



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102482231 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 17

- (21) 申请号 201080024887. 8 *C07D 405/12* (2006. 01)
- (22) 申请日 2010. 03. 30 *C07D 417/12* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *C07D 471/04* (2006. 01)
102009016553. 3 2009. 04. 06 DE *A61K 31/4412* (2006. 01)
A61K 31/443 (2006. 01)
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61K 31/4433* (2006. 01)
2011. 12. 06 *A61K 31/4436* (2006. 01)
- (86) PCT国际申请的申请数据 *A61K 31/4439* (2006. 01)
PCT/EP2010/002000 2010. 03. 30 *A61P 11/08* (2006. 01)
- (87) PCT国际申请的公布数据 *A61P 9/10* (2006. 01)
W02010/115548 DE 2010. 10. 14
- (73) 专利权人 拜耳知识产权有限责任公司
地址 德国蒙海姆
- (72) 发明人 F. 冯努斯鲍姆 D. 卡特豪斯
S. 安劳夫 M. 德尔贝克 V. M-J. 李
D. 梅博姆 K. 鲁森蒂希 D. 施奈德
- (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 刘维升 林森
- (56) 对比文件
WO 2004/024700 A, 2004. 03. 25, 权利要求
1-21.
审查员 张瑶
- (51) Int. Cl.
C07D 239/22 (2006. 01)
C07D 401/12 (2006. 01)
C07D 403/12 (2006. 01)

权利要求书6页 说明书83页

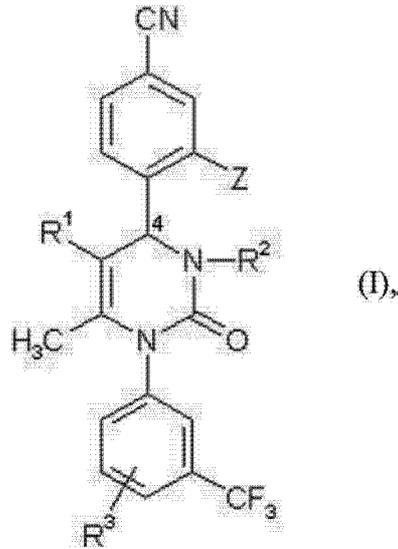
(54) 发明名称

磺酰胺和磺基肟-取代的二芳基-二氢嘧啶酮和其应用

(57) 摘要

本申请涉及新的磺酰胺-或者磺基肟-取代的1,4-二芳基二氢嘧啶-2-酮衍生物,它们的制备方法,它们单独或者结合治疗和/或预防疾病的应用和它们对于制备治疗和/或预防疾病,特别是治疗和/或预防肺和心血管系统的疾病的药物应用。

1. 下式 (I) 化合物



其中



* 表示与苯环的连结点,

R^{Z1} 代表氢或者代表可以被羟基取代的 (C_1-C_4) -烷基,

R^{Z2} 代表氢

或者

代表可以被羟基, (C_1) -烷基羰基氨基, 或者 5- 或者 6- 元杂环基取代的 (C_1-C_4) -烷基, 其中提到的杂环基基团可以被相同的或者不同的选自 (C_1-C_4) -烷基和氧代的取代基取代至多两次

或者

R^{Z1} 和 R^{Z2} 连同它们连接的氮原子形成 5- ~ 6- 元氮杂杂环, 其可以包含环氧原子,

R^{Z3} 代表 (C_1-C_4) -烷基,

和

R^{Z4} 代表氢,

R^1 代表氰基,

R^2 代表氢或者 (C_1-C_4) -烷基

和

R^3 代表氢,

或者其盐。

2. 如在权利要求 1 中要求保护的式 (I) 化合物, 其中



* 表示与苯环的连结点

R^{Z1} 代表氢, 甲基或者 2- 羟乙基,

R^{Z2} 代表氢,

或者

代表可以被羟基, (C_1-C_4) -烷基羰基氨基, 或者 5- 或者 6- 元杂环基取代的 (C_1-C_4) -烷基, 其中提到的杂环基基团可以被相同的或者不同的选自 (C_1-C_4) -烷基和氧代的取代基取代至多两次,

或者

R^{Z1} 和 R^{Z2} 连同它们连接的氮原子形成吡咯烷环, 哌啶环或者吗啉环,

R^1 代表氰基,

R^2 代表氢或者甲基,

和

R^3 代表氢,

或者其盐。

3. 如在权利要求 1 中要求保护的式 (I) 化合物, 其中

Z 代表式  的磺基肟基团, 其中

* 表示与苯环的连结点

和

R^{Z3} 代表 (C_1-C_4) -烷基,

R^1 代表氰基,

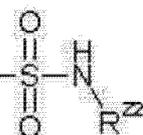
R^2 代表氢或者甲基,

和

R^3 代表氢,

或者其盐。

4. 如在权利要求 1 或 2 要求保护的式 (I) 化合物, 其中

Z 代表式  的磺酰胺基团, 其中

* 表示与苯环的连结点

和

R^{Z2} 代表氢或者甲基,

R^1 代表氰基,

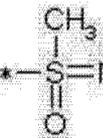
R^2 代表氢或者甲基,

和

R^3 代表氢,

或者其盐。

5. 如在权利要求 1 或 3 要求保护的式 (I) 化合物, 其中

Z 代表式  的磺基脲基团, 其中

* 表示与苯环的连结点,

R¹ 代表氰基,

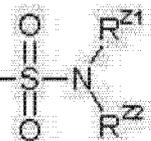
R² 代表氢或者甲基,

和

R³ 代表氢,

或者其盐。

6. 制备式 (I) 化合物的方法, 其中

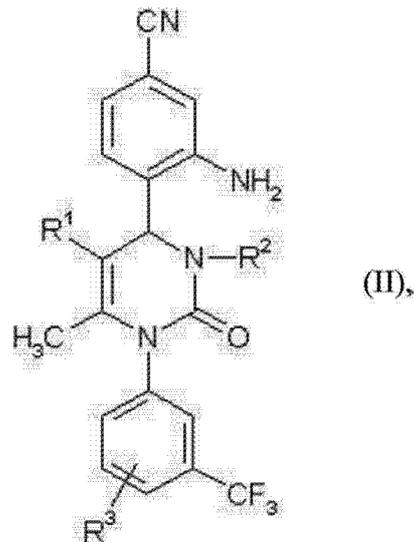
Z 代表式  的磺酰胺基团, 其中

* 表示与苯环的连结点,

和

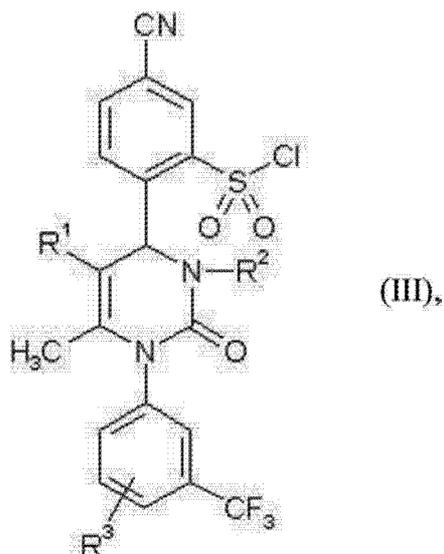
R^{Z1} 和 R^{Z2} 具有在权利要求 1, 2 和 4 中给出的意思,

特征在于首先下式 (II) 苯胺衍生物

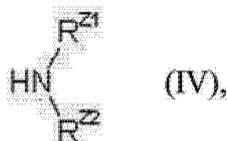


其中 R¹, R² 和 R³ 具有在权利要求 1, 2 和 4 中给出的意思

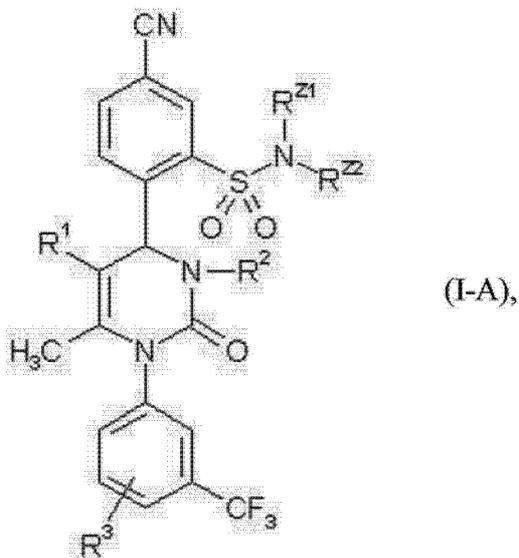
用亚硝酸钠和盐酸转化成相应的重氮盐, 然后在氯化亚铜 (I) 存在的情况下, 在一锅反应中, 与二氧化硫反应以产生下式 (III) 磺酰氯



其中 R^1 , R^2 和 R^3 具有以上给出的意思,
和其然后与下式 (IV) 胺反应



其中 R^{21} 和 R^{22} 具有在权利要求 1, 2 和 4 中给出的意思,
任选地在辅助的碱存在的情况下, 以产生下式 (I-A) 磺酰胺



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^{21} 和 R^{22} 具有以上给出的意思,
和任选地以这种方式获得的式 (I-A) 化合物通过本领域技术人员已知的方法分离成
它们的对映异构体和 / 或非对映异构体和 / 或用合适的碱或者酸转化成它们的盐。

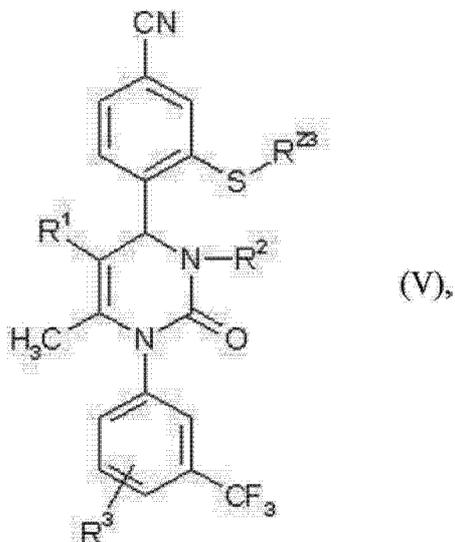
7. 制备式 (I) 化合物的方法, 其中

Z 代表式 $\begin{array}{c} R^{23} \\ | \\ * - S = NH \\ || \\ O \end{array}$ 的磺基脲基团, 其中

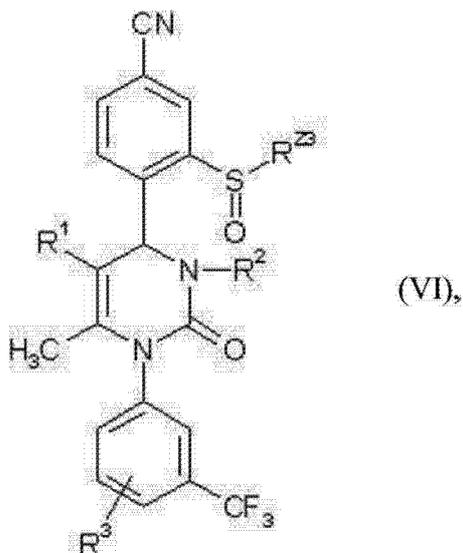
* 表示与苯环的连结点,

和

R^{Z3} 具有在权利要求 1, 3 和 5 中给出的意思,
特征在于下式 (V) 苯基硫醚衍生物

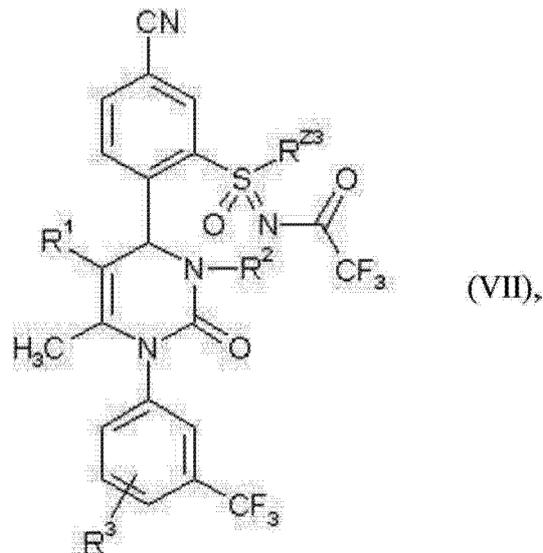


其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^{Z3} 具有在权利要求 1, 3 和 5 中给出的意思,
首先用过氧化氢, 过酸或者高碘酸盐氧化以产生下式 (VI) 亚砷



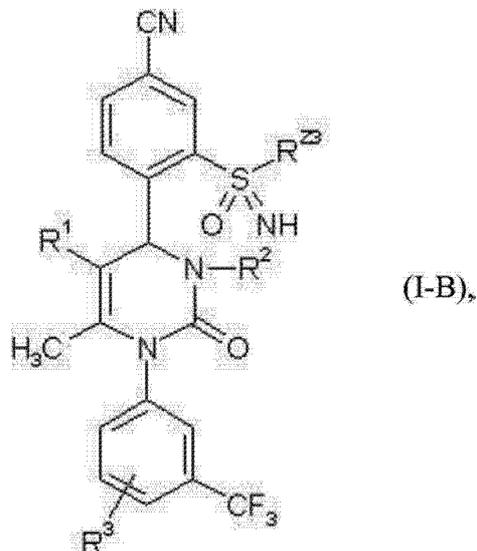
其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^{Z3} 具有以上给出的意思,

然后在作为催化剂的二聚醋酸铈 (II) 和作为碱的氧化镁存在的情况下, 用 2, 2, 2-三氟乙酰胺和 (二乙酰氧基碘) 苯转化成下式 (VII) 的 N-酰基磺基胍



其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^{Z3} 具有以上给出的意思,

和然后在 (VII) 中的三氟乙酰基团在碱性条件下分裂以产生下式 (I-B) 磺基脲



其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^{Z3} 具有以上给出的意思,

和任选地以这种方式获得的式 (I-B) 化合物通过本领域技术人员已知的方法分离成它们的对映异构体和 / 或非对映异构体和 / 或用合适的碱或者酸转化成它们的盐。

8. 如在权利要求 1-5 的任何一项中定义的化合物在制备用于治疗 and / 或预防肺高动脉压 (PAH) 和其它形式的肺动脉高压 (PH), 慢性阻塞性肺疾病 (COPD), 急性肺损伤 (ALI), 急性呼吸困难综合征 (ARDS), 肺气肿, α -1 抗胰蛋白酶缺乏 (AATD) 和囊性纤维化 (CF) 的药物中的应用。

9. 药物, 其包含如在权利要求 1-5 的任何一项中定义的、与一种或多种惰性的、无毒的、药用可接受的助剂结合的化合物。

10. 药物, 其包含如在权利要求 1-5 的任何一项中定义的、与一种或多种进一步的选自激酶抑制剂, 基质金属蛋白酶抑制剂, 可溶解的鸟苷酸环化酶的刺激物和活化剂, 前列环素类似物, 内皮受体拮抗剂, 磷酸二酯酶抑制剂, β -肾上腺素能受体激动剂, 抗胆碱能药和糖皮质激素结合的化合物。

磺酰胺和磺基脲 - 取代的二芳基 - 二氢嘧啶酮和其应用

[0001] 本申请涉及新的磺酰胺 - 或者磺基脲 - 取代的 1, 4- 二芳基二氢嘧啶 -2- 酮衍生物, 它们的制备方法, 它们单独或者结合治疗和 / 或预防疾病的应用和它们对于制备治疗和 / 或预防疾病的药物, 特别是治疗和 / 或预防肺和心血管系统的疾病的药物的应用。

[0002] 人白血球弹性蛋白酶(HLE, EC 3. 4. 21. 37), 也称人嗜中性弹性蛋白酶(HNE, hNE), 属于丝氨酸蛋白酶族。蛋白水解酶在多形核白细胞白血球(PMN 白血球)的嗜苯胺蓝颗粒中发现。细胞内弹性蛋白酶通过分解被噬菌作用摄取的杂质颗粒在防卫病原体中起重要功能。活化嗜中性的细胞由颗粒释放 HNE 到细胞间隙中(细胞外的 HNE), 伴随一些释放的 HNE 保持在嗜中性的细胞膜外面(膜 - 相关的 HNE)。高活性酶能够分解大量结缔组织蛋白, 例如蛋白弹性蛋白, 胶原和粘连蛋白。弹性蛋白在所有显示高弹性的组织类型中, 例如在肺和动脉中以高浓度存在。HNE 涉及与大量病变(例如组织损伤)有关的组织分解和转化(组织重新塑造)。HNE 还是一种重要的炎性过程的调节剂。HNE 诱导例如白细胞粘着抑制因子 -8 (IL-8) 基因表达增加。

[0003] 因此, 推定 HNE 在许多其形成和 / 或进展与炎性事件和 / 或增生和过度生长的组织和导管转化有关的疾病, 损伤和病变中起重要作用。这可以特别地是肺或者心血管系统的疾病和 / 或损伤, 或者可能是败血症, 恶性肿瘤疾病或者其它的炎性疾病。

[0004] 在本上下文可以提到的肺的疾病和损伤特别地是慢性阻塞性肺病(COPD), 急性呼吸困难综合征(ARDS), 支气管扩张, 闭塞性细支气管炎, 囊性纤维化(CF; 也称为粘液粘稠病), 肺气肿和急性肺损伤(ALI)。其中涉及 HNE 的心血管系统的疾病和损伤是, 例如, 在心力衰竭期间组织转化和急性心肌梗死(AMI) 后的再灌注损伤, 心源性休克, 急性冠状动脉综合症(ACS), 和动脉瘤。与败血症有关的疾病是, 例如, 全身炎性反应综合症(SIRS), 严重的败血症, 脓毒性休克和多器官衰竭(MOF; 多器官功能障碍, MODS) 和弥漫性血管内凝血(DIC)。在恶性肿瘤方法中组织分解和转化的例子是癌细胞转移到健壮组织(转移的形成)中并且形成新的供给血管(新血管生成)。其它的其中 HNE 起作用的炎性疾病是类风湿性疾病, 例如类风湿性关节炎, 炎症性肠病(IBM), 克罗恩氏病(CD); 溃疡性结肠炎(UC) 和动脉硬化。

[0005] 通常假定弹性蛋白酶 - 调节的病变基于游离弹性蛋白酶和内生弹性蛋白酶抑制剂蛋白(主要是 α -1 抗胰蛋白酶, AAT) 之间的置换平衡 [*Neutrophils and protease/antiprotease imbalance*, Stockley, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160, 49-52 (1999)]。AAT 大量过剩地存在于血浆中并且因此非常迅速地中和游离的 HNE。游离弹性蛋白酶的浓度在各种病变中升高, 使得存在蛋白酶和有利于该蛋白酶的蛋白酶抑制剂之间平衡的局部移动。另外, 活化 PMN 细胞的与膜 - 相关的弹性蛋白酶显著地被保护免于 AAT 的抑制。上述情况也适用于游离的弹性蛋白酶, 其位于难以到达的嗜中性细胞和邻接的组织细胞(例如内皮细胞)之间的微隔室(microcompartment)。另外, 强氧化条件在活化白血球附近占优势(氧化迸发), 并且因此 AAT 被氧化和在抑制效果方面失去几个数量级。

[0006] 为了也能够到达并抑制与膜相关的 HNE 和在受保护的微隔室中存在的 HNE (参见以上), 新的弹性蛋白酶 - 抑制活性化合物(外源服用的 HNE 的抑制剂)因此应该具有低分子

量。为此目的必需的还有该物质在体内良好的稳定性(在体内清除率低)。另外,为了在病变中不丧失抑制能力,这些化合物在氧化条件下应该是稳定的。

[0007] 肺高动脉压(PAH)是渐进的肺疾病,其若未经治疗导致被诊断后平均在2.8年内死亡。肺循环增加的收缩导致对右心室压力增加,其可以发展成为右心衰竭。根据定义,在慢性肺动脉高压情况下,平均的肺动脉压力(mPAP)是安眠 >25mmHg 或者在活动期 >30mmHg (正常值 <20mmHg)。肺高动脉压的病理生理学特征在于肺血管的血管收缩和重新塑造。在慢性 PAH 中存在开始未肌化的肺血管的新肌化,并且已经肌化的血管的血管肌圆周增加。这种肺循环增加的闭塞导致对右心室渐进的压力,其导致来自右心的降额输出并且最后以右心衰竭结束(M. Humbert 等, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, *43*, 13S-24S)。PAH 是一种极罕见的疾病,发病率每百万 1-2 个。病人的平均年龄已经估计是 36 年,并且仅仅 10% 的病人活过 60 岁。明显更多的女人比男人受影响(G. E. D'Alonzo 等, *Ann. Intern. Med.* 1991, *115*, 343-349)。

[0008] 尽管在肺高动脉压治疗方面的所有的进步至今不存在这严重的疾病治愈的前景。市场上可用的标准治疗(例如前列环素类似物,内皮肽受体拮抗剂,磷酸二酯酶抑制剂)能够改进生命的质量,锻炼耐受性和病人的病状的预断。这些治疗的原理主要是血液动力学的,影响导管状况但是对于致病的重新塑造过程没有直接影响。另外,使用这些药物的可能性受限于有时的严重的副作用和 / 或复杂的服用类型。病人的临床的状况可以被特定的单一疗法改进或者稳定的期限受限制(例如由于耐受性的形成)。最后治疗逐步增强并且因此应用联合治疗,其中必须同时给予多种药物。

[0009] 对于肺高动脉压的治疗,新的结合治疗是一种最有前途的未来的治疗选择。关于这一点,新的治疗 PAH 药理学机理的发现是特别有意义的(Ghofrani 等, *Herz* 2005, *30*, 296-302 ;E. B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* 2006, *11*, 609-619 ;T. Ito 等, *Curr. Med. Chem.* 2007, *14*, 719-733)。直接介入重新塑造事件的治疗选择(与重新塑造机理相反的抗重新塑造机理)特别地可能形成更多病因疗法的基础并且因此对于病人有重大优点。关于这一点,可以结合已知的和新的治疗。为了最小化干扰药物的风险 - 药物在这种联合治疗中相互作用,这些新的活性化合物应该抑制代谢 P450 CYP 酶到非常小的程度或者完全没有。

[0010] 现在,人们进行假设弹性蛋白酶在病理重新塑造中起着重要作用。已经可以发现在患有升高肺动脉血压(肺高动脉压)的动物模型和病人中的结缔组织的片断(体内的弹性薄片) [Rabinovitch 等, *Lab. Invest.* *55*, 632-653 (1986)], 并且可以在肺高动脉压的动物模型(缺氧的鼠科模型,野百合碱鼠模型)中显示弹性蛋白酶活力增加并且与结缔组织的片断有关 [Todorovich-Hunter 等, *Am. Rev. Respir. Dis.* *146*, 213-223 (1992)]。怀疑在肺高动脉压的疾病方法期间观察到的组织重新塑造被弹性蛋白酶调节的与结缔组织 - 相关的生长因子,例如碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的释放诱导 [Rabinovitch, *Am. J. Physiol.* *277*, L5-L12 (1999)]。在肺高动脉压的缺氧小鼠模型中用过度表达的弹性蛋白酶抑制剂蛋白可显示正效应 [Zaidi 等, *Circulation* *105*, 516-521 (2002)]。在肺高动脉压的野百合碱鼠模型中,用合成的低 - 分子量的弹性蛋白酶抑制剂可显示正效应;在这种情况下还注意到对组织重新塑造的有益的影响 [Cowan 等, *Nature Med.* *6*, 698-702 (2000)]。然而,所有的以前公开的低分子量的弹性蛋白酶抑制剂具有低选择性,是化学性

质活性的和 / 或仅仅具有有限的口服有效性,因此迄今为止阻碍用于这些适应症的口服弹性蛋白酶抑制剂的临床开发。

[0011] 术语“肺高动脉压”包括已经例如被 World Health Organization (WHO) 确定的肺动脉高压的具体的类型(*Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*, 威尼斯 2003 ;G. Simonneau 等, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, *43*, 5S-12S)。

[0012] 依据该分类,肺高动脉压包括自发性肺高动脉压(IPAH, 以前还称原发性肺动脉高压, PPH), 家族性肺高动脉压(FPAH), 在婴儿中的持久性肺动脉高压和相关的肺高动脉压(APAH), 其与胶原, 先天性全身性肺内分流 vitiae, 门脉高压, HIV 感染, 特别的药和药物(例如减食欲剂)摄入有关, 与具有显著的静脉 / 毛细管介入的疾病, 例如肺静脉闭塞疾病和肺毛细血管血管瘤病有关, 或者与其它的疾病, 例如甲状腺疾病, 糖原存储疾病, 高斯病, 遗传性毛细血管扩张症, 血红蛋白病, 脊髓增生病和脾切除术有关。

[0013] 其它类型的肺动脉高压包括, 例如, 与左心疾病, 例如与心室或者心脏瓣膜疾病有关的肺动脉高压, 与呼吸道和 / 或肺疾病, 例如与慢性阻塞性肺疾病, 间质性肺疾病或者肺纤维化有关的肺动脉高压, 归因于慢性血栓形成和 / 或栓子疾病, 例如与肺动脉的血栓栓塞有关的肺动脉高压, 和通常由炎症性疾病过程或者特殊原因(例如与血吸虫病, 结节病和肿瘤疾病有关)引起的肺动脉高压。

[0014] 慢性阻塞性肺病(COPD)是缓慢地进展并且特征在于由肺气肿和 / 或慢性支气管炎引起的呼吸阻塞的肺部疾病。首先该疾病的症状通常从生命向前的第四个到第五个十年出现。在随后的岁月中, 气短经常恶化和咳嗽, 与广泛和有时延长的排出有关并且妨碍呼吸直至屏息(呼吸困难), 表明本身。COPD 主要是吸烟者疾病: 抽烟造成 COPD 所有案例的 90% 和由 COPD 引起的所有死亡的 80-90%。COPD 是主要的医学问题并且代表世界范围第六种最常见的死因。大约 4-6% 超过 45 岁年龄的人受感染。

[0015] 尽管呼吸的阻塞可能仅仅是局部的和暂时的, 但 COPD 不能治愈。因此, 治疗的目标是改进生命的质量, 改善症状, 防止急性恶化和减缓肺机能的累进的损伤。现有的药物治疗, 其在最近二十年三十年几乎未改变, 是应用支气管扩张药以打开阻塞的呼吸道, 和在某些情况中应用皮质类甾醇以控制肺的炎症 [P. J. Barnes, *N. Engl. J. Med.* *343*, 269-280 (2000)]。肺的慢性炎症, 由香烟烟雾或者其它的刺激物引起, 是疾病形成后的力量。其机理涉及免疫细胞, 其在肺的炎症反应期间分泌各种趋化因子。这吸引嗜中性的细胞和随后肺泡巨噬细胞到肺和腔的结缔组织。嗜中性细胞分泌蛋白酶混合剂, 其主要包含 HNE 和蛋白酶 3。这引起局部的蛋白酶 / 抗蛋白酶平衡以有利于蛋白酶地转移, 尤其导致未受抑制的弹性酶活性和作为它的结果肺泡细胞的过度降解 [J. E. Gadek 等, *J. Clin. Invest.* *68*, 889-898 (1981); Z. Werb 等, *J. Invest. Dermatol.* *79*, 154-159 (1982); A. Janoff, *Am. Rev. Respir. Dis.* *132*, 417-433 (1985); P. J. Barnes, *N. Engl. J. Med.* *343*, 269-280 (2000)]。这种组织降解引起支气管破裂。这与降低的肺弹性有关, 其导致阻塞的呼吸和损害的呼吸。另外, 常见的和持续性的肺的炎症可能导致支气管的重塑和因此损伤的形成。这种损伤促进久咳, 其特征是慢性支气管炎。

[0016] α -1 抗胰蛋白酶(AAT)是小的内源性蛋白质和代表, 如上所述, 最重要的内生弹性酶抑制剂。在具有该蛋白质遗传缺陷(AADT)的病人中, 蛋白酶 / 抗蛋白酶平衡被改变。因此, 在 AADT 病人中, HNE 作用的有效半径和持续时间分别增加到 2.5 和 6.5 倍 [T. G. Liou

和 E. J. Campbell, *Biochemistry* 1995, 16171-16177]。AADT 病人有形成肺气肿或者 COPD 的上升危险,并且在许多 AADT 病人中需要肺移植。

[0017] 支气管扩张理解为一种支气管树的反常扩张。可以区分为两种形式:囊-状局部化支气管扩张和全身化,柱状支气管扩张。支气管扩张可以是先天性的;然而,在大多数场合下它们特别在吸烟者中获得并发现。由于扩张,使得支气管的分泌物的排泄更加困难,并且保留的支气管分泌物促进感染。经常地,在粘膜的先天性疾病,例如伴有支气管分泌物的反常粘度的粘液粘稠病情况下和在纤毛运动障碍综合症情况下(卡塔格内综合症)遇到支气管扩张,损害纤毛的结构与功能和因此分泌物的排泄。支气管扩张的其它的原因可能是接近膨胀的阻塞,例如被瘤或者异物。削弱支气管壁的重复发生和持续的感染也被认为是原因。此外,存在无法清楚联系到感染状态或者外生病原(自发性支气管扩张)的支气管扩张。

[0018] 支气管扩张特征在于嗜中性白细胞转移到肺组织中。病人显示在嗜中性活性和保护性抑制剂蛋白之间的明显失调,通过嗜中性白细胞分泌的蛋白酶(主要是 HNE)产生对肺组织的损害 [Schaaf 等, *Respiration* 67, 52-59 (2000)]。

[0019] 闭塞性细支气管炎是一种伴有上皮破坏和在支气管中富血纤维蛋白的渗出液形成和相邻气泡的支气管炎。渗出液的组织机构导致结缔组织的塞子由支气管到达气泡中。该疾病特征在于在呼吸道中嗜中性白细胞的数量增加和在游离的弹性蛋白酶和内源性弹性蛋白酶抑制剂蛋白之间失调 [Elssner 等, *Transpl. Infect. Dis.* 3, 168-176 (2001)]。先前的感染和药物作为可能的原因讨论。该疾病还可以在移植排斥的范围内发生。

[0020] 急性肺损伤(ALI)和它的更明显的形式,急性呼吸困难综合征(ARDS),是与 50-60% 死亡率有关的严重的疾病。根据 1994 年的 North American-European Consensus Conference (NAECC) 的定义,ALI 和 ARDS 通过急性发作,双向放射性可见的渗入物, $\leq 300\text{mmHg}$ (ALI) 或者 $\leq 200\text{mmHg}$ (ARDS) 的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 指数, $< 18\text{mmHg}$ 的肺毛细血管楔压和没有左心房高血压的临床证据定义。

[0021] 急性肺损伤的形成可在肺和膈外的病症之前。胃含物的吸入,肺炎,烟气中毒,肺挫伤和近乎溺死被认为是肺-特定的发病诱因。特别地胃含物的吸入和肺炎经常被视为肺起因的 ALI/ARDS 的最初疾病。最常见的间接事件是多器官损伤,脓毒症,重复输血,急性肺炎和烧伤。发病率是每 100 000 居民和每年 17.9 例 ALI 和 13.5 例 ARDS [Luhr 等, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159, 1849-1861 (1999)]。

[0022] 在这些疾病形成的过程中,在肺中的大量的炎性变化起主要作用,其由广泛分支的介质系统引起。此外在肺损伤形成的过程中,中性粒细胞起重要的作用,其数量在炎性过程期间永远在增加 [Chollet-Martin 等, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154, 594-601 (1996)]。介质的作用引起对肺泡毛细血管膜的损害,并且这导致肺泡毛细血管壁增加的渗透性。由于增加的渗透性,蛋白质丰富的液体可以渗入蜂窝状小窝和进入胞间隙;形成低压的肺水肿。对于 ALI/ARDS 特有的,这是非心源性的水肿。水肿液体主要包含血纤维蛋白,红细胞,白细胞,透明膜和其它的蛋白质。连同活化嗜中性白细胞的产物,蛋白质丰富的渗出液导致表面活性剂的机能失调。炎性过程造成类型 II 的肺细胞损伤和损失,其形成表面活性剂,导致产生的表面活性剂减少。表面活性剂不足增加蜂窝状小窝中的表面张力;形成蜂

窝状小窝破裂和肺不张。由于维持灌注,因此存在导致肺左右旁路增加的通风 / 灌注不平衡。此外,顺应性减少,并且与此相反,肺泡的无效腔增加,因为存在通气但是由于肺动脉高压不再充分地灌注的面积。

[0023] 增加的弹性酶活性,其与肺损伤的严重程度相互关联,可以在 ARDS 病人的支气管肺泡的灌洗液体(BALF)中测定。在其中肺损伤的动物模型中(例如通过服用 LPS),该作用可以复制。这里,用弹性酶抑制剂(例如西维来司他或者 elafin,参见下文)的治疗相当大地减少了 BALF 中的弹性酶活性并且改善了肺功能。

[0024] 在日本和韩国,弹性酶抑制剂(西维来司他, Elaspol[®])被批准用于治疗与 SIRS 有关的急性肺损伤。该可逆的但是反应性的化合物对 HNE (K_i 200nM) 仅仅具有相对弱的作用和对胰弹性酶起作用(IC_{50} 5.6 μ M)。静脉内地服用该活性化合物,口服是不可能的。

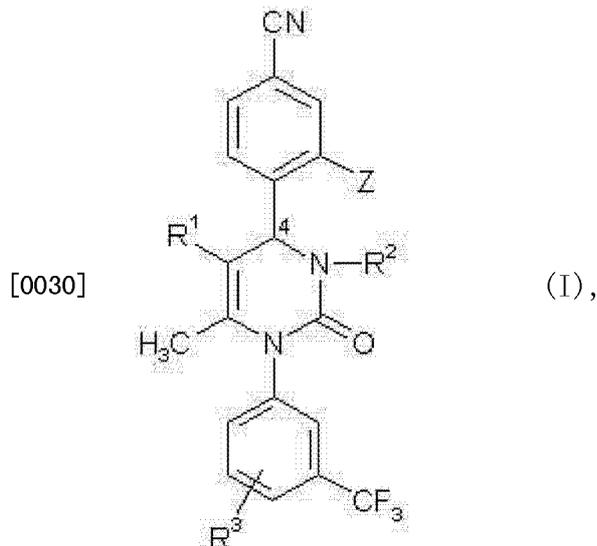
[0025] Elafin 和结构类似物还作为治疗有用的弹性酶抑制剂研究。Elafin 是抑制两种弹性酶和蛋白酶 3 的内生的小的蛋白质。然而,由于蛋白敏感特性,口服 elafin 是不可能的。

[0026] 本发明的目的是提供作为人嗜中性弹性蛋白酶(HNE)的低分子量的、非-活性的和选择性的抑制剂的新物质,其就其本身而论适于治疗和 / 或预防特别是肺疾病和心血管系统疾病。

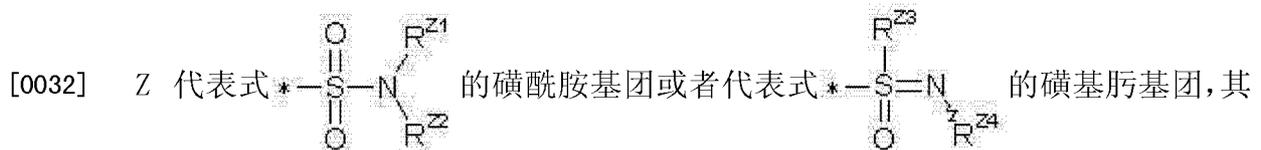
[0027] WO 2004/024700, WO 2004/024701, WO 2005/082863 和 WO 2005/082864 公开了作为用于治疗慢性阻塞性肺病,急性冠状动脉综合征,心肌梗死和心力衰竭的 HNE 抑制剂的多种 1,4-二芳基二氢嘧啶-2-酮衍生物。在 WO 2006/082412, WO 2006/136857 和 WO 2007/042815 中要求保护用于治疗呼吸疾病的这种化合物的二-和多聚体。WO 2008/003412 公开了某种 1,4-二芳基二氢嘧啶-2-酮衍生物对于治疗肺高动脉压的应用。在 WO 2005/009392 描述了作为用于治疗高血压的钙通道功能的抑制剂的 4-芳基二氢嘧啶-2-酮衍生物。

[0028] 现在已经发现一定的 1,4-二芳基二氢嘧啶-2-酮衍生物特别适合于治疗和 / 或预防病症。以下描述的这些化合物是人嗜中性弹性酶(HNE)的低分子量的、非活性的和选择性的抑制剂,其,令人惊讶地,比由现有技术已知的化合物显示好得多的该蛋白酶的抑制。另外,根据本发明的化合物在肝细胞中出乎意料地具有低体外清除率和因此改进的代谢稳定性。此外,一些根据本发明的化合物在含水体系中具有良好溶解性,其考虑到它们的成配方能力和 / 或静脉内的可服用性是有利的。因此,本发明的物质对于新的用于治疗和 / 或预防特别是肺和心血管系统的疾病的药物是有希望的起点。

[0029] 具体地,本发明涉及以下通式(I)化合物



[0031] 其中



中

[0033] * 表示与苯环的连结点,

[0034] R²¹ 代表氢, 或者代表可以被羟基, (C₁-C₄)- 烷氧基, 氨基, 一 - 或者二 - (C₁-C₄)- 烷基氨基取代的和被氟至多三次取代的 (C₁-C₆)- 烷基,

[0035] R²² 代表氢, (C₃-C₆)- 环烷基, 4- 到 6- 元杂环基或者 5- 或者 6- 元杂芳基

[0036] 或者

[0037] 代表可以被羟基, (C₁-C₄)- 烷氧基, 氨基, 一 - 或者二 - (C₁-C₄)- 烷基氨基, (C₁-C₄)- 烷基羰基氨基, (C₁-C₄)- 烷氧基羰基氨基, (C₁-C₄)- 烷基亚磺酰基, (C₁-C₄)- 烷基磺酰基, (C₃-C₆)- 环烷基, 苯基, 4- 到 6- 元杂环基, 5- 或者 6- 元杂芳基或者式 -C(=O)-NR²⁵R²⁶ 基团取代的和被氟至多三次取代的 (C₁-C₆)- 烷基,

[0038] 其中提到的烷氧基取代基本身可以被氟取代至多三次,

[0039] 和其中

[0040] 提到的杂环基基团可以被相同的或者不同的选自氟, (C₁-C₄)- 烷基, 氧代, 羟基, (C₁-C₄)- 烷氧基, 氨基, 一 - 和二 - (C₁-C₄)- 烷基氨基的取代基取代最多两次

[0041] 和

[0042] 提到的苯基基团和提到的杂芳基基团可以被相同的或者不同的选自氟, 氯, 氰基, (C₁-C₄)- 烷基, 二氟甲基, 三氟甲基和 (C₁-C₄)- 烷氧基的取代基取代最多两次,

[0043] 和其中

[0044] R²⁵ 和 R²⁶ 是相同的或者不同的并且彼此独立地代表氢或者 (C₁-C₄)- 烷基

[0045] 或者

[0046] R²⁵ 和 R²⁶ 连同它们连接的氮原子一起形成可以包含进一步的选自 N, O 和 S 的环杂原子并且可以被 (C₁-C₄)- 烷基, 氧代, 羟基, (C₁-C₄)- 烷氧基, 氨基, 一 - 或者二 - (C₁-C₄)- 烷

基氨基取代的 4- 到 6- 元氮杂杂环,

[0047] 或者

[0048] R^{Z1} 和 R^{Z2} 连同它们连接的氮原子一起形成可以包含进一步的选自 N, O 和 S 的环杂原子并且可以被相同的和不同的选自氟, (C_1-C_4) - 烷基, 氧代, 羟基, (C_1-C_4) - 烷氧基, 氨基, 一- 和二- (C_1-C_4) - 烷基氨基的取代基取代最多两次的 4- 到 10- 元氮杂杂环,

[0049] R^{Z3} 代表可以被 (C_3-C_6) - 环烷基取代的或者被氟至多三次取代的 (C_1-C_6) - 烷基, 或者代表可以被相同的或者不同的选自氟, 氯, 氰基, (C_1-C_4) - 烷基, 二氟甲基和三氟甲基的取代基至多两次取代的苯基, 或者代表 (C_3-C_6) - 环烷基,

[0050] 和

[0051] R^{Z4} 代表氢, (C_1-C_4) - 烷基或者 (C_3-C_6) - 环烷基,

[0052] R^1 代表氰基或者乙酰基,

[0053] R^2 代表氢, 代表可以各自被氟取代至多三次的 (C_1-C_4) - 烷基或者 (C_1-C_4) - 烷基磺酰基, 或者代表式 $-CH_2-C(=O)-NH-R^4$ 基团, 其中

[0054] R^4 代表氢, 代表可以被 (C_3-C_6) - 环烷基取代的或者被氟至多三次取代的 (C_1-C_4) - 烷基, 或者代表 (C_3-C_6) - 环烷基,

[0055] 和

[0056] R^3 代表氢, 氟或者氯,

[0057] 和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0058] 根据本发明的化合物是式(I)化合物和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物, 在下文中提到的式的且被式(I)包括的化合物和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物, 和在下文中作为实施例实施方案提到的且被式(I)包括的化合物和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物, 只要在式(I)包括的且在下文中提到的化合物的范围内还不是盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物就可。

[0059] 根据本发明的化合物, 取决于它们的结构, 可以以各种立体异构的形式, 即以构型异构体的形式或者, 如合适, 还以构象异构体(对映异构体和 / 或非对映异构体, 包括在阻转异构体情况下的那些)形式存在。本发明因此包括对映异构体和非对映异构体和它们分别的混合物。立体异构纯的组分可以以已知的方式由这种对映异构体和 / 或非对映异构体的混合物分离。

[0060] 如果根据本发明的化合物可以以互变异构形式存在, 则本发明包括所有的互变异构形式。

[0061] 为了本发明的目的优选的盐是根据本发明的化合物的生理可接受的盐。还包括本身不适合用于药用但是例如可以用于分离或者提纯根据本发明的化合物的盐。

[0062] 根据本发明的化合物的生理可接受的盐包括无机酸, 羧酸和磺酸的酸加合盐, 例如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 磷酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 甲苯磺酸, 苯磺酸, 萘二磺酸, 乙酸, 三氟乙酸, 丙酸, 乳酸, 酒石酸, 苹果酸, 柠檬酸, 富马酸, 马来酸和苯甲酸的盐。

[0063] 根据本发明的化合物的生理可接受的盐还包括常规碱的盐, 例如和优选, 碱金属盐(例如钠盐和钾盐), 碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)和衍生自氮或者具有 1 到 16 个碳原子的有机胺的铵盐, 例如和优选, 乙胺, 二乙胺, 三乙胺, 乙基二异丙胺, 一乙醇胺, 二乙醇胺, 三乙醇胺, 二环己胺, 二甲氨基乙醇, 普鲁卡因, 二苄胺, N- 甲基吗啉, 精氨酸, 赖氨酸, 乙二

胺和 N- 甲基哌啶的盐。

[0064] 为了本发明的目的,溶剂化物指根据本发明的化合物的那些形式,其以固体或者液态通过与溶剂分子配位形成配合物。水合物是其中与水配位的溶剂化物的特殊形式。在本发明的上下文中水合物是优选的溶剂化物。

[0065] 本发明另外包括本发明的化合物的药物前体。术语“药物前体”包括本身可能是生物学活性的或者非活动性的,但是它们在身体内停留期间转化(例如通过代谢或者水解)成根据本发明的化合物的化合物。

[0066] 在本发明的上下文中,取代基具有以下意思,除非另外说明:

[0067] 为了本发明的目的, (C_1-C_6) -烷基和 (C_1-C_4) -烷基代表分别具有 1-6 和 1-4 个碳原子的直链或者支链烷基基团。优选具有 1-4 个碳原子的直链或者支链烷基基团。可以优选提到的例子是:甲基,乙基,正-丙基,异丙基,正-丁基,异丁基,仲-丁基,叔-丁基,1-乙基丙基,正-戊基,新戊基和正-己基。

[0068] 为了本发明的目的, (C_1-C_4) -烷基羰基代表具有 1-4 个碳原子的并且通过羰基基团连接的直链或者支链烷基基团。可以优选提到的例子是:乙酰基,丙酰基,正-丁酰基,异丁酰基,正-戊酰基和新戊酰基。

[0069] 为了本发明的目的, (C_1-C_4) -烷氧基代表具有 1-4 个碳原子的直链或者支链烷氧基基团。可以优选提到的例子是:甲氧基,乙氧基,正-丙氧基,异丙氧基,正-丁氧基和叔-丁氧基。

[0070] 为了本发明的目的, (C_1-C_4) -烷氧基羰基代表具有 1 至 4 个碳原子通过羰基基团连接的直链或者支链烷氧基基团。可以优选提到的例子是:甲氧基羰基,乙氧基羰基,正-丙氧基羰基,异丙氧基羰基,正-丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0071] 为了本发明的目的, $1-(C_1-C_4)$ -烷基氨基代表具有直链或者支链烷基取代基的氨基基团,该取代基具有 1-4 个碳原子。可以优选提到的例子是:甲氨基,乙氨基,正-丙氨基,异丙基胺基,正-丁氨基和叔-丁氨基。

[0072] 为了本发明的目的, $2-(C_1-C_4)$ -烷基氨基代表具有两个相同的或者不同的、在每一种情况下具有 1-4 个碳原子的直链或者支链烷基取代基的氨基基团。可以优选提到的例子是:*N,N*-二甲基氨基,*N,N*-二乙基氨基,*N*-乙基-*N*-甲氨基,*N*-甲基-*N*-正-丙氨基,*N*-异丙基-*N*-甲氨基,*N*-异丙基-*N*-正-丙氨基,*N,N*-二异丙基氨基,*N*-正-丁基-*N*-甲氨基和*N*-叔-丁基-*N*-甲氨基。

[0073] 为了本发明的目的, (C_1-C_4) -烷基羰基氨基代表具有直链或者支链烷基羰基取代基的氨基基团,该取代基在烷基中具有 1 至 4 个碳原子并且通过羰基基团连接到氮原子上。可以优选提到的例子是:乙酰氨基,丙酰氨基,正-丁酰氨基,异-丁酰氨基,正-戊酰氨基和新戊酰氨基。

[0074] 为了本发明的目的, (C_1-C_4) -烷氧基羰基氨基代表具有直链或者支链烷氧基羰基取代基的氨基基团,该取代基在烷氧基基团中具有 1 至 4 个碳原子并且通过羰基基团连接到氮原子上。可以优选提到的例子是:甲氧基羰基氨基,乙氧基羰基氨基,正-丙氧基羰基氨基,异丙氧基羰基氨基,正-丁氧基羰基氨基和叔-丁氧基羰基氨基。

[0075] 为了本发明的目的, (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基代表具有 1 至 4 个碳原子和通过亚磺酰基团 $[-S(=O)-]$ 连接的直链或者支链烷基基团。可以优选提到的例子是:甲基亚磺酰

基,乙基亚磺酰基,正-丙基亚磺酰基,异丙基亚磺酰基,正-丁基亚磺酰基和叔-丁基亚磺酰基。

[0076] 为了本发明的目的,(C₁-C₄)-烷基磺酰基代表具有 1 至 4 个碳原子和通过磺酰基团 [-S(=O)₂-] 连接的直链或者支链烷基基团。可以优选提到的例子是:甲基磺酰基,乙基磺酰基,正-丙基磺酰基,异丙基磺酰基,正-丁基磺酰基和叔-丁基磺酰基。

[0077] 为了本发明的目的,(C₃-C₆)-环烷基代表具有 3-6 个环碳原子单环饱和和环烷基基团。可以优选提到的例子是:环丙基,环丁基,环戊基和环己基。

[0078] 为了本发明的目的,4-到 10-元氮杂杂环代表具有总共 4 到 10 个环原子的一-或者任选二环的饱和杂环,其包含它同时连接的氮原子,并且其可以另外包含进一步的选自 N, O 和 S 的环杂原子。可以优选提到的例子是:氮杂环丁烷基,吡咯烷基,吡唑烷基,

1,3-**噁**唑烷基,1,3-噻唑烷基,哌啶基,哌嗪基,吗啉基,硫代吗啉基,六氢氮杂环庚烷基,六氢-1,4-二氮杂环庚烷基,八氢氮杂环辛烷基,八氢吡咯并[3,4-b]吡咯基,八氢吡啶基,八氢异吡啶基,八氢吡咯并[3,2-b]吡啶基,八氢吡咯并[3,4-b]吡啶基,八氢吡咯并[3,4-c]吡啶基,八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基,十氢喹啉基,十氢异喹啉基,八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪基,7-氮杂双环[2.2.1]庚基,3-氮杂双环[3.2.0]庚基,3-氮杂双环[3.2.1]辛基,8-氮杂双环[3.2.1]辛基,8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基和9-氮杂双环[3.3.1]壬基。优选一-或者任选二环的5-到 10-元氮杂杂环,其可以除氮原子外包含进一步的选自 N 和 O 的环杂原子,例如,吡咯烷基,吡唑烷基,1,3-**噁**唑烷基,哌啶基,哌嗪基,吗啉基,六氢氮杂环庚烷基,六氢-1,4-二氮杂环庚烷基,八氢氮杂环辛烷基,八氢吡咯并[3,4-b]吡咯基,八氢吡啶基,八氢异吡啶基,八氢吡咯并[3,2-b]吡啶基,八氢吡咯并[3,4-b]吡啶基,八氢吡咯并[3,4-c]吡啶基,八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基,十氢喹啉基,十氢异喹啉基,八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪基,7-氮杂双环[2.2.1]庚基,3-氮杂双环[3.2.0]庚基,3-氮杂双环[3.2.1]辛基,8-氮杂双环[3.2.1]辛基,8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基和9-氮杂双环[3.3.1]壬基。特别优选单环的5-或者 6-元氮杂杂环,其可以除氮原子之外包含进一步的选自 N 和 O 的环杂原子,例如,吡咯烷基,1,3-**噁**唑烷基,哌啶基,哌嗪基和吗啉基。

[0079] 为了本发明的目的,4-到 6-元杂环基代表具有总共 4-6 个环原子的单环的饱和杂环,其包含一个或者二个选自 N, O 和 / 或 S 的环杂原子并且其通过环碳原子或者任选环氮原子连接。可以提到的例子是:氮杂环丁烷基,氧杂环丁基,吡咯烷基,吡唑烷基,四氢呋喃基,1,3-**噁**唑烷基,硫杂环戊烷基(thiolanyl),1,3-噻唑烷基,哌啶基,哌嗪基,四氢吡喃基,1,4-二**噁**烷基,四氢硫代吡喃基,吗啉基和硫代吗啉基。优选具有一个或者二个选自 N 和 / 或 O 的环杂原子的 4-到 6-元杂环,例如,氮杂环丁基,氧杂环丁基,吡咯烷基,四氢呋喃基,哌啶基,哌嗪基,四氢吡喃基,1,4-二**噁**烷基和吗啉基。特别优选具有一个或者二个选自 N 和 / 或 O 的环杂原子的5-或者 6-元杂环,例如,吡咯烷基,四氢呋喃基,哌啶

基, 哌嗪基, 四氢吡喃基, 1, 4-二噁烷基和吗啉基。

[0080] 为了本发明的目的, 5-或者6-元杂芳基代表具有总共5或者6个环原子的芳族杂环(杂芳族), 其包含至多三个相同的或者不同的选自N, O和/或S的环杂原子并且其通过环碳原子或者, 如合适, 通过环氮原子连接。可以提到的例子是: 呋喃基, 吡咯基, 噻吩基, 吡啶基, 咪唑基, 噁唑基, 噻唑基, 异噁唑基, 异噻唑基, 三唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基和三嗪基。优选具有一个或者二个选自N, O和/或S的环杂原子的5-或者6-元杂芳基基团, 例如, 呋喃基, 吡咯基, 噻吩基, 吡啶基, 咪唑基, 噁唑基, 噻唑基, 异噁唑基, 异噻唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基和吡嗪基。

[0081] 为了本发明的目的, 氧代取代基是通过双键连接到碳原子的氧原子。

[0082] 当在根据本发明的化合物中的基团被取代时, 基团可以是一-或者多取代的, 除非另外说明。为了本发明的目的, 不止一次出现的所有基团的意思彼此独立。优选被一个或者两个相同的或者不同的取代基取代。非常特别优选被一个取代基取代。

[0083] 为了本发明的目的, 优选式(I)化合物, 其中

[0084] Z 代表式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ *-\text{S}-\text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{l} \text{R}^{\text{Z1}} \\ \text{R}^{\text{Z2}} \end{array}$ 的磺酰胺基团或者代表式 $\begin{array}{c} \text{R}^{\text{Z3}} \\ | \\ *-\text{S}=\text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{R}^{\text{Z4}}$ 的磺基肟基团, 其

中

[0085] * 表示与苯环的连结点,

[0086] R^{Z1} 代表氢或者代表可以被羟基, 甲氧基或者乙氧基取代的 (C_1-C_4) -烷基,

[0087] R^{Z2} 代表氢, (C_3-C_6) -环烷基, 5-或者6-元杂环基或者5-或者6-元杂芳基

[0088] 或者

[0089] 代表可以被羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, 一-或者二- (C_1-C_4) -烷基氨基, (C_1-C_4) -烷基羰基氨基, (C_1-C_4) -烷氧基羰基氨基, (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基, (C_1-C_4) -烷基磺酰基, (C_3-C_6) -环烷基, 苯基, 5-或者6-元杂环基, 5-或者6-元杂芳基或者式 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{Z5}}\text{R}^{\text{Z6}}$ 基团取代的并且被氟至多三次取代的 (C_1-C_4) -烷基,

[0090] 其中提到的烷氧基取代基本身可以被氟取代至多三次,

[0091] 并且其中

[0092] 其中提到的杂环基基团可以被相同的或者不同的选自 (C_1-C_4) -烷基, 氧代, 羟基和 (C_1-C_4) -烷氧基的取代基取代至多两次

[0093] 和

[0094] 提到的苯基和提到的杂芳基基团可以被相同的或者不同的选自氟, 氯, 氰基, (C_1-C_4) -烷基, 三氟甲基和 (C_1-C_4) -烷氧基的取代基取代至多两次,

[0095] 并且其中

[0096] R^{Z5} 和 R^{Z6} 是相同的或者不同的并且彼此独立地代表氢或者 (C_1-C_4) -烷基

[0097] 或者

[0098] R^{Z5} 和 R^{Z6} 连同它们连接的氮原子形成5-或者6-元氮杂杂环, 其可以包含进一步

的选自 N 和 O 的环杂原子并且可以被 (C₁-C₄)-烷基, 氧代, 羟基或者 (C₁-C₄)-烷氧基取代,
[0099] 或者

[0100] R^{Z1} 和 R^{Z2} 连同它们连接的氮原子形成 5- ~ 10- 元氮杂杂环, 其可以包含进一步的选自 N 和 O 的环杂原子并且可以被相同的或者不同的选自 (C₁-C₄)-烷基, 氧代, 羟基和 (C₁-C₄)-烷氧基的取代基取代至多两次,

[0101] R^{Z3} 代表可以被 (C₃-C₆)-环烷基取代的或者被氟至多三次取代的 (C₁-C₄)-烷基, 或者代表可以被相同的或者不同的选自氟, 氯, 氰基, 甲基和三氟甲基的取代基至多两次取代的苯基, 或者代表 (C₃-C₆)-环烷基,

[0102] 和

[0103] R^{Z4} 代表氢, 甲基或者环丙基,

[0104] R¹ 代表氰基,

[0105] R² 代表氢, (C₁-C₄)-烷基或者 (C₁-C₄)-烷基磺酰基, 其中每个可以被氟取代至多三次, 或者代表式 -CH₂-C(=O)-NH-R⁴ 基团, 其中

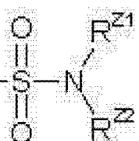
[0106] R⁴ 代表氢, 甲基, 环丙基或者环丙基甲基,

[0107] 和

[0108] R³ 代表氢或者氟,

[0109] 和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0110] 在本发明的上下文中, 特别优选式 (I) 化合物, 其中

[0111] Z 代表式  的磺酰胺基团, 其中

[0112] * 表示与苯环的连结点

[0113] R^{Z1} 代表氢, 甲基或者 2- 羟乙基,

[0114] R^{Z2} 代表氢, 环丙基, 5- 或者 6- 元杂环基或者 5- 或者 6- 元杂芳基

[0115] 或者

[0116] 代表可以被羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氨基, 甲基氨基, 乙基氨基, 二甲基氨基, 二乙基氨基, 乙酰氨基, 环丙基, 5- 或者 6- 元杂环基或者式 -C(=O)-NR^{Z5}R^{Z6} 基团取代的 (C₁-C₄)-烷基,

[0117] 其中提到的甲氧基和乙氧基取代基本身可以被氟取代至多三次,

[0118] 并且其中

[0119] 提到的杂环基基团可以被相同的或者不同的选自甲基, 乙基, 氧代, 羟基, 甲氧基和乙氧基的取代基取代至多两次

[0120] 和

[0121] 提到的杂芳基基团可以被相同的或者不同的选自氟, 氯, 氰基, 甲基, 乙基, 三氟甲基, 甲氧基和乙氧基的取代基取代至多两次,

[0122] 并且其中

[0123] R^{Z5} 和 R^{Z6} 彼此独立地代表氢或者甲基或者连同它们连接的氮原子形成吡咯烷环, 哌啶环或者吗啉环,

[0124] 或者

[0125] R^{Z1} 和 R^{Z2} 连同它们连接的氮原子形成吡咯烷环, 哌啶环或者吗啉环,

[0126] R^1 代表氰基,

[0127] R^2 代表氢, 甲基, 甲磺酰基或者式 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 基团,

[0128] 和

[0129] R^3 代表氢,

[0130] 和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0131] 在本发明的上下文中, 特别优选式(I)化合物, 其中

[0132] Z 代表式 $\begin{array}{c} R^{Z3} \\ | \\ *-\text{S}=\text{NH} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 的磺基肟基团, 其中

[0133] * 表示与苯环的连结点

[0134] 和

[0135] R^{Z3} 代表可以被环丙基取代的或者被氟至多三次取代的 (C_1-C_4) -烷基, 或者代表环丙基,

[0136] R^1 代表氰基,

[0137] R^2 代表氢, 甲基, 甲磺酰基或者式 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 基团,

[0138] 和

[0139] R^3 代表氢,

[0140] 和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0141] 在本发明的上下文中, 非常特别优选式(I)化合物, 其中

[0142] Z 代表式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ *-\text{S}-\text{N} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad R^{Z2} \end{array}$ 的磺酰胺基团, 其中

[0143] * 表示与苯环的连结点

[0144] 和

[0145] R^{Z2} 代表氢, 甲基或者式 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 基团,

[0146] R^1 代表氰基,

[0147] R^2 代表氢, 甲基或者甲磺酰基,

[0148] 和

[0149] R^3 代表氢,

[0150] 和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0151] 在本发明的上下文中, 还非常特别优选式(I)化合物, 其中

[0152] Z 代表式 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ *-\text{S}=\text{NH} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 的磺基肟基团, 其中

[0153] * 表示与苯环的连结点,

[0154] R^1 代表氰基,

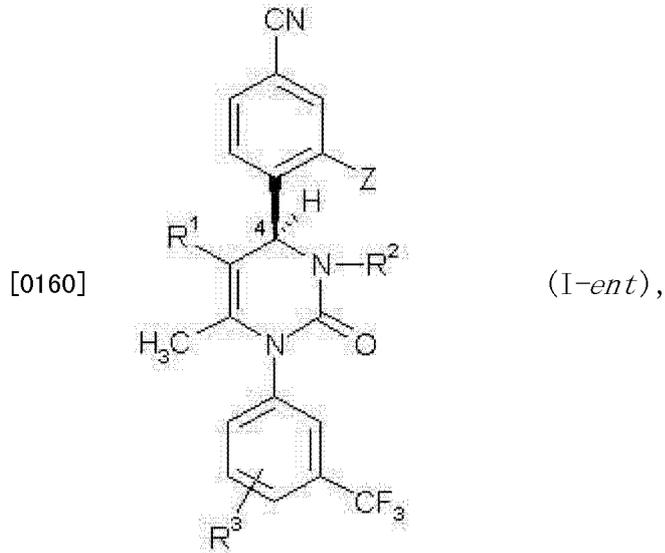
[0155] R^2 代表氢, 甲基或者甲磺酰基,

[0156] 和

[0157] R^3 代表氢，

[0158] 和它们的盐，溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0159] 特别重要的是在二氢嘧啶酮环的 4- 位置具有 S 构型的式(I) 化合物，其在式(I-*ent*) 中显示，



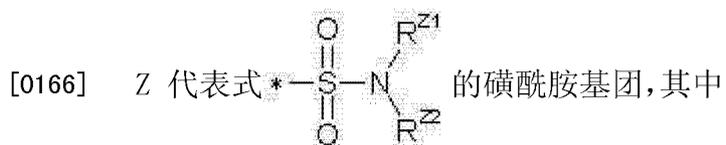
[0161] 其中 Z, R^1 , R^2 和 R^3 每一个具有以上给出的意思，

[0162] 和它们的盐，溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0163] 在各个基团组合或者优选的基团组合中具体给出的基团定义，独立于在每一种情况下给出的基团组合，也被其他组合的基团定义替换。

[0164] 非常特别优选以上提到的两个或多个优选的范围的组合。

[0165] 本发明此外提供了制备根据本发明的式(I) 化合物的方法，其中



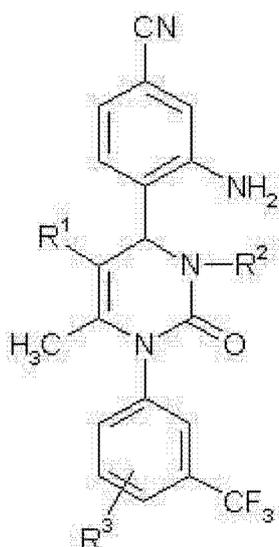
[0167] * 表示与苯环的连结点，

[0168] 和

[0169] R^{Z1} 和 R^{Z2} 具有以上给出的意思，

[0170] 特征在于首先下式(II) 苯胺衍生物

[0171]

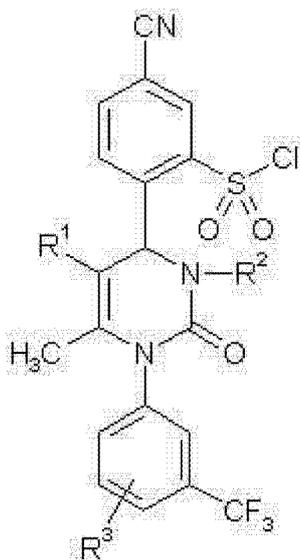


(II),

[0172] 其中 R^1 , R^2 和 R^3 具有以上给出的意思,

[0173] 用亚硝酸钠和盐酸转化成相应重氮盐,然后在氯化亚铜(I)存在的情况下在一锅反应(Eintopf-Reaktion)中与二氧化硫反应以产生下式(III)磺酰氯

[0174]

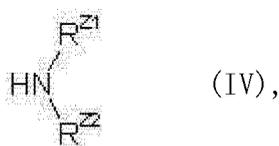


(III),

[0175] 其中 R^1 , R^2 和 R^3 具有以上给出的意思,

[0176] 并且这然后与下式(IV)胺反应

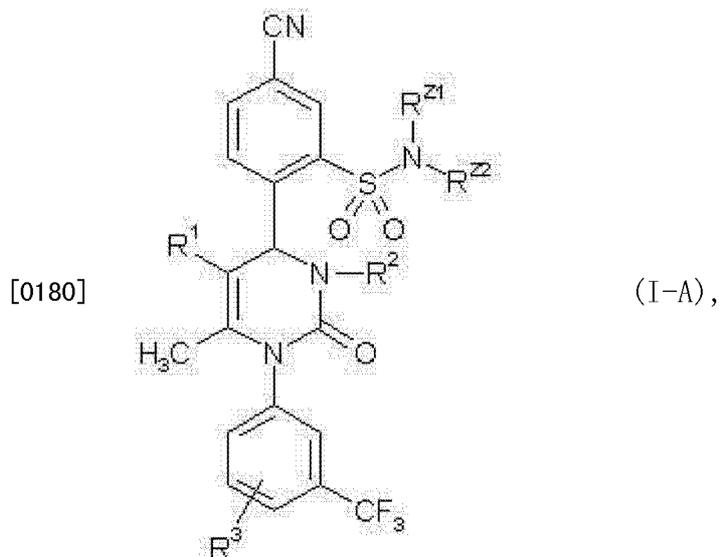
[0177]



(IV),

[0178] 其中 R^{Z1} 和 R^{Z2} 具有以上给出的意思,

[0179] 任选地在辅助的碱存在的情况下,以产生下式(I-A)磺酰胺



[0181] 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^{21} 和 R^{22} 具有以上给出的意思,

[0182] 和任选地用这样的方式获得的式 (I-A) 化合物通过本领域技术人员已知的方法分离成为它们的对映异构体和 / 或非对映异构体和 / 或用合适的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或者酸转化成为它们的溶剂化物, 盐和 / 或盐的溶剂化物。

[0183] 在方法步骤 (II) \rightarrow (III) 中重氮化和随后的氯磺化通过本领域技术人员熟悉的通常方法进行, 其中, 首先在从 -20°C 到 0°C 下, 将式 (II) 苯胺衍生物与在含水的盐酸中的亚硝酸钠反应转化成重氮盐, 其然后在作为催化剂的氯化亚铜 (I) 存在的情况下, 在从 -20°C 到 $+20^\circ\text{C}$ 下, 进一步与二氧化硫在乙酸中的饱和溶液就地反应。

[0184] 用于在方法步骤 (III) + (IV) \rightarrow (I-A) 中磺酰胺形成的惰性溶剂是常见的在反应条件下不变化的有机溶剂。这些包括, 例如, 醚, 例如乙醚, 二异丙醚, 甲基叔丁醚, 1, 2-二甲氧基乙烷, 1, 4-二噁烷或者四氢呋喃, 碳氢化合物, 例如戊烷, 己烷, 环己烷, 苯, 甲苯或者二甲苯, 卤代烃, 例如二氯甲烷, 1, 2-二氯乙烷, 三氯甲烷或者氯苯, 或者其它的溶剂, 例如乙酸乙酯, 乙腈, 吡啶, 二甲基亚砜 (DMSO), *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF), *N,N'*-二甲基丙烯基脲 (DMPU) 或者 *N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)。也可以使用该溶剂的混合物。优选使用四氢呋喃, 1, 4-二噁烷, 二氯甲烷或者 1, 2-二氯乙烷。

[0185] 反应 (III) + (IV) \rightarrow (I-A) 通常在辅助的碱存在的情况下进行。适于该目的的特别地是有机叔胺碱, 例如三乙胺, *N,N*-二异丙基乙胺, *N*-甲基吗啉, *N*-甲基哌啶, 1, 5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN), 1, 8-二氮杂双环 [5.4.0] 癸-7-烯 (DBU), 吡啶或者 4-*N,N*-二甲基氨基吡啶; 优选使用三乙胺或者 *N,N*-二异丙基乙胺。如合适, 反应还可以使用过量胺 (IV) 进行, 没有进一步添加辅助的碱。

[0186] 本方法步骤 (III) + (IV) \rightarrow (I-A) 通常在从 -20°C 到 $+60^\circ\text{C}$ 温度范围, 优选在从 0°C 到 $+40^\circ\text{C}$ 下进行。反应可以在常压, 在升压或者在降压下 (例如在从 0.5 到 5 巴下) 进行; 通常, 反应在常压下进行。

[0187] 本发明此外提供了制备根据本发明的式 (I) 化合物的方法, 其中

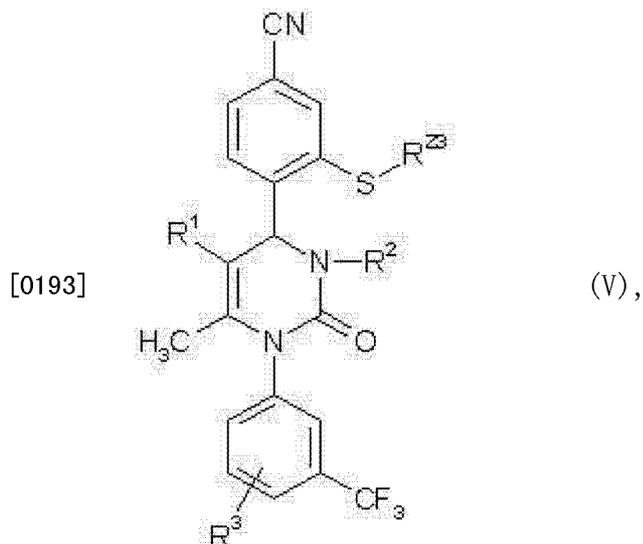
[0188] Z 代表式 $\ast-\overset{\text{R}^{\text{Z3}}}{\text{S}}=\text{NH}$ 的磺基肟基团, 其中

[0189] \ast 表示与苯环的连结点,

[0190] 和

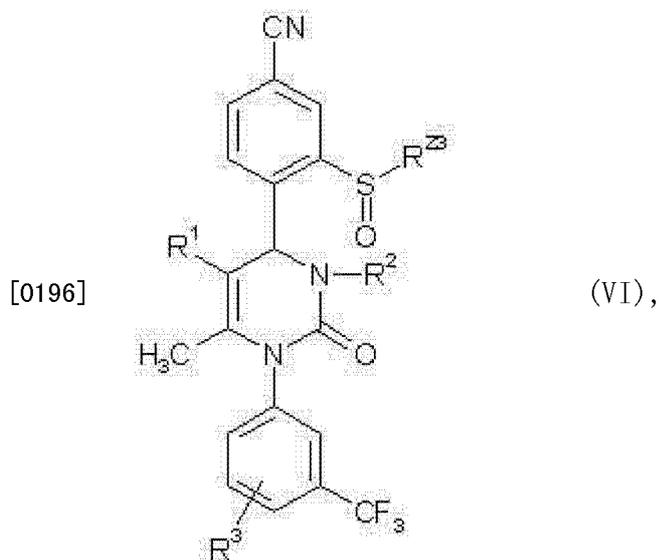
[0191] R^{Z3} 具有以上给出的意思,

[0192] 特征在于下式 (V) 苯基硫醚衍生物



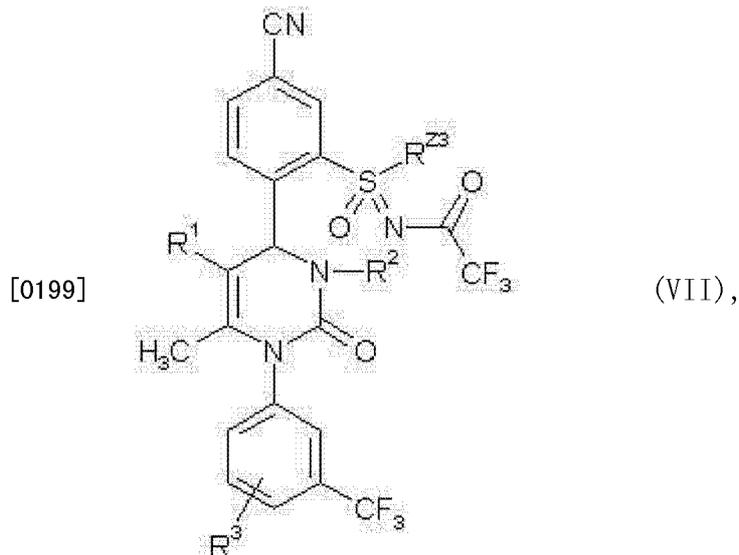
[0194] 其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^{Z3} 具有以上给出的意思,

[0195] 首先用过氧化氢, 过酸或者高碘酸盐氧化以产生下式 (VI) 亚砷



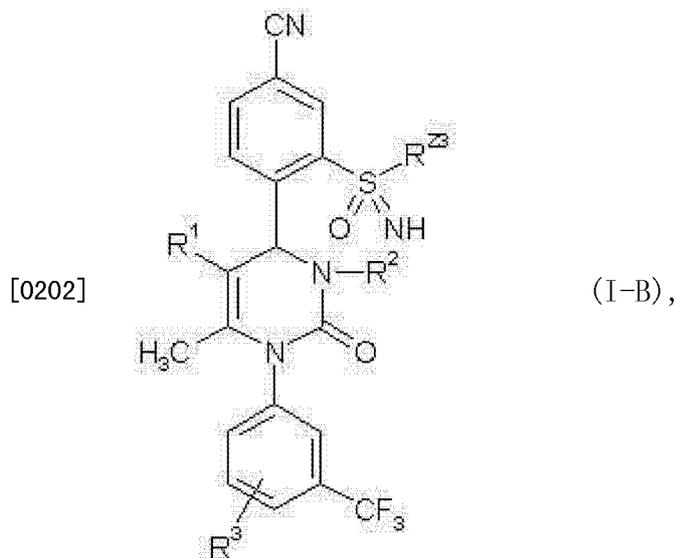
[0197] 其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^{Z3} 具有以上给出的意思,

[0198] 然后在作为催化剂的二聚乙酸铯(II)和作为碱的氧化镁存在的情况下, 用 2, 2, 2-三氟乙酰胺和(二乙酰氧基碘)苯转化成下式(VII)N-酰基-磺基肟



[0200] 其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^{Z3} 具有以上给出的意思,

[0201] 并且在 (VII) 中的三氟乙酰基基团然后在碱性条件下分裂以产生下式 (I-B) 磺基脲



[0203] 其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^{Z3} 具有以上给出的意思,

[0204] 和任选地用这样的方式获得的式 (I-B) 化合物通过本领域技术人员已知的方法分离成为它们的对映异构体和 / 或非对映异构体和 / 或用合适的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或者酸转化成为它们的溶剂化物, 盐和 / 或盐的溶剂化物。

[0205] 对于方法步骤 (V) → (VI) 合适的氧化剂特别是有机或者无机过氧化物。这些包括, 例如, 过氧化氢, 如合适借助催化剂, 过酸, 例如过乙酸或者间 - 氯过苯甲酸, 或者这种化合物的盐, 例如高碘酸钠。优选使用过氧化氢, 在催化剂甲基三氧化铈存在的情况下, 或者高碘酸钠。

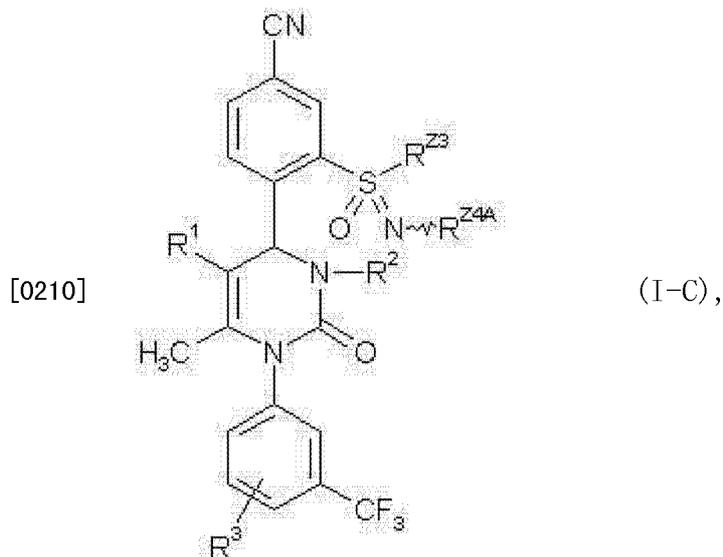
[0206] 氧化 (V) → (VI) 优选醇溶剂, 例如甲醇或者乙醇中进行, 如合适添加水, 在从 -20 到 +100°C, 优选在从 0°C 到 +60°C 温度范围进行。

[0207] 亚砷 (VI) 到 N-三氟乙酰基 - 磺基脲 (VII) 的转化根据在文献中描述的方法在作为催化剂的二聚乙酸铈 (II) 和作为碱的氧化镁存在的情况下, 通过与 2, 2, 2-三氟乙酰胺

和(二乙酰氧基碘)苯的金属-催化的氧化亚胺化反应进行[参见 H. Okamura 和 C. Bolm, *Org. Lett.* **6** (8), 1305-1307 (2004)]。反应优选在溶剂二氯甲烷中在从 0°C 到 +40°C 温度范围进行。

[0208] 在方法步骤(VII) → (I-B) 中三氟乙酰基基团的分裂以常见的方式通过用碱金属碳酸盐或者氢氧化物在含醇的或者含水的溶剂中处理完成。优选使用在甲醇中的碳酸钾或者乙腈/甲醇混合物。反应通常在从 -10°C 到 +30°C 温度范围进行。

[0209] 根据本发明的下式(I-C) 磺基脲衍生物



[0211] 其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^{Z3} 具有以上给出的意思

[0212] 和

[0213] R^{Z4A} 代表 (C_1-C_4) -烷基或者 (C_3-C_6) -环烷基,

[0214] 可以通过以上描述的化合物(I-B)与下式(VIII)化合物在强碱,例如,叔-丁醇钠或者叔-丁醇钾或者氢化钠或者氢化钾存在的情况下反应获得,

[0215] $R^{Z4A}-X^1$ (VIII),

[0216] 其中 R^{Z4A} 具有以上给出的意思

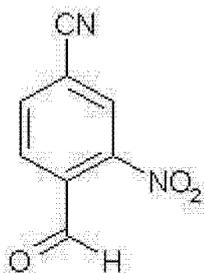
[0217] 和

[0218] X^1 代表离去基团,例如卤素,甲磺酸根,甲苯磺酸根或者三氟甲磺酸根,

[0219] 这里,如合适,使用相转移催化剂,例如溴化四丁铵或者氯化苄基三乙铵可能是有利的[参见,例如, C. R. Johnson 和 O. M. Lavergne, *J. Org. Chem.* **58** (7), 1922-1923 (1993)]。

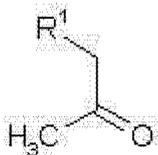
[0220] 式(II)化合物可以例如类似于在文献中描述的方法来制备,其中在酸或者酸酐存在的条件下,在 3-组分-锅反应中或者顺序地通过下式(IX) 4-氰基-2-硝基苯甲醛

[0221] (IX)



[0222] 与下式(X)化合物

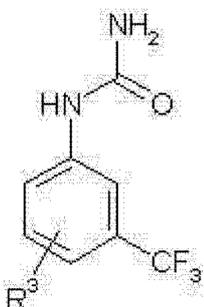
[0223] (X),



[0224] 其中 R¹ 具有以上给出的意思,

[0225] 和下式(XI)苯基脲衍生物缩合

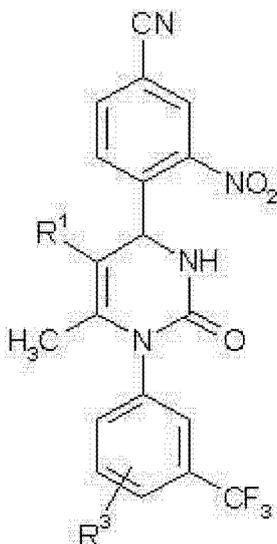
[0226] (XI),



[0227] 其中 R³ 具有以上给出的意思,

[0228] 以产生下式(XII-A)化合物

[0229] (XII-A),



[0230] 其中 R¹ 和 R³ 具有以上给出的意思,

[0231] 其然后,如果在式(I)中的基团 R² 不代表氢,在碱存在的条件下,与下式(XIII)化合物反应

[0232] R^{2A}-X² (XIII),

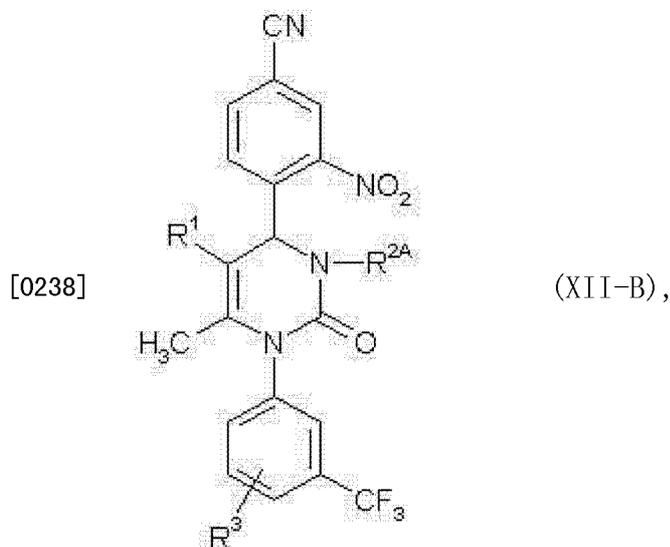
[0233] 其中

[0234] R^{2A} 具有以上给出的 R^2 的意思,但是不代表氢,

[0235] 和

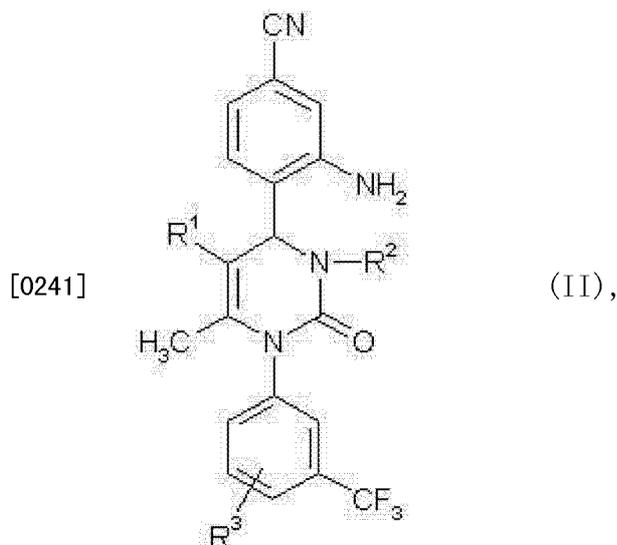
[0236] X^2 代表离去基团,例如卤素,甲磺酸根,甲苯磺酸根或者三氟甲磺酸根,

[0237] 以产生下式(XII-B)化合物



[0239] 其中 R^1 , R^{2A} 和 R^3 具有以上给出的意思,

[0240] 并且式(XII-A)或者(XII-B)硝基化合物然后还原成下式(II)苯胺衍生物



[0242] 其中 R^1 , R^2 和 R^3 具有以上给出的意思。

[0243] 用于方法步骤(IX) + (X) + (XI) \rightarrow (XII-A)的合适的溶剂是常见的在反应条件下不变化的有机溶剂。这些包括,例如,醚,例如乙醚,二异丙醚,甲基叔丁醚,1,2-二甲氧基乙烷,1,4-二噁烷或者四氢呋喃,醇,例如甲醇,乙醇,正-丙醇,异丙醇,正-丁醇或者叔-丁醇,碳氢化合物,例如戊烷,己烷,环己烷,苯,甲苯或者二甲苯,卤代烃,例如二氯甲烷,1,2-二氯乙烷,三氯甲烷或者氯苯,或者其它的溶剂,例如乙酸乙酯,乙腈,二甲基亚砜或者N,N-二甲基甲酰胺。也可以使用提到的溶剂的混合物。优选使用甲基叔丁醚,四氢呋喃或者1,4-二噁烷。

[0244] 用于方法步骤(IX)+(X)+(XI)→(XII-A)的合适的酸是常见的无机或者有机酸或者酸酐。这些优选包括羧酸,例如,乙酸或者三氟乙酸,磺酸,例如甲磺酸,三氟甲磺或者对-甲苯磺酸,盐酸,硫酸,磷酸,膦酸,或者磷酸或者膦酸酐或者酯,例如多磷酸,磷酸三乙酯,多磷酸乙酯,五氧化二磷或者丙烷膦酸酐。优选使用磷酸三乙酯结合五氧化二磷。酸通常以基于1mol化合物(X)从0.25mol到100mol的量使用。

[0245] 方法步骤(IX)+(X)+(XI)→(XII-A)通常在从+20℃到+150℃温度范围,优选在从+50℃到+100℃下进行。反应可以在常压,升压或减压(例如从0.5到5巴)下进行;通常,本方法在常压下进行。

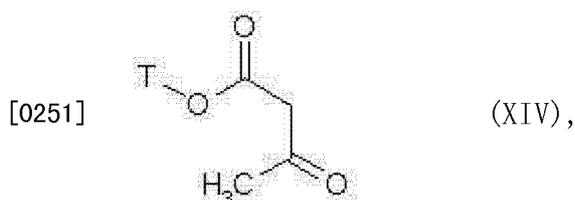
[0246] 用于方法步骤(XII-A)+(XIII)→(XII-B)的合适的溶剂是常见的在反应条件下不变化的有机溶剂。这些包括,例如,醚,例如乙醚,二异丙醚,甲基叔丁醚,1,2-二甲氧基乙烷,1,4-二噁烷或者四氢呋喃,碳氢化合物,例如戊烷,己烷,环己烷,苯,甲苯或者二甲苯,卤代烃,例如二氯甲烷,1,2-二氯乙烷,三氯甲烷或者氯苯,或者其它的溶剂,例如丙酮,丁酮,甲基叔-丁基酮,乙腈,二甲基亚砜,*N,N*-二甲基甲酰胺,*N,N'*-二甲基丙烯基脲(DMPU)或者*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)。也可以使用上述溶剂的混合物。优选使用四氢呋喃,乙腈或者*N,N*-二甲基甲酰胺。

[0247] 用于方法步骤(XII-A)+(XIII)→(XII-B)的合适的碱是常见的无机或者有机碱。这些特别地包括碱金属或者碱土金属碳酸盐,例如碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙或者碳酸铯,碱金属醇盐,例如叔-丁醇钠或者叔丁醇钾,碱金属氢化物,例如氢化钠或者氢化钾,氮化物,例如双(三甲基甲硅烷基)氨基锂或者双(三甲基甲硅烷基)氨基钾或者二异丙基氨基锂(LDA),有机胺,例如三乙胺,*N*-甲基吗啉,*N*-甲基哌啶,*N,N*-二异丙基乙胺,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN),1,8-二氮杂双环[5.4.0]癸-7-烯(DBU),吡啶或者4-*N,N*-二甲基氨基吡啶,或者磷腈碱(所谓的“Schwesinger bases”,例如,P1-叔-Bu, P2-叔-Bu或者P4-叔-Bu。优选使用碳酸钾,碳酸铯,氢化钠,三乙胺,*N,N*-二异丙基乙胺或者双(三甲基硅烷基)氨基锂;特别优选氢化钠和双(三甲基硅烷基)氨基锂。该碱通常以从0.1mol到10mol,优选从1mol到3mol的量使用,基于1mol化合物(XII-A)。

[0248] 方法步骤(XII-A)+(XIII)→(XII-B)通常在从78℃到+100℃温度范围,优选在从-78℃到+80℃下,特别优选在从-78℃到+25℃下进行。反应可以在常压,升压或减压(例如从0.5到5巴)下进行;通常,该方法在常压下进行。

[0249] 硝基化合物(XII-A)或者(XII-B)到苯胺衍生物(II)的还原根据标准方法通过在常见的钯或者铂催化剂存在的情况下催化氢化进行;优选使用在活性碳上的钯。氢化可以在常氢压下或者在升氢压下进行;通常,它在常压下进行。反应优选在室温下在醇溶剂,例如甲醇或者乙醇中,如合适借助于惰性的助溶剂,例如,四氢呋喃或者乙酸乙酯进行。

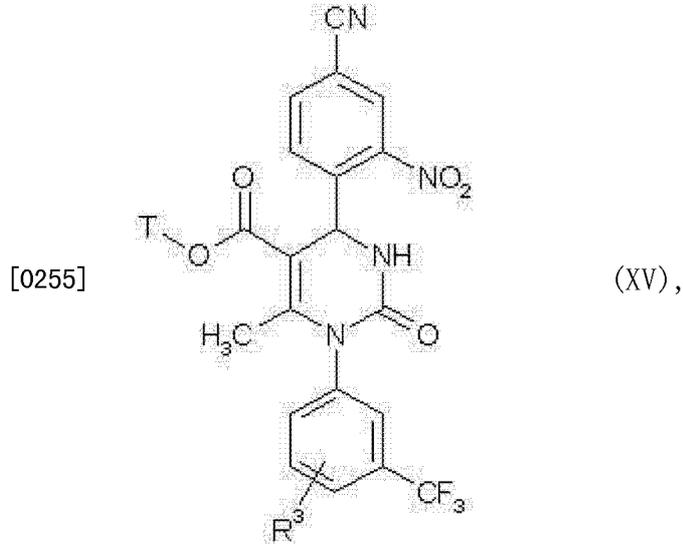
[0250] 根据一种变换方法,如果在式(I)中的基团R¹代表氰基,则在与化合物(IX)和(XI)的缩合反应中,也可以使用式(XIV)的乙酰乙酸酯来替代化合物(X),



[0252] 其中

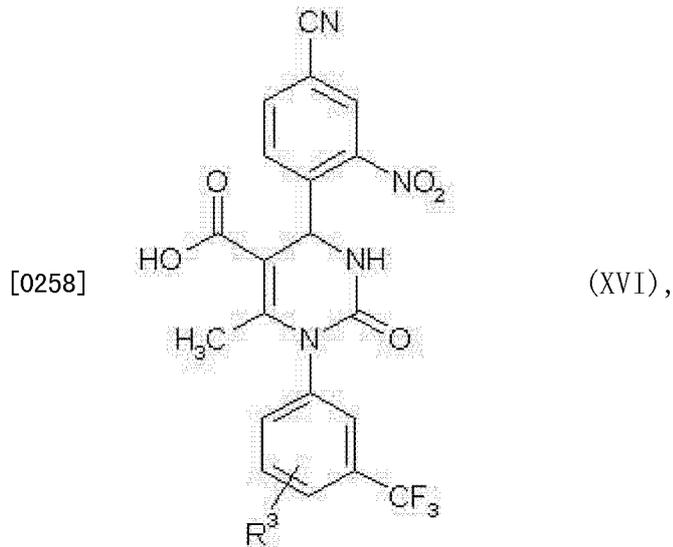
[0253] T 代表(C₁-C₄)-烷基或者烯丙基,

[0254] 下式(XV)的产生产物



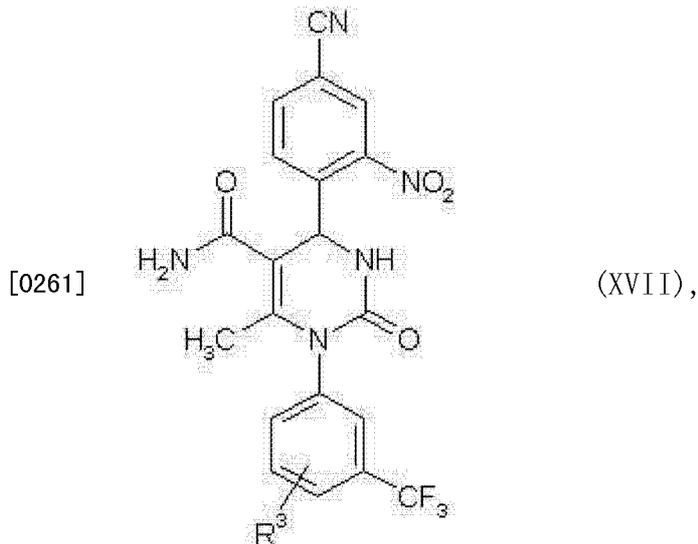
[0256] 其中 R³ 和 T 具有以上给出的意思,

[0257] 然后通过标准方法通过酯裂解以产生下式(XVI)的甲酸



[0259] 其中 R³ 具有以上给出的意思,

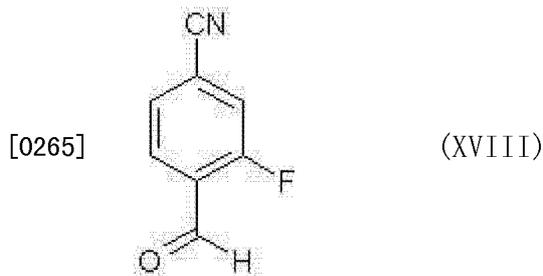
[0260] 随后转化成下式(XVII)的伯酰胺



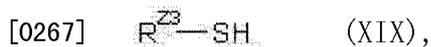
[0262] 其中 R^3 具有以上给出的意思,

[0263] 和随后酰胺基的脱水转化成式 (XII-A) [$R^1=CN$] 5- 氰基二氢嘧啶酮 (参看以下反应图解 1)。

[0264] 式 (V) 化合物可以以类似的方式制备, 其中在碱存在的情况下, 首先下式 (XVIII) 4- 氰基 -2- 氟苯甲醛

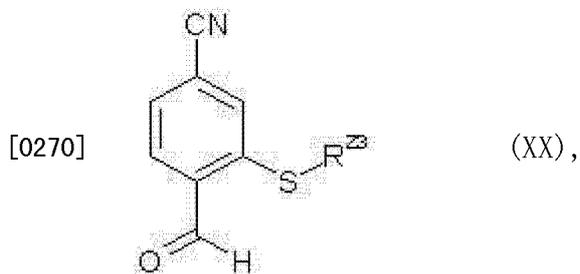


[0266] 与下式 (XIX) 硫醇反应



[0268] 其中 R^{23} 具有以上给出的意思,

[0269] 以产生式 (XX) 2- 硫基 - 取代的苯甲醛



[0271] 其中 R^{23} 具有以上给出的意思,

[0272] 然后根据上面描述的反应顺序 (IX) + (X) + (XI) \rightarrow (XII-A) \rightarrow (XII-B) 或者 (IX) + (XIV) + (XI) \rightarrow (XV) \rightarrow (XVI) \rightarrow (XVII) \rightarrow (XII-A) 反应该化合物以交换化合物 (IX) (参看以下反应图解 2)。

[0273] 如合适, 根据本发明的进一步的式 (I) 化合物还可以通过个别取代基的官能团的

变换,特别是在 R^{21} 和 R^{22} 下列出的那些,从通过以上方法获得的其它的式(I)化合物开始制备。这些变换根据本领域技术人员已知的习惯方法进行并且包括反应,例如,亲核或者亲电取代反应,过渡金属-调节的偶联反应(例如 Suzuki, Heck 或者 Hartwig-Buchwald 反应),氧化,还原,氢化,烷基化,酰化,胺化,羟基化,醚化,酯化,酯裂解和酯水解,腈,甲酰胺和氨基甲酸酯的形成,和暂时的保护基的引入和去除。

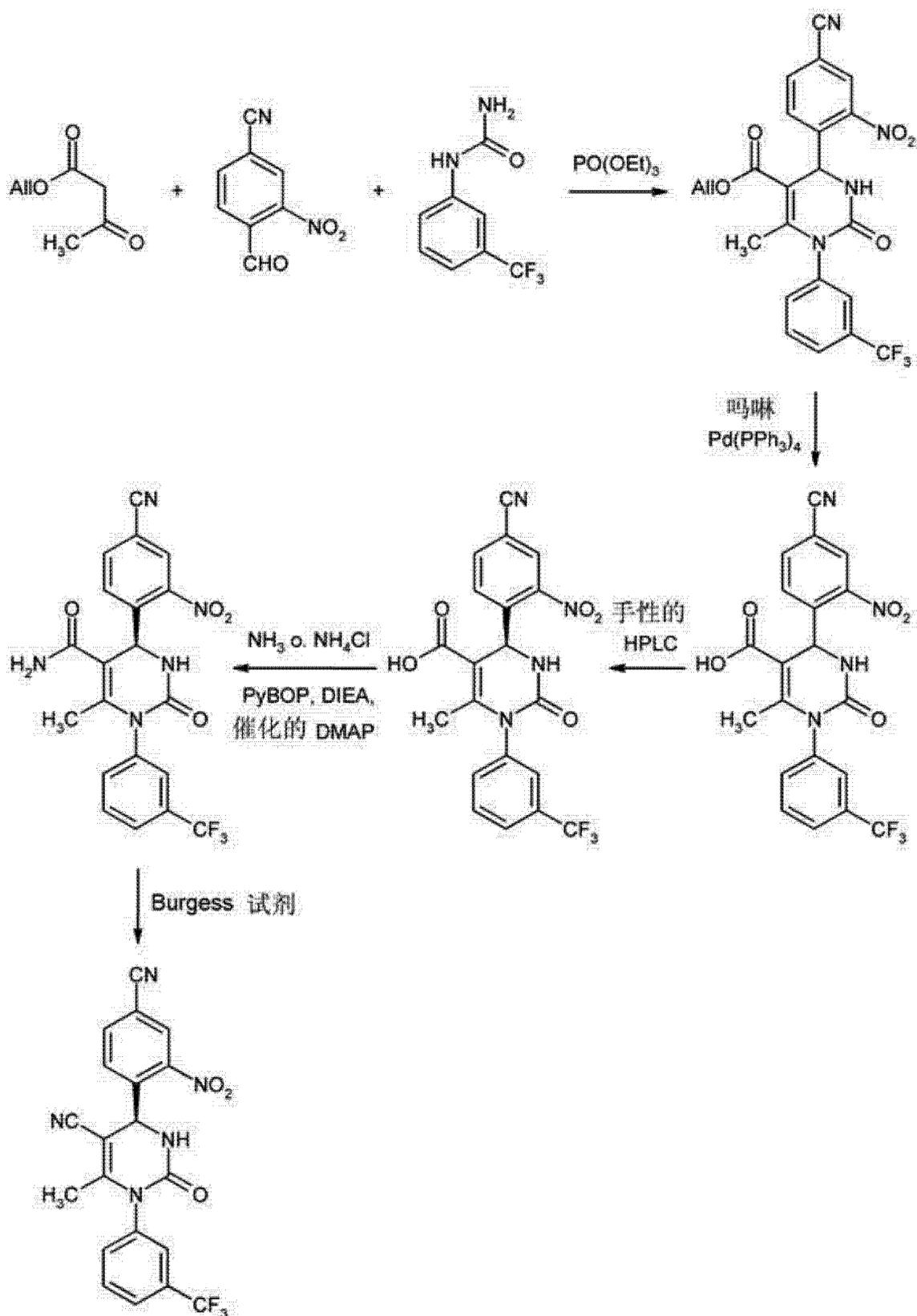
[0274] 根据本发明的化合物分离成相应的对映异构体和 / 或非对映异构体是可能的,如合适,在化合物(I-A), (I-B) 和 (I-C) 的步骤下乃至在化合物(II), (V), (VI) 或者 (VII) 或中间体(XII-A), (XII-B), (XV), (XVI) 或者 (XVII) 或者它们的 R^{23} -S- 取代的类似物的步骤下进行,其中这些中间体然后可以以分离的形式进一步根据上面描述的方法步骤反应。这种立体异构体的分离可以通过本领域技术人员已知的习惯方法进行;优选层析法,特别是在手性相上 HPLC 层析。

[0275] 式(IV), (VIII), (IX), (X), (XI), (XIII), (XIV), (XVIII) 和 (XIX) 化合物可商购,本身由文献已知或者可以通过在文献中描述的习惯方法制备。

[0276] 以上描述的方法可以以实例方式通过以下反应图解说明:

[0277] 图解 1 (第 1 部分)

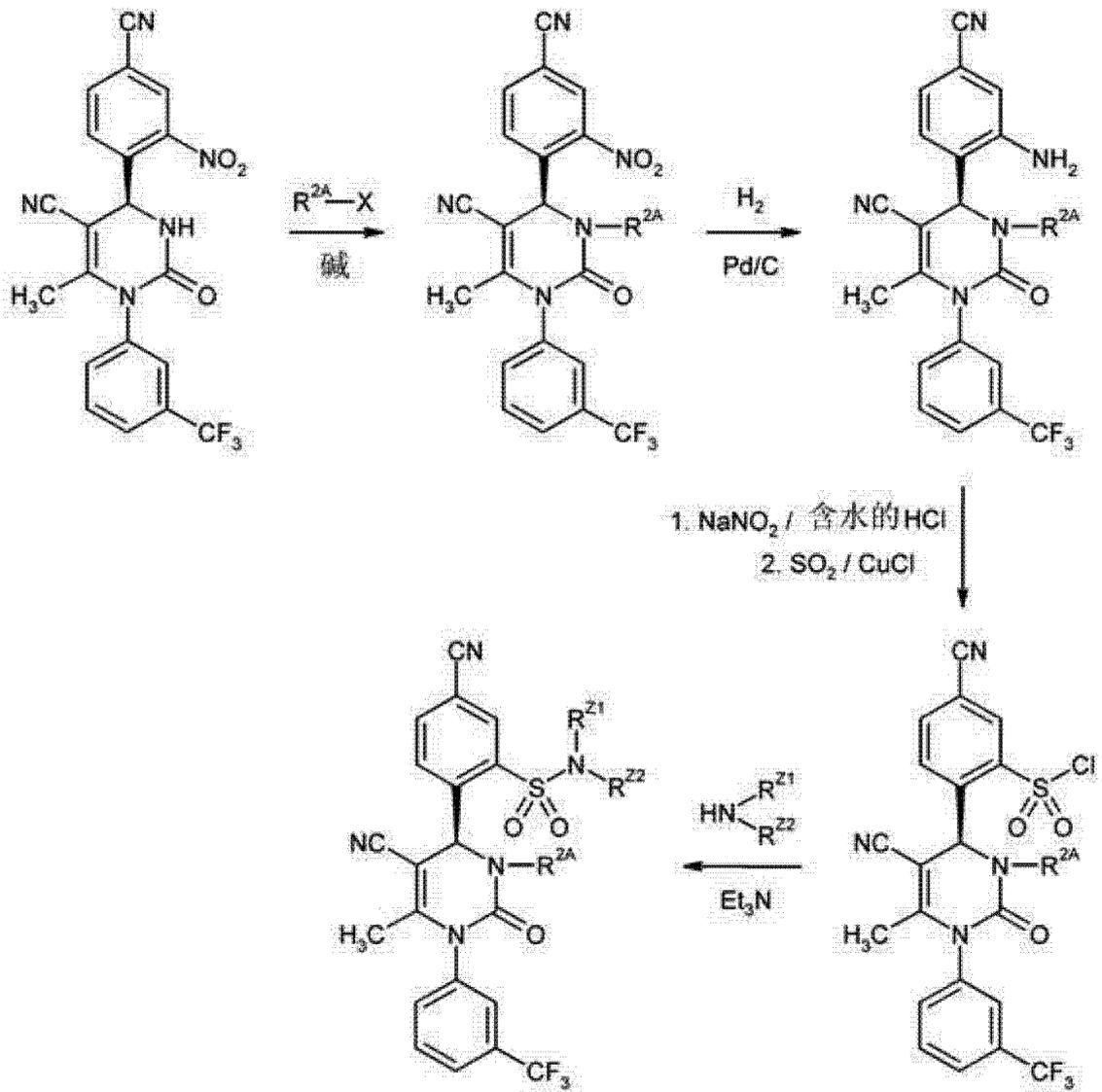
[0278]



[0279] [All= 烯丙基 ;Burgess 试剂 = 氢氧化甲氧基羰基氨基磺酰三乙铵(内盐)]。

[0280] 图解 1 (第 2 部分)

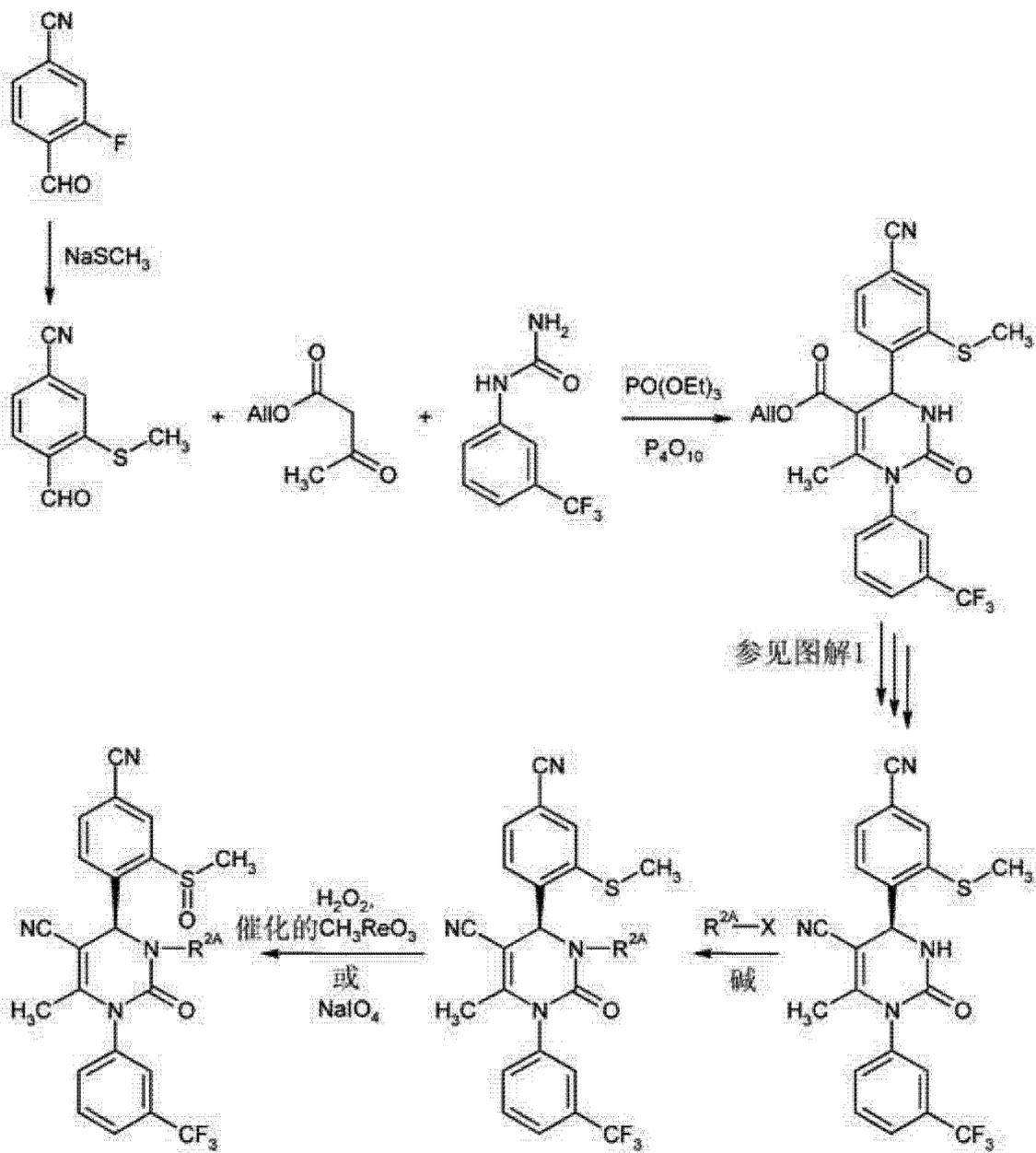
[0281]



[0282] [X= 卤素]。

[0283] 图解 2 (第 1 部分)

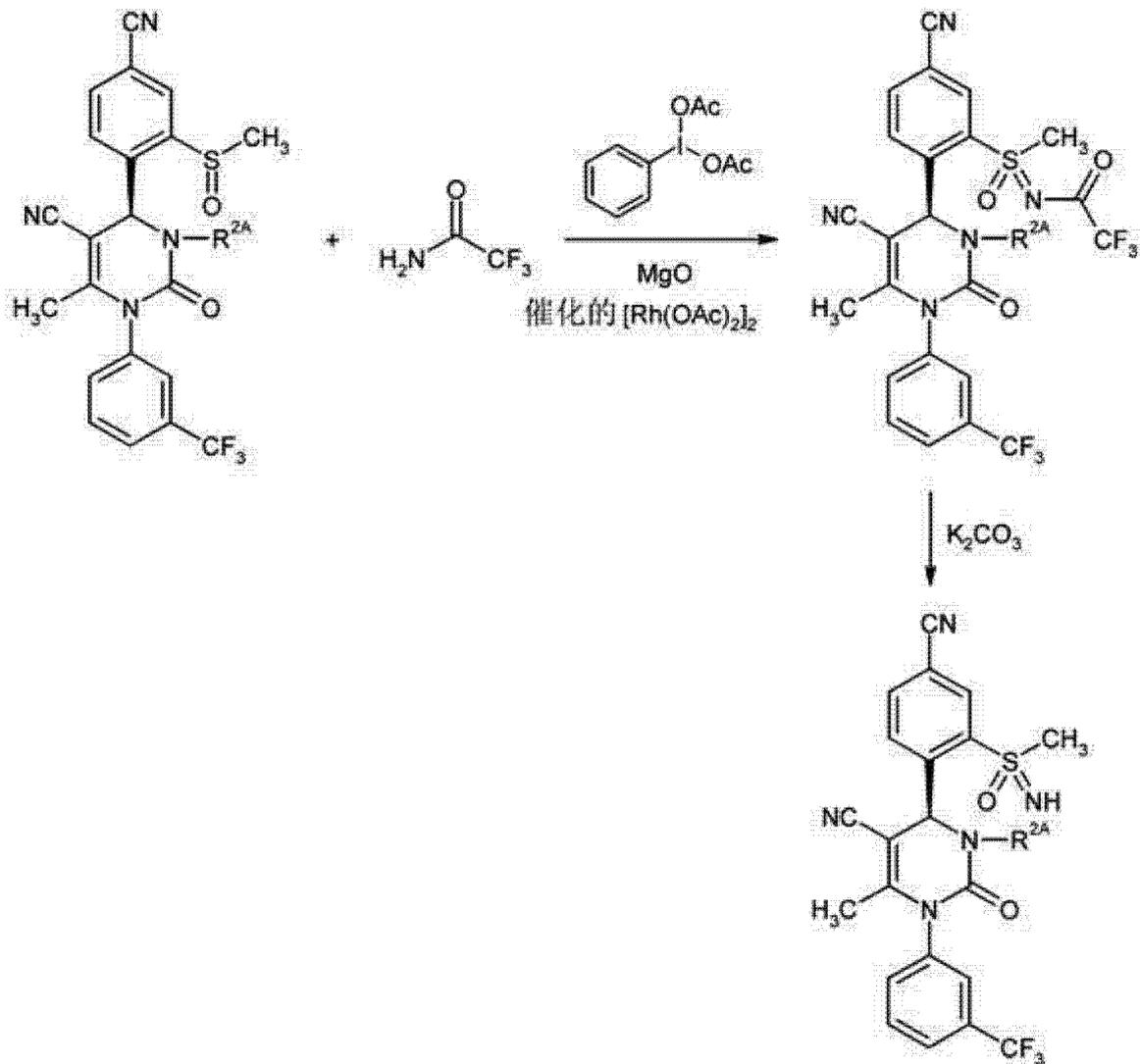
[0284]



[0285] [A11= 烯丙基 ;X= 卤素]。

[0286] 图解 2 (第 2 部分)

[0287]



[0288] 根据本发明的化合物具有有用的药理学性质并且可以用于预防和治疗人和动物的疾病。

[0289] 根据本发明的化合物是人嗜中性弹性蛋白酶的低-分子量的、非活性的和选择性的抑制剂,其,令人惊讶地,与现有技术已知的化合物相比对该蛋白酶进行显著更强的抑制。另外,根据本发明的化合物出乎意料地对于肝细胞具有低体外清除率并且因此具有改进的代谢稳定性。此外,一些根据本发明的化合物在含水体系中具有良好的溶解性,考虑到它们通常的成配能力能力和/或静脉内的可服用性这是有利的。

[0290] 因此,根据本发明的化合物特别适于治疗和/或预防疾病和病变,特别是其中炎症事件和/或组织或者血管重新塑造涉及嗜中性弹性蛋白酶(HNE)的那些。

[0291] 为了本发明的目的,这些特别地包括疾病,例如肺高动脉压(PAH)及其它形式的肺动脉高压(PH),慢性阻塞性肺病(COPD),急性呼吸困难综合征(ARDS),急性肺损伤(ALI), α -1-抗胰蛋白酶缺乏(AATD),肺纤维化,肺气肿(例如香烟-烟雾-诱导的肺气肿),囊性纤维化(CF),急性冠状动脉综合症(ACS),心肌的炎症(心肌炎)及其它自身免疫性疾病(心包炎,心内膜炎,心瓣膜炎,主动脉炎,心肌炎),心肌梗死,心源性休克,心力衰竭,动脉瘤,败血症(SIRS),多器官衰竭(MODS, MOF),动脉硬化,肾的炎症性疾病,肠的慢性炎(IBD, CD, UC),胰腺炎,腹膜炎,类风湿性疾病,炎性皮肤病和炎性眼病。

[0292] 根据本发明的化合物此外可以用于治疗和 / 或预防具有间歇性或者持久性过程的各种严重程度的气喘疾病(折射性哮喘(refractive asthma), 支气管性哮喘, 变应性哮喘, 内因性哮喘, 外因性气喘, 药物或者粉剂诱导的哮喘), 各种形式的支气管炎(慢性支气管炎, 传染性支气管炎, 嗜酸性支气管炎), 闭塞性细支气管炎, 支气管扩张, 肺炎, 农民肺和有关的疾病, 咳嗽和感冒(慢性炎性咳嗽, 医源性咳嗽), 鼻粘膜的炎症(包括药物-有关的鼻炎, 血管运动性鼻炎和季节性变态反应性鼻炎, 例如枯草热) 和鼻息肉。

[0293] 另外, 根据本发明的化合物还可以用于治疗 and / 或预防微-和大血管损伤(脉管炎), 再灌注损伤, 动脉和静脉血栓形成, 在患有类风湿性关节炎病人身上与整形外科介入有关的血栓形成, 糖尿病性和非-糖尿病性肾病, 肾小球性肾炎, 肾小球硬化症, 肾病综合征, 高血压性肾硬化, 微量白蛋白尿, 急性和慢性肾功能不全, 急性和慢性肾衰竭, 膀胱炎, 尿道炎, 前列腺炎, 附睾炎, 卵巢炎, 输卵管炎, 外阴阴道炎, 勃起功能障碍, 亨纳溃疡, 佩罗尼氏病, 高动脉压, 休克, 房性和室性心律失常, 暂时性和缺血性发作, 心力衰竭, 中风, 内皮功能障碍, 外周和心血管疾病, 外周灌注损伤, 水肿形成, 例如, 肺水肿, 脑水肿, 肾源性水肿和心力衰竭-有关的水肿, 再狭窄, 例如在血栓溶解治疗, 经皮腔内血管成形术(PTA), 腔内冠状动脉血管成形术(PTCA), 心脏移植和旁路术后, 用于增加纤维蛋白原和低密度的LDL的水平 and 用于增加血纤蛋白溶酶原激活物抑制剂1 (PAI-1) 的浓度, 血脂异常(高胆固醇血症, 高甘油三酯血症, 饭后血浆甘油三酯浓度的增加, 低脂蛋白血症, 复合性高脂血症) 和代谢性疾病(新陈代谢综合症, 高血糖, 依赖胰岛素的糖尿病, 非-依赖胰岛素的糖尿病, 妊娠期糖尿病, 血胰岛素增多, 胰岛素抵抗, 葡萄糖耐受不良, 脂肪过多和糖尿病性后遗症, 例如视网膜病, 肾病和神经病), 肿瘤疾病(皮肤癌, 脑肿瘤, 乳腺癌, 骨髓瘤, 白血病, 脂肪瘤, 胃肠道, 肝, 胰, 肺, 肾, 尿道, 前列腺和生殖道的恶性肿瘤和淋巴组织增生系统恶性肿瘤, 例如, 霍奇金和非霍奇金淋巴瘤), 胃肠道和腹部疾病(舌炎, 龈炎, 牙周炎, 食管炎, 嗜酸性胃肠炎, 肥大细胞增多症, 克罗恩病, 结肠炎, 直肠炎, 肛门搔痒, 腹泻, 腹腔病, 肝炎, 肝纤维化, 肝硬化, 胰腺炎和胆囊炎), 中枢神经系统疾病和神经变性疾病(中风, 阿尔茨海默氏病, 帕金森病, 痴呆, 癫痫症, 抑郁症, 多发性脑硬化), 免疫疾病, 甲状腺疾病(甲状腺功能亢进), 皮肤病(牛皮癣, 痤疮, 湿疹, 神经性皮炎, 各种形式的皮炎, 例如, dermatitis abacribus, 光激性皮炎, 过敏性皮炎, 氨性皮炎, 人为性皮炎, 自源性皮炎, 异位性皮炎, 热击性皮炎, 灼伤性皮炎, 冻伤性皮炎, 化妆品皮炎, 焦痂性皮炎, 剥脱性皮炎, 坏疽性皮炎, 瘀滞性皮炎, 疱疹样皮炎, 苔癣样皮炎, 线状皮炎, 恶性皮炎, 药物性皮炎, 掌跖皮炎, 寄生虫性皮炎, 光变应性接触性皮炎, 光毒性皮炎, 脓疱性皮炎, 脂溢性皮炎, 晒斑, 毒性皮炎, 梅勒尼溃疡, 毒物性皮炎, 传染性皮炎, 热性皮炎和口周皮炎, 和角膜炎, 大疱生成, 脉管炎, 蜂窝织炎, 脂膜炎, 红斑狼疮, 红斑, 淋巴瘤, 皮肤癌, 斯威特综合症, 韦-克综合症, 瘢痕, 疣形成, 冻疮), 炎性眼病(结节病, 睑炎, 结膜炎, 虹膜炎, 眼色素层炎, 脉络膜炎, 眼炎), 病毒病(由流感, 腺病毒和冠病毒, 例如, HPV, HCMV, HIV, SARS 引起), 骨骼骨和骨关节和骨骼肌疾病(多种形式的关节炎, 例如, 尿黑酸尿症性关节炎, 强直性关节炎, 痢疾性关节炎, 渗出性关节炎, 霉菌性关节炎, 淋菌性关节炎, 马提兰关节炎, 银屑病性关节炎, 化脓性关节炎, 风湿性关节炎, 浆液性关节炎, 梅毒性关节炎, 结核性关节炎, 痛風性关节炎, 色素性绒毛结节性关节炎, 非典型性关节炎, 血友病性关节炎, 幼年慢性关节炎, 类风湿性关节炎和转移性关节炎, 此外白细胞增多性关节炎, 费尔蒂综合症, 舍格伦综合症, 克拉顿综合症, 蓬塞综合症, 波特

综合症和赖特尔综合症,多种形式的关节病,例如,变形性关节炎,神经病性关节炎,绝经期关节炎,牛皮癣性关节炎和脊髓痨性关节炎,系统性硬化,多种形式的炎性肌病,例如,流行病性肌病,纤维性肌病,肌红蛋白尿肌病,骨化性肌病,骨化性神经性肌病,进行性多发性骨化性肌病,化脓性肌病,风湿性肌病,旋毛虫病性肌病,热带性肌病和伤寒性肌病,和京特综合症和明希迈尔综合症),动脉的炎性变化(多种形式的动脉炎,例如,动脉内膜炎,动脉中层炎,动脉周围炎,全身动脉炎,风湿性动脉炎,变形性动脉炎,颞动脉炎,颅动脉炎,巨细胞性动脉炎和肉芽肿性动脉炎,和霍顿综合症,丘-斯综合症和高安动脉炎),穆-韦综合症,菊池病,多软骨炎,硬皮病和其它的具有一种炎性或者免疫组分的疾病,例如,白内障,恶病质,骨质疏松症,痛风,失禁,麻风病,西泽里综合征和肿瘤伴随综合征,用于器官移植后的排异反应和用于伤口愈合和血管生成,特别是在慢性伤口情况下。

[0294] 由于它们的性质特征,根据本发明的化合物特别适合于治疗和 / 或预防肺高动脉压 (PAH) 和其它形式的肺动脉高压 (PH),慢性阻塞性肺疾病 (COPD),急性肺损伤 (ALI),急性呼吸困难综合征 (ARDS),支气管扩张,闭塞性细支气管炎,肺气肿, α -1-抗胰蛋白酶缺乏 (AATD),囊性纤维化 (CF),败血症和全身炎症反应综合征 (SIRS),多器官衰竭 (MOF, MODS),炎性肠疾病 (IBD, 克罗恩氏病,结肠炎),慢性支气管炎,哮喘,鼻炎,类风湿性关节炎,炎性皮肤病和眼病,动脉硬化和恶性肿瘤疾病。

[0295] 本发明还提供了根据本发明的化合物对于治疗和 / 或预防疾病,特别是以上提到的疾病的应用。

[0296] 本发明还提供了根据本发明的化合物对于制备用于治疗和 / 或预防疾病,特别是以上提到的疾病的药物应用。

[0297] 本发明还提供了根据本发明的化合物在治疗和 / 或预防疾病,特别是以上提到的疾病的方法中应用。

[0298] 本发明还提供了使用有效量至少一种根据本发明的化合物治疗和 / 或预防疾病,特别是以上提到的疾病的方法。

[0299] 根据本发明的化合物可以单独或者,如果需要,与其它的活性化合物结合使用。因此,本发明还提供的药物包括至少一种根据本发明的化合物和一种或多种进一步的活性化合物,特别是用于治疗和 / 或预防以上提到的疾病的药物。用于结合的合适的活性化合物是,例如和优选:

[0300] ● 抑制信号转导级联的化合物,例如和优选激酶抑制剂,特别是酪氨酸激酶和 / 或丝氨酸-苏氨酸激酶抑制剂;

[0301] ● 抑制细胞外基质分解和重新塑造的化合物,例如和优选基质金属蛋白酶 (MMP) 的抑制剂,特别是溶基质素,胶原酶,明胶酶和聚蛋白多糖酶(这里特别是 MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 和 MMP-13) 和金属弹性蛋白酶 (MMP-12) 的抑制剂;

[0302] ● 阻滞血清素结合到它的受体的化合物,例如和优选 5-HT_{2b} 受体的拮抗剂;

[0303] ● 有机硝酸酯和 NO 供体,例如,硝普酸钠,硝化甘油,单硝酸异山梨醇,二硝酸异山梨醇酯,脉心导敏或者 SIN-1,和吸入 NO;

[0304] ● 可溶性鸟苷酸环化酶不依赖 NO 的但依赖血的刺激物,例如,特别是,在 WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 和 WO 03/095451 中描述的化合物;

[0305] ● 可溶性鸟苷酸环化酶不依赖 NO 的但依赖血的激活剂,例如,特别是,在 WO

01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 和 WO 02/070510 中描述的化合物;

[0306] ● 环前列腺素类似物,例如和优选,伊洛前列素,贝前列素,曲前列尼或者依前列醇;

[0307] ● 抑制可溶解的环氧水解酶(sEH)的化合物,例如,N,N'-二环己基脲,12-(3-金刚烷-1-基脲基)十二烷酸或者1-金刚烷-1-基-3-[5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基]脲

[0308] ● 影响心的能量代谢的化合物,例如和优选,乙莫克舍,二氯乙酸盐,雷诺嗪或者三甲氧苄嗪;

[0309] ● 抑制环磷酸鸟苷(cGMP)和/或环腺苷酸(cAMP)分解的化合物,例如,磷酸二酯酶(PDE)1,2,3,4和/或5的抑制剂,特别是PDE 5抑制剂,例如西地那非,伐地那非和他达那非;

[0310] ● 具有抗血栓药作用的药剂,例如和优选自血小板聚集抑制剂,抗凝剂或者纤维蛋白溶解物质;

[0311] ● 降血压的活性化合物,例如和优选来自钙拮抗剂,血管紧张素 AII 拮抗剂,ACE 抑制剂,血管肽酶抑制剂,内皮肤拮抗剂,肾素抑制剂, α -受体阻滞剂, β -受体阻滞剂,盐皮质激素受体拮抗剂, ρ 激酶抑制剂和利尿剂;

[0312] ● 具有支气管舒张效果的药剂,例如和优选来自 β -肾上腺素能受体激动剂,例如,特别是,舒喘宁,异丙基肾上腺素,二羟苯基异丙氨基乙醇,特布他林,福莫特罗或者沙美特罗,或者来自抗胆碱能药,例如,特别是,异丙托溴铵;

[0313] ● 具有抗炎作用的药剂,例如和优选来自糖皮质激素,例如,特别是,强的松,氢化泼尼松,甲基强的松龙,氟羟脱氢皮醇,地塞米松,倍氯米松,倍他米松,氟尼缩松,布地缩松或者氟替卡松;和/或

[0314] ● 改变脂类代谢的活性化合物,例如和优选甲状腺受体激动剂,胆固醇合成抑制剂,例如和优选,HMG-CoA 还原酶抑制剂或者角鲨烯合成抑制剂,ACAT 抑制剂,CETP 抑制剂,MTP 抑制剂,PPAR- α , PPAR- γ 和/或 PPAR- Δ 激动剂,胆固醇吸收抑制剂,脂酶抑制剂,聚胆汁吸附剂,胆汁酸再吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0315] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与激酶抑制剂例如和优选硼替佐米,卡纳替尼,厄洛替尼,吉非替尼,伊马替尼,拉帕替尼,来妥替尼,氯那法尼,培加他尼,培利替尼,司马沙尼,索拉非尼,舒尼替尼,坦度替尼,替匹法尼,伐他拉尼,法舒地尔,氯尼达明,来氟米特,BMS-3354825 或者 Y-27632 结合使用。

[0316] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与血清素受体拮抗剂,例如和优选,PRX-08066 结合使用。

[0317] 具有抗血栓作用的药剂优选意思是来自血小板聚集抑制剂,抗凝血剂或者纤溶酶原物质的化合物。

[0318] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与血小板聚集抑制剂,例如和优选阿斯匹林,氯吡格列,噻氯匹定或者双嘧啶胺醇结合服用。

[0319] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与凝血抑制因子,例如和优选希美加群,美拉加群,比伐卢定或者克赛结合服用。

[0320] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 GPIIb/IIIa 拮抗剂,例如和优选替罗非班或者阿昔单抗结合服用。

[0321] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与因子 Xa 抑制剂,例如和优选利伐沙班, DU-176b, 非德沙班, 雷扎沙班, 磺达肝素, 艾屈肝素, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 或者 SSR-128428 结合服用。

[0322] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与肝素或者低分子量(LMW)肝素衍生物结合服用。

[0323] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与维生素 K 拮抗剂,例如和优选香豆素结合服用。

[0324] 降低血压的药剂优选意思是来自钙拮抗剂,血管紧张素 AII 拮抗剂, ACE 抑制剂,内皮素拮抗剂,血管紧张肽原酶抑制剂, α -受体阻滞剂, β -肾腺素受体阻滞剂,盐皮质激素受体拮抗剂, ρ 激酶抑制剂,和利尿剂的化合物。

[0325] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与钙拮抗剂,例如和优选硝苯地平,氨氯地平,维拉帕米或者地尔硫_卓结合服用。

[0326] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 α -1 受体阻滞剂,例如和优选哌唑嗪结合服用。

[0327] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 β -肾腺素受体阻滞剂,例如和优选普萘洛尔,阿替洛尔,噻吗洛尔,吲哚洛尔,阿普洛尔,氧烯洛尔,喷布洛尔,布拉克洛尔,三甲苯心安,纳多洛尔,甲吲洛尔,卡拉洛尔,索他洛尔,美托洛尔,倍他索洛尔,塞利洛尔,比索洛尔,卡替洛尔,艾司洛尔,拉贝洛尔,卡维地洛,阿达洛尔,兰地洛尔,奈必洛尔,依泮洛尔或者布新洛尔结合服用。

[0328] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与血管紧张素 AII 拮抗剂,例如和优选氯沙坦,坎地沙坦,缬沙坦,替米沙坦或者恩布沙坦结合服用。

[0329] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 ACE 抑制剂,例如和优选依那普利,卡托普利,赖诺普利,雷米普利,地拉普利,福辛普利,喹那普利,培哌普利或者群多普利结合服用。

[0330] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与内皮素拮抗剂,例如和优选波生坦,达卢生坦,安立生坦或者西他生坦结合服用。

[0331] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与血管紧张肽原酶抑制剂,例如和优选阿利吉仑, SPP-600 或者 SPP-800 结合服用。

[0332] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂,例如和优选螺旋内酯或者依普利酮结合服用。

[0333] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 ρ 激酶抑制剂,例如和优选法舒地尔, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A 或者 BA-1049 结合服用。

[0334] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的化合物与利尿药,例如和优选呋喃苯胺酸结合服用。

[0335] 改变脂类代谢的药剂优选意思是来自 CETP 抑制剂, 甲状腺受体激动剂, 胆固醇合成抑制剂例如 HMG-CoA- 还原酶抑制剂或者角鲨烯合成抑制剂, ACAT 抑制剂, MTP 抑制剂, PPAR- α , PPAR- γ 和 / 或 PPAR- δ 激动剂, 胆固醇吸收抑制剂, 聚胆汁酸吸附剂, 胆汁酸再吸收抑制剂, 脂酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂的化合物。

[0336] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与 CETP 抑制剂, 例如和优选托塞匹布(CP-529 414), JJT-705 或者 CETP 疫苗(Avant) 结合服用。

[0337] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与甲状腺受体激动剂, 例如和优选 D- 甲状腺素, 3, 5, 3'- 三碘甲状腺原氨酸(T3), CGS 23425 或者阿昔替罗(CGS 26214) 结合服用。

[0338] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与来自抑制素一类的 HMG-CoA- 还原酶抑制剂, 例如和优选洛弗斯特丁, 斯伐他汀, 普伐他汀, 氟伐他汀, 阿托伐他汀, 罗苏伐他汀或者匹伐他汀结合服用。

[0339] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与角鲨烯合成抑制剂, 例如和优选 BMS-188494 或者 TAK-475 结合服用。

[0340] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与 ACAT 抑制剂, 例如和优选阿伐麦布, 亚油甲苄胺, 帕替麦布, 伊鲁麦布或者 SMP-79 结合服用。

[0341] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与 MTP 抑制剂, 例如和优选英普他派, BMS-201038, R-103757 或者 JTT-130 结合服用。

[0342] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与 PPAR- γ 激动剂, 例如和优选吡格列酮或者罗格列酮结合服用。

[0343] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与 PPAR- δ 激动剂, 例如和优选 GW-501516 或者 BAY 68-5042 结合服用。

[0344] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂, 例如和优选依泽麦布, 替奎安或者帕马奎昔结合服用。

[0345] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与脂酶抑制剂, 例如和优选奥利司他结合服用。

[0346] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与聚胆汁酸吸附剂, 例如和优选消胆胺, 考来替泊, colesolvam, 考来胶或者 colestimide 结合服用。

[0347] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与胆汁酸再吸收抑制剂, 例如和优选 ASBT (=IBAT) 抑制剂, 例如 AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 或者 SC-635 结合服用。

[0348] 在本发明的优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂, 例如和优选吉卡宾钙(CI-1027) 或者烟酸结合服用。

[0349] 本发明进一步提供了包含至少一种根据本发明的化合物, 通常与一种或者多种惰性的、无毒的、药理学合适的赋形剂结合的药物, 和它们对于以上提到的目的的应用。

[0350] 根据本发明的化合物可能具有全身和 / 或局部作用。为此目的, 它们可以以合适的方式例如通过口, 非肠道, 肺, 鼻, 舌下, 舌, 颊, 直肠, 真皮, 经皮, 结膜或者耳路径或者作为植入物或者支架服用。

[0351] 根据本发明的化合物可以以适合于这些给药途径的形式服用。

[0352] 适合于口服的是根据现有技术作用并且迅速地和 / 或以改进的方式传递根据本发明的化合物, 并且包含以结晶的和 / 或无定形的和 / 或溶解的形式本发明的化合物的服用形式, 例如片剂(无涂层的或者糖衣片剂, 例如具有抗胃液的或者不能溶解的或者伴随延迟和控制释放本发明的化合物溶解的肠溶衣或者涂层), 在口中迅速地分解的片剂, 或者膜 / 薄膜, 膜 / 冻干物, 胶囊(例如硬的或者软的明胶胶囊), 糖衣片, 颗粒, 丸, 粉末, 乳剂, 悬浮液, 烟雾剂或者溶液。

[0353] 肠胃外施药可以避免吸收步骤(例如静脉内, 动脉内, 心内, 脊柱内或者腰内) 或者同时包括吸收(例如吸入性, 皮下, 皮内, 经皮或者腹内) 地进行。适合于肠胃外施药的服用形式是, 特别地, 用于注射的制剂和以溶液形式的浸剂, 悬浮液, 乳剂, 冻干物或者无菌的粉末。

[0354] 适合于另一个给药途径的是, 例如用于吸入(尤其是粉末吸入器, 烟雾剂) 的药物形式, 滴鼻剂, 溶液, 喷雾剂; 用于舌, 舌下或者颊服用的片剂, 膜 / 薄膜或者胶囊, 栓剂, 用于耳和眼的制剂, 阴道胶囊, 水悬浮液(洗液, 振荡混合物), 亲油性的悬浮液, 软膏, 乳膏, 经皮吸收剂型(例如贴剂), 乳剂, 糊剂, 泡沫, 扑粉, 植入物或者支架。

[0355] 优选口或者肠胃外服用, 更特别地口服和静脉内服用和通过吸入服用。

[0356] 根据本发明的化合物可以转变为所述的服用形式。这可以以本身已知的方式通过与惰性的、无毒的、药理学合适的赋形剂混合进行。这些赋形剂尤其包括载体(例如微晶纤维素, 乳糖, 甘露糖醇), 溶剂(例如液体聚乙二醇), 乳化剂和分散剂或者润湿剂(例如十二烷基硫酸钠, 聚氧失水山梨糖醇油酸酯), 粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮), 合成的和天然的聚合物(例如白蛋白), 稳定剂(例如抗氧化剂, 例如抗坏血酸), 着色剂(例如无机颜料, 例如铁氧化物) 和掩蔽香料和 / 或增味剂。

[0357] 通常已经被证明关于肠胃外施药量大约 0.001-1mg/kg, 优选大约 0.01-0.5mg/kg 体重以取得有效的结果是有利的。关于口服, 剂量是大约 0.01-100mg/kg, 优选大约 0.01-20mg/kg, 和非常特别优选大约 0.1-10mg/kg 体重。

[0358] 然而如合适偏离所述的量, 特别是根据体重, 给药途径, 个体对于活性化合物的反应, 制剂类型和服用发生的时间或者间隔可能是必须的。因此, 有时设法服用小于以上提到的最低量可能是足够的, 而在其它情况下必须超过提到的上限。如果相对大量服用, 一天将这些分配成为多个单独的剂量可能是合理的。

[0359] 以下实施例实施方案举例说明本发明。本发明不局限于实施例。

[0360] 在下面试验和实施例中的百分比数据是重量百分比, 除非另外指明; 份是重量份。液体 / 液体溶液的溶剂比, 稀释比和浓度数据在每一种情况下基于体积, 除非另外指明。

[0361] A. 实施例

[0362] 缩写:

[0363] Ac	乙酰
[0364] aq.	含水的, 水溶液
[0365] c	浓度
[0366] cat.	催化的
[0367] TLC	薄层色谱
[0368] DCI	直接化学电离(在 MS 中)

[0369]	dist.	蒸馏
[0370]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0371]	DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
[0372]	DMF	二甲基甲酰胺
[0373]	DMSO	二甲基亚砷
[0374]	ee	对映体过量
[0375]	ent	对映体纯的,对映异构体
[0376]	eq.	当量
[0377]	ESI	电喷射离子化(在 MS 中)
[0378]	Et	乙基
[0379]	GC-MS	气相色谱 - 质谱联用
[0380]	h	小时
[0381]	HATU	<i>O</i> -(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐
[0382]	HPLC	高压高效液相色谱
[0383]	conc.	浓的
[0384]	LC-MS	液相色谱 - 质谱联用
[0385]	Me	甲基
[0386]	min	分钟
[0387]	MPLC	中压液相色谱
[0388]	MS	质谱
[0389]	MTBE	甲基叔丁醚
[0390]	NMR	核磁共振谱
[0391]	Pd/C	在活性碳上的钯
[0392]	Ph	苯基
[0393]	PyBOP	苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷鎓六氟磷酸盐
[0394]	quant.	定量的(以产率)
[0395]	rac	消旋的,消旋物
[0396]	RT	室温
[0397]	R _t	保留时间(在 HPLC 中)
[0398]	m. p.	熔点
[0399]	tBu	叔-丁基
[0400]	TFA	三氟乙酸
[0401]	TFAA	三氟乙酸酐
[0402]	THF	四氢呋喃
[0403]	UV	紫外分光法
[0404]	cf.	参看

- [0405] v/v (溶液的) 体积与体积比。
- [0406] HPLC, GC-MS 和 LC-MS 方法:
- [0407] 方法 1 (GC-MS):
- [0408] 仪器: Micromass GCT, GC 6890; 柱: Restek RTX-35, 15m × 200 μm × 0.33 μm; 恒定氦流速: 0.88ml/min; 炉: 70℃; 进口: 250℃; 梯度: 70℃, 30℃/min → 310℃ (维持 3min)。
- [0409] 方法 2 (分析 HPLC):
- [0410] 仪器: 具有 DAD 检测的 HP 1100; 柱: Kromasil 100 RP-18, 60mm × 2.1mm, 3.5 μm; 流动相 A: 5ml HClO₄ (70% 浓度)/ 升水, 流动相 B: 乙腈; 梯度: 0min 2%B → 0.5min 2%B → 4.5min 90%B → 9.0min 90%B → 9.2min 2%B → 10min 2%B; 流速: 0.75ml/min; 柱温: 30℃; UV 检测: 210nm。
- [0411] 方法 3 (分析 HPLC):
- [0412] 仪器: 具有 DAD 检测的 HP 1100; 柱: Kromasil 100 RP-18, 60mm × 2.1mm, 3.5 μm; 流动相 A: 5ml HClO₄ (70% 浓度)/ 升水, 流动相 B: 乙腈; 梯度: 0min 2%B → 0.5min 2%B → 4.5min 90%B → 6.5min 90%B → 6.7min 2%B → 7.5min 2%B; 流速: 0.75ml/min; 柱温: 30℃; UV 检测: 210nm。
- [0413] 方法 4 (LC-MS):
- [0414] 仪器: 具有 Waters UPLC Acquity 的 Micromass QuattroPremier; 柱: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μm 50mm × 1mm; 流动相 A: 1 l 水 + 0.5ml 50% 浓度甲酸, 流动相 B: 1 l 乙腈 + 0.5ml 50% 浓度甲酸; 梯度: 0.0min 90%A → 0.1min 90%A → 1.5min 10%A → 2.2min 10%A; 流速: 0.33ml/min; 炉: 50℃; UV 检测: 210nm。
- [0415] 方法 5 (LC-MS):
- [0416] MS 仪器类型: Micromass ZQ; HPLC 仪器类型: Waters Alliance 2795; 柱: Phenomenex Synergi 2.5 μm MAX-RP 100A Mercury 20mm × 4mm; 流动相 A: 1 l 水 + 0.5ml 50% 浓度甲酸, 流动相 B: 1 l 乙腈 + 0.5ml 50% 浓度甲酸; 梯度: 0.0min 90%A → 0.1min 90%A → 3.0min 5%A → 4.0min 5%A → 4.01min 90%A; 流速: 2ml/min; 炉: 50℃; UV 检测: 210nm。
- [0417] 方法 6 (LC-MS):
- [0418] MS 仪器类型: Micromass ZQ; HPLC 仪器类型: HP 1100 Series; UV DAD; 柱: Phenomenex Gemini 3 μm 30mm × 3.0mm; 流动相 A: 1 l 水 + 0.5ml 50% 浓度甲酸, 流动相 B: 1 l 乙腈 + 0.5ml 50% 浓度甲酸; 梯度: 0.0min 90%A → 2.5min 30%A → 3.0min 5%A → 4.5min 5%A; 流速: 0.0min 1ml/min → 2.5min/3.0min/4.5min 2ml/min; 炉: 50℃; UV 检测: 210nm。
- [0419] 方法 7 (LC-MS):
- [0420] MS 仪器类型: Waters ZQ; HPLC 仪器类型: Waters Alliance 2795; 柱: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100mm × 3mm; 流动相 A: 1 l 水 + 0.5ml 50% 浓度甲酸, 流动相 B: 1 l 乙腈 + 0.5ml 50% 浓度甲酸; 梯度: 0.0min 90%A → 2min 65%A → 4.5min 5%A → 6min 5%A; 流速: 2ml/min; 炉: 40℃; UV 检测: 210nm。
- [0421] 方法 8 (LC-MS):

[0422] 仪器:Waters Acquity SQD UPLC System;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ ,50mm \times 1mm;流动相A:1 l 水+0.25ml 99%浓度甲酸,流动相B:1 l 乙腈+0.25ml 99%浓度甲酸;梯度:0.0min 90%A \rightarrow 1.2min 5%A \rightarrow 2.0min 5%A;流速:0.40ml/min;炉:50 $^{\circ}$ C;UV检测:210-400nm。

[0423] 方法9 (LC-MS):

[0424] 仪器:具有HPLC Agilent Series 1100的Micromass Quattro Micro MS;柱:Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20mm \times 4mm;流动相A:1 l 水+0.5ml 50%浓度甲酸,流动相B:1 l 乙腈+0.5ml 50%浓度甲酸;梯度:0.0min 100%A \rightarrow 3.0min 10%A \rightarrow 4.0min 10%A \rightarrow 4.01min 100%A(流速2.5ml/min) \rightarrow 5.00min 100%A;炉:50 $^{\circ}$ C;流速:2ml/min;UV检测:210nm。

[0425] 方法10 (LC-MS):

[0426] MS仪器类型:Waters ZQ;HPLC仪器类型:Agilent 1100 Series;UV DAD;柱:Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20mm \times 4mm;流动相A:1 l 水+0.5ml 50%浓度甲酸,流动相B:1 l 乙腈+0.5ml 50%浓度甲酸;梯度:0.0min 100%A \rightarrow 3.0min 10%A \rightarrow 4.0min 10%A \rightarrow 4.1min 100%A(流速2.5ml/min);炉:55 $^{\circ}$ C;流速:2ml/min;UV检测:210nm。

[0427] 方法11 (LC-MS):

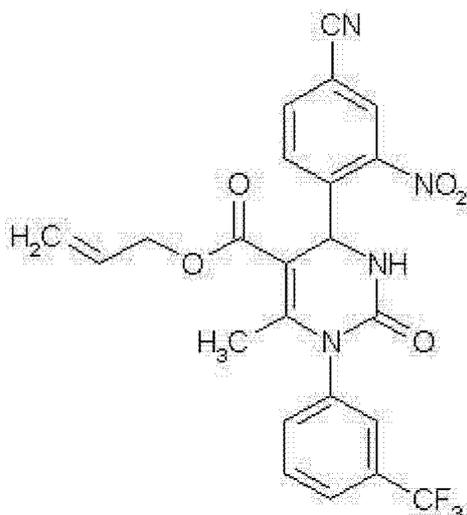
[0428] MS仪器:Waters ZQ 2000;HPLC仪器:Agilent 1100,2-柱回路;自动取样器:HTC PAL;柱:YMC-ODS-AQ,50mm \times 4.6mm,3.0 μ m;流动相A:水+0.1%甲酸,流动相B:乙腈+0.1%甲酸;梯度:0.0min 100%A \rightarrow 0.2min 95%A \rightarrow 1.8 min 25%A \rightarrow 1.9min 10%A \rightarrow 2.0min 5%A \rightarrow 3.2min 5%A \rightarrow 3.21min 100%A \rightarrow 3.35min 100%A;炉:40 $^{\circ}$ C;流速:3.0ml/min;UV检测:210nm。

[0429] 起始化合物和中间体:

[0430] 实施例 1A

[0431] (消旋)-4-(4-氰基-2-硝基苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸烯丙酯

[0432]



[0433] 反应在氩下进行。在RT下,开始在THF(117ml)中加入乙酰乙酸烯丙酯(5.94g,41.5mmol;1.0当量)。然后加入4-氰基-2-硝基苯甲醛(10.45g,70%纯度,41.5mmol;1.0

当量), 1-[3-(三氟甲基)苯基]脲(8.48g, 41.5mmol)和磷酸三乙酯(17.7g)。混合物在回流下搅拌 16h。为了后处理, 首先加入冰-水, 并且然后混合物在乙酸乙酯(400ml)中吸收。有机相通过固体硫酸钠干燥, 过滤和在减压下浓缩。粗产物由热水/异丙醇(2:1, ~400ml)再结晶。获得的固体在乙醚(60ml)中搅拌, 再一次抽吸滤掉, 再用一点乙醚洗涤和在高度真空下干燥。作为固体获得标题化合物(16.63g, 理论的 82%)。

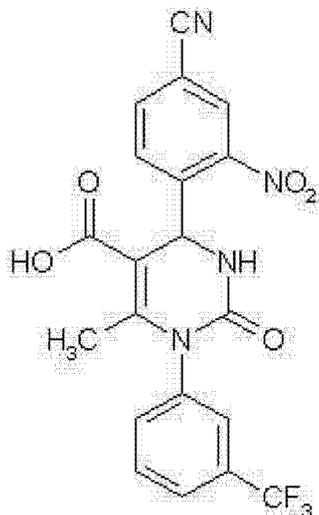
[0434] LC-MS (方法7): $R_t = 3.70$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 487.1 (100) $[M+H]^+$

[0435] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.10$ (s, 3H), 4.40 (m, 2H), 4.95 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 7.70-7.90 (m, 4H), 8.10 (br. d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.55 (d, 1H)。

[0436] 实施例 2A

[0437] (消旋)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[0438]



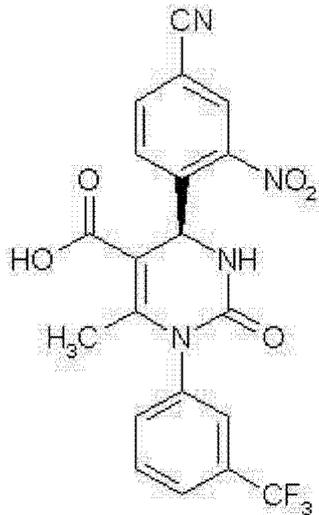
[0439] 反应在氩下进行。开始在 RT 下在无水 THF (300ml) 中加入(消旋)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸烯丙酯(15.0g, 30.8mmol)和吗啉(1.5 当量, 4.03g, 46.3mmol)。反应混合物多次脱气(抽空, 继之以用氩通风)。在保护气体下, 加入四(三苯基膦)钯(0) (0.05 当量, 1.78g, 1.54mmol) 并且反应混合物在 RT 下搅拌 2h (通过 HPLC 监控)。混合物然后浓缩并且残余物在乙酸乙酯(700ml)中吸收。有机相用 0.5N 盐酸(500ml)和用饱和的氯化钠溶液(300ml)洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤和在减压下浓缩。粗产物由乙酸乙酯再结晶和在高度真空下干燥。作为固体获得标题化合物(12.87g, 理论的 93%)。

[0440] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.05$ (s, 3H), 6.00 (d, 1H), 7.65-7.90 (m, 4H), 8.10 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 12.5 (br. s, 1H)。

[0441] 实施例 3A

[0442] (4R)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[0443]



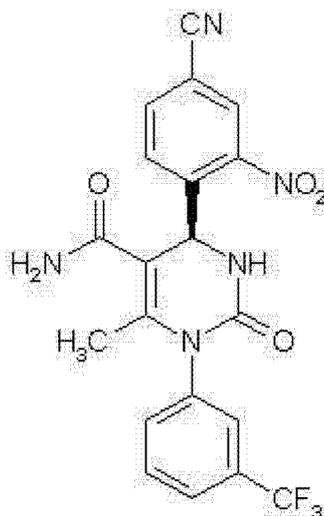
[0444] (消旋)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(590g)通过制备的HPLC色谱在手性相上分离成对映异构体[柱:基于选择剂聚(N-2-甲丙烯酰基-L-亮氨酸-叔-丁基酰胺)的手性硅胶相;柱尺寸:670mm × 40mm;样品制备:100g 样品溶于 2000ml THF;注射体积:70ml;流动相:乙酸乙酯/甲醇 100:1 → 1:100;流速:80ml/min;温度:24℃;检测:260nm]。这产生 280g (理论的 95%;99.6%ee) 4R 对映异构体。

[0445] 色谱测定对映异构体过量(ee)[柱:基于选择剂聚(N-2-甲丙烯酰基-L-亮氨酸-叔-丁基酰胺)的手性硅胶相;柱尺寸:250mm X 4.6mm;流动相:乙酸乙酯/甲醇 10:1;流速:2ml/min;检测:265nm; $R_t=1.38\text{min}$]。

[0446] 实施例 4A

[0447] (4R)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

[0448]



[0449] 反应在氩下进行。在 RT 下,开始在水 THF(34ml)中加入(4R)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(6.0g, 11.4mmol, 85% 纯度), DMAP (140mg, 1.143mmol; 0.1 当量), DIEA (1.77g, 13.7mmol; 1.2 当量)和 PyBOP (7.14g, 13.71mmol; 1.2 当量),在短暂的搅拌(15min)后,加入氨在 THF (5 当

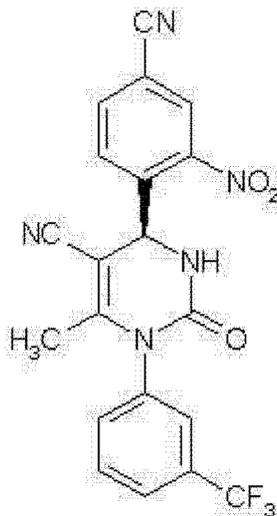
量, 57.1mmol) 中的 0.5M 溶液并且混合物然后在 RT 下搅拌 1h。然后向反应混合物中加入乙酸乙酯(250ml)。有机相先后用饱和的碳酸氢钠溶液, 水和饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤和在减压下浓缩。粗产物经过在硅胶上快速层析(流动相: 二氯甲烷 / 甲醇 20 : 1)。作为无色固体获得标题化合物(5.0g, 理论的 98%)。

[0450] MS (ESIpos): m/z (%) = 446.2 (100) $[M+H]^+$ 。

[0451] 实施例 5A

[0452] (4*R*)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0453]



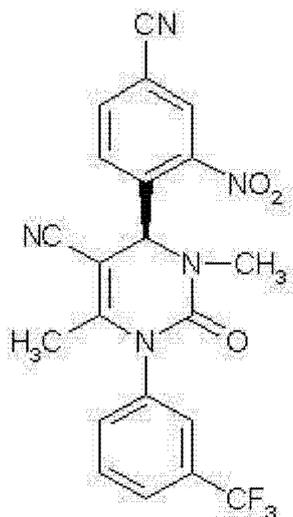
[0454] 反应在氩下进行。开始在水 THF (135ml) 中加入(4*R*)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(5.0g, 10.1mmol ;90% 纯度), 加入甲氧基羰基氨磺酰三乙基铵氢氧化物(Brugess 试剂 ;3.85g, 16.17mmol ;1.6 当量) 并且混合物然后在 RT 下搅拌 2h。然后向反应混合物中加入乙酸乙酯(300ml)。有机相先后用水洗涤两次和饱和的氯化钠溶液洗涤一次, 通过硫酸钠干燥, 过滤和在减压下浓缩。粗产物由环己烷 / 乙酸乙酯再结晶。获得的结晶在高度真空下干燥。作为无色固体获得标题化合物(2.8g, 理论的 65%)。

[0455] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.80 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 7.75-8.25 (m, 6H), 8.35 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H)。

[0456] 实施例 6A

[0457] (4*R*)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0458]



[0459] 反应在氩下进行。开始在无水 THF (500ml) 中加入 (4*R*)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈 (5.0g, 11.7mmol), 并且在 -78°C 下加入六甲基二硅基氨基锂 (LiHMDS) 在 THF (13.5ml, 13.5mmol; 1.15 当量) 中的 1M 溶液。搅拌 30min 后, 加入在 THF 中的碘甲烷 (8.30g, 58.5mmol; 5 当量) 并且混合物搅拌 16h 同时慢慢从 -78°C 暖到 RT。反应混合物然后在减压下浓缩, 并且首先加入 1N 盐酸 (14.0ml) 和然后 MTBE (500ml)。有机相先后用水 (2×), 饱和的碳酸氢钠溶液, 饱和的氯化铵溶液和饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩。作为固体获得标题化合物 (4.3g, 理论的 83%)。

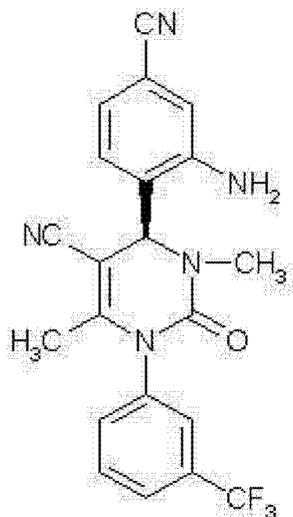
[0460] LC-MS (方法 4): $R_t = 1.28$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 442.2 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 440.2 (50) $[M-H]^-$

[0461] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 7.75-8.25 (m, 5H), 8.35 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H)。

[0462] 实施例 7A

[0463] (4*R*)-4-(2-氨基-4-氰基苯基)-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0464]



[0465] 在氩下, (4*R*)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲

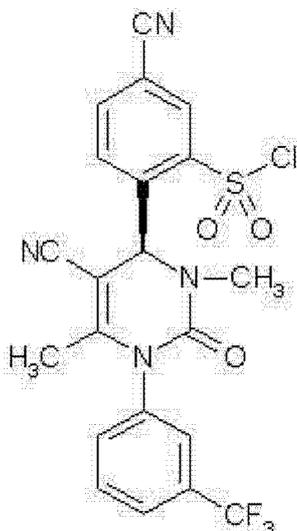
基) 苯基]-1, 2, 3, 4-四氢嘧啶-5-腈(6.0g, 11.3mmol)溶于甲醇(420ml)。然后加入 10% 在活性碳上的钯(5.5g), 并且混合物在 RT 和常压下氢化 5.5h(严格通过 HPLC 监控)。反应混合物然后通过硅藻土过滤并且滤渣用甲醇(1000ml)洗涤。浓缩滤液并且粗产物经过在硅胶上快速层析(流动相: 乙酸乙酯/环己烷 2:1)。作为固体获得标题化合物(2.28g, 理论的 40%)。

[0466] LC-MS (方法8): $R_t = 1.06$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 412.3 (80) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 410.3 (100) $[M-H]^-$ 。

[0467] 实施例 8A

[0468] 5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]苯磺酰氯

[0469]



[0470] 在氩下, 在 -10°C 下, 开始在乙酸/浓盐酸/水(总计 50ml)的 2:1:1 混合物中加入(4R)-4-(2-氨基-4-氰基苯基)-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(2.1g, 5.1mmol)。慢慢滴加亚硝酸钠(371mg, 5.38mmol)在水(2ml)中的溶液, 并且混合物在 -10°C 至 -5°C 下搅拌 40min。然后向预冷却至 -10°C 并且用二氧化硫饱和的 45ml 氯化亚铜(I)(101.4mg, 1.0mmol)在冰醋酸(44ml)中的悬浮液中加入该溶液。混合物在 0°C 下搅拌大约 30min 和然后在 $+15^{\circ}\text{C}$ 下 1h (反应通过 HPLC 和 LC-MS 监控)。反应混合物然后再一次冷却至 0°C 和然后用移液管吸取到大约 300ml 冰冻水中。滤掉沉淀并且在乙酸乙酯(150ml)中吸收。溶液用饱和的氯化钠溶液洗涤两次, 通过硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩。作为固体获得标题化合物(2.13g, 理论的 77%, 92% 纯度), 其没有进一步提纯地用于随后的反应。

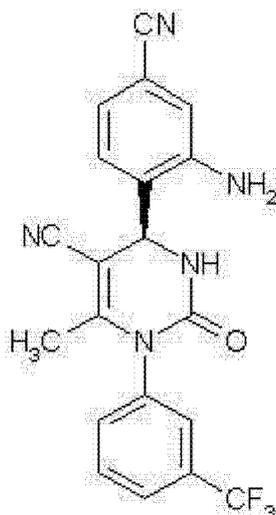
[0471] LC-MS (Method 方法4): $R_t = 1.37$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 495.1 (100) $[M+H]^+$

[0472] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.75-8.00 (m, 6H), 8.10 (s, 1H)。

[0473] 实施例 9A

[0474] (4R)-4-(2-氨基-4-氰基苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0475]



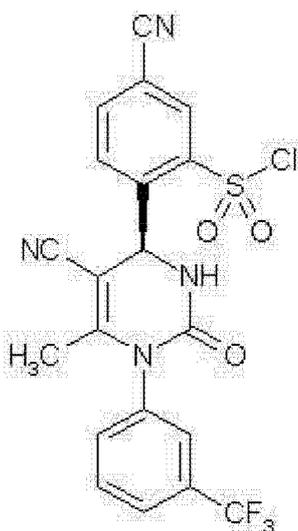
[0476] 在氩下, (4*R*)-4-(4-氰基-2-硝苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(39.5g, 92.4mmol)溶于乙醇(1975ml)。然后加入10%在活性碳上的钯(19.8g), 并且混合物在RT和常压下氢化2h(严格通过TLC监控)。反应混合物然后通过硅藻土过滤。浓缩滤液并且所得粗产物在硅胶上经过快速层析(流动相: 乙酸乙酯/环己烷2:1)。作为固体获得标题化合物(25.5g, 理论的68%)。

[0477] LC-MS (方法10): $R_t = 2.21$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 398.2 (100) $[M+H]^+$ 。

[0478] 实施例 10A

[0479] 5-氰基-2-((4*S*)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基)苯磺酰氯

[0480]



[0481] 在氩下, 在 -10°C 下, 开始在乙酸/浓盐酸/水的2:1:1混合物(总计50ml)中加入(4*R*)-4-(2-氨基-4-氰基苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(3.0g, 7.55mmol)。加入亚硝酸钠(547mg, 7.93mmol)在水(6ml)中的溶液, 并且混合物在 -10°C 下搅拌15min。然后向预冷却至 -10°C 并用二氧化硫饱和的氯化亚铜(I)(75mg, 755 μmol ; 0.1当量)在冰醋酸(60ml)中悬浮液中加入该溶液。反应在 -10°C 下(内

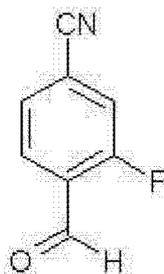
部温度)搅拌 60min 和然后慢慢地,经过 3h,暖至 +15°C(反应通过 HPLC 和 LC-MS 监控)。反应混合物然后再一次冷却至 0°C,和然后用移液管吸取到大约 300 ml 冰冻水中。含水相重复用 MTBE 提取。合并的有机相用饱和的氯化钠溶液洗涤两次,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。作为固体获得标题化合物(1.67g,根据 LC-MS73% 纯度,理论的 32%)并没有进一步提纯地用于随后的反应。

[0482] LC-MS (方法6): $R_t = 2.52$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 481.0 (100) $[M+H]^+$ 。

[0483] 实施例 11A

[0484] 3- 氟 -4- 甲酰苯基氰

[0485]



[0486] 反应在氩下进行。3- 氟 -4- 甲基苯基腈 (121g, 895mmol) 和 N, N- 二甲基甲酰胺 - 二甲基乙缩醛 (245g, 2.06mol) 溶于 DMF (1.8 升) 并在回流下搅拌过夜。烧瓶的内容物然后倒入水 (2 升) 中,混合物用乙酸乙酯提取两次并且合并的有机相用饱和的氯化钠溶液洗涤。有机相浓缩并且残余物再溶于 THF/ 水 (1:1, 2.7 升)。加入高碘酸钠 (503g, 2.35mol), 并且混合物在室温下搅拌一小时。然后除去沉淀,滤液回收和多次用乙酸乙酯提取。合并的有机相用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤一次和用饱和的氯化钠溶液洗涤一次,干燥并且浓缩以产生油。该油通过在硅胶上柱层析提纯(流动相:石油醚 / 二氯甲烷 6:4, 然后 4:6, 最后纯的二氯甲烷)。产物级分浓缩。这产生 28.0g (理论的 20%) 作为白色结晶固体的目标化合物。

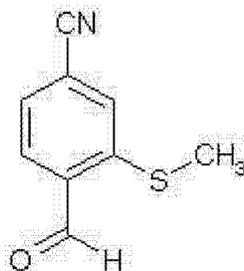
[0487] GC-MS (方法1): $R_t = 3.63$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 149.0 (48) $[M]^+$, 150.0 (5) $[M+H]^+$

[0488] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.89$ (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 10.24 (s, 1H)。

[0489] 实施例 12A

[0490] 4- 甲酰基 -3- (甲硫基) 苯基氰

[0491]



[0492] 3- 氟 -4- 甲酰苯基腈 (2.00g, 13.4mmol) 溶于 DMSO (27ml), 并且伴随冰浴冷却加入甲硫醇钠 (1.50g, 21.5mmol)。混合物再搅拌 45min 和然后用水 (100ml) 稀释。抽吸滤掉这里产生的沉淀产物,用水洗涤和在减压下干燥。这产生 1.36g (理论的 51%) 作为黄色结

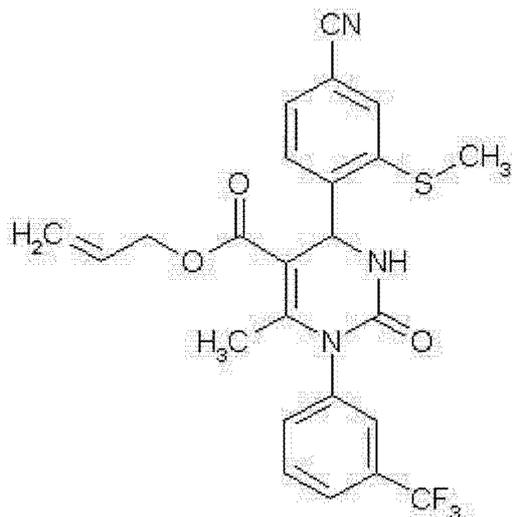
晶固体的目标化合物。

[0493] GC-MS (方法1): $R_t = 5.90$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 177.0 (100) $[M]^+$, 178.0 (11) $[M+H]^+$ 。

[0494] 实施例 13A

[0495] (消旋)-4-[4-氰基-2-(甲硫基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸烯丙酯

[0496]



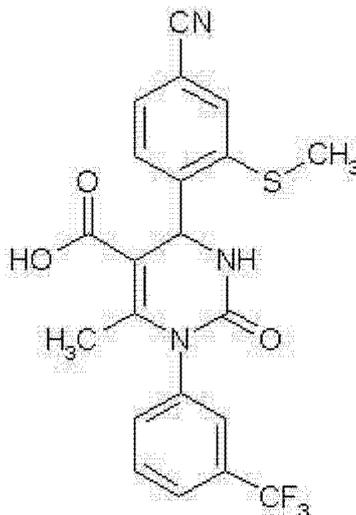
[0497] 反应在氩下进行。磷酸三乙酯(1.46g, 8.04mmol)和五氧化二磷(761mg, 5.36mmol)在50℃下搅拌过夜。混合物然后用MTBE(27ml)稀释,并且加入4-甲酰基-3-(甲硫基)苯基氰(1.18g, 6.70mmol), 1-[3-(三氟甲基)苯基]脒(1.37g, 6.70mmol)和乙酰乙酸烯丙酯(1.43g, 10.1mmol)。混合物在回流下搅拌过夜。为了后处理,在减压下除去溶剂并且残余物悬浮在乙醚中和然后抽吸滤掉。这产生978mg(理论的19%)标题化合物。

[0498] LC-MS (方法4): $R_t = 1.37$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 488.3 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 486.2 (65) $[M-H]^-$ 。

[0499] 实施例 14A

[0500] (消旋)-4-[4-氰基-2-(甲硫基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[0501]



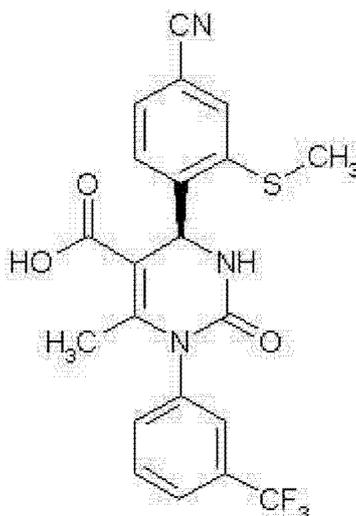
[0502] (消旋)-4-[4-氰基-2-(甲硫基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸烯丙酯(750mg, 1.54mmol)溶于THF(10ml),并且加入吗啉(201 mg, 2.308mmol)。反应溶液用氩饱和(氩通过该溶液 30min)。然后加入四(三苯基磷)钼(0)(7.47mg, 0.006mmol),并且混合物在RT下搅拌过夜。因为HPLC控制显示仅少的转化率,加入更多四(三苯基磷)钼(0)(7.47mg, 0.006mmol)并且混合物在RT下进一步搅拌3h。烧瓶的内容物然后通过硅藻土过滤并且残余物用THF洗涤。在减压下浓缩滤液并且残余物由乙醚(15ml)再结晶。抽吸滤掉该结晶并且在高度真空下干燥。这产生663mg(理论的96%)目标化合物。

[0503] LC-MS (Method 方法4): $R_t = 1.10$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 448.0 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 446.3 (100) $[M-H]^-$ 。

[0504] 实施例 15A

[0505] (4S)-4-[4-氰基-2-(甲硫基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[0506]



[0507] (消旋)-4-[4-氰基-2-(甲硫基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(663mg, 1.48mmol)通过制备的HPLC色谱在手性相上分离成对映异构体[柱:基于选择剂聚(*N*-2-甲丙烯酰基-D-亮氨酸-二环丙基甲酰胺)的

手性硅胶相;柱尺寸:670mm × 40mm;样品制备:样品溶于20ml 甲醇/乙酸乙酯1:3;注射体积:15ml;梯度洗脱:乙酸乙酯(100%) → 甲醇(100%);流速:80ml/min;温度:25°C;检测:260nm]。这产生279mg (理论的84%,96%ee) 作为无色无定形固体的4S对映异构体。

[0508] HPLC (方法2): $R_t = 4.15 \text{ min}$

[0509] MS (DCI / NH_3): $m/z = 448.1 \text{ [M+H]}^+$

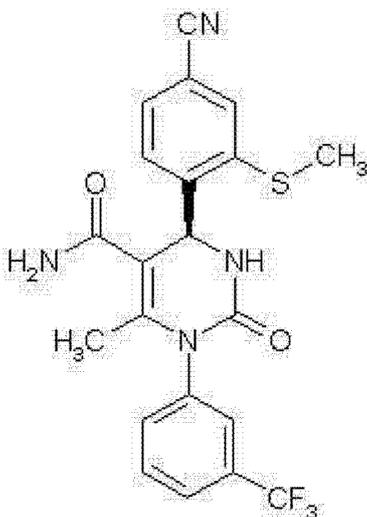
[0510] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.07 \text{ (s, 3H)}$, 2.57 (s, 3H) , 5.80 (d, 1H) , $7.62\text{--}7.83 \text{ (m, 7H)}$, 8.02 (d, 1H)

[0511] 旋光度: $[\alpha]_{\text{Na}}^{20} = +14.0^\circ$ (in DMF 在 DMF 中 $c = 0.210$)。

[0512] 实施例 16A

[0513] (4S)-4-[4-氰基-2-(甲硫基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

[0514]



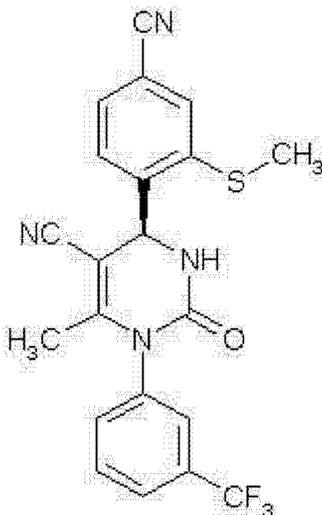
[0515] 反应在氩下进行。(4S)-4-[4-氰基-2-(甲硫基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(240mg,0.536mmol)溶于THF(5ml),并且加入PyBOP(419mg,0.805mmol)和三乙胺(380mg,3.76mmol)。短暂搅拌后混合物冷却至0°C,并且加入氯化铵(143mg,2.68mmol)。反应混合物在RT下搅拌过夜并且然后向1N盐酸中加入烧瓶的内容物。混合物用乙酸乙酯提取两次,并且合并的有机相用1N盐酸和用饱和的氯化钠溶液洗涤,干燥并且浓缩。残余物通过制备HPLC提纯。这产生161mg(理论的67%)标题化合物。

[0516] LC-MS (方法4): $R_t = 0.99 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z (\%) = 447.1 (100) \text{ [M+H]}^+$; MS (ESIneg): $m/z (\%) = 445.3 (100) \text{ [M-H]}^-$ 。

[0517] 实施例 17A

[0518] (4S)-4-[4-氰基-2-(甲硫基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0519]



[0520] 反应在氩下进行。(4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲硫基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(95.0mg,0.213mmol)溶于THF(4ml),并且加入甲氧基羰基氨磺酰三乙铵氢氧化物(Burgess试剂;101mg,0.426mmol)。在室温下搅拌30min后,HPLC控制显示完全转化。混合物用乙酸乙酯(4ml)稀释,并且加入水(1ml)。混合物然后通过Merck Extrelut® NT3柱并且滤液通过制备HPLC提纯。产物级分的浓缩,产生96.0mg(定量)标题化合物。

[0521] HPLC(方法3): $R_t = 4.61 \text{ min}$

[0522] MS(DCI / NH_3): $m/z = 429.1 [M+H]^+$, $446.1 [M+NH_4]^+$

[0523] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.80 \text{ (s, 3H)}$, 2.61 (s, 3H) , 5.76 (s, 1H) , $7.67\text{--}7.89 \text{ (m, 7H)}$, 8.28 (s, 1H) 。

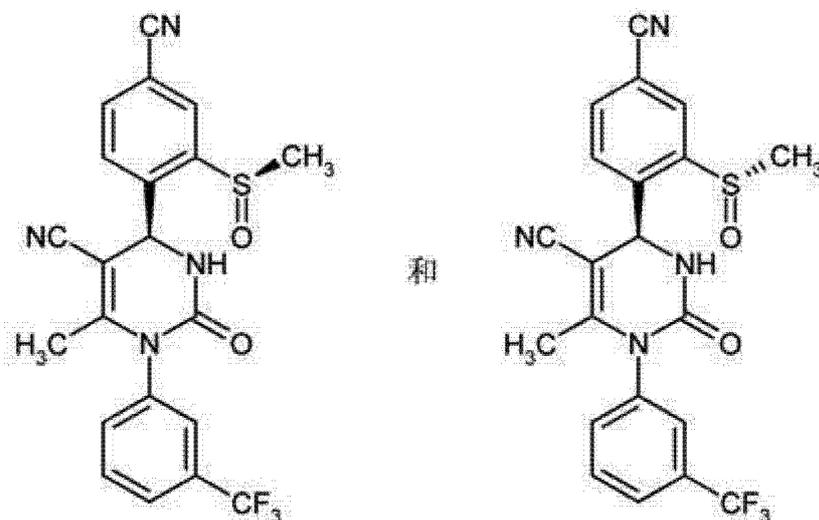
[0524] 实施例18A

[0525] (*R_s*, *4S*)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0526] 和

[0527] (*S_s*, *4S*)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(非对映异构体混合物)

[0528]



[0529] 方法 A:

[0530] (4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲硫基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(55mg, 0.13mmol)溶于乙醇(5.5ml),并且加入甲基三氧化铈(3.20mg, 0.013mmol)和过氧化氢(16.0mg, 0.14mmol)。反应混合物在 RT 下搅拌 60min 和然后在减压下浓缩,并且残余物通过制备 HPLC 提纯。这产生 27mg (理论的 47%) 作为非对映异构体混合物的目标化合物。

[0531] LC-MS (方法4): $R_t = 1.05$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 445.0 (100) $[M+H]^+$ 。

[0532] 方法 B:

[0533] 开始在甲醇/水(4.4:1, ~40ml)中加入(4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲硫基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(2.00g, 4.67mmol),加入高碘酸钠(1.90g, 8.87mmol; 1.9当量)并且混合物在 30°C 下搅拌 16h。然后加入更多高碘酸钠(0.45g, 2.10mmol; 0.45当量),并且反应在 50°C 下再搅拌 4h (通过 HPLC 监控)。然后向饱和的碳酸氢钠水溶液(~200ml)中加入反应混合物并且用乙酸乙酯(4 × 50ml)提取。合并的有机相通过硫酸钠干燥,过滤和在减压下浓缩。粗产物在硅胶上快速层析(梯度环己烷→乙酸乙酯)。作为非对映异构体混合物获得以无色固体的形式的目标化合物(2.18g, 定量)。

[0534] LC-MS (方法9): $R_t = 1.98$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 402.0 (100), 445.0 (60) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 400.1 (100), 443.1 (40) $[M-H]^-$

[0535] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.85$ (2 s, 3H), 2.85 (2 s, 3H), 5.75 (2 s, 1H), 7.70-8.50 (m, 8H)。

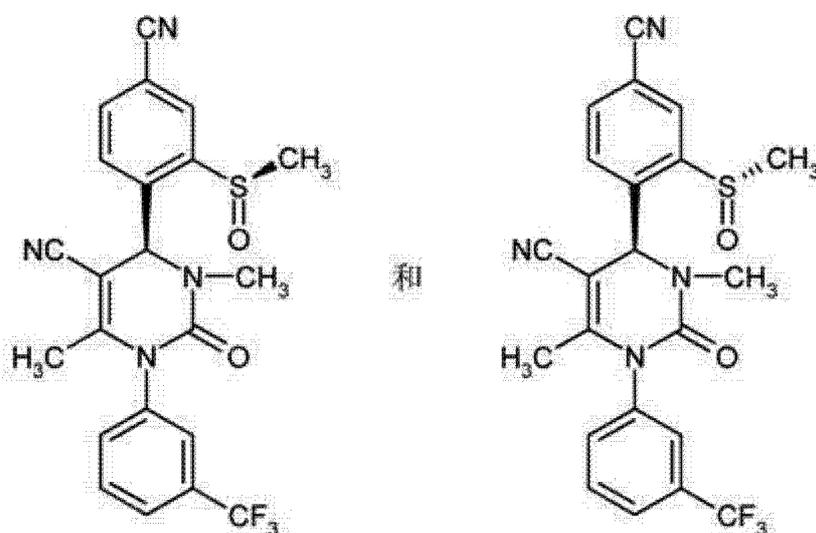
[0536] 实施例 19A

[0537] (*R_s*, 4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0538] 和

[0539] (*S_s*, 4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(非对映异构体混合物)

[0540]



[0541] 反应在氩下进行。开始在水 THF (12ml) 中加入 (*R_s*, 4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲

基亚磺酰)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈和(*S_s*, 4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(535mg, 1.2mmol)的非对映异构体混合物,并且在-78°C下加入六甲基二硅基氨基锂(LiHMDS)在THF(1.45ml;1.2当量)中的1M溶液。在-78°C下搅拌20min后,加入碘代甲烷(854mg;5当量)并且混合物伴随逐渐从-78°C到RT加温搅拌16h。反应混合物然后在减压下浓缩,加入饱和的氯化铵溶液(50ml)并且混合物然后用乙酸乙酯(3×30ml)提取。合并的有机相通过固体硫酸钠干燥,过滤和在减压下浓缩并且残余物通过制备HPLC提纯(柱:Gromsil C-18 10μm;流动相:乙腈/水+0.1% TFA 10:90→90:10)。这产生作为固体的标题化合物(488mg,理论的88%)。

[0542] LC-MS (方法6): $R_t = 2.12$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 459.0 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 456.9 (100) $[M-H]^-$

[0543] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.80$ (2 s, 3H), 2.65 (2 s, 3H), 2.90 (2 s, 3H), 5.80 (2 s, 1H), 7.70-8.20 (m, 6H), 8.45 (2 s, 1H)。

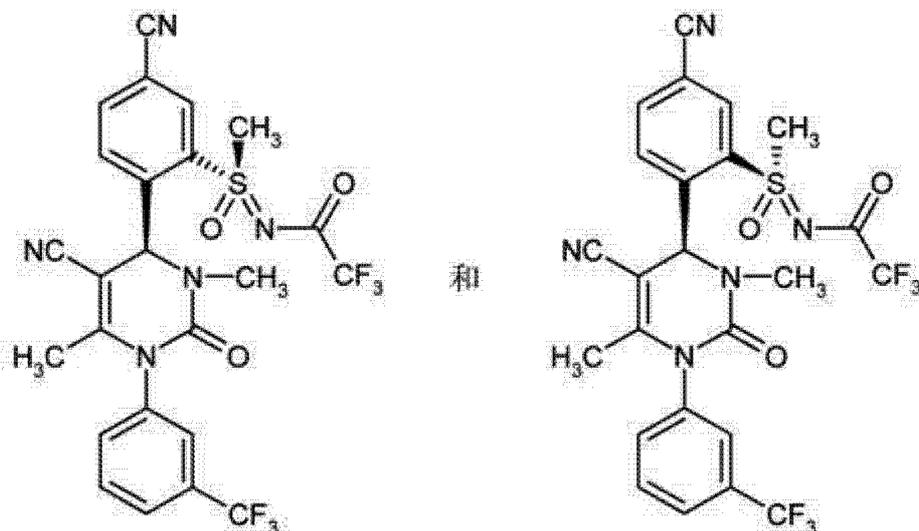
[0544] 实施例 20A

[0545] (*R_s*)-*N*-[(5-氰基-2-[(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]苯基)(甲基)氧- λ^6 -硫叉基(sulfanyliden)]-2,2,2-三氟乙酰胺

[0546] 和

[0547] (*S_s*)-*N*-[(5-氰基-2-[(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]苯基)(甲基)氧- λ^6 -硫叉基(sulfanyliden)]-2,2,2-三氟乙酰胺(非对映异构体混合物)

[0548]



[0549] 反应在氩下进行。开始在二氯甲烷(10ml)中加入(*R_s*, 4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈和(*S_s*, 4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(488mg, 1.1mmol)的非对映异构体混合物,并且依次加入2,2,2-三氟乙酰胺(241mg, 2.13mmol;2.0当量),氧化镁(172mg, 4.26mmol;4.0当量),醋酸铯(II)二聚物(24mg, 53μmol;0.05当量)和(二乙酰氧基碘)苯(514mg, 1.60mmol;1.5当

量)。混合物在室温下搅拌 16h。然后加入更多 2, 2, 2- 三氟乙酰胺 (120mg, 1.06mmol ;1.0 当量), 氧化镁 (86mg, 2.13mmol ;2.0 当量), 醋酸铈(II) 盐二聚物 (12mg, 27 μ mol ;0.025 当量) 和 (二乙酰氧基碘) 苯 (257mg, 798 μ mol ;0.75 当量), 并且混合物在室温下再搅拌 24h。反应混合物然后通过硅藻土过滤, 滤液在减压下浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (柱: Gromsil C-18 10 μ m; 流动相: 乙腈 / 水 +0.1% TFA 10 :90 \rightarrow 80 :20)。这产生作为非对映异构体混合物以固体形式的标题化合物 (160mg, 理论的 25%)。

[0550] LC-MS (方法4): $R_t = 1.35$ min and 1.37 min; MS (ESIpos): m/z (%) = 570.1 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 567.9 (100) $[M-H]^-$ 。

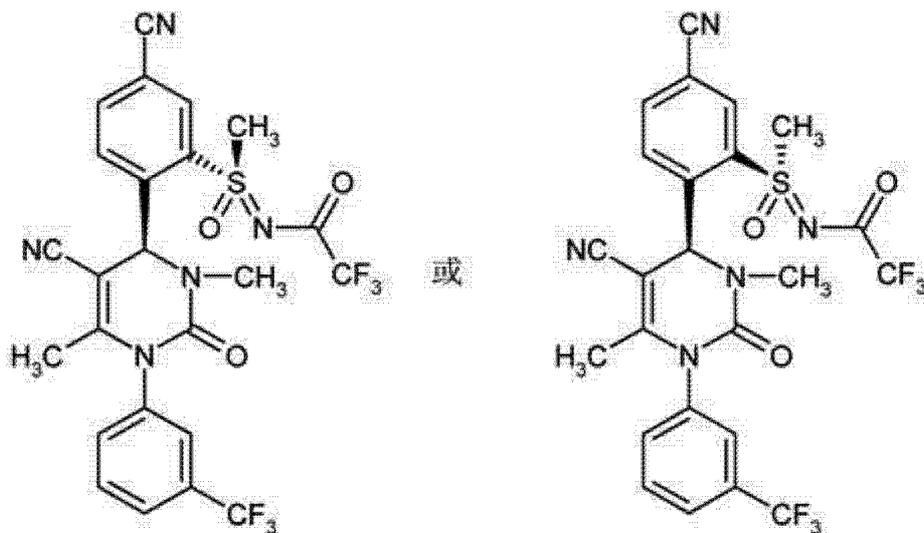
[0551] 实施例 21A

[0552] (R_S)-*N*-[(5- 氰基 -2- { (4*S*)-5- 氰基 -3,6- 二甲基 -2- 氧代 -1-[3- (三氟甲基) 苯基]-1,2,3,4- 四氢嘧啶 -4- 基 } 苯基) (甲基) 氧 - λ^6 - 硫叉基]-2,2,2- 三氟乙酰胺

[0553] 或者

[0554] (S_S)-*N*-[(5- 氰基 -2- { (4*S*)-5- 氰基 -3,6- 二甲基 -2- 氧代 -1-[3- (三氟甲基) 苯基]-1,2,3,4- 四氢嘧啶 -4- 基 } 苯基) (甲基) 氧 - λ^6 - 硫叉基]-2,2,2- 三氟乙酰胺 (非对映异构体 1)

[0555]



[0556] (R_S)-*N*-[(5- 氰基 -2- { (4*S*)-5- 氰基 -3,6- 二甲基 -2- 氧代 -1-[3- (三氟甲基) 苯基]-1,2,3,4- 四氢嘧啶 -4- 基 } 苯基) (甲基) 氧 - λ^6 - 硫叉基]-2,2,2- 三氟乙酰胺和 (S_S)-*N*-[(5- 氰基 -2- { (4*S*)-5- 氰基 -3,6- 二甲基 -2- 氧代 -1-[3- (三氟甲基) 苯基]-1,2,3,4- 四氢嘧啶 -4- 基 } 苯基) (甲基) 氧 - λ^6 - 硫叉基]-2,2,2- 三氟乙酰胺 (160mg) 的非对映异构体混合物通过在硅胶上快速层析分离 (流动相梯度环己烷 \rightarrow 环己烷 / 乙酸乙酯 45 :55)。作为较早洗脱级分获得非对映异构体 1 (产率 :52mg)。

[0557] LC-MS (方法4): $R_t = 1.38$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 570.1 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 568.3 (100) $[M-H]^-$ 。

[0558] 实施例 22A

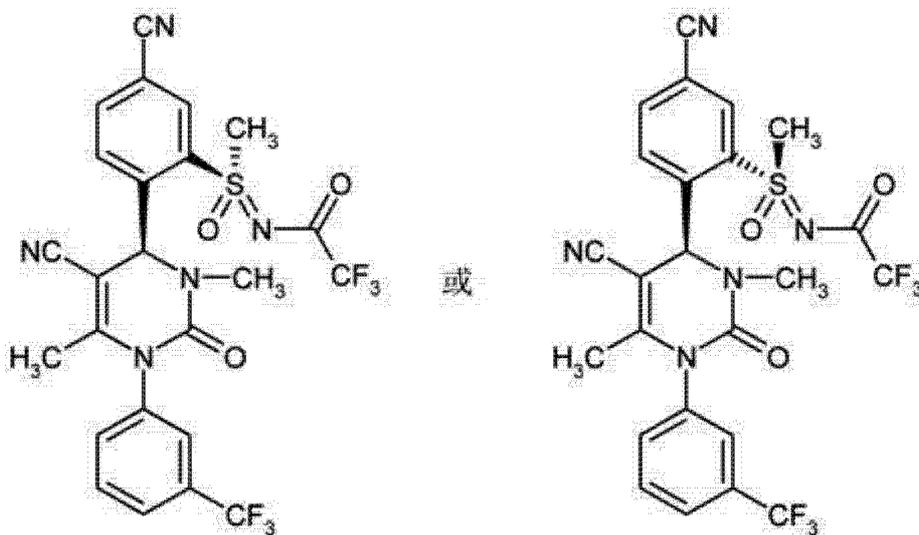
[0559] (S_S)-*N*-[(5- 氰基 -2- { (4*S*)-5- 氰基 -3,6- 二甲基 -2- 氧代 -1-[3- (三氟甲基) 苯基]-1,2,3,4- 四氢嘧啶 -4- 基 } 苯基) (甲基) 氧 - λ^6 - 硫叉基]-2,2,2- 三氟乙酰胺

胺

[0560] 或者

[0561] (R_S)-*N*-[(5-氰基-2-{(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}苯基)(甲基)氧- λ^6 -硫叉基]-2,2,2-三氟乙酰胺(非对映异构体 2)

[0562]



[0563] (R_S)-*N*-[(5-氰基-2-{(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}苯基)(甲基)氧- λ^6 -硫叉基]-2,2,2-三氟乙酰胺和(S_S)-*N*-[(5-氰基-2-{(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}苯基)(甲基)氧- λ^6 -硫叉基]-2,2,2-三氟乙酰胺(160mg)的非对映异构体混合物通过在硅胶上快速层析分离(流动相梯度环己烷→环己烷/乙酸乙酯 45:55)。作为较后洗脱级分获得非对映异构体 2 (产率:68mg)。

[0564] LC-MS (方法4): $R_t = 1.35$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 570.1 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 568.4 (100) $[M-H]^-$ 。

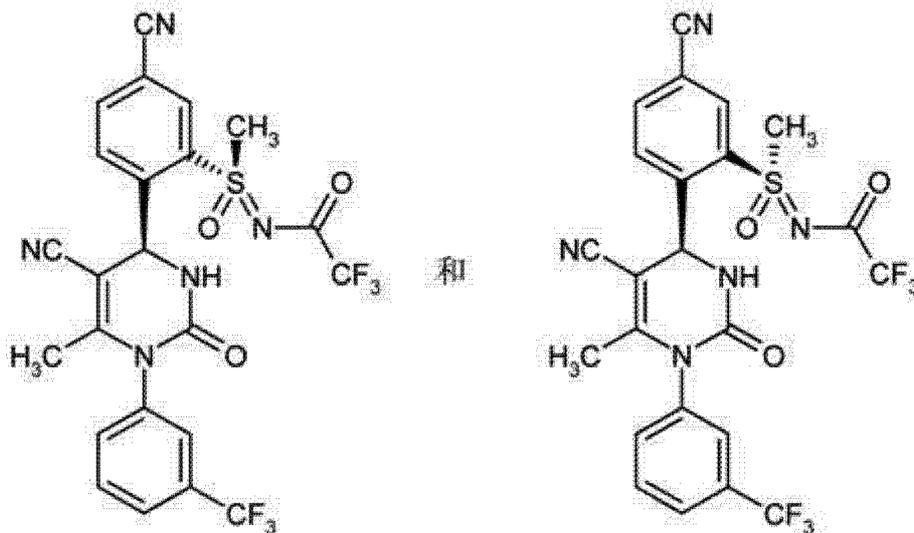
[0565] 实施例 23A

[0566] (R_S)-*N*-[(5-氰基-2-{(4*S*)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}苯基)(甲基)氧- λ^6 -硫叉基]-2,2,2-三氟乙酰胺

[0567] 和

[0568] (S_S)-*N*-[(5-氰基-2-{(4*S*)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}苯基)(甲基)氧- λ^6 -硫叉基]-2,2,2-三氟乙酰胺(非对映异构体混合物)

[0569]



[0570] 反应在氩下进行。开始在二氯甲烷(13.5ml)中加入($R_S, 4S$)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈和($S_S, 4S$)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(600mg, 1.35mmol)的非对映异构体混合物,并且依次加入2,2,2-三氟乙酰胺(305mg, 2.7mmol; 2.0当量),氧化镁(217mg, 5.4mmol; 4.0当量),醋酸铯(II)二聚物(29.8mg, 68 μ mol; 0.05当量)和(二乙酰氧基碘)苯(652mg, 2.03mmol; 1.5当量)。混合物在室温下搅拌16h。然后加入更多2,2,2-三氟乙酰胺(152.6mg, 1.35mmol; 1.0当量),氧化镁(109mg, 2.7mmol; 2.0当量),醋酸铯(II)二聚物(15mg, 34 μ mol; 0.025当量)和(二乙酰氧基碘)苯(326mg, 1013 μ mol; 0.75当量)并且混合物在室温下再搅拌3h。反应混合物然后通过硅藻土过滤,滤液在减压下浓缩并且残余物在硅胶上快速层析(梯度环己烷 \rightarrow 乙酸乙酯)。这产生作为非对映异构体混合物以固体形式的标题化合物(485mg, 理论的65%)。

[0571] LC-MS (方法4): $R_t = 1.28$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 556.0 (100) $[M+H]^+$

[0572] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.85$ (2 s, 3H), 4.00 (2 s, 3H), 6.50 (2 s, 1H), 7.70-8.55 (m, 8H)。

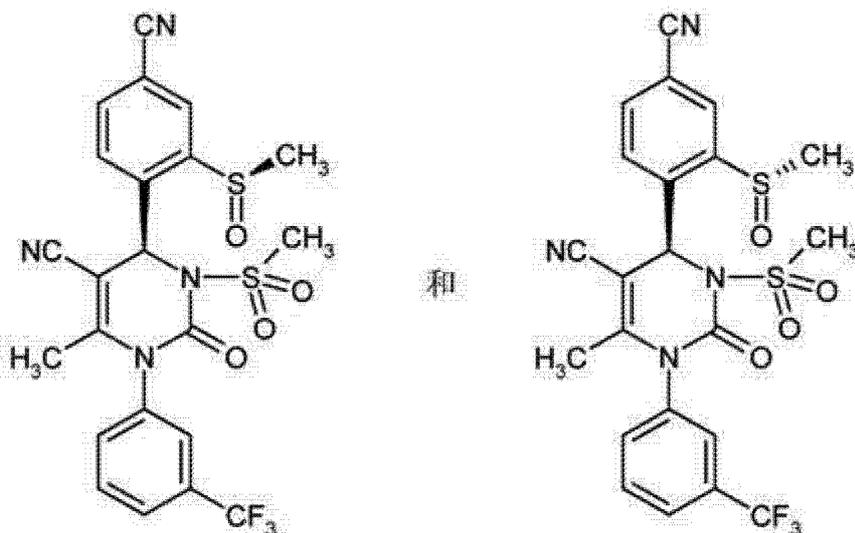
[0573] 实施例 24A

[0574] ($R_S, 4S$)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-6-甲基-3-(甲磺酰)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0575] 和

[0576] ($S_S, 4S$)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-6-甲基-3-(甲磺酰)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(非对映异构体混合物)

[0577]



[0578] 反应在氩下进行。开始在 THF (10ml) 中加入 (*R*_s, 4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈和 (*S*_s, 4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(444.4mg, 1000 μmol) 的非对映异构体混合物, 并且在 0°C 下加入氢氧化钠(在矿物油中 60%; 56mg, 1400 μmol)。混合物暖至 RT 并搅拌 20min。然后慢慢滴加甲烷磺酰氯(160.4 mg, 1400 μmol; 1.4 当量)在 THF 中(5ml)的溶液。16h 的反应时间后, 加入更多甲烷磺酰氯(54mg, 467 μmol; 0.47 当量)并且混合物在 RT 下再搅拌 60min。加入饱和的氯化铵溶液(50ml), 并且反应混合物然后用乙酸乙酯(3 × 30ml)提取。合并的有机相通过固体硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗产物通过制备 HPLC 提纯(柱: Gromsil C-18 10 μm; 流动相: 乙腈/水 + 0.1% TFA 10:90 → 80:20)。这产生作为无色固体的标题化合物(245mg, 理论的 47%)。

[0579] LC-MS (方法6): *R*_t = 2.20 min; MS (ESIpos): *m/z* (%) = 522.9 (100) [M+H]⁺; MS (ESIneg): *m/z* (%) = 440.9 (100), 520.9 (100) [M-H]⁻

[0580] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.80 (2 s, 3H), 2.90 (2 s, 3H), ~3.40 (2 s, 3H), 6.40 (2 s, 1H), 7.75-8.20 (m, 6H), 8.50 (2 s, 1H)。

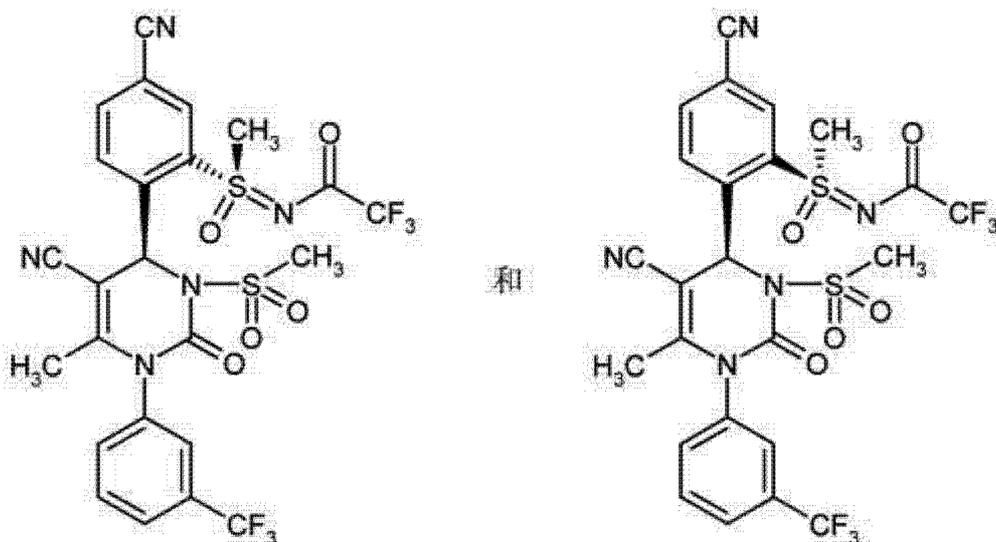
[0581] 实施例 25A

[0582] (*R*_s)-*N*-[(5-氰基-2-[(4*S*)-5-氰基-6-甲基-3-(甲磺酰)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]苯基)(甲基)氧-λ⁶-硫叉基]-2,2,2-三氟乙酰胺

[0583] 和

[0584] (*S*_s)-*N*-[(5-氰基-2-[(4*S*)-5-氰基-6-甲基-3-(甲磺酰)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]苯基)(甲基)氧-λ⁶-硫叉基]-2,2,2-三氟乙酰胺(非对映异构体混合物)

[0585]



[0586] 反应在氩下进行。开始在二氯甲烷(3ml)中加入(*R_S*, 4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-6-甲基-3-(甲磺酰)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈和(*S_S*, 4*S*)-4-[4-氰基-2-(甲基亚磺酰)苯基]-6-甲基-3-(甲磺酰)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(160mg, 0.306mmol)的非对映异构体混合物,并且依次加入2,2,2-三氟乙酰胺(69mg, 0.612mmol; 2.0当量),氧化镁(49.4mg, 1.225mmol; 4.0当量),醋酸铯(II)二聚物(6.8mg, 15 μmol; 0.05当量)和(二乙酰氧基碘)苯(147.9mg, 0.459mmol; 1.5当量)。混合物在室温下搅拌16h。然后加入更多2,2,2-三氟乙酰胺(34.6mg, 0.306mmol; 1.0当量),氧化镁(24.7mg, 0.612mmol; 2.0当量),醋酸铯(II)二聚物(3.4mg, 8 μmol; 0.025当量)和(二乙酰氧基碘)苯(74mg, 230 μmol; 0.75当量),并且混合物在室温下再搅拌24h。反应混合物然后通过硅藻土过滤,滤液在减压下浓缩并且残余物在硅胶上快速层析(梯度环己烷→环己烷/乙酸乙酯1:2→乙酸乙酯)。这产生作为非对映异构体混合物以固体形式的标题化合物(25mg, 理论的8%, 61%纯度)。产物没有进一步后处理地用于随后的反应。

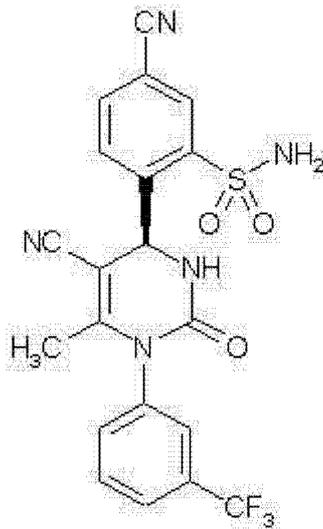
[0587] LC-MS (方法5): $R_t = 2.27$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 634.1 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 632.1 (100) $[M-H]^-$ 。

[0588] 实施例实施方案:

[0589] 实施例 1

[0590] 5-氰基-2-[(4*S*)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]苯磺酰胺

[0591]



[0592] 在室温下,向 5-氰基-2-((4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基)苯磺酰氯(3.10g,含量 20%,1.29mmol)中加入氨在二噁烷中的 0.5M 溶液(25.79ml,12.9mmol;10 当量)和三乙胺(130mg,1.3mmol;1 当量),并且混合物搅拌过夜。反应混合物然后在减压下浓缩,向残余物中加入水/乙腈(~10:1)并且溶液冻干。获得的物质溶于乙腈和然后通过制备 HPLC 提纯(柱:Waters Sunfire C18,5 μ m;柱尺寸:250mm \times 20mm;检测:240nm;温度:28 $^{\circ}$ C;流速:25ml/min;注射体积:500 μ l;流动相:乙腈/0.2%三氟乙酸 45:55)。作为固体获得标题化合物(0.155g,理论的 26%)。

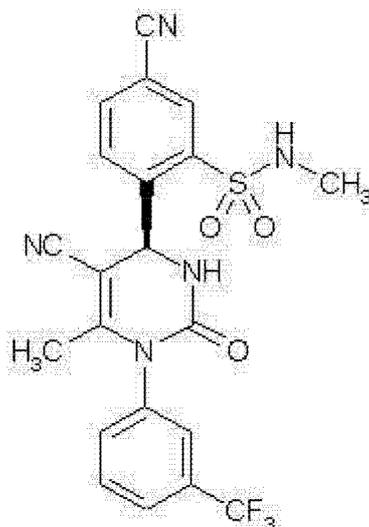
[0593] LC-MS (方法4): $R_t = 1.10$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 462.0 (100) $[M+H]^+$

[0594] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.85$ (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 7.73–7.90 (m, 6H), 7.99 (d, 1H), 8.20–8.30 (m, 3H)。

[0595] 实施例 2

[0596] 5-氰基-2-((4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基)-N-甲基苯磺酰胺

[0597]



[0598] 5-氰基-2-((4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基)苯磺酰氯(40mg,83 μ mol)溶于 THF (5ml),在室温下加入甲胺在 THF 中的

2M 溶液 (208 μ l, 415 μ mol ;5 当量) 并且混合物搅拌过夜。反应混合物然后在减压下浓缩和残余物通过制备 HPLC 提纯(柱 :Gromsil C-18, 10 μ m ;流动相 :乙腈 / 水 +0.1% TFA 10 : 90 \rightarrow 90 :10)。这产生无色的无定形固体(14.3mg, 理论的 36%)。

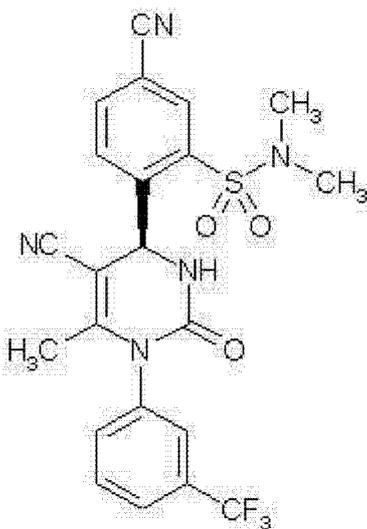
[0599] LC-MS (方法6): $R_t = 2.29$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 476.0 (100) $[M+H]^+$

[0600] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.85$ (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 7.70-8.00 (m, 5H), 8.20-8.30 (m, 4H)。

[0601] 实施例 3

[0602] 5-氰基-2-[(4*S*)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]-*N,N*-二甲基苯磺酰胺

[0603]



[0604] 5-氰基-2-[(4*S*)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]苯磺酰氯(40mg, 83 μ mol)溶于 THF (5ml), 在室温下加入二甲胺在乙醇中的 33% 浓度溶液(37 μ l, 208 μ mol ;2.5 当量)并且混合物搅拌过夜。反应混合物然后在减压下浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(柱 :Gromsil C-18, 10 μ m ;流动相 :乙腈 / 水 +0.1% TFA 10 :90 \rightarrow 90 :10)。这产生无色的无定形固体(13.8mg, 理论的 34%)。

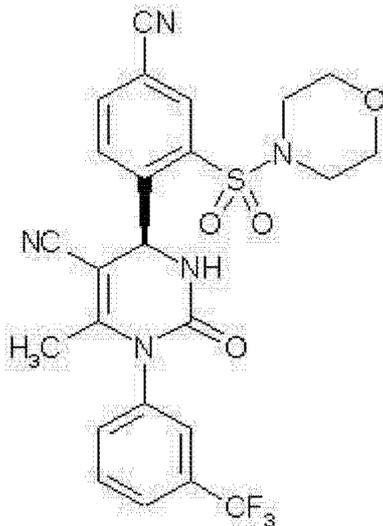
[0605] LC-MS (方法6): $R_t = 2.41$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 489.9 (100) $[M+H]^+$

[0606] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 6.20 (s, 1H), 7.70-8.00 (m, 4H), 8.25-8.40 (m, 4H)。

[0607] 实施例 4

[0608] (4*S*)-4-[4-氰基-2-(吗啉-4-基磺酰)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0609]



[0610] 在氩保护气氛下,5-氰基-2-{(4*S*)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}苯磺酰氯(20mg,42 μmol)溶于无水二氯甲烷(2.5ml),在室温下加入吗啉(7.3 μl,83 μmol;2当量)并且混合物搅拌过夜。反应混合物然后在减压下浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(柱:Gromsil C-18,10 μm;流动相:乙腈/水+0.1% TFA 10:90 → 90:10)。这产生无色的无定形固体(8.6mg,理论的 35%)。

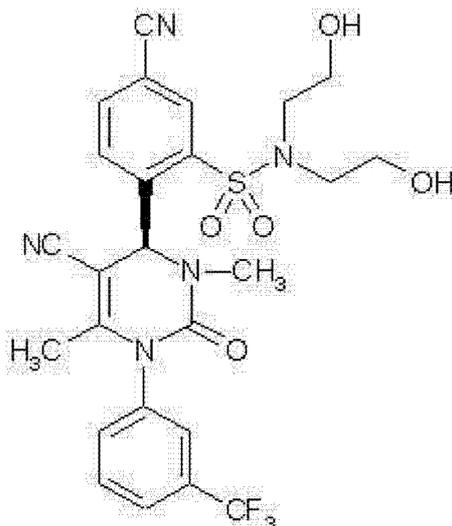
[0611] LC-MS (方法6): $R_t = 2.39$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 532.0 (100) $[M+H]^+$

[0612] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 6.20 (s, 1H), 7.70-8.00 (m, 4H), 8.25-8.40 (m, 4H)。

[0613] 实施例 5

[0614] 5-氰基-2-{(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}-*N,N*-双(2-羟乙基)苯磺酰胺

[0615]



[0616] 在氩保护气氛下,5-氰基-2-{(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}苯磺酰氯(50mg,101 μmol)溶于无水 THF(2.5ml),在室温下加入二乙醇胺(29 μl,303 μmol;3当量)和三乙胺(10.2mg,101 μmol;1当量)并且混合物搅拌过夜。反应混合物然后在减压下浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(柱:

Gromsil C-18, 10 μ m; 流动相: 乙腈 / 水 +0.1% TFA 10:90 \rightarrow 90:10)。这产生无色的无定形固体(4.9mg, 理论的 9%)。

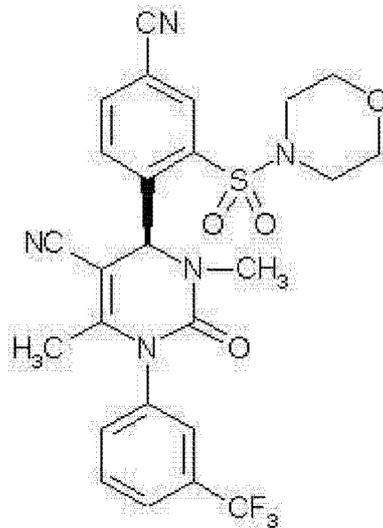
[0617] LC-MS (方法4): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 564.0 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 562.8 (100) $[M-H]^-$

[0618] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 5.00 (br. s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.70-8.00 (m, 4H), 8.25-8.40 (m, 3H)。

[0619] 实施例 6

[0620] (4*S*)-4-[4-氰基-2-(吗啉-4-基磺酰)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0621]



[0622] 在氩保护气氛下, 5-氰基-2-[(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]苯磺酰氯(50mg, 101 μ mol) 溶于无水 THF (2.5ml), 在室温下加入吗啉(26 μ l, 303 μ mol; 3 当量) 和三乙胺(10.2mg, 101 μ mol; 1 当量) 并且混合物搅拌过夜。反应混合物然后在减压下浓缩和残余物通过制备 HPLC 提纯(柱: Kromasil C-18, 5 μ m; 流动相: 乙腈 / 水 +0.1% TFA 10:90 \rightarrow 90:10)。这产生无色的无定形固体(44mg, 理论的 80%)。

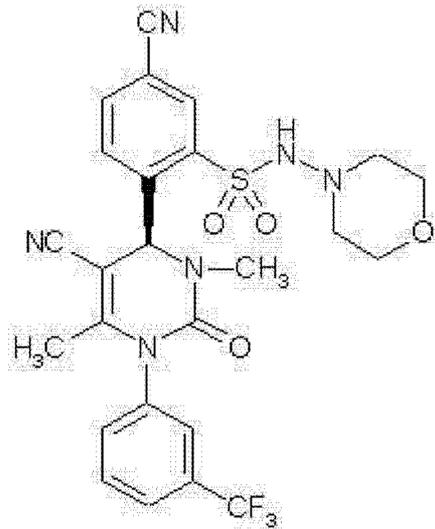
[0623] LC-MS (方法4): $R_t = 1.27$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 545.9 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 544.0 (100) $[M-H]^-$

[0624] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 6.20 (s, 1H), 7.70-8.05 (m, 4H), 8.25-8.40 (m, 3H)。

[0625] 实施例 7

[0626] 5-氰基-2-[(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]-*N*-(吗啉-4-基)苯磺酰胺

[0627]



[0628] 在氩保护气氛下,5-氰基-2-((4S)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基)苯磺酰氯(50mg,101 μmol)溶于无水THF(2.5ml),在室温下加入N-氨基吗啉(29 μl,303 μmol;3当量)和三乙胺(10.2mg,101 μmol;1当量)并且混合物搅拌过夜。反应混合物然后在减压下浓缩并且残余物通过制备HPLC提纯(柱:Kromasil C-18,5 μm;流动相:乙腈/水+0.1% TFA 10:90 → 90:10)。这产生无色的无定形固体(38mg,理论的67%)。

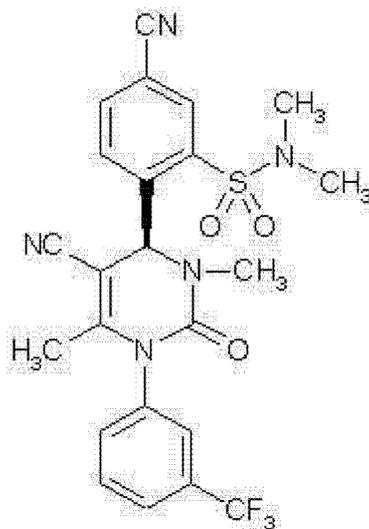
[0629] LC-MS (方法5): $R_t = 1.98$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 101.0 (100), 561.2 (15) $[M+H]^+$; MS (ESI neg): m/z (%) = 459.1 (100), 475.1 (60), 559.2 (30) $[M-H]^-$

[0630] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 3.50 (br. s, 4H), 6.50 (s, 1H), 7.70-8.00 (m, 4H), 8.10-8.40 (m, 4H)。

[0631] 实施例8

[0632] 5-氰基-2-((4S)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺

[0633]



[0634] 在氩保护气氛下,开始在水THF(4.5ml)中加入5-氰基-2-((4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺

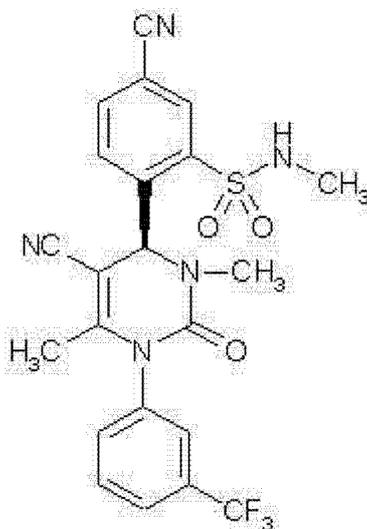
(50mg, 108 μ mol), 并且在 -78°C 下加入六甲基二硅基氨基锂(LiHMDS) 在 THF 中的 1M 溶液 (130 μ l, 130 μ mol ;1.2 当量)。搅拌 30min 后, 在 THF(1 ml) 中的碘甲烷(77mg, 542 μ mol ; 5 当量), 并且伴随逐渐从 -78°C 到 RT 加温搅拌 16h。然后加入一点乙酸, 并且反应混合物在减压下浓缩。残余物通过制备 HPLC 提纯(柱:Gromsil C-18 ;流动相:乙腈 / 水 +0.1% TFA 10 :90 \rightarrow 90 :10)。这产生无色的无定形固体(7.6mg, 理论的 14%)。

[0635] LC-MS (方法4): $R_t = 1.29$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 504.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 502.2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0636] 实施例 9

[0637] 5-氰基-2-{(4S)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}-N-甲基苯磺酰胺

[0638]



[0639] 在氩保护气氛下, 5-氰基-2-{(4S)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基} 苯磺酰氯(30mg, 61 μ mol)溶于无水 THF(2ml), 在室温下加入甲胺在 THF 中的 2M 溶液(91 μ l, 182 μ mol ;3 当量)和三乙胺(6.1mg, 61 μ mol ; 1 当量)并且混合物搅拌 3h。反应混合物然后在减压下浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(柱:Gromsil C-18 ;流动相:乙腈 / 水 +0.1% TFA 10 :90 \rightarrow 90 :10)。这产生无色的无定形固体(25mg, 理论的 83%)。

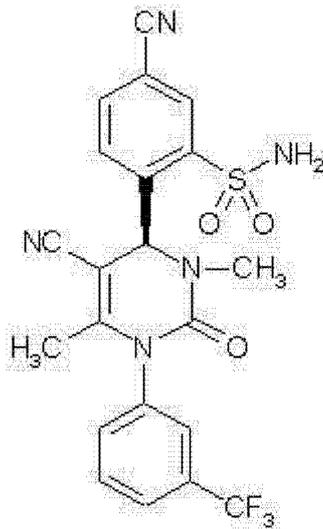
[0640] LC-MS (方法4): $R_t = 1.21$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 490.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 488.1 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0641] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.60 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.70-8.30 (m, 8H)。

[0642] 实施例 10

[0643] 5-氰基-2-{(4S)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基} 苯磺酰胺

[0644]



[0645] 在氩保护气氛下,在室温下,向 5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]苯磺酰氯(100mg, 202 μmol) 中加入氨在二噁烷中的 0.5M 溶液(4000 μl , 2021 μmol ; 10 当量)和三乙胺(20.4mg, 202 μmol ; 1 当量),并且搅拌 3h。反应混合物然后在减压下浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(柱:Gromsil C-18;流动相:乙腈/水+0.1% TFA 10:90 \rightarrow 90:10)。这产生无色的无定形固体(56mg, 理论的 58%)。

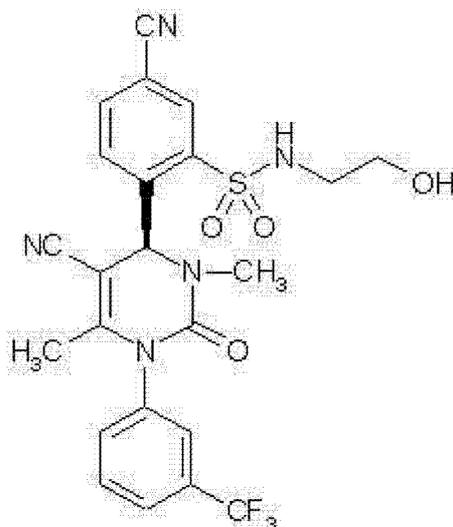
[0646] LC-MS (方法4): $R_t = 1.14 \text{ min}$; MS (ESIpos): m/z (%) = 476.0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 473.9 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0647] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.60-8.30 (m, 9H)。

[0648] 实施例 11

[0649] 5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]-N-(2-羟乙基)苯磺酰胺

[0650]



[0651] 在氩保护气氛下,5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]苯磺酰氯(50mg, 101 μmol) 溶于无水 THF

(2.5ml),在室温下加入乙醇胺(18 μ l, 303 μ mol ;3 当量)和三乙胺(10.2mg, 101 μ mol ;1 当量)并且混合物搅拌过夜。反应混合物然后在减压下浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(柱 :Kromasil C-18, 5 μ m ;流动相 :乙腈 / 水 +0.1% TFA 10 :90 \rightarrow 90 :10)。这产生无色的无定形固体(43mg, 理论的 81%)。

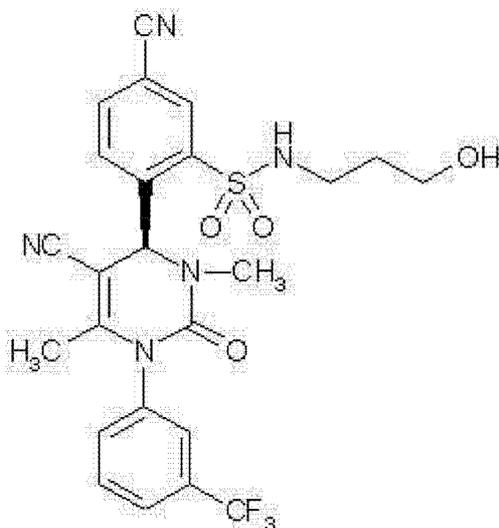
[0652] LC-MS (方法4): $R_t = 1.13$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 520.0 (100) $[M+H]^+$

[0653] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.70-8.30 (m, 7H), 8.35 (s, 1H), 8.45 (t, 1H)。

[0654] 实施例 12

[0655] 5-氰基-2-{(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}-*N*-(3-羟基丙基)苯磺酰胺

[0656]



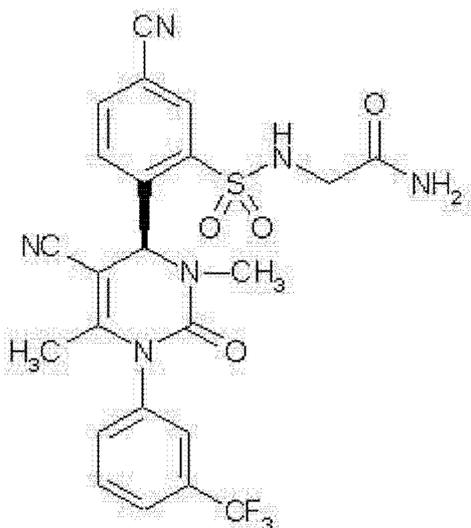
[0657] 在氩保护气氛下,5-氰基-2-{(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}苯磺酰氯(25mg, 51 μ mol)溶于无水 THF(1.5ml),在室温下加入 3-氨基丙醇(11 μ l, 152 μ mol ;3 当量)和三乙胺(5.1mg, 51 μ mol ;1 当量)并且混合物搅拌过夜。反应混合物然后在减压下浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(柱 :Kromasil C-18, 5 μ m ;流动相 :乙腈 / 水 +0.1% TFA 10 :90 \rightarrow 90 :10)。这产生无色的无定形固体(18mg, 理论的 67%)。

[0658] LC-MS (方法4): $R_t = 1.14$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 534.1 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 532.1 (100) $[M-H]^-$ 。

[0659] 实施例 13

[0660] *N*²-[(5-氰基-2-{(4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基}苯基)磺酰]甘氨酸

[0661]



[0662] 在氩保护气氛下,5-氰基-2-((4*S*)-5-氰基-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基)苯磺酰氯(50mg,101 μmol)溶于无水THF(2.5ml),在室温下加入甘氨酸盐酸盐(57mg,505 μmol;5当量)和三乙胺(102mg,1010 μmol;10当量)并且混合物搅拌过夜。反应混合物然后在减压下浓缩并且残余物通过制备HPLC提纯(柱:Gromsil C-18,10 μm;流动相:乙腈/水+0.1% TFA 10:90 → 90:10)。这产生无色的无定形固体(39.2mg,理论的73%)。

[0663] LC-MS (方法4): $R_t = 1.09$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 532.9 (100) $[M+H]^+$

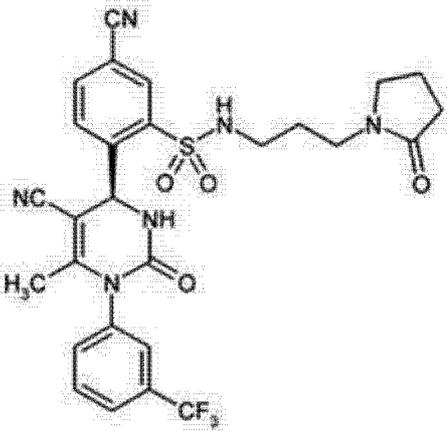
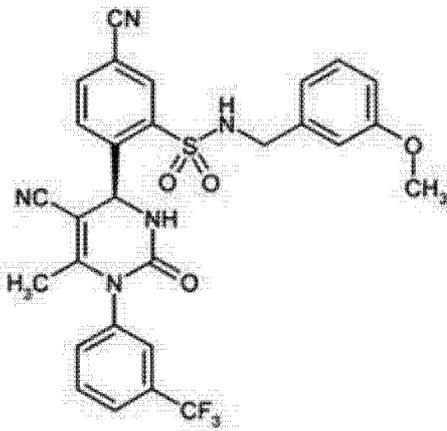
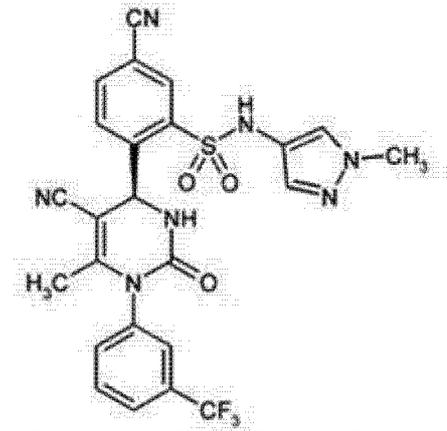
[0664] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.70-8.30 (m, 6H), 8.40 (s, 1H), 8.70 (t, 1H)。

[0665] 制备其它的磺酰胺衍生物的一般步骤:

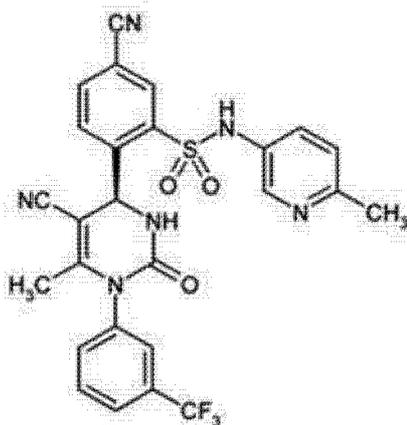
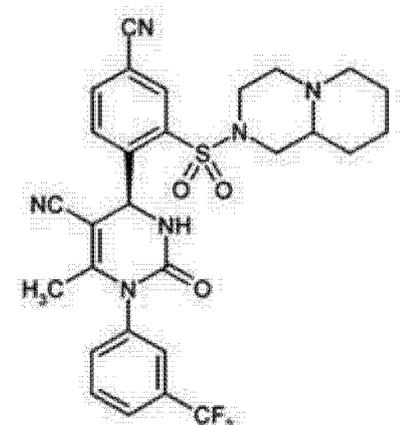
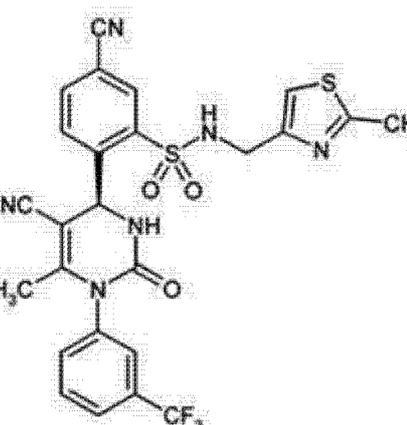
[0666] 开始在1,2-二氯乙烷(0.2ml)中加入所述的胺组分(0.1mmol)。然后加入溶于1,2-二氯乙烷(0.3ml)的*N,N*-二异丙基乙胺(25.8mg,0.2mmol)和5-氰基-2-((4*S*)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基)苯磺酰氯(48.1mg,0.1mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。二氯乙烷然后在真空离心中蒸发。残余物溶于二甲基亚砜(0.5ml)并且通过制备HPLC/MS提纯。

[0667] 在下表中列出的化合物依据该步骤获得:

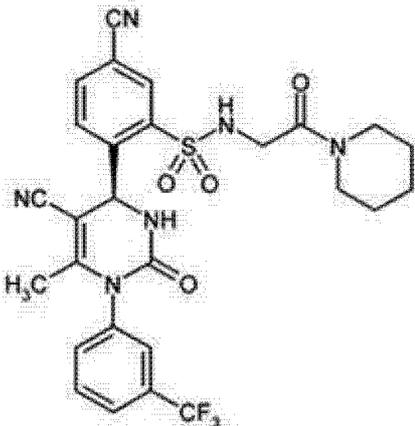
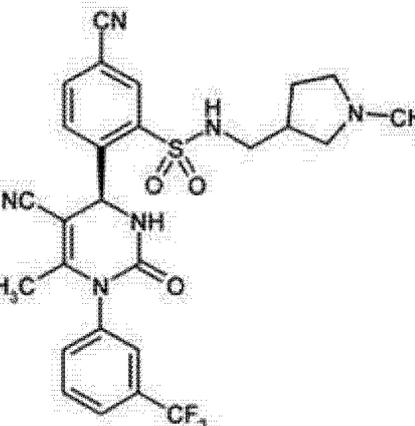
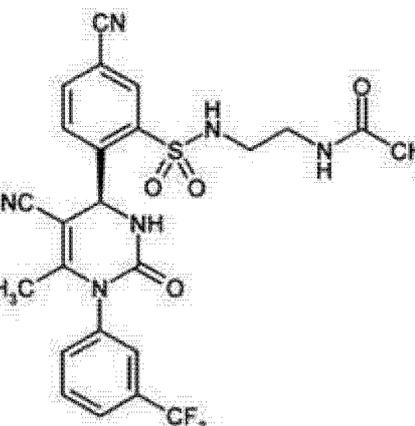
[0668]

实施例	结构/名称	分析数据
14	 <p data-bbox="387 678 951 768">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="967 219 1310 253">MS (ESIpos): $m/z = 587$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="967 253 1158 286">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="967 286 1110 320">$R_t = 1.97$ min.</p> <p data-bbox="967 320 1318 544">¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): $\delta = 1.64$ (quin, $J = 7.09$ Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.74 (br. s, 2H), 7.79-7.86 (m, 1H), 7.90-7.98 (m, 1H), 8.11-8.19 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (s, 4H).</p>
15	 <p data-bbox="387 1238 951 1328">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-(3-甲氧基苯基)苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="967 779 1310 813">MS (ESIpos): $m/z = 582$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="967 813 1158 846">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="967 846 1110 880">$R_t = 2.17$ min.</p> <p data-bbox="967 880 1318 1104">¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): $\delta = 1.85$ (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.13 (br. s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.72-6.93 (m, 3H), 7.22 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 4.89$ Hz, 2H), 7.78-7.87 (m, 1H), 7.87-7.98 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 8.67 (br. s, 1H).</p>
16	 <p data-bbox="387 1798 951 1888">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="967 1339 1310 1373">MS (ESIpos): $m/z = 542$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="967 1373 1158 1406">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="967 1406 1110 1440">$R_t = 1.94$ min.</p>

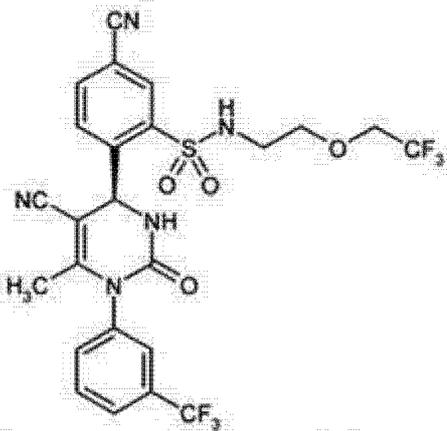
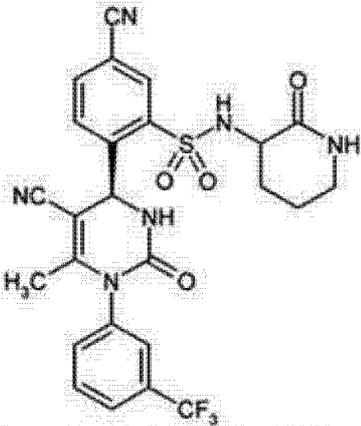
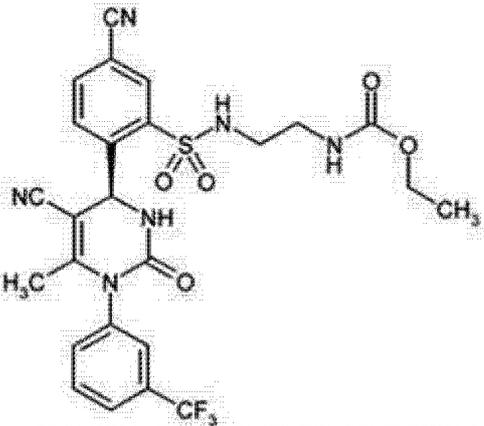
[0669]

实施例	结构/名称	分析数据
17	 <p data-bbox="391 672 941 761">5-氨基-2-[(4S)-5-氨基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]-N-(6-甲基吡啶-3-基)苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="962 219 1300 246">MS (ESIpos): $m/z = 553$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="962 250 1157 277">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 282 1109 309">$R_t = 1.79$ min.</p>
18	 <p data-bbox="391 1220 941 1310">(4S)-4-[4-氨基-2-(八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基磺酰)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-酮</p>	<p data-bbox="962 768 1300 795">MS (ESIpos): $m/z = 585$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="962 799 1157 826">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 831 1109 857">$R_t = 1.55$ min.</p> <p data-bbox="962 862 1316 1209">¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): $\delta = 0.93-1.14$ (m, 1H), 1.22 (dd, $J = 9.05, 4.65$ Hz, 1H), 1.31-1.46 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 11.74$ Hz, 2H), 1.65 (br. s, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.08-2.30 (m, 2H), 2.63-2.90 (m, 3H), 3.52 (t, $J = 11.00$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 11.74$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 6.85$ Hz, 1H), 7.66-7.78 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 6.85$ Hz, 1H), 7.94 (br. s, 1H), 8.20-8.43 (m, 4H).</p>
19	 <p data-bbox="391 1774 941 1863">5-氨基-2-[(4S)-5-氨基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="962 1321 1300 1348">MS (ESIpos): $m/z = 573$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="962 1352 1157 1379">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 1384 1109 1411">$R_t = 2.09$ min.</p>

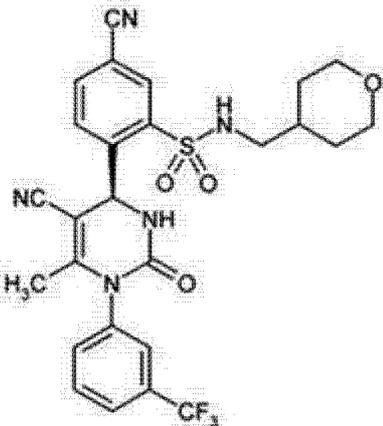
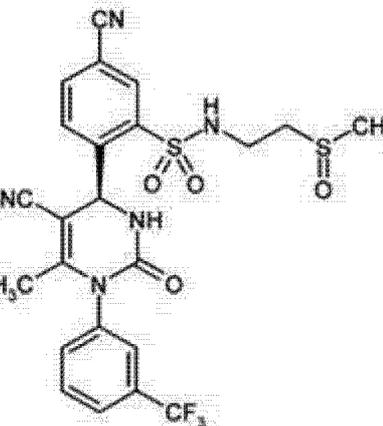
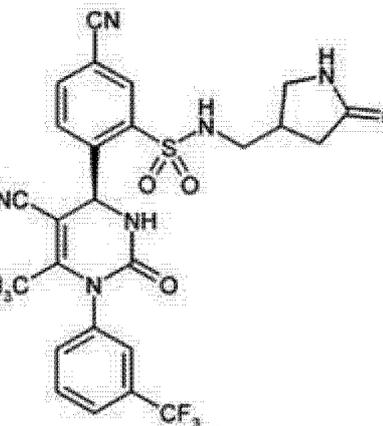
[0670]

实施例	结构/名称	分析数据
20	 <p data-bbox="384 678 944 768">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]-N-[2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基]苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="962 219 1300 246">MS (ESIpos): $m/z = 587 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="962 250 1157 277">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 282 1109 309">$R_t = 2.13 \text{ min.}$</p>
21	 <p data-bbox="384 1238 944 1328">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]-N-[1-(3-甲基吡咯烷-3-基)甲基]苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="962 779 1300 806">MS (ESIpos): $m/z = 559 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="962 810 1157 837">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 842 1109 869">$R_t = 1.51 \text{ min.}$</p>
22	 <p data-bbox="384 1798 944 1888">N-(2-[(5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基)苯基]磺酰]氨基)乙基)乙酰胺</p>	<p data-bbox="962 1339 1300 1366">MS (ESIpos): $m/z = 547 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="962 1370 1157 1397">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 1402 1109 1429">$R_t = 1.86 \text{ min.}$</p>

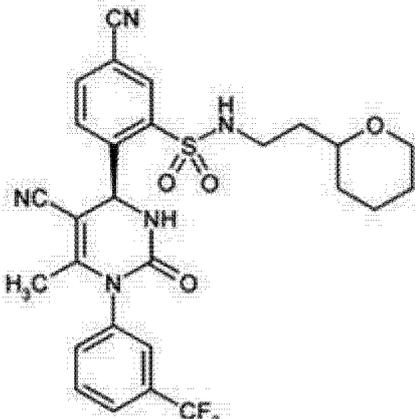
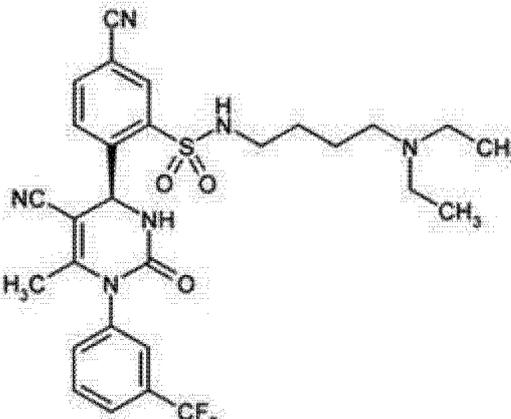
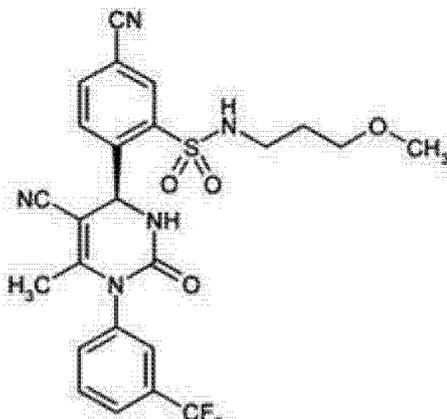
[0671]

实施例	结构/名称	分析数据
23	 <p data-bbox="384 678 949 772">5-氰基-2-[(4<i>S</i>)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-<i>N</i>-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="959 221 1294 250">MS (ESIpos): $m/z = 588$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="959 253 1150 282">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="959 284 1107 313">$R_t = 2.15$ min.</p>
24	 <p data-bbox="384 1238 949 1332">5-氰基-2-[(4<i>S</i>)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-<i>N</i>-(2-氧代哌啶-3-基)苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="959 786 1294 815">MS (ESIpos): $m/z = 559$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="959 817 1150 846">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="959 848 1107 878">$R_t = 1.99$ min.</p>
25	 <p data-bbox="384 1798 949 1892">(2-[(5-氰基-2-[(4<i>S</i>)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]苯基)磺酰]氨基)乙基)氨基甲酸乙酯</p>	<p data-bbox="959 1346 1294 1375">MS (ESIpos): $m/z = 577$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="959 1377 1150 1406">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="959 1408 1107 1438">$R_t = 2.01$ min.</p>

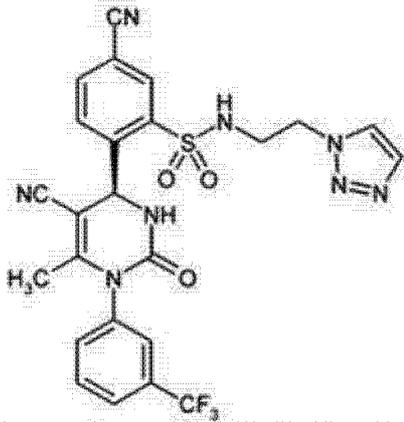
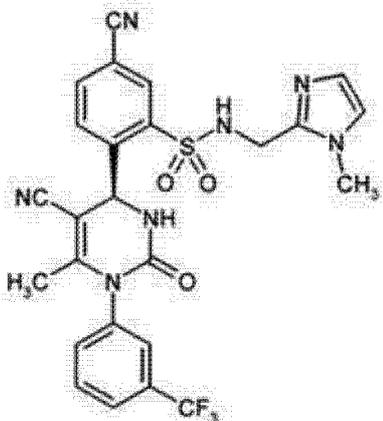
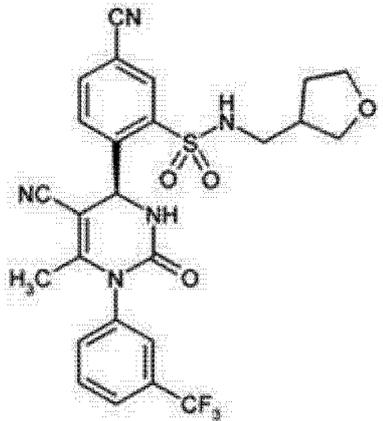
[0672]

实施例	结构/名称	分析数据
26	 <p data-bbox="384 678 949 768">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-(四氢-2H-吡啶-4-基甲基)苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="962 219 1299 248">MS (ESIpos): $m/z = 560 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="962 253 1150 282">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 286 1107 315">$R_t = 2.03 \text{ min.}$</p> <p data-bbox="962 320 1318 577">$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1.00-1.22$ (m, 2H), 1.59 (d, $J = 13.21 \text{ Hz}$, 2H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.67-3.92 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 4.40 \text{ Hz}$, 2H), 7.82 (d, $J = 3.42 \text{ Hz}$, 1H), 7.93 (br. s, 1H), 8.07-8.21 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 8.31 \text{ Hz}$, 3H).</p>
27	 <p data-bbox="384 1238 949 1328">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-[2-(甲基亚磺酰)乙基]苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="962 779 1299 808">MS (ESIpos): $m/z = 552 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="962 813 1150 842">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 846 1107 875">$R_t = 1.83 \text{ min.}$</p>
28	 <p data-bbox="384 1798 949 1888">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-[5-氧代吡啶-3-基]甲基]苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="962 1339 1299 1368">MS (ESIpos): $m/z = 559 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="962 1373 1150 1402">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 1406 1107 1435">$R_t = 1.83 \text{ min.}$</p>

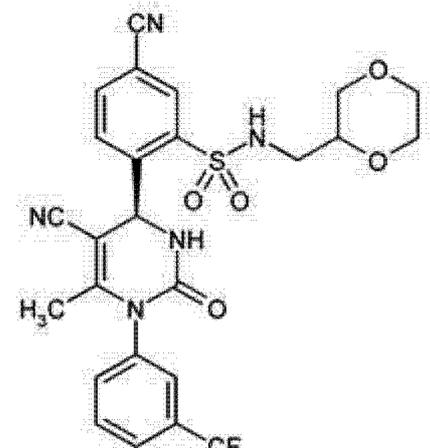
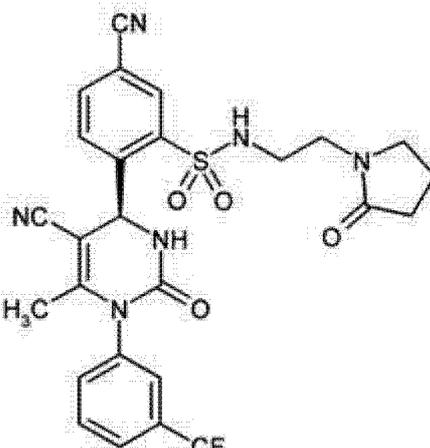
[0673]

实施例	结构/名称	分析数据
29	 <p data-bbox="384 678 946 770">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-[2-(四氢-2H-吡啶-2-基)乙基]苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="962 219 1299 248">MS (ESIpos): $m/z = 574 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="962 253 1150 282">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 286 1102 315">$R_t = 2.18$ min.</p> <p data-bbox="962 320 1323 577">$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1.13$ (br. s, 1H), 1.41 (br. s, 3H), 1.46-1.64 (m, 3H), 1.72 (br. s, 1H), 1.84 (s, 3H), 2.94 (br. s, 2H), 3.25 (br. s, 3H), 3.68-3.89 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 4.40$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H), 7.88-8.00 (m, 1H), 8.04-8.17 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 15.16$ Hz, 3H).</p>
30	 <p data-bbox="384 1238 946 1330">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-[4-(二乙基氨基)丁基]苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="962 779 1299 808">MS (ESIpos): $m/z = 589 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="962 813 1150 842">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 846 1102 875">$R_t = 1.55$ min.</p>
31	 <p data-bbox="384 1798 946 1890">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-(3-甲氧基丙基)苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="962 1339 1299 1368">MS (ESIpos): $m/z = 533 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="962 1373 1150 1402">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="962 1406 1102 1435">$R_t = 2.05$ min.</p> <p data-bbox="962 1440 1323 1675">$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1.68$ (quin, $J = 6.60$ Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.93 (q, $J = 6.36$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 4.40$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 3.42$ Hz, 1H), 7.92 (br. s, 1H), 8.08-8.16 (m, 2H), 8.24 (s, 2H), 8.28 (s, 3H).</p>

[0674]

实施例	结构/名称	分析数据
32	 <p data-bbox="387 674 946 763">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="954 215 1311 248">MS (ESIpos): $m/z = 557$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="954 248 1311 282">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="954 282 1311 315">$R_t = 1.91$ min.</p> <p data-bbox="954 315 1311 539">¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): $\delta = 1.70-1.89$ (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 4.50 (t, $J = 6.11$ Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.74 (s, 7H), 7.83 (br. s, 3H), 7.88-8.00 (m, 2H), 8.12 (s, 3H), 8.16 (d, $J = 0.98$ Hz, 2H), 8.23 (s, 2H), 8.29 (s, 3H), 8.41-8.56 (m, 1H).</p>
33	 <p data-bbox="387 1223 946 1312">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-[1-甲基-1H-咪唑-2-基]甲基苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="954 763 1311 797">MS (ESIpos): $m/z = 556$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="954 797 1311 831">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="954 831 1311 864">$R_t = 1.51$ min.</p>
34	 <p data-bbox="387 1778 946 1865">5-氰基-2-[(4S)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢吡啶-4-基]-N-(四氢吡啶-3-基甲基)苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="954 1312 1311 1346">MS (ESIpos): $m/z = 546$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="954 1346 1311 1379">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="954 1379 1311 1413">$R_t = 2.00$ min.</p> <p data-bbox="954 1413 1311 1671">¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): $\delta = 1.43-1.64$ (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.25-2.41 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 5.38$ Hz, 2H), 3.37-3.48 (m, 1H), 3.51-3.63 (m, 1H), 3.62-3.78 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 3.91$ Hz, 2H), 7.77-7.87 (m, 1H), 7.93 (br. s, 1H), 8.27 (d, $J = 10.76$ Hz, 4H).</p>

[0675]

实施例	结构/名称	分析数据
35	 <p data-bbox="311 716 925 817">5-氰基-2-[(4<i>S</i>)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]-<i>N</i>-(1,4-二噁烷-2-基甲基)苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="941 224 1308 257">MS (ESIpos): $m/z = 562$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="941 257 1308 291">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="941 291 1308 324">$R_t = 2.01$ min.</p>
36	 <p data-bbox="311 1321 925 1422">5-氰基-2-[(4<i>S</i>)-5-氰基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基]-<i>N</i>-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]苯磺酰胺</p>	<p data-bbox="941 828 1308 862">MS (ESIpos): $m/z = 573$ (M+H)⁺</p> <p data-bbox="941 862 1308 896">LC-MS (方法 11):</p> <p data-bbox="941 896 1308 929">$R_t = 1.93$ min.</p>

[0676] 实施例 37

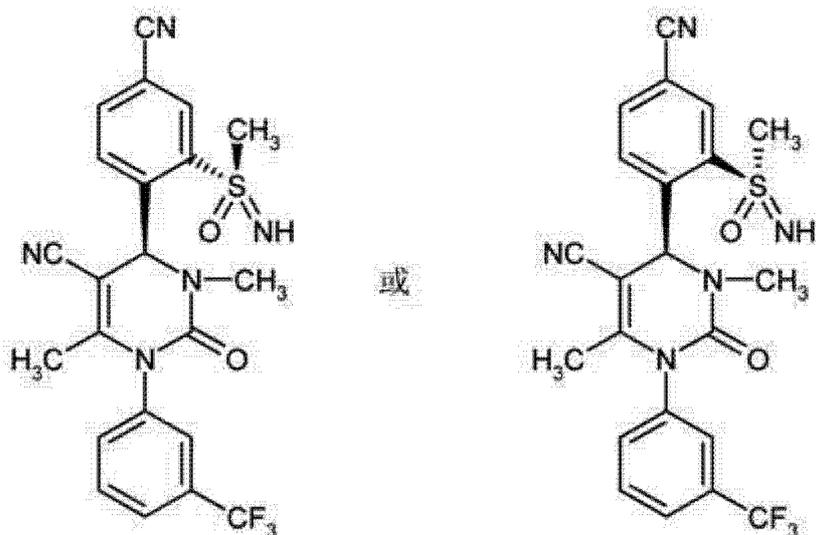
[0677] (*R_S*)- (4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0678] 或者

[0679] (*S_S*)- (4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0680] (非对映异构体 1)

[0681]



[0682] 反应在氩下进行。开始在乙腈/甲醇混合物(10:1, 6ml)中加入来自实施例 21A 的化合物(“非对映异构体 1”; 63mg, 111 μ mol)。在 0°C 下, 加入固体碳酸钾(7.6mg, 55 μ mol; 0.5 当量), 并且反应搅拌 15min。混合物然后用三氟乙酸(6.3mg, 55 μ mol; 0.5 当量)中和和在减压下浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(柱: Gromsil C-18, 10 μ m; 流动相: 乙腈/水 +0.1% TFA 10:90 \rightarrow 80:20)。分离作为固体的标题化合物(48mg, 理论的 91%)。

[0683] LC-MS (方法 8): $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 474.3 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 472.4 (100) $[M-H]^-$

[0684] LC-MS (方法 4): $R_t = 1.13$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 474.1 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 472.4 (100) $[M-H]^-$

[0685] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.70–8.30 (m, 6H), 8.50 (s, 1H)。

[0686] 实施例 38

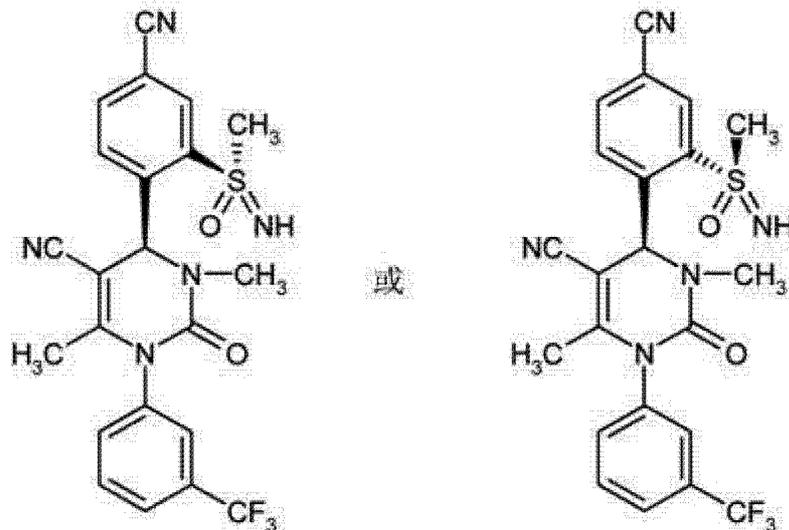
[0687] (S_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0688] 或者

[0689] (R_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0690] (非对映异构体 2)

[0691]



[0692] 反应在氩下进行。开始在乙腈 / 甲醇混合物(10 :1, 7.7ml)中加入来自实施例 22A 的化合物(“非对映异构体 2”;78mg, 137 μ mol)。在 0°C 下,加入固体碳酸钾(9.5mg, 68 μ mol ;0.5 当量)并且反应搅拌 15min。混合物然后用三氟乙酸(7.8mg, 68 μ mol ;0.5 当量)中和和在减压下浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(柱 :Gromsil C-18, 10 μ m ;流动相 :乙腈 / 水 +0.1% TFA 10 :90 \rightarrow 80 :20)。分离作为固体的标题化合物(60mg, 理论的 93%)。

[0693] LC-MS (方法 8): $R_t = 0.98$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 474.3 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 472.4 (100) $[M-H]^-$

[0694] LC-MS (方法 5): $R_t = 1.76$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 474.1 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 472.2 (100) $[M-H]^-$

[0695] 手性分析 HPLC [柱 :Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250mm \times 4.6mm ;流动相 :异己烷 / 乙醇 50 :50 ;流速 :1ml/min ;注射体积 :10 μ l ;温度 :40°C ;检测 :220nm]: $R_t=4.40$ min

[0696] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.80$ (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.70–8.30 (m, 6H), 8.45 (s, 1H)

[0697] $[\alpha]_D^{20} = -286.9^\circ$ ($c = 0.49$, 氯仿)。

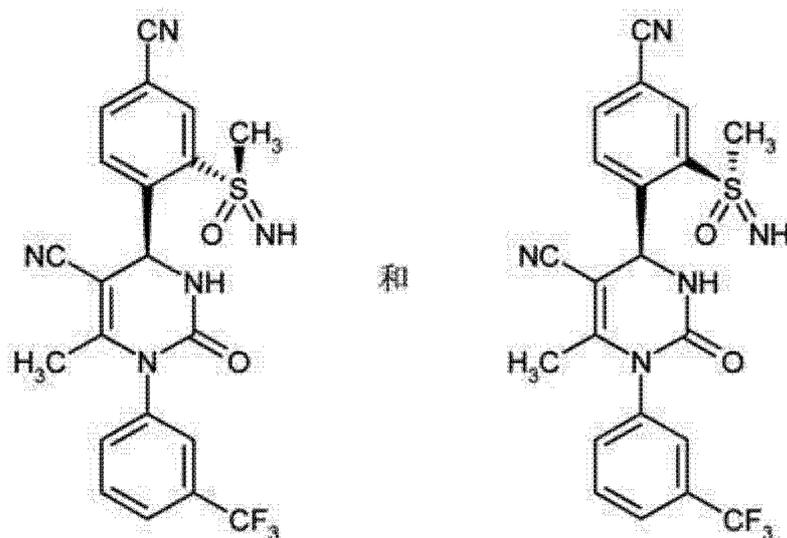
[0698] 实施例 39

[0699] (R_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0700] 和

[0701] (S_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈 (非对映异构体混合物)

[0702]



[0703] 反应在氩下进行。开始在乙腈 / 甲醇混合物 (10 : 1, 44ml) 中加入来自实施例 23A 的非对映异构体混合物 (485mg, 873 μ mol)。在 0°C 下, 加入固体碳酸钾 (60.3mg, 437 μ mol ; 0.5 当量) 并且反应搅拌 15min。混合物然后用三氟乙酸 (49.8mg, 437 μ mol ; 0.5 当量) 中和和在减压下浓缩并且残余物在乙酸乙酯 (50ml) 中吸收。有机相用饱和的氯化钠水溶液 (2 \times 15ml) 洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤和在减压下浓缩。分离作为固体的标题化合物 (400mg, 定量)。

[0704] LC-MS (方法 6): $R_t = 2.03$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 417.0 (50), 460.0 (100) $[M+H]^+$

[0705] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.80$ (2 s, 3H), 3.30 (2 s, 3H), 4.75 (2 s, 1H), 6.65 (2 s, 1H), 7.70-8.40 (m, 8H)。

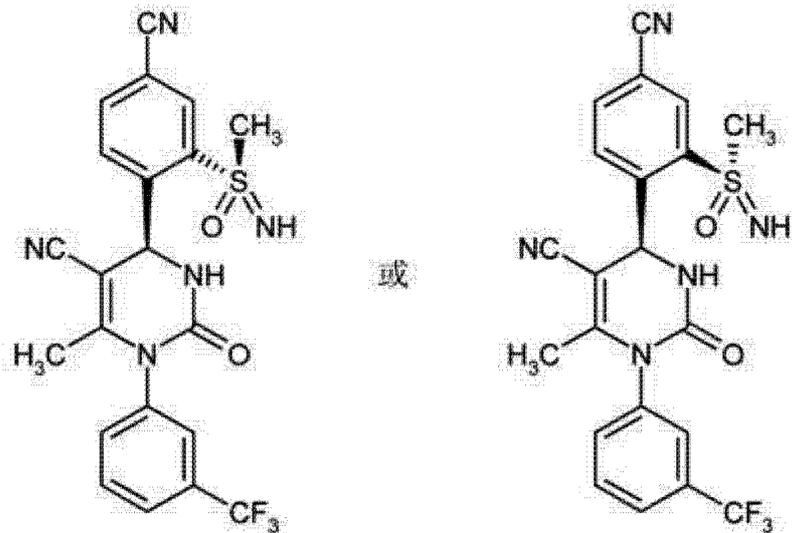
[0706] 实施例 40

[0707] (R_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0708] 或者

[0709] (S_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈 (非对映异构体 1)

[0710]



[0711] (R_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈和(S_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(400mg)的非对映异构体混合物通过制备HPLC色谱在手性相上分离[柱:Daicel Chiralpak AD-H, 250mm × 20mm;样品制备:样品溶于20ml乙醇;注射体积:0.750ml;流动相:异己烷/乙醇3:7;流速:15ml/min;温度:40°C;检测:220nm]。作为较早洗脱级分获得以固体形式的非对映异构体1(296mg,理论的74%,含量>99%)。

[0712] LC-MS(方法6): $R_t = 2.04$ min; MS(ESIpos): m/z (%) = 417.0 (40), 460.0 (100) $[M+H]^+$

[0713] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.85$ (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.70–8.40 (m, 8H)

[0714] 手性分析HPLC[柱:Chiralpak AD-H, 5 μm , 250mm × 4.6mm;流动相:异己烷/乙醇3:7;流速:1ml/min;注射体积:10 μl ;温度:40°C;检测:220nm]: $R_t=4.16$ min。

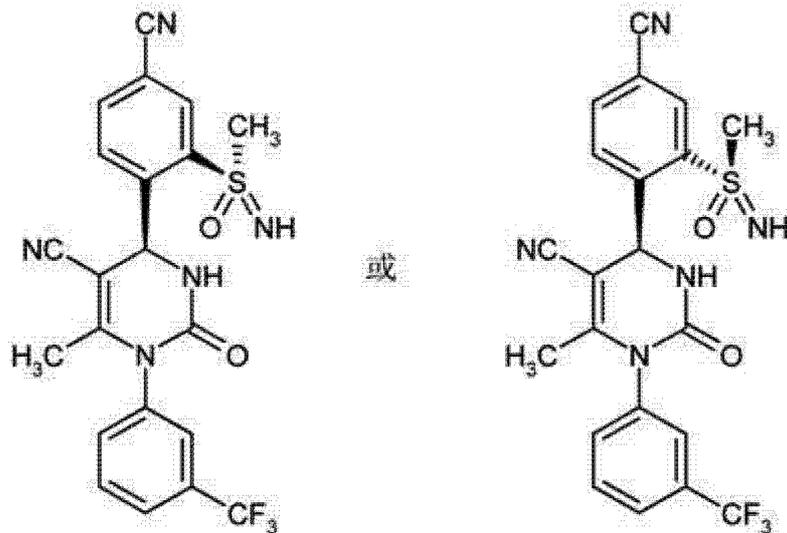
[0715] 实施例41

[0716] (S_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0717] 或者

[0718] (R_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(非对映异构体2)

[0719]



[0720] (R_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈和(S_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(400mg)的非对映异构体混合物通过制备HPLC色谱在手性相上分离[柱:Daicel Chiralpak AD-H, 250mm × 20mm;样品制备:样品溶于20ml乙醇;注射体积:0.750ml;流动相:异己烷/乙醇3:7;流速:15ml/min;温度:40℃;检测:220nm]。作为较后洗脱级分获得以固体形式的非对映异构体2(103mg,理论的26%,含量>98.5%)。

[0721] LC-MS(方法6): $R_t = 2.04$ min; MS(ESIpos): m/z (%) = 417.0 (40), 460.0 (100) $[M+H]^+$

[0722] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.85$ (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.70-8.30 (m, 7H), 8.40 (s, 1H)

[0723] 手性分析HPLC[柱:Chiralpak AD-H, 5 μm , 250mm × 4.6mm;流动相:异己烷/乙醇3:7;流速:1ml/min;注射体积:10 μl ;温度:40℃;检测:220nm]: $R_t=4.94$ min。

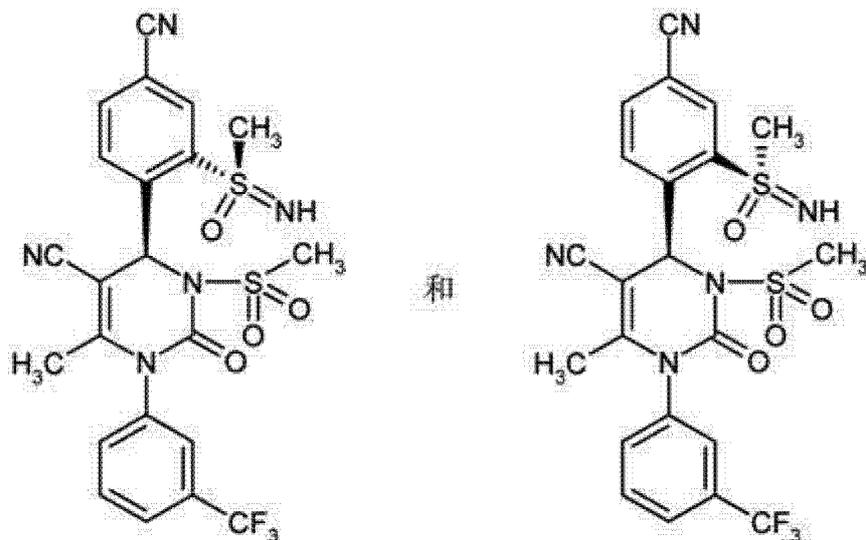
[0724] 实施例42

[0725] (R_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-3-(甲磺酰)-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0726] 和

[0727] (S_S)-(4*S*)-4-[4-氰基-2-(*S*-甲基亚磺酰亚胺)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(非对映异构体混合物)

[0728]



[0729] 反应在氩下进行。开始在乙腈 / 甲醇混合物(10 :1, 2.2ml)中加入来自实施例 25A 的非对映异构体混合物(25mg, 39 μ mol)。在 0°C 下,加入固体碳酸钾(2.7mg, 20 μ mol ;0.5 当量)并且反应搅拌 15min。混合物然后用三氟乙酸(2.3mg, 20 μ mol ;0.5 当量)中和和在减压下浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(柱 :Gromsil C-18, 10 μ m ;流动相 :乙腈 / 水 +0.1% TFA 10 :90 \rightarrow 75 :25)。分离作为无色的固体的标题化合物(4.3mg, 理论的 20%)。

[0730] LC-MS (方法5): $R_t = 1.84$ min; MS (ESIpos): m/z (%) = 538.3 (100) $[M+H]^+$; MS (ESIneg): m/z (%) = 415.3 (100), 536.3 (100) $[M-H]^-$ 。

[0731] B. 药理学活性的评价

[0732] 本发明的化合物的药理学效果可以在以下描述的试验中显示:

[0733] 缩写:

- | | | |
|--------|--------|--|
| [0734] | AMC | 7- 酰胺 -4- 甲基香豆素 |
| [0735] | BNP | 脑钠尿肽 |
| [0736] | BSA | 牛血清白蛋白 |
| [0737] | HEPES | <i>N</i> - (2- 羟乙基) 哌嗪 - <i>N'</i> -2- 乙磺酸 |
| [0738] | HNE | 人嗜中性弹性蛋白酶 |
| [0739] | IC | 抑制浓度 |
| [0740] | MeOSuc | 甲氧基琥珀酰基 |
| [0741] | NADP | 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 |
| [0742] | PBS | 磷酸缓冲盐水 |
| [0743] | PEG | 聚乙二醇 |
| [0744] | v/v | (溶液的) 体积与体积比 |
| [0745] | w/v | (溶液的) 重量与体积比。 |

[0746] B-1. 体外 HNE 抑制试验

[0747] 本发明的化合物的药效在体外抑制试验中确定。关于这一点合适的肽底物的 HNE- 调节的酰胺分解的分裂导致荧光增加。荧光的信号强度与酶活性成正比。一半酶被抑制时试验化合物的有效浓度(荧光的 50% 信号强度)表示为 IC_{50} 。

[0748] 步骤:

[0749] 在存在和缺少试验物质的情况下,在 37℃下,酶(80pM HNE;来自 Serva,海德堡)和底物(20 μ M MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC;来自 Bachem,Weil am Rhein)在总计 50 μ l 试验体积的试验缓冲液(0.1M HEPES pH 7.4,0.5M NaCl, 0.1% w/v BSA,1% v/v DMSO)中培养 2 小时。测定来自试验混合物的荧光的强度(Ex. 380nm, Em. 460nm)。通过绘制荧光的强度相对活性化合物浓度的曲线测定 IC₅₀ 值。

[0750] 对于本发明的化合物代表性的 IC₅₀ 值(在 80pM HNE 浓度下)显示在下表 A 中:

[0751] 表 A:人嗜中性弹性蛋白酶(HNE)的抑制

[0752]

实施例实施方案号	IC ₅₀ [nM]
1	0.4
2	<0.3
3	<0.3
4	<0.3
10	<0.3
11	<0.3
13	<0.3
14	4.5
21	0.7
37	<0.3
38	<0.3
41	0.9

[0753] B-2. 肺高动脉压的动物模型

[0754] 在鼠中野百合碱-诱导的肺动脉高压是广泛使用的肺高动脉压动物模型。双吡咯烷类生物碱野百合碱皮下注射后在肝中代谢成有毒的吡咯野百合碱并且在几天内导致肺循环中的内皮损伤,继之以小肺动脉的重新塑造(血管中层过度生长,重新肌化)。单个皮下注射足以在鼠中在 4 周内诱导显著的肺动脉高压 [Cowan 等, *Nature Med.* 6,698-702 (2000)]。

[0755] 雄斯-道鼠用于该模型。在第 0 天,动物接受 60mg/kg 野百合碱皮下注射。动物的处理不早于野百合碱注射后 14 天并且延续至少 14 天。在研究的结尾,动物进行血液动力学试验,并且测定动脉和中枢静脉的氧饱和度。为了血液动力学测定,鼠开始用戊巴比妥麻醉(60mg/kg)。动物然后切开气管并且人工通气(速率:60 呼吸/min;吸气与呼气比:50:50;呼气末正压通气:1cm H₂O;潮气量:10ml/kg 体重;FIO₂:0.5)。通过异氟烷吸入麻醉维持麻醉。在左颈动脉中使用 Millar 微头(microtip)导管测定体循环血压。聚乙烯导管推进通过右颈静脉到右心室中以测定右心室压。心输出量通过热稀释法测定。接着血液动力学,除去心室并且测定包括隔膜的右心室和左心室的比率。另外,获得血浆样品以测定生物标志物(例如 proBNP)和血浆物质水平。

[0756] B-3. 急性肺衰竭的动物模型

[0757] 在小鼠,鼠或者仓鼠中,弹性蛋白酶-诱导的肺衰竭是广泛使用的急性肺衰竭(也是:“急性肺损伤”,“急性呼吸困难综合征”)的动物模型 [Tremblay 等, *Chest* 121,582-588 (2002);Kuraki 等, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 166,596-500 (2002)]。动物在经口气管滴注人嗜中性弹性蛋白酶(HNE)前 1 小时处理。经口气管 HNE 滴注后 2 小时,进行支气管肺泡灌洗,并且测定血红蛋白含量和灌洗的差别细胞图像。

[0758] B-4. 肺气肿的动物模型

[0759] 在小鼠, 鼠或者仓鼠中, 弹性蛋白酶 - 诱导的肺气肿是广泛使用的肺气肿的动物模型 [Sawada 等, *Exp. Lung Res.* 33, 277-288 (2007)]。动物接受猪胰腺弹性蛋白酶的经口气管滴注。动物的处理在滴注猪胰腺弹性蛋白酶那天开始并延续 3 周。在研究结尾, 测定肺应变性, 并且进行肺泡形态学测量。

[0760] B-5. CYP 抑制试验

[0761] 在形成 CYP- 特定的代谢产物的标准底物(参见以下)存在的情况下, 用收集的作为酶来源的人肝微粒体研究能够抑制人 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 和 CYP3A4 在之间物质的能力。用六种不同浓度的试验化合物 [2. 8, 5. 6, 8. 3, 16. 7, 20 (或者 25) 和 50 μ M] 研究抑制效果, 与在没有试验化合物的情况下标准底物 CYP- 特定的代谢产物形成的程度比较, 并且计算相应的 IC₅₀ 值。为了使得结果在不同的系列之间具有可比性, 在培养中总是包括特定抑制单个同工 CYP 的标准抑制剂。

[0762] 步骤:

[0763] 在每一种情况下在六种不同浓度的试验化合物(作为潜在抑制剂)存在的情况下, 非那西汀, 双氯芬酸, 甲苯磺丁脲, 右甲吗喃或者咪达唑仑用人肝微粒体的培养在工作台上进行(Tecan, Genesis, Crailsheim, 德国)。标准培养混合物包含 1. 3mM NADP, 3. 3mM MgCl₂ × 6H₂O, 3. 3mM 葡糖 -6- 磷酸盐, 葡糖 -6- 磷酸脱氢酶(0. 4U/ml) 和 100mM 磷酸盐缓冲液(pH 7. 4), 总体积 200 μ l。试验化合物优选溶于乙腈。在 37°C 下, 96- 孔板用收集的人肝微粒体培养规定的时间。反应通过加入 100 μ l 其中总是存在合适的内标物的乙腈停止。通过离心除去沉淀的蛋白, 并且合并上清液和通过 LC-MS/MS 分析。

[0764] B-6. 肝细胞试验以测定新陈代谢稳定性

[0765] 在实验中为了尽可能确保线性动力条件, 在肝细胞存在的情况下, 试验化合物的新陈代谢稳定性通过培养具有低浓度(优选 1 μ M 以下或者大约 1 μ M) 和具有低细胞数(优选 1 × 10⁶ 细胞 /ml) 的化合物测定。为了测定在每一种情况下化合物的半衰期(即分解), 以固定时间模式采集七个培养溶液的样品用于 LD-MS 分析。由该半衰期(参见以下)计算各种清除率参数(CL) 和 F_{max} 值。

[0766] CL 和 F_{max} 值代表在肝细胞中的化合物的阶段 1 和阶段 2 新陈代谢的测定。为了最小化在培养混合物中有机溶剂对于酶的影响, 该浓度通常限于 1%(乙腈)或者 0. 1%(DMSO)。

[0767] 对于在 1. 1 × 10⁸ 细胞 /g 肝中的肝细胞细胞数用于计算所有的种类。基于基本上超过培养时间(通常 90 分钟)的半衰期计算的 CL 参数可以仅仅当作粗略的指标。

[0768] 计算的参数和它们的意思是:

[0769] F_{max} 充分搅拌的 [%]: 口服后最大的可能的生物利用率

[0770] 计算: $(1 - CL_{\text{充分搅拌的}} / QH) * 100$

[0771] CL_{充分搅拌的} [L/(h*kg)]: 计算的血液清除率(充分搅拌的模型)

[0772] 计算: $(QH * Cl'_{\text{固有的}}) / (QH + Cl'_{\text{固有的}})$

[0773] Cl'_{固有的} [ml/(min*kg)]: 肝的(肝细胞的)代谢化合物的最大能力(假设肝血流量不受速率 - 限制)

[0774] 计算: Cl'_{固有的, 表现的} * 种特异性的肝细胞计数 [1. 1 * 10⁸ /g 肝] * 种特异性的肝重量 [g/kg]

[0775] CL' 固有的, 表观的 [ml/(min*mg)] : 通过除以使用的肝细胞细胞计数 x ($x*10^6/ml$) 使消除常数归一化

[0776] 计算: k_{e1} [1/min] / (细胞计数 [$\times 10^6$] / 培养体积 [ml])

[0777] (QH = 种特异性的肝血流量)

[0778] 对于根据本发明的化合物化合物用鼠肝细胞培养后, 来自该试验的代表值显示在下表 B 中:

[0779] 表 B: 用鼠肝细胞培养后计算的血液清除率和生物利用率

[0780]

实施例实施方案号	$CL_{血}$ [L/(h*kg)]	F_{max} [%]
1	0.1	97
2	1.9	54
13	1.9	54
38	0.0	99
41	0.0	100

[0781] B-7. 溶解性的测定

[0782] 需要的试剂:

[0783] ● PBS 缓冲液 pH 6.5 : 90.00g NaCl 分析纯(例如来自 Merck, 物品编号 1.06404.1000), 13.61g KH_2PO_4 分析纯(例如来自 Merck, 物品编号 1.04873.1000)和 83.35g 1N 氢氧化钠水溶液(例如来自 Bernd Kraft GmbH, 物品编号 01030.4000)称量到 1 升容量瓶中, 该瓶充满蒸馏水到 1 升并且混合物搅拌 1 小时。然后 pH 使用 1N 盐酸(例如来自 Merck, 物品编号 1.09057.1000)调整到 6.5。

[0784] ● PEG/ 水溶液 (70 : 30 v/v) : 70ml 聚乙二醇 400 (例如来自 Merck, 物品编号 8.17003.1000) 和 30ml 蒸馏水在 100ml 容量瓶中均化。

[0785] ● PEG/PBS 缓冲液 pH 6.5 (20 : 80 v/v) : 20ml 聚乙二醇 400 (例如来自 Merck, 物品编号 8.17003.1000) 和 80ml PBS 缓冲液 pH 6.5 在 100ml 容量瓶中均化。

[0786] ● 二甲基亚砷(例如来自 Baker, 物品编号 7157.2500)。

[0787] ● 蒸馏水。

[0788] 起始溶液(原始溶液)的制备:

[0789] 至少 4mg 试验物质精确称量到具有装配螺帽和隔膜的宽颈 10mm 螺纹口 V 瓶(来自 Glastechnik Grfenroda GmbH, 物品编号 8004-WM-H/V15 μ) 中, 在移液机器人(Pipettierroboter) 中 DMSO 添加到 50mg/ml 浓度并且混合物振荡 10 分钟。

[0790] 校准溶液的制备:

[0791] 用于校准溶液(储备溶液)的起始溶液的制备: 借助于移液机器人, 10 μ l 原始溶液转移到微量滴定板中并且补充 DMSO 到 600 μ g/ml 浓度。样品振荡直到所有东西已经溶解。

[0792] 校准溶液 1 (20 μ g/ml): 向 34.4 μ l 储备溶液中加入 1000 μ l DMSO, 并且混合物均化。

[0793] 校准溶液 2 (2.5 μ g/ml): 向 100 μ l 校准溶液 1 中加入 700 μ l DMSO, 并且混合物均化。

[0794] 样品溶液的制备:

[0795] 在 PBS 缓冲液 pH 6.5 中溶解性至多 5g/ 升的样品溶液: 10 μ l 原始溶液转移到微量滴定板中, 并且加入 1000 μ l PBS 缓冲液 pH 6.5。

[0796] 在 PEG/水(70:30)中溶解性至多 5g/升的样品溶液:10 μl 原始溶液转移到微量滴定板中,并且加入 1000 μl PEG/水(70:30)。

[0797] 在 PEG/PBS 缓冲液 pH 6.5 (20:80)中溶解性至多 5g/升的样品溶液:10 μl 原始溶液转移到微量滴定板中,并且加入 1000 μl PEG/PBS 缓冲液 pH 6.5。

[0798] 实际操作:

[0799] 在 20°C 下,以这种方式制备的样品溶液在温度-可调振荡器(例如具有可互换模块物品编号 5362.000.019 的 Eppendorf Thermomixer comfort,物品编号 5355.000.011)中在 1400rpm 下振荡 24 小时。在每一种情况下采集来自该溶液的 180 μl 并且转移到 Beckman Polyallomer Centrifuge Tubes (物品编号 343621)中。这些溶液在大约 223 000 × g 离心一小时(例如具有在 42 000rpm 下的 Type 42.2 Ti Rotor 的 Beckman Optima L-90K Ultracentrifuge)。由每一种样品溶液,除去 100 μl 上清液并且用 DMSO 1:5 和 1:100 稀释。由每一种稀释液,样品转移到适于 HPLC 分析的容器中。

[0800] 分析:

[0801] 样品通过 RP-HPLC 分析。使用试验化合物在 DMSO 中的两点校准曲线进行量化。溶解性用 mg/升表示。分析顺序:1)校准溶液 2.5mg/ml;2)校准溶液 20 μg/ml;3)样品溶液 1:5;4)样品溶液 1:100。

[0802] 用于酸的 HPLC 方法:

[0803] 具有 DAD 的 Agilent 1100(G1315A),定量泵(G1311A),自动取样器 CTC HTS PAL,脱气装置(G1322A)和柱恒温箱(G1316A);柱:Phenomenex Gemini C18,50mm × 2mm,5 μ;温度:40°C;流动相 A:水/磷酸 pH 2;流动相 B:乙腈;流速:0.7ml/min;梯度:0-0.5min 85%A,15%B;坡度:0.5-3min 10%A,90%B;3-3.5min 10%A,90%B;坡度:3.5-4min 85%A,15%B;4-5min 85%A,15%B。

[0804] 用于碱的 HPLC 方法:

[0805] 具有 DAD 的 Agilent 1100(G1315A),定量泵(G1311A),自动取样器 CTC HTS PAL,脱气装置(G1322A)和柱恒温箱(G1316A);柱:VDSoptilab Kromasil 100 C18,60mm × 2.1mm,3.5 μ;温度:30°C;流动相 A:水+5ml 高氯酸/升;流动相 B:乙腈;流速:0.75ml/min;梯度:0-0.5min 98%A,2%B;坡度:0.5-4.5min 10%A,90%B;4.5-6min 10%A,90%B;坡度:6.5-6.7min 98%A,2%B;6.7-7.5min 98%A,2%B。

[0806] 下表 C 显示通过该方法测定的根据本发明的化合物在 PBS 缓冲液中在 pH 6.5 下的溶解性:

[0807] 表 C:在 PBS 缓冲液 pH 6.5 中的溶解性

[0808]

实施例实施方案号	溶解性 [mg/liter]
11	300
38	300

[0809] C. 药物组合物的实施例实施方案

[0810] 本发明的化合物可以以以下方法转变为药物制剂:

[0811] 片剂:

[0812] 组合物:

[0813] 100mg 本发明的化合物,50mg 乳糖(一水化物),50mg 玉米淀粉(国产),10mg 聚乙烯

吡咯烷酮(PVP 25) (来自 BASF, Ludwigshafen, 德国) 和 2mg 硬脂酸镁。

[0814] 片剂重量 212mg, 直径 8mm, 曲率半径 12mm。

[0815] 生产:

[0816] 本发明的化合物, 乳糖和淀粉的混合物用 PVP 在水中的 5% 浓度溶液(m/m) 造粒。颗粒干燥后与硬脂酸镁混合 5 分钟。混合物用常规压片机压缩(对于片剂的形式参见上面)。对于压缩指导压力是 15kN。

[0817] 可以口服的悬浮液:

[0818] 组合物:

[0819] 1000mg 本发明的化合物, 1000mg 乙醇(96%), 400mg Rhodigel® (来自 FMC 的黄原胶, 宾夕法尼亚, 美国) 和 99g 水。

[0820] 10ml 口服悬浮液相当于具有 100mg 本发明的化合物的单剂量。

[0821] 生产:

[0822] Rhodigel 悬浮在乙醇中, 并且向悬浮液中加入本发明的化合物。添加水, 同时搅拌。混合物搅拌大约 6h 直到 Rhodigel 的膨胀结束。

[0823] 可以口服的溶液:

[0824] 组合物:

[0825] 500mg 根据本发明化合物, 2.5g 聚山梨酸酯和 97g 聚乙二醇 400。20g 口服溶液相当于具有 100mg 根据本发明化合物的单剂量。

[0826] 生产:

[0827] 本发明的化合物伴随搅拌悬浮在聚乙二醇和聚山梨酸酯的混合物中。继续搅拌过程直到根据本发明的化合物已经完全溶解。

[0828] 体内溶液:

[0829] 本发明的化合物以低于在生理耐受的溶剂(例如等渗压盐溶液, 5% 葡萄糖溶液和 / 或 30% PEG 400 溶液) 中的饱和溶解度的浓度溶解。溶液通过过滤杀菌并且用于灌装无菌的和无热原的注射容器。