



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1720240 B

(45) 授权公告日 2010.10.27

(21) 申请号 200380105139.2

C07D 417/12 (2006.01)

(22) 申请日 2003.10.07

C07D 417/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/433 (2006.01)

60/417,371 2002.10.09 US

A61K 31/4436 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2005.06.06

EP 99121, 1984.01.25,

(86) PCT申请的申请数据

DE 3309655 A, 1984.09.20, 表 1.

PCT/US2003/031707 2003.10.07

Richard Y. Wen. The Chemistry

(87) PCT申请的公布数据

of 1,2,5-Thiadiazoles. II. 3,4-

W02004/033440 EN 2004.04.22

Disubstituted Derivatives of 1,2,5-

(73) 专利权人 先灵公司

Thiadiazole 1,1-Dioxide. J. Org. Chem. 40

地址 美国新泽西州

19. 1975, 40(19), 2743-2748.

专利权人 法马科皮亚公司

Jacob M. Hoffman. Conformational
Requirements for Histamine H₂-
Receptors: A Structure-Activity Study

(72) 发明人 A·G·塔维拉斯 J·曹

of Phenylene Analogues Related

P·J·彼驹 Y·余 J·S·费娜

to Cimetidine and Tiotidine. J. Med. Chem. 26

W·希金 C·J·阿奇

2. 1983, 26(2), 140-144.

J·R·梅里特 G·李

Heinrich J. Schostarez. Cyanoguanidine

J·J·巴德温 G·赖 M·吴

Bioisosteres in Potassium Channel Op-

E·A·赫科尔

eners: Evaluation of 3,4-Disubstituted-

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

1,2,5-Thiadiazole-1-Oxides. Bioorganic

司 72001

& Medicinal Chemistry Letters 6

代理人 王景朝

18. 1996, 6(18), 2187-2192.

(51) Int. Cl.

审查员 于保华

C07D 285/10 (2006.01)

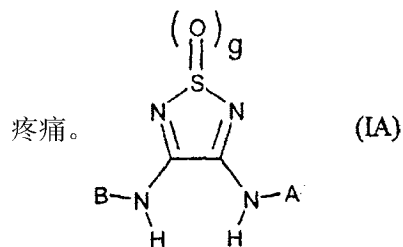
权利要求书 46 页 说明书 396 页

(54) 发明名称

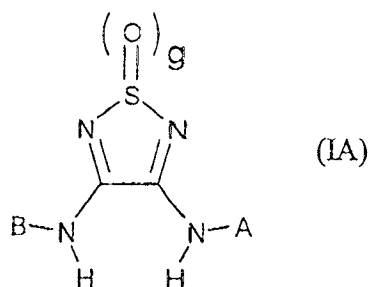
作为 CXC- 和 CC- 趋化因子受体配体的噻二唑
二氧化物和噻二唑氧化物

(57) 摘要

本发明公开式 (IA) 新化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物。取代基 A 的例子包括杂芳基、芳基、杂环烷基、环烷基、芳基、炔基、烯基、氨基烷基、烷基或氨基。取代基 B 的例子包括芳基和杂芳基。本发明还公开了用式 (IA) 化合物治疗例如以下趋化因子介导性疾病的方法: 癌症、血管生成、血管原性眼病、肺病、多发性硬化、类风湿性关节炎、骨关节炎、中风、心脏再灌注性损伤、急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛以及神经源性



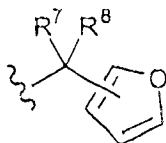
1. 一种下式化合物：



及其药学上可接受的盐,其中:

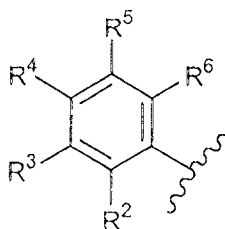
A 为以下基团:

(1)



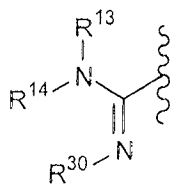
其中上述 A 基团环被 1-6 个各自独立选自 R^9 的取代基取代;

B 选自以下基团:



R^2 选自以下基团:氢、OH、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2R^{13}$;

R^3 和 R^4 各自独立选自以下基团:氢、氰基、卤素、烷基、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、



各个 R^5 和 R^6 是相同或不同的独立选自以下的基团:氢、卤素、烷基、 $-CF_3$ 、 NO_2 、氰基;

R^7 和 R^8 各自独立选自以下基团:H、未取代或取代的烷基、未取代或取代的环烷基;其中在所述取代的 R^7 和 R^8 上有一个或多个取代基,其中各个取代基独立选自以下基团:

a) 卤素,

各个 R^9 独立选自以下基团:

a) $-R^{13}$,

b) 卤素,

R^{11} 选自以下基团: R^{13} 、卤素;

R^{13} 和 R^{14} 各自独立选自以下基团:H、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基;其中在所述取代的 R^{13} 和 R^{14} 上有 1-6 个取代基并且各个取代基独立选自以下基团:烷

基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、芳基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基；

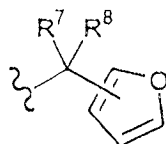
R^{30} 选自烷基；

g 为 1 或 2；

t 为 2。

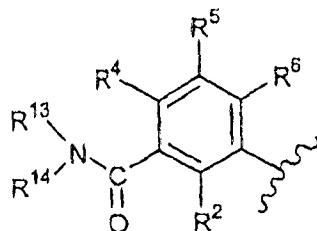
2. 权利要求 1 的化合物, 其中:

(1) 式 IA 的取代基 A 为以下基团:



其中以上环未被取代或者被 1-3 个独立选自以下的取代基取代: F 、 Cl 、 Br 、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$; R^7 选自 H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基; R^8 为 H ;

(2) 式 IA 的取代基 B 选自以下基团:



其中:

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

R^4 选自 H 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、烷基、卤素和 $-\text{CF}_3$;

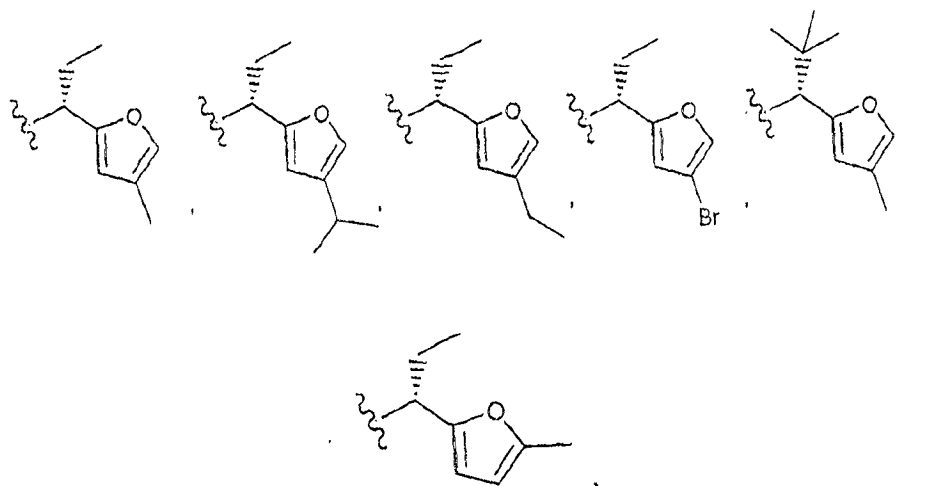
R^5 选自 H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素和氰基;

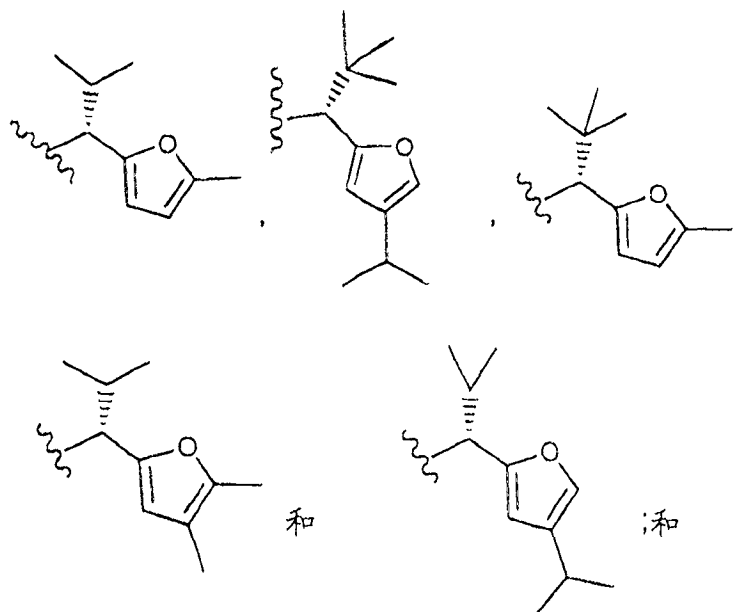
R^6 选自 H 、烷基和 $-\text{CF}_3$;

R^{13} 和 R^{14} 各自独立选自 H 、未取代的烷基。

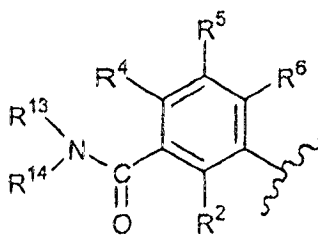
3. 权利要求 1 的化合物, 其中:

(1) 式 IA 的取代基 A 选自以下基团:





(2) 式 IA 的取代基 B 选自以下基团：



其中：

R^2 为 $-OH$ ；

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

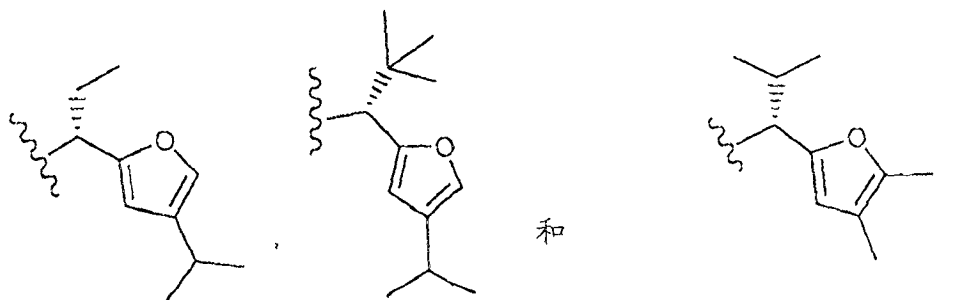
R^4 选自 H 、 Br 、 $-CH_3$ 、乙基和 $-CF_3$ ；

R^5 选自 H 和氰基；

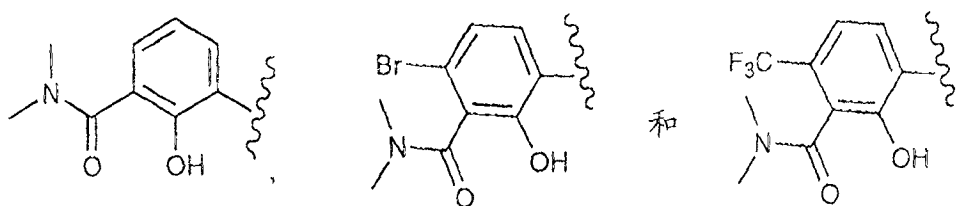
R^6 选自 H 、 $-CH_3$ 和 $-CF_3$ ；

R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和甲基。

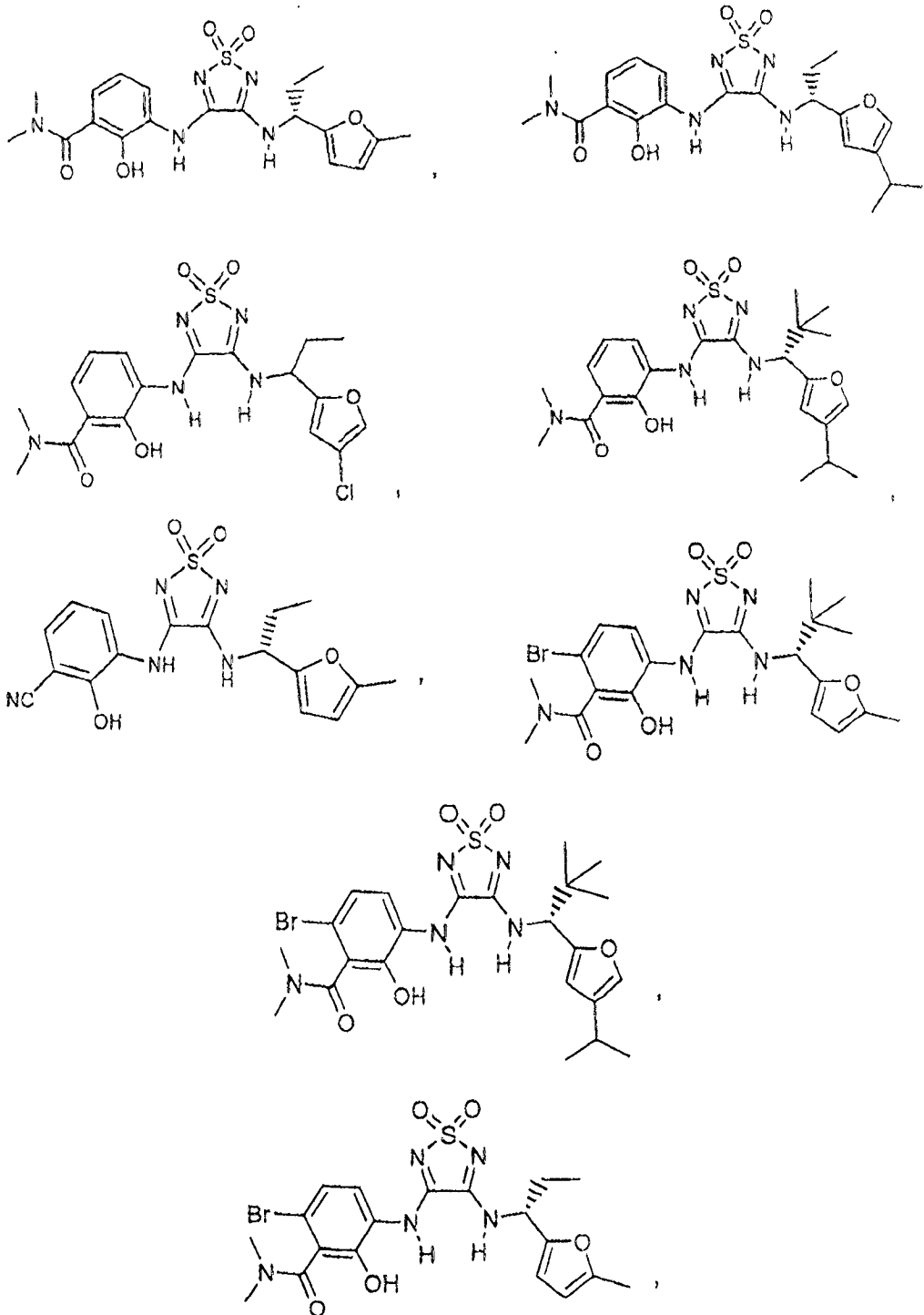
4. 权利要求 1 的化合物，其中取代基 A 选自以下基团：

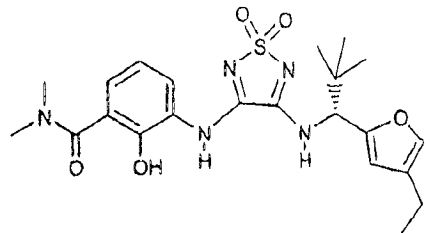
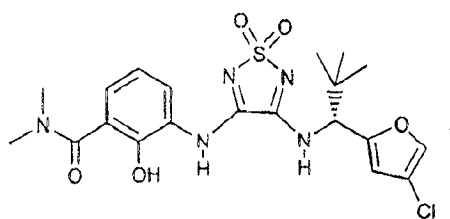
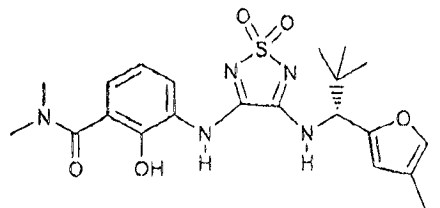
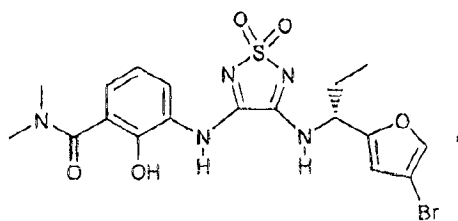
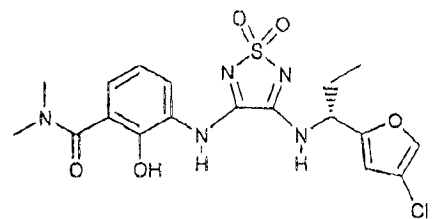
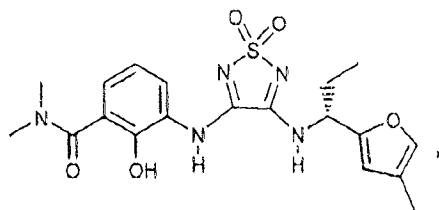
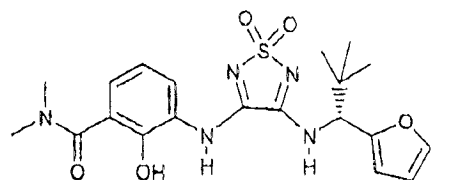
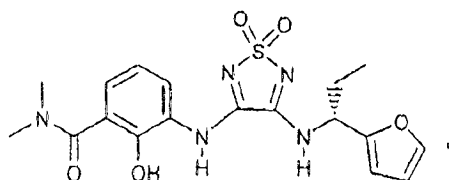


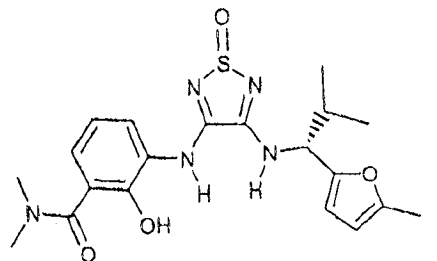
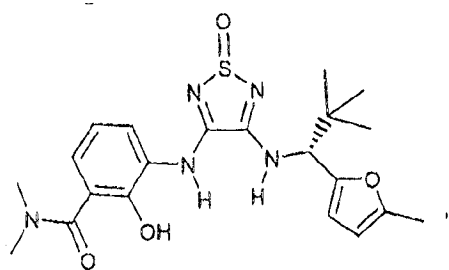
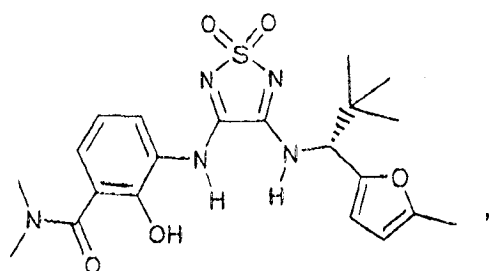
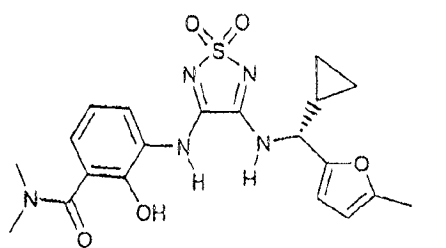
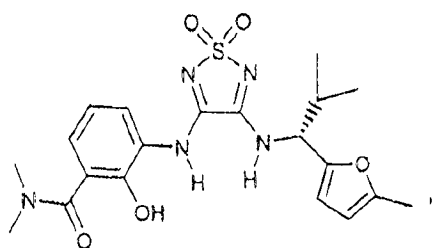
取代基 B 选自以下基团：

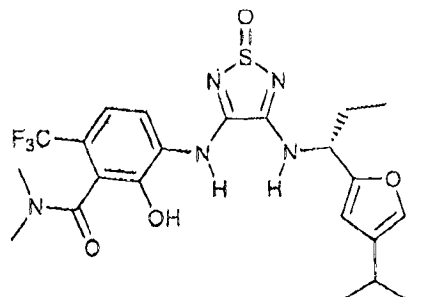
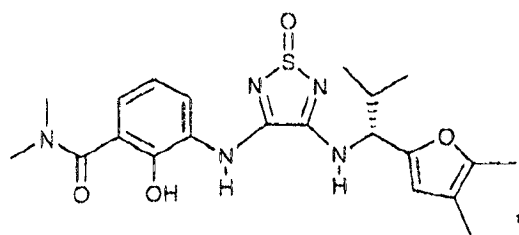
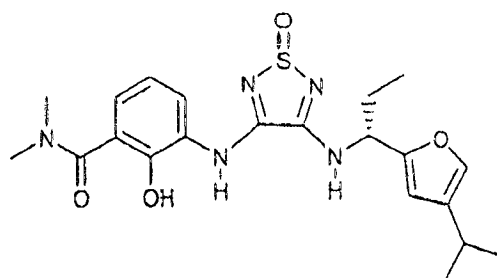
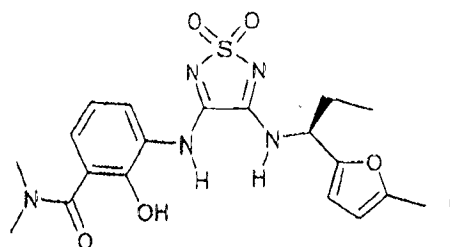
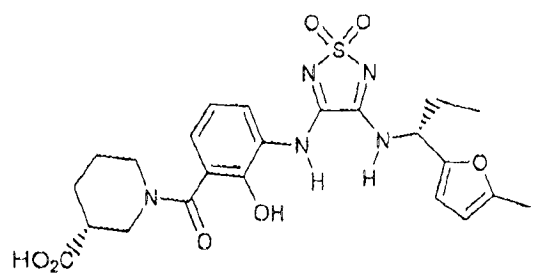
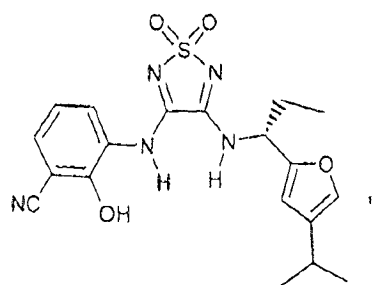


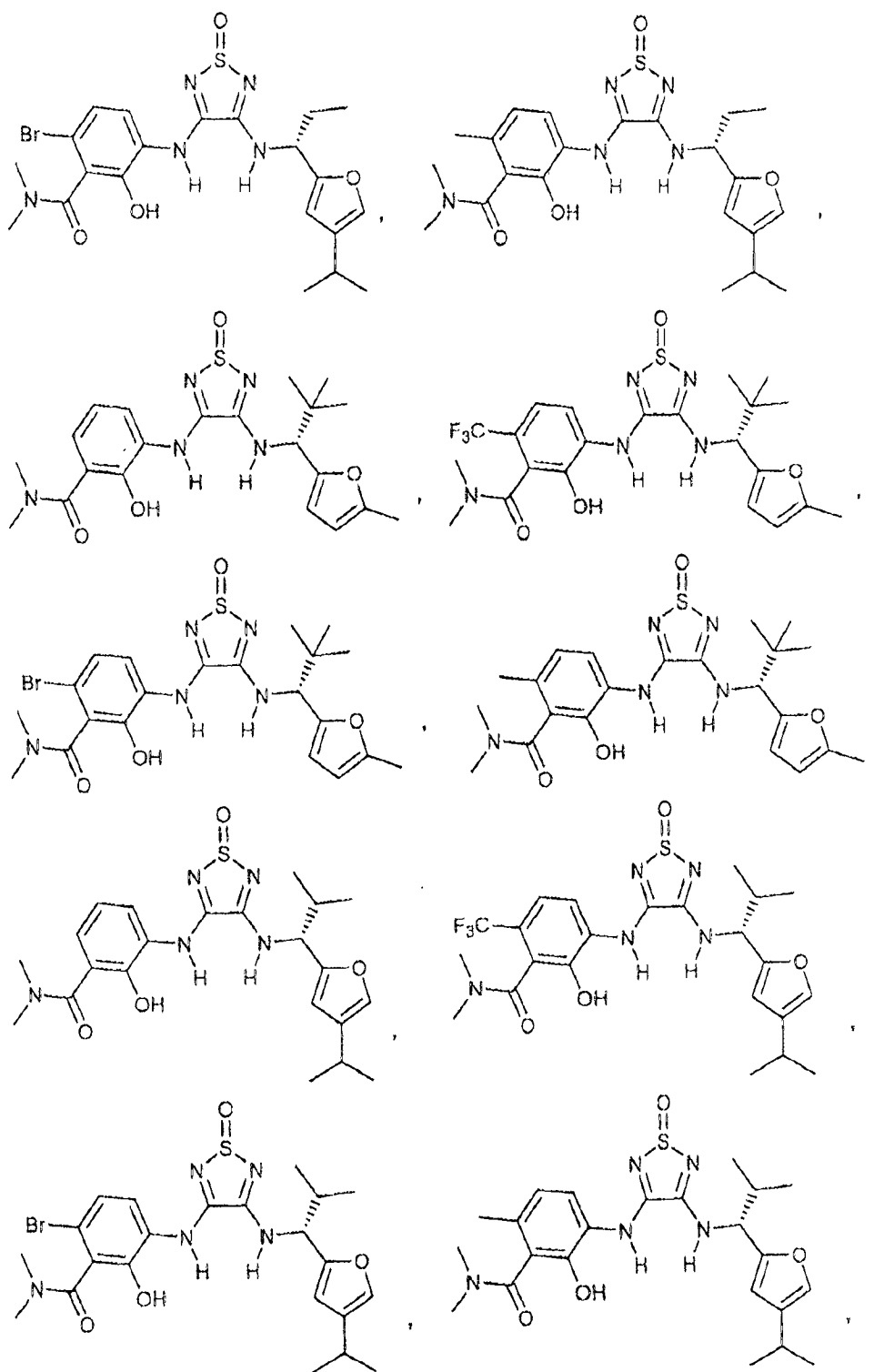
5. 权利要求 1 或 4 的化合物, 其中 g 为 1。
6. 权利要求 1 的化合物, 其中 g 为 2。
7. 一种权利要求 1 的化合物的药学上可接受的盐。
8. 一种权利要求 1 的化合物的钠盐; 或者一种权利要求 1 的化合物的钙盐。
9. 权利要求 1 的化合物, 其选自以下的化合物:

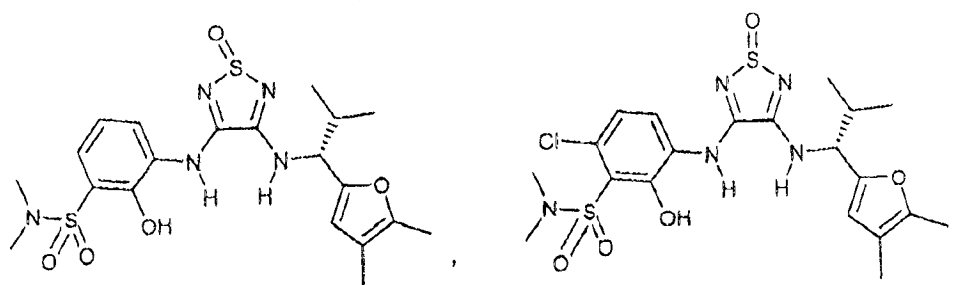
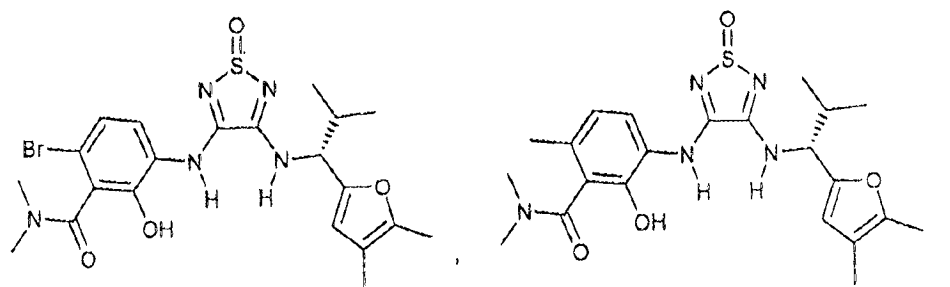
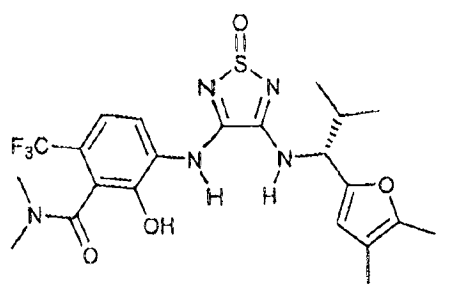
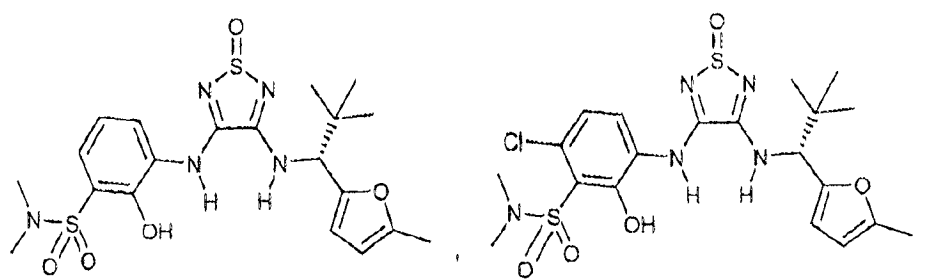
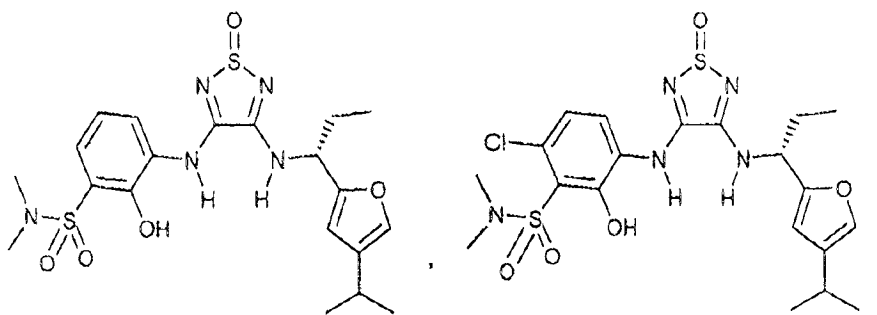


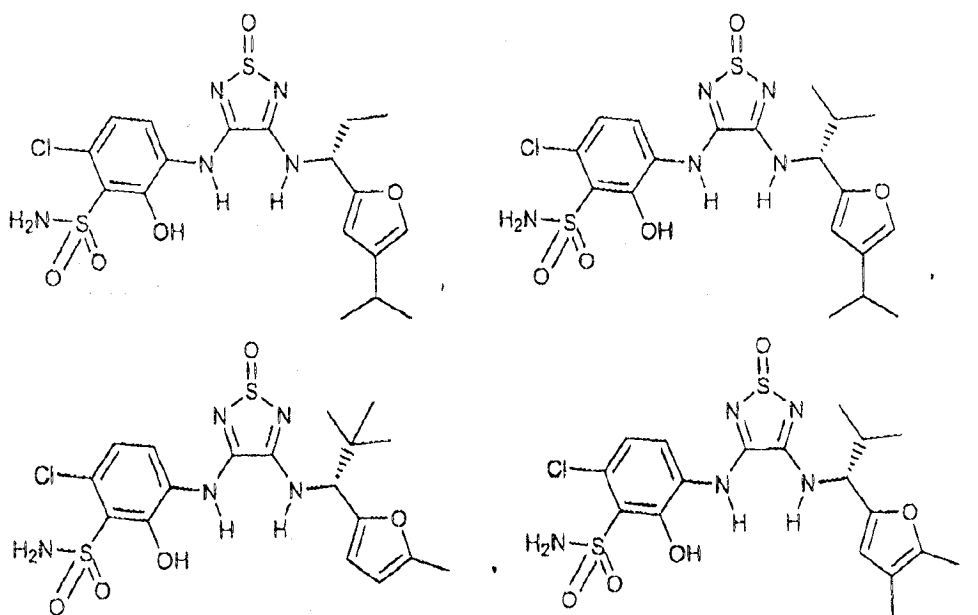






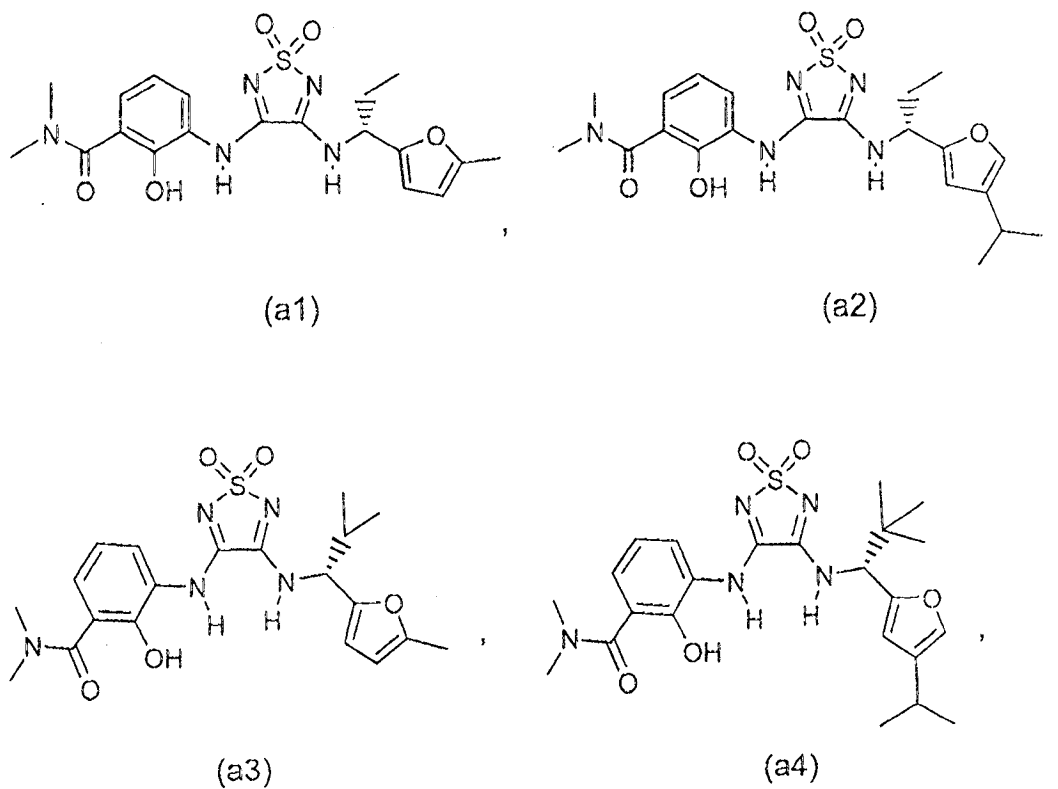


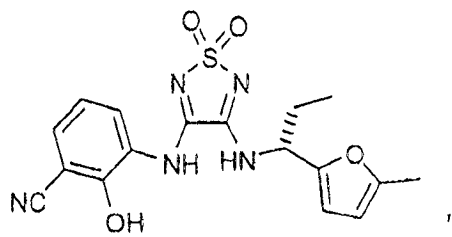




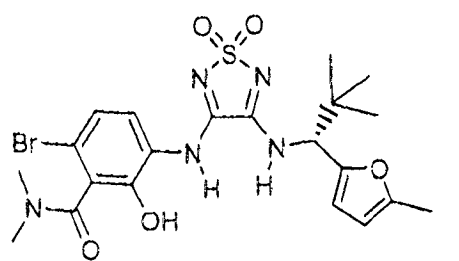
它们的药学上可接受的盐。

10. 权利要求 1 的化合物,其选自以下的化合物:

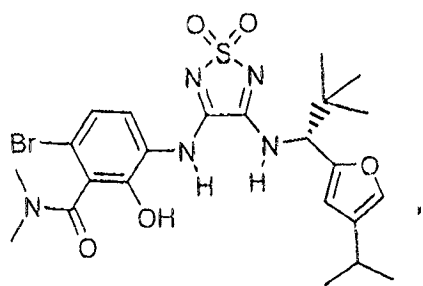




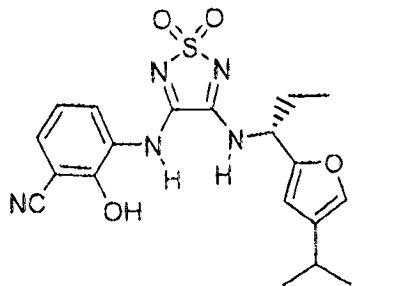
(a6)



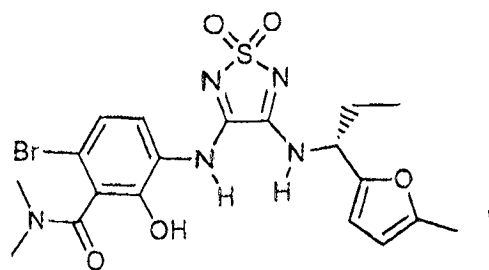
(a7)



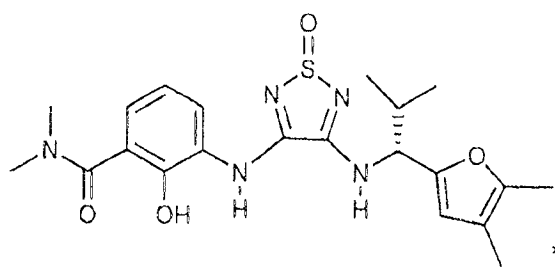
(a9)



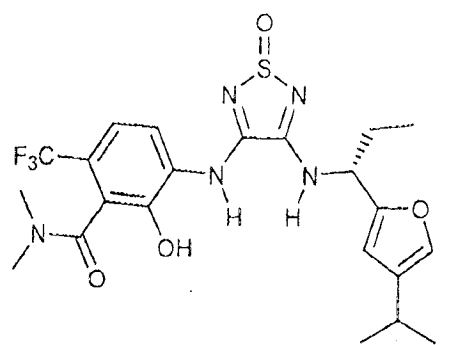
(a10)



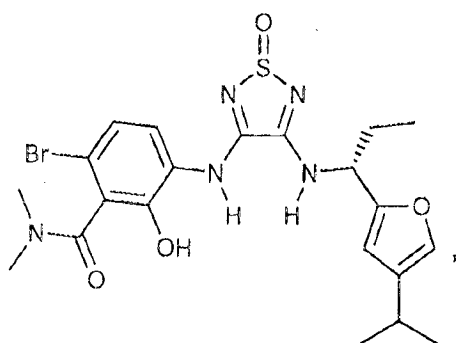
(a11)



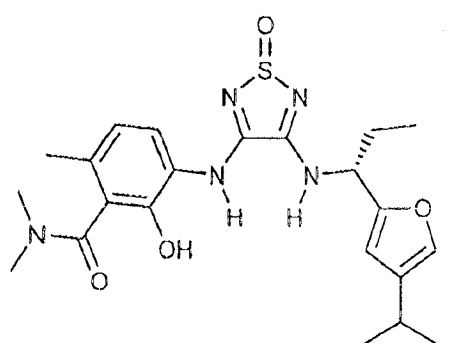
(a21)



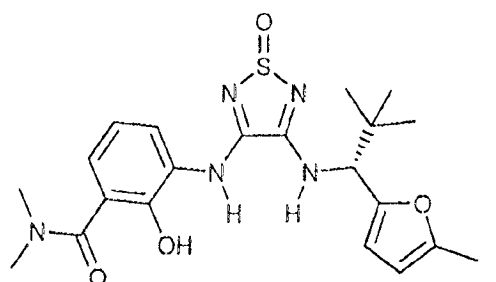
(a22)



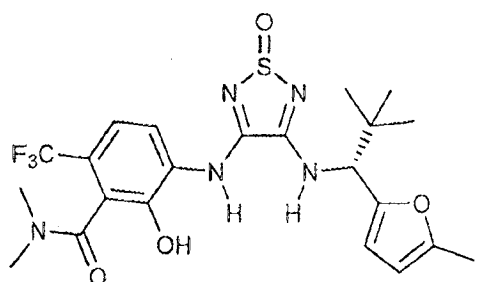
(a23)



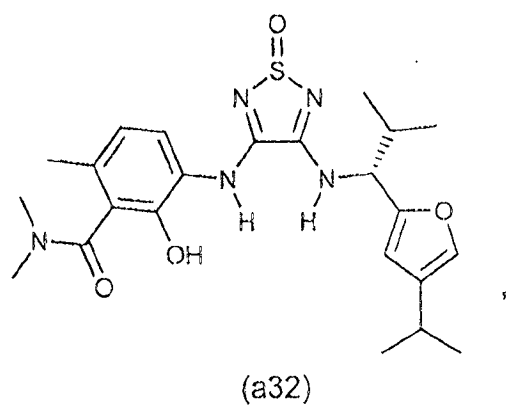
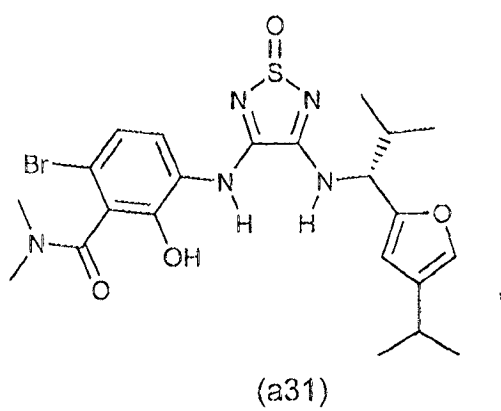
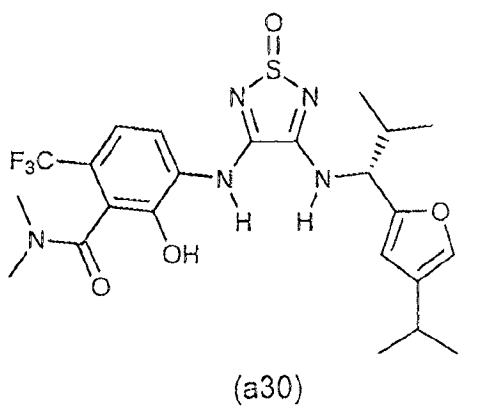
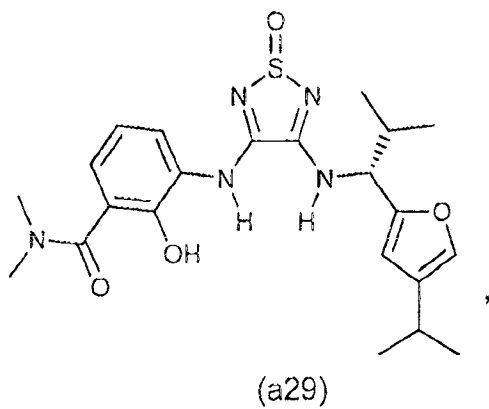
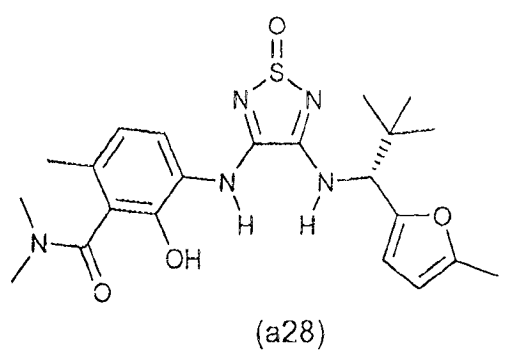
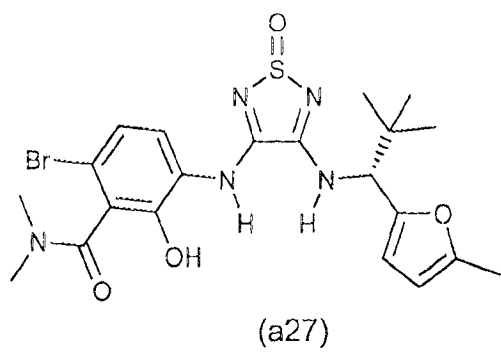
(a24)

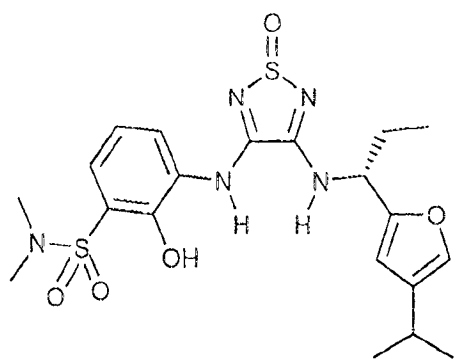


(a25)

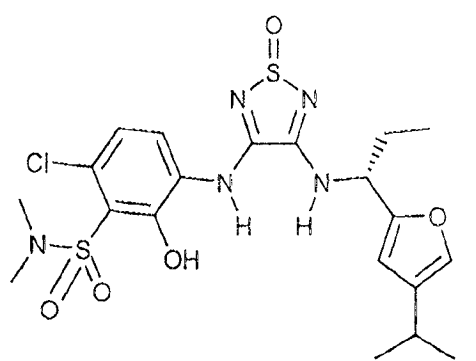


(a26)

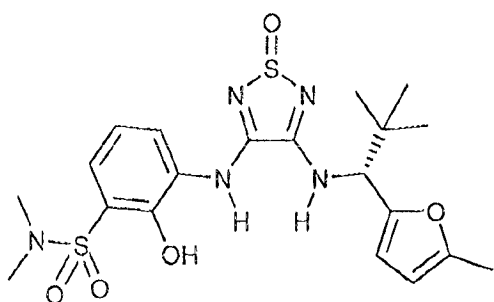




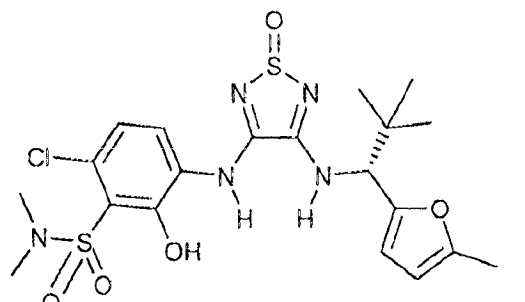
(a33)



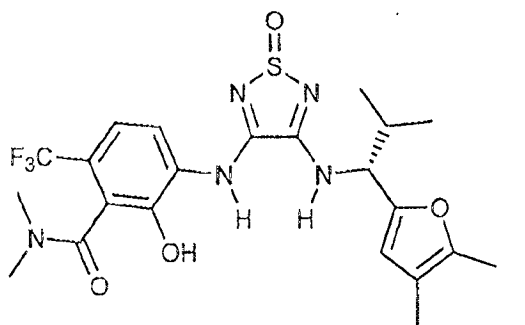
(a34)



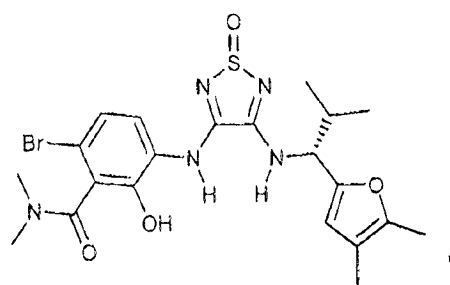
(a35)



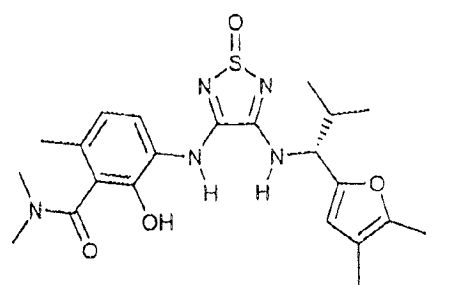
(a36)



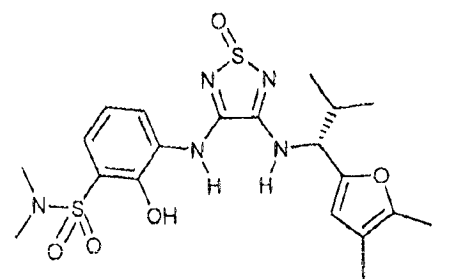
(a37)



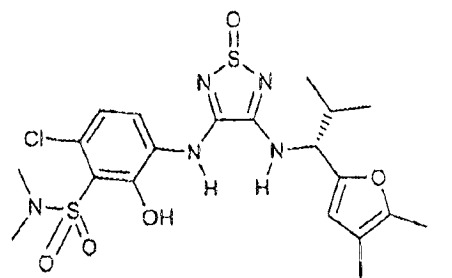
(a38)



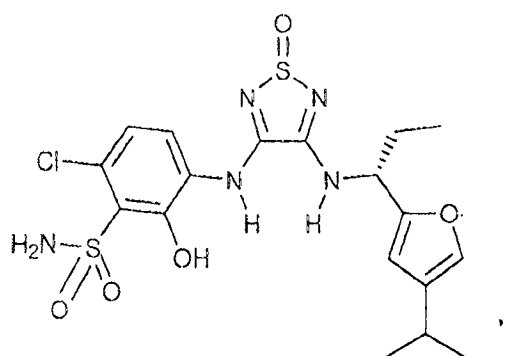
(a39)



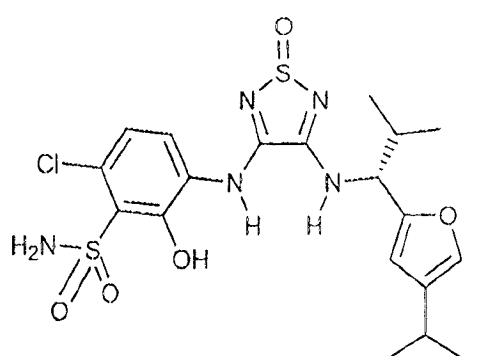
(a40)



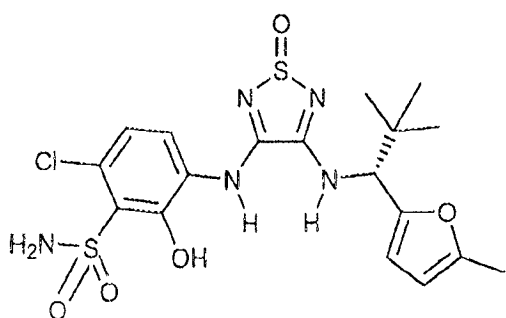
(a41)



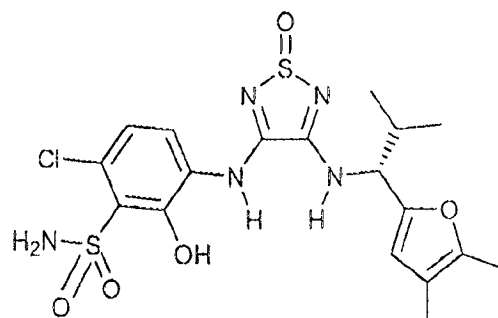
(a49)



(a50)



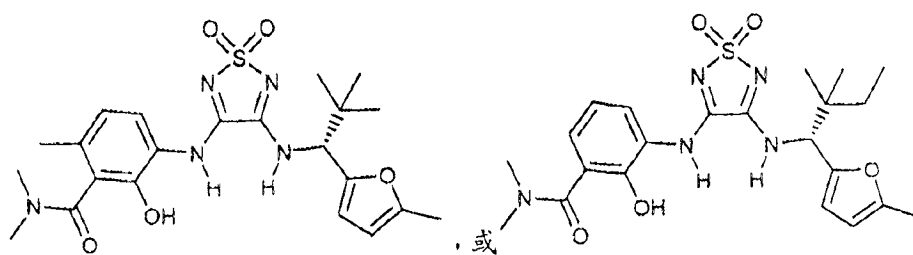
(a51)



(a52)

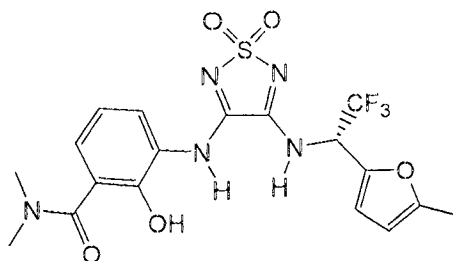
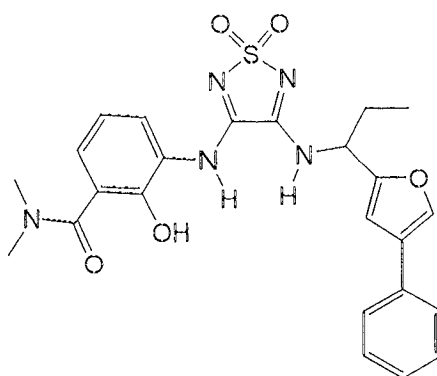
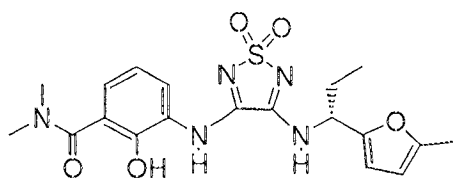
它们的药学上可接受的盐。

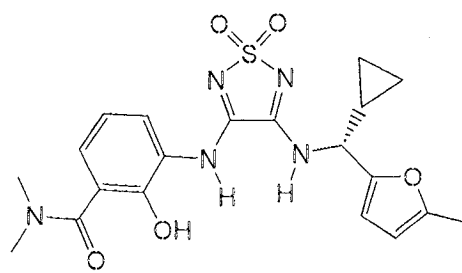
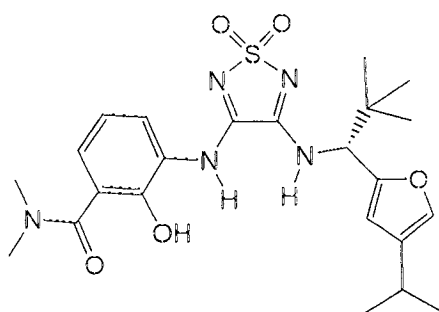
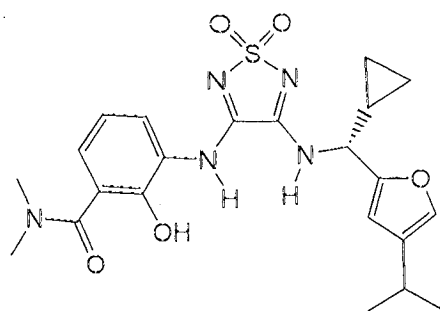
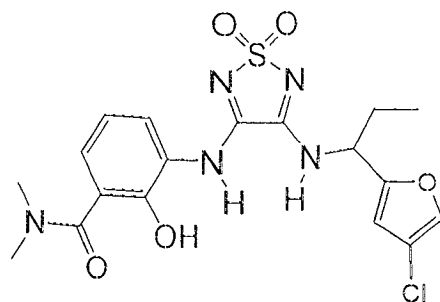
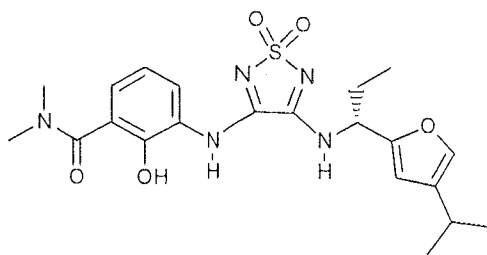
11. 权利要求 1 的化合物, 其为下式结构化合物:

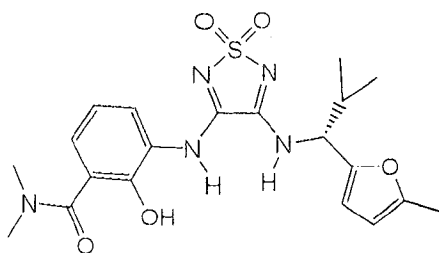
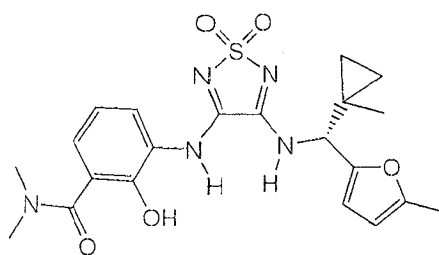
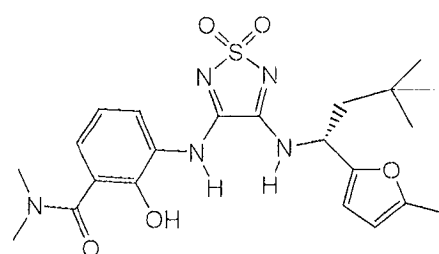
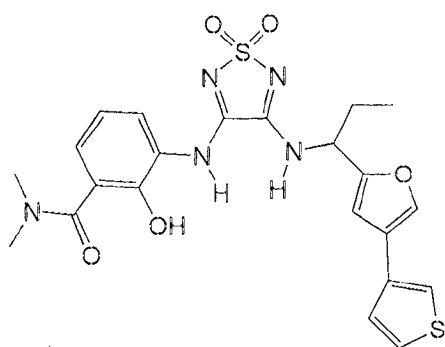
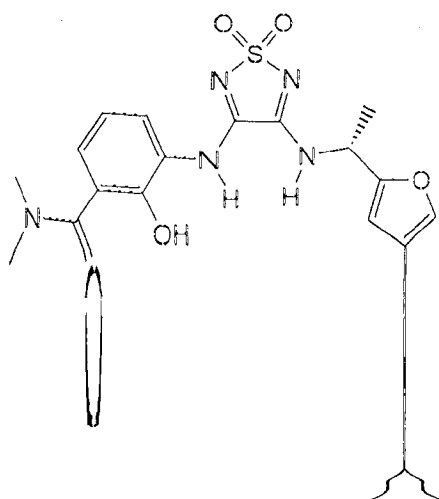


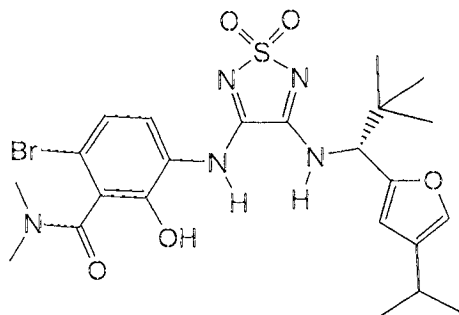
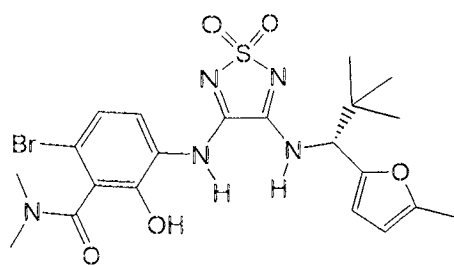
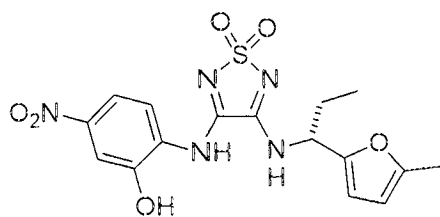
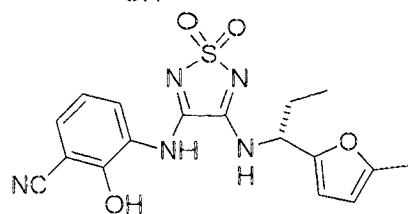
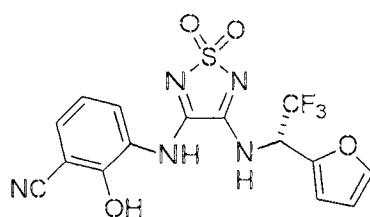
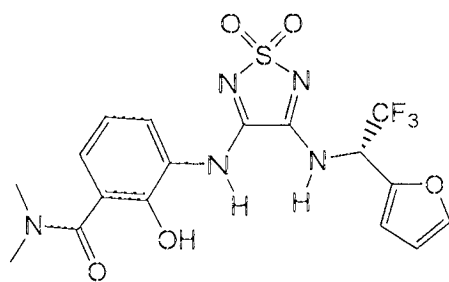
或者其药学上可接受的盐。

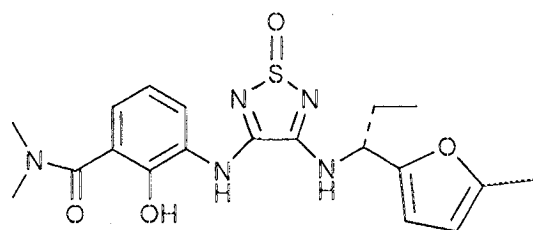
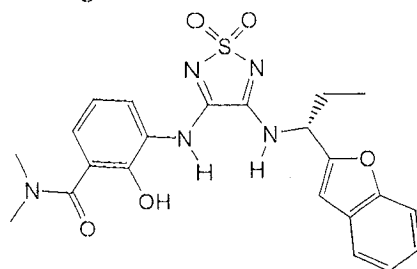
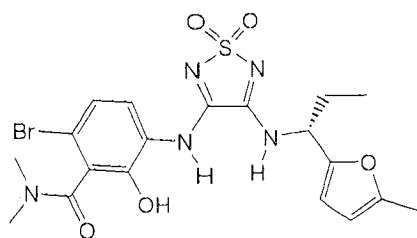
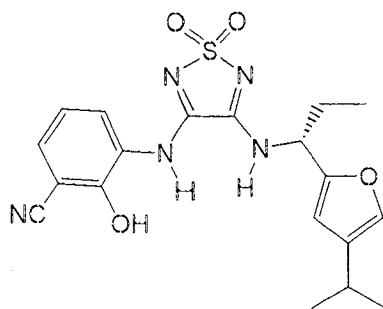
12. 化合物,其选自:

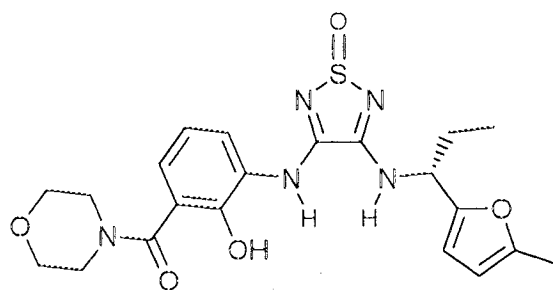
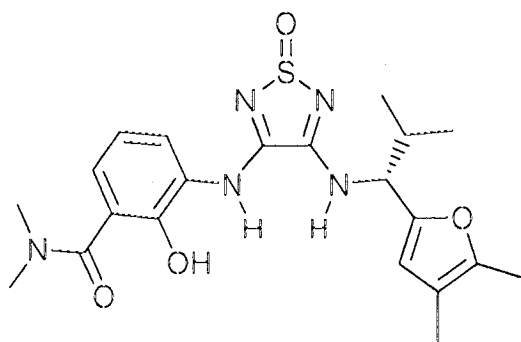
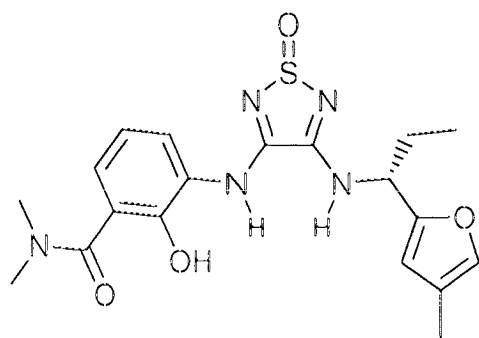
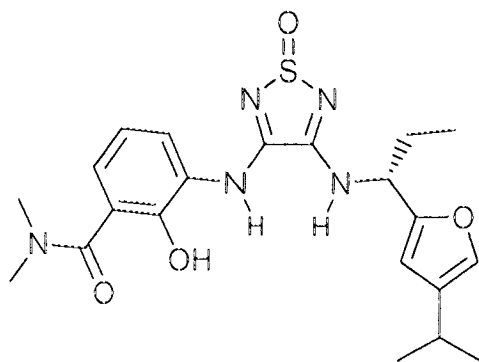


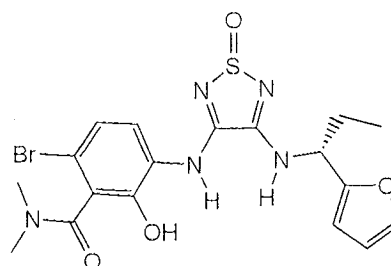
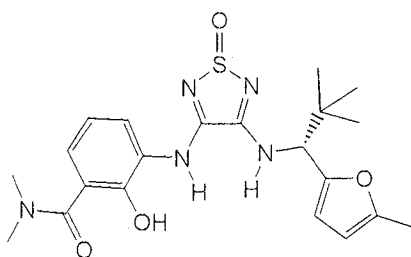
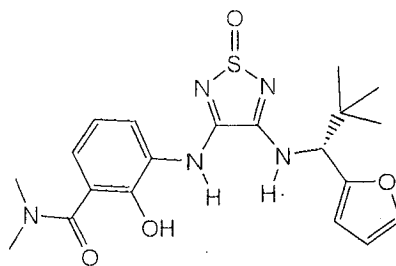
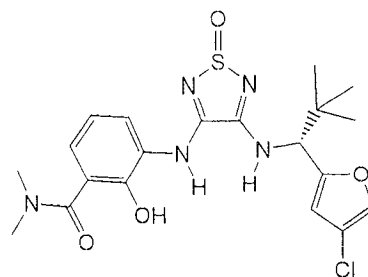
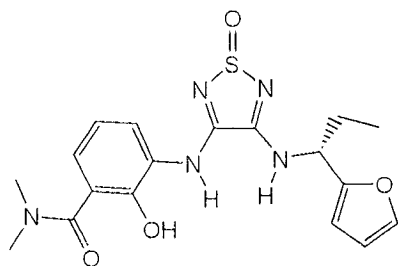
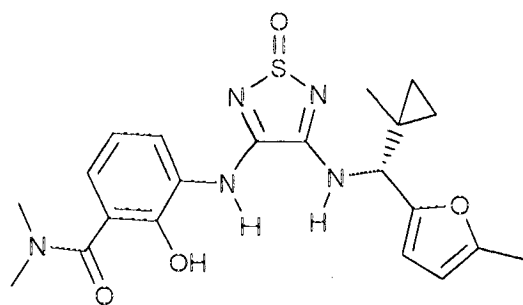


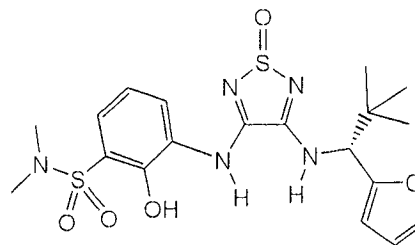
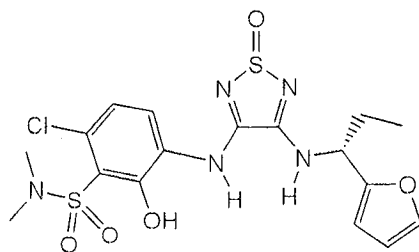
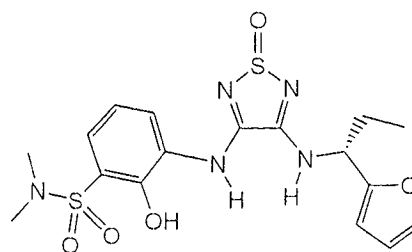
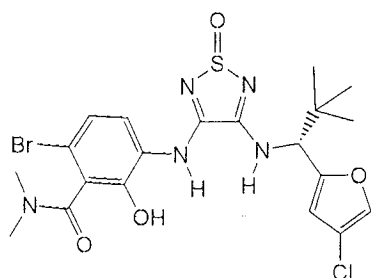
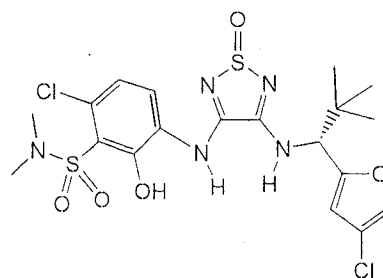
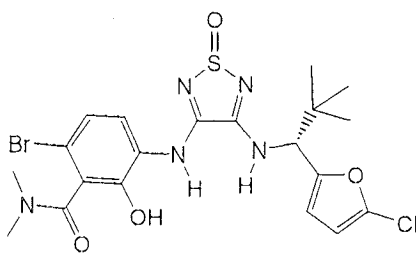
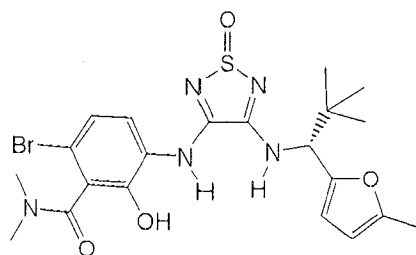
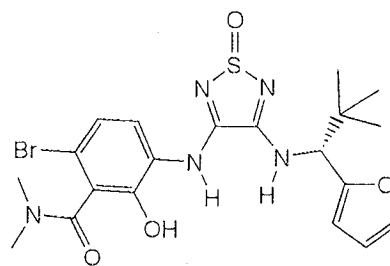
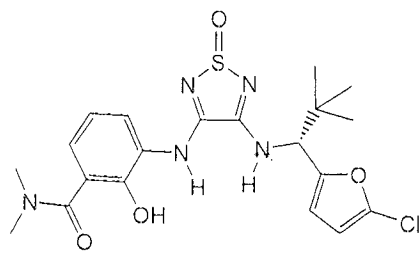


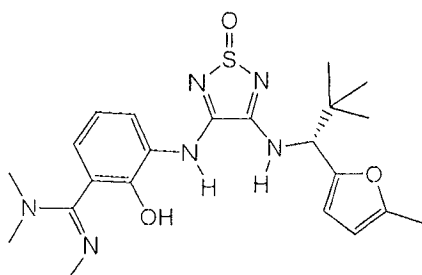
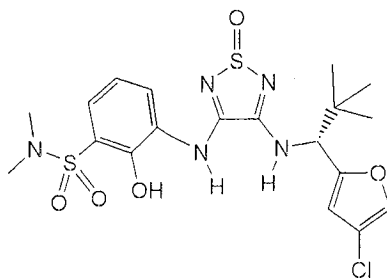
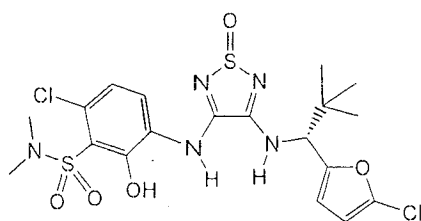
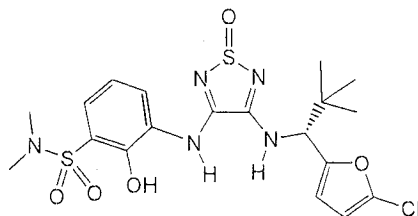
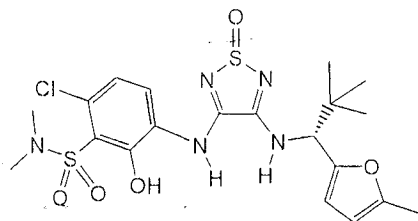
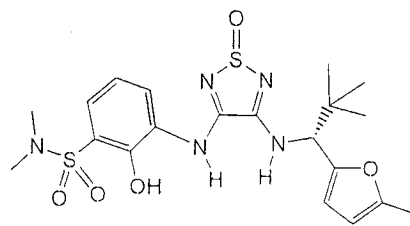
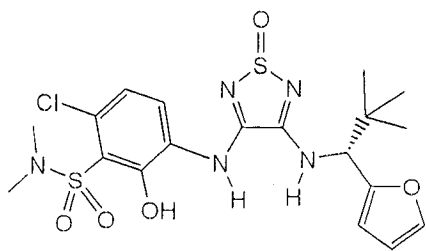


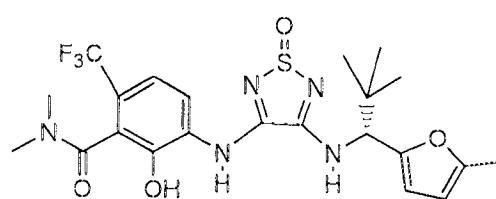
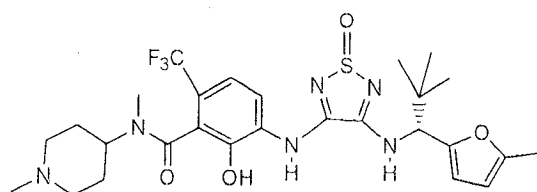
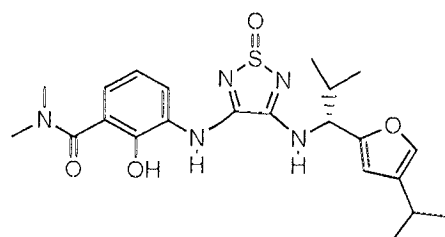
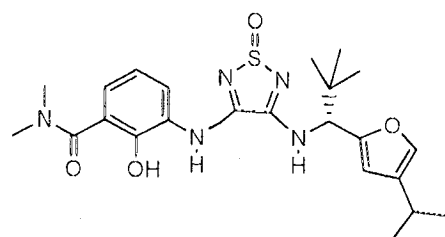
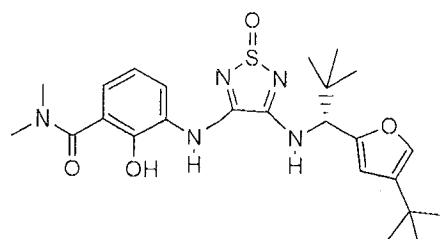
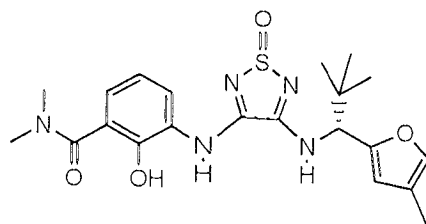


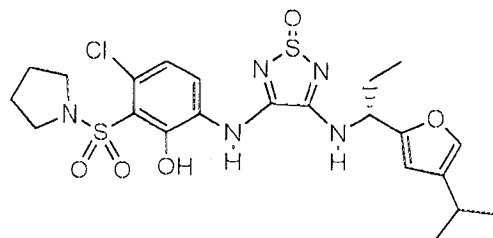
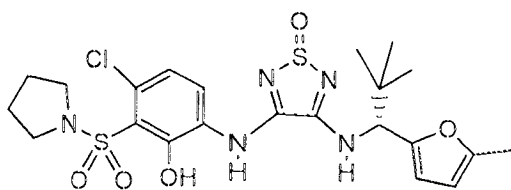
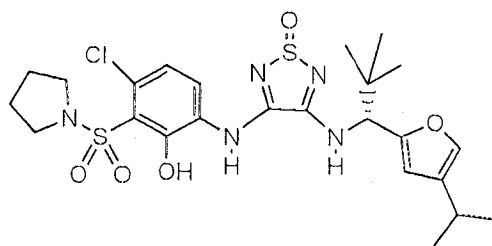
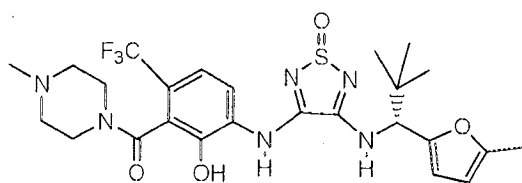
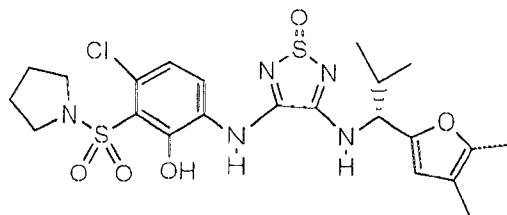
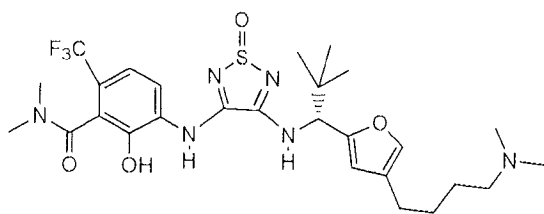


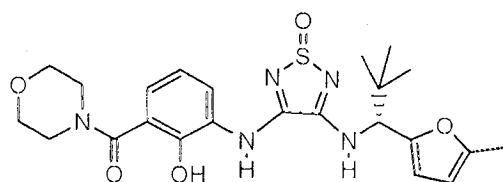
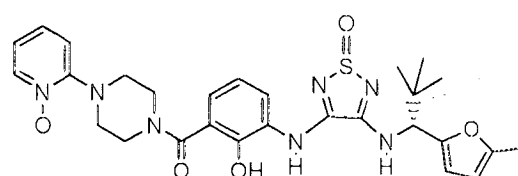
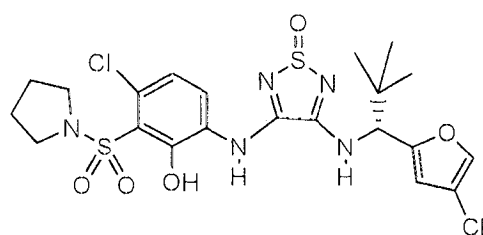
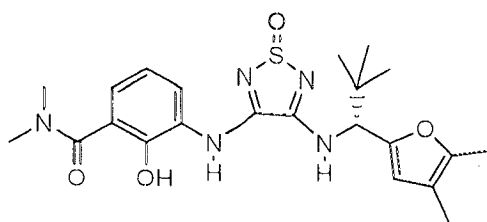
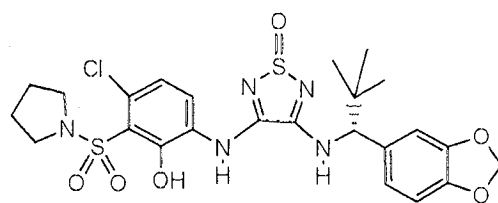
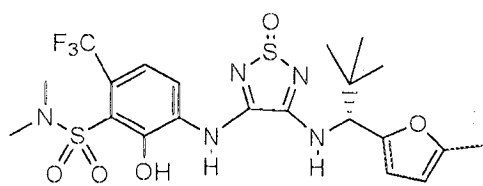


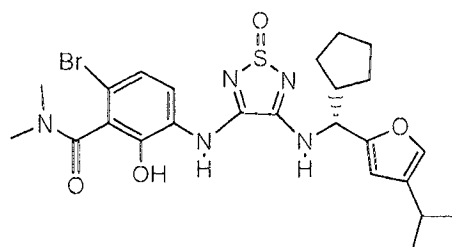
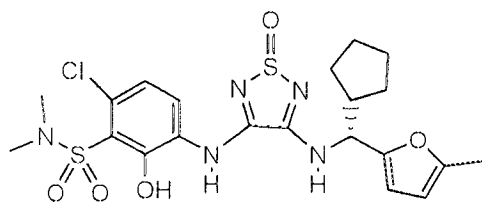
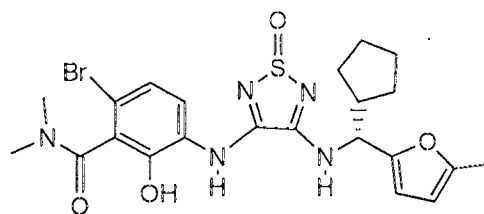
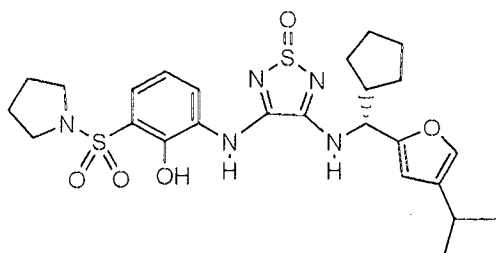
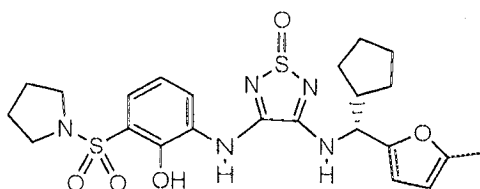
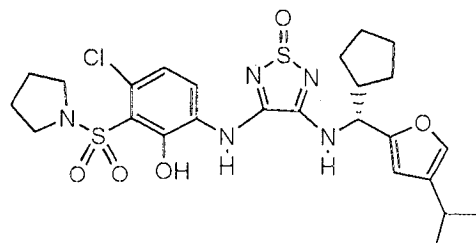
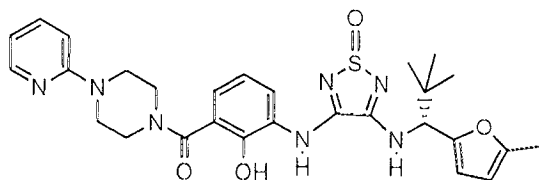
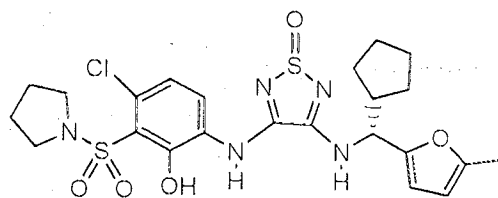
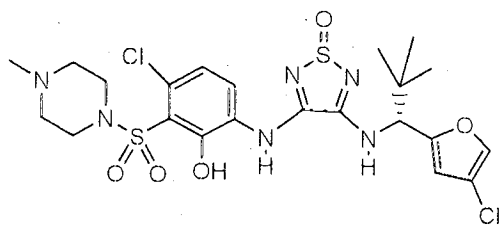


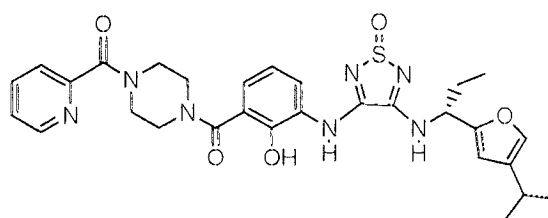
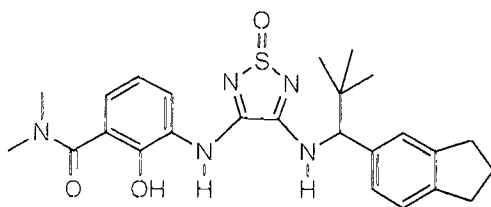
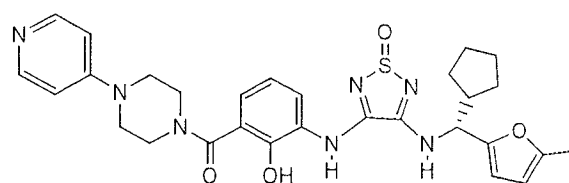
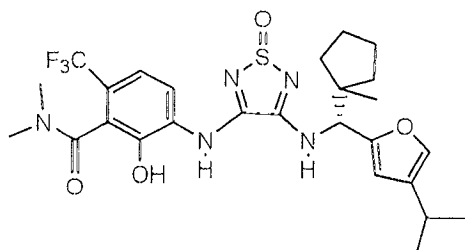
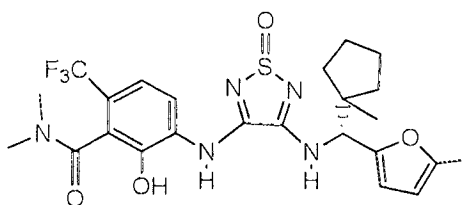
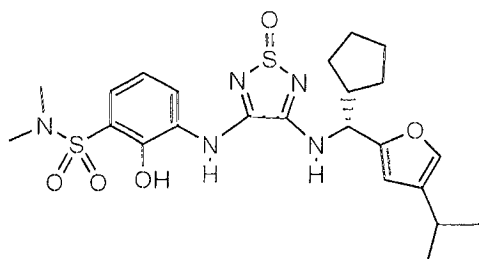
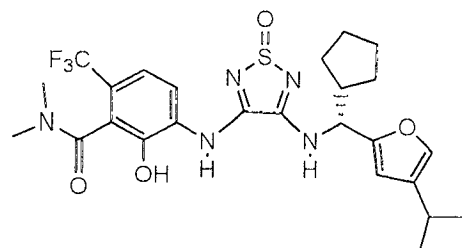
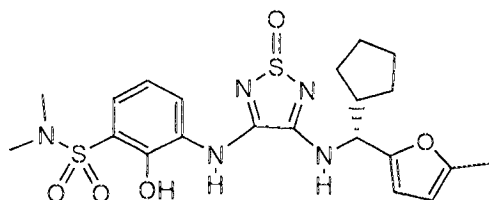
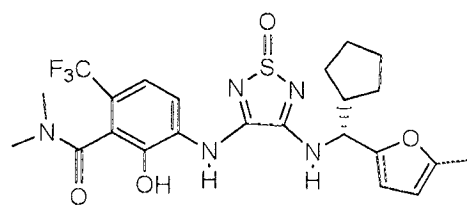
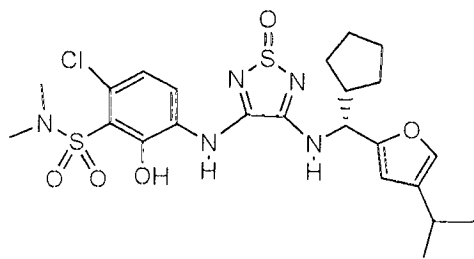


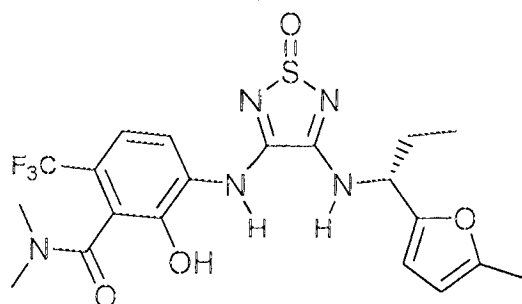
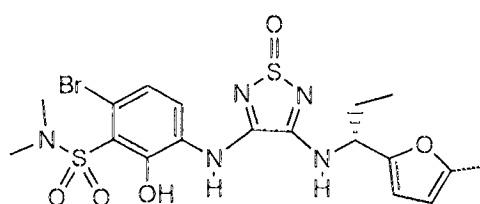
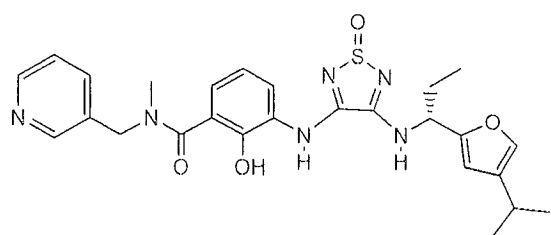
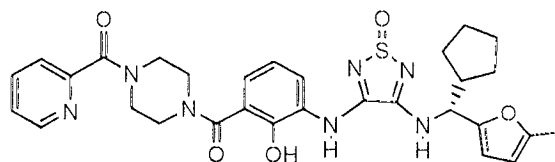
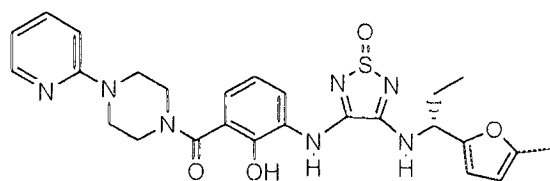
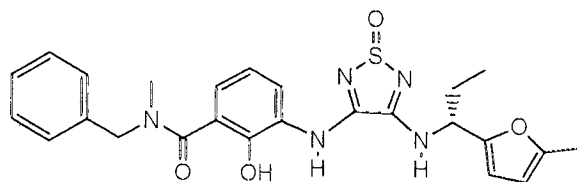


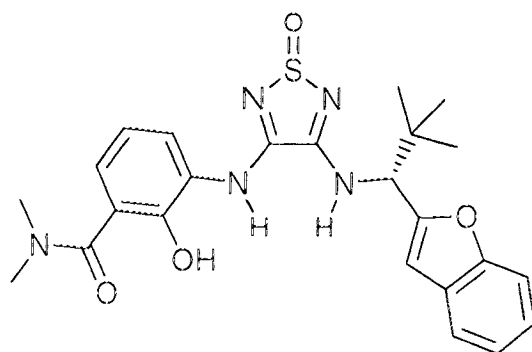
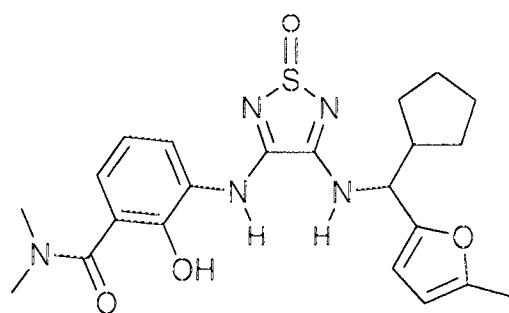
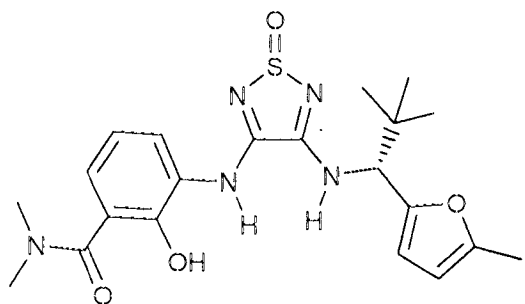
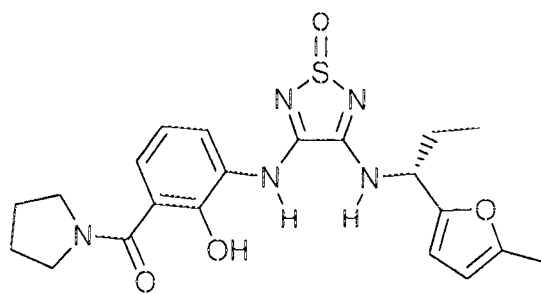
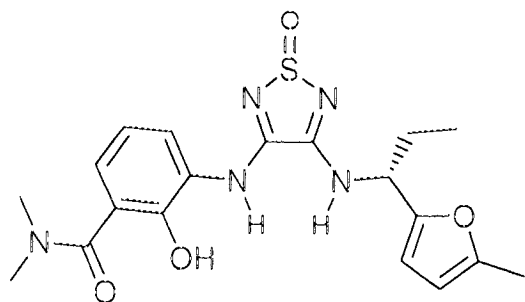
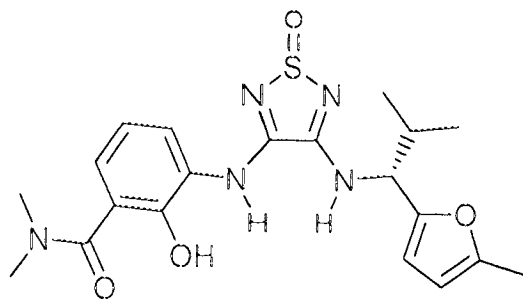


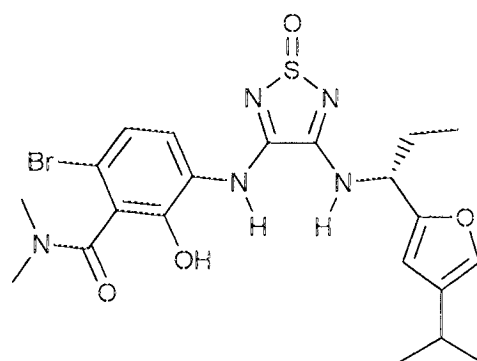
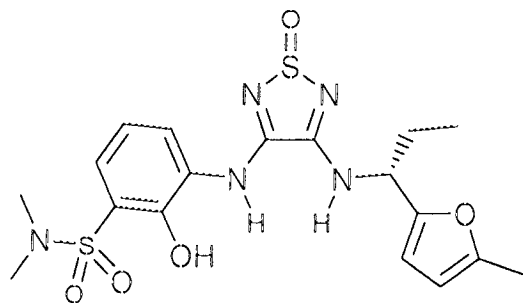
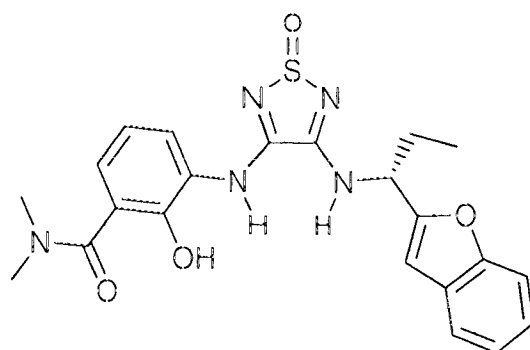
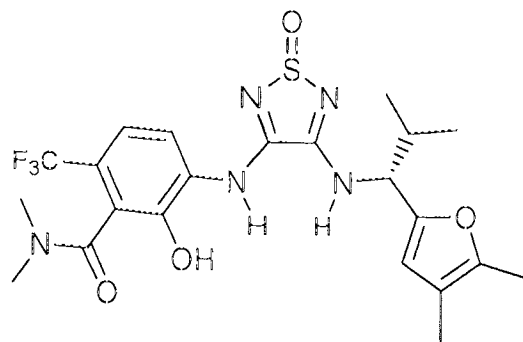


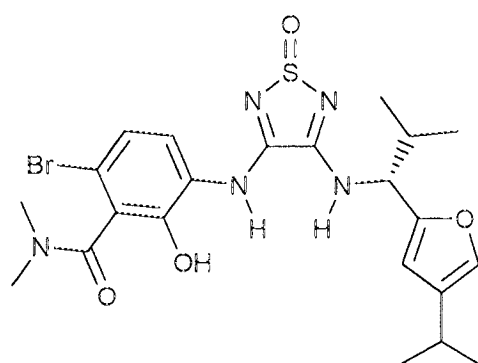
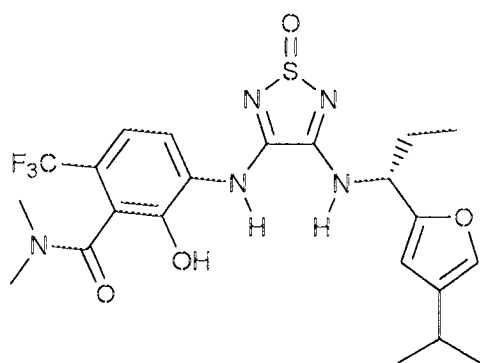
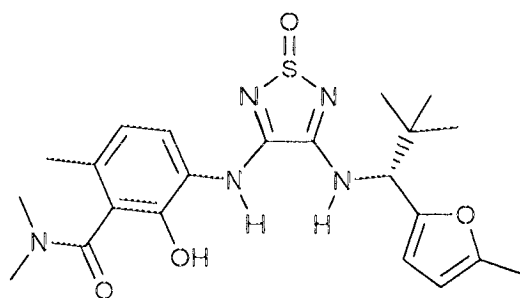
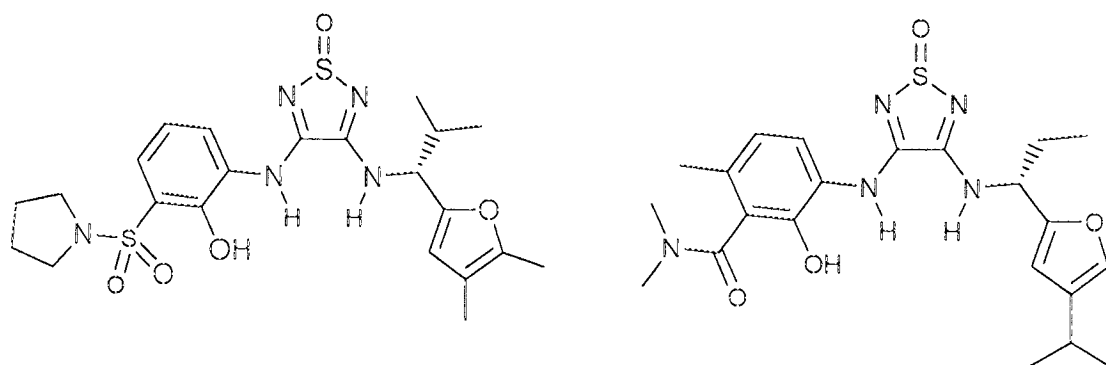


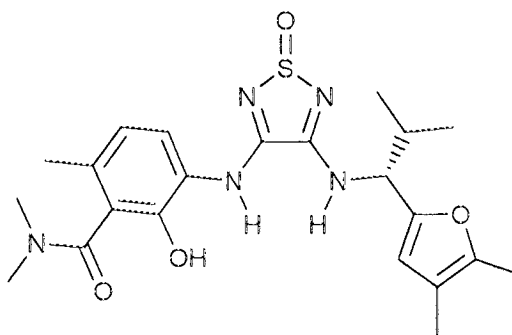
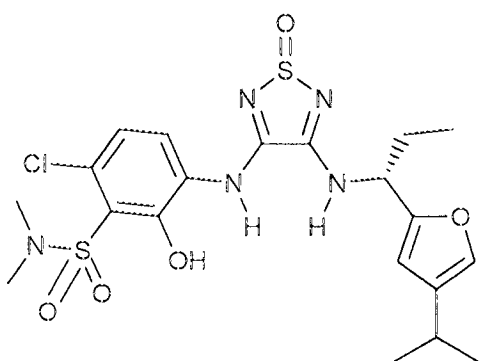
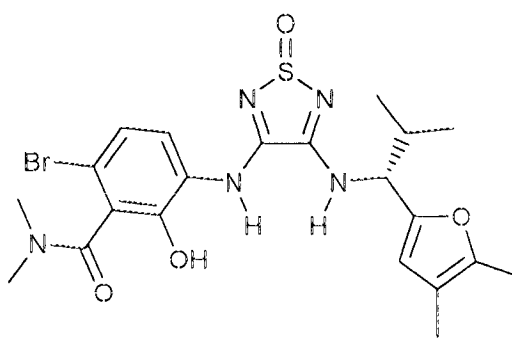
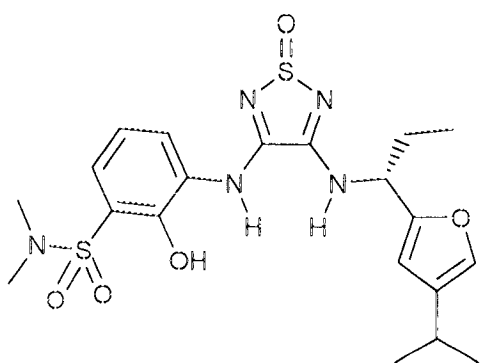
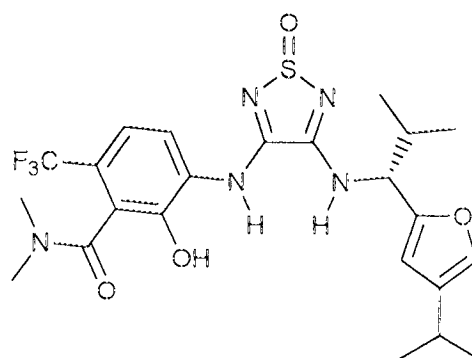
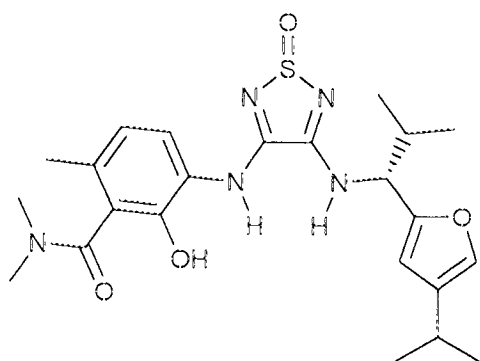


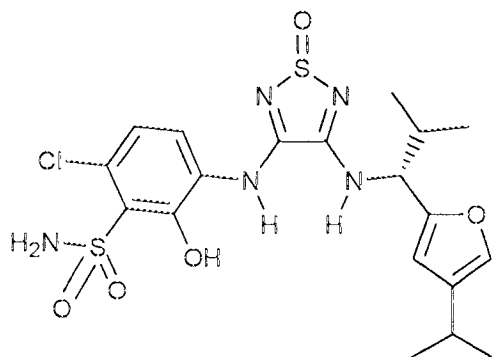
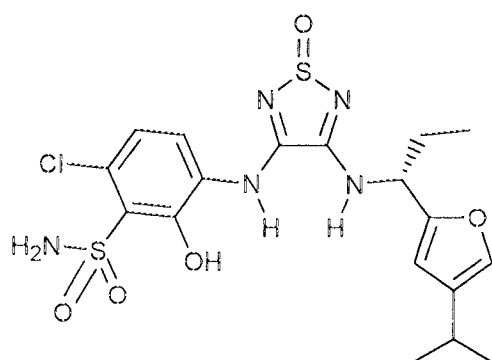
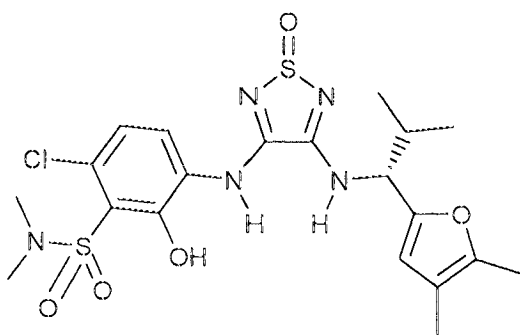
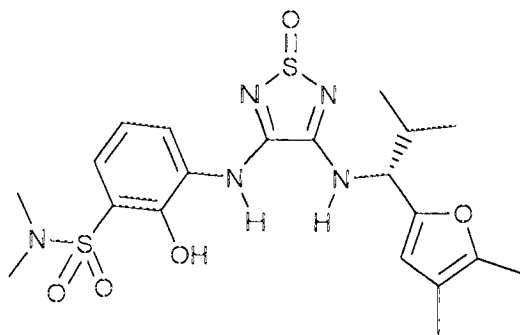


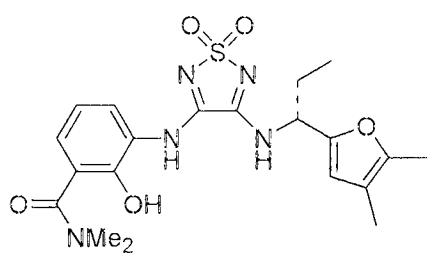
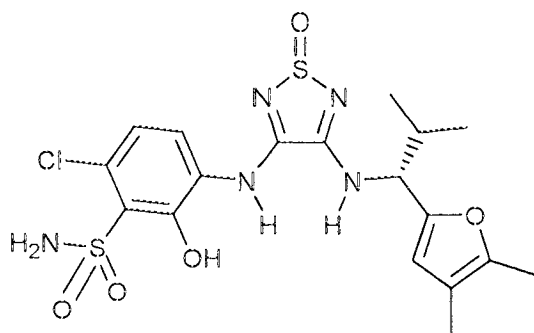
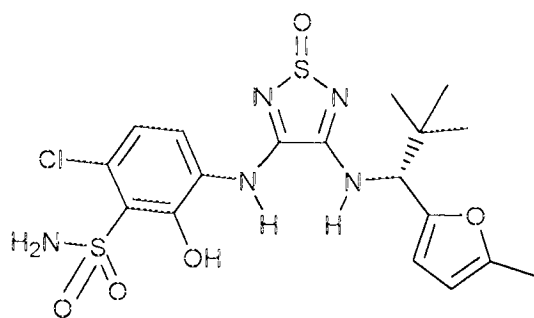




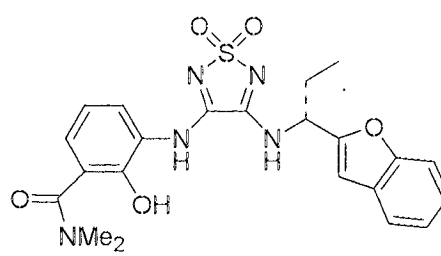




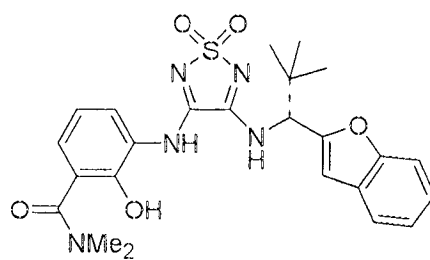


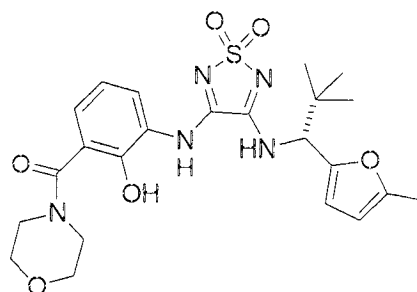
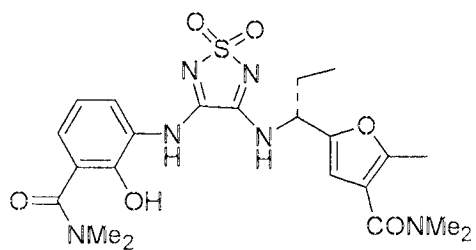
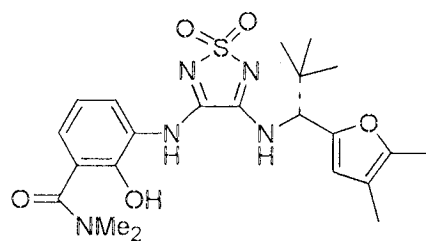
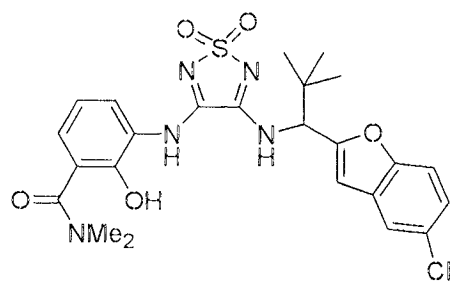
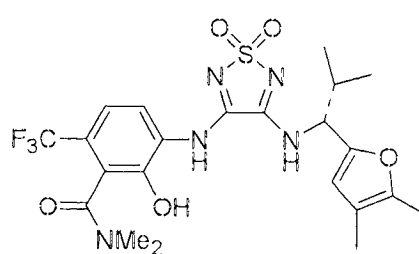
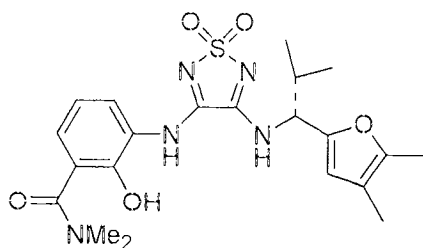
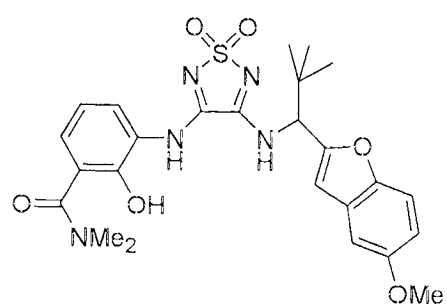
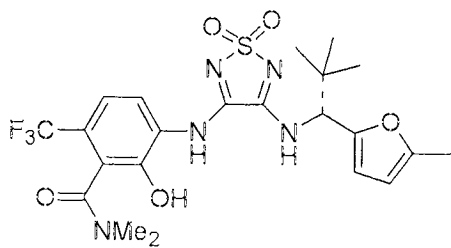


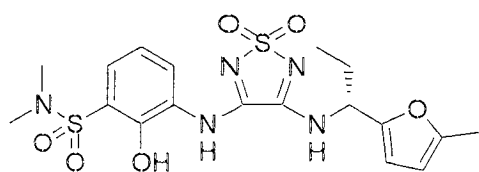
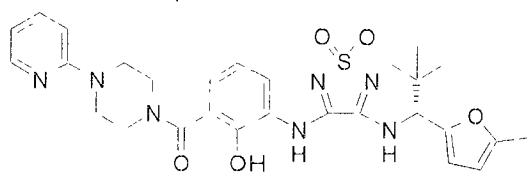
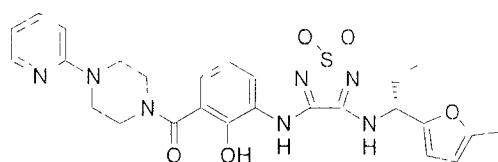
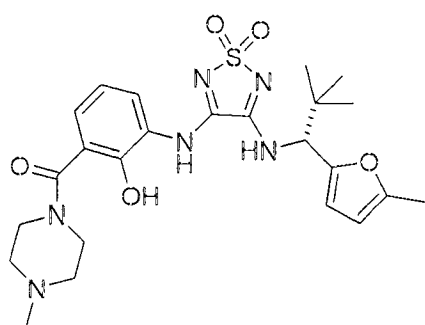
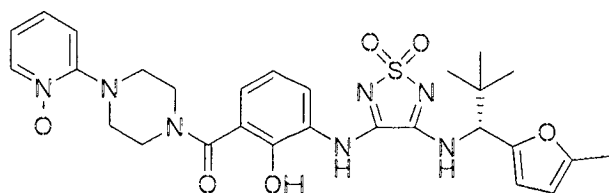
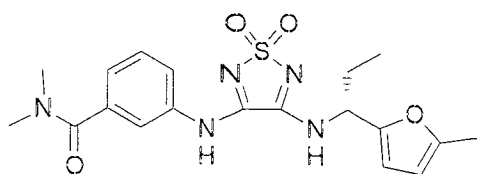
a

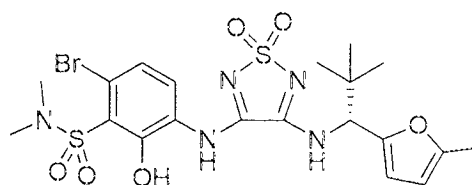
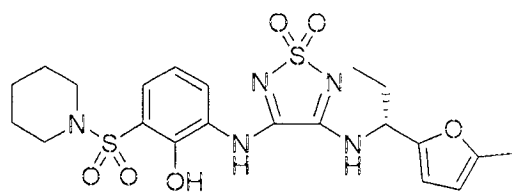
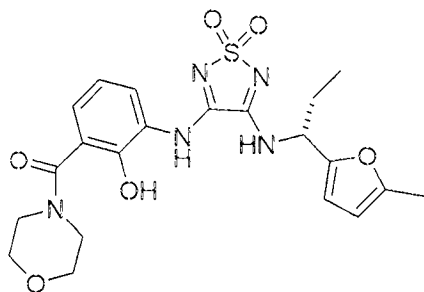
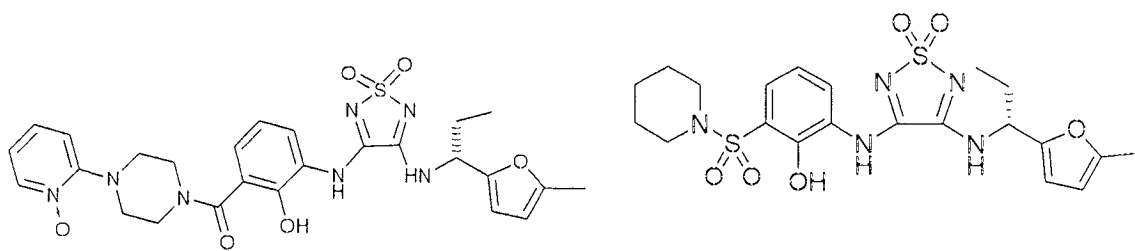


b

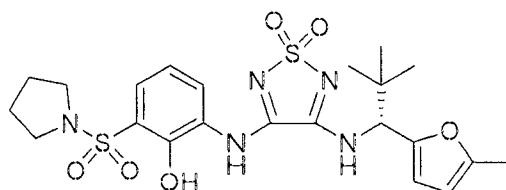
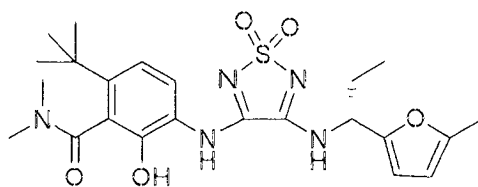
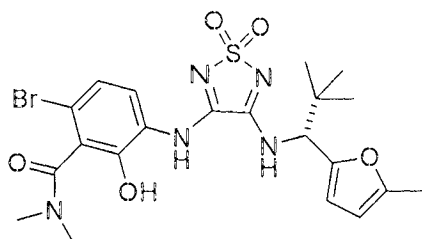
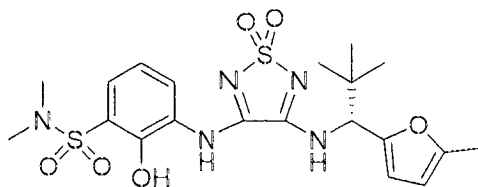


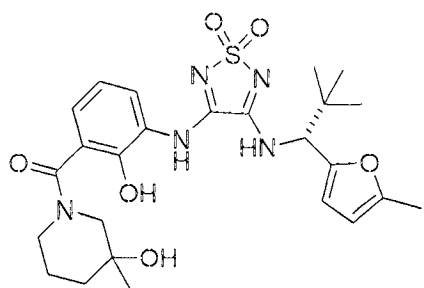
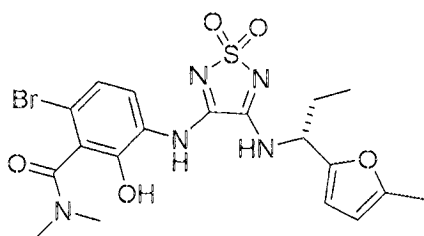
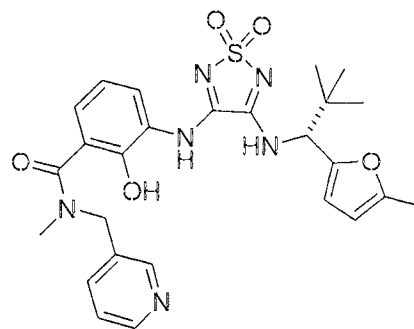
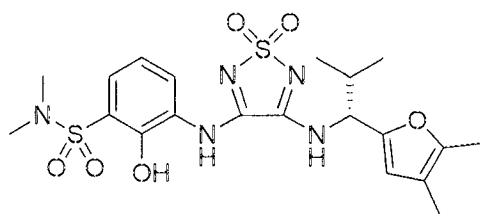
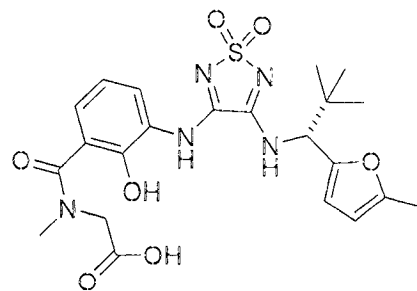
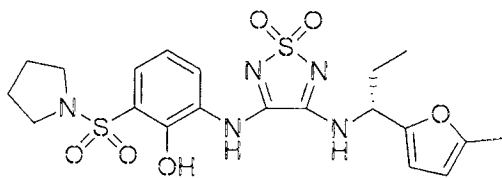
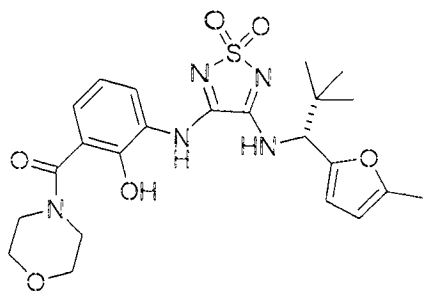


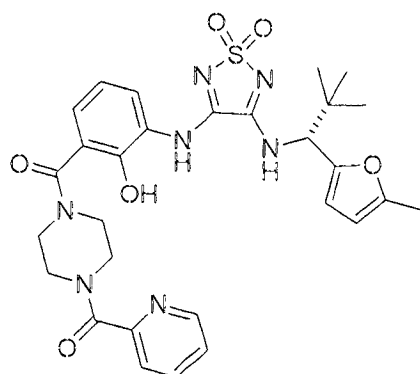
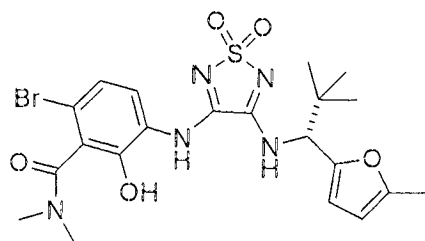
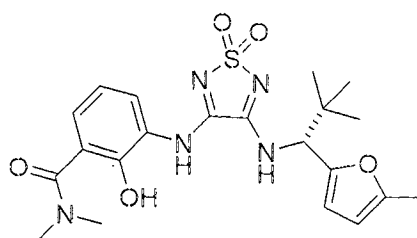
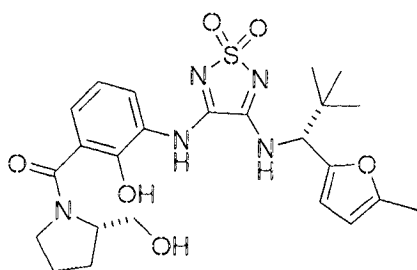
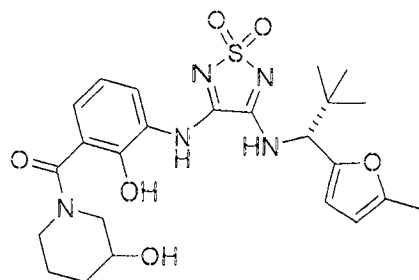
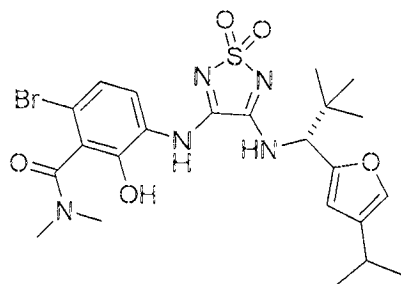


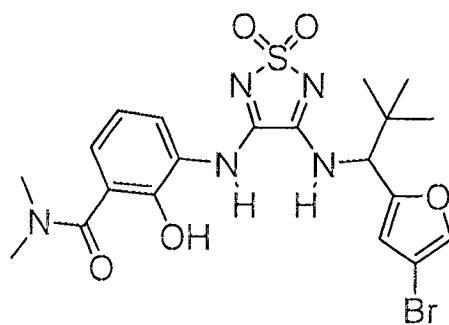
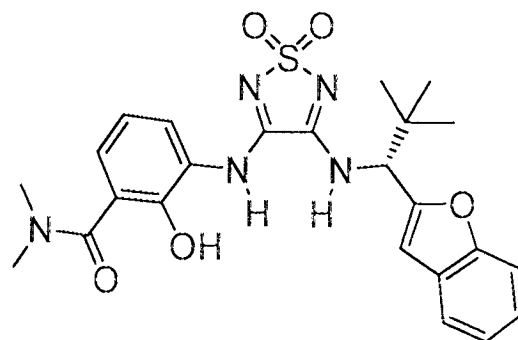
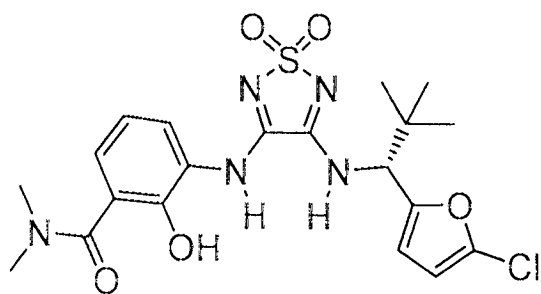
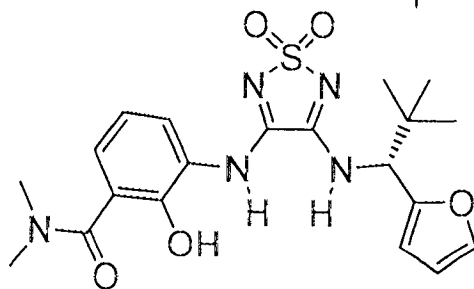
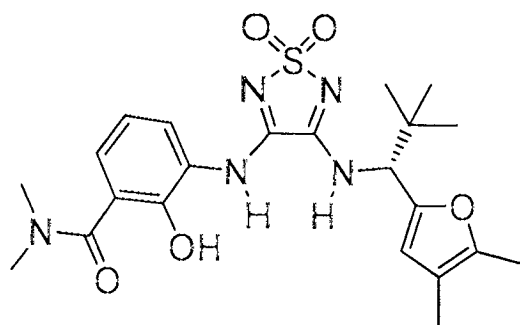


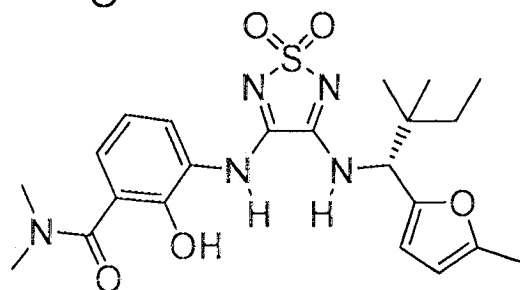
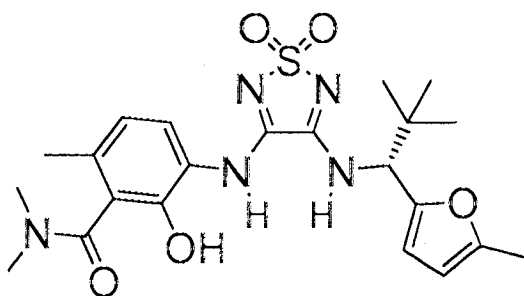
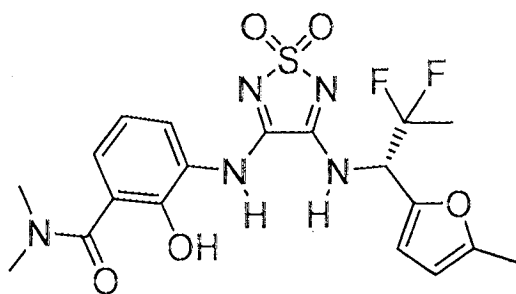
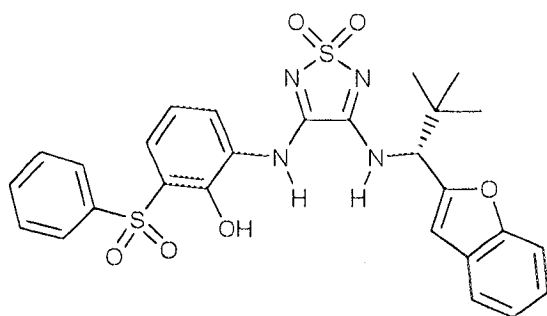
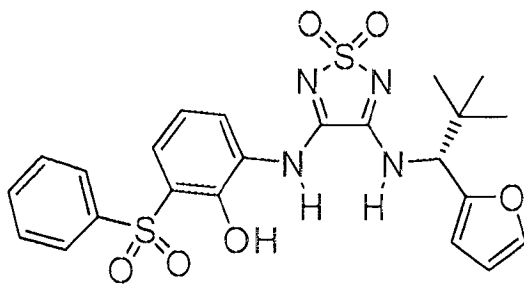
x



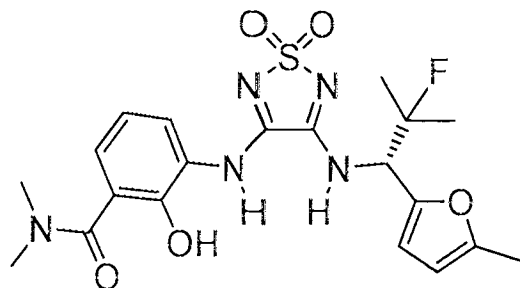








和



及其药学上可接受的盐。

13. 权利要求 1-12 任一项的化合物,其为分离的纯净形式。

14. 一种药用组合物,其包含至少一种权利要求 1-13 任一项的化合物或者其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

15. 至少一种权利要求 1-13 任一项的化合物或者其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 CXCR1、CXCR2 或 CCR7 介导性疾病或病症。

作为 CXC- 和 CC- 趋化因子受体配体的噻二唑二氧化物和噻二唑氧化物

发明领域

[0001] 本发明涉及新的取代的噻二唑二氧化物和噻二唑单氧化物、包含所述化合物的药用组合物、以及所述化合物和制剂在治疗 CXC 和 CC- 趋化因子介导性疾病中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 趋化因子是趋化细胞因子,它被许多细胞释放以吸引巨噬细胞、T- 细胞、嗜曙红细胞、嗜碱细胞、嗜中性白细胞和内皮细胞至炎症位置和肿瘤生长位置。有两类主要的趋化因子:CXC- 趋化因子和 CC- 趋化因子。这种分类主要取决于最初两个胱氨酸是由一个氨基酸分隔(CXC- 趋化因子),还是相邻的(CC- 趋化因子)。CXC- 趋化因子包括但不限于白介素-8(IL-8)、嗜中性白细胞激活性蛋白-1(NAP-1)、嗜中性白细胞激活性蛋白-2(NAP-2)、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、ENA-78、GCP-2、IP-10、MIG 和 PF4。CC 趋化因子包括但不限于 RANTES、MIP-1 α 、MIP-2 β 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、MCP-2、MCP-3、CCL19、CCL21 和嗜伊红粒细胞趋化蛋白。已知趋化因子家族各个体单元结合至少一个趋化因子受体,通常 CXC- 趋化因子结合 CXCR 类受体,CC- 趋化因子结合 CCR 类受体。举例来讲,IL-8 结合 CXCR-1 和 CXCR-2 受体。

[0004] 由于 CXC- 趋化因子促进嗜中性白细胞的累积活化,这些趋化因子涉及许多急性和慢性炎症疾病,包括牛皮癣和类风湿性关节炎。Baggiolini 等,FEBS Lett. 307, 97(1992);Miller 等,Crit. Rev. Immunol. 12,17(1992);Oppenheim 等,Annu. Rev. Immunol. 9,617(1991);Seitz 等,J. Clin. Invest. 87,463(1991);Miller 等,Am. Rev. Respir. Dis. 146,427(1992);Donnelly 等,Lancet 341,643(1993)。

[0005] ELRCXC 趋化因子包括 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 和 ENA-78(Strieter 等,1995JBC 270p. 27348-57),涉及诱导肿瘤血管生成(新血管生长)。所有这些趋化因子被认为通过结合 7 跨膜 G- 蛋白偶合的受体 CXCR2(也称为 IL-8RB)发挥作用,而 IL-8 也结合 CXCR1(也称为 IL-8RA)。因此,它们的血管生成活性是由于结合并活化 CXCR2(对于 IL-8 可能结合 CXCR1)产生,CXCR2 在周围血管的血管内皮细胞(EC)表面表达。

[0006] 已经证实很多类型的肿瘤产生 ELRCXC 趋化因子,它们的产生与更具攻击性的表型(Inoue 等,2000 Clin Cancer Res 6 p. 2104-2119)以及预后较差(Yoneda 等,1998 J Nat Cancer Inst 90p. 447-454)有关。已经证实 ELRCXC 趋化因子引起 EC 趋化作用。因此,这些趋化因子可能引起内皮细胞朝向肿瘤中其产生位置的趋化作用。这可能是诱导肿瘤血管生成的关键步骤。CXCR2 抑制剂或者 CXCR2 和 CXCR1 的双重抑制剂将抑制 ELRCXC 趋化因子的血管生成活性,由此阻止肿瘤生长。这种抗肿瘤活性已被 IL-8(Arenberg 等,1996 J Clin Invest 97p. 2792-2802)、ENA-78(Arenberg 等,1998 J Clin Invest 102p. 465-72)和 GRO α (Haghnegahdar 等,J. Leukoc Biology 200067p. 53-62)的抗体证实。

[0007] 还证实许多肿瘤细胞表达 CXCR2,由此当肿瘤细胞分泌 ELRCXC 趋化因子时也刺激它们自己的生长。因此,随着血管生成减少,CXCR2 抑制剂可以直接抑制肿瘤细胞生长。

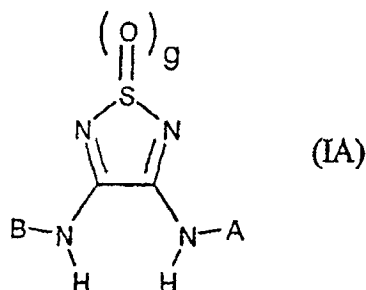
[0008] 因此,CXC- 趋化因子受体是开发新的抗炎药物和抗肿瘤药物的潜在靶。

[0009] 仍然需要具有 CXCR- 趋化因子受体调节活性的化合物。举例来讲,抑制 IL-8 受体结合的化合物有助于改善与 IL-8 产量提高(它是嗜中性白细胞和 T- 细胞子集进入炎症位置和肿瘤生长位置的趋化作用的原因)相关的疾病。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供新的式 IA 化合物:

[0012]



[0013] 及其药学上可接受的盐(例如钠或钙)和溶剂化物,其中 A 和 B 为以下定义。

[0014] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的趋化因子介导性疾病的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0015] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的 CXCR1 和 / 或 CXCR2 介导性疾病的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0016] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的 CCR7 介导性疾病的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0017] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0018] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的卡波济氏肉瘤、黑素瘤、胃癌和非小细胞癌的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0019] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的黑素瘤、胃癌和非小细胞癌的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0020] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种选自以下的抗癌药物:(a) 抗微管药、(b) 抗肿瘤药、(c) 抗血管生成药、(d) VEGF 受体激酶抑制剂、(e) 抗 VEGF 受体抗体、(f) 干扰素和 g) 放疗。式 IA 化合物可以与所述抗癌药物同时或序贯给药。

[0021] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,该方法包括给予所述患者至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种(通常 1 种)选自以下的抗肿瘤药:吉西他滨、紫杉醇(Taxol®)、5- 氟尿嘧啶(5-FU)、环磷酰胺(Cytosan®)、替莫唑胺和长春新碱。

[0022] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,同时或序贯给予抗微管药例如紫杉醇。

[0023] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的以下化合物:(a)至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,同时或序贯给予(b)至少一种(通常1种)选自以下的药物:(1)抗肿瘤药、(2)抗微管药以及(3)抗血管生成药。

[0024] 本发明还提供一种对需要这种治疗的患者抑制血管生成的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0025] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的血管原性眼病(例如眼部炎症、早产儿视网膜病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性(优选湿型黄斑变性)和角膜血管生成)的方法,该方法包括给予所述患者有效量的至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0026] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的趋化因子介导性(例如CXCR1和/或CXCR2、或CCR7)疾病或病症的方法,所述疾病或病症选自急性疼痛、急性炎症、慢性炎症、类风湿性关节炎、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛、神经源性疼痛、牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、COPD、成人呼吸道疾病、关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒症、中毒性休克综合征、中风、心脏再灌注损伤、肾脏再灌注损伤、肾小球肾炎、血栓形成、阿耳茨海默氏病、移植物抗宿主反应(即移植物抗宿主病)、同种异体移植物排斥反应(例如急性同种异体移植物排斥和慢性同种异体移植物排斥)、疟疾、急性呼吸窘迫综合征、迟发型超敏反应、动脉粥样硬化、脑缺血、心脏缺血、骨关节炎、多发性硬化、再狭窄、血管生成、骨质疏松症、龋齿、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波济氏肉瘤性病毒(即卡波济氏肉瘤)、脑膜炎、囊肿性纤维化、早产、咳嗽、瘙痒症、多器官功能障碍、创伤、劳损、扭伤、挫伤、银屑病关节炎、疱疹、脑炎、CNS血管炎、创伤性脑损伤、CNS肿瘤、蛛网膜下出血、术后创伤、间质性肺炎、过敏、晶体性关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精性肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性鼻窦炎、血管原性眼病、眼部炎症、早产儿视网膜病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性(优选湿型黄斑变性)、角膜血管生成、多肌炎、血管炎、痤疮、胃溃疡、十二指肠溃疡、乳糜泻、食管炎、舌炎、气管阻塞、气管过度反应(即气管反应过度)、支气管扩张症、细支气管炎、闭塞性细支气管炎(即闭塞性细支气管炎综合征)、慢性支气管炎、中心肺病(cor pulmonae)、呼吸困难、肺气肿、高碳酸血症、充气过度、低氧血症、高氧症诱发性炎症、缺氧、手术性肺减容、肺纤维化、肺动脉高压、右心室肥大、连续非卧床腹膜透析性腹膜炎(CAPD)、粒细胞性埃立克体病、结节病、小气管疾病、通气与血流灌注比例失调、喘鸣、感冒、痛风、酒精性肝病、狼疮、烧伤疗法、牙周炎、癌症、移植物再灌注损伤、早期移植排斥(例如急性同种异体移植物排斥)、气管活动过强、变态反应性接触性皮炎、变应性鼻炎、斑秃、抗磷脂综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性耳聋(包括例如梅尼埃氏病)、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎、自身免疫性神经病、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少、大疱性类天疱疮、慢性同种异体移植血管病变、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、肝硬化、中心肺炎(cor pneumoniae)、

冷球蛋白血症、皮炎、糖尿病、药物诱发性自身免疫性疾病、获得性大疱性表皮松解症、子宫内膜异位、纤维变性疾病、胃炎、古德帕斯丘综合征、甲状腺机能亢进、Gullain-Barre 病、桥本甲状腺炎、肝炎性自身免疫性疾病、HIV 性自身免疫性综合征和血液疾病、垂体炎 (hypophyitis)、特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytic pupura)、间质性膀胱炎、青少年关节炎、朗格罕氏细胞性组织细胞增生症 (Langerhans' cell histiocytitis)、扁平苔藓、金属性自身免疫性疾病、重症肌无力、骨髓发育异常综合征、心肌炎 (包括病毒性心肌炎)、肌炎、神经病 (包括例如 IgA 神经病、膜性神经病和特发性神经病)、肾炎综合征、视神经炎、胰腺炎、血红蛋白血症 (hemoglobinemia)、天疱疮、多肌痛、感染后自身免疫反应、原发性胆汁性肝硬化、反应性关节炎、强直性脊柱炎、雷诺氏现象、莱特综合征、再灌注损伤、巩膜炎、硬皮病、自身免疫性疾病的继发性血液表现 (例如贫血症)、与硅酮移植植物相关的自身免疫性疾病、Sjogren 综合征、系统性红斑狼疮、血小板减少、横贯性脊髓炎、小管间质性肾炎、葡萄膜炎、血管炎综合征 (例如巨细胞动脉炎、贝切特氏综合征和韦格内氏肉芽肿症) 和白斑, 该方法包括给予所述患者有效量的至少一种 (通常 1 种) 式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0027] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的 CXCR1 和 / 或 CXCR2 介导性疾病或病症的方法, 所述疾病或病症选自急性疼痛、急性炎症、慢性炎症、类风湿性关节炎、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛、神经源性疼痛、牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、COPD、成人呼吸道疾病、关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒症、中毒性休克综合征、中风、心脏再灌注损伤、肾脏再灌注损伤、肾小球肾炎、血栓形成、阿耳茨海默氏病、移植植物抗宿主反应 (即移植植物抗宿主病)、同种异体移植植物排斥反应 (例如急性同种异体移植植物排斥和慢性同种异体移植植物排斥)、疟疾、急性呼吸窘迫综合征、迟发型超敏反应、动脉粥样硬化、脑缺血、心脏缺血、骨关节炎、多发性硬化、再狭窄、血管生成、骨质疏松症、龋齿、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波济氏肉瘤性病毒 (即卡波济氏肉瘤)、脑膜炎、囊肿性纤维化、早产、咳嗽、搔痒症、多器官功能障碍、创伤、劳损、扭伤、挫伤、银屑病关节炎、疱疹、脑炎、CNS 血管炎、创伤性脑损伤、CNS 肿瘤、蛛网膜下出血、术后创伤、间质性肺炎、过敏、晶体性关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精性肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性鼻窦炎、血管原性眼病、眼部炎症、早产儿视网膜病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性 (优选湿型黄斑变性)、角膜血管生成、多肌炎、血管炎、痤疮、胃溃疡、十二指肠溃疡、乳糜泻、食管炎、舌炎、气管阻塞、气管过度反应 (即气管反应过度)、支气管扩张症、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性支气管炎、中心肺病、呼吸困难、肺气肿、高碳酸血症、充气过度、低氧血症、高氧症诱发性炎症、缺氧、手术性肺减容、肺纤维化、肺动脉高压、右心室肥大、连续非卧床腹膜透析性腹膜炎 (CAPD)、粒细胞性埃立克体病、结节病、小气管疾病、通气与血流灌注比例失调、喘鸣、感冒、痛风、酒精性肝病、狼疮、烧伤疗法、牙周炎、癌症、移植植物再灌注损伤、早期移植排斥 (例如急性同种异体移植植物排斥), 该方法包括给予所述患者有效量的至少一种 (通常 1 种) 式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0028] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的 CCR7 介导性疾病或病症的方法, 所述疾病或病症选自急性炎症、慢性炎症、急性炎性疼痛、急性疼痛、慢性炎性疼痛、神经源性疼痛、急性同种异体移植植物排斥、急性呼吸窘迫综合征、成人呼吸道疾病、气管活动过强、

变态反应性接触性皮炎、变应性鼻炎、斑秃、阿耳茨海默氏病、血管原性眼病、抗磷脂综合征、再生障碍性贫血、哮喘、动脉粥样硬化、特应性皮炎、自身免疫性耳聋（包括例如梅尼埃氏病）、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎、自身免疫性神经病、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少、细支气管炎、闭塞性细支气管炎综合症、大疱性类天疱疮、烧伤疗法、癌症、脑缺血、心脏缺血、慢性同种异体移植排斥、慢性同种异体移植血管病变、慢性支气管炎、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病、慢性鼻窦炎、肝硬化、CNS 血管炎、COPD、中心肺炎、克罗恩氏病、冷球蛋白血症、晶体性关节炎、迟发型过敏反应、皮炎、糖尿病、糖尿病性视网膜病、药物诱发性自身免疫性疾病、呼吸困难、肺气肿、获得性大疱型表皮松解症、子宫内膜异位、纤维变性疾病、胃炎、肾小球肾炎、古德帕斯丘综合征、移植物抗宿主病、甲状腺机能亢进、Guillain-Barre 病、桥本甲状腺炎、肝炎性自身免疫性疾病、HIV 性自身免疫性综合征和血液疾病、高氧症诱发性炎症、高碳酸血症、充气过度、垂体炎、缺氧、特发性血小板减少性紫癜、炎症肠病、间质性膀胱炎、间质性肺炎、青少年关节炎、朗格罕氏细胞性组织细胞增生症、扁平苔藓、金属性自身免疫性疾病、多发性硬化、重症肌无力、骨髓发育异常综合征、心肌炎（包括病毒性心肌炎）、肌炎、神经病（包括例如 IgA 神经病、膜性神经病和特发性神经病）、肾炎综合征、眼部炎症、视神经炎、骨关节炎、胰腺炎、阵发性夜间血红蛋白尿、天疱疮、多肌痛、多肌炎、感染后自身免疫反应、肺纤维化、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、瘙痒症、类风湿性关节炎、反应性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、雷诺氏现象、莱特尔综合征、再灌注损伤、再狭窄、结节病、巩膜炎、硬皮病、自身免疫性疾病的继发性血液表现（例如贫血症）、与硅酮移植植物相关的自身免疫性疾病、Sjogren 综合征、系统性红斑狼疮、血小板减少、血栓形成、横贯性脊髓炎、小管间质性肾炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、血管炎和血管炎综合症（例如巨细胞动脉炎、贝切特氏综合征和韦格内氏肉芽肿症）以及白斑，该方法包括给予所述患者有效量的至少一种（通常 1 种）式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0029] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的趋化因子（例如 CXC 或 CC 趋化因子）介导性疾病的方法，该方法包括给予所述患者至少一种（通常 1 种）式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种（通常 1 种）用于治疗趋化因子介导性疾病的其它药物（例如药物或疗法）。

[0030] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的趋化因子介导性疾病的方法，该方法包括给予所述患者至少一种（通常 1 种）式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种（通常 1 种）选自以下的其它药物（例如药物或疗法）：

[0031] a) 改善疾病的抗风湿药；

[0032] b) 非固醇类抗炎药；

[0033] c) COX-2 选择性抑制剂；

[0034] d) COX-1 抑制剂；

[0035] e) 免疫抑制剂；

[0036] f) 类固醇；

[0037] g) 生物反应调节剂；

[0038] h) 用于治疗趋化因子介导性疾病的其它抗炎药物或治疗剂。

[0039] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的肺病（例如 COPD、哮喘或囊肿性纤

维化)的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种(通常1种)选自以下的化合物:糖皮质激素、5-脂肪氧合酶抑制剂、 β -2肾上腺素受体激动剂、毒蕈碱M1拮抗剂、毒蕈碱M3拮抗剂、毒蕈碱M2激动剂、NK3拮抗剂、LTB4拮抗剂、半胱氨酰白三烯拮抗剂、支气管扩张药、PDE4抑制剂、PDE抑制剂、弹性蛋白酶抑制剂、MMP抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、磷脂酶D抑制剂、组胺H1拮抗剂、组胺H3拮抗剂、多巴胺激动剂、腺苷A2激动剂、NK1和NK2拮抗剂、GABA-b激动剂、伤害感受肽激动剂、祛痰药、粘液溶解剂、减充血剂、抗氧化剂、抗IL-8抗体、抗IL-5抗体、抗IgE抗体、抗TNF抗体、IL-10、粘附分子抑制剂以及生长激素。

[0040] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的多发性硬化的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种选自以下的化合物:醋酸格拉默、糖皮质激素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、米托蒽醌、趋化因子抑制剂和CB2-选择性抑制剂。

[0041] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的多发性硬化的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种选自以下的化合物:甲氨蝶呤、环孢菌素、来氟米特(leflunimide)、柳氮磺吡啶、倍他米松、 β -干扰素、醋酸格拉默、泼尼松、etonercept和英夫利昔单抗。

[0042] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的类风湿性关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0043] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的类风湿性关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种选自以下的化合物:COX-2抑制剂、COX抑制剂、免疫抑制剂(例如甲氨蝶呤、环孢菌素、来氟米特和柳氮磺吡啶)、类固醇(例如倍他米松、可的松和地塞米松)、PDEIV抑制剂、抗TNF- α 化合物、MMP抑制剂、糖皮质激素、趋化因子抑制剂、CB2-选择性抑制剂以及用于治疗类风湿性关节炎的其它类型的化合物。

[0044] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的中风及心脏再灌注性损伤的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种选自以下的化合物:溶血栓药(thrombolitics)(例如替奈普酶、TPA、阿替普酶)、抗血小板剂(例如gpIIb/IIIa)、拮抗剂(例如阿昔单抗和eftiifbatide)、抗凝血剂(例如肝素)以及用于治疗类风湿性关节炎的其它化合物。

[0045] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的中风及心脏再灌注性损伤的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种选自以下的化合物:替奈普酶、TPA、阿替普酶、阿昔单抗、eftiifbatide和肝素。

[0046] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的牛皮癣的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常1种)式IA化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种选自以下的化合物:免疫抑制剂(例如甲氨蝶呤、环孢菌素、来氟米特和柳氮磺吡啶)、类固醇(例如倍他米松)和抗TNF- α 化合物(例如etonercept和英夫利昔单抗)。

[0047] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的 COPD 的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0048] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的急性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0049] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的急性炎性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0050] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的慢性炎性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0051] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的神经源性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0052] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0053] 本发明还提供一种治疗需要这种治疗的患者的骨关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0054] 本发明还提供一种药用组合物,其包含至少一种(例如 1-3 种,通常 1 种)式 IA 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的载体。

[0055] 本发明还提供一种药用组合物,其包含至少一种(例如 1-3 种,通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,至少一种(例如 1-3 种,通常 1 种)以上公开的其它药物、抗体和 / 或抑制剂以及药学上可接受的载体。

[0056] 发明详述

[0057] 任何变量在任何部分出现不止一次时,各个存在的变量的定义独立于其它位置存在的变量的定义。此外,取代基和 / 或变量的组合只有在这样的组合构成稳定的化合物时才被允许。

[0058] 除非另有说明,否则以下定义适用于整个说明书和权利要求书。这些术语无论是单独使用还是结合其它术语使用,以下定义都适用。举例来讲,“烷基”的定义也适用于“烷氧基”的“烷基”部分。

[0059] “有效量的”是指治疗上可见接受量(即提供所需治疗效果的用量)。

[0060] “至少一种”是指一种或多种(例如 1-3 种、1-2 种或 1 种)。

[0061] “Bu”为丁基。

[0062] “Bn”为苄基。

[0063] “组合物”包括含特定量的特定成分的产品,以及由特定量的特定成分组合而直接或间接获得的产品。

[0064] “Et”为乙基。

[0065] 在本发明治疗方法中使用“以及”描述给予式 IA 化合物和其它药物时,是指序贯或同时给予式 IA 化合物和其它药物的独立剂型,或者同时给予同一剂型。

[0066] “哺乳动物”包括人,优选人。

[0067] “患者”包括人和其它哺乳动物,优选人。

[0068] 本文结构中使用的“Ph”为苯基。

[0069] “Pr”为丙基。

[0070] “前体药物”是在体内快速转化(例如通过血液中水解)为以上结构式的母体化合物的化合物。以下文献对前体药物进行了详细阐述:T. Higuchi 和 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, A. C. S. 专题论文集系列, Vol. 14 ;Edward B. Roche 主编, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 两种文献均通过引用结合到本文。

[0071] “烷基”是指直链或支链的饱和烃链,其具有 1-20 个碳原子、优选 1-12 个碳原子、更优选 1-6 个碳原子。

[0072] “烷氧基”是指烷基 -O-, 其中烷基为以上的定义。烷氧基的非限制性例子包括:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。通过醚氧连接到母体部分。

[0073] “烯基”是指直链或支链脂肪烃基,其具有至少一个碳碳双键以及 2-20 个碳原子,优选 2-12 个碳原子,更优选 2-6 个碳原子。烯基的非限制性例子包括:乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基和癸烯基。

[0074] “炔基”是指直链或支链脂肪烃基,其具有至少一个碳碳三键以及 2-15 个碳原子,优选 2-12 个碳原子,更优选 2-4 个碳原子。炔基的非限制性例子包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正戊炔基和癸炔基。

[0075] “芳基”是指芳族单环或多环环系,其中至少一个环是芳族环,包含约 6 至约 14 个碳原子,优选约 6 至约 10 个碳原子。合适的芳基的非限制性例子包括:苯基、萘基、茚基、四氢萘基、茚满基、蒽基和芴基。

[0076] “芳基烷基”是指以上定义的芳基结合以上定义的烷基,其中烷基结合到母体部分。合适的芳基烷基的非限制性例子包括苄基、苯乙基和亚萘基甲基。

[0077] “Bn”为苄基。

[0078] “环烷基”是指饱和碳环,其含有 3-10 个(例如 3-7 个)碳原子、优选 5-10 个碳原子、更优选 5-7 个碳原子,并且有 1-3 个环。环烷基的非限制性例子包括:环丙基、环戊基、环己基、环庚基、降莰烷基和金刚烷基。

[0079] “环烷基烷基”是指通过烷基结合到母体部分的环烷基。非限制性例子包括:环丙基甲基和环己基甲基。

[0080] “环烯基”是指非芳族单环或多环环系,其包含 3-10 个碳原子(优选 5-10 个碳原子)以及至少一个碳碳双键。优选的环烯基环含有 5-7 个碳原子。环烷基的非限制性例子包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和降冰片烯基。

[0081] “Et”为乙基。

[0082] “卤代”是指氟代、氯代、溴代或碘代。优选氟代、氯代或溴代,更优选氟代或氯代。

[0083] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯或溴,更优选氟或氯。

[0084] “卤代烷基”是指以上定义的烷基,其中烷基上的一个或多个氢原子被以上定义的卤代基团取代。

[0085] “杂环基”或“杂环”或“杂环烷基”是指非芳族饱和单环或多环环系(即饱和的碳环或碳环系),其包含 3-10 个环原子(例如 3-7 个环原子),优选 5-10 个环原子,环系中一个或多个原子(不是碳元素)是例如单独或组合的氮、氧或硫。在所述环系中没有相邻的氧原子和/或硫原子。优选的杂环含有 5-6 个环原子。在杂环基根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指分别至少存在氮、氧或硫的环原子。杂环基的氮或硫原子可以任选被氧化为相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S, S- 二氧化物。单环杂环基环的非限制性例子包括:哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、噻唑烷基、1,3- 二氧戊环基、1,4- 二噁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基和四氢噻喃基。

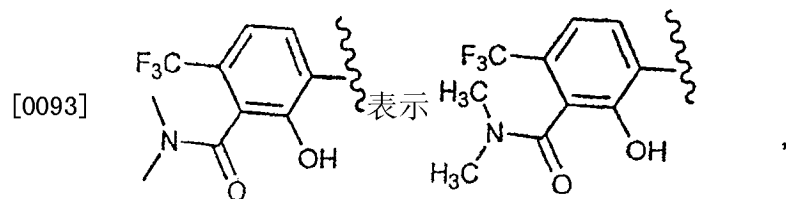
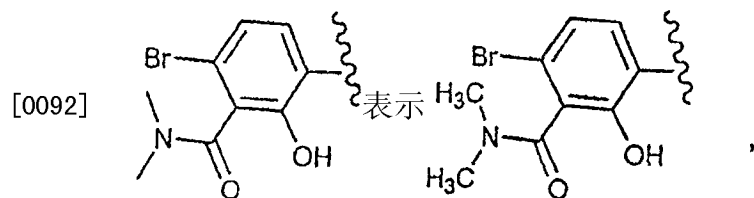
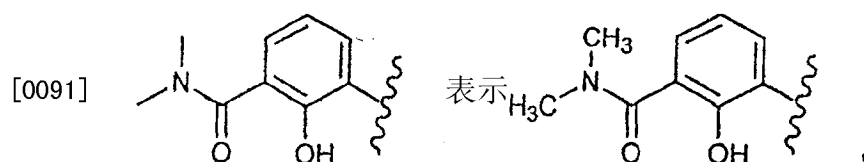
[0086] 术语杂环酸性官能团包括例如吡咯、咪唑、三唑、四唑等。

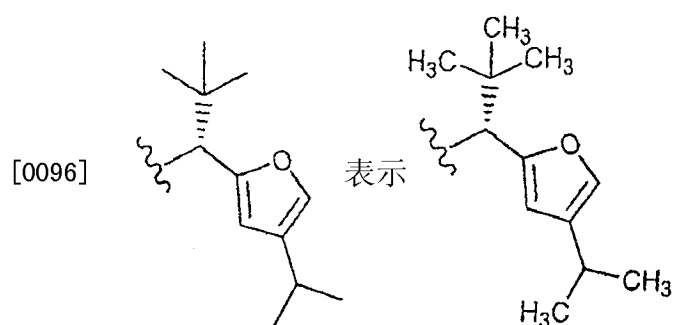
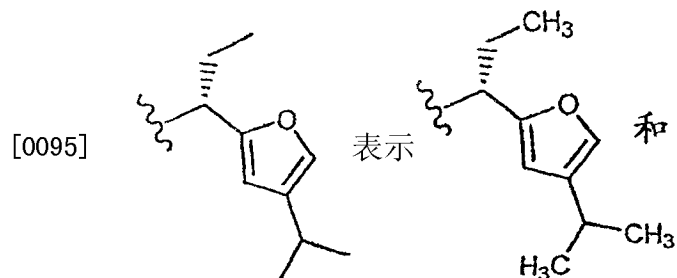
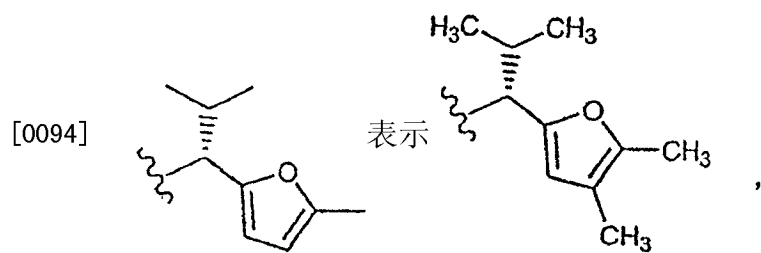
[0087] “杂芳基”是指芳族单环或多环环系,其包含 5-14 个环原子,优选 5-10 个环原子,其中一个或多个环原子(不是碳元素)是例如单独或组合的氮、氧或硫。优选的杂芳基含 5-6 个环原子。在杂芳基根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指分别至少存在氮、氧或硫的环原子。杂芳基的氮原子可以任选被氧化为相应的 N-氧化物。杂芳基的非限制性例子包括:吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4- 噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、2,3 二氮杂萘基、咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、咪唑并 [2,1-b] 噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并噻唑基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4- 三嗪基和苯并噻唑基。

[0088] “杂芳基烷基”是指以上定义的杂芳基连接到以上定义的烷基,其通过烷基连接到母体部分。

[0089] N-氧化物可以在 R 取代基的叔氮上形成,或者在杂芳环取代基的 = N- 上形成,均包括在式 IA 化合物中。

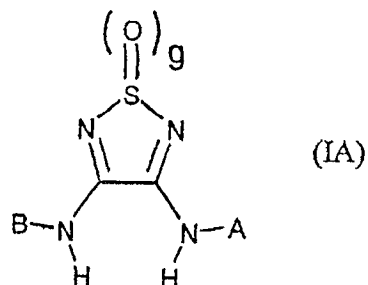
[0090] 本领域众所周知在特定原子上绘制的化学键时,在键的末端没有描绘基团,则是指甲基通过该键连接到所述原子。例如:





[0097] 本发明化合物由式 IA 表示：

[0098]

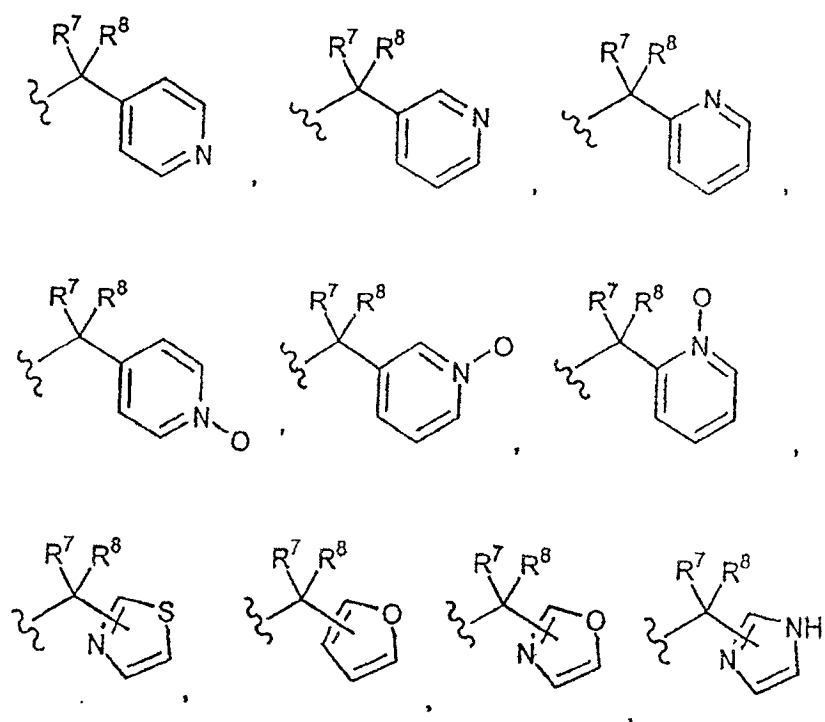


[0099] 以及其药学上可接受的盐（例如钠盐或钙盐）和溶剂化物，其中：

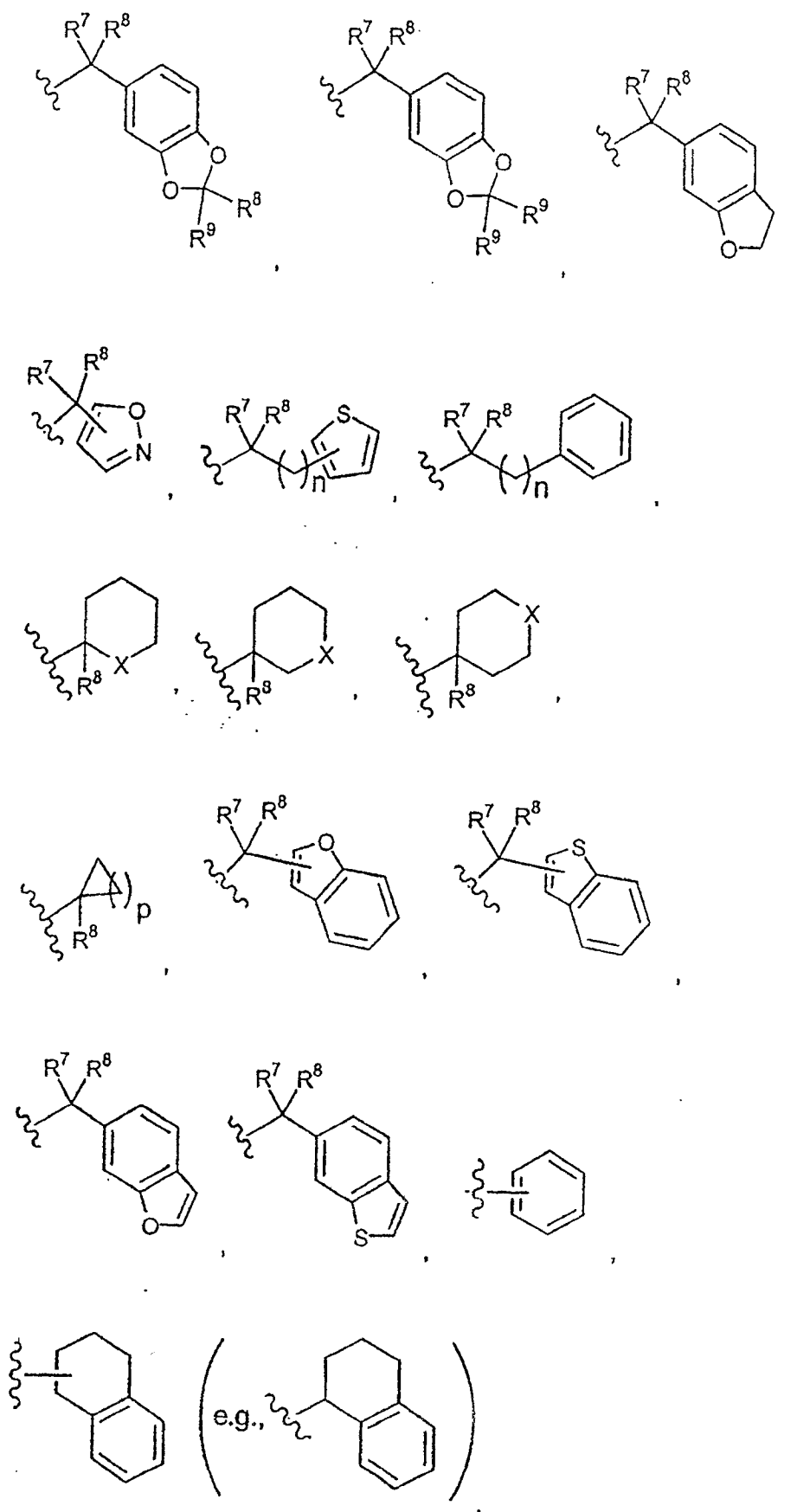
[0100] A 选自以下基团：

[0101] (1)

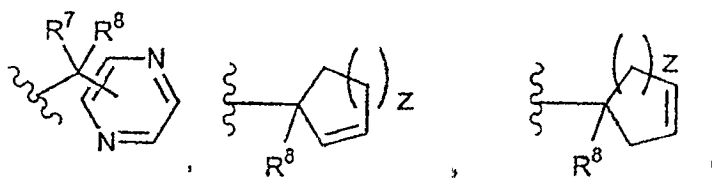
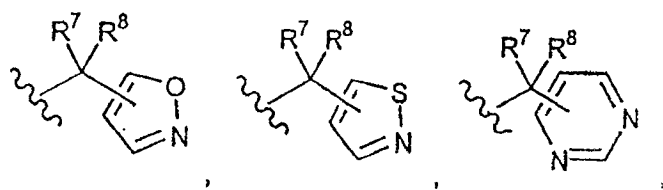
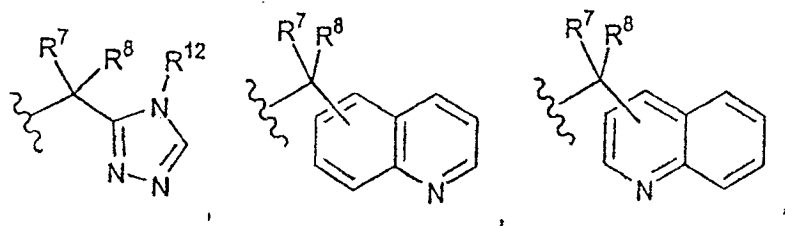
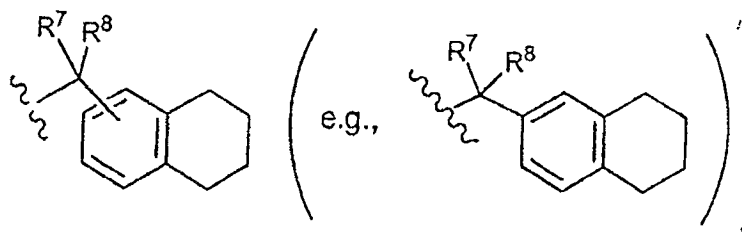
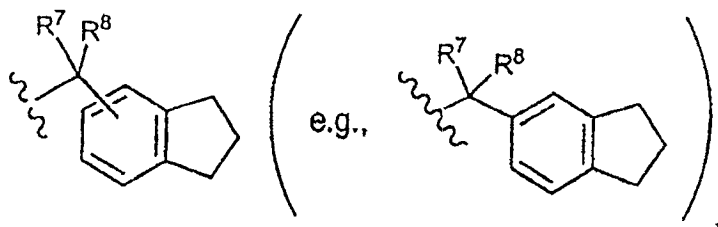
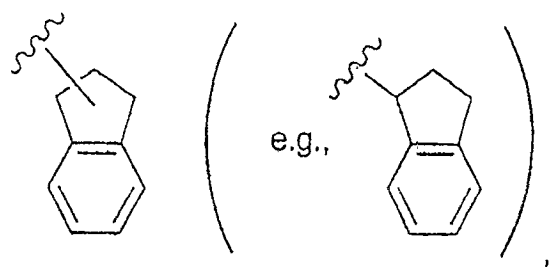
[0102]



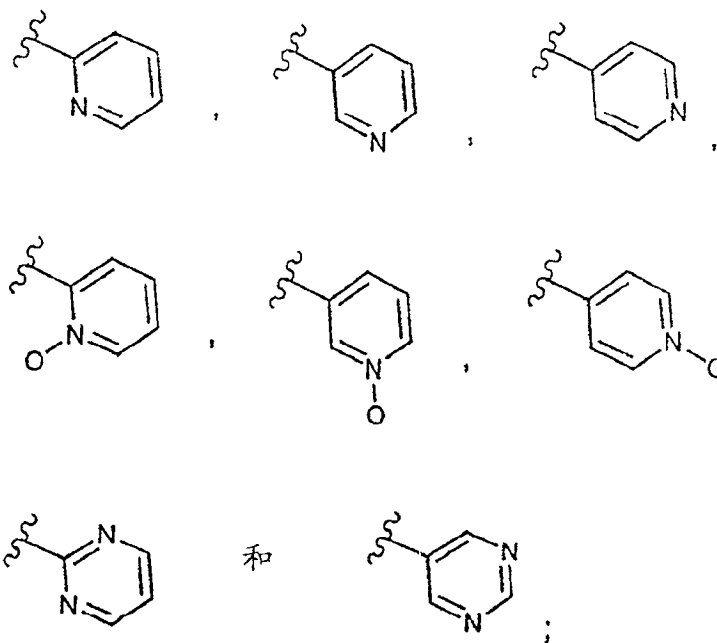
[0103]



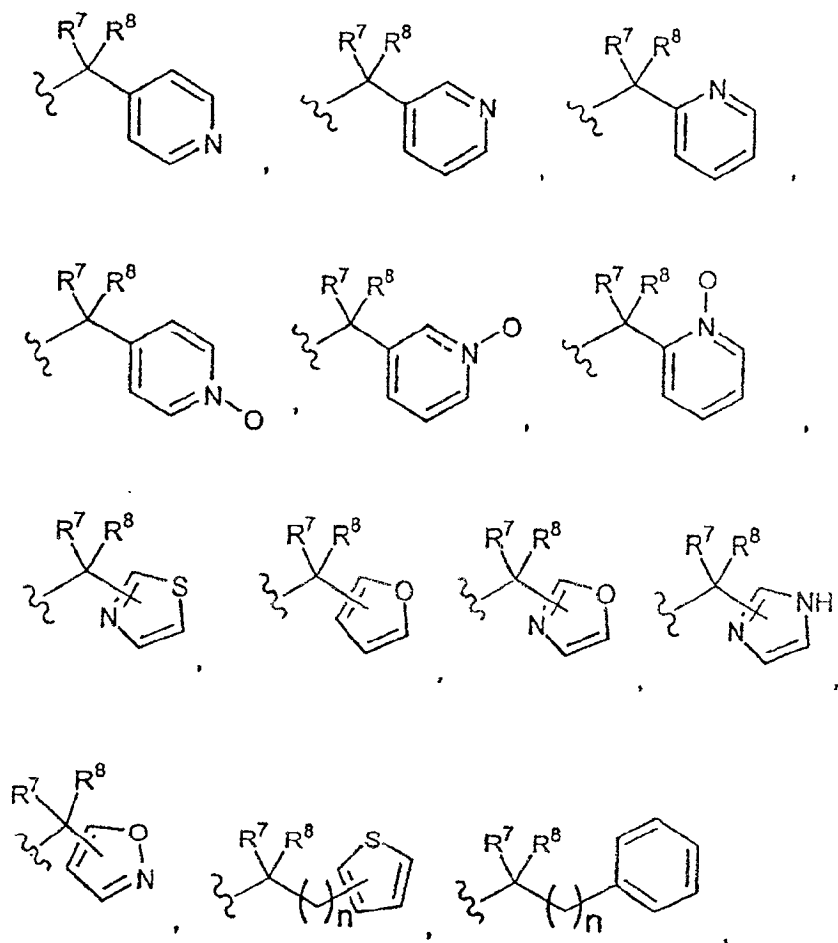
[0104]



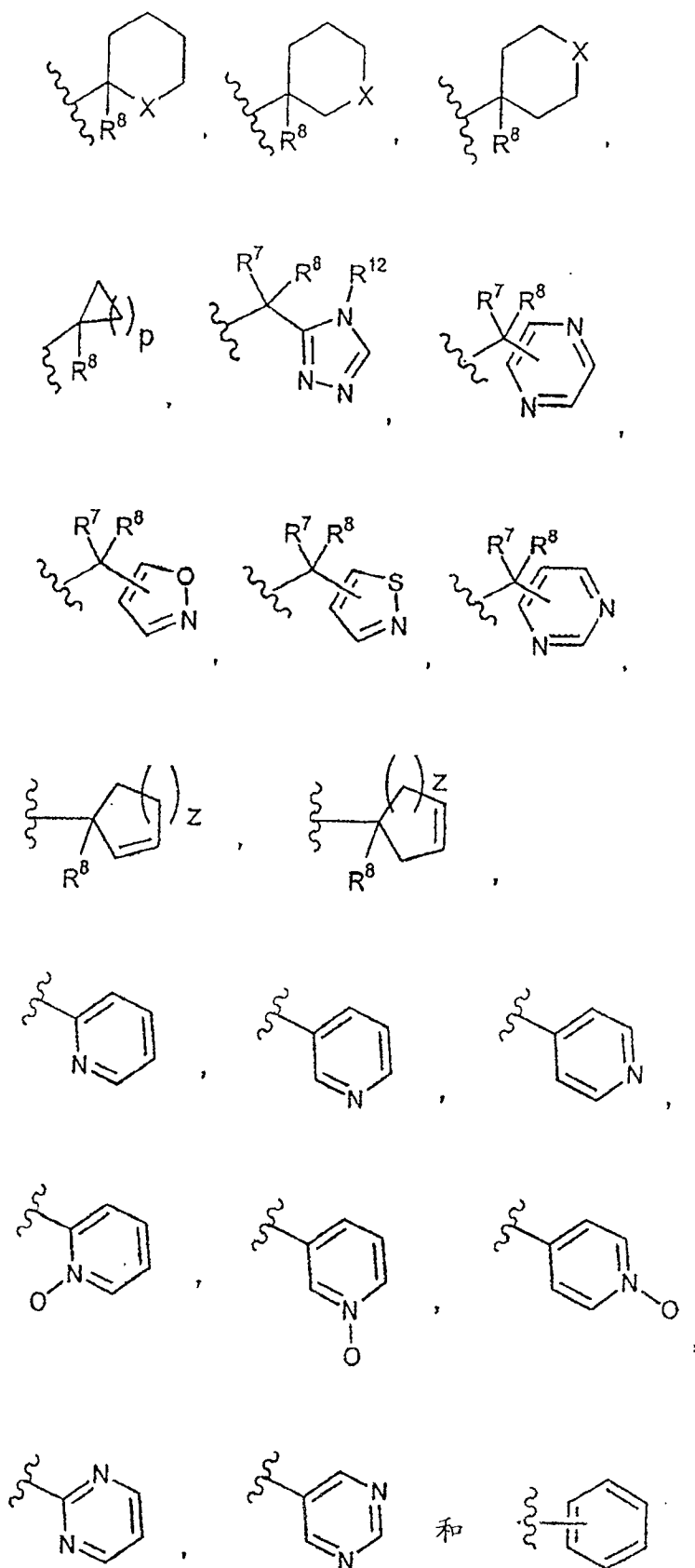
[0105]



(2)



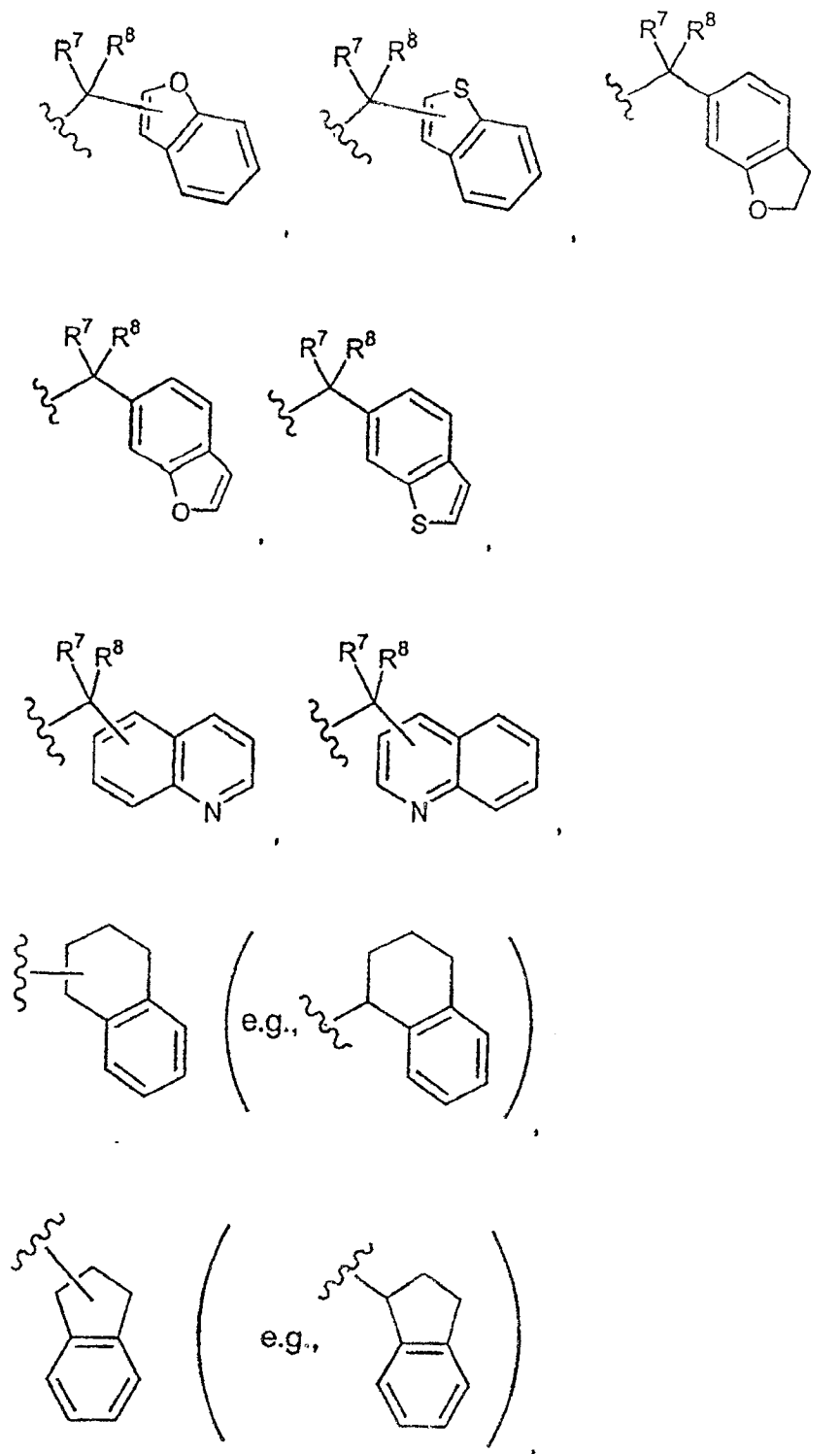
[0106]



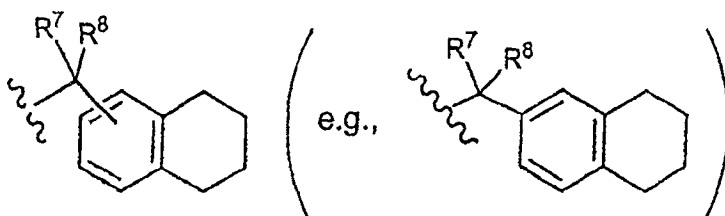
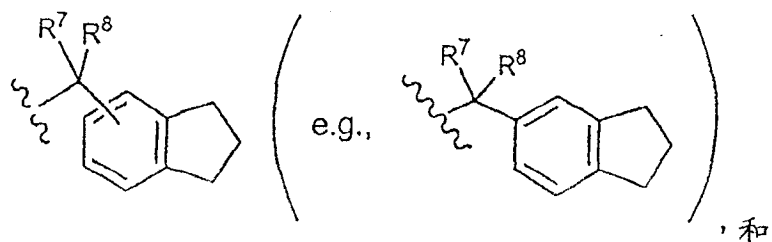
[0107] 其中上述 A 基团环被 1-6 个各自独立选自 R^9 的取代基取代；

[0108]

(3)



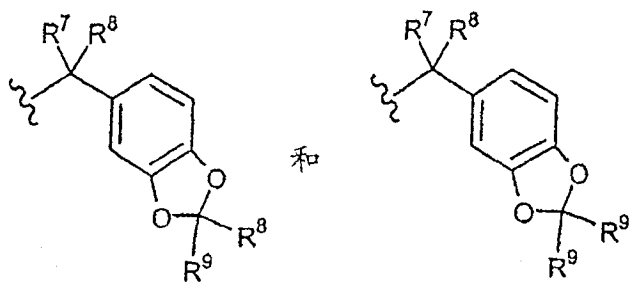
[0109]



[0110] 其中上述 A 基因的一个或两个环被 1-6 个各自独立选自 R^9 的取代基取代；

[0111]

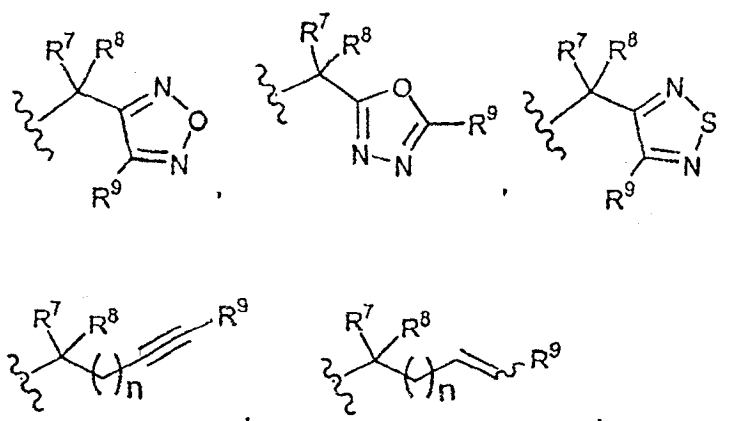
(4)



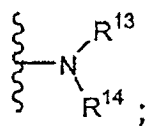
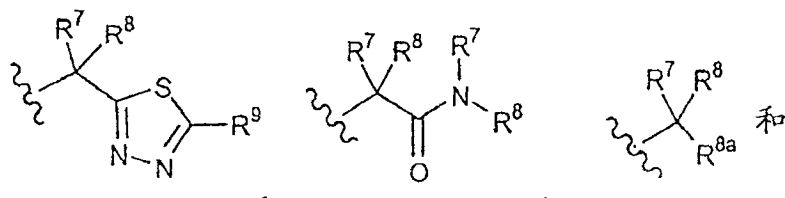
[0112] 其中上述 A 基团苯环被 1-3 个各自独立选自 R^9 的取代基取代；

[0113]

(5)

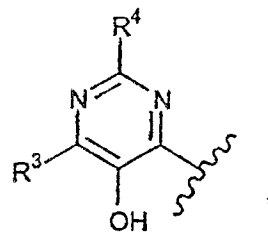
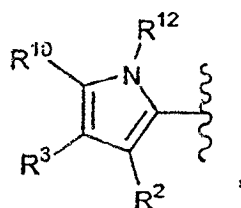
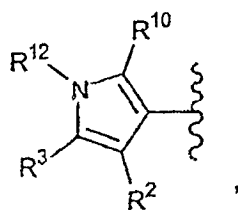
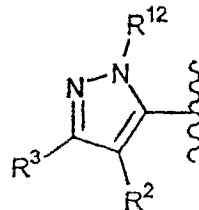
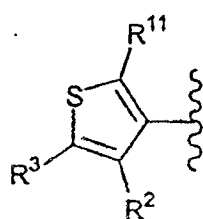
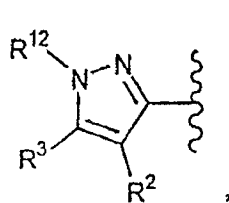
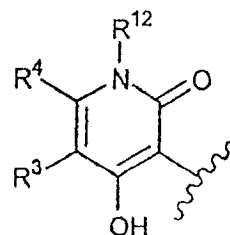
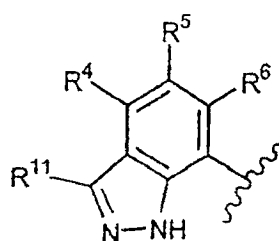
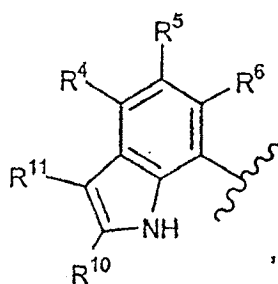
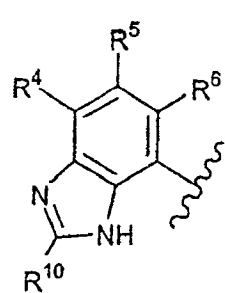
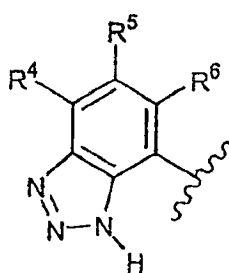
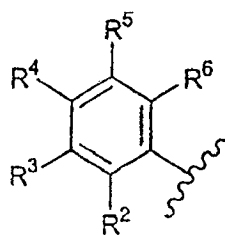


[0114]

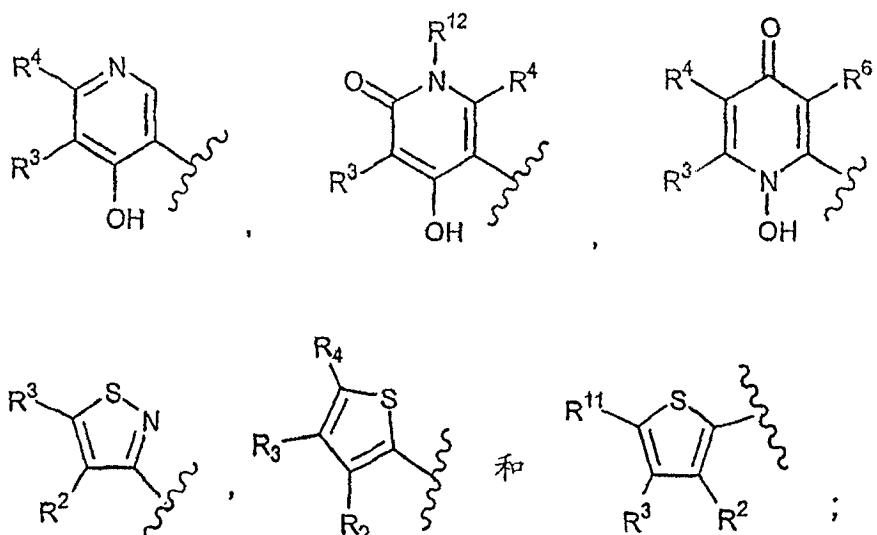


[0115] B 选自以下基团：

[0116]



[0117]



[0118] n 为 0-6 ;

[0119] p 为 1-5 ;

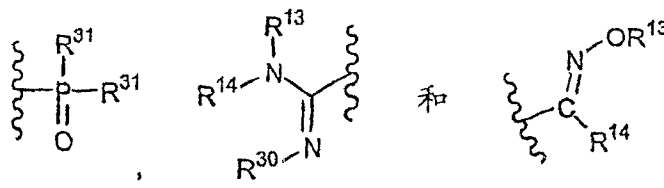
[0120] X 为 O、 NR^{18} 或 S ;

[0121] Z 为 1-3 ;

[0122] R^2 选自以下基团 : 氢、OH、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、未取代的杂环酸性官能团和取代的杂环酸性官能团 ; 其中在所述取代的杂环酸性官能团上有 1-6 个取代基并且各个取代基独立选自 R^9 基团 ;

[0123] R^3 和 R^4 各自独立选自以下基团 : 氢、氰基、卤素、烷基、被 1-4 个独立选定的独立选定的烷基 (优选 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 取代的环烷基、未取代的环烷基、烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、

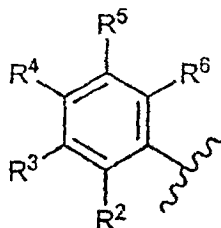
[0124]



[0125] 其中在所述取代的芳基上有 1-6 个取代基并且各个取代基独立选自 R^9 基团 ; 其中在所述取代的杂芳基上有 1-6 个取代基并且各个取代基独立选自 R^9 基团 ; 或者

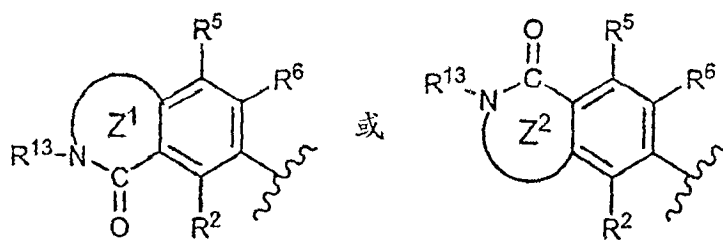
[0126] 在以下苯基 B 中 R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起

[0127]



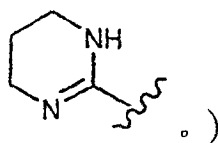
[0128] 构成下式稠合环 :

[0129]



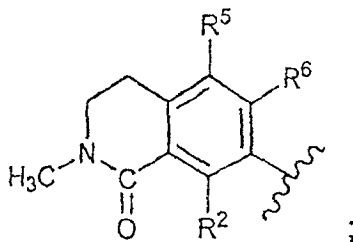
[0130] (优选 Z^1) 其中 Z^1 或 Z^2 为未取代或取代的饱和杂环 (优选 4-7 元杂环), 所述 Z^1 或 Z^2 环任选还包含一个选自 O、S 和 NR^{18} 的杂原子; 其中在所述 Z^1 或 Z^2 环上有 1-3 个取代基, 并且各个取代基独立选自以下基团: 烷基、芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$, 前提条件是 R^{15} 不为 H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、卤素和杂环烯基 (即在环中含有至少一个 (优选一个) 双键的杂环基, 例如

[0131]



[0132] 稠合环部分的例子包括但不限于:

[0133]



[0134] 各个 R^5 和 R^6 是相同或不同的独立选自以下的基团: 氢、卤素、烷基、烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 NO_2 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、氰基、未取代或取代的芳基以及未取代或取代的杂芳基; 其中在所述取代的芳基上有 1-6 个取代基并且各个取代基独立选自 R^9 基团; 其中在所述取代的杂芳基上有 1-6 个取代基并且各个取代基独立选自 R^9 基团;

[0135] R^7 和 R^8 各自独立选自以下基团: H、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的杂芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环烷基烷基、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、炔基、烯基和环烯基; 其中在所述取代的 R^7 和 R^8 上有一个或多个 (例如 1-6 个) 取代基, 其中各个取代基独立选自以下基团:

[0136] a) 卤素,

[0137] b) $-CF_3$,

[0138] c) $-COR^{13}$,

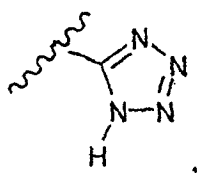
[0139] d) $-OR^{13}$,

[0140] e) $-NR^{13}R^{14}$,

[0141] f) $-NO_2$,

[0142] g) $-CN$,

- [0143] h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
 [0144] i) $-\text{Si}(\text{烷基})_3$, 其中各个烷基是独立选定的,
 [0145] j) $-\text{Si}(\text{芳基})_3$, 其中各个烷基是独立选定的,
 [0146] k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$, 其中各个 R^{13} 是独立选定的,
 [0147] l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
 [0148] m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 [0149] n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 [0150] o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
 [0151] p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$,
 [0152] q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 [0153] r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$,
 [0154] s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;
 [0155] (氟代烷基是被卤素取代的烷基的一个非限制性例子);
 [0156] R^{8a} 选自以下基团: 氢、烷基、环烷基和环烷基烷基;
 [0157] 各个 R^9 独立选自以下基团:
 [0158] a) $-\text{R}^{13}$,
 [0159] b) 卤素,
 [0160] c) $-\text{CF}_3$,
 [0161] d) $-\text{COR}^{13}$,
 [0162] e) $-\text{OR}^{13}$,
 [0163] f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 [0164] g) $-\text{NO}_2$,
 [0165] h) $-\text{CN}$,
 [0166] i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
 [0167] j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 [0168] k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,
 [0169] l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,
 [0170] m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,
 [0171] n) $-\text{CO}^2\text{R}^{13}$,
 [0172] o)
 [0173]



- [0174] p) 被一个或多个 (例如 1 个) $-\text{OH}$ 取代的烷基 (例如 $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$, 其中 q 为 1-6, 通常为 1-2, 优选 1),
 [0175] q) 被一个或多个 (例如 1 个) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 取代的烷基 (例如 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中 q 为 1-6, 通常为 1-2, 优选 1),

[0176] $r)-N(R^{13})SO_2R^{14}$ (例如 R^{13} 为 H, R^{14} 为烷基如甲基) ;

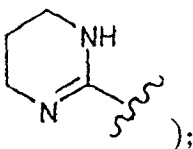
[0177] R^{10} 和 R^{11} 各自独立选自以下基团 : R^{13} (例如氢和烷基 (例如 C_1-C_6 烷基如甲基))、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 和氰基 ;

[0178] R^{12} 选自以下基团 : 氢、 $-C(O)OR^{13}$ 、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的烷基、未取代或取代的环烷基烷基以及未取代或取代的杂芳基烷基 ; 其中在取代的 R^{12} 上有 1-6 个取代基并且各个取代基独立选自 R^9 基团 ;

[0179] R^{13} 和 R^{14} 各自独立选自以下基团 : H、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的杂芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环烷基烷基、未取代或取代的杂环、未取代或取代的氟代烷基以及未取代或取代的杂环烷基烷基 (其中“杂环烷基”是指杂环) ; 其中在所述取代的 R^{13} 和 R^{14} 上有 1-6 个取代基并且各个取代基独立选自以下基团 : 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷氧基、芳基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-N(R^{40})_2$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$, 前提条件是 R^{15} 不为 H、卤素和 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$; 或者

[0180] 在基团 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 和 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 中 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子一起构成未取代或取代的饱和杂环 (优选 3-7 元杂环), 所述环任选还包含一个选自 O、S 和 NR^{18} 的杂原子 ; 其中在取代的环化 R^{13} 和 R^{14} 基团上有 1-3 个取代基 (即当 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子一起构成环时, 在该环上有 1-3 个取代基) 并且各个取代基独立选自以下基团 : 烷基、芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$, 前提条件是 R^{15} 不为 H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、卤素和杂环烯基 (即在环中含有至少一个 (优选一个) 双键的杂环基, 例如

[0181]



[0182] R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自 H、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基和杂芳基 ;

[0183] R^{17} 选自 $-SO_2$ 烷基、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2$ 环烷基和 $-SO_2$ 杂芳基 ;

[0184] R^{18} 选自 H、烷基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 和 $-C(O)NR^{19}R^{20}$;

[0185] R^{19} 和 R^{20} 各自独立选自烷基、芳基和杂芳基 ;

[0186] R^{30} 选自烷基、环烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 或 $-SO_2R^{15}$, 前提条件是 R^{15} 不为 H ;

[0187] 各个 R^{31} 独立选自以下基团 : 未取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基以及未取代或取代的环烷基 ; 其中在所述取代的 R^{31} 上有 1-6 个取代基并且各个取代基独立选自烷基、卤素和 $-CF_3$;

[0188] 各个 R^{40} 独立选自 H、烷基和环烷基 ;

[0189] g 为 1 或 2 (优选 1) ;

[0190] t 为 0、1 或 2。

[0191] 对于式 IA 化合物, 当 R^3 为 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ (例如 $-SO_2NR^{13}R^{14}$) 时, 优选 R^{13} 和 R^{14} 独立

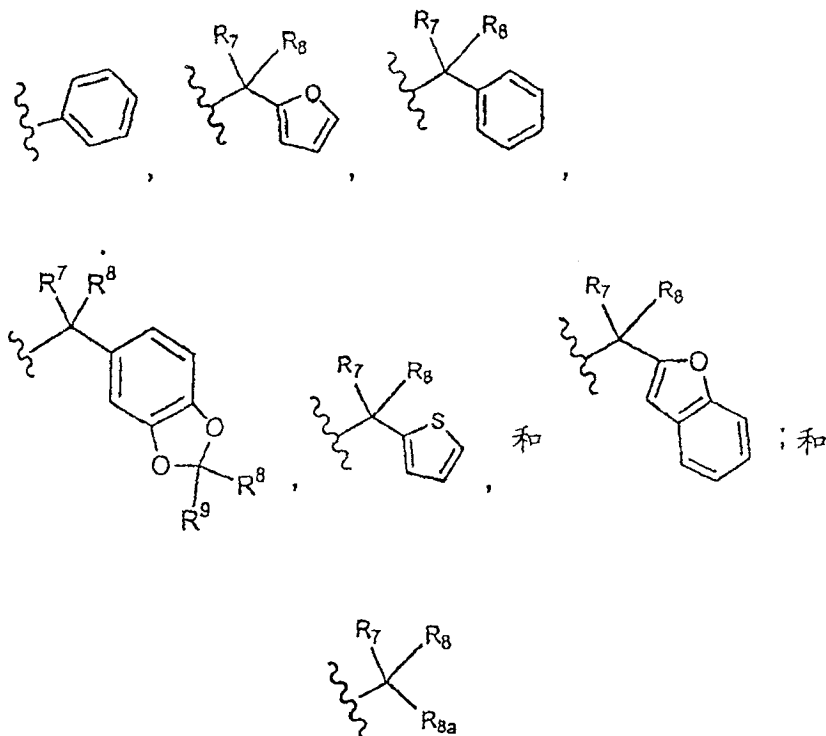
选自 H 和烷基（例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基）。例子包括但不限于 (1) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 和 (2) R^{13} 和 R^{14} 是相同或不同烷基（例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基）的 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，例如是相同烷基，例如 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0192] 对于式 IA 化合物，当 R^3 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 时，优选 R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和烷基（例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基）。例子包括但不限于 R^{13} 和 R^{14} 是相同或不同烷基的 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，例如是相同烷基，例如 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0193] 对于式 IA 化合物，取代基 A 优选以下基团：

[0194] (1) 未取代的或取代的：

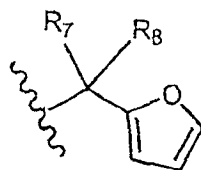
[0195]



[0196] 其中所有取代基为用于式 IA 的定义。

[0197] 对于式 IA 化合物，取代基 A 最优选：

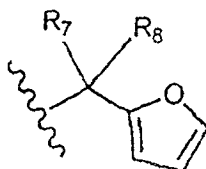
[0198]



[0199] 其中呋喃环未被取代或被 1-2 个烷基（例如 C_1 - C_3 烷基）取代，其中各个烷基是独立选定的， R^7 选自 $-\text{CF}_3$ 、烷基（例如 C_1 - C_4 烷基）和环烷基（例如环丙基）， R^8 为 H。更优选取代的呋喃环。

[0200] 对于式 IA 化合物，取代基 A 更优选：

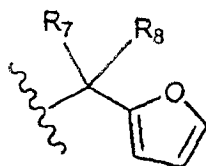
[0201]



[0202] 其中呋喃环未被取代或被 1-2 个独立选自甲基、乙基和异丙基的烷基取代, R⁷ 选自 -CF₃、乙基、异丙基、叔丁基和环丙基, R⁸ 为 H。更优选取代的呋喃环。

[0203] 对于式 IA 化合物, 取代基 A 更优选:

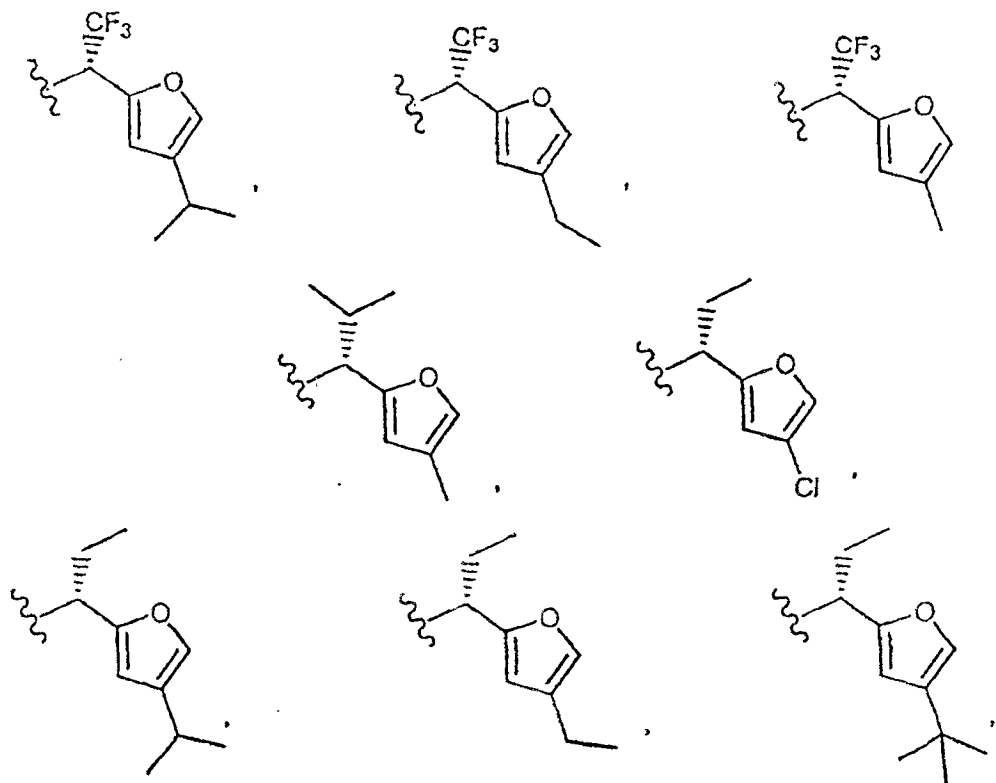
[0204]



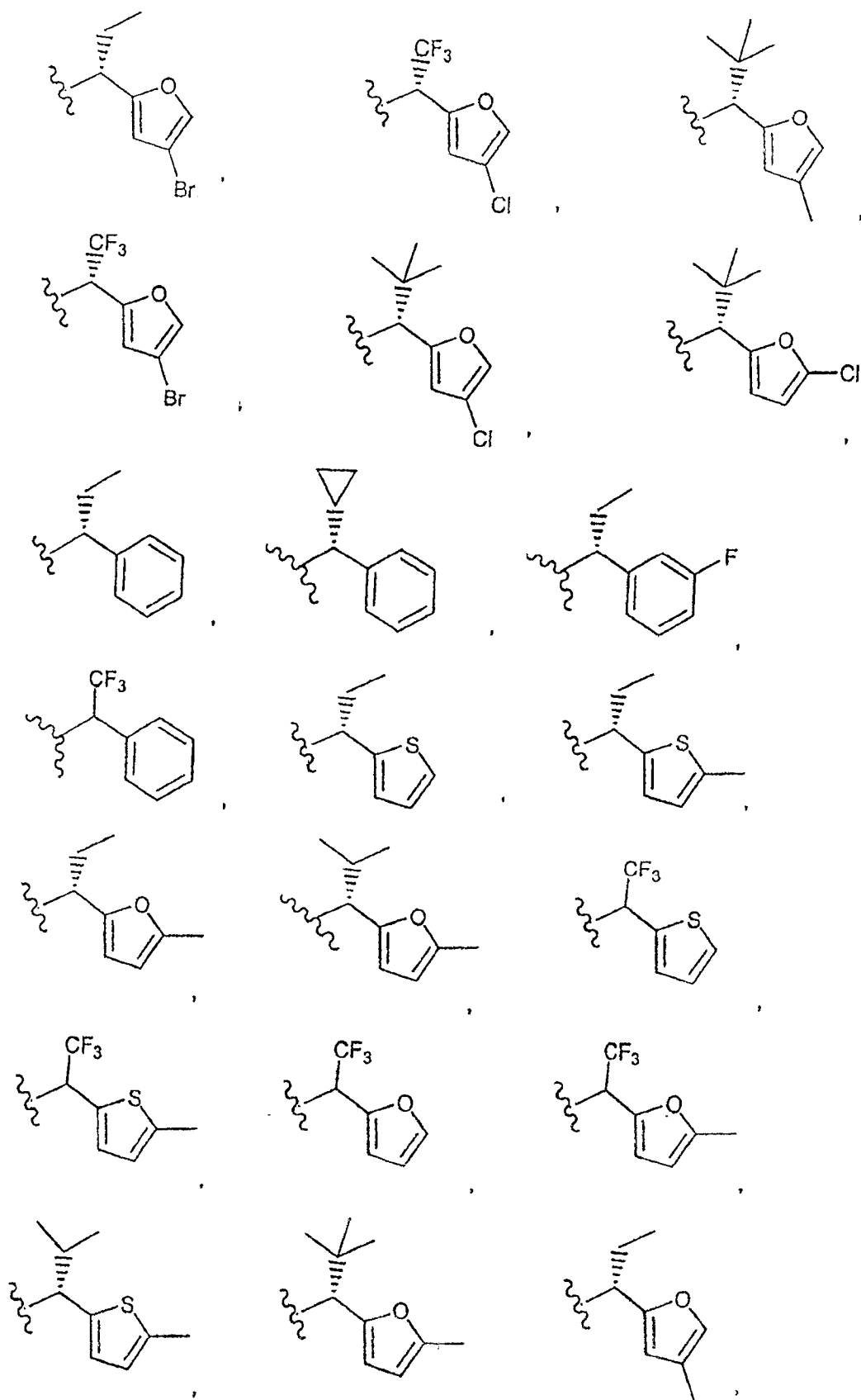
[0205] 其中呋喃环被 1-2 个独立选自甲基、乙基和异丙基的烷基取代, R⁷ 选自乙基、异丙基和叔丁基, R⁸ 为 H。

[0206] 式 IA 中取代基 A 的例子包括但不限于:

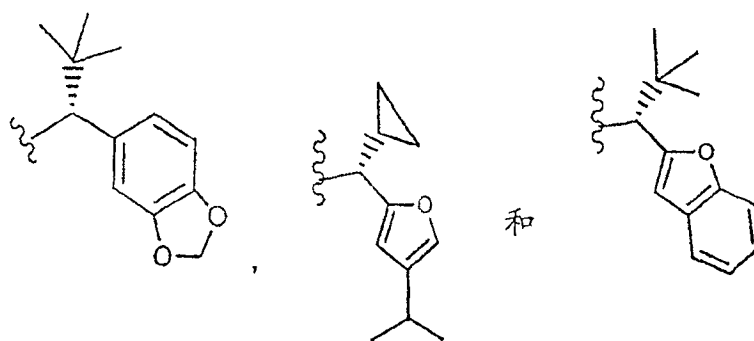
[0207]



[0208]

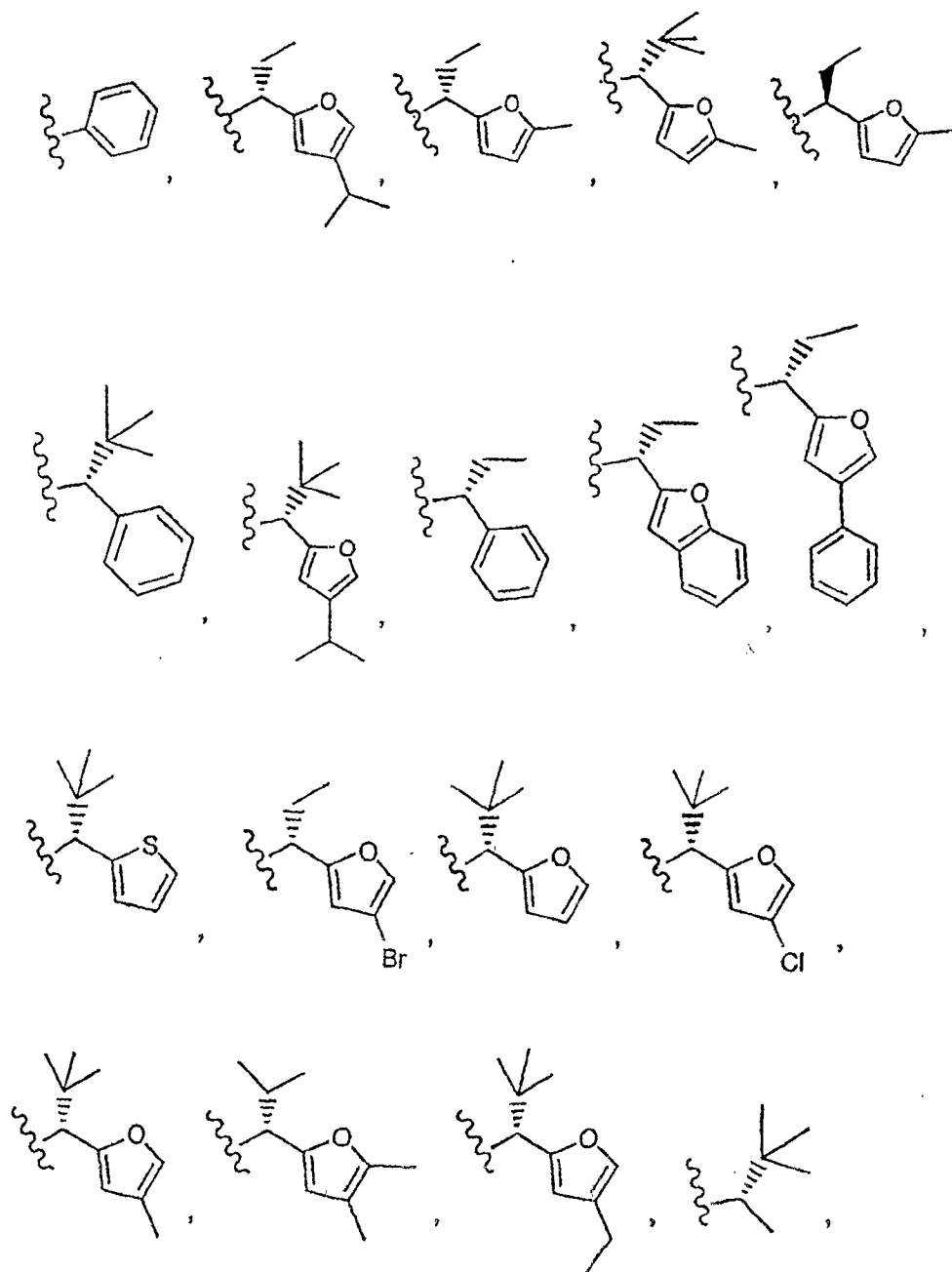


[0209]

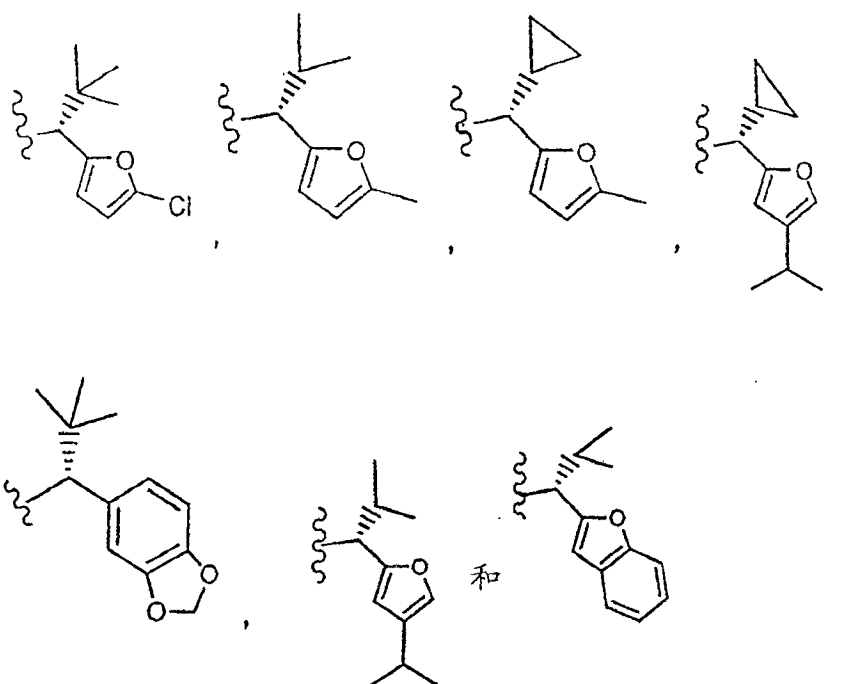


[0211] 式 IA 中取代基 A 最优选以下基团：

[0212]

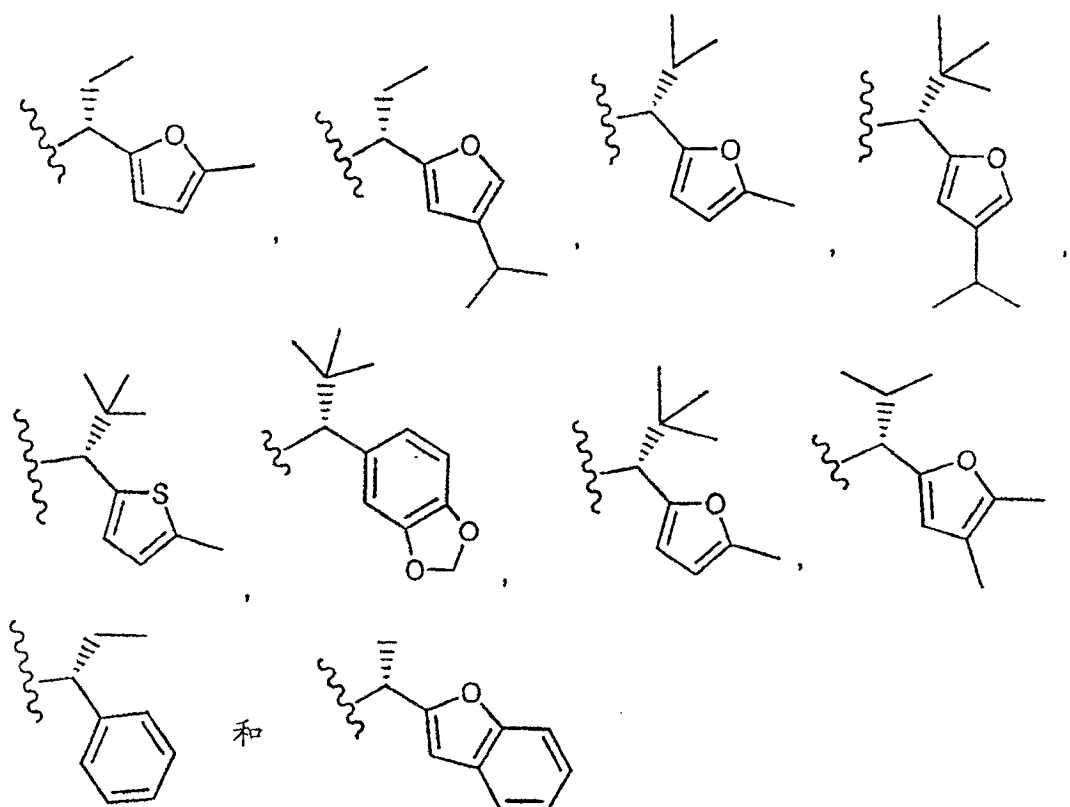


[0213]



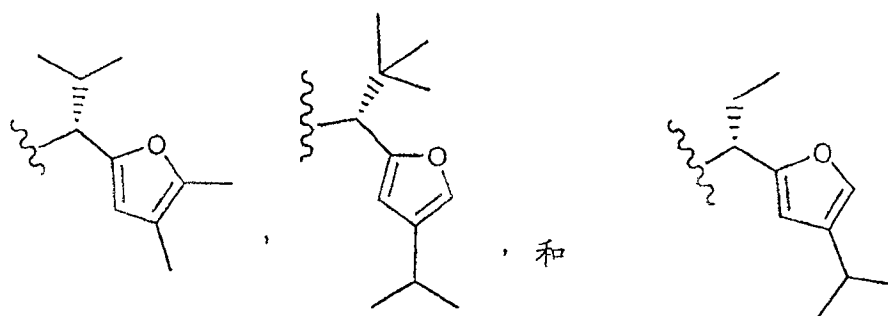
[0214] 式 IA 中取代基 A 更优选以下基团：

[0215]



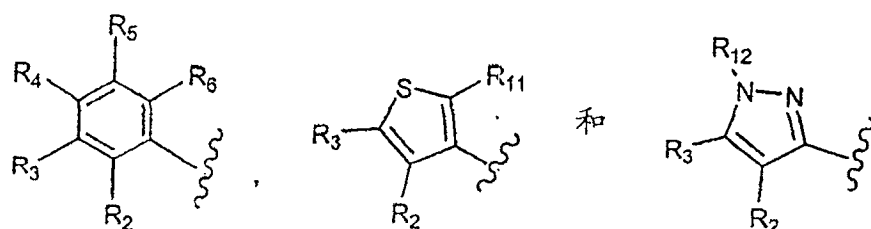
[0216] 式 IA 中取代基 A 更优选以下基团：

[0217]



[0218] 式 IA 中取代基 B 优选以下基团：

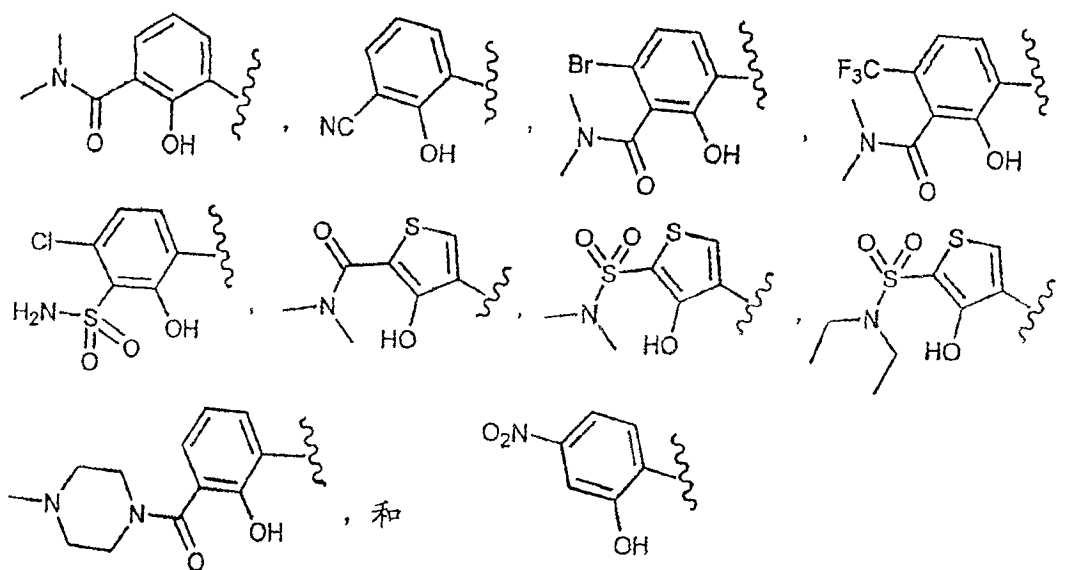
[0219]



[0220] 其中所有取代基为用于式 IA 的定义。

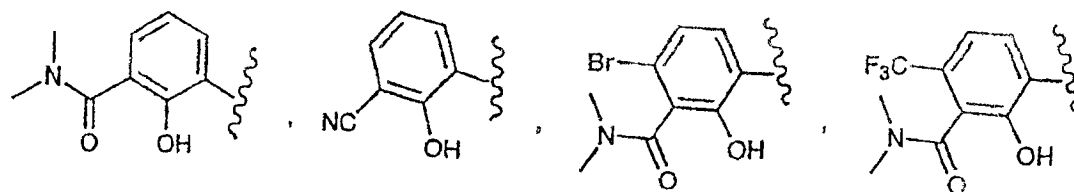
[0221] 式 IA 中取代基 B 最优选以下基团：

[0222]

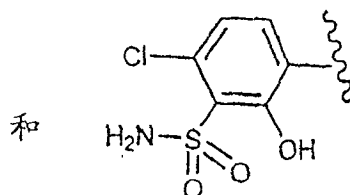


[0223] 式 IA 中取代基 B 更优选以下基团：

[0224]

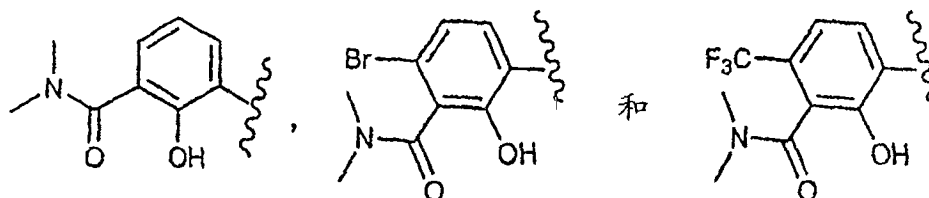


[0225]



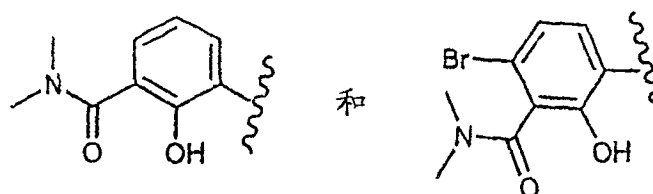
[0226] 式 IA 中取代基 B 更优选以下基团：

[0227]



[0228] 式 IA 中取代基 B 更优选以下基团：

[0229]



[0230] 本发明的一个实施方案涉及一种治疗需要这种治疗的患者（例如哺乳动物，优选人）的趋化因子介导性疾病的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（例如 1-3 种，通常 1 种）式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0231] 趋化因子介导性（例如 CXCR1 和 / 或 CXCR2、或 CCR7）疾病或病症的例子包括但不限于：急性疼痛、急性炎症、慢性炎症、类风湿性关节炎、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛、神经源性疼痛、牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、COPD、成人呼吸道疾病、关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒症、中毒性休克综合征、中风、心脏再灌注损伤、肾脏再灌注损伤、肾小球肾炎、血栓形成、阿耳茨海默氏病、移植物抗宿主反应（即移植物抗宿主病）、同种异体移植物排斥反应（例如急性同种异体移植物排斥和慢性同种异体移植物排斥）、疟疾、急性呼吸窘迫综合征、迟发型超敏反应、动脉粥样硬化、脑缺血、心脏缺血、骨关节炎、多发性硬化、再狭窄、血管生成、骨质疏松症、龋齿、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波济氏肉瘤性病毒（即卡波济氏肉瘤）、脑膜炎、囊肿性纤维化、早产、咳嗽、瘙痒症、多器官功能障碍、创伤、劳损、扭伤、挫伤、银屑病关节炎、疱疹、脑炎、CNS 血管炎、创伤性脑损伤、CNS 肿瘤、蛛网膜下出血、术后创伤、间质性肺炎、过敏、晶体性关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精性肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性鼻窦炎、血管原性眼病、眼部炎症、早产儿视网膜病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性（优选湿型黄斑变性）、角膜血管生成、多肌炎、血管炎、痤疮、胃溃疡、十二指肠溃疡、乳糜泻、食管炎、舌炎、气管阻塞、气管过度反应（即气管反应过度）、支气管扩张症、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性支气管炎、中心肺病、呼吸困难、肺气肿、高碳酸血症、充气过度、低氧血症、高氧症诱发性炎症、缺氧、手术性肺减容、肺纤维化、肺动脉高压、右心室肥大、连续非卧床腹膜透析性腹膜炎（CAPD）、粒细胞性埃立克体病、结节病、小气管疾病、通气与血流灌注比例失调、喘鸣、感冒、痛风、酒精性肝病、狼疮、烧伤疗法、牙周炎、癌症、移植物再灌注损伤、早期移植

排斥（例如急性同种异体移植物排斥）、气管活动过强、变态反应性接触性皮炎、变应性鼻炎、斑秃、抗磷脂综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性耳聋（包括例如梅尼埃氏病）、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎、自身免疫性神经病、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少、大疱性类天疱疮、慢性同种异体移植血管病变、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、肝硬化、中心肺炎、冷球蛋白血症、皮炎、糖尿病、药物诱发性自身免疫性疾病、获得性大疱性表皮松解症、子宫内膜异位、纤维变性疾病、胃炎、古德帕斯丘综合征、甲状腺机能亢进、Gullain-Barre 病、桥本甲状腺炎、肝炎性自身免疫性疾病、HIV 性自身免疫性综合征和血液疾病、垂体炎、特发性血小板减少性紫癜、间质性膀胱炎、青少年关节炎、朗格罕氏细胞性组织细胞增生症、扁平苔藓、金属性自身免疫性疾病、重症肌无力、骨髓发育异常综合征、心肌炎（包括病毒性心肌炎）、肌炎、神经病（包括例如 IgA 神经病、膜性神经病和特发性神经病）、肾炎综合征、视神经炎、胰腺炎、阵发性夜间血红蛋白尿、天疱疮、多肌痛、感染后自身免疫反应、原发性胆汁性肝硬化、反应性关节炎、强直性脊柱炎、雷诺氏现象、莱特尔综合征、再灌注损伤、巩膜炎、硬皮病、自身免疫性疾病的继发性血液表现（例如贫血症）、与硅酮移植物相关的自身免疫性疾病、Sjogren 综合征、系统性红斑狼疮、血小板减少、横贯性脊髓炎、小管间质性肾炎、葡萄膜炎、血管炎综合征（例如巨细胞动脉炎、贝切特氏综合征和韦格内氏肉芽肿症）和白斑。

[0232] CXCR1 和 / 或 CXCR2 介导性疾病或病症的例子包括但不限于：急性疼痛、急性炎症、慢性炎症、类风湿性关节炎、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛、神经源性疼痛、牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、COPD、成人呼吸道疾病、关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒症、中毒性休克综合征、中风、心脏再灌注损伤、肾脏再灌注损伤、肾小球肾炎、血栓形成、阿耳茨海默氏病、移植物抗宿主反应（即移植物抗宿主病）、同种异体移植物排斥反应（例如急性同种异体移植物排斥和慢性同种异体移植物排斥）、疟疾、急性呼吸窘迫综合征、迟发型超敏反应、动脉粥样硬化、脑缺血、心脏缺血、骨关节炎、多发性硬化、再狭窄、血管生成、骨质疏松症、龋齿、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波济氏肉瘤性病毒（即卡波济氏肉瘤）、脑膜炎、囊肿性纤维化、早产、咳嗽、搔痒症、多器官功能障碍、创伤、劳损、扭伤、挫伤、银屑病关节炎、疱疹、脑炎、CNS 血管炎、创伤性脑损伤、CNS 肿瘤、蛛网膜下出血、术后创伤、间质性肺炎、过敏、晶体性关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精性肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性鼻窦炎、血管原性眼病、眼部炎症、早产儿视网膜病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性（优选湿型黄斑变性）、角膜血管生成、多肌炎、血管炎、痤疮、胃溃疡、十二指肠溃疡、乳糜泻、食管炎、舌炎、气管阻塞、气管过度反应（即气管反应过度）、支气管扩张症、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性支气管炎、中心肺病、呼吸困难、肺气肿、高碳酸血症、充气过度、低氧血症、高氧症诱发性炎症、缺氧、手术性肺减容、肺纤维化、肺动脉高压、右心室肥大、连续非卧床腹膜透析性腹膜炎（CAPD）、粒细胞性埃立克体病、结节病、小气管疾病、通气与血流灌注比例失调、喘鸣、感冒、痛风、酒精性肝病、狼疮、烧伤疗法、牙周炎、癌症、移植物再灌注损伤、早期移植排斥（例如急性同种异体移植物排斥）。

[0233] CCR7 介导性疾病或病症的例子包括但不限于：急性炎症、慢性炎症、急性炎性疼痛、急性疼痛、慢性炎性疼痛、神经源性疼痛、急性同种异体移植物排斥、急性呼吸窘迫综合征、成人呼吸道疾病、气管活动过强、变态反应性接触性皮炎、变应性鼻炎、斑秃、阿耳茨海

默氏病、血管原性眼病、抗磷脂综合征、再生障碍性贫血、哮喘、动脉粥样硬化、特应性皮炎、自身免疫性耳聋（包括例如梅尼埃氏病）、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎、自身免疫性神经病、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少、细支气管炎、闭塞性细支气管炎综合症、大疱性类天疱疮、烧伤疗法、癌症、脑缺血、心脏缺血、慢性同种异体移植物排斥、慢性同种异体移植血管病变、慢性支气管炎、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、慢性鼻窦炎、肝硬化、CNS 血管炎、COPD、中心肺炎、克罗恩氏病、冷球蛋白血症、晶体性关节炎、迟发型过敏反应、皮肤炎、糖尿病、糖尿病性视网膜病、药物诱发性自身免疫性疾病、呼吸困难、肺气肿、获得性大疱型表皮松解症、子宫内膜异位、纤维变性疾病、胃炎、肾小球肾炎、古德帕斯丘综合征、移植物抗宿主病、甲状腺机能亢进、Guillain-Barre 病、桥本甲状腺炎、肝炎性自身免疫性疾病、HIV 性自身免疫性综合征和血液疾病、高氧症诱发性炎症、高碳酸血症、充气过度、垂体炎、缺氧、特发性血小板减少性紫癜、炎性肠病、间质性膀胱炎、间质性肺炎、青少年关节炎、朗格罕氏细胞性组织细胞增生症、扁平苔藓、金属性自身免疫性疾病、多发性硬化、重症肌无力、骨髓发育异常综合征、心肌炎（包括病毒性心肌炎）、肌炎、神经病（包括例如 IgA 神经病、膜性神经病和特发性神经病）、肾炎综合征、眼部炎症、视神经炎、骨关节炎、胰腺炎、阵发性夜间血红蛋白尿、天疱疮、多肌痛、多肌炎、感染后自身免疫反应、肺纤维化、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、瘙痒症、类风湿性关节炎、反应性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、雷诺氏现象、莱特尔综合征、再灌注损伤、再狭窄、结节病、巩膜炎、硬皮病、自身免疫性疾病的继发性血液表现（例如贫血症）、与硅酮移植物相关的自身免疫性疾病、sjogren 综合征、系统性红斑狼疮、血小板减少、血栓形成、横贯性脊髓炎、小管间质性肾炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、血管炎和血管炎综合症（例如巨细胞动脉炎、贝切特氏综合征和韦格内氏肉芽肿症）以及白斑。

[0234] 本发明另一实施方案涉及一种治疗需要这种治疗的患者的上述 CXCR1 和 / 或 CXCR2 介导性疾病的方法，该方法包括给予所述患者有效量的化合物，其选自实施例 56、201.1、201.9 的最终化合物以及它们的药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0235] 本发明另一实施方案涉及一种治疗需要这种治疗的患者的上述 CCR7 介导性疾病的方法，该方法包括给予所述患者有效量的化合物，其选自实施例 2065、2066、2105、2106 的最终化合物以及它们的药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0236] 本发明另一实施方案涉及一种治疗需要这种治疗的患者的卡波济氏肉瘤、黑素瘤、胃癌和非小细胞癌的方法，该方法包括给予所述患者有效量的至少一种（例如 1-3 种，通常 1 种）式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0237] 本发明另一实施方案涉及一种治疗需要这种治疗的患者的黑素瘤、胃癌和非小细胞癌的方法，该方法包括给予所述患者有效量的至少一种（例如 1-3 种，通常 1 种）式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0238] 本发明另一实施方案涉及一种治疗需要这种治疗的患者（例如哺乳动物如人）的癌症的方法，该方法包括同时或序贯给予所述患者治疗有效量的 (a) 至少一种（例如 1-3 种，通常 1 种）式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及 (b) 至少一种（例如 1、2 或 3 种）选自以下的抗癌药物：(1) 抗微管药、(2) 抗肿瘤药、(3) 抗血管生成药、(4) VEGF 受体激酶抑制剂、(5) 抗 VEGF 受体抗体、(6) 干扰素和 (7) 放疗。

[0239] 本发明另一实施方案涉及癌症的治疗方法，该方法包括给予至少一种（例如 1-3

种,通常 1 种) 式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种(例如 1 或 2 种,或 1 种)选自以下的抗肿瘤药:吉西他滨、紫杉醇(Taxol®)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、环磷酰胺(Cytosan®)、替莫唑胺、泰索帝和长春新碱。

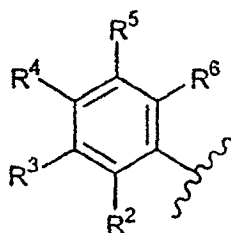
[0240] 本发明另一实施方案提供一种治疗需要这种治疗的的患者(例如哺乳动物,例如人)的癌症方法,该方法包括同时或序贯给予有效量的(a)至少一种(例如 1-3 种,通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及(b)至少一种(例如 1-3 种,通常 1 种)抗微管药(例如紫杉醇)。

[0241] 在治疗肺病(例如 COPD、哮喘或囊肿性纤维化)的方法中,给予至少一种(通常 1 种)式 IA 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种选自以下的化合物:糖皮质激素、5-脂肪氧合酶抑制剂、 β -2 肾上腺素受体激动剂、毒蕈碱 M1 拮抗剂、毒蕈碱 M3 拮抗剂、毒蕈碱 M2 激动剂、NK3 拮抗剂、LTB4 拮抗剂、半胱氨酰白三烯拮抗剂、支气管扩张药、PDE4 抑制剂、PDE 抑制剂、弹性蛋白酶抑制剂、MM 抑制剂、磷脂酶 A2 抑制剂、磷脂酶 D 抑制剂、组胺 H1 拮抗剂、组胺 H3 拮抗剂、多巴胺激动剂、腺苷 A2 激动剂、NK1 和 NK2 拮抗剂、GABA-b 激动剂、伤害感受肽激动剂、祛痰药、粘液溶解剂、减充血剂、抗氧化剂、抗 IL-8 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IgE 抗体、抗 TNF 抗体、IL-10、粘附分子抑制剂和生长激素。属于以上类型的药物包括但不限于倍氯米松、莫美他松、环索奈德、布地奈德、氟替卡松、沙丁胺醇、沙美特罗、福莫特罗、氯雷他定、地洛他定、噻托溴铵、MSI- 异丙托溴铵、孟鲁司特、茶碱、西洛司特、罗氟司特、色甘酸、ZD-4407、他奈坦、LTB-019、瑞伐托酯、普马芬群、CP-955、AR-C-89855、BAY-19-8004、GW-328267、QAB-149、DNK-333、YM-40461 和 TH-9506 或它们的药学上可接受的盐。

[0242] 以下介绍本发明新化合物的代表性实施方案。对这些实施方案进行了编号以对其引用。

[0243] 实施方案 1 涉及的式 IA 新化合物中 B 为:

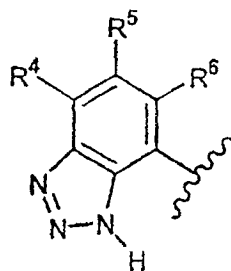
[0244]



[0245] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0246] 实施方案 2 涉及的式 IA 新化合物中 B 为:

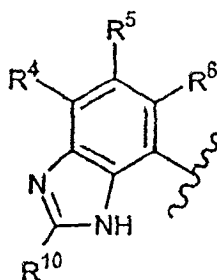
[0247]



[0248] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0249] 实施方案 3 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

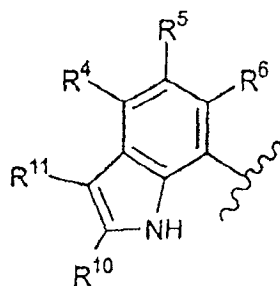
[0250]



[0251] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0252] 实施方案 4 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

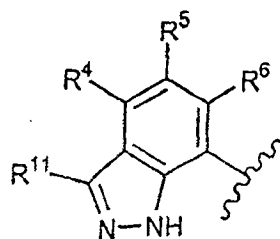
[0253]



[0254] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0255] 实施方案 5 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

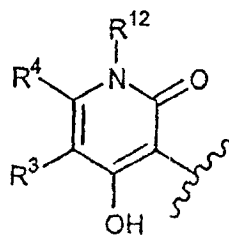
[0256]



[0257] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0258] 实施方案 6 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

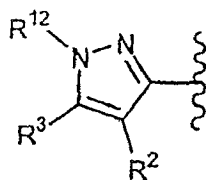
[0259]



[0260] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0261] 实施方案 7 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

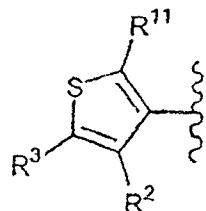
[0262]



[0263] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0264] 实施方案 8 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

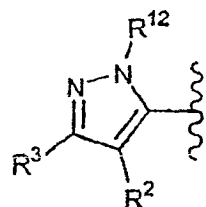
[0265]



[0266] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0267] 实施方案 9 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

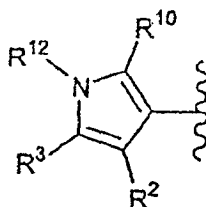
[0268]



[0269] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0270] 实施方案 10 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

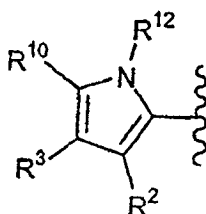
[0271]



[0272] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0273] 实施方案 11 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

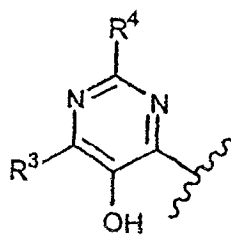
[0274]



[0275] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0276] 实施方案 12 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

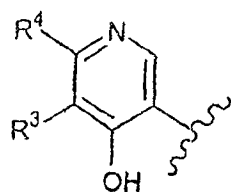
[0277]



[0278] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0279] 实施方案 13 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

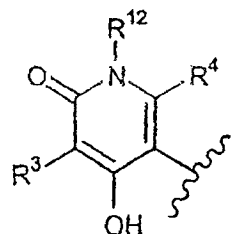
[0280]



[0281] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0282] 实施方案 14 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

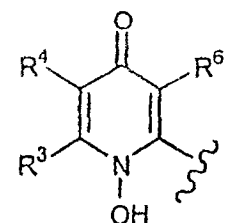
[0283]



[0284] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0285] 实施方案 15 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

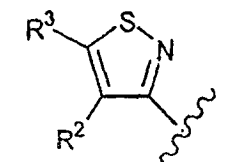
[0286]



[0287] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0288] 实施方案 16 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

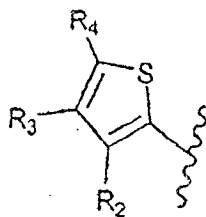
[0289]



[0290] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0291] 实施方案 17 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

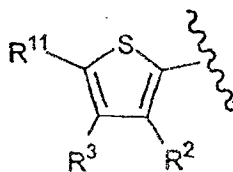
[0292]



[0293] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0294] 实施方案 18 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

[0295]

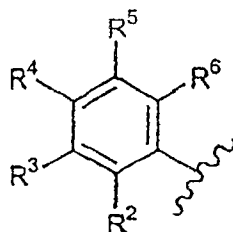


[0296] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0297] 实施方案 19 涉及的式 IA 化合物中 B 选自以下基团：

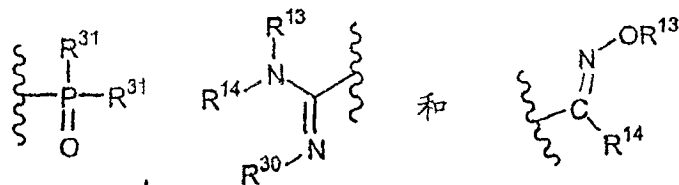
[0298]

(1)



[0299] B 基团中 R³ 选自 -C(O)NR¹³R¹⁴、

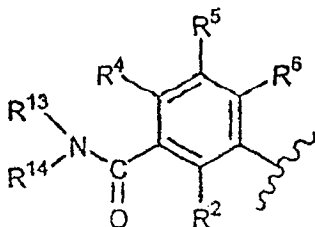
[0300]



[0301] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0302] 实施方案 20 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

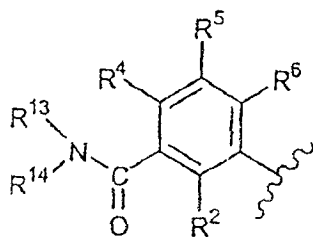
[0303]



[0304] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0305] 实施方案 21 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

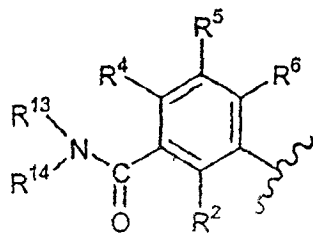
[0306]



[0307] R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和烷基（例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基），所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0308] 实施方案 22 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

[0309]



[0310] 其中：

[0311] (1) R^2 为 -OH, 所有其它取代基为式 IA 中的定义, 或者

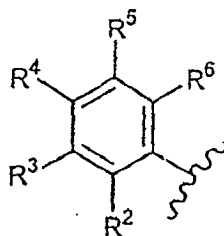
[0312] (2) R^2 为 -OH, R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和烷基（例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基），或者

[0313] (3) R^2 为 -OH, R^{13} 和 R^{14} 是相同或不同的烷基（例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基），例如相同的烷基如甲基，

[0314] (4) 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

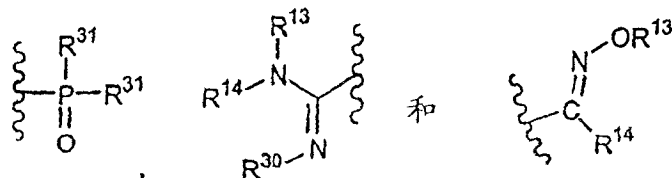
[0315] 实施方案 23 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

[0316]



[0317] R^3 选自以下基团：

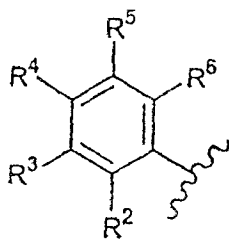
[0318]



[0319] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

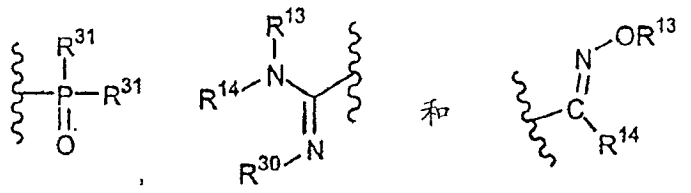
[0320] 实施方案 24 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

[0321]



[0322] R^3 选自以下基团：

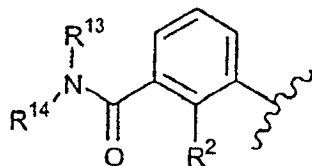
[0323]



[0324] R^2 为 -OH, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0325] 实施方案 25 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

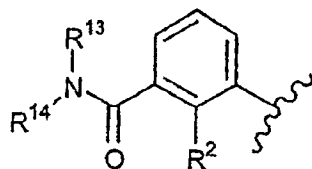
[0326]



[0327] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0328] 实施方案 26 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

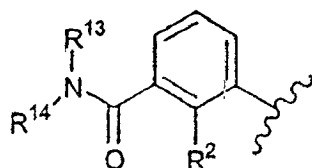
[0329]



[0330] R^2 为 -OH, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0331] 实施方案 27 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

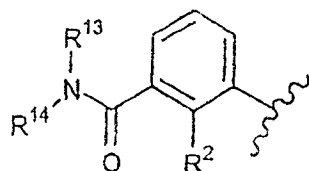
[0332]



[0333] R^2 为用于式 IA 化合物的定义, R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基), 所有其它取代基为式 IA 中的定义。例如 R^{13} 和 R^{14} 是相同或不同的烷基。此外例如 R^{13} 和 R^{14} 是相同的烷基。此外例如 R^{13} 和 R^{14} 为甲基。

[0334] 实施方案 28 涉及的式 IA 新化合物中 B 为：

[0335]



[0336] R^2 为 $-OH$, R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基), 所有其它取代基为式 IA 中的定义。例如 R^{13} 和 R^{14} 是相同或不同的烷基。此外例如 R^{13} 和 R^{14} 是相同的烷基。此外例如 R^{13} 和 R^{14} 为甲基。

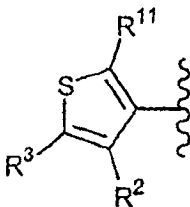
[0337] 实施方案 29 涉及的式 IA 新化合物中 B 为实施方案 23 的 B, R^4 为 H, R^5 为 H, R^6 为 H, 所有其它取代基为用于式 IA 化合物的定义。

[0338] 实施方案 30 涉及的式 IA 新化合物中 B 为为实施方案 24 的 B, R^4 为 H, R^5 为 H, R^6 为 H, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0339] 实施方案 31 涉及的式 IA 新化合物中 B 为实施方案 21、22、25 和 26 的 B, 除了 R^{13} 和 R^{14} 各自为甲基外, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0340] 实施方案 32 涉及的式 IA 化合物中 B 为 :

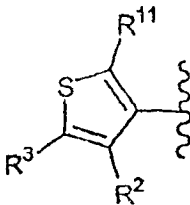
[0341]



[0342] R^{11} 为 H 或甲基 (优选 H), 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0343] 实施方案 33 涉及的式 IA 化合物中 B 为 :

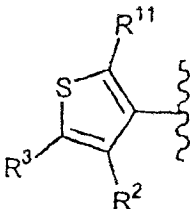
[0344]



[0345] R^2 为 $-OH$, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0346] 实施方案 34 涉及的式 IA 化合物中 B 为 :

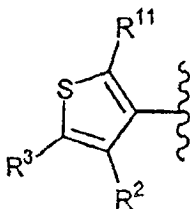
[0347]



[0348] R^3 为 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0349] 实施方案 35 涉及的式 IA 化合物中 B 为 :

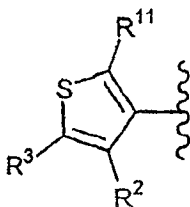
[0350]



[0351] R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0352] 实施方案 36 涉及的式 IA 化合物中 B 为 :

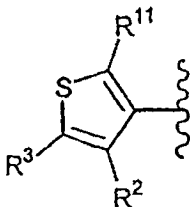
[0353]



[0354] R² 为 -OH, R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0355] 本发明实施方案 37 涉及的式 IA 化合物中 B 为 :

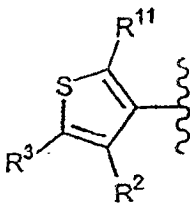
[0356]



[0357] R² 为 -OH, R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0358] 实施方案 38 涉及的式 IA 化合物中 B 为 :

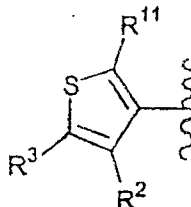
[0359]



[0360] R² 为 -OH, R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ 为 H 或甲基 (优选 H), 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0361] 实施方案 39 涉及的式 IA 化合物中 B 为 :

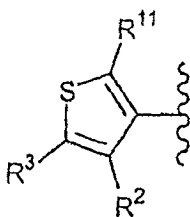
[0362]



[0363] R² 为 -OH, R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), R¹¹ 为 H 或甲基 (优选 H), 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

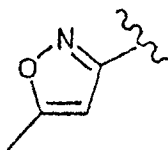
[0364] 实施方案 40 涉及的式 IA 化合物中 B 为 :

[0365]



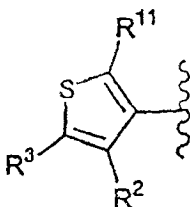
[0366] R² 为 -OH, R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ 为 H 或甲基 (优选 H), R¹³ 和 R¹⁴ 独立选自 H、烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基)、未取代的环烷基、取代的环烷基、未取代的杂芳基和取代的杂芳基,所有其它取代基为式 IA 中的定义。例如 R¹³ 或 R¹⁴ 之一为烷基 (例如甲基)。一个取代的杂芳基例子为:

[0367]



[0368] 实施方案 41 涉及的式 IA 化合物中 B 为:

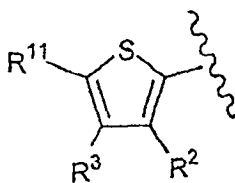
[0369]



[0370] R² 为 -OH, R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), R¹¹ 为 H 或甲基 (优选 H), R¹³ 和 R¹⁴ 独立选自以下基团: H、烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基)、未取代的环烷基和取代的环烷基,所有其它取代基为式 IA 中的定义。例如 R³ 为 (1)-SO₂NH₂ 或 (2)-SO₂NR¹³R¹⁴, 其中 R¹³ 和 R¹⁴ 是相同或不同的烷基 (例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基), 例如相同的烷基, 例如 -SO₂N(CH₃)₂。

[0371] 实施方案 42 涉及的式 IA 化合物中 B 为:

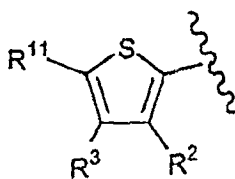
[0372]



[0373] R¹¹ 为 H, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0374] 实施方案 43 涉及的式 IA 化合物中 B 为:

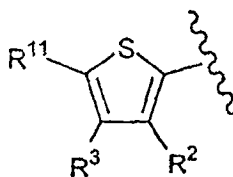
[0375]



[0376] R² 为 -OH, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

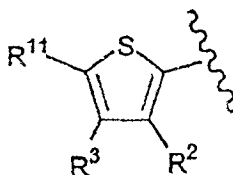
[0377] 实施方案 44 涉及的式 IA 化合物中 B 为:

[0378]

[0379] R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

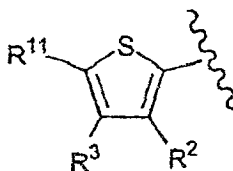
[0380] 实施方案 45 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

[0381]

[0382] R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

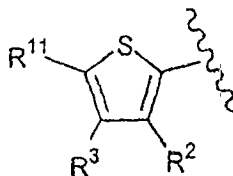
[0383] 实施方案 46 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

[0384]

[0385] R² 为 -OH, R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

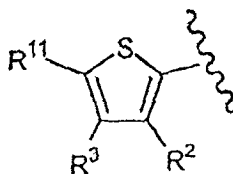
[0386] 本发明实施方案 47 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

[0387]

[0388] R² 为 -OH, R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

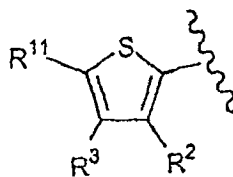
[0389] 实施方案 48 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

[0390]

[0391] R² 为 -OH, R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ 为 H, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0392] 实施方案 49 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

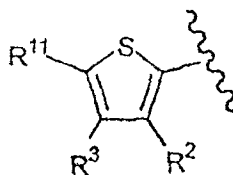
[0393]

[0394] R² 为 -OH, R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), R¹¹ 为 H, 所有其它取代基为式 IA 中的

定义。

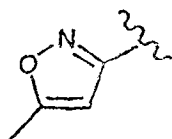
[0395] 实施方案 50 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

[0396]



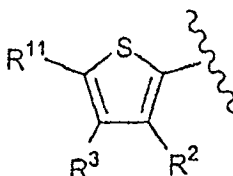
[0397] R² 为 -OH, R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ 为 H, R¹³ 和 R¹⁴ 独立选自烷基、未取代的杂芳基和取代的杂芳基,所有其它取代基为式 IA 中的定义。例如 R¹³ 或 R¹⁴ 之一为烷基(例如甲基)。一个取代的杂芳基例子为

[0398]



[0399] 实施方案 51 涉及的式 IA 化合物中 B 为：

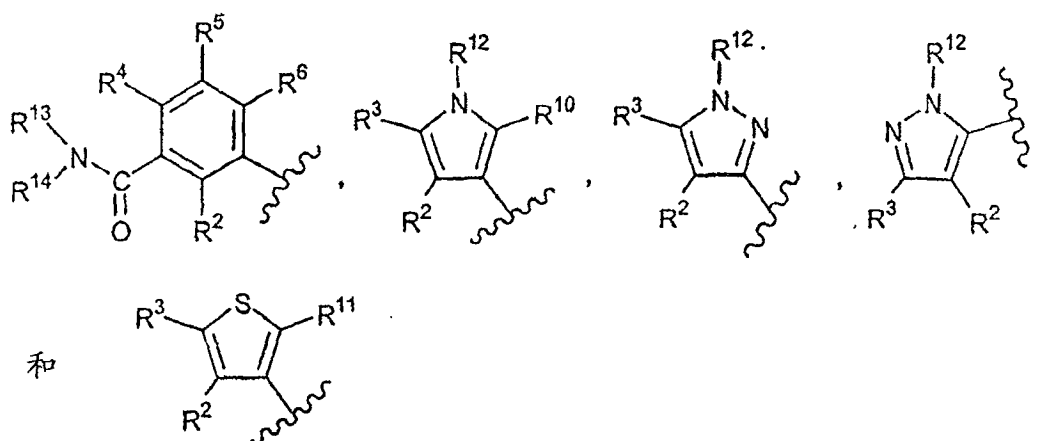
[0400]



[0401] R² 为 -OH, R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 为 2), R¹¹ 为 H, R¹³ 和 R¹⁴ 独立选自 H 和烷基(例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基),所有其它取代基为式 IA 中的定义。例如 R³ 为 (1)-SO₂NH₂ 和 (2)-SO₂NR¹³R¹⁴, 其中 R¹³ 和 R¹⁴ 是相同或不同的烷基(例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基),例如相同的烷基,例如 -SO₂N(CH₂)₂。

[0402] 实施方案 52 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 选自以下基团：

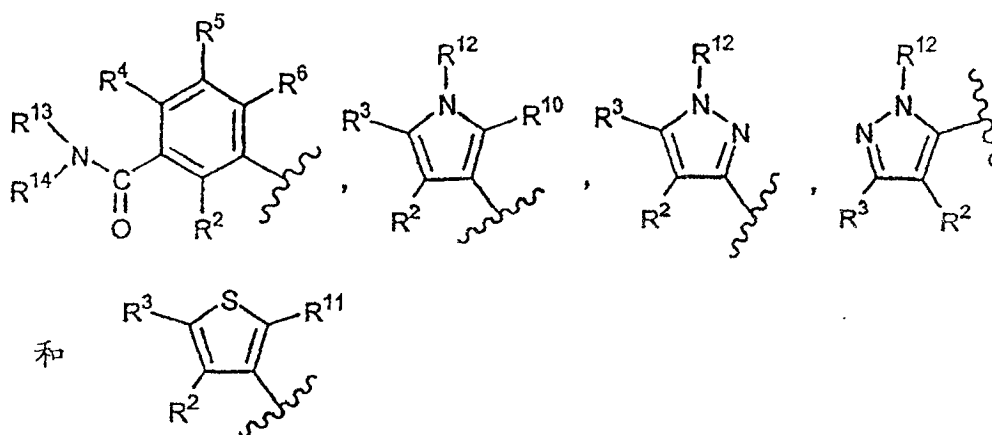
[0403]



[0404] 其中 R²-R⁶ 以及 R¹⁰-R¹⁴ 为上述用于式 IA 化合物的定义。

[0405] 实施方案 53 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 选自以下基团：

[0406]



[0407] 其中

[0408] R^2 选自以下基团： H 、 OH 、 $-NHC(O)R^{13}$ 和 $-NHSO_2R^{13}$ ；

[0409] R^3 选自 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、氰基、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 和 $-C(O)OR^{13}$ ；

[0410] R^4 选自 H 、 $-NO_2$ 、氰基、 $-CH_3$ 、卤素和 $-CF_3$ ；

[0411] R^5 选自 H 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、卤素和氰基；

[0412] R^6 选自 H 、烷基和 $-CF_3$ ；

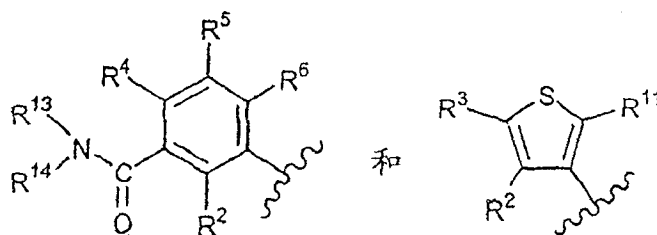
[0413] R^{10} 和 R^{11} 各自独立选自以下基团： R^{13} 、氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 和氰基；

[0414] R^{13} 和 R^{14} 各自独立选自 H 、甲基、乙基和异丙基；或者

[0415] R^{13} 和 R^{14} 与它们在基团 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 中所连接的氮原子一起构成未取代或取代的饱和杂环（优选 3-7 元环），所述环任选还包含一个选自 O 、 S 或 NR^{18} 的杂原子；其中 R^{18} 选自以下基团： H 、烷基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 和 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ ；其中 R^{19} 和 R^{20} 各自独立选自烷基、芳基和杂芳基；其中在取代的环化 R^{13} 和 R^{14} 基团上有 1-3 个取代基（即当 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子一起构成环时，在该环上存在的取代基）并且各个取代基独立选自以下基团：烷基、芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_{(t)}NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ ，前提条件是 R^{15} 不为 H 、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 和卤素；其中 R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自以下基团： H 、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基和杂芳基。

[0416] 实施方案 54 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 选自以下基团：

[0417]



[0418] 其中：

[0419] R^2 选自 H 、 OH 、 $-NHC(O)R^{13}$ 和 $-NHSO_2R^{13}$ ；

[0420] R^3 选自以下基团： $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、氰基、 $-SO_2R^{13}$ 和 $-C(O)OR^{13}$ ；

[0421] R^4 选自 H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

[0422] R^5 选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素和氰基；

[0423] R^6 选自 H、烷基和 $-\text{CF}_3$ ；

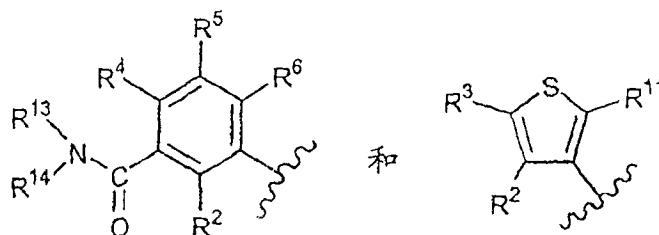
[0424] R^{11} 选自 H、卤素和烷基；

[0425] R^{13} 和 R^{14} 各自独立选自 H、甲基、乙基和异丙基；或者

[0426] R^{13} 和 R^{14} 与它们在基团 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中所连接的氮原子一起构成未取代或取代的饱和杂环（优选 3-7 元环），所述环任选还包含一个选自 O、S 和 NR^{18} 的杂原子，其中 R^{18} 选自 H、烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ，其中 R^{19} 和 R^{20} 各自独立选自烷基、芳基和杂芳基，其中在取代的环化 R^{13} 和 R^{14} 基团上有 1-3 个取代基（即当 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子一起构成环时，取代基在该环上）并且各个取代基独立选自以下基团：烷基、芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，前提条件是 R^{15} 不为 H、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和卤素；其中 R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自以下基团：H、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基和杂芳基。

[0427] 实施方案 55 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 选自以下基团：

[0428]



[0429] 其中：

[0430] R^2 选自 H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ ；

[0431] R^3 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基和 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；

[0432] R^4 选自 H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

[0433] R^5 选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素和氰基；

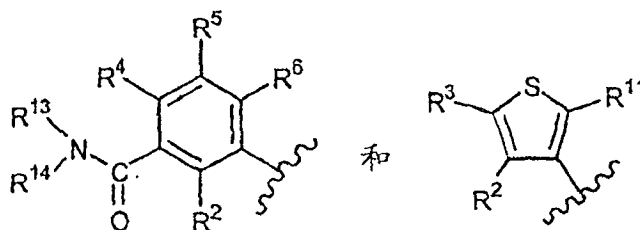
[0434] R^6 选自 H、烷基和 $-\text{CF}_3$ ；

[0435] R^{11} 选自 H、卤素和烷基；

[0436] R^{13} 和 R^{14} 各自独立选自 H、甲基和乙基。

[0437] 实施方案 56 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 选自以下基团：

[0438]



[0439] 其中：

[0440] R^2 为 $-\text{OH}$ ；

[0441] R^3 选自 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;

[0442] R^4 选自 H、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$;

[0443] R^5 选自 H 和氰基;

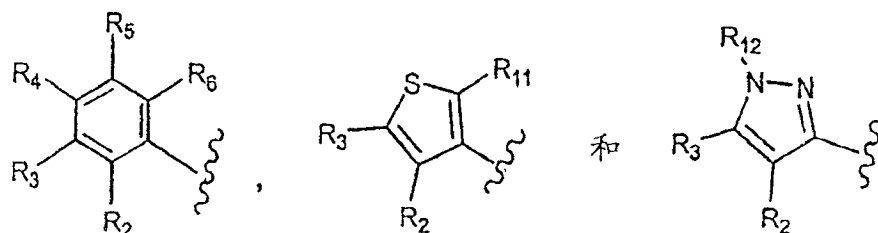
[0444] R^6 选自 H、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$;

[0445] R^{11} 为 H;

[0446] R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和甲基 (例如对于 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, R^{13} 和 R^{14} 均为 H, 或者 R^{13} 和 R^{14} 均为甲基, 此外例如对于 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, R^{13} 和 R^{14} 均为甲基)。

[0447] 实施方案 57 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 选自以下基团:

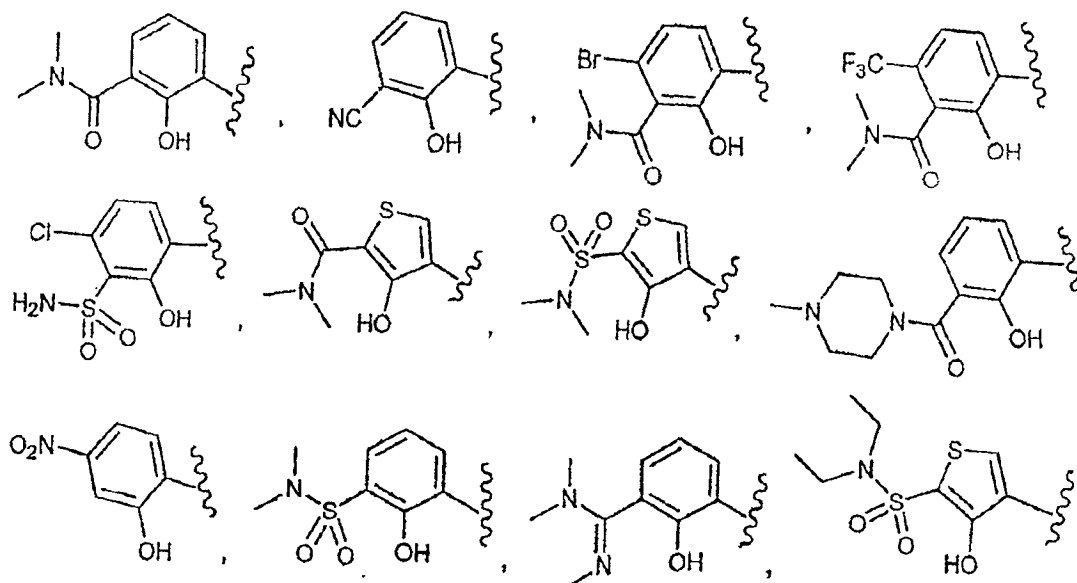
[0448]



[0449] 其中所有取代基为用于式 IA 的定义。

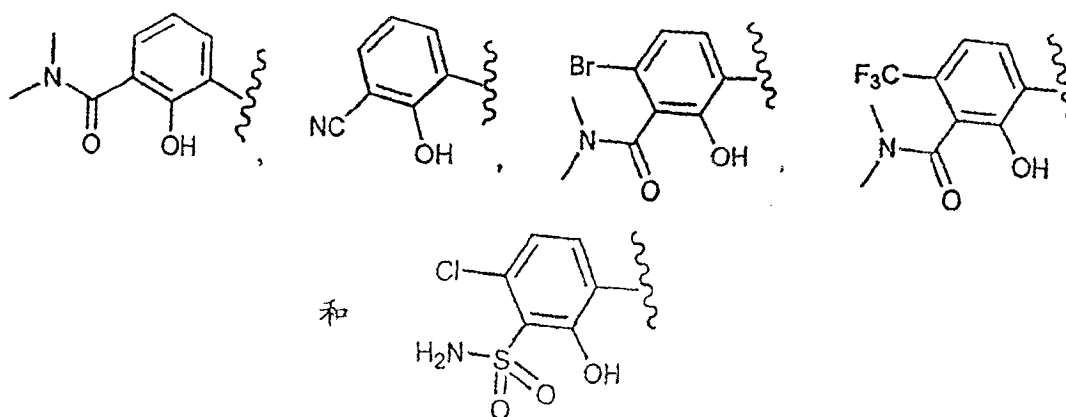
[0450] 实施方案 58 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 选自以下基团:

[0451]



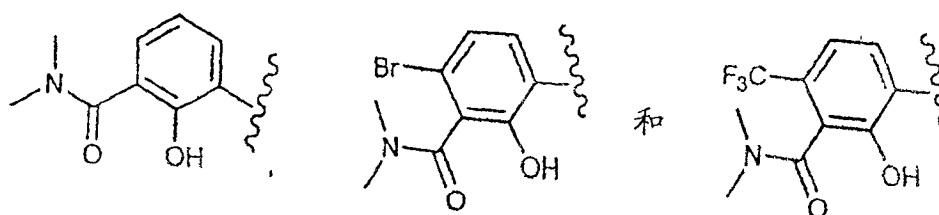
[0452] 实施方案 59 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 选自以下基团:

[0453]



[0454] 实施方案 60 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 选自以下基团：

[0455]



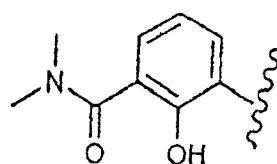
[0456] 实施方案 61 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 选自以下基团：

[0457]



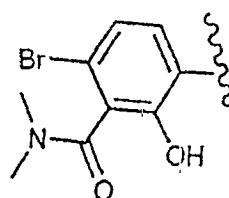
[0458] 实施方案 62 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 为：

[0459]



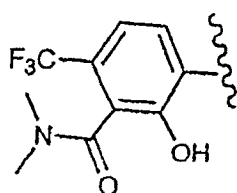
[0460] 实施方案 63 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 为：

[0461]



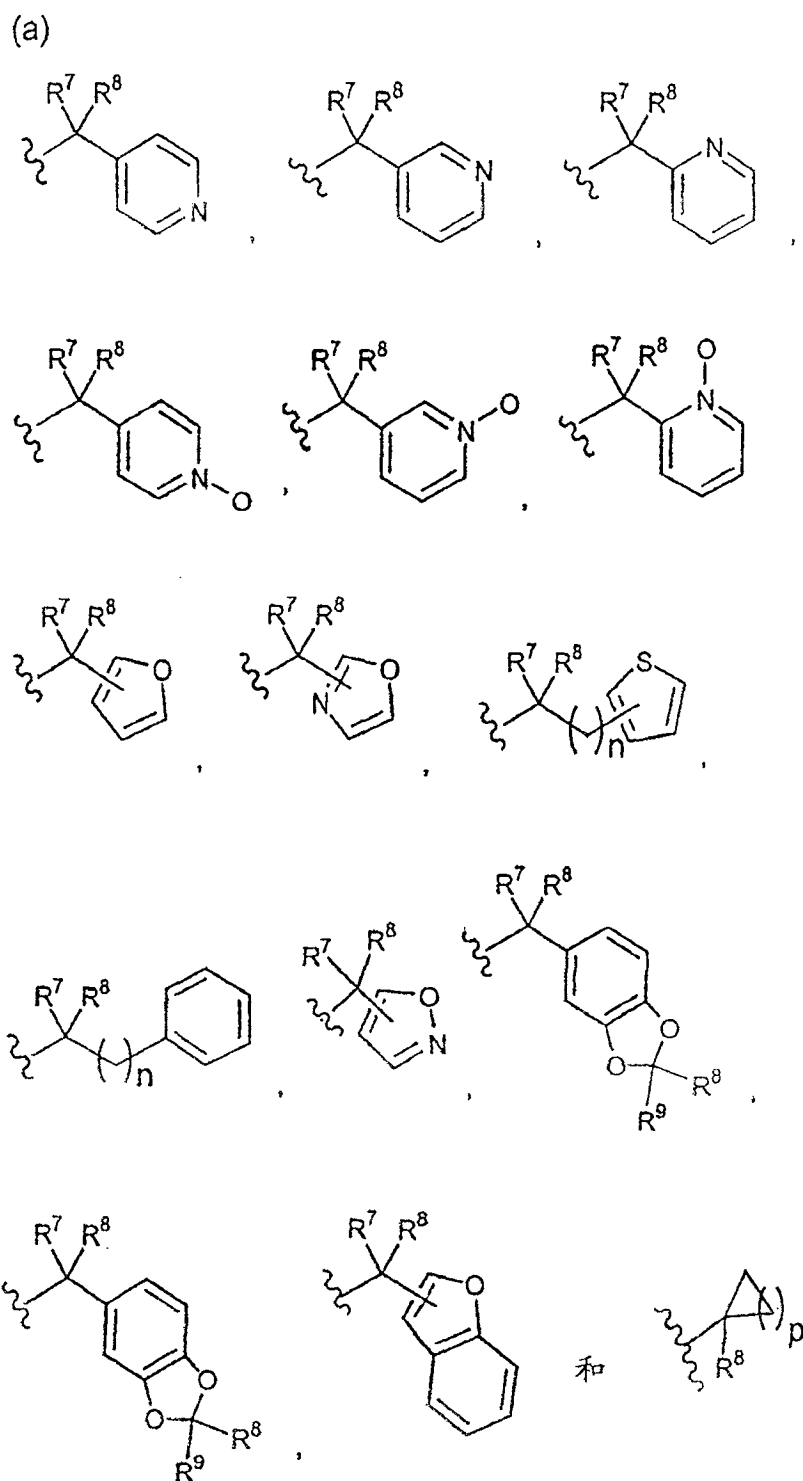
[0462] 实施方案 64 涉及的式 IA 化合物中取代基 B 为：

[0463]



[0464] 实施方案 65 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

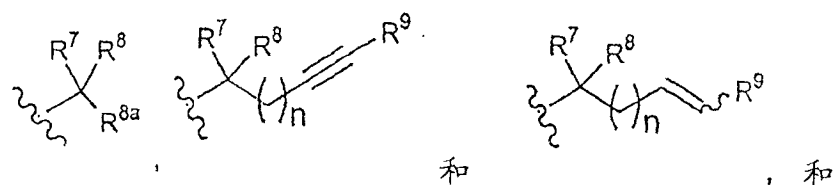
[0465]



[0466] 其中以上环如式 IA 中的描述未被取代或被取代,

[0467]

(b)

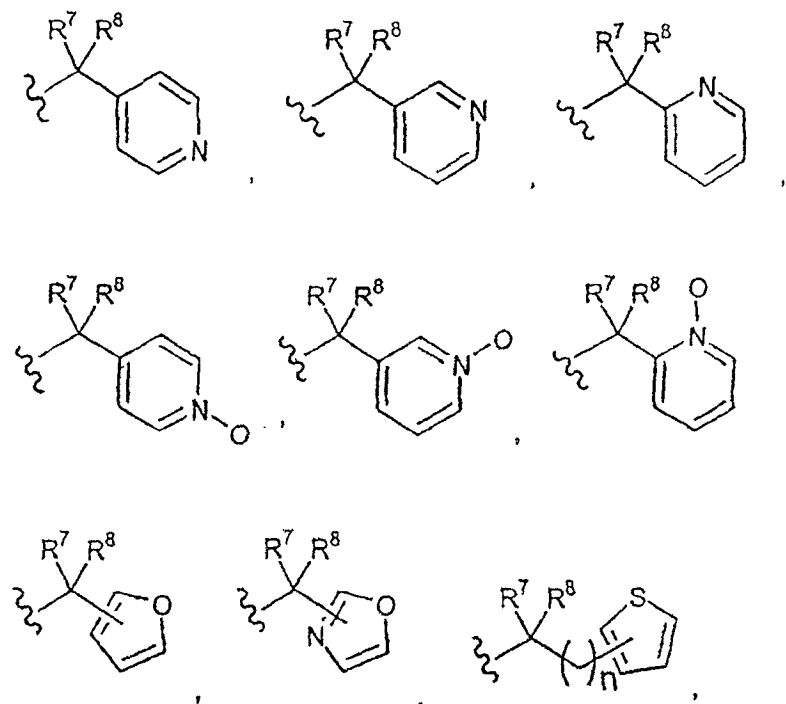


[0468] 其中在 (a) 和 (b) 中： R^7 和 R^8 各自独立选自以下基团：H、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的杂芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、氟代烷基、炔基、烯基和环烯基，其中在所述取代的 R^7 和 R^8 基团上的取代基选自：a) 氰基、b) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、e) $-\text{NO}_2$ 、f) $-\text{CF}_3$ 、g) $-\text{OR}^{13}$ 、h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、i) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、j) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和 k) 卤素； R^{8a} 和 R^9 为式 IA 中的定义。

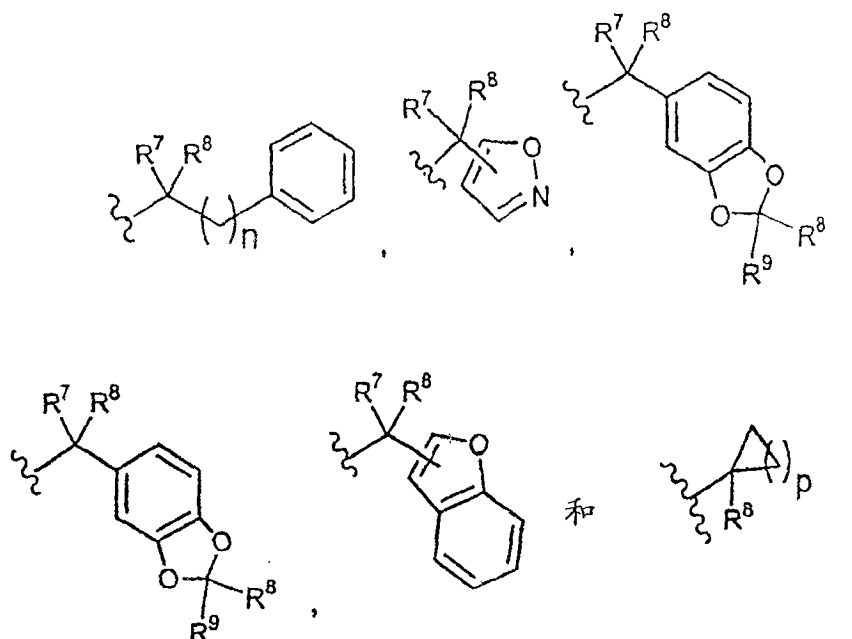
[0469] 实施方案 66 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0470]

(a)



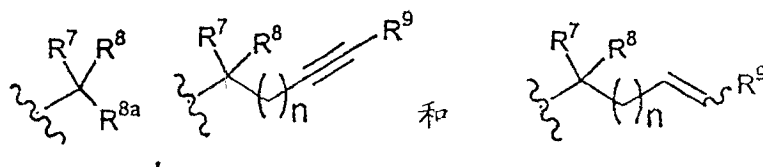
[0471]



[0472] 其中以上环未被取代或者被 1-3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、烷基、环烷基、 $-CF_3$ 、氰基、 $-OCH_3$ 和 $-NO_2$ ； R^7 和 R^8 各自独立选自以下基团：H、烷基（例如甲基、乙基、叔丁基和异丙基）、氟代烷基（例如 $-CF_3$ 和 $-CF_2CH_3$ ）、环烷基（例如环丙基和环己基）和环烷基烷基（例如环丙基甲基）； R^9 选自以下基团：H、卤素、烷基、环烷基、 $-CF_3$ 、氰基、 $-OCH_3$ 和 $-NO_2$ ；

[0473]

(b)

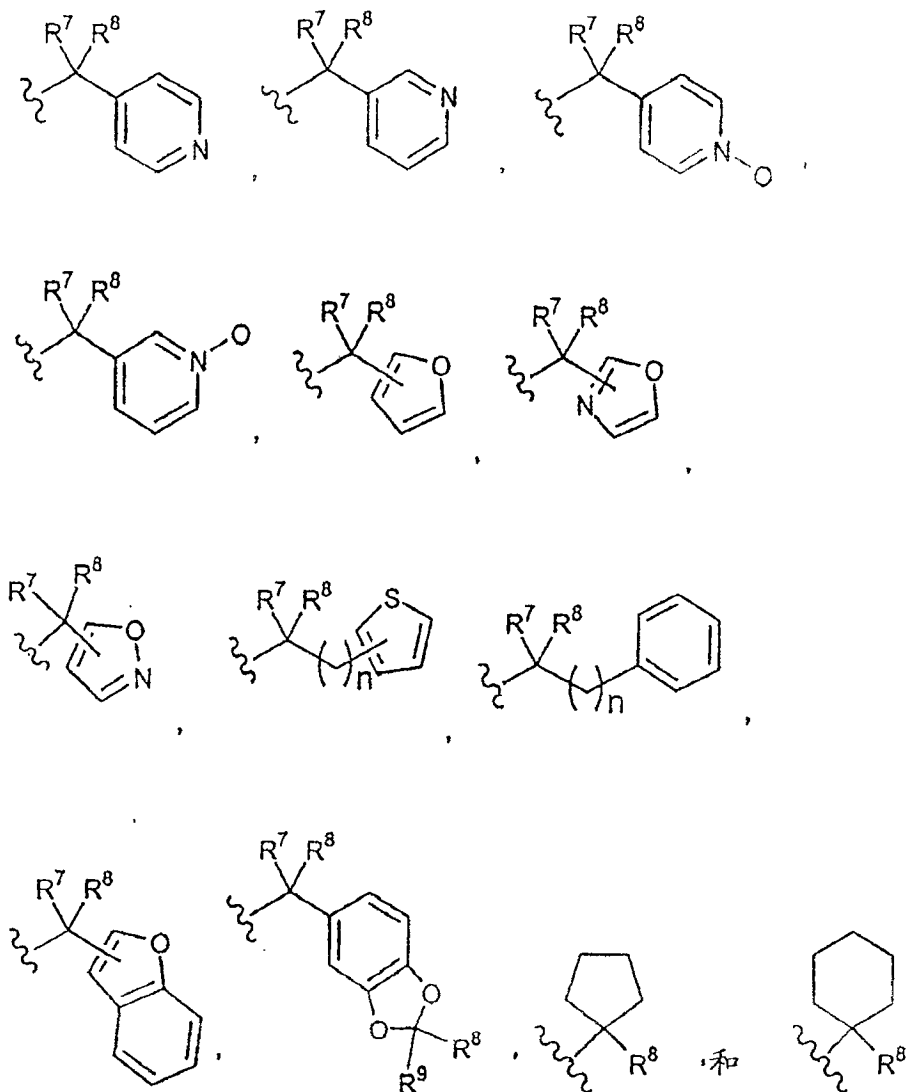


[0474] 其中 R^7 和 R^8 各自独立选自以下基团：H、烷基（例如甲基、乙基、叔丁基和异丙基）、氟代烷基（例如 $-CF_3$ 和 $-CF_2CH_3$ ）、环烷基（例如环丙基和环己基）和环烷基烷基（例如环丙基甲基）；其中 R^{8a} 为式 IA 中的定义，其中 R^9 选自以下基团：H、卤素、烷基、环烷基、 $-CF_3$ 、氰基、 $-OCH_3$ 和 $-NO_2$ ； R^7 和 R^8 各自独立选自以下基团：H、烷基（例如甲基、乙基、叔丁基和异丙基）、氟代烷基（例如 $-CF_3$ 和 $-CF_2CH_3$ ）、环烷基（例如环丙基和环己基）和环烷基烷基（例如环丙基甲基）。

[0475] 实施方案 67 涉及的式 IA 新化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0476]

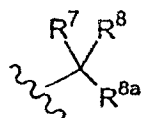
(a)



[0477] 其中以上环未被取代或者被 1-3 个独立选自以下的取代基取代：H、F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$ ； R^7 选自 H、氟代烷基、烷基和环烷基； R^8 选自 H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$ ； R^9 选自 H、F、Cl、Br、烷基或 $-\text{CF}_3$ ；

[0478]

(b)

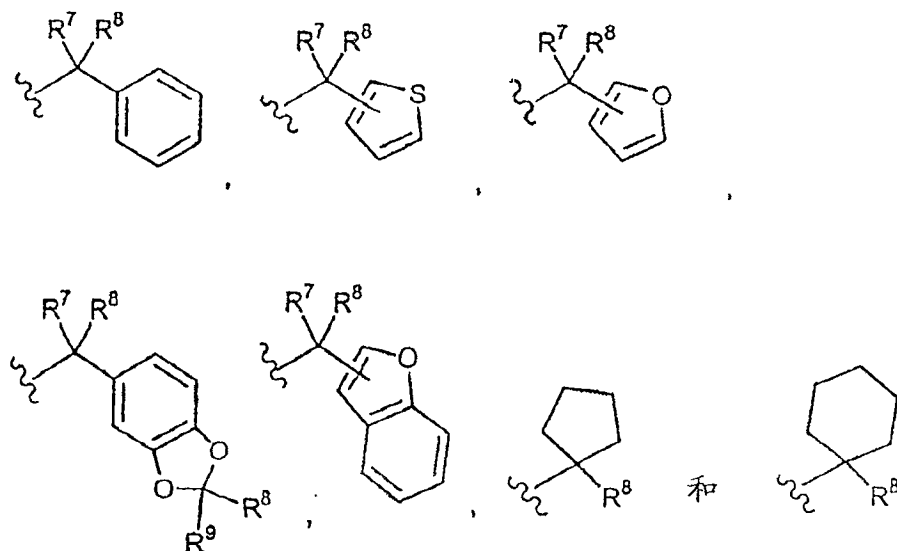


[0479] 其中 R^7 选自 H、氟代烷基、烷基和环烷基; R^8 选自 H、烷基、 $-CF_2CH_3$ 和 $-CF_3$; R^{8a} 为式 IA 中的定义。

[0480] 实施方案 68 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0481]

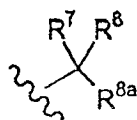
(a)



[0482] 其中以上环未被取代或者被 1-3 个独立选自以下的取代基取代：H、F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$ ； R^7 选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基； R^8 为 H；

[0483]

(b)

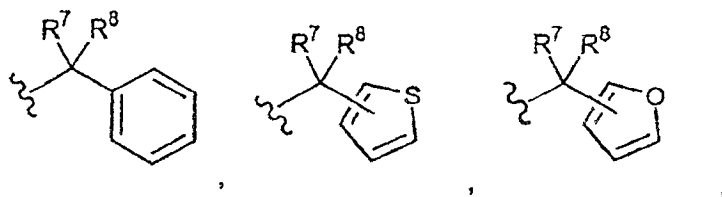


[0484] 其中 R^7 选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基； R^8 为 H； R^{8a} 为式 IA 中的定义。

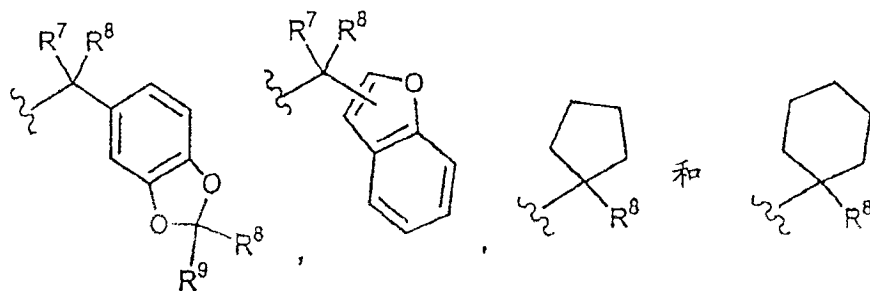
[0485] 实施方案 69 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0486]

(a)



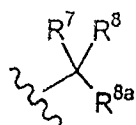
[0487]



[0488] 其中以上环未被取代或者被 1-3 个独立选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$ ； R^7 选自以下基团：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基； R^8 为 H；

[0489]

(b)

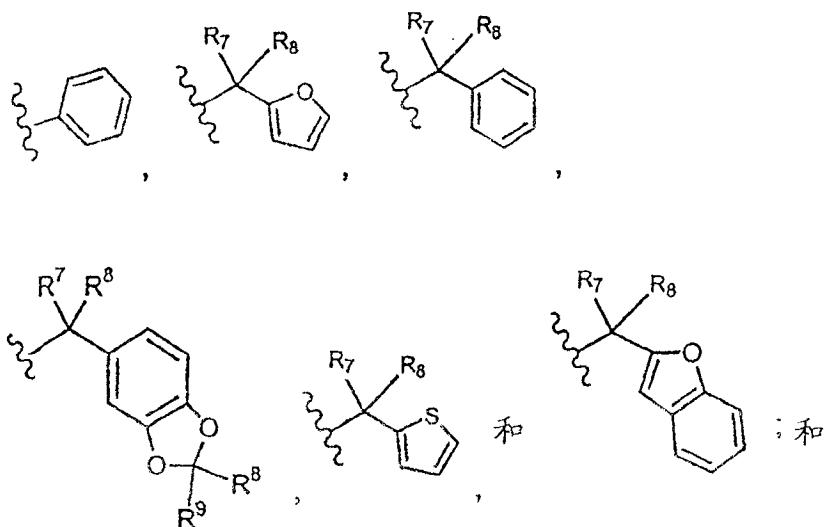


[0490] 其中 R^7 选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基； R^8 为 H； R^{8a} 为式 IA 中的定义；

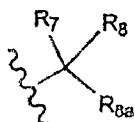
[0491] 实施方案 70 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0492] (1) 未取代的或取代的：

[0493]



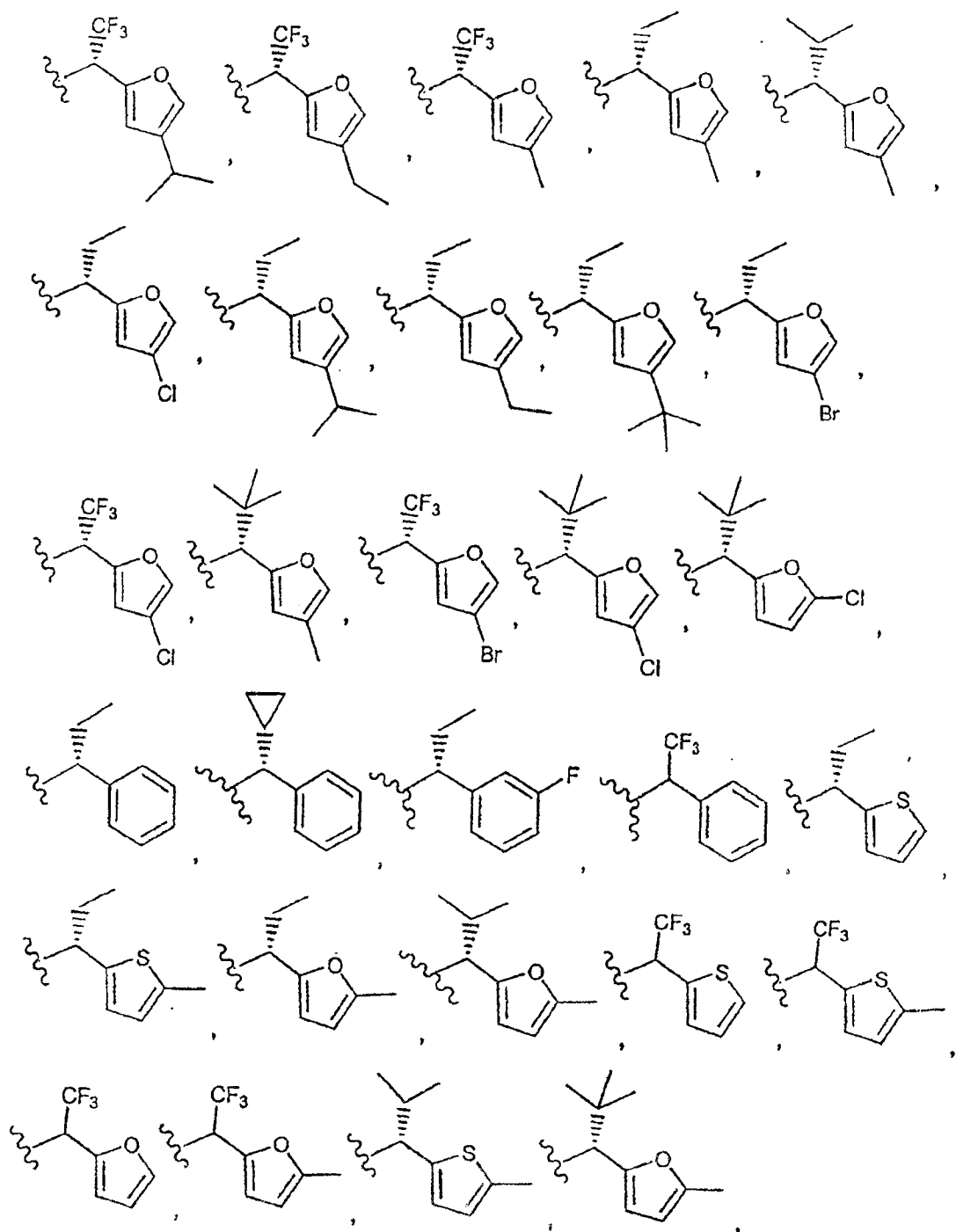
(2)



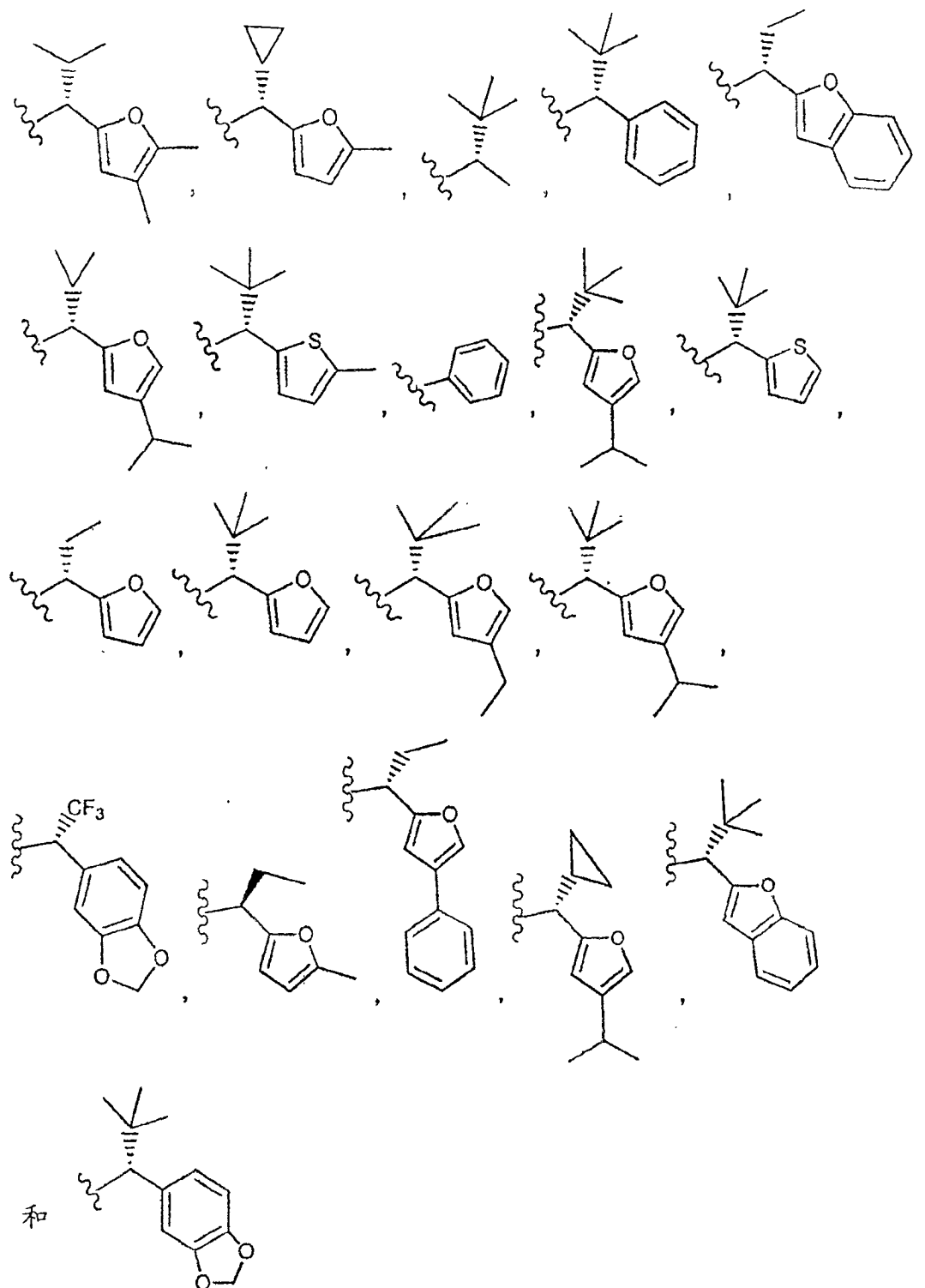
[0494] 其中所有取代基为用于式 IA 的定义。

[0495] 实施方案 71 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0496]

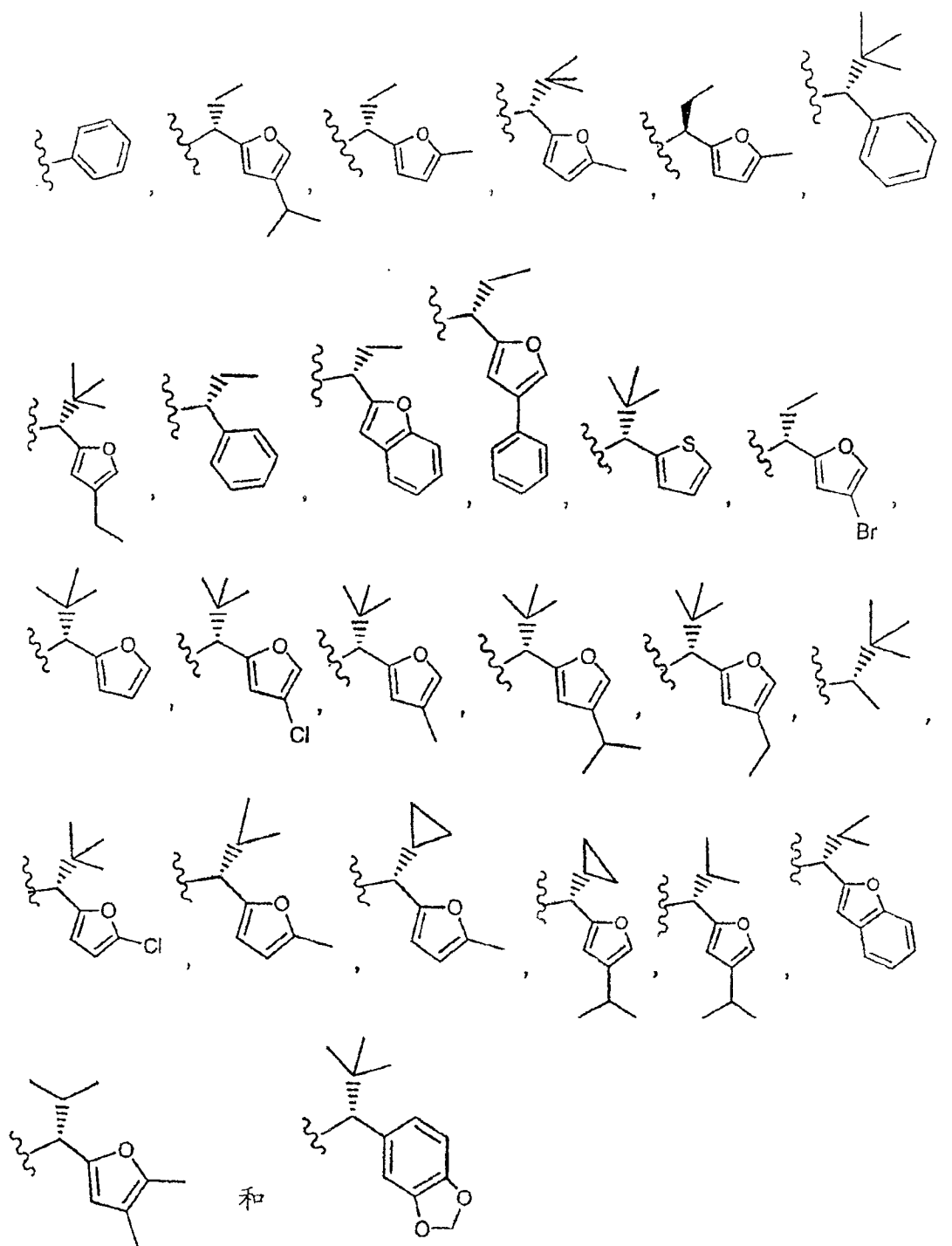


[0497]



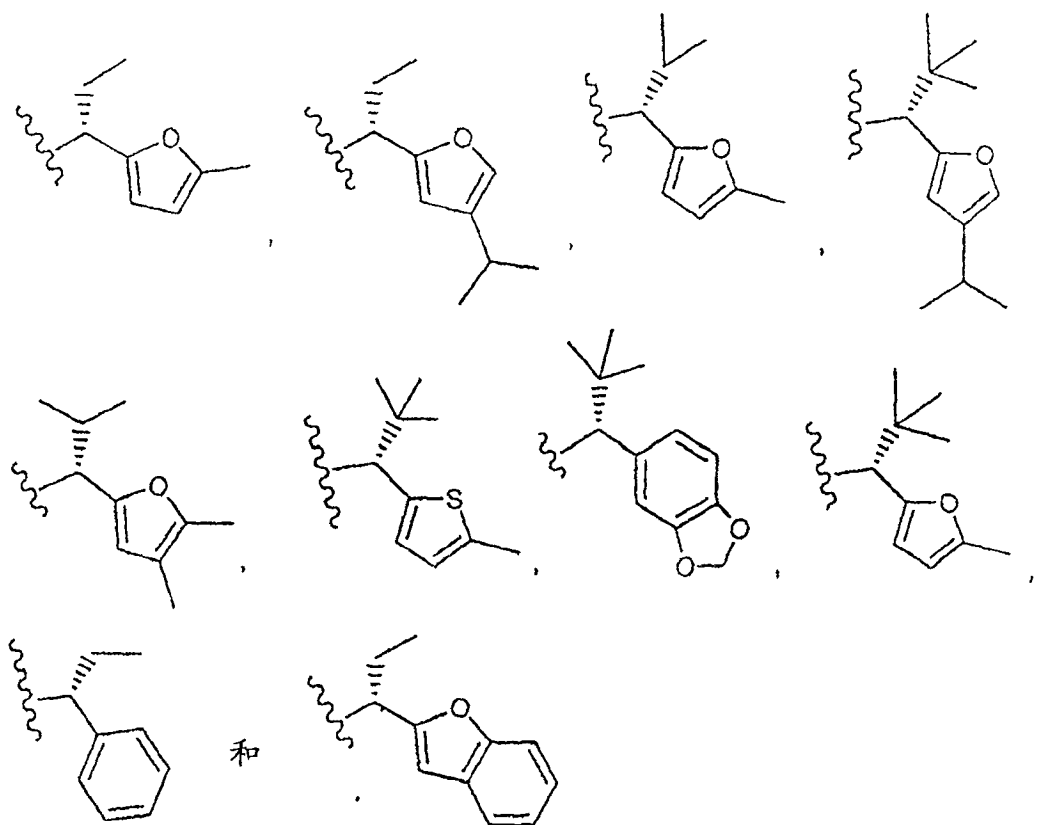
[0498] 实施方案 72 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0499]



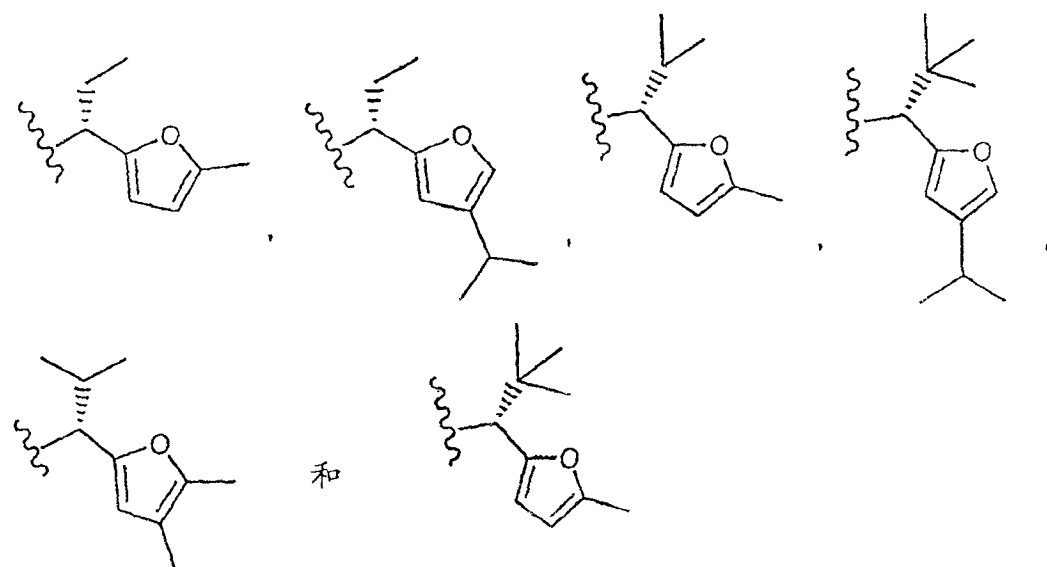
[0500] 实施方案 73 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0501]



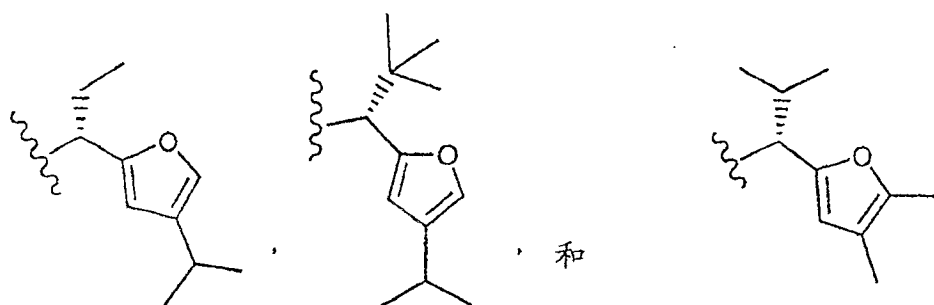
[0502] 实施方案 74 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0503]



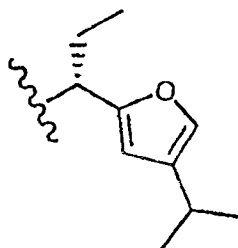
[0504] 实施方案 75 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0505]



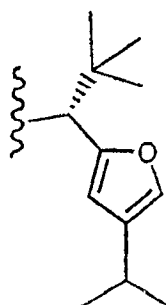
[0506] 实施方案 76 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为：

[0507]



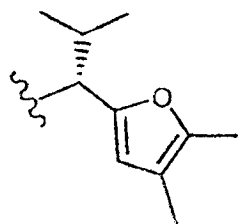
[0508] 实施方案 77 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为：

[0509]



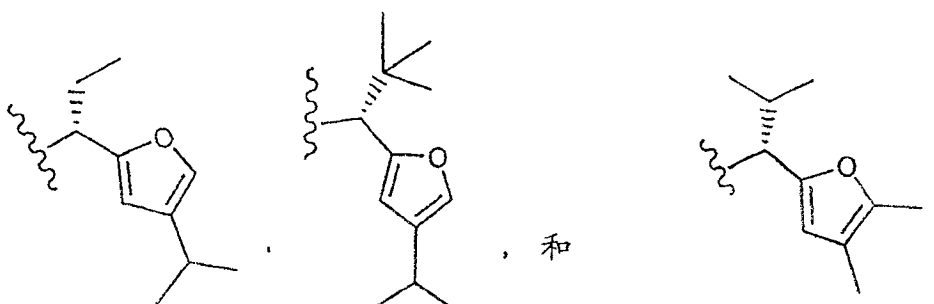
[0510] 实施方案 78 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为：

[0511]



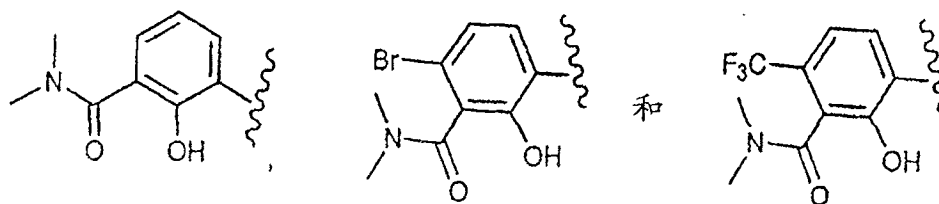
[0512] 实施方案 79 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0513]



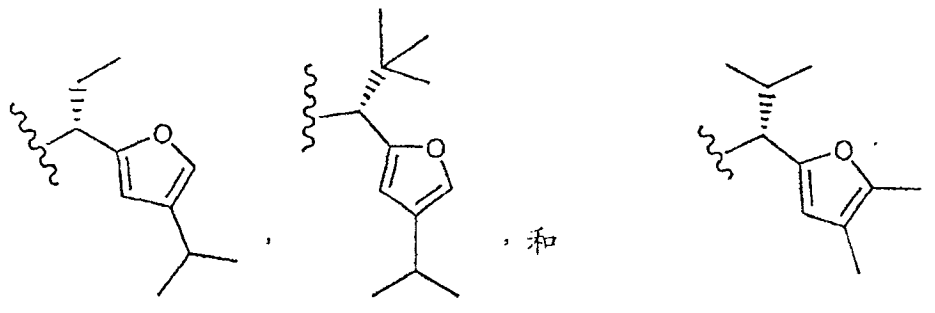
[0514] 取代基 B 选自以下基团：

[0515]



[0516] 实施方案 80 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 选自以下基团：

[0517]



[0518] 取代基 B 选自以下基团：

[0519]



[0520] 实施方案 81 涉及的式 IA 新化合物中 g 为 1。

[0521] 实施方案 82 涉及实施方案 1-80 任一方案介绍的新化合物,其中 g 为 1。

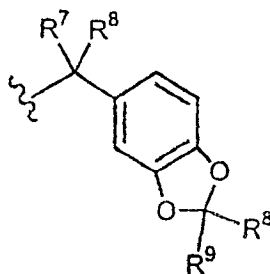
[0522] 实施方案 83 涉及的式 IA 新化合物中 g 为 2。

[0523] 实施方案 84 涉及实施方案 1-80 任一方案介绍的新化合物,其中 g 为 2。

[0524] 实施方案 85 涉及的式 IA 新化合物中 B 为实施方案 1-64 任一方案介绍的 B, A 为实施方案 65-78 任一方案定义的 A。

[0525] 实施方案 86 涉及的式 IA 化合物中 B 为实施方案 1-64 任一方案介绍的 B, A 为：

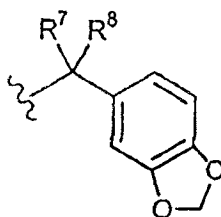
[0526]



[0527] 所有其它取代基为用于式 IA 的定义。

[0528] 实施方案 87 涉及的式 IA 化合物中 B 为实施方案 1-64 任一方案介绍的 B, A 为：

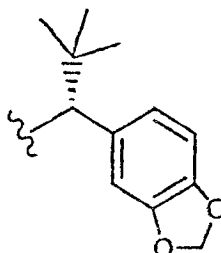
[0529]



[0530] 其中 R^7 为 H, R^8 为烷基 (例如甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基), 所有其它取代基为用于式 IA 的定义。

[0531] 实施方案 88 涉及的式 IA 化合物中 B 为实施方案 1-64 任一方案介绍的 B, A 为:

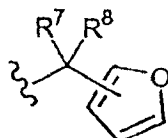
[0532]



[0533] 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0534] 实施方案 89 涉及的式 IA 化合物中 B 为实施方案 1-64 任一方案介绍的 B, A 为:

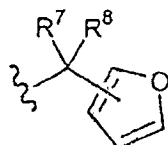
[0535]



[0536] 其中呋喃环未被取代或被取代, 如同式 IA 中 A 的的定义的描述, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0537] 实施方案 90 涉及的式 IA 化合物中 B 为实施方案 1-64 任一方案介绍的 B, A 为

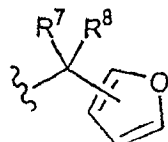
[0538]



[0539] 其中呋喃环被取代, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0540] 实施方案 91 涉及的式 IA 化合物中 B 为实施方案 1-64 任一方案介绍的 B, A 为

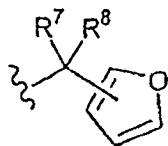
[0541]



[0542] 其中呋喃环被至少一个 (例如 1-3 个, 或 1-2 个) 烷基取代, 所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0543] 实施方案 92 涉及的式 IA 化合物中 B 为实施方案 1-64 任一方案介绍的 B, A 为

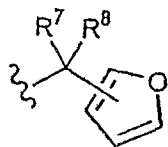
[0544]



[0545] 其中呋喃环被一个烷基取代,所有其它取代基为式 IA 中的定义。

[0546] 实施方案 93 涉及的式 IA 化合物中 B 为实施方案 1-64 任一方案介绍的 B, A 为

[0547]



[0548] 其中呋喃环被一个 C_1-C_3 烷基 (例如甲基或异丙基) 取代,所有其它取代基为用于式 IA 的定义。

[0549] 实施方案 94 涉及的式 IA 新化合物中 B 为实施方案 1-64 任一方案介绍的 B, A 为实施方案 89-93 任一方案定义的 A,但是 R^7 和 R^8 是相同或不同的基团并且各自选自 H 和烷基。

[0550] 实施方案 95 涉及的式 IA 新化合物中 B 为实施方案 1-64 任一方案介绍的 B, A 为实施方案 89-93 任一方案定义的 A,但是 R^7 为 H, R^8 为烷基 (例如乙基或叔丁基)。

[0551] 实施方案 96 涉及的式 IA 化合物中:

[0552] (1) 式 IA 的取代基 A 选自以下基团:

[0553]

Chemical structures 1-12 are defined as follows:

- 1: *C(R7)(R8)c1ccncc1
- 2: *C(R7)(R8)c1ccncc1
- 3: *C(R7)(R8)c1ccncc1
- 4: *C(R7)(R8)c1cc([N+](=O)[O-])cc1
- 5: *C(R7)(R8)c1cc([N+](=O)[O-])cc1
- 6: *C(R7)(R8)c1cc([N+](=O)[O-])cc1
- 7: *C(R7)(R8)c1ccoc1
- 8: *C(R7)(R8)c1cc[n+]1
- 9: *C(R7)(R8)C1=CC=CC=C1
- 10: *C(R7)(R8)C1=CC=CC=C1
- 11: *C(R7)(R8)C1=CC=CC=C1
- 12: *C(R7)(R8)C1=CC=CC=C1

[0555]



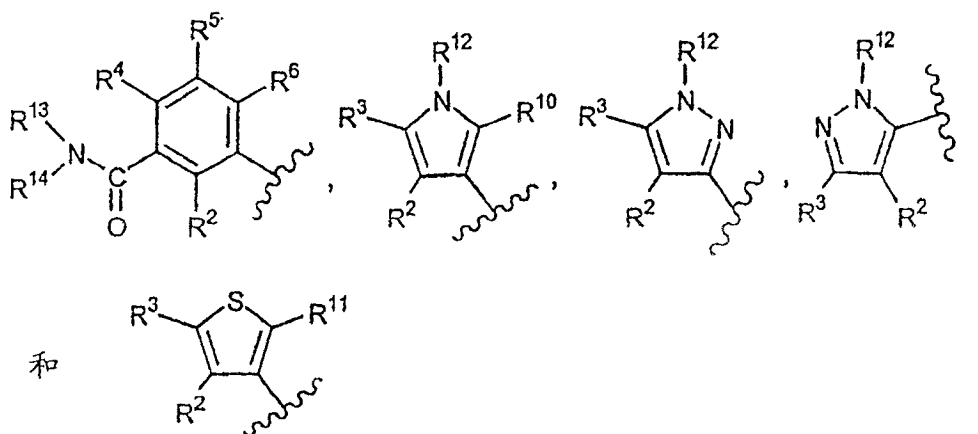


110

取代基选自 :a) 氰基、b) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、e) $-\text{NO}_2$ 、f) $-\text{CF}_3$ 、g) $-\text{OR}^{13}$ 、h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、i) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、j) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和 k) 卤素 ; R^{8a} 和 R^9 为式 IA 中的定义 ;

[0557] (2) 式 IA 的取代基 B 选自以下基团 :

[0558]



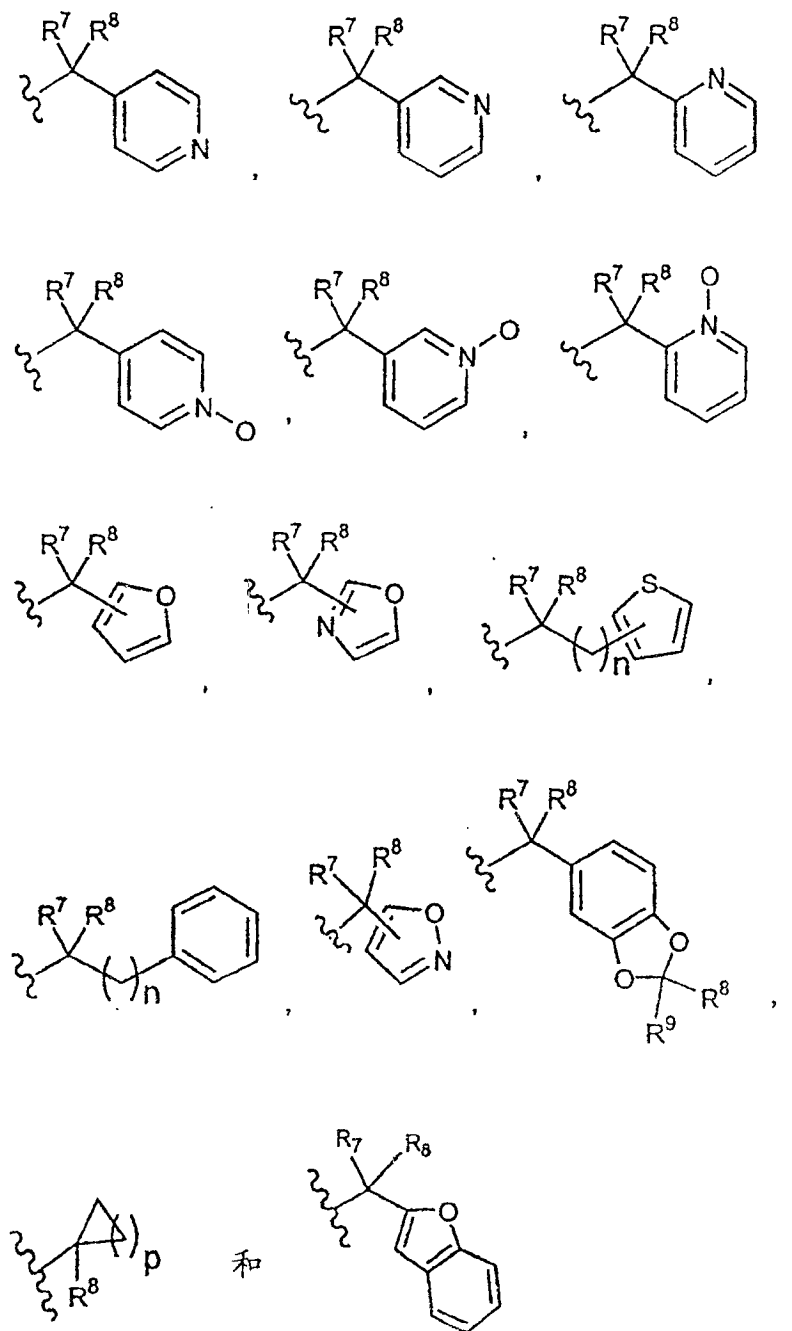
[0559] 其中 R^2-R^6 和 $\text{R}^{10}-\text{R}^{14}$ 为以上式 IA 新化合物中的定义。

[0560] 实施方案 97 涉及的式 IA 化合物中 :

[0561] (1) 式 IA 的取代基 A 选自以下基团 :

[0562]

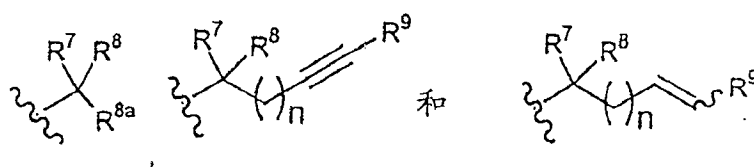
(a)



[0563] 其中以上环未被取代或者被 1-3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{NO}_2$ ； R^7 和 R^8 各自独立选自 H、烷基（例如甲基、乙基、叔丁基和异丙基）、氟代烷基（例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ）、环烷基（例如环丙基和环己基）和环烷基烷基（例如环丙基甲基）； R^9 选自以下基团：H、卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{NO}_2$ ；

[0564]

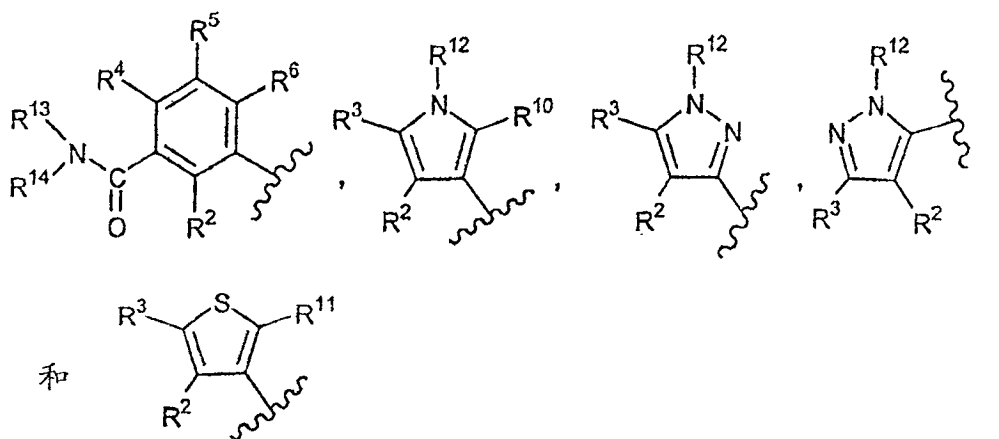
(b)



[0565] 其中 R^7 和 R^8 各自独立选自以下基团：H、烷基（例如甲基、乙基、叔丁基和异丙基）、氟代烷基（例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ）、环烷基（例如环丙基和环己基）和环烷基烷基（例如环丙基甲基）；其中 R^{8a} 为式 IA 中的定义，其中 R^9 选自以下基团：H、卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{NO}_2$ ； R^7 和 R^8 各自独立选自以下基团：H、烷基（例如甲基、乙基、叔丁基和异丙基）、氟代烷基（例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ）、环烷基（例如环丙基和环己基）和环烷基烷基（例如环丙基甲基）；

[0566] (2) 式 IA 的取代基 B 选自以下基团：

[0567]



[0568] 其中

[0569] R^2 选自 H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ ；

[0570] R^3 选自 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ；

[0571] R^4 选自 H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 、卤素和 $-\text{CF}_3$ ；

[0572] R^5 选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素和氰基；

[0573] R^6 选自 H、烷基和 $-\text{CF}_3$ ；

[0574] R^{10} 和 R^{11} 各自独立选自以下基团： R^{13} 、氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 和氰基；

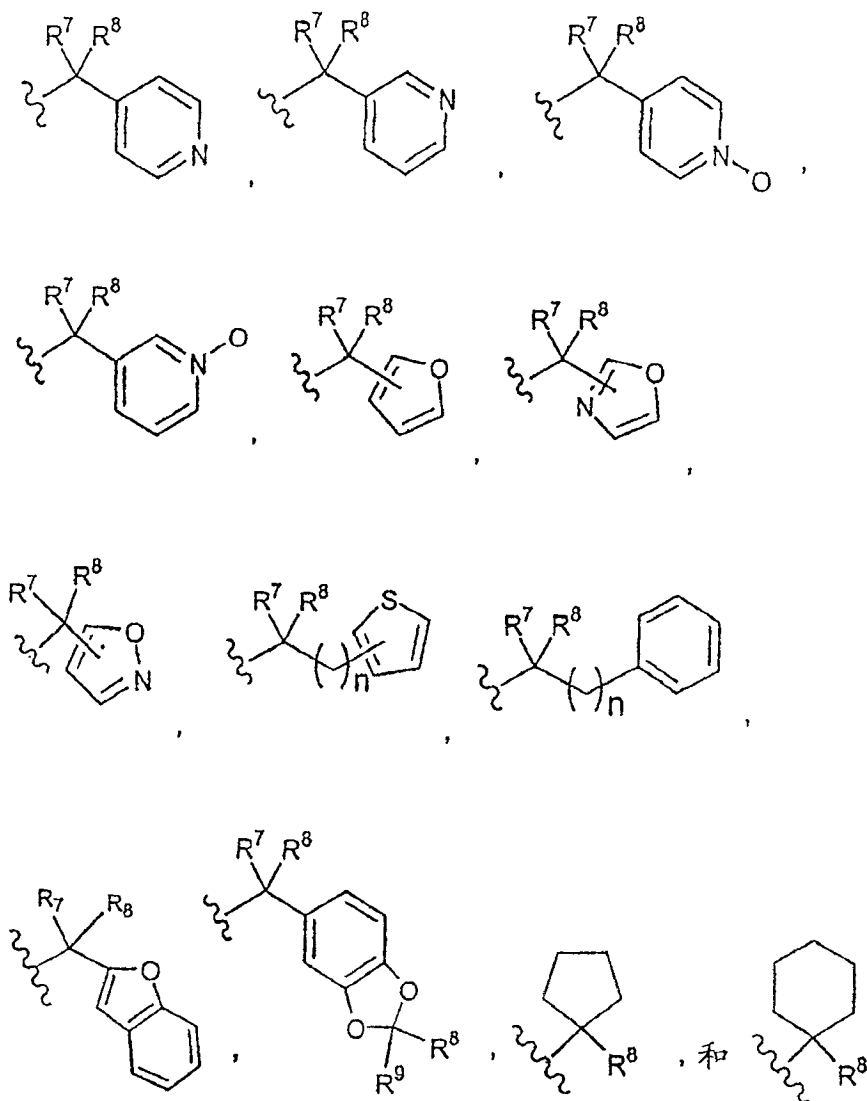
[0575] R^{13} 和 R^{14} 各自独立选自 H、甲基、乙基和异丙基；或者

[0576] R^{13} 和 R^{14} 与它们在基团 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中所连接的氮原子一起构成未取代或取代的饱和杂环（优选 3-7 元环），所述环任选还包含一个选自 O、S 或 NR^{18} 的杂原子；其中 R^{18} 选自以下基团：H、烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ；其中 R^{19} 和 R^{20} 各自独立选自烷基、芳基和杂芳基；其中在取代的环化 R^{13} 和 R^{14} 基团上有 1-3 个取代基（即当 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子一起构成环时，在该环上存在的取代基）并且各个取代基独立选自以下基团：烷基、芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，前提条件是 R^{15} 不为 H、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和卤素；其中 R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自以下基团：H、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基和杂芳基。

[0577] 实施方案 98 涉及的式 IA 化合物中式 IA 的取代基 A 更优选以下基团：

[0578]

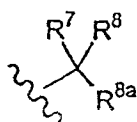
(a)



[0579] 其中以上环未被取代或者被 1-3 个独立选自以下的取代基取代：H、F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$ ； R^7 选自 H、氟代烷基、烷基和环烷基； R^8 选自 H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$ ； R^9 选自 H、F、Cl、Br、烷基或 $-\text{CF}_3$ ；

[0580]

(b)



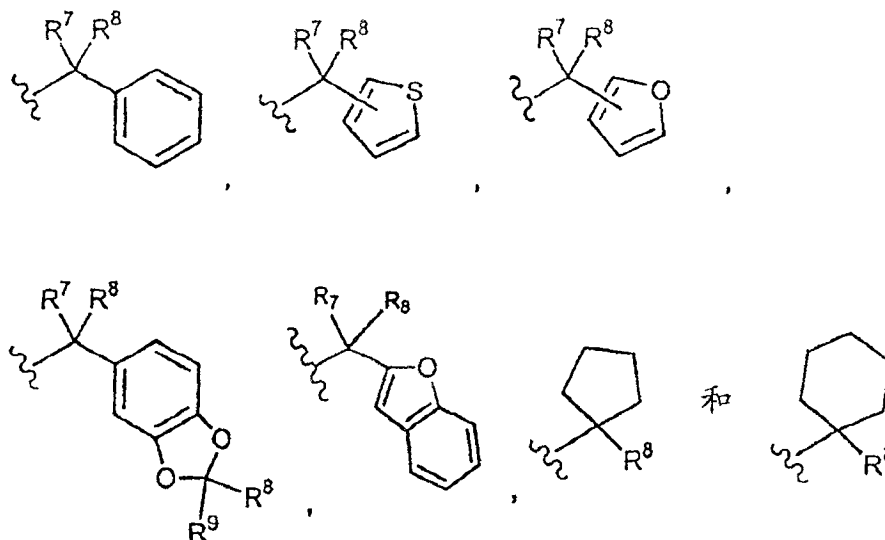
[0581] 其中 R^7 选自以下基团: H、氟代烷基、烷基和环烷基; R^8 选自 H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$; R^{8a} 为式 IA 中的定义。

[0582] 实施方案 99 涉及的式 IA 化合物中：

[0583] (1) 式 IA 的取代基 A 选自以下基团：

[0584]

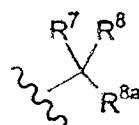
(a)



[0585] 其中以上环未被取代或者被 1-3 个独立选自以下的取代基取代 :H、F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$; R^7 选自以下基团 :H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基 ; R^8 为 H ;

[0586]

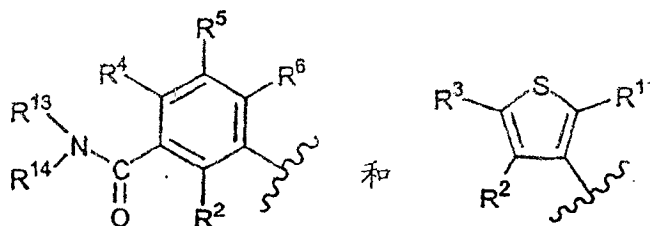
(b)



[0587] 其中 R^7 选自以下基团 :H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基 ; R^8 为 H ; R^{8a} 为式 IA 中的定义。

[0588] (2) 式 IA 的取代基 B 选自以下基团 :

[0589]



[0590] 其中 :

[0591] R^2 选自以下基团 :H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$;[0592] R^3 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$;[0593] R^4 选自 H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、烷基 (例如 $-\text{CH}_3$ 和乙基)、 $-\text{CF}_3$ 和卤素 ;[0594] R^5 选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素和氰基 ;[0595] R^6 选自 H、烷基和 $-\text{CF}_3$;[0596] R^{11} 选自 H、卤素和烷基 ;[0597] R^{13} 和 R^{14} 各自独立选自 H、甲基、乙基和异丙基 ;或者[0598] R^{13} 和 R^{14} 与它们在基团 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中所连接的氮原子一起构成未

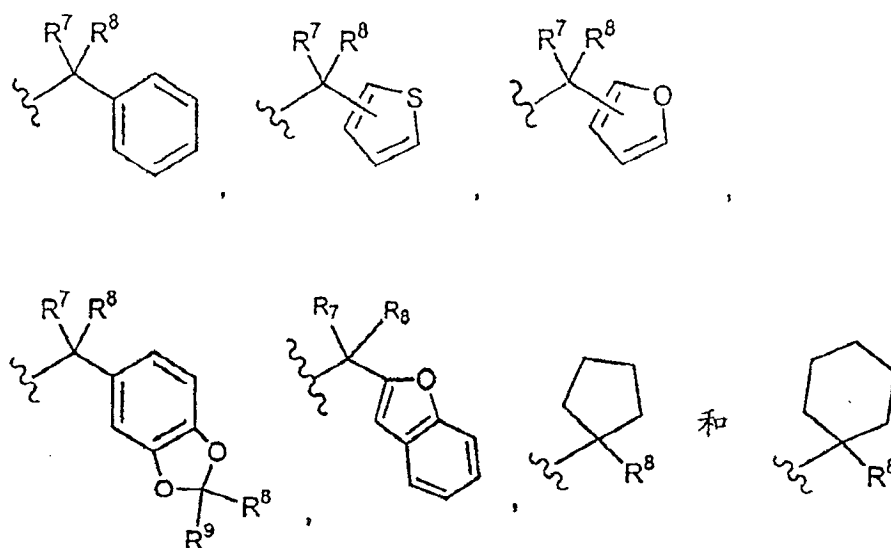
取代或取代的饱和杂环（优选 3-7 元环），所述环任选还包含一个选自 O、S 或 NR^{18} 的杂原子，其中 R^{18} 选自 H、烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ，其中 R^{19} 和 R^{20} 各自独立选自烷基、芳基和杂芳基，其中在取代的环化 R^{13} 和 R^{14} 基团上有 1-3 个取代基（即当 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子一起构成环时，取代基在该环上）并且各个取代基独立选自以下基团：烷基、芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，前提条件是 R^{15} 不为 H、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和卤素；其中 R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自以下基团：H、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基和杂芳基。

[0599] 实施方案 100 涉及的式 IA 化合物中：

[0600] (1) 式 IA 的取代基 A 选自以下基团：

[0601]

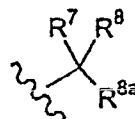
(a)



[0602] 其中以上环未被取代或者被 1-3 个独立选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、烷基、环烷基和 $-\text{CF}_3$ ； R^7 选自以下基团：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基； R^8 为 H；

[0603]

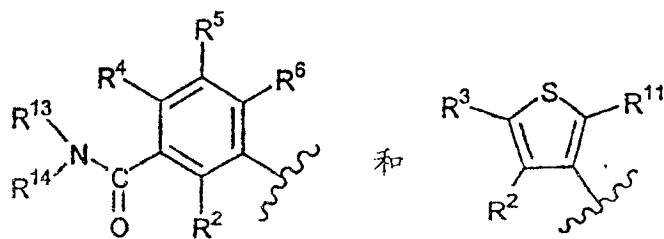
(b)



[0604] 其中 R^7 选自以下基团：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基和叔丁基； R^8 为 H； R^{8a} 为式 IA 中的定义；

[0605] (2) 式 IA 的取代基 B 选自以下基团：

[0606]



[0607] 其中：

[0608] R^2 选自 H、OH、 $-\text{NHC}(O)R^{13}$ 和 $-\text{NHSO}_2R^{13}$ ；

[0609] R^3 选自 $-\text{C}(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-\text{SO}_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基和 $-\text{SO}_2R^{13}$ ；

[0610] R^4 选自 H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、烷基（例如 $-\text{CH}_3$ 和乙基）、 $-\text{CF}_3$ 和卤素；

[0611] R^5 选自 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素和氰基；

[0612] R^6 选自 H、烷基和 $-\text{CF}_3$ ；

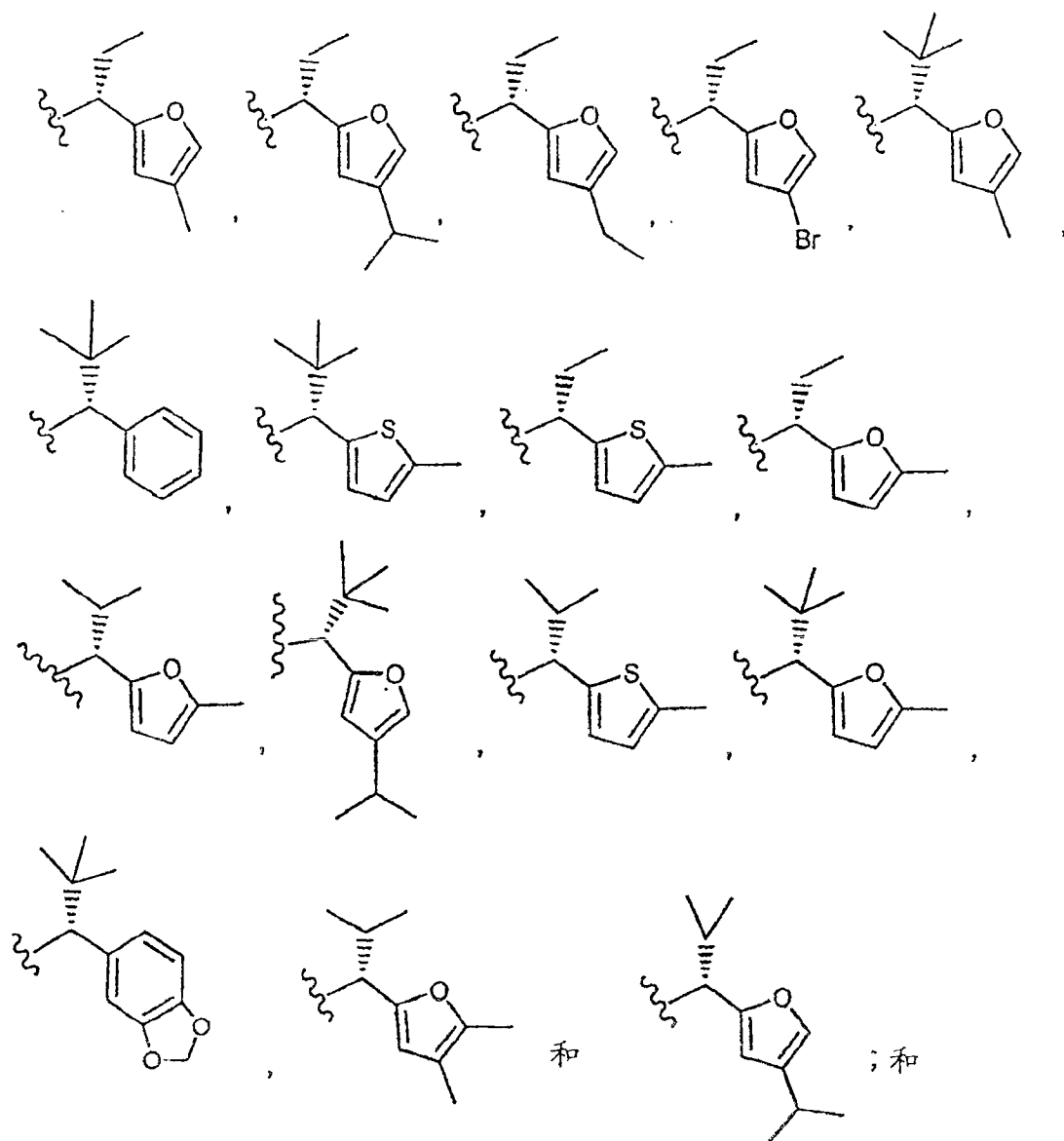
[0613] R^{11} 选自 H、卤素和烷基；

[0614] R^{13} 和 R^{14} 各自独立选自 H 和未取代的烷基（例如甲基和乙基）。

[0615] 实施方案 101 涉及的式 IA 化合物中：

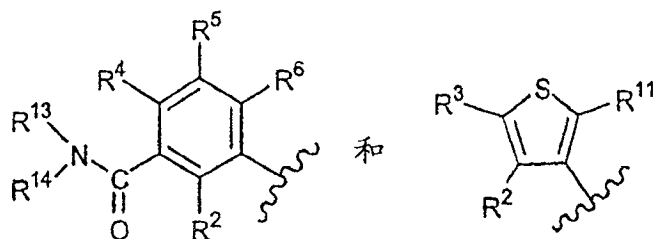
[0616] (1) 式 IA 的取代基 A 选自以下基团：

[0617]



[0618] (2) 式 IA 的取代基 B 选自以下基团：

[0619]



[0620] 其中：

[0621] R^2 为 $-OH$ ；

[0622] R^3 选自 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 和 $-CONR^{13}R^{14}$ ；

[0623] R^4 选自 H 、 Br 、 $-CH_3$ 、乙基和 $-CF_3$ ；

[0624] R^5 选自 H 和 氰基；

[0625] R^6 选自 H 、 $-CH_3$ 和 $-CF_3$ ；

[0626] R^{11} 为 H;

[0627] R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H 和甲基 (例如对于 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, R^{13} 和 R^{14} 均为 H, 或者 R^{13} 和 R^{14} 均为甲基, 此外例如对于 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, R^{13} 和 R^{14} 均为甲基)。

[0628] 实施方案 102 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 70 中的定义, 取代基 B 为实施方案 57 中的定义。

[0629] 实施方案 103 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 70 中的定义, 取代基 B 为实施方案 58 中的定义。

[0630] 实施方案 104 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 70 中的定义, 取代基 B 为实施方案 59 中的定义。

[0631] 实施方案 105 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 71 中的定义, 取代基 B 为实施方案 57 中的定义。

[0632] 实施方案 106 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 71 中的定义, 取代基 B 为实施方案 58 中的定义。

[0633] 实施方案 107 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 71 中的定义, 取代基 B 为实施方案 59 中的定义。

[0634] 实施方案 108 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 72 中的定义, 取代基 B 为实施方案 57 中的定义。

[0635] 实施方案 109 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 72 中的定义, 取代基 B 为实施方案 58 中的定义。

[0636] 实施方案 110 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 72 中的定义, 取代基 B 为实施方案 59 中的定义。

[0637] 实施方案 111 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 73 中的定义, 取代基 B 为实施方案 57 中的定义。

[0638] 实施方案 112 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 73 中的定义, 取代基 B 为实施方案 58 中的定义。

[0639] 实施方案 113 涉及的式 IA 化合物中取代基 A 为实施方案 73 中的定义, 取代基 B 为实施方案 59 中的定义。

[0640] 实施方案 114 涉及实施方案 1-113 任一方案, 其中式 IA 化合物为药学上可接受的盐。

[0641] 实施方案 115 涉及实施方案 1-113 任一方案, 其中式 IA 化合物为钠盐。

[0642] 实施方案 116 涉及实施方案 1-113 任一方案, 其中式 IA 化合物为钙盐。

[0643] 实施方案 117 涉及本发明下述任一代表性化合物的药学上可接受的盐。

[0644] 实施方案 118 涉及本发明下述任一代表性化合物的钠盐。实施方案 119 涉及本发明下述任一代表性化合物的钙盐。

[0645] 实施方案 120 涉及一种药用组合物, 其包含至少一种 (例如 1-3 种, 通常 1 种) 实施方案 1-119 任一方案介绍的式 IA 化合物以及药学上可接受的载体 (或稀释剂)。使用一种以上化合物时, 各化合物独立选自实施方案 1-119。

[0646] 实施方案 121 涉及一种治疗本文介绍的任何一种疾病 (即趋化因子介导性疾病) 的方法, 该方法包括给予需要这种治疗的患者有效量的 (例如治疗有效量的) 实施方案

1-119 任一方案介绍的式 IA 化合物。

[0647] 实施方案 122 涉及一种治疗本文介绍的任何一种疾病（即趋化因子介导性疾病）的方法，该方法包括给予需要这种治疗的患者有效量的（例如治疗有效量的）实施方案 120 介绍的药用组合物。

[0648] 实施方案 123 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的类风湿性关节炎的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（通常 1 种）实施方案 1-119 任一方案的化合物。使用一种以上化合物时，各化合物独立选自实施方案 1-119。

[0649] 实施方案 124 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的类风湿性关节炎的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 120 介绍的药用组合物。

[0650] 实施方案 125 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的类风湿性关节炎的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（通常 1 种）实施方案 1-119 任一方案的化合物以及至少一种选自以下的化合物：COX-2 抑制剂、COX 抑制剂、免疫抑制剂（例如甲氨蝶呤、环孢菌素、来氟米特和柳氮磺吡啶）、类固醇（例如倍他米松、可的松和地塞米松）、PDE IV 抑制剂、抗 TNF- α 化合物、MMP 抑制剂、糖皮质激素、趋化因子抑制剂、CB2- 选择性抑制剂、以及用于治疗类风湿性关节炎的其它化合物。使用实施方案 1-119 的一种以上化合物时，各化合物独立选自各个所述实施方案。

[0651] 实施方案 126 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的类风湿性关节炎的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 120 介绍的药用组合物以及至少一种选自以下的化合物：COX-2 抑制剂、COX 抑制剂、免疫抑制剂（例如甲氨蝶呤、环孢菌素、来氟米特和柳氮磺吡啶）、类固醇（例如倍他米松、可的松和地塞米松）、PDE IV 抑制剂、抗 TNF- α 化合物、MMP 抑制剂、糖皮质激素、趋化因子抑制剂、CB2- 选择性抑制剂、以及用于治疗类风湿性关节炎的其它类型的化合物。

[0652] 实施方案 127 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的 COPD 的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（通常 1 种）实施方案 1-119 任一方案的化合物。使用一种以上化合物时，各化合物独立选自实施方案 1-119。

[0653] 实施方案 128 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的 COPD 的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 120 介绍的药用组合物。

[0654] 实施方案 129 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的急性疼痛的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（通常 1 种）实施方案 1-119 任一方案的化合物。使用一种以上化合物时，各化合物独立选自实施方案 1-119。

[0655] 实施方案 130 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的急性疼痛的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 120 介绍的药用组合物。

[0656] 实施方案 131 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的急性炎性疼痛的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（通常 1 种）实施方案 1-119 任一方案的化合物。使用一种以上化合物时，各化合物独立选自实施方案 1-119。

[0657] 实施方案 132 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的急性炎性疼痛的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 120 介绍的药用组合物。

[0658] 实施方案 133 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的慢性炎性疼痛的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种（通常 1 种）实施方案 1-119 任一方案的化合物。

使用一种以上化合物时,各化合物独立选自实施方案 1-119。

[0659] 实施方案 134 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的慢性炎性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 120 介绍的药用组合物。

[0660] 实施方案 135 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的神经源性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常 1 种)实施方案 1-119 任一方案的化合物。使用一种以上化合物时,各化合物独立选自实施方案 1-119。

[0661] 实施方案 136 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的神经源性疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 120 介绍的药用组合物。

[0662] 实施方案 137 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常 1 种)实施方案 1-119 任一方案的化合物。使用一种以上化合物时,各化合物独立选自实施方案 1-119。

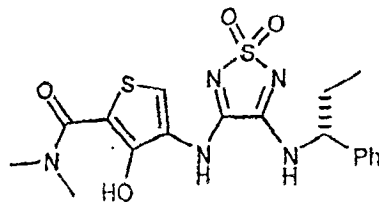
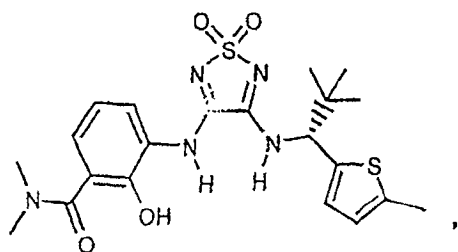
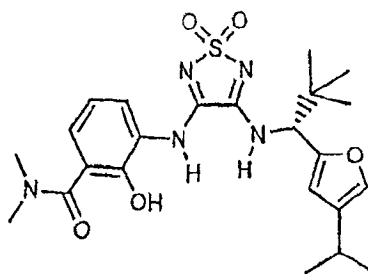
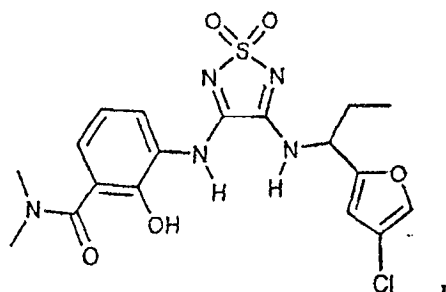
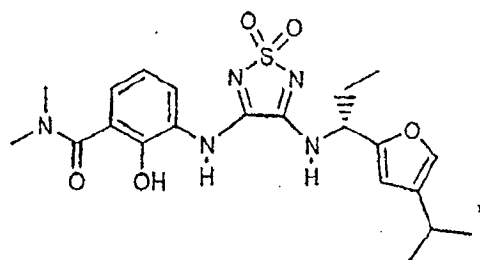
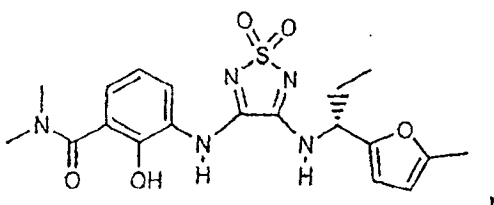
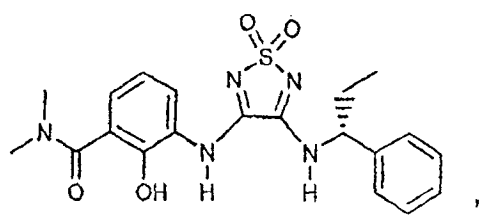
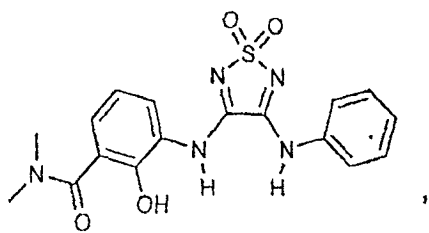
[0663] 实施方案 138 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 120 介绍的药用组合物。

[0664] 实施方案 139 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的骨关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的至少一种(通常 1 种)实施方案 1-119 任一方案的化合物。使用一种以上化合物时,各化合物独立选自实施方案 1-119。

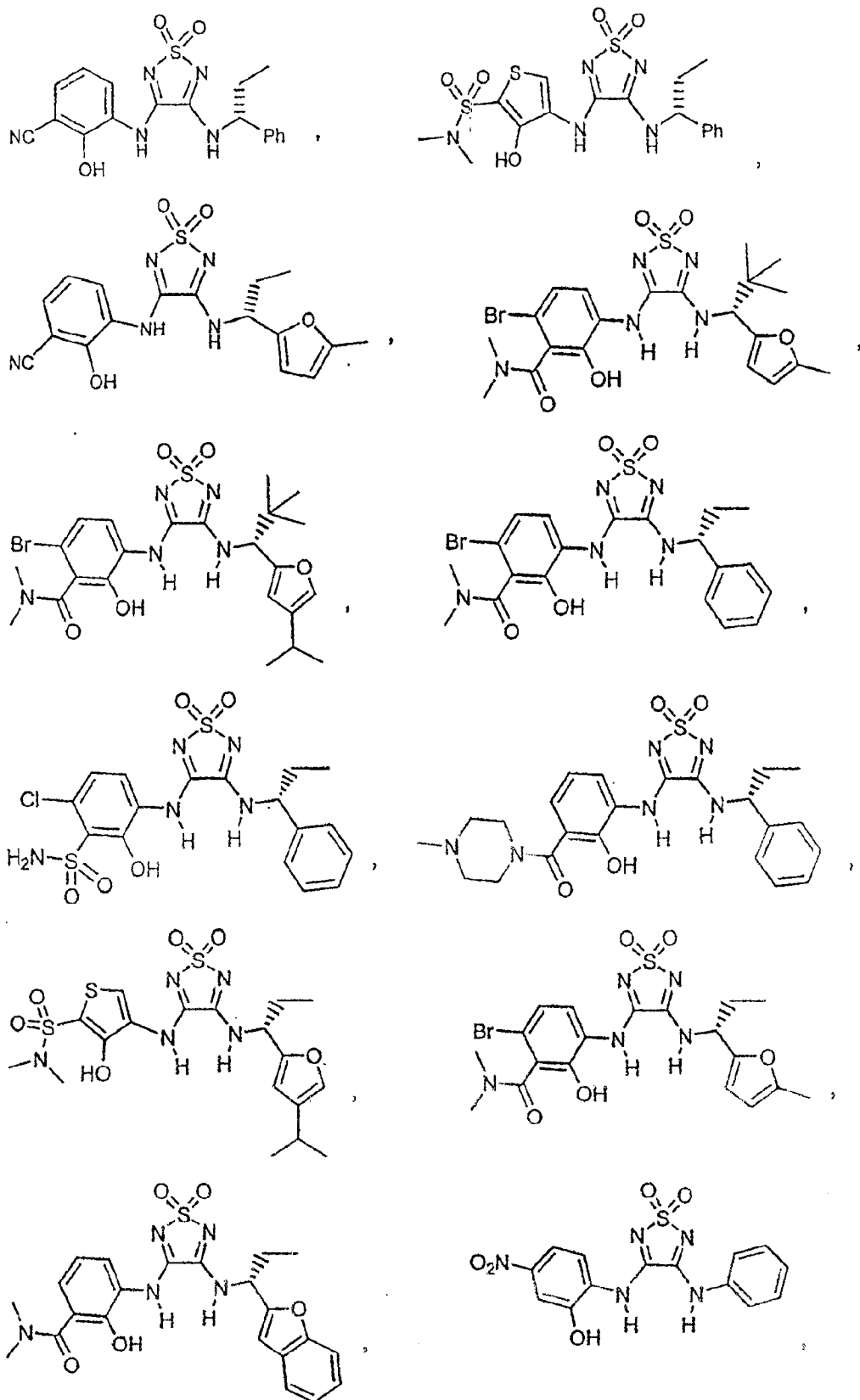
[0665] 实施方案 140 涉及一种治疗需要这种治疗的患者的骨关节炎的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的实施方案 120 介绍的药用组合物。

[0666] 本发明代表性化合物包括但不限于:

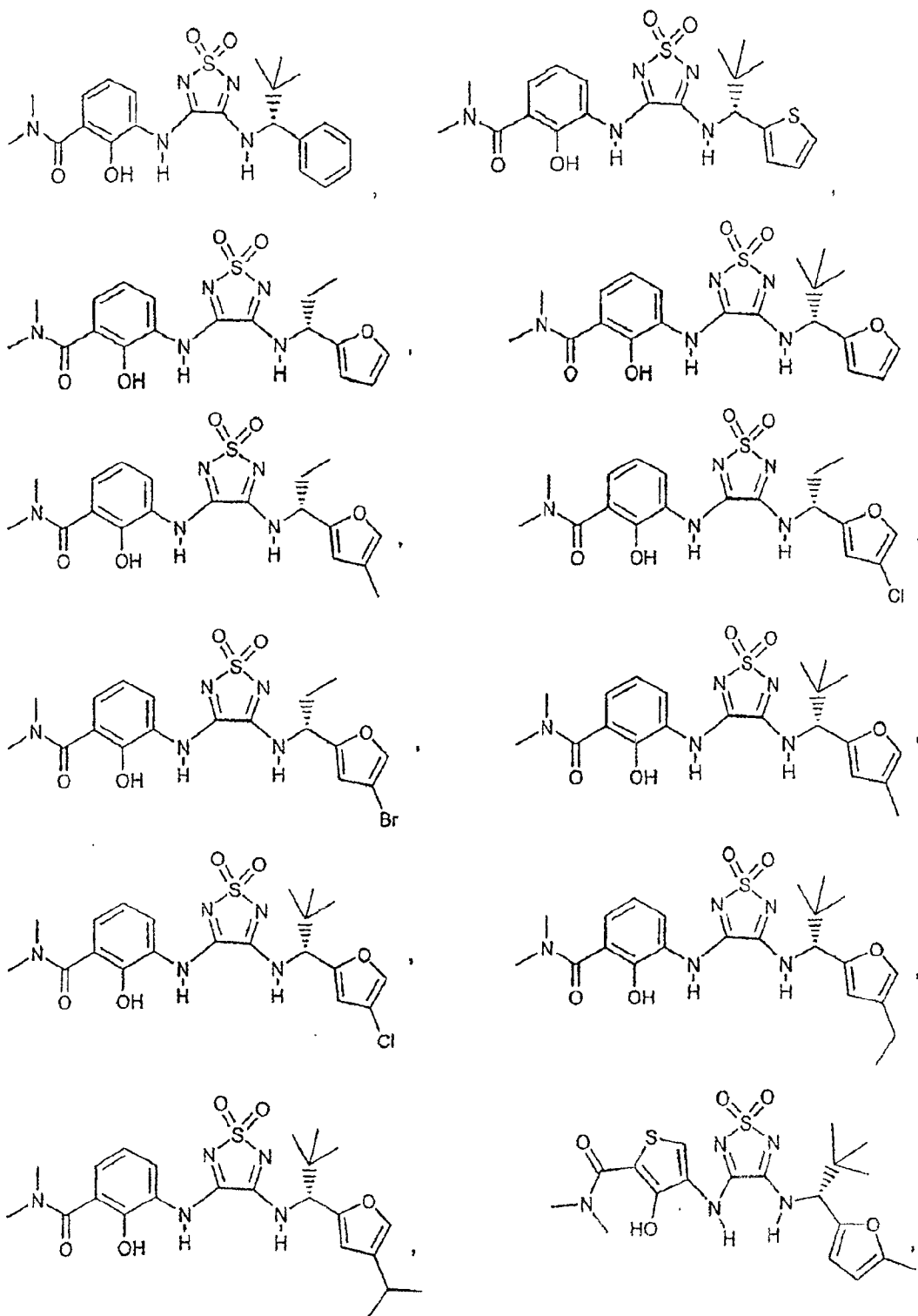
[0667]



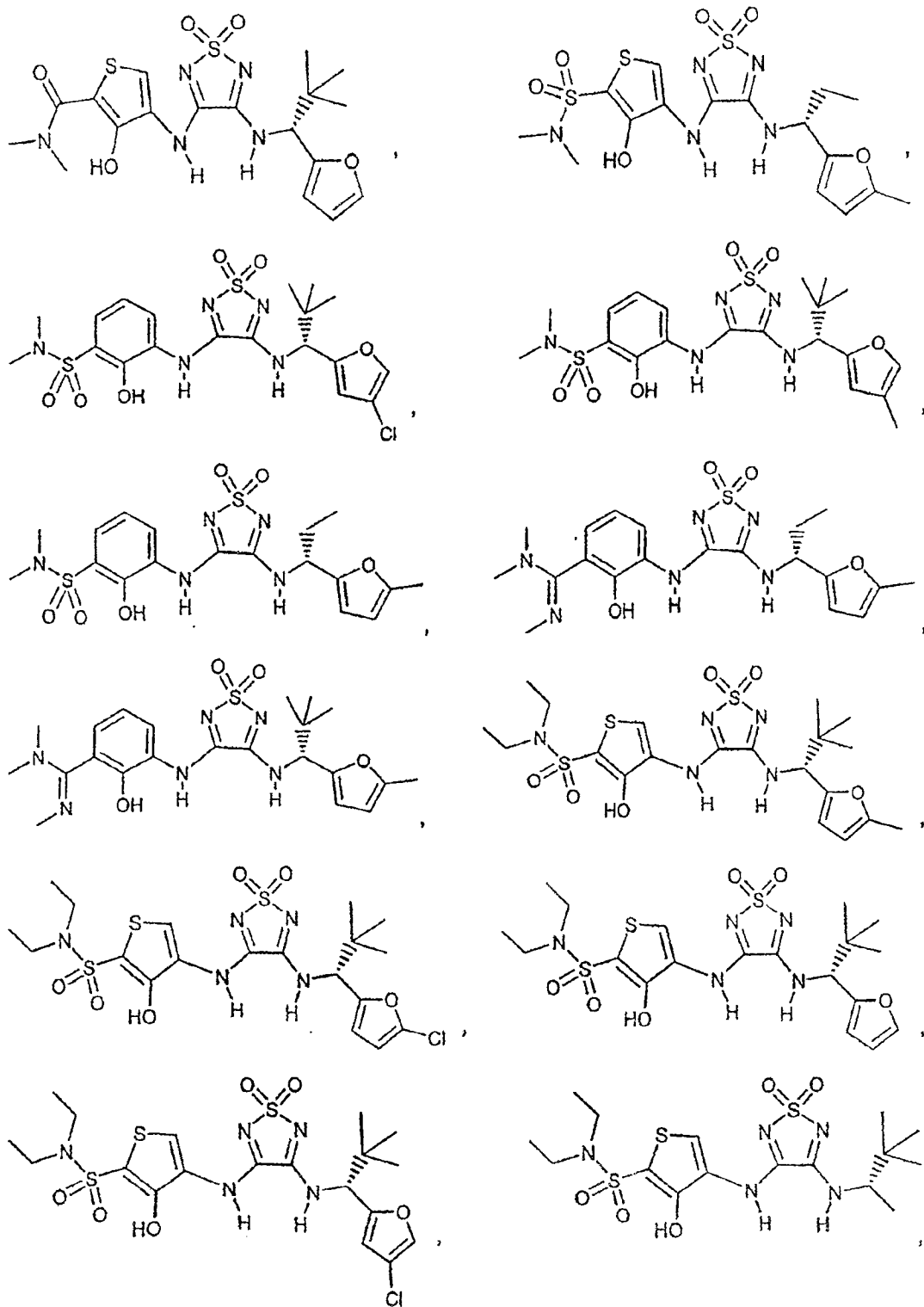
[0668]



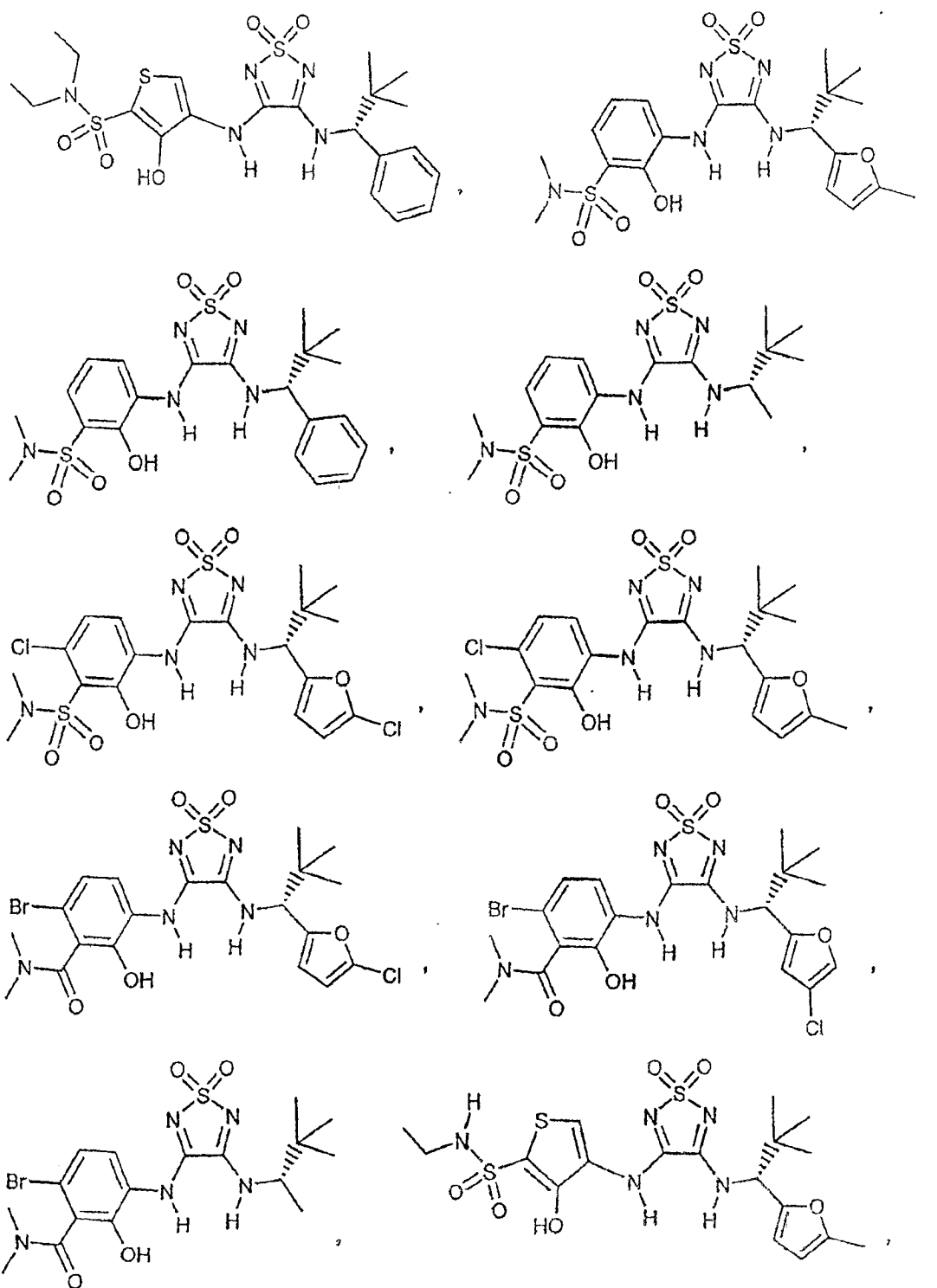
[0669]



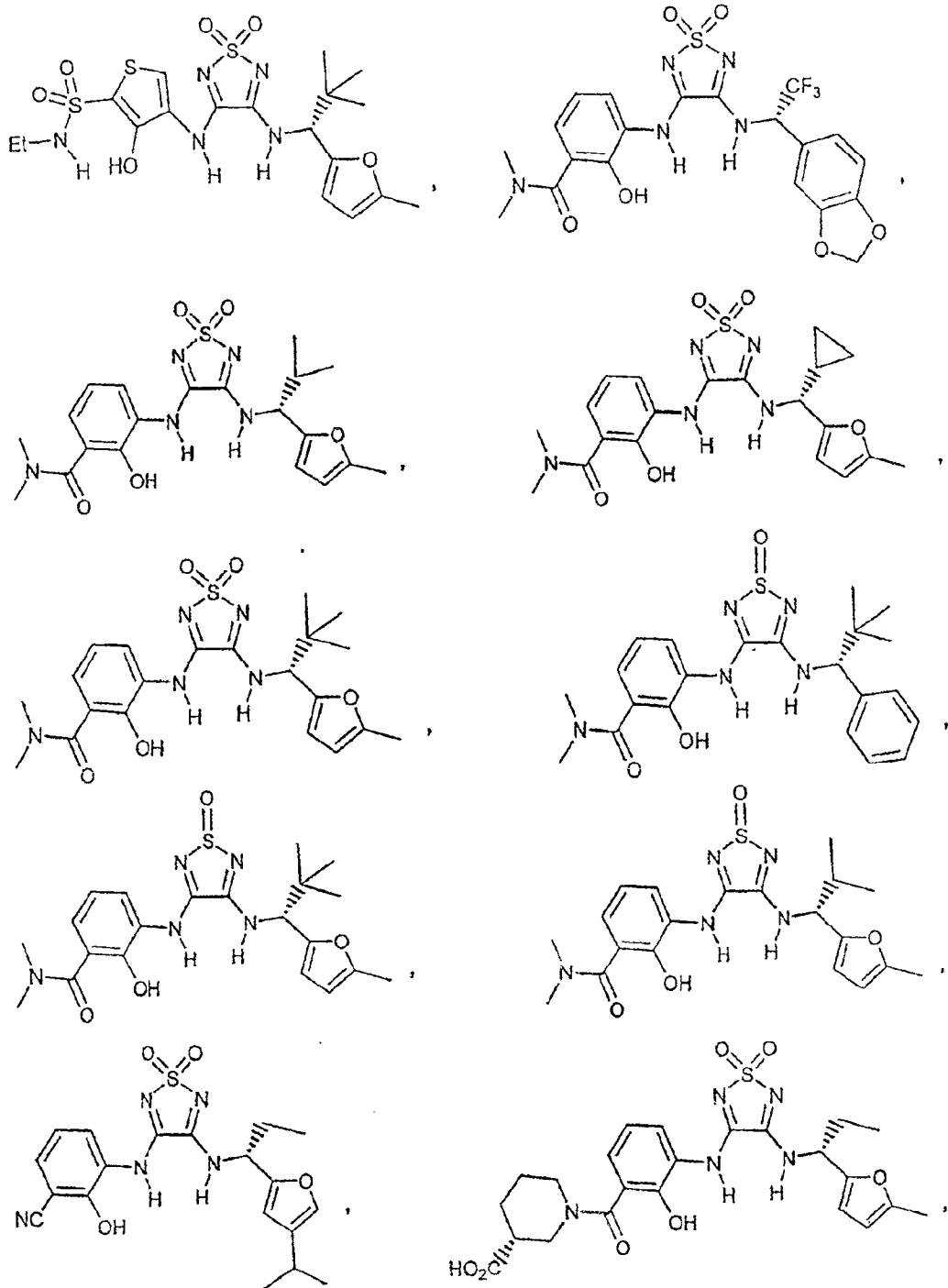
[0670]



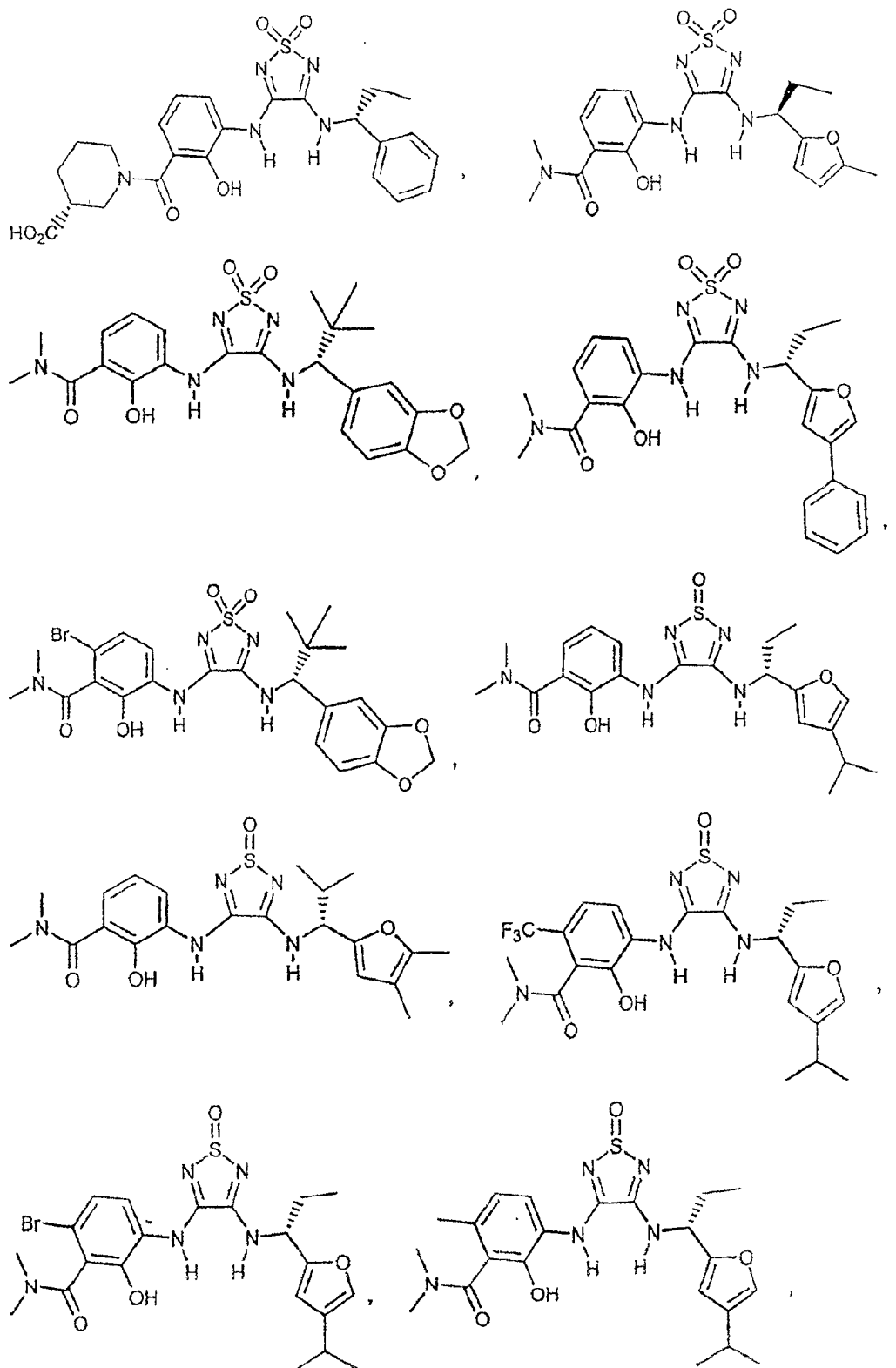
[0671]



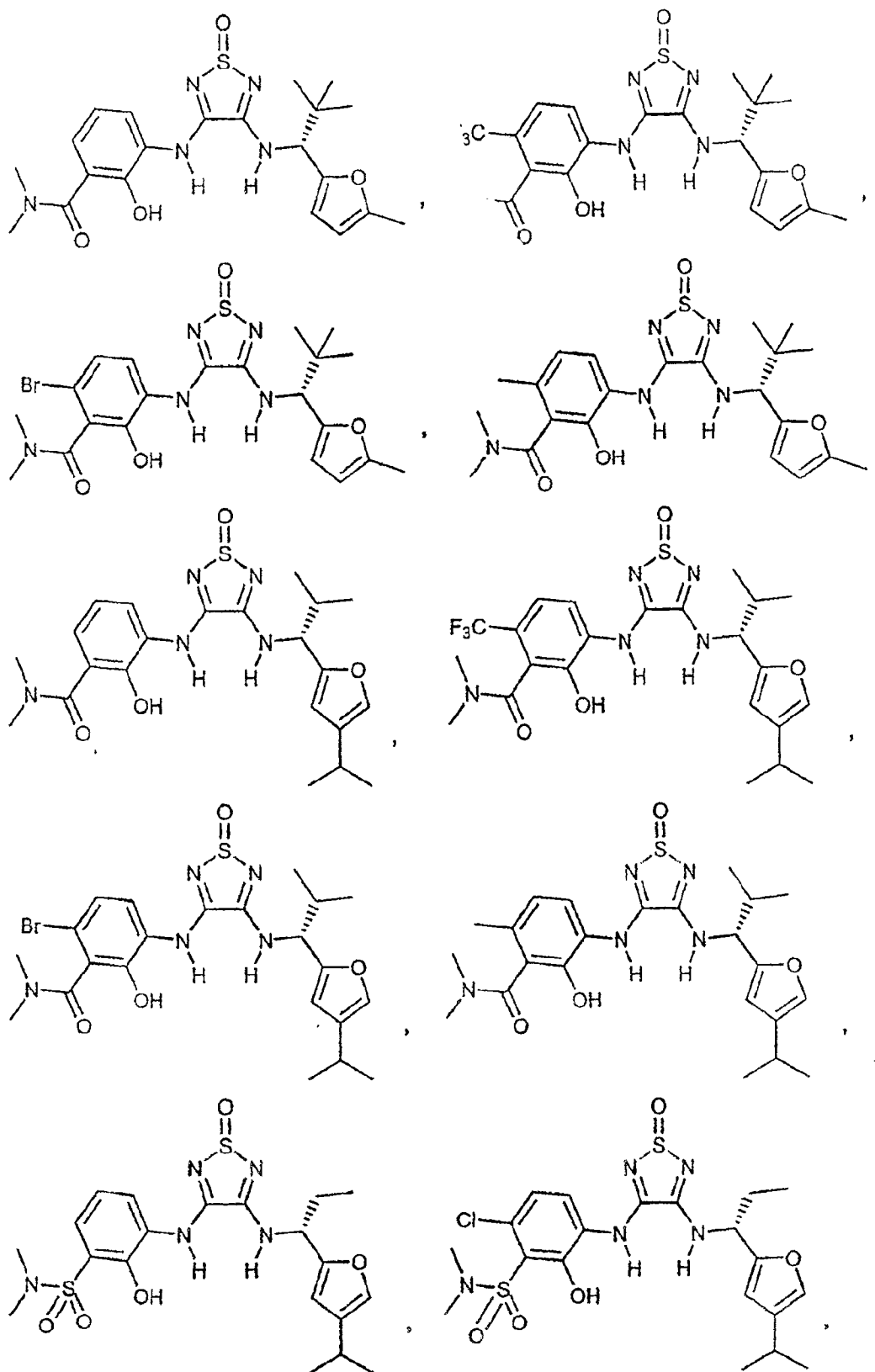
[0672]



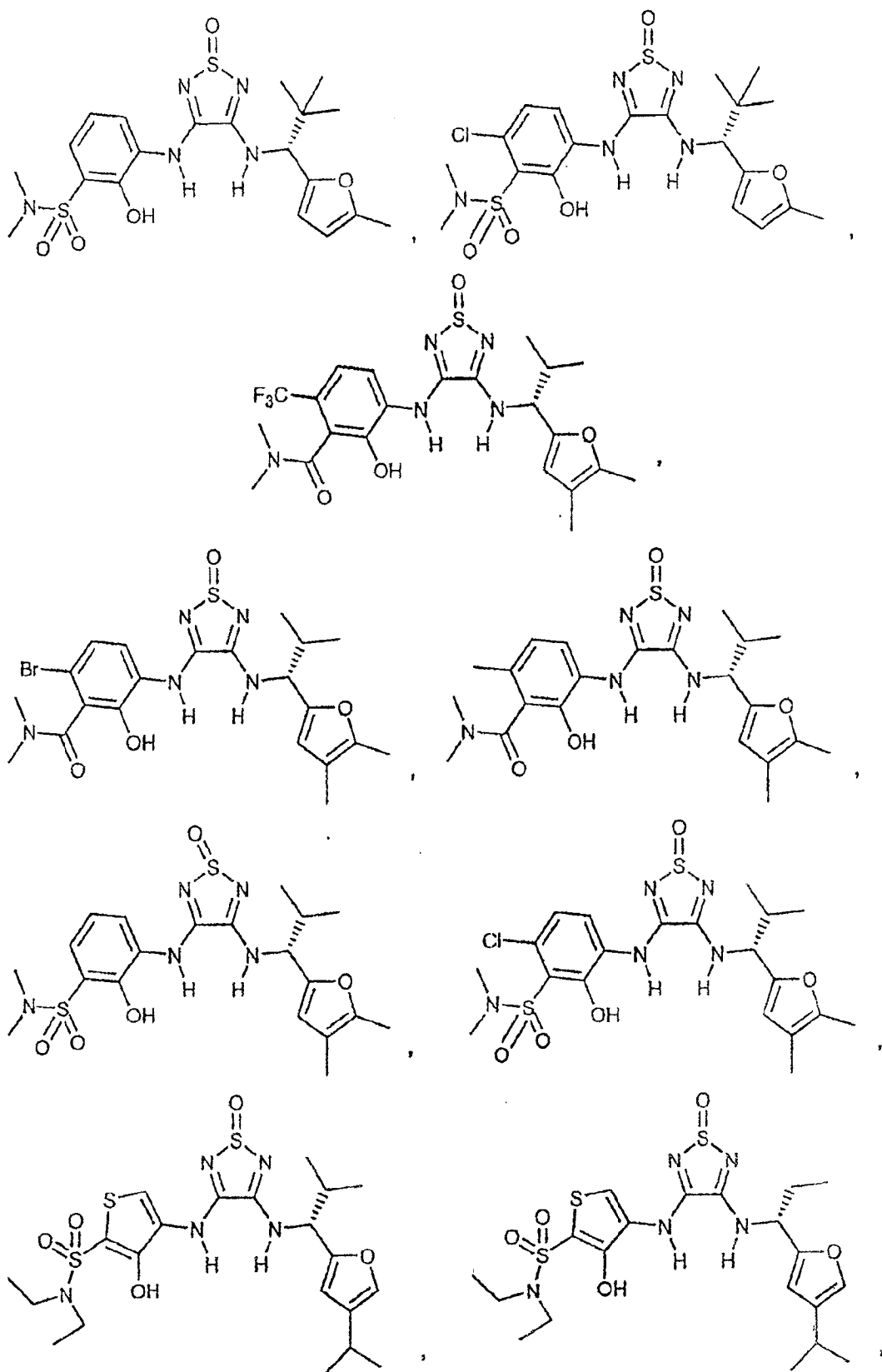
[0673]



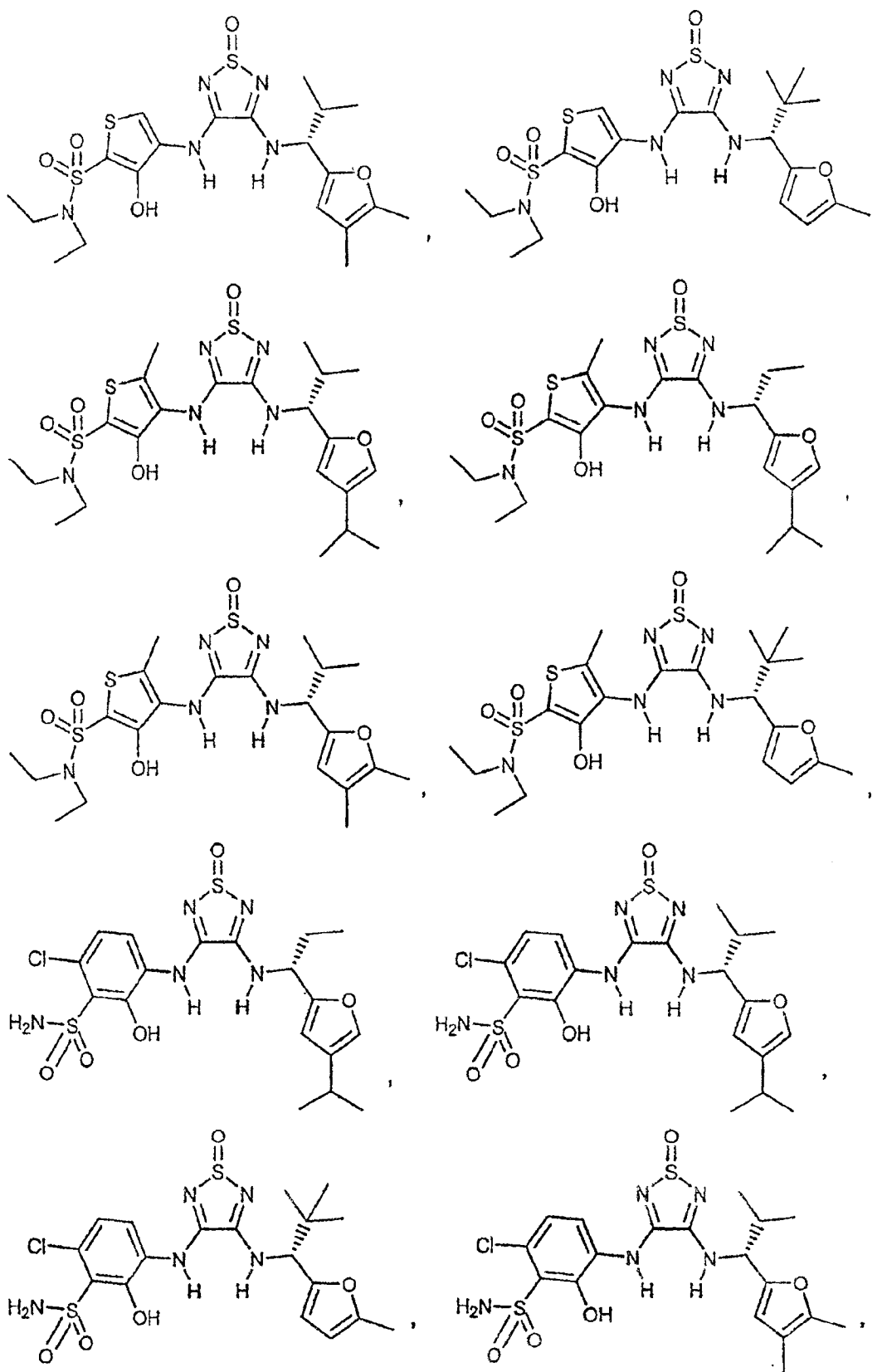
[0674]



[0675]



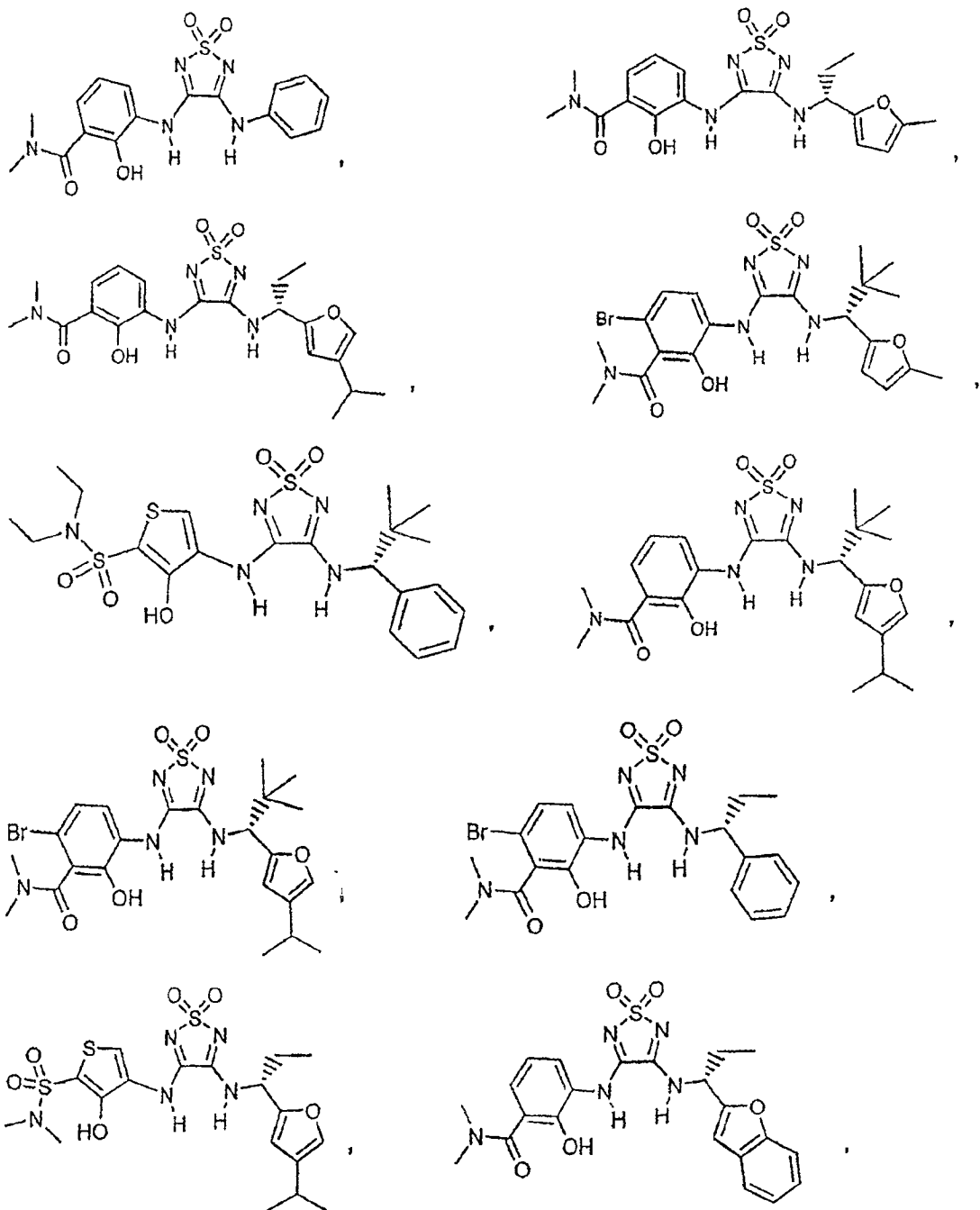
[0676]



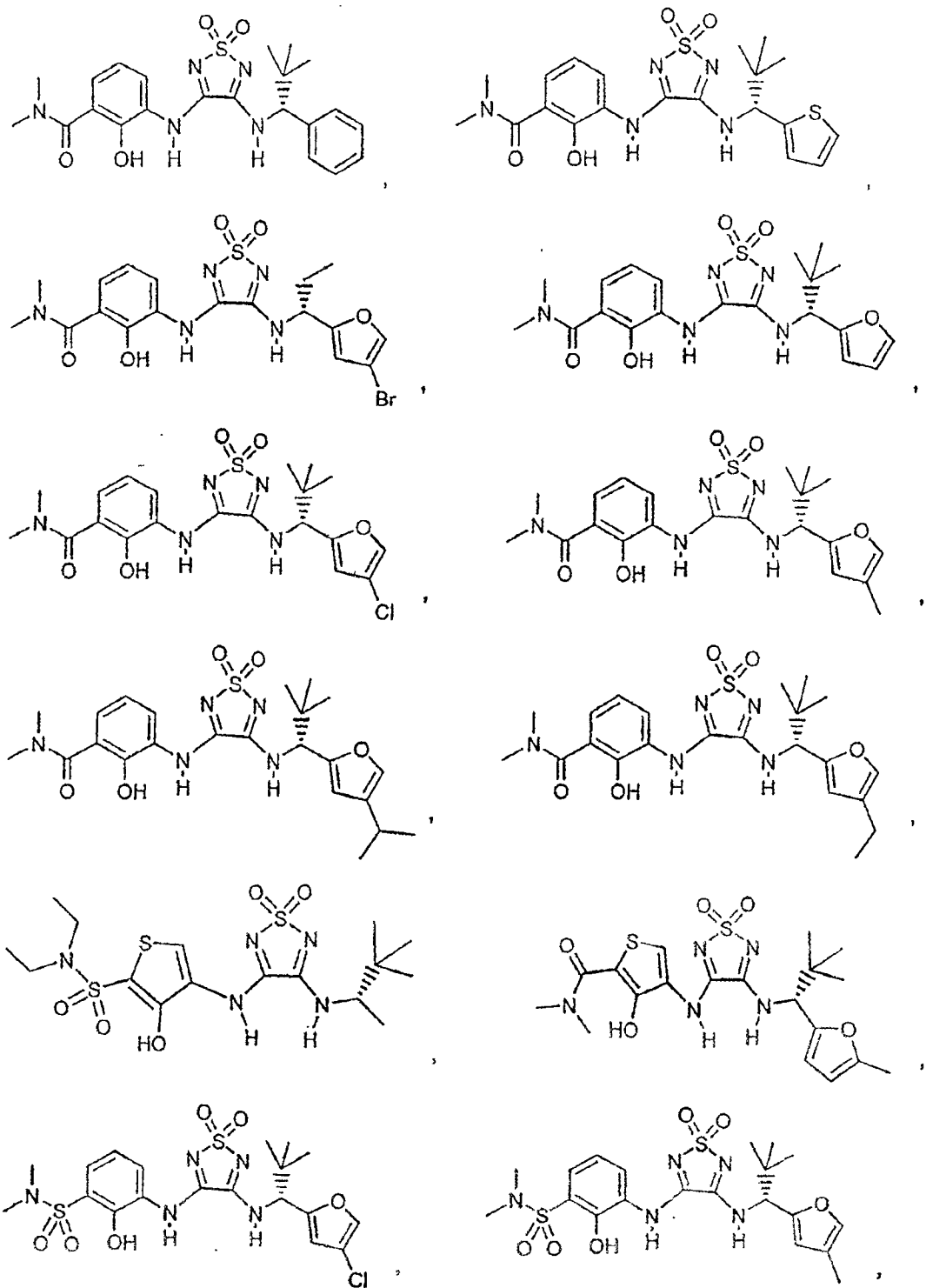
[0677] 它们的药学上可接受的盐以及药学上可接受的溶剂化物。

[0678] 优选的本发明化合物选自：

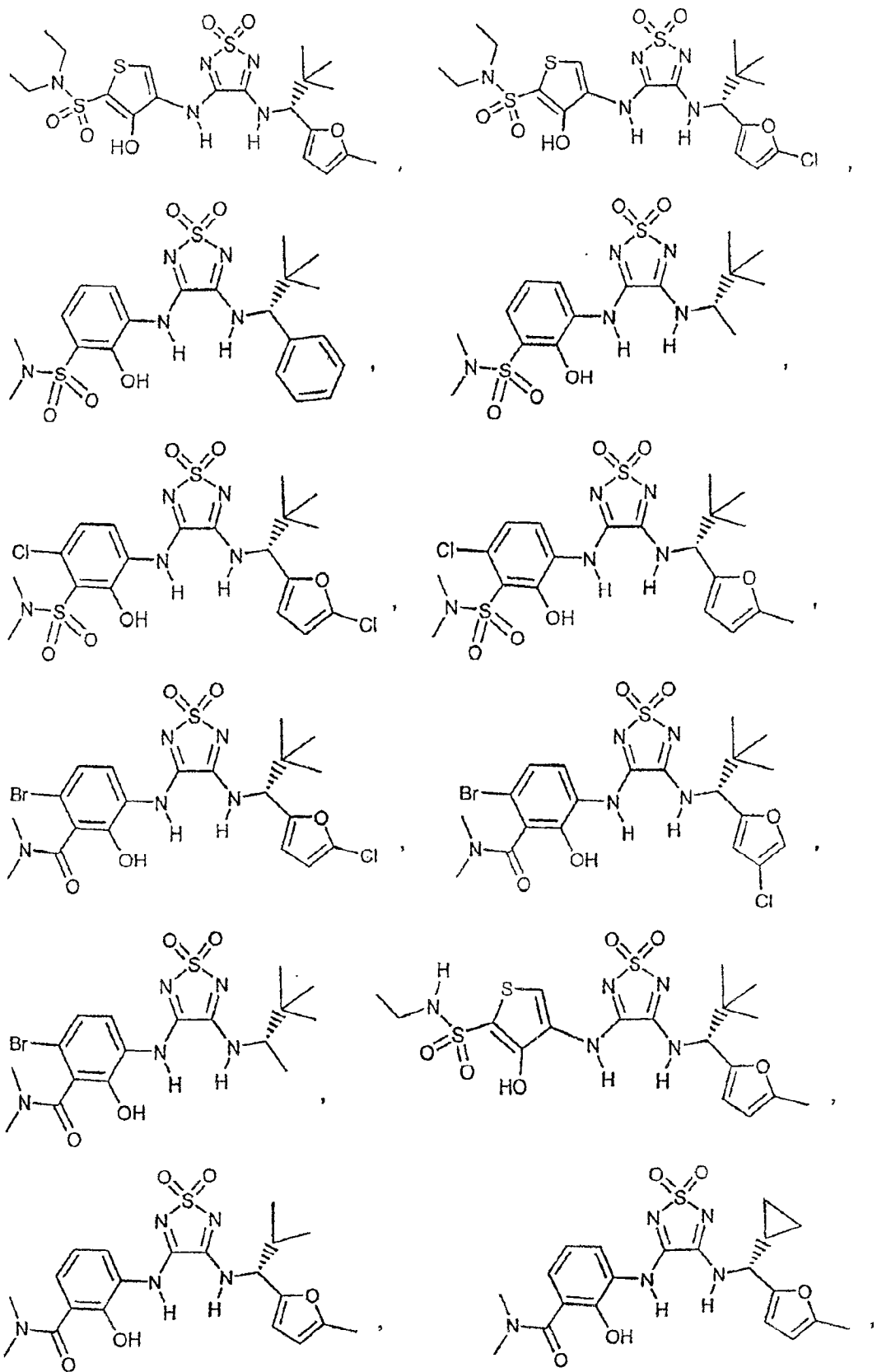
[0679]



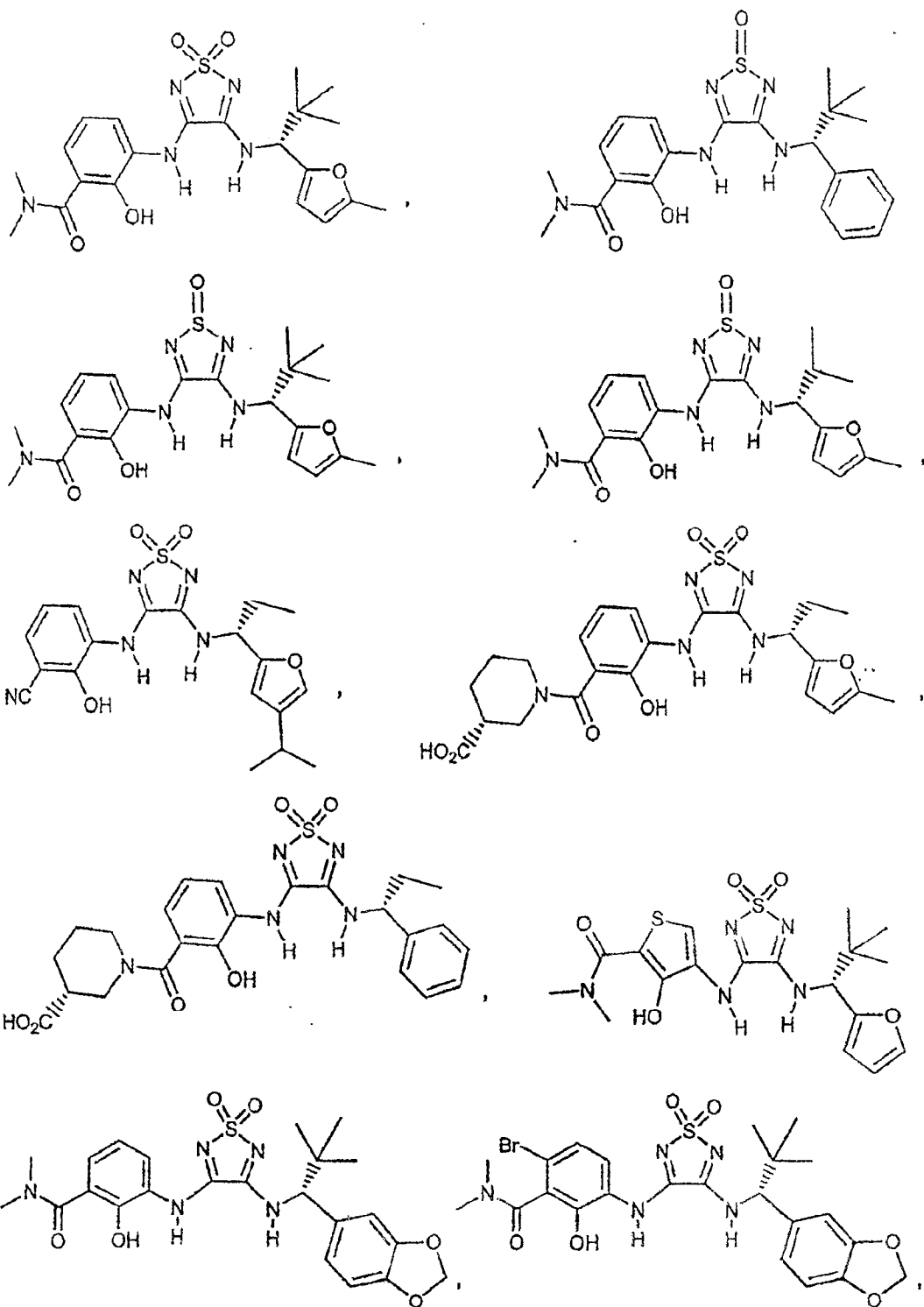
[0680]



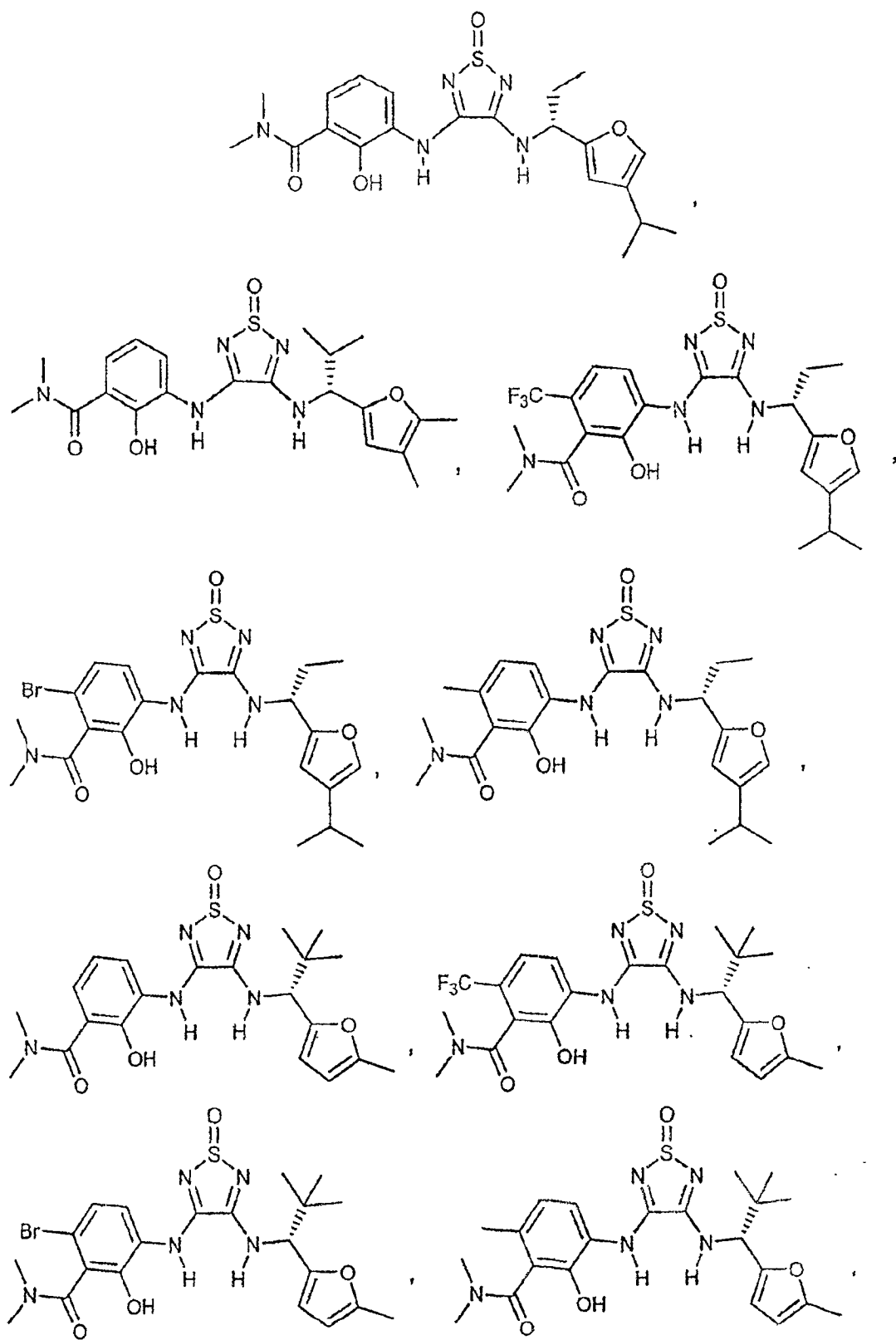
[0681]



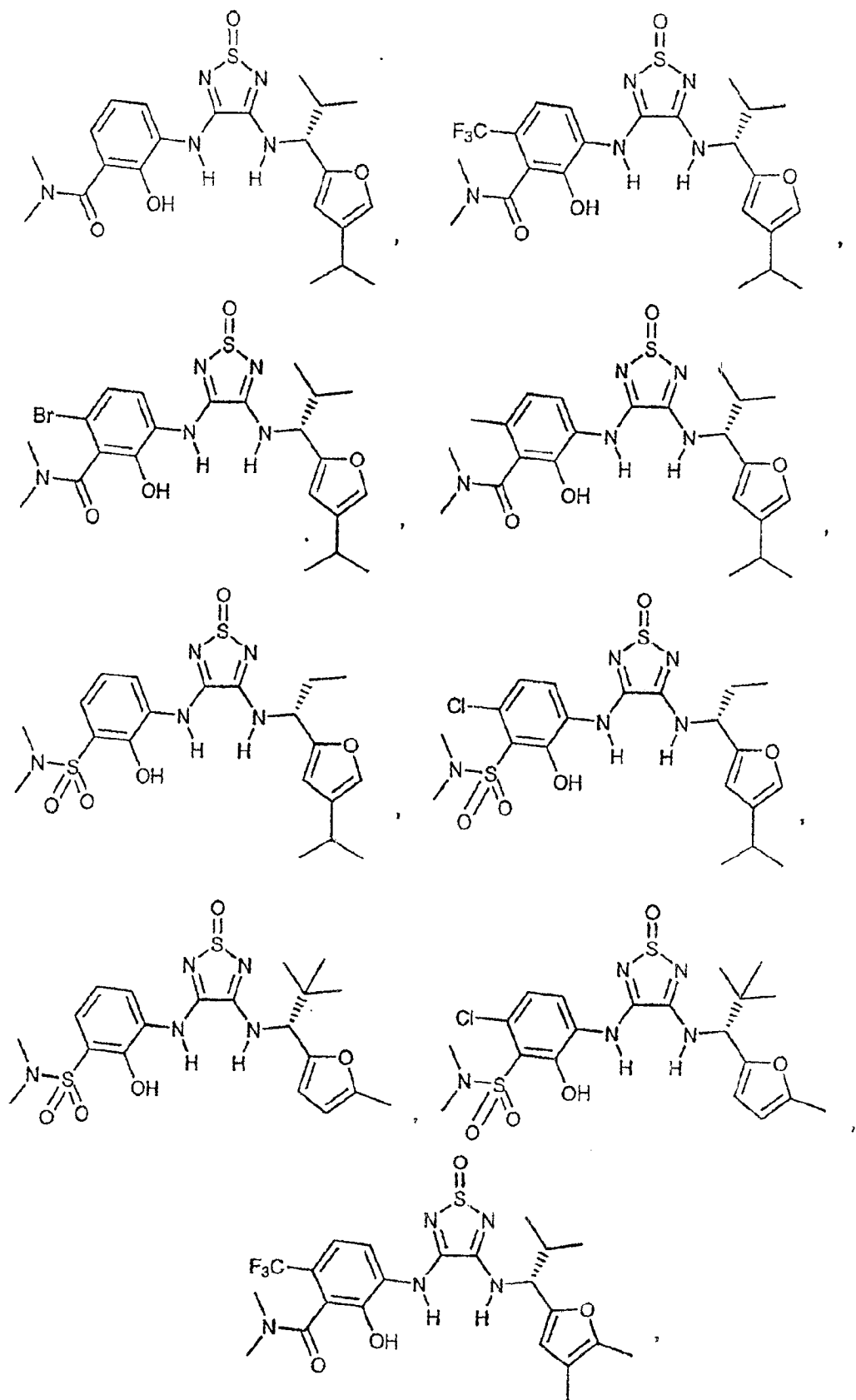
[0682]



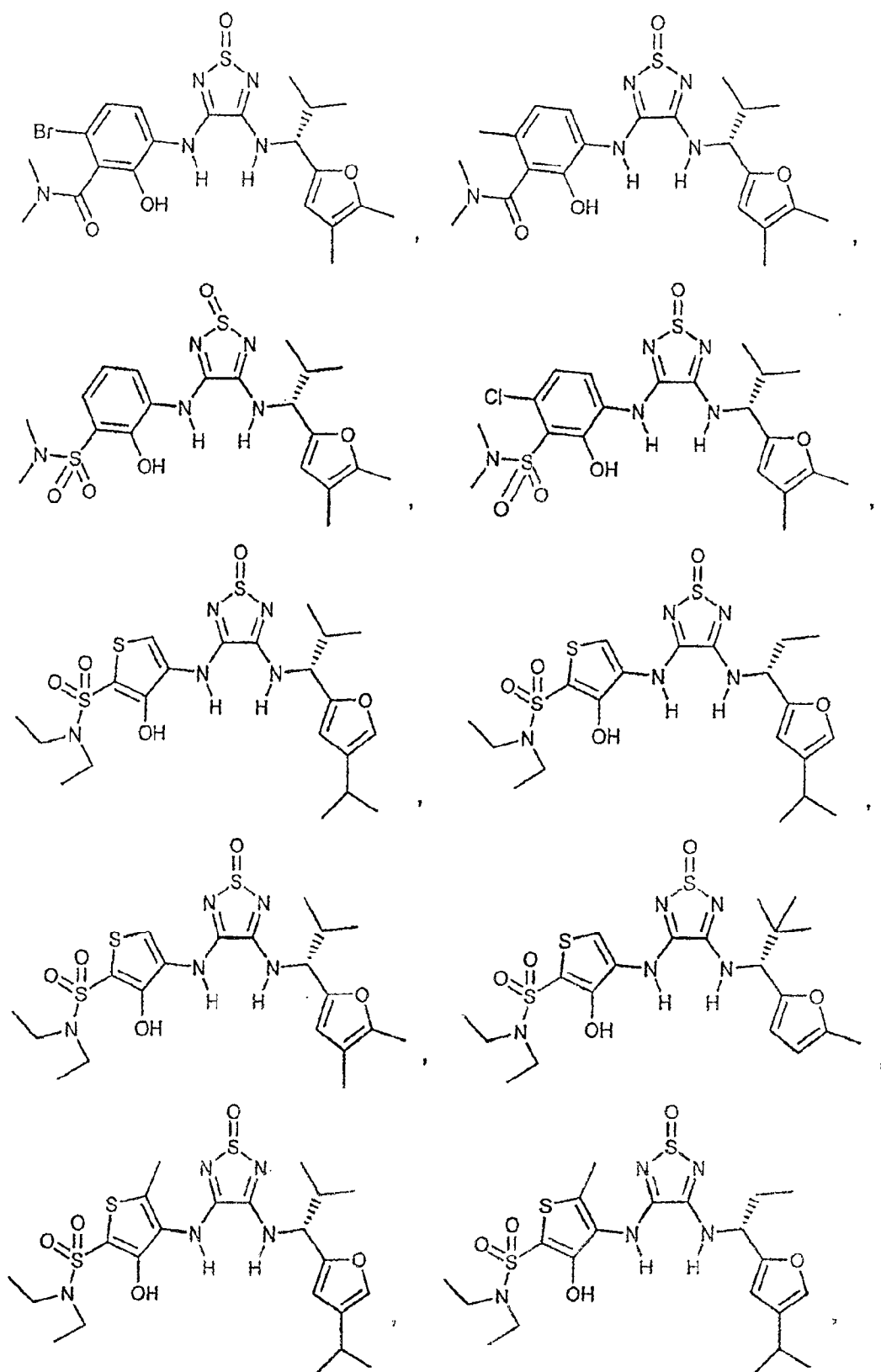
[0683]



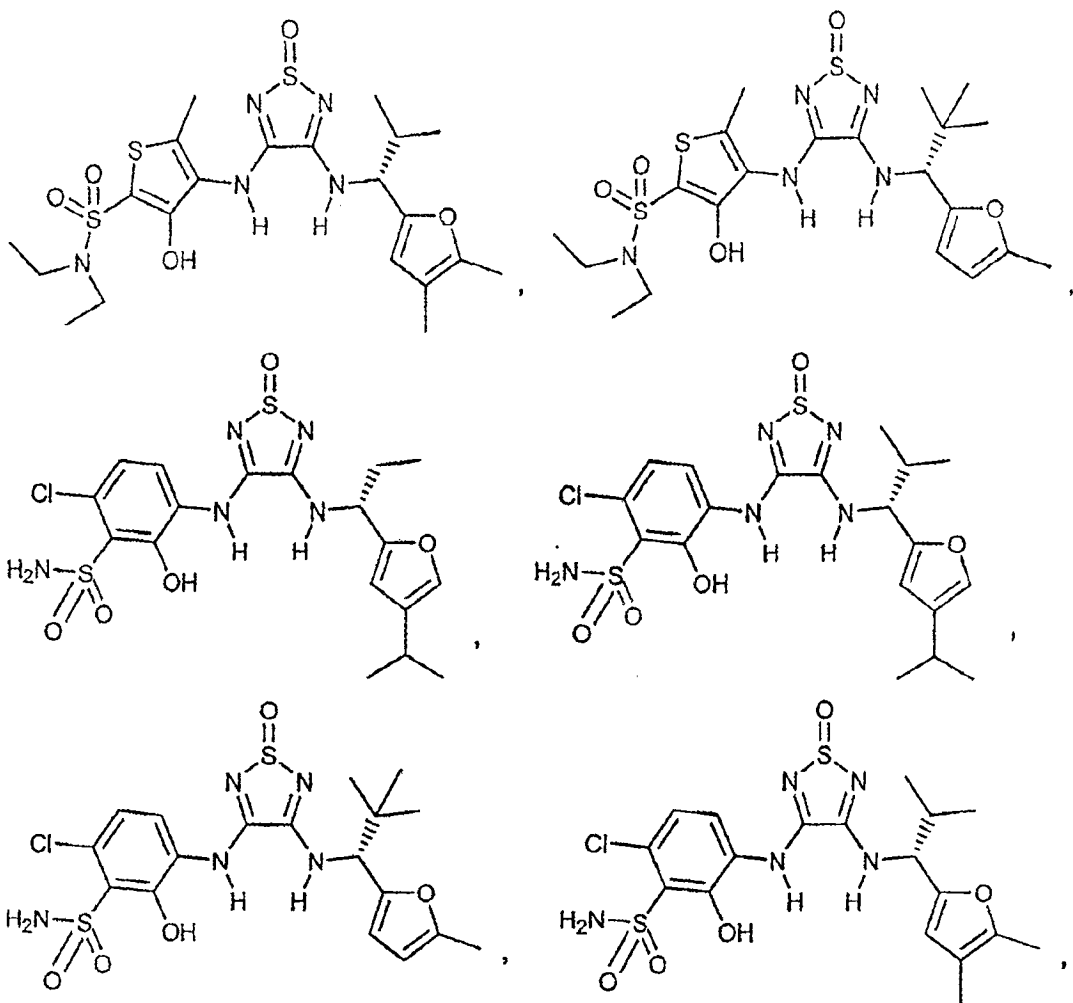
[0684]



[0685]



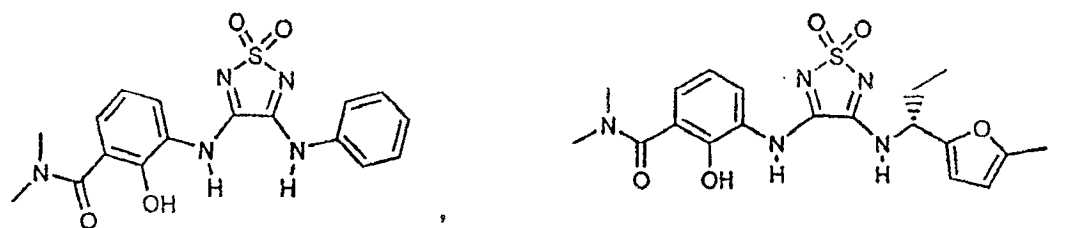
[0686]



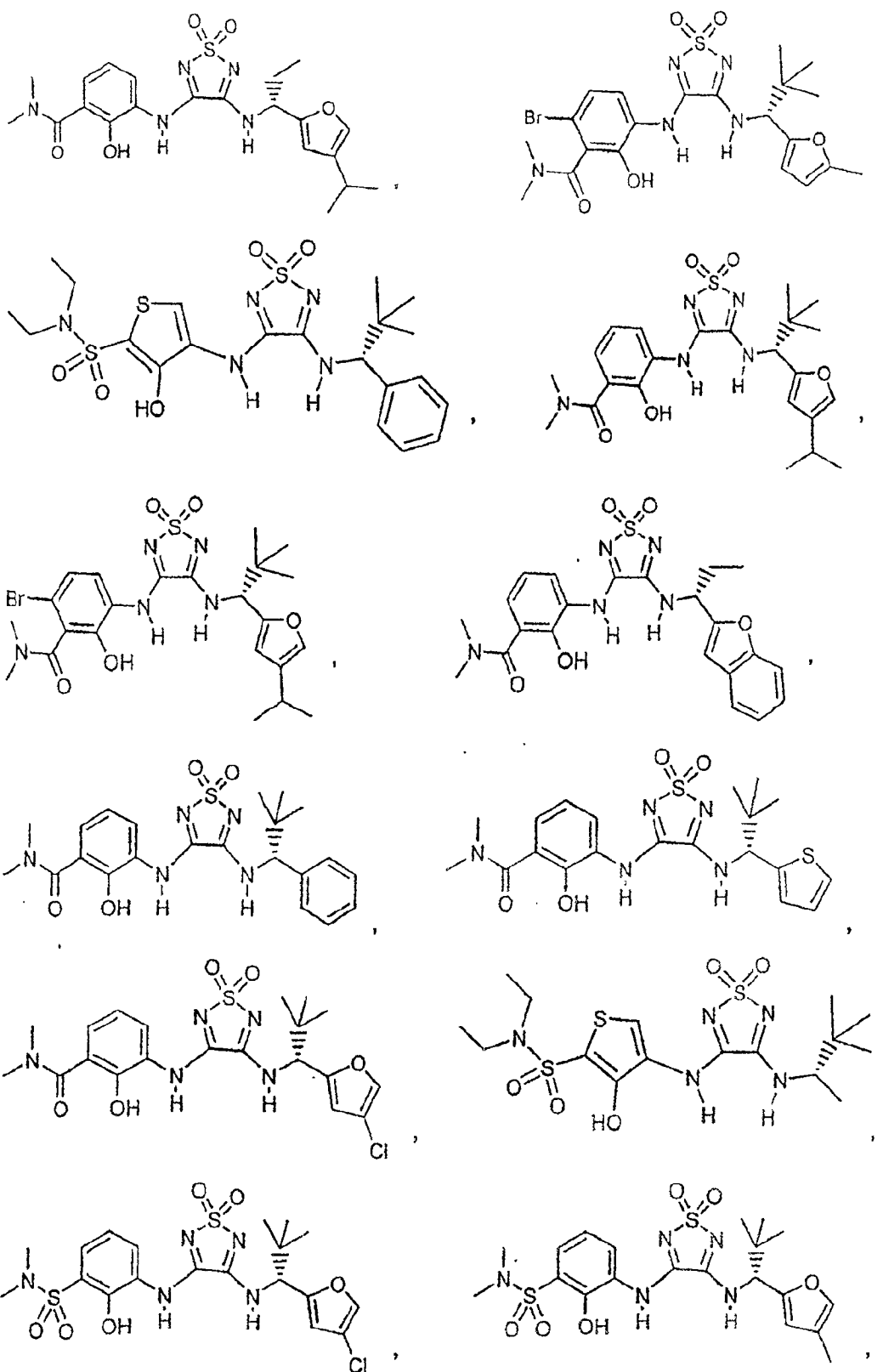
[0687] 它们的药学上可接受的盐以及药学上可接受的溶剂化物。

[0688] 更优选的本发明化合物选自：

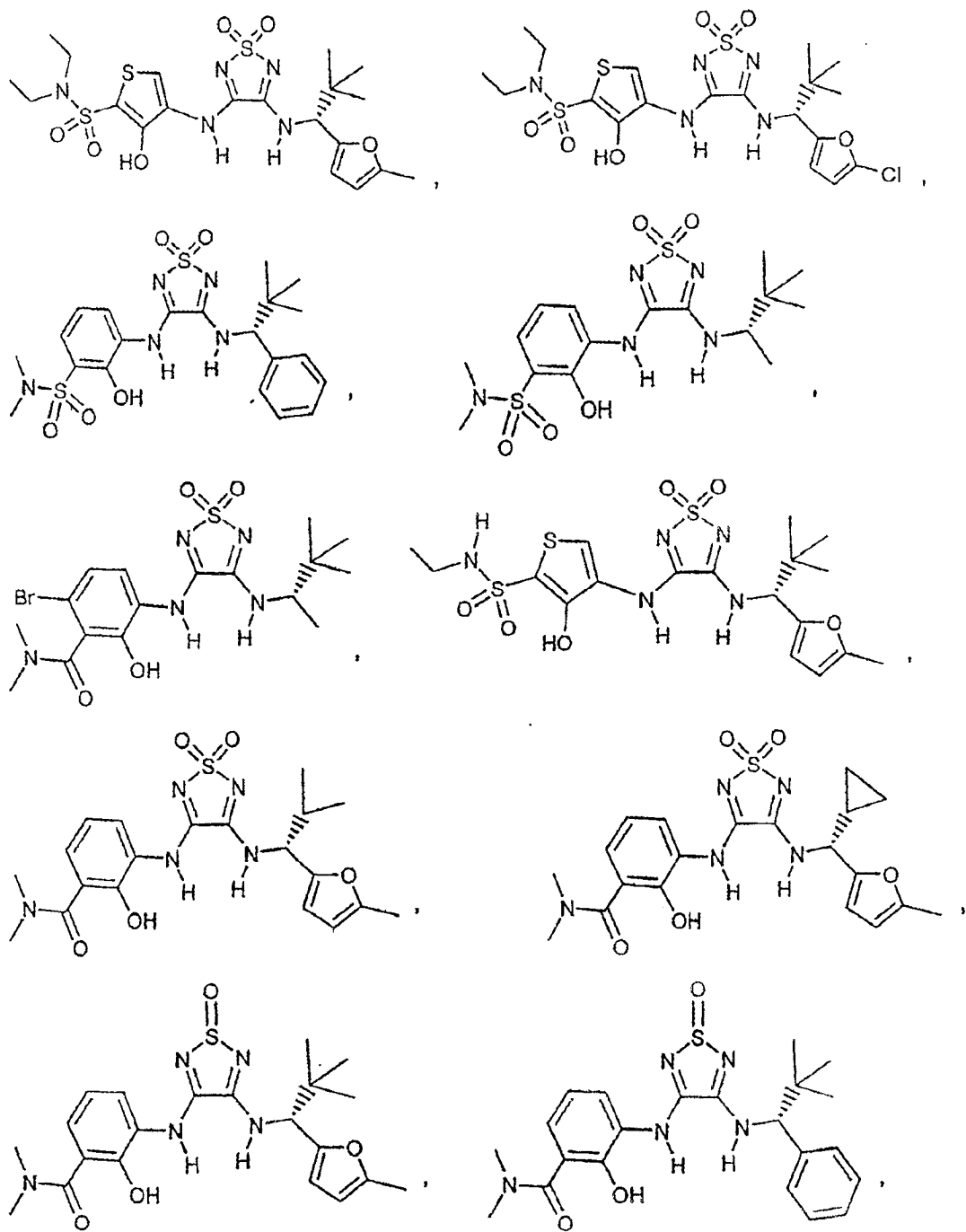
[0689]



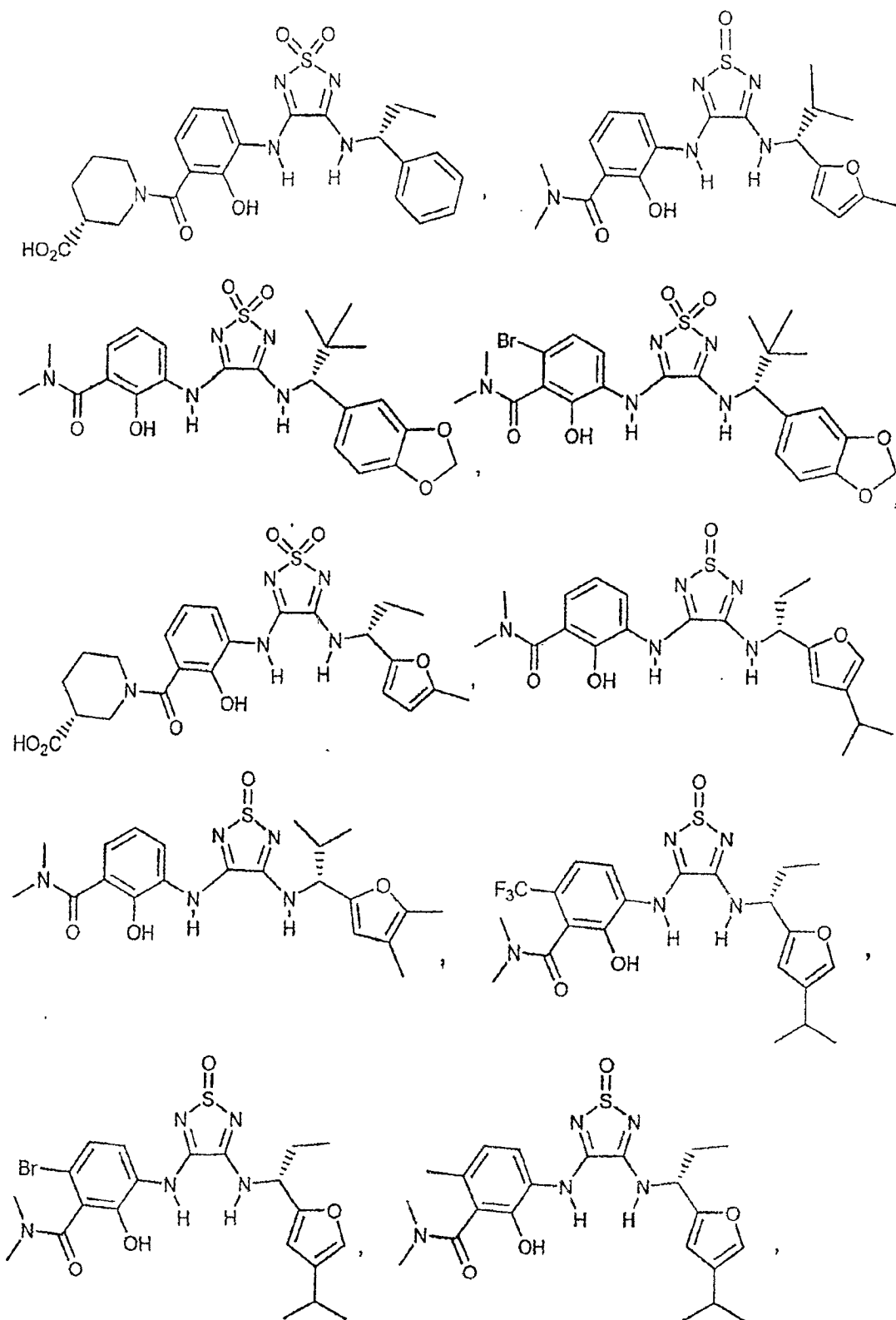
[0690]



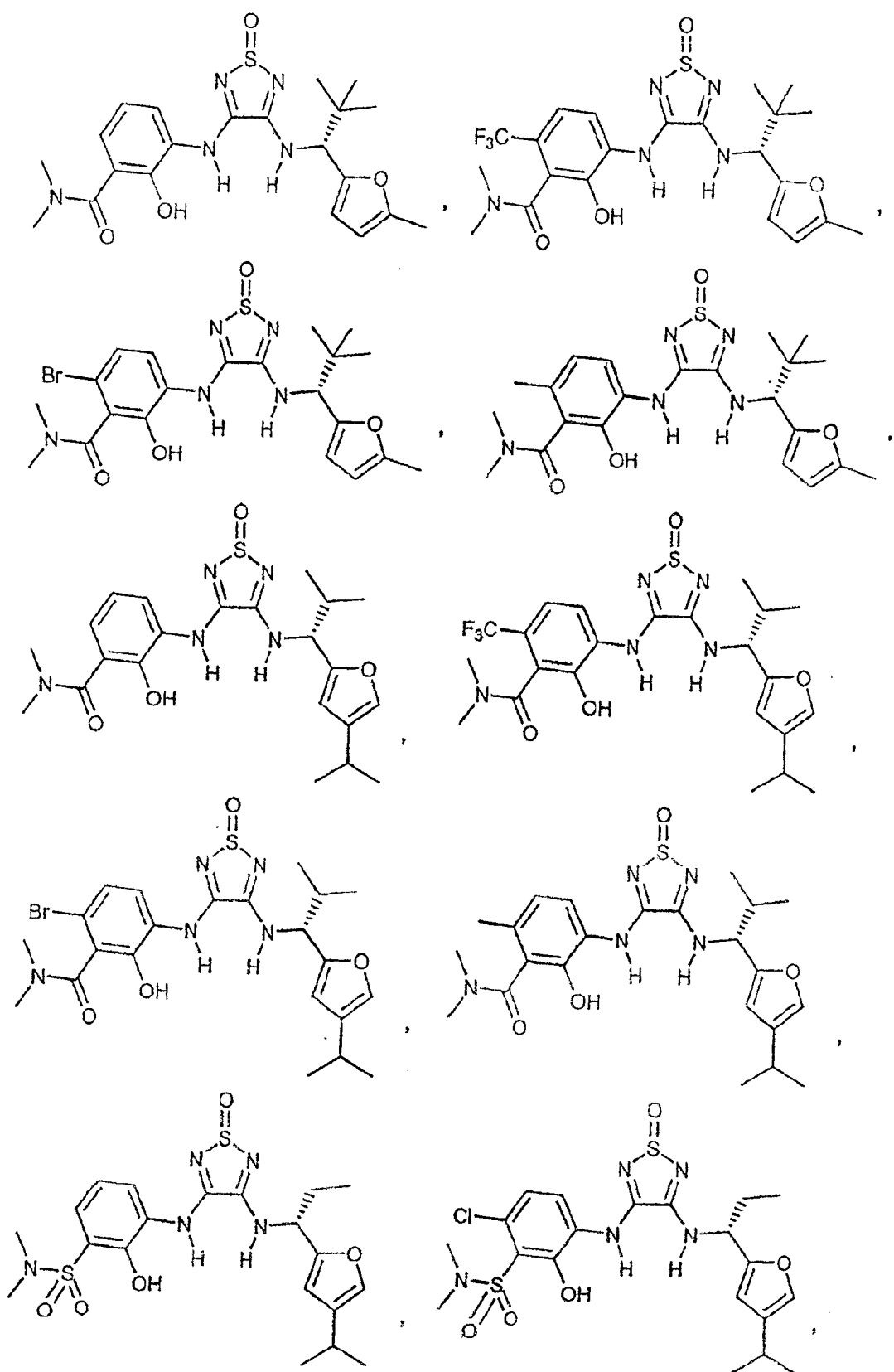
[0691]



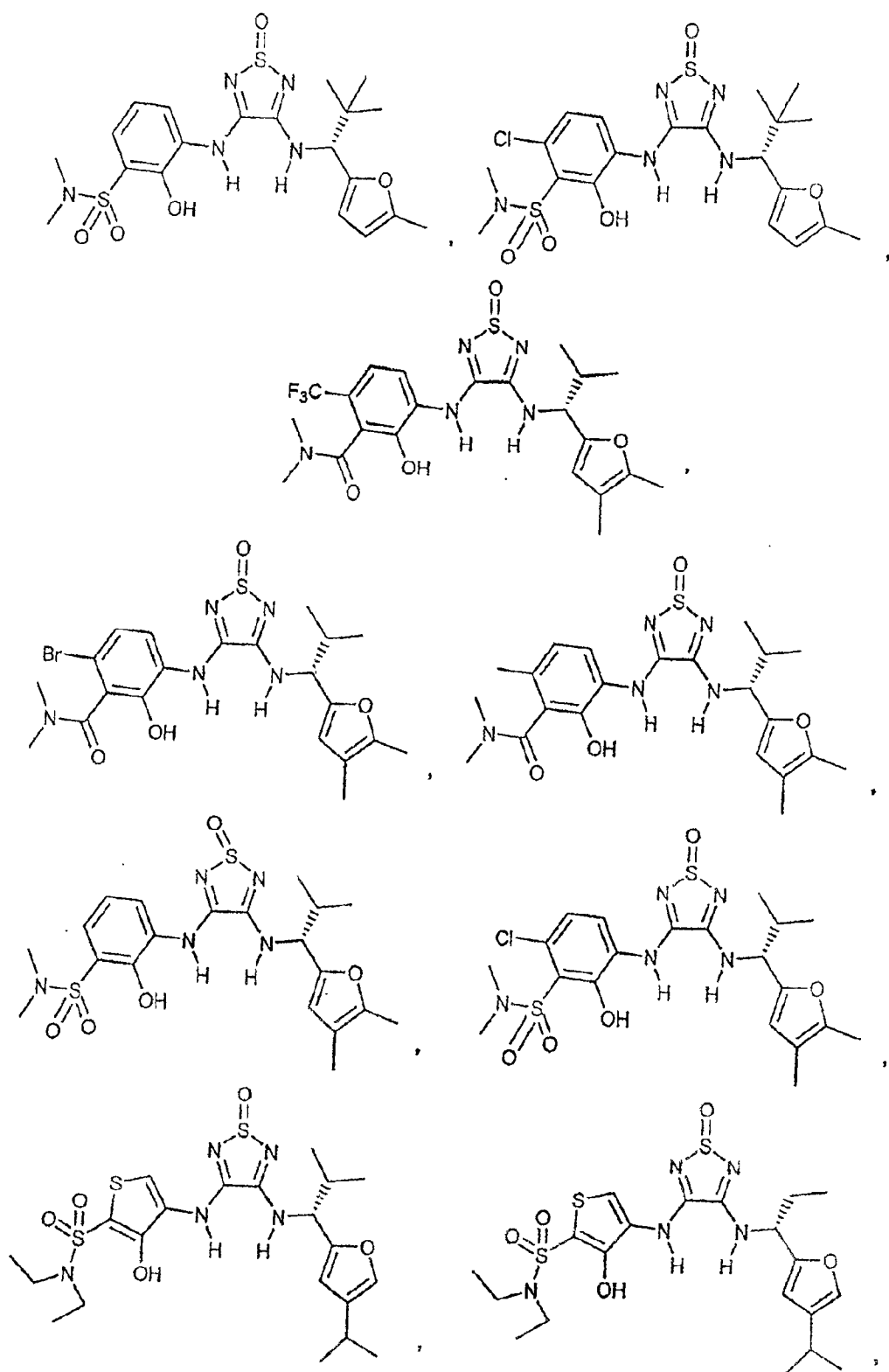
[0692]



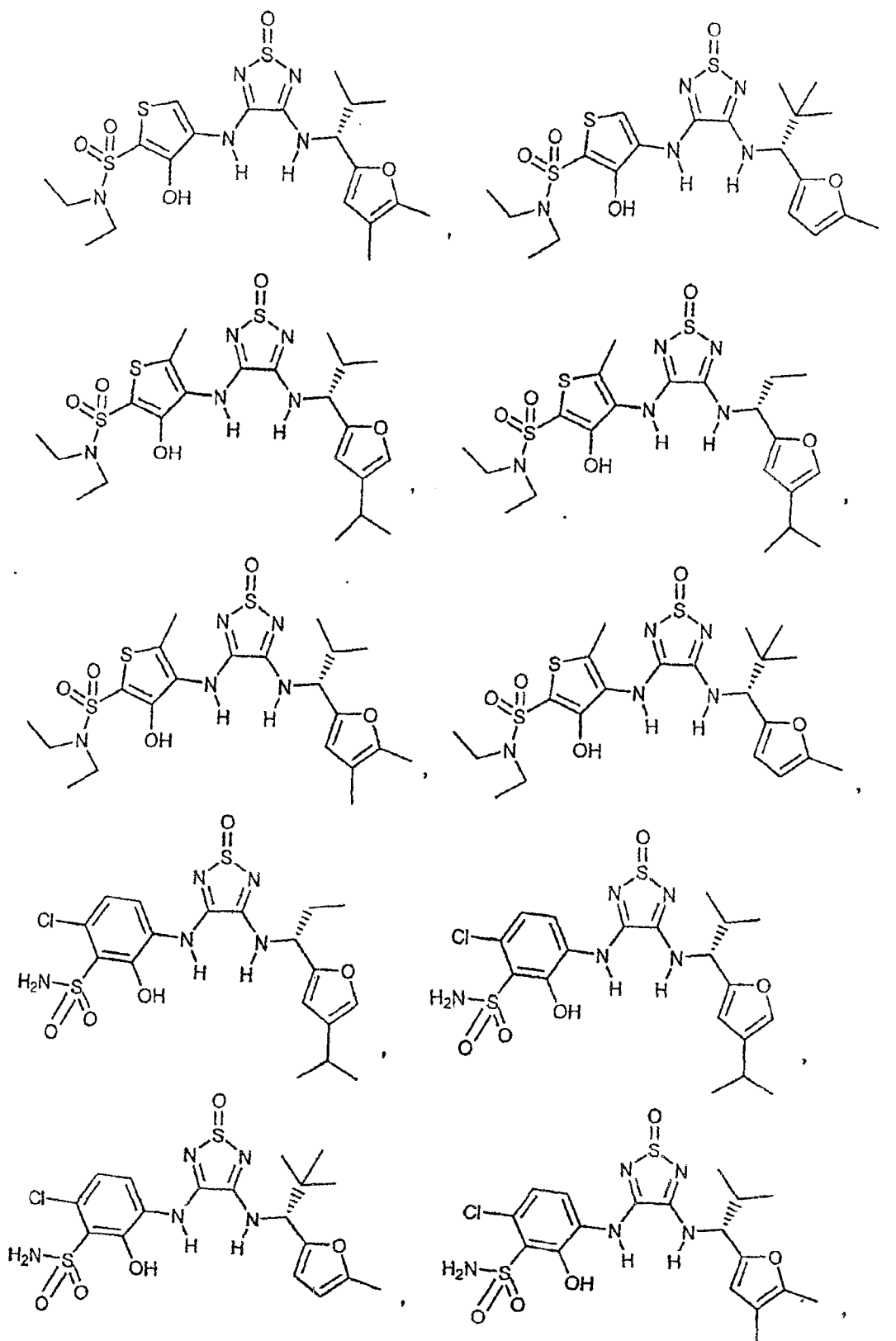
[0693]



[0694]



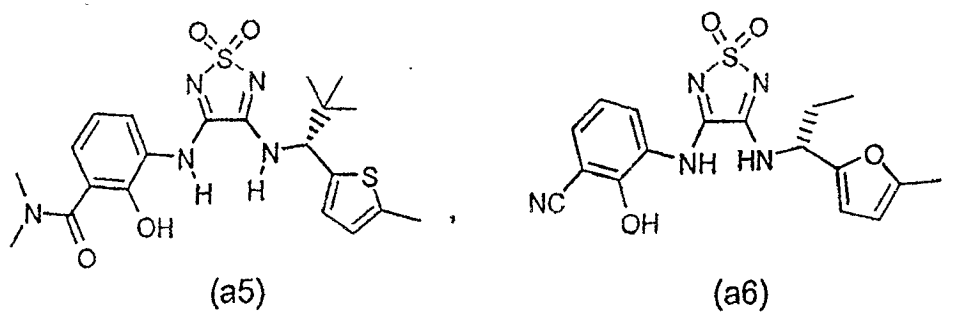
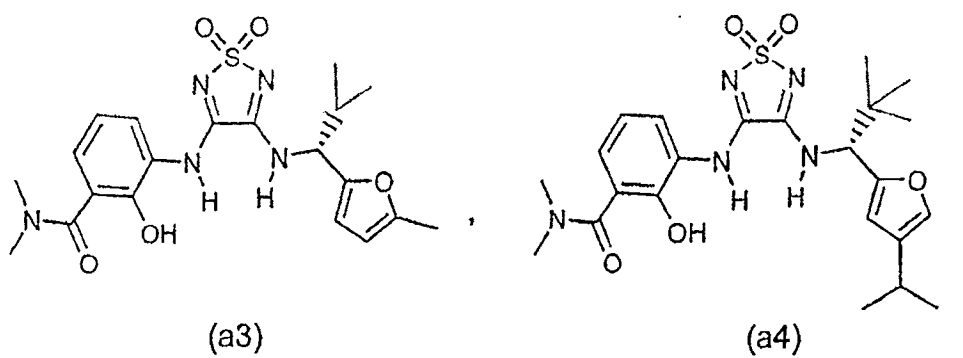
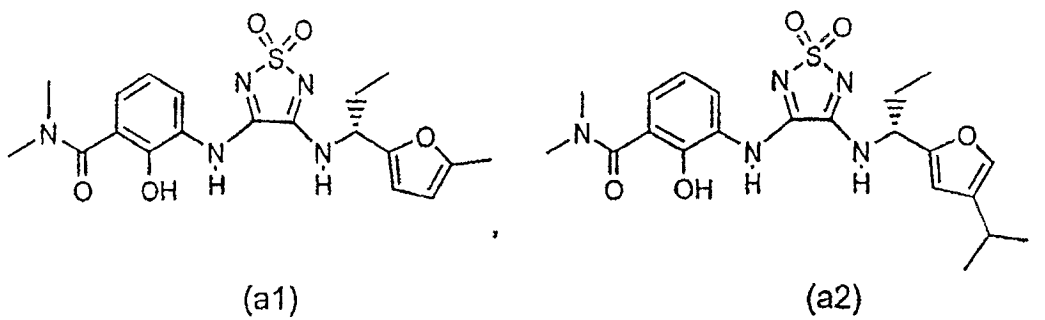
[0695]



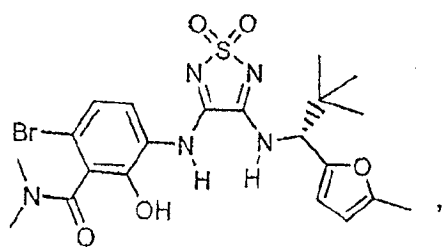
[0696] 它们的药学上可接受的盐以及药学上可接受的溶剂化物。

[0697] 最优选的本发明化合物选自：

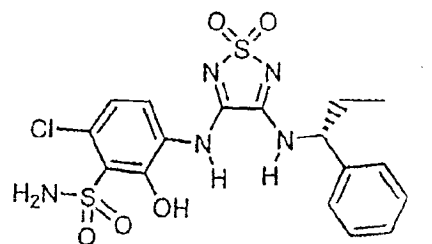
[0698]



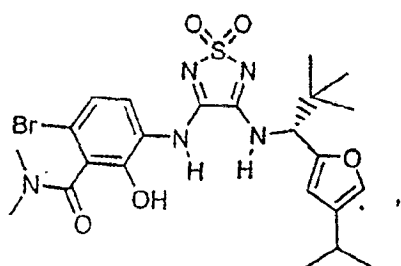
[0699]



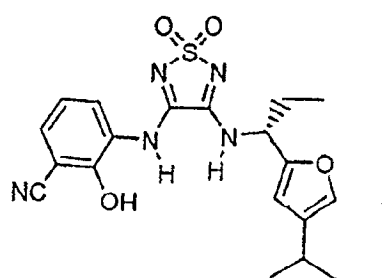
(a7)



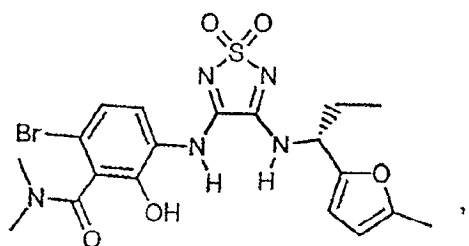
(a8)



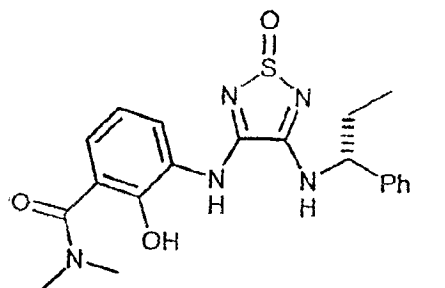
(a9)



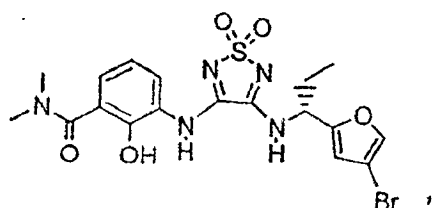
(a10)



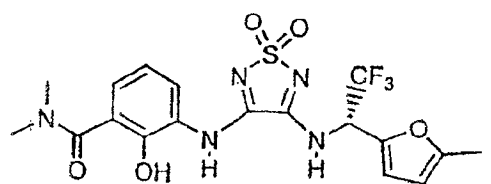
(a11)



(a12)

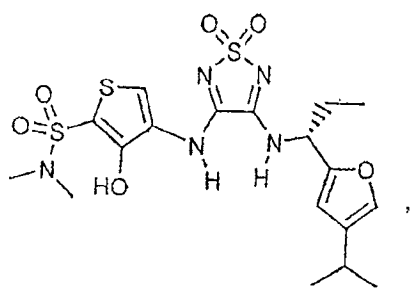


(a13)

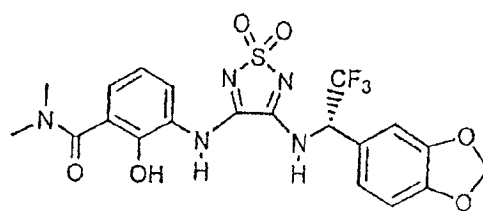


(a14)

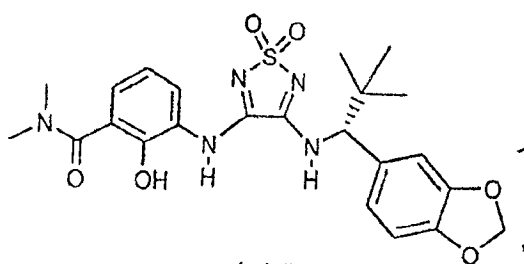
[0700]



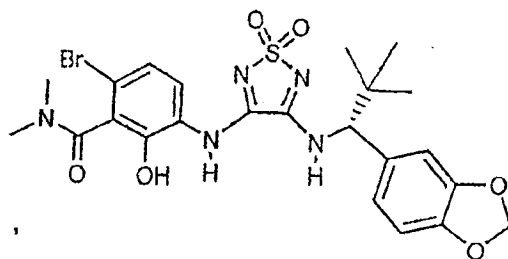
(a15)



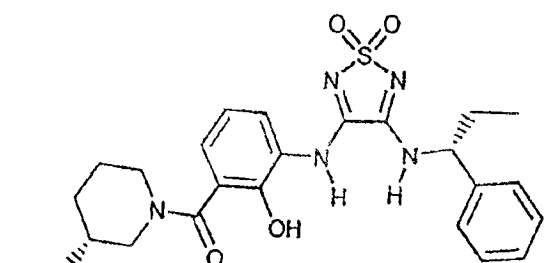
(a16)



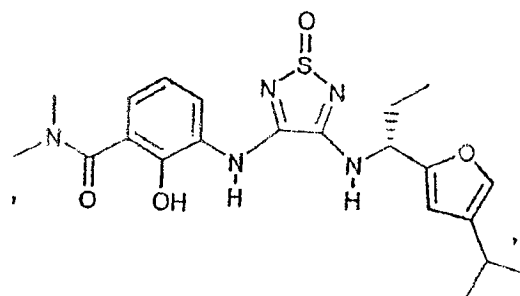
(a17)



(a18)

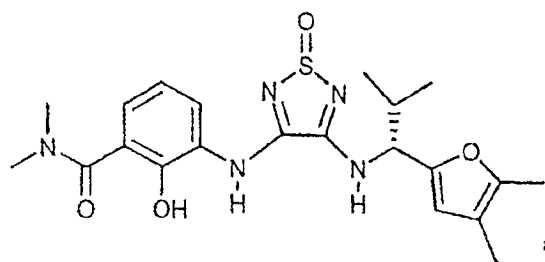


(a19)

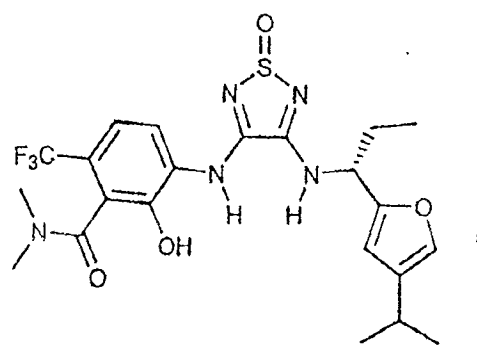


(a20)

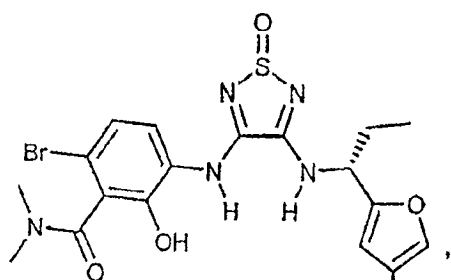
[0701]



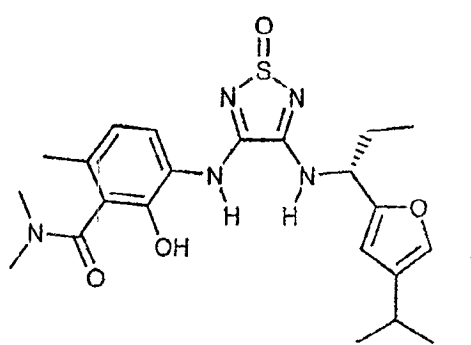
(a21)



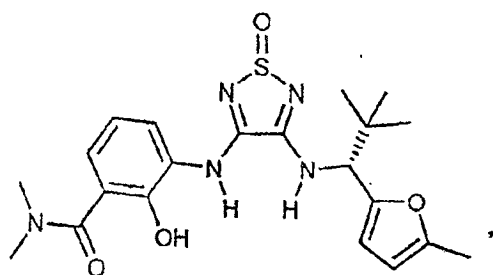
(a22)



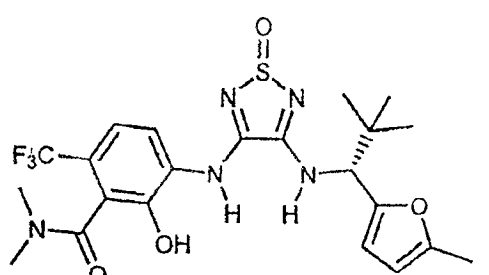
(a23)



(a24)

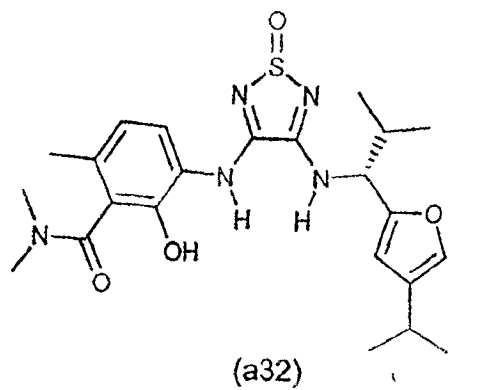
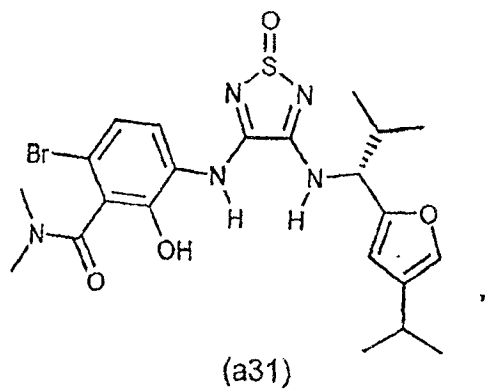
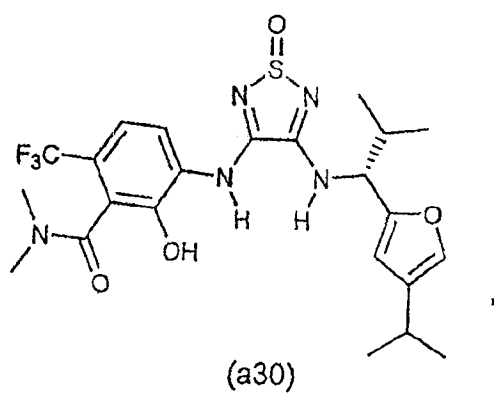
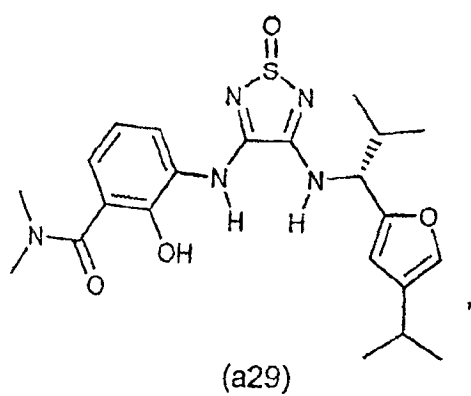
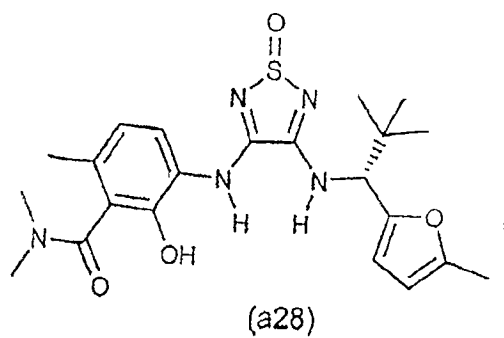
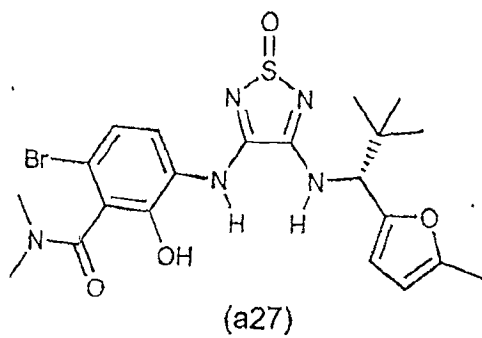


(a25)

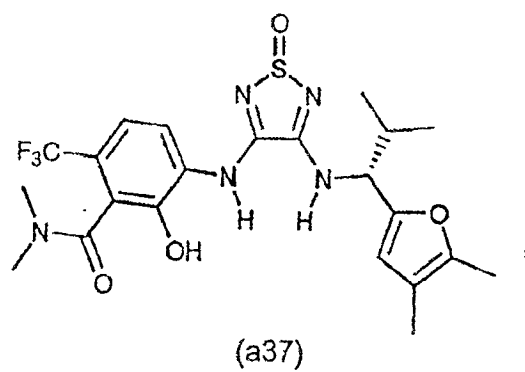
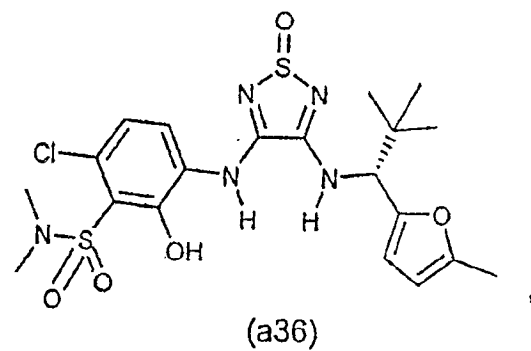
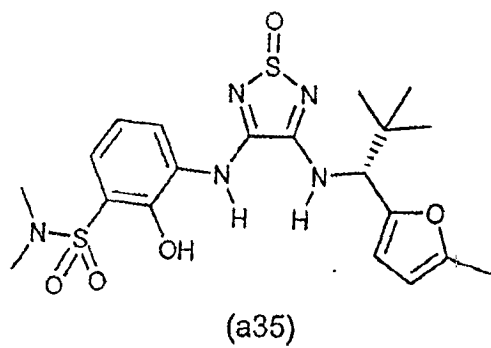
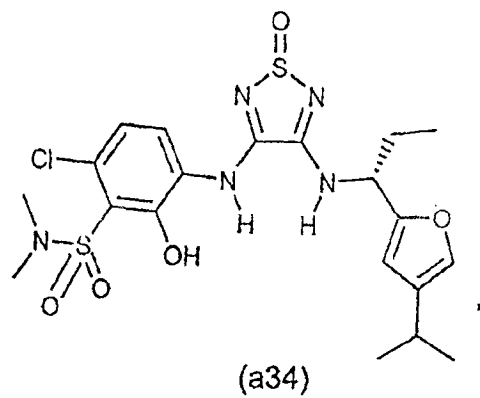
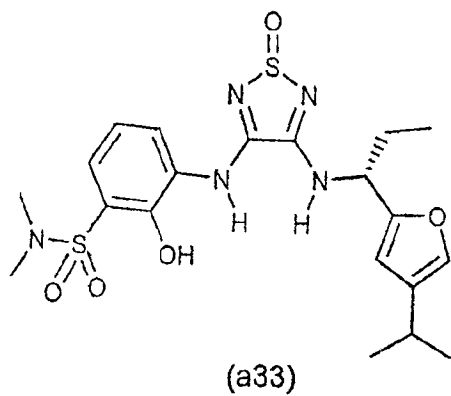


(a26)

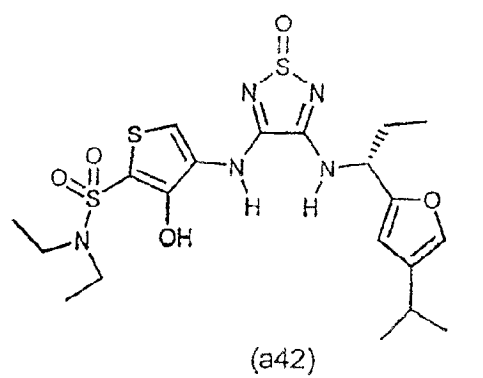
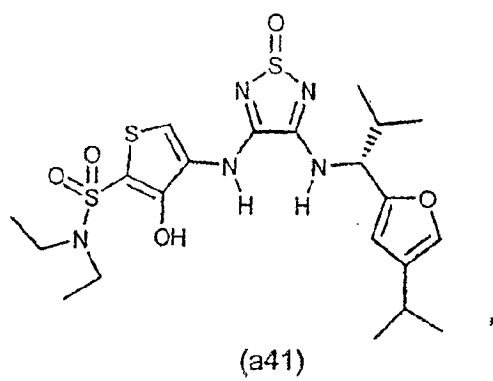
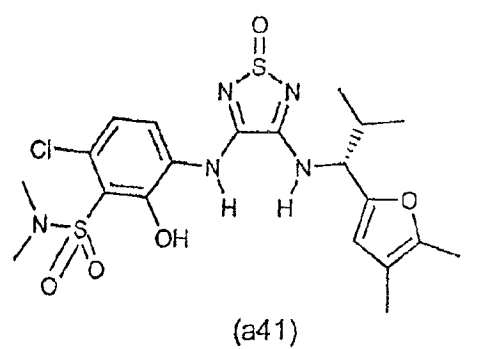
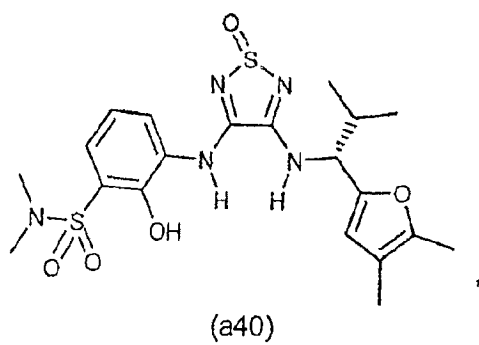
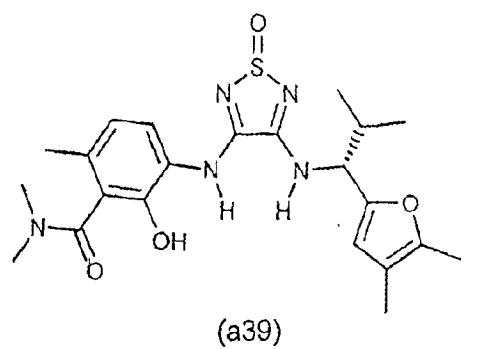
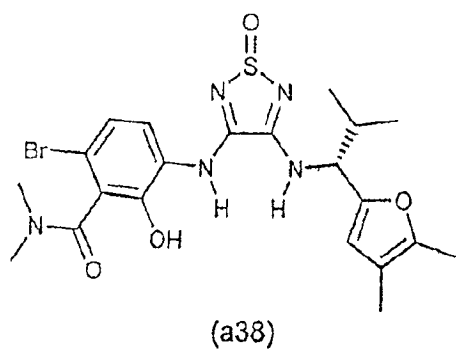
[0702]



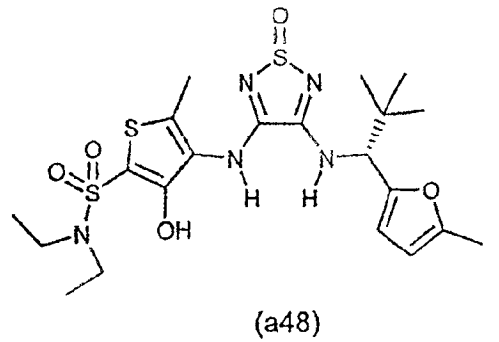
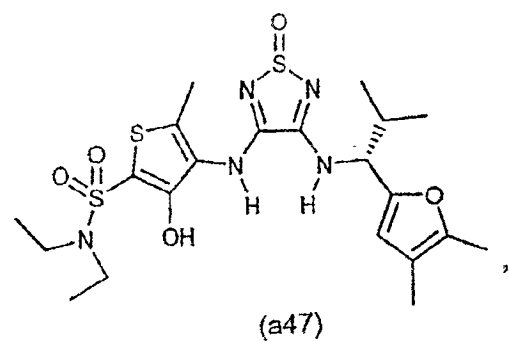
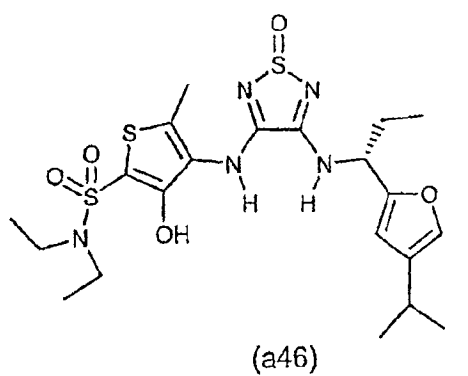
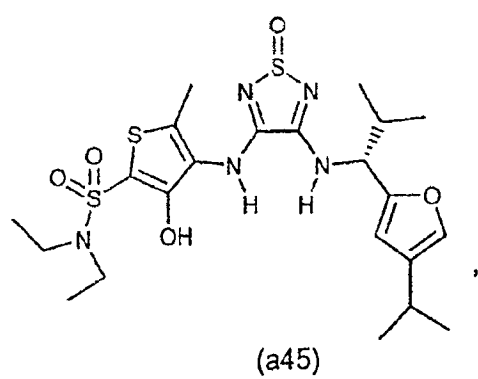
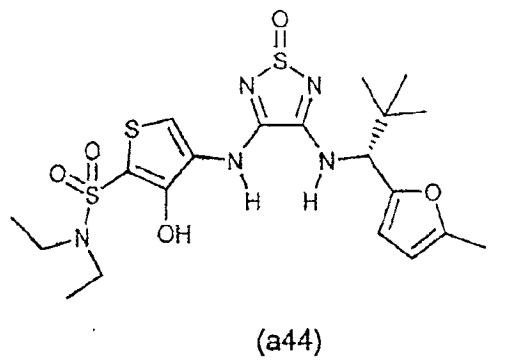
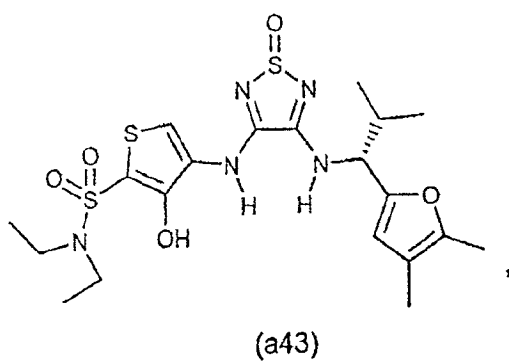
[0703]



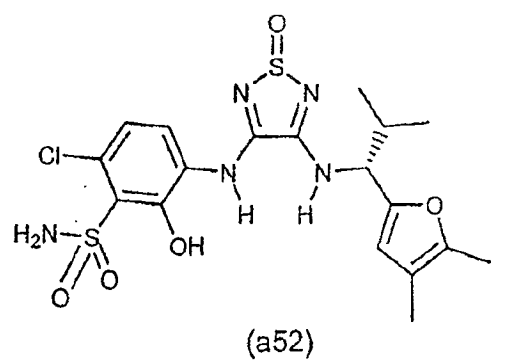
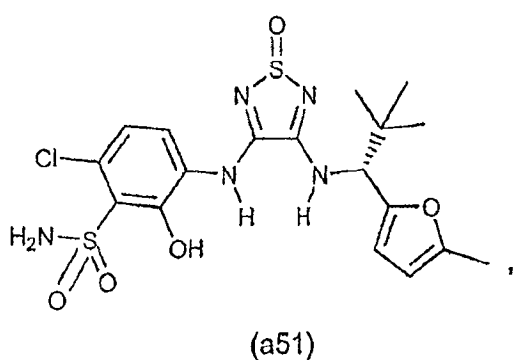
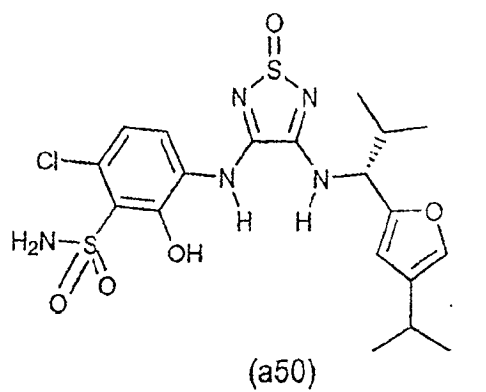
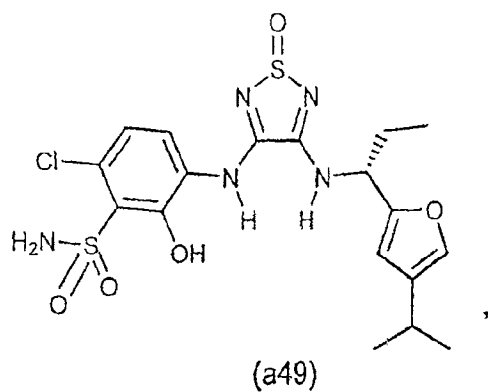
[0704]



[0705]



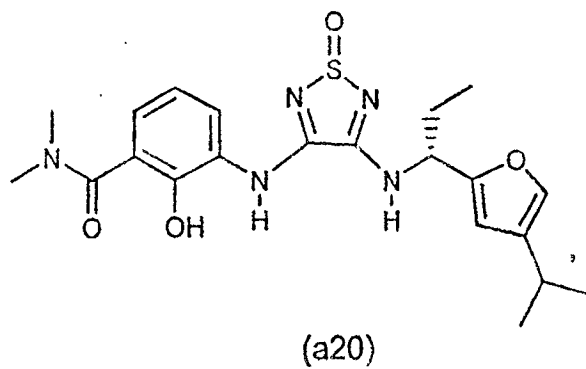
[0706]



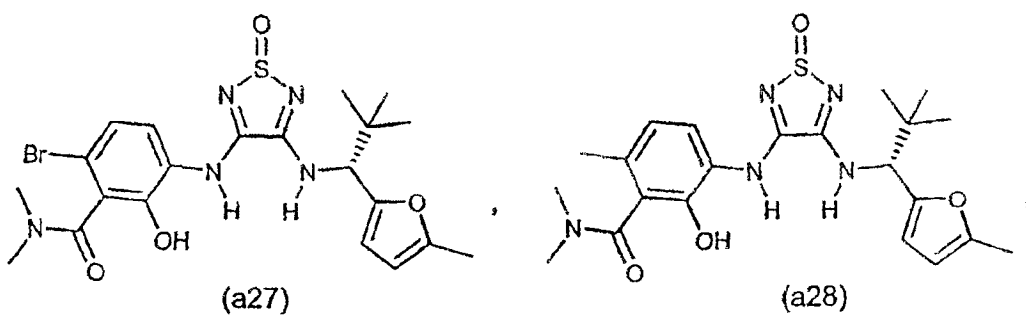
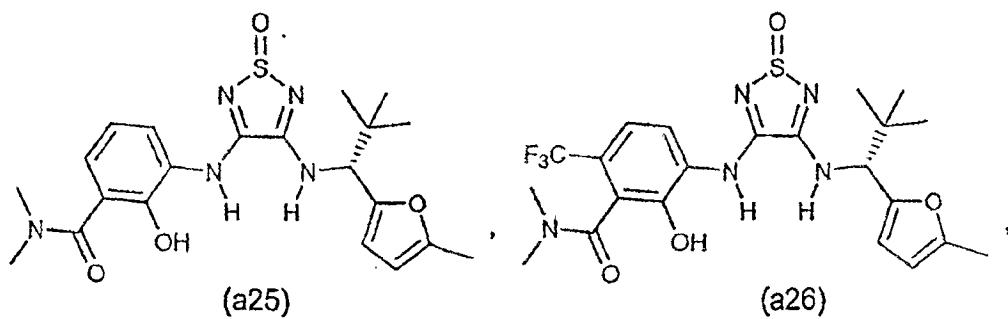
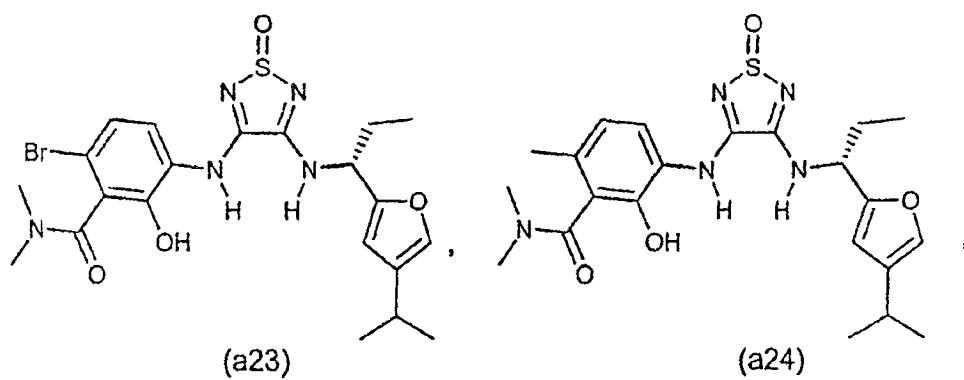
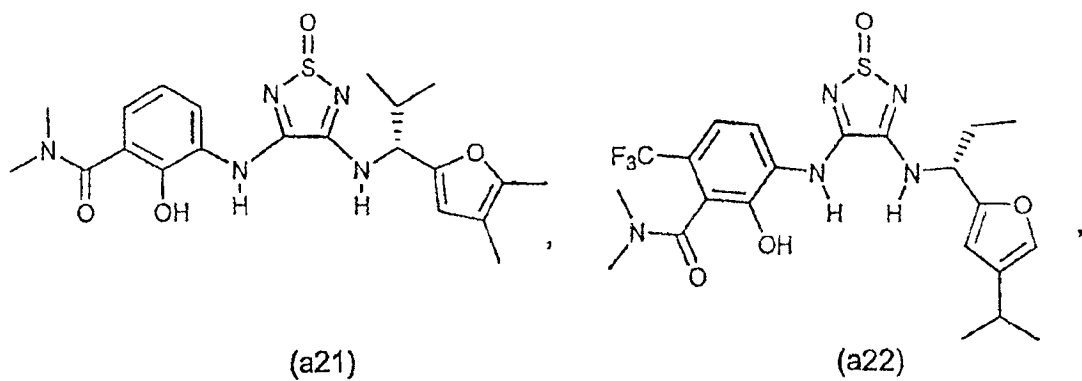
[0707] 它们的药学上可接受的盐以及药学上可接受的溶剂化物。

[0708] 本发明的一个实施方案涉及式 IA 化合物,其选自下式的化合物:

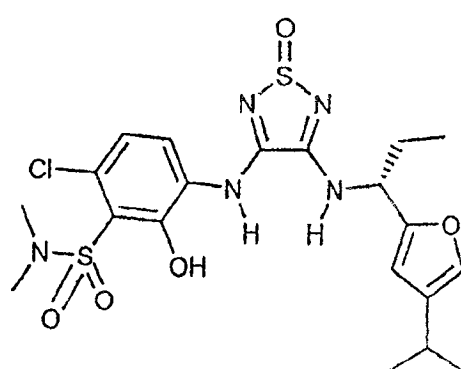
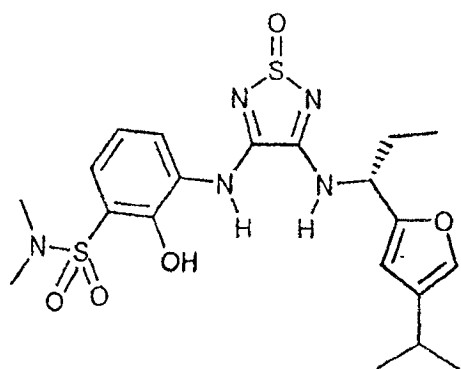
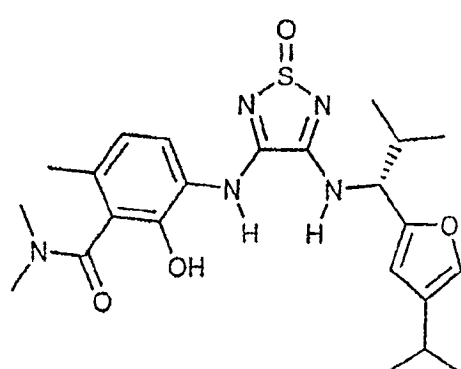
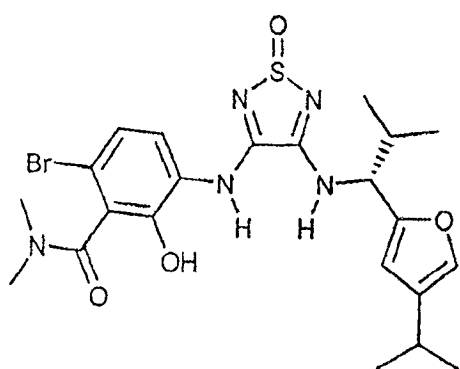
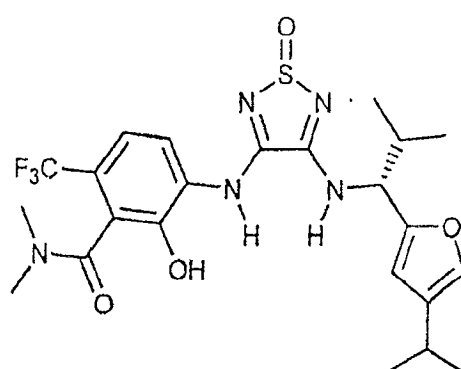
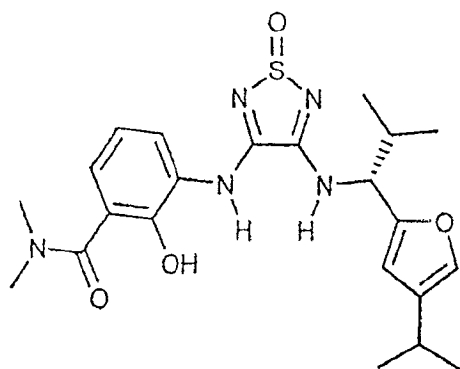
[0709]



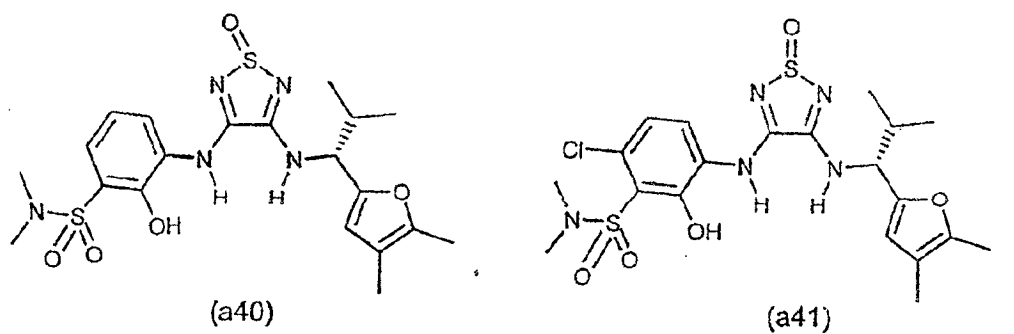
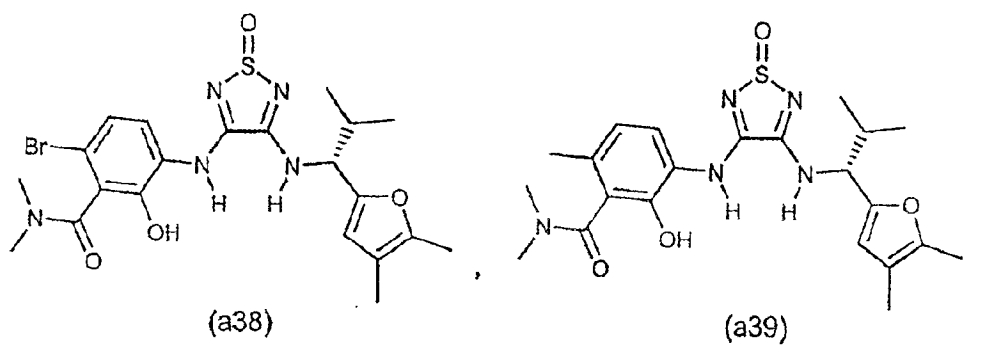
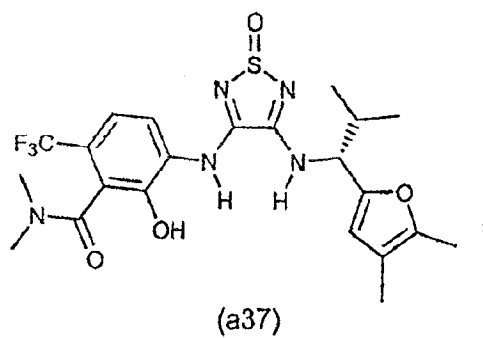
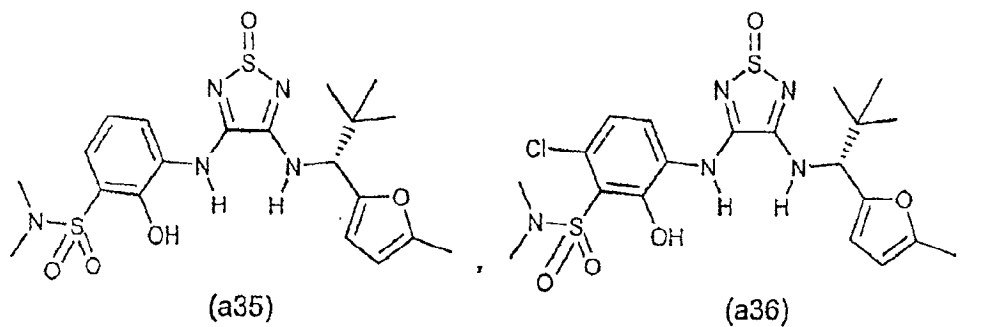
[0710]



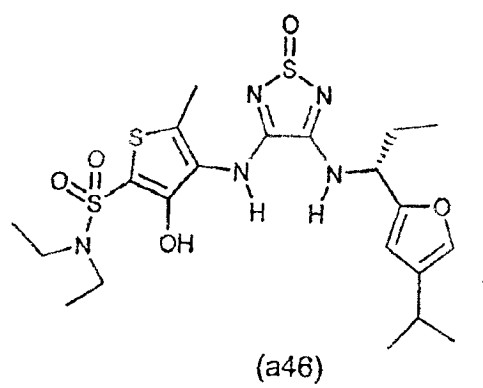
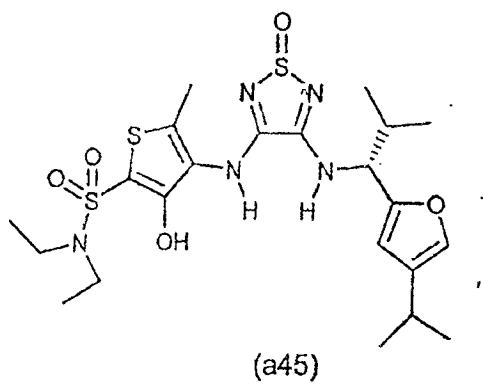
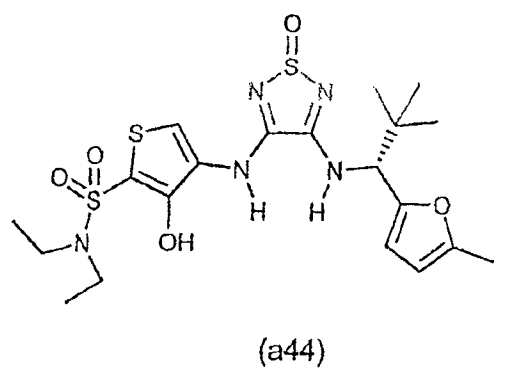
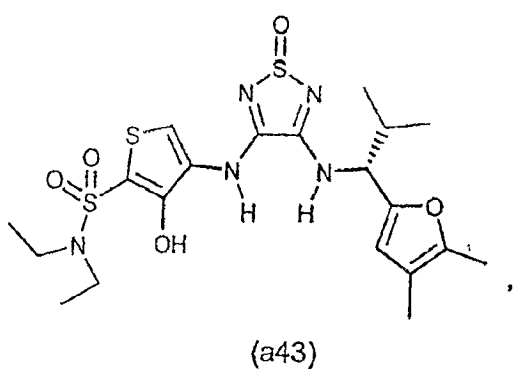
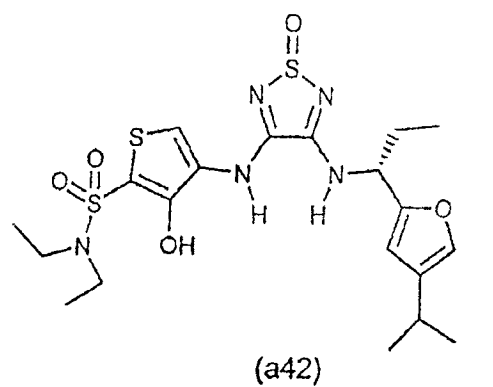
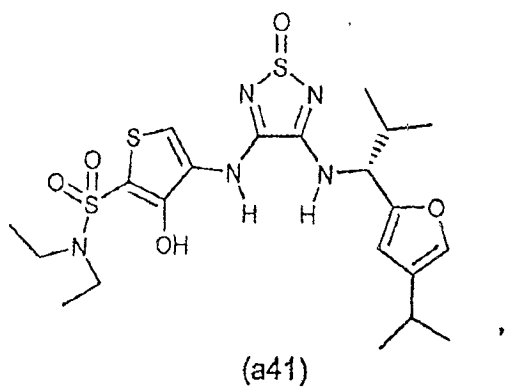
[0711]



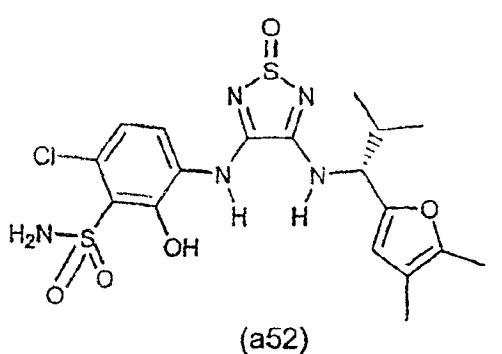
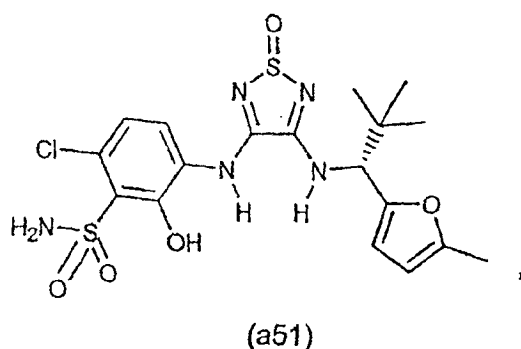
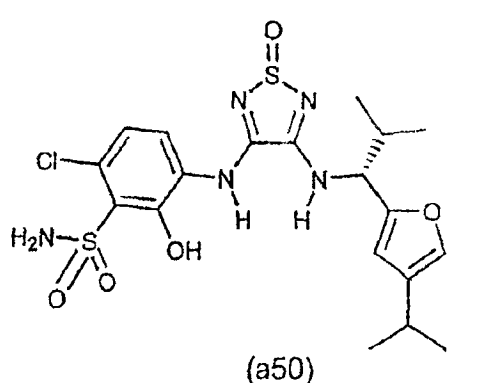
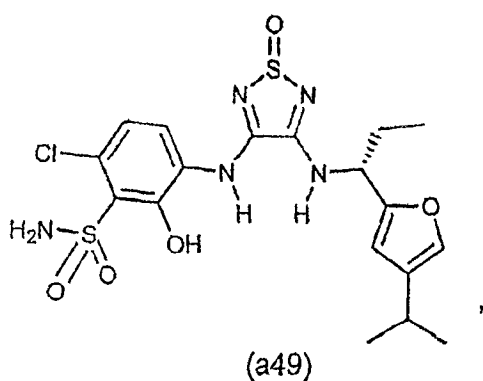
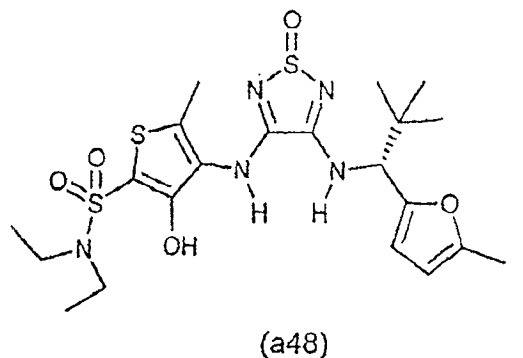
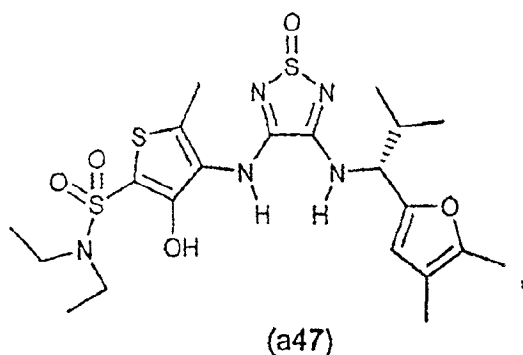
[0712]



[0713]



[0714]



[0715] 它们的药学上可接受的盐以及药学上可接受的溶剂化物。

[0716] 本发明某些化合物可能存在不同的立体异构型（例如对映异构体、非对映异构体和阻转异构体）。本发明包括所有这样的异构体的纯净形式和混合物形式，包括外消旋混合物。各种异构体可以通过常规方法制备。

[0717] 某些化合物为酸性化合物，例如含有羧基或酚羟基的化合物。这些化合物可以形成药学上可接受的盐。这样的盐的例子可包括钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、金盐和银盐。还包括与药学上可接受的胺形成的盐，例如氨、烷基胺、羟基烷基胺、N-甲基葡萄糖胺等。

[0718] 某些碱性化合物也可形成药学上可接受的盐，例如酸加成盐。例如吡啶氮原子可以与强酸形成盐，而具有碱性取代基例如氨基的化合物也可与弱酸形成盐。生成盐的合适酸的例子有盐酸、硫酸、磷酸、醋酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸以及本领域熟练技术人员熟知的其它无机酸和羧酸。按照常规方法使游离碱与足量的所需酸接触制备所述盐。将盐用合适的稀碱水溶液例如NaOH、碳酸钾、

氨水和碳酸氢钠的稀水溶液处理可以重新得到游离碱形式。游离碱形式与其盐形式在某些物理性质方有些不同,例如在极性溶剂中的溶解度,但是所述酸盐碱盐在用于本发明目的时与其游离碱形式在其它方面是等价的。

[0719] 所有这样的酸盐和碱盐都是药学上可接受的盐,属于本发明范围。在用于本发明目的时所有的酸盐和碱盐与相应化合物的游离形式是等价的。

[0720] 式 IA 化合物可能存在非溶剂化物和溶剂化物形式,包括水合物形式。通常用于本发明目的时,与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)的溶剂化物形式等价于非溶剂化物形式。

[0721] 本发明还包括本发明新化合物的前体药物。本文使用的术语“前体药物”是在体内快速转化(例如通过血液中水解)为以上结构式的母体化合物的化合物。以下文献对前体药物进行了详细阐述:T.Higuchi 和 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, A. C. S. 专题论文集系列, Vol. 14; Edward B. Roche 主编, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 两种文献均通过引用结合到本文。

[0722] 本发明还包括单独的本发明化合物纯净形式。

[0723] 为了用本发明化合物制备药用组合物, 药学上可接受的惰性载体可以为固体或液体。固体制剂包括散剂、片剂、分散粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。散剂和片剂可以包含约 5% 至约 95% 活性成分。合适的固体载体在本领域是已知的, 例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖或乳糖。片剂、散剂、扁囊剂和胶囊剂可以用作适合口服给药的固体制剂型。药学上可接受的载体例子以及制备各种组合物的方法可以参见 A. Gennaro (编辑), Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第 20 版, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.。

[0724] 液体制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。例如用于胃肠外注射的水溶液剂或水-丙二醇溶液剂, 或者加入甜味剂和遮光剂用作口服溶液剂、混悬剂和乳剂。液体制剂还可包括鼻内给药的溶液剂。

[0725] 适合吸入给药的气雾剂可以包括溶液剂和粉末形式的固体制剂, 它可以结合药学上可接受的载体, 例如惰性压缩气体如氮。

[0726] 还包括在临用前可转化为口服或胃肠外给药的液体制剂的固体制剂。这样的液体制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。

[0727] 本发明化合物还可透皮给药。透皮组合物可以采用乳膏、洗剂、气雾剂和/或乳剂形式, 可以包括在基质型或贮库型透皮贴剂中, 这种贴剂是用于此目的的本领域常规技术。

[0728] 优选口服给予本发明化合物。

[0729] 优选所述药用制剂为单位剂型。在这样的剂型中, 所述制剂分为包含适量活性成分(例如达到所需目的的有效量)的适当大小的单位剂量。

[0730] 在单位剂量的制剂中, 活性化合物的剂量可以根据具体的应用在以下范围调整: 约 0.01mg 至约 1000mg, 优选从约 0.01mg 至约 750mg, 更优选从约 0.01mg 至约 500mg, 最优选从约 0.01mg 至约 250mg。

[0731] 所使用的实际剂量可根据患者的需要以及所治疗疾病的严重程度而变化。根据本领域技术可以确定具体情况下的合适剂量。为了方便用药, 可以分割总剂量, 在一天内根据

需要分次用药。

[0732] 本发明化合物和 / 或其药学上可接受的盐的给予剂量和频率由临床医师在考虑诸如患者的年龄、身体状况和体形大小以及所治疗症状的严重程度等因素后判断调整。口服给药的典型推荐日剂量范围从约 0.04mg/ 天至约 4000mg/ 天, 分为 2-4 个分剂量。

[0733] 可以用作化疗药物 (抗肿瘤药) 的各类化合物包括 : 烷基化剂、抗代谢药、天然产品及其衍生物、激素和类固醇 (包括合成类似物) 以及合成物质。以下给出这些类型的化合物的例子。

[0734] 烷基化剂 (包括氮芥、氮丙啶衍生物、磺酸烷基酯、亚硝基脲和三氮烯) : 尿嘧啶氮芥、甲川氯、环磷酰胺 (Cytosan®)、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、双溴丙基哌嗪、三乙撑蜜胺、三胺硫磷、白消安、卡氮芥、罗氮芥、链脲霉素、达卡巴嗪和替莫唑胺。

[0735] 抗代谢药 (包括叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂) : 甲氨蝶呤、5- 氟尿嘧啶、5- 氟脱氧尿苷、阿糖胞苷、6- 巯基嘌呤、6- 巯鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁和吉西他滨。

[0736] 天然产品及其衍生物 (包括长春花属生物碱、抗癌性抗生物物质、酶类、淋巴因子和表鬼臼脂素) : 长春碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、更生霉素、柔红霉素、阿霉素、表柔比星、黄胆素、紫杉醇 (紫杉醇是市售的 Taxol®, 在以下 “抗微管药” 部分有更详细的介绍)、光辉霉素、脱氧考福霉素、丝裂霉素 -C、L- 天冬酰胺酶、干扰素 (尤其是 IFN- α)、依托泊苷和替尼泊苷。

[0737] 激素和类固醇 (包括合成类似物) : 17 α - 乙炔雌二醇、己烯雌酚、睾酮、泼尼松、氟羟甲睾酮、丙酸甲雄烷醇酮、睾内脂、醋酸甲地孕酮、他莫西芬、甲基强的松龙、甲基 - 睾酮、强的松龙、氟羟强的松龙、三对甲氧苯氯乙烯、羟孕酮、氨鲁米特、雌莫司汀、醋酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟他胺、托瑞米芬、诺雷德。

[0738] 合成物质 (包括无机络合物例如铂络合物) : 顺铂、卡铂、羟基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑和六甲蜜胺。

[0739] 安全有效给予上述化疗药物的方法是本领域众所周知的。此外, 标准文献介绍了它们的给药方法。例如 “Physicians' Desk Reference” (PDR), 例如 2002 年版 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA) 介绍了许多化疗药物的给药方法, 通过引用将文献公开的内容结合到本文。

[0740] 此处使用的抗微管药是通过影响微管形成和 / 或作用于扰细胞有丝分裂 (即具有抗有丝分裂作用) 的化合物。举例来讲, 这样的药物可以为微管稳定剂或干扰微管形成的药物。

[0741] 可用于本发明的抗微管药是本领域众所周知的, 包括但不限于别秋水仙碱 (allicolchicine) (NSC 406042)、Halichondrin B (NSC609395)、秋水仙碱 (NSC 757)、秋水仙碱衍生物 (例如 NSC 33410)、多拉司他汀 10 (NSC 376128)、美坦素 (NSC 153858)、根胆酸 (NSC332598)、紫杉醇 (Taxol®, NSC 125973)、Taxol® 衍生物 (例如衍生物 (例如 NSC 608832)、硫秋水仙碱 (thiocolchicine) (NSC 361792)、三苯甲基半胱氨酸 (NSC 83265)、硫酸长春碱 (NSC 49842)、硫酸长春新碱 (NSC 67574)、埃坡霉素 A、埃坡霉素和 discodermolide (参见 Service, (1996) Science, 274 :2009) 雌莫司汀、诺考达唑、MAP4 等。科学文献和专利文献也介绍了这样的药物例子, 参见例如 Bulinski (1997)

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

[0742] 特别优选的药物是具有紫杉样活性的化合物。包括但不限于紫杉醇和紫杉醇衍生物（紫杉醇样化合物）和类似物。紫杉醇及其衍生物可购实获得。另外，制备紫杉醇以及紫杉醇衍生物和类似物的方法在本领域众所周知（参见例如美国专利：5,569,729；5,565,478；5,530,020；5,527,924；5,508,447；5,489,589；5,488,116；5,484,809；5,478,854；5,478,736；5,475,120；5,468,769；5,461,169；5,440,057；5,422,364；5,411,984；5,405,972；5,296,506）。

[0743] 更具体地讲，本文使用的术语“紫杉醇”是指市售药物Taxol®（NSC 号码：125973）。Taxol®通过提高微管蛋白聚合为稳定的微管束而抑制真核细胞复制，所述微管束不能重构为用于有丝分裂的合适结构。在众多有用的化疗药物中，因为紫杉醇有效用于包括卵巢肿瘤和乳腺肿瘤的药物难治性肿瘤，所以被广泛关注（Hawkins(1992)Oncology, 6:17-23, Horwitz(1992)Trends Pharmacol. Sci. 13:134-146, Rowinsky(1990)J. Natl. Canc. Inst. 82:1247-1259）。

[0744] 其它抗微管药可以用本领域已知的许多分析方法中的一种评价，例如检测紫杉醇类似物的微管聚合活性的半自动分析法以及检测这些化合物阻止细胞有丝分裂的效能的细胞分析法（参见 Lopes(1997)Cancer Chemother. Pharmacol. 41:37-47）。

[0745] 通常，使细胞与化合物接触，确定细胞周期是否被中断（特别是通过对有丝分裂进程的抑制）确定受试化合物活性。这样的抑制作用可以通过破坏有丝分裂装置（例如破坏正常的纺锤体形成）介导。有丝分裂中断的细胞可以通过改变的形态表征（例如微管致密化、染色体数量增多等）。

[0746] 具有合理微管聚合活性的化合物可以在体外筛选。在优选的实施方案中，用培养的WR21细胞（用69-2wap-ras小鼠品系得到）检测增殖的抑制作用和/或变化的细胞形态（尤其是微管致密化）来筛选化合物。然后，有效的受试化合物的体内筛选可以在含WR21肿瘤细胞的裸小鼠上进行。此筛选方法的具体方案在Porter (1995)Lab. Anim. Sci., 45(2): 145-150 中介绍。

[0747] 对化合物所需活性筛选的其它方法是本领域众所周知的。通常，这样的分析方法涉及测定微管装配和/或拆卸的抑制作用。例如Gaskin等(1974)J. Molec. Biol, 89: 737-758介绍了微管装配的分析方法。美国专利5,569,720还提供具有紫杉醇样活性化合物的体外和体内分析方法。

[0748] 安全有效给予上述抗微管药的方法是本领域熟练技术人员所熟知的。此外，标准文献介绍了它们的给药方法。例如“Physicians' DeskReference”（PDR），例如1996年版Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA）介绍了许多化疗药物的给药方法，文献公开的内容通过引用结合到本文。

[0749] 式IA化合物以及化疗药物和/或放疗的用药剂量和频率由临床医师在考虑诸如患者的年龄、身体状况和体形大小以及所治疗疾病的严重程度等因素后判断调整。式IA化合物的剂量方案可以是分为2-4次（优选2次）口服10mg-2000mg/天（优选10-1000mg/天，更优选50-600mg/天）以阻止肿瘤生长。可以采用间歇疗法（例如每三周治疗一周，或

者每四周治疗三周)。

[0750] 化疗药物和 / 或放疗可以根据本领域众所周知的治疗方案给予。对本领域熟练技术人员显而易见的是化疗药物和 / 或放疗的给予方法可能根据所治疗的疾病以及化疗药物和 / 或放疗对该疾病的已知效果而变化。此外,根据熟练临床医师的知识,治疗方案(例如给药剂量和给药时间)可以根据所给予治疗药物(即抗肿瘤药或放射)对患者的效果以及所观察到的疾病对给予的治疗药物的反应而变化。

[0751] 在本发明方法中,式 IA 化合物与化疗药物和 / 或放疗同时或序贯给予。因此,例如化疗药物和式 IA 化合物、或放疗和式 IA 化合物不一定同时或基本同时给予。熟练的临床医师很容易判断同时或基本同时给予的优点。

[0752] 此外,通常式 IA 化合物和化疗药物不一定必须在同一药用组合物中给予,可能因为它们的不同的物理化学性质,必须通过不同的途径给药。例如可以口服给予式 IA 化合物以在血液达到并保持有效浓度,而化疗药物可以静脉注射给药。本领域熟练技术人员很容易确定有关给药模式以及用同一药用组合物(在可能的情况下)给药的合理性。最初给药可以根据本领域已知的方案进行,然后熟练临床医师可以基于所观察到的效果对剂量、给药模式和给药时间进行调整。

[0753] 对式 IA 化合物以及化疗药物和 / 或放疗的具体选择将取决于临床医师的诊断、他们对患者身体状况以及适当的治疗方案的判断。

[0754] 式 IA 化合物以及化疗药物和 / 或放疗可以同时(例如同时、基本同时或在同一治疗方案内)或序贯给予,这取决于增殖疾病的性质、患者的身体状况、实际选择的与式 IA 化合物结合(即单一治疗方案内的)给予的化疗药物和 / 或放疗。

[0755] 如果式 IA 化合物、化疗药物和 / 或放疗不是同时或基本同时给予,则给予式 IA 化合物、化疗药物和 / 或放疗的最初次序可能并不重要。由此,可以首先给予式 IA 化合物,然后给予化疗药物和 / 或放疗;或者可以首先给予化疗药物和 / 或放疗,然后给予式 IA 化合物。这种交替给药方法可以在单一治疗方案中重复。熟练临床医师在评估所治疗疾病以及患者身体状况后,很容易确定在治疗方案中的给药顺序、给予各种治疗药物的重复次数。

[0756] 例如可以首先给予化疗药物和 / 或放疗,尤其是为细胞毒素药物时,然后继续给予式 IA 化合物,确定有益时,接着给予化疗药物和 / 或放疗等等,直到完成治疗方案。

[0757] 因此,临床医师根据其经验和知识,可以在治疗过程中根据个体患者的需要,调整各个方案中给予的治疗组分(治疗药物——即式 IA 化合物、化疗药物或放疗)。

[0758] 临床医师在判断所给予剂量是否有效时,必须考虑患者的一般健康状况以及更确切的病征,例如疾病相关症状的缓解、肿瘤生长的抑制作用、肿瘤实际收缩率或转移抑制作用。肿瘤大小可以用标准方法测量,例如放射学研究,例如 CAT 或 MRI 扫描,可以连续测量以判断肿瘤生长是否被延迟,甚至逆转。疾病相关症状(例如疼痛)的缓解以及整个身体状况的改善也可辅助判断治疗效果。

[0759] 生物学实施例

[0760] 本发明化合物可用于治疗 CXCR1 趋化因子介导性病症和疾病。这种作用表现为抑制 IL-8 和 GRO- α 趋化因子的能力,由以下体外分析证实。

[0761] 受体结合分析:

[0762] CXCR1SPA 分析

[0763] 对于 96 孔板的各孔,用 CXCR1 分析缓冲液 (25mM HEPES, pH7.8, 2mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 125mM NaCl, 0.1% BSA) (Sigma) 制备 10 μg hCXCR1-CHO 过度表达膜 (Biosignal) 和 200 μg /孔 WGA-SPA 珠 (Amersham) 的 100 μl 反应混合物。0.4nM 配体 [^{125}I]-IL-8 (NEN) 母液用 CXCR1 分析缓冲液制备。20X 受试化合物母液用 DMSO (Sigma) 制备。6X IL-8 (R&D) 母液用 CXCR2 分析缓冲液制备。如下将以上溶液加入 96-孔分析板 (PerkinElmer): 10 μl 受试化合物或 DMSO、40 μl CXCR1 分析缓冲液或 IL-8 母液、100 μl 反应混合物、50 μl 配体母液 (最终 [配体] = 0.1nM)。在板振荡器上将分析板振荡 5min, 然后温育 8h, 然后用 Microbeta Trilux 计数器 (PerkinElmer) 检测 cpm/孔。确定全部结合 -NSB (250nM IL-8) 的抑制百分数得到 IC_{50} 值。

[0764] 其它 CXCR1 SPA 分析

[0765] 用 Biosignal Packard 的 CXCR1 表达膜的方案

[0766] 对于每 50 μl 反应物,用 CXCR1 分析缓冲液 (25mM HEPES, pH7.8, 0.1mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 100mM NaCl) (Sigma) 制备 0.25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 比活 0.05pmol/mg 的 hCXCR1-CHO 过度表达膜 (Biosignal Packard) 和 25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ WGA-SPA 珠 (Perkin Elmer Life Sciences) 的工作母液。此混合物在冰上温育 30min, 然后以 2500rpm 离心 5min。将所述珠和膜重新悬浮于 CXCR1 分析缓冲液至与原混合物相同的浓度。0.125nM 配体 [^{125}I]-IL-8 (Perkin Elmer Life Sciences) 母液用 CXCR1 分析缓冲液制备。受试化合物首先用 DMSO (Sigma) 半对数连续稀释, 然后用 CXCR1 分析缓冲液稀释 20 倍。如下将以上溶液加入 Corning NBS (非结合表面) 96-孔分析板: 20 μl 受试化合物或 5% DMSO (最终 [DMSO] = 2%), 20 μl 膜和 SPA 珠混合物 (最终 [膜] = 5 μg /反应物; 最终 [SPA 珠] = 500 μg /反应物), 10 μl 配体母液 (最终 [^{125}I -IL-8] = 0.025nM)。将分析板温育 4h, 然后用 Microbeta Trilux 计数器 (Perkin Elmer Life Sciences) 检测 cpm/孔。用 GraphPad Prism 进行非线性回归分析确定 IC_{50} 值。

[0767] 其它 CXCR1 SPA 分析

[0768] 用 Euroscreen 的 CXCR1 表达膜的方案

[0769] 对于每 50 μl 反应物,用 CXCR1 分析缓冲液 (25mM HEPES, pH7.8, 2.0mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 125mM NaCl) (Sigma) 制备 0.025 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 比活 3.47pmol/mg 的 hCXCR1-CHO 过度表达膜 (Euroscreen) 和 5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ WGA-SPA 珠 (Perkin Elmer Life Sciences) 的工作母液。此混合物在冰上温育 5min。0.125nM 配体 [^{125}I]-IL-8 (Perkin Elmer Life Sciences) 母液用 CXCR1 分析缓冲液制备。受试化合物首先用 DMSO (Sigma) 半对数连续稀释, 然后用 CXCR1 分析缓冲液稀释 13.3 倍。如下将以上溶液加入 Corning NBS (非结合表面) 96-孔分析板: 20 μl 受试化合物或 7.5% DMSO (最终 [DMSO] = 3%), 20 μl 膜和 SPA 珠混合物 (最终 [膜] = 0.5 μg /反应物; 最终 [SPA 珠] = 100 μg /反应物), 10 μl 配体母液 (最终 [^{125}I -IL-8] = 0.025nM)。将分析板温育 4h, 然后用 Microbeta Trilux 计数器 (Perkin Elmer Life Sciences) 检测 cpm/孔。用 GraphPad Prism 进行非线性回归分析确定 IC_{50} 值。

[0770] 对于 CXCR1 分析, 本发明化合物 $\text{IC}_{50} < 20 \mu\text{M}$ 。最优化的化合物 (a1)-(a21) 的 K_i 为 4nM-3000nM。实施例 56 的化合物 (即 (a9)) 的 K_i 为 4nM, 实施例 201.1 的化合物 (即 (a20)) 的 K_i 为 123nM, 实施例 201.9 的化合物 (即 (a21)) 的 K_i 为 50nM。

[0771] CXCR2 SPA 分析

[0772] 对于 96 孔板的各孔,用 CXCR2 分析缓冲液 (25mM HEPES, pH7.4, 2mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2) 制备 $4\mu\text{g}/\text{孔}$ hCXCR2-CHO 过度表达膜 (Biosignal) 和 $200\mu\text{g}/\text{孔}$ WGA-SPA 珠 (Amersham) 的 $100\mu\text{l}$ 反应混合物。0.4nM 配体 [^{125}I]-IL-8(NEN) 母液用 CXCR2 分析缓冲液制备。20X 受试化合物母液用 DMSO(Sigma) 制备。6XGRO- α (R&D) 母液用 CXCR2 分析缓冲液制备。如下将以上溶液加入 96-孔分析板 (PerkinElmer 或 Corning): $10\mu\text{l}$ 受试化合物或 DMSO、 $40\mu\text{l}$ CXCR2 分析缓冲液或 GRO- α 母液、 $100\mu\text{l}$ 反应混合物、 $50\mu\text{l}$ 配体母液 (最终 [配体] = 0.1nM)。制备 40X 受试化合物的 DMSO 母液时,使用以上方案,但是使用 $5\mu\text{l}$ 受试化合物或 DMSO 和 $45\mu\text{l}$ CXCR2 分析缓冲液。在板振荡器上将分析板振荡 5min,然后温育 2-8h,然后用 Microbeta Trilux 计数器 (PerkinElmer) 检测 cpm/孔。确定全部结合数减非特异性结合数 (250nM Gro- α 或 $50\mu\text{M}$ 拮抗剂) 的抑制百分数,计算 IC_{50} 值。本发明化合物的 $\text{IC}_{50} < 5\mu\text{M}$ 。

[0773] 其它 CXCR 2SP A 分析**[0774] 用 CXCR2 $50\mu\text{l}$ 的分析方案**

[0775] 对于每 $50\mu\text{l}$ 反应物,用 CXCR2 分析缓冲液 (25mM HEPES, pH7.4, 2.0mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2) (Sigma) 制备 $0.031\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 比活 0.4pmol/mg 的 hCXCR2-CHO 过度表达膜 (Biosignal Packard) 和 $2.5\mu\text{g}/\mu\text{l}$ WGA-SPA 珠 (Perkin Elmer Life Sciences) 的工作母液。此混合物在冰上温育 5min。0.50nM 配体 [^{125}I]-IL-8(Perkin Elmer Life Sciences) 母液用 CXCR2 分析缓冲液制备。受试化合物首先用 DMSO(Sigma) 半对数连续稀释,然后用 CXCR2 分析缓冲液稀释 133 倍。如下将以上溶液加入 Corning NBS (非结合表面) 96-孔分析板: $20\mu\text{l}$ 受试化合物或 7.5% DMSO (最终 [DMSO] = 3%)、 $20\mu\text{l}$ 膜和 SPA 珠混合物 (最终 [膜] = $0.625\mu\text{g}/\text{反应物}$; 最终 [SPA 珠] = $100\mu\text{g}/\text{反应物}$), $10\mu\text{l}$ 配体母液 (最终 [^{125}I -IL-8] = 0.10nM)。将分析板温育 2h,然后用 Microbeta Trilux 计数器 (Perkin Elmer Life Sciences) 检测 cpm/孔。用 GraphPad Prism 进行非线性回归分析确定 IC_{50} 值。

[0776] 其它 CXCR2 SPA 分析**[0777] 用 CXCR2 $200\mu\text{l}$ 的分析方案**

[0778] 对于每 $200\mu\text{l}$ 反应物,用 CXCR2 分析缓冲液 (25mM HEPES, pH 7.4, 2.0mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2) (Sigma) 制备 $0.02\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 比活 0.6pmol/mg 的 hCXCR2-CHO 过度表达膜 (Biosignal Packard) 和 $2\mu\text{g}/\mu\text{l}$ WGA-SPA 珠 (Perkin Elmer Life Sciences) 的工作母液。此混合物在冰上温育 5min。0.40nM 配体 [^{125}I]-IL-8(Perkin Elmer Life Sciences) 母液用 CXCR2 分析缓冲液制备。受试化合物首先用 DMSO(Sigma) 半对数连续稀释,然后用 CXCR2 分析缓冲液稀释 20 倍。如下将以上溶液加入 Corning NBS (非结合表面) 96-孔分析板: $50\mu\text{l}$ 受试化合物或 10% DMSO (最终 [DMSO] = 2.5%)、 $100\mu\text{l}$ 膜和 SPA 珠混合物 (最终 [膜] = $2\mu\text{g}/\text{反应物}$; 最终 [SPA 珠] = $200\mu\text{g}/\text{反应物}$), $50\mu\text{l}$ 配体母液 (最终 [^{125}I -IL-8] = 0.10nM)。将分析板温育 2h,然后用 Microbeta Trilux 计数器 (Perkin Elmer Life Sciences) 检测 cpm/孔。用 GraphPad Prism 进行非线性回归分析确定 IC_{50} 值。

[0779] 对于 CXCR2 分析,最优选的化合物 (a1)-(a21) 的 K_i 为 2nM-36nM。实施例 56 的化合物 (即 (a9)) 的 K_i 为 7nM,实施例 201.1 的化合物 (即 (a20)) 的 K_i 为 3.5nM,实施例 201.9 的化合物 (即 (a21)) 的 K_i 为 2.7nM。

[0780] 钙荧光分析 (FLIPR)

[0781] 将 hCXCR2 和 G α i/q 稳定转染的 HEK 293 细胞以 10,000 细胞 / 孔接种到多聚-D-赖氨酸黑色 / 透明板 (Becton Dickinson), 在 5% CO₂、37°C 下温育 48h。然后将培养物用 4mM fluo-4, AM (Molecular Probes) 在 Dye Loading Buffer (1% FBS, HBSS w. Ca & Mg, 20mM HEPES (Cellgro), 2.5mM Probenicid (Sigma)) 中温育 1h。将培养物用洗涤缓冲液 (HBSS w. Ca, & Mg, 20mM HEPES, Probenicid (2.5mM)) 洗涤 3 次, 然后加入 100 μ l 孔洗涤缓冲液。

[0782] 在温育时, 各种化合物制备为 0.4% DMSO (Sigma) 和洗涤缓冲液的 4X 母液, 加入到它们各自的第一加料板孔中。IL-8 或 GRO- α (R&D Systems) 4X 浓缩液在洗涤缓冲液 + 0.1% BSA 中制备, 将其加入它们各自的第二加料板孔中。

[0783] 将培养板和两块加料板放入 FLIPR 成像系统检查钙荧光在加入化合物后以及加入配体后的变化。简要地讲, 将 50 μ l 化合物溶液或 DMSO 溶液加入相应的孔中, 用 FLIPR 检测钙荧光变化 1min。在仪器内温育 3min 后, 然后加入 50 μ l 配体, 用 FLIPR 仪器内检测钙荧光变化 1min。确定各刺激曲线下的面积, 所得值用于确定化合物 (激动剂) 的刺激百分数以及对配体的总钙反应 (0.3nM IL-8 或 GRO- α) 的抑制百分数, 得到受试化合物的 IC₅₀ 值。

[0784] 293-CXCR2 的趋化分析

[0785] 用 293-CXCR2 细胞 (过度表达人 CXCR2 的 HEK-293 细胞) 的 Fluoriblok 小室 (insert) (Falcon) 进行趋化分析。此处使用的标准方案如下:

[0786] 1. 在 37°C 用胶原 IV (2 μ g/ml) 包被小室 2h。

[0787] 2. 除去所述胶原, 让小室风干过夜。

[0788] 3. 用 10 μ M 钙黄绿素 AM (Molecular Probes) 标记细胞 2h。标记在含 2% FBS 的完全培养基中完成。

[0789] 4. 在基本培养基 (0.1% BSA) 中制备化合物的稀释物, 放置到所述小室内, 所述小室位于 24 孔板的孔内。在所述孔中有含 0.25nM IL-8 的基本培养基。洗涤细胞, 重新悬浮于基本培养基, 以 50,000 细胞 / 小室加入小室。

[0790] 5. 将板温育 2h, 取出小室, 放入新的 24 孔。

[0791] 在激发 = 485nm 和发射 = 530nm 检测荧光。

[0792] 细胞毒性分析

[0793] 用 293-CXCR2 细胞进行 CXCR2 化合物的细胞毒性分析。测试多个浓度的化合物得到在高浓度时的毒性, 以确定它们是否可以在结合分析以及基于细胞的分析中进一步评价。

[0794] 方案如下:

[0795] 1. 将 293-CXCR2 细胞以 5000 细胞 / 孔浓度接种到完全培养基过夜。

[0796] 2. 用基本培养基 w/0.1% BSA 制备化合物的稀释物。倾出完全培养基, 加入化合物的稀释物。将板温育 4、24 和 48h。用 10 μ M 钙黄绿素 AM 标记细胞 15min 以检测细胞存活率。检测方法同上。

[0797] 软琼脂分析

[0798] 将 10,000 SKMEL-5 细胞 / 孔加入 1.2% 琼脂与含不同稀释度化合物的完全培养基

的混合物。琼脂的终浓度为 0.6%。在 21 天后,将存活细胞群用 MTT 溶液 (1mg/ml PBS 溶液) 染色。然后将板扫描检测群落数量和大小。对照整个区域对化合物浓度确定 IC_{50} 值。

[0799] 制备 CCR7 膜

[0800] 按照以前介绍的方法制备 Ba/F3-CCR7 膜 (Hipkin 等, J. Biol. Chem., 272, 1997, 13869-76)。离心沉淀出细胞,在冰冷却下于均化缓冲液 (10mM Tris-HCl, 5mM EDTA, 3mM EGTA, pH 7.6) 和 1μ MPMSF 中温育 30min。然后用 Dounce 均化器溶解细胞,均化器采用 RZR3 型 polytron 搅拌匀浆器 (Cafamo, Wiaraton, Ont.), 以 900RPM stroke 12 次。以 500Xg 离心 5min 除去完整的细胞和细胞核。以 100,000Xg 离心 30min 沉淀出上清液的细胞膜。然后将所述膜重新悬浮于 glygly 缓冲液 (20mM 双甘氨酸、1mM $MgCl_2$ 、250mM 蔗糖, pH 7.2), 等分, 快速冷冻, 在 $-80^{\circ}C$ 贮存。

[0801] CCR7 $^{[35S]}$ GTP γ S 交换分析

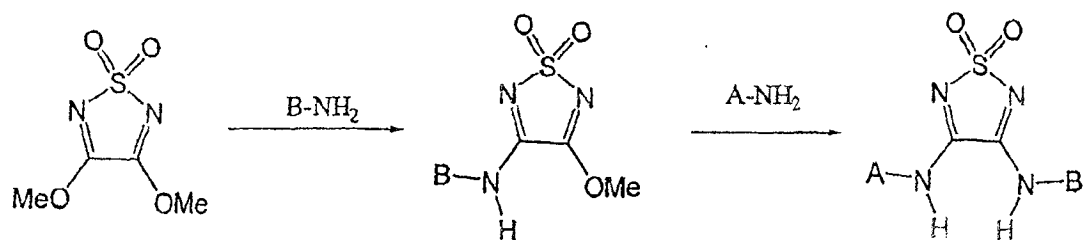
[0802] 按照以前介绍的方法,用闪烁接近分析 (SPA) 测量鸟苷 5'- $[\gamma-^{35}S]$ 三磷酸 (^{35}S GTP γ S, 三乙铵盐; 比活 = 1250Ci/mmol; NEN Boston, MA) 的交换 (Cox 等, Mol. Pharmacol., 59, 2001, 707-15)。对于每个分析点,用含 200 μ g 麦胚凝集素包被的 SPA 珠 (WGA-SPA; Amersham, Arlington Heights, IL) 的 SPA 结合缓冲液 (50mM HEPES, 10mM $MgCl_2$, 1mM EDTA, 100mM NaCl, 0.1% BSA, pH 7.6) 将 2 μ g 膜在室温预温育 30min。将所述珠和膜转移到 96-孔 Isoplate (Wallac, Gaithersburg, MD), 在 2nM MIP-3 β 和 / 或化合物存在或不存在下,用 10 μ M 鸟苷 5'-二磷酸 (GDP) 在室温温育 60min。在加入 0.1nM ^{35}S GTP γ S 后继续温育 60min。用 1450MicrobetaTrilux 计数器 (Wallac, Gaithersburg, MD) 测量结合膜的 ^{35}S GTP γ S。

[0803] 本发明化合物的 $EC_{50} < 10\mu$ M。实施例 2065 的化合物的 EC_{50} 为 13nM, 实施例 2066 的化合物的 EC_{50} 为 16nM, 实施例 2105 的化合物的 EC_{50} 为 3nM, 实施例 2106 的化合物的 EC_{50} 为 12nM。

[0804] 式 IA 化合物可以按照本领域熟练技术人员已知的方法、以下反应流程以及下述制备方法和实施例制备。

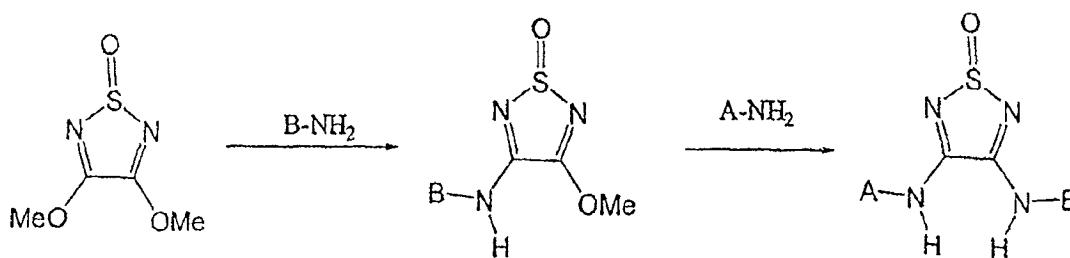
[0805] 一种制备式 IA 化合物常规方法如下:

[0806]



[0807] 如下制备本发明化合物:使胺 (A-NH₂ 或 B-NH₂) 与二甲氧基噻二唑二氧化物缩合得到单甲氧基-噻二唑二氧化物中间体,随后将此中间体与市售或制备的胺 (A-NH₂ 或 B-NH₂) 缩合得到所需趋化因子拮抗剂。

[0808]

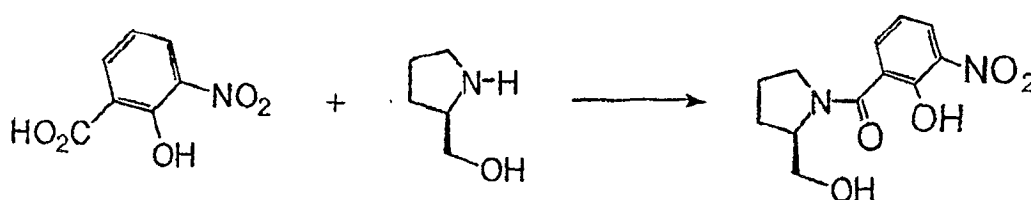


[0809] 开始用二甲氧基噻二唑氧化物类似地制备噻二唑氧化物。用胺 $A-NH_2$ 或 $B-NH_2$ 按照以上说明连续缩合得到所需拮抗剂。

[0810] 本发明通过以下制备方法和实施例说明,这些制备方法和实施例不应该解释为对本发明范围的限制。其它机械途径和类似结构对本领域熟练技术人员而言是显而易见的。

[0811] 制备实施例 1

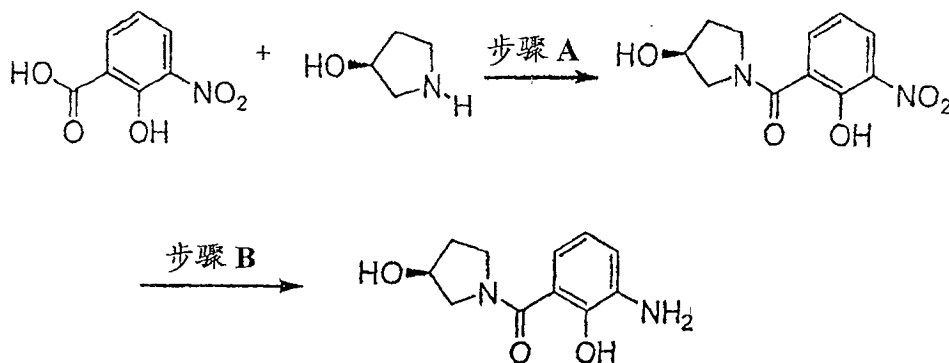
[0812]



[0813] 将 3-硝基水杨酸 (500mg, 2.7mmol)、DCC (563mg) 和乙酸乙酯 (10mL) 混合并搅拌 10min。加入 (R)-(-)-2-吡咯烷甲醇 (0.27mL), 将所得悬浮液在室温搅拌过夜。滤出固体, 滤液用 1N NaOH 洗涤。将水相酸化, 用 EtOAc 萃取。所得有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。用制备型板色谱提纯残余物 (硅胶, 含饱和 AcOH 的 5% MeOH/ CH_2Cl_2) 得到产物 (338mg, 46%, $MH^+ = 267$)。

[0814] 制备实施例 2

[0815]



[0816] 步骤 A

[0817] 将 3-硝基水杨酸 (9.2g)、六氟磷酸溴化三吡咯烷基磷鎓 (PyBroP, 23g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA, 26mL) 在无水 CH_2Cl_2 (125mL) 中混合, 在 25°C 搅拌 30min。在 25min 内加入 (R)-(+)-3-吡咯烷醇 (8.7g) 的 CH_2Cl_2 (25mL) 溶液, 将所得悬浮液在室温搅拌过夜。混合物用 1M NaOH(aq) 萃取, 丢弃有机相。水相用 1M HCl(aq) 酸化, 用 EtOAc 萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得粗产物 (7g), 直接使用无需再提纯。

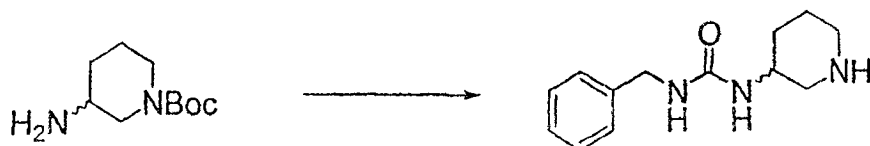
[0818] 步骤 B

[0819] 将以上步骤 A 的粗产物与含 10% Pd/C (0.7g) 的 MeOH (100mL) 一起在氢气氛下搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 真空浓缩滤液, 柱色谱 (硅胶, 含饱和 NH_4OH 的 10%)

MeOH/CH₂Cl₂) 提纯所得残余物得到产物 (2.5g, 41%, MH⁺ = 223)。

[0820] 制备实施例 2.1

[0821]



[0822] 溶于CH₂Cl₂ (10mL) 的N-BOC-3-(氨基)哌啶 (0.5g) 中加入异氰酸苄基酯 (3mmol)。在搅拌 2h 后, 加入胺清除树脂 (1.9mmol), 搅拌混合物过夜, 过滤, 树脂再用二氯甲烷和甲醇洗涤, 真空浓缩有机物。搅拌粗产物的 4N HCl/二噁烷 (40mL) 溶液 2.5h, 然后真空浓缩得到标题化合物 (41%, MH⁺ = 369)。

[0823] 制备实施例 2.2-2.6

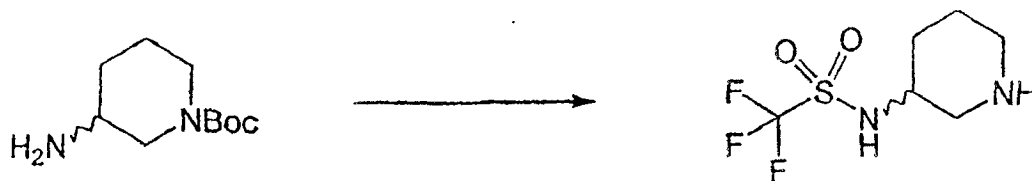
[0824] 按照制备实施例 2.1 的方法, 但是使用下表指出的异氰酸酯 (或氯甲酸酯), 得到胺, 直接使用无需再提纯。

[0825]

Prep ¹ Ex.	胺	异氰酸酯	胺
2.2			
2.3			
2.4			
2.5			
2.6			

[0826] 制备实施例 2.7

[0827]

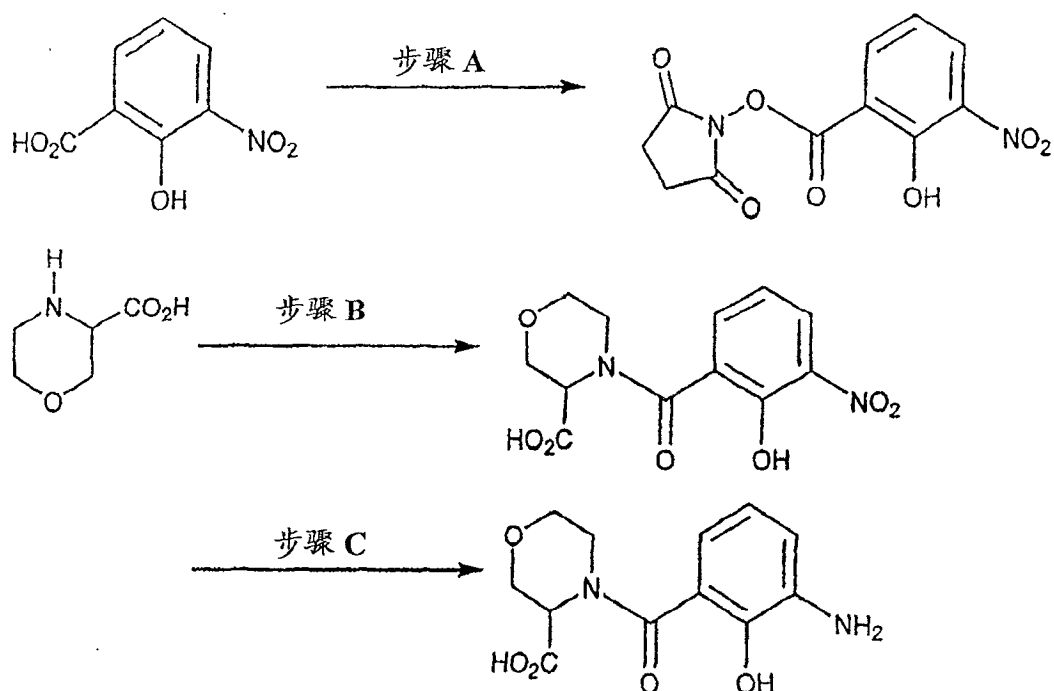


[0828] 溶于CH₂Cl₂ (30mL) 的N-BOC-3-(氨基)哌啶 (5mmol) 中加入三氟甲磺酸酐

(5mmol), 搅拌混合物过夜。真空浓缩混合物, 用 CH_2Cl_2 (10mL) 稀释, 用三氟乙酸 (10mL) 处理。在搅拌 2h 后, 真空浓缩混合物得到标题化合物 (43%, $\text{MH}^+ = 233.1$)。

[0829] 制备实施例 2.8

[0830]



[0831] 步骤 A

[0832] 将 3-硝基水杨酸 (5mmol) 和 N-羟基丁二酰亚胺 (5mmol) 加入 2% DMF/ CH_2Cl_2 溶液, 然后加入 DCC (5mmol)。在搅拌 2h 后, 过滤混合物, 真空浓缩, 残余物直接用于步骤 B。

[0833] 步骤 B

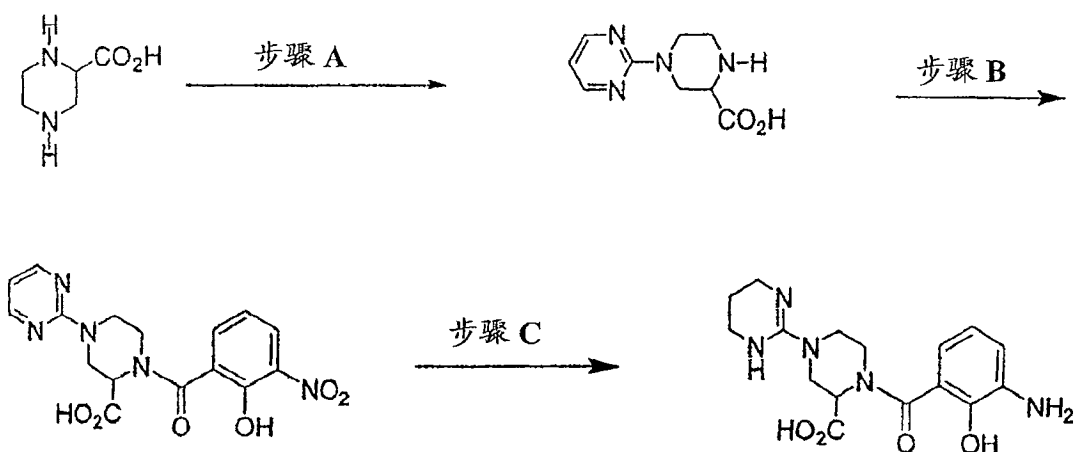
[0834] 将以上步骤 A 的产物悬浮于 DMF, 向其加入吗啉-2-甲酸 HCl (5mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL)/DMF (5mL) 溶液和二异丙基乙胺 (10mmol)。搅拌混合物过夜, 过滤, 用 1N NaOH (50mL) 碱化, 用 CH_2Cl_2 洗涤, 用 5N HCl 酸化, 用 EtOAc 萃取。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩得到所需化合物, 在步骤 C 中直接使用 ($\text{MH}^+ = 296$)。

[0835] 步骤 C

[0836] 按照制备实施例 2 步骤 B 的类似方法, 但是使用以上步骤 B 的产物获得标题化合物 (23%, $\text{MH}^+ = 267$)。

[0837] 制备实施例 2.9

[0838]



[0839] 步骤 A

[0840] 将 2-哌嗪甲酸和 2-氯-1,3-嘧啶与三乙胺和 MeOH 一起搅拌。在回流下搅拌过夜后,过滤混合物,真空浓缩得到所需化合物,在步骤 B 中直接使用 ($MH^+ = 209$)。

[0841] 步骤 B

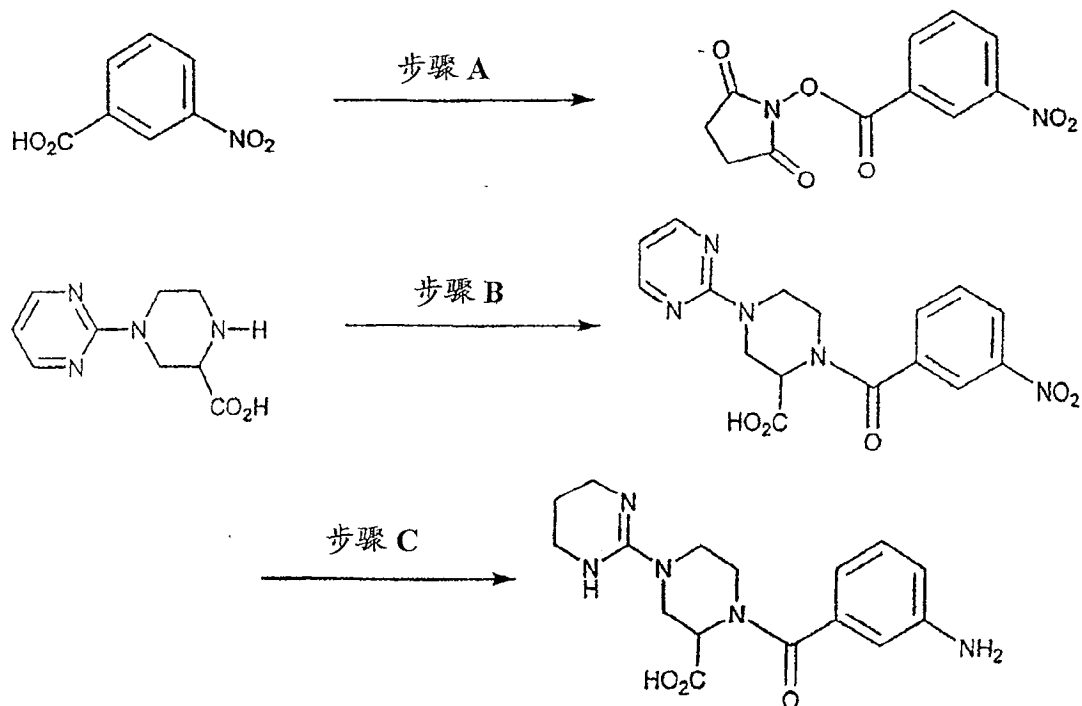
[0842] 按照制备实施例 2.8 步骤 B 的类似方法,但是使用以上制备实施例 2.9 步骤 A 的产物获得所需化合物 (41%, $MH^+ = 374$)。

[0843] 步骤 C

[0844] 按照实施例 2 步骤 B 的类似方法制备,但是使用以上步骤 B 的产物获得所需化合物 (99%, $MH^+ = 344$)。

[0845] 制备实施例 2.10

[0846]



[0847] 步骤 A

[0848] 按照制备实施例 2.8 步骤 A 的类似方法,但是使用 3-硝基苯甲酸获得所需化合物,在步骤 B 中直接使用。

[0849] 步骤 B

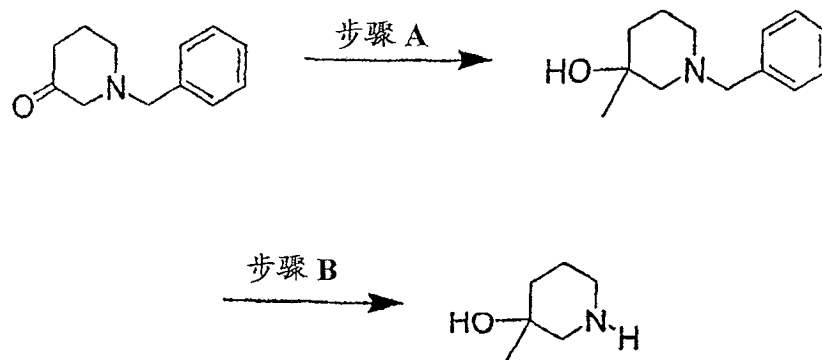
[0850] 按照制备实施例 2.8 步骤 B 的类似方法,但是使用制备实施例 2.9 步骤 A 和制备实施例 2.10 步骤 A 的产物获得所需化合物 (86%)。

[0851] 步骤 C

[0852] 按照制备实施例 2 步骤 B 的类似方法,但是使用以上步骤 B 的产物获得所需化合物 (67%, $MH^+ = 331$)。

[0853] 制备实施例 2.11

[0854]



[0855] 步骤 A

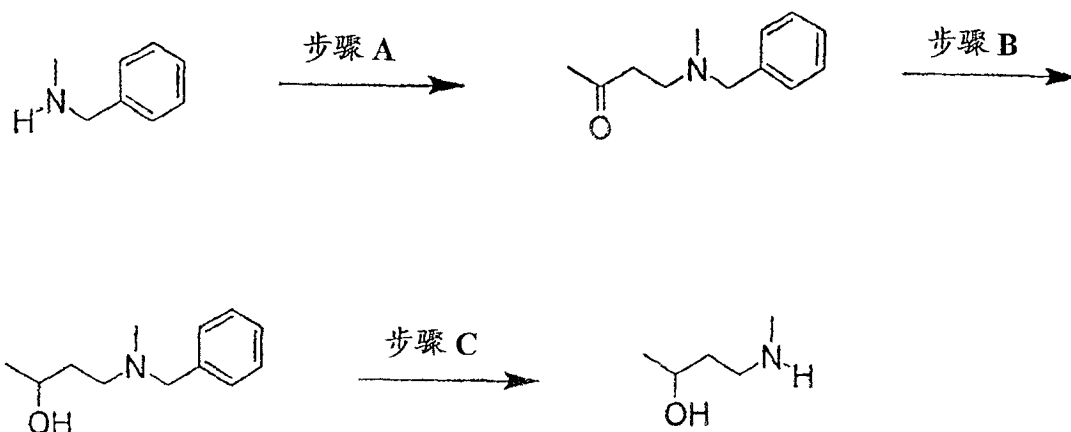
[0856] 将 N-苄基哌啶酮 (2g, HCl 盐, 水合物) 与 THF (20mL) 一起搅拌, 浓缩至干, 放置在高真空中。残余物用 THF (20mL) 稀释, 用注射器加入甲基锂 (2.5eq 1.6NEt₂O 溶液)。在搅拌 3h 后, 真空浓缩混合物, 用水稀释, 用二氯甲烷萃取, 用硫酸钠干燥。过滤并真空浓缩得到所需产物 (50%, $MH^+ = 205$)。

[0857] 步骤 B

[0858] 按照制备实施例 2 步骤 B 的类似方法,但是使用以上步骤 A 的产物获得标题化合物 (95%, $MH^+ = 118$)。

[0859] 制备实施例 2.12

[0860]



[0861] 步骤 A

[0862] 溶于丙酮 (50mL) 的 N-苄基-N-甲基胺 (20mmol) 中加入浓 HCl (20mmol)、多聚甲醛 (30mmol) 和 2-丙醇 (2mL)。在回流下搅拌过夜后, 真空浓缩混合物, 用水稀释, 碱化至 pH 14, 用乙醚萃取。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩得到所需产物 (98%), 在步骤 B 中直接使用。

[0863] 步骤 B

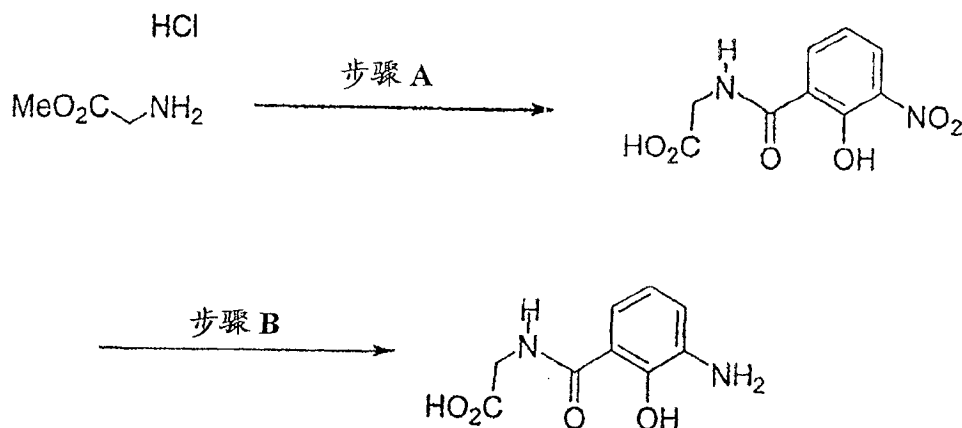
[0864] 将以上步骤 A 的产物 (500mg) 溶于 MeOH(20mL), 向其加入 NaBH₄(50mg)。在搅拌 10min 后, 真空浓缩溶液得到所需化合物, 在步骤 C 中直接使用无需再提纯。

[0865] 步骤 C

[0866] 以上步骤B的产物用MeOH(20mL)稀释,向其加入AcOH(0.1mL),催化量Pd/C(10%),将混合物在氢气氛(气罐)下搅拌过夜。过滤混合物,加入4N HCl/二噁烷(1mL),真空浓缩混合物得到所需化合物,直接使用无需再提纯。

[0867] 制备实施例 2.13

[0868]



[0869] 步骤 A

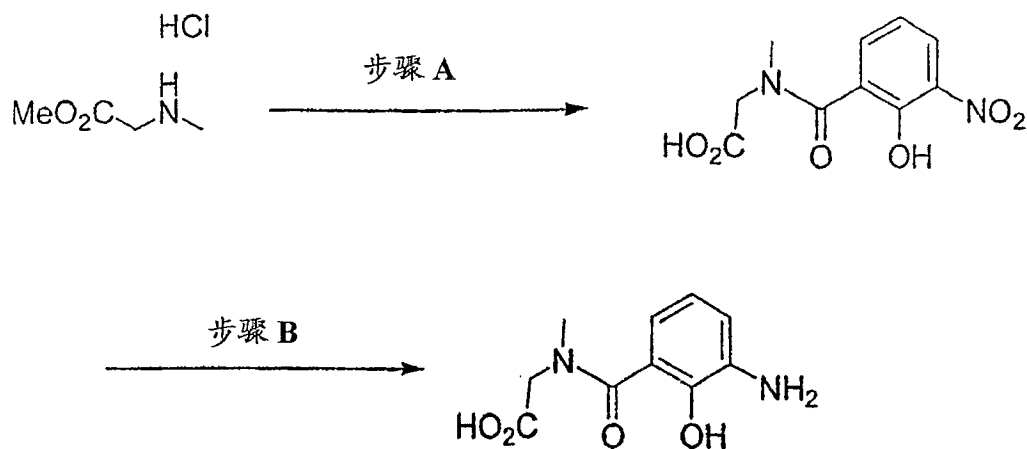
[0870] 按照实施例 2 步骤 A 的类似方法制备,但是使用甘氨酸甲酯获得所需酯。将混合物倾入 200mL 1N NaOH,然后用二氯甲烷萃取。将 pH 调节至 1,加入 NaCl 直到饱和。在几小时后,滤出所得沉淀,用冷水洗涤得到所需产物 (42%)。

[0871] 步骤 B

[0872] 按照制备实施例 2 步骤 B 的类似方法,但是使用以上步骤 A 的产物获得标题化合物 (95%)。

[0873] 制备实施例 2.14

[0874]



[0875] 步骤 A

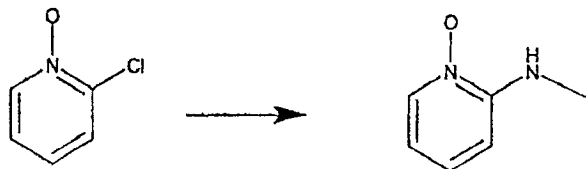
[0876] 按照制备实施例 2.13 步骤 A 的类似方法,但是使用 N-甲基甘氨酸甲酯获得所需产物 (18%)。

[0877] 步骤 B

[0878] 按照制备实施例 2 步骤 B 的类似方法,但是使用以上步骤 A 的产物获得标题化合物 (95%, $MH^+ = 225$)。

[0879] 制备实施例 2. 16

[0880]

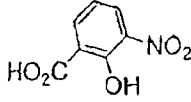
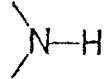
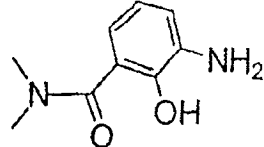
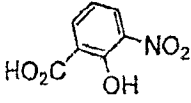
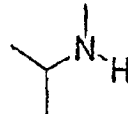
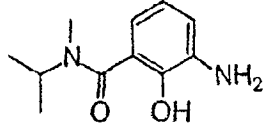
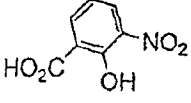
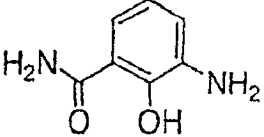
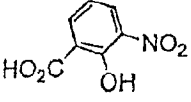
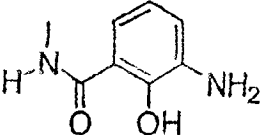


[0881] 将以上 n-氧化物 (2g) 与 H_2NMe/H_2O ($15cm^3$) 混合,加热至 $140^\circ C$ 过夜。加入碳酸钾 (1.3g),真空浓缩混合物。用 EtOH 萃取,真空浓缩滤液得到 1.56g 粗制胺 ($MH^+ = 125$)。

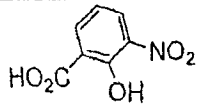
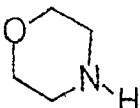
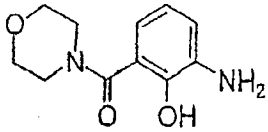
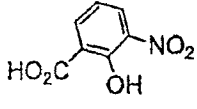
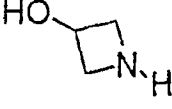
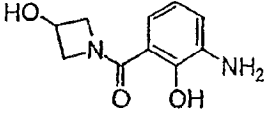
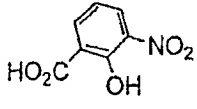
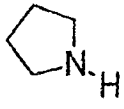
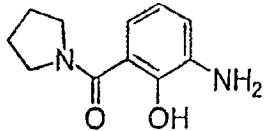
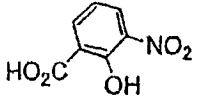
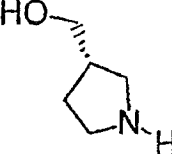
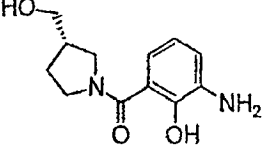
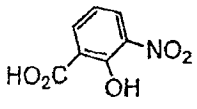
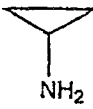
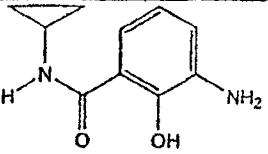
[0882] 制备实施例 3-10. 50

[0883] 按照制备实施例 1-2 的方法,但是使用下表所列的羧酸、胺和偶合剂 [DCC (制备实施例 1) 或 PyBrop (制备实施例 2)],获得指出的酰胺产物,直接使用无需再提纯。

[0884]

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

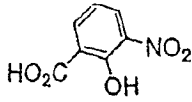
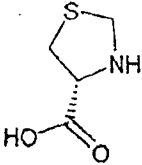
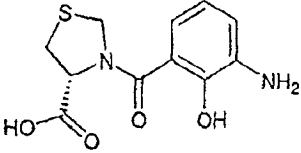
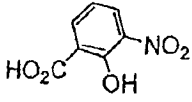
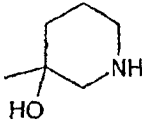
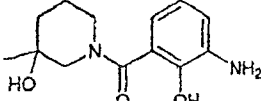
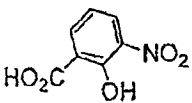
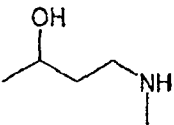
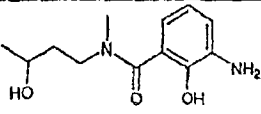
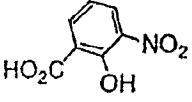
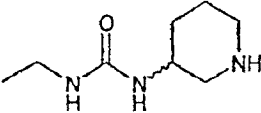
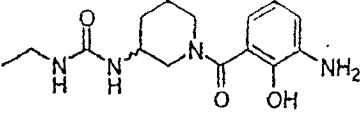
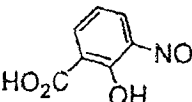
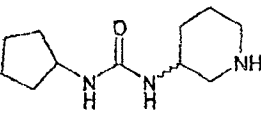
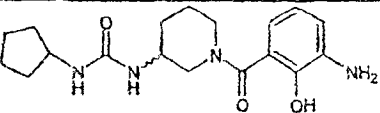
[0885]

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

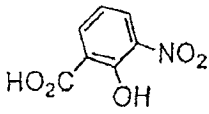
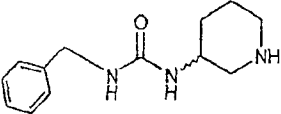
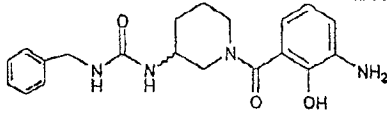
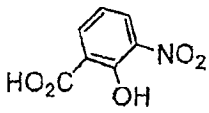
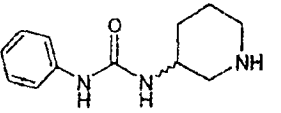
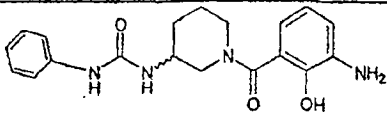
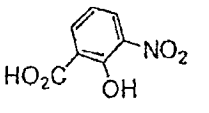
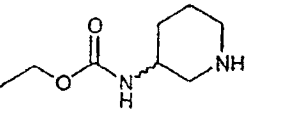
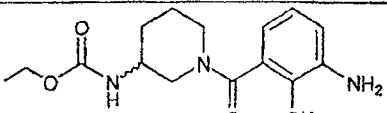
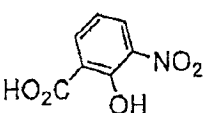
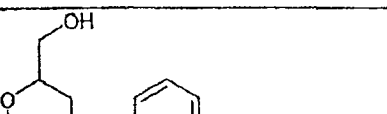
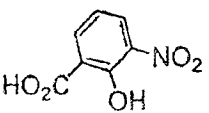
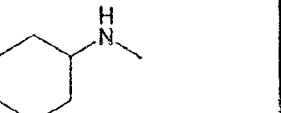
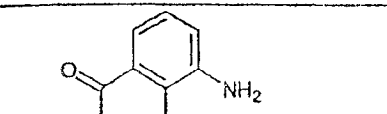
[0886]

10.2			1. PyBroP 2. 26,87 3. 195
10.3			1. PyBroP 2. 38 3. 209
10.4			1. PyBroP 2. 29 3. 209
10.5			1. PyBroP 2. 38 3. 223
10.6		2.7 	1. PyBroP 2. 32,99 3. 367.9
10.7			

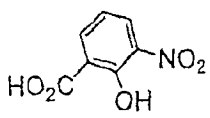
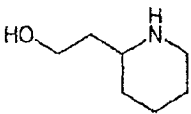
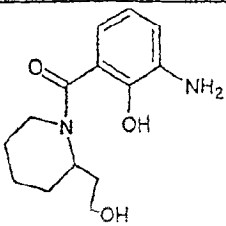
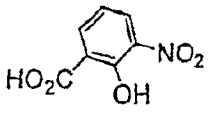
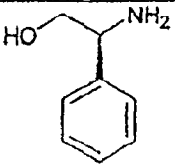
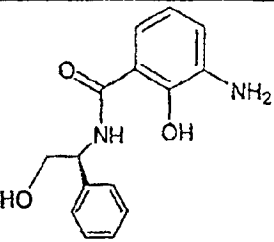
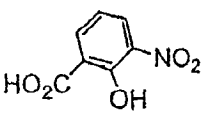
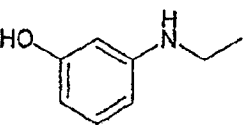
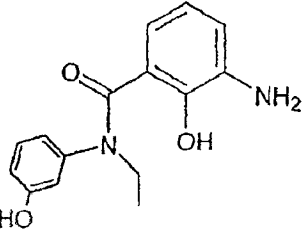
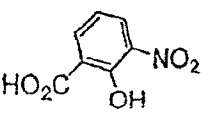
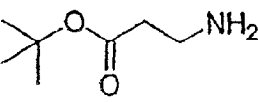
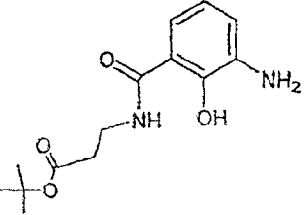
[0887]

			1. PyBroP 2. 35,99 3. 237
10.8			 1. DCC 2. 30,99 3. 269
10.9		2.11 	 1. PyBroP 2. 58,95 3. 233.1
10.10		2.12 	 1. PyBroP 2. 42,95 3. 238.9
10.13		2.4 	 1. PyBroP 2. 51,95 3. 307
10.14		2.2 	 1. PyBroP 2. 55 3. 347

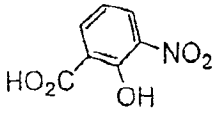
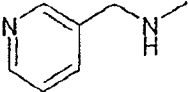
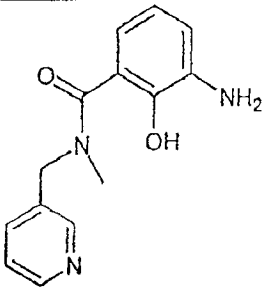
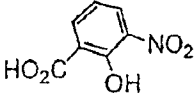
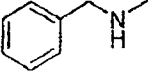
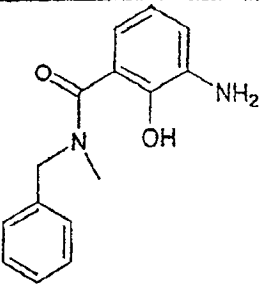
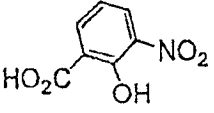
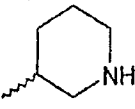
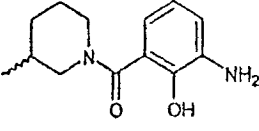
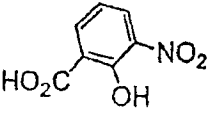
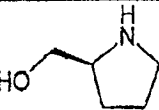
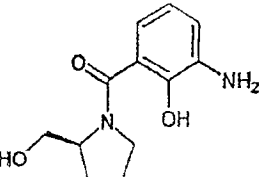
[0888]

10.15		2.1 	 1. PyBroP 2. 41 3. 369.1
10.16		2.3 	 1. PyBroP 2. 56 3. 354.9
10.17		2.5 	 1. PyBroP 2. 56 3. 308
10.18		12.4 	 1. PyBroP 2. 10,95 3. 252.9
10.19			 1. PyBroP 2. 42,95 3. 249

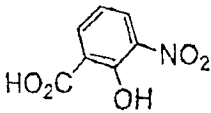
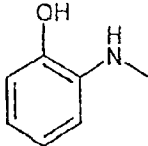
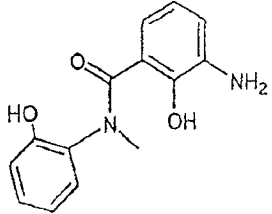
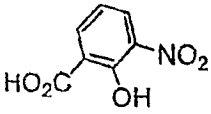
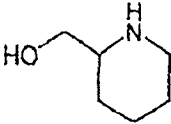
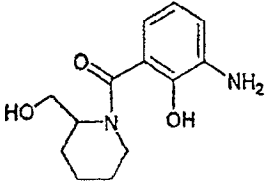
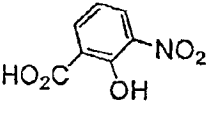
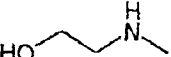
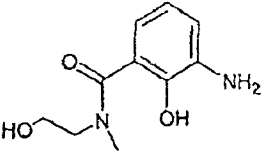
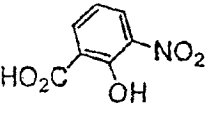
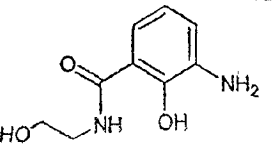
[0889]

10.20			 1. PyBroP 2. 15,95 3. 264.9
10.21			 1. PyBroP 2. 64,95 3. 273
10.22			 1. PyBroP 2. 45,95 3. 273
10.23			 1. PyBroP 2. 44,95 3. 281

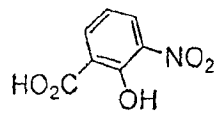
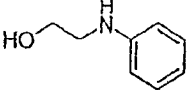
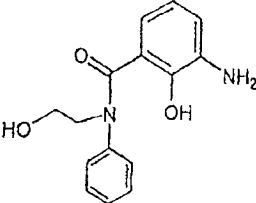
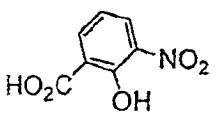
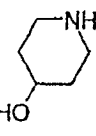
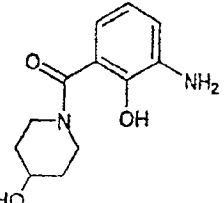
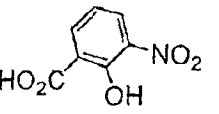
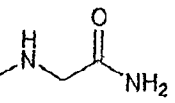
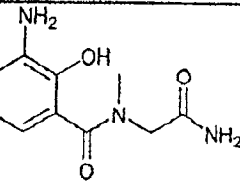
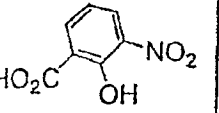
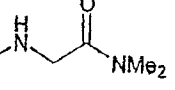
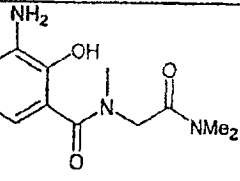
[0890]

10.24			 1. PyBroP 2. 41,95 3. 281.1
10.25			 1. PyBroP 2. 48,95 3. 257
10.26			 1. DCC 2. 15,99 3. 235
10.28			 1. PyBroP 2. 52,95 3. 237.1

[0891]

10.29			 1. PyBroP 2. 31,95 3. 259.1
10.30			 1. PyBroP 2. 54,95 3. 250.9
10.31			 1. PyBroP 2. 64,95 3. 210.9
10.32			 1. PyBroP 2. 47,95 3. 197

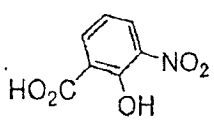
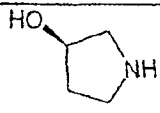
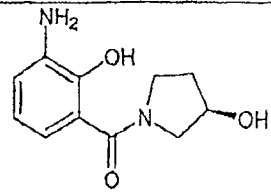
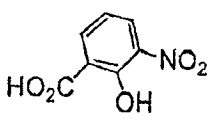
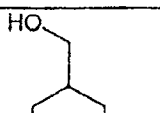
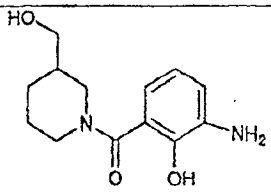
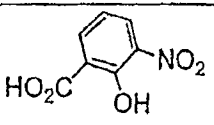
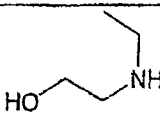
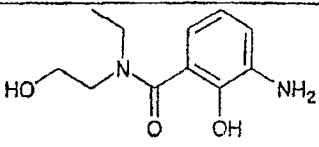
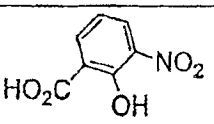
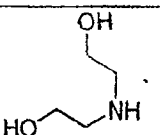
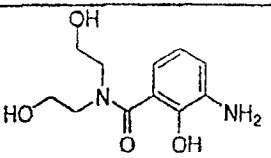
[0892]

10.33			 1. PyBroP 2. 47,95 3. 273
10.34			 1. PyBroP 2. 51,95 3. 237.1
10.35			 1. PyBroP 2. 60,90 3. 224
10.36			 1. PyBroP 2. 65,99 3. 252

[0893]

10.37			1. PyBroP 2. 58,99 3. 239
10.38			1. PyBroP 2. 35,99 3. 221.1
10.39			1. PyBroP 2. 42,99 3. 235.2
10.40			1. DCC 2. 32,99 3. 293.1

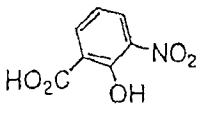
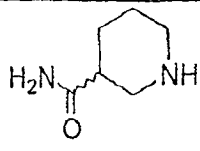
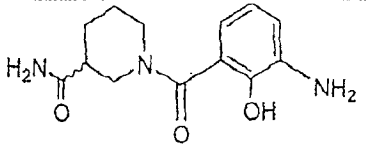
[0894]

10.41			 1. PyBroP 2. 45,99 3. 223.1
10.42			 1. PyBroP 2. 55,81 3. 251.1
10.43			 1. PyBroP 2. 68,66 3. 224.9
10.44			 1. PyBroP 2. 68,66 3. 241.1

[0895]

10.45		12.3 	
			1. PyBroP 2. 44,40 3. 295
10.46			
			1. DCC 2. 37,81 3. 265
10.47		2.6 	
			1. PyBroP 2. 71,95 3. 293.1
10.48			
			1. PyBroP 2. 35,99 3. 220.9
10.49			
			1. DCC 2. 16,99 3. 209.0

[0896]

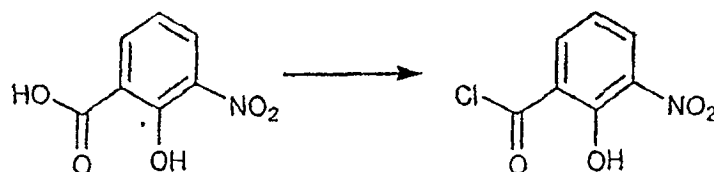
10.50			 1. DCC 2. 18,99 3. 264.0
-------	---	---	--

[0897] 制备实施例 10.55

[0898] 制备实施例 3 的其它方法

[0899] 步骤 A

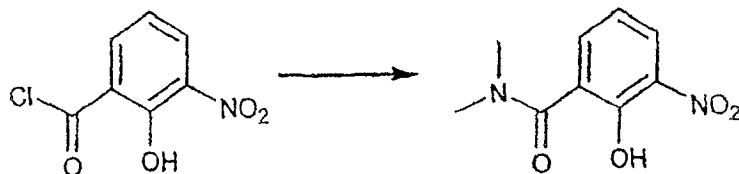
[0900]



[0901] 在室温向溶于二氯甲烷 (150mL) 的硝基水杨酸 (3g) 加入乙二酰氯 (4.3mL) 和 DMF (0.01eq.)。在搅拌 1 天后,真空浓缩混合物得到半固体,在步骤 B 中直接使用。

[0902] 步骤 B

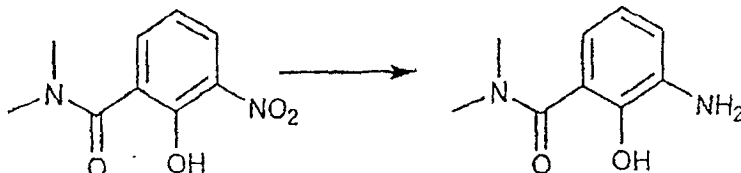
[0903]



[0904] 步骤 A 产物用二氯甲烷 (50mL) 稀释,冷却至 0℃,向其加入二甲胺的 THF 溶液 (2N 溶液, 24.6mL) 和三乙胺 (4eq.)。在室温搅拌 24h 后,真空浓缩混合物,用 1M 氢氧化钠 (30mL) 稀释,在半小时后,用二氯甲烷洗涤。水相用 6M HCl(aq) 酸化,用二氯甲烷萃取,有机相用水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩得到标题化合物 (3.2g, 93%)。

[0905] 步骤 C

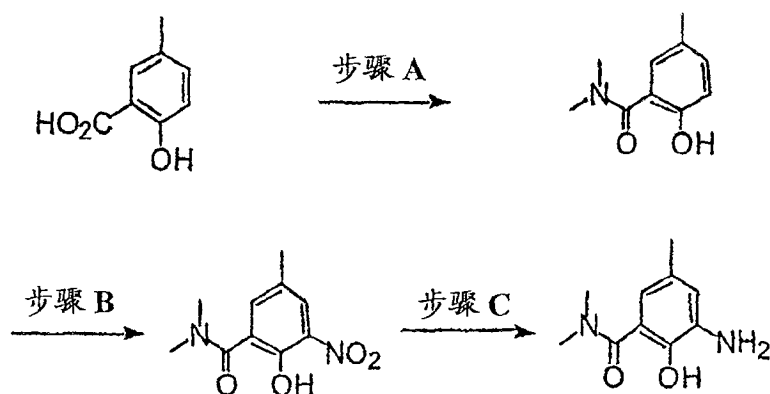
[0906]



[0907] 将以上步骤 B 产物 (6g)、10% Pd/C (0.6g) 和 EtOH (80mL) 的混合物在氢气氛 (40psi)、室温下于 Parr 振荡器中搅拌 2 天。通过硅藻土过滤,真空浓缩得到标题产物 (5.1g, 99%, $MH^+ = 181$)。

[0908] 制备实施例 11

[0909]



[0910] 步骤 A

[0911] 按照制备实施例 1 的类似方法,但是用二甲胺 (2M THF 溶液, 33mL) 和 5-甲基水杨酸 (5g) 制备所需产物 (6.5g)。

[0912] 步骤 B

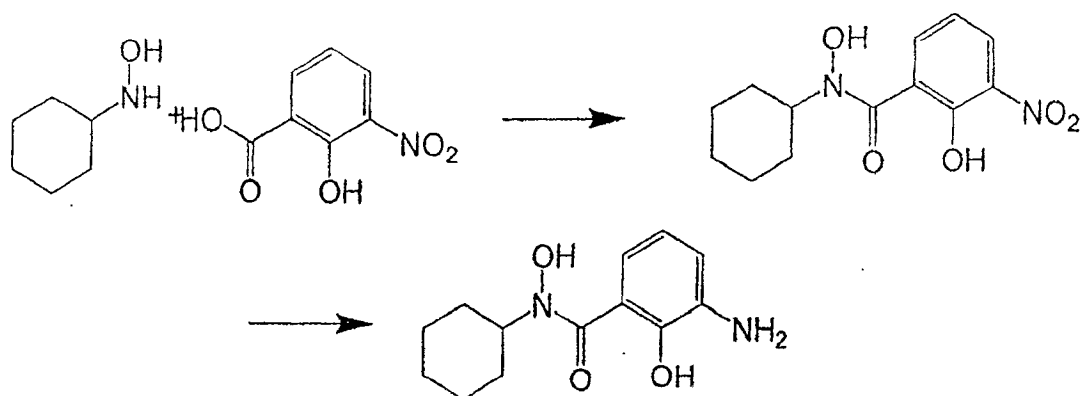
[0913] 将含硝酸 (0.8mL) 的 H_2SO_4 加入以上步骤 A 产物 (3g) 的 H_2SO_4 (25mL) 冷 (-20°C) 悬浮液。混合物中滴加 50% $\text{NaOH}(\text{aq})$, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到粗制固体产物 (2.1g, 44%, $\text{MH}^+ = 225$)。

[0914] 步骤 C

[0915] 按照制备实施例 2 步骤 B 的相同方法制备产品 (0.7g, 99%, $\text{MH}^+ = 195$)。

[0916] 制备实施例 11.1

[0917]



[0918] 步骤 A

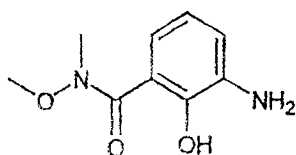
[0919] 按照制备实施例 2 步骤 A 的方法,以上胺与酸反应获得所需酰胺 (54%)。

[0920] 步骤 B

[0921] 将 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1.22g) 溶于水 (4mL), 接着加入 $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (300uL)。然后将溶液加入步骤 A 产物 (200mg) 的二噁烷 (4mL) 溶液, 搅拌 30min。粗产物用快速柱色谱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20 : 1) 提纯得到 100mg 产物 (56%, $\text{MH}^+ = 251$)。

[0922] 制备实施例 11.2

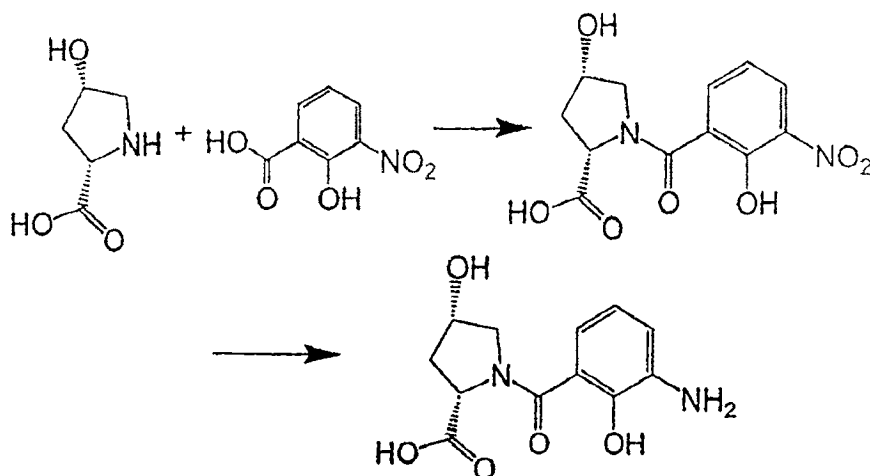
[0923]



[0924] 按照制备实施例 11.1 步骤 A 和 B 的方法,但是使用 N- 甲基甲氧基胺获得标题化合物 (86%, $MH^+ = 181$)。

[0925] 制备实施例 11.10

[0926]



[0927] 步骤 A

[0928] 按照制备实施例 1 的方法,但是使用 N- 羟基丁二酰亚胺和 2% DMF/ CH_2Cl_2 获得所需酰胺 (33%, $MH^+ = 297$)。

[0929] 步骤 B

[0930] 按照制备实施例 2 步骤 B 的方法制备所述胺 (99%, $MH^+ = 267$)。

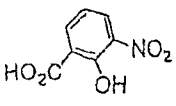
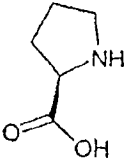
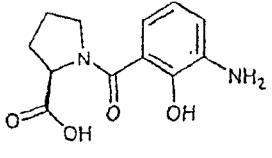
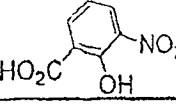
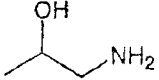
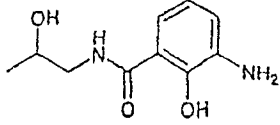
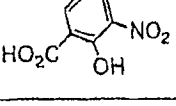
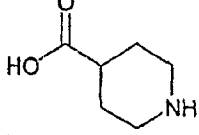
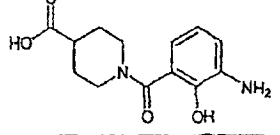
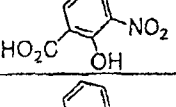
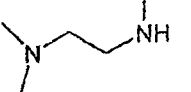
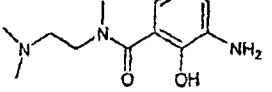
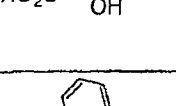
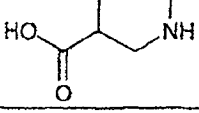
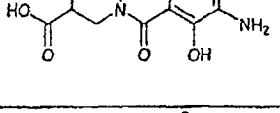
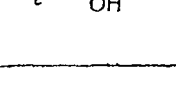
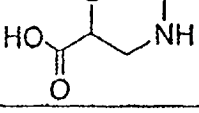
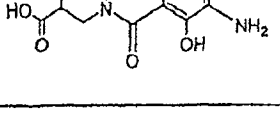
[0931] 制备实施例 11.11-11.18

[0932] 按照制备实施例 11.11 的方法,但是使用指出的羧酸、胺和偶合剂 DCC, 获得指出的酰胺产物,直接使用无需再提纯。

[0933]

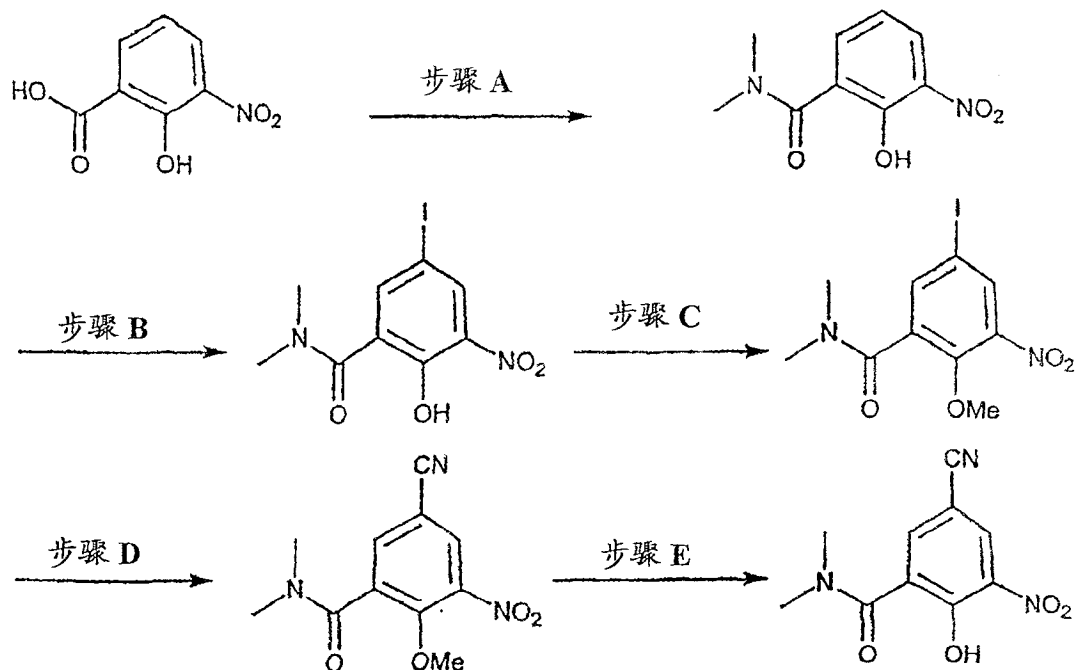
Prep Ex.	羧酸	胺	产物	1. 收率% 2. MH^+
11.11				1. 45,92 2. 310.0
11.12				1. 45,95 2. 247.2

[0934]

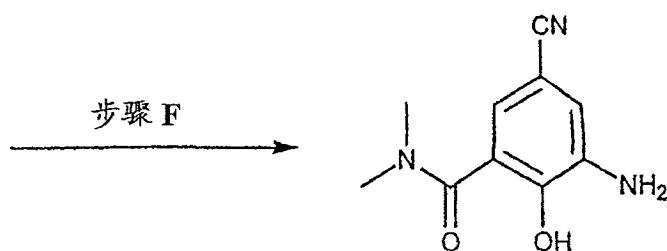
11.13				1. 85,85 2. 251.1
11.14				1. 99,92 2. 211.1
11.15				1. 48,84 2. 265
11.16				1. 78,91 2. 238.1
11.17				1. 67,90 2. 265.1
11.18				1. 28,99 2. 267

[0935] 制备实施例 12

[0936]



[0937]



[0938] 步骤 A

[0939] 按照制备实施例 2 步骤 A 的类似方法,但是用二甲胺替代 B-(+)-3-吡咯烷醇制备所需产物。

[0940] 步骤 B

[0941] 将以上步骤 A 的产物 (8g) 与碘 (9.7g)、硫酸银 (11.9g)、EtOH (200. mL) 和水 (20mL) 混合,搅拌过夜。过滤,浓缩滤液,重新溶于 CH_2Cl_2 ,用 1M HCl (aq) 洗涤得到有机溶液,将其用无水硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩获得产物 (7.3g, 57%, $\text{MH}^+ = 337$)。

[0942] 步骤 C

[0943] 将以上步骤 B 的产物 (3.1g) 与 DMF (50mL) 和 MeI (0.6mL) 混合。逐量加入 NaH (60% 分散于矿物油, 0.4g), 搅拌混合物过夜。真空浓缩得到残余物,将其用 CH_2Cl_2 稀释,用 1M NaOH (aq) 洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱提纯 (EtOAc/Hex, 1 : 1) 得到所需化合物 (1.3g, 41%, $\text{MH}^+ = 351$)。

[0944] 步骤 D

[0945] 将以上步骤 D 产物 (200mg)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (132mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (130mg) 和 DMF (5mL) 在 80°C 加热 48h,然后冷却至室温,用 EtOAc 和 2M NH_4OH 稀释。在充分振荡后,有机萃取液用无水硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,用制备型板色谱 (硅石, EtOAc/Hex, 1 : 1) 提纯得到所需化合物 (62mg, 44%, $\text{MH}^+ = 250$)。

[0946] 步骤 E

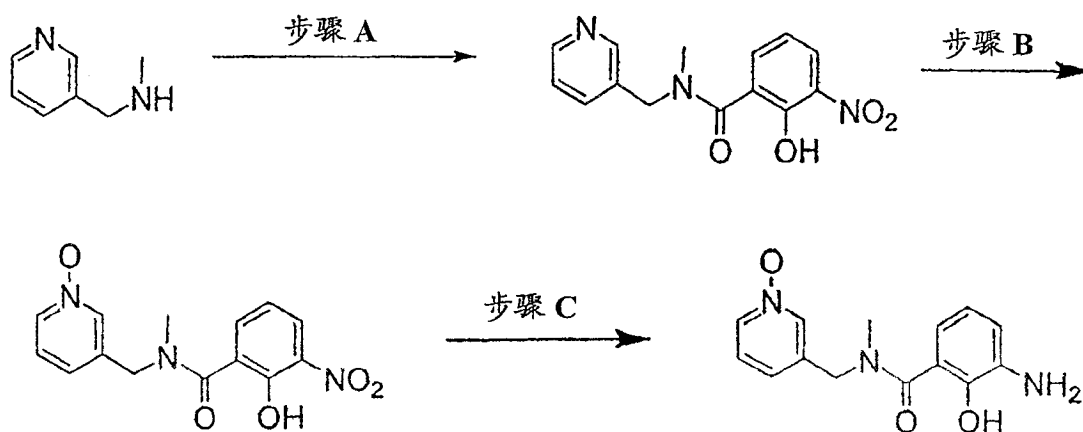
[0947] 将 BBr_3 (1.3mL, 1M 二氯甲烷溶液) 加入以上步骤 D 产物 (160mg) 的 CH_2Cl_2 溶液 (5mL), 搅拌 30min。混合物用水稀释,用二氯甲烷萃取,用无水硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩得到所需化合物 (158mg, $\text{MH}^+ = 236$)。

[0948] 步骤 F

[0949] 将以上步骤 E 产物 (160mg)、氧化铂 (83%, 19mg) 和 EtOH (20mL) 的混合物在氢气氛下 (25-40psi) 搅拌 1.5h。通过硅藻土过滤,真空浓缩得到产物 (165mg, $\text{MH}^+ = 206$)。

[0950] 制备实施例 12.1

[0951]

[0952] 步骤 A

[0953] 按照实施例 2 步骤 A 的类似方法制备,但是使用 3-(甲基氨基甲基)吡啶和 3-硝基水杨酸制备所需化合物(41%)。

[0954] 步骤 B

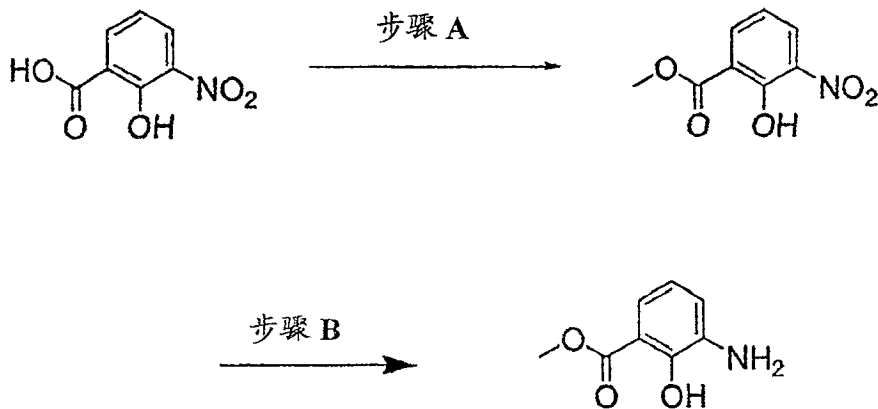
[0955] 以上步骤 A 的化合物(0.3g)用氯仿(15mL)稀释,与 mCPBA(0.4g)一起搅拌 2h。柱色谱提纯(硅石,10% MeOH/CH₂Cl₂)得到吡啶基 N-氧化物(0.32g,100%,MH⁺ = 303.9)。

[0956] 步骤 C

[0957] 按照制备实施例 11.1 步骤 B 的类似方法,但是使用以上步骤 B 的产物获得所需化合物(15%,MH⁺ = 274)。

[0958] 制备实施例 12.2

[0959]

[0960] 步骤 A

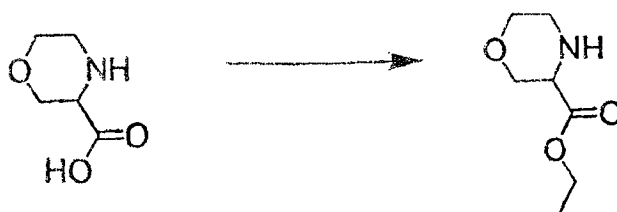
[0961] 将 3-硝基水杨酸(4g)的 MeOH(100mL)溶液、浓 H₂SO₄(1mL)在回流下搅拌过夜,真空浓缩,用 CH₂Cl₂ 稀释,用硫酸钠干燥。柱色谱提纯(硅石,5% MeOH/CH₂Cl₂)得到甲基酯(2.8g,65%)。

[0962] 步骤 B

[0963] 按照制备实施例 2 步骤 B 的类似方法,但是使用以上步骤 A 的产物获得所需化合物(95%,MH⁺ = 167.9)。

[0964] 制备实施例 12.3

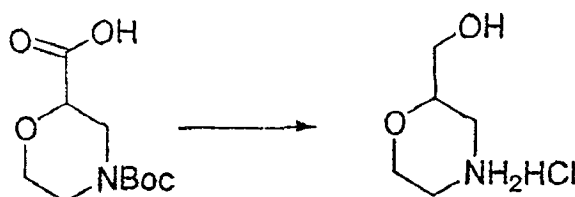
[0965]



[0966] 在 0℃, 吗啉-2-甲酸 (200mg) 的 EtOH (40mL) 溶液中加入乙酰氯 (3mL), 回流搅拌混合物过夜。真空浓缩, 用 CH_2Cl_2 稀释, 用 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 洗涤得到标题化合物 (99%, $\text{MH}^+ = 160.1$)。

[0967] 制备实施例 12.4

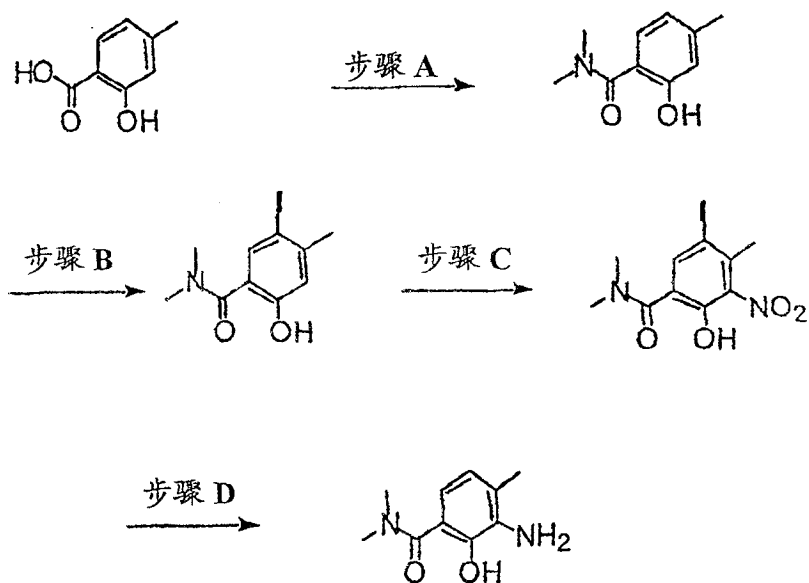
[0968]



[0969] 在 0℃, N-Boc 吗啉-2-甲酸 (2g) 的 THF (5mL) 溶液中加入硼烷-THF 络合物溶液 (1N, 10.38mL), 在 0℃ 搅拌混合物 30min, 在室温搅拌 2h。将水 (200mL) 加入反应物, 混合物用二氯甲烷萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到 490mg 产物 (26%)。然后将产物在 4N HCl/二噁烷中搅拌得到胺盐。

[0970] 制备实施例 13

[0971]



[0972] 步骤 A

[0973] 按照制备实施例 1 的类似方法, 但是使用二甲胺 (2M THF 溶液, 50mL) 和 4-甲基水杨酸 (15g) 制备所需化合物 (6.3g, 35%)。

[0974] 步骤 B

[0975] 将以上步骤 A 产物 (1.5g) 与碘 (2.1g)、 NaHCO_3 (1.1g)、EtOH (40mL) 和水 (10mL) 混合, 搅拌过夜。过滤, 浓缩滤液, 重新溶于二氯甲烷溶液, 用 1M HCl (aq) 洗涤得到有机溶液, 将其用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。用快速柱色谱提纯 (硅胶, 0.5-0.7% MeOH/

CH_2Cl_2) 得到产物 (0.5g, 20%, $\text{MH}^+ = 306$)。

[0976] 步骤 C

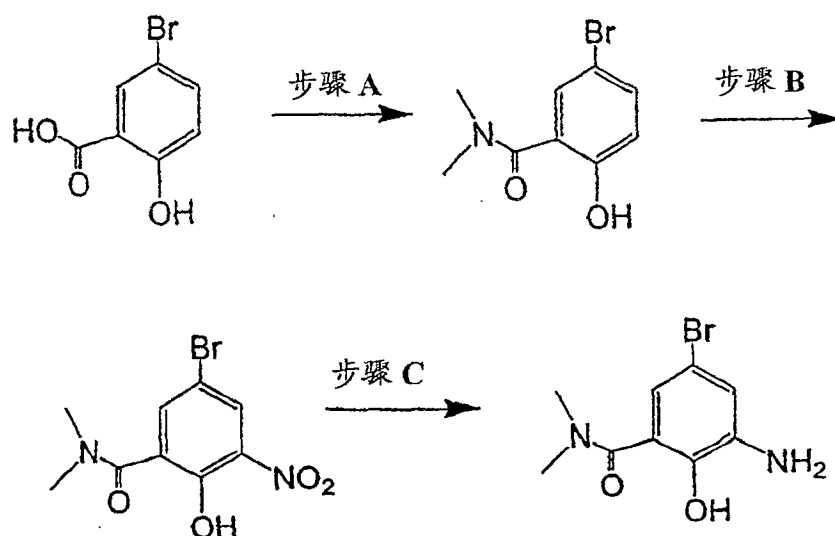
[0977] 将硝酸 (3.8mL) 的 AcOH (10mL) 溶液加入以上步骤 B 的产物 (0.8g), 搅拌混合物 40min。混合物用水稀释, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到橙色固体产物 (0.8g, 92%, $\text{MH}^+ = 351$)。

[0978] 步骤 D

[0979] 将以上步骤 C 产物 (800mg)、10% Pd/C (100mg) 和 EtOH/MeOH (40mL) 的混合物在氢气氛下 (45psi) 于 parr 振荡器中搅拌 1.5h。通过硅藻土过滤, 真空浓缩得到标题产物, 在用制备型板色谱 (硅石, 10% $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$, 含饱和 NH_4OH) 提纯后得到产物 (92mg, 22%, $\text{MH}^+ = 195$)。

[0980] 制备实施例 13.1

[0981]



[0982] 步骤 A

[0983] 按照实施例 2 步骤 A 的类似方法, 但是用二甲胺 (2M THF 溶液, 23ml) 和 5-溴水杨酸 (5g) 制备所需化合物 (4.2g, 75%, $\text{MH}^+ = 244$)。

[0984] 步骤 B

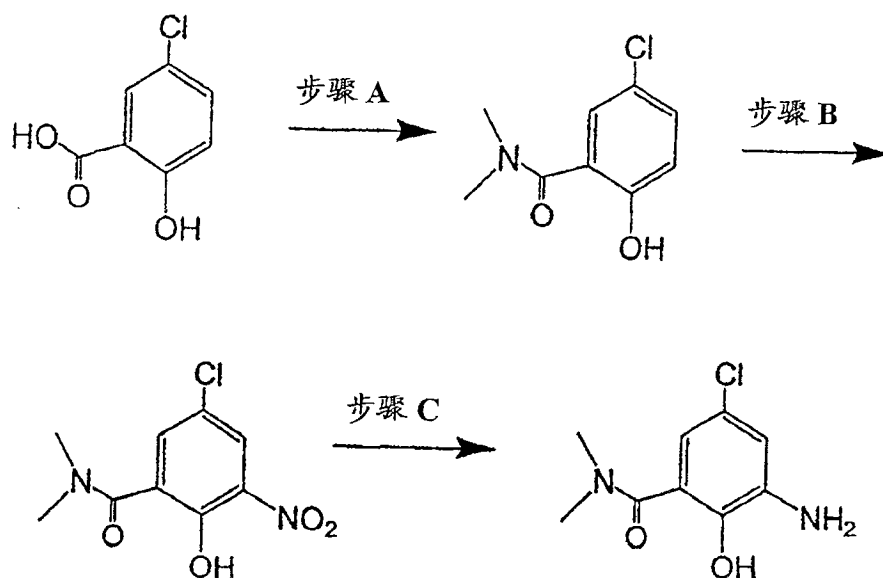
[0985] 将含硝酸 (10ml) 的 AcOH (100ml) 加入以上步骤 A 的产物 (2g), 搅拌混合物 20min。混合物用水稀释, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到黄色固体产物 (1.9g, 80%, $\text{MH}^+ = 289$)。

[0986] 步骤 C

[0987] 将以上步骤 B 产物 (1.9g) 部分溶于 EtOH (50ml)。依次加入浓 HCl/EtOH (5ml/40ml)、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.74g), 在室温搅拌过夜。真空浓缩粗制反应物, 用二氯甲烷稀释, 用 NaHCO_3 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到固体产物 (185mg, 9%, $\text{MH}^+ = 259$)。

[0988] 制备实施例 13.2

[0989]

[0990] 步骤 A

[0991] 按照实施例 2 步骤 A 的类似方法,但是使用二甲胺 (2M THF 溶液, 29ml) 和 5-氯水杨酸 (5g) 制备所需化合物 (4.5g, 78%, $MH^+ = 200$)。

[0992] 步骤 B

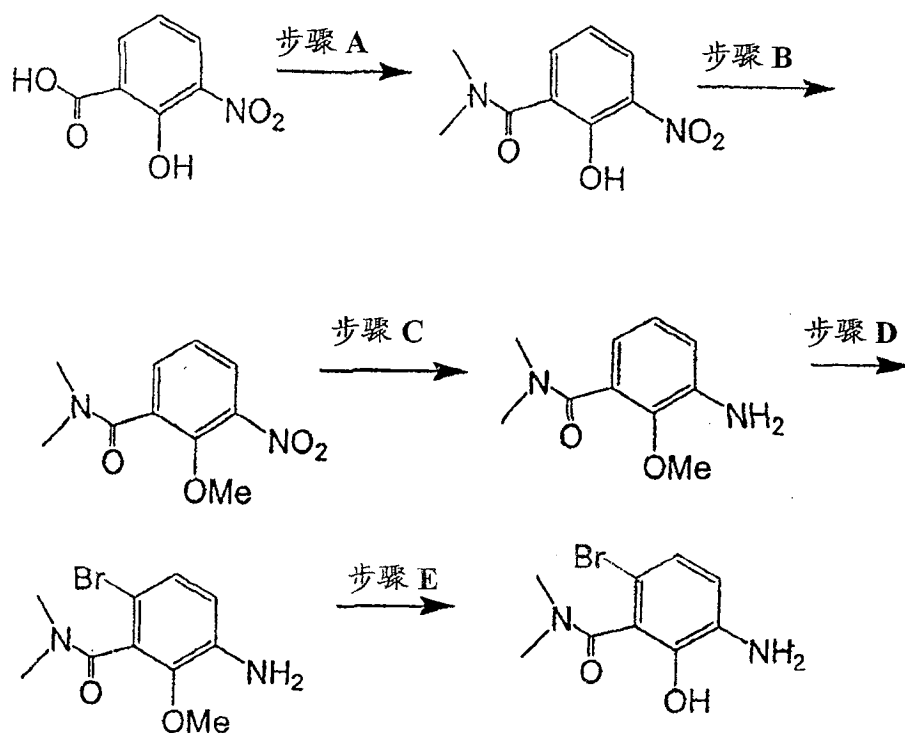
[0993] 将含硝酸 (10ml) 的 AcOH (100ml) 加入以上步骤 A 的产物 (2g), 搅拌混合物 20min。混合物用水稀释, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到固体产物 (2.2g, 88%, $MH^+ = 245$)。

[0994] 步骤 C

[0995] 将以上步骤 B 的产物 (2.2g) 部分溶于 EtOH (50ml)。依次加入浓 HCl/EtOH (5ml/40ml)、 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (5.74g), 在室温搅拌过夜。真空浓缩粗制反应物, 用二氯甲烷稀释, 用 NaOH 中和。全部乳状液通过硅藻土过滤, 分离各层, 有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到固体 (540mg, 22%, $MH^+ = 215$)。

[0996] 制备实施例 13.3

[0997]

[0998] 步骤 A

[0999] 将 3-硝基水杨酸 (10g)、PyBroP (20.52g) 和 DIEA (28ml) 在无水 CH_2Cl_2 (200ml) 中混合, 在室温搅拌 10min。加入二甲胺 (2M THF 溶液, 55ml), 搅拌反应物过夜。混合物用 1N NaOH(aq) 萃取, 丢弃有机相。水相用 1N HCl(aq) 酸化, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。将油状物溶于乙醚, 析出固体, 用乙醚研磨得到 4.45g 固体 (39%, $\text{MH}^+ = 211$)。

[1000] 步骤 B

[1001] 将步骤 A 产物 (2.99g)、 K_2CO_3 (9.82g) 和碘甲烷 (8.84ml) 在丙酮中混合, 加热回流过夜。过滤反应物, 真空浓缩。将油状物溶于二氯甲烷溶液, 用 1N NaOH 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到 3.3g 油状物 (99%, $\text{MH}^+ = 225$)。

[1002] 步骤 C

[1003] 将步骤 B 粗产物 (3.3g) 与含 10% Pd/C (350mg) 的 EtOH (50ml) 一起在 20psi 氢气氛下搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 真空浓缩滤液得到 2.34g 固体 (85%, $\text{MH}^+ = 195$)。

[1004] 步骤 D

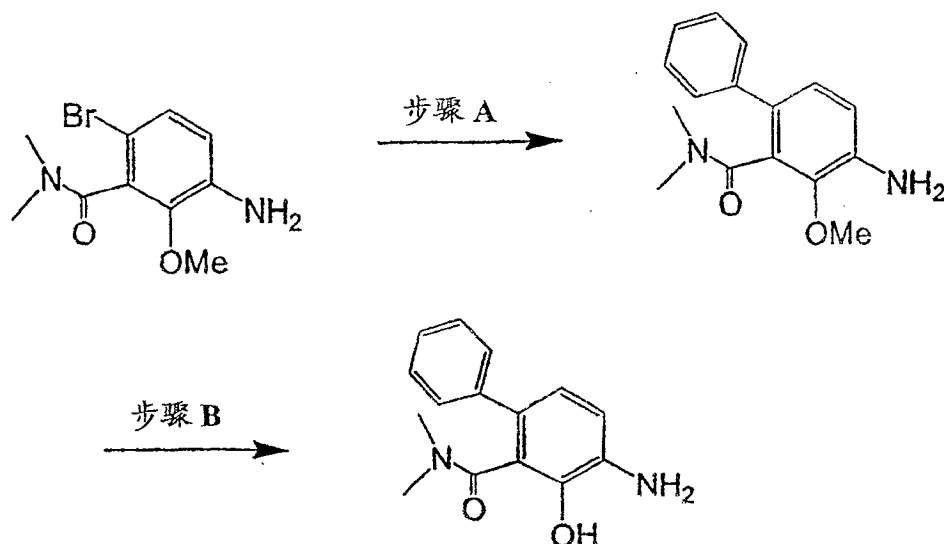
[1005] 将步骤 C 产物 (469mg) 溶于 AcOH (6ml)。将 1.95M Br_2/AcOH (1.23ml) 滴加到反应物, 在室温搅拌混合物 1h。在 0°C 将 50% NaOH 加入反应物, 混合物用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。粗制混合物用制备型板色谱提纯 (硅石, 5% MeOH/ CH_2Cl_2) 得到所需产物 (298mg, 23%, $\text{MH}^+ = 273$)。

[1006] 步骤 E

[1007] 将 BBr_3 (2.14ml, 1M CH_2Cl_2 溶液) 加入以上步骤 D 产物 (290mg) 的 CH_2Cl_2 溶液 (8ml), 搅拌过夜。形成固体后滤出, 溶于 MeOH/ CH_2Cl_2 , 用制备型板色谱提纯 (硅石, 5% MeOH/ CH_2Cl_2) 得到所需产物 (137mg, 49%, $\text{MH}^+ = 259$)。

[1008] 制备实施例 13.4

[1009]

[1010] 步骤 A

[1011] 制备实施例 13.3 步骤 D 的产物 (200mg) 中加入苯基硼酸 (98mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (51mg) 以及 Na_2CO_3 (155mg) 的 THF/ H_2O (4ml/1ml) 溶液。将溶液在 80°C 加热过夜。将 EtOAc 加入反应物, 用 1N NaOH 洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。粗制混合物用制备型板色谱提纯 (5% MeOH/ CH_2Cl_2) 得到 128mg 油状物 (65%, $\text{MH}^+ = 271$)。

[1012] 步骤 B

[1013] 按照制备实施例 13.3 步骤 E 的类似方法, 用以上步骤 A 的产物制备所需化合物 (0.1g, 69%, $\text{MH}^+ = 257.1$)。

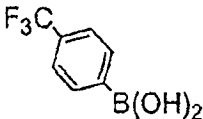
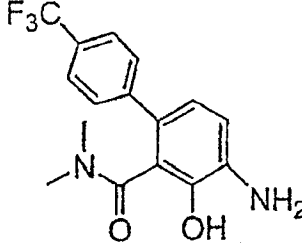
[1014] 制备实施例 13.5-13.7

[1015] 按照制备实施例 13.4 的方法, 但是使用下表指出的硼酸获得所需胺产物。

[1016]

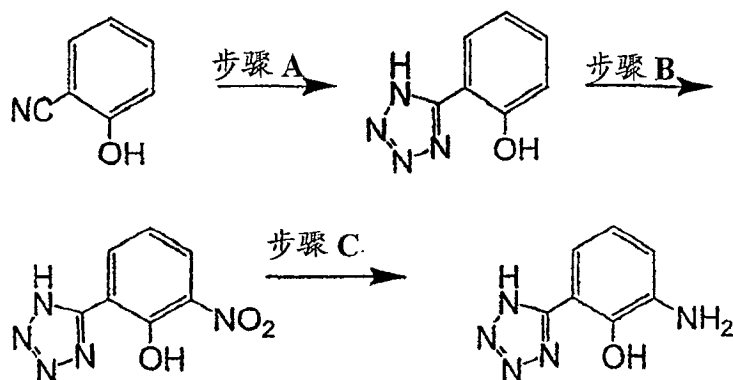
Prep Ex.	硼酸	产物	1. 收率(%) 2. MH^+
13.5			1. 15% 2. 258
13.6			1. 32% 2. 325

[1017]

13.7			1. 18% 2. 325
------	---	--	------------------

[1018] 制备实施例 13.8

[1019]



[1020] 步骤 A

[1021] 将 2-氰基苯酚 (500mg)、叠氮化钠 (819mg) 和三乙胺盐酸盐 (1.73g) 在无水甲苯中混合, 加热至 99°C 过夜。在反应物冷却后, 产物用水萃取。滴加浓 HCl 酸化水层得到沉淀, 过滤得到产物 (597mg, 87%, $MH^+ = 163$)。

[1022] 步骤 B

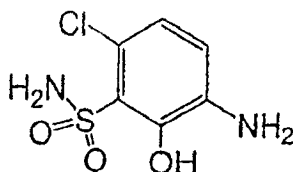
[1023] 将硝酸 (0.034ml) 的 AcOH (5ml) 溶液加入以上步骤 A 产物 (100mg) 的 AcOH 溶液, 搅拌混合物 1h。将 CH_2Cl_2 和 H_2O 加入反应物。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到油状物。用乙醚研磨得到固体产物 (12mg, 9%, $MH^+ = 208$)。

[1024] 步骤 C

[1025] 将步骤 C 产物 (56mg) 与含 10% Pd/C (20mg) 的 EtOH/MeOH (15ml) 一起在氢气气氛下搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 真空浓缩滤液得到 29mg 固体 (62%, $MH^+ = 178$)。

[1026] 制备实施例 13.9

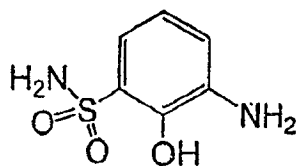
[1027]



[1028] 以上按照 WO 01/68570 公开的方法制备, 文献公开内容通过引用结合到本文。

[1029] 制备实施例 13.10

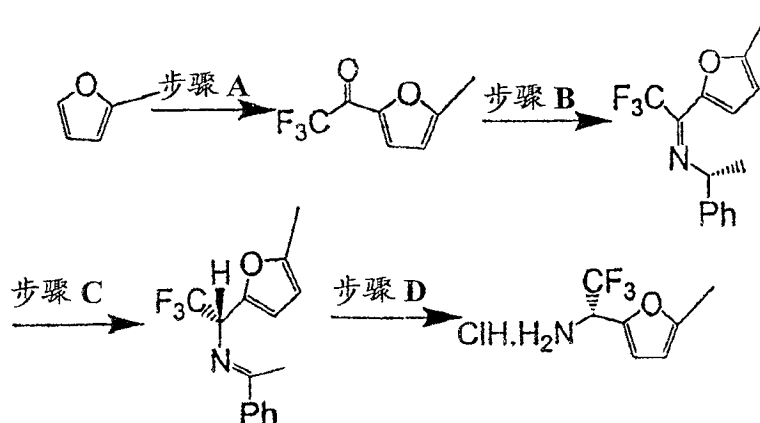
[1030]



[1031] 以上胺按照 WO 01/68570 公开的方法制备,文献公开内容通过引用结合到本文。

[1032] 制备实施例 13.11

[1033]



[1034] 步骤 A

[1035] 按照实施例 88.2 步骤 A 的方法制备制备以上酮 (6.4g, 36%)。

[1036] 步骤 B

[1037] 在室温下,酮 (1g) 和 2-R- 甲基苄基胺 (0.73ml) 的无水甲苯 (20ml) 溶液中加入 1N TiCl_4 / 甲苯 (3ml) 1.5h。滤出沉淀,真空浓缩滤液,用快速柱色谱提纯 (Hex/EtOAc, 18/1) 得到 800mg 产物 (71%)。

[1038] 步骤 C

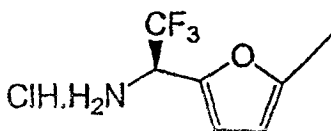
[1039] 将以上胺 (760mg) 和 DBU (800ul) 在无溶剂下搅拌 4h。真空浓缩粗制反应物,用快速柱色谱提纯 (Hex/EtOAc, 8/1) 得到 600mg 产物 (79%)。

[1040] 步骤 D

[1041] 将步骤 C 的亚胺 (560mg) 溶于乙醚 (8ml)。加入 3N HCl (5ml),在室温搅拌过夜。分离出乙醚层,真空浓缩得到 400mg 胺盐酸盐产物 (93%)。

[1042] 制备实施例 13.12

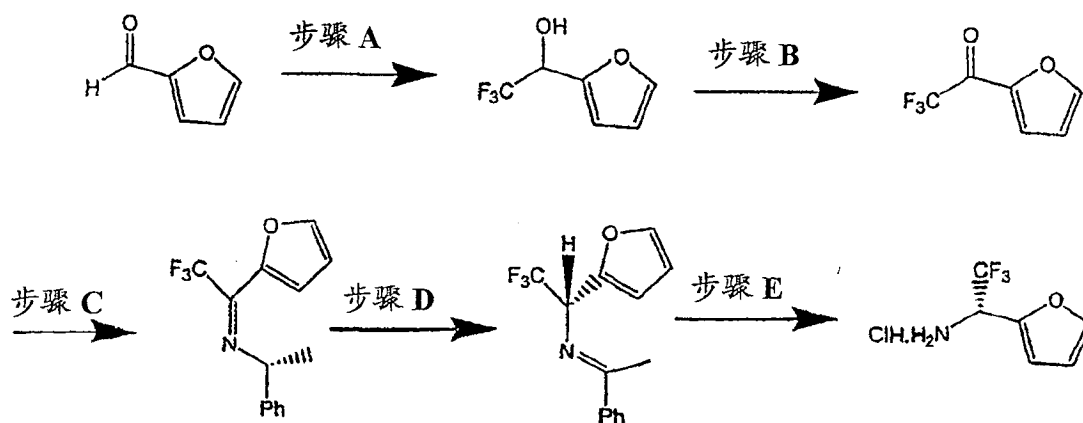
[1043]



[1044] 标题化合物按照制备实施例 13.11 的类似方法制备,但是使用 2-S- 甲基苄基胺替代 2-R- 甲基苄基胺 (69%)。

[1045] 制备实施例 13.13

[1046]

[1047] 步骤 A

[1048] 在室温下,将 CsF (60mg) 加入糠醛 (1.3ml) 和 TMS- CF_3 (2.5g) 的混合物,在室温搅拌 (24h),再回流 12h。加入 3N HCl (40ml),在 4h 后,混合物用乙醚萃取,用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,真空浓缩得到产物 (2.6g, 100%)。

[1049] 步骤 B

[1050] 在室温下,以上醇 (2.6g) 的 CH_2Cl_2 溶液中逐量加入 Dess-Martin 试剂 (10g) 和 1 滴水。在室温搅拌 3h 后,加入 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (60ml),在搅拌过夜后,滤除固体,滤液用二氯甲烷萃取,有机层用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩。将乙醚/己烷 (1 : 2 ; 30ml) 加入残余物,过滤,真空浓缩滤液得到产物 (2g, 78%)。

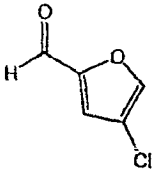
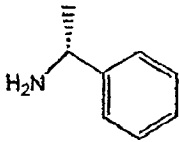
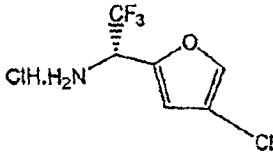
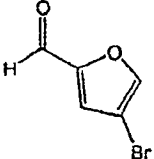
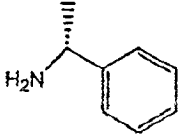
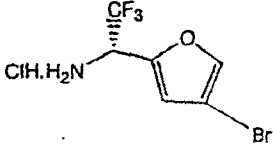
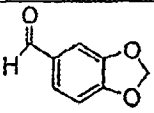
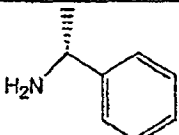
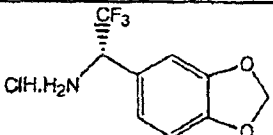
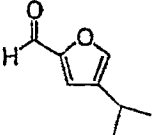
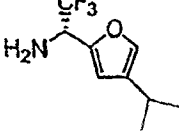
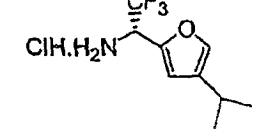
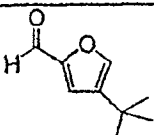
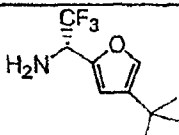
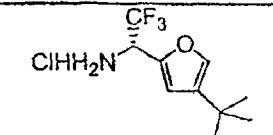
[1051] 步骤 C

[1052] 按照制备实施例 13.11 步骤 B、C 和 D 的方法制备胺盐。

[1053] 制备实施例 13.15-13.17

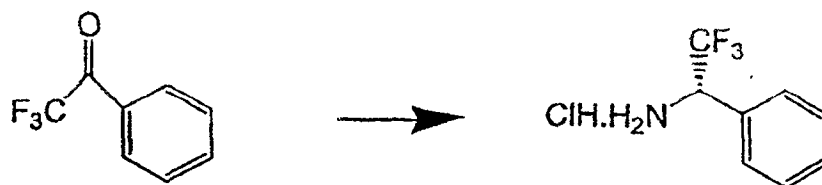
[1054] 按照制备实施例 13.13 的方法,但是使用制备的或市售的醛,获得下表的旋光性纯净胺产物。

[1055]

Prep Ex.	醛	胺	产物	收率 (%)
13.15	34.12 			20
13.16				31
13.17				66
13.17A	34.8 			38
13.17B				31

[1056] 制备实施例 13.18

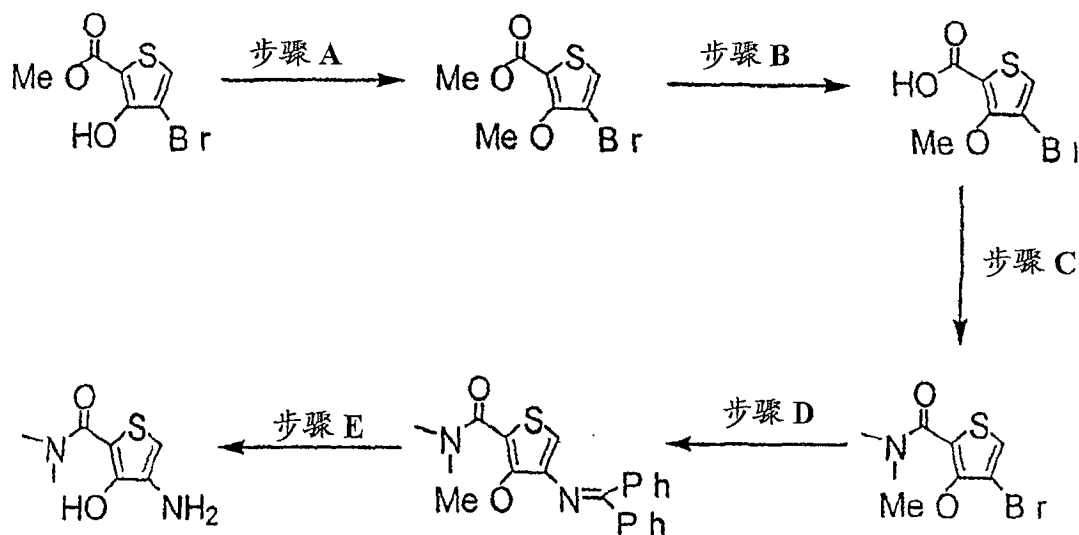
[1057]



[1058] 按照制备实施例 13.11 步骤 B、C 和 D 的方法,用三氟苯基酮制备标题化合物 (68%)。

[1059] 制备实施例 13.19

[1060]



[1061] 步骤 A

[1062] 将 3-羟基-4-溴-2-噻吩甲酸甲酯 (10.0g, 42.2mmol) 溶于 250mL 丙酮。依次加入碳酸钾 (30.0g, 217.4mmol)、碘甲烷溶液 (14.5mL, 233.0mmol)。将混合物连续加热回流 6h。在冷却至室温后, 过滤混合物, 固体产物用丙酮 (~200mL) 冲洗。将滤液和冲洗液减压浓缩至固体, 进一步高真空干燥获得 13.7g (100%) 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸甲酯 ($MH^+ = 251.0$)。

[1063] 步骤 B

[1064] 将 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸甲酯 (13.7g, 步骤 A) 溶于 75mL THF, 加入 1.0M 氢氧化钠水溶液 (65mL, 65.0mmol)。在室温搅拌混合物 24h。将 1.0M 氯化氢水溶液滴加到混合物直到 pH 为约 2。酸性混合物用二氯甲烷 (100mL x 2, 50mL) 萃取。合并的有机萃取液用盐水 (40mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩为固体, 10.0g (两个步骤的总收率 100%) 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸 ($MH^+ = 237.0$)。

[1065] 步骤 C

[1066] 搅拌下的步骤 B 的 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸 (6.5g, 27.4mmol) 的 140mL CH_2Cl_2 溶液中加入六氟磷酸溴化三吡咯烷基磷鎓 (PyBrop, 12.8g, 27.5mmol)、2.0M 二甲胺的 THF 溶液 (34.5mL, 69.0mmol) 和二异丙基乙胺 (12.0mL, 68.7mmol)。在 3 天后, 混合物用 100mL CH_2Cl_2 稀释, 用 1.0M 氢氧化钠水溶液 (30mL x 3) 和盐水 (30mL) 洗涤。有机溶液用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩为油状物。此粗制油状产物用快速柱色谱提纯, 用 CH_2Cl_2 -己烷 (1 : 1, v/v) 洗脱。除去溶剂得到固体, 进一步高真空干燥获得 6.76g (93%) N,N'-二甲基-3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酰胺 ($MH^+ = 265.0$, $M+2 = 266.1$)。

[1067] 步骤 D

[1068] 将烘箱干燥的三颈圆底烧瓶装上回流冷凝器, 依次加入醋酸钯 (95mg, 0.42mmol)、(R)-BINAP (353mg, 0.57mmol)、碳酸铯 (9.2g, 28.33mmol) 和 N,N'-二甲基-3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酰胺 (3.74g, 14.2mmol, 步骤 C)。固体混合物中通入氮气。将甲苯 (95mL) 加入固体混合物, 然后加入二苯甲酮亚胺 (3.6mL, 21.5mmol)。将混合物连续加热回流 10h。加入第二批醋酸钯 (95mg, 0.42mmol) 和 (R)-BINAP (353mg, 0.57mmol) 的 5mL 甲苯溶液。连续回流 14h。加入第三批醋酸钯 (30mg, 0.13mmol) 和 (R)-BINAP (88mg, 0.14mmol), 在 110°C 连续反应 24h。冷却混合物至室温, 用乙醚 (50mL) 稀释, 通过 Celite 层过滤,

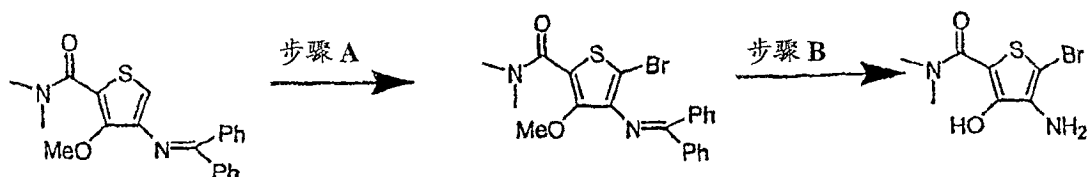
用乙醚冲洗。将滤液和冲洗液减压浓缩至油状物,用快速柱色谱提纯两次(用 CH_2Cl_2 和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (200 : 1) 作为洗脱剂)。除去溶剂得到 4.1g(79%) 酰氨基-噻吩二苯基亚胺固体产物($\text{MH}^+ = 365.1$)。

[1069] 步骤 E

[1070] 在 -78°C , 搅拌下的噻吩亚胺 (5.09g, 13.97mmol, 步骤 D) 的 140mL CH_2Cl_2 溶液中滴加 1.0M 三溴化硼的二氯甲烷溶液。搅拌混合物 3h, 同时冷却浴温度从 -78°C 缓慢升至 -15°C 。加入 100mL H_2O , 在室温搅拌混合物 30min, 然后分离两层。有机层 (A) 用 H_2O (30mL x 2) 萃取。混合水层和水性萃取液, 用 CH_2Cl_2 (30mL) 洗涤, 用饱和 NaHCO_3 水溶液调节至 $\text{pH} \sim 8$ 。中和的水溶液用二氯甲烷 (100mL x 3) 萃取, 萃取液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩为浅黄色固体, 1.49g, N'-二甲基-3-羟基-4-氨基-2-噻吩甲酰胺 (第一批)。将前面分离的有机层 A 和有机洗涤液混合, 与 30mL 1.0M HCl 水溶液搅拌 1h。分离两层, 水层用 CH_2Cl_2 (30mL) 洗涤, 用饱和 NaHCO_3 水溶液调节至 $\text{pH} \sim 8$, 将分离的有机层和有机洗涤液混合为有机层 B。中和的水溶液用二氯甲烷 (30mL x 4) 萃取, 萃取液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 0.48g 第二批固体标题产物。以上的有机层 B 用盐水洗涤, 浓缩为油状物, 用制备型 TLC 分离 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50 : 1$) 获得第三批固体标题产物 0.45g。产物 N, N'-二甲基-3-羟基-4-氨基-2-噻吩甲酰胺的总产量为 2.32g(89%) $\text{MH}^+ = 187.0$ 。

[1071] 制备实施例 13.20

[1072]



[1073] 步骤 A

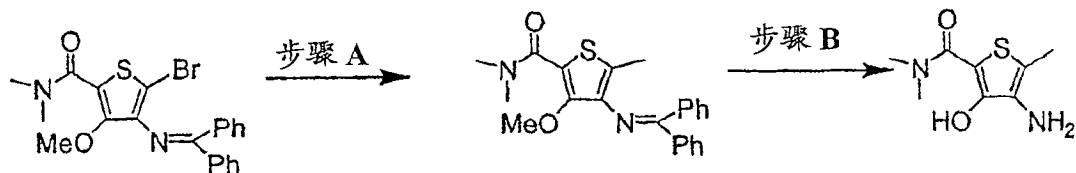
[1074] 制备实施例 13.19 步骤 D 的产物 (1.56g) 的 CH_2Cl_2 (55ml) 溶液中加入碳酸钾 (1.8g), 然后滴加溴 (0.45ml)。在混合 5h 后, 将水 (100ml) 加入反应物, 分离各层。水层用二氯甲烷萃取, 然后将其依次用盐水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩。残余物用快速柱色谱提纯 (CH_2Cl_2) 获得 1.6g 产物 (83%)。

[1075] 步骤 B

[1076] 以上产物按照制备实施例 13.19 步骤 C 的方法反应得到胺。

[1077] 制备实施例 13.21

[1078]



[1079] 步骤 A

[1080] 在 -78°C , 制备实施例 13.20 步骤 A 的产物 (300mg) 的 THF (7ml) 溶液中加入 n-BuLi 溶液 (1.6M 己烷溶液, 0.54ml)。在 1h 后, 滴加碘甲烷 (0.42ml)。在 -78°C 搅拌 3 小时后, 反应物升至室温过夜。将饱和氯化铵和水加入反应物, 用二氯甲烷萃取。有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。粗产物用制备型板色谱提纯 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$)

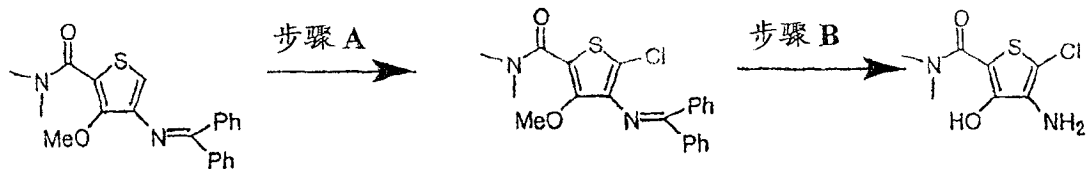
= 70 : 1-50 : 1) 获得产物 (111mg, 43%)。

[1081] 步骤 B

[1082] 以上产物按照制备实施例 13.19 步骤 E 的方法反应得到胺。

[1083] 制备实施例 13.22

[1084]



[1085] 步骤 A

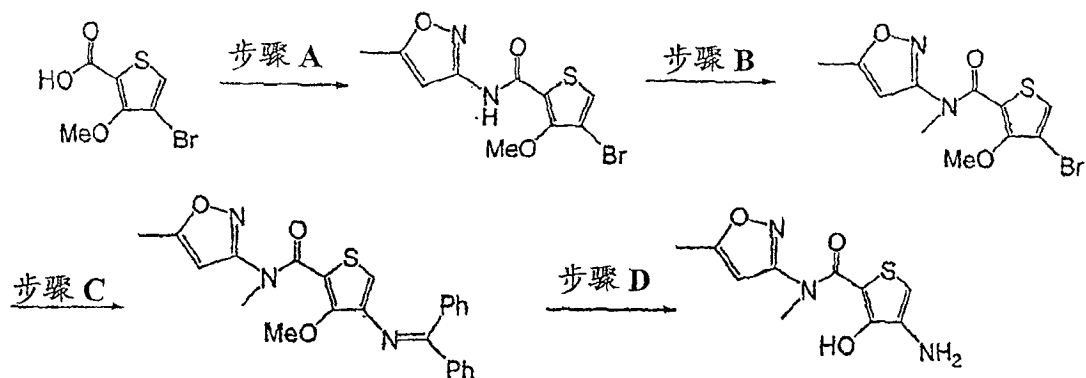
[1086] 制备实施例 13.19 步骤 D 的产物 (400mg) 的 CH_2Cl_2 -吡啶 (14ml) 溶液中加入 N-氯丁二酰亚胺 (220mg)。搅拌混合物 5h, 然后用二氯甲烷稀释, 用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 真空浓缩。粗产物用制备型板色谱提纯 (CH_2Cl_2 -MeOH = 50 : 1) 得到 180mg 产物 (64%)。

[1087] 步骤 B

[1088] 以上产物 (274mg) 按照制备实施例 13.19 步骤 E 的方法反应得到胺 (89mg, 58%)。

[1089] 制备实施例 13.23

[1090]



[1091] 步骤 A

[1092] 搅拌下的酸 (630mg, 制备实施例 13.19 步骤 B) 的 CH_2Cl_2 (25ml) 溶液中加入乙二酰氯 (235u1), 然后加入催化量 DMF (10u1)。搅拌混合物 1h, 依次加入碳酸钾 (1.8g)、3-氨基-5-甲基异噁唑 (443mg)。搅拌反应物过夜, 用水 (25ml) 猝灭。分离各层, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。粗产物用制备型板色谱提纯 (CH_2Cl_2) 获得产物 (580mg, 78%, $\text{MH}^+ = 317, 319$)。

[1093] 步骤 B

[1094] 以上酸 (750mg) 按照制备实施例 13.3 步骤 B 的方法反应获得 625mg 产物 (80%, $\text{MH}^+ = 331$)。

[1095] 步骤 C

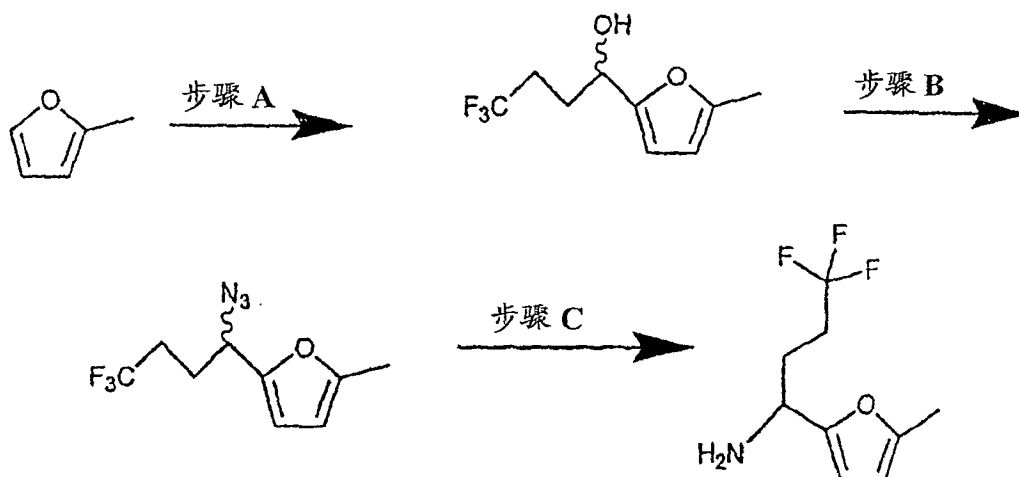
[1096] 以上产物按照制备实施例 13.19 步骤 D 的方法反应获得 365mg 产物 (53%)

[1097] 步骤 D

[1098] 以上产物按照制备实施例 13.19 步骤 E 的方法反应得到胺产物 ($\text{MH}^+ = 254$)。

[1099] 制备实施例 13.25

[1100]



[1101] 步骤 A

[1102] 在 -78°C , 2-甲基呋喃 (1g) 的乙醚 (30ml) 溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (5.32ml)。反应物升至室温, 然后在 38°C 回流 1h。将反应物冷却至 -78°C , 其中的呋喃基锂用三氟丁醛猝灭, 在室温搅拌过夜。加入饱和氯化铵, 用乙醚萃取。用快速柱色谱提纯获得纯净产物 (2g, 80%)

[1103] 步骤 B

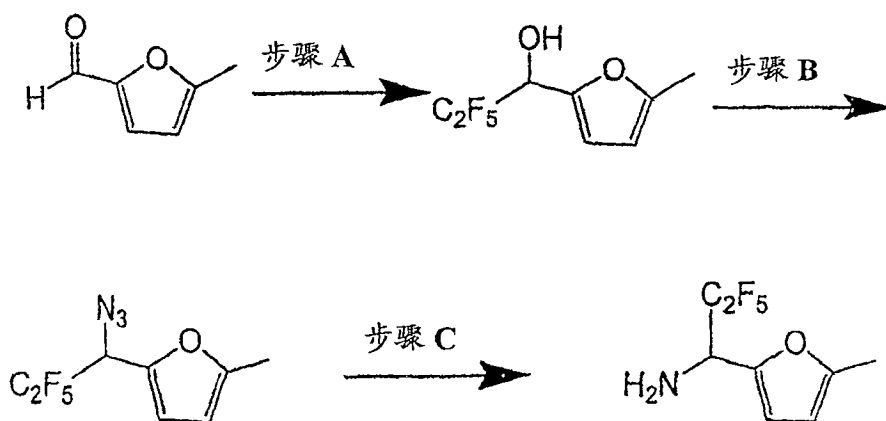
[1104] 用制备实施例 75.75 步骤 B 的方法和以上醇 (1g) 制备叠氮化物, 以下步骤 C 中直接使用粗产物。

[1105] 步骤 C

[1106] 用制备实施例 75.75 步骤 C 的方法制备胺获得 400mg 油状物 (53%)。

[1107] 制备实施例 13.26

[1108]



[1109] 步骤 A

[1110] 将全氟化碘化物 (Perfluoroiodide) (3.6ml) 在 -78°C 冷凝。依次加入乙醚 (125ml)、甲基锂。溴化锂络合物 (1.5M 乙醚溶液, 18.4ml)。在 15min 后, 滴加 5-甲基糠醛 (2.5ml) 的乙醚溶液。使反应物升至 -45°C , 搅拌 2h。加入饱和氯化铵 (30ml) 和水 (30ml), 在室温搅拌 1h。分离各层, 水层用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得到 5.86g 产物 (100%)。

[1111] 步骤 B

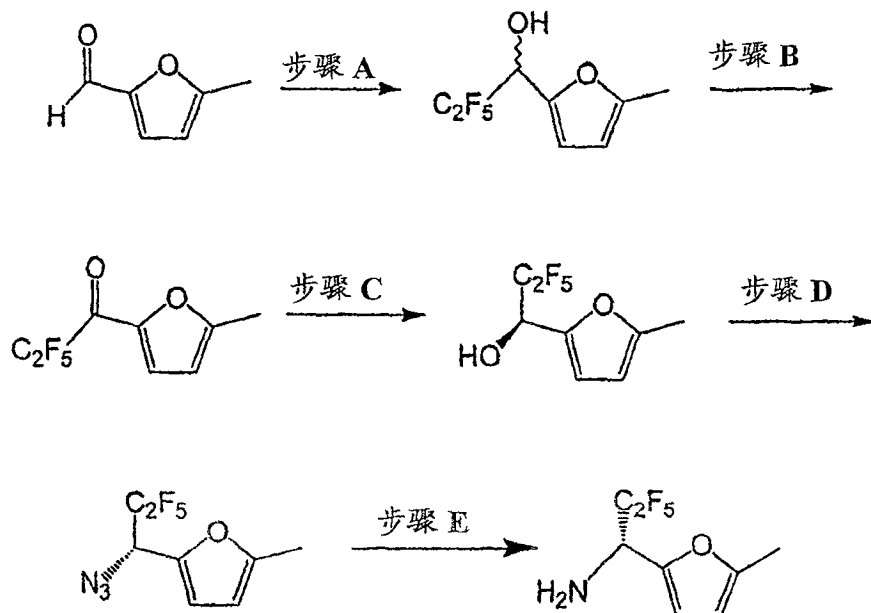
[1112] 按照制备实施例 75.75 步骤 B 的方法,使以上醇反应生成叠氮化物。

[1113] 步骤 C

[1114] 按照制备实施例 75.75 步骤 C 的方法,使以上的叠氮化物反应生成外消旋胺。

[1115] 制备实施例 13.27

[1116]



[1117] 步骤 A

[1118] 按照制备实施例 13.26 步骤 A 的方法制备醇 (100%)。

[1119] 步骤 B

[1120] 以上步骤 A 的醇 (500mg) 的 CH_2Cl_2 (20ml) 溶液中加入 N-甲基-吗啉一水合物 (575mg) 和催化量四丙基过钨酸铵 (76mg)。在 3h 后,混合物用己烷 (10ml) 稀释,通过硅石垫过滤,用己烷: CH_2Cl_2 (200ml) 冲洗。真空浓缩滤液得到 350mg 产物 (70.7%)

[1121] 步骤 C

[1122] 将步骤 B 酮 (1.19g) 溶于 THF (9.5ml),冷却至 0°C 。将 S-甲基噁吡硼杂茂啉溶液 (1M 甲苯溶液, 1ml)、络合二甲基硫的硼烷溶液 (9.5ml, 2M THF 溶液) 依次加入以上溶液。在 0°C 搅拌混合物 30min,在室温继续搅拌 5h。冷却混合物至 0°C ,将甲醇 (15ml) 滴加到混合物。在 30min 后,真空浓缩混合物得到油状残余物。

[1123] 将残余物溶于 CH_2Cl_2 ,用 1N HCl、水和盐水洗涤。用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。粗产物用快速柱色谱提纯 (Hex/ CH_2Cl_2 , 1 : 1) 获得 1.14g 油状物 (67%)。

[1124] 步骤 D

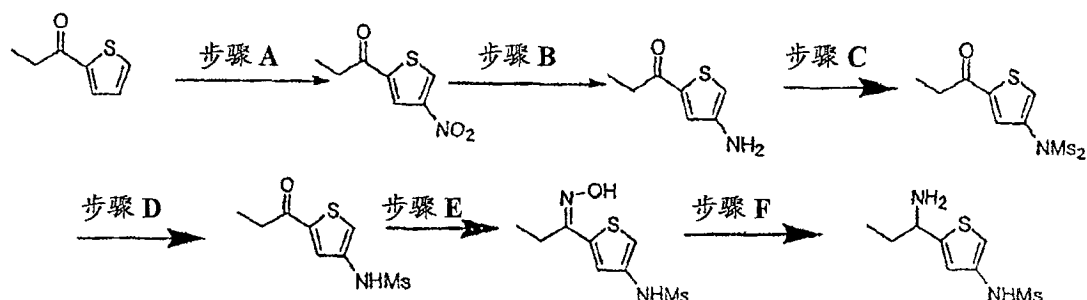
[1125] 按照制备实施例 75.75 步骤 B 的方法,使以上的醇 (1.14g) 反应生成叠氮化物。

[1126] 步骤 E

[1127] 将以上叠氮化物 (1.11g) 与含 10% Pd/C (280mg) 的 EtOH (40ml) 一起在氢气氛下搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应物,真空浓缩滤液得到 700mg 产物 (70%)。

[1128] 制备实施例 13.28

[1129]



[1130] Ms 为甲磺酰基

[1131] 步骤 A

[1132] 在 0℃, 向搅拌下的 1-(2-噻吩基)-1-丙酮 (3g) 的醋酸酐 (6ml) 溶液滴加发烟硝酸 / 乙酸 (2ml/10ml) 溶液。在 30min 后, 使反应物升至室温, 搅拌 5h, 析出固体。将冰加入反应物, 滤出固体。固体用快速柱色谱提纯 (Hex/CH₂Cl₂, 3 : 1 和 2 : 1) 获得 800mg 所需产物 (20%)。

[1133] 步骤 B

[1134] 按照制备实施例 2 步骤 B 的方法还原以上硝基-噻吩化合物 (278mg) 得到 54mg 产物 (23%)。

[1135] 步骤 C

[1136] 将以上胺 (395mg)、TEA (1ml) 和甲磺酰氯 (0.5ml) 在 CH₂Cl₂ (35ml) 中混合, 在室温搅拌 1h。反应物用饱和碳酸氢钠 (15ml) 猝灭。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得产物 (854mg, 100%)。

[1137] 步骤 D

[1138] 以上产物 (854mg) 的 THF (25ml) 溶液中滴加四丁基氟化铵溶液 (1M THF 溶液, 2.8ml)。搅拌混合物过夜, 然后用二氯甲烷 (30ml) 稀释, 用氯化铵和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得产物 (2.36g, > 100%)。

[1139] 步骤 E

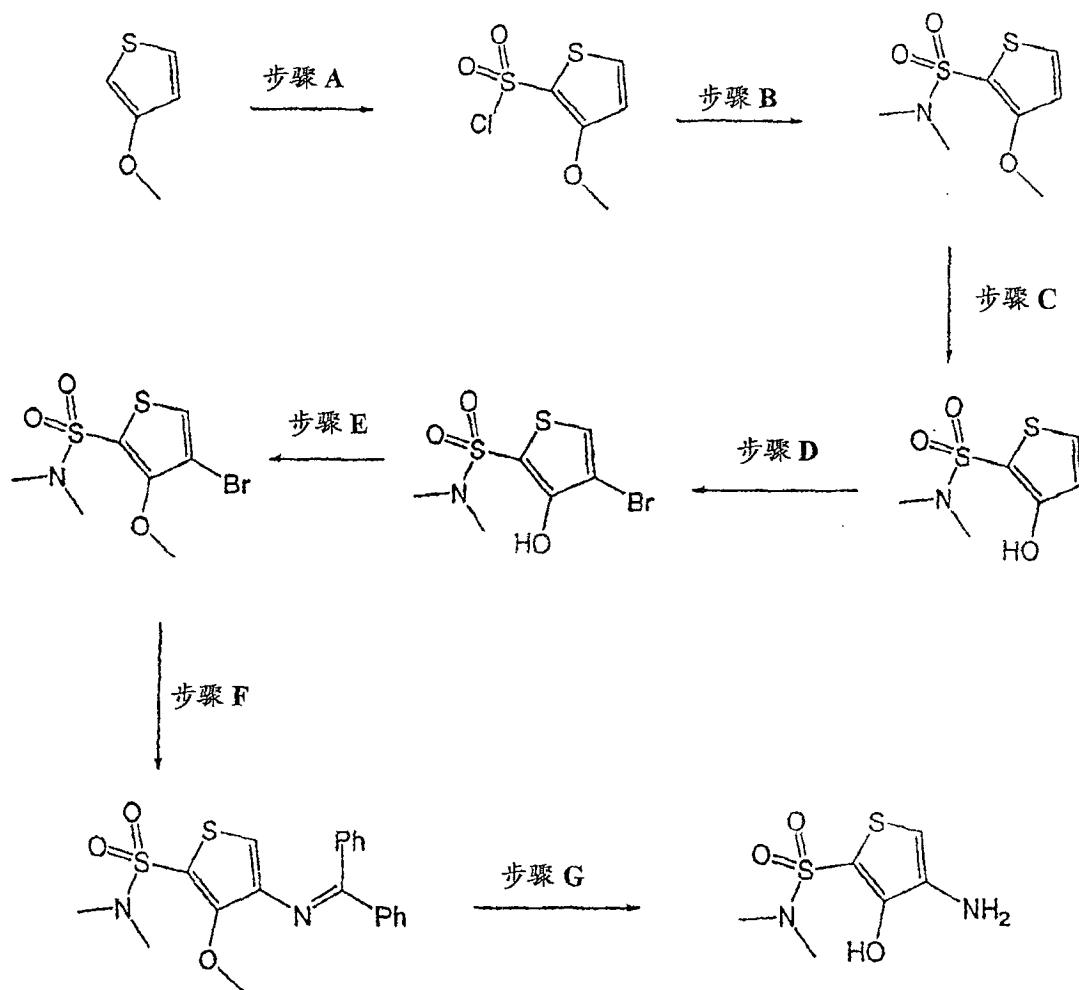
[1140] 按照制备实施例 88.2 步骤 B 的方法, 使以上酮 (2.36g) 反应获得 547mg 产物 (86.6%)。

[1141] 步骤 F

[1142] 步骤 E 产物 (310mg) 的二甲氧基乙烷 (12ml) 溶液中滴加 LAH 溶液 (1M 乙醚溶液, 3.8ml)。将混合物加热回流过夜。将反应物冷却至室温, 加入 SiO₂ 并滴加水 (1ml), 搅拌 15min。过滤混合物, 真空浓缩滤液。粗产物用制备型板色谱提纯 (MeOH/CH₂Cl₂, 15 : 1) 得到胺产物 (40mg, 14%)。

[1143] 制备实施例 13.29

[1144]



[1145] 步骤 A

[1146] 在 -78°C , 3-甲氧基噻吩 (3g) 的二氯甲烷 (175mL) 溶液中滴加氯磺酸 (8.5mL)。在 -78°C 搅拌混合物 15min, 在室温搅拌 1.5h。然后, 将混合物小心倾入碎冰中, 用二氯甲烷萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 通过 1-英寸硅胶垫过滤。真空浓缩滤液得到所需化合物 (4.2g)。

[1147] 步骤 B

[1148] 将以上步骤 A 产物 (4.5g) 溶于二氯甲烷 (140mL), 依次加入三乙胺 (8.8mL)、二乙胺/THF (2M, 21mL)。在室温搅拌所得混合物过夜。混合物依次用盐水、饱和碳酸氢钠 (aq) 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 通过 1-英寸硅胶垫过滤。真空浓缩滤液得到所需化合物 (4.4g)。

[1149] 步骤 C

[1150] 将以上步骤 B 产物 (4.3g) 溶于二氯甲烷 (125mL), 冷却至 -78°C 。加入三溴化硼溶液 (1.0M 二氯甲烷溶液, 24.3mL)。搅拌混合物 4h, 同时温度从 -78°C 缓慢升至 10°C 。加入水, 分离两层, 水层用二氯甲烷萃取。将合并的有机层和萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到 3.96g 所需羟基-化合物。

[1151] 步骤 D

[1152] 将以上步骤 C 产物 (3.96g) 溶于 125mL 二氯甲烷, 依次加入碳酸钾 (6.6g)、溴 (2mL)。在室温搅拌混合物 5h, 用 100mL H_2O 猝灭。用 0.5N 氯化氢水溶液将水性混合物调节至 $\text{pH} \sim 5$, 用二氯甲烷萃取。萃取液用 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥,

通过硅胶垫过滤。真空浓缩滤液获得 4.2g 所需溴代 - 化合物。

[1153] 步骤 E

[1154] 将步骤 D 产物 (4.2g) 溶于 100mL 丙酮, 依次加入碳酸钾 (10g)、碘甲烷 (9mL)。将混合物连续加热回流 3.5h。在冷却至室温后, 通过硅藻土垫过滤混合物。真空浓缩滤液为深褐色残余物, 用快速柱色谱提纯, 用二氯甲烷 - 己烷 (1 : 1, v/v) 洗脱得到 2.7g 所需产物。

[1155] 步骤 F

[1156] 按照制备实施例 13.19 步骤 D 的类似方法, 将步骤 E 产物 (2.7g) 转化为所需亚胺化合物 (3g)。

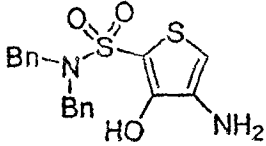
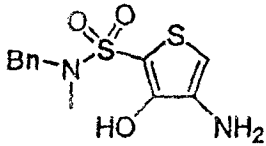
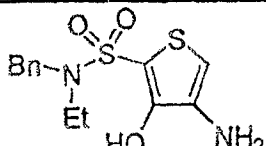
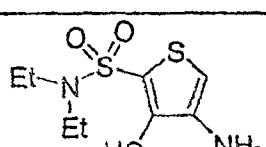
[1157] 步骤 G

[1158] 将步骤 F 的亚胺产物 (3g) 溶于 80mL 二氯甲烷, 冷却至 -78°C 。滴加三溴化硼溶液 (1.0M 二氯甲烷溶液, 9.2mL)。从 -78°C 至 5°C 搅拌混合物 4.25h。加入 H_2O (50mL), 分离各层。水层用二氯甲烷萃取。合并有机层和萃取液, 用盐水洗涤, 浓缩为油状残余物。将残余物溶于 80mL 甲醇, 在室温与醋酸钠 (1.5g) 和羟胺盐酸盐 (0.95g) 搅拌 2h。将混合物倾入氢氧化钠 (1.0M aq, 50mL) 和乙醚 (100mL) 的水性混合物中。分离两层。水层用乙醚洗涤三次。合并的乙醚洗涤液用 H_2O 再萃取一次。混合水层, 用二氯甲烷洗涤一次, 用 3.0M 和 0.5M 氯化氢水溶液调节至 $\text{pH} \sim 6$, 用二氯甲烷萃取。混合有机萃取液, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩得到 1.2g 所需胺化合物。

[1159] 制备实施例 13.30-13.32-A

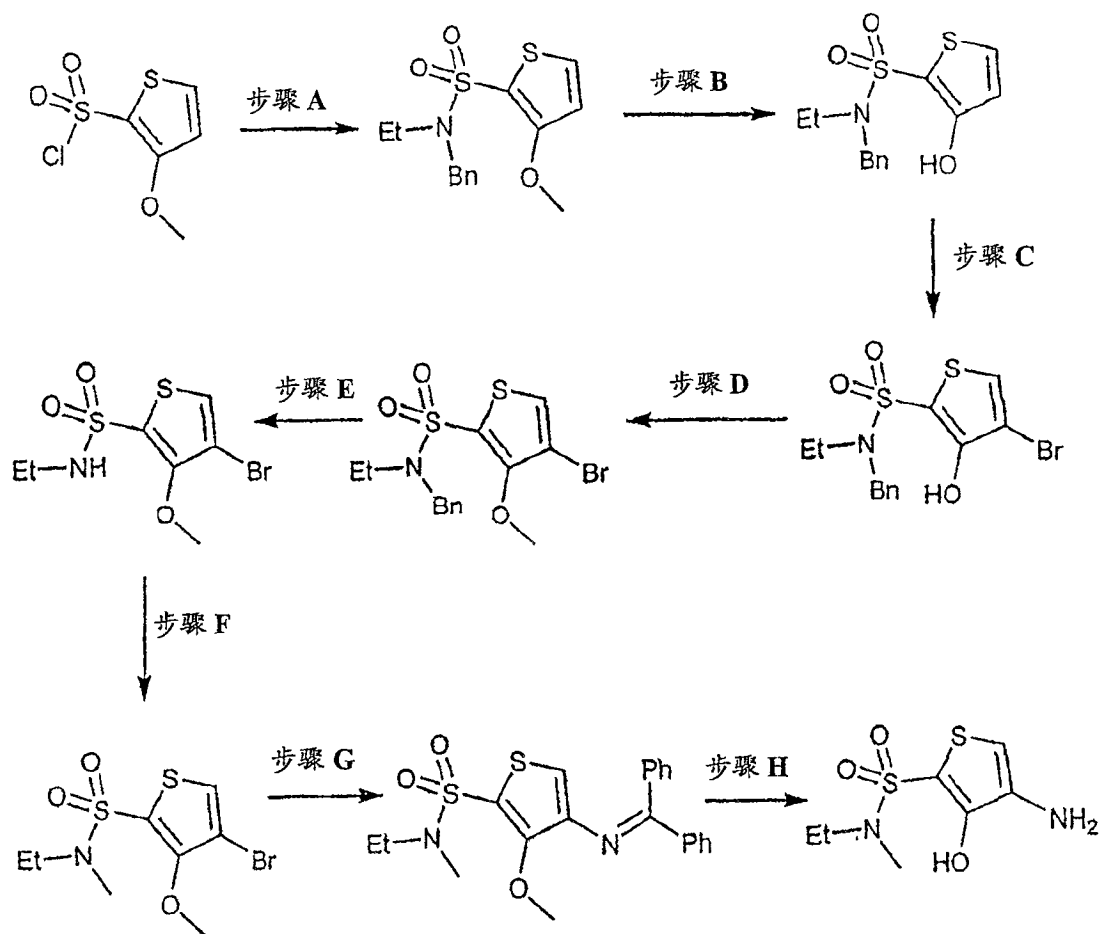
[1160] 按照实施例 13.29 的方法, 但是使用市售的胺获得下表的羟基 - 氨基 - 噻吩产物。

[1161]

Prep Ex.	胺	产物	收率(%) MH^+
13.30	$(\text{Bn})_2\text{NH}$		10% 375.1
13.31	$\text{Me}(\text{Bn})\text{NH}$		14% 299.0
13.32	$\text{Et}(\text{Bn})\text{NH}$		22%
13.32A	$(\text{Et})_2\text{NH}$		25%

[1162] 制备实施例 13.33

[1163]



[1164] 步骤 A

[1165] 按照制备实施例 13.29 步骤 B 的方法,用乙基苄基-胺将制备实施例 13.29 步骤 A 产物 2-氯磺酰基-3-甲氧基-噻吩 (4.0g, 18.8mmol) 转化为 3-甲氧基-2-乙基苄基磺酰基-噻吩 (5.5g, 94%, $MH^+ = 312.1$)。

[1166] 步骤 B

[1167] 按照制备实施例 13.29 步骤 C 的方法,将以上步骤 A 产物 (5.5g, 17.70mmol) 脱甲基化获得醇产物 4.55g (87%, $MH^+ = 298.0$)。

[1168] 步骤 C

[1169] 按照制备实施例 13.29 步骤 D 的方法,将以上步骤 B 产物 (4.55g, 15.30mmol) 溴化获得相应的溴化物 4.85g (84%)。

[1170] 步骤 D

[1171] 按照制备实施例 13.29 步骤 E 的方法,将以上步骤 C 的溴代-醇 (4.84g, 12.86mmol) 甲基化获得产物 4.82g (96%)。

[1172] 步骤 E

[1173] 在室温将以上步骤 D 产物 (4.82g, 12.36mmol) 与浓硫酸 (5mL) 一起搅拌 3h。将冰水 (30mL) 加入混合物,然后加入 CH_2Cl_2 (50mL)。用 1.0M NaOH 水溶液将水性混合物调节至 pH ~ 6。分离各层。水层用二氯甲烷 (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩为深褐色油状物,用快速柱色谱提纯 (用 CH_2Cl_2 -己烷 (1 : 1, v/v) 洗脱)。

除去溶剂得到 3.03g (82%) 脱苄基化产物 ($M^+ = 300.0$, $M+2 = 302.0$)。

[1174] 步骤 F

[1175] 按照制备实施例 13.29 步骤 E 的方法, 将步骤 E 产物 (1.34g, 4.45mmol) 甲基化获得所需产物 1.36g (97%, $M^+ = 314.1$, $M+2 = 316.0$)。

[1176] 步骤 G

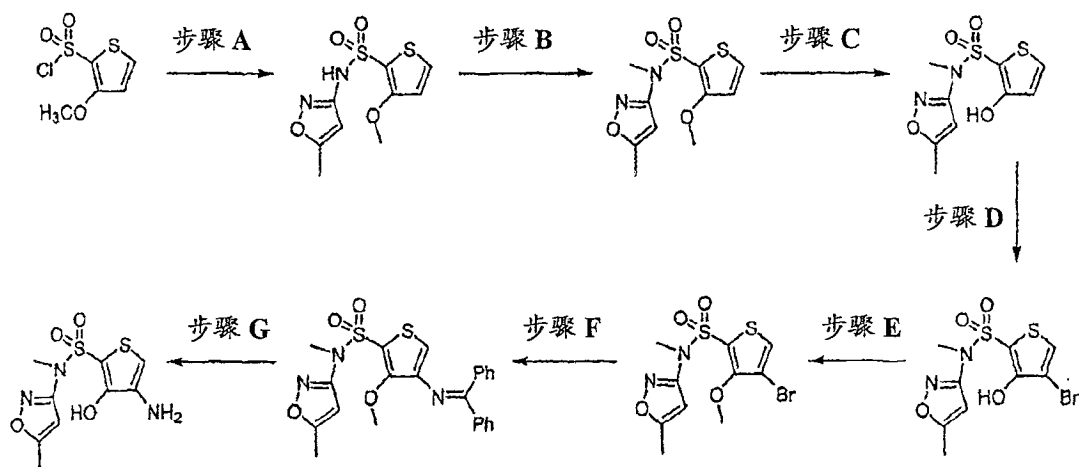
[1177] 按照制备实施例 13.29 步骤 F 的方法, 将步骤 F 产物 (1.36g, 4.33mmol) 转化为亚胺产物 (1.06g, 55%, $MH^+ = 415.1$)。

[1178] 步骤 H

[1179] 按照制备实施例 13.29 步骤 G 的方法, 将步骤 G 亚胺产物 (1.06g, 2.56mmol) 转化为所需羟基-氨基噻吩化合物 (0.26g, 43%)。

[1180] 制备实施例 13.34

[1181]



[1182] 步骤 A

[1183] 将制备实施例 13.29 步骤 A 产物 2-氯磺酰基-3-甲氧基-噻吩 (3.8g, 17.87mmol) 溶于 100mL CH_2Cl_2 和 20mL 吡啶。加入 3-氨基-5-甲基-异噻唑 (3.5g, 35.68mmol)。在室温搅拌混合物 20h, 用 100mL CH_2Cl_2 稀释, 用 0.5N HCl 水溶液 (50mL x 2)、 H_2O (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机溶液用硫酸钠干燥, 真空浓缩为褐色油状物。将此油状物溶于 100mL CH_2Cl_2 , 用 0.5M HCl 水溶液 (30mL x 3) 和盐水再次洗涤。用硫酸钠干燥后, 真空浓缩有机溶液为黄色固体 4.48g (91%, $MH^+ = 275.0$) 所需产物。

[1184] 步骤 B

[1185] 将以上步骤 A 产物 (4.48g, 16.33mmol) 溶于丙酮 (100mL), 加入碳酸钾 (5.63g, 40.80mmol) 和碘甲烷 (10.1mL, 163.84mmol)。在室温搅拌混合物 1.5h, 用 100mL 己烷和 50mL CH_2Cl_2 稀释, 通过 1-英寸硅胶垫过滤, 用 CH_2Cl_2 冲洗。减压浓缩滤液得到 4.23g (90%, $MH^+ = 289.0$) 所需浅黄色固体产物。

[1186] 步骤 C

[1187] 在室温下, 搅拌下的氢化钠 (130mg, 95%, 5.4mmol) 的 8mL N, N'-二甲基甲酰胺悬浮液中滴加乙硫醇 (0.45mL, 6.0mmol)。在 5min 后, 混合物变为澄清溶液, 加入在圆底烧瓶中搅拌的以上步骤 B 产物 (0.45g, 1.56mmol) 的 2mL N, N'-二甲基甲酰胺溶液。将烧瓶用圆玻璃塞密封, 将混合物在 90-95°C 加热 4h。在冷却至室温后, 将混合物倾入 20mL 1.0M

NaOH 水溶液中,用 20mL H_2O 进一步冲洗。水性混合物用乙醚 (30mL x 2) 洗涤,用 0.5M HCl 水溶液调节至 $PH \sim 5$,用二氯甲烷 (50mL x 4) 萃取。合并的萃取液用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩为深黄色溶液。将其溶于 50mL 乙酸乙酯,用 H_2O (30mL x 2) 和盐水 (30mL) 洗涤,用硫酸钠干燥。蒸发溶剂得到 0.422g 醇产物 (99%, $MH^+ = 275.0$)。

[1188] 步骤 D

[1189] 按照制备实施例 13.29 步骤 D 的方法,将以上步骤 C 的醇 (0.467g, 1.70mmol) 溴化获得相应的溴化物 0.607g (100%)。

[1190] 步骤 E

[1191] 按照制备实施例 13.29 步骤 E 的方法,将步骤 D 的溴化物 (0.607g, 1.72mmol) 甲基化得到所需产物 0.408g (65%, $M^+ = 367$, $M+2 = 369.1$)。

[1192] 步骤 F

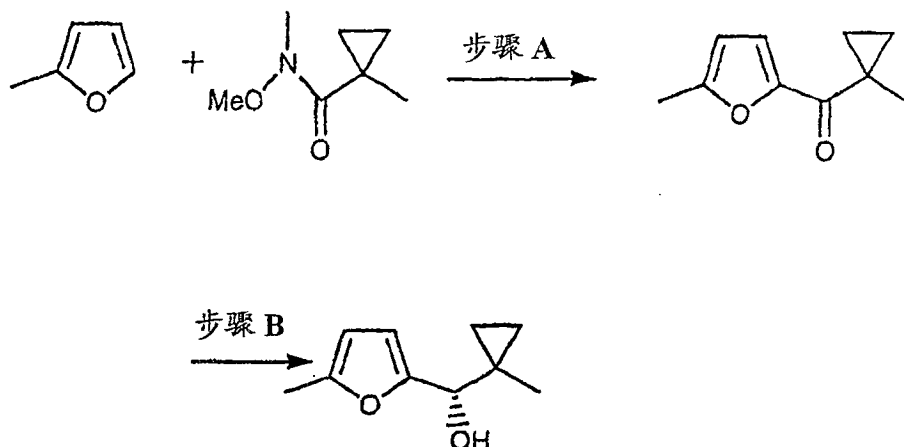
[1193] 按照制备实施例 13.29 步骤 F 的方法,将以上步骤 E 产物 (0.405g, 1.103mmol) 转化为亚胺化合物 (0.29g, 56%)。

[1194] 步骤 G

[1195] 按照以上步骤 C 的方法,将步骤 F 亚胺产物 (0.29g, 0.61mmol) 脱甲基化得到相应的深黄色油状醇,将其溶于 5mL 甲醇,加入醋酸钠 (0.12g, 1.46mmol) 和羟胺盐酸盐 (0.075g, 1.08mmol)。在室温搅拌所得混合物 3h,倾入 10mL 1.0M NaOH 水溶液中。用 30mL H_2O 冲洗,合并到水层。水性混合物用乙醚 (40mL x 3) 洗涤,用 1.0M HCl 水溶液调节至 $pH \sim 6$,用乙酸乙酯 (40mL x 3) 萃取。有机萃取液用 H_2O (20mL x 2)、盐水 (20mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩得到 0.112g 所需羟基-氨基噻吩磺酰胺 (64%, $MH^+ = 290$)。

[1196] 制备实施例 13.35

[1197]



[1198] 步骤 A

[1199] 在 $-78^{\circ}C$, 2-甲基呋喃 (1.72g) 的乙醚溶液中加入 BuLi (8.38mL), 在室温搅拌 0.5 小时。将反应混合物再次冷却至 $-78^{\circ}C$, 用环丙酰胺 1 猝灭, 在 $-78^{\circ}C$ 搅拌 2h, 缓慢升至室温。在室温搅拌反应混合物 3h, 加入饱和氯化铵溶液猝灭。将混合物加入分液漏斗, 用水、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 除去溶剂得到粗制酮, 将其用柱色谱提纯获得淡黄色油状酮 3.0g (87%)。

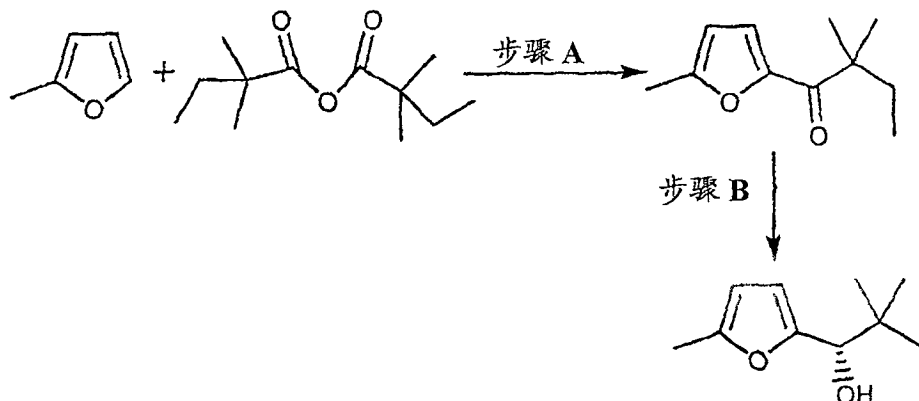
[1200] 步骤 B

[1201] 在 $0^{\circ}C$, 酮 (1.0g) 的 THF (5.0mL) 溶液中滴加 R-甲基噁吡硼杂茂啉 (1.2M, 1M 甲

苯溶液), 然后加入络合二甲基硫的硼烷溶液 (1.85mL, 2M THF 溶液)。在 0℃ 搅拌反应混合物 30min, 在室温搅拌 1h。将反应混合物冷却至 0℃, 小心加入 MeOH。搅拌混合物 20min, 减压浓缩。残余物用乙醚萃取, 用水、1M HCl (10mL)、饱和碳酸氢钠 (10.0mL)、水和盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 除去溶剂得到粗制醇, 将其用硅胶色谱提纯获得纯净的黄色油状醇 0.91g (91%)。

[1202] 制备实施例 13.36

[1203]



[1204] 步骤 A

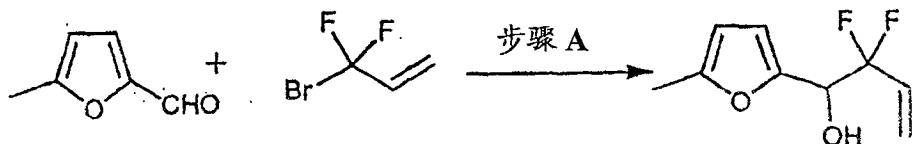
[1205] 将 2-甲基呋喃 (1.0g) 和酸酐 (2.6g) 的等摩尔混合物与 SnCl_4 (0.05mL) 混合, 在 100℃ 加热 3h。在冷却反应混合物后, 加入水 (10mL), 然后加入饱和碳酸钠溶液直至变为碱性。反应混合物用乙醚萃取几次, 合并的乙醚层用水、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 除去溶剂得到粗制酮, 将其用硅胶色谱提纯获得黄色油状酮 0.9g (43%)。

[1206] 步骤 B

[1207] 按照制备实施例 13.35 步骤 B 的类似方法获得步骤 B 醇。

[1208] 制备实施例 13.37

[1209]



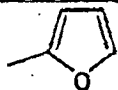
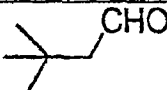
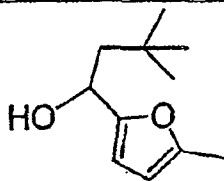
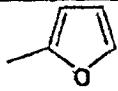
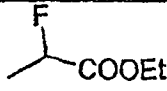
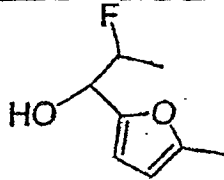
[1210] 步骤 A

[1211] 5-甲基呋喃-2-醛 (1.0g) 和 3-溴-3,3-二氟丙烯 (2.24g) 的 DMF (30mL) 溶液中加入铟粉 (1.66g) 和碘化锂 (50.0mg)。搅拌反应混合物过夜, 用水稀释, 用乙醚萃取。乙醚层用水、盐水洗涤, 用硅胶色谱提纯获得纯净的醇 2.8g (92%)。

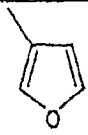
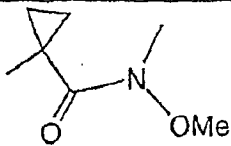
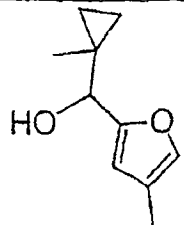
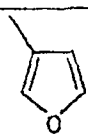
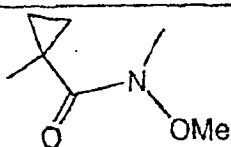
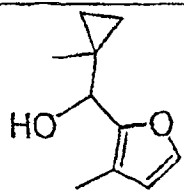
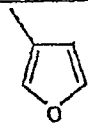
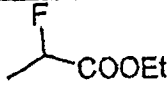
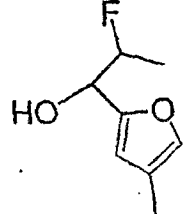
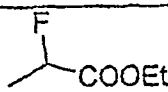
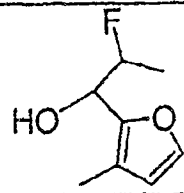
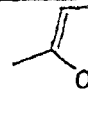
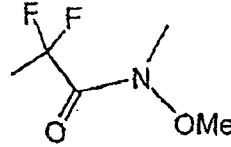
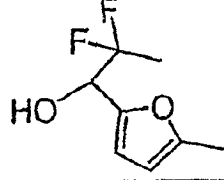
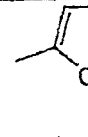
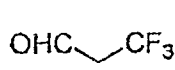
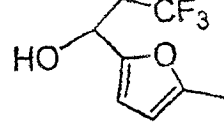
[1212] 制备实施例 13.38-13.45

[1213] 按照制备实施例 13.25 和 13.35 的类似方法, 使用列出的呋喃和亲电子试剂制备下表中的醇。

[1214]

Prep. ex	呋喃	亲电子试剂	醇	收率
13.38				86%
13.39				69%

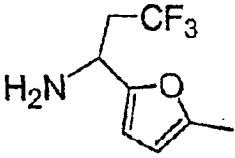
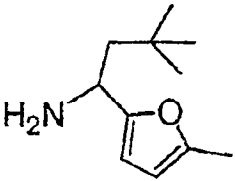
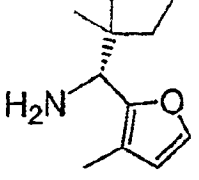
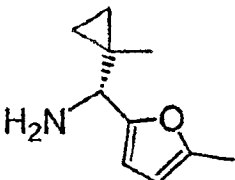
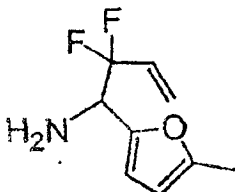
[1215]

13.40				84%
13.41				82%
13.42				60%
13.43				65%
13.44				82%
13.45				89%

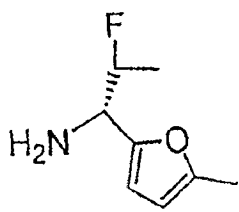
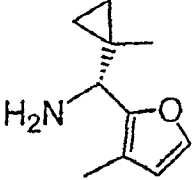
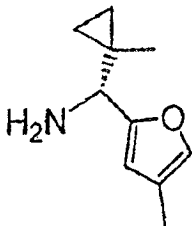
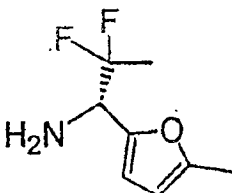
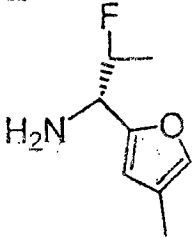
[1216] 制备实施例 13.50-13.61

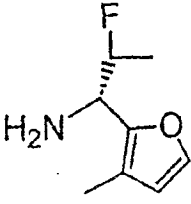
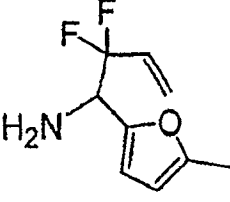
[1217] 按照制备实施例 13.25 的类似方法,使用列出的醇制备下表的胺。

[1218]

PREP. EX.	醇	胺	收率%
13.50	13.45		28%
13.51	13.38		58%
13.52	13.36		69%
13.53	13.35		81%
13.54	13.37		82%

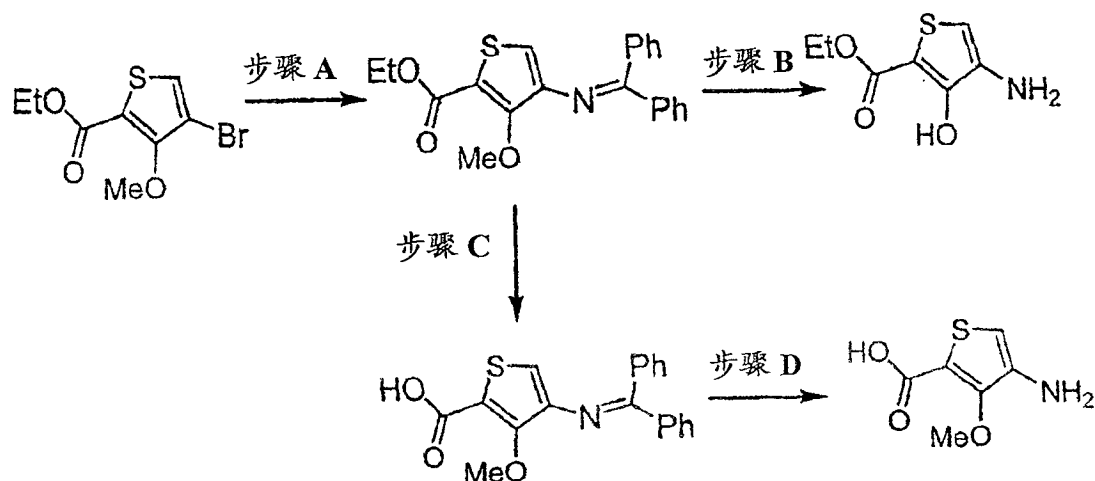
[1219]

13.55	13.39		45%
13.56	13.41		57%
13.57	13.40		58%
13.58	13.44		54%
13.59	13.42		53%

13.60	13.43		50%
13.61	13.37		82%

[1221] 制备实施例 13.70

[1222]



[1223] 步骤 A

[1224] 按照制备实施例 13.19 的方法,用为黄色固体的已知溴代酯 (1.0g) 制备步骤 A 的亚胺获得 1.1g (79%)。

[1225] 步骤 B

[1226] 按照制备实施例 13.19 的方法,使步骤 A 产物 (0.6g) 反应得到胺产物 0.19g (64%)。

[1227] 步骤 C

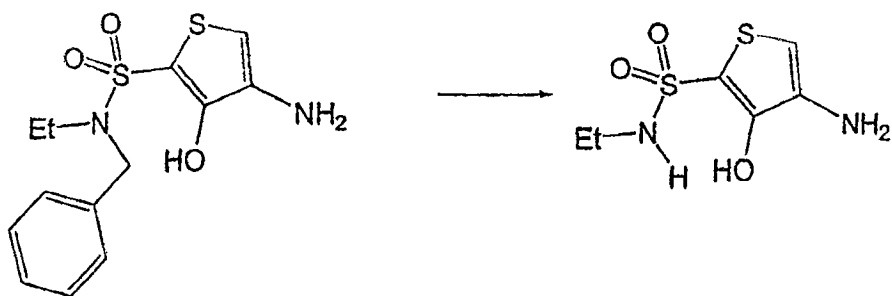
[1228] 按照制备实施例 13.19 的方法,使步骤 B 产物 (1.0g) 反应得到黄色固体酸 0.9g (94%)

[1229] 步骤 D

[1230] 按照制备实施例 13.19 的方法,使步骤 C 产物 (0.35g) 反应得到黄色固体氨基酸 0.167g (93%)。

[1231] 制备实施例 13.71

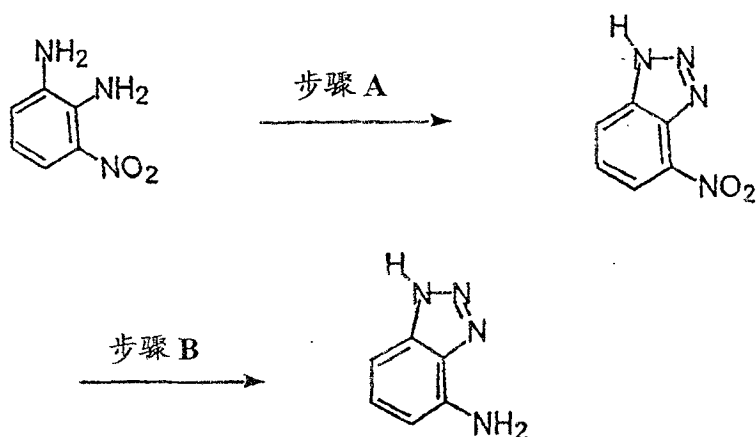
[1232]



[1233] 按照制备实施例 13.33 步骤 E 的类似方法,但是使用制备实施例 13.32 的产物获得标题化合物 (121mg, 69% 收率, $MH^+ = 223.0$)。

[1234] 制备实施例 14

[1235]



[1236] 步骤 A

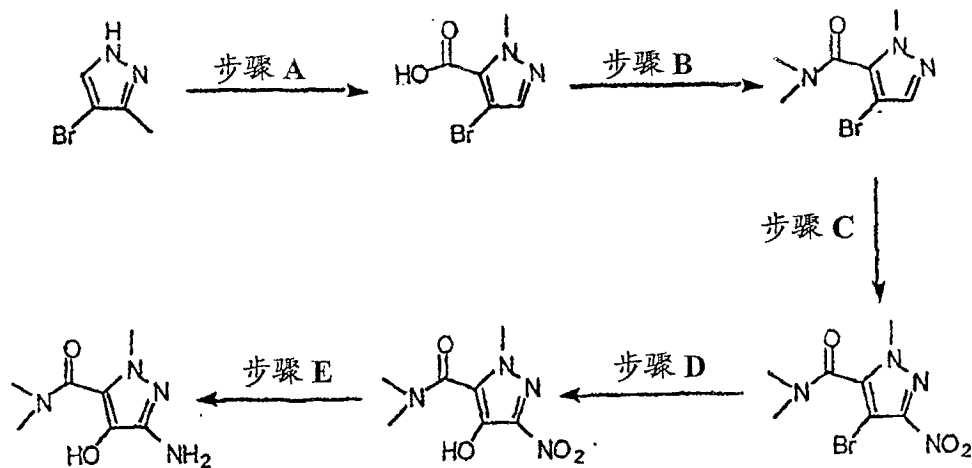
[1237] 将 3-硝基-1,2-苯二胺 (10g)、亚硝酸钠 (5.4g) 和乙酸 (20mL) 在 60℃ 加热过夜,然后真空浓缩,用水稀释,用 EtOAc 萃取。从有机相析出固体产物 (5.7g),在步骤 B 中直接使用。

[1238] 步骤 B

[1239] 将以上步骤 A 产物 (2.8g) 与含 10% Pd/C (0.3g) 的 MeOH (75mL) 一起在氢气氛围下搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物,真空浓缩滤液得到产物 (2.2g, $MH^+ = 135$)。

[1240] 制备实施例 15

[1241]



[1242] 步骤 A

[1243] 按照已知方法制备 N- 甲基 -4- 溴吡唑 -3- 甲酸, 参见 Yu. A. M. ;Andreeva, M. A. ; Perevalov, V. P. ;Stepanov, V. I. ;Dubrovskaya, V. A. ;Seraya, V. I. , Zh. Obs. Khim, (Journal of General Chemistry of theUSSR) 1982, 52, 2592(以及其中引用的文献), 文献公开的内容通过引用结合到本文。

[1244] 步骤 B

[1245] 在 25℃, N- 甲基 -4- 溴吡唑 -3- 甲酸 (2. 0g, 步骤 A) 的 65mL 无水 DMF 溶液中加入六氟磷酸溴化三吡咯烷基磷鎓 (PyBrop, 4. 60g)、二甲胺 (10mL, 2. 0M THF 溶液) 和二异丙基乙胺 (5. 2mL)。搅拌混合物 26h, 减压浓缩为油状残余物。此残余物用 1. 0M NaOH 水溶液处理, 用乙酸乙酯 (50mL x 4) 萃取。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。除去溶剂获得油状物, 将其用制备型薄层色谱提纯 (用 CH₂Cl₂-MeOH(20 : 1) 洗脱) 得到 1. 09g 酰胺产物 (48%, MH⁺ = 232. 0)。

[1246] 步骤 C

[1247] 在 0℃, 酰胺 (0. 67g, 步骤 B) 的 8mL 浓硫酸溶液中加入分为小批量的硝酸钾 (1. 16g)。撤去冷却浴, 将混合物在 110℃ 加热 6h。在冷却至 25℃ 后, 将混合物倾入 80mL H₂O 中, 再用 20mL H₂O 冲洗。水性混合物用二氯甲烷 (100mL x 4) 萃取。合并的萃取液用盐水 (50mL)、sat. NaHCO₃ 水溶液 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥。蒸发溶剂获得油状物, 静置固化。粗产物用快速柱色谱提纯, 用 CH₂Cl₂-MeOH(1 : 0. 50 : 1 和 40 : 1) 洗脱。除去溶剂得到 0. 521g (65%) 固体产物 (MH⁺ = 277. 1)

[1248] 步骤 D

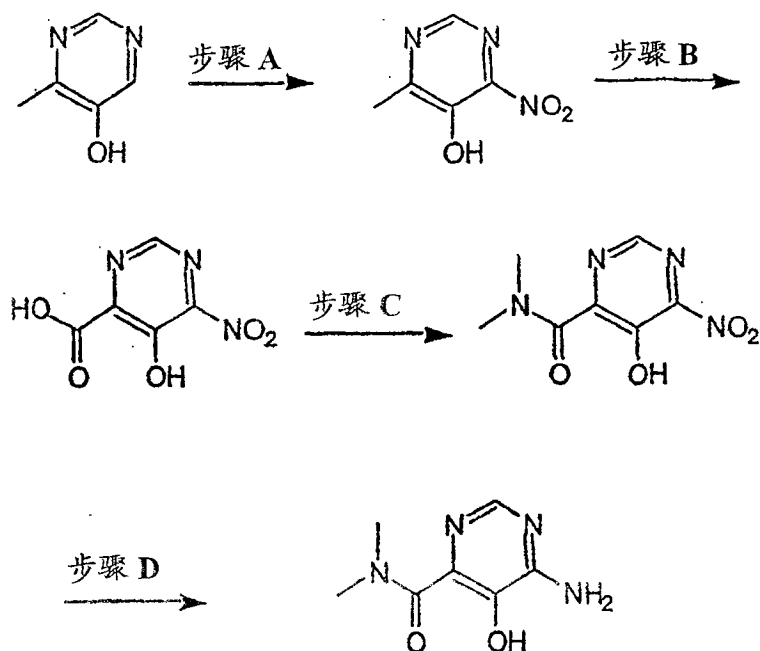
[1249] 将步骤 C 产物 (61mg) 溶于 3mL THF。在 -78℃ 沿烧瓶内壁向此溶液滴加 1. 6M n- 丁基锂的己烷溶液。在 45min 后, 加入硼酸甲酯 (0. 1mL) 的 THF (1. 0mL) 溶液。在 1. 5h 后, 将乙酸的 THF 溶液 (0. 25mL, 1 : 10v/v) 加入冷混合物。连续搅拌 10min, 加入 30wt% 过氧化氢水溶液 (0. 1mL)。20min 后, 再次加入过氧化氢水溶液 (0. 05mL)。撤去冷却浴, 在 25℃ 搅拌混合物 36h。将混合物倾入 30mL H₂O 中, 水性混合物用乙酸乙酯 (30mL x 4) 萃取。合并萃取液, 用盐水 (10mL)、5% NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 减压浓缩为残余物, 然后将其用制备型薄层色谱提纯 (用 CH₂Cl₂-MeOH(20 : 1) 洗脱) 得到羟基化产物 (5mg, 10%, MH⁺ = 215. 3)。

[1250] 步骤 E

[1251] 在含 10% 钨碳的乙醇中, 用 H₂ 处理步骤 E 羟基化产物获得所需羟基-氨基化合物。

[1252] 制备实施例 16

[1253]



[1254] 步骤 A

[1255] 按照制备实施例 13 步骤 C 的类似方法,但是使用已知化合物 4-甲基-嘧啶-5-醇可以制备所需产物。

[1256] 步骤 B

[1257] 按照制备实施例 15 步骤 A 的类似氧化方法,但是使用以上步骤 A 的化合物可以制备所需产物。

[1258] 步骤 C

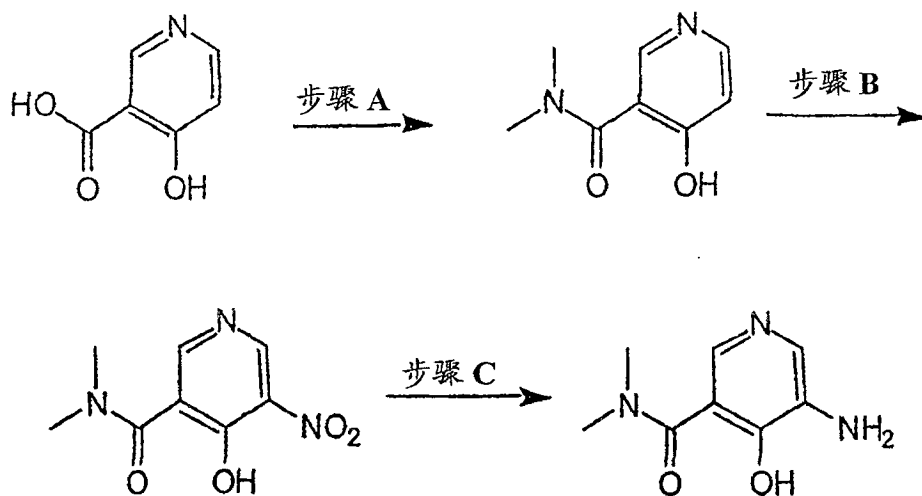
[1259] 按照制备实施例 11 步骤 A 的类似方法,但是使用以上步骤 B 的化合物可以制备所需产物。

[1260] 步骤 D

[1261] 按照制备实施例 12 步骤 F 的类似方法,但是使用以上步骤 C 的化合物可以制备所需产物。

[1262] 制备实施例 17

[1263]



[1264] 步骤 A

[1265] 按照制备实施例 11 步骤 A 的类似方法,但是使用已知 4-羟基烟酸可以制备所需产物。

[1266] 步骤 B

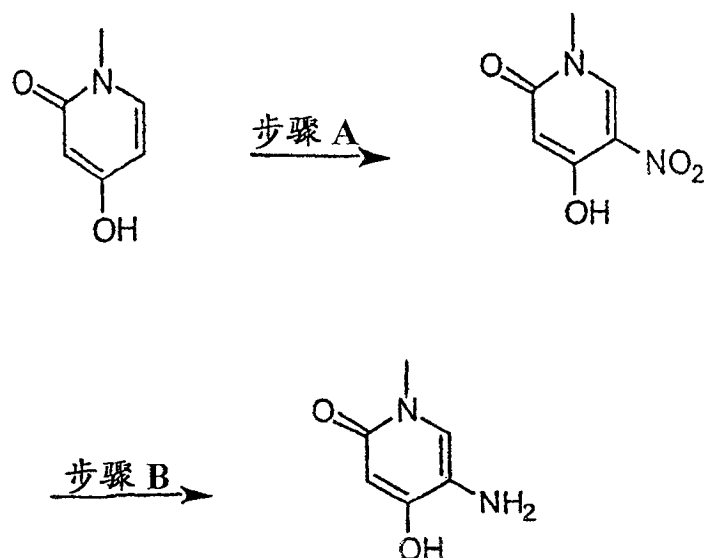
[1267] 按照制备实施例 13 步骤 C 的类似方法,但是使用以上步骤 A 的化合物可以制备所需产物。

[1268] 步骤 C

[1269] 按照制备实施例 12 步骤 F 的类似方法,但是使用以上步骤 C 的化合物可以制备所需产物。

[1270] 制备实施例 18

[1271]



[1272] 步骤 A

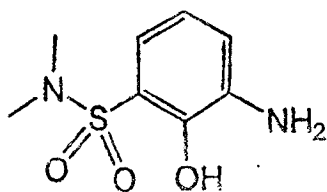
[1273] 按照制备实施例 13 步骤 C 的类似方法,但是使用以上步骤 A 的化合物可以制备所需产物。

[1274] 步骤 B

[1275] 在氢气氛下 (1-4atm), 搅拌以上步骤 A 的化合物、合适的 Pt 或 Pd 催化剂和 EtOH 的溶液, 可以制备所需产物。

[1276] 制备实施例 19

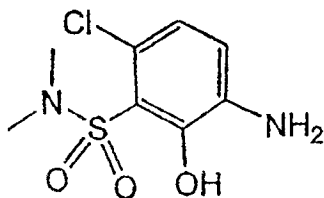
[1277]



[1278] 按照 WO 01/68570 的方法制备所需胺, 文献公开的内容通过引用结合到本文。

[1279] 制备实施例 19.1

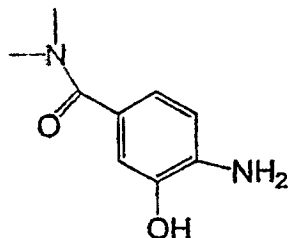
[1280]



[1281] 按照 WO 01/68570 的方法制备所需胺,文献公开的内容通过引用结合到本文。

[1282] 制备实施例 20

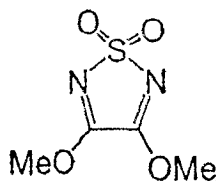
[1283]



[1284] 按照制备实施例 1 的方法,但是使用 4-硝基水杨酸制备标题化合物 (57%, MH⁺ = 181)。

[1285] 制备实施例 21

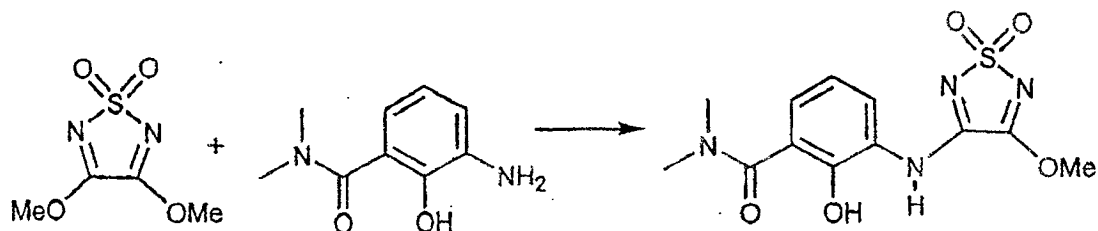
[1286]



[1287] 按照 The Journal of Organic Chemistry, 1975, 40 (19), 2743-2748 的方法制备以上化合物,文献公开的内容通过引用结合到本文。

[1288] 制备实施例 22

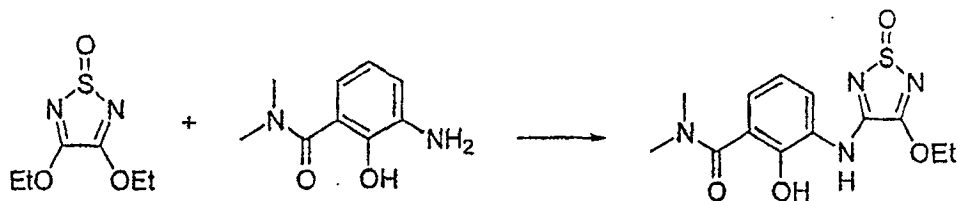
[1289]



[1290] 将制备实施例 21 的化合物 (250mg) 和制备实施例 3 的化合物 (252mg) 在 MeOH (15ml) 中混合,搅拌过夜。真空浓缩反应物,直接使用粗产物 (450mg, 99%, MH⁺ = 327)。

[1291] 制备实施例 22.1

[1292]

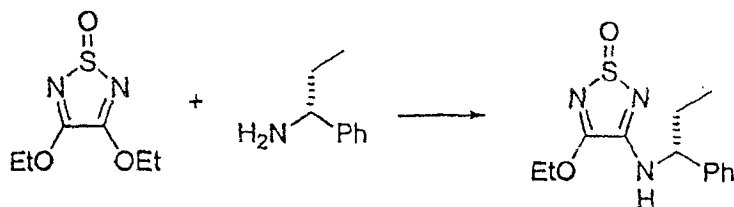


[1293] 将 3,4-二乙氧基-1,2,5-噁二唑-1,1-氧化物 (226mg, 1.4mmol) (按照已知方

法制备,参见:J. Am. Chem. Soc., 1982, p. 1375,公开内容通过引用结合到本文)加入 3-氨基-2-羟基-N,N-二甲基苯甲酰胺(252mg, 1.4mmol)的甲醇(15mL)溶液。搅拌反应混合物过夜。沉淀出所需产物,过滤回收。将母液浓缩至一半体积得到第二批沉淀产物。合并两批产物得到 293mg(收率 65%)具有足够纯度直接用于下一步骤的产物。 $MH^+ = 346.9$ 。

[1294] 制备实施例 22.2

[1295]



[1296] 将 3,4-二乙氧基-1,2,5-噻二唑-1,1-氧化物(226mg, 1.4mmol)(按照已知方法制备,参见:J. Am. Chem. Soc., 1982, p. 1375,公开内容通过引用结合到本文)加入 R-2-苯基丙基胺(0.195mL, 1.4mmol)的甲醇(15mL)溶液。搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂得到无定形固体(390mg, 99%),产物纯度足以直接用于随后的步骤。 $MH^+ = 279.9$ 。

[1297] 制备实施例 22.3-22.7

[1298] 按照制备实施例 22.1 的类似方法,但是使用下表指出的市售(或制备的)胺,可以获得以下噻二唑氧化物中间体。

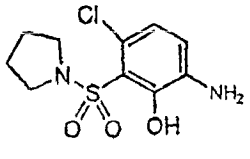
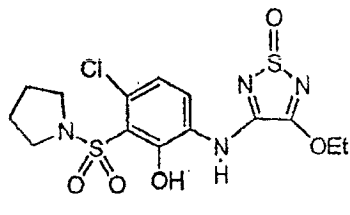
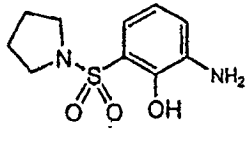
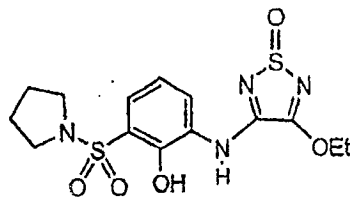
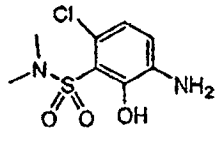
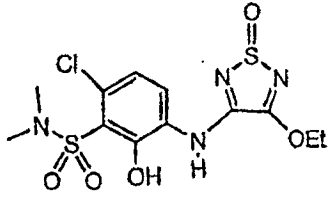
[1299]

Ex.	胺	产物
22.3		
22.4		
22.5		
22.6		
22.7		

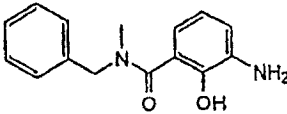
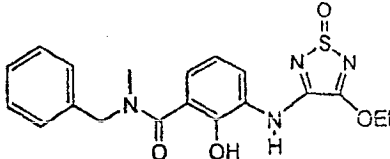
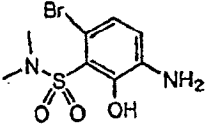
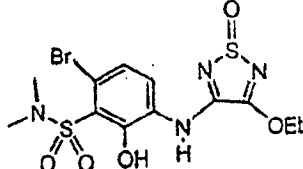
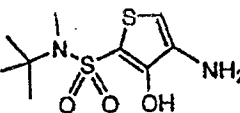
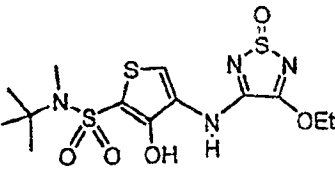
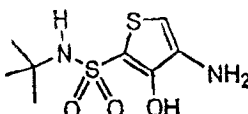
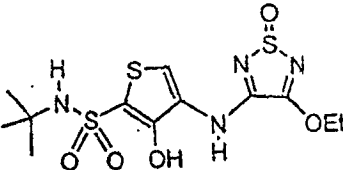
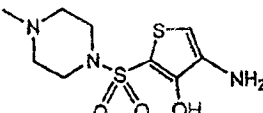
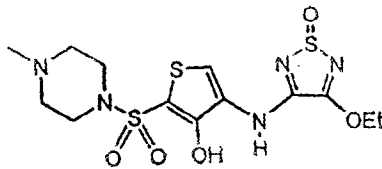
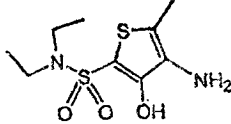
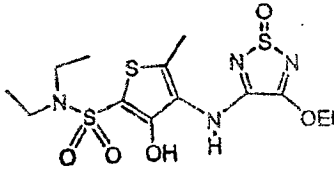
[1300] 制备实施例 22.8-22.38

[1301] 按照制备实施例 22.1 的类似方法,但是使用下表指出的市售(或制备的)胺,可以获得以下噻二唑氧化物中间体。

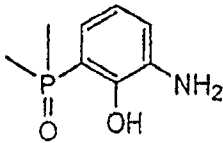
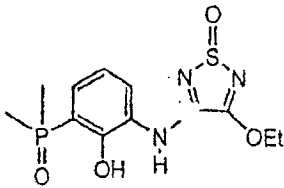
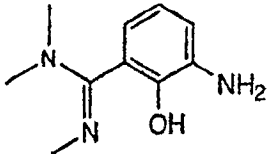
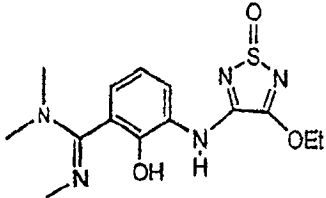
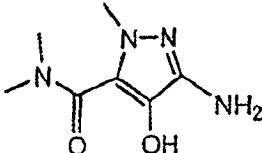
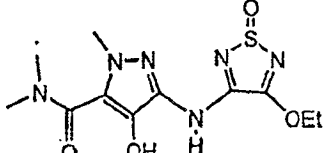
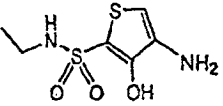
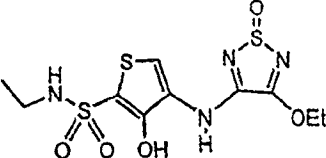
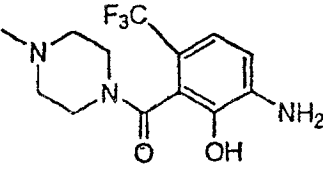
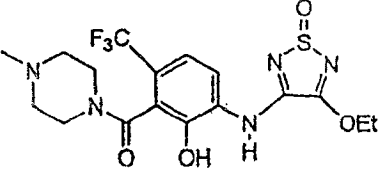
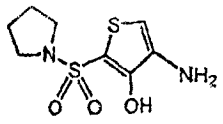
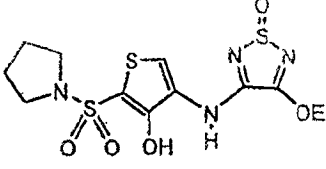
[1302]

Ex.	胺	产物
22.8	 <chem>Nc1ccc(Cl)c(S(=O)(=O)N1CCCC1)c1ccccc1</chem>	 <chem>CCOc1nn([S+](=O)[O-])nc1Nc2ccc(Cl)c(S(=O)(=O)N3CCCC3)c2ccccc2</chem>
22.9	 <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)N1CCCC1)cc1ccccc1</chem>	 <chem>CCOc1nn([S+](=O)[O-])nc1Nc2ccc(S(=O)(=O)N3CCCC3)cc2ccccc2</chem>
22.10	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1cc(Cl)ccc(N)c1ccccc1</chem>	 <chem>CCOc1nn([S+](=O)[O-])nc1Nc2cc(Cl)c(S(=O)(=O)N(C)C)cc2ccccc2</chem>

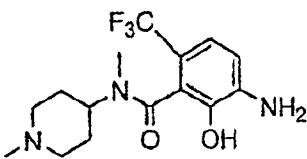
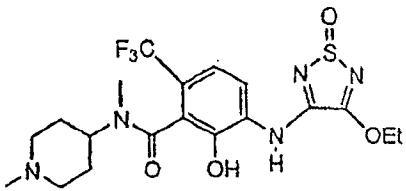
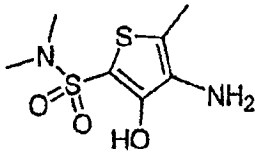
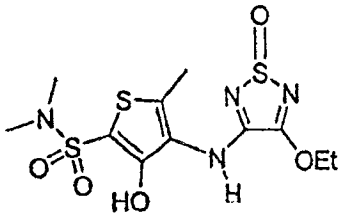
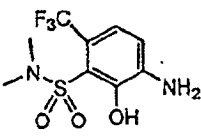
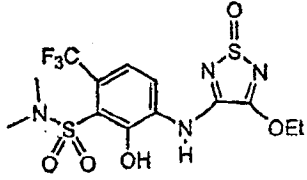
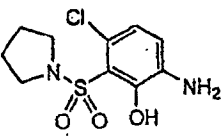
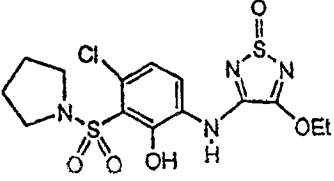
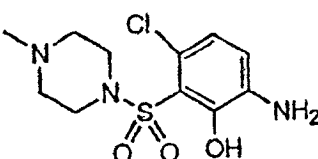
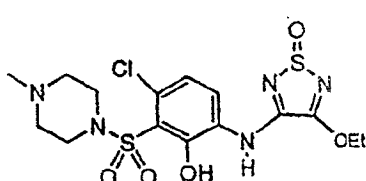
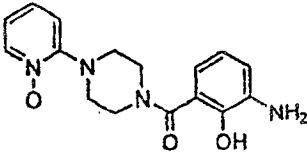
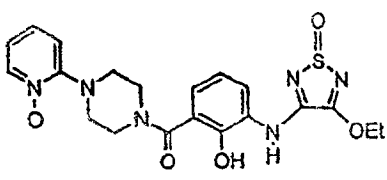
[1303]

22.16	 <chem>CN(C)Cc1ccccc1C(=O)c2cc(N)ccc2O</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S(=O)(=O)N)N1NC(=O)N(C)Cc2ccccc2</chem>
22.17	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1cc(N)ccc1Br</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S(=O)(=O)N)N1NC(=O)N(C)S(=O)(=O)c2cc(Br)ccc2</chem>
22.19	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1cc(N)sc1c2cc(N)ccc2O</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S(=O)(=O)N)N1NC(=O)N(C)S(=O)(=O)c2cc(N)sc2c3cc(N)ccc3O</chem>
22.20	 <chem>CC(C)N(C(C)C)S(=O)(=O)c1cc(N)sc1c2cc(N)ccc2O</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S(=O)(=O)N)N1NC(=O)N(C(C)C)S(=O)(=O)C(C)C)c2cc(N)sc2c3cc(N)ccc3O</chem>
22.21	 <chem>C1CCNCC1S(=O)(=O)c2cc(N)sc2c3cc(N)ccc3O</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S(=O)(=O)N)N1NC(=O)N2CCNCC2S(=O)(=O)c3cc(N)sc3c4cc(N)ccc4O</chem>
22.22	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1cc(N)sc1c2cc(N)ccc2O</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S(=O)(=O)N)N1NC(=O)N(CC)S(=O)(=O)CC)c2cc(N)sc2c3cc(N)ccc3O</chem>

[1304]

22.23		
22.24		
22.25		
22.26		
22.27		
22.28		

[1305]

22.29		
22.30		
22.31		
22.32		
22.34		
22.36		

[1306]

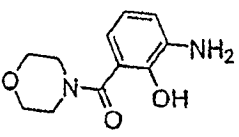
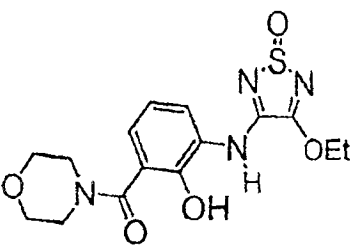
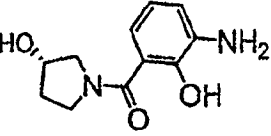
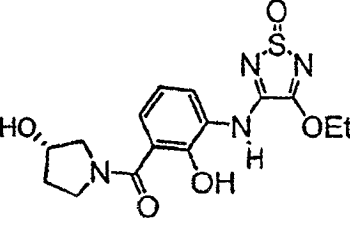
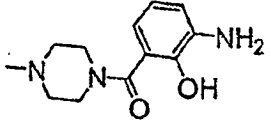
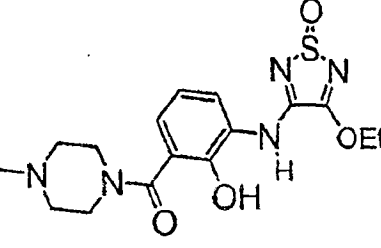
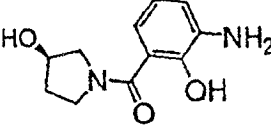
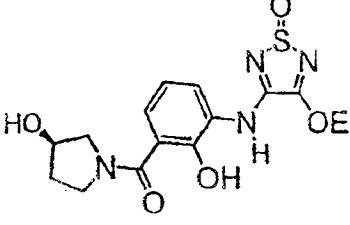
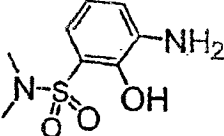
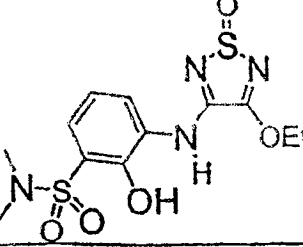
22.37		
22.38		

[1307] 制备实施例 22.39-22.51

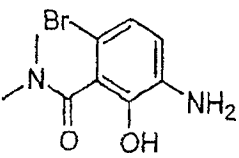
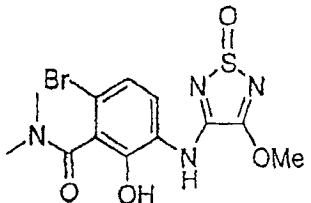
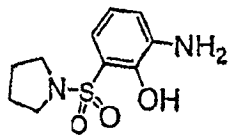
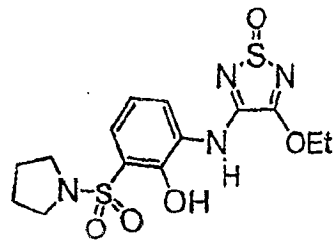
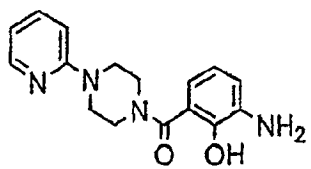
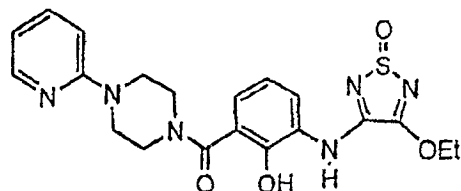
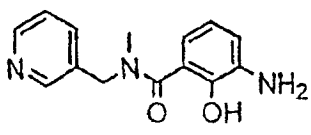
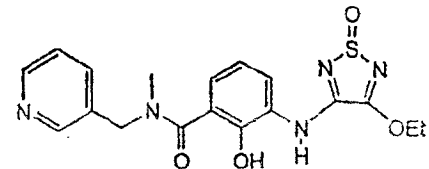
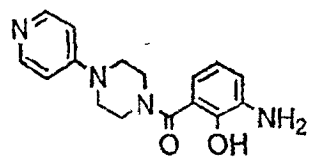
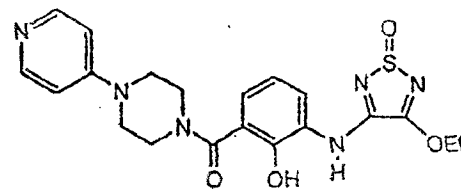
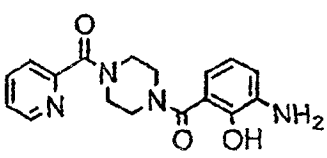
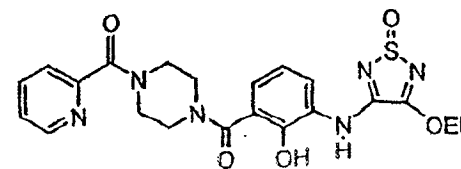
[1308] 按照制备实施例 22.1 的类似方法,但是使用下表指出的市售(或制备的)胺,可以获得以下噁二唑氧化物中间体。

Ex.	胺	产物
22.39		
22.40		

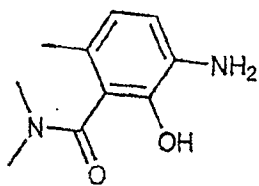
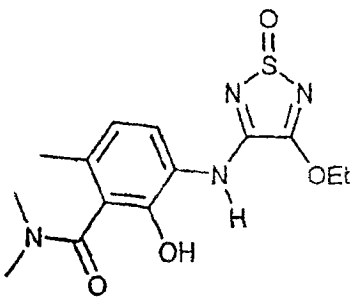
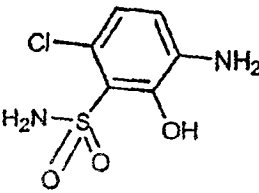
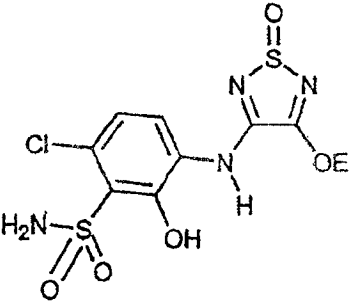
[1310]

22.41		
22.42		
22.43		
22.44		
22.45		

[1311]

22.46	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc(N)c(O)cc1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc(NC2=NC(=C(N=S2)OC)C)cc1O</chem>
22.47	 <chem>NC1=CC=C(C(=C1)C(=O)N2CCCC2S(=O)(=O)O)O</chem>	 <chem>CCOC1=NC(=C(NC2=CC=C(C(=C2)C(=O)N3CCCC3S(=O)(=O)O)C)N=S1</chem>
22.48	 <chem>NC1=CC=C(C(=C1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=CC=CC=N3)O</chem>	 <chem>CCOC1=NC(=C(NC2=CC=C(C(=C2)C(=O)N3CCN(CC3)C4=CC=CC=N4)C)N=S1</chem>
22.49	 <chem>NC1=CC=C(C(=C1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=CC=CC=N3)O</chem>	 <chem>CCOC1=NC(=C(NC2=CC=C(C(=C2)C(=O)N3CCN(CC3)C4=CC=CC=N4)C)N=S1</chem>
22.50	 <chem>NC1=CC=C(C(=C1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=CC=CC=N3)O</chem>	 <chem>CCOC1=NC(=C(NC2=CC=C(C(=C2)C(=O)N3CCN(CC3)C4=CC=CC=N4)C)N=S1</chem>
22.51	 <chem>NC1=CC=C(C(=O)N2CCN(CC2)C3=CC=CC=N3)O</chem>	 <chem>CCOC1=NC(=C(NC2=CC=C(C(=O)N3CCN(CC3)C4=CC=CC=N4)C)N=S1</chem>

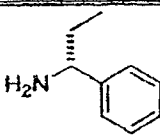
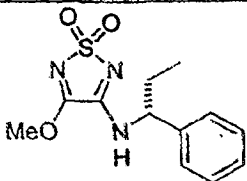
[1312]

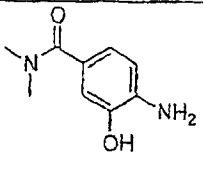
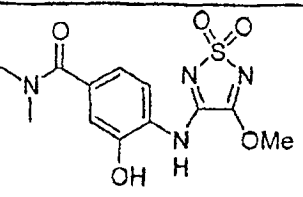
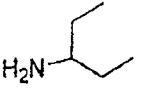
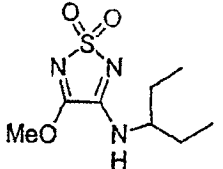
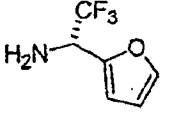
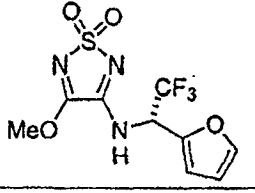
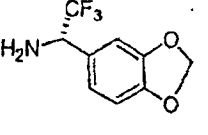
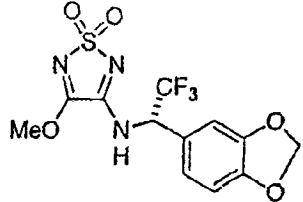
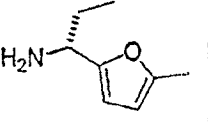
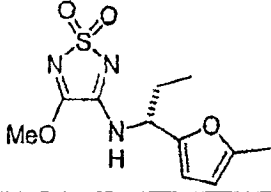
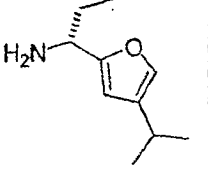
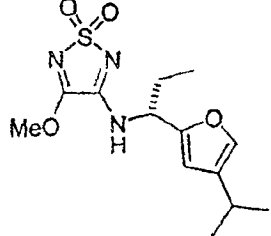
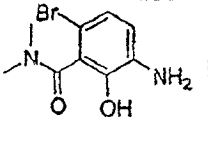
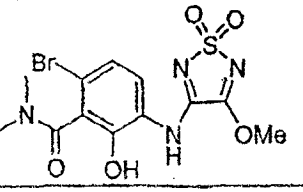
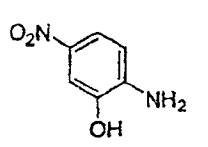
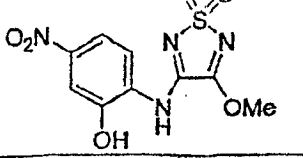
22.52		
22.53		

[1313] 制备实施例 23.1-23.9

[1314] 按照制备实施例 22 的类似方法,但是使用下表指出的市售(或制备的)胺,获得以下噻二唑二氧化物中间体。

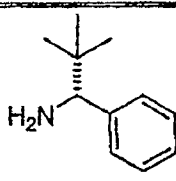
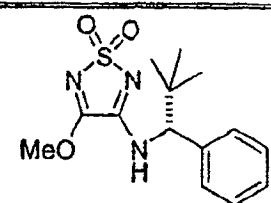
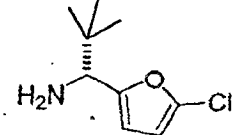
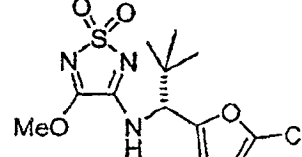
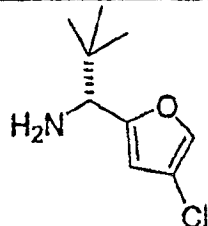
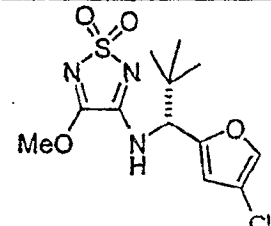
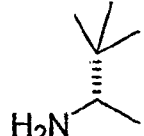
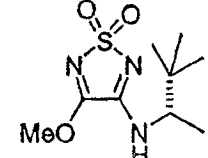
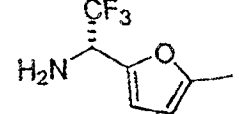
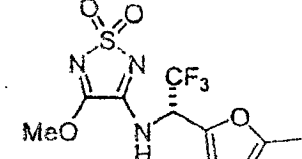
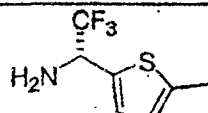
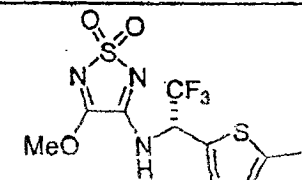
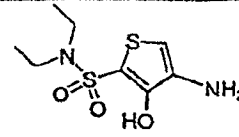
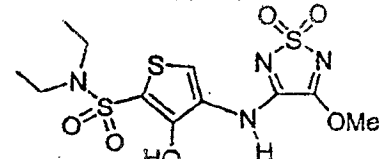
[1315]

Ex.	胺	产物	1. 收率 2. MH^+
23.1			1. 99% 2. 281.8

23.2			1. 99% 2. 327
23.3			1. 99% 2. 234.0
23.4			1. 99% 2. 未观测到
23.5			1. 99% 2. 未观测到
23.6			1. 99% 2. 未观测到
23.7			1. 99% 2. 未观测到
23.8			1. 99% 2. 404.9
23.9			1. 99% 2. 未观测到

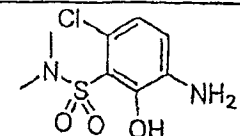
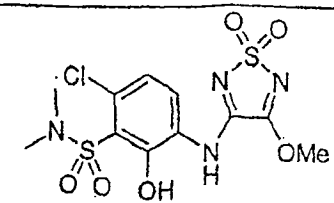
[1317] 制备实施例 23.30-23.41

[1318] 按照制备实施例 22 的类似方法,但是使用下表指出的市售(或制备的)胺,可以获得以下噻二唑二氧化物中间体。

Ex.	胺	产物
23.30		
23.33		
23.34		
23.35		
23.37		
23.38		
23.40		

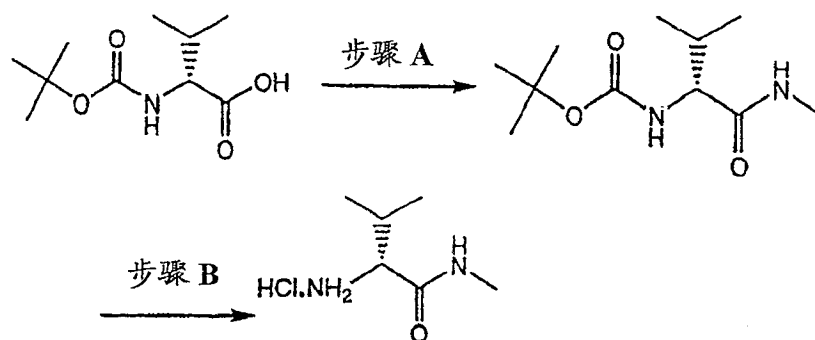
[1319]

[1320]

23.42		
-------	---	--

[1321] 制备实施例 24

[1322]



[1323] 步骤 A

[1324] 在室温下, N-保护的氨基酸 (1.5g, 6.9mmol) 的 CH_2Cl_2 (25mL) 溶液中加入 DIPEA (3.6mL, 20.7mmol) 和 PyBrop (3.4g, 6.9mmol), 然后加入 MeNH_2 (6.9mL, 13.8mmol, 2.0M 二氯甲烷溶液)。在室温搅拌所得溶液 18h (直到 TLC 分析显示反应完全为止)。将所得混合物依次用 10% 柠檬酸 (3 x 20mL)、sat. aq. NaHCO_3 (3 x 20mL) 和盐水 (3x 20mL) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗产物用快速色谱提纯 (用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (40 : 1) 洗脱) 获得 1.0g (收率 63%) 固体。

[1325] 步骤 B

[1326] 装有 N-保护的酰胺 (1.0g, 4.35mmol) (步骤 A) 的圆底烧瓶中加入 4N HCl/二噁烷 (10mL), 在室温搅拌混合物 2h。混合物用乙醚 (20mL) 稀释, 减压浓缩。粗产物用乙醚 (2 x 20mL) 处理, 减压浓缩获得 0.72g (~100% 收率) 粗制 HCl 盐产物。无需进一步提纯或表征直接使用此产物。

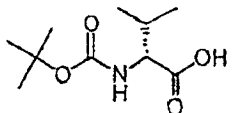
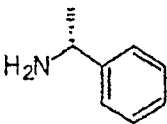
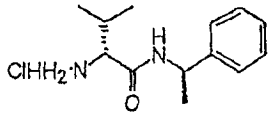
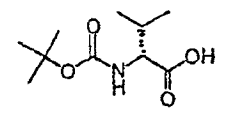
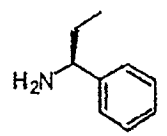
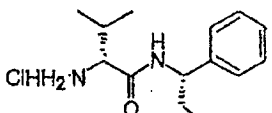
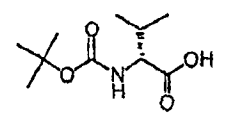
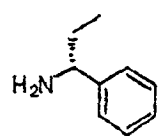
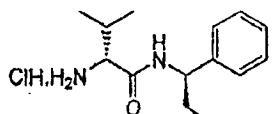
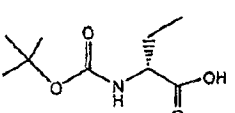
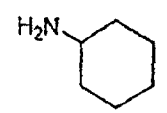
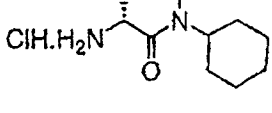
[1327] 制备实施例 25-33.1

[1328] 按照制备实施例 24 的方法, 但是使用下表的市售 N-保护的氨基酸和胺, 获得胺盐酸盐产物。

[1329]

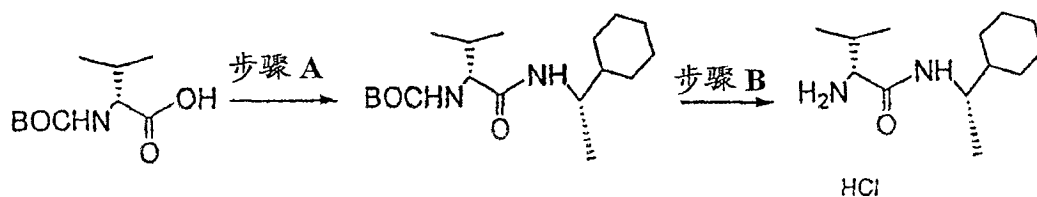
Prep Ex.	氨基酸	胺	产物	收率 (%)
25		NH ₃		70
26				71
27				66
28				65
29				90
30				68

[1330]

31				68
32				97
33				97
33.1				20

[1331] 制备实施例 33.2

[1332]



[1333] 步骤 A

[1334] 将 BOC-缬氨酸 (45mg) 和 PS- 碳化二亚胺 (200mg) 悬浮于 CH_2Cl_2 (4ml)。在加入 CH_2Cl_2 -胺溶液 (0.138N, 1ml) 后, 振荡混合物过夜。过滤溶液, 树脂再用 CH_2Cl_2 洗涤, 真空浓缩滤液获得产物, 直接用于步骤 B。

[1335] 步骤 B

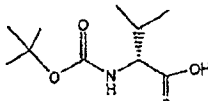
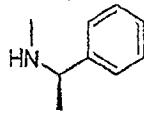
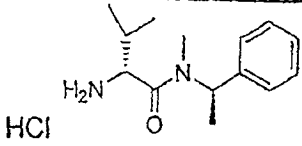
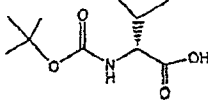
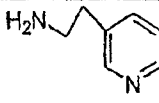
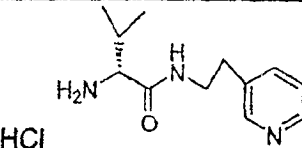
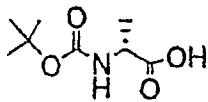
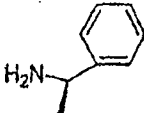
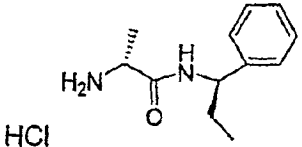
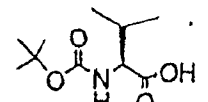
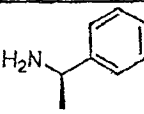
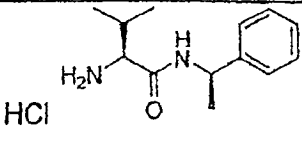
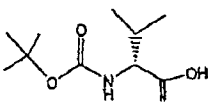
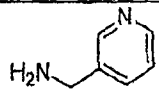
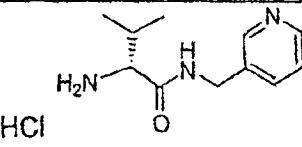
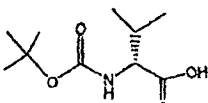
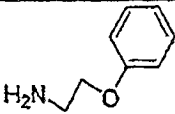
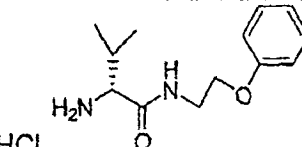
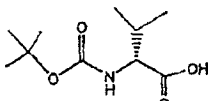
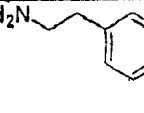
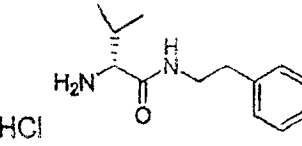
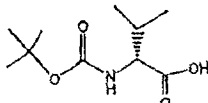
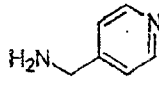
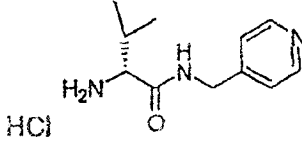
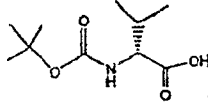
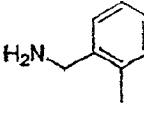
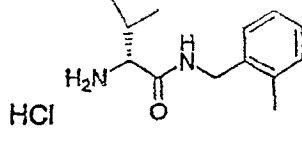
[1336] 将步骤 A 粗产物溶于 4N HCl/二噁烷 (2.5ml), 搅拌 2h。真空浓缩反应物获得所需胺盐酸盐, 直接用于下一步骤。

[1337] 制备实施例 33.3-33.47

[1338] 按照实施例 33.2 的方法, 但是使用下表的市售 N-保护的氨基酸, 可以获得下表的胺盐酸盐产物。

[1339]

Prep Ex.	氨基酸	胺	产物
33.3			HCl
33.4			HCl
33.5			HCl
33.6			HCl
33.7			HCl
33.8			HCl

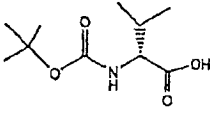
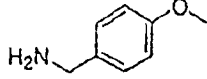
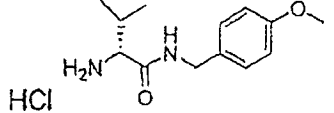
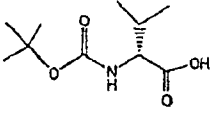
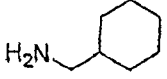
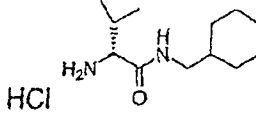
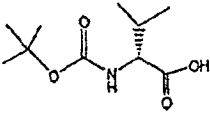
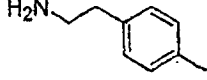
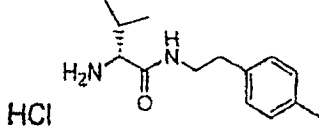
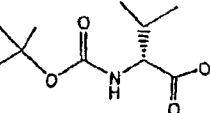
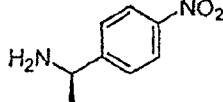
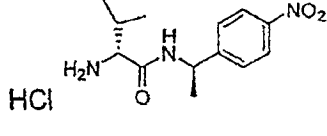
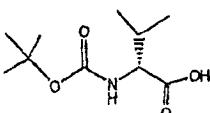
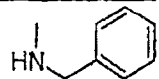
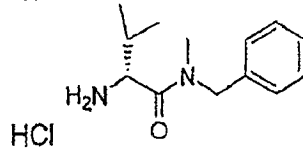
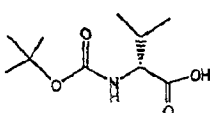
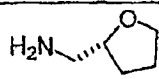
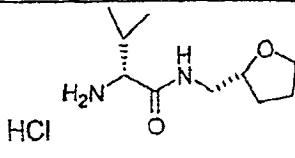
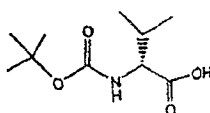
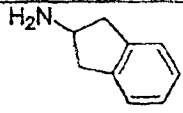
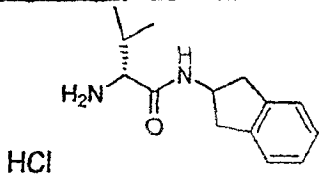
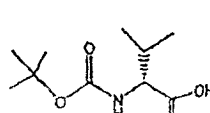
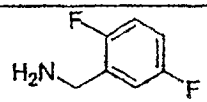
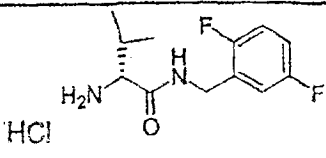
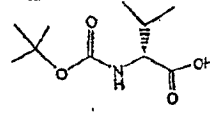
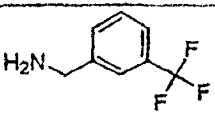
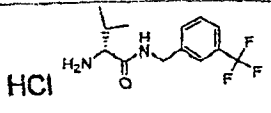
33.9			 HCl
33.10			 HCl
33.11			 HCl
33.12			 HCl
33.13			 HCl
33.14			 HCl
33.15			 HCl
33.16			 HCl
33.17			 HCl

[1340]

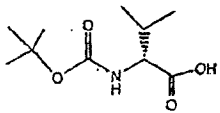
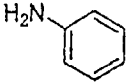
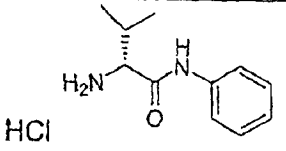
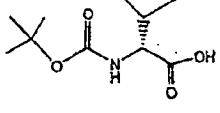
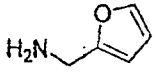
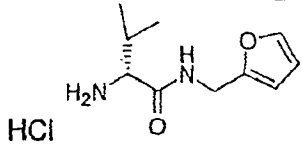
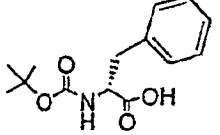
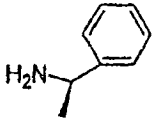
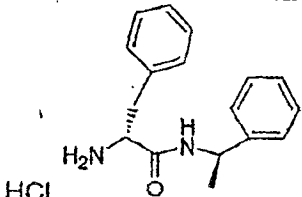
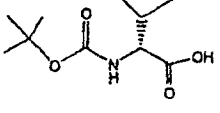
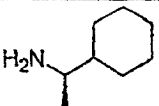
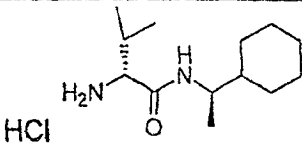
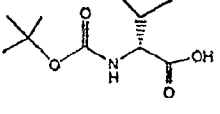
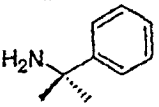
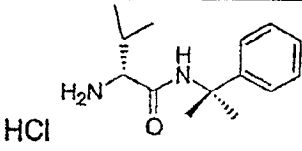
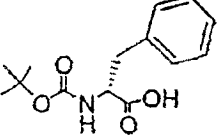
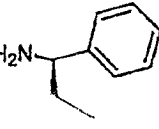
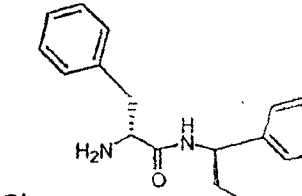
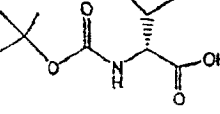
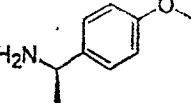
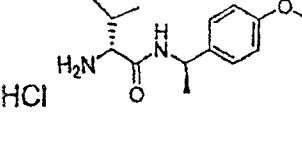
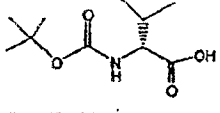
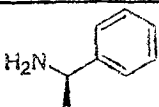
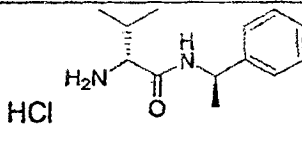
[1341]

33.18			
19			
33.20			
33.21			
33.22			
33.23			
33.24			
33.25			
33.26			

[1342]

33.27			
33.28			
33.29			
33.30			
33.31			
33.32			
33.33			
33.34			
33.35			

[1343]

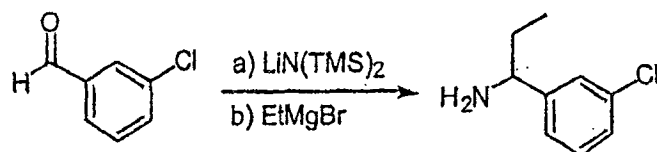
33.36			 HCl
33.37			 HCl
33.38			 HCl
33.39			 HCl
33.40			 HCl
33.41			 HCl
33.42			 HCl
33.43			 HCl

[1344]

33.44			
33.45			
33.46			
33.47			

[1345] 制备实施例 34

[1346]



[1347] 在 0℃, 3-氯苯甲醛 (2.0g, 14.2mmol) 的 THF (5mL) 溶液中滴加 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (17.0ml, 1.0M THF 溶液), 搅拌所得溶液 20min。滴加 EtMgBr (6.0mL, 3.0M 的乙醚溶液), 将混合物回流 24h。冷却混合物至室温, 倾入饱和氯化铵水溶液 (50mL) 中, 然后用二氯甲烷 (3x 50 体积) 萃取。合并有机层, 减压浓缩。将粗制残余物与 3M HCl (25mL) 一起搅拌 30min, 水层用二氯甲烷 (3 x 15mL) 萃取, 丢弃有机层。将水层冷却至 0℃, 用固体 NaOH 颗粒处理直到 pH = 10。水层用二氯甲烷 (3x15mL) 萃取, 合并有机层。有机层用盐水 (1 x 25mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩获得 1.6g (收率 66%) 粗制油状胺 (MH^+ 170)。测得此产物纯度 > 90%, 直接使用无需再提纯。

[1348] 制备实施例 34.1

[1349]



[1350] 将醛 (3.5g) 和浓 HCl (20ml) 混合, 在 40℃ 搅拌过夜。将反应混合物倾入冷水中, 用乙醚萃取, 用 satd. NaHCO_3 和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到 1.76g 产物 (55%)

[1351] 制备实施例 34.2

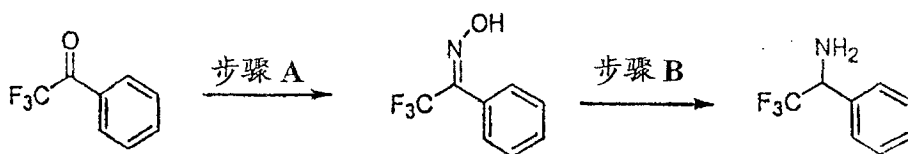
[1352]



[1353] 在10℃将氯气通入100mL CH_2Cl_2 。醛(3.73ml)中加入50mL CHCl_3 ,然后冷却至0℃。逐量加入 AlCl_3 ,然后加入以上氯气溶液,在室温搅拌过夜。将反应物倾入150mL冰和50mL 3N HCl 中,搅拌30min。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩。粗产物用快速柱色谱提纯(Hex/EtOAc 40/1)获得1.5g纯净产物。

[1354] 制备实施例 34.3

[1355]



[1356] 步骤 A

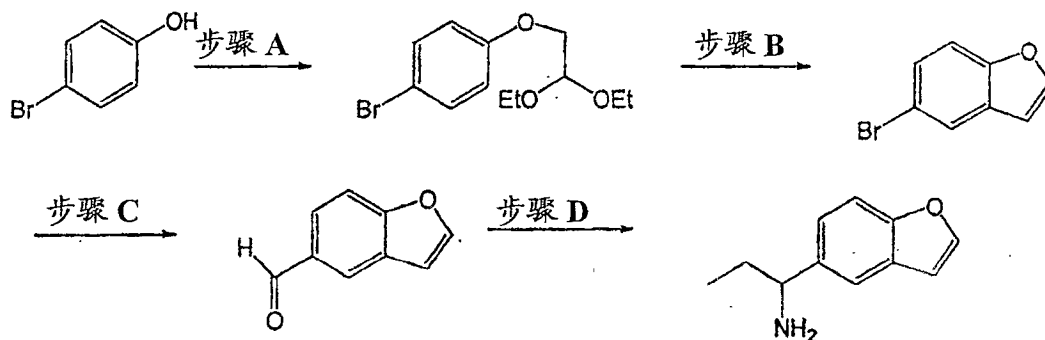
[1357] 按照制备实施例 88.2 步骤 B 的方法,使酮(3.25g)反应得到肟(3.5g,99%)。

[1358] 步骤 B

[1359] 将步骤 A 产物(1.2g)与 AcOH (3ml)和含 Pd/C (10%,300mg)的 EtOH (40ml)一起在氢气氛下搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物,真空浓缩滤液。将粗产物溶于乙醚,用2N NaOH 洗涤,有机物用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩得到产物(960mg,86%)。

[1360] 制备实施例 34.4

[1361]



[1362] 步骤 A

[1363] 在氮气氛、0℃下, NaH (1.45g)的 DMF (25ml)悬浮液中加入对溴苯酚(5g)。在搅拌20min后,加入 $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ (5.3ml),将反应物加热回流过夜。冷却溶液,倾入冰水(80ml)中,用乙醚萃取。乙醚层用1N NaOH 和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩得到8.4g粗制产物(100%)。

[1364] 步骤 B

[1365] 步骤 A 产物(8.4g)的苯(50ml)溶液中加入多磷酸(10g)。将混合物回流加热4h。冷却反应物至0℃,倾入冰水(80ml)中,用乙醚萃取。乙醚层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩得到4.9g粗制产物(85%)。

[1366] 步骤 C

[1367] 在-78℃,步骤 B 产物(2g)的乙醚(20ml)溶液中滴加 $t\text{-BuLi}$ 。在搅拌20min后,

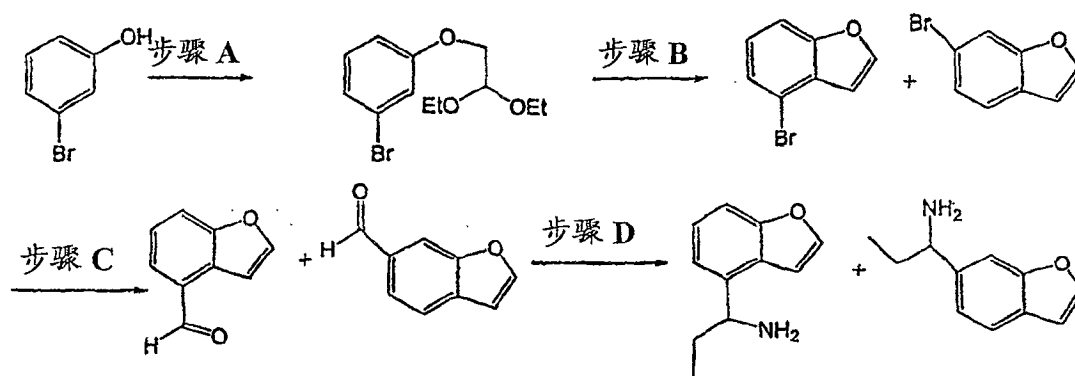
滴加 DMF (950mg), 在 -25°C 搅拌混合物 3h, 然后升至室温过夜。加入饱和氯化铵, 溶液用乙醚萃取。乙醚层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到 980mg 粗制产物 (67%)。

[1368] 步骤 D

[1369] 在 0°C , 醛 (400g) 的乙醚 (10ml) 溶液中滴加 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1M THF 溶液, 3.3ml)。在 0°C 搅拌溶液 30min, 滴加 EtMgBr (3M THF 溶液, 1.83ml)。将反应物回流过夜, 冷却至 0°C , 用饱和氯化铵猝灭, 用乙醚萃取。将乙醚与 3N HCl (20ml) 一起搅拌, 然后水层用 NaOH 颗粒碱化, 用乙醚萃取。乙醚层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到 220mg 产物 (46%)。

[1370] 制备实施例 34.5

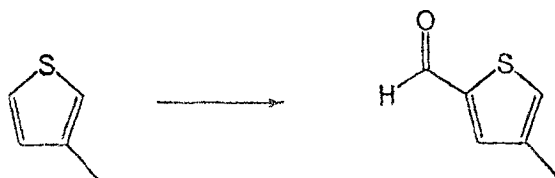
[1371]



[1372] 按照制备实施例 34.4 步骤 A-D 的方法, 但是使用间溴苯酚 (8g), 生成两种胺, 通过制备型板色谱分离 (63-65%, $\text{MH}^+ = 175$)。

[1373] 制备实施例 34.6

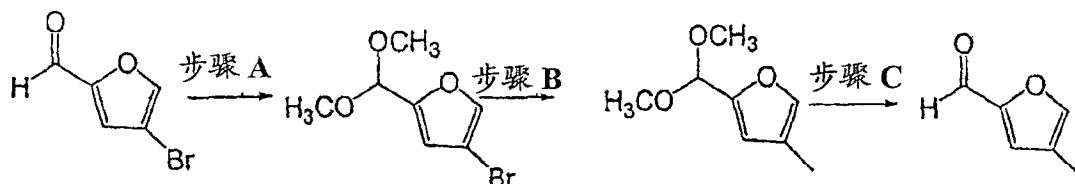
[1374]



[1375] 3-甲基-噻吩 (5g) 的乙醚 (50ml) 溶液中滴加 $n\text{-BuLi}$ (1.6M 己烷溶液, 32ml) 溶液。在室温搅拌混合物 1.5h。然后加入 DMF (5.1ml), 搅拌过夜。将混合物倾入饱和氯化铵中, 用乙醚萃取。乙醚层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。粗产物用快速柱色谱提纯 (EtOAc/Hex 20 : 1) 获得 5.27g 油状物 (84%)。

[1376] 制备实施例 34.7

[1377]



[1378] 步骤 A

[1379] 4-溴-2-糠醛 (4g) 的 MeOH (75ml) 溶液中加入原甲酸三甲酯 (3.8ml)。催化量对甲苯磺酸 (195mg), 将混合物加热回流 3.5h。冷却反应物, 加入碳酸钾。通过硅胶垫过滤混

合物。真空浓缩滤液,溶于 CH_2Cl_2 ,过滤。再次真空浓缩滤液得到 4.03g 产物 (80%)。

[1380] 步骤 B

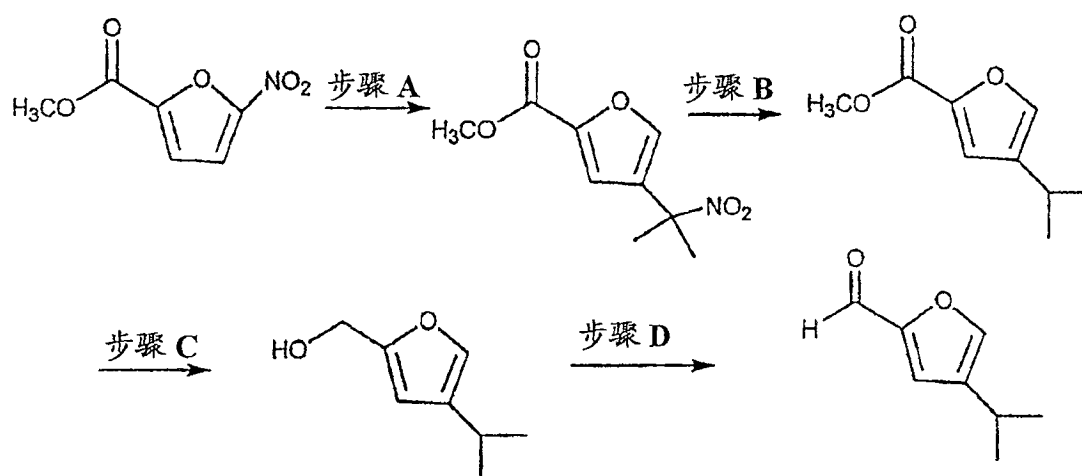
[1381] 在 -78°C ,步骤 A 产物 (2.02g) 的 THF (80ml) 溶液中滴加 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (2.5M 己烷溶液, 4.4ml), 搅拌 1.5h。加入碘甲烷溶液 (1.7ml), 在 -60°C 搅拌 2.5h。撤去冷却浴, 加入饱和氯化铵, 搅拌 10min。分离各层, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩获得 1.34g 粗制产物。

[1382] 步骤 C

[1383] 将步骤 B 产物 (1.43g) 溶于丙酮 (50ml), 用催化量对甲苯磺酸 (80mg) 处理。将混合物加热回流 2h。冷却反应物, 加入固体碳酸钾。通过硅胶垫过滤混合物, 真空浓缩滤液得到 1.246g 粗制产物。

[1384] 制备实施例 34.8

[1385]



[1386] 步骤 A

[1387] 搅拌下的叔丁氧基钾 (2.5g) 的 HMPA (20ml) 溶液中滴加 2-硝基丙烷 (2ml)。在 5min 后, 将 5-硝基-2-糠酸甲酯 (3.2g) 的 HMPA (8ml) 溶液加入混合物, 搅拌 16h。加入水, 水性混合物用 EtOAc 萃取。EtOAc 层用水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物用快速柱色谱提纯 (Hex/EtOAc, 6 : 1) 获得 3.6g 产物 (90%)。

[1388] 步骤 B

[1389] 步骤 A 产物 (3.6g) 的甲苯 (16ml) 溶液中加入三丁基氢化锡 (5.4ml), 然后加入 AIBN (555mg)。将混合物加热至 85°C 3.5h。在冷却后, 将混合物通过快速柱色谱分离 (Hex/EtOAc, 7 : 1) 获得 2.06g 产物 (73%)。

[1390] 步骤 C

[1391] 在 0°C , 步骤 B 产物 (2.05g) 的 THF (60ml) 溶液中加入 LAH 溶液 (1M 乙醚溶液, 12.8ml)。在室温搅拌反应物 30min。加入水和 1M NaOH 直到形成沉淀, 用 EtOAc 稀释, 搅拌 30min, 然后通过硅藻土垫过滤。真空浓缩有机滤液得到 1.56g 产物 (93%)。

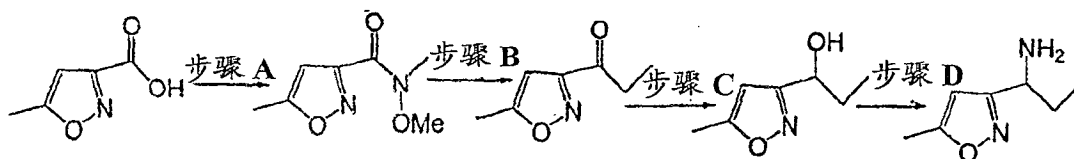
[1392] 步骤 D

[1393] 步骤 C 产物 (2.15g) 的 CH_2Cl_2 (100ml) 溶液中加入 Dess-Martin 氧化剂 (7.26g) 的 CH_2Cl_2 (45ml), 搅拌 30min。混合物用乙醚 (200ml) 稀释。有机层用 1N NaOH、水和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩得到油状物和固体。产物用乙醚萃取, 过滤。从滤液中

结晶出部分固体,再次过滤,真空浓缩滤液得到 2.19g 产物。

[1394] 制备实施例 34.9

[1395]



[1396] 步骤 A

[1397] 在 0 °C, 甲酸 (5g) 的 CH_2Cl_2 (400ml) 溶液中加入 $\text{N}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ (11.5g)、DEC (15.1g)、HOBt (5.3g) 和 NMM (43ml), 搅拌 14h。混合物用二氯甲烷 (100ml) 稀释, 有机层用 10% HCl 、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩获得 5.74g 粗制产物 (85%)。

[1398] 步骤 B

[1399] 在 -78°C , 碘乙烷 (0.56ml) 的乙醚 (5ml) 溶液中滴加 $t\text{-BuLi}$ 溶液 (1.7M 戊烷溶液, 8.3ml)。将混合物升至室温 1h, 在 -78°C 转移到装有步骤 A 的产物 (1g) 的 THF (12ml) 溶液的 100ml 圆底烧瓶。在 -78°C 搅拌混合物 1h, 在 0°C 再搅拌 2h。滴加 1M HCl , 然后加入 CH_2Cl_2 。分离各层, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩获得 620mg 产物 (76%)。

[1400] 步骤 C

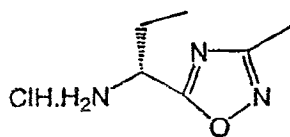
[1401] 在 0°C , 步骤 B 产物 (620mg) 的 THF/MeOH (10 : 1) 溶液中一次性加入 NaBH_4 (250mg)。在 0°C 搅拌混合物过夜, 真空浓缩, 将粗产物溶于二氯甲烷, 用 1N NaOH 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩获得 510mg 产物。

[1402] 步骤 D

[1403] 以上产物按照制备实施例 75.75 步骤 B 和 C 的方法反应获得 170mg 胺产物 (28%)。

[1404] 制备实施例 34.10

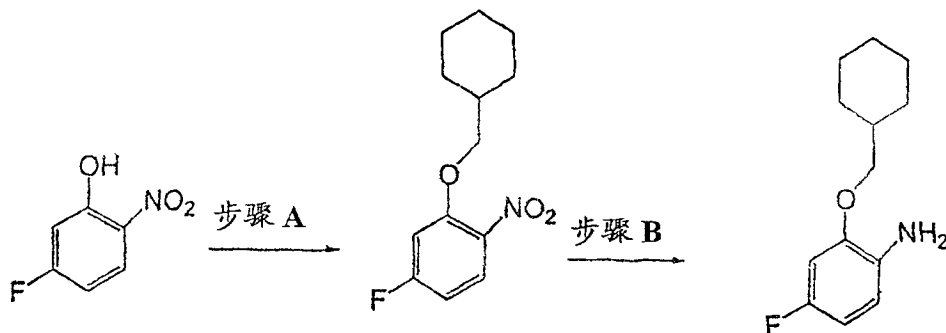
[1405]



[1406] 以上胺按照类似专利 W096/22997p. 56 (公开内容通过引用结合到本文) 的方法制备, 但是在 DCC 偶合中使用乙基甘氨酸替代苄基甘氨酸。

[1407] 制备实施例 34.11

[1408]



[1409] 步骤 A

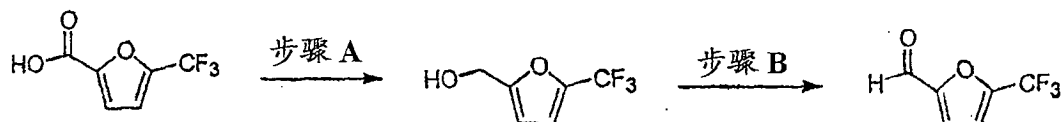
[1410] 硝基化合物 (3.14g) 和环己基甲醇 (1.14g) 的 THF (50ml) 溶液中加入 PPH_3 (4.72g), 冷却至 0°C 。滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (3.15ml), 搅拌过夜。真空浓缩反应物, 用快速柱色谱提纯 (Hex/EtOAc, 30 : 1) 得到产物 (3.3g), 直接用于下一步骤。

[1411] 步骤 B

[1412] 在 55psi 氢气氛下, 步骤 A 产物 (3.3g) 的 EtOH (50ml) 溶液中加入 10% Pd/C (1.7g), 搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应物, 真空浓缩得到 3.2g 产物。

[1413] 制备实施例 34.12

[1414]



[1415] 步骤 A

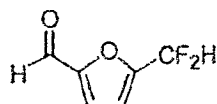
[1416] 在 0°C , 将酸 (2g) 的乙醚 (20ml) 溶液滴加到 LiAlH_4 (350mg) 的乙醚 (15ml) 悬浮液。将溶液回流 3h, 在室温搅拌过夜。加入 5% KOH, 过滤反应物, 用乙醚萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到产物 (1.46g, 79%, $\text{MH}^+ = 166$)。

[1417] 步骤 B

[1418] 在室温下, 以上醇 (1.46g) 的 CH_2Cl_2 溶液中逐量加入 Dess-Martin 试剂 (5.6g) 和一滴水, 在室温搅拌过周末。加入 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 搅拌 20min, 用 CH_2Cl_2 萃取, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩获得 1.1g 产物 (76%)。

[1419] 制备实施例 34.13

[1420]



[1421] 按照 EP 0 555 153 A1 (公开内容通过引用结合到本文) 的方法制备以上化合物。

[1422] 制备实施例 34.14

[1423]

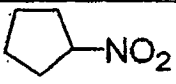
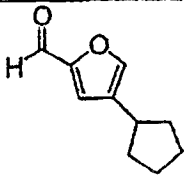
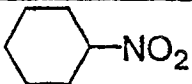
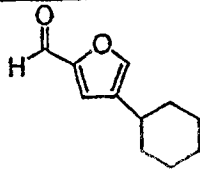


[1424] 使以上的醛 (500mg) 按照制备实施例 13.4 步骤 A 的方法反应获得 372mg 产物 (76%)。

[1425] 制备实施例 34.15-34.16

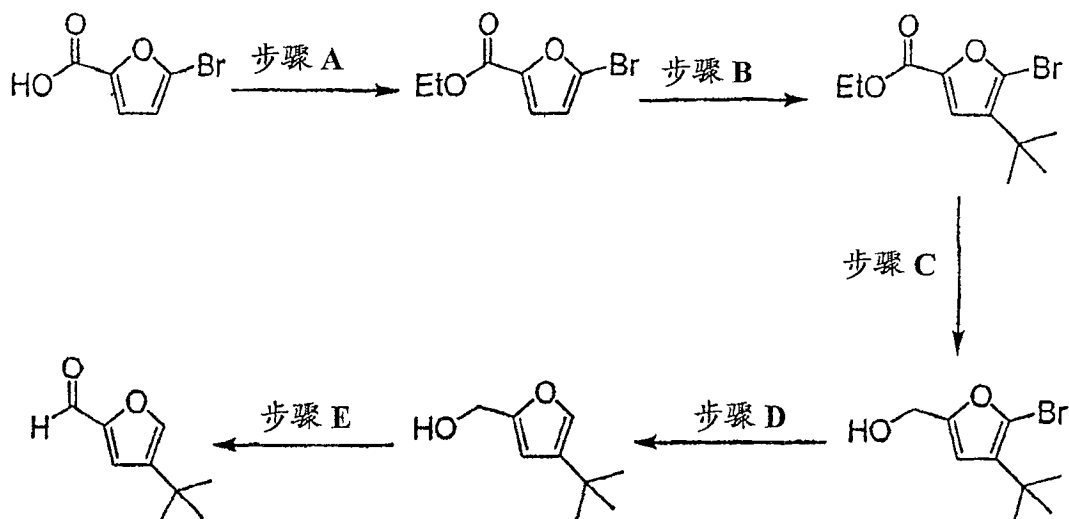
[1426] 按照制备实施例 34.8 的方法, 但是使用下表指出的硝基烷制备所需醛。

[1427]

PREP. Ex.	硝基烷	醛	收率 (%)
34.15			17
34.16			21

[1428] 制备实施例 34.17

[1429]



[1430] 步骤 A

[1431] 在室温下,搅拌下的 5-溴-2-呋喃甲酸 (15.0g, 78.54mmol) 的 225mL CH_2Cl_2 悬浮液中加入乙二酰氯, 然后加入催化量 N, N'-二甲基甲酰胺。在 1h 后, 依次加入乙醇 (20mL)、三乙胺 (22mL)。继续反应 15h。将混合物减压浓缩为残余物, 用过量己烷和己烷- CH_2Cl_2 (3 : 1, v/v) 萃取。过滤萃取液, 将滤液浓缩为黄色油状物, 高真空干燥获得 17.2g (93%) 所需酯。

[1432] 步骤 B

[1433] 用文献方法将以上步骤 A 的酯产物 (17.2g, 73.18mmol) 转化为 4-叔丁基-5-溴-糠酸 2-乙酯 (7.9g, 37%) : J. Am. Chem. Soc., 1939, 61, 473-478 (公开内容通过引用结合到本文)。

[1434] 步骤 C

[1435] 按照制备实施例 34.8 步骤 C 的方法将以上步骤 B 的酯产物 (7.9g, 27.13mmol) 还原为醇 (6.32g)。

[1436] 步骤 D

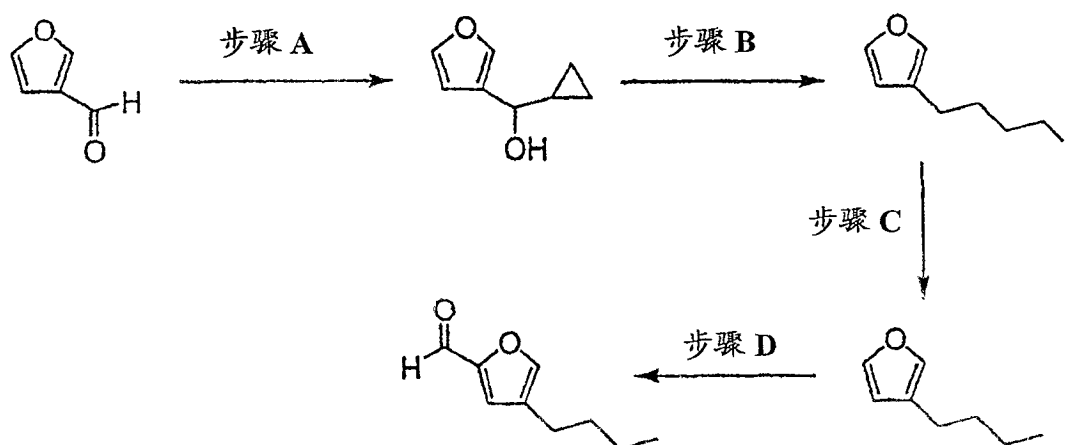
[1437] 将以上步骤 C 的产物 (6.32g) 溶于 140mL THF, 冷却至 -78°C 。沿烧瓶侧壁滴加 2.5Mn-丁基锂的己烷溶液 (22mL, 55.0mmol)。在 15min 后, 加入 H_2O ($\sim 70\text{mL}$)。撤去冷却浴, 再搅拌混合物 1h。加入盐水 (50mL) 和 CH_2Cl_2 (300mL), 分离两层, 水层用二氯甲烷 (100mL) 萃取, 合并的有机层用硫酸钠干燥。蒸发溶剂得到 5.33g (粗制的) 红棕色油状脱溴产物。

[1438] 步骤 E

[1439] 按照制备实施例 34.8 步骤 D 的方法将以上步骤 D 的醇产物 (5.33g) 氧化为相应的醛 (3.06g, 三步总收率 74%)。

[1440] 制备实施例 34.18

[1441]



[1442] 步骤 A

[1443] 在 -78°C , 搅拌下的环丙基溴 (4.0mL, 50mmol) 的 120mL 乙醚溶液中滴加 1.7M 叔丁基锂的戊烷溶液 (44.5mL, 75.7mmol)。在 10min 后, 撤去冷却浴, 连续搅拌 1.5h。将混合物在 -78°C 浴再次冷却, 加入 3-糠醛 (3.5mL, 41.9mmol)。继续反应 1h, 用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。水性混合物用二氯甲烷 (100mL x 3) 萃取。有机萃取液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得到 5.3g (91%) 黄色油状醇产物。

[1444] 步骤 B

[1445] 将氯代三甲基硅烷 (27.2mL, 214.2mmol) 滴加到剧烈搅拌下的碘化钠 (32g, 213.5mmol) 的 100mL 乙腈悬浮液。在 5min 后, 滴加以上步骤 A 的醇 (4.93g, 35.68mmol) 的 100mL 乙腈溶液。连续搅拌 5min。加入 H_2O (100mL), 分离各层, 水层用乙醚 (100mL x 2) 萃取。合并有机层, 用 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。蒸发溶剂得到深褐色油状物, 通过 5-英寸硅胶柱过滤, 用 CH_2Cl_2 -己烷 (1 : 3.5, v/v) 洗脱。除去溶剂得到 4.22g (47%) 浅黄色油状碘代产物。

[1446] 步骤 C

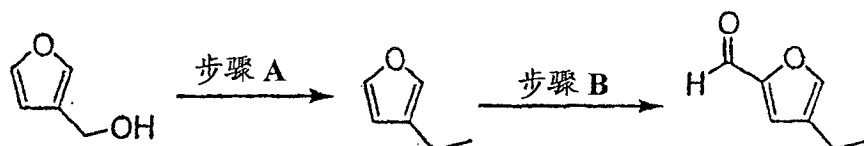
[1447] 将以上步骤 B 的碘代产物 (2.2g, 8.8mmol) 溶于 60mL 乙醚, 在 -78°C 浴中搅拌。滴加 1.7M 叔丁基锂的戊烷溶液 (10.4mL, 17.7mmol)。在 20min 后, 撤去冷却浴。继续反应 2.5h, 用 H_2O (20mL) 猝灭。将水性混合物搅拌过夜, 分离。水层用乙醚 (30mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 通过硅胶垫过滤。除去溶剂得到 1.10g (100%) 红黄色油状 3-丁基呋喃。

[1448] 步骤 D

[1449] 将以上步骤 C 的 3-丁基呋喃 (1.1g, 8.8mmol) 溶于 60mL 乙醚, 在 -78°C 浴中搅拌。沿烧瓶侧壁滴加 1.7M 叔丁基锂的戊烷溶液 (6.0mL, 10.2mmol)。从 -78°C 到 0°C 搅拌混合物 3h, 在室温继续搅拌 1h。加入 N,N'-二甲基甲酰胺溶液 (1.1mL, 14.23mmol)。继续反应过夜, 用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。分离两层, 水层用二氯甲烷 (30mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩为油状物, 用制备型 TLC (CH_2Cl_2 -己烷 = 1 : 1.5, v/v) 提纯得到 0.48g (36%) 醛 (被部分 3-丁基-2-糠醛污染)。

[1450] 制备实施例 34.19

[1451]



[1452] 步骤 A

[1453] 按照文献方法用 3-羟基甲基呋喃制备 3-乙基呋喃 : J. Org. Chem., 1983, 48, 1106-1107 (公开内容通过引用结合到本文)。

[1454] 步骤 B

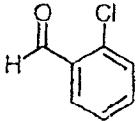
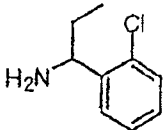
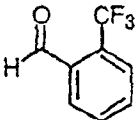
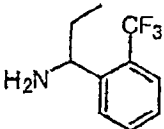
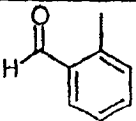
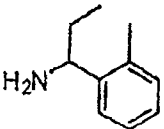
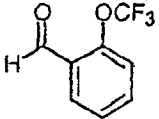
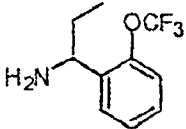
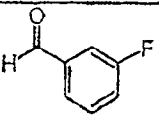
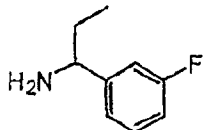
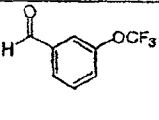
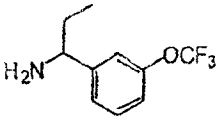
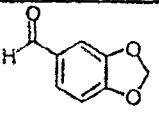
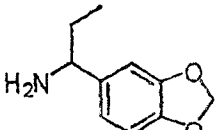
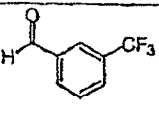
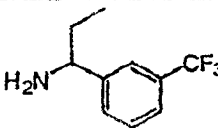
[1455] 按照制备实施例 34.32 步骤 D 的方法将以上步骤 A 的 3-乙基呋喃转化为 4-乙基-2-糠醛。

[1456] 制备实施例 35-51.20

[1457] 按照制备实施例 34 的方法, 但是使用下表所列的市售醛和 Grignard 试剂获得以下胺产物。

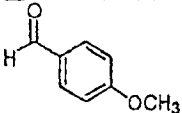
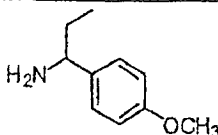
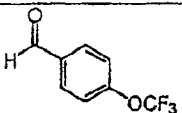
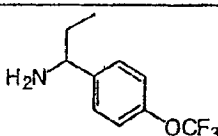
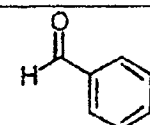
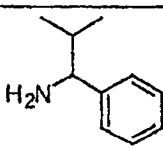
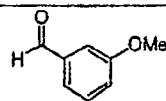
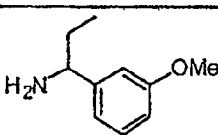
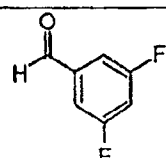
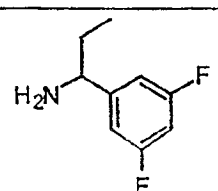
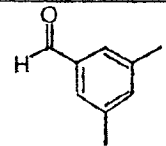
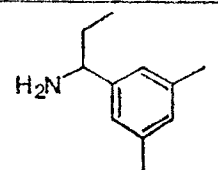
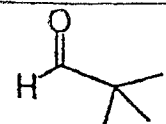
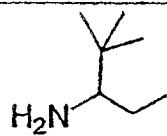
Prep Ex.	醛	Grignard 试剂	胺	1. 收率 2. MH^+
35		EtMgBr		1. 65% 2. 154
36		EtMgBr		1. 75% 2. 180

[1458]

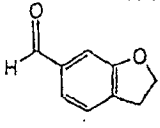
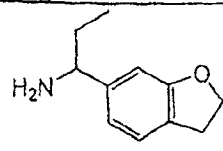
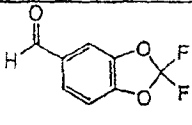
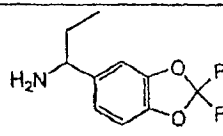
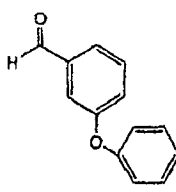
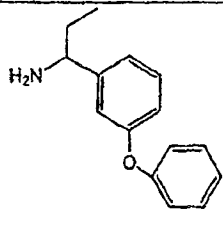
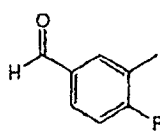
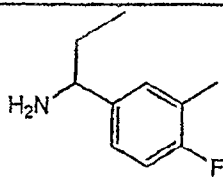
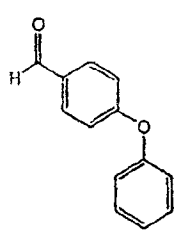
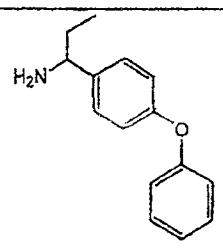
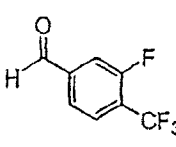
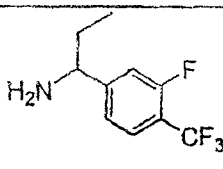
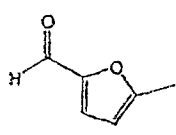
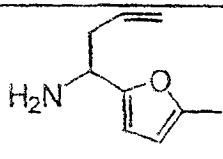
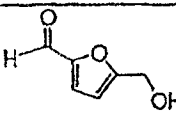
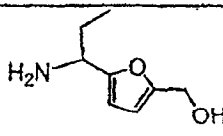
37		EtMgBr		1. 78% 2. 170
38		EtMgBr		1. 34% 2. 204
39		EtMgBr		1. 68% 2. 150
40		EtMgBr		1. 40% 2. 220
41		EtMgBr		1. 73% 2. 154
42		EtMgBr		1. 52% 2. 220
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180
44		EtMgBr		1. 20% 2. 204

[1459]

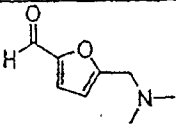
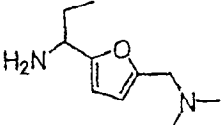
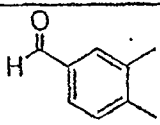
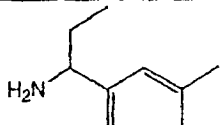
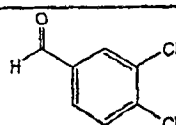
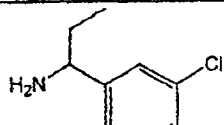
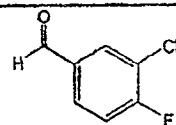
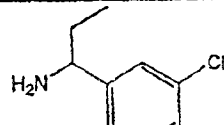
[1460]

45		EtMgBr		1. 80% 2. 166
46		EtMgBr		1. 35% 2. 220
47		<i>i</i> -PrMgBr		1. 20% 2. 150
48		EtMgBr		1. 77% 2. $[M-NH_2]^+ = 149$
49		EtMgBr		1. 77% 2. 172
50		EtMgBr		1. 78% 2. $[M-NH_2]^+ = 147$
51		EtLi		1. 10% 2. 116

[1461]

51.2		EtMgBr		1. 37% 2. 161
51.3		EtMgBr		1. 63% 2. 216
51.4		EtMgBr		1. 71% 2. 228
51.5		EtMgBr		1. 89% 2. 168
51.6		EtMgBr		1. 20% 2. 228
51.8		EtMgBr		1. 36% 2. 222
51.10		 MgBr		1. 95% 2. 152.1
51.11		EtMgBr		1. 61% 2. 138.1 MH ⁺ -H ₂ O

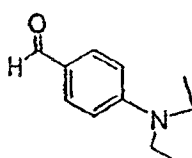
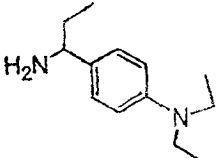
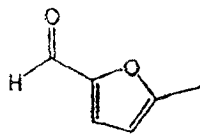
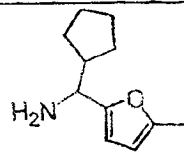
[1462]

51.12		EtMgBr		1. 70% 2. 184.1
51.18		EtMgBr		1. 42% 2. 147 [M-NH ₂] ⁺
51.19		EtMgBr		1. 67% 2. 204
51.20		EtMgBr		1. 33% 2. 188

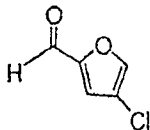
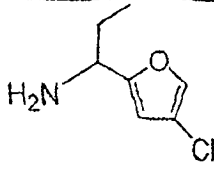
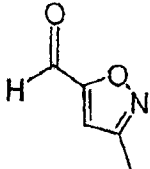
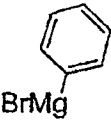
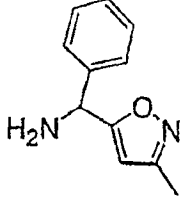
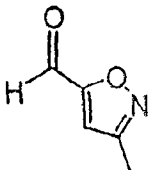
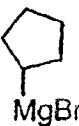
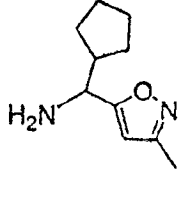
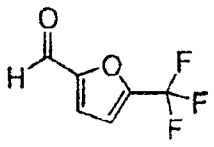
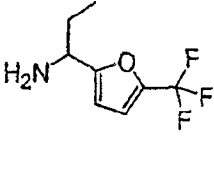
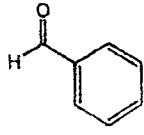
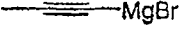
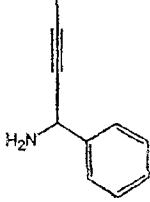
[1463] 制备实施例 51.25-51.31

[1464] 按照实施例 34 的方法,但是使用下表所列的市售醛和 Grignard 试剂获得胺产物。

[1465]

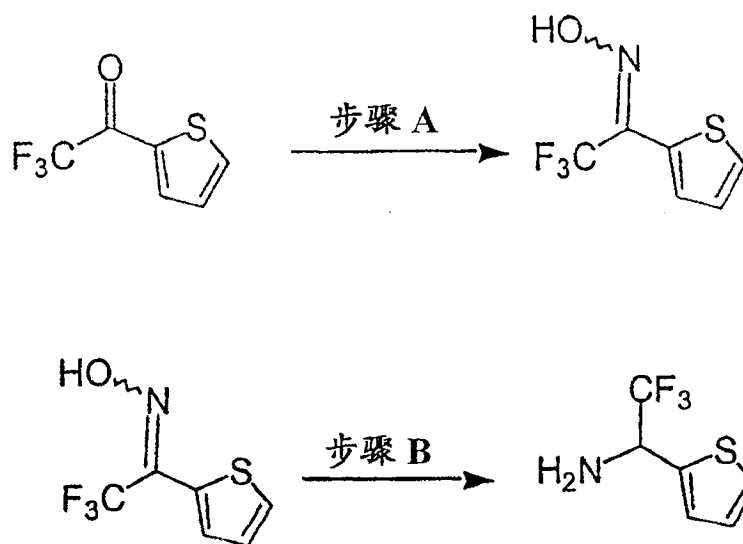
Prep Ex.	醛	Grignard 试剂	胺	收率 (%)
51.25		EtMgBr		20
51.26		 MgBr		77

[1466]

51.27	(34.2) 	EtMgBr		51
51.28	(78.1) 			56
51.29	(78.1) 			54
51.30	(34.12) 	EtMgBr		80
51.31				10

[1467] 制备实施例 52

[1468]

[1469] 步骤 A

[1470] 将 2-(三氟乙酰基)噻吩 (2mL, 15.6mmol)、羟胺盐酸盐 (2.2g, 2eq)、二异丙基乙胺 (5.5mL, 2eq) 和 MeOH (50mL) 的混合物在回流下搅拌 48-72h, 然后真空浓缩。残余物用 EtOAc 稀释, 用 10% KH_2PO_4 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩得到所需肟 (2.9g, 96%), 在步骤 B 中直接使用无需再提纯。

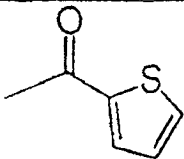
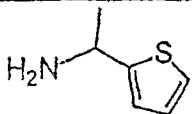
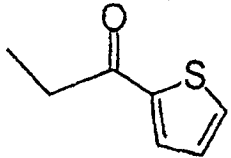
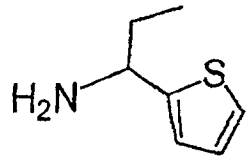
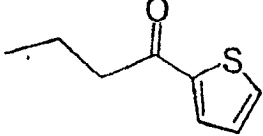
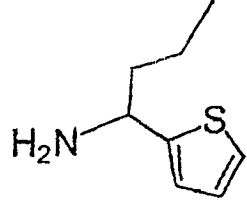
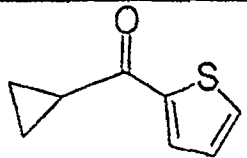
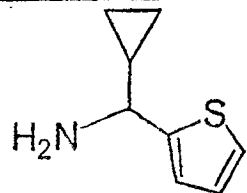
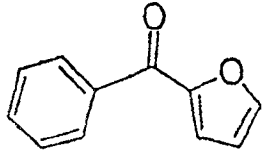
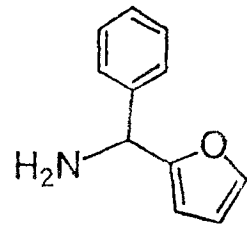
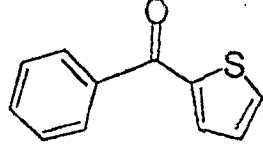
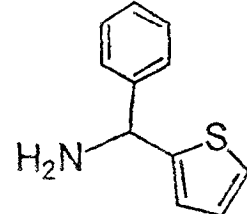
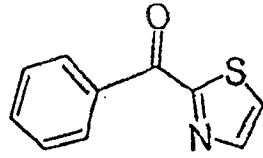
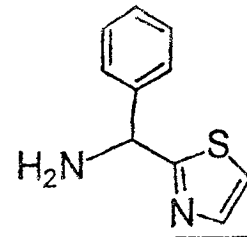
[1471] 步骤 B

[1472] 在 30min 内, 向以上步骤 A 产物的 TFA (20mL) 混合物逐量加入 Zn 粉 (3g, 3eq), 在室温搅拌过夜。滤出固体, 真空减少混合物。加入 NaOH 水溶液 (2M), 将混合物用 CH_2Cl_2 萃取几次。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩获得所需产物 (1.4g, 50%)。

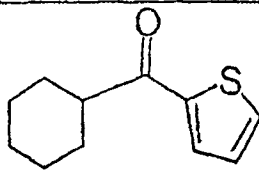
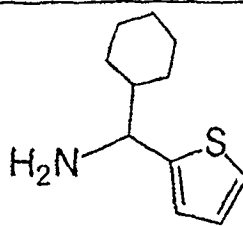
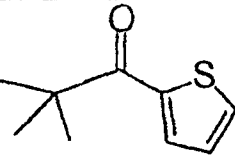
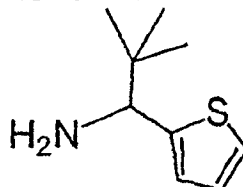
[1473] 制备实施例 53-61

[1474] 按照实施例 52 的方法制备, 但是使用下表所列的市售酮获得以下胺。

[1475]

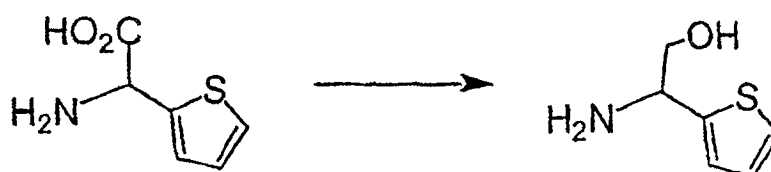
制备 实施例	酮	胺	1. 收率(%) 2. MH ⁺
53			1. 11 2. 128
54			1. 33 2. 142
55			1. 49 2. 156
56			1. 5 2. 154
57			1. 47 2. 174
58			1. 71 2. 190
59			1. 78 2. 191

[1476]

60			1. 80 2. 190
61			1. 9 2. 156

[1477] 制备实施例 62

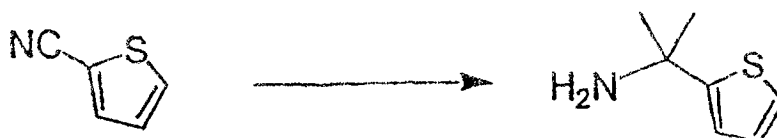
[1478]



[1479] L- α -(2-噻吩基)甘氨酸 (0.5g) 和 LiH_4 (2M THF 溶液, 3.8mL) 的无水 THF (10mL) 冷 (0-5°C) 悬浮液中缓慢加入碘 (0.8g) 的 THF (5mL) 溶液。在室温搅拌 15min 后, 回流搅拌混合物过夜。在冷却至室温后, 滴加 MeOH 直到停止释放气体, 在 30min 后, 蒸发混合物。将油性残余物在 20mL KOH 中搅拌 4h, 用盐水稀释, 用 EtOAc 萃取。有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩获得粗制混合物。用快速柱色谱提纯 (50% EtOAc/ CH_2Cl_2 , 硅石) 得到产物 (0.3g, 63%, $\text{MH}^+ = 144$)。

[1480] 制备实施例 63

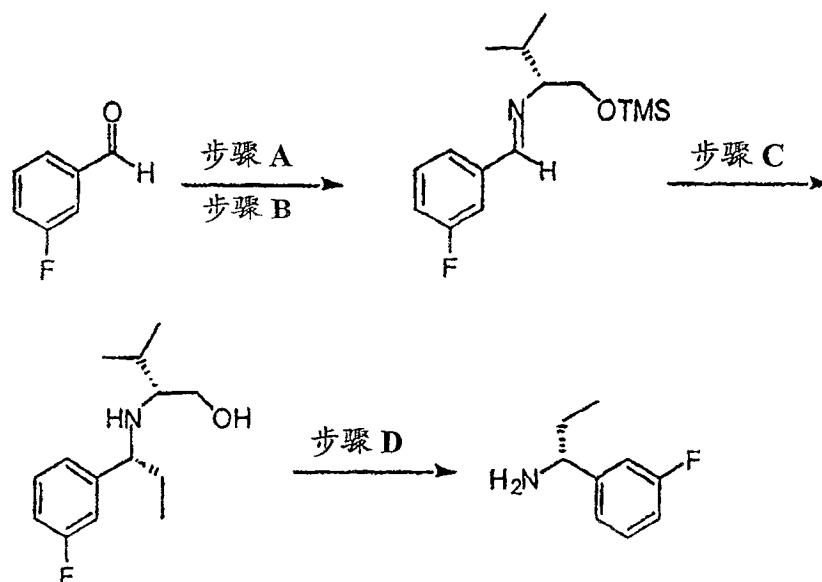
[1481]



[1482] 将 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 在 140-150°C 干燥 22h。此固体中加入 THF (80mL, 无水的), 在搅拌 2h 后, 将悬浮液冷却至 -78°C, 在 30min 内向其加入甲基锂。再搅拌 30min 后, 加入溶于无水 THF (4.5mL) 的 2-噻吩甲腈, 在 -78°C 再搅拌所得混合物 4.5h。加入浓 NH_3 水溶液 (25mL), 混合物升至室温, 通过硅藻土过滤。滤液用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得粗制混合物。用快速柱色谱提纯 (5% MeOH, CH_2Cl_2 , 硅石) 得到所需产物 (1.2g, 62%)。

[1483] 制备实施例 64

[1484]



[1485] 步骤 A

[1486] 在 0℃, (D)- 缬氨醇 (4.16g, 40.3mmol) 的 CH_2Cl_2 (60mL) 溶液中加入 MgSO_4 (20g), 然后滴加 3- 氟苯甲醛 (5.0g, 40.3mmol)。在 0℃ 搅拌非均相溶液 2h, 让其升至室温, 搅拌过夜 (14h)。过滤混合物, 干燥剂用 CH_2Cl_2 (2x 10mL) 洗涤。减压浓缩滤液获得 8.4g (100%) 油状物, 将其直接用于下一步骤无需再提纯。

[1487] 步骤 B

[1488] 在室温下, 步骤 A 亚胺 (8.4g, 40.2mmol) 的二氯甲烷 (60mL) 溶液中加入 Et_3N (6.2mL, 44.5mmol), 然后滴加 TMSCl (5.7mL, 44.5mmol)。在室温搅拌混合物 6h, 滤出由此形成的沉淀, 用 CH_2Cl_2 (2x 10mL) 洗涤。减压浓缩合并的滤液, 溶于乙醚 / 己烷 (1 : 1/150mL)。滤出沉淀, 减压浓缩滤液获得 10.1g (89%) 受保护的油状亚胺。将此产物直接用于下一步骤无需再提纯。

[1489] 步骤 C

[1490] 在 -78℃, EtI (4.0g, 25.6mmol) 的乙醚 (40mL) 溶液中加入 $t\text{-BuLi}$ (30.1mL, 51.2mmol, 1.7M 戊烷溶液), 搅拌混合物 10min。将混合物升至室温, 搅拌 1h, 冷却至 -40℃。用滴液漏斗滴加步骤 B 亚胺 (6.0g, 21.4mmol) 的乙醚 (30mL) 溶液获得鲜橙色混合物。在 -40℃ 搅拌反应混合物 1.5h, 然后加入 3M HCl (50mL), 让混合物升至室温。加入水 (50mL), 分离各层。水层用乙醚 (2 x 30mL) 萃取, 合并有机层, 丢弃。冷却水层至 0℃, 用固体 NaOH 颗粒小心处理直到 $\text{pH} = 12$ 。水层用乙醚 (3 x 30mL) 萃取, 合并的层用盐水 (1x 30mL) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩获得 4.8g (94% 收率) 油状胺。将此粗产物直接用于下一步骤无需再提纯。

[1491] 步骤 D

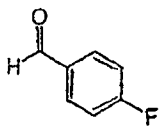
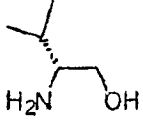
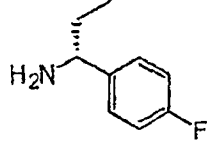
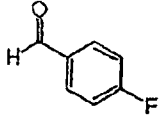
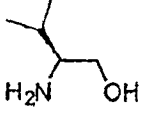
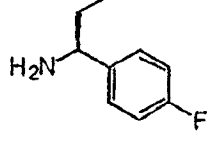
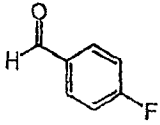
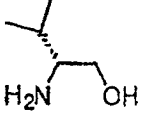
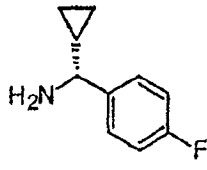
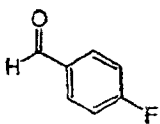
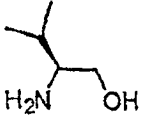
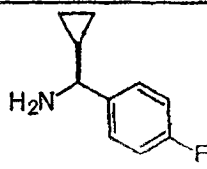
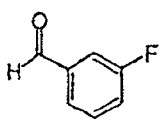
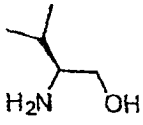
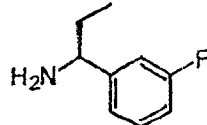
[1492] 在室温下, 步骤 C 的胺 (4.5g, 18.8mmol) 的 MeOH (80mL) 溶液中加入 MeNH_2 (25mL, 40% 水溶液), 然后加入 H_5IO_6 (14.0g, 61.4mmol) 的 H_2O (25mL) 溶液。将非均相混合物搅拌 1.5h (直到 TLC 显示反应完全为止), 滤除沉淀。所得滤液用水 (50mL) 稀释, 混合物用乙醚 (4x60mL) 萃取。合并的有机层浓缩至 ~ 30mL, 然后加入 3M HCl (75mL)。在室温搅拌混合物过夜 (12h), 此后浓缩混合物除去挥发分。水层用乙醚 (3 x 40mL) 萃取, 丢弃有机层。冷却水层至 0℃, 用固体 NaOH 颗粒小心处理直到 $\text{pH} \sim 12$ 。水层用乙醚 (3 x 60mL) 萃取, 用硫

酸镁干燥合并的有机层。减压浓缩有机层获得 2.8g (97% 收率) 所需油状胺 [MH⁺154]。¹H NMR 证实此化合物纯度 > 85%, 在随后的偶合步骤直接使用粗产物。

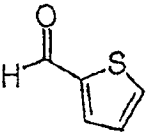
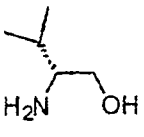
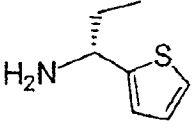
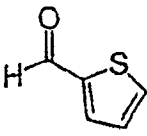
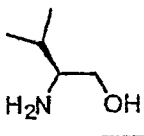
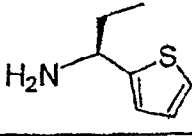
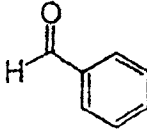
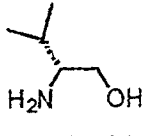
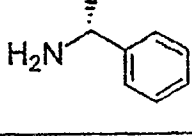
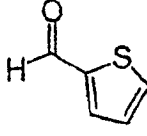
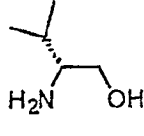
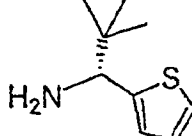
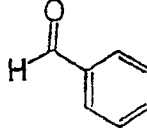
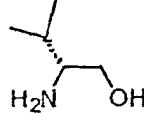
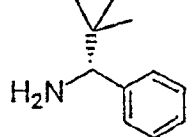
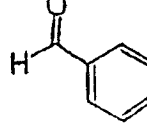
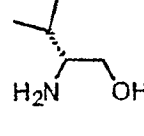
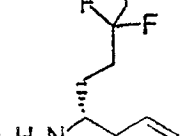
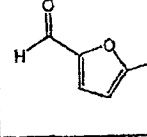
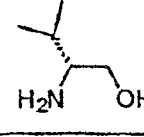
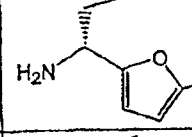
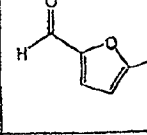
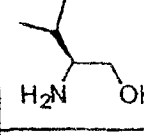
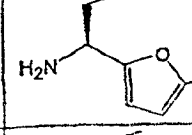
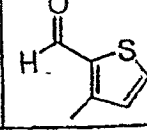
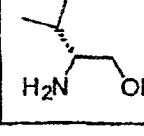
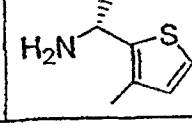
[1493] 制备实施例 65-75. 10.]

[1494] 按照制备实施例 64 的方法, 但是使用下表的制备或市售的醛、氨基醇和有机锂试剂, 获得下表的旋光性纯净胺产物。

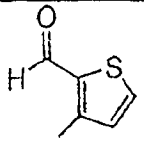
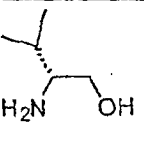
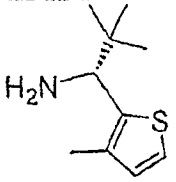
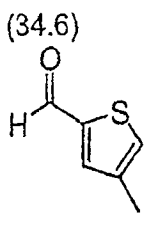
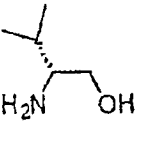
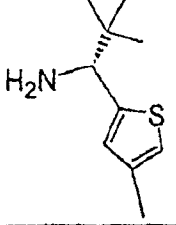
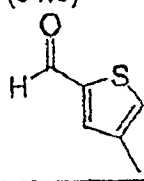
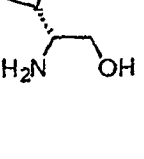
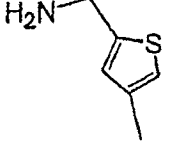
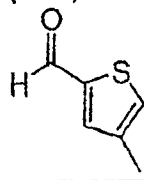
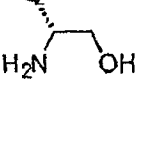
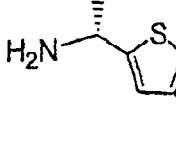
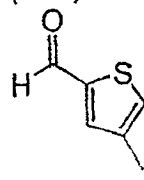
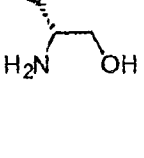
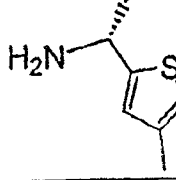
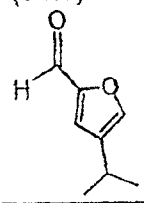
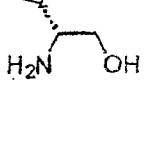
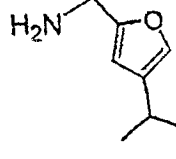
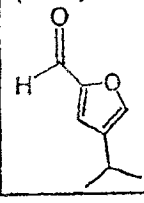
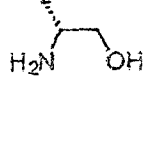
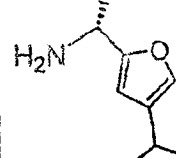
[1495]

Prep Ex.	醛	氨基醇	有机锂	产物	1. 收率 (%) 2. MH ⁺
65			EtLi		1. 62 2. 154
66			EtLi		1. 70 2. 154
67					1. 54 2. 166
68					1. 67 2. 166
69			EtLi		1. 67 2. 154

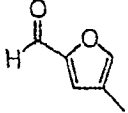
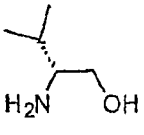
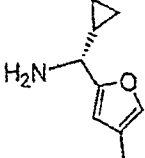
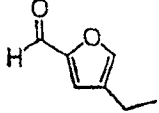
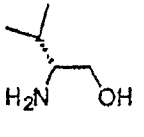
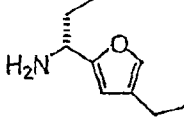
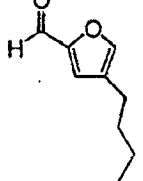
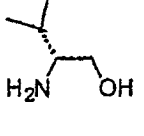
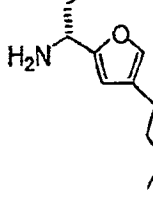
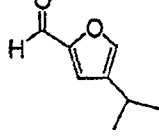
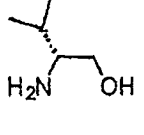
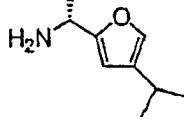
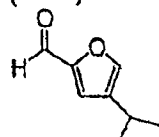
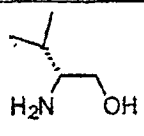
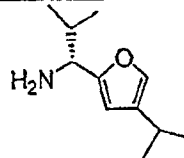
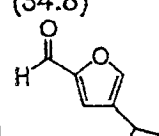
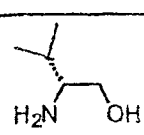
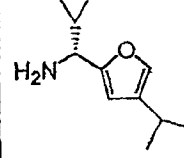
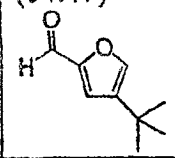
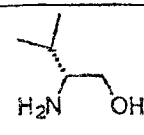
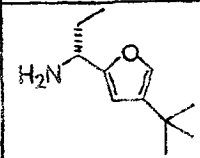
[1496]

70			EtLi		1. 42 2. 142
71			EtLi		1. 36 2. 142
72					1. 62 2. 148
73			t-BuLi		1. 27 2. 256
74			t-BuLi		1. 15 2. 164
75					1. 7 2. 204
75.1			EtLi		1. 65 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.2			EtLi		1. 62 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.3			EtLi		1. 93 2. 139 [M-NH ₂] ⁺

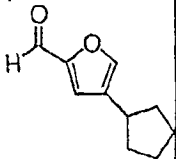
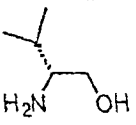
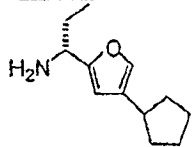
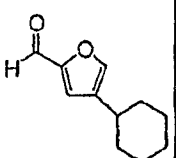
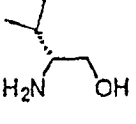
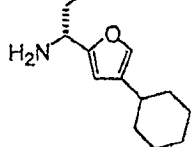
[1497]

75.4			tBuLi		1. 50 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.5	(34.6) 		tBuLi		1. 48 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.6	(34.6) 		EtLi		1. 97 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.7	(34.6) 		iPrLi		1. 87 2. 153 [M-NH ₂] ⁺
75.8	(34.6) 				1. 94 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.9	(34.8) 		EtLi		1. 75 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.10	(34.8) 		tBuLi		1. 30 2. 179 [M-NH ₂] ⁺

[1498]

75.10A	(34.7) 				1. 61 2. 135 [M-NH ₂] ⁺
75.10B	(34.19) 		EtLi		1. 24 2. 154
75.10C	(34.18) 		EtLi		1. 32 2. 165 [M-NH ₂] ⁺
75.10D	(34.8) 		MeLi		1. 47 2. 137 [M-NH ₂] ⁺
75.10E	(34.8) 		iPrLi		1. 30 2. 165 [M-NH ₂] ⁺
75.10F	(34.8) 				1. 67 2. 163.0 [M-NH ₂] ⁺
75.10G	(34.17) 		EtLi		1. 24 2. 165 [M-NH ₂] ⁺

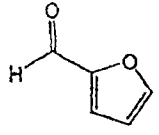
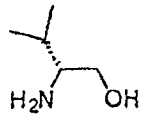
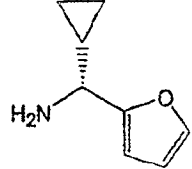
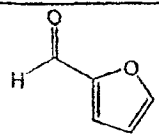
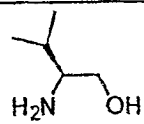
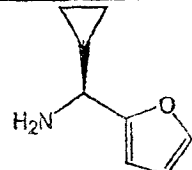
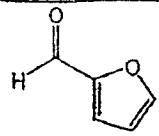
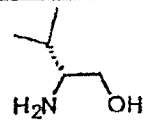
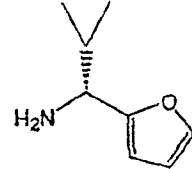
[1499]

75.10H	(34.15) 		EtLi		1. 70 2. 194
75.10J	(34.16) 		EtLi		1. 54 2. 208

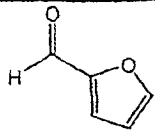
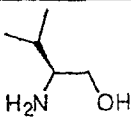
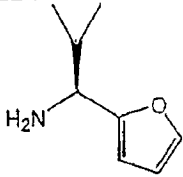
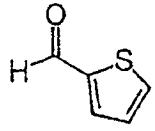
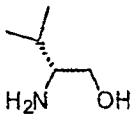
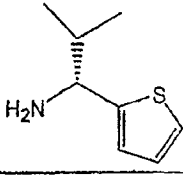
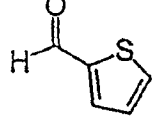
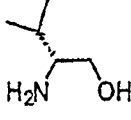
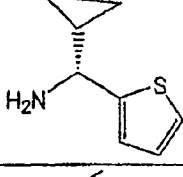
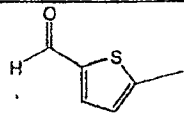
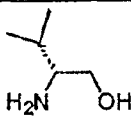
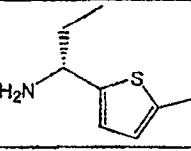
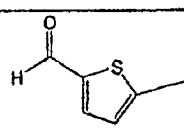
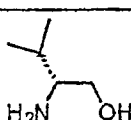
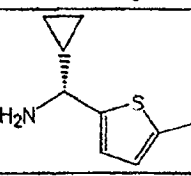
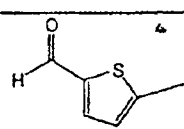
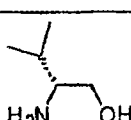
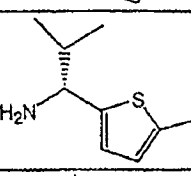
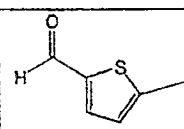
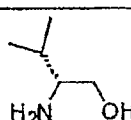
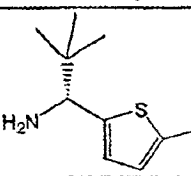
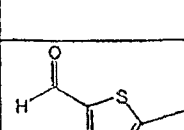
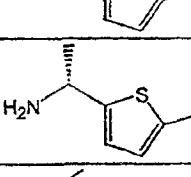
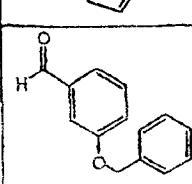
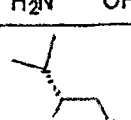
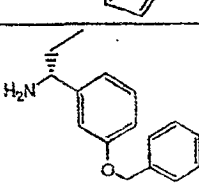
[1500] 制备实施例 75.11-75.59

[1501] 按照制备实施例 64 的方法,但是使用下表的制备或市售的醛、氨基醇和有机锂试剂并且使用粗制的胺,获得下表的旋光性纯净胺产物。

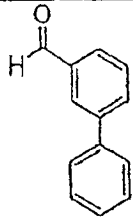
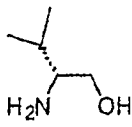
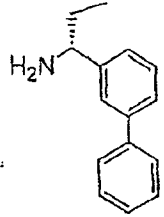
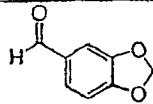
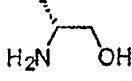
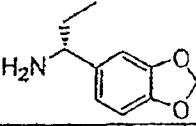
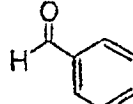
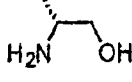
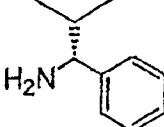
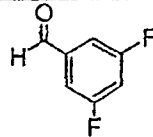
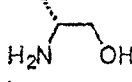
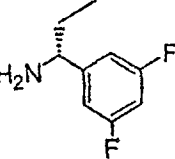
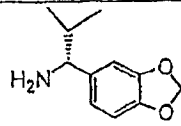
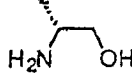
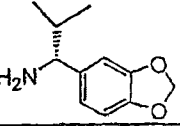
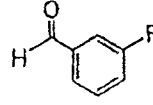
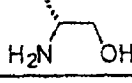
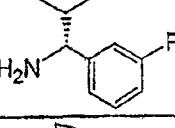
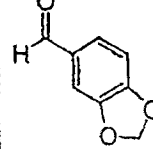
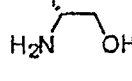
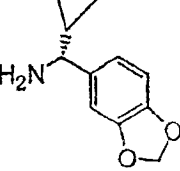
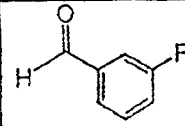
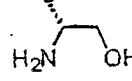
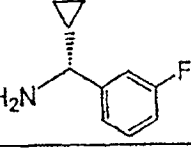
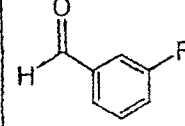
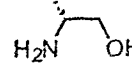
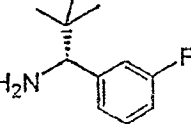
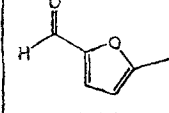
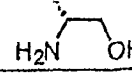
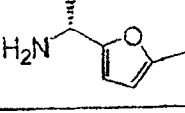
[1502]

Prep Ex.	醛	氨基醇	有机锂	产物	收率 (%)
75.11					52
75.12					50
75.13			iPrLi		57

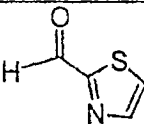
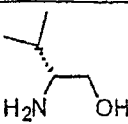
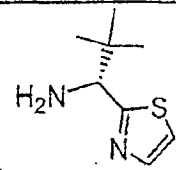
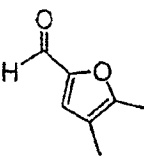
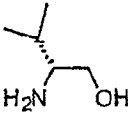
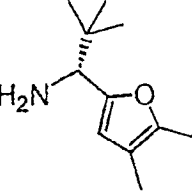
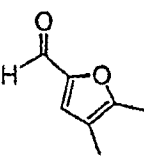
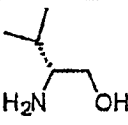
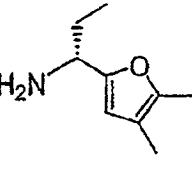
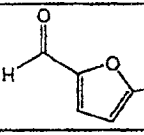
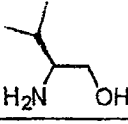
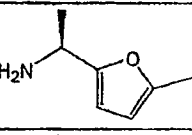
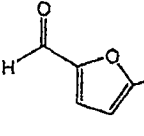
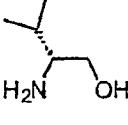
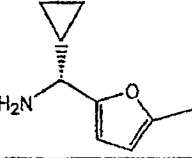
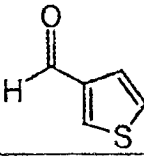
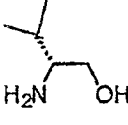
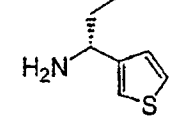
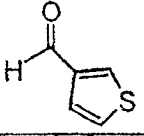
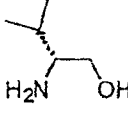
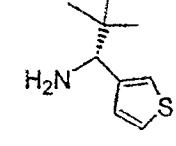
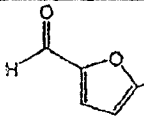
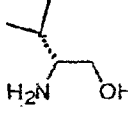
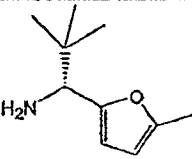
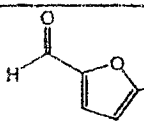
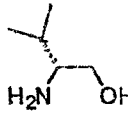
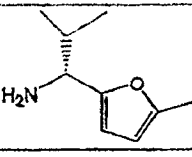
[1503]

75.14			iPrLi		54
75.15			iPrLi		58
75.16					61
75.17			EtLi		72
75.18					68
75.19			iPrLi		77
75.20			t-BuLi		15
75.21			MeLi		50
75.22			EtLi		23

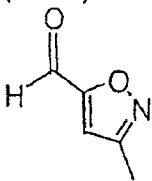
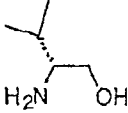
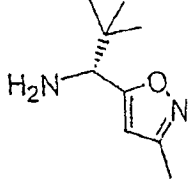
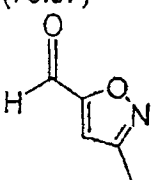
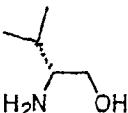
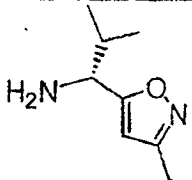
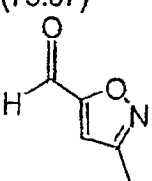
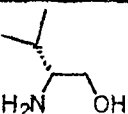
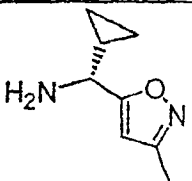
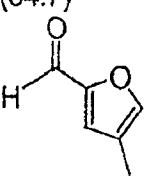
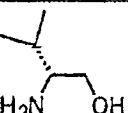
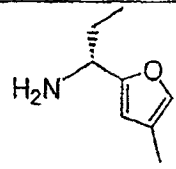
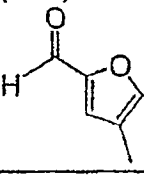
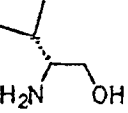
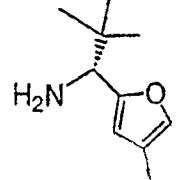
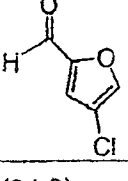
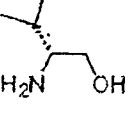
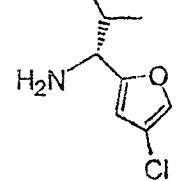
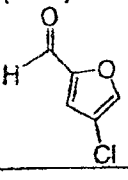
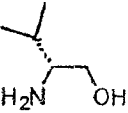
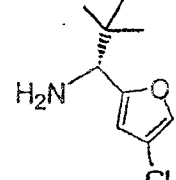
[1504]

75.24			EtLi		20
75.27			EtLi		65
75.28			iPrLi		61
75.29			EtLi		90
75.30			iPrLi		62
75.31			iPrLi		43
75.32					50
75.33					50
75.34			tBuLi		51
75.35			MeLi		51

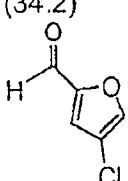
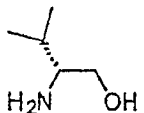
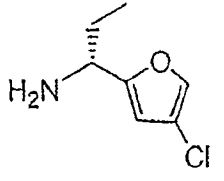
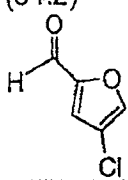
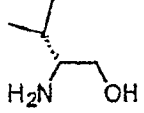
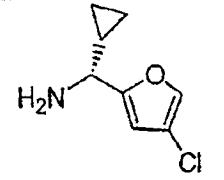
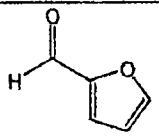
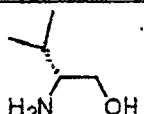
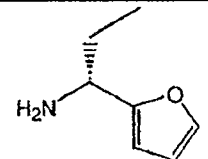
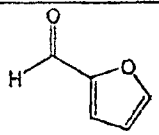
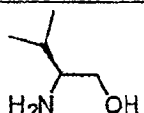
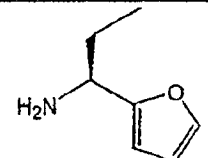
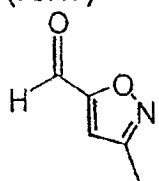
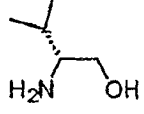
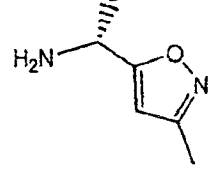
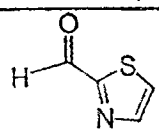
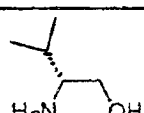
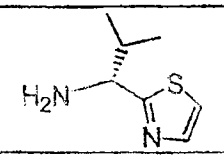
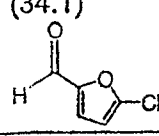
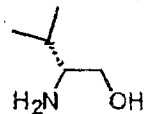
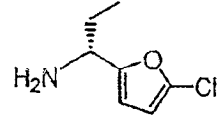
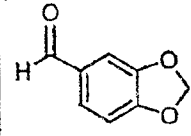
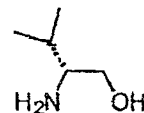
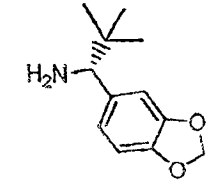
[1505]

75.36			tBuLi		57
75.37			tBuLi		60
75.38			EtLi		73
75.39			MeLi		48
75.41					52
75.42			EtLi		40
75.43			tBuLi		20
75.44			t-BuLi		79
75.45			iPrLi		55

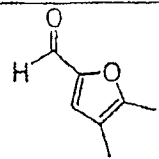
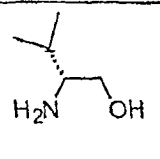
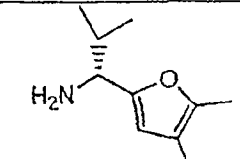
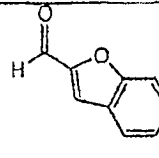
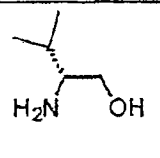
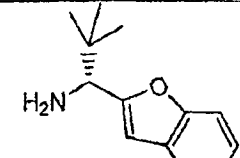
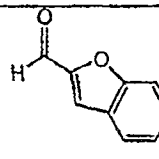
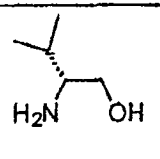
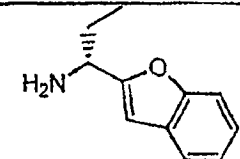
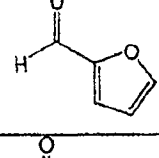
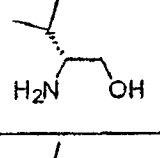
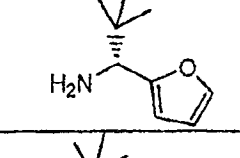
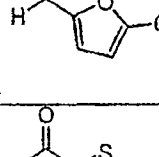
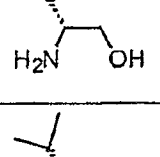
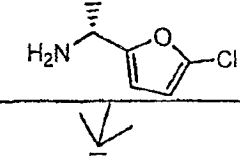
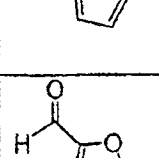
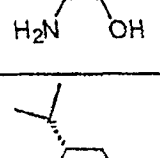
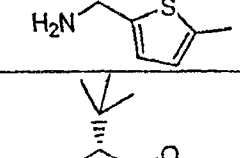
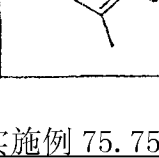
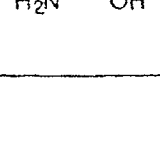
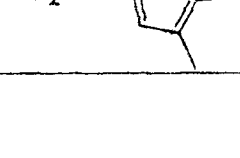
[1506]

75.46	(75.57) 		tBuLi		39
75.47	(75.57) 		iPrLi		55
75.48	(75.57) 				34
75.49	(34.7) 		EtLi		61
75.50	(34.7) 		tBuLi		25
75.51	(34.2) 		iPrLi		33
75.52	(34.2) 		tBuLi		30

[1507]

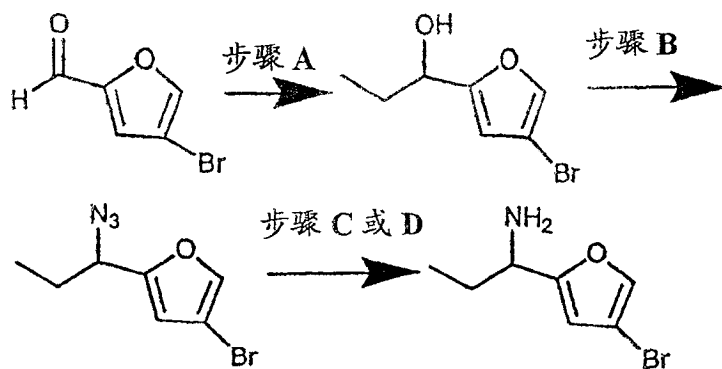
75.53	(34.2) 		EtLi		39
75.54	(34.2) 				38
75.55			EtLi		64
75.56			EtLi		46
75.57	(75.57) 		EtLi		62
75.58			iPrLi		24
75.59	(34.1) 		EtLi		70
75.60			t-BuLi		60

[1508]

75.61			iPrLi		60
75.62			t-BuLi		57
75.63			EtLi		94
75.64			t-BuLi		46
75.65			t-BuLi		60
75.66			t-BuLi		15
75.67			t-BuLi		60

[1509] 制备实施例 75.75

[1510]



[1511] 步骤 A

[1512] 在 0℃, 醛 (2.5g) 的乙醚 (50ml) 溶液中滴加 EtMgBr (4.56ml)。在 0℃ 将非均相混合物搅拌 2h, 然后倾入中装有饱和氯化铵 (25ml)、冰和 CH₂Cl₂ (30ml) 的烧杯中。在搅拌两相混合物 10min 后, 分离有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得产物 (2.41g, 95%)

[1513] 步骤 B

[1514] 在室温下, 以上步骤 A 的醇 (1g) 的甲苯溶液中加入 DPPA。将混合物冷却至 0℃, 加入 DBU, 在室温搅拌 12h。分离各层, 有机层用水、1N HCl 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。用制备型板色谱提纯 (己烷 /EtOAc 20/1) 得到产物 (840mg, 75%)。

[1515] 步骤 C

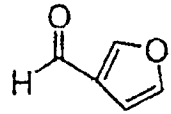
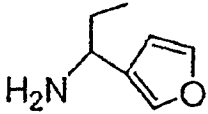
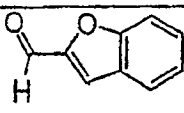
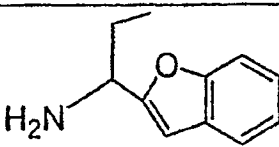
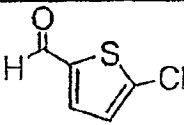
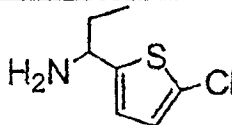
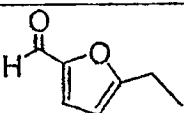
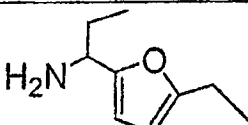
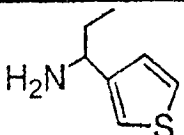
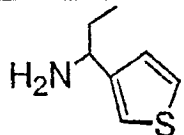
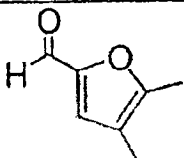
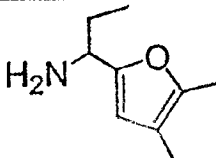
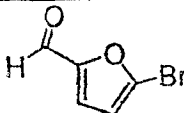
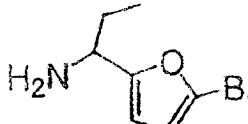
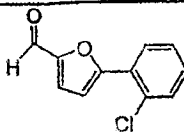
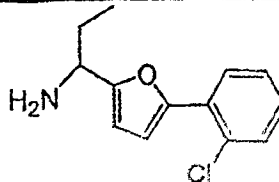
[1516] 以上步骤 B 的叠氮化物 (730mg) 的 THF (7ml) 溶液中加入 PPh₃ (1g)。搅拌非均相溶液 12h, 加入水 (1.5ml)。将混合物回流过夜, 冷却至室温, 真空浓缩。将乙醚和 1N HCl 加入残余物。将水层冷却至 0℃, 用 NaOH 颗粒碱化, 用乙醚萃取。乙醚层用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩获得产物 (405mg, 62%)。

[1517] 步骤 D

[1518] 在 -10℃, 叠氮化物的 THF 溶液中逐量加入 LiAlH₄。在室温搅拌非均相溶液 1h, 然后回流 4h。将溶液冷却至 0℃, 将水、2M NaOH 和乙醚加入反应物。通过硅藻土垫过滤混合物。滤液用 3N HCl 处理。将水层冷却至 0℃, 用 NaOH 颗粒碱化, 用乙醚萃取。乙醚层用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩获得产物。

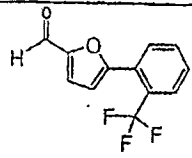
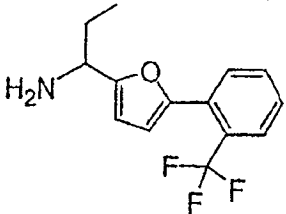
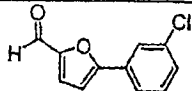
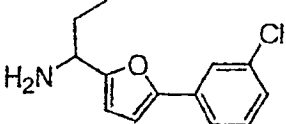
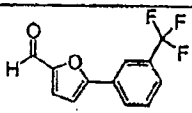
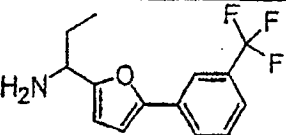
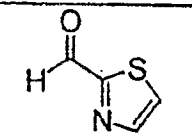
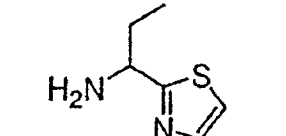
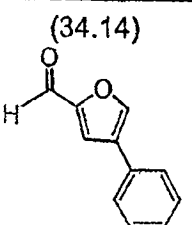
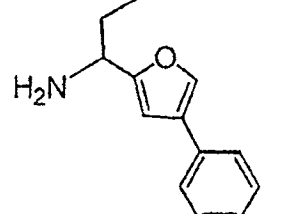
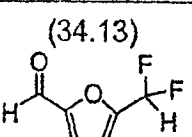
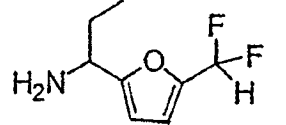
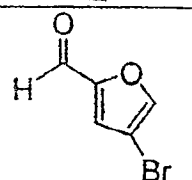
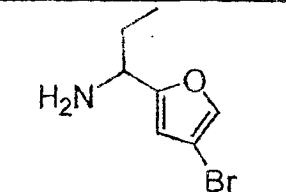
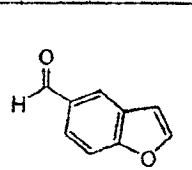
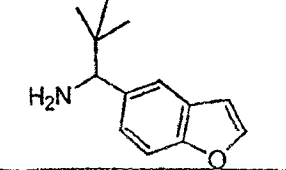
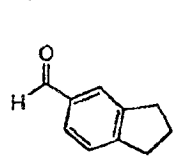
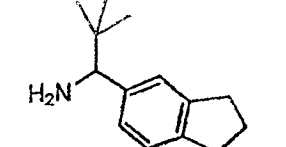
[1519] 制备实施例 75.76-75.90

[1520] 按照制备实施例 75.75 的类似方法, 使用所介绍的还原方法获得以下胺。

Prep Ex.	醛	还原步骤	产物	收率%
75.76		D		43
75.77		C		36
75.78		D		32
75.79		C		42
75.80		D		56
75.81		D		35
75.82		C		13
75.83		C		42

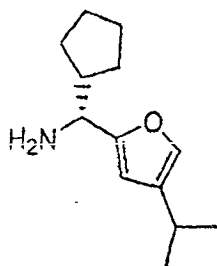
[1521]

[1522]

75.84		C		39
75.85		C		26
75.86		C		25
75.87		C		14
75.88	(34.14) 	C		49
75.89	(34.13) 	C		34
75.90		C		44
75.92		C		74
75.93		C		81

[1523] 制备实施例 75.200

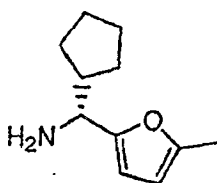
[1524]



[1525] 按照制备实施例 64 的类似方法,但是使用制备实施例 1004A 的醛并且用环戊基锂替代乙基锂可以制备标题醛。

[1526] 制备实施例 75.201

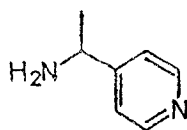
[1527]



[1528] 按照制备实施例 75.200 的类似方法,但是使用 5-甲基呋喃醛替代制备实施例 1004A 的醛可以制备标题醛。

[1529] 制备实施例 76

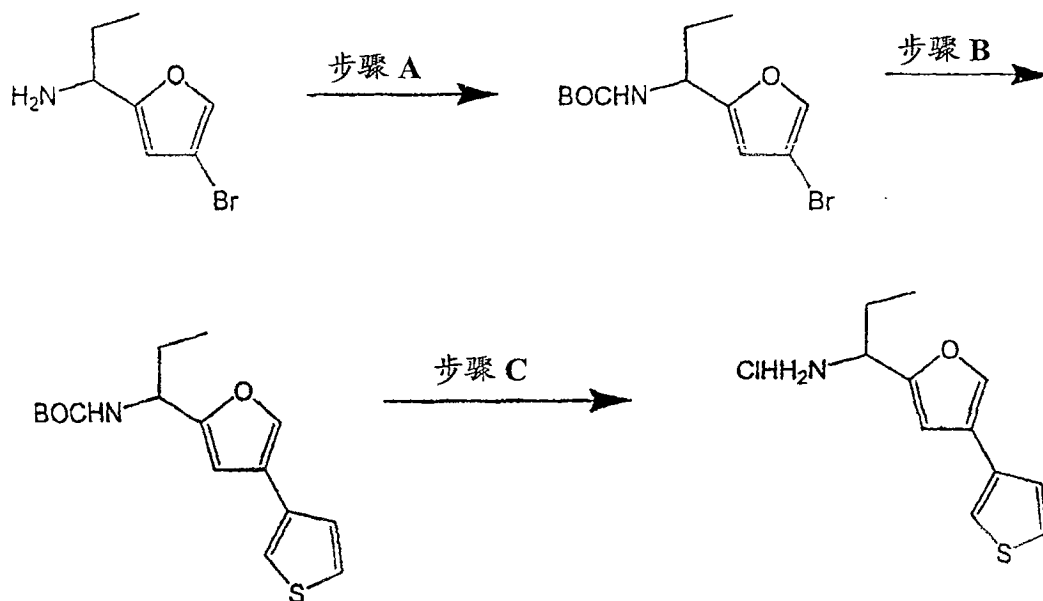
[1530]



[1531] 按照以前文献介绍的方法制备所需化合物:J. Med. Chem. 1996, 39, 3319-3323 (公开内容通过引用结合到本文)。

[1532] 制备实施例 76.1

[1533]



[1534] 步骤 A

[1535] 在 0℃,制备实施例 75.90 的胺 (2.22g) 的 CH₂Cl₂ (50ml) 溶液中加入 TEA (3.03ml),

然后加入 BOC_2O (2.85g)。将非均相混合物在室温搅拌过夜。将 10% 柠檬酸加入反应物, 分离各层。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物用快速柱色谱提纯 (Hex/EtOAc 10 : 1) 获得 2.7g 油状物 (81%)。

[1536] 步骤 B

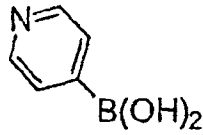
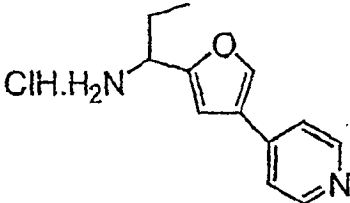
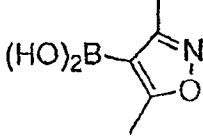
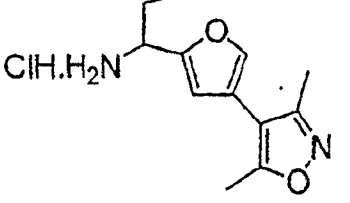
[1537] 按照制备实施例 13.4 步骤 A 的方法, 但是使用以上步骤 A 产物 (450mg) 和 3- 噻吩硼酸 (284mg) 制备所需产物 (325mg, 71%)。

[1538] 步骤 C

[1539] 步骤 B 产物 (325g) 中加入 4M HCl/二噁烷 (1.31ml), 搅拌 1h。真空浓缩反应物, 溶于二氯甲烷, 再次真空浓缩。重复此操作 5 次获得半固体 (89%)。

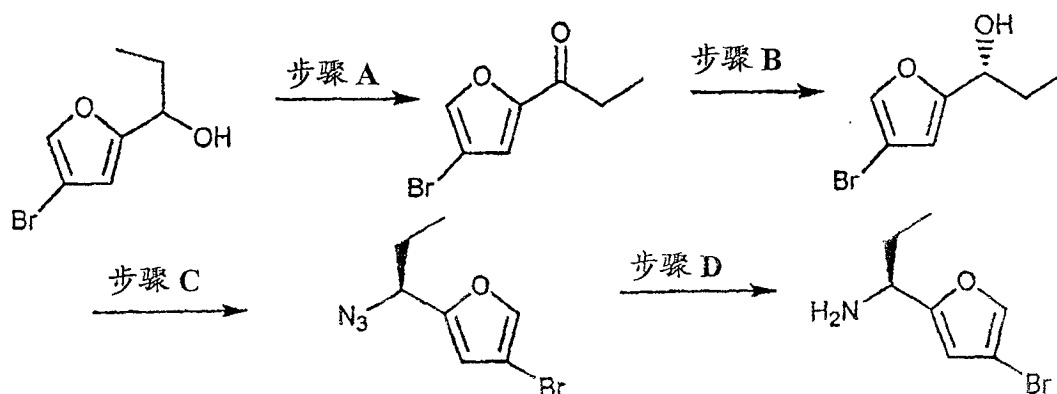
[1540] 制备实施例 76.2-76.3

[1541] 按照制备实施例 76.1 的方法, 但是使用市售硼酸制备指出的胺。

Prep Ex.	硼酸	产物	收率(%)
76.2			70
76.3			35

[1543] 制备实施例 76.10

[1544]



[1545] 步骤 A

[1546] 制备实施例 75.75 步骤 A 产物 (2.5g) 通过制备实施例 13.11 步骤 B 的方法反应得到酮 (1.93g, 78%)。

[1547] 步骤 B

[1548] 在 0°C, 以上步骤 A 的酮 (500mg) 的 THF (5ml) 溶液中滴加 S-2- 甲基 -CBS- 噁唑

硼杂茂啉 (0.98ml), 然后加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.48ml)。在 0°C 搅拌混合物 2h, 让其升至室温, 搅拌过夜。冷却混合物至 0°C , 用 MeOH (10ml) 处理。在搅拌 20min 后, 真空浓缩反应物。将残余物溶于 CH_2Cl_2 , 用 1M HCl 、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物用制备型板色谱提纯 (Hex/EtOAc 4 : 1) 获得 650mg 油状物 (89%)。

[1549] 步骤 C

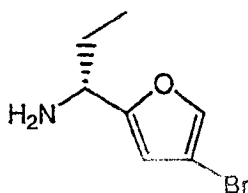
[1550] 以上步骤 B 的手性醇通过制备实施例 75.75 步骤 B 的方法反应得到叠氮化物。

[1551] 步骤 D

[1552] 以上步骤 C 的叠氮化物通过制备实施例 75.75 步骤 C 的方法反应得到胺产物。

[1553] 制备实施例 76.11

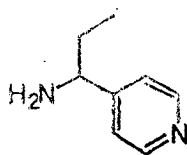
[1554]



[1555] 按照制备实施例 76.10 的方法制备所需化合物, 但是在步骤 B 使用 R-2-甲基噁吡硼杂茂啉。

[1556] 制备实施例 77

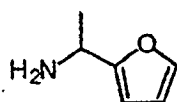
[1557]



[1558] 按照以前文献介绍的方法制备所需化合物: J. Med. Chem. 1996, 39, 3319-3323 (公开内容通过引用结合到本文)。

[1559] 制备实施例 78

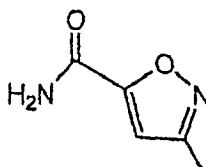
[1560]



[1561] 按照以前文献介绍的方法制备所需化合物: Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 181-183 (公开内容通过引用结合到本文)。

[1562] 制备实施例 78.1

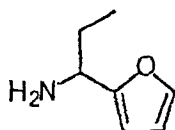
[1563]



[1564] 按照以前文献介绍的方法制备所需化合物: J. Organometallic Chem. 1998, 567, 31-37 (公开内容通过引用结合到本文)。

[1565] 制备实施例 79

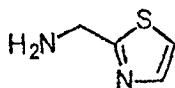
[1566]



[1567] 按照以前文献介绍的方法制备所需化合物:Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 181-183(公开内容通过引用结合到本文)。

[1568] 制备实施例 80

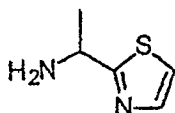
[1569]



[1570] 按照以前文献介绍的方法制备所需化合物:(a) Synthesis 1987, 998-1001, (b) Synthesis 1996, 641-646, (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186(所有文献公开的内容通过引用结合到本文)。

[1571] 制备实施例 81

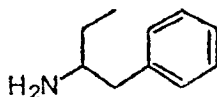
[1572]



[1573] 按照以前文献介绍的方法制备所需化合物:(a) Synthesis 1987, 998-1001, (b) Synthesis 1996, 641-646, (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186(所有文献公开的内容通过引用结合到本文)。

[1574] 制备实施例 82

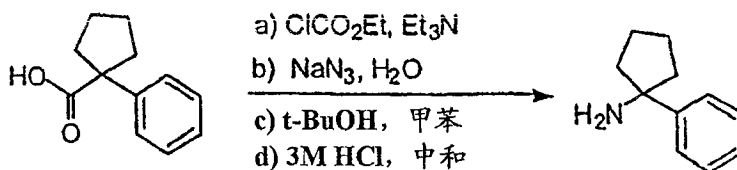
[1575]



[1576] 按照以前文献介绍的方法制备所需化合物:J. Med. Chem. 1988, 31, 2176-2186(公开内容通过引用结合到本文)。

[1577] 制备实施例 83

[1578]



[1579] 在 0℃, 甲酸 (1.5g, 7.89mmol) 的 H₂O/ 丙酮 (1 : 10/ 总共 12mL) 溶液中加入 Et₃N (1.43mL, 10.3mmol), 然后加入氯甲酸乙酯 (0.83mL, 8.68mmol)。将所得混合物搅拌 30min, 此后滴加 NaN₃ (0.77g, 11.8mmol) 的 H₂O (2mL) 溶液。在 0℃ 搅拌所得非均相混合物 1h, 然后加入冷水 (5mL) 和乙醚 (10mL)。分离各层, 水层用乙醚 (2x 10mL) 萃取。合并有机层, 加入甲苯 (20mL), 干燥有机层 (硫酸镁), 减压浓缩至 20mL。加入 t-BuOH (5mL), 将混合物回流 12h。减压浓缩混合物, 将粗制残余物溶于 3M HCl (30mL), 回流加热 12h。冷却混合物至室温, 用乙醚 (3x 15mL) 萃取。冷却水层至 0℃, 加入固体 NaOH 颗粒直到 pH ~ 12。水层用乙醚 (3x 30mL) 萃取, 干燥合并的有机层 (硫酸镁), 减压浓缩获得 0.78g (收率 61%)

油状物 [MH⁺162]。将此产物直接使用无需再提纯。

[1580] 制备实施例 84

[1581]



[1582] 按照制备实施例 83 的方法制备相应的环丙基类似物。

[1583] 制备实施例 85

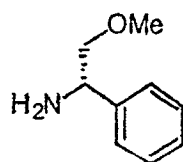
[1584]



[1585] 按照制备实施例 83 的方法制备相应的环己基类似物。

[1586] 制备实施例 86

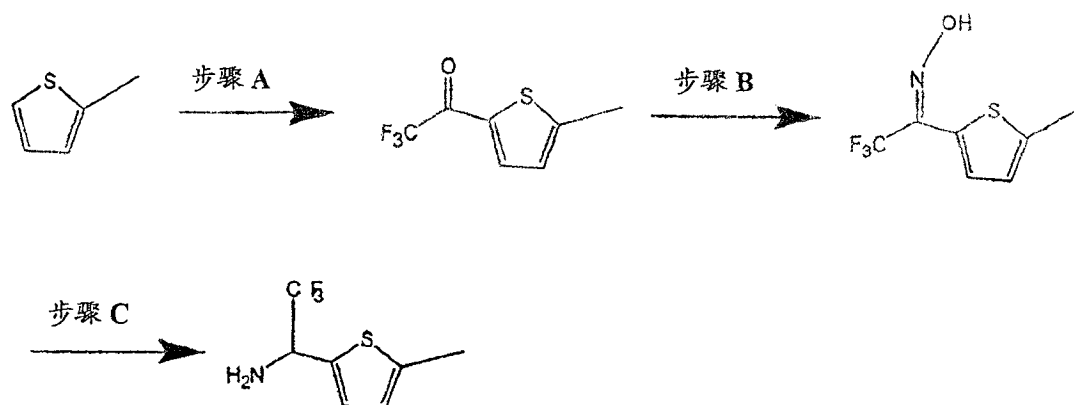
[1587]



[1588] 按照以前文献介绍的方法制备所需化合物 :J. Org. Chem. 1978, 43, 892-898 (公开内容通过引用结合到本文)。

[1589] 制备实施例 88. 2

[1590]



[1591] 步骤 A

[1592] 将 2- 甲基噻吩 (3g) 溶于 THF, 冷却至 -40℃。滴加 N- 丁基锂 (2.5M 己烷溶液, 12.24ml), 在 -40℃ 搅拌 30min。加入 CuBr·(CH₃)₂S (6.29g), 升至 -25℃, 加入三氟醋酸酐 (4.32ml)。在 -15℃ 搅拌反应物过夜。反应物用饱和氯化铵猝灭, 用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到 4.59g 油状物 (78%)。

[1593] 步骤 B

[1594] 将步骤 A 产物 (4.58g)、羟胺盐酸盐 (3g)、醋酸钠 (4.4g)、EtOH (75ml) 和

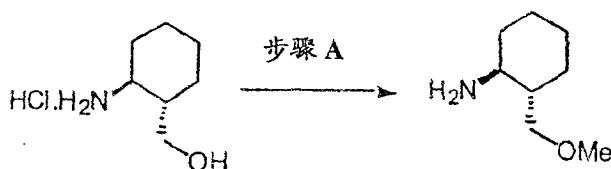
H₂O(7.5ml) 混合, 加热至 75℃ 过夜。真空浓缩反应物, 溶于 1N HCl, 用乙醚萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到 4.58g 产物 (93%, MH⁺ = 210)。

[1595] 步骤 C

[1596] 将以上步骤 B 产物 (4.5g) 溶于 TFA(40ml), 冷却至 0℃。逐量加入 Zn 粉 (4.2g), 让反应物升至室温, 搅拌过夜。真空浓缩反应物, 溶于 1N NaOH, 用乙醚萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到 3.43g 产物 (80%)。

[1597] 制备实施例 89

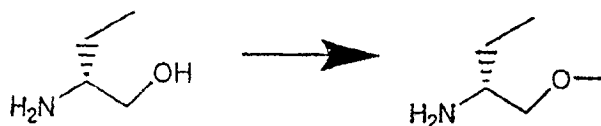
[1598]



[1599] 在室温下, KH(0.45g, 11.3mmol) 的 THF(15mL) 溶液中逐量加入胺盐酸盐 (0.85g, 5.1mmol) 获得非均相反应混合物。让混合物静置过夜 (12h), 滴加 MeI(0.32mL, 5.1mmol)。搅拌混合物 6h, 此后将混合物小心倾入冷盐水 (125mL) 中。混合物用乙醚 (3x 25mL) 萃取, 合并有机层。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩获得油状粗产物。将此粗产物直接用于偶合步骤无需再提纯或表征。

[1600] 制备实施例 89.1

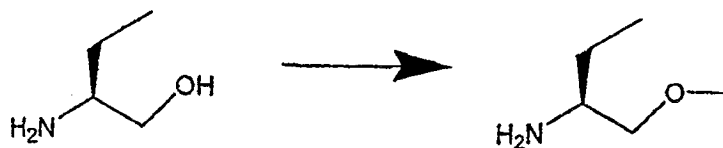
[1601]



[1602] 在室温下, KH(1.1) 的 THF(20mL) 溶液中滴加 (R)-2-氨基-1-丁醇 48ml) 获得非均相混合物。让混合物静置过夜 (18h), 然后滴加 MeI(1.59ml)。搅拌混合物 4h, 此后加入盐水。用乙醚萃取, 用 K₂CO₃ 干燥, 过滤, 真空浓缩获得 1.75g 油状物。

[1603] 制备实施例 89.2

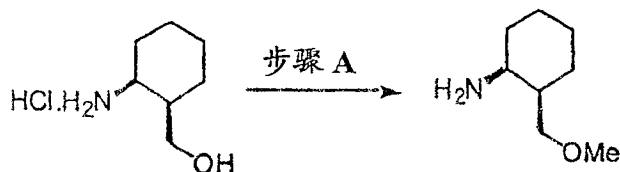
[1604]



[1605] 在室温下, KH(1.1g) 的 THF(20mL) 溶液中滴加 (S)-2-氨基-1-丁醇 48ml) 获得非均相混合物。让混合物静置过夜 (18h), 然后滴加 MeI(1.59ml)。搅拌混合物 4h, 此后加入盐水。用乙醚萃取, 用 K₂CO₃ 干燥, 过滤, 真空浓缩获得 1.75g 油状物。

[1606] 制备实施例 90

[1607]

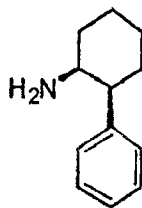


[1608] 按照制备实施例 89 的类似方法制备相应的顺式类似物。此产物也直接使用无需

再提纯。

[1609] 制备实施例 91

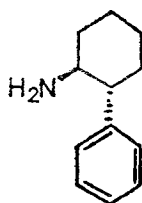
[1610]



[1611] 按照以前文献介绍的方法制备所需化合物 :J. Org. Chem. 1987, 52, 4437-4444 (公开内容通过引用结合到本文)。

[1612] 制备实施例 92

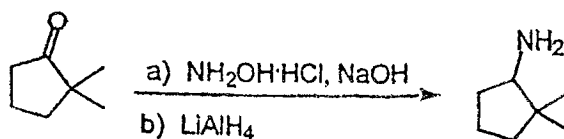
[1613]



[1614] 按照以前文献介绍的方法制备所需化合物 :Bull. Chem. Soc. Jpn. 1962, 35, 11-16 (公开内容通过引用结合到本文)。

[1615] 制备实施例 93

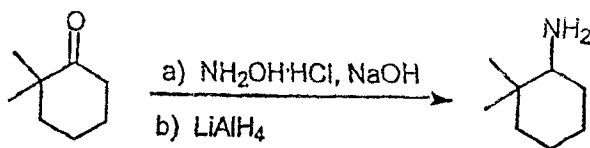
[1616]



[1617] 按照以前介绍的标准方法,用相应的酮制备所需胺:(a)Synthesis1987, 998-1001, (b)Synthesis 1996,641-646 和 (c) J. Med. Chem. 1991,34,2176-2186 (所有文献公开的内容通过引用结合到本文)。

[1618] 制备实施例 94

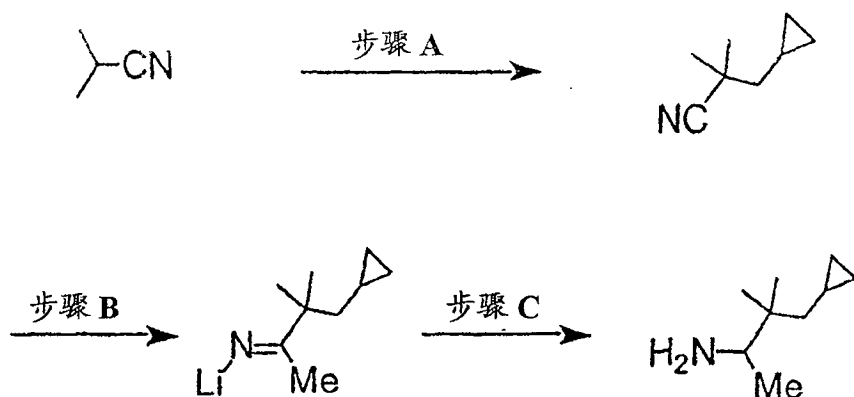
[1619]



[1620] 按照以前介绍的标准方法,用相应的酮制备所需胺:(a)Synthesis1987, 998-1001, (b)Synthesis 1996,641-646 和 (c) J. Med. Chem. 1991,34,2176-2186 (所有文献公开的内容通过引用结合到本文)。

[1621] 制备实施例 95

[1622]



[1623] 步骤 A

[1624] 将六甲基二甲硅烷基叠氮化锂 (34mL, 1M THF 溶液) 滴加到异丁腈 (2.8mL) 的 -78°C THF (20mL) 溶液。在 40min 后, 加入环丙基-甲基溴 (5g), 混合物升至 25°C 并搅拌过夜。在冷却至 0°C 后, 加入 1M HCl (aq), 混合物用乙醚萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 在 0°C 真空浓缩得到所需产物 (4.5g)。

[1625] 步骤 B

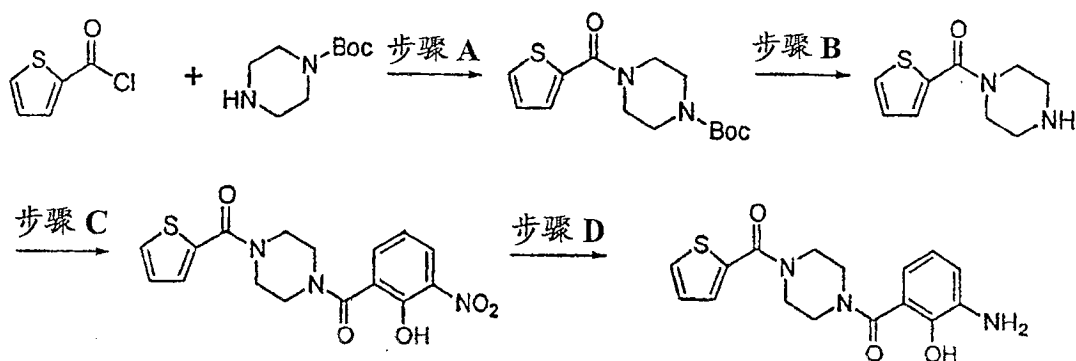
[1626] 在 0°C , 将甲基锂 (17mL, 1.4M 乙醚溶液) 加入以上步骤 A 产物 (1.5g) 的乙醚 (无水的) 溶液。在 $0-25^{\circ}\text{C}$ 搅拌混合物过夜, 然后用 3M HCl (aq) 稀释, 用二氯甲烷萃取, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在 0°C 真空浓缩, 在步骤 C 中直接使用。

[1627] 步骤 C

[1628] 在 0°C 将以上步骤 B 产物加入 NaBH_4 (1.4g) 的异丙醇 (50mL) 浆状物, 然后回流搅拌混合物 8h, 在室温下搅拌 48h。加入水, 搅拌混合物 30min, 然后用乙醚萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物用二氯甲烷稀释, 用 3M HCl 萃取。丢弃有机相, 水相用 NaOH (aq) 碱化, 用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得所需化合物 (0.5g)。

[1629] 制备实施例 96

[1630]



[1631] 步骤 A

[1632] 将 2-噻吩羰基氯 (2.0mL, 18.7mmol) 溶于 100mL 二氯甲烷。在加入二异丙基乙胺 (4.1mL, 23.4mmol) 和 Boc-哌嗪 (3.66g, 19.7mmol) 后, 在室温搅拌混合物 4h。将所得混合物加入水 (500mL) 中, 用 3N HCl 酸化至 $\text{pH} \sim 1$ 。用二氯甲烷 (2x100mL) 萃取, 用硫酸钠干燥得到足够纯净的产物, 直接用于下一步骤无需再提纯。 ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 1.60 (s, 9H), 3.29 (dd, 4H), 3.69 (dd, 4H), 7.23 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

[1633] 步骤 B

[1634] 将步骤 A 的粗产物溶于三氟乙酸 / 二氯甲烷 (75mL, 4/1)。在搅拌 2h 后, 将反应混合物加入 1N 氢氧化钠 (400mL)。用二氯甲烷

[1635] (2x100mL) 萃取, 用硫酸钠干燥得到足够纯净的产物, 在步骤 C 中直接使用无需再提纯。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 2.81 (dd, 4H), 3.63 (dd, 4H), 7.21 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.82 (d, 1H)。

[1636] 步骤 C

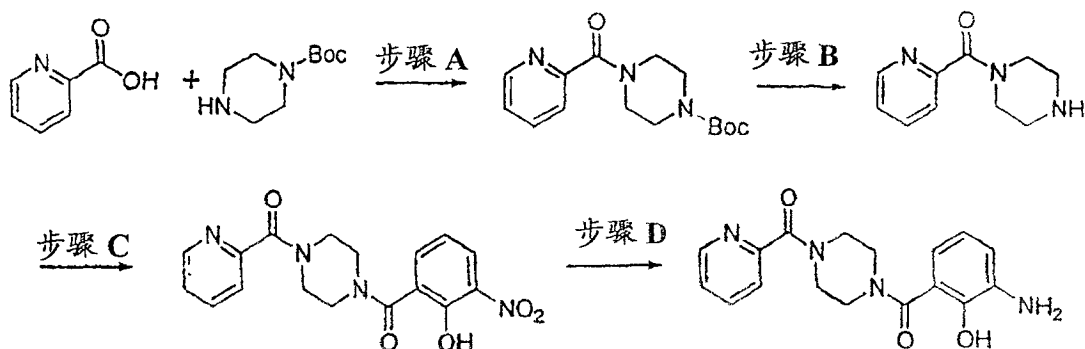
[1637] 将步骤 B 的粗产物 (3.50g, 17.8mmol) 溶于二氯甲烷 (100mL)。在加入二异丙基乙胺 (18.7mL, 107mmol)、3-硝基水杨酸 (3.3g, 18.0mmol) 和 PyBrOP (10.4g, 22.3mmol) 后, 将所得混合物在室温搅拌过夜, 然后加入 1N 氢氧化钠 (200mL) 中。用二氯甲烷 (2x200mL) 萃取除去所有 PyBrOP 副产物。水相用 3N HCl 酸化, 随后用二氯甲烷 (3x100mL) 萃取。将合并的酸性萃取的有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 最后用柱色谱提纯 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1) 获得所需产物 (2.31g, 三个步骤的总收率 34%)。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 3.30-3.90 (m, 8H), 7.10-8.20 (m, 由于 E/Z- 异构体有双倍信号, 6H), 10.82 (s, 1H)。

[1638] 步骤 D

[1639] 将步骤 C 的硝基-化合物 (2.3g, 6.4mmol) 溶于甲醇 (50mL), 在氢气氛下与 10% Pd/C 搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 用甲醇充分洗涤。最后, 真空浓缩滤液, 柱色谱法提纯 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1) 获得所需产物 (1.78g, 84%)。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 3.30-3.90 (m, 8H), 7.22 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.85 (bs, 1H)。

[1640] 制备实施例 97

[1641]



[1642] 步骤 A

[1643] 将吡啶甲酸 (3.0g, 24.3mmol) 悬浮于 SOCl₂ (15mL)。在加入二甲基甲酰胺 (5 滴) 后, 搅拌反应混合物 4h。蒸发溶剂获得相应的酰氯 HCl 盐。无须进一步提纯, 将固体悬浮于 120mL 二氯甲烷。在加入二异丙基乙胺 (12.7mL, 73mmol) 和 Boc-哌嗪 (4.8g, 25.5mmol) 后, 在室温搅拌反应物过夜。将所得混合物加入水 (500mL) 中, 用二氯甲烷 (2x100mL) 萃取。用硫酸钠干燥得到足够纯净的产物, 在步骤 B 中直接使用无须再提纯。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 1.63 (s, 9H), 3.21 (dd, 4H), 3.61 (dd, 4H), 7.57 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H)。

[1644] 步骤 B

[1645] 将步骤 A 的粗产物溶于三氟乙酸 / 二氯甲烷 (75mL, 4/1)。在搅拌 2 天后, 将反

应混合物加入 1N 氢氧化钠 (400mL) 中。用二氯甲烷 (2x100mL) 萃取, 用硫酸钠干燥得到足够纯净的产物, 在步骤 C 中直接使用无需再提纯。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 2.77 (dd, 2H), 2.83 (dd, 1H), 3.38 (dd, 2H), 3.64 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H)。

[1646] 步骤 C

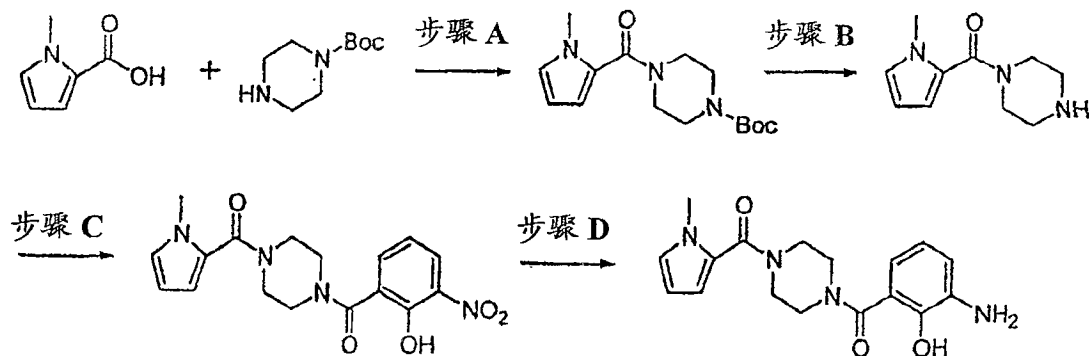
[1647] 将步骤 B 的粗产物 (1.35g, 7.06mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL)。在加入二异丙基乙胺 (3.7mL, 21.2mmol)、3-硝基水杨酸 (1.36g, 7.41mmol) 和 PyBrOP (3.62g, 7.77mmol) 后, 将所得混合物在室温搅拌过夜, 然后加入 1N 氢氧化钠 (300mL) 中。用二氯甲烷 (2x100mL) 萃取除去所有 PyBrOP 产物。水相用 3N HCl 酸化。用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至近中性, 所需化合物从溶液中析出。随后将水相用二氯甲烷 (3x100mL) 萃取。合并的中性萃取的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 最后用柱色谱提纯 (二氯甲烷 / 甲醇 = 20/1) 获得所需产物 (1.35g, 3 个步骤的总收率 16%)。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 3.30-3.95 (m, 8H), 7.22 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 10.82 (s, 1H)。

[1648] 步骤 D

[1649] 将步骤 C 的硝基-化合物 (1.35g, 3.79mmol) 溶于甲醇 (60mL), 在氢气氛下与 10% Pd/C 搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 用甲醇充分洗涤。最后, 真空浓缩滤液, 柱色谱法提纯 (二氯甲烷 / 甲醇 = 20/1) 获得所需产物 (1.10g, 89%)。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 3.50-3.85 (m, 8H), 6.47 (dd, 1H), 6.74 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H)。

[1650] 制备实施例 98

[1651]



[1652] 步骤 A

[1653] 将 1-甲基-2-吡咯甲酸 (2.5g, 20.0mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL)。在加入 PyBrOP (16.3g, 35.0mmol)、二异丙基乙胺 (14.0mL, 73.0mmol) 和 Boc-哌嗪 (5.5g, 30.0mmol) 后, 在室温搅拌反应物过夜, 然后加入 1N 氢氧化钠 (200mL) 中。用二氯甲烷 (2x100mL) 萃取除去所有 PyBrOP 副产物。水相用 3N HCl 酸化。用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至近中性, 析出所需化合物。随后将水相用二氯甲烷 (3x100mL) 萃取。合并的中性萃取的有机相用硫酸钠干燥。除去溶剂得到足够纯净的产物, 在步骤 B 中直接使用无须再提纯。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 1.59 (s, 9H), 3.21 (dd, 4H), 3.61 (dd, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.11 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.01 (d, 1H)。

[1654] 步骤 B

[1655] 将步骤 A 粗产物溶于三氟醋酸 / 二氯甲烷 (75mL, 4/1)。在搅拌 3h 后, 将反应混合

物加入 1N 氢氧化钠 (400mL) 中。用二氯甲烷 (3x100mL) 萃取, 用硫酸钠干燥得到足够纯净的产物, 在步骤 C 中直接使用无需再提纯。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 2.79 (dd, 4H), 3.62 (dd, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.11 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.96 (d, 1H)。

[1656] 步骤 C

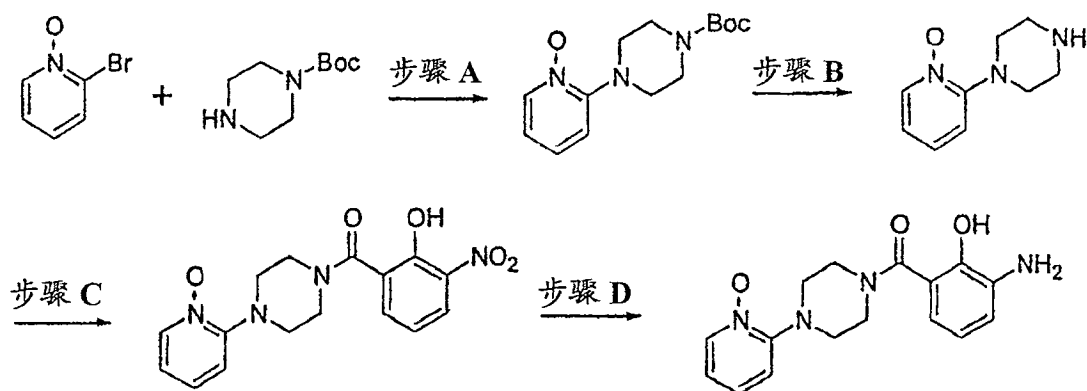
[1657] 将步骤 B 的粗产物 (3.15g, 16.3mmol) 溶于二氯甲烷 (100mL)。在加入二异丙基乙胺 (8.5mL, 49.0mmol)、3-硝基水杨酸 (3.13g, 17.1mmol) 和 PyBrOP (9.11g, 19.6mmol) 后, 将所得混合物在室温搅拌过夜, 然后加入 1N 氢氧化钠 (400mL) 中。用二氯甲烷 (2x100mL) 萃取除去所有 PyBrOP 产物。水相用 3N HCl 小心酸化直到溶液颜色从橙色变为黄色, 所需化合物从溶液中析出。随后将水相用二氯甲烷 (3x100mL) 萃取。合并的酸性萃取的有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩获得所需产物。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 3.35-3.85 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 6.13 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 10.83 (s, 2H)。

[1658] 步骤 D

[1659] 将步骤 C 的粗制硝基-化合物悬浮于甲醇 (60mL), 在氢气氛下与 10% Pd/C 搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 用甲醇充分洗涤。真空浓缩滤液, 柱色谱法提纯 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 获得所需产物 (2.61g, 4 个步骤的总收率 40%)。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 3.45-4.80 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 6.17 (dd, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.01 (d, 1H)。

[1660] 制备实施例 99

[1661]



[1662] 步骤 A

[1663] 将 2-溴吡啶 N-氧化物盐酸盐 (1.13g, 5.37mmol) 和 Boc-哌嗪 (1.50g, 8.06mmol) 在吡啶 (10mL) 中加热至 80℃ 过夜。将反应混合物加入水 (300mL) 中, 然后用二氯甲烷 (2x100mL) 萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 最后用柱色谱提纯 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 获得所需产物 (500mg, 33%)。

[1664] ¹H NMR (300MHz, d-CDCl₃) 1.60 (s, 9H), 3.46 (dd, 4H), 3.78 (dd, 4H), 6.99 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H)。

[1665] 步骤 B

[1666] 将纯化产物 (500mg, 1.79mmol) 与 4N HCl 二噁烷 (15mL) 一起搅拌 30min。蒸发溶剂获得粗制胺的多 HCl 盐 (465mg), 将其在步骤 C 直接使用无需再提纯。

[1667] ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 3.38 (m, 4H), 4.81 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H),

7.86 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H)。

[1668] 步骤 C

[1669] 将步骤 B 的粗产物 (370mg, 1.48mmol) 悬浮于二氯甲烷 (20mL)。在加入二异丙基乙胺 (2.6mL, 14.8mmol)、3-硝基水杨酸 (406mg, 2.22mmol) 和 PyBrOP (1.21g, 2.59mmol) 后, 在室温搅拌混合物过夜, 然后加入 1N 氢氧化钠 (50mL) 中。用二氯甲烷 (2x50mL) 萃取除去所有 PyBrOP 产物。水相用 3N HCl 小心酸化 (pH ~ 4-5), 用二氯甲烷 (3x50mL) 萃取。合并的酸性萃取的有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 柱色谱法提纯 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1) 获得所需产物 (330mg, 65%)。

[1670] LCMS 计算值 : 344.1, 实测值 : (M+1)⁺345.1

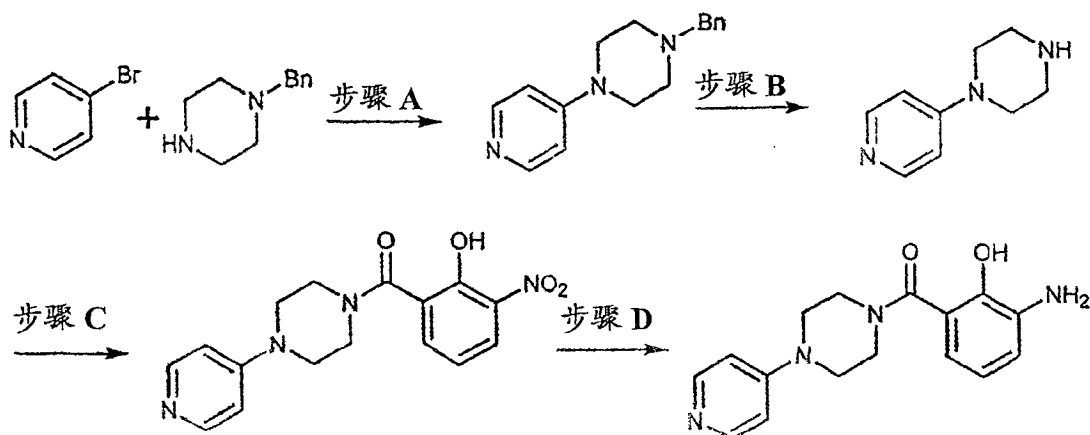
[1671] 步骤 D

[1672] 将亚硫酸氢钠 (1.05g) 溶于水 (3.0mL) 获得 1.5N 溶液。加入二噁烷 3.0mL, 然后注射浓氢氧化铵 (0.60mL, 浓度为 1.0N)。在加入硝基化合物 (100mg, 0.29mmol) 后, 搅拌反应混合物 0.5h。随后, 除去溶剂, 将残余物悬浮于二氯甲烷 / 甲醇 (10/1)。通过硅藻土过滤除去大部分盐。最后用柱色谱提纯 (二氯甲烷 / 甲醇 = 5/1) 获得所需产物 (68mg, 75%)。

[1673] LCMS 计算值 : 314.14, 实测值 : (M+1)⁺315.1

[1674] 制备实施例 100

[1675]



[1676] 步骤 A

[1677] 将 4-溴吡啶盐酸盐 (3.0g, 15.4mmol) 溶于水 (15mL)。在加入 N-苄基哌嗪 (14.8mL, 85.0mmol) 和 500mg 硫酸铜后, 将反应混合物加热到 140℃ 过夜。所得产物用乙醚 (5x75mL) 萃取, 用硫酸钠干燥, 浓缩。最后用柱色谱提纯 (二氯甲烷 / 甲醇 / NH₄OH = 10/1/0.1) 获得所需产物 (2.16g, 55%)。¹H NMR (300MHz, d-CDCl₃) 2.68 (dd, 4H), 3.45 (dd, 4H), 6.76 (d, 2H), 7.40 (m, 5H), 8.38 (d, 2H)。

[1678] 步骤 B

[1679] 将步骤 A 的苄基胺 (2.16g, 8.54mmol)、甲酸铵 (2.71g, 43.0mmol) 和 Pd(C) (10%, 1.0g) 悬浮于甲醇 (50mL), 回流 3h。滤除钯, 浓缩滤液。足够纯净的产物在步骤 C 中直接使用无需再提纯。¹H NMR (300MHz, d-CDCl₃) 2.48 (bs, 1H), 3.13 (dd, 4H), 3.41 (dd, 4H), 7.78 (d, 2H), 8.39 (d, 2H)。

[1680] 步骤 C

[1681] 将步骤 B 的粗产物 (1.15g, 7.06mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL)。在加入二异丙基乙

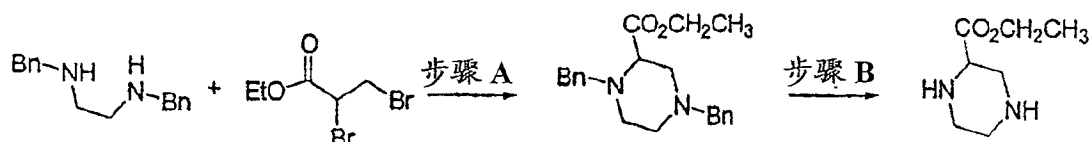
胺 (4.7mL, 42.4mmol)、3-硝基水杨酸 (1.94g, 10.6mmol) 和 PyBrOP (5.78g, 12.3mmol) 后, 将所得混合物在室温搅拌过夜, 然后加入 1N 氢氧化钠 (300mL) 中。用二氯甲烷 (2x100mL) 萃取除去所有 PyBrOP 产物。水相用 3N HCl 小心酸化至 pH ~ 5-6, 用二氯甲烷 (3x100mL) 萃取。合并的中性萃取的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 最后用柱色谱提纯 (二氯甲烷 / 甲醇 / NH₄OH = 10/1/0.1) 获得所需产物 (850mg, 2 个步骤的总收率 37%)。

[1682] 步骤 D

[1683] 将步骤 C 的硝基-化合物 (850mg, 2.59mmol) 溶于甲醇 (40mL), 在氢气氛下与 10% Pd/C 搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 用甲醇充分洗涤。最后, 真空浓缩滤液, 用柱色谱法提纯 (二氯甲烷 / 甲醇 / NH₄OH = 10/1/0.1) 获得所需产物 (650g, 84%)。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) 3.40-3.75 (bm, 8H), 6.49 (dd, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 8.28 (d, 2H)。

[1684] 制备实施例 101

[1685]



[1686] 步骤 1

[1687] 将 N, N'-二苄基-乙烷-1,2-二胺 (20mL, 0.0813mol), 三乙胺 (22.66mL, 0.1626mol) 和苯 (100mL) 在圆底烧瓶中混合。滴加 2,3-二溴-丙酸乙酯 (11.82mL, 0.0813mol) 的苯 (50mL) 溶液。将溶液回流过夜, TLC 监测反应 (20% 乙酸乙酯 / 己烷)。将反应物冷却至室温, 然后过滤, 用苯洗涤。浓缩滤液, 然后用柱色谱提纯 (15% 乙酸乙酯 / 己烷)。分离出油状产物 (25.42g, 0.0752mol, 92%)。MS 计算值: 338.20, 实测值: 339.2

[1688] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.23 (t, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 7.27 (m, 10H)。

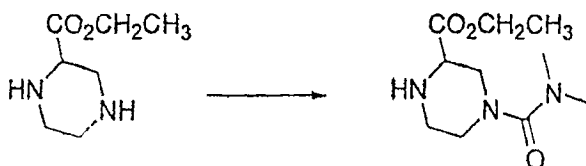
[1689] 步骤 2

[1690] 在 Parr 振荡容器中, 将以上酯 (25.43g, 0.075mol) 和甲醇 (125mL) 混合。容器中通入氩气, 加入钯催化剂 (5% 载于碳, 2.5g)。在氢气氛下振荡所述系统过夜。TLC (20% 乙酸乙酯 / 己烷) 证实反应完成。通过 Celite 垫过滤反应混合物, 用甲醇洗涤。浓缩滤液, 分离出固体产物 (11.7g, 0.074mol, 98%)。

[1691] MS 计算值: 158.11, 实测值: 159.2 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.27 (t, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 4.18 (m, 2H)。

[1692] 制备实施例 102

[1693]



[1694] 将哌嗪-2-甲酸乙酯 (3.11g, 0.0197mol)、二异丙基乙胺 (5.15mL, 0.0296mol) 和二氯甲烷 (200mL) 在圆底烧瓶中混合。在室温搅拌期间, 滴加 N, N-二甲基氨基甲酰氯

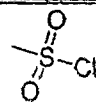
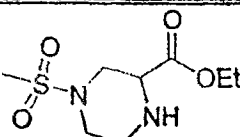
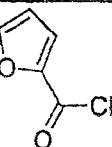
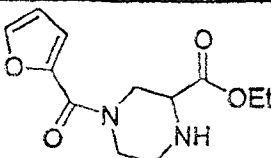
(1.81mL, 0.0197mol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液。搅拌反应物 1h。此后, 浓缩反应物, 将其直接用于下一步骤无需再提纯。(收率 99%)。

[1695] MS 计算值 :229.14, 实测值 :230.1

[1696] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.30 (t, 3H), 2.85 (s, 6H), 3.10 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.21 (q, 2H)。

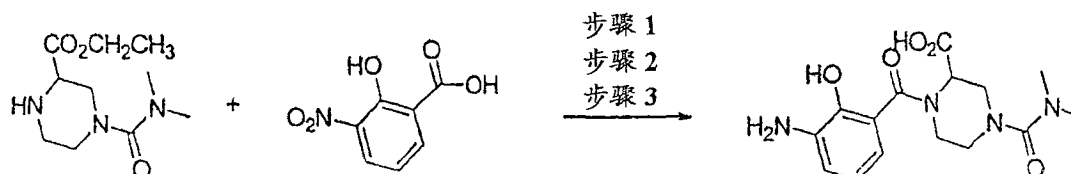
[1697] 制备实施例 103-104

[1698] 按照制备实施例 102 的方法, 下表所列的产物用市售的氯化物和制备实施例 101 的哌嗪-2-甲酸乙酯制备。

实施例	氯化物	产物	1. 收率(%) 2. (M+1) ⁺
103			1. 99 2. 237.1
104			1. 62 2. 253.1

[1700] 制备实施例 105

[1701]



[1702] 步骤 1

[1703] 将 3-硝基水杨酸 (3.61g, 0.0197g)、DCC (2.03g, 0.0099mol) 和乙酸乙酯 (130mL) 在圆底烧瓶中混合, 搅拌 15min。加入 4-二甲基氨基甲酰基-哌嗪-2-甲酸乙酯 (4.51g, 0.0197g), 搅拌反应物 72h。浓缩反应混合物, 然后溶于二氯甲烷。有机相用 0.1N 氢氧化钠洗涤一次。水相再用二氯甲烷萃取一次。酸化水相, 用乙酸乙酯洗涤三次。浓缩水相, 柱色谱法提纯 (5% 甲醇 / DCM)。

[1704] MS 计算值 :394.15, 实测值 :395.0

[1705] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.32 (t, 3H), 2.86 (m, 7H), 3.15 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 4.24 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 10.86 (bs, 1H)。

[1706] 步骤 2

[1707] 将 4-二甲基氨基甲酰基-1-(2-羟基-3-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-2-甲酸乙酯 (0.80g, 0.002mol) 和甲醇 (50mL) 在圆底烧瓶中混合。通入氩气。溶液中加入 5% 钯碳 (~100mg)。烧瓶中通入氢, 搅拌过夜。通过 Celite 垫过滤反应物, 用甲醇洗涤。浓缩产物, 然

后用柱色谱提纯 (6% 甲醇 /DCM)。分离的产物 (0.74g, 0.002mol, 100%)。

[1708] MS 计算值 :364.17, 实测值 :365.1

[1709] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.27 (t, 3H), 2.85 (m, 8H), 3.18 (1H), 3.45 (m, 3H), 4.19 (m, 3H), 3.90 (m, 3H)

[1710] 步骤 3

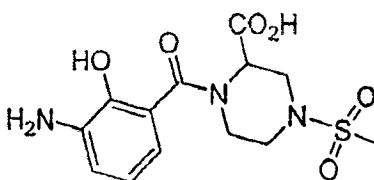
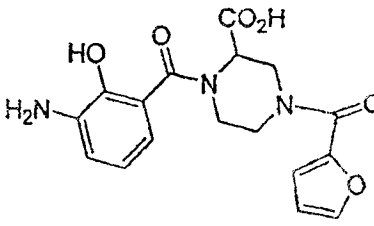
[1711] 将 1-(3-氨基-2-羟基-苯甲酰基)-4-二甲基氨基甲酰基-哌嗪-2-甲酸乙酯 (0.74g, 0.002mol) 悬浮于二噁烷 (10mL) 和水 (10mL) 溶液。加入氢氧化锂 (0.26g, 0.0061mol), 搅拌混合物 2h。用 3N HCl 将溶液酸化至 pH = 6, 然后用丁醇萃取。合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 浓缩。

[1712] MS 计算值 :336.14, 实测值 :337.1

[1713] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) 2.86 (m, 7H), 3.23 (m, 3H), 3.54 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.23 (m, 1H)。

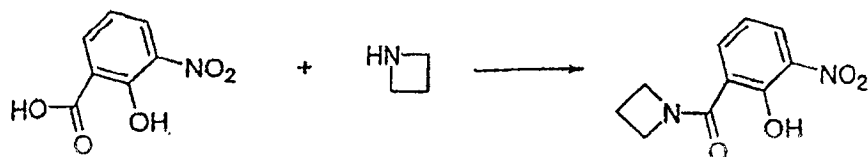
[1714] 制备实施例 106-107

[1715] 按照实施例 105 的方法, 用指出的制备实施例的胺和 3-硝基水杨酸制备下表所列的产物。

实施例	苯胺	产物	1. 收率(%) 2. (M+1) ⁺ 3. 注意
106	103		1. 91 2. 未观测到 3. 步骤 2 中使用 Rainey 镍
107	104		1. 24 2. 360.0 3. 对于步骤 1 使用 PyBrop/DIEA 的 DCM 溶液

[1717] 制备实施例 108

[1718]



[1719] 步骤 A

[1720] 将 3-硝基水杨酸 (1.0g, 5.5mmol) 溶于乙酸乙酯 (20mL)。加入 1,3-二环己基碳化二亚胺 (0.568g, 2.8mmol), 搅拌混合物约 10min, 冷却至 0℃。在此期间形成沉淀。加入氮杂环丁烷 (0.39mL, 5.8mmol), 搅拌反应物过夜, 让其升至室温。此后, 冷却反应物至 0℃, 过滤。收集的固体用冷冻的乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液, 柱色谱法提纯 (80% EtOAc/Hex) 得到产物 (476mg, 39.0%)。

[1721] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.40 (m, 2H), 4.38 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 12.88 (m, 1H) ppm。

[1722] 步骤 B

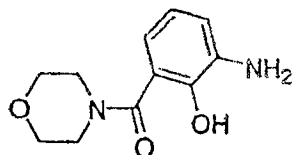
[1723]



[1724] 将制备实施例 32 步骤 A 硝基化合物 (0.48g, 2.1mmol) 溶于甲醇 (25mL), 与 10% Pd/C 在氢气气氛下搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 真空浓缩滤液得到产物 (344mg, 90%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.52 (m, 2H), 4.57 (bs, 4H), 6.75 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 12.71 (bs, 1H) ppm。

[1725] 制备实施例 109

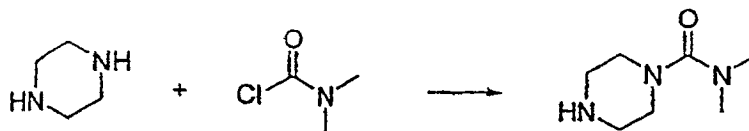
[1726]



[1727] 按照制备实施例 108 的基本相同的方法获得吗啉代-胺产物。

[1728] 制备实施例 110

[1729]



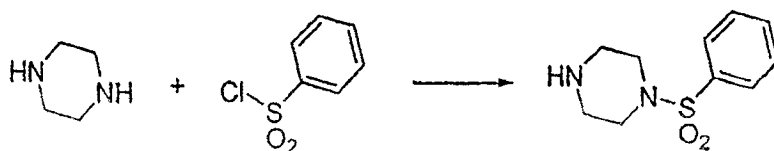
[1730] 将哌嗪 (4.9g, 0.057mol) 溶于二氯甲烷 (100mL)。在室温将 N,N'-二甲基氨基甲酰氯 (1.0mL, 0.011mol) 滴加到溶液。搅拌反应物 1h。此后, 加入 1N 氢氧化钾 (200mL)。分离各层, 水层用二氯甲烷萃取三次。合并有机部分, 用硫酸钠干燥。过滤, 浓缩获得油状产物, 无需再提纯 (1.16g, 13%)。

[1731] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 1.95 (s, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.86 (m, 4H), 3.20 (m, 4H)。

[1732] MS 计算值: 157.12, 实测值: 158.1。

[1733] 制备实施例 111

[1734]



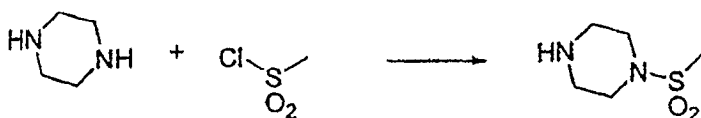
[1735] 将哌嗪 (4.9g, 0.057mol) 溶于 1N HCl (100mL)。在室温将苯基磺酰氯 (1.45mL, 0.011mol) 的乙腈 (25mL) 溶液滴加到以上溶液。搅拌反应物 30min。此后, 反应物用乙酸乙酯萃取两次。将溶液用 1N 氢氧化钾碱化, 用二氯甲烷萃取三次。混合二氯甲烷部分, 用硫酸镁干燥。过滤, 浓缩获得固体产物, 无需再提纯 (1.22g, 9.4%)。

[1736] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 2.94 (m, 8H), 7.56 (m, 3H), 7.76 (m, 2H)。

[1737] MS 计算值: 226.08, 实测值: 227.1。

[1738] 制备实施例 112

[1739]



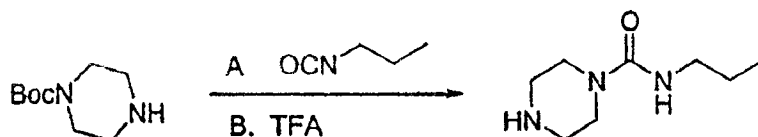
[1740] 将哌嗪 (4.9g, 0.057mol) 溶于二氯甲烷 (100mL)。在室温将甲磺酰氯 (0.85mL, 0.011mol) 滴加到溶液。搅拌反应物 30min。此后, 加入 1N 氢氧化钾 (200mL)。分离各层, 水层用二氯甲烷萃取三次。合并有机部分, 用硫酸钠干燥。过滤, 浓缩获得固体产物, 无需再提纯 (1.07g, 11%)。

[1741] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 1.75 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 3.20 (m, 4H)。

[1742] MS 计算值: 164.06, 实测值: 165.1。

[1743] 制备实施例 113

[1744]



[1745] 步骤 A

[1746] 将 Boc-哌嗪 (3.0g, 0.0161mol) 溶于二氯甲烷 (100mL)。在室温将异氰酸丙基酯 (1.51mL, 0.0161mol) 加入溶液。搅拌反应物过夜。此后, 反应物用 1N 氢氧化钾 (200mL) 稀释, 用二氯甲烷萃取六次。合并有机部分, 用硫酸镁干燥。过滤, 浓缩获得固体产物。

[1747] 步骤 B

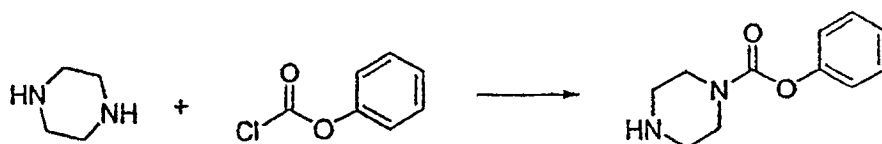
[1748] 将步骤 A 产物溶于 30% 三氟乙酸 / 二氯甲烷溶液, 搅拌过夜。此后, 将 1N 氢氧化钾溶液 (200mL) 加入反应物。水层用二氯甲烷萃取总共六次。合并有机部分, 用硫酸钠干燥。过滤, 浓缩获得产物 (1.37g, 50%)。

[1749] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 0.92 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 4.61 (bs, 1H)。

[1750] MS 计算值: 171.14, 实测值: 172.0。

[1751] 制备实施例 114

[1752]



[1753] 将哌嗪 (4.9g, 0.0569mol) 溶于 1N HCl (70mL)。在室温将氯甲酸苯基酯 (1.43mL, 0.0114mol) 的乙腈 (25mL) 溶液滴加到以上溶液。搅拌反应物 30min。此后, 将反应物用乙酸乙酯萃取两次。将溶液用 1N 氢氧化钾碱化, 用二氯甲烷萃取三次。混合二氯甲烷部分, 用硫酸镁干燥。过滤, 浓缩获得固体产物, 无需再提纯 (2.12g, 18%)。

[1754] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 1.78 (s, 1H), 2.91 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 7.11 (2H), 7.19 (m, 1H), 7.36 (m, 2H)。

[1755] MS 计算值: 206.24, 实测值: 207.1。

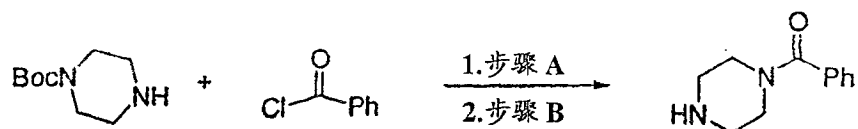
[1756] 制备实施例 115-117

[1757] 按照实施例 112 的方法, 用市售的氯甲酸酯和哌嗪制备下表所列的产物。

实施例	氯甲酸酯	产物	1. 收率(%) 2. (M+1) ⁺
115			1. 54 2. 144.9
116			1. 17 2. 173.0
117			1. 69 2. 173.0

[1759] 制备实施例 118

[1760]



[1761] 步骤 A

[1762] 将 Boc-哌嗪 (3.01g, 0.0161mol) 以及二异丙基乙胺 (5.61mL, 0.0322mol) 溶于二氯甲烷 (100mL)。在室温将苯甲酰氯 (1.87mL, 0.0161mol) 滴加到溶液。搅拌反应物几小时。此后, 浓缩反应物, 产物用柱色谱提纯 (10% MeOH/DCM)。分离出 Boc-保护的固体产物 (5.21g)。

[1763] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 1.47 (s, 9H), 3.45 (m, 8H), 7.41 (m, 5H)。

[1764] MS 计算值: 290.16, 实测值: 290.8。

[1765] 步骤 B

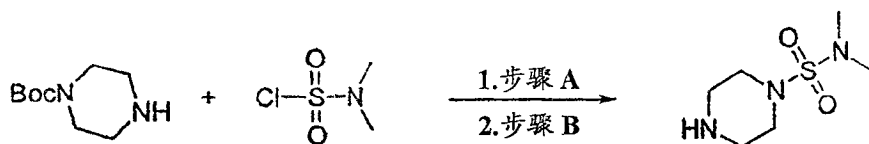
[1766] 将以上步骤 A 产物溶于 50% 三氟乙酸 / 二氯甲烷溶液, 搅拌过夜。此后, 反应物用 1N 氢氧化钾 (200mL) 稀释, 分离有机层。水相用二氯甲烷萃取六次。合并有机部分, 用硫酸镁干燥。过滤, 浓缩获得产物 (2.93g)。

[1767] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 1.92 (s, 1H), 2.87 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 7.39 (s, 5H)。

[1768] MS 计算值: 190.11, 实测值: 191.1。

[1769] 制备实施例 119

[1770]



[1771] 步骤 A

[1772] 将 Boc-哌嗪 (3.0g, 0.0161mol) 以及二异丙基乙胺 (3.1mL, 0.0177mol) 溶于二氯甲烷 (100mL)。在室温将 N, N'-二甲基氨磺酰氯 (1.73mL, 0.0161mol) 滴加到溶液。搅拌反应物几小时。此后, 反应物用水 (100mL) 稀释。分离各层, 水层用二氯甲烷萃取六次。合并有机部分, 用硫酸镁干燥。过滤, 浓缩获得固体产物, 无需再提纯 (4.53g)。

[1773] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 1.47 (s, 9H), 2.84 (s, 6H), 3.21 (m, 4H), 3.48 (m, 4H)。

[1774] MS 计算值: 293.14, 实测值: 194.1 (M-Boc) $^+$ 。

[1775] 步骤 B

[1776] 将以上步骤 A 产物溶于 30% 三氟乙酸 / 二氯甲烷溶液, 搅拌过夜。此后, 反应物用水稀释, 用 1N 氢氧化钾使水层变为弱碱性。水层用二氯甲烷萃取总共七次。合并有机部分, 用硫酸钠干燥。过滤, 浓缩获得产物 (2.96g)。

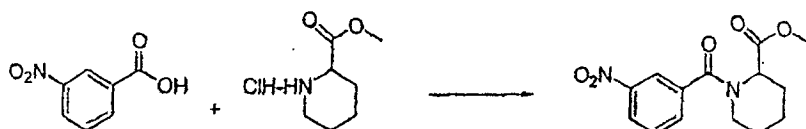
[1777] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 2.03 (s, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.92 (m, 4H), 3.23 (m, 4H)。

[1778] MS 计算值: 193.09, 实测值: 194.1。

[1779] 制备实施例 120

[1780] 步骤 A

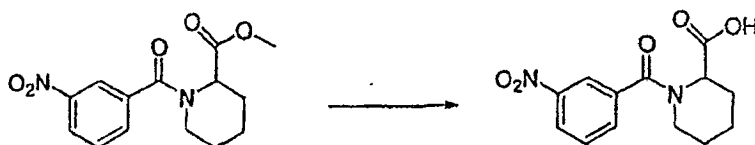
[1781]



[1782] 按照制备实施例 105 步骤 1 的基本相同的方法, 用 3-硝基苯甲酸替代 3-硝基水杨酸制备甲基酯产物。

[1783] 步骤 B

[1784]



[1785] 在室温将以上步骤 A 的甲基酯 (1.79g, 6.1mmol) 溶于二噁烷 / 水 (20mL/15mL)。将氢氧化锂 (0.258g, 6.2mmol) 加入溶液。在几小时后, 再次加入氢氧化锂 (0.128g,

3.0mmol), 搅拌反应物 1h。此后, 浓缩反应物, 然后溶于水。溶液用乙醚萃取两次。酸化水相, 用乙酸乙酯萃取三次。有机部分用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。用柱色谱分离 (95% EtOAc/Hex, 0.05% HOAc) 得到产物 (1.66g, 98%)。

[1786] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.49 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.44 (m, 1H) 3.32 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.32 (m, 2H), 10.04 (bs, 1Hppm)。

[1787] 步骤 C

[1788]



[1789] 将硝基化合物溶于过量甲醇 (20mL), 处于氩气氛中。加入 5% 钨碳 (催化量), 氢气罐连接到烧瓶。真空净化体系的气氛, 用氢气取代。此步骤重复总共三次。然后在氢气氛下搅拌反应物过夜。此后, 撤去气罐, 通过硅藻土过滤溶液, 用甲醇冲洗几次。浓缩滤液, 真空干燥获得所需苯胺产物 (1.33g, 90%)。

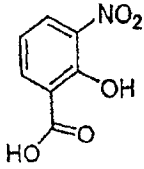
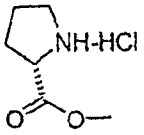
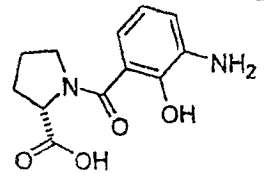
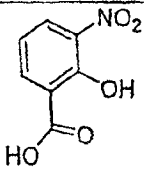
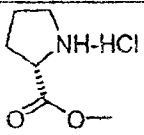
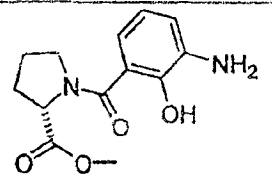
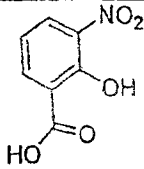
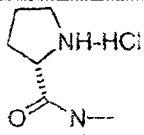
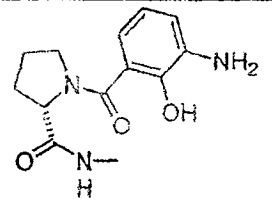
[1790] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.40 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 2.33 (m, 1H) 3.18 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 6.12 (bs, 2H), 6.75 (m, 2H), 7.12 (m, 1H) ppm。

[1791] 质谱计算值: 248, 实测值: 249.1 ($\text{M}+1$)⁺

[1792] 制备实施例 121-123

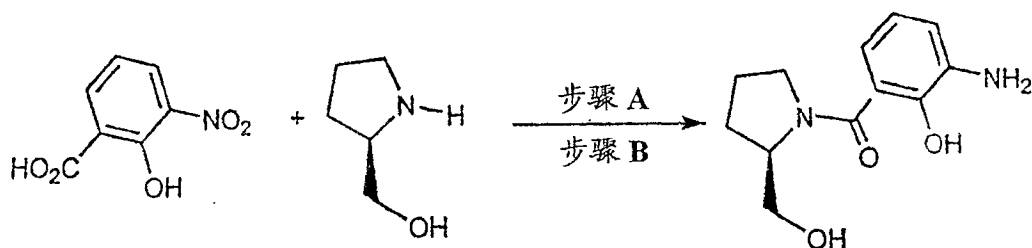
[1793] 按照制备实施例 120 的方法, 但是使用所指出的市售胺和苯甲酸, 获得下表的中间体产物。

[1794]

Ex.	甲酸	胺	产物	1.收率(%) 2. (M+1) ⁺ 3.注意
121				1. 21 2. 251.0 3.跳过 步骤 B
122				1. 21 2. 265.0 3.跳过 步骤 B
123				1. 15 2. 264.0 3.跳过 步骤 B

[1795] 制备实施例 124

[1796]



[1797] 步骤 A

[1798] 将 3-硝基水杨酸 (500mg, 2.7mmol)、1,3-二环己基碳化二亚胺 (DCC) (563mg) 和乙酸乙酯 (10mL) 混合并搅拌 10min。加入 (R)-(-)-2-吡咯烷甲醇 (0.27mL), 将所得悬浮液在室温搅拌过夜。滤除固体, 将滤液浓缩并直接提纯或者用 1N NaOH 洗涤。将水相酸化, 用 EtOAc 萃取。所得有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物用制备型板色谱提纯 (硅胶, 含饱和 AcOH 的 5% MeOH/CH₂Cl₂) 获得所需化合物 (338mg, 46%, MH⁺ = 267)。

[1799] 步骤 B

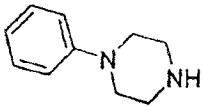
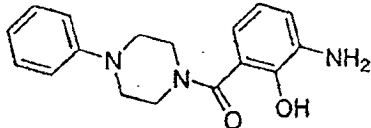
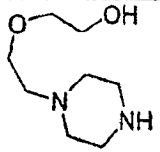
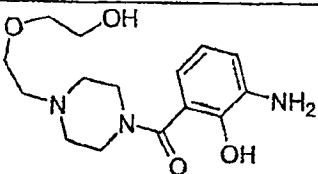
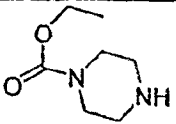
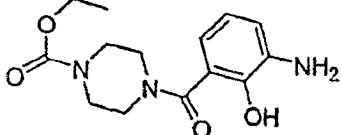
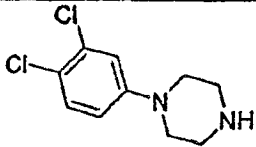
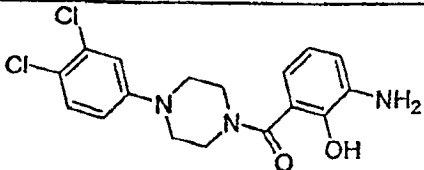
[1800] 将以上步骤 A 产物与 10% Pd/C 一起在氢气氛下搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 真空浓缩滤液, 柱色谱 (硅胶, NH₄OH 饱和的 4% MeOH/CH₂Cl₂) 提纯所得残余物得到产物 (129mg, 43%, MH⁺ = 237)。

[1801] 制备实施例 125-145

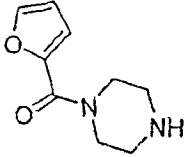
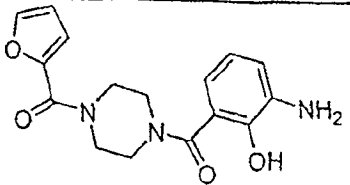
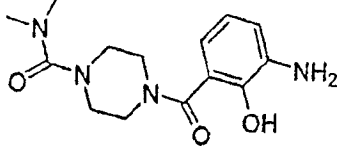
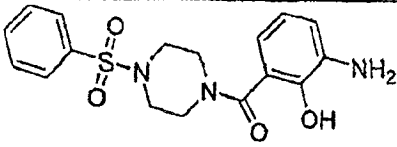
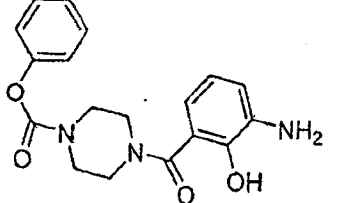
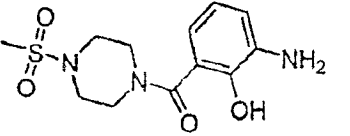
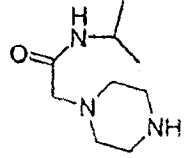
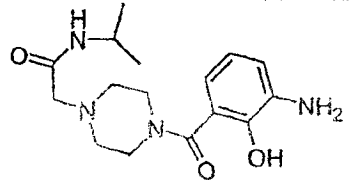
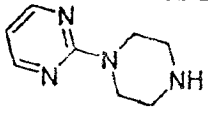
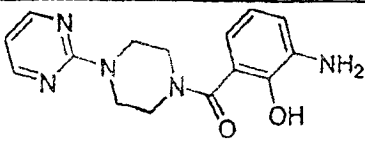
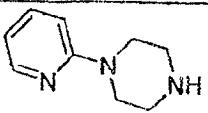
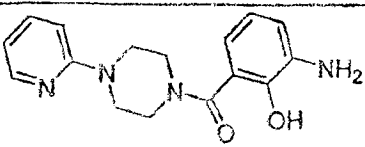
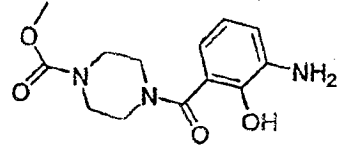
[1802] 按照制备实施例 124 的方法, 但是使用市售胺或制备实施例指出的胺以及 3-硝基

水杨酸获得下表的产物。

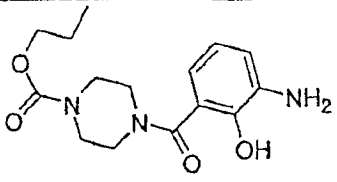
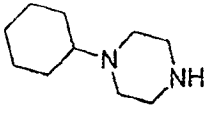
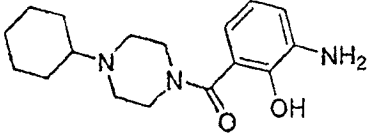
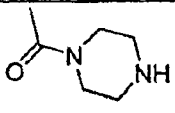
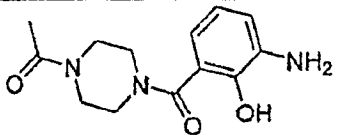
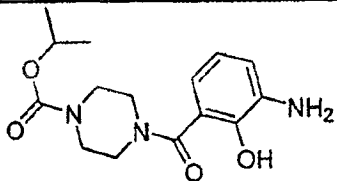
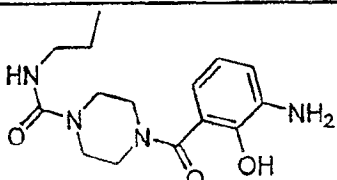
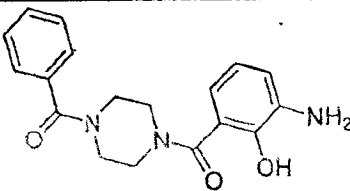
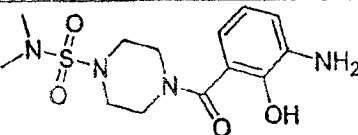
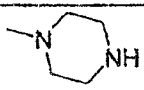
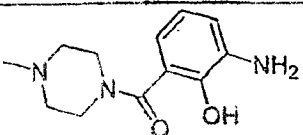
[1803]

Ex.	市售或制备 实施例的胺	产物	1. 收率(%) 2. (M+1) ⁺
125			1. 37 2. 298.1
126			1. 31 2. 310.1
127			1. 68 2. 294.1
128			1. 54 2. 365.9

[1804]

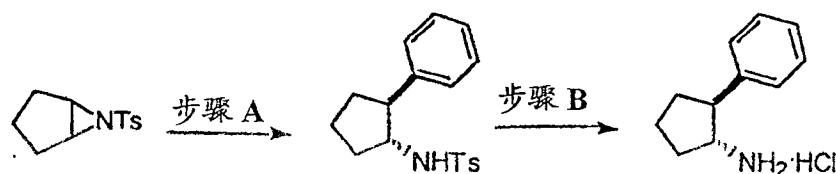
129			1. 45 2. 316.1
130	110		1. 59 2. 293.1
131	111		1. 32 2. 362.0
132	114		1. 36 2. 342.0
133	112		1. 65 2. 300.0
134			1. 48 2. 321.1
135			1. 50 2. 300.1
136			1. 56 2. 299.2
137	115		1. 79 2. 280.1

[1805]

138	116		1. 64 2. 307.1
139			1. 73 2. 304.2
140			1. 34 2. 264.0
141	117		1. 40 2. 307.1
142	113		1. 91 2. 307.1
143	118		1. 9.0 2. 326.0
144	119		1. 42 2. 329.0
145			1. 6.5 2. 236.1

[1806] 制备实施例 146

[1807]



[1808] 步骤 A

[1809] 在 0℃, 在 20min 内向甲苯磺酰基氮丙啶 (J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6844-6845, 公开的内容通过引用结合到本文) (0.5g, 2.1mmol) 和 Cu(acac)₂ (55mg, 0.21mmol) 的 THF (5mL) 溶液滴加用 THF (8mL) 稀释的 PhMgBr (3.5mL, 3.0M THF 溶液)。让所得溶液逐步升至室温, 搅拌 12h。加入 Sat. aq. NH₄Cl (5mL), 混合物用乙醚 (3x15mL) 萃取。合并有机层, 用盐水 (1 x 10mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩。粗制残余物用制备型 TLC 提纯 (用己烷/EtOAc (4 : 1) 洗脱) 获得 0.57g (收率 86%) 固体。纯化的甲苯磺酰胺直接用于下一步骤。

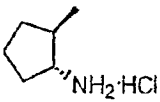
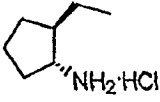
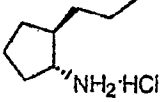
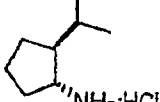
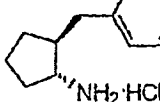
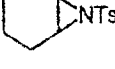
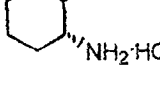
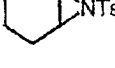
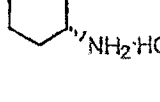
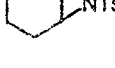
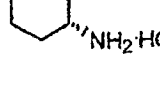
[1810] 步骤 B

[1811] 在 -78℃, 甲苯磺酰胺 (0.55g, 1.75mmol) 的 NH₃ (20mL) 溶液中加入钠 (0.40g, 17.4mmol)。在 -78℃ 搅拌所得溶液 2h, 混合物用固体 NH₄Cl 处理, 让其升至室温。一旦蒸去 NH₃, 使混合物在水 (10mL) 和 CH₂Cl₂ (10mL) 间分配。分离各层, 水层用二氯甲烷 (2x10mL) 萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩至 ~ 20mL。加入 4N HCl/二噁烷 (5mL), 搅拌混合物 5min。将混合物减压浓缩, 所得粗制残余物用 EtOH/乙醚重结晶获得 0.30g (收率 87%) 固体。

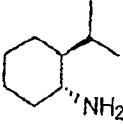
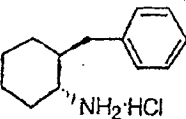
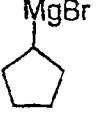
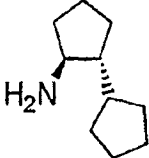
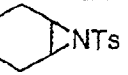
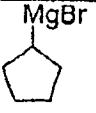
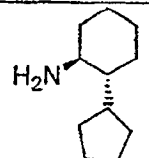
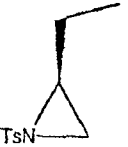
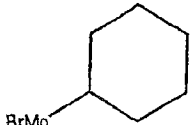
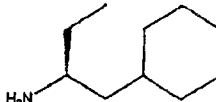
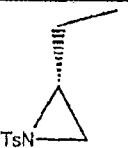
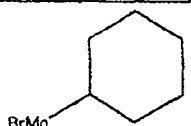
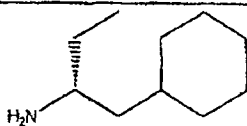
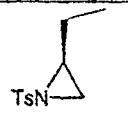
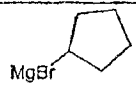
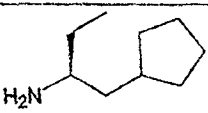
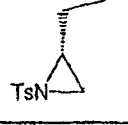
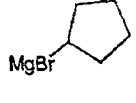
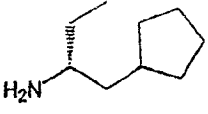
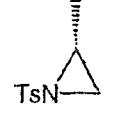
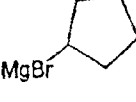
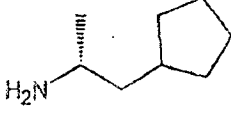
[1812] 制备实施例 147-156.10

[1813] 按照制备实施例 146 的方法, 但是使用下表所列的所需甲苯磺酰基氮丙啶和 Grignard 试剂, 获得以下外消旋的胺盐酸盐产物。

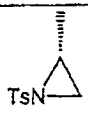
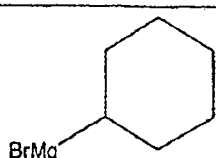
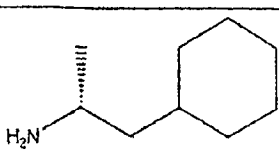
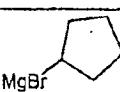
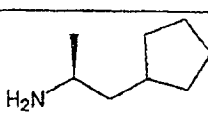
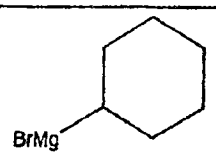
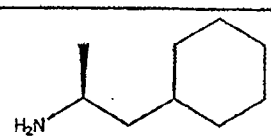
[1814]

Prep Ex.	甲苯磺酰基氮丙啶	Grignard 试剂	胺盐酸盐	收率(%)
147		MeMgBr		19
148		EtMgBr		56
149		<i>n</i> -PrMgBr		70
150		<i>i</i> -PrMgCl		41
151		BnMgCl		61
152		MeMgBr		61
153		EtMgBr		66
154		<i>n</i> -PrMgBr		80

[1815]

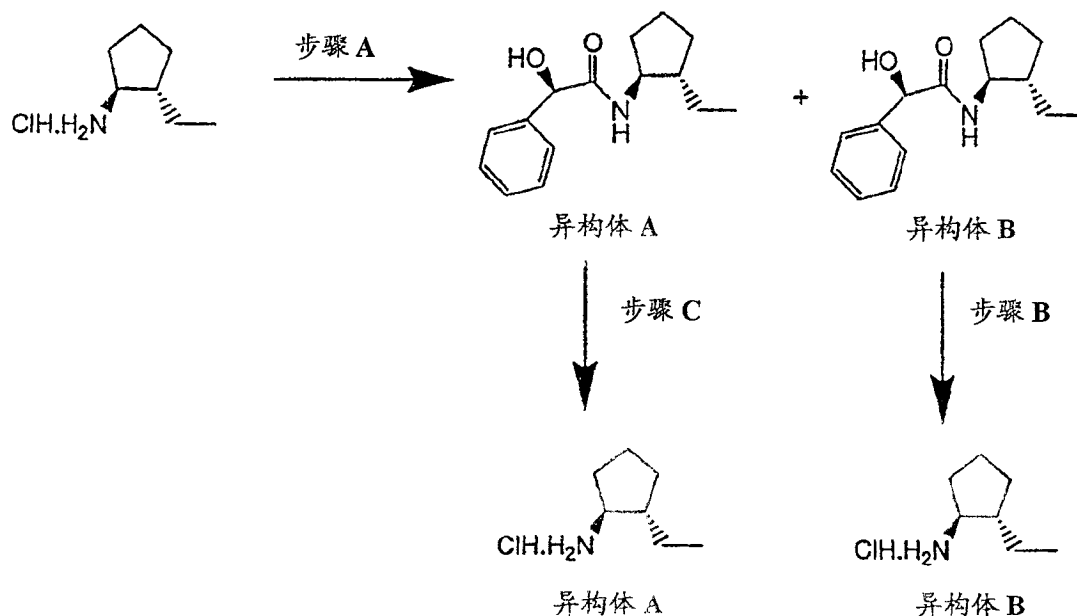
155		<i>i</i> -PrMgBr		27
156		BnMgCl		79
156.1				52
156.2				49
156.3				61
156.4				57
156.5				64
156.6				64
156.7				45

[1816]

156.8				23
156.9				40
156.10				15

[1817] 制备实施例 156.11

[1818]



[1819] 步骤 A

[1820] 制备实施例 148 的胺 (118mg) 的 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液中加入三乙胺 (120ul)、R-扁桃酸 (164mg)、DCC (213mg) 和 DMAP (8.8mg), 搅拌 40h。混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和氯化铵洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物用制备型板色谱提纯 (Hex/EtOAc 4 : 1) 获得两种异构体 (A, 86mg, 45%) (B, 90mg, 48%)。

[1821] 步骤 B

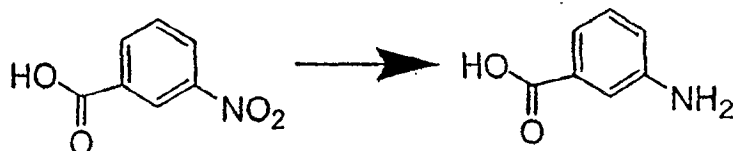
[1822] 以上异构体 B (90mg) 的二噁烷 (5ml) 溶液中加入 6M H_2SO_4 (5ml)。将反应物加热至 80℃ 过夜。加入 2M NaOH 碱化反应物, 用乙醚萃取。乙醚层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物在 4N HCl/二噁烷中搅拌 30min, 真空浓缩, 在 EtOH/乙醚中重结晶获得 55mg 产物 (98%)。

[1823] 步骤 C

[1824] 按照以上步骤 B 的方法使异构体 A (86mg) 反应得到胺盐。

[1825] 制备实施例 156.12

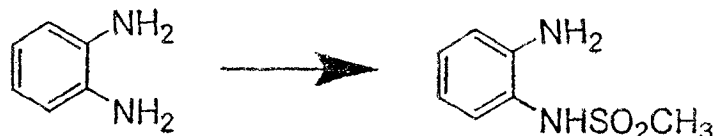
[1826]



[1827] 按照制备实施例 2 步骤 B 的方法还原以上硝基化合物。

[1828] 制备实施例 156.13

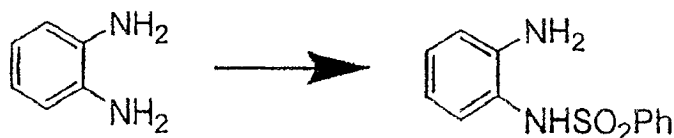
[1829]



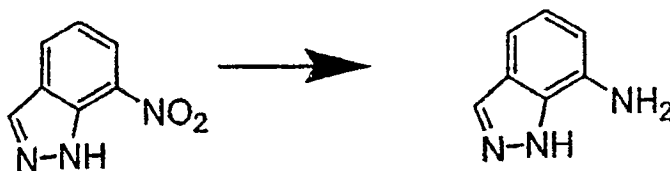
[1830] 在 0℃, 1,2- 苯二胺 (1.5g) 的 CH_2Cl_2 (30ml) 溶液中加入 TEA (2.91ml), 然后滴加 MeSO_2Cl (1.07ml)。让混合物升至室温, 搅拌过夜。加入 1M HCl, 分离各层。用固体 NaOH 将水层调节至 $\text{pH} = 11$, 用二氯甲烷萃取。用 3N HCl 中和碱化的水层, 用二氯甲烷萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得到 1.8g 产物 (71%)。

[1831] 制备实施例 156.1

[1832]

[1833] 按照制备实施例 156.13 的方法制备以上化合物, 但是使用 PhSO_2Cl 。[1834] 制备实施例 156.15

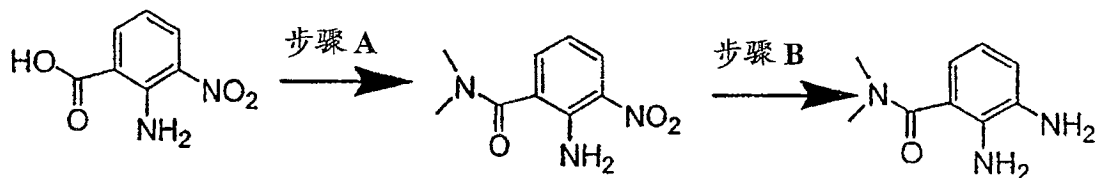
[1835]



[1836] 按照制备实施例 2 步骤 B 的类似方法还原硝基化合物。

[1837] 制备实施例 156.16

[1838]

[1839] 步骤 A

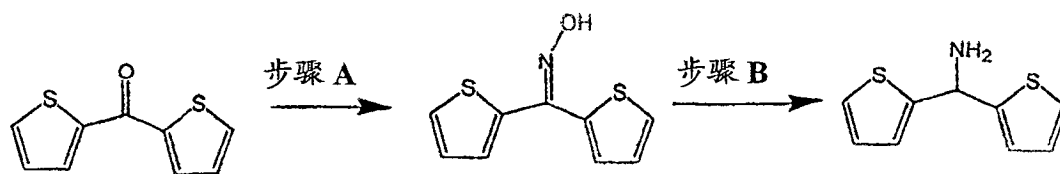
[1840] 按照制备实施例 2 步骤 A 的方法使以上已知酸 (410mg) (J. MedChem. 1996, 34, 4654, 公开内容通过引用结合到本文) 反应获得 380mg 油状物 (80%)。

[1841] 步骤 B

[1842] 按照制备实施例 2 步骤 B 的方法使以上酰胺 (200mg) 反应获得 170mg 油状物 (100%)。

[1843] 制备实施例 156.17

[1844]



[1845] 步骤 A

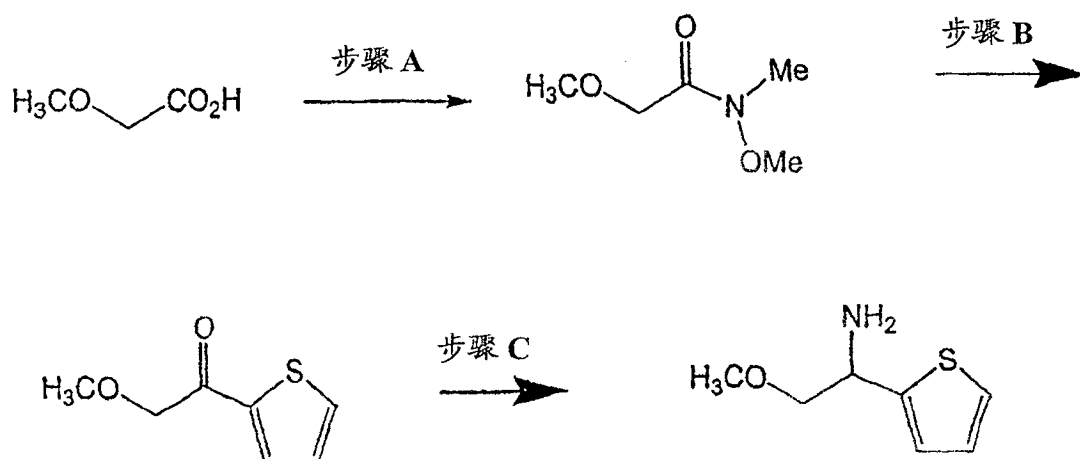
[1846] 在室温下,酮 (500mg) 的 EtOH/ 水 (3 : 1,4ml) 溶液中加入羟胺盐酸盐 (214mg), 然后加入 NaOH 获得非均相混合物。反应不完全,因此再加入 1 当量羟胺盐酸盐,回流过夜。冷却反应物至 0°C,用 3N HCl 处理,用二氯甲烷萃取。用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩得到 500mg 产物 (92%)。

[1847] 步骤 B

[1848] 在 0°C,肟 (300mg) 的 THF (5ml) 溶液中逐量加入 LiAlH₄ (266mg)。在室温搅拌非均相溶液 14h,然后回流 8h。将溶液冷却至 0°C,将水、2M NaOH、水和乙醚加入反应物。通过硅藻土垫过滤混合物。滤液用 3N HCl 处理。冷却水层至 0°C,用 NaOH 颗粒碱化,用乙醚萃取。乙醚层用硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩获得产物 (143mg, 69%)。

[1849] 制备实施 136.18

[1850]



[1851] 步骤 A

[1852] 甲氧基乙酸 (14mL) 的 CH₂Cl₂ (120mL) 溶液在冰水浴中冷却,将其用 DMF (0.9mL) 和 乙二酰氯 (21mL) 处理。在室温搅拌过夜后,真空浓缩混合物,重新溶于 CH₂Cl₂ (120mL)。加入 N- 甲基 -N- 甲氧基胺 (20g),在室温搅拌混合物过夜。过滤,真空浓缩得到所需酰胺 (21g, 89%)。

[1853] 步骤 B

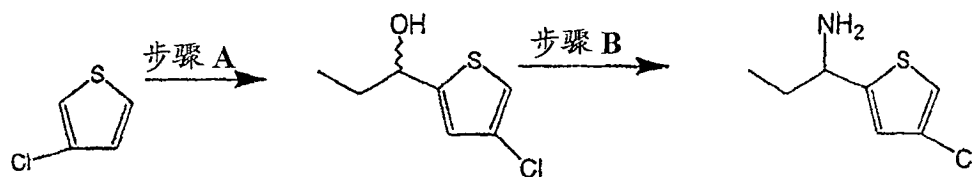
[1854] 在 -78°C,以上酰胺 (260mg) 的 THF (5ml) 溶液中加入 2-噻吩基锂溶液 (1M THF 溶液, 2.15ml)。在 -78°C 搅拌溶液 2h,升至 -20°C 搅拌 2h。反应物用饱和氯化铵猝灭,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩得到 250mg 产物 (82%)。

[1855] 步骤 C

[1856] 以上的酮 (250mg) 按照制备实施例 156.17 步骤 A 和 B 的方法反应获得 176mg 胺 (79%)。

[1857] 制备实施例 156. 19

[1858]



[1859] 步骤 A

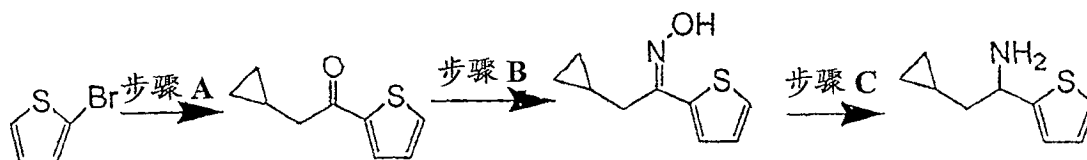
[1860] 在 -10°C , 3-氯噻吩 (1.16ml) 的乙醚 (20ml) 溶液中加入 n-BuLi (2.5M 己烷溶液, 5ml)。在 -10°C 搅拌溶液 20min 后, 滴加丙醛 (0.82ml) 的乙醚 (20ml) 溶液, 让其缓慢升至室温。反应物用饱和氯化铵猝灭, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得到 1.37g 产物 (62%)。

[1861] 步骤 B

[1862] 以上步骤 A 的醇通过制备实施例 75.75 步骤 B 和 C 的方法反应得到所需胺。

[1863] 制备实施例 156. 20

[1864]



[1865] 步骤 A

[1866] 在 0°C , 在 20min 内向镁金属 (360mg) 的 THF (15ml) 溶液滴加 2-溴噻吩 (1.45ml) 的 THF (10ml) 溶液。溶液升至室温 3h, 再冷却至 0°C , 用注射器滴加环丙基乙腈 (1g) 的乙醚 (30ml) 溶液, 让其升至室温, 搅拌过夜。加入 3M HCl, 用二氯甲烷洗涤。水层用 NaOH 颗粒碱化, 用乙醚萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得到 625mg 产物 (68%)。

[1867] 步骤 B

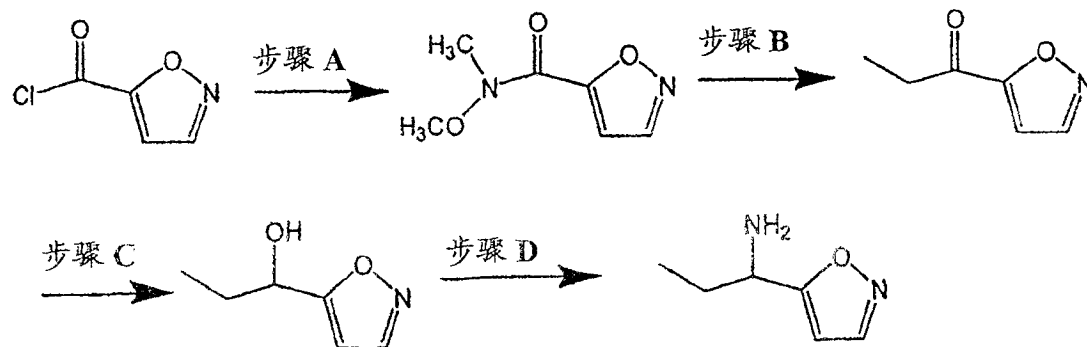
[1868] 酮按照制备实施例 156.17 步骤 A 的方法反应得到所需肟。

[1869] 步骤 C

[1870] 以上的肟按照制备实施例 156.17 步骤 B 的方法反应得到所需胺。

[1871] 制备实施例 156. 21

[1872]



[1873] 步骤 A

[1874] 在 0℃, $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3$ ·HCl (780mg) 和酰氯 (1g) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入无水吡啶 (1.35ml) 获得非均相混合物。将溶液升至室温, 搅拌过夜。将 1M HCl 加入反应物, 分离有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得到 1g 产物 (85%)。

[1875] 步骤 B

[1876] 在 -78℃, EtI (614 μ l) 的乙醚 (5ml) 溶液中滴加 t-BuLi (1.7M 戊烷溶液, 9ml)。将混合物升至室温 1h, 冷却至 -78℃, 加入步骤 A 酰胺 (1g) 的 THF (4ml) 溶液, 让其升至 0℃ 2h。将 1M HCl 加入反应物, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得到 500mg 产物 (63%)。

[1877] 步骤 C

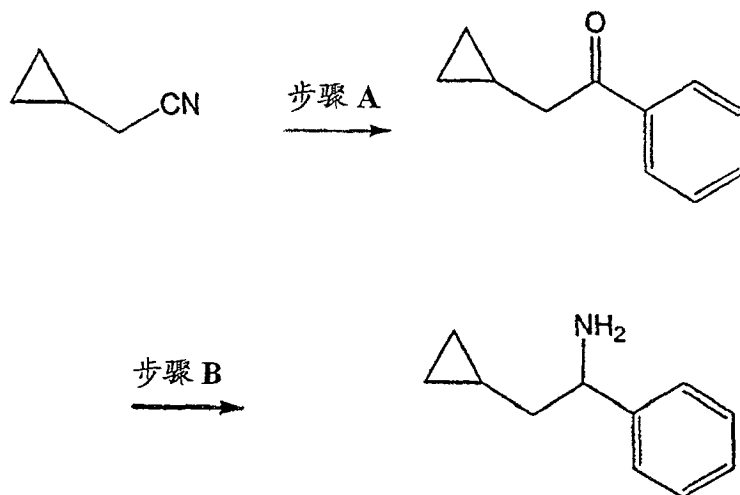
[1878] 在 0℃, 酮 (800mg) 的 THF/水 (10 : 1, 20ml) 溶液中逐量加入硼氢化钠 (363mg)。在 0℃ 搅拌溶液 2h。真空浓缩混合物, 将残余物溶于 CH_2Cl_2 , 用 1N NaOH 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得到 560mg 产物 (69%)。

[1879] 步骤 D

[1880] 以上醇按照制备实施例 75.75 步骤 B 和 C 的方法反应得到胺 (176mg, 59%)。

[1881] 制备实施例 156.22

[1882]



[1883] 步骤 A

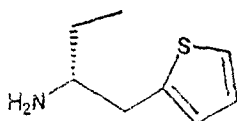
[1884] 环丙基乙腈 (12mmol) 的乙醚 (50mL) 溶液在 0℃ 用 PhMgBr (14mmol) 处理, 在 0℃ 搅拌混合物 2h, 然后在室温搅拌过夜。加入盐酸 (3M), 在搅拌 12h 后, 混合物用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得到所需酮 (1.34g, 70%)。

[1885] 步骤 B

[1886] 按照制备实施例 156.20 步骤 B 和 C 的方法制备所需胺。

[1887] 制备实施例 156.23

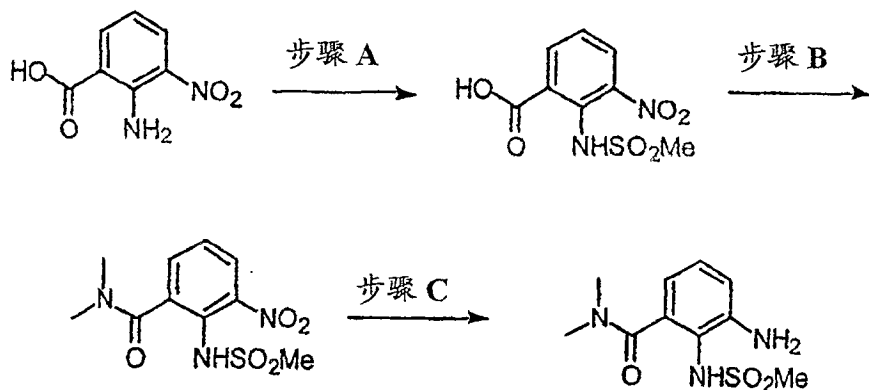
[1888]



[1889] 按照 WO 98/11064 (公开的内容通过引用结合到本文) 的方法制备以上胺。

[1890] 制备实施例 157

[1891]

[1892] 步骤 A

[1893] 将已知羧酸 (J. Med. Chem. 1996, 39, 4654-4666, 文献公开内容通过引用结合到本文) 置于制备实施例 112 介绍的条件, 可以制备所需产物。

[1894] 步骤 B

[1895] 按照制备实施例 2 步骤 A 的类似方法, 但是使用二甲胺和以上步骤 A 的化合物可以制备所需产物。

[1896] 步骤 C

[1897] 按照制备实施例 2 步骤 B 的类似方法, 但是使用以上步骤 B 的化合物可以制备所需产物。

[1898] 制备实施例 158

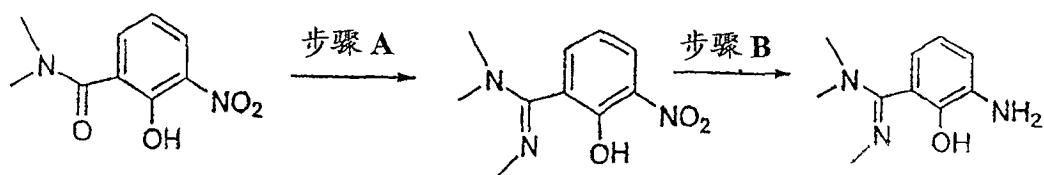
[1899]



[1900] 按照制备实施例 157 步骤 A-C 的类似方法, 但是使用以上步骤 A 的三氟甲基磺酰氯可以制备所需产物。

[1901] 制备实施例 500.1

[1902]

[1903] 步骤 A

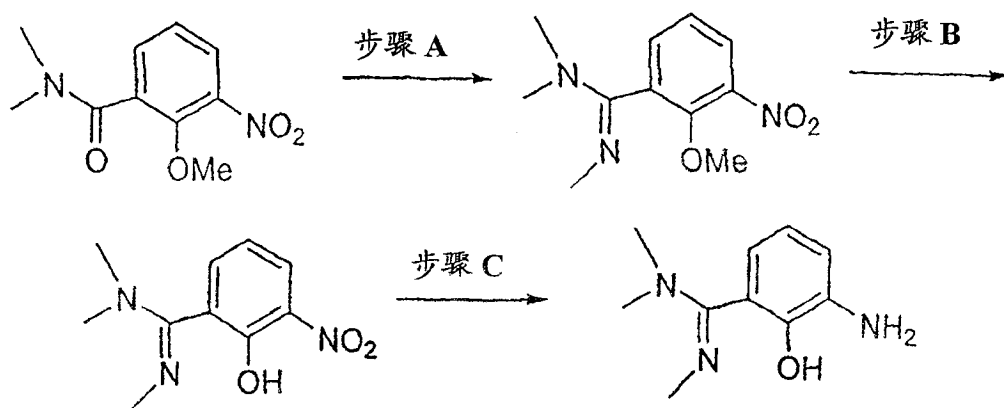
[1904] 使用制备实施例 13.3 步骤 A 的硝基-酰胺, 按照 Tetrahedron Lett., 2000, 41 (11), 1677-1680 (公开的内容通过引用结合到本文) 介绍的类似方法可以制备所需的脒结构。

[1905] 步骤 B

[1906] 使用步骤 A 产物以及制备实施例 2 步骤 B 的方法, 可以获得所需胺-脒。

[1907] 候选制备实施例 500.2

[1908]



[1909] 步骤 A

[1910] 按照本领域已知方法,将制备实施例 13.3 步骤 B 的硝基-酰胺依次用 POCl_3 、 MeNH_2 处理获得所需化合物。

[1911] 步骤 B

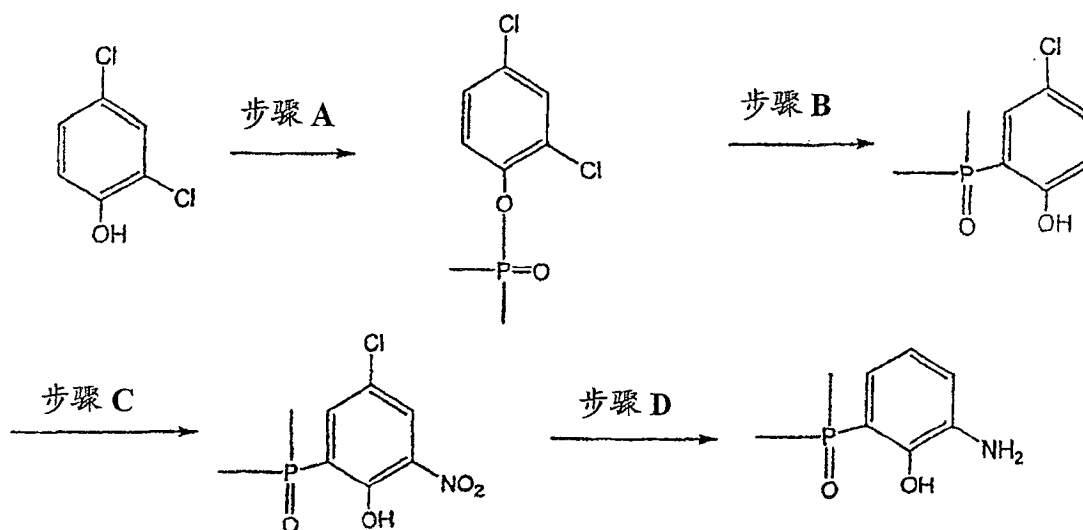
[1912] 按照制备实施例 13.3 步骤 E 的方法处理步骤 A 产物可以获得所需化合物。

[1913] 步骤 C

[1914] 使用步骤 B 产物和制备实施例 2 步骤 B 的方法获得所需化合物。

[1915] 制备实施例 500.3

[1916]



[1917] 步骤 A

[1918] 按照 Zh. Obshch. Khim., 27, 1957, 754, 757 (公开内容通过引用结合到本文) 介绍的类似方法,但是替代使用 2,4-二氯苯酚和二甲基次膦酰氯获得所需化合物。

[1919] 步骤 B

[1920] 按照 J. Organomet. Chem., 317, 1986, 11-22 (公开内容通过引用结合到本文) 的类似方法获得所需化合物。

[1921] 步骤 C

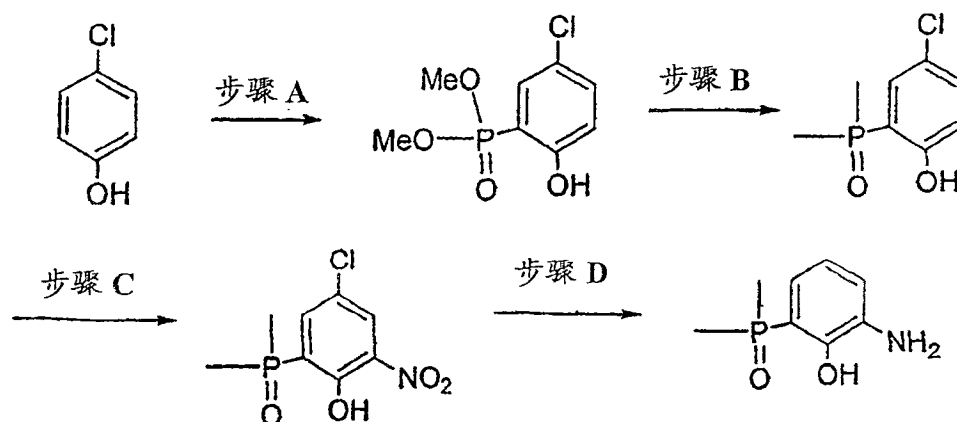
[1922] 按照 J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 6221 (公开内容通过引用结合到本文) 介绍的类似方法获得所需化合物。

[1923] 步骤 D

[1924] 按照 J. Me. Chem. , 27, 1984, 654-659 (公开内容通过引用结合到本文) 介绍的类似方法获得所需化合物。

[1925] 候选制备实施例 500. 4

[1926]



[1927] 步骤 A

[1928] 按照 Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem. ;EN ;61, 12, 1991, 119-129 (公开内容通过引用结合到本文) 介绍的类似方法, 但是替代使用 4- 氯苯酚获得所需化合物。

[1929] 步骤 B

[1930] 按照 Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem. ;EN ;61, 12, 1991, 119-129 (公开内容通过引用结合到本文) 的类似方法, 但是替代使用 MeMgBr 制备所需化合物。

[1931] 步骤 C

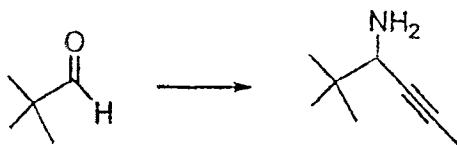
[1932] 按照 J. Amer. Chem. Soc. , 77, 1955, 6221 (公开内容通过引用结合到本文) 介绍的类似方法获得所需化合物。

[1933] 步骤 D

[1934] 按照 J. Med. Chem. , 27, 1984, 654-659 (公开内容通过引用结合到本文) 介绍的类似方法获得所需化合物。

[1935] 制备实施例 500. 5

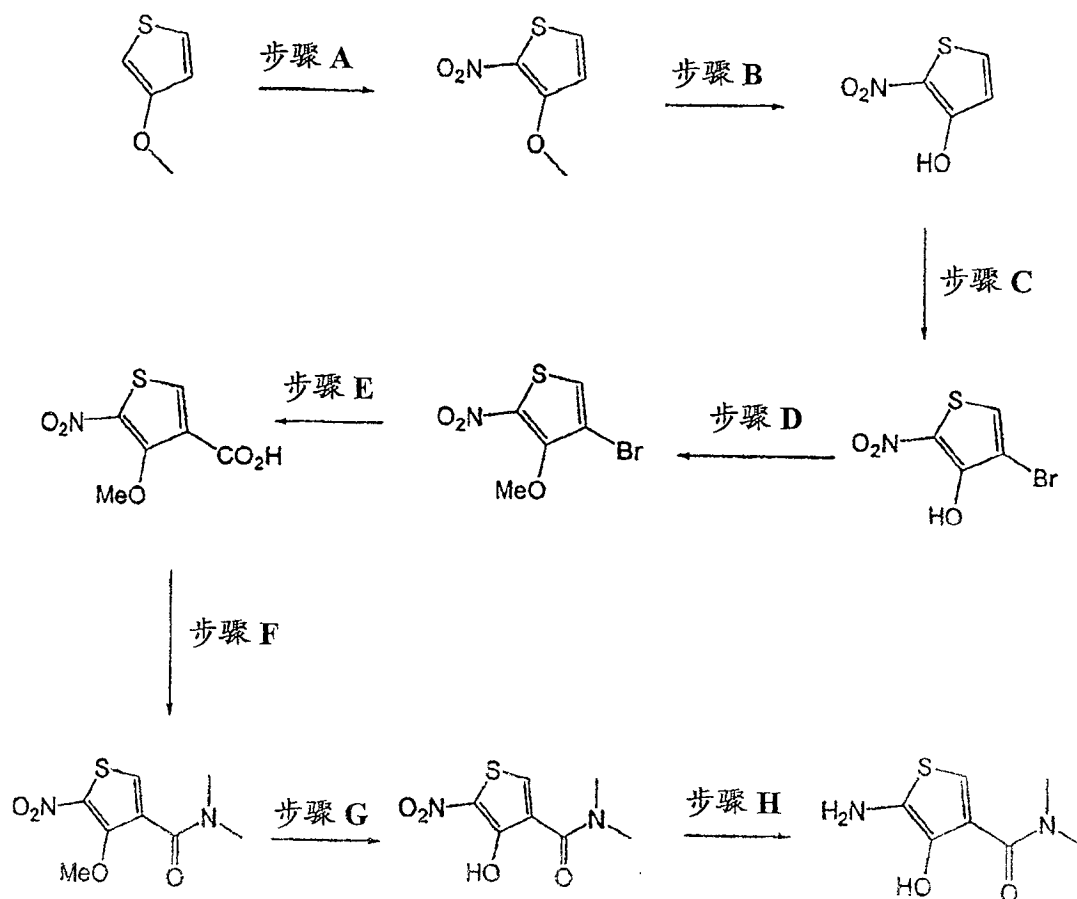
[1936]



[1937] 按照 J. Org. Chem. 1998, 63, 2824-2828 (公开内容通过引用结合到本文) 介绍的类似方法, 但是使用 CH_3CCMgBr 可获得所需化合物。

[1938] 制备实施例 500. 6

[1939]



[1940] 步骤 A

[1941] 按照制备实施例 13.1 步骤 B 的方法,用 3- 甲氧基噻吩可以获得所需产物。

[1942] 步骤 B

[1943] 使用步骤 A 产物以及制备实施例 13.19 步骤 E 的方法,可获得所需化合物。

[1944] 步骤 C

[1945] 使用步骤 B 产物和制备实施例 13.29 步骤 D 的方法,可以获得所需化合物。

[1946] 步骤 D

[1947] 使用步骤 C 产物和制备实施例 13.3 步骤 B 的方法,可获得所需化合物。

[1948] 步骤 E

[1949] 按照标准文献方法,在 -78°C 将步骤 D 产物用 $n\text{-BuLi}$ 在 THF 中处理,用 CO_2 猝灭所得阴离子,用酸水溶液处理后可获得所需化合物。

[1950] 步骤 F

[1951] 使用步骤 E 产物和制备实施例 13.19 步骤 C 的方法,可以获得所需化合物。

[1952] 步骤 G

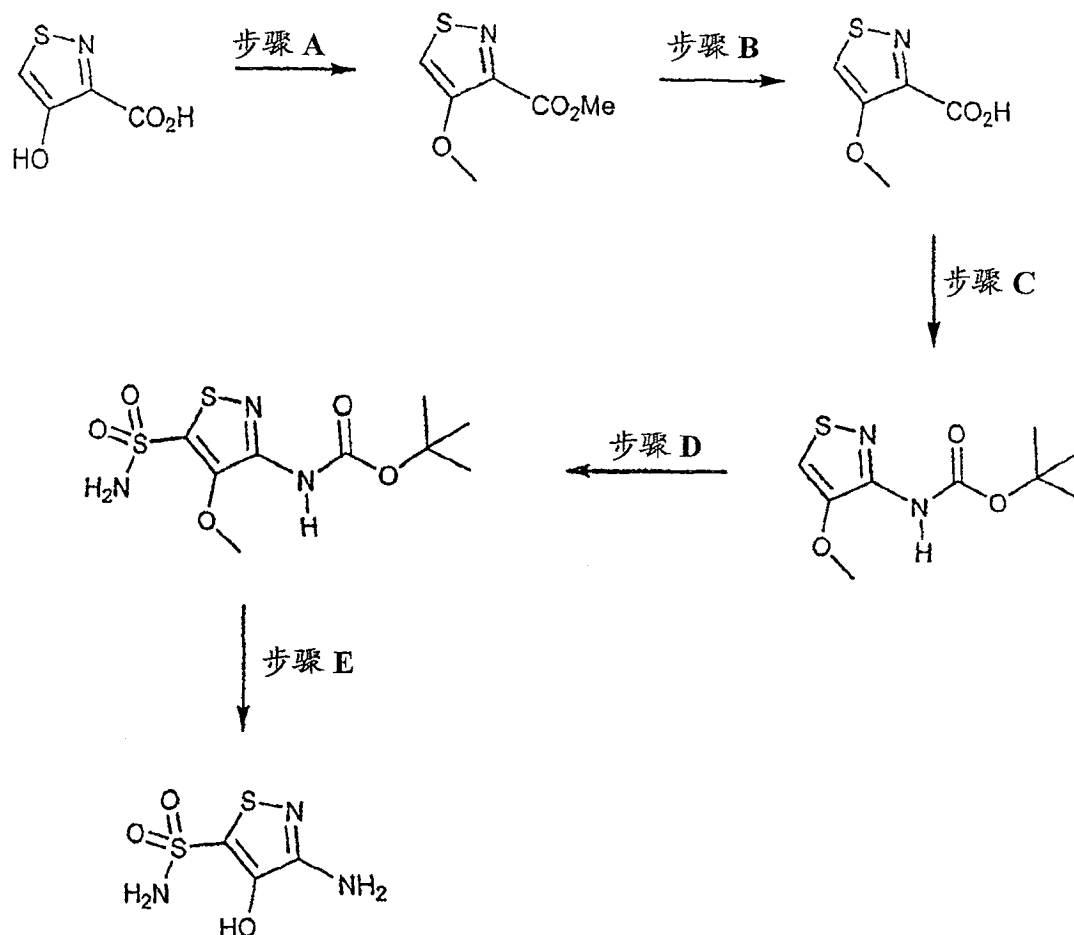
[1953] 使用步骤 F 产物和制备实施例 13.19 步骤 E 的方法,可获得所需化合物。

[1954] 步骤 H

[1955] 使用步骤 G 产物和制备实施例 2 步骤 B 的方法,可获得所需化合物。

[1956] 制备实施例 500.7

[1957]



[1958] 步骤 A

[1959] 按照制备实施例 13.3 步骤 B 的类似方法,但是使用 Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(9), 1996, 1043(公开内容通过引用结合到本文)的羟基酸可获得所需甲氧基化合物。

[1960] 步骤 B

[1961] 按照制备实施例 13.19 步骤 B 的类似方法,但是使用以上步骤 A 产物可获得所需化合物。

[1962] 步骤 C

[1963] 按照 Synth. Commun. 1980, 10, p. 107(公开内容通过引用结合到本文)的类似方法,但是使用以上步骤 B 的产物和叔丁醇可获得所需化合物。

[1964] 步骤 D

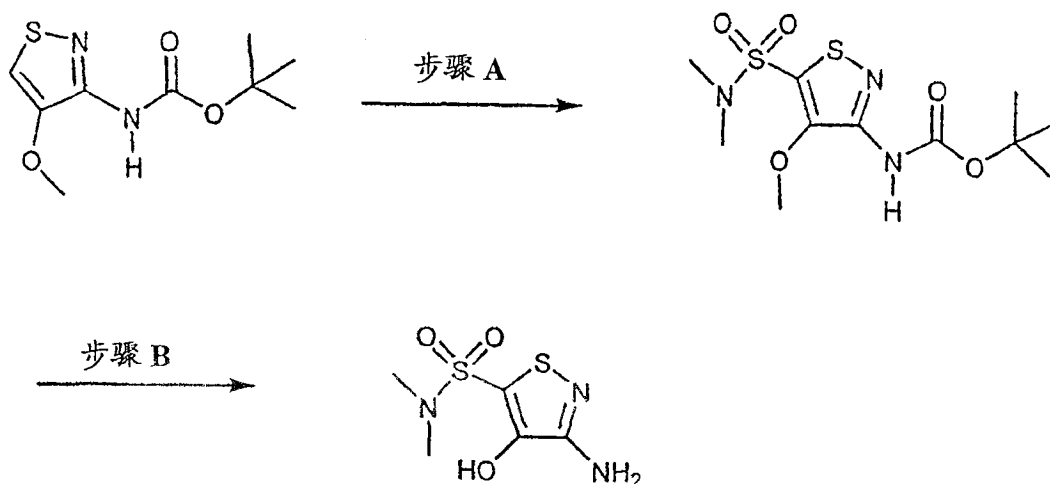
[1965] 按照 Sythesis, 1986, 1031(公开内容通过引用结合到本文)的类似方法,但是使用以上步骤 C 产物可获得所需磺酰胺化合物。

[1966] 步骤 E

[1967] 按照制备实施例 13.19 步骤 E 的类似方法,但是使用以上步骤 D 产物可获得所需化合物。

[1968] 制备实施例 500.8

[1969]



[1970] 步骤 A

[1971] 将实施例 1125 步骤 C 产物用 BuLi (2.2eq.) 的 THF 溶液处理,

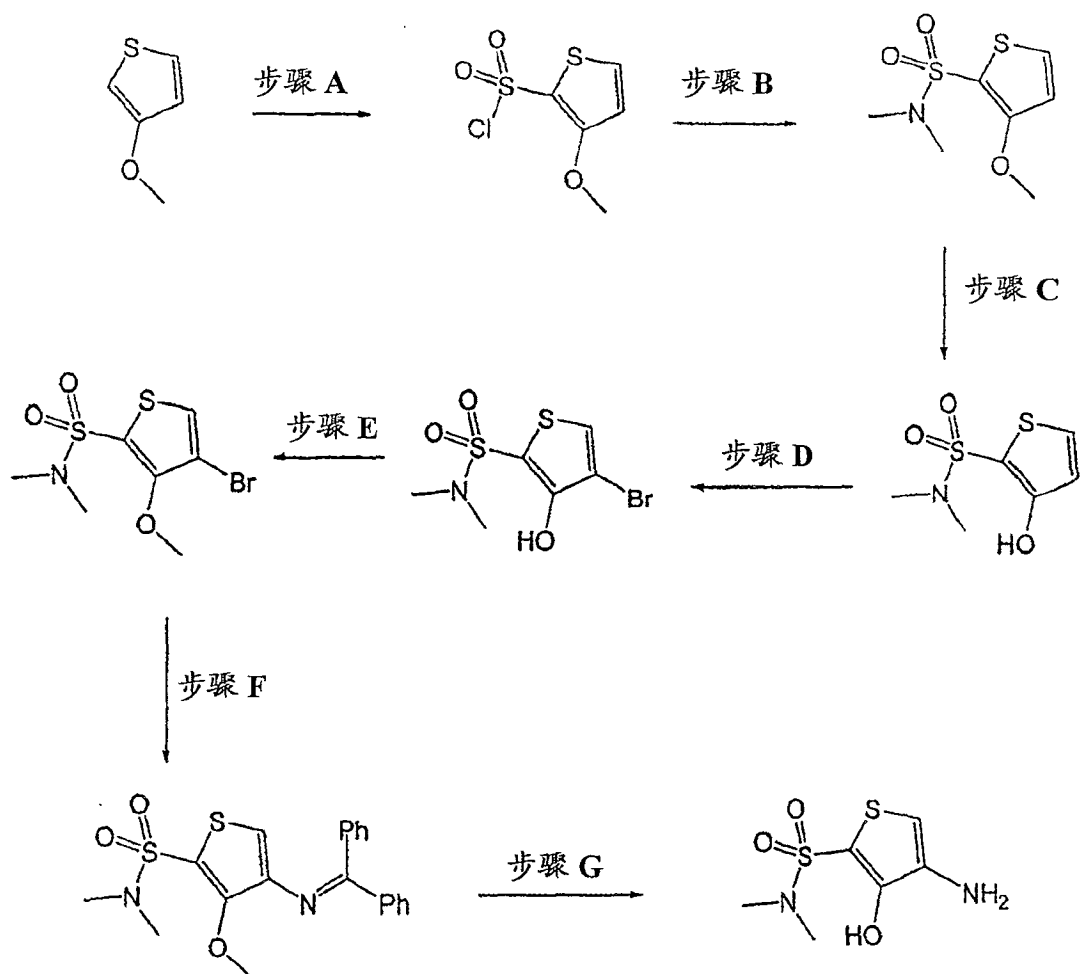
[1972] 然后用 N,N-二甲基氨磺酰氯 (1.1eq.) 猝灭反应混合物,可获得所需化合物。

[1973] 步骤 B

[1974] 使用步骤 A 产物和制备实施例 500.7 步骤 E 的方法,可获得标题化合物。

[1975] 制备实施例 500.9

[1976]



[1977] 步骤 A

[1978] 在 -78°C , 3- 甲氧基噻吩 (3g) 的二氯甲烷 (175mL) 溶液中滴加氯磺酸 (8.5mL)。在 -78°C 搅拌混合物 15min, 在室温搅拌 1.5h。然后, 将混合物小心倾入碎冰中, 用二氯甲烷萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 通过 1- 英寸硅胶垫过滤。真空浓缩滤液得到所需化合物 (4.2g)。

[1979] 步骤 B

[1980] 将以上步骤 A 产物 (4.5g) 溶于二氯甲烷 (140mL), 依次加入三乙胺 (8.8mL)、二乙胺 / THF (2M, 21mL)。在室温搅拌所得混合物过夜。混合物用盐水、饱和碳酸氢钠 (aq) 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 通过 1- 英寸硅胶垫过滤。真空浓缩滤液得到所需化合物 (4.4g)。

[1981] 步骤 C

[1982] 将以上步骤 B 产物 (4.3g) 溶于二氯甲烷 (125mL), 冷却至 -78°C 。加入三溴化硼溶液 (1.0M 二氯甲烷溶液, 24.3mL)。搅拌混合物 4h, 同时温度从 -78°C 缓慢升至 10°C 。加入水, 分离两层, 水层用二氯甲烷萃取。合并的有机层和萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到 3.96g 所需羟基 - 化合物。

[1983] 步骤 D

[1984] 将以上步骤 C 产物 (3.96g) 溶于 125mL 二氯甲烷, 依次加入碳酸钾 (6.6g)、溴 (2mL)。在室温搅拌混合物 5h, 用 100mL H_2O 猝灭。用 0.5N 氯化氢水溶液将水性混合物调节至 $\text{pH} \sim 5$, 用二氯甲烷萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 通过硅胶垫过滤。真空浓缩滤液获得 4.2g 所需溴代 - 化合物。

[1985] 步骤 E

[1986] 将步骤 D 产物 (4.2g) 溶于 100mL 丙酮, 依次加入碳酸钾 (10g)、碘甲烷 (9mL)。将混合物连续加热回流 3.5h。在冷却至室温后, 通过硅藻土垫过滤混合物。真空浓缩滤液至深褐色残余物, 用快速柱色谱提纯 (用二氯甲烷 - 己烷 (1 : 1, v/v) 洗脱) 得到 2.7g 所需产物。

[1987] 步骤 F

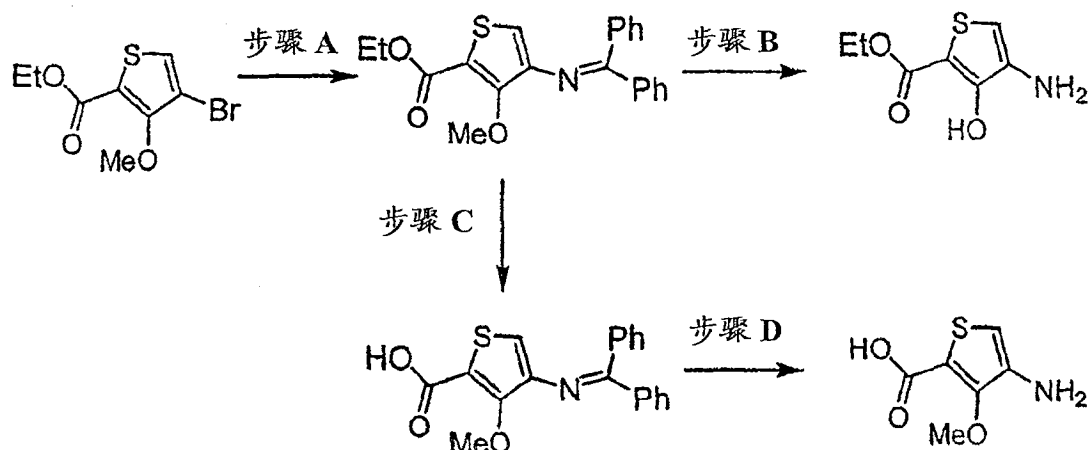
[1988] 按照制备实施例 13.19 步骤 D 的类似方法将步骤 E 产物 (2.7g) 转化为所需亚胺化合物 (3g)。

[1989] 步骤 G

[1990] 将步骤 F 亚胺产物 (3g) 溶于 80mL 二氯甲烷, 冷却至 -78°C 。滴加三溴化硼溶液 (1.0M 二氯甲烷溶液, 9.2mL)。从 -78°C 至 5°C 搅拌混合物 4.25h。加入 H_2O (50mL), 分离各层。水层用二氯甲烷萃取。合并有机层和萃取液, 用盐水洗涤, 浓缩为油状残余物。将残余物溶于 80mL 甲醇, 与醋酸钠 (1.5g) 和羟胺盐酸盐 (0.95g) 在室温搅拌 2h。将混合物倾入氢氧化钠 (1.0M aq, 50mL) 和乙醚 (100mL) 的水性混合物中。分离两层。水层用乙醚洗涤三次。合并的乙醚洗涤液再用 H_2O 萃取一次。合并水层, 用二氯甲烷洗涤一次, 用 3.0M 和 0.5M 氯化氢水溶液调节至 $\text{pH} \sim 6$, 用二氯甲烷萃取。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩得到 1.2g 所需胺化合物。

[1991] 制备实施例 600

[1992]



[1993] 步骤 A

[1994] 按照制备实施例 13.19 步骤 D 的方法,用已知的溴代酯 (1.0g) 制备亚胺获得 1.1g(79%) 黄色固体。

[1995] 步骤 B

[1996] 步骤 A 产物 (0.6g) 按照制备实施例 13.19 步骤 E 的方法反应得到胺产物 0.19g(64%)。

[1997] 步骤 C

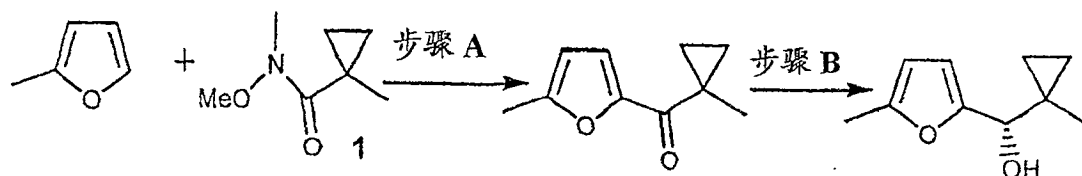
[1998] 步骤 B 产物 (1.0g) 按照制备实施例 13.19 步骤 B 的方法反应得到黄色固体酸 0.9g(94%)。

[1999] 步骤 D

[2000] 步骤 C 产物 (0.35g) 按照制备实施例 13.19 步骤 E 的方法反应得到黄色固体氨基酸 0.167g(93%)。

[2001] 制备实施例 601

[2002]



[2003] 步骤 A

[2004] 在 -78°C , 2-甲基呋喃 (1.72g) 的乙醚溶液中加入 BuLi (8.38mL), 在室温搅拌 0.5 小时。将反应混合物再次冷却至 -78°C , 用环丙基酰胺 1 猝灭, 在 -78°C 搅拌 2h, 缓慢升至室温。在室温搅拌反应混合物 3h, 加入饱和氯化铵溶液猝灭。将混合物加入分液漏斗, 用水、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 除去溶剂得到粗制酮, 将其用柱色谱提纯获得淡黄色油状酮 3.0g(87%)。

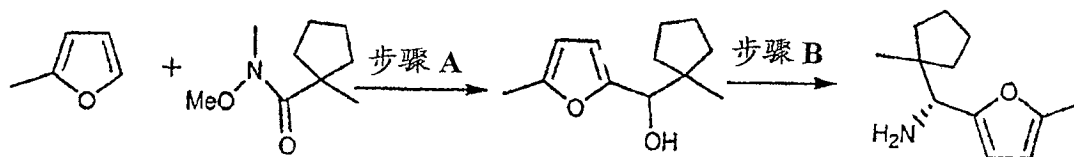
[2005] 步骤 B

[2006] 在 0°C , 以上步骤 A 的酮 (1.0g) 的 THF (5.0mL) 溶液中滴加 R-甲基噁吡硼杂茂啉 (1.2MI, 1M 甲苯溶液), 然后加入络合二甲基硫的硼烷溶液 (1.85mL, 2M THF 溶液)。在 0°C 搅拌反应混合物 30min, 在室温搅拌 1h。将反应混合物冷却至 0°C , 小心加入 MeOH。搅拌混合物 20min, 减压浓缩。残余物用乙醚萃取, 用水、1M HCl (10mL)、饱和碳酸氢钠 (10.0mol)、水和盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 除去溶剂得到粗制醇, 将其用硅胶色谱提

纯获得纯净的黄色油状醇 0.91g(91%)。

[2007] 制备实施例 601.A

[2008]



[2009] 步骤 A

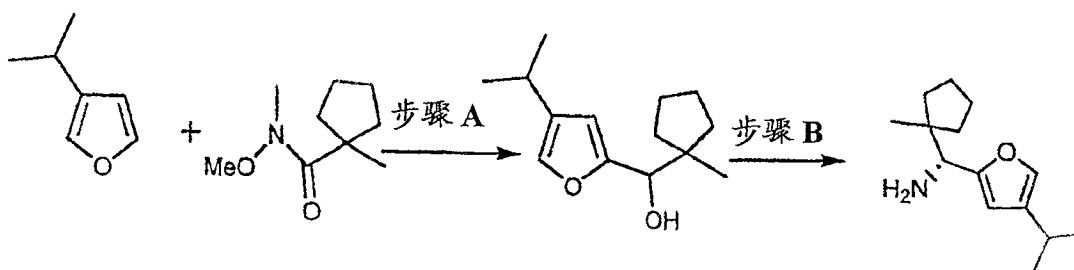
[2010] 按照制备实施例 601 的方法,但是使用环戊基酰胺替代环丙基酰胺(根据标准方法制备),可获得所需醇。

[2011] 步骤 B

[2012] 按照制备实施例 13.25 的方法,但是替代使用以上步骤 A 的醇可获得标题胺。

[2013] 制备实施例 601.B

[2014]



[2015] 步骤 A

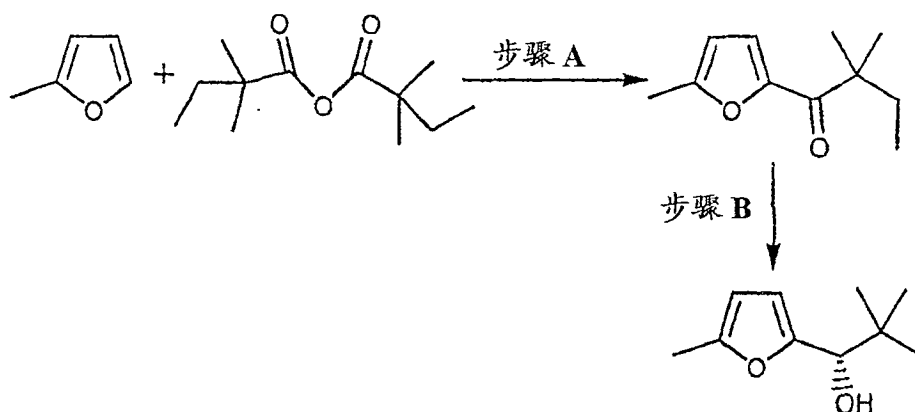
[2016] 按照制备实施例 601.A 的方法,但是使用 4-异丙基呋喃替代 5-甲基呋喃可获得所需醇。

[2017] 步骤 B

[2018] 按照制备实施例 13.25 的方法,但是替代使用以上步骤 A 的醇,可获得标题胺。

[2019] 制备实施例 602

[2020]



[2021] 步骤 A

[2022] 将 2-甲基呋喃(1.0g)和酸酐(2.6g)的等摩尔混合物与 SnCl_4 (0.05mL)混合,在 100°C 加热 3h。在冷却反应混合物后,加入水(10mL),然后加入饱和碳酸钠溶液直至变为碱性。反应混合物用乙醚萃取几次,合并的乙醚层用水、盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。过滤,

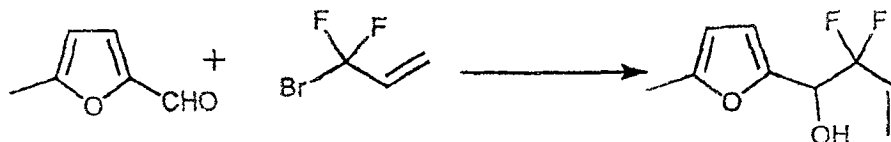
除去溶剂得到粗制酮,将其用硅胶色谱提纯获得黄色油状酮 0.9g(43%)。

[2023] 步骤 B

[2024] 按照制备实施例 601 的类似方法获得标题醇。

[2025] 制备实施例 603

[2026]

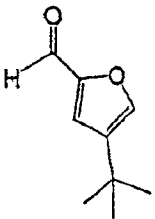
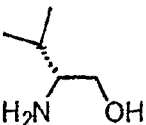
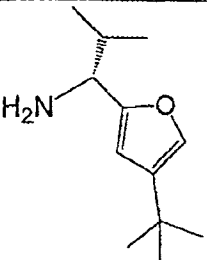
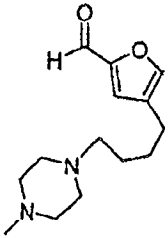
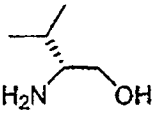
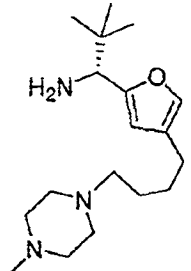
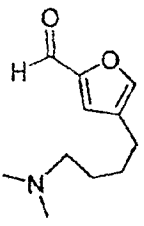
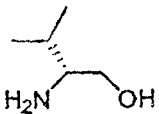
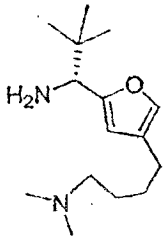
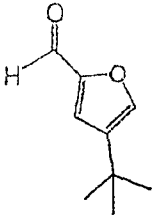
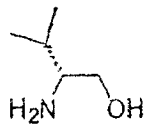
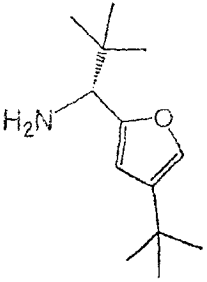


[2027] 5-甲基呋喃-2-醛 (1.0g) 和 3-溴-3,3-二氟丙烯 (2.24g) 的 DMF (30mL) 溶液中加入铟粉 (1.66g) 和碘化锂 (50.0mg)。搅拌反应混合物过夜,用水稀释,用乙醚萃取。乙醚层用水、盐水洗涤,用硅胶色谱提纯获得纯净的醇 2.8g(92%)。

[2028] 制备实施例 603A 和 603D

[2029] 按照制备实施例 64 的方法,用表中的醛、氨基醇和有机锂可获得下表的旋光性纯净胺产物。

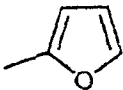
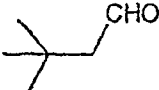
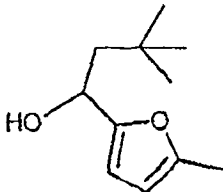
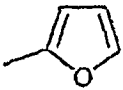
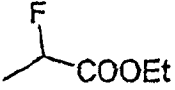
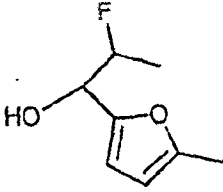
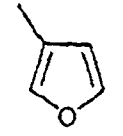
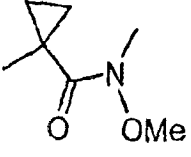
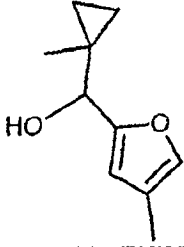
[2030]

Prep. Ex.	醛	氨基醇	有机锂	产物
603A	 (参见制备实施例 1004B)		iPrLi	
603B			tBuLi	
603C			tBuLi	
603D	 (参见制备实施例 1004B)		tBuLi	

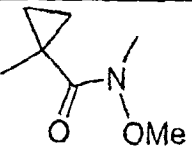
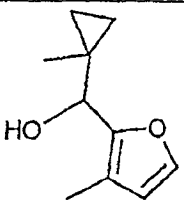
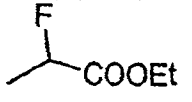
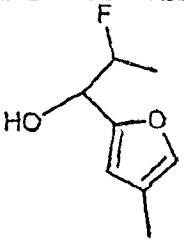
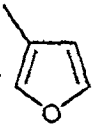
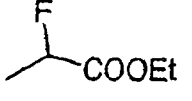
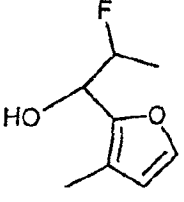
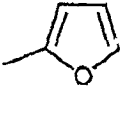
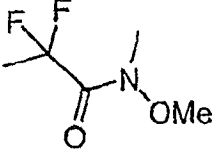
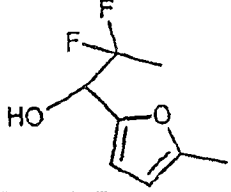
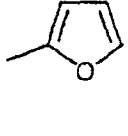
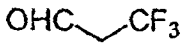
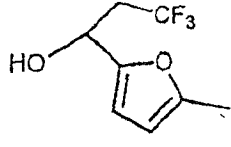
[2031] 制备实施例 604-611

[2032] 按照制备实施例 13. 25 或 601 的类似方法制备以下醇。

[2033]

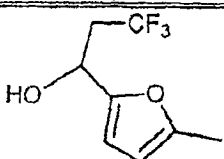
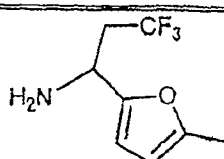
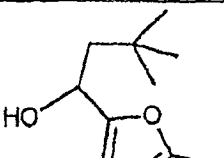
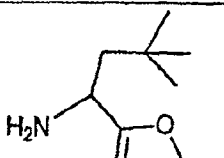
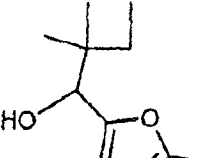
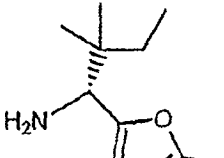
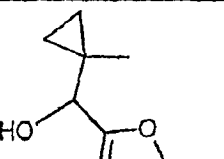
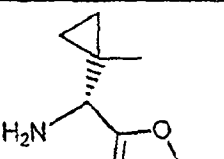
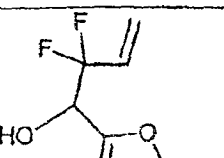
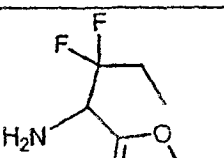
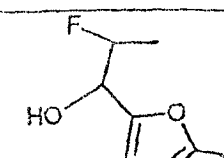
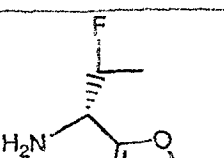
Prep Ex	呋喃	亲电子试剂	醇	收率
604				86%
605				69%
606				84%

[2034]

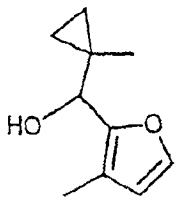
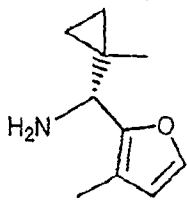
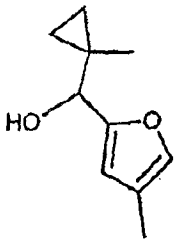
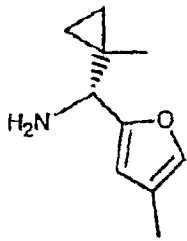
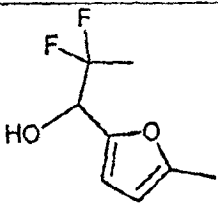
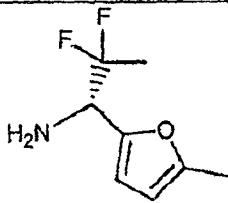
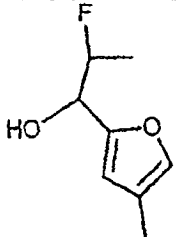
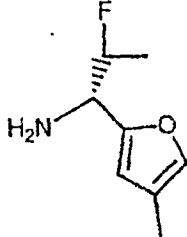
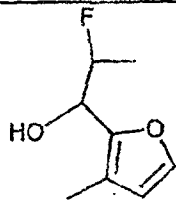
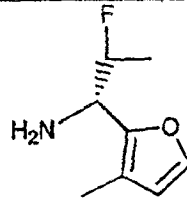
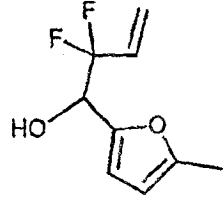
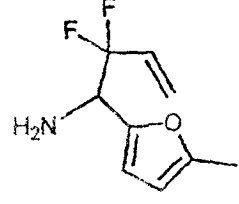
607				82%
608				60%
609				65%
610				82%
611				89%

[2035] 制备实施例 620-631

[2036] 按照制备实施例 13.25 的类似方法,用相应的醇制备以下胺。

Prep Ex	醇	胺	收率%
620			28
621			58
622			69
623			81
624			82
625			45

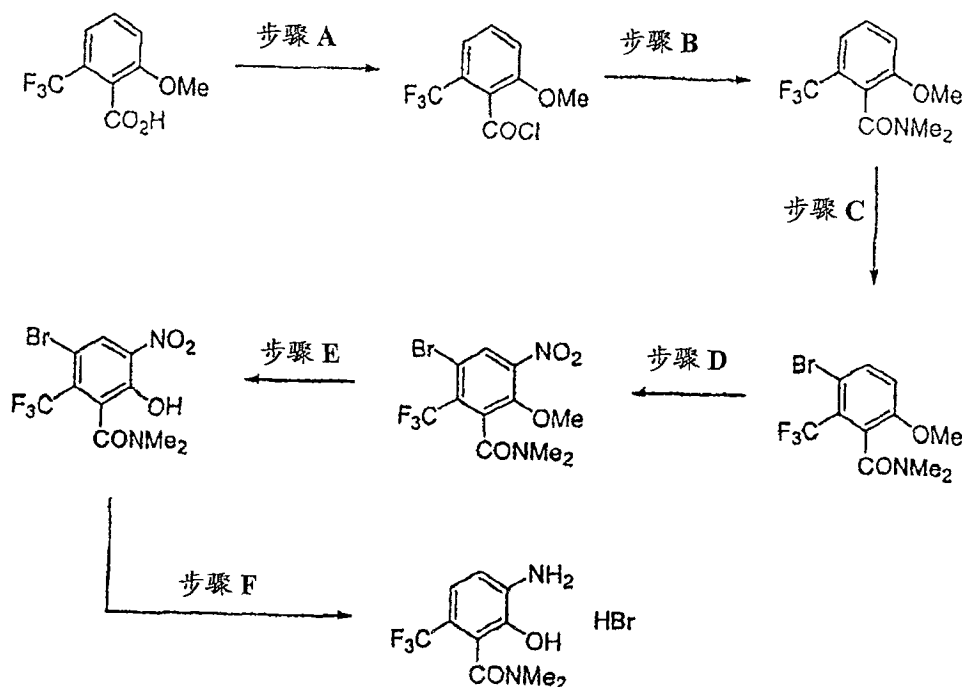
[2037]

626			57
627			58
628			54
629			53
630			50
631			82%

[2038]

[2039] 制备实施例 1001

[2040]



[2041] 步骤 A

[2042] 将乙二酰氯 (3mL, 34.27mmol) 滴加到 2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯甲酸 (1.5g, 6.81mmol) (按照已知方法制备, 参见 EP0897904B1)、N,N-二甲基甲酰胺 (0.3mL) 和二氯甲烷 (40mL) 的混合物, 同时在室温下搅拌。搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂和过量乙二酰氯, 真空干燥得到固体 2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯甲酰氯, 直接使用无需再提纯。

[2043] 步骤 B

[2044] 将以上步骤 A 的 2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (约 6.81mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液滴加到 4-(二甲基氨基)吡啶 (42mg, 0.34mmol)、三乙胺 (2.8mL, 20.09mmol) 和 2M 二甲胺溶液在四氢呋喃 (7mL, 14mmol) 和二氯甲烷 (30mL) 中的混合物, 同时在室温下搅拌。搅拌反应混合物过夜。加入二氯甲烷和水的混合物。分离出有机相, 用 1N HCl 溶液、水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 浓缩。残余物用柱色谱提纯 (乙酸乙酯: 己烷, 3: 1v/v) 得到白色固体产物 (1.24g, 两个步骤的总收率 74%)。

[2045] 步骤 C

[2046] 将以上步骤 B 的酰胺 (1.8g, 7.28mmol)、四氯化碳 (25mL) 和铁粉 (305mg, 5.46mmol) 的混合物冷却至 0℃。在搅拌下滴加溴 (0.94mL, 18.34mmol)。加入完毕后, 在室温搅拌混合物 1h, 在 50℃搅拌 3h。冷却混合物至室温, 用二氯甲烷稀释, 缓慢倾入 10% NaHSO₃ 冷溶液中。在室温搅拌 0.5h 后, 分离有机层, 浓缩得到白色固体产物 (2.26g, 95%)。

[2047] 步骤 D

[2048] 在 0℃搅拌下, 将浓硫酸 (10mL) 滴加到装有步骤 C 溴化物 (600mg, 1.84mmol) 的烧瓶。然后滴加硝酸 (0.2mL, 4.76mmol)、浓硫酸 (0.3mL) 的混合物。加入完毕后, 在室温搅拌混合物 3h。将混合物加入冰水, 用 15% NaOH 溶液中和至 pH 7, 用二氯甲烷萃取。浓缩有机层得到白色固体产物 (621mg, 91%)。mp 92℃, m/e 371 (MH⁺)。

[2049] 步骤 E

[2050] 将步骤 D 化合物 (1.2g, 3.23mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液冷却至 -75℃。在搅拌下滴加 1M BBr₃ 的二氯甲烷溶液 (7.5mL, 7.5mmol)。在 -75℃搅拌混合物 2h。将混合物加

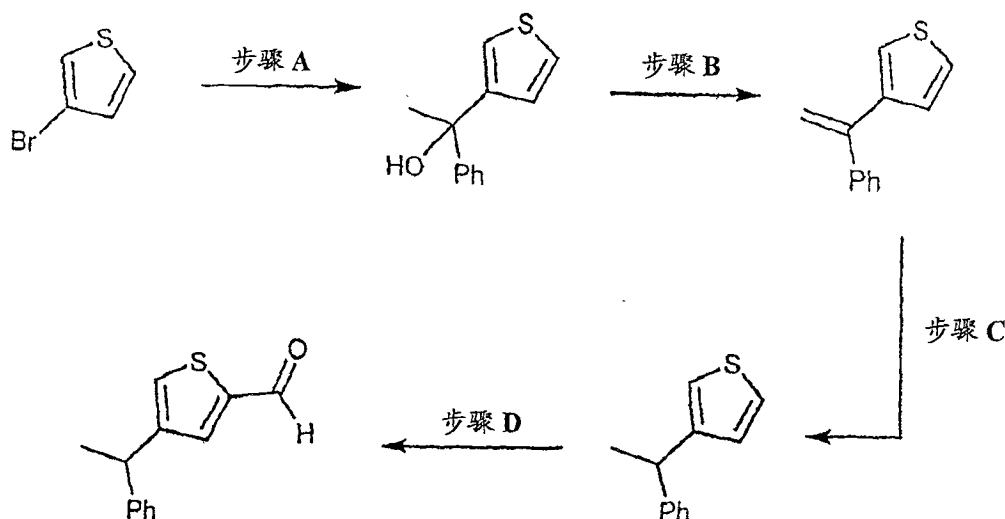
入冰水。在室温搅拌 0.5h 后,混合物用二氯甲烷萃取。浓缩有机物,残余物用柱色谱提纯(二氯甲烷-甲醇,9:1v/v)得到黄色固体产物(1.05g,91%)。m/e 357(MH⁺)。

[2051] 步骤 F

[2052] 将以上步骤 E 化合物(1.08g,3.02mmol)、甲醇(30mL)和 10% Pd-C(250mg)的混合物在 50psi、室温下氢化 6h。通过 Celite 层过滤混合物。浓缩滤液得到淡黄色固体标题化合物(930mg,96%)。mp132°C, m/e 249。

[2053] 制备实施例 1002

[2054]



[2055] 步骤 A

[2056] 3-溴噻吩(3.8mL)的冷(-70°C)乙醚(45mL 无水)溶液中滴加 BuLi(30mL 1.6M 己烷溶液),在-70°C 搅拌混合物 20min。在-70°C、搅拌下滴加乙酰苯(4.6mL)的乙醚(6mL)溶液。在 3h 后,使混合物升至室温,加入 sat. NH₄Cl(aq),混合物用乙醚萃取。有机相用硫酸钠干燥,真空浓缩得到标题化合物,在步骤 B 直接使用无需再提纯。

[2057] 步骤 B

[2058] 将以上步骤 A 的粗产物与草酸(0.375g)一起在 70°C、减压下搅拌 3h,然后冷却至室温,用乙醚萃取。有机相用硫酸钠干燥,真空浓缩得到产物淡黄色液体(5.7g,步骤 A-B 78%)。

[2059] 步骤 C

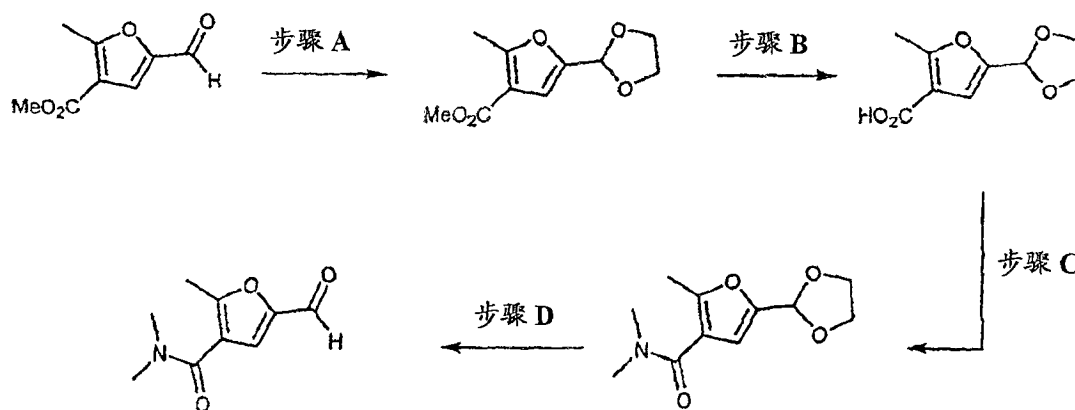
[2060] 用二氯甲烷(30mL)稀释并且包含三乙基甲硅烷(6mL)的以上步骤 B 产物(4.2g)中加入 TFA(3mL)的二氯甲烷(7.5mL)溶液。在室温搅拌 10min 后,真空浓缩混合物得到无色液体产物(4.61g,80%)。

[2061] 步骤 D

[2062] 以上步骤 C 的噻吩产物(1.5g)的乙醚(3.5mL 无水)溶液中加入 BuLi(3.2mL 2.5M),将混合物回流加热 15min,冷却至室温,滴加 DMF(0.8mL)的乙醚(3.5mL)溶液。在搅拌 30min 后,加入 sat. NH₄Cl(aq),混合物用乙醚萃取。有机相用硫酸钠干燥,真空浓缩得到标题化合物(1.71g,98%)。

[2063] 制备实施例 1003

[2064]



[2065] 步骤 A

[2066] 将醛 (0.50g) 与乙二醇 (1mL)、苯 (40mL) 和 pTSA 一水合物 (30mg) 混合, 在回流下搅拌 20h。冷却至室温, 加入 EtOAc 和 sat. NaHCO_3 (aq) 溶液, 分离出有机相, 真空浓缩, 硅胶色谱提纯 (EtOAc-Hex, 1 : 4) 得到无色液体 (60mg)

[2067] 步骤 B

[2068] 将以上步骤 A 产物 (0.607g) 与 1N NaOH (aq) 在 45°C 搅拌过夜, 然后冷却至室温, 用 3N HCl 酸化, 用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤, 真空浓缩获得固体 (5.0g)。

[2069] 步骤 C

[2070] 按照制备实施例 1 的类似方法, 但是使用以上步骤 B 的产物和

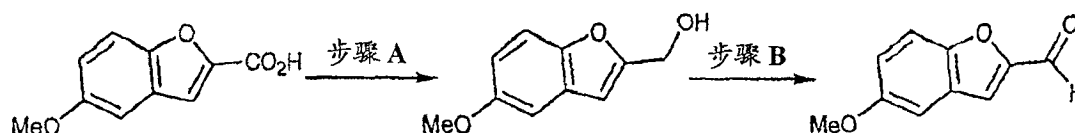
[2071] 二甲胺的 THF 溶液 (2M) 获得产物 (1.21g 粗制的)。

[2072] 步骤 D

[2073] 将步骤 C 产物溶于 THF, 与 0.3N HCl (aq) 搅拌, 在室温搅拌 4h。真空浓缩获得淡黄色油状物 (1.1g, 67%)。

[2074] 制备实施例 1004

[2075]



[2076] 步骤 A

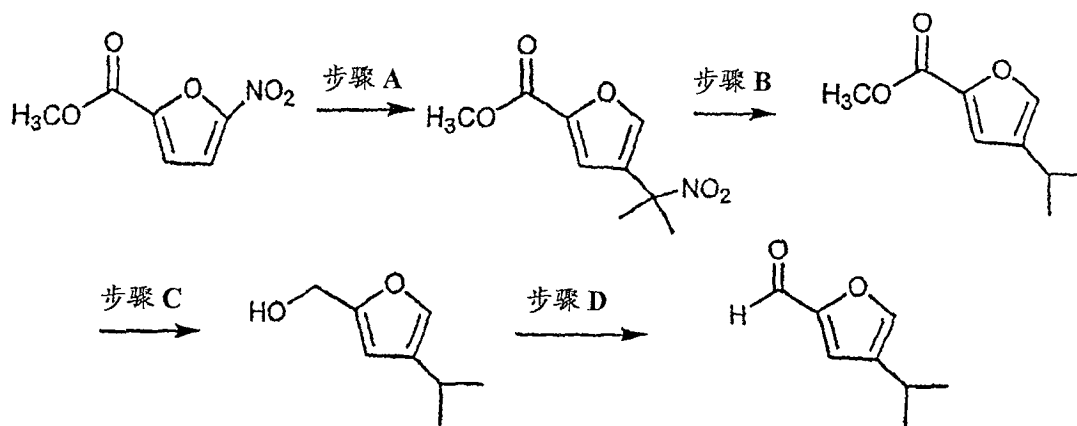
[2077] 甲氧基苯并呋喃-2-甲酸 (1g) 的冷 (-78°C) 溶液中加入 DIBAL (30mL, 1M THF 溶液)。在搅拌 20min 后, 让混合物升至室温, 搅拌 4h, 然后倾入 sat. NH_4Cl (aq) (35mL) 中。在室温搅拌 20min 后, 加入 6M HCl (aq), 混合物用 EtOAc 萃取, 干燥有机相, 然后真空浓缩。硅胶色谱提纯 (EtOAc-己烷, 3 : 7) 得到醇固体 (0.4g, 97%)。

[2078] 步骤 B

[2079] 将以上步骤 A 产物 (0.9g)、EtOAc (50mL) 和 MnO_2 (5.2g) 的混合物在室温搅拌 22h, 然后过滤, 真空浓缩。将固体重新溶于 EtOAc (50mL), 加入 MnO_2 (5.2g), 再搅拌混合物 4h。过滤, 浓缩, 硅胶纯化 (EtOAc-己烷, 1 : 3) 得到固体标题化合物 (0.60g, 67%)。

[2080] 制备实施例 1004A

[2081]



[2082] 步骤 A

[2083] 搅拌下的叔丁氧基钾 (2.5g) 的 HMPA (20ml) 溶液中滴加 2-硝基丙烷 (2ml)。在 5min 后, 将 5-硝基-2-糠酸甲酯 (3.2g) 的 HMPA (8ml) 溶液加入混合物, 搅拌 16h。加入水, 水性混合物用 EtOAc 萃取。EtOAc 层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物用快速柱色谱提纯 (Hex/EtOAc, 6 : 1) 获得 3.6g 产物 (90%)。

[2084] 步骤 B

[2085] 步骤 A 产物 (3.6g) 的甲苯 (16ml) 溶液中加入三丁基氢化锡 (5.4ml), 然后加入 AIBN (555mg)。将混合物加热至 85℃ 3.5h。在冷却后, 将混合物通过快速柱色谱分离 (Hex/EtOAc, 7 : 1) 获得 2.06g 产物 (73%)。

[2086] 步骤 C

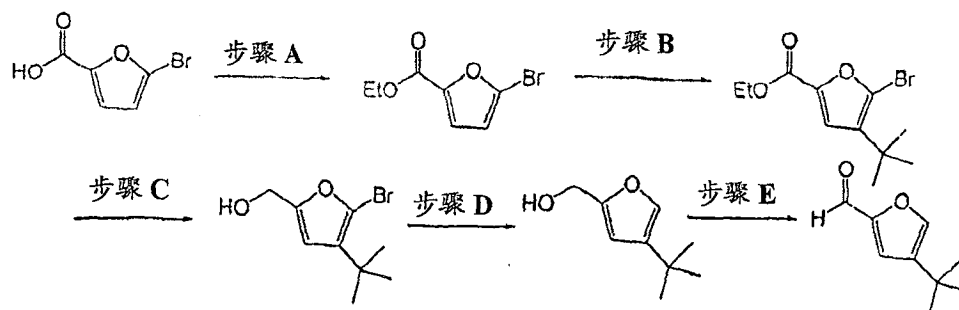
[2087] 在 0℃, 步骤 B 产物 (2.05g) 的 THF (60ml) 溶液中加入 LAH 溶液 (1M 乙醚溶液, 12.8ml)。在室温搅拌反应物 30min。加入水和 1M NaOH 直到形成沉淀, 用 EtOAc 稀释, 搅拌 30min, 然后通过硅藻土垫过滤。真空浓缩有机滤液得到 1.56g 产物 (93%)。

[2088] 步骤 D

[2089] 步骤 C 产物 (2.15g) 的 CH₂Cl₂ (100ml) 溶液中加入 Dess-Martin 氧化剂 (7.26g) 的 CH₂Cl₂ (45ml) 溶液, 搅拌 30min。混合物用乙醚 (200ml) 稀释。有机层用 1N NaOH、水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到油状物和固体。产物用乙醚萃取, 过滤。从滤液中结晶出部分固体, 再次过滤, 真空浓缩滤液得到 2.19g 产物。

[2090] 制备实施例 1004B

[2091]



[2092] 步骤 A

[2093] 在室温 5-溴-2-呋喃甲酸 (15g) 的 CH₂Cl₂ (275ml) 悬浮液中加入乙二酰氯 (6.9ml), 然后加入催化量 N,N'-二甲基甲酰胺 ((0.3ml)。搅拌混合物 1h, 加入 EtOH (20ml)

和 TEA (22ml), 然后搅拌过夜。真空浓缩混合物, 用己烷和己烷 /CH₂Cl₂ 萃取。真空浓缩萃取液得到油状物 (17.2g, 93%)。

[2094] 步骤 B

[2095] 将步骤 A 产物 (17.2g)、三氯化铝 (19.52g) 和二硫化碳 (150ml) 在烧瓶中混合。在 45min 内滴加正十八烷基溴 (24.4g) 的二硫化碳 (50ml) 溶液。搅拌反应物 2.5h, 加入 300mL 碎冰和水。分离各层, 有机层用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩。粗产物用快速柱色谱提纯 (己烷 /CH₂Cl₂, 3 : 1) 获得 7.91g 产物 (37%)。

[2096] 步骤 C

[2097] 在 -10℃, 步骤 B 产物 (7.9g) 的 THF (140ml) 溶液中加入 LAH 溶液 (1M THF 溶液, 28.5ml)。在 15℃ 搅拌溶液 2.5h。将水和 1M NaOH 小心加入混合物, 然后加入 EtOAc, 搅拌 1.5h。通过硅石垫过滤反应物, 真空浓缩滤液获得 6.48g 粗制产物 (100%)。

[2098] 步骤 D

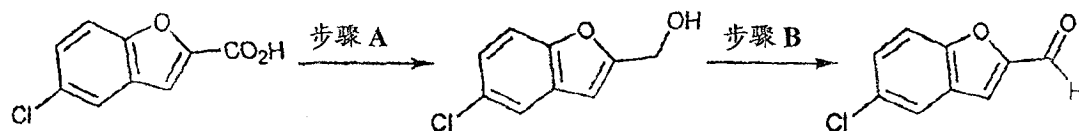
[2099] 将步骤 C 产物 (6.32g) 溶于 THF (140ml), 冷却至 -78℃。滴加 t-BuLi (2.5M 己烷溶液, 22ml) 溶液, 搅拌 15min。然后加入过量水 (70ml), 搅拌反应物 1h。加入 CH₂Cl₂ (300ml) 和盐水 (50ml), 分离各层。有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩得到 5.33g 粗制产物。

[2100] 步骤 E

[2101] 步骤 D 产物 (5.33g) 的 CH₂Cl₂ (100ml) 溶液中加入 Dess-Martin periodinane 的二氯甲烷溶液 (15wt%, 12.6g)。搅拌混合物 1.5h, 然后用乙醚 (400ml) 稀释, 用 1N NaOH、水和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 通过硫酸镁 / 硅石垫过滤。真空浓缩滤液, 用快速柱色谱提纯 (hex/EtOAc, 50 : 1, 25 : 1) 获得 3.06g 油状物 (74%)。

[2102] 制备实施例 1005

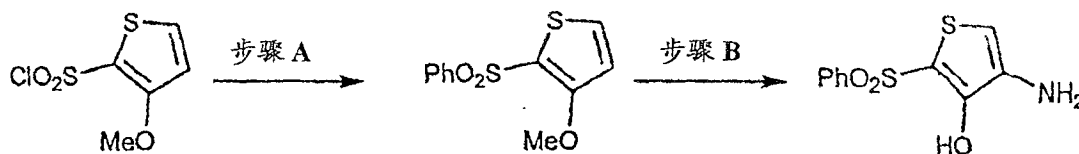
[2103]



[2104] 按照制备实施例 1004 介绍的类似方法, 但是使用 5-氯苯并呋喃-2-甲酸 (1.5g) 获得标题化合物 (固体, 0.31g, 24%)。

[2105] 制备实施例 1006

[2106]



[2107] 步骤 A

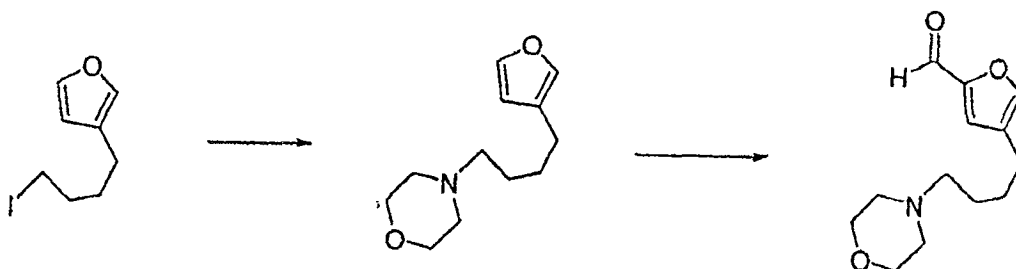
[2108] 在 20℃ 将制备实施例 13.29 步骤 A 的磺酰氯 (1.5g) 与 AlCl₃ 和苯搅拌 15min。用 NaOH 处理, 用乙醚萃取, 真空浓缩, 柱色谱提纯 (硅石, 己烷 -EtOAc, 5 : 2) 获得苯基砜 (1.5g, 84%, MH⁺ = 255)。

[2109] 步骤 B

[2110] 按照制备实施例 13.29 步骤 C-G 的类似方法, 但是使用以上步骤 A 的砜制备标题化合物 (0.04g, 27%, MH⁺ = 256)。

[2111] 制备实施例 1030

[2112]



[2113] 步骤 A

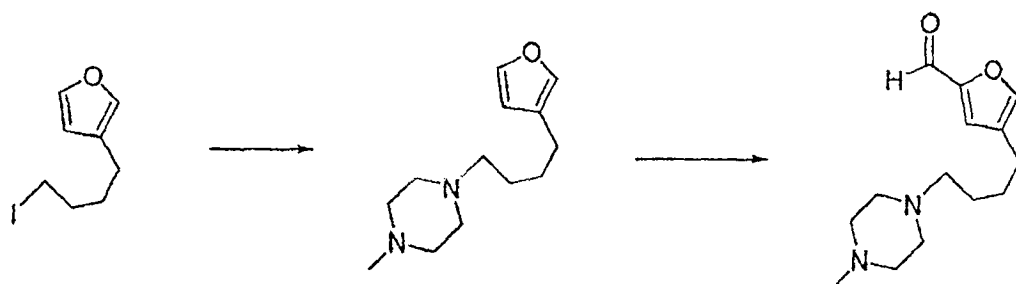
[2114] 在室温下,将制备实施例 34.18 步骤 B 产物 (2g, 8mmol) 与吗啉 (0.9mL, 10.29mmol) 和 K_2CO_3 (2.2g, 15.9mmol) 在 50mL 丙酮中搅拌获得吗啉代丁基呋喃衍生物 (1.22g, 73%)。

[2115] 步骤 B

[2116] 按照制备实施例 34.18 步骤 D 的类似方法,但是使用以上步骤 A 的产物 (1.2g) 制备标题醛 (0.9g, 66%, 1 : 0.7 位置异构体混合物)。

[2117] 制备实施例 1030-A

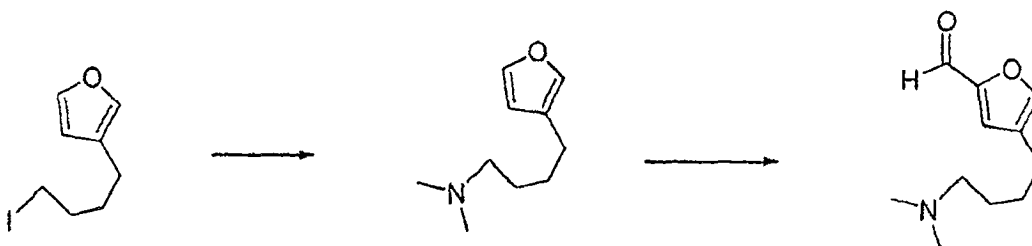
[2118]



[2119] 按照制备实施例 1030 步骤 A-B 的类似方法,但是使用 N-甲基哌嗪替代吗啉制备标题醛。

[2120] 制备实施例 1030-B

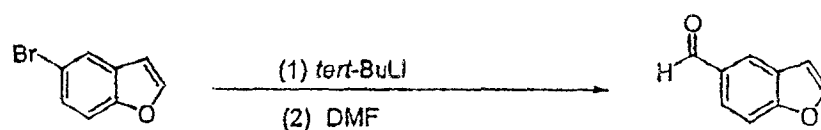
[2121]



[2122] 按照制备实施例 1030 步骤 A-B 的类似方法,但是使用 N,N-二甲胺替代吗啉制备标题醛。

[2123] 制备实施例 1031

[2124]



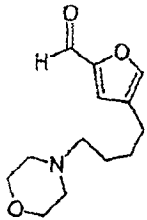
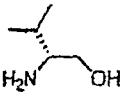
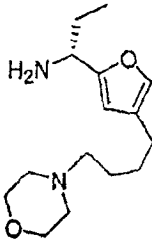
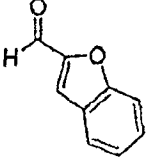
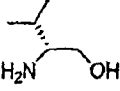
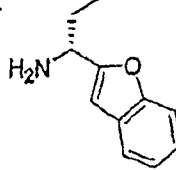
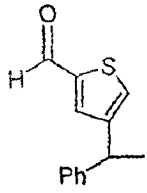
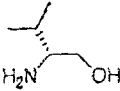
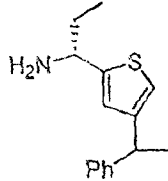
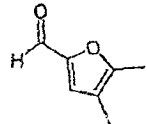
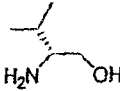
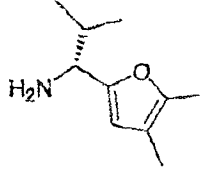
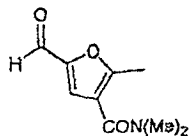
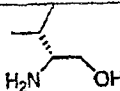
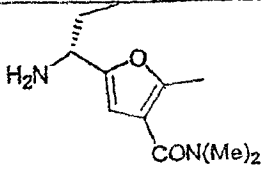
[2125] 将 5-溴苯并呋喃 (950mg, 4.82mmol) 的无水乙醚 (12mL) 溶液冷却至 $-78^{\circ}C$ 。在氩气氛下滴加 1.7M *t*-BuLi 的戊烷溶液 (6mL, 10.2mmol)。加入完毕后,在 $-78^{\circ}C$ 搅拌混合物

20min, 然后加入 DMF (0.8mL) 和乙醚 (1mL) 的混合物。让混合物升至室温, 搅拌 0.5h。加入乙酸乙酯。将混合物倾入饱和氯化铵溶液中。分离出有机层, 浓缩。残余物用柱色谱提纯 (乙酸乙酯-己烷, 1 : 5v/v) 得到淡黄色固体标题化合物 (490mg, 70%)。

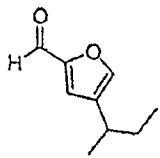
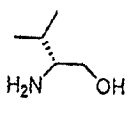
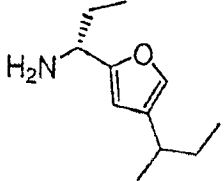
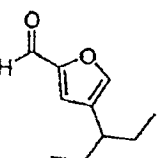
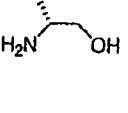
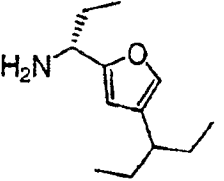
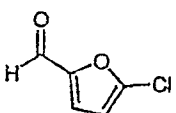
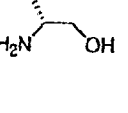
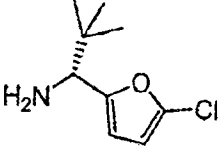
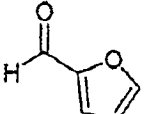
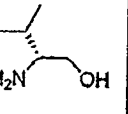
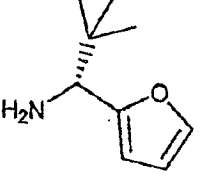
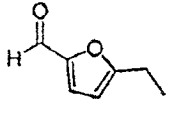
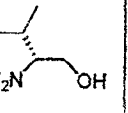
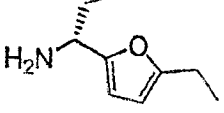
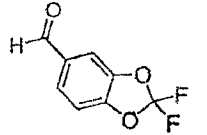
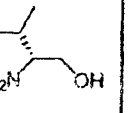
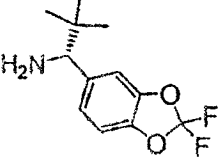
[2126] 制备实施例 1040-1054

[2127] 按照制备实施例 64 的方法, 但是使用下表的市售 (或制备的) 醛、氨基醇和有机锂试剂获得下表的旋光性纯净胺产物。

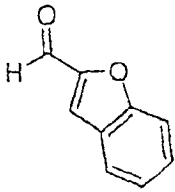
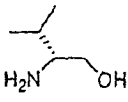
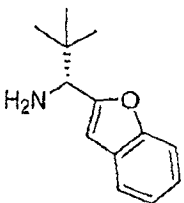
[2128]

Prep . Ex.	醛	氨基醇	有机锂	产物	1. 收率(%) 2. (M+1) ⁺
1040			EtLi		1. 24% 2. 267
1041			EtLi		1. 94% 2. 176 (m/e)
1042			EtLi		1. 67% 2. 229 (M-16)
1043			i-PrLi		1. 60% 2. 151 [M-16]
1044			EtLi		1. 74% 2. 194 (M-16)

[2129]

1045			EtLi		1. 33% 2. 165 [M-NH2] ⁺
1046			EtLi		1. 31 2. 179 [M-NH2] ⁺
1047			t-BuLi		1. 31% 2. 188
1048			t-BuLi		1. 10% 2. 154
1049			EtLi		1. 73% 2. 137 [M-NH2] ⁺
1051			t-BuLi		1. 17%

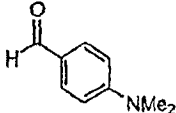
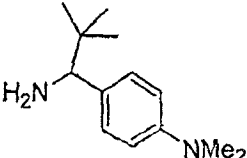
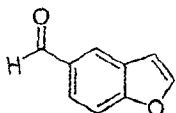
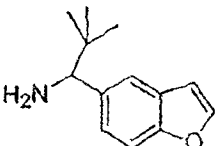
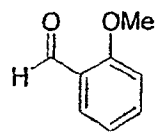
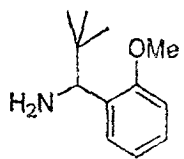
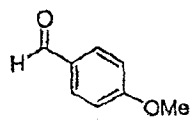
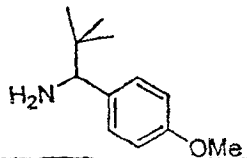
[2130]

1054			t-BuLi		1. 79% 2. 151 (M-16)
------	---	---	--------	--	----------------------------

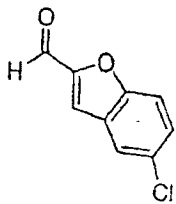
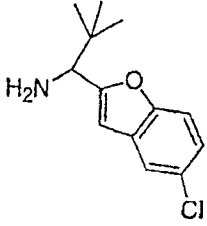
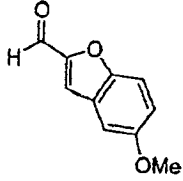
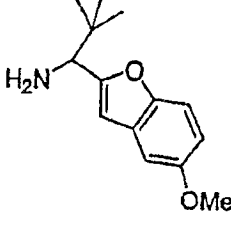
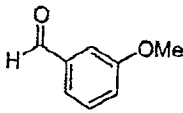
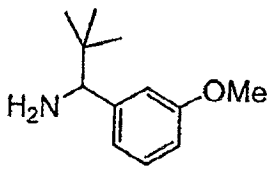
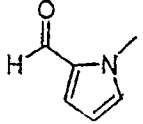
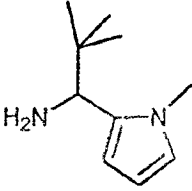
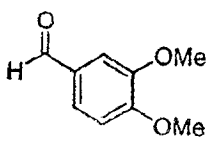
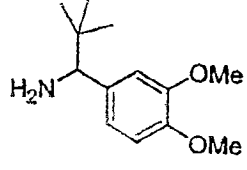
[2131] 制备实施例 1100-1126

[2132] 按照制备实施例 34 的方法,但是使用下表所列的市售醛和 Grignard 试剂 / 有机锂试剂获得胺产物。

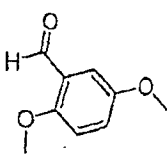
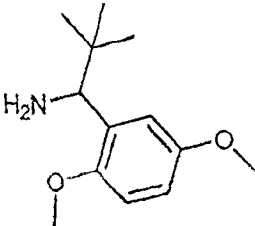
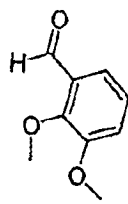
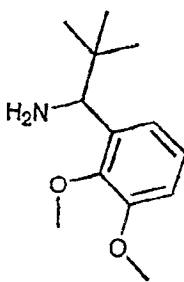
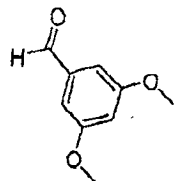
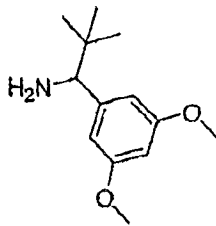
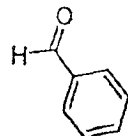
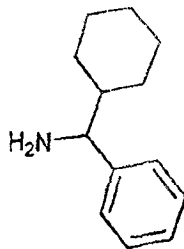
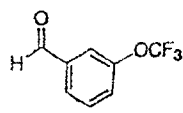
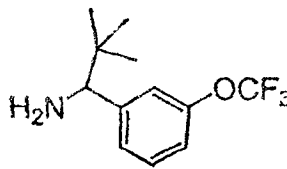
[2133]

Prep. Ex.	醛	有机金属试剂	产物	1.收率(%) 2. (M+1) ⁺
1100		t-BuLi		1. 83% 2. 190 (M-16)
1101		t-BuLi		1. 46% 2. 204
1102		t-BuLi		1. 48% 2. 194
1103		t-BuLi		1. 51% 2. 194

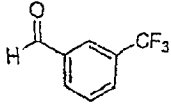
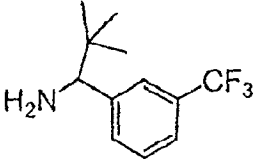
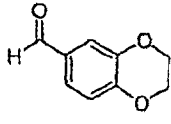
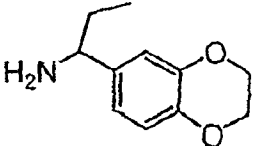
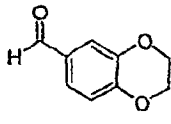
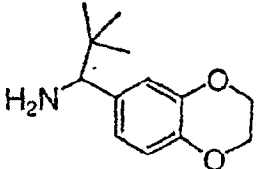
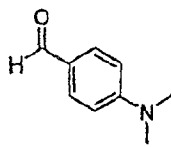
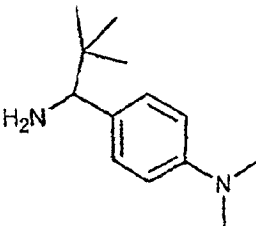
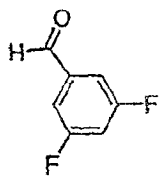
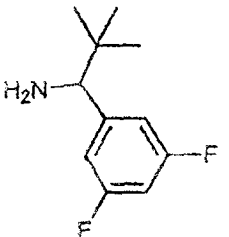
[2134]

1104		t-BuLi		1. 12% 2. 238
1105		t-BuLi		1. 39% 2. 234
1106		t-BuLi		1. 44% 2. 194 (m/e)
1107		t-BuLi		1. 57% 2. 150 (M-16)
1108		t-BuLi		1. 31% 2. 224

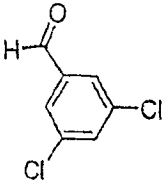
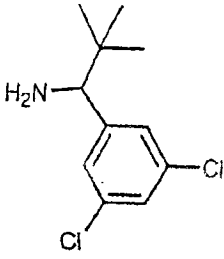
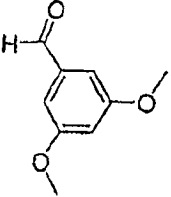
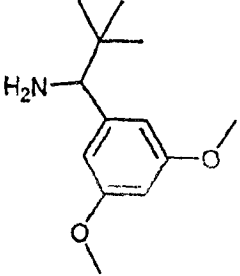
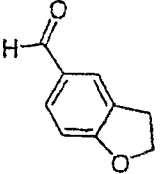
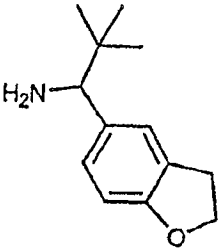
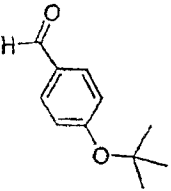
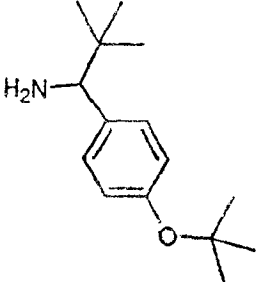
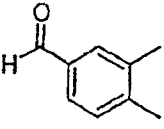
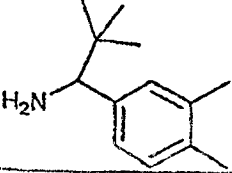
[2135]

1109		t-BuLi		1. 11% 2. 224
1110		t-BuLi		1. 57% 2. 224
1111		t-BuLi		1. 21% 2. 224
1112		c-戊基-Li		1. 58% 2. 190
1113		t-BuLi		1. 20% 2. 248

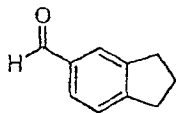
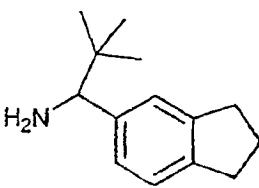
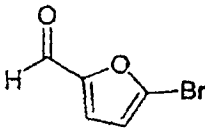
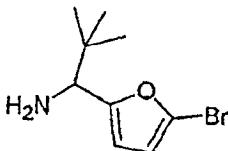
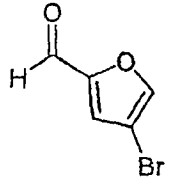
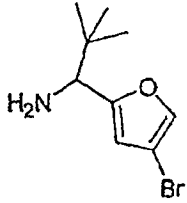
[2136]

1114		t-BuLi		1. 24% 2. 232
1115		EtLi		1. 32% 2. 177 (M-NH ₂)
1116		t-BuLi		1. 26% 2. 205 (M-NH ₂)
1117		t-BuLi		1. 50% 2. 190 (M-NH ₂)
1118		t-BuLi		1. 29% 2. 200

[2137]

1119		t-BuLi		1. 28% 2. 232
1120		t-BuLi		1. 76% 2. 224
1121		t-BuLi		1. 40% 2. 206
1122		t-BuLi		1. 38% 2. 236
1123		t-BuLi		1. 70% 2. 192

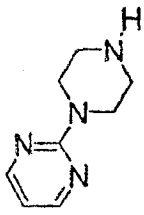
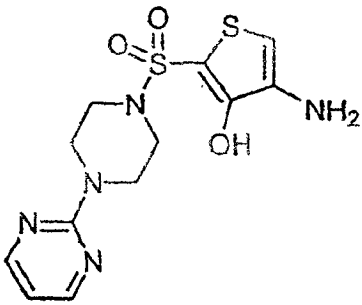
[2138]

1124		t-BuLi		1. 81% 2. 204
1125		t-BuLi		33%
1126		t-BuLi		50%

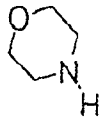
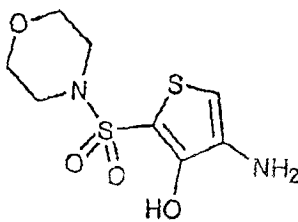
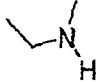
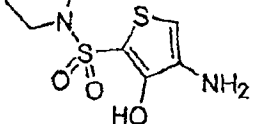
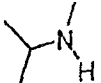
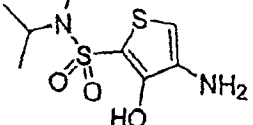
[2139] 制备实施例 1200A-1203A

[2140] 按照制备实施例 13. 29 的方法,但是使用市售的胺、羟基氨基噻吩获得下表所列的产物。

[2141]

Prep. Ex.	胺	产物	1.收率(%) 2. (M+1) ⁺
1200A			1. 3% 2. 342

[2142]

1201A			1. 41% 2. 265
1202A			1. 17% 2. 237
1203A			1. 1%

[2143] 制备实施例 1300

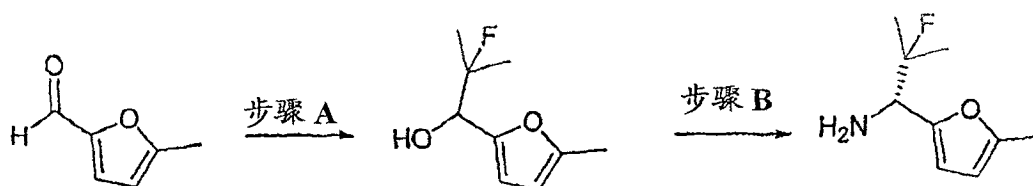
[2144]



[2145] 制备实施例 13. 32 的标题化合物 (0.35g) 用浓硫酸 (3mL) 处理 6h, 然后倾在冰上, 用 NaOH 将 pH 调节至 4。用 EtOAc 萃取, 用硫酸钠干燥有机相得到标题化合物 (159mg, 64%, $MH^+ = 223$)。

[2146] 制备实施例 1301

[2147]



[2148] 步骤 A

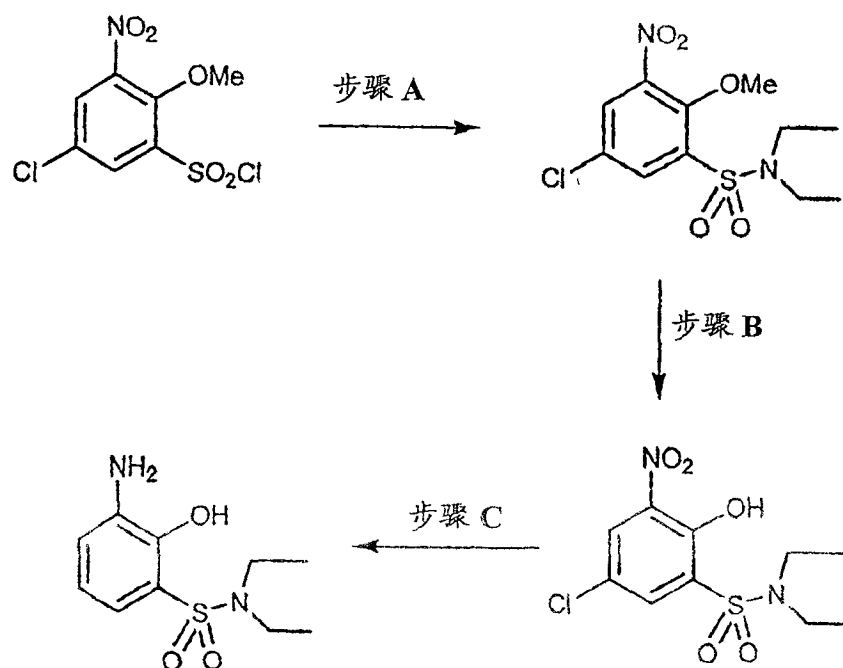
[2149] 按照制备实施例 605 的方法, 但是使用市售的氟代异丙酯获得醇产物 (1.2g, 84%, $M-OH = 155$)。

[2150] 步骤 B

[2151] 按照制备实施例 625 的方法, 但是使用以上步骤 A 的醇获得胺产物 (350mg, 35%, $M-NH_2 = 155$)。

[2152] 制备实施例 1302

[2153]



[2154] 步骤 A

[2155] 按照制备实施例 13.29 步骤 B 的类似方法,但是使用市售的芳基磺酰氯 (0.15g) 和二乙胺 (2.2eq) 获得所需二甲基磺酰胺 (0.12g, 71%, $MH^+ = 323$)。

[2156] 步骤 B

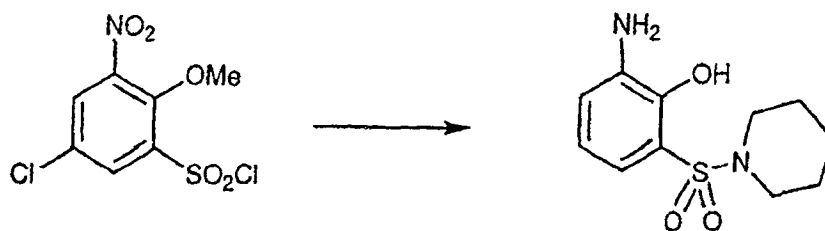
[2157] 按照制备实施例 13.29 步骤 C 的类似方法,但是使用以上步骤 A 产物 (0.12g) 获得所需苯酚 (0.112g, 98%)。

[2158] 步骤 C

[2159] 按照制备实施例 10.55 步骤 C 的类似方法,但是使用以上步骤 B 的产物 (0.112g) 获得标题化合物 (0.1g, 99%, $MH^+ = 245$)。

[2160] 制备实施例 1303

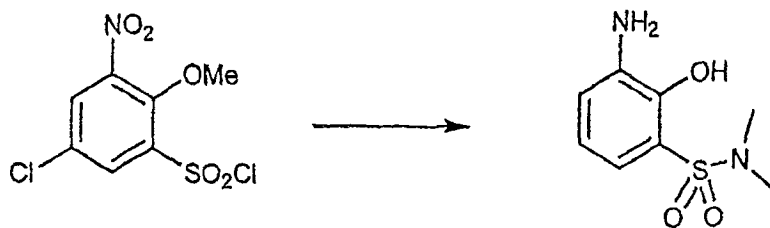
[2161]



[2162] 按照制备实施例 1302 步骤 A-C 的类似方法,但是使用步骤 A 哌啶 (0.078g) 替代二乙胺获得标题化合物 (0.070g, 35%, $MH^+ = 257$)。

[2163] 制备实施例 1304

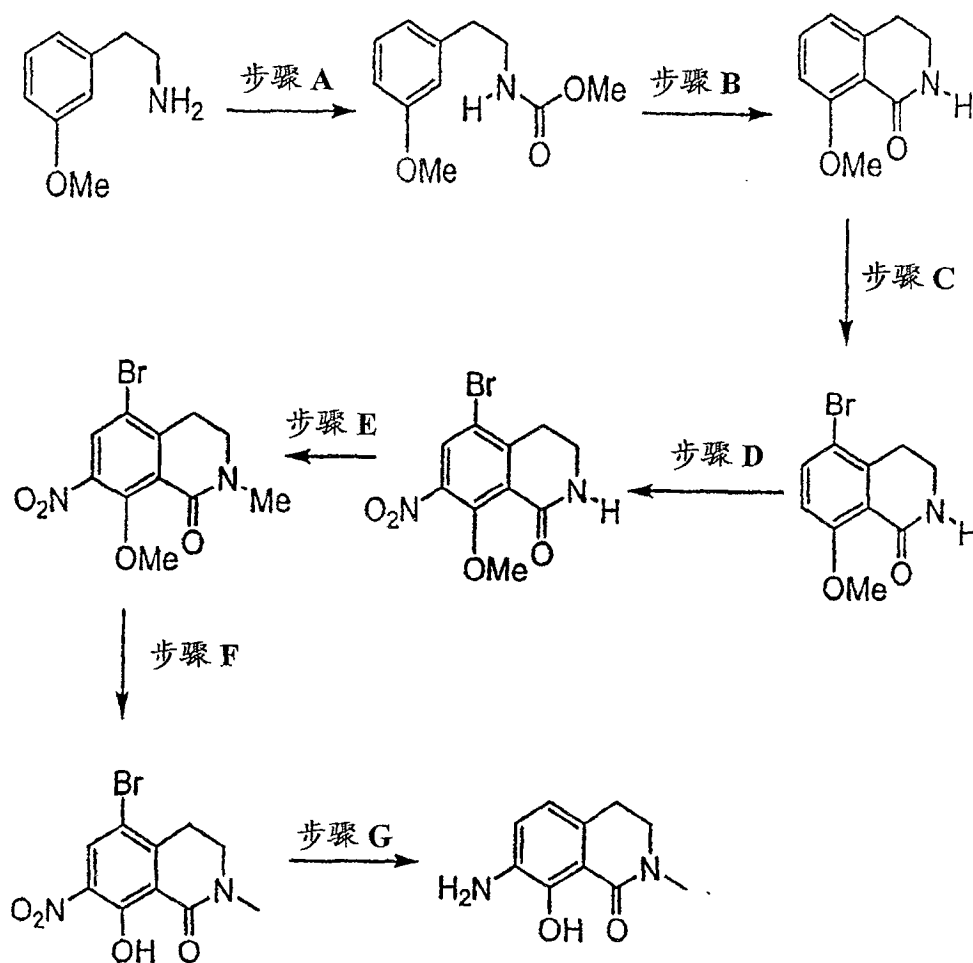
[2164]



[2165] 按照制备实施例 1302 步骤 A-C 的类似方法,但是在步骤 A 使用二甲胺 (2M THF 溶液) 替代二乙胺获得标题化合物 (1.92g, 72%, $MH^+ = 217$)。

[2166] 制备实施例 1305

[2167]



[2168] 步骤 A

[2169] 按照制备实施例 1302 步骤 A 的类似方法,但是使用图示苯乙胺 (4.99g) 获得产物 (5.96g, 86%, $MH^+ = 210$)。

[2170] 步骤 B

[2171] 在 150℃ 将以上步骤 A 的化合物 (5.0g) 加入 30g PPA, 搅拌所得混合物 20min, 然后倾在冰上, 用二氯甲烷萃取。有机相用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 用硅胶色谱提纯 (EtOAc : MeOH, 95 : 5) 得到产物 (0.5g, 9%)。

[2172] 步骤 C

[2173] 按照制备实施例 13.3 步骤 D 的类似方法,但是使用以上步骤 B 的化合物 (0.14g) 获得产物 (0.18g, 87%, $MH^+ = 256$)。

[2174] 步骤 D

[2175] 按照制备实施例 11 步骤 B 的类似方法,但是使用以上步骤 C 的化合物 (0.18g) 获得产物 (0.17g)。

[2176] 步骤 E

[2177] 按照制备实施例 13.3 步骤 B 的类似方法,但是使用以上步骤 D 化合物 (0.17g) 获

得产物 (0.17g, 95%, $MH^+ = 315$)。

[2178] 步骤 F

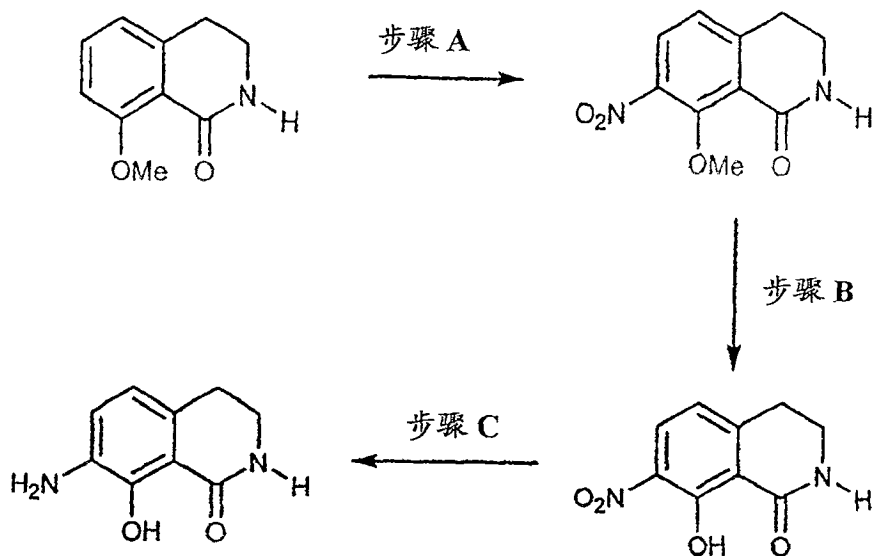
[2179] 按照制备实施例 13.29 步骤 C 的类似方法, 但是使用以上步骤 E 产物 (0.17g) 获得所需硝基苯酚 (0.165g, 99%, $MH^+ = 303$)。

[2180] 步骤 G

[2181] 按照制备实施例 10.55 步骤 C 的类似方法, 但是使用步骤 F 产物 (0.165g) 获得标题化合物 (0.128g, 86%, $MH^+ = 193$)。

[2182] 制备实施例 1306

[2183]



[2184] 步骤 A

[2185] 按照制备实施例 11 步骤 B 的类似方法, 但是使用内酰胺 (0.179g) 获得标题化合物 (0.25g, 25%)。

[2186] 步骤 B

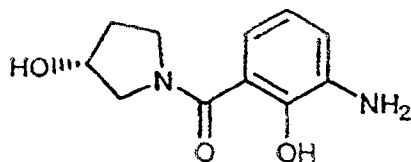
[2187] 按照制备实施例 13.29 步骤 C 的类似方法, 但是使用以上步骤 A 产物 (0.055g) 获得所需酚 (0.045g, 99%)。

[2188] 步骤 C

[2189] 按照制备实施例 10.55 步骤 C 的类似方法, 但是使用以上步骤 B 的产物 (0.045g) 获得标题化合物 (0.022g, 57%, $MH^+ = 179$)。

[2190] 制备实施例 1307

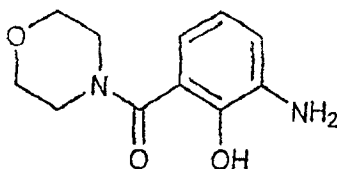
[2191]



[2192] 按照制备实施例 2 的类似方法, 但是使用 3(R)-羟基吡咯烷 HCl (1.36g) 获得标题化合物 (2.25g, 89%)。

[2193] 制备实施例 1308

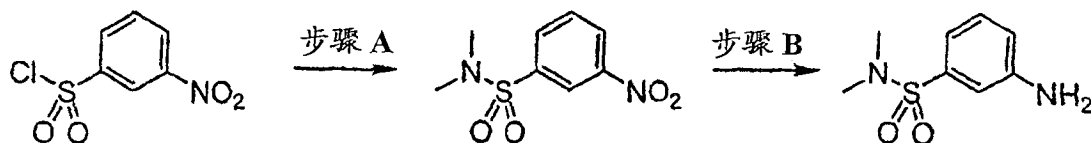
[2194]



[2195] 按照制备实施例 2 的类似方法,但是使用吗啉获得标题化合物 (3.79g)。

[2196] 制备实施例 1309

[2197]



[2198] 步骤 A

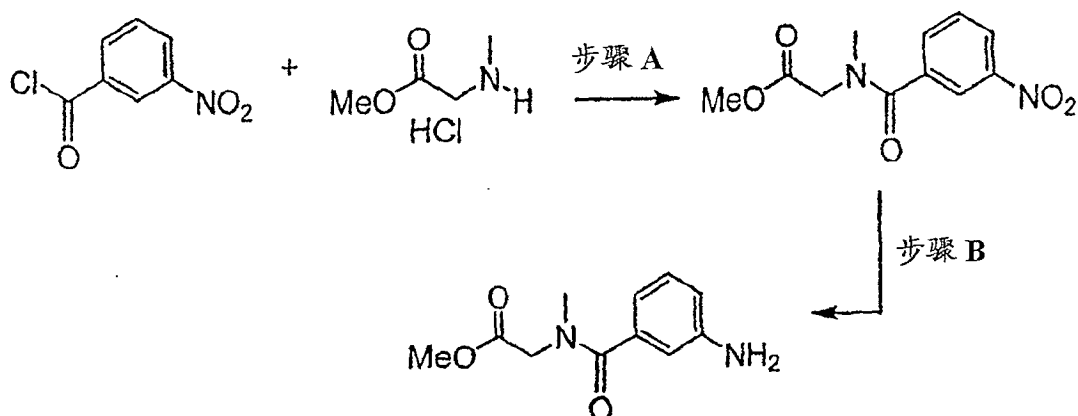
[2199] 按照制备实施例 13.29 步骤 B 的类似方法,但是使用市售硝基苯基磺酰氯和二乙胺 (2.2eq) 获得所需二甲基磺酰胺 (90%, $MH^+ = 231$)。

[2200] 步骤 B

[2201] 按照制备实施例 10.55 步骤 C 的类似方法,但是使用以上步骤 B 的产物获得标题化合物 (45%, $MH^+ = 201$)。

[2202] 制备实施例 1310

[2203]



[2204] 步骤 A

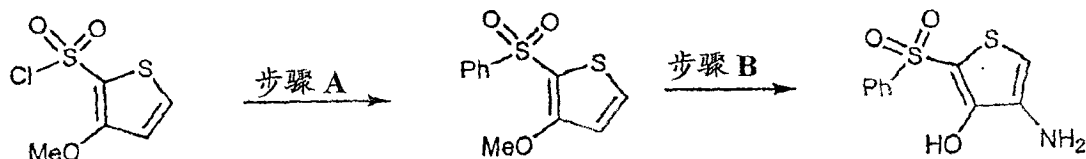
[2205] 按照制备实施例 13.29 步骤 B 的类似方法,但是使用市售的硝基苯甲酰氯和图示市售胺获得所需苯甲酰胺 (13%, $MH^+ = 253$)。

[2206] 步骤 B

[2207] 按照制备实施例 10.55 步骤 C 的类似方法,但是使用以上步骤 A 产物获得标题化合物 (94%, $MH^+ = 223$)。

[2208] 制备实施例 1311

[2209]



[2210] 步骤 A

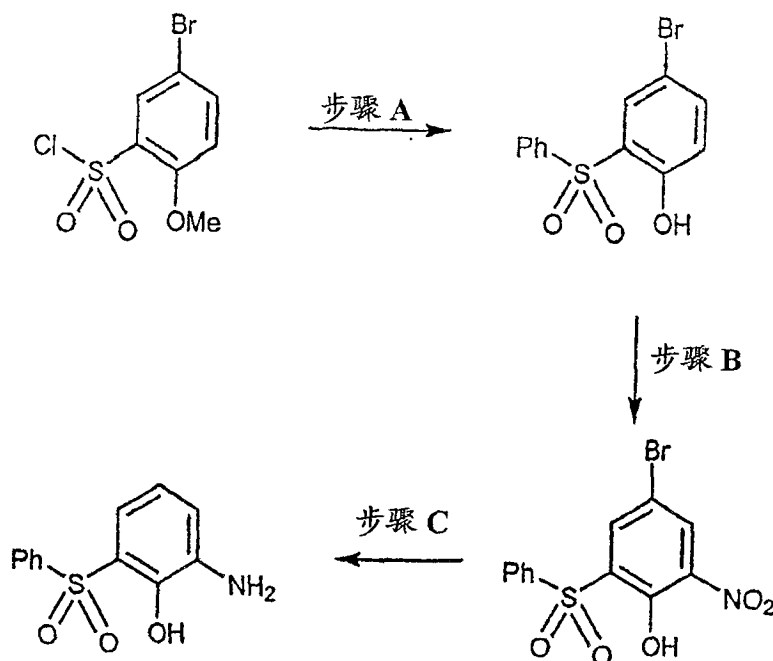
[2211] 在室温下, 甲氧基噻吩磺酰氯 (1.5g) 的苯 (20mL) 溶液中加入 AlCl_3 (2.0g)。在 15min 后, 将混合物加入搅拌下的 0.1N HCl (aq), 然后用乙醚萃取。洗涤有机相, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 硅胶色谱提纯 (己烷: EtOAc , 5 : 2) 得到标题化合物 (1.5g, 84%)。

[2212] 步骤 B

[2213] 按照制备实施例 13.29 步骤 C-G 的类似方法, 但是使用以上步骤 A 产物获得标题化合物 (3%, $\text{MH}^+ = 380$)。

[2214] 制备实施例 1312

[2215]



[2216] 步骤 A

[2217] 按照制备实施例 1311 步骤 A 的类似方法, 但是使用市售的磺酰氯获得所需二苯基砜 (880mg, 80%)。

[2218] 步骤 B

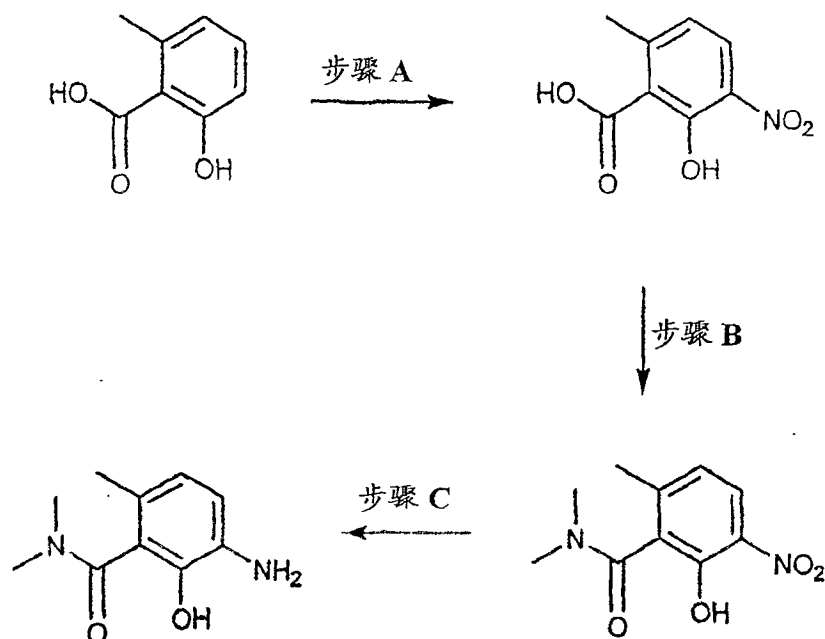
[2219] 按照制备实施例 11 步骤 B 的类似方法, 但是使用以上步骤 A 产物获得标题化合物 (0.90g, 97%)。

[2220] 步骤 C

[2221] 按照制备实施例 10.55 步骤 C 的类似方法, 但是使用以上步骤 B 的产物 (0.16g) 获得标题化合物 (0.106g, 95%)。

[2222] 制备实施例 1313

[2223]

[2224] 步骤 A

[2225] 按照制备实施例 1311 步骤 A 的类似方法,但是使用市售的苯酚 (2g) 获得所需硝基酸 ($\sim 13\text{mmol}$)。

[2226] 步骤 B

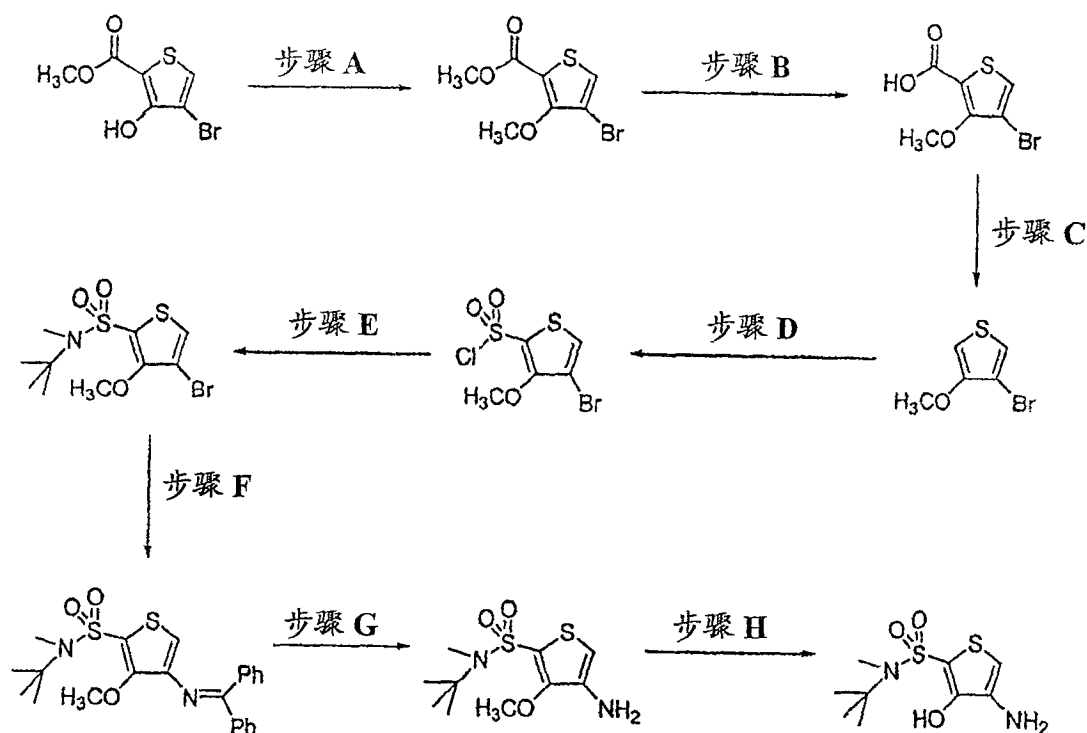
[2227] 将乙二酰氯 (3.5mL) 和两滴 DMF 加入溶于二氯甲烷 (100mL) 的步骤 A 产物 ($\sim 13\text{mmol}$)。在室温搅拌过夜后,真空浓缩混合物,用二氯甲烷 (50mL) 稀释,冷却至 0°C 。加入二甲胺的 THF (20mL 2N) 和 TEA (8mL) 溶液。在搅拌 3h 后,真空浓缩混合物,加入 aq NaOH (1M),混合物用二氯甲烷萃取。用 6N HCl (aq) 将水层 pH 调节至 $\text{pH} = 2$,用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤,干燥,真空浓缩,产物用硅胶色谱提纯 (700mL 二氯甲烷/20mL MeOH/1mL AcOH) 得到标题化合物 (800mg,两个步骤的总收率 27%)。

[2228] 步骤 C

[2229] 按照制备实施例 10.55 步骤 C 的类似方法,但是使用以上步骤 B 的产物 (780mg) 获得标题化合物 (0.46g, 68%)。

[2230] 制备实施例 1314

[2231]



[2232] 步骤 A

[2233] 将 4-溴-3-羟基-2-噻吩甲酸甲酯 (20g, 84.36mmol) 溶于 400mL 丙酮。依次加入碳酸钾 (58g, 420.3mmol)、碘甲烷 (45mL, 424mmol)。将所得混合物回流加热 4.5h。在冷却后, 通过薄 Celite 垫过滤混合物, 用二氯甲烷冲洗。真空浓缩滤液得到 22.5g 深绿色固体 4-溴-3-甲氧基-2-噻吩甲酸甲酯 (粗制的, 100%, $MH^+ = 251.0$)。

[2234] 步骤 B

[2235] 将以上步骤 A 产物 (22.5g, 84.36mmol) 溶于 60mL 四氢呋喃, 加入 125mL 1.0M NaOH 水溶液。在室温搅拌混合物 4d, 然后用乙醚 (60mL x 2) 洗涤, 用 1.0M HCl 水溶液酸化至 pH ~ 2。在酸化后析出固体, 过滤收集。将固体溶于二氯甲烷-乙酸乙酯 (~4 : 1, v/v)。有机溶液用 H₂O 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩为浅黄色固体, 进一步高真空干燥获得 17.95g 4-溴-3-甲氧基-2-噻吩甲酸 (90%, $MH^+ = 237.0$)。

[2236] 步骤 C

[2237] 以上步骤 B 的羧酸 (3.26g, 13.75mmol) 用 30mL 浓硫酸处理。将混合物密封在一颈圆底烧瓶中, 在 65°C 加热 4.5h。在冷却至室温后, 将混合物倾入 200mL 碎冰中, 用二氯甲烷 (100mL x 3) 萃取。合并有机萃取液, 依次用 H₂O (50mL x 2)、sat. NaHCO₃ (50mL x 3) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机溶液用硫酸钠干燥, 真空浓缩为深褐色油状物, 用快速柱色谱提纯 (biotage, SiO₂ 柱, 用己烷-二氯甲烷 (3 : 1, v/v) 作洗脱剂)。除去溶剂得到 1.83g 浅黄色油状 3-溴-4-甲氧基噻吩 (69%)。

[2238] 步骤 D

[2239] 在 -78°C, 沿烧瓶内壁向搅拌下的 3-溴-4-甲氧基噻吩 (550mg, 2.85mmol, 步骤 C) 的 30mL 二氯甲烷溶液滴加氯磺酸 (0.48mL, 7.21mmol)。在 -78°C 搅拌混合物 10min, 在室温继续搅拌 1h, 通过 1-英寸硅胶垫过滤, 用二氯甲烷冲洗。真空浓缩滤液得到 270mg 浅黄色油状 4-溴-3-甲氧基-2-噻吩磺酰氯 (33%)。

[2240] 步骤 E

[2241] 在室温,向搅拌下的噻吩磺酰氯 (270mg, 0.926mmol, 步骤D) 的 15mL 二氯甲烷溶液中加入三乙胺,然后加入 N- 甲基 - 叔丁基胺 (0.25mL, 2094mmol)。在 20h 后,混合物用 50mL 二氯甲烷稀释,用水和盐水洗涤。有机溶液用硫酸钠干燥,过滤,浓缩为油状残余物,用制备型 TLC 提纯 (二氯甲烷作洗脱剂) 获得 73mg 接近无色的油状标题溴代 - 磺酰胺 (23%)。

[2242] 步骤 F

[2243] 一颈圆底烧瓶中装入溴代 - 磺酰胺 (73mg, 0.2133mmol, 步骤 E)、醋酸钯 (5mg, 0.0223mmol)、binap (0.03212mmol)、碳酸铯 (139mg, 0.4266mmol) 和二苯甲酮亚胺 (0.06mL, 0.358mmol)。将烧瓶通过室内真空 (house vacuum) 抽空,重新充入氮气。加入 3mL 无水甲苯。将混合物再次抽空,重新充入氮气,回流加热 2.5 天。在冷却至室温后,加入二氯甲烷 (50mL),通过硅藻土垫过滤混合物,用二氯甲烷冲洗。将滤液真空浓缩得到 205mg (粗制的, $MH^+ = 443.1$) 所需深褐色油状亚胺产物,直接用于下一步骤无需再提纯。

[2244] 步骤 G

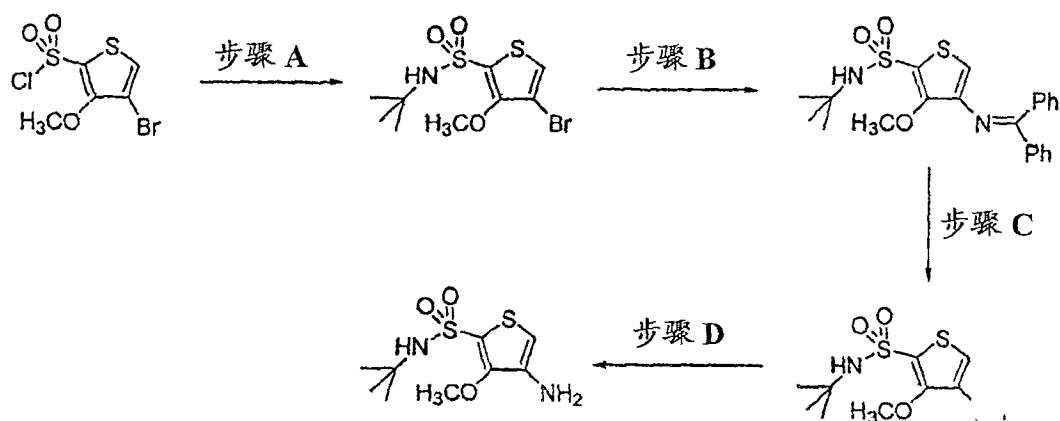
[2245] 将步骤 F 的亚胺 (205mg, 粗制的, 0.2133mmol) 溶于 5mL 甲醇,加入醋酸钠 (81mg, 0.9873mmol),然后加入羟胺盐酸盐 (68mg, 0.98mmol)。在室温搅拌混合物 6.5h,加入 10mL 1.0M NaOH 水溶液猝灭。水性混合物用二氯甲烷 (30mL x 3) 萃取。合并萃取液,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩至深黄色油状物,用制备型 TLC 提纯 (二氯甲烷 - 甲醇 = 100 : 1, v/v) 得到 34mg (57% 两个步骤的总收率, $MH^+ = 279.0$) 浅黄色油状甲氧基 - 噻吩氨磺酰胺,静置固化。

[2246] 步骤 H

[2247] 搅拌下的氢化钠 (60%, 45mg, 1.13mmol) 的 3mL 无水 N, N' - 二甲基甲酰胺 (DMF) 悬浮液中滴加乙硫醇 (0.1mL, 1.34mmol)。在 10min 后,混合物变为澄清溶液,用注射器抽取 1mL 溶液,滴加到搅拌下的甲氧基 - 噻吩氨磺酰胺的 1mL DMF 溶液中。将混合物加热到 95°C,连续加热 3.5h。在冷却后,将混合物倾入 20mL 1.0M NaOH 水溶液中。水性混合物用二氯甲烷 (30mL x 3) 洗涤。混合有机洗涤液,再用 1.0M NaOH 水溶液 (15mL) 和 H₂O (15mL) 萃取。混合水层和水性萃取液,用 1.0M HCl 水溶液调节至 pH ~ 6,用二氯甲烷 (75mL x 3) 萃取。有机萃取液用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩为深黄色油状物。将此油状物溶于乙酸乙酯 (50mL),用 H₂O (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤。有机溶液用硫酸钠干燥,真空浓缩获得 36mg (100%, $MH^+ = 265.0$) 黄色油状羟基 - 噻吩氨磺酰胺。

[2248] 制备实施例 1315

[2249]



[2250] 步骤 A

[2251] 按照制备实施例 1314 步骤 E 的方法, 将 4-溴-3-甲氧基-2-噻吩-磺酰氯 (190mg, 0.65mmol, 制备实施例 1314 步骤 D) 用三乙胺 (0.28mL, 2.0mmol) 和叔丁胺 (0.15mL, 1.43mmol) 的 10mL 二氯甲烷溶液处理而转化为标题叔丁基磺酰胺 (56mg, 26%, $MH^+ = 328.1$)。

[2252] 步骤 B

[2253] 按照制备实施例 1314 步骤 F 的方法, 将以上步骤 A 的叔丁基磺酰胺 (98mg, 0.3mmol) 转化为亚胺产物 (296mg, 粗制的, $MH^+ = 429.1$)。

[2254] 步骤 C

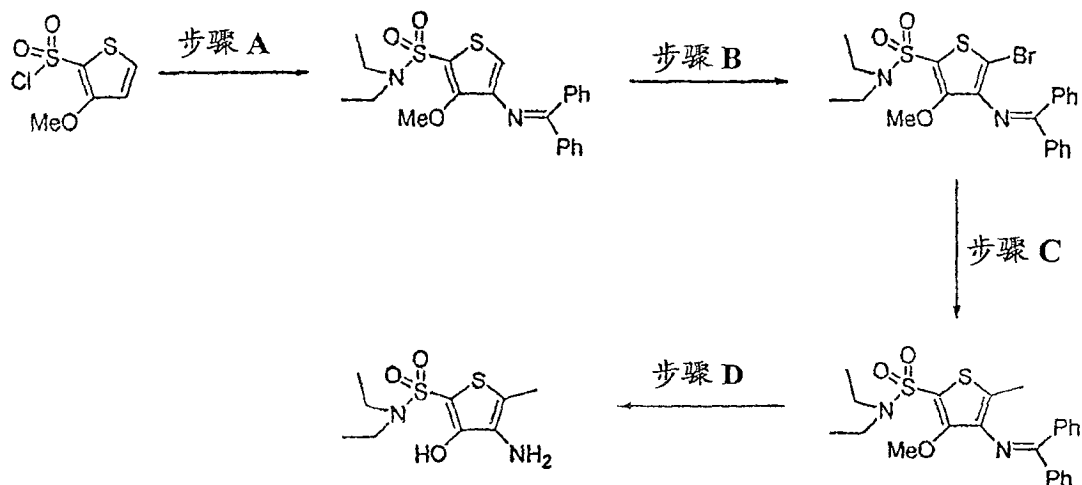
[2255] 按照制备实施例 1314 步骤 G 的方法, 将亚胺产物 (296mg, 粗制的, ~ 0.3 mmol) 转化为所需噻吩-胺 (23mg, 两个步骤的总收率 30%, $MH^+ = 265.0$)。

[2256] 步骤 D

[2257] 按照制备实施例 1314 步骤 H 的方法, 但是使用以上步骤 C 的噻吩胺获得标题羟基噻吩氨磺酰胺。

[2258] 制备实施例 1316

[2259]



[2260] 步骤 A

[2261] 按照制备实施例 13.29 步骤 B-F 的方法, 但是使用二乙胺, 将 3-甲氧基-2-噻吩

磺酰氯 (制备实施例 13.29 步骤 A) 转化为标题的二乙基氨磺酰基噻吩亚胺 ($MH^+ = 429.1$)

[2262] 步骤 B

[2263] 将以上步骤 A 的噻吩-亚胺 (1.5g, 3.5mmol) 溶于 30mL CH_2Cl_2 , 加入碳酸钾 (1.2g, 8.70mmol), 然后滴加溴 (0.32mL, 6.25mmol)。在搅拌 2 天后, 加入水。分离两层。水层用二氯甲烷 (50mL x 2) 萃取。合并有机层, 用 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (40mL x 2) 和盐水 (40mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩为深褐色油状物。通过制备型 TLC 分离此油状物 (CH_2Cl_2 作洗脱剂), 得到 0.96g (54%) 所需浅黄色油状溴代-亚胺 ($M^+ = 507$, $M+2 = 509$)

[2264] 步骤 C

[2265] 将以上步骤 B 的溴代-亚胺 (0.95g, 1.87mmol) 溶于 15mL 无水 THF, 在 $-78^\circ C$ 浴冷却, 沿烧瓶侧壁滴加 2.5M 正丁基锂的己烷溶液 (1.2mL, 3.0mmol)。在 30min 后, 滴加碘甲烷 (0.35mL, 5.62mmol)。继续反应 5h, 在此期间让冷却浴缓慢升至 $0^\circ C$ 。将混合物用 H_2O (25mL) 猝灭, 用二氯甲烷 (50mL x 2) 萃取。有机萃取液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩得到 0.93g (粗制的, $> 100\%$) 所需深黄色油状甲基化亚胺 ($MH^+ = 443.1$)

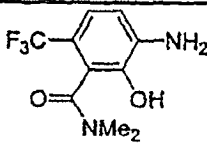
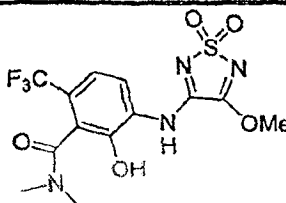
[2266] 步骤 D

[2267] 按照制备实施例 13.29 步骤 G 的方法, 将步骤 C 的粗制甲基-亚胺 (0.93g) 转化为所需甲基-羟基-胺 (0.21g, 41%, $MH^+ = 265.0$)。

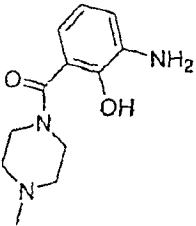
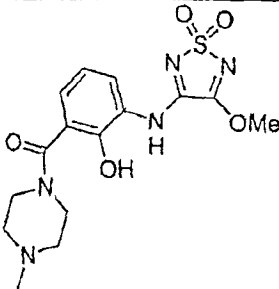
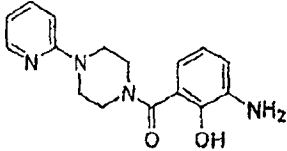
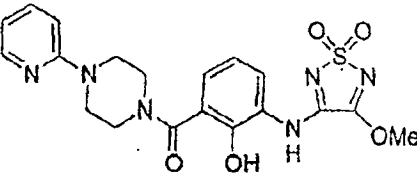
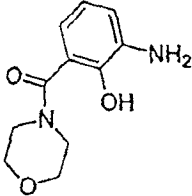
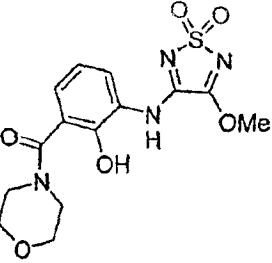
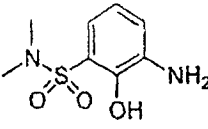
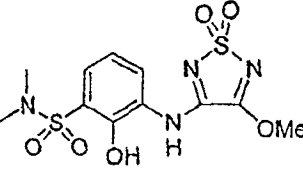
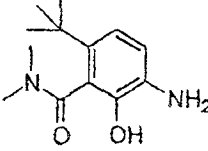
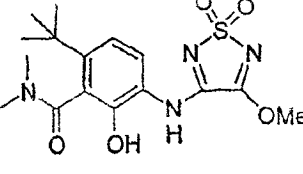
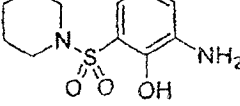
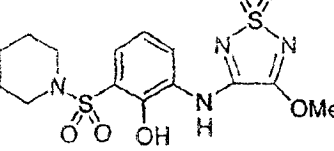
[2268] 制备实施例 1203-1234

[2269] 按照制备实施例 22 的类似方法, 但是使用下表指出的市售的或制备实施例制备的胺获得以下噻二唑二氧化物中间体。

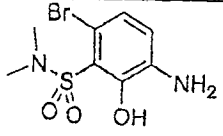
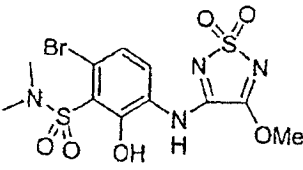
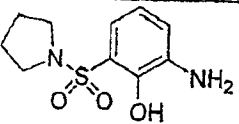
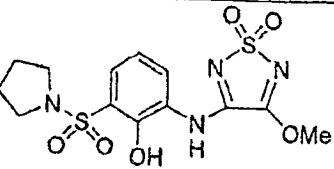
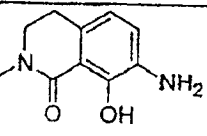
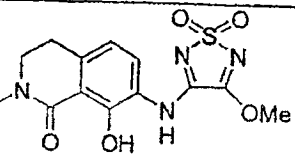
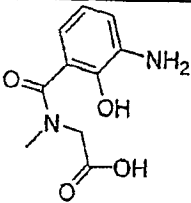
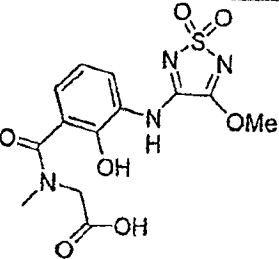
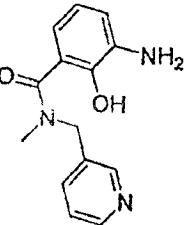
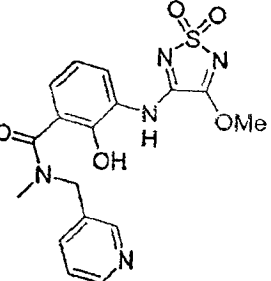
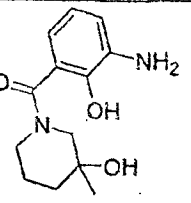
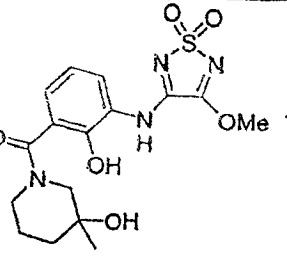
[2270]

Prep Ex	胺/苯胺	产物	1. 收率 (%) 2. ($M+1$) ⁺
1203			1. 99% 2. 395.0

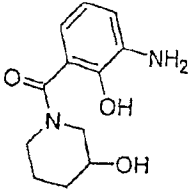
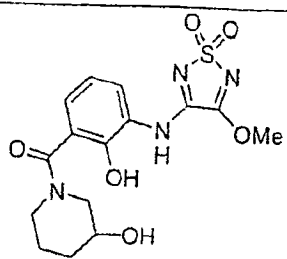
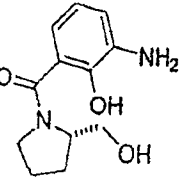
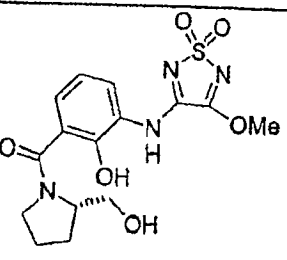
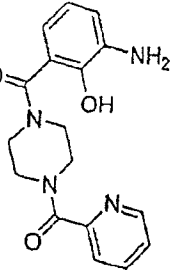
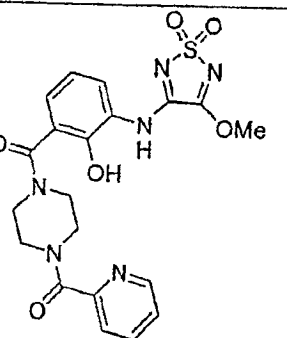
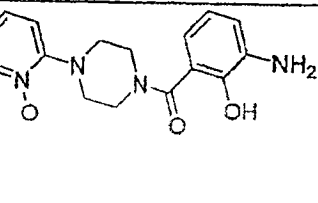
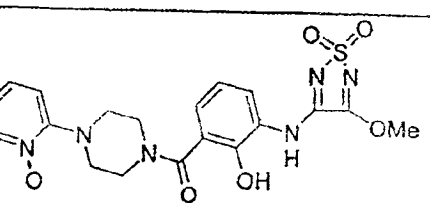
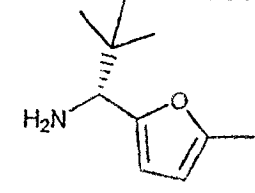
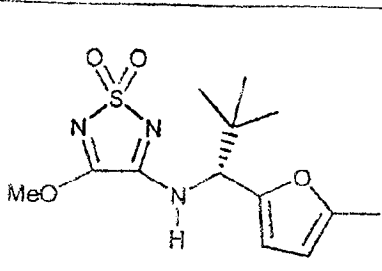
[2271]

1205			1. 33% 2. 382.1
1206			1. 71% 2. 445.1
1207			1. 85% 2. 369.1
1209			1. 69% 2. 363.0
1210			1. 92% 2. 405.0 (M+Na)
1211			1. 45% 2. 403.0

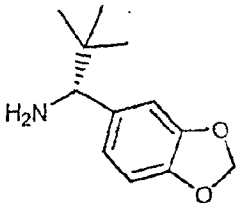
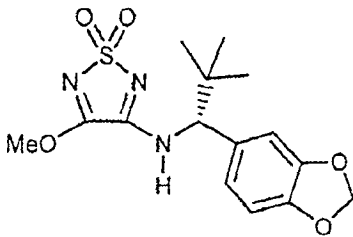
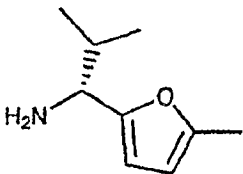
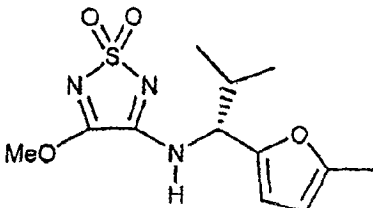
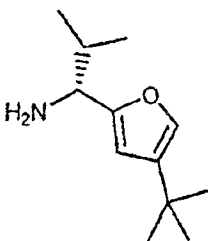
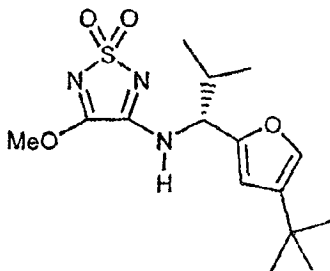
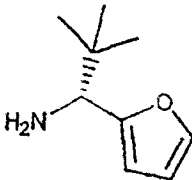
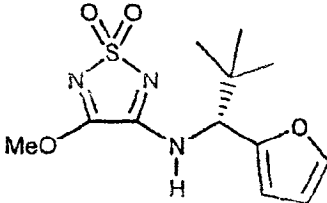
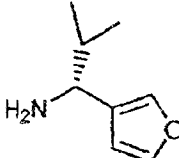
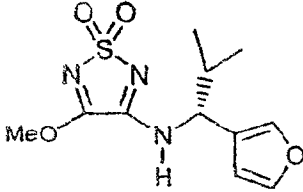
[2272]

1212			1. 85% 2. 442.8
1216			1. 50% 2. 389.0
1217			1. 67% 2. 339.0
1218			1. 87% 2. 370.9
1219			1. 70% 2. 404.0
1220			1. 83% 2. 419.0

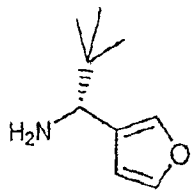
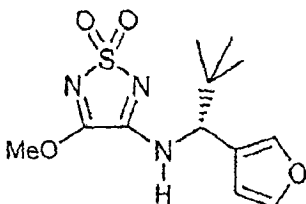
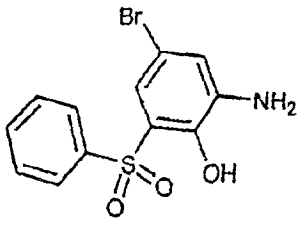
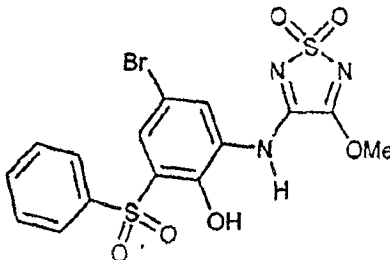
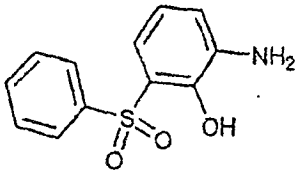
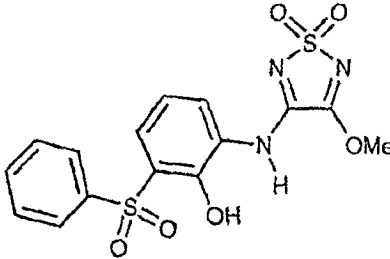
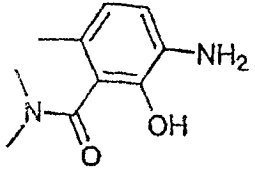
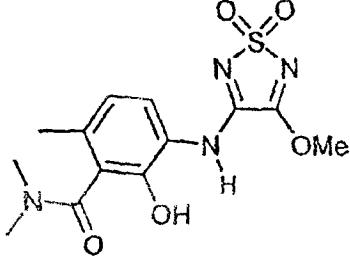
[2273]

1221			1. 99% 2. 383.1
1222			1. 99% 2. 405.0
1223			1. 69% 2. 473.0
1224			1. 99% 2. 461.0
1225			1. 99% 2. 314

[2274]

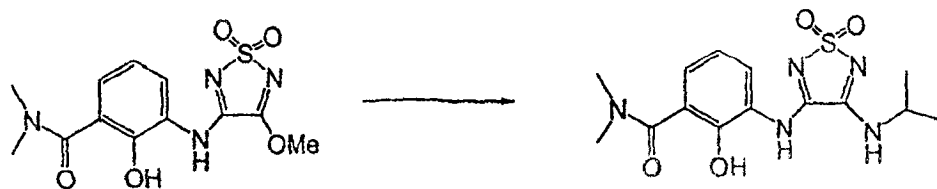
1226			1. 99% 2. 354
1227			1. 92% 2. 300
1228			1. 99% 2. 342
1229			1. 99% 2. 300
1230			1. 99% 2. 286

[2275]

1231			1. 99% 2. 300
1232			使用 粗产物
1233			1. 92% 2. 396
1234			使用 粗产物

[2276] 实施例 1

[2277]

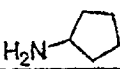
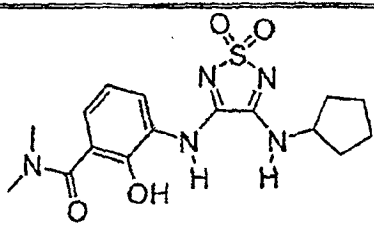
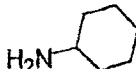
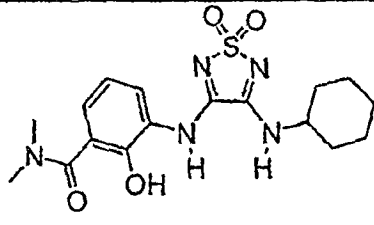
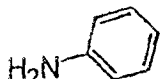
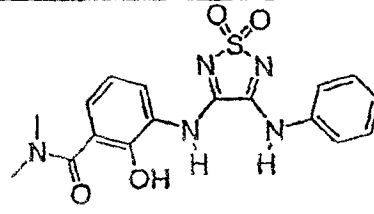


[2278] 将制备实施例 22 的噻二唑中间体 (65mg, 0.2mmol)、异丙基胺 (17u1, 0.2mmol) 和 DIEA (100u1) 在 MeOH (2ml) 中混合, 在室温搅拌过夜。将反应物用液相色谱提纯获得产物 (22mg, 31%, MH⁺ = 31%)。

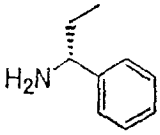
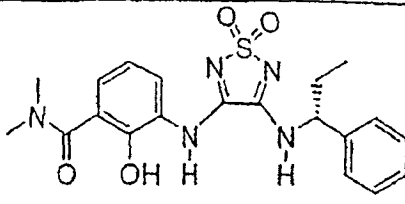
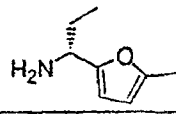
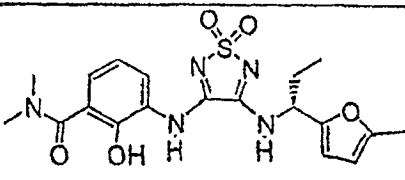
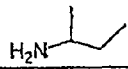
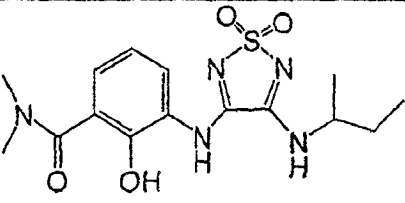
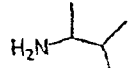
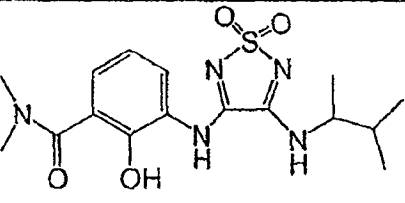
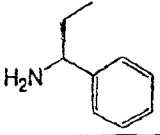
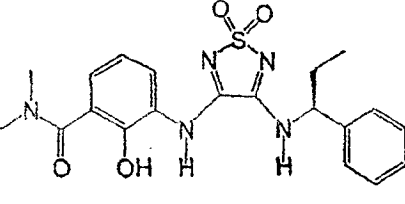
[2279] 实施例 2-71

[2280] 按照实施例 1 的类似方法,但是使用下表指出的市售(或制备的)胺和制备实施例的噻二唑二氧化物中间体,在室温至回流温度搅拌反应混合物,获得以下噻二唑二氧化物产物。

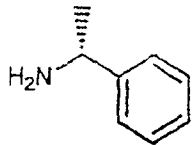
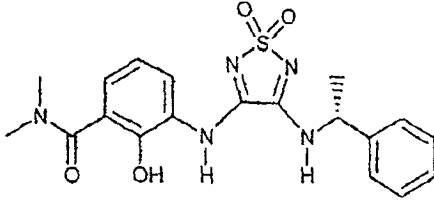
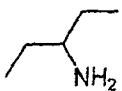
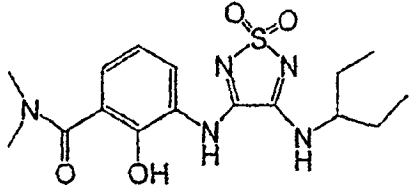
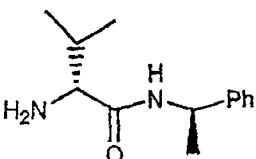
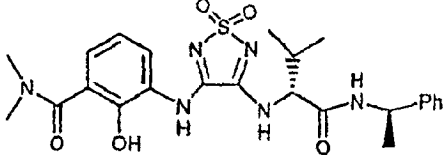
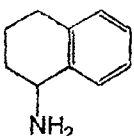
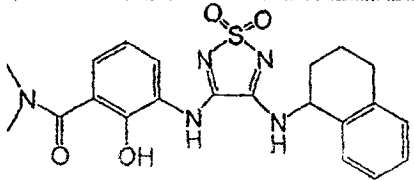
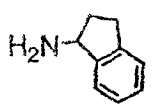
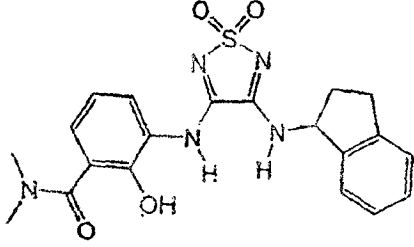
[2281]

Ex.	噻二唑中间体的 制备实施例和胺	产物	1.收率 2. MH+
2	22 和 		1. 43 2. 379.9
3	22 和 		1. 54 2. 393.9
4	22 和 		1. 18 2. 387.9

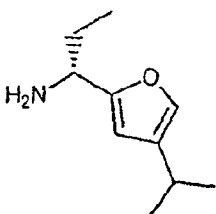
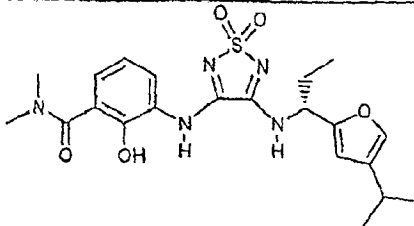
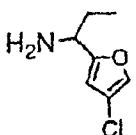
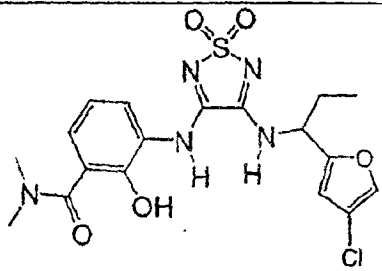
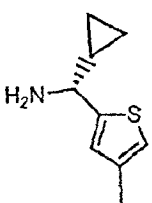
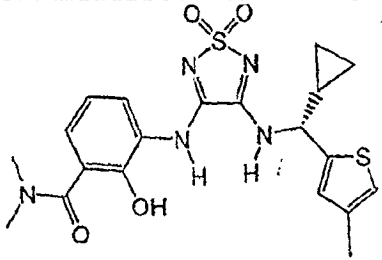
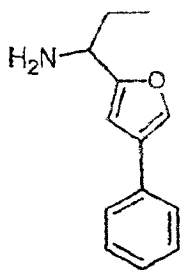
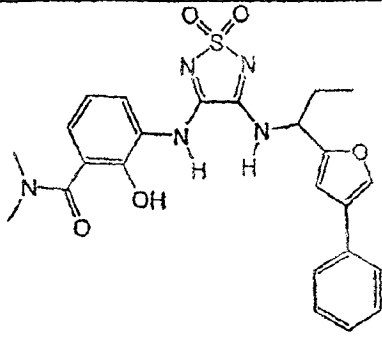
[2282]

5	22 和 		1. 55 2. 430
6	22 和 		1. 58 2. 433.8
7	22 和 		1. 14 2. 367.9
8	22 和 		1. 34 2. 381.9
9	22 和 		1. 43 2. 429.8

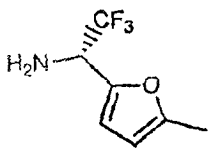
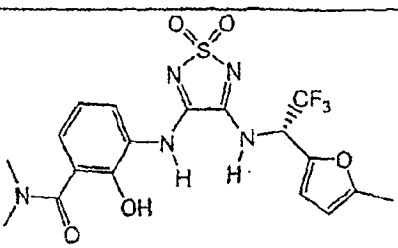
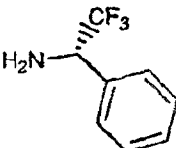
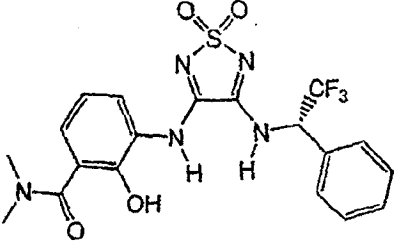
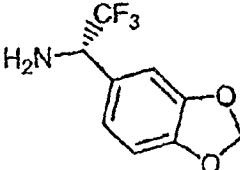
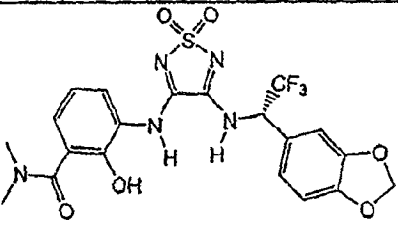
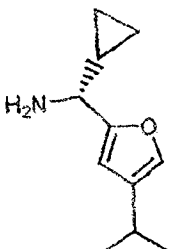
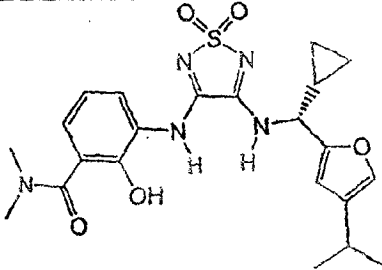
[2283]

10	22 和 		1. 47 2. 415.8
11	22 和 		1. 32% 2. 381.9
12	22 和 		1. 27 2. 514.9
13	22 和 		1. 24 2. 441.8
14	22 和 		1. 42 2. 427.9

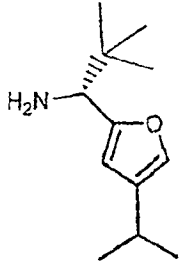
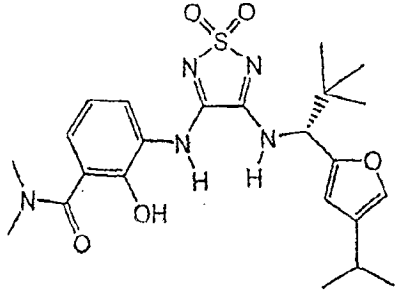
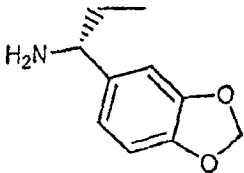
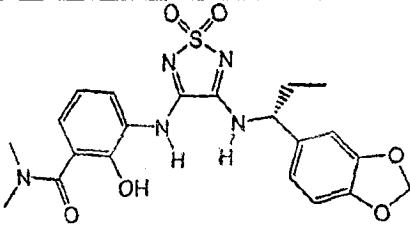
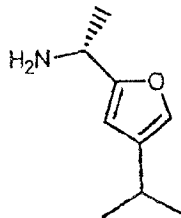
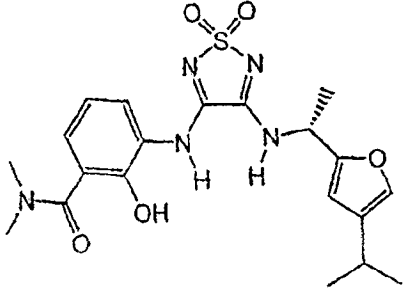
[2284]

15	22 和 		1. 33 2. 461.7
16	22 和 		1. 12 2. 453.7
17	22 和 		1. 29 2. 461.4
18	22 和 		1. 44 2. 495.7

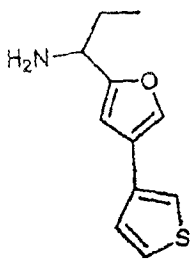
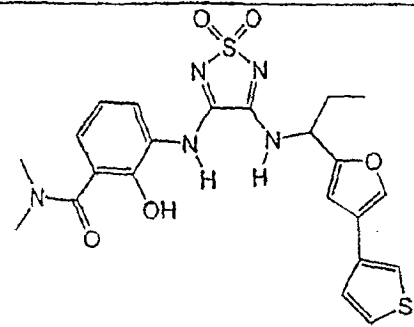
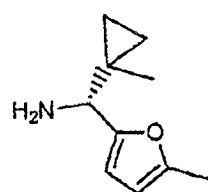
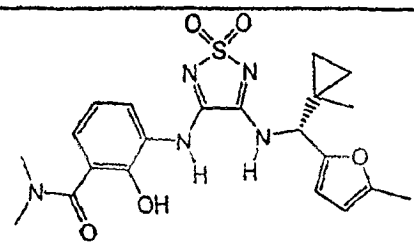
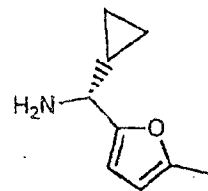
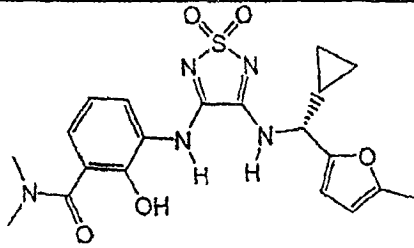
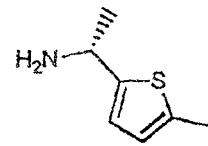
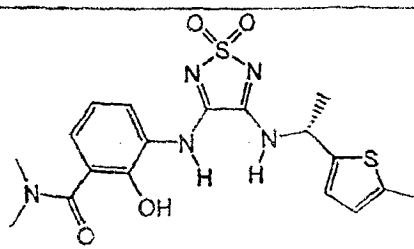
[2285]

19	22 和 		1. 40 2. 473.8
20	22 和 		1. 34 2. 469.9
21	22 和 		1. 31 2. 513.8
22	22 和 		1. 30 2. 496.0 (M+Na) ⁺

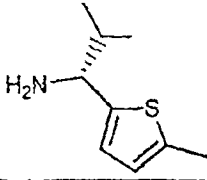
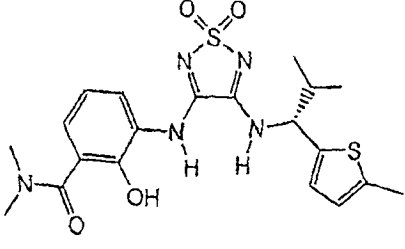
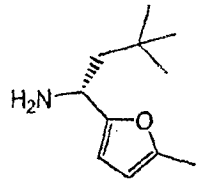
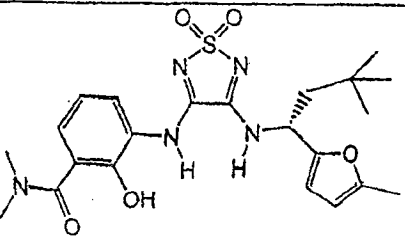
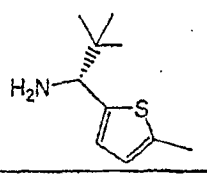
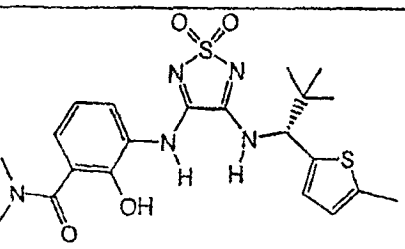
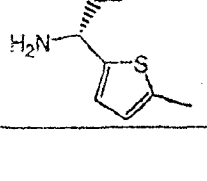
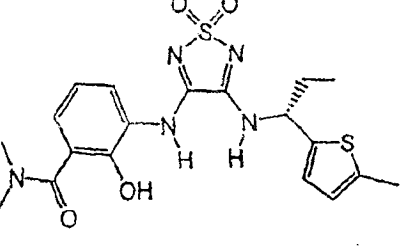
[2286]

23	22 和 		1. 23 2. 489.9
24	22 和 		1. 55 2. 473.8
25	22 和 		1. 4 2. 447.8

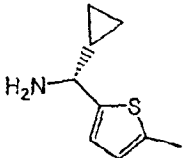
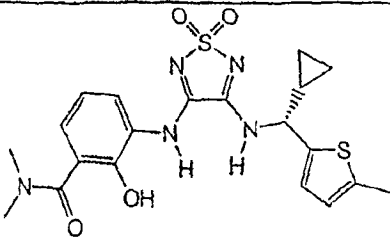
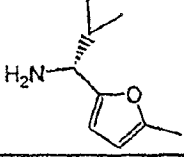
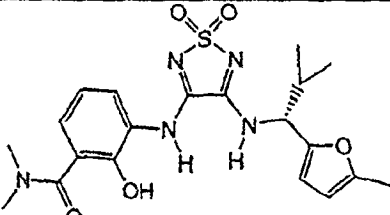
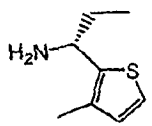
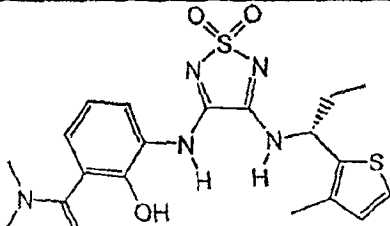
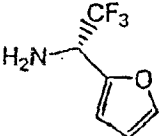
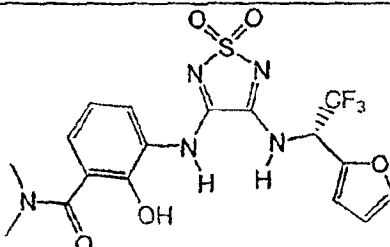
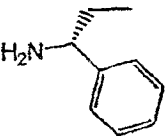
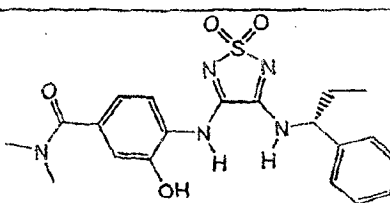
[2287]

26	22 和 		1. 8 2. 501.8
27	22 和 		1. 18 2. 482.0 (M+Na) ⁺
28	22 和 		1. 42 2. 467.9 (M+Na) ⁺
29	22 和 		1. 24% 2. 435.8

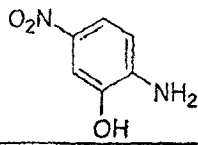
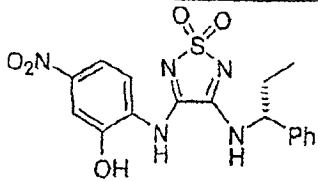
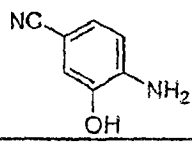
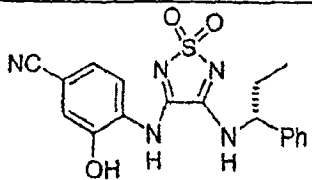
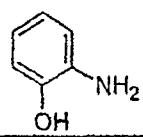
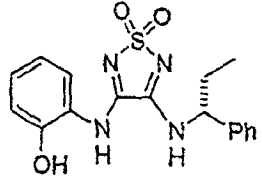
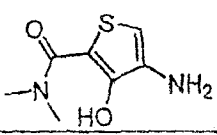
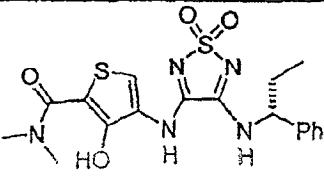
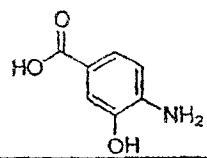
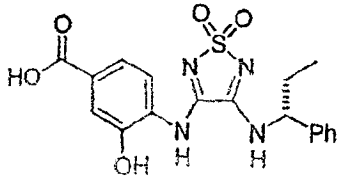
[2288]

30	22 和 		1. 51 2. 463.8
31	22 和 		1. 52 2. 475.8
32	22 和 		1. 32 2. 477.8
33	22 和 		1. 58 2. 449.7

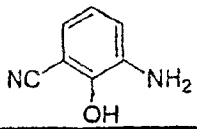
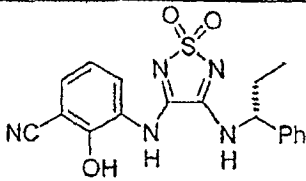
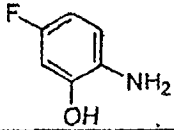
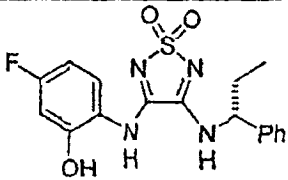
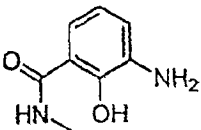
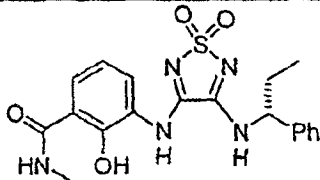
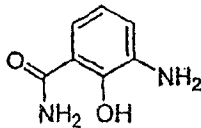
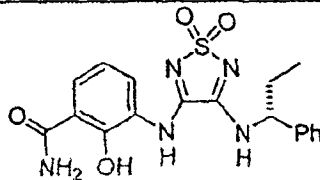
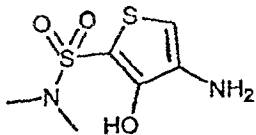
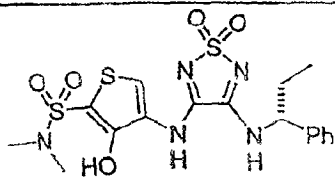
[2289]

34	22 和 		1. 50 2. 483.9 (M+Na) ⁺
35	22 和 		1. 33 2. 447.8
36	22 和 		1. 53 2. 449.8
37	22 和 		1. 15 2. 459.8
38	23.2 和 		1. 34 2. 430.0

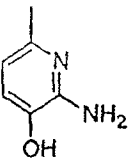
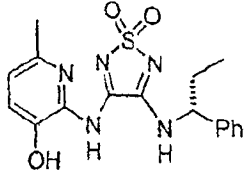
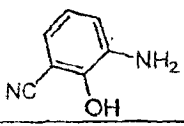
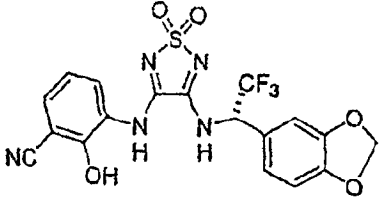
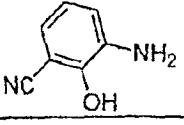
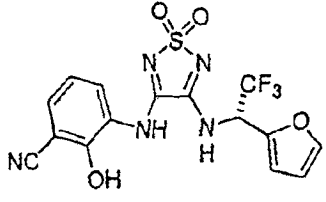
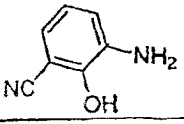
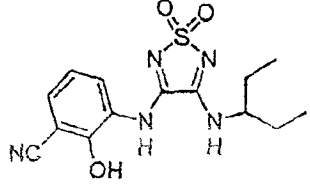
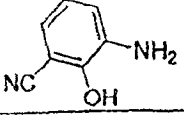
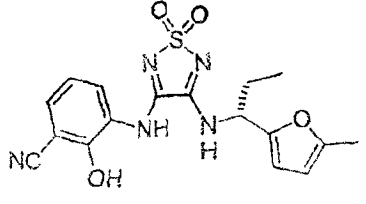
[2290]

39	23.1 和 		1. 13 2. 403.8
40	23.1 和 		1. 28 2. 383.8
41	23.1 和 		1. 42 2. 358.8
42	23.1 和 		1. 19 2. 435.8
43	23.1 和 		1. 34 2. 402.8

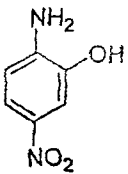
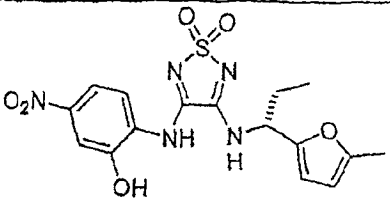
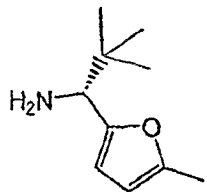
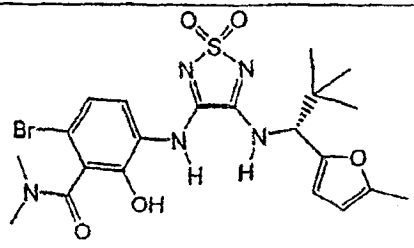
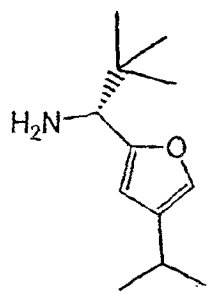
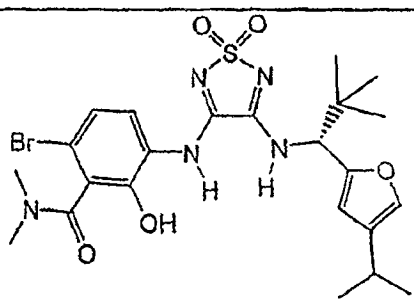
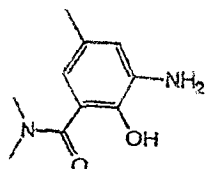
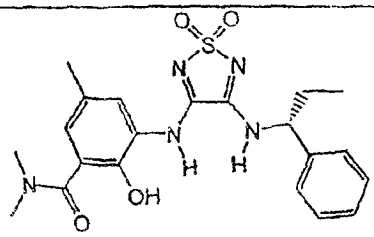
[2291]

44	23.1 和 		1. 23 2. 383.8
45	23.1 和 		1. 30 2. 376.8
46	23.1 和 		1. 35 2. 415.8
47	23.1 和 		1. 25 2. 401.8
48	23.1 和 		1. 13 2. 471.7

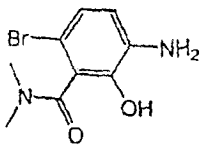
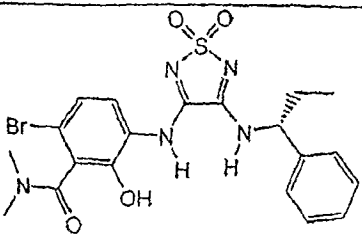
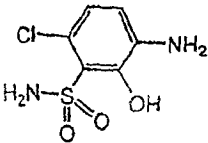
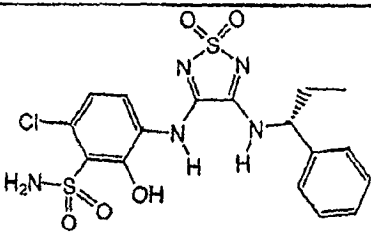
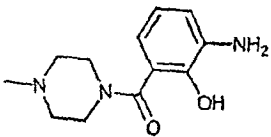
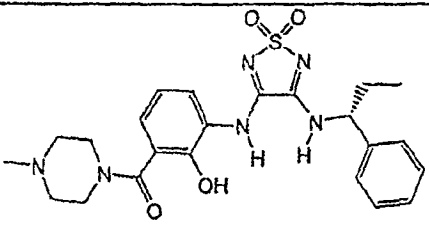
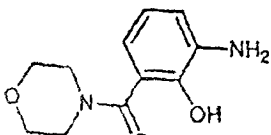
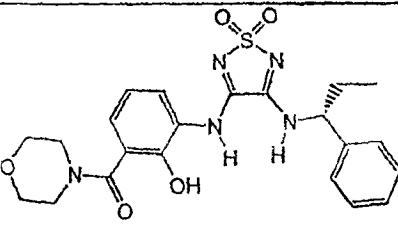
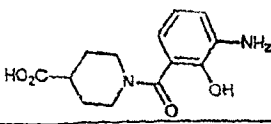
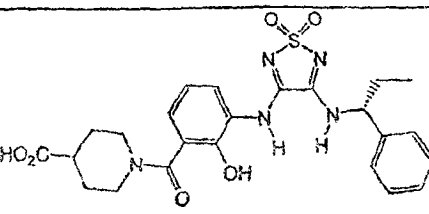
[2292]

49	23.1 和 		1. 10 2. 373.9
50	23.5 和 		1. 15 2. 467.7
51	23.4 和 		1. 21 2. 413.8
52	23.3 和 		1. 16 2. 336.9
53	23.6 和 		1. 29 2. 774.6 (二聚物)

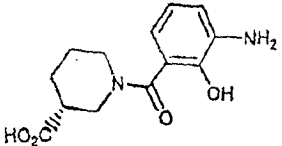
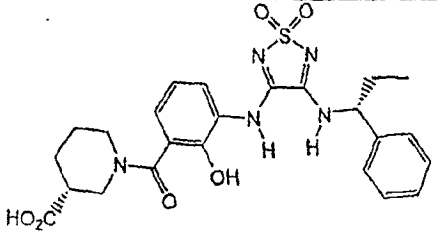
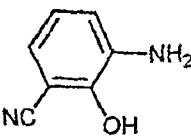
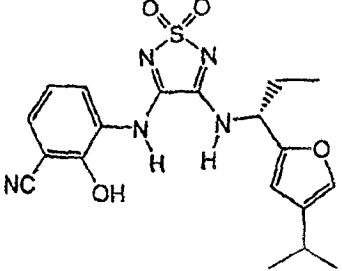
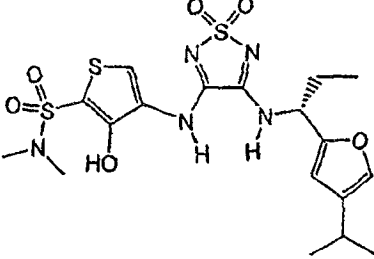
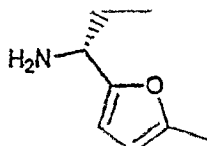
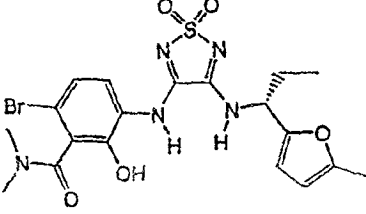
[2293]

54	23.6 和 		1. 20 2. 814.4 (二聚物)
55	23.8 和 		1. 1 2. 539.9
56	23.8 和 		1. 9 2. 567.9
57	23.1 和 		1. 11 2. 443.9

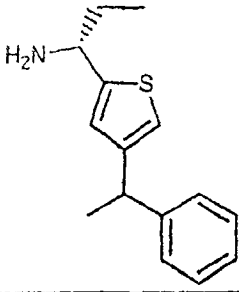
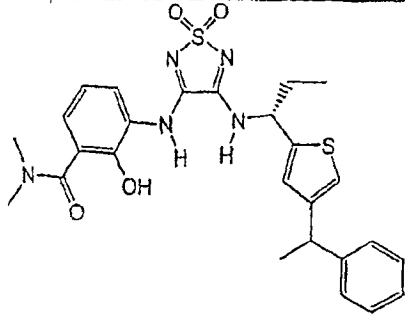
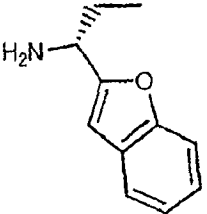
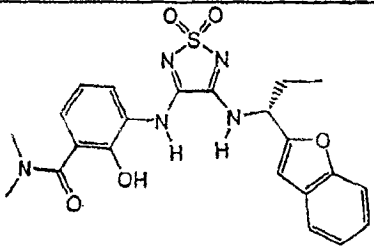
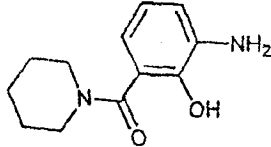
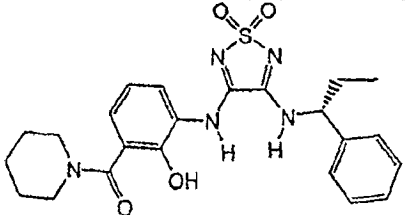
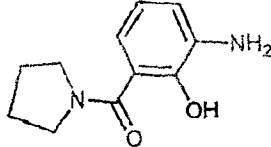
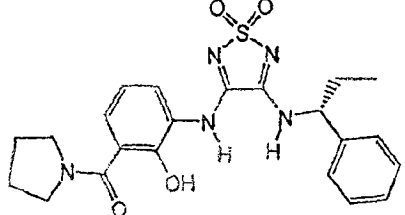
[2294]

58	23.1 和 		1. 14 2. 509.8
59	23.1 和 		1. 15 2. 471.7
60	23.1 和 		1. 41 2. 485.0
61	23.1 和 		1. 33 2. 471.9
62	23.1 和 		1. 21 2. 514.0

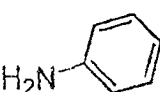
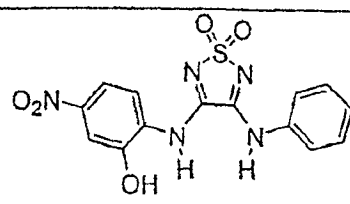
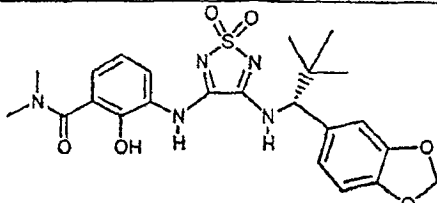
[2295]

63	23.1 和 		1. 11 2. 513.9
64	23.7 和 		1. 34 2. 415.7
65	23.7 和 13.29		1. 31 2. 503.7
66	23.8 和 		1. 22 2. 511.7

[2296]

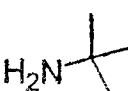
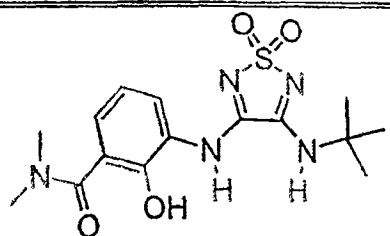
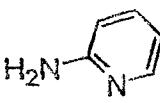
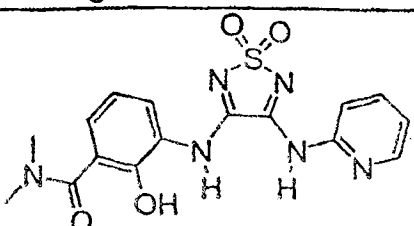
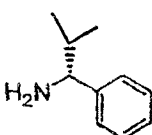
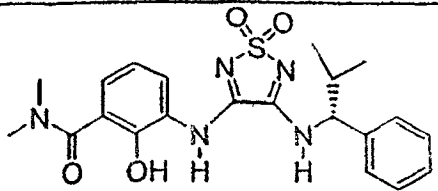
67	22 和 		1. 33 2. 539.8
68	22 和 		1. 24 2. 469.9
69	23.1 和 		1. 12 2. 470.0
70	23.1 和 		1. 20 2. 456.0

[2297]

71	23.9 和 		1. 8 2. 361.9
72	22 和 75.60		1. 48 2. 502.1

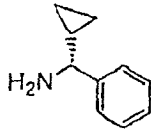
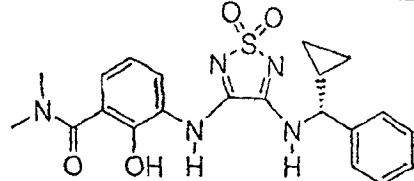
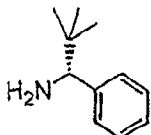
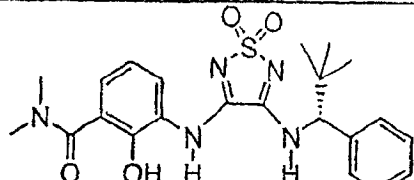
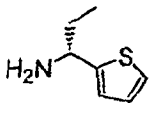
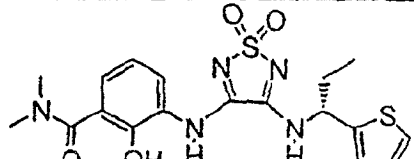
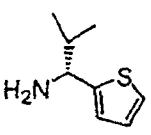
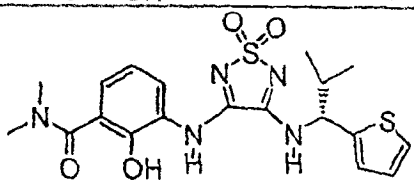
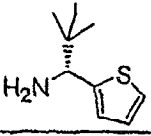
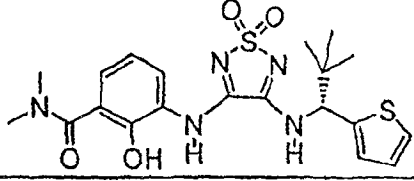
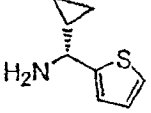
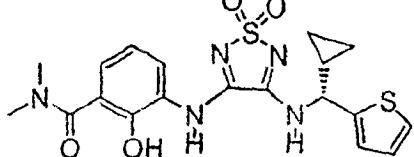
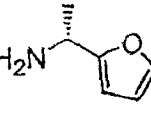
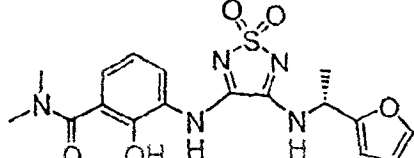
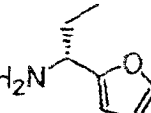
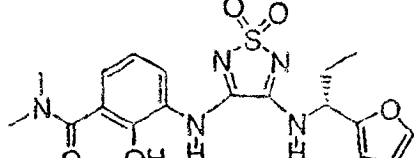
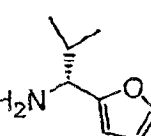
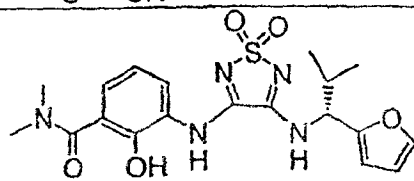
[2298] 实施例 100-188

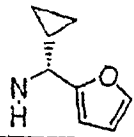
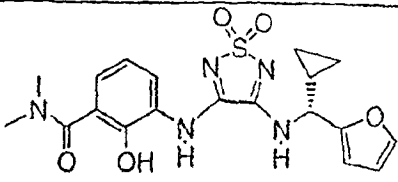
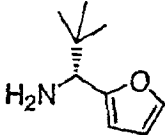
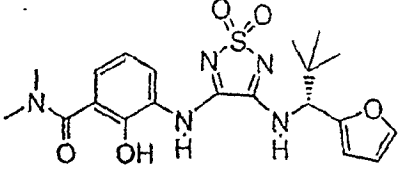
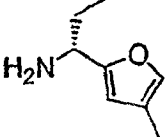
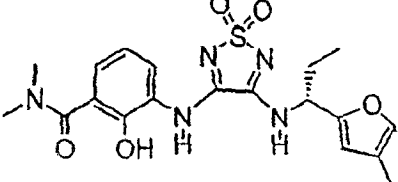
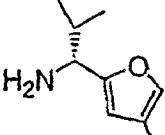
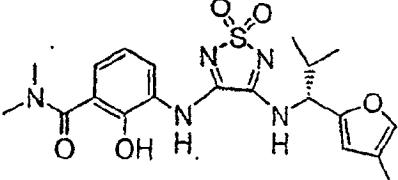
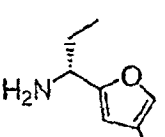
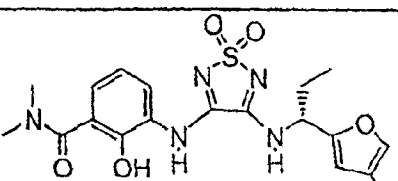
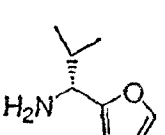
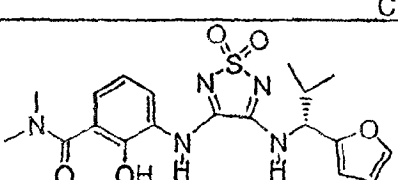
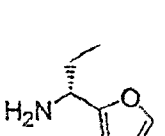
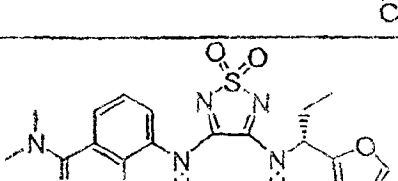
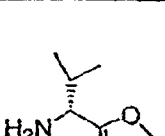
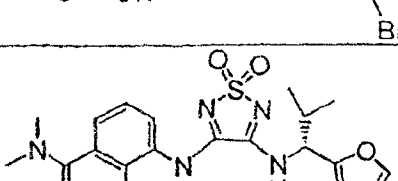
[2299] 按照实施例 2 的类似方法,但是使用下表指出的市售(或制备的)胺和制备实施例的噻二唑二氧化物中间体,在室温至回流温度搅拌反应混合物,获得下表的噻二唑二氧化物产物。

Ex.	噻二唑二氧化物中间体的制备实施例	胺	产物
100	22		
101	22		
103	22		

[2300]

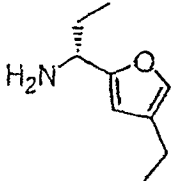
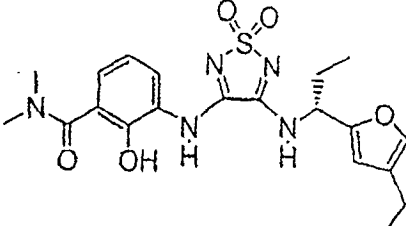
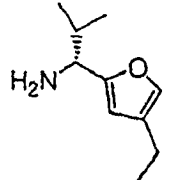
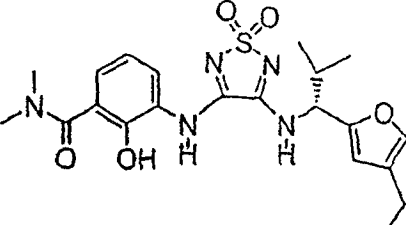
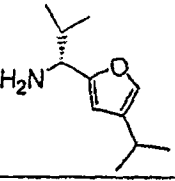
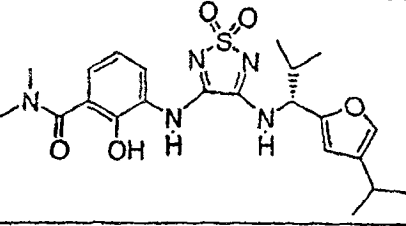
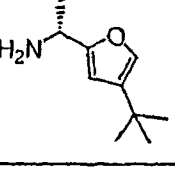
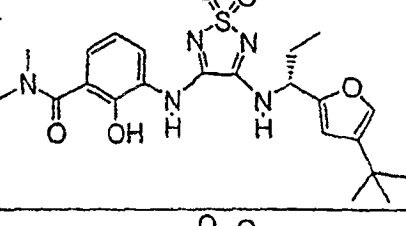
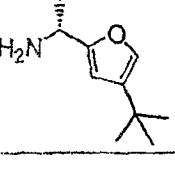
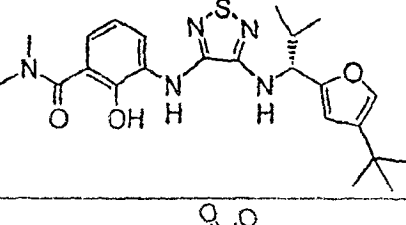
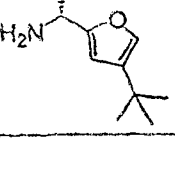
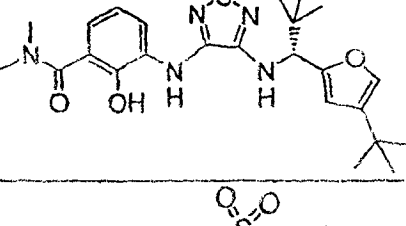
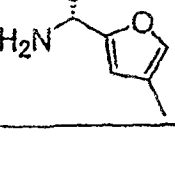
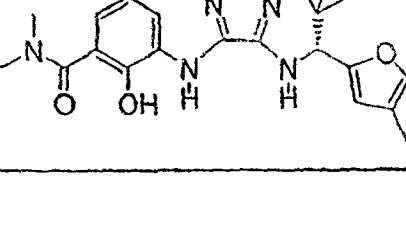
[2301]

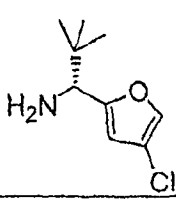
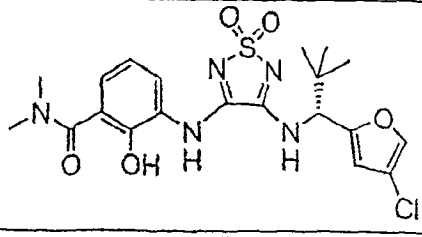
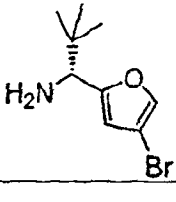
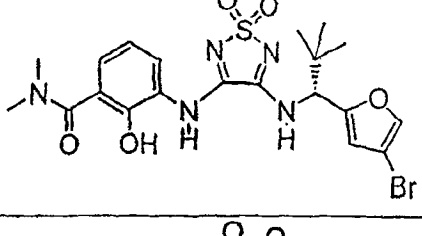
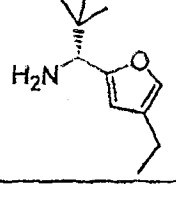
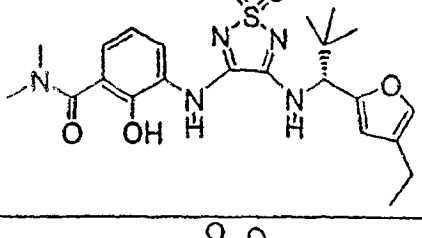
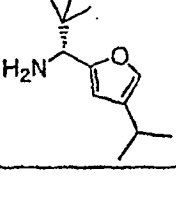
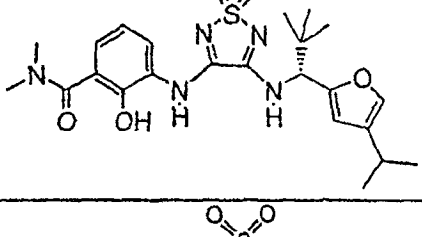
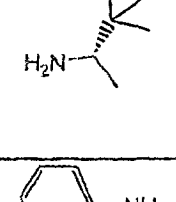
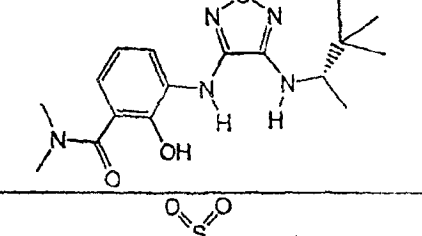
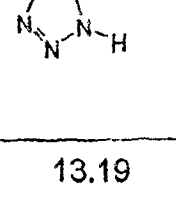
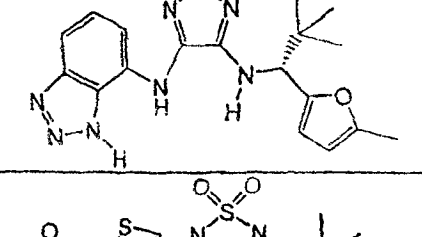
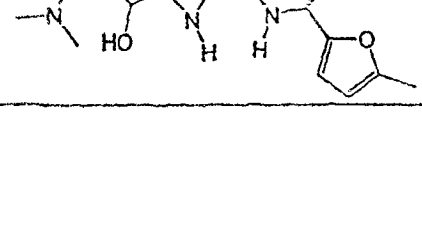
104	22		
105	22		
106	22		
107	22		
108	22		
109	22		
110	22		
111	22		
112	22		

113	22		
114	22		
115	22		
116	22		
117	22		
118	22		
119	22		
120	22		

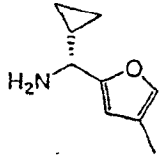
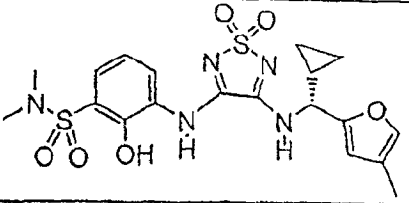
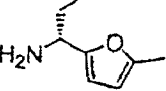
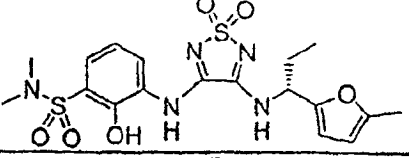
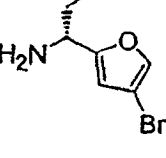
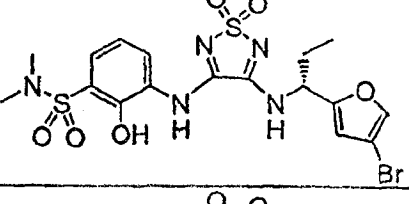
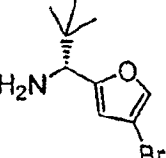
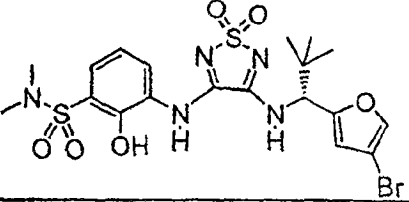
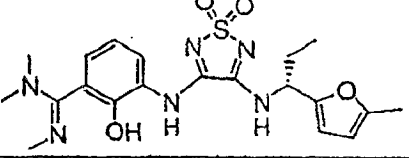
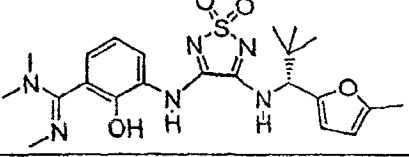
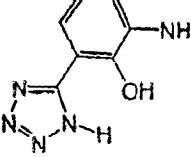
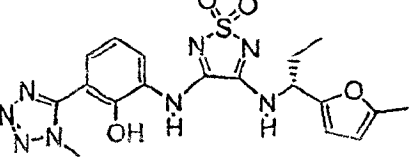
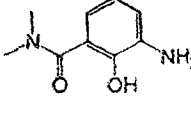
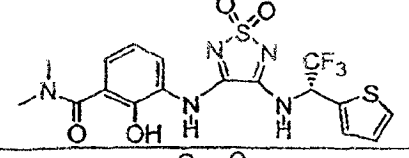
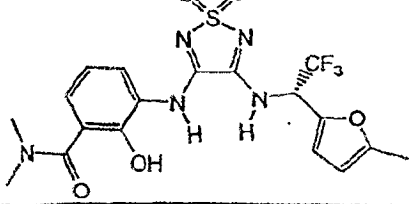
[2302]

[2303]

121	22		
122	22		
123	22		
124	22		
125	22		
126	22		
127	22		

128	22		
129	22		
130	22		
131	22		
132	22		
134	23.32		
135	23.32	13.19	

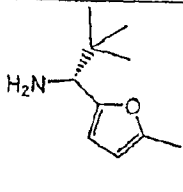
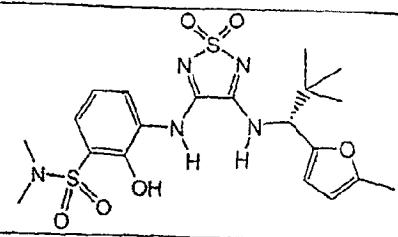
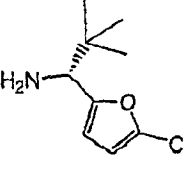
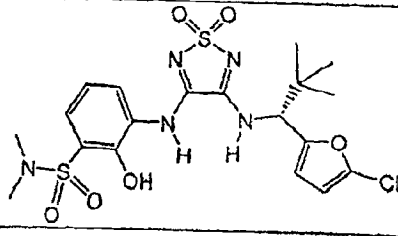
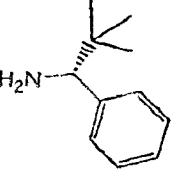
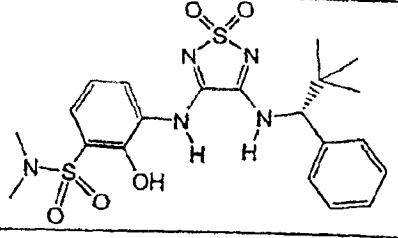
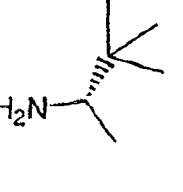
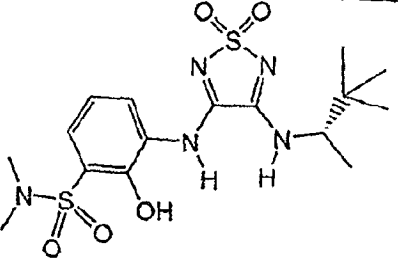
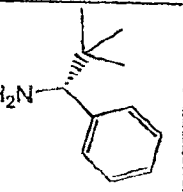
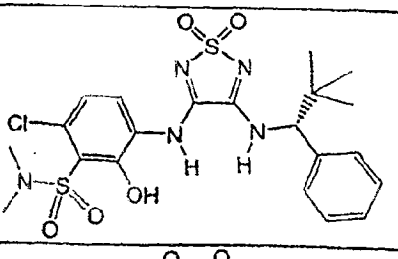
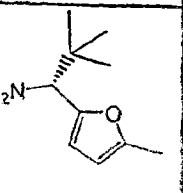
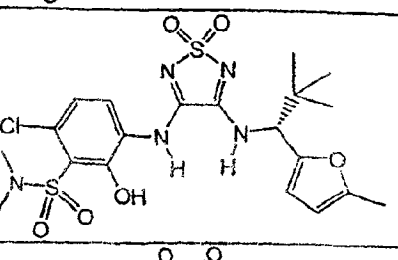
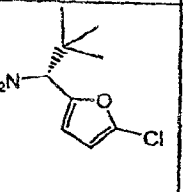
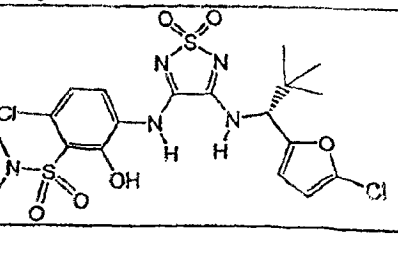
[2304]

144	23.39		
145	23.39		
146	23.39		
147	23.39		
148	23.6	500.1 或 500.2	
149	23.32	500.1 或 500.2	
150	23.6		
151	23.38		
152	23.37	3	

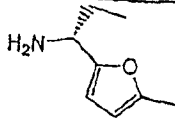
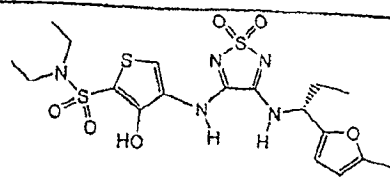
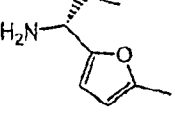
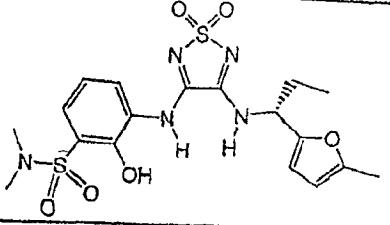
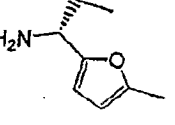
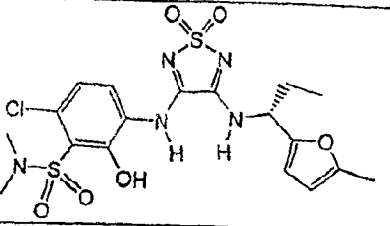
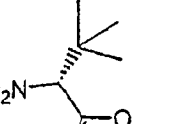
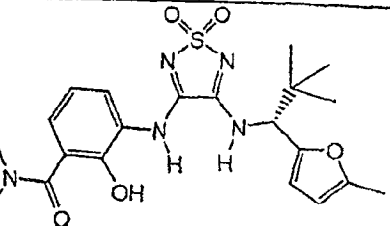
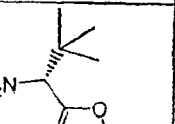
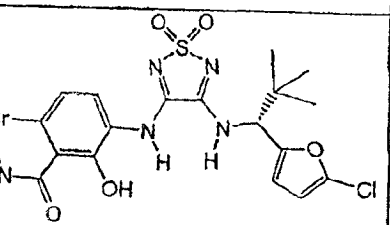
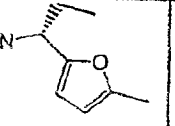
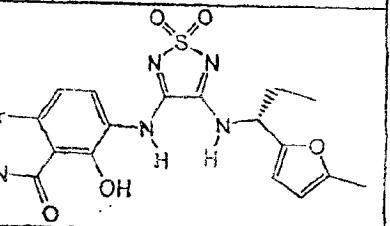
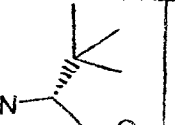
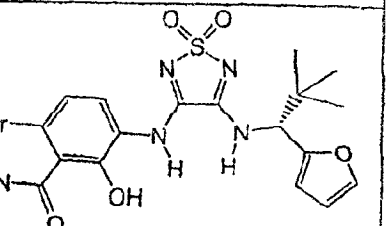
[2307]

153	23.32	13.32-A	
154	23.33	13.32-A	
155	23.31	13.32-A	
156	23.34	13.32-A	
157	23.40		
158	23.40		
159	23.40		

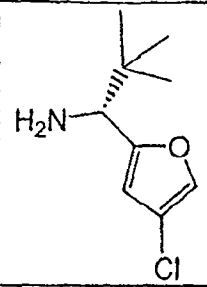
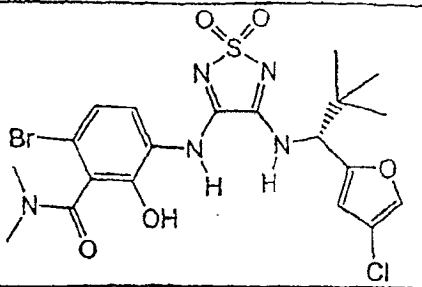
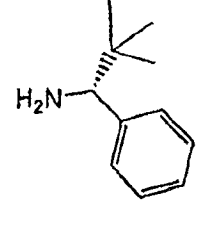
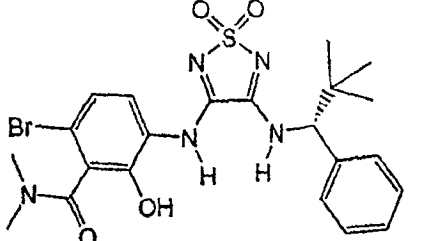
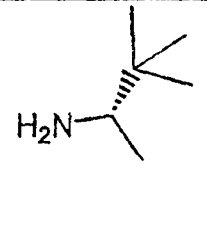
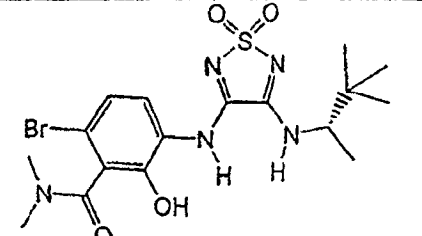
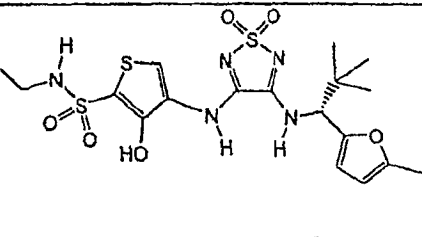
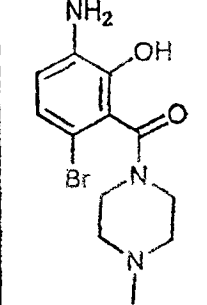
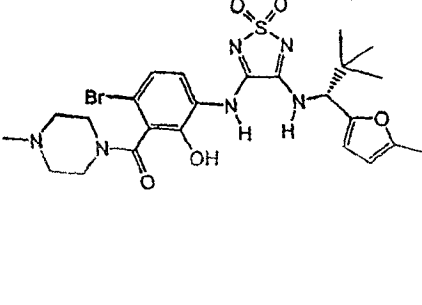
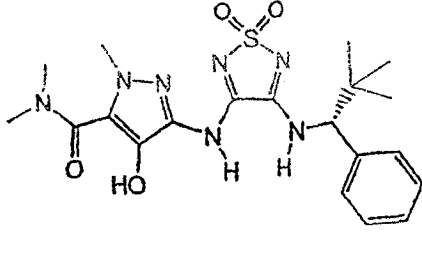
[2308]

160	23.41		
161	23.41		
162	23.41		
163	23.41		
164	23.42		
165	23.42		
166	23.42		

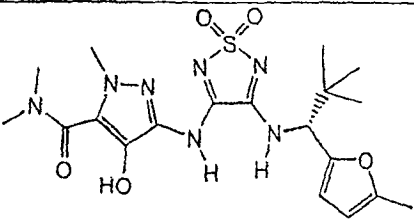
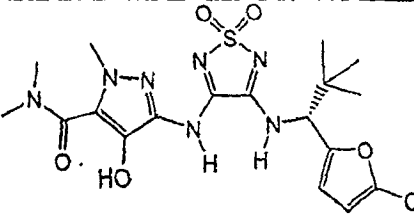
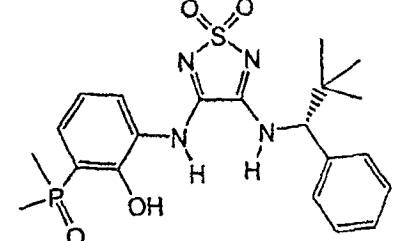
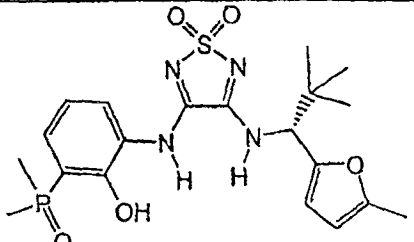
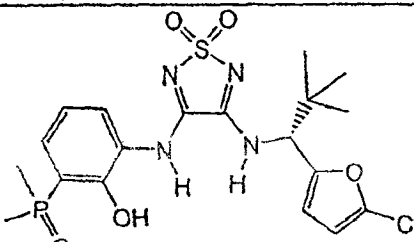
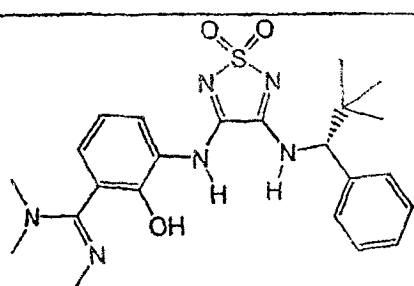
[2309]

167	23.40		
168	23.41		
169	23.42		
170	22		
171	23.8		
172	23.8		
173	23.8		

[2310]

174	23.8		
175	23.8		
176	23.8		
177	23.32	13.32-A	
178	23.32		
179	23.30	15	

[2311]

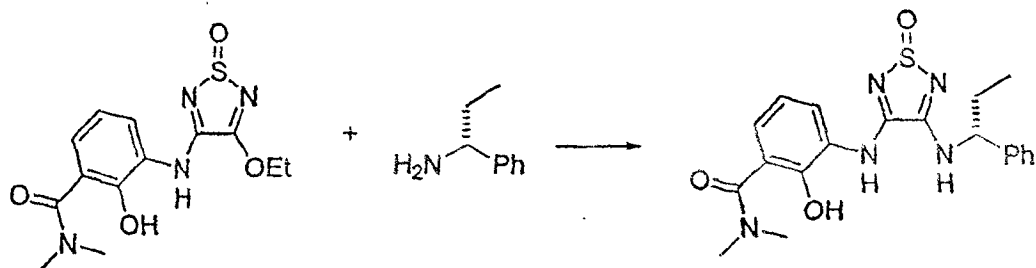
180	23.32	15	
181	23.33	15	
182	23.30	500.3 或 500.4	
183	23.32	500.3 或 500.4	
184	23.33	500.3 或 500.4	
185	23.30	500.1 或 500.2	

[2312]

186	23.32	500.1 或 500.2	
187	23.33	500.1 或 500.2	
188	23.32	13.71	

[2313] 实施例 200

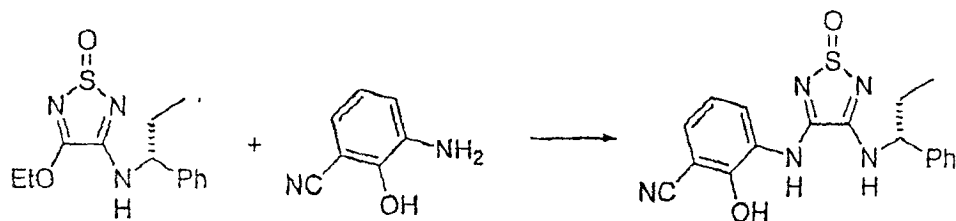
[2314]



[2315] 将制备实施例 22.1 的噻二唑氧化物 (55mg, 0.17mmol) 加入 R-2- 苯基丙基胺 (0.024mL, 0.17mmol) 的甲醇 (2ml) 和二异丙基乙胺 (100 μ L) 溶液。将反应混合物用 100W 微波处理 4h, 然后用制备型 HPLC 提纯。浓缩所需部分得到纯净产物 (12.4mg, 18%)。MH⁺ = 413.9。

[2316] 实施例 201

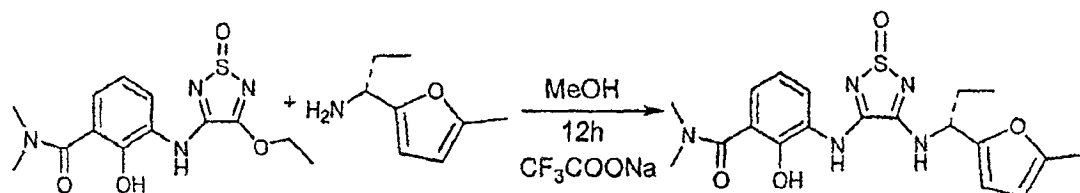
[2317]



[2318] 将制备实施例 22.2 的噻二唑氧化物 (56mg, 0.2mmol) 加入 2-氨基-6-氰基苯酚 (27mg, 0.2mmol) 的甲醇 (2ml) 和二异丙基乙胺 (100 μ l) 溶液。将反应混合物用 100W 微波处理 24h, 然后用制备型 HPLC 提纯。浓缩所需部分得到纯净产物 (11mg, 15%)。MH⁺ = 367.9。

[2319] 实施例 201A

[2320]



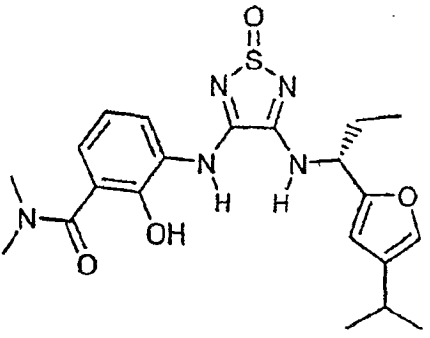
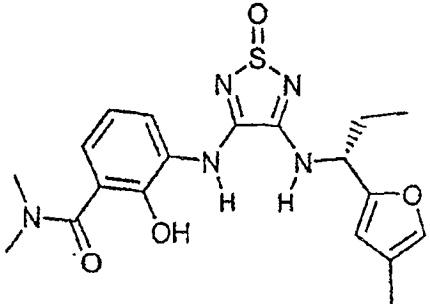
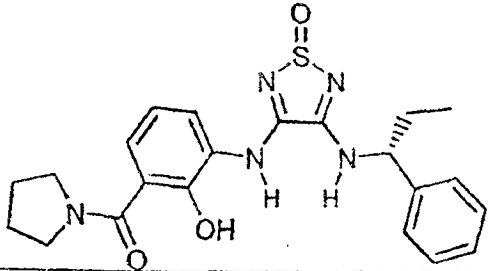
Hunigs 碱

[2321] 制备实施例 22.1 的噻二唑单氧化物中间体 (100mg, 0.3086mmol) 和制备实施例 75.1 的呋喃基胺 (43mg, 0.3086mmol) 的甲醇 (2mL) 溶液中加入三氟醋酸钠 (84mg, 0.6172mmol), 然后滴加二异丙基乙胺 (80mg, 0.6172mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜, 减压除去溶剂, 产物用制备型薄层色谱提纯 (二氯甲烷-甲醇 20 : 1) 获得白色固体化合物。(产量 : 98mg, 74%, m. p. = 140°C)

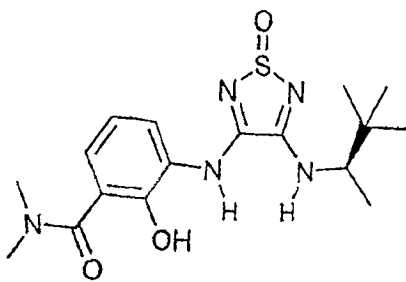
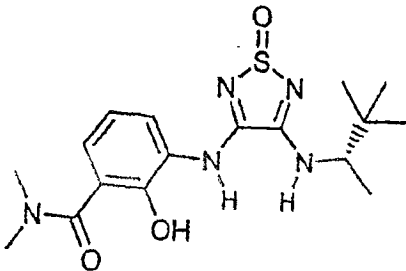
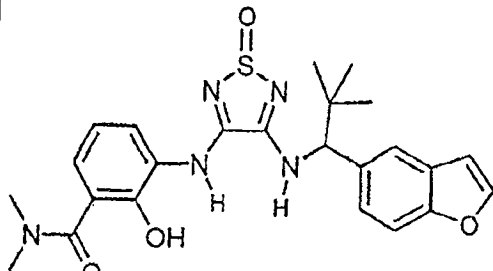
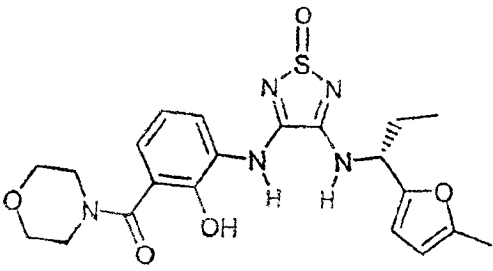
[2322] 实施例 201.1-201.9

[2323] 按照实施例 201 的类似方法, 但是使用下表指出的制备实施例的胺和噻二唑氧化物中间体制备下表的噻二唑氧化物产物。

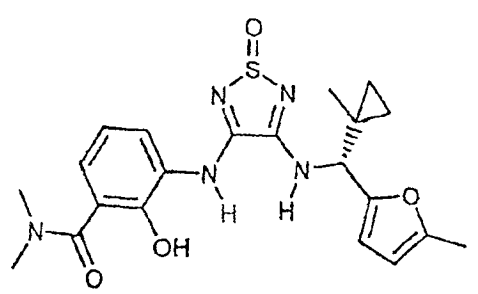
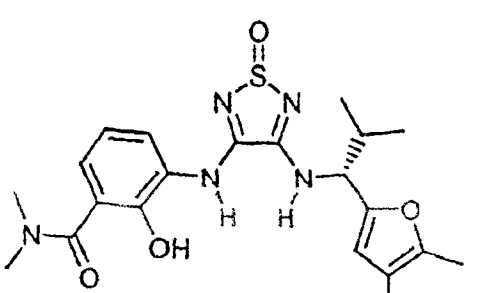
[2324]

Ex.	Prep Ex (噻二唑氧化物中间体)	Prep Ex (胺)	产物	1. 收率 2. mp (°C) 3. MH ⁺
201.1	22.1	75.9		1. 9% 2. 110 3. 446
201.2	22.1	75.49		1. 6% 2. 107 3. 418
201.3	23.9	64.1		1. 32% 2. 156 3. 440

[2325]

201.4	22.1	64.4		1.50% 2. 171 3. 380
201.5	22.1	64.3		1. 49% 2. 171 3. 380
201.6	22.1	75.92		1.25% 2. 102 3. 482
201.7	23.3	75.1		1. 9% 2. 145 3. 460

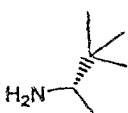
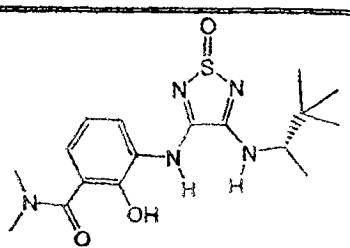
[2326]

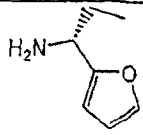
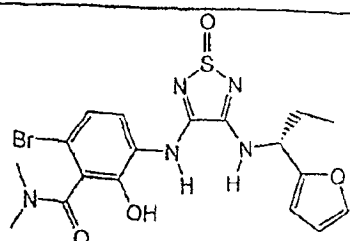
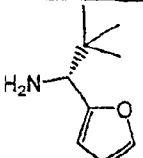
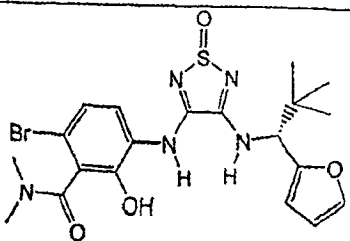
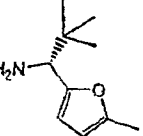
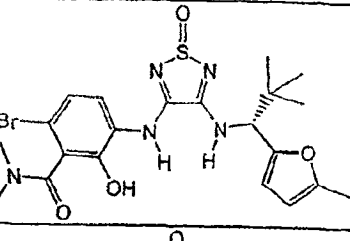
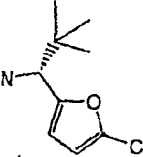
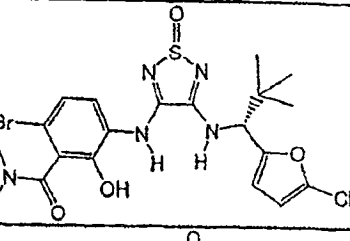
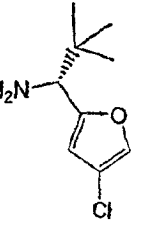
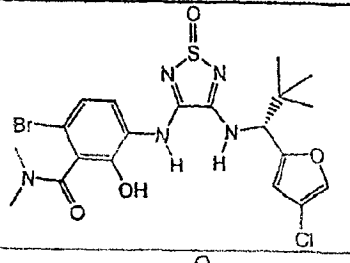
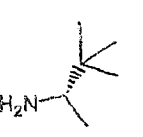
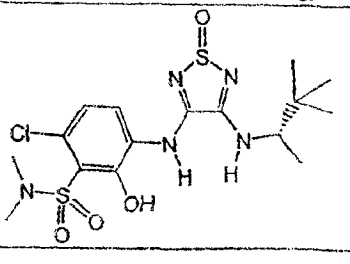
201.8	22.1	623		1.31% 2.60 3.444
201.9	22.1	75.61		1.37% 2.172 3.446

[2327] 实施例 202-245

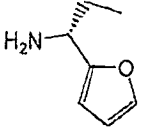
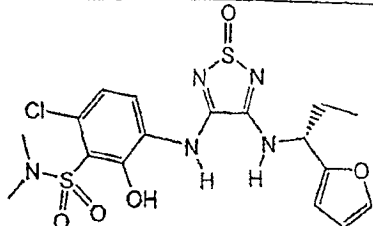
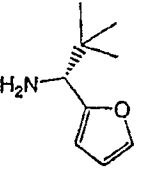
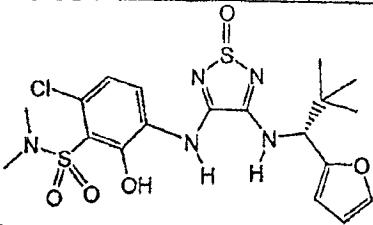
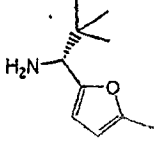
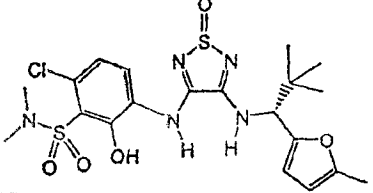
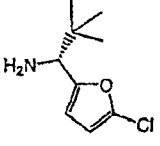
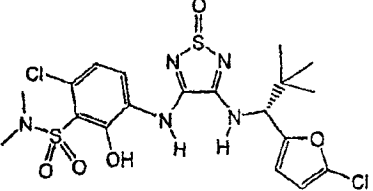
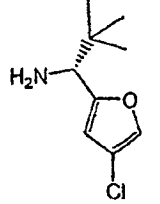
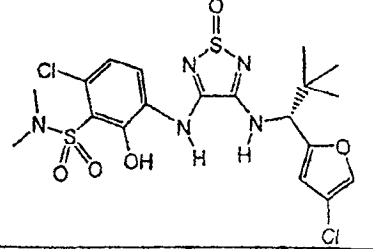
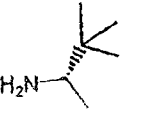
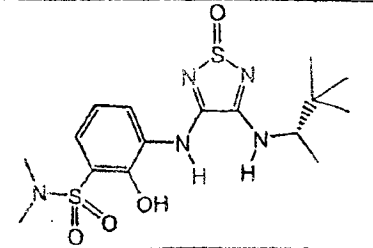
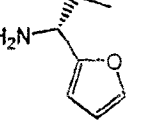
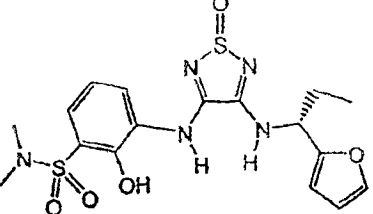
[2328] 按照实施例 201A 的类似方法,但是使用市售(或制备的)胺和下表指出的制备实施例的噻二唑氧化物中间体,在室温至回流温度搅拌反应混合物获得下表的噻二唑氧化物产物。

[2329]

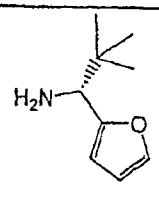
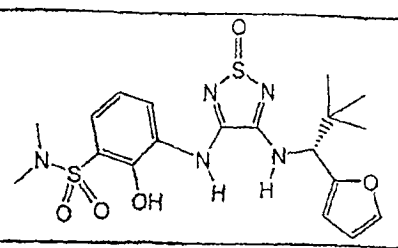
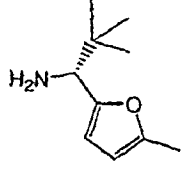
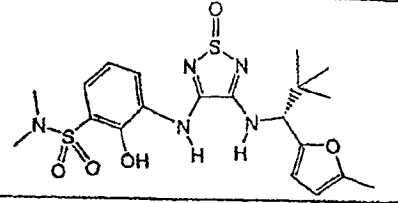
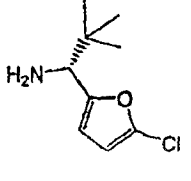
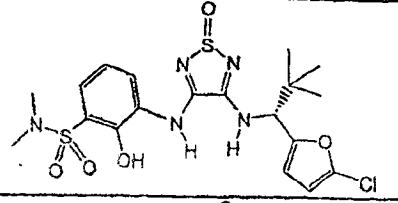
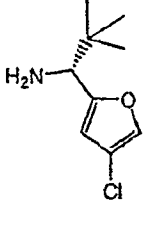
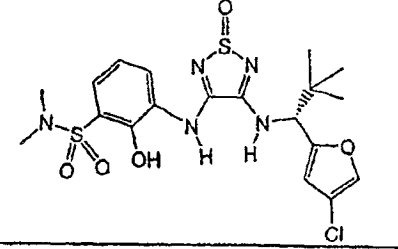
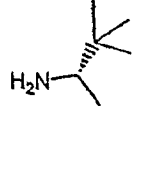
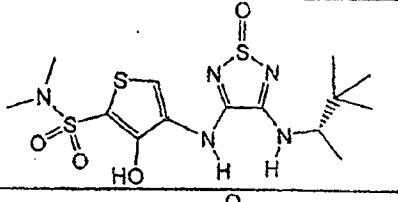
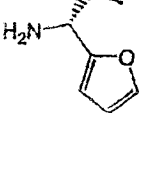
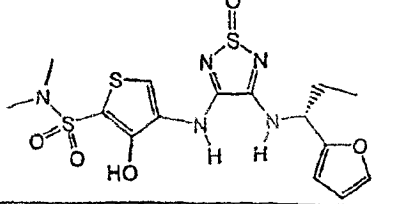
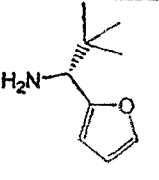
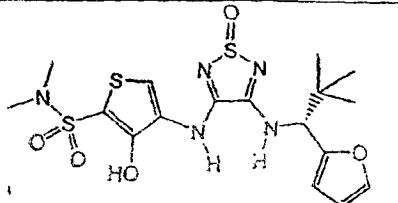
Ex.	噻二唑氧化物中间体的制备实施例	胺	产物
202	22.1		

209	22.3		
210	22.3		
211	22.3		
212	22.3		
213	22.3		
214	22.4		

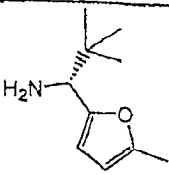
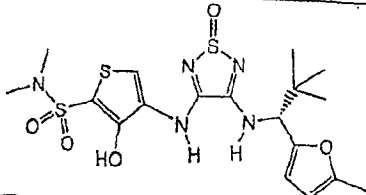
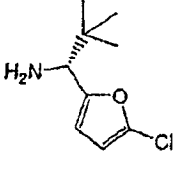
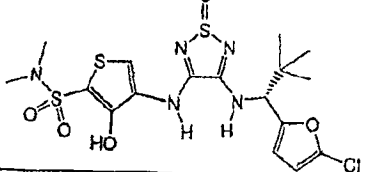
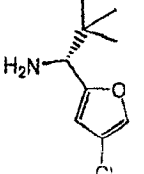
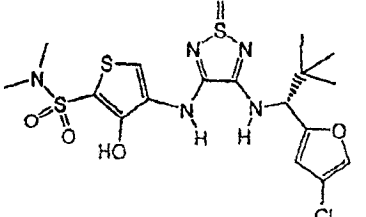
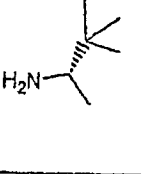
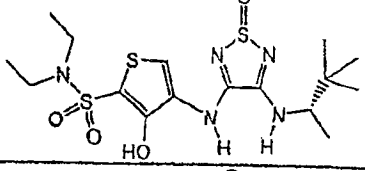
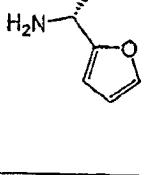
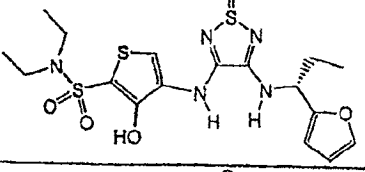
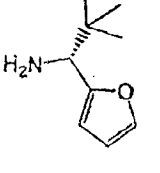
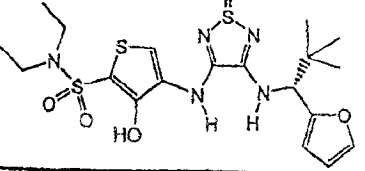
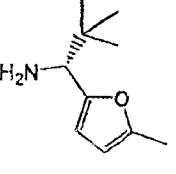
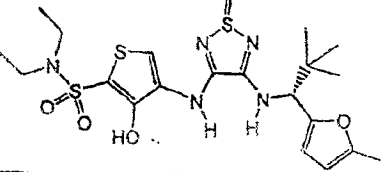
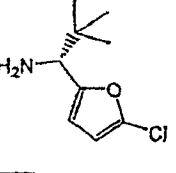
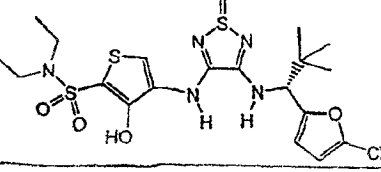
[2332]

215	22.4		
216	22.4		
217	22.4		
218	22.4		
219	22.4		
220	22.5		
221	22.5		

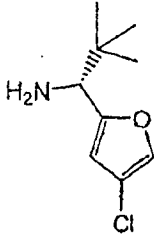
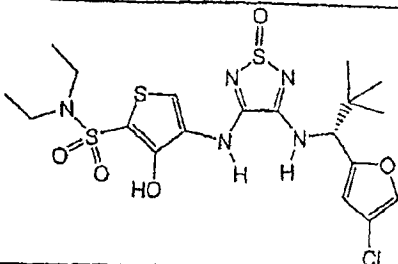
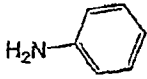
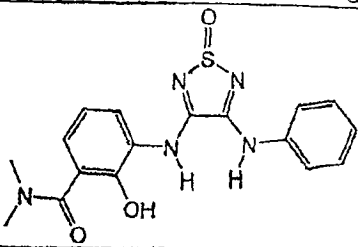
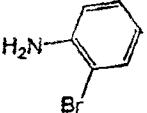
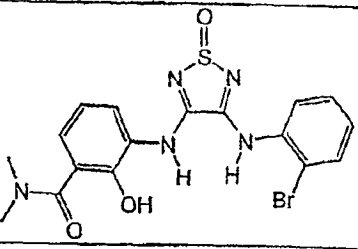
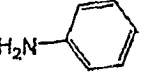
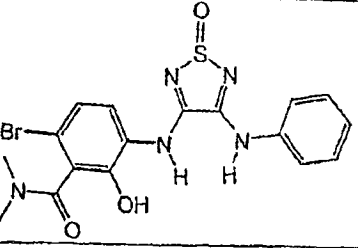
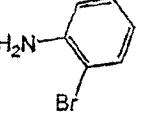
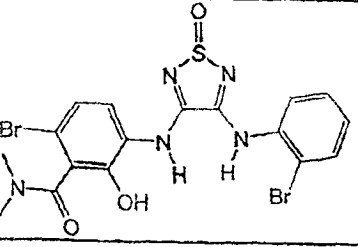
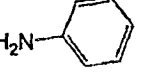
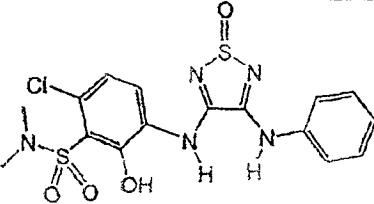
[2333]

222	22.5		
223	22.5		
224	22.5		
225	22.5		
226	22.6		
227	22.6		
228	22.6		

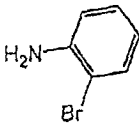
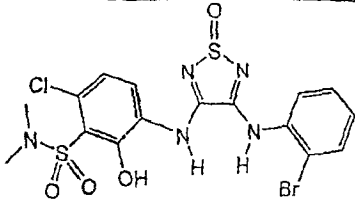
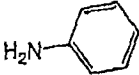
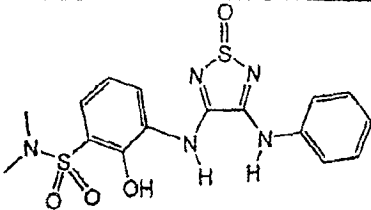
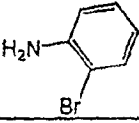
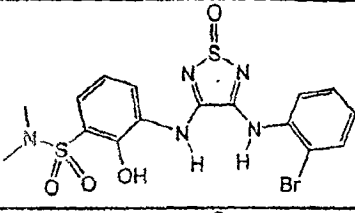
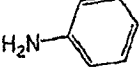
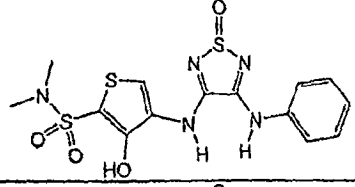
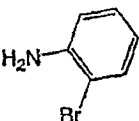
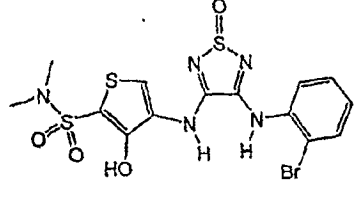
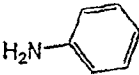
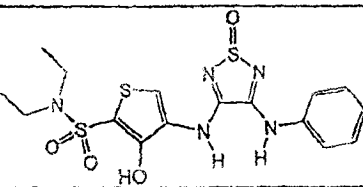
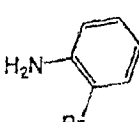
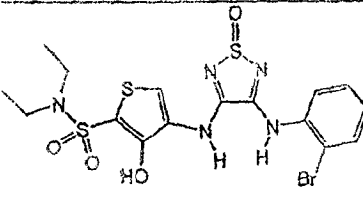
[2334]

229	22.6		
230	22.6		
231	22.6		
232	22.7		
233	22.7		
234	22.7		
235	22.7		
236	22.7		

[2335]

237	22.7		
238	22.1		
239	22.1		
240	22.3		
241	22.3		
241.1	22.4		

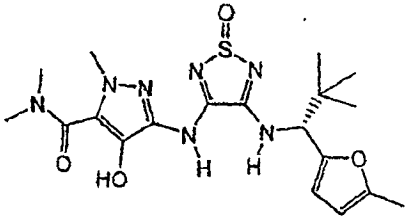
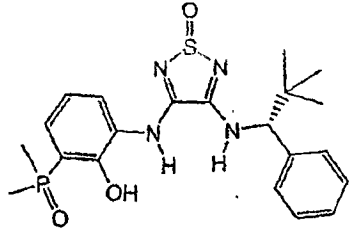
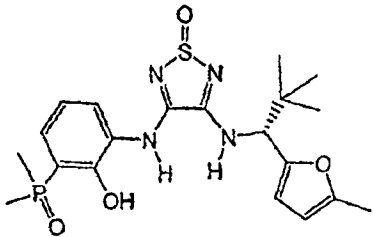
[2336]

241.2	22.4		
241.3	22.5		
241.4	22.5		
242	22.6		
243	22.6		
244	22.7		
245	22.7		

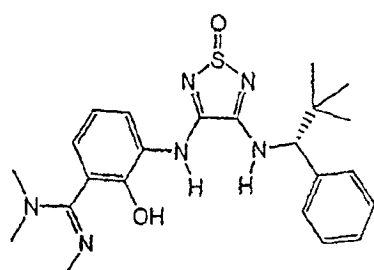
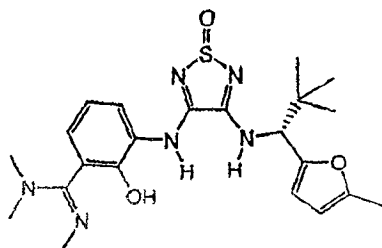
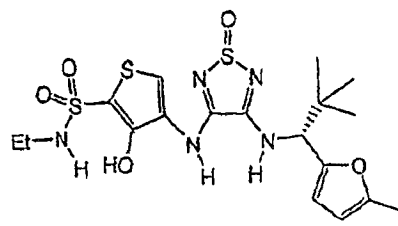
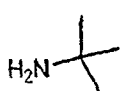
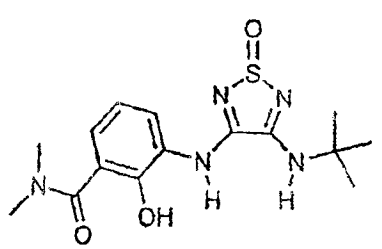
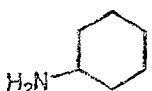
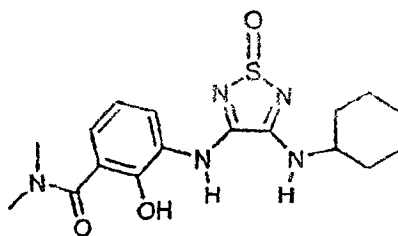
[2337] 实施例 246-373

[2338] 按照实施例 201A 的类似方法,但是使用下表指出的制备实施例的胺(或下表指出的市售胺)、下表指出的制备实施例的噻二唑氧化物中间体,在室温至回流温度搅拌反应混合物获得下表的噻二唑氧化物产物。

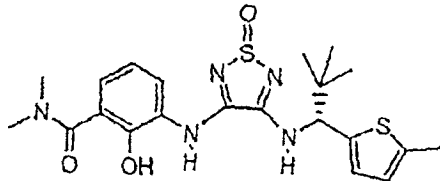
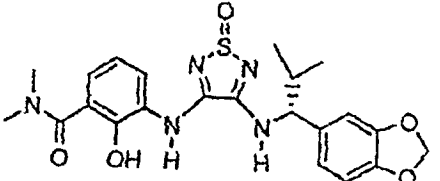
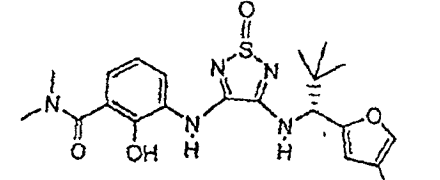
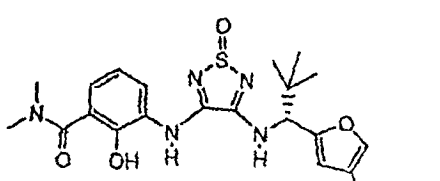
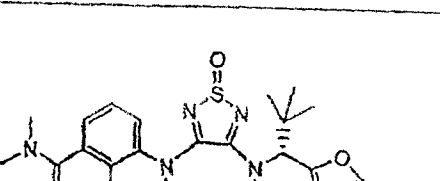
[2339]

Ex.	Prep Ex (噻二唑氧化物中间体)	Prep Ex(胺)	产物
246	22.25	75.44	
248	22.23	74	
249	22.23	75.44	

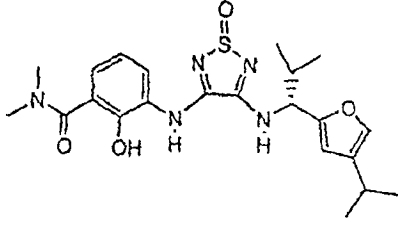
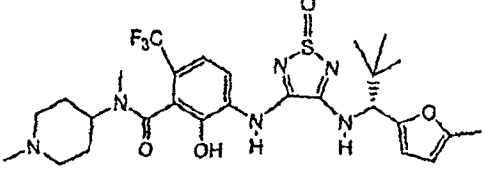
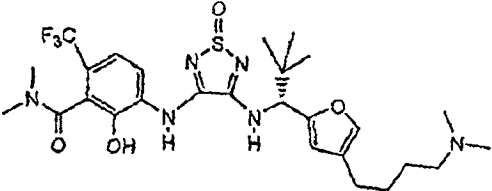
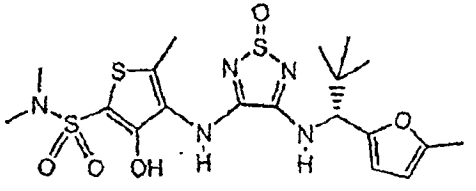
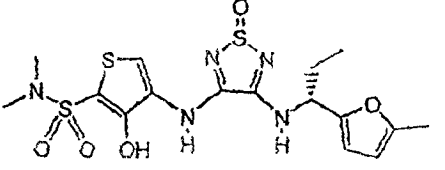
[2340]

251	22.24	74	
252	22.24	75.44	
254	22.26	75.44	
255	22.1	 (市售的)	
256	22.1	 (市售的)	

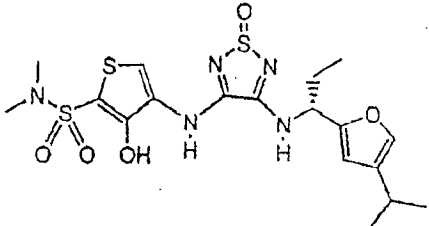
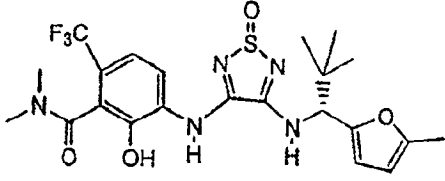
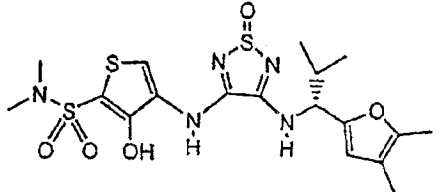
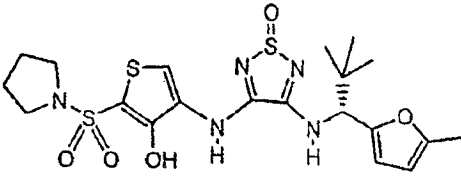
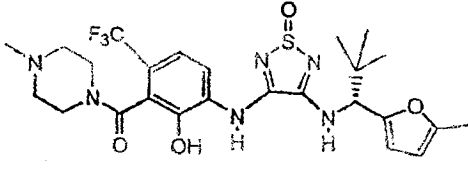
[2341]

257	22.1	75.66	
258	22.1	75.30	
259	22.1	75.50	
260	22.1	603D	
262	22.1	75.10	

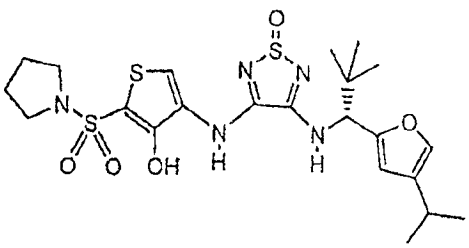
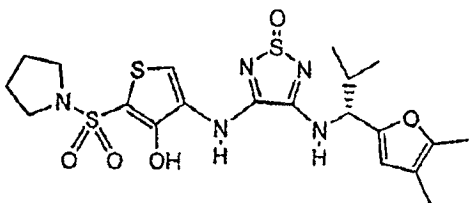
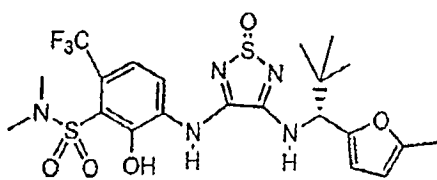
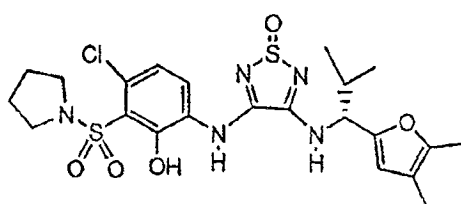
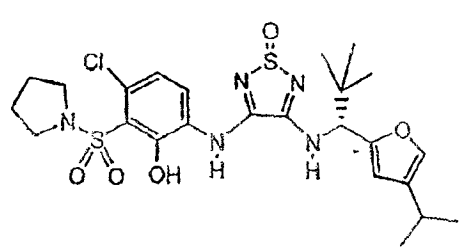
[2342]

263	22.1	75.10E	
264	22.29	75.44	
265	22.39	603C	
266	22.30	75.44	
267	22.6	75.1	

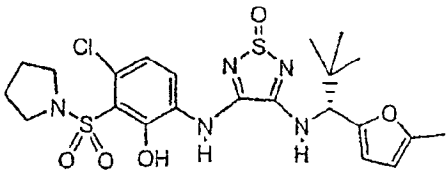
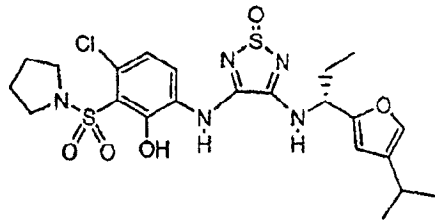
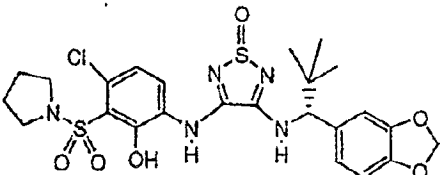
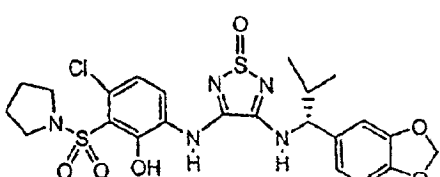
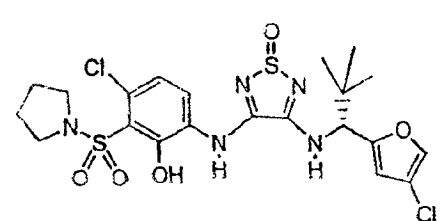
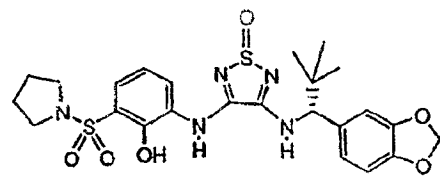
[2343]

268	22.6	75.9	
269	22.39	75.44	
270	22.6	75.61	
271	23.9	75.44	
272	22.27	75.44	

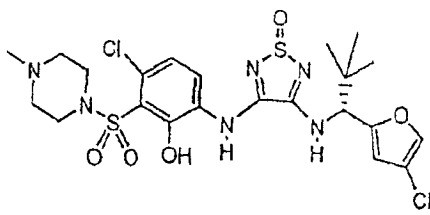
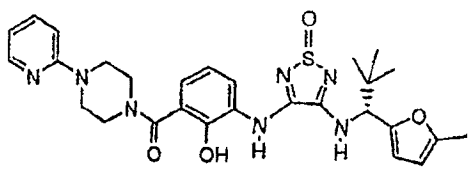
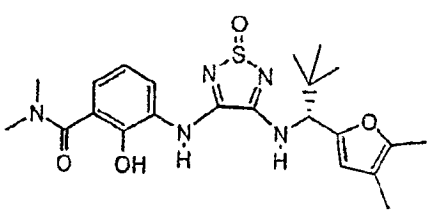
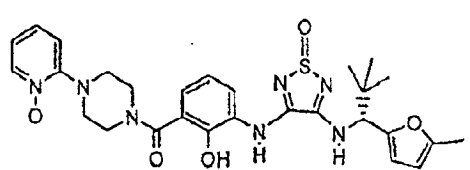
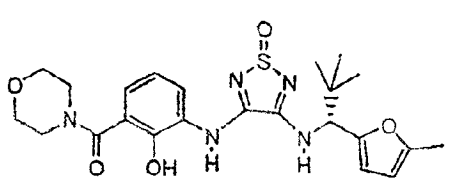
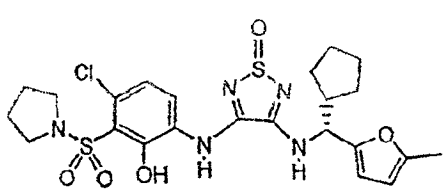
[2344]

273	22.28	75.10	
274	22.28	75.61	
275	22.31	75.44	
276	22.32	75.61	
277	22.32	75.10	

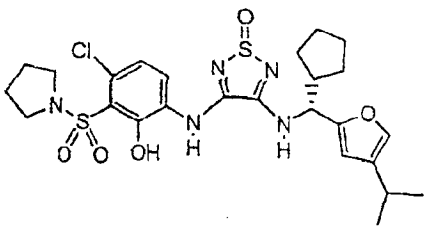
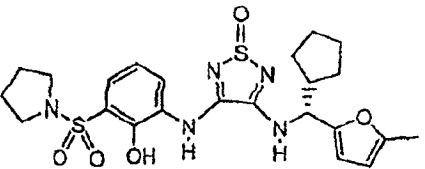
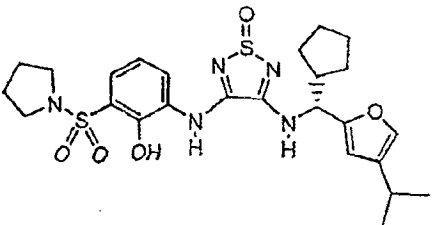
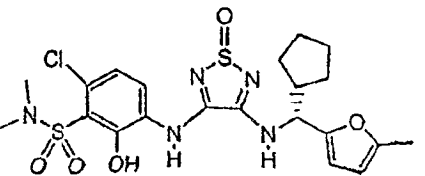
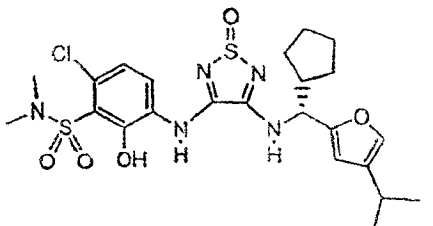
[2345]

278	22.32	75.44	
279	22.32	75.9	
280	22.32	75.60	
281	22.32	75.30	
282	22.32	75.52	
283	22.47	75.60	

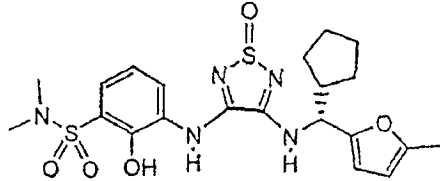
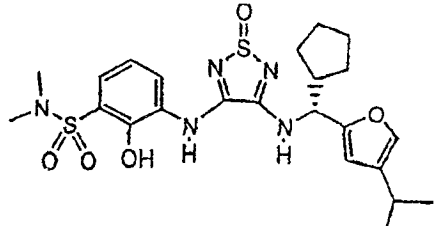
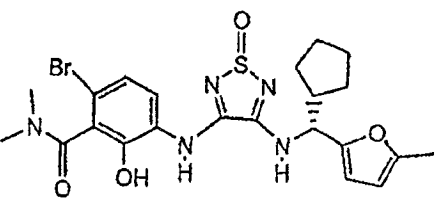
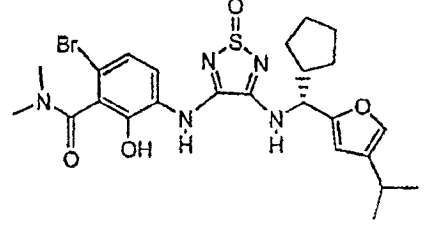
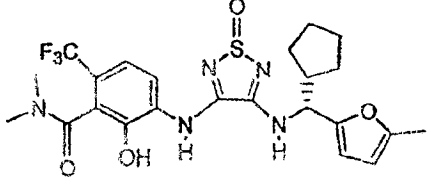
[2346]

284	22.34	75.52	
285	22.48	75.44	
286	22.1	75.67	
287	22.36	75.44	
289	22.41	75.44	
291	22.32	75.201	

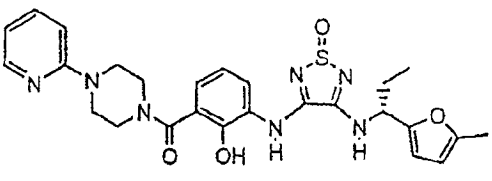
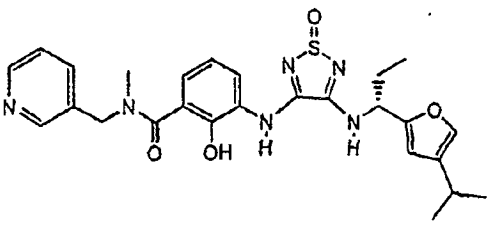
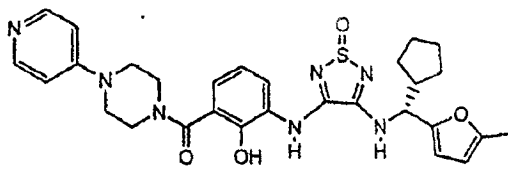
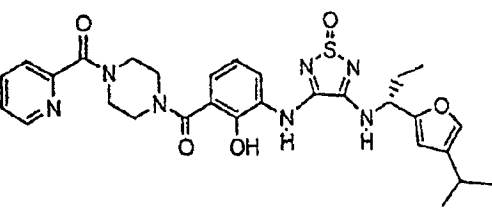
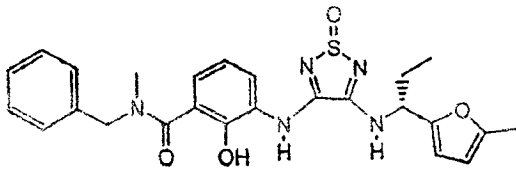
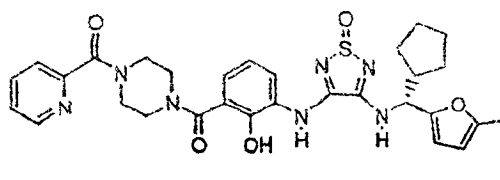
[2347]

292	22.32	75.200	
293	22.47	75.201	
294	22.47	75.200	
295	22.4	75.201	
296	22.4	75.200	

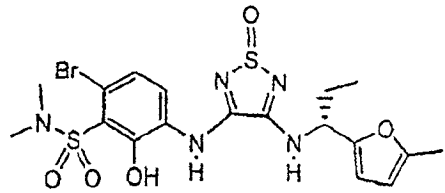
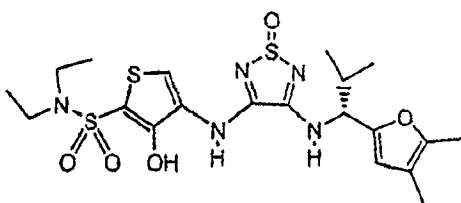
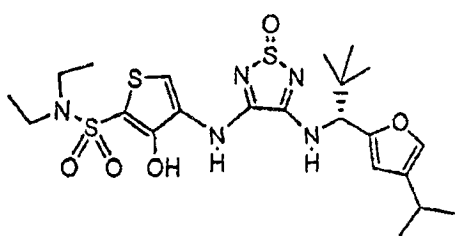
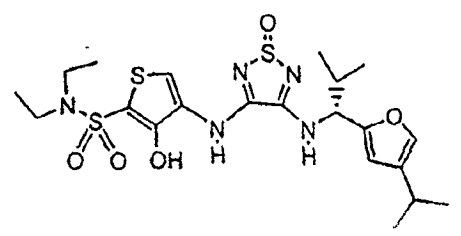
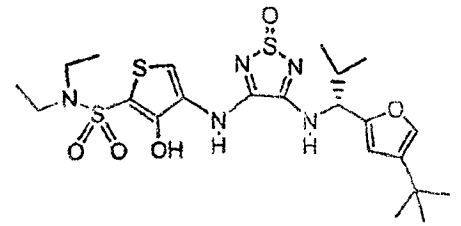
[2348]

297	22.45	75.201	
298	22.45	75.200	
299	22.46	75.201	
300	22.46	75.200	
301	22.39	75.201	

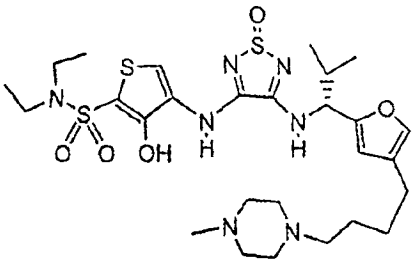
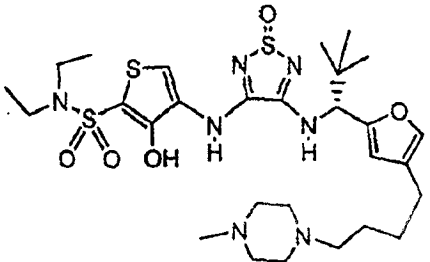
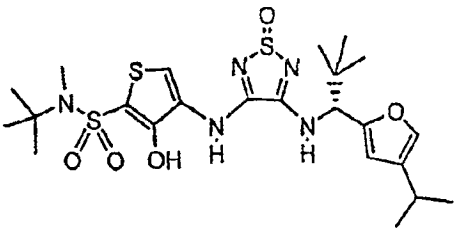
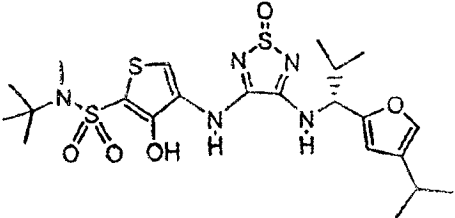
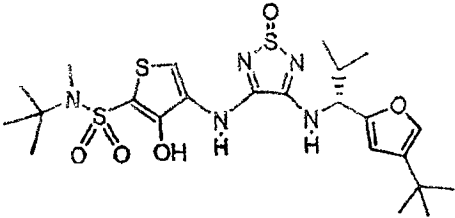
[2349]

307	22.48	75.1	
308	22.37	75.9	
309	22.50	51.26	
310	22.51	75.9	
311	22.16	75.1	
312	22.51	51.26	

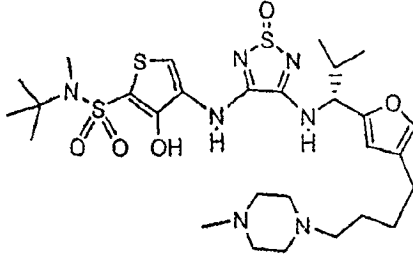
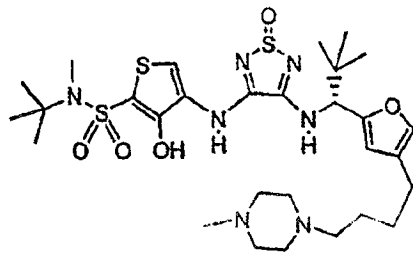
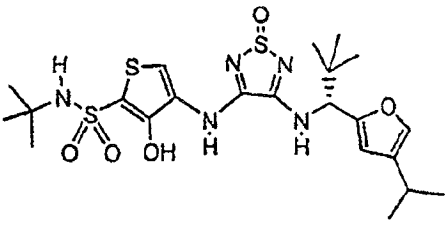
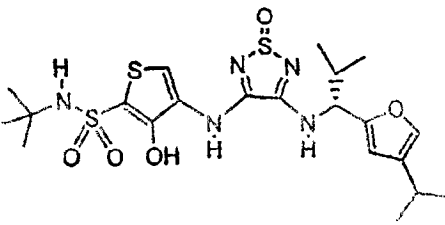
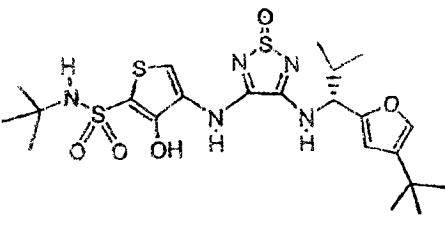
[2351]

313	22.38	75.1	
314	22.7	75.61	
315	22.7	75.10	
316	22.7	75.10E	
317	22.7	603A	

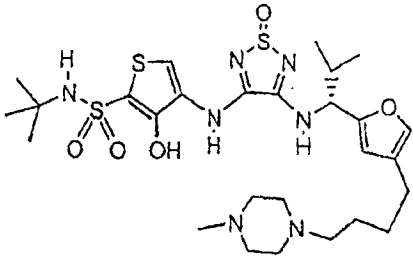
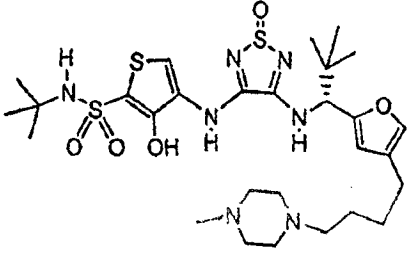
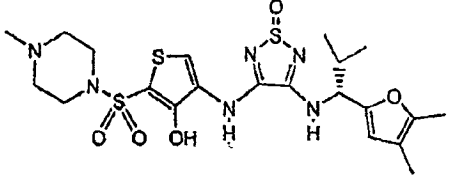
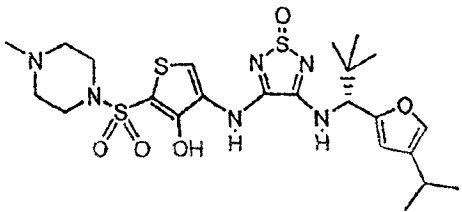
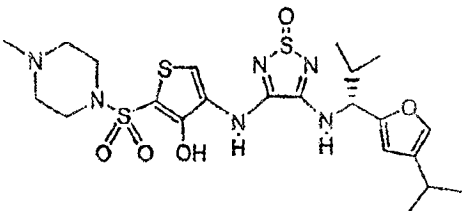
[2352]

318	22.7	603B	
319	22.7	603C	
320	22.19	75.10	
321	22.19	75.10E	
322	22.19	603A	

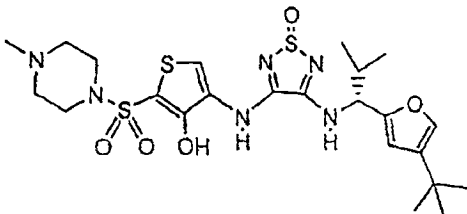
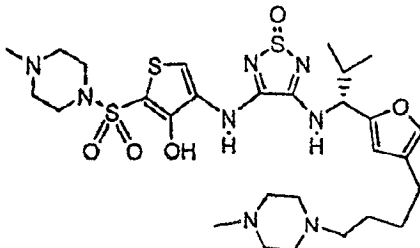
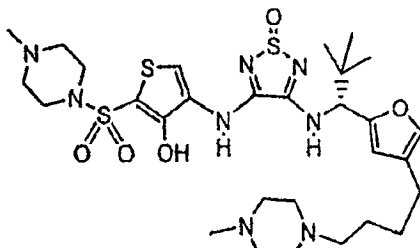
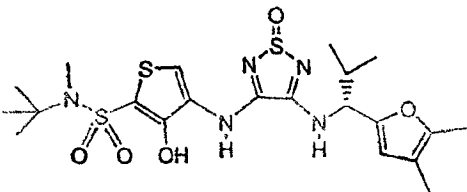
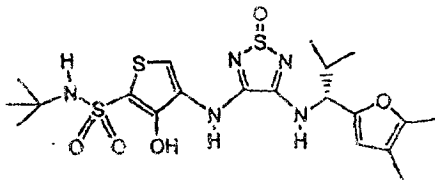
[2353]

323	22.19	603B	
324	22.19	603C	
325	22.20	75.10	
326	22.20	75.10E	
327	22.20	603A	

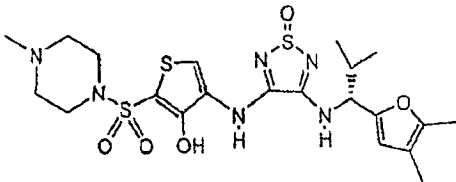
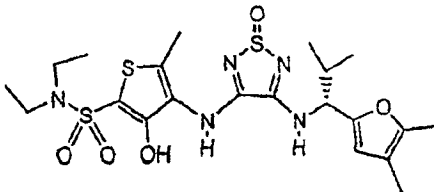
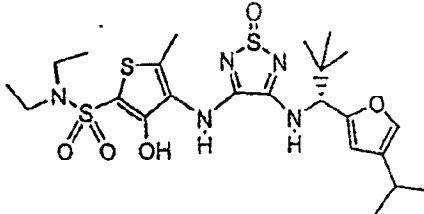
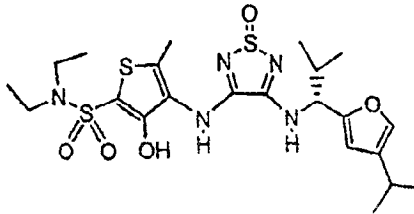
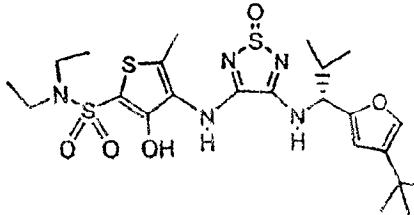
[2354]

328	22.20	603B	
329	22.20	603C	
330	22.21	75.10	
331	22.21	75.10E	
332	22.21	75.10E	

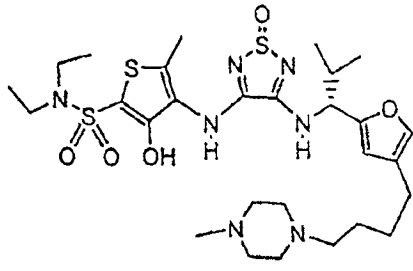
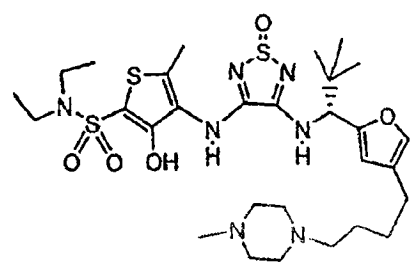
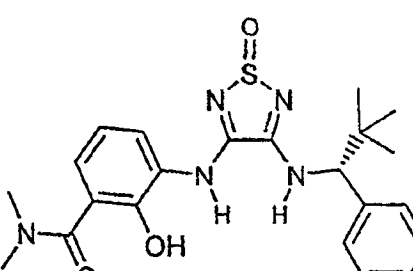
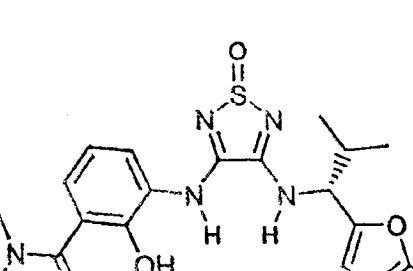
[2355]

333	22.21	603A	
334	22.21	603B	
335	22.21	603C	
336	22.19	75.61	
337	22.20	75.61	

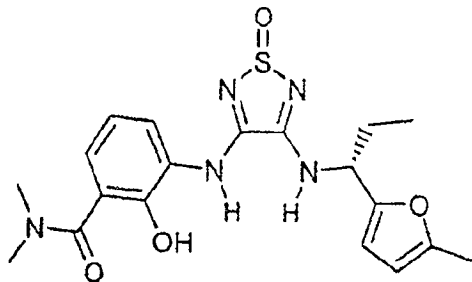
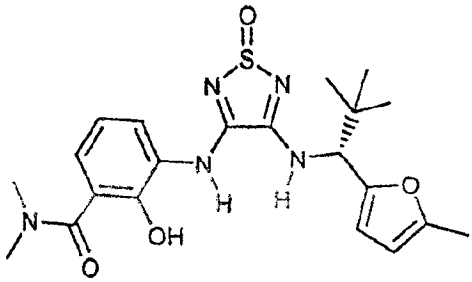
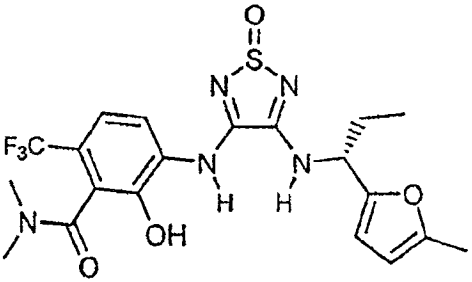
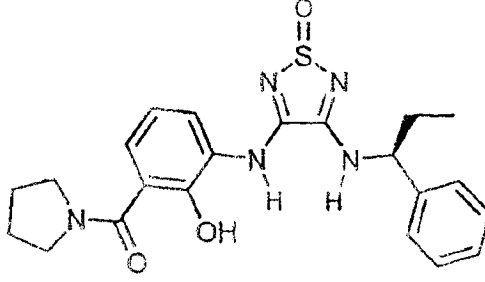
[2356]

338	22.21	75.61	
339	22.22	75.61	
340	22.22	75.10	
341	22.22	75.10E	
342	22.22	603A	

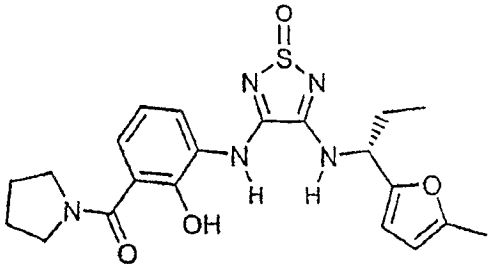
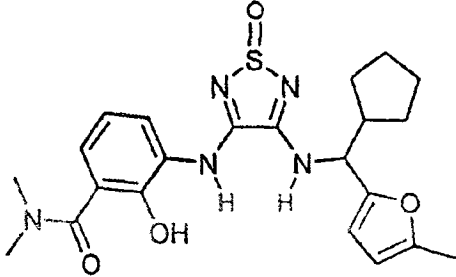
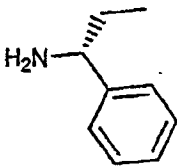
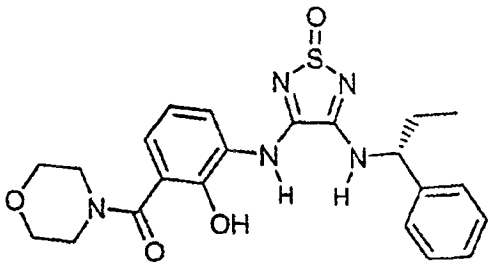
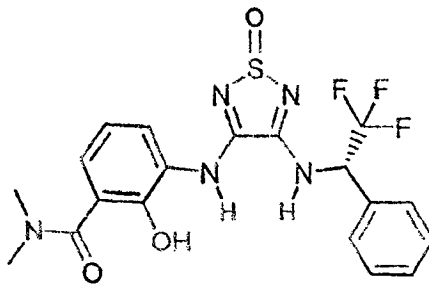
[2357]

343	22.22	603B	
344	22.22	603C	
345	22.1	74	
346	22.1	75.45	

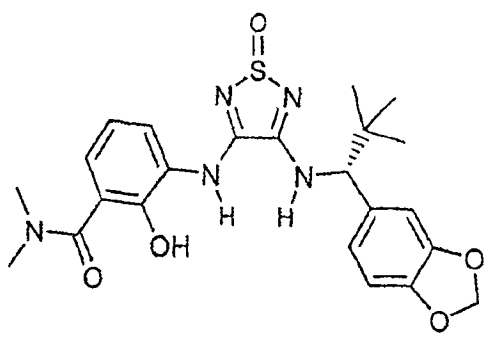
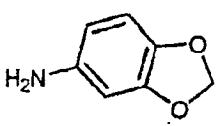
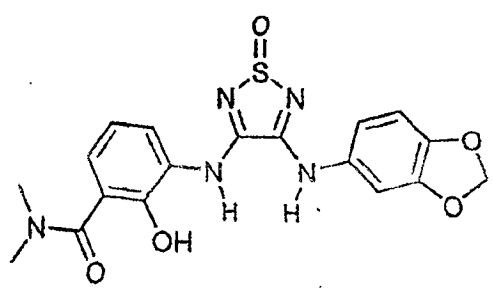
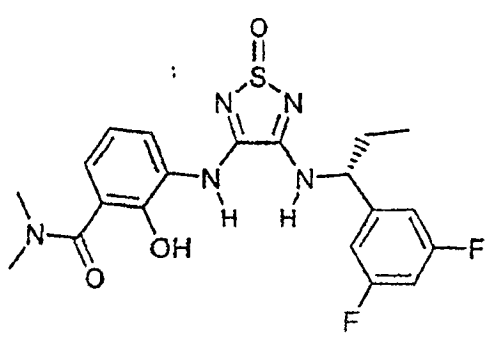
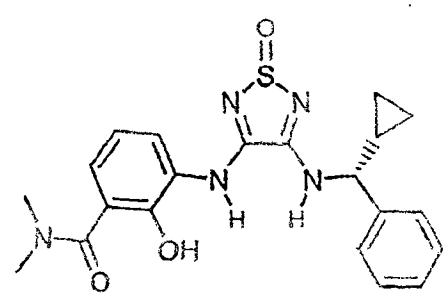
[2358]

347	22.1	75.1	
348	22.1	75.44	
349	22.39	75.1	
350	22.47	64.2	

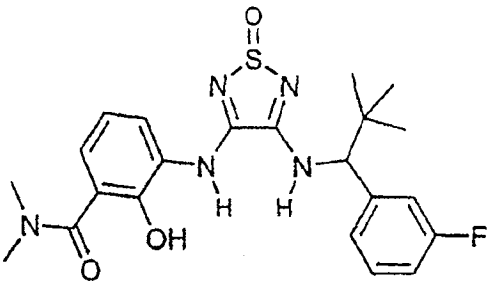
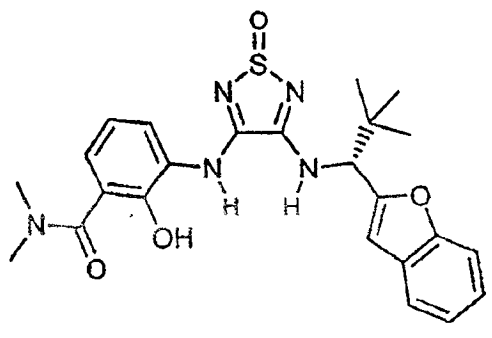
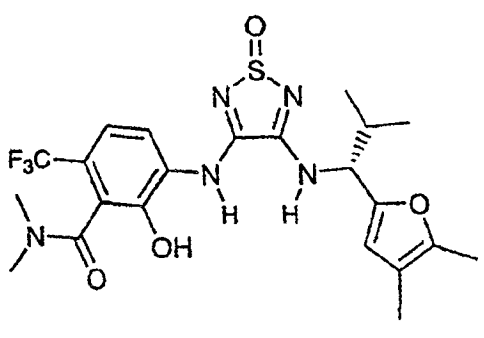
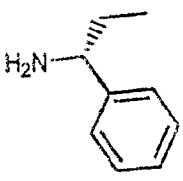
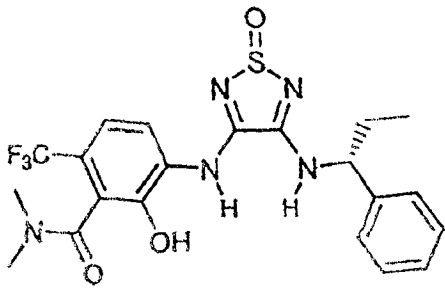
[2359]

351	22.47	75.1	
352	22.1	51.26	
353	22.41	 (市售的)	
354	22.1	13.18	

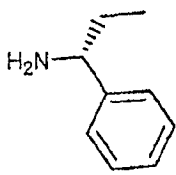
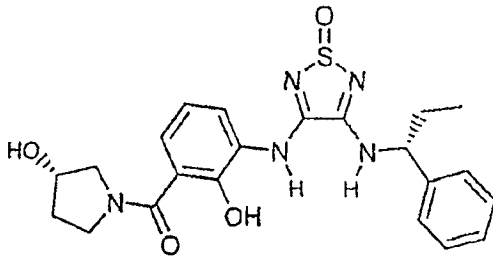
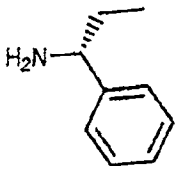
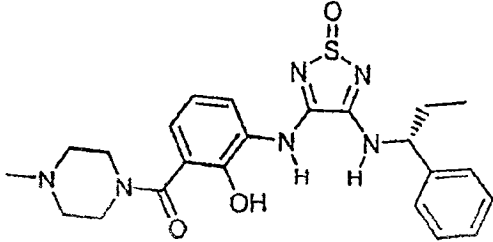
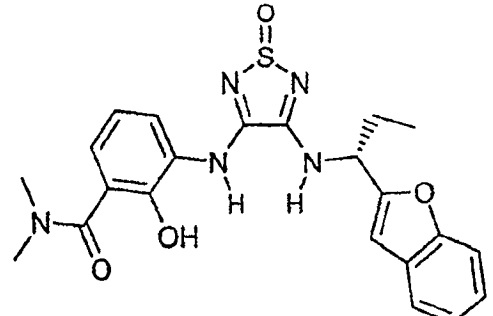
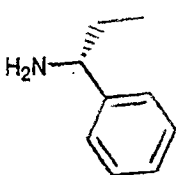
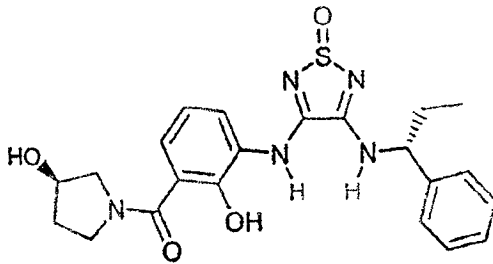
[2360]

355	22.1	75.60	
356	22.1	 (市售的)	
357	22.1	75.29	
358	22.1	72	

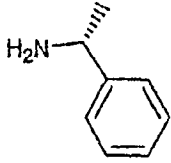
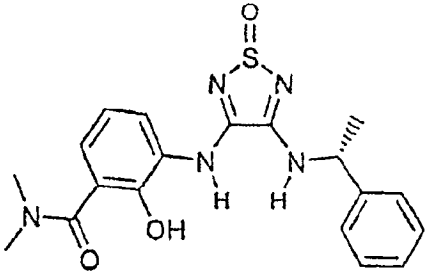
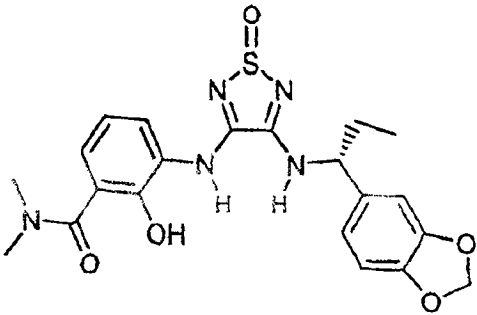
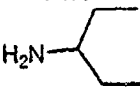
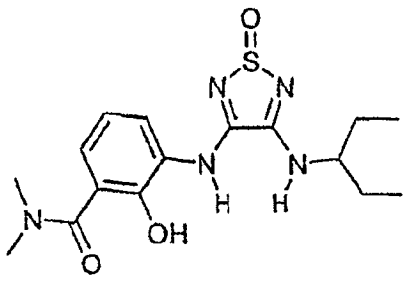
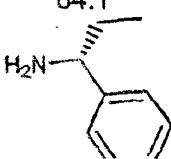
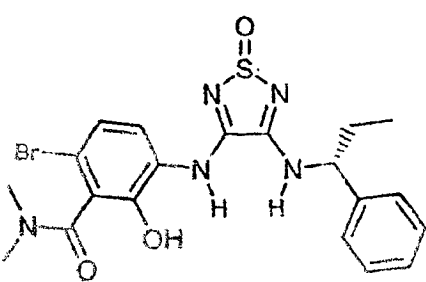
[2361]

359	22.1	75.34	
360	22.1	75.62	
361	22.39	75.61	
362	22.39	 (市售的)	

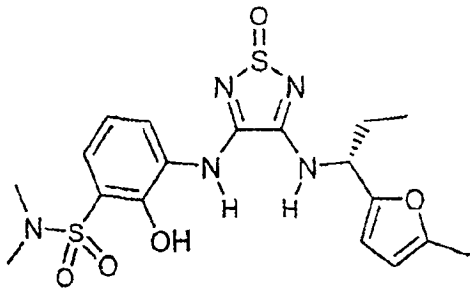
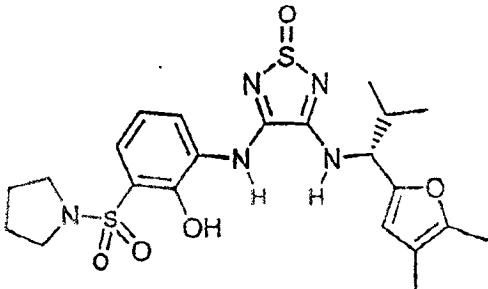
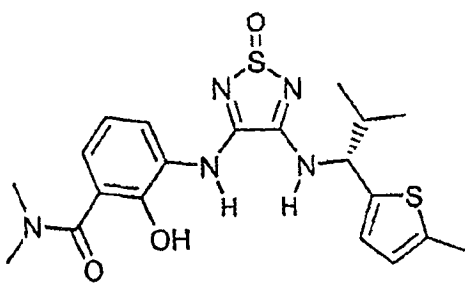
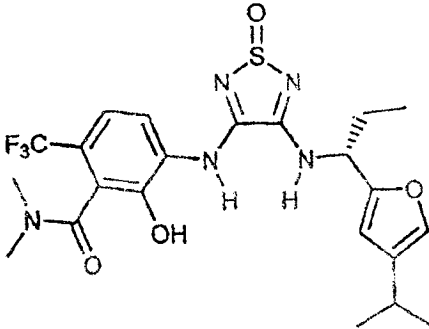
[2362]

363	22.42	 (市售的)	
364	22.43	 (市售的)	
365	22.1	75.63	
366	22.44	 (市售的)	

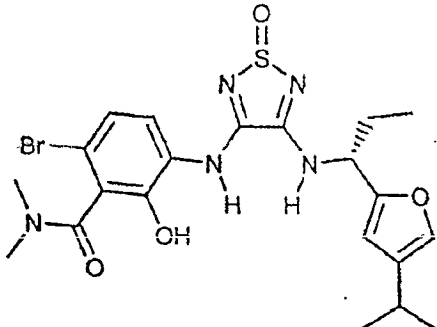
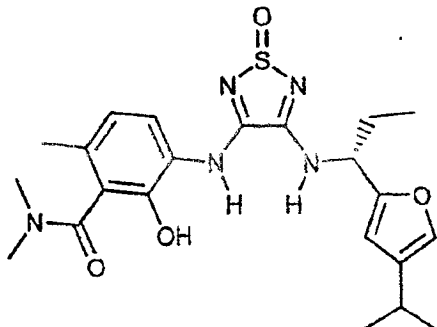
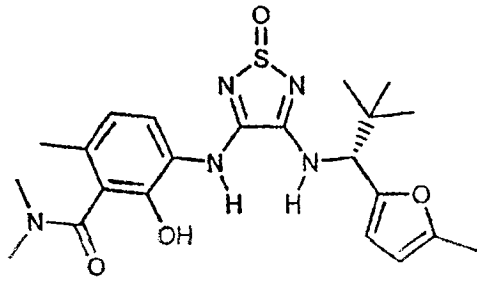
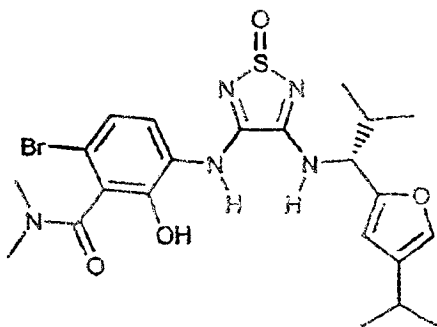
[2363]

367	22.1	 (市售的)	
368	22.1	75.27	
369	22.1	64.6*  (市售的)	
370	22.46	64.1*  (市售的)	

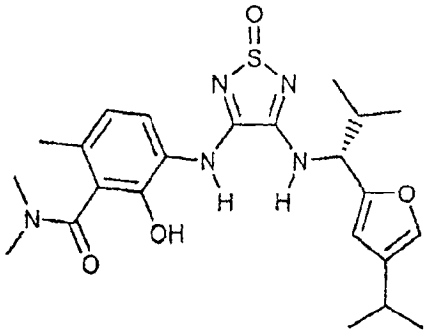
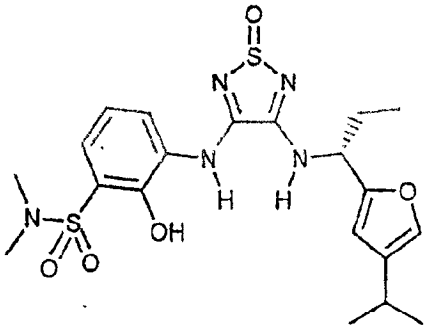
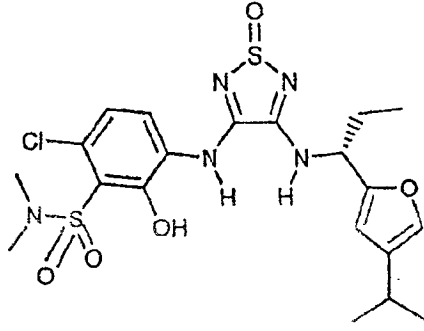
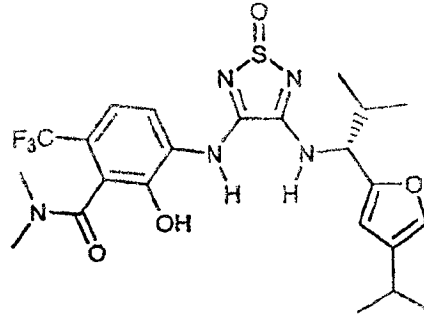
[2364]

371	22.45	75.1	
372	22.47	75.61	
373	22.1	75.19	
374	22.39	75.19	

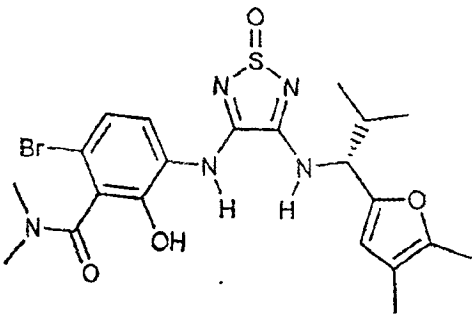
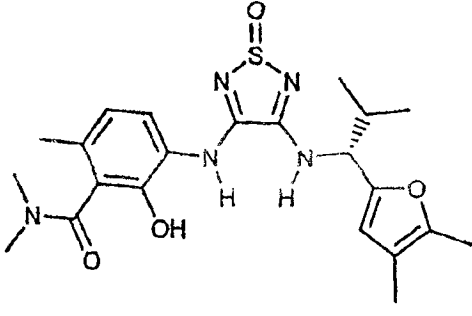
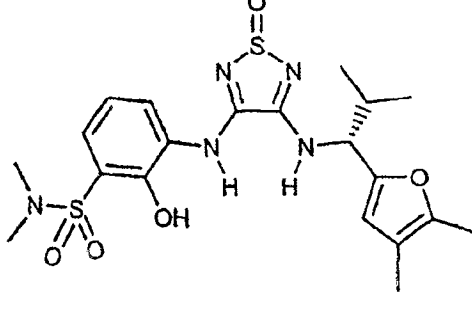
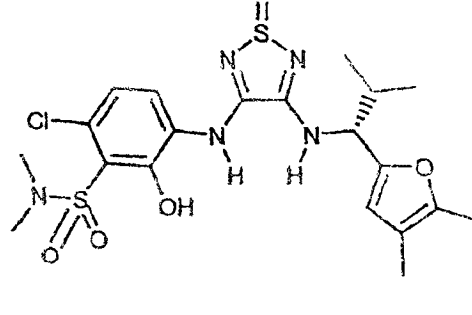
[2365]

375	22.46	75.9	
376	22.52	75.9	
377	22.52	75.44	
378	22.46	75.10E	

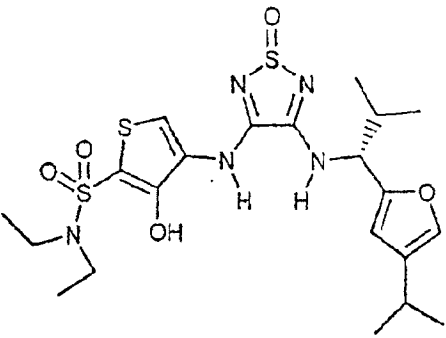
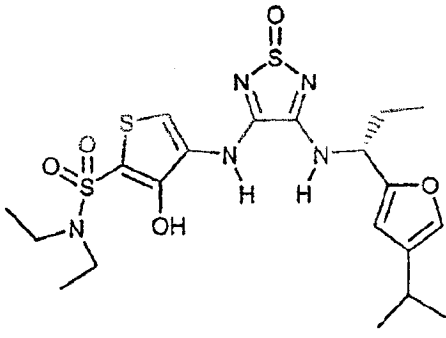
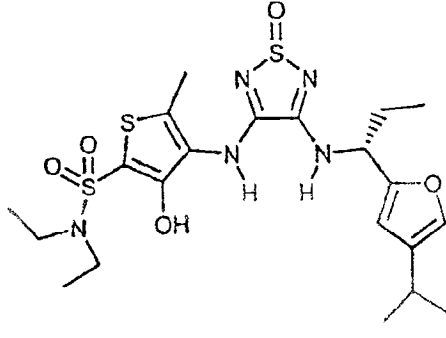
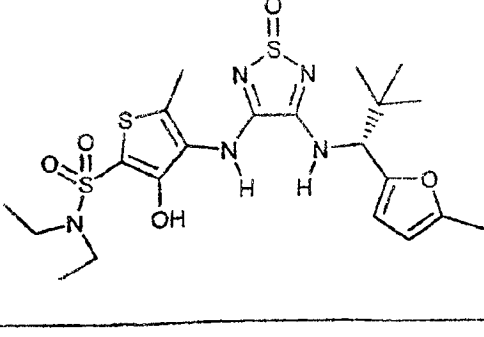
[2366]

379	22.52	75.10E	
380	22.5	75.9	
381	22.4	75.9	
382	22.39	75.10E	

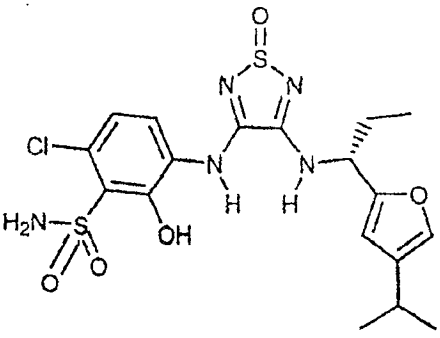
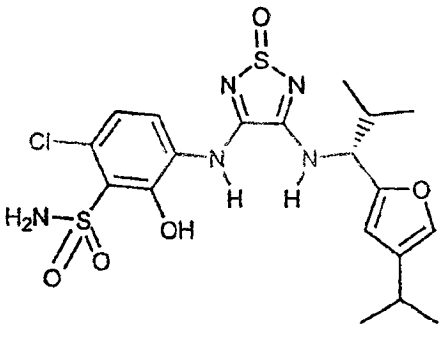
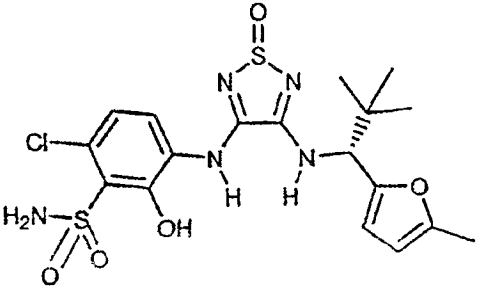
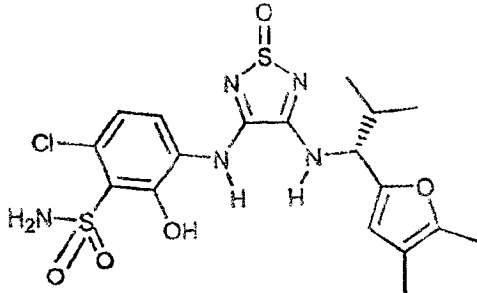
[2367]

383	22.46	75.61	
384	22.52	75.61	
385	22.5	75.61	
386	22.4	75.61	

[2368]

387	22.7	75.10E	
388	22.7	75.9	
389	22.22	75.9	
390	22.22	75.44	

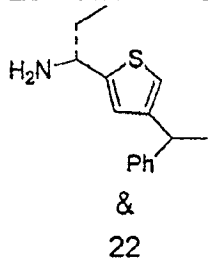
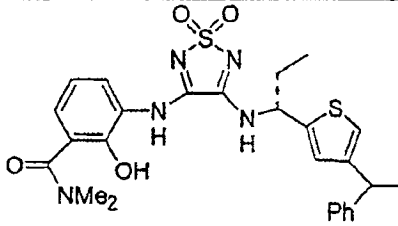
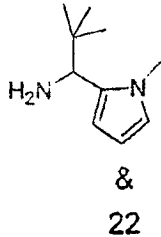
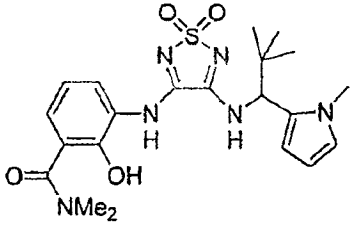
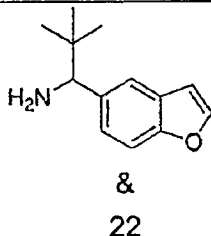
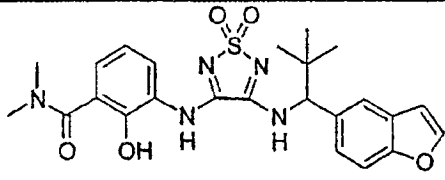
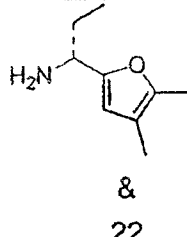
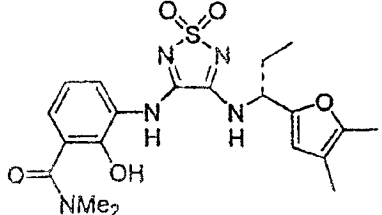
[2369]

391	22.53	75.9	
392	22.53	75.10E	
393	22.53	75.44	
394	22.53	75.61	

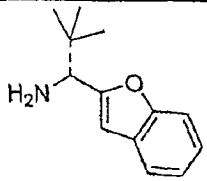
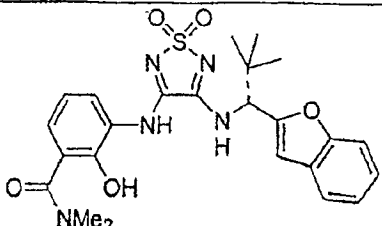
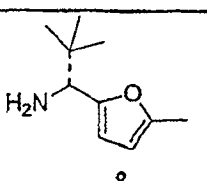
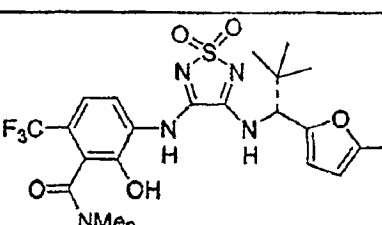
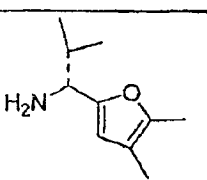
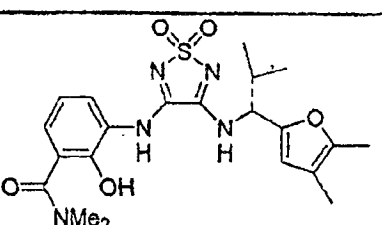
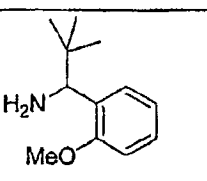
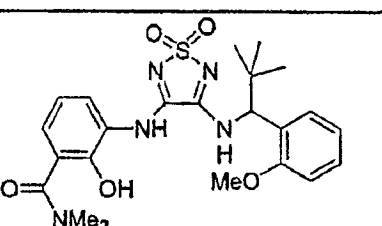
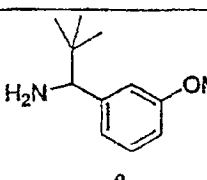
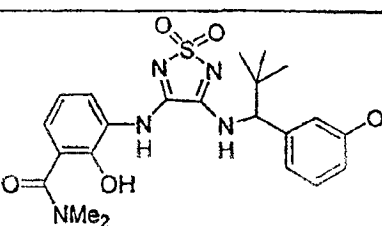
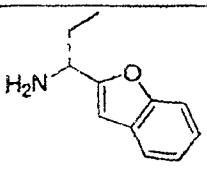
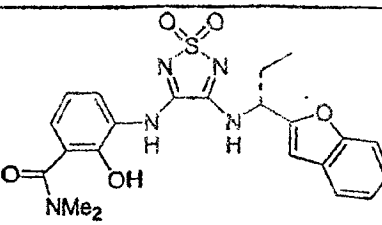
[2370] 实施例 2001-2113

[2371] 按照实施例 1 介绍的类似方法,但是使用下表指出的市售胺或制备实施例制备的胺,获得以下噻二唑二氧化物产物。

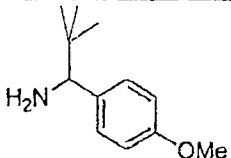
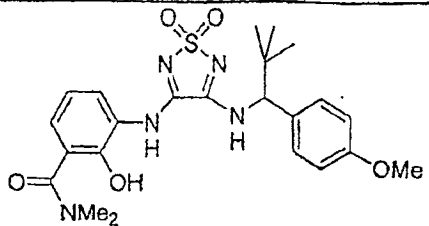
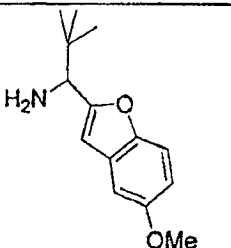
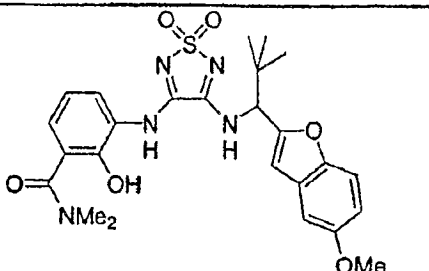
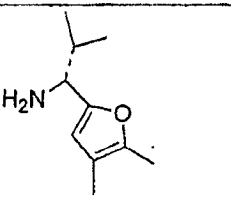
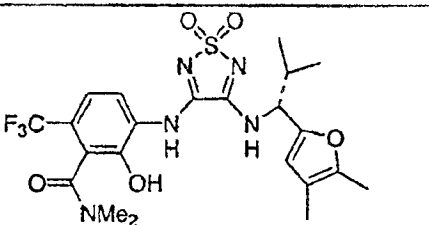
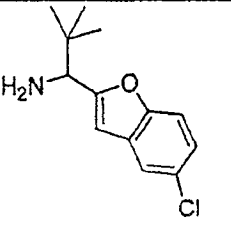
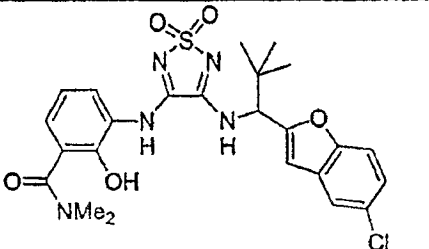
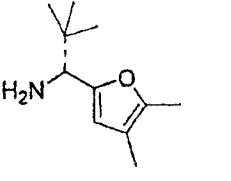
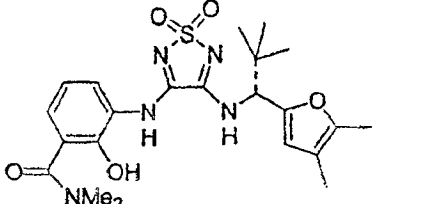
[2372]

Ex	胺&中间体的 制备实施例	产物	1.收率(%) 2. (M+1) ⁺
2001	 & 22		1. 33% 2. 539.8
2002	 & 22		1. 72% 2. 461.0
2003	 & 22		1. 45% 2. 497.9
2004	 & 22		1. 37% 2. 447.9

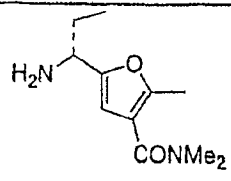
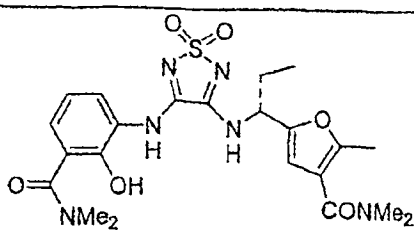
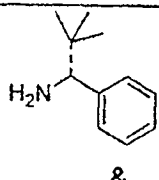
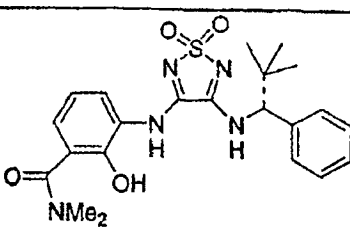
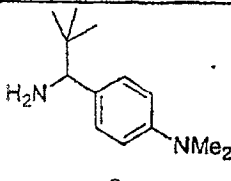
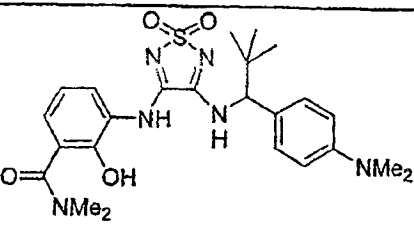
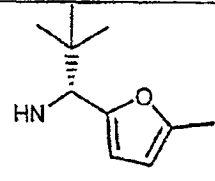
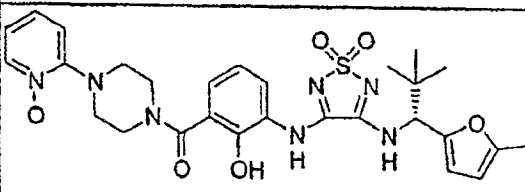
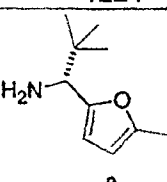
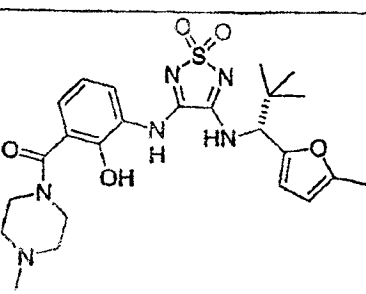
[2373]

2005	 & 22		1.5% 2.497.9
2006	 & 1203		1.59% 2.529.9
2007	 & 22		1.64% 2.461.7
2008	 & 22		1.55% 2.487.9
2009	 & 22		1.14% 2.488.0
2010	 & 22		1.24% 2.469.9

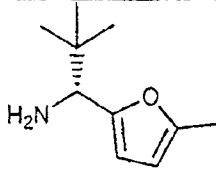
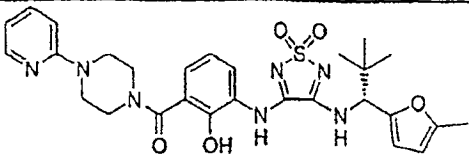
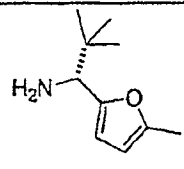
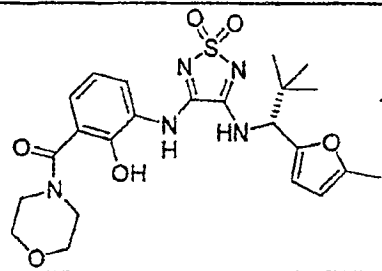
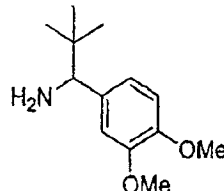
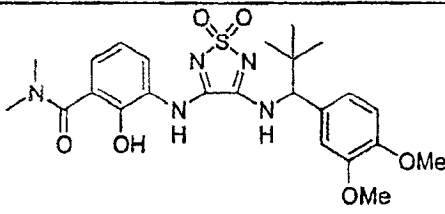
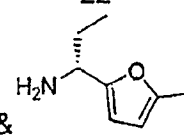
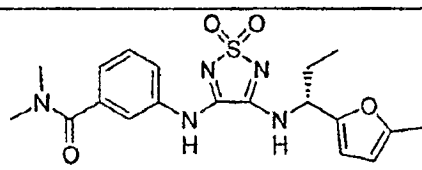
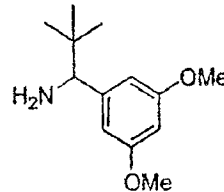
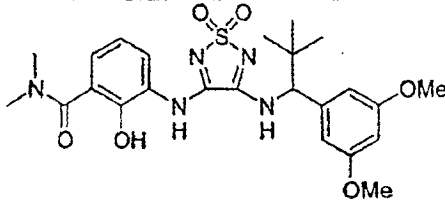
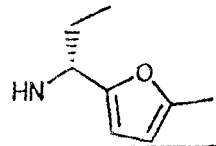
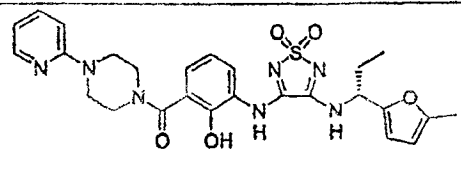
[2374]

2011	 & 22		1. 14% 2. 488.9
2012	 & 22		1. 10% 2. 527.8
2013	 & 1203		1. 14% 2. 529.8
2014	 & 22		1. 32% 2. 531.8
2015	 & 22		1. 6% 2. 498

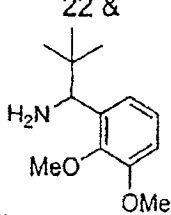
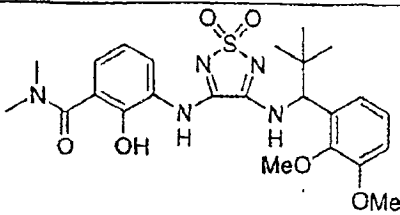
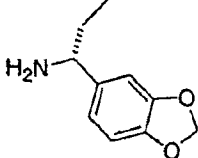
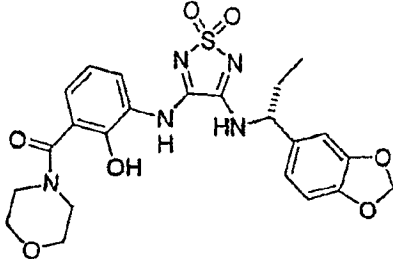
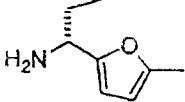
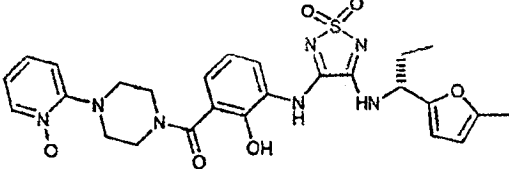
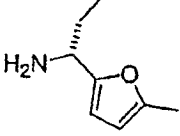
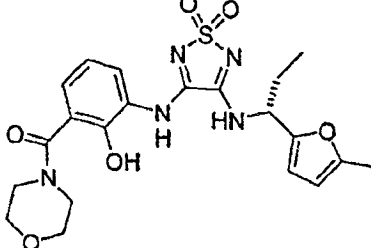
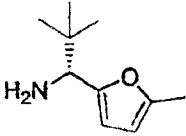
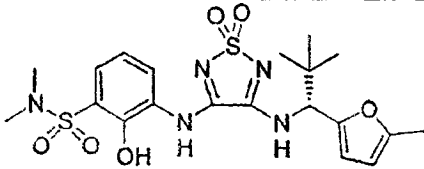
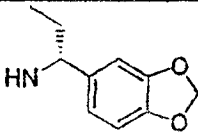
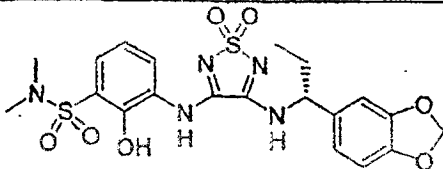
[2375]

2016	 & 22		1.6% 2.504.9
2017	 & 22		1.8% 2.458.2
2018	 & 22	 CF ₃ CO ₂ H	1.92% 2.501.0
2019	 & 1224		1.75% 2.596.2
2020	 & 1205		1.33% 2.517.2

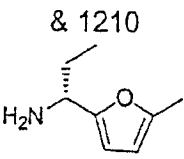
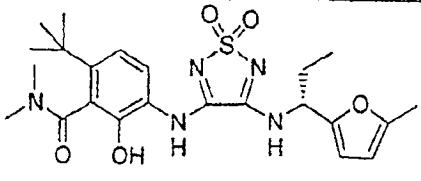
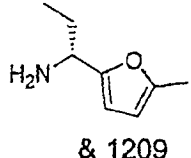
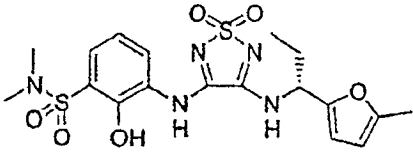
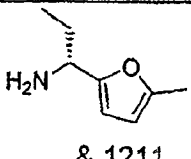
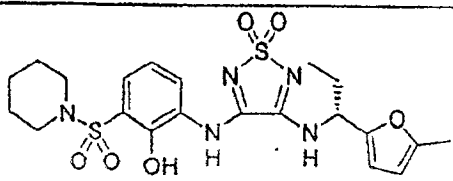
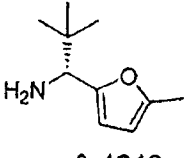
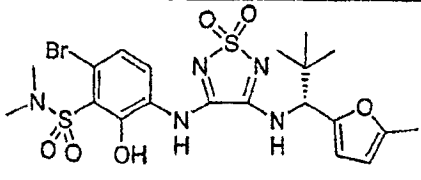
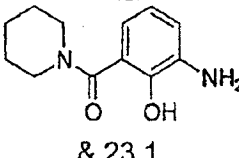
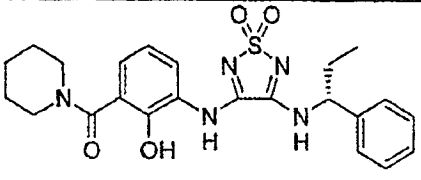
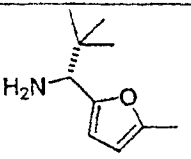
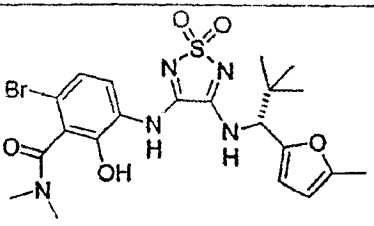
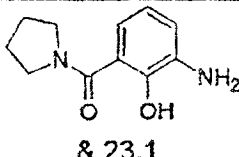
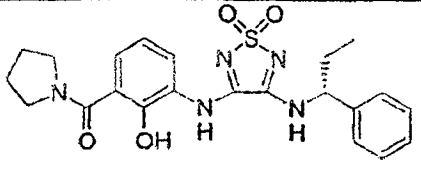
[2376]

2021	 & 1206		1.71% 2.580.2
2022	 & 1207		1.85% 2.504.2
2023	22 & 		1.92% 2.518.2
2024	22 & 		1.69% 2.418.1
2025	22 & 		1.86% 2.518.2
2026	1206 & 		1.75% 2.552.2

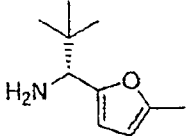
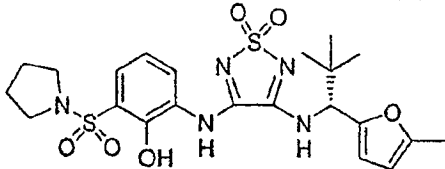
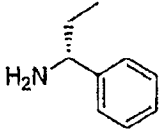
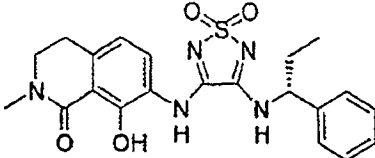
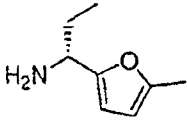
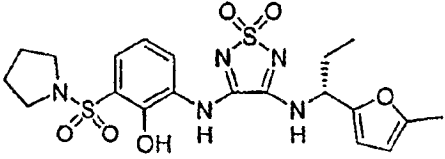
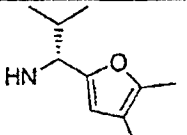
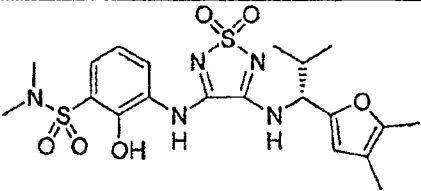
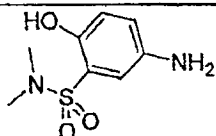
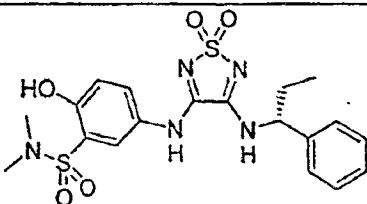
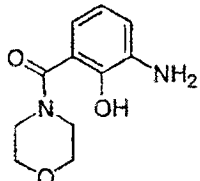
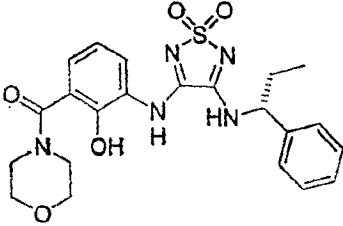
[2377]

2027	22 & 		1.83% 2.518.2
2028	1207 & 		1.79% 2.516.1
2029	1224 & 		1.75% 2.568.2
2031	 & 1207		1.92% 2.476.1
2032	 & 1209		1.39% 2.497.7
2033	 & 1209		1.46% 2.509.8

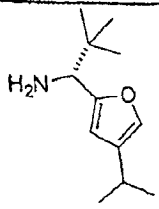
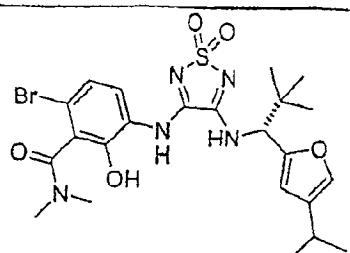
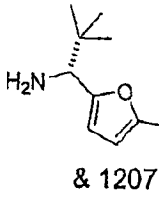
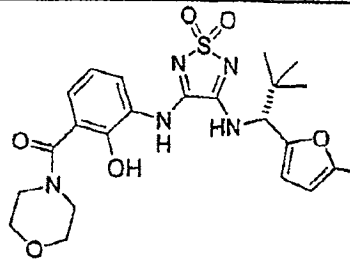
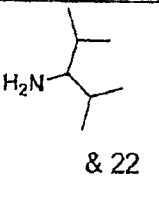
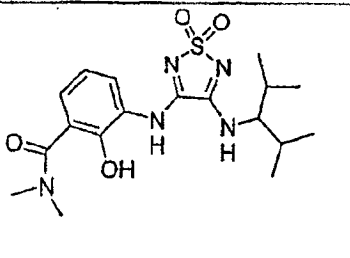
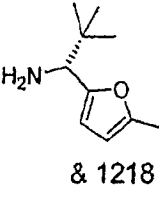
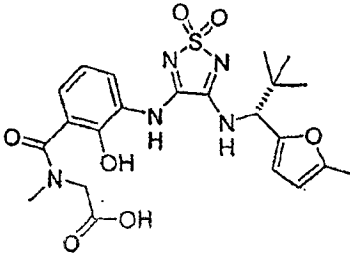
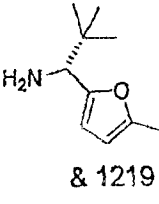
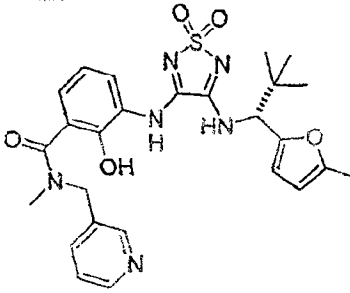
[2378]

2034	 & 1210		1. 89% 2. 489.9
2035	 & 1209		1. 13% 2. 469.6
2036	 & 1211		1. 36% 2. 509.5
2037	 & 1212		1. 48% 2. 577.7
2038	 & 23.1		1. 12% 2. 470.0
2039	 & 23.8		1. 1% 2. 539.8
2040	 & 23.1		1. 19% 2. 456.0

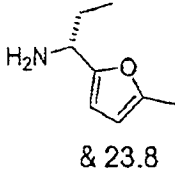
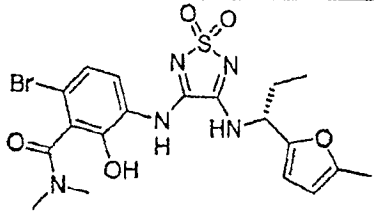
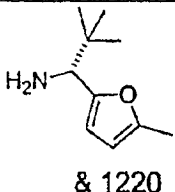
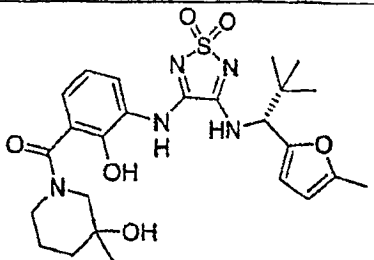
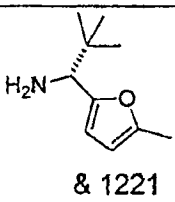
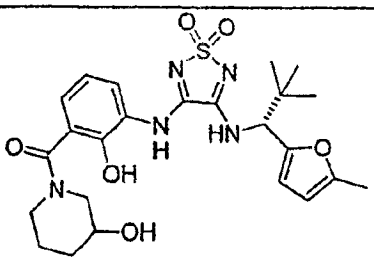
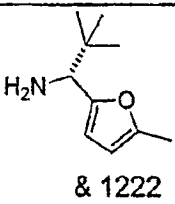
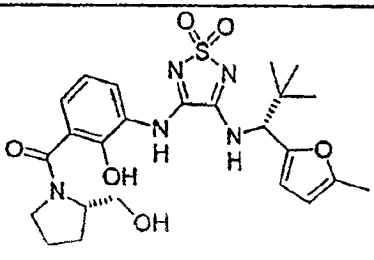
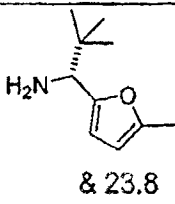
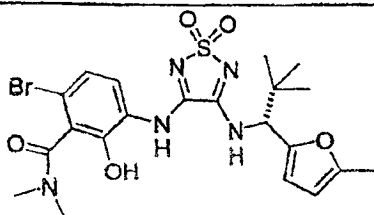
[2379]

2041	 & 1216		1. 73% 2. 523.7
2042	 & 1217		1. 23% 2. 442.0
2043	 & 1216		1. 38% 2. 495.6
2044	 & 1209		1. 25% 2. 497.6
2045	 & 23.1		1. 4% 2. 466.0
2046	 & 23.1		1. 33% 2. 471.9

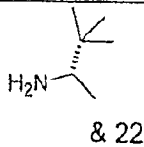
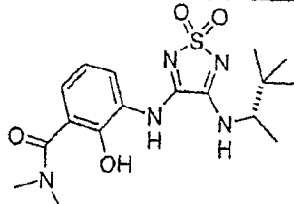
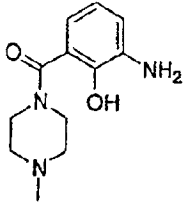
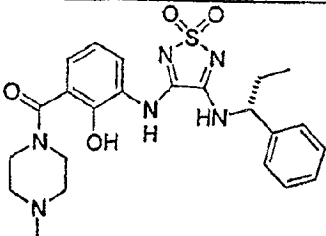
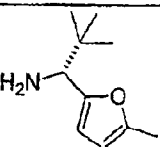
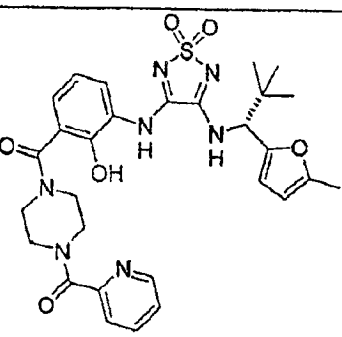
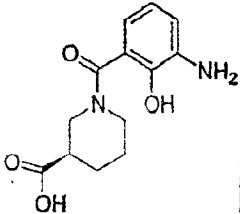
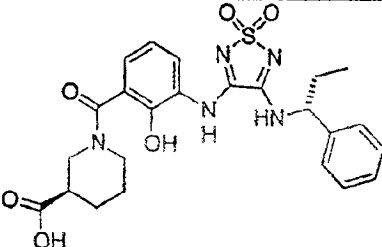
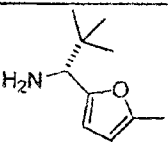
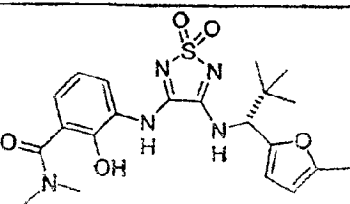
[2380]

2047	 & 23.8		1.9% 2.567.9
2049	 & 1207		1.28% 2.526.0 (M+Na)
2050	 & 22		1.17% 2.410.0
2051	 & 1218		1.43% 2.505.8
2052	 & 1219		1.45% 2.539.0

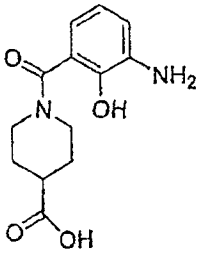
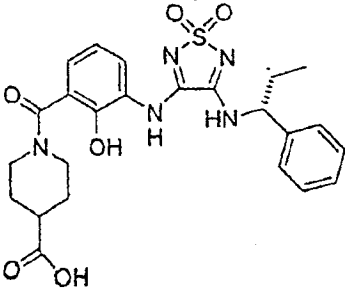
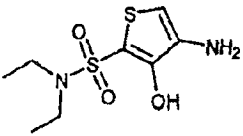
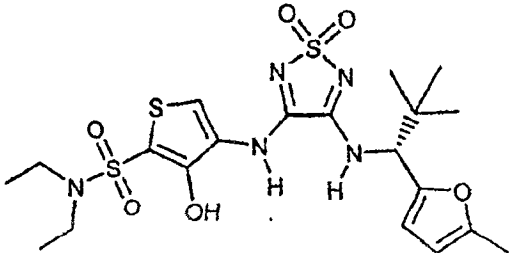
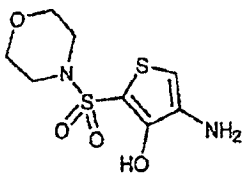
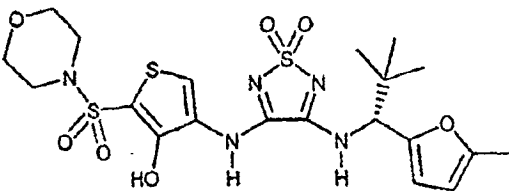
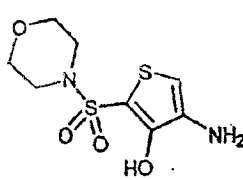
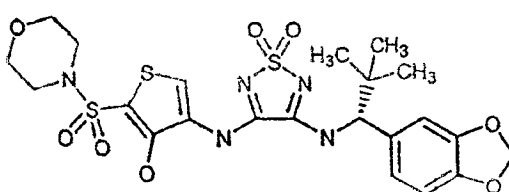
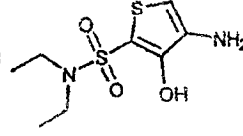
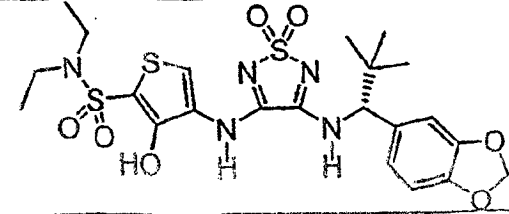
[2381]

2053	 & 23.8	 1. 22% 2. 511.6
2054	 & 1220	 1. 55% 2. 531.9
2055	 & 1221	 1. 46% 2. 517.9
2056	 & 1222	 1. 38% 2. 517.9
2057	 & 23.8	 1. 1% 2. 539.8

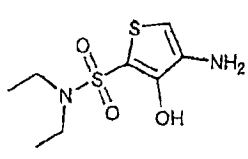
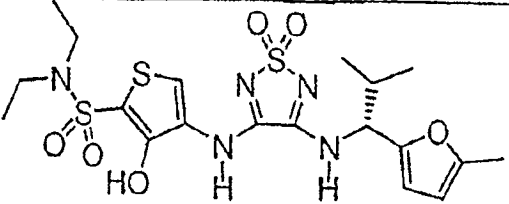
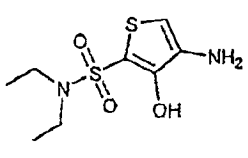
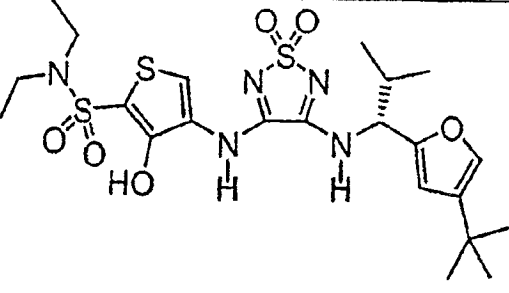
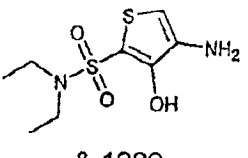
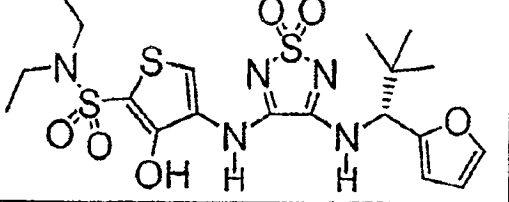
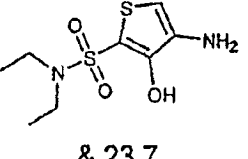
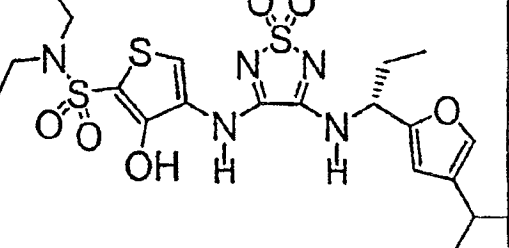
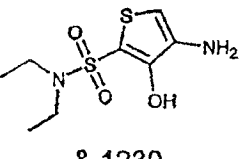
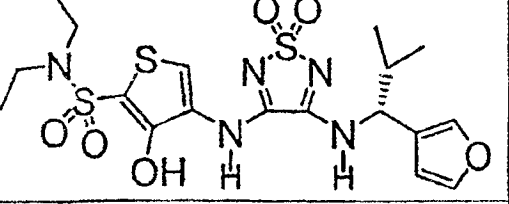
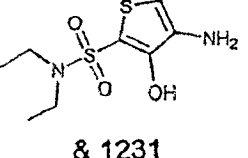
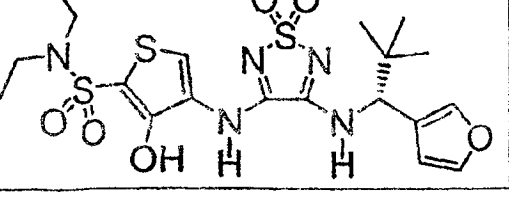
[2382]

2058	 & 22		1.23% 2.396.0
2059	 & 1205		1.41% 2.485.0
2060	 & 1223		1.55% 2.608.0
2062	 & 23.1		1.11% 2.513.9
2063	 & 22		1.5% 2.461.7

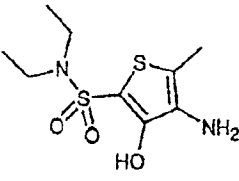
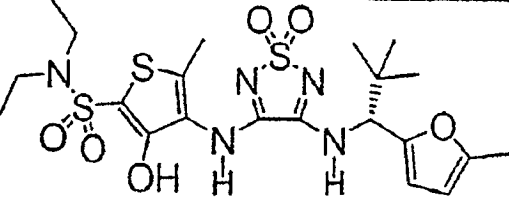
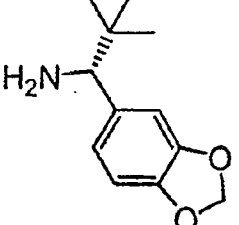
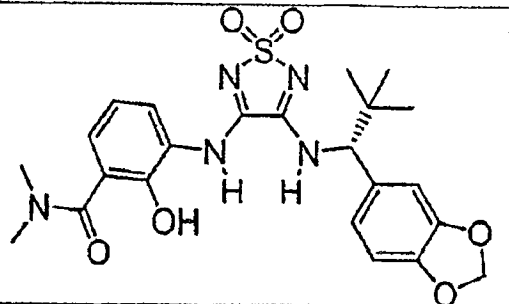
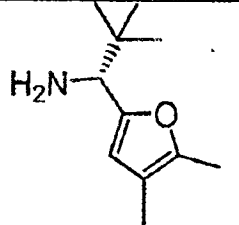
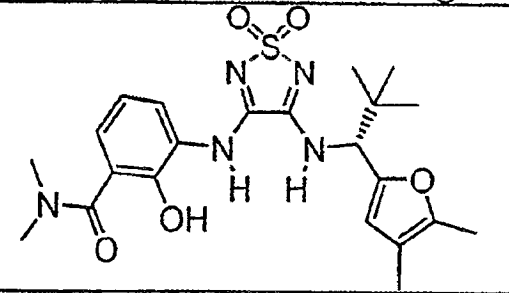
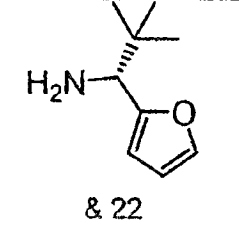
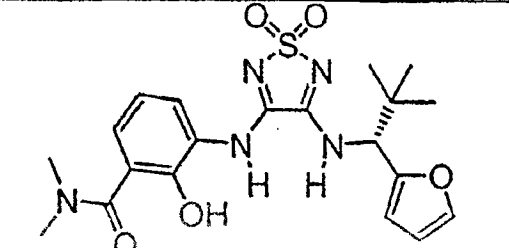
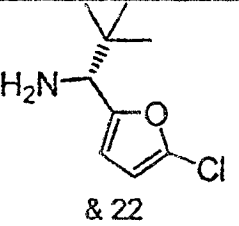
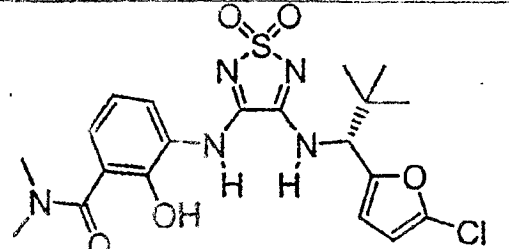
[2383]

2064	 & 23.1		1.21% 2.514.0
2065	 & 1225		1.41% 2.532
2066	 & 1225		1.48% 2.546
2067	 & 1226		1.23% 2.586
2068	 & 1226		1.58% 2.572

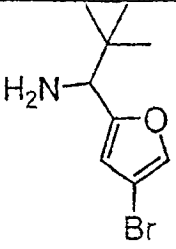
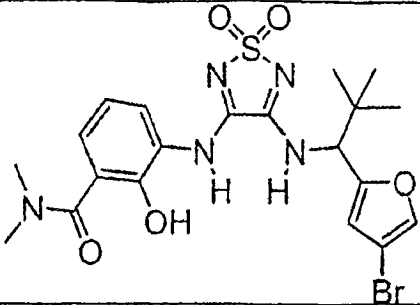
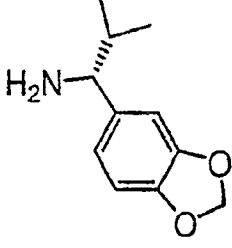
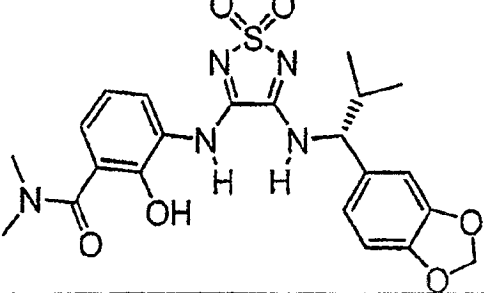
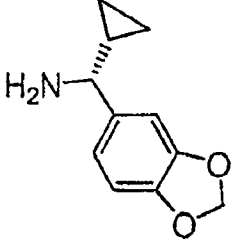
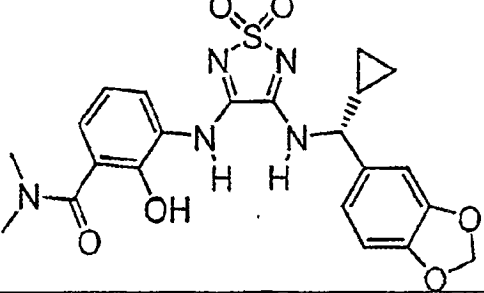
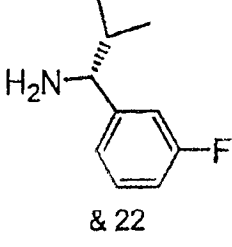
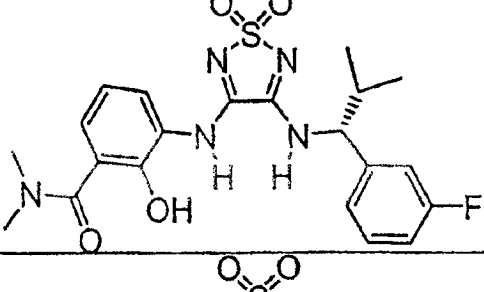
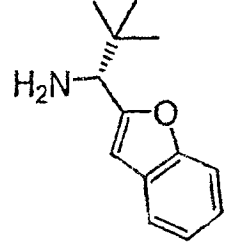
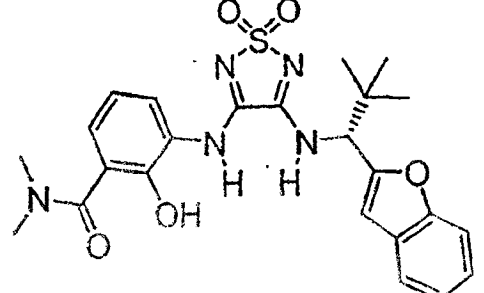
[2384]

2069	 & 1227		1.43% 2.518
2070	 & 1228		1.28% 2.560
2071	 & 1229		1.69% 2.518
2072	 & 23.7		1.27% 2.532
2073	 & 1230		1.23% 2.504
2074	 & 1231		1.44% 2.518

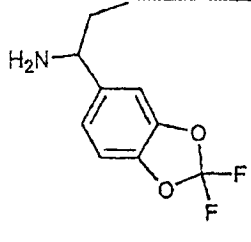
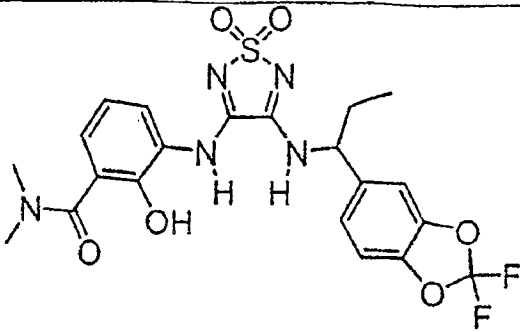
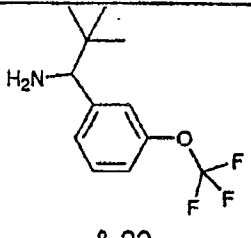
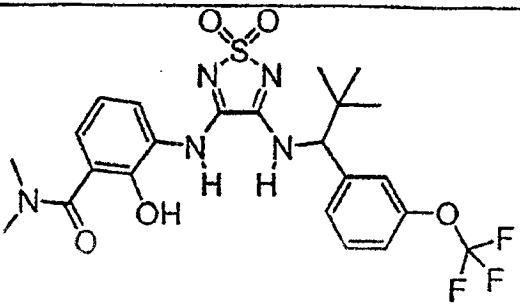
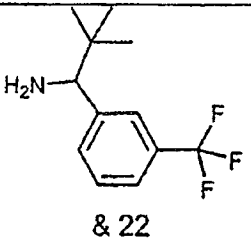
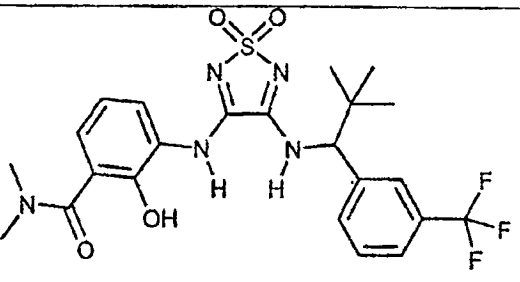
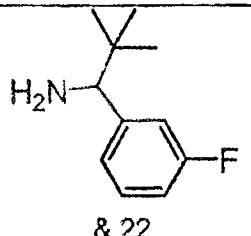
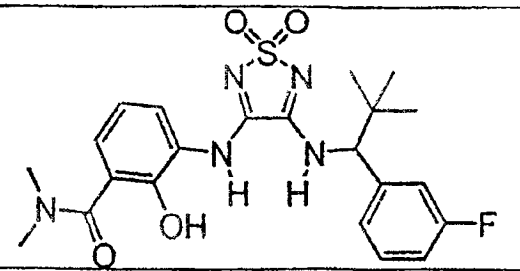
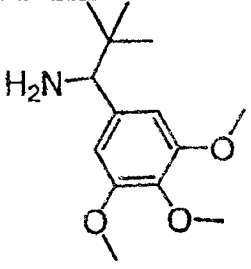
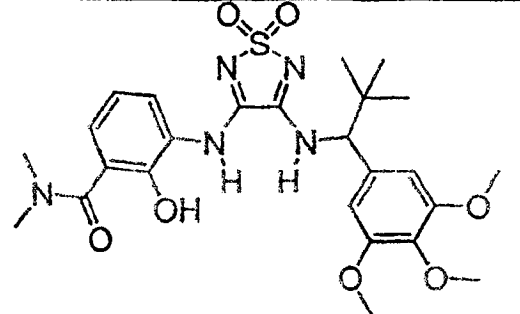
[2385]

2075	 & 1225		1.48% 2.546
2076	 & 22		1.48% 2.502
2077	 & 22		1.24% 2.476
2078	 & 22		1.22% 2.448
2079	 & 22		1.28% 2.482

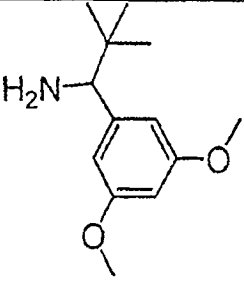
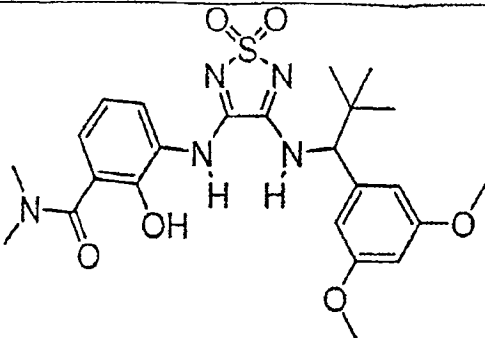
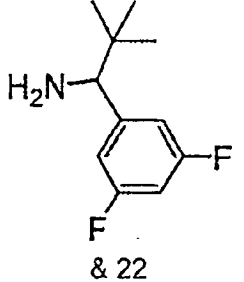
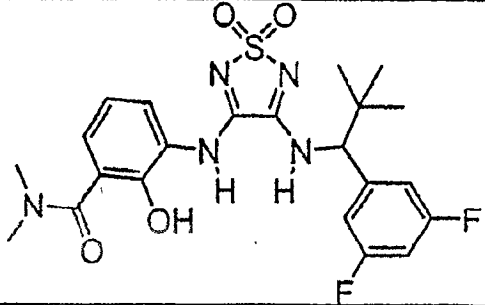
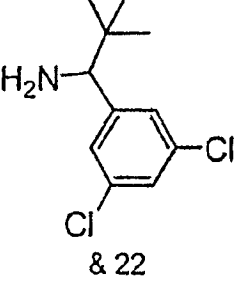
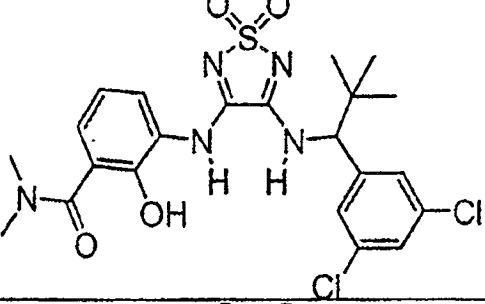
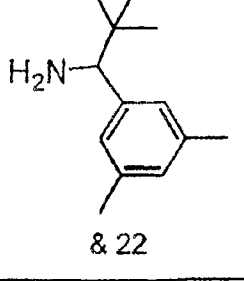
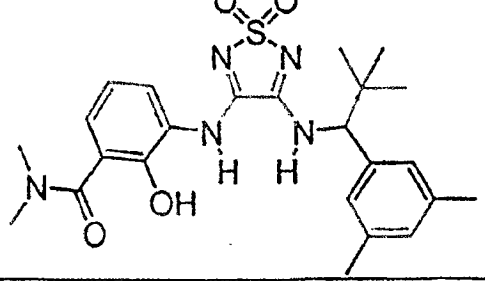
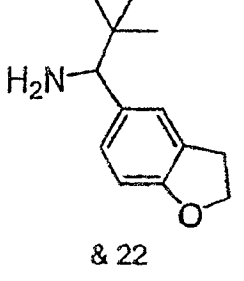
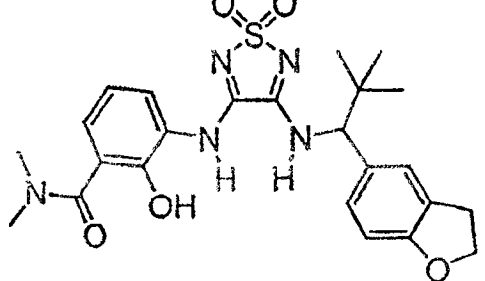
[2386]

2080	 & 22	 Br	1.38% 2.528
2081	 & 22	 Br	1.27% 2.488
2082	 & 22	 Br	1.29% 2.486
2083	 & 22	 F	1.36% 2.462
2084	 & 22	 Br	1.40% 2.498

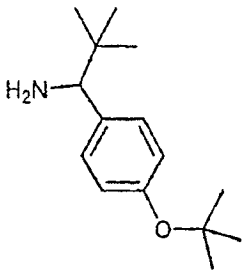
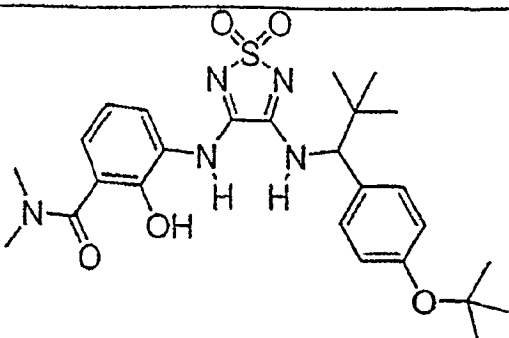
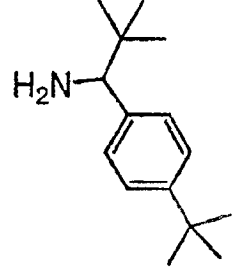
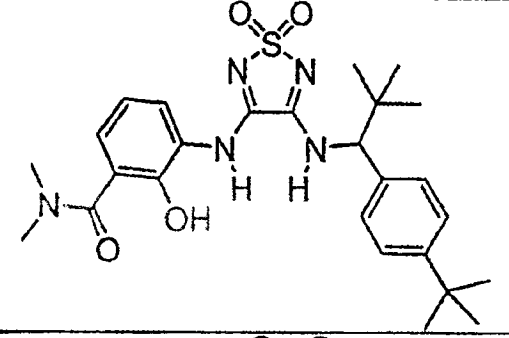
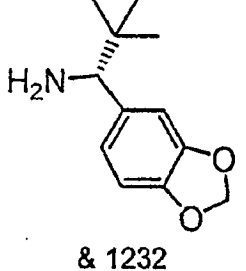
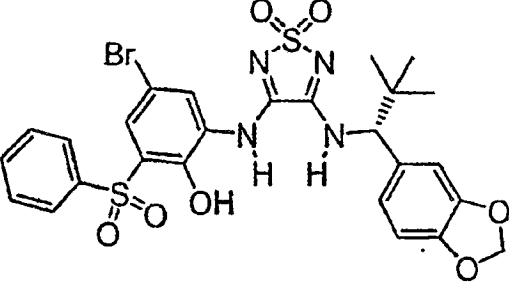
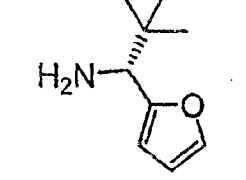
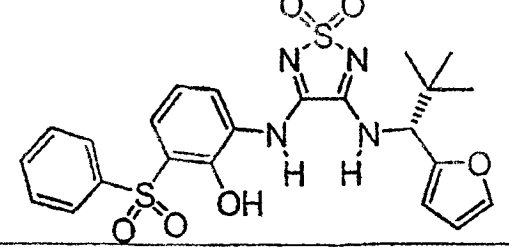
[2387]

2085	 & 22		1. 67% 2. 510
2086	 & 22		1. 71% 2. 542
2087	 & 22		1. 58% 2. 526
2088	 & 22		1. 70% 2. 476
2089	 & 22		1. 42% 2. 548

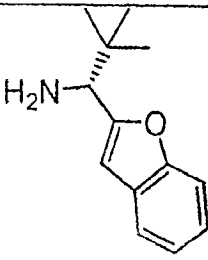
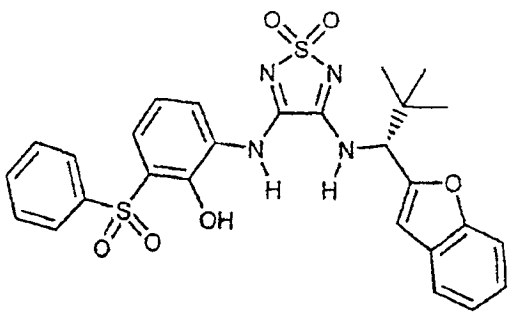
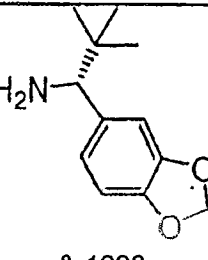
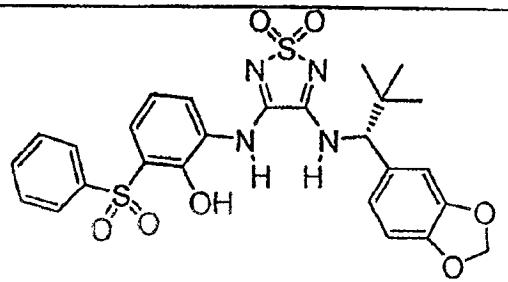
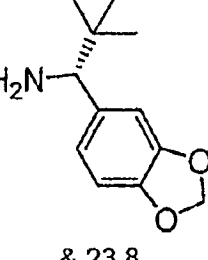
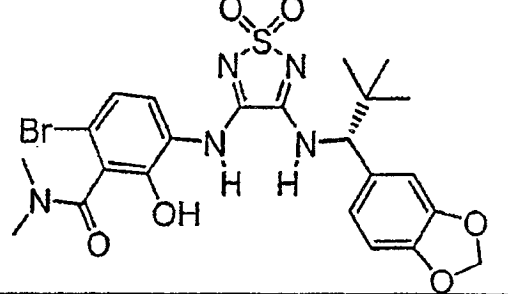
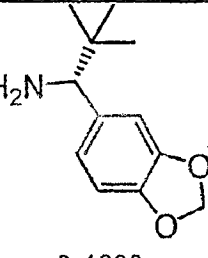
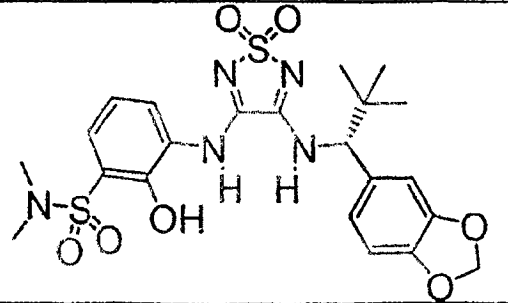
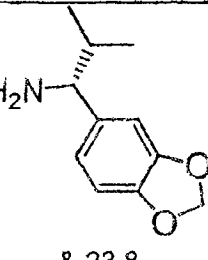
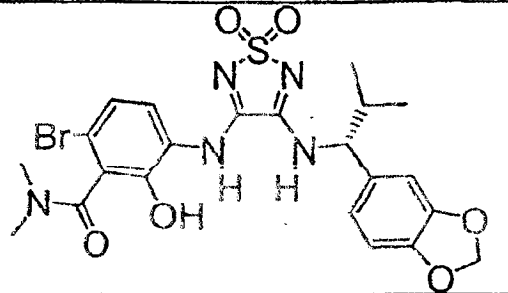
[2388]

2090	 & 22		1.47% 2.518
2091	 & 22		1.37% 2.494
2092	 & 22		1.39% 2.526
2093	 & 22		1.34% 2.486
2094	 & 22		1.48% 2.500

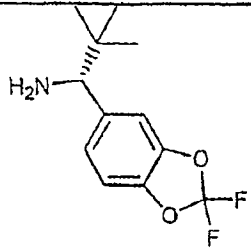
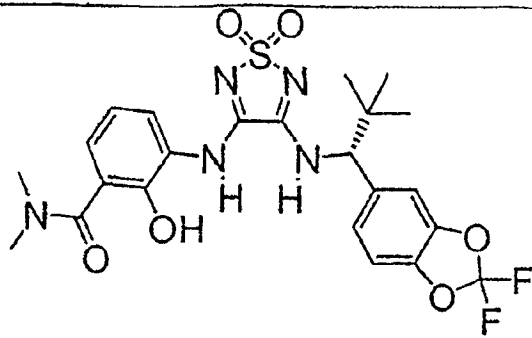
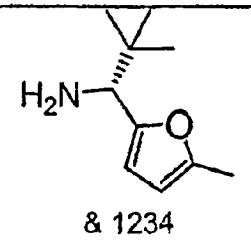
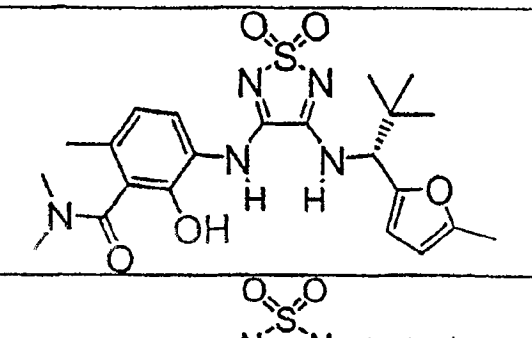
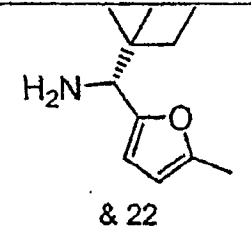
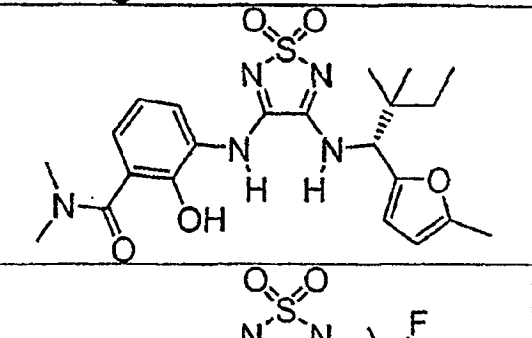
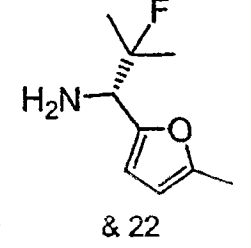
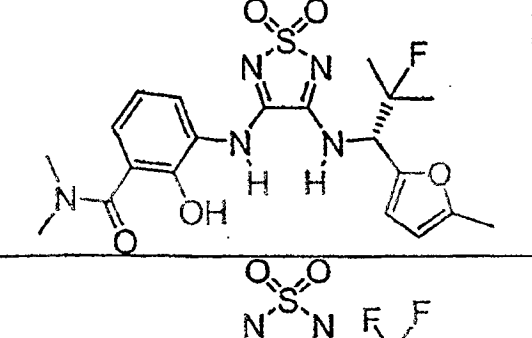
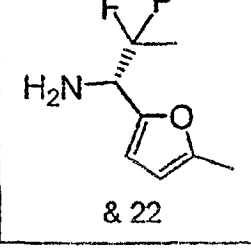
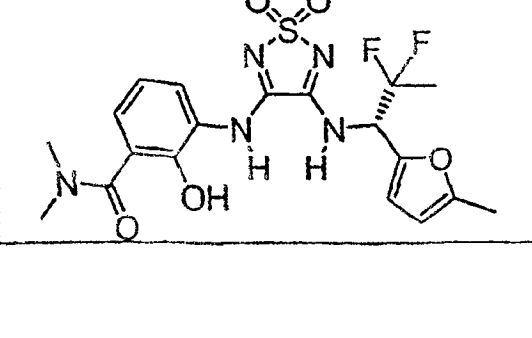
[2389]

2095	 & 22		1. 38% 2. 530
2096	 & 22		1. 21% 2. 514
2097	 & 1232		1. 13% 2. 649
2098	 & 1233		1. 49% 2. 517

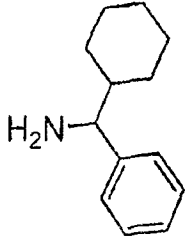
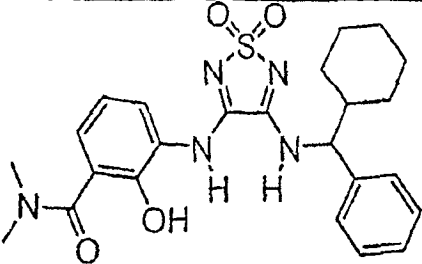
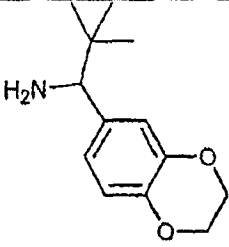
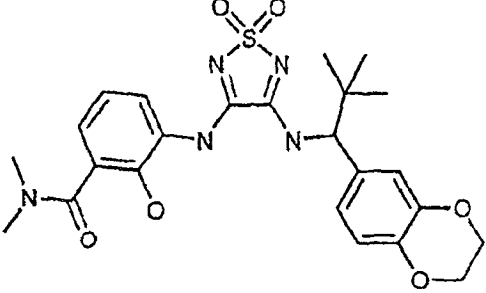
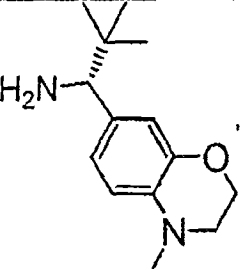
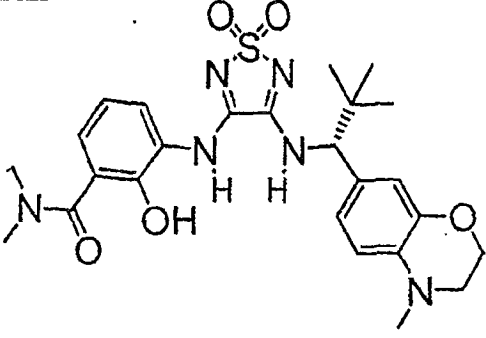
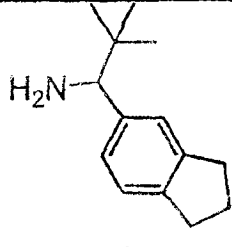
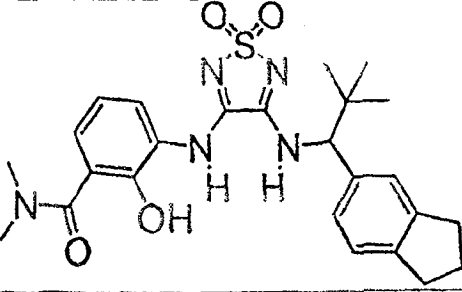
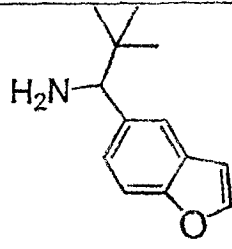
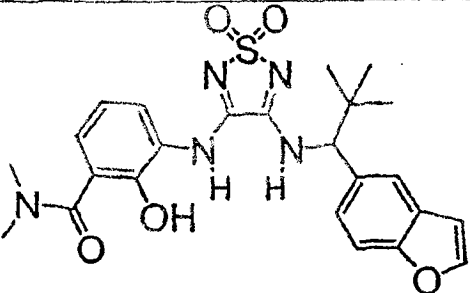
[2390]

2099	 & 1233		1. 22% 2. 567
2100	 & 1233		1. 40% 2. 571
2101	 & 23.8		1. 15% 2. 582
2102	 & 1209		1. 15% 2. 538
2103	 & 23.8		1. 9% 2. 568

[2391]

2104	 & 22		1. 29% 2. 538
2105	 & 1234		1. 15% 2. 476
2106	 & 22		1. 11% 2. 476
2107	 & 22		1. 26% 2. 466
2108	 & 22		1. 25% 2. 470

[2392]

2109	 & 22		1. 34% 2. 448
2110	 & 22		1. 24% 2. 480
2111	 & 22		1. 17% 2. 516
2112	 & 22		1. 22% 2. 498
2113	 & 22		1. 30% 2. 516

[2393] 虽然结合上述具体实施方案对本发明进行了介绍,但是它们的许多替代、改进及变化方案对本领域普通技术人员是显而易见的。

[2394] 所有这样的替代、改进及变化方案属于本发明实质范围。