

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01814613.9

[51] Int. Cl.

C07D 277/42 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 263/48 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 2 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 100369903C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.6.28 [21] 申请号 01814613.9

[30] 优先权

[32] 2000. 6. 30 [33] JP [31] 198074/00

[86] 国际申请 PCT/JP2001/005540 2001. 6. 28

[87] 国际公布 WO2002/002542 日 2002. 1. 10

[85] 进入国家阶段日期 2003. 2. 24

[73] 专利权人 大日本住友制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 藤原范雄 藤田一司 安德富士雄
菅泽敏成 川上肇

[56] 参考文献

WO0132604A 2001. 5. 10

审查员 周子文

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 郭广迅

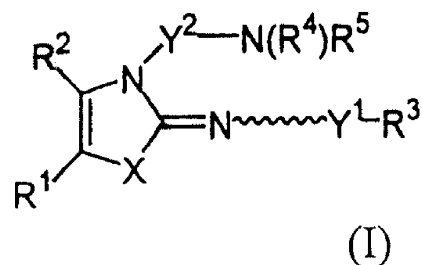
权利要求书 2 页 说明书 194 页

[54] 发明名称

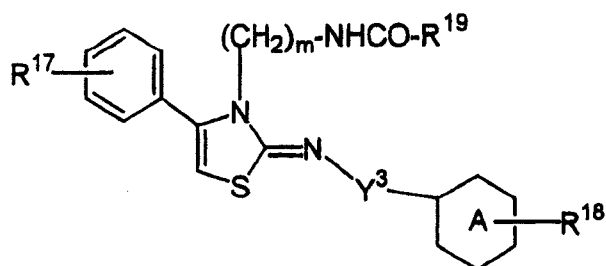
五元环化合物

[57] 摘要

一种下式表示的五元环化合物或其盐：其中 X 代表氧原子或硫原子，R¹代表氢原子、取代或未取代的烷基等；R²代表氢原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基等；Y¹代表单一的键、取代或未取代的亚烷基、-CO(CH₂)_n-等，波浪线指(E)-构型或(Z)-构型，R³代表取代或未取代的芳基等，Y²代表取代或未取代的亚烷基等，R⁴代表氢原子、取代或未取代的链烷酰基、取代或未取代的烷基等，R⁵代表氢原子等，它们抑制白细胞如嗜酸性粒细胞和淋巴细胞的浸润，因而用于治疗不同类型的炎症。



1. 下式的五元环化合物:



其中环 A 是苯环或吡啶环,

m 是 2 或 3,

Y^3 是直接键或羰基,

R^{17} 的数目是 1 或 2, 并且各 R^{17} 独立选自卤原子、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基、吗啉代和亚甲二氧基,

R^{18} 的数目是 1 或 2, 并且各 R^{18} 独立选自卤原子、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基和羟基,

R^{19} 是 C_1 - C_4 烷基; 由羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、一-或二(C_1 - C_4 烷基)氨基、吗啉代或羧基取代的 C_1 - C_4 烷基; C_1 - C_4 烷基氨基; 或由羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、一-或二(C_1 - C_4 烷基)氨基、吗啉代或羧基取代的 C_1 - C_4 烷基氨基, 条件是当 Y^3 是直接键时, R^{19} 不是甲基,

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的五元环化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 A 是苯环, (i) Y^3 是直接键并且 R^{19} 是 C_1 - C_4 烷基氨基, 或(ii) Y^3 是羰基并且 R^{19} 是 C_1 - C_4 烷基。

3. 根据权利要求 1 的五元环化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 A 是苯环, Y^3 是直接键, 以及 R^{19} 是 C_1 - C_4 烷基氨基。

4. 根据权利要求 1 的五元环化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{17} 是吗啉代。

5. 根据权利要求 1 的五元环化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 A 是苯环, Y^3 是直接键, R^{19} 是 C_1 - C_4 烷基氨基, 以及 R^{17} 是吗啉代。

6. 根据权利要求1-5中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{18} 是氟原子。

7. 一种药物, 该药物包含权利要求1-6中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐。

8. 权利要求1-6中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗炎症的药物中的用途。

9. 权利要求1-6中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗自身免疫炎症或变应反应炎症的药物中的用途。

五元环化合物

技术领域

本发明涉及新的五元环化合物或其盐以及其临床用途。更确切地说，本发明涉及新的五元环化合物或其盐，该五元环化合物或其盐在体内结合 L-苏-3-(3,4-二羟基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]丝氨酸吡咯烷酰胺的特异性结合位点并通过白细胞如嗜酸性粒细胞或淋巴细胞抑制浸润，从而用于治疗多种炎症，以及涉及该五元环化合物或其盐的药用组合物。

背景技术

通过患有变应性哮喘的病人吸入变应原诱发速发性哮喘反应(IAR)的方法已用作支气管哮喘中呼吸窘迫的实验性模型。即，当患有变应性哮喘的病人吸入变应原后，大约 20 分钟后病人出现哮喘反应(支气管缩小)，2 小时以后所述症状恢复到原来状态。然后继续观察有速发性哮喘反应的病人，确定大约有一半速发性哮喘反应的病人在 6-10 小时后又出现支气管缩小，此称为迟发性哮喘反应(LAR)(参阅 Booji-Noord, H,等, J. Allergy Clin. Immunol., 48, 344-354, 1971)。在迟发性哮喘反应中，支气管缩小持续长的时间并伴随有肺过度扩张，但是皮质类固醇可以强烈地抑制此反应。从以上实事中已公认以上由变应原诱发的上述支气管哮喘是对于严重支气管哮喘的类固醇依赖性呼吸窘迫重要的临床模型。已认为速发性哮喘反应是由 IgE 抗体激活肥大细胞引起的 I 型变应反应，同样认为迟发性哮喘反应是 T 淋巴细胞和嗜酸性粒细胞诱导的变应反应(嗜酸细胞性炎症)。很清楚在变应性鼻炎或特应性皮炎中也诱发这些速发性哮喘反应和迟发性哮喘反应(参阅 OKUDAIRA Hirokazu, medicina 34,第 200-203 页

(1997))。另外,已有报道在患有支气管哮喘的病人中,在过敏原诱导的迟发性哮喘反应期间支气管肺泡的嗜酸性粒细胞增多(参阅 De Monchy, J. G.,等, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131, 373-376 (1985))。从许多患有支气管哮喘的病病人的末梢血和痰中嗜酸性粒细胞增加、在死于哮喘的病人肺组织内嗜酸细胞大量浸润以及碱性大分子蛋白(MBP)在支气管壁和病人的粘液团块(其是由嗜酸性粒细胞产生的组织毒性蛋白)中沉积中得知一些由嗜酸性粒细胞产生的产物在伴随有迟发性哮喘反应的支气管上皮损伤中起重要的作用(参阅 Filley, W. V.,等, *Lancet*. 2(8288), 11-6 (1982))。

目前,认为发生支气管哮喘的概念已从单纯可逆性支气管痉挛扩展为慢性炎症性疾病,根据这个概念的改变,治疗其的方法也发生了变化。在1995年,国家卫生心、肺、血液协会的美国国立研究所(NIH/NHLBI)和WHO宣布了Global Initiative for Asthma (GINA)用于控制和预防哮喘,它是用于支气管哮喘病人治疗的国际化指导原则。正如以上所提及的,一直到最近,认为支气管哮喘是其中有IgE抗体参与的I型变应反应,根据在其病因机理中肥大细胞的作用已开发出治疗其的药物。然而,目前正如在NIH/NHLBI中叙述的观点,将支气管哮喘定义为气管的炎症性疾病并认为支气管哮喘作为主要由嗜酸性粒细胞/T淋巴细胞的炎症细胞诱导的气管炎症,是“慢性上皮脱皮的嗜酸性粒细胞浸润的支气管感染”(参阅 Miwa MISAWA, *Folia Pharmacologica Japonica*, 111, 193-194 (1998))。在以上所提及的GINA中,在欧洲和美国已主要使用常规的方法治疗哮喘,通常将吸入皮质类固醇作为主要选择。根据这个指导原则,在日本制定了以吸入皮质类固醇为基础疗法的治疗哮喘的指导原则(参阅 Sohei MAKINO 编辑的 *Japanese Society of Allergology*, 治疗变应性疾病的指导原则,第3-65页,生命科学医学 (1995))。

认为皮质类固醇是对于严重的支气管哮喘和特应性皮炎的唯一药物,它们显示出其很强的疗效以及付作用如高血压、糖尿病、肥胖、

免疫抑制、白内障、精神紊乱、皮肤松弛等。为了减少此类类固醇的全身性付作用，已研制出了吸入性皮质类固醇，但是很难证实通过吸入给予的皮质类固醇不在全身循环并担心不能消除皮质类固醇固有的付作用。最近在欧洲和美国已报道了吸入皮质类固醇后的付作用，美国 FDA 发文警告用于治疗支气管哮喘的吸入皮质类固醇和用于治疗变应性鼻炎的鼻吸入皮质类固醇的危险的付作用(Konig, P., *Allergol. Int.*, 49, 1-6 (2000))。

如上所述，由嗜酸性粒细胞浸润到损坏部位不仅在支气管哮喘的迟发性反应中，也在变应性皮炎或鼻炎的发作和加重中起重要作用。但是，仅有皮质类固醇是通过抑制嗜酸性粒细胞的浸润和活化用于治疗变应性疾病，如支气管哮喘的特效药物，在临床上希望开发抗炎药物，该药物可以代替皮质类固醇，有较少的付作用并且可以口服。例如已经进行了开发用于抑制嗜酸性粒细胞浸润的药物，抗体中和白细胞介素-5-(抗-IL-5 中和抗体)，其诱导嗜酸性粒细胞前体的增殖、分化、成熟嗜酸性粒细胞残余物的扩散(参阅，Garlisi, C.G., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 12, 81-85 (1999))，极迟抗原 4 (VLA-4)的低分子抑制剂，其是一种对嗜酸性粒细胞有特异性的粘着因子(参阅，Haworth, D., 等, *Br. J. Pharmacol.*, 126, 1751-1760 (1999))，对抗 CCR3 的低分子拮抗剂，eotaxin 受体，其是对嗜酸性粒细胞有特异性的趋化因子并诱导嗜酸性粒细胞迁移(参阅，Wells, T. N. C., 等, *Inflammation Res.*, 48, 353-62 (1999))的试验，但是它们仍不能代替皮质类固醇。

另一方面，已知 L-苏-3-(3,4-二羟基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]丝氨酸吡咯烷酰胺已显示出对嗜酸性粒细胞迁移的抑制作用(参阅，Sugasawa, T.和 Morooka, S., *细胞和分子生物学最新进展*, 3, 223-227, Peeters Press, Leuven, Belgium (1992), Sugawara, T.等, *J. Biol. Chem.*, 272, 21244-21252(1997), WO 98/26065)。所述 L-苏-3-(3,4-二羟基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]丝氨酸吡咯烷酰胺在体内的特异性结合位点是受体样膜蛋白并称为 SMBS 蛋白(SMBP)(参阅，Sugasawa T.等,

J. Biol. Chem., 267, 21244-21252 (1997), WO 98/26065)。

因此，如果通过连接到所述 SMBS 蛋白可以抑制嗜酸性粒细胞的迁移，它将可能治疗变应性疾病如哮喘等。

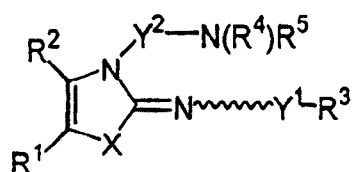
本发明的公开

本发明的目的是提供用作通过抑制白细胞如嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等的浸润治疗各种炎症的药物的化合物的化合物，并提供含有该化合物的药用组合物。

为了解决以上问题，本发明人已进行了深入细致地研究并已发现 SMBS 出现在大鼠的肺粘膜上。结合此事实以及 L-苏-3-(3,4-二羟基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]丝氨酸吡咯烷酰胺和 [125 I]碘代氰基 pindorole 可以结合在一起报道(参阅, Sugasawa T.等, J. Biol. Chem., 272, 21244-21252 (1997), WO 98/26065), 本发明人已经创立了新的用于测定对迟发性反应发作抑制作用的方法并使用所述方法筛选了许多化合物，最后发现某些五元环化合物可以结合到 SMBS 上并可以抑制白细胞如嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等的浸润而最终完成了本发明。

本发明涉及：

[1] 一种下式的五元环化合物



其中 X 是氧原子或硫原子，

R^1 是氢原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基，或取代或未取代的杂单环或杂双环基团，

R^2 是氢原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂单环或杂双环基团或-CON(R^6) R^7 ，

R^6 是氢原子, 或取代或未取代的烷基,

R^7 是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂单环基团, 或取代或未取代的烷基, 或者 $-N(R^6)R^7$ 可以是环亚氨基,

Y^1 是直接键、取代或未取代的亚烷基、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CSNH}(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n-$,

n 是从 0-5 的一个整数,

波浪线是指(E)-构型或(Z)-构型,

R^3 是氢原子、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂单环基团、取代或未取代的杂双环基团, 或取代或未取代的环烷基,

Y^2 是取代或未取代的亚烷基或亚链烯基,

R^4 是氢原子、取代或未取代的链烷酰基、取代或未取代的烷基、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CSN}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ 、环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂单环基团、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$,

R^5 是氢原子, 或取代或未取代的烷基, 或者 $-N(\text{R}^4)\text{R}^5$ 可以是环亚氨基,

R^8 是取代或未取代的烷基、环烷基、取代或未取代的芳基, 或取代或未取代的杂单环基团,

R^9 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基, 或取代或未取代的杂单环基团,

R^{10} 是环烷基、取代或未取代的芳基, 或取代或未取代的杂单环基团,

R^{11} 是氢原子或烷基,

R^{12} 是氢原子、取代或未取代的烷基、环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基羰基, 或取代或未取代的杂单环基团, 或者 $-N(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 可以是环亚氨基,

R^{13} 是氢原子或烷基,

R^{14} 是氢原子、取代或未取代的烷基、环烷基、取代或未取代的

芳基、取代或未取代的芳基羰基，或取代或未取代的杂单环基团，或者 $-N(R^{13})R^{14}$ 可以是环亚氨基，

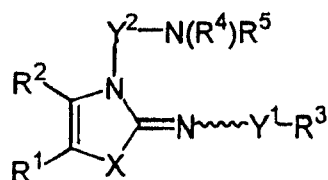
R^{15} 是氢原子或烷基，

R^{16} 是氢原子或取代或未取代的烷基，或者 $-N(R^{15})R^{16}$ 可以是环亚氨基，

或其药学上可接受的盐或其前体药物。

[2] 根据以上[1]的五元环化合物，或其药学上可接受的盐或其前体药物，条件是当 Y^1 是直接键时，则 $-N(R^4)R^5$ 既不是氨基，也不是二烷基氨基，也不是乙酰氨基。

[3] 根据以上[1]的五元环化合物，它是下式的化合物



其中 X 是氧原子或硫原子，

R^1 是氢原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基，或取代或未取代的杂双环基团，

R^2 是氢原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基，或取代或未取代的杂双环基团，

Y^1 是直接键、取代或未取代的亚烷基、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ (n 是0-5的一个整数)，

波浪线指(E)-构型或(Z)-构型，

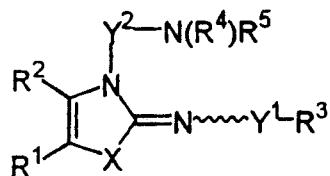
R^3 是取代或未取代的芳基、取代或未取代的5-或6-元杂单环基团，或取代或未取代的杂双环基团，

Y^2 是取代或未取代的亚烷基或亚链烯基，

R^4 是氢原子、链烷酰基、芳酰基、取代或未取代的烷基、烷基氨基甲酰基、烷氧基羰基、烷基氨基硫代羰基、烷基磺酰基，或取代或未取代的芳基磺酰基，

R^5 是氢原子、取代或未取代的烷基，
或其药学上可接受的盐或其前体药物。

[4] 根据以上[1]的五元环化合物，它是下式的化合物



其中 X 是氧原子或硫原子，

R^1 是氢原子；烷基；由羟基、卤原子或氨基取代的烷基；芳基；由一个或更多个选自以下的基团取代的芳基：烷氧基、卤素取代的烷氧基、羟基、卤原子、氰基、氨基、一-或二-(烷基)氨基、任选具有氧原子或氮原子作为形成环的杂原子的 5-或 6-元环亚氨基、硝基、烷基、由卤原子或羟基取代的烷基、环烷基、环烷基取代的烷基、亚甲二氧基、亚乙基二氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二(烷基)氨基甲酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二(烷基)氨基磺酰基、芳基和由烷基、烷氧基、卤原子或羟基取代的芳基；由苯环与含有 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-或 6-元杂环基团稠合形成的杂双环基团；或由苯环与由烷基、烷氧基、卤原子或羟基取代的并含有 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-或 6-元杂环基团稠合形成的杂双环基团，

R^2 是氢原子；烷基；由羟基、卤原子或氨基取代的烷基；芳基；由一个或更多个选自以下的基团取代的芳基：烷氧基、卤素取代的烷氧基、羟基、卤原子、氰基、氨基、一-或二-(烷基)氨基、任选具有氧原子或氮原子作为形成环的杂原子的 5-或 6-元环亚氨基、硝基、烷基、由卤原子或羟基取代的烷基、环烷基、环烷基取代的烷基、亚甲二氧基、亚乙基二氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二(烷基)氨基甲酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷

基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二-(烷基)氨基磺酰基、芳基和由烷基、烷氧基、卤原子或羟基取代的芳基；由苯环与含有 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-或 6-元杂环基团稠合形成的杂双环基团；或由苯环与由烷基、烷氧基、卤原子或羟基取代的并含有 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-或 6-元杂环基团稠合形成的杂双环基团，

Y^1 是直接键；直链或支链 C_1-C_5 亚烷基；由羟基、卤原子或氨基取代的直链或支链 C_1-C_5 亚烷基； $-CO(CH_2)_n-$ ； $-SO_2(CH_2)_n-$ (n 是 0-5 的一个整数)，

R^3 是芳基；由一个或更多个选自以下的基团取代的芳基：烷氧基、卤素取代的烷氧基、羟基、卤原子、氰基、氨基、一-或二-(烷基)氨基、硝基、烷基、由卤原子或羟基取代的烷基、环烷基、环烷基取代的烷基、亚甲二氧基、亚乙基二氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二-(烷基)氨基甲酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二-(烷基)氨基磺酰基、芳基和由烷基、烷氧基、卤原子或羟基取代的芳基；含有 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-或 6-元杂单环基团；由烷基、烷氧基、卤原子或羟基取代的并含有 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-或 6-元杂单环基团；由苯环与含有 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-或 6-元杂环基团稠合形成的杂双环基团；或由苯环与由烷基、烷氧基、卤原子或羟基取代的并含有 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-或 6-元杂环基团稠合形成的杂双环基团，

Y^2 是直链或支链 C_2-C_5 亚烷基；由羟基、烷氧基、卤原子、氨基或链烷酰基氨基取代的直链或支链 C_2-C_5 亚烷基；或直链或支链 C_3-C_5 亚链烯基，

R^4 是氢原子；链烷酰基；芳酰基；烷基；由羟基、烷氧基、卤原子或氨基取代的烷基；烷基氨基甲酰基；烷氧基羰基；烷基氨基

硫代羰基；烷基磺酰基；芳基磺酰基；或烷基取代的芳基磺酰基，

R^5 是氢；烷基；或由羟基、卤原子或氨基取代的烷基，
或其药学上可接受的盐或其前体药物。

[5] 根据以上[1]-[4]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物，其中 X 是硫原子。

[6] 根据以上[1]-[5]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物，其中 R^1 是氢原子。

[7] 根据以上[1]-[6]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物，其中 R^2 是取代的或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂单环或杂双环基团、 $-\text{CON}(\text{R}^6)\text{R}^7$ ，或取代或未取代的杂环羰基。

[8] 根据以上[1]-[6]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物，其中 R^2 是取代或未取代的芳基。

[9] 根据以上[1]-[8]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物，其中 Y^1 是取代的或未取代的亚烷基、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CSNH}(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n-$ 。

[10] 根据以上[1]-[8]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物，其中 Y^1 是直接键、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONH}-$ 或 $-\text{COO}-$ 。

[11] 根据以上[1]-[8]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物，其中 Y^1 是直接键或 $-\text{CO}-$ 。

[12] 根据以上[1]-[11]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物，其中 R^3 是取代或未取代的芳基，或取代或未取代的杂单环基团。

[13] 根据以上[1]-[12]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物，其中波浪线指(Z)-构型。

[14] 根据以上[1]-[13]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物，其中 Y^2 是亚乙基或三亚甲基。

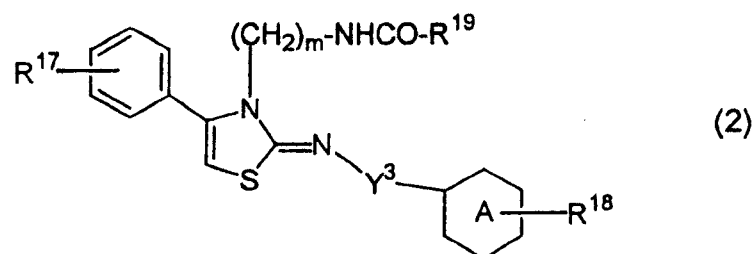
[15] 根据以上[1]-[14]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的

盐或其前体药物, 其中 R^4 是取代或未取代的链烷酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氨基甲酰基、取代或未取代的烷基氨基硫代羰基, 或取代或未取代的烷氧基羰基。

[16] 根据以上[1]-[14]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物, 其中 R^4 是取代或未取代的链烷酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氨基甲酰基。

[17] 根据以上[1]-[15]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物, 其中 R^5 是氢原子。

[18] 根据以上[1]的五元环化合物, 它是下式(2)的化合物:



其中环 A 是苯环或吡啶环,

m 是 2 或 3,

Y^3 是直接键或羰基,

R^{17} 的数目是 1 或 2, 并且各 R^{17} 独立选自卤原子、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基、吗啉代和亚甲二氧基,

R^{18} 的数目是 1 或 2, 并且各 R^{18} 独立选自卤原子、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基和羟基,

R^{19} 是 C_1 - C_4 烷基; 由羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、一-或二(C_1 - C_4 烷基)氨基、吗啉代或羧基取代的 C_1 - C_4 烷基; C_1 - C_4 烷基氨基; 或由羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、一-或二(C_1 - C_4 烷基)氨基、吗啉代或羧基取代的 C_1 - C_4 烷基氨基,

或其药学上可接受的盐或其前体药物。

[19] 根据以上[18]的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物, 条件是当 Y^3 是直接键时, 则 R^{19} 不是甲基。

[20] 根据以上[8]的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物, 其中环 A 是苯环, (i) Y^3 是直接键并且 R^{19} 是 C_1 - C_4 烷基氨基, 或 (ii) Y^3 是羰基并且 R^{19} 是 C_1 - C_4 烷基。

[21] 一种药物, 该药物包含以上[1]-[20]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物。

[22] 一种白细胞浸润抑制剂, 该制剂包含以上[1]-[20]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物。

[23] 一种治疗炎症的药物, 该药物包含以上[1]-[20]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物。

[24] 一种治疗自身免疫炎症或变应反应炎症的药物, 该药物包含以上[1]-[20]中任一项的五元环化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物。

实施本发明的最好的方式

在本说明书中, 每一个取代基的术语的意义如下:

术语“烷基”包括例如直链或支链的 C_1 - C_6 烷基基团如甲基、乙基、正-丙基、2-丙基、正-丁基、2-丁基、3-甲基-2-丙基、1,1-二甲基乙基、正-戊基、正己基等。

“取代的烷基”的取代基包括例如羟基、卤原子、氨基、一-或二(烷基)氨基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、氨基甲酰基、一-或二(烷基)氨基甲酰基、环亚氨基、烷氧基烷氧基、羟基烷氧基、羧基烷氧基、链烷酰基氧基、芳氧基、芳基、芳基羰基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、链烷酰基氨基、烷硫基、环烷基、芳基烷氧基、芳基烷基(烷基)氨基、芳基磺酰基、烷基磺酰基、氨基甲酰基烷氧基、一-或二(烷基)氨基甲酰基烷氧基、芳基磺酰基氨基、芳基氨基甲酰基氨基等(这里所使用的烷基可以由烷氧基、烷氧基羰基、羧基、二烷基氨基、羟基取代, 这里所使用的芳基可以由烷基、烷氧基、卤原子或羟基取代)。所述取代的烷基可以具有一个或更多个相同或不相

同的取代基。例如取代的烷基可以由相同或不相同的 1-3 个基团、优选 1-2 个以上取代基的基团取代的烷基。特别优选的对于 R^4 的取代的烷基的取代基是羟基、烷氧基、一-或二(烷基)氨基、吗啉代、羧基、烷氧基烷氧基、羟基烷氧基、羧基烷氧基等。

“由卤原子或羟基取代的烷基”是由 1 或 3 个选自卤原子如氟、氯、溴、碘等，以及羟基取代的直链或支链 C_1 - C_6 烷基如氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、氯代甲基、溴代甲基、氟代乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟代-1-丙基、3-氟代-2-丙基、4-氟代-1-丁基、4-氟代-2-丁基、3-氟代甲基-2-丙基、1,1-二(氟代甲基)乙基、5-氟代-1-戊基、6-氟代-1-己基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、2-羟基-1-丙基、2,3-二羟基-1-丙基、4-羟基-1-丁基、5-羟基-1-戊基、6-羟基-1-己基等。

“烷氧基”是直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、2-丙氧基、正-丁氧基、1,1-二甲基乙氧基、正-戊氧基、正-己氧基等。

“取代的烷氧基”的取代基是例如对于取代的烷基相同的取代基。

“卤素-取代的烷氧基”是直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基，它由 1-3 个选自氟原子、氯原子、溴原子等卤原子取代，例如氟代甲氧基、二氟代甲氧基、三氟代甲氧基、氯代甲氧基、溴代甲氧基、2-氟代乙氧基、3-氟代丙氧基、4-氟代丁氧基等。

“烷基氨基”是例如由直链或支链 C_1 - C_6 烷基取代的氨基，例如甲基氨基、乙基氨基、正-丙基氨基、2-丙基氨基、正-丁基氨基、2-丁基氨基、1-甲基丙基氨基、1,1-二甲基乙基氨基、正-戊基氨基、正-己基氨基等。

“二烷基氨基”包括例如由 1 或 2 个直链或支链 C_1 - C_6 烷基取代的氨基，例如二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基、二-正-丙基氨基、二-正-丁基氨基等。

“卤原子”是氟、氯、溴和碘，优选的卤原子是氟、氯和溴。

“环烷基”包括例如 C_3 - C_8 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

“取代的环烷基”的取代基是例如烷基、烷氧基、羟基等。

“环烷基烷基”包括由 C_3 - C_8 环烷基取代的直链或支链 C_1 - C_6 烷基，例如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基乙基、环己基甲基、环己基丙基等。

“烷氧基羰基”包括例如直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基羰基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正-丙氧基羰基、2-丙氧基羰基、正-丁氧基羰基、2-丁氧基羰基、1-甲基丙氧基羰基、1,1-二甲基乙氧基羰基、正-戊基氧基羰基、正-己基氧基羰基等。

“链烷酰基”包括例如直链或支链 C_1 - C_7 链烷酰基，如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、新戊酰基、己酰基、庚酰基等。

“取代的链烷酰基”的取代基是例如对于取代的烷基相同的取代基，优选是羟基、烷氧基、环亚氨基、羧基、烷氧基烷氧基、羧基烷氧基、烷氧基羰基、链烷酰基氧基、芳基氧基、芳基、芳基羰基氨基、芳基氨基、氨基、一-或二(烷基)氨基、芳基烷基氨基、芳酰基氨基、链烷酰基氨基、烷硫基、卤原子等。特别优选的取代基是羟基、烷氧基、二烷基氨基、吗啉代、羧基等。“取代的链烷酰基”具有1或3个取代基、优选1或2个选自以上取代基的取代基。

“烷基氨基甲酰基”包括例如直链或支链 C_1 - C_6 烷基-取代的氨基甲酰基，例如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、正-丙基氨基甲酰基、2-丙基氨基甲酰基、正-丁基氨基甲酰基、2-丁基氨基甲酰基、3-甲基-2-丙基氨基甲酰基、1,1-二甲基乙基氨基甲酰基、正-戊基氨基甲酰基、正-己基氨基甲酰基等。

“二烷基氨基甲酰基”包括例如1或2个直链或支链 C_1 - C_6 烷基取代的氨基甲酰基，例如二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、乙基甲基氨基甲酰基、二-正-丙基氨基甲酰基、二-正-丁基氨基甲酰基等。

“烷基硫基”包括例如直链或支链 C_1 - C_6 烷基硫基, 例如甲硫基、乙硫基、正-丙硫基、2-丙硫基、正-丁硫基、2-丁硫基、1-甲基丙硫基、1,1-二甲基乙硫基、正-戊硫基、正-己硫基等。

“烷基亚磺酰基”包括例如直链或支链 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, 例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正-丙基亚磺酰基、2-丙基亚磺酰基、正-丁基亚磺酰基、2-丁基亚磺酰基、1-甲基丙基亚磺酰基、1,1-二甲基乙基亚磺酰基、正-戊基亚磺酰基、正-己基亚磺酰基等。

“烷基磺酰基”包括例如直链或支链 C_1 - C_6 烷基磺酰基, 例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、正-丙基磺酰基、2-丙基磺酰基、正-丁基磺酰基、2-丁基磺酰基、1-甲基丙基磺酰基、1,1-二甲基乙基磺酰基、正-戊基磺酰基、正-己基磺酰基等。

“烷基氨磺酰基”包括例如直链或支链 C_1 - C_6 烷基氨磺酰基, 例如甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、正-丙基氨磺酰基、2-丙基氨磺酰基、正-丁基氨磺酰基、2-丁基氨磺酰基、1-甲基丙基氨磺酰基、1,1-二甲基乙基氨磺酰基、正-戊基氨磺酰基、正-己基氨磺酰基等。

“二烷基氨磺酰基”包括例如由两个直链或支链 C_1 - C_6 烷基取代的磺酰基, 例如二甲基氨磺酰基、二乙基氨磺酰基、乙基甲基氨磺酰基、二-正-丙基氨磺酰基、二-正-丁基氨磺酰基等。

“烷基氨基硫代羰基”包括例如直链或支链 C_1 - C_6 烷基取代的氨基硫代羰基, 例如甲基氨基硫代羰基、乙基氨基硫代羰基、正-丙基氨基硫代羰基、正-丁基氨基硫代羰基、正-戊基氨基硫代羰基、正-己基氨基硫代羰基等。

“亚烷基”包括例如直链或支链 C_1 - C_6 亚烷基基团, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、四亚甲基、1,5-亚戊基、甲基亚乙基、2-甲基亚丙基、2,2-二甲基亚丙基、亚己基等。对于 Y^2 合适的亚烷基的实例是直链或支链 C_2 - C_6 亚烷基, 更优选直链或支链 C_2 - C_4 亚烷基, 更优选亚乙基或亚丙基。

“取代的亚烷基”的取代基是例如羟基、烷氧基、卤原子、氨基、

链烷酰基氨基等，“取代的亚烷基”可以具有 1-3 个取代基，优选 1-2 个选自以上的取代基。可以以如对于取代的亚烷基、2-羟基亚丙基等的实例作为例子。

“亚链烯基”包括例如直链或支链 C_3 - C_6 亚链烯基，例如亚丙烯基、亚丁烯基、2-亚丁烯基、亚戊烯基、2-亚戊烯基、3-亚戊烯基等。

“芳基”包括例如 C_6 - C_{10} 芳基，例如苯基、萘基等，优选的芳基是苯基。

“取代的芳基”包括例如由烷基取代的芳基、烷氧基、卤素取代的烷氧基、羟基、环亚氨基基团、杂环基团、卤原子、羧基、氰基、氨基、一-或二(烷基)氨基、硝基、由卤原子或羟基取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、亚甲二氧基、亚乙基二氧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、一-或二(烷基)氨基甲酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、二烷基氨磺酰基、芳基或由烷基、烷氧基、卤原子或羟基取代的芳基等。优选的取代基是烷基、烷氧基、卤素取代的烷氧基、羟基、环亚氨基基团、杂单环基团、卤原子、由卤原子或羟基取代的烷基、亚甲二氧基等，特别优选的取代基是烷基、烷氧基、卤素取代的烷氧基、羟基、环亚氨基基团、卤原子、亚甲二氧基等。对于 R^1 、 R^2 和 R^3 取代的芳基的合适的取代基是烷氧基、二(烷基)氨基、卤素取代的烷氧基、环亚氨基、卤原子、由卤原子或羟基取代的烷基、亚甲二氧基等，更优选的取代基是 C_1 - C_4 烷氧基、三氟代甲氧基、吗啉代、卤原子、亚甲二氧基等。这些取代的芳基可以具有 1-3 个取代基，优选 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同。

“由选自烷基、烷氧基、卤原子和羟基取代的芳基”包括由一个或更多个基团、优选 1-3 个基团、更优选 1-2 个基团(所述基团可以相同可不相同)取代的 C_6 - C_{10} 芳基(例如苯基、萘基)，所述基团选自直链或支链 C_1 - C_6 烷基如甲基、乙基、正-丙基、2-丙基、正-丁基、2-丁基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正-戊基、正-己基等，直链或

支链 C_1 - C_6 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、正-丁氧基、1,1-二甲基乙氧基、正-戊氧基、正-己氧基等，卤原子如氟、氯、溴、碘等以及羟基。特别是4-甲基苯基、2-甲基苯基、4-(正-丙基)苯基、4-(2-丙基)苯基、4-(正-丁基)苯基、4-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-(正-丙氧基)苯基、4-(正-丁氧基)苯基、4-溴代苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氯苯基、4-羟基苯基、2-羟基苯基等可以作为实例。

“环亚氨基”包括例如任选具有另一个氧原子或氮原子作为形成环的杂原子的5-或6-元环亚氨基基团，例如吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代等。对于 $-N(R^6)R^7$ 的环亚氨基可以是任选具有另一个氧原子或氮原子作为形成环(所述环可以与苯环稠合)的杂原子的5-或6-元环亚氨基基团，例如苯并哌啶子基、苯并吡咯烷基、苯并吗啉代等。

“杂单环基团”包括含有1-3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的5-或6-元杂环基团，条件是不同时含有氧原子和硫原子，例如芳族杂环基团如噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基等，以及非芳族杂环基团如二氧戊环基、吡喃基、二噁烷基等。杂单环基团优选是芳族杂环基团，特别优选吡啶基。

“杂双环基团”是稠合的杂环基团，其中含有1-3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子(其中不应同时含有氧原子和硫原子)的5-或6-元杂环基团和苯环被稠合，例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基等。

“取代的杂单环基团”和“取代的杂双环基团”的取代基是烷基、烷氧基、卤原子、羟基等。所述被取代的杂单环基团可以具有1-3个、优选1-2个取代基，所述取代基可以相同或不相同。

“芳酰基”包括例如 C_7 - C_{11} 芳酰基，例如苯甲酰基、萘甲酰基等。

“前体药物”表示一种化合物，该化合物可以在生物体内水解并

转变为本发明的五元环化合物。本发明的前体药物包括任何可以通过本领域制备前体药物的常规方法制备的化合物。例如，当本发明的五元环化合物具有在生物体内容易水解的羧基或氨基时，则其中这些基团被衍生为酯基或酰胺基的化合物就是其前体药物。当所述五元环化合物具有羧基时，则其中所述羧基转变为烷基如甲基、乙基等，烷基氧基烷基如甲基氧基甲基、乙基氧基甲基、2-甲基氧基乙基、2-甲基氧基乙基氧基甲基等，酰氧基甲基如新戊酰氧基甲基、乙酰氧基甲基、环己基乙酰氧基甲基、1-甲基环己基羧基氧基甲基等，烷氧基羧基烷基如乙基氧基羧基氧基-1-乙基等，或环烷基氧基羧基烷基如环己基氧基羧基氧基-1-乙基等的化合物是其前体药物。当所述五元环化合物具有氨基时，则其中所述氨基转变为乙酰胺基团的化合物就是其前体药物。

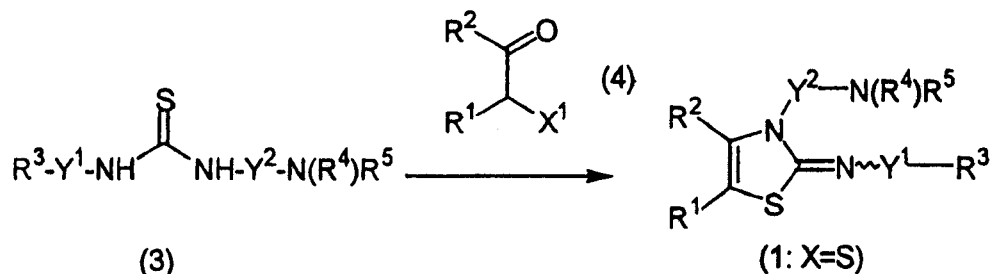
本发明的式(1)五元环化合物可以转变为其药学上可接受的盐。所述药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。所述酸加成盐可以是例如与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸等所成的盐，与有机酸如柠檬酸、草酸、苹果酸、酒石酸、富马酸、马来酸所成等的盐，碱加成盐可以是例如与无机碱所成的盐如钠盐、钾盐等，与有机碱所成的盐如与麦格鲁明或三羟甲基氨基甲烷等所成的盐。

包括在本发明范围内的化合物有时可以存在分子不对称因素或含有具有不对称原子的取代基并且可以具有旋光异构体。在这些情况下，本发明的化合物也包括各异构体或其混合物。本发明的化合物和其药学上可以接受的盐可以是其溶剂合物如水合物的形式。

可以通过以下的方法或其改进的方法制备本发明的式(I)五元环化合物。

方法 1

通过以下方法制备其中 X 是硫原子的化合物(1)。

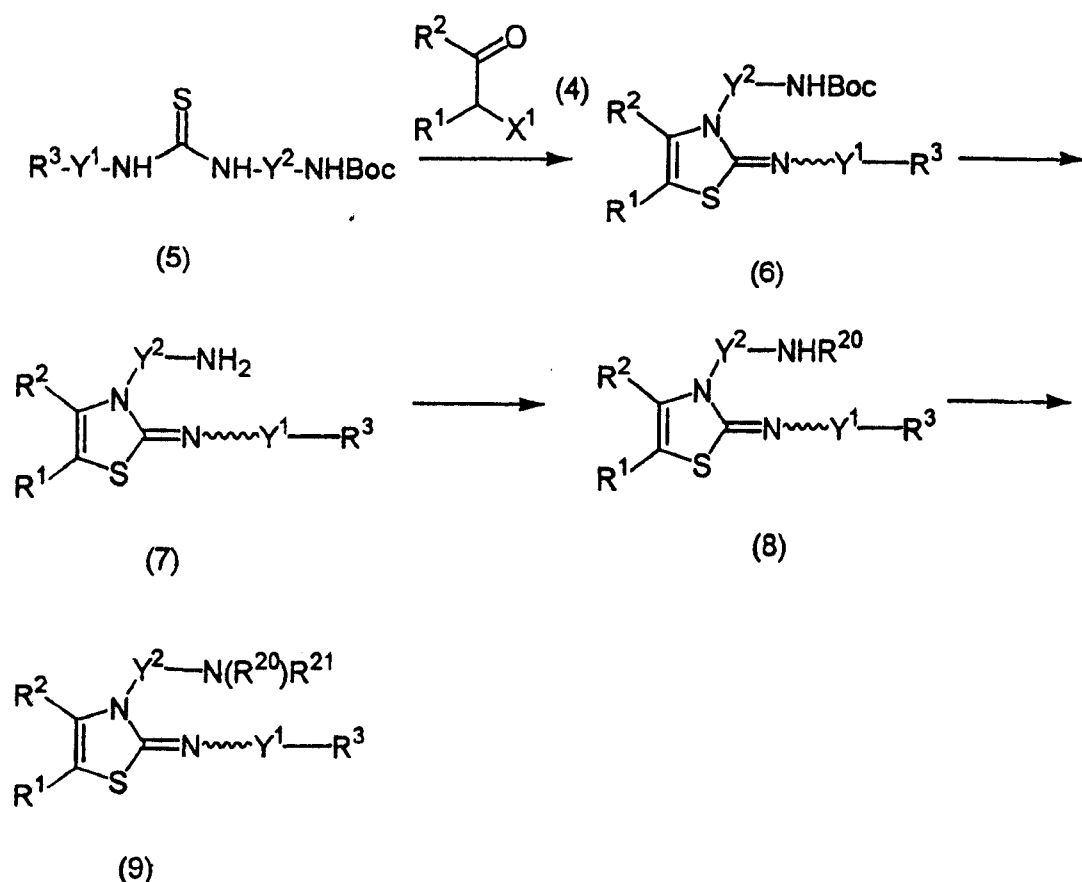


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y^1 和 Y^2 如以上所定义， X^1 是卤原子如氯原子、溴原子等。

使硫脲化合物(3)和 α -卤代酮化合物(4)在存在或不存在碱的溶剂中反应，得到其中 X 是硫原子的化合物(1)。所述溶剂可以是醇类(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等)、醚类(例如乙醚、四氢呋喃(THF)等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺等)、芳族溶剂(例如甲苯等)等。所述碱可以是有机胺如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶等或无机碱如碳酸钾、碳酸钠等。所述反应在室温到溶剂的沸点的温度范围内进行。

方法 2

也可以通过以下方法制备其中 X 是硫原子的化合物(I)。该方法在导入 R^4 和 R^5 的步骤中需要有保护基的情况下是有效的。所述保护基团可以是任何常规用于氨基的保护基团，以下说明其中 2-甲基-2-丙基氧基羰基用作保护基团的情况。



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 和 X^1 如上所定义； R^{20} 是取代的或未取代的链烷基、取代或未取代的烷基、 $-COOR^8$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-CON(R^{11})R^{12}$ 、 $-CSN(R^{13})R^{14}$ 、环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂单环基团、 $-C(=NH)N(R^{15})R^{16}$ 等； R^{21} 是取代的或未取代的烷基等；Boc 是 2-甲基-2-丙基氧基羰基； R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 如上所定义。

使硫脲化合物(5)和 α -卤代酮化合物(4)在存在或不存在碱的溶剂中反应，得到化合物(6)。所述溶剂可以是醇类(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等)、醚类(例如乙醚、THF 等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺等)、芳族溶剂(例如甲苯等)等。所述碱可以是有机胺如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶等或无机碱如碳酸钾、碳酸钠等。所述反应在室温到溶剂的沸点的温度范围内进行。

然后, 将化合物(6)在酸存在下, 在溶剂中脱保护得到化合物(7)。所述酸可以是无机酸如盐酸等或有机酸如三氟乙酸等。所述溶剂可以是醚类(例如乙醚、THF、二噁烷等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)等。所述反应在 0℃到溶剂的沸点的温度范围内进行。

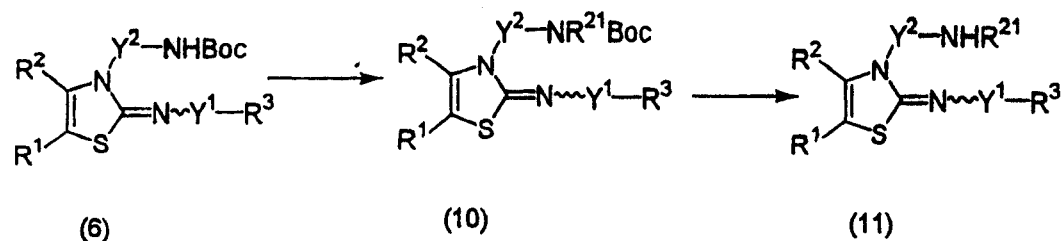
使化合物(7)与相应的化合物如烷基卤、酯、酰氯、酸酐、氯甲酸酯、磺酰氯、磺酸酯、异氰酸酯或异硫氰酸酯等在碱存在或不存在下, 在溶剂中反应, 得到化合物(8)。所述化合物的实例是取代或未取代的链烷酰卤、取代或未取代的芳酰卤、取代或未取代的烷基卤、烷基氨基甲酰卤、卤代甲酸烷基酯、烷基磺酰卤、取代或未取代的芳基磺酰卤、烷基羧酸酐、芳基羧酸酐、烷基羧酸烷基酯、芳基羧酸烷基酯、烷基异氰酸酯、烷基硫代异氰酸酯等。所述溶剂可以是醚类(例如乙醚、THF 等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺等)或芳族溶剂(例如甲苯等)。所述碱包括有机胺(如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶等)、无机碱(如碳酸钾、碳酸钠等)等。所述反应在室温到溶剂沸点的温度范围内进行。

使化合物(8)进一步与式 $R^{21}-X^2$ (R^{21} 如上所定义, X^2 是卤原子如氯原子、溴原子等)的化合物在碱存在下, 在溶剂中反应, 得到化合物(9)。所述溶剂可以是醚(例如乙醚、THF 等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺等)、芳族溶剂(例如甲苯等)等。所述碱可以是有机胺(如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶等)、碱金属碳酸盐(如碳酸钾、碳酸钠等)、碱金属氢化物(例如氢化钠、氢化钾等)、异丙基氯化锂等。所述反应在 0℃到溶剂沸点的温度范围内进行。

在化合物(7)和化合物(8)的反应中, 可以将羧酸作为反应试剂使用。在这种情况下, 也可以使用缩合剂如 N,N'-双环己基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺等。

方法 3

也可以以下面的方法制备其中 X 是硫原子的化合物(1)。

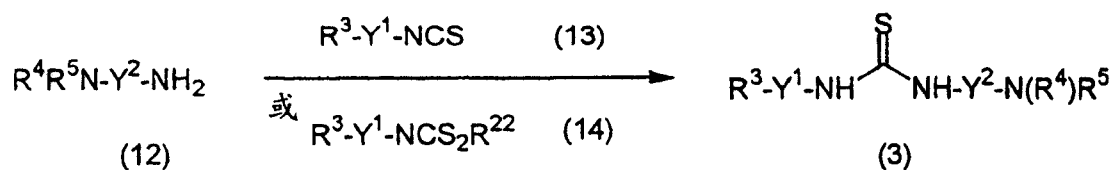


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{21} 、 Y^1 、 Y^2 和 Boc 如上所定义。

使化合物(6)与式 $\text{R}^{21}\text{-X}^2$ (R^{21} 如上所定义, X^2 是卤原子如氯原子、溴原子等)的化合物在碱存在下, 在溶剂中反应, 得到化合物(10)。所述溶剂可以是醚(例如乙醚、THF 等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺等)、芳族溶剂(例如甲苯等)等。所述碱包括碱金属氢化物例如氢化钠、氢化钾等, 异丙基氯化锂等。所述反应在室温到溶剂沸点的温度范围内进行。

使所述化合物(10)在酸存在下, 在溶剂中脱保护得到化合物(11)。所述酸可以是无机酸如盐酸, 有机酸如三氟乙酸等。所述溶剂是如醚(例如乙醚、THF、二噁烷等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)。所述反应在大约 0°C 到溶剂沸点的温度范围内进行。

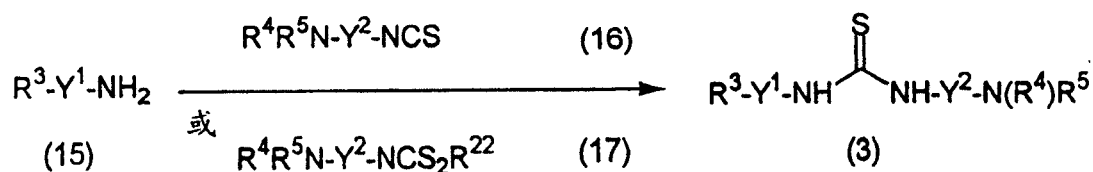
通过以下方法制备以上方法 1-3 中所使用的原料化合物。



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y^1 和 Y^2 如上所定义, R^{22} 是烷基。

使胺化合物(12)和异氰酸酯化合物(13)或二硫代氨基甲酸酯(dithiocarbamide acid ester)(14)在溶剂中反应得到硫脲化合物(3)。所述溶剂可以是醇(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等)、醚(例如乙醚、THF 等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如

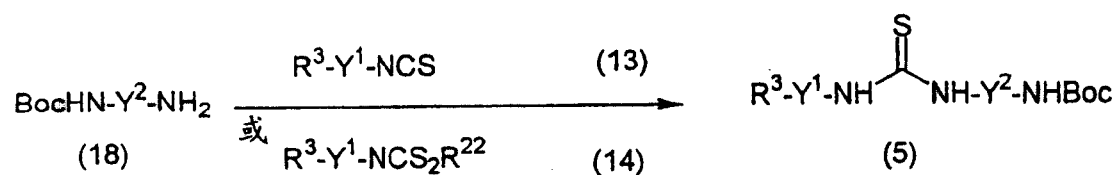
二甲基甲酰胺等)、芳族溶剂(例如甲苯等)。所述反应在室温到溶剂沸点的温度范围内进行。



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{22} 、 Y^1 和 Y^2 如上所定义。

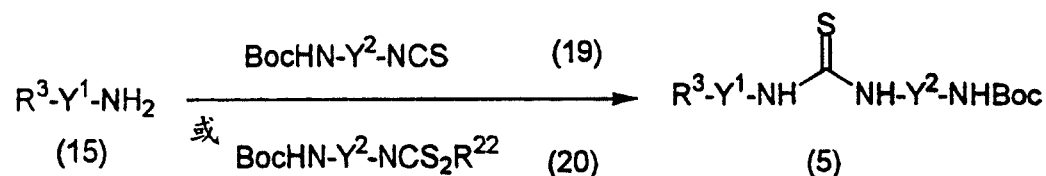
使胺化合物(15)和异氰酸酯化合物(16)或二硫代氨基甲酸酯(17)在溶剂中反应得到硫脲化合物(3)。所述溶剂可以是醇(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等)、醚(例如乙醚、THF 等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺等)、芳族溶剂(例如甲苯等)。所述反应在室温到溶剂沸点的温度范围内进行。

通过以下方法可以制备由 2-甲基-2-丙基氧基羰基保护的硫脲化合物(5)。



其中 R^3 、 R^{22} 、 Y^1 、 Y^2 和 Boc 如上所定义。

使胺化合物(18)和异氰酸酯化合物(13)或二硫代氨基甲酸酯(14)在溶剂中反应得到硫脲化合物(5)。所述溶剂可以是醇(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等)、醚(例如乙醚、THF 等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺等)、芳族溶剂(例如甲苯等)。所述反应在室温到溶剂沸点的温度范围内进行。



其中 R^3 、 R^{22} 、 Y^1 、 Y^2 和 Boc 如上所定义。

使胺化合物(15)和异氰酸酯化合物(19)或二硫代氨基甲酸酯(20)在溶剂中反应得到硫脲化合物(5)。所述溶剂可以是醇(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等)、醚(例如乙醚、THF 等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺等)、芳族溶剂(例如甲苯等)。所述反应在室温到溶剂沸点的温度范围内进行。

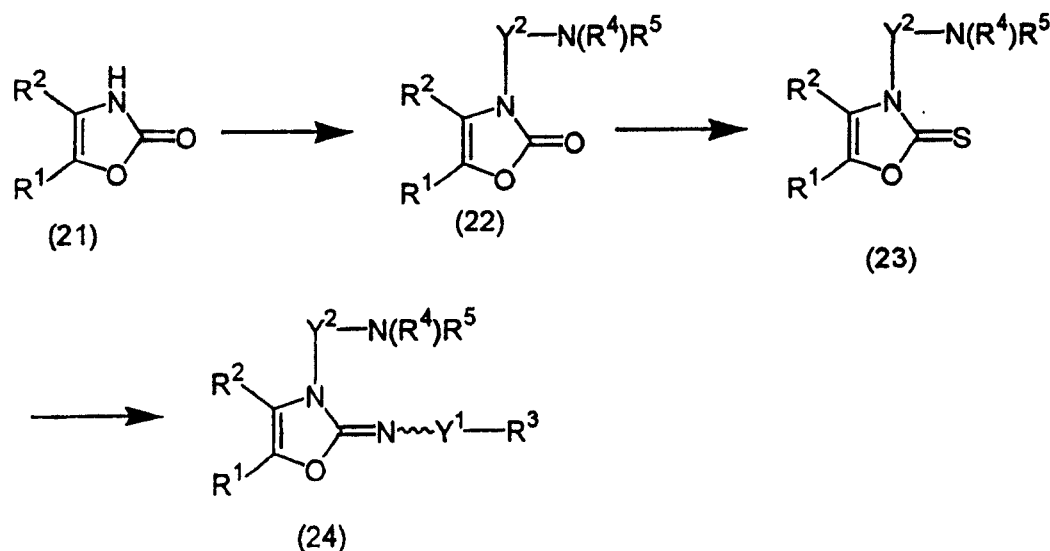
所述异硫氰酸酯化合物(13)、(16)和(19)可以购买得到或可以例如通过在文献如 Synth. 1997, 773-774, J. Org. Chem., 1997, 62, 4539-4540 或 J. Med. Chem., 1984, 27, 1570-1574 中公开的方法, 由相应的氨基化合物制备。另外, 这些化合物也可以, 例如通过在文献如 Synth. Commun. 1997, 27, 751-756, 或 Indian, J. Chem., 1998, 1153-1156 中所述的方法, 由相应的羧酸制备

所述二硫代氨基甲酸酯化合物(14)、(17)和(20)可以购买得到或可以由相应的氨基化合物例如通过在文献如 J. Chem. Soc., 1956, 1644-1649 或 Syn. Commun., 1984, 537-546 中公开的方法制备。

所述 α -卤代酮化合物(4) 可以购买得到或可以由相应的酮化合物例如通过在文献如 J. Med. Chem. 1987, 1497-1502, Tetrahedron Lett., 1998, 4987-4990, 或 Acta Chim. Scand., 1986, B40, 700-702 中公开的方法制备。

方法 4

通过以下方法制备其中 X 是氧原子的化合物(1)。



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y^1 和 Y^2 如上所定义。

使式(21)的化合物与式 $\text{R}^4(\text{R}^5)\text{N-Y}^2\text{-X}^3$ (其中 R^4 、 R^5 、 Y^2 如上所定义, X^3 是卤原子如氯原子、溴原子等)的化合物在碱存在下, 在溶剂中反应, 得到化合物(22)。所述溶剂可以是醚(例如乙醚、THF 等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺等)、芳族溶剂(例如甲苯等)等。所述碱包括碱金属氢化物(例如氯化钠、氯化钾等)等。所述反应在室温到溶剂沸点的温度范围内进行。

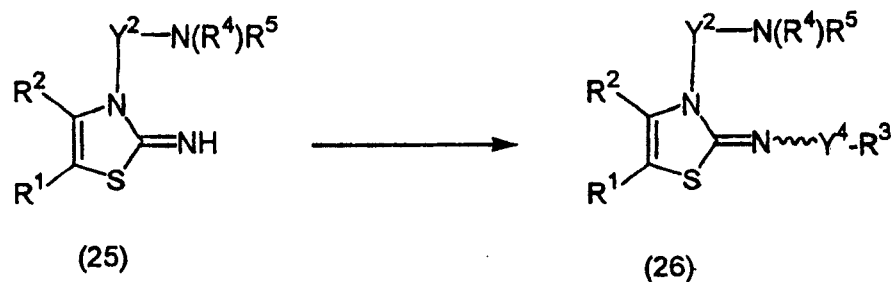
使化合物(22)与硫化剂如 phosphorus pentaphosphate 等反应得到化合物(23)。所述溶剂可以是醚(例如乙醚、THF 等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺等)、芳族溶剂(例如甲苯等)等。所述反应在室温到溶剂沸点的温度范围内进行。

然后, 使化合物(23)与式 $\text{R}^3\text{-Y}^1\text{-NH}_2$ (R^3 和 Y^1 如上所定义)的化合物在溶剂中反应得到化合物(24)。所述溶剂可以是醇(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等)、醚(例如乙醚、THF 等)、卤代烃(例如二氯甲烷、二

氯乙烷、氯仿等)、非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺等)、芳族溶剂(例如甲苯等)等。所述反应在室温到溶剂沸点的温度范围内进行。

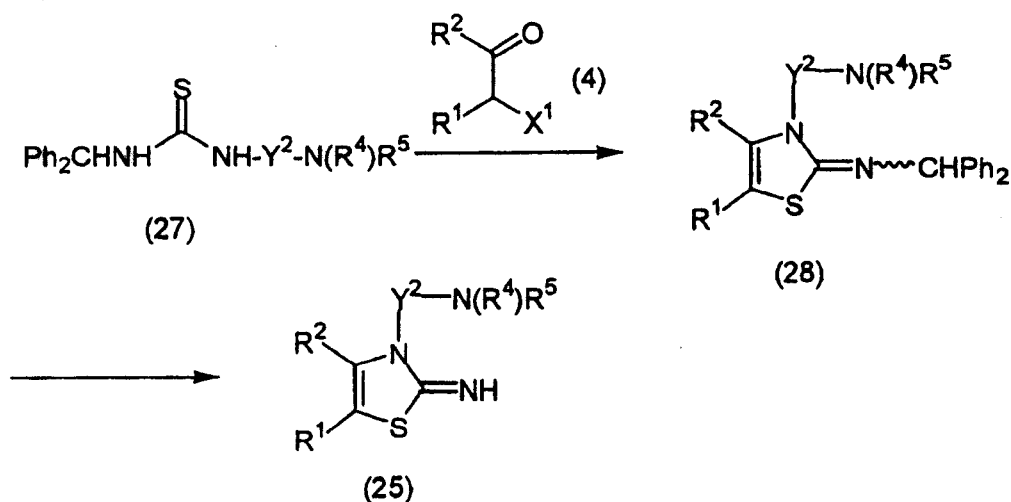
方法 5

通过以下方法制备其中 X 是硫原子的化合物(1)。



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 Y^2 如上所定义； Y^4 是取代或未取代的亚烷基、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CSNH}(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n-$ 。

使亚胺化合物(25)与相应的烷基卤、酯、酰氯、酸酐、氯甲酸酯、磺酰氯、磺酸酯、异氰酸酯或异硫氰酸酯等在碱存在或不存在下，在溶剂中反应，或与羧酸反应得到化合物(26)。所述反应以类似合成化合物(8)的方式进行。



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Y^2 和 X^1 如上所定义。

在以上方法中,以使用由二苯基甲基作为保护基保护的硫脲化合物(27)来制备化合物(25)的方法作为实例。以与方法1相同的方式,使该被保护的硫脲化合物(27)和 α -卤代酮化合物(4)反应得到化合物(28)。通过用酸性催化剂在溶剂中除去化合物(28)的保护基得到化合物(25)。所述酸可以是无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸等),磺酸如甲磺酸等。所述溶剂可以是醚(例如乙醚、THF等)、醇(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等)、乙酸和水。所述反应在室温到溶剂沸点的温度范围内进行。

在进行以上方法时,如果需要可以使用保护或脱保护技术。在Greene等的文献(T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts “有机合成中的保护基团”,1991, JOHN WILEY & SONS, INC)中详细叙述了保护或脱保护技术。

另外,形成五元环化合物以后,可以将其官能团转变为其它的官能团。所述转变反应可以通过在有机化学中使用的常规方法进行,在下文中公开了这些方法。

Jikken Kagaku Koza (即实验化学讲义), 第 19-26 卷(1992, MARUZEN CO., LTD.)

Seimitsu-Yuki-Gosei (即精细有机合成), (1993, Nankodo, Co., Ltd.)

有机合成方法大全, 第 1-9 卷(John Wiley & Sons)

综合有机合成, 第 1-9 卷(1991, Pergamon Press)

综合有机转变 (1989, VCH Publishers)

有机合成综述(Survey of Organic syntheses), 第 1-2 卷(1970, 1977, John Wiley & Sons)

特别是,酯基团、羧基、氨基、羟基、醚基团等可以互相转变,卤原子可以转化为氨基,氨基可以转化为脒基。

本发明的五元环化合物(1)或制备该化合物的中间体可以通过常规方法纯化。当本发明的五元环化合物(1)或制备该化合物的中间体有异构体时,该异构体可以同样例如通过柱层析、重结晶等纯化。

用于重结晶的溶剂可以是醇(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等)、醚(例如乙醚等)、酯(例如乙酸乙酯等)、芳族烃(例如甲苯等)、酮(例如丙酮等)、烃(例如己烷等)或这些溶剂的混合物。

光学异构体可以例如通过光学拆分分离纯化。当本发明的化合物或其中间体有碱性取代基如氨基等时,通过用旋光活性酸(例如一元羧酸如扁桃酸、N-苄基氧基丙氨酸、乳酸、二羧酸如酒石酸、D-二异亚丙基(ditsopropylidene)酒石酸、苹果酸)、磺酸(如樟脑磺酸、溴代樟脑磺酸),在惰性溶剂(例如醇如甲醇、乙醇、2-丙醇等、醚如乙醚等、酯如乙酸乙酯等、芳族烃如甲苯等、乙腈或其混合物)中处理本发明的化合物或其中间体,进行光学拆分得到它的盐。当本发明的化合物或其中间体有酸性取代基如羧基等时,本发明的化合物或其中间体与旋光活性胺(例如有机胺类如 α -苯乙基胺、激肽、奎宁定、辛可尼定、辛可宁、士的宁等)形成盐。在以上光学拆分方法中形成盐的温度可以在室温到所使用溶剂沸点的温度范围内。为了提高产物的光学纯度,希望提高反应的温度到溶剂沸点附近,在过滤收集沉淀的盐之前,如果需要,将反应混合物冷却以提高产率。所使用的旋光活性的酸或胺的数量大约为 0.5-2.0 当量,优选量为大约 1 当量/1 当量底物。如果需要,将得到的晶体从惰性溶剂如醇(如甲醇、乙醇、2-丙醇等)、醚(例如乙醚等)、酯(例如乙酸乙酯等)、芳族烃(例如甲苯等)、乙腈或这些溶剂的混合物中重结晶,得到其高纯度的旋光盐。另外,如果需要,可以将得到的盐用酸或碱以常规方法处理得到游离碱。

本发明的五元环化合物(1)或其盐或其前体药物可以用作为药物,特别是显示出对于白细胞如嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等浸润的抑制活性,基于其所述药理活性,其用于治疗自身免疫性炎症、变应性炎症、急性炎症或其它细胞浸润炎性疾病。自身免疫性炎症包括例如风湿病、多发性硬化、炎性肠道疾病、I 型糖尿病等。变应性炎症包括例如支气管哮喘、炎性肠道疾病、变应性鼻炎、特应性皮炎

炎、荨麻疹、变应性结膜炎等。在支气管哮喘中，本发明的五元环化合物等特别用于迟发性哮喘发应。急性炎症包括例如急性肺疾病等。其它炎性疾病包括例如嗜酸粒细胞增多综合征、嗜酸性血管炎、嗜酸性肉芽肿、移植后的排斥反应、肿瘤转移等。当本发明化合物作为抗炎药物使用时，它可以与通常用于治疗炎性疾病的类固醇联合使用，以此增强其治疗效果，另外，联合使用可以减少具有强付作用的类固醇的量或完全不使用。当使用本发明的化合物作为治疗变应性疾病的药物时，它可以与抗变应反应药(例如化学介质释放抑制剂、组胺拮抗剂、白细胞三烯拮抗剂、血栓烷拮抗剂等)联合使用，当它用作治疗支气管哮喘的药物时，可以与支气管扩张药(例如黄嘌呤类如茶碱、 β -兴奋剂等)或抗胆碱能药联合使用。当它用作治疗自身免疫性疾病如风湿病的药物时，可以与非类固醇抗炎药如环加氧酶(COX)抑制剂等联合使用。

本发明的五元环化合物(I)或其盐或其前体药物可以口服或胃肠外给药。当口服给药时，以常规的药用制剂给药。当胃肠外给药时，可以以口服给药的药用制剂、注射液、经皮药剂等的形式给药。用于口服或直肠给药的药用组合物包括例如胶囊、片剂、丸剂、散剂、扁囊剂、栓剂、液体等。注射制剂包括例如无菌溶液或悬浮液等。用于局部给药的药用制剂包括例如乳膏、软膏、洗剂、经皮制剂(例如常规贴片、骨架片(matrixes)等)。

通过常规方法，使用药学上可接受的赋形剂或添加剂可以将本发明的化合物配制成药用组合物。药学上可接受的赋形剂或稀释剂包括例如载体、粘合剂、调味剂、缓冲剂、增稠剂、着色剂、稳定剂、乳化剂、分散剂、悬浮剂、防腐剂等。

药学上可接受的载体或稀释剂包括例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

通过将本发明的化合物与药学上可接受的载体或稀释剂一起装进

胶囊中制备胶囊剂。将本发明的化合物与药学上可接受的载体或稀释剂混合后(或没有药学上可接受的载体或稀释剂)装进胶囊中。同样地制备扁囊剂。

用药学上接受的用于散剂的基质制备散剂。所述基质包括例如滑石、乳糖、淀粉等。用水性或非水性基质和一种或更多种药学上可接受的分散剂、悬浮剂、增溶剂等制备滴剂。

用于注射的液体制剂包括例如溶液、悬浮液、乳液等,例如水溶液、水-丙二醇溶液等。也可以在聚乙二醇溶液或/和含有水的丙二醇中制备液体制剂。可以通过将本发明的化合物加入到水中、并如果需要再向其中加入着色剂、调味剂、稳定剂、甜味剂、增溶剂、增稠剂制备用于口服的液体制剂。另外,也可以通过将本发明的化合物与分散剂一起加入到水中并再向其中加入增稠剂制备用于口服的液体制剂。所述增稠剂包括例如药学上可接受的天然的或合成的树脂、树脂、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠或常用的悬浮剂等。

用于局部给药的制剂包括例如以上所提及的液体制剂、乳膏、气雾剂、喷雾剂、散剂、洗剂、软膏等。通过将本发明的化合物与常用的药学上可接受的稀释剂或载体混合制备口服给予的制剂。通过例如将增稠剂和/或明胶剂加入到水性或油性基质中并配制来制备软膏和乳膏。所述基质包括例如水、液体石蜡、植物油(如花生油、蓖麻油等)等。增稠剂包括例如软石蜡、硬脂酸铝、十六醇十八醇混合物(cetostearyl alcohol)、丙二醇、聚乙二醇、羊毛脂、氢化羊毛脂、蜂蜡等。

可以通过将一种或多种药学上可接受的稳定剂、悬浮剂、乳化剂、分散剂、增稠剂、着色剂、调味剂等加入到水性或油性基质中制备洗剂。

如果需要,用于局部给药的制剂还可以含有防腐剂或细菌生长抑制剂如羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、氯甲酚、苯扎氯铵等。

本发明的化合物也可以以液体喷雾剂、粉剂或滴剂的形式经鼻部

给药。

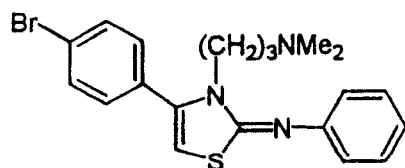
给予本发明化合物的剂量和次数可以根据病人的疾病、年龄、体重和给药的形式等改变，但是通常口服本发明的化合物的剂量为成人每天大约 1-1000 mg、优选为大约 2-500 mg 的剂量、特别优选为大约 5-100 mg 的剂量，每日一次，或分为几个剂量单位给予。当以注射剂给予本发明的化合物时，其剂量为大约 0.1-300 mg、优选在大约 1-200 mg 范围内，每日一次，或分为几个剂量单位给予。

实施例

通过以下实施例说明本发明，但并不对其构成限制。

实施例 1

N-{4-(4-溴代苯基)-3-[3-(二甲基氨基)丙基]噻唑-2(3H)-亚基}苯胺



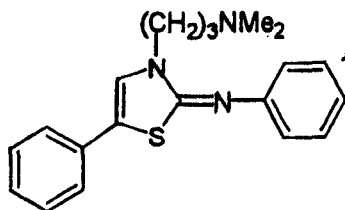
将由以下所述参考实施例 3 中所得到的 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-苯基硫脲(800 mg)和 2-溴代-4'-溴代苯乙酮(1.09 g)的乙醇(30 ml)中的混合物在氮气氛下回流加热。9 小时后，将该反应混合物在减压下浓缩，向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液并将该混合物用氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析(氯仿:甲醇(50:1))纯化并从异丙醇中结晶，得到标题化合物(830 mg)

m.p.: 110-111°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.79 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.52 (2H, t, $J = 7.0$), 3.92 (2H, t, $J = 7.0$), 5.74 (1H, s), 7.02-7.09 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.4$)

实施例 2

N-{3-[3-(二甲基氨基)丙基]-5-苯基噻唑-2(3H)-亚基}苯胺



以与实施例 1 类似的方法, 使用在如下所述的参考实施例 3 中所得到的 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-苯基硫脲(650 mg)、2-溴代-2-苯基乙醛(acetoaldehyde)(600 mg)和 N,N-二甲基甲酰胺(11 ml), 得到标题化合物(497 mg)。

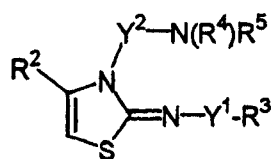
m.p.: 84-86°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.01 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.37 (2H, t, J = 6.8), 3.98 (2H, t, J = 6.8), 6.97 (1s, s), 7.03-7.38 (10H, m)

实施例 3-7

以与实施例 1 类似的方法, 使不同的α-溴代酮和硫脲反应得到表 1 中所列出的化合物。

表 1

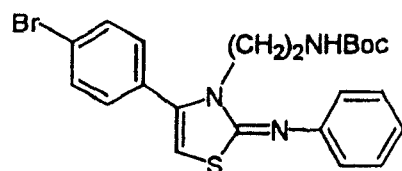


实施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	产率	m.p. °C
3	苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂	86%	56-58
4	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂	100%	63-65
5	4-溴代苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NMe ₂	58%	126-128
6	4-溴代苯基	2-吡啶基	(CH ₂) ₃ NMe ₂	41%	127-128
7	4-溴代苯基	苯甲酰基	(CH ₂) ₃ NMe ₂	34%	100-102

实施例 8

N-[3-(2-氨基乙基)-4-(4-溴代苯基)噻唑-2(3H)-亚基]苯胺

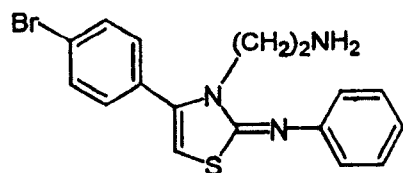
(1) 2-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]乙基氨基甲酸叔丁基酯



将从参考实施例 1 中所得到的 2-[(苯胺基硫代羰酰基(carbothioyl))氨基]乙基氨基甲酸叔-丁基酯(1.5 g)、2-溴代-4'-溴代苯乙酮(1.55 g)、碳酸钾(772 mg)和 N,N-二甲基甲酰胺(38 ml)的混合物在氮气氛下、在 80°C 搅拌加热。2 小时后,将该反应混合物在减压下浓缩,向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液并将该混合物用氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析(正-己烷:乙酸乙酯(9:1))纯化并从异丙醇中结晶,得到标题化合物(2.41 g)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.43 (9H, s), 3.38 (2H, m), 3.94 (2H, t, J = 5.5), 5.77 (1H, s), 5.91 (1H, m), 7.05-7.12 (3H, m), 7.28-7.38 (4H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.4)

(2) N-[3-(2-氨基乙基)-4-(4-溴代苯基)噻唑-2(3H)-亚基]苯胺



将 2-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]乙基氨基甲酸叔丁基酯(1.5 g)、三氟乙酸(10 ml)和水(5 ml)的混合物在室温下搅拌 2 小时。将该反应混合物在减压下浓缩,向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液并将该混合物用氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,蒸发溶剂。将残余物从正-己烷中结晶,得到标题化合物(937 mg)。

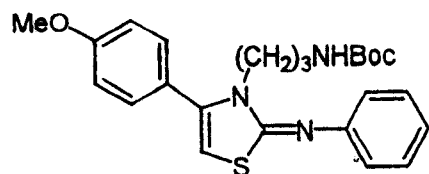
m.p.: 58-61 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.93 (2H, t, J = 6.6), 3.87 (2H, t, J = 6.6), 5.76 (1H, s), 7.04-7.08 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.4)

实施例 9

N-[3-(3-氨基丙基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2(3H)-亚基]苯胺

(1) 3-[4-(4-甲氧基苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸叔丁基酯

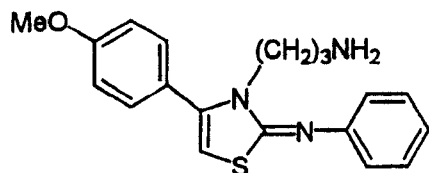


以与实施例 8(1)中类似的方法,处理在参考实施例 4 中所得到的 3-[(苯胺基硫代羰酰基)氨基]丙基氨基甲酸叔-丁基酯(309 mg)、2-溴代-4'-甲氧基苯乙酮(252 mg)、碳酸钾(339 mg)和乙醇(8 ml),得到标题化合物(429 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.41 (9H, s), 1.64 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.86 (3H, s),

3.95 (2H, t, $J = 6.6$), 5.74 (1H, s), 5.87 (1H, m), 6.97-7.37 (9H, m)

(2) N-[3-(3-氨基丙基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2(3H)-亚基]苯胺



将 3-[4-(4-甲氧基苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸叔丁基酯(400 mg)和 4N 氯化氢的二噁烷溶液(8 ml)的混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压下蒸发溶剂,向残余物中加入乙醚。过滤收集不溶性的盐,得到标题化合物(379 mg),为盐酸盐。

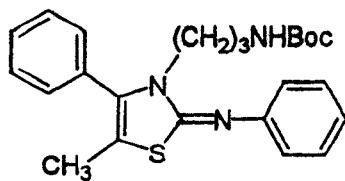
m.p.: 215-218°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)(游离氨基化合物): δ 1.70 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 6.6$), 3.85 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.6$), 5.70 (1H, s), 6.94-7.10 (5H, m), 7.26-7.36 (4H, m)

实施例 10

N-[3-(3-氨基丙基)-5-甲基-4-苯基噻唑-2(3H)-亚基]苯胺

(1) 3-[5-甲基-4-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸叔丁基酯

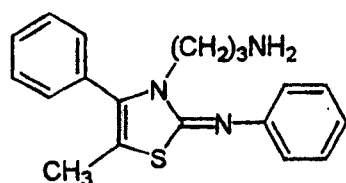


将从参考实施例 4 中所得到的 3-[(苯胺基硫代羰酰基)氨基]丙基氨基甲酸叔-丁基酯(300 mg)、2-溴代-苯基-乙基酮(227 mg)和乙醇(8 ml)的混合物在氮气氛下回流加热。2 小时后,将该反应混合物在减压下浓缩,向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液并用氯仿萃取残余物。

用饱和盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析(正-己烷:乙酸乙酯(8:2))纯化，得到标题化合物(389 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 1.54 (2H, m), 1.91 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.84 (2H, t, $J = 6.4$), 6.04 (1H, m), 7.02-7.49 (10H, m)

(2) N-[3-(3-氨基丙基)-5-甲基-4-苯基噻唑-2(3H)-亚基]苯胺



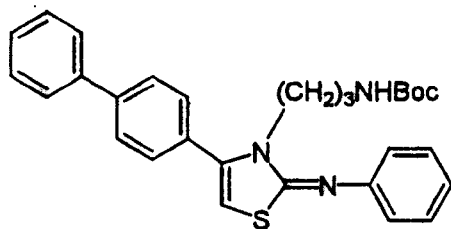
以与实施例 9(2)中类似的方法处理 3-[5-甲基-4-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸叔丁基酯(370 mg)和 4N 氯化氢的二噁烷溶液(4 ml)的混合物，得到标题化合物(327 mg)，为盐酸盐。

m.p.: 240-243°C

实施例 11

N-[3-(3-氨基丙基)-4-(1,1'-联苯-4-基)噻唑-2(3H)-亚基]苯胺

(1) 3-[4-(1,1'-联苯-4-基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸叔丁基酯

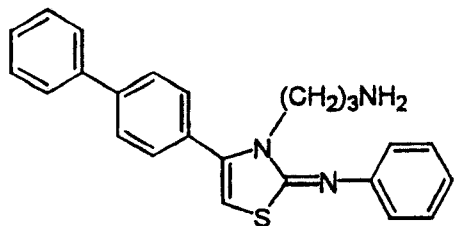


以与实施例 10 (1)类似的方法处理从参考实施例 4 中得到的 3-(苯胺基硫代羧酰基氨基)丙基氨基甲酸叔-丁基酯(200 mg)、2-溴代-4'-苯

基苯乙酮(197 mg)和乙醇(4 ml), 得到标题化合物(275 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39 (9H, s), 1.69 (2H, m), 3.11 (2H, m), 4.02 (2H, t, $J = 6.4$), 5.84 (1s, s), 5.87 (1H, m), 7.04-7.18 (3H, m), 7.33-7.48 (7H, m), 7.50-7.70 (4H, m)

(2) N-[3-(3-氨基丙基)-4-(1,1'-联苯-4-基)噻唑-2(3H)-亚基]苯胺



将 3-[4-(1,1'-联苯-4-基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸叔丁基酯(233 mg)和 4N 氯化氢的二噁烷溶液(2 ml)的混合物在室温下搅拌 1 小时。向该反应混合物中加入水并将混合物用乙醚洗涤。用饱和碳酸氢钠水溶液碱化含水层并将该混合物用氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂, 得到标题化合物(185 mg)。

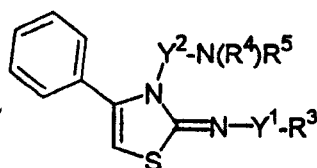
m.p.: 50-54°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.74 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 6.6$), 4.02 (2H, t, $J = 6.6$), 5.81 (1H, s), 7.04-7.11 (3H, m), 7.33-7.47 (7H, m), 7.48-7.69 (4H, m)

实施例 12-149

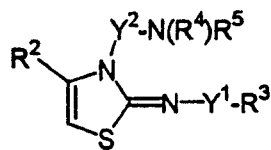
以与实施例 8-10 或 11 类似的方法使不同的 α -溴代酮和硫脲反应, 得到表 2-12 中列出的化合物。

表 2



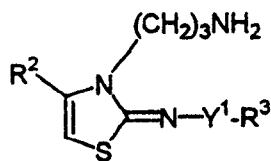
实施例	Y¹-R³	Y²-N(R⁴)R⁵	产率	m.p. °C
12	苯基	(CH₂)₃NH₂	68% (盐酸盐)	251-254
13	2-甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	93% (盐酸盐)	260-261
14	3-甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	86% (盐酸盐)	228-231
15	4-甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	97% (盐酸盐)	252-254
16	2,5-二甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	72% (盐酸盐)	240-244
17	2,5-二甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	60% (盐酸盐)	226-228
18	2,4-二甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	61% (盐酸盐)	243-246
19	3,4-二甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	63% (盐酸盐)	233-236
20	2-氯苯基	(CH₂)₃NH₂	86% (盐酸盐)	249-251
21	4-氯苯基	(CH₂)₃NH₂	69% (盐酸盐)	255-258
22	4-氟代苯基	(CH₂)₃NH₂	67% (盐酸盐)	250-252
23	2-吡啶基	(CH₂)₃NH₂	35% (盐酸盐)	208-211
24	3-吡啶基	(CH₂)₃NH₂	73% (盐酸盐)	208-210
25	4-吡啶基	(CH₂)₃NH₂	30% (盐酸盐)	212-216
26	苯基	CH₂CH(OH)-CH₂NH₂	69%	油
27	苯基	(CH₂)₂CH(OH)CH₂NH₂	84%	油
28	苯基	(CH₂)₃NH₂	27% (盐酸盐)	65-67

表 3



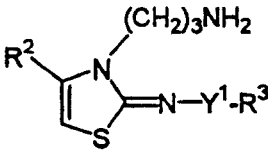
实施 例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	产率	m.p. °C
29	2-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	100%(盐酸盐)	170-174
30	2-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	60%(盐酸盐)	156-162
31	2-甲氧基苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	96% (盐酸盐)	222-225
32	3-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	70% (盐酸盐)	197-200
33	3-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	89% (盐酸盐)	234-237
34	3-甲氧基苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	98% (盐酸盐)	240-241
35	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	99% (盐酸盐)	220-222
36	4-甲氧基苯基	2-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	82% (盐酸盐)	218-220
37	4-甲氧基苯基	3-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	80% (盐酸盐)	223-225
38	4-甲氧基苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	91% (盐酸盐)	255-257
39	4-甲氧基苯基	2,4-二甲氧基 苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	100%(盐酸盐)	248-250
40	4-甲氧基苯基	2,5-二甲氧基 苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	89% (盐酸盐)	249-250
41	4-甲氧基苯基	3,4,5-三甲氧 基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	68% (盐酸盐)	237-238
42	4-甲氧基苯基	2-羟基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	53% (盐酸盐)	154-158

表 4



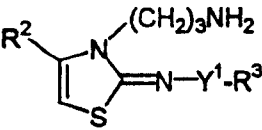
实施例	R ²	Y ¹ -R ³	产率	m.p. °C
43	4-甲氧基苯基	3-羟基苯基	86% (盐酸盐)	170-174
44	4-甲氧基苯基	4-羟基苯基	100% (盐酸盐)	261-262
45	4-甲氧基苯基	3,4-(亚甲二氧基)苯基	86% (盐酸盐)	248-250
46	4-甲氧基苯基	4-氟苯基	100% (盐酸盐)	250-256
47	4-甲氧基苯基	5-甲氧基-2-吡啶基	100% (盐酸盐)	83-88
48	4-甲氧基苯基	苄基	51% (盐酸盐)	油
49	4-甲氧基苯基	苯乙基	18% (盐酸盐)	205-208
50	4-甲氧基苯基	3-苯基丙基	8% (盐酸盐)	油
51	4-甲氧基苯基	4-吡啶基甲基	41% (盐酸盐)	非晶体
52	4-甲氧基苯基	2-(4-吡啶基)乙基	27% (盐酸盐)	129-132
53	4-(甲硫基)苯基	4-氯-2,5-二甲氧基苯基	58% (盐酸盐)	240-241
54	3,4-二甲氧基苯基	苄基	100% (盐酸盐)	256-258
55	3,4-二甲氧基苯基	3-甲氧基苯基	97% (盐酸盐)	218-220
56	3,4-二甲氧基苯基	4-甲氧基苯基	100% (盐酸盐)	246-247
57	3,4-二甲氧基苯基	2,4-二甲氧基苯基	97% (盐酸盐)	235-238
58	3,4-二甲氧基苯基	3,4-(亚甲二氧基)苯基	69% (盐酸盐)	243-245
59	3,4-二甲氧基苯基	4-氟苯基	62% (盐酸盐)	240-244

表 5



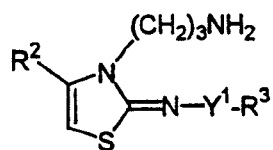
实施例	R ²	Y ¹ -R ³	产率	m.p. °C
60	3,4,5-三甲氧基苯基	苯基	96%(盐酸盐)	135-139
61	3,4,5-三甲氧基苯基	4-甲氧基苯基	97%(盐酸盐)	233-235
62	3,4,5-三甲氧基苯基	2,4-二甲氧基苯基	86%(盐酸盐)	233-236
63	3,4,5-三甲氧基苯基	3,4-(亚甲二氧基)苯基	87%(盐酸盐)	230-233
64	3,4,5-三甲氧基苯基	4-氟苯基	76%(盐酸盐)	232-233
65	4-(甲磺酰基)苯基	苯基	87%(盐酸盐)	156-160
66	3,4-(亚甲二氧基)苯基	苯基	61%(盐酸盐)	226-228
67	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2-甲氧基苯基	90%(盐酸盐)	248-251
68	3,4-(亚甲二氧基)苯基	3-甲氧基苯基	100%(盐酸盐)	247-250
69	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-甲氧基苯基	37%(盐酸盐)	256-259

表 6



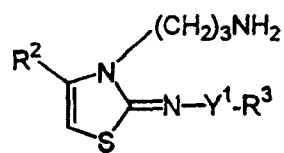
实施 例	R^2	Y^1-R^3	产率	m.p. °C
70	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2,4-二甲氧基苯基	70% (盐酸盐)	220-224
71	3,4-(亚甲二氧基)苯基	3,4,5-三甲氧基苯基	55% (盐酸盐)	66-70
72	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2,3-(亚甲二氧基)苯基	74% (盐酸盐)	230-232
73	3,4-(亚甲二氧基)苯基	3,4-(亚甲二氧基)苯基	62% (盐酸盐)	242-245
74	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2-甲氧基-4,5-(亚甲二氧基)苯基	100% (盐酸盐)	248-251
75	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基	69% (盐酸盐)	237-238
76	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2-(三氟甲氧基)苯基	98% (盐酸盐)	233-236
77	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-(三氟甲氧基)苯基	82% (盐酸盐)	232-234
78	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-氯-2-甲氧基苯基	82% (盐酸盐)	254-256
79	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-氯-2,5-二甲氧基苯基	93% (盐酸盐)	235-237

表 7



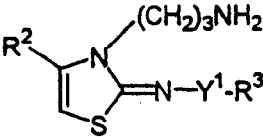
实 施 例	R ²	Y ¹ -R ³	产 率	m.p. °C
80	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2,4-二氯-6-甲氧基苯基	76%(盐酸盐)	172-176
81	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-氯-2,6-二甲氧基苯基	98%(盐酸盐)	174-178
82	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-氯-2-甲氧基-5-甲基苯基	89%(盐酸盐)	210-213
83	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-硝基-2-甲氧基苯基	70%(盐酸盐)	226-228
84	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-甲基苯基	84%(盐酸盐)	252-253
85	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-(三氟代甲基)-苯基	56%(盐酸盐)	209-212
86	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2-溴代-4-(三氟甲氧基)苯基	80%(盐酸盐)	154-159
87	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-溴代-2-(三氟甲氧基)苯基	12%(盐酸盐)	244-246
88	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-氟苯基	74%(盐酸盐)	225-226
89	3,4-(亚甲二氧基)苯基	3,4-二氟苯基	35%(盐酸盐)	216-218

表 8



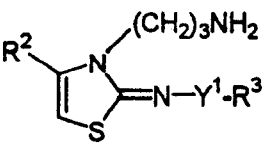
实施例	R ²	Y ¹ -R ³	产率	m.p. °C
90	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2,4-二氯苯基	45%(盐酸盐)	244-246
91	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2,4,6-三氯苯基	100%(盐酸盐)	232-234
92	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-氯-2-硝基苯基	72%(盐酸盐)	225-229
93	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2,4-二氯苯基	91%(盐酸盐)	166-173
94	3,4-(亚甲二氧基)苯基	5-异喹啉基	86%(盐酸盐)	255-259
95	3,4-(亚甲二氧基)苯基	8-喹啉基	78%(盐酸盐)	182-184
96	4-(三氟甲氧基)苯基	2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基	82%(盐酸盐)	137-139
97	4-(三氟甲氧基)苯基	2-甲氧基-4-硝基苯基	53%(盐酸盐)	100-104
98	4-(三氟甲氧基)苯基	4-氯-2,5-二甲氧基苯基	59%(盐酸盐)	84-88
99	4-(甲磺酰基)苯基	4-甲氧基苯基	59%(盐酸盐)	243-245

表 9



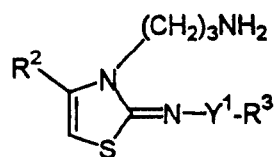
实施例	R ²	Y ¹ -R ³	产率	m.p. °C
100	4-氟苯基	苯基	73%(盐酸盐)	234-237
101	4-氟苯基	3-甲氧基苯基	93%(盐酸盐)	227-230
102	4-氟苯基	4-甲氧基苯基	59%(盐酸盐)	252-254
103	4-氟苯基	2,4-二甲氧基苯基	100%(盐酸盐)	108-112
104	4-氟苯基	2,4,5-三甲氧基苯基	90%(盐酸盐)	非晶形
105	4-氟苯基	2-甲氧基-4,5-(亚甲二氧基)苯基	60%(盐酸盐)	243-244
106	4-氟苯基	4-氯-2-甲氧基苯基	100%(盐酸盐)	199-202
107	4-氟苯基	4-氯-2-甲氧基-5-甲基苯基	51%(盐酸盐)	228-230
108	4-氟苯基	4-氯-2,5-二甲氧基苯基	86%(盐酸盐)	221-223
109	4-氟苯基	4-硝基-2-甲氧基苯基	60%(盐酸盐)	68-73
110	4-氟苯基	2-(三氟甲氧基)苯基	100%(盐酸盐)	238-241
111	4-氟苯基	4-(三氟甲氧基)苯基	68%(盐酸盐)	226-228

表 10



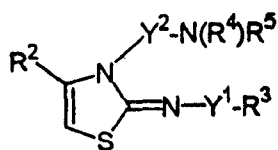
实施例	R ²	Y ¹ -R ³	产率	m.p. °C
112	4-氟苯基	4-甲基苯基	70%(盐酸盐)	254-256
113	4-氟苯基	4-(三氟代甲基)苯基	15%(盐酸盐)	218-219
114	4-氟苯基	2-氟苯基	64%(盐酸盐)	244-246
115	4-氟苯基	3-氟苯基	68%(盐酸盐)	235-237
116	4-氟苯基	4-氟苯基	57%(盐酸盐)	241-244
117	4-氟苯基	2,4,6-三氟苯基	100%(盐酸盐)	256-259
118	4-氟苯基	3,4-二氟代-苯基	27%(盐酸盐)	228-230
119	4-氟苯基	2,4-二氟苯基	81%(盐酸盐)	235-237
120	4-氟苯基	4-氟代-2-硝基苯基	61%(盐酸盐)	184-190
121	4-氟苯基	2,4-二氯苯基	97%(盐酸盐)	232-234
122	4-氟苯基	2-吡啶基	91%	油
123	4-氯苯基	苯基	91%(盐酸盐)	230-232
124	4-氯苯基	2-吡啶基	89%	82-85
125	4-氯苯基	5-甲氧基-2-吡啶基	84%	145-148
126	4-氯苯基	5-甲基-2-吡啶基	83%	125-127

表 11



实施例	R ²	Y ¹ -R ³	产率	m.p. °C
127	4-氯苯基	苯乙基	29%(盐酸盐)	187-189
128	4-氯苯基	3-苯基丙基	36%	油
129	4-氯苯基	3-吡啶基甲基	47%(盐酸盐)	86-90
130	4-氯苯基	4-吡啶基甲基	61%	油
131	3,4-二氯苯基	苯基	70%(盐酸盐)	195-197
132	4-溴代苯基	苯基	53%(盐酸盐)	241-242
133	4-硝基苯基	苯基	90%(盐酸盐)	222-224
134	4-溴代苯基	苯磺酰基	45%(盐酸盐)	125-130
135	4-(甲氧基羰基)苯基	苯基	95%(盐酸盐)	161-165
136	2-萘基	苯基	89%	油
137	4-羟基苯基	苯基	56%(盐酸盐)	250-252
138	4-(甲硫基)苯基	苯基	99%(盐酸盐)	190-193
139	4-(甲硫基)苯基	4-甲氧基苯基	89%(盐酸盐)	250-252
140	4-(甲硫基)苯基	2,4-二甲氧基-苯基	98%(盐酸盐)	244-246
141	4-(甲硫基)苯基	2,5-二甲氧基-苯基	92%(盐酸盐)	238-241

表 12

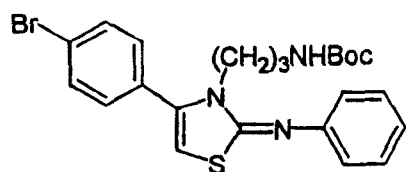


实施 例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	产率	m.p. °C
142	3,4-二甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	100%(盐酸盐)	231-233
143	3,4-(亚甲二氧基)苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	76%(盐酸盐)	210-211
144	4-氟苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	100%(盐酸盐)	224-236
145	4-(甲磺酰基)苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	84%(盐酸盐)	220-222
146	4-溴代苯基	苯基	(CH ₂) ₄ NH ₂	77%	127-129
147	4-溴代苯基	2-吡啶基	(CH ₂) ₄ NH ₂	67%	93-95
148	4-溴代苯基	3-吡啶基	(CH ₂) ₄ NH ₂	82%	非晶形
149	4-溴苯基	苯基	(CH ₂) ₅ NH ₂	95%	油

实施例 150

N-{4-(4-溴代苯基)-3-[(3-甲基氨基)丙基]噻唑-2(3H)-亚基}苯胺

(1) 3-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]-丙基氨基甲酸叔-丁基酯

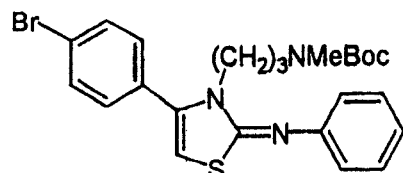


以与实施例 8(1)类似的方法处理从参考实施例 4 中得到的 3-(苯胺基硫代羧酰基氨基)丙基氨基甲酸叔-丁基酯(3 g)、2-溴代-4'-溴代苯乙酮(2.97 g)、碳酸钾(2.01 g)和 N,N-二甲基甲酰胺(75 ml), 得到标题化合物(2.90 g)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.41 (9H, s), 1.65 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.93 (2H, t,

$J = 6.6$), 5.73 (1H, m), 5.79 (1H, s), 7.04-7.14 (3H, m), 7.24-7.37 (4H, m)
7.60 (2H, d, $J = 8.4$)

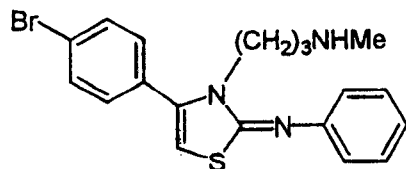
(2) 3-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]-丙基(甲基)氨基甲酸叔-丁基酯



将 3-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]-丙基氨基甲酸叔-丁基酯(250 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 ml)中, 在氨气氛下、冰浴中, 向其中加入氢化钠(26 mg, 60 %在油中的分散液), 将该混合物搅拌 15 分钟。向该反应混合物中加入甲基碘(41 μ l), 将混合物加热至室温并搅拌 6 小时。向反应混合物中加入水, 将该混合物用乙醚萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析(正-己烷:乙酸乙酯(10:1))纯化, 得到标题化合物(249 mg), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 1.86 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J = 7.5$), 5.76 (1H, s), 7.03-7.08 (3H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.4$), 7.34 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$)

(3) N-{4-(4-溴代苯基)-3-[3-(甲基氨基)丙基]噻唑-2(3H)-亚基}苯胺



以与实施例 8(2)类似的方法处理 3-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]-丙基(甲基)氨基甲酸叔-丁基酯(200 mg), 得到标题化合物(149 mg)。

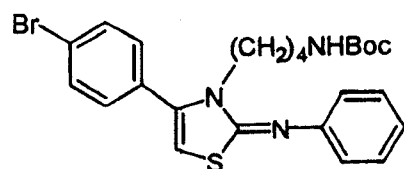
m.p.: 143-148°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.84 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J = 6.8$), 3.92 (2H, t, $J = 6.8$), 5.80 (1H, s), 7.05-7.10 (3H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.4$), 7.36 (2H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$)

实施例 151

N-{4-(4-溴代苯基)-3-[4-(甲基氨基)丁基]噻唑-2(3H)-亚基}苯胺

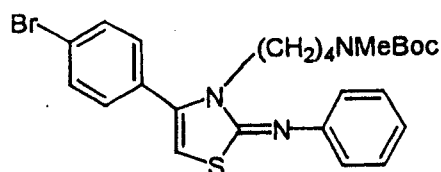
(1) 4-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丁基氨基甲酸叔-丁基酯



以与实施例 8(1)类似的方法,处理从参考实施例 21 中得到的 4-(苯胺基硫代羰酰基氨基)丁基氨基甲酸叔-丁基酯(1.5 g)、2-溴代-4'-溴代苯乙酮(1.42 g)、碳酸钾(962 mg)和 N,N-二甲基甲酰胺(35 ml),得到标题化合物(2.1 g),为非晶形。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36-1.40 (11H, m), 1.67 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.80 (2H, t, $J = 7.5$), 4.90 (1H, m), 5.75 (1H, s), 7.03-7.09 (3H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.4$), 7.34 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$)

(2) 4-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丁基(甲基)氨基甲酸叔-丁基酯

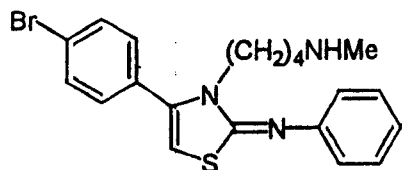


以与实施例 150(2)类似的方法,处理 4-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]-丁基氨基甲酸叔-丁基酯(250 mg),得到标题

化合物(205 mg), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.29-1.50 (11H, m), 1.59 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.84 (2H, t, $J = 6.8$), 5.75 (1H, s), 7.03-7.07 (3H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.4$), 7.35 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$)

(3) N-{4-(4-溴代苯基)-3-[4-(甲基氨基)丁基]噻唑-2(3H)-亚基}苯胺



以与实施例 8(2)类似的方法处理以上(2)中得到的化合物(205 mg), 得到标题化合物(158 mg)。

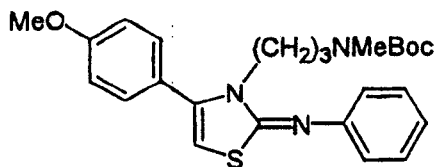
m.p.: 56-57°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J = 7.0$), 3.82 (2H, t, $J = 7.5$), 5.76 (1H, s), 7.05-7.09 (3H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.4$), 7.35 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$)

实施例 152

N-{4-(4-甲氧基苯基)-3-[3-(甲基氨基)丙基]噻唑-2(3H)-亚基}苯胺

(1) 3-[4-(4-甲氧基苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基(甲基)氨基甲酸酯

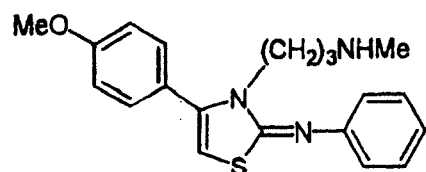


以与实施例 150(2)类似的方法处理从实施例 9(1)中得到的 3-[4-(4-甲氧基苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.4 g), 得到标题化合物(740 mg), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39 (9H, s), 1.86 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.14 (2H, m),

3.82 (2H, t, $J = 7.5$), 3.86 (3H, s), 5.69 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J = 8.8$), 7.04-7.09 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m)

(2) N-{4-(4-甲氧基苯基)-3-[3-(甲基氨基)丙基]噻唑-2(3H)-亚基}苯胺



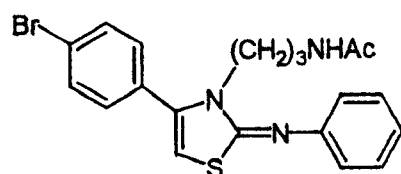
以与实施例 9(2)类似的方法处理从以上(1)中得到化合物(74 mg), 得到标题化合物(750 mg), 为盐酸盐。

m.p.: 143-146°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 游离化合物): δ 1.77 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.48 (2H, t, $J = 6.8$), 3.86 (3H, s), 3.92 (2H, t, $J = 7.0$), 5.69 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J = 8.8$), 7.02-7.09 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m)

实施例 153

N-{3-[4-(4-溴代苯基)-2-苯基亚氨基噻唑-3(2H)-基]丙基}乙酰胺



将从实施例 132 中得到的 N-[3-(3-氨基丙基)-4-(4-溴代苯基)-噻唑-2(3H)-亚基]苯胺盐酸盐(730 mg)和三乙胺(0.77 ml)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 ml)中, 并在冰浴中氮气气氛下向其中滴加入乙酸酐。将该混合物在相同温度下搅拌 2 小时, 向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 然后将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物从异丙醇中结晶, 得到标题化合物(580 mg)。

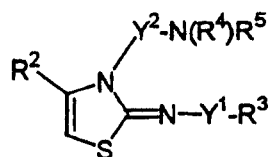
m.p.: 155-157°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.66 (2H, m), 1.86 (3H, s), 3.24 (2H, m), 3.90 (2H, t, $J = 6.4$), 5.81 (1H, s), 7.05-7.12 (3H, m), 7.12-7.40 (5H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.4$)

实施例 154-167

以与实施例 153 相似的方法, 使不同的氨基化合物和乙酸酐反应, 得到表 13 中所列的酰胺化合物。

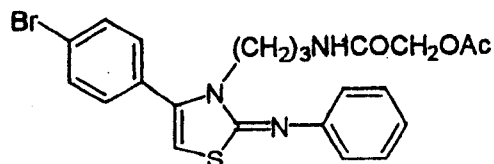
表 13



实施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	产率	m.p. °C
154	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NHAc	88%	97-98
155	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	72%	143-145
156	4-甲氧基苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	137-138
157	4-甲氧基苯基	2,4-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	138-139
158	4-甲氧基苯基	2,5-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	100%	油
159	4-甲氧基苯基	3,4,5-三甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	84%	138-140
160	4-甲氧基苯基	5-甲氧基-2-吡啶基	(CH ₂) ₃ NHAc	50%	144-146
161	3,4-二甲氧基苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	81%	87-90
162	3,4,5-三甲氧基苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	86%	143-145
163	4-甲氧基苯基	4-吡啶基-甲基	(CH ₂) ₃ NHAc	28%	118-123
164	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	166-169
165	4-氟苯基	2-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	85%	159-160
166	4-氟苯基	3-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	81%	140-141
167	4-氟苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	89%	157-158

实施例 168

2-({3-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)-噻唑-3(2H)-基]丙基}-氨基)-2-氧代乙酸乙酯



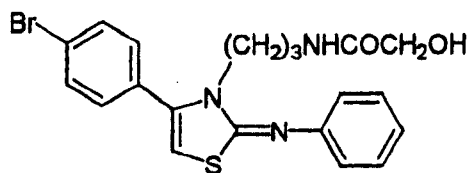
将从实施例 132 中得到的氨基化合物(1.21 g)和三乙胺(800 mg)悬浮在四氢呋喃(15 ml)中, 在室温、氮气氛下向其中滴加入乙酰基乙酰氯(466 mg)。将该混合物在相同温度下搅拌 30 分钟, 向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[氯仿:甲醇(97:3)]纯化, 得到标题化合物(1.1 g)。

m.p.: 156-159°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.56 (2H, m), 1.64 (3H, s), 3.35 (2H, m), 3.90 (2H, t, $J = 6.1$), 4.46 (2H, s), 5.79 (1H, s), 7.00-7.10 (3H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$), 7.34 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.4$), 8.01 (1H, t, $J = 5.9$)

实施例 169

N-{3-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)-噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-羟基乙酰胺



将从实施例 168 中得到的化合物(1.1 g)、5%氢氧化钠水溶液(2 ml)和甲醇(15 ml)的混合物在室温下搅拌 30 分钟。将该反应混合物在减压下浓缩, 向残余物中加入水, 将混合物用氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶

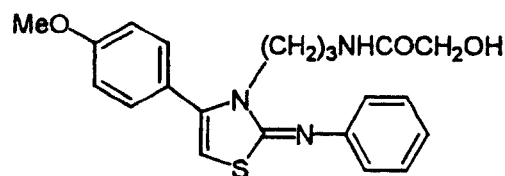
柱层析[氯仿:甲醇(99:1)]纯化, 得到标题化合物(923 mg)。

m.p.: 185-186°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.70 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.88-3.95 (4H, m), 5.81 (1H, s), 7.04-7.12 (3H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.4), 7.34 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.4), 7.68 (1H, m)

实施例 170

2-羟基-N-{3-[4-(4-甲氧基苯基)-2-(苯基亚氨基)-噻唑-3(2H)-基]丙基}乙酰胺

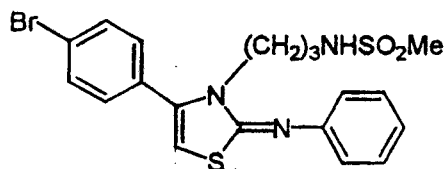


以与实施例 168 和实施例 169 相似的方法处理从实施例 9 得到 N-[3-(3-氨基丙基)-4-(4-甲氧基苯基)-噻唑-2(3H)-亚基]苯胺盐酸盐(1.2 g), 得到标题化合物(1.1 g)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.69 (2H, m), 2.74 (1H, t, J = 5.5), 3.31 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.89-3.94 (4H, m), 5.75 (1H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.8), 7.05-7.11 (3H, m), 7.26-7.38 (4H, m), 7.74 (1H, m)

实施例 171

N-{3-[4-(4-溴代苯基)-2-苯基亚氨基噻唑-3(2H)-基]丙基}-甲磺酰胺



将从实施例 132 中得到的氨基化合物(1.21 g)和三乙胺(800 mg)悬浮在四氢呋喃(15 ml)中, 在室温、氮气气氛下向其中滴加入甲磺酰氯(391 mg)。将该混合物在相同温度下搅拌 30 分钟, 向其中加入饱

和碳酸氢钠水溶液,然后将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[氯仿:甲醇(97:3)]纯化,得到标题化合物(1.04 g)。

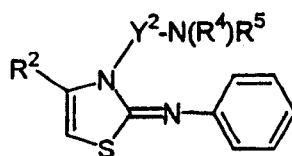
m.p.: 128-134°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.69 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.13 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J = 6.0$), 5.84 (1H, s), 6.66 (1H, m), 7.06-7.13 (3H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.2$), 7.36 (2H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.2$)

实施例 172-174

以与实施例 171 相似的方法,使从实施例 132 或实施例 9 中得到的氨基化合物和甲磺酰氯或对-甲苯磺酰氯反应,得到表 14 中所列的磺酰胺化合物。

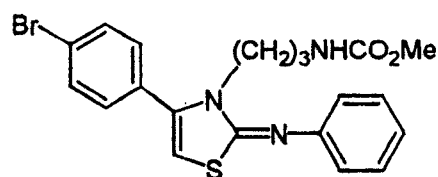
表 14



实施例	R^2	$\text{Y}^2\text{-N(R}^4\text{)R}^5$	产率	m.p. °C
172	4-甲氧基苯基	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}\text{SO}_2\text{Me}$	43%	179-181
173	4-甲氧基苯基	$(\text{CH}_2)_3\text{NHTs}$	46%	128-130
174	4-溴苯基	$(\text{CH}_2)_3\text{NHTs}$	95%	137-141

实施例 175

3-[4-(4-溴代苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基-氨基甲酸甲酯



将从实施例 132 中得到的氨基化合物(1.21 g)和三乙胺(800 mg)悬

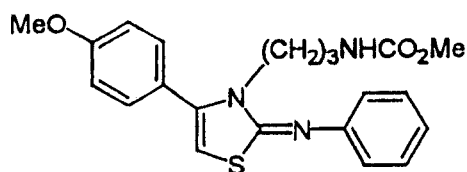
浮在四氢呋喃(15 ml)中, 在室温、氮气氛下向其中滴加入氯甲酸甲酯(322 mg)。将该混合物在相同温度下搅拌 30 分钟, 向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[氯仿: 甲醇(95:5)]纯化, 得到标题化合物(1.05 g)。

m.p.: 132-134°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.62 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J = 6.4$), 5.77 (1H, s), 6.02 (1H, m), 7.03-7.10 (3H, m), 7.21-7.37 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.4$)

实施例 176

3-[4-(4-甲氧基苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸甲酯



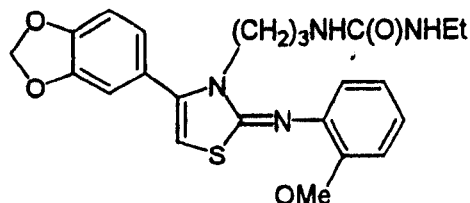
以与实施例 175 相似的方法处理由实施例 9 的方法得到的氨基化合物(1.2 g), 得到标题化合物(698 mg)。

m.p.: 106-108°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.61 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.3$), 5.73 (1H, s), 6.11 (1H, m), 6.97 (2H, d, $J = 8.6$), 7.04-7.12 (3H, m), 7.26-7.38 (4H, m)

实施例 177

N-{3-[2-(2-甲氧基苯基)-4-(3,4-亚甲二氧基苯基)亚氨基噻唑-3(2H)-基]丙基}-N'-乙脲



将从实施例 67 中得到的氨基化合物(200 mg)和三乙胺(0.13 ml)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(4 ml)中, 在冰浴、氮气气氛下向其中滴加入异氰酸乙酯(38 μ l)。将该混合物在相同温度下搅拌 1.5 小时, 向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物从乙醚中结晶, 得到标题化合物(147 mg)。

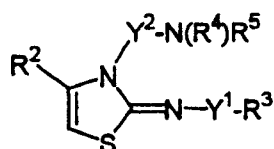
m.p.: 134-136 $^{\circ}$ C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.02 (3H, t, $J = 7.2$) 1.54 (2H, m), 3.09-3.16 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.04 (2H, t, $J = 6.1$), 4.29 (1H, m), 5.75 (1H, s), 6.05 (2H, s), 6.44 (1H, m), 6.83-6.86 (3H, m), 6.99-7.26 (4H, m)

实施例 178-183

以与实施例 177 中相似的方法, 使通过实施例 9、实施例 79 或实施例 108 的方法得到的氨基化合物和异氰酸乙酯或异硫氰酸乙酯反应, 得到表 15 中所列的脲化合物和硫脲化合物。

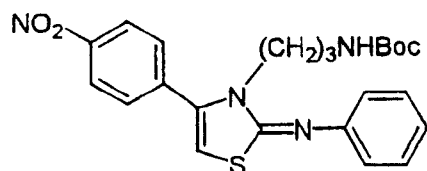
表 15



实施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	产率	m.p. °C
178	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH-C(O)NHEt	83%	126-132
179	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-氯-2,5-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH-C(O)NHEt	70%	155-160
180	4-氟苯基	4-氯-2,5-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH-C(O)NHEt	62%	152-156
181	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NHC-(S)NHEt	100%	180-183
182	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-氯-2,5-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHC-(S)NHEt	82%	175-177
183	4-氟苯基	4-氯-2,5-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHC-(S)NHEt	76%	185-186

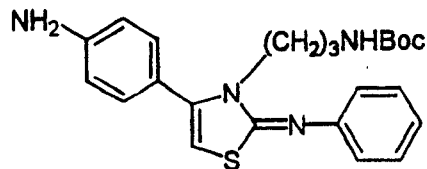
实施例 184

(1) 3-[4-(4-硝基苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基-氨基甲酸叔-丁基酯



将从参考实施例 4 中得到的 3-(苯胺基硫代羰酰基氨基)丙基氨基甲酸叔-丁基酯(6.2 g)、2-溴代-4'-硝基苯乙酮(4.9 g)和乙醇(50 ml)的混合物在氮气氛下回流加热。1 小时后, 将该反应混合物冷却, 经过滤收集沉淀的晶体, 得到标题化合物(8.84 g), 为氢溴酸盐。

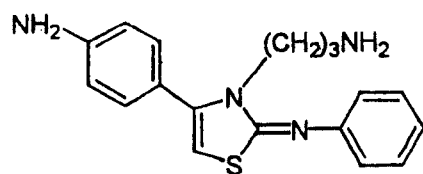
(2) 3-[4-(4-氨基苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑-3(2H)-基]丙基-氨基甲酸叔丁基酯



将从以上(1)中得到的化合物(1 g)、10 %的载于活性碳上的钯(200 mg)和甲醇(50 ml)的混合物在室温、大气压下氢化。3 小时后, 将该反应混合物经硅藻土过滤, 在减压下蒸发滤液。向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[氯仿:甲醇(98:2)]纯化, 得到标题化合物(640 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 1.63 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.86 (2H, brs), 3.94 (2H, t, $J = 6.6$), 5.70 (1H, s), 5.96 (1H, m), 6.71 (2H, d, $J = 8.6$), 7.02-7.36 (7H, m)

(3) 4-[4-(氨基苯基)-3-(3-氨基丙基)-噻唑-2-亚基]苯胺

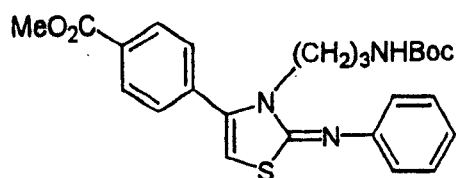


以与实施例 9(2)类似的方法, 使由以上(2)得到的化合物(640 mg)反应, 得到标题化合物(550 mg), 为盐酸盐。

m.p.: 254-257°C

实施例 185

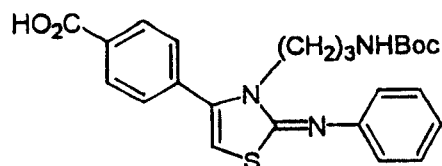
(1) 4-{3-[3-(叔丁氧基羰基)氨基]丙基-2-(苯基亚氨基)-2,3-二氢噻唑-4-基}苯甲酸甲酯



以与实施例 10(1)类似的方法处理从参考实施例 4 得到的 3-(苯胺基硫代羰酰基氨基)丙基氨基甲酸叔-丁基酯(6.19 g)、2-溴代-4'-(甲氧基羰基)苯乙酮(5.14 g)和甲醇(51 ml), 得到标题化合物(8.84 g)。

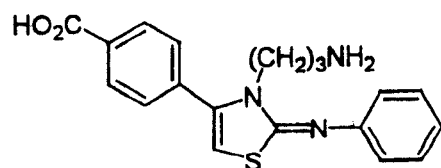
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 1.62-1.66 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.96-4.00 (5H, m), 5.71 (1H, m), 5.87 (1H, s), 7.05-7.38 (5H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$), 8.13 (2H, d, $J = 8.3$)

(2) 4-{3-[3-(叔-丁氧基羰基)氨基]丙基-2-(苯基亚氨基)-2,3-二氢噻唑-4-基}苯甲酸



将从以上(1)中得到化合物(4.68 g)、1N 氢氧化钠水溶液(15 ml)和甲醇(30 ml)的混合物在回流下加热 2 小时。将该反应混合物在减压下浓缩, 向残余物中加入 10 %柠檬酸水溶液, 经过滤收集沉淀的固体, 得到标题化合物(3.85 g)。

(3) 4-[3-(3-氨基丙基)-2-(苯基亚氨基)-2,3-二氢噻唑-4-基]苯甲酸



以与实施例 9 (2)相似的方法处理从以上(2)得到的化合物(300 mg), 得到标题化合物(250 mg), 为盐酸盐。

m.p.: 248-252°C

在以下实施例中, 通过 NMR 和 LC/MS 进行所述结构的鉴定。

以下是用于 LC/MS 的仪器及其条件。

API 150EX (由 PE SCIEX 制造)

电离方式: ESI,

电压: 40 eV,

柱: Mightysil RP-18 GP(KANTO KAGAKU 制造),

流速: 3.5 ml/min,

检测波长: 220 nm

分析条件: (溶液 A: 0.05 %三氟乙酸水溶液; 溶液 B: 0.035 % 三氟乙酸的乙腈溶液)。

方法 A:

0.0 分钟(溶液 B 的浓度: 10 %)→0.5 分钟(溶液 B 的浓度: 10 %)→4.2 分钟(溶液 B 的浓度: 99 %)

方法 B:

0.0 分钟(溶液 B 的浓度: 40 %)→0.5 分钟(溶液 B 的浓度: 40 %)→4.2 分钟(溶液 B 的浓度: 99 %)

实施例 186-207

以与实施例 10 或 11 类似的方法处理不同的 α -溴代酮和硫脲, 得到表 16 中列出的化合物。

表 16(No.1)

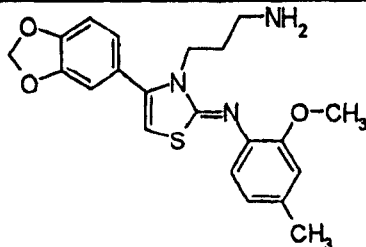
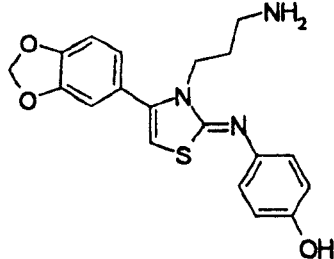
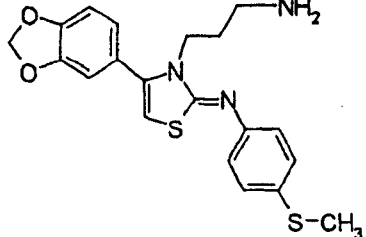
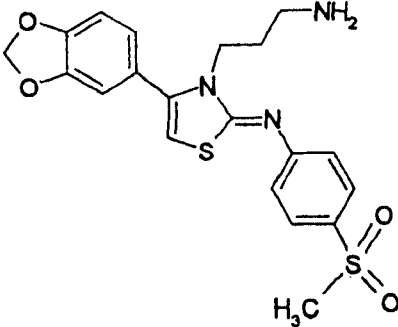
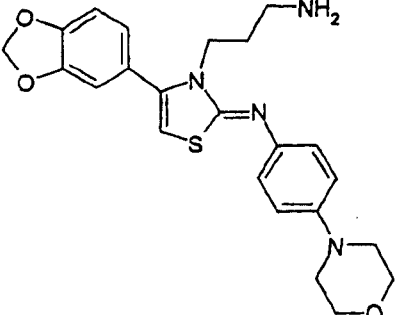
实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)
186		397	398	A	2.97
187		369	370	A	2.55
188		399	400	A	3.04
189		431	432	A	3.04
190		438	439	A	2.79

表 16(No.2)

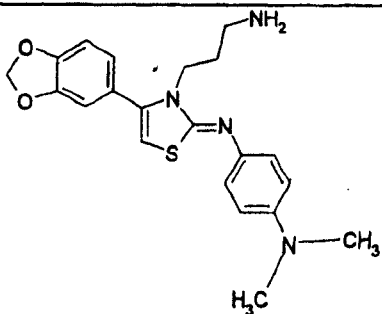
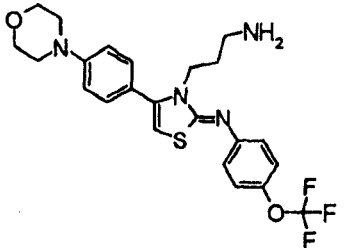
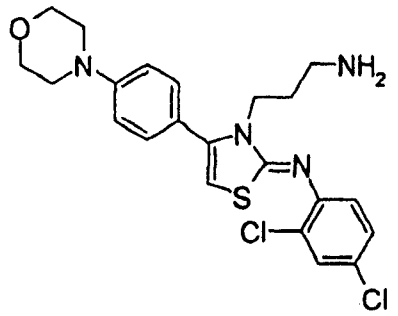
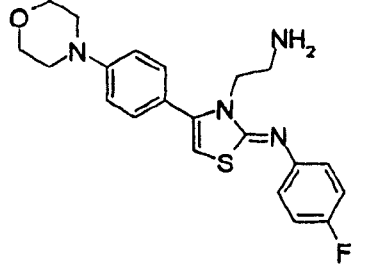
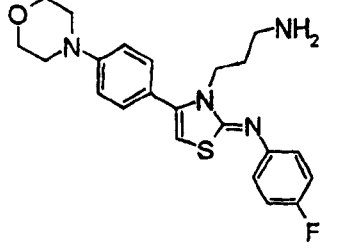
实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)
191		396	397	A	2.70
192		478	479	A	3.35
193		462	463	A	3.70
194		398	399	A	3.08
195		412	413	A	2.88

表 16(No.3)

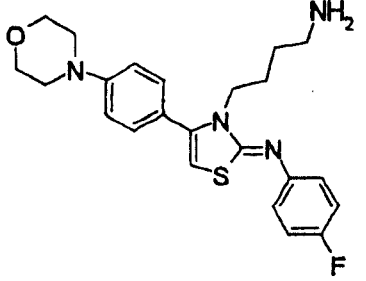
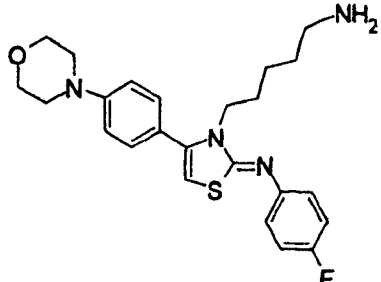
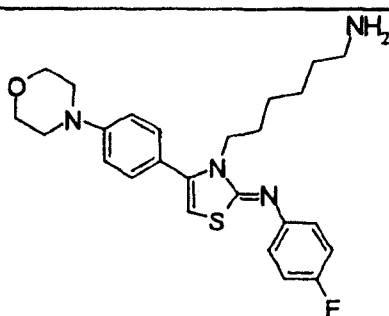
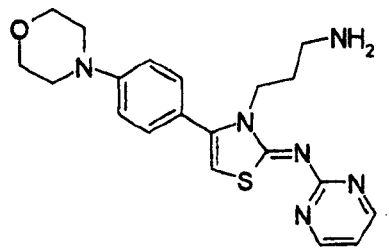
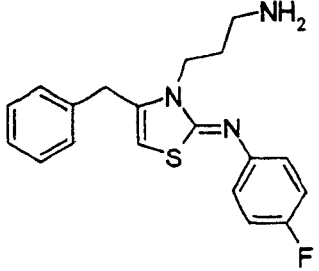
实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)
196		426	427	A	2.90
197		440	441	A	2.94
198		454	455	A	3.02
199		396	397	A	3.16
200		341	342	A	2.96

表 16(No.4)

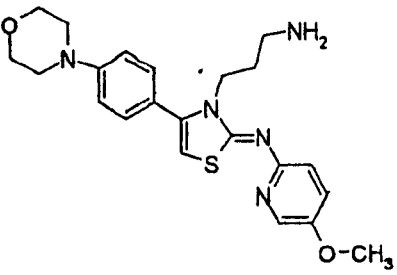
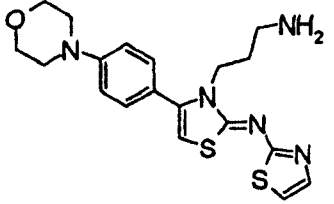
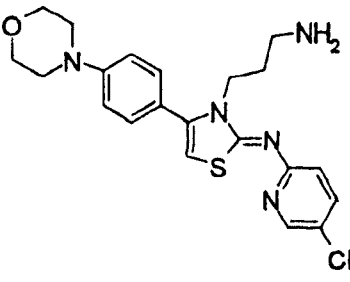
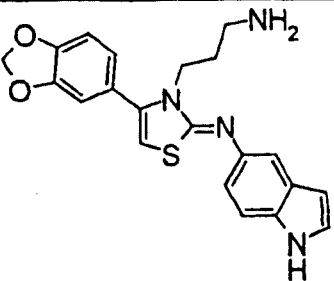
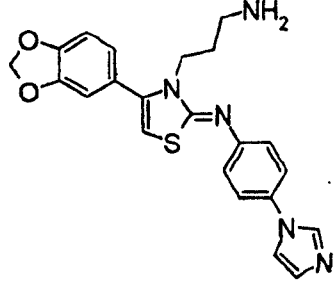
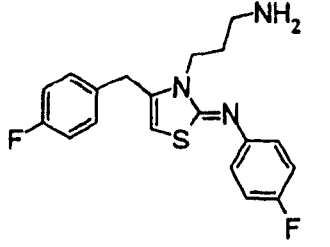
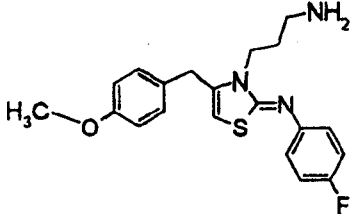
实施例 号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)
201		425	426	A	2.90
202		401	402	A	2.68
203		409	410	A	2.84
204		392	393	A	2.87
205		419	420	A	2.49

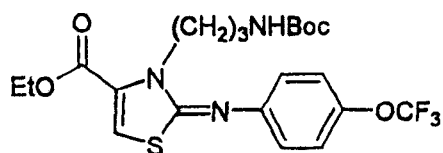
表 16(No.5)

实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)
206		359	360	A	3.04
207		371	372	A	3.01

实施例 208

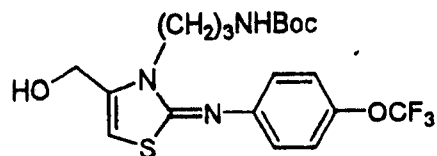
N-[3-(3-氨基丙基)-4-[(苄基氧基)甲基]噻唑-2(3H)-亚基]-4-(三氟甲氧基)苯胺

(1) 3-{3-[(叔-丁氧基羰基)氨基]丙基}-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基}-2,3-二氢噻唑-4-羧酸乙酯



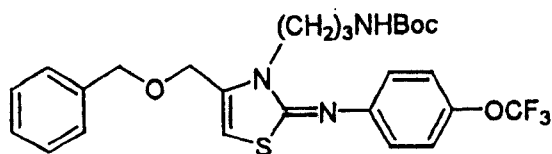
以与实施例 10(1)类似的方法处理从参考实施例 40 中得到的 3-{[4-(三氟甲氧基)苯胺基硫代羰酰基]氨基}丙基-氨基甲酸叔-丁基酯 (10.0 g)、2-溴代丙酮酸乙酯(3.29 ml)和乙醇(50 ml)，经硅胶柱层析[正己烷:乙酸乙酯(5:1)]纯化，得到标题化合物(7.71 g)，为白色固体。

(2) 3-[4-(羟基甲基)-2-{{4-(三氟甲氧基)苯基}亚氨基}噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸叔-丁基酯



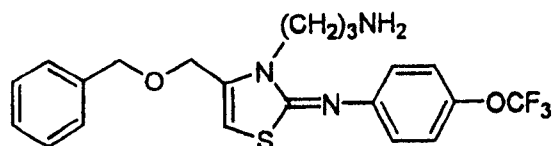
将氢化锂铝(1.0 g)悬浮在四氢呋喃(200 ml)中, 在冰浴、氮气氛下向其中滴加入以上(2)中得到的化合物(3.0 g)的四氢呋喃溶液(100 ml)溶液。1 小时后, 将水加入到该反应混合物中, 分解多余的氢化锂铝, 向其中加入 10 N 氢氧化钠水溶液。将得到的淤浆经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发滤液, 得到标题化合物(2.61 g)。

(3) 3-[4-[(苄基氧基)甲基]-2-{{4-(三氟甲氧基)苯基}亚氨基}噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸叔-丁基酯



将以上(2)中得到的化合物(313 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(3 ml)中, 在冰浴、氮气氛下向其中加入氢化钠(56 mg, 60 %在油中的分散液), 将该混合物搅拌 30 分钟。向该反应混合物中加入苄基溴(179 mg)并将混合物加温至室温, 然后搅拌 1 小时。在冰冷却下将该反应混合物倒入 10 %柠檬酸水溶液中, 并用氯仿萃取混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[正己烷:乙酸乙酯(5:1)]纯化, 得到标题化合物(137 mg), 为油状物。

(4) N-[3-(3-氨基丙基)-4-[(苄基氧基)甲基]噻唑-2(3H)-亚基]-4-(三氟甲氧基)苯胺

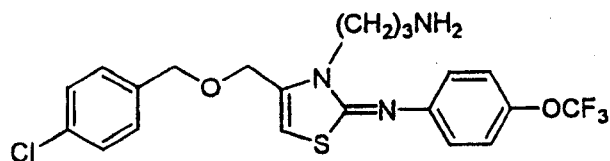


以与实施例 9(2)类似的方法处理以上(3)得到的化合物(137 mg), 得到标题化合物(133 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: 438(MH⁺), 保留时间: 3.52 min (条件 A)

实施例 209

N-[3-(3-氨基丙基)-4-[[4-(4-氯代苄基)氧基]甲基]噻唑-2(3H)-亚基]-4-(三氟甲氧基)苯胺



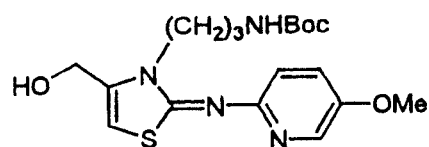
以与实施例 208(3)、(4)类似的方法处理实施例 208(2)得到的化合物(313 mg)和 4-氯苄基溴(216 mg), 得到标题化合物(152 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: m/z = 472 (MH⁺), 保留时间: 3.72 min (条件 A)

实施例 210

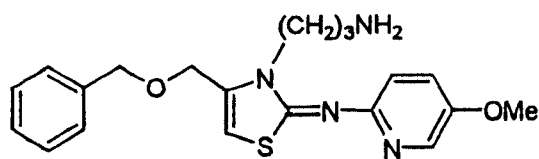
N-[3-(3-氨基丙基)-4-[(苄基氧基)甲基]噻唑-2(3H)-亚基]-5-甲氧基-2-吡啶胺

(1) 3-[4-(羟基甲基)-2-[(5-甲氧基-2-吡啶基)亚氨基]噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸叔-丁基酯



以与实施例 208(1)、(2)类似的方法处理从参考实施例 62 中得到的 3-[(5-甲氧基-2-吡啶基氨基硫代羰酰基)氨基]丙基氨基甲酸叔-丁基酯(10.0 g)，得到标题化合物(4 g)，为浅黄色固体。

(2) N-[3-(3-氨基丙基)-4-[(苄基氧基)甲基]噻唑-2(3H)-亚基]-5-甲氧基-2-吡啶胺

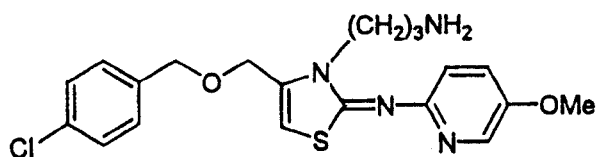


以与实施例 208(3)、(4)类似的方法处理以上(1)得到的化合物(283 mg)，得到标题化合物(128 mg)，为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 385$ (MH^+)，保留时间: 2.99 min (条件 A)

实施例 211

N-[3-(3-氨基丙基)-4-[(4-氯代苄基)氧基]甲基]噻唑-2(3H)-亚基]-5-甲氧基-2-吡啶胺



以与实施例 208(3)、(4)类似的方法处理实施例 210(1)中得到的化

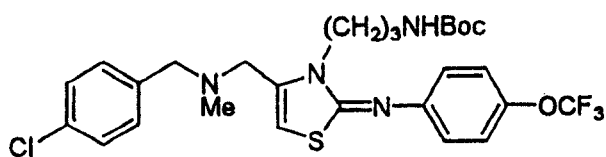
合物(276 mg), 得到标题化合物(92 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 419$ (MH^+), 保留时间: 3.21 min (条件 A)

实施例 212

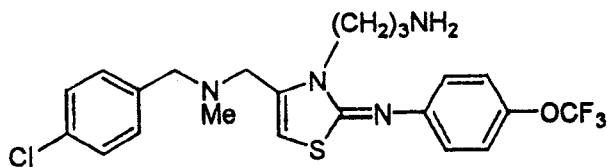
N-[3-(3-氨基丙基)-4-{[(4-氯代苄基)(甲基)氨基]甲基}噻唑-2(3H)-亚基]-4-(三氟甲氧基)苯胺

(1) 3-[4-{[(4-氯代苄基)(甲基)氨基]甲基}-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基}噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸叔-丁基酯



将在实施例 208(2)得到的化合物(300 mg)和三乙胺(101 mg)溶于四氢呋喃(30 ml)中, 在冰冷却下向其中滴加入甲磺酰氯(115 mg)。将该混合物在相同温度下搅拌 1.5 小时, 再向其中加入 N-甲基-4-氯代苄胺(1.04 g), 再将该混合物搅拌 1 小时。向反应混合物中加入水, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[正己烷:乙酸乙酯(2:1)]纯化, 得到标题化合物(83 mg), 为油状物。

(2) N-[3-(3-氨基丙基)-4-{[(4-氯代苄基)(甲基)氨基]甲基}-噻唑-2(3H)-亚基]-4-(三氟甲氧基)苯胺

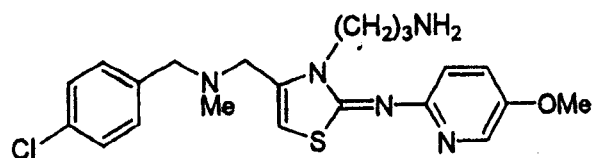


以与实施例 9(2)类似的方法处理以上(1)得到的化合物(80 mg), 得到标题化合物(83 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 485$ (MH^+), 保留时间: 3.43 min (条件 A)

实施例 213

N-[3-(3-氨基丙基)-4-{[(4-氯代苄基)(甲基)氨基]甲基}噻唑-2(3H)-亚基]-5-甲氧基-2-吡啶胺

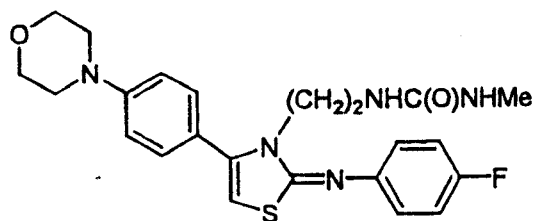


以与实施例 212 类似的方法处理实施例 210(1)中得到的化合物 (200 mg), 得到标题化合物(145 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 432$ (MH^+), 保留时间: 2.83 min (条件 A)

实施例 214

N-甲基-N'-{2-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苄基]噻唑-3(2H)-基]乙基}脒



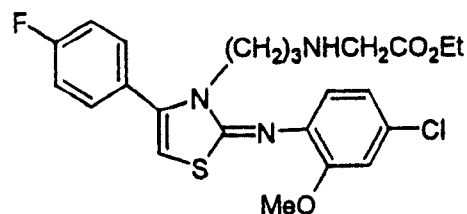
以与实施例 177 类似的方法, 使在实施例 194 中得到的氨基化合物(25 g, 盐酸盐)、异氰酸甲酯(3.1 g)和三乙胺(50 ml)反应, 从甲醇中结晶, 得到标题化合物(12.93 g)。

m.p.: 191-194 °C

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.66 (3H, d, $J = 4.7$), 3.24 (4H, t, $J = 4.8$), 3.43 (2H, m), 3.86-3.89 (6H, m), 5.10-5.60 (2H, m), 5.73 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$), 7.03-7.05 (4H, m), 7.27 (2H, dd, $J = 1.9$, $J = 8.2$).

实施例 215

N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}甘氨酸乙酯



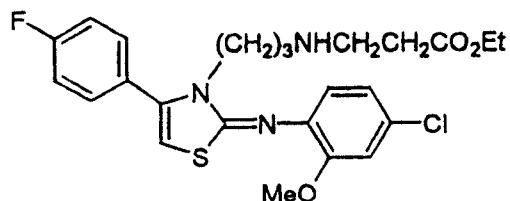
将在实施例 106 中得到的化合物(25 g, 游离氨基化合物)和三乙胺(9.78 ml)溶于四氢呋喃(250 ml)中, 在冰冷却下用 40 分钟向其中滴加入溴乙酸乙酯(7.21 ml)的四氢呋喃(60 ml)溶液。然后, 将该混合物在室温下搅拌过夜, 再向其中加入水, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[氯仿:甲醇(30:1)]纯化, 得到标题化合物(24.7 g), 为油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, $J = 7.2$), 1.77 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J = 6.8$), 3.26 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J = 7.2$), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$), 5.75 (1H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.14 (2H, dd, $J = 8.4$, $J = 8.6$), 7.37 (2H, dd, $J = 5.3$, $J = 8.6$).

LC/MS: $m/z = 478$ (MH^+), 保留时间: 3.61 min (条件 A)

实施例 216

N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟代-苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}- β -氨基丙酸乙酯



将在实施例 106 中得到的化合物(1.74 g, 游离氨基化合物)溶于乙

醇(10 ml)中,在冰冷却下用 15 分钟向其中加入丙烯酸乙酯(0.48 ml)的乙醇(30 ml)溶液。然后,将该混合物在室温下搅拌过夜,再向该反应混合物中加入水,将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[氯仿:甲醇(30:1)]纯化,得到标题化合物(1.87 g),为油状物。

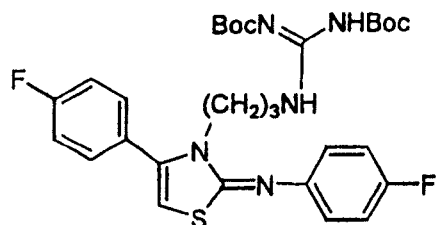
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, $J = 7.2$), 1.77 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J = 6.8$), 2.57 (2H, t, $J = 6.8$), 2.77 (2H, t, $J = 6.8$), 3.83 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J = 7.2$), 4.09 (2H, q, $J = 7.2$), 5.76 (1H, s), 6.90-6.97 (3H, m), 7.14 (2H, dd, $J = 8.6$, $J = 8.6$), 7.36 (2H, dd, $J = 5.3$, $J = 8.6$).

LC/MS: $m/z = 492$ (MH^+), 保留时间: 3.60 min (条件 A)

实施例 217

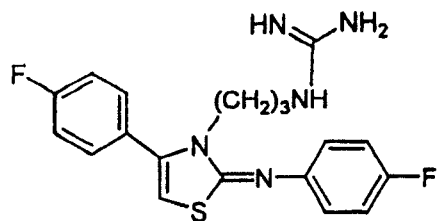
N-{3-[4-(4-氟苯基)-2-[(4-氟苯基)亚氨基]噻唑-3(2H)-基]丙基}脒

(1) N,N''-二-叔-丁氧基羰基-N'-{3-[4-(4-氟苯基)-2-[(4-氟苯基)亚氨基]噻唑-3(2H)-基]丙基}脒



将在实施例 116 中得到的化合物(837 mg, 游离氨基化合物)溶于乙醇(10 ml)中,在室温、氮气氛围下向其中加入 1,3-双(叔-丁氧基羰基)-2-甲基异硫脲(639 mg),将该混合物搅拌 7 小时。该反应混合物在减压下浓缩,将残余物经硅胶柱层析[正己烷:乙酸乙酯(5:1)]纯化,得到标题化合物(1.12 g)。

(2) N-{3-[4-(4-氟苯基)-2-[(4-氟苯基)亚氨基]噻唑-3(2H)-基]丙基}胍



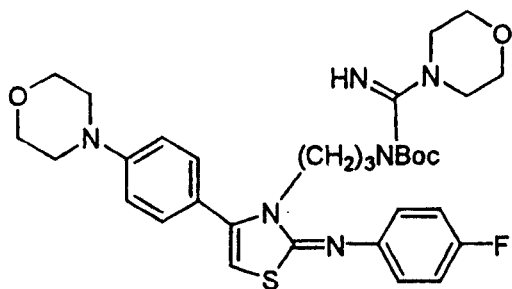
以与实施例 9(2)类似的方法处理以上(1)得到的化合物(1.12g), 得到标题化合物(905 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 388$ (MH^+), 保留时间: 2.81 min (条件 A)

实施例 218

N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}-4-吗啉碳亚胺酰胺(carboximidamide)

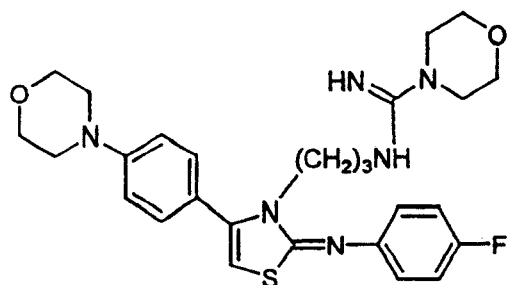
(1) 3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]-噻唑-3(2H)-基]丙基][亚氨基(吗啉代)甲基]氨基甲酸叔-丁基酯



将在实施例 195 中得到的化合物(522 mg, 盐酸盐)悬浮在四氢呋喃(30 ml)中,在室温、氮气气氛下向其中加入 1-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)-1-吗啉代甲亚胺(它由 Katritzky, A.R.的方法(参考 J. Org. Chem., 2000, 65, 8080-8082)合成)(1.16 g), 将该混合物搅拌过夜。向该反应混合物中加入 10 %碳酸钠水溶液, 将混合物用氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物溶于四氢呋喃(30 ml)中, 在室温、氮气气氛下向其中加入二碳酸二-叔-丁基

酯(240 mg), 将该混合物在室温下搅拌 6 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 将残余物经硅胶柱层析[氯仿:甲醇(95:5)]纯化, 得到标题化合物(540 mg), 为非晶形。

(2) N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}-4-吗啉碳亚胺酰胺

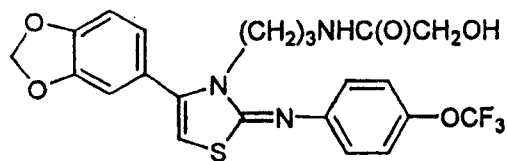


以与实施例 9(2)类似的方法处理以上(1)得到的化合物(535 mg), 得到标题化合物(467 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 525$ (MH^+), 保留时间: 2.98 min (条件 A)

实施例 219

N-{3-[4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基)]-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基]-噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-羟基乙酰胺



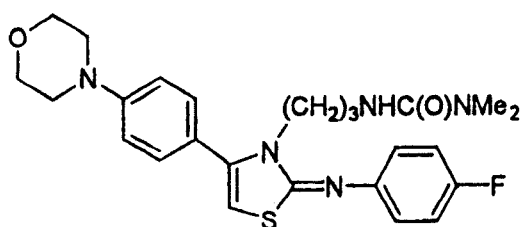
向在实施例 77 中得到的化合物(600 mg, 游离氨基化合物)、2-羟基乙酸(156 mg)、1-羟基苯并三唑一水合物(315 mg)和 N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)的混合物中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(394 mg), 在室温下将该混合物搅拌过夜。向该反应混合物中加入水, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物从异丙醇中结晶, 得到标

题化合物(458 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.67 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J = 5.7$), 3.81 (2H, t, $J = 7.9$), 5.41 (1H, t, $J = 5.7$), 6.11 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.1$), 7.01-7.11 (4H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$), 7.71 (1H, m)
LC/MS: $m/z = 496$ (MH^+), 保留时间: 3.49 min (条件 A)

实施例 220

N' -{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}-
N,N-二甲基脲

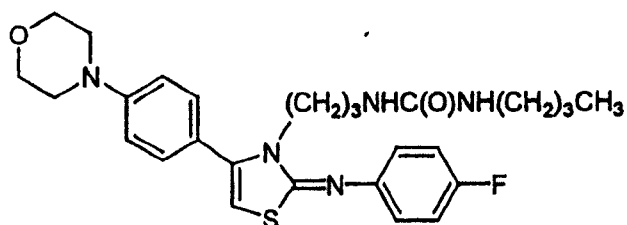


通过组合化学技术合成标题化合物。即向从实施例 195 得到的化合物(游离氨基化合物)的四氢呋喃溶液($45.3 \mu\text{mol/ml}$)(1 ml)中加入三乙胺的四氢呋喃的溶液($118 \mu\text{mol/ml}$)(500 μl)和 N,N-二甲基氨基甲酰氯的四氢呋喃的溶液($58.9 \mu\text{mol/ml}$)(1 ml), 将该混合物在室温下搅拌 6 小时。向该反应混合物中加入 Tris-Amine 树脂(由 Argonaut 制备)(大约 10mg)和异氰酸酯树脂(由 Argonaut 制备)(大约 20mg), 将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物过滤, 用氯仿(1 ml)洗涤滤饼两次, 用饱和碳酸氢钠水溶液(2 ml)洗涤滤液, 然后再用水(2 ml)洗涤两次。将有机层通过含有硫酸镁的滤器, 将该滤器用氯仿(1 ml)洗涤两次, 浓缩滤液得到标题化合物(18 mg)。

LC/MS: $m/z = 484$ (MH^+), 保留时间: 3.29 min (条件 A)

实施例 221

N-丁基-N'-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}脲

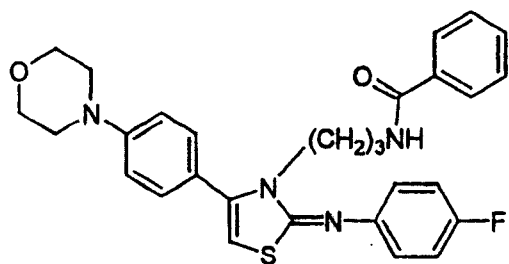


通过组合化学技术合成标题化合物。即向从实施例 195 获得的化合物(游离氨基化合物)的四氢呋喃溶液(45.3 $\mu\text{mol/ml}$)(1 ml)中加入异氰酸正-丁基酯的四氢呋喃的溶液(58.9 $\mu\text{mol/ml}$)(1 ml)，将该混合物在室温下搅拌 6 小时。向该反应混合物中加入 Tris-amine 树脂(由 Argonaut 制备)(大约 10mg)和异氰酸酯树脂(由 Argonaut 制备)(大约 20mg)，将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物过滤，用氯仿(1 ml)洗涤滤饼两次，用饱和碳酸氢钠水溶液(2 ml)洗涤滤液，然后再用水(2 ml)洗涤两次。将有机层通过含有硫酸镁的滤器，将该滤器用氯仿(1 ml)洗涤两次，浓缩滤液得到标题化合物(22 mg)。

LC/MS: $m/z = 512$ (MH^+), 保留时间: 3.649 min (条件 A)

实施例 222

N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}苯甲酰胺



通过组合化学技术合成标题化合物。即向从实施例 195 获得的化合物(游离氨基化合物)的四氢呋喃溶液($45.3\ \mu\text{mol/ml}$)(1 ml)中加入苯甲酸的四氢呋喃的溶液($58.9\ \mu\text{mol/ml}$)(1 ml)、1-羟基苯并三唑一水合物的四氢呋喃的溶液($118\ \mu\text{mol/ml}$)(500 μl)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐的四氢呋喃悬浮液($118\ \mu\text{mol/ml}$)(500 μl)，将该混合物在室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入氯仿(2.5 ml)，将该混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(2 ml)洗涤，然后用水(2 ml)洗涤两次。将有机层通过含有硫酸镁的滤器，将该滤器用氯仿(1 ml)洗涤两次，浓缩滤液得到标题化合物(23 mg)。

LC/MS: $m/z = 517\ (\text{MH}^+)$, 保留时间: 3.55 min (条件 A)

实施例 223-312

处理相应的氨基化合物得到表 17 中列出的以下化合物。

表 17(No.1)

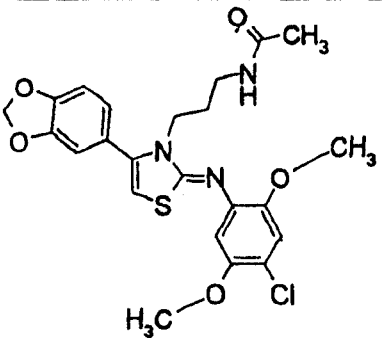
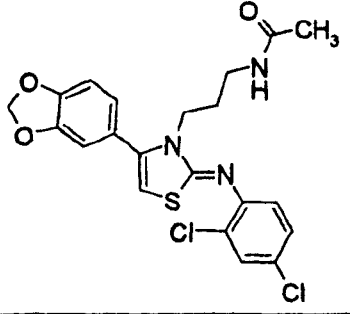
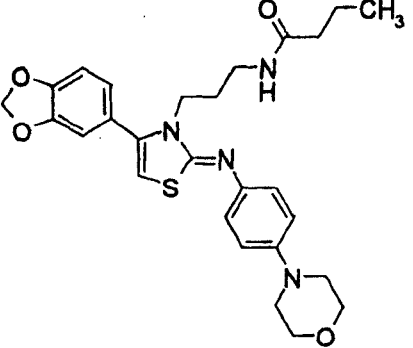
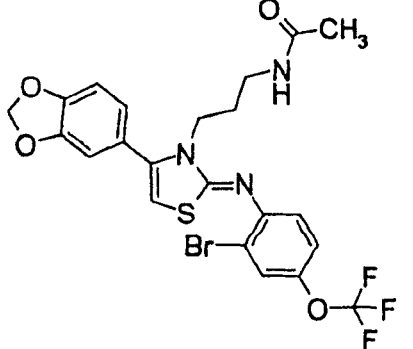
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
223		489	490	A	3.40	153
224		463	464	A	4.02	153
225		508	509	A	3.31	168
226		558	559	B	2.73	153

表 17(No.2)

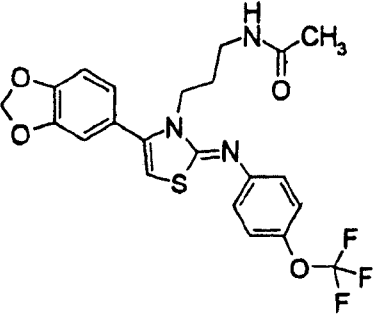
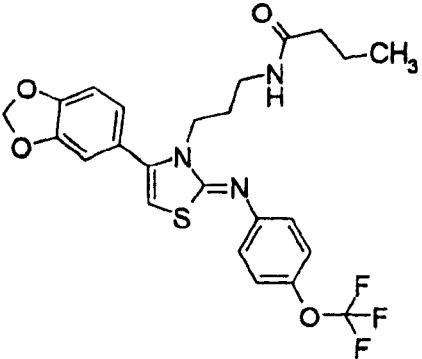
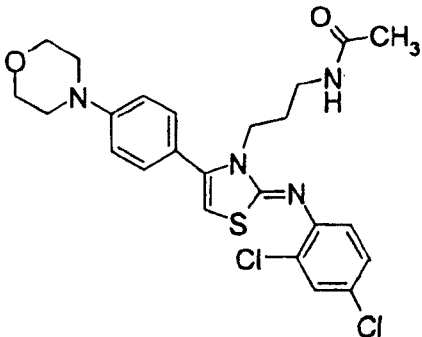
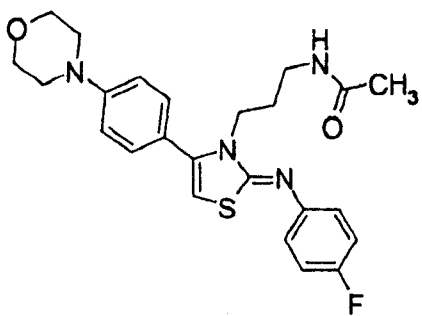
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
227		479	480	A	3.56	153
228		507	508	A	3.83	168
229		504	505	A	3.91	153
230		454	455	A	3.18	222

表 17(No.3)

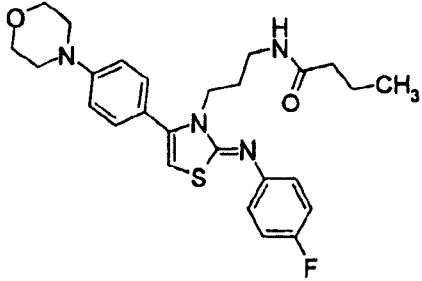
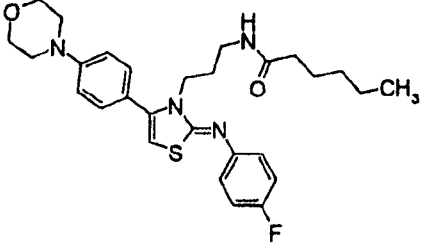
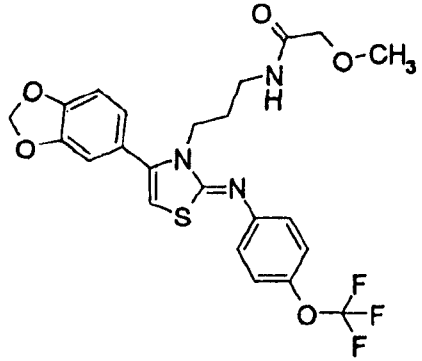
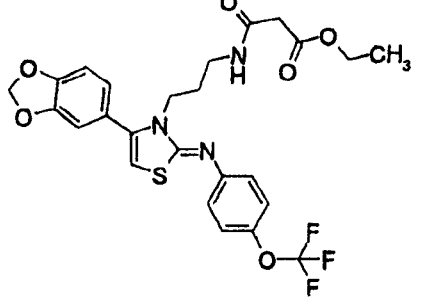
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
231		482	483	A	3.52	222
232		510	511	A	3.75	222
233		509	510	A	3.70	168
234		551	552	A	3.82	168

表 17(No.4)

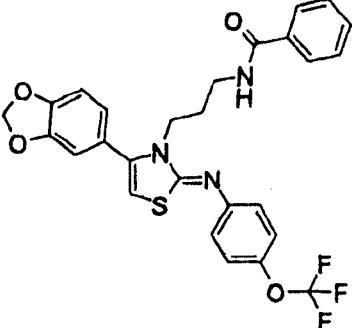
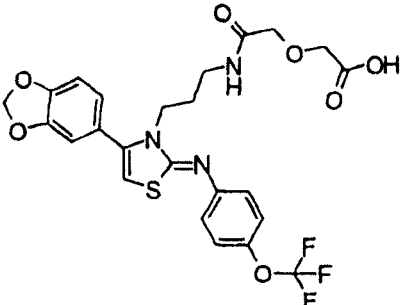
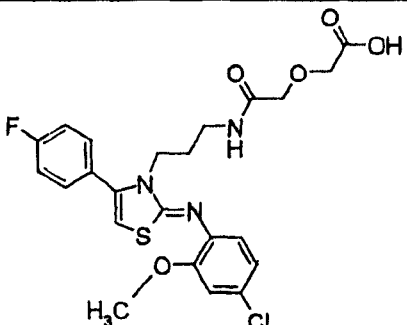
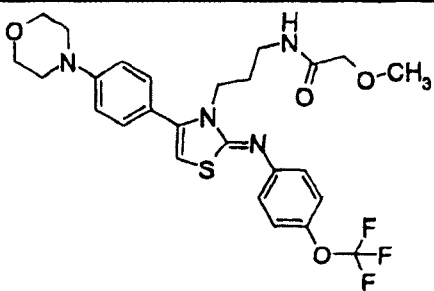
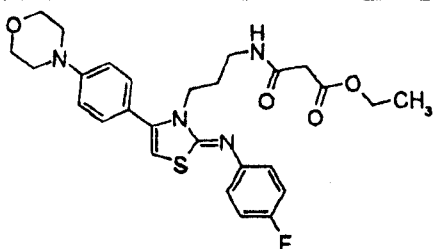
实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)	参考 实施例
235		541	542	A	3.95	168
236		553	554	A	3.54	153
237		507	508	A	3.34	153
238		550	551	A	3.67	168
239		526	527	A	3.41	220

表 17(No.5)

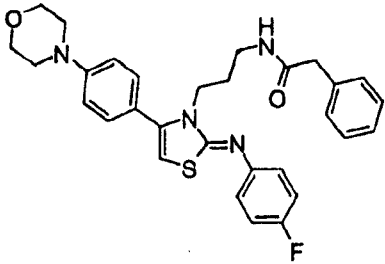
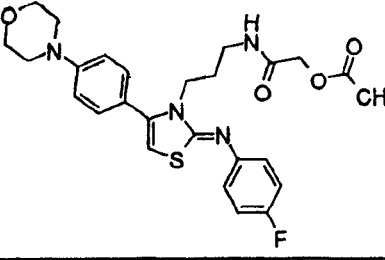
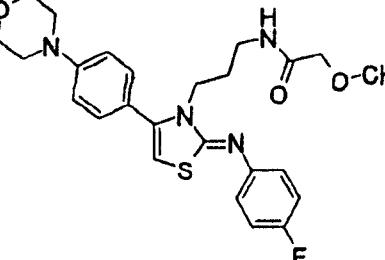
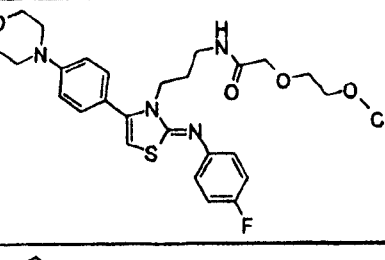
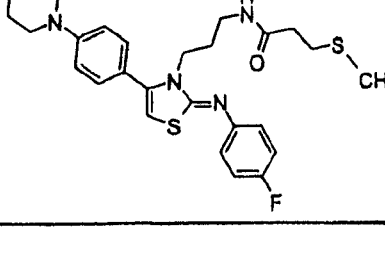
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
240		530	531	A	3.66	220
241		512	513	A	3.30	220
242		484	485	A	3.27	222
243		528	529	A	3.30	222
244		514	515	A	3.51	222

表 17(No.6)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
245		497	498	A	2.95	222
246		546	547	A	3.68	222
247		573	574	A	3.46	222
248		510	511	A	3.40	175
249		463	464	A	3.75	175

表 17(No.7)

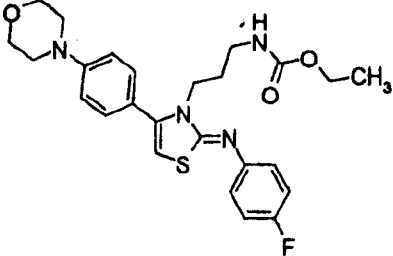
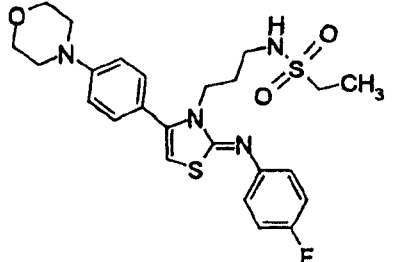
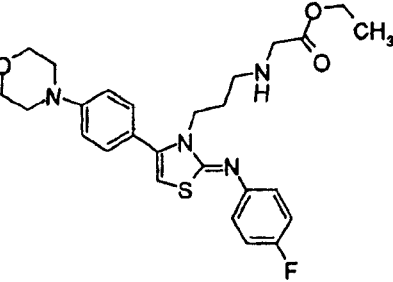
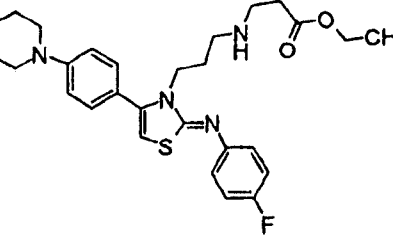
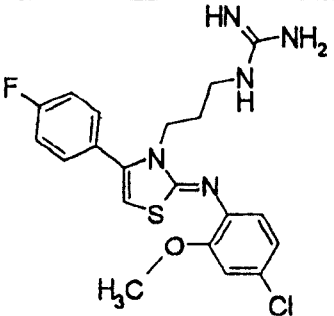
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
250		484	485	A	3.52	220
251		504	505	A	3.38	220
252		498	499	A	3.14	215
253		512	513	A	3.16	216
254		433	434	A	3.10	217

表 17(No.8)

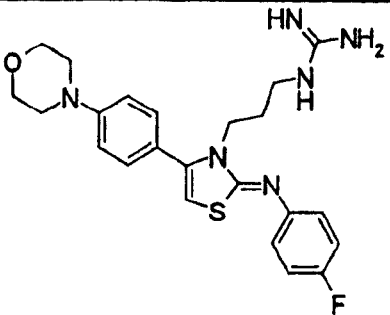
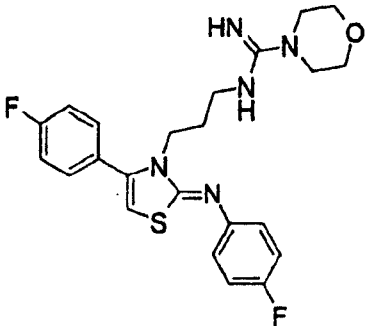
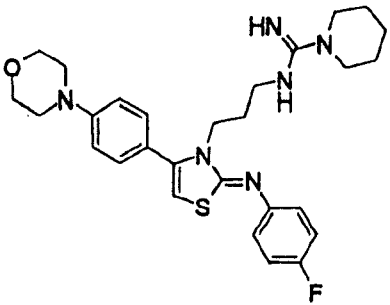
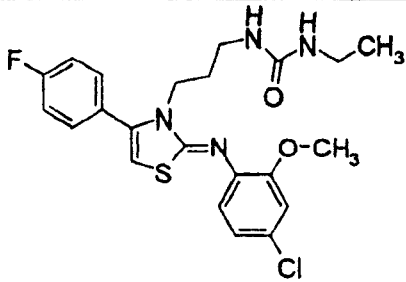
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
255		454	455	A	2.90	217
256		457	458	A	2.94	218
257		522	523	A	3.13	218
258		462	463	A	3.49	177

表 17(No.9)

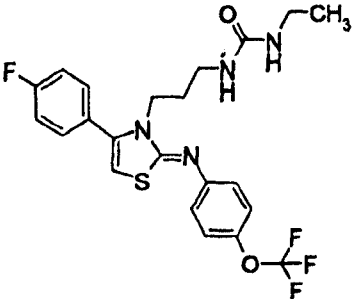
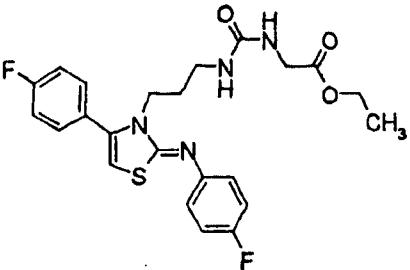
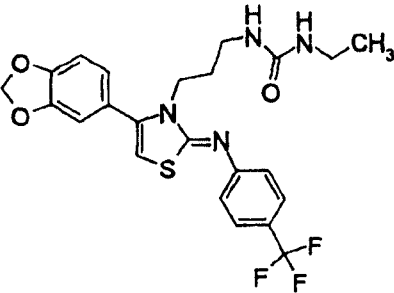
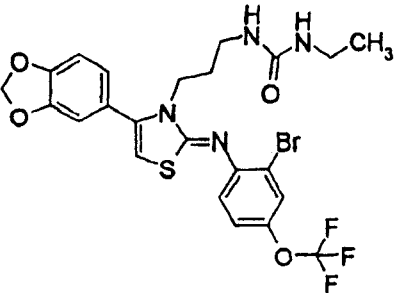
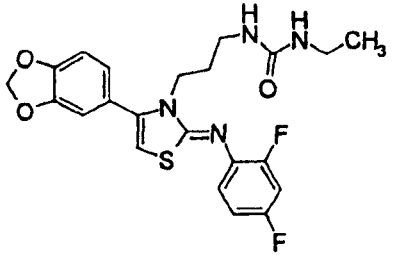
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
259		482	483	A	3.69	177
260		474	475	A	3.39	177
261		492	493	A	3.74	177
262		586	587	B	2.81	177
263		460	461	A	3.42	177

表 17(No.10)

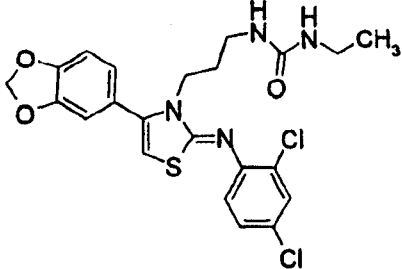
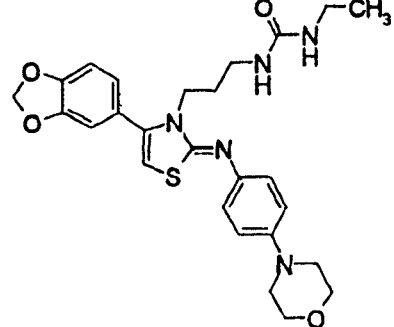
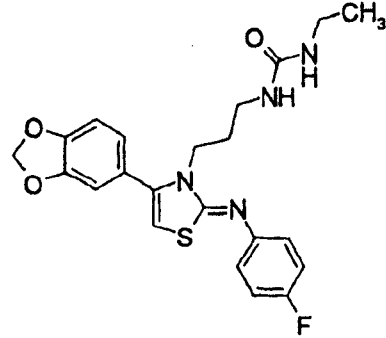
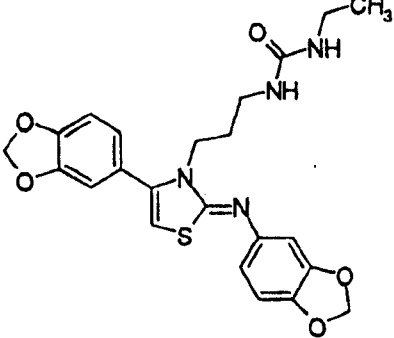
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
264		492	493	A	4.02	177
265		509	510	A	3.21	177
266		442	443	A	3.26	177
267		468	469	A	3.24	177

表 17(No.11)

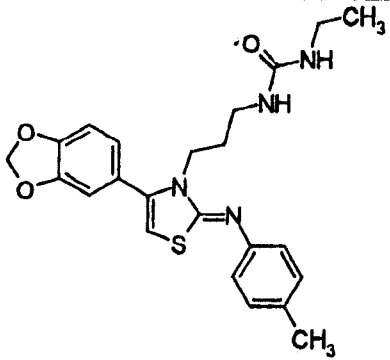
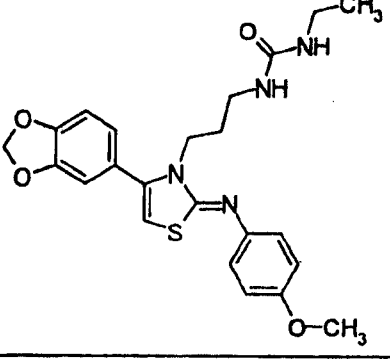
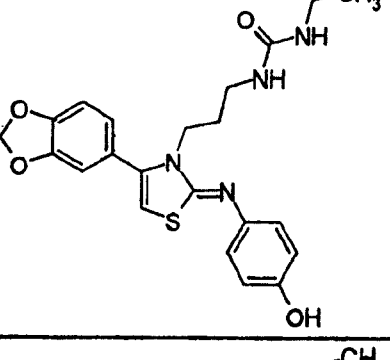
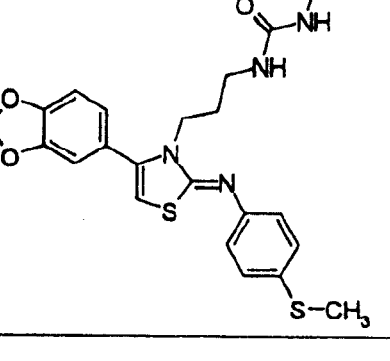
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
268		438	439	A	3.39	177
269		454	455	A	3.27	177
270		440	441	A	3.00	177
271		470	471	A	3.46	177

表 17(No.12)

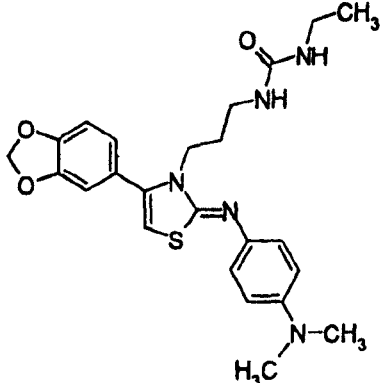
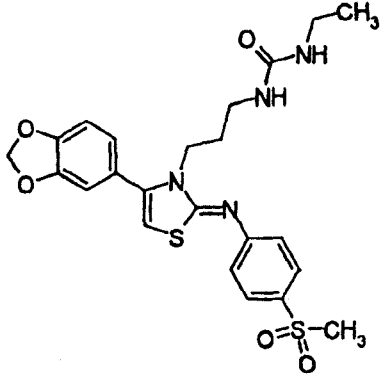
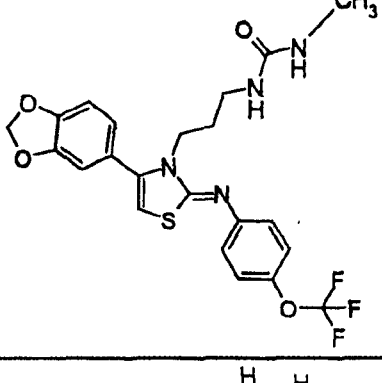
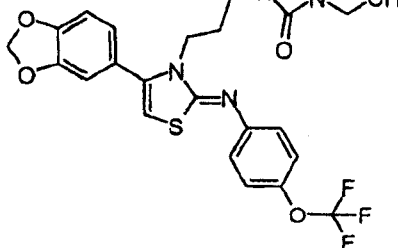
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
272		467	468	A	3.04	177
273		502	503	A	3.14	177
274		494	495	A	3.56	177
275		508	509	A	3.69	177

表 17(No.13)

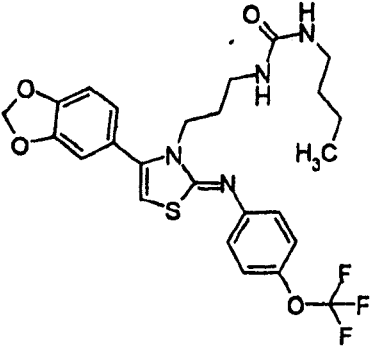
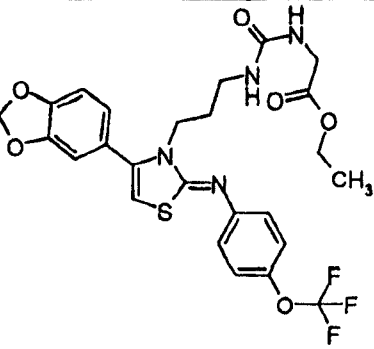
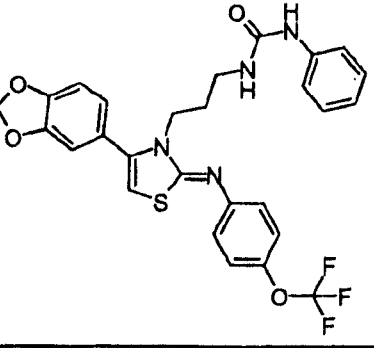
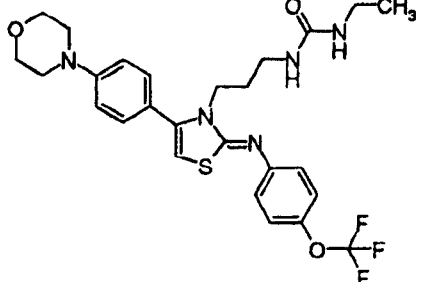
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
276		536	537	A	3.96	177
277		566	567	A	3.76	177
278		556	557	A	3.98	177
279		549	550	A	3.69	177

表 17(No.14)

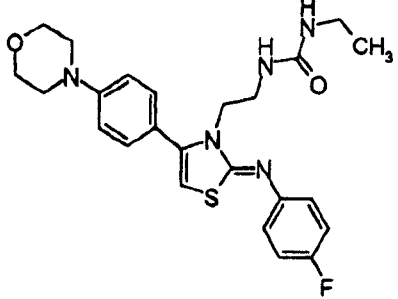
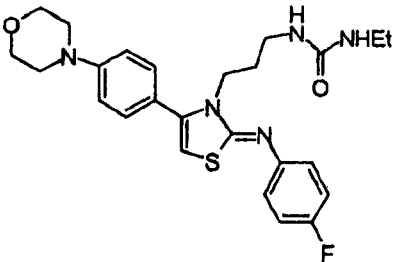
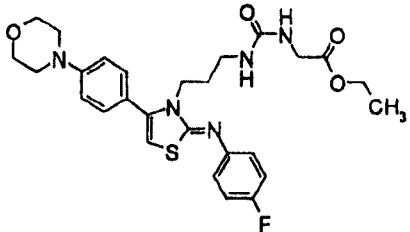
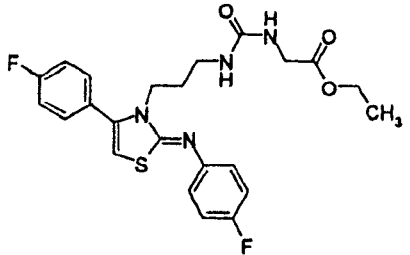
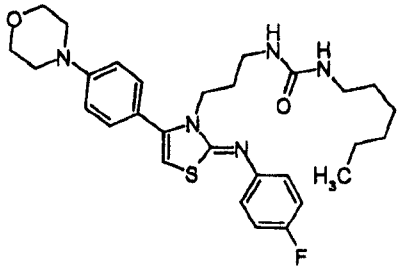
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
280		469	470	A	3.33	177
281		483	484	A	3.29	177
282		541	542	A	3.40	177
283		474	475	A	3.39	177
284		539	540	A	3.98	221

表 17(No.15)

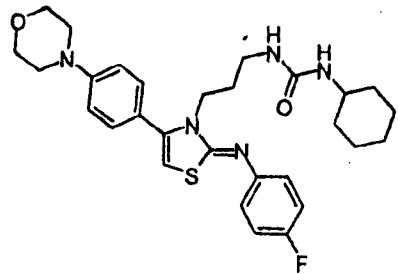
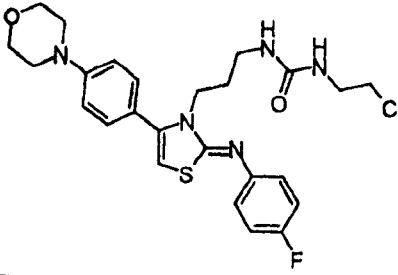
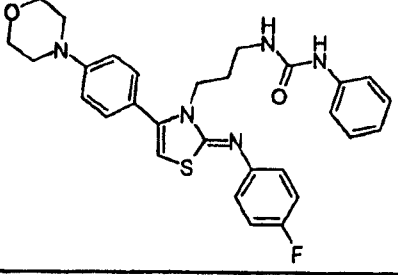
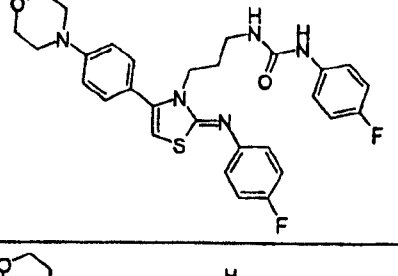
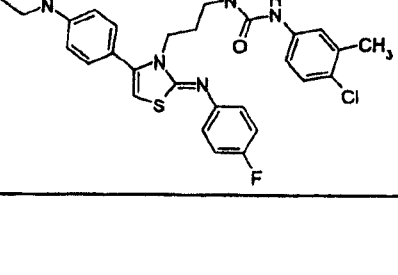
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
285		537	538	A	3.79	221
286		517	518	A	3.47	221
287		531	532	A	3.68	221
288		549	550	A	3.73	221
289		579	580	A	3.99	221

表 17(No.16)

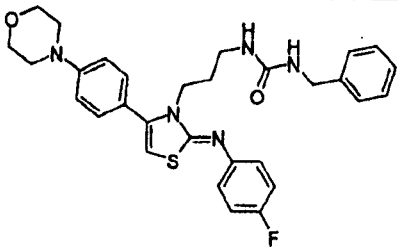
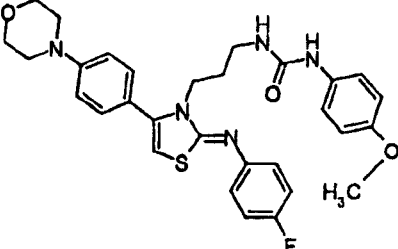
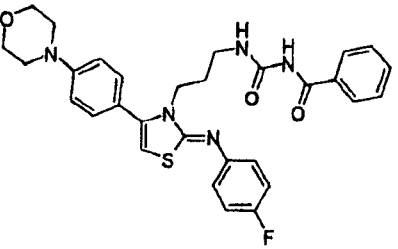
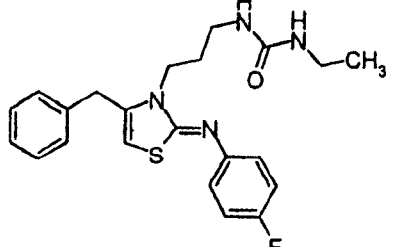
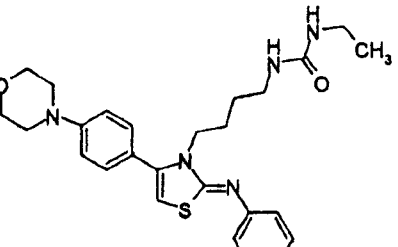
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
290		545	546	A	3.70	221
291		561	562	A	3.60	221
292		559	560	A	3.62	221
293		412	413	A	3.40	221
294		497	498	A	3.42	221

表 17(No.17)

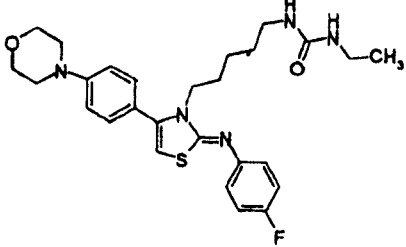
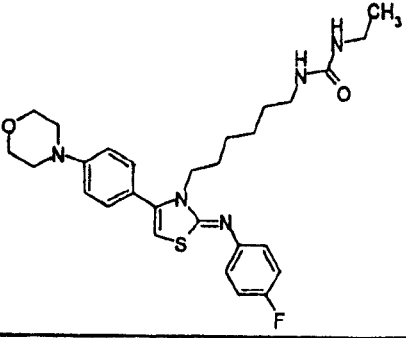
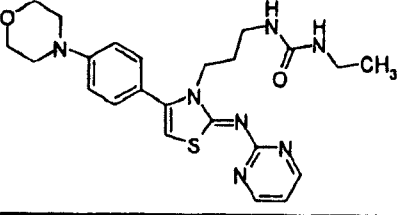
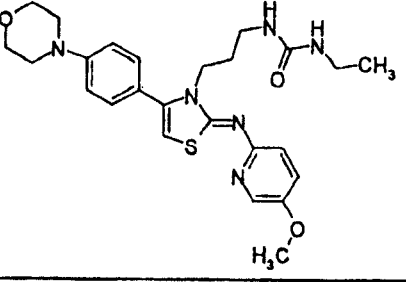
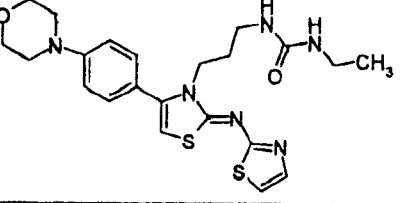
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
295		511	512	A	3.38	221
296		525	526	A	3.45	221
297		467	468	A	3.13	221
298		496	497	A	3.40	221
299		472	473	A	3.08	221

表 17(No.18)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
300		480	481	A	3.37	221
301		430	431	A	3.43	221
302		442	443	A	3.43	221
303		555	556	A	3.80	221
304		502	503	A	3.25	221
305		508	509	A	3.85	221

表 17(No.19)

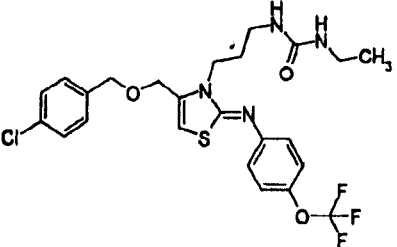
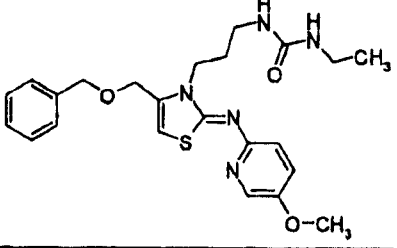
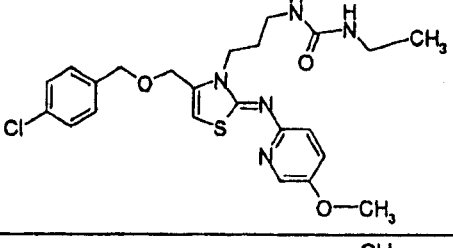
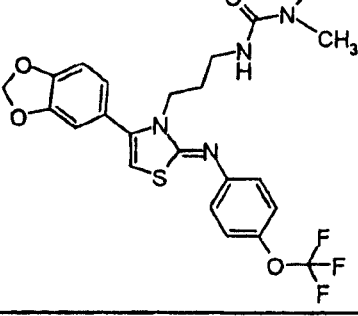
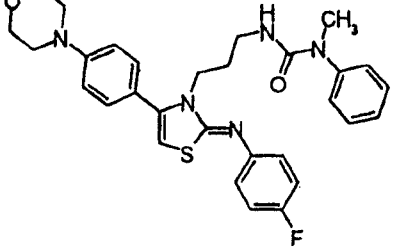
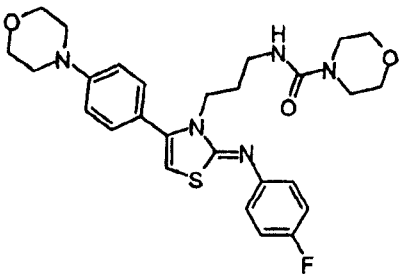
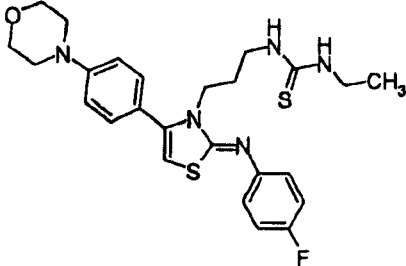
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
306		542	543	A	3.99	221
307		455	456	A	3.54	221
308		489	490	A	3.74	221
309		508	509	A	3.64	175
310		545	546	A	3.58	220

表 17(No.20)

实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)	参考 实施例
311		525	526	A	3.27	220
312		499	500	A	3.46	221

实施例 313-319

经与实施例 150 类似的方法处理用 Boc 保护的相应的氨基化合物，得到表 18 中所列的化合物。

表 18(No.1)

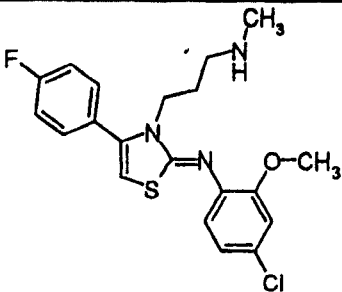
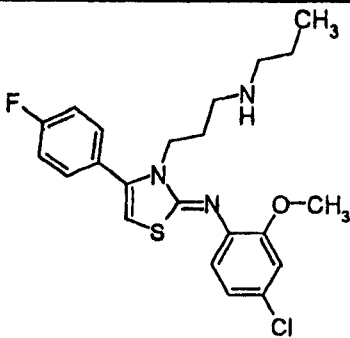
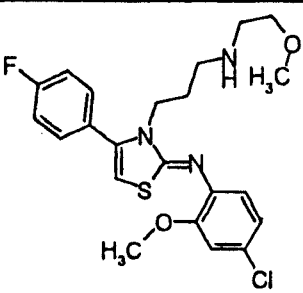
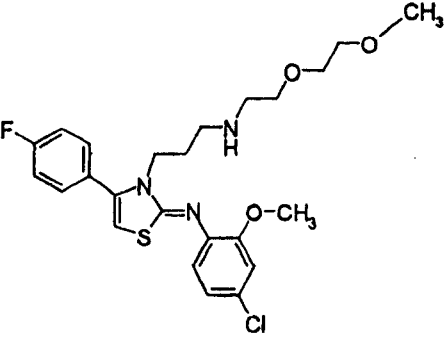
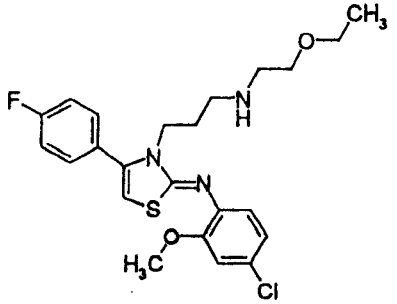
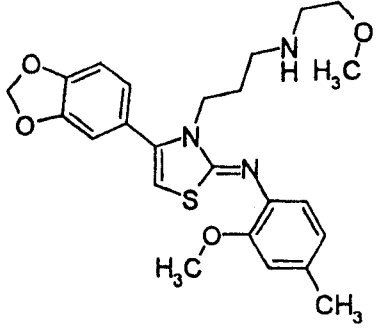
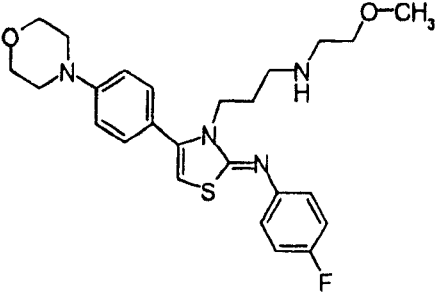
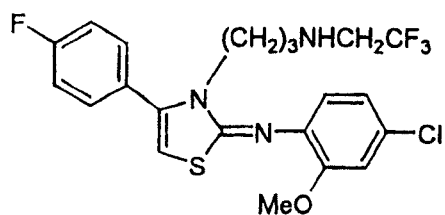
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)
313		405	406	A	3.24
314		433	434	A	3.49
315		449	450	A	3.41
316		493	494	A	3.42
317		463	464	A	3.55

表 18(No.2)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)
318		455	456	A	3.07
319		470	471	A	3.02

实施例 320

4-氯-N-[4-(4-氟苯基)-3-{3-[(2,2,2-三氟代乙基)氨基]丙基}噻唑-2(3H)-亚基]-2-甲氧基苯胺



向在实施例 106 中得到的化合物(1.0 g, 游离氨基化合物)、三乙胺(0.72 ml)和四氢呋喃(5 ml)的混合物中加入三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯(592 mg), 将该混合物在氮气氛下回流 2 小时。向该反应混合物中加入水, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[正己烷: 乙酸乙酯(85:15)]纯化, 得到标题化合物(800 mg), 为油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.72 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 6.6$), 3.04 (2H, q, $J =$

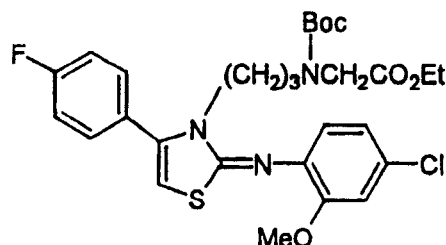
9.5), 3.82 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J = 6.8$), 5.77 (1H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.15 (2H, dd, $J = 8.8$, $J = 8.6$), 7.36 (2H, dd, $J = 5.3$, $J = 8.8$).

LC/MS: $m/z = 474$ (MH^+), 保留时间: 3.68 min (条件 A)

实施例 321

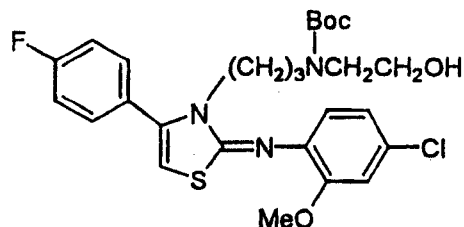
2-({3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}氨基)乙醇

(1) N-(叔-丁氧基羰基)-N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}甘氨酸乙酯



向在实施例 215 中得到的化合物(24.6 g)的四氢呋喃(150 ml)溶液中加入二碳酸二-叔-丁基酯(11.26 g)并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将该反应混合物在减压下浓缩, 得到标题化合物(27.7 g), 为油状物。

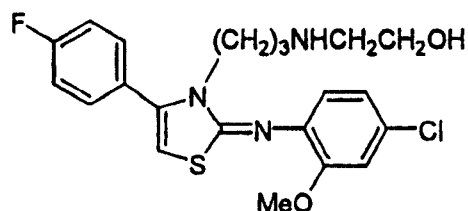
(2) 3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基(2-羟基乙基)氨基甲酸叔-丁基酯



向以上(1)中得到的化合物(3 g)的四氢呋喃(20 ml)溶液中加入硼氢化锂(170 mg), 将该混合物在室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠

干燥,在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[正己烷:乙酸乙酯(1:1)]纯化,得到标题化合物(2.14 g),为非晶形。

(3) 2-({3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}氨基)乙醇



以与实施例 9(2)类似的方法处理以上(2)得到的化合物(850 mg),得到标题化合物(758 mg),为盐酸盐。

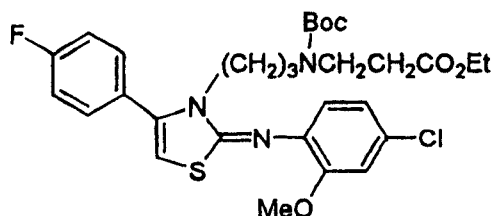
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2.02 (2H, m), 2.89 (4H, m), 3.63 (2H, t, $J = 5.3$), 3.89 (3H, s), 4.20 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 2.2$, $J = 8.4$), 7.35-7.44 (4H, m), 7.67 (2H, dd, $J = 8.6$, $J = 5.3$), 9.10 (2H, brs).

LC/MS: $m/z = 436$ (MH^+), 保留时间: 3.18 min (条件 A)

实施例 322

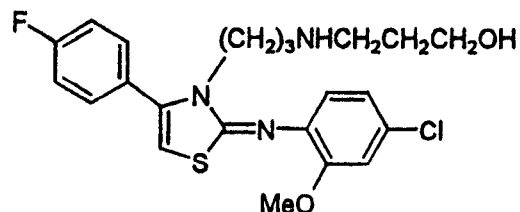
3-({3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}氨基)-1-丙醇

(1) N-(叔-丁氧基羰基)-N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}- β -氨基丙酸乙酯



以与实施例 321(1)类似的方法处理实施例 216 得到的氨基化合物(1.87g),得到标题化合物(2.16 g),为油状物。

(2) 3-({3-[2-[(4-氟-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}氨基)-1-丙醇



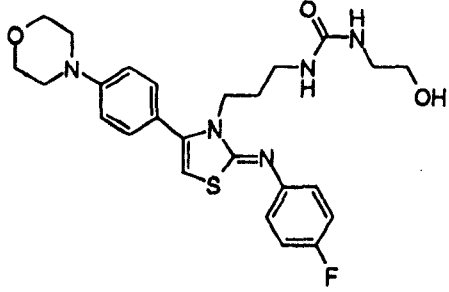
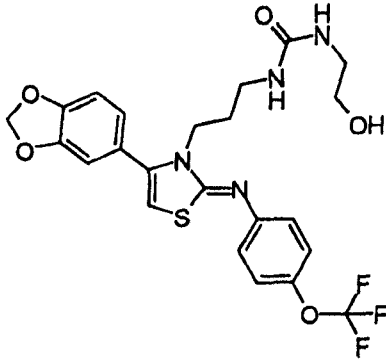
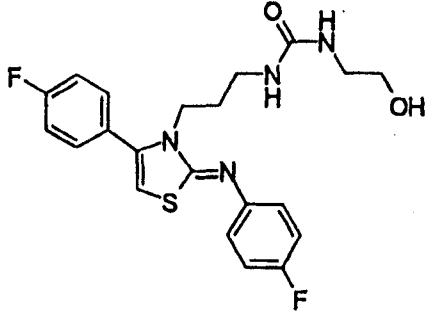
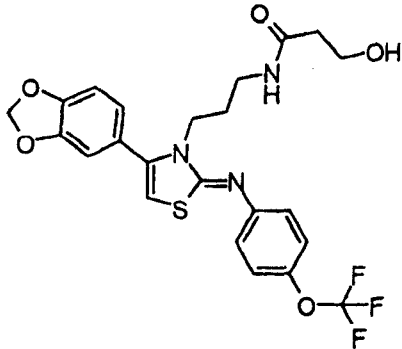
以与实施例 321(2)、(3)类似的方法处理以上(1)得到的化合物(1.3 g), 得到标题化合物(889 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 450$ (MH^+), 保留时间: 3.21 min (条件 A)

实施例 323-326

经与实施例 321(2)类似的方法处理相应的酯化合物, 得到表 19 中所列的化合物。

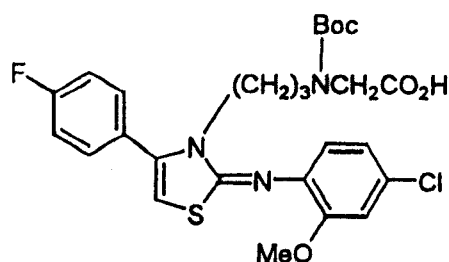
表 19

实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)
323		499	500	A	3.10
324		524	525	A	3.45
325		432	433	A	3.01
326		509	510	A	3.46

实施例 327

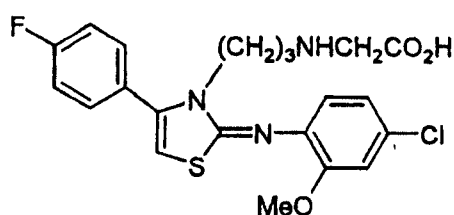
N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}甘氨酸

(1) N-(叔-丁氧基羰基)-N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}甘氨酸



向在实施例 321(1)中得到的化合物(3 g)的乙醇(5 ml)溶液中滴加入 4N 氢氧化钠水溶液(5 ml)并将该混合物在室温下搅拌 4 小时。向该反应混合物中加入水,用 10 %柠檬酸水溶液使该混合物酸化并用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,在减压下蒸发溶剂,得到标题化合物(2.92g),为泡沫状物。

(2) N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}甘氨酸



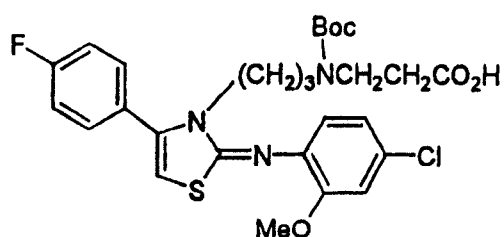
以与实施例 9(2)类似的方法处理以上(1)得到的化合物(665 mg),得到标题化合物(577 mg),为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 450$ (MH^+), 保留时间: 3.20 min (条件 A)

实施例 328

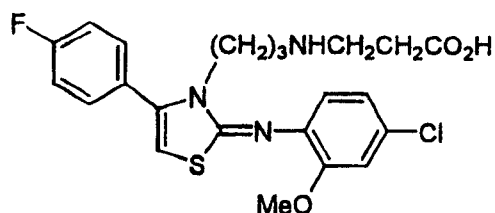
N-{3-[2-[(4-氟-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙氨酸

(1) N-(叔-丁氧基羰基)-N-{3-[2-[(4-氟-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙氨酸



以与实施例 327(1)类似的方法处理实施例 322(1)得到的酯化合物(850 mg), 得到标题化合物(715 mg), 为泡沫状物。

(2) N-{3-[2-[(4-氟-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙氨酸



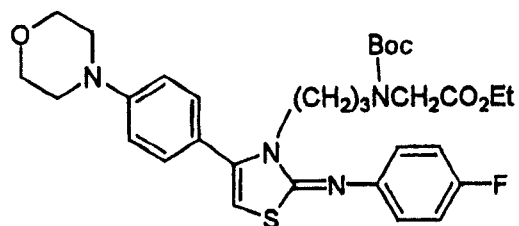
以与实施例 9(2)类似的方法处理以上(1)得到的化合物(700 mg), 得到标题化合物(588 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 464$ (MH^+), 保留时间: 3.26 min (条件 A)

实施例 329

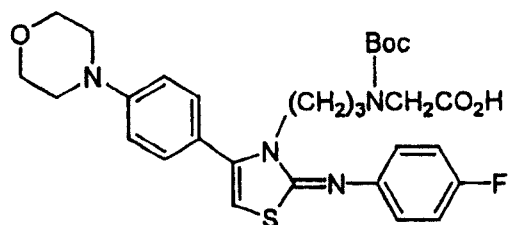
N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}甘氨酸

(1) N-(叔-丁氧基羰基)-N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}甘氨酸乙酯



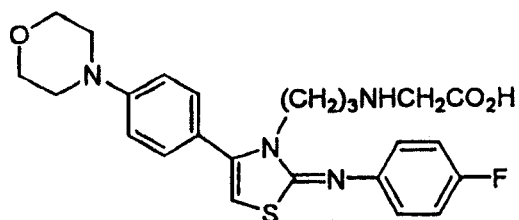
以与实施例 321(1)类似的方法处理实施例 252 得到的氨基化合物 (3.3 g), 得到标题化合物 (4.1 g), 为油状物。

(2) N-(叔-丁氧基羰基)-N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}甘氨酸



以与实施例 327(1)类似的方法处理以上(1)得到化合物 (4.1 g), 得到标题化合物 (3.0 g), 为泡沫状物。

(3) N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}甘氨酸



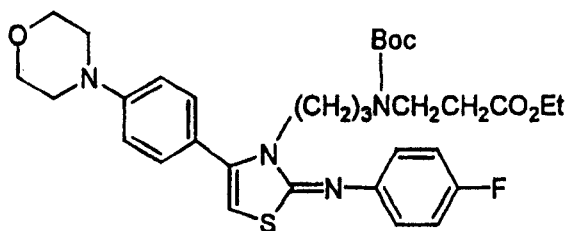
以与实施例 9(2)类似的方法处理以上(2)得到化合物(30 mg), 得到标题化合物(31 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 471$ (MH^+), 保留时间: 2.92 min (条件 A)

实施例 330

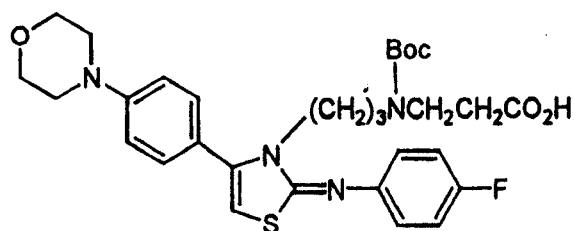
N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}- β -丙氨酸

(1) N-(叔-丁氧基羰基)-N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}- β -丙氨酸



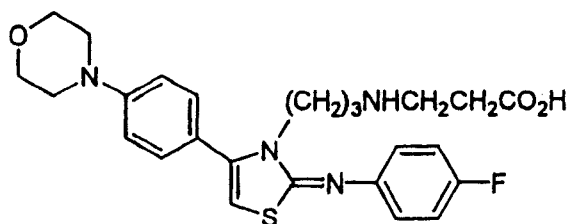
以与实施例 321(1)类似的方法处理实施例 253 得到的氨基化合物(900 mg), 得到标题化合物(1.08 g), 为油状物。

(2) N-(叔-丁氧基羰基)-N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙氨酸



以与实施例 327(1)类似的方法处理以上(1)得到化合物(1.08 g), 得到标题化合物(800 mg), 为泡沫状物。

(3) N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙氨酸

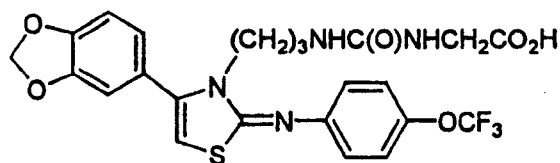


以与实施例 9(2)类似的方法处理以上(2)得到的化合物(300 mg), 得到标题化合物(310 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 485$ (MH^+), 保留时间: 3.13 min (条件 A)

实施例 331

N-[(3-[4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基)-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基]-噻唑-3(2H)-基]丙基]氨基)羧基]甘氨酸

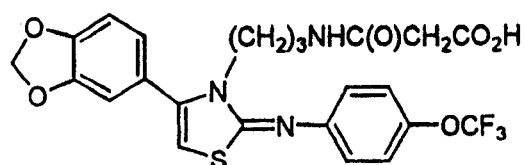


以与实施例 327(1)类似的方法处理实施例 277 得到的化合物(800 mg), 得到标题化合物(726 mg)。

LC/MS: $m/z = 539$ (MH^+), 保留时间: 3.50 min (条件 A)

实施例 332

3-({3-[4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基)-2-{{[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基}-噻唑-3(2H)-基}丙基}氨基)-3-氧代丙酸



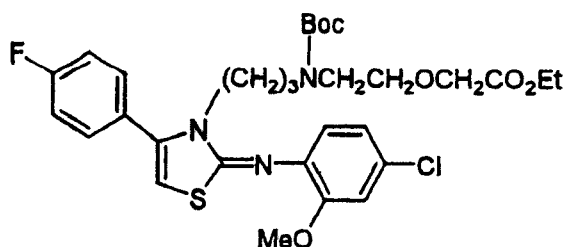
以与实施例 327(1)类似的方法处理实施例 234 得到的化合物(800 mg), 得到标题化合物(726 mg)。

LC/MS: $m/z = 524$ (MH^+), 保留时间: 3.55 min (条件 A)

实施例 333

[2-({3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}氨基)乙氧基]乙酸

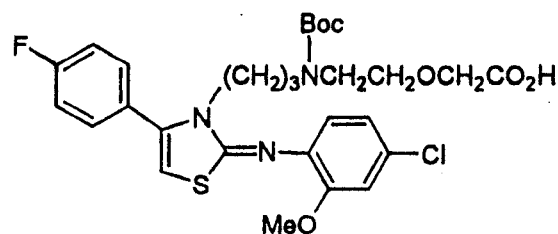
(1) [2-((叔-丁氧基羰基){3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}氨基)乙氧基]乙酸乙酯



将在实施例 321(2)中得到的化合物(1.1g)溶于四氢呋喃(20 ml)中, 在氮气氛围下、冰浴中分批量向其中加入氢氧化钠(410 mg, 60 %在油

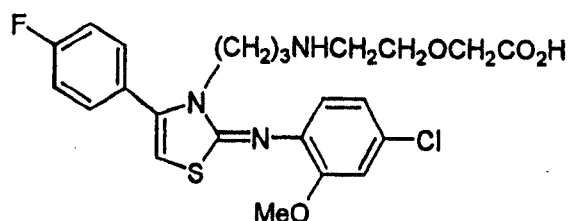
中的分散液), 将该混合物搅拌 30 分钟。向该反应混合物中加入溴乙酸乙酯(0.45 ml), 将该混合物加温至室温, 然后搅拌 6 小时。在冰冷却下将反应混合物倒入 5 %柠檬酸水溶液中, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[正己烷:乙酸乙酯(8:2)]纯化, 得到标题化合物(980 mg), 为无色油状物。

(2) [2-((叔-丁氧基羰基){3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}氨基)乙氧基]乙酸



以与实施例 327(1)类似的方法处理以上(1)得到的化合物(950 mg), 得到标题化合物(762 mg), 为泡沫状物。

(3) [2-({3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}氨基)乙氧基]乙酸



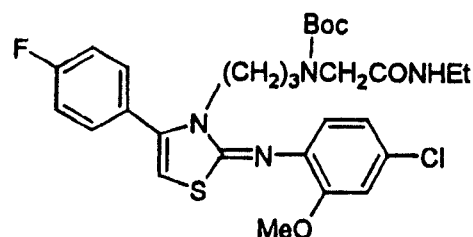
以与实施例 9(2)类似的方法处理以上(2)得到的化合物(750 mg), 得到标题化合物(579 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 494$ (MH^+), 保留时间: 3.27 min (条件 A)

实施例 334

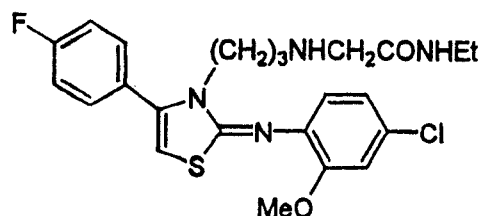
N^2 -{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}- N^1 -乙基甘氨酸酰胺

(1) N^2 -(叔-丁氧基羰基)- N^2 -{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}- N^1 -乙基甘氨酸酰胺



向实施例 327(1)中得到的羧酸化合物(1.0g)、乙胺盐酸盐(297 mg)、1-羟基苯并三唑一水合物(418 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐(394 mg)和 N,N -二甲基甲酰胺(7 ml)的混合物中滴加入 N,N -二异丙基乙胺(1.27 ml), 将该混合物搅拌过夜。向该反应混合物中加入水, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[正己烷:乙酸乙酯(1:1)]纯化, 得到标题化合物(929 mg), 为泡沫状物。

(2) N^2 -{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}- N^1 -乙基甘氨酸酰胺

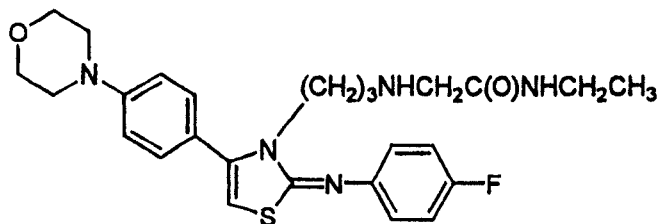


以与实施例 9(2)类似的方法处理以上(1)得到的化合物(900 mg), 得到标题化合物(850 mg), 为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 477$ (MH^+), 保留时间: 3.36 min (条件 A)

实施例 335

N^1 -乙基- N^2 -{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}甘氨酸酰胺



通过组合化学技术合成标题化合物。即向从实施例 329(2)中得到化合物的二氯甲烷溶液($43.8 \mu\text{mol/ml}$)(1 ml)中加入乙胺盐酸盐的 N,N -二甲基甲酰胺的溶液($35.0 \mu\text{mol/ml}$)(1 ml)、二异丙基乙胺的溶液($35.0 \mu\text{mol/ml}$)(1 ml)和碳二亚胺树脂的二氯甲烷的悬浮液(79.2 mg/ml , 由 Argonaut 制备)(1 ml), 将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物过滤, 用二氯甲烷(1 ml)洗涤滤饼两次, 用饱和碳酸氢钠水溶液(2 ml)洗涤滤液, 然后用水(2 ml)洗涤两次。将有机层通过含有硫酸镁的滤器, 将该滤器用二氯甲烷(1 ml)洗涤两次并浓缩滤液。向残余物中加入 90 %三氟乙酸(2 ml), 将混合物在室温下搅拌 2 小时并浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(2 ml)中, 向其中加入过量的离子交换树脂(Dowex 1-X8, OH-型), 将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将该反应混合物过滤, 用二氯甲烷(1 ml)洗涤滤饼两次, 浓缩滤液得到标题化合物(6 mg)。

LC/MS: $m/z = 498$ (MH^+), 保留时间: 3.01 min (条件 A)

实施例 336-347

经与实施例 334 或 335 类似的方法, 使相应的羧酸化合物与不同的胺反应, 得到表 20 中所列的化合物。

表 20(No.1)

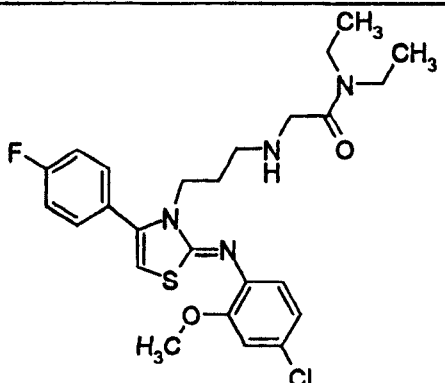
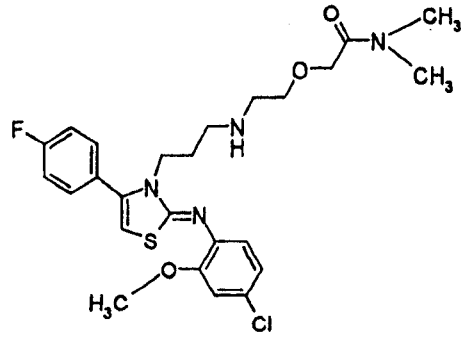
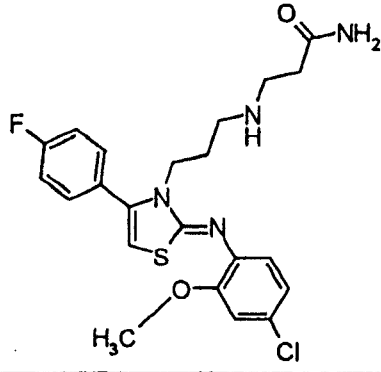
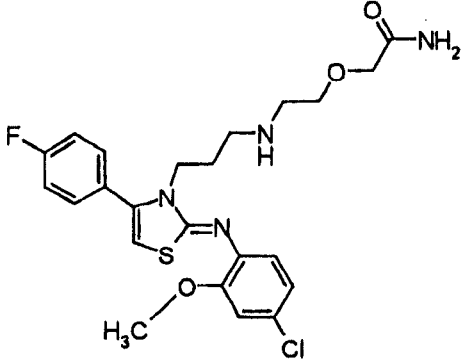
实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)
336		504	505	A	3.59
337		520	521	A	3.33
338		462	463	A	3.14
339		492	493	A	3.18

表 20(No.2)

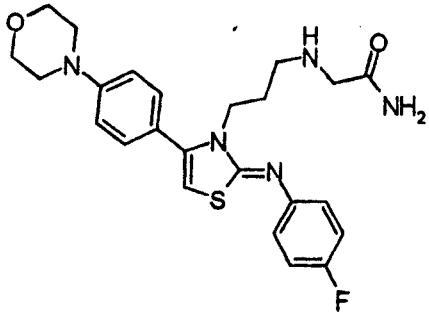
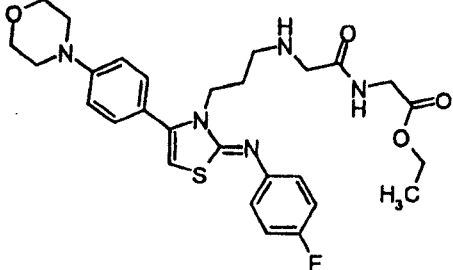
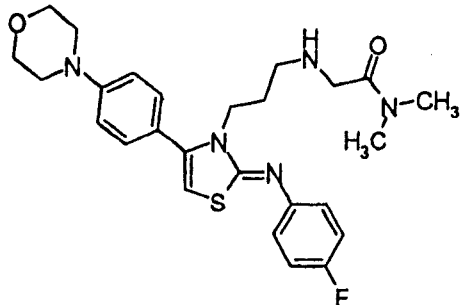
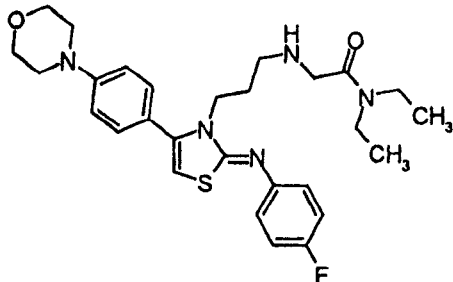
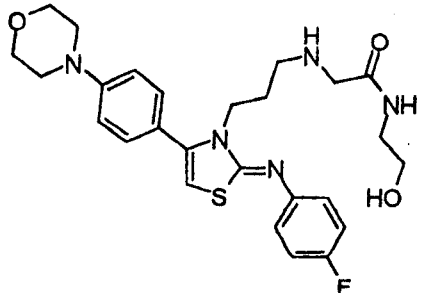
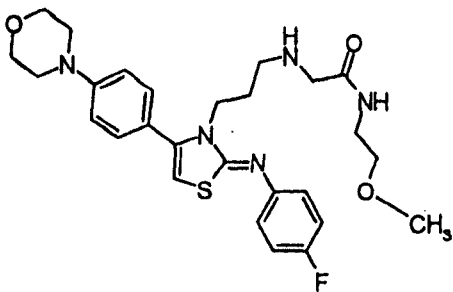
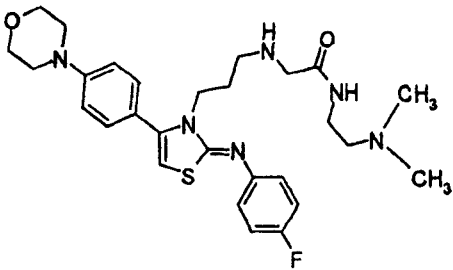
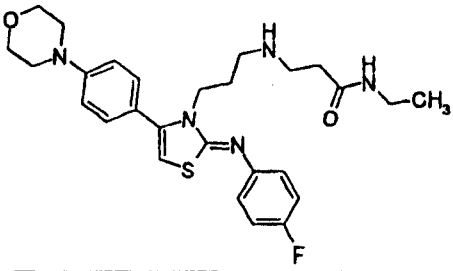
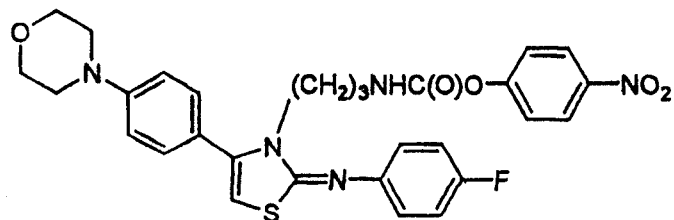
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)
340		469	470	A	2.89
341		555	556	A	3.11
342		497	498	A	2.98
343		525	526	A	3.18
344		513	514	A	2.90

表 20(No.3)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)
345		527	528	A	2.99
346		540	541	A	2.83
347		511	512	A	3.02

实施例 348

3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基氨基甲酸 4-硝基苯酯



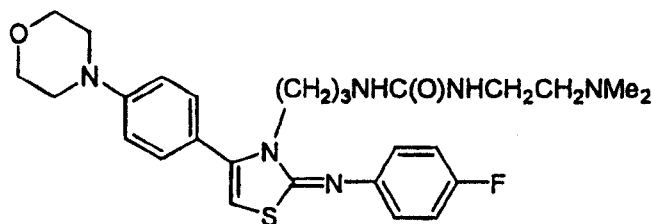
将在实施例 195 中得到的化合物(3.0g, 盐酸盐)悬浮在四氢呋喃(36 ml)中, 在氮气氛下、冰浴中向其中滴加入二异丙基乙胺(5 ml), 将该混合物搅拌 30 分钟。向该反应混合物中加入氯甲酸 4-硝基苯酯(1.19

g), 将该混合物搅拌 3.5 小时。向该反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余物从正己烷和乙酸乙酯的混合物中结晶, 得到标题化合物(2.57 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.72 (2H, m), 3.23-3.30 (6H, m), 3.88 (4H, t, $J = 4.9$), 3.99 (2H, t, $J = 6.2$), 5.78 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J = 8.8$), 7.02-7.10 (4H, m), 7.22-7.29 (5H, m), 8.21 (2H, dd, $J = 7.1$, $J = 2.0$)

实施例 349

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N'-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}脲



将在实施例 348 中得到的化合物(108 mg)溶于二氯甲烷(3 ml)中, 在室温、氮气气氛下向其中加入 N,N-二甲基乙二胺(33 mg), 将该混合物搅拌 1 小时。向该反应混合物中加入 1% 氢氧化钠水溶液, 将该混合物用氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂, 得到标题化合物(84 mg), 为浅黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.66 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.22 (2H, t, $J = 7.2$), 3.09-3.19 (4H, m), 3.24 (4H, t, $J = 4.8$), 3.87-3.94 (6H, m), 4.68 (1H, t, $J = 4.9$), 5.71 (1H, s), 5.94 (1H, m), 6.94 (2H, d, $J = 8.8$), 6.98-7.06 (4H, m), 7.26 (2H, dd, $J = 7.0$, $J = 1.9$)

LC/MS: $m/z = 527$ (MH^+), 保留时间: 2.94 min (条件 A)

实施例 350-355

经与实施例 348、349 类似的方法得到表 21 中所列的化合物。

表 21(No.1)

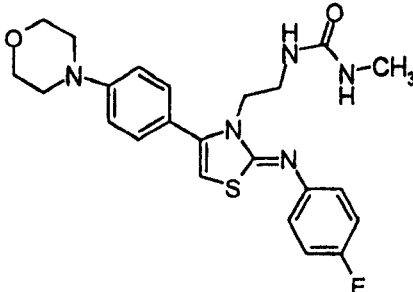
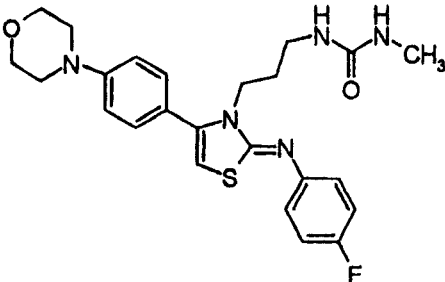
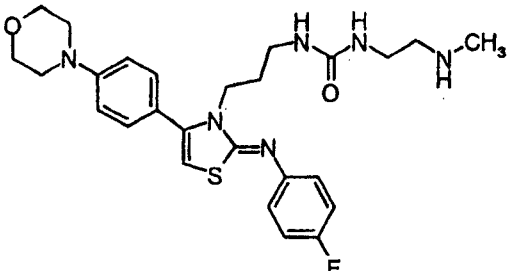
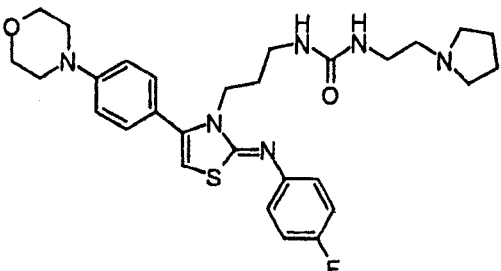
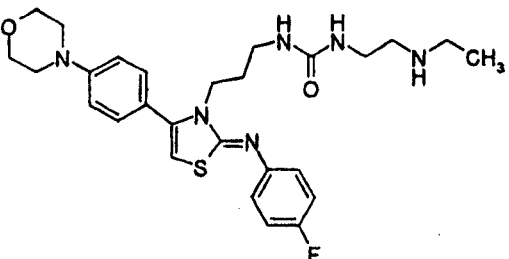
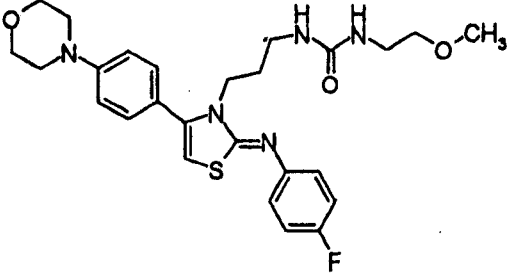
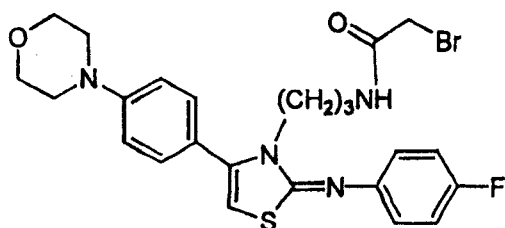
实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)
350		455	456	A	3.17
351		469	470	A	3.16
352		512	513	A	2.92
353		552	553	A	2.96
354		526	527	A	2.99

表 21(No.2)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)
355		513	514	A	3.26

实施例 356

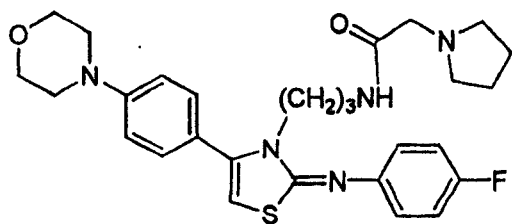
2-溴代-N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}乙酰胺



以与实施例 168 类似的方法处理实施例 195 中得到的化合物(2.0 g, 盐酸盐)和溴乙酰氯(663 mg), 得到标题化合物(1.2 g), 为非晶形。

实施例 357

N-{3-[2-[(4-氟苯基)亚氨基]-4-[4-(吗啉代)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-(1-吡咯烷基)乙酰胺



将在实施例 356 中得到的化合物(200 mg)、吡咯烷(0.32 ml)和 N,N-

二甲基甲酰胺(2 ml)的混合物在室温下搅拌 8 小时。向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂, 将残余物经硅胶柱层析[氯仿:甲醇(97:3)]纯化, 得到标题化合物(123 mg), 为油状物。

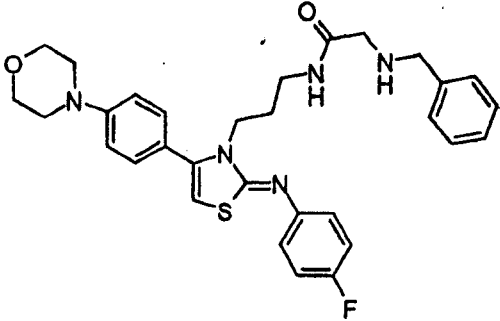
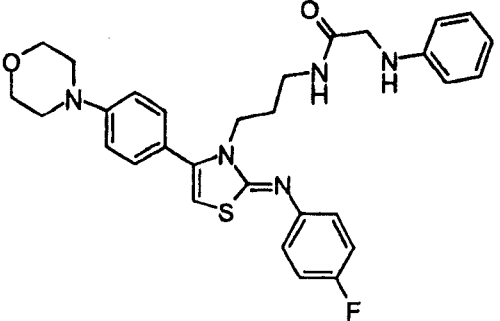
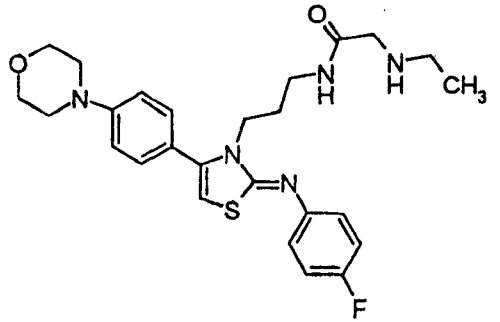
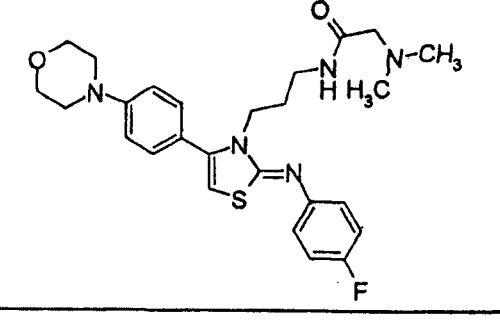
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.56-1.60 (4H, m), 1.70 (2H, m), 2.48 (4H, t, $J = 5.3$), 3.07 (2H, s), 3.15-3.30 (6H, m), 3.86-3.92 (6H, m), 5.69 (1H, s), 6.92-7.06 (6H, m), 7.25 (2H, d, $J = 7.7$), 7.85 (1H, t, $J = 6.1$)

LC/MS: $m/z = 524$ (MH^+), 保留时间: 2.95 min (条件 A)

实施例 358-361

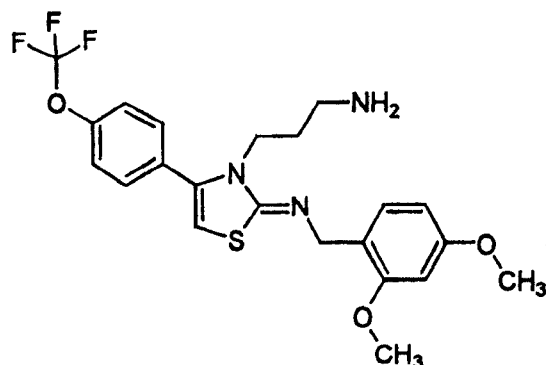
经与实施例 357 类似的方法使在实施例 356 中得到的化合物和不同的胺反应, 得到表 22 中所列的化合物。

表 22

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)
358		559	560	A	3.14
359		545	546	A	3.63
360		497	498	A	2.92
361		497	498	A	2.92

实施例 362

3-[2-[(2,4-二甲氧基苄基)亚氨基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]-1-丙酰胺



将在参考实施例 90 中得到的硫脲(3.40g)和 4-(三氟甲氧基)苯甲酰甲基溴(2.76g)的乙醇(90 ml)溶液在室温下搅拌 22 小时,在减压下蒸发溶剂,向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液,将该混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,在减压下蒸发溶剂,将残余物经硅胶柱层析[正己烷:乙酸乙酯(4:1)]纯化,得到环化化合物(1.32 g)。向得到的环化化合物(1.20 g)中加入 4N 氯化氢的二噁烷溶液(12 ml),将该混合物在室温下搅拌 0.5 小时。向该混合物中加入乙醚,经过滤收集沉淀物,得到标题化合物(0.87 g),为盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.86 (2H, m), 2.74 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.2$), 4.52 (2H, d, $J = 5.0$), 6.57 (1H, dd, $J = 2.4$, $J = 8.4$), 6.64 (1H, d, $J = 2.4$), 7.09 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.4$), 7.55 (2H, d, $J = 8.6$), 7.71 (2H, d, $J = 8.6$), 8.96 (3H, brs), 11.13 (1H, m)

LC/MS: $m/z = 468$ (MH^+), 保留时间: 3.18 min (条件 A)

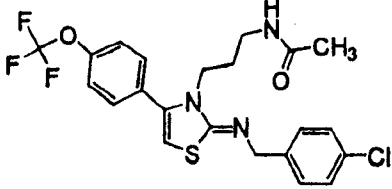
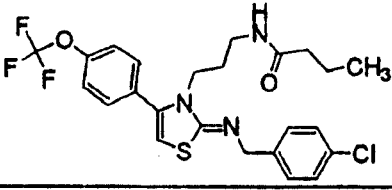
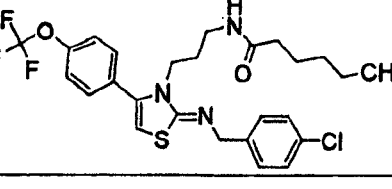
实施例 363-372

经与实施例 362 或 373 类似的方法得到表 23 中所列的化合物。

表 23(No.1)

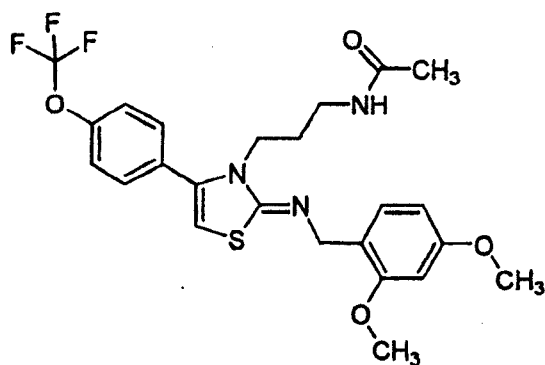
实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)	参考实施例
363		405	406	A	3.05	362
364		441	442	A	3.25	362
365		427	428	A	2.94	362
366		555	556	A	3.92	373
367		559	560	A	4.08	373
368		513	514	A	3.97	373
369		541	542	A	3.78	373

表 23(No.2)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
370		483	484	A	3.68	373
371		511	512	A	3.91	373
372		539	540	A	4.19	373

实施例 373

N-{3-[2-[(2,4-二甲氧基苄基)亚氨基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}乙酰胺



在冰冷却下，向实施例 362 中得到的化合物(250 mg, 盐酸盐)、三乙胺(0.22 ml)和四氢呋喃(3 ml)的混合物中加入乙酐(48 μ l)，将该混合物搅拌 2 小时。向该反应混合物中加入水，将混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂，将残余物经硅胶柱层析[2 % 甲醇:氯仿]纯化，得到标题化合物(230

mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (2H, m), 1.53 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.78-3.83 (8H, m), 4.21 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.46-6.48 (2H, m), 7.27-7.40 (6H, m)

LC/MS: $m/z = 510$ (MH^+), 保留时间: 3.59 min (条件 A)

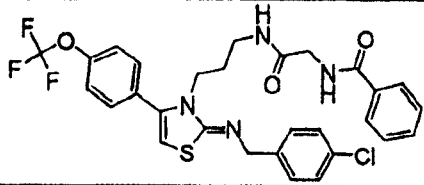
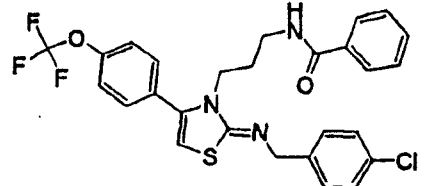
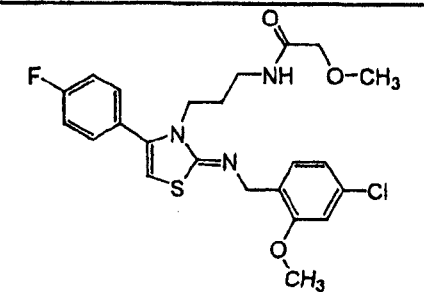
实施例 374-381

经与实施例 373 或 382 类似的方法得到表 24 中所列的化合物。

表 24

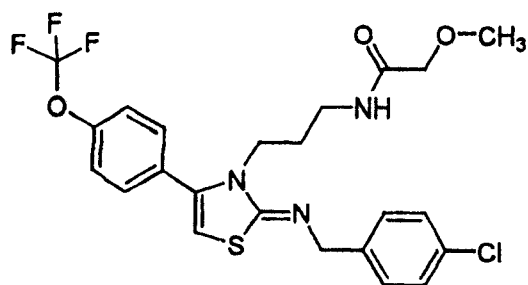
实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)	参考实施例
374		447	448	A	3.44	373
375		557	558	A	3.8	382
376		543	544	A	3.92	382
377		526	527	A	3.29	382
378		575	576	A	3.96	382

表 24(No.2)

实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)	参考实施例
379		602	603	A	3.93	382
380		545	546	A	4.03	382
381		477	478	A	3.54	373

实施例 382

N-{3-[2-[(4-氯代苄基)亚氨基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-甲氧基乙酰胺



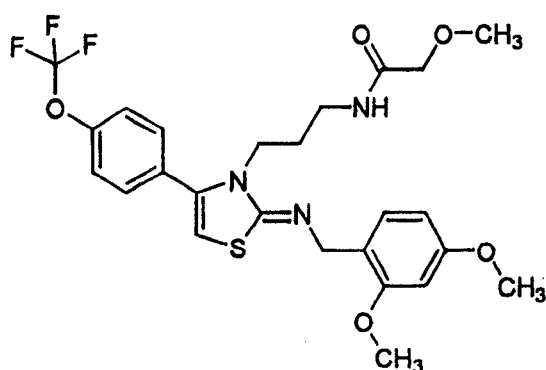
通过组合化学技术合成标题化合物。即向实施例 364 中得到的化合物(游离氨基化合物)的四氢呋喃溶液(45.3 $\mu\text{mol/ml}$)(1 ml)中加入甲氧基乙酸酯的四氢呋喃的溶液(58.9 $\mu\text{mol/ml}$)(1 ml)、1-羟基苯并三唑一水合物的四氢呋喃溶液(118 $\mu\text{mol/ml}$)(500 μl)和 1-乙基-3-(3-二甲

基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐的四氢呋喃的悬浮液(118 $\mu\text{mol/ml}$)(500 μl), 将该混合物在室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入氯仿(2.5 ml), 将该混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(2 ml)洗涤, 然后用水(2 ml)再洗涤两次。将有机层通过含有硫酸镁的滤器, 将该滤器用氯仿(1 ml)洗涤两次, 浓缩滤液得到标题化合物。

LC/MS: $m/z = 514$ (MH^+), 保留时间: 3.76 min (条件 A)

实施例 383

N-{3-[2-[(2,4-二甲氧基苄基)亚氨基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-甲氧基乙酰胺



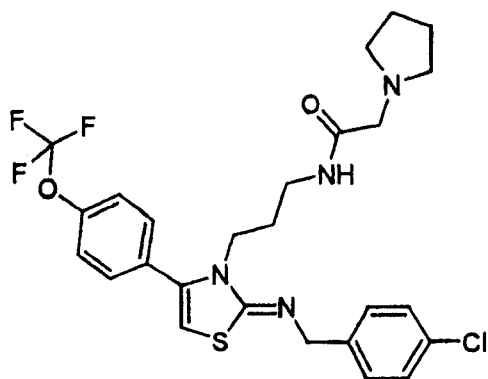
经与实施例 373 类似的方法处理在实施例 362 中得到的化合物(960 mg 盐酸盐)和 2-甲氧基乙酰氯(0.2 ml), 得到标题化合物(260 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.64 (2H, m), 3.16-3.26 (5H, m), 3.70 (2H, s), 3.76-3.89 (8H, m), 4.29 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.46-6.50 (2H, m), 7.26-7.33 (4H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$), 7.48 (1H, m)

LC/MS: $m/z = 540$ (MH^+), 保留时间: 3.69 min (条件 A)

实施例 384

N-{3-[2-[(4-氯代苄基)亚氨基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-(1-吡咯烷基)乙酰胺



在冰冷却下，向实施例 364 中得到的化合物(100 mg, 盐酸盐)、三乙胺(108 μ l)和四氢呋喃(2 ml)的混合物中加入 2-溴代乙酰氯(30 mg)并将该混合物搅拌 1 小时。向该反应混合物中加入水，将混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂，将残余物经硅胶柱层析[正己烷:乙酸乙酯(1:1)]纯化，得到反应中间体(82 mg)。向所得到的反应中间体(80 mg)、三乙胺(20 μ l)和四氢呋喃(5 ml)的混合物中加入吡啶烷(0.119 ml)并将该混合物搅拌 1 小时。向反应混合物中加入水并用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂，将残余物经硅胶柱层析[3%甲醇的氯仿溶液]纯化，将产物经氯化氢处理得到标题化合物(56 mg)，为盐酸盐。

LC/MS: $m/z = 553$ (MH^+), 保留时间: 3.33 min (条件 A)

实施例 385-401

经与实施例 384 或 402 类似的方法得到表 25 中所列的化合物。

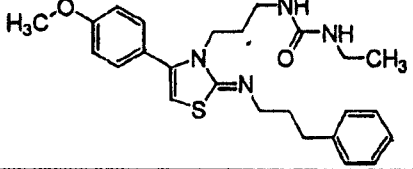
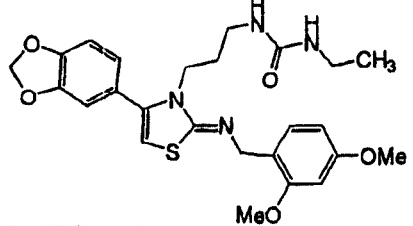
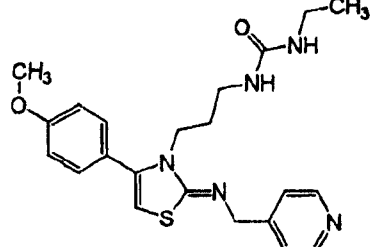
表 25(No.1)

实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)	参考实施例
385		588	589	A	3.48	384
386		588	589	A	4.11	402
387		540	541	A	4.06	402
388		568	569	B	2.94	402
389		566	567	A	4.18	402
390		546	547	A	3.95	402
391		570	571	A	3.88	402

表 25(No.2)

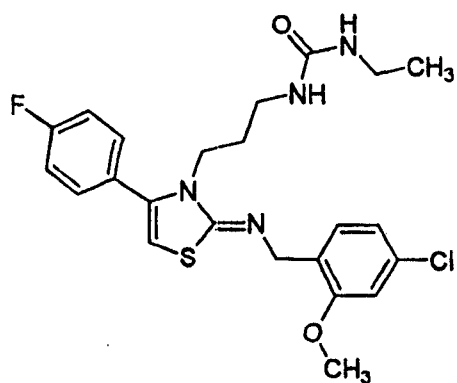
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
392		560	561	A	4.09	402
393		578	579	A	4.13	402
394		608	609	B	3.06	402
395		574	575	A	4.1	402
396		528	529	A	3.93	402
397		590	591	A	4.01	402
398		439	440	A	2.46	402

表 25(No.3)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
399		452	453	A	3.59	402
400		499	500	A	3.41	402
401		425	426	A	2.20	402

实施例 402

N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苄基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-N'-乙脲



向实施例 363 中得到的化合物(800 mg, 游离胺)的四氢呋喃(5 ml)溶液中加入异氰酸乙酯(0.16 ml)并将该混合物搅拌 2 小时。在减压下蒸发溶剂, 向残余物中加入异丙醇, 经过滤收集沉淀物, 得到标题化合物(453 mg)。

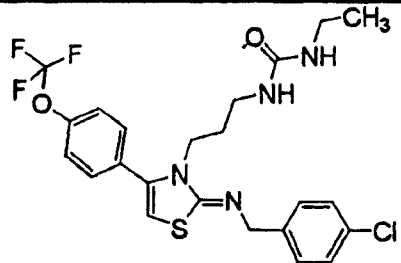
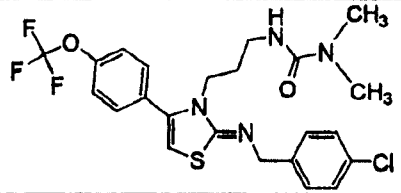
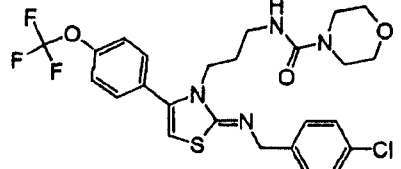
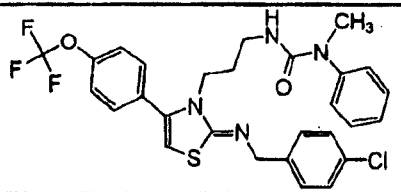
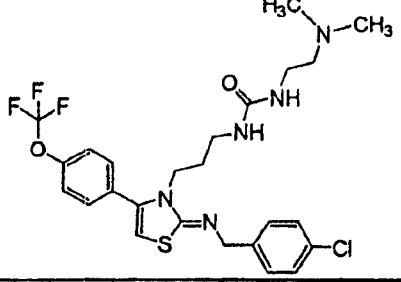
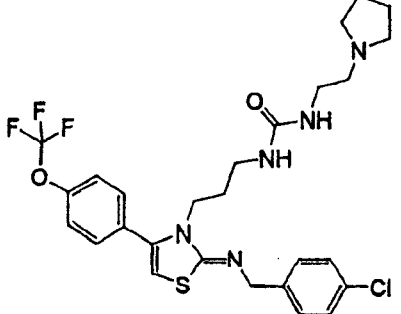
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.94 (3H, t, $J = 7.2$), 1.43 (2H, m), 2.93-3.06 (4H, m), 3.33 (1H, m), 3.81 (2H, t, $J = 6.2$), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, s), 5.82 (1H, s), 6.06 (1H, m), 6.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.1$), 7.13 (2H, dd, $J = 8.6$, $J = 8.4$), 7.33 (2H, dd, $J = 8.6$, $J = 5.3$), 7.44 (1H, d, $J = 8.1$)

LC/MS: $m/z = 477$ (MH^+), 保留时间: 3.60 min (条件 A)

实施例 403-408

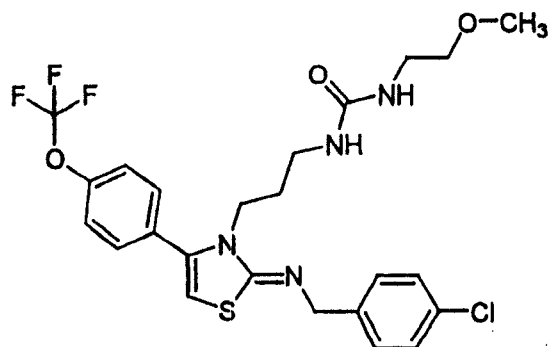
经与实施例 373、402 或 409 类似的方法得到表 26 中所列的化合物。

表 26

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
403		513	514	A	3.79	402
404		513	514	A	3.79	373
405		554	555	A	3.73	373
406		574	575	A	4.12	373
407		555	556	A	3.29	409
408		581	582	A	3.33	409

实施例 409

N-{3-[2-[(4-氯代苄基)亚氨基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-N'-(2-甲氧基乙基)脲

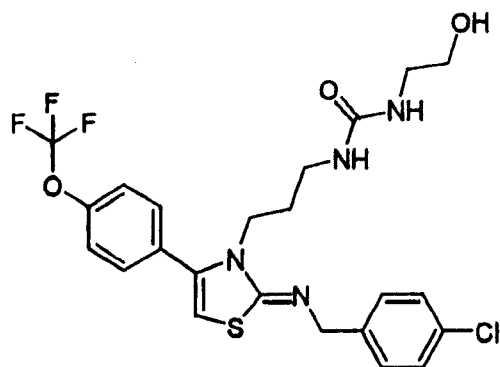


在冰冷却下，向实施例 364 中得到的化合物(1.54 g, 盐酸盐)、二异丙基乙胺(1.94 g)和四氢呋喃(30 ml)的混合物中加入氯甲酸 4-硝基苯酯(1.21 g)并将该混合物搅拌 2 小时。向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液，将混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂得到反应中间体(1.73 g)。向所得到的反应中间体(100 mg)的二氯甲烷(5 ml)溶液中加入 2-甲氧基乙胺(25 mg)并将该混合物搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 5% 氢氧化钠水溶液并用二氯甲烷萃取该混合物。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂。向残余物中加入正己烷和乙酸乙酯(1:1)的混合物并经过滤收集沉淀物，得到标题化合物(60 mg)。

LC/MS: $m/z = 543$ (MH^+), 保留时间: 3.73 min (条件 A)

实施例 410

{3-[2-[(4-氯代苄基)亚氨基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-(2-羟基乙基)脲

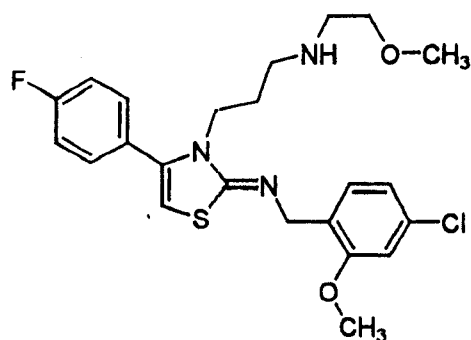


以与实施例 409 类似的方法得到标题化合物。

LC/MS: $m/z = 529$ (MH^+), 保留时间: 3.56 min (条件 A)

实施例 411

3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苄基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-3(2H)-基]-(2-甲氧基乙基)-1-丙胺



通过常规方法用 Boc 保护在实施例 363 中得到的化合物, 将所得到的产物(1.00 g)、氢氧化钠(0.24 g)和二甲基甲酰胺(5 ml)搅拌 0.5 小时, 向其中加入 2-甲氧基乙基溴并将该混合物搅拌 6 小时。向该反应混合物中加入 10% 柠檬酸水溶液, 将混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。将残余

物经硅胶柱层析[氯仿:乙酸乙酯(4:1)]纯化,向其中加入4 N 氯化氢的二噁烷(2 ml)溶液并将该混合物在室温下搅拌3小时。在减压下蒸发溶剂,向残余物中加入氨水溶液并将该混合物用氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,在减压下蒸发溶剂得到标题化合物(185 mg)。

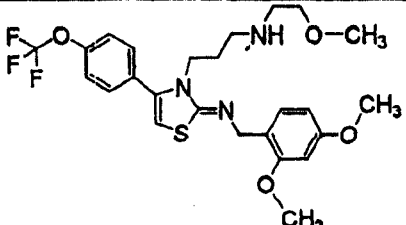
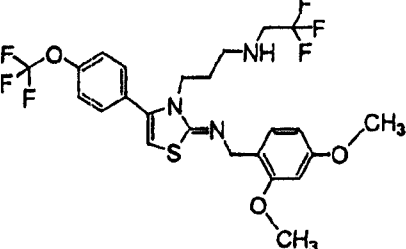
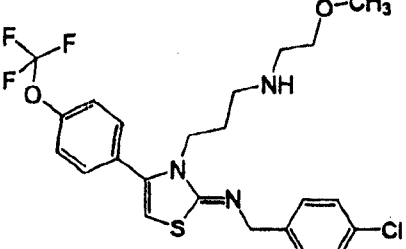
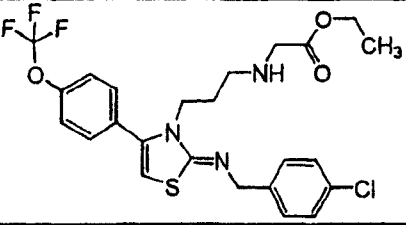
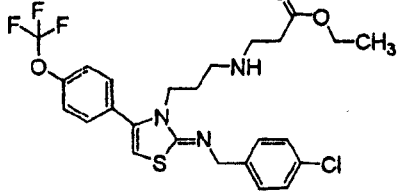
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.73 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J = 6.8$), 2.61 (2H, t, $J = 5.1$), 3.28 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J = 5.1$), 3.82-3.86 (5H, m), 4.26 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J = 1.8$), 6.93 (1H, dd, $J = 1.8, J = 8.1$), 7.12 (2H, dd, $J = 8.6, J = 8.4$), 7.35 (2H, dd, $J = 8.6, J = 5.3$), 7.46 (1H, d, $J = 8.1$).

LC/MS: $m/z = 465$ (MH^+), 保留时间: 3.13 min (条件 A)

实施例 412-416

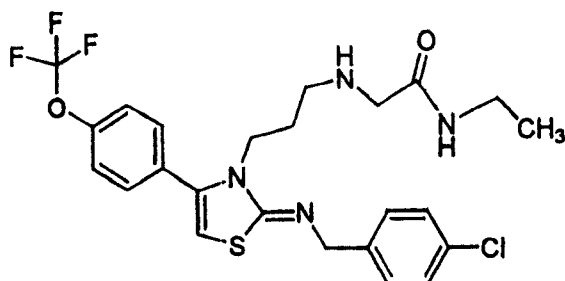
经与实施例 411 类似的方法得到表 27 中所列的化合物。

表 27

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
412		525	526	A	3.27	411
413		549	550	A	3.73	411
414		499				411
415		527	528	A	3.42	411
416		541	542	A	3.46	411

实施例 417

N^2 -{3-[2-[(4-氯代苄基)亚氨基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}- N^1 -乙基甘氨酸酰胺



通过组合化学技术合成标题化合物。即将实施例 427 得到的化合物通过常规方法用 Boc 保护，向所得产物的二氯甲烷的溶液(43.8 $\mu\text{mol/ml}$)中加入乙胺盐酸盐的 N,N-二甲氧甲酰胺的溶液(35.0 $\mu\text{mol/ml}$)(1 ml)、二异丙基乙胺的二氯甲烷的溶液(35.0 $\mu\text{mol/ml}$)(1 ml)和碳二亚胺树脂在二氯甲烷中的悬浮液(79.2 mg/ml，由 Argonaut 生产)(1 ml)，将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物过滤，用二氯甲烷(1 ml)洗涤滤饼两次，用饱和碳酸氢钠水溶液(2 ml)洗涤滤液两次，然后用水(2 ml)洗涤两次。将有机层通过含有硫酸镁的滤器，将该滤器用二氯甲烷(1 ml)洗涤两次并浓缩滤液。向残余物中加入 90 %三氟乙酸(2 ml)，将该混合物在室温下搅拌 2 小时并浓缩混合物。将残余物溶于二氯甲烷(2 ml)中，向其中加入过量的离子交换树脂(Dowex 1-X8, OH-型)，将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将该反应混合物过滤并用二氯甲烷(1 ml)洗涤滤饼两次，浓缩滤液得到标题化合物。

LC/MS: $m/z = 527$ (MH^+)，保留时间: 3.34 min (条件 A)

实施例 418-426

经与实施例 417 或 427 类似的方法得到表 28 中所列的化合物。

表 28(No.1)

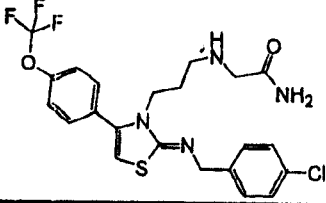
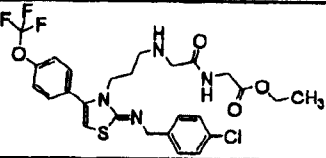
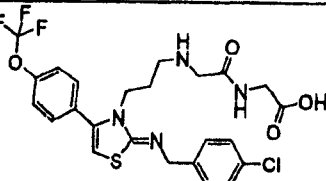
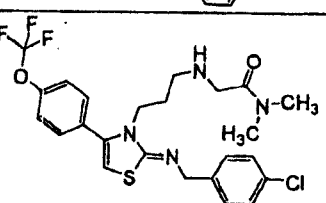
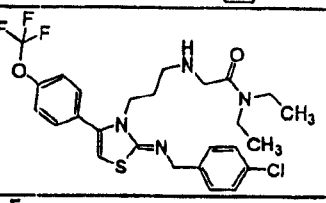
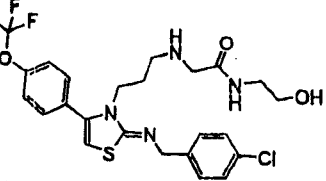
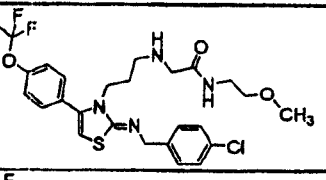
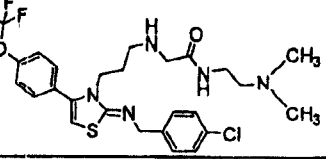
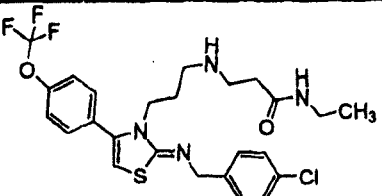
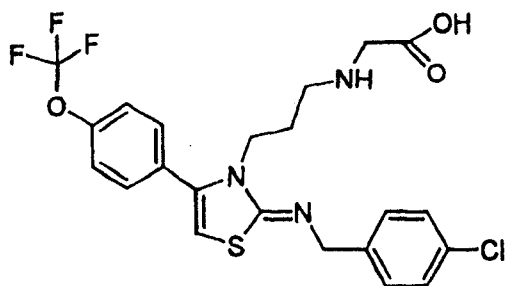
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
418		498	499	A	3.25	417
419		584	585	A	3.40	417
420		556	557	A	3.25	427
421		526	527	A	3.33	417
422		554	555	A	3.44	417
423		542	543	A	3.23	417
424		556	557	A	3.30	417
425		569	570	A	3.12	417

表 28(No.2)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
426		540	541	A	3.35	417

实施例 427

N-{3-[2-[(4-氯代苄基)亚氨基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}甘氨酸

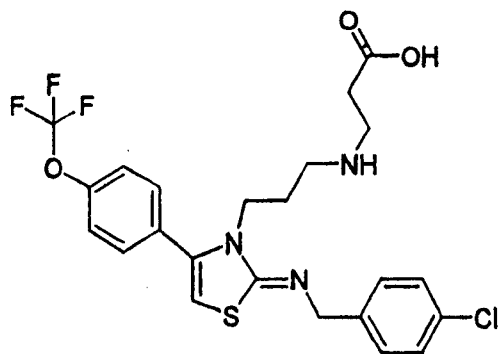


通过常规方法用 Boc 保护实施例 415 得到的化合物，将所得到的化合物(1.23 g)、2N 氢氧化钠水溶液(6 ml)和乙醇(6 ml)的混合物搅拌 2 小时，在减压下蒸发溶剂。向残余物中加入 10 %柠檬酸水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂。向残余物中加入 4 N 氯化氢的二噁烷溶液(2 ml)并将混合物在室温下搅拌 3 小时。向该混合物中加入乙醚，经过滤收集沉淀物，得到标题化合物(148 mg)，为盐酸盐。

LC/MS: m/z = 500 (MH⁺), 保留时间: 3.31 min (条件 A)

实施例 428

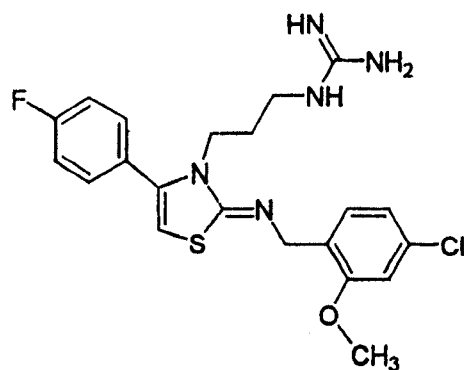
以与实施例 427 类似的方法得到以下化合物。



LC/MS: $m/z = 514$ (MH^+), 保留时间: 3.30 min (条件 A)

实施例 429

N'-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苄基)亚氨基]-4-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}脒



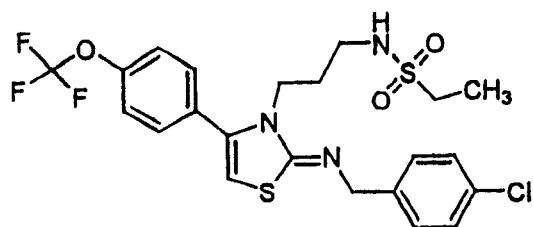
将在实施例 363 得到的化合物(800 mg, 游离胺)、1,3-双(叔-丁氧基羰基)-2-甲基异硫脲(576 mg)和四氢呋喃(5 ml)的混合物回流 3 小时,在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[正己烷:乙酸乙酯(4:1)]纯化,得到所述反应中间体(529 mg)。向所得到的反应中间体(1000 mg)中加入 4 N 盐酸的二噁烷(20 ml)溶液并将该混合物在室温下搅拌 4 小时,在减压下蒸发溶剂。向残余物中加入氨水溶液并将该混合物用

氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[10 %甲醇的氯仿溶液]纯化，得到标题化合物(278 mg)。

LC/MS: $m/z = 448$ (MH^+), 保留时间: 3.08 min (条件 A)

实施例 430

N'-{3-[2-[(4-氯代苄基)亚氨基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}乙磺酰胺



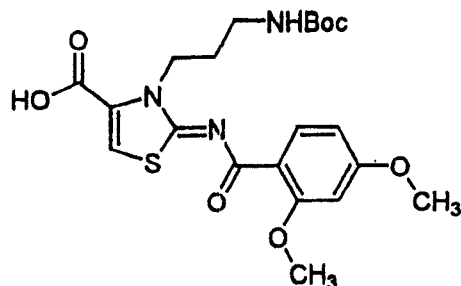
通过组合化学技术合成标题化合物。即向在实施例 364 得到的化合物(游离氨基化合物)的四氢呋喃溶液(45.3 $\mu\text{mol/ml}$)(1 ml)中加入三乙胺的四氢呋喃溶液(118 $\mu\text{mol/ml}$)(500 μl)和乙磺酰氯的四氢呋喃的溶液(58.9 $\mu\text{mol/ml}$)(1 ml)并将该混合物在室温下搅拌 6 小时。向该反应混合物中加入 Tris-Amine 树脂(由 Argonaut 生产)(大约 10 mg)和异氰酸盐树脂(由 Argonaut 生产)(大约 20 mg)并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物过滤，用氯仿(1 ml)洗涤滤饼两次，用饱和碳酸氢钠水溶液(2 ml)洗涤滤液，然后用水(2 ml)再洗涤两次。将有机层通过含有硫酸镁的滤器，将该滤器用氯仿(1 ml)洗涤两次，浓缩滤液得到标题化合物。

LC/MS: $m/z = 534$ (MH^+), 保留时间: 3.88 min (条件 A)

实施例 431

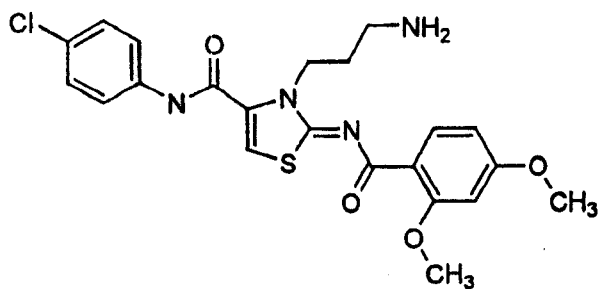
3-(3-氨基丙基)-N-(4-氯苯基)-2-[(2,4-二甲氧基苯甲酰基)亚氨基]-2,3-二氢-1,3-噻唑-4-甲酰胺

(1) 3-{3-[(叔-丁氧基羰基)氨基]丙基}-2-[(2,4-二甲氧基苯基)亚氨基]-2,3-二氢-1,3-噻唑-4-羧酸



将参考实施例 71 得到的硫脲(5.00 g)、2-溴代丙酮酸乙酯(1.74 ml)和乙醇(130 ml)的混合物在 60℃ 下搅拌, 进一步经常规方法用 Boc 保护。经常规方法将得到的酯化合物(2.46 g)水解, 得到标题化合物。

(2) 3-(3-氨基丙基)-N-(4-氯苯基)-2-[(2,4-二甲氧基苯甲酰基)亚氨基]-2,3-二氢-1,3-噻唑-4-甲酰胺



通过组合化学技术合成标题化合物。即向在以上(1)中得到的化合物的二氯甲烷溶液(45.8 $\mu\text{mol/ml}$)(1 ml)中加入 4-氯代苯胺的二氯甲烷溶液(35.0 $\mu\text{mol/ml}$)(1 ml), 二异丙基乙胺的二氯甲烷的溶液(35.0 $\mu\text{mol/ml}$)(1 ml)和碳二亚胺树脂的二氯甲烷的悬浮液(79.2 mg/ml, 由 Argonaut 生产)(1 ml)并将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合

物过滤,用二氯甲烷(1 ml)洗涤滤饼两次,用饱和碳酸氢钠水溶液(2 ml)洗涤滤液,然后用水(2 ml)再洗涤两次。将有机层通过含有硫酸镁的滤器,将该滤器用氯仿(1 ml)洗涤两次并浓缩滤液。向残余物中加入90 %三氟乙酸(2 ml)并将混合物在室温下搅拌2小时,然后将该混合物浓缩得到标题化合物为氟代乙酸酯。

LC/MS: $m/z = 475$ (MH^+), 保留时间: 3.40 min (条件 A)

实施例 432-445

以与实施例 431、262 或 373 类似的方法得到以下表 29 中所列的化合物。

表 29(No.1)

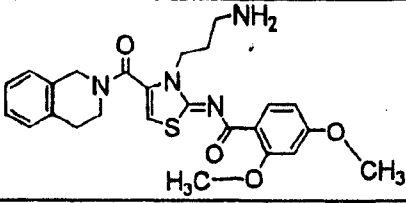
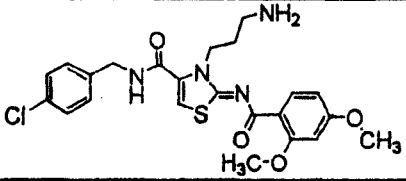
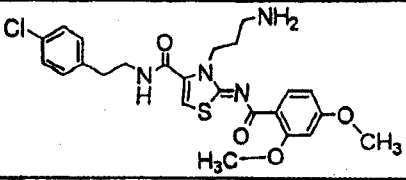
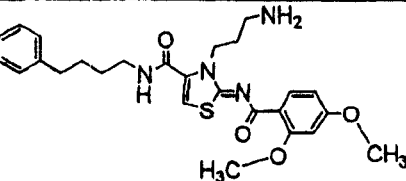
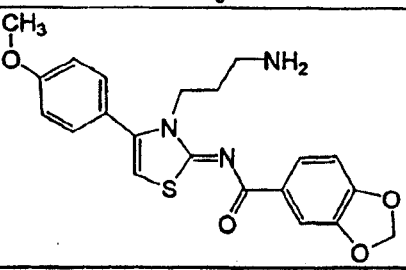
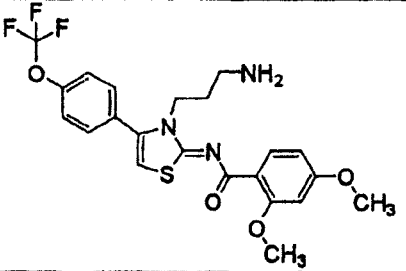
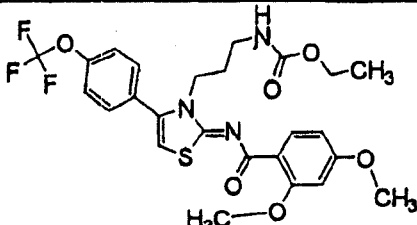
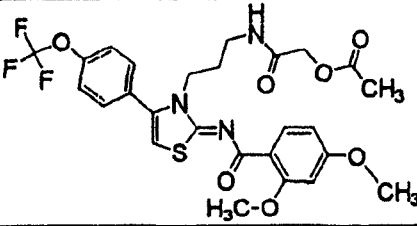
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
432		481	482	A	3.31	431
433		488	489	A	3.37	431
434		502	503	A	3.45	431
435		497	498	A	3.56	431
436		411	412	A	3.36	362
437		481	482	A	3.52	362

表 29(No.2)

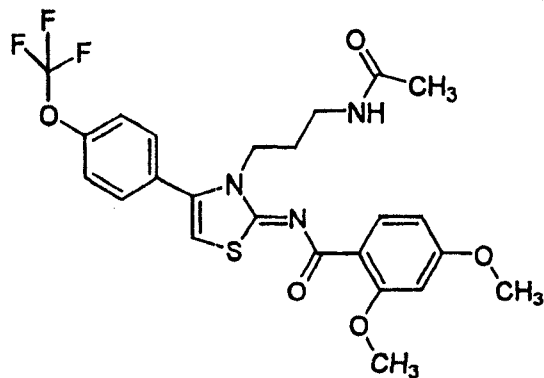
实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)	参考实施例
438		419	420	A	3.36	362
439		441	442	A	3.36	362
440		451	452	A	3.66	362
441		411	412	A	3.43	362
442		595	596	A	4.04	373
443		599	600	B	2.6	373

表 29(No.3)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
444		553	554	A	4.15	373
445		581	582	A	3.85	373

实施例 446

N-[3-[3-(乙酰氨基)丙基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2(3H)-亚基]-2,4-二甲氧基苯甲酰胺



将在参考实施例 80 中得到的硫脲(1.00 g)、2-溴代-4'-(三氟甲氧基)苯乙酮(0.87 g)和异丙醇(10 ml)的混合物在 70℃ 下搅拌 1 小时, 将该混合物冷却并经过滤收集得到的固体(1.32 g)。向得到的固体(3.00 g)中加入 25 % 氢溴酸的乙酸(9 ml)溶液并将混合物搅拌 4 小时。在减压下蒸发溶剂, 将残余物用丙酮稀释, 经过滤收集得到的固体(1.88 g)。将由此得到的固体(1.00 g)、三乙胺(0.70 ml)、2,4-二甲氧基苯甲酰氯(0.50 g)和四氢呋喃(7 ml)的混合物在冰冷却下搅拌 0.5 小时。向该混

合物中加入水并将混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂，然后将残余物从甲苯中结晶，得到标题化合物(0.93 g)。

m.p. : 131-132°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.61-1.65 (5H, m), 3.07 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J = 6.2$), 6.54-6.57 (3H, m), 6.79 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.1$), 7.43-7.46 (2H, m), 8.11 (1H, dd, $J = 7.0$, $J = 2.0$)

LC/MS: $m/z = 524$ (MH^+), 保留时间: 3.72 min (条件 A)

实施例 447-472

以与实施例 373、446 或 431 类似的方法得到表 30 中所列的化合物。

表 30(No.1)

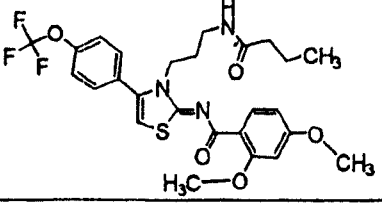
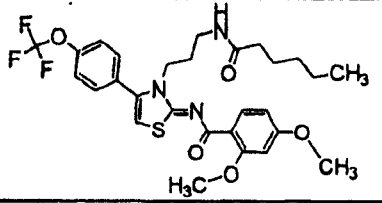
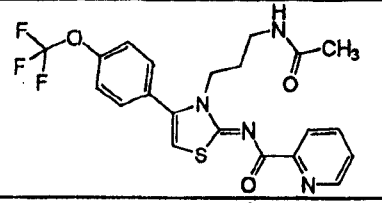
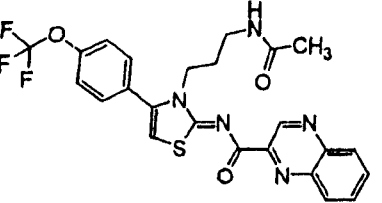
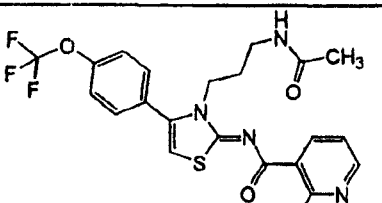
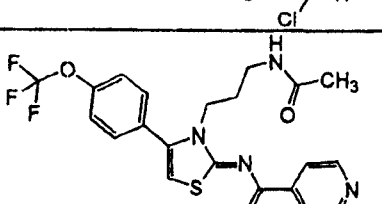
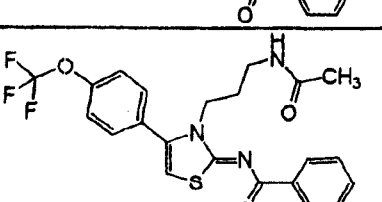
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
447		551	552	A	4	373
448		579	580	B	2.85	373
449		464	465	A	3.32	446
450		515	516	A	4.01	446
451		498	499	A	4.00	446
452		463	465	A	3.36	446
453		462	464	B	2.64	446

表 30(No.2)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
454		491	492	A	4.09	446
455		469	470	B	2.35	446
456		483	484	B	2.06	446
457		507	508	A	4.05	446
458		469	470	A	4.02	446
459		549	550	B	3.75	446

表 30(No.3)

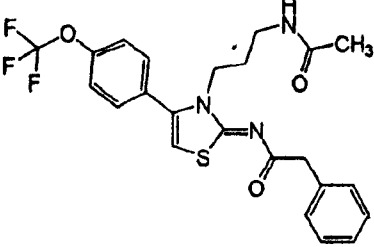
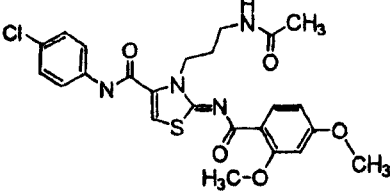
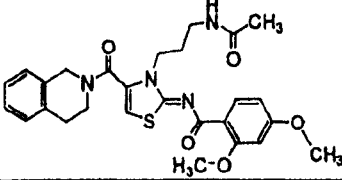
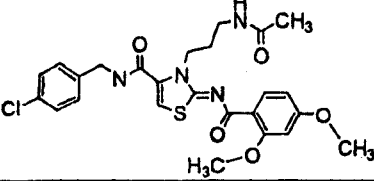
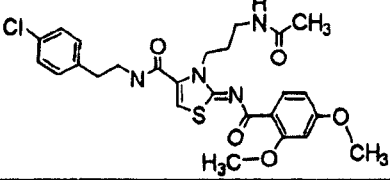
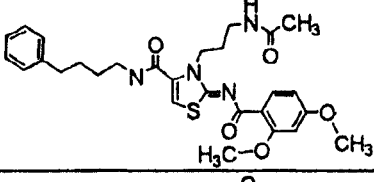
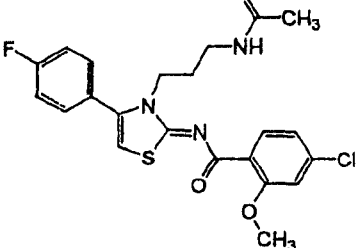
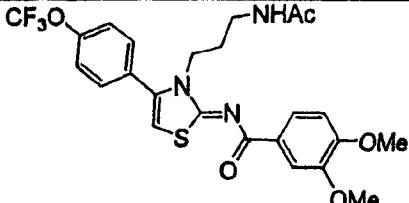
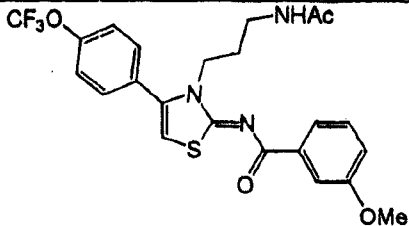
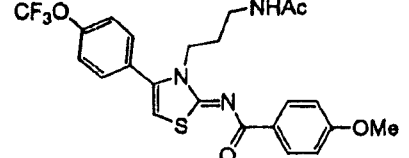
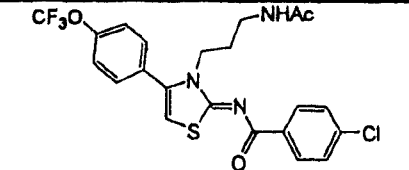
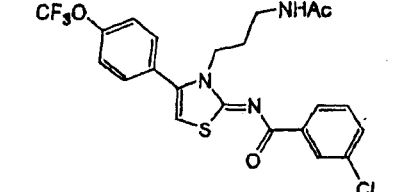
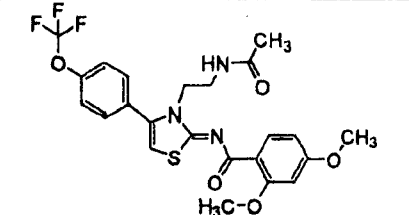
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
460		477	478	A	4.09	446
461		516	517	A	3.84	431
462		522	523	A	3.61	431
463		530	531	A	3.73	431
464		544	545	A	3.8	431
465		538	540	A	3.89	431
466		461	462	A	3.83	373

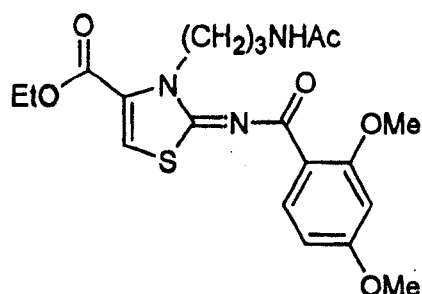
表 30(No.4)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
467		523	524	A	4.16	446
468		493	494	B	2.78	446
469		493	494	B	2.67	446
470		497	498	B	3.34	446
471		497	498	B	3.36	446
472		509	510	A	3.77	373

实施例 473

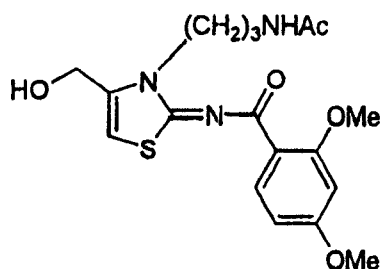
N-[3-[3-(乙酰基氨基)丙基]-4-({[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}甲基)噻唑-2(3H)-亚基]-2,4-二甲氧基苯甲酰胺

(1) 3-[3-(乙酰基氨基)丙基]-2-[(2,4-二甲氧基苯甲酰基)亚氨基]-2,3-二氢噻唑-4-羧酸乙酯



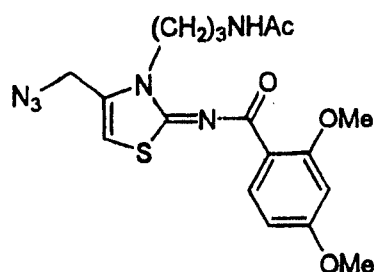
将在参考实施例 93 中得到的硫脲(24.64 g)、溴丙酮酸乙酯(10 ml)和乙醇(700 ml)的混合物边搅拌边在 70℃、氮气氛下加热。5 小时后,将该反应混合物在减压下浓缩,将残余物从乙酸乙酯中结晶,得到标题化合物(29.36 g),为盐酸盐。

(2) N-[3-[3-(乙酰基氨基)丙基]-4-(羟基甲基)噻唑-2(3H)-亚基]-2,4-二甲氧基苯甲酰胺



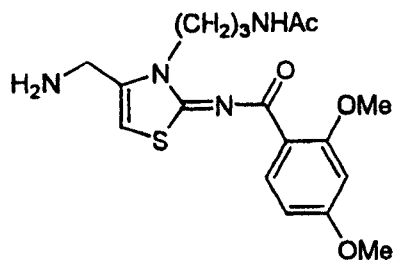
向通过将以上(1)中得到的氢溴酸盐转变为游离化合物所制备的酯化合物(10 g)的四氢呋喃(300 ml)溶液中加入硼氢化锂(2.0 g),将该混合物在室温、氮气氛下搅拌过夜。在冰冷却下向反应混合物中加入 10%柠檬酸水溶液,将过量的硼氢化锂分解并用氯仿萃取该混合物。用饱和盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,在减压下蒸发溶剂,得到标题化合物(8.3 g)。

(3) N-[3-[3-(乙酰基氨基)丙基]-4-(叠氮基甲基)噻唑-2(3H)-亚基]-2,4-二甲氧基苯甲酰胺



在冰冷却下，将以上(2)得到的化合物(3.45g)和三乙胺(976 mg)溶于DMF(35 ml)中并向其中滴加入甲磺酰氯(0.75 ml)。将该混合物在室温下搅拌2小时，向其中加入叠氮化钠(627 mg)，再将该混合物搅拌2小时。向该反应混合物中加入水并将混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[氯仿:甲醇(98:2)]纯化得到标题化合物(3.48 g)，为油状物。

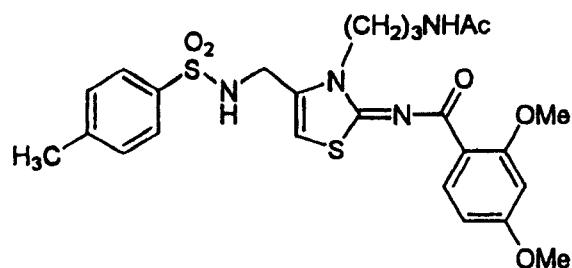
(4) N-[3-[3-(乙酰基氨基)丙基]-4-(氨基乙基)噻唑-2(3H)-亚基]-2,4-二甲氧基苯甲酰胺



向以上(3)得到的化合物(2.3g)的乙醇(46 ml)溶液中加入10%钨钼碳催化剂(230 mg)，将该混合物在常压下氢化。4小时后，将反应混合物通过硅藻土过滤并在减压下浓缩滤液。将残余物溶于10%柠檬酸水溶液中并用氯仿洗涤混合物。用氨水溶液酸化含水层并用氯

仿萃取该混合物。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂，得到标题化合物(3.48 g)，为油状物。

(5) N-[3-[3-(乙酰基氨基)丙基]-4-({[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}甲基)噻唑-2(3H)-亚基]-2,4-二甲氧基苯甲酰胺



在室温下，将以上(4)得到的化合物(200 mg)和三乙胺(100 mg)溶于四氢呋喃(5 ml)中，向其中加入对-甲苯磺酰氯(117 mg)。2小时后，向该反应混合物中加入10%柠檬酸水溶液并将混合物用氯仿萃取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析[氯仿:甲醇(97:32)]纯化得到标题化合物(240 mg)，为非晶形。

LC/MS: $m/z = 547$ (MH^+), 保留时间: 3.43 min (条件 A)

实施例 474-542

以与实施例 321、373、382、402、409、411、427、417、429、430 或 446 类似的方法得到表 31 中所列的化合物。

表 31(No.1)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
474		553	554	A	3.84	382
475		597	598	A	3.85	382
476		583	584	A	4.03	382
477		566	567	A	3.43	382
478		615	616	B	2.78	382
479		642	643	A	3.96	382
480		585	586	A	4.17	382

表 31(No.2)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
481		492	493	A	3.99	373
482		566	567	A	3.39	382
483		628	629	A	4.18	402
484		552	553	A	3.75	402
485		580	581	A	4.05	402
486		608	609	B	2.85	402

表 31(No.3)

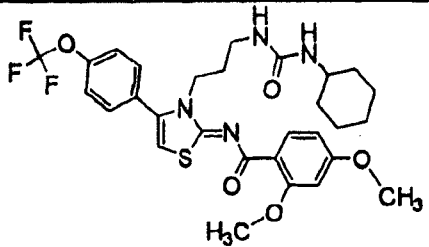
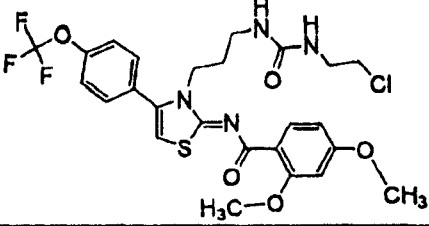
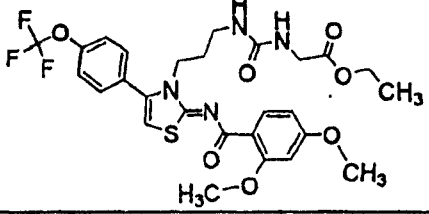
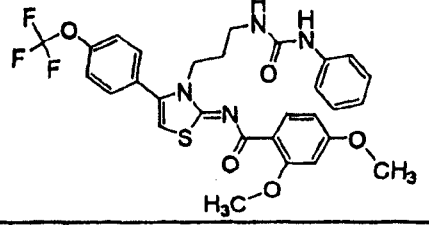
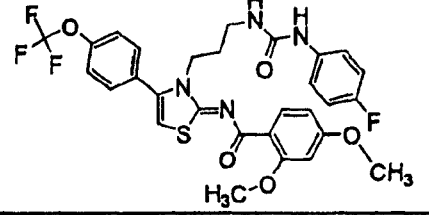
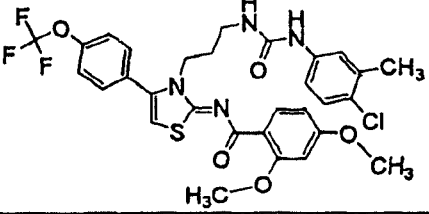
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
487		606	607	B	2.49	402
488		586	587	A	3.89	402
489		610	611	A	3.84	402
490		600	601	A	4.16	402
491		618	619	A	4.16	402
492		648	649	B	3.14	402

表 31(No.4)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
493		614	615	A	4.11	402
494		568	569	A	4.05	402
495		630	631	A	4.05	402
496		490	491	A	3.86	402
497		482	483	A	4.00	402
498		496	497	A	3.63	402

表 31(No.5)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
499		510	511	A	4.13	402
500		511	512	A	4.01	402
501		500	501	A	3.53	402
502		522	523	B	2.87	402
503		538	539	A	3.76	402
504		580	581	A	3.84	402

表 31(No.6)

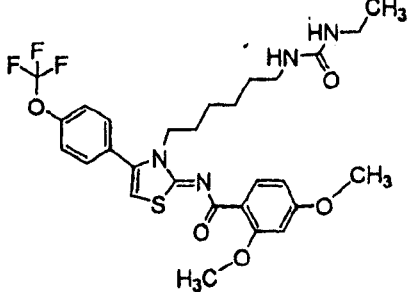
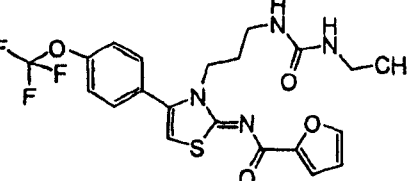
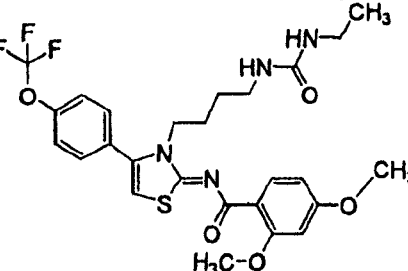
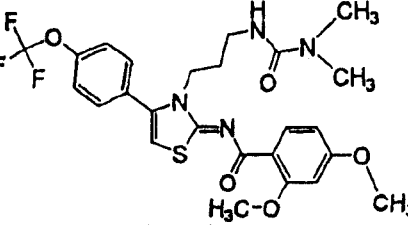
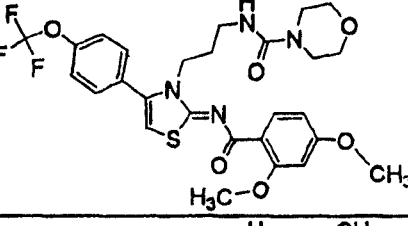
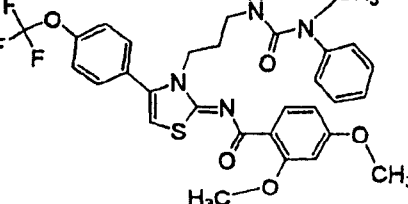
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
505		594	595	A	3.91	402
506		482	483	A	4.10	402
507		566	567	A	3.78	402
508		552	553	A	3.72	373
509		594	595	A	3.71	373
510		614	615	A	4.14	373

表 31(No.7)

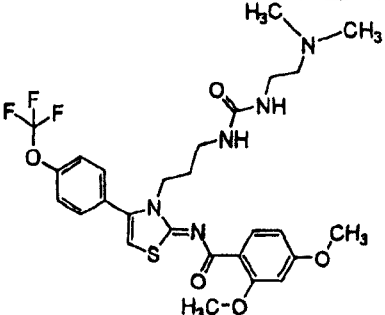
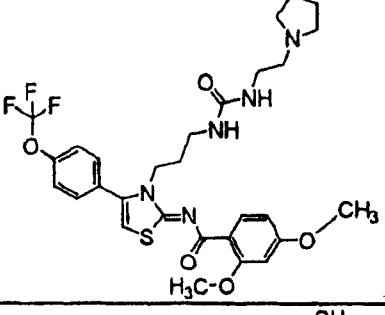
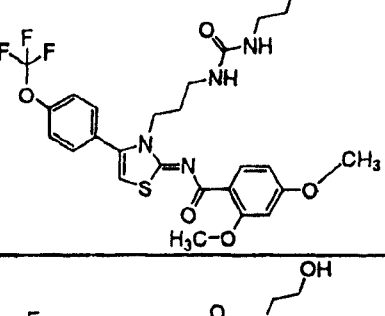
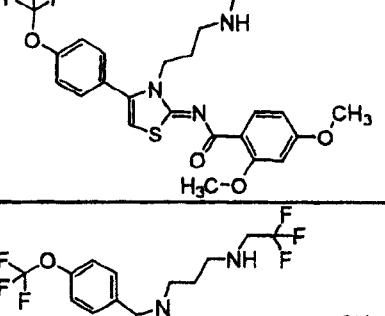
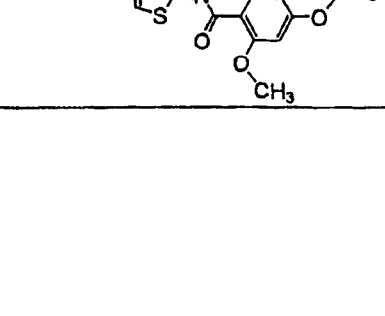
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
511		595	596	A	3.29	409
512		621	622	A	3.35	409
513		582	583	A	3.70	409
514		569	570	A	3.50	409
515		563	564	A	3.87	411

表 31(No.8)

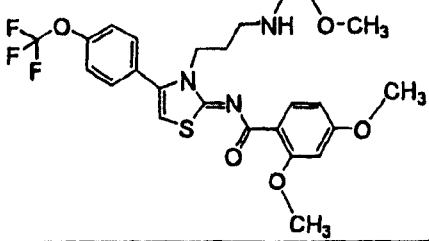
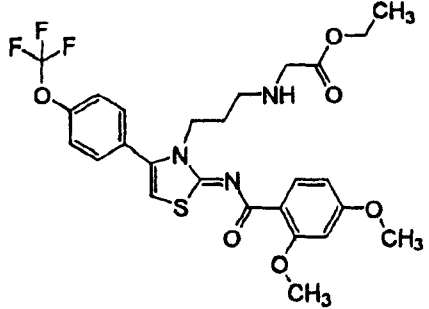
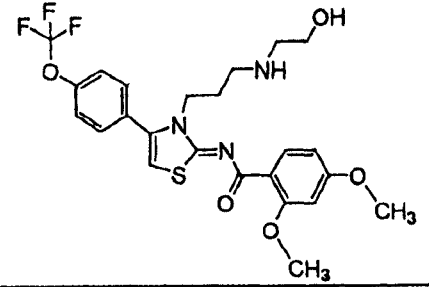
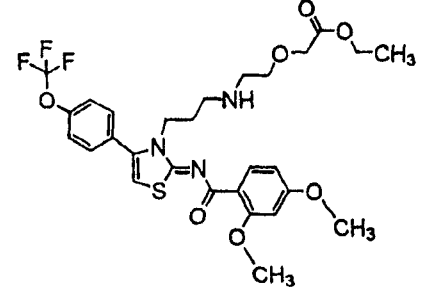
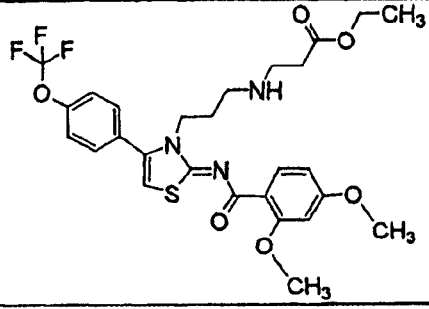
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
516		539	540	A	3.63	411
517		567	568	A	3.75	411
518		525	526	A	3.48	321
519		611	612	A	3.83	411
520		581	582	A	3.80	411

表 31(No.9)

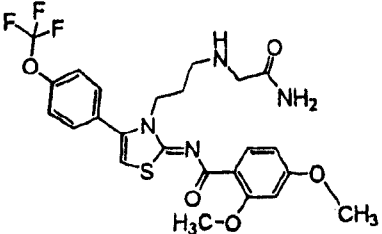
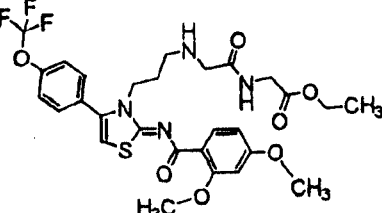
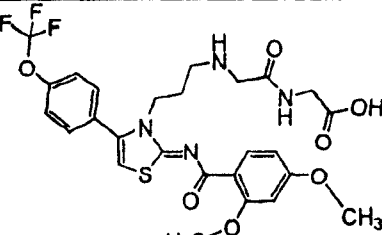
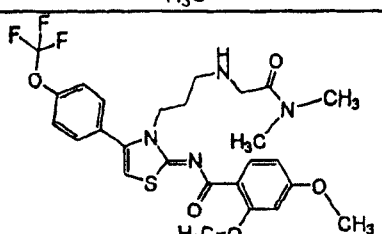
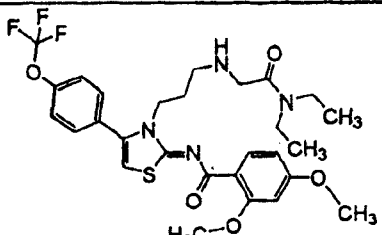
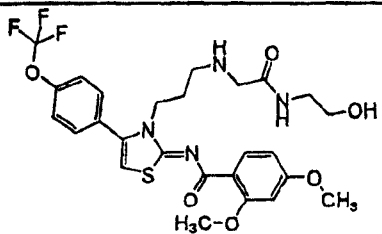
实施例号	结构	精确的 MS	m/z	分析方法	保留时间 (分)	参考 实施例
521		538	539	A	3.47	417
522		624	625	A	3.71	417
523		596	597	A	3.51	427
524		566	567	A	3.62	417
525		594	595	A	3.79	417
526		582	583	A	3.46	417

表 31(No.10)

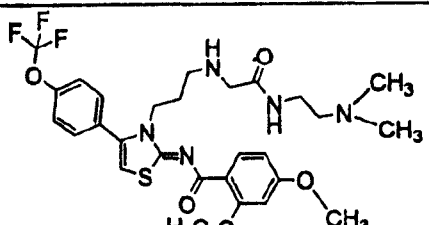
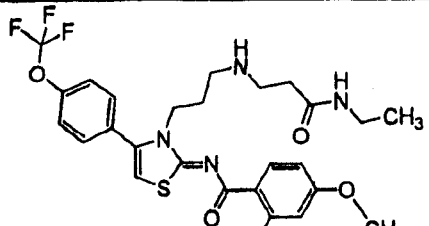
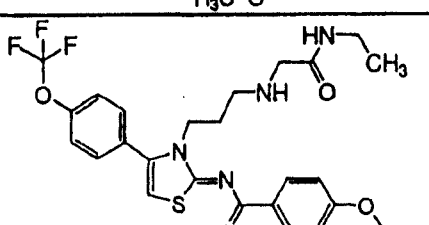
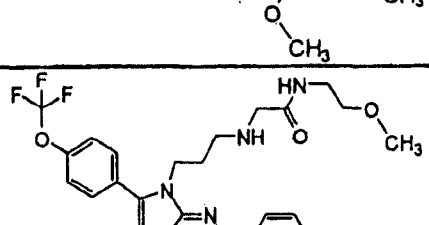
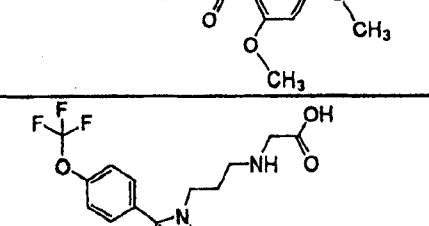
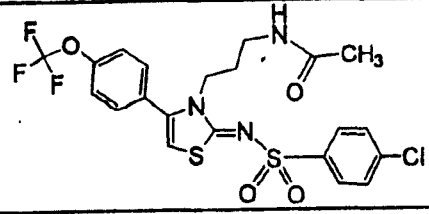
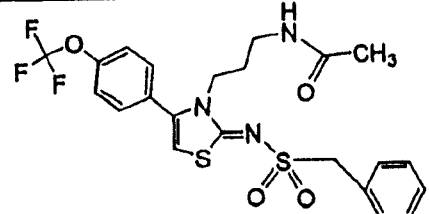
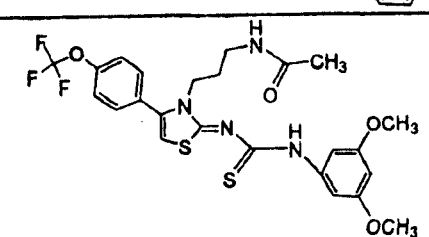
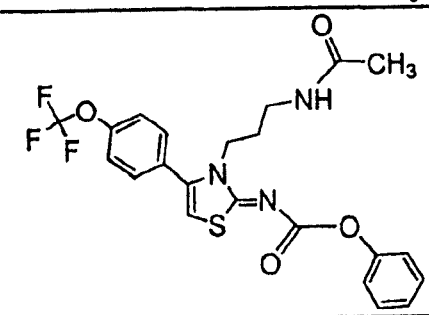
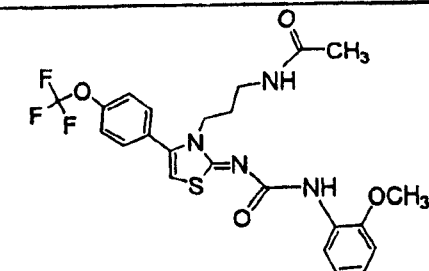
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
527		609	610	A	3.26	417
528		580	581	A	3.62	417
529		566	597	A	3.58	417
530		596	597	A	3.55	417
531		539	540	A	3.52	427

表 31(No.11)

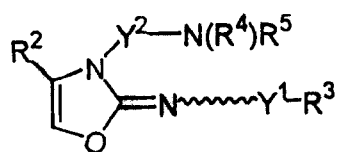
实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
532		583	584	A	3.55	427
533		553	554	A	3.56	427
534		523	524	A	3.39	429
535		591	592	A	3.70	429
536		573	574	A	4.09	430
537		529	530	A	4.15	446

表 31(No.12)

实施 例号	结构	精确的 MS	m/z	分析 方法	保留时间 (分)	参考 实施例
538		533	534	B	2.75	446
539		513	514	B	2.09	446
540		554	555	B	3.21	446
541		479	480	B	2.71	446
542		508	509	B	2.63	446

通过X-射线结构分析证实在实施例 157 和 480 中得到的化合物是(Z)-化合物。

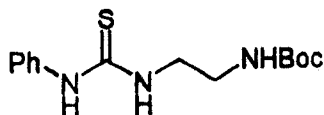
以下说明其中 X 是氧原子的化合物(1)的优选实例。



	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
1.	4-溴代苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂
2.	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂
3.	4-溴代苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂
4.	4-溴代苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
5.	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
6.	4-甲氧基苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
7.	4-甲氧基苯基	2,4-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
8.	3,4-(亚甲基二氧基)苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
9.	3,4-(亚甲基二氧基)苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
10.	3,4-(亚甲基二氧基)苯基	2,4-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
11.	4-(三氟甲氧基)苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
12.	4-(三氟甲氧基)苯基	2,4-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
13.	4-(三氟甲氧基)苯基	4-氯-2-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
14.	4-吗啉代苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂
15.	4-吗啉代苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
16.	4-甲氧基苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
17.	3,4-(亚甲基二氧基)苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
18.	3,4-(亚甲基二氧基)苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
19.	3,4-(亚甲基二氧基)苯基	2,4-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
20.	4-(三氟甲氧基)苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
21.	4-(三氟甲氧基)苯基	2,4-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
22.	4-(三氟甲氧基)苯基	4-氯-2-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
23.	4-(三氟甲氧基)苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHCONHEt
24.	4-(三氟甲氧基)苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHCONHMe
25.	4-(三氟甲氧基)苯基	4-氯-2-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHCONHEt
26.	4-吗啉代苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₂ NHAc
27.	4-吗啉代苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
28.	4-吗啉代苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₂ NHCONHEt
29.	4-吗啉代苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHCONHEt
30.	4-吗啉代苯基	2-吡啶基	(CH ₂) ₃ NHCONHEt

参考实施例 1

2-[(苯胺基硫代羰基)氨基]乙基氨基甲酸叔-丁基酯

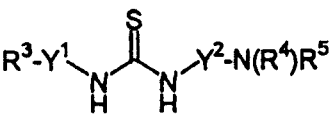


向 2-氨基乙基氨基甲酸叔-丁基酯(1.76 ml)的乙醇溶液(22 ml)中滴加入异硫氰酸苯酯(1.5 g)并将该混合物在 75℃下加热 1 小时。在减压下浓缩该反应混合物并从正己烷中结晶, 得到标题化合物(3.25 g)。
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.35 (9H, s), 3.33 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.89 (1H, m), 6.86 (1H, m), 7.21-7.46 (5H, m), 7.72 (1H, brs)

参考实施例 2-24

以与参考实施例 1 类似的方法, 通过不同的异硫氰酸酯和胺化合物反应, 得到表 32 中所列的硫脲化合物。

表 32

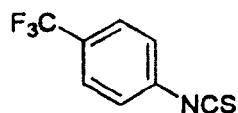


参考实施例	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
2	苯基	(CH ₂) ₂ NMe ₂
3	苯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂
4	苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
5	2-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
6	3-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
7	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
8	2,4-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
9	2,5-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
10	3,4-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
11	3,5-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
12	2-氯苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
15	4-氯苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
16	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
17	3-吡啶基	(CH ₂) ₃ NHBoc
18	3-吡啶基	(CH ₂) ₄ NHBoc
19	苯甲酰基	(CH ₂) ₃ NMe ₂
20	苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
21	苯基	(CH ₂) ₄ NHBoc
22	苯基	(CH ₂) ₅ NHBoc
23	苯基	CH ₂ CH(OH)CH ₂ NHBoc
24	苯基	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NHBoc

参考实施例 25

3-([4-(三氟甲基)苯胺基硫代羰酰基]氨基)丙基氨基甲酸叔-丁基酯

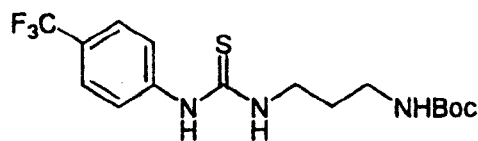
(1) 异硫氰酸 4-(三氟甲基)苯酯



用在文献(Burke, T. R., Jr.; Bajwa, B. S.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C.; Streaty, R. A.; Klee, W. A. J. Med. Chem., 1984, 27, 1570-1574)中所述的方法处理 4-(三氟甲基)苯胺(1.34 g)、硫光气(0.73 ml)、碳酸氢钠(5.1 g)、氯仿(70 ml)和水(140 ml), 得到标题化合物(1.62 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.33 (2H, d, $J = 8.4$), 7.62 (2H, d, $J = 8.4$)

(2) 3-([4-(三氟甲基)苯胺基]硫代羰酰基)氨基)丙基氨基甲酸叔-丁基酯



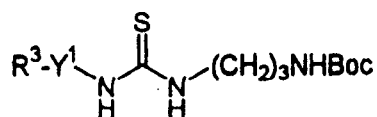
以与参考实施例 1 类似的方法, 使异硫氰酸 4-(三氟甲基)苯酯(1.62 g)和 3-(氨基丙基)氨基甲酸叔-丁基酯(1.39 g)反应, 得到标题化合物(2.33 g), 为黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (9H, s), 1.47 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$), 7.56-7.68 (4H, m)

参考实施例 26-32

以与参考实施例 25 类似的方法, 使不同的苯胺与硫光气反应得到异硫氰酸酯, 使异硫氰酸酯与 3-(氨基丙基)氨基甲酸叔-丁基酯反应, 得到表 33 中所列的硫脲化合物。

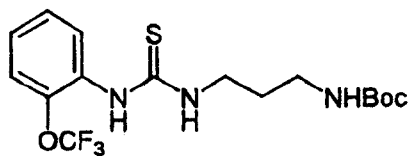
表 33



参考实施例	Y ¹ -R ³
26	2-氟苯基
27	3-氟苯基
28	4-氟代-2-硝基苯基
29	2-甲氧基-2-硝基苯基
30	2-溴代-4-(三氟甲氧基)苯基
31	4-溴代-2-(三氟代乙氧基)苯基
32	3,4-(亚甲二氧基)苯基

参考实施例 33

3-([2-(三氟甲氧基)苯胺基]硫代羰基)氨基)丙基氨基甲酸叔-丁基酯



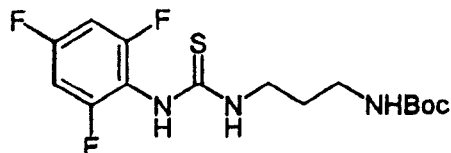
在氮气氛围下、冰浴中向 2-(三氟甲氧基)苯胺(1.8 g)和三乙胺(2.9 ml)的四氢呋喃(10 ml)溶液中滴加入硫光气(0.8 ml)。然后将该混合物加热至室温并搅拌 2 小时。向该反应混合物中加入 3-(氨基丙基)氨基甲酸叔-丁基酯(1.39 g)并将该混合物再搅拌 2 小时。向该反应混合物中加入水并用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥并在减压下蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱层析(氯仿)纯化，得到标题化合物(2.9 g)，为棕色油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.36 (9H, s), 1.72 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.70 (2H,

m), 4.78 (1H, t, J = 6.4), 7.27-7.54 (6H, m)

参考实施例 34

3-{[(2,4,6-三氟苯胺基)硫代羰酰基]氨基}丙基氨基甲酸叔-丁基酯

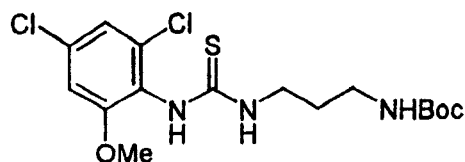


以与参考实施例 33 类似的方法处理 2,4,6-三氟苯胺(1.5 g), 得到标题化合物(1.1 g)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.36 (9H, s), 1.59 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.40 (2H, m), 6.83 (1H, m), 7.24 (2H, t, J = 9.0), 7.90 (1H, brs), 8.90 (1H, brs)

参考实施例 35

3-{[(2,4-二氯-6-甲氧基苯胺基)硫代羰酰基]氨基}丙基氨基甲酸叔-丁基酯



以与参考实施例 33 类似的方法处理 2,4-二氯-6-甲氧基苯胺 (1.0 g), 得到标题化合物(997 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.33 (9H, s), 1.67 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.71 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 2.2), 6.97 (1H, brs), 7.06 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 2.2)

参考实施例 36

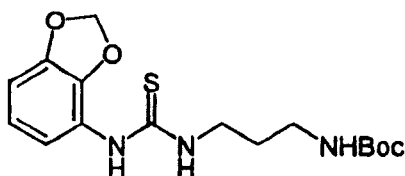
(1) 3-异硫氰酸基丙基氨基甲酸叔-丁基酯



以在文献(Li, G. Tajima, H., Ohtani, T. J. Org. Chem., 1997, 62, 4539-4540)中所述的方法处理 3-氨基丙基氨基甲酸叔-丁基酯(17.4 g)、三乙胺(1.4 ml)、二硫化碳(30.2 ml)和四氢呋喃(100 ml), 得到标题化合物(15.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 1.89 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.60 (2H, t, $J = 6.6$), 4.64 (1H, brs)

(2) {[(2,3-亚甲二氧基苯基氨基)硫代羰基]氨基}丙基氨基甲酸叔-丁基酯



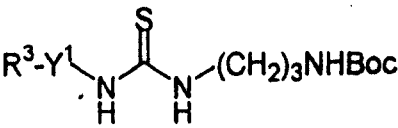
将以 Neville 等(Neville, C. F. 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1991, 259-262)所述方法得到的 2,3-亚甲二氧基苯胺(698 mg)、3-异硫氰酸基丙基氨基甲酸叔-丁基酯(1.1 g)和二噁烷(10 ml)的混合物在氮气气氛下回流加热。4 小时后, 将该反应混合物在减压下浓缩。将残余物从乙醚-正己烷中结晶, 得到标题化合物(803 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.03 (2H, s), 6.71-6.88 (3H, m), 7.12 (1H, m), 7.35 (1H, brs)

参考实施例 37-57

以与参考实施例 36(2)类似的方法, 使不同的苯胺与 3-异硫氰酸基(isothiocyanato)丙基氨基甲酸叔-丁基酯反应, 得到表 34 中所列的硫脲化合物。

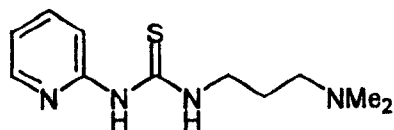
表 34



参考实施例	Y ¹ -R ³
37	2-羟基苯基
38	3-羟基苯基
39	4-羟基苯基
40	4-(三氟甲氧基)苯基
41	2-甲氧基-4,5-(亚甲二氧基)苯基
42	2,4-二氟苯基
43	2,4-二氟苯基
44	3,4-二氟苯基
45	4-甲基苯基
46	4-氯-2-甲氧基苯基
47	4-氯-2,5-二甲氧基苯基
48	4-氯-2-甲氧基-5-甲基苯基
49	2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基
50	4-氯-2,6-二甲氧基苯基
51	苯乙基
52	3-苯基丙基
53	3-吡啶基甲基
54	4-吡啶基甲基
55	8-喹啉基
56	5-异喹啉基
57	苯磺酰基

参考实施例 58

N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-(2-吡啶基)硫脲

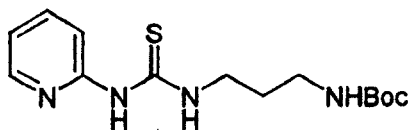


将 2-吡啶基二硫代氨基甲酸乙酯(600 mg)、3-(二甲基氨基)丙胺(0.38 ml)和乙醇(6 ml)的混合物在氮气氛下回流加热。1.5 小时后, 将该反应混合物在减压下浓缩, 得到标题化合物(786 mg), 为粗制的油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.89 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.40 (2H, t, $J = 7.0$), 3.76 (2H, m), 6.73 (2H, d, $J = 8.3$), 6.96 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.44 (1H, brs), 11.72 (1H, brs)

参考实施例 59

3-[[2-(吡啶基氨基)硫代羰酰基]氨基]丙基氨基甲酸叔-丁基酯

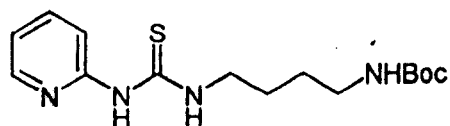


以与参考实施例 58 类似的方法, 使 2-吡啶基二硫代氨基甲酸乙酯(1.98 g)和 3-氨基丙基氨基甲酸叔-丁基酯(1.74 g)反应并从正己烷-乙醚中结晶, 得到标题化合物(2.78g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 1.89 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.84 (2H, m), 5.04 (1H, brs), 6.75 (1H, d, $J = 8.2$), 6.97 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.54 (1H, brs), 11.81 (1H, brs)

参考实施例 60

4-{[(2-吡啶基氨基)硫代羰基]氨基}丁基氨基甲酸叔-丁基酯

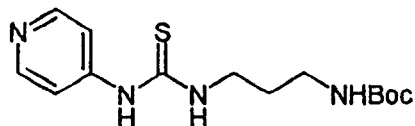


以与参考实施例 58 类似的方法, 使 2-吡啶基二硫代氨基甲酸乙酯(500 mg)和 4-氨基丁基氨基甲酸叔-丁基酯(474 mg)反应并从正己烷-乙醚中结晶, 得到标题化合物(2.78g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (9H, s), 1.59-1.80 (4H, m), 3.20 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.63 (1H, brs), 6.73 (1H, d, $J = 8.4$), 6.96 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.43 (1H, brs), 11.72 (1H, brs)

参考实施例 61

3-{[(4-吡啶基氨基)硫代羰基]氨基}丙基氨基甲酸叔-丁基酯



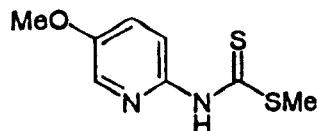
以与参考实施例 58 类似的方法, 使以 Hansen 等的文献(Hansen, E. T.; Peterson, H. J. *Synthetic Commun.*, 1984, 14, 537-546)中所述方法得到的 4-吡啶基二硫代氨基甲酸甲酯(350 mg)和 3-氨基丙基氨基甲酸叔-丁基酯(364 mg)反应, 得到标题化合物(2.78g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (9H, s), 1.78 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.83 (1H, brs), 7.30 (2H, d, $J = 4.8$), 7.97 (1H, brs), 8.52 (2H, d, $J = 4.8$)

参考实施例 62

3-({[(5-甲氧基-2-吡啶基)氨基]硫代羰酰基}氨基)丙基氨基甲酸叔-丁基酯

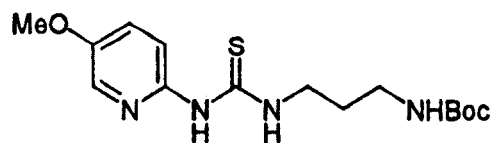
(1) 5-甲氧基-2-吡啶基二硫代氨基甲酸甲酯



向以 Lombardino 的文献(Lombardino, J. G. J. Med. Chem. 1981, 24, 39-42)中所述方法得到的 2-氨基-5-甲氧基吡啶(1.26 g)和三乙胺(1.48 ml)的四氢呋喃(5 ml)溶液中滴加入二硫化碳(0.61 ml)。将该混合物在室温下搅拌过夜并向其中加入乙醚, 经过滤收集沉淀的黄色固体。向所得到的固体(1.7 g)在甲醇(6 ml)中的悬浮液中滴加入甲基碘(0.35 ml)并将该混合物在室温下搅拌。经过滤收集得到的晶体, 得到标题化合物(993 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.68 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 8.2$, $J = 3.1$), 8.08 (1H, d, $J = 3.1$), 8.44 (1H, m), 9.69 (1H, brs)

(2) 3-({[(5-甲氧基-2-吡啶基)氨基]硫代羰酰基}氨基)丙基氨基甲酸叔-丁基酯

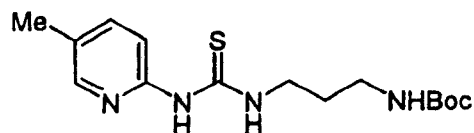


以与参考实施例 58 类似的方法, 使 5-甲氧基-2-吡啶基二硫代氨基甲酸甲酯(950 mg)和 3-氨基丙基氨基甲酸叔-丁基酯(772 mg)反应并从正己烷-乙醇中结晶, 得到标题化合物(1.51g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 1.88 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.79-3.85 (5H, m), 5.05 (1H, brs), 6.68 (1H, d, $J = 8.8$), 7.26 (1H, dd, $J = 8.8$, $J = 2.8$), 7.88 (1H, d, $J = 8.8$), 8.27 (1H, brs), 11.53 (1H, brs)

参考实施例 63

3-({[(5-甲基-2-吡啶基)氨基]硫代羰酰基}氨基)丙基氨基甲酸叔-丁基酯

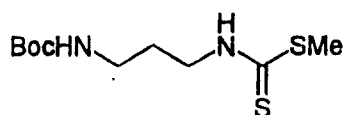


以与参考实施例 62 类似的方法, 使 5-甲基-2-氨基吡啶(4 g)反应, 得到标题化合物(1.47 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 1.88 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.24 (2H, m), 3.82 (2H, m), 5.05 (1H, brs), 6.64 (1H, brs), 7.48 (1H, d, $J = 7.3$), 8.01 (1H, s), 8.27 (1H, m), 11.70 (1H, brs)

参考实施例 64

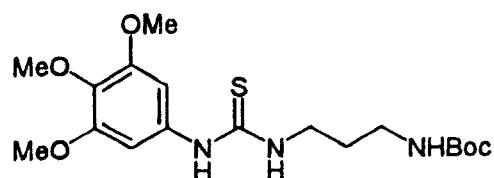
3-{{[(3,4,5-三甲氧基苯胺基)硫代羰酰基]氨基}丙基氨基甲酸叔-丁基酯
(1) 3-{{[(甲硫基)硫代羰酰基]氨基}丙基氨基甲酸叔-丁基酯



向 3-氨基丙基氨基甲酸叔-丁基酯(6 g)和三乙胺(5.03 ml)的四氢呋喃(10 ml)溶液中滴加入二硫化碳(2.07 ml)并将该混合物在室温下搅拌 2.5 小时。向该反应混合物中滴加入甲基碘(2.14 ml)并将该混合物在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂, 得到标题化合物(11 g), 为粗制油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 1.78 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.80 (1H, brs), 8.30 (1H, brs)

(2) 3-{[(3,4,5-三甲氧基苯胺基)硫代羰酰基]氨基}丙基氨基甲酸叔-丁基酯

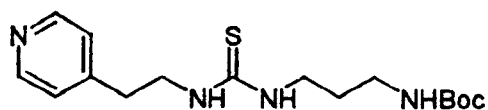


在氮气氛下将 3-{[(甲氧磺酰基)硫代羰酰基]氨基}丙基氨基甲酸叔-丁基酯(3 g)、3,4,5-三甲氧基苯胺(2.07 g)和二甲苯(20 ml)的混合物回流加热。9 小时后, 将该反应混合物在减压下浓缩并将残余物经硅胶柱层析[氯仿:乙酸乙酯(19:1)]纯化, 得到标题化合物(1.46 g), 为非晶形。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (6H, s), 4.79 (1H, brs), 6.48 (2H, s), 7.09 (1H, brs), 7.62 (1H, brs)

参考实施例 65

3-[[[2-(4-吡啶基)乙基]氨基]硫代羰酰基]氨基]丙基氨基甲酸叔-丁基酯



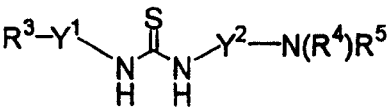
以与参考实施例 64 类似的方法, 使 3-{[(甲氧磺酰基)硫代羰酰基]氨基}丙基氨基甲酸叔-丁基酯(1 g)、4-(2-氨基乙基)吡啶(462 mg)和乙醇(10 ml)反应, 得到标题化合物(977 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (9H, s), 1.70 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.61-3.76 (4H, m), 5.03 (1H, m), 6.61 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J = 5.6$), 7.19 (1H, m), 8.43 (2H, d, $J = 5.6$)

参考实施例 66-80 和 93

以与参考实施例 1 类似的方法，使不同的异硫氰酸酯与胺化合物反应，得到表 35 中所列的硫脲化合物。

表 35

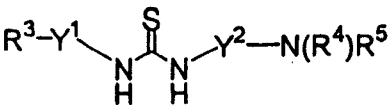


参考实施例	R ³ - Y ¹	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
66	4-氟苯基	(CH ₂) ₂ NHBoc
66	4-氟苯基	(CH ₂) ₂ NHBoc
67	4-氟苯基	(CH ₂) ₄ NHBoc
68	4-氟苯基	(CH ₂) ₅ NHBoc
69	4-氟苯基	(CH ₂) ₆ NHBoc
70	2,4-二甲氧基苯甲酰基	(CH ₂) ₂ NHBoc
71	2,4-二甲氧基苯甲酰基	(CH ₂) ₃ NHBoc
72	2,4-二甲氧基苯甲酰基	(CH ₂) ₄ NHBoc
73	2,4-二甲氧基苯甲酰基	(CH ₂) ₅ NHBoc
74	2,4-二甲氧基苯甲酰基	(CH ₂) ₆ NHBoc
75	3,4-(亚甲二氧基)苯甲酰基	(CH ₂) ₃ NHBoc
76	2-呋喃甲酰基	(CH ₂) ₃ NHBoc
77	4-氯-2-甲氧基苯甲酰基	(CH ₂) ₃ NHBoc
78	4-氟代苯甲酰基	(CH ₂) ₃ NHBoc
79	4-甲氧基苯甲酰基	(CH ₂) ₃ NHBoc
80	二苯基甲基	(CH ₂) ₃ NHAc
93	2,4-二甲氧基苯甲酰基	(CH ₂) ₃ NHAc

参考实施例 81-92

以与参考实施例 36(2)类似的方法，使不同的胺化合物与 3-异硫氰酸基丙基氨基甲酸叔-丁基酯反应，得到表 36 中所列的硫脲化合物。

表 36



参考实施例	R ³ - Y ¹	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
81	2-甲氧基-4-甲基苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
82	4-(甲硫基)苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
83	4-(甲磺酰基)苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
84	4-(吗啉代)苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
85	4-(二甲基氨基)苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
86	2-嘧啶基	(CH ₂) ₃ NHBoc
87	2-噻唑基	(CH ₂) ₃ NHBoc
88	5-吡啶基	(CH ₂) ₃ NHBoc
89	4-(2-咪唑基)苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
90	2,4-二甲氧基苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
91	4-氯代苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
92	4-氯-2-甲氧基苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc

药理学试验

试验 1

所述化合物在大鼠肺膜中受体结合的评估试验：

所述试验根据 Sugasawa 等在(Sugasawa, T. 等, J. Biol. Chem. 272, 21244-21252(1997))中所述的方法进行。

大鼠肺膜的制备

将来自 SD 雄性大鼠(使用时为 7 周龄,购自 Charles River Japan, Inc)的离体肺中除去气管和血管,将所述肺组织切碎并用冰冷的 tris-盐水缓冲液(10 mM tris-HCl, 154 mM 氯化钠, pH 7.4)洗涤。在冰冷却下,在用于均化的缓冲液(含有 1mM 乙二胺四乙酸盐(EDTA)、1mM 4-(2-氨基乙基)苯磺酰氟(AEBSF)、5 μ g/ml 抑肽酶、5 μ g/ml 亮肽素的 tris-盐水缓冲液)中,通过 PHYSCOTRON(最大速度:1 分钟),将所述肺组织均化。将该混合物低速(1500 x g, 20 分钟, 4℃)离心并将上清液超速离心(100000 x g, 20 分钟, 4℃)。将如此得到的沉淀物悬浮在 tris-盐水缓冲液中并在-80℃下保存。由采用牛血清白蛋白(BSA)作为标准生产的蛋白质测定试剂盒测定蛋白质的浓度。

配体结合测定

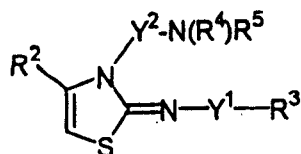
向蛋白质-非吸附剂圆底 96 孔测定板(购自 IWAKI GLASS CO., LTD.)的每孔中加入含有 1 nM [125 I]-碘代-氰基吲哚洛尔(cyanopindolol)(购自 Amersham)、10 μ M 5-羟色胺、20 μ M dl-propranolol、10 μ M 酚妥拉明(phentoramine)、1.1 mM 抗坏血酸和 100 μ g 肺膜的 tris-盐水缓冲液(200 μ l),将该混合物通过用吸液管吸放充分搅拌并将该板在 37℃下温育 30 分钟。将试验化合物溶于 100 %二甲基亚砜中并以 2 μ l (DMSO 的终浓度:1 %)的量加入到该板上。为了得到非特异性结合,加入终浓度为 100 μ M 的 L-苏-3-(3,4-二羟基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]丝氨酸吡咯烷酰胺以代替测试化合物。在此期间,将 0.3 %聚乙烯亚胺(PEI)/tris-盐水缓冲液(100 μ l)加入到多筛选板(multiscreen plate)(96 孔 B-玻璃纤维, milipore Cat. NO. MAFB NOB10)中并将该板温育 30 分钟以上。通过真空过滤(通过加入冰冷却的 tris-盐水缓冲液(200 μ l),然后真空过滤)洗涤该板,通过真空过滤到所述多筛选板上洗涤所述 96 孔测定板上的反应溶液 4 次。将所述多筛选板底部的 B-玻璃纤维纸滤膜穿孔(punched out),计算捕获到纸滤膜上的 [125 I]-碘

代-氟基吲哚洛尔的 γ -射线量作为结合量。把在 DMSO(终浓度: 1 %)存在下的结合量当作总结合, 把在 L-苏-3-(3,4-二羟基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]丝氨酸吡咯烷酰胺存在下的结合量当作非特异性结合。由从总结合量中减去非特异性结合量所计算的值作为特异性结合。可以通过以下公式计算所述化合物的结合活性, 表示为抑制 $[^{125}\text{I}]$ -碘代-氟基吲哚洛尔与大鼠肺膜上 SMBS 特异性结合的比例。

$$\text{测试化合物的结合活性(\%)} = \left\{ 1 - \frac{\text{在测试化合物存在下的结合} - \text{特异性结合}}{\text{总结合量} - \text{特异性结合}} \right\} \times 100$$

表 37-39 中给出了所述结果。

表 37

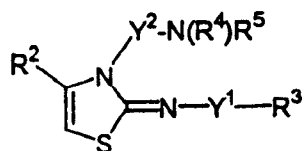


实施例 中化合物的结合活性

(所使用的浓度: 30 μ M)

实施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	结合活性 (30 μ M)
1	4-溴代苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂	61.3
9	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	79.0
11	4-苯基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	98.1
12	苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	73.5
15	苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	79.6
18	苯基	2,4-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	95.2
21	苯基	4-氯苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	71.0
23	苯基	2-吡啶基	(CH ₂) ₃ NH ₂	43.4
27	苯基	苯基	(CH ₂) ₂ CH- (OH)CH ₂ NH ₂	38.7
28	苯基	苄基	(CH ₂) ₃ NH ₂	91.9
35	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	90.3
38	4-甲氧基苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	110.3
44	4-甲氧基苯基	4-羟基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	75.4
45	4-甲氧基苯基	3,4-亚甲二氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	102.7
47	4-甲氧基苯基	5-甲氧基-2-吡啶基	(CH ₂) ₃ NH ₂	100.5
49	4-甲氧基苯基	苯乙基	(CH ₂) ₃ NH ₂	101.9

表 38

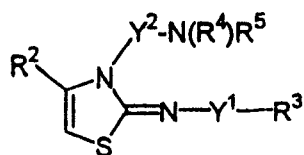


实施例 中化合物的结合活性

(所使用的浓度: 30 μ M)

实施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	结合活性 (30 μ M)
52	4-甲氧基苯基	2-(4-吡啶基乙基)	(CH ₂) ₃ NH ₂	74.9
54	3,4-二甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	47.7
65	4-(甲磺酰基)苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	38.3
69	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	102.7
76	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2-(三氟甲氧基)苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	58.4
78	3,4-(亚甲二氧基)苯基	4-氯-2-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	116.9
102	4-氟苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	84.1
106	4-氟苯基	4-氯-2-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	114.4
109	4-氟苯基	4-硝基-2-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	107.2
113	4-氟苯基	4-(三氟代甲基)苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	85.6
116	4-氟苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	94.0
124	4-氯苯基	2-吡啶基	(CH ₂) ₃ NH ₂	67.6
134	4-溴代苯基	苯磺酰基	(CH ₂) ₃ NH ₂	69.2
135	4-(甲氧基羰基)苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	80.1

表 39



实施例 中化合物的结合活性

(所使用的浓度: 30 μ M)

实施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	结合活性 (30 μ M)
137	4-羟基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	63.1
138	4-(甲硫基)苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	91.3
145	4-(甲磺酰基)苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	55.5
152	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NHMe	76.5
153	4-溴代苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	89.7
154	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NHAc	6.0
156	4-甲氧基苯基	4-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	84.7
164	3,4-(亚甲二氧基)苯基	2-甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	61.4
167	4-氟苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	58.2
169	4-溴代苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH-COCH ₂ OH	58.6
172	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH-SO ₂ Me	15.3
173	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NHTs	55.7
176	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NHC(O)OMe	75.2
178	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NHC(O)NHEt	82.2
181	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NHC(S)NHEt	106.0
185	4-羧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	13.9

试验 2

所述化合物在豚鼠迟发性哮喘模型中的评估

采用在实施例 1 中得到的化合物进行所述评估实验。

当购入 Hartley 雄性豚鼠(购自日本 SLC)后将它们预饲养大约 1 周, 将其暴露在放有 2 % (w/v) 卵清蛋白(OA)的盐水溶液的塑料盒中(4 个动物/盒)5 分钟并通过使用超声雾化器(OMRON NE-U12, 条件: 最大喷雾量和最大气流量)使动物吸入所述盐水溶液使其致敏(第 0 天)。在第 7 天使动物接受同样的处理步骤。在第 14 和 15 天, 使每一只动物吸入作为抗原刺激(antigen-challenge)的 2 % OA 5 分钟。在抗原刺激前 1 小时, 腹膜内给予每只动物马来酸美吡拉敏(抗组胺药; 溶于盐水溶液中, 10 mg/2 ml/kg)。将试验化合物悬浮在 0.5 % 甲基纤维素(MC)中, 在抗原刺激前 2 小时和抗原刺激后 6 小时以 100 mg/5 ml/kg 的剂量对每一只动物腹膜给药 2 次。对于对照组, 以相同的方式给予 0.5 % MC 以代替试验化合物。

通过改良的 Hutson 等的方法(参考 Penny A. Hutson 等, Am Rev Respir Dis 1988 137, 548-557), 进行呼吸功能的测试和分析。在抗原刺激以前(给予药物以前)和 5 分钟以及抗原刺激 3、17 和 20 小时后, 测定每只动物的呼吸功能, 采用 Macclab Chart v 3.4(AD 仪器)记录波形, 然后使用其进行呼吸功能的分析。计算特异呼吸道传导(sGaw)并通过使用它作为指数评估呼吸功能改进的程度。结果如表 40 所示。

表 40

	SGaw 的变化率	
	5 分钟	20 小时
对照组	-45.1 ± 5.8 %	-36.7 ± 4.6 %
实施例 1 的化合物	-33.8 ± 6.8 %	-14.2 ± 15.0 %

正如表 40 所示, 在抗原刺激 5 分钟后观察到有显著意义的减少(即

发哮喘反应: IAR), 在抗原刺激 17 和 20 小时后就观察到有显著意义的减少(迟发哮喘反应: LAR)。

所述试验化合物显示出抑制在抗原刺激后立即发生的 IAR 的趋势。在 20 小时诱发的 LAR 评估中, 所述试验化合物也显示出抑制 LAR 的趋势(在对照组中 SGaw 的变化率是 $-36.7 \pm 4.6\%$, 而在试验化合物处理组中 SGaw 的变化率是 $-14.2 \pm 15.0\%$, 因此, 抑制率是大约 60 %)。

试验 3

对于所述化合物在豚鼠模型中白细胞浸润气道的评估

以与试验 2 相同的方式进行致敏、抗原刺激和给予马来酸美吡拉敏和药物。

在抗原刺激后 24 小时进行支气管肺泡灌洗液(BALF)的回收。也就是将动物经腹膜以每只动物 0.5 ml 的剂量给予戊巴比妥(50 mg/ml)麻醉, 充分麻醉后将所述动物进行腹部手术。切开会阴腹主动脉并放血将动物处死。切开隔膜, 也切开颈部以暴露气管。切开气管后, 向其中插入套管, 用 5 ml 注射器注射冰冷却的盐水溶液(5 ml)。然后, 用同样的溶液重复注射并抽吸三次以便回收。收集所述液体并通过不锈钢筛网过滤并收集到放置在冰上的管中。将此步骤重复两次并将收集的回收液收集到相同的管中(其中液体体积不多于 7 ml 的情况不作为数据使用)。

回收后, 用眼测量所回收液体的体积, 将所述液体以 1500 rpm 在 4℃下离心 3 分钟, 弃去上清液。在低渗透(hypoosmotic)条件下使残余物溶血。将该混合物以 1500 rpm 在 4℃下离心 3 分钟并弃去上清液。然后将收集的细胞悬浮在含有 0.5 % BSA 的磷酸缓冲盐水溶液(PBS(-))(1 ml)中。通过自动白细胞计数器对在此悬浮液中的细胞总数进行计数。测定后, 使用 Cytospin 制备玻片标本, 将该玻片再用 Diff Quick Staining Kit 染色。用光学显微镜观察所述涂片, 对在 300

个细胞中嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞的数目进行计数。结果列于表 41 中。

表 41

	细胞总数($\times 10^5$)	嗜酸性粒细胞数($\times 10^5$)	淋巴细胞数($\times 10^5$)
盐水处理组	53.6 ± 4.6	7.3 ± 3.2	1.3 ± 0.3
对照组	102.1 ± 19.1	38.1 ± 13.1	3.6 ± 1.1
实施例 1 化合物	62.1 ± 8.6	13.8 ± 5.1	2.0 ± 0.6

正如表 41 中所示,就细胞总数而言,相对于盐水处理组,对照组有显著的增加。对于该对照组,在测试化合物处理组的细胞总数降低 82 %。

对于嗜酸性粒细胞数,相对于盐水处理组,对照组有时显的增加。对于该对照组,在测试化合物处理组的嗜酸性粒细胞数降低 79 %。

对于淋巴细胞数,相对于盐水处理组,对照组有时显的增加。对于该对照组,在测试化合物处理组的淋巴细胞数降低 70 %。

试验 4

以与实施例 1 相同的方法,使用大鼠肺膜进行本发明化合物的受体结合测定。结果如表 42-45 所示。

表 42
各实施例化合物的结合活性
(测试浓度: 30 μ M)

实施例编号	结合活性 (30 μ M)
214	99
215	109
216	112
220	101
221	79
222	86
239	50
245	96
246	80
250	98
251	61
257	110
280	99
284	77
285	35
288	34
290	98
291	68
295	18
297	75
298	101

表 43
各实施例化合物的结合活性
(测试浓度: 30 μ M)

实施例编号	结合活性 (30 μ M)
299	93
302	27
303	23
305	13
307	48
309	100
311	95
312	112
315	115
316	102
329	76
335	101
342	56
343	107
344	101
349	100
355	89
357	86
359	82
361	88
362	117
373	90
383	84
384	107
402	79
409	89
411	118
417	113

表 44
各实施例化合物的结合活性
(测试浓度: 30 μM)

实施例编号	结合活性 (30 μM)
427	100
429	103
430	89
368	100
390	120
393	80
396	114
398	37
404	109
405	115
408	121
413	96
423	113
428	103
431	95
446	97
473	33
432	42
435	93
437	106
441	61
444	99
447	89
448	77
449	71
452	84
454	38
458	87

表 45
各实施例化合物的结合活性
(测试浓度: 30 μ M)

实施例编号	结合活性 (30 μ M)
461	42
463	10
482	85
484	97
494	65
496	80
508	102
509	103
520	99
521	74
523	73
531	32
534	87
535	108
536	67

工业应用

本发明的 5-元环化合物或其盐或其前体药物可以抑制白细胞如嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等的浸润，通过此作用可以用于治疗各种炎症。