35.68mmol)。将混合物于室温下搅拌 20 小时, 以 100ml CH_2Cl_2 稀释, 并用 0.5N HCl 水溶液 (50mlx2)、 H_2O (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤。使有机溶液经 Na_2SO_4 干燥, 并于真空中浓缩成褐色油。使此油溶于 100ml CH_2Cl_2 中, 以 0.5M HCl 水溶液 (30mlx3) 和盐水再次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 使有机溶液于真空中浓缩成黄色固体, 为 4.48g (91%, $\text{MH}^+ = 275.0$) 所需的产物。

[1220] 步骤 B

[1221] 使得自上述步骤 A 的产物 (4.48g, 16.33mmol) 溶于丙酮 (100ml) 中, 加入碳酸钾 (5.63g, 40.80mmol) 与碘甲烷 (10.1ml, 163.84mmol)。将混合物于室温下搅拌 1.5 小时, 以 100ml 己烷与 50ml CH_2Cl_2 稀释, 并经过 1 英寸硅胶垫过滤, 以 CH_2Cl_2 冲洗。于减压下浓缩滤液, 得到 4.23g (90%, $\text{MH}^+ = 289.0$) 所需的产物, 为淡黄色固体。

[1222] 步骤 C

[1223] 于室温下, 向氢化钠 (130mg, 95%, 5.4mmol) 在 8ml N, N'-二甲基甲酰胺中的搅拌的悬浮液中滴加入乙硫醇 (0.45ml, 6.0mmol)。5 分钟后, 混合物变成透明溶液, 并添加至圆底烧瓶中的得自上述步骤 B 的产物 (0.45g, 1.56mmol) 在 2ml N, N'-二甲基甲酰胺中的搅拌的溶液中。以毛玻璃 (ground glass) 塞密封烧瓶, 并将混合物于 90-95°C 下加热 4 小时。于冷却至室温后, 将混合物倒入 20ml 1.0M NaOH 水溶液中, 以 20ml H_2O 进一步冲洗。将含水混合物以乙醚 (30mlx2) 洗涤, 使用 0.5M HCl 水溶液调节至 pH ~ 5, 并用 CH_2Cl_2 (50mlx4) 萃取。将混合的提取物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 及浓缩成暗黄色溶液。使此物质溶于 50ml 乙酸乙酯中, 以 H_2O (30mlx2) 与盐水 (30ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。蒸发溶剂, 获得 0.422g 醇产物 (99%, $\text{MH}^+ = 275.0$)。

[1224] 步骤 D

[1225] 使用制备实施例 13.29 步骤 D 中所述方法, 使得自上述步骤 C 的醇 (0.467g, 1.70mmol) 溴化, 以 0.607g (100%) 获得其相应的溴化物。

[1226] 步骤 E

[1227] 使用制备实施例 13.29 步骤 E 中所述方法, 使得自上述步骤 D 的溴化物 (0.607g, 1.72mmol) 甲基化, 以 0.408g (65%, $\text{M}^+ = 367$, $\text{M}+2 = 369.1$) 获得所需的产物。

[1228] 步骤 F

[1229] 使用制备实施例 13.29 步骤 F 中所述方法, 使得自上述步骤 E 的产物 (0.405g, 1.103mmol) 转化成亚胺化合物 (0.29g, 56%)。

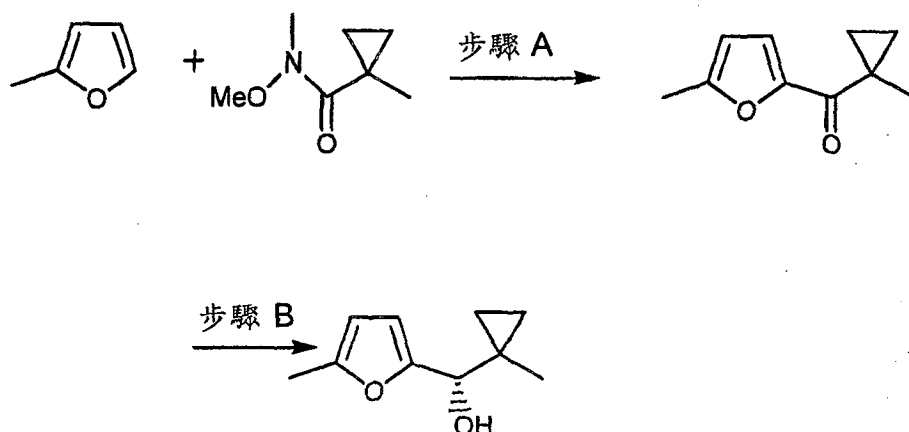
[1230] 步骤 G

[1231] 使用上述步骤 C 中所述方法, 使得自上述步骤 F 的亚胺产物 (0.29g, 0.61mmol) 去甲基化, 得到其相应的醇, 为暗黄色油, 使其溶于 5ml 甲醇中, 及添加乙酸钠 (0.12g, 1.46mmol) 与羟基胺盐酸盐 (0.075g, 1.08mmol)。将所形成的混合物于室温下搅拌 3 小时, 并倒入 10ml 1.0M NaOH 水溶液中。将 30ml H_2O 作为冲洗液使用, 并混合至水层中。将含水混合物以乙醚 (40mlx3) 洗涤, 使用 1.0M HCl 水溶液调节至 pH ~ 6, 并用乙酸乙酯 (40mlx3) 萃取。将有机提取物以 H_2O (20mlx2)、盐水 (20ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩, 得

到 0.112g 所需的羟基-氨基噻吩磺酰胺 (64%, $MH^+ = 290$)。

[1232] 制备实施例 13.35

[1233]



[1234] 步骤 A

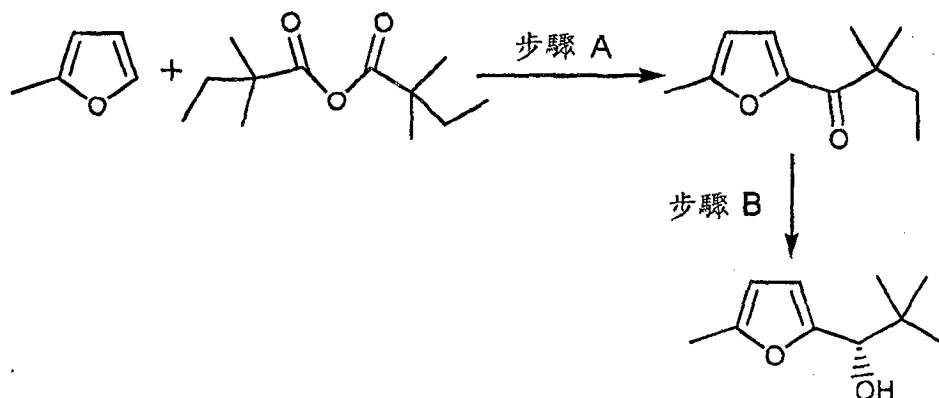
[1235] 于 -78°C 下。向 2-甲基呋喃 (1.72g) 的乙醚溶液中添加 BuLi (8.38ml), 并在室温下搅拌半小时。使反应混合物再次冷却至 -78°C , 并以环丙基酰胺 1 使反应猝灭, 于 -78°C 下搅拌两小时, 及慢慢温热至室温。将反应混合物于室温下搅拌三小时, 并通过添加饱和氯化铵溶液使反应猝灭。将混合物采取至分液漏斗中, 以水、盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。过滤, 并除去溶剂, 获得粗制酮, 使其利用管柱层析纯化, 得到酮 3.0g (87%), 为淡黄色油。

[1236] 步骤 B

[1237] 于 0°C 下, 向酮 (1.0g) 在 THF (5.0ml) 中的溶液中滴加入 R-甲基氧氮杂硼茂啉 (oxazaborolidine) (1.2ml, 1M, 在甲苯中), 接着加入与二甲硫复合的硼烷溶液 (1.85ml, 2M, 在 THF 中)。将反应混合物于 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后, 于室温下搅拌一小时。使反应混合物冷却至 0°C , 并小心添加 MeOH。将混合物搅拌 20 分钟, 并于减压下浓缩。将残留物用乙醚萃取, 用水、1M HCl (10ml)、饱和碳酸氢钠 (10.0ml)、水及盐水洗涤。使有机层以无水硫酸钠干燥, 过滤, 及除去溶剂, 获得粗制醇, 使其经硅胶层析纯化, 得到纯的醇 0.91g (91%), 为黄色油。

[1238] 制备实施例 13.36

[1239]



[1240] 步骤 A

[1241] 将 2-甲基呋喃 (1.0g) 与酮 (2.6g) 的等摩尔混合物与 SnCl_4 (0.05ml) 混合, 并于

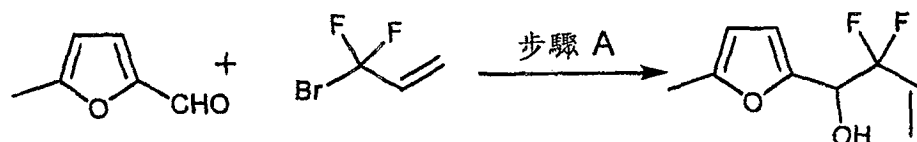
100℃下加热3小时。使反应混合物冷却后,添加水(10ml),接着加入饱和碳酸钠溶液,直到其变成碱性为止。将反应混合物用乙醚萃取数次,并以水、盐水洗涤混合的乙醚层,并用无水硫酸钠干燥。过滤,并除去溶剂,获得粗制酮,用硅胶层析使其纯化,获得酮0.9g(43%),为黄色油。

[1242] 步骤B

[1243] 步骤B的醇按照制备实施例13.35步骤B中所述类似方法获得。

[1244] 制备实施例13.37

[1245]



[1246] 步骤A

[1247] 向5-甲基呋喃-2-醛(1.0g)和3-溴-3,3-二氟丙烯(2.24g)的DMF(30ml)溶液中加入钼粉(1.66g)与碘化锂(50.0mg)。将反应混合物搅拌过夜,用水稀释,并用乙醚萃取。将乙醚层以水、盐水洗涤,并经硅胶层析纯化,获得纯的醇2.8g(92%)。

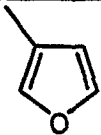
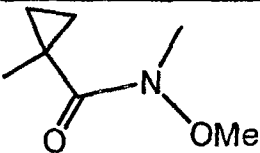
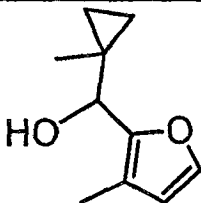
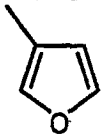
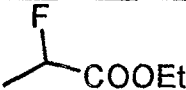
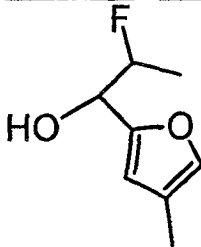
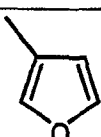
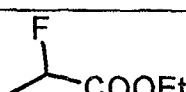
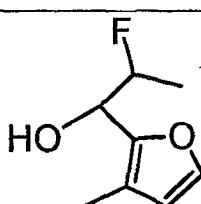
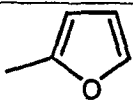
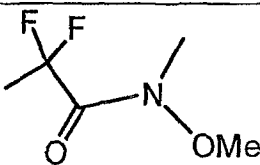
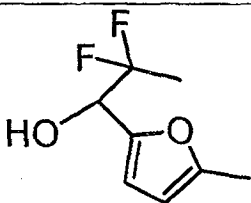
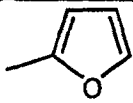
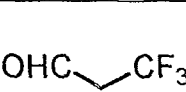
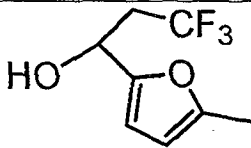
[1248] 制备实施例13.38-13.45

[1249] 按照制备实施例13.25与13.35中所述类似方法,并使用所示的呋喃与亲电试剂,制备下表中的下列醇。

[1250]

制备 实施例	呋喃	亲电试剂	醇	产率
13.38				86%
13.39				69%
13.40				84%

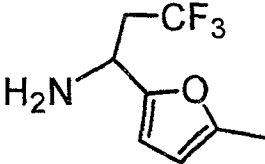
[1251]

13.41				82%
13.42				60%
13.43				65%
13.44				82%
13.45				89%

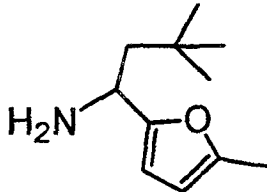
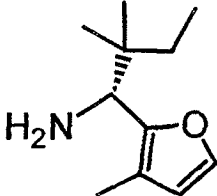
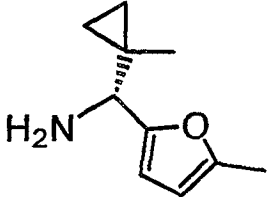
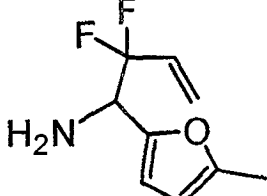
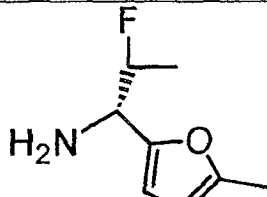
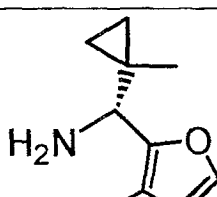
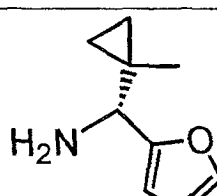
[1252] 制备实施例 13.50-13.61

[1253] 按照制备实施例 13.25 中所述类似方法, 并使用所示的醇, 制备下表中的下列胺。

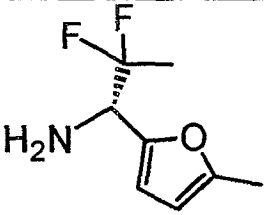
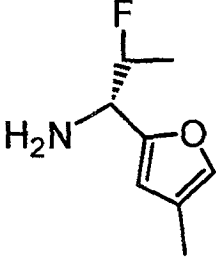
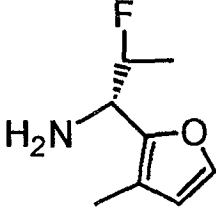
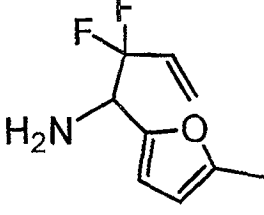
[1254]

制备 实施例	醇	胺	% 产率
13.50	13.45		28%

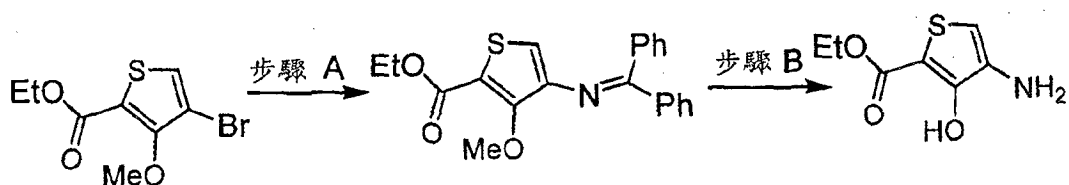
[1255]

13.51	13.38		58%
13.52	13.36		69%
13.53	13.35		81%
13.54	13.37		82%
13.55	13.39		45%
13.56	13.41		57%
13.57	13.40		58%

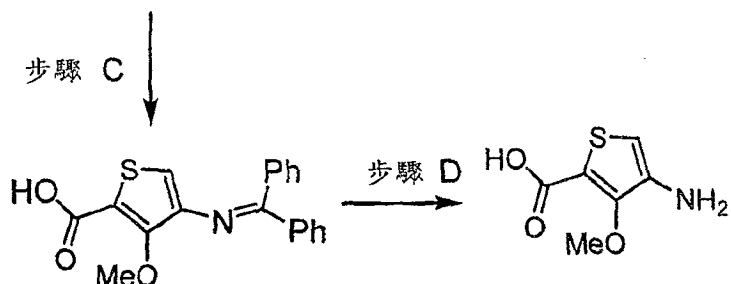
[1256]

13.58	13.44		54%
13.59	13.42		53%
13.60	13.43		50%
13.61	13.37		82%

[1257] 制备实施例 13.70



[1258]



[1259] 步骤 A

[1260] 所述亚胺按照制备实施例 13.19 中所述方法, 自己知溴代酯 (1.0g) 制备, 于步骤 A 中产生 1.1 克黄色固体 (79%)。

[1261] 步骤 B

[1262] 按照制备实施例 13.19 中所述方法, 使步骤 A 产物 (0.6g) 反应, 得到胺产物 0.19g (64%)。

[1263] 步骤 C

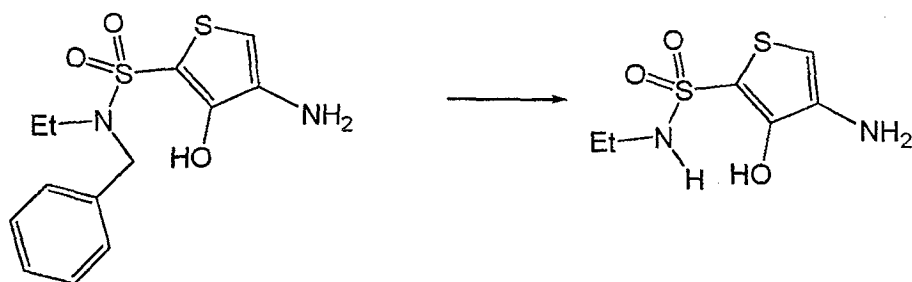
[1264] 按照制备实施例 13.19 中所述方法,使步骤 B 产物 (1.0g) 反应,得到酸,为黄色固体 0.9g (94%)。

[1265] 步骤 D

[1266] 按照制备实施例 13.19 中所述方法,使步骤 C 产物 (0.35g) 反应,得到氨基酸,为黄色固体 0.167g (93%)。

[1267] 制备实施例 13.71

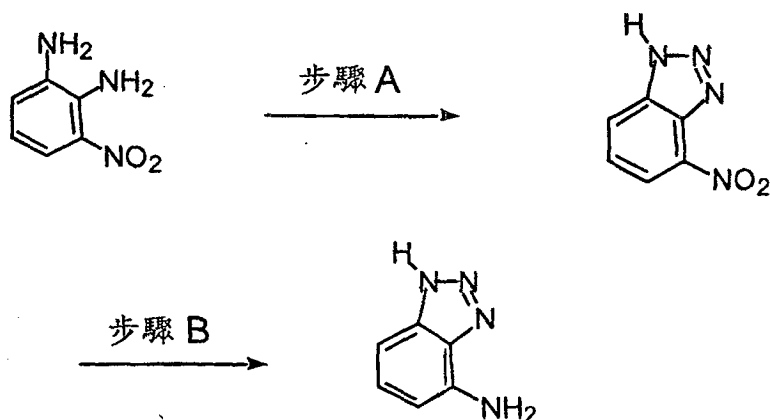
[1268]



[1269] 按照制备实施例 13.33 步骤 E 中所述类似方法,但使用得自制备实施例 13.32 的产物,获得标题化合物 (121mg, 69% 产率, $MH^+ = 223.0$)。

[1270] 制备实施例 14

[1271]



[1272] 步骤 A

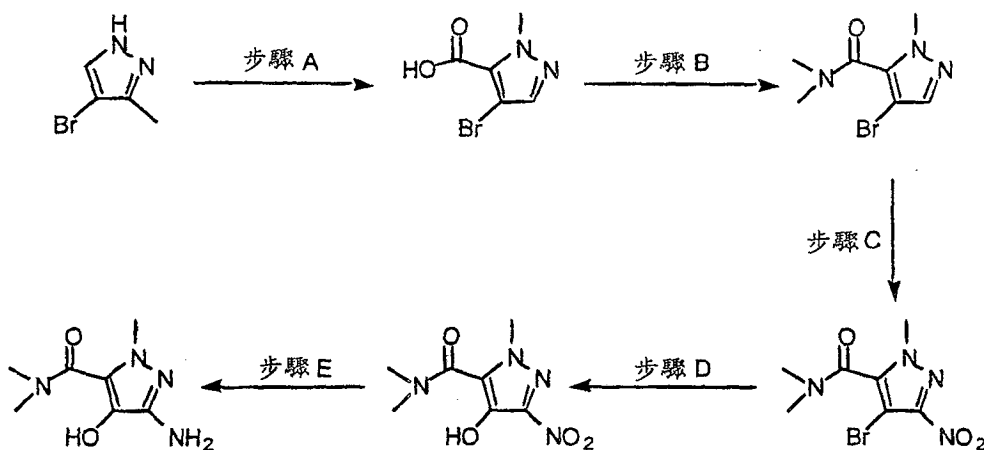
[1273] 将 3-硝基-1,2-苯二胺 (10g)、亚硝酸钠 (5.4g) 和乙酸 (20ml), 于 60°C 下加热过夜, 然后, 在真空中浓缩, 用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。产物自有机相沉淀 (5.7g), 为固体, 并直接使用于步骤 B 中。

[1274] 步骤 B

[1275] 于氢气氛下, 将得自上述步骤 A 的产物 (2.8g) 在 MeOH (75ml) 中, 与 10% Pd/C (0.3g) 一起搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 并于真空中浓缩滤液, 得到产物 (2.2g, $MH^+ = 135$)。

[1276] 制备实施例 15

[1277]



[1278] 步骤 A

[1279] 根据已知方法制备 N-甲基-4-溴代吡唑-3-羧酸, 参见: Yu. A. M.; Andreeva, M. A.; Perevalov, V. P.; Stepanov, V. I.; Dubrovskaya, V. A.; 及 Seraya, V. I. Zh. Obs. Khim, (USSR 普通化学杂志) 1982, 52, 2592 (与其中引用的参考数据), 其公开内容通过引用结合到本文中。

[1280] 步骤 B

[1281] 于 25℃ 下, 向可得自步骤 A 的 N-甲基-4-溴代吡唑-3-羧酸 (2.0g) 在 65ml 无水 DMF 中的溶液中添加六氟磷酸溴代三吡咯烷基磷 (PyBrop, 4.60g)、二甲胺 (10ml, 2.0M, 在 THF 中) 和二异丙基乙胺 (5.2ml)。将混合物搅拌 26 小时, 并于减压下浓缩成油状残留物。将此残留物以 1.0M NaOH 水溶液处理, 并以乙酸乙酯 (50mlx4) 萃取。将有机提取物混合, 用盐水洗涤, 及用无水 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂, 产生油, 使其通过预备之薄层层析纯化, 以 CH₂Cl₂-MeOH (20 : 1) 洗脱, 得到 1.09g 酰胺产物 (48%, MH⁺ = 232.0)。

[1282] 步骤 C

[1283] 于 0℃ 下, 向得自步骤 B 的酰胺 (0.67g) 在 8ml 浓硫酸中的溶液中分次少量添加硝酸钾 (1.16g)。移除冷浴, 并将混合物于 110℃ 下加热 6 小时。于冷却至 25℃ 后, 将混合物倒入 80ml H₂O 中, 并使用另外 20ml H₂O 作为冲洗液。以 CH₂Cl₂ (100mlx4) 萃取含水混合物。将合并的提取物以盐水 (50ml)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (50ml)、盐水 (50ml) 洗涤, 并经 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂, 获得油, 其静置时固化。使粗产物经快速柱层析纯化, 以 CH₂Cl₂-MeOH (1 : 0、50 : 1 及 40 : 1) 洗脱。除去溶剂, 获得 0.521g (65%) 产物, 为固体 (MH⁺ = 277.1)。

[1284] 步骤 D

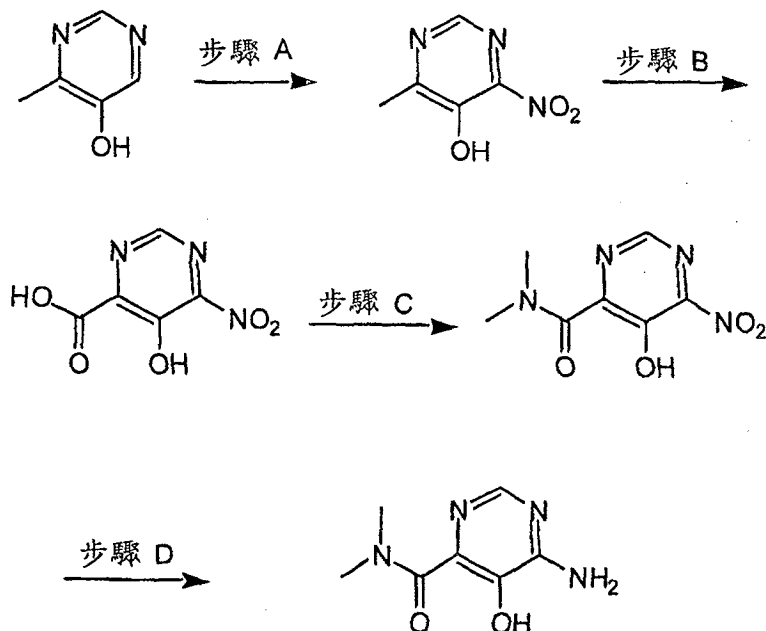
[1285] 使得自步骤 C 的产物 (61mg) 溶于 3ml THF 中。在 -78℃ 下, 向该溶液中沿着烧瓶内壁滴加入正-丁基锂在己烷中的 1.6M 溶液。45 分钟后, 添加硼酸甲酯 (0.1ml) 在 THF (1.0ml) 中的溶液。1.5 小时后, 将乙酸在 THF 中的溶液 (0.25ml, 1 : 10v/v) 添加至冷混合物内。持续搅拌 10 分钟, 并添加 30% 重量的过氧化氢水溶液 (0.1ml)。20 分钟后, 添加另一份过氧化氢水溶液 (0.05ml)。移除冷浴, 并将混合物于 25℃ 下搅拌 36 小时。将混合物倒入 30ml H₂O 中, 并以乙酸乙酯 (30mlx4) 萃取含水混合物。合并提取物, 以盐水 (10ml)、5% NaHCO₃ 水溶液 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤。使有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并于减压下浓缩成残留物, 然后, 使其通过制备型薄层层析纯化, 以 CH₂Cl₂-MeOH (20 : 1) 洗脱, 得到羟基化产物 (5mg, 10%, MH⁺ = 215.3)。

[1286] 步骤 E

[1287] 通过将羟基化的步骤 E 产物, 在乙醇中的 10% 钨碳条件下, 以 H_2 处理, 可获得所需的羟基-氨基化合物。

[1288] 制备实施例 16

[1289]



[1290] 步骤 A

[1291] 按照用于制备实施例 13 步骤 C 中的类似方法, 但用已知化合物 4-甲基-嘧啶-5-醇, 可制备产物。

[1292] 步骤 B

[1293] 按照用于制备实施例 15 步骤 A 中的类似氧化作用方法, 但用得自上述步骤 A 的化合物, 可制备产物。

[1294] 步骤 C

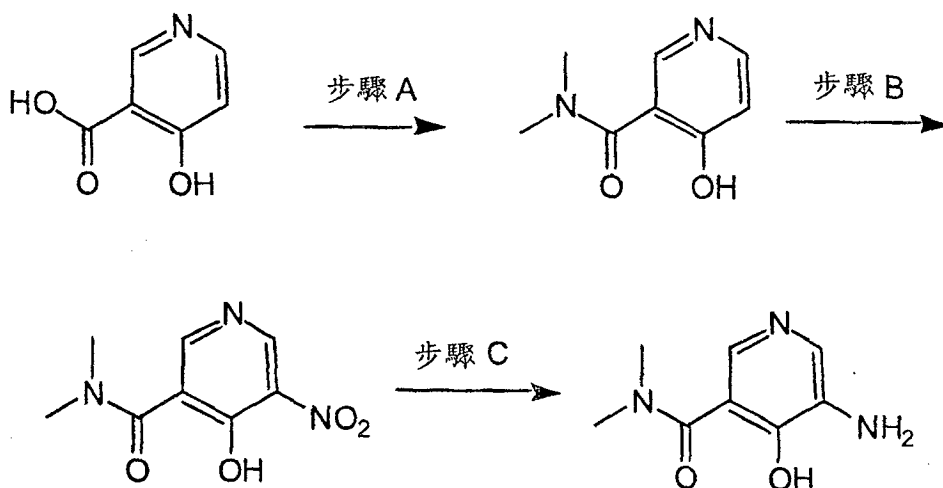
[1295] 按照用于制备实施例 11 步骤 A 中的类似方法, 但用得自上述步骤 B 的化合物, 可制备产物。

[1296] 步骤 D

[1297] 按照用于制备实施例 12 步骤 F 中的类似方法, 但用得自上述步骤 C 的化合物, 可制备产物。

[1298] 制备实施例 17

[1299]



[1300] 步骤 A

[1301] 按照用于制备实施例 11 步骤 A 中的类似方法,但用已知的 4-羟基烟酸,可制备产物。

[1302] 步骤 B

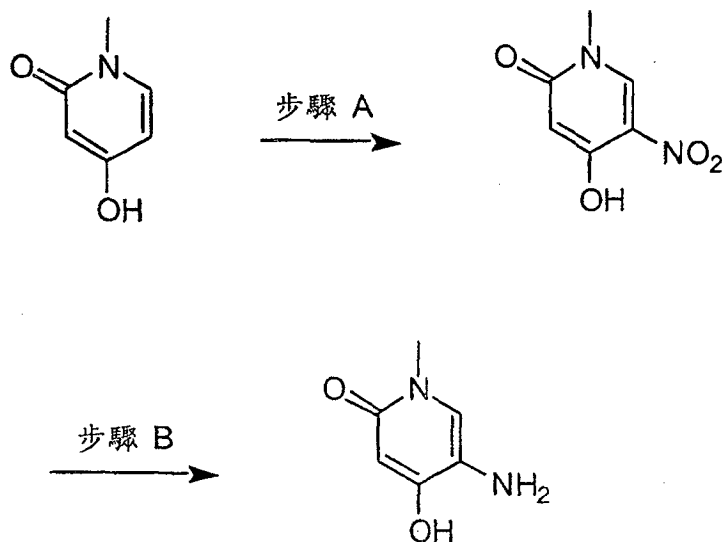
[1303] 按照用于制备实施例 13 步骤 C 中的类似方法,但用得自上述步骤 A 的化合物,可制备产物。

[1304] 步骤 C

[1305] 按照用于制备实施例 12 步骤 F 中的类似方法,但用得自上述步骤 C 的化合物,可制备产物。

[1306] 制备实施例 18

[1307]



[1308] 步骤 A

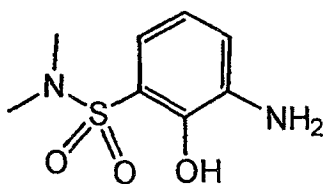
[1309] 按照用于制备实施例 13 步骤 C 中的类似方法,但用得自上述步骤 A 的化合物,可制备产物。

[1310] 步骤 B

[1311] 于氢气氛 (1-4 大气压) 下,搅拌得自上述步骤 A 的化合物、合适的 Pt 或 Pd 催化剂及 EtOH,可制备产物。

[1312] 制备实施例 19

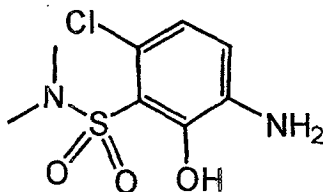
[1313]



[1314] 所述胺按照 WO 01/68570 制备,其公开内容通过引用结合到本文中。

[1315] 制备实施例 19.1

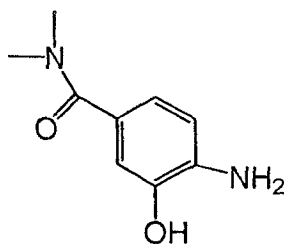
[1316]



[1317] 所述胺按照 WO 01/68570 制备,其公开内容通过引用结合到本文中。

[1318] 制备实施例 20

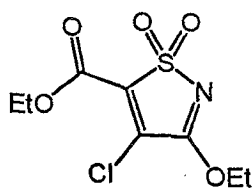
[1319]



[1320] 标题化合物根据制备实施例 1 中所述方法,但替代地使用 4-硝基水杨酸制备 (57%, $MH^+ = 181$)。

[1321] 制备实施例 22

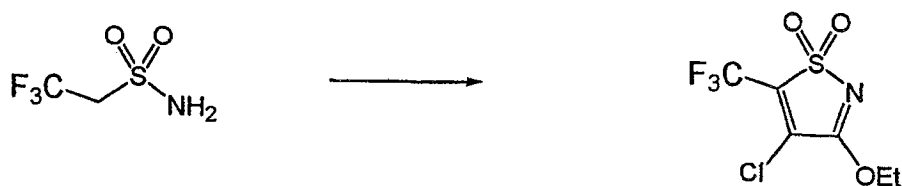
[1322]



[1323] 标题化合物根据 J. Org. Chem, 第 48 卷,第 6 期,1983,第 763-767 页中所述的方法制备。

[1324] 制备实施例 22.1

[1325]

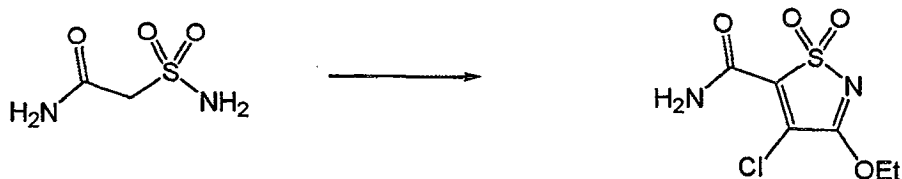


[1326] 可按照 J. Org. Chem, 第 48 卷,第 6 期,1983,第 763-767 页中所述的类似方法,但用 Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya (1978), (9), 2084-90 中所制备的

磺酰胺, 制备标题化合物。

[1327] 制备实施例 22.2

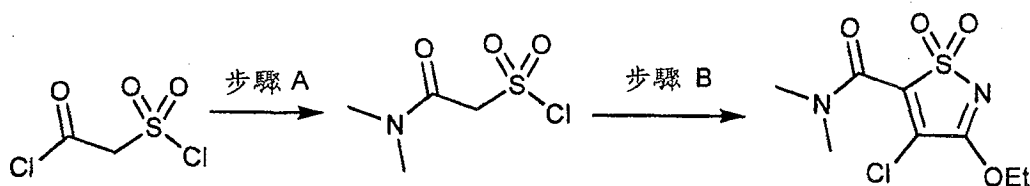
[1328]



[1329] 可按照 J. Org. Chem, 第 48 卷, 第 6 期, 1983, 第 763-767 页中所述的类似方法, 但使用有机化学杂志 (1959), 24, 1983-6 中所制备的磺酰胺, 制备标题化合物。

[1330] 制备实施例 22.3

[1331]



[1332] 步骤 A

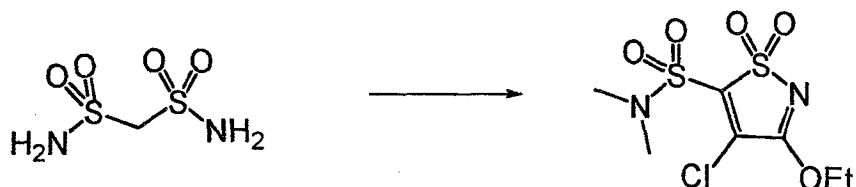
[1333] 根据标准方法, 用二甲胺 (1 当量) 在 THF 中处理可市售获得的氯代乙酰基磺酰氯, 可获得磺酰氯中间体。

[1334] 步骤 B

[1335] 按照 J. Org. Chem, 第 48 卷, 第 6 期, 1983, 第 763-767 页中所述的类似方法, 但使用得自上述步骤 A 的产物, 可制备标题化合物。

[1336] 制备实施例 22.4

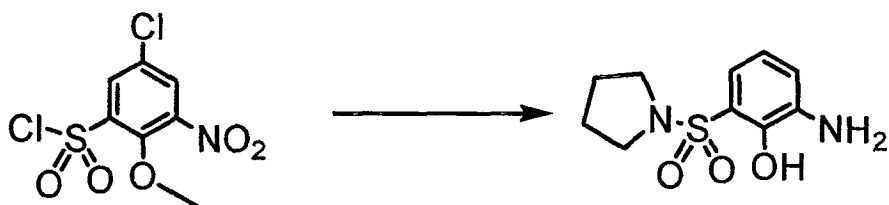
[1337]



[1338] 可按照 J. Org. Chem, 第 48 卷, 第 6 期, 1983, 第 763-767 页中所述的类似方法, 但使用生物有机化学 (1996), 24 (3), 242-250 中所制备的磺酰胺, 制备标题化合物。

[1339] 制备实施例 23.10A

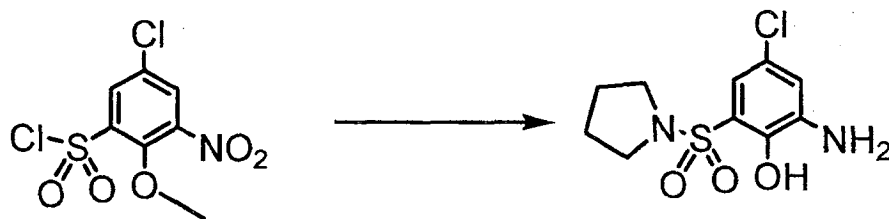
[1340]



[1341] 按照如用于制备实施例 1302 步骤 A-C 中的类似方法, 但在步骤 A 中使用吡咯烷代替二乙胺, 并在步骤 C 氢化作用中, 使用 50psi 氢压力, 获得标题化合物 (80%, 1.0g, MH⁺243.1)。

[1342] 制备实施例 23.10B

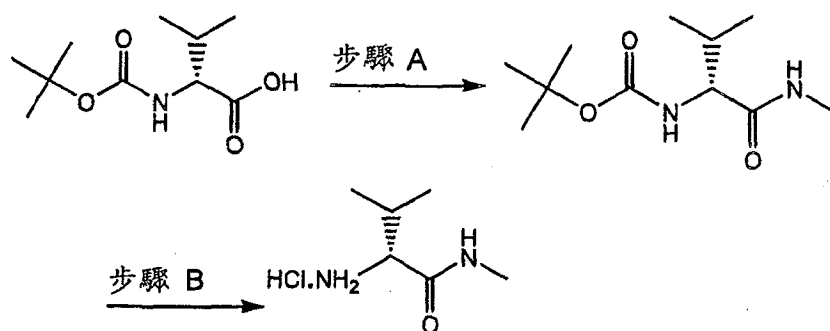
[1343]



[1344] 按照制备实施例 23. 10A 中所述相同方法,但在步骤 C 氢化作用中使用 30psi 氢压力,获得标题化合物 (83%, 1.2g, $MH^+ = 277.1$)。

[1345] 制备实施例 24

[1346]



[1347] 步骤 A

[1348] 于室温下。向 N-保护的氨基酸 (1.5g, 6.9mmol) 的 CH_2Cl_2 (25ml) 溶液中添加 DIPEA (3.6ml, 20.7mmol) 与 PyBrop (3.4g, 6.9mmol), 接着加入 $MeNH_2$ (6.9ml, 13.8mmol, 2.0M, 在 CH_2Cl_2 中)。将所形成的溶液于室温下搅拌 18 小时 (直到 TLC 分析认为反应已完成为止)。将所形成的混合物以 10% 柠檬酸 (3x20ml)、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (3x20ml) 和盐水 (3x20ml) 顺序洗涤。使有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 及在减压下浓缩。使粗产物通过快速层析纯化, 以 $CH_2Cl_2/MeOH$ (40 : 1) 洗脱, 获得 1.0g (63% 产率) 固体。

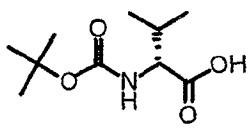
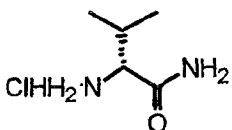
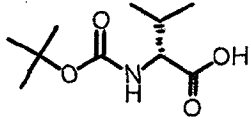
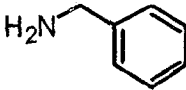
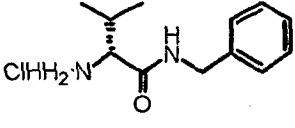
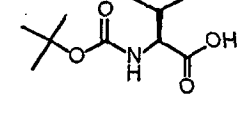
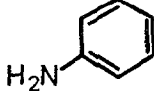
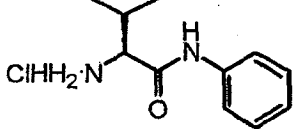
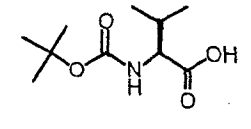
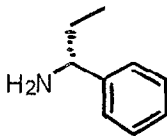
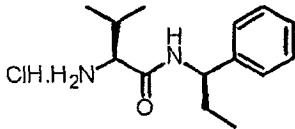
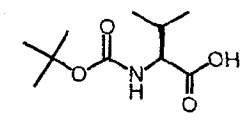
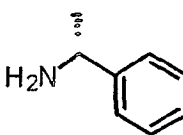
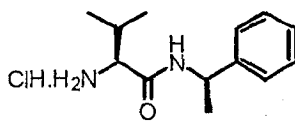
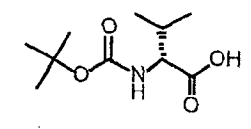
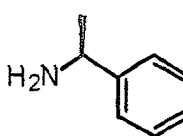
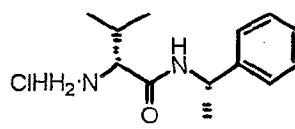
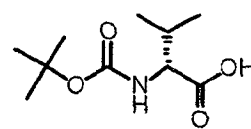
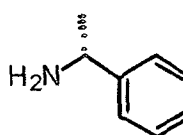
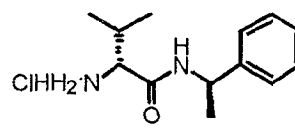
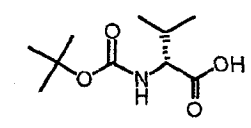
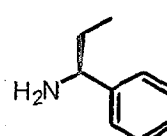
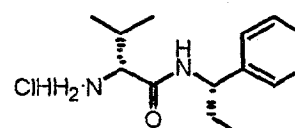
[1349] 步骤 B

[1350] 于装有 N-保护的酰胺 (1.0g, 4.35mmol) (得自步骤 A) 的圆底烧瓶中加入 4N HCl/二氧六环 (10ml), 并将混合物于室温下搅拌 2 小时。将混合物以 Et_2O (20ml) 稀释, 并于减压下浓缩。将粗产物以 Et_2O (2x20ml) 处理, 并于减压下浓缩, 获得 0.72g (~100% 产率) 粗产物, 为 HCl 盐。采用此物质, 无需进一步纯化或特征鉴定。

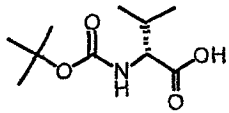
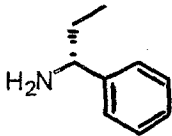
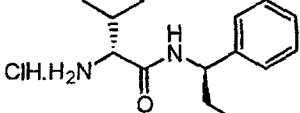
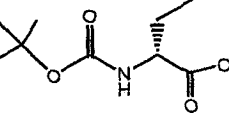
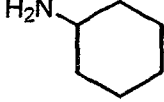
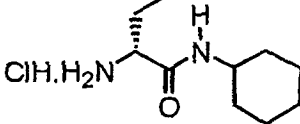
[1351] 制备实施例 25-33.1

[1352] 按照制备实施例 24 中所述方法, 但使用下表中的可市售获得的 N-保护氨基酸与胺, 获得胺盐酸盐产物。

[1353]

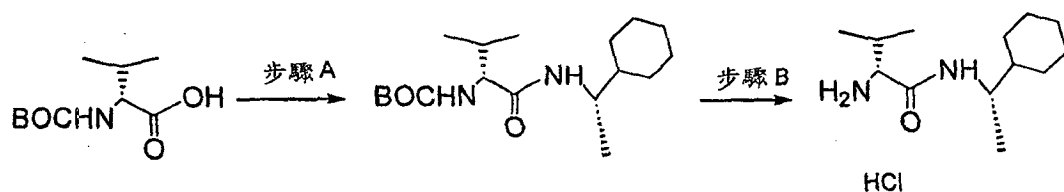
制备实例	氨基酸	胺	产物	产率 (%)
25		NH_3		70
26				71
27				66
28				65
29				90
30				68
31				68
32				97

[1354]

33				97
33.1				20

[1355] 制备实施例 33.2

[1356]



[1357] 步骤 A

[1358] 使 BOC-缬氨酸 (45mg) 与 PS- 碳化二亚胺 (200mg) 悬浮于 CH_2Cl_2 (4ml) 中。于添加 CH_2Cl_2 -胺溶液 (0.138N, 1ml) 后, 使混合物振荡过夜。过滤此溶液, 并以更多的 CH_2Cl_2 洗涤树脂, 并在真空中浓缩滤液, 得到产物, 将其继续使用于步骤 B 中。

[1359] 步骤 B

[1360] 使得自步骤 A 的粗制物质溶于 4N HCl/ 二氧六环 (2.5ml) 中, 并搅拌 2 小时。使反应物于真空中浓缩, 产生所需的胺盐酸盐, 将其直接使用于下一步骤中。

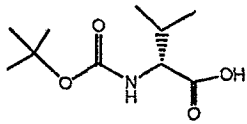
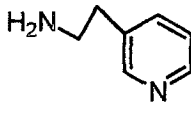
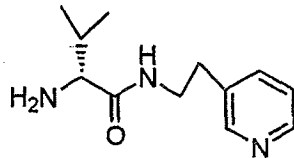
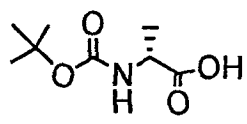
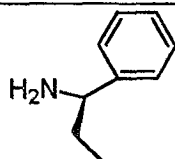
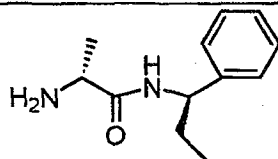
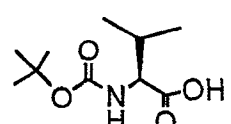
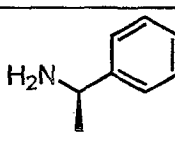
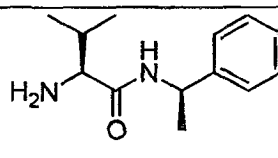
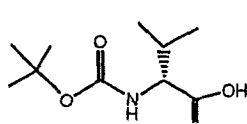
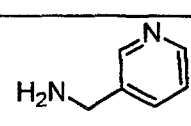
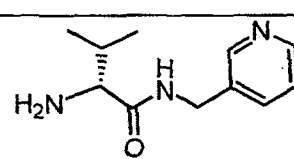
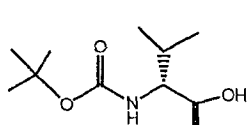
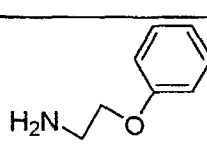
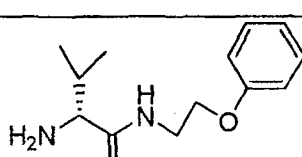
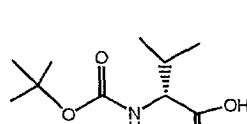
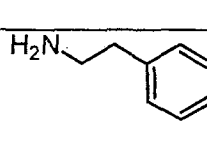
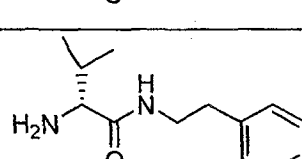
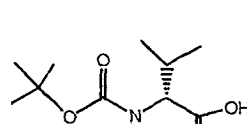
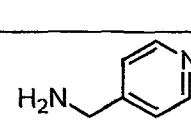
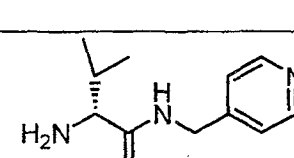
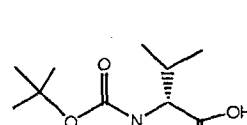
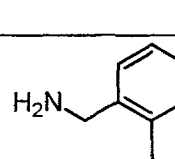
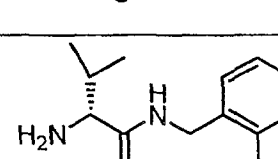
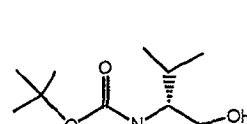
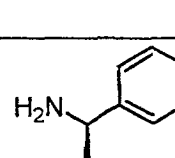
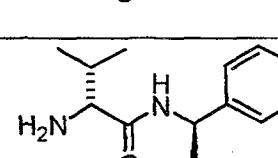
[1361] 制备实施例 33.3-33.47

[1362] 按照实施例 33.2 中所述方法, 但使用下表中可市售获得的 N- 保护氨基酸, 获得胺盐酸盐产物。

[1363]

制备 实施 例	氨基酸	胺	产物
33.3			HCl
33.4			HCl
33.5			HCl
33.6			HCl
33.7			HCl
33.8			HCl
33.9			HCl

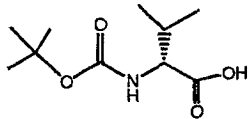
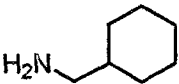
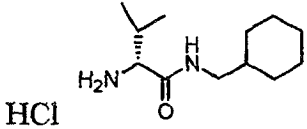
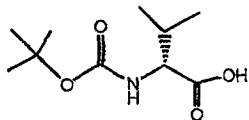
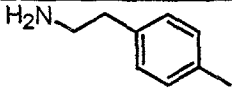
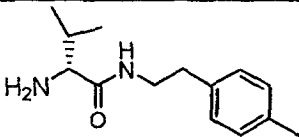
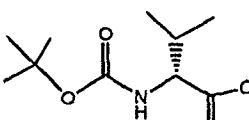
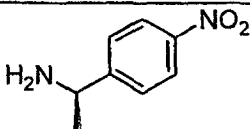
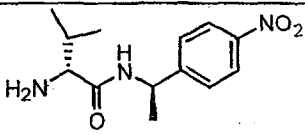
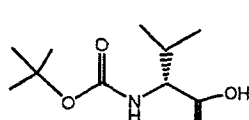
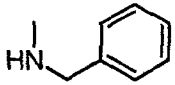
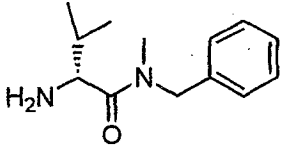
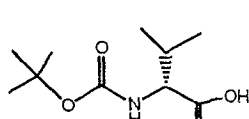
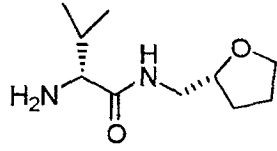
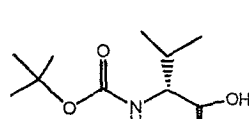
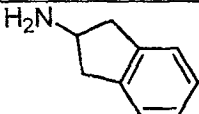
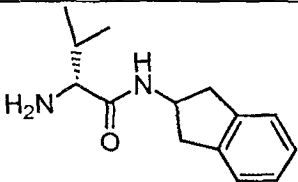
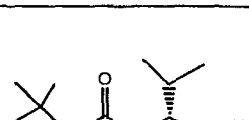
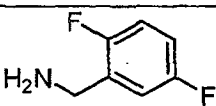
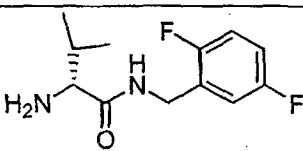
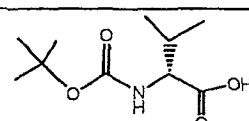
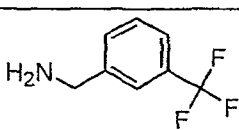
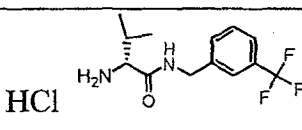
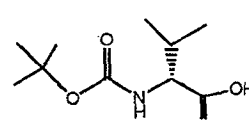
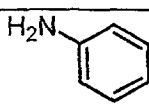
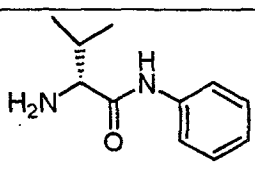
[1364]

33.10			 HCl
33.11			 HCl
33.12			 HCl
33.13			 HCl
33.14			 HCl
33.15			 HCl
33.16			 HCl
33.17			 HCl
33.18			 HCl

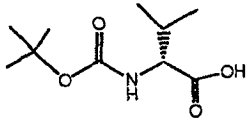
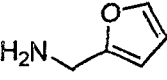
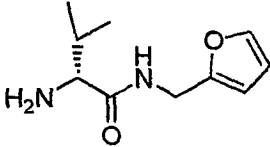
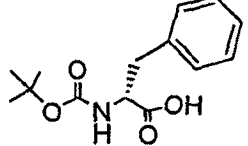
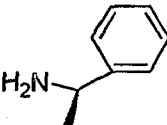
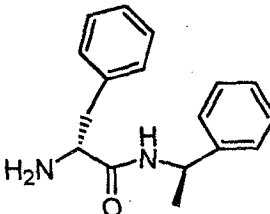
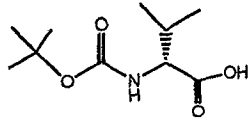
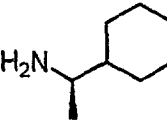
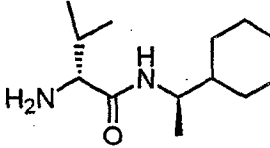
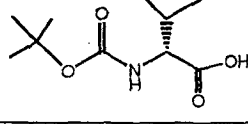
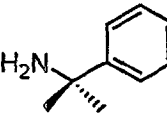
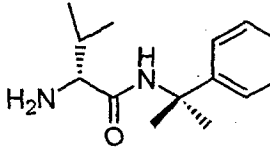
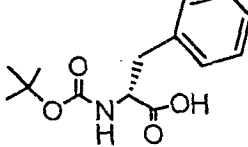
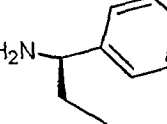
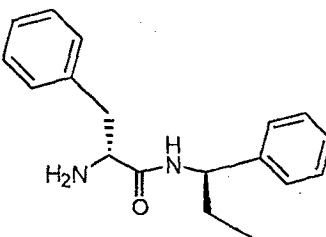
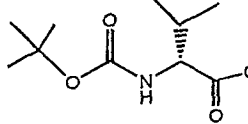
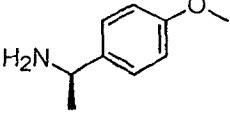
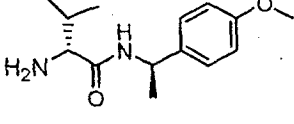
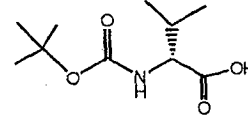
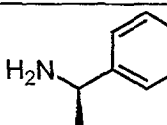
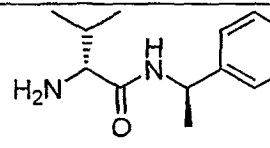
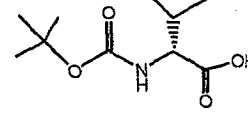
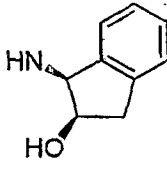
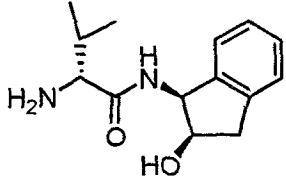
[1365]

19			
33.20			
33.21			
33.22			
33.23			
33.24			
33.25			
33.26			
33.27			

[1366]

33.28			 HCl
33.29			 HCl
33.30			 HCl
33.31			 HCl
33.32			 HCl
33.33			 HCl
33.34			 HCl
33.35			 HCl
33.36			 HCl

[1367]

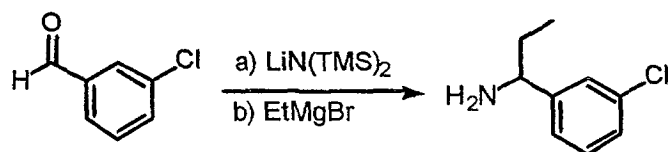
33.37			 HCl
33.38			 HCl
33.39			 HCl
33.40			 HCl
33.41			 HCl
33.42			 HCl
33.43			 HCl
33.44			 HCl

[1368]

33.45			
			HCl
33.46			
			HCl
33.47			
			HCl

[1369] 制备实施例 34

[1370]



[1371] 于 0℃ 下, 向 3-氯苯甲醛 (2.0g, 14.2mmol) 在 THF (5ml) 中的溶液中滴加入 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (17.0ml, 1.0M, 在 THF 中), 并将所形成的溶液搅拌 20 分钟。滴加入 EtMgBr (6.0ml, 3.0M, 在 Et_2O 中), 并使混合物回流 24 小时。使混合物冷却至室温, 倒入饱和 NH_4Cl 水溶液 (50ml) 中, 然后, 以 CH_2Cl_2 (3x50 体积) 萃取。合并有机层, 于减压下浓缩。将粗制残留物与 3M HCl (25ml) 一起搅拌 30 分钟, 并以 CH_2Cl_2 (3x15ml) 萃取水层, 弃去有机层。使水层冷却至 0℃, 并以固体 NaOH 丸粒处理, 直到 $\text{pH} = 10$ 为止。以 CH_2Cl_2 (3x15ml) 萃取水层, 合并有机层。将有机层以盐水 (1x25ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 及在减压下浓缩, 得到 1.6g (66% 产率) 粗制胺, 为油状物 ($\text{MH}^+ 170$)。此物质被测定为 > 90% 纯度, 其无需进一步纯化而使用。

[1372] 制备实施例 34.1

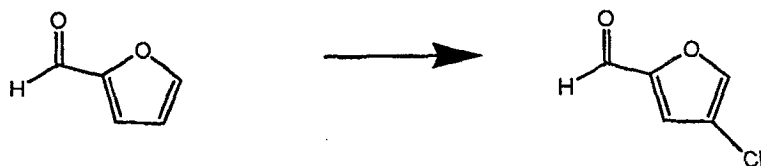
[1373]



[1374] 将醛 (3.5g) 与浓 HCl (20ml) 混合, 并于 40℃ 下搅拌过夜。将反应混合物倒入冷水中, 并用乙醚萃取, 以饱和 NaHCO_3 与盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 1.76g 产物 (55%)。

[1375] 制备实施例 34.2

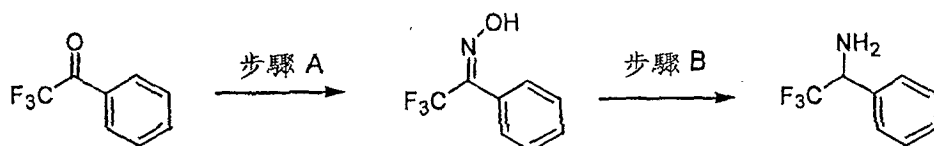
[1376]



[1377] 于 10℃ 下,使氯鼓泡通入 100ml CH_2Cl_2 中。向醛 (3.73ml) 中添加 50ml CHCl_3 ,然后冷却至 0℃。分次添加 AlCl_3 ,接着加入氯溶液,并将其于室温下搅拌过夜。将反应物倒入 150ml 冰与 50ml 3N HCl 中,并搅拌 30 分钟。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩。使粗产物通过快速柱层析纯化 (己烷/ EtOAc 40/1),产生 1.5g 纯产物。

[1378] 制备实施例 34.3

[1379]



[1380] 步骤 A

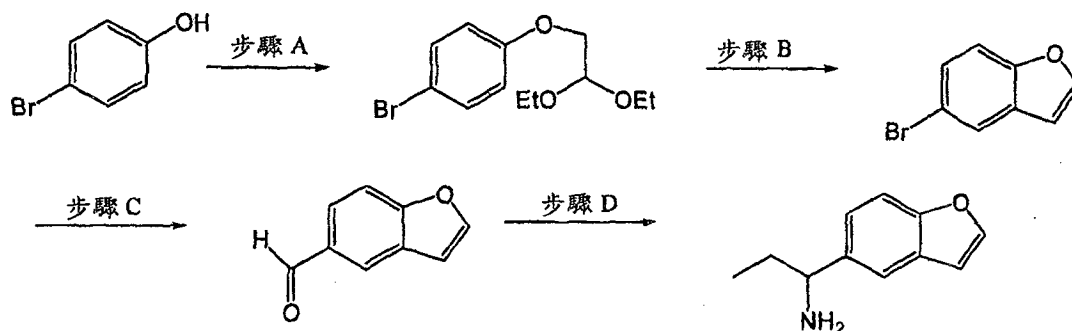
[1381] 按照制备实施例 88.2 步骤 B 中所述方法,使酮 (3.25g) 反应,得到肟 (3.5g, 99%)。

[1382] 步骤 B

[1383] 于氢气氛下,将得自步骤 A 的产物 (1.2g) 与 AcOH (3ml) 和 Pd/C (10%, 300mg) 一起在 EtOH (40ml) 中搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物,并于真空中浓缩滤液。使粗制物质溶于乙醚中,并用 2N NaOH 洗涤,用盐水洗涤有机物,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩,得到产物 (960mg, 86%)。

[1384] 制备实施例 34.4

[1385]



[1386] 步骤 A

[1387] 于氮气氛及 0℃ 下,向 NaH (1.45g) 在 DMF (25ml) 中的悬浮液中添加对-溴酚 (5g)。搅拌 20 分钟后,添加 $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ (5.3ml),并将反应物加热至回流过夜。使溶液冷却,并倒入冰水 (80ml) 中,并用乙醚萃取。将乙醚层以 1N NaOH 和盐水洗涤,以 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到 8.4g 粗产物 (100%)。

[1388] 步骤 B

[1389] 向得自步骤 A 的产物 (8.4g) 的苯 (50ml) 溶液中加入多磷酸 (10g)。将混合物于回流下加热 4 小时。使反应冷却至 0℃,并倒入冰水 (80ml) 中,用乙醚萃取。将乙醚层以饱和碳酸氢钠与盐水洗涤,以 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到 4.9g 粗产物 (85%)。

[1390] 步骤 C

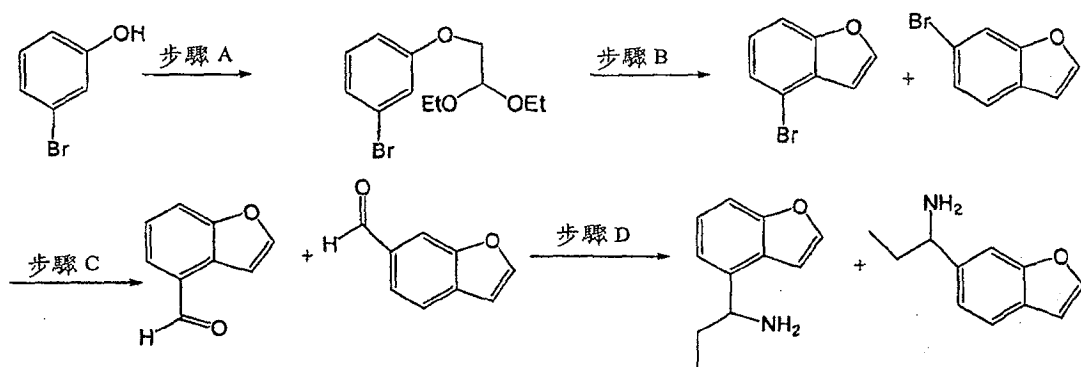
[1391] 于 -78°C 下, 向得自步骤 B 的产物 (2g) 的乙醚 (20ml) 溶液中滴加入 $t\text{-BuLi}$ 。搅拌 20 分钟后, 滴加入 DMF (950mg), 并将混合物于 -25°C 下搅拌 3 小时, 然后, 温热至室温过夜。添加饱和氯化铵, 并用乙醚萃取此溶液。将乙醚层用盐水洗涤, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 980mg 粗产物 (67%)。

[1392] 步骤 D

[1393] 于 0°C 下, 向醛 (400g) 的醚 (10ml) 溶液中滴加入 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1M, 在 THF 中, 3.3ml)。将溶液于 0°C 下搅拌 30 分钟, 并滴加入 EtMgBr (3M, 在 THF 中, 1.83ml)。使反应物回流过夜, 冷却至 0°C , 以饱和氯化铵使反应猝灭, 并用乙醚萃取。将乙醚与 3N HCl (20ml) 一起搅拌, 然后, 使水层以 NaOH 丸粒碱化, 并用乙醚萃取。将乙醚层用盐水洗涤, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 220mg 产物 (46%)。

[1394] 制备实施例 34.5

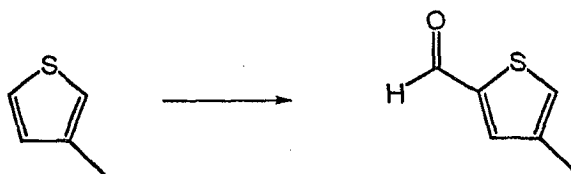
[1395]



[1396] 按照制备实施例 34.4 步骤 A 至 D 中所述方法, 但使用间-溴酚 (8g), 形成两种胺, 并通过制备板层析法分离 (63–65%, $\text{MH}^+ = 175$)。

[1397] 制备实施例 34.6

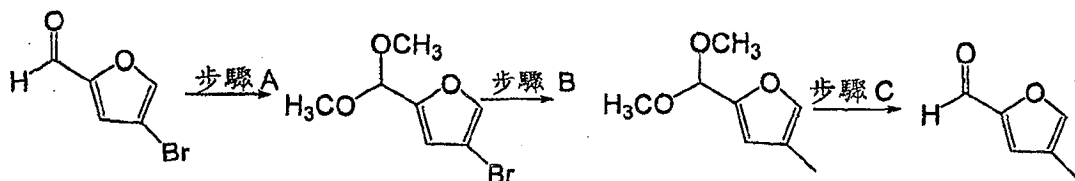
[1398]



[1399] 向 3-甲基-噻吩 (5g) 的乙醚 (50ml) 溶液中滴加入 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (1.6M, 在己烷中, 32ml)。将混合物于室温下搅拌 1.5 小时。然后, 添加 DMF (5.1ml), 并将其搅拌过夜。将混合物倒入饱和氯化铵中, 并用乙醚萃取。将乙醚层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩。使粗产物通过快速柱层析纯化 (EtOAc /己烷 20 : 1), 获得 5.27g 油 (84%)。

[1400] 制备实施例 34.7

[1401]



[1402] 步骤 A

[1403] 向 4-溴-2-糠醛 (4g) 在 MeOH(75ml) 中的溶液中加入原甲酸三甲酯 (3.8ml)。将催化量的对-甲苯磺酸 (195mg) 与混合物加热至回流 3.5 小时。使反应物冷却, 并添加碳酸钾。经过硅胶垫过滤混合物。使滤液在真空中浓缩, 溶于 CH_2Cl_2 中, 及过滤。使滤液于真空中再次浓缩, 得到 4.03g 产物 (80%)。

[1404] 步骤 B

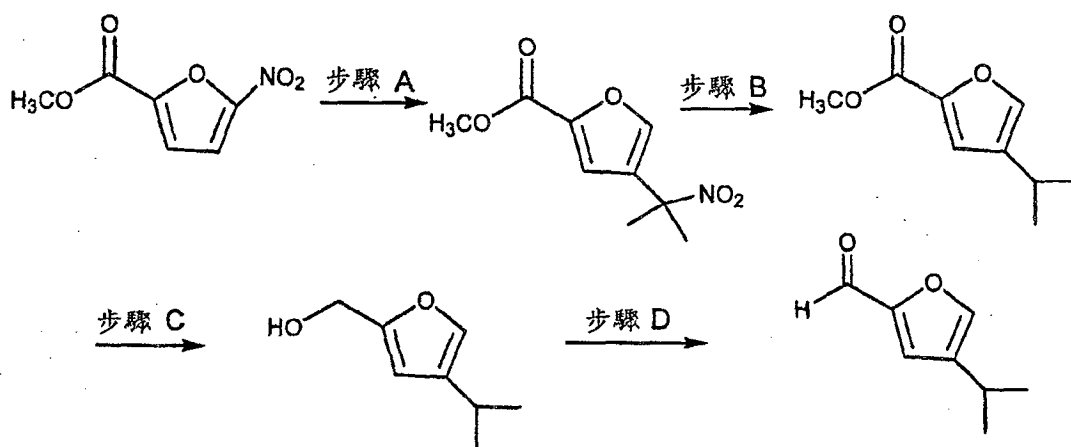
[1405] 于 -78°C 下, 向得自步骤 A 的产物 (2.02g) 的 THF (80ml) 溶液中滴加入 n-BuLi 溶液 (2.5M, 在己烷中, 4.4ml), 并搅拌 1.5 小时。添加碘甲烷溶液 (1.7ml), 并于 -60°C 下, 将其搅拌 2.5 小时。移除冷浴, 并添加饱和氯化铵, 将其搅拌 10 分钟。分离各层, 并将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩, 获得 1.34g 粗产物。

[1406] 步骤 C

[1407] 使得自步骤 B 的产物 (1.43g) 溶于丙酮 (50ml) 中, 并以催化量的对-甲苯磺酸 (80mg) 处理。将混合物加热至回流, 历经 2 小时。使反应物冷却, 并添加固体碳酸钾。经过硅胶垫过滤混合物, 并于真空中浓缩滤液, 得到 1.246g 粗产物。

[1408] 制备实施例 34.8

[1409]



[1410] 步骤 A

[1411] 向叔-丁醇钾 (2.5g) 的 HMPA (20ml) 的搅拌溶液中滴加入 2-硝基丙烷 (2ml)。5 分钟后, 将 5-硝基-2-呋喃甲酸甲酯 (3.2g) 在 HMPA (8ml) 中的溶液加入到混合物中, 并搅拌 16 小时。添加水, 并用 EtOAc 萃取含水混合物。将 EtOAc 层用水洗涤, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使粗制物质经快速柱层析纯化 (己烷/EtOAc 6 : 1), 产生 3.6g 产物 (90%)。

[1412] 步骤 B

[1413] 向得自步骤 A 的产物 (3.6g) 的甲苯 (16ml) 溶液中添加氢化三丁基锡 (5.4ml), 接着加入 AIBN (555mg)。将混合物加热至 85°C , 历经 3.5 小时。于冷却后, 使混合物经快速柱层析分离 (己烷/EtOAc 7 : 1), 获得 2.06g 产物 (73%)。

[1414] 步骤 C

[1415] 于 0°C 下, 向得自步骤 B 的产物 (2.05g) 的 THF (60ml) 溶液中添加 LAH 溶液 (1M, 在乙醚中, 12.8ml)。将反应物于室温下搅拌 30 分钟。添加水与 1M NaOH, 直到沉淀物形成为止, 以 EtOAc 稀释, 搅拌 30 分钟, 然后经过硅藻土垫过滤。使有机滤液于真空中浓缩, 得

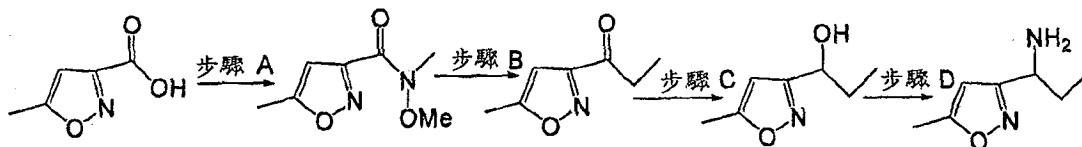
到 1.56g 产物 (93%)。

[1416] 步骤 D

[1417] 向得自步骤 C 的产物 (2.15g) 的 CH_2Cl_2 (100ml) 溶液中加入 CH_2Cl_2 (45ml) 中的 Dess-Martin 氧化剂 (7.26g), 并搅拌 30 分钟。用乙醚 (200ml) 稀释混合物。将有机层以 1N NaOH、水及盐水洗涤, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到油与固体。用乙醚萃取此物质, 并过滤。一些固体自滤液结晶析出, 再次过滤, 并于真空中浓缩滤液, 得到 2.19g 产物。

[1418] 制备实施例 34.9

[1419]



[1420] 步骤 A

[1421] 于 0°C 向羧酸 (5g) 的 CH_2Cl_2 (400ml) 溶液中添加 $\text{N}(\text{OCH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (11.5g)、DEC (15.1g)、HOBt (5.3g) 和 NMM (43ml), 并搅拌 14 小时。以 CH_2Cl_2 (100ml) 稀释混合物, 并将有机层以 10% HCl、饱和碳酸氢钠及盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩, 获得 5.74g 粗产物 (85%)。

[1422] 步骤 B

[1423] 于 -78°C 下, 向碘代乙烷 (0.56ml) 的乙醚 (5ml) 溶液中滴加入 $t\text{-BuLi}$ 溶液 (1.7M, 在戊烷中, 8.3ml)。使混合物温热至室温 1 小时, 并于 -78°C 下, 转移至装有 THF (12ml) 中的得自步骤 A 的产物 (1g) 的 100ml 圆底瓶内。将混合物于 -78°C 下搅拌 1 小时, 并于 0°C 下再搅拌 2 小时。滴加入 1M HCl, 接着加入 CH_2Cl_2 。分离各层, 并将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩, 获得 620mg 产物 (76%)。

[1424] 步骤 C

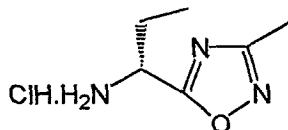
[1425] 于 0°C 下, 向得自步骤 B 的产物 (620mg) 的 THF/MeOH (10 : 1) 溶液中一次性加入 NaBH_4 (250mg)。将混合物于 0°C 下搅拌过夜, 在真空中浓缩, 并使粗制物质溶于 CH_2Cl_2 中, 用 1N NaOH 和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩, 获得 510mg 产物。

[1426] 步骤 D

[1427] 按制备实施例 75.75 步骤 B 与 C 中所述方法, 使上述物质反应, 产生 170mg 胺产物 (28%)。

[1428] 制备实施例 34.10

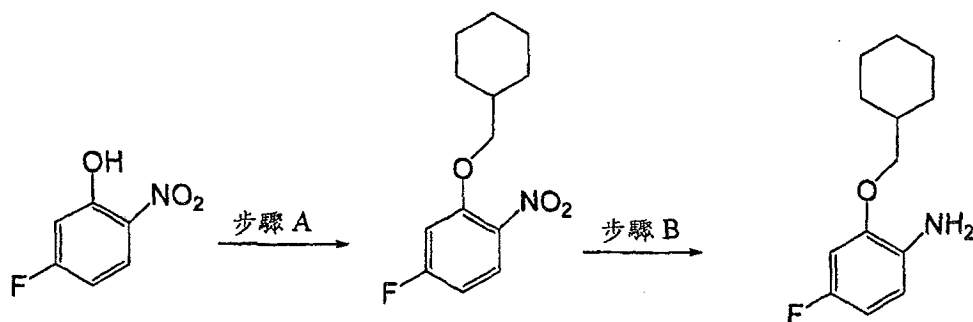
[1429]



[1430] 上述胺以类似专利 W096/22997 第 56 页 (其公开内容通过引用结合到本文中) 中所提出方法制备, 但于 DCC 偶合中, 使用乙基甘氨酸代替苄基甘氨酸。

[1431] 制备实施例 34.11

[1432]



[1433] 步骤 A

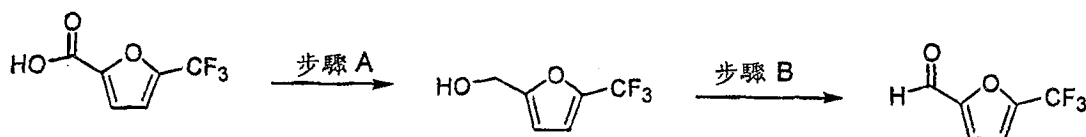
[1434] 向 THF (50ml) 中的硝基化合物 (3.14g) 和环己基甲醇 (1.14g) 中加入 PPH_3 (4.72g), 并冷却至 0°C 。滴加入偶氮二羧酸二异丙酯 (3.15ml), 并将其搅拌过夜。使反应物于真空中浓缩, 并通过快速柱层析纯化 (己烷/EtOAc, 30 : 1), 得到产物 (33g), 将其直接继续使用于下一步骤中。

[1435] 步骤 B

[1436] 在 55psi 氢气氛下, 向 EtOH (50ml) 中的得自步骤 A 的产物 (3.3g) 中添加 10% Pd/C (1.7g), 并将其搅拌过夜。使反应物通过硅藻土过滤, 并于真空中浓缩, 得到 3.2g 产物。

[1437] 制备实施例 34.12

[1438]



[1439] 步骤 A

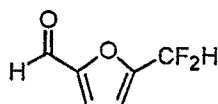
[1440] 于 0°C 下, 将酸 (2g) 的醚 (20ml) 溶液滴加入 LiAlH_4 (350mg) 在醚 (15ml) 中的悬浮液内。使溶液回流 3 小时, 并于室温下搅拌过夜。添加 5% KOH, 并将反应物过滤, 用乙醚萃取, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到产物 (1.46g, 79%, $\text{MH}^+ = 166$)。

[1441] 步骤 B

[1442] 于室温下, 向得自上面的醇 (1.46g) 的 CH_2Cl_2 溶液中分次添加 Dess-Martin 试剂 (5.6g) 与一滴水, 并将其在室温下搅拌过周末。添加 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 并搅拌 20 分钟, 以 CH_2Cl_2 萃取, 以饱和碳酸氢钠洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩, 获得 1.1g 产物 (76%)。

[1443] 制备实施例 34.13

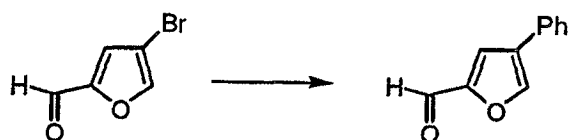
[1444]



[1445] 上述化合物系根据 EP 0 555 153 A1 (其公开内容通过引用结合到本文中) 中所述方法制备。

[1446] 制备实施例 34.14

[1447]



[1448] 按照制备实施例 13.4 步骤 A 中所述方法,使得自上面的醛 (500mg) 反应,产生 372mg 产物 (76%)。

[1449] 制备实施例 34.15-34.16

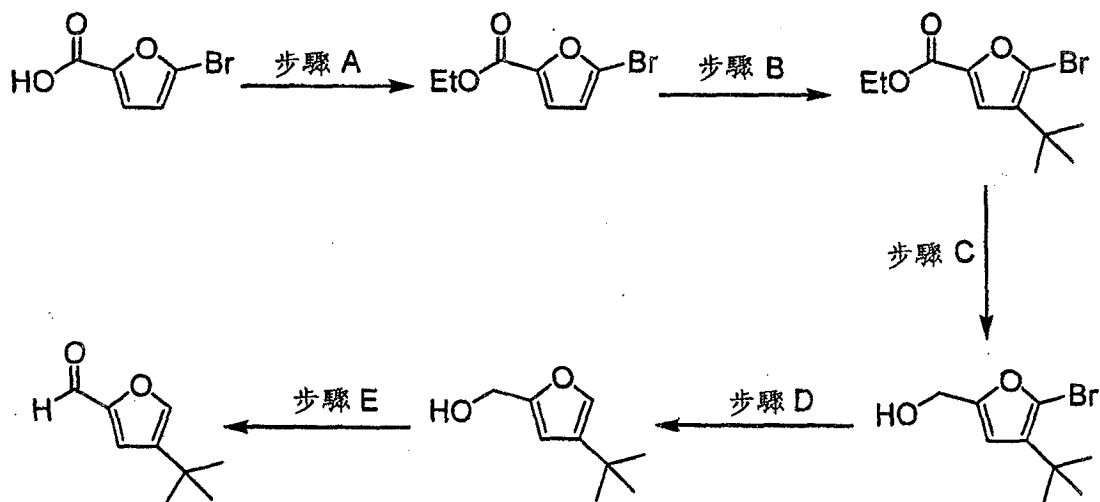
[1450] 按照制备实施例 34.8 中所述方法,但使用下表中所示的硝基烷,制备所述醛。

[1451]

制备实施例	硝基烷	醛	产率(%)
34.15			17
34.16			21

[1452] 制备实施例 34.17

[1453]



[1454] 步骤 A

[1455] 于室温下,向 5-溴-2-呋喃甲酸 (15.0g, 78.54mmol) 在 225ml CH_2Cl_2 中的搅拌悬浮液中添加草酰氯,接着加入催化量的 $\text{N,N}'$ -二甲基甲酰胺。1 小时后,添加乙醇 (20ml),接着加入三乙胺 (22ml)。使反应持续 15 小时。使混合物于减压下浓缩成残留物,将其以过量的己烷和己烷- CH_2Cl_2 (3 : 1, v/v) 萃取。过滤提取物,使滤液浓缩成黄色油,于高真空中干燥,产生 17.2g (93%) 所需的酯。

[1456] 步骤 B

[1457] 使用文献方法: J. Am. Chem. Soc., 1939, 61, 473-478 (其公开内容通过引用结合到本文中), 使得自上述步骤 A 的酯产物 (17.2g, 73.18mmol) 转化成 4-叔丁基-5-溴-呋喃甲酸 2-乙酯 (7.9g, 37%)。

[1458] 步骤 C

[1459] 使用制备实施例 34.8 步骤 C 中所述方法, 使得自上述步骤 B 的酯产物 (7.9g, 27.13 摩尔) 还原成醇 (6.32g)。

[1460] 步骤 D

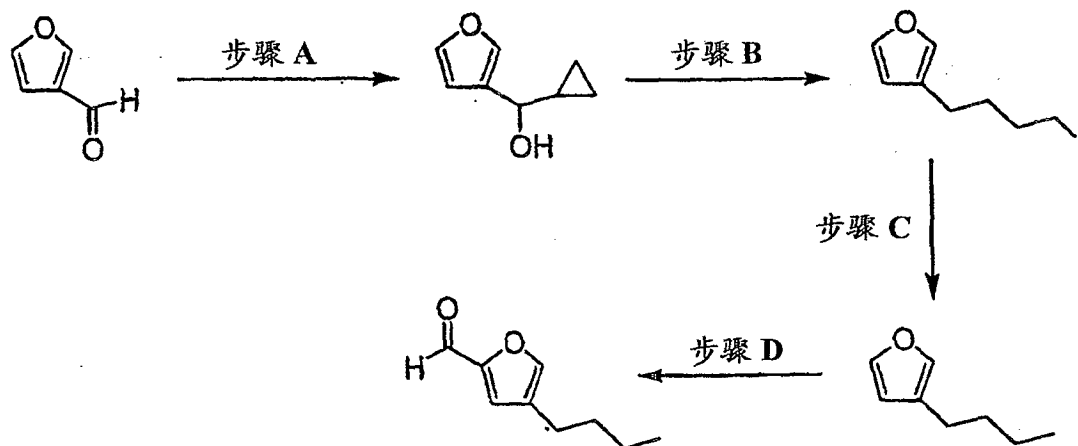
[1461] 使得自上述步骤 C 的产物 (6.32g) 溶于 140ml THF 中, 并在 -78°C 浴中冷却。沿着烧瓶侧壁滴加入正-丁基锂在己烷中的 2.5M 溶液 (22ml, 55.0mmol)。15 分钟后, 添加 H_2O ($\sim 70\text{ml}$)。移除冷浴, 将混合物再搅拌 1 小时。添加盐水 (50ml) 与 CH_2Cl_2 (300ml), 分离两层, 以 CH_2Cl_2 (100ml) 萃取水层, 使混合的有机层经 Na_2SO_4 干燥。蒸发溶剂, 获得 5.33g (粗制) 脱溴化产物, 为红褐色油。

[1462] 步骤 E

[1463] 使用制备实施例 34.8 步骤 D 中所述方法, 使得自上述步骤 D 的醇产物 (5.33g) 氧化成其相应的醛 (3.06g, 74%, 经三个步骤)。

[1464] 制备实施例 34.18

[1465]



[1466] 步骤 A

[1467] 于 -78°C 下, 向环丙基溴 (4.0ml, 50mmol) 在 120ml 乙醚中的搅拌溶液中滴加入叔-丁基锂在戊烷中的 1.7M 溶液 (44.5ml, 75.7mmol)。10 分钟后, 移除冷浴, 持续搅拌 1.5 小时。使混合物于 -78°C 浴中再次冷却, 并添加 3-呋喃甲醛 (3.5ml, 41.9mmol)。使反应持续 1 小时, 并以饱和 NH_4Cl 水溶液使反应猝灭。以 CH_2Cl_2 (100mlx3) 萃取含水混合物。将有机提取物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 5.3g (91%) 醇产物, 为黄色油。

[1468] 步骤 B

[1469] 将氯代三甲基硅烷 (27.2ml, 214.2mmol) 滴加入至碘化钠 (32g, 213.5mmol) 在 100ml 乙腈中的经激烈搅拌的悬浮液内。5 分钟后, 滴加入得自上述步骤 A 的醇 (4.93g, 35.68mmol) 在 100ml 乙腈中的溶液。持续搅拌 5 分钟。添加 H_2O (100ml), 分离各层, 并用乙醚 (100mlx2) 萃取水层。合并有机层, 以 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液与盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干

燥。蒸发溶剂,获得深褐色油,使其经过 5 英寸硅胶柱过滤,以 CH_2Cl_2 -己烷 (1 : 3.5, v/v) 洗脱。除去溶剂,获得 4.22g (47%) 碘代产物,为淡黄色油。

[1470] 步骤 C

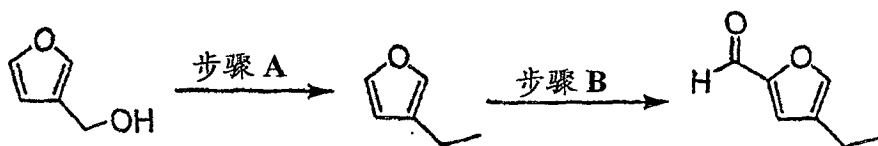
[1471] 使得自上述步骤 B 的碘代产物 (2.2g, 8.8mmol) 溶于 60ml 乙醚中,并在 -78°C 浴内搅拌。滴加入叔-丁基锂在戊烷中的 1.7M 溶液 (10.4ml, 17.7mmol)。20 分钟后,移除冷浴。使反应持续 2.5 小时,并以 H_2O (20ml) 使反应猝灭。将含水混合物搅拌过夜,并分离。用乙醚 (30ml) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,经硅藻土垫过滤。除去溶剂,获得 1.10g (100%) 3-丁基呋喃,为带红黄色油。

[1472] 步骤 D

[1473] 使得自上述步骤 C 的 3-丁基呋喃 (1.1g, 8.8mmol) 溶于 60ml 乙醚中,并在 -78°C 浴内搅拌。沿着烧瓶侧壁滴加入叔-丁基锂在戊烷中的 1.7M 溶液 (6.0ml, 10.2mmol)。将混合物从 -78°C 至 0°C 搅拌 3 小时,并于室温下持续搅拌 1 小时。添加 N,N'-二甲基甲酰胺溶液 (1.1ml, 14.23mmol)。使反应持续过夜,并以饱和 NH_4Cl 水溶液使反应猝灭。分离两层,以 CH_2Cl_2 (30mlx2) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩成油,使其经制备性 TLC 纯化 (CH_2Cl_2 -己烷 = 1 : 1.5, v/v), 得到 0.48g (36%) 醛 (被一部分 3-丁基-2-呋喃甲醛污染)。

[1474] 制备实施例 34.19

[1475]



[1476] 步骤 A

[1477] 根据文献方法: J. Org. Chem., 1983, 48, 1106-1107 (其通过引用结合到本文中), 从 3-羟甲基呋喃制备 3-乙基呋喃。

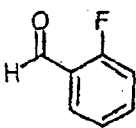
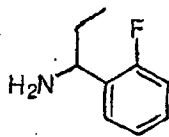
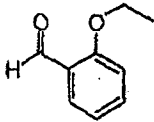
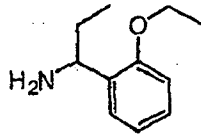
[1478] 步骤 B

[1479] 采用制备实施例 34.32 步骤 D 中所述方法,使得自上述步骤 A 的 3-乙基呋喃转化成 4-乙基-2-糠醛。

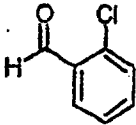
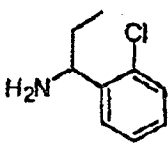
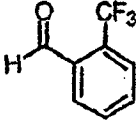
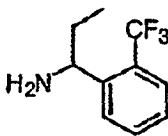
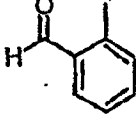
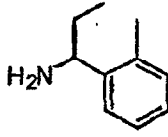
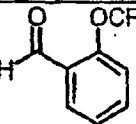
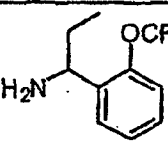
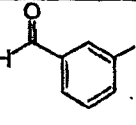
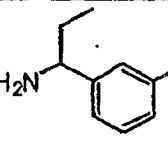
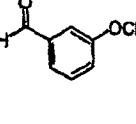
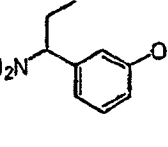
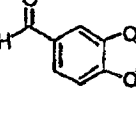
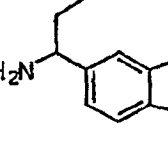
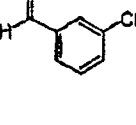
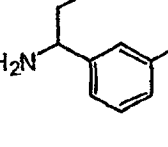
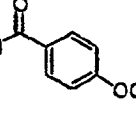
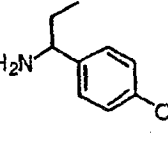
[1480] 制备实施例 35-51.21

[1481] 按照制备实施例 34 中所述方法,但使用下表中所列的可市售获得的醛与 Grignard 试剂,获得下面的胺产物。

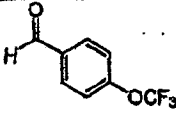
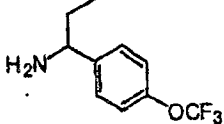
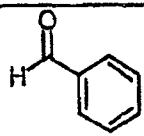
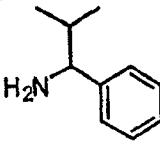
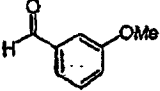
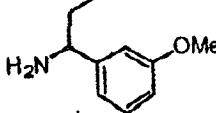
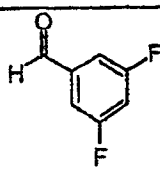
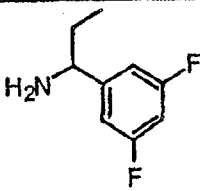
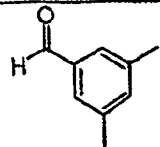
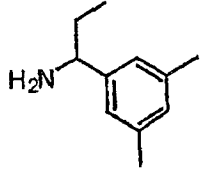
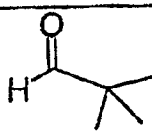
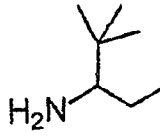
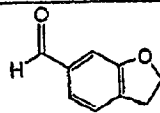
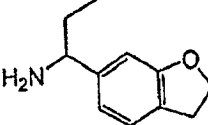
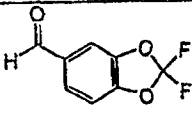
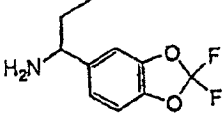
[1482]

制备 实施例	醛	Grignard 试剂	胺	1. 产率 2. MH^+
35		EtMgBr		1. 65% 2. 154
36		EtMgBr		1. 75% 2. 180

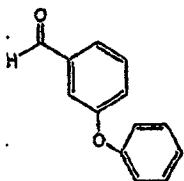
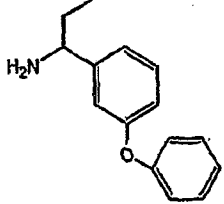
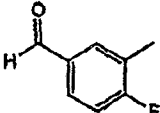
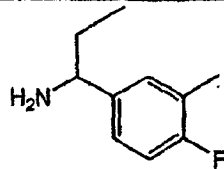
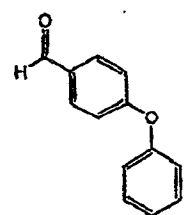
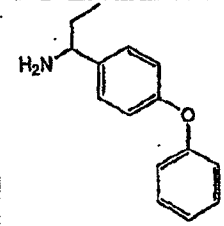
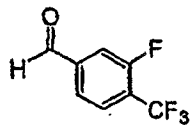
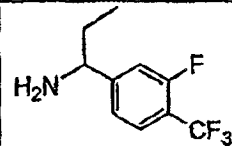
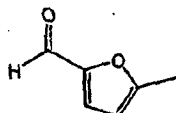
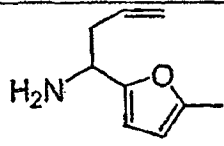
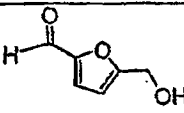
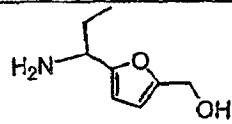
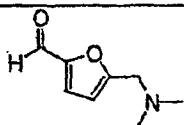
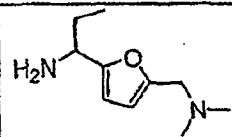
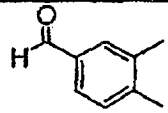
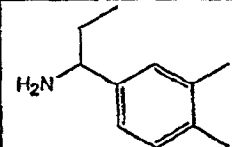
[1483]

37		EtMgBr		1. 78% 2. 170
38		EtMgBr		1. 34% 2. 204
39		EtMgBr		1. 68% 2. 150
40		EtMgBr		1. 40% 2. 220
41		EtMgBr		1. 73% 2. 154
42		EtMgBr		1. 52% 2. 220
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180
44		EtMgBr		1. 20% 2. 204
45		EtMgBr		1. 80% 2. 166

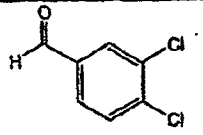
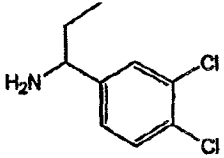
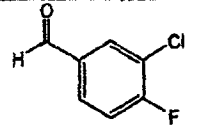
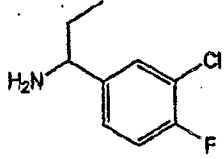
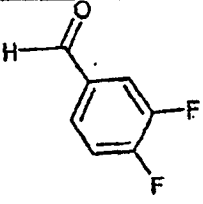
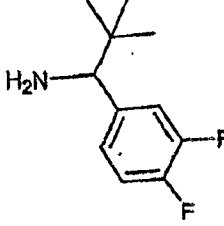
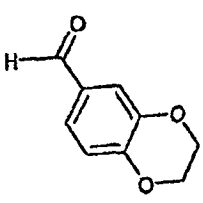
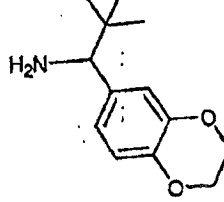
[1484]

46		EtMgBr		1. 35% 2. 220
47		<i>i</i> -PrMgBr		1. 20% 2. 150
48		EtMgBr		1. 77% 2. $[M-NH_2]^+ = 149$
49		EtMgBr		1. 77% 2. 172
50		EtMgBr		1. 78% 2. $[M-NH_2]^+ = 147$
51		EtLi		1. 10% 2. 116
51.2		EtMgBr		1. 37% 2. 161
51.3		EtMgBr		1. 63% 2. 216

[1485]

51.4		EtMgBr		1. 71% 2. 228
51.5		EtMgBr		1. 89% 2. 168
51.6		EtMgBr		1. 20% 2. 228
51.8		EtMgBr		1. 36% 2. 222
51.10		 MgBr		1. 95% 2. 152.1
51.11		EtMgBr		1. 61% 2. 138.1 MH ⁺ -H ₂ O
51.12		EtMgBr		1. 70% 2. 184.1
51.18		EtMgBr		1. 42% 2. 147 [M-NH ₂] ⁺

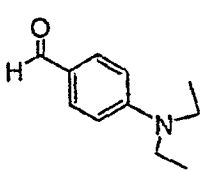
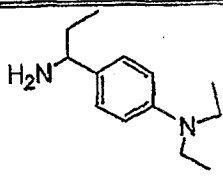
[1486]

51.19		EtMgBr		1. 67% 2. 204
51.20		EtMgBr		1. 33% 2. 188
51.21		t-BuLi		1. 7%
51.22		t-BuLi		1. 20% 2. 205 (M-NH ₂) ⁺

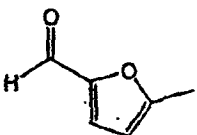
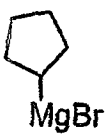
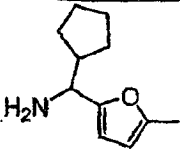
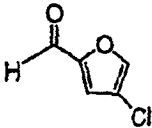
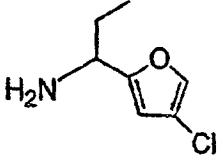
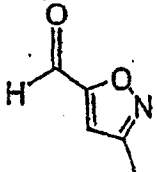
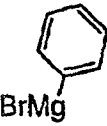
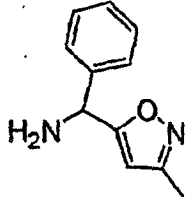
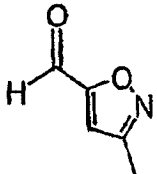
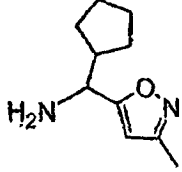
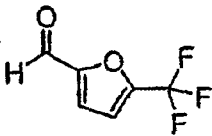
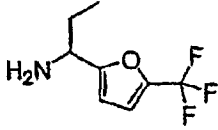
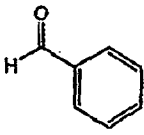
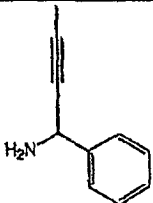
[1487] 制备实施例 51.25-51.31

[1488] 按照实施例 34 中所述方法,但使用下表中所示的可市售获得的醛与 Grignard 试剂,获得胺产物。

[1489]

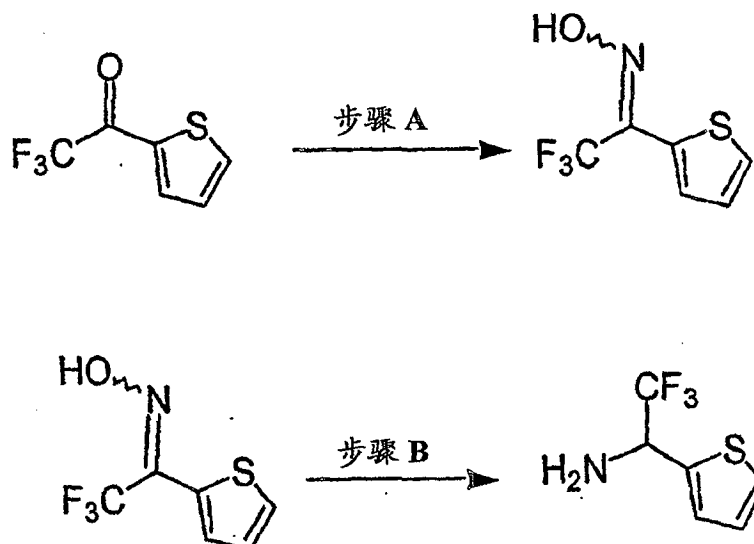
制备 实施例	醛	Grignard 试剂	胺	产率 (%)
51.25		EtMgBr		20

[1490]

51.26				77
51.27	(34.2) 	EtMgBr		51
51.28	(78.1) 			56
51.29	(78.1) 			54
51.30	(34.12) 	EtMgBr		80
51.31		$\text{—C}\equiv\text{C—MgBr}$		10

[1491] 制备实施例 52

[1492]



[1493] 步骤 A

[1494] 将 2-(三氟乙酰基)噻吩 (2ml, 15.6mmol)、羟胺盐酸盐 (2.2g, 2 当量)、二异丙基乙胺 (5.5ml, 2 当量) 及 MeOH (50ml) 的混合物, 于回流下搅拌 48-72 小时, 然后, 在真空中浓缩。将残留物以 EtOAc 稀释, 以 10% KH_2PO_4 洗涤, 经 Na_2SO_4 (无水) 干燥。过滤, 并浓缩, 获得所需的肟 (2.9g, 96%), 将其直接使用于步骤 B 中, 无需进一步纯化。

[1495] 步骤 B

[1496] 用 30 分钟向得自上述步骤 A 的产物在 TFA (20ml) 中的混合物中分次添加 Zn 粉 (3g, 3 当量), 并在室温下搅拌过夜。将固体过滤, 并使混合物于真空中减体积。添加 NaOH 水溶液 (2M), 并将混合物以 CH_2Cl_2 萃取数次。使有机相以无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 获得所需的产物 (1.4g, 50%)。

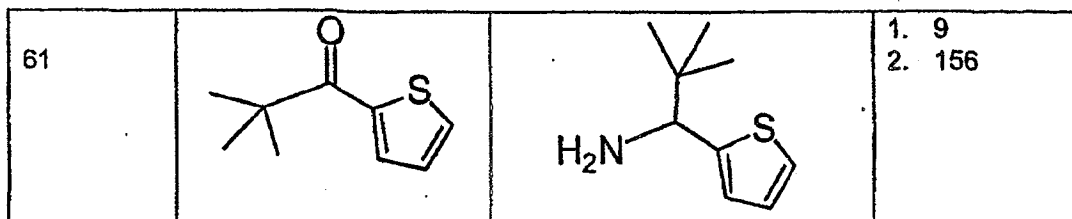
[1497] 制备实施例 53-61

[1498] 按照制备实施例 52 中所述方法, 但使用下表中所列的可市售获得的酮, 获得下列胺。

制备实施例	酮	胺	1. 产率(%) 2. MH^+
53			1. 11 2. 128
54			1. 33 2. 142
55			1. 49 2. 156
56			1. 5 2. 154
57			1. 47 2. 174
58			1. 71 2. 190
59			1. 78 2. 191
60			1. 80 2. 190

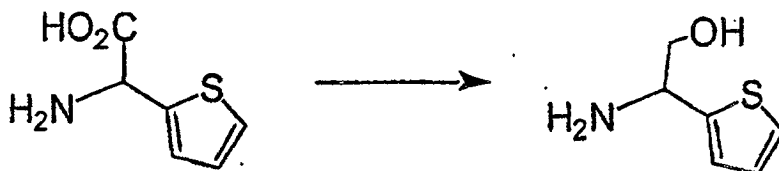
[1499]

[1500]



[1501] 制备实施例 62

[1502]



[1503] 向 L- α -(2-噻吩基)甘氨酸 (0.5g) 与 LiBH_4 (2M, 在 THF 中, 3.8ml) 在无水 THF (10ml) 中的经冷却 ($0-5^\circ\text{C}$) 悬浮液中慢慢添加碘 (0.8g) 的 THF (5ml) 溶液。于室温下搅拌 15 分钟后, 将混合物在回流下搅拌过夜。于冷却至室温后, 逐滴添加 MeOH, 直到气体停止释出为止, 30 分钟后, 蒸发混合物。将油状残留物在 20ml KOH 中搅拌 4 小时, 用盐水稀释, 用 EtOAc 萃取。

[1504] 有机相经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 获得粗制混合物。经快速柱层析纯化 (50% EtOAc/ CH_2Cl_2 , 硅胶), 获得产物 (0.3g, 63%, $\text{MH}^+ = 144$)。

[1505] 制备实施例 63

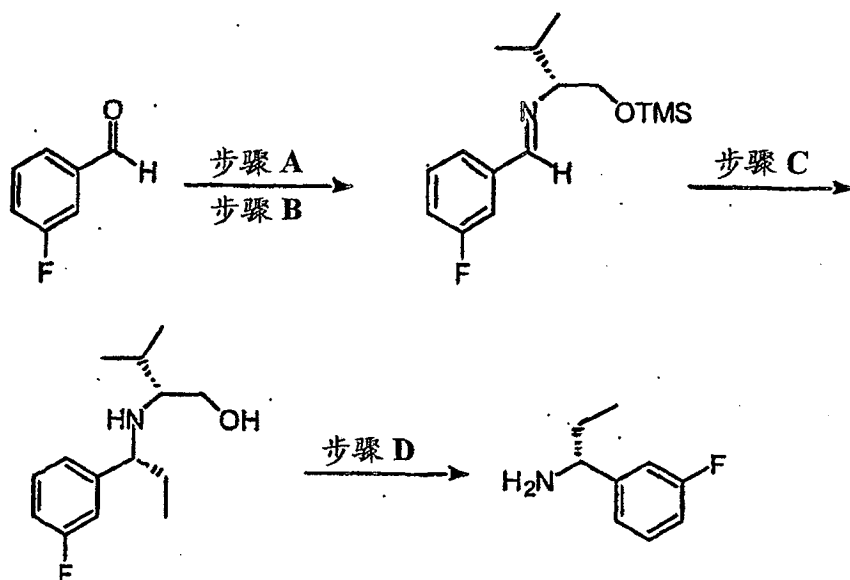
[1506]



[1507] 使 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 在 $140-150^\circ\text{C}$ 下干燥 22 小时。于此固体中, 添加 THF (80ml, 无水), 并搅拌 2 小时后, 使此悬浮液冷却至 -78°C , 用 30 分钟向其中添加甲基锂。再搅拌 30 分钟后, 添加已溶于无水 THF (4.5ml) 中的 2-噻吩甲腈, 并于 -78°C 下, 将所形成的混合物再搅拌 4.5 小时。添加浓 NH_3 水溶液 (25ml), 并使混合物温热至室温, 通过硅藻土过滤。将滤液用二氯甲烷萃取, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 获得粗制混合物。经快速柱层析纯化 (5% MeOH, CH_2Cl_2 , 硅胶), 获得所需的产物 (1.2g, 62%)。

[1508] 制备实施例 64

[1509]



[1510] 步骤 A

[1511] 在 0℃ 下, 向 (D)-缬氨醇 (valinol) (4.16g, 40.3mmol) 的 CH₂Cl₂ (60ml) 溶液中添加 MgSO₄ (20g), 接着逐滴添加 3-氟苯甲醛 (5.0g, 40.3mmol)。将非均相溶液于 0℃ 下搅拌 2 小时, 并使其温热至室温, 并搅拌过夜 (14 小时)。过滤混合物, 并以 CH₂Cl₂ (2x10ml) 洗涤干燥剂。于减压下浓缩滤液, 获得 8.4g (100%) 油, 其无需进一步纯化而用于下一步骤。

[1512] 步骤 B

[1513] 于室温下, 向得自步骤 A 的亚胺 (8.4g, 40.2mmol) 的 CH₂Cl₂ (60ml) 溶液中添加 Et₃N (6.2ml, 44.5mmol), 接着逐滴添加 TMSCl (5.7ml, 44.5mmol)。将混合物于室温下搅拌 6 小时, 此时将已形成的沉淀物 (ppt) 滤出, 并以 CH₂Cl₂ (2x10ml) 洗涤。减压浓缩合并的滤液, 并溶于 Et₂O/己烷 (1 : 1/150ml) 中。滤出沉淀物, 并使滤液于减压下浓缩, 获得 10.1g (89%) 的被保护的亚胺, 为油状物。该物质无需进一步纯化而用于下一步骤。

[1514] 步骤 C

[1515] 于 -78℃ 下, 向 EtI (4.0g, 25.6mmol) 的 Et₂O (40ml) 溶液中添加 t-BuLi (30.1ml, 51.2mmol, 1.7M, 在戊烷中), 并将混合物搅拌 10 分钟。使混合物温热至室温, 搅拌 1 小时, 及再冷却至 -40℃。通过加料漏斗逐滴添加得自步骤 B 的亚胺 (6.0g, 21.4mmol) 的 Et₂O (30ml) 溶液, 获得鲜橙色混合物。将反应混合物于 -40℃ 下搅拌 1.5 小时, 然后, 添加 3M HCl (50ml), 及使混合物温热至室温。添加水 (50ml), 并分离液层。以 Et₂O (2x30ml) 萃取水层, 并将有机层合并, 并弃去。使水层冷却至 0℃, 并以固体 NaOH 丸粒小心处理, 直到 pH = 12 为止。以 Et₂O (3x30ml) 萃取水层, 并以盐水 (1x30ml) 洗涤合并的液层。使有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 及在减压下浓缩, 获得 4.8g (94% 产率) 胺, 为油状物。该粗品质无需进一步纯化而用于下一步骤。

[1516] 步骤 D

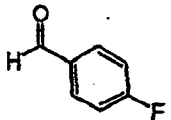
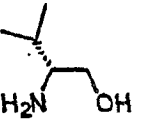
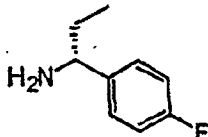
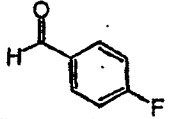
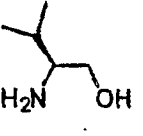
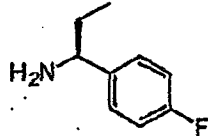
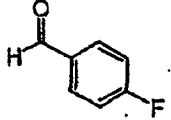
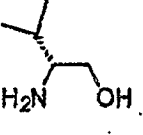
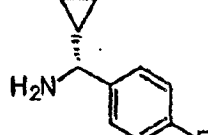
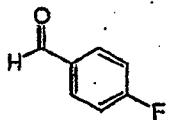
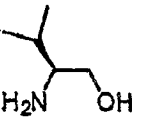
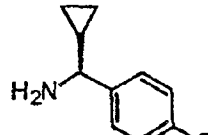
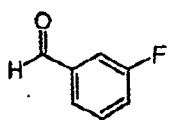
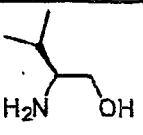
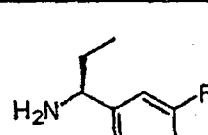
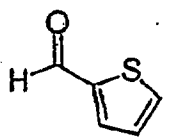
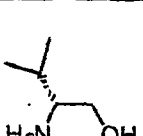
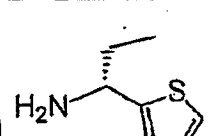
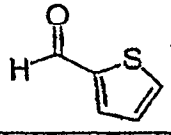
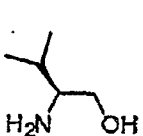
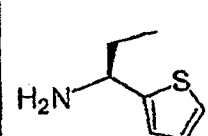
[1517] 于得自步骤 C 的胺 (4.5g, 18.8mmol) 在 MeOH (80ml) 中的溶液内, 于室温下添加 MeNH₂ (25ml, 40% 在水中), 接着添加 H₅I₆ (14.0g, 61.4mmol) 的 H₂O (25ml) 溶液。将非均相混合物搅拌 1.5 小时 (通过 TLC 监测直到反应完成为止), 并滤出沉淀物。以水 (50ml) 稀释所形成之滤液, 并以 Et₂O (4x60ml) 萃取混合物。使合并的有机层浓缩至体积 ~ 30ml, 此时

添加 3M HCl (75ml)。将混合物搅拌过夜 (于室温下 12 小时), 然后, 浓缩混合物, 除去挥发性物质。以 Et₂O (3x40ml) 萃取水层, 并弃去有机层。使水层冷却至 0℃, 并以固体 NaOH 丸粒小心处理, 直到 pH ~ 12 为止。以 Et₂O (3x60ml) 萃取水层, 并使合并的有机层干燥 (MgSO₄)。使有机层于减压下浓缩, 获得 2.8g (97% 产率) 所需的胺, 为油状物 [MH⁺154]。此化合物经 ¹H NMR 证实为 > 85% 纯度, 并以粗品用于后续偶合步骤中。

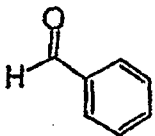
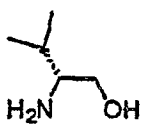
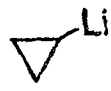
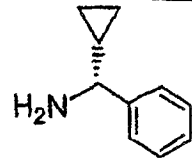
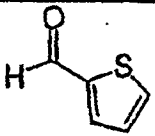
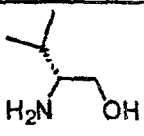
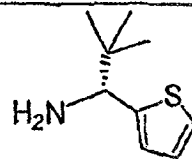
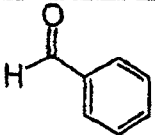
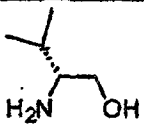
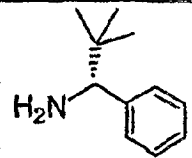
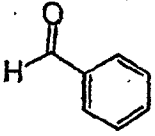
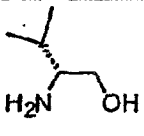
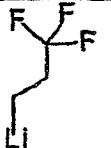
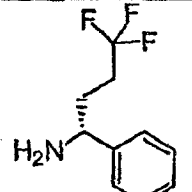
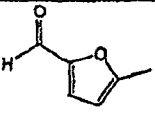
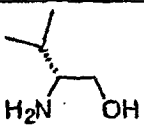
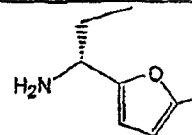
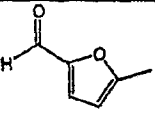
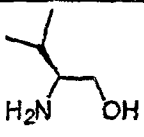
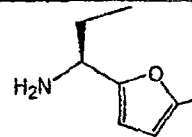
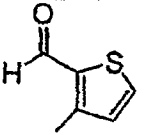
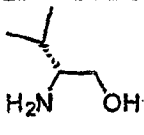
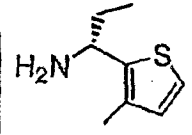
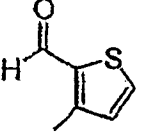
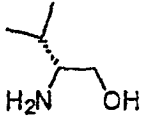
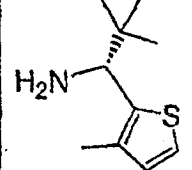
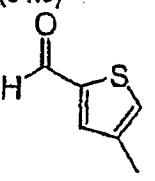
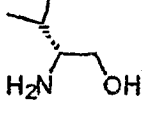
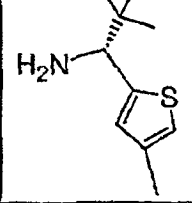
[1518] 制备实施例 65-75. 10.]

[1519] 按照制备实施例 64 中所述方法, 但使用下表中所制备或可市售获得的醛、氨基醇及有机锂试剂, 获得下表中的光学纯的胺产物。

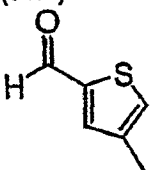
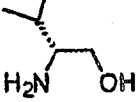
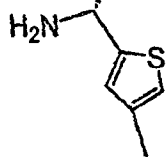
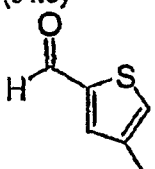
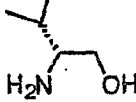
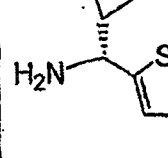
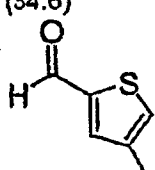
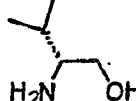
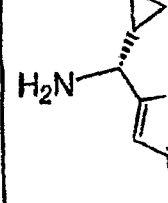
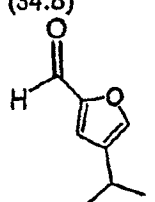
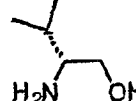
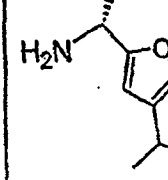
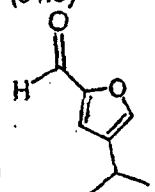
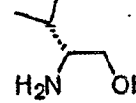
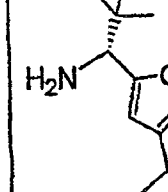
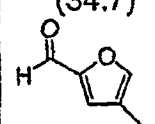
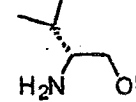
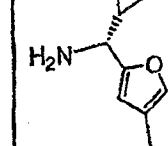
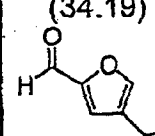
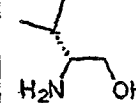
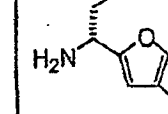
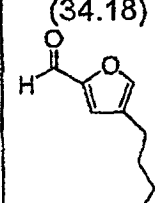
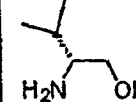
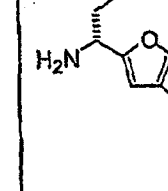
[1520]

制备 实施例	醛	氨基醇	有机锂	产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺
65			EtLi		1. 62 2. 154
66			EtLi		1. 70 2. 154
67					1. 54 2. 166
68					1. 67 2. 166
69			EtLi		1. 67 2. 154
70			EtLi		1. 42 2. 142
71			EtLi		1. 36 2. 142

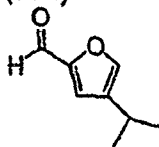
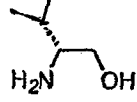
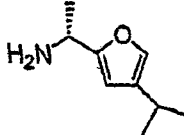
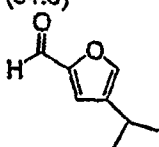
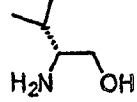
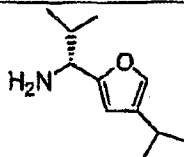
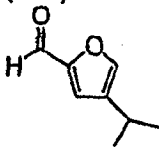
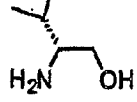
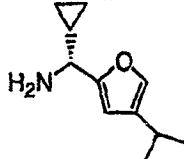
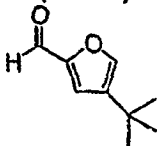
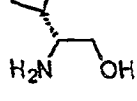
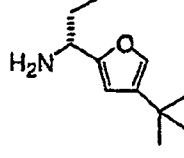
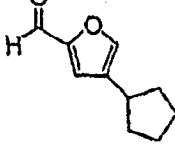
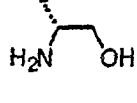
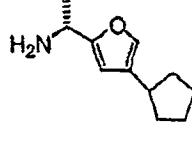
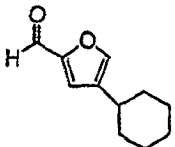
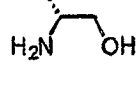
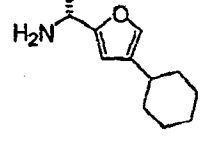
[1521]

72					1. 62 2. 148
73			$t\text{-BuLi}$		1. 27 2. 256
74			$t\text{-BuLi}$		1. 15 2. 164
75					1. 7 2. 204
75.1			EtLi		1. 65 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.2			EtLi		1. 62 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.3			EtLi		1. 93 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.4			$t\text{BuLi}$		1. 50 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.5	(34.6) 		$t\text{BuLi}$		1. 48 2. 167 [M-NH ₂] ⁺

[1522]

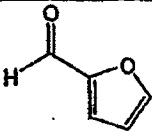
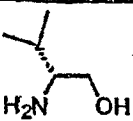
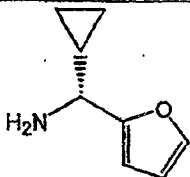
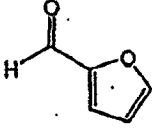
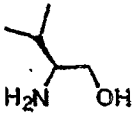
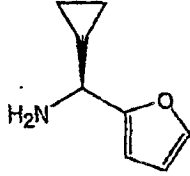
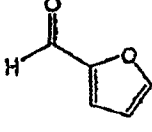
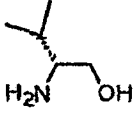
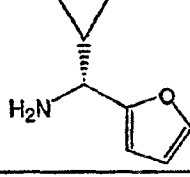
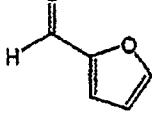
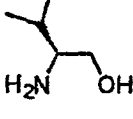
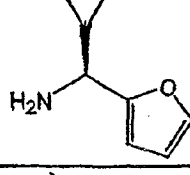
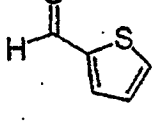
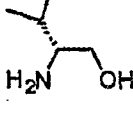
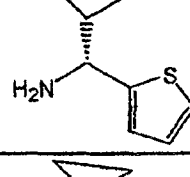
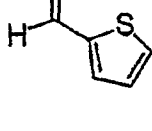
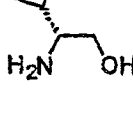
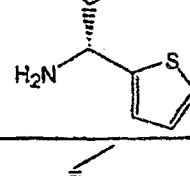
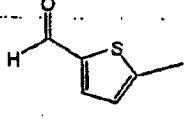
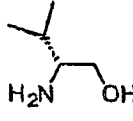
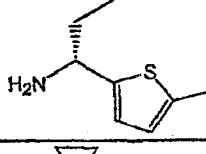
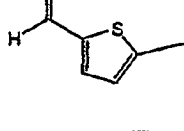
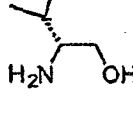
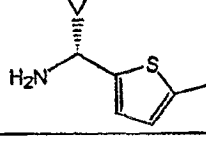
75.6	(34.6) 		EtLi		1. 97 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.7	(34.6) 		iPrLi		1. 87 2. 153 [M-NH ₂] ⁺
75.8	(34.6) 				1. 94 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.9	(34.8) 		EtLi		1. 75 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.10	(34.8) 		tBuLi		1. 30 2. 179 [M-NH ₂] ⁺
75.10A	(34.7) 				1. 61 2. 135 [M-NH ₂] ⁺
75.10B	(34.19) 		EtLi		1. 24 2. 154
75.10C	(34.18) 		EtLi		1. 32 2. 165 [M-NH ₂] ⁺

[1523]

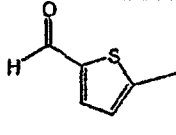
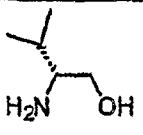
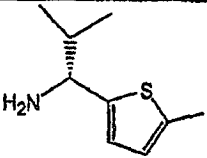
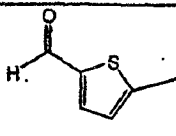
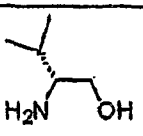
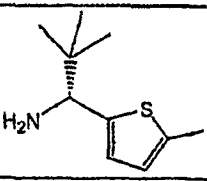
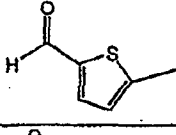
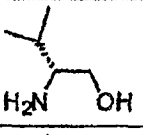
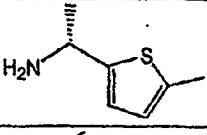
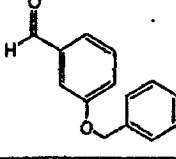
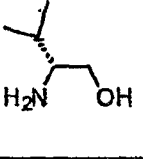
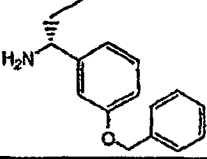
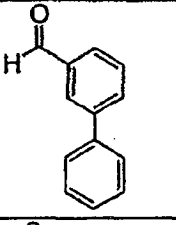
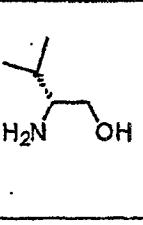
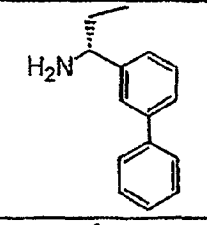
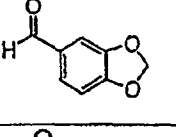
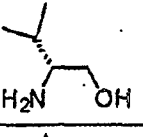
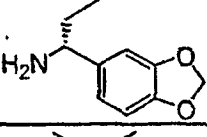
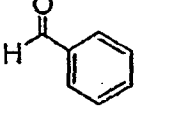
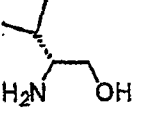
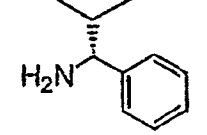
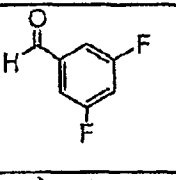
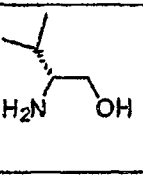
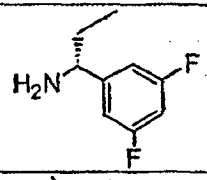
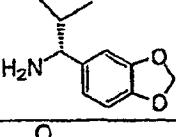
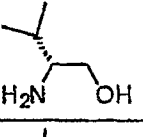
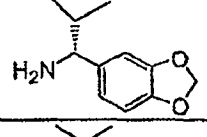
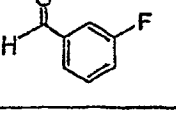
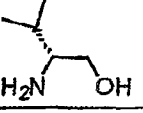
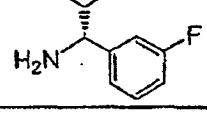
75.10D	(34.8) 		MeLi		1. 47 2. 137 [M-NH ₂] ⁺
75.10E	(34.8) 		iPrLi		1. 30 2. 165 [M-NH ₂] ⁺
75.10F	(34.8) 				1. 67 2. 163.0 [M-NH ₂] ⁺
75.10G	(34.17) 		EtLi		1. 24 2. 165 [M-NH ₂] ⁺
75.10H	(34.15) 		EtLi		1. 70 2. 194
75.10J	(34.16) 		EtLi		1. 54 2. 208

[1524] 制备实施例 75.11-75.59

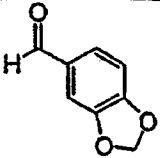
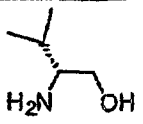
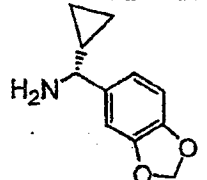
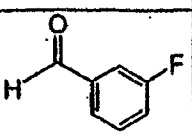
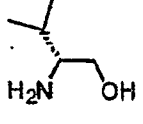
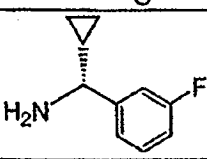
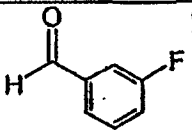
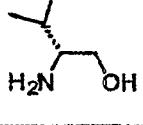
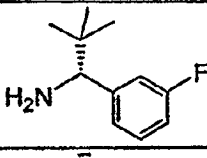
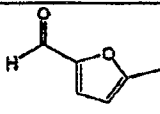
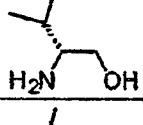
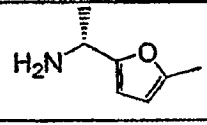
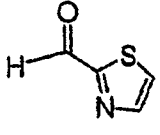
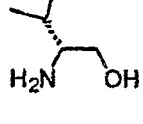
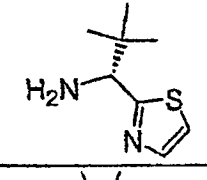
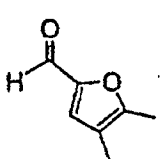
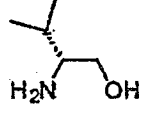
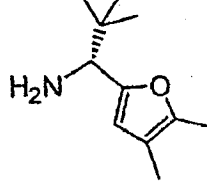
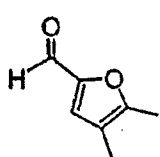
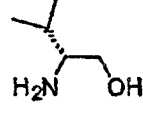
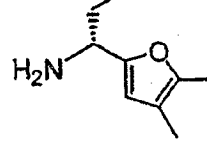
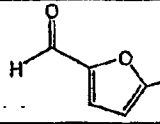
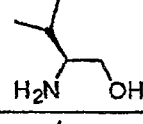
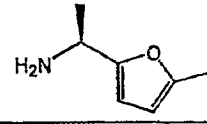
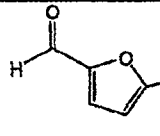
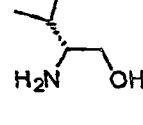
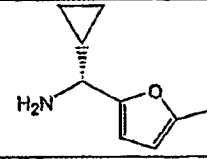
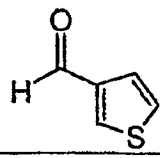
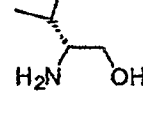
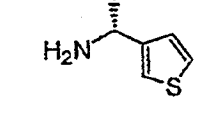
[1525] 按照制备实施例 64 中所述方法,但使用下表中所制备或可市售获得的醛、氨基醇及有机锂试剂,并使用粗品胺,获得下表中的光学纯的胺产物。

制备 实施例	醛	氨基醇	有机锂	产物	产率 (%)
75.11					52
75.12					50
75.13			<i>i</i> PrLi		57
75.14			<i>i</i> PrLi		54
75.15			<i>i</i> PrLi		58
75.16					61
75.17			<i>E</i> tLi		72
75.18					68

[1526]

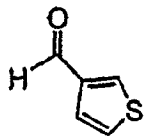
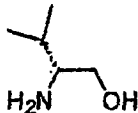
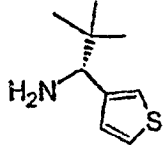
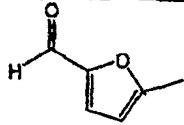
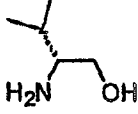
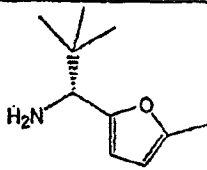
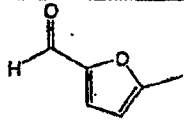
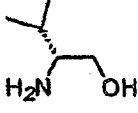
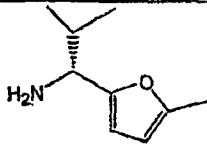
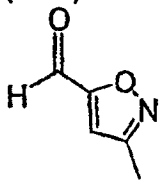
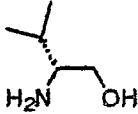
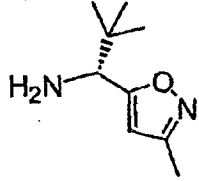
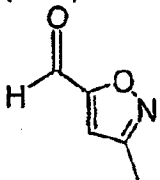
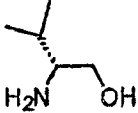
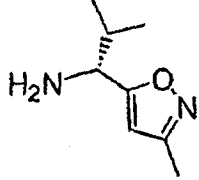
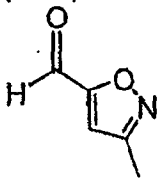
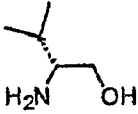
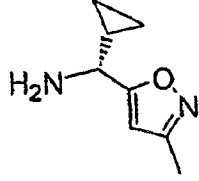
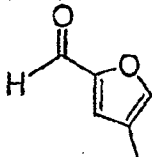
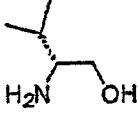
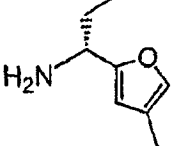
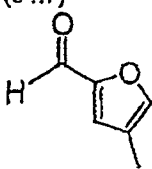
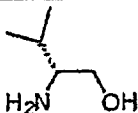
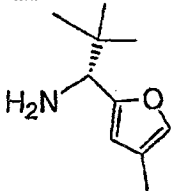
75.19			iPrLi		77
75.20			t-BuLi		15
75.21			MeLi		50
75.22			EtLi		23
75.24			EtLi		20
75.27			EtLi		65
75.28			iPrLi		61
75.29			EtLi		90
75.30			iPrLi		62
75.31			iPrLi		43

[1527]

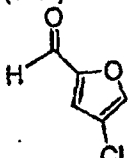
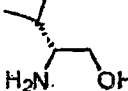
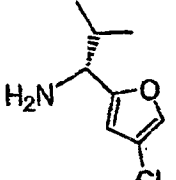
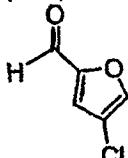
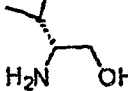
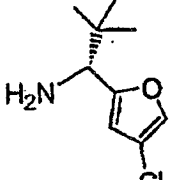
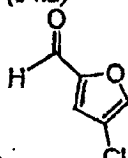
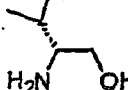
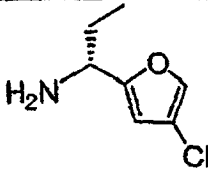
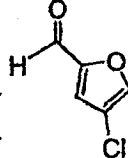
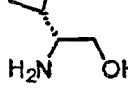
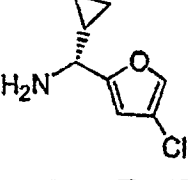
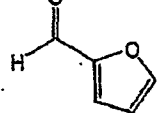
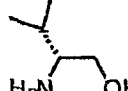
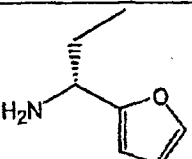
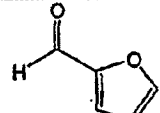
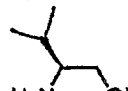
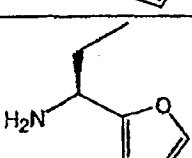
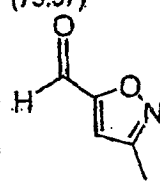
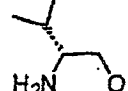
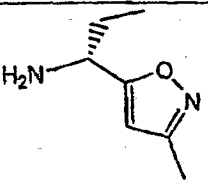
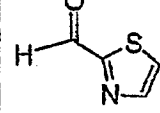
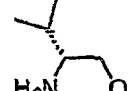
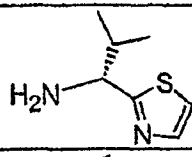
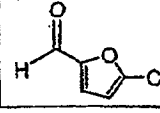
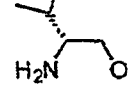
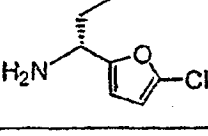
75.32					50
75.33					50
75.34					51
75.35					51
75.36					57
75.37					60
75.38					73
75.39					48
75.41					52
75.42					40

[1528]

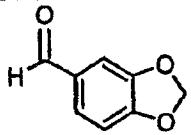
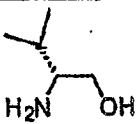
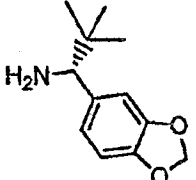
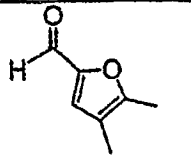
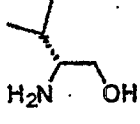
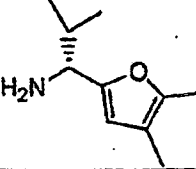
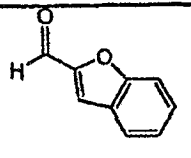
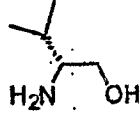
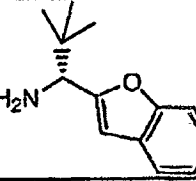
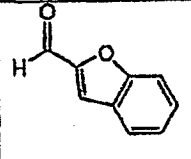
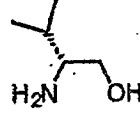
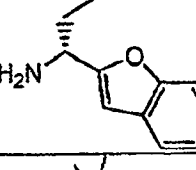
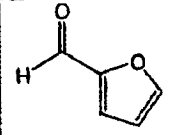
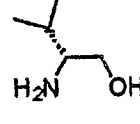
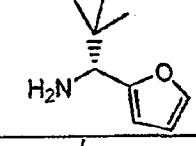
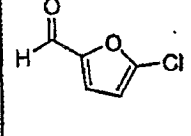
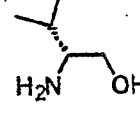
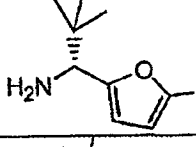
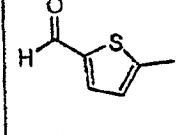
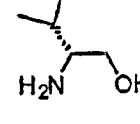
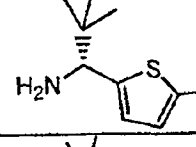
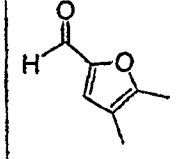
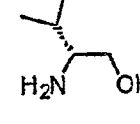
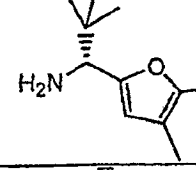
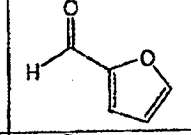
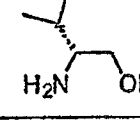
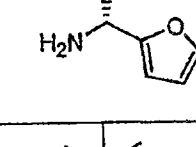
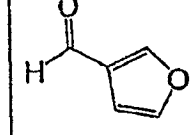
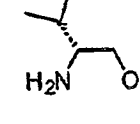
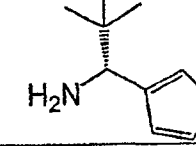
[1529]

75.43			t-BuLi		20
75.44			t-BuLi		79
75.45			iPrLi		55
75.46	(75.57) 		t-BuLi		39
75.47	(75.57) 		iPrLi		55
75.48	(75.57) 				34
75.49	(34.7) 		EtLi		61
75.50	(34.7) 		t-BuLi		25

[1530]

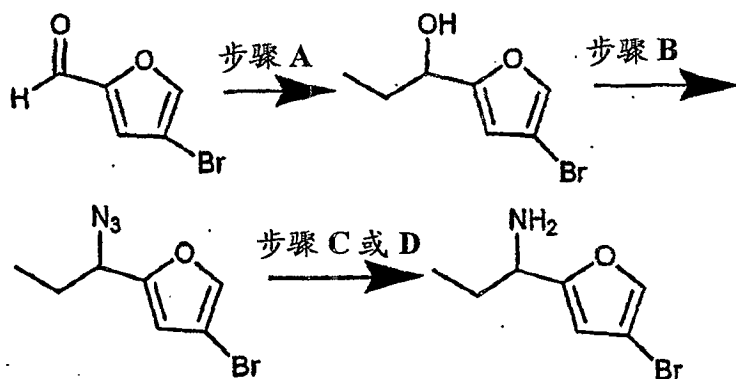
75.51	(34.2) 		iPrLi		33
75.52	(34.2) 		tBuLi		30
75.53	(34.2) 		EtLi		39
75.54	(34.2) 				38
75.55			EtLi		64
75.56			EtLi		46
75.57	(75.57) 		EtLi		62
75.58			iPrLi		24
75.59	(34.1) 		EtLi		70

[1531]

75.60			t-BuLi		60
75.61			iPrLi		60
75.62			t-BuLi		57
75.63			EtLi		94
75.64			t-BuLi		46
75.65			t-BuLi		60
75.66			t-BuLi		15
75.67			t-BuLi		60
75.68			MeLi		60
75.69			t-BuLi		12

[1532] 制备实施例 75.75

[1533]



[1534] 步骤 A

[1535] 于 0℃ 下, 向醛 (2.5g) 的醚 (50ml) 溶液中逐滴添加 EtMgBr (4.56ml)。将非均相混合物于 0℃ 下搅拌 2 小时, 然后, 倒入饱和氯化铵 (25ml)、冰及 CH₂Cl₂ (30ml) 的烧杯中。将两相混合物搅拌 10 分钟后, 分离有机层, 用盐水洗涤, 以 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 得到产物 (2.41g, 95%)。

[1536] 步骤 B

[1537] 于室温下, 向得自上述步骤 A 的醇 (1g) 的甲苯溶液中添加 DPPA。使混合物冷却至 0℃, 并添加 DBU, 将其于室温下搅拌 12 小时。分离液层, 并将有机层用水、1N HCl 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在真空中浓缩。通过制备板层析纯化 (己烷/EtOAc 20/1), 得到产物 (840mg, 75%)。

[1538] 步骤 C

[1539] 向得自上述步骤 B 的叠氮化物 (730mg) 在 THF (7ml) 中的溶液中添加 PPh₃ (1g)。将非均相溶液搅拌 12 小时, 此时, 添加水 (1.5ml)。使混合物回流过夜, 冷却至室温, 在真空中浓缩。将乙醚与 1N HCl 添加至残留物中。使水层冷却至 0℃, 以 NaOH 颗粒碱化, 用乙醚提取。使乙醚层以 MgSO₄ 干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 获得产物 (405mg, 62%)。

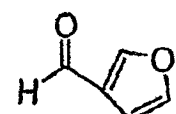
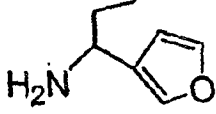
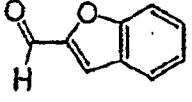
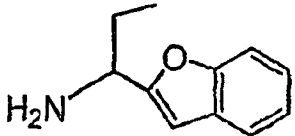
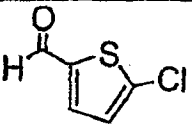
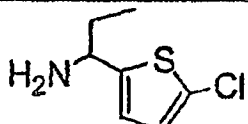
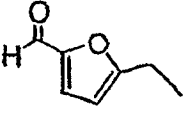
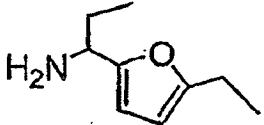
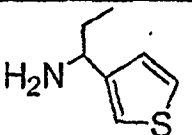
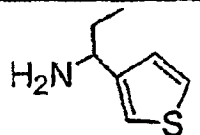
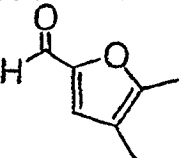
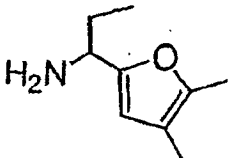
[1540] 步骤 D

[1541] 于 -10℃ 下, 向叠氮化物的 THF 溶液中分次添加 LiAlH₄。将非均相溶液于室温下搅拌 1 小时, 然后, 回流 4 小时。使溶液冷却至 0℃, 并将水、2M NaOH 和乙醚添加至反应物中。经过硅藻土垫过滤混合物。将滤液以 3N HCl 处理。使水层冷却至 0℃, 以 NaOH 颗粒碱化, 用乙醚提取。使乙醚层以 MgSO₄ 干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 获得产物。

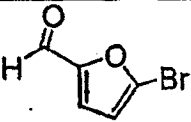
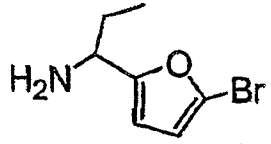
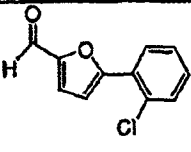
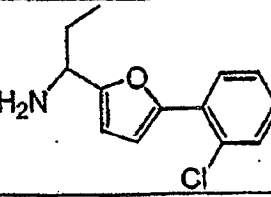
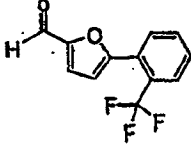
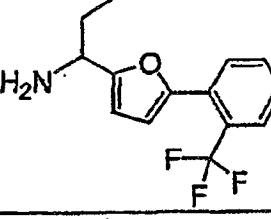
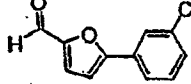
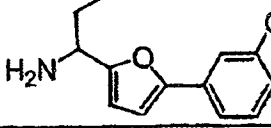
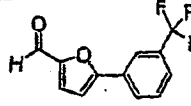
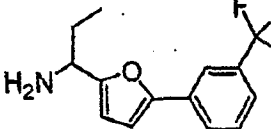
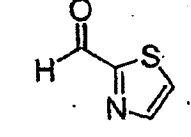
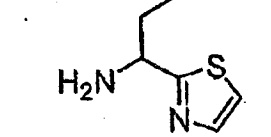
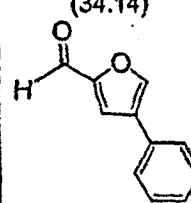
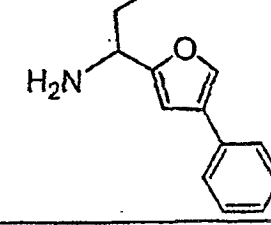
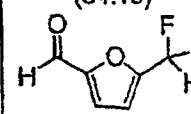
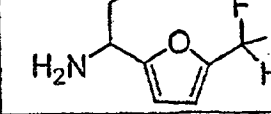
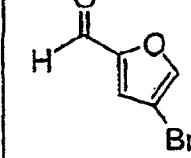
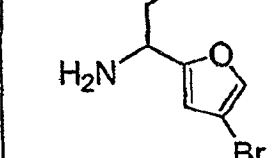
[1542] 制备实施例 75.76-75.90

[1543] 按照制备实施例 75.75 中所提出的类似方法, 并使用所指出的还原方法, 获得下列胺。

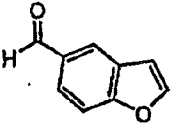
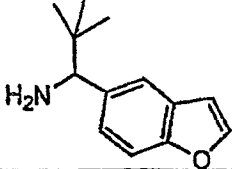
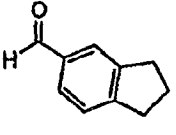
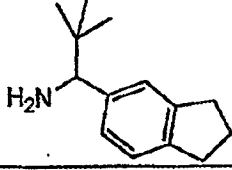
[1544]

制备 实施例	醛	还原步骤	产物	%产率
75.76		D		43
75.77		C		36
75.78		D		32
75.79		C		42
75.80		D		56
75.81		D		35

[1545]

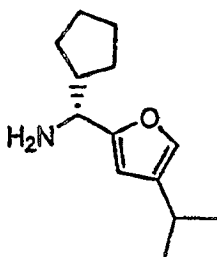
75.82		C		13
75.83		C		42
75.84		C		39
75.85		C		26
75.86		C		25
75.87		C		14
75.88	(34.14) 	C		49
75.89	(34.13) 	C		34
75.90		C		44

[1546]

75.92		C		74
75.93		C		81

[1547] 制备实施例 75. 200

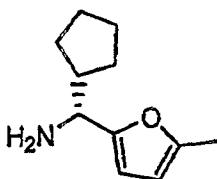
[1548]



[1549] 按照如制备实施例 64 中的类似方法,但使用得自制备实施例 1004A 的醛与环戊基锂代替乙基锂,可制备标题醛。

[1550] 制备实施例 75. 201

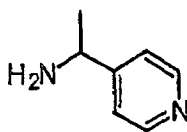
[1551]



[1552] 按照如制备实施例 75. 200 中的类似方法,但使用 5-甲基糠醛代替得自制备实施例 1004A 的醛,可制备标题醛。

[1553] 制备实施例 76

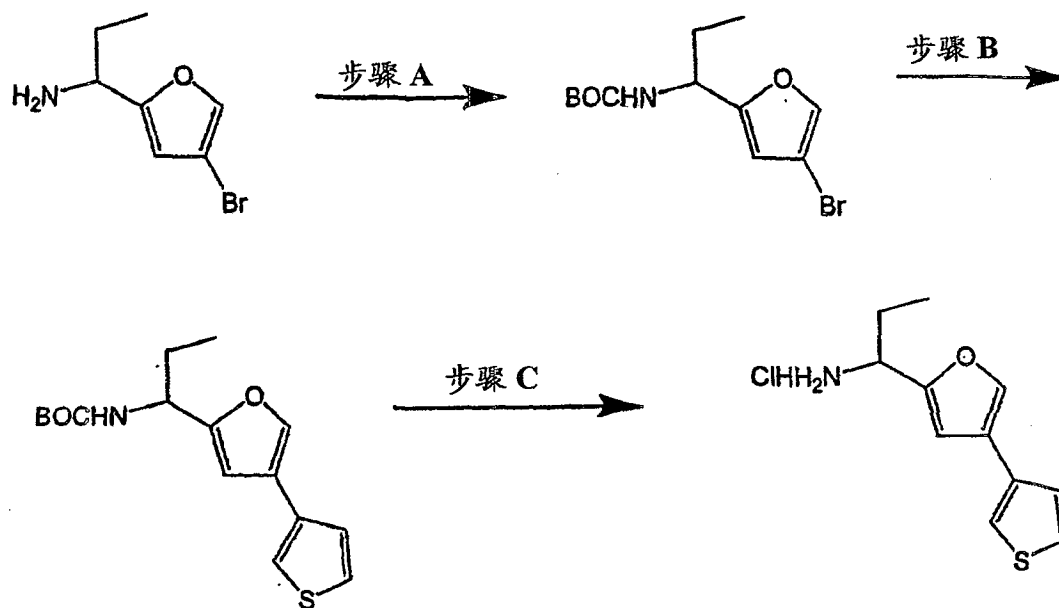
[1554]



[1555] 根据先前在 J. Med. Chem. 1996, 39, 3319-3323 中所述的方法制备所需化合物(其通过引用结合到本文中)。

[1556] 制备实施例 76. 1

[1557]



[1558] 步骤 A

[1559] 于 0℃ 下,向得自制备实施例 75.90 的胺 (2.22g) 的 CH_2Cl_2 (50ml) 溶液中加入 TEA (3.03ml),接着加入 BOC_2O (2.85g)。将非均相混合物于室温下搅拌过夜。将 10% 柠檬酸加入到反应物中,并分离各层。将有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,并以 Na_2SO_4 干燥,过滤,及在真空中浓缩。使粗制物质经快速柱层析纯化 (己烷 / EtOAc 10 : 1),获得 2.7g 油 (81%)。

[1560] 步骤 B

[1561] 按照制备实施例 13.4 步骤 A 的方法,但使用得自上述步骤 A 的产物 (450mg) 与 3-噻吩硼酸 (284mg) 制备产物 (325mg, 71%)。

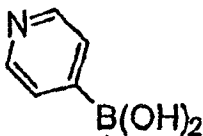
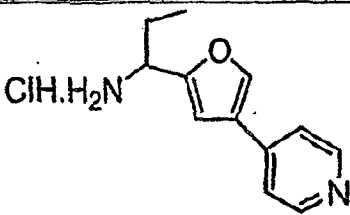
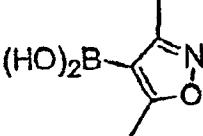
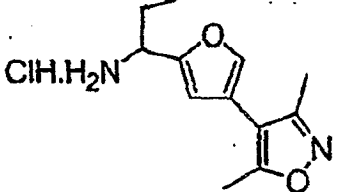
[1562] 步骤 C

[1563] 向得自步骤 B 的产物 (325g) 中,加入二氧六环中的 4M HCl (1.31ml),并将其搅拌 1 小时。使反应物于真空中浓缩,并溶于 CH_2Cl_2 中,再次于真空中浓缩。将此方法重复 5 次,获得半固体 (89%)。

[1564] 制备实施例 76.2-76.3

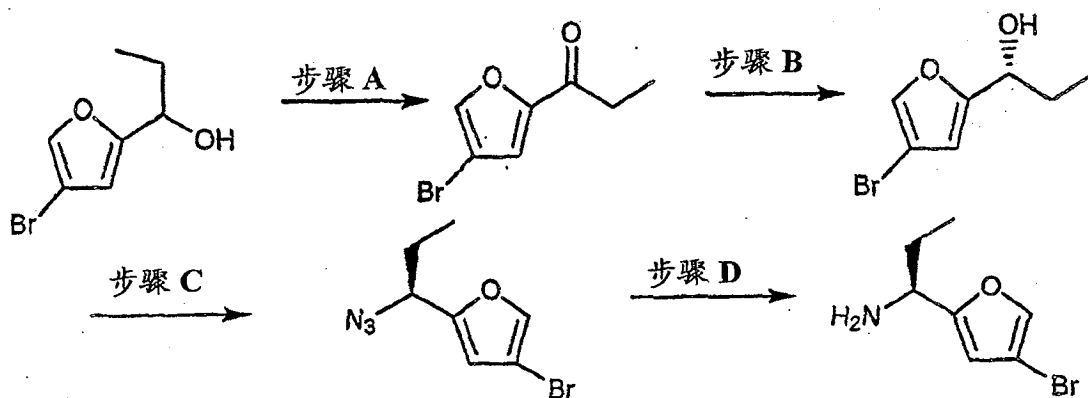
[1565] 按照制备实施例 76.1 中所述方法,但使用可市售获得的硼酸制备所指定的胺。

[1566]

制备实施例	硼酸	产物	产率(%)
76.2			70
76.3			35

[1567] 制备实施例 76.10

[1568]



[1569] 步骤 A

[1570] 使得自制备实施例 75.75 步骤 A 的产物 (2.5g) 经过制备实施例 13.11 步骤 B 的反应, 得到酮 (1.93g, 78%)。

[1571] 步骤 B

[1572] 于 0℃ 下, 向得自上述步骤 A 的酮 (500mg) 的 THF (5ml) 溶液中逐滴加入 S-2-甲基-CBS-氧氮硼杂茂啉 (oxazaborolidine) (0.98ml), 接着加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.48ml)。将混合物于 0℃ 下搅拌 2 小时, 并使其温热至室温, 搅拌过夜。使混合物冷却至 0℃, 并以 MeOH (10ml) 处理。搅拌 20 分钟后, 使反应物于真空中浓缩。使残留物溶于 CH_2Cl_2 中, 并以 1M HCl、饱和碳酸氢钠、水及盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在真空中浓缩。使粗制物质通过制备板层析纯化 (己烷/EtOAc 4 : 1), 获得 650mg 油 (89%)。

[1573] 步骤 C

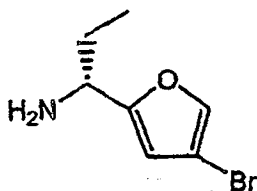
[1574] 使得自上述步骤 B 的手性醇经过制备实施例 75.75 步骤 B 的反应, 得到叠氮化物。

[1575] 步骤 D

[1576] 使得自上述步骤 C 的叠氮化物经过制备实施例 75.75 步骤 C 的反应, 得到胺产物。

[1577] 制备实施例 76.11

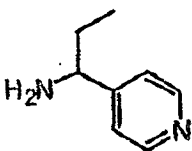
[1578]



[1579] 所需的化合物按照制备实施例 76.10 中制备, 但于步骤 B 中使用 R-2- 甲基氧氮硼杂茂啉。

[1580] 制备实施例 77

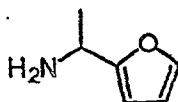
[1581]



[1582] 所需的化合物根据先前在 J. Med. Chem. 1996, 39, 3319-3323 中所述方法制备 (其通过引用结合到本文中)。

[1583] 制备实施例 78

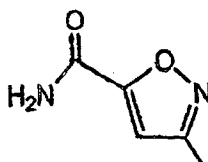
[1584]



[1585] 所需的化合物根据先前在 Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 181-183 中所述方法制备 (其通过引用结合到本文中)。

[1586] 制备实施例 78.1

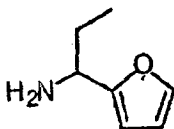
[1587]



[1588] 所需的化合物根据先前在 J. Organometallic Chem. 1998, 567, 31-37 中所述方法制备 (其通过引用结合到本文中)。

[1589] 制备实施例 79

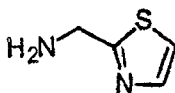
[1590]



[1591] 所需的化合物根据先前在 Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 181-183 中所述方法制备 (其通过引用结合到本文中)。

[1592] 制备实施例 80

[1593]

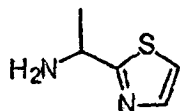


[1594] 所需的化合物根据先前在 (a) Synthesis, 1987, 998-1001, (b) Synthesis, 1996,

641-646, 及 (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186 中所述方法制备 (各参考文献的内容通过引用结合到本文中)。

[1595] 制备实施例 81

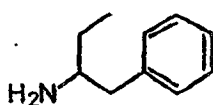
[1596]



[1597] 所需的化合物根据先前在 (a) Synthesis, 1987, 998-1001, (b) Synthesis, 1996, 641-646, 及 (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186 中所述方法制备 (各参考文献的内容通过引用结合到本文中)。

[1598] 制备实施例 82

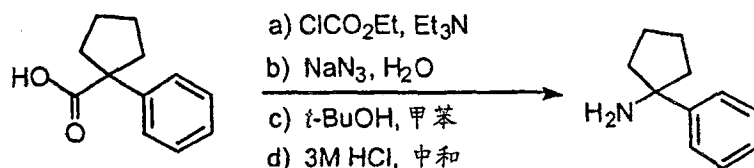
[1599]



[1600] 所需的化合物根据先前在 J. Med. Chem. 1988, 31, 2176-2186 中所述方法制备 (其通过引用结合到本文中)。

[1601] 制备实施例 83

[1602]



[1603] 于 0℃ 下, 向羧酸 (1.5g, 7.89mmol) 在 H₂O/ 丙酮 (1 : 10/ 总共 12ml) 中的溶液中加入 Et₃N (1.43ml, 10.3mmol), 接着加入氯甲酸乙酯 (0.83ml, 8.68mmol)。将所形成的混合物搅拌 30 分钟, 然后, 逐滴加入 NaN₃ (0.77g, 11.8mmol) 的 H₂O (2ml) 溶液。将所形成的非均相混合物于 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后, 加入冷水 (5ml) 与 Et₂O (10ml)。分离各层, 并以 Et₂O (2x10ml) 萃取水层。合并有机层, 加入甲苯 (20ml), 并使有机层干燥 (MgSO₄), 于减压下浓缩至体积 20ml, 加入 t-BuOH (5ml), 使混合物回流 12 小时。使混合物于减压下浓缩, 并使粗制残留物溶于 3M HCl (30ml) 中, 在回流下加热 12 小时。使混合物冷却至室温, 用 Et₂O (3x15ml) 萃取。使水层冷却至 0℃, 并加入固体 NaOH 颗粒, 直至达到 pH ~ 12 为止。以 Et₂O (3x30ml) 萃取水层, 并使合并的有机层干燥 (MgSO₄), 在减压下浓缩, 获得 0.78g (61% 产率) 油 [MH⁺162]。该物质无需进一步纯化而使用。

[1604] 制备实施例 84

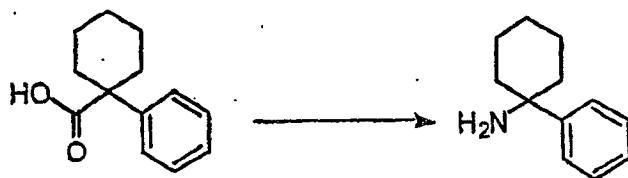
[1605]



[1606] 根据制备实施例 83 中所概述的方法制备相应的环丙基类似物。

[1607] 制备实施例 85

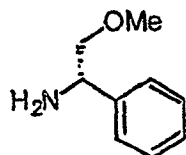
[1608]



[1609] 根据制备实施例 83 中所概述的方法制备相应的环己基类似物。

[1610] 制备实施例 86

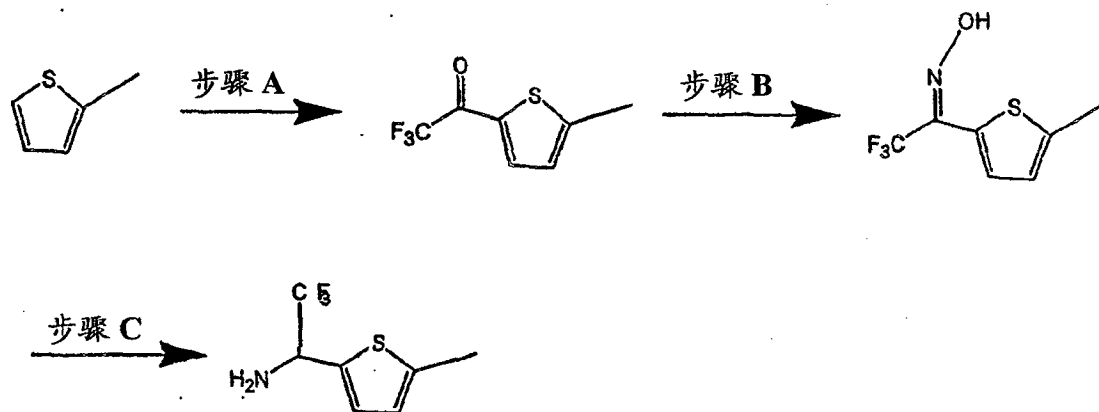
[1611]



[1612] 所需的化合物根据先前在 J. Org. Chem. 1978, 43, 892-898 中所述方法制备（其通过引用结合到本文中）。

[1613] 制备实施例 88. 2

[1614]



[1615] 步骤 A

[1616] 使 2-甲基噻吩 (3g) 溶于 THF 中, 并冷却至 -40°C 。逐滴加入正-丁基锂 (2.5M, 在己烷中, 12.24ml), 并将其于 -40°C 下搅拌 30 分钟。加入 $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ (6.29g), 并使其温热至 -25°C , 在其中加入三氟乙酸酐 (4.32ml)。于 -15°C 下搅拌反应物过周末。用饱和氯化铵猝灭反应, 并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 4.59g 油 (78%)。

[1617] 步骤 B

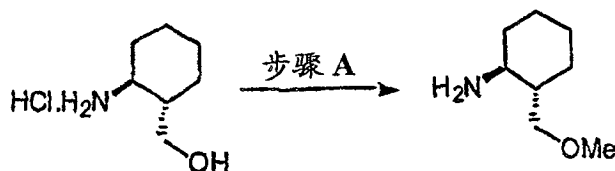
[1618] 将得自步骤 A 的产物 (4.58g)、羟胺盐酸盐 (3g)、乙酸钠 (4.4g)、EtOH (75ml) 及 H_2O (7.5ml) 混合, 并加热至 75°C 过夜。使反应物于真空中浓缩, 溶于 1N HCl 中, 用乙醚萃取, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 4.58g 产物 (93%, $\text{MH}^+ = 210$)。

[1619] 步骤 C

[1620] 使得自上述步骤 B 的产物 (4.5g) 溶于 TFA (40ml) 中, 并冷却至 0°C 。分次加入 Zn 粉 (4.2g), 并使反应物温热至室温, 并搅拌过夜。使反应物于真空中浓缩, 溶于 1N NaOH 中, 用乙醚萃取, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 3.43g 产物 (80%)。

[1621] 制备实施例 89

[1622]



[1623] 于室温下,向 KH(0.45g,11.3mmol) 的 THF(15ml) 溶液中分次加入胺盐酸盐 (0.85g,5.1mmol),获得非均相反应混合物。使混合物静置过夜(12 小时),并逐滴加入 MeI(0.32ml,5.1mmol)。将混合物搅拌 6 小时,然后将混合物小心倒入冷盐水(125ml)中,以 Et₂O(3x25ml) 萃取混合物,并合并有机层。使有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,在减压下浓缩,获得粗产物,为油状物。将此物质继续使用于偶合步骤中,无需进一步纯化或特征鉴定。

[1624] 制备实施例 89.1

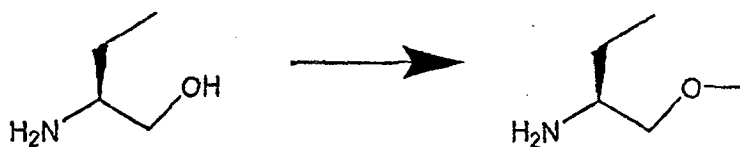
[1625]



[1626] 于室温下,向 KH(1.1g) 的 THF(20ml) 溶液中逐滴加入 (R)-2-氨基-1-丁醇(48ml),获得非均相混合物。使混合物静置过夜(18 小时),然后,逐滴加入 MeI(1.59ml)。将混合物搅拌 4 小时,接着加入盐水。用乙醚萃取,以 K₂CO₃ 干燥,过滤,并在真空中浓缩,获得 1.75g 油。

[1627] 制备实施例 89.2

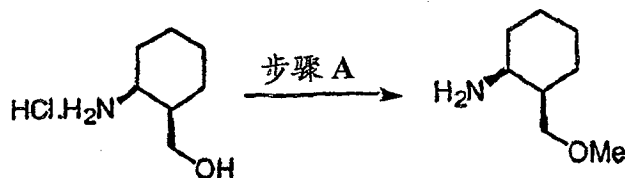
[1628]



[1629] 于室温下,向 KH(1.1g) 的 THF(20ml) 溶液中逐滴加入 (S)-2-氨基-1-丁醇(48ml),获得非均相混合物。使混合物静置过夜(18 小时),然后,逐滴加入 MeI(1.59ml)。将混合物搅拌 4 小时,接着加入盐水。用乙醚萃取,以 K₂CO₃ 干燥,过滤,并在真空中浓缩,获得 1.75g 油。

[1630] 制备实施例 90

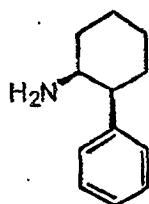
[1631]



[1632] 相应的顺式类似物按照类似方式,利用制备实施例 89 中所述的方法制备。该物质也可无需进一步纯化而使用。

[1633] 制备实施例 91

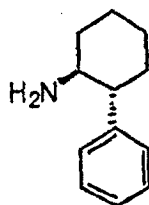
[1634]



[1635] 所需的化合物根据先前在 J. Org. Chem. 1987, 52, 4437-4444 中所述方法制备（其通过引用结合到本文中）。

[1636] 制备实施例 92

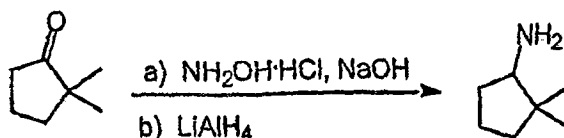
[1637]



[1638] 所需的化合物根据先前在 Bull. Chem. Soc. Jpn. 1962, 35, 11-16 中所述方法制备（其通过引用结合到本文中）。

[1639] 制备实施例 93

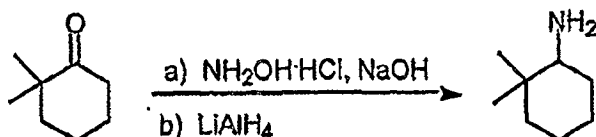
[1640]



[1641] 所需的胺根据先前在 (a) Synthesis, 1987, 998-1001, (b) Synthesis, 1996, 641-646, 及 (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186 中所述的标准方法, 从其相应的酮制备（各公开的内容通过引用结合到本文中）。

[1642] 制备实施例 94

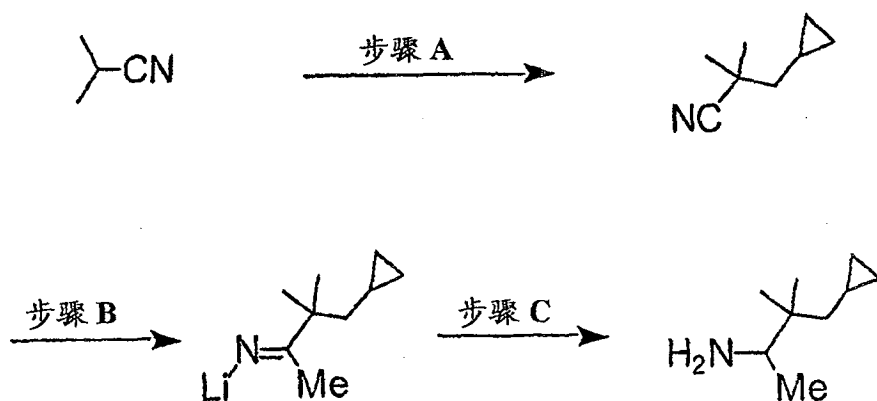
[1643]



[1644] 所需的胺根据先前在 (a) Synthesis, 1987, 998-1001, (b) Synthesis, 1996, 641-646, 及 (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186 中所述的标准方法, 从其相应的酮制备（各公开的内容通过引用结合到本文中）。

[1645] 制备实施例 95

[1646]



[1647] 步骤 A

[1648] 将六甲基二甲硅烷基叠氮化锂 (34ml, 1M, 在 THF 中) 逐滴加入到异丁腈 (2.8ml) 的 -78°C THF (20ml) 溶液中。于 40 分钟后, 加入环丙基-溴代甲烷 (5g), 并使混合物温热至 25°C , 并于此温度下搅拌过夜。冷却至 0°C 后, 加入 1M HCl (水溶液), 用乙醚萃取该混合物, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 及在真空中, 于 0°C 下浓缩, 得到所需的产物 (4.5g)。

[1649] 步骤 B

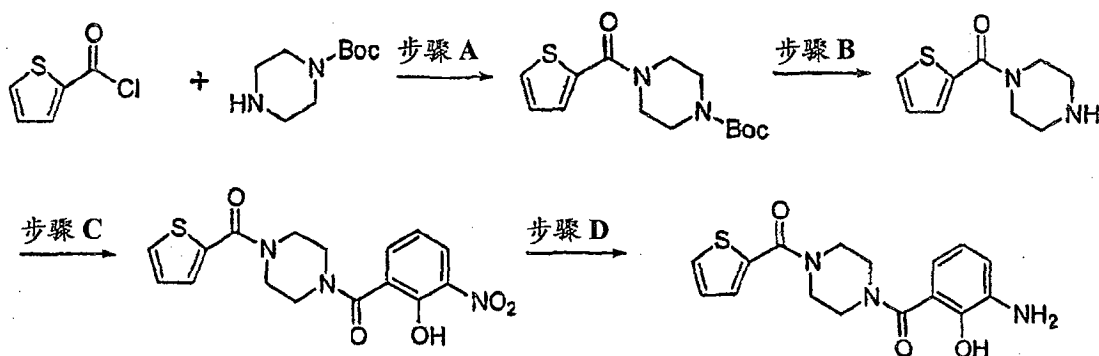
[1650] 于 0°C 下, 将甲基锂 (17ml, 1.4M, 在 Et₂O 中) 加入到 Et₂O (无水) 中的得自上述步骤 A 的产物 (1.5g) 中。将混合物于 $0-25^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜, 然后用 3M HCl (水溶液) 稀释, 以 CH_2Cl_2 萃取, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在真空中, 于 0°C 下浓缩, 并直接使用于步骤 C 中。

[1651] 步骤 C

[1652] 于 0°C 下, 将得自上述步骤 B 的产物加入到 NaBH_4 (1.4g) 在异丙醇 (50ml) 中的浆液中, 然后, 将混合物于回流下搅拌 8 小时, 并于室温下搅拌 48 小时。加入水, 并将混合物搅拌 30 分钟, 然后, 以乙醚萃取, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。以 CH_2Cl_2 稀释残留物, 并用 3M HCl 萃取。弃去有机相, 水相用 NaOH (水溶液) 碱化, 用 CH_2Cl_2 萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 获得所需的化合物 (0.5g)。

[1653] 制备实施例 96

[1654]



[1655] 步骤 A

[1656] 使 2-噻吩甲酰氯 (2.0ml, 18.7mmol) 溶于 100ml 二氯甲烷中。加入二异丙基乙胺 (4.1ml, 23.4mmol) 及 Boc-哌嗪 (3.66g, 19.7mmol) 后, 将混合物于室温下搅拌 4 小时。将所形成的混合物放入水 (500ml) 中, 并以 3NHCl 酸化至 $\text{pH} \sim 1$ 。用二氯甲烷 (2x100ml) 萃取, 经硫酸钠干燥, 生成足够纯的产物, 其无需进行任何进一步纯化而使用于下一步骤中。¹H

NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 1.60 (s, 9H), 3.29 (dd, 4H), 3.69 (dd, 4H), 7.23 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

[1657] 步骤 B

[1658] 使得自步骤 A 的粗制物质溶于三氟乙酸 / 二氯甲烷 (75ml, 4/1) 中。于搅拌 2 小时后, 将反应混合物放入 1N 氢氧化钠 (400ml) 中。用二氯甲烷 (2x100ml) 萃取, 经硫酸钠干燥, 生成足够纯的产物, 其无需进行任何进一步的纯化而用于步骤 C 中。

[1659] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 2.81 (dd, 4H), 3.63 (dd, 4H), 7.21 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.82 (d, 1H)。

[1660] 步骤 C

[1661] 使得自步骤 B 的粗制物质 (3.50g, 17.8mmol) 溶于二氯甲烷 (100ml) 中。加入二异丙基乙胺 (18.7ml, 107mmol)、3-硝基水杨酸 (3.3g, 18.0mmol) 及 PyBrOP (10.4g, 22.3mmol) 后, 将所形成的混合物于室温下搅拌过夜, 然后, 放入 1N 氢氧化钠 (200ml) 中。用二氯甲烷 (2x200ml) 萃取, 除去所有 PyBrOP 副产物。水相用 3N HCl 酸化, 接着用二氯甲烷 (3x100ml) 萃取。使合并的酸性萃取有机相经硫酸钠干燥, 浓缩, 最后经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1), 产生所需的产物 (2.31g, 34%, 经 3 个步骤)。

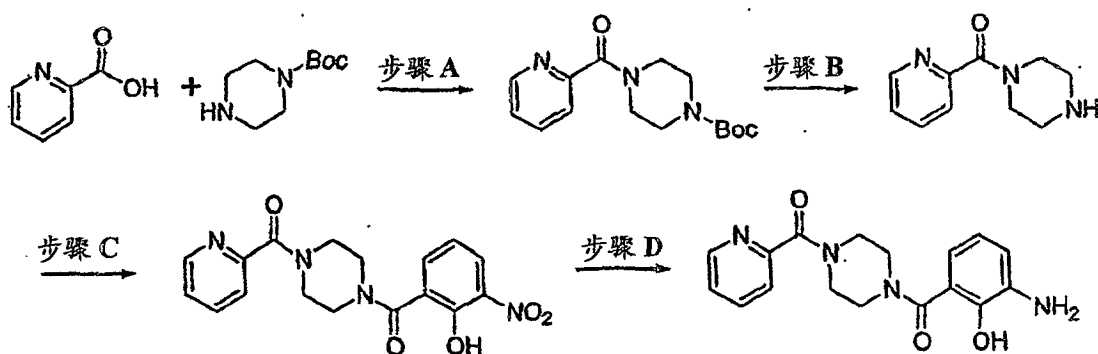
[1662] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.30-3.90 (m, 8H), 7.10-8.20 (m, 由于 E/Z-异构物所致的双重信号, 6H), 10.82 (s, 1H)。

[1663] 步骤 D

[1664] 使得自步骤 C 的硝基-化合物 (2.3g, 6.4mmol) 溶于甲醇 (50ml) 中, 在氢气气氛下, 与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。使反应混合物通过硅藻土过滤, 并用甲醇充分洗涤。最后, 使滤液于真空中浓缩, 并经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1), 产生所需的产物 (1.78g, 84%)。 ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.30-3.90 (m, 8H), 7.22 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.85 (bs, 1H)。

[1665] 制备实施例 97

[1666]



[1667] 步骤 A

[1668] 使吡啶甲酸 (3.0g, 24.3mmol) 悬浮于 SOCl_2 (15ml) 中。于加入二甲基甲酰胺 (5滴) 后, 将反应混合物搅拌 4 小时。蒸发溶剂, 产生其相应的酰氯, 为 HCl 盐。未进行任何进一步纯化, 使固体悬浮于 120ml 二氯甲烷中。于加入二异丙基乙胺 (12.7ml, 73mmol) 与 Boc-哌嗪 (4.8g, 25.5mmol) 后, 将反应物于室温下搅拌过夜。将所形成的混合物放入水 (500ml) 中, 并用二氯甲烷 (2x100ml) 萃取。经硫酸钠干燥, 生成足够纯的产物, 其未进行任何进一步的纯化而用于步骤 B 中。 ^1H MR (300MHz, d_6 -DMSO) 1.63 (s, 9H), 3.21 (dd, 4H), 3.61 (dd, 4H),

7.57 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H)。

[1669] 步骤 B

[1670] 使得自步骤 A 的粗制物质溶于三氟乙酸 / 二氯甲烷 (75ml, 4/1) 中。于搅拌 2 天后, 将反应混合物放入 1N 氢氧化钠 (400ml) 中。用二氯甲烷 (2x100ml) 萃取, 经硫酸钠干燥, 生成足够纯的产物, 其未进行任何进一步的纯化而用于步骤 C 中。

[1671] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 2.77 (dd, 2H), 2.83 (dd, 1H), 3.38 (dd, 2H), 3.64 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H)。

[1672] 步骤 C

[1673] 使得自步骤 B 的粗制物质 (1.35g, 7.06mmol) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中。加入二异丙基乙胺 (3.7ml, 21.2mmol)、3-硝基水杨酸 (1.36g, 7.41mmol) 及 PyBrOP (3.62g, 7.77mmol) 后, 将所形成的混合物于室温下搅拌过夜, 然后, 放入 1N 氢氧化钠 (300ml) 中。用二氯甲烷 (2x100ml) 萃取, 除去任何 PyBrOP 产物。水相用 3N HCl 酸化。以饱和碳酸钠溶液调整 pH 至几乎中性, 使所需的化合物自溶液中析出。接着, 用二氯甲烷 (3x100ml) 萃取水相。使合并的中性萃液有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 最后经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 20/1), 得到所需产物 (1.35g, 16%, 经 3 个步骤)。

[1674] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.30-3.95 (m, 8H), 7.22 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 10.82 (s, 1H)。

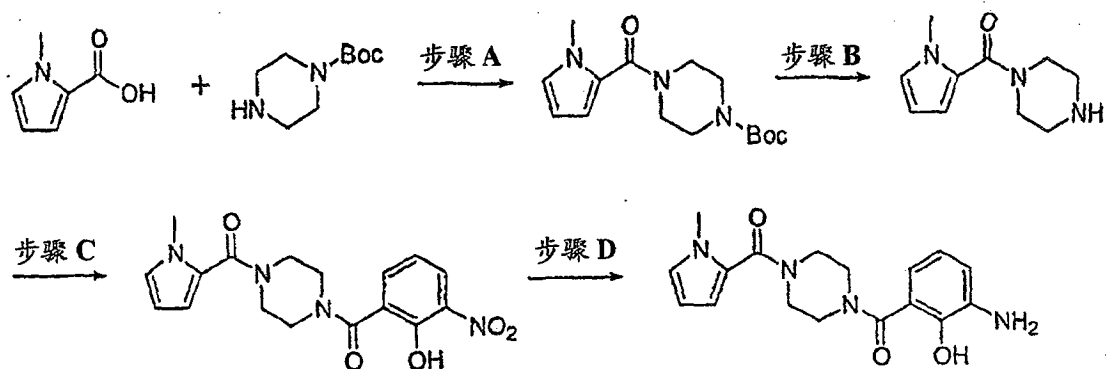
[1675] 步骤 D

[1676] 使得自步骤 C 的硝基-化合物 (1.35g, 3.79mmol) 溶于甲醇 (60ml) 中, 在氢气气氛下, 与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。使反应混合物通过硅藻土过滤, 并用甲醇充分洗涤。最后, 使滤液于真空中浓缩, 并经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 20/1), 得到所需产物 (1.10g, 89%)。

[1677] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.50-3.85 (m, 8H), 6.47 (dd, 1H), 6.74 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H)。

[1678] 制备实施例 98

[1679]



[1680] 步骤 A

[1681] 使 1-甲基-2-吡咯甲酸 (2.5g, 20.0mmol) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中。加入 PyBrOP (16.3g, 35.0mmol)、二异丙基乙胺 (14.0ml, 73.0mmol) 及 Boc-哌嗪 (5.5g, 30.0mmol) 后, 将反应物于室温下搅拌过夜, 然后, 放入 1N 氢氧化钠 (200ml) 中。用二氯甲烷 (2x100ml) 萃取, 除去所有 PyBrOP 副产物。水相用 3N HCl 酸化。以饱和碳酸钠溶液调

整 pH 至几乎中性,使所需的化合物沉淀。接着,用二氯甲烷 (3x100ml) 萃取水相。使合并的中性萃取有机相经硫酸钠干燥。除去溶剂,生成足够纯的产物,其未进行任何进一步的纯化而用于步骤 B 中。

[1682] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 1.59 (s, 9H), 3.21 (dd, 4H), 3.61 (dd, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.11 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.01 (d, 1H)。

[1683] 步骤 B

[1684] 使得自步骤 A 的粗制物质溶于三氟乙酸 / 二氯甲烷 (75ml, 4/1) 中。搅拌 3 小时后,将反应混合物放入 1N 氢氧化钠 (400ml) 中。用二氯甲烷 (3x100ml) 萃取,经硫酸钠干燥,生成足够纯的产物,其未进行任何进一步的纯化而用于步骤 C 中。

[1685] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 2.79 (dd, 4H), 3.62 (dd, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.11 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.96 (d, 1H)。

[1686] 步骤 C

[1687] 使得自步骤 B 的粗制物质 (3.15g, 16.3mmol) 溶于二氯甲烷 (100ml) 中。加入二异丙基乙胺 (8.5ml, 49.0mmol)、3-硝基水杨酸 (3.13g, 17.1mmol) 及 PyBrOP (9.11g, 19.6mmol) 后,将所形成的混合物于室温下搅拌过夜,然后,放入 1N 氢氧化钠 (400ml) 中。用二氯甲烷 (2x100ml) 萃取,除去所有 PyBrOP 产物。然后,使水相以 3N HCl 小心酸化,直到溶液的颜色从橙色改变至黄色为止,使所需的化合物自溶液中析出。接着,用二氯甲烷 (3x100ml) 萃取水相。使合并的酸性萃取有机层经硫酸钠干燥,并于真空中浓缩,得到所需产物。

[1688] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.35-3.85 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 6.13 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 10.83 (s, 2H)。

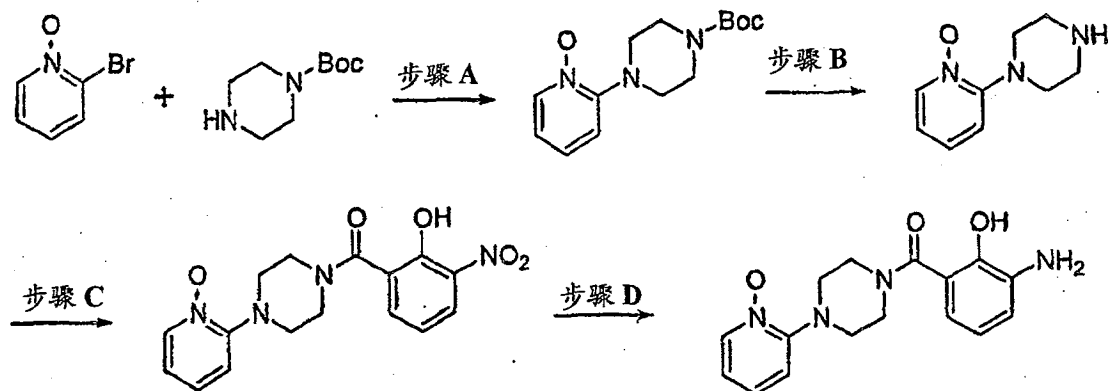
[1689] 步骤 D

[1690] 使得自步骤 C 的粗制硝基-化合物悬浮于甲醇 (60ml) 中,在氢气气氛下,与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。使反应混合物通过硅藻土过滤,并用甲醇充分洗涤。使滤液于真空中浓缩,并经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1),得到所需产物 (2.61g, 40%, 4 个步骤)。

[1691] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.45-4.80 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 6.17 (dd, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.01 (d, 1H)。

[1692] 制备实施例 99

[1693]



[1694] 步骤 A

[1695] 将 2-溴代吡啶 N-氧化物盐酸盐 (1.13g, 5.37mmol) 与 Boc-哌嗪 (1.50g, 8.06mmol), 在吡啶 (10ml) 中加热至 80℃ 过夜。将反应混合物放入水 (300ml) 中, 然后用二氯甲烷 (2x100ml) 萃取。使合并的有机相经硫酸钠干燥, 浓缩, 最后经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1), 得到所需产物 (500mg, 33%)。

[1696] ^1H NMR (300MHz, d-CDCl_3) 1.60 (s, 9H), 3.46 (dd, 4H), 3.78 (dd, 4H), 6.99 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H)。

[1697] 步骤 B

[1698] 将已纯化的产物 (500mg, 1.79mmol) 与 4N HCl / 二氧六环 (15ml) 一起搅拌 30 分钟。蒸发溶剂, 产生粗制胺 (465mg), 为多重 HCl 盐, 将其使用于步骤 C 中, 未进行任何进一步纯化。

[1699] ^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3.38 (m, 4H), 4.81 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H)。

[1700] 步骤 C

[1701] 使得自步骤 B 的粗制物质 (370mg, 1.48mmol) 悬浮于二氯甲烷 (20ml) 中。加入二异丙基乙胺 (2.6ml, 14.8mmol)、3-硝基水杨酸 (406mg, 2.22mmol) 及 PyBrOP (1.21g, 2.59mmol) 后, 将混合物于室温下搅拌过夜, 然后, 放入 1N 氢氧化钠 (50ml) 中。用二氯甲烷 (2x50ml) 萃取, 除去所有 PyBrOP 产物。然后, 使水相以 3N HCl 小心酸化 (pH ~ 4-5), 并用二氯甲烷 (3x50ml) 萃取。使合并的酸性萃取有机层经硫酸钠干燥, 于真空中浓缩, 经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1), 得到所需产物 (330mg, 65%)。

[1702] LCMS 计算值: 344.1, 实测值: $(\text{M}+1)^+$ 345.1

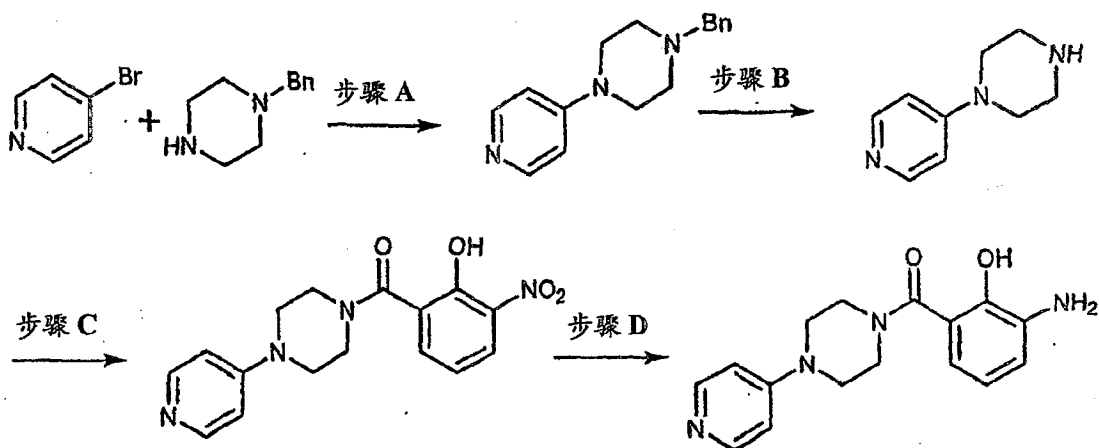
[1703] 步骤 D

[1704] 使亚硫酸氢钠 (1.05g) 溶于水 (3.0ml) 中, 得到 1.5N 溶液。加入二氧六环 (3.0ml), 接着, 注入浓氢氧化铵 (0.60ml, 得到 1.0N 浓度)。加入硝基-化合物 (100mg, 0.29mmol) 后, 将反应混合物搅拌 0.5 小时。接着, 除去溶剂, 并使残留物悬浮于二氯甲烷 / 甲醇 (10/1) 中。通过硅藻土过滤, 除去大部份盐。最后, 经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 5/1), 得到所需产物 (68mg, 75%)。

[1705] LCMS 计算值: 314.14, 实测值: $(\text{M}+1)^+$ 315.1

[1706] 制备实施例 100

[1707]



[1708] 步骤 A

[1709] 使 4- 溴代吡啶盐酸盐 (3.0g, 15.4mmol) 溶于水 (15ml) 中。加入 N- 苄基哌嗪 (14.8ml, 85.0mmol) 与 500mg 硫酸铜后, 将反应混合物加热至 140℃ 过夜。将所形成的产物用乙醚 (5x75ml) 萃取, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。最后, 经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 / NH₄OH = 10/1/0.1), 得到所需产物 (2.16g, 55%)。

[1710] ¹H NMR (300MHz, d-CDCl₃) 2.68 (dd, 4H), 3.45 (dd, 4H), 6.76 (d, 2H), 7.40 (m, 5H), 8.38 (d, 2H)。

[1711] 步骤 B

[1712] 使得自步骤 A 的苄胺 (2.16g, 8.54mmol)、甲酸铵 (2.71g, 43.0mmol) 及 Pd(C) (10%, 1.0g), 悬浮于甲醇 (50ml) 中, 并回流 3 小时。将钯滤出, 浓缩滤液。将足够纯产物使用于步骤 C 中而不进行任何进一步纯化。

[1713] ¹H NMR (300MHz, d-CDCl₃) 2.48 (bs, 1H), 3.13 (dd, 4H), 3.41 (dd, 4H), 7.78 (d, 2H), 8.39 (d, 2H)。

[1714] 步骤 C

[1715] 使得自步骤 B 的粗制物质 (1.15g, 7.06mmol) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中。加入二异丙基乙胺 (4.7ml, 42.4mmol)、3- 硝基水杨酸 (1.94g, 10.6mmol) 及 PyBrOP (5.78g, 12.3mmol) 后, 将所形成的混合物于室温下搅拌过夜, 然后, 放入 1N 氢氧化钠 (300ml) 中。用二氯甲烷 (2x100ml) 萃取, 除去所有 PyBrOP 产物。水相用 3N HCl 小心酸化至 pH ~ 5-6, 并用二氯甲烷 (3x100ml) 萃取。使合并的中性萃取有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 最后经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 / NH₄OH = 10/1/0.1), 得到所需产物 (850mg, 37%, 2 个步骤)。

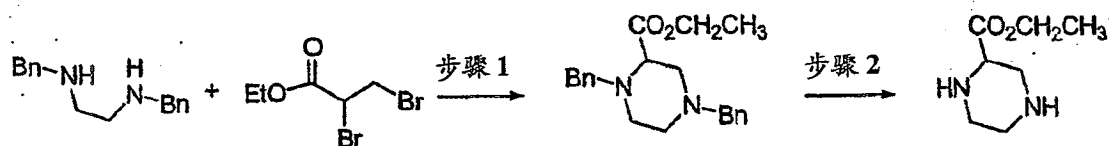
[1716] 步骤 D

[1717] 使得自步骤 C 的硝基 - 化合物 (850mg, 2.59mmol) 溶于甲醇 (40ml) 中, 在氢气气氛下, 与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。使反应混合物通过硅藻土过滤, 并用甲醇充分洗涤。最后, 使滤液于真空中浓缩, 并经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 / NH₄OH = 10/1/0.1), 得到所需产物 (650g, 84%)。

[1718] ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 3.40-3.75 (bm, 8H), 6.49 (dd, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 8.28 (d, 2H)。

[1719] 制备实施例 101

[1720]



[1721] 步骤 1

[1722] 将 N, N' - 二苄基 - 乙烷 -1,2- 二胺 (20ml, 0.0813mol)、三乙胺 (22.66ml, 0.1626mol) 及苯 (100ml), 在圆底烧瓶中混合。逐滴加入 2,3- 二溴 - 丙酸乙酯 (11.82ml, 0.0813mol) 的苯 (50ml) 溶液。使溶液回流过夜, 并通过 TLC 监控 (20% 乙酸乙酯 / 己烷)。使反应物冷却至室温, 然后过滤, 并以苯洗涤。浓缩滤液, 然后, 经柱层析纯化 (15% 乙酸乙酯 / 己烷)。分离产物, 为油状物 (25.42g, 0.0752mol, 92%)。MS : 计算值 : 338.20, 实测值 :

339.2

[1723] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.23 (t, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 7.27 (m, 10H).

[1724] 步骤 2

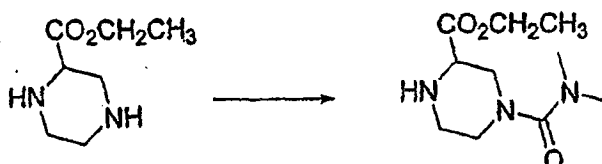
[1725] 于 Parr 振荡器中, 将酯 (25.43g, 0.075mol) 与甲醇 (125ml) 混合。将此容器以氩气涤气, 并加入钯催化剂 (5%, 在碳上, 2.5g)。使系统于氢气气氛下振荡过夜。TLC (20% 乙酸乙酯 / 己烷) 指示反应已完成。使反应混合物经过硅藻土垫过滤, 并用甲醇洗涤。浓缩滤液, 分离为固体的产物 (11.7g, 0.074mol, 98%)。

[1726] MS: 计算值: 158.11, 实测值: 159.2

[1727] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.27 (t, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 4.18 (m, 2H)。

[1728] 制备实施例 102

[1729]



[1730] 将哌嗪-2-羧酸乙酯 (3.11g, 0.0197mol)、二异丙基乙胺 (5.15ml, 0.0296mol) 及二氯甲烷 (200ml) 在圆底烧瓶中混合。逐滴加入 N,N-二甲基氨基甲酰氯 (1.81ml, 0.0197mol) 的二氯甲烷 (20ml) 溶液, 同时, 于室温下搅拌。将反应物搅拌一小时。于此段时间后, 浓缩反应物, 其无需进一步纯化而用于下一步骤中 (99% 产率)。

[1731] MS: 计算值: 229.14, 实测值: 230.1

[1732] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.30 (t, 3H), 2.85 (s, 6H), 3.10 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.21 (q, 2H)。

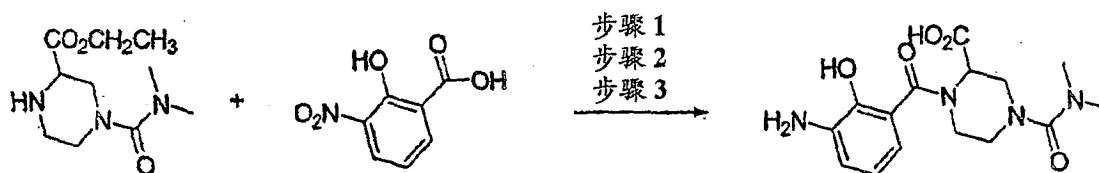
[1733] 制备实施例 103-104

[1734] 按照制备实施例 102 所述的方法, 使用所示的可市售获得的氯化物和得自制备实施例 101 的哌嗪-2-羧酸乙酯制备下表中所示的产物。

实施例	氯化物	产物	1. 产率 (%) 2. (M+1) ⁺
103			1. 99 2. 237.1
104			1. 62 2. 253.1

[1736] 制备实施例 105

[1737]

[1738] 步骤 1

[1739] 将 3-硝基水杨酸 (3.61g, 0.0197g)、DCC (2.03g, 0.0099mol) 及乙酸乙酯 (130ml), 在圆底烧瓶中混合, 并搅拌 15 分钟。加入 4-二甲基氨基甲酰基-哌嗪-2-羧酸乙酯 (4.51g, 0.0197g), 并将反应物搅拌 72 小时。使反应混合物浓缩, 然后, 溶于二氯甲烷中。将有机相以 0.1N 氢氧化钠洗涤一次。将水相用二氯甲烷回萃取一次。使水相酸化, 并用乙酸乙酯洗涤三次。使水相浓缩, 并经柱层析纯化 (5% 甲醇 / DCM)。

[1740] MS: 计算值: 394.15, 实测值: 395.0

[1741] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.32 (t, 3H), 2.86 (m, 7H), 3.15 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 4.24 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 10.86 (bs, 1H)。

[1742] 步骤 2

[1743] 将 4-二甲基氨基甲酰基-1-(2-羟基-3-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-2-羧酸乙酯 (0.80g, 0.002mol) 与甲醇 (50ml) 在圆底烧瓶中混合。将系统用氩气涤气。于此溶液中, 加入 5% 钨 / 碳 (~100mg)。将烧瓶以氢气涤气, 并搅拌过夜。使反应物经过硅藻土垫过滤, 并用甲醇洗涤。浓缩此物质, 然后经柱层析纯化 (6% 甲醇 / DCM)。分离产物 (0.74g, 0.002mol, 100%)。

[1744] MS: 计算值: 364.17, 实测值: 365.1

[1745] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.27 (t, 3H), 2.85 (m, 8H), 3.18 (1H), 3.45 (m, 3H), 4.19 (m, 3H), 3.90 (m, 3H)

[1746] 步骤 3

[1747] 使 1-(3-氨基-2-羟基-苯甲酰基)-4-二甲基氨基甲酰基-哌嗪-2-羧酸乙酯 (0.74g, 0.002mol) 悬浮于二氧六环 (10ml) 与水 (10ml) 的溶液中。加入氢氧化锂 (0.26g, 0.0061mol), 并将混合物搅拌两小时。以 3N HCl 使溶液酸化至 pH = 6, 然后, 以丁醇萃取。合并提取物, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。

[1748] MS: 计算值: 336.14, 实测值: 337.1

[1749] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) 2.86 (m, 7H), 3.23 (m, 3H), 3.54 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.23 (m, 1H)。

[1750] 制备实施例 106-107

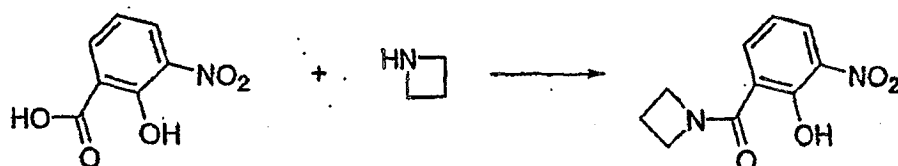
[1751] 按照实施例 105 所述的方法, 使用得自所示的制备实施例的胺与 3-硝基水杨酸制备下表中所示的产物。

[1752]

实施例	苯胺	产物	1. 产率 (%) 2. (M+1) ⁺ 3. 注释
106	103		1. 91 2. 未发现 3. 阮尼镍使用于步骤 2 中
107	104		1. 24 2. 360.0 3. 对于步骤 1 使用 DCM 中的 PyBrop/DIEA

[1753] 制备实施例 108

[1754]



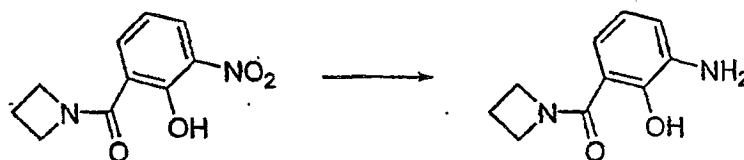
[1755] 步骤 A

[1756] 使 3-硝基水杨酸 (1.0g, 5.5mmol) 溶于乙酸乙酯 (20ml) 中。加入 1,3-二环己基碳化二亚胺 (0.568g, 2.8mmol), 并将混合物搅拌大约 10 分钟, 并冷却至 0℃。于此段时间内, 沉淀物形成。加入氮杂环丁烷 (0.39ml, 5.8mmol), 并将反应物搅拌过夜, 使其温热至室温。于此段时间后, 使反应冷却至 0℃ 并过滤。收集的固体用冷却的乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液, 并经柱层析纯化 (80% EtOAc/ 己烷), 得到产物 (476mg, 39.0%)。

[1757] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.40 (m, 2H), 4.38 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 12.88 (m, 1H) ppm.

[1758] 步骤 B

[1759]

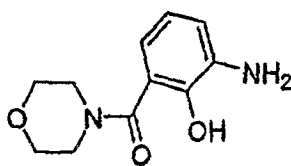


[1760] 使得自制备实施例 32 步骤 A 的硝基化合物 (0.48g, 2.1mmol) 溶于甲醇 (25ml) 中, 在氢气气氛下, 与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 使滤液于真空中浓缩, 得到产物 (344mg, 90%)。

[1761] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.52 (m, 2H), 4.57 (bs, 4H), 6.75 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 12.71 (bs, 1H) ppm.

[1762] 制备实施例 109

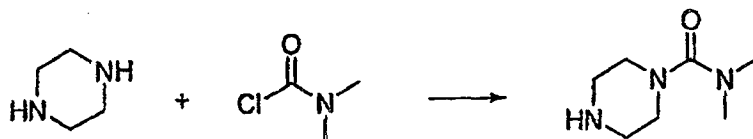
[1763]



[1764] 以如上文制备实施例 108 中所述的基本上相同的方式, 获得吗啉代 - 胺产物。

[1765] 制备实施例 110

[1766]



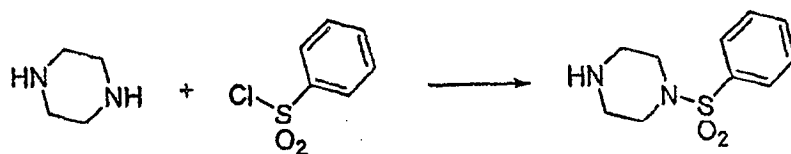
[1767] 使哌嗪 (4.9g, 0.057mol) 溶于二氯甲烷 (100ml) 中。于室温下, 将 N, N' - 二甲基氨基甲酰氯 (1.0ml, 0.011mol) 逐滴加入到溶液中。将反应物搅拌一小时。于此段时间后, 加入 1N 氢氧化钾 (200ml)。分离各层, 并将水层用二氯甲烷萃取三次。合并有机部分, 经硫酸钠干燥。过滤, 并浓缩, 得到产物, 为油状物, 其无需进一步纯化 (1.16g, 13%)。

[1768] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 1.95 (s, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.86 (m, 4H), 3.20 (m, 4H)。

[1769] MS: 计算值: 157.12, 实测值: 158.1。

[1770] 制备实施例 111

[1771]

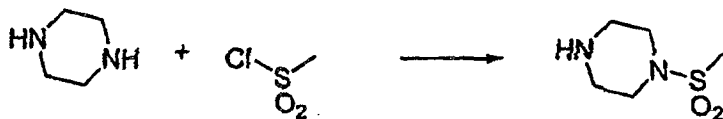


[1772] 使哌嗪 (4.9g, 0.057mol) 溶于 1N HCl (100ml) 中。于室温下, 将苯磺酰氯 (1.45ml, 0.011mol) 的乙腈 (25ml) 溶液逐滴加入到该溶液中。将反应物搅拌 30 分钟。于此段时间后, 将反应物用乙酸乙酯萃取两次。然后, 以 1N 氢氧化钾使溶液呈碱性, 并用二氯甲烷萃取三次。将二氯甲烷离份合并, 并经硫酸镁干燥。过滤, 并浓缩, 得到产物, 为固体, 无需进一步纯化 (1.22g, 9.4%)。

[1773] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 2.94 (m, 8H), 7.56 (m, 3H), 7.76 (m, 2H)。MS: 计算值: 226.08, 实测值: 227.1。

[1774] 制备实施例 112

[1775]



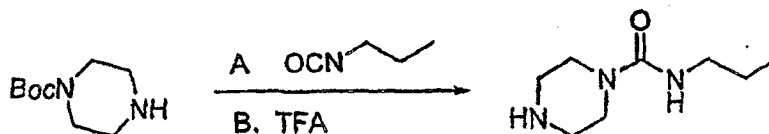
[1776] 使哌嗪 (4.9g, 0.057mol) 溶于二氯甲烷 (100ml) 中。于室温下, 将甲磺酰氯 (0.85ml, 0.011mol) 逐滴加入到该溶液中。将反应物搅拌 30 分钟。于此段时间后, 加入 1N 氢氧化钾 (200ml)。分离各层, 并将水层用二氯甲烷萃取三次。合并有机部分, 经硫酸钠干燥。过滤, 并浓缩, 得到产物, 为固体, 无需进一步纯化 (1.07g, 11%)。

[1777] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 1.75 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 3.20 (m, 4H)。

[1778] MS:计算值:164.06,实测值:165.1。

[1779] 制备实施例 113

[1780]



[1781] 步骤 A

[1782] 使 Boc-哌嗪 (3.0g, 0.0161mol) 溶于二氯甲烷 (100ml) 中。于室温下, 将异氰酸丙酯 (1.51ml, 0.0161mol) 加入到该溶液中。将反应物搅拌过夜。于此段时间后, 将反应物以 1N 氢氧化钾 (200ml) 稀释, 并用二氯甲烷萃取六次。合并有机部分, 并经硫酸镁干燥。过滤, 并浓缩, 得到产物, 为固体。

[1783] 步骤 B

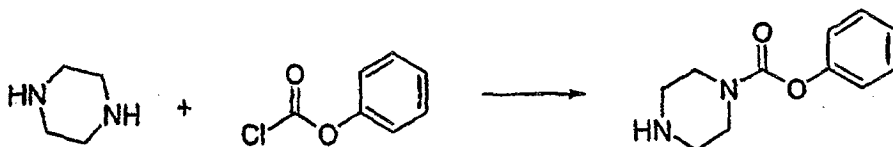
[1784] 使上述步骤 A 的产物溶于 30% 三氟乙酸 / 二氯甲烷溶液中, 并搅拌过夜。于此段时间后, 将 1N 氢氧化钾溶液 (200ml) 加入到反应物中。将水层用二氯甲烷萃取总共六次。合并有机部分, 经硫酸钠干燥。过滤, 并浓缩, 得到产物 (1.37g, 50%)。

[1785] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 0.92 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 4.61 (bs, 1H)。

[1786] MS:计算值:171.14,实测值:172.0。

[1787] 制备实施例 114

[1788]



[1789] 使哌嗪 (4.9g, 0.0569mol) 溶于 1N HCl (70ml) 中。于室温下, 将氯甲酸苯酯 (1.43ml, 0.0114mol) 的乙腈 (25ml) 溶液逐滴加入到该溶液中。将反应物搅拌 30 分钟。于此段时间后, 将反应物用乙酸乙酯萃取两次。然后, 以 1N 氢氧化钾使溶液呈碱性, 并用二氯甲烷萃取三次。将二氯甲烷部分合并, 并经硫酸镁干燥。过滤, 并浓缩, 得到产物, 为固体, 其无需进一步纯化 (2.12g, 18%)。

[1790] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 1.78 (s, 1H), 2.91 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 7.11 (2H), 7.19 (m, 1H), 7.36 (m, 2H)。

[1791] MS:计算值:206.24,实测值:207.1。

[1792] 制备实施例 115-117

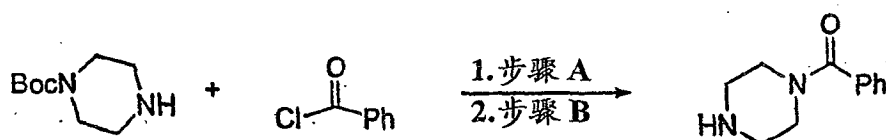
[1793] 按照实施例 112 所述的方法, 使用所示的可市售获得的氯甲酸酯和哌嗪制备下表中所示的产物。

[1794]

实施例	氯甲酸酯	产物	1. 产率(%) 2. (M+1) ⁺
115			1. 54 2. 144.9
116			1. 17 2. 173.0
117			1. 69 2. 173.0

[1795] 制备实施例 118

[1796]



[1797] 步骤 A

[1798] 使 Boc-哌嗪 (3.01g, 0.0161mol) 溶于二氯甲烷 (100ml) 中, 加入二异丙基乙胺 (5.61ml, 0.0322mol)。于室温下, 将苯甲酰氯 (1.87ml, 0.0161mol) 逐滴加入到该溶液中。将反应物搅拌数小时。于此段时间后, 浓缩反应物, 并使产物经柱层析纯化 (10% MeOH/DCM)。分离为固体的 Boc-保护的产物 (5.21g)。

[1799] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 1.47 (s, 9H), 3.45 (m, 8H), 7.41 (m, 5H)。

[1800] MS: 计算值: 290.16, 实测值: 290.8。

[1801] 步骤 B

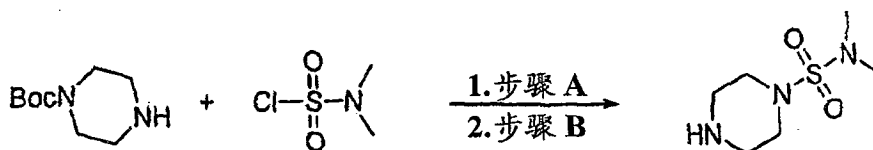
[1802] 使得自上述步骤 A 的产物溶于 50% 三氟乙酸 / 二氯甲烷溶液中, 并搅拌过夜。于此段时间后, 将反应物以 1N 氢氧化钾 (200ml) 稀释, 并分离有机层。然后, 将水相用二氯甲烷萃取六次。合并有机部分, 并经硫酸镁干燥。过滤, 并浓缩, 得到产物 (2.93g)。

[1803] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 1.92 (s, 1H), 2.87 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 7.39 (s, 5H)。

[1804] MS: 计算值: 190.11, 实测值: 191.1。

[1805] 制备实施例 119

[1806]



[1807] 步骤 A

[1808] 使 Boc- 哌嗪 (3.0g, 0.0161mol) 溶于二氯甲烷 (100ml) 中, 加入二异丙基乙胺 (3.1ml, 0.0177mol)。于室温下, 将 N, N' - 二甲基氨磺酰氯 (1.73ml, 0.0161mol) 逐滴加入到该溶液中。将反应物搅拌数小时。于此段时间后, 以水 (100ml) 稀释反应物。分离各层, 并将水层用二氯甲烷萃取六次。合并有机部分, 并经硫酸镁干燥。过滤, 并浓缩, 得到产物, 为固体, 无需进一步纯化 (4.53g)。

[1809] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 1.47 (s, 9H), 2.84 (s, 6H), 3.21 (m, 4H), 3.48 (m, 4H)。

[1810] MS: 计算值: 293.14, 实测值: 194.1 (M-Boc) +。

[1811] 步骤 B

[1812] 使得自上述步骤 A 的产物溶于 30% 三氟乙酸 / 二氯甲烷溶液中, 并搅拌过夜。于此段时间后, 以水稀释反应物, 用 1N 氢氧化钾使水层稍呈碱性。将水层用二氯甲烷萃取总共七次。合并有机部分, 经硫酸钠干燥。过滤, 并浓缩, 得到产物 (2.96g)。

[1813] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 2.03 (s, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.92 (m, 4H), 3.23

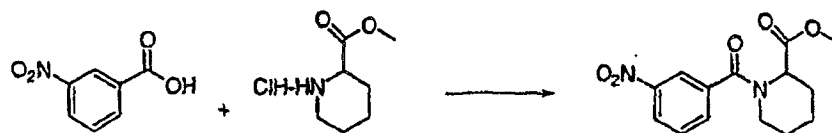
[1814] (m, 4H)。

[1815] MS: 计算值: 193.09, 实测值: 194.1。

[1816] 制备实施例 120

[1817] 步骤 A

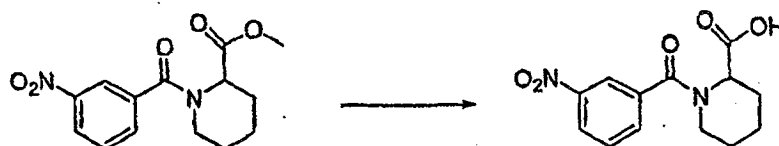
[1818]



[1819] 按制备实施例 105 步骤 1 中所述的基本相同的方式, 使用 3-硝基苯甲酸代替 3-硝基水杨酸, 制备甲酯产物。

[1820] 步骤 B

[1821]



[1822] 于室温下, 使得自上述步骤 A 的甲酯 (1.79g, 6.1mmol) 溶于二氧六环 / 水 (20ml/15ml) 中。将氢氧化锂 (0.258g, 6.2mmol) 加入到该溶液中。数小时后, 加入更多氢氧化锂 (0.128g, 3.0mmol), 并将反应物再搅拌一小时。于此段时间后, 使反应物浓缩, 然后, 溶于水中。将溶液用乙醚萃取两次。接着, 使水相酸化, 并用乙酸乙酯萃取三次。然后, 使有机部分经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。产物经柱层析分离 (95% EtOAc / 己烷, 0.05% HOAc), 得到产物 (1.66g, 98%)。

[1823] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.49 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.32 (m, 2H), 10.04 (bs, 1H, ppm)。

[1824] 步骤 C

[1825]



[1826] 使硝基化合物溶于过量甲醇 (20ml) 中, 通过氩气覆盖。加入 5% 披钨碳 (催化剂), 并将氢气囊连接至烧瓶。将系统的气氛于真空下涤气, 并以氢气替换。将此步骤重复总共三次。然后, 将反应物于氢气下搅拌过夜。于此段时间后, 除去气囊, 并使溶液通过硅藻土过滤, 接着, 用甲醇冲洗数次。浓缩滤液, 于真空管中干燥, 得到所需的苯胺产物 (1.33g, 90%)。

[1827] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.40 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 6.12 (bs, 2H), 6.75 (m, 2H), 7.12 (m, 1H) ppm。

[1828] 质谱计算值: 248, 实测值: 249.1 ($\text{M}+1$)⁺

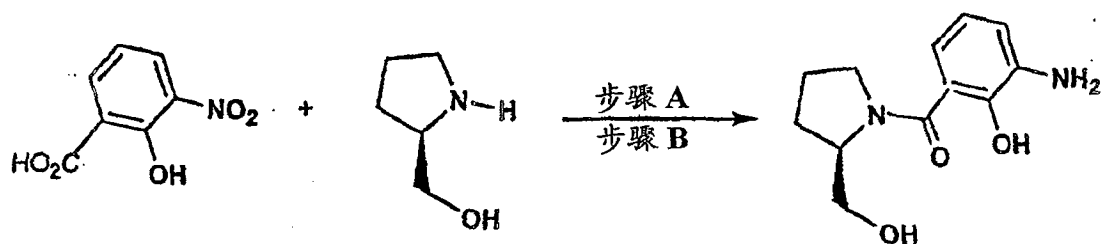
[1829] 制备实施例 121-123

[1830] 按照制备实施例 120 中所述的方法, 但使用所示的可市售获得的胺与苯甲酸, 获得下表中的中间产物。

制备实施例	羧酸	胺	产物	1. 产率(%) 2. ($\text{M}+1$) ⁺ 3. 注
121				1. 21 2. 251.0
122				1. 21 2. 265.0 3. 省略步骤 B
123				1. 15 2. 264.0 3. 省略步骤 B

[1832] 制备实施例 124

[1833]



[1834] 步骤 A

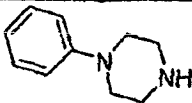
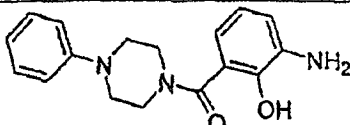
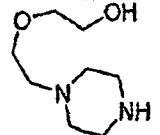
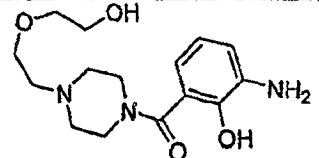
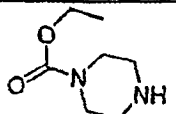
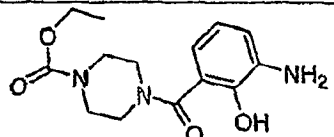
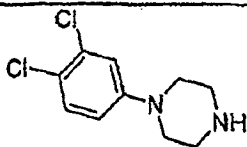
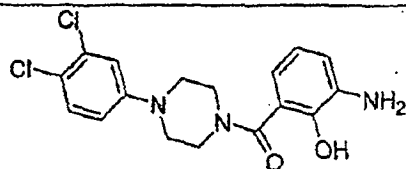
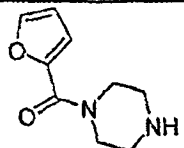
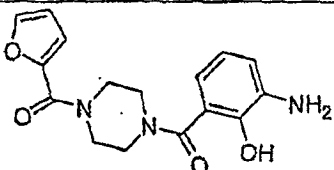
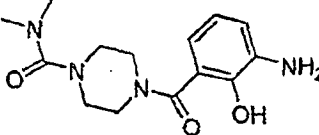
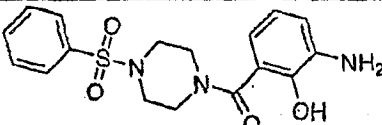
[1835] 将 3-硝基水杨酸 (500mg, 2.7mmol)、1,3-二环己基碳化二亚胺 (DCC) (563mg) 及乙酸乙酯 (10ml) 混合, 并搅拌 10 分钟。加入 (R)-(-)-2-吡咯烷甲醇 (0.27ml), 并将所形成的悬浮液于室温下搅拌过夜。将固体滤出, 滤液或者被浓缩并直接纯化, 或者用 1N NaOH 洗涤。使水相酸化, 并用 EtOAc 萃取。使所形成的有机相经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使残留物通过制备板层析纯化 (硅胶, 5% MeOH/ 用 AcOH 饱和的 CH_2Cl_2), 获得所需的化合物 (338mg, 46%, $\text{MH}^+ = 267$)。

[1836] 步骤 B

[1837] 于氢气气氛下, 将得自上述步骤 A 的产物与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 使滤液于真空中浓缩, 所形成的残留物经柱层析纯化 (硅胶, 4% MeOH/ 用 NH_4OH 饱和的 CH_2Cl_2), 得到产物 (129mg, 43%, $\text{MH}^+ = 237$)。

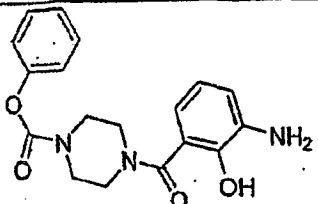
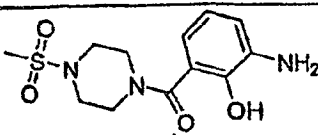
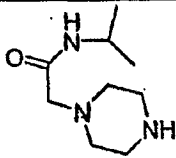
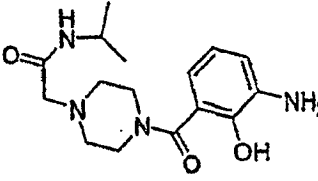
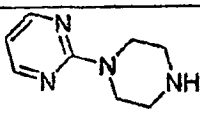
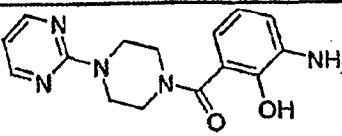
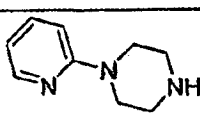
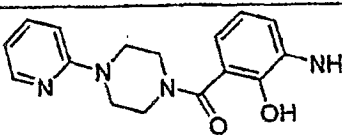
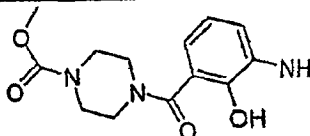
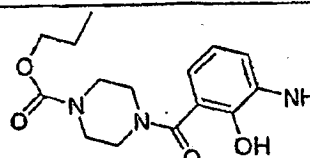
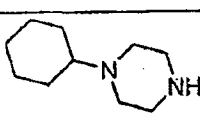
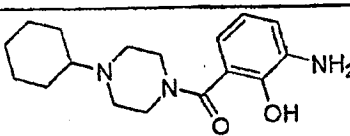
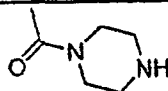
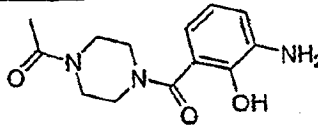
[1838] 制备实施例 125-145

[1839] 按照制备实施例 124 所述的方法, 但使用所示的可市售获得的胺或得自制备实施例的胺, 及 3-硝基水杨酸, 获得下表中的产物。

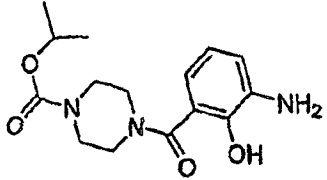
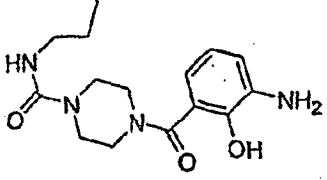
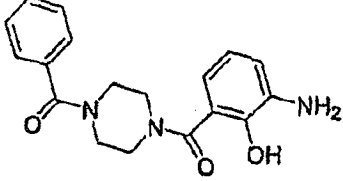
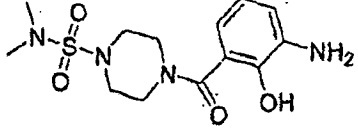
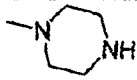
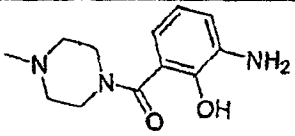
制备 实施例	可市售获得的/ 得自制备实施 例的胺	产物	1. 产率 (%) 2. (M+1) ⁺
125			1. 37 2. 298.1
126			1. 31 2. 310.1
127			1. 68 2. 294.1
128			1. 54 2. 365.9
129			1. 45 2. 316.1
130	110		1. 59 2. 293.1
131	111		1. 32 2. 362.0

[1840]

[1841]

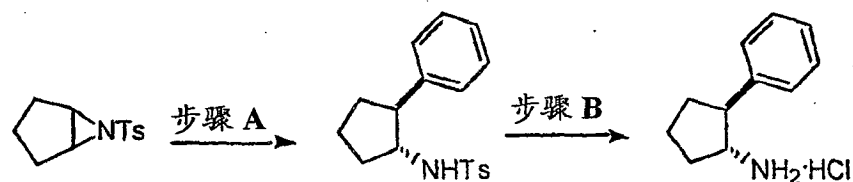
132	114		1. 36 2. 342.0
133	112		1. 65 2. 300.0
134			1. 48 2. 321.1
135			1. 50 2. 300.1
136			1. 56 2. 299.2
137	115		1. 79 2. 280.1
138	116		1. 64 2. 307.1
139			1. 73 2. 304.2
140			1. 34 2. 264.0

[1842]

141	117		1. 40 2. 307.1
142	113		1. 91 2. 307.1
143	118		1. 9.0 2. 326.0
144	119		1. 42 2. 329.0
145			1. 6.5 2. 236.1

[1843] 制备实施例 146

[1844]



[1845] 步骤 A

[1846] 于 0℃ 下, 用 20 分钟向甲苯磺酰基氮丙啶 (J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6844-6845, 其通过引用结合到本文中) (0.5g, 2.1mmol) 与 Cu(acac)₂ (55mg, 0.21mmol) 的 THF (5ml) 溶液中逐滴加入用 THF (8ml) 稀释的 PhMgBr (3.5ml, 3.0M, 在 THF 中)。使所形成的溶液逐渐温热至室温, 并搅拌 12 小时。加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (5ml), 并以 Et₂O (3x15ml) 萃取混合物。将有机层合并, 以盐水 (1x10ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 在减压下浓缩。使粗制残留物经制备型 TLC 纯化, 以己烷/EtOAc (4 : 1) 溶离, 获得 0.57g (86% 产率) 固体。将纯化的甲苯磺酰基胺直接用于下一步骤中。

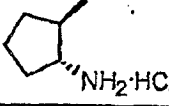
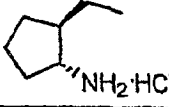
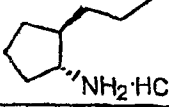
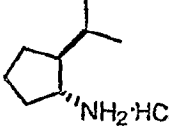
[1847] 步骤 B

[1848] 于 -78℃ 下, 向甲苯磺酰基胺 (0.55g, 1.75mmol) 的 NH₃ (20ml) 溶液中加入钠 (0.40g, 17.4mmol)。将所形成的溶液于 -78℃ 下搅拌 2 小时, 此时, 将混合物用固体 NH₄Cl 处理, 并使其温热至室温。一旦 NH₃ 沸腾, 立即使混合物分配于水 (10ml) 与 CH₂Cl₂ (10ml) 之间。分离各层, 并将水层以 CH₂Cl₂ (2x10ml) 萃取。将有机层合并, 干燥 (NaSO₄), 在减压下浓

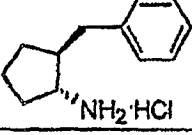
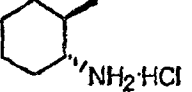
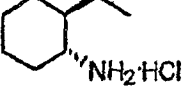
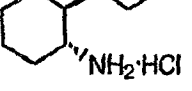
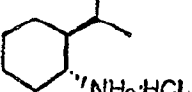
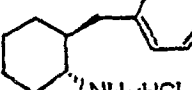
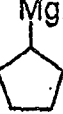
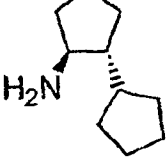
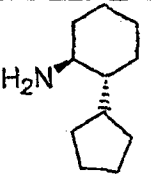
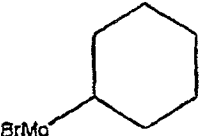
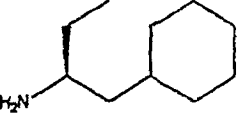
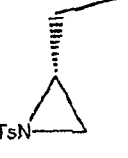
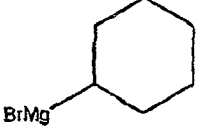
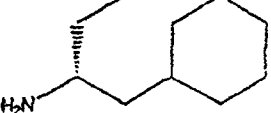
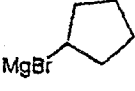
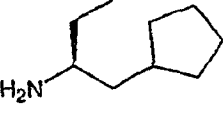
缩至体积~20ml。加入二氧六环中的 4N HCl(5ml),并将混合物搅拌 5 分钟。于减压下浓缩混合物,并使所形成的粗制残留物从 EtOH/Et₂O 中再结晶,获得 0.30g(87%产率)固体。

[1849] 制备实施例 147-156. 10

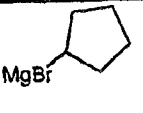
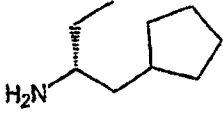
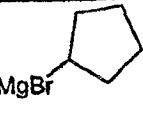
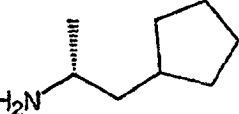
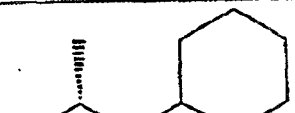
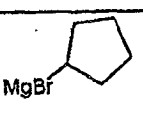
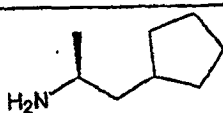
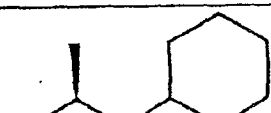
[1850] 按照制备实施例 146 中所述方法,但使用下表中所示的必要的甲苯磺酰基氮丙啶(aziridines)与 Grignard 试剂,获得下列外消旋胺盐酸盐产物。

制备 实施例	甲苯磺酰基氮丙啶	格林试剂	胺	产率(%)
147		MeMgBr		1. 19%
148		EtMgBr		1. 56%
149		<i>n</i> -PrMgBr		1. 70%
150		<i>i</i> -PrMgCl		1. 41%

[1852]

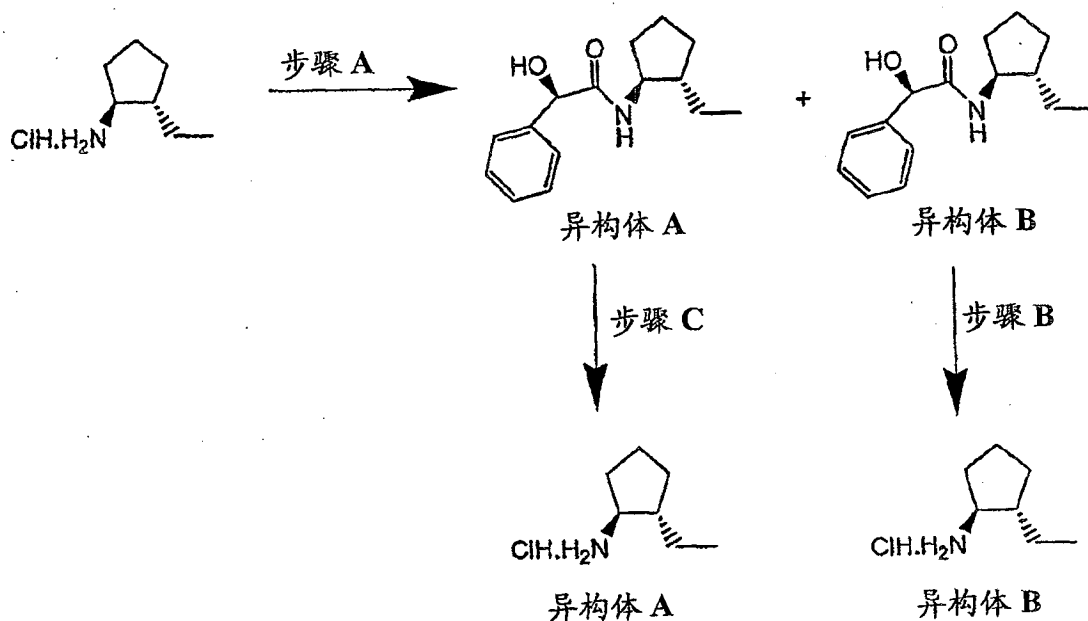
151		BnMgCl		1. 61%
152		MeMgBr		1. 61%
153		EtMgBr		1. 66%
154		<i>n</i> -PrMgBr		1. 80%
155		<i>i</i> -PrMgBr		1. 27%
156		BnMgCl		1. 79%
156.1				52
156.2				49
156.3				61
156.4				57
156.5				64

[1853]

156.6				64
156.7				45
156.8				23
156.9				40
156.10				15

[1854] 制备实施例 156.11

[1855]



[1856] 步骤 A

[1857] 向得自制备实施例 148 的胺 (118mg) 的 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液中加入三乙胺 (120 微升)、R-扁桃酸 (164mg)、DCC (213mg) 及 DMAP (8.8mg)，并将其搅拌 40 小时。将混合物用 CH_2Cl_2 稀释，并以饱和氯化铵洗涤，以 Na_2SO_4 干燥，过滤，并在真空中浓缩。使粗制物质通过制备板层析纯化（己烷/EtOAc 4 : 1），获得两种异构物（A, 86mg, 45%）（B, 90mg, 48%）。

[1858] 步骤 B

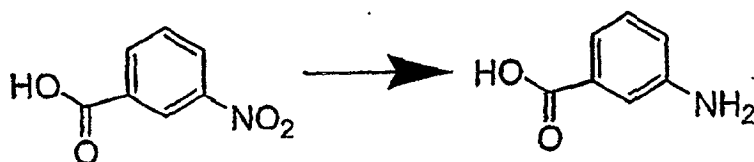
[1859] 于二氧六环 (5ml) 中的得自上文的异构物 B (90mg) 内, 加入 6M H_2SO_4 (5ml)。将反应物加热至 80℃ 过周末。加入 2M NaOH, 以使反应物碱化, 并用乙醚萃取。将乙醚层用盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将残留物于二氧六环中的 4N HCl 中搅拌 30 分钟, 在真空中浓缩, 及于 EtOH/ 乙醚中再结晶, 获得 55mg 产物 (98%)。

[1860] 步骤 C

[1861] 使异构物 A (86mg) 按照上述步骤 B 中提出的方法反应, 得到胺盐。

[1862] 制备实施例 156. 12

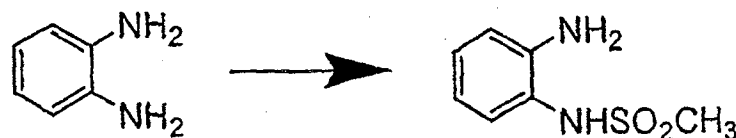
[1863]



[1864] 按照制备实施例 2 步骤 B, 使上面的硝基化合物还原。

[1865] 制备实施例 156. 13

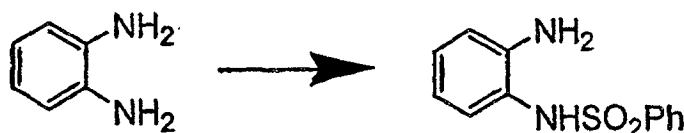
[1866]



[1867] 于 0℃ 下, 向 1,2- 苯二胺 (1.5g) 的 CH_2Cl_2 (30ml) 溶液中加入 TEA (2.91ml), 接着逐滴加入 MeSO_2Cl (1.07ml)。使混合物温热至室温, 并搅拌过夜。加入 1M HCl, 并分离各层。将水层用固体 NaOH 调整至 $\text{pH} = 11$, 以 CH_2Cl_2 萃取。然后, 用 3N HCl 使碱化的水层中和, 并以 CH_2Cl_2 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 1.8g 产物 (71%)。

[1868] 制备实施例 156. 14

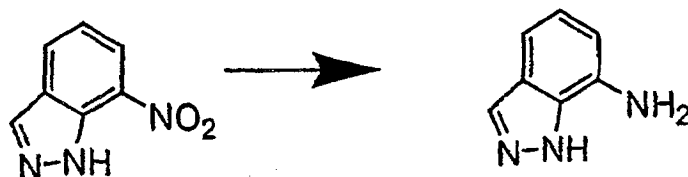
[1869]



[1870] 上面的化合物采用制备实施例 156. 13 中所述方法制备, 但使用 PhSO_2Cl 。

[1871] 制备实施例 156. 15

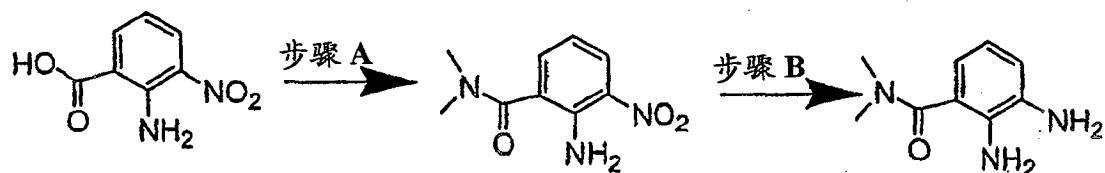
[1872]



[1873] 按照如酮制备实施例 2 步骤 B 中的类似方法, 使硝基化合物还原。

[1874] 制备实施例 156. 16

[1875]



[1876] 步骤 A

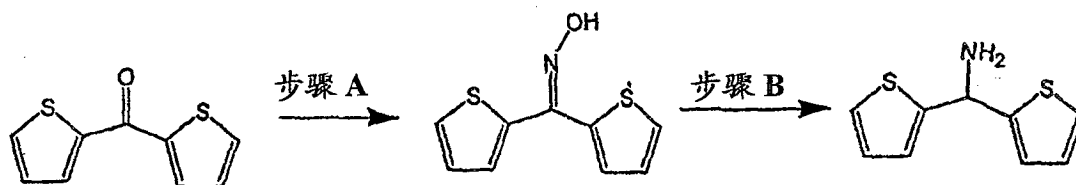
[1877] 按照制备实施例 2 步骤 A 中所述方法,使上述已知酸 (410mg) (J. Med. Chem. 1996, 34, 4654, 其通过引用结合到本文中) 反应,得到 380mg 油 (80%)。

[1878] 步骤 B

[1879] 按照制备实施例 2 步骤 B 中所述方法,使得自上面的酰胺 (200mg) 反应,得到 170mg 油 (100%)。

[1880] 制备实施例 156.17

[1881]



[1882] 步骤 A

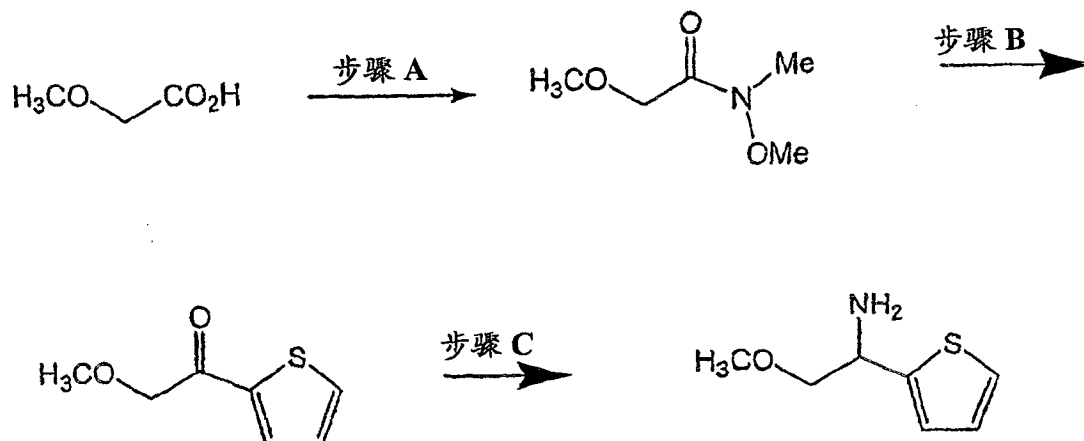
[1883] 于室温下,向酮 (500mg) 的 EtOH/水 (3:1, 4ml) 溶液中加入羟胺盐酸盐 (214mg), 接着加入 NaOH, 获得非均相混合物。反应并未完成,所以加入另一当量的羟胺盐酸盐,并回流过夜。使反应物冷却至 0℃,并以 3N HCl 处理,且以 CH₂Cl₂ 萃取,用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到 500mg 产物 (92%)。

[1884] 步骤 B

[1885] 于 0℃ 下,向肟 (300mg) 的 THF (5ml) 溶液中分次加入 LiAlH₄ (266mg)。将非均相溶液于室温下搅拌 14 小时,然后,回流 8 小时。使溶液冷却至 0℃,并将水、2M NaOH、水和乙醚加入到反应物中。经过硅藻土垫片过滤混合物。将滤液以 3N HCl 处理。使水层冷却至 0℃,用 NaOH 颗粒碱化,用乙醚提取。乙醚层经 MgSO₄ 干燥,过滤,并在真空中浓缩,获得产物 (143mg, 69%)。

[1886] 制备实施例 156.18

[1887]



[1888] 步骤 A

[1889] 将在 CH_2Cl_2 (120ml) 中且已于冰水浴中冷却的甲氧基乙酸 (14ml) 用 DMF (0.9ml) 和草酰氯 (21ml) 处理。于室温下搅拌过夜后, 使混合物于真空中浓缩, 并再溶于 CH_2Cl_2 (120ml) 中。加入 N-甲基-N-甲氧基胺 (20g), 并将混合物于室温下搅拌过夜。过滤, 并于真空中浓缩, 获得所需的酰胺 (21g, 89%)。

[1890] 步骤 B

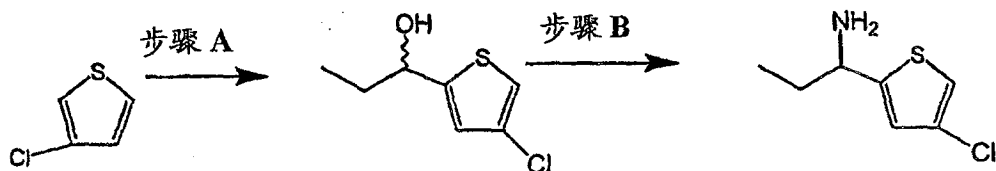
[1891] 于 -78°C 下, 向上面的酰胺 (260mg) 的 THF (5ml) 溶液中加入 2-噻吩基锂溶液 (1M, 在 THF 中, 2.15ml)。将溶液于 -78°C 下搅拌 2 小时, 并温热至 -20°C 经另外 2 小时。用饱和氯化铵猝灭反应, 并用 CH_2Cl_2 萃取, 用盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 250mg 产物 (82%)。

[1892] 步骤 C

[1893] 通过制备实施例 156.17 步骤 A 与 B 中所述方法, 使得自上面的酮 (250mg) 反应, 得到 176mg 胺 (79%)。

[1894] 制备实施例 156.19

[1895]



[1896] 步骤 A

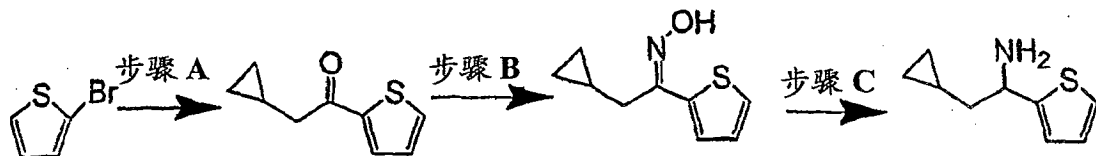
[1897] 于 -10°C 下, 向 3-氯代噻吩 (1.16ml) 在乙醚 (20ml) 中的溶液中加入 n-BuLi (2.5M, 在己烷中, 5ml)。将溶液于 -10°C 下搅拌 20 分钟后, 逐滴加入乙醚 (20ml) 中的丙醛 (0.82ml), 并使其慢慢温热至室温。用饱和氯化铵猝灭反应, 并以 CH_2Cl_2 萃取, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 1.37g 产物 (62%)。

[1898] 步骤 B

[1899] 通过制备实施例 75.75 步骤 B 及 C 中所述方法, 使得自上述步骤 A 的醇反应, 得到胺。

[1900] 制备实施例 156.20

[1901]



[1902] 步骤 A

[1903] 于 0°C 下, 用 20 分钟向镁金属 (360mg) 的 THF (15ml) 溶液中逐滴加入 THF (10ml) 中的 2-溴代噻吩 (1.45ml)。使溶液温热至室温经 3 小时, 再冷却至 0°C , 此时, 经由注射器逐滴加入环丙基乙腈 (1g) 在乙醚 (30ml) 中的溶液, 并使其温热至室温, 并搅拌过夜。加入 3M HCl, 并用 CH_2Cl_2 洗涤。使水层用 NaOH 颗粒碱化, 并用乙醚萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 625mg 产物 (68%)。

[1904] 步骤 B

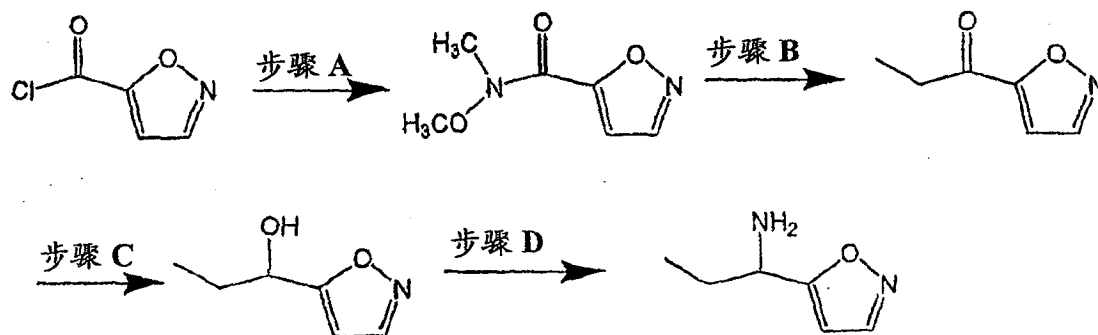
[1905] 通过制备实施例 156.17 步骤 A 中所述方法,使酮反应,得到肟。

[1906] 步骤 C

[1907] 通过制备实施例 156.17 步骤 B 中所述方法,使得自上文的肟反应,得到胺。

[1908] 制备实施例 156.21

[1909]



[1910] 步骤 A

[1911] 于 0℃ 下,向 $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3$ 、 HCl (780mg) 与酰氯 (1g) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中加入无水吡啶 (1.35ml),获得非均相混合物。使溶液温热至室温,并搅拌过夜。将 1M HCl 加入到反应物中,并将有机层分离,用盐水洗涤,以 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到 1g 产物 (85%)。

[1912] 步骤 B

[1913] 于 -78℃ 下,向 EtI (614 微升) 的乙醚 (5ml) 溶液中逐滴加入 $t\text{-BuLi}$ (1.7M, 在戊烷中, 9ml)。使混合物温热至室温 1 小时,冷却至 -78℃,向其中加入 THF (4ml) 中的得自步骤 A 的酰胺 (1g),并使其温热至 0℃ 经 2 小时。将 1M HCl 加入到反应物中,并以 CH_2Cl_2 萃取,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到 500mg 产物 (63%)。

[1914] 步骤 C

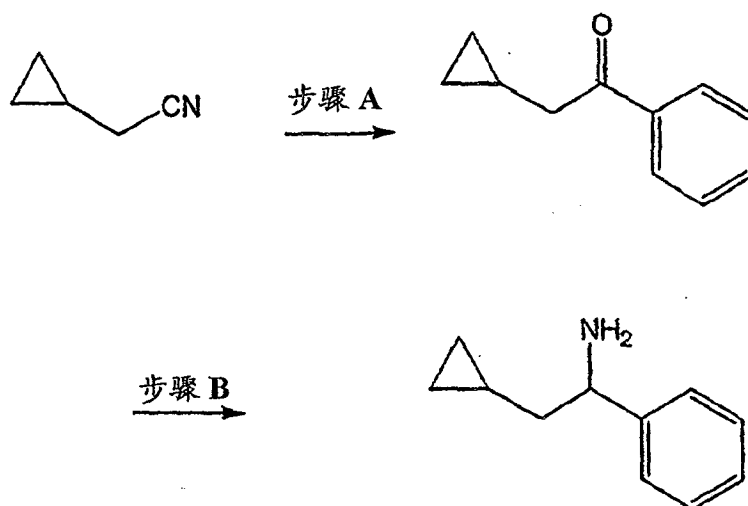
[1915] 于 0℃ 下,向酮 (800mg) 在 THF/水 (10 : 1, 20ml) 中的溶液中分次加入硼氢化钠 (363mg)。将溶液于 0℃ 下搅拌 2 小时。于真空中浓缩混合物,使残留物溶于 CH_2Cl_2 中,用 1N NaOH 与盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到 560mg 产物 (69%)。

[1916] 步骤 D

[1917] 通过制备实施例 75.75 步骤 B 与 C 中所述方法,使得自上文的醇反应,得到胺 (176mg, 59%)。

[1918] 制备实施例 156.22

[1919]



[1920] 步骤 A

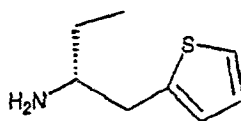
[1921] 于 0°C 下, 将 Et₂O (50ml) 中的环丙基乙腈 (12mmol) 用 PhMgBr (14mmol) 处理, 并将混合物在 0°C 下搅拌 2 小时, 然后, 于室温下搅拌过夜。加入盐酸 (3M), 再搅拌 12 小时后, 将混合物以 CH₂Cl₂ 萃取, 用盐水洗涤, 以 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到所需的酮 (1.34g, 70%)。

[1922] 步骤 B

[1923] 按照制备实施例 156.20 步骤 B 与 C 中所述方法制备胺。

[1924] 制备实施例 156.23

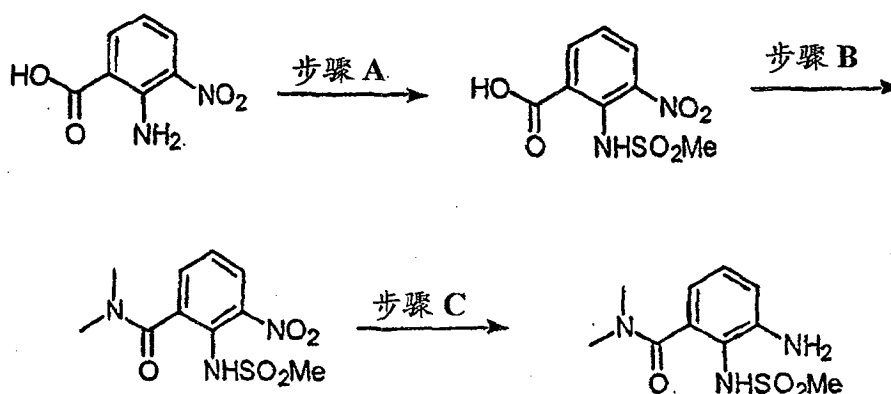
[1925]



[1926] 采用在 WO 98/11064 中 (其通过引用结合到本文中) 所述方法制备上述的胺。

[1927] 制备实施例 157

[1928]



[1929] 步骤 A

[1930] 采用已知羧酸 (J. Med. Chem. 1996, 39, 4654-4666, 其通过引用结合到本文中), 并使其经历制备实施例 112 中所概述的条件, 制备产物。

[1931] 步骤 B

[1932] 可按照用于制备实施例 2 步骤 A 中的类似方法, 但用二甲胺与得自上述步骤 A 的

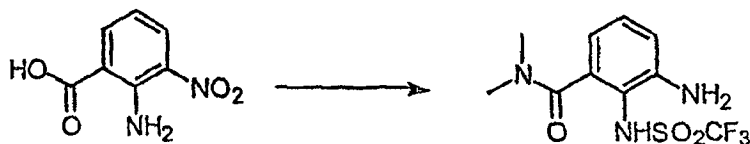
化合物,制备产物。

[1933] 步骤 C

[1934] 可按照用于制备实施例 2 步骤 B 中的类似方法,但用得自上述步骤 B 的化合物,制备产物。

[1935] 制备实施例 158

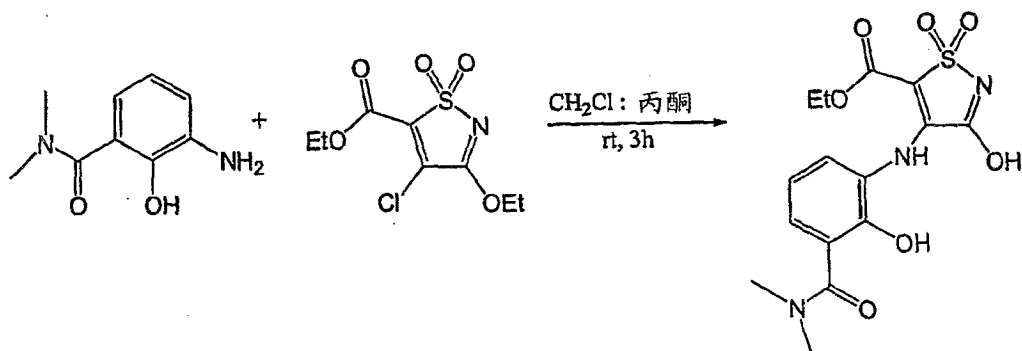
[1936]



[1937] 可按照用于制备实施例 157 步骤 A-C 中的类似方法,但在上述步骤 A 中使用三氟甲磺酰氯,制备产物。

[1938] 制备实施例 200

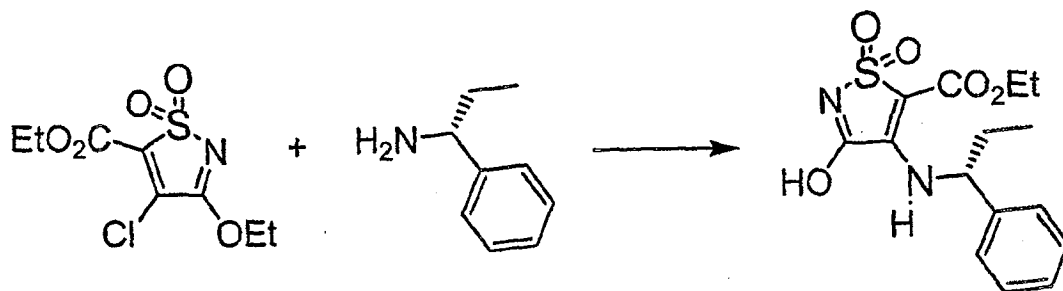
[1939]



[1940] 于室温下,将已知的 (J. Org. Chem, V 48, No :6, 1983, P 763-767) 异噻唑二氧化物中间体 (50mg, 0.19mmol) 和得自制备实施例 3 的酚性胺 (31mg, 0.19mmol) 在丙酮和二氯甲烷 (2ml, 1 : 1) 的混合物中的溶液搅拌数小时。减压除去溶剂;用丙酮处理残留物,分离沉淀的产物 3 (20mg, 27%)。

[1941] 制备实施例 201

[1942]

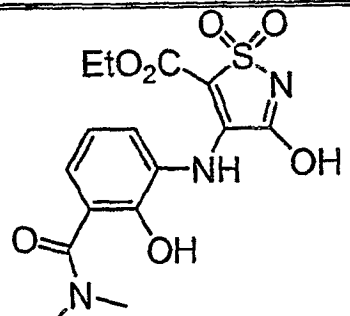
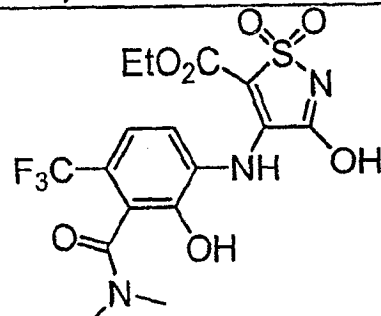
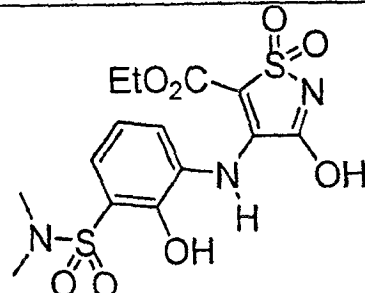
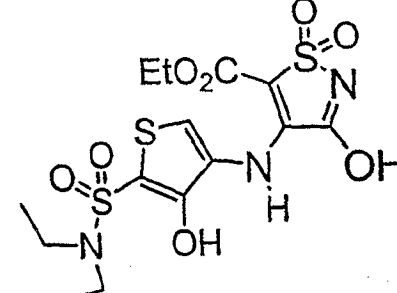


[1943] 于室温下,将已知的 (J. Org. Chem, V 48, No :6, 1983, P 763-767) 异噻唑二氧化物中间体 (53mg, 0.2mmol) 和可市售获得的胺 (28 μL, 0.2mmol) 在丙酮 (2ml, 1 : 1) 中的溶液搅拌过夜。真空浓缩,得到可直接使用的所需中间体。

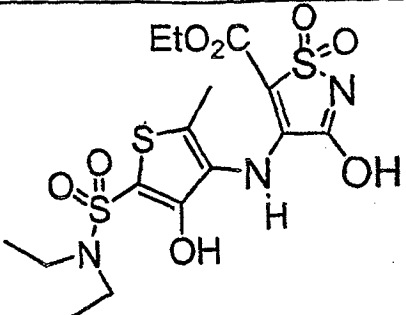
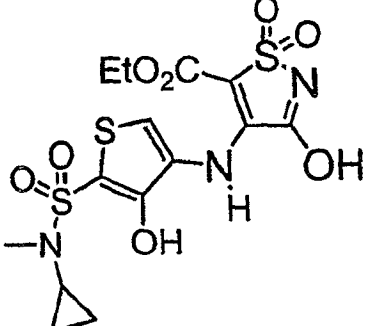
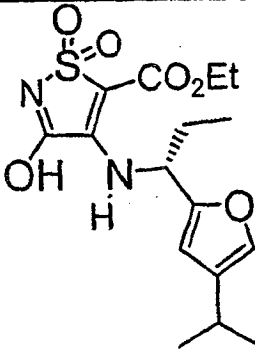
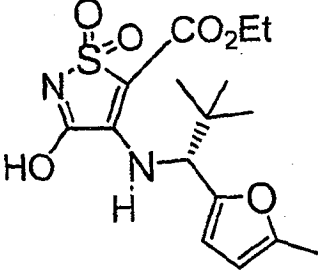
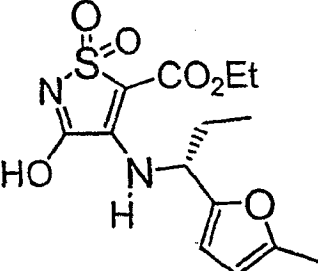
[1944] 制备实施例 300-365

[1945] 如果按照类似于制备实施例 200 中提出的方法,但用来自下表中指定的制备实施例的胺和异噻唑二氧化物中间体,可获得异噻唑二氧化物。

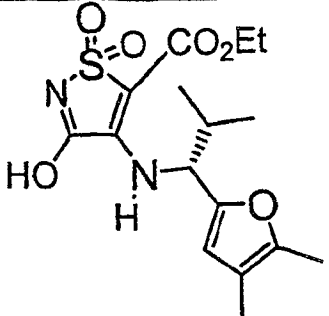
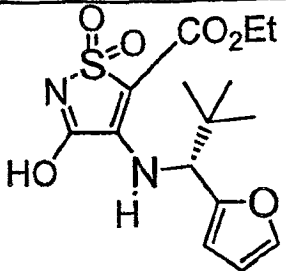
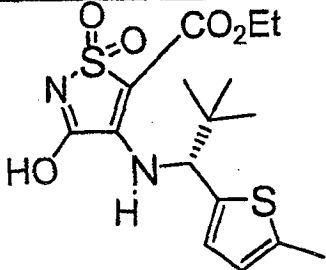
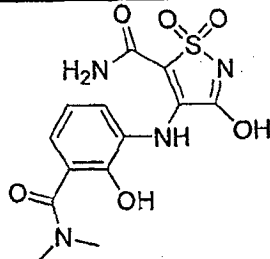
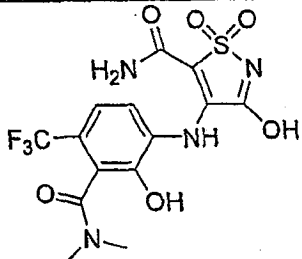
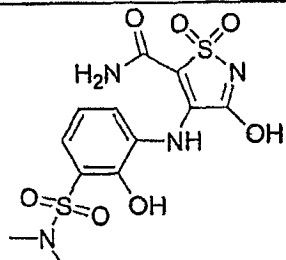
[1946]

制备 实施例	胺的制备 实施例	异噻唑二氧化物 的制备实施例	产物
300	3	22	
301	1001	22	
302	19	22	
303	13.32A	22	

[1947]

304	1316	22	
305	13.32A	22	
307	75.9	22	
308	75.44	22	
309	75.1	22	

[1948]

310	75.61	22	
311	1048	22	
312	75.20	22	
350	3	22.2	
351	1001	22.2	
352	19	22.2	

[1949]

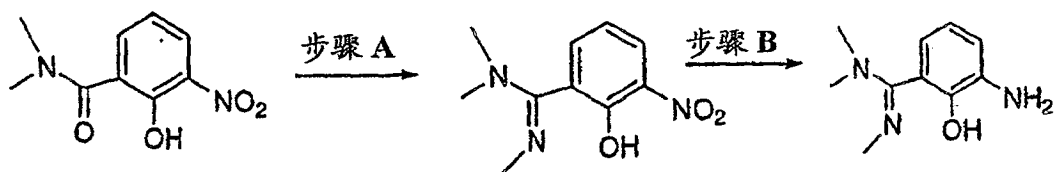
353	75.1	22.2	
354	3	22.3	
355	1001	22.3	
356	19	22.3	
357	75.1	22.3	
358	3	22.4	
359	1001	22.4	

[1950]

360	19	22.4	
361	75.1	22.4	
362	3	22.1	
363	1001	22.1	
364	19	22.1	
365	75.1	22.1	

[1951] 制备实施例 500.1

[1952]



[1953] 步骤 A

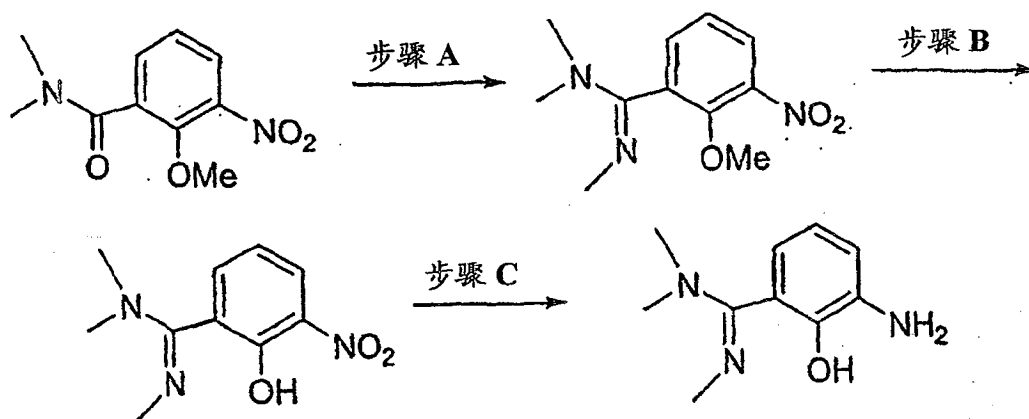
[1954] 可按照 Tetrahedron Lett., 2000, 41 (11), 1677-1680 中的类似方法 (其通过引用结合到本文中), 使用得自制备实施例 13.3 步骤 A 的硝基-酰胺, 制备脒结构。

[1955] 步骤 B

[1956] 利用得自步骤 A 的产物与制备实施例 2 步骤 B 中所述方法, 可获得所需的胺-脒。

[1957] 备选的制备实施例 500.2

[1958]



[1959] 步骤 A

[1960] 根据本领域已知的方法, 通过用 POCl₃ 和 MeNH₂ 先后处理得自制备实施例 13.3 步骤 B 的硝基-酰胺, 获得所需的化合物。

[1961] 步骤 B

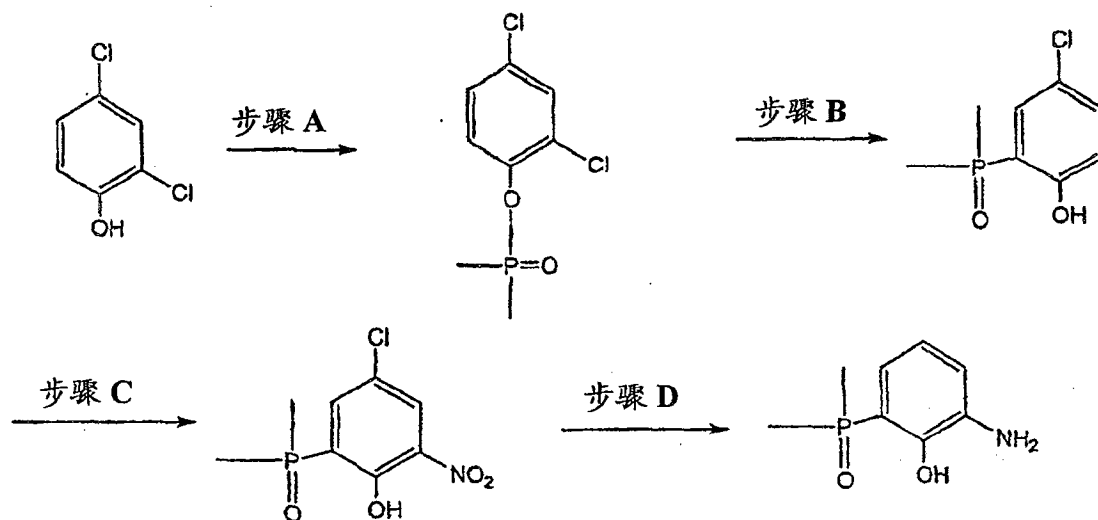
[1962] 根据制备实施例 13.3 步骤 E 中所述方法, 处理得自步骤 A 的产物, 可获得所需的化合物。

[1963] 步骤 C

[1964] 用得自步骤 B 的产物与制备实施例 2 步骤 B 中所述方法, 可获得所需的化合物。

[1965] 制备实施例 500.3

[1966]



[1967] 步骤 A

[1968] 通过按照如 Zh. Obshch. Khim. , 27, 1957, 754, 757 中所述的类似方法 (其通过引用结合到本文中), 但替代地使用 2,4- 二氯酚与二甲基次膦酰氯, 获得所需的化合物。

[1969] 步骤 B

[1970] 通过按照如 J. Organomet. Chem. ;317, 1986, 11-22 中所述的类似方法 (其通过引用结合到本文中), 获得所需的化合物。

[1971] 步骤 C

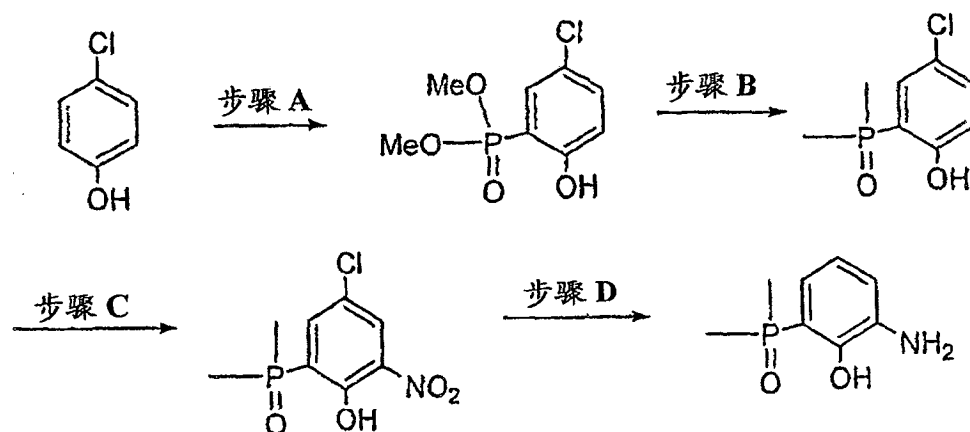
[1972] 通过按照如 J. Amer. Chem. Soc. , 77, 1955, 6221 中所述的类似方法 (其通过引用结合到本文中), 获得所需的化合物。

[1973] 步骤 D

[1974] 通过按照如 J. Med. Chem. , 27, 1984, 654-659 中所述的类似方法 (其通过引用结合到本文中), 获得所需的化合物。

[1975] 备选的制备实施例 500.4

[1976]



[1977] 步骤 A

[1978] 通过按照如 Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem. ;EN;61,12,1991, 119-129 中所述的类似方法 (其通过引用结合到本文中), 但替代地使用 4- 氯酚, 获得所需的化合物。

[1979] 步骤 B

[1980] 通过采用如 Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem. ;EN;61,12,1991, 119-129 中的类似方法 (其通过引用结合到本文中), 但替代地使用 MeMgBr, 制备所需的化合物。

[1981] 步骤 C

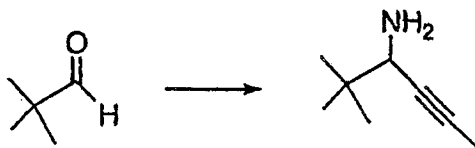
[1982] 通过按照如 J. Amer. Chem. Soc. , 77, 1955, 6221 中所述的类似方法 (其通过引用结合到本文中), 获得所需的化合物。

[1983] 步骤 D

[1984] 通过按照如 J. Med. Chem. , 27, 1984, 654-659 中所述的类似方法 (其通过引用结合到本文中), 获得所需的化合物。

[1985] 制备实施例 500.5

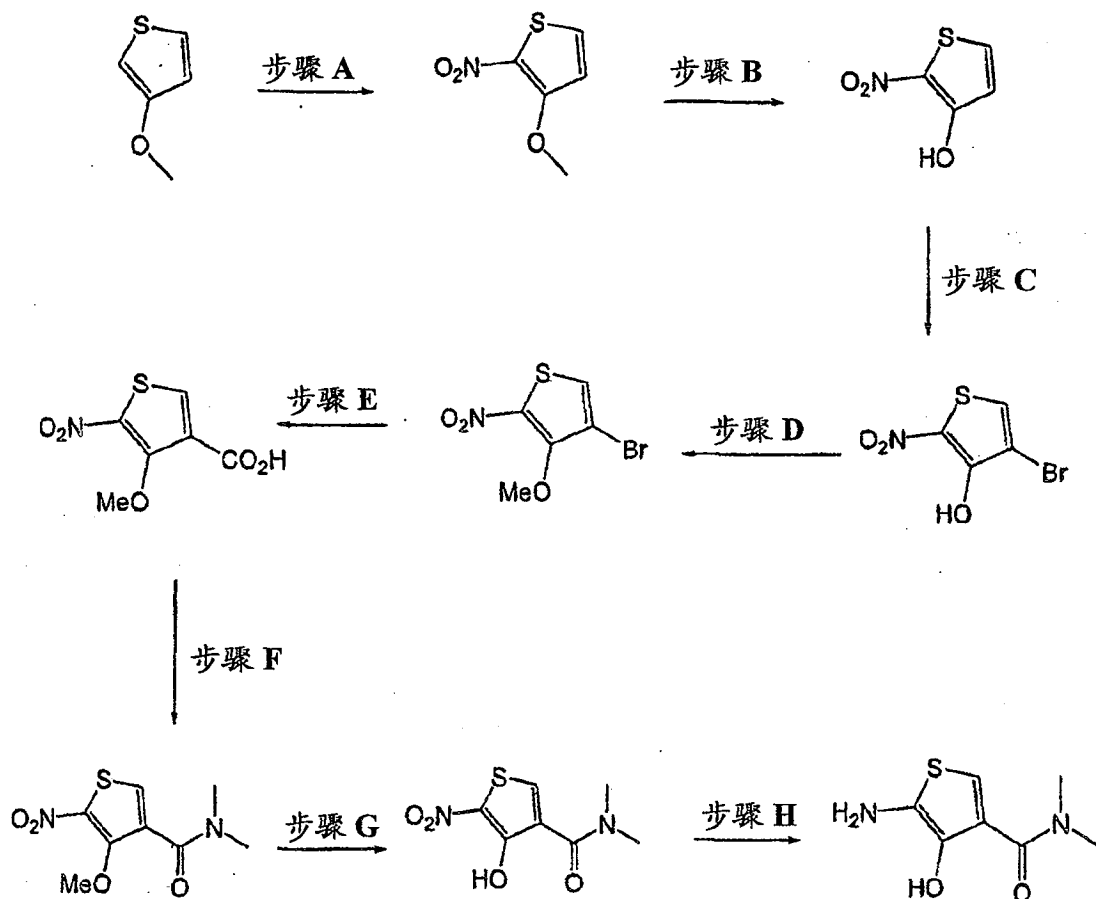
[1986]



[1987] 通过按照如 J. Org. Chem. 1998, 63, 2824-2828 中所提出的类似方法 (其通过引用结合到本文中), 但使用 CH_3CCMgBr , 可获得所需的化合物。

[1988] 制备实施例 500.6

[1989]



[1990] 步骤 A

[1991] 通过按照制备实施例 13.1 步骤 B 中所述方法, 使用 3-甲氧基噻吩, 可获得所需的产物。

[1992] 步骤 B

[1993] 通过用得自步骤 A 的产物, 并按照制备实施例 13.19 步骤 E 中所述方法, 可获得所需的化合物。

[1994] 步骤 C

[1995] 用得自步骤 B 的产物, 并按照制备实施例 13.29 步骤 D 中所述方法, 可获得所需的化合物。

[1996] 步骤 D

[1997] 通过用得自步骤 C 的产物, 并按照制备实施例 13.3 步骤 B 中所述方法, 可获得所需的化合物。

[1998] 步骤 E

[1999] 根据标准文献方法,通过于 -78°C 下,用 $n\text{-BuLi}$ 在 THF 中处理得自步骤 D 的产物,并用 CO_2 使所形成的阴离子猝灭,于含水酸后处理后,可获得所需的化合物。

[2000] 步骤 F

[2001] 用得自步骤 E 的产物与制备实施例 13.19 步骤 C 中所述方法,可获得所需的化合物。

[2002] 步骤 G

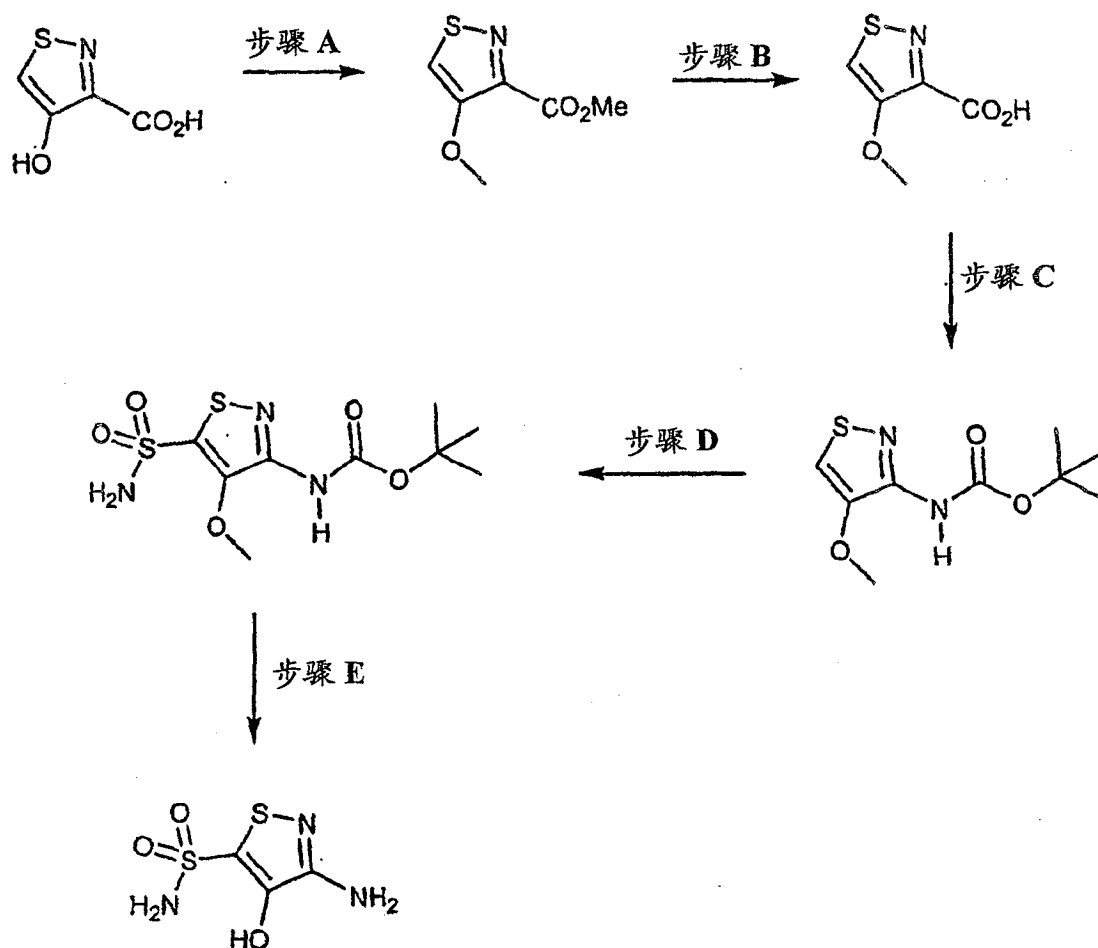
[2003] 通过用得自步骤 F 的产物,并按照制备实施例 13.19 步骤 E 中所述方法,可获得所需的化合物。

[2004] 步骤 H

[2005] 用得自步骤 G 的产物,并按照制备实施例 2 步骤 B 中所述方法,可获得所需的化合物。

[2006] 制备实施例 500.7

[2007]



[2008] 步骤 A

[2009] 如果用类似制备实施例 13.3 步骤 B 中所使用的方法,但用得自 Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(9), 1996, 1043 (其通过引用结合到本文中) 的羟基酸,可获得所需的甲氧基化合物。

[2010] 步骤 B

[2011] 如果用类似制备实施例 13.19 步骤 B 中所使用的方法,但用得自上述步骤 A 的产物,可获得所需的化合物。

[2012] 步骤 C

[2013] 如果用类似 Synth. Commun. 1980, 10, 第 107 页中所使用的方法(其通过引用结合到本文中),但用得自上述步骤 B 的产物与叔-丁醇,可获得所需的化合物。

[2014] 步骤 D

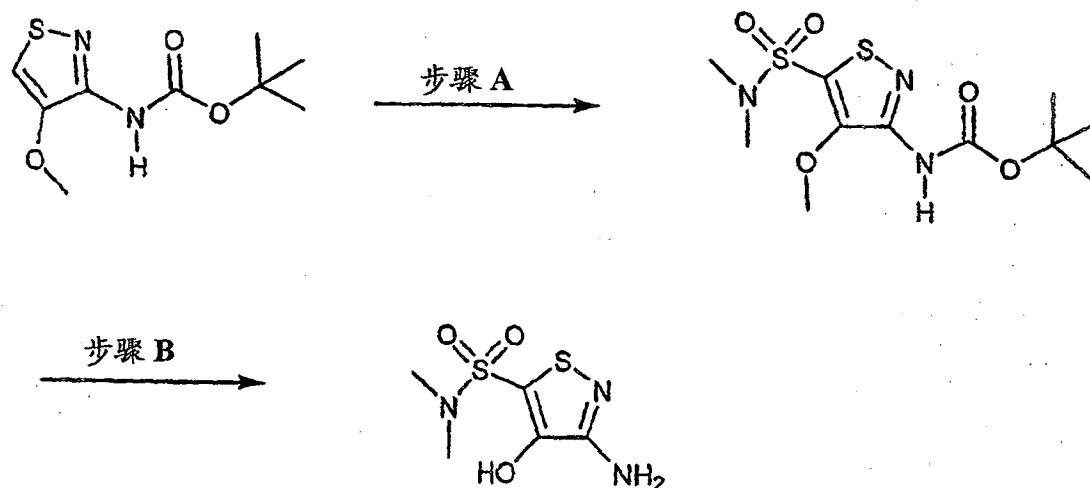
[2015] 如果用类似 Synthesis, 1986, 1031 中所使用的方法(其通过引用结合到本文中),但用得自上述步骤 C 的产物,可获得所需的磺酰胺化合物。

[2016] 步骤 E

[2017] 如果用类似制备实施例 13.19 步骤 E 中所使用的方法,但用得自上述步骤 D 的产物,可获得所需的化合物。

[2018] 制备实施例 500.8

[2019]



[2020] 步骤 A

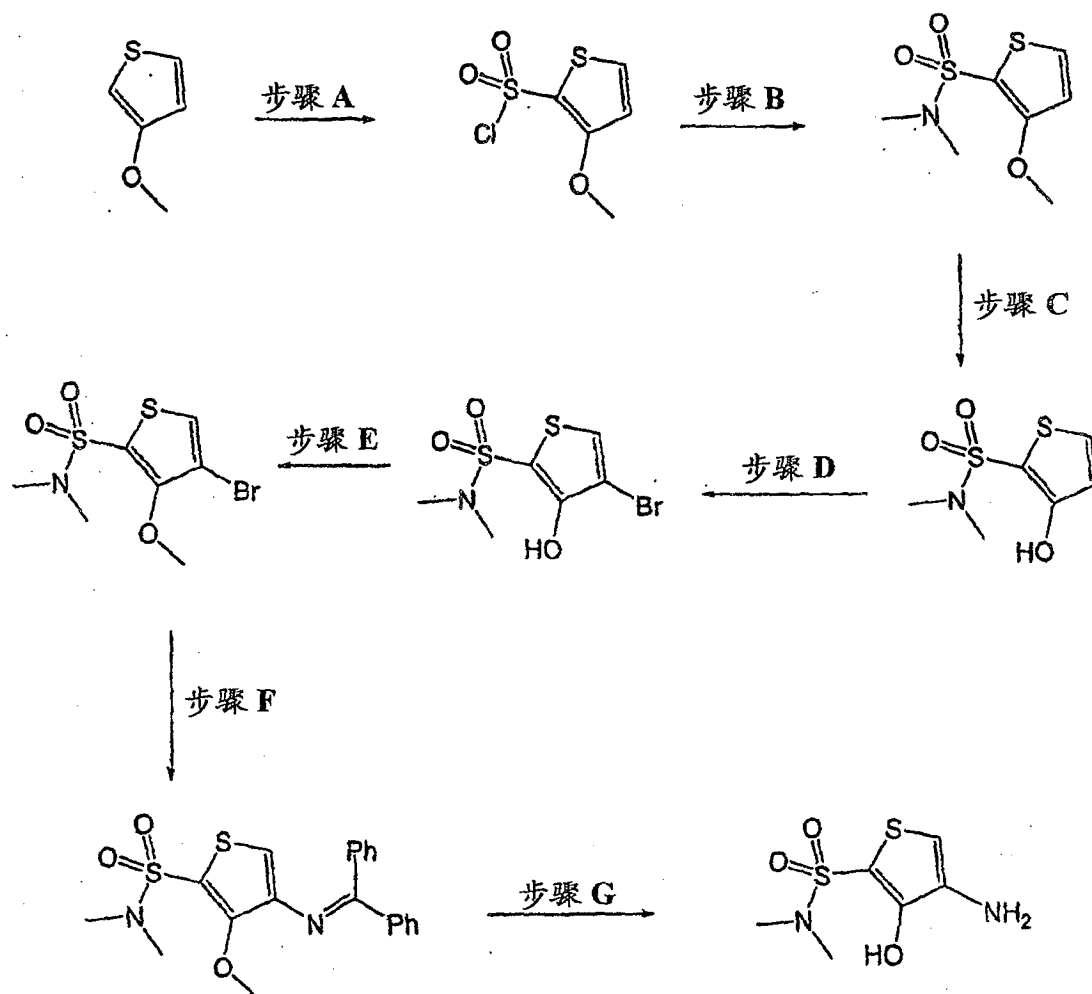
[2021] 如果用 BuLi (2.2 当量) 在 THF 中处理得自实施例 1125 的步骤 C 的产物,接着,用 N,N-二甲基氨磺酰氯 (1.1 当量) 猝灭反应混合物,可获得产物。

[2022] 步骤 B

[2023] 使用上述步骤 A 的产物,并按照制备实施例 500.7 的步骤 E,可获得标题化合物。

[2024] 制备实施例 500.9

[2025]



[2026] 步骤 A

[2027] 于 -78°C 下, 向 3-甲氧基噻吩 (3g) 的二氯甲烷 (175ml) 溶液中逐滴加入氯代磺酸 (8.5ml)。将混合物于 -78°C 下搅拌 15 分钟, 并于室温下搅拌 1.5 小时。然后, 将混合物小心倾倒至碎冰中, 并用二氯甲烷萃取。将提取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 经过 1 英寸硅胶垫过滤。使滤液于真空中浓缩, 得到所需的化合物 (4.2g)。

[2028] 步骤 B

[2029] 使得自上述步骤 A 的产物 (4.5g) 溶于二氯甲烷 (140ml) 中, 并加入三乙胺 (8.8ml), 接着加入 THF 中的二乙胺 (2M, 21ml)。将所形成的混合物于室温下搅拌过夜。将混合物以盐水与饱和碳酸氢盐 (水溶液) 洗涤, 并用盐水再次洗涤, 经硫酸钠干燥, 经过 1 英寸硅胶垫过滤。于真空中浓缩滤液, 得到所需的化合物 (4.4g)。

[2030] 步骤 C

[2031] 使得自上述步骤 B 的产物 (4.3g) 溶于二氯甲烷 (125ml) 中, 并在 -78°C 浴中冷却。加入三溴化硼溶液 (1.0M, 在二氯甲烷中, 24.3ml)。将混合物搅拌 4 小时, 同时使温度从 -78°C 慢慢增加至 10°C 。加入 H_2O , 分离两液层, 用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层与提取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到 3.96g 所需的羟基化合物。

[2032] 步骤 D

[2033] 使得自上述步骤 C 的产物 (3.96g) 溶于 125ml 二氯甲烷中, 并加入碳酸钾 (6.6g),

接着加入溴 (2ml)。将混合物于室温下搅拌 5 小时,以 100ml H_2O 使反应猝灭。将含水混合物用 0.5N 氯化氢水溶液调节至 pH ~ 5,用二氯甲烷萃取。将提取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,经过硅藻土垫过滤。使滤液于真空中浓缩,获得 4.2g 所需的溴化合物。

[2034] 步骤 E

[2035] 使得自步骤 D 的产物 (4.2g) 溶于 100ml 丙酮中,并加入碳酸钾 (10g),接着加入碘甲烷 (9ml)。将混合物加热至回流,并持续 3.5 小时。冷却至室温后,经过硅藻土垫过滤混合物。使滤液于真空中浓缩成深褐色残留物,使其经快速柱层析纯化,用二氯甲烷-己烷 (1 : 1, v/v) 溶离,得到 2.7g 所需的产物。

[2036] 步骤 F

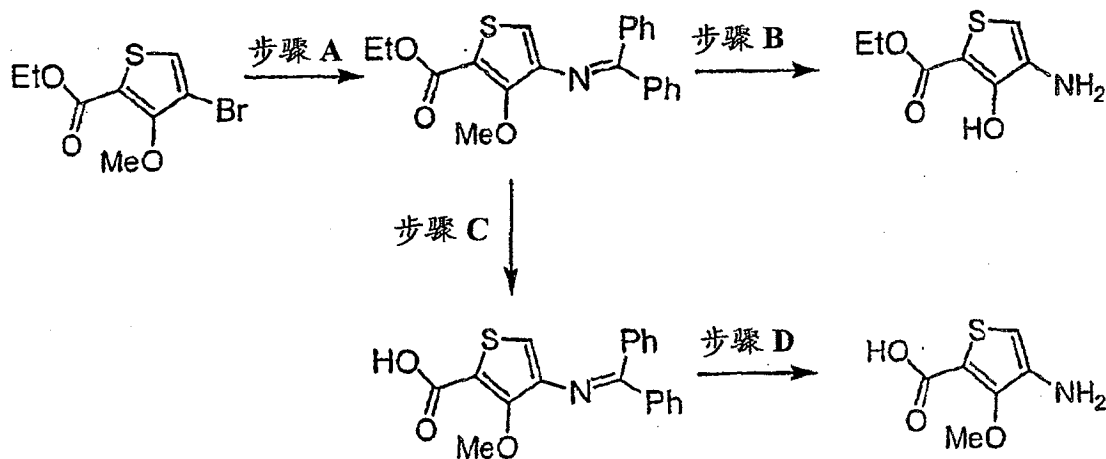
[2037] 按照类似制备实施例 13.19 步骤 D 的方法,使得自步骤 E 的产物 (2.7g) 转化成所需的亚胺化合物 (3g)。

[2038] 步骤 G

[2039] 使得自步骤 F 的亚胺产物 (3g) 溶于 80ml 二氯甲烷中,并在 $-78^{\circ}C$ 浴中冷却。逐滴加入三溴化硼溶液 (1.0M, 在二氯甲烷中, 9.2ml)。将混合物从 $-78^{\circ}C$ 至 $5^{\circ}C$ 搅拌 4.25 小时。加入 H_2O (50ml), 并分离各层。用二氯甲烷萃取水层。将有机层与提取物合并,用盐水洗涤,及浓缩成油状残留物。使残留物溶于 80ml 甲醇中,于室温下,与乙酸钠 (1.5g) 及羟基胺盐酸盐 (0.95g) 一起搅拌 2 小时。将混合物倒入氢氧化钠 (1.0M 水溶液, 50ml) 与乙醚 (100ml) 的含水混合物中。分离两液层。将水层用乙醚洗涤三次。将合并的乙醚洗液以 H_2O 再萃取一次。将水层合并,用二氯甲烷洗涤一次,使用 3.0M 与 0.5M 氯化氢水溶液调节至 pH ~ 6,及用二氯甲烷萃取。将有机提取物合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空中浓缩,得到 1.2g 所需的胺化合物。

[2040] 制备实施例 600

[2041]



[2042] 步骤 A

[2043] 按照制备实施例 13.19 步骤 D 中所述方法,从已知溴代酯 (1.0g) 制备亚胺,得到 1.1g (79%),为黄色固体。

[2044] 步骤 B

[2045] 按照制备实施例 13.19 步骤 E 中所述方法,使步骤 A 的产物 (0.6g) 反应,得到胺产物 0.19g (64%)。

[2046] 步骤 C

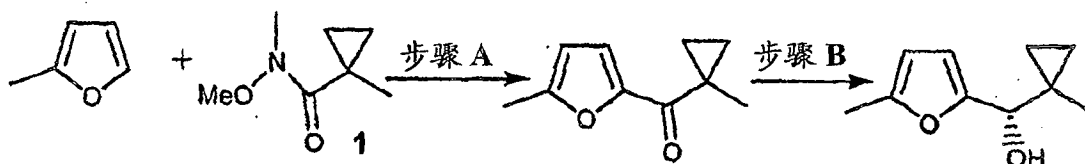
[2047] 按照制备实施例 13.19 步骤 B 中所述方法,使步骤 B 的产物 (1.0g) 反应,得到酸,为黄色固体 0.9g (94%)。

[2048] 步骤 D

[2049] 按照制备实施例 13.19 步骤 E 中所述方法,使步骤 C 的产物 (0.35g) 反应,得到氨基酸,为黄色固体 0.167g (93%)。

[2050] 制备实施例 601

[2051]



[2052] 步骤 A

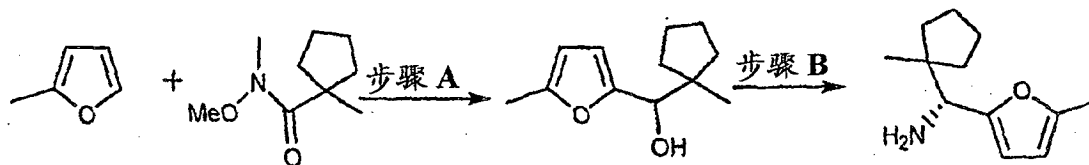
[2053] 于 -78°C 下,向 2-甲基呋喃 (1.72g) 的乙醚溶液中加入 BuLi (8.38ml),并在室温下搅拌半小时。使反应混合物再次冷却至 -78°C ,并以环丙基酰胺 1 使反应猝灭,且于 -78°C 下搅拌两小时,及慢慢温热至室温。将反应混合物于室温下搅拌三小时,并通过加入饱和氯化铵溶液使反应猝灭。将混合物取至分液漏斗中,以水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤,并除去溶剂,获得粗制酮,使用柱层析使其纯化,获得酮 3.0g (87%),为淡黄色油。

[2054] 步骤 B

[2055] 于 0°C 下,向得自上述步骤 A 的酮 (1.0g) 的 THF (5.0ml) 溶液中逐滴加入 R-甲基氧氮硼杂茂啉 (oxazaborolidine) (1.2ml, 1M, 在甲苯中),接着加入与二甲硫复合的硼烷溶液 (1.85ml, 2M, 在 THF 中)。将反应混合物于 0°C 下搅拌 30 分钟,然后,于室温下搅拌一小时。使反应混合物冷却至 0°C ,并小心加入 MeOH。将混合物搅拌 20 分钟,并于减压下浓缩。将残留物用乙醚萃取,用水、1M HCl (10ml)、饱和碳酸氢钠 (10.0ml)、水及盐水洗涤。使有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,及除去溶剂,获得粗制醇,使其经硅胶层析纯化,获得纯的醇 0.91g (91%),为黄色油。

[2056] 制备实施例 601.A

[2057]



[2058] 步骤 A

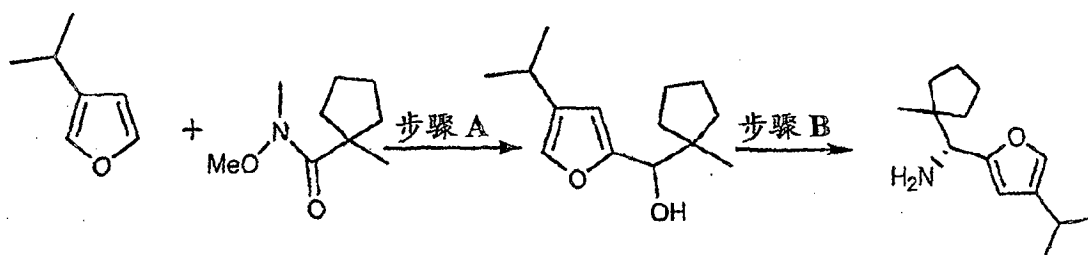
[2059] 如果按照制备实施例 601 中所述方法,但使用环戊基酰胺代替环丙基酰胺 (根据标准方法制备),可获得所需的醇。

[2060] 步骤 B

[2061] 如果按照制备实施例 13.25 中所述方法,但替代地使用得自上述步骤 A 的醇,可获得标题胺。

[2062] 制备实施例 601. B

[2063]



[2064] 步骤 A

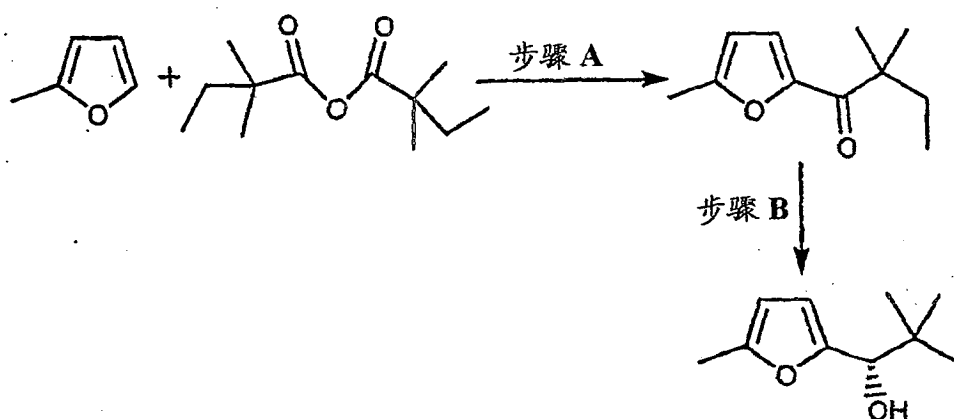
[2065] 如果按照制备实施例 601. A 中所述方法, 但使用 4-异丙基呋喃代替 5-甲基呋喃, 可获得所需的醇。

[2066] 步骤 B

[2067] 如果按照制备实施例 13. 25 中所述方法, 但替代地使用得自上述步骤 A 的醇, 可获得标题胺。

[2068] 制备实施例 602

[2069]



[2070] 步骤 A

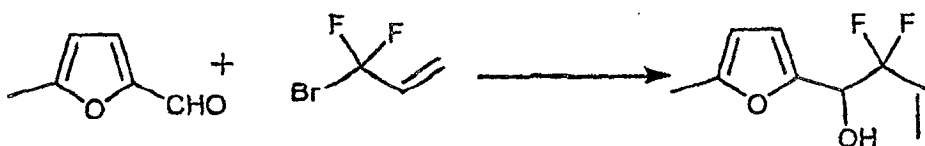
[2071] 将 2-甲基呋喃 (1.0g) 和酮 (2.6g) 的等摩尔混合物与 SnCl_4 (0.05ml) 混合, 并于 100°C 下加热 3 小时。使反应混合物冷却后, 加入水 (10ml), 接着加入饱和碳酸钠溶液, 直到其变成碱性为止。将反应混合物用乙醚萃取数次, 并以水、盐水洗涤合并的乙醚层, 及经无水硫酸钠干燥。过滤, 并除去溶剂, 获得粗制酮, 使用硅胶层析使其纯化, 获得酮 0.9g (43%), 为黄色油。

[2072] 步骤 B

[2073] 按照制备实施例 601 中所提出的类似方法获得标题醇。

[2074] 制备实施例 603

[2075]



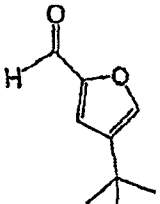
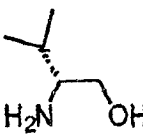
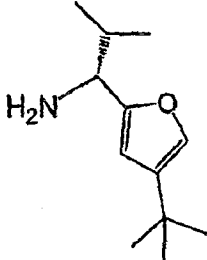
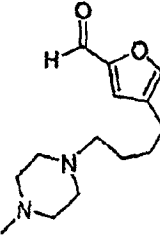
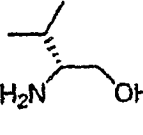
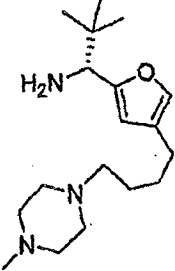
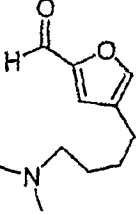
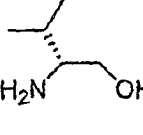
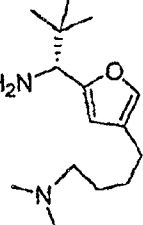
[2076] 向 5-甲基呋喃-2-醛 (1.0g) 与 3-溴-3,3-二氟丙烯 (2.24g) 的 DMF (30ml) 溶

液中加入铝粉末 (1.66g) 和碘化锂 (50.0mg)。将反应混合物搅拌过夜, 以水稀释, 用乙醚提取。将乙醚层用水、盐水洗涤, 经硅胶层析纯化, 获得纯的醇 2.8g (92%)。

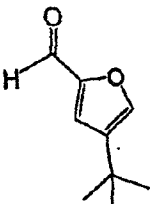
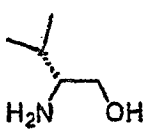
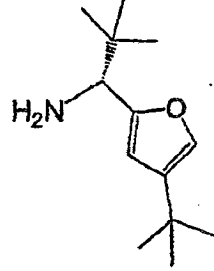
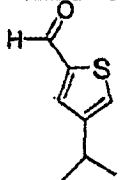
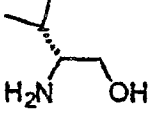
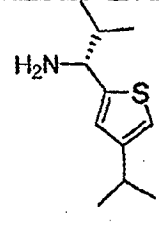
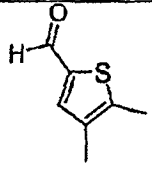
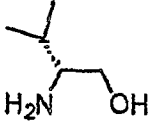
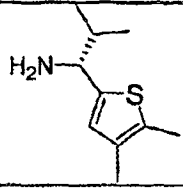
[2077] 制备实施例 603A-603F

[2078] 如果按照制备实施例 64 的方法, 使用下表中的醛、氨基醇及有机锂, 可获得下表中的光学纯的胺产物。

[2079]

制备 实施例	醛	氨基醇	有机锂	产物
603A	 (见制备 实施例 1004B)		iPrLi	
603B			tBuLi	
603C			tBuLi	

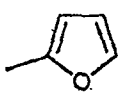
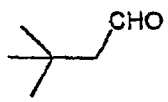
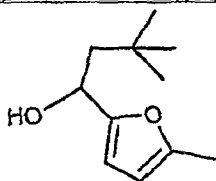
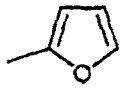
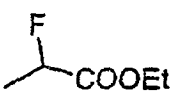
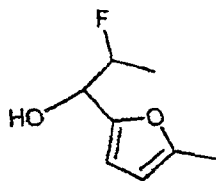
[2080]

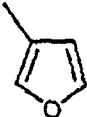
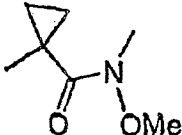
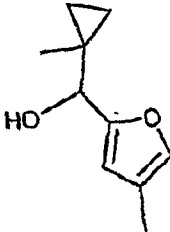
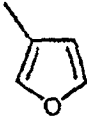
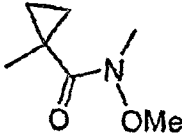
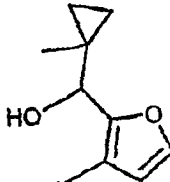
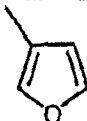
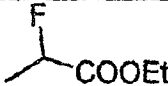
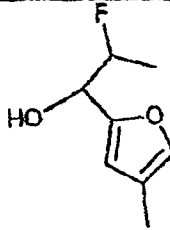
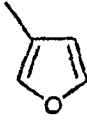
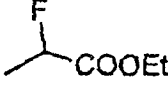
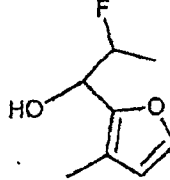
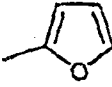
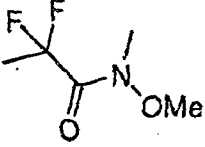
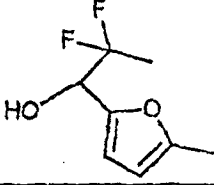
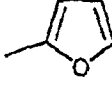
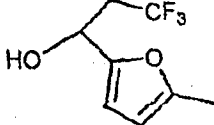
603D	 (见制备 实施例 1004B)		tBuLi	
603E	 (见制备 实施例 1002B)		iPrLi	
603F			iPrLi	

[2081] 制备实施例 604-611

[2082] 按照制备实施例 13. 25 或 601 中所提出的类似方法, 制备下列醇。

[2083]

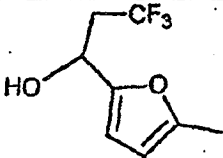
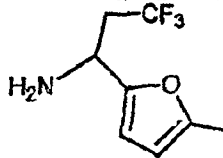
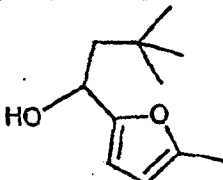
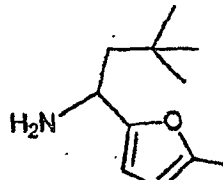
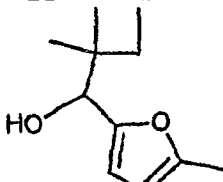
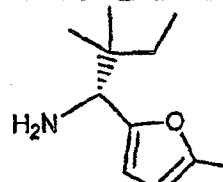
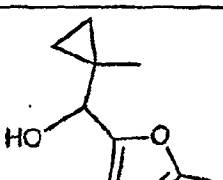
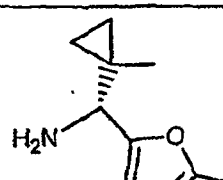
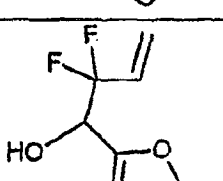
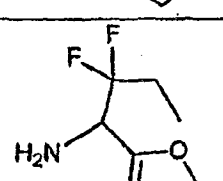
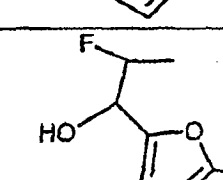
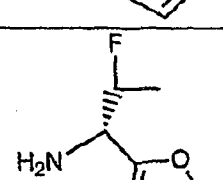
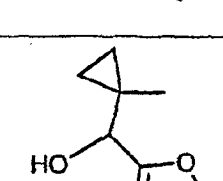
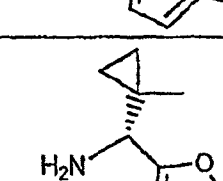
制备实施例	呋喃	亲电子剂	醇	产率
604				86%
605				69%

606				84%
607				82%
608				60%
609				65%
610				82%
611				89%

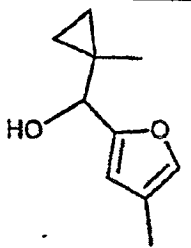
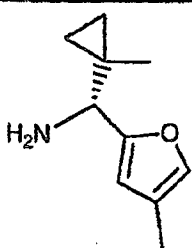
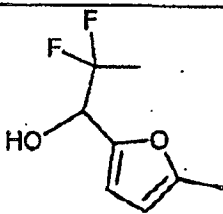
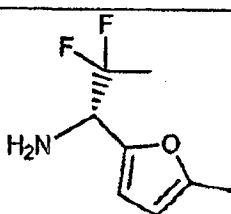
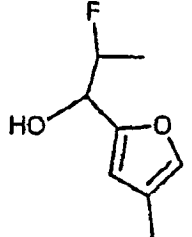
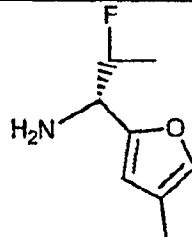
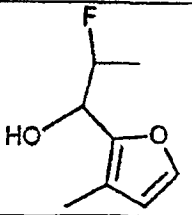
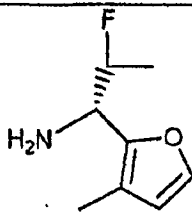
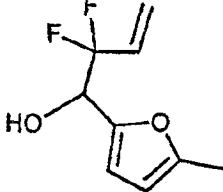
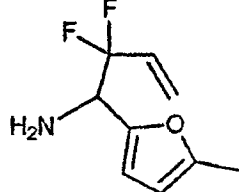
[2085] 制备实施例 620-631

[2086] 按照类似制备实施例 13.25 中所述方法,自相应的醇制备下列胺。

[2087]

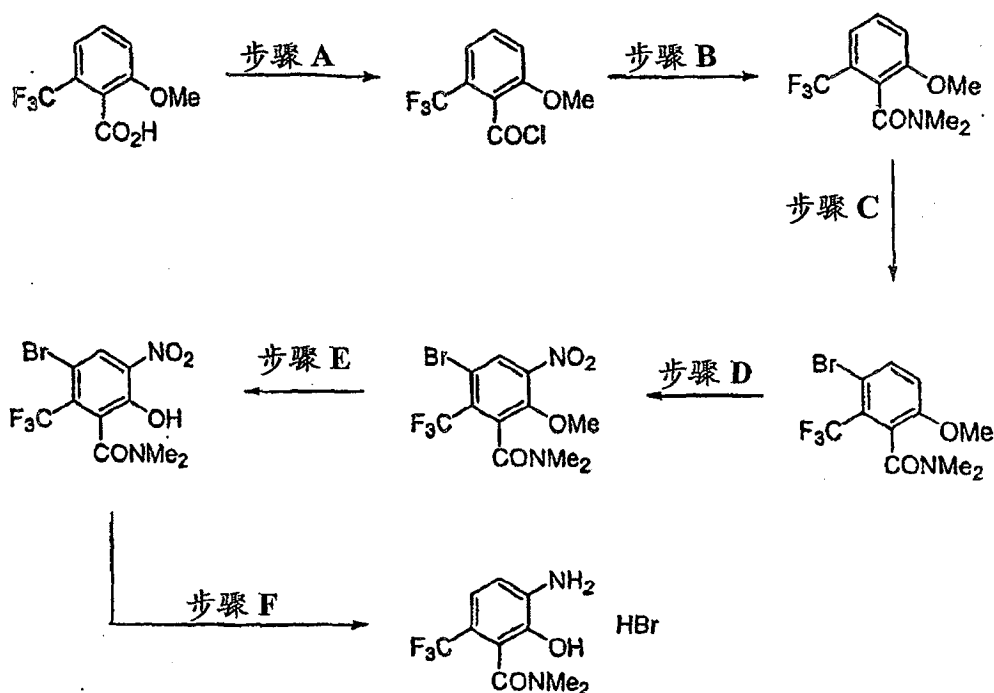
制备 实施例	醇	胺	%产率
620			28
621			58
622			69
623			81
624			82
625			45
626			57

[2088]

627			58
628			54
629			53
630			50
631			82%

[2089] 制备实施例 1001

[2090]



[2091] 步骤 A

[2092] 将草酰氯 (3ml, 34.27mmol) 逐滴加入到 2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯甲酸 (1.5g, 6.81mmol) (根据已知方法制备, 参阅: EP0897904B1)、N,N-二甲基甲酰胺 (0.3ml) 及二氯甲烷 (40ml) 的混合物中, 并于室温下搅拌。将反应混合物搅拌过夜。蒸发溶剂与过量的草酰氯, 并于真空下干燥, 获得 2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯甲酰氯, 为固体, 其无需纯化而使用。

[2093] 步骤 B

[2094] 将得自上述步骤 A 的 2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (约 6.81mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 中的溶液逐滴加入到 4-(二甲氨基)吡啶 (42mg, 0.34mmol)、三乙胺 (2.8ml, 20.09mmol) 和 2M 二甲胺溶液在四氢呋喃 (7ml, 14mmol) 与二氯甲烷 (30ml) 中的混合物中, 于室温下搅拌。将反应混合物搅拌过夜。加入二氯甲烷与水的混合物。分离有机相, 以 1N HCl 溶液、水及饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 及浓缩。使残留物经柱层析纯化 (乙酸乙酯: 己烷, 3 : 1v/v), 得到产物, 为白色固体 (1.24g, 74%, 经两个步骤)。

[2095] 步骤 C

[2096] 使得自上述步骤 B 的酰胺 (1.8g, 7.28mmol)、四氯化碳 (25ml) 及铁粉 (305mg, 5.46mmol) 的混合物, 冷却至 0℃。逐滴加入溴 (0.94ml, 18.34mmol), 并搅拌。加入后, 将混合物于室温下搅拌 1 小时, 并于 50℃ 下搅拌 3 小时。使混合物冷却至室温, 用二氯甲烷稀释, 及慢慢倾倒至冷的 10% NaHSO₃ 溶液中。于室温下搅拌 0.5 小时后, 分离有机层, 并浓缩, 得到产物, 为白色固体 (2.26g, 95%)。

[2097] 步骤 D

[2098] 于 0℃ 下, 将浓硫酸 (10ml) 逐滴加入到装有得自上述步骤 C 的溴化物 (600mg, 1.84mmol) 的烧瓶中, 并搅拌。然后, 逐滴加入硝酸 (0.2ml, 4.76mmol) 与浓硫酸 (0.3ml) 的混合物。加入后, 将混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物加入到冰水中, 用 15% NaOH 溶液中和至 pH7, 用二氯甲烷萃取。使有机层浓缩, 得到产物, 为白色固体 (621mg, 91%)。熔

点 92°C , m/e 371 (MH^+)。

[2099] 步骤 E

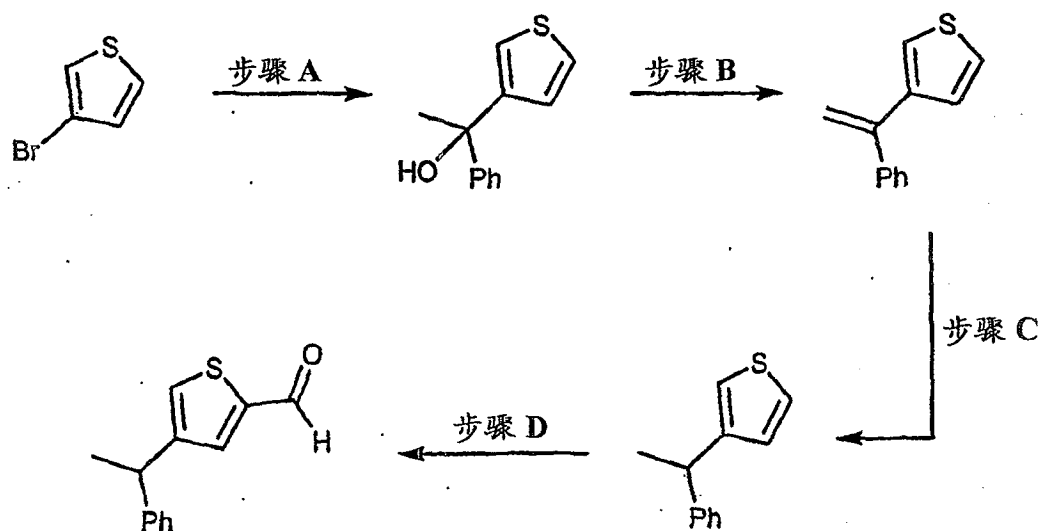
[2100] 使得自上述步骤 D 的化合物 (1.2g, 3.23mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液冷却至 -75°C 。逐滴加入二氯甲烷中的 1M BBr_3 溶液 (7.5ml, 7.5mmol), 并搅拌。将混合物于 -75°C 下搅拌 2 小时。将混合物加入到冰水中。于室温下搅拌 0.5 小时后, 用二氯甲烷萃取混合物。浓缩有机物, 并使残留物经柱层析纯化 (二氯甲烷-甲醇, 9 : 1v/v), 得到产物, 为黄色固体 (1.05g, 91%)。 m/e 357 (MH^+)。

[2101] 步骤 F

[2102] 使得自上述步骤 E 的化合物 (1.08g, 3.02mmol)、甲醇 (30ml) 及 10% Pd-C (250mg) 的混合物, 于 50psi 及室温下, 经氢化作用 6 小时。经过一层硅藻土过滤混合物。浓缩滤液, 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (930mg, 96%)。熔点 132°C , m/e 249。

[2103] 制备实施例 1002

[2104]



[2105] 步骤 A

[2106] 向 3-溴代噻吩 (3.8ml) 的冷却 (-70°C) 的醚化 (45ml, 无水) 溶液中逐滴加入 BuLi (30ml, 1.6M, 在己烷中), 并将混合物于 -70°C 下搅拌 20 分钟。逐滴加入乙醚 (6ml) 中的苯乙酮 (4.6ml), 并于 -70°C 下搅拌。3 小时后, 使混合物温热至室温, 并加入饱和 NH_4Cl (水溶液), 用乙醚提取混合物。使有机相干燥 (Na_2SO_4), 并于真空中浓缩, 得到标题化合物, 其无需进一步纯化而使用于步骤 B 中。

[2107] 步骤 B

[2108] 于 70°C 及减压下, 将得自上述步骤 A 的粗产物与草酸 (0.375g) 一起搅拌 3 小时, 然后, 冷却至室温, 并用乙醚萃取。使有机相干燥 (Na_2SO_4), 并于真空中浓缩, 得到产物, 为淡黄色液体 (5.7g, 78%, 步骤 A-B)。

[2109] 步骤 C

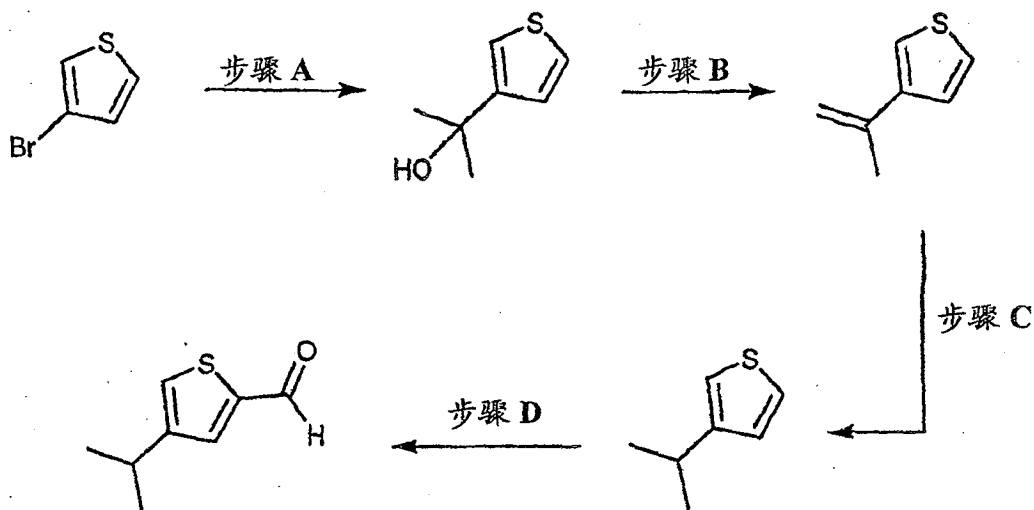
[2110] 向用二氯甲烷稀释 (30ml) 并含有三乙基硅烷 (6ml) 的得自上述步骤 B 的产物 (4.2g) 中加入二氯甲烷 (7.5ml) 中的 TFA (3ml)。于室温下搅拌 10 分钟后, 使混合物在真空中浓缩, 得到产物, 为无色液体 (4.61g, 80%)。

[2111] 步骤 D

[2112] 向得自上述步骤 C 的噻吩产物 (1.5g) 的醚化 (3.5ml, 无水) 溶液中, 加入 BuLi (3.2ml, 2.5M), 并将混合物在回流下加热 15 分钟, 冷却至室温, 及逐滴加入乙醚 (3.5ml) 中的 DMF (0.8ml)。搅拌 30 分钟后, 加入饱和 NH_4Cl (水溶液), 并用乙醚萃取混合物。使有机相干燥 (Na_2SO_4), 并于真空中浓缩, 得到标题化合物 (1.71g, 98%)。

[2113] 制备实施例 1002B

[2114]



[2115] 步骤 A

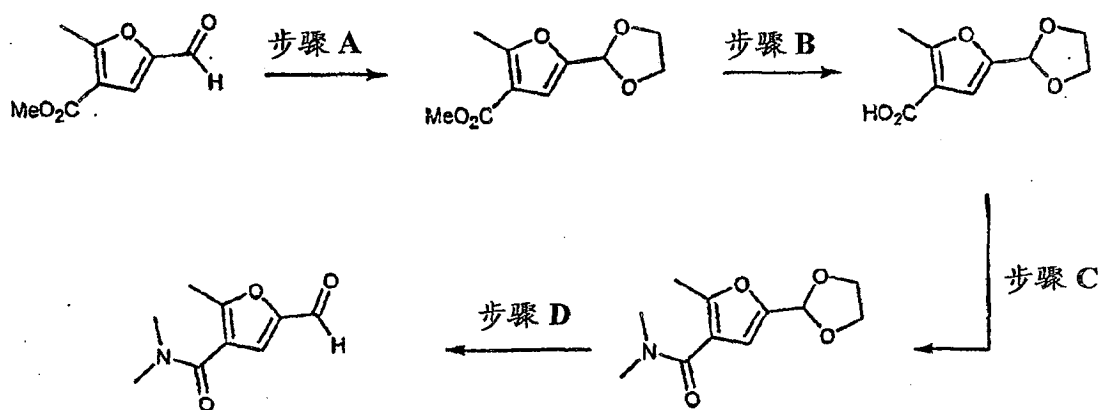
[2116] 按照制备实施例 1002 步骤 A 中所述的方法, 但使用丙酮代替苯乙酮, 获得 2-噻吩-3-基-2-丙醇。

[2117] 步骤 B、C、D

[2118] 按照制备实施例 1002 步骤 B 至 D 中所述的方法, 使得自上述步骤 A 的产物转化成标题 4-异丙基-2-噻吩-醛。

[2119] 制备实施例 1003

[2120]



[2121] 步骤 A

[2122] 将醛 (0.50g) 与乙二醇 (1ml)、苯 (40ml) 及 pTSA 单水合物 (30mg) 合并, 并于回流下搅拌 20 小时。冷却至室温, 加入 EtOAc 与饱和 NaHCO_3 (水溶液), 分离有机相, 于真空中浓缩, 经硅胶层析纯化 (EtOAc-己烷, 1:4), 得到无色液体 (60mg)。

[2123] 步骤 B

[2124] 于 45℃ 下, 将得自上述步骤 A 的产物 (0.607g) 与 1N NaOH (水溶液) 一起搅拌过夜, 然后, 冷却至室温, 以 3N HCl 酸化, 用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤, 并于真空中浓缩, 获得固体 (5.0g)。

[2125] 步骤 C

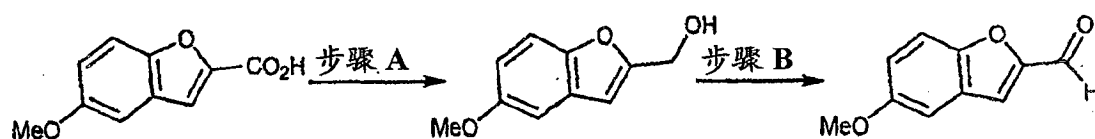
[2126] 按照如同用于制备实施例 1 中的类似方法, 但用得自上述步骤 B 的产物与 THF (2M) 中的二甲胺, 获得产物 (1.21g 粗品)。

[2127] 步骤 D

[2128] 使得自上述步骤 C 的产物溶于 THF 中, 并与 0.3N HCl (水溶液) 一起搅拌, 及在室温下搅拌 4 小时。于真空中浓缩, 获得淡黄色油 (1.1g, 67%)。

[2129] 制备实施例 1004

[2130]



[2131] 步骤 A

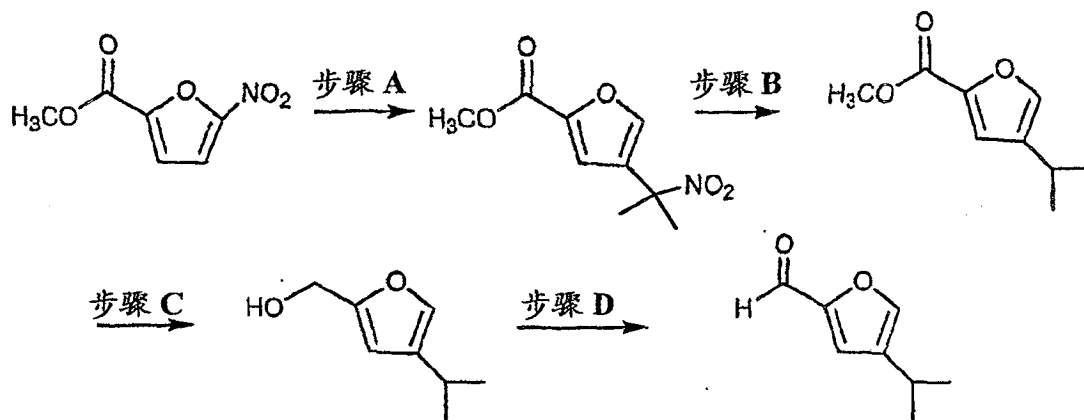
[2132] 向甲氧基苯并呋喃-2-羧酸 (1g) 的冷却 (-78℃) 溶液中加入 DIBAL (30ml, 1M, 在 THF 中)。于搅拌 20 分钟后, 使混合物温热至室温, 并搅拌 4 小时, 然后, 倒入饱和 NH_4Cl (水溶液) (35ml) 中。于室温下搅拌 20 分钟后, 加入 6M HCl (水溶液), 并用 EtOAc 萃取混合物, 使有机相干燥, 然后, 在真空中浓缩。经硅胶层析纯化 (EtOAc-己烷, 3 : 7), 获得醇, 为固体 (0.4g, 97%)。

[2133] 步骤 B

[2134] 将得自上述步骤 A 的产物 (0.9g)、EtOAc (50ml) 及 MnO_2 (5.2g) 的混合物, 于室温下搅拌 22 小时, 然后过滤, 并于真空中浓缩。使固体再溶于 EtOAc (50ml) 中, 加入 MnO_2 (5.2g), 及将混合物再搅拌 4 小时。过滤, 浓缩, 及硅胶纯化 (EtOAc-己烷, 1 : 3), 获得标题化合物, 为固体 (0.60g, 67%)。

[2135] 制备实施例 1004A

[2136]



[2137] 步骤 A

[2138] 向叔-丁醇钾 (2.5g) 在 HMPA (20ml) 中的搅拌溶液中逐滴加入 2-硝基丙烷 (2ml)。

5 分钟后,将 5-硝基-2-呋喃甲酸甲酯 (3.2g) 的 HMPA(8ml) 溶液加入到混合物中,并搅拌 16 小时。加入水,并用 EtOAc 萃取含水混合物。将 EtOAc 层以水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。使粗制物质经快速柱层析纯化(己烷/EtOAc,6 : 1),得到 3.6g 产物(90%)。

[2139] 步骤 B

[2140] 向得自步骤 A 的产物 (3.6g) 的甲苯 (16ml) 溶液中加入氢化三丁基锡 (5.4ml),接着加入 AIBN(555mg)。将混合物加热至 85°C 3.5 小时。冷却后,将混合物经快速柱层析分离(己烷/EtOAc,7 : 1),获得 2.06g 产物 (73%)。

[2141] 步骤 C

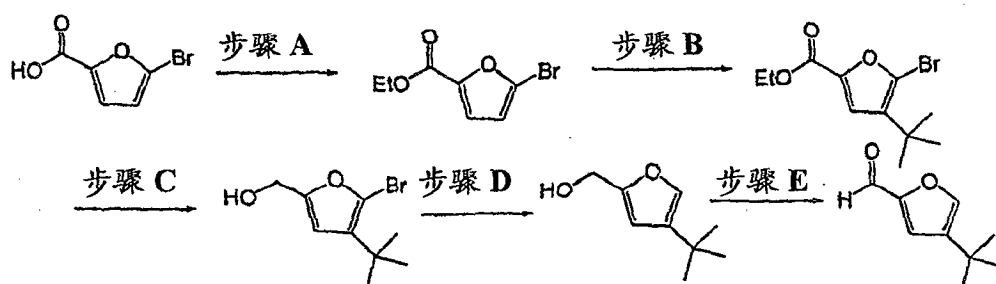
[2142] 于 0°C 下,向得自步骤 B 的产物 (2.05g) 的 THF(60ml) 溶液中加入 LAH 溶液 (1M, 在乙醚中,12.8ml)。将反应物于室温下搅拌 30 分钟。加入水与 1MNaOH,直到沉淀物形成为止,以 EtOAc 稀释,搅拌 30 分钟,然后经过硅藻土垫过滤。使有机滤液于真空中浓缩,得到 1.56g 产物 (93%)。

[2143] 步骤 D

[2144] 向得自步骤 C 的产物 (2.15g) 的 CH_2Cl_2 (100ml) 溶液中加入 CH_2Cl_2 (45ml) 中的 Dess-Martin 氧化剂 (7.26g),并搅拌 30 分钟。用乙醚 (200ml) 稀释混合物。将有机层以 1N NaOH、水及盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到油与固体。用乙醚萃取此物质,并过滤。一些固体自滤液中结晶析出,再次过滤,于真空中浓缩滤液,得到 2.19g 产物。

[2145] 制备实施例 1004B

[2146]



[2147] 步骤 A

[2148] 于室温下,向 5-溴-2-呋喃甲酸 (15g) 在 CH_2Cl_2 (275ml) 中的悬浮液中加入草酰氯 (6.9ml),接着加入催化量的 $\text{N,N}'$ -二甲基甲酰胺 ((0.3ml)。将混合物搅拌 1 小时,此时,加入 EtOH(20ml) 与 TEA(22ml),然后将其搅拌过夜。使混合物于真空中浓缩,并以己烷和己烷/ CH_2Cl_2 萃取。于真空中浓缩提取物,得到油 (17.2g,93%)。

[2149] 步骤 B

[2150] 将得自步骤 A 的产物 (17.2g)、三氯化铝 (19.52g) 及二硫化碳 (150ml) 在烧瓶中混合。用 45 分钟逐滴加入正-十八烷基溴 (24.4g) 的二硫化碳 (50ml) 溶液。将反应物搅拌 2.5 小时,此时,加入 300ml 碎冰与水。分离各层,并将有机层以饱和碳酸氢钠、水及盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,并于真空中浓缩。使粗制物质经快速柱层析纯化(己烷/ CH_2Cl_2 ,3 : 1),得到 7.91g 产物 (37%)。

[2151] 步骤 C

[2152] 在 -10°C 下, 向 THF (140ml) 中的得自步骤 B 的产物 (7.9g) 中加入 LAH 溶液 (1M, 在 THF 中, 28.5ml)。将溶液于 15°C 下搅拌 2.5 小时。将水与 1MNaOH 小心加入到混合物中, 接着加入 EtOAc, 并将其搅拌 1.5 小时。通过硅胶垫过滤反应物, 于真空中浓缩滤液, 得到 6.48g 粗产物 (100%)。

[2153] 步骤 D

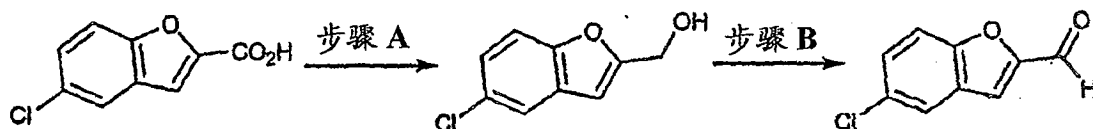
[2154] 使得自步骤 C 的产物 (6.32g) 溶于 THF (140ml) 中, 并冷却至 -78°C 。逐滴加入 t-BuLi 的溶液 (2.5M, 在己烷中, 22ml), 并将其搅拌 15 分钟。然后, 加入过量的水 (70ml), 并将反应物再搅拌一小时。加入 CH_2Cl_2 (300ml) 与盐水 (50ml), 并分离各层。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并于真空中浓缩, 得到 5.33g 粗产物。

[2155] 步骤 E

[2156] 向得自步骤 D 的产物 (5.33g) 的 CH_2Cl_2 (100ml) 溶液中加入 Dess-Martin periodinane 在 CH_2Cl_2 中的溶液 (15 重量%, 12.6g)。将混合物搅拌 1.5 小时, 然后, 用乙醚 (400ml) 稀释, 并以 1N NaOH、水及盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并经过硫酸镁 / 硅胶垫过滤。使滤液于真空中浓缩, 并经由快速柱层析纯化 (己烷 / EtOAc, 50 : 1, 25 : 1), 得到 3.06g 油 (74%)。

[2157] 制备实施例 1005

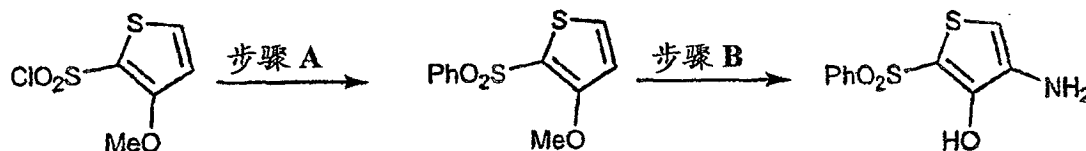
[2158]



[2159] 按照如制备实施例 1004 中所述的类似方法, 但用 5-氯基苯并呋喃-2-羧酸 (1.5g), 获得标题化合物 (固体, 0.31g, 24%)。

[2160] 制备实施例 1006

[2161]



[2162] 步骤 A

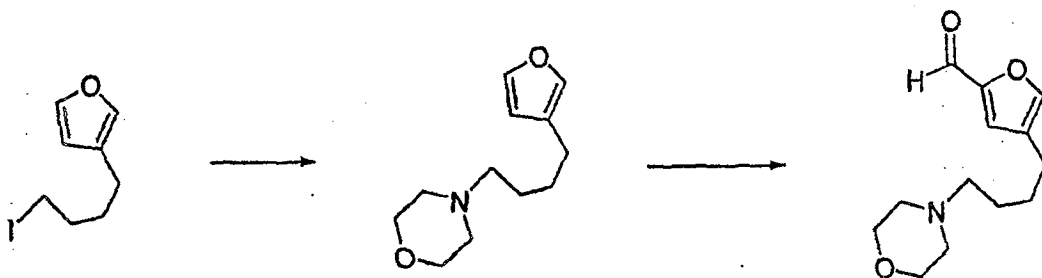
[2163] 于 20°C 下, 将得自制备实施例 13.29 步骤 A 的磺酰氯 (1.5g) 与 AlCl_3 及苯一起搅拌 15 分钟。用 NaOH 处理, 以 Et_2O 萃取, 于真空中浓缩, 经柱层析纯化 (硅胶, 己烷-EtOAc, 5 : 2), 获得苯基 (1.5g, 84%, $\text{MH}^+ = 255$)。

[2164] 步骤 B

[2165] 按照如同用于制备实施例 13.29 步骤 C-G 中的类似方法, 但用得自上述步骤 A 的砜, 制备标题化合物 (0.04g, 27%, $\text{MH}^+ = 256$)。

[2166] 制备实施例 1030

[2167]



[2168] 步骤 A

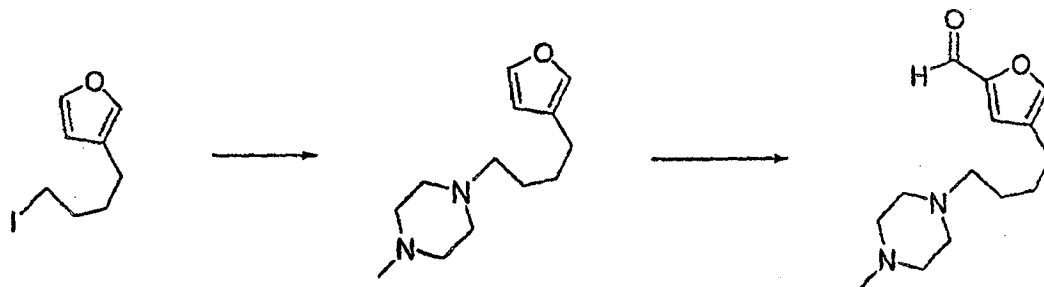
[2169] 于室温下,将制备实施例 34.18 步骤 B 的产物 (2g, 8mmol) 与吗啉 (0.9ml, 10.29mmol) 及 K_2CO_3 (2.2g, 15.9mmol) 在 50ml 丙酮中一起搅拌,获得吗啉代丁基呋喃衍生物 (1.22g, 73%)。

[2170] 步骤 B

[2171] 按照如制备实施例 34.18 步骤 D 中的类似方法,但使用得自上述步骤 A 的产物 (1.2g),制备标题醛 (0.9g, 66%, 1 : 0.7 区域异构性混合物)。

[2172] 制备实施例 1030-A

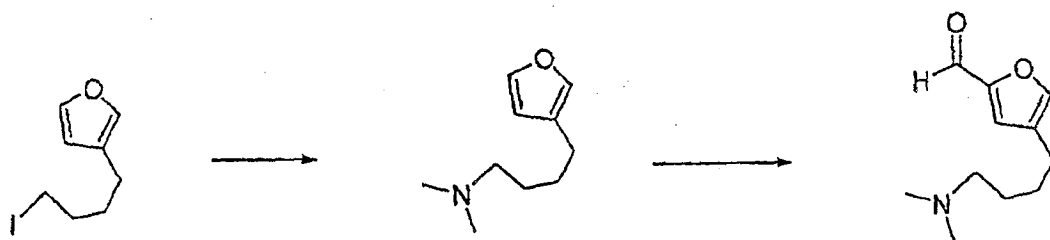
[2173]



[2174] 可按照如制备实施例 1030 步骤 A-B 中的类似方法,但使用 N-甲基哌嗪代替吗啉,制备标题醛。

[2175] 制备实施例 1030-B

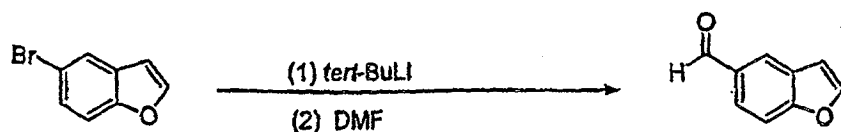
[2176]



[2177] 可按照如制备实施例 1030 步骤 A-B 中的类似方法,但使用 N,N-二甲胺代替吗啉,制备标题醛。

[2178] 制备实施例 1031

[2179]

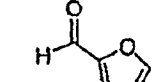
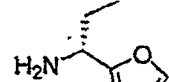


[2180] 使 5-溴代苯并呋喃 (950mg, 4.82mmol) 在无水乙醚 (12ml) 中的溶液冷却至 $-78^{\circ}C$ 。于氩气下,逐滴加入戊烷中的 1.7M 叔-BuLi 溶液 (6ml, 10.2mmol)。加入后,将

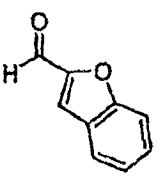
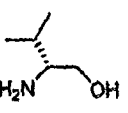
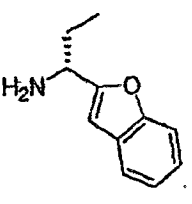
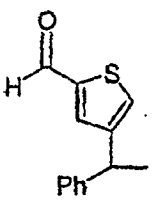
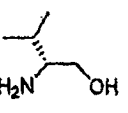
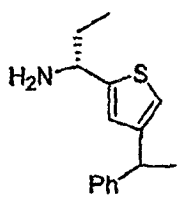
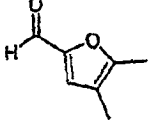
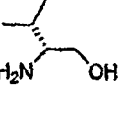
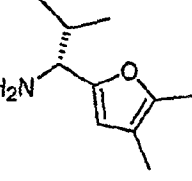
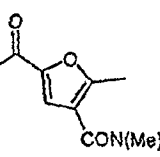
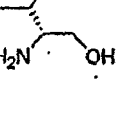
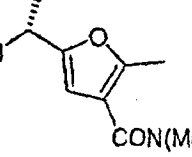
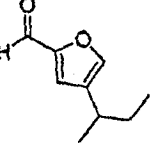
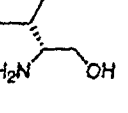
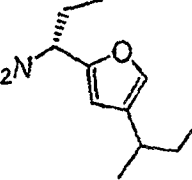
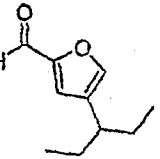
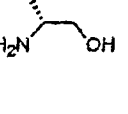
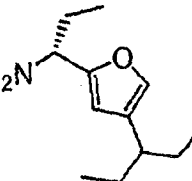
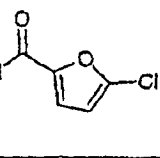
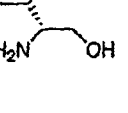
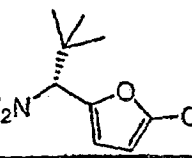
混合物于 -78°C 下搅拌 20 分钟,接着加入 DMF (0.8ml) 与乙醚 (1ml) 的混合物。使混合物温热至室温,并搅拌 0.5 小时。加入乙酸乙酯。将混合物倾至饱和氯化铵溶液中。分离有机层,并浓缩。使残留物经柱层析纯化 (乙酸乙酯 - 己烷, 1 : 5v/v), 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (490mg, 70%)。

[2181] 制备实施例 1040-1054

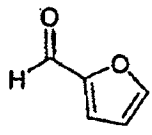
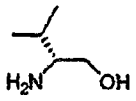
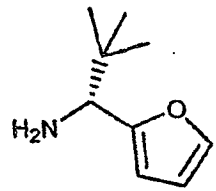
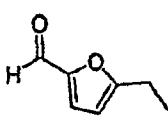
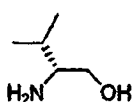
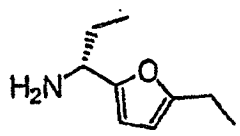
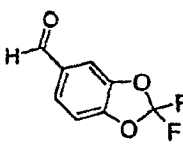
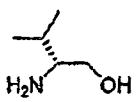
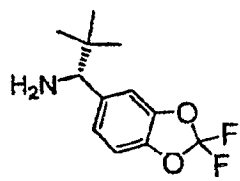
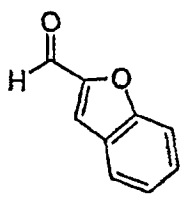
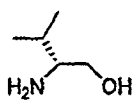
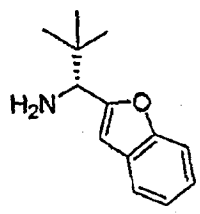
[2182] 按照制备实施例 64 中所述方法,但使用下表中的可市售获得(或所制备)的醛、氨基醇及有机锂试剂,获得下表中的光学纯的胺产物。

制备 实施例	醛	氨基醇	有机锂	产物	1. 产率(%) 2. (M+1) ⁺
1040			EtLi		1. 24% 2. 267

[2184]

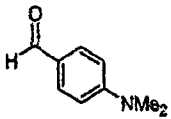
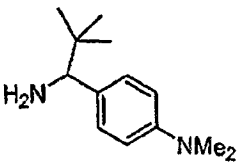
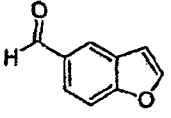
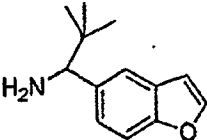
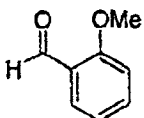
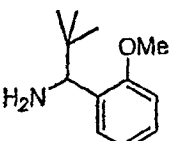
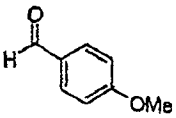
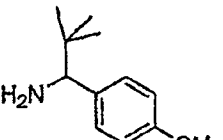
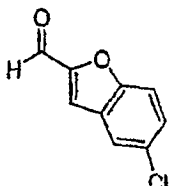
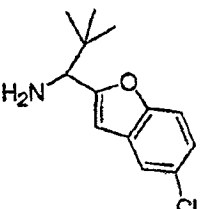
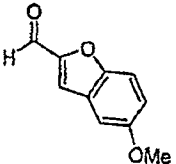
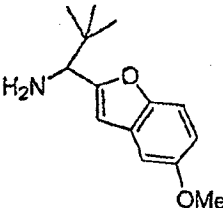
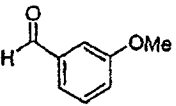
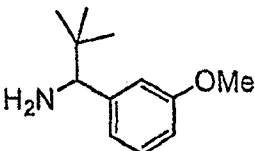
1041			EtLi		1. 94% 2. 176 (m/e)
1042			EtLi		1. 67% 2. 229 (M-16)
1043			i-PrLi		1. 60% 2. 151 (M-16)
1044			EtLi		1. 74% 2. 194 (M-16)
1045			EtLi		1. 33% 2. 165 [M-NH2] ⁺
1046			EtLi		1. 31 2. 179 [M-NH2] ⁺
1047			t-BuLi		1. 31% 2. 188

[2185]

1048			t-BuLi		1. 10% 2. 154
1049			EtLi		1. 73% 2. 137 [M-NH2] ⁺
1051			t-BuLi		1. 17%
1054			t-BuLi		1. 79% 2. 151 (M-16)

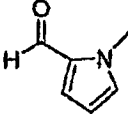
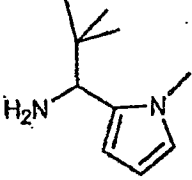
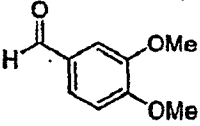
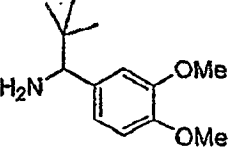
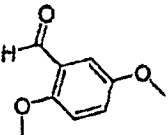
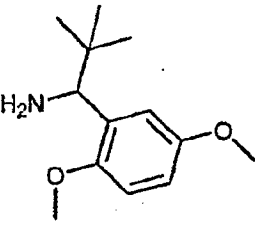
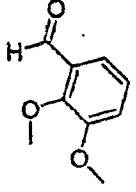
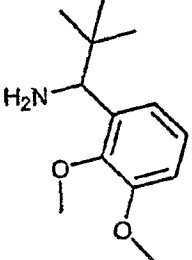
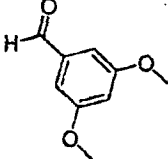
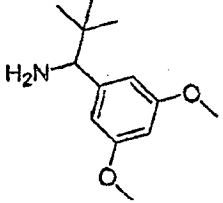
[2186] 制备实施例 1100-1126

[2187] 按照制备实施例 34 中所述方法,但使用下表中所示的可市售获得的醛与 Grignard/ 有机锂试剂,获得胺产物。

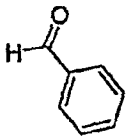
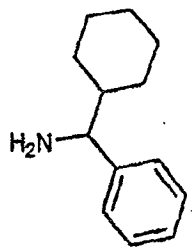
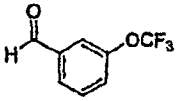
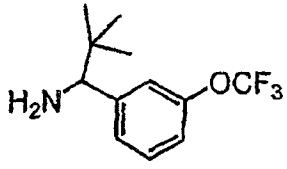
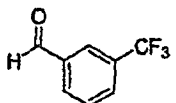
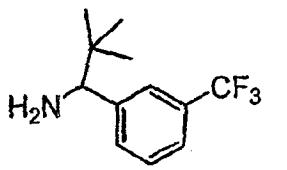
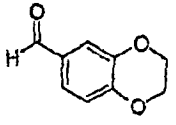
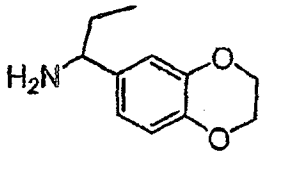
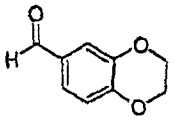
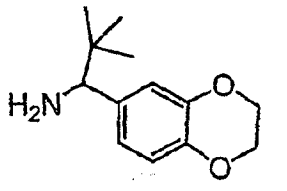
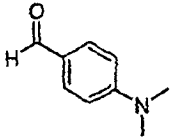
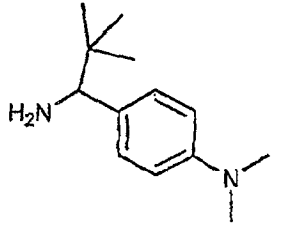
制备 实施例	醛	有机金属试剂	产物	1. 产率(%) 2. (M+1) ⁺
1100		t-BuLi		1. 83% 2. 190 (M-16)
1101		t-BuLi		1. 46% 2. 204
1102		t-BuLi		1. 48% 2. 194
1103		t-BuLi		1. 51% 2. 194
1104		t-BuLi		1. 12% 2. 238
1105		t-BuLi		1. 39% 2. 234
1106		t-BuLi		1. 44% 2. 194 (m/e)

[2188]

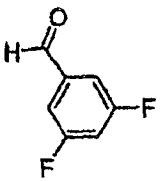
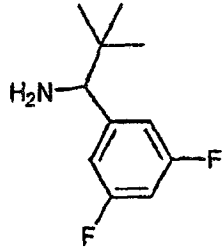
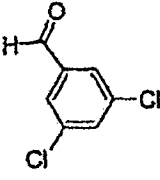
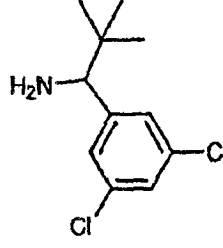
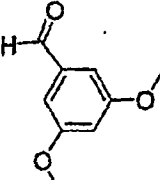
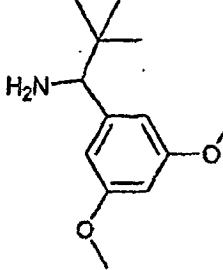
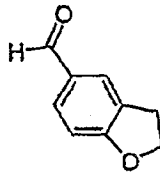
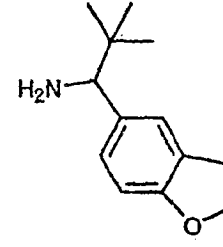
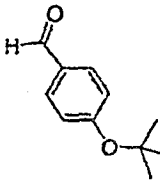
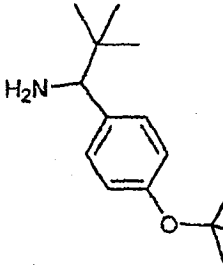
[2189]

1107		t-BuLi		1. 57% 2. 150 (M-16)
1108		t-BuLi		1. 31% 2. 224
1109		t-BuLi		1. 11% 2. 224
1110		t-BuLi		1. 57% 2. 224
1111		t-BuLi		1. 21% 2. 224

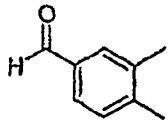
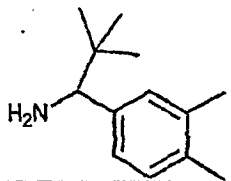
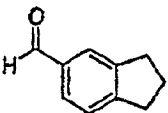
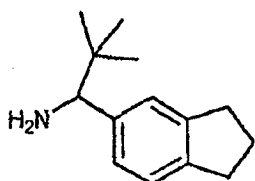
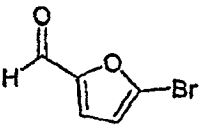
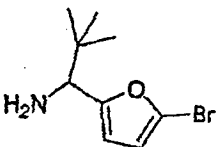
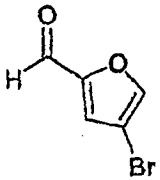
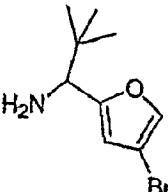
[2190]

1112		c-Pentyl-Li		1. 58% 2. 190
1113		t-BuLi		1. 20% 2. 248
1114		t-BuLi		1. 24% 2. 232
1115		EtLi		1. 32% 2. 177 (M-NH2)
1116		t-BuLi		1. 26% 2. 205 (M-NH2)
1117		t-BuLi		1. 50% 2. 190 (M-NH2)

[2191]

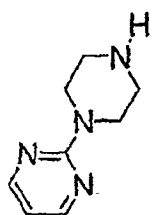
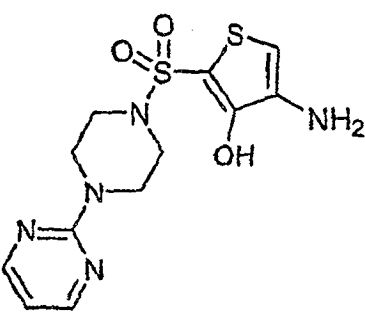
1118		t-BuLi		1. 29% 2. 200
1119		t-BuLi		1. 28% 2. 232
1120		t-BuLi		1. 76% 2. 224
1121		t-BuLi		1. 40% 2. 206
1122		t-BuLi		1. 38% 2. 236

[2192]

1123		$t\text{-BuLi}$		1. 70% 2. 192
1124		$t\text{-BuLi}$		1. 81% 2. 204
1125		$t\text{-BuLi}$		33%
1126		$t\text{-BuLi}$		50%

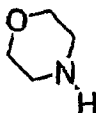
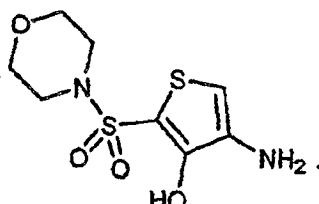
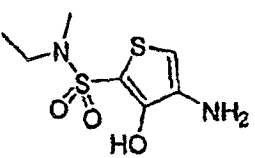
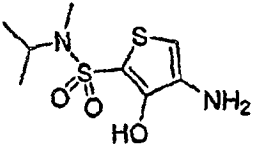
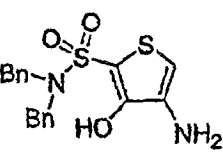
[2193] 制备实施例 1200A-1204A

[2194] 按照制备实施例 13. 29 中所述方法, 但使用可市售获得的胺, 获得下表中所示的羟氨基噻吩产物。

制备 实施例	胺	产物	1. 产率(%) 2. (M+1) ⁺
1200A			1. 3% 2. 342

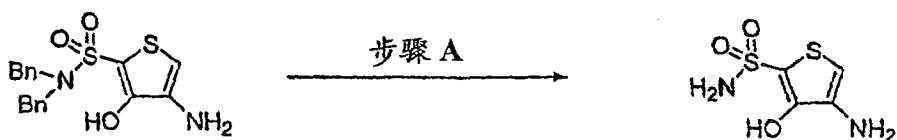
[2195]

[2196]

1201A			1. 41% 2. 265
1202A			1. 17% 2. 237
1203A			1. 1%
1204A			1. 15% 2. 375.1

[2197] 制备实施例 1205A

[2198]

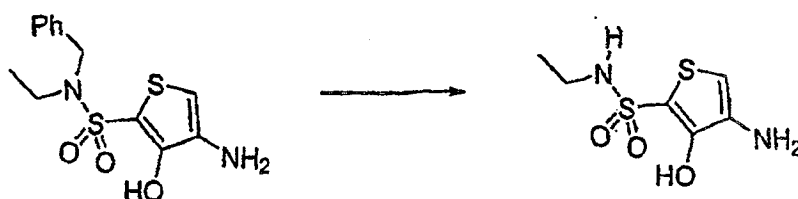


[2199] 步骤 A

[2200] 于室温下,将可得自制备实施例 1204A 的二苄基磺酰胺-噻吩-胺 (660mg, 1.76mmol) 与 4ml 浓硫酸一起搅拌 5 小时。加入冰水 (50ml)。用 1.0M NaOH 水溶液将含水混合物调节至 pH ~ 5,用乙酸乙酯 (200mlx4) 萃取。用 H₂O 和盐水洗涤有机提取物,经 MgSO₄ 干燥,过滤,在真空中浓缩,得到 237mg 所需的磺酰氨基胺 (69%, MH⁺ = 194.23, [M-NH₂]⁺ = 178)。

[2201] 制备实施例 1300

[2202]

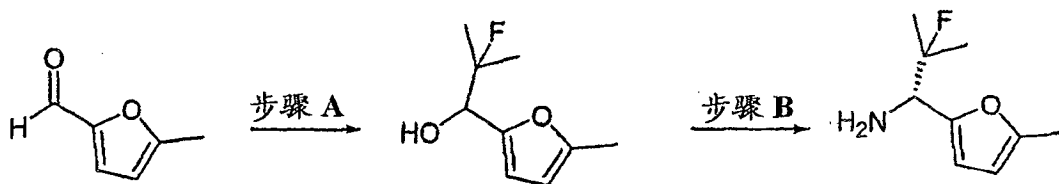


[2203] 将得自制备实施例 13.32 的标题化合物 (0.35g),以浓硫酸 (3ml) 处理 6 小时,然后,倾倒入冰上,并用 NaOH 将 pH 调节至 4。用 EtOAc 萃取,并使有机相以 Na₂SO₄ 干燥,获得

标题化合物 (159mg, 64%, $MH^+ = 223$)。

[2204] 制备实施例 1301

[2205]



[2206] 步骤 A

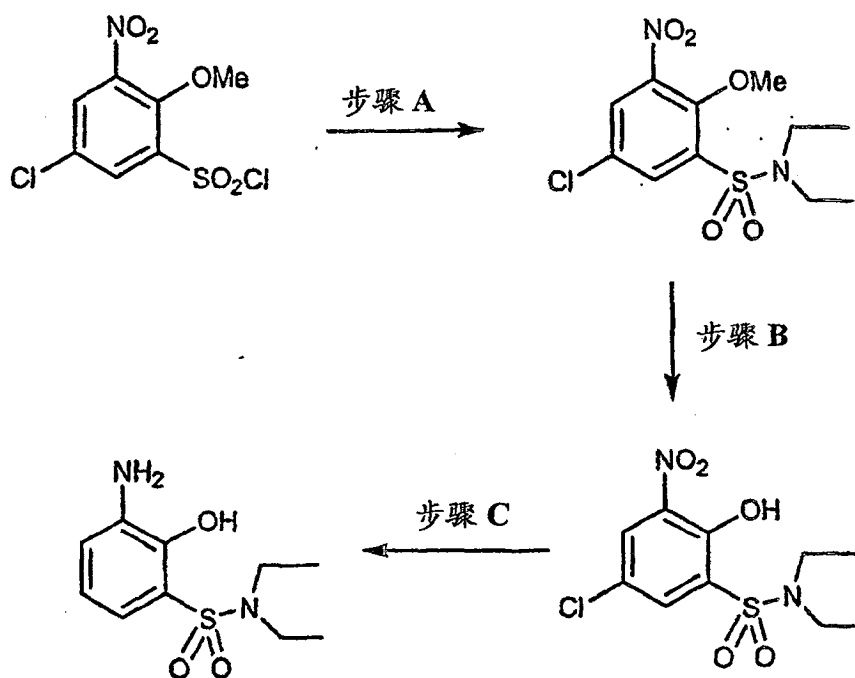
[2207] 按照制备实施例 605 中所述方法,但使用可市售获得的氟代异丙酯,获得醇产物 (1.2g, 84%, $M-OH = 155$)。

[2208] 步骤 B

[2209] 按照制备实施例 625 中所述方法,但使用得自上述步骤 A 的醇,获得胺产物 (350mg, 35%, $M-NH_2 = 155$)。

[2210] 制备实施例 1302

[2211]



[2212] 步骤 A

[2213] 按照如同用于制备实施例 13.29 步骤 B 中的类似方法,但用可市售获得的芳基磺酰氯 (0.15g) 与二乙胺 (2.2 当量),获得二甲基磺酰胺 (0.12g, 71%, $MH^+ = 323$)。

[2214] 步骤 B

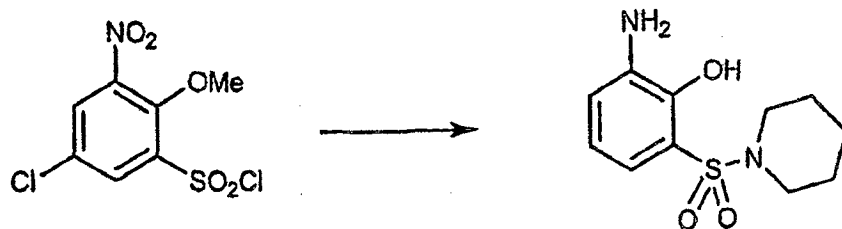
[2215] 按照如同用于制备实施例 13.29 步骤 C 中的类似方法,但用得自上述步骤 A 的产物 (0.12g),获得酚 (0.112g, 98%)。

[2216] 步骤 C

[2217] 按照如同用于制备实施例 10.55 步骤 C 中的类似方法,但用得自上述步骤 B 的产物 (0.112g),获得标题化合物 (0.1g, 99%, $MH^+ = 245$)。

[2218] 制备实施例 1303

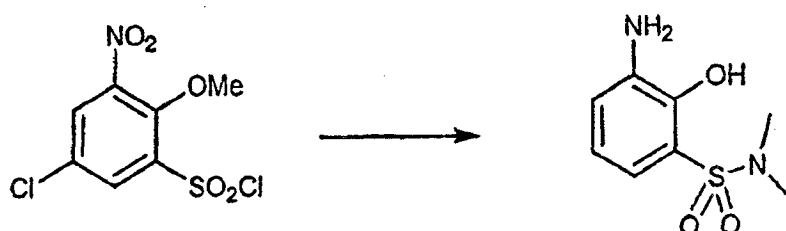
[2219]



[2220] 按照如同用于制备实施例 1302 步骤 A-C 中的类似方法,但在步骤 A 中使用哌啶 (0.078g) 代替二乙胺,获得标题化合物 (0.070g, 35%, $MH^+ = 257$)。

[2221] 制备实施例 1304

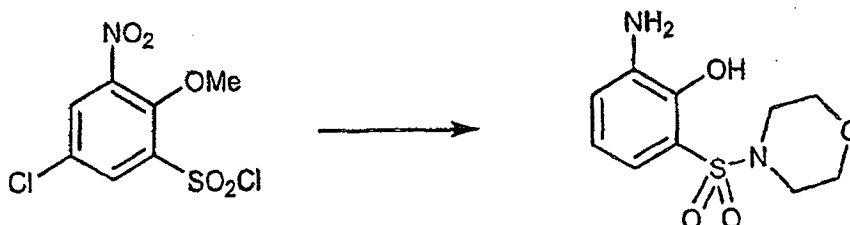
[2222]



[2223] 按照如同用于制备实施例 1302 步骤 A-C 中的类似方法,但在步骤 A 中使用二甲胺 (2M, 在 THF 中) 代替二乙胺,获得标题化合物 (1.92g, 72%, $MH^+ = 217$)。

[2224] 制备实施例 1304A

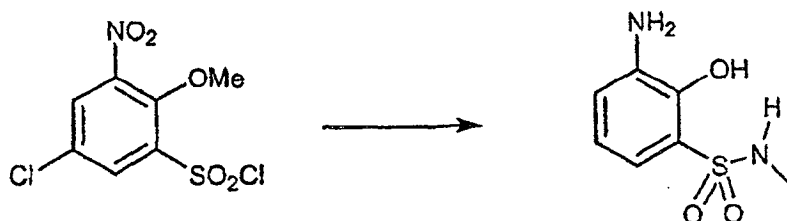
[2225]



[2226] 可按照如同用于制备实施例 1302 步骤 A-C 中的类似方法,但在步骤 A 中使用吗啉代替二乙胺,获得标题化合物。

[2227] 制备实施例 1304B

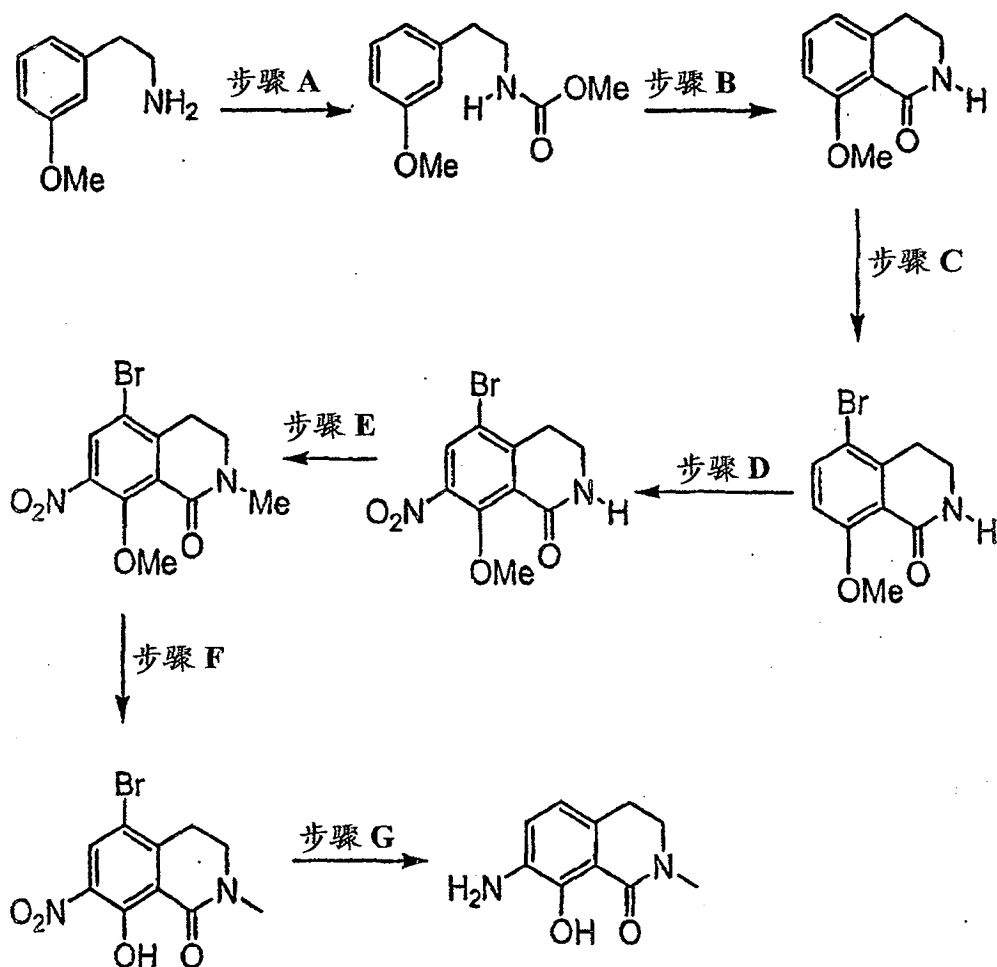
[2228]



[2229] 可按照如同用于制备实施例 1302 步骤 A-C 中的类似方法,但在步骤 A 中使用 N-甲胺代替二乙胺,获得标题化合物。

[2230] 制备实施例 1305

[2231]



[2232] 步骤 A

[2233] 按照如同用于制备实施例 1302 步骤 A 中的类似方法,但用所示的苄胺 (4.99g), 获得产物 (5.96g, 86%, $MH^+ = 210$)。

[2234] 步骤 B

[2235] 于 150℃ 下,将得自上述步骤 A 的化合物 (5.0g) 加入到 30g PPA 中,并将所形成的混合物搅拌 20 分钟,然后,倾倒在冰上,并用二氯甲烷萃取。使有机相经 $MgSO_4$ 干燥,于真空中浓缩,经硅胶层析纯化 (EtOAc : MeOH, 95 : 5),得到产物 (0.5g, 9%)。

[2236] 步骤 C

[2237] 按照如同用于制备实施例 13.3 步骤 D 中的类似方法,但用得自上述步骤 B 的化合物 (0.14g), 获得产物 (0.18g, 87%, $MH^+ = 256$)。

[2238] 步骤 D

[2239] 按照如同用于制备实施例 11 步骤 B 中的类似方法,但用得自上述步骤 C 的化合物 (0.18g), 获得产物 (0.17g)。

[2240] 步骤 E

[2241] 按照如同用于制备实施例 13.3 步骤 B 中的类似方法,但用得自上述步骤 D 的化合物 (0.17g), 获得产物 (0.17g, 95%, $MH^+ = 315$)。

[2242] 步骤 F

[2243] 按照如同用于制备实施例 13.29 步骤 C 中的类似方法,但用得自上述步骤 E 的产

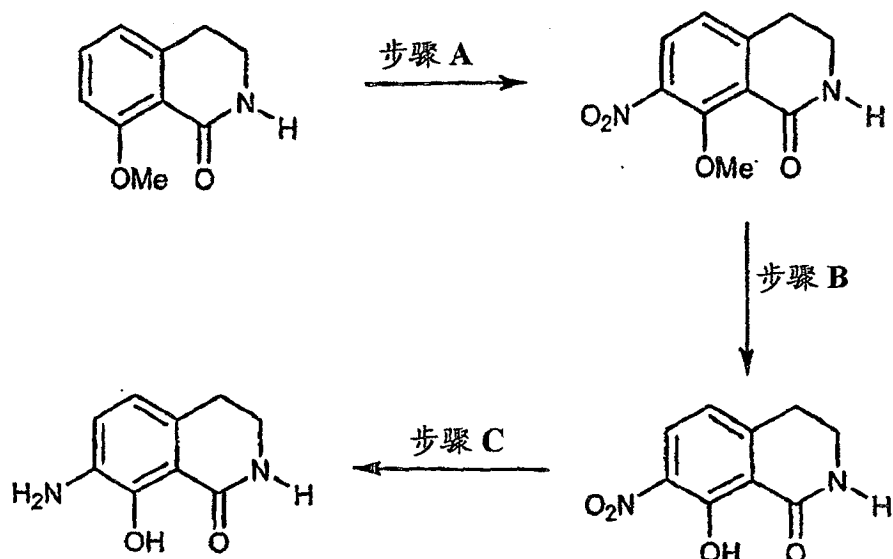
物 (0.17g), 获得硝基酚 (0.165g, 99%, $MH^+ = 303$)。

[2244] 步骤 G

[2245] 按照如同用于制备实施例 10.55 步骤 C 中的类似方法, 但用得自上述步骤 F 的产物 (0.165g), 获得标题化合物 (0.128g, 86%, $MH^+ = 193$)。

[2246] 制备实施例 1306

[2247]



[2248] 步骤 A

[2249] 按照如同用于制备实施例 11 步骤 B 中的类似方法, 但用内酰胺 (0.179g), 获得标题化合物 (0.25g, 25%)。

[2250] 步骤 B

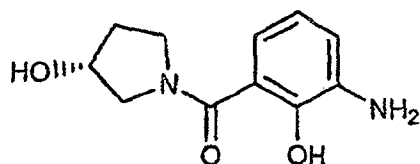
[2251] 按照如同用于制备实施例 13.29 步骤 C 中的类似方法, 但用得自上述步骤 A 的产物 (0.055g), 获得酚 (0.045g, 99%)。

[2252] 步骤 C

[2253] 按照如同用于制备实施例 10.55 步骤 C 中的类似方法, 但用得自上述步骤 B 的产物 (0.045g), 获得标题化合物 (0.022g, 57%, $MH^+ = 179$)。

[2254] 制备实施例 1307

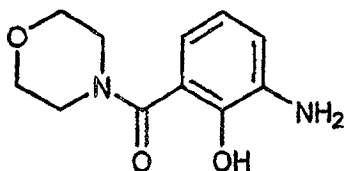
[2255]



[2256] 按照如同用于制备实施例 2 中的类似方法, 但用 3(R)-羟基吡咯烷 HCl (1.36g), 获得标题化合物 (2.25g, 89%)。

[2257] 制备实施例 1308

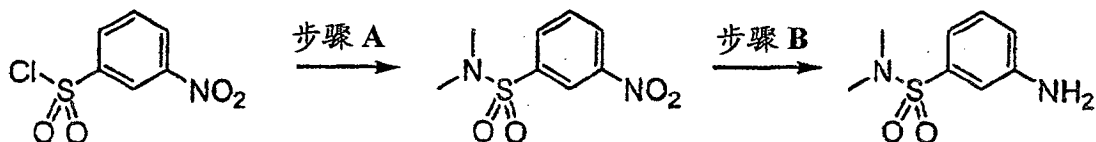
[2258]



[2259] 按照如同用于制备实施例 2 中的类似方法,但用吗啉,获得标题化合物 (3.79g)。

[2260] 制备实施例 1309

[2261]



[2262] 步骤 A

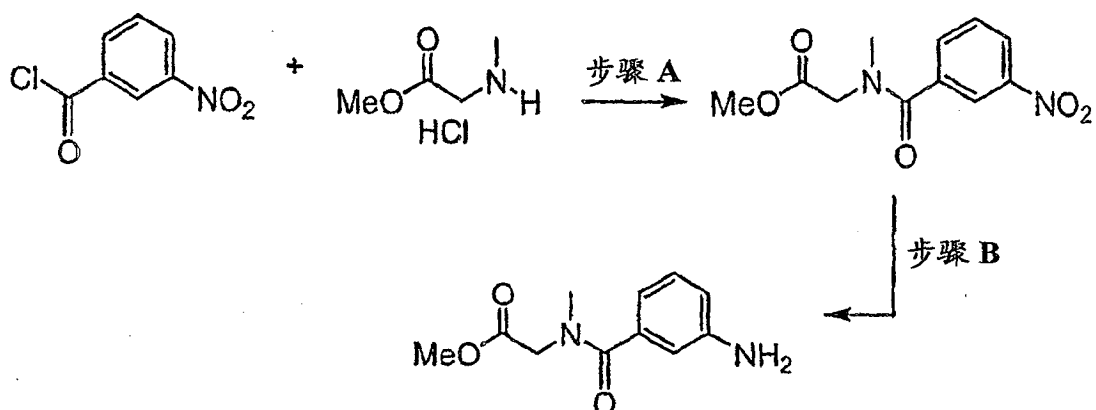
[2263] 按照如同用于制备实施例 13.29 步骤 B 中的类似方法,但用可市售获得的硝基苯基磺酰氯与二乙胺 (2.2 当量),获得二甲基磺酰胺 (90%, $MH^+ = 231$)。

[2264] 步骤 B

[2265] 按照如同用于制备实施例 10.55 步骤 C 中的类似方法,但用得自上述步骤 B 的产物,获得标题化合物 (45%, $MH^+ = 201$)。

[2266] 制备实施例 1310

[2267]



[2268] 步骤 A

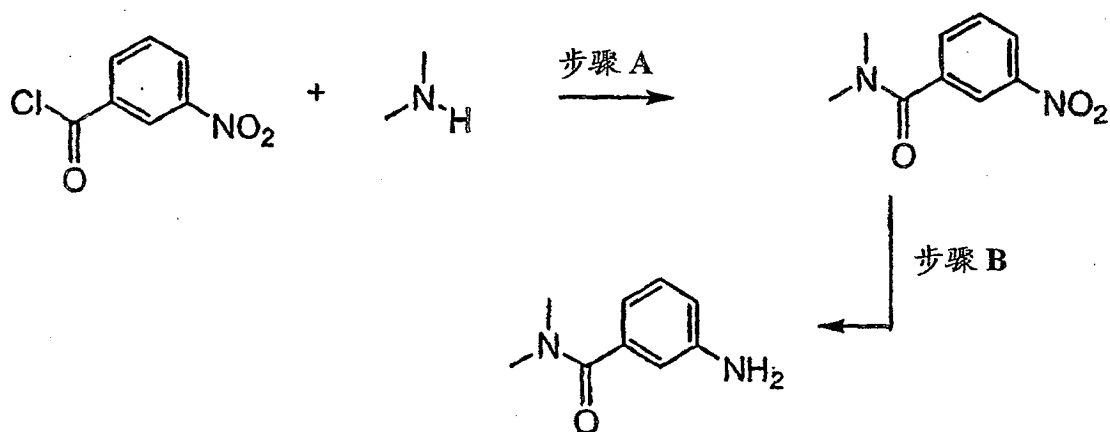
[2269] 按照如同用于制备实施例 13.29 步骤 B 中的类似方法,但用所示的可市售获得的硝基苯甲酰氯与可市售获得的胺,获得苯甲酰胺 (13%, $MH^+ = 253$)。

[2270] 步骤 B

[2271] 按照如同用于制备实施例 10.55 步骤 C 中的类似方法,但用得自上述步骤 B 的产物,获得标题化合物 (94%, $MH^+ = 223$)。

[2272] 制备实施例 1310A

[2273]

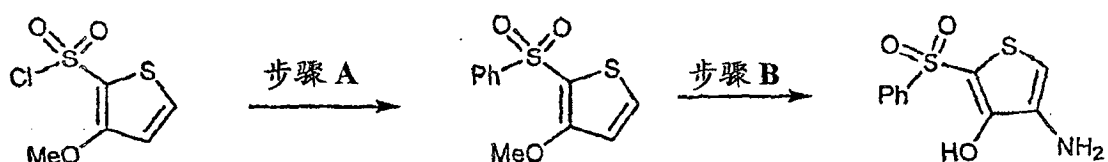


[2274] 步骤 A

[2275] 可按照如同用于制备实施例 13.29 步骤 B 中的类似方法,但用可市售获得硝基苯甲酰氯与二甲胺,获得苯甲酰胺。

[2276] 制备实施例 1311

[2277]



[2278] 步骤 A

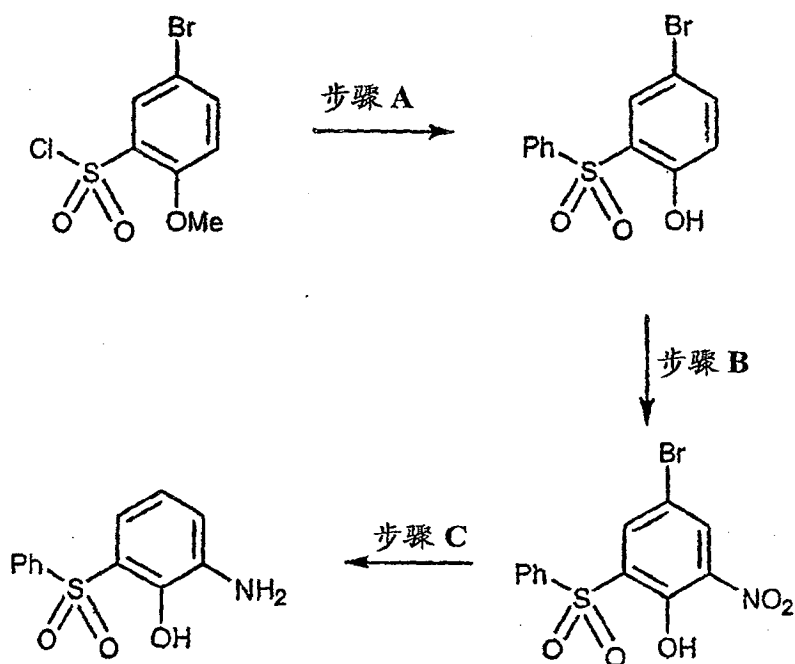
[2279] 在室温下,向甲氧基噻吩磺酰氯 (1.5g) 的苯 (20ml) 溶液中加入 AlCl_3 (2.0g)。15 分钟后,将混合物加入到 0.1N HCl (水溶液) 中,并搅拌,然后,以 Et_2O 萃取。将有机相用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,于真空中浓缩,经硅胶层析纯化 (己烷: EtOAc , 5 : 2), 获得标题化合物 (1.5g, 84%)。

[2280] 步骤 B

[2281] 按照如同用于制备实施例 13.29 步骤 C-G 中的类似方法,但用得自上述步骤 A 的产物,获得标题化合物 (3%, $\text{MH}^+ = 380$)。

[2282] 制备实施例 1312

[2283]



[2284] 步骤 A

[2285] 按照如同用于制备实施例 1311 步骤 A 中的类似方法,但用可市售获得的磺酰氯,获得二苯基砜 (880mg, 80%)。

[2286] 步骤 B

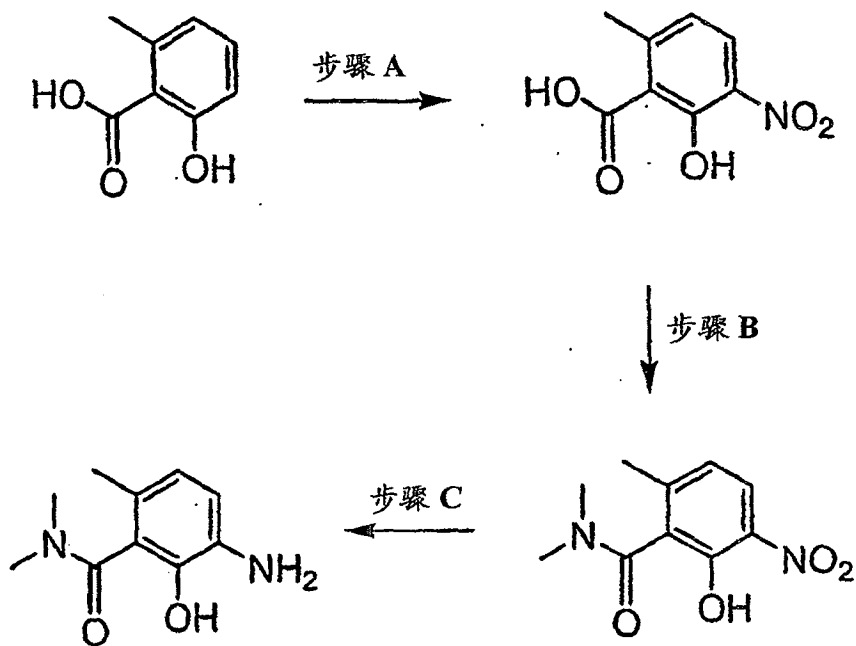
[2287] 按照如同用于制备实施例 11 步骤 B 中的类似方法,但用得自上述步骤 A 的产物,获得标题化合物 (0.90g, 97%)。

[2288] 步骤 C

[2289] 按照如同用于制备实施例 10.55 步骤 C 中的类似方法,但用得自上述步骤 B 的产物 (0.16g), 获得标题化合物 (0.106g, 95%)。

[2290] 制备实施例 1313

[2291]



[2292] 步骤 A

[2293] 按照如同用于制备实施例 1311 步骤 A 中的类似方法,但用可市售获得的苯酚(2g),获得硝基酸($\sim 13\text{mmol}$)。

[2294] 步骤 B

[2295] 将草酰氯(3.5ml)与两滴 DMF 加入到已溶于二氯甲烷(100ml)中的得自上述步骤 A 的产物($\sim 13\text{mmol}$)中。于室温下搅拌过夜后,使混合物于真空中浓缩,用二氯甲烷(50ml)稀释,冷却至 0°C 。加入 THF 中的二甲胺(20ml, 2N)和 TEA(8ml)。搅拌 3 小时后,使混合物于真空中浓缩,加入 NaOH 水溶液(1M),用二氯甲烷萃取混合物。用 6N HCl(水溶液)将水层的 pH 值调节至 $\text{pH} = 2$,用二氯甲烷萃取。将合并的有机提取物用盐水洗涤,干燥,于真空中浓缩,产物经硅胶层析纯化(700ml 二氯甲烷/20ml MeOH/1ml AcOH),得到标题化合物(800mg, 27%, 经两个步骤)。

[2296] 步骤 C

[2297] 按照如同用于制备实施例 10.55 步骤 C 中的类似方法,但用得自上述步骤 B 的产物(780mg),获得标题化合物(0.46g, 68%)。

[2298] 制备实施例 1313A

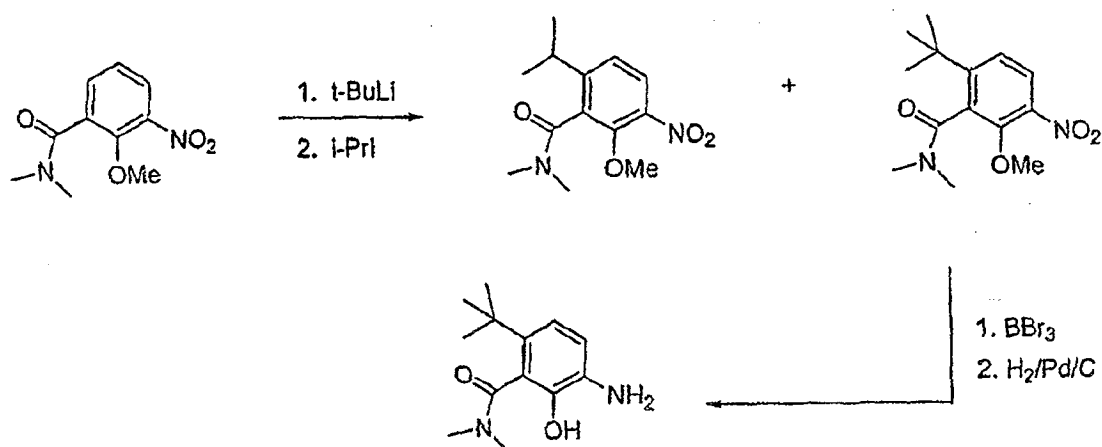
[2299]



[2300] 通过按照如同用于制备实施例 1001 步骤 C、D、E 及 F 中的类似方法,使用已知 2-乙基-6-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺(WO9105781, 2.1g),获得胺(53%, 1.1g, $\text{MH}^+ = 209.1$)。

[2301] 制备实施例 1313B

[2302]



[2303] 步骤 A

[2304] 于氩气下,使苯甲酰胺(0.70g, 3.125mmol)溶于无水乙醚(10ml)中,并冷却至 -78°C 。加入叔-丁基锂(4.2ml, 为戊烷中的 1.7M 溶液)。将混合物于 -78°C 下搅拌 1.5 小时。加入 2-碘丙烷(7.8mmol),并使混合物温热至室温,再搅拌 16 小时。加入水猝灭,并

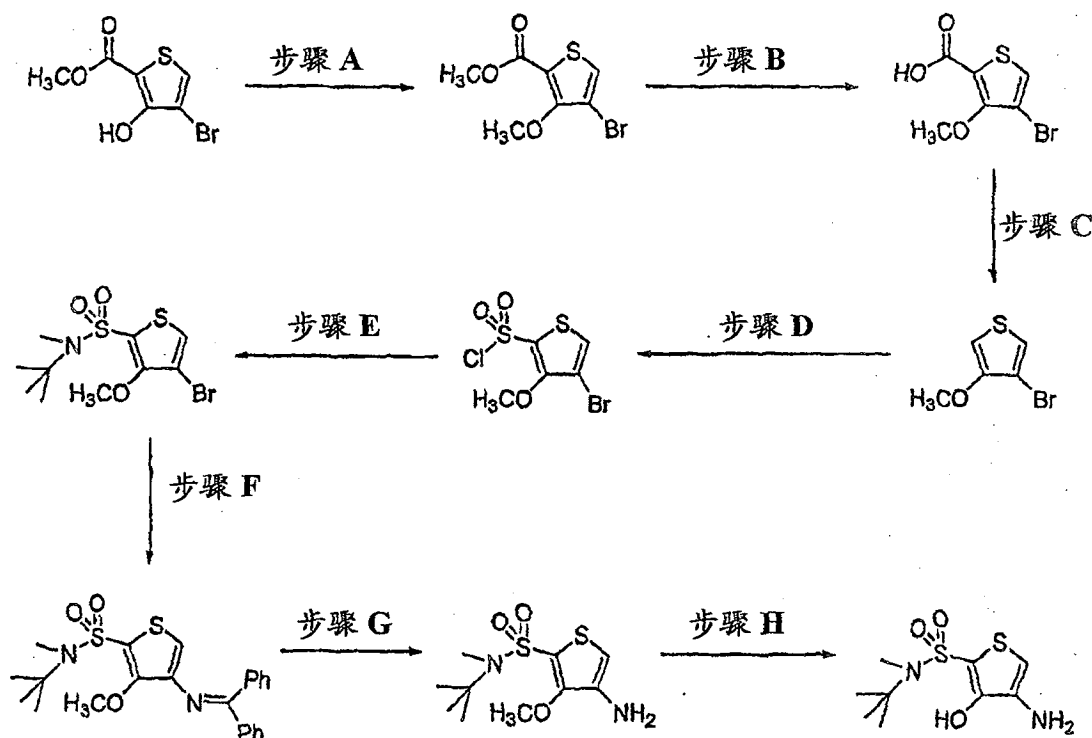
将混合物用水,然后用 1N HCl 洗涤。使有机相干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。快速柱层析 (10 : 1 己烷-EtOAc), 提供叔-丁基化合物 (33mg, 4%, $\text{MH}^+ = 280.9$)。

[2305] 步骤 B

[2306] 使化合物 1004 (1.2g, 3.23mmol) 在二氯甲烷 (50ml) 中的溶液, 冷却至 -75°C 。逐滴加入二氯甲烷中的 1M BBr_3 溶液 (7.5ml, 7.5mmol) 并搅拌。将混合物于 -75°C 下搅拌 2 小时。将混合物加入到冰水中。于室温下搅拌 0.5 小时后, 用二氯甲烷萃取混合物。浓缩有机物, 并使残留物经柱层析纯化 (二氯甲烷-甲醇, 9 : 1v/v), 得到产物 1005, 为黄色固体 (1.05g, 91%)。m/e 357 (MH^+), ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)。

[2307] 制备实施例 1314

[2308]



[2309] 步骤 A

[2310] 使 4-溴-3-羟基-2-噻吩羧酸甲酯 (20g, 84.36mmol) 溶于 400ml 丙酮中。加入碳酸钾 (58g, 420.3mmol), 接着加入碘甲烷 (45ml, 424mmol)。将所形成的混合物于回流下加热 4.5 小时。冷却后, 将混合物通过薄硅藻土垫过滤, 用二氯甲烷冲洗。使滤液于真空中浓缩, 得到 22.5g 4-溴-3-甲氧基-2-噻吩羧酸甲酯 (粗品, 100%, $\text{MH}^+ = 251.0$), 为深绿色固体。

[2311] 步骤 B

[2312] 使得自上述步骤 A 的产物 (22.5g, 84.36mmol) 溶于 60ml 四氢呋喃中, 并加入 125ml 1.0M NaOH 水溶液。将混合物于室温下搅拌 4 天, 然后, 用乙醚 (60ml x 2) 洗涤, 使用 1.0M HCl 水溶液酸化至 pH ~ 2。于酸化后, 固体沉淀析出, 通过过滤收集。使固体溶于二氯甲烷-乙酸乙酯 (~4 : 1, v/v) 中。用 H_2O 和盐水洗涤有机溶液, 经 Na_2SO_4 干燥, 并于真空中浓缩成淡黄色固体, 进一步在高真空中干燥, 得到 17.95g 4-溴-3-甲氧基-2-噻吩甲酸 (90%, $\text{MH}^+ = 237.0$)。

[2313] 步骤 C

[2314] 将可得自上述步骤 B 的羧酸 (3.26g, 13.75mmol) 用 30ml 浓硫酸处理。将混合物密封于一颈圆底烧瓶中, 并在 65℃ 下加热 4.5 小时。于冷却至室温后, 将混合物倒入 200ml 碎冰中, 并用二氯甲烷 (100mlx3) 萃取。将有机提取物合并, 以 H₂O (50mlx2)、饱和 NaHCO₃ (50mlx3) 及盐水 (50ml) 连续洗涤。有机溶液经 Na₂SO₄ 干燥, 并于真空中浓缩成深褐色油, 使其经快速柱层析纯化 (Biotage, SiO₂ 柱), 使用己烷-二氯甲烷 (3 : 1, v/v) 作为洗脱液。除去溶剂, 获得 1.83g 3-溴-4-甲氧基噻吩 (69%), 为淡黄色油。

[2315] 步骤 D

[2316] 在 -78℃ 下, 向上述步骤 C 中所制备的 3-溴-4-甲氧基噻吩 (550mg, 2.85mmol) 在 30ml 二氯甲烷中的搅拌溶液中沿着烧瓶内壁逐滴加入氯代磺酸 (0.48ml, 7.21mmol)。将混合物于 -78℃ 下搅拌 10 分钟, 于室温下持续搅拌 1 小时, 并经过 1 英寸硅胶垫过滤, 用二氯甲烷冲洗。于真空中浓缩滤液, 得到 270mg 4-溴-3-甲氧基-2-噻吩磺酰氯 (33%), 为淡黄色油。

[2317] 步骤 E

[2318] 于室温下, 向上述步骤 D 中所制备的噻吩磺酰氯 (270mg, 0.926mmol) 在 15ml 二氯甲烷中的搅拌溶液中加入三乙胺, 接着加入 N-甲基-叔丁胺 (0.25ml, 2.094mmol)。20 小时后, 将混合物以 50ml 二氯甲烷稀释, 并以 H₂O 及盐水洗涤。使有机溶液经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 及浓缩成油状残留物, 使其经制备型 TLC 纯化 (二氯甲烷作为洗脱液), 得到 73mg 标题溴代磺酰胺 (23%), 为几乎无色的油。

[2319] 步骤 F

[2320] 于一颈圆底烧瓶中, 加入溴代-磺酰胺 (73mg, 0.2133mmol, 得自上述步骤 E)、乙酸钡 (5mg, 0.0223mmol)、BINAP (0.03212mmol)、碳酸钡 (139mg, 0.4266mmol) 及二苯甲酮亚胺 (benzophenonimine) (0.06ml, 0.358mmol)。将混合物通过室内真空抽气, 并以氮再充填。加入 3ml 无水甲苯。将混合物再次抽气, 以氮再充填, 于回流下加热 2.5 天。冷却至室温后, 加入二氯甲烷 (50ml), 使混合物经过硅藻土垫过滤, 用二氯甲烷冲洗。过滤, 于真空中浓缩, 得到 205mg (粗品, MH⁺ = 443.1) 所需的亚胺产物, 为深褐色油, 其使用于下一步骤而无需纯化。

[2321] 步骤 G

[2322] 使得自上述步骤 F 的亚胺 (205mg, 粗品, 0.2133mmol) 溶于 5ml 甲醇中, 并加入乙酸钠 (81mg, 0.9873mmol), 接着加入羟胺盐酸盐 (68mg, 0.98mmol)。将混合物于室温下搅拌 6.5 小时, 通过加入 10ml 1.0M NaOH 水溶液使反应猝灭。用二氯甲烷 (30mlx3) 萃取含水混合物。将提取物合并, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并于真空中浓缩成暗黄色油, 使其经制备型 TLC 纯化 (二氯甲烷-甲醇 = 100 : 1, v/v), 得到 34mg (57%, 历经两个步骤, MH⁺ = 279.0) 甲氧基-噻吩磺酰氨基胺, 为淡黄色油, 于静置时固化。

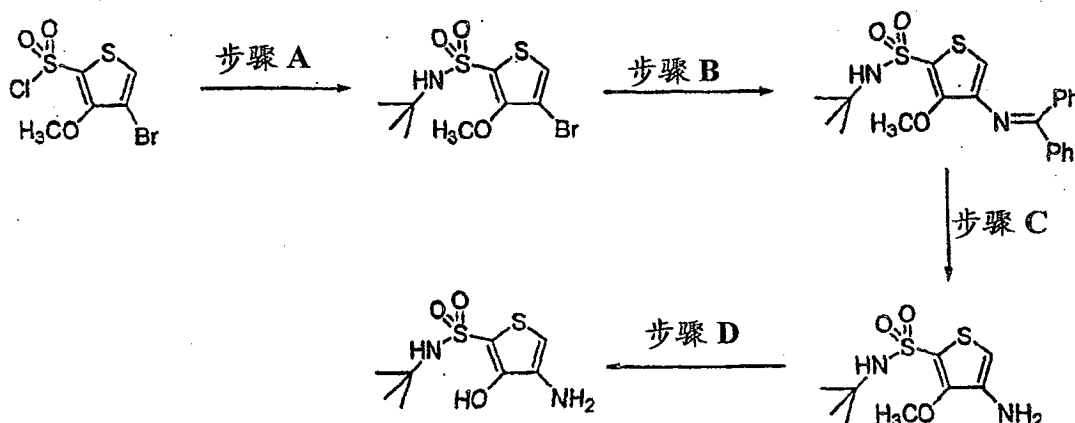
[2323] 步骤 H

[2324] 向氢化钠 (60%, 45mg, 1.13mmol) 在 3ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中的搅拌悬浮液中逐滴加入乙硫醇 (0.1ml, 1.34mmol)。10 分钟后, 混合物转变成透明溶液, 将 1ml 此溶液抽入注射器中, 并逐滴加入到甲氧基-噻吩磺酰氨基胺 (thiophenesulfonamide) 在 1ml DMF 中的搅拌溶液中。将混合物加热至高达 95℃, 并持续 3.5 小时。冷却后, 将混合物倾入 20ml 1.0M NaOH 水溶液中。用二氯甲烷 (30mlx3) 洗涤含水混合物。将有机洗液合

并,以 1.0MNaOH 水溶液 (15ml) 与 H₂O(15ml) 再萃取。将水层与含水提取物合并,使用 1.0M HCl 水溶液调节至 pH ~ 6,及用二氯甲烷 (75mlx3) 萃取。将有机提取物用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),并在真空中浓缩成暗黄色油。使此油溶于乙酸乙酯 (50ml) 中,以 H₂O(10mlx2) 与盐水 (10ml) 洗涤。使有机溶液干燥 (Na₂SO₄),并于真空中浓缩,得到 36mg (100%, MH⁺ = 265.0) 羟基-噻吩磺酰胺,为黄色油。

[2325] 制备实施例 1315

[2326]



[2327] 步骤 A

[2328] 按照制备实施例 1314 步骤 E 中所述的方法,4-溴-3-甲氧基-2-噻吩-磺酰氯 (190mg, 0.65mmol, 可得自制备实施例 1314 步骤 D), 在用三乙胺 (0.28ml, 2.0mmol) 和叔-丁基胺 (0.15ml, 1.43mmol) 于 10ml 二氯甲烷中处理时,可被转化成标题叔-丁基磺酰胺 (56mg, 26%, MH⁺ = 328.1)。

[2329] 步骤 B

[2330] 利用制备实施例 1314 的步骤 F 中所述的方法,使可得自上述步骤 A 的叔-丁基磺酰胺 (98mg, 0.3mmol) 转化成亚胺产物 (296mg, 粗品, MH⁺ = 429.1)。

[2331] 步骤 C

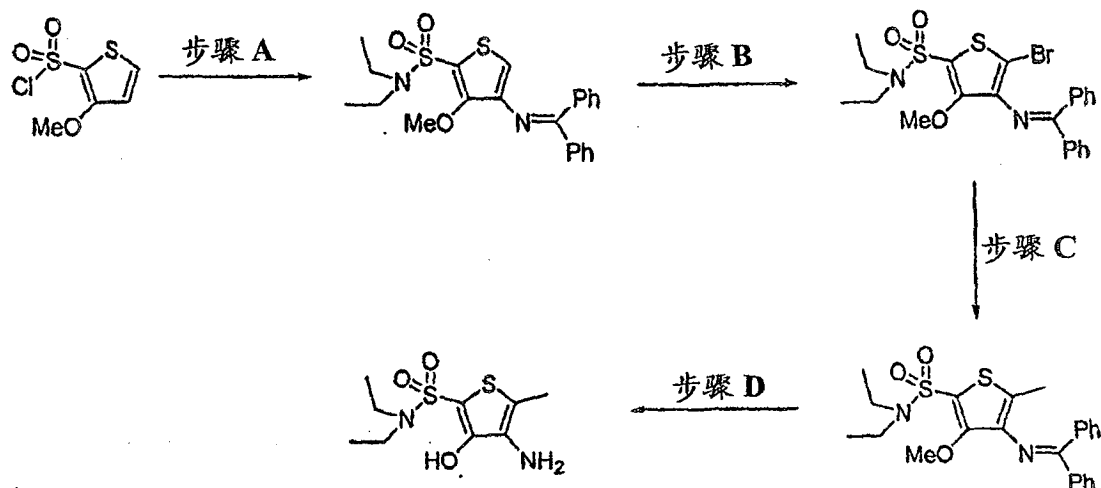
[2332] 利用制备实施例 1314 的步骤 G 中所述的方法,使亚胺产物 (296mg, 粗品, ~ 0.3mmol) 转变成所需的噻吩-胺 (23mg, 30%, 经两个步骤, MH⁺ = 265.0)。

[2333] 步骤 D

[2334] 如果采用制备实施例 1314 的步骤 H 中所述方法,但使用可得自上述步骤 C 的噻吩胺,可获得标题羟基噻吩磺酰氨基胺。

[2335] 制备实施例 1316

[2336]



[2337] 步骤 A

[2338] 按照制备实施例 13.29 步骤 B 至 F 中所述方法,但使用二乙胺,使 3-甲氧基-2-噻吩磺酰氯(可得自制备实施例 13.29 步骤 A),转化成标题二乙基磺酰氨基噻吩亚胺($MH^+ = 429.1$)。

[2339] 步骤 B

[2340] 使可得自上述步骤 A 的噻吩-亚胺(1.5g, 3.5mmol)溶于 30ml CH_2Cl_2 中,并加入碳酸钾(1.2g, 8.70mmol),接着逐滴加入溴(0.32ml, 6.25mmol)。搅拌 2 天后,加入 H_2O 。分离两层。以 CH_2Cl_2 (50mlx2) 萃取水层。将有机层合并,以 10% $Na_2S_3O_3$ 水溶液(40mlx2)与盐水(40ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩成深褐色油。将此油经制备型 TLC 分离(CH_2Cl_2 作为洗脱液),得到 0.96g (54%) 所需的溴代-亚胺,为鲜黄色油($M^+ = 507, M+2 = 509$)。

[2341] 步骤 C

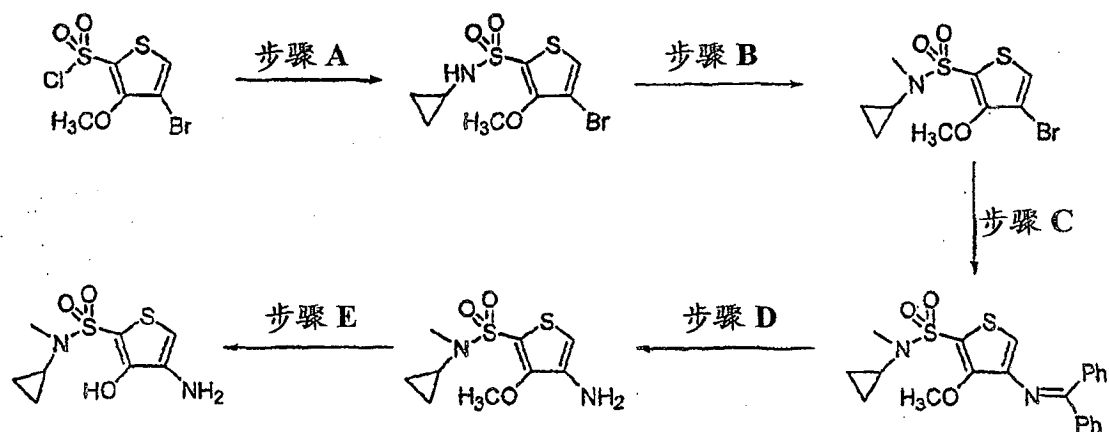
[2342] 使可得自上述步骤 B 的溴代-亚胺(0.95g, 1.87mmol)溶于 15ml 无水 THF 中,在 $-78^\circ C$ 浴中冷却,并沿着烧瓶侧壁滴加入正-丁基锂在己烷中的 2.5M 溶液(1.2ml, 3.0mmol)进行处理。30 分钟后,逐滴加入碘甲烷(0.35ml, 5.62mmol)。使反应持续 5 小时,于此段时间内,使冷却浴慢慢温热至 $0^\circ C$ 。使混合物通过 H_2O (25ml) 猝灭,并用 CH_2Cl_2 (50mlx2) 萃取。将有机提取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩,得到 0.93g (粗品, > 100%) 所需的甲基化亚胺,为暗黄色油($MH^+ = 443.1$)。

[2343] 步骤 D

[2344] 采用制备实施例 13.29 的步骤 G 中所述的方法,使在上述步骤 C 中所制备的粗制甲基-亚胺(0.93g)转化成甲基-羟基-胺(0.21g, 41%, $MH^+ = 265.0$)。

[2345] 制备实施例 1316A

[2346]



[2347] 步骤 A

[2348] 按照制备实施例 1314 步骤 E 中所述的方法,但使用环丙基胺,从 4-溴-3-甲氧基-2-噻吩-磺酰氯(可得自制备实施例 1314 步骤 D)制备标题环丙基-磺酰胺。

[2349] 步骤 B

[2350] 用碳酸钾与碘甲烷在回流的丙酮中处理可得自上述步骤 A 的环丙基-磺酰胺,获得 N-甲基-N-环丙基磺酰胺。

[2351] 步骤 C、D、E

[2352] 按照制备实施例 1314 步骤 F 至 H 中所述方法,使得自上述步骤 B 的 N-甲基-N-环丙基磺酰胺转化成羟基-氨基-噻吩磺酰胺 ($MH^+ = 249.0$)。

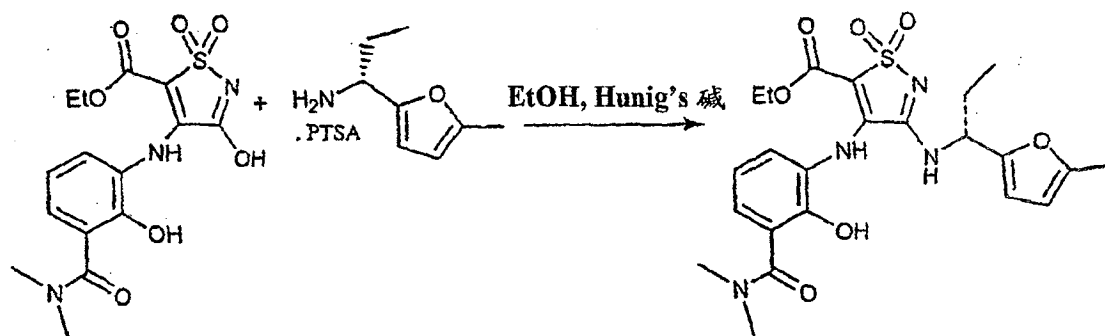
[2353] 制备实施例 1317-1318

[2354] 可按照制备实施例 1314 中所述方法,但使用可市售获得的胺,制备下表中所示的羟基氨基噻吩产物。

制备实施例	胺	产物
1317		
1318		

[2356] 实施例 1

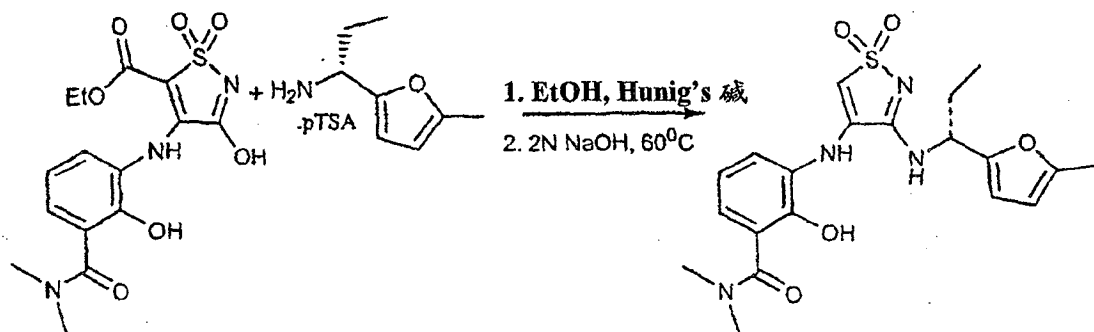
[2357]



[2358] 向得自制备实施例 200 的异噻唑二氧化物 (30mg, 0.078mmol) 和得自制备实施例 75.1 的胺的对 - 甲苯磺酸盐 (25mg, 0.086mmol ; 注释 : 根据标准方法, 通过将 1eq pTSA 和 1eq 得自制备实施例 75.1 的胺混合而制备的 pTSA 盐) 在乙醇 (1mL) 中的搅拌溶液中加入二异丙基乙胺 (0.02mL)。于室温下将该反应化合物搅拌 4 小时, 于减压下除去溶剂, 通过制备型硅胶 TLC 纯化, 获得异噻唑二氧化物酯产物 (26.9mg, 68%, $MH^+ = 504.8$)。

[2359] 实施例 2

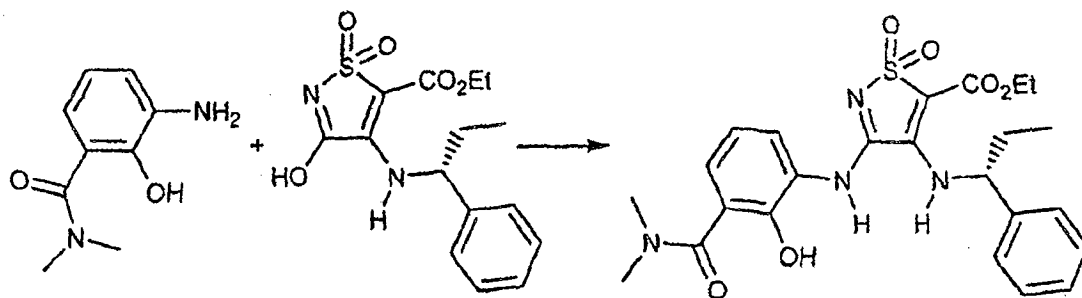
[2360]



[2361] 向得自制备实施例 200 的异噻唑二氧化物 (30mg, 0.078mmol) 和得自制备实施例 75.1 的胺的对 - 甲苯磺酸盐 (25mg, 0.086mmol ; 注释 : 根据标准方法, 通过将 1eq pTSA 和 1eq 得自制备实施例 75.1 的胺混合而制备的 pTSA 盐) 在乙醇 (1mL) 中的搅拌溶液中加入二异丙基乙胺 (0.02mL)。于室温下将该反应化合物搅拌 4 小时, 于减压下除去溶剂, 在真空下贮存 1 小时。于室温下用 1N NaOH 处理残留物, 于 60°C 将该溶液加热 2 小时。用 2N NaCl (1mL) 中和反应混合物, 用乙酸乙酯 (3×10mL) 提取。经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 蒸发, 通过制备型硅胶 TLC (5% MeOH : CH_2Cl_2) 纯化, 获得异噻唑二氧化物产物 (7mg, 8%, $MH^+ = 432.9$)。

[2362] 实施例 3

[2363]

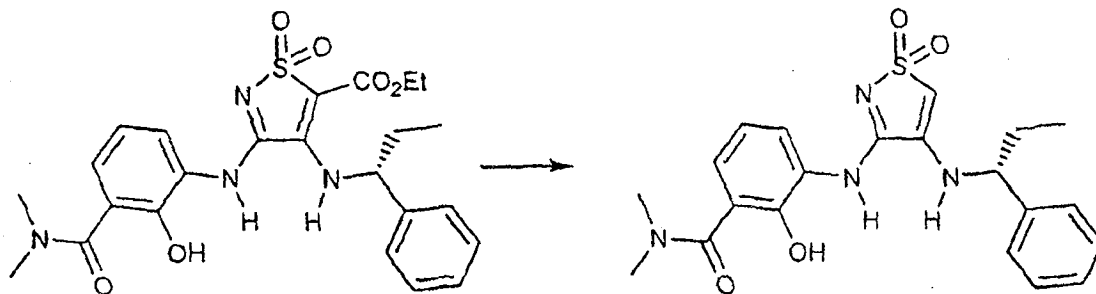


[2364] 向得自制备实施例 201 的异噻唑二氧化物中间体 (0.2mmol) 和得自制备实施例 3

的胺 (32mg, 0.2mmol) 在乙醇 (2mL) 中的搅拌溶液中加入二异丙基乙胺 (0.02mL)。于室温下将该反应化合物搅拌过夜, 于减压下除去溶剂, 通过制备型硅胶 TLC 纯化, 获得异噻唑二氧化物酯产物 (4.7mg, 5%, $MH^+ = 500.9$)。

[2365] 实施例 4

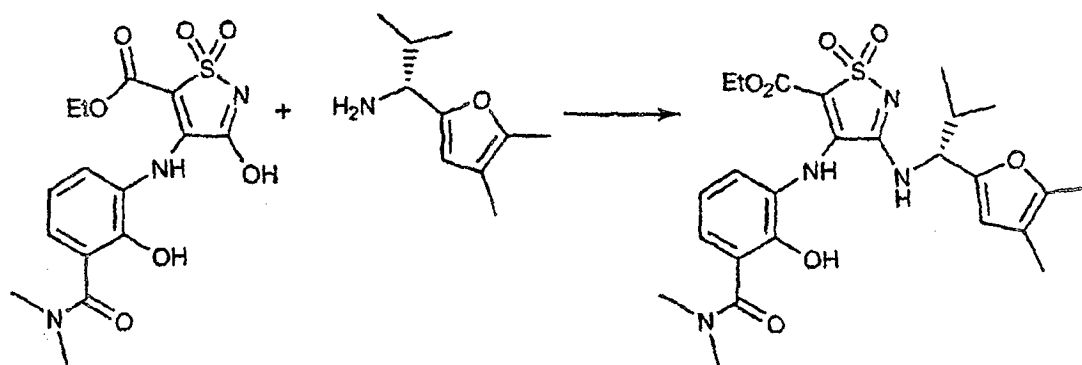
[2366]



[2367] 如果在密封管中, 于 $> 100^\circ\text{C}$ 将实施例 3 的产物加热数小时, 接着酸化 (2N HCl) 冷却至室温的混合物, 可获得指定的异噻唑二氧化物产物。

[2368] 实施例 5

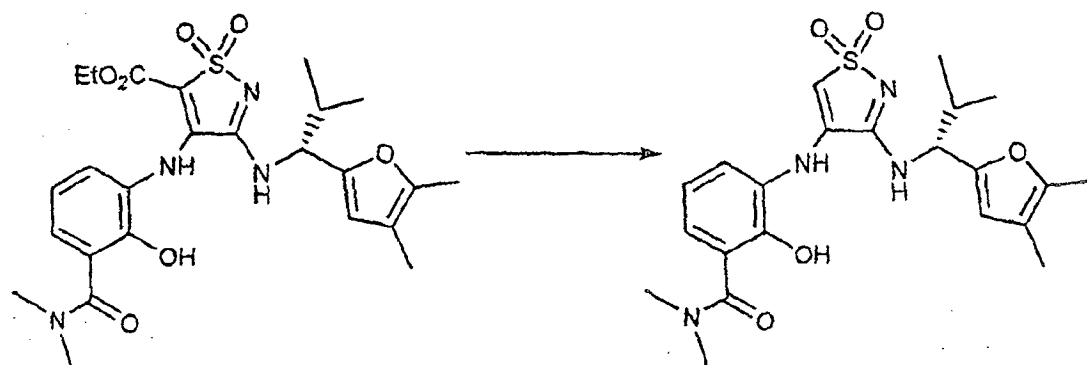
[2369]



[2370] 按照与在实施例 1 中所述方法类似的方法, 但用得自制备实施例 75.61 的胺, 可获得异噻唑二氧化物酯产物 (43.5mg, 51%, $MH^+ = 532.7$)。

[2371] 实施例 6

[2372]

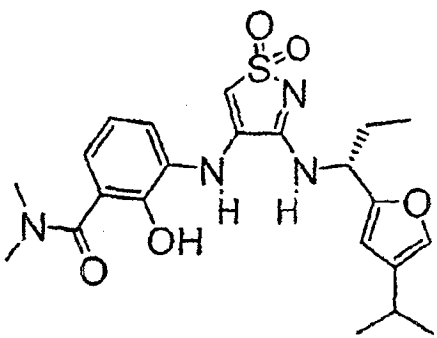
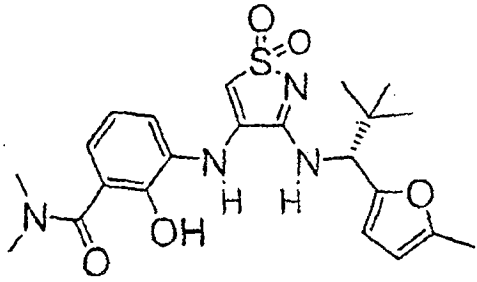
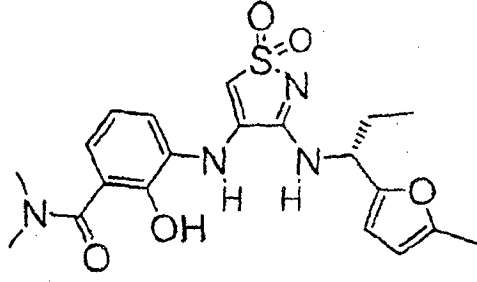


[2373] 用 1N NaOH 处理得自实施例 5 的产物 (40mg, 0.075mmol), 搅拌并于 60°C 加热 3 小时。用 2NNCl (1mL) 中和反应混合物, 用乙酸乙酯 ($3 \times 10\text{mL}$) 提取。经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 蒸发, 通过制备型硅胶 TLC (CH_2Cl_2) 纯化, 获得异噻唑二氧化物产物 (7.5mg, 22%, $MH^+ = 460.8$)。

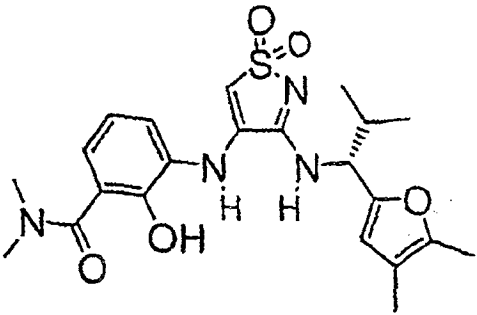
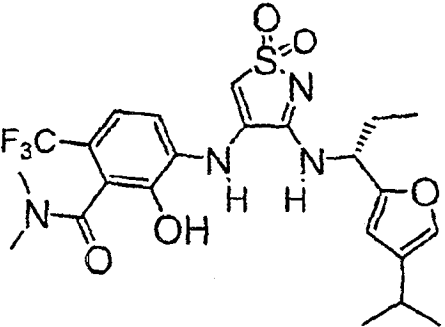
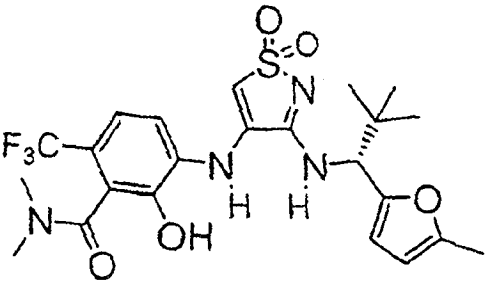
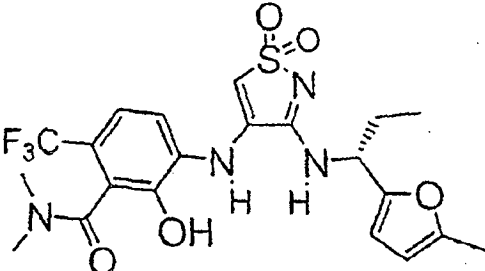
实施例

[2374] 100-119、121-124、129 和 130

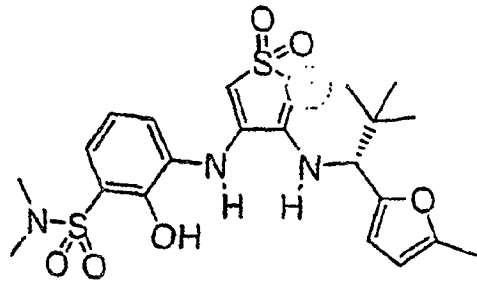
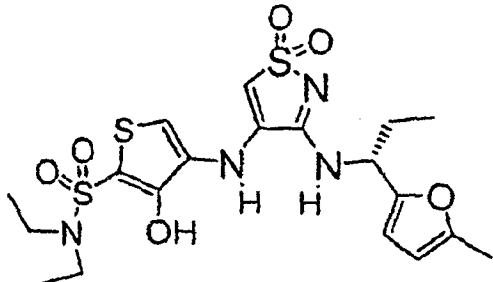
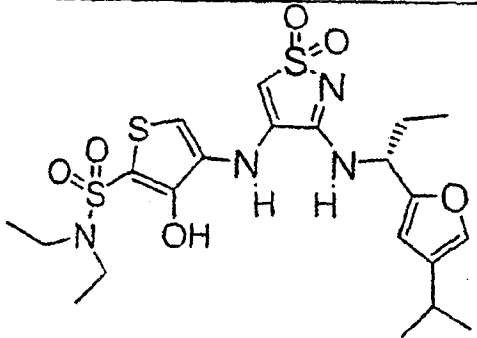
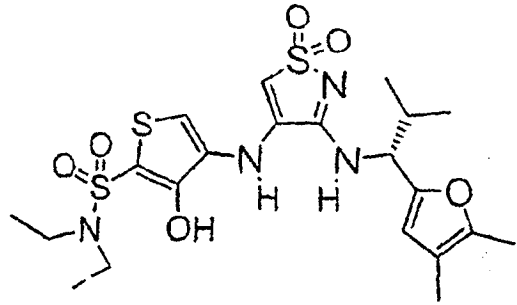
[2375] 按照与在实施例 5 和 6 中所述方法类似的方法,但用来自下表中指定的制备实施例的胺和异噻唑二氧化物中间体,可获得异噻唑二氧化物产物。

实施例	异噻唑二氧化物中间体的制备实施例	制备实施例(胺)	产物
100	300	75.9	
[2376] 101	300	75.44	
102	300	75.1	

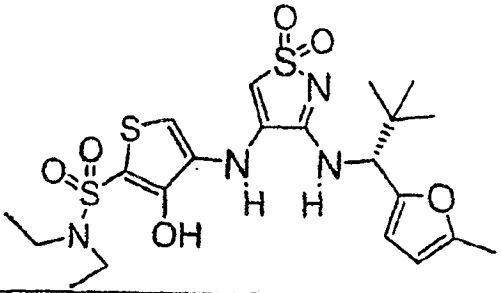
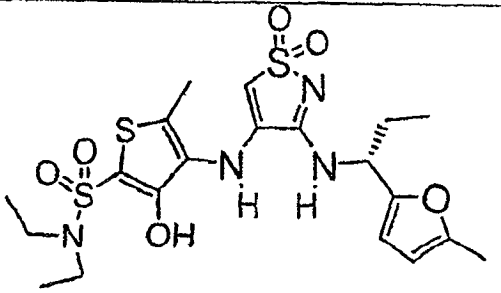
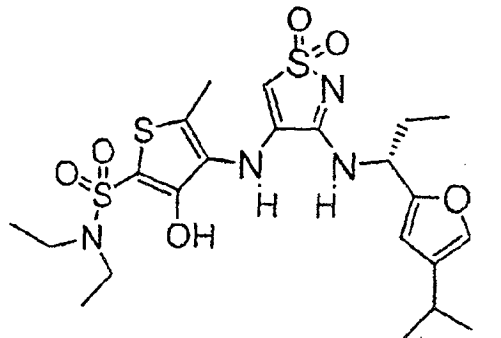
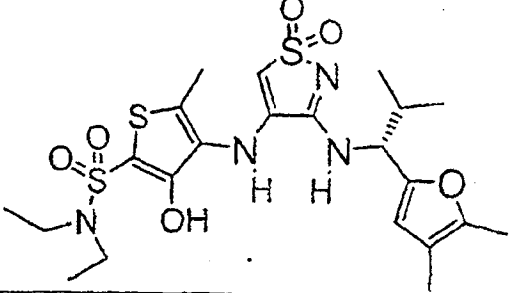
[2377]

103	300	75.61	
104	301	75.9	
105	301	75.44	
106	301	75.1	

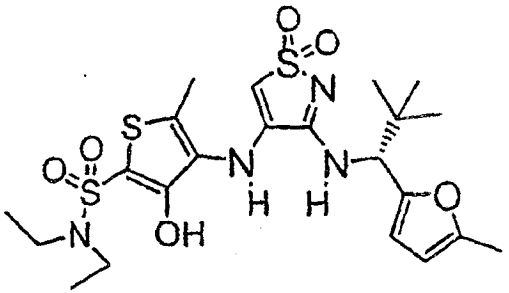
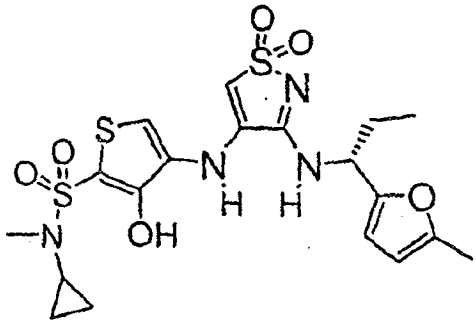
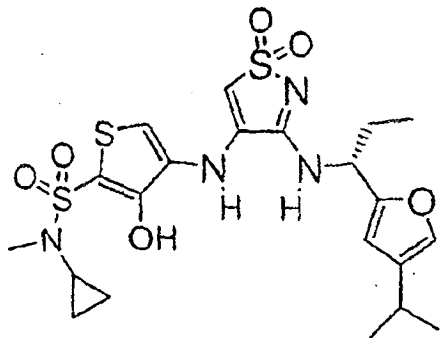
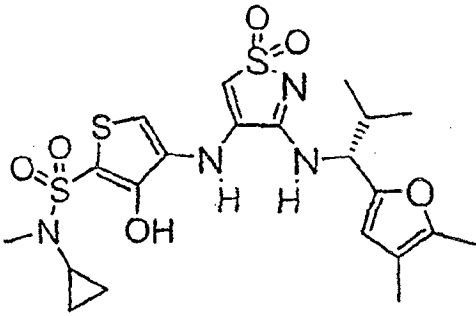
[2379]

111	302	75.44	
112	303	75.1	
113	303	75.9	
114	303	75.61	

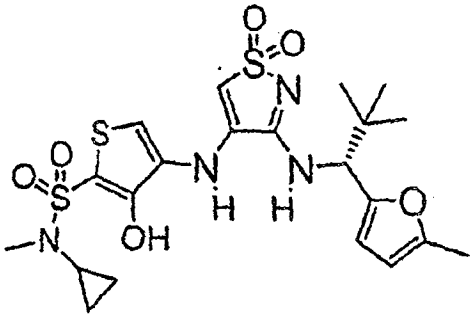
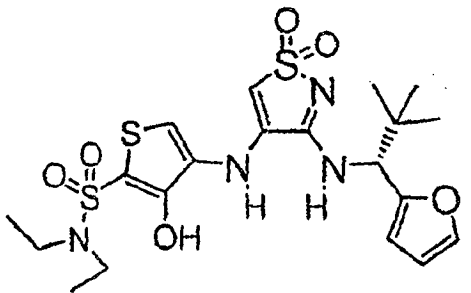
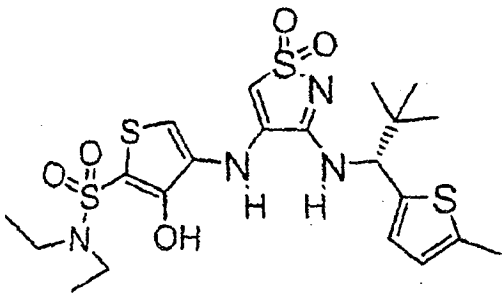
[2380]

115	303	75.44	
116	304	75.1	
117	304	75.9	
118	304	75.61	

[2381]

119	304	75.44	
121	305	75.1	
122	305	75.9	
123	305	75.61	

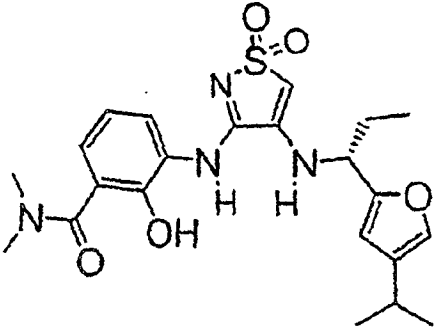
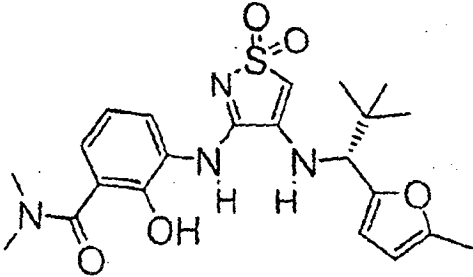
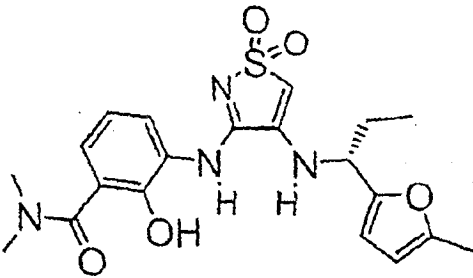
[2382]

124	305	75.44	
129	303	1048	
130	303	603E	

[2383] 实施例

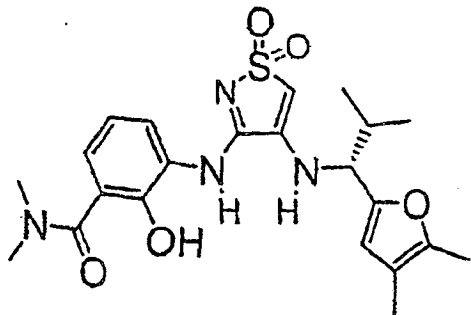
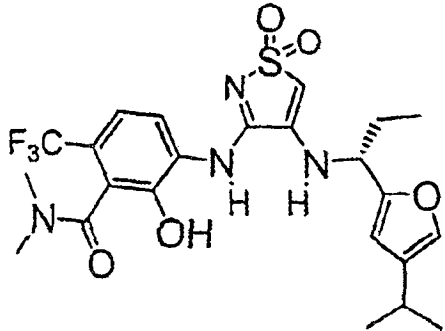
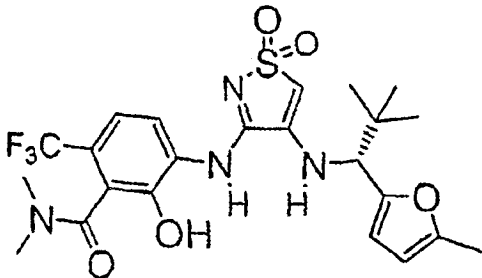
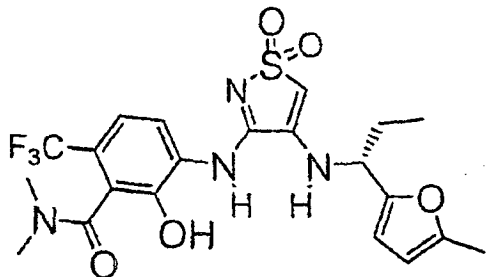
[2384] 131-150、152-155、160 和 161

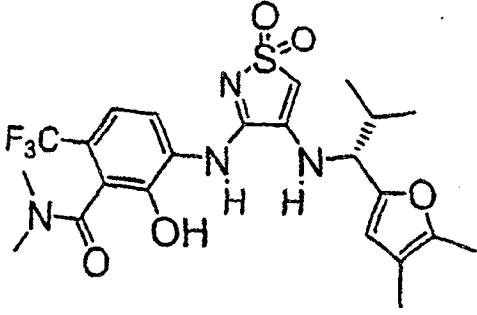
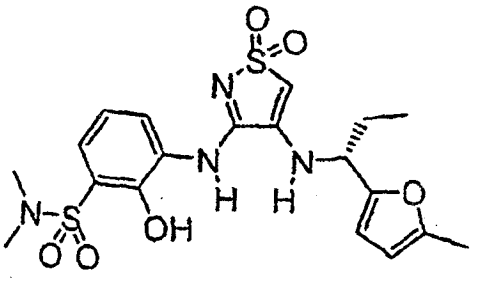
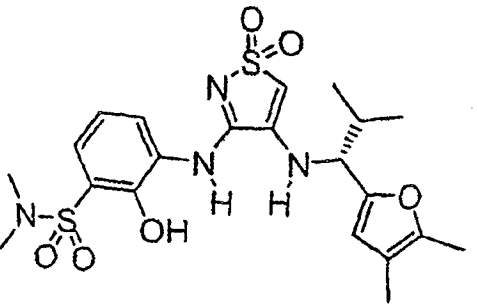
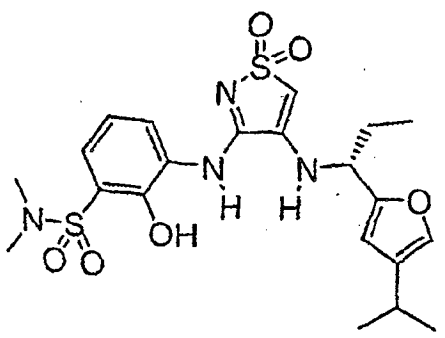
[2385] 按照与在实施例 3 和 4 中所述方法类似的方法,但用来自下表中指定的制备实施例的胺和异噻唑二氧化物中间体,可获得异噻唑二氧化物产物。

实施例	异噻唑二氧化物中间体的制备实施例	制备实施例(胺)	产物
131	307	3	
132	308	3	
133	309	3	

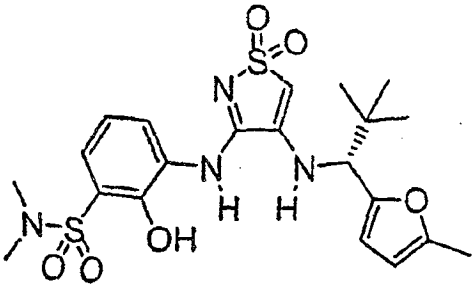
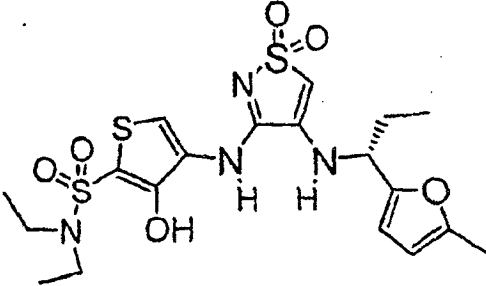
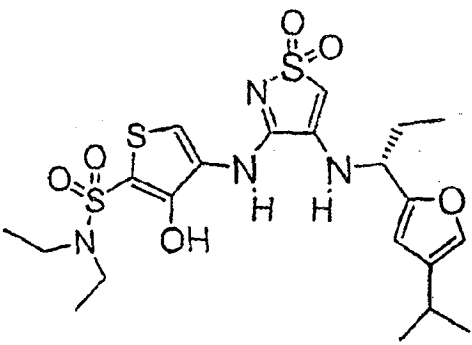
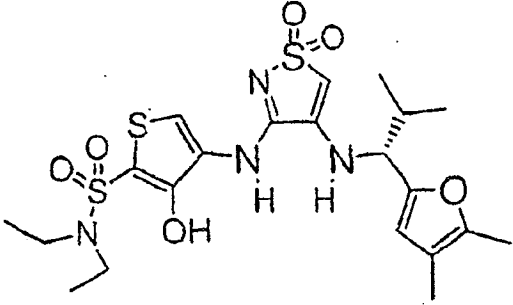
[2386]

[2387]

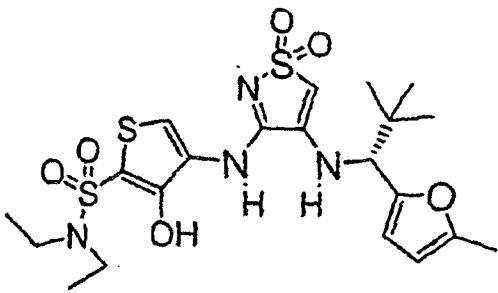
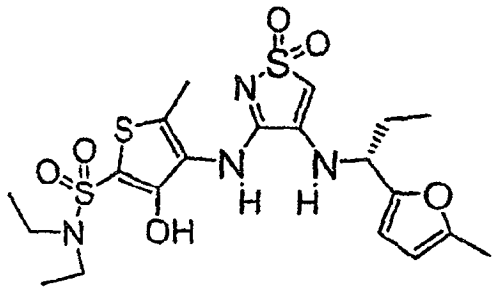
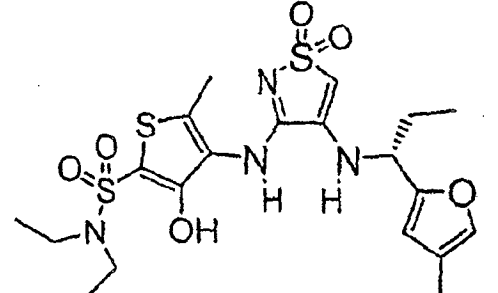
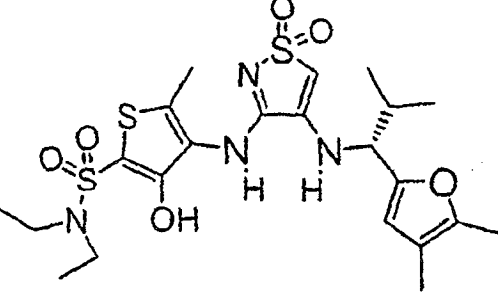
134	310	3	
135	307	1001	
136	308	1001	
137	309	1001	

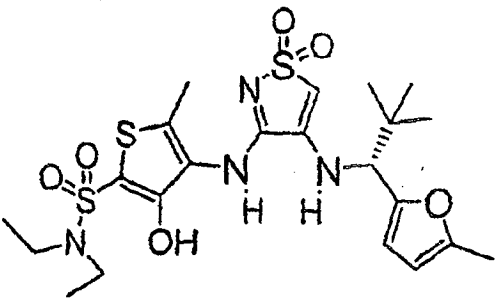
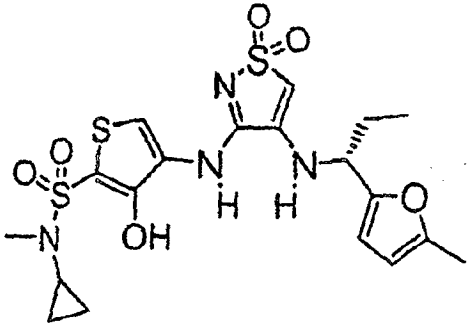
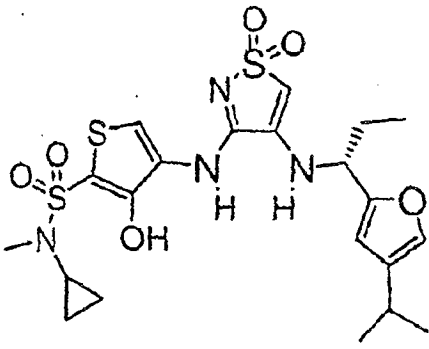
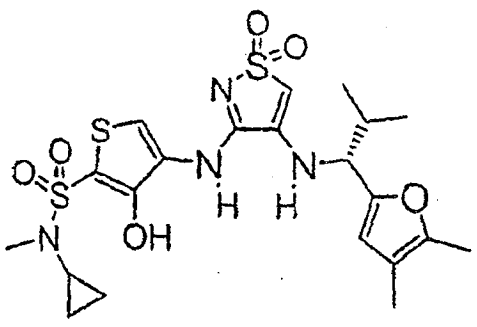
138	310	1001	
139	309	19	
140	310	19	
141	307	19	

[2389]

142	308	19	
143	309	13.32A	
144	307	13.32A	
145	310	13.32A	

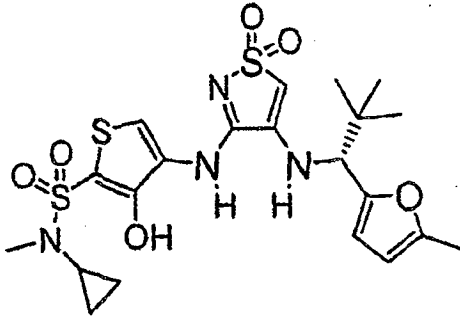
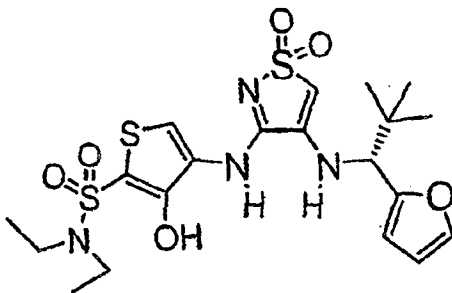
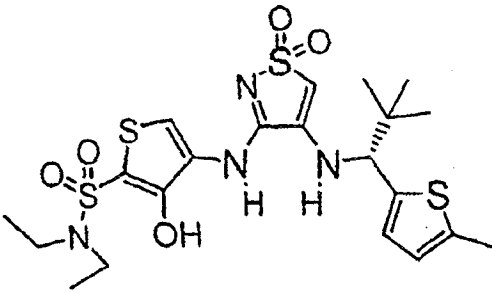
[2390]

146	308	13.32A	
147	309	1316	
148	307	1316	
149	310	1316	

150	308	1316	
152	309	1316A	
153	307	1316A	
154	310	1316A	

[2391]

[2392]

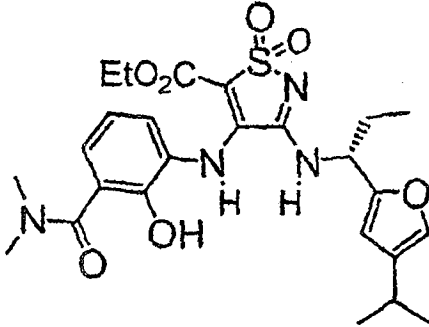
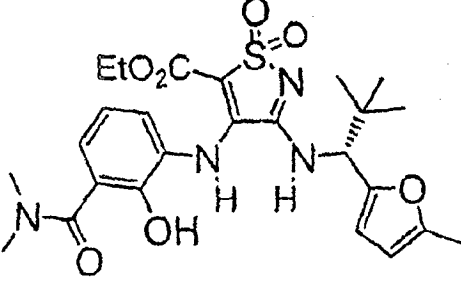
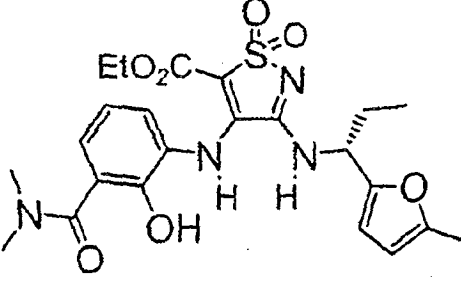
155	308	1316A	
160	311	13.32A	
161	312	13.32A	

[2393] 实施例

[2394] 162-181、183-186、191-213、214-217、222-263

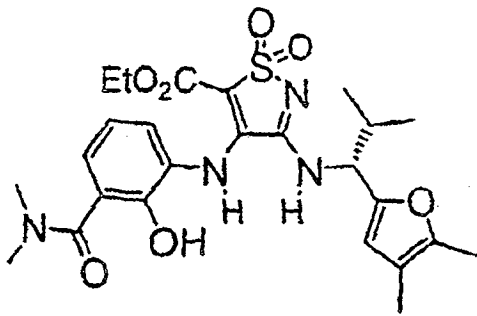
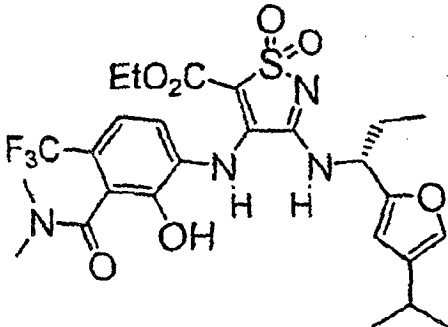
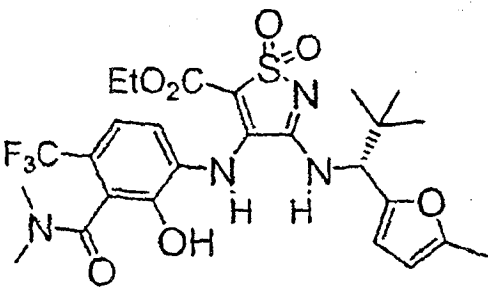
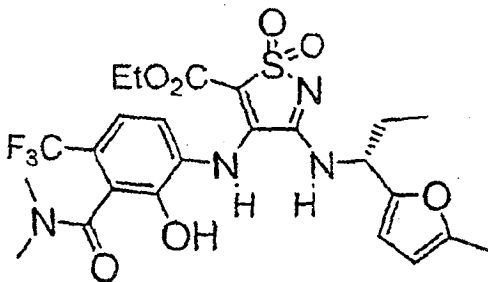
[2395] 按照与在实施例 5 中所述方法类似的方法,但用来自下表中指定的制备实施例的胺和异噻唑二氧化物中间体,获得实施例 162 的异噻唑二氧化物产物。

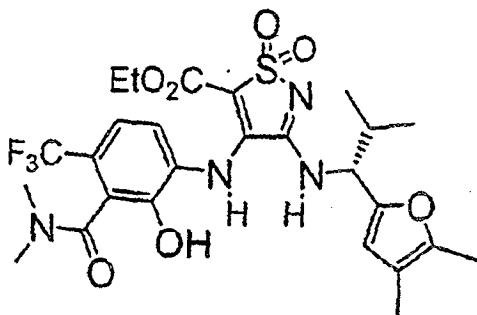
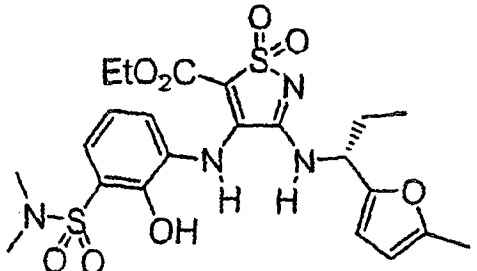
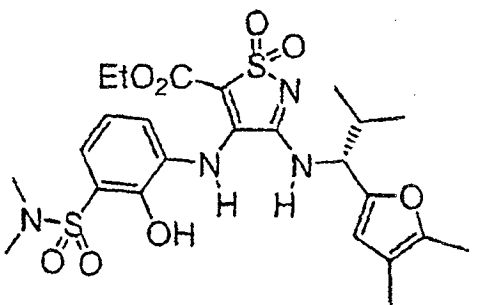
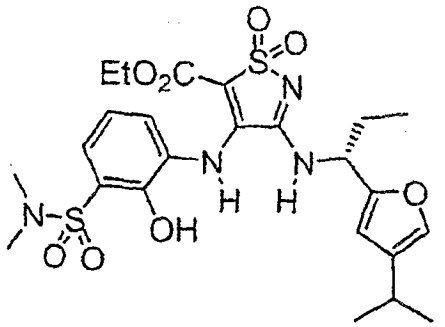
[2396] 如果按照与在实施例 5 中所述方法类似的方法,但用来自下表中指定的制备实施例的胺和异噻唑二氧化物中间体,可获得实施例 162-181、183-186、191-213、214-217、222-263 的异噻唑二氧化物产物。

实施例	异噻唑二氧化物中间体的制备实施例	制备实施例(胺)	产物
162	300	75.9	
163	300	75.44	
164	300	75.1	

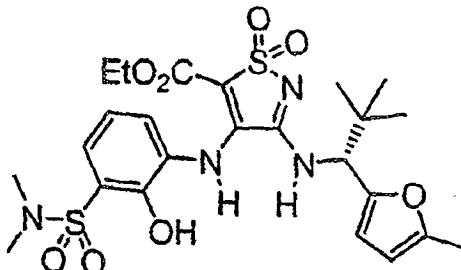
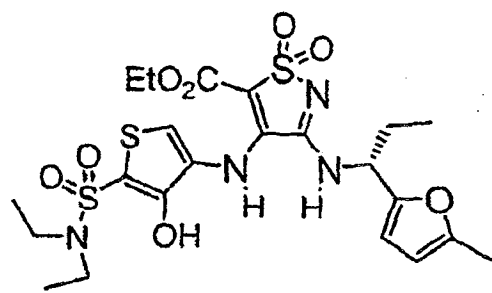
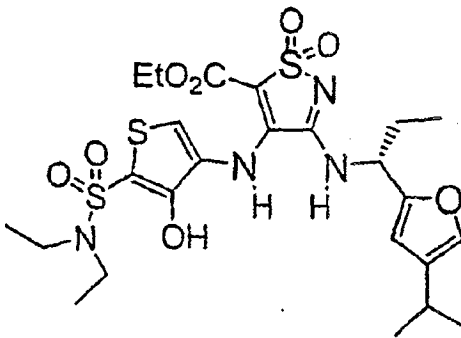
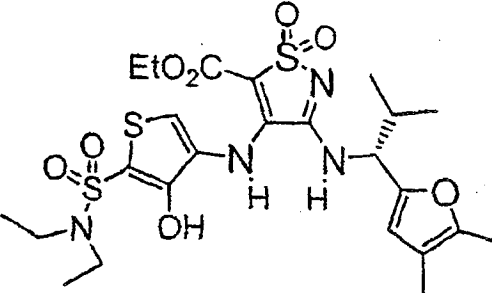
[2397]

[2398]

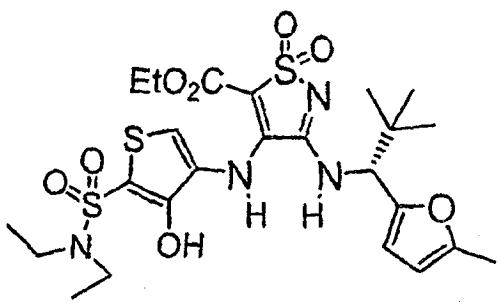
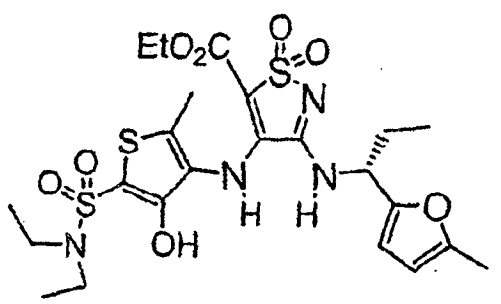
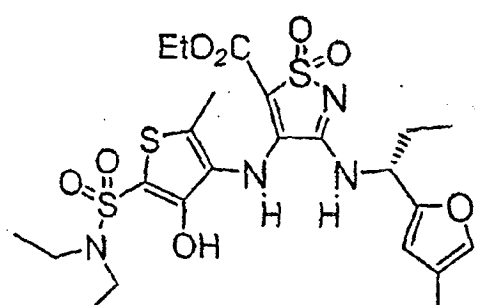
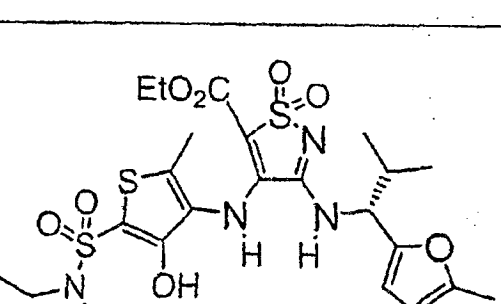
165	XXX	75.61	
166	301	75.9	
167	301	75.44	
168	301	75.1	

169	301	75.61	
170	302	75.1	
[2399] 171	302	75.61	
172	302	75.9	

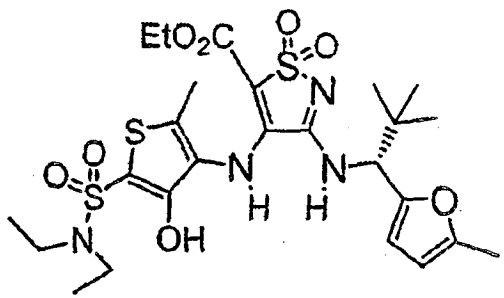
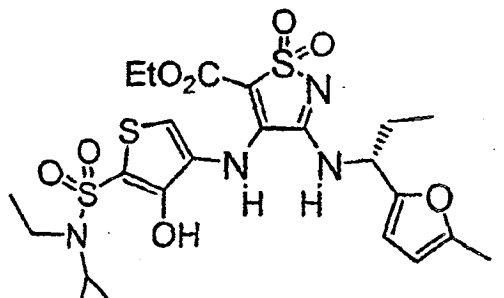
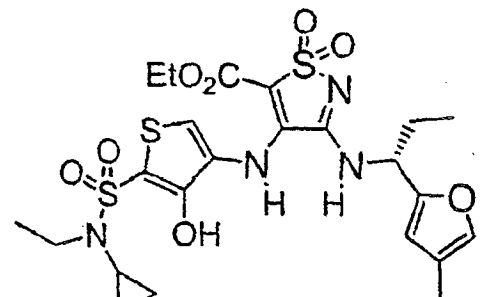
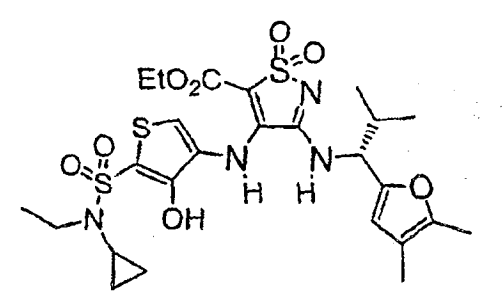
[2400]

173	302	75.44	
174	303	75.1	
175	303	75.9	
176	303	75.61	

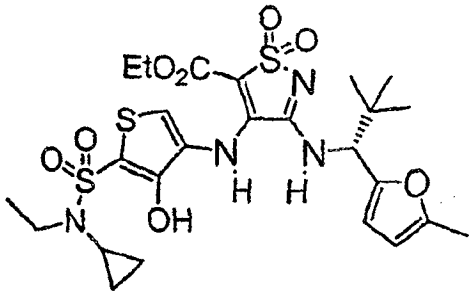
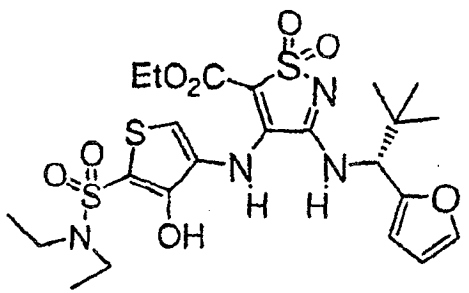
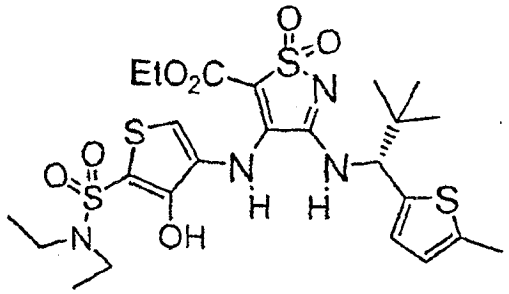
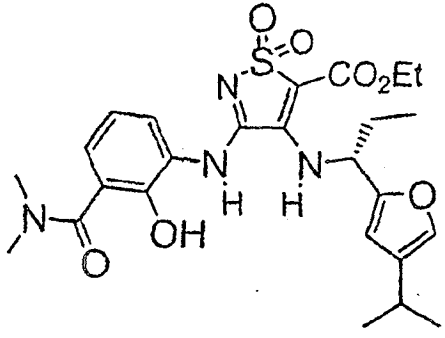
[2401]

177	303	75.44	
178	304	75.1	
179	304	75.9	
180	304	75.61	

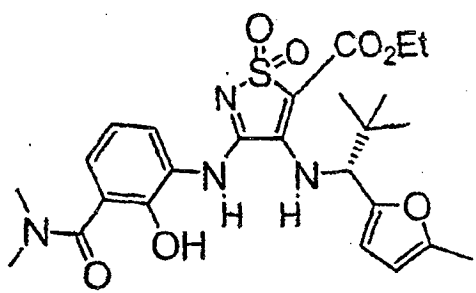
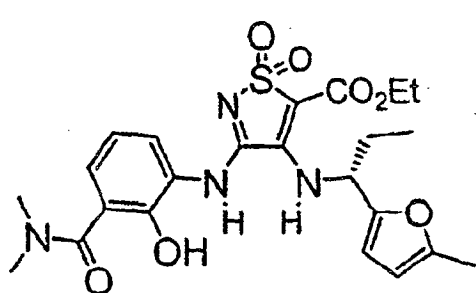
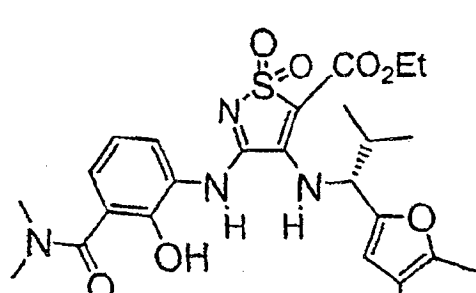
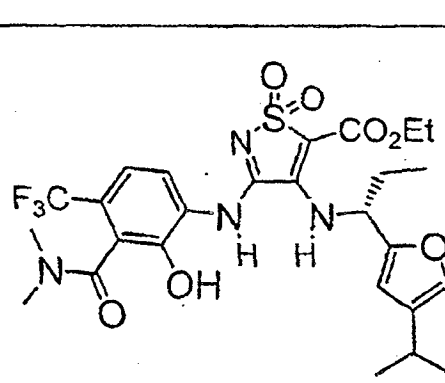
[2402]

181	304	75.44	
183	305	75.1	
184	305	75.9	
185	305	75.61	

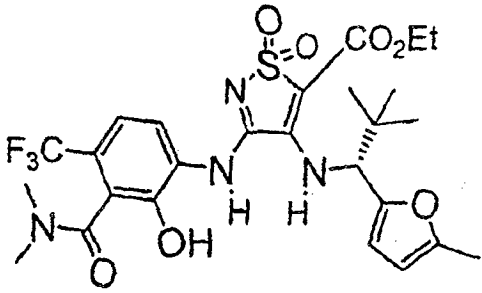
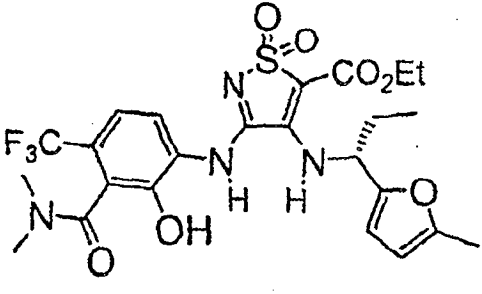
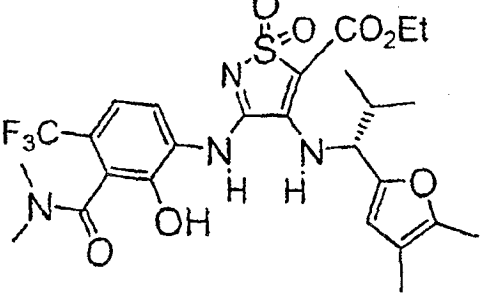
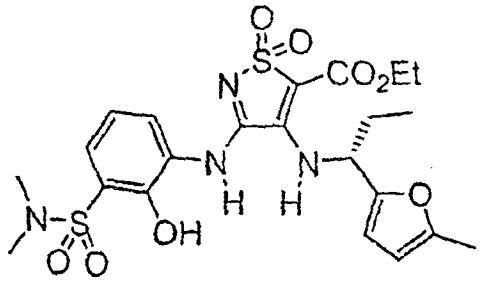
[2403]

186	305	75.44	
191	303	1048	
192	303	603E	
193	307	3	

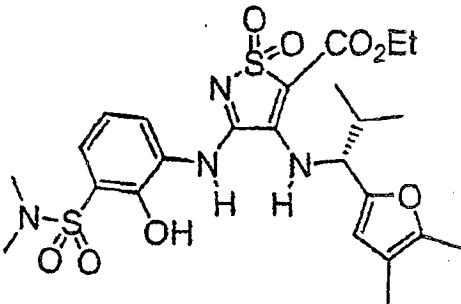
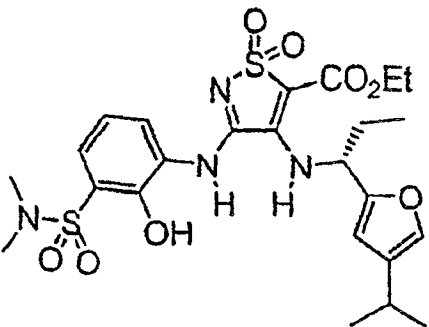
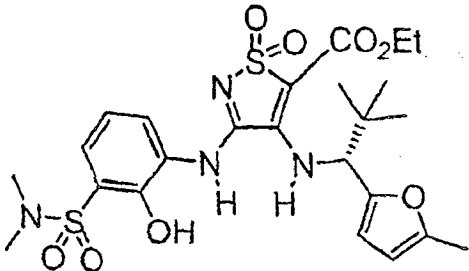
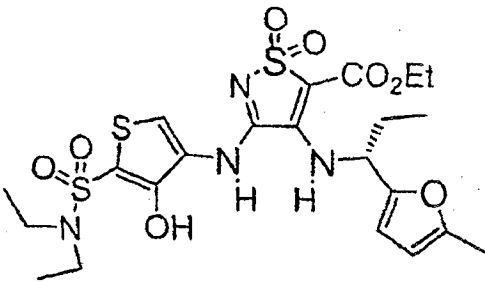
[2404]

194	308	3	
195	309	3	
196	310	3	
197	307	1001	

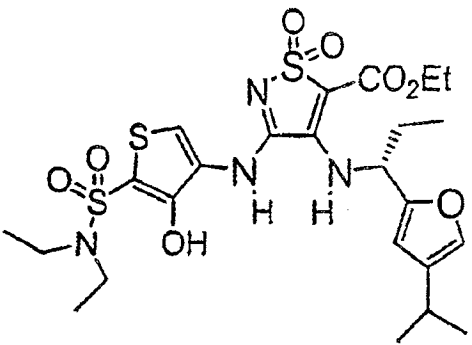
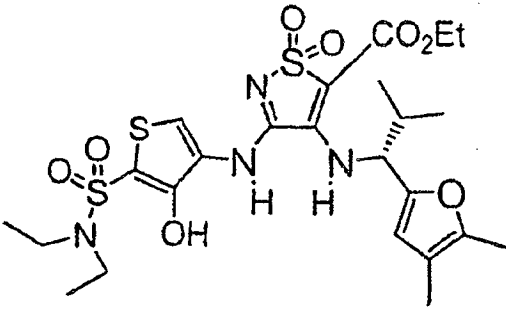
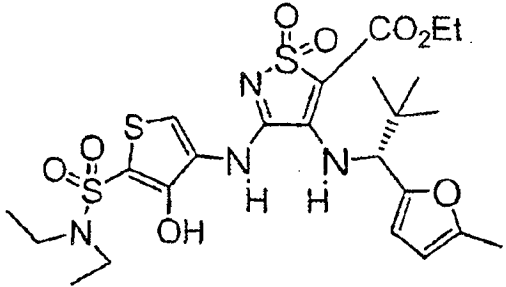
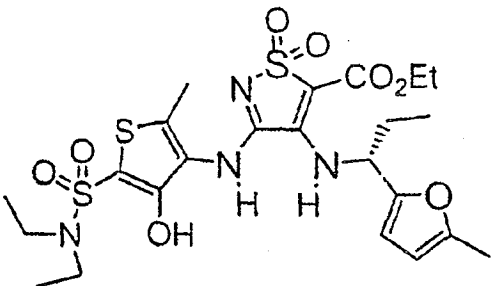
[2405]

198	308	1001	
199	309	1001	
200	310	1001	
201	309	19	

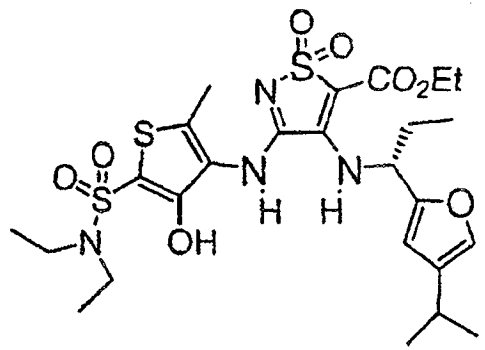
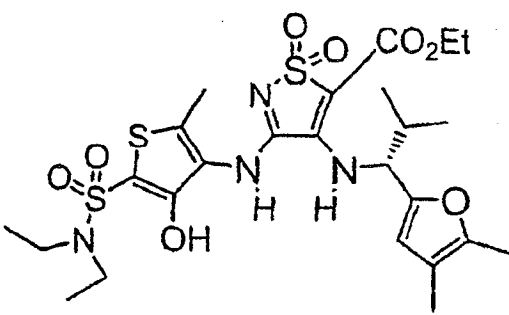
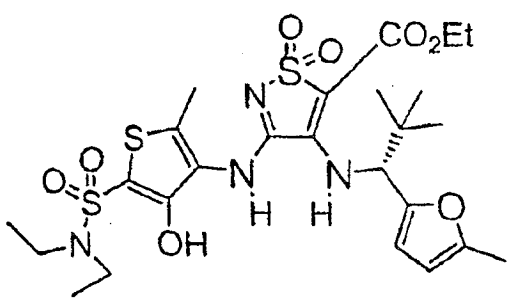
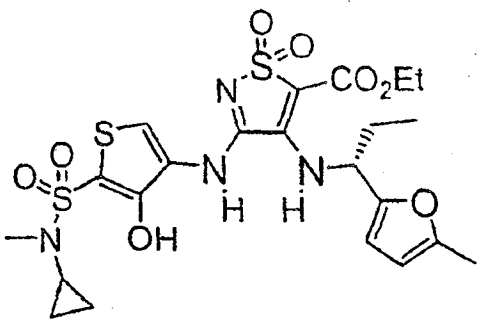
[2406]

202	310	19	
203	307	19	
204	308	19	
205	309	13.32A	

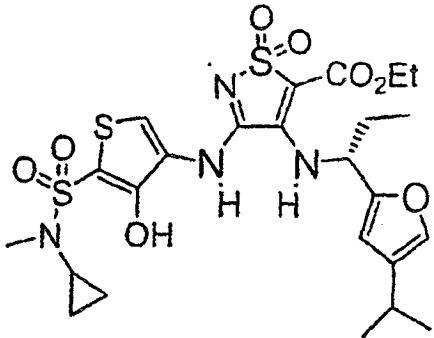
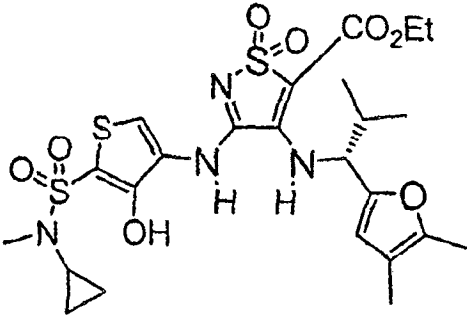
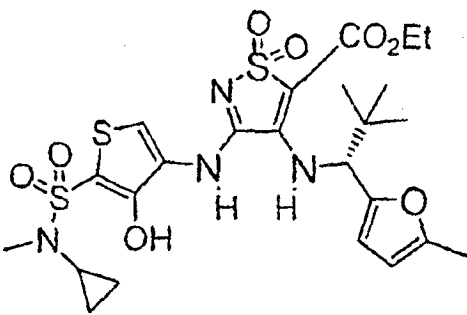
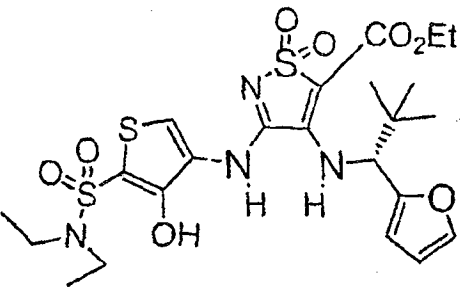
[2407]

206	307	13.32A	
207	310	13.32A	
208	308	13.32A	
209	309	1316	

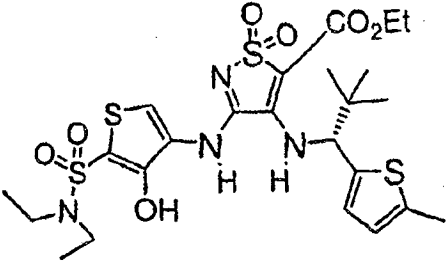
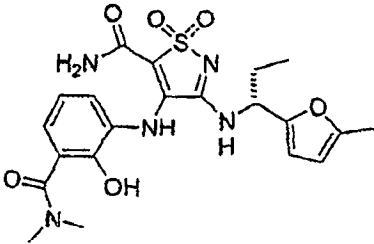
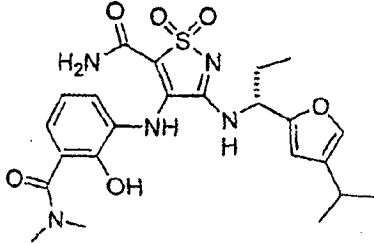
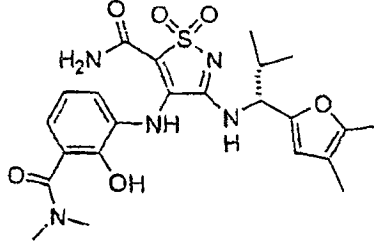
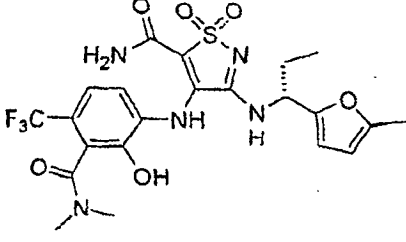
[2408]

210	307	1316	
211	310	1316	
212	308	1316	
214	309	1316A	

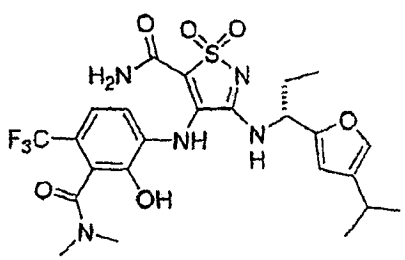
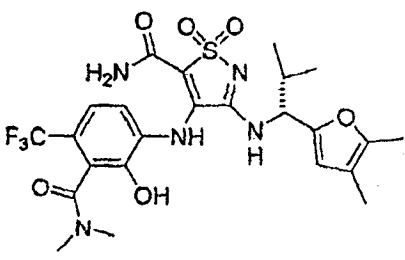
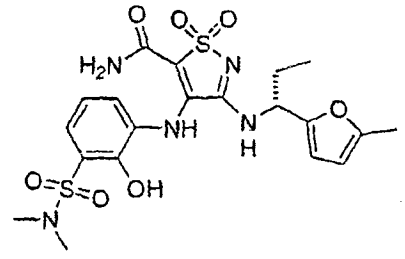
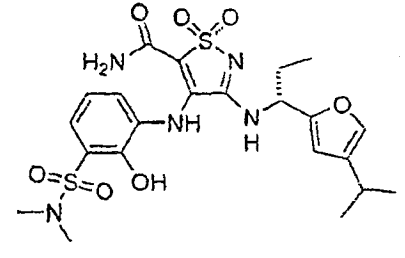
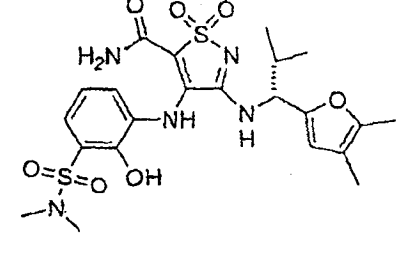
[2409]

215	307	1316A	
216	310	1316A	
217	308	1316A	
222	311	13.32A	

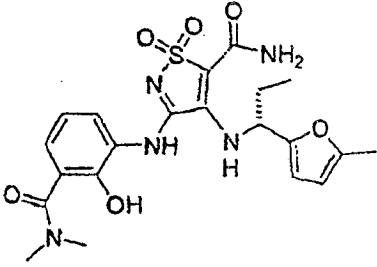
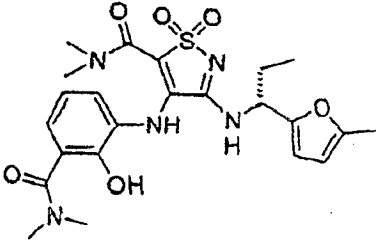
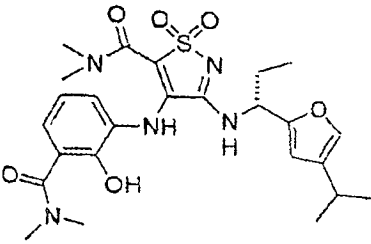
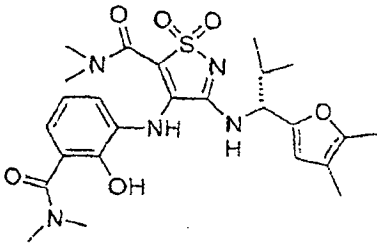
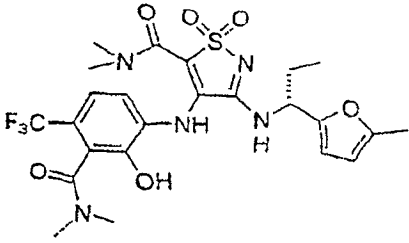
[2410]

223	312	13.32A	
224	350	75.1	
225	350	75.9	
226	350	75.61	
227	351	75.1	

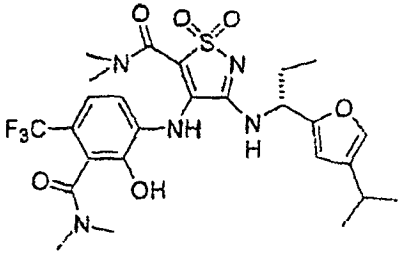
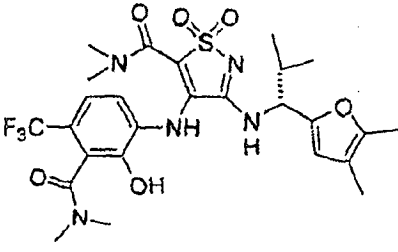
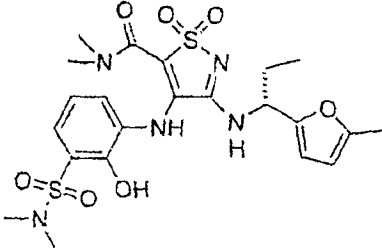
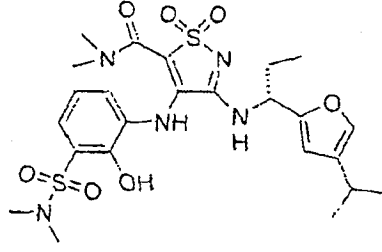
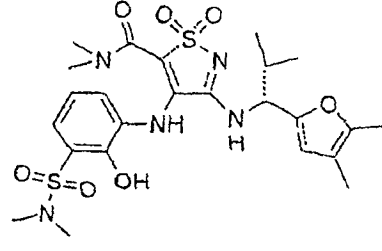
[2411]

228	351	75.9	
229	351	75.61	
230	352	75.1	
231	352	75.9	
232	352	75.61	

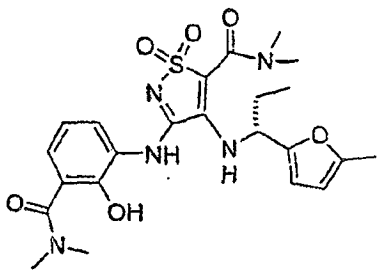
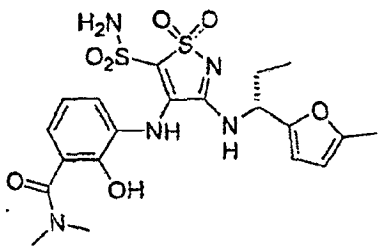
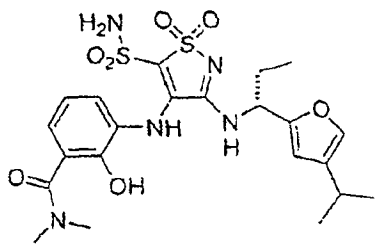
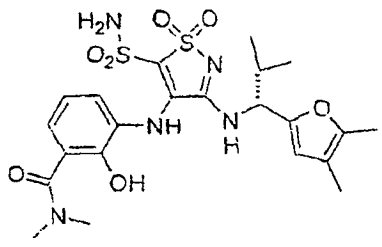
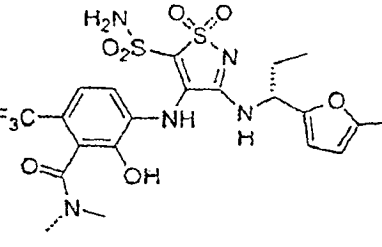
[2412]

233	353	3	
234	354	75.1	
235	354	75.9	
236	354	75.61	
237	355	75.1	

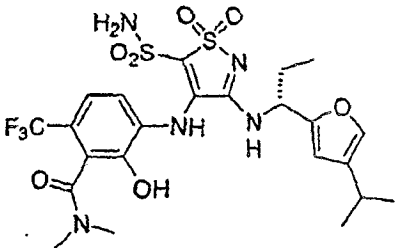
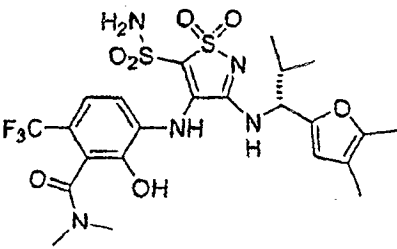
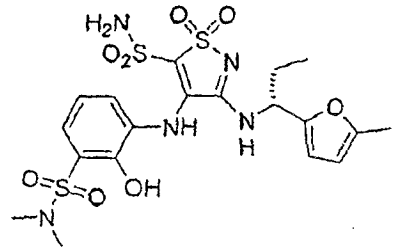
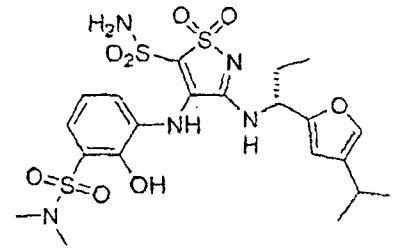
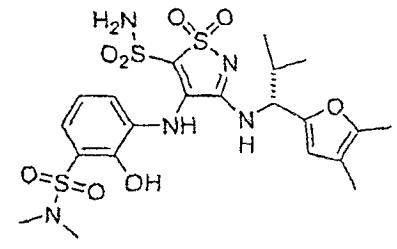
[2413]

238	355	75.9	
239	355	75.61	
240	356	75.1	
241	356	75.9	
242	356	75.61	

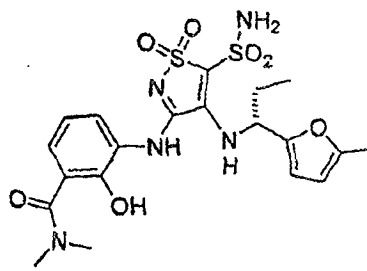
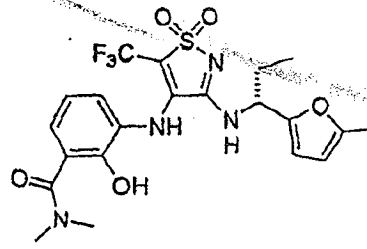
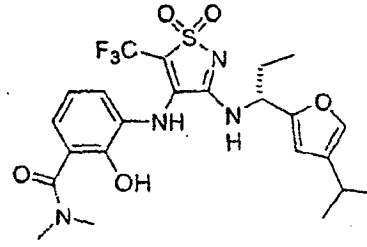
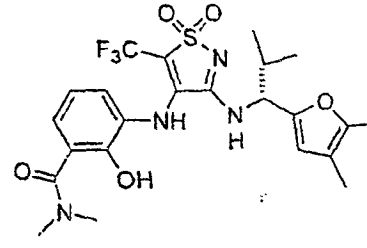
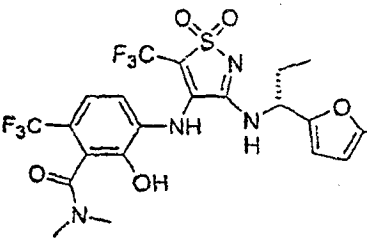
[2414]

243	357	3	
244	358	75.1	
245	358	75.9	
246	358	75.61	
247	359	75.1	

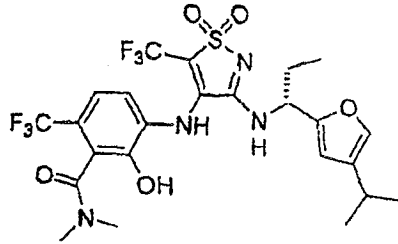
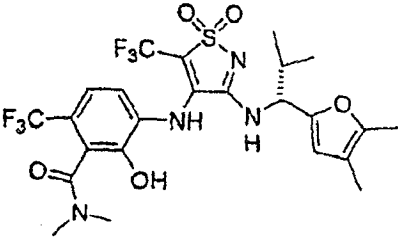
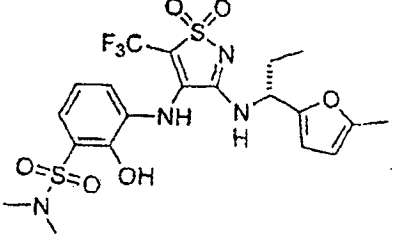
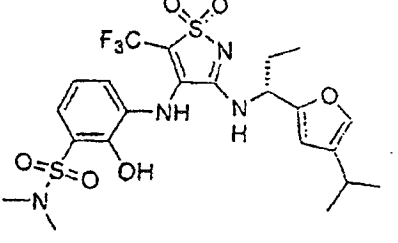
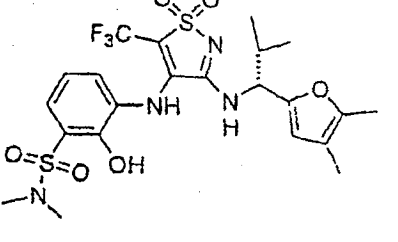
[2415]

248	359	75.9	
249	359	75.61	
250	360	75.1	
251	360	75.9	
252	360	75.61	

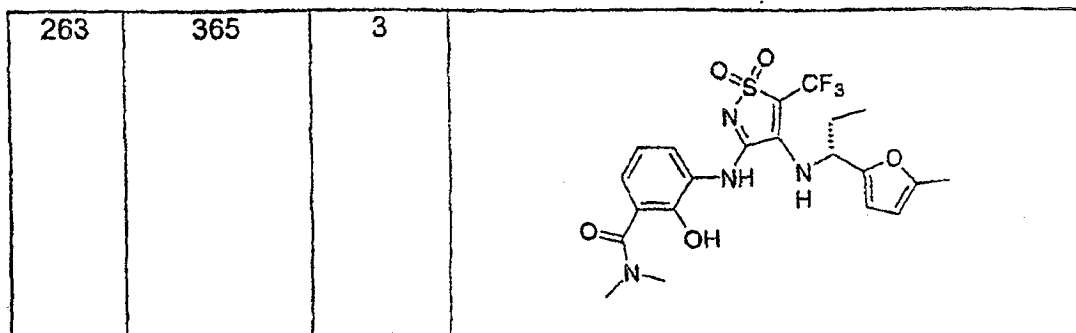
[2416]

253	361	3	
254	362	75.1	
255	362	75.9	
256	362	75.61	
257	363	75.1	

[2417]

258	363	75.9	
259	363	75.61	
260	364	75.1	
261	364	75.9	
262	364	75.61	

[2418]



[2419] 改善疾病的抗风湿性药物的实例包括,例如,甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、来氟米特、针对 $\text{TNF } \alpha$ 的药物(例如英夫利昔单抗、依那西普及阿达木单抗)、针对 IL-1 的药物(例如阿那白滞素)、针对 B 细胞的药物(例如利妥昔单抗)、针对 T 细胞的药物(例如 alefacept、efalizumab 和 CTLA4-Ig)、 $\text{TNF } \alpha$ -转化酶抑制剂、白介素-1 转化酶抑制剂及 p38 激酶抑制剂。

[2420] 本文中所用的术语“适用于治疗类风湿性关节炎的其它种类化合物”,除非另有指明,意指:选自包括以下的化合物:针对 IL-1 的药物(例如阿那白滞素);针对 B 细胞的药物(例如利妥昔单抗);针对 T 细胞的药物(例如 alefacept、efalizumab 和 CTLA4-Ig)、 $\text{TNF } \alpha$ 转化酶抑制剂、白介素-1 转化酶抑制剂及 p38 激酶抑制剂。

[2421] 心绞痛为可用本发明的 CXCR2 拮抗剂化合物治疗的由 CXCR2 介导的疾病。因此,本发明的另一实施方案涉及在需要此种治疗的患者中治疗心绞痛的方法,包括给予所述患者治疗有效量的式 IA 化合物(CXCR2 拮抗剂化合物)。

[2422] 虽然本发明已结合上文所提出的具体实施方案进行了描述,但其许多替代方式、修饰及变化对本领域普通技术人员而言是显而易见的。所有这些替代方式、修饰及变化均意欲落入本发明的精神和范围内。