

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02820837.4

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100402521C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

[22] 申请日 2002.10.22 [21] 申请号 02820837.4
[30] 优先权

[32] 2001.10.22 [33] JP [31] 324029/2001
[32] 2002.9.10 [33] JP [31] 263680/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2002/010937 2002.10.22

[87] 国际公布 WO2003/035638 日 2003.5.1

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.20

权利要求书 45 页 说明书 97 页

[73] 专利权人 田边制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 久保彰 今城律雄 樱井宏明

三好英孝 小笠原明人 平松元

审查员 代庆伟

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 朱丹

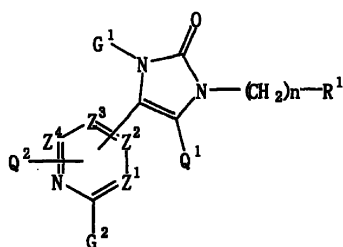
[54] 发明名称

4-咪唑啉-2-酮化合物

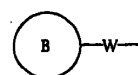
[57] 摘要

本发明涉及由式 [I] 表示的化合物或其药理上容许的盐，式中，G¹ 表示：可以被卤原子或烷氧基取代的烷基、或者下式表示的基团：式中，环 B 表示可以被取代的苯环等，W 表示单键、或者可以被 1 或 2 个烷基取代的 C₁~C₄ 亚烷基，Q¹ 和 Q² 可以相同或不同，表示氢原子、卤原子或烷基，n 表示 0、1、2、3 或 4，R¹ 表示氢原子、可以被取代的

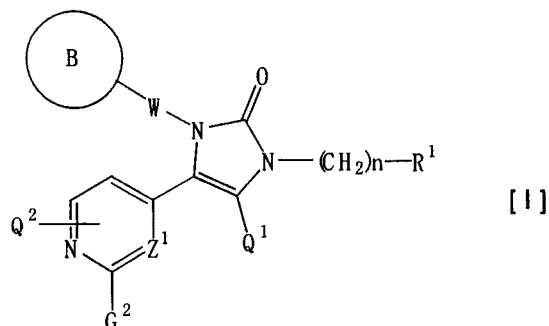
烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的苯基等，Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 可以相同或不同，表示 CH 或 N，但是 Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 中不能三个以上为 N，G² 表示氢原子、-NR³R⁴、-OR⁵ 等，R³~R⁸ 互相独立表示氢原子、可以被取代的烷基、链烯基、炔基等。



[1]



1. 一种式[I]表示的化合物或其药理上容许的盐,



式中,

环B表示苯环或者噻吩环, 所述苯环或者噻吩环, 未取代或被从

- (1) 卤原子,
- (2) 硝基,
- (3) 未取代或被选自卤原子、羟基或者氨基的相同或不同的1-3个基团取代的C₁~C₆烷基,
- (4) 未取代或被选自羟基或者氨基的相同或不同的1-3个基团取代的C₁~C₆烷氧基,
- (5) 未取代或被选自
 - (a) 未取代或被选自C₁~C₆烷氧基、氨基或者羧基的相同或不同的1-3个基团取代的C₁~C₆烷基及
 - (b) C₂~C₇烷酰基
 的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (6) 未取代或被选自C₁~C₆烷基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基甲酰基,
- (7) 氰基

中选出的相同或不同的1~3个取代基取代,

W表示单键、或者C₁~C₄亚烷基,

Q¹和Q²可以相同或不同, 分别表示氢原子、卤原子或C₁~C₆烷基,

n表示0、1、2、3或4,

R¹表示

- (1) 氢原子,
- (2) 未取代或者被选自以下的 (a) - (j) 的相同或不同的1-3个基团取代的C₁~C₆烷基,
 - (a) C₂~C₇链烯基,
 - (b) 氰基,
 - (c) C₁~C₆烷氧基,
 - (d) 羟基,
 - (e) 未取代或被选自C₁~C₆烷基、C₂~C₇烷酰基及C₁~C₆烷基-磺酰基的1或2个基团取代的氨基,
 - (f) 羧基,
 - (g) C₁~C₆烷氧基-羰基,
 - (h) 未取代或被1或2个C₁~C₆烷基取代的氨基甲酰基,
 - (i) 苯基,
 - (j) 萘基,
- (3) 未取代或者被选自以下的 (a) - (f) 的1-3个基团取代的C₃~C₆环烷基,
 - (a) 羟基,
 - (b) 未取代或被1-3个C₁~C₆烷氧基取代的C₁~C₆烷氧基,
 - (c) 未取代或者被选自以下的 (i) - (v) 的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (i) C₁~C₆烷基,
 - (ii) C₂~C₇烷酰基,
 - (iii) C₁~C₆烷氧基-羰基,
 - (iv) 未取代或被1或2个C₁~C₆烷基取代的氨基甲酰基,
 - (v) C₁~C₆烷基-磺酰基,
 - (d) 羧基,
 - (e) 未取代或被选自羟基、C₁~C₆烷氧基或者氨基的基团取代的C₁~C₆烷基,

- (f) 未取代或被1或2个 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
- (4) 未取代或者被选自以下的(a) — (r)的相同或不同的1—3个基团取代的苯基,
- (a) 卤原子,
- (b) 硝基,
- (c) 未取代或被1~3个从卤原子、羟基、氨基、羧基和苯磺酰基中选出的相同或不同的取代基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (d) $C_2\sim C_7$ 烷酰基,
- (e) 氰基,
- (f) 羟基,
- (g) 未取代或被1~3个从卤原子、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基、氨基甲酰基、苯基和吗啉基羰基中选出的相同或不同的取代基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
- (h) 未取代或者被选自以下的(i) — (iv)的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (i) $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (ii) $C_2\sim C_7$ 烷酰基,
- (iii) 未取代或被1或2个选自 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_3\sim C_8$ 环烷基的相同或不同的基团取代的氨基甲酰基,
- (iv) $C_1\sim C_6$ 烷基—磺酰基,
- (i) $C_2\sim C_7$ 烷酰基,
- (j) 羧基,
- (k) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
- (l) 未取代或者被选自以下的(i) — (ii)的相同或不同的1或2个基团取代的氨基甲酰基,
- (i) 未取代或被1—3个羟基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (ii) $C_3\sim C_8$ 环烷基,
- (m) $C_1\sim C_6$ 烷硫基,
- (n) $C_1\sim C_6$ 烷基—亚磺酰基,

- (o) $C_1 \sim C_6$ 烷基—磺酰基,
 - (p) 苯基,
 - (q) 四唑基,
 - (r) 被未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基取代的羰基, 所述杂环基未被取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基和 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基的相同或不同的1—3个基团取代, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (5) 未取代或被选自以下的(a) - (1)的相同或不同的1—3个基团取代的杂环基团, 所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (a) 卤原子,
 - (b) 硝基,
 - (c) 未取代或被选自羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基或羧基的基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (d) 氰基,
 - (e) 羟基,
 - (f) 氨基,
 - (g) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基,
 - (h) 羧基,
 - (i) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (j) 未取代或被1或2个 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
 - (k) $C_1 \sim C_6$ 烷基—磺酰基,
 - (l) 苯基,

Z^1 表示CH或N,

G^2 表示氢原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-COR^6$ 、 $-CHR^7R^8$,

其中, $R^3 \sim R^8$ 互相独立, 表示

(A) 氢原子,

(B) 未取代或被选自以下 (1) - (7) 中的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,

- (1) 羟基,
- (2) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
- (3) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基及 $C_1 \sim C_6$ 烷基-磺酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (4) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
- (5) 未取代或被选自以下 (a) - (g) 的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基,
 - (a) 羟基,
 - (b) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基,
 - (c) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基-氨基,
 - (d) $C_1 \sim C_6$ 烷基-磺酰胺基,
 - (e) 未取代或被选自羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基的基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (f) 羧基,
 - (g) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,

(6) 未取代或被选自以下 (a) - (f) 的相同或不同的1-3个基团取代的苯基,

- (a) 卤原子,
- (b) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
- (c) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (d) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
- (e) 氨基甲酰基,
- (f) 吗啉基羰基,

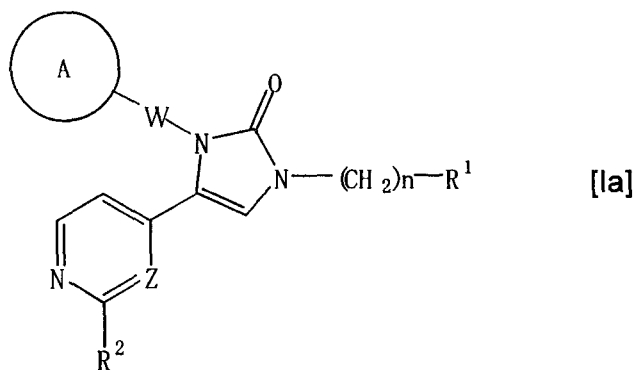
- (7) 未取代或被选自以下的 (a) - (e) 的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团, 所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (a) 未取代或被1-3个羟基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (b) 羟基,
 - (c) 氨基,
 - (d) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (e) 氨基甲酰基,
- (C) $C_2\sim C_7$ 链烯基,
- (D) $C_2\sim C_7$ 炔基,
- (E) 羟基,
- (F) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
- (G) 未取代或被选自以下 (1) - (3) 的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (1) 未取代或被选自以下 (a) - (c) 的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (a) 羟基,
 - (b) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
 - (c) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
 - (2) 未取代或被1-3个羟基取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基,
 - (3) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,

- (H) 未取代或被选自以下 (1) - (4) 的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基,
- (1) 羟基,
 - (2) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (3) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (4) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
- (I) 未取代或被选自以下 (1) - (3) 的1或2个相同或不同的基团取代的氨基甲酰基,
- (1) $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (2) $C_3 \sim C_8$ 环烷基,
 - (3) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (J) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基草酰基,
- (K) $C_1 \sim C_6$ 烷基磺酰基,
- (L) 未取代或被选自以下 (1) - (9) 的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基,
- (1) 卤原子,
 - (2) 未取代或被选自羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (3) 羟基,
 - (4) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (5) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、及 $C_1 \sim C_6$ 烷基-磺酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (6) 羧基,
 - (7) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基氧基,

- (8) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
- (9) 未取代或被选自以下(a) - (c)的1或2个相同或不同的基团取代的氨基甲酰基,
 - (a) $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (b) $C_3\sim C_8$ 环烷基,
 - (c) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (M) 未取代或被选自以下(1) - (5)的相同或不同的1-3个基团取代的苯基,
 - (1) $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (2) 羟基,
 - (3) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
 - (4) 卤原子,
 - (5) 未取代或被1或2个 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基,
- (N) 未取代或被选自以下的(1) - (6)的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团, 所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
 - (1) 未取代或被选自以下(a) - (e)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (a) 苯基,
 - (b) 羟基,
 - (c) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
 - (d) 氨基,
 - (e) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氧基甲酰基,
 - (2) 羧基,
 - (3) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (4) $C_2\sim C_7$ 烷酰基,

- (5) $C_1 \sim C_6$ 烷基磺酰基,
- (6) 氧代,
- (O) 被环烷基取代的羰基, 所述环烷基为未取代或被选自以下
 - (1) - (4) 的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基,
 - (1) 羟基,
 - (2) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (3) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (4) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
- (P) 被苯基取代的羰基, 所述苯基未取代或者被选自以下的(1) - (4) 的相同或不同的1-3个基团取代,
 - (1) 卤原子,
 - (2) 羟基,
 - (3) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (4) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (Q) 被杂环基取代的羰基, 所述杂环基为未取代或被选自以下的(1) - (6) 的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团, 并且所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
 - (1) 卤原子,
 - (2) $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (3) 羟基,
 - (4) 未取代或被1或2个 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基,
 - (5) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基,
 - (6) 氧代。

2. 一种式[Ia]表示的化合物或其药理上容许的盐,



式中,

环A表示: 苯环或噻吩环, 所述苯环及噻吩环未取代或被从

- (A) 卤原子,
- (B) 硝基,
- (C) 未取代或被选自以下(1) - (3)的相同或不同的1-3个基团取代的C₁~C₆烷基,
 - (1) 卤原子,
 - (2) 羟基,
 - (3) 氨基,
- (D) 未取代或被选自以下(1) - (2)的相同或不同的1-3个基团取代的C₁~C₆烷氧基,
 - (1) 羟基,
 - (2) 氨基,
- (E) 未取代或被选自以下(1) - (2)的相同或不同的1-2个基团取代的氨基,
 - (1) 未取代或被选自C₁~C₆烷氧基、氨基及羧基的相同或不同的1-3个基团取代的C₁~C₆烷基,
 - (2) C₂~C₇烷酰基,
- (F) 未取代或被选自C₁~C₆烷基的相同或不同的1-2个基团取代的氨基甲酰基,
- (G) 氰基,

中选出的相同或不同的1~3个取代基取代,

W表示单键、或者 $C_1\sim C_4$ 亚烷基,

n表示0、1、2、3或4,

R^1 表示

(A) 氢原子,

(B) 未取代或被选自以下(1)~(10)的相同或不同的1~3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,

(1) $C_2\sim C_7$ 炔基,

(2) 氰基,

(3) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,

(4) 羟基,

(5) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基的相同或不同的1~2个基团取代的氨基,

(6) 羧基,

(7) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,

(8) 未取代或被1~2个 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,

(9) 苯基,

(10) 萘基,

(C) 未取代或被选自以下(1)~(6)的相同或不同的1~3个基团取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基,

(1) 羟基,

(2) 未取代或被1~3个 $C_1\sim C_6$ 烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷氧基,

(3) 未取代或被选自以下(a)~(e)的相同或不同的1~2个基团取代的氨基,

(a) $C_1\sim C_6$ 烷基,

(b) $C_2\sim C_7$ 烷酰基,

(c) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,

(d) 未取代或被1~2个 $C_1\sim C_6$ 烷基的氨基甲酰基,

(e) $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基,

- (4) 羧基,
 - (5) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基的基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (6) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
- (D) 未取代或被选自以下(1) - (18)的相同或不同的1-3个基团取代的苯基,
- (1) 卤原子,
 - (2) 硝基,
 - (3) 未取代或被选自卤原子、羟基、氨基、羧基、苯磺酰基的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (4) $C_2 \sim C_7$ 链烯基,
 - (5) 氰基,
 - (6) 羟基,
 - (7) 未取代或被选自以下(a) - (f)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (a) 卤原子,
 - (b) 羧基,
 - (c) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (d) 氨基甲酰基,
 - (e) 苯基,
 - (f) 吗啉基羰基,
 - (8) 未取代或被选自以下(a) - (d)的相同或不同的1-2个基团取代的氨基,
 - (a) $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (b) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基,
 - (c) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_3 \sim C_8$ 环烷基的相同或不同的1-2个基团取代的氨基甲酰基,
 - (d) $C_1 \sim C_6$ 烷基磺酰基,
 - (9) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基,

- (10) 羧基,
 - (11) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (12) 未取代或被选自以下(a) - (b)的相同或不同的1-2个基团取代的氨基甲酰基,
 - (a) 未取代或被1-3个羟基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (b) $C_3 \sim C_8$ 环烷基,
 - (13) $C_1 \sim C_6$ 烷硫基,
 - (14) $C_1 \sim C_6$ 烷基亚磺酰基,
 - (15) $C_1 \sim C_6$ 烷基磺酰基,
 - (16) 苯基,
 - (17) 四唑基,
 - (18) 被杂环取代的羰基, 所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基团未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (E) 未取代或被选自以下的(a) - (1)的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团, 所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (a) 卤原子,
 - (b) 硝基,
 - (c) 未取代或被选自羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基及羧基的基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (d) 氰基,
 - (e) 羟基,
 - (f) 氨基,
 - (g) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基,
 - (h) 羧基,

- (i) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
- (j) 未取代或被1或2个 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
- (k) $C_1 \sim C_6$ 烷基磺酰基,
- (l) 苯基,

Z表示CH或N,

R^2 表示氢原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ 或 $-CHR^7R^8$,

$R^3 \sim R^8$ 互相独立地表示

- (A) 氢原子,
- (B) 未取代或被选自以下(1) — (7)中的相同或不同的1—3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (1) 羟基,
 - (2) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (3) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基及 $C_1 \sim C_6$ 烷基—磺酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (4) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (5) 未取代或被选自以下(a) — (g)的相同或不同的1—3个基团取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基,
 - (a) 羟基,
 - (b) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基,
 - (c) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基—氨基,
 - (d) $C_1 \sim C_6$ 烷基—磺酰胺基,
 - (e) 未取代或被选自羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基的基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (f) 羧基,
 - (g) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
- (6) 未取代或被选自以下(a) — (f)的相同或不同的1—3个基团取代的苯基,

- (a) 卤原子,
 - (b) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (c) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (d) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (e) 氨基甲酰基,
 - (f) 吗啉基羰基,
- (7) 未取代或被选自以下的(a) - (e)的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团, 所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (a) 未取代或被1-3个羟基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (b) 羟基,
 - (c) 氨基,
 - (d) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (e) 氨基甲酰基
- (C) $C_2 \sim C_7$ 链烯基,
- (D) $C_2 \sim C_7$ 炔基,
- (E) 羟基,
- (F) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
- (G) 未取代或被选自以下(1) - (3)的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (1) 未取代或被选自以下(a) - (c)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (a) 羟基,
 - (b) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (c) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环

- 基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (2) 未取代或被1-3个羟基取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基,
- (3) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (H) 未取代或被选自以下(1)-(4)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_2\sim C_7$ 烷酰基,
- (1) 羟基,
- (2) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
- (3) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (4) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
- (I) 未取代或被选自以下(1)-(3)的1或2个相同或不同的基团取代的氨基甲酰基,
- (1) $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (2) $C_3\sim C_8$ 环烷基,
- (3) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (J) $C_1\sim C_6$ 烷氧基草酰基,
- (K) $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基,
- (L) 未取代或被选自以下(1)-(9)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基,
- (1) 卤原子,
- (2) 未取代或被选自以下(a)-(d)的相同或不同的1-3

个基团取代的C₁~C₆烷基

- (a) 羟基,
- (b) C₁~C₆烷氧基,
- (c) 氨基,
- (d) 未取代或被C₁~C₆烷基取代的氨基甲酰基,

- (3) 羟基,
- (4) C₁~C₆烷氧基,
- (5) 未取代或被选自C₁~C₆烷基、C₂~C₇烷酰基、C₁~C₆烷氧羰基、及C₁~C₆烷基-磺酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (6) 羧基,
- (7) C₂~C₇烷酰基氧基,
- (8) C₁~C₆烷氧羰基,
- (9) 未取代或被选自以下 (a) - (c) 的1或2个相同或不同的基团取代的氨基甲酰基,
 - (a) C₁~C₆烷基,
 - (b) C₃~C₈环烷基,
 - (c) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,

(M) 未取代或被选自以下 (1) - (5) 的相同或不同的1-3个基团取代的苯基,

- (1) C₁~C₆烷基,
- (2) 羟基,
- (3) C₁~C₆烷氧基,
- (4) 卤原子,
- (5) 未取代或被1或2个C₁~C₆烷基取代的氨基,

- (N) 未取代或被选自以下的(1)-(6)的基团取代的杂环基团, 所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (1) 未取代或被选自以下(a)-(e)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (a) 苯基,
- (b) 羟基,
- (c) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
- (d) 氨基,
- (e) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氧基甲酰基,
- (2) 羧基,
- (3) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
- (4) $C_2\sim C_7$ 烷酰基,
- (5) $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基,
- (6) 氧代,
- (O) 被环烷基取代的羰基, 所述环烷基为未取代或被选自以下(1)-(4)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基,
- (1) 羟基,
- (2) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
- (3) 未取代或被选自以下(a)-(b)的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (a) $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (b) $C_2\sim C_7$ 烷酰基,
- (4) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
- (P) 被苯基取代的羰基, 所述苯基未取代或者被选自以下的(1)

— (4) 的相同或不同的1—3个基团取代,

- (1) 卤原子,
- (2) 羟基,
- (3) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
- (4) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,

(Q) 被杂环基取代的羰基, 所述杂环基为未取代或被选自以下的

(1) - (6) 的相同或不同的1—3个基团取代的杂环基团, 并且所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,

- (1) 卤原子,
- (2) $C_1 \sim C_6$ 烷基,
- (3) 羟基,
- (4) 未取代或被1或2个 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基,
- (5) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基,
- (6) 氧代。

3. 按照权利要求2所述的化合物或其药理上容许的盐, 其中所述环A是未取代或被从以下的(1) - (6) 中选出的相同或不同的1~3个取代基取代的苯环,

- (1) 卤原子,
- (2) 硝基,
- (3) 未取代或者被选自卤原子、羟基及氨基的相同或不同的1—3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
- (4) 未取代或者被选自羟基及氨基的相同或不同的1—3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
- (5) 未取代或被选自以下(a) - (b) 的相同或不同的1或2个基团

取代的氨基

- (a) 未取代或者被选自 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、氨基及羧基的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，
- (b) $C_2\sim C_7$ 烷酰基，

(6) 氰基，

W是单键。

4. 按照权利要求2或3所述的化合物或其药理上容许的盐，其中n为0或1。

5. 按照权利要求2或3所述的化合物或其药理上容许的盐，其中

(A) n为0， R^1 是未取代或被选自以下(1)-(10)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，

- (1) $C_2\sim C_7$ 链烯基，
- (2) 氰基，
- (3) $C_1\sim C_6$ 烷氧基，
- (4) 羟基，
- (5) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰基及 $C_1\sim C_6$ 烷基-磺酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基，
- (6) 羧基，
- (7) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基，
- (8) 未取代或被1或2个 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基，
- (9) 苯基，
- (10) 萘基，

或者

(B) n为1，

而且 R^1 是，

未取代或被选自以下(1)-(6)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基，

- (1) 羟基，
- (2) 未取代或被1-3个 $C_1\sim C_6$ 烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷氧基，

- (3) 未取代或者被选自以下的 (a) — (e) 的相同或不同的1或2个基团取代的氨基，
- (a) $C_1 \sim C_6$ 烷基，
 - (b) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基，
 - (c) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基—羰基，
 - (d) 未取代或被1或2个 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基，
 - (e) $C_1 \sim C_6$ 烷基—磺酰基，
- (4) 羧基，
- (5) 未取代或被选自羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基或者氨基的基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基，
- (6) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基，
- 或者是，
- 未取代或者被选自以下的 (a) — (r) 的相同或不同的1—3个基团取代的苯基，
- (a) 卤原子，
 - (b) 硝基，
 - (c) 未取代或被1~3个从卤原子、羟基、氨基、羧基和苯磺酰基中选出的相同或不同的取代基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基，
 - (d) $C_2 \sim C_7$ 链烯基，
 - (e) 氰基，
 - (f) 羟基，
 - (g) 未取代或被1~3个从卤原子、羧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、氨基甲酰基、苯基和吗啉基羰基中选出的相同或不同的取代基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基，
 - (h) 未取代或者被选自以下的 (i) — (iv) 的相同或不同的1或2个基团取代的氨基，
 - (i) $C_1 \sim C_6$ 烷基，
 - (ii) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基，
 - (iii) 未取代或被1或2个选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基或 $C_3 \sim C_8$ 环烷基的

相同或不同的基团取代的氨基甲酰基，

(iv) $C_1\sim C_6$ 烷基—磺酰基，

(i) $C_2\sim C_7$ 烷基，

(j) 羧基，

(k) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基，

(l) 未取代或者被选自以下的 (i) — (ii) 的相同或不同的1或2个基团取代的氨基甲酰基，

(i) 未取代或被1—3个羟基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，

(ii) $C_3\sim C_8$ 环烷基，

(m) $C_1\sim C_6$ 烷基硫基，

(n) $C_1\sim C_6$ 烷基—亚磺酰基，

(o) $C_1\sim C_6$ 烷基—磺酰基，

(p) 苯基，

(q) 四唑基，

(r) 被未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基取代的羰基，所述杂环基未被取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基和 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基的1—3个基团取代，所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子。

6. 按照权利要求2或3所述的化合物或其药理上容许的盐，其中 R^2 是 $-NR^3R^4$ 或 $-OR^5$ 。

7. 按照权利要求2或3所述的化合物或其药理上容许的盐，其中 R^2 是 $-NHR^4$ ， R^4 是，

(A) 未取代或被选自以下 (1) — (7) 的相同或不同的1—3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，

(1) 羟基，

(2) $C_1\sim C_6$ 烷氧基，

(3) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷基及 $C_1\sim C_6$ 烷基—磺酰基

- 的相同或不同的1或2个基团取代的氨基，
- (4) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基，
- (5) 未取代或被选自以下 (a) - (g) 的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基，
- (a) 羟基，
- (b) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基，
- (c) $C_2\sim C_7$ 烷酰基-氨基，
- (d) $C_1\sim C_6$ 烷基-磺酰胺基，
- (e) 未取代或被选自羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，
- (f) 羧基，
- (g) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基，
- (6) 未取代或被选自以下 (a) - (f) 的相同或不同的1-3个基团取代的苯基，
- (a) 卤原子，
- (b) $C_1\sim C_6$ 烷氧基，
- (c) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基，
- (d) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基，
- (e) 氨基甲酰基，
- (f) 吗啉基羰基，
- (7) 未取代或被选自以下的 (a) - (e) 的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团，所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基，所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子，
- (a) 未取代或被1-3个羟基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，
- (b) 羟基，
- (c) 氨基，

- (d) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (e) 氨基甲酰基,
- (B) $C_2 \sim C_7$ 链烯基,
- (C) 未取代或被选自以下(1)-(4)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基,
- (1) 羟基,
 - (2) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (3) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (4) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
- (D) 未取代或被选自以下(1)-(3)的1或2个相同或不同的基团取代的氨基甲酰基,
- (1) $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (2) $C_3 \sim C_8$ 环烷基,
 - (3) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (E) 未取代或被选自以下(1)-(9)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基,
- (1) 卤原子,
 - (2) 未取代或被选自羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (3) 羟基,
 - (4) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (5) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、及 $C_1 \sim C_6$ 烷基-磺酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (6) 羧基,

- (7) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基氧基,
- (8) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
- (9) 未取代或被选自以下 (a) - (c) 的1或2个相同或不同的基团取代的氨基甲酰基,
 - (a) $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (b) $C_3 \sim C_8$ 环烷基,
 - (c) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (F) 未取代或被选自以下 (1) - (5) 的相同或不同的1-3个基团取代的苯基,
 - (1) $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (2) 羟基,
 - (3) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (4) 卤原子,
 - (5) 未取代或被1或2个 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基,
- (G) 未取代或被选自以下的 (1) - (6) 的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团, 所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
 - (1) 未取代或被选自苯基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氧基甲酰基的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (2) 羧基,
 - (3) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (4) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基,
 - (5) $C_1 \sim C_6$ 烷基磺酰基,
 - (6) 氧代,
- (H) 被环烷基取代的羰基, 所述环烷基为未取代或被选自以下 (1) - (4)

的相同或不同的1-3个基团取代的C₃~C₈环烷基,

- (1) 羟基,
- (2) C₁~C₆烷氧基,
- (3) 未取代或被选自C₁~C₆烷基、C₂~C₇烷酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (4) C₁~C₆烷氧羰基,

(I) 被杂环基取代的羰基, 所述杂环基为未取代或被选自以下的(1)-(6)的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团, 并且所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,

- (1) 卤原子,
- (2) C₁~C₆烷基,
- (3) 羟基,
- (4) 未取代或被1或2个C₁~C₆烷基取代的氨基,
- (5) C₂~C₇烷酰基,
- (6) 氧代。

8. 按照权利要求2所述的化合物或其药理上容许的盐, 其中环A是未取代或被选自以下(1)-(5)的相同或不同的1或2个基团取代的苯环,

- (1) 卤原子,
- (2) 未取代或被选自卤原子、羟基或者氨基的相同或不同的1-3个基团取代的C₁~C₆烷基,
- (3) 未取代或被选自羟基或者氨基的相同或不同的1-3个基团取代的C₁~C₆烷氧基,
- (4) 未取代或被选自(a)-(b)的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (a) 未取代或被选自C₁~C₆烷氧基、氨基或者羧基的相同或不同的1-3个基团取代的C₁~C₆烷基,
 - (b) C₂~C₇烷酰基,

(5) 氰基,

W是单键,

n为0或1,

R¹是,

(A) 氢原子,

(B) 未取代或者被选自以下的(1) — (10)的相同或不同的1—3个基团取代的C₁~C₆烷基,

(1) C₂~C₇炔基,

(2) 氰基,

(3) C₁~C₆烷氧基,

(4) 羟基,

(5) 未取代或被选自C₁~C₆烷基、C₂~C₇烷酰基及C₁~C₆烷基—磺酰基的1或2个基团取代的氨基,

(6) 羧基,

(7) C₁~C₆烷氧基—羰基,

(8) 未取代或被1或2个C₁~C₆烷基取代的氨基甲酰基,

(9) 苯基,

(10) 萘基,

(C) 未取代或者被选自以下的(1) — (6)的1—3个基团取代的C₃~C₈环烷基,

(1) 羟基,

(2) 未取代或被1—3个C₁~C₆烷氧基取代的C₁~C₆烷氧基,

(3) 未取代或者被选自以下的(a) — (e)的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,

(a) C₁~C₆烷基,

(b) C₂~C₇烷酰基,

(c) C₁~C₆烷氧羰基,

(d) 未取代或被1或2个C₁~C₆烷基取代的氨基甲酰基,

- (e) $C_1\sim C_6$ 烷基—磺酰基,
- (4) 羧基,
- (5) 未取代或被选自羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基或者氨基的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (6) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
- (D) 未取代或者被选自以下的(1) — (18)的相同或不同的1—3个基团取代的苯基,
 - (1) 卤原子,
 - (2) 硝基,
 - (3) 未取代或被1~3个从卤原子、羟基、氨基、羧基和苯磺酰基中选出的相同或不同的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (4) $C_2\sim C_7$ 链烯基,
 - (5) 氰基,
 - (6) 羟基,
 - (7) 未取代或被1~3个从卤原子、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基、氨基甲酰基、苯基和吗啉基羰基中选出的相同或不同的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
 - (8) 未取代或者被选自以下的(a) — (d)的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (a) $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (b) $C_2\sim C_7$ 烷酰基,
 - (c) 未取代或被1或2个选自 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_3\sim C_8$ 环烷基的相同或不同的基团取代的氨基甲酰基,
 - (d) $C_1\sim C_6$ 烷基—磺酰基,
 - (9) $C_2\sim C_7$ 烷酰基,
 - (10) 羧基,
 - (11) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (12) 未取代或者被选自以下的(a) — (b)的相同或不同的1或2个基团取代的氨基甲酰基,

- (a) 未取代或被1-3个羟基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (b) $C_3\sim C_8$ 环烷基,
 - (13) $C_1\sim C_6$ 烷硫基,
 - (14) $C_1\sim C_6$ 烷基-亚磺酰基,
 - (15) $C_1\sim C_6$ 烷基-磺酰基,
 - (16) 苯基,
 - (17) 四唑基,
 - (18) 被未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基取代的羰基, 所述杂环基未被取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基和 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基的相同或不同的1-3个基团取代, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (E) 未取代或被选自以下的(1)-(12)的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团, 所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (1) 卤原子,
 - (2) 硝基,
 - (3) 未取代或被选自以下(a)-(d)的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (a) 羟基,
 - (b) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
 - (c) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
 - (d) 羧基
 - (4) 氰基,
 - (5) 羟基,
 - (6) 氨基,
 - (7) $C_2\sim C_7$ 烷酰基,
 - (8) 羧基,
 - (9) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,

- (10) 未取代或被1或2个 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
- (11) $C_1\sim C_6$ 烷基—磺酰基,
- (12) 苯基,

Z是CH或N,

R^2 是氢原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ 或 $-CHR^7R^8$,

其中, $R^3\sim R^8$ 互相独立, 表示

- (A) 氢原子,
- (B) 未取代或被选自以下(1) — (7)中的相同或不同的1—3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (1) 羟基,
 - (2) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
 - (3) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰基及 $C_1\sim C_6$ 烷基—磺酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (4) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (5) 未取代或被选自以下(a) — (g)的相同或不同的1—3个基团取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基,
 - (a) 羟基,
 - (b) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基,
 - (c) $C_2\sim C_7$ 烷酰基—氨基,
 - (d) $C_1\sim C_6$ 烷基—磺酰胺基,
 - (e) 未取代或被选自羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (f) 羧基,
 - (g) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
 - (6) 未取代或被选自以下(a) — (f)的相同或不同的1—3个基团取代的苯基,
 - (a) 卤原子,

- (b) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
 - (c) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (d) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (e) 氨基甲酰基,
 - (f) 吗啉基羰基,
- (7) 未取代或被选自以下的(a) - (e)的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团, 所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (a) 未取代或被1-3个羟基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (b) 羟基,
 - (c) 氨基,
 - (d) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (e) 氨基甲酰基,
- (C) $C_2\sim C_7$ 链烯基,
- (D) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
- (E) 未取代或被选自以下(1) - (4)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_2\sim C_7$ 烷酰基,
- (1) 羟基,
 - (2) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
 - (3) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (4) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
- (F) 未取代或被选自以下(1) - (3)的1或2个相同或不同的基团取代的氨基甲酰基,
- (1) $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (2) $C_3\sim C_8$ 环烷基,

- (3) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (G) $C_1\sim C_6$ 烷氧基草酰基,
- (H) 未取代或被选自以下(1) - (9)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基,
- (1) 卤原子,
- (2) 未取代或被选自羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基的1-3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (3) 羟基,
- (4) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
- (5) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基、及 $C_1\sim C_6$ 烷基-磺酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (6) 羧基,
- (7) $C_2\sim C_7$ 烷酰基氧基,
- (8) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
- (9) 未取代或被选自以下(a) - (c)的1或2个相同或不同的基团取代的氨基甲酰基,
- (a) $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (b) $C_3\sim C_8$ 环烷基,
- (c) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (I) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、卤原子及未取代或被1或2个 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基的相同或不同的1-3个基团取代的苯基,
- (J) 未取代或被选自以下的(1) - (6)的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团, 所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单

环、双环或三环杂环基，所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子，

- (1) 未取代或被选自苯基、羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、氨基及未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氧基甲酰基的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，
 - (2) 羧基，
 - (3) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基，
 - (4) $C_2\sim C_7$ 烷酰基，
 - (5) $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基，
 - (6) 氧代，
- (K) 被环烷基取代的羰基，所述环烷基为未取代或被选自以下(1)-(4)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基，
- (1) 羟基，
 - (2) $C_1\sim C_6$ 烷氧基，
 - (3) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基，
 - (4) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基，
- (L) 被杂环基取代的羰基，所述杂环基为未取代或被选自以下的(1)-(6)的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团，并且所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基，所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子，
- (1) 卤原子，
 - (2) $C_1\sim C_6$ 烷基，
 - (3) 羟基，
 - (4) 未取代或被1或2个 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基，
 - (5) $C_2\sim C_7$ 烷酰基，
 - (6) 氧代。

9. 按照权利要求2所述的化合物或其药理上容许的盐, 其中

环A是未取代或者被从卤原子、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、未取代或者被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基、和氰基中选出的相同或不同的1或2个基团取代的苯环,

W是单键,

n是0或1,

R^1 是,

- (1) 氢原子,
- (2) 未取代或被从苯基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷基氨基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基氨基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰氨基、未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基、羟基、羧基和氰基中选出的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (3) 未取代或被从以下 (i) ~ (v) 中选出的基团取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基:
 - (i) 羟基,
 - (ii) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
 - (iii) 未取代或被从 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰基和 $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基中选出的基团取代的氨基,
 - (iv) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基, 和
 - (v) 未取代或者被从羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基和氨基中选出的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (4) 未取代或被从以下 (i) ~ (vi) 中选出的基团取代的苯基:
 - (i) 卤原子,
 - (ii) 未取代或者被从卤原子、羟基和苯基磺酰基中选出的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (iii) 氰基,
 - (iv) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
 - (v) 未取代或者被从 $C_1\sim C_6$ 烷基和 $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基中选出的

基团取代的氨基，和

- (vi) 被杂环基团取代的羰基，所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基，所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子，或者

(5) 未取代或被从以下(i)~(iv)中选出的基团取代的杂环基团，所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基，所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子：

- (i) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基，
(ii) 未取代或者被从羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、未取代或者被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基中选出的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，
(iii) $C_2\sim C_7$ 烷酰基，和
(iv) $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基，

Z是CH或N，

R^2 是氢原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ 或 $-CHR^7R^8$ ，

$R^3\sim R^8$ 互相独立地表示

- (1) 氢原子，
(2) 未取代或者被从以下(i)~(vii)中选出的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基：
(i) 羟基，
(ii) $C_1\sim C_6$ 烷氧基，
(iii) 未取代或者被从 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰基和 $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基中选出的基团取代的氨基，
(iv) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基，
(v) 未取代或被从以下a)~g)中选出的基团取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基：
a) 羟基，
b) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基，

- c) $C_2 \sim C_7$ 烷酰胺基,
 - d) $C_1 \sim C_6$ 烷基磺酰氨基,
 - e) 未取代或被从羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基中选出的基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - f) 羧基,
 - g) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
 - (vi) 未取代或被从卤原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基和吗啉基羰基中选出的基团取代的苯基,
 - (vii) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的杂环基团, 所述杂环基为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (3) $C_2 \sim C_7$ 链烯基,
- (4) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
- (5) 未取代或被从以下(i)~(iv)中选出的基团取代的 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基,
- (i) 羟基,
 - (ii) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (iii) 未取代或被从 $C_1 \sim C_6$ 烷基和 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基中选出的基团取代的氨基,
 - (iv) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
- (6) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
- (7) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基草酰基,
- (8) 未取代或被从以下(i)~(vii)中选出的基团取代的 $C_3 \sim C_6$ 环烷基:
- (i) 卤原子,
 - (ii) 羟基,

- (iii) $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
 - (iv) 未取代或被从 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基和 $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基中选出的基团取代的氨基,
 - (v) 未取代或被从羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基中选出的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (vi) $C_2\sim C_7$ 烷酰氧基,
 - (vii) 未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
- (9) 未取代或被从卤原子和 $C_1\sim C_6$ 烷氧基中选出的基团取代的苯基,
- (10) 未取代或被从以下(i)~(v)中选出的基团取代的杂环基团, 所述杂环基为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,
- (i) 未取代或被从苯基、羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基中选出的基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
 - (ii) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (iii) $C_2\sim C_7$ 烷酰基,
 - (iv) $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基, 和
 - (v) 氧代,
- (11) 被 $C_3\sim C_8$ 环烷基取代的羰基, 所述环烷基未取代或被从羟基、氨基和 $C_2\sim C_7$ 烷酰胺基中选出的基团取代,
- (12) 被杂环基团取代的羰基, 所述杂环基为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子。

10. 按照权利要求2所述的化合物或其药理上容许的盐, 其中环A是未取代或被从氟原子、氯原子、 $C_1\sim C_6$ 烷基和 $C_1\sim C_6$ 烷氧基中选出的相同或不同的1或2个基团取代的苯环, W是单键,

n是0或1,

R¹是

(1) 氢原子,

(2) 未取代或被从苯基、C₁~C₆烷氧基、C₁~C₆烷基氨基、二C₁~C₆烷基氨基、C₂~C₇烷酰胺基、C₁~C₆烷基磺酰氨基、未取代或被C₁~C₆烷基取代的氨基甲酰基、羟基、羧基和氰基中选出的基团取代的C₁~C₆烷基,

(3) 未取代或被从以下(i)~(v)中选出的基团取代的C₃~C₈环烷基:

(i) 羟基,

(ii) 未取代或被C₁~C₆烷氧基取代的C₁~C₆烷氧基,

(iii) 未取代或被从C₁~C₆烷基、C₂~C₇烷酰基和C₁~C₆烷基磺酰基中选出的基团取代的氨基,

(iv) 未取代或被C₁~C₆烷基取代的氨基甲酰基,

(v) 未取代或被从羟基和氨基中选出的基团取代的C₁~C₆烷基,

(4) 未取代或被从以下(i)~(iv)中选出的基团取代的苯基:

(i) 卤原子,

(ii) 未取代或被卤原子取代的C₁~C₆烷基,

(iii) 氰基,

(iv) C₁~C₆烷氧基, 或者

(5) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,

Z是CH或N,

R²是氢原子、-NR³R⁴、-OR⁵或-COR⁶,

式中, R³~R⁶互相独立为

(1) 氢原子,

(2) 未取代或被从以下(i)~(vi)中选出的基团取代的C₁~C₆烷基:

- (i) 羟基,
- (ii) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
- (iii) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
- (iv) 未取代或被从以下a) ~ e) 中选出的基团取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基:

- a) 羟基,
- b) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基,
- c) $C_2 \sim C_7$ 烷酰胺基,
- d) 未取代或被从羟基、氨基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基中选出的基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
- e) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
- (v) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基取代的苯基,

(vi) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基,

所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,

- (3) $C_2 \sim C_7$ 链烯基,
- (4) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
- (5) 未取代或被从 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、未取代或被 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基取代的氨基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基中选出的基团取代的 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基,
- (6) 未取代或被从以下(i) ~ (v) 中选出的基团取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基:

- (i) 羟基,
- (ii) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
- (iii) 未取代或被从 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基和 $C_1 \sim C_6$ 烷基磺酰基中选出的基团取代的氨基,
- (iv) 未取代或被从羟基、氨基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基中选出的基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
- (v) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,

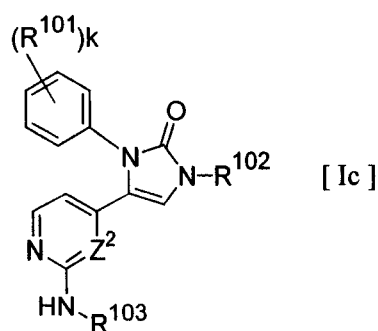
- (7) 未取代或被从未取代或被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基和 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基中选出的基团取代的杂环基团, 所述杂环基为未饱和或者部分或

全部饱和的单环、双环或三环杂环基,所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子,

(8) 被 $C_3\sim C_8$ 环烷基取代的羰基,所述环烷基未取代或被从羟基和氨基中选出的基团取代,或者

(9) 被杂环基团取代的羰基,所述杂环基为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基,所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子。

11. 一种式[Ic]表示的化合物或其药理上容许的盐,



式中,

R^{101} 表示

- (1) 卤原子,
- (2) 硝基,
- (3) 未取代或被选自卤原子、羟基或者氨基的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基,
- (4) 未取代或被选自羟基或者氨基的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷氧基,
- (5) 未取代或被选自
 - (a) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、氨基或者羧基的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基及
 - (b) $C_2\sim C_7$ 烷酰基
 的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
- (6) 氰基,

k表示0—3，当k为2以上时，两个以上的 R^{101} 可以相同或不同，

R^{102} 表示：

- (1) 未取代或者被选自以下的 (a) — (j) 的相同或不同的1—3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基，
 - (a) $C_2 \sim C_7$ 链烯基，
 - (b) 氰基，
 - (c) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基，
 - (d) 羟基，
 - (e) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基及 $C_1 \sim C_6$ 烷基—磺酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基，
 - (f) 羧基，
 - (g) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基—羰基，
 - (h) 未取代或被1或2个 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基，
 - (i) 苯基，
 - (j) 萘基，
- (2) 未取代或被选自以下的 (a) — (1) 的相同或不同的1—3个基团取代的杂环基团，所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基，所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子，
 - (a) 卤原子，
 - (b) 硝基，
 - (c) 未取代或被选自羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基及羧基的基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基，
 - (d) 氰基，
 - (e) 羟基，
 - (f) 氨基，
 - (g) $C_2 \sim C_7$ 烷酰基，
 - (h) 羧基，

- (i) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
- (j) 未取代或被1或2个 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
- (k) $C_1 \sim C_6$ 烷基—磺酰基,
- (l) 苯基,

Z^2 表示CH或N,

R^{103} 表示:

- (A) 未取代或被选自以下(1) — (7)中的相同或不同的1—3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (1) 羟基,
 - (2) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,
 - (3) 未取代或被选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰基及 $C_1 \sim C_6$ 烷基—磺酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基,
 - (4) $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,
 - (5) 未取代或被选自以下(a) — (g)的相同或不同的1—3个基团取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基,
 - (a) 羟基,
 - (b) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基,
 - (c) $C_2 \sim C_7$ 烷酰氨基,
 - (d) $C_1 \sim C_6$ 烷基—磺酰胺基,
 - (e) 未取代或被选自羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基的基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基,
 - (f) 羧基,
 - (g) 未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基,
- (6) 未取代或被选自以下(a) — (f)的相同或不同的1—3个基团取代的苯基,
 - (a) 卤原子,
 - (b) $C_1 \sim C_6$ 烷氧基,

- (c) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基，
- (d) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基，
- (e) 氨基甲酰基，
- (f) 吗啉基羰基，
- (7) 未取代或被选自以下的(a) - (e)的相同或不同的1-3个基团取代的杂环基团，所述杂环基团为未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基，所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子，
- (a) 未取代或被1-3个羟基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，
- (b) 羟基，
- (c) 氨基，
- (d) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基，
- (e) 氨基甲酰基，
- (B) 未取代或被选自以下(1) - (9)的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基，
- (1) 卤原子，
- (2) 未取代或被选自羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、氨基、未取代或被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，
- (3) 羟基，
- (4) $C_1\sim C_6$ 烷氧基，
- (5) 未取代或被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_7$ 烷酰基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基、及 $C_1\sim C_6$ 烷基-磺酰基的相同或不同的1或2个基团取代的氨基，
- (6) 羧基，
- (7) $C_2\sim C_7$ 烷酰基氧基，
- (8) $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基，

(9) 未取代或被选自以下 (a) - (c) 的1或2个相同或不同的基团取代的氨基甲酰基,

- (a) $C_1 \sim C_6$ 烷基,
- (b) $C_3 \sim C_8$ 环烷基,
- (c) 未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子。

12. 按照权利要求11所述的化合物或其药理上容许的盐, 其中 R^{101} 为卤原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基或者 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基。

13. 按照权利要求11所述的化合物或其药理上容许的盐, 其中 R^{102} 为

- (1) 未饱和或者部分或全部饱和的含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子的5员或6员单环杂环基, 或者
- (2) 未取代或被选自氰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、羟基、氨基、羧基、未取代或被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的氨基甲酰基及苯基中的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基。

14. 按照权利要求11-13中的任一项所述的化合物或其药理上容许的盐, 其中 R^{103} 为

- (1) 未取代或被选自以下基团中的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基, 所述基团为羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、 $C_3 \sim C_8$ 环烷基、苯基、或者未饱和或者部分或全部饱和的单环、双环或三环杂环基, 所述杂环基中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子;
- (2) 未取代或被选自以下基团中的相同或不同的1-3个基团取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基, 所述基团为卤原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基、羧基、 $C_2 \sim C_7$ 烷酰氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、氨基甲酰基。

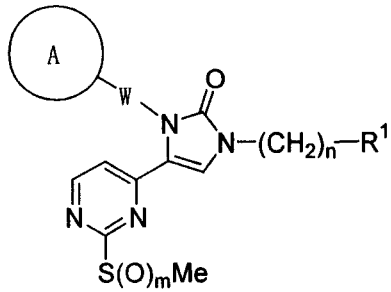
15. 权利要求1、2或11所述的化合物或其药理上容许的盐在用于治疗 / 预防p38MAP激酶抑制作用有效的疾病的药物的制造中的用途。

16. 权利要求1、2或11所述的化合物或其药理上容许的盐在用于治疗 / 预

防炎症性疾病的药物的制造中的用途。

17. 按照权利要求16所述的用途，其中所述炎症性疾病为关节炎。

18. 下式所示的化合物，



式中， m 表示1或2，其它符号表示与权利要求2中相同的含义。

4-咪唑啉-2-酮化合物

技术领域

本发明涉及一种具有优良的 p38MAP 激酶抑制作用且可以用于医药的新型 4-咪唑啉-2-酮衍生物。

背景技术

促细胞分裂剂活化蛋白质 (MAP) 激酶, 是向构成蛋白质的特定的丝氨酸或苏氨酸的羟基转移腺苷三磷酸 (ATP) 的 γ -磷酸基的丝氨酸-苏氨酸激酶的一种, 参与对细胞外信号的各种细胞响应。p38MAP激酶, 是以MAP激酶的同系物形式被克隆的大约38kDa的蛋白质。

p38MAP激酶, 可受肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 (IL-1) 等炎症性细胞因子或紫外线照射等应激刺激等而被激活。而且查明, p38MAP激酶是以各种转录因子群和激酶群作为基质, 而这些转录因子群和激酶群, 通过被p38MAP激酶激活而贡献于与炎症性细胞因子等的炎症反应有关的各种蛋白质的转录促进·转录后调节 (mRNA的稳定化和蛋白质翻译的促进)·蛋白稳定化等。由于这些原因, p38MAP激酶可通过控制炎症性细胞因子的产生和受体信号的传达等而深入参与各种炎症反应, 由此 p38MAP激酶的抑制剂被认为很有可能成为炎症性疾病等各种疾患的治疗药物。

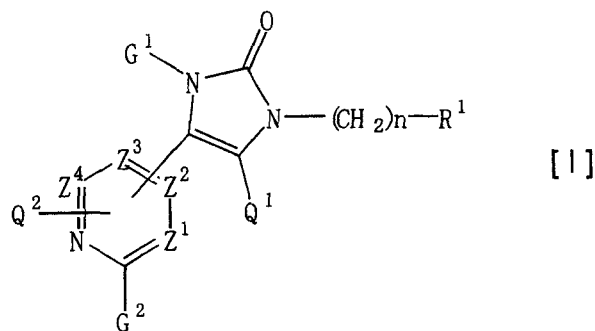
作为p38MAP激酶抑制剂, 分别在下列文献中公开了下列物质: 特表2000-503304号公报中的咪唑衍生物, 特开2001-114690号公报中的1, 3-噻唑衍生物, 特开2001-114779号公报中的1, 3-噻唑衍生物和1, 3-噁唑衍生物, 《关于治疗专利的专家意见》(Expert Opinion On Therapeutic Patents) (2000)10(1)25-37中的咪唑衍生物、吡咯衍生物、呋喃衍生物、3-吡唑啉-5-酮衍生物、吡唑衍生物和噻吩衍生物等。但是这些文献中都没有记载4-咪唑啉-2-酮衍生物。

发明内容

本发明要解决的课题在于提供一种具有优良p38MAP激酶抑制作用且可用于医药的新型化合物。

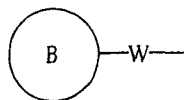
本发明如下。

[1]一种式[I]表示的化合物或其药理上容许的盐，



式中，

G¹表示：可以被卤原子或烷氧基取代的烷基、或者由下式表示的基团：



式中，

环B表示苯环、萘环、单环或双环芳香族杂环或环烷烃，所述苯环、萘环、单环或双环芳香族杂环和所述环烷烃，可以被从卤原子、硝基、可以被取代的烷基、可以被取代的烷氧基、可以被取代的氨基、可以被取代的氨基甲酰基和氰基中选出的相同或不同的1~3个取代基取代，

W表示单键、或者可以被1或2个烷基取代的C₁~C₄亚烷基，

Q¹和Q²可以相同或不同，分别表示氢原子、卤原子或烷基，

n表示0、1、2、3或4，

R¹表示氢原子、可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的苯基或可以被取代的杂环基团，

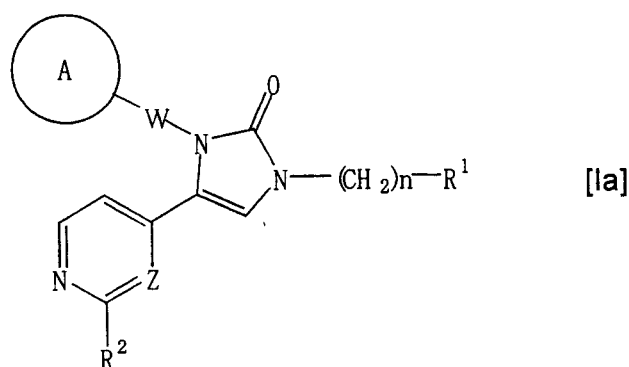
Z¹、Z²、Z³和Z⁴可以相同或不同，分别表示CH或N，但是Z¹、Z²、Z³和Z⁴中不

能三个以上为N。

G^2 表示氢原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-COR^6$ 、 $-CHR^7R^8$ 或杂环基团，

$R^3 \sim R^8$ 互相独立表示氢原子、可以被取代的烷基、链烯基、炔基、羟基、烷氧基、可以被取代的氨基、可以被取代的烷酰基、可以被取代的氨基甲酰基、烷氧基草酰基、烷基磺酰基、可以被取代的环烷基、可以被取代的苯基、可以被取代的杂环基团、可以被取代的环烷基取代羰基、可以被取代的苯基取代羰基或者可以被取代的杂环基团取代羰基。

[2] 一种式[Ia]表示的化合物或其药理上容许的盐，



式中，

环A表示：苯环或单环芳香族杂环，所述苯环或单环芳香族杂环，可以从卤原子、硝基、可以被取代的烷基、可以被取代的烷氧基、可以被取代的氨基、可以被取代的氨基甲酰基和氰基中选出的相同或不同的1~3个取代基取代，

W表示单键、或者可以被1或2个烷基取代的 $C_1 \sim C_4$ 亚烷基，

n表示0、1、2、3或4，

R^1 表示氢原子、可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的苯基或可以被取代的杂环基团，

Z表示CH或N，

R^2 表示氢原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ 或 $-CHR^7R^8$ ，

$R^3 \sim R^8$ 互相独立表示氢原子、可以被取代的烷基、链烯基、炔基、羟基、烷氧基、可以被取代的氨基、可以被取代的烷酰基、可以被取代的氨基甲酰基、烷氧基草酰基、烷基磺酰基、可以被取代的环烷基、

可以被取代的苯基、可以被取代的杂环基团、可以被取代的环烷基取代羰基、可以被取代的苯基取代羰基或可以被取代的杂环基团取代羰基。

[3] 如[2] 中记载的化合物或其药理上容许的盐，其中所述环A是可以被从卤原子、硝基、可以被取代的烷基、可以被取代的烷氧基、可以被取代的氨基、和氰基中选出的相同或不同的1~3个取代基取代的苯环，W是单键。

[4] 如[2]或 [3]中记载的化合物或其药理上容许的盐，其中n为0或1。

[5] 如[2]~[4]中任何一项记载的化合物或其药理上容许的盐，其中n为0且R¹是可以被取代的烷基，或者n为1且R¹是可以被取代的环烷基或可以被取代的苯基。

[6] 如[2]~[5]中任何一项记载的化合物或其药理上容许的盐，其中R²是-NR³R⁴或-OR⁵。

[7] 如[2]~[5]中任何一项记载的化合物或其药理上容许的盐，其中R²是-NHR⁴，R⁴是可以被取代的烷基、链烯基、可以被取代的烷酰基、可以被取代的氨基甲酰基、可以被取代的环烷基、可以被取代的苯基、可以被取代的杂环基团、可以被取代的环烷基取代羰基或可以被取代的杂环基团取代羰基。

[8] 如[2] 中记载的化合物或其药理上容许的盐，其中环A是可以被从卤原子、可以被取代的烷基、可以被取代的烷氧基、可以被取代的氨基、和氰基中选出的相同或不同的1或2个取代基取代的苯环，W是单键，

n为0或1，

R¹是氢原子、可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的苯基或可以被取代的杂环基团，

Z是CH或N，

R²是氢原子、-NR³R⁴、-OR⁵、-COR⁶或-CHR⁷R⁸，

R³~R⁸互相独立为氢原子、可以被取代的烷基、链烯基、烷氧基、可以被取代的烷酰基、可以被取代的氨基甲酰基、烷氧基草酰基、可以被取代的环烷基、可以被取代的苯基、可以被取代的杂环基团、可以

被取代的环烷基取代羰基或可以被取代的杂环基团取代羰基。

[9] 如[2] 中记载的化合物或其药理上容许的盐，其中环A是可以被从卤原子、烷基、烷氧基、可以被烷基取代的氨基、和氰基中选出的相同或不同的1或2个取代基取代的苯环，

W是单键，

n是0或1，

R¹是

(1) 氢原子，

(2) 可以被从苯基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰胺基、烷基磺酰氨基、可以被烷基取代的氨基甲酰基、羟基、羧基和氰基中选出的取代基取代的烷基，

(3) 可以被从以下 (i) ~ (v) 中选出的取代基取代的环烷基：

(i) 羟基，

(ii) 烷氧基（所述烷氧基可以被烷氧基取代），

(iii) 氨基（所述氨基可以被从烷基、烷酰基和烷基磺酰基中选出的取代基取代），

(iv) 可以被烷基取代的氨基甲酰基，和

(v) 烷基（所述烷基可以被从羟基、烷氧基和氨基中选出的取代基取代），

(4) 可以被从以下 (i) ~ (vi) 中选出的取代基取代的苯基：

(i) 卤原子，

(ii) 烷基（所述烷基可以被从卤原子、羟基和苯基磺酰基中选出的取代基取代），

(iii) 氰基，

(iv) 烷氧基，

(v) 氨基（所述氨基可以被从烷基和烷基磺酰基中选出的取代基取代），和

(vi) 杂环基团取代的羰基，或者

(5) 可以被从以下 (i) ~ (iv) 中选出的取代基取代的杂环基团：

(i) 烷氧羰基，

(ii) 烷基（所述烷基可以被从羟基、烷氧基和可以被烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代）

(iii) 烷酰基，和

(iv) 烷基磺酰基，

Z是CH或N，

R^2 是氢原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ 或 $-CHR^7R^8$ ，

$R^3 \sim R^8$ 互相独立为

(1) 氢原子，

(2) 可以被从以下(i) ~ (vii)中选出的取代基取代的烷基：

(i) 羟基，

(ii) 烷氧基，

(iii) 氨基（所述氨基可以被从烷基、烷酰基和烷基磺酰基中选出的取代基取代），

(iv) 烷氧羰基，

(v) 可以被从以下a) ~ g)中选出的取代基取代的环烷基：

a) 羟基，

b) 可以被烷基取代的氨基，

c) 烷酰胺基，

d) 烷基磺酰氨基，

e) 烷基（所述烷基可以被从羟基、烷氧基、氨基和可以被烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代），

f) 羧基和

g) 可以被烷基取代的氨基甲酰基，

(vi) 苯基（所述苯基可以被从卤原子、烷氧基和吗啉基羰基中选出的取代基取代），和

(vii) 杂环基团（所述杂环基团可以被烷基取代），

(3) 链烯基，

(4) 烷氧基，

(5) 可以被从以下(i) ~ (iv)中选出的取代基取代的烷酰基，

(i) 羟基，

- (ii) 烷氧基,
 - (iii) 氨基(所述氨基可以被从烷基和烷酰基中选出的取代基取代)和
 - (iv) 烷氧羰基,
- (6) 可以被取代的氨基甲酰基,
- (7) 烷氧基草酰基,
- (8) 可以被从以下(i)~(vii)中选出的取代基取代的环烷基:
- (i) 卤原子,
 - (ii) 羟基,
 - (iii) 烷氧基,
 - (iv) 氨基(所述氨基可以被从烷基、烷酰基、烷氧羰基和烷基磺酰基中选出的取代基取代),
 - (v) 烷基(所述烷基可以被从羟基、烷氧基、氨基和可以被烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代),
 - (vi) 烷酰氧基和
 - (vii) 可以被烷基取代的氨基甲酰基,
- (9) 可以被从卤原子和烷氧基中选出的取代基取代的苯基,
- (10) 可以被从以下(i)~(v)中选出的取代基取代的杂环基团:
- (i) 烷基(所述烷基可以被从苯基、羟基、烷氧基、氨基和可以被烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代),
 - (ii) 烷氧羰基,
 - (iii) 烷酰基,
 - (iv) 烷基磺酰基, 和
 - (v) 氧代(oxo),
- (11) 可以被从羟基、氨基和烷酰胺基中选出的取代基取代的环烷基取代羰基, 或者
- (12) 杂环基团取代羰基。

[10] 如[2]中记载的化合物或其药理上容许的盐, 其中环A是可以被从氟原子、氯原子、烷基和烷氧基中选出的相同或不同的1或2个取代基取代的苯环,

W是单键,

n是0或1,

R¹是

- (1) 氢原子,
- (2) 可以被从苯基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰胺基、烷基磺酰氨基、可以被烷基取代的氨基甲酰基、羟基、羧基和氰基中选出的取代基取代的烷基,
- (3) 可以被从以下 (i) ~ (v) 中选出的取代基取代的环烷基:
 - (i) 羟基,
 - (ii) 烷氧基 (所述烷氧基可以被烷氧基取代),
 - (iii) 氨基 (所述氨基可以被从烷基、烷酰基和烷基磺酰基中选出的取代基取代),
 - (iv) 可以被烷基取代的氨基甲酰基, 和
 - (v) 烷基 (所述烷基可以被从羟基和氨基中选出的取代基取代),
- (4) 可以被以下 (i) ~ (iv) 中选出的取代基取代的苯基:
 - (i) 卤原子,
 - (ii) 可以被卤原子取代的烷基,
 - (iii) 氰基, 和
 - (iv) 烷氧基, 或者
- (5) 杂环基团,

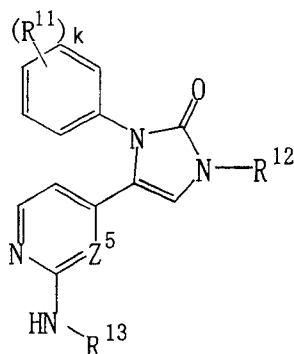
Z是CH或N,

R²是氢原子、-NR³R⁴、-OR⁵或-COR⁶,

R³~R⁶互相独立为

- (1) 氢原子,
- (2) 可以被从以下 (i) ~ (vi) 中选出的取代基取代的烷基:
 - (i) 羟基,
 - (ii) 烷氧基,
 - (iii) 烷氧羰基,
 - (iv) 可以被从以下 a) ~ e) 中选出的取代基取代的环烷基:
 - a) 羟基,

- b) 可以被烷基取代的氨基,
 - c) 烷酰胺基,
 - d) 烷基 (所述烷基可以被从羟基、氨基和可以被烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代), 和
 - e) 可以被烷基取代的氨基甲酰基,
 - (v) 可以被烷氧基取代的苯基, 和
 - (vi) 杂环基团,
- (3) 链烯基,
- (4) 烷氧基,
- (5) 可以被从烷氧基、可以被烷酰基取代的氨基和烷氧羰基中选出的取代基取代的烷酰基,
- (6) 可以被从以下 (i) ~ (v) 中选出的取代基取代的环烷基:
- (i) 羟基,
 - (ii) 烷氧基,
 - (iii) 氨基 (所述氨基可以被从烷基、烷酰基、烷氧羰基和烷基磺酰基中选出的取代基取代),
 - (iv) 烷基 (所述烷基可以被从羟基、氨基和可以被烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代), 和
 - (v) 可以被烷基取代的氨基甲酰基,
- (7) 可以被从可以被苯基取代的烷基和烷氧羰基中选出的取代基取代的杂环基团,
- (8) 可以被从羟基和氨基中选出的取代基取代的环烷基取代羰基,
- 或者
- (9) 杂环基团取代羰基。
- [11] 一种由式[Ib]表示的化合物或其药理上容许的盐,



式中, R^{11} 表示从氢原子、卤原子、 $C_1\sim C_4$ 烷基和 $C_1\sim C_4$ 烷氧基中选出的基团,
k表示1或2, 当k为2时两个 R^{11} 可以相同或不同,

R^{12} 表示:

- (1) $C_1\sim C_4$ 烷基,
- (2) $C_3\sim C_4$ 环烷基甲基,
- (3) 氨基甲酰基甲基, 或
- (4) 可以被从氰基、卤原子、 $C_1\sim C_3$ 烷氧基、 $C_1\sim C_3$ 烷基和被卤素取代的 $C_1\sim C_3$ 烷基中选出的取代基取代的苄基,

Z^5 表示CH或N,

R^{13} 表示:

- (1) 可以被从以下(i)~(iii)中选出的取代基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基:
 - (i) 可以被从以下a)~e)中选出的取代基取代的 $C_5\sim C_7$ 环烷基:
 - a) 羟基,
 - b) 可以被 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的氨基,
 - c) $C_1\sim C_4$ 烷酰胺基,
 - d) 可以被从羟基、氨基和可以被 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基, 和
 - e) 可以被 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的氨基甲酰基,
 - (ii) 羟基, 和
 - (iii) 可以被 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的氨基甲酰基, 或者
- (2) 可以被从以下(i)~(iii)中选出的取代基取代的 $C_5\sim C_7$ 环烷基:
 - (i) 羟基,

(ii) 可以被从羟基、氨基和 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基, 和

(iii) 可以被 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的氨基甲酰基。

[12] 如[11]中记载的化合物或其药理上容许的盐, 其中 R^{11} 是从氢原子、氟原子、氯原子、甲基和甲氧基中选出的基团,

k 为1或2, 当 k 为2时两个 R^{11} 可以相同或不同,

R^{12} 为 $C_1\sim C_4$ 烷基、环丙基甲基或氨基甲酰基甲基。

[13] 如[11]中记载的化合物或其药理上容许的盐, 其中

R^{11} 是氢原子或氟原子,

k 为1,

R^{12} 为乙基、异丙基、异丁基、环丙基甲基或氨基甲酰基甲基,

R^{13} 是:

(1) 可以被从以下(i)~(ii)中选出的取代基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基:

(i) 可以被从羟基、羟基 $C_1\sim C_4$ 烷基和可以被 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代的 $C_5\sim C_7$ 环烷基, 和

(ii) 羟基, 或者

(2) 可以被从以下(i)~(iii)中选出的取代基取代的 $C_5\sim C_7$ 环烷基:

(i) 羟基,

(ii) 可以被从羟基、氨基和可以被 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基, 和

(iii) 可以被 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的氨基甲酰基。

[14] 由上述 [1]~[13]中任何一项记载的化合物或其药理上容许的盐组成的药品。

[15] 作为有效成分含有上述 [1]~[13]中任何一项记载的化合物或其药理上容许的盐的p38MAP激酶抑制剂。

[16] 作为有效成分含有上述 [1]~[13]中任何一项记载的化合物或其药理上容许的盐的炎症性疾病的预防·治疗剂。

[17] 上述[16]中记载的预防·治疗剂, 其中炎症性疾病是关节炎。

具体实施方式

作为本发明中的“烷基”以及“烷硫基”、“烷基亚磺酰基”和“烷基磺酰基”中的烷基，例如可以举出直链或支链 $C_1\sim C_6$ 烷基，具体可以举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、己基等。作为优选的烷基，可以举出 $C_1\sim C_4$ 烷基。

作为“烷氧基”、以及“烷氧羰基”和“烷氧基草酰基”中的烷氧基，例如可以举出直链或支链 $C_1\sim C_6$ 烷氧基，具体可以举出甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基、己氧基等。作为优选的烷氧基，可以举出 $C_1\sim C_4$ 烷氧基。

作为“链烯基”，例如可以举出直链或支链 $C_2\sim C_7$ 链烯基，具体可以举出乙烯基、烯丙基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-己烯基等。优选的可以举出 $C_2\sim C_5$ 链烯基。

作为“炔基”例如可以举出直链或支链 $C_2\sim C_7$ 炔基，具体可以举出乙炔基、炔丙基、3-丁炔基、2-戊炔基、3-己炔基等。优选的可以举出 $C_2\sim C_5$ 炔基。

作为“烷酰基”例如可以举出直链或支链 $C_2\sim C_7$ 烷酰基，具体可以举出乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基等。优选的可以举出 $C_2\sim C_5$ 烷酰基。

作为“环烷基”例如可以举出 $C_3\sim C_8$ 环烷基，优选 $C_3\sim C_6$ 环烷基。

作为“环烷烃”例如可以举出 $C_3\sim C_8$ 环烷烃，优选 $C_5\sim C_7$ 环烷烃。

作为“卤原子”例如可以举出氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等，优选氟原子、氯原子。

作为“杂环基团”，例如可以举出可以部分或全部饱和的、其中含有从氮原子、氧原子和硫原子中选出的1~3个杂原子的单环、双环或三环杂环基团。优选五员或六员单杂环基团，具体讲可以举出呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噁噁基、噁唑基、异噁唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、吡咯基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、哌啶基、吡唑基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基、三唑基、咪唑啉基、吡唑啉基等。

作为“单环或双环芳香族杂环”，例如可以举出含有1~3个从氮原子、

氧原子和硫原子中选出的杂原子的单环或双环芳香族杂环。而且作为“单环芳香族杂环”，例如可以举出含有1~3个从氮原子、氧原子和硫原子中选出的杂原子的单环芳香族杂环，例如可以举出五员或六员单环芳香族杂环。作为单环和双环芳香族杂环的具体实例，例如可以举出噻吩、呋喃、咪唑、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、喹唑啉、异喹啉、酞嗪、萘啶、色烯、吲哚、异吲哚、吲哚、嘌呤、苯并呋喃、苯并噻吩等。作为优选的单环芳香族杂环，可以举出噻吩、呋喃。

当化合物[I]中环B上的取代基或化合物[Ia]中环A上的取代基是“可以被取代的烷基”的情况下，作为该烷基上的取代基可以举出卤原子、羟基、氨基等。该烷基可以有1~3个上述取代基，而且当取代基数目为2个以上的情况下，各取代基之间可以相同或不同。作为取代烷基的具体实例，可以举出羟甲基、三氟甲基、氨基甲基和氯代乙基等。

当环B上的取代基或环A上的取代基是“可以被取代的烷氧基”的情况下，作为该烷氧基上的取代基例如可以举出羟基、氨基等。该烷氧基可以有1~3个上述取代基，而且当取代基数目为2个以上的情况下，各取代基之间可以相同或不同。

当环B上的取代基或环A上的取代基是“可以被取代的氨基”的情况下，作为该氨基上的取代基例如可以举出烷基（该烷基可以被1~3个从烷氧基、氨基和羧基中选出的相同或不同的取代基取代）、烷酰基等。该氨基也可以有1或2个上述取代基，而且当取代基数目为2个以上的情况下，各取代基之间可以相同或不同。

当环B上的取代基或环A上的取代基为“可以被取代的氨基”的情况下，作为该氨基上的取代基，可以举出烷基（该烷基可以被从烷氧基、氨基、羧基中选出的相同或不不同的1-3个取代基取代）、烷酰基等。该氨基中可以具有1个或2个上述的取代基，当取代基数目为2个时，各取代基之间可以相同，也可以不同。

当环B上的取代基或环A上的取代基为“可以被取代的氨基甲酰基”的情况下，作为该氨基甲酰基上的取代基，例如可以举出烷基等。该氨基甲酰基中可以有1或2个上述取代基，而且当取代基数目为2个的情况下，各

取代基之间可以相同或不同。

作为化合物[I]中环B上的取代基和化合物[Ia]中环A上的取代基，优选的取代基是卤原子、硝基、可以被取代的烷基、可以被取代的烷氧基、可以被取代的氨基和氰基。作为特别优选的取代基，可以举出卤原子、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基等。其具体实例可以举出氟原子、氯原子、甲基、甲氧基等。

当化合物[I]和[Ia]中的 R^1 是“可以被取代的烷基”的情况下，作为该烷基上的取代基，例如可以举出炔基、氰基、烷氧基、羟基、氨基（该氨基可以被1或2个从烷基、烷酰基和烷基磺酰基中选出的取代基取代）、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基（该氨基甲酰基可以被1或2个烷基取代）、苯基、萘基等。该烷基例如也可以有1~3个上述取代基，当取代基数目为2个以上的情况下，各取代基之间可以相同或不同。作为优选的取代基，可以举出氰基、烷氧基、羟基、氨基、羧基、可以被烷基取代的氨基甲酰基、苯基等。

当 R^1 是“可以被取代的环烷基”的情况下，作为该环烷基上的取代基，例如可以举出：（1）羟基、（2）烷氧基（该烷氧基可以被1~3个烷氧基取代）、（3）氨基（该氨基可以被从下面（i）~（v）中选出的1或2个相同或不同的取代基取代：（i）烷基、（ii）烷酰基、（iii）烷氧羰基、（iv）氨基甲酰基（该氨基甲酰基可以被1个或2个烷基取代）、（v）烷基磺酰基）、（4）羧基、（5）烷基（该烷基可以被从羟基、烷氧基和氨基中选出的取代基取代）和（6）可以被烷基取代的氨基甲酰基等。该环烷基也可以有1~3个上述取代基，当取代基数目为2个以上的情况下，各取代基之间可以相同或不同。

当 R^1 是“可以被取代的苯基”的情况下，作为该苯基上的取代基，例如可以举出：（1）卤原子、（2）硝基、（3）烷基（该烷基可以被1~3个从卤原子、羟基、氨基、羧基和苯磺酰基中选出的相同或不同的取代基取代）、（4）链烯基、（5）氰基、（6）羟基、（7）烷氧基（该烷氧基可以被1~3个从卤原子、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、苯基和吗啉基羰基中选出的相同或不同的取代基取代）、（8）氨基（该氨基可以被从下面（i）~（iv）中选出的1或2个相同或不同的取代基取代：（i）烷基、

(ii) 烷酰基、(iii) 氨基甲酰基 (该氨基甲酰基可以被从烷基和环烷基中选出的1或2个相同或不同的取代基取代) 和 (iv) 烷基磺酰基)、(9) 烷酰基、(10) 羧基、(11) 烷氧羰基、(12) 氨基甲酰基 (该氨基甲酰基可以被从以下 (i) 和 (ii) 中选出的1或2个相同或不同的取代基取代: (i) 烷基 (该烷基可以被1~3个羟基取代) 和 (ii) 环烷基)、(13) 烷硫基、(14) 烷基亚磺酰基、(15) 烷基磺酰基、(16) 苯基、(17) 四唑基、(18) 杂环基团取代羰基 (该杂环基团, 可以被1~3个从烷基和烷氧羰基中选出的相同或不同的取代基取代) 等。当 R^1 是“可以被取代的苯基”的情况下, 该苯基也可以有1~3个上述取代基, 当取代基为2个以上的情况下, 各取代基之间可以相同或不同。作为优选的取代基, 可以举出: (1) 卤原子、(2) 烷基 (该烷基可以被1~3个从卤原子、羟基、氨基、羧基和苯磺酰基中选出的相同或不同的取代基取代)、(3) 氰基、(4) 烷氧基 (该烷氧基可以被1~3个从卤原子、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、苯基和吗啉基羰基中选出的相同或不同的取代基取代) 等。关于取代基的取代位置, 只要是可取代的位置, 均可, 但是特别优选的取代位置是2位。

当 R^1 是“被杂环基团取代羰基取代的苯基”的情况下, 作为该杂环基团可以举出上述的杂环基团, 优选五员或六员单环含氮脂肪族杂环基团。具体实例可以举出吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基等。

当 R^1 是“可以被取代的杂环基团”的情况下, 作为该杂环基团可以举出上述杂环基团, 优选的杂环基团可以举出五员或六员单杂环基团。作为其具体实例可以举出: 咪唑基、四氢咪唑基、噻嗯基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吡唑基、四唑基、四氢吡喃基等, 特别优选哌啶基和四氢吡喃基等。而且作为该杂环基团上的取代基, 例如可以举出卤原子、硝基、烷基 (该烷基可以被从羟基、烷氧基、可以被烷基取代的氨基甲酰基和羧基中选出的相同或不同的取代基取代)、氰基、羟基、氨基、烷酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基 (该氨基甲酰基可以被1或2个烷基取代)、烷基磺酰基、苯基等。该杂环基团可以有1~3个上述取代基, 当取代基数目为2个以上的情况下, 各取代基之间可以相同或不同。

作为化合物[I]和[Ia]中的n与R¹的优选组合,例如可以举出(1) n为0而R¹为可以被取代的烷基,(2) n为1而R¹为可以被取代的环烷基,(3) n为1而R¹为可以被取代的苯基,和(4) n为1而R¹为可以被取代的杂环基团等。特别优选的组合是:(1) n为0而R¹为可以被取代的烷基,以及(2) n为1而R¹为可以被取代的苯基。进一步优选的可以举出(1) n为0而R¹为C₁~C₄烷基,和(2) n为1而R¹为苯基(该苯基可以被从氰基、氟原子、氯原子和甲基中选出的取代基取代)等。

当化合物[I]和[Ia]中的R³~R⁸是“可以被取代的烷基”的情况下,作为该烷基上的取代基,例如可以举出(1)羟基、(2)烷氧基、(3)氨基(该氨基可以被从烷基、烷酰基和烷基磺酰基中选出的1或2个相同或不同的取代基取代)、(4)烷氧羰基、(5)环烷基(该环烷基可以被从羟基、也可以在烷基取代的氨基、烷酰胺基、烷基磺酰胺基、烷基(该烷基可以被从羟基、烷氧基、氨基和可以被烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代)、羧基和可以被烷基取代的氨基甲酰基中选出的1~3个相同或不同的取代基取代)、(6)苯基(该苯基可以被从下面(i)~(vi)中选出的1~3个相同或不同的取代基取代:(i)卤原子、(ii)烷氧基、(iii)氨基(该氨基可以被从烷基和烷氧羰基中选出的1或2个相同或不同的取代基取代)、(iv)烷氧羰基、(v)氨基甲酰基和(vi)吗啉基羰基)、(7)杂环基团(该杂环基团可以被从下面(i)~(v)中选出的1~3个相同或不同的取代基取代:(i)烷基(该烷基可以被1~3个羟基取代)、(ii)羟基、(iii)氨基、(iv)烷氧羰基和(v)氨基甲酰基)等。当R³~R⁸为可以被取代的烷基的情况下,所述烷基可以具有1~3个上述取代基,当取代基为2个以上的情况下,各取代基之间可以相同或不同。

其中当R³~R⁸为“被杂环基团取代的烷基”的情况下,作为所述杂环基团可以举出上述的杂环基团,优选的杂环基团可以举出五员或六员单杂环基团。具体可以举出吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、噁噎基、呋喃基等。

当R³~R⁸为“可以被取代的氨基”的情况下,作为氨基上的取代基,例如可以举出烷基(该烷基可以被1~3个从羟基、烷氧基和杂环基团中选

出的相同或不同的取代基取代)、环烷基(该烷基可以被1~3个羟基取代)和杂环基团等。该氨基可以具有1或2个上述取代基,当取代基数为2个的情况下,各取代基之间可以相同或不同。

其中,当 $R^3 \sim R^8$ 为“被杂环基团取代烷基取代的氨基”或者“被杂环基团取代的氨基”的情况下,作为该杂环基团例如可以举出上述的杂环基团,优选的杂环基团可以举出五员或六员单杂环基团。具体可以举出吡啶基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基等。

当 $R^3 \sim R^8$ 为“可以被取代的烷酰基”的情况下,作为该烷酰基上的取代基,例如可以举出羟基、烷氧基、氨基(该氨基可以被1或2个从烷基和烷酰基中选出的相同或不同的取代基取代)、烷氧羰基等。该烷酰基例如可以有1~3个上述取代基,当取代基数为2个以上的情况下,各取代基之间可以相同或不同。

当 $R^3 \sim R^8$ 为“可以被取代的氨基甲酰基”的情况下,作为该氨基甲酰基的取代基,例如可以举出烷基、环烷基和杂环基团等。该氨基甲酰基也可以有1或2个上述取代基,当取代基数为2个的情况下,各取代基之间可以相同或不同。

还有,当 $R^3 \sim R^8$ 为“被杂环基团取代的氨基甲酰基”的情况下,作为该杂环基团例如可以举出上述的杂环基团,优选的杂环基团可以举出五员或六员单杂环基团。具体可以举出吡啶基、嘧啶基、哌啶基等。

当 $R^3 \sim R^8$ 为“可以被取代的环烷基”的情况下,作为该环烷基上的取代基,例如可以举出卤原子、烷基(该烷基可以被1~3个从羟基、烷氧基、氨基和可以被烷基取代的氨基甲酰基中选出的取代基取代)、羟基、烷氧基、氨基(该氨基可以被1或2个从烷基、烷酰基、烷氧羰基和烷基磺酰基中选出的相同或不同的取代基取代)、羧基、烷酰氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基(该氨基甲酰基可以被1或2个从烷基、环烷基和杂环基团中选出的相同或不同的取代基取代)。当 $R^3 \sim R^8$ 为可以被取代的环烷基的情况下,该环烷基例如也可以有1~3个上述取代基,当取代基数为2个以上的情况下,各取代基之间可以相同或不同。

还有,当 $R^3 \sim R^8$ 为“被杂环基团取代氨基甲酰基取代的环烷基”的情况下,作为该杂环基团例如可以举出上述的杂环基团,优选的杂环基团可

以举出五员或六员单杂环基团。具体可以举出吡啶基、嘧啶基、哌啶基等。

当 $R^3 \sim R^8$ 为“可以被取代的苯基”的情况下，作为苯基上的取代基，例如可以举出烷基、羟基、烷氧基、卤原子、氨基（该氨基可以被1或2个烷基取代）等。该苯基可以具有1~3个上述取代基，当取代基数为2个以上的情况下，各取代基之间可以相同或不同。

当 $R^3 \sim R^8$ 是“可以被取代的杂环基团”的情况下，作为该杂环基团可以举出上述杂环基团，优选的杂环基团可以举出五员或六员单杂环基团。具体实例可以举出：哌嗪基、哌啶基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯烷基、吗啉基、噁唑基、噻唑基、四氢吡喃基等。而且作为该杂环基团上的取代基，例如可以举出烷基（该烷基可以被1~3个从苯基、羟基、烷氧基、氨基和可以被烷基取代的氨基甲酰基中选出的相同或不同的取代基取代）、羧基、烷氧羰基、烷酰基、烷基磺酰基、氧代等。该杂环基团可以具有1~3个上述取代基，当取代基数目为2个以上的情况下，各取代基之间可以相同或不同。

当 $R^3 \sim R^8$ 为“可以被取代的环烷基取代羰基”的情况下，作为该环烷基上的取代基，例如可以举出羟基、烷氧基、氨基（该氨基可以被1或2个从烷基和烷酰基中选出的相同或不同的取代基取代）、烷氧羰基等。该环烷基例如可以具有1~3个上述取代基，当取代基数为2个以上的情况下，各取代基之间可以相同或不同。

当 $R^3 \sim R^8$ 为“可以被取代的苯基取代羰基”的情况下，作为苯基上的取代基，例如可以举出卤原子、羟基、烷氧基、氨基（该氨基可以被1或2个从烷基和烷酰基中选出的取代基取代）等。该苯基可以具有1~3个上述取代基，当取代基数为2个以上的情况下，各取代基之间可以相同或不同。

当 $R^3 \sim R^8$ 是“可以被取代的杂环基团取代羰基”的情况下，作为该杂环基团可以举出上述杂环基团，优选的杂环基团可以举出五员或六员单杂环基团。具体实例可以举出：哌啶基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、吗啉基等。而且作为该杂环基团上的取代基，例如可以举出卤原子、烷基、羟基、氨基（该氨基可以被1或2个烷基取代）、烷酰基、氧代等。该杂环基团可以具有1~3个上述取代基，当取代基数目为2个以上的情况下，各取代基之间可以相同或不同。

作为化合物[Ia]中的 R^2 ，优选的可以举出 $-NR^3R^4$ 和 $-OR^5$ ，特别优选的可以举出 $-NR^3R^4$ ，进一步优选的可以举出 $-NHR^4$ 。

当 R^2 是 $-NHR^4$ 的情况下，作为优选的 R^4 可以举出可以被取代的烷基、链烯基、可以被取代的烷酰基、可以被取代的氨基甲酰基、可以被取代的环烷基、可以被取代的苯基、可以被取代的杂环基团、可以被取代的环烷基取代羰基和也可以取代的杂环基团取代羰基。特别优选的可以举出可以被取代的烷基和可以被取代的环烷基，进一步优选的可以举出 $C_3\sim C_6$ 烷基（该烷基可以被羟基取代）和 $C_5\sim C_7$ 环烷基（该环烷基可以被从羟基、羟甲基和氨基甲酰基中选出的取代基取代）等。

在本发明的化合物[I]、[Ia]和[Ib]中也可以存在基于不对称碳原子的旋光异构体，本发明也包括这些旋光异构体及其混合物。化合物[I]、[Ia]和[Ib]，无论是游离形态还是药理学上容许的盐的形式，均可用于医药用途。作为化合物[I]、[Ia]和[Ib]的药理学上容许的盐，例如可以举出盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐或氢溴酸盐之类的无机盐，以及醋酸盐、富马酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐或马来酸盐之类有机酸盐等。另外，具有羧基等取代基的情况下，可以举出与碱形成的盐（例如钠盐、钾盐等碱金属盐或钙盐之类的碱土金属盐）。

本发明的化合物[I]、[Ia]和[Ib]或其盐，包括其分子内盐、其水合物等溶剂化物等。

本发明的化合物[I]、[Ia]和[Ib]或其药理学上容许的盐，由于具有优良的p38MAP激酶抑制作用，所以可以用于预防或治疗起因于p38MAP激酶的活化和p38MAP激酶参与的TNF- α 、IL-1等炎症性介体的过量产生的疾病。因此，本发明的化合物[I]、[Ia]和[Ib]或其药理学上容许的盐，被认为可以用作以下疾病的治疗和预防药剂：例如关节炎（慢性风湿性关节炎、变形性关节炎、感染性关节炎、痛风性关节炎、外伤性关节炎、滑膜炎、关节周围炎症等）、炎症性肠疾患（溃疡性大肠炎、克隆氏病（节段性肠炎）等）、炎症性皮肤病疾患（干癣、皮炎（特异反应性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、湿疹）等）、炎症性呼吸器官疾患（哮喘、支气管炎、肺炎、胸膜炎、咽炎、鼻炎等）、炎症性眼部疾患（结膜炎、角膜炎、葡萄膜炎等）、肾炎、肝炎、全身性炎症性疾患（贝切特氏综合症、全身性红斑

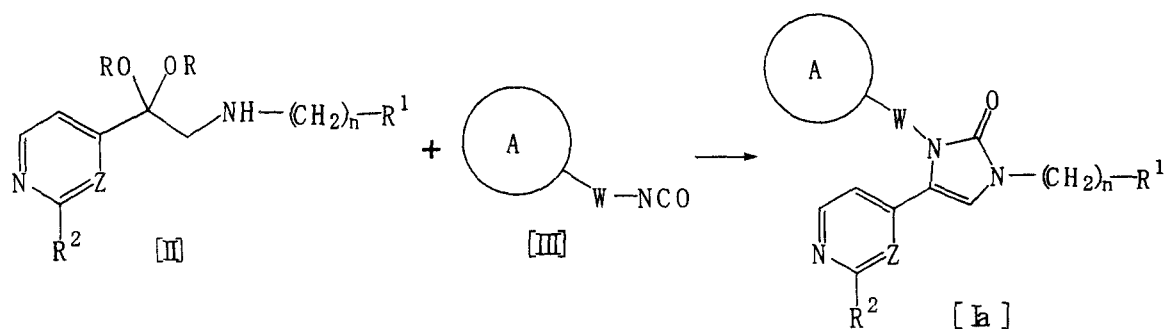
狼疮等)、休克(败血症性休克、内毒素休克等)、脑血管障碍(脑出血、脑梗塞、脑浮肿等)、缺血性心脏疾患(心绞痛、心肌梗塞、淤血性心功能不全等)、骨质疏松症、多发性硬化症、糖尿病、恶性肿瘤、恶性体液、阿尔察默病、帕金森氏症、后天性免疫缺陷综合症、动脉硬化、播种性血管内凝固综合症、脏器移植中的排斥反应和宿主对移植片的反应(GvHD)等疾病。

本发明的化合物[I]、[Ia]和[Ib]或其药理学上容许的盐,能够经口或非经口给药,可以以锭剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂、注射剂、吸入剂等惯用医药制剂形式使用。这些医药制剂可以按照常法制造。

本发明的化合物[I]、[Ia]和[Ib]或其药理学上容许盐的给药量,因给药方法、患者年龄、体重和状态而异,通常每日大约0.003~30毫克/千克,特别优选0.01~10毫克/千克左右。

本发明的化合物[I]、[Ia]和[Ib],可以按照从下记(A法)~(D法)中选出的制法适当制造,但是并不限于这些方法。以下虽然以化合物[Ia]的制造为例加以说明,但是化合物[I]和[Ib]也能按照同样方法制造。

(A法)

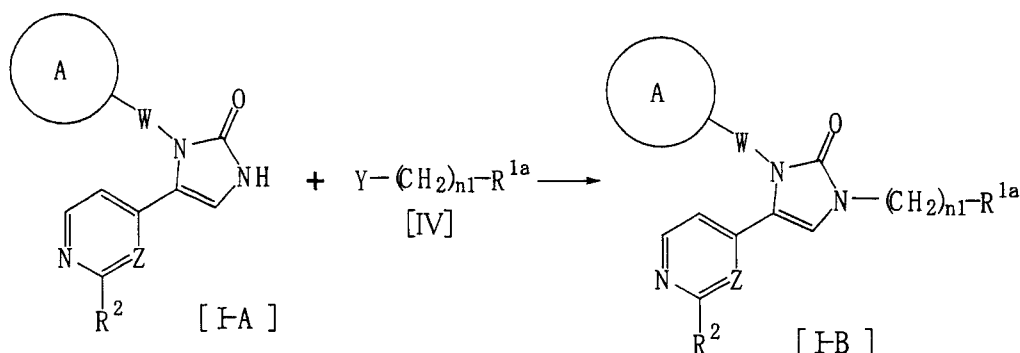


(式中, R表示烷基, 其他符号与上述具有相同含义。)

本发明的化合物[Ia],可以通过使化合物[II]与化合物[III]反应后,用酸处理的方法制造。本反应可以在溶剂中进行(Journal of Medicinal Chemistry, 9, 858 (1966))。作为溶剂,只要是对反应没有不利影响都可以使用,例如可以举出四氢呋喃(THF)、氯仿、二氯甲烷、二噁烷、乙酸乙酯、乙醚、甲苯等。本反应优选在-20~80℃,尤其是在0~30℃下进行。另外,作为酸处理用酸,例如可以举出盐酸、硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等。此外,作为式[II]中R上的烷基,例如可以举出甲基、

乙基、丙基和丁基等。其中特别优选甲基和乙基。

(B法)



(式中，Y表示卤原子、羟基或二羟基甲硼烷基。n1表示0、1、2、3或4，R^{1a}表示氢原子、可以被取代的烷基、可以被取代的环烷基、可以被取代的苯基或可以被取代的杂环基团（但是n1为0而且R^{1a}为氢原子的情况除外）。其他符号与上述具有相同含义。)

通过使化合物[Ia]中n1为0且R^{1a}为氢原子的通式[I-A]化合物与化合物[IV]反应而进行烷基化，能够制造属于本发明化合物[Ia]的化合物[I-B]。

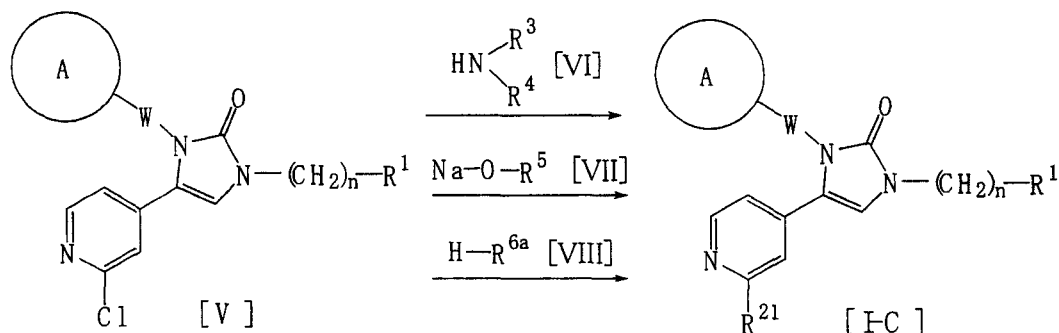
当式[IV]中的Y为卤原子的情况下，本反应能够在溶剂中在碱存在下进行。作为溶剂，只要是对反应没有不利影响的都可以使用，例如可以举出二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷、1-甲基吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等。作为碱，例如可以举出氢化钠、氢氧化钠、叔丁醇钾、丁基锂、二异丙基酰胺锂等。本反应可在-20~100℃实施，尤其适合在0~30℃下进行。而且作为Y中的卤原子，可以举出氯、溴和碘，其中特别优选溴和碘。

当式[IV]中的Y为羟基的情况下，本反应能够在溶剂中，在添加剂和活化剂的存在下进行(Synthesis, 1(1980))。作为溶剂，只要是对反应没有不利影响的都可以使用，例如可以举出二氯甲烷、THF、二噁烷、氯仿等。作为添加剂，例如可以举出三苯膦、三丁基膦、三甲基膦等。作为活化剂，例如可以举出偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二甲酯、1,1-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)、1,1-(偶氮二羰基)二哌啶等。本反应可在-30~100℃实施，尤其适合在0~50℃下进行。

当式[IV]中的Y为二羟基甲硼烷基的情况下，本反应能够在溶剂中，

在催化剂和碱的存在下进行 (Tetrahedron Letters, 39, 2933(1998))。作为溶剂, 只要是对反应没有不利影响的都可以使用, 例如可以举出二氯甲烷、氯仿、DMF等。作为催化剂, 例如可以举出乙酸铜 (II) 等。作为碱, 例如可以举出三乙胺、二异丙基乙基胺、4-甲基吗啉、吡啶等。本反应可在 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ 实施, 尤其适合在 $20\sim 60^{\circ}\text{C}$ 下进行。

(C法)



(式中, R^{21} 表示 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^5$ 或 $-\text{COR}^{6a}$, R^{6a} 表示烷氧基。其他符号与上述具有相同含义。)

通过使化合物[V]与化合物 [VI]、化合物 [VII]或化合物[VIII]反应, 可以制造属于本发明化合物[Ia]的化合物 [I-C]。

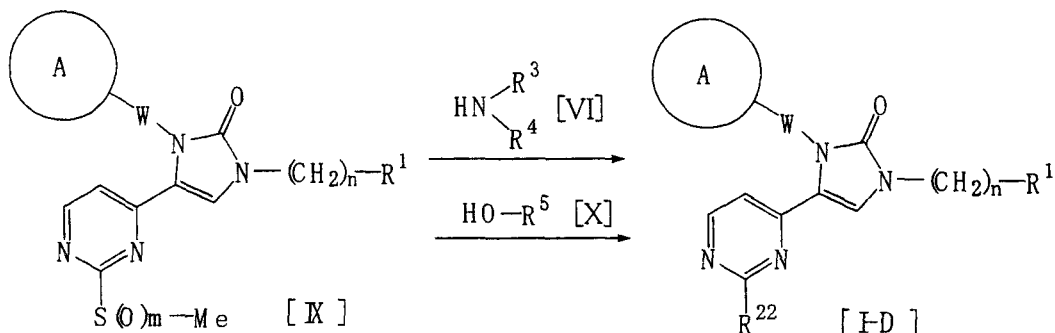
化合物[V]与化合物 [VI]的反应, 可以在溶剂中, 在催化剂、碱和添加剂存在下进行 (Journal of Organic Chemistry, 61, 7240 (1996))。作为溶剂, 只要是对反应没有不利影响的都可以使用, 例如可以举出甲苯、二甲苯、二甲氧基乙烷、二噁烷等。作为催化剂, 例如可以举出乙酸钡、双(二苄叉丙酮)二钡等。作为碱, 例如可以举出叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂、三乙胺等。作为添加剂, 可以举出2, 2'-双(二苯基膦基)-1, 1'-联二萘等。本反应可在 $30\sim 150^{\circ}\text{C}$ 实施, 尤其适合在 $60\sim 80^{\circ}\text{C}$ 下进行。

化合物[V]与化合物[VII]之间的反应能够在溶剂中进行。溶剂可以使用对反应没有不良影响的溶剂, 例如THF、二噁烷、DMF、甲苯、甲醇、乙醇等。本反应可在 $20\sim 150^{\circ}\text{C}$ 实施, 特别适合在 $70\sim 100^{\circ}\text{C}$ 下进行。

化合物[V]与化合物[VIII]之间的反应, 能够在溶剂中, 在一氧化碳共存下, 在催化剂及添加剂存在下进行 (Tetrahedron, 55, 393 (1999))。作为溶剂可以使用对反应无不良影响的溶剂, 例如甲苯、二噁烷、DMF等。作为催化剂例如可以举出乙酸钡、氯化钡、双(三苯基膦)钡二氯化物、

四（三苯基膦）钯等。作为添加剂例如可以举出1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁、1,4-双（二苯基膦基）丁烷、1,3-双（二苯基膦基）丙烷、三苯基膦等。本反应可在30~250℃实施,特别适合在80~120℃下进行。

(D法)



(式中, m 表示1或2, R^{22} 表示 $-NR^3R^4$ 或 $-OR^5$ 。其他符号与上述同义。)

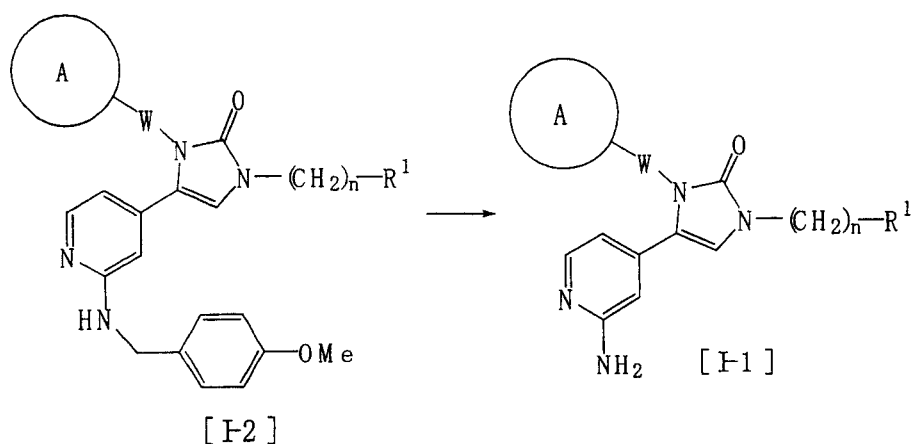
通过使化合物[IX]与化合物[VI]或化合物[X]反应,能够制造属于本发明化合物[Ia]的化合物[I-D]。

化合物[IX]与化合物[VI]之间的反应,能够在溶剂中进行。溶剂只要对反应无有害影响的都可以使用,例如可以举出二噁烷、THF、DMF、二甲基亚砷等。本反应可在0~150℃实施,特别适合在50~100℃下进行。

化合物[IX]与化合物[X]之间的反应,能够在溶剂中碱的存在下进行。溶剂只要对反应无有害影响的都可以使用,例如可以举出THF、二噁烷、DMF、二甲基亚砷等。作为碱可以举出氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、丁基锂等。本反应可在-30~100℃实施,特别适合在0~30℃下进行。

上述方式制造的化合物[Ia],可以利用通常公知的有机化学反应,通过变换取代基,能适当派生出其他化合物[Ia]。这种取代基的变换方法,可以根据所需的取代基种类适当选择。例如关于化合物[Ia]的 R^2 上取代基的变换,可以采用以下(a)法~(g)法变换。

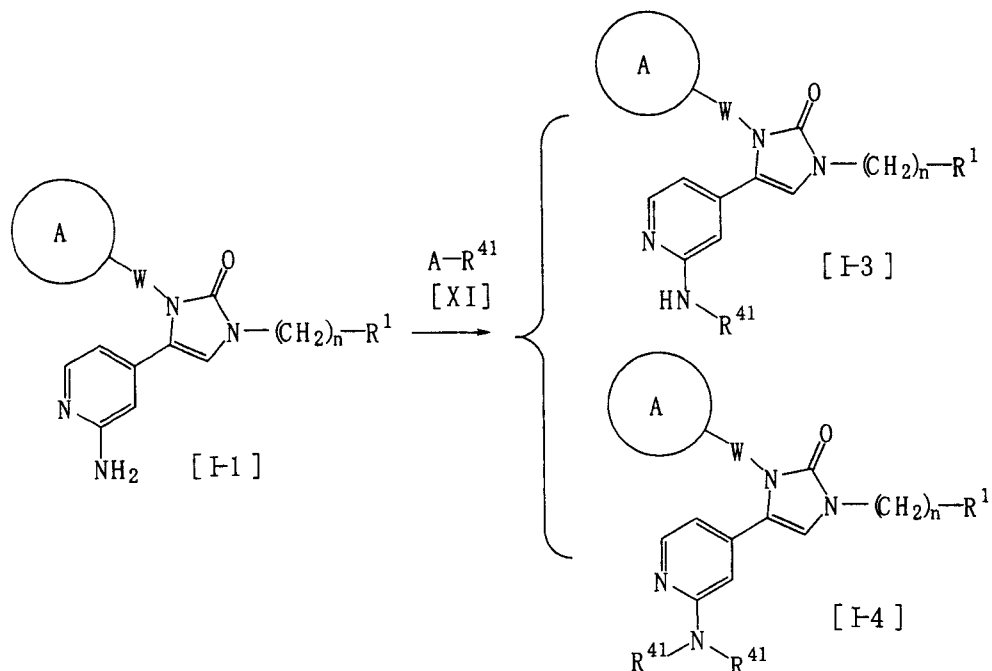
(a) 法



(式中，符号与上述具有相同含义。)

通过使化合物[I-2]与卤化氢反应，能够制造化合物[I-1]。作为卤化氢可以举出氟化氢、氯化氢、溴化氢、碘化氢，但是其中特别优选溴化氢。本反应可在0~150℃实施，特别适合在60~80℃下进行。

(b) 法



(式中，R⁴¹表示可以被取代的烷酰基、烷基磺酰基、可以被取代的环烷基取代羰基、可以被取代的苯基取代羰基或者可以被取代的杂环基团取代羰

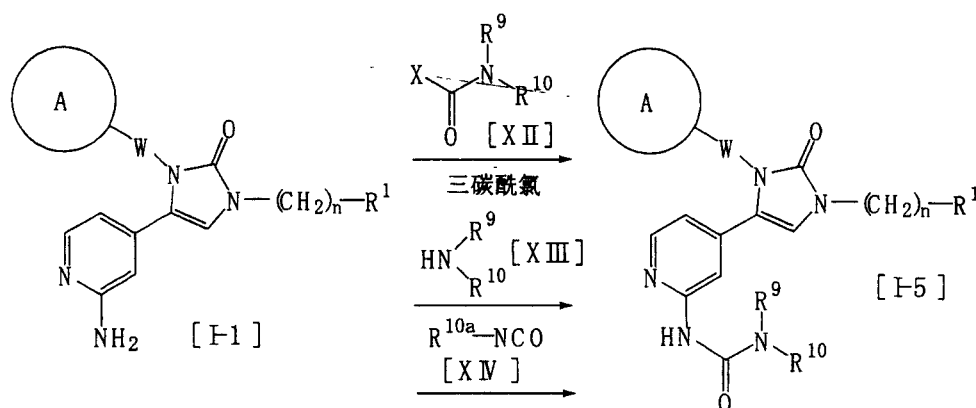
基。A表示卤原子或羟基。其他符号与上述具有相同含义。)

通过使化合物[I-1]与化合物[XI]反应,能够制造化合物[I-3]和化合物[I-4]。

当式[XI]中的A是卤原子的情况下,本反应可以在溶剂中,碱存在下进行。作为溶剂,只要对反应无有害影响的都可以使用,例如可以举出二氯甲烷、氯仿、THF、DMF等。作为碱,例如可以举出三乙胺、二异丙基乙基胺、4-甲基吗啉、吡啶等。本反应可在 $-40\sim 100^{\circ}\text{C}$ 实施,特别适合在 $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ 下进行。而且作为X中的卤原子,可以举出氟、氯、溴、碘,其中优选氯和溴。

当式[XI]中的A是羟基的情况下,本反应可以在溶剂中,在缩合剂存在下进行。作为溶剂,只要对反应无有害影响的都可以使用,例如可以举出二氯甲烷、氯仿、THF、DMF等。作为缩合剂,例如可以举出1,1'-羰基二咪唑、1,3-二环己基碳化二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺·盐酸盐等。本反应可在 $-40\sim 100^{\circ}\text{C}$ 实施,特别适合在 $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ 下进行。

(c) 法



(式中, R^9 和 R^{10} 互相独立表示氢原子或烷基。 R^{10a} 表示烷基。X表示卤原子。其他符号与上述具有相同含义。)

通过使化合物[I-1]与化合物[XII]、三碳酰氯/化合物[XII] 或化合物[XIV]反应,能够制造化合物[I-5]。

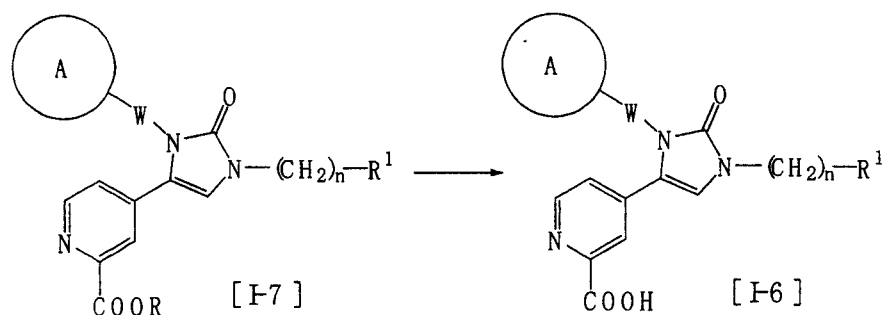
通过使化合物[I-1]与化合物[XII]在溶剂中反应,能够制造化合物

[I-5]。作为溶剂，只要对反应无有害影响的都可以使用，例如可以举出二氯甲烷、氯仿、THF等。作为式[XII]的X上的卤原子，例如可以举出氟、氯、溴、碘，其中特别优选氯。而且本反应可在 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 实施，特别适合在 $10\sim 60^{\circ}\text{C}$ 下进行。

另外，使化合物[I-1]与三碳酰氯在溶剂中反应后，通过使化合物[XIII]反应，能够制造化合物[I-5]。作为溶剂，只要对反应无有害影响的都可以使用，例如可以举出二氯甲烷、氯仿、THF等。本反应可在 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 实施，特别适合在 $10\sim 60^{\circ}\text{C}$ 下进行。

此外，通过使化合物[I-1]与化合物[XIV]反应，能够制造 R^9 是氢原子且 R^{10} 是烷基的化合物[I-5]。作为溶剂，只要对反应无有害影响的都可以使用，例如可以举出THF、二氯甲烷、氯仿等。本反应可在 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 实施，特别适合在 $10\sim 60^{\circ}\text{C}$ 下进行。

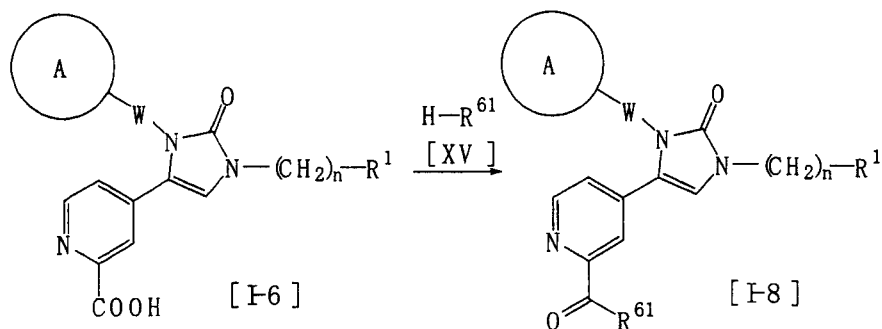
(d) 法



(式中，R表示烷基，其他符号与上述具有相同含义。)

通过用常法使化合物[I-7]水解，能够制造化合物[I-6]。

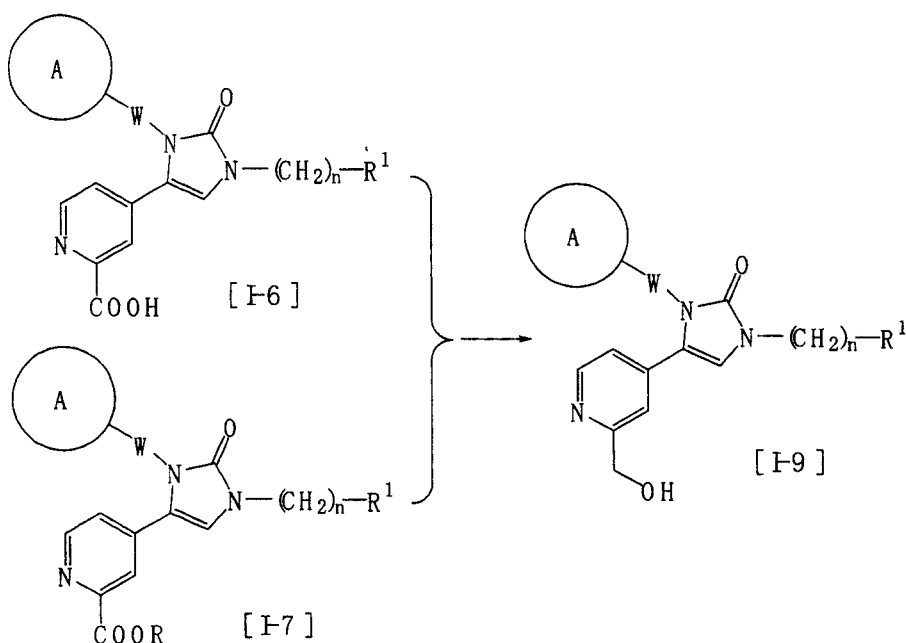
(e) 法



(式中， R^{61} 表示可以被取代的氨基，其他符号与上述具有相同含义。)

通过使化合物[I-6]与化合物[XV]在溶剂中于缩合剂存在下反应，能够制造化合物[I-8]。作为溶剂，只要对反应无有害影响的都可以使用，例如可以举出二氯甲烷、乙腈、DMF、THF等。作为缩合剂，例如可以举出1,1'-羰基二咪唑、1,3-二环己基碳化二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺·盐酸盐等。本反应可在-30~100℃实施，特别适合在0~70℃下进行。

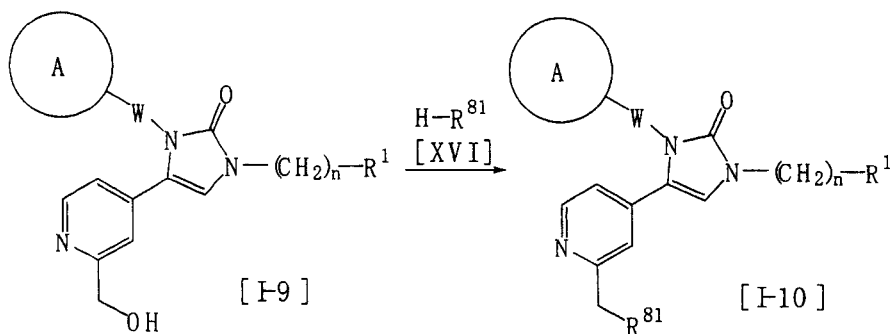
(f) 法



(式中符号与上述具有相同含义。)

通过在溶剂中还原化合物[I-6]或化合物[I-7]，能够制造化合物[I-9]。作为溶剂，只要对反应无有害影响的都可以使用，例如可以举出THF、二乙基醚等。作为还原剂，例如可以举出氢化锂铝、硼氢化钠、硼氢化锂等。本反应可在-20~70℃实施，特别适合在0~40℃下进行。

(g) 法



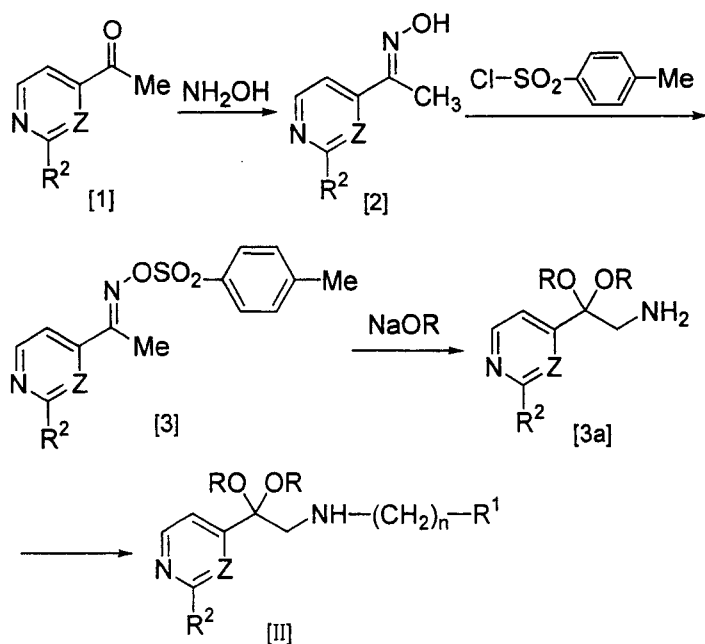
(式中, R^{81} 表示可以被取代的氨基, 其他符号与上述具有相同含义。)

通过使化合物[I-9]与化合物[XVI]在溶剂中, 在碱和活化剂存在下反应, 能够制造化合物[I-10]。作为溶剂, 只要对反应无有害影响的都可以使用, 例如可以举出二氯甲烷、THF、氯仿、甲苯等。作为碱, 例如可以举出三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶等。作为活化剂, 例如可以举出甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯等。本反应可在 $-10\sim 60^{\circ}\text{C}$ 实施, 特别适合在 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ 下进行。

按照上述(A)法~(D)法或者(a)法~(g)法得到的本发明的化合物[I-a], 也可以根据需要转变成药理学上容许的盐。对于药理学上容许的盐的转换, 可以按照本领域技术人员公知的方法进行。

以下说明上述方法中所用原料的制造方法。

原料化合物[II], 例如可以采用以下方式制造。



(式中,符号与上述具有相同含义。)

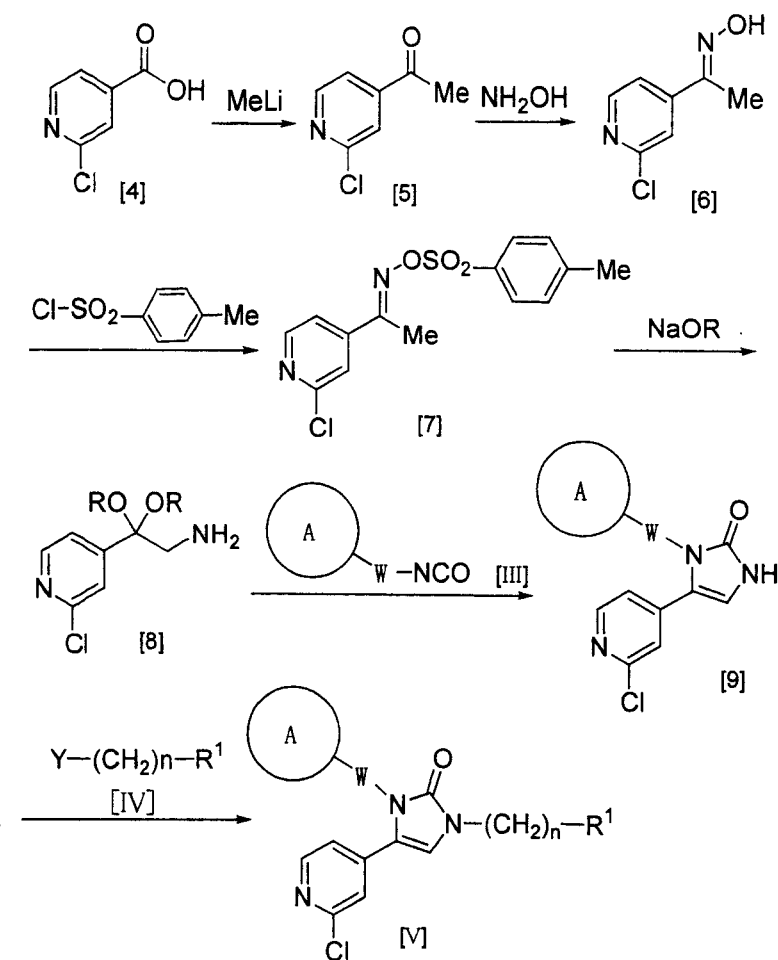
用化合物[1]和羟胺制造化合物[2]的反应,能够在溶剂中进行。作为溶剂只要对反应无有害影响的都可以使用,例如可以举出乙醇、甲醇等。本反应可在0~150℃实施,特别适合在60~80℃下进行。

用化合物[2]和对甲苯磺酰氯制造化合物[3]的反应,可以在溶剂中,在碱存在下进行。溶剂只要对反应无有害影响的都可以使用,例如可以举出二氯甲烷、氯仿、THF、甲苯等。作为碱,例如可以举出三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶等。本反应可在-20~80℃实施,特别适合在0~30℃下进行。

从化合物[3]制造化合物[3a]的反应,可以通过在溶剂中使化合物[3]与烷氧基钠反应后进行酸处理的方式完成。作为溶剂只要对反应无有害影响的都可以使用,例如可以举出甲醇、乙醇、二噁烷、THF、二甲氧基乙烷等。作为酸例如可以举出氯化氢等。本反应可在-20~60℃实施,特别适合在0~30℃下进行。

从化合物[3a]制造化合物[II]的反应,可以采用通常的烷基化反应,通过与对应的醛反应的方式进行(Journal of Organic Chemistry, 61, 3849 (1996))。

原料化合物[V],例如可以采用以下方式制造。



(式中，符号与上述有相同含义。)

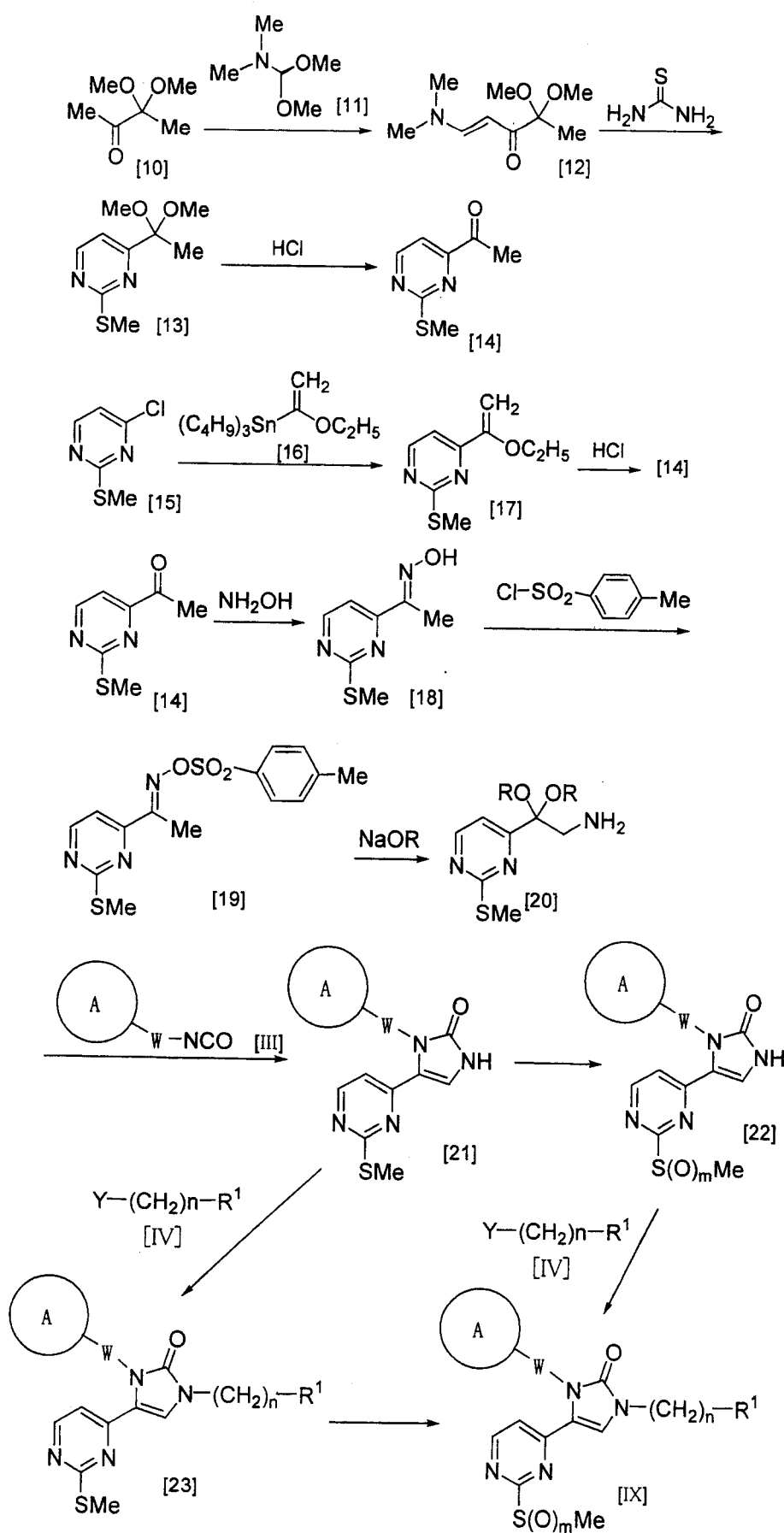
从化合物[4]和甲基锂制造化合物[5]的反应，能够在溶剂中进行。作为溶剂只要对反应无有害影响的都可以使用，例如可以举出THF、二乙基醚、二甲氧基乙烷等。本反应可在-90~0℃实施，特别适合在-60~-40℃下进行。

从化合物[5]经过化合物[6]和化合物[7]制造化合物[8]的反应，与上述的、由化合物[1]经过化合物[2]和化合物[3]制造化合物[II]的方法相同的方法实施。

从化合物[8]和化合物[III]制造化合物[9]的反应，可以与上述(A)法同样地进行。

从化合物[9]和化合物[IV]制造化合物[V]的反应，可以与上述(B)法同样地进行。

原料化合物[IX]，例如可以用以下方法制造。



(式中, m 表示1或2, 其他符号与上述具有相同含义。)

用化合物[10]和化合物[11]制造化合物[12]的反应, 可以在溶剂中或无溶剂存在下进行。作为溶剂, 只要对反应无有害影响的都可以使用, 例如可以举出甲苯、二甲苯、二噁烷等。本反应可在50~150°C实施, 特别适合在80~120°C下进行。

用化合物[12]制造化合物[13]的反应, 可以在溶剂中, 在碱存在下使化合物[12]与硫脲反应后, 使之与烷基化剂反应的方式进行。作为溶剂, 只要对反应无有害影响的都可以使用, 例如可以举出甲醇、THF、二噁烷等。作为碱可以举出甲醇钠、氢氧化钠、叔丁醇钾等。作为烷基化剂, 例如可以举出碘甲烷、硫酸二甲酯等。本反应可在0~100°C实施, 特别适合在30~70°C下进行。

由化合物[13]制造化合物[14]的反应, 可以在溶剂中, 在酸存在下进行。作为溶剂, 只要对反应无有害影响的都可以使用, 例如可以举出水、丙酮、THF、二噁烷等。作为酸可以举出盐酸、硫酸、磷酸、对甲苯磺酸等。本反应可在-10~80°C实施, 特别适合在0~30°C下进行。

化合物[14], 也能用化合物[15]经过化合物[17]制造。

用化合物[15]与化合物[16]制造化合物[17]的反应, 可以在溶剂中, 在催化剂存在下进行。作为溶剂, 只要是对反应没有不利影响的都可以使用, 例如可以举出DMF、甲苯、二甲苯等。作为催化剂, 例如可以举出双(三苯基膦)钯二氯化物、四(三苯基膦)钯等。本反应可在50~150°C实施, 尤其适合在70~90°C下进行。

由化合物[17]制造化合物[14]的反应, 可以与上述由化合物[13]制造化合物[14]的反应同样地进行。

从化合物[14]经过化合物[18]和化合物[19]制造化合物[20]的方法, 可以与上述的、由化合物[1]经过化合物[2]和化合物[3]制造化合物[II]的方法同样地进行。

从化合物[20]和化合物[III]制造化合物[21]的反应, 可以与上述(A)法同样地进行。

从化合物[21]制造化合物[22]的反应, 可以在溶剂中, 用氧化剂实施。作为溶剂, 只要是对反应没有不利影响的都可以使用, 例如可以举出水、

甲醇、THF、二噁烷、氯仿、二氯甲烷等。作为氧化剂，例如可以举出オキシソソ（商品名，杜邦公司制造）、3-氯代过苯甲酸、过氧化氢等。本反应可在-20~60℃实施，尤其适合在-10~30℃下进行。

从化合物[22]和化合物[IV]制造化合物[IX]的反应，可以与上述(B)法同样地进行。

化合物[IX]，也可以从化合物[21]出发经过化合物[23]制造。

从化合物[21]和化合物[IV]制造化合物[23]的反应，可以与上述(B)法同样地进行。

从化合物[23]制造化合物[IX]的反应，可以与从化合物[21]制造化合物[22]的反应同样地进行。

还有，在上述制造方法中，必要时可以进行官能团保护及脱保护。作为该官能团的保护基，可以使用有机化学中通常使用的那些，其实例可以举出在《有机化成中的保护基》（“Protective Groups in Organic Synthesis” T.W.Greene, P.M.G.Wuts, John Wiley and Sons 1991）等中记载的例子。作为导入保护基和脱保护的条件的例子，例如可以举出同书中记载的方法。

另外，在上述制造方法中，可以利用通常方法，例如柱色谱法、重结晶法精制所制造的各种化合物和中间体。作为重结晶用溶剂，例如可以举出甲醇、乙醇、异丙醇等醇类溶剂，二乙基醚等醚类溶剂，乙酸乙酯等酯类溶剂，甲苯等芳香族溶剂，丙酮等酮类溶剂，己烷等烃类溶剂，水等或者它们的混合溶剂等。还有，本发明的化合物[I]、[Ia]和[Ib]可以采用常法转变成药学上容许的盐，然后还可以进行重结晶。

实施例

以下用实施进一步例详细说明本发明，但是本发明并不受这些实施例的任何限制。

本说明书中使用的下列缩略语，含义分别如下。

Me: 甲基

Et: 乙基

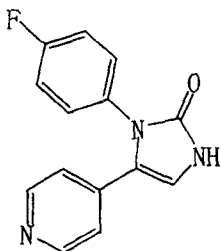
THF: 四氢呋喃

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

t-: 叔-

实施例1

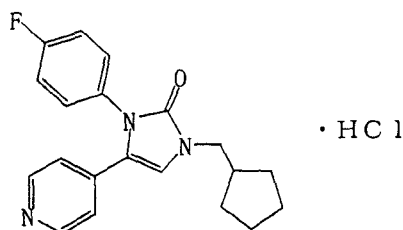
1-(4-氟代苯基)-5-(吡啶-4基)-4-咪唑啉-2-酮



将3.00克2,2-二乙氧基-2-吡啶-4-基乙基胺(由参考例2得到的化合物)溶解在30毫升THF中,用水冷却该溶液,滴加1.97克4-氟代苯基异氰酸酯。滴加后,减压浓缩反应液,向得到的残余物中加入30毫升浓盐酸,室温下搅拌过夜。将反应液加入被冰冷却的2N NaOH水溶液180毫升中进行中和,过滤析出的结晶后,用水和乙醚洗涤。60℃下通风干燥,得到了3.10克无色结晶的标题化合物。熔点261℃(分解)。

实施例2

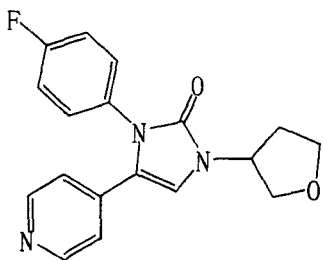
1-环戊基甲基-3-(4-氟代苯基)-4-(吡啶-4基)-4-咪唑啉-2-酮·盐酸盐



将128毫克1-(4-氟代苯基)-5-(吡啶-4基)-4-咪唑啉-2-酮(实施例1的化合物)、61微升环戊基甲醇、197毫克三苯膦和295微升偶氮二羧酸二乙酯溶解在2.5毫升二氯甲烷中,室温下搅拌24小时。浓缩反应液,残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:乙酸乙酯=19:1)精制,用盐酸处理得到的化合物后得到了75毫克粉末状标题化合物。

实施例3

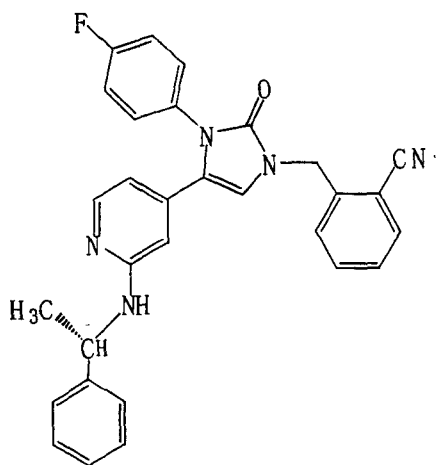
1-(四氢呋喃-3-基)-3-(4-氟代苯基)-4-(吡啶-4基)-4-咪唑啉-2-酮



将对应的原料化合物与实施例2同样地处理，得到了标题化合物。熔点132-134°C。

实施例4

1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-[(2-(1-(S)-苯基乙基氨基)吡啶-4基)]-4-咪唑啉-2-酮



将50毫克4-(2-氯代吡啶-4-基)-3-(4-氟代苯基)-1-(2-氰基苄基)-4-咪唑啉-2-酮(参考例1(6)的化合物)、79微升(S)-(-)- α -甲基苄基胺、5.5毫克乙酸钡、15毫克2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联二萘和17毫克叔丁醇钠悬浮在1毫升甲苯中，氮气流下于70°C加热搅拌18小时。反应液用乙酸乙酯稀释，用氟镁石过滤除去不溶物。在滤液中加入6N盐酸水，分离液体后用碳酸氢钠水溶液将水层制成碱性。用氯仿萃取，

经饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后，残余物用硅胶柱色谱法（己烷：乙酸乙酯=1：2）精制，得到了38毫克无色粉末状标题化合物。

实施例5~12

将对应原料化合物与实施例4同样方法处理，得到了表1记载的化合物。

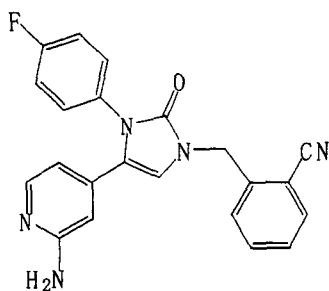
表1

实施例	R ¹	R ²	物理常数等
5	2-氰基苯基	4-甲氧基苄基氨基	熔点167°C
6	2-氰基苯基	2-噻嗯基甲基氨基	熔点171°C
7	2-氰基苯基	(S)-1-叔丁氧羰基乙基氨基	熔点191-193°C
8	2-氰基苯基	异丙基氨基	熔点170-171°C
9	2-氰基苯基	烯丙基氨基	熔点163°C
10**	2-甲氧基苯基	2-吡啶基甲基氨基	熔点248-250°C
11	2-氟代苯基	2-(2-吡啶基)乙基氨基	熔点132-134°C
12**	2-三氟甲基苯基	2-(2-吡啶基)乙基氨基	粉末

**：2盐酸盐。

实施例13

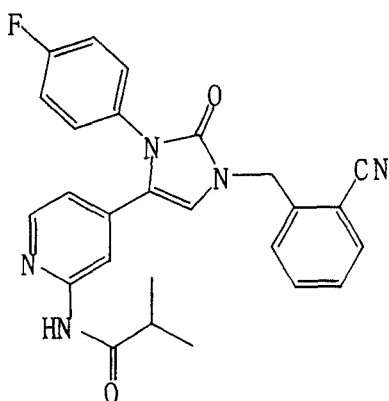
4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-咪唑啉-2-酮



将3毫升25%的溴化氢-乙酸溶液加入1.5克1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-[(2-(4-氨基苄基氨基)吡啶-4-基)]-4-咪唑啉-2-酮(实施例5的化合物)中,在70℃搅拌1小时。减压浓缩反应液,残余物用碳酸氢钠水作成碱性。用乙酸乙酯萃取,并用饱和食盐水洗涤之后,再用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=20:1)精制,得到了572毫克无色结晶状标题化合物。

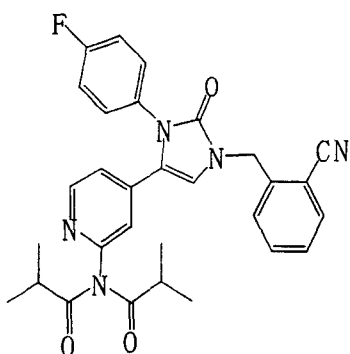
实施例14

4-(2-N-异丁酰胺基吡啶-4-基)-1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-咪唑啉-2-酮



实施例15

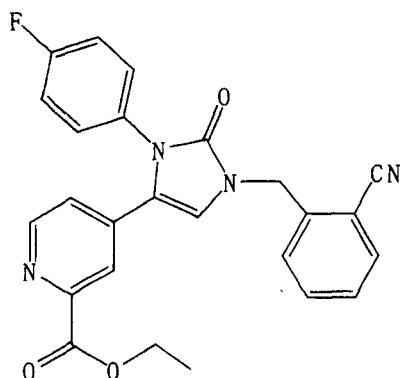
4-(2-N,N-二异丁酰胺基吡啶-4-基)-1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-咪唑啉-2-酮



将50毫克4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-咪唑啉-2-酮(实施例13的化合物)和20微升异丁酰氯的二氯甲烷悬浮液用冰冷却,滴加54微升三乙胺后,室温下搅拌3小时。向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,经饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:丙酮=20:1)精制,分别得到了22毫克无色结晶状标题化合物(实施例14)和10毫克无色结晶状标题化合物(实施例15)。熔点分别为196℃(实施例14)和185~187℃(实施例15)。

实施例16

4-(2-乙氧羰基吡啶-4-基)-1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-咪唑啉-2-酮

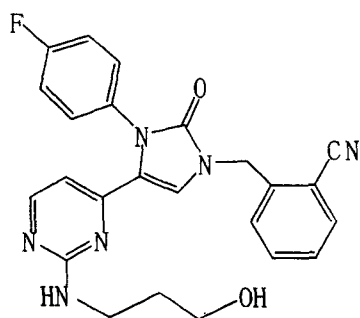


将1克4-(2-氯代吡啶-4-基)-3-(4-氟代苯基)-1-(2-氰基苄基)-4-咪唑啉-2-酮(参考例1(6)的化合物)、55毫克乙酸钡、137毫克1,1'

-双(二苯膦基)二茂铁和608毫克乙酸钠悬浮在20毫升乙醇中,在一氧化碳气氛下于80℃搅拌12小时。减压浓缩反应液后悬浮在乙酸乙酯中,经活性炭处理后过滤。减压浓缩后,残余物用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=1:2)精制,得到了887毫克无色结晶状标题化合物。熔点为164℃。

实施例17

1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-[2-(3-羟基丙基氨基)嘧啶-4-基]-4-咪唑啉-2-酮



将70毫克1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-(2-甲基亚磺酰基嘧啶-4-基)-4-咪唑啉-2-酮(参考例6(2)的化合物或参考例7(2)的化合物)、60.6毫克3-氨基丙醇和2毫升二噁烷的混合物在80℃下搅拌5小时。浓缩反应液,用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=19:1)精制后,用乙醚结晶化,得到了44.6毫克标题化合物。熔点为166~167℃。

实施例18~24

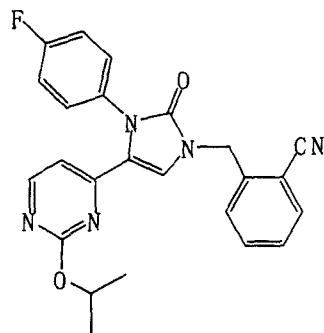
将对应原料化合物与实施例17同样的方法处理,得到了表2记载的化合物。

表2

实施例	R ¹	R ²	物理常数等
18	2-氰基苄基	2-呋喃基甲基氨基	熔点174-175℃
19	2-氰基苄基	3-甲氧基丙基氨基	熔点168-169℃
20	2-氰基苄基	异丁基氨基	熔点145-146℃
21	2-氰基苄基	异丙基氨基	熔点189-190℃
22	2-氰基苄基	4-羟基丁基氨基	熔点166-167℃
23	2-甲氧基苄基	异丙基氨基	熔点171-172℃
24	2-氟代苄基	异丙基氨基	熔点120-122℃

实施例25

1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苄基)-4-(2-异丙氧基嘧啶-4-基)-4-咪唑啉-2-酮



将100毫克1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苄基)-4-(2-甲基亚磺酰基嘧啶-4-基)-4-咪唑啉-2-酮(参考例6(2)的化合物或参考例7(2)的化合物)悬浮在5毫升异丙醇中,加入26.3毫克氢化钠在室温搅拌5小时。向反应液中依次加入柠檬酸水溶液和碳酸氢钠水后,用乙酸乙酯萃取。有机相经过洗涤、干燥和浓缩后,用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=30:1)精制残渣,得到了68毫克粉末状标题化合物。

实施例26~79

将参考例1(5)的化合物与对应原料化合物,按照与实施例2或参考例1(6)同样的方法进行N-烷基化,进而采用与实施例4同样方法进行氨基化,得到了表3~表6记载的化合物。

表3

实施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
26	2-氰基苯基	苄基氨基	476
27	2-氰基苯基	环丙基氨基	426
28	2-氰基苯基	2-咪喃基甲基氨基	466
29	2-氰基苯基	2-吡啶基甲基氨基	477
30	2-氰基苯基	环戊基氨基	454
31	2-氰基苯基	4-氯代苄基氨基	510
32	2-氰基苯基	2-甲氧基苄基氨基	506
33	2-氰基苯基	3-甲氧基苄基氨基	506
34	2-氰基苯基	3-吡啶基甲基氨基	477
35	2-氰基苯基	2-甲基吡啶-4-基甲基氨基	491
36	2-氰基苯基	2-(2-吡啶基)乙基氨基	491
37	2-氰基苯基	(4-甲基-1-哌嗪基)氨基	484
38	2-氰基苯基	3-甲氧基丙基氨基	458
39	2-氰基苯基	3-丙氧基丙基氨基	486

表4

实施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
40	2-氰基苯基	环丙基甲基氨基	440
41	2-氰基苯基	3-异丙氧基丙基氨基	486
42	2-氟代苯基	2-吡啶基甲基氨基	470
43**	2-三氟甲基苯基	2-吡啶基甲基氨基	520
44	2-氰基苯基	异丁基氨基	442
45	2-氰基苯基	2-乙氧基乙基氨基	458
46	2-三氟甲基苯基	异丙基氨基	471
47	2-氟代苯基	异丙基氨基	421
48	2-甲氧基苯基	异丙基氨基	433
49	2-氟代苯基	异丁基氨基	435
50	2-甲氧基苯基	异丁基氨基	447
51	2-氰基苯基	叔丁基氨基	442
52	2-氰基苯基	4-四氢吡喃基氨基	470
53	2-氰基苯基	(S)-1-(2-吡啶基)乙基 氨基	491

**：2盐酸盐

表5

实施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
54	2-氟代苯基	反式-4-羟基环己基氨基	477
55	4-甲氧基苯基	异丙基氨基	433
56	2-氰基苯基	反式-4-羟基环己基氨基	484
57	4-甲氧基苯基	(S)-1-(2-吡啶基)乙基氨基	495
58	2-氟代苯基	4-甲氧基苄基氨基	499
59	顺式-4-甲氧基甲氧基环己基	异丁基氨基	483
60	顺式-4-甲氧基甲氧基环己基	反式-4-羟基环己基氨基	524
61	顺式-4-甲氧基甲氧基环己基	异丙基氨基	469
62	2-氟代苯基	(1-甲基-4-哌啶基)氨基	476
63	2-氟代苯基	(1-叔丁氧羰基-4-哌啶基)氨基	562
64	2-氰基苯基	(1-甲基-4-哌啶基)氨基	483
65*	环戊基	异丙基氨基	395
66	环戊基	反式-4-羟基环己基氨基	451
67*	4-四氢吡喃基	异丙基氨基	411

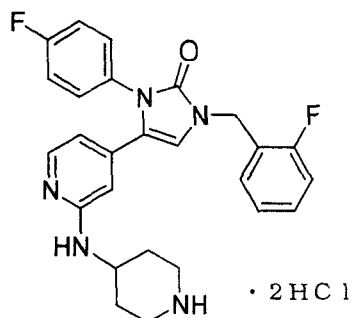
*: 1盐酸盐; **: 2盐酸盐

表6

实施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
68*	4-四氢吡喃基	反式-4-羟基环己基氨基	467
69	2-甲氧基乙基	反式-4-羟基环己基氨基	427
70	甲氧基甲基	反式-4-羟基环己基氨基	413
71	甲氧基甲基	异丙基氨基	357
72	甲基	反式-4-羟基环己基氨基	383
73*	乙基	反式-4-羟基环己基氨基	397
74	异丙基	反式-4-羟基环己基氨基	411
75**	异丙基	反式-4-氨基环己基氨基	410
76*	异丙基	反式-4-乙酰胺基-环己基氨基	452
77*	N-异丙基氨基甲酰基甲基	异丙胺基	412
78**	异丙基	反式-4-二甲基氨基-环己基氨基	438
79**	异丙基	反式-4-氨基甲酰基甲基氨基-环己基氨基	467

*: 1盐酸盐; **: 2盐酸盐

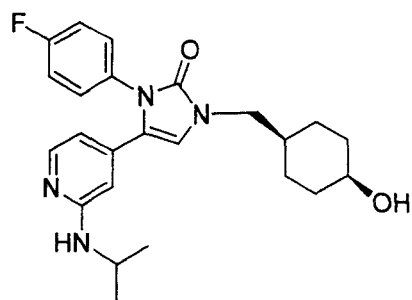
实施例80



向146毫克实施例63的化合物中加入0.2毫升乙酸乙酯和1.7毫升4N氯化氢-乙酸乙酯溶液，室温下搅拌3小时。减压浓缩反应液后加入乙酸乙酯，滤出粉末，得到了128毫克标题化合物。

MS 462 ($[M+H]^+$)

实施例81



将148毫克实施例61的化合物溶解在2毫升甲醇中，加入1毫升浓盐酸，室温下搅拌过夜。减压浓缩反应液后用4N氢氧化钠水溶液中和，用氯仿萃取。干燥浓缩后，加入乙醚和异丙醚，滤出粉末，得到了58毫克标题化合物。MS 425 ($[M+H]^+$)

实施例82~107

将上述实施例26~79的化合物或采用与其同样的方法得到的对应原料化合物，按照与实施例80或实施例81同样方法处理，得到了表7~表9记载的化合物。

表7

实施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
82**	4-哌啶基	异丙基氨基	410
83**	2-氰基苯基	4-哌啶基氨基	469
84	顺式-4-羟基环己基	异丁基氨基	439
85**	顺式-4-氨基环己基	异丙基氨基	424
86**	顺式-4-氨基环己基	反式-4-羟基环己基氨基	480
87	顺式-4-羟基环己基	反式-4-羟基环己基氨基	481
88	顺式-4-羟基环己基	(1-甲基-4-哌啶基)氨基	480
89	反式-4-氨基环己基	反式-4-羟基环己基氨基	480
90**	4-哌啶基	异丁基氨基	424
91**	4-哌啶基	反式-4-羟基环己基氨基	466
92**	反式-4-氨基环己基	异丁基氨基	438
93**	顺式-4-氨基环己基	异丁基氨基	438
94***	顺式-4-氨基环己基	4-哌啶基氨基	465

：2 盐酸盐；*：3 盐酸盐

表8

实施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
95**	顺式-4-羟基环己基	4-吡啶基氨基	466
96***	反式-4-氨基环己基	4-吡啶基氨基	465
97**	反式-4-氨基环己基	异丙基氨基	424
98**	2-氟代苯基	反式-4-氨基环己基氨基	476
99**	2-氰基苯基	反式-4-氨基环己基氨基	483
100*	反式-4-羟基环己基	异丙基氨基	425
101*	反式-4-羟基环己基	异丁基氨基	439
102*	反式-4-羟基环己基	反式-4-羟基环己基氨基	481
103	1-羟基环丙基	异丙基氨基	383
104*	1-羟基环丙基	反式-4-羟基环己基氨基	439

*: 1盐酸盐; **: 2盐酸盐; ***: 3盐酸盐

表9

实施例	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
105	甲氧基甲基	412
106**	2-甲氧基乙基	426
107**	乙基	396

**：2盐酸盐

实施例108~126

使参考例8的化合物和对应的异氰酸酯与实施例1同样地反应进行环化，进而与实施例4同样地与对应胺反应，得到了表10和表11记载的化合物。

表10

实施例	环A	MS ([M+H] ⁺)
108	苯基	459
109*	2-氟代苯基	477
110*	3-氟代苯基	477
111*	3,4-二氟代苯基	495
112*	2,4-二氟代苯基	495
113*	4-氯代苯基	493
114*	4-甲基苯基	473
115*	4-甲氧基苯基	489
116*	3-甲氧基苯基	489
117*	4-氟代苄基	491
118*	3-三氟甲基苯基	527
119*	3-氯代苯基	493
120*	3-甲基苯基	473
121*	4-氟代-3-甲氧基苯基	507
122*	3-羟基苯基	475
123*	2-噻嗯基	465

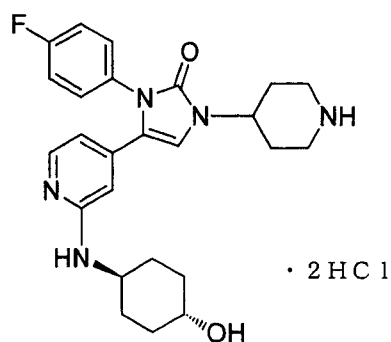
*: 1 盐酸盐

表11

实施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
124*	异丙基氨基	439
125*	异丁基氨基	453
126**	(1-甲基-4-哌啶基) 氨基	494

*: 1 盐酸盐; **: 2 盐酸盐

实施例127



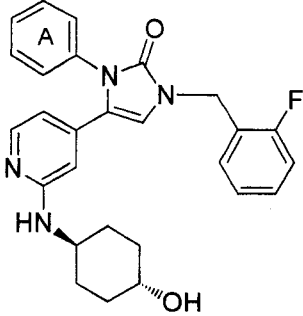
将参考例9的化合物与实施例4同样地进行氨基化, 然后与实施例80同样地处理, 得到了标题化合物。

MS 452 ([M+H]⁺)

实施例128~141

使参考例8或参考例10的化合物和对应原料化合物与实施例4同样地进行氨基化, 然后与实施例1同样地用对应异氰酸酯处理, 进行环化, 得到了表12和表13记载的化合物。

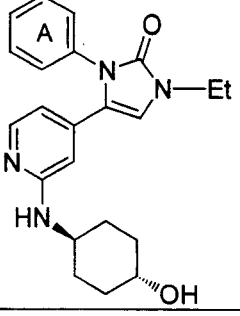
表12



实施例	环A	MS ([M+H] ⁺)
128*	3-氨基-4-氟代苯基	492
129*	3-氨基苯基	474
130*	3-羟基甲基苯基	489
131*	2-氨基苯基	474
132*	2-硝基苯基	504
133*	4-氯代-2-硝基苯基	522
134*	2-氰基苯基	484
135*	3,5-二氟代苯基	495
136*	2-氨基甲酰基苯基	502

*: 1 盐酸盐

表13



实施例	环A	MS ([M+H] ⁺)
137*	3-氯代苯基	413
138*	3-甲基苯基	393
139*	3,4-二氟代苯基	415
140*	4-氯代苯基	413
141*	2-氰基苯基	404

*: 1 盐酸盐

实施例142~156

将参考例11的化合物和对应原料化合物与参考例8同样地进行N-烷基化, 然后与实施例1同样地用对应的异氰酸酯处理, 进行环化, 得到了表14和表15记载的化合物。

表14

实施例	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
142*	4-四氢吡喃基	397
143**	1-甲基-4-哌啶基	410
144*	环己基	395
145*	环戊基	381
146*	环丁基	367
147*	4-哌啶基	396

*: 1 盐酸盐; **: 2 盐酸盐

表15

实 施 例	环A	n	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
148*	苯基	1	反式-4-羟基环己基	407
149*	3-氟代苯基	1	反式-4-羟基环己基	425
150*	3-氯代苯基	1	反式-4-羟基环己基	441
151*	3-甲基苯基	1	反式-4-羟基环己基	421
152*	3-甲氧基苯基	1	反式-4-羟基环己基	437
153*	2,4-二氟苯基	1	反式-4-羟基环己基	443
154*	3,4-二氟苯基	1	反式-4-羟基环己基	443
155*	4-氯代苯基	1	反式-4-羟基环己基	441
156*	2-氨基甲酰基苯基	0	异丙基	380

*: 1 盐酸盐

实施例157~161

使用实施例147的化合物,与实施例14同样地与对应原料化合物反应,进行酰化,得到了表16的实施例157和158化合物。而且使用实施例147的化合物,与参照例10同样地与对应原料化合物反应,进行N-烷基化,得到了表16的其他化合物。其中在合成实施例160的化合物时,作为对应原料化合物而使用溴代乙酸叔丁酯完成反应后,在与实施例80同样的条件下使酯水解。

表16

实施例	R ^a	MS ([M+H] ⁺)
157*	乙酰基	438
158**	乙氧羰基	468
159**	氨基甲酰基甲基	453
160**	羧甲基	454
161*	N-甲基氨基甲酰基甲基	467

*: 1盐酸盐; **: 2盐酸盐

实施例162~168

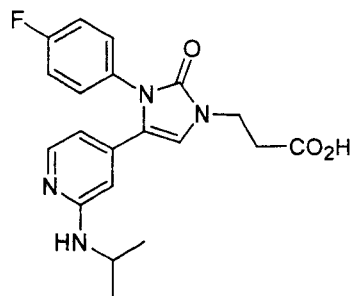
使用参考例11的化合物, 与参照例10同样地与对应原料化合物反应, 进行N-烷基化, 进而与实施例1同样地进行环化, 得到了表17的化合物。

表17

实施例	环A	MS ([M+H] ⁺)
162*	3-氟代苯基	370
163*	3-氯代苯基	386
164*	3-甲基苯基	366
165*	3-三氟甲基苯基	420
166*	苯基	352
167*	2,4-二氟苯基	388
168*	4-氯代苯基	386

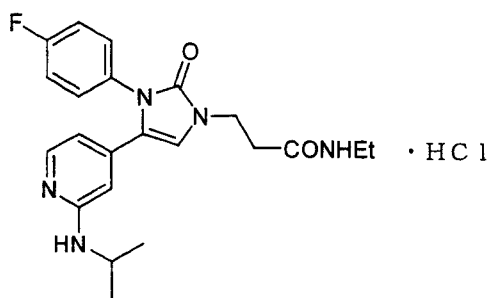
*: 1 盐酸盐

实施例169



与实施例1同样地将2.12克参考例12的化合物环化，同时将叔丁酯水解，得到了1.28克标题化合物。

实施例170



(1) 室温下将100毫克实施例169的化合物、48毫克1-羟基苯并三唑、60毫克1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐和1毫升二氯甲烷的混合物搅拌1小时。向反应液中加入1毫升2N乙胺-THF溶液，室温下搅拌过夜。反应液依次用水、饱和碳酸氢钠水和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。向减压浓缩后得到的残渣中加入乙醚，滤出无色结晶。

(2) 将(1)中得到的化合物溶解在2毫升氯仿-甲醇混合溶剂中，加入0.2毫升4N盐酸-乙酸乙酯后，减压浓缩。向残渣中加入乙酸乙酯过滤，得到了75毫克标题化合物。

MS 412 ($[M+H]^+$)

实施例171~173

与实施例170同样地使实施例169的化合物与对应的胺反应，得到了表18的化合物。

表18

实施例	NR ^b R ^c	MS ([M+H] ⁺)
171*	氨基	384
172*	甲基氨基	398
173*	二甲基氨基	412

*: 1盐酸盐

实施例174~178

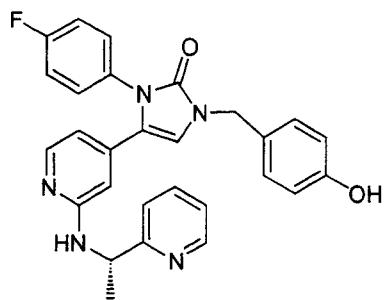
通过使参考例11的化合物与实施例1同样地和对应的异氰酸酯反应，得到了表19的化合物。

表19

实施例	环A	MS ([M+H] ⁺)
174*	3,4-二氟代苯基	331
175*	4-甲氧基苯基	325
176*	3-三氟甲基苯基	363
177*	3-氯代苯基	329
178*	3-甲基苯基	309

*: 1盐酸盐

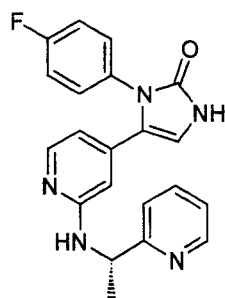
实施例179



在5毫升25%的HBr-乙酸溶液中加入490毫克实施例57的化合物，在70℃下加热搅拌15小时。冷却反应液后，加入碳酸氢钠水中和，用乙酸乙酯萃取，经过饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后，用硅胶柱色谱法精制残余物，得到了237毫克无色粉末状标题化合物。

MS 482 ($[M+H]^+$)

实施例180



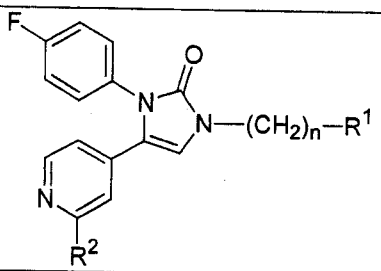
在200毫克实施例179的化合物中加入2毫升25%的HBr-乙酸溶液，在80℃下加热搅拌3天。反应液冷却后，加入碳酸氢钠水制成碱性，用乙酸乙酯萃取，经饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后，用硅胶柱色谱法精制残余物，得到了71毫克无色粉末状标题化合物。

MS 376 ($[M+H]^+$)

实施例181~183

使用实施例55的化合物，与实施例179和实施例180同样地进行反应，得到了表20中的实施例181和实施例182的化合物。另外，与实施例55同样地合成了具有异丁基氨基的对应化合物，进而与实施例180同样地进行反应，得到了实施例183的化合物。

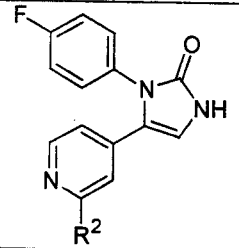
表20

				
实施 例	R ¹	n	R ²	MS ([M+H] ⁺)
181	4-羟基苯基	1	异丙基氨基	419
182	氢原子	0	异丙基氨基	313
183	氢原子	0	异丁基氨基	327

实施例184和185

使用实施例70的化合物或实施例105的化合物，在与实施例179同样条件下（用浓盐酸导体HBr-乙酸）反应，得到了表21的化合物。

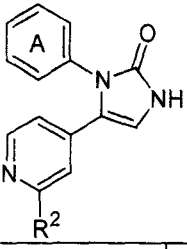
表21

		
实施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
184	反式-4-羟基环己基氨基	369
185	反式-4-氨基环己基氨基	368

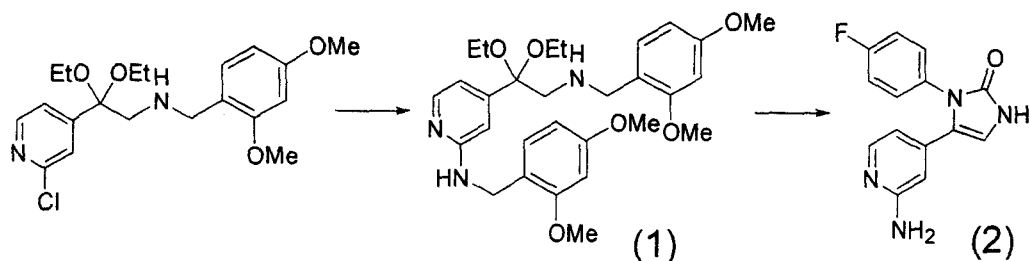
实施例186~197

与实施例4同样地将参考例13的化合物氨基化，然后与实施例1同样与对应的异氰酸酯反应，必要时按照常法乙酰化，得到了表22的化合物。

表22

实施例	环A	R ²	MS ([M+H] ⁺)
			
186	3-氟代苯基	异丁基氨基	327
187	3-氟代苯基	异丙基氨基	313
188	2,4-二氟苯基	异丙基氨基	331
189	2-氟代苯基	异丙基氨基	313
190	2,4-二氟苯基	异丁基氨基	345
191	3-甲氧基苯基	异丙基氨基	325
192	苯基	异丙基氨基	295
193	2-氟代苯基	反式-4-乙酰氧基环己基氨基	411
194	3-氟代苯基	反式-4-乙酰氧基环己基氨基	411
195	2,4-二氟苯基	反式-4-乙酰氧基环己基氨基	429
196	苯基	反式-4-乙酰氧基环己基氨基	393
197	3-甲氧基苯基	反式-4-乙酰氧基环己基氨基	423

实施例198



与实施例4同样地使6.30克参考例13的化合物与2,4-二甲氧基苄基胺反应,得到了化合物(1)。然后通过与实施例1同样处理化合物(1),得到了744毫克化合物(2)。

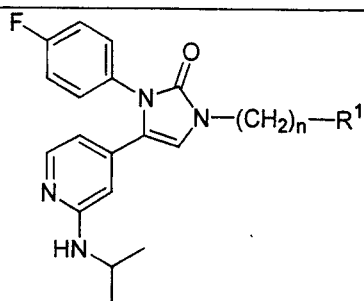
MS 271 ([M+H]⁺)

实施例199~221

与参考例1(6)相同,使实施例182、实施例192、实施例189、实施例187或实施例188的化合物与对应的卤化物反应而进行烷基化,得到了表23和表24的化合物。还有,实施例211的化合物是通过用叔丁氧羰基保护氨基后再进行反应,之后与实施例80同样地进行脱保护来合成的。另外,实施例214的化合物,是与实施例81同样处理实施例213的化合物,通过脱甲氧基甲基化而合成的。

表23

实施例	n	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
199*	0	甲基	327
200	0	3-羟基丙基	371
201	0	丁基	369
202*	0	2-甲氧基乙基	371
203*	0	氨基甲酰基甲基	370
204	0	乙基	341
205*	0	异丙基	355
206*	1	环丁基	381
207*	0	异丁基	369
208*	0	氰基甲基	352
209*	0	异戊基	383
210*	1	环丙基	367
211**	0	3-氨基丙基	370
212*	0	丙基	355



213	0	2-甲氧基甲氧基乙基	401
214*	0	2-羟基乙基	357
215*	0	1-氨基甲酰基乙基	384

*: 1盐酸盐; **: 2盐酸盐

表24

实施例	环A	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
216	苯基	乙基	323
217	2-氟代苯基	乙基	341
218	3-氟代苯基	乙基	341
219*	2, 4-二氟苯基	乙基	359
220	苯基	甲氧基甲基	339
221	2, 4-二氟苯基	甲氧基甲基	375

*: 1盐酸盐

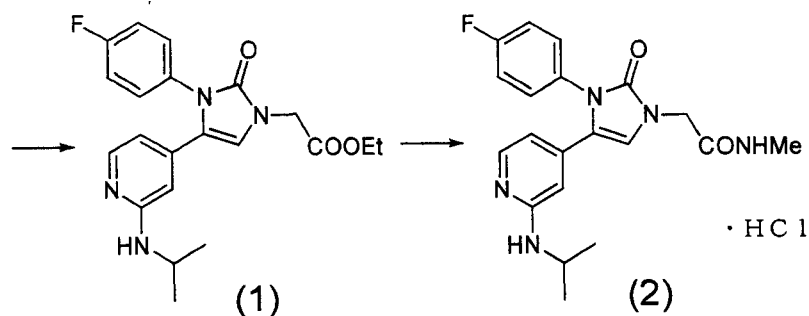
实施例222~225

与参考例1(6)同样, 使按照与实施例192同样的方法得到的对应原料化合物与对应的卤化物反应而进行烷基化, 得到了表25的化合物。

表25

实施例	环A	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
222	3-氟代苯基	乙基	397
223	2,4-二氟苯基	乙基	415
224	3-甲氧基苯基	乙基	409
225	2,4-二氟苯基	甲氧基甲基	431

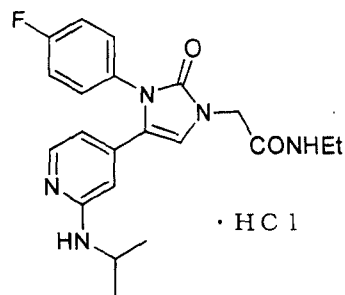
实施例226



与参考例1(6)同样,使实施例182的化合物与对应的卤化物反应而烷基化,合成了化合物(1)。将226毫克化合物(1)、1.1毫升1N NaOH水溶液和1.1毫升乙醇的混合物在室温下搅拌3小时。用1N盐酸中和,过滤析出的结晶,得到了184毫克对应的羧酸。使其中的148毫克和实施例170同样地与甲胺反应,得到了96毫克化合物(2)。

MS 384 ([M+H]⁺)

实施例227



与实施例226 (2) 同样, 使实施例226 (1) 的化合物与乙胺反应, 得到了标题化合物。

MS 398 ($[M+H]^+$)

实施例228和实施例229

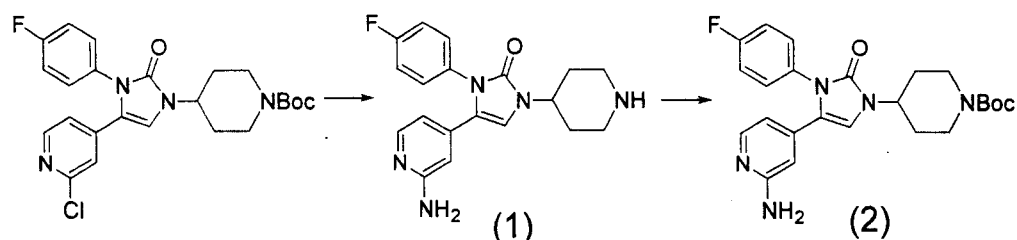
与参考例1 (6) 同样, 使参考例1 (5) 的化合物与对应化合物反应, 进而通过与实施例5和实施例13同样地进行处理, 得到了表26的化合物。其中, 实施例229的化合物, 是在用2, 4-二甲氧基苄基代替4-甲氧基苄基、并用浓盐酸/THF (70°C) 脱保护的条件下合成的。

表26

实施例	n	R ¹	MS ($[M+H]^+$)
228	1	2-氟代苄基甲基	379
229	0	异丙基	313

*: 1 盐酸盐

实施例230



与实施例229同样，使1.5克参考例9的化合物与2,4-二甲氧基苄基胺反应，通过脱保护得到了707毫克化合物(1)。将此707毫克化合物(1)溶解在7毫升THF中，加入410毫克Boc₂O，室温下搅拌30分钟。减压浓缩后，加入乙醚并过滤，得到了770毫克化合物(2)的无色结晶。

MS 454 ([M+H]⁺)

实施例231~242

使用实施例13、实施例228~230的化合物，与实施例14同样地与酸卤化物反应，必要时与实施例80同样地使叔丁氧羰基脱离，得到了表27的化合物。

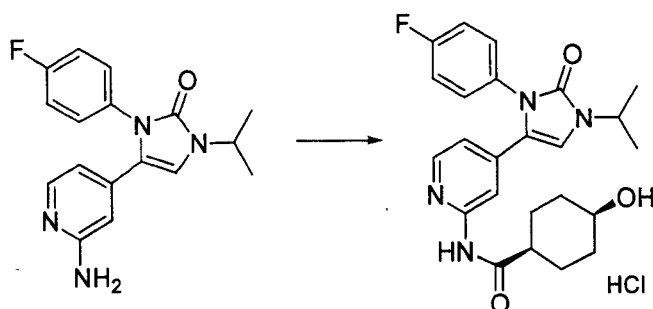
表27

实施例	n	R ¹	R ²	MS([M+H] ⁺)
231	1	2-氰基苯基	乙酰胺基	428
232	1	2-氰基苯基	2-吡啶基羰基氨基	491
233	1	2-氟代苯基	乙酰胺基	421
234	1	2-氟代苯基	丙酰胺基	435
235	1	2-氟代苯基	异丁酰胺基	449

236	1	2-氟代苯基	甲氧羰基乙酰胺基	479
237	1	2-氟代苯基	3-甲氧基丙酰胺基	465
238	1	2-氟代苯基	环丙基羰基氨基	447
239*	0	异丙基	环丙基羰基氨基	381
240*	0	异丙基	环戊基羰基氨基	409
241**	0	4-哌啶基	异丁酰胺基	424
242**	0	4-哌啶基	环丙基羰基氨基	422

*: 1 盐酸盐; **: 2 盐酸盐

实施例243



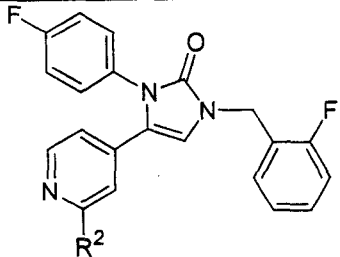
将4.5克顺式-4-(甲氧基甲氧基)环己烷羧酸溶解在45毫升乙腈中,加入3.73克1,1'-羰基二咪唑,室温下搅拌1小时。加入4.07克实施例229的化合物和45毫升乙腈,加热回流四昼夜。向反应液中加入水和碳酸氢钠水,用乙酸乙酯萃取。萃取液经饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后向残余物中加入50毫升甲醇,搅拌30分钟。减压浓缩反应液,利用硅胶柱色谱法精制得到的残余物后,得到了酰胺体。通过与实施例81同样地处理本化合物,得到了5.26克标题化合物。

MS 439 ($[M+H]^+$)

实施例244~263

使用实施例228~230的化合物,和实施例243同样地与对应的羧酸反应,必要时与实施例80同样地进行脱叔丁氧羰基反应,得到了表28和表29的化合物。

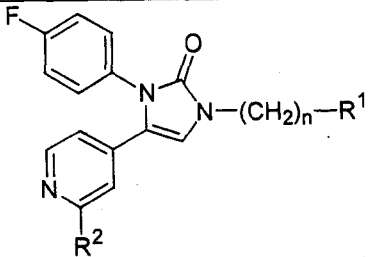
表28



实施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
244	(乙酰胺基)乙酰胺基	478
245**	(S)-2-氨基丙酰胺基	450
246**	(S)-2-甲基氨基-丙酰胺基	464
247**	(S)-2-氨基-3-甲氧基-丙酰胺基	480
248**	3-氨基-丙酰胺基	450
249**	(S)-2-吡咯烷基羰基氨基	476
250**	顺式-4-氨基-环己基羰基氨基	504
251**	4-哌啶基羰基氨基	490
252	3-乙酰胺基-丙酰胺基	492
253	(1-乙酰基-4-哌啶基)羰基氨基	532

**：2盐酸盐

表29



实施 例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
254	1	2-氟代苯基	(S)-5-氧代吡咯烷-2-基羰基氨基	490
255*	1	2-氟代苯基	顺式-4-羟基-环己基羰基氨基	505
256	1	2-氟代苯基	顺式-4-乙酰氨基-环己基羰基氨基	546

257	1	2-氟代苯基	(S)-1-乙酰基吡咯烷-2-基羰基氨基基	518
258**	1	2-氟代苯基	反式-4-氨基-环己基羰基氨基基	504
259*	1	2-氟代苯基	反式-4-羟基-环己基羰基氨基基	505
260*	0	异丙基	(S)-5-氧代吡咯烷-2-基羰基氨基基	424
261**	0	异丙基	顺式-4-氨基-环己基羰基氨基基	438
262**	0	4-哌啶基	反式-4-羟基-环己基羰基氨基基	480
263**	0	4-哌啶基	顺式-4-羟基-环己基羰基氨基基	480

*: 1 盐酸盐; **: 2 盐酸盐

实施例264~267

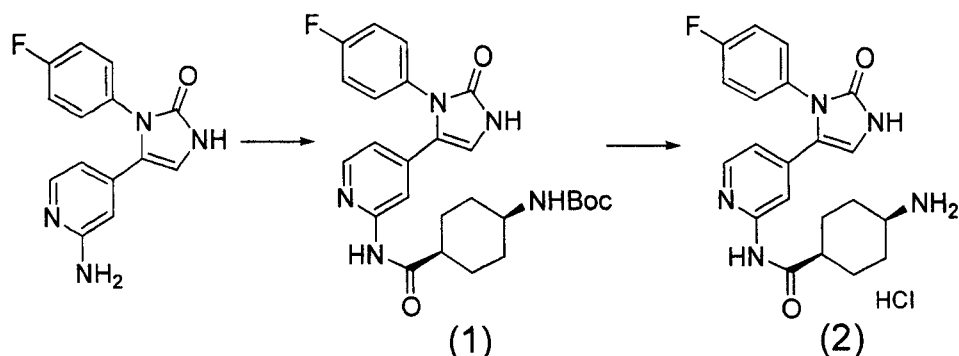
使用参考例14和参考例15的化合物, 与实施例1同样地和对应的异氰酸酯反应, 接着与实施例243同样地和对应的羧酸反应后, 得到了表30的化合物。

表30

实施例	环A	R ¹	MS([M+H] ⁺)
264*	3-氯代苯基	异丙基	455
265*	3-甲基苯基	异丙基	435
266*	3-氯代苯基	乙基	441
267*	3-甲基苯基	乙基	421

*: 1 盐酸盐

实施例268



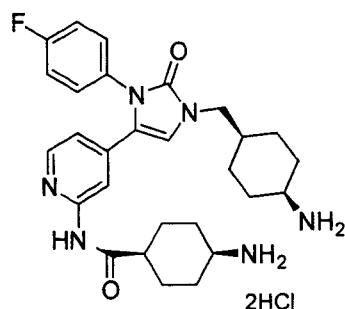
将540毫克顺式-4-(叔丁氧羰基氨基)环己烷羧酸和396毫克1,1'-羰基二咪唑溶解在5毫升乙腈中，室温下搅拌1小时。随后向此反应液中加入200毫克实施例198的化合物和5毫升乙腈，加热回流2天。向反应液中加入碳酸氢钠水，用氯仿萃取。萃取液经饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后将残余物溶解在5毫升甲醇中，加入102毫克碳酸钾。用氯仿稀释，经饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后，残余物用硅胶柱色谱法精制，得到了255毫克无色粉末状化合物(1)。

MS 496 ($[M+H]^+$)

将50毫克化合物(1)溶解在甲醇与氯仿的混合溶剂中，加入0.5毫升4N盐酸-乙酸乙酯溶液，室温下搅拌过夜。减压浓缩反应液后，得到了46毫克黄色粉末状化合物(2)。

MS 396 ($[M+H]^+$)

实施例269

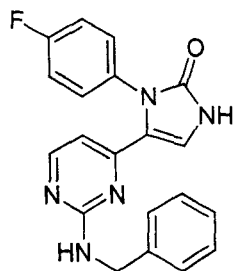


将100毫克实施例268的化合物(1)溶解在5毫升二氯甲烷中，向其中加入132毫克偶氮二甲酸二乙酯(40%甲苯溶液)、79毫克三苯膦和55毫克(4-羟基甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯，室温下搅拌21小时。减压浓缩反应液后，得到的残余物用硅胶柱色谱法精制，然后将其溶解在1毫升甲醇

中,加入1毫升4N 盐酸-二噁烷,室温下搅拌1小时。浓缩反应液,得到了118毫克黄色粉末状标题化合物。

MS 507 ($[M+H]^+$)

实施例270



与实施例17同样使参考例7(1)的化合物与苄基胺反应,得到了标题化合物。

MS 362 ($[M+H]^+$)

实施例271~336

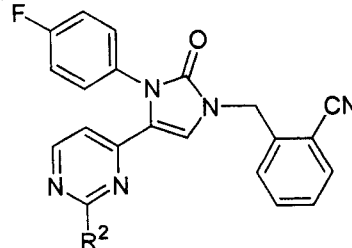
使参考例5(4)的化合物与实施例2或参考例1(6)同样地进行反应,与参考例6(2)同样地用3-氯代过苯甲酸氧化,进而与实施例17同样地使之与对应的胺反应,必要时与实施例80或实施例81同样地使叔丁氧羰基或甲氧基甲基脱离,得到了表31~35的化合物。

表31

实施例	R^2	MS ($[M+H]^+$)
271	苄基氨基	477
272	2-甲氧基乙基氨基	445
273	环丙基氨基	427
274	丁基氨基	443
275	异丙基氨基	429
276	乙基氨基	415

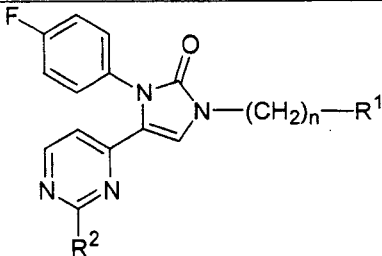
277	环丙基甲基氨基	441
278	反式-4-羟基环己基氨基	485
279	(S)-1-羟基甲基-乙基氨基	445
280	(S)-1-羟基甲基-丙基氨基	459

表32

		
281	(S)-1-羟基甲基-2-甲基丙基氨基	473
282	(R)-1-羟基甲基-乙基氨基	445
283*	1-甲基-4-哌啶基氨基	484
284	1-苄基-4-哌啶基氨基	560
285	1-乙氧羰基-4-哌啶基氨基	542
286	1-羟基甲基-环戊基氨基	485
287	1-叔丁氧羰基-4-哌啶基氨基	570
288**	4-哌啶基氨基	470
289	4-甲氧基苄基氨基	507
290**	反式-4-氨基环己基氨基	484

*: 1 盐酸盐; **: 2 盐酸盐

表33

				
实施例	n	R ¹	R ²	MS([M+H] ⁺)
291	1	2-丙基苯基	反式-4-羟基环己基氨基	478
292	1	2-甲氧基苯基	反式-4-羟基环己基氨基	490
293 ^{**}	1	4-哌啶基	反式-4-羟基环己基氨基	467
294 ^{**}	1	4-哌啶基	异丙基氨基	411
295	1	2-氟代苯基	异丁基氨基	436
296 ^{**}	1	4-哌啶基	异丁基氨基	425
297 ^{**}	1	2-氟代苯基	4-哌啶基氨基	463
298 [*]	0	甲基	反式-4-羟基环己基氨基	384
299 ^{**}	0	甲基	反式-4-氨基环己基氨基	383
300 [*]	0	乙基	反式-4-羟基环己基氨基	398
301 [*]	0	乙基	异丁基氨基	356
302 [*]	0	异丙基	反式-4-羟基环己基氨基	412
303 ^{**}	0	异丙基	反式-4-氨基环己基氨基	411
304 ^{**}	0	乙基	反式-4-氨基环己基氨基	397
305 [*]	1	顺式-4-羟基 环己基	异丙基氨基	426

*：1盐酸盐；**：2盐酸盐

表34

实施例	n	R ¹	R ²	MS([M+H] ⁺)
306 [*]	1	顺式-4-羟基环己基	异丁基氨基	440
307 [*]	1	反式-4-羟基环己基	异丙基氨基	426
308 [*]	1	反式-4-羟基环己基	异丁基氨基	440
309 ^{**}	1	顺式-4-氨基环己基	异丙基氨基	425
310 ^{**}	1	顺式-4-氨基环己基	异丁基氨基	439
311 ^{**}	1	顺式-4-氨基环己基	反式-4-羟基环己基氨基	481
312 [*]	0	乙基	反式-4-乙酰胺基-环己基氨基	439
313 [*]	0	异丙基	反式-4-乙酰胺基-环己基氨基	453
314 ^{***}	1	顺式-4-氨基环己基	反式-4-氨基环己基氨基	480
315 ^{**}	1	反式-4-氨基环己基	异丙基氨基	425
316 ^{**}	1	反式-4-氨基环己基	异丁基氨基	439
317 ^{**}	1	反式-4-氨基环己基	反式-4-羟基环己基氨基	481
318 ^{***}	1	反式-4-氨基环己基	反式-4-氨基环己基氨基	480
319 [*]	1	顺式-4-羟基环己基	反式-4-羟基环己基氨基	482
320 [*]	0	异丁基	反式-4-羟基环己基氨基	426

*: 1 盐酸盐; **: 2 盐酸盐; ***: 3 盐酸盐

表35

实施例	n	R ¹	R ²	MS([M+H] ⁺)
321*	0	丙基	反式-4-羟基环己基氨基	412
322*	0	丁基	反式-4-羟基环己基氨基	426
323*	0	氰基甲基	反式-4-羟基环己基氨基	409
324*	0	2-甲氧基乙基	反式-4-羟基环己基氨基	428
325*	0	3-羟基丙基	反式-4-羟基环己基氨基	428
326*	1	环丙基	反式-4-羟基环己基氨基	424
327*	1	环丁基	反式-4-羟基环己基氨基	438
328*	0	乙基	4-四氢吡喃基氨基	384
329*	0	乙基	(S)-1-羟基甲基乙基氨基	358
330*	0	乙基	2-羟基-1,1-二甲基乙基氨基	372
331*	0	乙基	1-羟基甲基-环戊基氨基	398
332*	0	乙基	3-甲氧基丙基氨基	372
333	0	异丙基	2-羟基-1,1-二甲基乙基氨基	386
334	0	异丙基	1-羟基甲基-环戊基氨基	412
335	0	乙基	顺式-4-羟基环己基氨基	398
336	0	异丙基	顺式-4-羟基环己基氨基	412

*: 1盐酸盐

实施例337~343

与实施例1同样地使参考例16的化合物与对应的异氰酸酯反应，与参考例6(2)同样地用3-氯代过苯甲酸氧化，进而与实施例17同样地使之与对应的胺反应，得到了表36的化合物。

表36

实施例	环A	MS ($[M+H]^+$)
337*	3-氟代苯基	412
338*	3-甲基苯基	408
339*	苯基	394
340*	3-氯代苯基	428
341*	3-氯代苯基	428
342*	2,4-二氟苯基	430
343*	3-甲氧基苯基	424

*: 1 盐酸盐

实施例344~349

与实施例1同样地使参考例17(3)的化合物与对应的异氰酸酯反应,得到了表37的化合物。

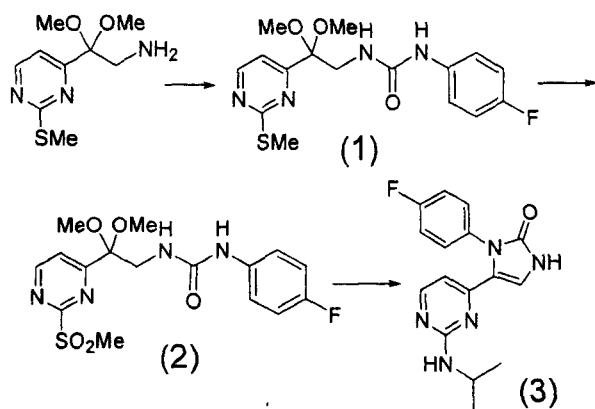
表37

实施例	环A	MS ($[M+H]^+$)
344*	3-氯代苯基	414
345*	3-甲基苯基	394
346*	3-三氟甲基苯基	448

347*	4-氯代苯基	414
348*	苯基	380
349*	3-氟代苯基	398

*: 1盐酸盐

实施例350



(1) 在冰冷下向52.0克参考例5 (3) 化合物的300毫升乙醚溶液中滴加30.2克4-氟代苯基异氰酸酯的100毫升乙醚溶液，室温下搅拌30分钟。减压浓缩后，加入异丙醚过滤，得到了75.0克无色结晶状化合物 (1)。

(2) 将30.0克化合物 (1) 溶解在氯仿中，冰冷下加入46.4克3-氟代过苯甲酸，室温下搅拌2小时。减压浓缩后加入乙醚过滤，得到了30.8克无色结晶状化合物 (2)。

(3) 向将20.0克化合物 (2) 和对应的原料化合物与实施例17同样地处理而得到的化合物中，加入100毫升浓盐酸，室温下搅拌过夜。加入2N 氢氧化钠水溶液中和后，加入乙酸乙酯搅拌，然后过滤析出的结晶，得到了12.4克无色结晶状标题化合物。

MS 314 ($[M+H]^+$)

实施例351~354

与实施例350同样地处理参考例5 (3) 的化合物和对应的原料化合物，得到了表38的化合物。

表38

实施例	环A	R ¹	MS([M+H] ⁺)
351	4-氟代苯基	反式-4-羟基环己基氨基	370
352*	4-氟代苯基	异丁基氨基	328
353	2,4-二氟苯基	异丙基氨基	332
354	苯基	异丙基氨基	296

*: 1盐酸盐

实施例355~367

使用实施例350、353或实施例354的化合物或者与实施例350同样地制造的化合物，与参考例1(6)同样地进行处理，得到了表39的化合物。

表39

实施例	环A	R ¹	MS([M+H] ⁺)
355*	4-氟代苯基	甲基	328
356*	4-氟代苯基	乙基	342
357*	4-氟代苯基	甲氧基甲基	358
358	2,4-二氟苯基	乙基	360
359	苯基	乙基	324
360	4-氯代苯基	乙基	358
361	3-氟代苯基	乙基	342
362	3-甲氧基苯基	乙基	354

363	2,4-二氟苯基	甲氧基甲基	376
364	苯基	甲氧基甲基	340
365	4-氯代苯基	甲氧基甲基	374
366*	4-氟代苯基	2-甲氧基乙基	372
367*	4-氟代苯基	氰基甲基	353

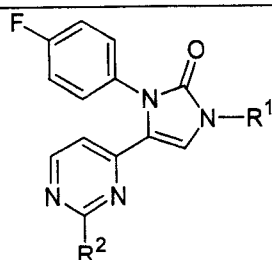
*: 1 盐酸盐

实施例368~382

使参考例5(4)的化合物与实施例2或参考例1(6)同样地进行反应,并与参考例6(2)同样地用3-氯代过苯甲酸氧化,进而和实施例17同样地与对应胺反应,必要时和实施例80同样地使叔丁氧羰基脱离,得到了表40中的化合物。

表40

实施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
368*	乙基	顺式-4-羟基甲基环己基氨基	412
369*	乙基	反式-4-羟基甲基环己基氨基	412
370*	乙基	3-羟基-2,2-二甲基丙基氨基	386
371*	异丙基	顺式-4-羟基甲基环己基氨基	426
372*	异丙基	反式-4-羟基甲基环己基氨基	426
373*	异丙基	3-羟基-2,2-二甲基丙基氨基	400
374*	异丙基	(S)-2-羟基丙基氨基	372
375*	异丙基	(R)-2-羟基丙基氨基	372
376*	异丙基	1-羟基环己基甲基氨基	426
377**	异丙基	2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基乙基氨基	402



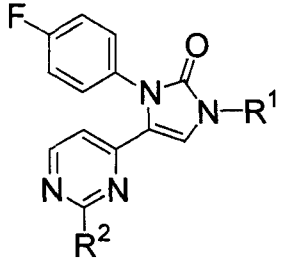
378**	异丙基	4-哌啶基	397
379**	异丙基	(S)-1-(2-吡啶基)乙基氨基	419
380*	异丙基	(1S,2S)-2-羟基环戊基氨基	398
381*	乙基	(1S,2S)-2-羟基环戊基氨基	384
382*	乙基	反式-4-氨基甲酰基环己基氨基	425

*: 1 盐酸盐; **: 2 盐酸盐

实施例383~386

采用常法将实施例303或304的化合物甲磺酰化或甲氧羰基化,得到了表41中记载的化合物。

表41

			
实施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
383*	异丙基	顺式-4-甲磺酰胺基环己基氨基	489
384*	异丙基	顺式-4-甲氧羰基氨基环己基氨基	469
385*	乙基	顺式-4-甲磺酰胺基环己基氨基	475
386*	乙基	顺式-4-甲氧羰基氨基环己基氨基	455

*: 1 盐酸盐

实施例387



将100毫克实施例1的化合物、129毫克4-乙酰基苯基硼酸、72毫克乙

酸铜(II)和220微升三乙胺悬浮在10毫升二氯甲烷中,室温下搅拌24小时。向反应液中加入28%的氨水,用氯仿萃取,经饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥。减压浓缩,残渣中加入乙醚,过滤析出的结晶,得到了92毫克标题化合物。熔点为206°C(分解)。

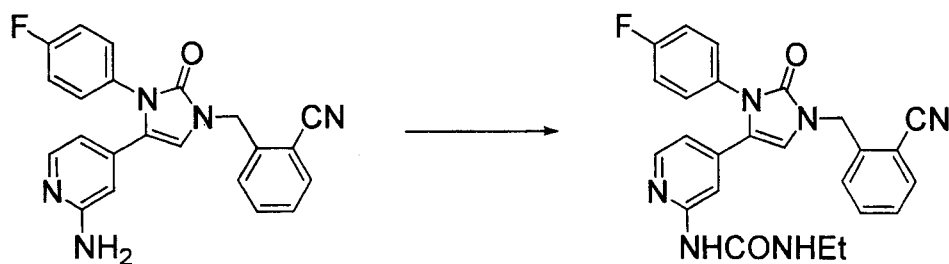
实施例388~389

使实施例1的化合物和对应的原料化合物进行与实施例387同样的反应,得到了表42中的化合物。

表42

实施例	R ¹	熔点(°C)
388	4-吡啶基	189
389	3-噻嗯基	193-195

实施例390



向50毫克实施例13的化合物的THF溶液中加入12微升异氰酸乙酯,室温下搅拌6小时。减压浓缩反应液,用硅胶柱色谱法精制后,得到了19毫克无色结晶状标题化合物。熔点为209~210°C。

实施例391~394

利用常法将实施例16和与实施例16同样地制造的化合物水解,然后将

其酰胺化或者利用常法还原,进而进行甲磺酰化,然后进行二甲基氨基化,得到了表43中的化合物。

表43

实施例	R ¹	R ²	熔点 (°C)
391	2-氰基苄基	羧基	135 (分解)
392	2-氰基苄基	氨基甲酰基	209-210 (分解)
393	2-氟代苄基	羟基甲基	157-158 (分解)
394	2-氟代苄基	二甲基氨基甲基	231-236 (分解)

实施例395~398

通过使对应原料化合物与实施例368同样地进行反应,得到了表44中的化合物。

表44

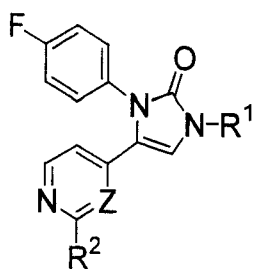
实施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
395*	乙基	反式-4-羟基环己基甲基氨基	412
396*	异丙基	反式-4-羟基环己基甲基氨基	426
397*	乙基	顺式-4-羟基环己基甲基氨基	412
398*	异丙基	顺式-4-羟基环己基甲基氨基	426

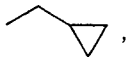

*: 1盐酸盐

按照上述实施例、本说明书记载的制造方法和有机化学领域中通用的

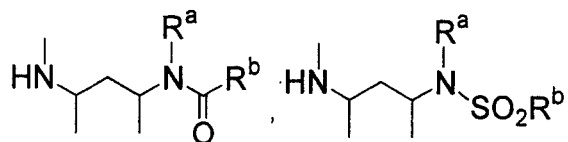
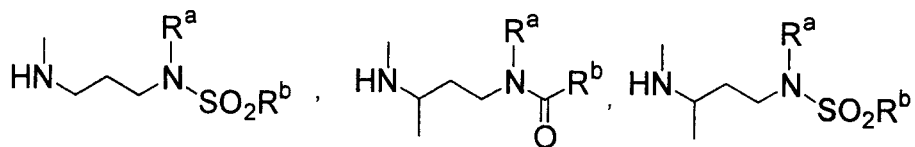
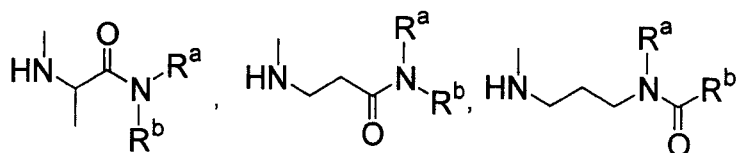
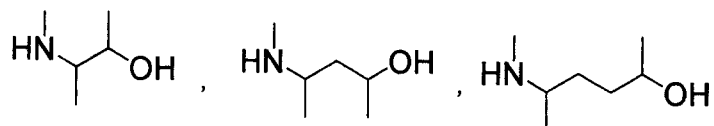
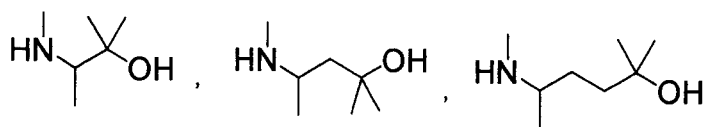
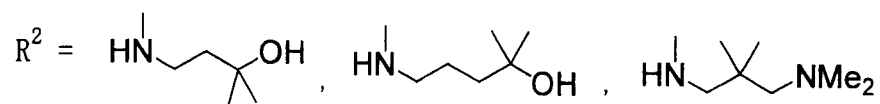
合成方法，能够制造分别组合以下表45~51中记载的各取代基而成的各种化合物。

表45



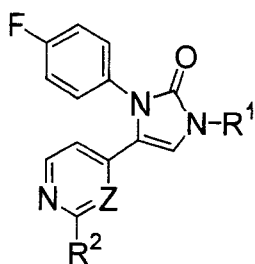
$R^1 =$ 甲基、 乙基、 异丙基、 , CONH₂

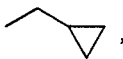

$Z =$ CH, N



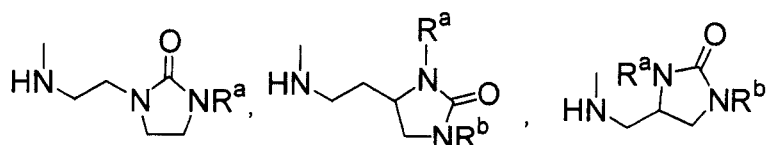
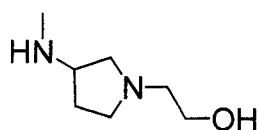
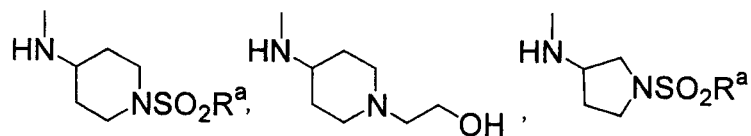
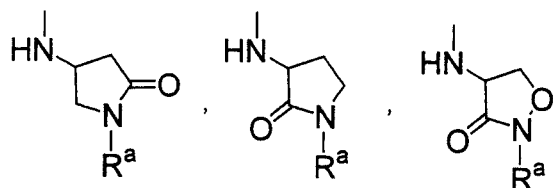
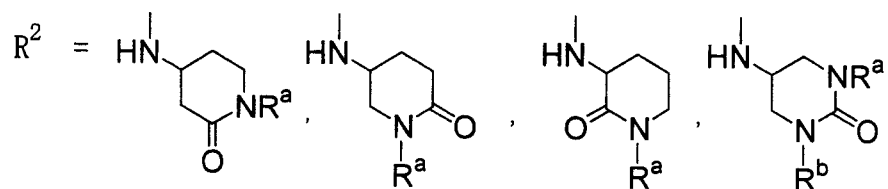
$R^a, R^b =$ 相同或不同, 氢、 C₁-C₃ 烷基

表46



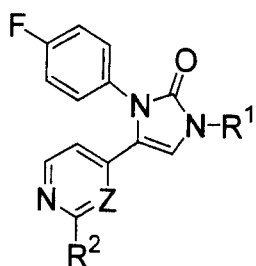
$R^1 =$ 甲基、 乙基、 异丙基、 , CONH₂


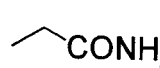
$Z =$ CH, N



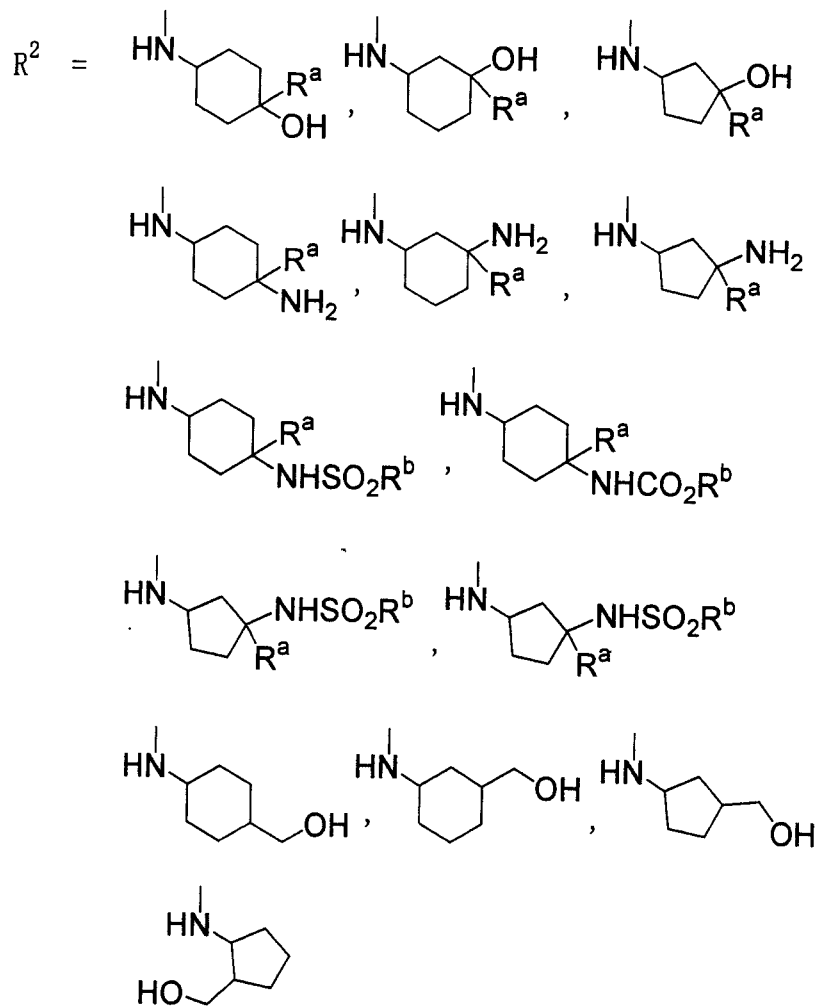
$R^a, R^b =$ 相同或不同, 氢、 C₁-C₃烷基

表47



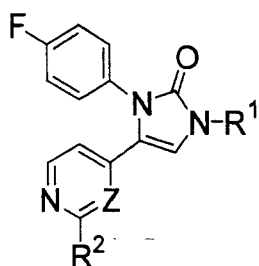
$R^1 =$ 甲基、乙基、异丙基、, 



$Z =$ CH, N



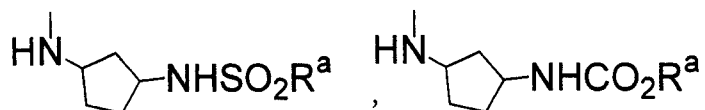
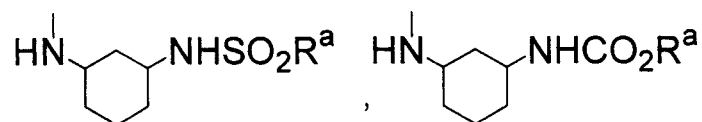
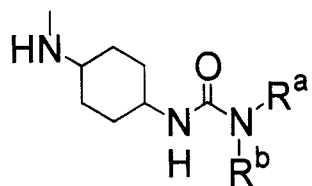
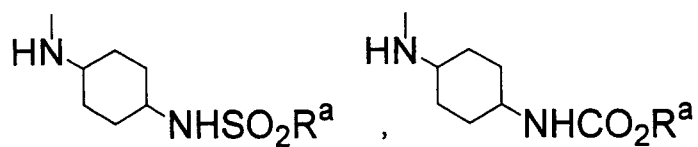
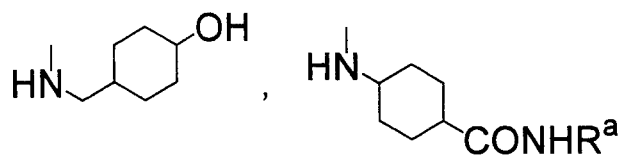
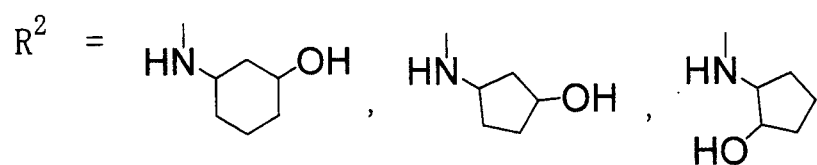
$R^a, R^b =$ 相同或不同, 氢、 C_1-C_3 烷基

表48



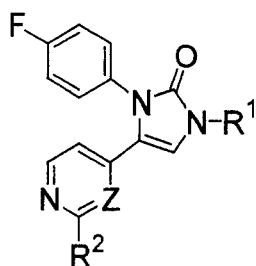
$R^1 =$ 甲基、乙基、异丙基、, 

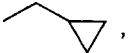
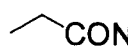
$Z =$ CH, N



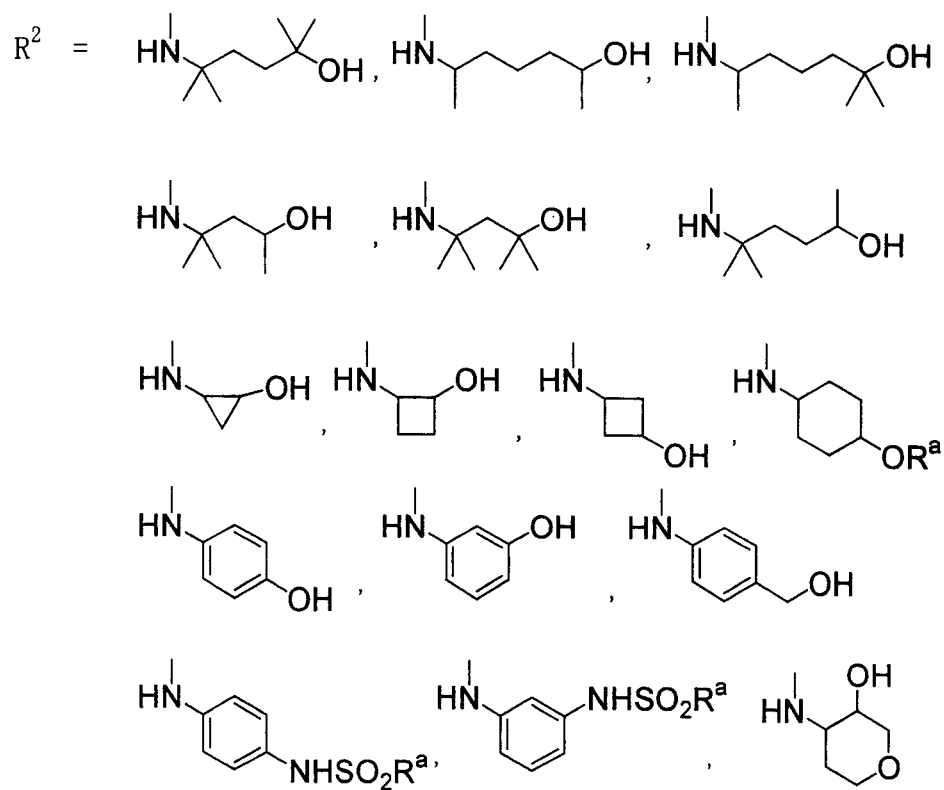
$R^a, R^b =$ 相同或不同, 氢、 C_1-C_3 烷基

表49



$R^1 =$ 甲基、乙基、异丙基、, CONH₂

$Z =$ CH, N



$R^a, R^b =$ 相同或不同, 氢、C₁-C₃烷基

表50

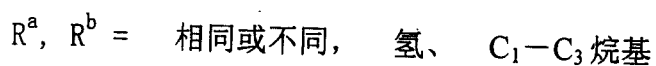
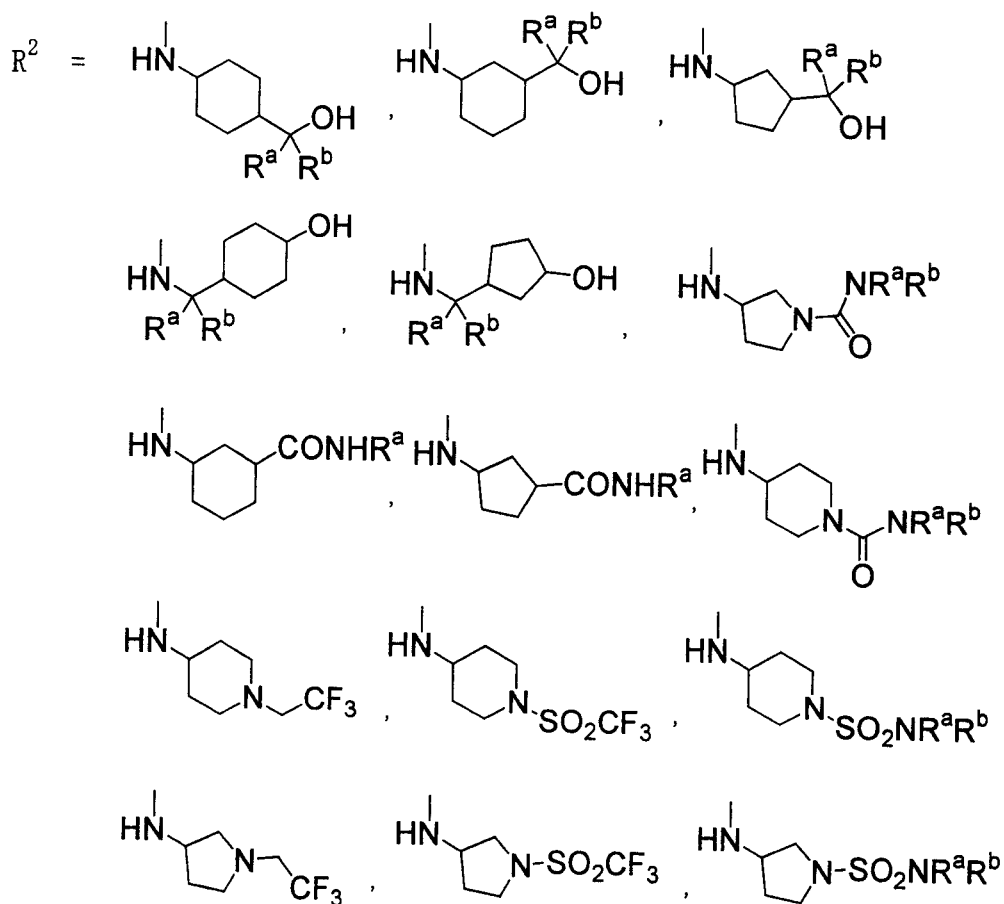
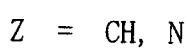
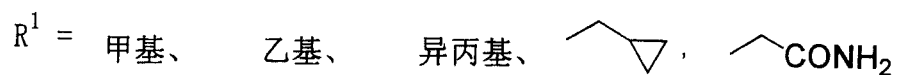
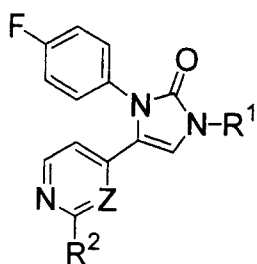
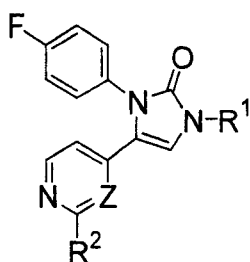
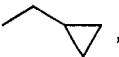

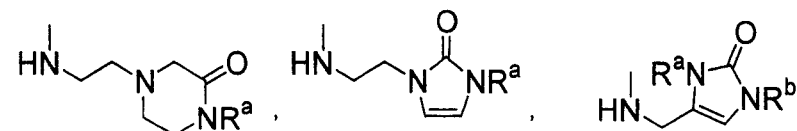
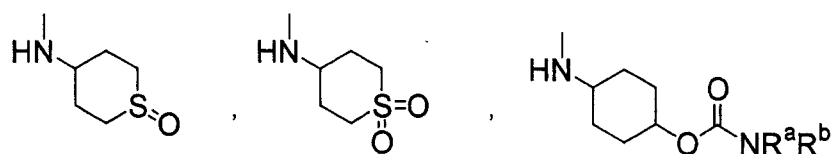
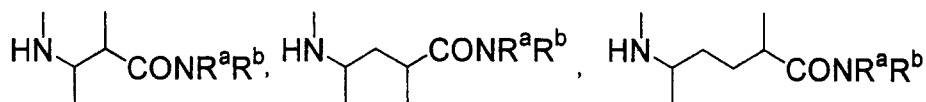
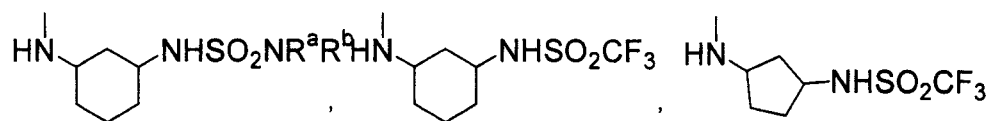
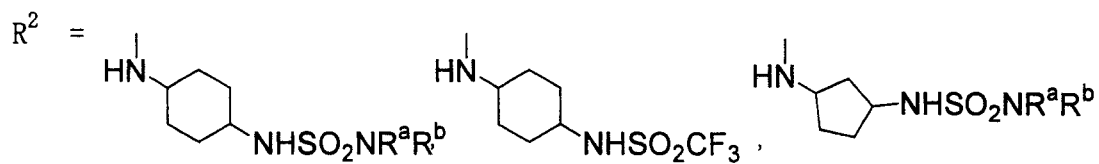


表51



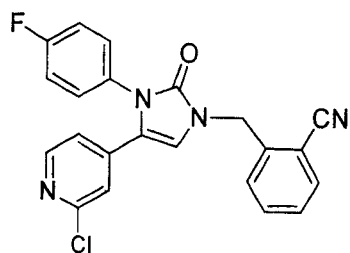
$R^1 =$ 甲基、 乙基、 异丙基、 , CONH₂

$Z =$ CH, N



$R^a, R^b =$ 相同或不同, 氢、 C₁-C₃ 烷基

参考例1



(1) 将22克2-氯代异菸酸悬浮在440毫升THF中，在氮气气流下冷却到-70℃以下，滴加245毫升1.14M的甲基锂-乙醚溶液。同温下搅拌1小时后，在1小时内升温至0℃，进而在同温下搅拌1小时。向反应液中加入水500毫升，用乙酸乙酯萃取，并用饱和食盐水洗涤后，再用无水硫酸镁干燥。加入活性碳，过滤后，减压浓缩，得到了19.5克无色结晶状4-乙酰基-2-氯代吡啶。熔点为36℃。

(2) 将55.1克(1)中得到的化合物、49.2克羟胺盐酸盐和58.1克乙酸钠悬浮在550毫升乙醇中，加热回流1小时。放置冷却到室温后，减压蒸馏除去乙醇，过滤析出结晶，并用水清洗。60℃下通风干燥一夜，得到了55克1-(2-氯代吡啶-4-基)乙基酮(ethanone)肟无色结晶。熔点为143℃。

(3) 将105克(2)中得到的化合物和123克对甲苯磺酰氯悬浮在二氯甲烷中，冰冷下滴加94毫升三乙胺后，升温至室温，搅拌4小时。向反应液中加入500毫升水，用二氯甲烷萃取，并用饱和食盐水洗涤后，再用无水硫酸镁干燥。过滤后，减压浓缩，过滤得到的结晶，用异丙醚洗涤，得到了192克1-(2-氯代吡啶-4-基)乙基酮肟对甲苯磺酸盐的无色结晶。熔点为153℃。

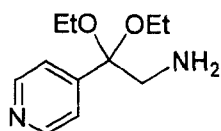
(4) 在氮气气流下，于室温向220毫升无水乙醇中加入3.11克金属钠，搅拌使之溶解。用冰将其冷却，加入40克(3)中得到的化合物，室温下搅拌1小时。向反应液中加入220毫升无水乙醚，除去不溶物。冰冷下向滤液中加入62毫升4N 盐酸/二噁烷溶液，搅拌15分钟。减压浓缩反应液后，将残余物溶解在水中，加入碳酸钾制成碱性。用乙酸乙酯将其萃取数次，萃取液用饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后，向残余物中加入100毫升己烷，过滤除去红色不溶物。减压浓缩滤液后，再次加入

己烷,用氟镁石过滤除去不溶物。减压浓缩,用真空泵干燥后,得到了26.9克2-(2-氯代吡啶-4-基)-2,2-二乙氧基乙基胺红色油状物。

(5) 冰冷20克由(4)中得到的化合物溶解在50毫升THF中而成的溶液,滴加11.2克4-氟代苯基异氰酸酯。滴加后,减压浓缩反应液,向得到的残余物中加入30毫升浓盐酸,室温下搅拌过夜。将反应液加入到冰冷下的180毫升2N NaOH水溶液中中和,过滤析出的结晶后,用水和乙醚洗涤。在60℃下通风干燥,得到了22.3克5-(2-氯代吡啶-4-基)-1-(4-氟代苯基)-4-咪唑啉-2-酮无色结晶。熔点为270℃。

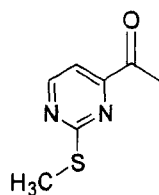
(6) 将10克由(5)中得到的化合物悬浮在50毫升DMF中,冰冷下加入1.46克63%的氢化钠后,室温下搅拌30分钟。再次将反应液冰冷,加入7.44克2-氰基苄基溴后,室温下搅拌3小时。将反应液注入到250毫升冰冷水中,用乙酸乙酯萃取,并用水和饱和食盐水洗涤萃取液后,再用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,用硅胶柱色谱法精制,得到了11.4克4-(2-氯代吡啶-4-基)-3-(4-氟代苯基)-1-(2-氰基苄基)-4-咪唑啉-2-酮无色结晶。熔点为109℃。

参考例2



以4-乙酰基吡啶(市售品)作为原料化合物,与参考例1(2)~(4)同样地进行处理,得到了2,2-二乙氧基-2-吡啶-4-基乙基胺的褐色油状物。

参考例3

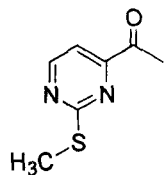


(1) 将100克3,3-二甲氧基-2-丁酮和99.2克N,N-二甲基甲酰胺乙缩醛二甲醇的混合物,在100℃下搅拌42小时。冷却反应液后,减压浓缩,得到了141克1-二甲氨基-4,4-二甲氧基-1-戊烯-3-酮。

(2) 将141克(1)中得到的化合物溶解在800毫升甲醇中,加入114克硫脲和292克28%的甲醇钠-甲醇后,在70℃下搅拌3小时。冰冷反应液,滴加215克碘代甲烷后,室温下搅拌1小时。浓缩反应液后加入水,用乙酸乙酯萃取。经洗涤、干燥和浓缩有机层,得到了142克4-(1,1-二甲氧基乙基)-2-甲基硫代(methyl sulfanyl)嘧啶。

(3) 将142克(2)中得到的化合物溶解在570毫升丙酮中,冰冷下加入114毫升6M盐酸,室温下搅拌3小时。加入450毫升水后,蒸馏除去溶剂,用乙酸乙酯萃取。经洗涤、干燥和浓缩有机层,得到了107克1-(2-甲基硫代嘧啶-4-基)乙基酮。

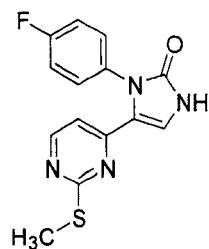
参考例4



(1) 将16.4克4-氯-2-甲基硫代嘧啶、38克三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡、1.43克双(三苯膦)钯(II)二氯化物和100毫升DMF的混合物,在80℃下搅拌3小时。冷却反应液后,加入300毫升乙酸乙酯和17.8克氟化钾,室温下搅拌过夜。用氟镁石过滤后,洗涤、干燥和浓缩。残余物用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=20:1)精制,得到了18.9克4-(1-乙氧基乙烯基)-2-甲基硫代嘧啶。

(2) 将18.9克(1)中得到的化合物溶解在200毫升丙酮中,加入60毫升4N盐酸,室温下搅拌1小时。将反应液加入到饱和碳酸氢钠水溶液中,用乙酸乙酯萃取。经洗涤、干燥和浓缩有机层,得到了15.9克1-(2-甲基硫代嘧啶-4-基)乙基酮。

参考例5



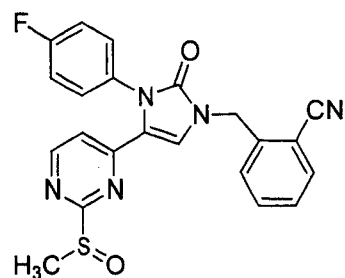
(1) 将17.6克由参考例3(3)或参考例4(2)得到的化合物溶解在180毫升甲醇中,加入14.5克羟胺盐酸盐和17.2克乙酸钠,加热回流30分钟。冷却反应液后,蒸馏除去溶剂,加入水用乙酸乙酯萃取。洗涤、干燥和浓缩有机层后,向残渣中加入己烷,过滤析出的结晶,得到了18.3克1-(2-甲基硫代嘧啶-4-基)乙基酮肟。熔点为150~152℃。

(2) 将89克(1)中得到的化合物悬浮在1200毫升二氯甲烷中,加入81.2毫升三乙胺和102克甲苯磺酰氯,室温下搅拌过夜。洗涤、干燥和浓缩反应液后,向残渣中加入乙醚,过滤析出的结晶,得到了159克1-(2-甲基硫代嘧啶-4-基)乙基酮肟甲苯磺酸盐。熔点为141~142℃。

(3) 冰冷下,将15克(2)中得到的化合物的120毫升THF溶液,滴加在12.9克28%甲醇钠-甲醇的30毫升甲醇溶液中,室温下搅拌过夜。冰冷下加入100毫升4M盐酸-二噁烷溶液,室温下搅拌4小时。浓缩反应液,将残余物加入到碳酸钾水溶液中,用氯仿萃取。干燥和浓缩有机层后,残渣用硅胶柱色谱法(氯仿:甲烷=15:1)精制,得到了8.14克2,2-甲氧基-2-(2-甲基硫代嘧啶-4-基)乙基胺。

(4) 冰冷下,向8克(3)中得到的化合物的120毫升THF溶液中,滴加4.78克4-氟代苯基异氰酸酯的30毫升THF溶液,室温下搅拌30分钟。冰冷下,加入120毫升浓盐酸后,室温下搅拌过夜。过滤析出的结晶,用水、乙醚洗涤后干燥,得到了7.35克1-(4-氟代苯基)-5-(2-甲基硫代嘧啶-4-基)-4-咪唑啉-2-酮。熔点为260~261℃。

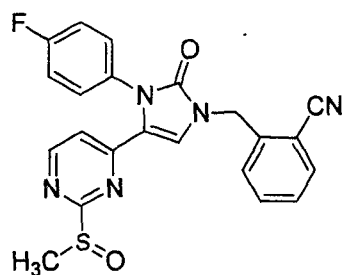
参考例6



(1) 室温下, 向2.6克参考例5(4)中得到的化合物的40毫升DMF溶液中, 加入327毫克氢化钠, 室温下搅拌30分钟。加入1.77克2-氰基苄基溴, 室温下搅拌30分钟后, 加入33毫克氢化钠和85毫克2-氰基苄基溴, 室温下搅拌1小时。向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。洗涤、干燥和浓缩有机层后, 用乙醚结晶, 得到了3.28克1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-(2-甲基硫代嘧啶-4-基)-4-咪唑啉-2-酮。熔点为141~142°C。

(2) 室温下向3.27克(1)中得到的化合物的氯仿溶液中加入2.03克间氯代过苯甲酸, 室温下搅拌1小时。向反应液中加入1.16克氢氧化钙, 室温下搅拌2小时后, 用氟镁石过滤, 浓缩滤液。用乙酸乙酯结晶残渣后, 得到了2.39克1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-(2-甲基亚磺酰基嘧啶-4-基)-4-咪唑啉-2-酮。熔点为133~136°C。

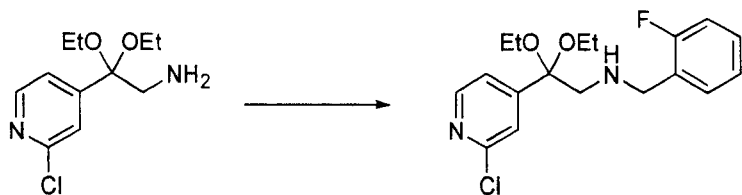
参考例7



(1) 室温下, 向1.47克参考例5(4)中得到的化合物的150毫升甲醇溶液中, 滴加1.79克氧磷(oxon)的10毫升水溶液。30分钟后和2小时后, 滴加229毫克氧磷的2毫升水溶液, 室温下搅拌2小时。滤出不溶物后浓缩, 加入碳酸氢钠水溶液用乙酸乙酯萃取。洗涤、干燥和浓缩有机层后, 用乙酸乙酯-乙醚(1:1)混合溶剂过滤析出的结晶, 得到了1.03克1-(4-氟代苯基)-5-(2-甲基亚磺酰基嘧啶-4-基)-4-咪唑啉-2-酮。熔点为208~211°C。

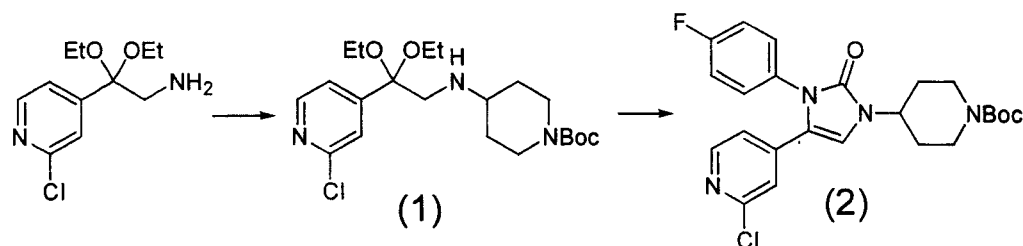
(2) 与上述参考例6(1)同样地处理930毫克(1)中得到的化合物, 得到了541毫克1-(2-氰基苄基)-3-(4-氟代苯基)-4-(2-甲基亚磺酰基嘧啶-4-基)-4-咪唑啉-2-酮。

参考例8



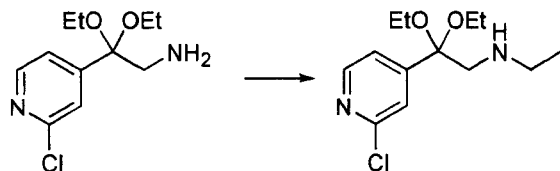
将1.0克参考例1(4)中得到的化合物溶解在10毫升甲醇中,加入0.51克2-氟代苯甲醛,室温下搅拌30分钟。加入155毫克硼氢化钠,进一步在室温下搅拌1小时。减压浓缩后,向残余物中加入水,用乙酸乙酯萃取,经饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=2:1)精制,得到了1.45克油状的标题化合物。

参考例9



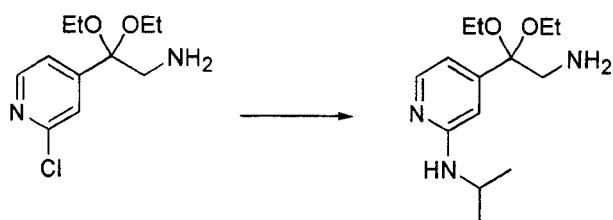
将5克参考例1(4)中得到的化合物和对应的原料化合物按照与参考例8同样的方法处理,得到了8.47克化合物(1)。利用与实施例1同样方式处理3克化合物(1)使其环化,进而将其溶解在20毫升THF中,加入1.1克Boc₂O室温下搅拌30分钟后,减压浓缩,加入异丙醚过滤,得到了2.53克化合物(2)。

参考例10



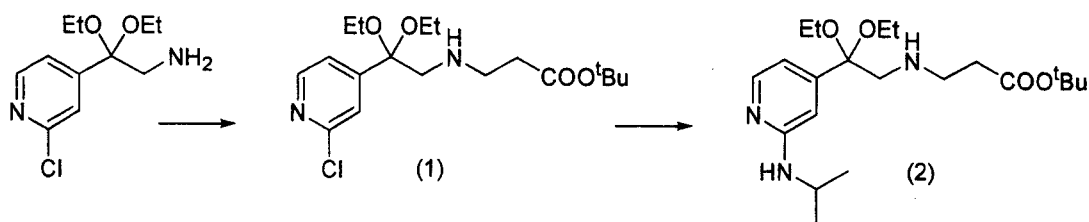
将3.8克参考例1(4)中得到的化合物、1.7毫升碘代乙烷和3.0毫升三乙胺的混合物,在50℃下搅拌过夜。用2N NaOH水溶液中和后,用氯仿萃取,并用无水硫酸镁干燥。用NH硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=4:1)精制,得到了1.9克油状标题化合物。

参考例11



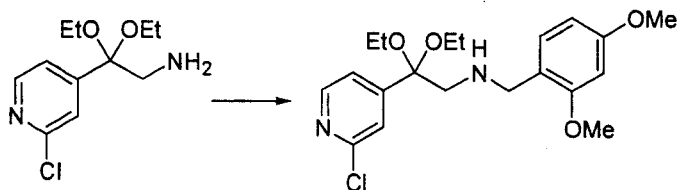
将5.0克参考例1(4)中得到的化合物、35毫升异丙基胺、458毫克乙酸钡、1.28克2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联二萘和3.0克叔丁醇钠悬浮在75毫升甲苯中,氮气气流下于70℃加热搅拌8小时。减压浓缩后,向残余物中加入水,用乙酸乙酯萃取,经饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=10:1)精制,得到了4.3克油状标题化合物。

参考例12



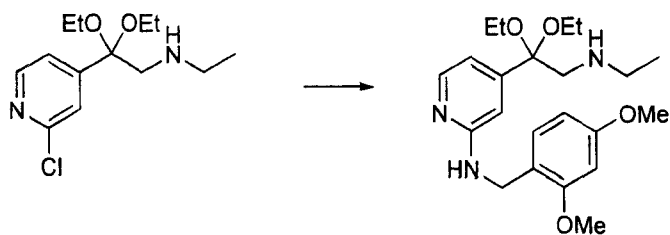
将2.0克参考例1(4)中得到的化合物、0.82毫升丙烯酸叔丁酯和10毫升THF的混合物,在加热回流下搅拌四天。经减压浓缩反应液得到了3.1克油状化合物(1)。然后将化合物(1)和对应原料化合物与实施例4同样处理,得到了2.12克油状化合物(2)。

参考例13



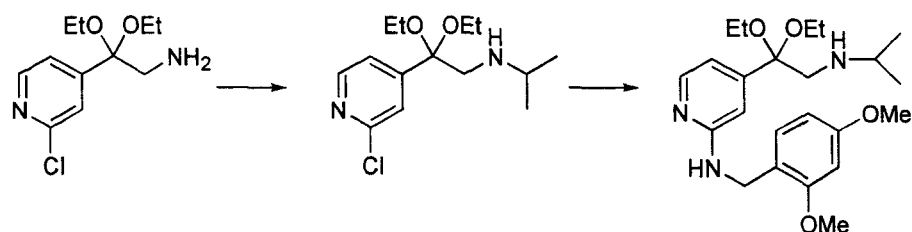
将5.0克参考例1(4)中得到的化合物与参考例8同样地使之与2,4-二甲氧基苯甲醛反应,得到了6.4克标题化合物。

参考例14



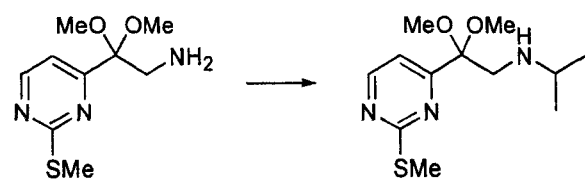
将1.39克参考例10的化合物与参考例11同样地使之与2,4-二甲氧基苄基胺反应,得到了1.58克标题化合物。

参考例15



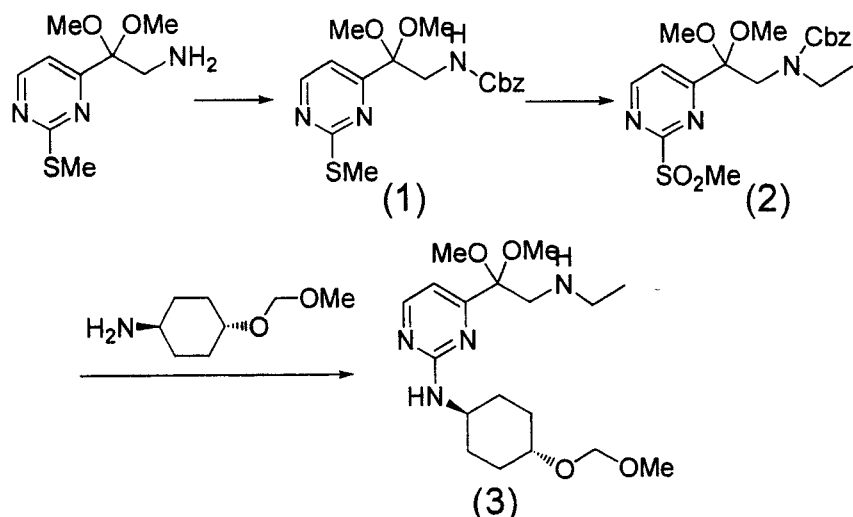
将10.0克参考例1(4)中得到的化合物和参考例8同样地使之与对应的原料化合物反应,进而与参考例11同样地使之与2,4-二甲氧基苄基胺反应,得到了9.75克标题化合物。

参考例16



将26.8克参考例5(3)的化合物和对应的原料化合物与参考例8同样地处理,得到了30.8克标题化合物。

参考例17



(1) 将3.0克参考例5(3)的化合物溶解在30毫升二氯甲烷中,加入3.65毫升三乙胺,冰冷下滴加3.35克苄氧基羰基氯,室温下搅拌过夜。用水、饱和食盐水洗涤反应液,并用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物用硅胶柱色谱法精制,得到了2.23克化合物(1)的无色结晶。

MS 364 ($[M+H]^+$)

(2) 将4.2克化合物(1)溶解在17毫升DMF中,冰冷下加入528毫克氢氧化钠后,室温下搅拌1小时。再次冰冷反应液,加入1.39毫升碘代乙烷,室温下搅拌30分钟。向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,并用水、饱和食盐水洗涤萃取液,再用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解在50毫升氯仿中,室温下加入6.26克间氯代过苯甲酸,同温下搅拌30分钟。向反应液中加入2.58克氢氧化钙搅拌后,过滤除去不溶物。减压浓缩滤液后,利用硅胶柱色谱法精制,得到了4.55克无色油状的化合物(2)。

MS 423 ($[M+H]^+$)

(3) 将2.19克化合物(2)溶解在30毫升二噁烷中,加入1.65克反式-4-(甲氧基甲氧基)环己胺和1.08毫升N,N'-二异丙基乙基胺,100°C下搅拌14小时。向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,经饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,用硅胶柱色谱法精制残余物,得到了2.0克褐色油状物。将其溶解在40毫升甲醇中,加入1克10%载钯碳,在氢气压力下(2.7大气压),进行2小时催化还原。过滤除去钯,减压浓缩后,用NH硅胶柱色谱法精制残余物,得到了1.04克褐色油状的化合物(3)。

MS 369 ($[M+H]^+$)

试验例1 (药理试验)

小鼠受脂多糖类 (LPS) 刺激后抑制TNF- α 产生的试验 (in vivo)

本试验是实验上对小鼠进行LPS刺激后, 测定本发明化合物对TNF- α 产生的抑制效果的方法。

对Balb/cAnNCrj小鼠 (6~8周龄, 雌鼠, 日本チャールズリバー提供) 给药溶解在0.5%甲基纤维素和0.2%PEG-60氢化蓖麻油 (HC060, 由日光化学公司购买) 中的试验化合物 (10毫克/千克, p. o.), 30分钟后再给药LPS (E coli 0111: B4, 由Difco提供, 用磷酸缓冲生理食盐溶液制成最终浓度为1毫克/千克, 0.4ml/head, i. p.). 90分钟后, 在乙醚麻醉下从小鼠腹部静脉取血。取出的血液以3000g离心后, 回收血清。用DuoSet mouse TNF- α ELISA kit (genzymeTECHNE) 测定了血清中的TNF- α 。

以上结果如表52所示, 本发明的下列实施例化合物可以有意地抑制TNF- α 的产生。

表52

实施例	TNF- α 抑制率
182	64%
202	57%
239	69%
296	52%
300	57%

产业上利用的可能性

根据本发明能够提供一种具有优良的p38MAP激酶抑制作用, 且可以用于医药的新型4-咪唑啉-2-酮化合物。