

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D409/12

C07D405/12 C07D207/44

C07D401/08 C07D403/12

C07D401/12 C07D409/14

C07D417/12 A61K 31/4015

A61K 31/4025 A61P 35/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02824052.9

[43] 公开日 2005 年 3 月 23 日

[11] 公开号 CN 1599734A

[22] 申请日 2002. 10. 11 [21] 申请号 02824052.9

[30] 优先权

[32] 2001. 10. 12 [33] US [31] 60/329,005

[86] 国际申请 PCT/US2002/032628 2002. 10. 11

[87] 国际公布 WO2003/031440 英 2003. 4. 17

[85] 进入国家阶段日期 2004. 6. 3

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

共同申请人 法马科皮亚公司

[72] 发明人 A·G·塔韦拉斯 M·德怀尔

J·A·费雷拉

V·M·吉里亚瓦拉布汉 巢健萍

J·J·巴尔德温 J·R·梅里特

李 革

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

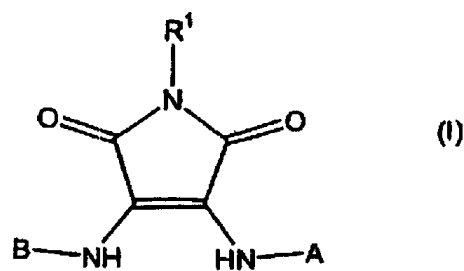
代理人 关立新 郭广迅

权利要求书 41 页 说明书 179 页

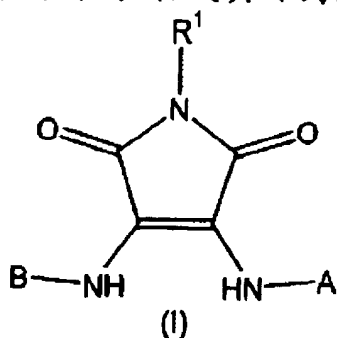
[54] 发明名称 作为 CXC 趋化因子受体拮抗剂的 3, 4 - 二取代的马来酰亚胺化合物

[57] 摘要

公开了式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物。 这些化合物可用于治疗趋化因子介导的疾病, 例如急性和慢性炎症及癌症。



1. 一种式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物



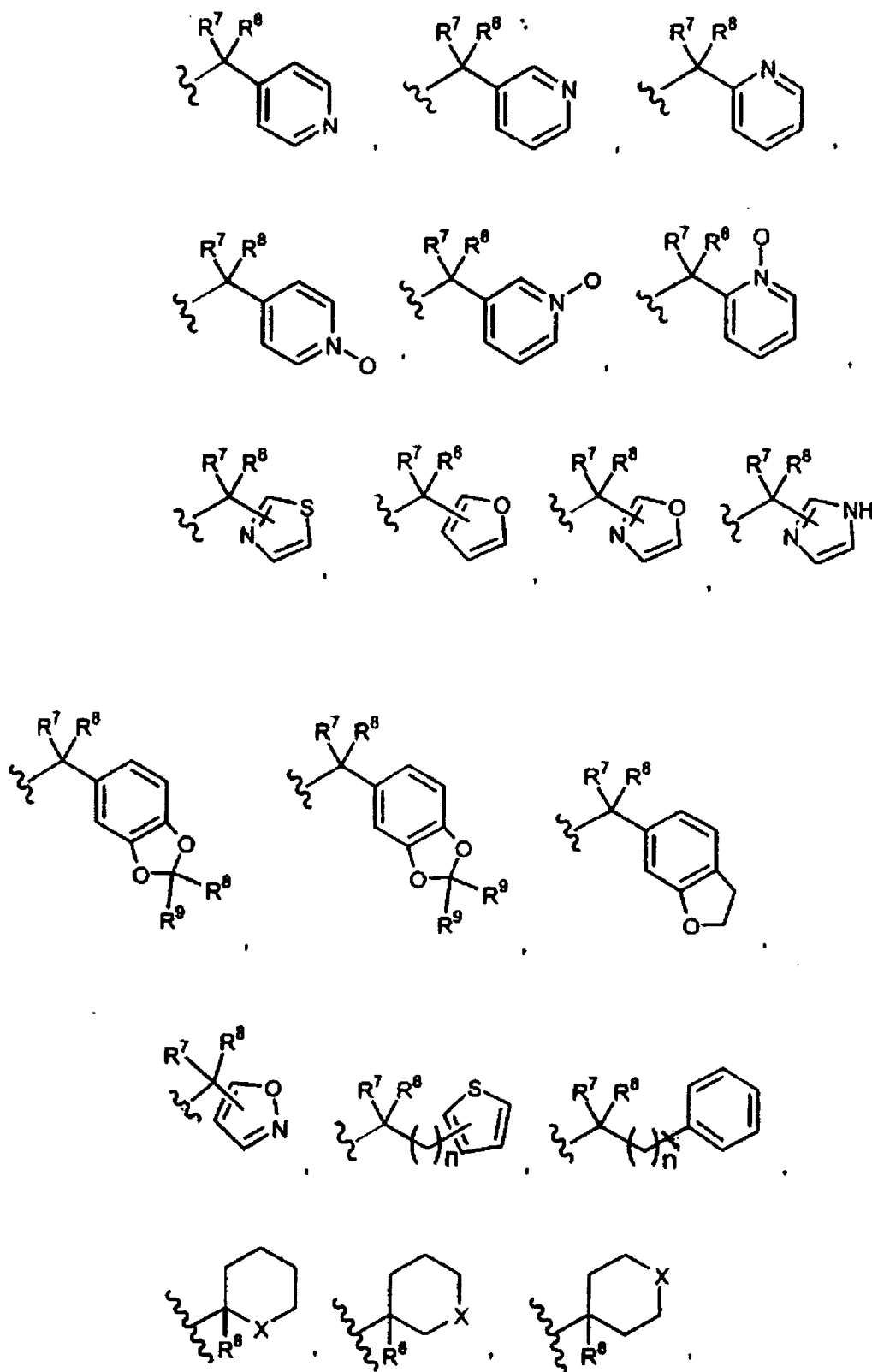
其中:

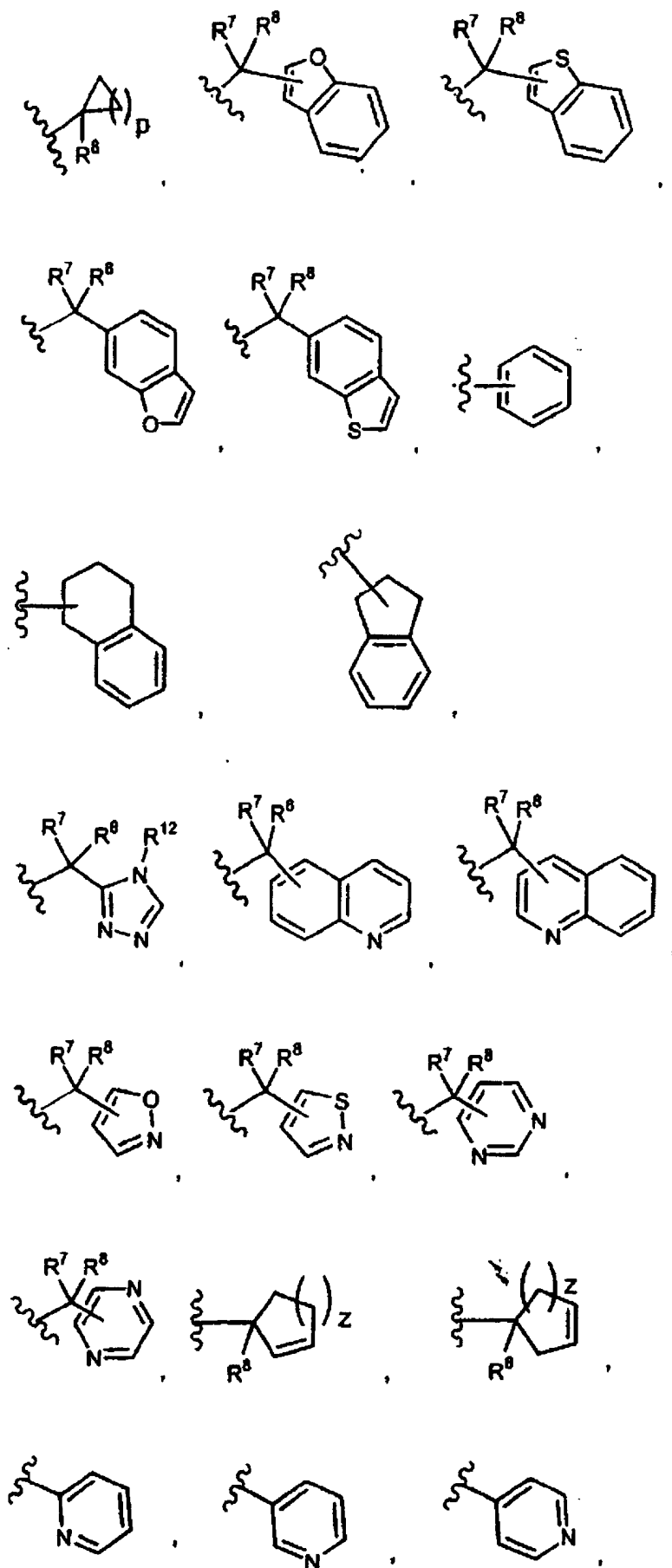
- 5 R^1 是选自 H, 芳基、杂芳基、烷基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基, 它们可任选地被选自以下基团的一个或多个取代基取代:

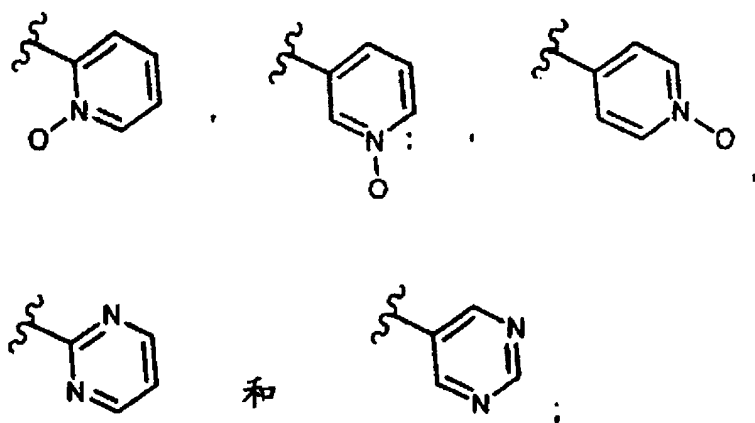
- a) H,
- b) 卤素,
- c) CF_3 ,
- d) COR^{13} ,
- e) OH,
- f) $NR^{13}R^{14}$,
- g) NO_2 ,
- h) 氰基,
- i) $-Si(烷基)$,
- j) $-Si(芳基)$,
- k) SO_2OR^{13} ,
- l) CO_2R^{13} ,
- m) $CONR^{13}R^{14}$,
- n) $SO_2NR^{13}R^{14}$,
- o) SO_2R^{13} ,
- p) $-OR^{13}$,
- r) $-NR^{13}R^{14}$,
- s) $-O(C=O)R^{13}$,
- t) $-O(C=O)NR^{13}R^{14}$,
- u) $-NR^{13}COR^{14}$ 和

A 是选自以下基团:

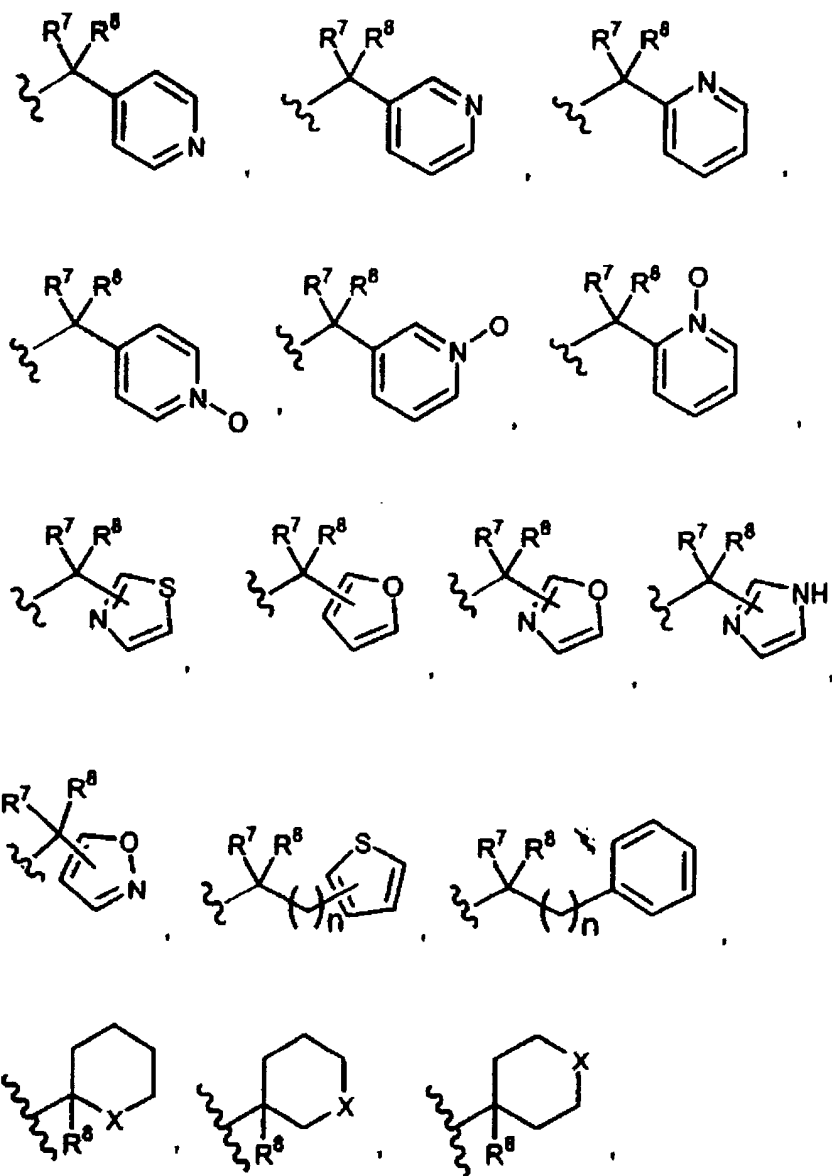
(1)

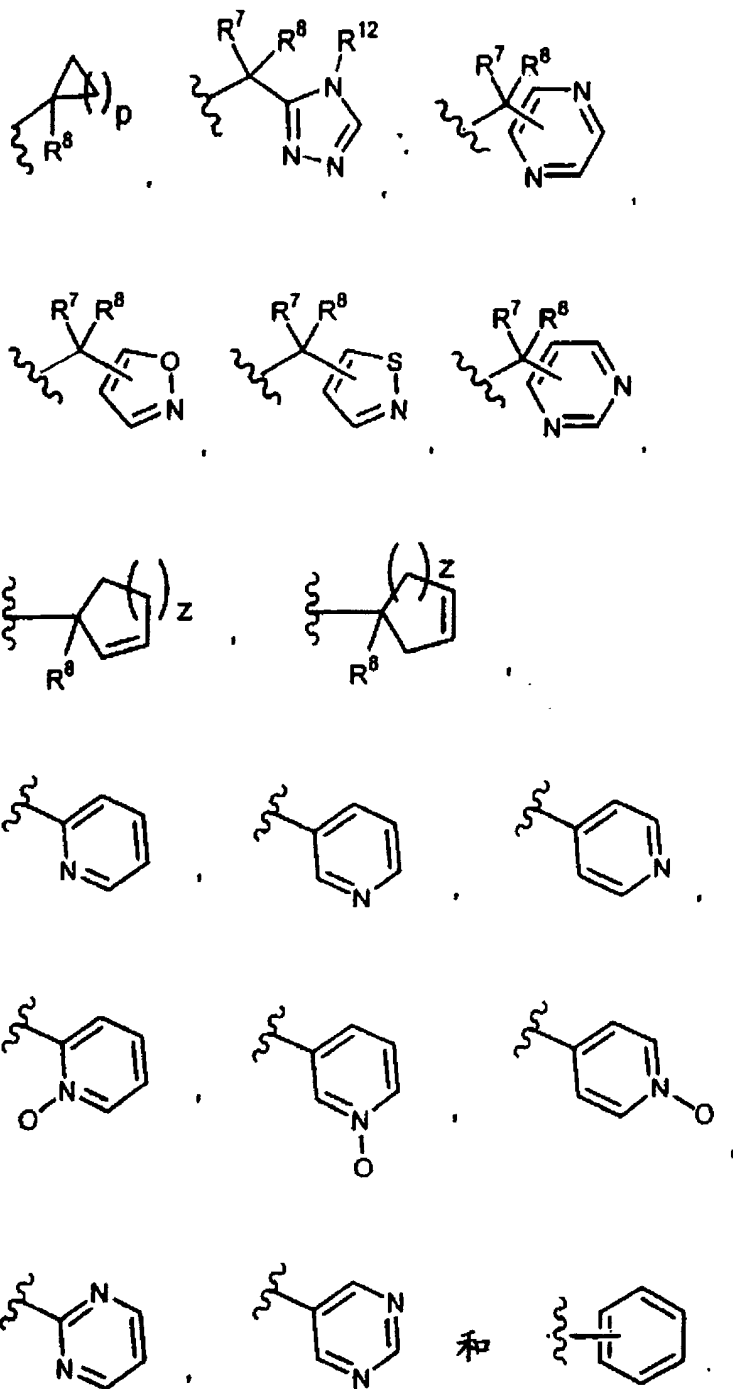






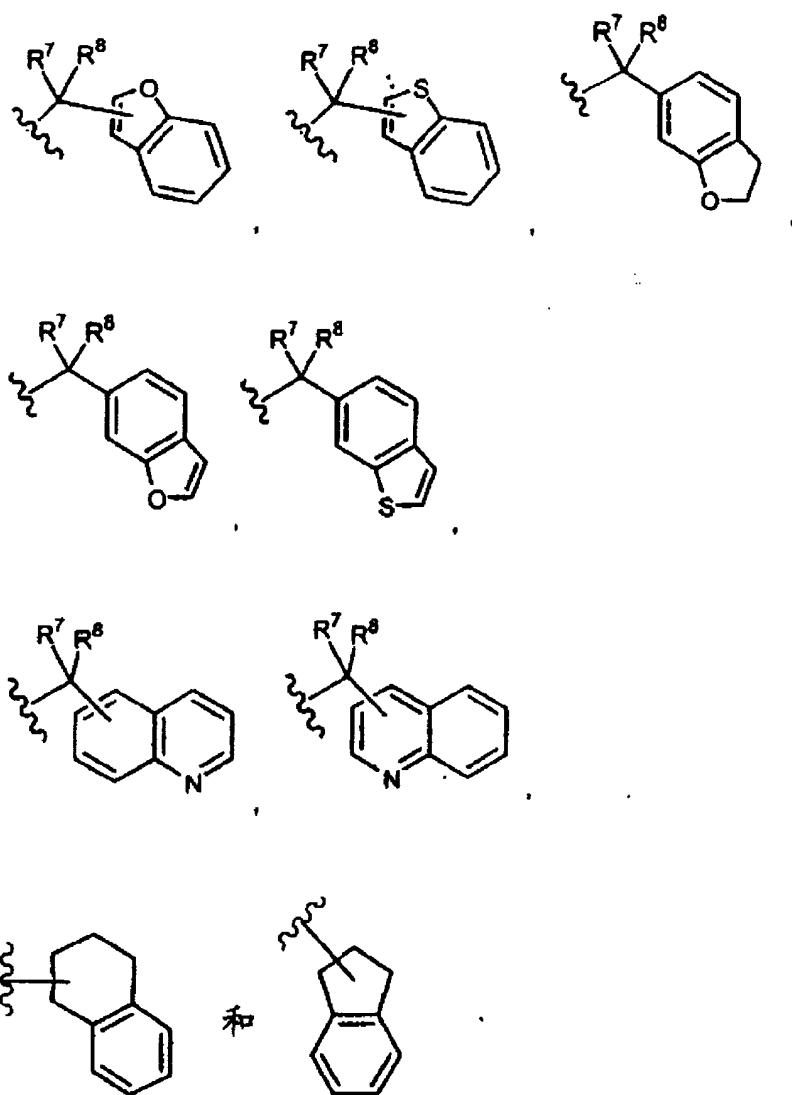
(2)





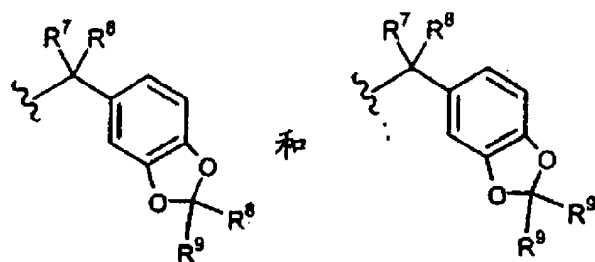
其中 A 基团的以上的环被 1-6 个独立选自 R^9 基团的取代基取代;

(3)



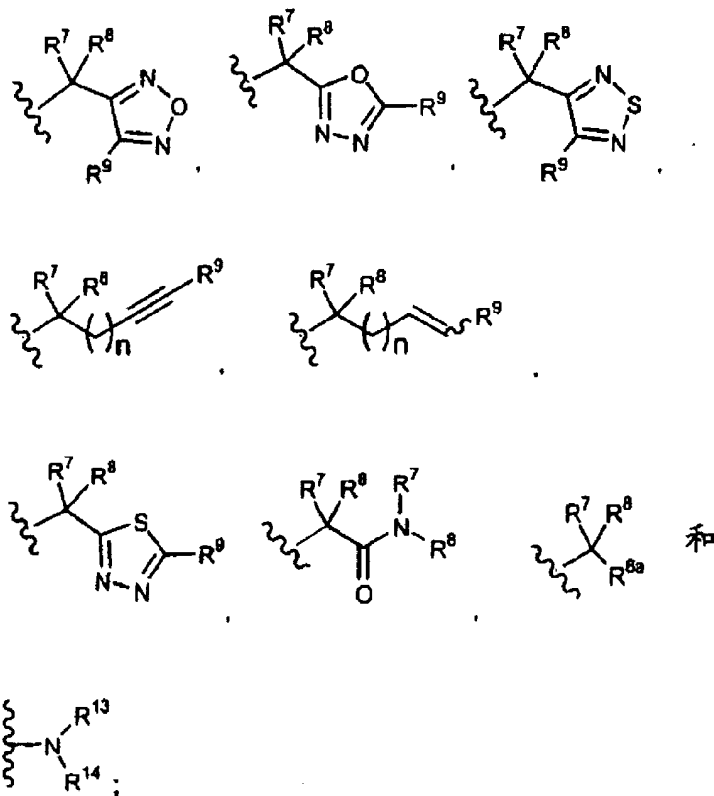
其中以上 A 基团的一个或两个环被 1-6 个独立选自 R^9 基团的取代基取代;

(4)

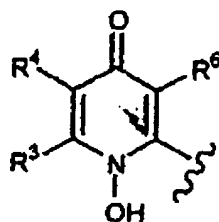
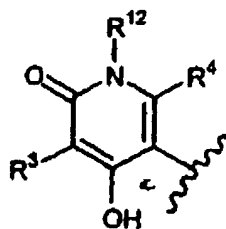
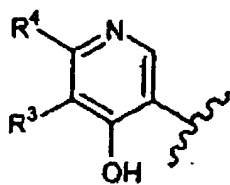
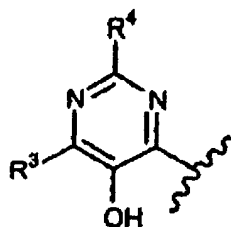
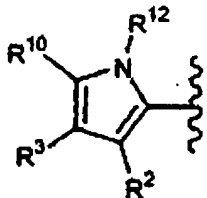
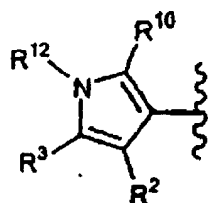
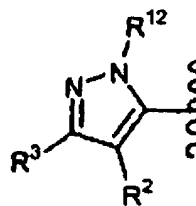
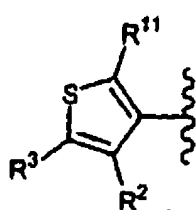
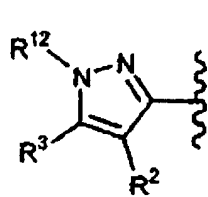
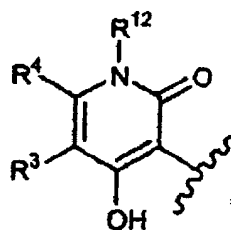
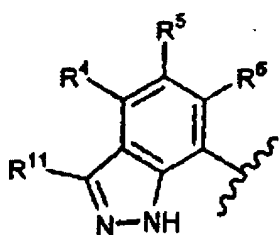
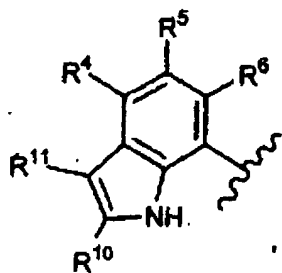
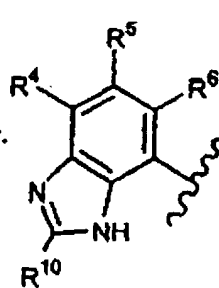
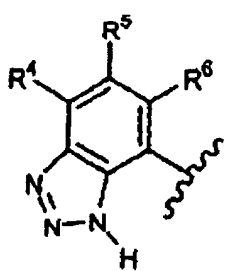
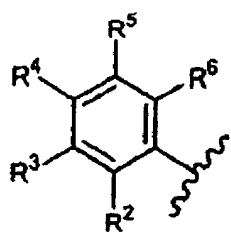


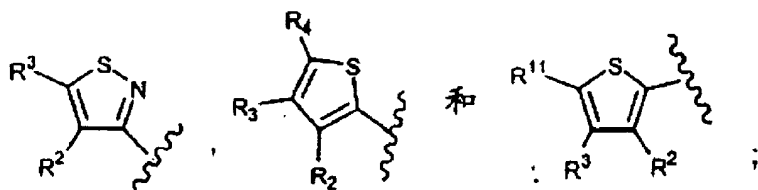
其中以上 A 基团的苯环被彼此独立地选自 R^9 基团的 1-3 个取代基取代；和

(5)



5 B 是选自以下基团:





n 是 0 至 6;

p 是 1 至 5;

x 是 O、NH 或 S;

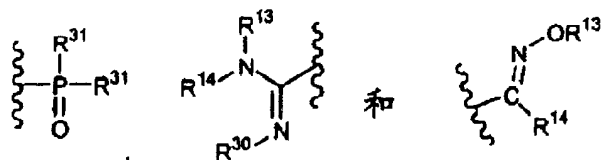
5 z 是 1 至 3;

R^2 选自以下基团: 氢, OH, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, 未被取代的杂环酸性官能基, 取代的杂环酸性官能基; 其中在取代的杂环酸性官能基上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自构成 R^9 基的基团;

10

各 R^3 和 R^4 独立地选自以下基团: 氢, 氟基, 卤素, 烷基, 烷氧基, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}(\text{t})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}(\text{t})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, 未被取代的或取代的芳基, 未被取代的或取代的杂芳基,

15



其中在取代的芳基上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自 R^9 基团, 而在取代的杂芳基上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自 R^9 基团;

各 R^5 和 R^6 彼此相同或不同, 独立地选自以下基团: 氢, 卤素, 烷基, 烷氧基, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}(\text{t})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 氟基, 未被取的或取代的芳基, 和未被取代的或取代的杂芳基; 其中取代的芳基上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自 R^9 基团, 而在取代的杂芳基上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自 R^9 基团;

20

- 各 R^7 和 R^8 独立地选自以下基团：H，未被取代的或取代的烷基，未被取代的或取代的芳基，未被取代的或取代的杂芳基，未被取代的或取代的芳烷基，未被取代的或取代的杂芳烷基，未被取代的或取代的环烷基，未被取代的或取代的环烷基烷基， $-\text{CO}_2R^{13}$ ， $-\text{CONR}^{13}R^{14}$ ，炔基，
- 5 链烯基和环烯基；其中在被取代的 R^7 和 R^8 基团上有一个或多个（例如 1 至 6 个）取代基，各取代基独立地选自以下基团：

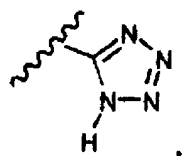
- a) 卤素，
- b) $-\text{CF}_3$ ，
- c) $-\text{COR}^{13}$ ，
- d) $-\text{OR}^{13}$ ，
- e) $-\text{NR}^{13}R^{14}$ ，
- f) $-\text{NO}_2$ ，
- g) $-\text{CN}$ ，
- h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ ，
- i) $-\text{Si}(\text{烷基})_3$ ，其中各烷基独立选择，
- j) $-\text{Si}(\text{芳基})_3$ ，其中各芳基独立选择，
- k) $-(R^{13})_2R^{14}\text{Si}$ ，其中各 R^{13} 独立选择，
- l) $-\text{CO}_2R^{13}$ ，
- m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ ，
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$ ，
- o) $-\text{SO}_2R^{13}$ ，
- p) $-\text{OC}(\text{O})R^{13}$ ，
- q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ ，
- r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})R^{14}$ ，和
- s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2R^{14}$ ；

（氟烷基是被卤素取代的烷基的一个非限制性实例）；

- 10 R^{8a} 是选自氢，烷基，环烷基和环烷基烷基；

各 R^9 独立地选自以下基团：

- a) $-R^{13}$,
- b) 卤素,
- c) $-CF_3$,
- d) $-COR^{13}$,
- e) $-OR^{13}$,
- f) $-NR^{13}R^{14}$,
- g) $-NO_2$,
- h) $-CN$,
- i) $-SO_2R^{13}$,
- j) $-SO_2NR^{13}R^{14}$,
- k) $-NR^{13}COR^{14}$,
- l) $-CONR^{13}R^{14}$,
- m) $-NR^{13}CO_2R^{14}$,
- n) $-CO_2R^{13}$,
- o)



- p) 被一个或多个 $-OH$ 基团取代的烷基,
- q) 被一个或多个 $-NR^{13}R^{14}$ 基团取代的烷基, 和
- r) $-N(R^{13})SO_2R^{14}$;

5 各 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自 R^{13} 基团, 卤素, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, OH , $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-S(O)(NR^{13}R^{14})$, SO_2R^{13} , $NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$ 和氰基;

10 R^{12} 是选自以下基团: 氢, $-C(O)OR^{13}$, 未被取代的或取代的芳基, 未被取代的或取代的杂芳基, 未被取代的或取代的芳烷基, 未被取代的或取代的环烷基, 未被取代的或取代的烷基, 未被取代的或取代的环烷基烷基, 以及未被取代的或取代的杂芳基烷基基团; 其中在被取代的 R^{12} 上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自 R^9 基团;

15 各 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自以下基团: H , 未被取代的或取代的烷基, 未被取代的或取代的芳基, 未被取代的或取代的杂芳基, 未被取代的

或取代的芳烷基, 未被取代的或取代的杂芳基烷基, 未被取代的或取代的环烷基, 未被取代的或取代的环烷基烷基, 未被取代的或取代的杂环基, 未被取代的或取代的氟烷基, 以及未被取代的或取代的杂环烷基烷基(其中“杂环烷基”指杂环基); 其中在取代的 R^{13} 和 R^{14} 基团上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自以下基团: 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, 烷氧基, 芳基, 芳烷基, 氟烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, 条件是, R^{15} 不是氢、卤素和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; 或者

R^{13} 和 R^{14} 与它们在 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 基团中所连接的氮一起形成一个未被取代的或取代的饱和杂环(优选 3-7 元杂环), 该环可任选地含另外一个选自 O、S 和 NR^{18} 的杂原子, 其中在被取代的成环 R^{13} 和 R^{14} 基团上有 1-3 个取代基(即, 在 R^{13} 和 R^{14} 基团与它们所结合的氮一起形成的环上有 1-3 个取代基), 各取代基独立地选自以下基团: 烷基, 芳基, 羟基, 羟烷基, 烷氧基, 烷氧基烷基, 芳烷基, 氟烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 氨基, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, 条件是, R^{15} 不是 H、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、卤素和杂环链烯基;

各 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基和杂芳基;

R^{17} 是选自 $-\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 环烷基和 $-\text{SO}_2$ 杂芳基;

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

各 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自烷基, 芳基和杂芳基;

R^{30} 是选自烷基, 环烷基, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, 条件是, R^{15} 不是氢;

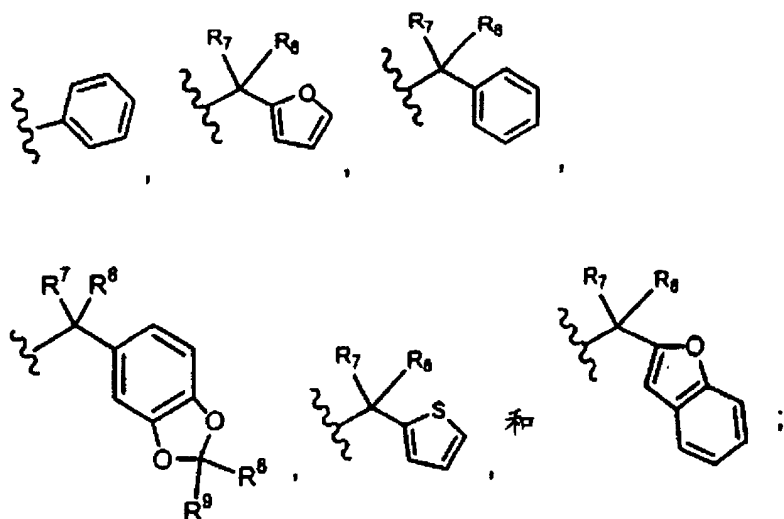
各 R^{31} 独立地选自以下基团: 未被取代的烷基, 未被取代的或取代的芳基, 未被取代的或取代的杂芳基, 以及未被取代的或取代的环烷基; 其中在被取代的 R^{31} 基团上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自烷基、卤素和 $-\text{CF}_3$;

各 R^{40} 独立地选自 H, 烷基和环烷基; 以及

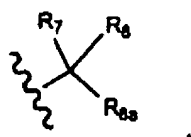
t 是 0、1 或 2。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 是选自:

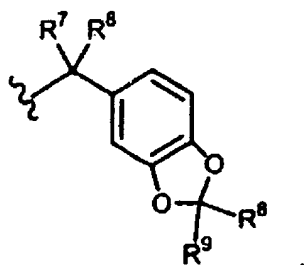
(1) 未被取代的或取代的以下基团:



(2)

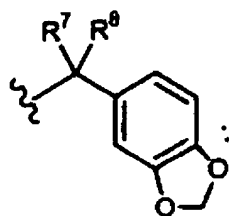


3. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 是:



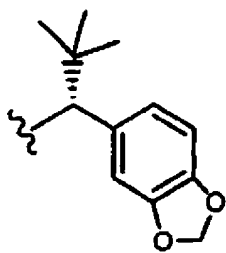
5

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 是:

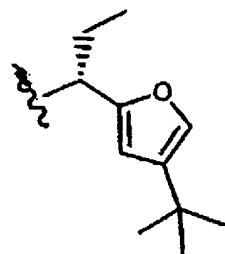
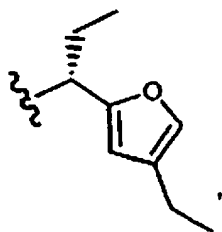
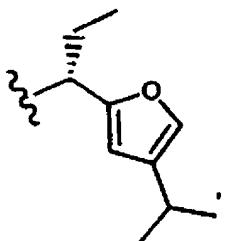
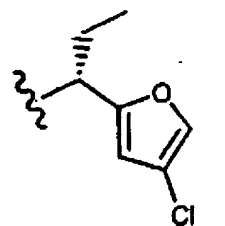
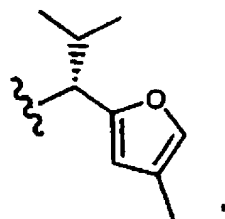
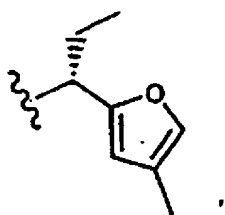
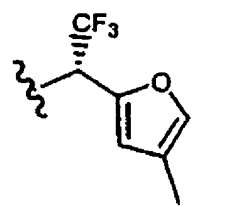
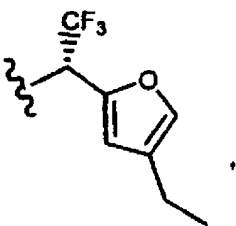
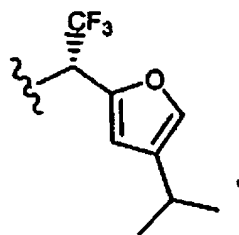
 R^7 是 H, R^8 是烷基。

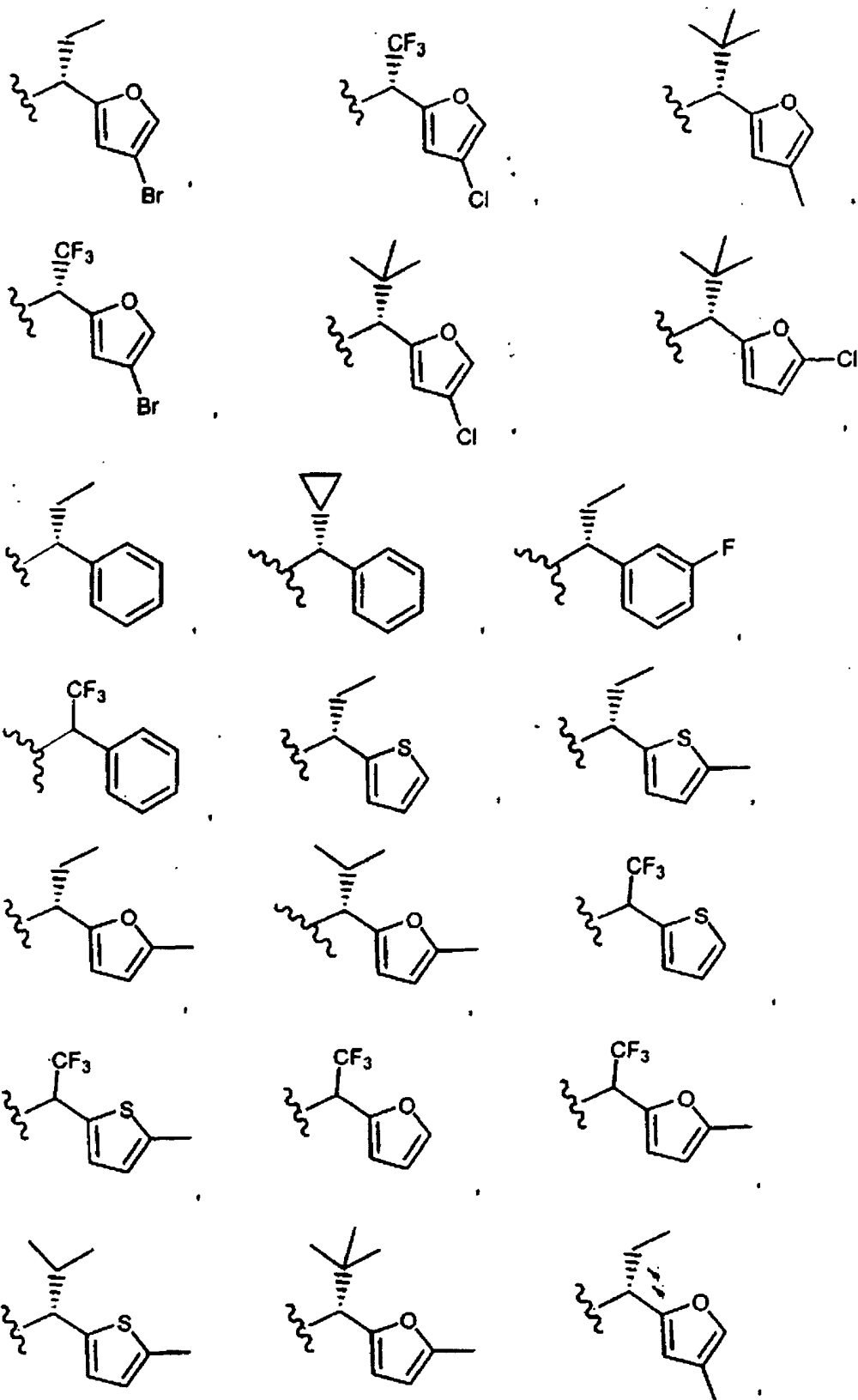
10

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 是:

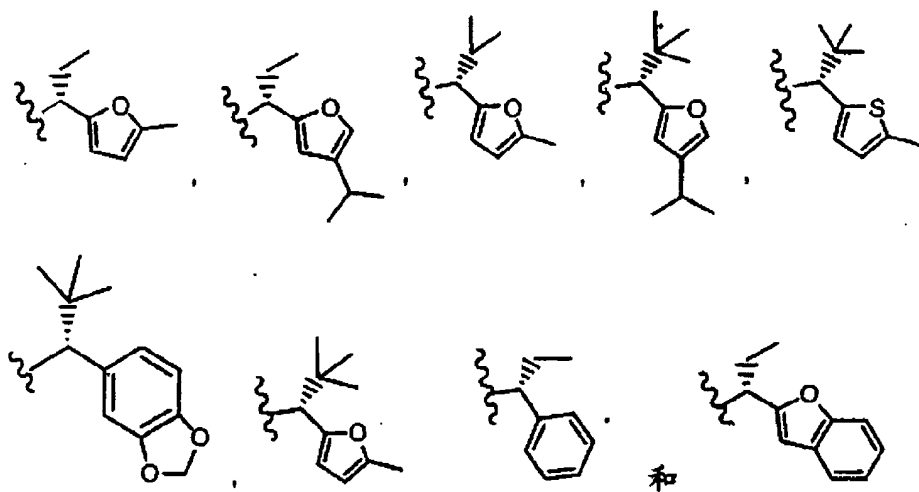


6. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 是选自以下基团:

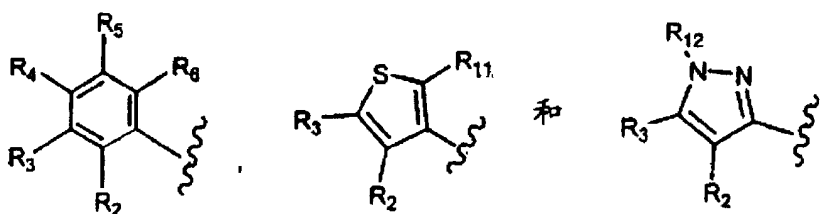




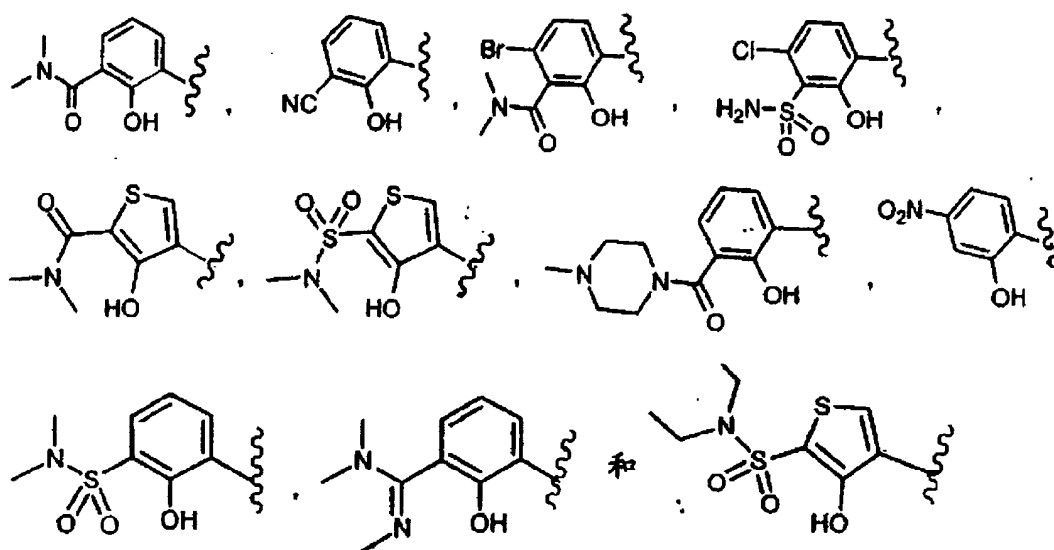
7. 权利要求1的化合物, 其中A是选自以下基团:



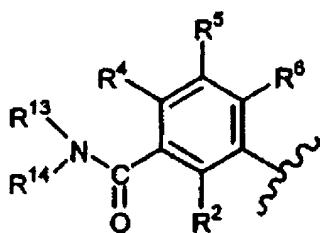
8. 权利要求1的化合物, 其中B是选自以下基团:



9. 权利要求1的化合物, 其中B是选自以下基团:

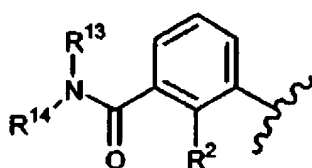


10. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 是:



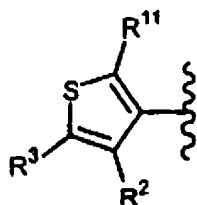
11. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 是:

5



其中 R^2 是 $-OH$, R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H 和烷基。

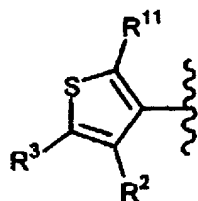
12. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 是:



10

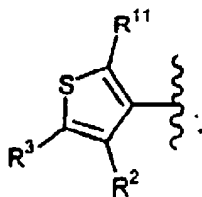
其中 R^{11} 是 H。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 是:



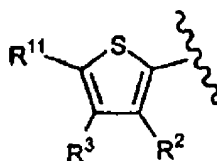
15 其中 R^2 是 $-OH$, R^3 是 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} 是 H。

14. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 是:



其中 R^2 是 $-OH$, R^3 是 $-S(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} 是 H .

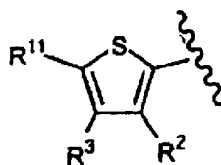
15. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 是:



5

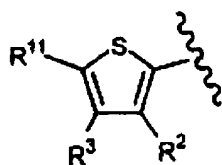
其中 R^{11} 是 H .

16. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 是:



10 其中 R^2 是 $-OH$, R^3 是 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} 是 H .

17. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 是:



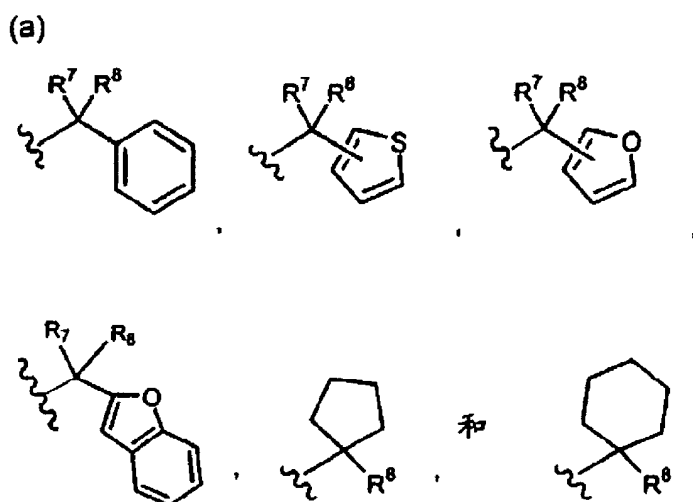
其中 R^2 是 $-OH$, R^3 是 $-S(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} 是 H .

15 18. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是选自 H 、烷基、芳基和环烷基。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是选自 H 、甲基、苯基和环己基。

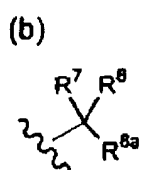
20. 权利要求 1 的化合物, 其中

(1) 式 I 中的取代基 A 是选自以下基团:



其中上述各环是未被取代的，或是被独立选自 H、F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$ 的 1-3 个取代基取代； R^7 是选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基； R^8 是 H；和

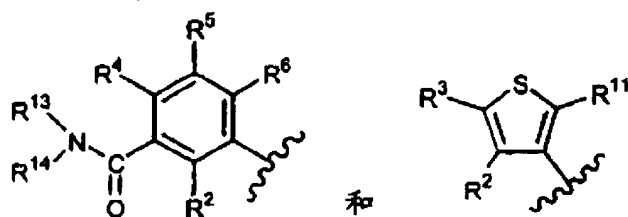
5



其中 R^7 是选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基； R^8 是 H； R^9 与对于式 I 的定义相同；和

(2) 式 I 中的取代基 B 是选自以下基团：

10



其中：

R^2 是选自 H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；

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

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

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

15

R^6 是选自 H、烷基和 $-CF_3$;

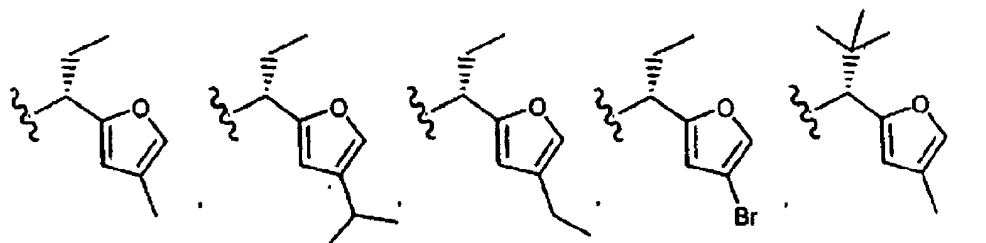
R^{11} 是选自 H、卤素和烷基;

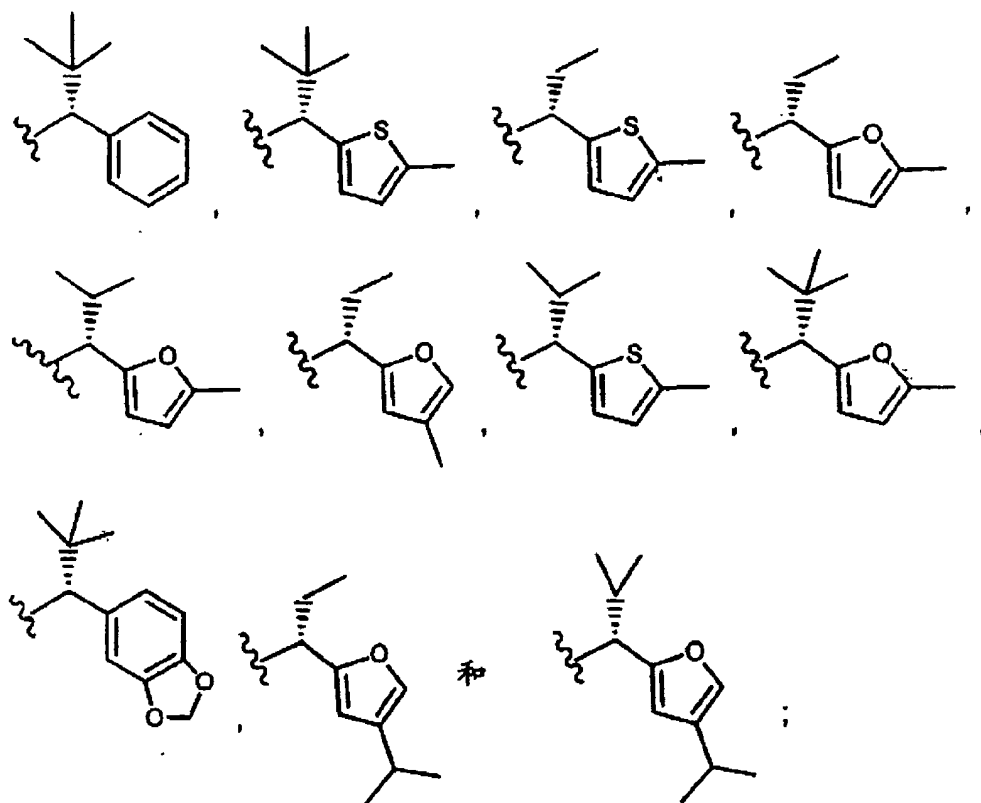
各 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H、甲基、乙基和异丙基; 或者

- R^{13} 和 R^{14} 与它们在 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、
 5 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$
 等基团中所连接的氮合起来形成一个未被取代的或者取代的饱和杂环
 (优选 3-7 元环), 该环可任选地另含一个选自 O、S 或 NR^{18} 的杂原子,
 其中 R^{18} 是选自 H、烷基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 和 $-C(O)NR^{19}R^{20}$,
 各 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自烷基、芳基和杂芳基, 其中在被取代的成环的
 10 R^{13} 和 R^{14} 基团上有 1-3 个取代基, 各取代基独立地选自以下基团: 烷基、
 芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳烷基、氟烷基、环烷基、
 环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、
 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$, 条件是, R^{15} 不是 H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$
 15 和卤素; 其中各 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基
 和杂芳基。

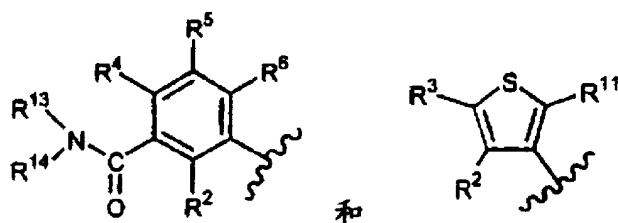
21. 权利要求 1 的化合物, 其中:

(1) 式 I 中的取代基 A 是选自以下基团:





(2) 式 I 中的取代基 B 是选自以下基团:



5 其中:

R^2 是 OH;

R^3 是选自 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}$ 和 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^4 是选自 H、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$;

R^5 是选自 H 氰基;

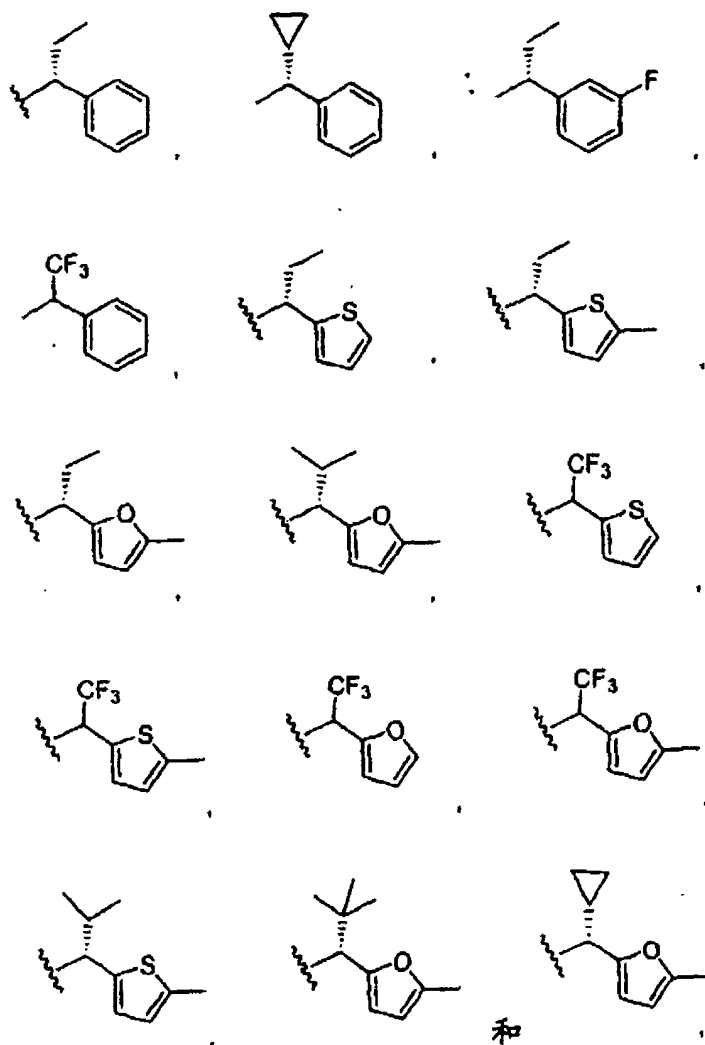
10 R^6 是选自 H、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$;

R^{11} 是 H;

R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H 和甲基。

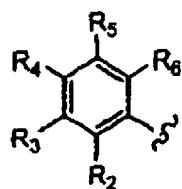
22. 权利要求 1 的化合物, 其中:

A 是选自:



B 是:

5



其中:

R^1 是 $-OH$;

R^3 是 $CONR^{13}R^{14}$;

R^4 是选自 H 、 CF_3 和 CH_3 ;

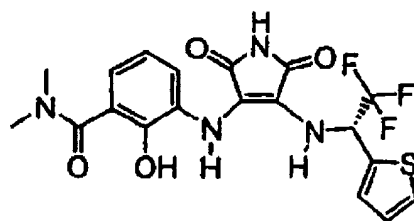
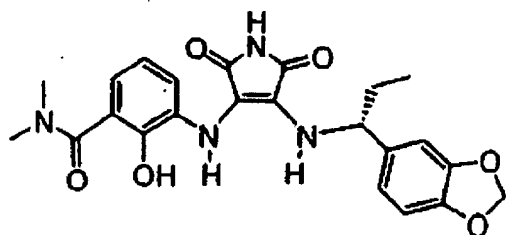
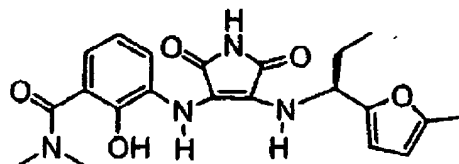
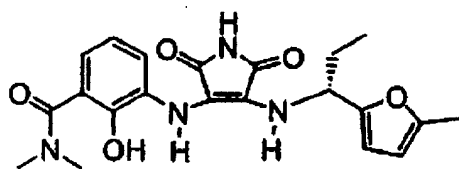
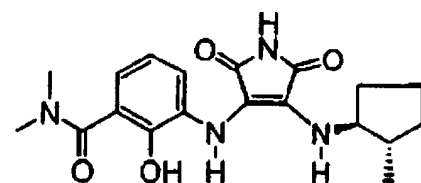
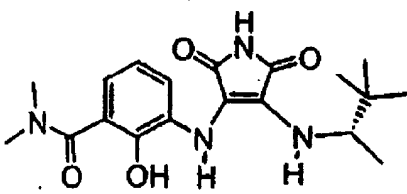
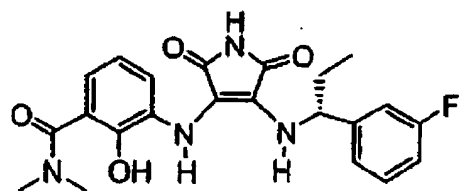
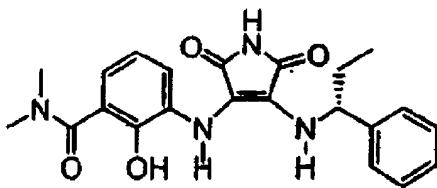
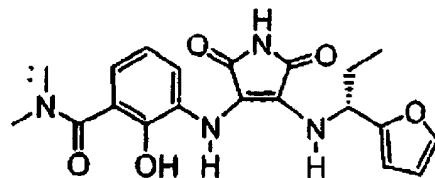
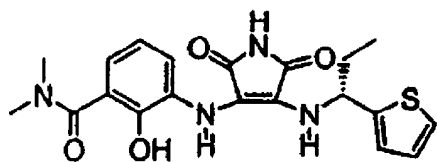
10

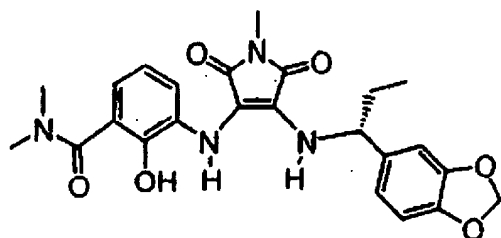
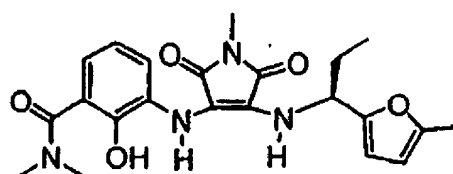
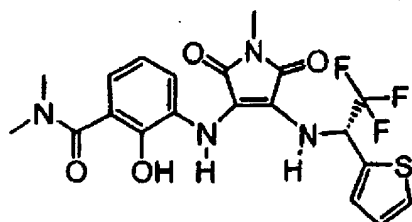
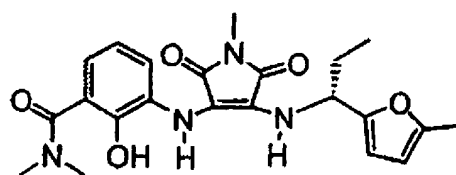
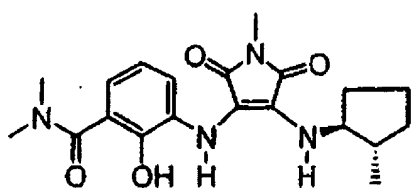
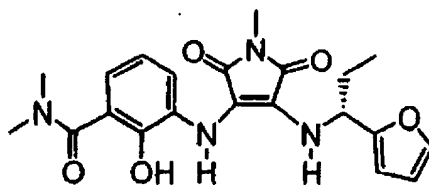
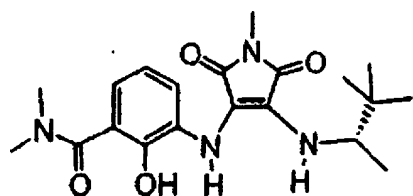
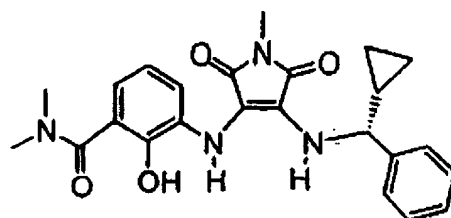
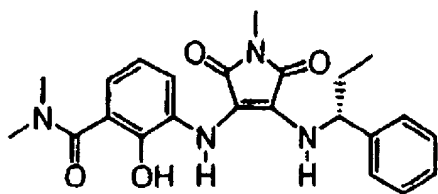
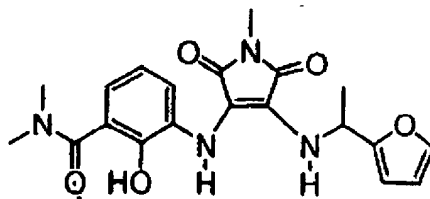
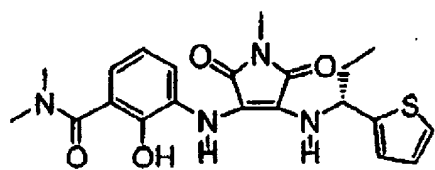
R^5 是 H 和 氰基;

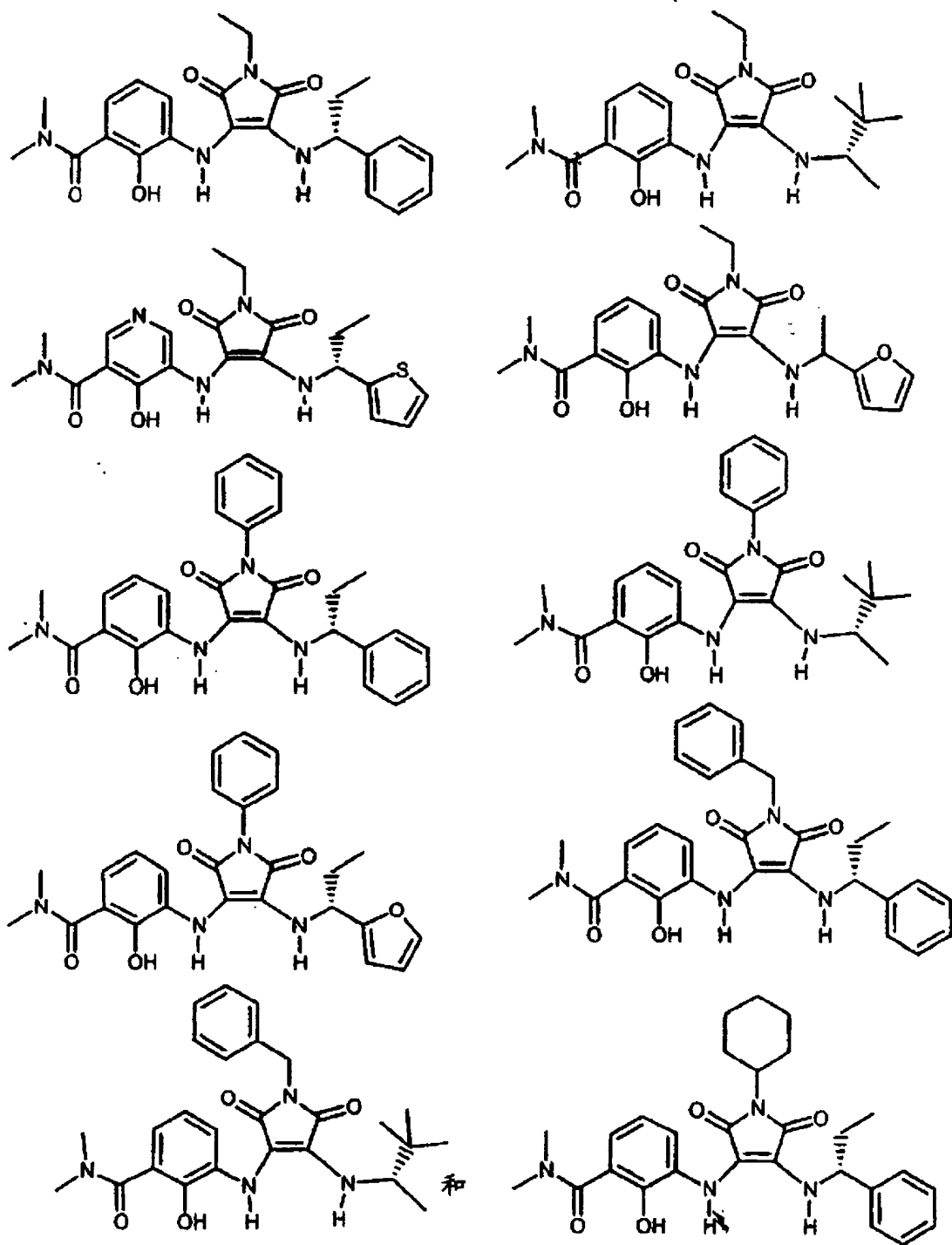
R^6 是选自 H、 CH_3 和 CF_3 ;

R^{13} 和 R^{14} 是甲基。

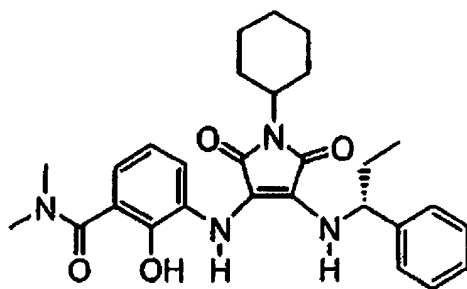
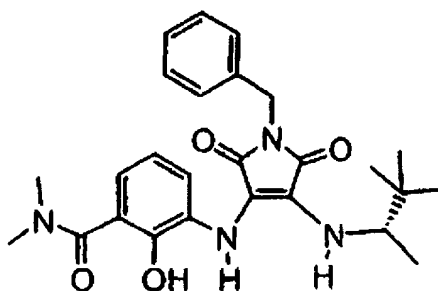
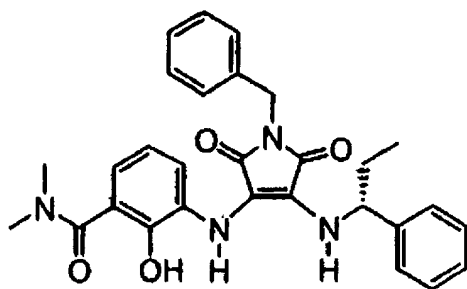
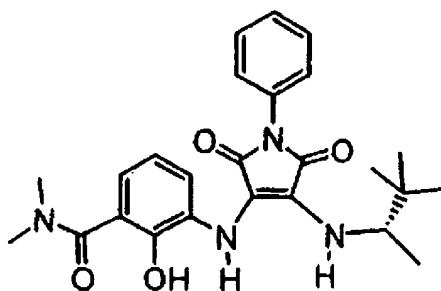
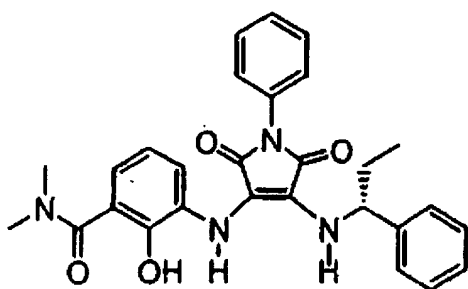
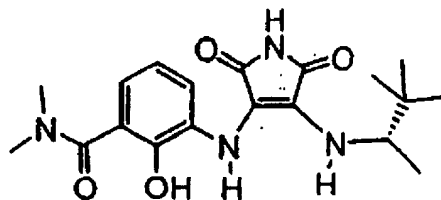
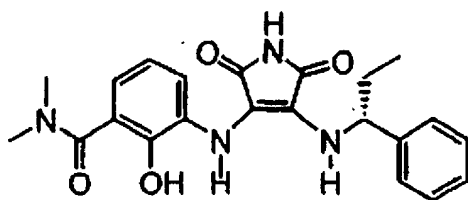
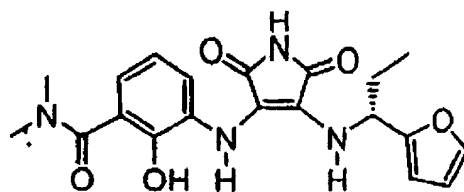
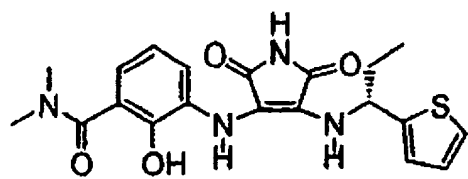
23. 权利要求 1 的化合物, 该化合物是选自:

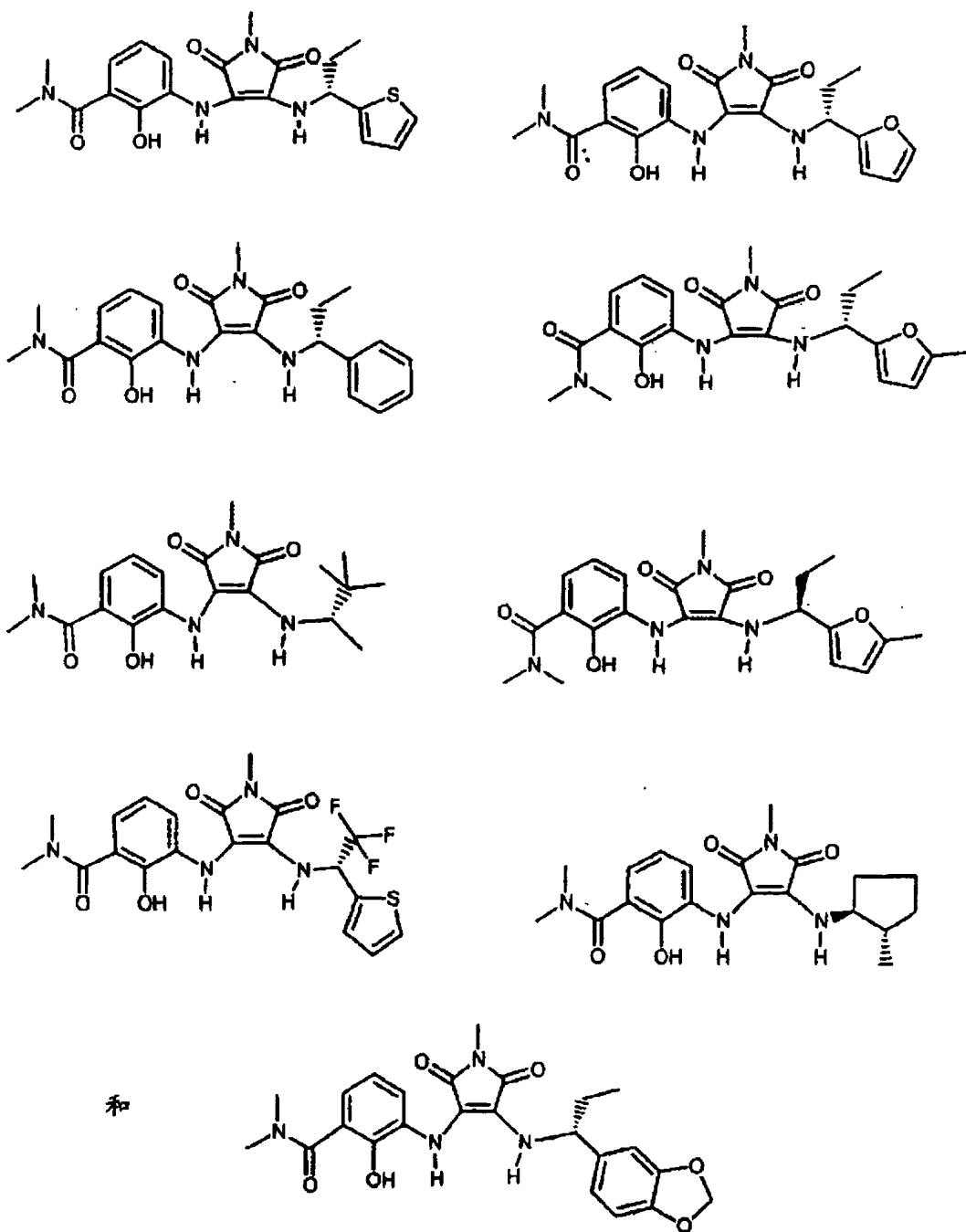




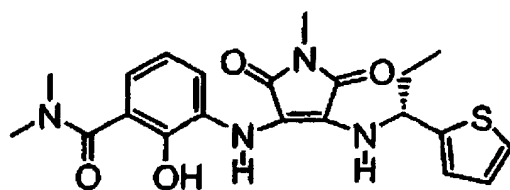


24. 权利要求1的化合物，该化合物是选自：



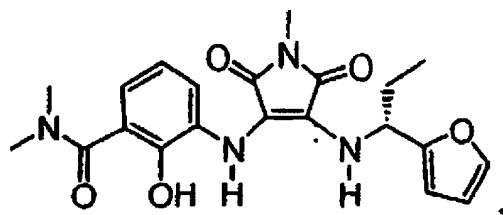


25. 具有以下化学式的权利要求 1 化合物:

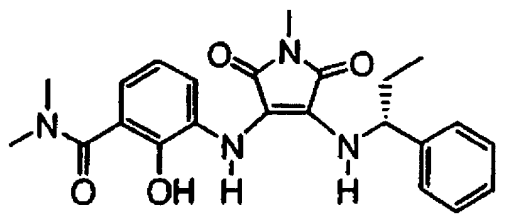


5

26. 具有以下化学式的权利要求 1 化合物:

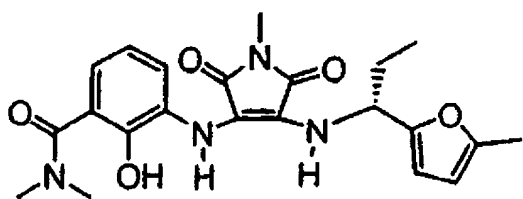


27. 具有以下化学式的权利要求 1 化合物:

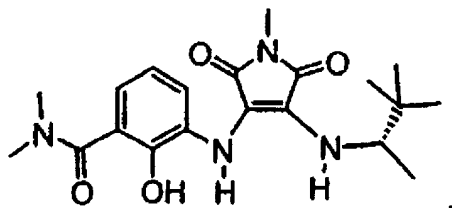


5

28. 具有以下化学式的权利要求 1 化合物:

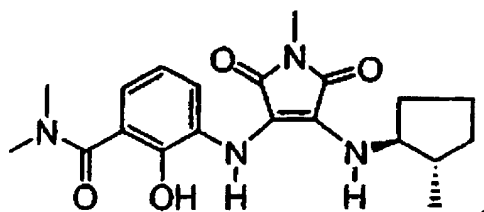


29. 具有以下化学式的权利要求 1 化合物:

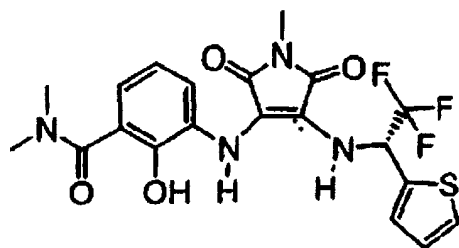


10

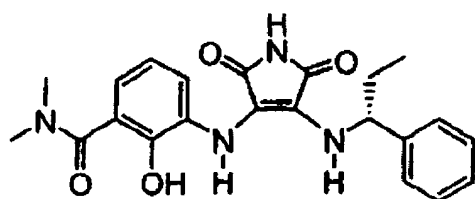
30. 具有以下化学式的权利要求 1 化合物:



31. 具有以下化学式的权利要求 1 化合物:



32. 具有以下化学式的权利要求 1 化合物:



33. 权利要求 1 的化合物, 该化合物选自实施例 500 至 697 和 702 至 741 的最终化合物。

34. 含有权利要求 1 的化合物及其可药用载体的药用组合物。

35. 一种对需要治疗的患者治疗趋化因子介导的疾病的方法, 其中该趋化因子与 CXCR2 和/或 CXCR1 受体相结合, 所述方法包括对患者施用治疗有效量的权利要求 1 化合物或其可药用盐或溶剂化物。

36. 一种对需要治疗的患者治疗趋化因子介导的疾病的方法, 其中该趋化因子与 CXC 受体结合, 所述方法包括对患者施用治疗有效量的权利要求 1 化合物。

37. 权利要求 35 的方法, 其中该趋化因子介导的疾病是选自: 牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、成人呼吸道疾病、关节炎、肠炎、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、脓毒性休克、内毒素休克、革兰阴性脓毒症、毒性休克综合症、中风、心肾再灌注损伤、血管球性肾炎、血栓形成、阿尔茨海默病、移植物抗宿主反应、同种异体移植排斥、疟疾、急性呼吸窘迫综合症、延迟型超敏反应、动脉粥样硬化、脑与心脏缺血、骨关节炎、多发性硬化症、再狭窄、血管生成、骨质疏松、齿龈炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV (即, 艾滋病)、卡波济肉瘤伴随病毒、脑膜炎、囊性纤维变性、

早产、咳嗽、瘙痒、多器官功能障碍、创伤、劳损、扭伤、挫伤、牛皮癣关节炎、疱疹、脑炎、中枢神经系统脉管炎、创伤性脑损伤、中枢神经系统肿瘤、蛛网膜下出血、手术后创伤、间质性肺炎、超敏反应、结晶诱发关节炎、急性和慢性胰腺炎、急性酒精中毒肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性鼻窦炎、血管形成眼病、眼炎、早产儿视网膜病变、糖尿病视网膜病变、黄斑变性（优选湿型）和角膜新血管形成、多肌炎、脉管炎、痤疮、胃和十二指肠溃疡、乳糜泻、食管炎、舌炎、气道阻塞、气道反响过强、支气管扩张、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性支气管炎、肺源性心脏病、咳嗽、呼吸困难、肺气肿、高碳酸血症、膨胀过度、血氧过少、组织内氧过多诱发的炎症、缺氧、手术性肺体积减小、肺纤维变性、肺动脉高血压、右心室肥大、与连续非卧床腹膜透析（CAPD）有关的腹膜炎、粒细胞埃立克体病、类肉瘤病、小气道病、通风与血流灌注比值失调、喘鸣、感冒、痛风、酒精中毒肝病、狼疮、烧伤治疗、牙周炎、移植物再灌注损伤和早期移植。

15 38. 一种对需要治疗的患者治疗癌症的方法，所述方法包括对患者施用治疗有效量的权利要求 1 化合物。

39. 一种对需要治疗的患者治疗癌症的方法，所述方法包括对患者施用治疗有效量的权利要求 1 化合物，并施用治疗有效量的至少一种已知的抗癌药和/或放射治疗。

20 40. 权利要求 39 的方法，其中的抗癌药是选自烷化剂、抗代谢药、天然产物及其衍生物、激素、抗激素、抗血管生成剂和甾族化合物（包括合成的类似物），以及合成药物。

41. 一种对需要治疗的患者抑制血管生成的方法，该方法包括对患者施用抑制血管生成数量的权利要求 1 化合物。

25 42. 一种对需要治疗的患者抑制血管生成的方法，该方法包括对患者施用抑制血管生成数量的权利要求 1 化合物，并服用有效数量的至少一种已知的抗血管生成化合物。

30 43. 权利要求 42 的化合物，其中该已知的抗血管生成化合物是选自：马立马司他、AG3340、Co1-3、新伐司他、BMS-275291、沙利度胺、角鲨胺、内皮生长抑素、SU-5416、SU-6688、干扰素- α 、抗-VEGF 抗体、EMD121974、CAI、白介素-12、IM862、血小板因子-4、Vitaxin、血管生成抑素、苏拉明、TNP-470、PTK-787、ZD-6474、ZD-101、Bay

129566、CGS 27023A、VEGF 受体激酶抑制剂、泰索帝和泰素（紫杉醇注射液）。

44. 一种对需要治疗的患者治疗疾病的方法，其中该疾病是选自：
齿龈炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波济肉瘤伴生病
5 毒和动脉粥样硬化，所述方法包括向患者施用治疗有效量的式 I 化合物。

45. 权利要求 35 的方法，其中趋化因子介导的疾病是血管生成性眼病。

46. 权利要求 45 的方法，其中血管生成性眼病是选自：眼炎，早
10 产儿视网膜病变，糖尿病视网膜病变，黄斑变性（优选湿型）和角膜新血管形成。

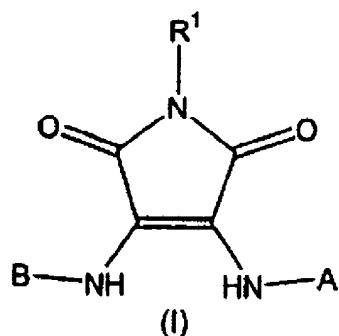
47. 权利要求 41 的方法，其中肿瘤类型是黑素瘤、胃癌或非小细胞肺癌。

48. 一种对需要治疗的患者抑制血管生成的方法，该方法包括对患者
15 施用血管生成抑制数量的权利要求 1 化合物，并施用至少一种已知的抗癌药和/或放射治疗。

49. 权利要求 48 的方法，其中的抗癌药是选自烷化剂、抗代谢药、天然产物及其衍生物、激素、抗激素、抗血管生成药和甾族化合物（包括合成的类似物）及合成药物。

20 50. 权利要求 49 的方法，其中的抗血管生成药是选自：马立马司他、AG3340、Col-3、新伐司他、BMS-275291、沙利度胺、角鲨胺、内皮生长抑素、SU-5416、SU-6688、干扰素- α 、抗-VEGF 抗体、EMD121974、CAI、白介素-12、IM862、血小板因子-4、Vitaxin、血管生成抑素、苏拉明、TNP-470、PTK-787、ZD-6474、ZD-101、Bay
25 129566、CGS 27023A、VEGF 受体激酶抑制剂、泰索帝和泰素（紫杉醇注射液）。

51. 一种式（I）化合物或其可药用盐或溶剂化物：

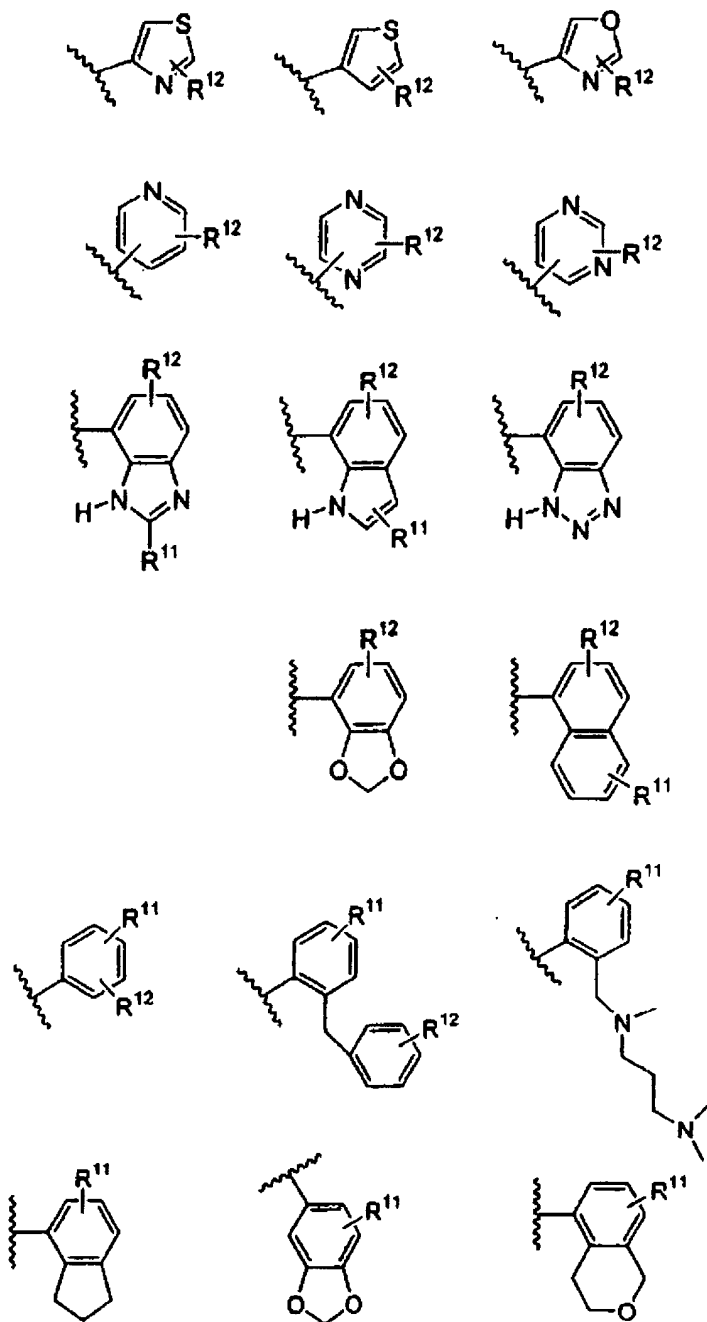


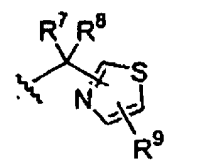
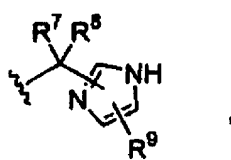
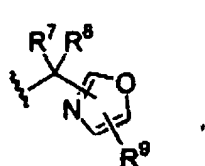
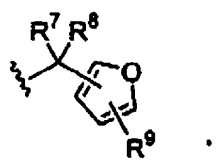
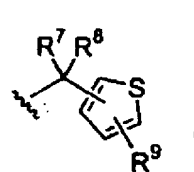
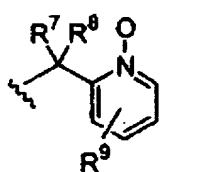
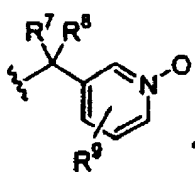
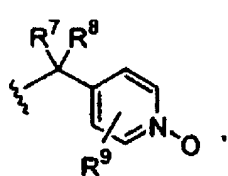
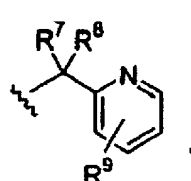
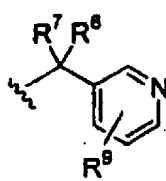
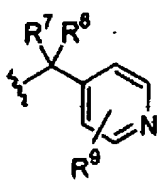
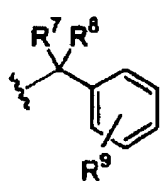
其中:

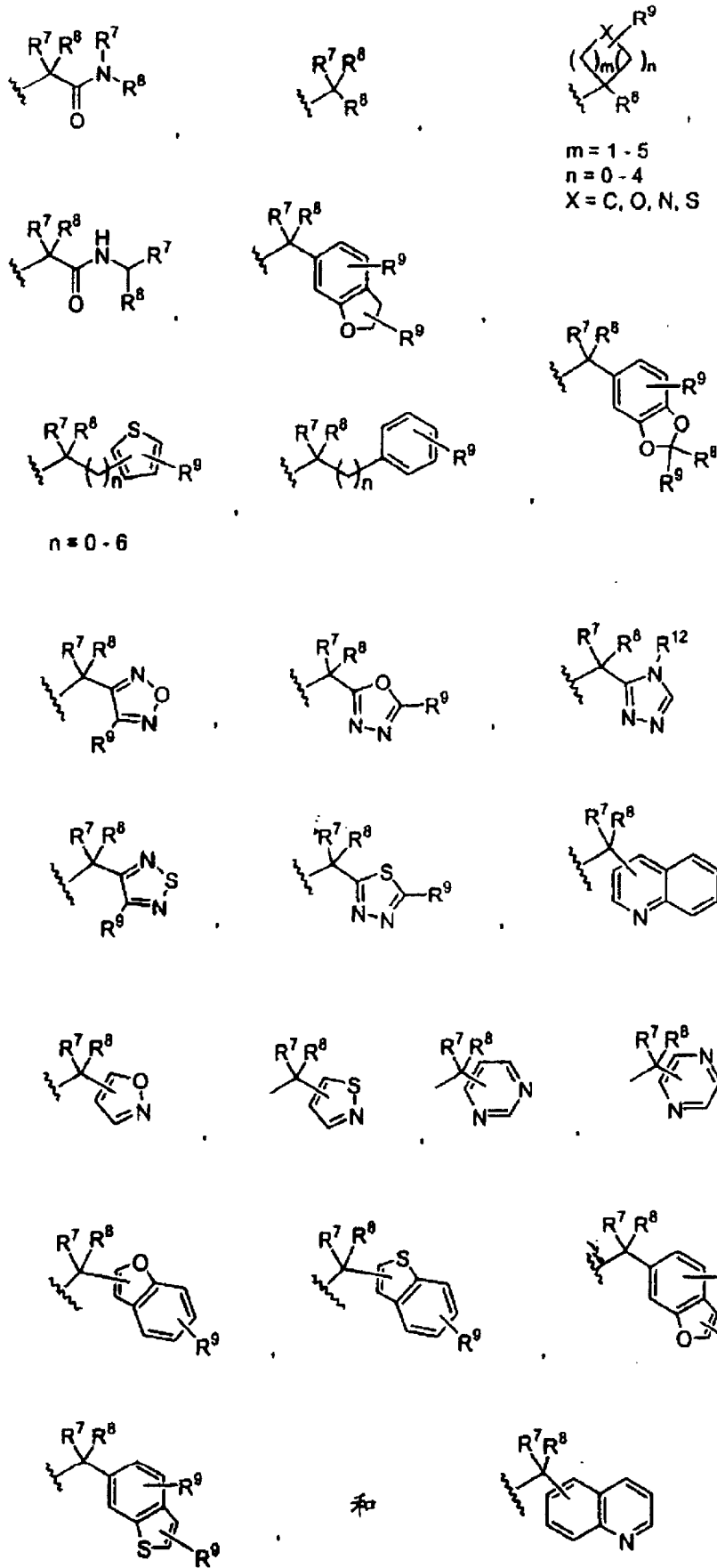
- R^1 是选自: H, 芳基, 杂芳基, 烷基, 芳烷基, 杂芳基烷基, 环烷基, 杂环烷基, 环烷基烷基和杂环烷基烷基; 它们可任选地被选自以下基团的一个或多个取代基取代:

- a) H,
- b) 卤素,
- c) CF_3 ,
- d) COR^{13} ,
- e) OH,
- f) $NR^{13}R^{14}$,
- g) NO_2 ,
- h) 氰基,
- i) $-Si(烷基)$,
- j) $-Si(芳基)$,
- k) SO_2OR^{13} ,
- l) CO_2R^{13} ,
- m) $CONR^{13}R^{14}$,
- n) $SO_2NR^{13}R^{14}$,
- o) SO_2R^{13} ,
- p) $-OR^{13}$,
- r) $-NR^{13}R^{14}$,
- s) $-O(C=O)R^{13}$,
- t) $-O(C=O)NR^{13}R^{14}$,
- u) $-NR^{13}COR^{14}$ 和
- v) $-NR^{13}CO_2R^{14}$;

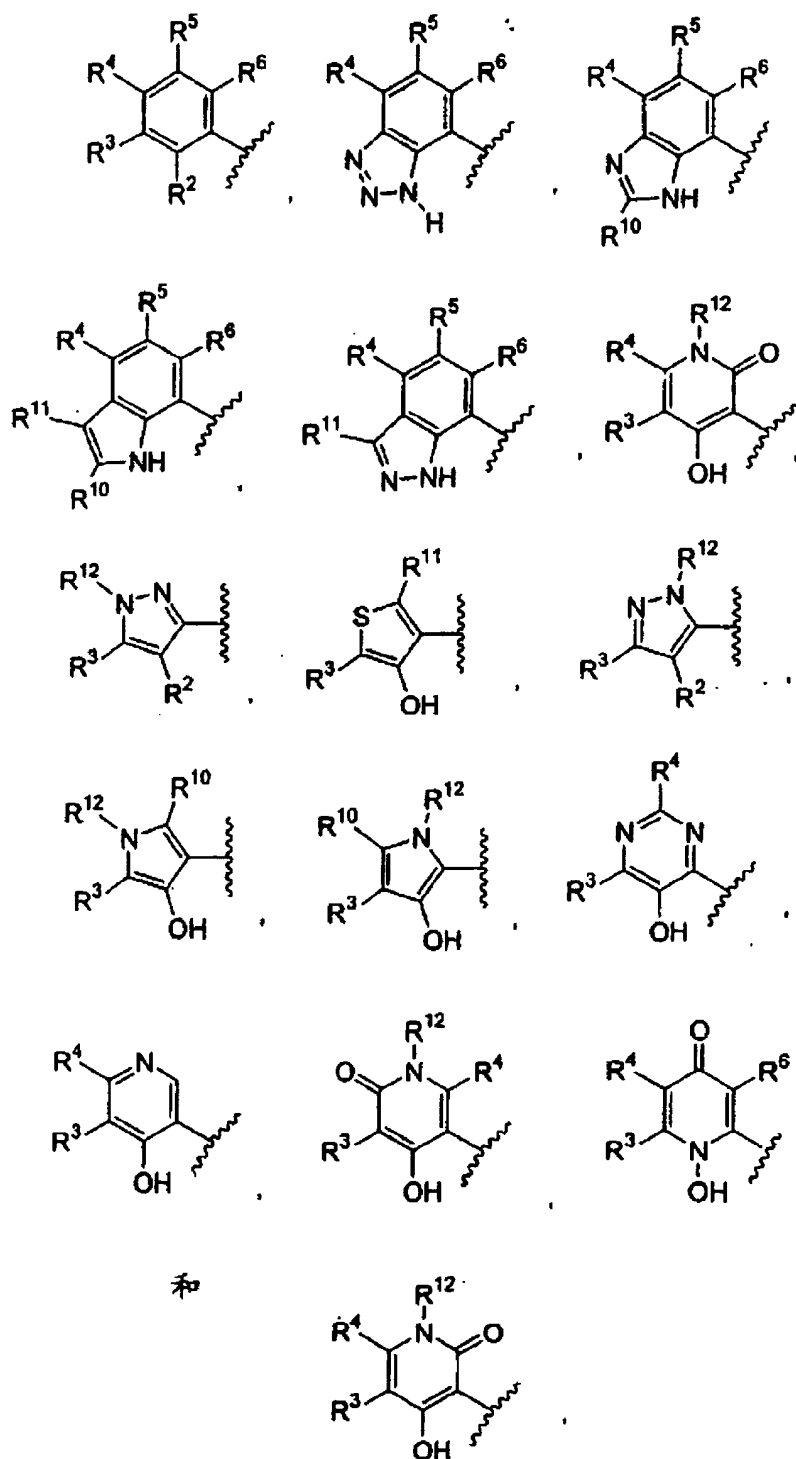
A 是选自以下基团:







B 是选自以下基团的任选取代的芳基或杂芳基:

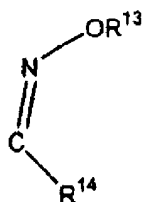


其中:

5 R^2 是选自氢、OH、 $C(O)OH$ 、SH、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NHC(O)R^{13}$ 、 $NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、

$\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHO}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OH}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和任选取代的碳环或杂环酸性官能基, 条件是, 如果 R^2 是 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 则 R^{13} 和 R^{14} 中至少一个必须是氢;

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、 OH 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、
5 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{SO}(\text{t})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{SO}(\text{t})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、



氰基、任选取代的芳基和杂芳基, 其中在任选取代的基团上的取代基独立地选自构成 R^9 取代基的基团;

- 10 R^5 和 R^6 独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{SO}(\text{t})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、氰基以及任选取代的芳基或杂芳基, 其中在任选取代的基团上的取代基独立地选自构成 R^9 取代基的基团;

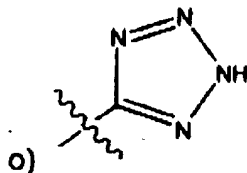
- 15 R^7 和 R^8 相同或不同, 独立地选自 H , 任选取代的或未被取代的烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、 CO_2R^{13} 、 $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、氰烷基、炔基、链烯基、炔基烷基、链烯基烷基和环烯基, 其中在被取代的基团上的取代基是选自以下基团:

- a) H ,
- b) 卤素,
- c) CF_3 ,
- d) COR^{13} ,
- e) OH ,
- f) $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- g) NO_2 ,
- h) 氰基,
- i) $-\text{Si}(\text{烷基})$,
- j) $-\text{Si}(\text{芳基})$,
- k) $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,

- l) CO_2R^{13} ,
- m) $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,
- n) $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- o) SO_2R^{13} ,
- p) $-\text{OR}^{13}$,
- r) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- s) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$,
- t) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- u) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 和
- v) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

各 R^9 独立地选自以下基团:

- a) R^{13} ;
- b) 卤素;
- c) $-\text{CF}_3$;
- d) $-\text{COR}^{13}$;
- e) $-\text{OR}^{13}$;
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
- g) $-\text{NO}_2$;
- h) $-\text{CN}$;
- i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$;
- j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$;
- l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;
- m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;
- n) CO_2R^{13} 和



- 5 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢, 卤素, CF_3 , OCF_3 , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, OH , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, SH , $\text{SO}(\text{t})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, SO_2R^{13} , $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和氰基;

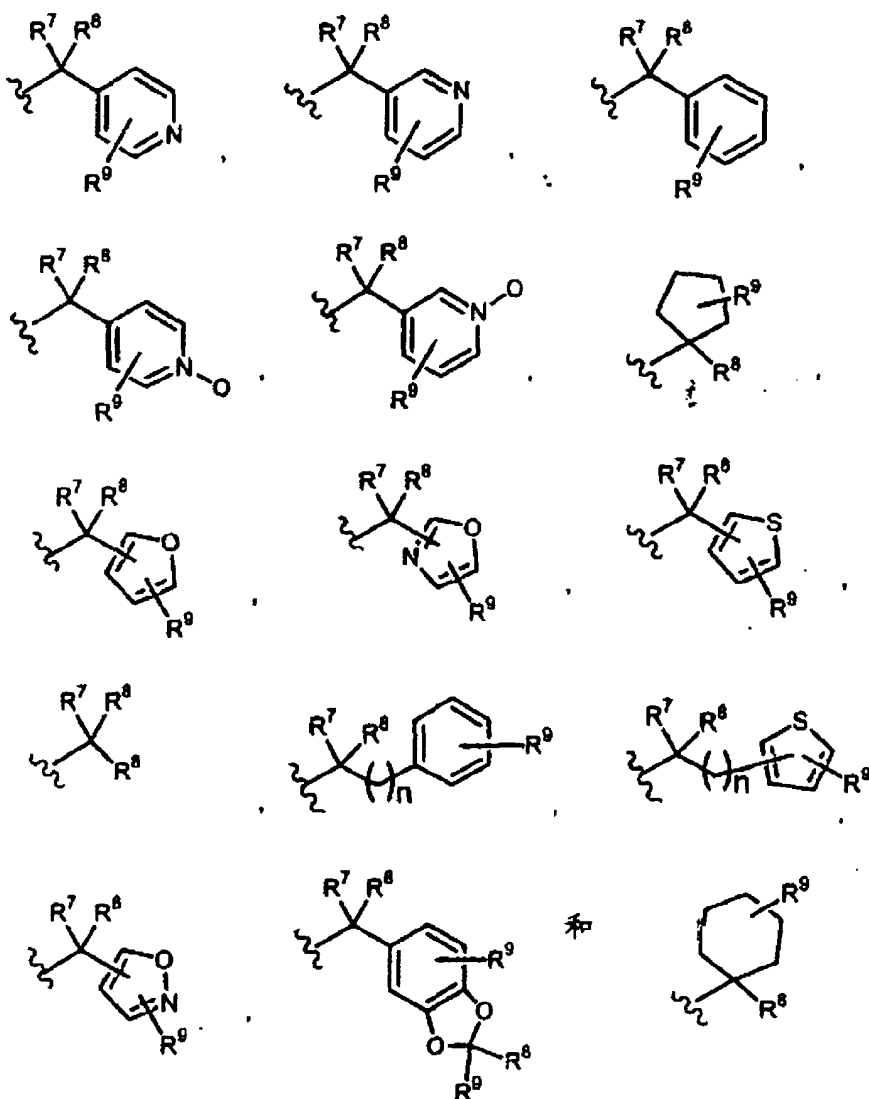
R^{12} 是氢, $OC(O)R^{13}$, 或是任选取代的芳基、杂芳基、芳烷基、环烷基、烷基、环烷基烷基或杂芳基烷基;

- R^{11} 和 R^{14} 相同或不同, 各自独立地选自 H, 任选取代的或未被取代的烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基和氟烷基, 或者 R^{13} 和 R^{14} 合起来形成一个含有 1-2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的任选取代的 3-7 元杂环, 其中在任选取代的基团上的取代基是选自 H、烷基、芳基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、羰基和卤素;

t 是 1 或 2.

- 10 52. 权利要求 51 的化合物, 其中:

A 是选自以下基团:



其中:

R^7 是选自 H, CF_3 , 氟烷基, 烷基, 环烷基;

R^8 是选自 H, 烷基或氟烷基,

R^9 是选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、烷基或氟烷基;

- 5 53. 权利要求 1 至 33 中任一项的化合物在制造用于治疗权利要求 35-50 中任一项的疾病的药物中的应用。

54. 权利要求 1-33、51 和 52 中任一项的化合物在制造用于治疗权利要求 35-50 中任一项的疾病的药物中的应用。

作为 CXCR 趋化因子受体拮抗剂的
3,4-二取代的马来酰亚胺化合物

5 技术领域

本发明涉及新的取代的马来酰亚胺化合物，含有该化合物的药物组合物，以及该化合物在治疗 CXCR 趋化因子介导的疾病中的应用。

背景技术

- 10 趋化因子是许多种细胞释放出的趋化性细胞因子，用以将巨噬细胞、T 细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性白细胞和内皮细胞吸引到发炎和肿瘤生长的部位。有两大类趋化因子：CXCR 趋化因子和 CC 趋化因子。该分类取决于头两个半胱氨酸是被单个氨基酸分开（CXCR 趋化因子），还是彼此相邻（CC 趋化因子）。CXCR 趋化因子包括白介素-8（IL-8）、嗜中性白细胞活化蛋白-1（NAP-1）、嗜中性白细胞活化蛋白-2（NAP-2）、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、ENA-78、GCP-2、IP-10、MIG 和 PF4。CC 趋化因子包括 RANTES、MIP-1 α 、MIP-2 β 、单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）、MCP-2、MCP-3 和嗜酸性粒细胞趋化蛋白。趋化因子家族的各个成员已知被至少一种趋化因子受体结合，其中 CXCR 趋化因子一般被多种 CXCR 类受体结合，而 CC 趋化因子则被多种 CCR 类受体结合。例如，IL-8 是被 CXCR-1 和 CXCR-2 受体结合。
- 15 20

因为 CXCR-趋化因子促进嗜中性白细胞的累积和活化，所以这些趋化因子与许多急性和慢性炎症有关，包括牛皮癣和类风湿性关节炎。

Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1993).

- 25 包括 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 和 ENA-78 在内的 ELRCXCR 趋化因子（Strieter 等，1995 JBC 270P 27348-57）还与诱发肿瘤血管生成（新血管生长）有关。所以这些趋化因子据信都是通过结合到 7 跨膜 G-蛋白偶合的受体 CXCR2（也称作 IL-8RB）上发挥其作用，

而 IL-8 还与 CXCR1 (也称作 IL-8RA) 结合。因此, 它们的血管生成活性是由于结合并激活邻近血管中表达在血管内皮细胞 (EC) 表面上的 CXCR2, 而且 IL-8 可能还结合并激活 CXCR1。

很多不同类型的肿瘤都显示出产生 ELRCXC 趋化因子, 而且它们的产生与一种更具攻击性的表型 (Inoue 等, 2000 clin.Cancer Res. 6p. 2104-2119) 和不良的预后 (Yoneda 等, 1998 J. Nat. Cancer Inst. 90 p. 447-454) 相关。趋化因子是强有力的趋化性因子, 而且 ELRCXC 趋化因子已显示会诱发 EC 趋化性。因此, 这些趋化因子多半会诱发内皮细胞朝向其在肿瘤内的产生位点的趋化作用。这可能在肿瘤诱发血管生成中是一个关键步骤。CXCR2 抑制剂或者 CXCR2 与 CXCR1 的双重抑制剂会抑制 ELRCXC 趋化因子的血管生成活性, 从而阻断肿瘤的生长。这种抗肿瘤活性已经由对于 IL-8 (Arenberg 等, 1996, J. Clin. Invest. 97 p. 2792-2802) 、 ENA-78 (Arenberg 等, 1998, J. Clin Invest 102p 465-72) 和 GRO α (Haghnegahdar 等, J. Leukoc Biololgy 2000 67 p53-62) 的抗体得到证实。

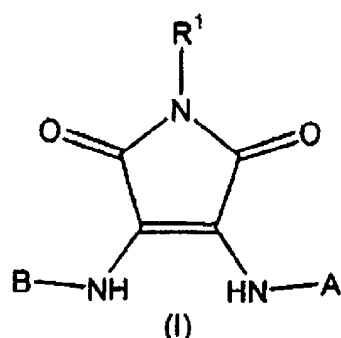
很多肿瘤细胞还显示出表达 CXCR2, 因此肿瘤细胞当分泌 ELRCXC 趋化因子时也可以刺激其自身的生长。于是, 除了减少血管生成之外, CXCR2 的抑制剂可以直接抑制肿瘤细胞的生长。

因此, CXC-趋化因子受体代表了发展新的消炎和抗肿瘤药物的有希望的对象。

仍然需要能够调制在 CXC-趋化因子受体上的活性的化合物。例如, 与 IL-8 的产生增多 (这是嗜中性白细胞和 T 细胞亚组进入发炎部位的趋化性和肿瘤生长的原因) 有关的病症将会因作为 IL-8 受体结合抑制剂的化合物受益。

发明概要

本发明提供式 (1) 表示的新颖化合物



或其可药用盐或溶剂化物，其中 R^1 、A 和 B 的定义如下。

本发明还提供了一种治疗哺乳动物中 α -趋化因子介导的疾病的方法，该方法包括对需要治疗的患者施用治疗有效量的至少一种（通常是一种）式（1）化合物或其可药用的盐或溶剂化物。

本发明还提供一种治疗哺乳动物中由趋化因子介导的疾病的方法，其中该趋化因子与 CXCR2 和/或 CXCR1 受体相结合，所述方法包括对需要治疗的患者施用治疗有效量的至少一种（通常是一种）式（1）化合物。

本发明还提供一种治疗哺乳动物中由趋化因子介导的疾病的方法，其中该趋化因子与 CXC 受体结合，所述方法包括对需要治疗的患者施用治疗有效量的至少一种（通常是一种）式 I 化合物。

本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法，该方法包括向患者施用有效数量的至少一种（通常是一种）式 I 化合物。

本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法，该方法包括向患者施用有效数量的至少一种（通常是一种）式 I 化合物，并施用至少一种已知的抗癌药物和/或放射治疗。

本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法，该方法包括向患者施用有效数量的至少一种（通常是一种）式 I 化合物，并施用至少一种已知的抗癌药物和/或放射治疗，其中该抗癌药物是选自烷化剂、抗代谢药、天然产物及其衍生物、激素、抗激素、抗血管生成药和甾族化合物（包括合成的类似物），以及合成药物。

本发明还提供一种治疗癌症的方法，包括向需要治疗的患者同时或顺序地施用治疗有效量的（a）至少一种（通常是一种）式 I 化合物，和（b）至少一种选自以下的抗癌药物：微管作用剂、抗肿瘤药、抗血管生成药、VEGF 受体激酶抑制剂、对抗 VEGF 受体的抗体、干扰素，

以及放疗。

本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法，该方法包括向患者施用至少一种（通常一种）式 I 化合物和与其组合的至少一种（通常一种）抗肿瘤药，该抗肿瘤药是选自：吉西他滨、紫杉醇（Taxol[®]）、5-氟尿嘧啶（5-FU）、环磷酰胺（Cytosan[®]）、替莫唑胺和长春新碱。

本发明还提供一种治疗癌症的方法，包括同时或顺序地施用有效数量的（a）至少一种（通常一种）式（I）化合物，和（b）微管作用剂（例如紫杉醇）。

10 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法，包括向该患者施用治疗有效量的：（a）至少一种（通常一种）式 I 化合物及同时或顺序施用的（b）至少一种（通常一种）选自以下的药物：（1）抗肿瘤药，（2）微管作用剂，和（3）抗血管生成药。

15 本发明还提供一种抑制需要治疗的患者中血管生成的方法，该方法包括对患者施用有效数量的至少一种（通常一种）式 I 化合物。

本发明还提供一种抑制需要治疗的患者中血管生成的方法，该方法包括对患者施用有效数量的至少一种（通常一种）式 I 化合物，其中肿瘤类型是黑素瘤、胃癌或非小细胞肺癌。

20 本发明还提供一种抑制需要治疗的患者中血管生成的方法，该方法包括对患者施用有效数量的至少一种（通常一种）式 I 化合物，并施用至少一种已知的抗癌药物和/或放射治疗。

25 本发明还提供一种抑制需要治疗的患者中血管形成的方法，该方法包括对患者施用有效数量的至少一种（通常一种）式 I 化合物，并施用至少一种已知的抗癌药物和/或放射治疗，其中该抗癌药是选自烷化剂、抗代谢药、天然产物及其衍生物、激素、抗激素、抗血管生成药和甾族化合物（包括合成的类似物），以及合成药物。

30 本发明还提供一种抑制需要治疗的患者中血管生成的方法，该方法包括向患者施用有效数量的至少一种（通常一种）式 I 化合物，并施用至少一种已知的抗癌药物和/或放射治疗，其中该抗癌药物是选自烷化剂、抗代谢药、天然产物及其衍生物、激素、抗激素、抗血管生成药和甾族化合物（包括合成的类似物）及合成药物，该抗血管生成药是选自：马产马司他、AG 3340、Col-3、新伐司他、BMS-275291、

沙利度胺、角鲨胺、内皮生长抑素、SU-5416、SU-6668、干扰素- α 、抗-VEGF 抗体、EMD121974、CAI、白介素-12、IM 862、血小板因子-4、Vitaxin (整合素 $\alpha_v\beta_3$ 单抗)、血管生长抑素、苏拉明、TNP-470、PTK-787、ZD-6474、ZD-101、Bay 129566、CGS 27023A、VEGF 受体激酶抑制剂、泰索帝和泰素(紫杉醇注射液)。

本发明还提供一种抑制需要治疗的患者中血管生成的方法, 该方法包括向患者施用有效数量的至少一种(通常一种)式 I 化合物, 并施用至少一种已知的抗血管生成化合物。

本发明还提供一种抑制需要治疗的患者中血管生成的方法, 该方法包括对患者施用治疗有效量的至少一种(通常一种)式 I 化合物, 并施用至少一种已知的抗血管生成化合物, 其中该已知的抗血管形成化合物是选自: 马立马司他、AG3340、Col-3、新伐司他、BMS-275291、沙利度胺、角鲨胺、内皮生长抑素、SU-5416、SU-6688、干扰素- α 、抗-VEGF 抗体、EMD121974、CAI、白介素-12、IM862、血小板因子-4、Vitaxin、血管生成抑素、苏拉明、TNP-470、PTK-787、ZD-6474、ZD-101、Bay 129566、CGS 27023A、VEGF 受体激酶抑制剂、泰索帝和泰素(紫杉醇注射液)。

本发明还提供一种治疗需要治疗的患者的以下疾病的方法: 齿龈炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波济肉瘤伴生病毒和动脉粥样硬化, 该方法包括向患者施用治疗有效量的至少一种(通常一种)式 I 化合物。

本发明还提供一种对于需要治疗的患者治疗血管生成性眼病(例如眼炎, 如眼色素层炎, 早产儿视网膜病变、糖尿病视网膜病、黄斑变性(优选湿型)和角膜新血管形成)的方法, 该方法包括对患者施用有效数量的至少一种(通常一种)式 I 化合物。

本发明还提供一种对需要治疗的患者治疗以下疾病的方法: 牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、成人呼吸道疾病、关节炎、肠炎、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、脓毒性休克、内毒素休克、革兰阴性脓毒症、毒性休克综合症、中风、心肾再灌注损伤、血管球性肾炎、血栓形成、阿尔茨海默病、移植物抗宿主反应、同种异体移植排斥、疟疾、急性呼吸窘迫综合症、延迟型超敏反应、动脉粥样硬化、脑与心脏缺血、骨关节炎、多发性硬化症、再狭窄、血管

生成、骨质疏松、齿龈炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV(即, 艾滋病)、卡波济肉瘤伴随病毒、脑膜炎、囊性纤维变性、早产、咳嗽、瘙痒、多器官机能障碍、创伤、劳损、扭伤、挫伤、牛皮癣关节炎、疱疹、脑炎、中枢神经系统脉管炎、创伤性脑损伤、中枢神经系统肿瘤、蛛网膜下出血、手术后创伤、间质性肺炎、超敏反应、结晶诱发关节炎、急性和慢性胰腺炎、急性酒精中毒肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性鼻窦炎、血管形成眼病、眼炎、早产儿视网膜病变、糖尿病视网膜病变、黄斑变性(优选湿型)和角膜新血管形成、多肌炎、脉管炎、痤疮、胃和十二指肠溃疡、乳糜泻、食管炎、舌炎、气道阻塞、气道反响过强、支气管扩张、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性支气管炎、肺源性心脏病、咳嗽、呼吸困难、肺气肿、高碳酸血症、膨胀过度、血氧过少、组织内氧过多诱发的炎症、缺氧、手术性肺体积减小、肺纤维变性、肺动脉高血压、右心室肥大、与连续非卧床腹膜透析(CAPD)有关的腹膜炎、粒细胞埃立克体病、类肉瘤病、小气道病、通风与血流灌注比值失调、喘鸣、感冒、痛风、酒精中毒肝病、狼疮、烧伤治疗、牙周炎、移植物再灌注损伤和早期移植, 所述方法包括对患者施用有效数量的至少一种(通常一种)式I化合物。

本发明还提供一种对需要治疗的患者治疗趋化因子(即, CXC趋化因子)介导的疾病的方法, 该方法包括对患者施用至少一种(通常一种)式I化合物和与其组合的至少一种(通常一种)可用于治疗趋化因子介导的疾病的其它药物(例如, 药品, 药剂或治疗剂)。

本发明还提供一种对需要治疗的患者治疗趋化因子介导的疾病的方法, 该方法包括对患者施用至少一种(通常一种)式I化合物和与其组合的至少一种(通常其它药物(例如, 药品、药剂或治疗剂), 该药物是选自:

- a) 抗风湿疾病调修药物;
- b) 非甾类消炎药;
- c) COX-2 选择性抑制剂;
- d) COX-1 抑制剂;
- e) 免疫抑制剂;
- f) 甾族化合物;
- g) 生物响应调节剂; 和

h) 其它消炎药或可用于治疗趋化因子介导疾病的治疗药物。

本发明化合物还提供一种对需要治疗的患者治疗肺部疾病（例如 COPD、哮喘或囊性纤维变性）的方法，该方法包括对患者施用治疗有效数量的至少一种（通常一种）式 I 化合物和与其组合的至少一种（通常一种）化合物，该化合物是选自：糖皮质类固醇、5-脂氧合酶抑制剂、 β -2 肾上腺素受体激动剂、毒蕈碱样 M1 拮抗剂、毒蕈碱样 M3 拮抗剂、毒蕈碱样 M2 激动剂、WK3 拮抗剂、LTB4 拮抗剂、半胱氨酸白三烯拮抗剂、支气管扩张药、PDE4 抑制剂、PDE 抑制剂、弹性蛋白酶抑制剂、MMP 抑制剂、磷脂酶 A2 抑制剂、磷脂酶 D 抑制剂、组胺 H1 拮抗剂、组胺 H3 拮抗剂、多巴胺激动剂、腺苷 A2 激动剂、NK1 和 NK2 拮抗剂、GABA-b 激动剂、伤害感受肽激动剂、祛痰药、粘液溶解药、减充血药、抗氧化剂、抗-IL-8 抗体、抗-IL-5 抗体、抗-IgE 抗体、抗-TNF 抗体、IL-10、粘连分子抑制剂和生长激素。

本发明还提供一种治疗需要治疗的患者中多发性硬化症的方法，该方法包括对患者施用治疗有效量的至少一种（通常一种）式 I 化合物和与其组合的选自乙酸格拉默、糖皮质类固醇、氨甲蝶呤、硫唑嘌呤、米托蒽醌、趋化因子抑制剂和 CB2-选择性抑制剂。

本发明还提供一种治疗需要治疗的患者中多发性硬化症的方法，该方法包括对患者施用治疗有效量的至少一种（通常一种）式 I 化合物和与其组合的选自氨甲蝶呤、环孢菌素、来氟米特、抑氮磺吡啶、倍他米松、 β -干扰素、乙酸格拉默、泼尼松、etonercept 和英夫利昔单抗。

本发明还提供一种治疗需要治疗的患者中类风湿性关节炎的方法，该方法包括对患者施用治疗有效量的至少一种（通常一种）式 I 化合物和与其组合的至少一种（通常一种）化合物，后者是选自：COX-2 抑制剂、COX 抑制剂、免疫抑制剂（例如氨甲蝶呤、环孢菌素、来氟米特和柳氮磺吡啶）、甾族化合物（例如倍他米松、可的松和地塞米松）、PDE IV 抑制剂、抗-TNF- α 化合物、MMP 抑制剂、糖皮质类固醇、趋化因子抑制剂、CB2-选择性抑制剂，以及适应治疗类风湿性关节炎的其它类别的化合物。

本发明还提供一种治疗需要治疗的患者中的中风和心脏再灌注损伤的方法，该方法包括向患者施用治疗有效量的至少一种（通常一种）

式 I 化合物和与其组合的至少一种化合物，后者是选自溶栓药（例如，替奈普酶、TPA、阿替普酶）、抗血小板药（例如血小板表面糖蛋白 IIb/IIIa）、拮抗剂（例如阿昔单抗和 eptifibatide）、抗凝血剂（如肝素）以及适应治疗类风湿性关节炎的其它化合物。

- 5 本发明还提供一种治疗需要治疗的患者中的中风和心脏再灌注损伤的方法，该方法包括向患者施用治疗有效量的至少一种（通常一种）式 I 化合物和与其组合的选自替奈普酶、TPA、阿替普酶、阿昔单抗、eptifibatide 和肝素的至少一种化合物。

- 10 本发明还提供一种治疗需要治疗的患者的牛皮癣的方法，该方法包括向患者施用治疗有效量的至少一种（通常一种）式 I 化合物和与其组合的选自免疫抑制剂（例如氨甲蝶呤、环孢菌素、来氟米特和柳氮磺吡啶）、甾族化合物（例如倍他米松）和抗-TNF- α 化合物（例如 etanercept 和英夫利昔单抗）的至少一种化合物。

- 15 本发明还提供含有至少一种（通常一种）式 I 化合物和一种可药用载体的药物组合物。

本发明还提供一种药物组合物，其中含有至少一种（通常一种）式 I 化合物和以上公开的至少一种（通常一种）其它试剂、药物、抗体和/或抑制剂，以及一种可药用的载体。

20 优选实施方案详述

除非另外说明，以下定义适用于整篇说明书和权利要求。不管一个名词是使用其本身还是与其它名词结合使用，这些定义均适用。因此，“烷基”的定义既适用于“烷基”，也适用于“烷氧基”等的“烷基”部分。

- 25 当任何变量（例如芳基、 R^1 ）在任何组分中出现一次以上时，每次出现时它的定义与它在其它每次出现时的定义无关。另外，取代基和/或变量的组合只是在该组合形成稳定化合时才是容许的。

“有效数量”是指治疗上可接受的数量（即，该数量提供所希望的治疗效果）。

- 30 “至少一种”是指一种或多种（例如 1-3、1-2 或 1 种）。

“组合物”包括其中含有特定数量的特定组分的产物，以及由特定数量的特定组分的结合直接或间接形成的任何产物。

用来描述本发明治疗方法中式 I 化合物与其它药物一起给药的“与其组合”，是指式 I 化合物与其它药物在分别的剂型中顺序或同时给药，或者在同一剂型中同时给药。

“哺乳动物”包括人类，并且优选指人类。

5 “一个多个”意味着至少一个（例如 1-3、1-2 或 1）。

“患者”包括人和其它哺乳动物，优选人。

“前药”表示通过例如在血液中水解，在体内迅速转化成以上化学式母体化合物的化合物。在 T.Higuchi 和 V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, A.C.S. Symposium Series, 以及 Edward B. Roelre 编著的 Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中有充分的讨论，这两本书均在本文引用作为参考。

“烷基”是指有 1-20 个碳原子、优选 1-12 个碳原子，更优选 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃链。

15 “烷氧基”是指烷基-O-基团，其中烷基的定义如上。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。与母体部分的键合是通过醚氧原子。

“链烯基”是指有至少一个碳-碳双键和 2-20 个碳原子、优选 2-12 个碳原子、更优选 2-6 个碳原子的直链或支链脂族烃基。链烯基的非限制性实例包括：乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基和癸烯基。

20 “炔基”是指有至少一个碳-碳三键和 2-15 个碳原子、优选 2-12 个碳原子、更优选 2-4 个碳原子的直链或支链脂族烃基。炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正戊炔基和癸炔基。

“芳基”指芳族单环系或其中至少一个环是芳族环的多环系，含有约 6-14 个碳原子，优选含 6-10 个碳原子。合适的芳基的非限制性实例包括：苯基、萘基、蒽基、四氢萘基、2,3-二氢化蒽基、蒎基和芴基。芳基可以是未被取代的或者被独立选自以下基团的一、二或三个取代基取代：低级烷基、卤素、氰基、硝基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羧基、羧烷基、甲酰胺、巯基、硫氨基、氨基、烷氨基、二烷基氨基、磺基、磺酰氨基、芳基和杂芳基。

“芳烷基”是指与如以定义的烷基键合的如上定义的芳基，其中烷基与母体部分结合。合适的芳烷基的非限制性实例包括苄基、苯乙基和萘甲基。

5 “环烷基”是指有 3-10（例如 3-7）个碳原子、优选 5-10 个碳原子、更优选 5-7 个碳原子，并且有 1-3 个环的饱和碳环。环烷基的非限制性实例包括：环丙基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基和金刚烷基。

“环烷基烷基”是指通过烷基与母体部分结合环烷基。非限制性实例包括：环丙基甲基和环己基甲基。

10 “环烯基”是指含有 3-10 个碳原子，优选 5-10 个碳原子，并且有至少一个碳-碳双键的非芳族单或多环系。优选的环烯基环有 5-7 个碳原子。环烯基的非限制性实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和降冰片烯基。

15 “氟烷基”表示被一或多个氟原子取代的直链或支链饱和烃链（例如，含 1-20 个碳原子的碳链）。

“卤基”是指氟、氯、溴或碘基。

“卤代烷基”是指其中烷基上的一或多个氢原子被以上定义的卤基取代的以上定义的烷基。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

20 “杂芳基”是指 5-14、优选 5-10 元的单独的或苯并稠合的芳香环，其中含有独立选自-O-、-S-和-N=的 1-3 个杂原子，条件是该环不具有相邻的氧和/或硫原子。优选的杂芳基含 5-6 个环原子。杂芳基的氮原子可以任选地被氧化成相应的 N-氧化物。杂芳基可以是未被取代的或是被独立选自低级烷基、卤基、氰基、硝基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羧基、羧烷基、甲酰胺、硫氢基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的一、二或三个取代基取代。杂芳基的非限制性实例包括：吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并

25

30

氮杂吡啶基、1,2,4-三嗪基和苯并噻唑基。

“杂芳基烷基”是指与以上定义的烷基键合的以上定义的杂芳基，其中通过烷基与母体部分键合。

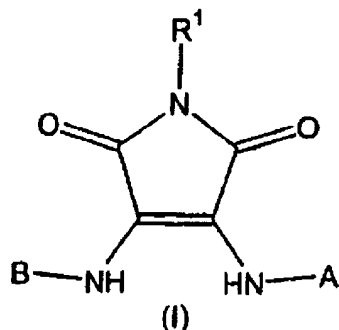
“杂环酸性官能基”包括诸如吡咯、咪唑、三唑、四唑等基团。

- 5 “杂环基”或者“杂环的”或“杂环烷基”是指非芳族饱和单环或单环体系（即，饱和碳环或环系），含有 3-10 个环原子（例如 3-7 个环原子），优选 5-10 个环原子，其中环系内的一个或多个原子是非碳元素，例如单独的或组合的氮、氧或硫。在该环系中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环有 5-6 个环原子。杂环的氮或硫原子可以
10 任选地被氧化成相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S, S-二氧化物。实例包括但不限于：环氧乙烷、氧杂环丁基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、乙内酰脲、戊内酰胺、吡咯烷酮、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基和四氢硫代吡喃基。

- 15 N-氧化物可以在 R 取代基内存在的叔氮原子上或杂芳环取代基内的=N-上形成，并被包括在式 (I) 化合物之内。

以下溶剂和试剂在本文中用下述缩写表示：四氢呋喃 (THF)，乙醇 (EtOH)，甲醇 (MeOH)，乙酸 (HOAc 或 AcOH)，乙酸乙酯 (EtOAc)，N, N-二甲基甲酰胺 (DMF)，三氟乙酸 (TFA)，三氟乙酸酐 (TFAA)，
20 1-羟基苯并三唑 (HOBt)，间氯过苯甲酸 (MCPBA)，三乙胺 (Et₃N)，乙醚 (Et₂O)，氯甲酸乙酯 (ClCO₂Et)，和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (DEC)。

本发明的新化合物用式 (I) 表示：



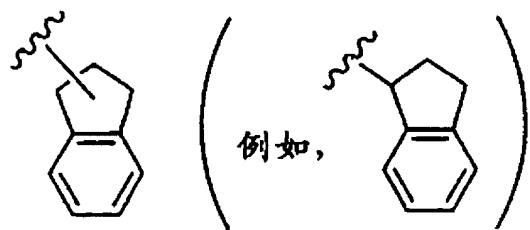
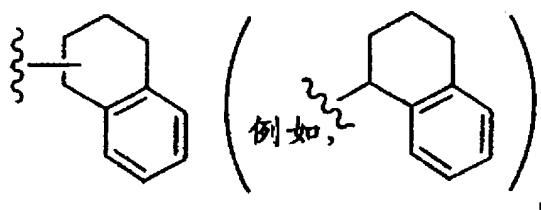
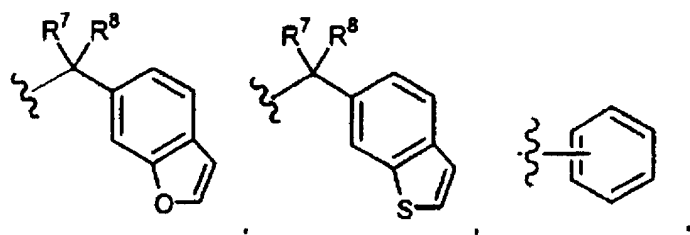
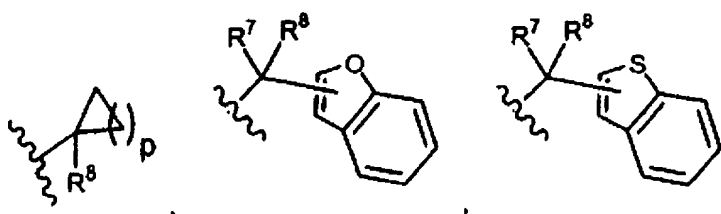
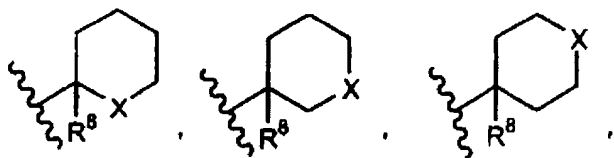
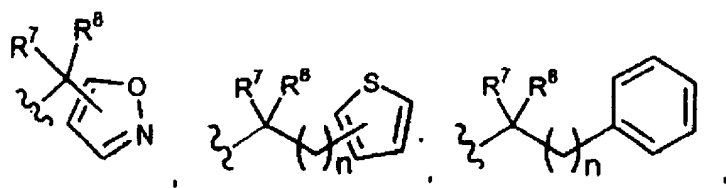
25

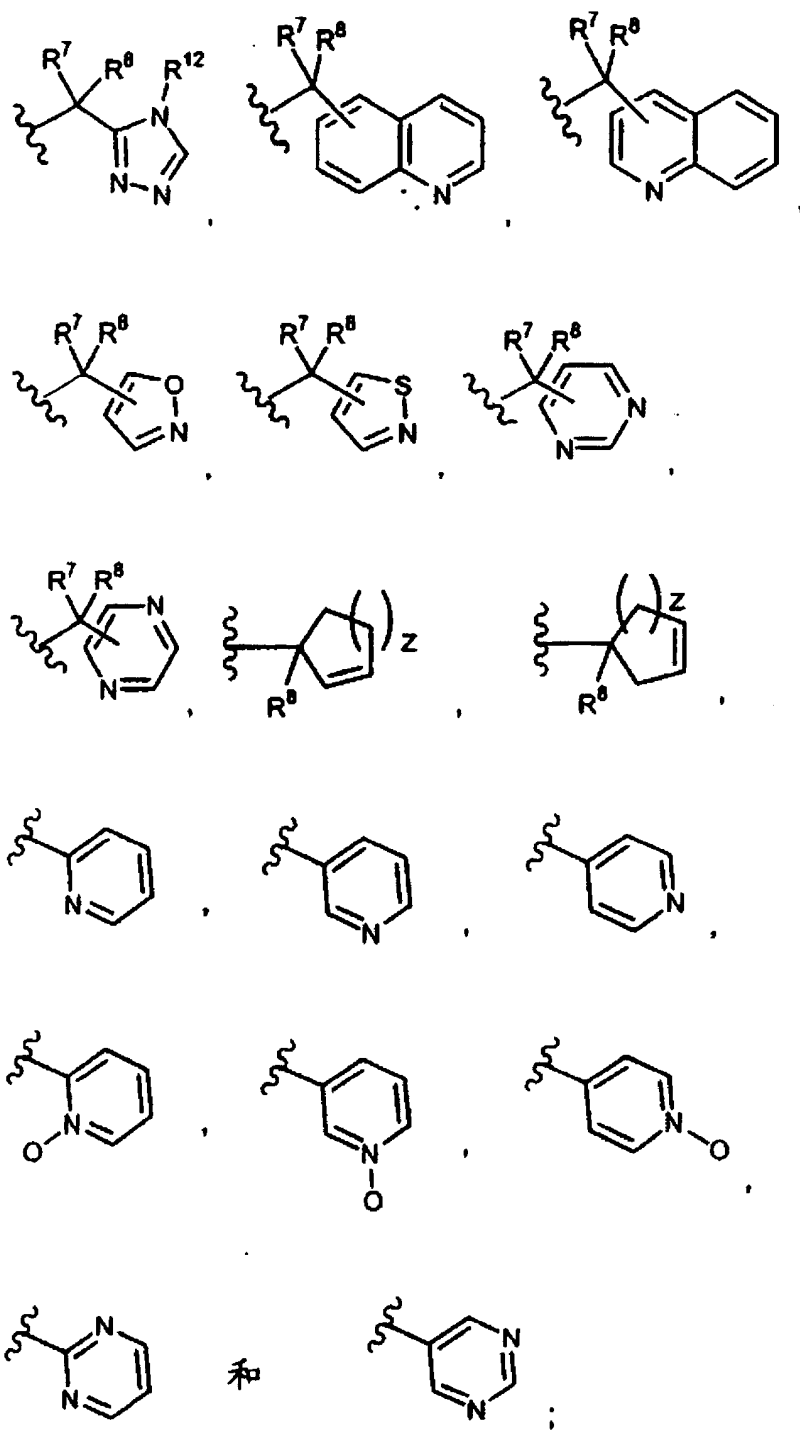
或是其可药用的盐或溶剂化物。

R^1 是选自 H, 芳基、杂芳基、烷基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基, 它们可任选地被选自以下基团的一个或多个取代基取代:

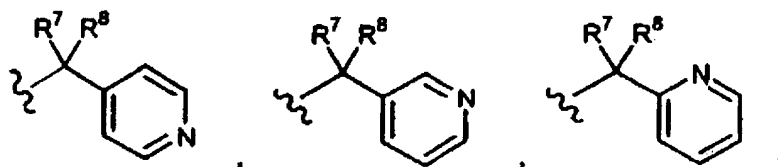
- 5
- a) H,
 - b) 卤素,
 - c) $-CF_3$,
 - d) $-COR^{13}$,
 - e) $-OH$,
 - f) $-NR^{13}R^{14}$,
 - g) $-NO_2$,
 - h) 氰基,
 - i) $-SO_2OR^{13}$,
 - j) $-Si(\text{烷基})$,
 - k) $-Si(\text{芳基})$,
 - l) $-CO_2R^{13}$,
 - m) $-CONR^{13}R^{14}$,
 - n) $-SO_2NR^{13}R^{14}$,
 - o) $-SO_2R^{13}$,
 - p) $-OR^{13}$,
 - q) $-NR^{13}R^{14}$,
 - r) $-O(C=O)R^{13}$,
 - s) $-O(C=O)NR^{13}R^{14}$,
 - t) $-NR^{13}COR^{14}$ 和
 - u) $-NR^{13}CO_2R^{14}$;

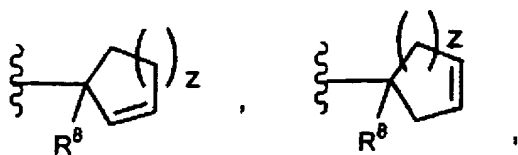
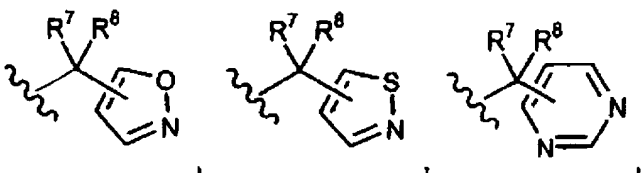
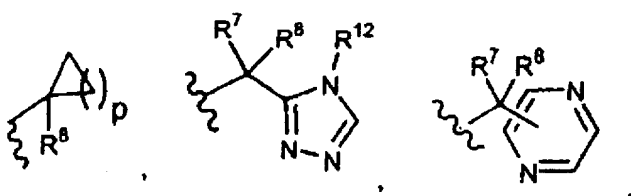
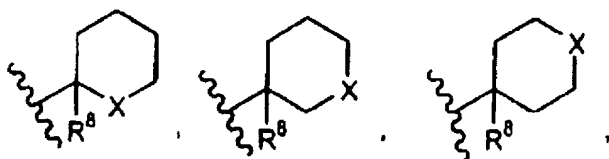
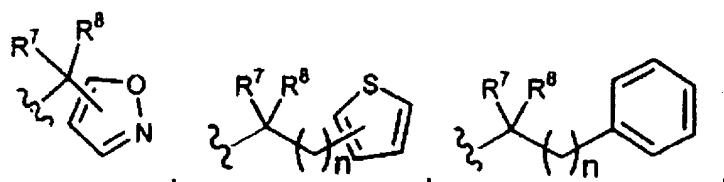
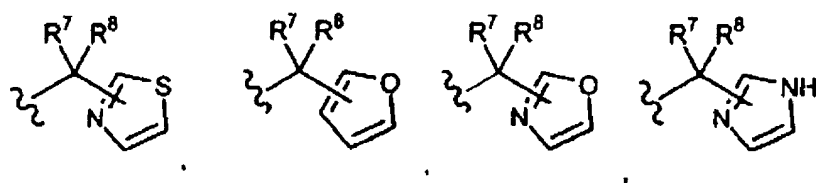
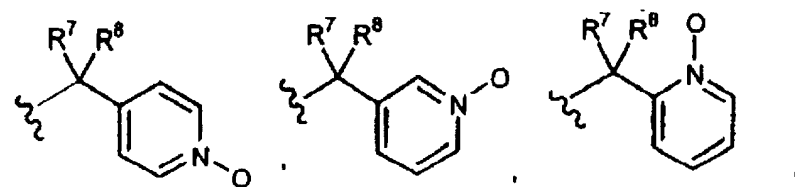
A 是选自以下基团:

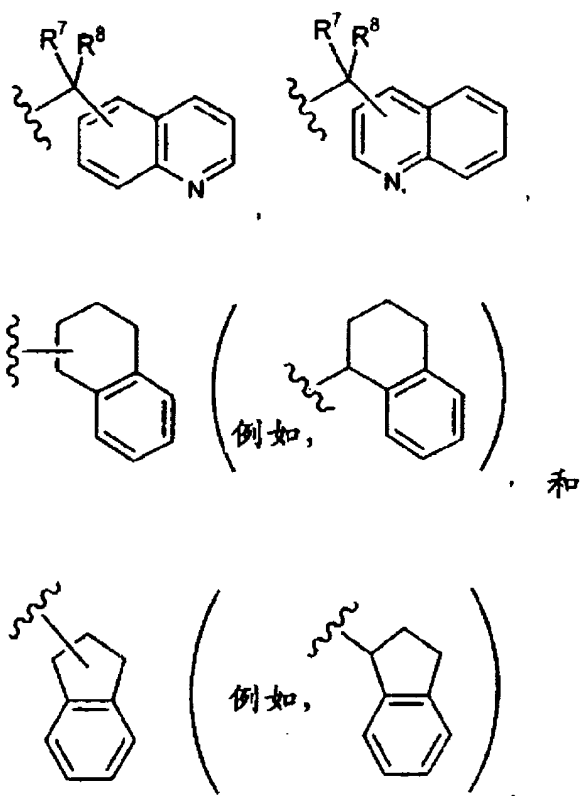




(2)

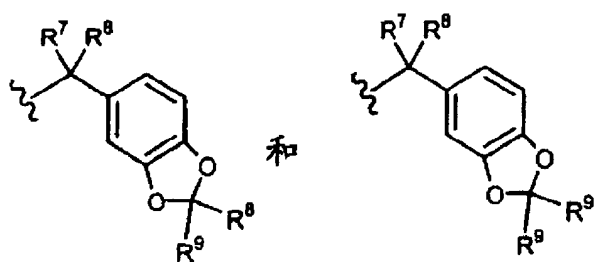






其中以上 A 基团的一个或两个环被 1-6 个独立选自 R^9 基团的取代基取代;

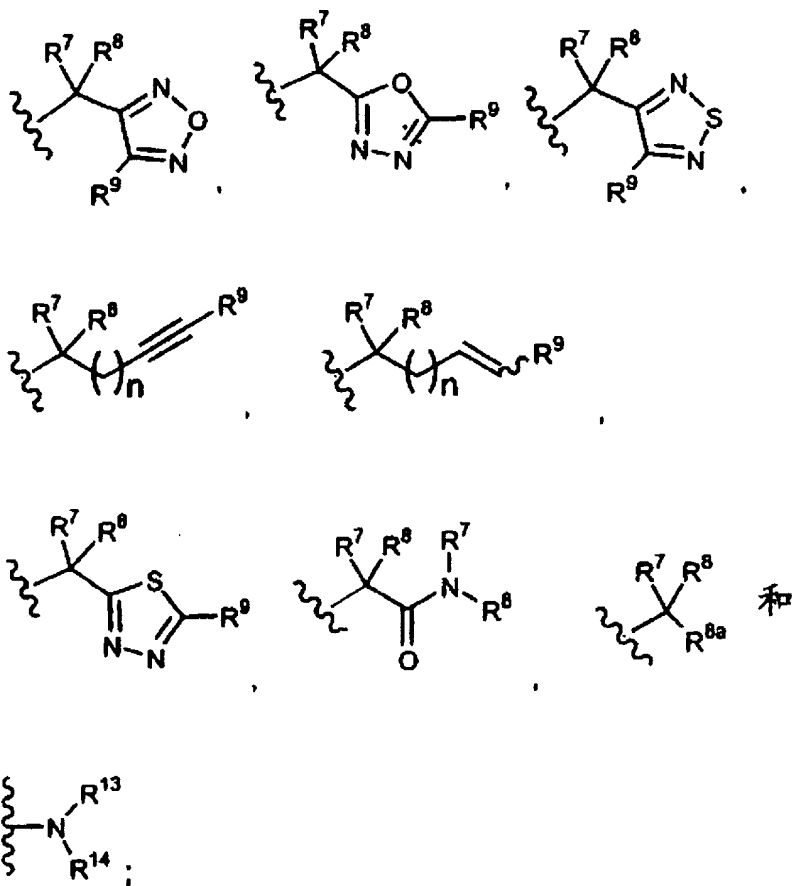
(4)



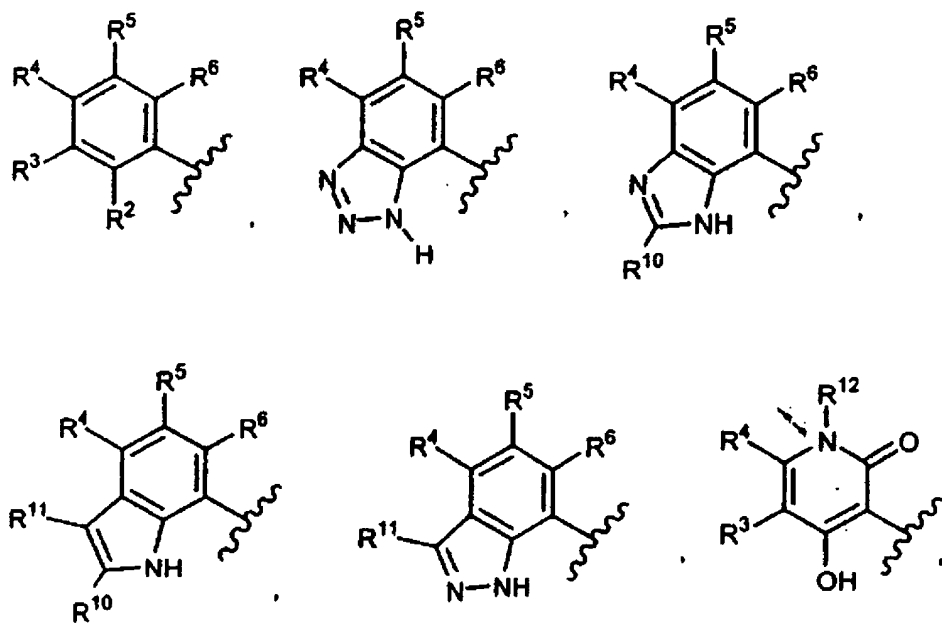
5

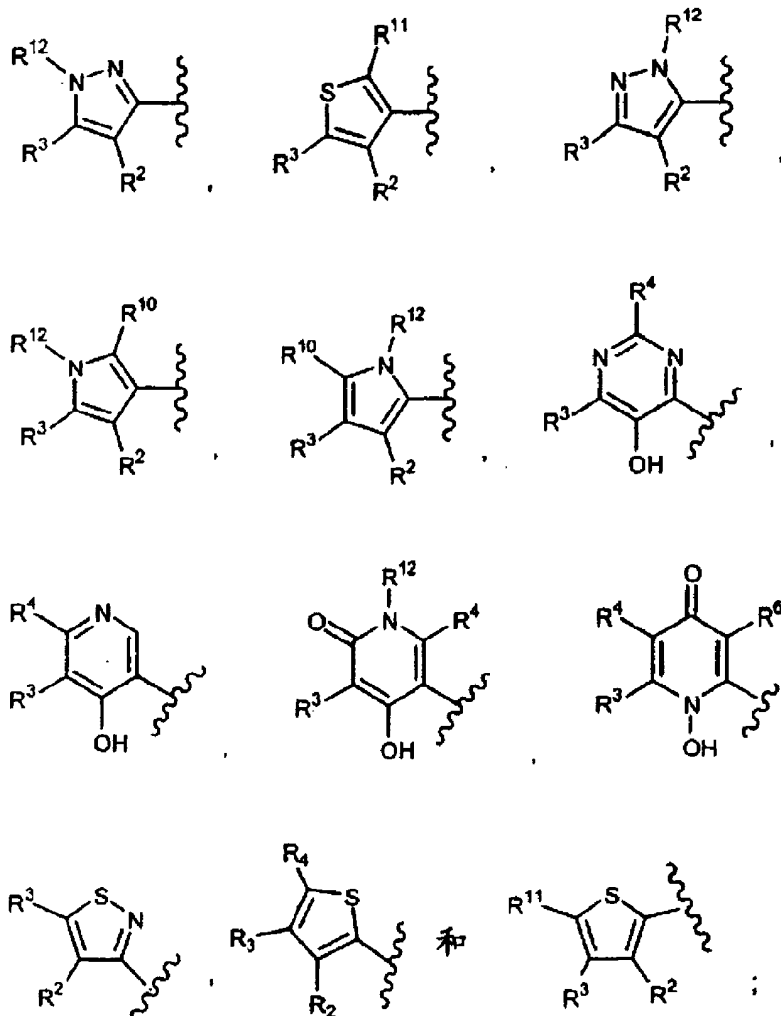
其中以上 A 基团的苯环被彼此独立地选自 R^9 基团的 1-3 个取代基取代; 和

(5)



B 是选自以下基团:





n 是 0 至 6;

p 是 1 至 5;

x 是 O、NH 或 S;

5

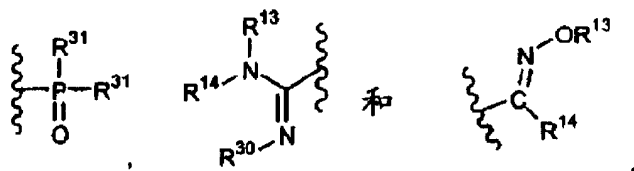
z 是 1 至 3;

R² 选自以下基团: 氢, OH, -C(O)OH, -SH, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NHC(O)R¹³, -NHSO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OH, -S(O)₂OH, -OC(O)R¹³, 未被取代的杂环酸性官能基, 取代的杂环酸性官能基; 其中在取代的杂环酸性官能基上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自构成 R⁹ 基的基团;

10

各 R³ 和 R⁴ 独立地选自以下基团: 氢, 氰基, 卤素, 烷基, 烷氧基, -OH, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NHR¹⁷, -

$C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO(t)NR^{13}R^{14}$, $-SO(t)R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, 未被取代的或取代的芳基, 未被取代的或取代的杂芳基,



- 5 其中在取代的芳基上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自 R^9 基团, 而在取代的杂芳基上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自 R^9 基团;
各 R^5 和 R^6 彼此相同或不同, 独立地选自以下基团: 氢, 卤素, 烷基, 烷氧基, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO(t)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, 氰基, 未被取的或取代的芳基, 和未被取代的或取代的杂芳基; 其中取代的芳基上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自 R^9 基团, 而在取代的杂芳基上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自 R^9 基团;
10 各 R^7 和 R^8 独立地选自以下基团: H, 未被取代的或取代的烷基, 未被取代的或取代的芳基, 未被取代的或取代的杂芳基, 未被取代的或取代的芳烷基, 未被取代的或取代的杂芳烷基, 未被取代的或取代的环烷基, 未被取代的或取代的环烷基烷基, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, 炔基, 链烯基和环烯基; 其中在被取代的 R^7 和 R^8 基团上有一个或多个 (例如 1 至 6 个) 取代基, 各取代基独立地选自以下基团:

- a) 卤素,
- b) $-CF_3$,
- c) $-COR^{13}$,
- d) $-OR^{13}$,
- e) $-NR^{13}R^{14}$,
- f) $-NO_2$,

- g) $-\text{CN}$,
- h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
- i) $-\text{Si}(\text{烷基})_3$, 其中各烷基独立选择,
- j) $-\text{Si}(\text{芳基})_3$, 其中各芳基独立选择,
- k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$, 其中各 R^{13} 独立选择,
- l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$,
- q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, 和
- s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

(氟烷基是被卤素取代的烷基的一个非限制性实例);

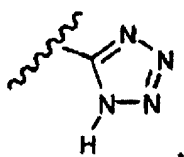
R^{8a} 是选自氢, 烷基, 环烷基和环烷基烷基;

各 R^9 独立地选自以下基团:

5

- a) $-\text{R}^{13}$,
- b) 卤素,
- c) $-\text{CF}_3$,
- d) $-\text{COR}^{13}$,
- e) $-\text{OR}^{13}$,
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- g) $-\text{NO}_2$,
- h) $-\text{CN}$,
- i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,
- l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,
- m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,
- n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,

o)



p) 被一个或多个(例如一个)-OH基团取代的烷基(例如 $-(CH_2)_qOH$, 其中 q 是 1-6, 通常是 1 至 2, 优选为 1),

q) 被一个或多个(例如一个) $-NR^{13}R^{14}$ 基团取代的烷基(例如 $-(CH_2)_qNR^{13}R^{14}$, 其中 q 是 1-6, 通常是 1 至 2, 优选是 1), 和

r) $-N(R^{13})SO_2R^{14}$ (例如, R^{13} 是 H, R^{14} 是烷基例如甲基);

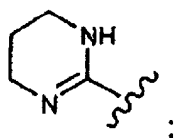
各 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自 R^{13} 基团, 例如氢和烷基(例如 C_1-C_6 烷基, 如甲基), 卤素, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, OH, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, SO_2R^{13} , $NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$ 和氰基;

R^{12} 是选自以下基团: 氢, $-C(O)OR^{13}$, 未被取代的或取代的芳基, 未被取代的或取代的杂芳基, 未被取代的或取代的芳烷基, 未被取代的或取代的环烷基, 未被取代的或取代的烷基, 未被取代的或取代的环烷基烷基, 以及未被取代的或取代的杂芳基烷基基团; 其中在被取代的 R^{12} 上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自 R^9 基团;

各 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自以下基团: H, 未被取代的或取代的烷基, 未被取代的或取代的芳基, 未被取代的或取代的杂芳基, 未被取代的或取代的芳烷基, 未被取代的或取代的杂芳基烷基, 未被取代的或取代的环烷基, 未被取代的或取代的环烷基烷基, 未被取代的或取代的杂环基, 未被取代的或取代的氟烷基, 以及未被取代的或取代的杂环烷基烷基(其中“杂环烷基”指杂环基); 其中在取代的 R^{13} 和 R^{14} 基团上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自以下基团: 烷基, $-CF_3$, $-OH$, 烷氧基, 芳基, 芳烷基, 氟烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, 条件是, R^{15} 不是氢、卤素和 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$; 或者

R^{13} 和 R^{14} 与它们在 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 和 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 基团中所连接的氮一起形成一个未被取代的或取代的饱和杂环(优选 3-7 元杂环), 该环可任选地含另外一个选自 O、S 和 NR^{18} 的杂原子, 其中在被取代的成环

R^{13} 和 R^{14} 基团上有 1-3 个取代基 (好, 在 R^{13} 和 R^{14} 基团与它们所结合的氮一起形成的环上有 1-3 个取代基), 各取代基独立地选自以下基团: 烷基, 芳基, 羧基, 羧烷基, 烷氧基, 烷氧基烷基, 芳烷基, 氟烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 氨基, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, 条件是, R^{15} 不是 H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、卤素和杂环链烯基 (即, 环中有至少一个并且优选有一个双键的杂环基) 例如



各 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基和杂芳基;
 R^{17} 是选自 $-SO_2$ 烷基、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2$ 环烷基和 $-SO_2$ 杂芳基;
 R^{18} 是选自 H、烷基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 和 $-C(O)NR^{19}R^{20}$;
 各 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自烷基, 芳基和杂芳基;
 R^{30} 是选自烷基, 环烷基, $-CN$, $-NO_2$ 或 $-SO_2R^{15}$, 条件是, R^{15} 不是
 氢;

各 R^{31} 独立地选自以下基团: 未被取代的烷基, 未被取代的或取代的芳基, 未被取代的或取代的杂芳基, 以及未被取代的或取代的环烷基; 其中在被取代的 R^{31} 基团上有 1-6 个取代基, 各取代基独立地选自烷基、卤素和 $-CF_3$;

各 R^{40} 独立地选自 H, 烷基和环烷基; 以及
 t 是 0、1 或 2。

本发明的一项实施方案涉及式 I 的前药和式 I 的可药用盐及溶剂化物的前药。

在本发明的一项实施方案中, 当式 I 中的 R^3 是 $-SO(t)NR^{13}R^{14}$ (例如 $OSO_2NR^{13}R^{14}$) 时, R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H 和烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基)。其实例包括但不限于: (1) $-SO_2NH_2$ 和 (2) $-SO_2NR^{13}R^{14}$, 其中 R^{13} 和 R^{14} 是相同或不同的烷基 (例如, 甲基、乙基、异丙基和叔丁基), 例如相同的烷基, 如 $-SO_2N(CH_3)_2$ 。

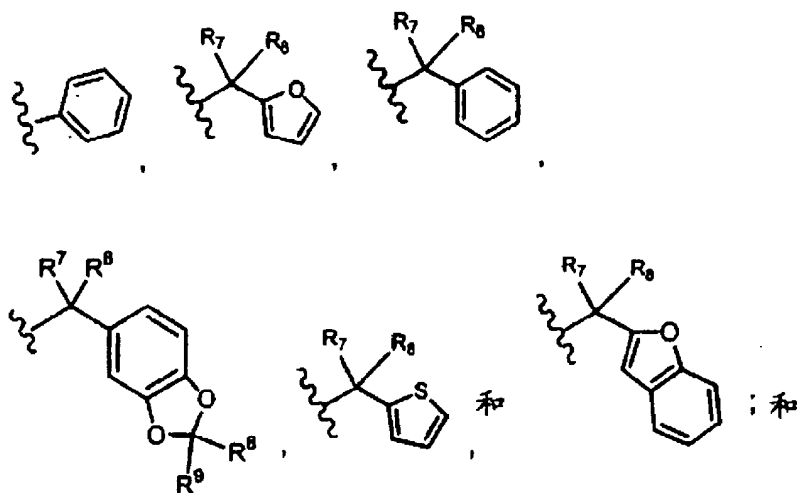
在本发明的另一实施方案中, 当式 I 中的 R^3 是 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 时, R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H 和烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基)。其

实例包括但不限于 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ，其中各 R^{13} 和 R^{14} 是相同或不同的烷基，例如相同的烷基，如 $-C(O)N(CH_3)_2$ 。

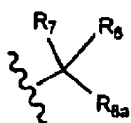
在本发明的又一实施方案中，式 I 中的取代基 A 是选自以下基团：

(1) 未被代取的和取代的以下基团：

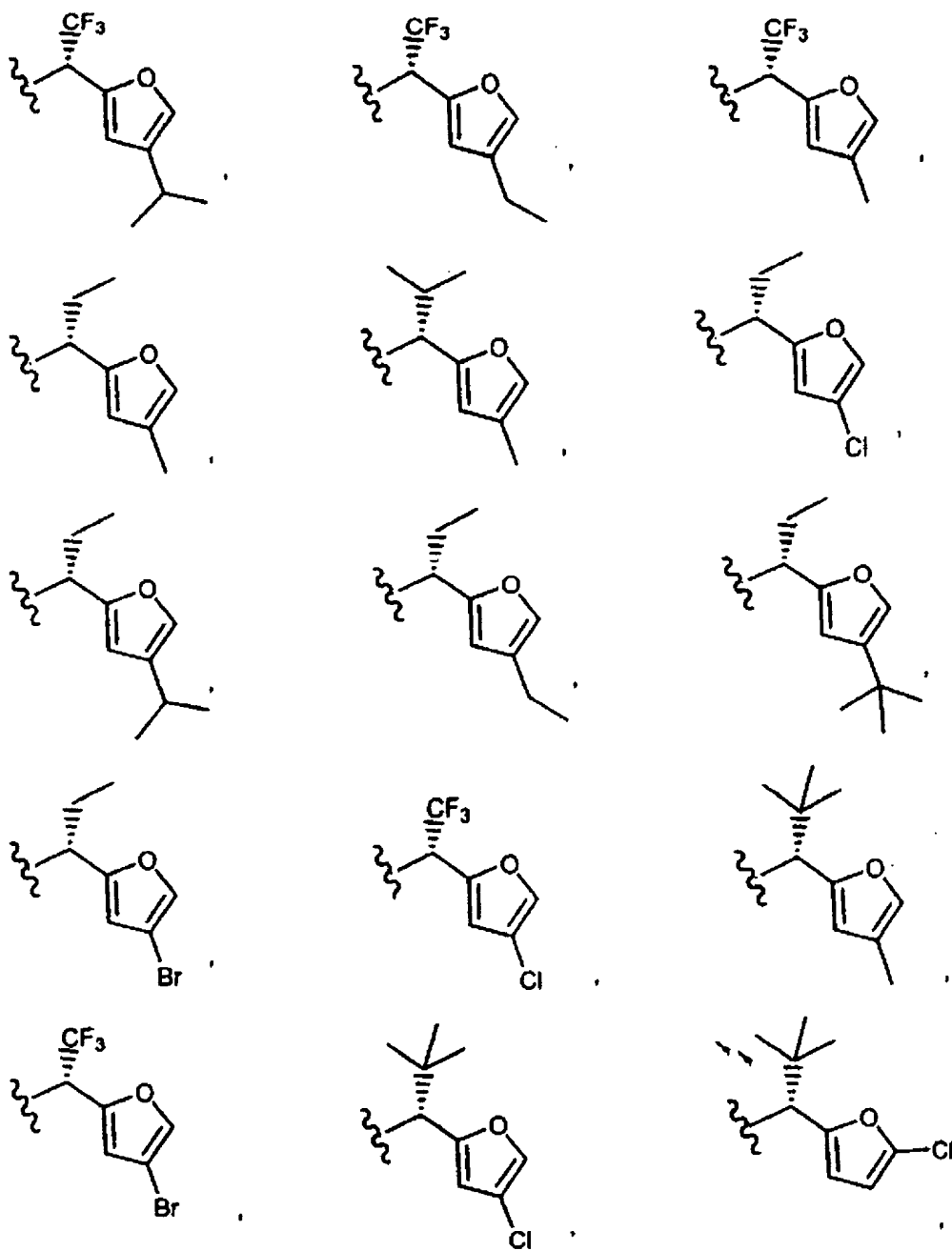
5

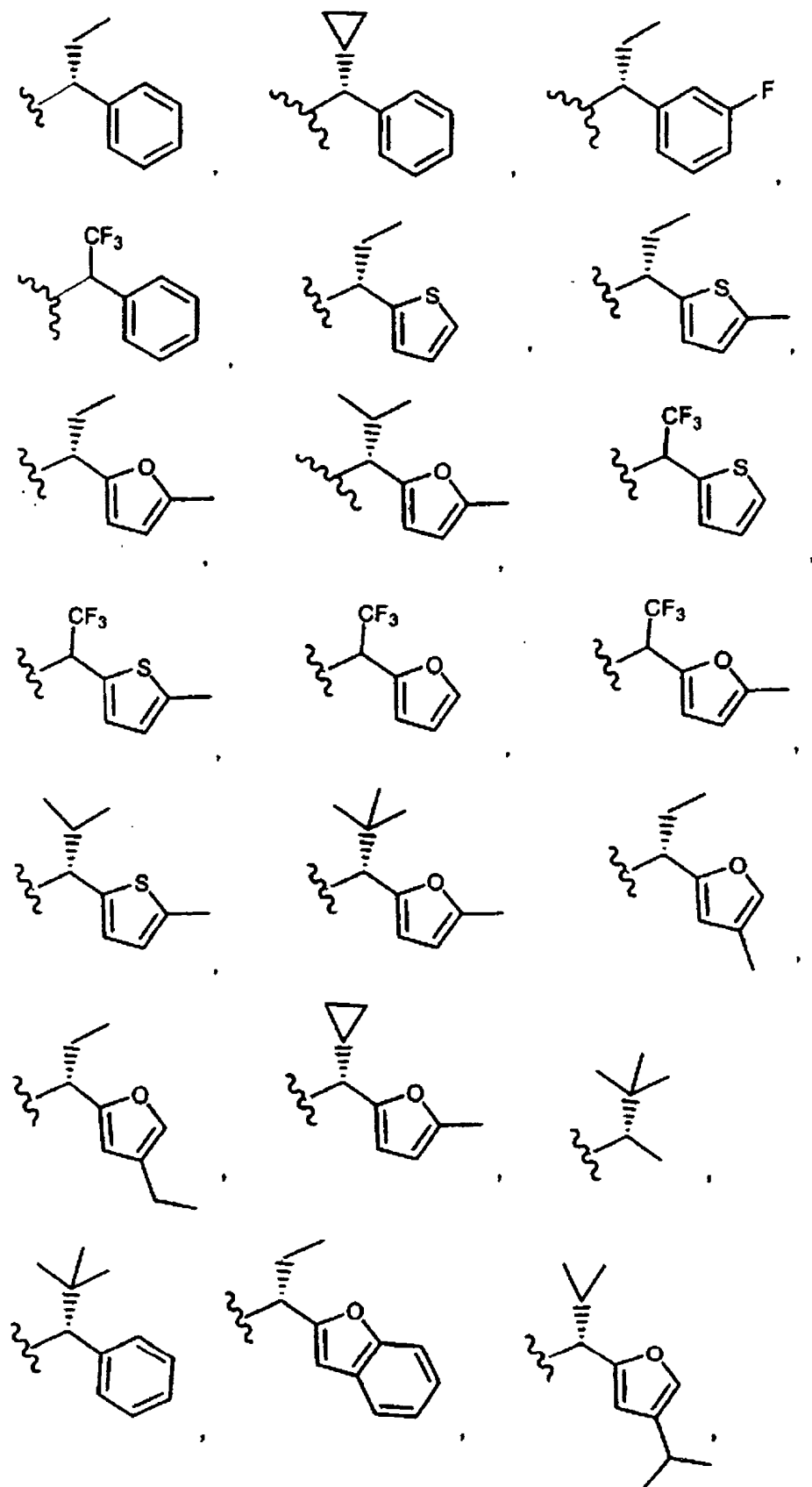


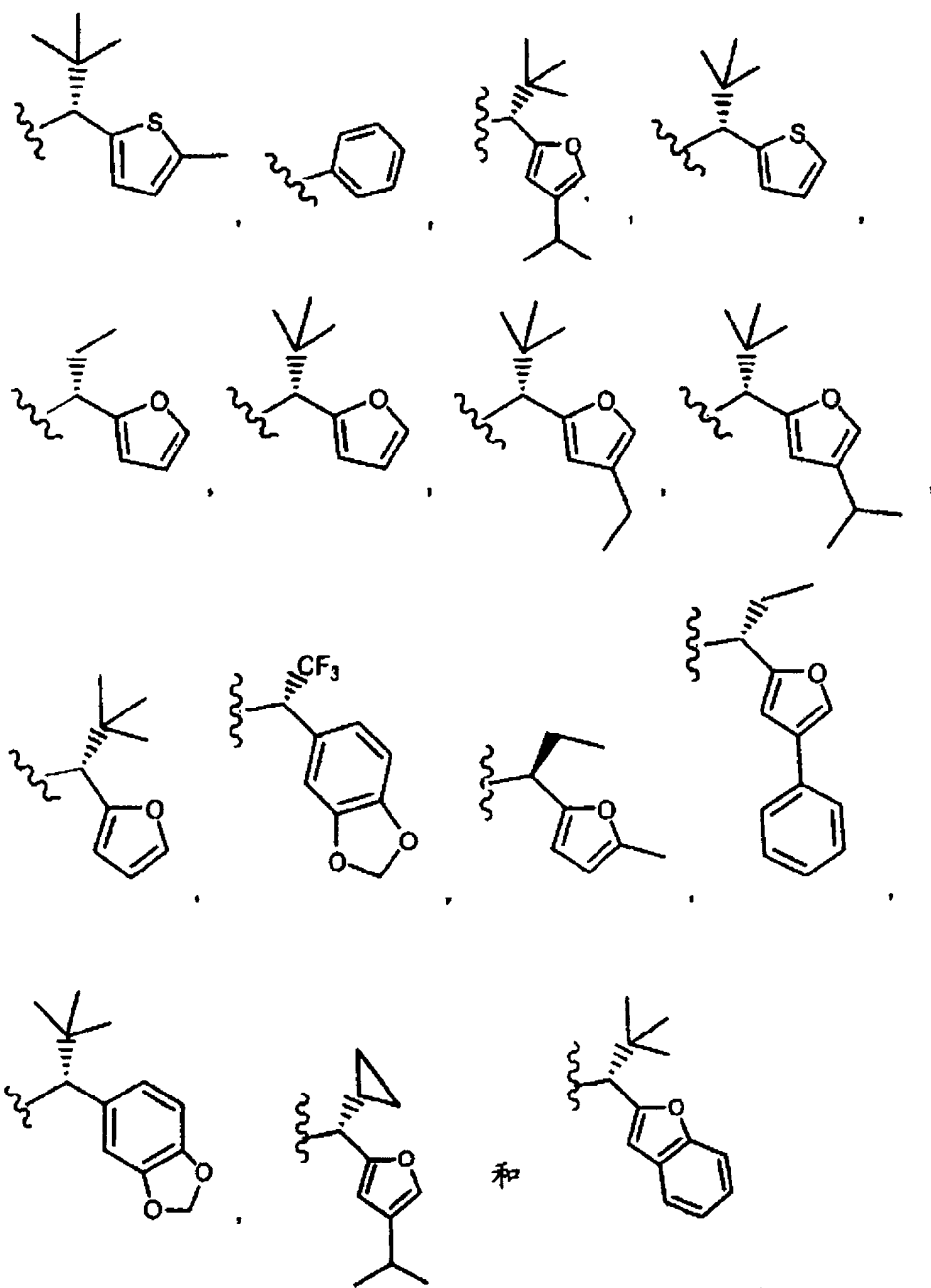
(2)



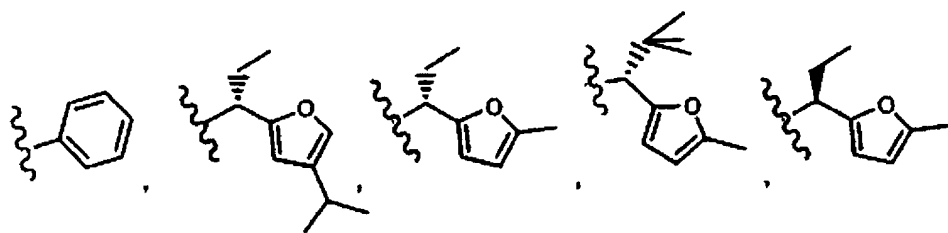
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 A 是选自以下基团：

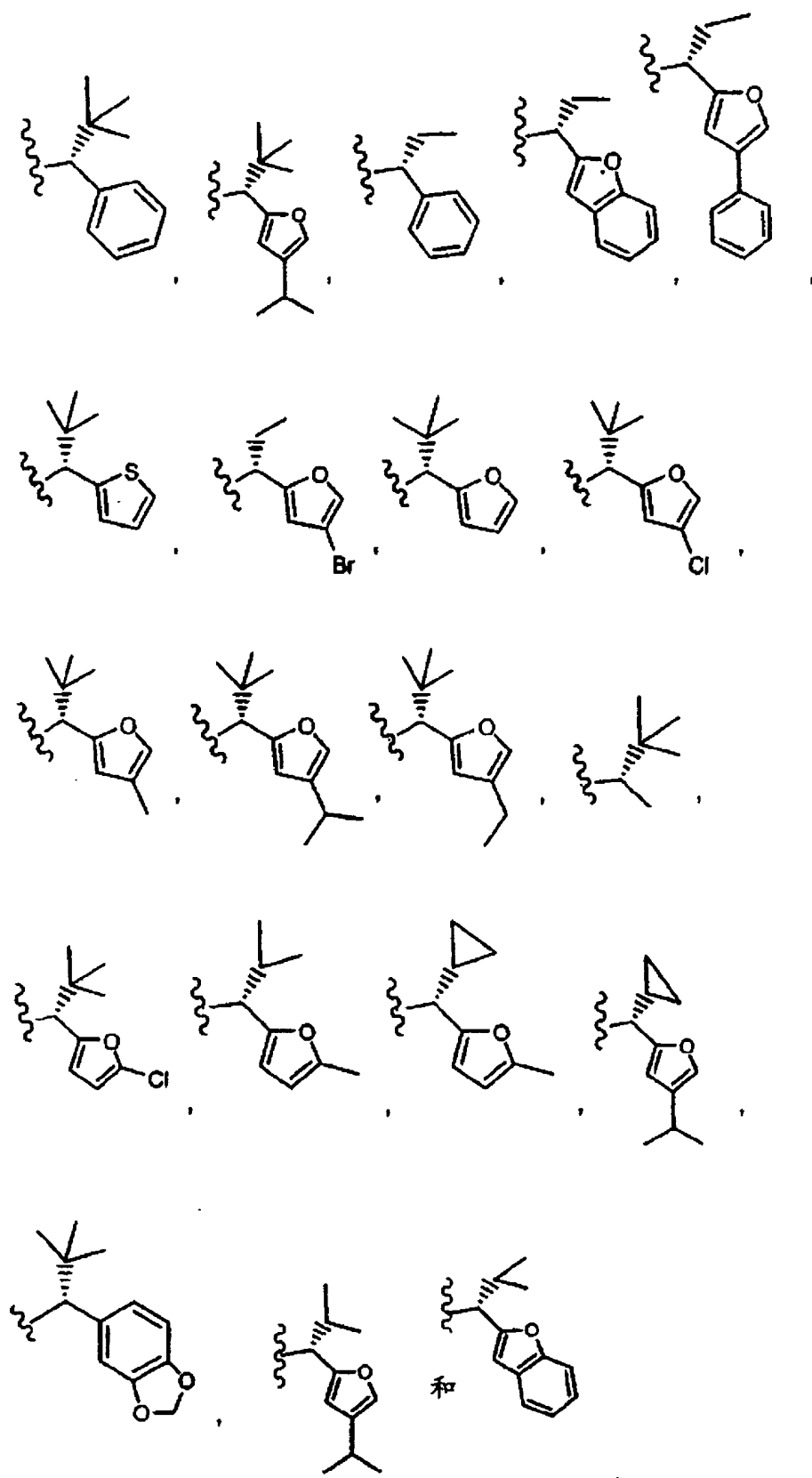




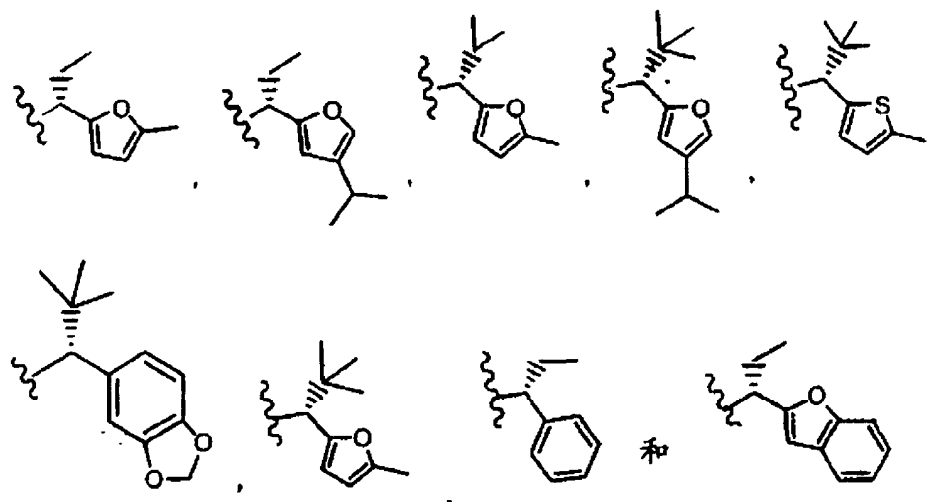


在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 A 是选自以下基团：

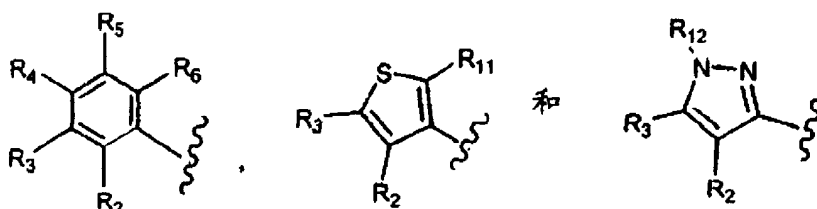




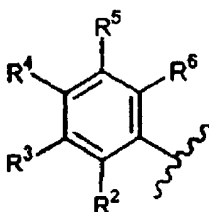
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 A 是选自以下基团：



在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是选自以下基团：

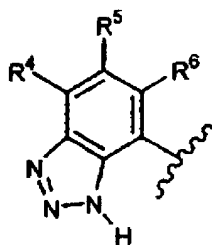


5 在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



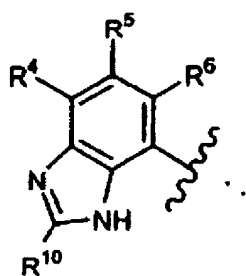
所有其它取代基均与以上对式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：

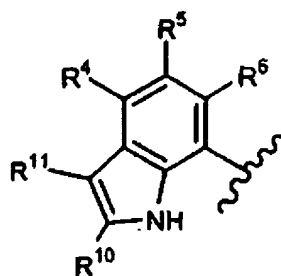


10 所有其它取代基均与以上对式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：

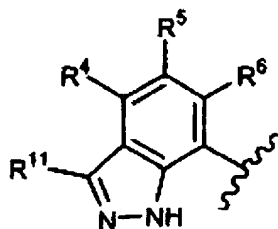


所以其它取代基均与以上对式 I 的定义相同。



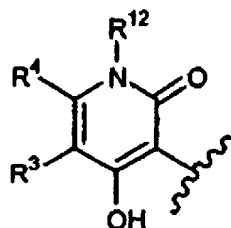
5 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

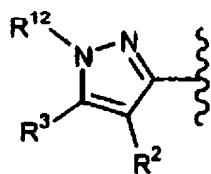
10 在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

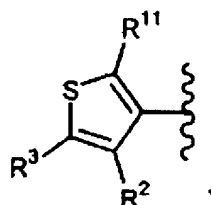
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：

15



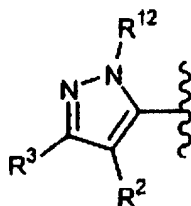
所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



5

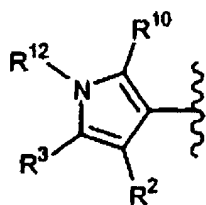
所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。



所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

10

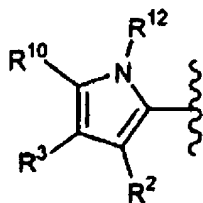
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

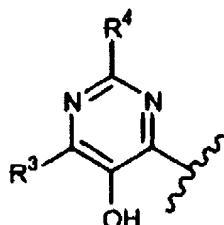
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：

15



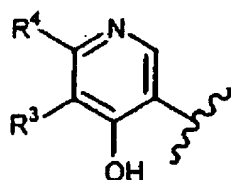
所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



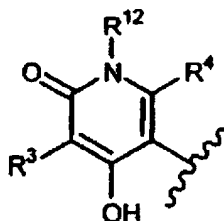
5 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

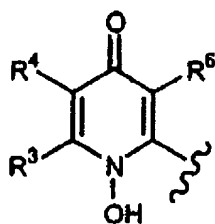
10 在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

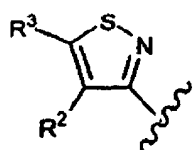
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：

15



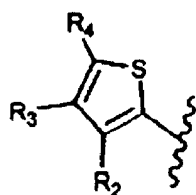
所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

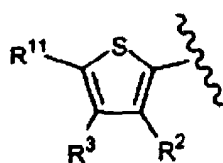
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



5

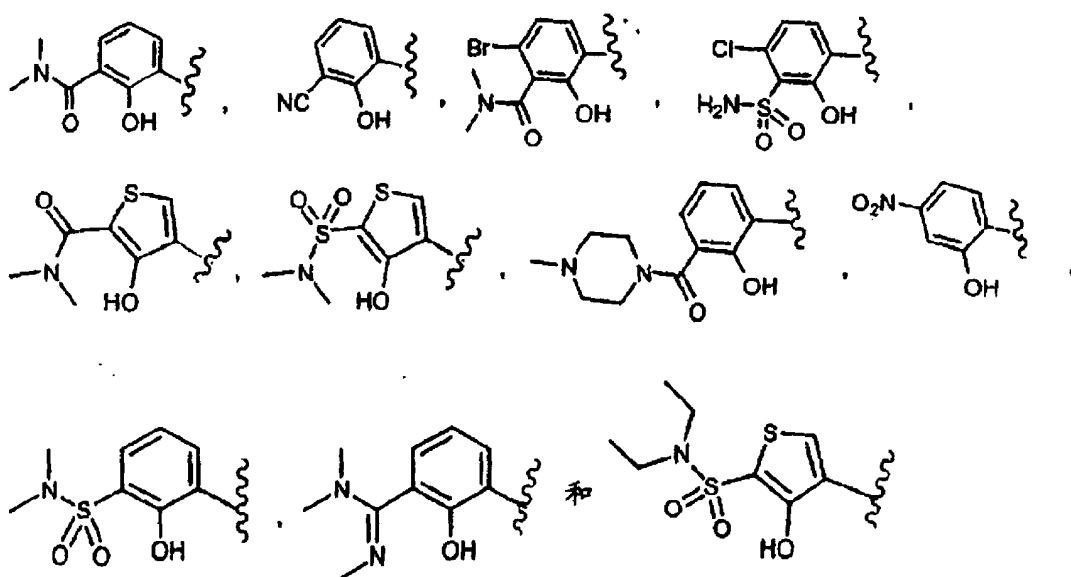
所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：

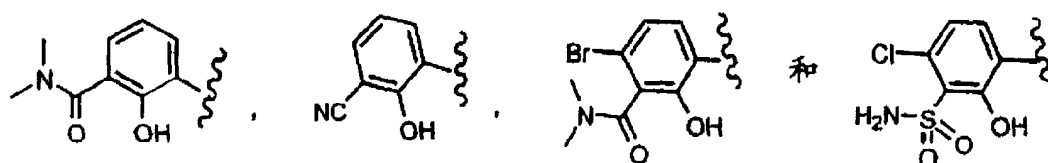


10 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是选自以下基团：

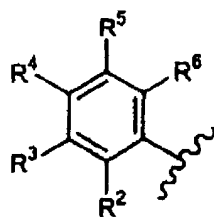


在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是选自以下基团：

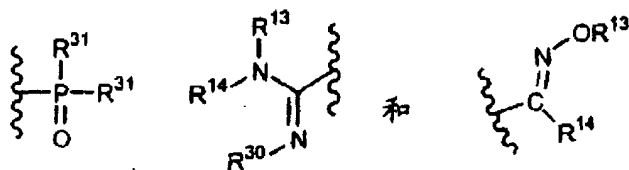


在本发明的另一实施方案中，B 是

5

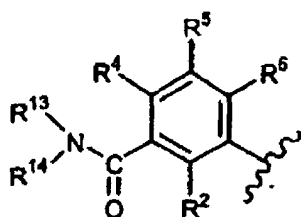


该 B 基团的 R^3 是选自 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ，



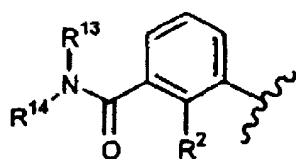
10 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



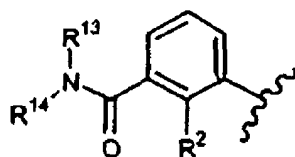
所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

15 在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



其中 R^1 是 $-OH$ ，所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

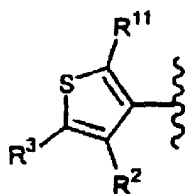
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



5

其中 R^1 是 $-OH$ ， R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H 和烷基（例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基）。

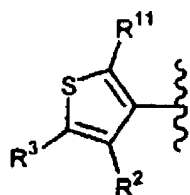
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



10

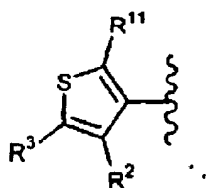
其中 R^{11} 是 H，所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



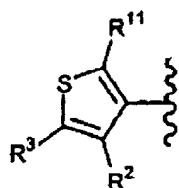
15 其中 R^1 是 $-OH$ ，所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



其中 R³ 是 -C(O)NR¹³R¹⁴, 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

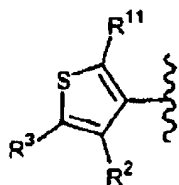
在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的取代基 B 是:



5

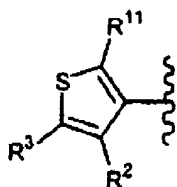
其中 R³ 是 -S(O)₂NR¹³R¹⁴, 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的取代基 B 是:



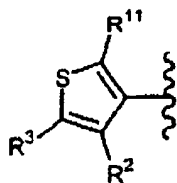
10 其中 R² 是 -OH, R³ 是 -C(O)NR¹³R¹⁴, 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的取代基 B 是:



15 其中 R² 是 -OH, R³ 是 -S(O)₂NR¹³R¹⁴, 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

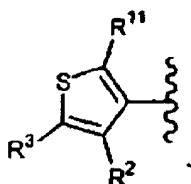
在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的取代基 B 是:



其中 R² 是 -OH, R³ 是 -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ 是 H, 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的取代基 B 是:

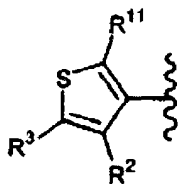
5



其中 R² 是 -OH, R³ 是 -S(O)₂NR¹³R¹⁴, R¹¹ 是 H, 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的取代基 B 是选自以下基团:

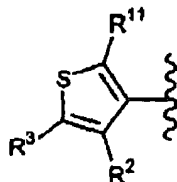
10



其中 R² 是 -OH, R³ 是 -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ 是 H, R¹³ 和 R¹⁴ 独立地选自 H、烷基 (例如甲基、乙基, 异丙基和叔丁基)、未被取代的杂芳基和取代的杂芳基。

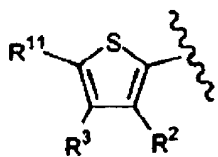
15

在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的取代基 B 是:



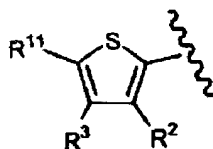
其中 R² 是 -OH, R³ 是 -S(O)₂NR¹³R¹⁴, R¹¹ 是 H, R¹³ 和 R¹⁴ 独立地选自 H 和烷基 (例如甲基、乙基, 异丙基和叔丁基)。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



其中 R¹¹ 是 H，所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

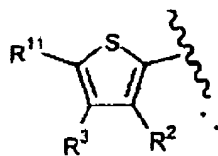
5 在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



其中 R² 是 -OH，所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

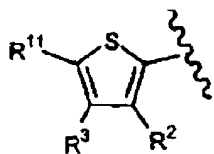
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：

10



其中 R³ 是 -C(O)NR¹³R¹⁴，所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

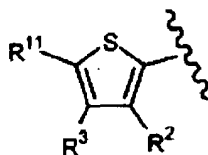
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



15

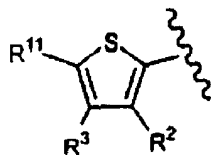
其中 R³ 是 -S(O)₂NR¹³R¹⁴，所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



其中 R^2 是 $-OH$, R^3 是 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

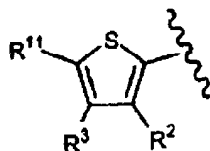
在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的取代基 B 是:



5

其中 R^2 是 $-OH$, R^3 是 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

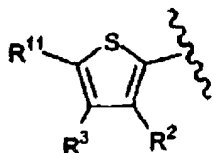
在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的取代基 B 是:



10

其中 R^2 是 $-OH$, R^3 是 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} 是 H, 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

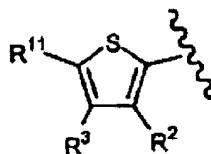
在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的取代基 B 是:



15

其中 R^2 是 $-OH$, R^3 是 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, R^{11} 是 H, 所有其它取代基均与对于式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的取代基 B 是:

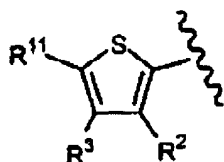


20

其中 R^2 是 $-OH$, R^3 是 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} 是 H, R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H、烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基)、未被取代的杂芳基和取代

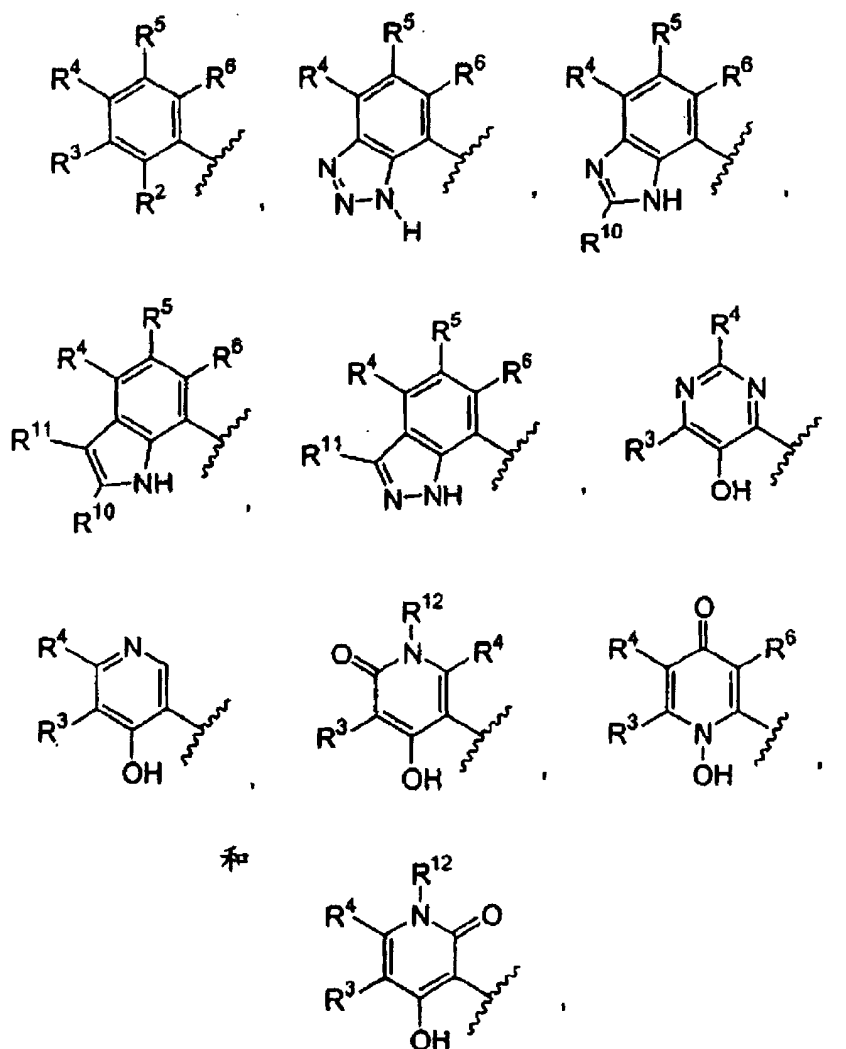
的杂芳基。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是：



- 5 其中 R² 是 -OH, R³ 是 -S(O)₂NR¹³R¹⁴, R¹¹ 是 H, R¹³ 和 R¹⁴ 独立地选自 H 和烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基)。

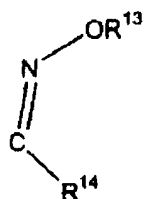
在本发明的另一实施方案中，式 I 中的取代基 B 是选自以下基团：



10 其中，

R^2 是氢, OH, $C(O)OH$, SH, $SO_2NR^{13}R^{14}$, $NHC(O)R^{13}$, $NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $NHSO_2R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NHOR^{13}$, $C(O)NR^{13}OH$, $OC(O)R^{13}$, 或是任选取代的碳环或杂环酸性官能基, 条件是, 如果 R^2 是 $SO_2NR^{13}R^{14}$, 则 R^{13} 和 R^{14} 中至少一个必须是氢;

- 5 R^3 和 R^4 独立地是氢, 卤素, 烷基, 烷氧基, OH, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SO_2R^{13} , $C(O)NR^{13}OR^{14}$,



氰基, 任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,

- 10 其中在任选取代的基团上的取代基可以选自一个或多个 R^9 基团。

R^5 和 R^6 独立地代表氢、卤素、烷基、烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、氰基, 或是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,

其中在任选取代的基团上的取代基可以选自一个或多个 R^9 基团。

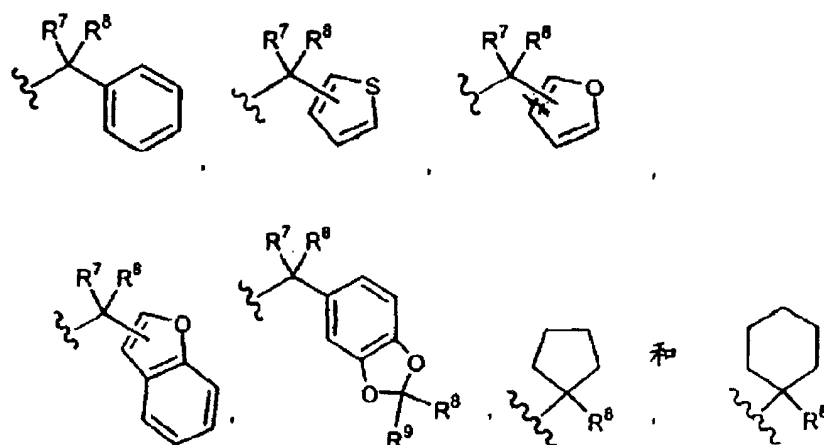
- 15 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地是氢, 卤素, CF_3 , OCF_3 , $NR^{13}R^{14}$, $NNR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, OH, $C(O)OR^{13}$, SH, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SO_2R^{13} , $NHC(O)R^{13}$, $NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $NHSO_2R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}OR^{14}$, $OC(O)R^{13}$, COR^{13} , OR^{13} , 或是氰基, 以及任选取代的或是未被取代的下述基团: 芳基、烷基、芳烷基、杂芳基、芳氧基、杂芳基烷基、杂环环基、环烷基、环烷基烷基、羟烷基、烷氧基和氨基烷基;

- 20 R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 各自独立地选自 H 和任选取代的或未被取代的以下基团: 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基和氟烷基; 或者 R^{13} 和 R^{14} 合在一起形成一个任选取代的 3-7 元杂环, 该杂环含有 1 至 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子, 并且该任选取代的基团上的取代基是选自 H、烷基、芳基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、羰基和卤素。

在本发明的另一实施方案中:

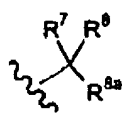
(1) 式 I 中的取代基 A 是选自以下基团:

(a)



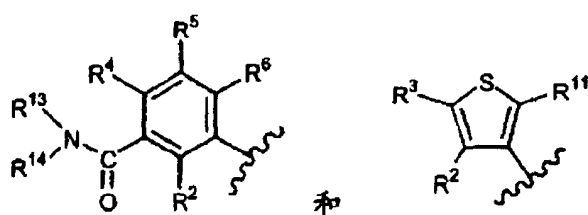
其中上述各环是未被取代的,或是被独立选自 H、F、Cl、Br、烷基、
环烷基和 $-\text{CF}_3$ 的 1-3 个取代基取代; R^7 是选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、
5 乙基、异丙基、环丙基和叔丁基; R^8 是 H; 和

(b)



其中 R^7 是选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔
丁基; R^8 是 H; R^9 与对于式 I 的定义相同; 和

10 (2) 式 I 中的取代基 B 是选自以下基团:



其中:

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

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

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

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

R^6 是选自 H、烷基和 $-CF_3$;

R^{11} 是选自 H、卤素和烷基;

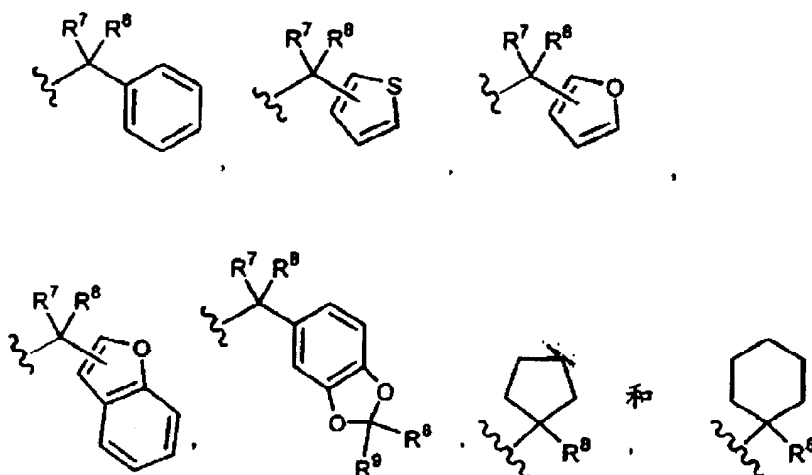
各 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H、甲基、乙基和异丙基; 或者

- R^{13} 和 R^{14} 与它们在 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 等基团中所连接的氮合起来形成一个未被取代的或者取代的饱和杂环 (优选 3-7 元环), 该环可任选地另含一个选自 O、S 或 NR^{18} 的杂原子, 其中 R^{18} 是选自 H、烷基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 和 $-C(O)NR^{19}R^{20}$, 各 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自烷基、芳基和杂芳基, 其中在被取代的成环的 R^{13} 和 R^{14} 基团上有 1-3 个取代基, 各取代基独立地选自以下基团: 烷基、芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$, 条件是, R^{15} 不是 H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 和卤素; 其中各 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基和杂芳基。

在本发明的另一实施方案中:

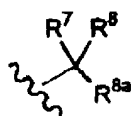
(1) 式 I 中的取代基 A 是选自以下基团:

(a)



- 其中以上各环是未被取代的, 或者被独立选自 F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-CF_3$ 的 1-3 个取代基取代; R^7 是选自 H、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基; R^8 是 H; 和

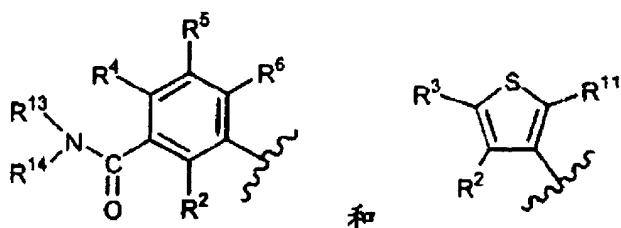
(b)



其中 R^7 是选自 H 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基； R^8 是 H ； R^{8a} 与对于式 I 的定义相同；和

(2) 式 I 中的取代基 B 是选自以下基团：

5



其中：

R^2 是选自 H 、 OH 、 $-NHC(O)R^{13}$ 和 $-NHSO_2R^{13}$ ；

R^3 是选自 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、氰基和 $-SO_2R^{13}$ ；

10 R^4 是选自 H 、 $-NO_2$ 、氰基、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ ；

R^5 是选自 H 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、卤素和氰基；

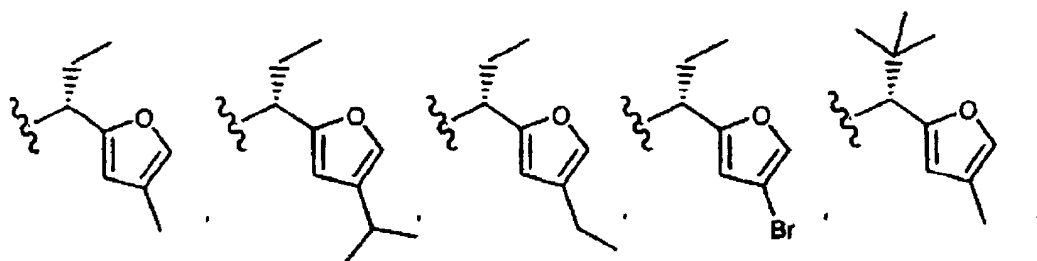
R^6 是选自 H 、烷基和 $-CF_3$ ；

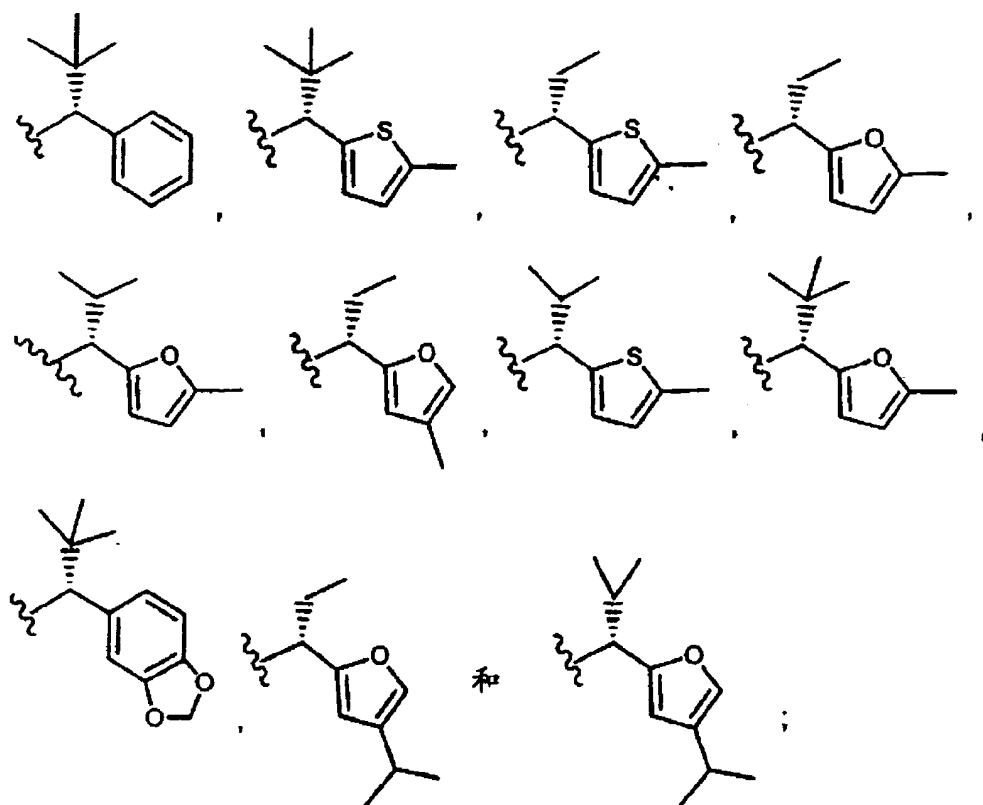
R^{11} 是选自 H 、卤素和烷基；

各 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H 、甲基和乙基。

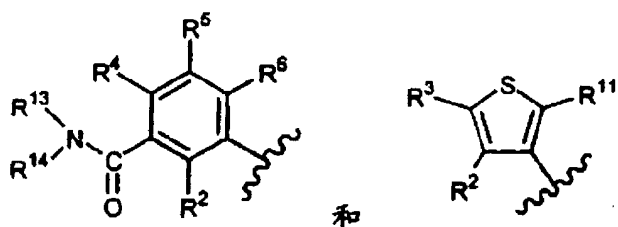
15 在本发明的另一实施方案中：

(1) 式 I 中的取代基 A 是选自以下基团：





(2) 式 I 中的取代基 B 是选自以下基团:



5 其中:

R^2 是 OH;

R^3 是选自 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}$ 和 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^4 是选自 H、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$;

R^5 是选自 H 氟基;

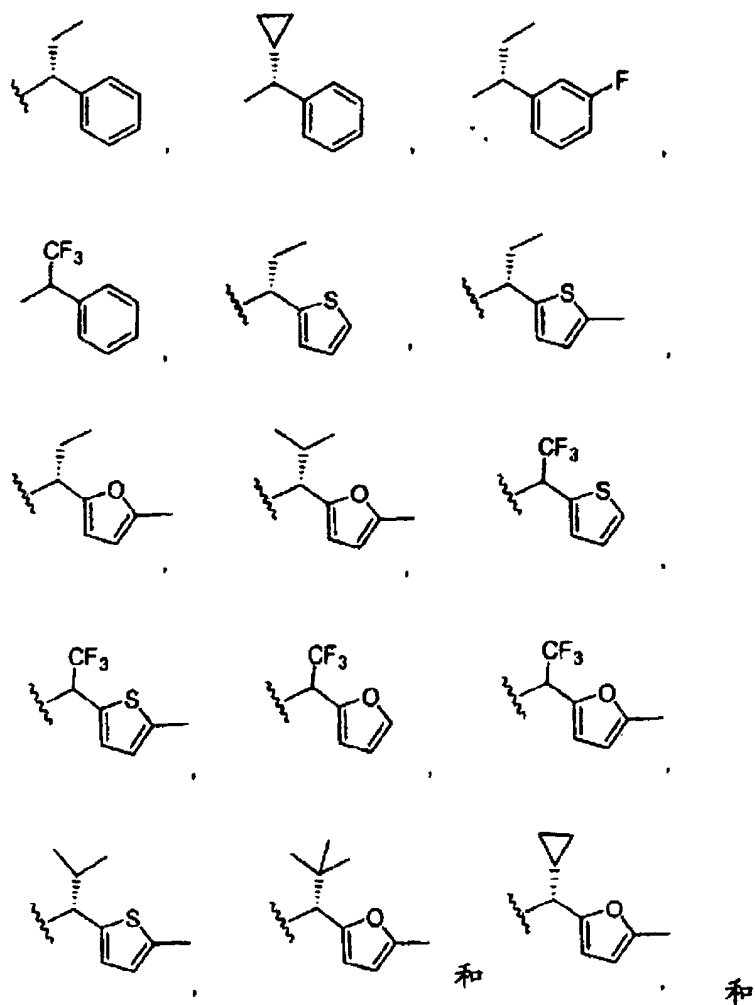
10 R^6 是选自 H、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$;

R^{11} 是 H;

R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H 和甲基。

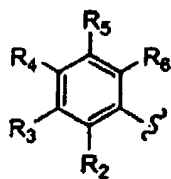
在本发明的另一实施方案中:

(1) 取代基 A 是选自以下基团:



(2) 取代基 B 是:

5



其中:

R^2 是 OH;

R^3 是 $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;

10 R^4 是选自 H、 CF_3 和 CH_3 ;

R^5 是 H 和 氰基;

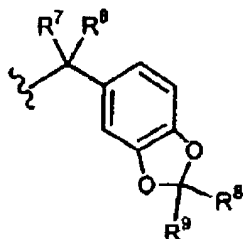
R^6 是选自 H、 CH_3 和 CF_3 ;

R^{13} 和 R^{14} 和甲基。

在本发明的另一实施方案中, B 如同以上任一项实施方案中所述,

A 是:

5

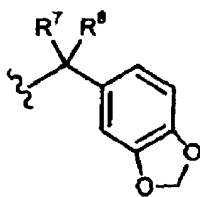


所有其它取代基与对式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中, B 如同以上任一项实施方案中所述,

A 是:

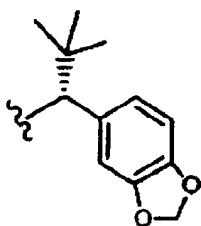
10



其中 R^7 是 H, R^8 是烷基 (例如甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基), 所有其它取代基均与对式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中, B 如同以上任一项实施方案中所述,

15 A 是:



所有其它取代基均与对式 I 的定义相同。

在本发明的另一实施方案中, 式 I 中的 R^1 是选自: H, 烷基, 芳基

20 和环烷基。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的 R^1 是选自：H，甲基，苯基和环己基。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的 R^1 是选自：H，甲基，芳基和环己基。

5 在本发明的另一实施方案中，式 I 中的 R^{15} 是选自：H，烷基，芳基和环烷基。

在本发明的另一实施方案中，式 I 中的 R^{15} 是选自：H，甲基，苯基和环己基。

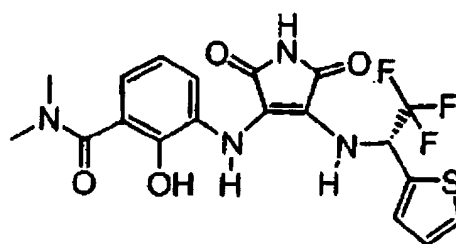
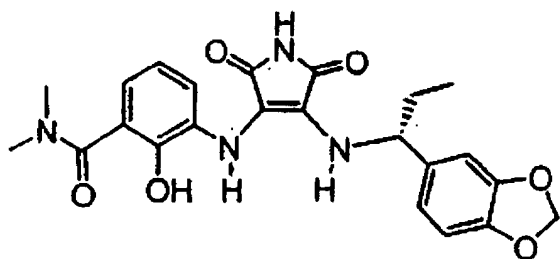
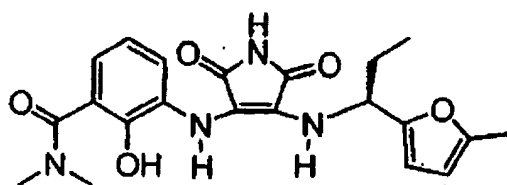
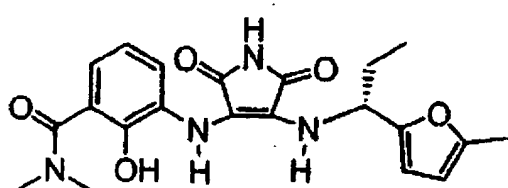
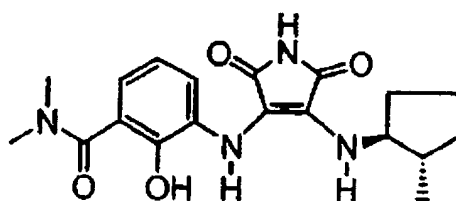
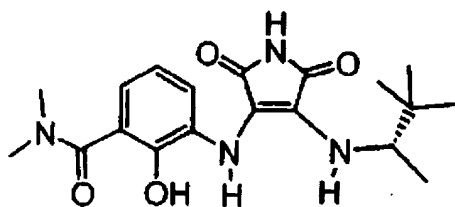
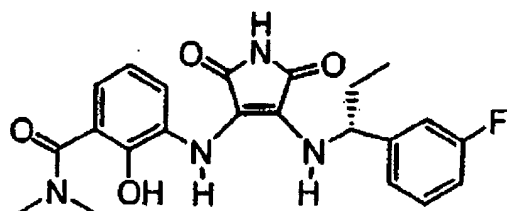
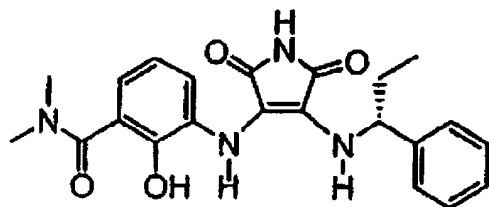
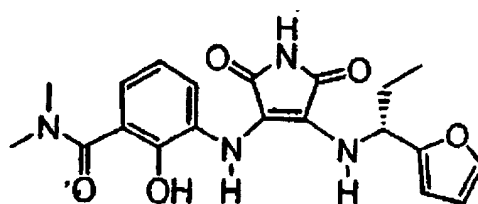
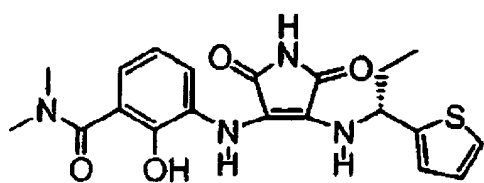
10 在本发明的另一实施方案中，式 I 中的 R^{15} 是选自：H，甲基，芳基和环己基。

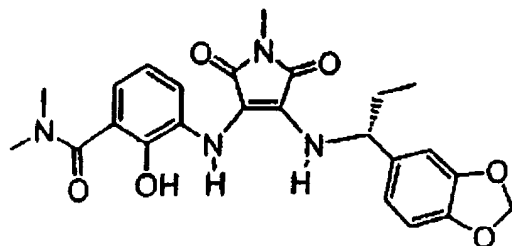
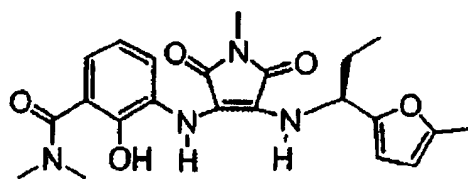
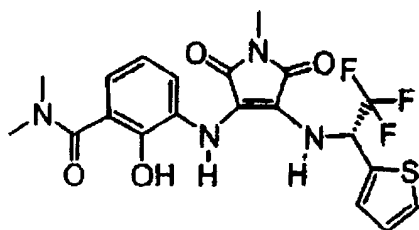
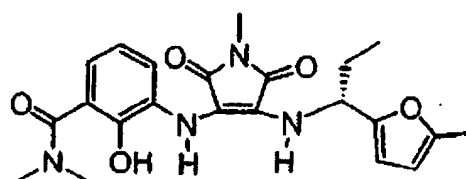
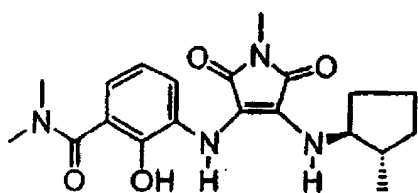
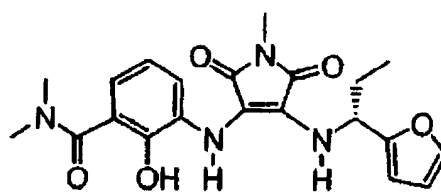
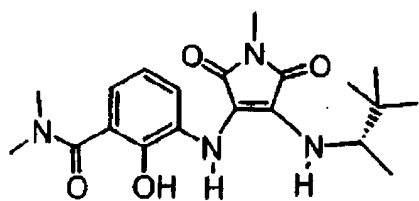
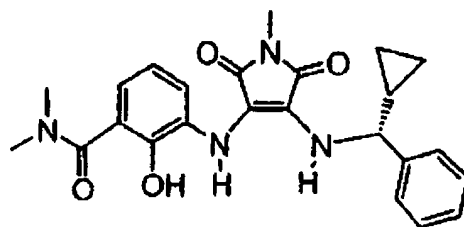
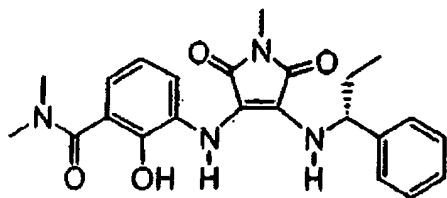
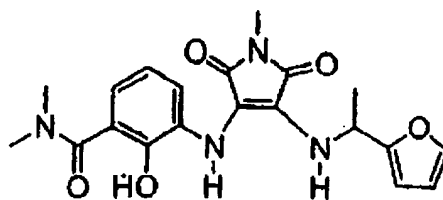
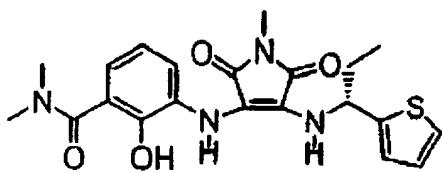
本发明的其它实施方案涉及式 I 化合物的可药用盐。

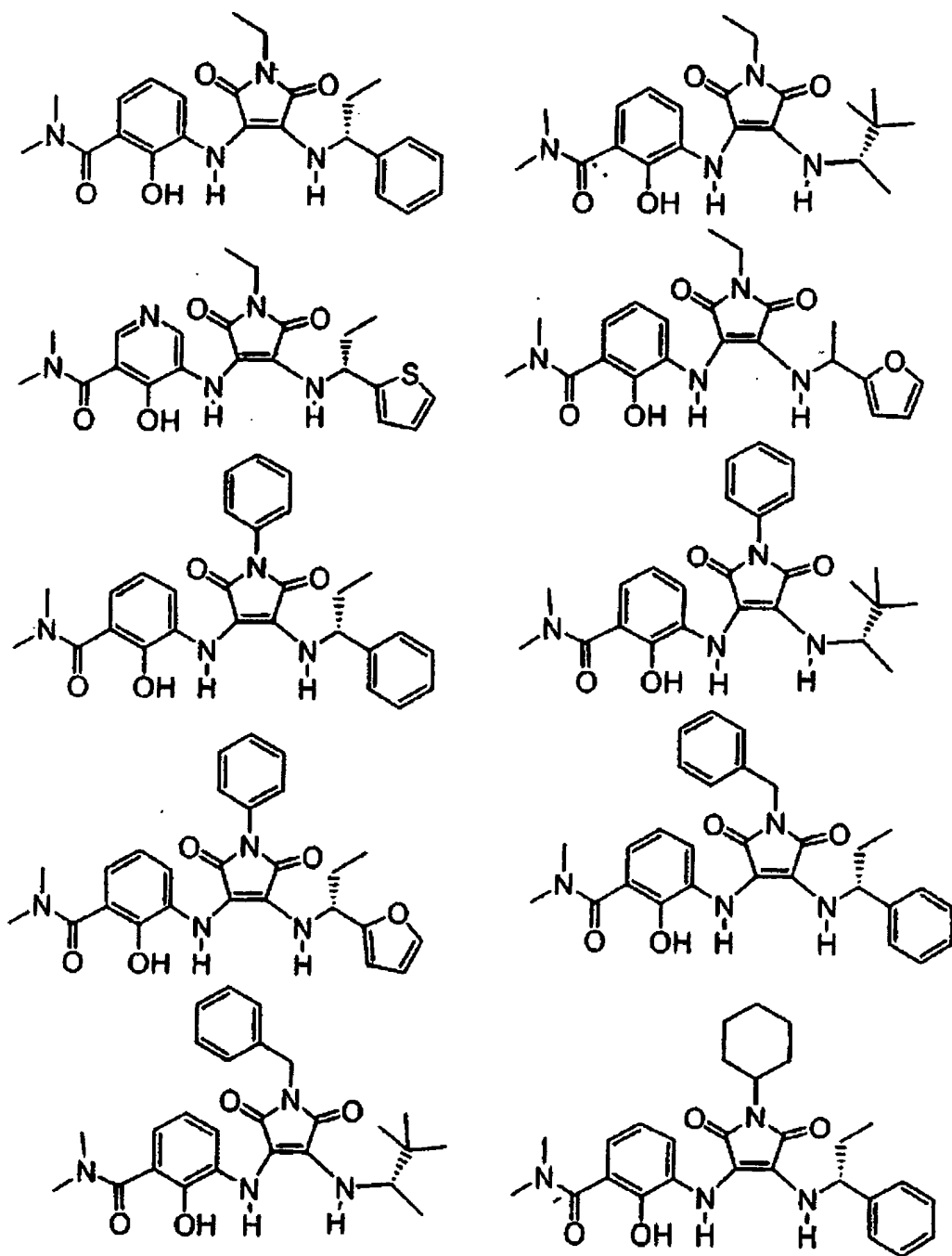
本发明的其它实施方案涉及式 I 化合物的钠盐。

本发明的其它实施方案涉及式 I 化合物的钙盐。

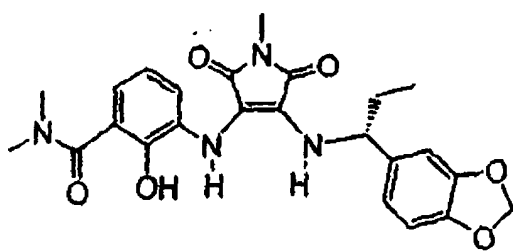
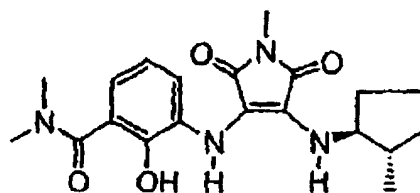
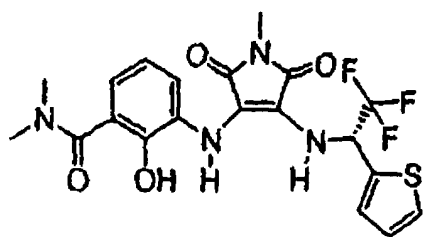
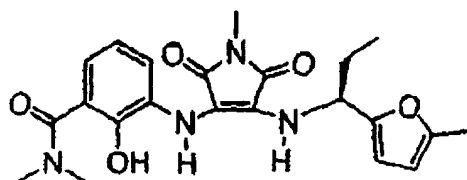
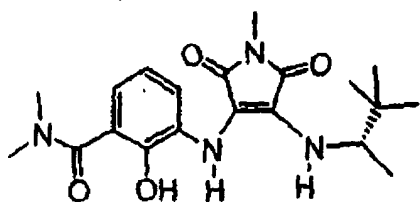
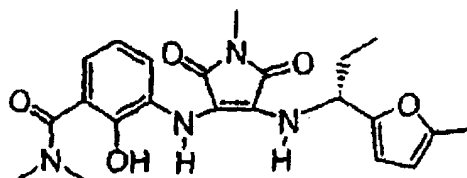
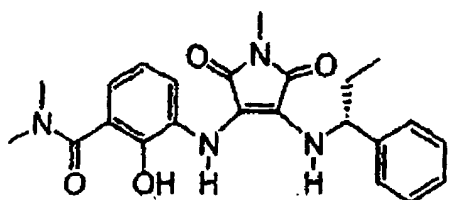
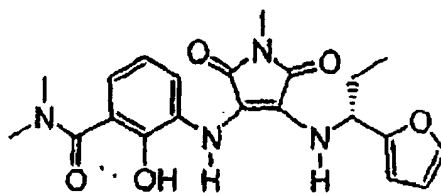
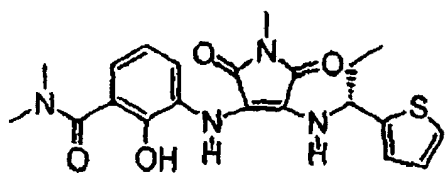
本发明的优选化合物列出如下：

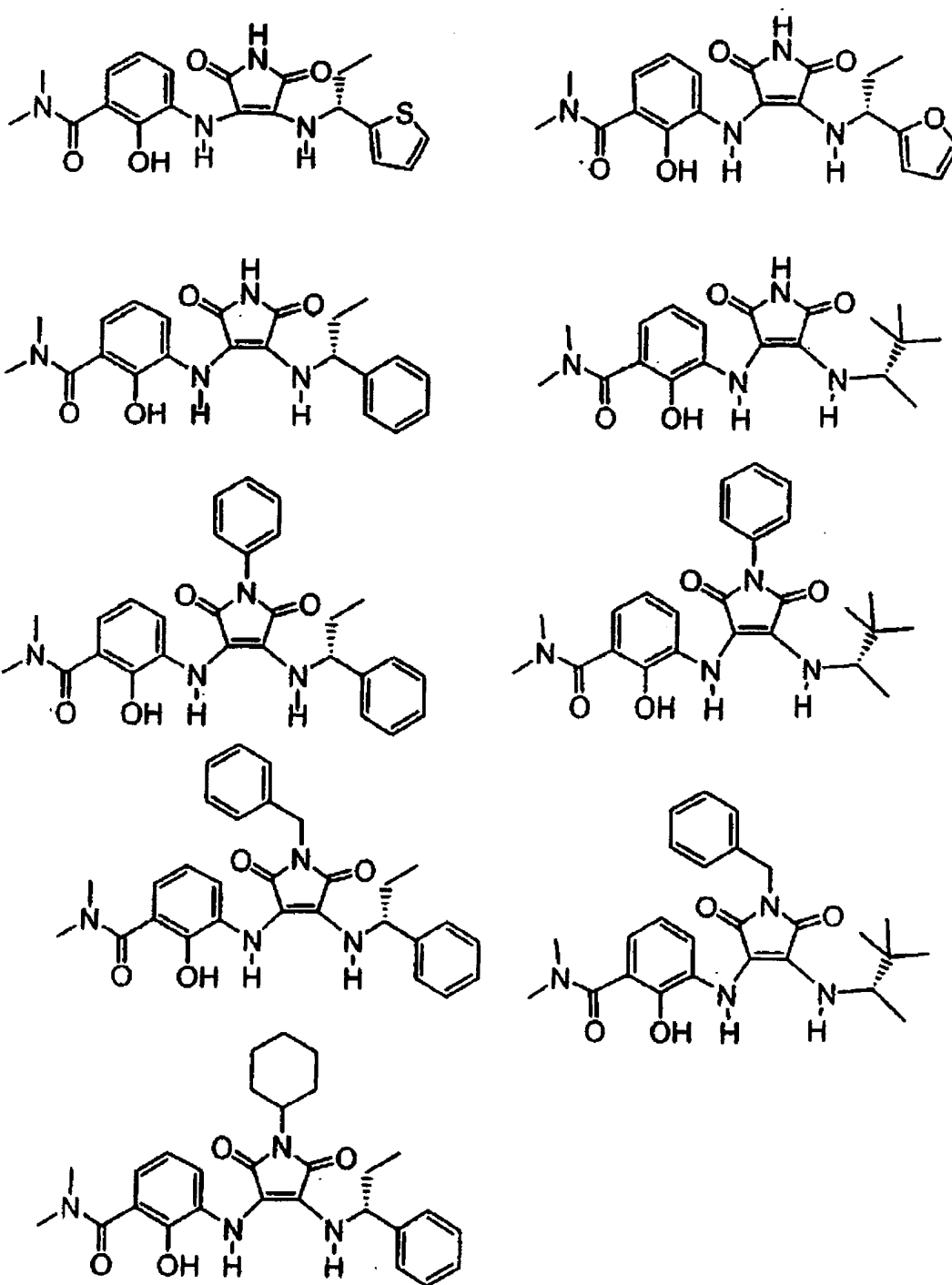




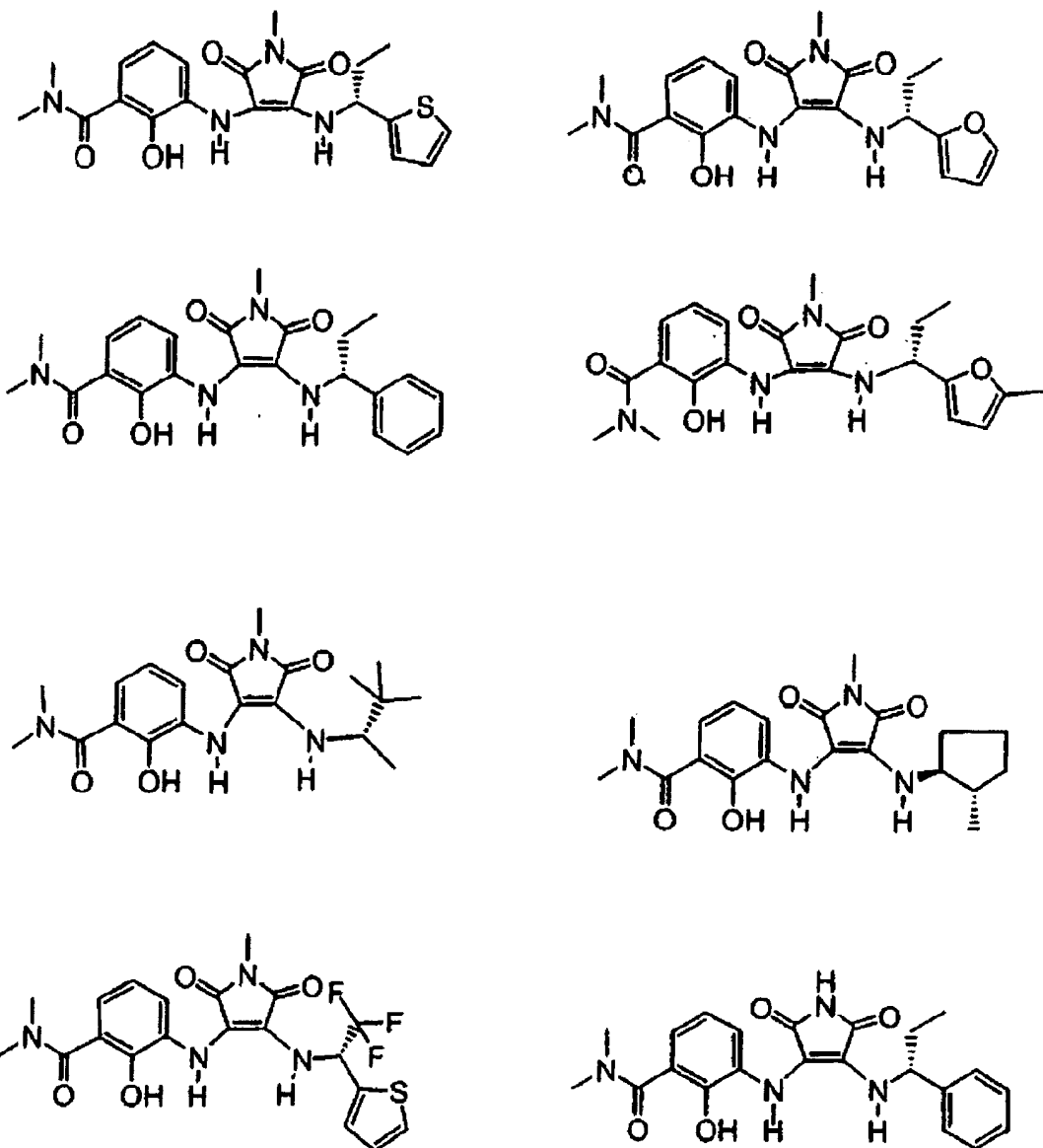


本发明的更优选的化合物列出如下：





本发明最优选的化合物列出如下:



对于有至少一个不对称碳原子的本发明化合物，所有异构物，包括非对映异构体、对映体和旋光异构体，都被认为是本发明的一部分。本发明包括 d 型和 L 型异构体，无论是纯形式或是混合物（包括外消旋混合物）形式。异构物可以用常规技术制备，或者通过分离式 (I) 化合物的异构物得到。

式 (I) 化合物可以以未溶剂化形式和溶剂化形式（包括水合物形式）存在。一般，对于本发明而言，可与药用的溶剂例如水、乙醇等形成的溶剂化形式，与未溶剂形式是等效的。

式 (I) 化合物可以与有机和无机酸或碱形成可药用的盐。适合形成盐的碱的实例包括但不限于氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾和氢氧化

钙。酚类的盐可以通过将酸性化合物与上述任何碱按照本领域技术人员熟知的方法一起加热来制备。适合形成盐的酸的实例是盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸和本领域技术人员熟知的其它无机酸和羧酸。盐是通过将游离碱形式与足量的所要之酸以常规方式接触得到的。游离碱形式可以通过用合适的稀碱水溶液，例如稀的氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钾、氨或碳酸氢钠水溶液处理该盐得到再生。中性形式与其各自盐形式在某些物理性质（如在极性溶剂中的溶解度）方面稍有不同，但这些盐在其它方面对于本发明来说与其各自的中性形式是等效的。

为了由本发明所说的化合物制备药物组合物，惰性的可药用载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、可分散粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。粉剂和片剂可以含约 5-95% 的活性组分。合适的固体载体是本领域已知的，例如，碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖或乳糖。片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂可以作为适合口服的固体剂型使用。可药用的载体的实例和用来制备各种组合物的方法可以在以下书中查到：

A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

液体形式制剂包括溶液剂，混悬剂和乳剂。其实例有用于非肠道注射的水或水-丙二醇溶液，或加入甜味剂和遮光剂用于口服溶液剂、混悬剂和乳剂。液体形式制剂也可以包括用于鼻内给药的溶液剂。

适合吸入的气雾剂包括溶液和粉末形式的固体，它们可以与可药用的载体，例如惰气压缩气，如氮气相组合。

还包括这样的固体形式制剂，它们准备在使用前不久转化成用于口服或非肠道给药的液体形式制剂。这种液体形式包括溶液剂、混悬剂和乳剂。

本发明化合物还可以经皮释药。这种透皮组合物可以是霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂，并可包含在此类用途中常用的基质型或贮库型的透皮贴剂中。

本发明化合物也可以通过在手术手直接施加到肿瘤部位来释药，

例如在海绵制剂中释放。

优选该化合物口服给药。

药物制剂优选是单位剂量形式。这种形式的制剂被再分成适当大小的单位剂量，其中含有适量的活性组分，例如为达到所希望目的的有效数量。

根据具体应用，单位剂量制剂中的活性化合物的数量可以从约0.01mg至约1000mg变化或调节，优选从约0.01mg至约750mg，更优选从约0.01mg至约500mg，最优选从约0.01mg至约250mg。

使用的准确剂量可以随患者的需要和所治疗的病症的严重程度变化。对于特定情况确定合适的给药方案是在专业技能之内。为了方便，可以将总剂量切分，在一天内根据需要分几次用药。

本发明化合物和/或其可药用盐的给药数量和频率将极据主治医师考虑诸如患者的年龄、状况和身材以及所治疗症状的严重性等因素进行调节。用于口服的典型的每日用药方案可以是每天约0.04-4000mg，分2-4次用药。

趋化因子介导的疾病的实例包括：牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、成人呼吸道疾病、关节炎、肠炎、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、脓毒性休克、内毒素休克、革兰阴性脓毒症、毒性休克综合症、中风、心肾再灌注损伤、血管球性肾炎、血栓形成、阿尔茨海默病、移植物抗宿主反应、同种异体移植排斥、疟疾、急性呼吸窘迫综合症、延迟型超敏反应、动脉粥样硬化、脑与心脏缺血、骨关节炎、多发性硬化症、再狭窄、血管生成、骨质疏松、齿龈炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV（即，艾滋病）、卡波济肉瘤伴随病毒、脑膜炎、囊性纤维变性、早产、咳嗽、瘙痒、多器官功能障碍、创伤、劳损、扭伤、挫伤、牛皮癣关节炎、疱疹、脑炎、中枢神经系统脉管炎、创伤性脑损伤、中枢神经系统肿瘤、蛛网膜下出血、手术后创伤、间质性肺炎、超敏反应、结晶诱发关节炎、急性和慢性胰腺炎、急性酒精中毒肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性鼻窦炎、血管形成眼病、眼炎、早产儿视网膜病变、糖尿病视网膜病变、黄斑变性（优选湿型）和角膜新血管形成、多肌炎、脉管炎、痤疮、胃和十二指肠溃疡、乳糜泻、食管炎、舌炎、气道阻塞、气道反响过强、支气管扩张、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性支气管炎、肺原性心脏病、

咳嗽、呼吸困难、肺气肿、高碳酸血症、膨胀过度、血氧过少、组织内氧过多诱发的炎症、缺氧、手术性肺体积减小、肺纤维变性、肺动脉高血压、右心室肥大、与连续非卧床腹膜透析 (CAPD) 有关的腹膜炎、粒细胞埃立克体病、类肉瘤病、小气道病、通风与血流灌注比值失调、喘鸣、感冒、痛风、酒精中毒肝病、狼疮、烧伤治疗、牙周炎、移植物再灌注损伤和早期移植。

本发明的另一方面是一种治疗癌症的方法，该方法包括对需要治疗的患者同时或顺序地施用治疗有效量的 (a) 一种式 (I) 化合物和 (b) 一种化学治疗剂 (即，抗肿瘤药，微管作用剂或抗血管生成剂)。

10 在本发明的一项实施方案中，式 (I) 化合物与以下抗肿瘤药的一种相组合：吉西他滨、紫杉醇 (Taxol[®])、5-氟尿嘧啶 (5-FU)、环磷酰胺 (Cytosan[®])、替莫唑胺、泰索帝或长春新碱。

能够作为化学治疗剂 (抗肿瘤药) 使用的经合物的类别包括：烷化剂，抗代谢药，天然产物及其衍生物，激素，抗激素，抗血管形成剂和甾族化合物 (包括合成的类似物)，及合成药物。这些类别的化合物的实施在下面给出。

烷化剂 (包括氮芥，吡丙啶衍生物，烷基磺酸盐，亚硝基脲和三氮烯)：乌拉莫司汀，氮芥，环磷酰胺 (Cytosan[®])，异环磷酰胺，莫法仑，苯丁酸氮芥，哌泊溴烷，三亚乙基密胺，塞替派，白消安，20 卡莫司汀，洛莫司汀，链佐星，达卡巴嗪和替莫唑胺。

抗代谢药 (包括叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂)：氮甲蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁和吉西他滨。

天然产物及其衍生物 (包括长春花属生物碱，抗肿瘤抗体、酶、淋巴因子和表鬼臼毒素)：长春碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、放线菌素 D、柔红霉素、阿霉素、表柔比星、伊达比星、紫杉醇 (紫杉醇市场上作为 Taxol[®] 销售，下面在题为“微管作用剂”的小节中有更详细的说明)，普卡霉素、脱氧考福霉素，丝裂霉素 C、L-天冬酰胺酶、干扰素 (尤其是 IFN- α)，伊托泊苷和替尼泊苷。

30 激素和甾族化合物 (包括合成的类似物)：17 α -炔雌醇，己烯雌酚、睾酮、泼尼松、氟甲睾酮，丙酸屈他雄酮，睾内酯，醋酸甲地孕酮，他莫昔芬，甲泼尼龙，甲睾酮，泼尼松龙，曲安西龙，氟烯雌

醚，羟孕酮，氨鲁米特，雌莫司汀，醋酸甲羟孕酮，亮丙立德，氟他胺，托瑞米芬，诺雷德。

5 合成药物（包括无机络合物，例如铂配位络合物）：顺铂，卡铂，羟基脲，安吡啶，丙卡巴肼，米托坦，米托蒽醌，左旋咪唑和六甲基密胺。

抗血管生成剂，包括马立马司他，AG 3340，Col-3，新伐司他，BMS-275291，沙利度胺，角鲨胺，内皮生长抑素，SU-5416，SU-6688，干扰素- α ，抗 VEGF 抗体，EMD 121974，CAI，白介素-12，IM 862，血小板因子-4，Vitaxin、血管生长抑素，苏拉明，TNP-470，PTK-787，10 ZD-6474，ZD-101，Bay 129566，CGS 27023A，泰索帝和泰素（紫杉醇注射液）。

对于大多数这类化学治疗剂，安全和有效的给药方法是本领域技术人员所知道的。另外，在标准文献中描述了其给药方法。例如，在“physicians’ Desk Reference” (PDR)，1996 年版 (Medical 15 Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA) 中描述了很多种化学治疗剂的给药方法，其内容在这里引用作为参考。

正如本文所使用的，微管作用剂是一种通过影响微管形成和/或作用，干扰细胞有丝分裂的化合物，即，具有抗有丝分裂作用。例如，此类药剂可以是微管稳定剂或是破坏微管形成的药剂。

20 可用于本发明的微管作用剂是本领域技术人员所熟知的，包括但不限于：Allocolchicine (NSC 406042)，软海绵酸 (NSC 609395)，秋水仙碱 (NSC 757)、秋水仙碱衍生物（如 NSC 33410）、多拉司他汀 10 (NSC 376128)，美登素 (NSC 153858)，根霉素 (NSC 332598)，紫杉醇 (Taxol[®], NSC 125973)，Taxol[®]衍生物（例如，NSC 608832），25 硫秋水仙碱 (NSC 361792)，三苯甲基半胱氨酸 (NSC 83265)，硫酸长春碱 (NSC 49842)，硫酸长春新碱 (NSC 67574)，环氧聚微管素 A，环氧聚微管素，discodermolide (见 Service, (1996) Science, 274: 2009)，雌莫司汀，诺考达唑，MAP4 等。这些药剂的实例在科学与专利文献中也有描述，例如见

30

Bulinski

(1997) *J. Cell Sci.* 110:3055-3064; Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57:3344-3346; Nicolaou (1997) *Nature* 387:268-272; Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* 8:973-985; Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271:29807-29812.

特别优选的药剂是具有紫杉醇样活性的化合物。这包括但不限于紫杉醇和紫杉醇衍生物（紫杉醇样化合物）和类似物。紫杉醇及其衍生物可自市场购得。另外，制备紫杉醇及其衍生物和类似物的方法是本领域技术人员所熟知的（例如见，美国专利

5,569,729; 5,565,478; 5,530,020; 5,527,924; 5,508,447; 5,489,589; 5,488,116; 5,484,809; 5,478,854; 5,478,736; 5,475,120; 5,468,769; 5,461,169; 5,440,057; 5,422,364; 5,411,984; 5,405,972; 和 5,296,506).

更具体地说，这里使用的“紫杉醇”一词是指可自市场上作为 Taxol[®] (NSC 号: 125973) 购得的药物。Taxol[®] 通过增强微管蛋白部分聚合形成稳定的微管束，抑制真核细胞的复制，因为该微管束不能重组形成供细胞有丝分裂用的合适结构。在众多可采用的化疗药物中，紫杉醇因其在对付药物无效型肿瘤（包括卵巢和乳腺癌）的临床试验效力而受到注意

(Hawkins (1992)

Oncology, 6: 17-23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 134-146, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.* 82: 1247-1259).

另外的微管作用剂可以用本领域已知的多种此类方法的一种，例如测定紫杉醇类似物的微管蛋白聚合活性的半自动分析法，与细胞分析法相组合，以测定这些化合物阻断细胞有丝分裂的可能性（见 Lops (1997) *Cancer chemother. pharmacol* 41: 37-47）。

一般来说，试验化合物的活性是通过细胞与试验化合物接触，并测定细胞周期是否被破坏，特别是由于有丝分裂过程被抑制而受到破坏来确定。这种抑制可以通过有丝分裂器的破坏，即，正常纺锤体形成的破坏来进行的。有丝分裂被中断的细胞可以通过形貌的改变来

鉴别（例如，微管压缩，染色体数目增加等）。

5 在一项优选的实施方案中，可能具有微管聚合活性的化合物进行体外筛选试验。在一项优选的实施方案中，对于培养的 WR21 细胞（由细胞系 69-2 Wap-ran 小鼠得到），就对增殖的抑制作用和/或细胞形貌改变，特别是微管压缩现象，筛选各化合物。然后可以对试验呈正结果的化合物用带有 WR21 肿瘤细胞的裸鼠进行体内筛选试验。Porter(1995)在 Lab. Anim. Sci. 45(2): 145-150 中介绍了此筛选方法的详细方案。

10 对于所要求的活性，其它的筛选化合物的方法是本领域技术人员所熟知的。通常这类试验方法包括测定对微管组装和/或解聚的抑制作用。对于微管组装的试验方法描述于例如 Gaskin 等（1974）J. Molec. Biol., 89: 737-758。美国专利 5,5569,720 也提供了用于有紫杉醇样活性的化合物进行体外和体内试验方法。

15 对于上述的微管作用剂，安全和有效的给药方法是本领域技术人员已知的。另外，在标准文献中描述了它们的给药方法。例如，在“physicians' Desk Reference”（PDR），1996 年版（Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA）中描述了多种化疗药物的给药方法，其内容在本文引用作为参考。

20 式（I）化合物和化疗药物及/或放射治疗的施用量及频率将根据主治医生考虑诸如患者的年龄、状况和身材以及要治疗的病症的严重程度等因素作出的判断进行调节。式（I）化合物的用药方案可以是每天口服 10-2000mg，优选 10-1000mg，更优选 50-600mg，分成二次至四次（优选二次）给药，以便阻断肿瘤生长。也可以采用间歇治疗（例如三周中治疗一周，或四周中三周）。

25 化疗药物和/或放射治疗可以按照本领域熟知的治疗方案施用。对于本领域技术人员，化疗药物和/或放射治疗的施用显然可以根据要治疗的疾病和该化疗药物和/或放射治疗对疾病的已知效果进行变动。另外，根据熟练临床医生的知识，考虑观察到的所用治疗药物（即，抗肿瘤药或放射治疗）对患者的影响以及疾病对所用治疗药物的响应，30 可以对治疗方案（例如投药量和用药次数）进行变动。

在本发明方法中，式（I）化合物与化疗药物和/或放射治疗同时或顺序地施用。因此，式（I）化合物和化疗药物，或者式（I）化合

物与放射治疗，不一定需要同时或基本上同时施用。同时或基本上同时施用的好处完全是在熟练临床医师的决定权限内。

另外，一般来说，式(I)化合物和化疗药物不必在同一药物组合物内给药，而且由于物理及化学特性不同，它们可能必须以不同的途径给药。例如，式(I)化合物可能要口服给药以便产生和维持其良好的血液中含量，而化疗药物可能要静脉内给药。给药方式的确定和在可能时于同一药物组合物中给药的恰当性，是熟练的临床医生完全了解的。最初的给药可以按照本领域已确立的已知方案进行，然后根据观察到的效果，可以由熟练医师调节剂量、给药方式和次数。

式(I)化合物和化疗药物及/或放射治疗的具体选择将取决于责任医师的诊断及其对患者状况和合适治疗方案的判断。

式(I)化合物和化疗药物及/或放射治疗可以同时施用（例如，同时，基本同时或在同一治疗方案内）或顺序施用，这取决于增生性疾病的性质、患者的状况，以及与式(I)化合物联合施用（即，在单独一个治疗方案内）的化疗药物和/或放射治疗的实际选择。

如果式(I)化合物和化疗药物及/或放射治疗不是同时或基本上同时施用，则式(I)化合物和化疗药物及/或放射治疗的最初施用次序可能并不重要。例如，式(I)化合物可以先施用，随后施用化疗药物和/或放射治疗；或者可以先施用化疗药物和/或放射治疗，随后施用式(I)化合物。在一个治疗方案里可以重复这种交替给药。治疗方案中的给药次序和每种治疗药物的给药重复次数的确定是熟练的医师依照对所治疗的疾病及患者状况的评价完全可以作到的。例如，可以先施用化疗药物和/或放射治疗，尤其是在该药物是细胞毒剂时，然后服用式(I)化合物继续治疗，接着在确定有利的情况，施用化疗药物和/或放疗，这样继续下去直至完成治疗方案。

于是，根据经验和知识，责任医生可以根据个别患者的需要，在治疗进行时，修改治疗组元的（治疗剂，即，式(I)化合物，化疗药物或放射治疗）的各个方案。

责任医生在判断所用剂量下治疗是否有效时，会考虑患者的一般健康状况及更确定的体征，例如与疾病有关的症状的减轻、肿瘤生长的抑制、肿瘤的实际收缩，或转移的抑制。肿瘤的尺寸可以用标准方法例如放射学研究（如，CAT或MRI扫描）来测定，可以利用接连测定

以判断是否肿瘤生长已被延缓甚至逆转。与疾病有关的症状（例如疼痛）的缓解和总体情况改善也可以用来帮助判断治疗的有效性。

生物学实施例

- 5 本发明化合物可用于治疗 CXCR1 趋化因子介导的症状和疾病。这一用途显示为它们抑制 IL-8 和 GRO- α 趋化因子的能力，它可以由以下体外试验中得到证实。

受体结合试验

10 CXCR1 SPA 试验

- 对于 96 孔板的各个孔，在 CXCR1 分析缓冲液（25mM HEPES, pH7.8, 2mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 125mM NaCl, 0.1% BSA）（Sigma）中配制 100 μl 含 10 μg hCXCR1-CHO 超量表达膜（Biosignal）和 200 μg /孔 WGA-SPA 珠（Amersham）的反应混合物。在该 CXCR1 分析缓冲液中配
15 制 0.4nM 的配体（ ^{125}I -IL-8（NEN））储备液。在 DMSO（sigma）中配制试验化合物的 20X 储备液。在 CXCR2 分析缓冲液中配制 IL-8（RQD）的 6X 储备液。将以上溶液按下述加到 96 孔分析板（Perkin Elmer）中：10 μl 试验化合物或 DMSO，40 μl CXCR1 分析缓冲液或 IL-8 储备液，100 μl 反应混合物，50 μl 配体储备液（最终的配体浓度
20 =0.1nM）。将该分析板在摇板器上摇动 5 分钟，培养 8 小时后在 Microbeta Trilux 计数器（Perkin Elmer）上测定 cpm/孔。确定总地合-NSB（250nM IL-8）的抑制%以得到 IC_{50} 值。

另一种 CXCR1 SPA 测定

25 使用得自 Biosignal Packard 的 CXCR1 表达膜的方案

- 对于各 50 μl 反应混合物，在 CXCR1 分析缓冲液（25mM HEPES, pH7.8, 0.1mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 100mM NaCl）（Sigma）中配制 0.25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 比活性为 0.05pmol/mg 的 hCXCR1-CHO 超量表达膜（Biosignal Packard）和 25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ WGA-SPA 珠（Perkin Elmer Life
30 Sciences）的工作储备液。将此混合物在冰上培养 30 分钟，然后在 2500rpm 下离心 5 分钟。将珠和膜重新悬浮于 CXCR1 分析缓冲液中至浓度与原始混合物相同。在 CXCR1 分析缓冲液中配制 0.125nM 的配体

([125 I]-IL-8 (Perkin Elmer Life Sciences) 储备液。试验化合物先在 DMSO (Sigma) 中以半对数方式系列稀释, 然后在 CXCR1 分析缓冲液中稀释 20 倍。将以上溶液加到一只 Corning NBS(非结合性表面)96 孔分析板中如下: 20 μ l 试验化合物或 5% DMSO (最终 DMSO 浓度=2%), 20 μ l 膜与 SPA 珠混合物 (最终膜浓度=5 μ g/反应; 最终 SPA 珠浓度=500 μ g/反应), 10 μ l 配体储备液 (最终 [125 I]-IL-8]=0.025nM)。该分析板培养 4 小时后在 Microbeta Trilux 计数器 (Perkin Elmer Life Sciences) 中测定 cpm/孔。利用在 Graph Pad Prism 中进行非线性回归分析, 定量确定 IC₅₀ 值。

10

另一种 CXCR1 SPA 分析

使用得自 Euroscreen 的 CXCR1 表达膜的方案

对于每 50 μ l 反应混合物, 在 CXCR1 分析缓冲液 (25mM HEPES, pH7.8, 2.0mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 125mM NaCl) (Sigma) 中配制 0.025 μ g/ μ l 的比活性为 3.47pmol/ μ l hCXCR1-CHO 超量表达膜 (Euroscreen) 和 5 μ g/ μ l WGA-SPA 珠 (Perkin Elmer Life Sciences) 的工作储备液。将此混合物在冰上培养 5 分钟。在 CXCR1 分析缓冲液中配制配体 [125 I]-IL-8 (Perkin Elmer Life Sciences) 的 0.125nM 储备液。试验化合物先在 DMSO (Sigma) 中以半对数方式系列稀释, 然后在 CXCR1 试验缓冲液中稀释 13.3 倍。将以上溶液加到 Corning NBS(非结合性表面)96 孔分析板中如下: 20 μ l 试验化合物或 7.5% DMSO (最终 DMSO 浓度=3%), 20 μ l 膜和 SPA 珠混合物 (最终膜浓度=0.5 μ g/反应; 最终 SPA 珠浓度=100 μ g/反应), 10 μ l 配体储备液 (最终 [125 I]-IL-8]=0.028nM)。将分析板培养 4 小时, 然后在 Microbeta Trilux 计数器 (Perkin Elmer Life Science) 中测定 cpm/孔。在 Graph Pad Prism 中利用非线性回归分析定量确定 IC₅₀ 值。

CXCR2 SPA 分析

对于 96 孔板的各孔, 在 CXCR2 分析缓冲液 (25mM HEPES, pH7.4, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂) 中配制 4 μ g hCXCR2-CHO 过量表达膜 (Biosignal) 和 200 μ g/孔 WGA-SPA 珠 (Amersham) 的 100 μ l 反应混合物。在 CXCR2 分析缓冲液中配制配体 [125 I]-IL-8 (NEN) 的 0.4nM

储备液。在 DMSO (Sigma) 中配制试验化合物的 20X 储备液。在 CXCR2 分析缓冲液中配制 GRO- α (R&D) 的 6X 储备液。将以上溶液加到 96 孔分析板 (Perkin Elmer 或 Corning) 中如下: 10 μ l 试验化合物或 DMSO, 40 μ l CXCR2 分析缓冲液或 GRO- α 储备液, 100 μ l 反应混合物, 50 μ l 配体储备液 (最终配体浓度=0.1nM)。当配制的是试验化合物的 40X 储备液时, 则使用以上方案, 但改用 5 μ l 试验化合物或 DMSO 和 45 μ l CXCR2 分析缓冲液。将分析板在摇板器上摇动 5 分钟后培养 2-8 小时, 然后在 Microbeta Triux 计数器 (Perkin Elmer) 上测定 cpm/孔。确定减去非特异性结合 (250nM Gro- α 和 50 μ M 拮抗剂) 的总结合抑制%, 计算 IC₅₀ 值。

另一种 CXCR2 SPA 分析

使用 CXCR2 50 μ l 分析的试验方案

对于每 50 μ l 反应混合物, 在 CXCR2 分析缓冲液 (25mM HEPES, pH7.4, 2.0mM CaCl₂, 1mM MgCl₂) (Sigma) 中配制含有 0.031 μ g/ μ l 比活性为 0.4pmol/mg 的 hCXCR2-CHO 过量表达膜 (Biosignal Packard) 和 2.5 μ g/ μ l WGA-SPA 珠 (Perkin Elmer Life Sciences) 的工作储备液。将此混合物在冰上培养 5 分钟。在 CXCR2 分析缓冲液中配制配体 [¹²⁵I]-IL-8 (Perkin Elmer Life Science) 的 0.50nM 储备液。将试验化合物先在 DMSO (Sigma) 中按半对数系列稀释, 然后在 CXCR2 分析缓冲液中稀释 13.3 倍。将以上溶液加到 Corning NBS (非结合性表面) 96 孔分析板中如下: 20 μ l 试验化合物或 7.5% DMSO (最终 DMSO 浓度=3%), 20 μ l 膜和 SPA 珠混合物 (最终膜浓度=0.625 μ g/反应; 最终 SPA 珠浓度=50 μ g/反应), 10 μ l 配体储备液 (最终 [¹²⁵I]-IL-8]=0.10nM)。将分析板培养 2 小时后在 Microbeta Trilux 计数器 (Perkin Elmer Life Sciences) 中测定 cpm/孔。在 Graph Pad Prism 中利用非线性回归法定量确定 IC₅₀ 值。

另一种 CXCR2 SPA 分析

使用 CXCR2 200 μ l 分析的试验方案

对于每 200 μ l 反应混合物, 在 CXCR2 分析缓冲液 (25mM HEPES, pH7.4, 2.0mM CaCl₂, 1mM MgCl₂) (Sigma) 中配制含有 0.02 μ g/ μ l

比活性为 0.6pmol/mg 的 hCXCR2-CHO 超量表达膜 (Biosignal Packard) 和 2 μ g/ μ l WGA-SPA 珠 (Perkin Elmer Life Sciences) 的工作储备液。将此混合物在冰上培养 5 分钟。在 CXCR2 分析缓冲液中配制配体 [¹²⁵I]-IL-8 (Perkin Elmer Life Sciences) 的 0.40nM 储备液。将试验化合物先在 DMSO (Sigma) 中按半对数方式系列稀释, 然后在 CXCR2 分析缓冲液中稀释 20 倍。将以上溶液加到 Corning NBS (非结合性表面) 96 孔板如下: 50 μ l 试验化合物或 10% DMSO (最终 DMSO 浓度=2.5%), 100 μ l 膜和 SPA 珠混合物 (最终膜浓度=2 μ g/反应; 最终 SPA 珠浓度=200 μ g/反应), 50 μ l 配体储备液 (最终 [¹²⁵I]-IL-8)=0.10nM)。将分析板培养 2 小时后在 Microbeta Trilux 计数器 (Perkin Elmer Life Sciences) 上测定 cpm/孔。在 Graph Pad Prism 中利用非线性回归分析定量确定 IC₅₀ 值。

钙荧光分析 (FLIPR)

将用 hCXCR2 和 G α 1/q 稳定转染的 HEK 293 细胞按照每孔 10,000 细胞置入聚 D-赖氨酸黑/透明板 (Becton Dickinson) 中, 在 5% CO₂ 和 37 $^{\circ}$ C 下培养 48 小时。培养物随后与 4mM fluo-4, AM (Molecular Probes) 一起在染料加样缓冲液 (1% FBS, HBSSW, Ca&Mg, 20mM HEPES (Cellgro), 丙磺舒 (Sigma)) 中培养 1 小时。将培养物用洗涤缓冲液 (HBSS W Ca & Mg, 20mM HEPES, 丙磺舒 (2.5mM)) 洗 3 次, 然后每孔加 100 μ l 洗涤缓冲液。

在培养期间, 将化合物配制成在 0.4% DMSO (Sigma) 和洗涤缓冲液中的 4X 储备液, 加到第一块加样板中的各自的孔中。IL-8 或 GRO- α (R & D Systems) 浓缩液则在洗涤缓冲液+0.1% BSA 中配制成 4 倍浓度, 并加到第二加样板内各自的孔中。

然后将培养板和两块加样板放入 FLIPR 成像系统中, 测定在加入化合物并随后加配体时钙荧光的变化。简言之, 向各个孔中加入 50 μ l 化合物溶液或 DMSO 溶液, 用 FLIPR 测定钙荧光的变化 1 分钟。在该仪器中培养 3 分钟之后, 加入 50mM 配体, 用该 FLIPR 仪器测定钙荧光变化 1 分钟测定各激发曲线下的面积, 其数值用来确定化合物 (激动剂) 的激发%和加入配体 (0.3nM IL-8 或 GRO- α) 后的总钙抑制%以得到试验化合物的 IC₅₀ 值。

对于 293-CXCR2 的趋化作用分析

对于 293-CXCR2 细胞(超量表达人类 CXCR2 的 HEK-293 细胞),利用 Fluoriblok 插入件(Falcon)进行趋化作用分析。目前采用的标准程序如下:

- 5 1. 将插入件在 37℃用胶原 IV (2 μ g/ml) 包被 2 小时。
2. 除去胶原, 将插入件空气干燥过夜。
3. 将细胞用 10 μ M 钙荧光素 AM (Molecular Probes) 标记 2 小时。
标记在含 2% FBS 的完全培养基中进行。
4. 在极限培养基 (0.1% BSA) 中稀释化合物, 并放入置于 24 孔板
10 的孔内的插入件中。孔内是在极限培养基中的浓度 0.25nM 的 IL-8。
洗涤细胞并重新悬浮于极限培养基中, 放入插入件内, 浓度为每只插入件 50,000 细胞。
5. 将板培养 2 小时, 取出插入件, 放在新的 24 孔板中。在激发波长 485nm、发射波长 530nm 下检测荧光。

15

细胞毒性分析

用 293-CXCR2 细胞进行 CXCR2 化合物的细胞毒性分析。在高浓度下试验化合物的毒性以确定它们是否可用于进一步评价结合性和基于细胞的分析。分析程序如下:

- 20 1. 将 293-CXCR2 细胞以每孔 5000 个细胞的浓度在完全培养基中放置过夜。
2. 在含 0.1% BSA 极限培养基中稀释化合物。倒走完全培养基, 加入化合物稀释液。将板培养 4、24 和 48 小时。细胞用 10 μ M 钙荧光素 AM 标记 15 分钟以确定细胞生存力。检测方法同上。

25

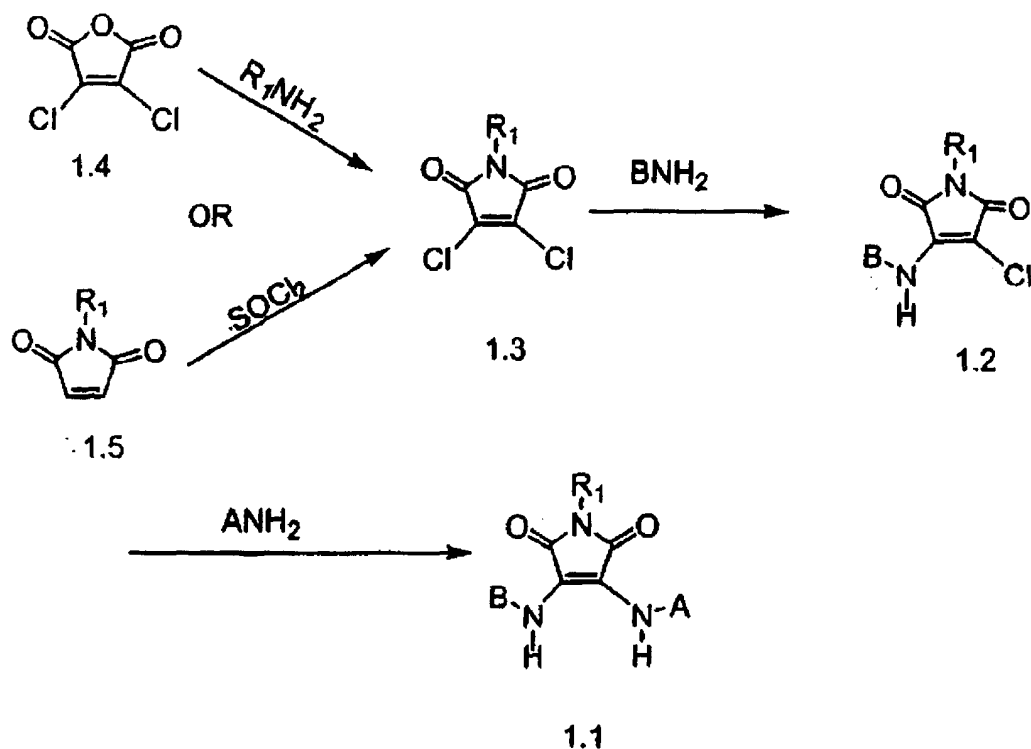
软琼脂分析

- 将每孔 10,000 个 SKMEL-5 细胞置于 1.2%琼脂和含不同稀释度化合物的完全培养基的混合物中。琼脂的最终浓度为 0.6%。21 天后, 生存的细胞集落用 MTT 溶液 (1mg/ml PBS 溶液) 染色。然后将板扫描以
- 30 确定集落数目和大小。通过比较总面积随化合物浓度的变化确定 IC₅₀。

本发明化合物可显示出范围为约 1nM 至约 10,000nM 的 CXCR2 受体结合活性。

式(I)化合物可以按照以下反应方案和制备例及实施例,用本领域技术人员已知的方法制备。

方案 1



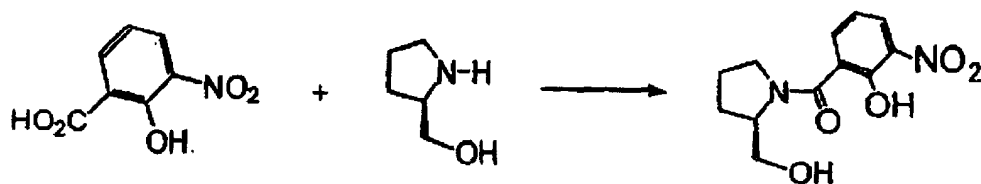
5

如果按照在 Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1067-1074 中所述方法由化合物 1.4 出发, 或者按照 Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun. 2000, 56, 190-192 所述, 由化合物 1.5 出发, 将得到化合物 1.3; 化合物 1.3 可以与胺 BNH_2 反应, 得到化合物 1.2, 随后化合物 1.2 与另一胺 ANH_2 反应, 得到化合物 1.1。

10

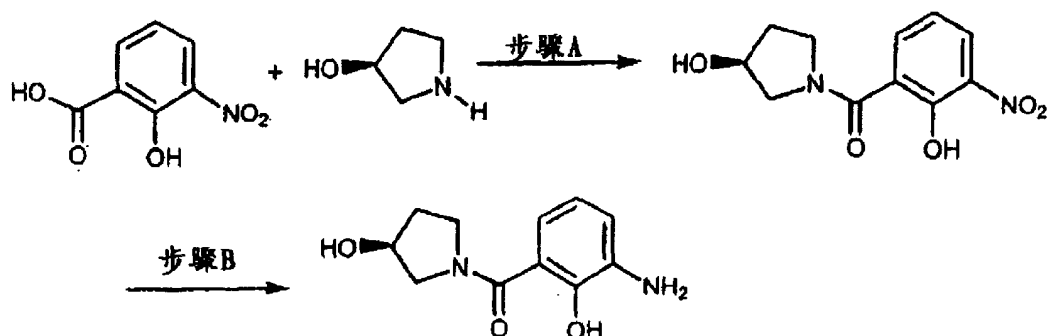
以下实施例示例说明了本发明一些化合物的制备, 但不要认为是对本申请公开的发明的限制。其它机制的制备途径和类似的结构对于本领域技术人员将是显而易见的。

15 制备实施例 1



将 3-硝基水杨酸 (500mg, 2.7mmol)、DCC (563mg) 和乙酸乙酯 (10ml) 混合并搅拌 10 分钟。加入 (R)-(-)-2-吡咯烷甲醇 (0.27ml), 形成的悬浮液在室温下搅拌过夜。滤出固体, 滤液用 1N NaOH 洗。将水相酸化并用 EtOAc 萃取。形成的有机相用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物用制备型平板色谱法 (硅胶, 5% MeOH/ CH_2Cl_2 , 用 AcOH 饱和) 纯化, 得到以上化合物 (338mg, 46%, $\text{MH}^+=267$)。

制备实施例 2



步骤 A

3-硝基水杨酸 (9.2g)、六氟磷酸 (溴代三吡咯烷基磷鎓) 盐 (PyBroP, 23g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA, 26mL) 在无水 CH_2Cl_2 (125mL) 中混合并在 25℃ 下搅拌 30 分钟。在 25 分钟内加入 (R)-(+)-3-吡咯烷醇 (8.7g) 在 CH_2Cl_2 (25mL) 中的溶液, 将形成的悬浮液于室温下搅拌过夜。该混合物用 1M NaOH 水溶液萃取, 倒出有机相。水相用 1M HCl 水溶液酸化, 用 EtOAc 萃取, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物 (7g), 不作进一步纯化直接使用。

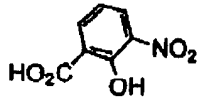
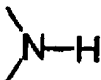
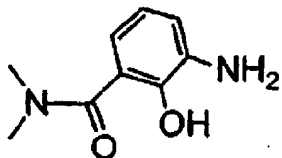
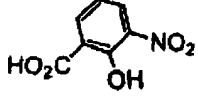
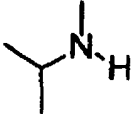
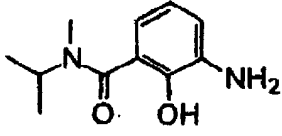
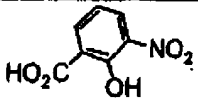
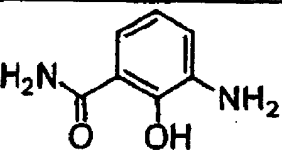
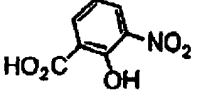
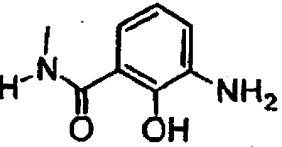
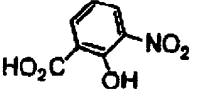
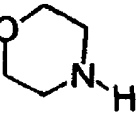
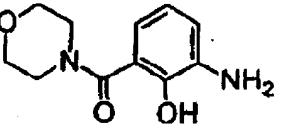
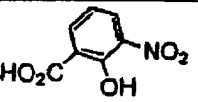
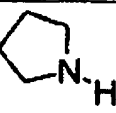
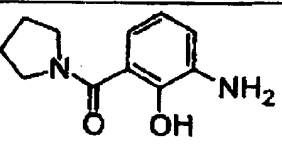
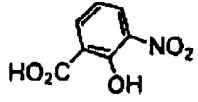
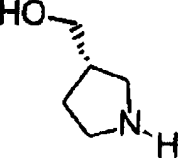
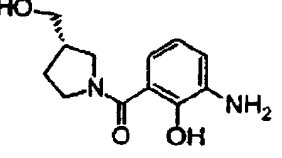
步骤 B

以上步骤 A 中的粗产物与 10% Pd/C (0.7g) 在 MeOH (100mL) 中于

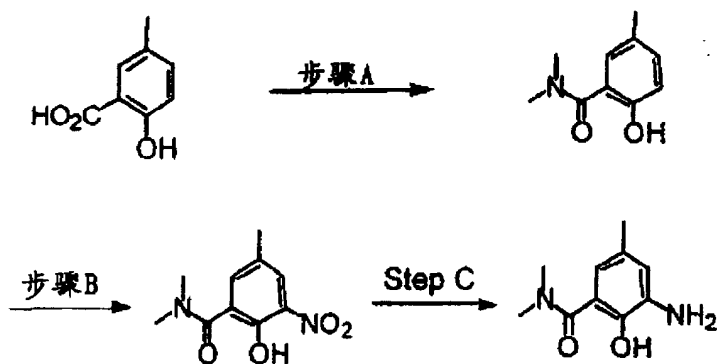
氢气氛下搅拌过夜。将反应混合物经硅藻土过滤，滤液减压浓缩，形成的残余物用柱色谱法（硅胶，10% MeOH/CH₂Cl₂，饱和了 NH₄OH）纯化，得到产物（2.5g, 41%, MH⁺=223）。

5 制备实施例 3-12

按照制备实施例 1-2 中所述步骤，但使用列在下表中的羧酸、胺和合适的耦合剂[DCC（制备实施例 1）或 PyBroP（制备实施例 2）]，得到酰胺产物，不作进一步纯化直接使用。

制备 实施例	羧酸	胺	酰胺产物	1. 偶合剂 2. 产率 3. MH ⁺
3				1. PyBroP 2. 87%, 86% 3. 181
4				1. PyBroP 2. 49% 3. 209
6				1. PyBroP 2. 95% 3. 153
7				1. PyBroP 2. 83% 3. 167
8				1. PyBroP 2. 76% 3. 223
11				1. PyBroP 2. 59%, 69% 3. 207
12				1. PyBroP 2. 49%, 86% 3. 237

制备实施例 15



步骤 A

按照与制备实施例 1 中类似的步骤，但是用二甲胺（2M THF 溶液，33ml）代替 (R)-(-)-2-吡咯烷甲醇，用 5-甲基水杨酸（5g）代替 3-硝基水杨酸，制备以上化合物（6.5g）。

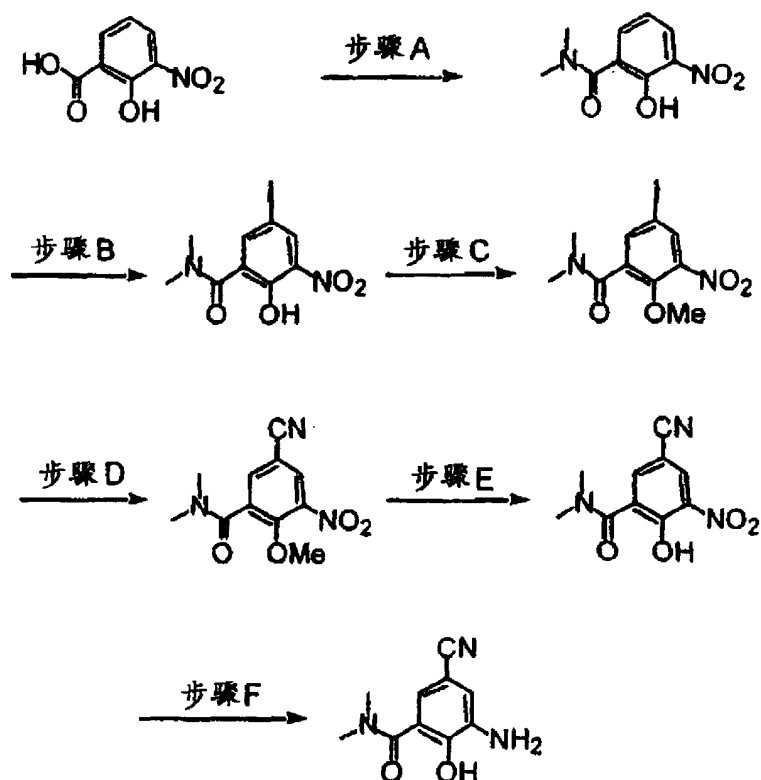
步骤 B

向以上步骤 A 的标题化合物（3g）在 H_2SO_4 （25ml）中的冷却至 -20°C 的悬浮液中加入硝酸（0.8ml）的硫酸溶液。将混合物用 50% NaOH 水溶液逐滴处理。用 CH_2Cl_2 萃取，用无水 MgSO_4 干燥，过滤并减压浓缩，得到以上化合物的粗制固体（2.1g, 44%, $\text{MH}^+=225$ ）。

步骤 C

按照与制备实施例 2 的步骤 B 中所述的类似步骤制备产物（0.7g, 99%, $\text{MH}^+=195$ ）。

制备实施例 25



步骤 A

按照与制备实施例 2 步骤 A 相似的步骤，但是用二甲胺代替(R)-(-)-2-吡咯烷甲醇，制备步骤 A 产物。

5

步骤 B

将以上步骤 A 的产物 (8g) 与碘 (9.7g)、硫酸银 (11.9g)、EtOH (200mL) 和水 (20mL) 混合并搅拌过夜。过滤，将滤液浓缩，重新溶在 CH_2Cl_2 中，用 1M 盐酸洗，得以的有机溶液用无水 MgSO_4 干燥，过滤并减压浓缩，得到步骤 B 的产物 (7.3g, 57%, $\text{MH}^+=337$)。

10

步骤 C

将以上步骤 B 的产物 (3.1g) 与 DMF (50mL) 和 MeI (0.6mL) 混合，分批加入 NaH (60%，矿物油中，0.4g) 并将混合物搅拌过夜。减压浓缩得到残余物，将其用 CH_2Cl_2 稀释，用 1M NaOH 水溶液洗，用无水 MgSO_4 干燥，过滤并减压浓缩。经硅胶柱纯化 (EtOAc/Hex, 1:1)，得到步骤 C 的产物 (1.3g, 41%, $\text{MH}^+=351$)。

15

步骤 D

将以上步骤 C 的产物(200mg)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (132mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (130mg)和 DMF(5mL) 在 80℃ 加热 48 小时, 然后冷却至室温, 用 EtOAc 和 2M NH_4OH 稀释。充分摇荡后, 将有机萃取液用 MgSO_4 干燥, 过滤, 减压浓

5 缩, 用制备型平板色谱法(硅胶, EtOAc/Hex, 1:1) 纯化, 得到步骤 D 产物(62mg, 44%, $\text{MH}^+=250$)。

步骤 E

向以上步骤 D 产物(160mg)的 CH_2Cl_2 溶液(5ml) 加入

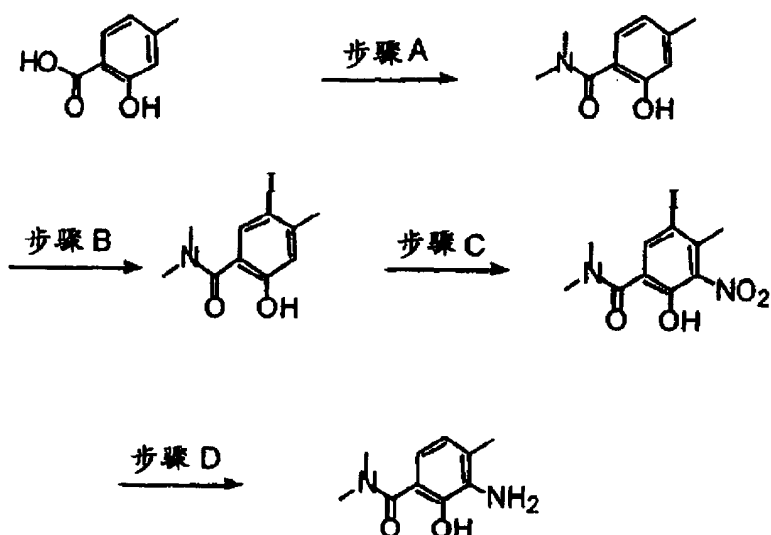
10 BBr_3 (1.3mL, 1M CH_2Cl_2 溶液), 搅拌 30 分钟。将该混合物用水稀释, 用 CH_2Cl_2 萃取, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到步骤 E 产物(158mg, $\text{MH}^+=236$)。

步骤 F

15 将以上步骤 E 产物(160mg)、氧化铂(83%, 19mg)和 EtOH(20mL)的混合物在氢气(25-40psi)下搅拌 1.5 小时。经硅藻土过滤, 减压浓缩, 得到步骤 F 产物(165mg, $\text{MH}^+=206$)。

制备实施例 26

20

步骤 A

按照与制备实施例 1 相似的步骤,但是用二甲胺(2M THF 溶液, 50mL)代替(R)-(-)-2-吡咯烷甲醇,用 4-甲基水杨酸(15g)代替 3-硝基水杨酸,得到步骤 A 产物(6.3g, 35%)。

5 步骤 B

将以上步骤 A 产物(1.5g)与碘(2.1g)、NaHCO₃(1.1g)EtOH(40mL)和水(10mL)混合并搅拌过夜。过滤,浓缩滤液,重新溶于 CH₂Cl₂ 中并用 1M 盐酸洗,得到的有机溶液用无水 MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩。用快速柱色谱法(硅胶, 0.5-0.7% MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到步骤 B 产物(0.3g, 57%, MH⁺=306)。

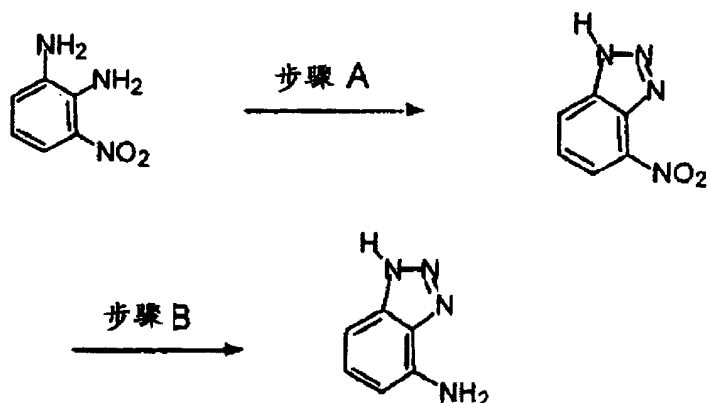
步骤 C

向以上步骤 B 产物(0.8g)中加入在 10mL AcOH 中的硝酸(3.8mL)。将混合物用水稀释,用 CH₂Cl₂萃取,用无水 MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到步骤 C 的固体产物(0.8g, 92%, MH⁺=351)。

步骤 D

将以上步骤 C 产物(800mg)、10% Pd/C(100mg)和 EtOH/MeOH(40mL)的混合物在氢气(45psi)下于 parr 摇汤器中搅拌 1.5 小时。经过硅藻土过滤并减压浓缩,用制备型平板色谱法(硅胶, 10% MeOH/CH₂Cl₂, et NH₄OH 饱和)纯化后得到步骤 D 产物(92mg, 22%, MH⁺=195)。

制备实施例 27



步骤 A

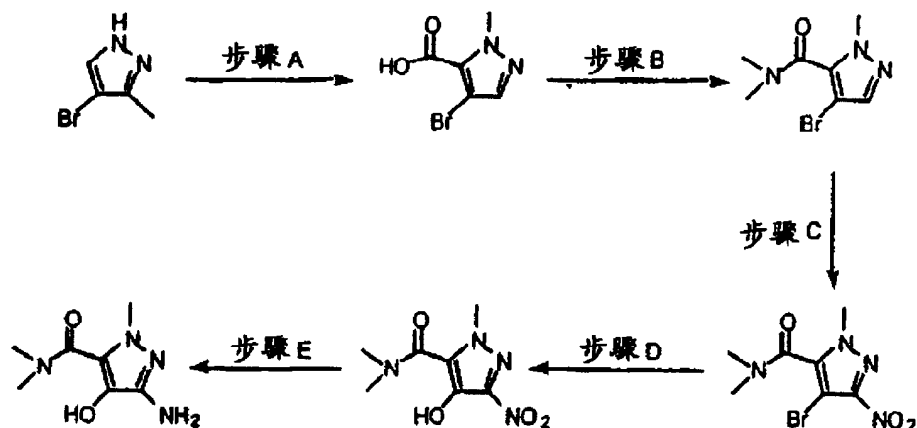
将 3-硝基-1,2-苯二胺 (10g)、亚硝酸钠 (5.4g) 和乙酸 (20mL) 在 60℃ 加热过夜, 然后减压浓缩, 用水稀释并用 EtOAc 萃取。产物自有机相中以固体形式沉淀 (5.7g), 直接用于步骤 B 中。

5

步骤 B

将以上步骤 A 的产物 (1.8g) 与 10% Pd/C (0.3g) 在 MeOH (75mL) 中于氢气气氛下搅拌过夜。反应混合物经硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 得到产物 (2.2g, $MH^+ = 135$)。

10

制备实施例 28**步骤 A**

4-溴吡唑-3-羧酸按照已知方法制备, 参见:

Yu. A. M.; Andreeva, M. A.; Perevalov, V. P.; Stepanov, V. I.;
Dubrovskaya, V. A.; and Seraya, V. I. in Zh. Obs. Khim. (前苏联普通化学杂志)
1982, 52, 2592, 及其中引用的文献。

步骤 B

向步骤 A 中得到的 4-溴吡唑-3-羧酸 (2.0g) 在 65mL 无水 DMF 中的溶液在 25℃ 下加入六氟磷酸 (溴代三吡咯烷基磷鎓) 盐 (PyBrop, 4.60g)、二甲胺 (10mL, 2.0M THF 溶液) 和二异丙基乙胺

20

(5.2mL)。将混合物搅拌 26 小时，减压浓缩成油质残余物。此残余物用 1.0M NaOH 水溶液处理，用乙酸乙酯萃取 (4×50mL)。将有机萃取液合并，用盐水洗，用无水 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂得到浅黄色油，将其用制备型薄层色谱法纯化，用 CH_2Cl_2 -MeOH (20:1) 洗脱，得到 1.09g 酰胺 (48%, $\text{MH}^+=232.0$)。

步骤 C

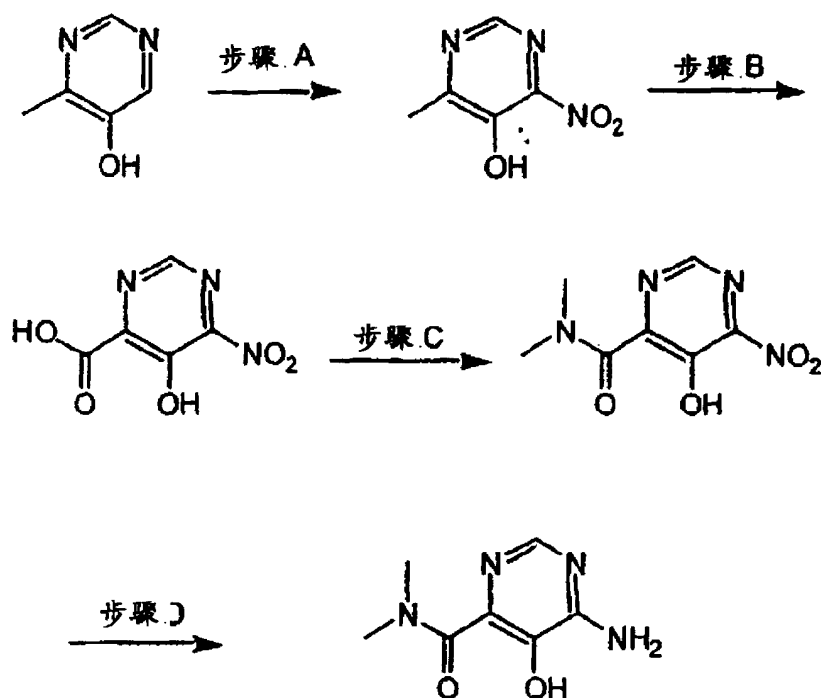
向步骤 B 得到的酰胺 (0.67g) 在 8mL 浓硫酸的 0℃ 溶液分小份加入硝基钾 (1.16g)。撤除冷却浴，将混合物在 110℃ 加热 6 小时。冷却至 25℃ 之后，将混合物倒入 80mL 水中，另用 20mL 水作冲洗用。将含水混合物用 CH_2Cl_2 (100mL×4) 萃取。合并的萃取液用盐水 (50mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL)、盐水 (50mL) 洗，用 Na_2SO_4 干燥。将溶剂蒸发得到浅黄色油，它在放置时固化。该粗产物用快速色谱法纯化，用 CH_2Cl_2 -MeOH (1:0, 50:1 和 40:1) 洗脱。除去溶剂后得到 0.521g (65%) 固体产物 ($\text{MH}^+=277.1$)。

步骤 D

将步骤 C 得到的产物 (61mg) 溶于 3mL THF 中。在 -78℃ 下沿烧杯壁向此溶液中加入 1.6M 正丁基锂/己烷溶液。45 分钟后加入硼酸甲酯 (0.1mL) 在 THF (1.0mL) 中的溶液。1.5 小时后，向该冷混合物中加入乙酸的 THF 溶液 (0.25mL, 1:10V/V)。继续搅拌 10 分钟，加入 30wt% 的过氧化氢水溶液 (0.1mL)。20 分钟后加入另一份过氧化氢水溶液 (0.05mL)。撤除冷却浴，将混合物在 25℃ 搅拌 36 小时。将浅黄色的混合物倒入 30mL 水中，用乙酸乙酯 (30mL×4) 萃取该水基混合物。将萃取液合并，用盐水 (10mL)、5% NaHCO_3 水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗。有机层用 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩成黄色残余物，将其用制备型薄层色谱法纯化，用 CH_2Cl_2 -MeOH (20:1) 洗脱，得到羟基化产物 (5mg, 10%, $\text{MH}^+=215.3$)。

步骤 E

如果用 H_2 在 10% 钨/碳存在下于乙醇中处理该羟基化产物，将得到羟基氨基化合物。

制备实施例 295 步骤 A

按照与制备实施例 26 步骤 C 中所用的相似步骤，但是由已知化合物 4-甲基嘧啶-5-醇出发，可以得到步骤 A 产物。

步骤 B

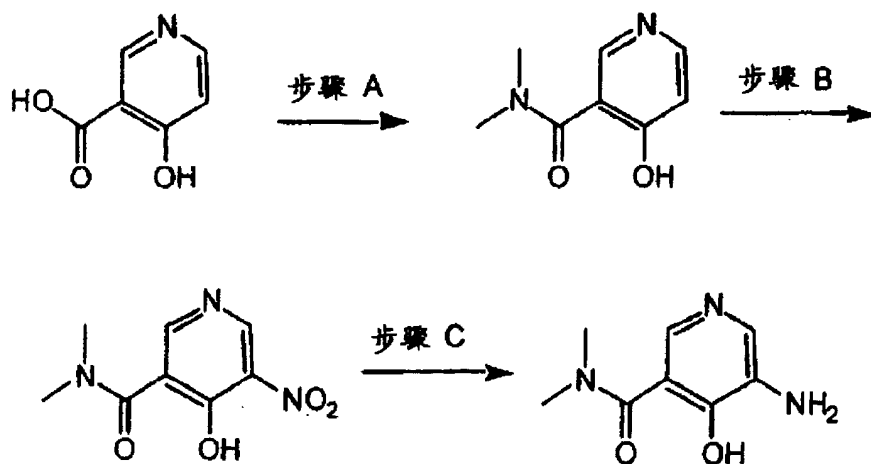
10 按照与制备实施例 28 步骤 A 中所用的相似步骤，由以上步骤 A 的产物出发，可制备步骤 B 产物。

步骤 C

15 按照与制备实施例 15 步骤 A 中所用的相似步骤，由以上步骤 B 的产物出发，可制备步骤 C 产物。

步骤 D

按照与制备实施例 25 步骤 F 中所用的相似步骤，由以上步骤 C 的产物出发，可制备步骤 D 产物。

制备实施例 305 步骤 A

按照与制备实施例 15 步骤 A 中所用的相似步骤, 由已知化合物 4-羟基烟酸出发, 可制得该产物。

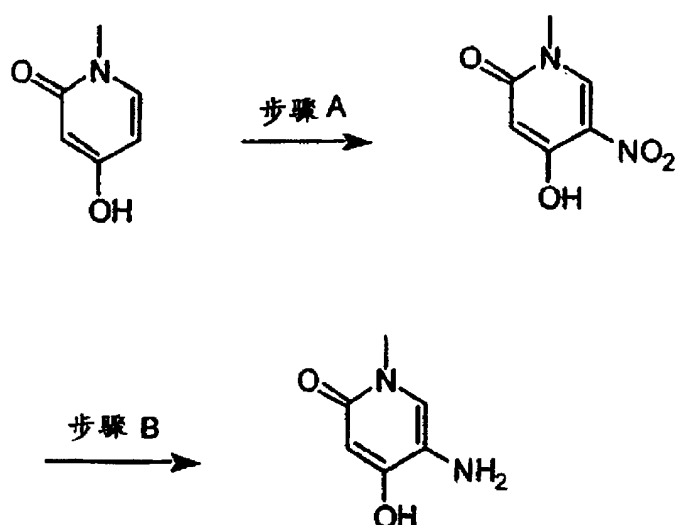
步骤 B

- 10 按照与制备实施例 26 步骤 C 中所用的相似步骤, 由以上步骤 A 的产物出发, 可制得步骤 B 产物。

步骤 C

- 15 按照与制备实施例 25 步骤 F 中所用的相似步骤, 由以上步骤 C 的产物出发, 可制得该胺产物。

制备实施例 31



步骤 A

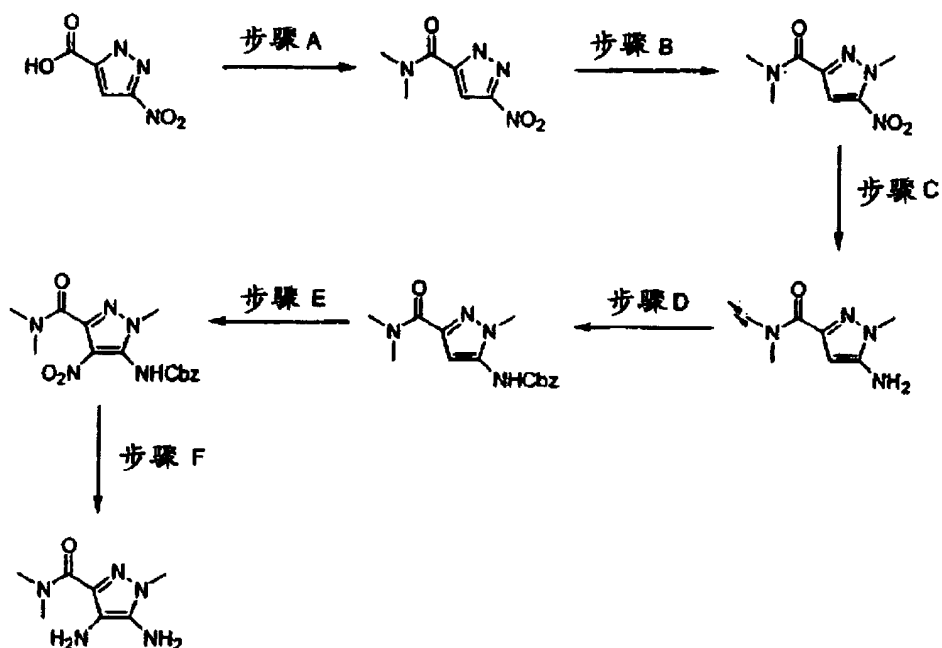
按照与制备实施例 26 步骤 C 中所用的基本上相同的步骤, 可制备以上硝基产物。

5

步骤 B

如果在氢气氛 (1-4atm) 和合适的 Pt 或 Pd 催化剂存在下在乙醇中搅拌以上步骤 A 的硝基产物, 可得到该胺产物。

10 制备实施例 32



步骤 A

在室温下向 5-硝基-3-吡唑羧酸 (5.0g, 31.83mmol) 在 160mL 乙腈中的溶液分小份加入六氟磷酸 (溴代三吡咯烷基磷鎓) 盐 (PyBroP, 14.9, 31.98mmol)。向此混合物中加入 2.0M 二甲胺/THF 溶液 (40.0mL, 80.0mmol)，随后加入二异丙基乙胺溶液 (14.0mL, 80.2mmol)。搅拌 36 小时后，将该混合物减压浓缩成残余物，它是固体和油的混合物。加入小体积的 CH_2Cl_2 直至所有的油质物质溶解，而细小的无色固体沉淀出来。过滤收集该固体作为第一批产物。将滤液浓缩成油质残余物，用 CH_2Cl_2 /己烷 (~1:1, V/V) 混合物处理，并滤出无色沉淀物作为第二批产物。合并的固体产物在高真空中再干燥几小时，得到 5.86g (100%) N,N'-二甲基 5-硝基-3-吡唑甲酰胺固体 ($\text{MH}^+=185.0$)。

步骤 B

在室温下向 N,N'-二甲基 5-硝基-3-吡唑酰胺 (5.86g, 31.83mmol, 自步骤 A 得到) 在 215mL 无水 THF 中的溶液分小份加入固体甲醇锂。45 分钟后，逐滴加入碘甲烷。继续搅拌 2.5 天。将混合物经 1.5 英寸的硅胶垫层过滤，用体积大量过量的乙酸乙酯冲洗。合并的滤液和冲洗液浓缩成深黄色油，将其用快速柱色谱法纯化，用己烷、 CH_2Cl_2 和 CH_2Cl_2 -MeOH (50:1) 洗脱。除去溶剂，得到 5.10g (81%) N,N'-二甲基 1-甲基-5-硝基-3-吡唑酰胺固体 ($\text{MH}^+=199.0$)，其中混杂约 13% 的 2-甲基化异构体。

步骤 C

步骤 B 得到的 N,N'-二甲基 1-甲基-5-硝基-3-吡唑甲酰胺 (5.10g, 25.29mmol) 在 250mL 乙醇中的溶液经家用真空器脱气，然后重新充入氮气。加入固体钯 (10% 载于活性碳，湿型 <50% 水, 2.5g)，将该黑色悬浮液经室内真空系统脱气，然后重新充入由气瓶供应的氢气。将该混合物在氢气氛围和室温下搅拌 4 小时，经硅藻土垫层过滤，用乙醇冲洗。将滤液和冲洗液合并，减压缩，得到 4.17g (98%) 氨基吡唑固体产物 ($\text{MH}^+=169.0$)。

步骤 D

在室温和搅拌下向步骤 C 中制备的氨基吡唑 (1.0g, 5.95mmol) 在 40mL CH_2Cl_2 中的溶液加入氯甲酸苄酯 (2.7mL, 17.97mmol)。一次加入 4.1g (29.71mmol) 固体碳酸钾。24 小时后, 向混合物中加入甲醇 (5mL), 再继续搅拌 2 小时。过滤除去不溶物, 用甲醇洗。合并的滤液和冲洗液在减压下浓缩成浓稠的浆体, 将其用制备型 TLC 分离 (CH_2Cl_2 : MeOH=30:1)。用 MeOH 和 CH_2Cl_2 萃取硅胶, 萃取液过滤后减压浓缩, 得到 1.16g (64%) 吡唑苄基氨基甲酸酯固体 ($\text{MH}^+=303.1$)。

10 步骤 E

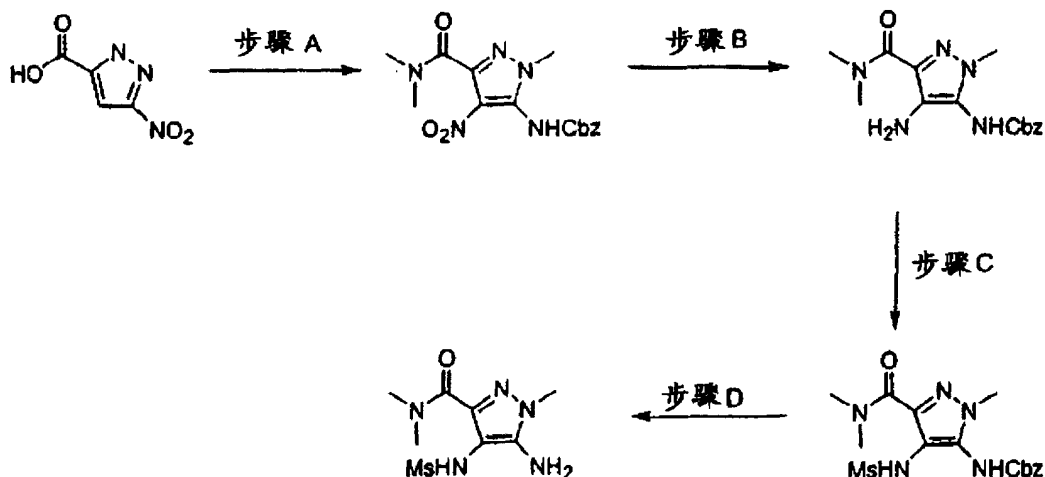
在室温和搅拌下向步骤 D 得到的吡唑苄基氨基甲酸酯 (1.0g, 3.31mmol) 在 100mL 甲苯中的溶液一次加入 3.5g “Clayfen” (见以下注解)。将该暗紫色悬浮液加热至 70℃并在 70-80℃继续加热 2.5 天。冷却至室温后, 将混合物经薄硅藻土垫层过滤。用 CH_2Cl_2 洗固体残渣和滤垫, 过滤。合并的滤液浓缩成浅黄色油, 将其用制备型 TLC 纯化 (CH_2Cl_2 -MeOH=20:1)。硅胶用 CH_2Cl_2 和甲醇萃取, 将萃取液过滤并减压浓缩, 得到 0.822g (72%) 硝基吡唑苄基氨基甲酸酯, 为浅黄色油 ($\text{MH}^+=348.1$)。注: “Clayfen” 是载在粘土上的硝酸铁 (III), 按照文献方法制备, 见: Cornelis, A.; Laszlo, P. Synthesis, 1980, 849。在室温和搅拌下向丙酮溶液 (30ml) 中分小份加入固体 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (1.8g)。5 分钟后加入 K-10 膨润土 (2.4g)。继续搅拌 30 分, 得到的悬浮液在减压下浓缩 (水浴温度 $\leq 30^\circ\text{C}$)。刚制得的材料立即用于上述反应。

25 步骤 F

将步骤 E 得到的硝基吡唑苄基氨基甲酸酯 (410.4g, 1.18mmol) 在 20mL 乙醇中的溶液中经真空装置脱气, 重新充入氮气。加入固体钯 (10%, 活性碳上, 含 <50% 水, 280.0mg)。将该黑色悬浮液经真空装置脱气, 重新充入气瓶供应的氢气。将该混合物在氢气氛下搅拌 20 小时, 经 1 英寸的硅藻土垫层过滤, 用过量的甲醇冲洗。将滤液和冲洗液浓缩成浅红色油, 用制备型 TLC (CH_2Cl_2 -MeOH=15:1) 纯化。用甲醇萃取该硅胶, 萃取液过滤, 滤液在减压下浓缩成油状物, 它的高真空

干燥时固化, 得到 120.0mg (56%) 二氨基吡唑产物 ($MH^+=184.0$)。

制备实施例 33



5

步骤 A

按照制备实施例 32 中所述步骤, 由 5-硝基-3-吡唑羧酸制备硝基吡唑苄基氨基甲酸酯。

10 步骤 B

在室温下向步骤 A 得到的硝基吡唑苄基氨基甲酸酯 (410.0mg, 1.18mmol) 在 17mL 乙酸乙酯中的溶液一次加入 1.33g (5.90mmol) 氯化锡 (II) 二水合物。将混合物加热至 80℃, 继续加热 2 小时。冷却至室温后, 向该混合物中逐滴加入 $NaHCO_3$ 饱和水溶液, 直至 pH 约为 7。加入另一份乙酸乙酯 (20mL), 将混合物搅拌过夜, 经 1 英寸的硅藻土垫过滤。分开滤液的两层。将有机层用盐水洗 1 次, 水洗液与水层合并, 用乙酸乙酯萃取 1 次。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 进一步在高真空下干燥, 得到 361.5mg (97%) 氨基吡唑苄基甲酸酯固体 ($MH^+=318.1$)。

20

步骤 C

在 -78℃ 和搅拌下向步骤 B 中制备的氨基吡唑苄基氨基甲酸酯 (180.0mg, 0.57mmol) 在 11mL CH_2Cl_2 中的溶液加入三乙胺

- (0.32mL, 2.30mmol)。沿烧瓶内壁逐滴加入甲磺酰氯在 CH_2Cl_2 中的 1.0M 溶液 (1.7mL, 1.7mmol)。将混合物搅拌 2.5 小时, 此时冷却浴的温度慢慢地由 -78°C 增至 -25°C 。向混合物中加入 NaHCO_3 饱和水溶液 (5mL), 再用 25mL CH_2Cl_2 稀释。撤除冷却浴, 再继续搅拌 1.5 小时, 5 分开两层。水层用 CH_2Cl_2 (30mL) 萃取, 合并的有机层用 NaHCO_3 饱和水溶液 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗。有机层用 Na_2SO_4 干燥后浓缩成油状物, 将其用制备型 TLC (CH_2Cl_2 -MeOH=20:1) 纯化。用 CH_2Cl_2 和甲醇洗该硅胶, 将萃取液过滤并浓缩成无色的油状物, 它的高真空下干燥时固化, 得到 185.7mg (83%) 吡唑甲磺酰胺固体 ($\text{MH}^+=396.1$)。

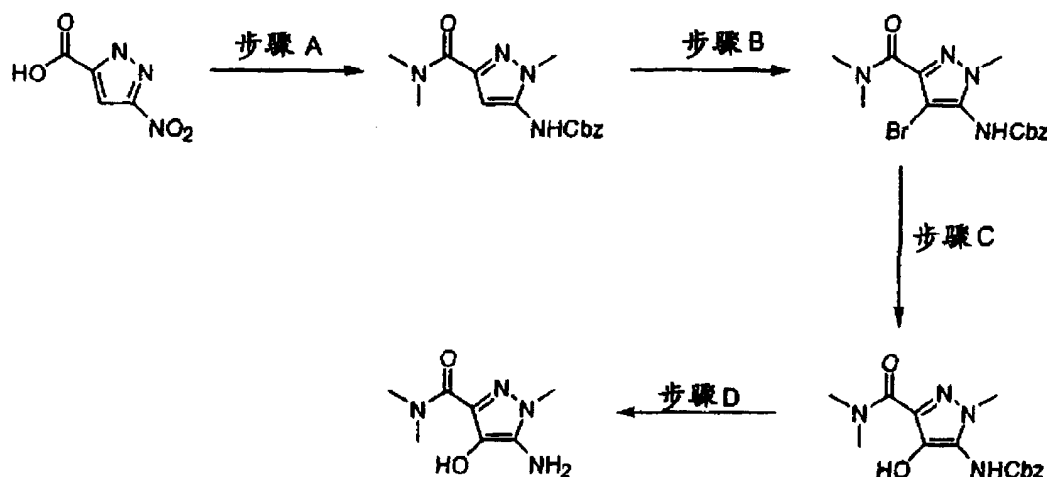
10

步骤 D

- 向步骤 C 得到的吡唑甲磺酰胺 (275.0mg, 0.70mmol) 在 10mL 乙醇中的经氮吹洗过的溶液加入固体钯 (10%钯/活性碳, 用 <50% 水浸湿, 550.0mg)。将该悬浮液用真空装置脱气, 然后充入气瓶供应的氢气。15 将混合物在氢气氛下搅拌 3.5 小时, 经一层硅藻土过滤。固体残渣和滤垫用乙醇和乙酸乙酯冲洗, 合并的滤液和冲洗液减压浓缩, 得到 173.0mg (95%) 氨基吡唑甲磺酰胺固体 ($\text{MH}^+=262.0$)。

制备实施例 34

20



步骤 A

按照实施例 32 中所述步骤, 由 5-硝基-3-吡唑羧酸分四步制备吡

唑苄基氨基甲酸酯。

步骤 B

在室温下向步骤 A 中制备的吡唑苄基氨基甲酸酯
5 (115.0mg, 0.38mmol) 在 6mL CH_2Cl_2 中的溶液一次加入固体碳酸钾。
在搅拌下向该混合物中逐滴加入溴溶液。6 小时后加入 30mL 水，混合
物用 CH_2Cl_2 (30mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机萃取液用 10% Na_2SO_3 水溶液
(20mL)、 NaHCO_3 饱和水溶液 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗，用 Na_2SO_4
10 干燥，蒸发溶剂得到浅黄色油，将其用制备型 TLC (CH_2Cl_2 -MeOH=20:1)
纯化。硅胶用 CH_2Cl_2 和甲醇萃取，将萃取液过滤，减压浓缩得到油状
物，将其在高真空下进一步干燥，得到 134.2mg (93%) 溴吡唑苄基氨
基甲酸酯 ($\text{MH}^+=381$)。

步骤 C

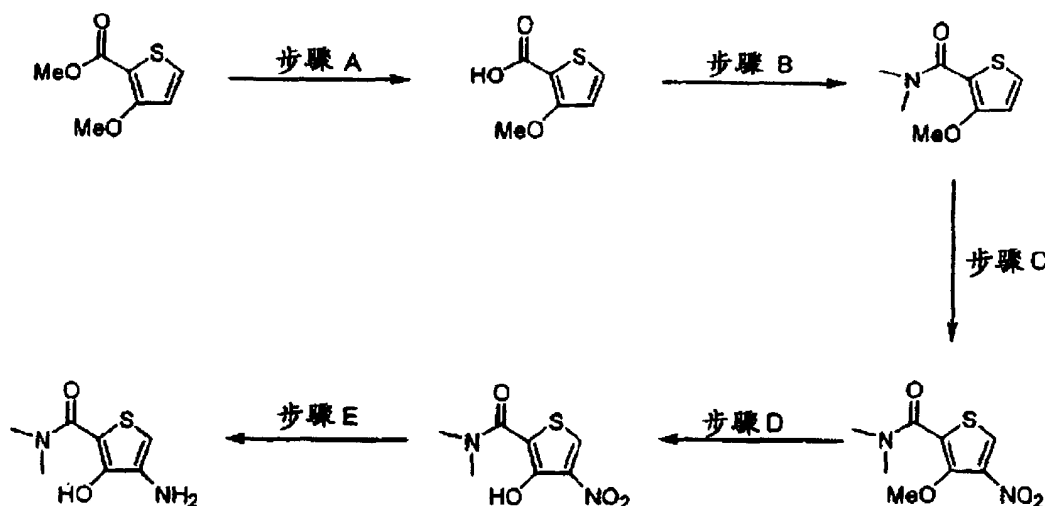
15 如果依次用正丁基锂和硼酸甲酯处理步骤 B 得到的溴吡唑苄基氨
基甲酸酯，会将该溴吡唑苄基氨基甲酸酯转化成相应的烷基硼酸酯。
随后用 H_2O_2 水溶液将该烷基硼酸酯进行单釜氧化，得到羟基吡唑苄基
氨基甲酸酯。

20 步骤 D

在钯 (10%钯/活性碳) 存在下用氢在乙醇中处理步骤 C 得到的羟
基吡唑氨基甲酸酯，得到所要的氨基羟基吡唑。

制备实施例 35

25



步骤 A

在室温下向 3-甲氧基噻吩羧酸甲酯 (2.0g, 11.6mmol) 在 20mLTH 中的溶液通逐滴加入 1.0M 氢氧化钠水溶液 (17.0mL, 17.0mmol)。加
 5 完全将混合物加热至 75℃ (油浴温度), 继续加热 18 小时。将混合物冷却至室温, 用 1.0M 盐酸处理, 直至 pH 约为 2。得到的混合物用 100mL CH_2Cl_2 - CH_3CN (1:1, V/V)、50mL CH_2Cl_2 和 50mL CH_3CN 处理。合并的有机萃取液用盐水 (30mL) 洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩成固体, 将其在高真空下进一步干燥, 得到 1.84g (100%) 3-甲氧基噻吩羧酸
 10 ($\text{MH}^+=159.0$)。

步骤 B

在室温下向步骤 A 得到的 3-甲氧基噻吩羧酸 (1.84g, 11.61mmol) 在 60mL 乙腈中的悬浮液中依次加入六氟磷酸 (溴代三吡咯烷基磷鎓)
 15 盐 (PyBroP, 5.40g, 11.60mmol)、二甲胺 (2.0M THF 溶液, 14.5mL, 29.0mmol) 和二异丙基乙胺 (5.0mL, 28.63mmol)。搅拌 1.5 天后, 将混合物减压浓缩成黄色油, 用制备型 TLC 纯化 (CH_2Cl_2 - $\text{MeOH}=40:1$)。硅胶用 CH_2Cl_2 和甲醇萃取, 将萃取液过滤并浓缩成油状物, 进一步在高真空下干燥, 得到 4.16g N,N-二甲基 3-甲氧基噻吩酰胺 (混杂有
 20 PyBroP 杂质) ($\text{MH}^+=186.0$)。

步骤 C

在 -10℃ 和激烈搅拌下向噻吩酰胺 (4.16g, 步骤 B 中制备) 在 6mL

- 浓硫酸中的溶液逐滴加入发烟硝酸(0.6mL, 14.28mmol)。1.5小时后, 将混合物倒入80mL的1.0M NaOH水溶液与冰的混合物(1:1, V/V)中。另用40mL水以促进转移。过滤收集黄色沉淀物, 用水洗二次, 高真空干燥, 得到1.67g 硝基噻吩产物。含水滤液用CH₂Cl₂(50mL×3)萃取。
- 5 将萃取液用NaHCO₃饱和水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗, 用Na₂SO₄干燥。蒸发溶剂, 得到黄色油状物, 将其用制备型TLC纯化(CH₂Cl₂-MeOH=50:1)纯化, 得到另外的0.144g 硝基噻吩固体(总计1.81g, 两步产率共68%, MH⁺=231.0)。

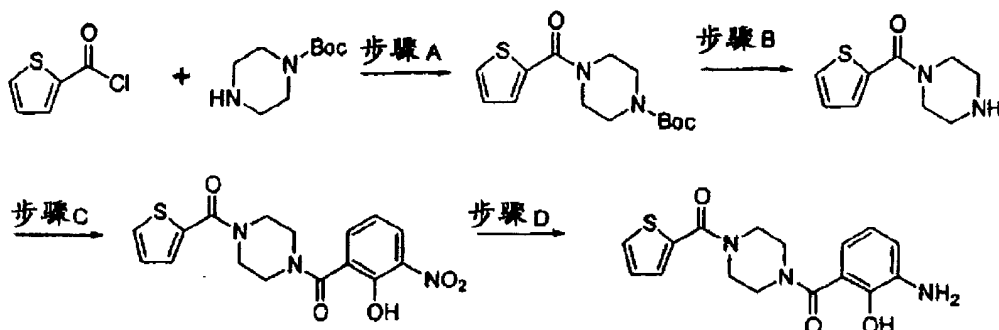
10 步骤 D

- 在激烈搅拌下, 沿烧瓶内壁于15分钟内向步骤C中得到的甲氧基硝基噻吩(900.00mg, 3.91mmol)在55mL无水CH₂Cl₂中的-78℃溶液中逐滴加入三溴化硼在CH₂Cl₂中的1.0M溶液。将混合物搅拌4小时, 其间冷却浴温度由-78℃缓慢地升至-10℃, 倒入100mL冰与水的混合物
- 15 物(~1:1, V/V)中。另用30mL水和30mL CH₂Cl₂冲洗烧瓶。合并的混合物在室温下搅拌过夜, 分开两层, 水层用CH₂Cl₂(50mL×3)萃取。将有机层合并, 用饱和NaHCO₃水溶液(50mL×2)和盐水(50mL×2)洗, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩成黄色固体。粗产物用快速色谱法纯化, 用己烷、CH₂Cl₂-己烷(1:1和2:1)洗脱。去除溶剂得到固体, 将其在高真空下
- 20 进一步干燥, 得到615.2mg(73%)羟基硝基噻吩酰胺(MH⁺=217.0)。

步骤 E

- 向步骤D中制备的羟基硝基噻吩酰胺(610.0mg, 2.82mmol)在60mL乙醇中的经氮气吹洗的溶液中加入氢氧化钡(20wt% 钡/活性炭, 用
- 25 ≤50%水浸湿, 610.0mg)。该悬浮液经真空装置脱气, 重新充入来自氢气瓶的氢气。将该混合物先在氢气氛和室温下搅拌2小时, 然后加热至70-80℃, 继续加热20小时。经过/英寸的硅藻土垫过滤除去固体物质, 滤垫用100mL乙醇洗, 合并的滤液浓缩, 得到浅黄色固体。该粗产物用CH₂Cl₂-MeOH混合物(~1:1, V/V)处理, 沉淀出灰白色固体,
- 30 过滤收集作为第一批产物(75.4mg)。将滤液浓缩成固体残渣, 用快速色谱法纯化, 以CH₂Cl₂-EtOH(10:1和2:1)洗脱。除去溶剂后得到226.8mg 氨基羟基噻吩酰胺固体(总计302.2mg, 58%, MH⁺=187.0)。

制备实施例 36



5 步骤 A

将 2-噻吩碳酰氯 (2.0mL, 18.7mmol) 溶于 100mL 二氯甲烷。加完二异丙基乙胺 (4.1mL, 23.4mmol) 和苄氧羰基哌嗪 (3.66g, 19.7mmol) 后, 将混合物在室温下搅拌 4 小时。将形成的浑浊混合物倒入 500mL 水中, 用 3N HCl 酸化至 pH~1。用二氯甲烷 (2×100mL) 萃取, 用硫

10 酸钠干燥, 得到足够纯的产物, 不作进一步纯化直接用于下一步骤。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 1.60 (s, 9H), 3.29 (dd, 4H), 3.69 (dd, 4H), 7.23 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

步骤 B

将步骤 A 的粗物质溶在三氟乙酸/二氯甲烷 (75mL, 4:1) 中。搅拌

15 2 小时后, 将反应混合物倒入 1N NaOH (400mL) 中。用二氯甲烷 (2×100mL) 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 得到足够纯的产物, 将其用于步骤 C 中, 不经进一步纯化。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 2.81 (dd, 4H), 3.63 (dd, 4H), 7.21 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.82 (d, 1H).

20 步骤 C

将步骤 B 的粗物质 (3.50g, 17.8mmol) 溶于二氯甲烷 (100mL) 中。加入二异丙基乙胺 (18.7mL, 107mmol)、3-硝基水杨酸 (3.3g, 18.0mmol) 和 PyBroP (10.4g, 22.3mmol) 之后, 形成的黄色混

合物在室温下搅拌过夜，然后倒入 1N 氢氧化钠 (200mL) 中。用二氯甲烷 (2×200mL) 萃取除去所有的 PyBroP 副产物。水相用 3N 盐酸酸化，接着用二氯甲烷 (3×100mL) 萃取。合并的酸性萃取物的有机相用硫酸钠干燥，浓缩，最后经柱色谱法纯化 (二氯甲烷/甲醇=10:1)，得到
5 所要的产物 (2.31g, 三步的产率为 34%)。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.30–3.90 (m, 8H), 7.10–8.20 (m, 由 E/Z 异构体产生的双重信号, 6H), 10.82 (s, 1H)。

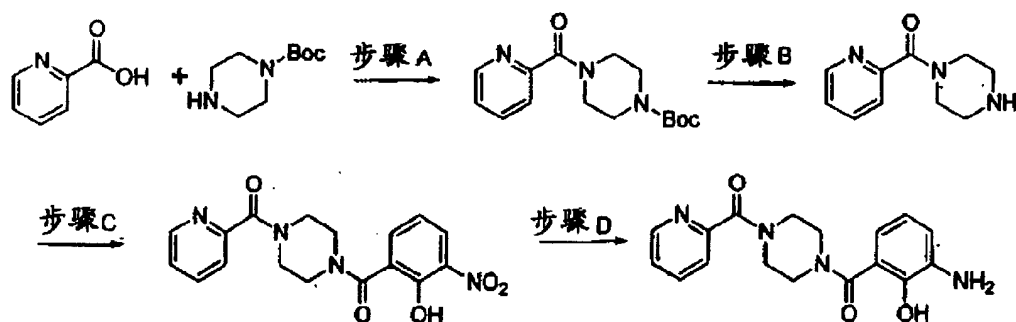
10 步骤 D

将步骤 C 的硝基化合物 (2.3g, 6.4mmol) 溶于甲醇 (50mL)，在氢气气氛下与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。将反应混合物经硅藻土过滤，用甲醇充分洗涤。最后，将滤液减压浓缩，用柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇=10:1) 纯化，得到所要的产物 (1.78g, 84%)。

15

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.30–3.90 (m, 8H), 7.22 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.85 (bs, 1H)。

制备实施例 37



20 步骤 A

吡啶甲酸 (3.0g, 24.3mmol) 悬浮在 SOCl_2 (15mL) 中。加入二甲基甲酰胺 (5 滴) 后，将反应混合物搅拌 4 小时。在此期间颜色由红变绿变棕，最后成深酒红色，所有固体都溶入溶液。蒸发溶剂得到相应的盐酸盐形式的酰基氯。不经进一步纯化，将该固体悬浮在 120mL 二氯
25 甲烷中。加入二异丙基乙胺 (12.7mL, 73mmol) 和 Boc-哌嗪

(4.8g, 25.5mmol)后, 室温下搅拌反应混合物过夜。将形成的浑浊混合物倒入水(500mL)中, 用二氯甲烷(2×100mL)萃取。用硫酸钠干燥, 得到足够纯的产物, 它不作任何进一步纯化, 直接用于步骤B。

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 1.63 (s, 9H), 3.21 (dd, 4H), 3.61 (dd, 4H), 7.57 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H).

步骤 B

步骤A的粗物质溶于三氟乙酸/二氯甲烷(75mL, 4:1)中。搅拌2天后, 将反应混合物倒入1N氢氧化钠(400mL)中。用二氯甲烷(2×100mL)萃取, 用硫酸钠干燥, 得到足够纯的产物, 不作进一步纯化直接用于步骤C中。

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 2.77 (dd, 2H), 2.83 (dd, 1H), 3.38 (dd, 2H), 3.64 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H).

步骤 C

将步骤B的粗物质(1.35g, 7.06mmol)溶于二氯甲烷(50mL)中。加入二异丙基乙胺(3.7mL, 21.2mmol)、3-硝基水杨酸(1.36g, 7.41mmol)和PyBroP(3.62g, 7.77mmol)后, 得到的黄色混合物在室温下搅拌过夜, 然后倒入1N氢氧化钠(300mL)中。用二氯甲烷(2×100mL)萃取除去任何PyBroP副产物。水相用3N盐酸酸化, 小心地用饱和碳酸钠溶液调节pH至几乎中性, 使所要的化合物自溶液析出。随后用二氯甲烷(3×100mL)萃取水相。合并的中性萃取物的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 最后用柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20:1)纯化, 得到所要的产物(1.35g, 三步产率16%)。

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 3.30-3.95 (m, 8H), 7.22 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 10.82 (s, 1H).

步骤 D

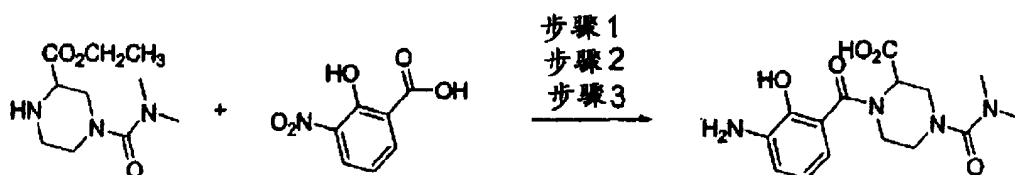
将步骤C的硝基化合物(1.35g, 3.79mmol)溶于甲醇(60mL), 在氢气氛下与10% Pd/C一起搅拌过夜。反应混合物经硅藻土过滤, 用甲醇充分洗涤。最后, 将滤液减压浓缩并用柱色谱法(二氯甲烷/甲醇

=20:1) 纯化, 得到所要的产物。

^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3.50-3.85 (m, 8H), 6.47 (dd 1H), 6.74 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H).

制备实施例 38

5



步骤 1

将 3-硝基水杨酸 (3.61g, 0.0197g)、DCC (2.03g, 0.0099mol) 和乙酸乙酯 (130mL) 在园底烧瓶中混合并搅拌 15 分钟。加入 4-二甲
10 基氨基甲酰哌嗪-2-羧酸乙酯 (4.51g, 0.0197g), 将反应混合物搅拌 72 小时。将反应混合物浓缩后溶于二氯甲烷中。有机相用 0.1N 氢氧化钠洗一次。水相用二氯甲烷反萃取一次。将水相酸化, 用乙酸乙酯洗 3 次。浓缩该水相, 用柱色谱法 (5% 甲醇/DCM) 纯化。

MS: 计算值: 394.15, 实验值: 395.0

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.32 (t, 3H), 2.86 (m, 7H), 3.15 (m, 1H), 3.51 (m, 4H),
15 4.24 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 10.86 (bs, 1H).

步骤 2

4-二甲基氨基甲酰-1-(2-羟基-3-硝基苯甲酰)哌嗪-2-羧酸乙酯 (0.80g, 0.002mol) 与甲醇 (50mL) 在园底烧瓶中混合。将该体系用
20 氩气吹洗。向此溶液中加入 5% 钨/碳 (~100mg)。用氩气吹洗此烧瓶并搅拌过夜。反应混合物经硅藻土垫过滤并用甲醇洗。该物质浓缩后用柱色谱法 (6% 甲醇/DCM) 纯化。分离出产物 (0.74g, 0.002mol, 100%)。

MS: 理论值: 364.17, 实验值: 365.1。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.27 (t, 3H), 2.85 (m, 8H), 3.18 (1H), 3.45 (m, 3H), 4.19 (m, 3H), 3.90 (m, 3H)

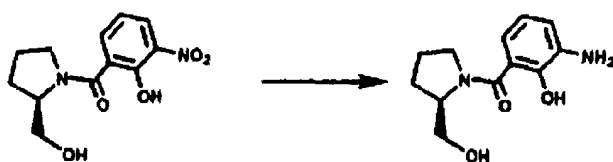
25

步骤 3

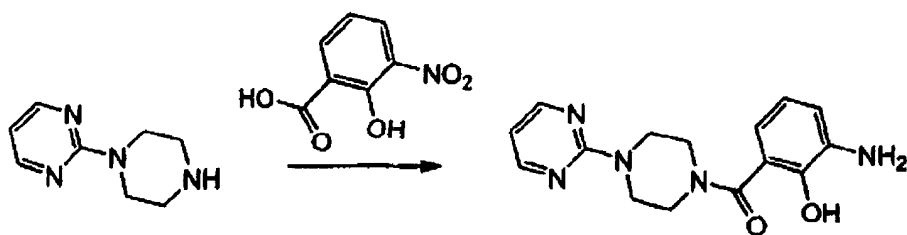
将 1-(3-氨基-2-羟基苯甲酰)-4-二甲基氨基吡啶-2-羧酸乙酯 (0.74g, 0.002mol) 悬浮于二噁烷 (10mL) 和水 (10mL) 的溶液中。加入氢氧化锂 (0.26g, 0.0061mol), 将混合物搅拌 2 小时。用 3N 盐酸将溶液酸化至 pH=6, 然后用丁醇萃取。将萃取液合并, 用硫酸钠干燥并浓缩。

MS: 理论值: 336.14, 实验值: 337.1

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 2.86 (m, 7H), 3.23 (m, 3H), 3.54 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.23 (m, 1H).

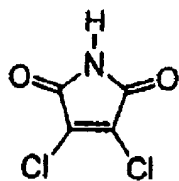
10 制备实施例 39

将制备实施例 1 的产物与 10% Pd/C 一起在氢气氛下搅拌过夜。反应混合物经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残余物用柱色谱法 (硅胶, 4% MeOH/ CH_2Cl_2 , 用 NH_4OH 饱和) 纯化, 得到产物 (129mg, 43%, $\text{MH}^+=237$)。

制备实施例 39.1

按照与制备实施例 39 中所述的基本上相同的方式, 得到以上的胺类产物 (50%产率, $\text{MH}^+=300.1$)。

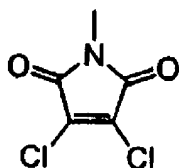
制备实施例 40



以上化合物按照文献方法 Am. Chem. J.; 18; 1896; 334 制备。

制备实施例 41

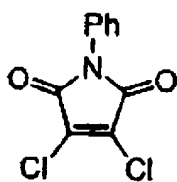
5



以上化合物可由 Maybridge Chemical Co. 购得。

制备实施例 42

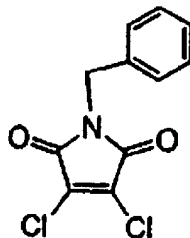
10



以上化合物可由 Salor Chemical Co. 购得。

制备实施例 43

15



以上化合物可由 Maybridge Chemical Co. 购得。

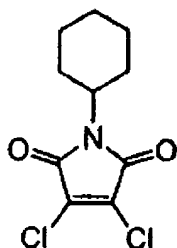
制备实施例 44



按照在 Bioorg. Med. Chem.; 7; 6; 1999; 1067-1074 中所述的方法, 但是用乙胺代替甲胺, 可得到以上产物。

5

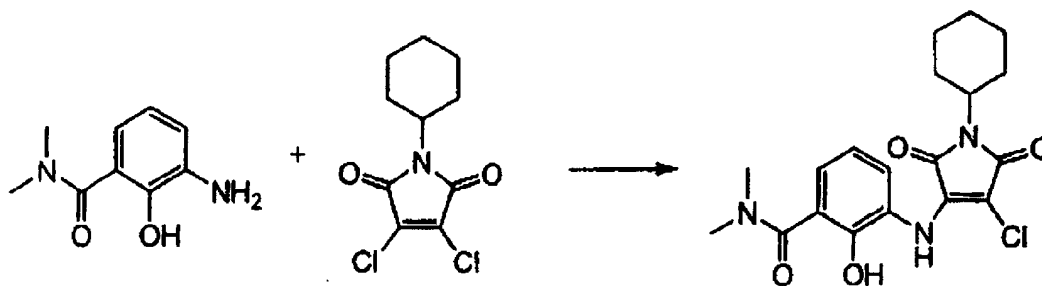
制备实施例 45



以上化合物按照文献方法 Chem. Heterocycl. Compd. 1992, 28, 331-335 制备。

10

制备实施例 50



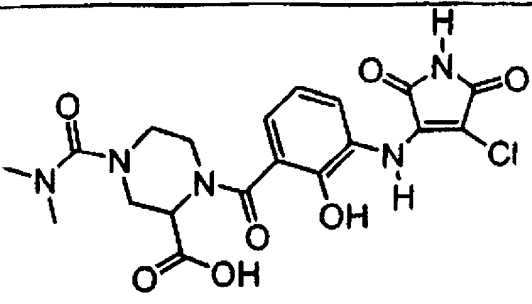
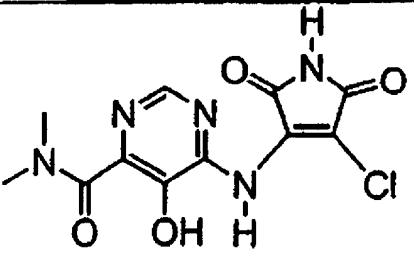
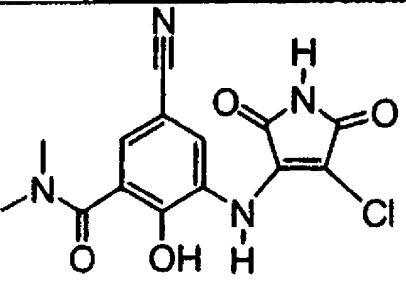
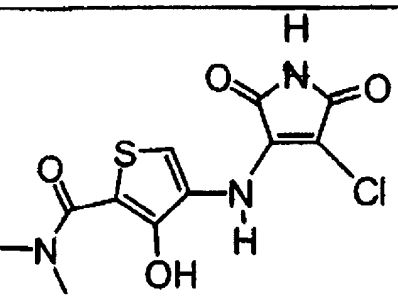
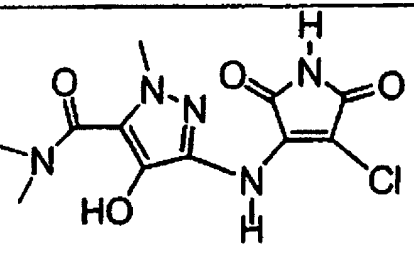
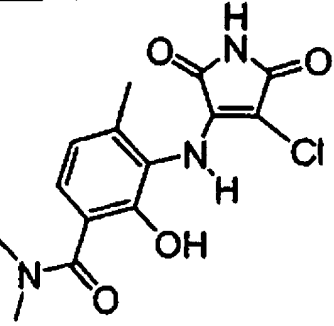
按照在文献 Chem. Heterocycl. Compd. 1992, 28, 331-335 中概述的方法, 但是用制备实施例 3 的产物代替吡咯烷, 可得到以上产物。

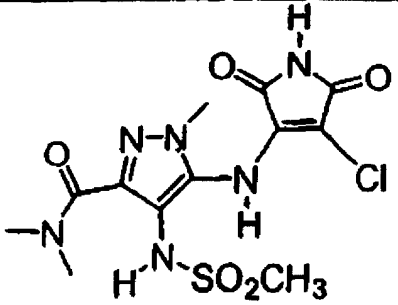
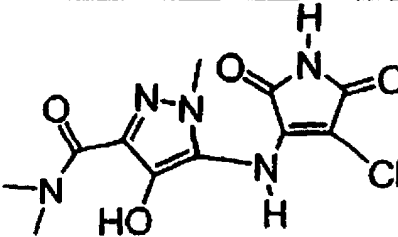
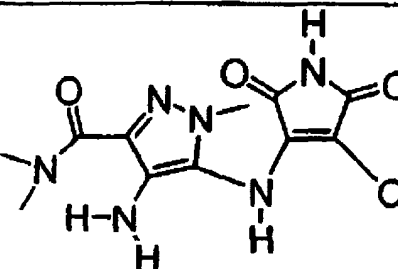
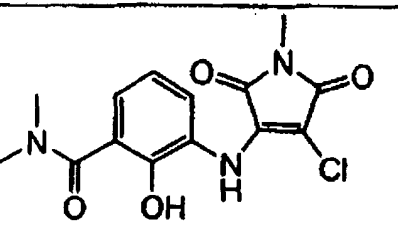
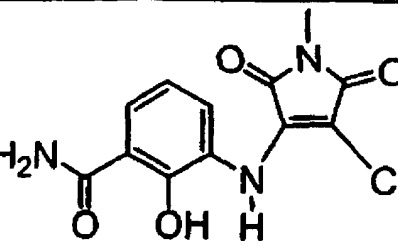
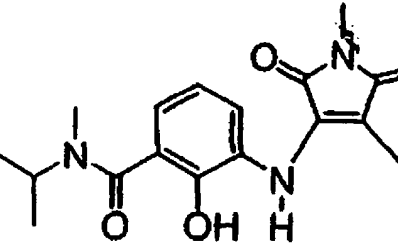
15

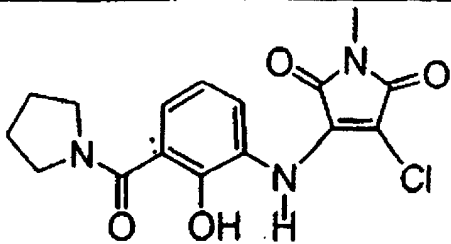
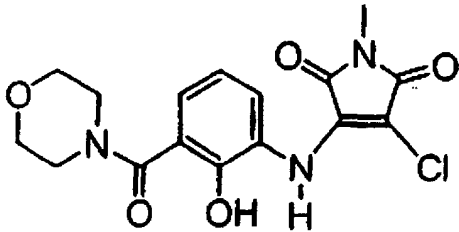
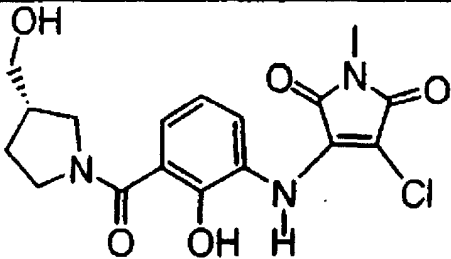
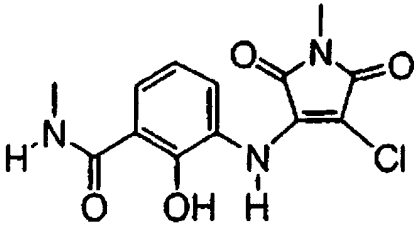
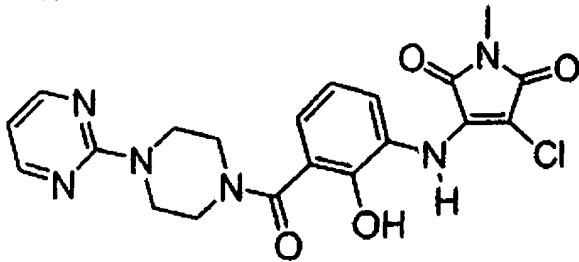
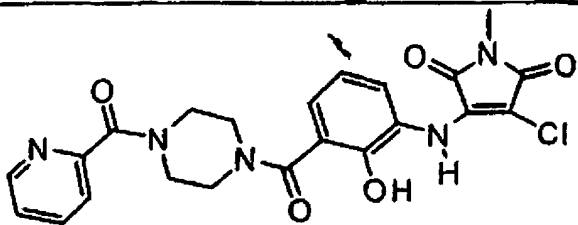
制备实施例 51-112

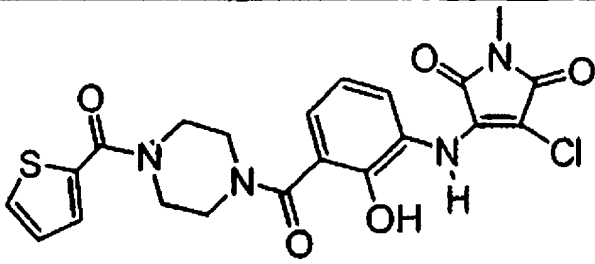
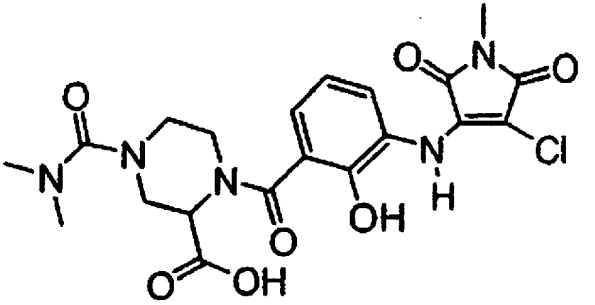
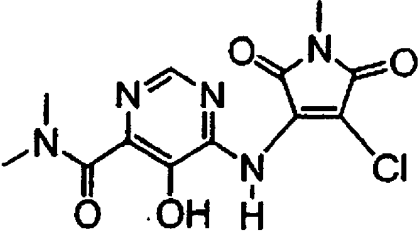
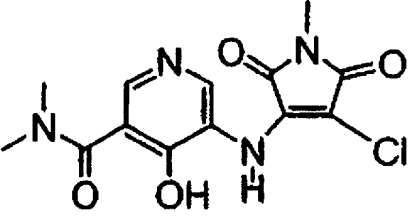
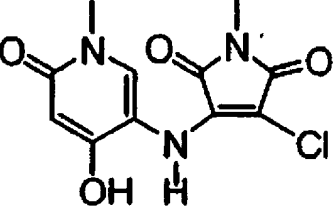
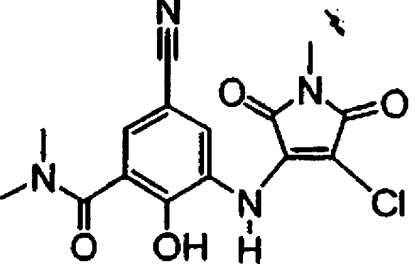
按照制备实施例 50 中所述方法,但是用所示制备实施例中的胺和所示制备实施例的合适的二氯化合物,可得到列在下表中的含氯中间体产物。

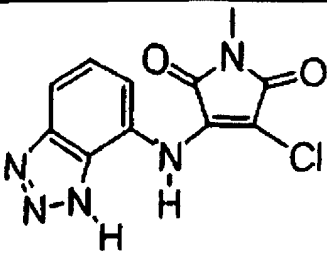
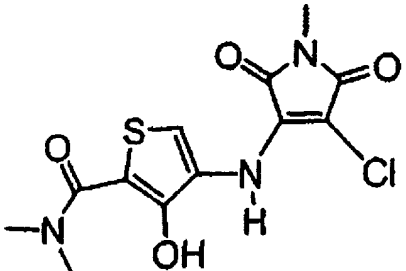
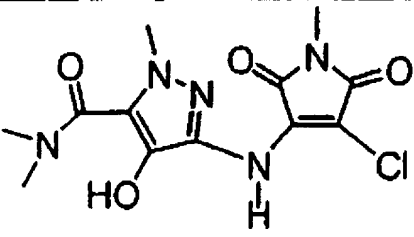
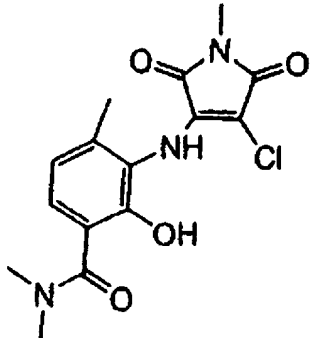
制备实施例	胺的制备实施例	二氯化合物的制备实施例	产物
51	3	40	
52	6	40	
53	8	40	
54	7	40	
55	37	40	

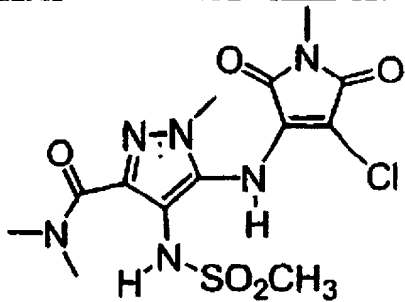
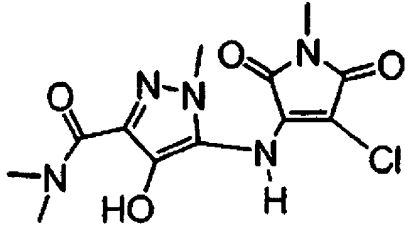
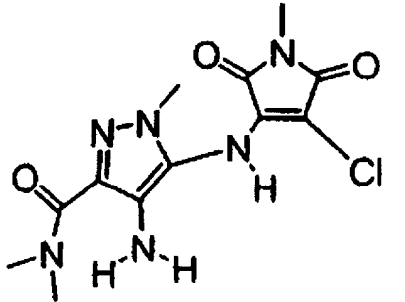
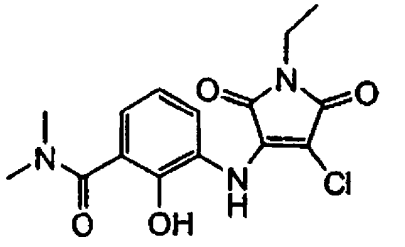
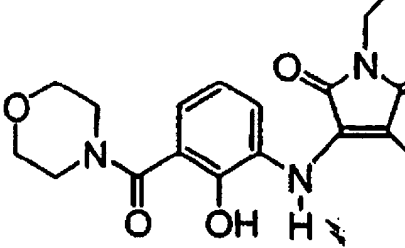
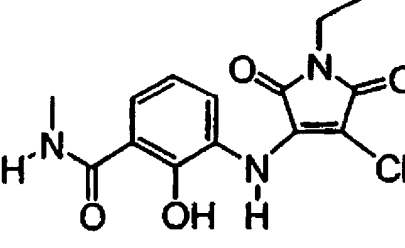
56	38	40	
57	29	40	
58	25	40	
59	35	40	
61	28	40	
63	26	40	

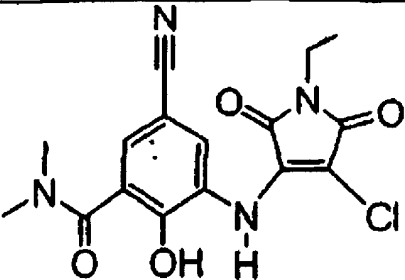
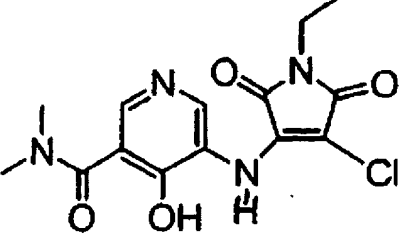
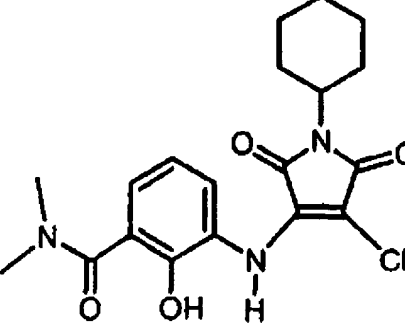
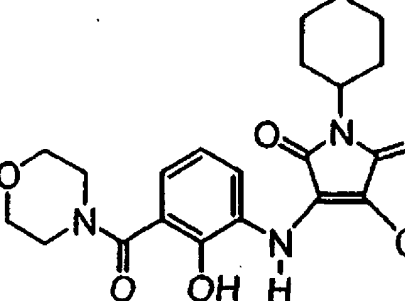
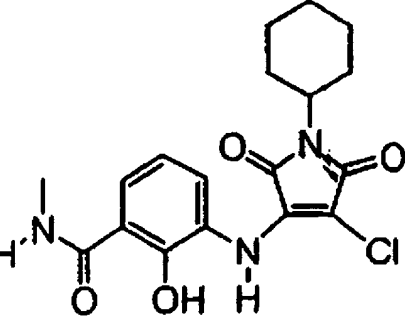
64	33	40	
65	34	40	
66	32	40	
67	3	41	
68	6	41	
69	4	41	

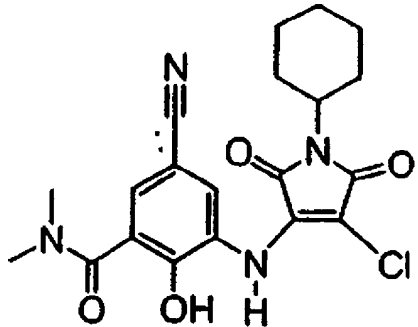
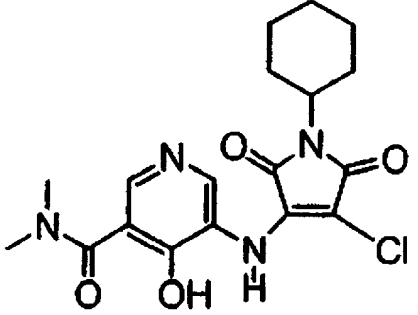
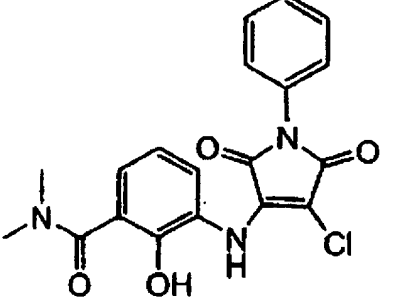
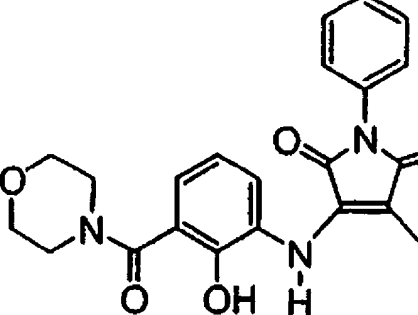
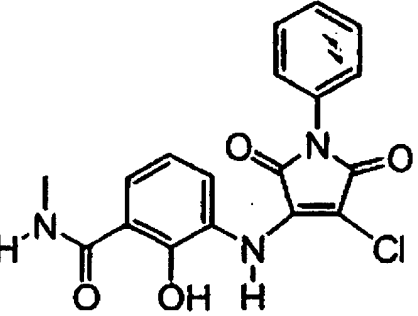
70	11	41	
71	8	41	
72	12	41	
73	7	41	
74	39.1	41	
75	37	41	

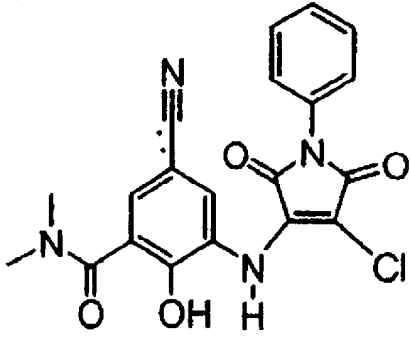
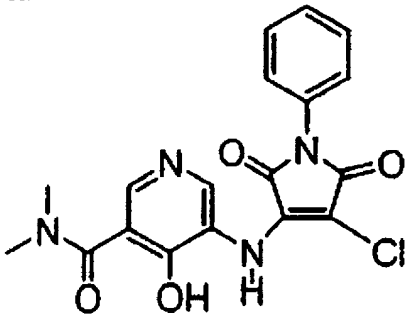
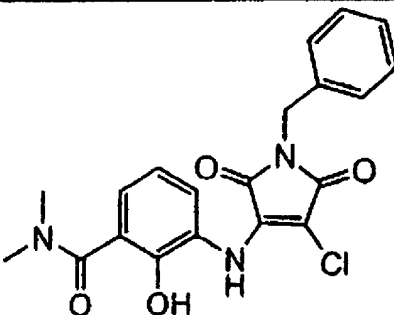
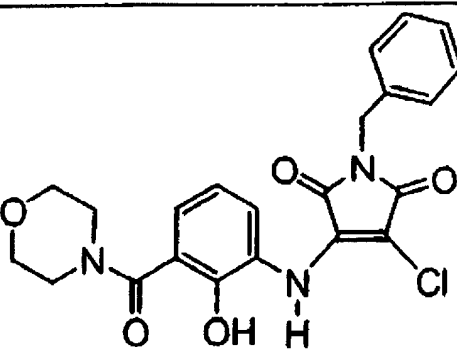
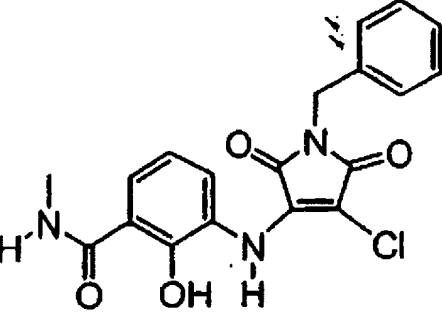
76	36	41	
77	38	41	
78	29	41	
79	30	41	
80	31	41	
81	25	41	

82	27	41	
83	35	41	
85	28	41	
87	26	41	

88	33	41	
89	34	41	
90	32	41	
91	3	44	
92	8	44	
93	7	44	

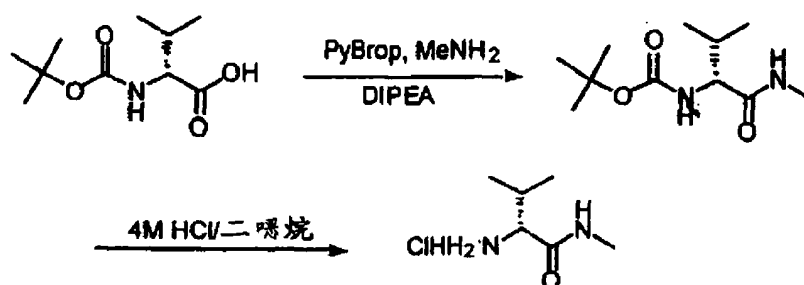
94	25	44	
95	30	44	
96	3	45	
97	8	45	
98	7	45	

99	25	45	
100	30	45	
101	3	42	
102	8	42	
103	7	42	

104	25	42	
105	30	42	
106	3	43	
107	8	43	
108	7	43	

109	25	43	
110	30	43	
111	得自: Aldrich Chemical Co.	41	
112	30	40	

制备实施例 120



5 步骤 A

在室温下向 N-保护的氨基酸 (1.5g, 6.9mmol) 在 CH_2Cl_2 (25mL)

- 中的溶液加入 DIPEA (3.6mL, 20.7mmol) 和 (PyBroP) (3.4g, 6.9mmol), 随后加入 MeNH₂ (6.9mL, 13.8mmol, 2.0M CH₂Cl₂ 溶液)。将形成的溶液于室温下搅拌 18 小时 (直至 TLC 分析证明反应完全)。形成的混合物依次用 10%柠檬酸 (3×20mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (3×20mL) 和盐水 (3×20mL) 洗。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 减压浓缩。粗产物用快速色谱法纯化, 用 CH₂Cl₂/MeOH (40:1) 洗脱, 得到 1.0g (63%产率) 白色固体。

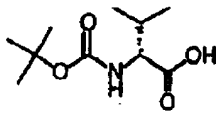
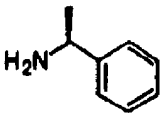
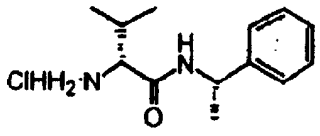
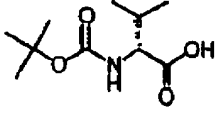
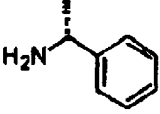
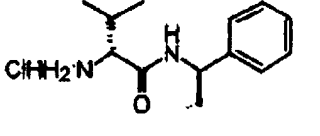
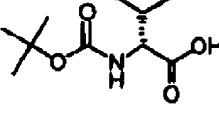
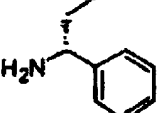
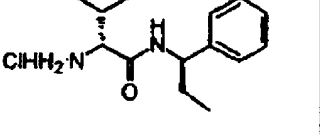
步骤 B

- 10 向装有以上步骤 A 制备的 N-保护的酰胺 (1.0g, 4.35mmol) 的圆底烧瓶中加入 4N HCl/二噁烷 (10mL)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。该混合物用乙醚 (20mL) 稀释后减压浓缩。粗产物用 Et₂O (2×20mL) 处理, 减压浓缩, 得到 0.72g (~100%产率) 粗产物, 为盐酸盐。此物质不和进一步纯化和鉴定直接使用。

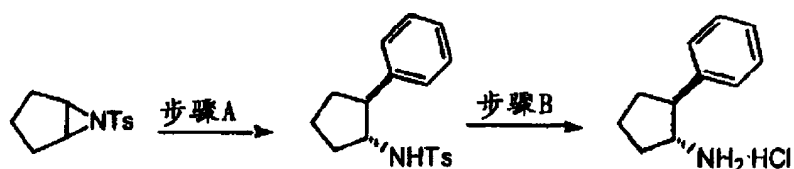
15

制备实施例 126-129

按照制备实施例 100 中所述步骤, 但是用市售的 N-保护的氨基酸及所示的胺, 得到了下表列出的胺盐酸盐产物。

制备 实施例	氨基酸	胺	产物	产率 (%)
126				68%
127				68%
129				97%

制备实施例 146



5 步骤 A

在 0℃ 下于 20 分钟内向甲苯磺酰氮丙啶[J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6844-6845] (0.5g, 2.1mmol) 和 $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (55mg, 0.21mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液逐滴加入用 8mL THF 稀释的 PhMgBr (3.5mL, 3.0M THF 溶液)。使形成的溶液逐渐温热至室温并搅拌 12 小时。加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (5mL)，混合物用 Et_2O (3×15mL) 萃取。将有机层合并，用盐水 (1×10mL) 洗，干燥 (MgSO_4) 并在减压下浓缩。粗制的残余物用制备型 TLC 纯化，用己烷/乙酸乙酯 (4:1) 洗脱，得到 0.57g (86% 产率) 白色固体。纯化过的甲苯磺酰胺直接用于下一步骤。

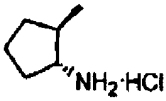
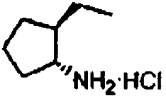
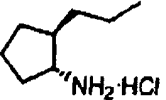
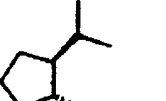
步骤 B

- 在-78℃上向甲苯磺酰胺 (0.55g, 1.75mmol) 在 NH₃ (20mL) 中的溶液加入钠 (0.40g, 17.4mmol)。形成的溶液在-78℃搅拌 2 小时，
- 5 随即用固体 NH₄Cl 处理并温热至室温。一旦 NH₃ 被蒸走，将混合物分配在水 (10mL) 和 CH₂Cl₂ (10mL) 中。分开两层，水层用 CH₂Cl₂ (2×10mL) 萃取。将有机层合并，干燥 (Na₂SO₄)，减压浓缩至体积约为 20mL。加入 4N 的 HCl/二噁烷 (5mL)，将混合物搅拌 5 分钟。减压浓缩该混合物，形成的残余物粗品自 EtOH/Et₂O 重结晶，得到 0.30g (87%产率)
- 10 白色固体。

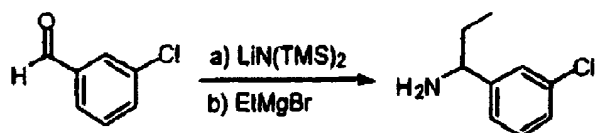
制备实施例 147-150

按照在制备实施例 146 中所述的步骤，但是使用必需的甲苯磺酰氮丙啶和下表列出的 Grignard 试剂，得到以下的胺的盐酸盐产物。

15

制备实施例	甲苯磺酰氮丙啶	Grignard 试剂	胺盐酸盐	1. 产率 (%)
147		MeMgBr		1. 19%
148		EtMgBr		1. 56%
149		<i>n</i> -PrMgBr		1. 70%
150		<i>i</i> -PrMgCl		1. 41%

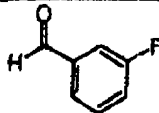
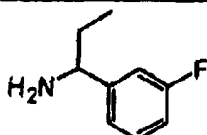
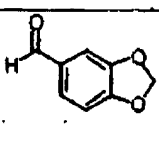
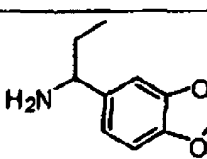
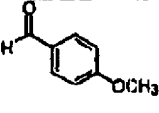
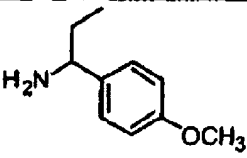
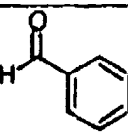
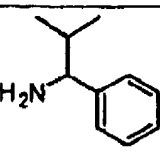
制备实施例 200



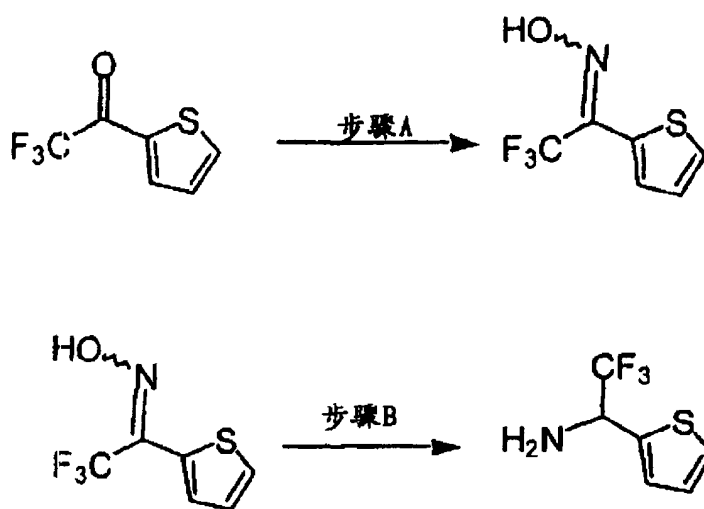
- 在 0℃ 下向 3-氯苯甲醛 (2.0g, 14.2mmol) 的 THF (5mL) 溶液逐滴加入 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (17.0mL, 1.0M THF 溶液), 将形成的溶液搅拌 20 分钟。逐滴加入 EtMgBr (6.0mL, 3.0M 乙醚溶液), 将混合物回流 24 小时。
- 5 冷却至室温后, 倒入 NH_4Cl 饱和水溶液 (50mL) 中, 然后用 CH_2Cl_2 (3×50 倍体积) 萃取。将有机层合并, 减压浓缩。粗制残余物用 3M HCl (25mL) 搅动 30 分钟, 水层用 CH_2Cl_2 (3×15mL) 萃取, 有机层倒掉。将水层冷却至 0℃, 用固体 NaOH 小粒处理, 直至 $\text{pH}=10$ 。该水层用 CH_2Cl_2 (3×15mL) 萃取, 将有机层合并。该有机层用盐水 (1×25mL) 洗, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩, 得到 1.6g (产率 66%) 粗产物, 为黄色油状物 (MH^+ 170)。此物质经测定纯度 >90%, 不作进一步纯化直接使用。
- 10

制备实施例 207-213

- 按照制备实施例 200 中所述步骤, 但是使用市售的醛和下面列出的 Grignard 试剂, 得到下表列出的胺类产物。
- 15

制备 实施例	醛	Grignard 试剂	胺产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺
207		EtMgBr		1. 73% 2. 154
209		EtMgBr		1. 55% 2. 180
211		EtMgBr		1. 80% 2. 166
213		i-PrMgBr		1. 20% 2. 150

制备实施例 250



5 步骤 A

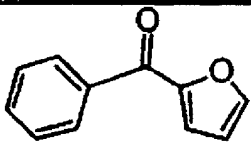
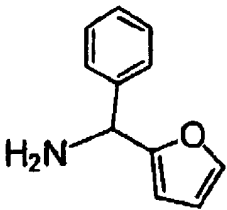
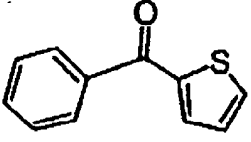
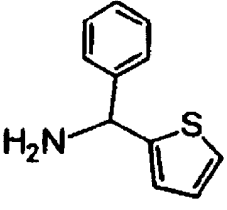
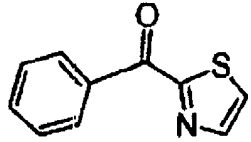
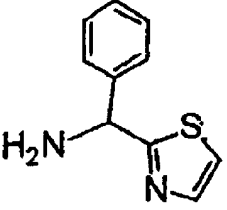
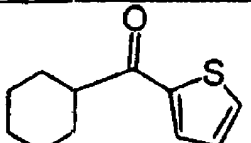
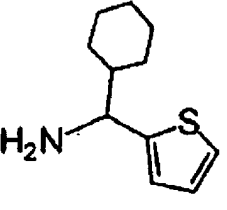
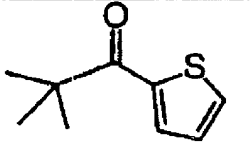
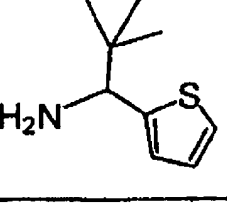
- 将 2-(三氟乙酰基)噻吩(2mL, 15.6mmol)、盐酸羟胺(2.2g, 2eq)、二异丙基乙胺(5.5mL, 2eq)和 MeOH(50mL)的混合物在回流下搅拌 48-72 小时, 然后减压浓缩。残余物用 EtOAc 稀释, 用 10% KH_2PO_4 洗, 用 Na_2SO_4 (无水)干燥。过滤并浓缩, 得到所要的肟(2.9g, 96%), 它不作进一步纯化, 直接用于步骤 B。

步骤 B

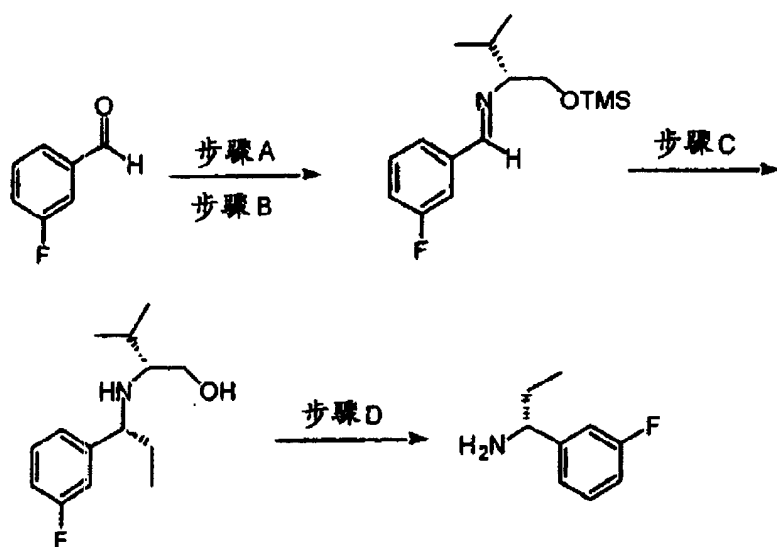
- 向以上步骤 A 产物在 TFA (20mL) 中的混合物于 30 分钟内分批加入锌粉(3g, 3eq)。室温下搅拌该混合物过夜。将固体过滤, 混合物减压浓缩。加入 NaOH 水溶液(2M), 用 CH_2Cl_2 萃取几次。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物(1.4g, 50%)。

制备实施例 255-259

- 按照制备实施例 250 中所述步骤, 但是使用下面示出的市售的酮, 得到下表列出的胺类产物。

制备 实施例	酮	胺产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺
255			1. 47% 2. 174
256			1. 71% 2. 190
257			1. 78% 2. 191
258			1. 80% 2. 190
259			1. 9% 2. 156

制备实施例 270



步骤 A

- 在 0℃ 下向 (D) 缬氨酸 (4.16g, 40.3mmol) 的 CH_2Cl_2 (60mL) 溶液加入 MgSO_4 (20g), 随后逐滴加入 3-氟苯甲醛 (5.0g, 40.3mmol). 在 0℃ 搅拌此多相溶液 2 小时, 温热至室温并搅拌过夜 (14 小时). 将混合物过滤, 干燥, 用 CH_2Cl_2 (2×10mL) 洗该干燥剂. 将滤液减压浓缩, 得到 8.4g (100%) 无色油状物, 它不经进一步纯化直接用于下一步骤。

10 步骤 B

- 在室温下向步骤 A 的亚胺 (8.4g, 40.2mmol) 在 CH_2Cl_2 (60mL) 中的溶液加入 Et_3N (6.2mL, 44.5mmol), 随后逐滴加入 TMSCL (5.7mL, 44.5mmol). 将该混合物在室温下搅拌 6 小时, 滤出形成的沉淀, 用 CH_2Cl_2 (2×10mL) 洗. 合并的滤液在减压下浓缩, 置于 Et_2O /己烷 (1:1/150mL) 中. 滤出沉淀, 将滤液减压浓缩, 得到 10.1g (89%) 被保护的亚胺, 为红色油状物. 该物质不经进一步纯化, 直接用于下一步骤。

步骤 C

- 20 向 EtI (4.0g, 25.6mmol) 在乙醚 (40mL) 中的 -78℃ 溶液加入叔丁基锂 (30.1mL, 51.2mmol, 1.7M 戊烷溶液), 将混合物搅拌 10 分钟, 温热至室温, 搅拌 1 小时, 重新冷却至 -40℃. 经加液漏斗逐滴加入步

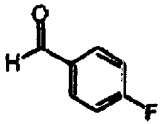
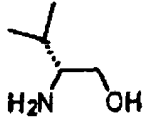
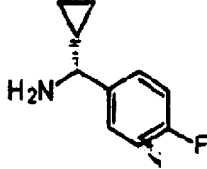
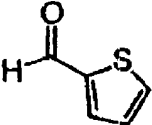
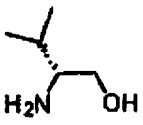
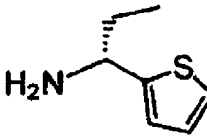
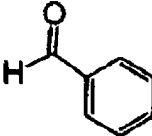
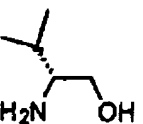
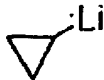
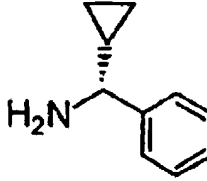
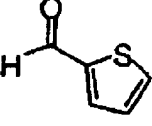
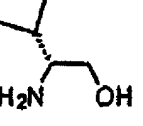
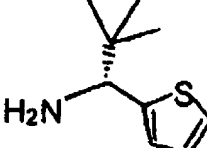
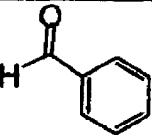
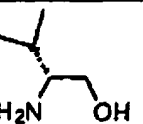
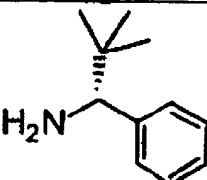
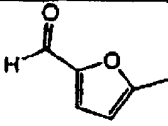
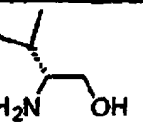
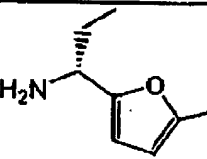
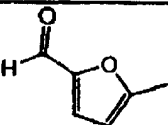
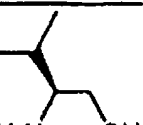
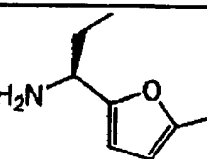
步骤 B 的亚胺 (6.0g, 21.4mmol) 在乙醚 (30mL) 中的溶液, 得到亮橙色混合物。将该反应混合物在 -40℃ 搅拌 1.5 小时, 此时加入 3M HCl (50mL), 将混合物温热至室温。加 50mL 水, 分开两层。水层用乙醚 (2×30mL) 萃取, 有机层合并后倒掉。将水层冷却至 0℃, 小心地用 5 固体 NaOH 小粒处理, 直至 pH=12。该水层用 Et₂O (3×30mL) 萃取, 合并的有机层用盐水 (1×30mL) 洗。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 减压浓缩, 得到 4.8g (94% 产率) 胺, 为红色油状物。此物质不作进一步纯化, 以粗品形式用于下一步骤。

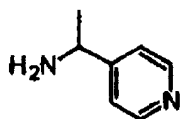
10 步骤 D

在室温下向步骤 C 的胺 (4.5g, 18.8mmol) 在甲醇 (80mL) 中的溶液加入 MeNH₂ (25mL, 40% 水溶液), 随后加入 H₃IO₆ (14.0g, 61.4mmol) 的水 (25mL) 溶液。搅拌此多相混合物 1.5 小时 (直至 TLC 确定反应完全), 滤出沉淀。得到的滤液用水 (50mL) 稀释, 混合物用 Et₂O (4×60mL) 15 萃取。将合并的有机层浓缩至体积约 30mL, 此时加入 3M HCl (75mL)。将混合物搅拌过夜 (室温下 12 小时), 之后浓缩以除去挥发物。水层用 Et₂O (3×40mL) 萃取, 将有机层倒走。将水层冷却至 0℃, 小心地用固体 NaOH 小粒处理, 直至 pH 约为 12。将水层用 Et₂O (3×60mL) 处理, 合并的有机层用 MgSO₄ 干燥。将有机层减压浓缩, 得到 2.8g (97% 产率) 20 所要的胺, 为黄色油状物 [MH⁺ 154]。此经合物经 ¹H NMR 证实纯度大于 85%, 直接使用不作进一步纯化。

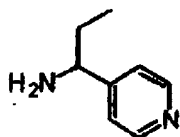
制备实施例 273-280

按照制备实施例 270 中所述步骤, 但是使用以下所示的市售醛, 25 氨基醇和有机锂试剂, 得到下表列出的旋光纯的胺产物。

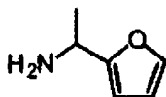
制备 实施例	醛	氨基醇	有机锂	产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺
273					1. 54% 2. 166
276			EtLi		1. 42% 2. 142
278					1. 62% 2. 148
279			t-BuLi		1. 27% 2. 256
280			t-BuLi		1. 15% 2. 164
280.1			EtLi		1. 29% 2. 126
280.2			EtLi		1. 35% 2. 126

制备实施例 282

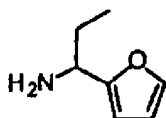
标题化合物按照先前所述方法制备: J. Med. Chem. 1996, 39, 3319
5 -3323.

制备实施例 284

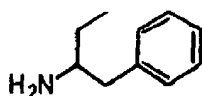
10 标题化合物按照先前所述方法制备: J. Med. Chem. 1996, 39, 3319
-3323.

制备实施例 286

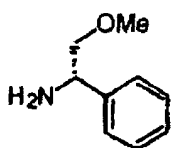
15 标题化合物按照先前所述方法制备: Chem. Pharm. Bull. 1991, 39,
181-183.

制备实施例 288

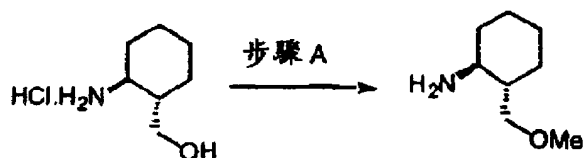
20 标题化合物按照先前所述方法制备: Chem. Pharm. Bull. 1991, 39,
181-183.

制备实施例 290

标题化合物按照先前所述的方法制备: J. Med. Chem. 1988, 31,
5 2176-2186。

制备实施例 292

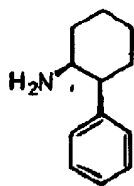
标题化合物按照先前所述方法制备: J. Org. Chem. 1978, 43, 892-
10 898。

制备实施例 300步骤 A

在室温下向 KH (0.45g, 11.3mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液分批
加入盐酸羟胺 (0.85g, 5.1mmol), 得到多相反应混合物。将该混合物
放置过夜 (12 小时), 然后逐滴加入 MeI 溶液 (0.32mL, 5.1mmol),
20 将混合物搅拌 6 小时, 然后小心地倒入冷盐水 (125mL) 中。用
Et₂O (3×25mL) 萃取, 将有机层合并。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减
压浓缩, 得到黄色油状粗产物。此物质使用前不作进一步纯化或鉴定。

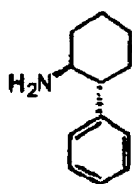
制备实施例 320

25



标题化合物按照先前所述的方法制备: J. Org. Chem. 1987, 52, 4437-4444.

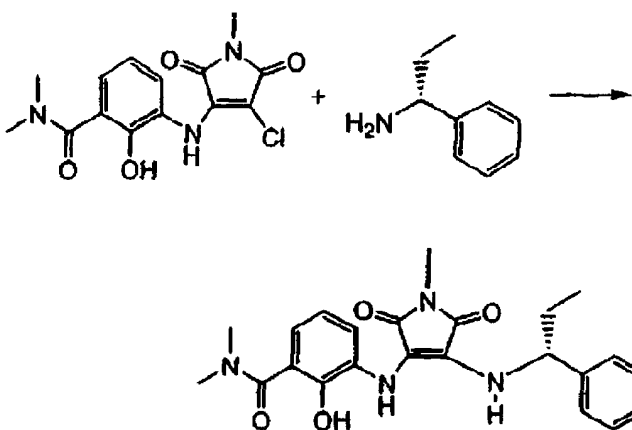
5 制备实施例 325



标题化合物按照先前所述的方法制备: Bull. Chem. Soc. Jpn. 1962, 35, 11-16.

10

实施例 500

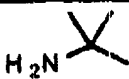
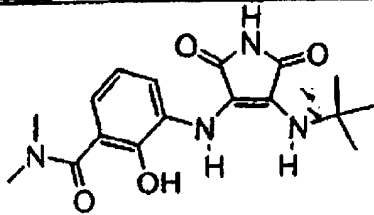
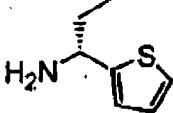
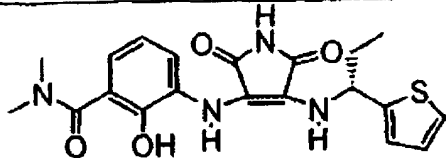


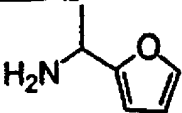
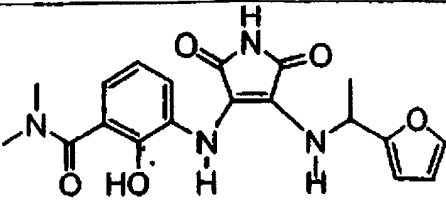
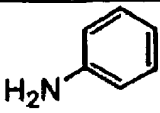
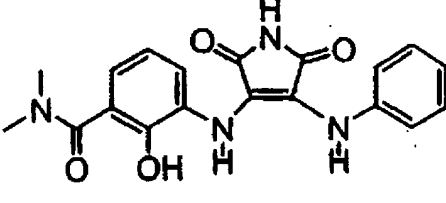
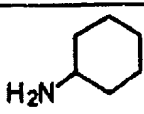
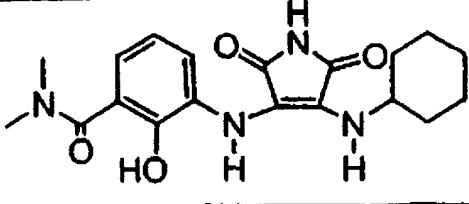
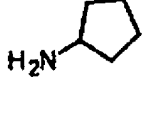
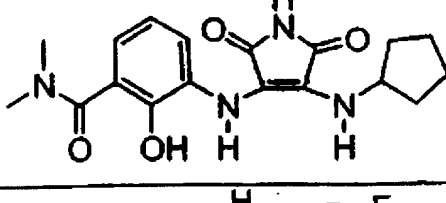
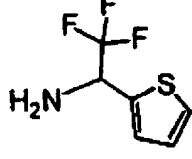
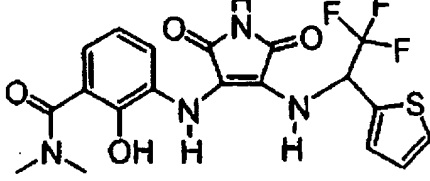
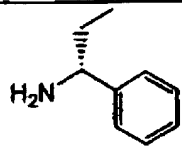
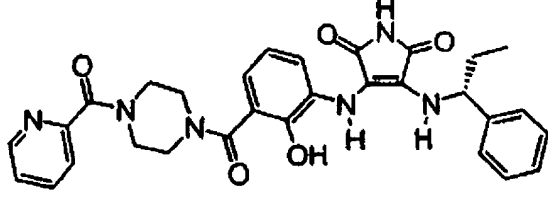
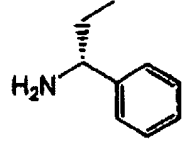
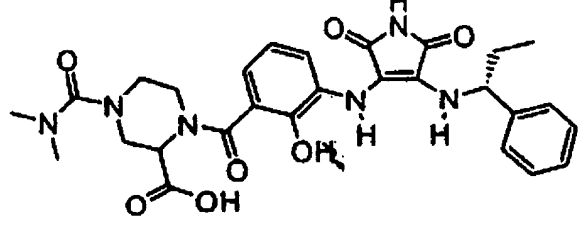
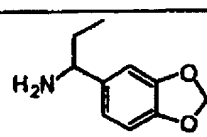
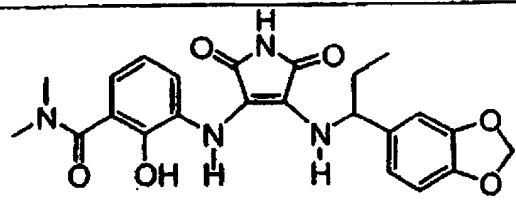
按照在 Pol. J. Chem. 1991, 65, 889-897 或 J. Organomet. Chem. 1994, 482, 85-92 中所述步骤, 使用得自制备实施例 67 的含氯中间体和所示的苄胺, 可得到标题化合物。

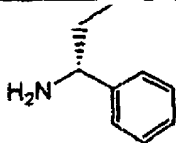
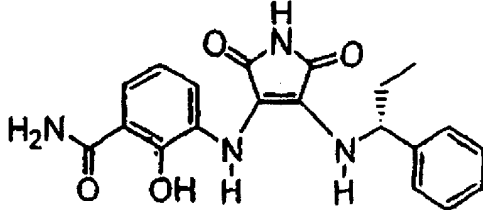
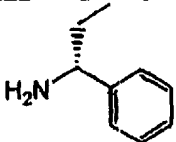
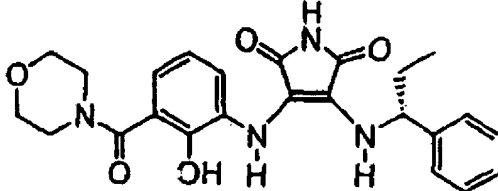
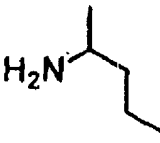
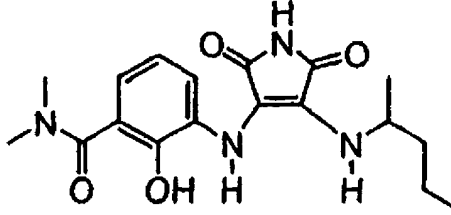
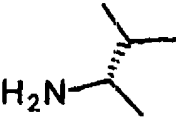
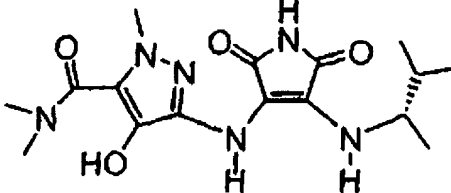
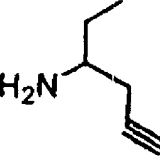
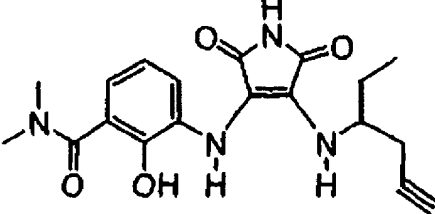
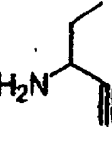
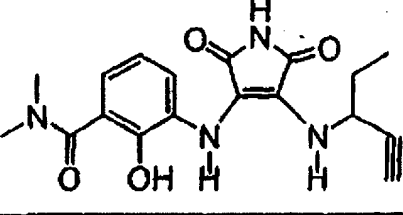
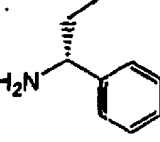
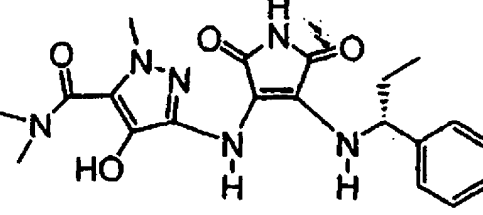
15

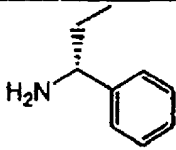
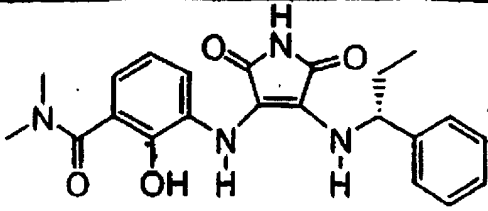
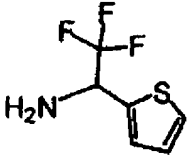
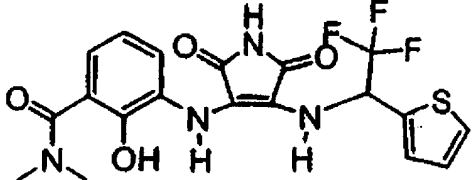
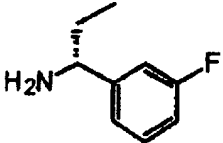
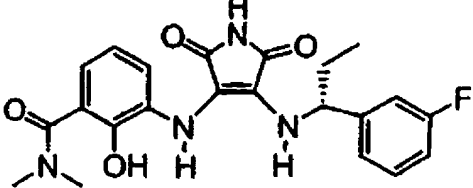
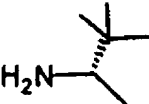
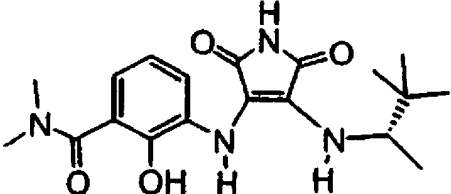
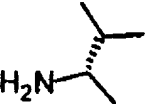
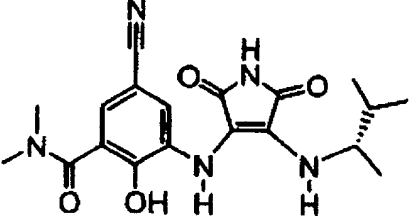
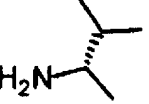
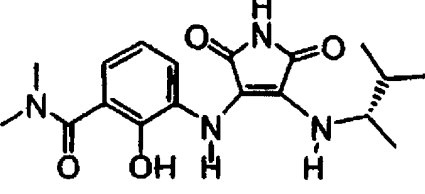
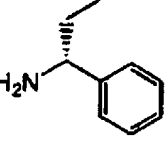
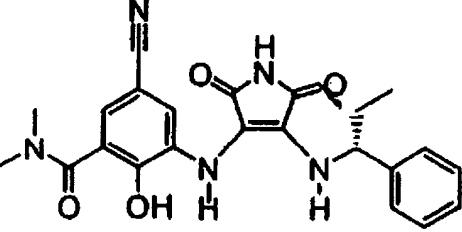
实施例 501-697

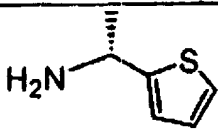
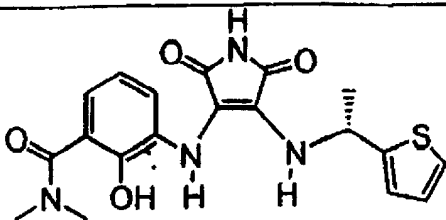
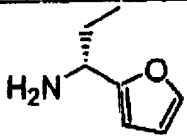
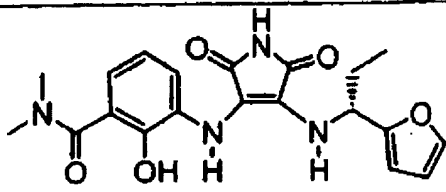
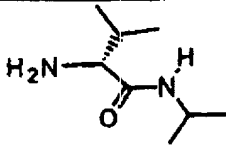
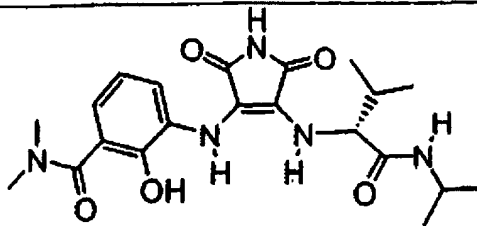
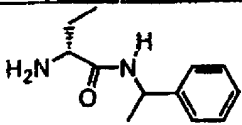
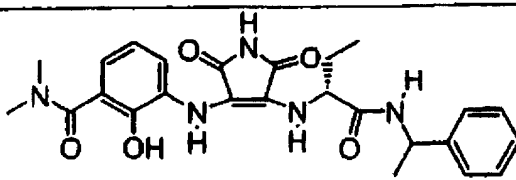
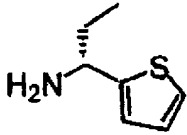
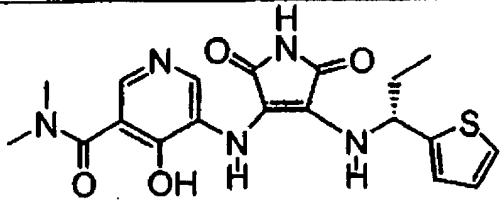
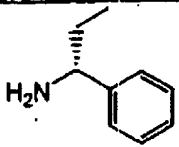
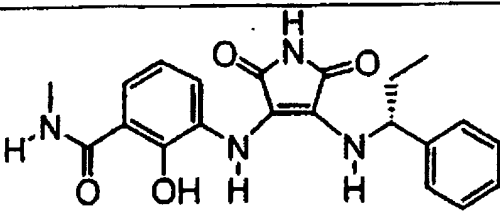
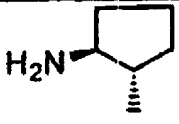
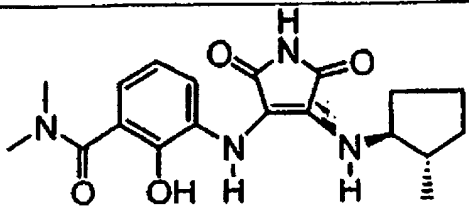
按照实施例 500 中所述步骤, 使用以下的制得的 (如所示的) 或市售的胺及由所示制备实施例得到的含氯中间体, 可得到下表列出的产物。

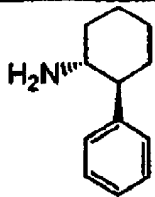
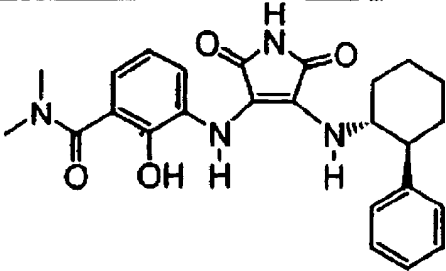
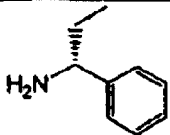
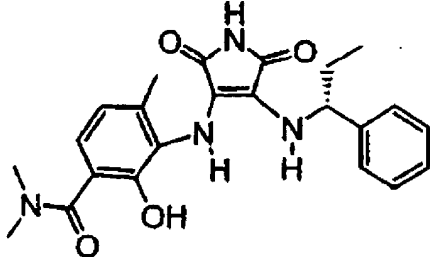
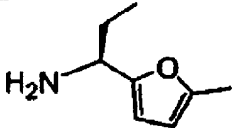
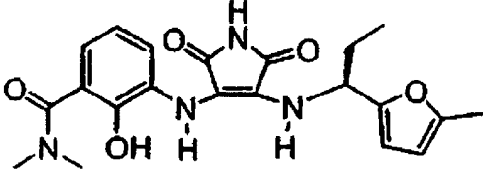
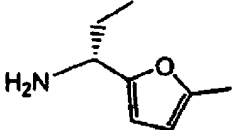
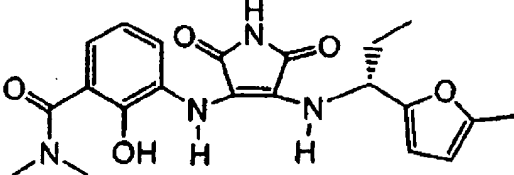
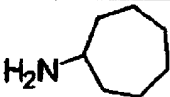
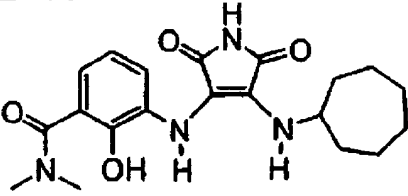
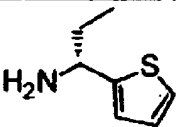
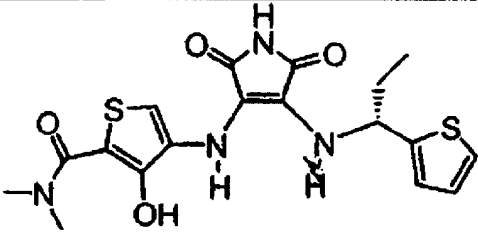
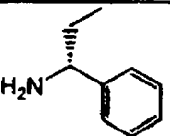
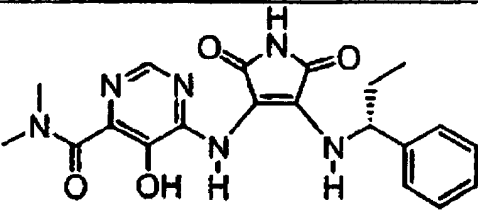
实施例	胺 (制备实施例)	C1 中间体 (制备实施例)	产物
501		51	
502		51	

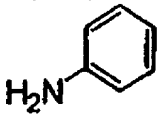
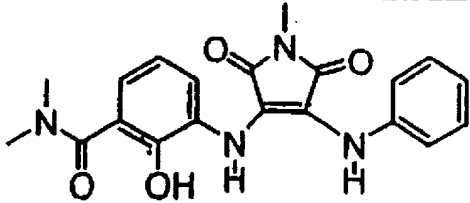
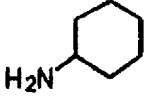
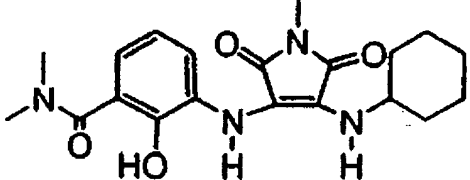
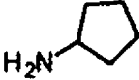
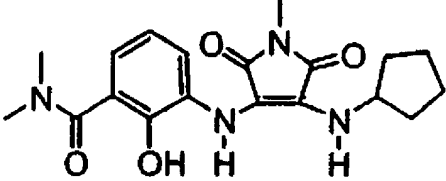
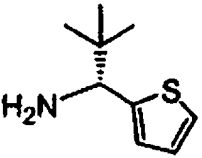
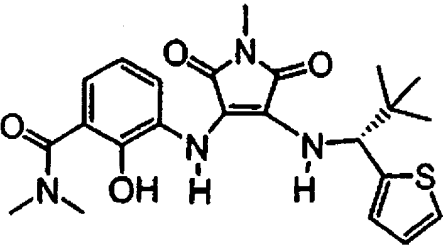
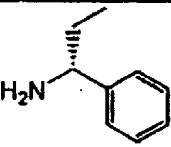
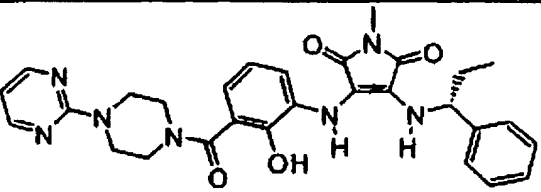
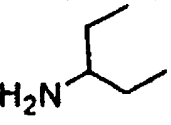
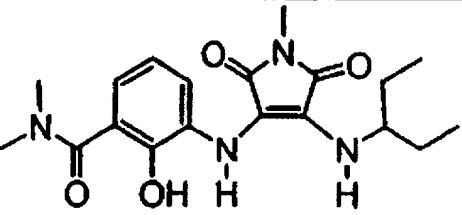
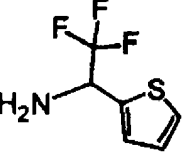
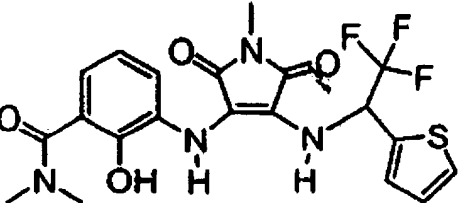
503		51	
504		51	
505		51	
506		51	
507		51	
508		55	
509		56	
510		51	

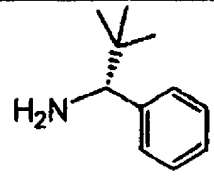
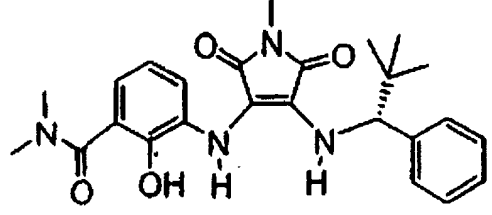
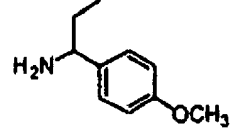
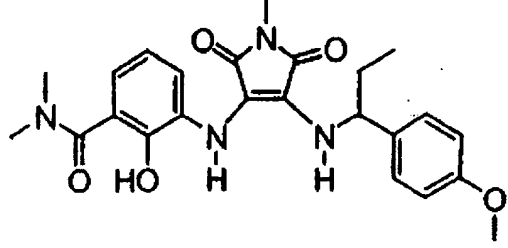
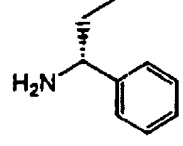
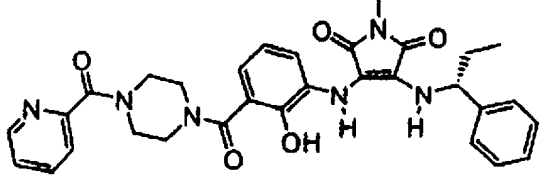
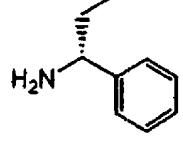
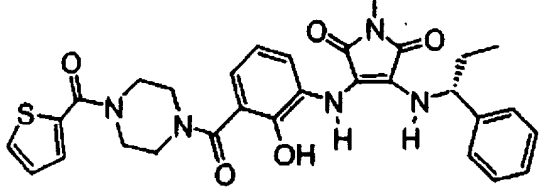
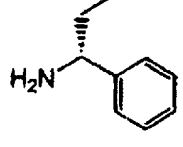
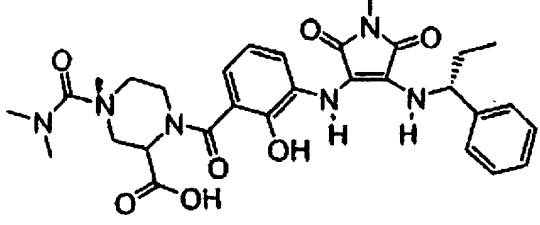
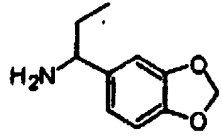
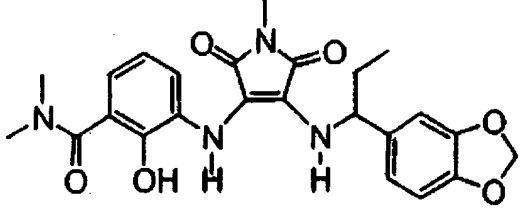
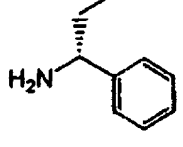
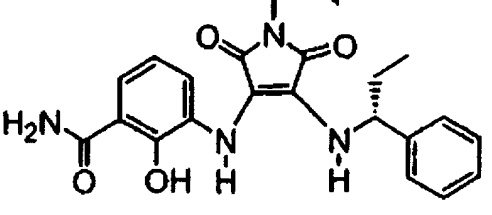
511		52	
512		53	
513		51	
514		61	
515		51	
516		51	
517		61	

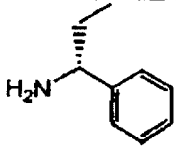
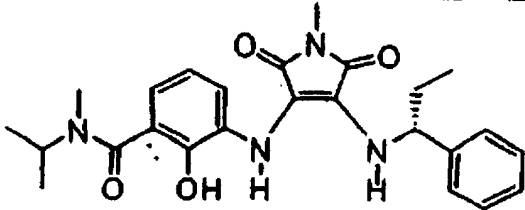
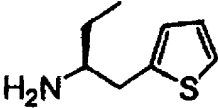
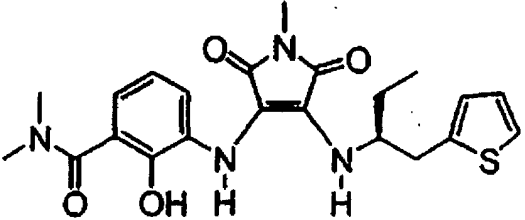
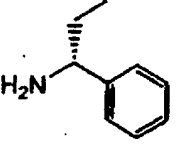
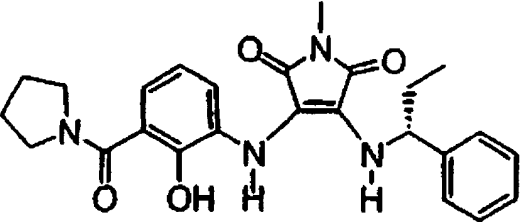
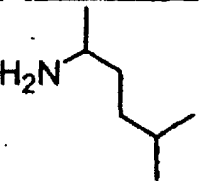
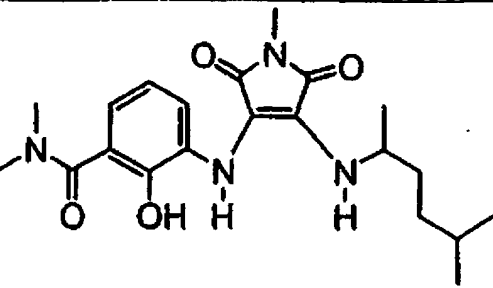
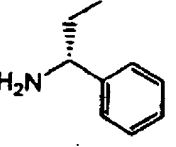
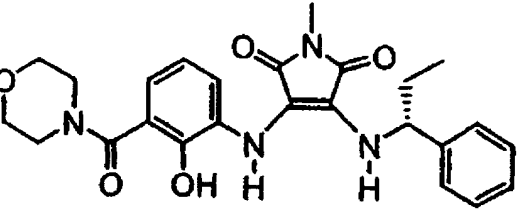
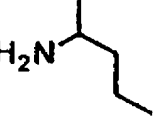
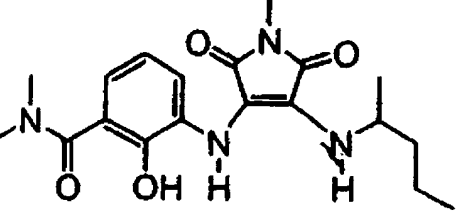
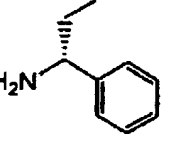
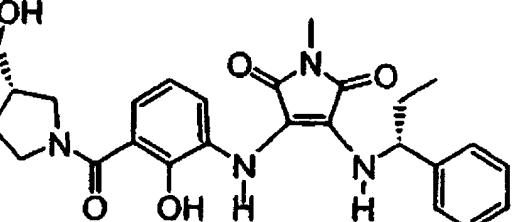
519		51	
520		51	
521		51	
522		51	
523		58	
524		51	
525		58	

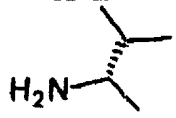
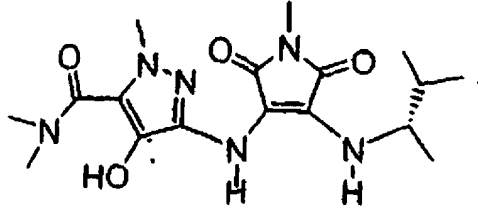
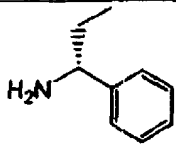
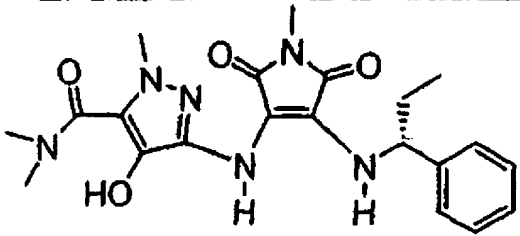
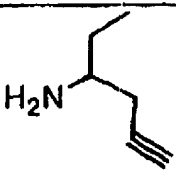
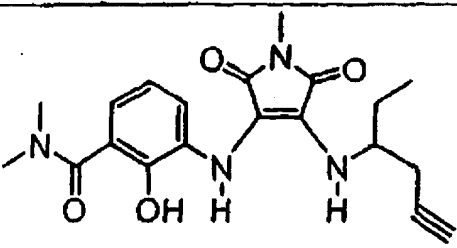
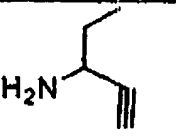
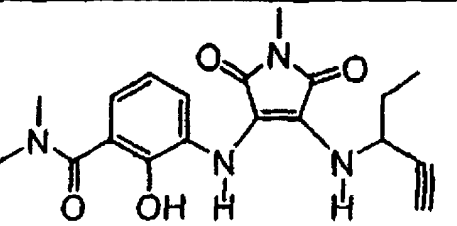
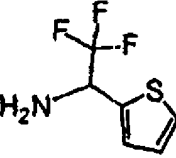
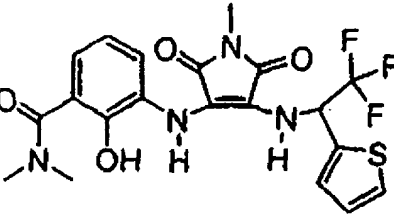
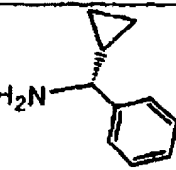
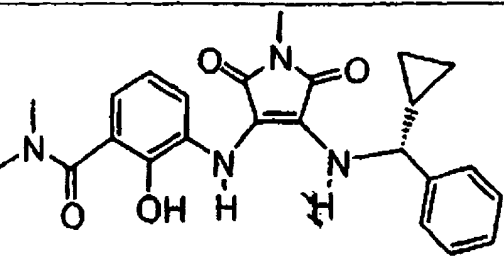
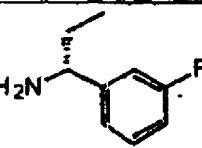
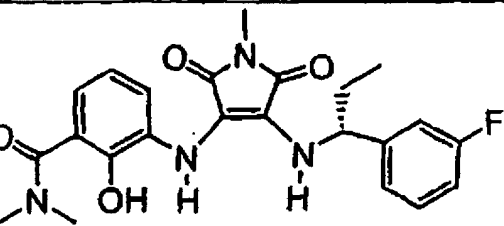
526		51	
527		51	
528		51	
529		51	
530		112	
531		54	
532		51	

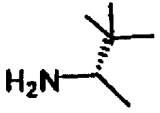
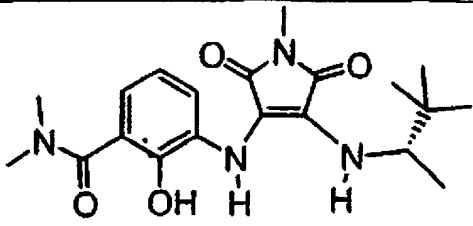
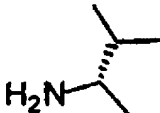
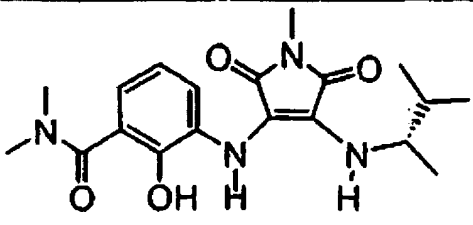
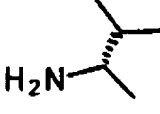
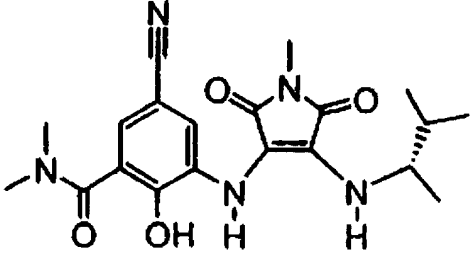
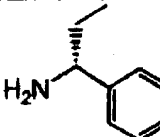
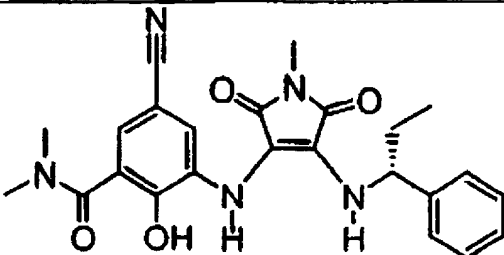
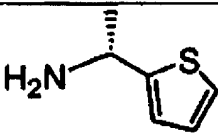
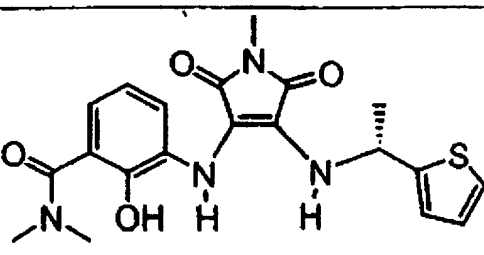
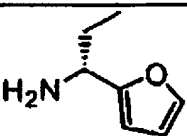
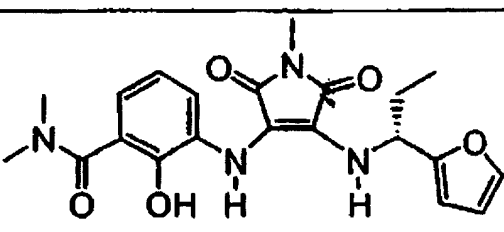
533		51	
534		63	
535		51	
535.1		51	
536		51	
537		59	
538		57	

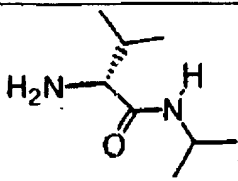
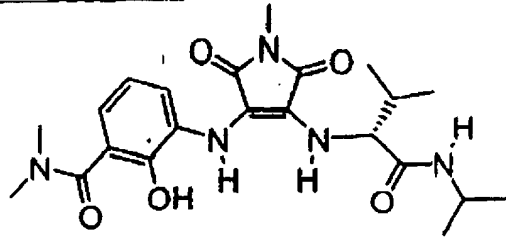
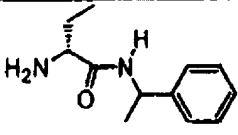
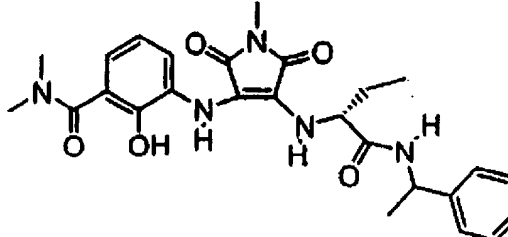
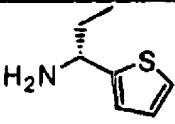
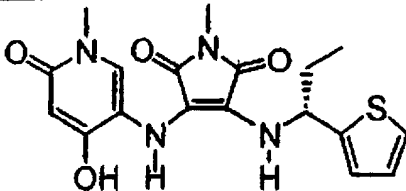
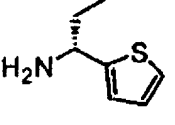
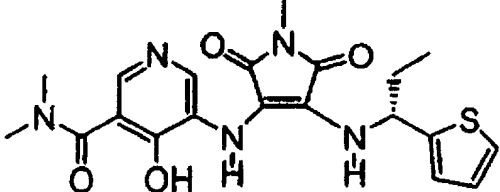
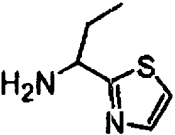
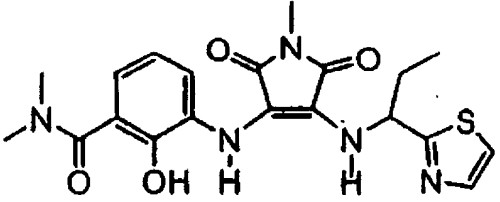
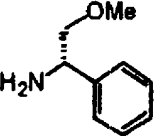
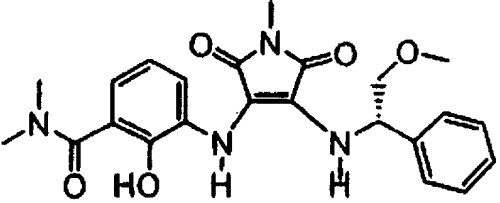
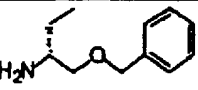
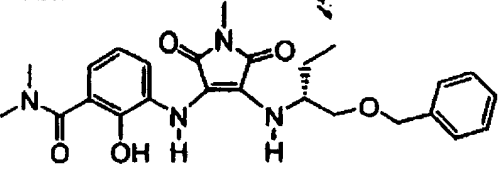
547		67	
548		67	
549		67	
550		67	
551		74	
552		67	
553		67	

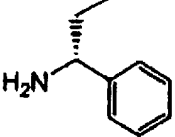
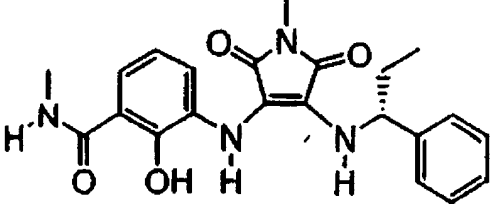
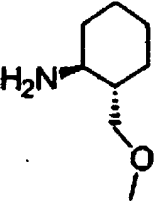
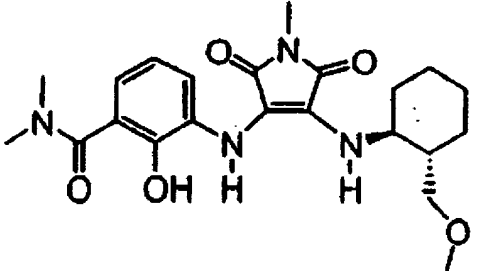
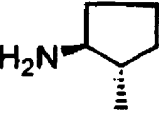
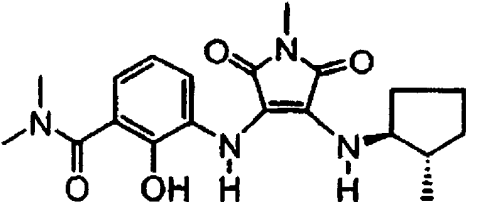
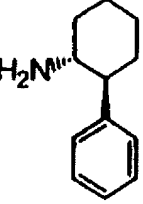
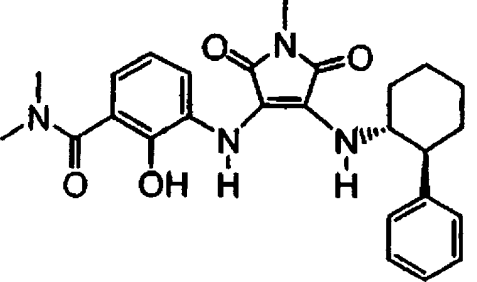
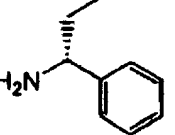
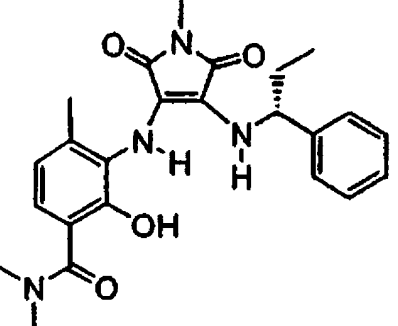
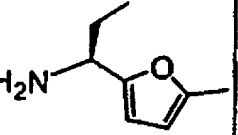
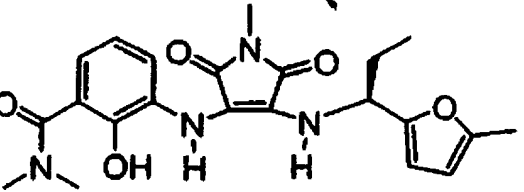
554		67	
555		67	
556		75	
557		76	
558		77	
559		67	
560		68	

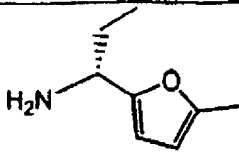
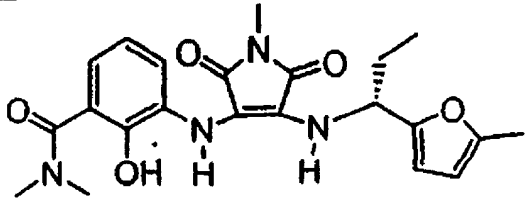
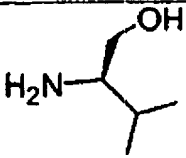
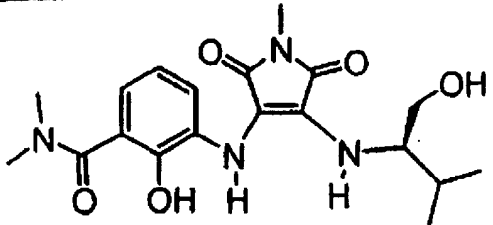
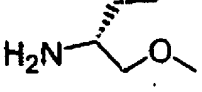
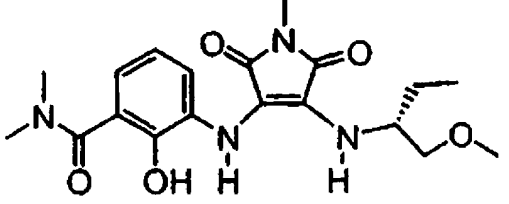
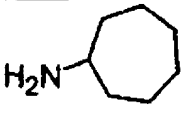
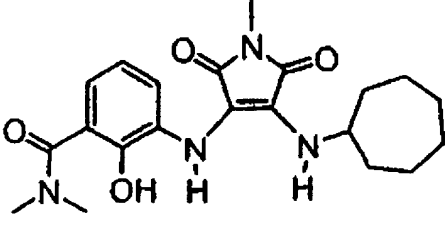
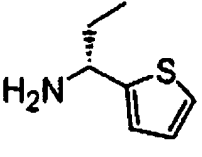
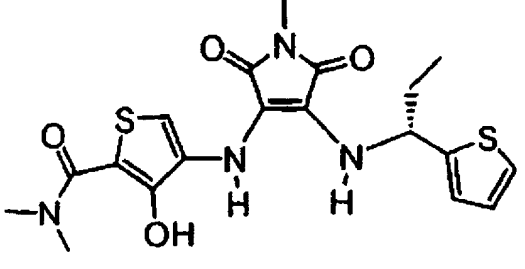
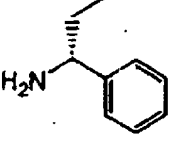
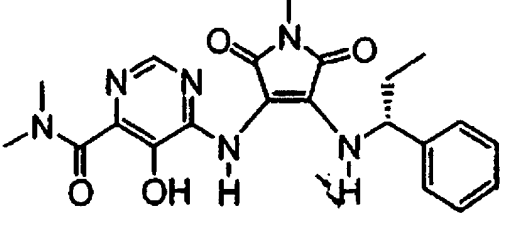
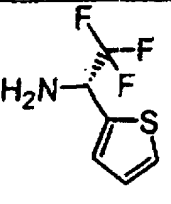
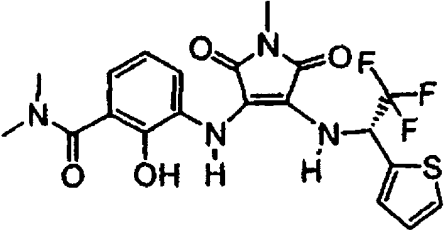
561		69	
562		67	
563		70	
564		67	
565		71	
566		67	
567		72	

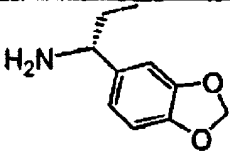
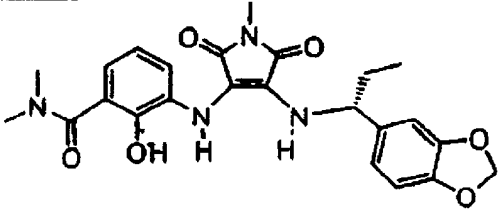
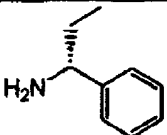
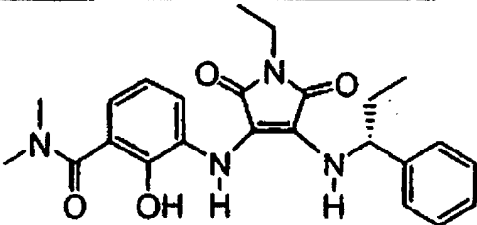
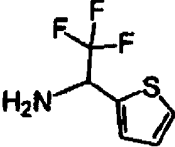
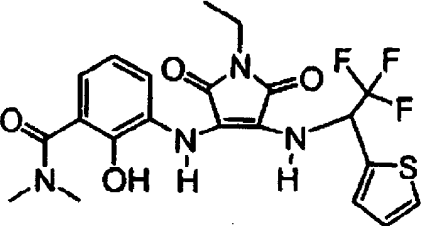
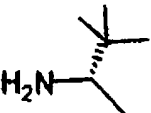
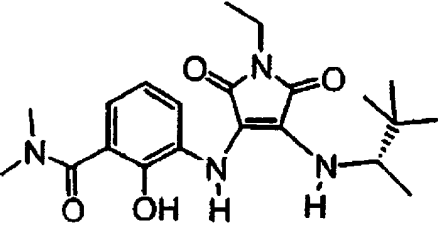
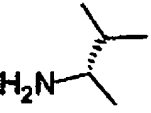
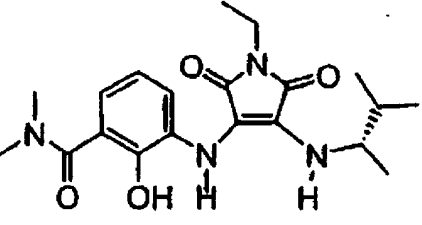
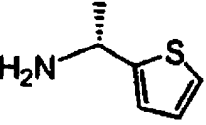
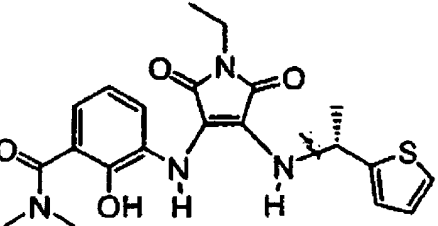
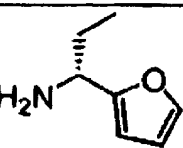
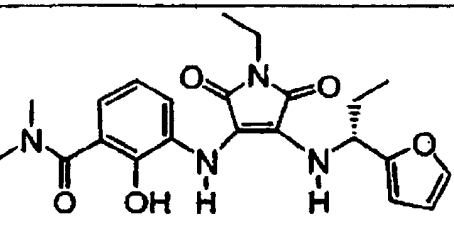
568		85	
569		85	
571		67	
572		67	
574		67	
575		67	
576		67	

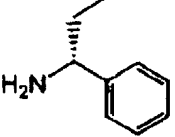
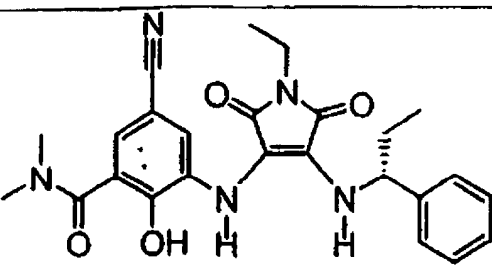
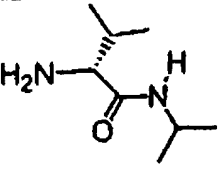
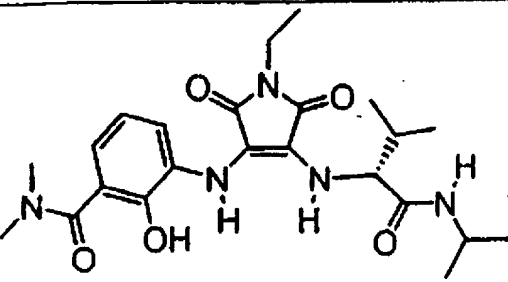
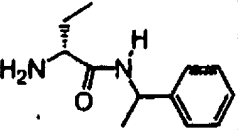
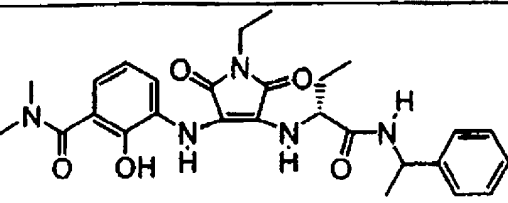
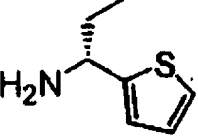
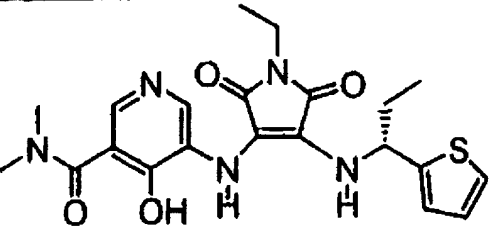
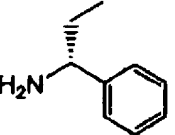
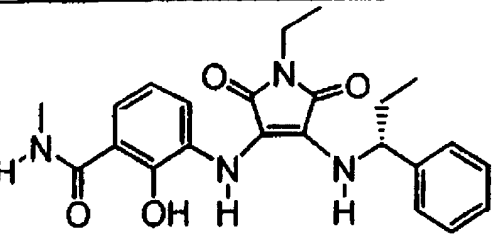
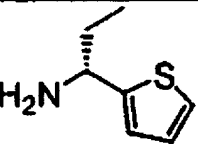
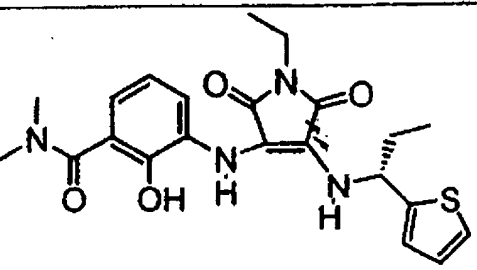
577		67	
578		67	
579		81	
580		81	
581		67	
582		67	

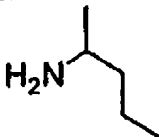
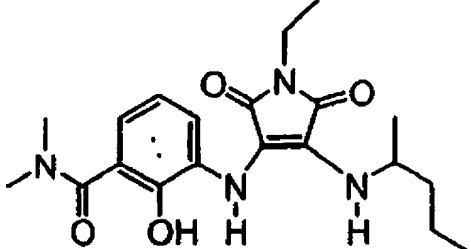
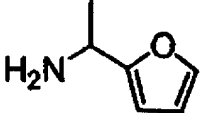
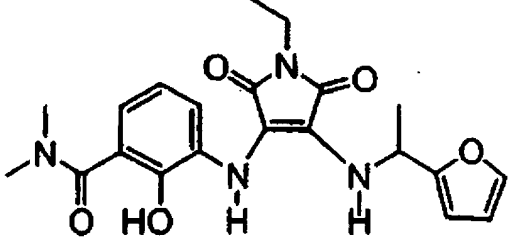
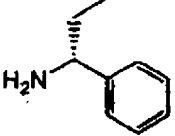
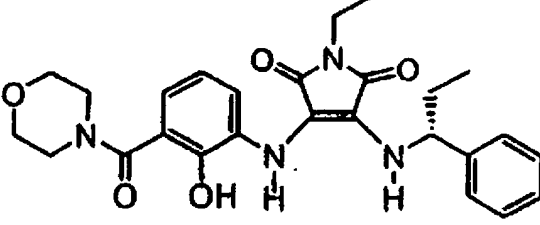
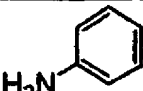
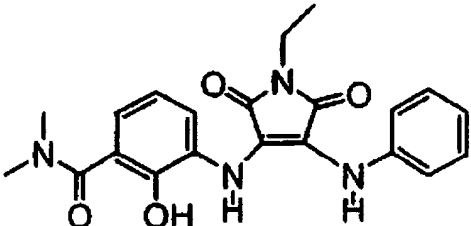
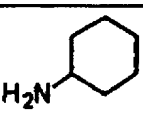
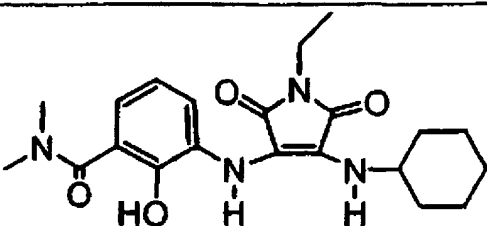
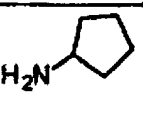
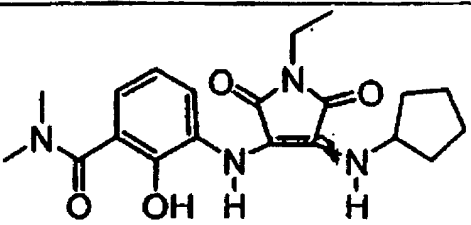
583		67	
584		67	
585		80	
586		79	
587		67	
588		67	
589		67	

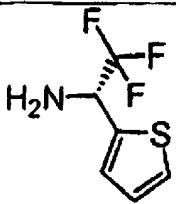
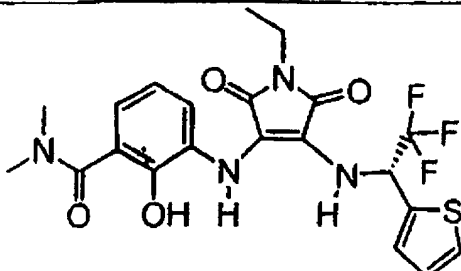
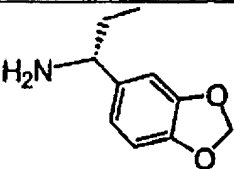
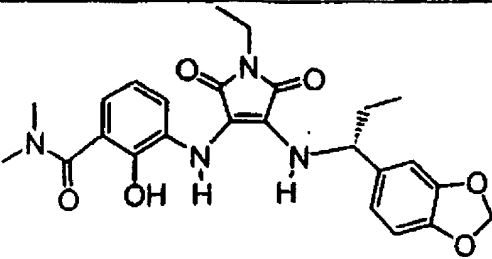
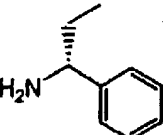
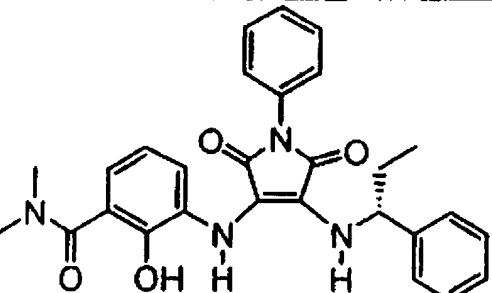
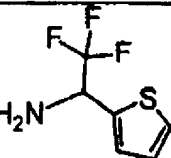
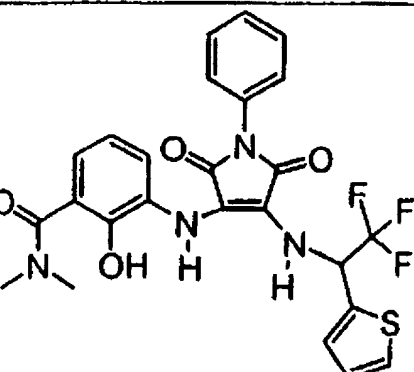
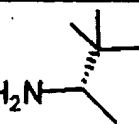
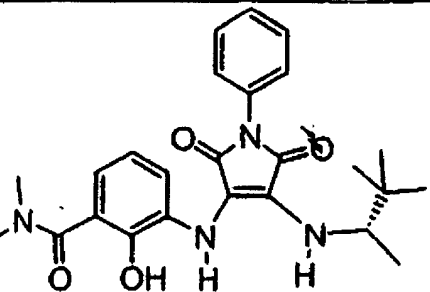
590		73	
591		67	
592		67	
593		67	
594		87	
595		67	

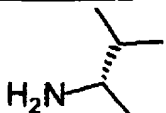
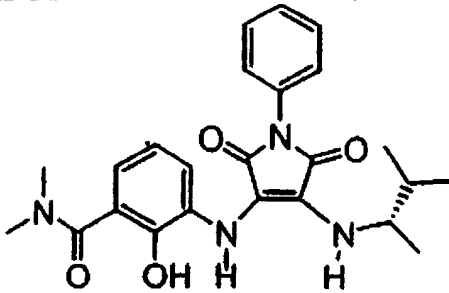
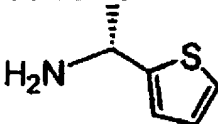
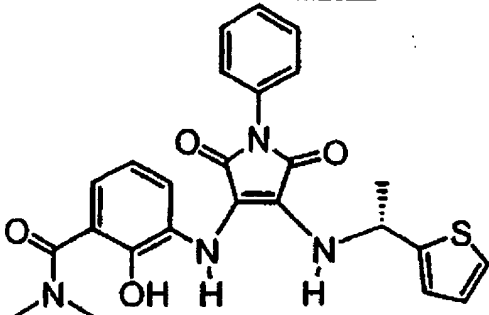
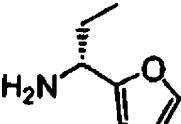
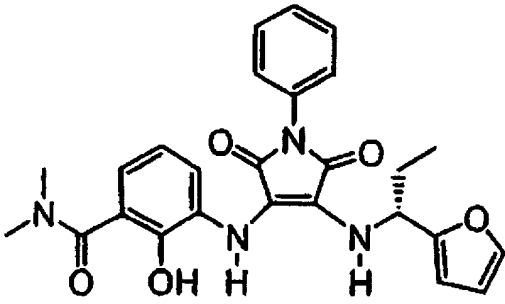
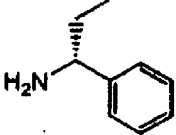
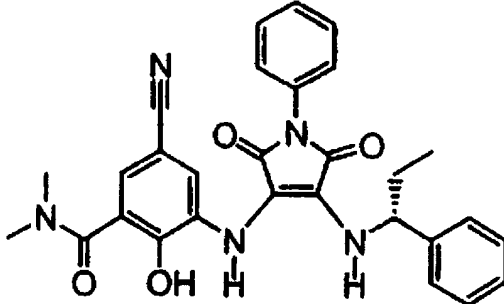
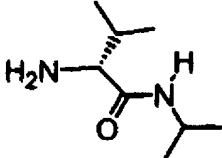
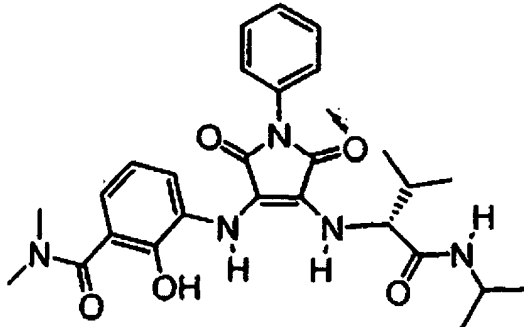
595.1		67	
596		67	
597		67	
598		67	
599		83	
600		78	
602		67	

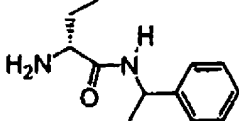
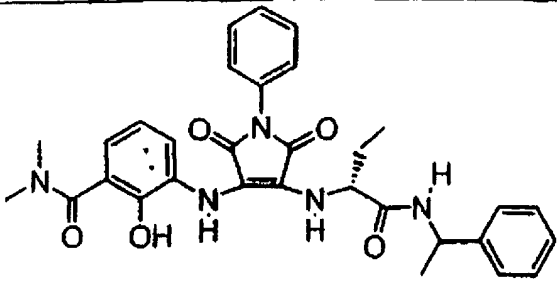
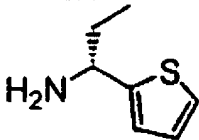
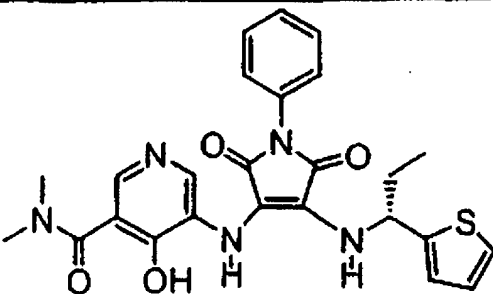
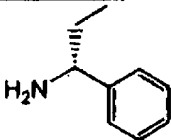
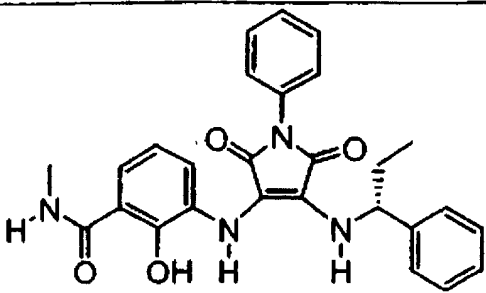
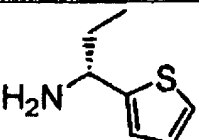
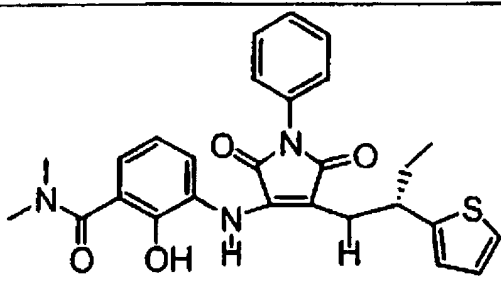
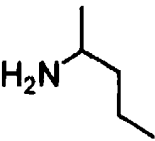
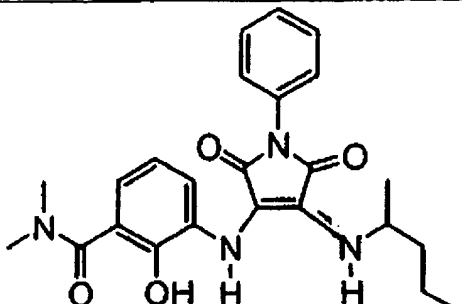
603		67	
604		91	
605		91	
606		91	
607		91	
608		91	
609		91	

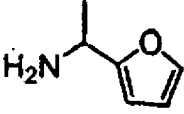
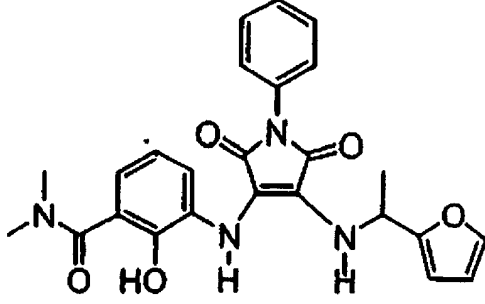
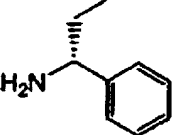
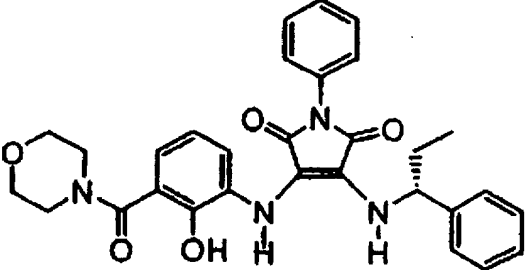
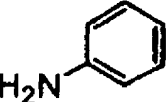
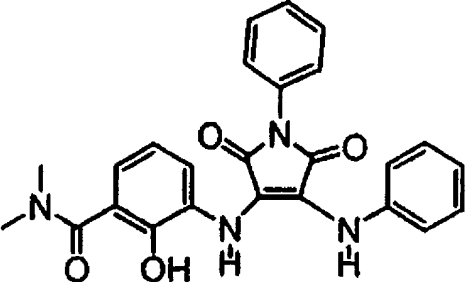
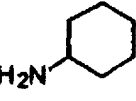
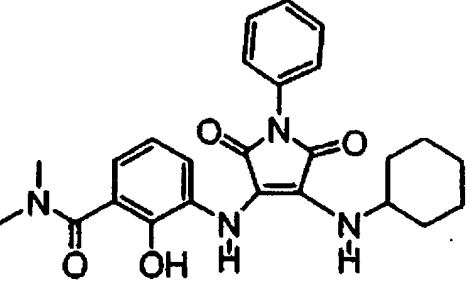
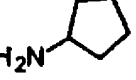
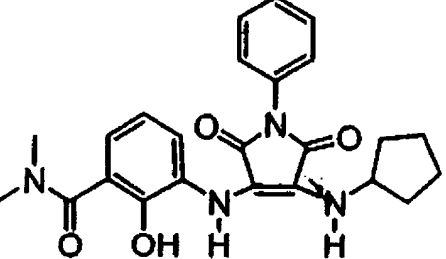
610		94	
611		91	
612		91	
613		95	
614		93	
615		91	

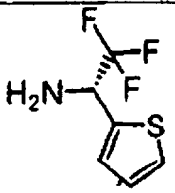
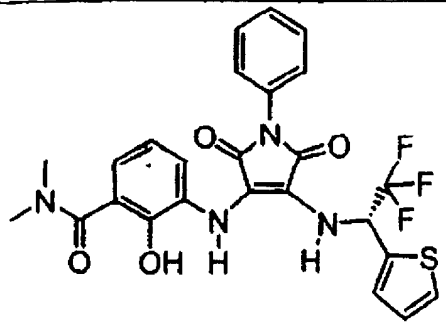
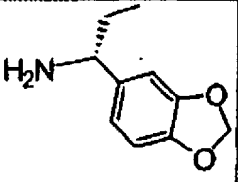
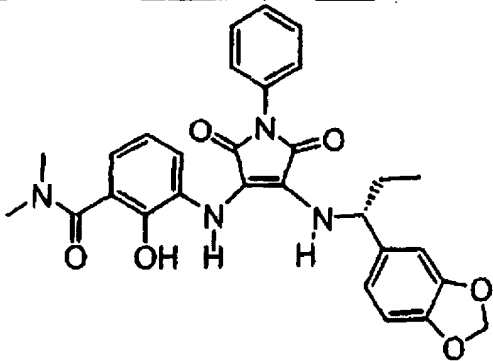
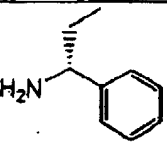
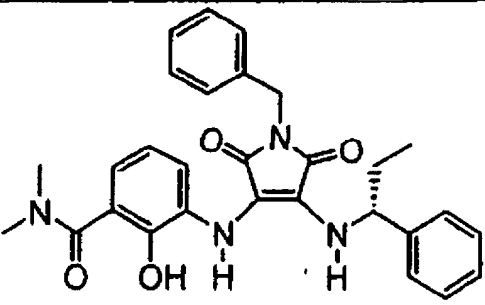
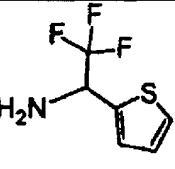
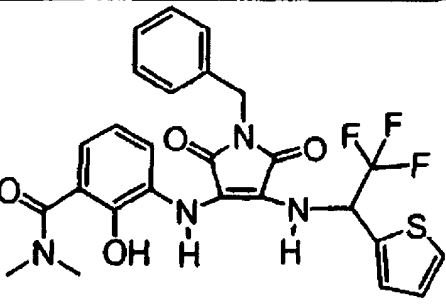
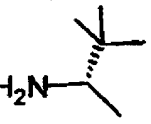
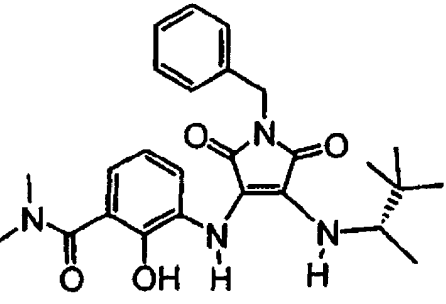
616		91	
617		91	
618		92	
619		91	
620		91	
621		91	

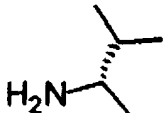
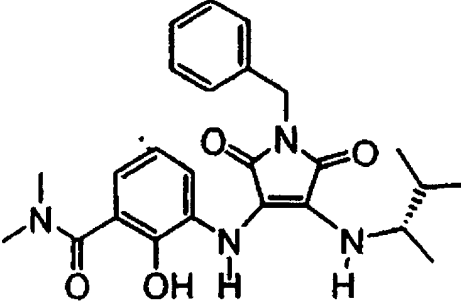
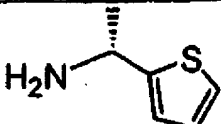
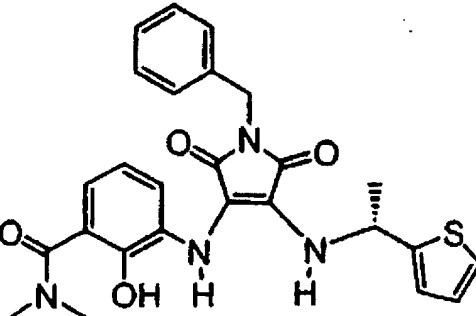
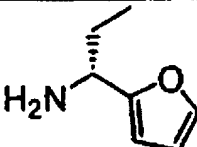
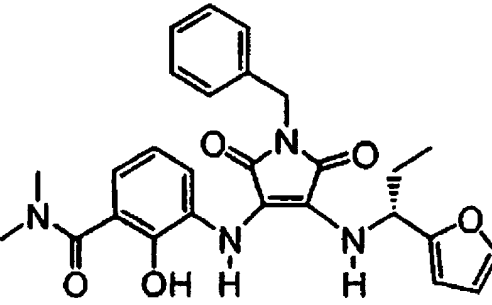
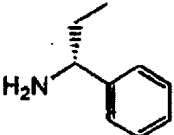
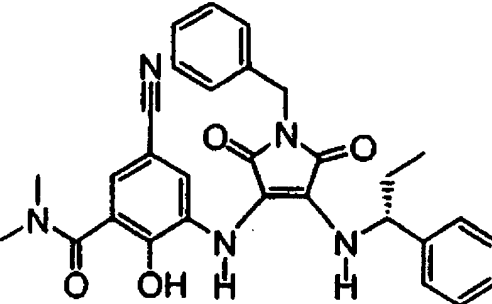
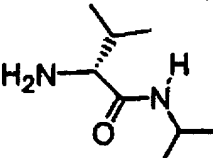
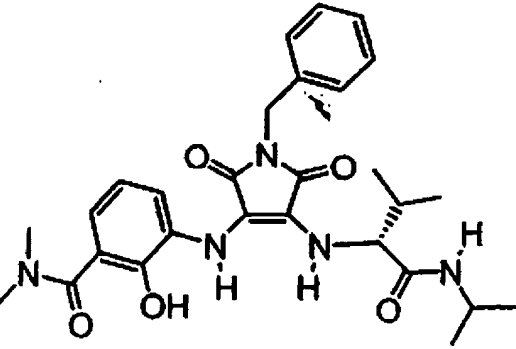
622		91	
623		91	
624		101	
625		101	
626		101	

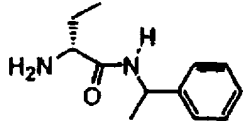
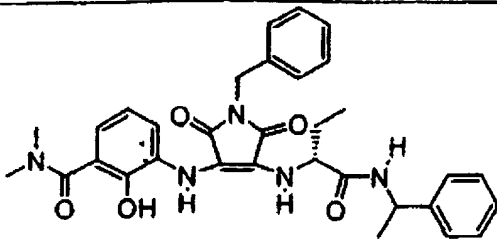
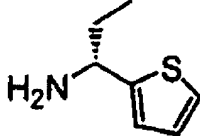
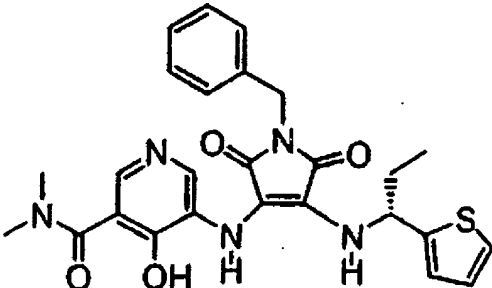
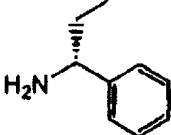
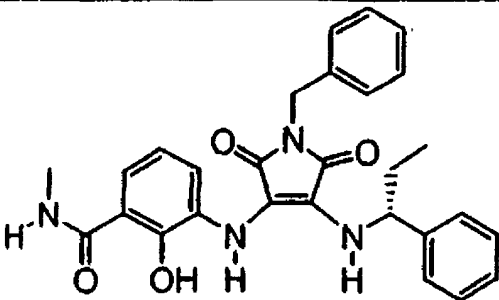
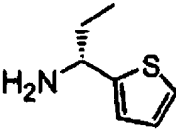
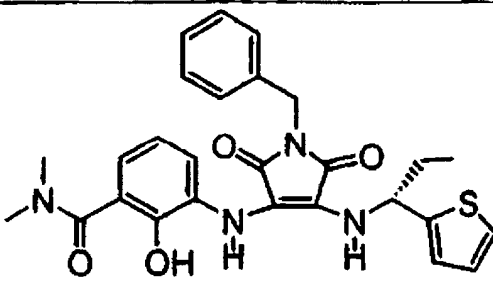
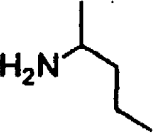
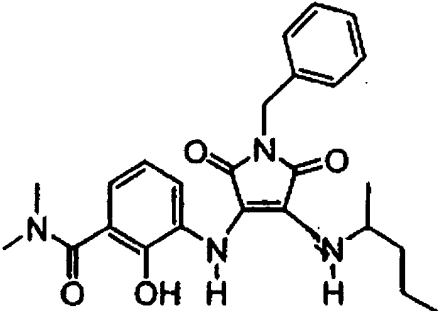
627		101	
628		101	
629		101	
630		104	
631		101	

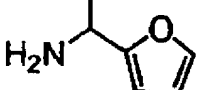
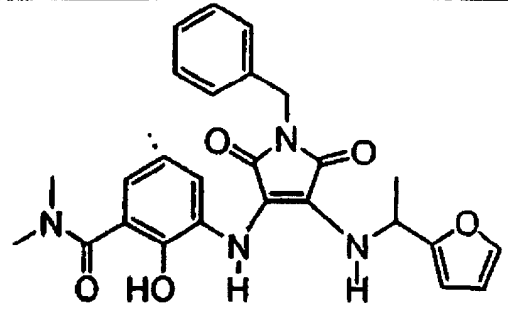
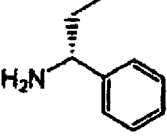
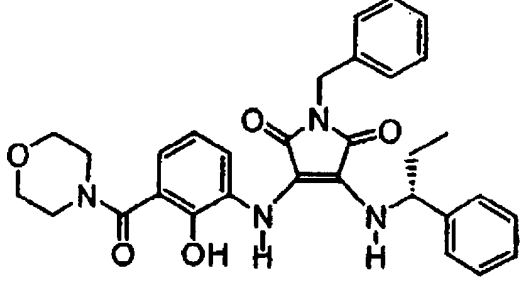
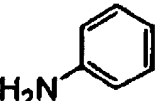
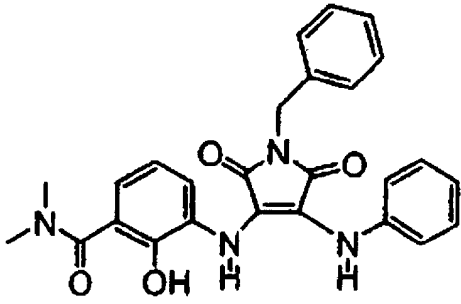
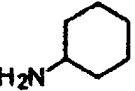
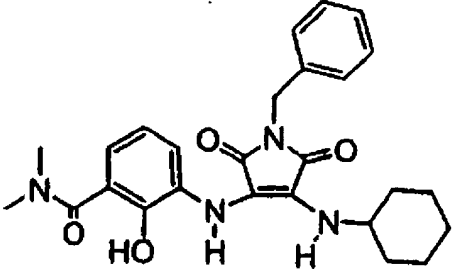
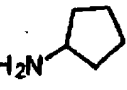
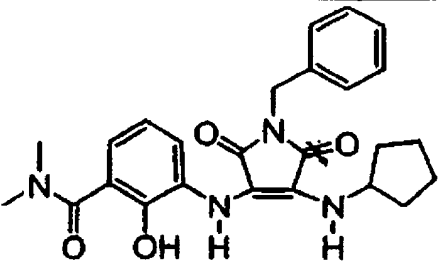
632		101	
633		105	
634		103	
635		101	
636		101	

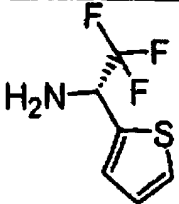
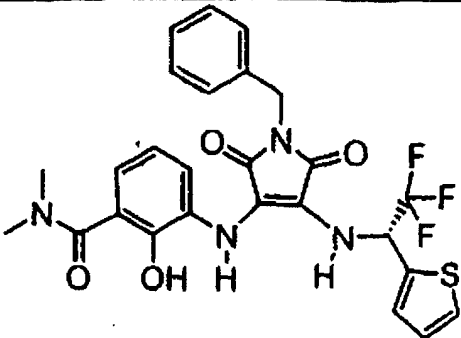
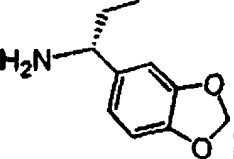
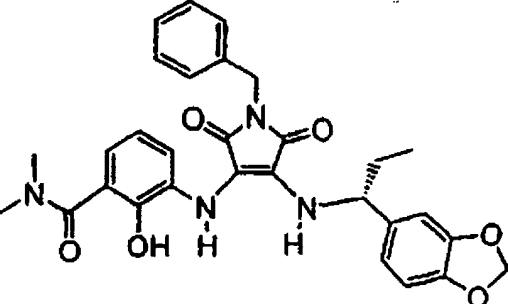
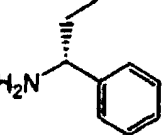
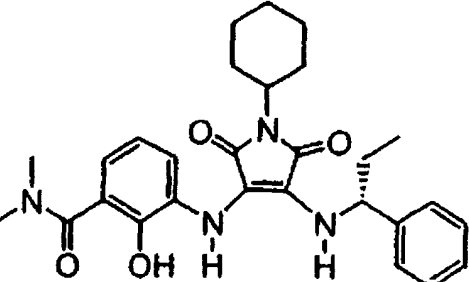
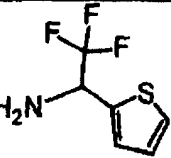
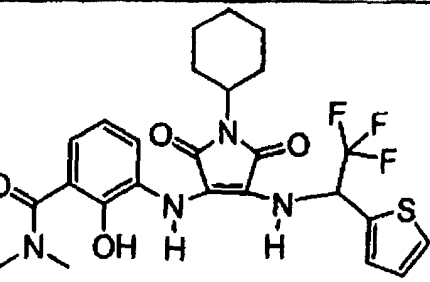
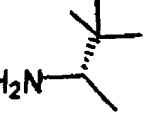
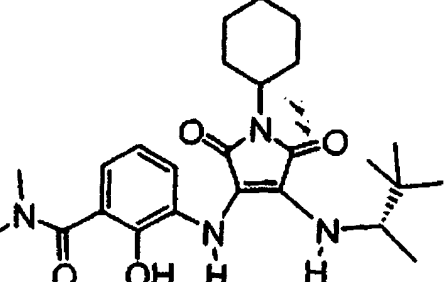
637		101	
638		102	
639		101	
640		101	
641		101	

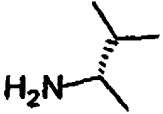
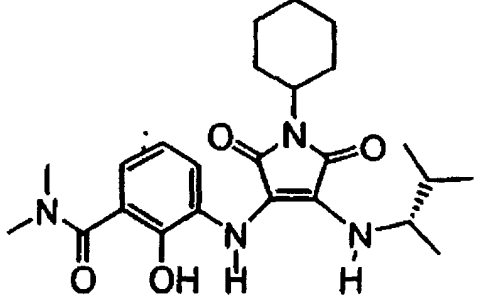
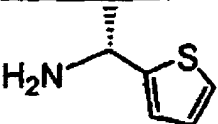
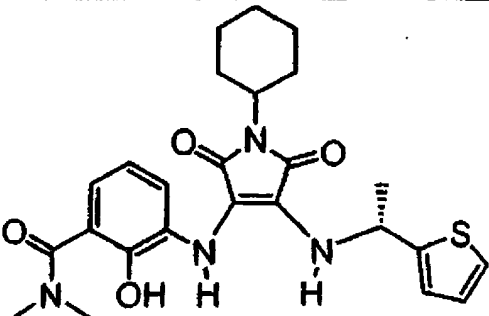
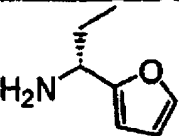
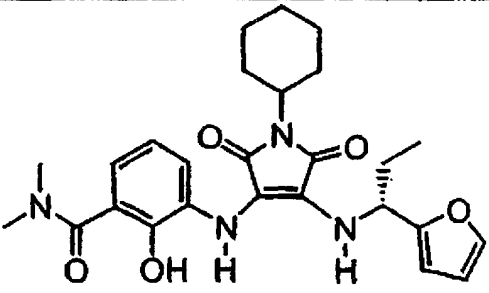
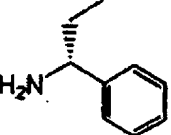
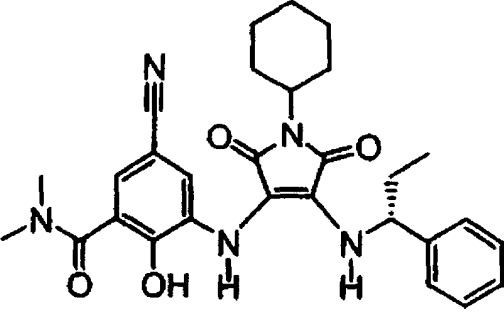
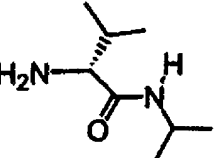
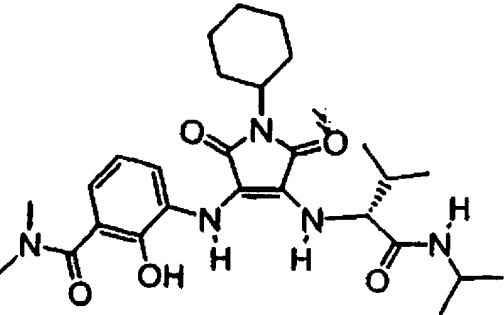
642		101	
643		101	
644		106	
645		106	
646		106	

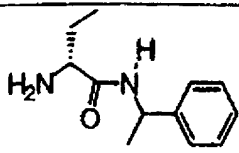
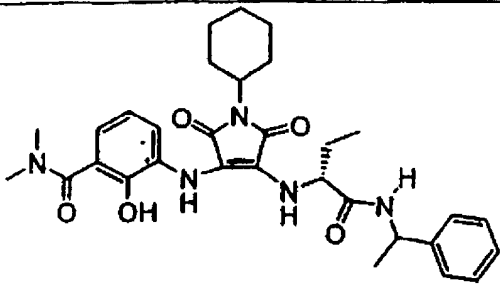
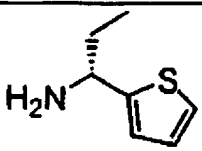
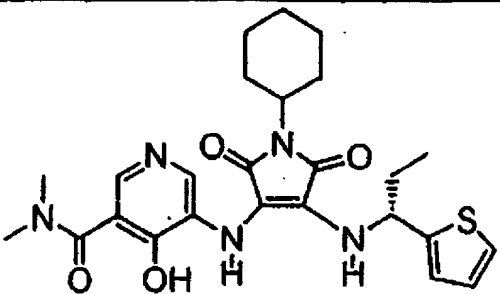
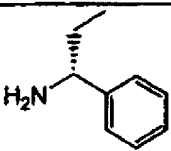
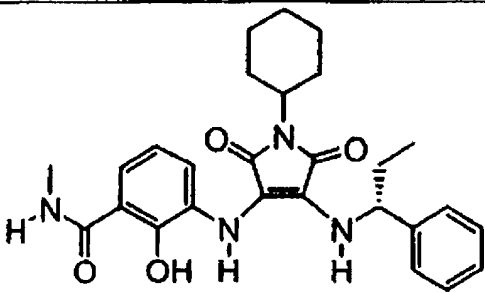
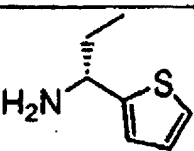
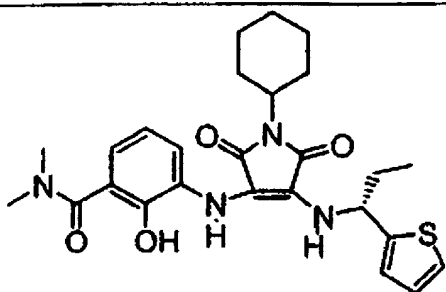
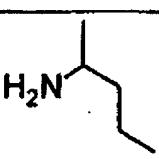
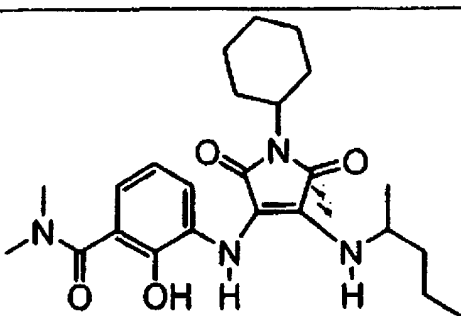
647		106	
648		106	
649		106	
650		109	
651		106	

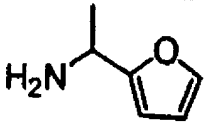
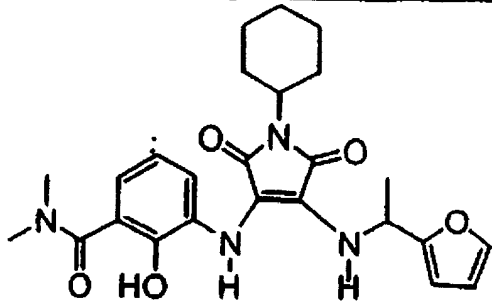
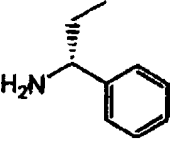
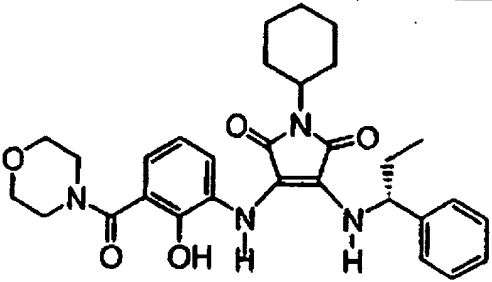
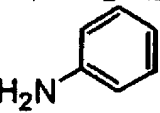
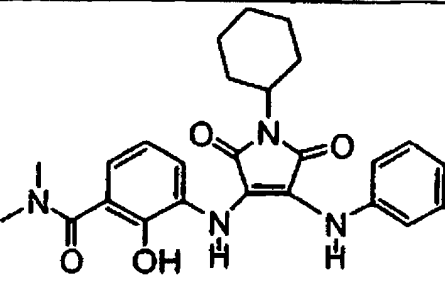
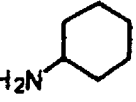
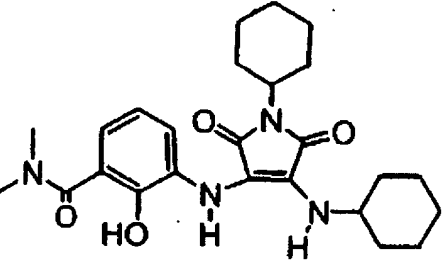
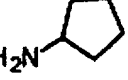
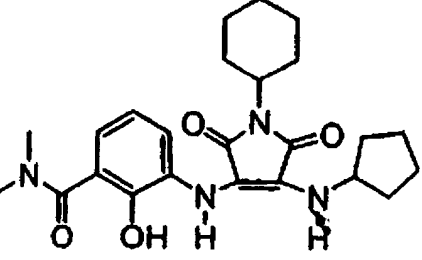
652		106	
653		110	
654		108	
655		106	
656		106	

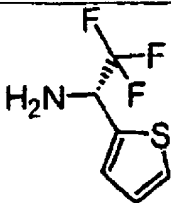
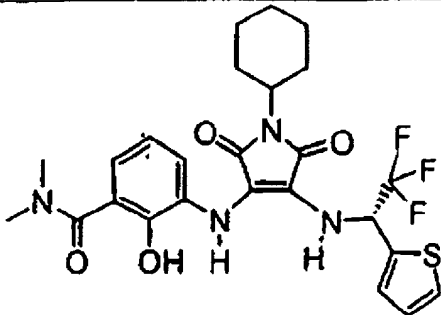
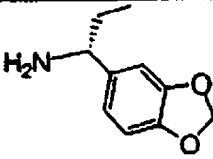
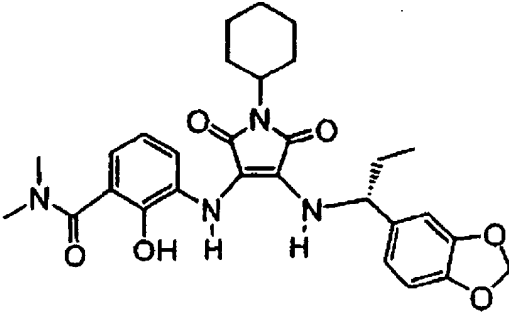
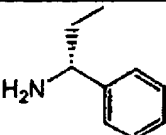
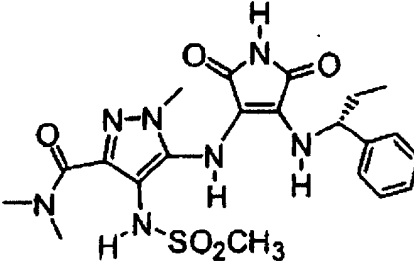
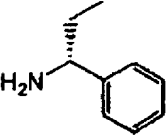
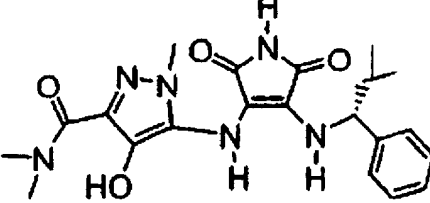
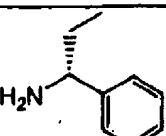
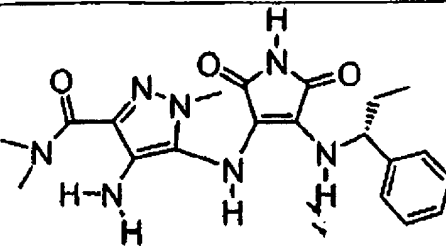
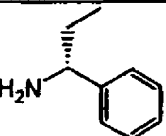
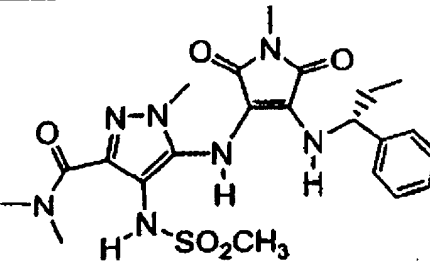
657		106	
658		107	
659		106	
660		106	
661		106	

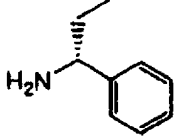
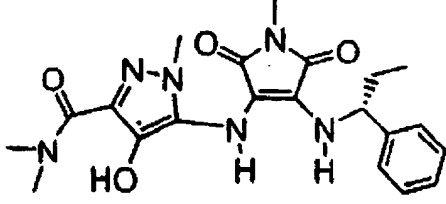
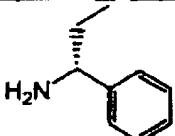
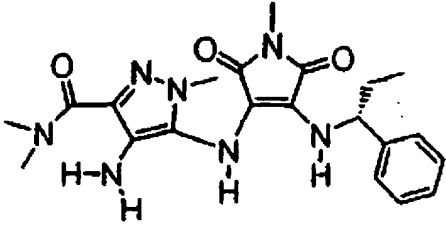
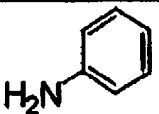
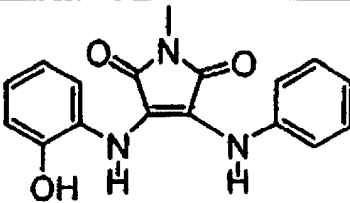
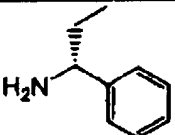
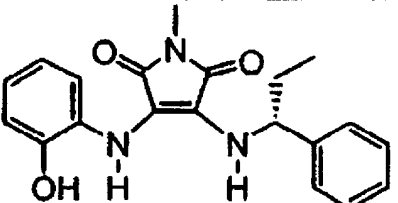
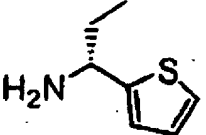
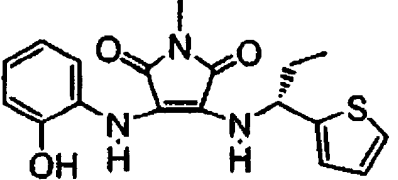
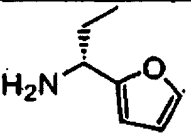
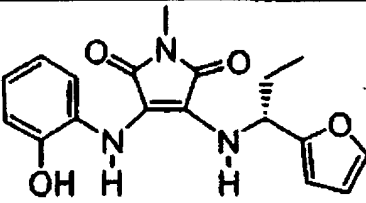
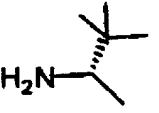
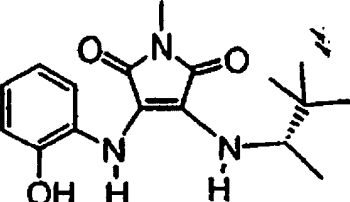
662	 <chem>N[C@@H](C(F)(F)F)c1ccsc1</chem>	106	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(O)c(Nc2c(N[C@@H](C(F)(F)F)c3ccsc3)c(=O)n2Cc4ccccc4)c1=O</chem>
663	 <chem>N[C@@H](Cc1ccc2c(c1)OCO2)c3ccccc3</chem>	106	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(O)c(Nc2c(N[C@@H](Cc3ccc4c(c3)OCO4)Cc5ccccc5)c(=O)n2Cc6ccccc6)c1=O</chem>
664	 <chem>N[C@@H](Cc1ccccc1)c2ccccc2</chem>	96	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(O)c(Nc2c(N[C@@H](Cc3ccccc3)Cc4ccccc4)c(=O)n2Cc5ccccc5)c1=O</chem>
665	 <chem>N[C@@H](C(F)(F)F)c1ccsc1</chem>	96	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(O)c(Nc2c(N[C@@H](C(F)(F)F)c3ccsc3)c(=O)n2Cc4ccccc4)c1=O</chem>
667	 <chem>N[C@@H](C(C)(C)C)c1ccccc1</chem>	96	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(O)c(Nc2c(N[C@@H](C(C)(C)C)c3ccccc3)c(=O)n2Cc4ccccc4)c1=O</chem>

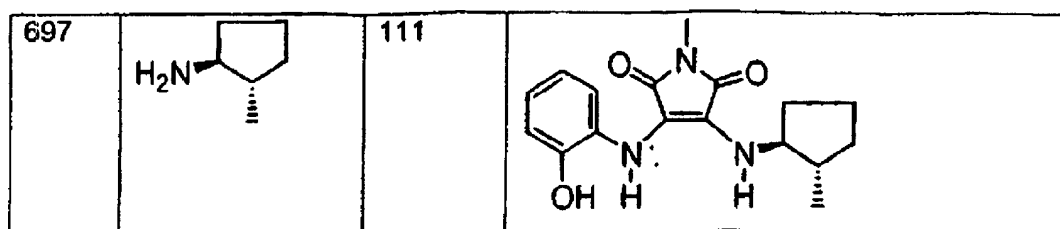
668		96	
669		96	
670		96	
671		99	
672		96	

673		96	
674		100	
675		98	
676		96	
677		96	

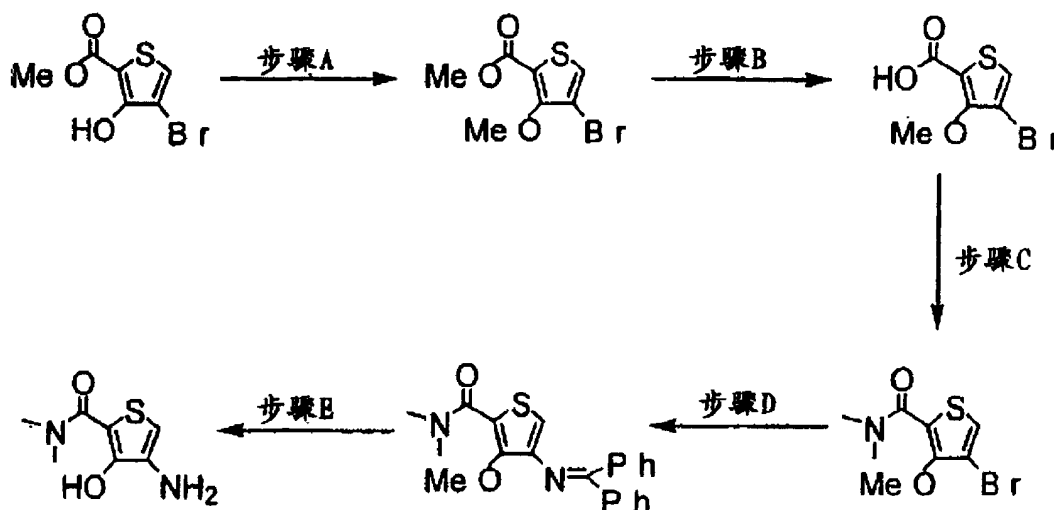
678		96	
679		97	
680		96	
681		96	
682		96	

683		96	
684		96	
685		64	
687		65	
688		66	
689		88	

690		89	
691		90	
692		111	
693		111	
694		111	
695		111	
696		111	



制备实施例 400



5 步骤 A

将 3-羟基-4-溴-2-噻吩羧酸甲酯 (10.0g, 42.2mmol) 溶于 250mL 丙酮中, 依次加入碳酸钾 (30.0g, 217.4mmol) 和碘甲烷溶液 (14.5mL, 233.0mmol)。将混合物加热回流 6 小时。冷却至室温后, 将混合物过滤, 固体物质用丙酮 (约 200mL) 冲洗。将滤液和冲洗液减压浓缩成固体, 进一步高真空干燥, 得以 13.7g (100%) 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩羧酸甲酯 ($MH^+=251.0$)。

步骤 B

将得自步骤 A 的 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸甲酯 (13.7g) 溶于 75mL THF 中, 加入 1.0M 氢氧化钠水溶液 (65mL, 65.0mmol)。将该混合物在室温下搅拌 24 小时。向此混合物中逐滴加入 1.0M 盐酸直至 pH 约为 2。用 CH_2Cl_2 萃取此酸性混合物 (100mL $\times$ 2, 50mL)。合并的有机萃取液用盐水 (40mL) 洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩形成固体, 10.0g (100%, 二步产率) 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩羧酸 ($MH^+=237.0$)。

步骤 C

在搅拌下向步骤 B 得到的 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩羧酸 (6.5g, 27.4mmol) 的 CH_2Cl_2 (140mL) 溶液加入六氟磷酸(溴代三吡咯烷基磷鎓)盐(PyBroP, 12.8g, 27.5mmol)、二甲胺在 THF 中的 2.0M 溶液 (34.5mL, 69.0mmol) 和二异丙基乙胺 (12.0mL, 68.7mmol)。3 天后, 将混合物用 100mL CH_2Cl_2 稀释, 用 1.0M 氢氧化钠水溶液 (30mL $\times$ 3) 和盐水 (30mL) 洗。有机溶液用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩成油状物。该粗制油产物用快速色谱法纯化, 用 CH_2Cl_2 -己烷 (1:1, V/V) 洗脱。去除溶剂得到固体, 进一步在高真空下干燥, 得到 6.76g (93%) N,N'-甲基-3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酰胺 ($MH^+=265.0$, $M+2=266.1$)。

步骤 D

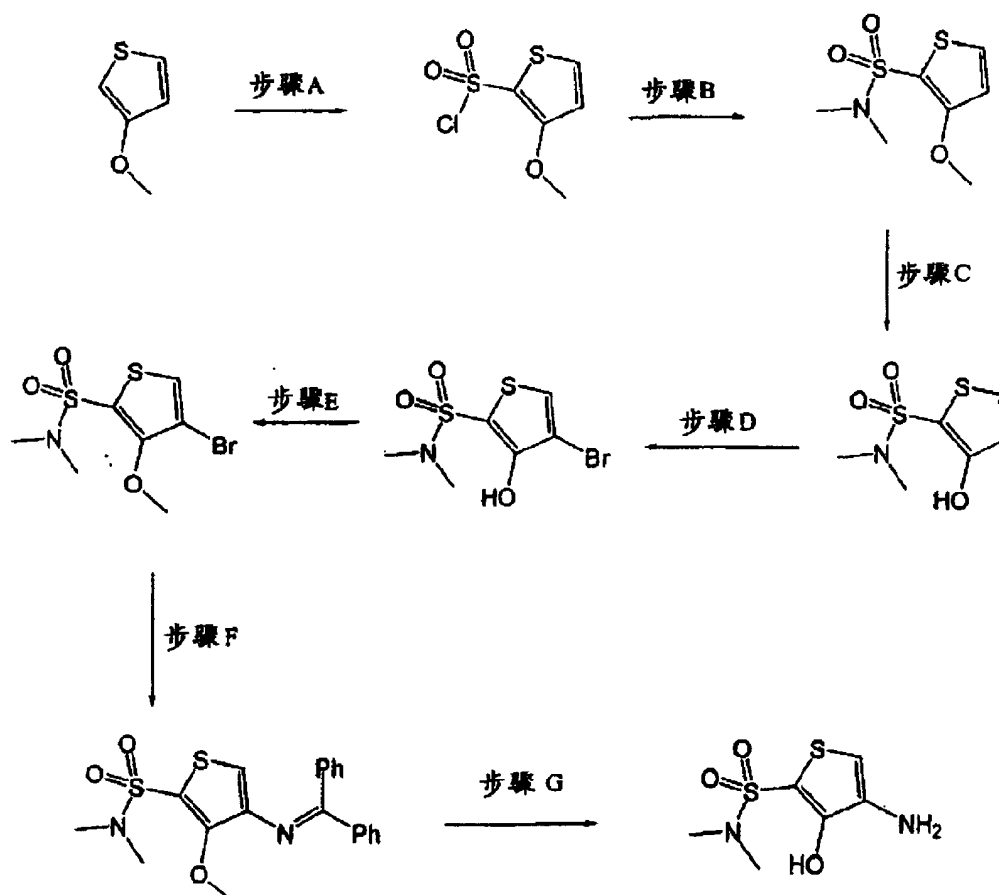
向只烘干的装有回流冷凝管的三口圆底烧瓶中依次加入乙酸钼 (95mg, 0.42mmol), (R)-BINAP (353mg, 0.57mmol), 碳酸铯 (9.2g, 28.33mmol) 和 N,N'-二甲基-3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酰胺 (3.74g, 14.2mmol, 得自步骤 C)。用氮吹洗该固体混合物, 向其中加入甲苯 (95mL), 随后加入二苯酮亚胺 (3.6mL, 21.5mmol)。将混合物加热回流 10 小时。加入第二批乙酸钼 (95mg, 0.42mmol) 和在 5mL 甲苯中的 (R)-BINAP (353mg, 0.57mmol)。继续回流 14 小时。加入第三批乙酸钼 (30mg, 0.13mmol) 和 (R)-BINAP (88mg, 0.14mmol), 在 110 $^{\circ}\text{C}$ 继续反应 24 小时。将混合物冷却至室温, 用乙醚 (50mL) 稀释, 经硅藻土层过滤, 用乙醚冲洗。将滤液和冲洗液减压浓缩成油状物, 用快速柱色谱法纯化, 以 CH_2Cl_2 和 CH_2Cl_2 -MeOH (200:1) 作为洗脱剂。除去溶剂, 得到 4.1g (79%) 氨基噻吩二苯基亚胺固体产物 ($MH^+=365.1$)。

步骤 E

在 -78 $^{\circ}\text{C}$ 和搅拌下向步骤 D 得到的噻吩亚胺 (5.09g, 13.97mmol) 在 140mL CH_2Cl_2 中的溶液逐滴加入三溴化硼在 CH_2Cl_2 中的 1.0M 溶液。将混合物搅拌 3 小时, 其间冷却浴温度由 -78 $^{\circ}\text{C}$ 缓慢地升至 -15 $^{\circ}\text{C}$ 。加入 100mL 水, 将混合物在室温下搅拌 30 分, 然后分开两层。有机层(A)

用水 (30mL×2) 萃取。水层和水萃取液合并, 用 CH_2Cl_2 (30mL) 洗, 用饱和 NaHCO_3 水溶液调节至 $\text{pH} \sim 8$ 。中和过的水溶液用 CH_2Cl_2 (100mL×3) 萃取, 萃取液用盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩成浅黄色固体, 得到 1.49g N, N' -二甲基-3-羟基-4-氨基-2-噻吩甲酰胺 (第一批)。将先前分离出的有机层 A 和有机洗液合并, 加 30mL 1.0M 盐酸搅拌 1 小时。分开两层, 水层用 30mL CH_2Cl_2 洗, 用 NaHCO_3 饱和水溶液调节至 $\text{pH} \sim 8$, 将分开的有机层和有机洗液合并作为有机层 B。中和过的水溶液用 CH_2Cl_2 (30mL×4) 萃取, 萃取液用盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到 0.48g 固体, 作为第二批标题产物。上述有机层 B 用盐水洗, 浓缩成油状物, 用制备型 TLC 分离 (CH_2Cl_2 -MeOH=50:1), 得到 0.45g 固体, 为第三批标题产物。产物 N, N' -二甲基-3-羟基-4-氨基-2-噻吩甲酰胺的总产量为 2.32g (89%) ($\text{MH}^+=187.0$)。

制备实施例 401



步骤 A

在-78℃下向 3-甲氧基噻吩 (3g) 的二氯甲烷 (175mL) 溶液中逐滴加入氯磺酸。将混合物在-78℃搅拌 15 分钟，室温下搅拌 1.5 小时。
5 随后小心地将混合物倒在碎冰上，用二氯甲烷萃取。萃取液用盐水洗，用硫酸镁干燥，经 1 英寸硅胶垫过滤。将滤液减压浓缩，得到所要的产物 (4.2g)。

步骤 B

10 将以上步骤 A 产物 (4.5g) 溶于二氯甲烷 (140mL)，依次加入三乙胺 (8.8mL) 和二乙胺的 THF 溶液 (2M, 21mL)。形成的混合物在室温下搅拌过液。该混合物用盐水和饱和碳酸氢钠水溶液洗，然后再用盐水洗，用硫酸钠干燥，经 1 英寸的硅胶垫过滤。将滤液减压浓缩，得到所要的化合物 (4.4g)。

步骤 C

15 将以上步骤 B 产物 (4.3g) 溶于二氯甲烷 (125mL)，在-78℃浴中冷却。加入三溴化硼溶液 (1.0M 的二氯甲烷溶液, 24.3mL)。将混合物搅拌 4 小时，其间温度由-78℃缓慢升至 10℃。加水，分开两层，
20 水层用二氯甲烷萃取。合并的有机层和萃取液用盐水洗，用硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩，得到 3.96g 所要的羟基化合物。

步骤 D

25 将以上步骤 C 的产物 (3.96g) 溶于 125mL 二氯甲烷，依次加入碳酸钾 (6.6g) 和溴 (2mL)。将混合物在室温下搅拌 5 小时，加 100mL 水淬灭反应。用 0.5N 盐酸将含水混合物调节至 pH ~ 5，用二氯甲烷萃取。萃取液用 10% Na₂S₂O₃ 水溶液和盐水洗，用硫酸钠干燥，经硅藻土垫过滤。将滤液减压浓缩，得到 4.2g 所要的溴代化合物。

步骤 E

30 将步骤 D 产物 (4.2g) 溶于 100mL 丙酮中，依次加入碳酸钾 (10g) 和碘甲烷 (9mL)。将混合物加热回流 3.5 小时。冷却至室温后，混合

物经硅藻土垫过滤。将滤液减压浓缩成深棕色残余物，用快速柱色谱法纯化，用二氯甲烷-己烷（1:1, V/V）洗脱，得到 2.7g 所要的产物。

步骤 F

- 5 按照与制备实施例 400 步骤 D 相似的程序，将步骤 E 产物（2.7g）转化成所要的亚胺化合物（3g）。

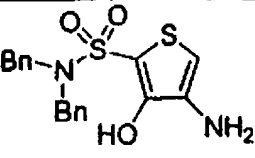
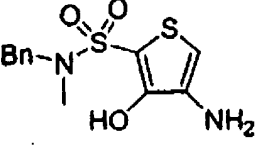
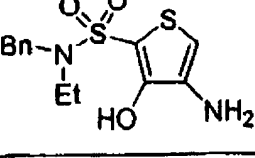
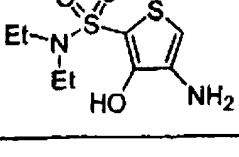
步骤 G

- 10 将步骤 F 的亚胺产物（3g）溶于 80mL 二氯甲烷中，在-78℃浴中冷却。逐滴加入三溴化硼溶液（1.0M 二氯甲烷溶液, 9.2mL）。将该混合物搅拌 4.25 小时，温度由-78℃升至 5℃。加 50mL 水，分开两层。水层用二氯甲烷萃取。将有机层和萃取液合并，用盐水洗，浓缩成油质残余物。将该残余物溶于 80mL 甲醇，在室温下与乙酸钠（1.5g）和盐酸羟胺（0.95g）一起搅拌 2 小时。将混合物倒入氢氧化钠（1.0M
- 15 水溶液，50mL）和乙醚（100mL）的含水混合物中。分开两层。水层用乙醚洗 3 次。合并的醚洗液再用水萃取一次。将水层合并，用二氯甲烷洗一次，用 3.0M 和 0.5M 盐酸调节至 pH ~ 6，用二氯甲烷萃取。将有机萃取液合并，用盐水洗，用硫酸钠干燥，减压浓缩，得到 1.2g 所要的胺类产物。

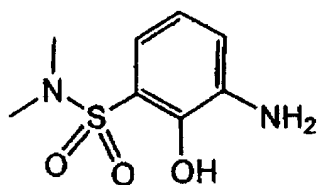
20

制备实施例 402-405

按照实施例 401 中所述步骤，但是使用市售的胺，得到下表中的羟基氨基噻吩产物。

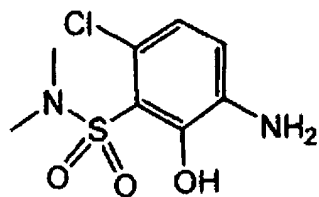
制备 实施例	胺	产物	产率 · MH ⁺
402	(Bn) ₂ NH		10% 375.1
403	Me(Bn)NH		14% 299.0
404	Et(Bn)NH		22%
405	(Et) ₂ NH		25%

制备实施例 406

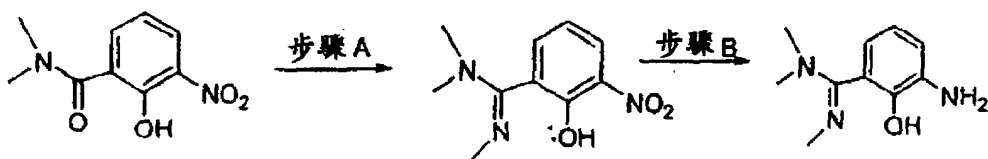


5 此胺按照 W0 01/68570 公开的步骤制备。

制备实施例 407



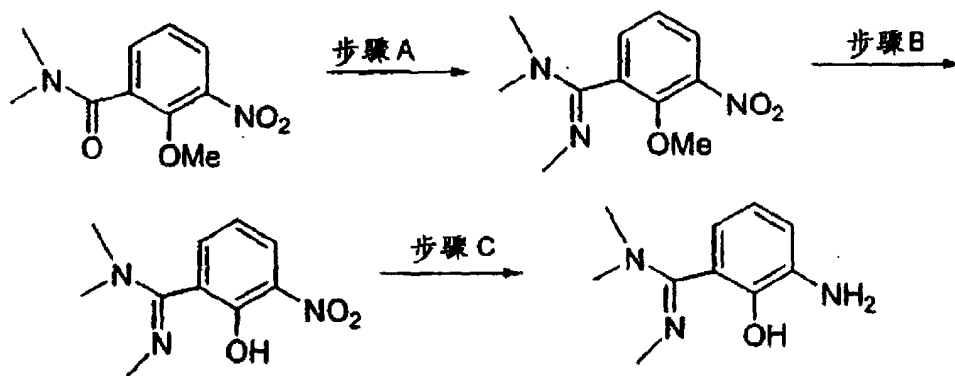
10 此胺按照 W0 01/68570 公开的步骤制备。

制备实施例 408**步骤 A**

- 5 按照与 Tetrahedron Lett., 2000, 41(11), 1677-1680 中所述相似的步骤, 使用制备实施例 25 步骤 A 的硝基酰胺, 可以制备该脒结构。

步骤 B

- 10 使用步骤 A 的产物和制备实施例 2 的步骤 B 中所述步骤, 可以得到所要的胺-脒。

备用的制备实施例 409**步骤 A**

按照本领域已知的方法, 用 NaH 和 MeI 在回流的 THF 中处理制备实施例 25 步骤 A 中的硝基酰胺, 随后蒸馏除去 THF 之后, 依次用 POCl₃ 和 MeNH₂ 处理, 得到所要的化合物。

步骤 B

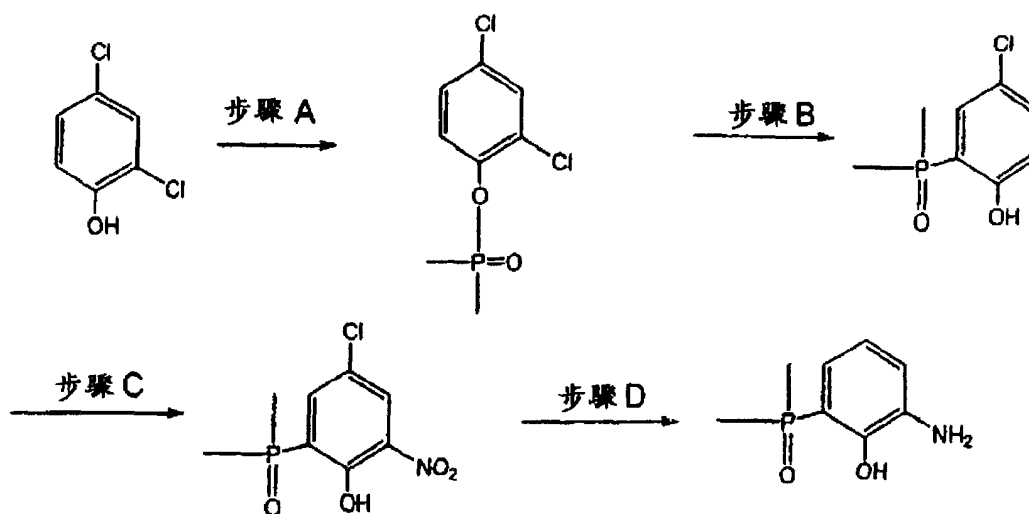
按照与文献中所述的类似步骤, 在二氯甲烷中用 BBr₃ 处理步骤 A

产物, 可得到所要的产物。

步骤 C

利用步骤 B 的产物和制备实施例 2 步骤 B 的方法, 可得到所要的化合物。

制备实施例 410



10 步骤 A

按照与 Zh. Obshch. Khim, 27, 1957, 754, 757 中所述的类似步骤, 但使用 2,4-二氯苯酚和二甲基次膦酰氯, 得到所要的化合物。

步骤 B

15 按照与 J. Organomet. Chem., 317, 1986, 11-22 中所述的类似步骤, 可以得到所要的化合物。

步骤 C

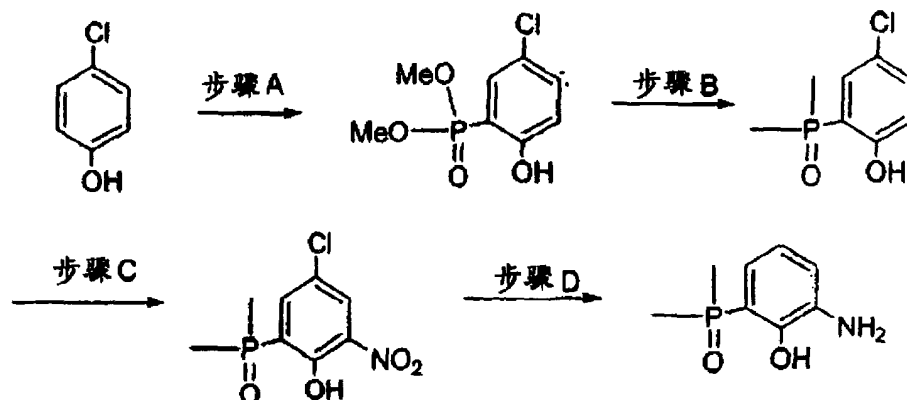
20 按照与 J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 6221 中所述的相似步骤, 可以得到所要的化合物。

步骤 D

按照与 J. Med. Chem., 27, 1984, 654-659 中所述的相似步骤, 可以得到所要的化合物。

备用的制备实施例 411

5



步骤 A

按照与 Phosphorous, Sulfur Silicon Relat, Elem.; En; 61, 12, 1991, 119-129 中所述的相似步骤, 但是使用 4-氯苯酚, 可以得到所要的化合物。

步骤 B

按照与 Phosphorous Sulfur Silicon Relat. Elem., En; 61, 12, 1991, 119-129 中所述相似的步骤, 但是使用 MeMgBr, 可制得所要的化合物。

步骤 C

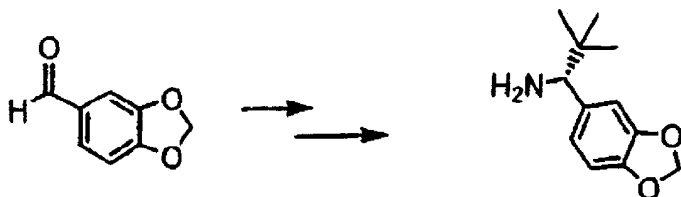
按照与 J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 6221 中所述相似的步骤, 可得到所要的化合物。

20

步骤 D

按照与 J. Med. Chem., 27, 1984, 654-659 中所述相似的步骤, 可得到所要的化合物。

25 制备实施例 412

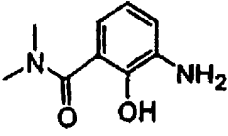
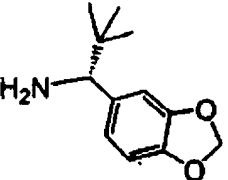
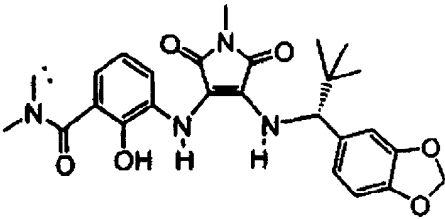
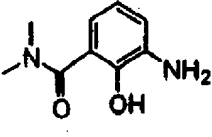
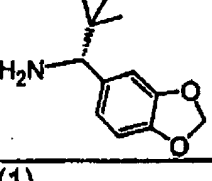
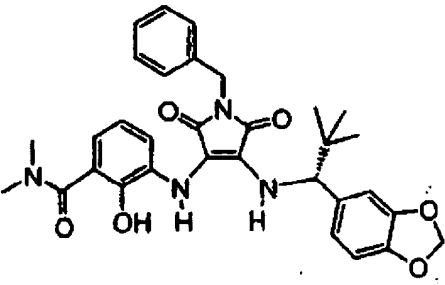
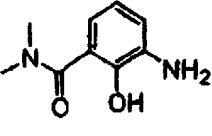
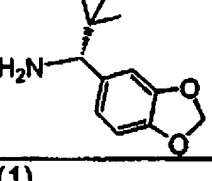
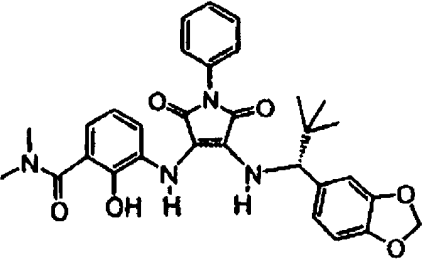
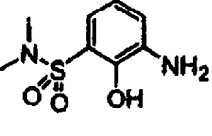
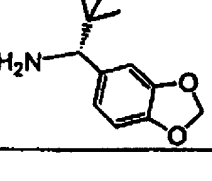
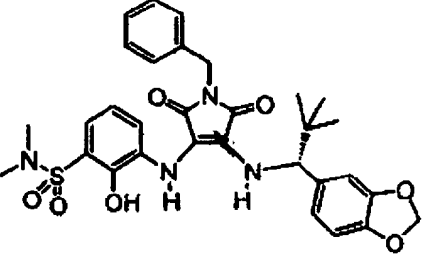


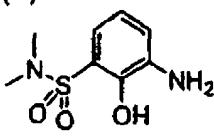
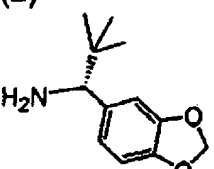
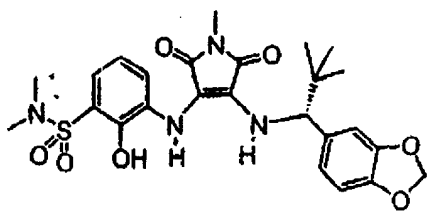
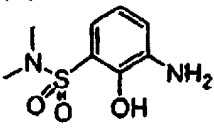
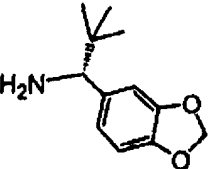
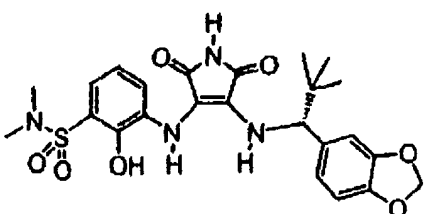
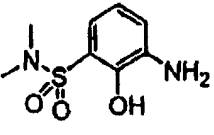
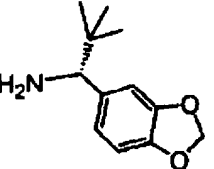
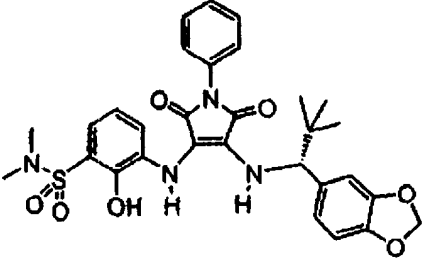
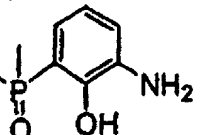
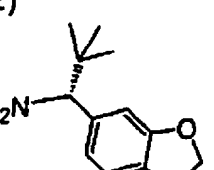
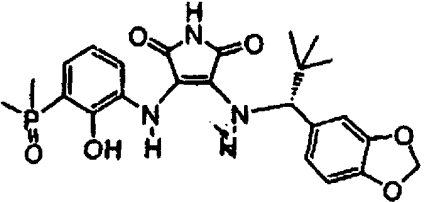
按照与制备实施例 270 中所述相似的步骤，但是使用上面步骤 A 中所指示的市售的醛，并且在步骤 C 中只用叔丁基锂，得到旋光纯的胺产物（65%）。
5

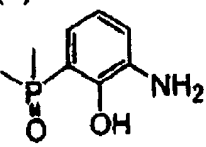
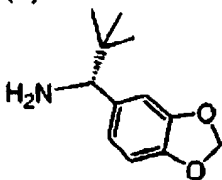
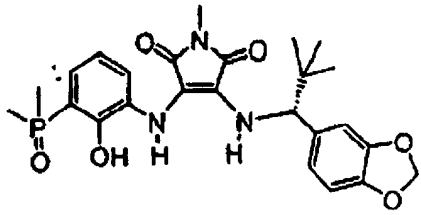
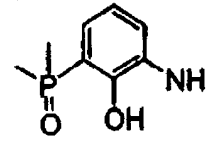
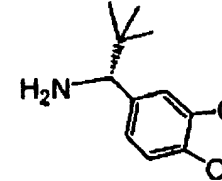
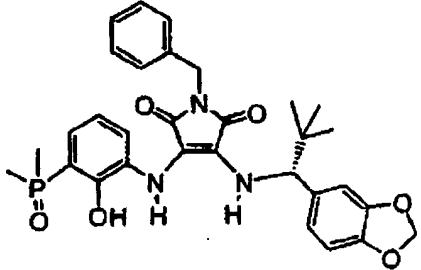
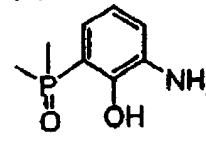
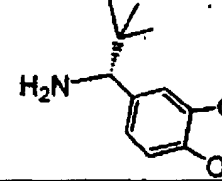
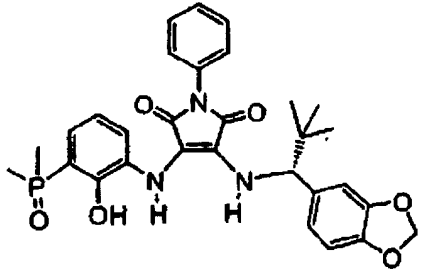
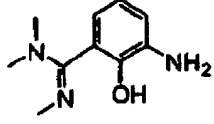
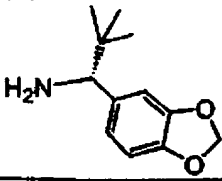
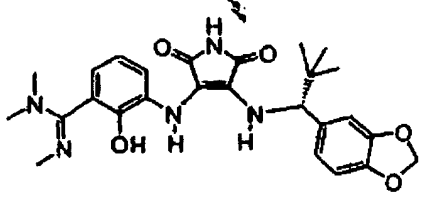
实施例 702-741

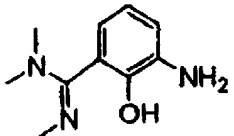
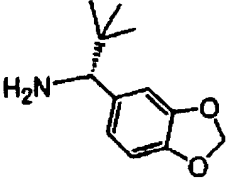
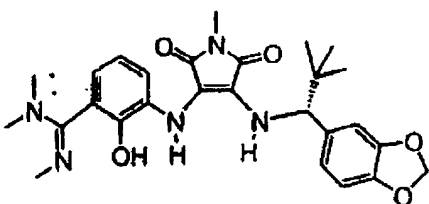
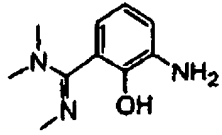
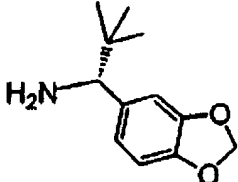
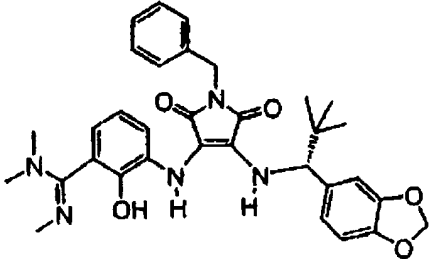
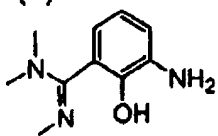
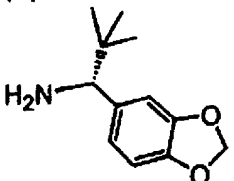
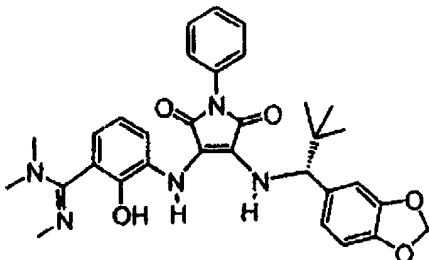
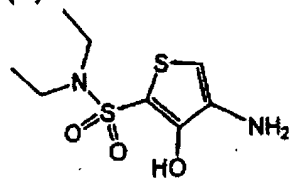
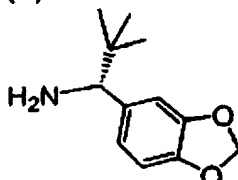
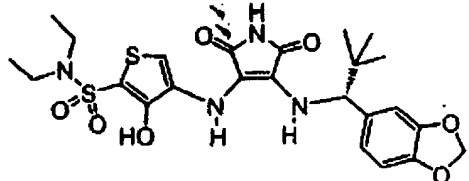
按照制备实施例 50 中所述步骤，使用胺（B-NH₂）和所示制备实施例中的二氯化物，并随后用胺（A-NH₂）按照制备实施例 500 中使用的步骤处理，得到下表所示的产物。
10

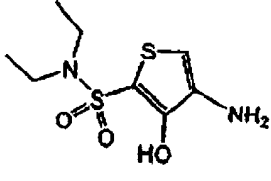
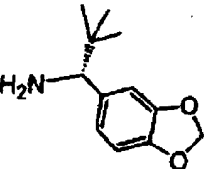
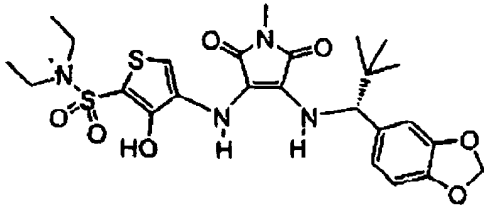
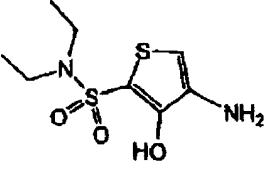
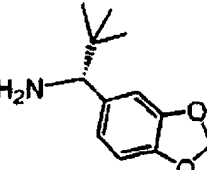
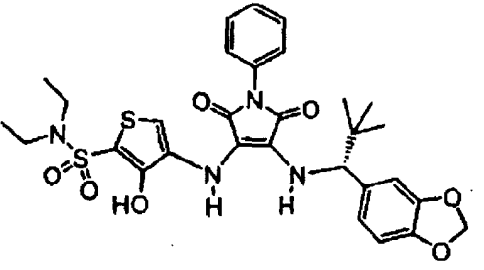
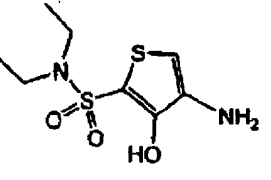
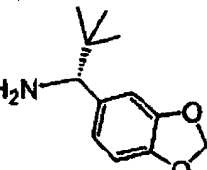
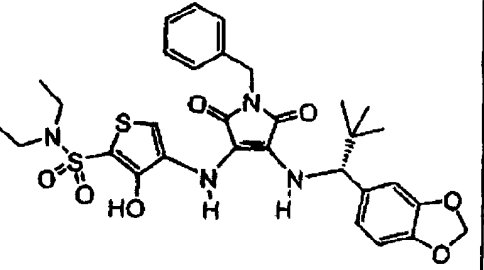
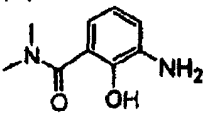
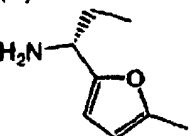
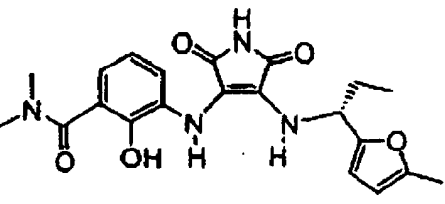
实施例	胺 (1) (B-NH ₂) (2) (A-NH ₂)	二氯化物 的制备实 施例	产物
702	(1) (2) 	40	

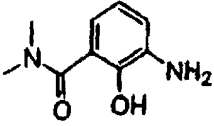
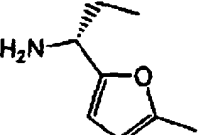
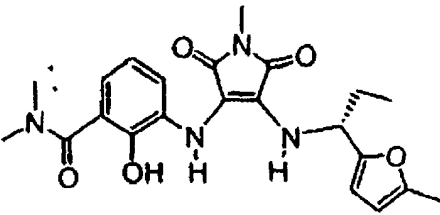
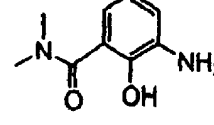
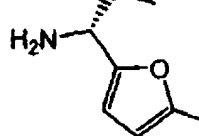
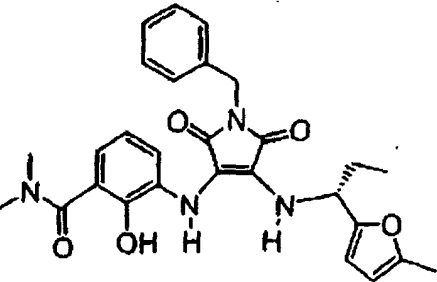
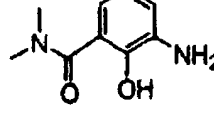
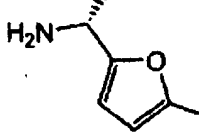
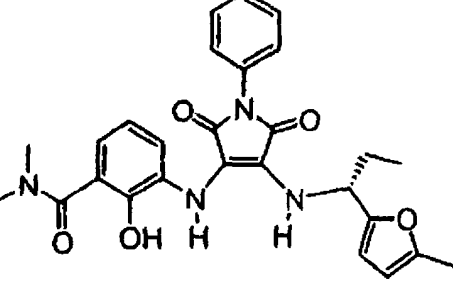
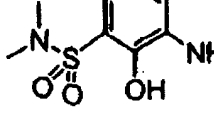
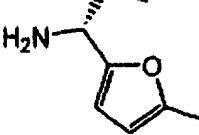
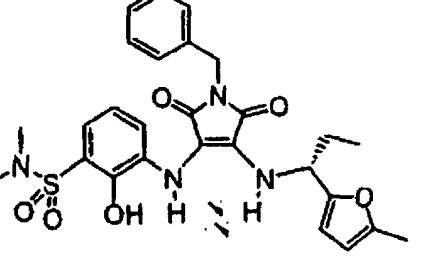
703	(1)  (2) 	41	
704	(1)  (2) 	43	
705	(1)  (2) 	42	
706	(1)  (2) 	43	

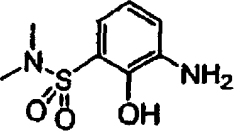
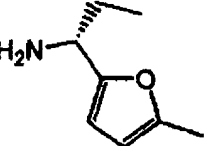
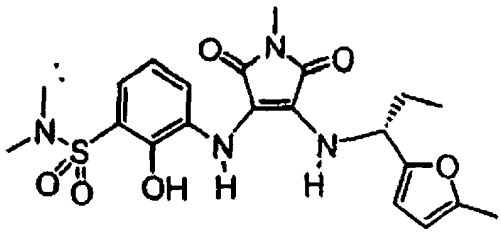
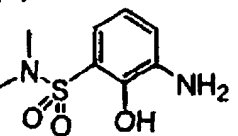
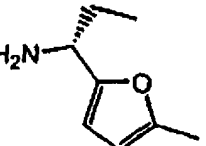
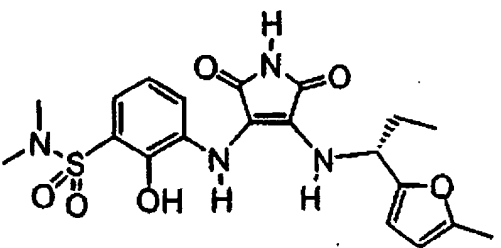
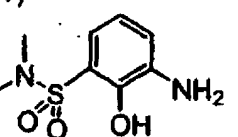
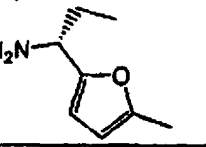
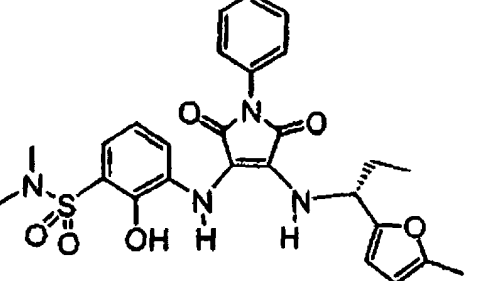
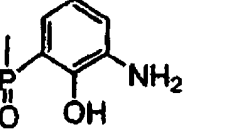
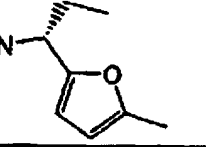
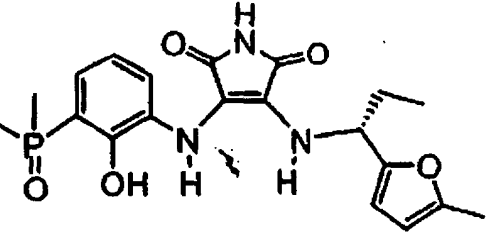
707	(1)  (2) 	41	
708	(1)  (2) 	40	
709	(1)  (2) 	42	
710	(1)  (2) 	40	

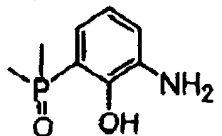
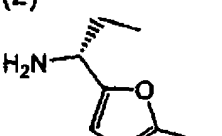
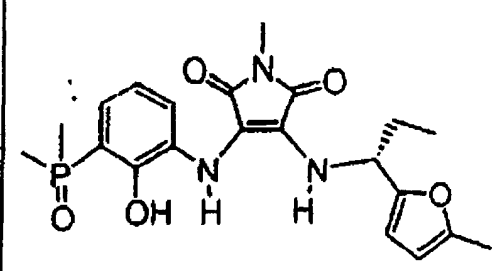
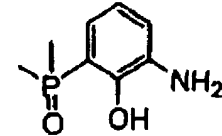
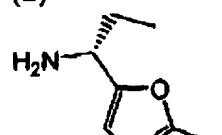
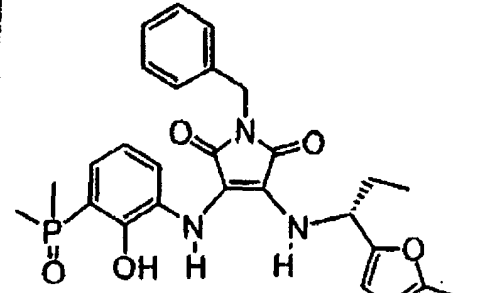
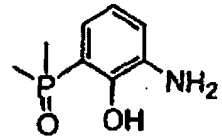
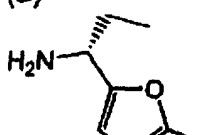
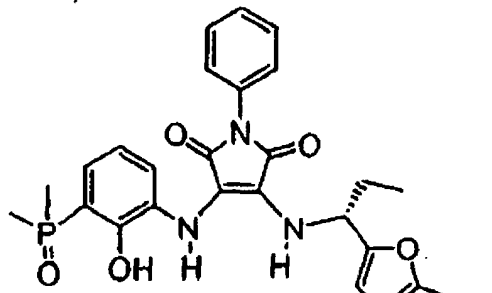
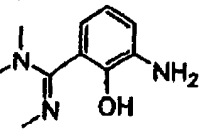
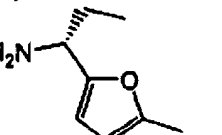
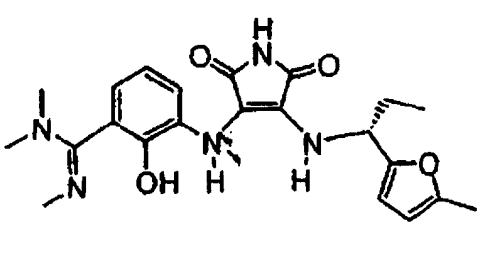
711	(1)  (2) 	41	
712	(1)  (2) 	43	
713	(1)  (2) 	42	
714	(1)  (2) 	40	

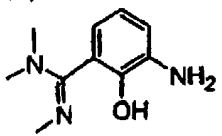
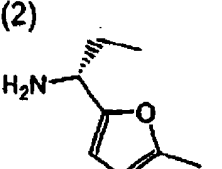
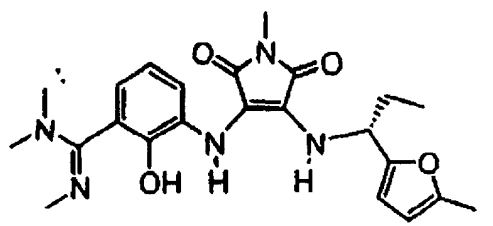
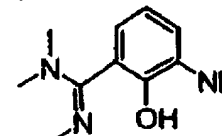
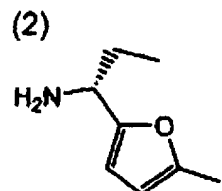
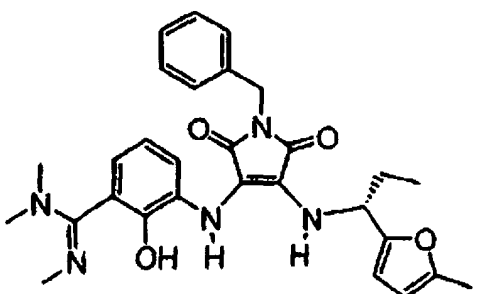
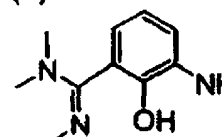
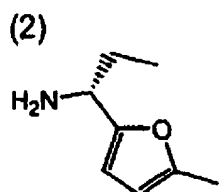
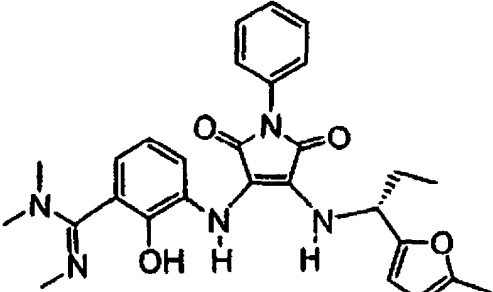
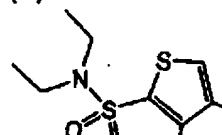
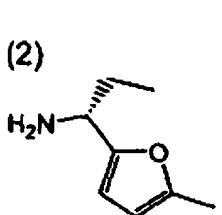
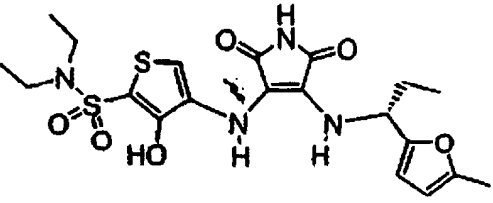
715	(1)  (2) 	41	
716	(1)  (2) 	43	
717	(1)  (2) 	42	
718	(1)  (2) 	40	

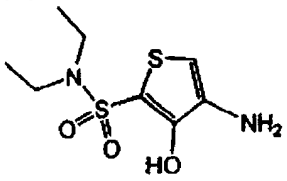
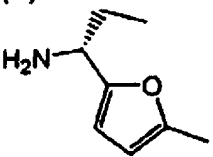
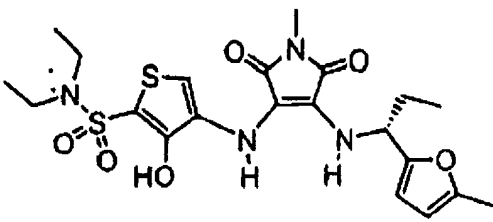
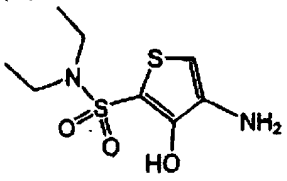
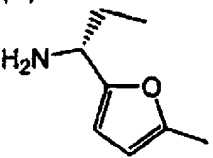
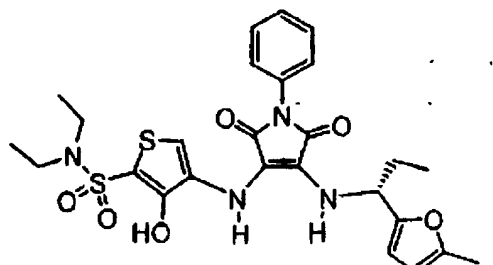
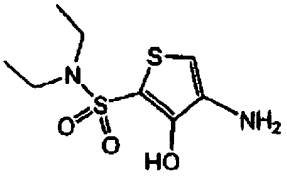
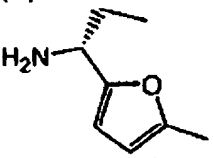
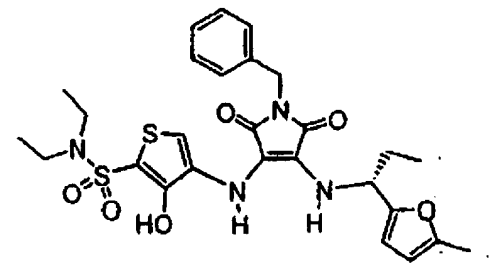
719	(1)  (2) 	41	
720	(1)  (2) 	42	
721	(1)  (2) 	43	
722	(1)  (2) 	40	

723	(1)  (2) 	41	
724	(1)  (2) 	43	
725	(1)  (2) 	42	
726	(1)  (2) 	43	

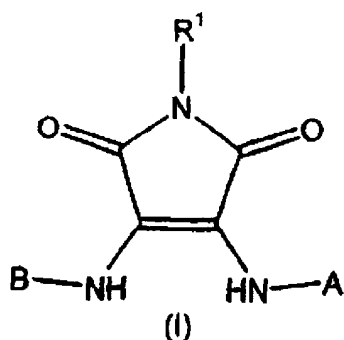
727	(1)  (2) 	41	
728	(1)  (2) 	40	
729	(1)  (2) 	42	
730	(1)  (2) 	40	

731	(1)  (2) 	41	
732	(1)  (2) 	43	
733	(1)  (2) 	42	
734	(1)  (2) 	40	

735	(1)  (2) 	41	
736	(1)  (2) 	43	
737	(1)  (2) 	42	
738	(1)  (2) 	40	

739	(1)  (2) 	41	
740	(1)  (2) 	42	
741	(1)  (2) 	43	

本发明的另一实施方案涉及式 (I) 化合物:



或其可药用的盐或溶剂化物，其中：

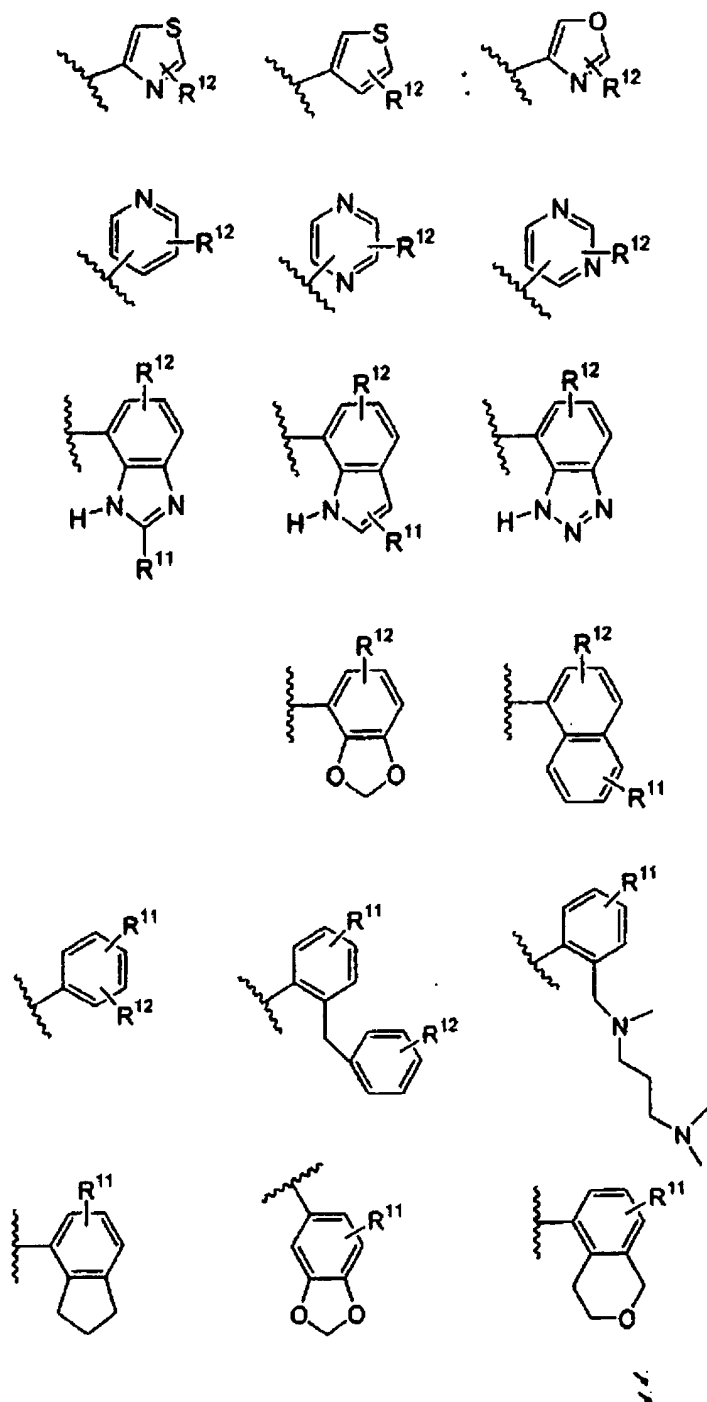
R^1 是选自：H，芳基，杂芳基，烷基，芳烷基，杂芳基烷基，环烷基，杂环烷基，环烷基烷基和杂环烷基烷基；它们可任选地被选自以下

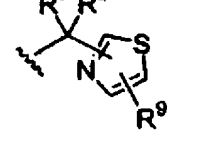
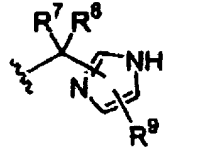
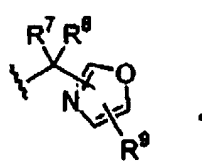
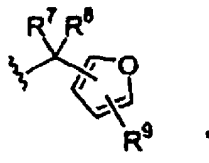
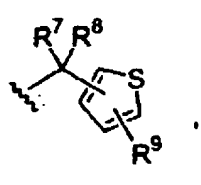
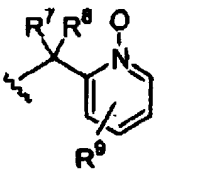
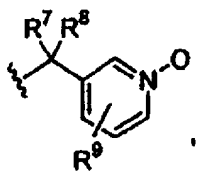
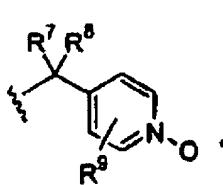
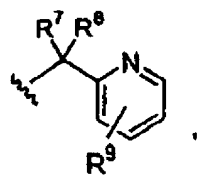
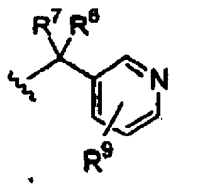
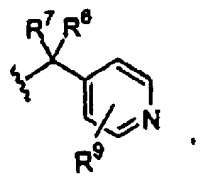
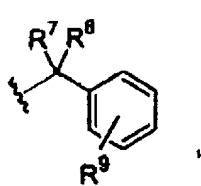
5 下基团的一个或多个取代基取代：

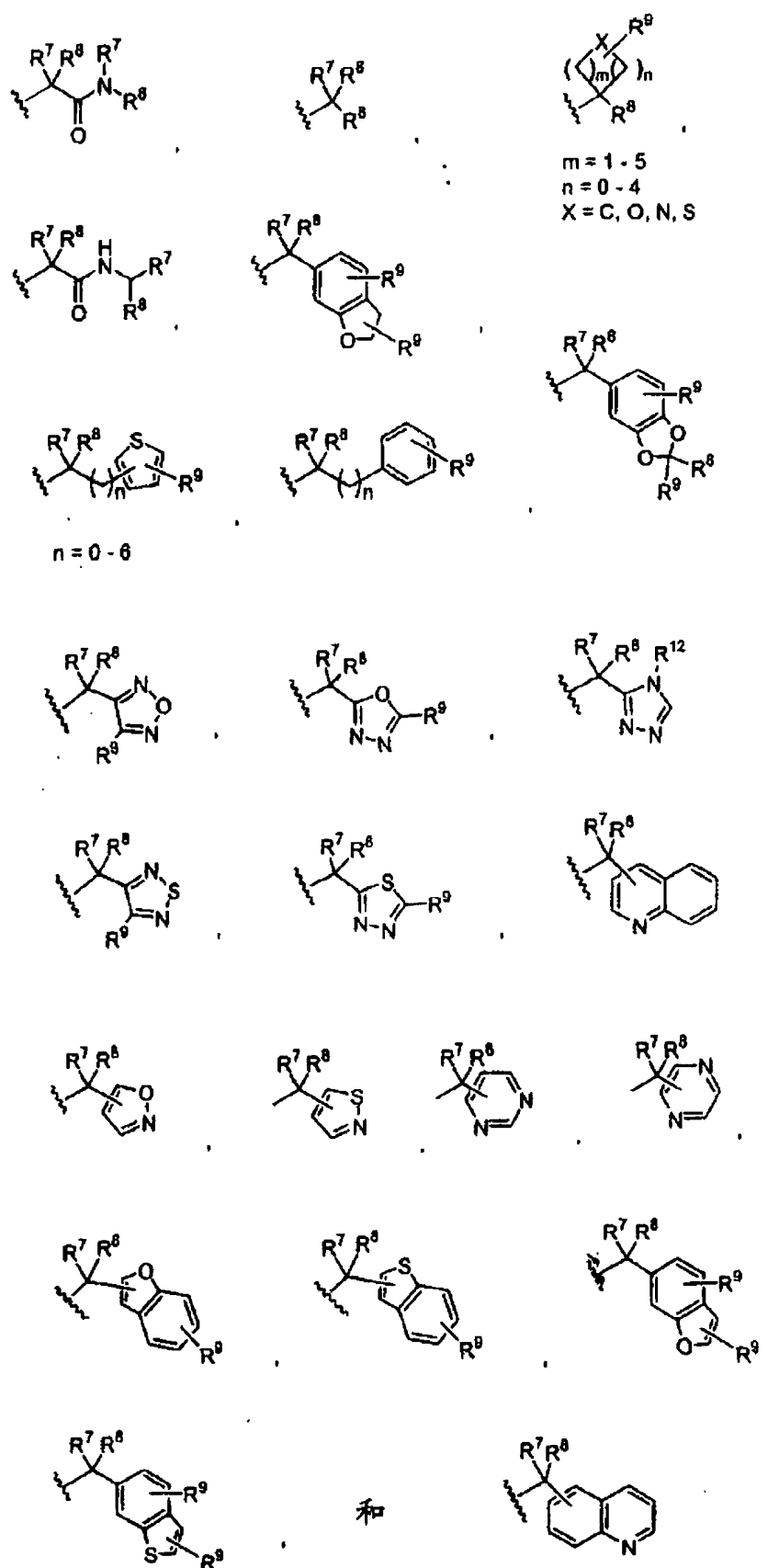
- a) H,
- b) 卤素,
- c) CF_3 ,
- d) COR^{13} ,
- e) OH,
- f) $NR^{13}R^{14}$,
- g) NO_2 ,
- h) 氰基,
- i) $-Si(烷基)$,
- j) $-Si(芳基)$,
- k) SO_2OR^{13} ,
- l) CO_2R^{13} ,
- m) $CONR^{13}R^{14}$,
- n) $SO_2NR^{13}R^{14}$,
- o) SO_2R^{13} ,
- p) $-OR^{13}$,
- r) $-NR^{13}R^{14}$,
- s) $-O(C=O)R^{13}$,
- t) $-O(C=O)NR^{13}R^{14}$,
- u) $-NR^{13}COR^{14}$ 和

v) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

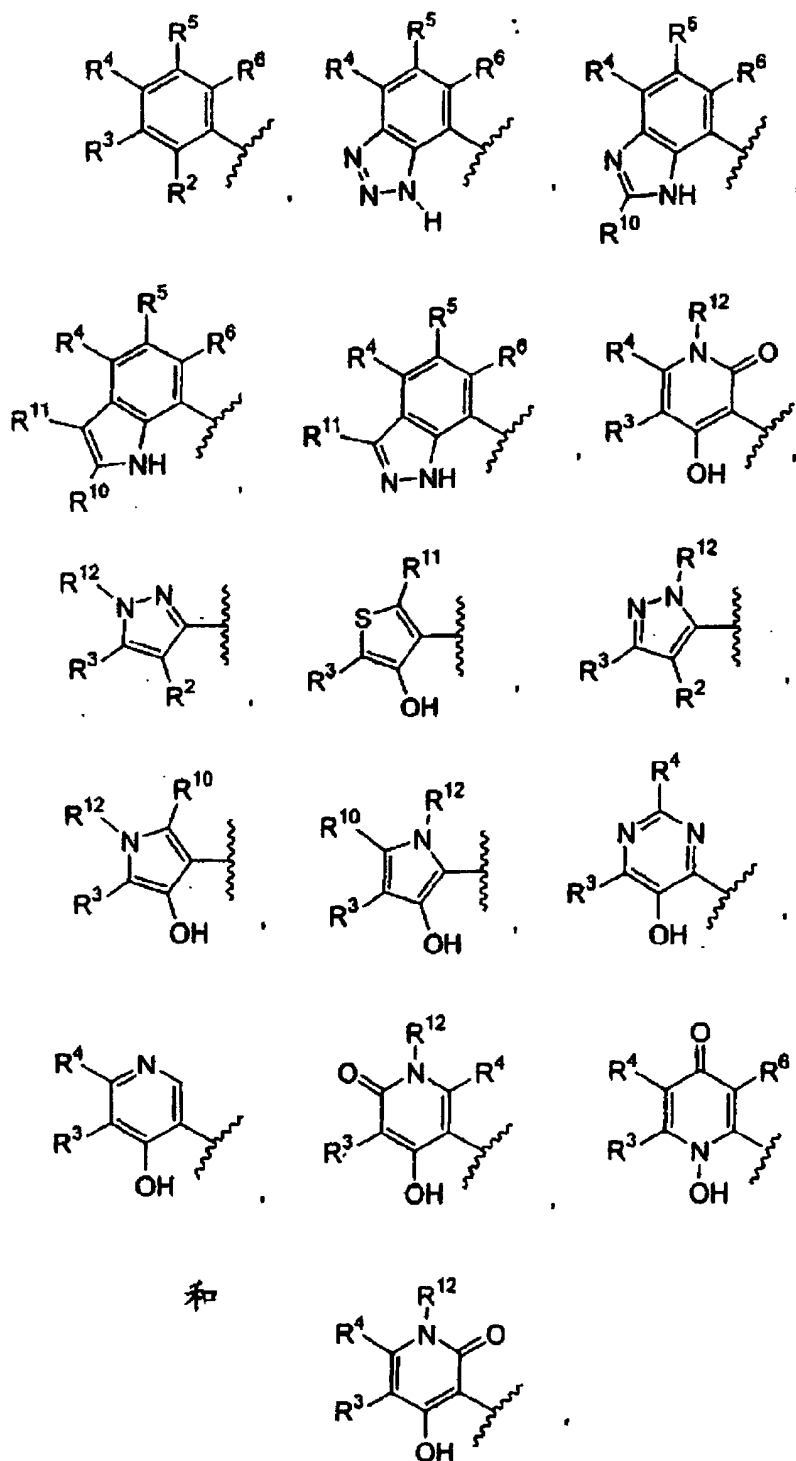
A 是选自以下基团:







B 是选自以下基团的任选取代的芳基或杂芳基:



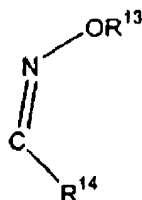
其中:

R^2 是选自氢、OH、C(O)OH、SH、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NHC(O)R^{13}$ 、 $NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、
 5 $NHSO_2R^{13}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、C(O) $NR^{13}R^{14}$ 、C(O)NHO R^{13} 、C(O) $NR^{13}OH$ 、OC(O) R^{13} 和

任选取代的碳环或杂环酸性官能基,条件是,如果 R^2 是 $SO_2NR^{13}R^{14}$, 则 R^{13} 和 R^{14} 中至少一个必须是氧;

R^3 和 R^4 独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、OH、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $SO(t)NR^{13}R^{14}$ 、 $SO(t)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、

5



氰基、任选取代的芳基和杂芳基,其中在任选取代的基团上的取代基独立地选自构成 R^9 取代基的基团;

10 R^5 和 R^6 独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $SO(t)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、氰基以及任选取代的芳基或杂芳基,其中在任选取代的基团上的取代基独立地选自构成 R^9 取代基的基团;

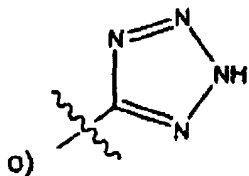
15 R^7 和 R^8 相同或不同,独立地选自 H,任选取代的或未被取代的烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、 CO_2R^{13} 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、氰烷基、炔基、链烯基、炔基烷基、链烯基烷基和环烯基,其中在被取代的基团上的取代基是选自以下基团:

- a) H,
- b) 氧,
- c) CF_3 ,
- d) COR^{13} ,
- e) OH,
- f) $NR^{13}R^{14}$,
- g) NO_2 ,
- h) 氰基,
- i) $-Si(\text{烷基})$,
- j) $-Si(\text{芳基})$,
- k) SO_2OR^{13} ,

- l) CO_2R^{13} ,
- m) $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,
- n) $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- o) SO_2R^{13} ,
- p) $-\text{OR}^{13}$,
- r) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- s) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$,
- t) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- u) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 和
- v) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

各 R^9 独立地选自以下基团:

- a) R^{13} ;
- b) 卤素;
- c) $-\text{CF}_3$;
- d) $-\text{COR}^{13}$;
- e) $-\text{OR}^{13}$;
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
- g) $-\text{NO}_2$;
- h) $-\text{CN}$;
- i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$;
- j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$;
- l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;
- m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;
- n) CO_2R^{13} , 和



- 5 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢, 卤素, CF_3 , OCF_3 , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, OH , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, SH , $\text{SO}(\text{t})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, SO_2R^{13} , $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$,

$\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和氰基;

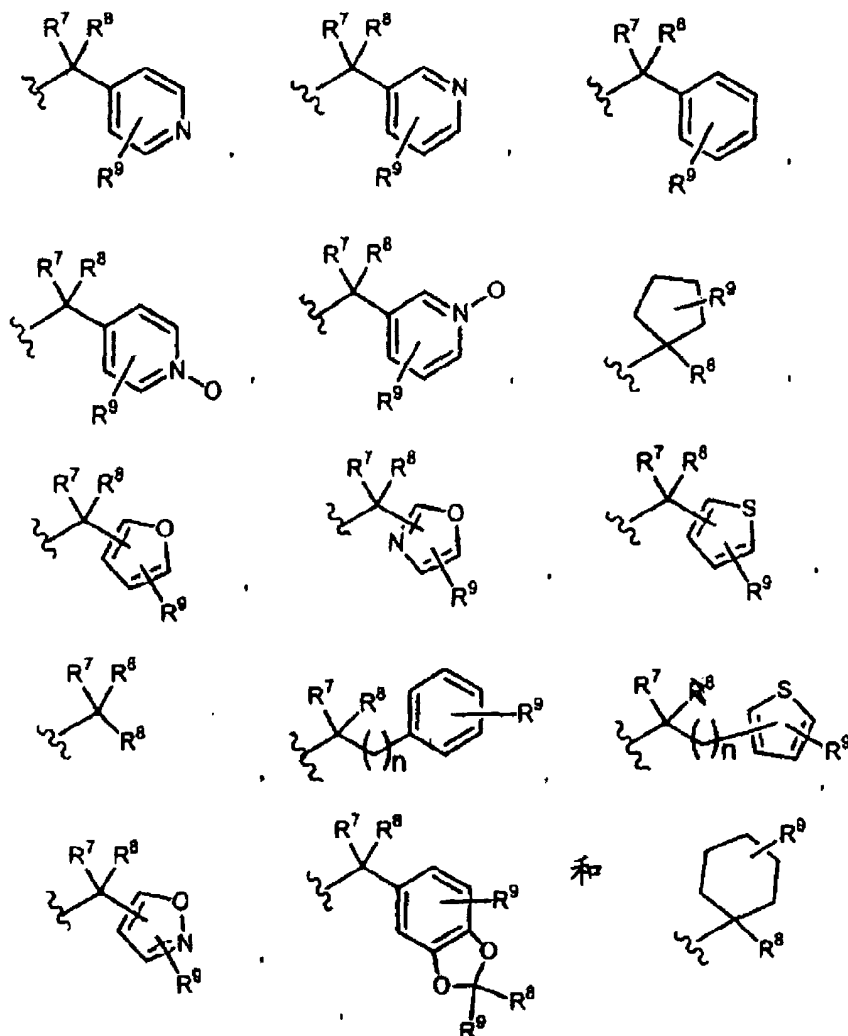
R^{12} 是氢, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, 或是任选取代的芳基、杂芳基、芳烷基、环烷基、烷基、环烷基烷基或杂芳基烷基;

R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 各自独立地选自 H, 任选取代的或未被取代的烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基和氟烷基, 或者 R^{13} 和 R^{14} 合起来形成一个含有 1-2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的任选取代的 3-7 元杂环, 其中在任选取代的基团上的取代基是选自 H、烷基、芳基、芳烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、羰基和卤素;

10 t 是 1 或 2。

本发明的另一实施方案涉及前述实施方案中所述的化合物, 其中:

A 是选自以下基团:



其中:

R^7 是选自 H、 CF_3 、氟烷基、烷基、环烷基、

R^8 是选自 H、烷基或氟烷基,

5 R^9 是选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、烷基或氟烷基。

虽然已经和上述具体实施方案一道对本发明作了描述,但是对于本领域的普通技术人员,显然可以作出很多替换、修改和变动。所有这些替换、修改和变动都属于本发明的精神和范围之内。