(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102459178 A
(43)申请公布日 2012.05.16

(21)申请号 201080027739.1

(22)申请日 2010.04.21

(30)优先权数据
61/171,775 2009.04.22 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.12.21

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2010/031828 2010.04.21

(87)PCT申请的公布数据
WO2010/123956 EN 2010.10.28

(71)申请人 埃克希金医药品有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 泰·纬·利
玛丽·尚塔尔·S-Y·特兰
埃里克·迪安·巴乌姆

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 武晶晶 郑霞

(51)Int.Cl.
C07D 211/96(2006.01)
C07D 241/04(2006.01)
C07D 243/08(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 295/26(2006.01)
C07C 311/29(2006.01)
A61K 31/445(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)

权利要求书 15 页 说明书 81 页

(54)发明名称

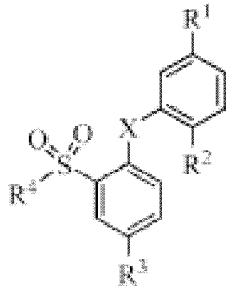
2,5- 二取代的芳基磺酰胺 CCR3 拮抗剂

(57)摘要

本文提供的是用于调控 CCR3 活性的 2,5- 二取代的芳基磺酰胺及其药物组合物。本文还提供的是它们用于治疗、预防或缓解 CCR3- 介导的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法。

CN 102459178 A

1. 一种式 I 的化合物：



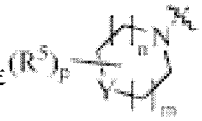
(I)

或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；

其中：

R^1 和 R^2 每一个独立地是 (a) 卤素、氰基、硝基、羟基或胍；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基，每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

R^3 是 (a) 氢、卤素、氰基、硝基或羟基；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或四唑基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

R^4 是  或 ；

R^5 是 (a) 卤素、氰基、硝基、羟基、氧代或胍；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

X 是 O 或 S；

Y 是 -O-、-S-、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{10})-$；

m 是 0 ～ 3 的整数 ;

n 是 1 ～ 3 的整数 ;

p 是 0 ～ 4 的整数 ;

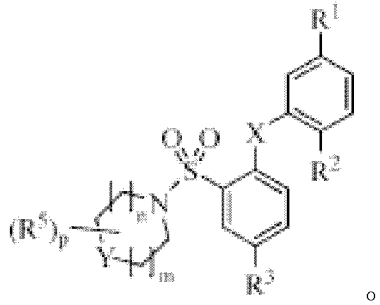
r 是 1 ～ 6 的整数 ;和

每个 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} 和 R^{1d} 独立地是 (a) 氢、苯基或苄基 ;(b)C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基，每一个任选地被取代 ;或 (c)C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基 ;或

每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成杂芳基或杂环基 ;

条件是当 X 是 O ;Y 是 $-N(R^{1a})-$;m 和 n 是 1 ;R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基 ;R^3 是硝基 ;和 p 是 0 时 ;R^{1a} 不是氢。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，具有式 II 的结构 :



(II)

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R^5 是氧代 ;C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代 ;或 $-C(O)OR^{1a}$。

4. 如权利要求 3 所述的化合物，其中 R^5 是氧代、甲基或甲氧基羰基。

5. 如权利要求 1 ～ 4 中任一项所述的化合物，其中 p 是 0、1 或 2。

6. 如权利要求 1 ～ 5 中任一项所述的化合物，其中 m 是 1。

7. 如权利要求 1 ～ 6 中任一项所述的化合物，其中 n 是 1 或 2。

8. 如权利要求 1 ～ 7 中任一项所述的化合物，其中 Y 是 -O-、-S-、$-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$。

9. 如权利要求 1 ～ 7 中任一项所述的化合物，其中 Y 是 $-NR^{1a}-$。

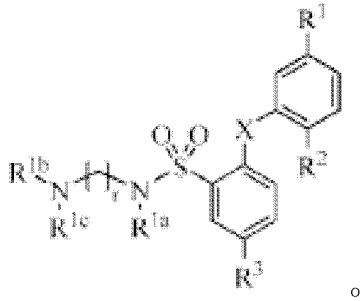
10. 如权利要求 1 ～ 7 中任一项所述的化合物，其中 Y 是 $-C(R^{1a})(R^{1d})-$。

11. 如权利要求 9 或 10 所述的化合物，其中 R^{1a} 是氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基。

12. 如权利要求 11 所述的化合物，其中 R^{1a} 是氢、甲基、乙基、丙基、戊基、环戊基、环己基或 3- 氧代 -1H- 咪唑并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基。

13. 如权利要求 10 ～ 12 中任一项所述的化合物，其中 R^{1d} 是氢。

14. 如权利要求 1 所述的化合物，具有式 III 的结构 :



。

(III)

15. 如权利要求 1 或 14 所述的化合物，其中 R^{1a} 是氢或 C_{1-6} 烷基。

16. 如权利要求 1、14 或 15 所述的化合物，其中 R^{1b} 是氢或 C_{1-6} 烷基。

17. 如权利要求 15 所述的化合物，其中 R^{1b} 是乙基。

18. 如权利要求 1 和 14 ～ 17 中任一项所述的化合物，其中 R^{1c} 是氢或 C_{1-6} 烷基。

19. 如权利要求 18 所述的化合物，其中 R^{1c} 是乙基。

20. 如权利要求 1、14 或 15 所述的化合物，其中 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基。

21. 如权利要求 20 所述的化合物，其中 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成 5 ～ 7 元杂环基。

22. 如权利要求 21 所述的化合物，其中所述杂环基是吡咯烷基或哌啶基。

23. 如权利要求 1 ～ 22 中任一项所述的化合物，其中 R^1 是卤素或 C_{1-6} 烷基。

24. 如权利要求 23 所述的化合物，其中 R^1 是氟、氯或甲基。

25. 如权利要求 1 ～ 24 中任一项所述的化合物，其中 R^2 是卤素或 C_{1-6} 烷基。

26. 如权利要求 25 所述的化合物，其中 R^2 是氟、氯或甲基。

27. 如权利要求 26 所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 是氟。

28. 如权利要求 26 所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 是氯。

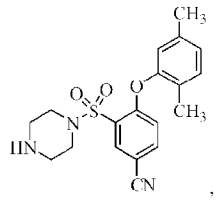
29. 如权利要求 26 所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 是甲基。

30. 如权利要求 1 ～ 29 中任一项所述的化合物，其中 R^3 是氰基或硝基。

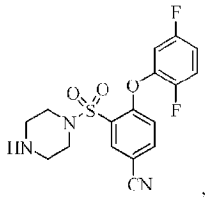
31. 如权利要求 1 ～ 30 中任一项所述的化合物，其中 X 是 O。

32. 如权利要求 1 ～ 30 中任一项所述的化合物，其中 X 是 S。

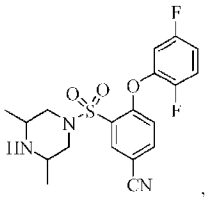
33. 如权利要求 1 所述的化合物，选自：



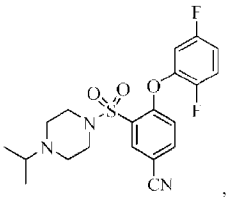
51



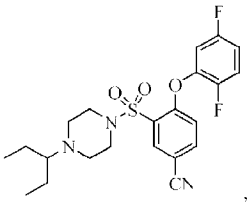
52



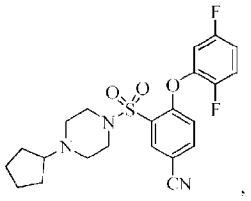
53



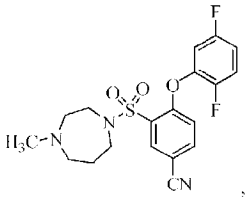
54



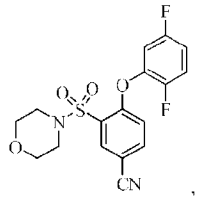
55



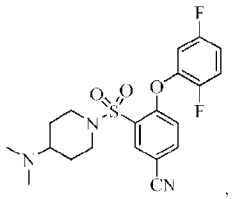
56



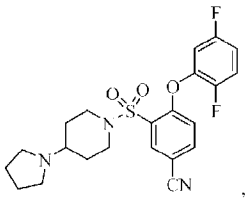
57



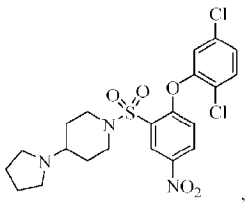
58



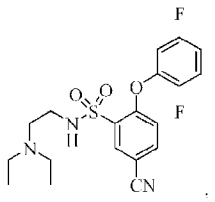
59



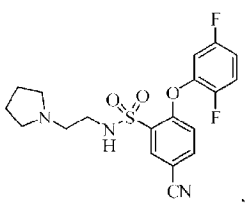
60



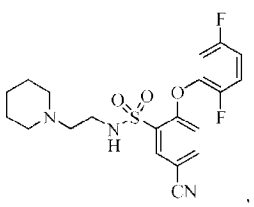
61



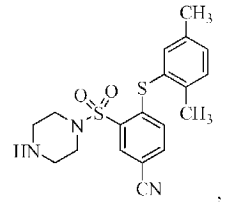
62



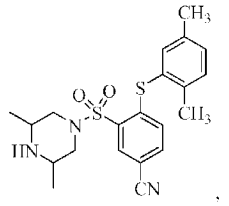
63



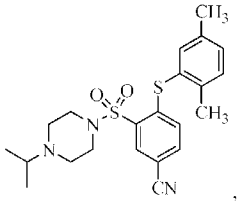
64



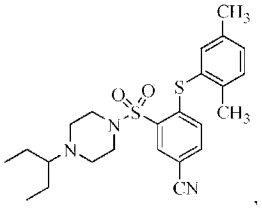
65



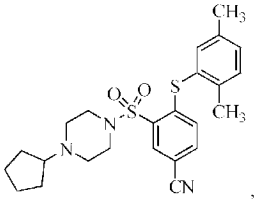
66



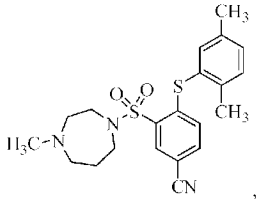
67



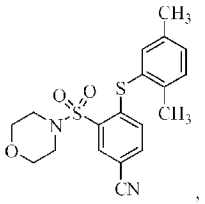
68



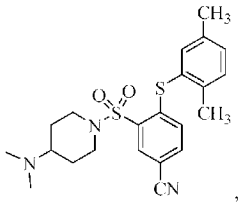
69



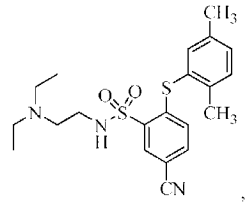
70



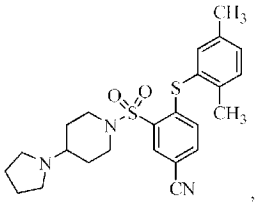
71



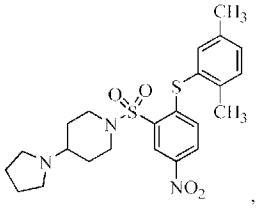
72



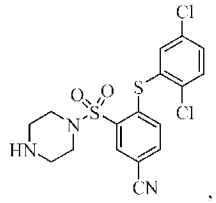
73



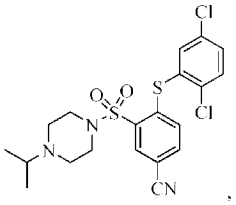
74



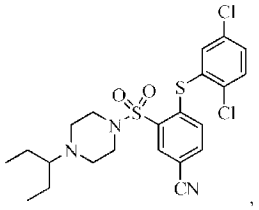
75



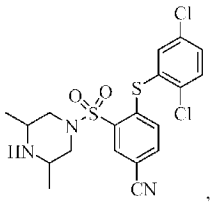
76



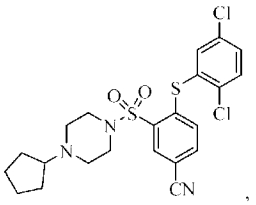
77



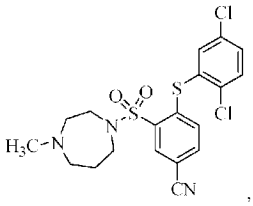
78



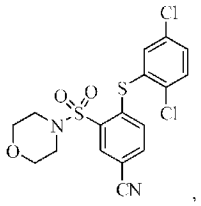
79



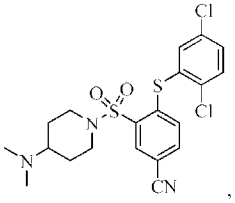
80



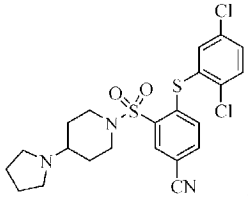
81



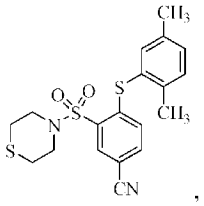
82



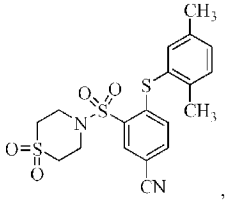
83



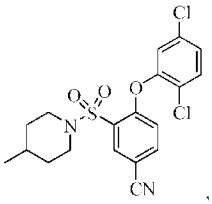
84



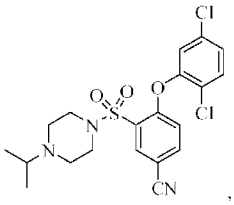
85



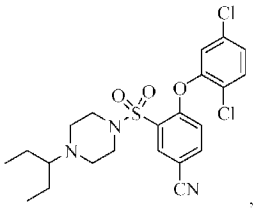
86



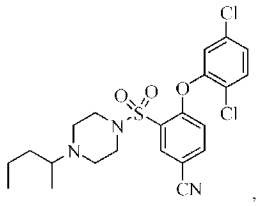
87



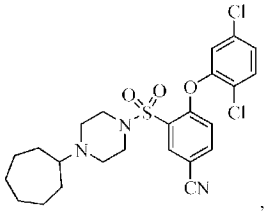
88



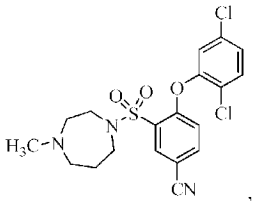
89



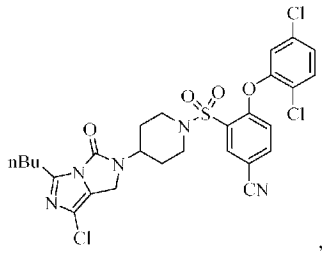
90



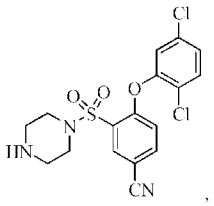
91



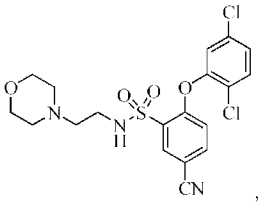
92



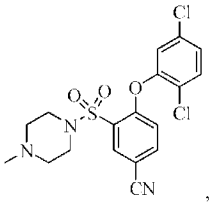
93



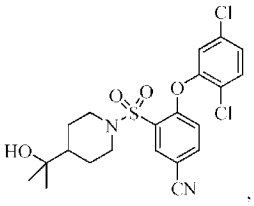
94



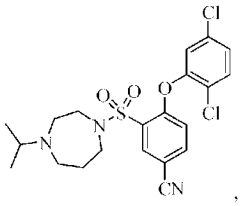
95



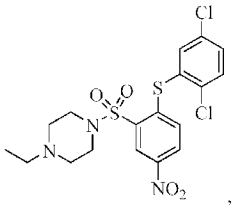
96



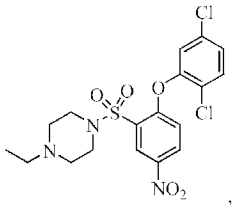
97



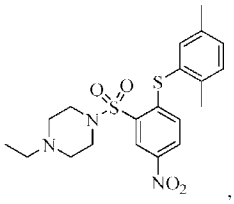
98



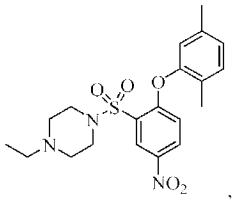
99



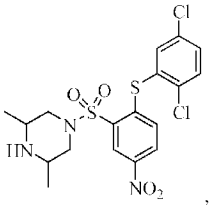
100



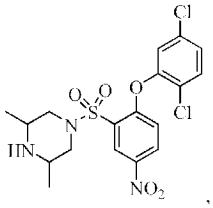
101



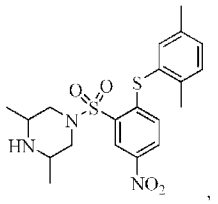
102



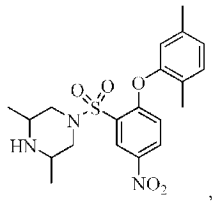
103



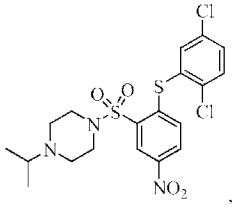
104



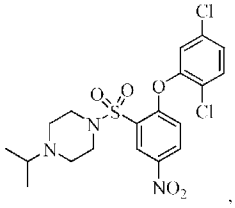
105



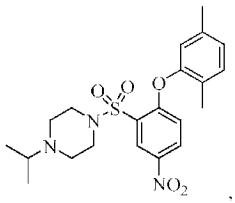
106



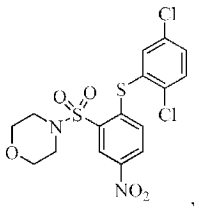
107



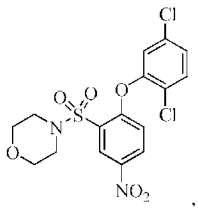
108



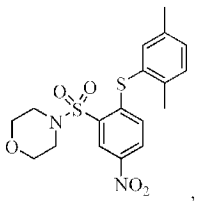
109



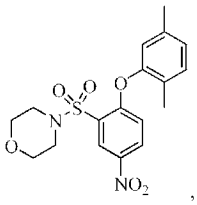
110



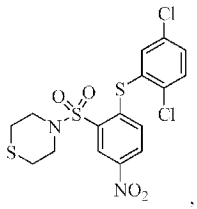
111



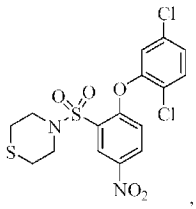
112



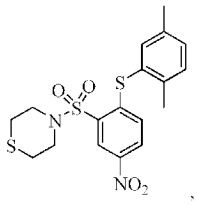
113



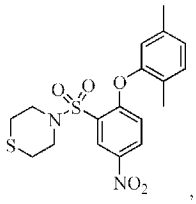
114



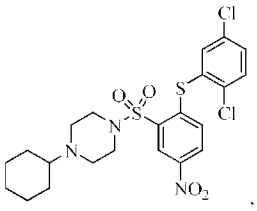
115



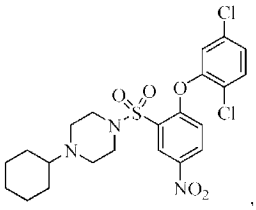
116



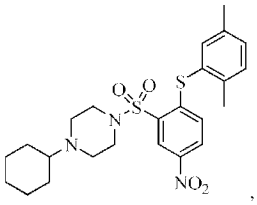
117



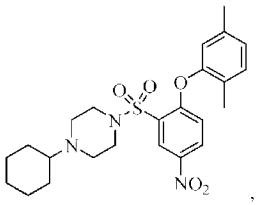
118



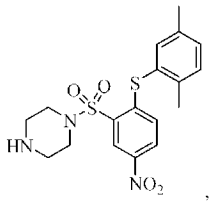
119



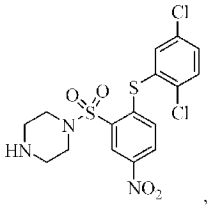
120



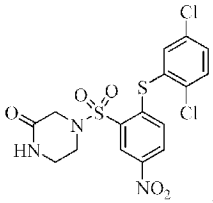
121



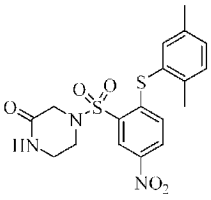
122



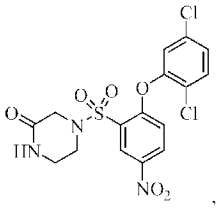
123



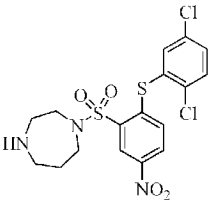
124



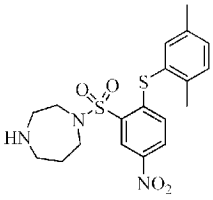
125



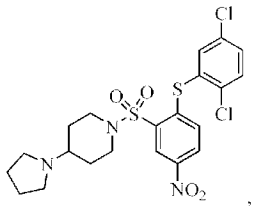
126



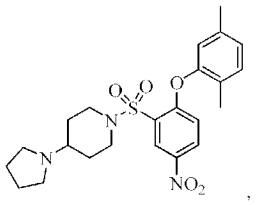
127



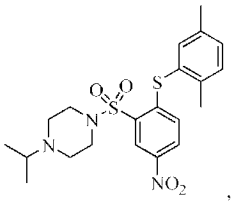
128



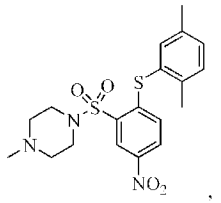
129



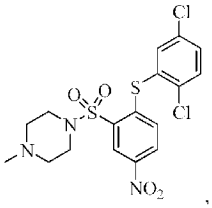
130



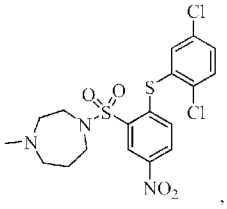
131



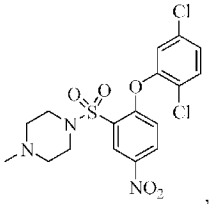
132



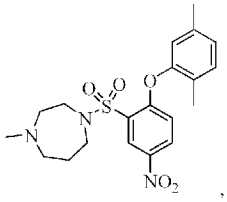
133



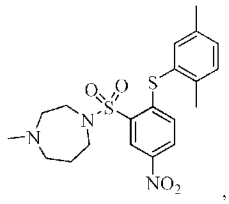
134



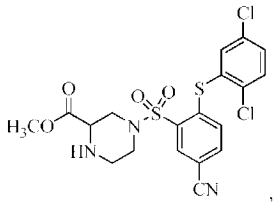
135



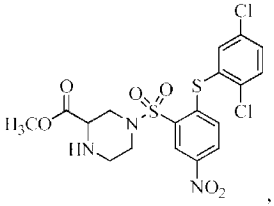
136



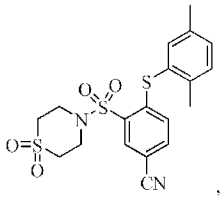
137



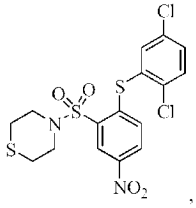
138



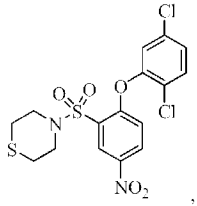
139



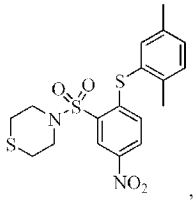
140



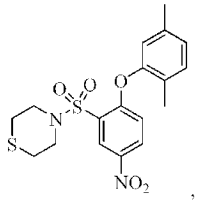
141



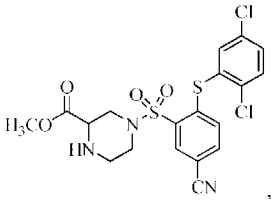
142



143

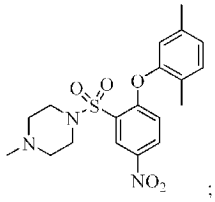


144



145

和



146

和其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体和两种或两种以上的互变异构体的混合物；和其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物和前药。

34. 如权利要求 1 ～ 33 中任一项所述的化合物，其中所述化合物是盐酸盐。

35. 一种药物组合物，含有如权利要求 1 ～ 34 中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体或互变异构体；和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

36. 如权利要求 35 所述的药物组合物，还含有第二种治疗剂。

37. 如权利要求 35 或 36 所述的药物组合物，其中所述组合物配制成单次剂量给予。

38. 如权利要求 37 所述的药物组合物，其中所述组合物配制成口服、胃肠外或静脉剂型。

39. 如权利要求 38 所述的药物组合物，其中口服剂型是片剂或胶囊剂。

40. 一种治疗、预防或缓解对象中 CCR3- 介导的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法，包括给予对象治疗有效量的如权利要求 1 ～ 34 中任一项所述的化合物或如权利要求 35 ～ 39 中任一项所述的药物组合物。

41. 一种治疗、预防或缓解对象中嗜红细胞相关的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法，包括给予对象治疗有效量的如权利要求 1 ～ 34 中任一项所述的化合物或如权利要求 35 ～ 39 中任一项所述的药物组合物。

42. 一种治疗、预防或缓解对象中嗜碱细胞相关的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法，包括给予对象治疗有效量的如权利要求 1 ～ 34 中任一项所述的化合物或如权利要求 35 ～ 39 中任一项所述的药物组合物。

43. 一种治疗、预防或缓解对象中肥大细胞相关的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法，包括给予对象治疗有效量的如权利要求 1 ～ 34 中任一项所述的化合物或如权利要求 35 ～ 39 中任一项所述的药物组合物。

44. 一种治疗、预防或缓解对象中炎性疾病的一种或多种症状的方法，包括给予对

44 中任一项象治疗有效量的如权利要求 1 ～ 34 中任一项所述的化合物或如权利要求 35 ～ 39 中任一项所述的药物组合物。

45. 如权利要求 40 ～所述的方法，其中所述紊乱、疾病或病症选自哮喘、过敏性哮喘、运动诱发哮喘、过敏性鼻炎、永久性过敏性鼻炎、季节性过敏性鼻炎、过敏性皮炎、接触过敏、接触性皮炎、结膜炎、过敏性结膜炎、嗜酸细胞性支气管炎、食物过敏、嗜酸细胞性胃肠炎、炎症性肠道疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肥大细胞增多症、超 IgE 综合征、系统性红斑狼疮、牛皮癣、痤疮、多发性硬化症、移植排斥、再灌注损伤、慢性阻塞性肺疾病、Churg-Strauss 综合征、鼻窦炎、嗜碱性白血病、慢性荨麻疹、嗜碱性白细胞增多、牛皮癣、湿疹、COPD（慢性阻塞性肺紊乱）、关节炎、类风湿关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎和心血管紊乱。

46. 如权利要求 45 所述的方法，其中所述紊乱、疾病或病症是哮喘、运动诱发哮喘、过敏性鼻炎、过敏性皮炎、慢性阻塞性肺疾病或过敏性结膜炎。

47. 如权利要求 40 ～ 46 中任一项所述的方法，其中所述化合物经口服、胃肠外或局部给予。

48. 如权利要求 40 ～ 47 中任一项所述的方法，其中所述化合物与第二种治疗剂联合给予。

49. 一种调控 CCR3 活性的方法，包括使 CCR3 受体与如权利要求 1 ～ 34 中任一项所述的化合物或如权利要求 35 ～ 39 中任一项所述的药物组合物接触。

2,5- 二取代的芳基磺酰胺 CCR3 拮抗剂

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2009 年 4 月 22 日提交的美国临时申请 No.61/171,775 的优先权，在此引入该相关申请的全部公开内容作为参考。

[0003] 领域

[0004] 本文提供的是用于调控 CCR3 活性的 2,5- 二取代的芳基磺酰胺及其药物组合物。本文还提供的是它们用于治疗、预防或缓解 CCR3- 介导的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法。

[0005] 背景

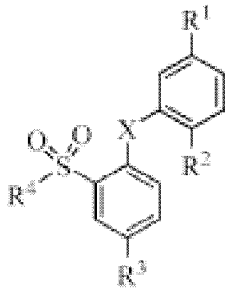
[0006] CC 趋化因子受体 3(CCR3) 是一种七次跨膜 G 蛋白偶联受体，其与各种 C-C 趋化因子结合，包括嗜酸性粒细胞趋化因子 (CCL11)、嗜酸性粒细胞趋化因子 -3(CCL26)、MCP-3(CCL7)、MCP-4(CCL13) 和 RANTES(CCL5)。CCR3 已知是一种在过敏性炎性细胞上表达的主要趋化因子受体，包括嗜红细胞、嗜碱细胞、肥大细胞和 II 型 T 辅助 $CD4^+$ 细胞 (Combadiere 等人，J.Biol.Chem.1995,270,16491-16494 ;Post 等人，J.Immunol.1995,155,5299-5305)。嗜红细胞嗜红细胞牵连到多种过敏性疾病的发病机制，如支气管哮喘 (Durham 和 Kay，Clin.Allergy 1985,15,411-418 ;Kroegel 等人，J.Allergy Clin.Immunol.1994,93,725-734)、过敏性鼻炎 (Durham，Clin.Exp.Allergy 1998,28 Suppl.2,11-16)、过敏性皮炎 (Leung，J.Allergy Clin.Immunol.1999,104,S99-108) 和嗜酸细胞性胃肠炎 (Bischoff 等人，Am.J.Gastro.1999,94,3521-3529)。已经证明，活化的嗜红细胞释放主要碱性蛋白 (MBP)，其阻断神经上的抑制性 M2 胆碱受体 (M2Rs)，增加乙酰基胆碱释放，加强迷走神经介导的支气管狭窄 (Evans 等人，J.Clin.Invest.1997,100,2254-2262)。

[0007] 许多报告表明，CCR3 在过敏性病症起着重要作用，例如，有报道说，在过敏性和非过敏性哮喘患者中，CCR3 和其配体、嗜酸性粒细胞趋化因子、嗜酸性粒细胞趋化因子 -2、RANTES 和 MCP-4 的 mRNA 和蛋白水平均有增加 (Ying 等人，J.Immunol.1999,99,6321-6329)。也已经证明，在实验性哮喘的急性模型中，CCR3 基因缺失损害嗜红细胞聚集 (Humbles 等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 2002,99,1479-1484 ;Ma 等人，J.Clin.Invest.2002,109,621-628 ;Pope 等人，J.Immunol.2005,175,5341-5350 ;Fulkerson 等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 2006,103,16418-16423)。此外，有研究表明，CCR3 拮抗剂，如抗 CCR3 单克隆抗体，阻断 CCR3 配体结合到 CCR3 转染体或嗜红细胞，从而阻断 C-C 趋化因子诱导的嗜红细胞的趋化作用，如嗜酸性粒细胞趋化因子、RANTES 或 MCP-3(Heath 等人，J.Clin.Invest.1997,99,178-184 ;Grimaldi 等人，J.Leukocyte Biol.1999,65,846-853 ;Justice 等人，Am.J.Physiol.2003,284,L168-L178)。因此，CCR3 拮抗剂潜在地用于治疗炎性疾病，如过敏性鼻炎和过敏性哮喘。此外，CCR3 拮抗剂也潜在地用于阻断一些微生物造成的 CCR3 表达细胞感染，如 HIV，因为 CCR3 已知是一些微生物的进入共受体。

发明内容

[0008] 本文提供的是一种式 I 的 2,5- 二取代的芳基磺酰胺 ：

[0009]



(I)

[0010] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；

[0011] 其中：

[0012] R^1 和 R^2 每一个独立地是 (a) 卤素、氰基、硝基、羟基或胍；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

[0013] R^3 是 (a) 氢、卤素、氰基、硝基或羟基；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或四唑基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

[0014] R^4 是  或 ；

[0015] R^5 是 (a) 卤素、氰基、硝基、羟基、氧代或胍；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

[0016] X 是 O 或 S；

[0017] Y 是 -O-、-S-、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$；

[0018] m 是 0 ～ 3 的整数 ;

[0019] n 是 1 ～ 3 的整数 ;

[0020] p 是 0 ～ 4 的整数 ;

[0021] r 是 1 ～ 6 的整数 ;和

[0022] 每个 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} 和 R^{1d} 独立地是 (a) 氢、苯基或苄基 ;(b)C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基,每一个任选地被取代 ;或 (c)C_{1-6} 烷基,任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代,每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基 ;或

[0023] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成杂芳基或杂环基 ;

[0024] 条件是当 X 是 O ;Y 是 $-N(R^{1a})-$;m 和 n 是 1 ;R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基 ;R^3 是硝基 ;和 p 是 0 时 ;R^{1a} 不是氢。

[0025] 本文还提供的是含有本文公开的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物,例如,式 I 的化合物,包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物 ;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0026] 本文还提供的是一种调控 CCR3 活性的方法,包括使 CCR3 与治疗有效量的本文公开的化合物接触,例如,式 I 的化合物,包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物 ;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0027] 本文还提供的是一种治疗、预防或缓解对象中 CCR3- 介导的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法,包括给予对象治疗有效量的本文公开的化合物,例如,式 I 的化合物,其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物 ;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

具体实施方式

[0028] 为方便理解本文披露的内容,一些术语定义如下。

[0029] 一般来说,此处使用的命名和本文所述的有机化学、药物化学和药理学的实验程序是本领域中众所周知的和常用的那些。除非另有规定,此处所用的所有技术和科学术语一般具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。在对于本文使用的术语存在多种定义的情况下,除非另有说明,以本部分为准。

[0030] 术语“对象”是指动物,包括但不限于灵长类动物 (例如,人类)、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“对象”和“患者”互换使用,例如,用于指哺乳动物对象,如人对象。

[0031] 术语“治疗”的含义包括减轻或消除紊乱、疾病或病症,或与紊乱、疾病或病症相关的一种或多种症状 ;或减轻或消除紊乱、疾病或病症的病灶。

[0032] 术语“预防”的含义包括延缓和 / 或解除紊乱、疾病或病症和 / 或其伴随症状的发作 ;阻止对象获得紊乱、疾病或病症 ;或减少对象获得紊乱、疾病或病症的风险。

[0033] 术语“治疗有效量”的含义包括当给予时足以防止正在接受治疗的紊乱、疾病或病

症的一种或多种症状发展或在一定程度上减轻的化合物量。术语“治疗有效量”也指足以引起正由研究人员、兽医、医生或临床医师寻求的生物分子（例如，蛋白、酶、RNA 或 DNA）、细胞、组织、系统、动物或人的生物或医学响应的化合物量。

[0034] 术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理上可接受的载体”或“生理上可接受的赋形剂”是指药学上接受的材料、组合物或介质，如液体或固体填料、稀释剂、溶剂或封装材料。在一个实施方案，“药学上可接受的”每种成分是指与药剂配方的其他成分兼容，并且适用于与人和动物的组织或器官接触，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应、免疫原性或其他问题或并发症，相当于合理的利益 / 风险比。参见，Remington :The Science and Practice of Pharmacy，21st Edition ;Lippincott Williams &Wilkins : Philadelphia，PA，2005 ;Handbook of Pharmaceutical Excipients，第 5 版 ;Rowe 等人，Eds.，The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association : 2005 ;和 Handbook of Pharmaceutical Additives，3rd Edition ;Ash 和 Ash Eds.，Gower Publishing Company :2007 ;Pharmaceutical Preformulation and Formulation，Gibson Ed.，CRC Press LLC :Boca Raton，FL，2004。

[0035] 术语“约”或“大约”是指由本领域技术人员确定的可以接受的误差，其部分取决于如何测量或确定值。在某些实施方案中，术语“约”或“大约”是指在 1、2、3 或 4 个标准偏差之内。在某些实施方案中，术语“约”或“大约”是指在给定值或范围的 50％、20％、15％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、0.5％或 0.05％之内。

[0036] 术语“活性成分”和“活性物质”是指被单独给予或与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合给予至对象以治疗、预防或缓解病症、紊乱或疾病的一种或多种症状的化合物。本文中所用的“活性成分”和“活性物质”可以是此处所述的化合物的光学活性异构体。

[0037] 术语“药物”、“治疗剂”和“化疗剂”是指被给予至对象以治疗、预防或缓解病症、紊乱或疾病的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0038] 术语“烷基”是指直链或支链的饱和单价烃基，其中烷基可以按本文所述的任选地被取代。在某些实施方案中，烷基是具有 1 ～ 20(C_{1-20})、1 ～ 15(C_{1-15})、1 ～ 10(C_{1-10}) 或 1 ～ 6(C_{1-6}) 个碳原子的直链的饱和单价烃基，或 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 6(C_{3-6}) 个碳原子的支链的饱和单价烃基。本文中所用的直链的 C_{1-6} 和支链的 C_{3-6} 烷基也被称为“低级烷基”。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基（包括所有异构体形式）、正丙基、异丙基、丁基（包括所有异构体形式）、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基（包括所有异构体形式）和己基（包括所有异构体形式）。例如，C_{1-6} 烷基指 1 ～ 6 个碳原子的直链的饱和单价烃基或 3 ～ 6 个碳原子的支链的饱和单价烃基。

[0039] 术语“烯基”是指含有一个或多个碳 - 碳双键的直链或支链的单价烃基，在一个实施方案中，含有 1 ～ 5 个碳 - 碳双键，在另一个实施方案中，含有 1 个碳 - 碳双键。烯基可以按本文所述的任选被取代。术语“烯基”还包括具有“顺式”和“反式”构型的基团，或者，“E”和“Z”构型，本领域技术人员可以理解。除非另有说明，本文中所用的术语“烯基”包括直链的和支链的烯基。例如，C_{2-6} 烯基指 2 ～ 6 个碳原子的直链的不饱和单价烃基或 3 ～ 6 个碳原子的支链的不饱和单价烃基。在某些实施方案中，烯基是 2 ～ 20(C_{2-20})、2 ～ 15(C_{2-15})、2 ～ 10(C_{2-10}) 或 2 ～ 6(C_{2-6}) 个碳原子的直链的单价烃基或 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 6(C_{3-6}) 个碳原子的支链的单价烃基。烯基的例子包括但不限于乙烯基、丙

烯 -1- 基、丙烯 -2- 基、烯丙基、丁烯基和 4- 甲基丁烯基。

[0040] 术语“炔基”是指含有一个或多个碳 - 碳三键的直链或支链的单价烃基，在一个实施方案中，含有 1 ～ 5 个碳 - 碳三键，在另一个实施方案中，含有 1 个碳 - 碳三键。炔基可以按本文所述的任选被取代。除非另有说明，术语“炔基”还包括直链的和支链的炔基。在某些实施方案中，炔基是 2 ～ 20(C_{2-20})、2 ～ 15(C_{2-15})、2 ～ 10(C_{2-10}) 或 2 ～ 6(C_{2-6}) 个碳原子的直链的单价烃基或 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 6(C_{3-6}) 个碳原子的支链的单价烃基。炔基的例子包括但不限于乙炔基 (-C ≡ CH) 和炔丙基 (-CH_2C ≡ CH)。例如，C_{2-6} 炔基指 2 ～ 6 个碳原子的直链的不饱和单价烃基或 3 ～ 6 个碳原子的支链的不饱和单价烃基。

[0041] 术语“环烷基”是指环状单价烃基，可以按本文所述的任选被取代。在一个实施方案中，环烷基可以是饱和的、和 / 或桥接的、和 / 或非桥接的、和 / 或稠合的双环基团。在某些实施方案中，环烷基具有 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 7(C_{3-7}) 个碳原子。环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环 [2.1.1] 己基、双环 [2.2.1] 庚基、十氢萘基和金刚烷基。

[0042] 术语“芳基”是指单价单环芳香族基团和 / 或含有至少一个芳香族烃环的单价多环芳香族基团。在某些实施方案中，芳基具有 6 ～ 20(C_{6-20})、6 ～ 15(C_{6-15}) 或 6 ～ 10(C_{6-10}) 个环原子。芳基的例子包括但不限于苯基、萘基、芴基、甘菊环基、蒽基、菲基、芘基、联苯基和三联苯基。芳基也指双环或三环碳环，其中一个环是芳香族的，其他的环可以是饱和的、部分饱和的或芳香族的，例如，二氢萘基、茚基、茚满基或四氢萘基 (tetralinyl)。在某些实施方案中，芳基可以按本文所述的任选被取代。

[0043] 术语“杂芳基”是指单价单环芳香族基团和 / 或含有至少一个芳香环的多环芳香族基团，其中至少一个芳香环在环中含有独立地选自 O、S 和 N 的一个或多个杂原子。杂芳基通过芳香环与分子的其余部分结合。杂芳基的每个环可以含有一个或两个 O 原子、一个或两个 S 原子和 / 或一个至四个 N 原子，条件是每个环中的杂原子总数为四个或更少且每个环含有至少一个碳原子。在某些实施方案中，杂芳基具有 5 ～ 20、5 ～ 15 或 5 ～ 10 个环原子。单环杂芳基的例子包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。双环杂芳基的例子包括但不限于苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲哚嗪基、吲哚基、吲唑基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三环杂芳基的例子包括但不限于吖啶基、苯并吲哚基、咔唑基、二苯并呋喃基、萘嵌间二氮杂苯基、菲咯啉基、菲啶基、砷菲基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和氧杂蒽基。在某些实施方案中，杂芳基也可以按本文所述的任选被取代。

[0044] 术语“杂环基”或“杂环”是指单价单环非芳香环系和 / 或含有至少一个非芳香环的多环非芳香环系，其中一个或多个非芳香环原子是独立地选自 O、S 或 N 的杂原子；和其余环原子是碳原子。在某些实施方案中，杂环基或杂环具有 3 ～ 20、3 ～ 15、3 ～ 10、3 ～ 8、4 ～ 7 或 5 ～ 6 个环原子。杂环基通过非芳香环与分子的其余部分结合。在某些实施方案

中，杂环基是单环、双环、三环或四环环系，可以包括稠合或桥环环系，并且其中氮或硫原子可以任选地被氧化，氮原子可以任选地季铵化，一些环可以是部分或完全饱和的，或芳香族的。杂环基可以在任何杂原子或碳原子处与主要结构连接，生成稳定的化合物。杂环基的例子包括但不限于氮杂环庚烯基、苯并二噁烷基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并硫代吡喃基、苯并噁嗪基、β-咔啉基、苯并二氢吡喃基、色酮基、噌啉基、香豆素基、十氢异喹啉基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异噁嗪基、二氢呋喃基、二氢异吲哚基、二氢吡喃基、二氢吡唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧杂环己基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑烷基、咪唑啉基、吲哚啉基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异苯并二氢吡喃基、异香豆素基、异吲哚啉基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、噁唑烷酮基、噁唑烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、硫代吗啉基、噻唑烷基、四氢喹啉基和1,3,5-三噻烷基。在某些实施方案中，杂环也可以按本文所述的任选地被取代。

[0045] 术语"烷氧基"是指-OR基团，其中R例如是烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，每一个是按本文定义的。烷氧基的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丙氧基、2-丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环己氧基、苯氧基、苄氧基和2-萘氧基。在某些实施方案中，烷氧基可以按本文所述的任选被取代。在某些实施方案中，烷氧基是 C_{1-6} 烷氧基。

[0046] 术语"卤素"、"卤化物"或"卤代"指氟、氯、溴和/或碘。

[0047] 术语"任选被取代"用于指基团，如烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基或烷氧基，可以被独立地选自例如以下的一个或多个取代基取代：(a)烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基，每一个任选地被一个或多个取代基Q所取代，在一个实施方案中，被1、2、3或4个取代基Q所取代；和(b)卤素、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-O\ S(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$和$-S(O)_2NR^bR^c$，其中每个R^a、R^b、R^c和R^d独立地是(i)氢；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、C_{6-14}芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选地被一个或多个取代基Q所取代，在一个实施方案中，被1、2、3或4个取代基Q所取代；或(iii)R^b和R^c与它们连接的氮原子一起形成杂环基，任选地被一个或多个取代基Q所取代，在一个实施方案中，被1、2、3或4个取代基Q所取代。除非另有说明，本文中所用的可以被取代的所有基团均是"任选被取代"。

[0048] 在一个实施方案中，每个Q独立地选自(a)氰基、卤素和硝基；和(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基、C_{6-14}芳基、杂芳基和杂环基；和$-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C(NR^e)NR^fR^g$、$-OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)NR^fR^g$、$-OC(=NR^e)NR^fR^g$、$-O\ S(O)R^e$、$-O\ S(O)_2R^e$、$-O\ S(O)NR^fR^g$、$-O\ S(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^h$、$-NR^eC(O)OR^h$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^h$、$-NR^eS(O)_2R^h$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)NR^fR^g$和$-S(O)_2NR^fR^g$；其中每个R^e、R^f、

R^g 和 R^h 独立地是 (i) 氢 ;(ii)C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基 ;或 (iii)R^f 和 R^g 与它们连接的氮原子一起形成杂环基。

[0049] 在某些实施方案中,“光学活性”和“对映异构体活性”是指对映异构体过量不低于约 50%、不低于约 70%、不低于约 80%、不低于约 90%、不低于约 91%、不低于约 92%、不低于约 93%、不低于约 94%、不低于约 95%、不低于约 96%、不低于约 97%、不低于约 98%、不低于约 99%、不低于约 99.5%或不低于约 99.8%的分子集合。在某些实施方案中,按相关外消旋物总重量计,化合物包括约 95%以上的一种对映异构体和约 5%以下的其他对映异构体。

[0050] 在描述光学活性化合物时,前缀 R 和 S 用来表示分子绕其手性中心的绝对构型。(+) 和 (-) 用来表示该化合物的光学旋转,即由光学活性化合物旋转的偏振光面的方向。(-) 前缀表明该化合物是左旋的,即化合物使偏振光面向左或逆时针方向旋转。(+) 前缀表明该化合物是右旋的,即化合物使偏振光面向右或顺时针方向旋转。然而,光学旋转的符号,(+) 和 (-) 不涉及到分子的绝对构型,R 和 S。

[0051] 术语“溶剂化物”指本文提供的化合物或其盐,其还包括化学计量或非化学计量量的通过非共价的分子间力结合的溶剂。如果溶剂是水,则溶剂化物是水合物。

[0052] 针对诸如核酸分子、多肽、宿主细胞等生物材料使用的术语“天然发生的”或“原生的”是指在自然界中发现的并且没有人为操纵的材料。相似地,“非天然发生的”或“非原生的”是指不是在自然界中发现的或者已经人为进行结构修饰或合成的材料。

[0053] 术语″ CCR3″是指 CC 趋化因子受体 3 或其突变体,其能够介导针对多种趋化因子的细胞反应,包括但不限于嗜酸性粒细胞趋化因子 (CCL11)、嗜酸性粒细胞趋化因子 -3(CCL26)、MCP-3(CCL7)、MCP-4(CCL13) 和 RANTES(CCL5)。CCR3 突变体包括与原生 CCR3 基本上同源的蛋白,即,与原生 CCR3 的氨基酸序列相比,具有一个或多个天然或非天然氨基酸缺失、插入或替换的蛋白 (例如,CCR3 衍生物、同源物和片段)。CCR3 突变体的氨基酸序列与原生 CCR3 至少约 80%相同、至少约 90%相同或至少约 95%相同。

[0054] 术语″ CCR3 拮抗剂″是指例如部分或完全地阻断、减少、防止、抑制或下调 CCR3 活性的化合物。术语″ CCR3 拮抗剂″也是指与 CCR3 受体结合、使其延迟活化、失活或不敏感的化合物。CCR3 拮抗剂可以通过干预 CCR3 受体与其趋化因子配体的相互作用来起作用,包括但不限于嗜酸性粒细胞趋化因子 (CCL11)、嗜酸性粒细胞趋化因子 -3(CCL26)、MCP-3(CCL7)、MCP-4(CCL13) 和 / 或 RANTES(CCL5)。

[0055] 术语″ CCR3- 介导的紊乱或疾病″和″ CCR3 介导的病症、紊乱或疾病″是指特征在于不适宜的 CCR3 活性的病症、紊乱或疾病,例如,活性比正常的小或大。不适宜的 CCR3 功能活性可能是由于在通常不表达 CCR3 的细胞中 CCR3 表达、增加的 CCR3 表达或细胞内活化程度引起的,从而导致例如炎性和免疫相关的紊乱或疾病 ;或者减少的 CCR3 表达引起的。CCR3- 介导的病症、紊乱或疾病可以是由不适宜的 CCR3 活性完全或部分介导的。特别地,CCR3- 介导的病症、紊乱或疾病是指 CCR3 受体的调控导致对于基本病症或紊乱的一些影响,例如,CCR3 拮抗剂或激动剂导致至少一些正在接受治疗的患者中的某种改善。

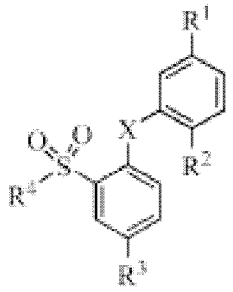
[0056] 化合物

[0057] 本文提供的是用于调控 CCR3 活性的 2,5- 二取代的芳基磺酰胺。本文还提供的是含有所述化合物的药物组合物,使用所述化合物的方法以及用于治疗 CCR3- 介导的紊乱、

疾病或病症的组合物。

[0058] 在一个实施方案中，本文提供的是一种式 I 的 2,5- 二取代的芳基磺酰胺：

[0059]



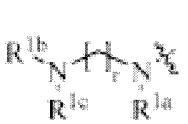
(I)

[0060] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；

[0061] 其中：

[0062] R^1 和 R^2 每一个独立地是 (a) 卤素、氰基、硝基、羟基或胍；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

[0063] R^3 是 (a) 氢、卤素、氰基、硝基或羟基；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或四唑基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

[0064] R^4 是  或 ；

[0065] R^5 是 (a) 卤素、氰基、硝基、羟基、氧代或胍；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

[0066] X 是 O 或 S ;

[0067] Y 是 -O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

[0068] m 是 0 ～ 3 的整数 ;

[0069] n 是 1 ～ 3 的整数 ;

[0070] p 是 0 ～ 4 的整数 ;

[0071] r 是 1 ～ 6 的整数 ;和

[0072] 每个 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} 和 R^{1d} 独立地是 (a) 氢、苯基或苄基 ;(b)C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基,每一个任选地被取代 ;或 (c)C_{1-6} 烷基,任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代,每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二(C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基 ;或

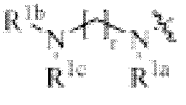
[0073] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成杂芳基或杂环基 ;

[0074] 条件是当 X 是 O ;Y 是 $-N(R^{1a})-$;m 和 n 是 1 ;R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基 ;R^3 是硝基 ;和 p 是 0 时 ;R^{1a} 不是氢。

[0075] 在一个实施方案中,在式 I 中,

[0076] R^1 和 R^2 每一个独立地是 (a) 卤素、氰基、硝基、羟基或胍 ;(b)C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基,其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代 ;(c)C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基 ;或 (d)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)_2R^{1a}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

[0077] R^3 是 (a) 氢、卤素、氰基、硝基或羟基 ;(b)C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基,其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代 ;(c)C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或四唑基 ;或 (d)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 或 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$;

[0078] R^4 是  或  ;

[0079] R^5 是 (a) 卤素、氰基、硝基、羟基、氧代或胍 ;(b)C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基,其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代 ;(c)C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基 ;或 (d)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)_2R^{1a}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

[0080] X 是 O 或 S ;

[0081] Y 是 -O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

[0082] m 是 0 ～ 3 的整数 ;

[0083] n 是 1 ～ 3 的整数 ;

[0084] p 是 0 ～ 4 的整数 ;

[0085] r 是 1 ～ 6 的整数 ;和

[0086] 每个 R^{1a} 和 R^{1d} 独立地是 (a) 氢、苯基或苄基 ;(b)C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基,每一个任选地被取代 ;或 (c)C_{1-6} 烷基,任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代,每一个取代基独立

地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基 ;和

[0087] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是 (a) 氢或苯基 ;或 (b)C_{1-6} 烷基,任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代,每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基 ;或

[0088] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成杂芳基或杂环基 ;

[0089] 条件是当 X 是 O ;Y 是 $-N(R^{1a})-$;m 和 n 是 1 ;R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基 ;R^3 是硝基 ;和 p 是 0 时 ;R^{1a} 不是氢。

[0090] 在另一个实施方案中,在式 I 中,

[0091] R^1 和 R^2 每一个独立地是卤素或 C_{1-6} 烷基,任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代 ;

[0092] R^3 是氰基或硝基 ;

[0093] R^4 是 或  ;

[0094] R^5 是 C_{1-6} 烷基,任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代 ;

[0095] X 是 O 或 S ;

[0096] Y 是 $-O-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

[0097] m 是 1 ;

[0098] n 是 1 或 2 ;

[0099] p 是 0、1 或 2 ;

[0100] r 是 2 ;

[0101] 每个 R^{1a} 和 R^{1d} 独立地是 (a) 氢 ;(b)C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基,每一个任选地被取代 ;或 (c)C_{1-6} 烷基,任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代,每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基 ;和

[0102] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是 C_{1-6} 烷基,任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代,每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基 ;或

[0103] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成杂环基 ;和

[0104] 条件是当 X 是 O ;Y 是 $-N(R^{1a})-$;m 和 n 是 1 ;R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基 ;R^3 是硝基 ;和 p 是 0 时 ;R^{1a} 不是氢。

[0105] 在另一个实施方案中,在式 I 中,

[0106] R^1 和 R^2 每一个独立地是卤素或 C_{1-6} 烷基 ;

[0107] R^3 是氰基或硝基 ;

[0108] R^4 是 或  ;

[0109] R^5 是 C_{1-6} 烷基 ;X 是 O 或 S ;

[0110] Y 是 -O-、-N(R^{1a})-、-C(R^{1a})(R^{1d})- 或 -C(R^{1a})($NR^{1b}R^{1c}$)- ;

[0111] m 是 1 ;

[0112] n 是 1 或 2 ;

[0113] p 是 0、1 或 2 ;

[0114] r 是 2 ;

[0115] 每个 R^{1a} 和 R^{1d} 独立地是氢、C_{3-7} 环烷基、杂环基或 C_{1-6} 烷基 ;和

[0116] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是 C_{1-6} 烷基 ;或

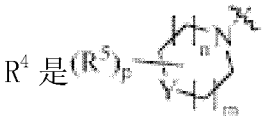
[0117] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成杂环基 ;和

[0118] 条件是当 X 是 O ;Y 是 -N(R^{1a})- ;m 和 n 是 1 ;R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基 ;R^3 是硝基 ;和 p 是 0 时 ;R^{1a} 不是氢。

[0119] 在另一个实施方案中,在式 I 中,

[0120] R^1 和 R^2 每一个独立地是氟、氯、甲基、乙基、丙基(例如,正丙基或异丙基)或丁基(例如,正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基) ;

[0121] R^3 是氰基或硝基 ;

[0122] R^4 是 或  ;

[0123] R^5 是甲基 ;

[0124] X 是 O 或 S ;

[0125] Y 是 -O-、-N(R^{1a})-、-C(R^{1a})(R^{1d})- 或 -C(R^{1a})($NR^{1b}R^{1c}$)- ;

[0126] m 是 1 ;

[0127] n 是 1 或 2 ;

[0128] p 是 0、1 或 2 ;

[0129] r 是 2 ;

[0130] 每个 R^{1a} 是氢、甲基、乙基、丙基(例如,正丙基或异丙基)、丁基(例如,正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基)、戊基(例如,正戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基或 2,2- 二甲基丙基)、环戊基或 3- 氧代 -1H- 咪唑并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基 ;

[0131] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是甲基或乙基 ;或

[0132] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成吡咯烷基或哌啶基 ;和

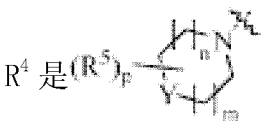
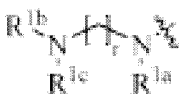
[0133] R^{1d} 是氢 ;

[0134] 条件是当 X 是 O ;Y 是 -N(R^{1a})- ;m 和 n 是 1 ;R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基 ;R^3 是硝基 ;和 p 是 0 时 ;R^{1a} 不是氢。

[0135] 在另一个实施方案中,在式 I 中,

[0136] R^1 和 R^2 每一个独立地是氟、氯或甲基 ;

[0137] R^3 是氰基或硝基 ;

[0138] R^4 是 或  ;

[0139] R^5 是甲基；

[0140] X 是 O 或 S；

[0141] Y 是 -O-、-N(R^{1a})-、-C(R^{1a})(R^{1d})- 或 -C(R^{1a})($NR^{1b}R^{1c}$)-；

[0142] m 是 1；

[0143] n 是 1 或 2；

[0144] p 是 0、1 或 2；

[0145] r 是 2；

[0146] 每个 R^{1a} 是氢、甲基、异丙基、2- 戊基、3- 戊基、环戊基或 5- 丁基 -7- 氯 -3- 氧代 -1H- 咪唑并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基；

[0147] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是甲基或乙基；或

[0148] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成吡咯烷基或哌啶基；

[0149] R^{1d} 是氢；

[0150] 条件是当 X 是 O；Y 是 -N(R^{1a})-；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^3 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0151] 在一个实施方案中，在式 I 中，

[0152] R^1 和 R^2 每一个独立地是卤素或 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；

[0153] R^3 是氰基或硝基；

[0154] R^4 是 或 ；

[0155] R^5 是氧代；C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；或 -C(O)OR^{1a}；

[0156] X 是 O 或 S；

[0157] Y 是 -O-、-S-、-S(O)$_2$-、-N(R^{1a})-、-C(R^{1a})(R^{1d})- 或 -C(R^{1a})($NR^{1b}R^{1c}$)-；

[0158] m 是 1；

[0159] n 是 1 或 2；

[0160] p 是 0、1 或 2；

[0161] r 是 2；

[0162] 每个 R^{1a} 和 R^{1d} 独立地是 (a) 氢；(b)C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基，每一个任选地被取代；或 (c)C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基；和

[0163] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基；或

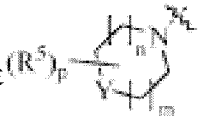
[0164] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成杂环基；和

[0165] 条件是当 X 是 O；Y 是 -N(R^{1a})-；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^3 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0166] 在另一个实施方案中，在式 I 中，

[0167] R^1 和 R^2 每一个独立地是卤素或 C_{1-6} 烷基；

[0168] R^3 是氰基或硝基；

[0169] R^4 是 或 ；

[0170] R^5 是氧代、C_{1-6} 烷基或 $-C(O)OR^{1a}$，其中 R^{1a} 是 C_{1-6} 烷基；

[0171] X 是 O 或 S；

[0172] Y 是 $-O-$、$-S-$、$-S(O)_2-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$；

[0173] m 是 1；

[0174] n 是 1 或 2；

[0175] p 是 0、1 或 2；

[0176] r 是 2；

[0177] 每个 R^{1a} 和 R^{1d} 独立地是氢、C_{3-7} 环烷基、杂环基或 C_{1-6} 烷基；和每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是 C_{1-6} 烷基；或

[0178] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成杂环基；和

[0179] 条件是当 X 是 O；Y 是 $-N(R^{1a})-$；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^3 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0180] 在另一个实施方案中，在式 I 中，

[0181] R^1 和 R^2 每一个独立地是氟、氯、甲基、乙基、丙基（例如，正丙基或异丙基）或丁基（例如，正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基）；

[0182] R^3 是氰基或硝基；

[0183] R^4 是 或 ；

[0184] R^5 是甲基、氧代或甲氧基羰基；

[0185] X 是 O 或 S；

[0186] Y 是 $-O-$、$-S-$、$-S(O)_2-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$；

[0187] m 是 1；

[0188] n 是 1 或 2；

[0189] p 是 0、1 或 2；

[0190] r 是 2；

[0191] 每个 R^{1a} 是氢、甲基、乙基、丙基（例如，正丙基或异丙基）、丁基（例如，正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基）、戊基（例如，正戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基或 2,2- 二甲基丙基）、环戊基或 3- 氧代 -1H- 咪唑并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基；

[0192] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是甲基或乙基；或

[0193] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成吡咯烷基或哌啶基；和

[0194] R^{1d} 是氢；

[0195] 条件是当 X 是 O；Y 是 $-N(R^{1a})-$；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^3 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0196] 在另一个实施方案中，在式 I 中，

[0197] R^1 和 R^2 每一个独立地是氟、氯或甲基；

[0198] R^3 是氰基或硝基；

[0199] R^4 是 或 ；

[0200] R^5 是甲基、氧代或甲氧基羰基；

[0201] X 是 O 或 S；

[0202] Y 是 -O-、-S-、$-S(O)_2-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1a})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$；

[0203] m 是 1；

[0204] n 是 1 或 2；

[0205] p 是 0、1 或 2；

[0206] r 是 2；

[0207] 每个 R^{1a} 是氢、甲基、乙基、异丙基、2- 戊基、3- 戊基、环戊基、环己基，或 5- 丁基 -7- 氯 -3- 氧代 -1H- 咪唑并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基；

[0208] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是甲基或乙基；或

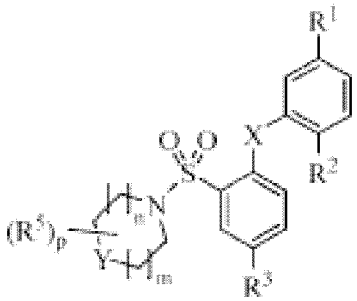
[0209] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成吡咯烷基或哌啶基；

[0210] R^{1d} 是氢；

[0211] 条件是当 X 是 O；Y 是 $-N(R^{1a})-$；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^3 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0212] 在另一个实施方案中，式 I 的芳基磺酰胺具有式 II 的结构：

[0213]



(II)

[0214] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中 R^1、R^2、R^3、R^5、X、Y、m、n 和 p 每一个是按本文定义的。

[0215] 在一个实施方案中，在式 II 中，

[0216] R^1 和 R^2 每一个独立地是 (a) 卤素、氰基、硝基、羟基或胍；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)_2R^{1a}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

[0217] R^3 是 (a) 氢、卤素、氰基、硝基或羟基；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或四唑基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 或 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$；

[0218] R^5 是 (a) 卤素、氰基、硝基、羟基、氧代或胍；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)_2R^{1a}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

[0219] X 是 O 或 S；

[0220] Y 是 -O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{10})-$；

[0221] m 是 0 ～ 3 的整数；

[0222] n 是 1 ～ 3 的整数；

[0223] p 是 0 ～ 4 的整数；

[0224] 每个 R^{1a} 和 R^{1d} 独立地是 (a) 氢、苯基或苄基；(b) C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基，每一个任选地被取代；或 (c) C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基；和

[0225] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是 (a) 氢或苯基；或 (b) C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基；或

[0226] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成杂芳基或杂环基；

[0227] 条件是当 X 是 O；Y 是 $-N(R^{1a})-$；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^3 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0228] 在另一个实施方案中，在式 II 中，

[0229] R^1 和 R^2 每一个独立地是卤素或 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；

[0230] R^3 是氰基或硝基；

[0231] R^5 是 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；

[0232] X 是 O 或 S；

[0233] Y 是 $-O-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$；

[0234] m 是 1；

[0235] n 是 1 或 2；

[0236] p 是 0、1 或 2；

[0237] 每个 R^{1a} 和 R^{1d} 独立地是 (a) 氢；(b) C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基，每一个任选地被取代；或 (c) C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基；和

[0238] R^{1b} 和 R^{1c} 每一个独立地是 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取

代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二(C_{1-6} 烷基）氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基；或

[0239] R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基；

[0240] 条件是当 X 是 O；Y 是 $-N(R^{1a})-$；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^3 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0241] 在另一个实施方案中，在式 II 中，

[0242] R^1 和 R^2 每一个独立地是卤素或 C_{1-6} 烷基；

[0243] R^3 氰基或硝基；

[0244] R^5 是 C_{1-6} 烷基；

[0245] X 是 O 或 S；

[0246] Y 是 -O-、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$；

[0247] m 是 1；

[0248] n 是 1 或 2；

[0249] p 是 0、1 或 2；

[0250] 每个 R^{1a} 和 R^{1d} 独立地是氢、C_{3-7} 环烷基、杂环基或 C_{1-6} 烷基；和

[0251] R^{1b} 和 R^{1c} 每一个独立地是 C_{1-6} 烷基；或

[0252] R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基；

[0253] 条件是当 X 是 O；Y 是 $-N(R^{1a})-$；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^3 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0254] 在另一个实施方案中，在式 II 中，

[0255] R^1 和 R^2 每一个独立地是氟、氯或甲基；

[0256] R^3 氰基或硝基；

[0257] R^5 是甲基；

[0258] X 是 O 或 S；

[0259] Y 是 -O-、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$；

[0260] m 是 1；

[0261] n 是 1 或 2；

[0262] p 是 0、1 或 2；

[0263] 每个 R^{1a} 是氢、甲基、乙基、丙基（例如，正丙基或异丙基）、丁基（例如，正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基）、戊基（例如，正戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基或 2,2- 二甲基丙基）、环戊基或 3- 氧代 -1H- 咪唑并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基；

[0264] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是甲基或乙基；或

[0265] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成吡咯烷基或哌啶基；和

[0266] R^{1d} 是氢；

[0267] 条件是当 X 是 O；Y 是 $-N(R^{1a})-$；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^3 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0268] 在另一个实施方案中，在式 II 中，

[0269] R^1 和 R^2 每一个独立地是氟、氯或甲基；

[0270] R^3 是氰基或硝基；

[0271] R^5 是甲基；

[0272] X 是 O 或 S；

[0273] Y 是 -O-、-N(R^{1a})-、-C(R^{1a})(R^{1Q})- 或 -C(R^{1a})($NR^{1b}R^{1c}$)-；

[0274] m 是 1；

[0275] n 是 1 或 2；

[0276] p 是 0、1 或 2；

[0277] 每个 R^{1a} 是氢、甲基、异丙基、2- 戊基、3- 戊基、环戊基或 5- 丁基 -7- 氯 -3- 氧代 -1H- 咪唑并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基；

[0278] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是甲基或乙基；或

[0279] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成吡咯烷基或哌啶基；

[0280] R^{1d} 是氢；

[0281] 条件是当 X 是 O；Y 是 -N(R^{1a})-；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^3 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0282] 在一个实施方案中，在式 II 中，

[0283] R^1 和 R^2 每一个独立地是卤素或 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；

[0284] R^3 是氰基或硝基；

[0285] R^5 是氧代；C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；或 -C(O)OR^{1a}；

[0286] X 是 O 或 S；

[0287] Y 是 -O-、-S-、-S(O)$_2$-、-N(R^{1a})-、-C(R^{1a})(R^{1d})- 或 -C(R^{1a})($NR^{1b}R^{1c}$)-；

[0288] m 是 1；

[0289] n 是 1 或 2；

[0290] p 是 0、1 或 2；

[0291] 每个 R^{1a} 和 R^{1d} 独立地是 (a) 氢；(b) C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基，每一个任选地被取代；或 (c) C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基；和

[0292] R^{1b} 和 R^{1c} 每一个独立地是 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基；或

[0293] R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基；

[0294] 条件是当 X 是 O；Y 是 -N(R^{1a})-；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^3 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0295] 在另一个实施方案中，在式 II 中，

[0296] R^1 和 R^2 每一个独立地是卤素或 C_{1-6} 烷基；

[0297] R^3 是氰基或硝基；

[0298] R^5 是氧代、C_{1-6} 烷基或 -C(O)OR^{1a}，其中 R^{1a} 是 C_{1-6} 烷基；

[0299] X 是 O 或 S；

[0300] Y 是 -O-、-S-、-S(O)$_2$-、-N(R^{1a})-、-C(R^{1a})(R^{1d})- 或 -C(R^{1a})($NR^{1b}R^{1c}$)-；

[0301] m 是 1 ;

[0302] n 是 1 或 2 ;

[0303] p 是 0、1 或 2 ;

[0304] 每个 R^{1a} 和 R^{1d} 独立地是氢、C_{3-7} 环烷基、杂环基或 C_{1-6} 烷基 ;和

[0305] R^{1b} 和 R^{1c} 每一个独立地是 C_{1-6} 烷基 ;或

[0306] R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基 ;

[0307] 条件是当 X 是 O ;Y 是 $-N(R^{1a})-$;m 和 n 是 1 ;R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基 ;R^3 是硝基 ;和 p 是 0 时 ;R^{1a} 不是氢。

[0308] 在另一个实施方案中,在式 II 中,

[0309] R^1 和 R^2 每一个独立地是氟、氯或甲基 ;

[0310] R^3 是氰基或硝基 ;

[0311] R^5 是甲基、氧代或甲氧基羰基 ;

[0312] X 是 O 或 S ;

[0313] Y 是 -O-、-S-、$-S(O)_2-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

[0314] m 是 1 ;

[0315] n 是 1 或 2 ;

[0316] p 是 0、1 或 2 ;

[0317] 每个 R^{1a} 是氢、甲基、乙基、丙基 (例如,正丙基或异丙基)、丁基 (例如,正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基)、戊基 (例如,正戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基或 2,2- 二甲基丙基)、环戊基或 3- 氧代 -1H- 咪唑并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基 ;

[0318] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是甲基或乙基 ;或

[0319] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成吡咯烷基或哌啶基 ;和

[0320] R^{1d} 是氢 ;

[0321] 条件是当 X 是 O ;Y 是 $-N(R^{1a})-$;m 和 n 是 1 ;R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基 ;R^3 是硝基 ;和 p 是 0 时 ;R^{1a} 不是氢。

[0322] 在另一个实施方案中,在式 II 中,

[0323] R^1 和 R^2 每一个独立地是氟、氯或甲基 ;

[0324] R^3 是氰基或硝基 ;

[0325] R^5 是甲基、氧代或甲氧基羰基 ;

[0326] X 是 O 或 S ;

[0327] Y 是 -O-、-S-、$-S(O)_2-$、$-N(R^{1a})-$、$-C(R^{1a})(R^{1d})-$ 或 $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

[0328] m 是 1 ;

[0329] n 是 1 或 2 ;

[0330] p 是 0、1 或 2 ;

[0331] 每个 R^{1a} 是氢、甲基、异丙基、2- 戊基、3- 戊基、环戊基或 5- 丁基 -7- 氯 -3- 氧代 -1H- 咪唑并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基 ;

[0332] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是甲基或乙基 ;或

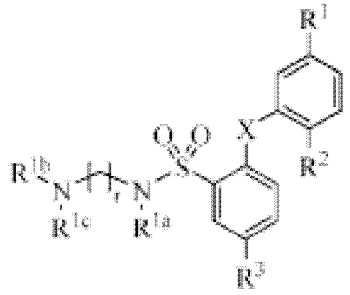
[0333] 每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成吡咯烷基或哌啶基 ;

[0334] R^{1d} 是氢；

[0335] 条件是当 X 是 O；Y 是 $-N(R^{1a})-$；m 和 n 是 1；R^1 和 R^2 每一个独立地是氯、硝基、甲基或异丙基；R^2 是硝基；和 p 是 0 时；R^{1a} 不是氢。

[0336] 在另一个实施方案中，式 I 的芳基磺酰胺具有式 III 的结构：

[0337]



(III)

[0338] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中 R^1、R^2、R^3、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、X 和 r 每一个是按本文定义的。

[0339] 在一个实施方案中，在式 III 中，

[0340] R^1 和 R^2 每一个独立地是 (a) 卤素、氰基、硝基、羟基或胍；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)_2R^{1a}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

[0341] R^3 是 (a) 氢、卤素、氰基、硝基或羟基；(b) C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；(c) C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或四唑基；或 (d) $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 或 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$；

[0342] X 是 O 或 S；

[0343] r 是 1 ～ 6 的整数；

[0344] 每个 R^{1a} 和 R^{1d} 独立地是 (a) 氢、苯基或苄基；(b) C_{3-7} 环烷基；或 (c) C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基；和

[0345] 每个 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是 (a) 氢或苯基；或 (b) C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基；或每对 R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成杂芳基或杂环基。

[0346] 在另一个实施方案中，在式 III 中，

[0347] R^1 和 R^2 每一个独立地是卤素或 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代；

[0348] R^3 是氰基或硝基；

[0349] X 是 O 或 S ;

[0350] r 是 2 ;

[0351] R^{1a} 是 (a) 氢 ;或 (b)C_{1-6} 烷基,任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代,每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基 ;和

[0352] R^{1b} 和 R^{1c} 每一个独立地是 C_{1-6} 烷基,任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代,每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基 ;或

[0353] R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基。

[0354] 在另一个实施方案中,在式 III 中,

[0355] R^1 和 R^2 每一个独立地是卤素或 C_{1-6} 烷基 ;

[0356] R^3 是氰基或硝基 ;

[0357] X 是 O 或 S ;

[0358] r 是 2 ;

[0359] R^{1a} 是氢 ;和

[0360] R^{1b} 和 R^{1c} 每一个独立地是 C_{1-6} 烷基 ;或

[0361] R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基。

[0362] 在另一个实施方案中,在式 III 中,

[0363] R^1 和 R^2 每一个独立地是氟或甲基 ;

[0364] R^3 是氰基 ;

[0365] X 是 O 或 S ;

[0366] r 是 2 ;

[0367] R^{1a} 是氢 ;和

[0368] R^{1b} 和 R^{1c} 是乙基 ;或

[0369] R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起独立地形成吡咯烷基或哌啶基。

[0370] 式 I、II 或 III 中的基团 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、X、Y、m、n、p 和 r 在本文所述的实施方案进一步限定。对于这些基团,本文提供的实施方案的所有组合都在本发明的范围内。

[0371] 在某些实施方案中,R^1 是卤素、氰基、硝基、羟基或胍。在某些实施方案中,R^1 是卤素。在某些实施方案中,R^1 是氟或氯。在某些实施方案中,R^1 是 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基,其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代。在某些实施方案中,R^1 是 C_{1-6} 烷基,任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代。在某些实施方案中,R^1 是甲基、乙基、丙基 (例如,正丙基和异丙基)、丁基 (正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基) 或戊基 (例如,正戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基或 2,2- 二甲基丙基)。在某些实施方案中,R^1 是甲基。在某些实施方案中,R^1 是 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基。在某些实施方案中,R^1 是 $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^1c$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)$

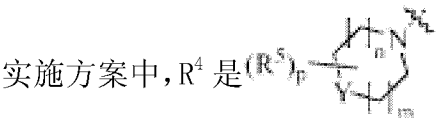
R^{1d}、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$和$R^{1d}$每一个是按本文定义的。在某些实施方案中，$R^1$是$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)_2R^{1a}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$和$R^{1d}$每一个是按本文定义的。

[0372] 在某些实施方案中，R^2是卤素、氰基、硝基、羟基或胍。在某些实施方案中，R^2是卤素。在某些实施方案中，R^2是氟或氯。在某些实施方案中，R^2是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被1、2或3个卤素所取代。在某些实施方案中，R^2是C_{1-6}烷基，任选地被1、2或3个卤素所取代。在某些实施方案中，R^2是甲基、乙基、丙基（例如，正丙基和异丙基）、丁基（正丁基、2-丁基、异丁基或叔丁基）或戊基（例如，正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基或2,2-二甲基丙基）。在某些实施方案中，R^2是甲基。在某些实施方案中，R^2是C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基。在某些实施方案中，R^2是$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$和$R^{1d}$每一个是按本文定义的。在某些实施方案中，$R^2$是$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)_2R^{1a}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$和$R^{1d}$每一个是按本文定义的。

[0373] 在某些实施方案中，R^1和R^2相同。在某些实施方案中，R^1和R^2是氟。在某些实施方案中，R^1和R^2是氯。在某些实施方案中，R^1和R^2是甲基。

[0374] 在某些实施方案中，R^1和R^2不同。在某些实施方案中，R^1是氟、氯或甲基。在某些实施方案中，R^2是氟、氯或甲基。

[0375] 在某些实施方案中，R^3是氢、卤素、氰基、硝基或羟基。在某些实施方案中，R^3是氰基或硝基。在某些实施方案中，R^3是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被1、2或3个卤素所取代。在某些实施方案中，R^3是C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或四唑基。在某些实施方案中，R^3是$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$和$R^{1d}$每一个是按本文定义的。在某些实施方案中，$R^3$是$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$或$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$；其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$和$R^{1d}$每一个是按本文定义的。

[0376] 在某些实施方案中，R^4是其中R^5、Y、m、n和p每一个是按本文定义

，

的；和 R^5 不与 Y 连接。在某些实施方案中，R^4 是 ，

[0377] 其中 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} 和 r 每一个是按本文定义的。

[0378] 在某些实施方案中，R^5 是卤素、氰基、硝基、羟基、氧代或胍。在某些实施方案中，R^5 是氧代。在某些实施方案中，R^5 是 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基，其中烷基、烷氧基和烷硫基每一个独立地和任选地被 1、2 或 3 个卤素所取代。在某些实施方案中，R^5 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中，R^5 是甲基、乙基、丙基（例如，正丙基和异丙基）、丁基（正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基）或戊基（例如，正戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基或 2,2- 二甲基丙基）。在某些实施方案中，R^5 是甲基。在某些实施方案中，R^5 是 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基或杂环基。在某些实施方案中，R^5 是 $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；其中 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} 和 R^{1d} 每一个是按本文定义的。在某些实施方案中，R^5 是 $-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 或 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$；其中 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} 和 R^{1d} 每一个是按本文定义的。在某些实施方案中，R^5 是 $-C(O)OR^{1a}$，其中 R^{1a} 是按本文定义的。在某些实施方案中，R^5 是 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基，任选地被一个或多个取代基所取代。在某些实施方案中，R^5 是 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中，R^3 是甲氧基羰基。

[0379] 在某些实施方案中，X 是 O。在某些实施方案中，X 是 S。

[0380] 在某些实施方案中，Y 是 -O-。在某些实施方案中，Y 是 -S-。在某些实施方案中，Y 是 -S(O)-。在某些实施方案中，Y 是 $-S(O)_2-$。在某些实施方案中，Y 是 -NR1a-，其中 R1a 是按本文定义的。在某些实施方案中，Y 是 $-C(R^{1a})(R^{1d})-$，其中 R^{1a} 和 R^{1d} 每一个是按本文定义的。在某些实施方案中，Y 是 $-CR^{1a}NR^{1b}R^{1c}-$，其中 R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 每一个是按本文定义的。

[0381] 在某些实施方案中，m 是 0。在某些实施方案中，m 是 1。在某些实施方案中，m 是 2。在某些实施方案中，m 是 3。

[0382] 在某些实施方案中，n 是 1。在某些实施方案中，n 是 2。在某些实施方案中，n 是 3。

[0383] 在某些实施方案中，m 是 1 和 n 是 1。在某些实施方案中，m 是 1 和 n 是 2。

[0384] 在某些实施方案中，p 是 0。在某些实施方案中，p 是 1。在某些实施方案中，p 是 2。在某些实施方案中，p 是 3。在某些实施方案中，p 是 4。

[0385] 在某些实施方案中，r 是 1。在某些实施方案中，r 是 2。在某些实施方案中，r 是 3。在某些实施方案中，r 是 4。在某些实施方案中，r 是 5。在某些实施方案中，r 是 6。

[0386] 在某些实施方案中，R^{1a} 是氢。在某些实施方案中，R^{1a} 是苯基或苄基。在某些实施方案中，R^{1a} 是 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中，R^{1a} 是环戊基或环己基。在某些实施方案中，R^{1a} 是杂芳基或杂环基，每一个任选地被取代。在某些实施方案中，R^{1a} 是 3- 氧代 -1H- 咪唑并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基。在某些实施方案中，R^{1a} 是 5- 丁基 -7- 氯 -3- 氧代 -1H- 咪唑

并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基。在某些实施方案中，R^{1a} 是 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基）氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基。在某些实施方案中，R^{1a} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中，R^{1a} 是甲基、乙基、丙基 { 例如，正丙基和异丙基）、丁基（正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基）或戊基（例如，正戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基或 2,2- 二甲基丙基）。在某些实施方案中，R^{1a} 是甲基、甲基、异丙基或 3- 戊基。

[0387] 在某些实施方案中，R^{1b} 是氢。在某些实施方案中，R^{1b} 是苯基。在某些实施方案中，R^{1b} 是苄基。在某些实施方案中，R^{1b} 是 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中，R^{1b} 是环戊基。在某些实施方案中，R^{1b} 是 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基）氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基。在某些实施方案中，R^{1b} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中，R^{1b} 是甲基、乙基、丙基（例如，正丙基和异丙基）、丁基（正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基）或戊基（例如，正戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基或 2,2- 二甲基丙基）。在某些实施方案中，R^{1b} 是甲基或乙基。

[0388] 在某些实施方案中，R^{1c} 是氢。在某些实施方案中，R^{1c} 是苯基。在某些实施方案中，R^{1c} 是苄基。在某些实施方案中，R^{1c} 是 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中，R^{1c} 是环戊基。在某些实施方案中，R^{1c} 是 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基）氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基。在某些实施方案中，R^{1c} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中，R^{1c} 是甲基、乙基、丙基（例如，正丙基和异丙基）、丁基（正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基）或戊基（例如，正戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基或 2,2- 二甲基丙基）。在某些实施方案中，R^{1c} 是甲基或乙基。

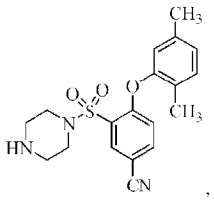
[0389] 在某些实施方案中，R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成杂芳基，任选地被一个或多个本文所述的取代基 Q 所取代。在某些实施方案中，R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基，任选地被一个或多个本文所述的取代基 Q 所取代。在某些实施方案中，R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成 5 ～ 7 元杂芳基。在某些实施方案中，R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成 5 ～ 7 元杂环基。在某些实施方案中，R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成 5 元杂环基。在某些实施方案中，R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成吡咯烷基。在某些实施方案中，R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成 6 元杂环基。在某些实施方案中，R^{1b} 和 R^{1c} 与它们连接的氮原子一起形成哌啶基。

[0390] 在某些实施方案中，R^{1d} 是氢。在某些实施方案中，R^{1d} 是苯基或苄基。在某些实施方案中，R^{1d} 是 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中，R^{1d} 是环戊基。在某些实施方案中，R^{1d} 是 C_{1-6} 烷基，任选地被 1、2 或 3 个取代基所取代，每一个取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、氨基甲酰基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基）氨基甲酰基、C_{3-7} 环烷基氨基甲酰基和 C_{3-7} 杂环基氨基甲酰基。在某些实施方案中，R^{1d} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中，R^{1d} 是甲基、乙基、丙基（例如，正丙基和异丙基）、丁基（正丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁

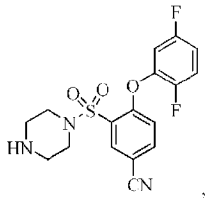
基）或戊基（例如，正戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、1，1- 二甲基丙基、1，2- 二甲基丙基或 2，2- 二甲基丙基）。在某些实施方案中，R^{1d} 是甲基、异丙基或 3- 戊基。在某些实施方案中，R^{1d} 是 1- 羟基 - 异丙基。

[0391] 在一个实施方案中，本文提供的是选自以下的化合物：

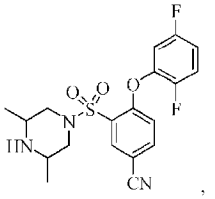
[0392]



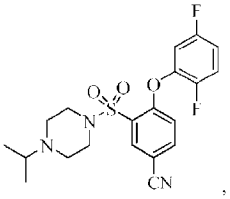
51



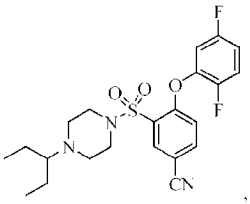
52



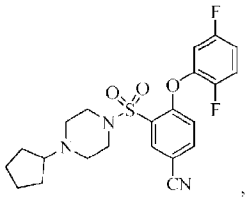
53



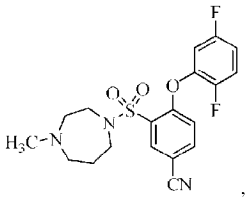
54



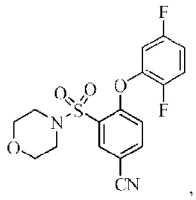
55



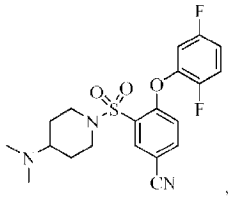
56



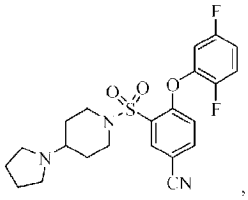
57



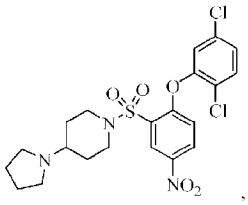
58



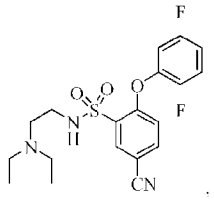
59



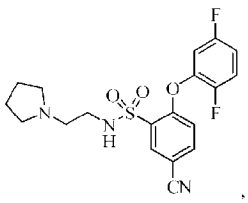
60



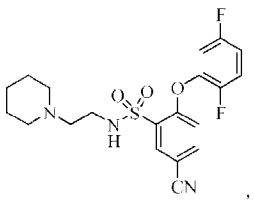
61



62

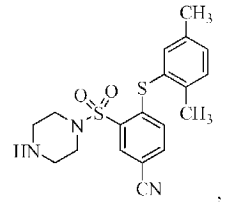


63

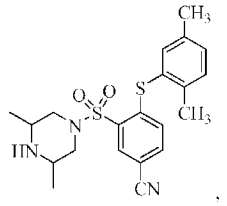


64

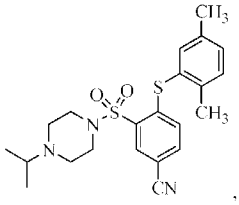
[0393]



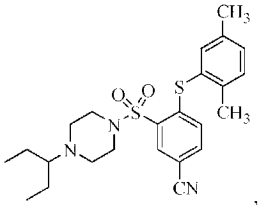
65



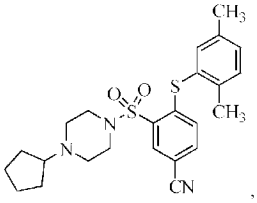
66



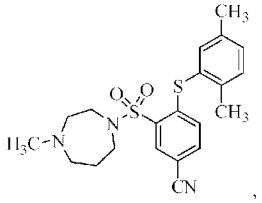
67



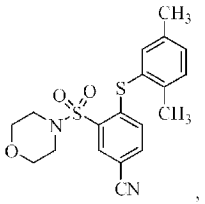
68



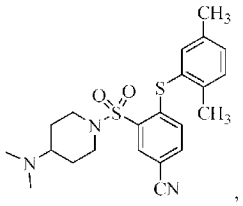
69



70

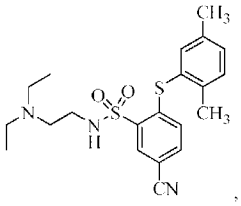


71

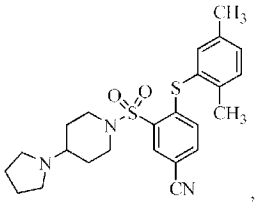


72

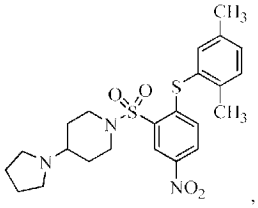
[0394]



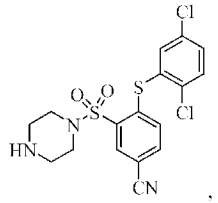
73



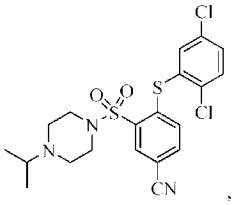
74



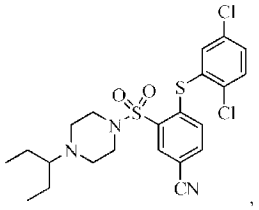
75



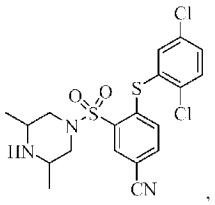
76



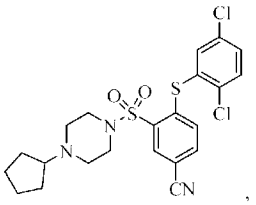
77



78

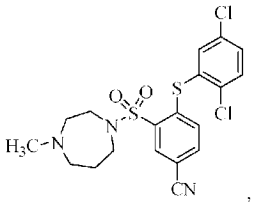


79

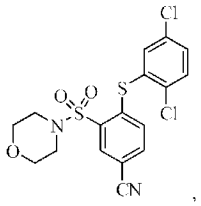


80

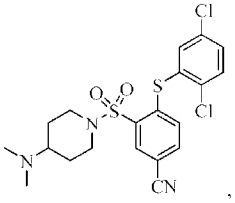
[0395]



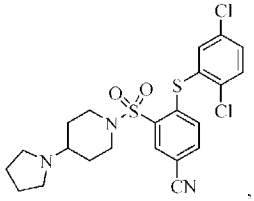
81



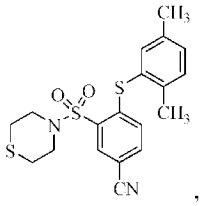
82



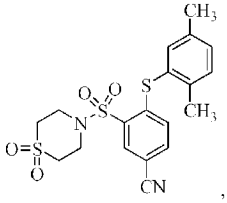
83



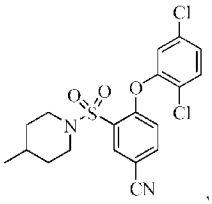
84



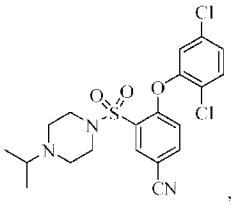
85



86

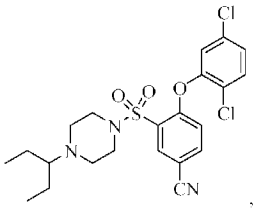


87

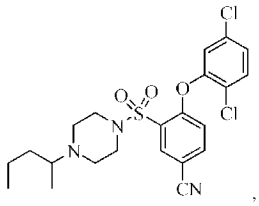


88

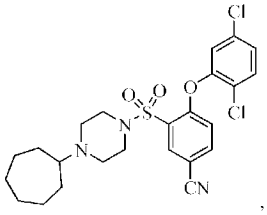
[0396]



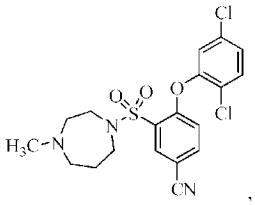
89



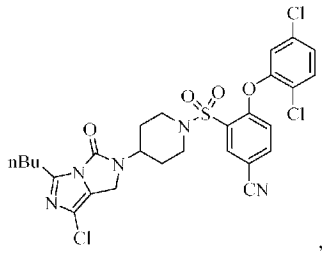
90



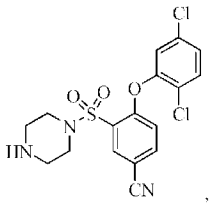
91



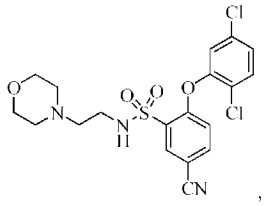
92



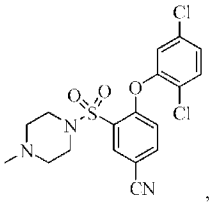
93



94

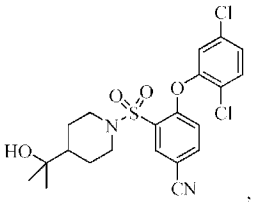


95

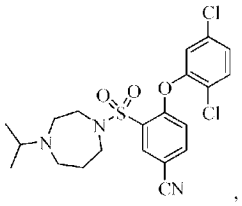


96

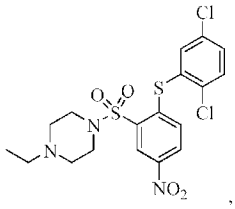
[0397]



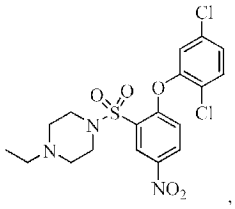
97



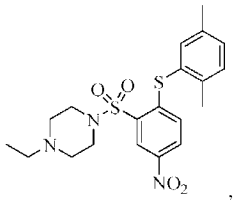
98



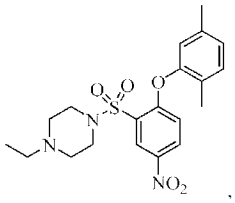
99



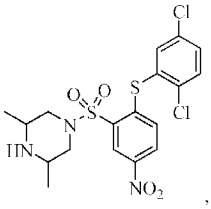
100



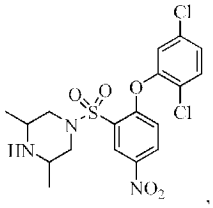
101



102

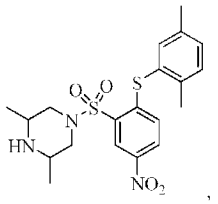


103

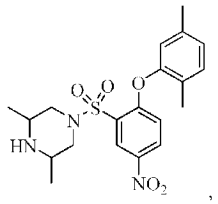


104

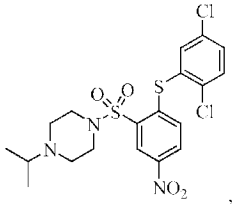
[0398]



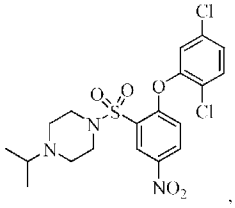
105



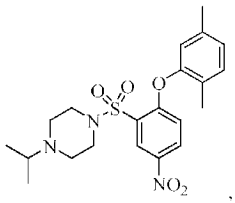
106



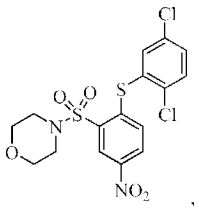
107



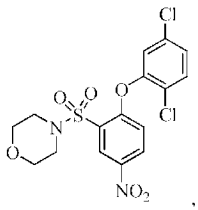
108



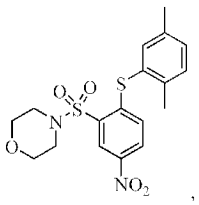
109



110

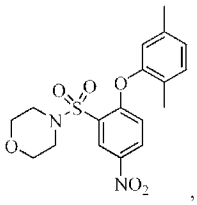


111

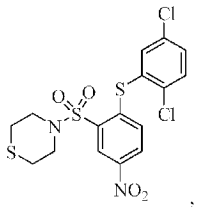


112

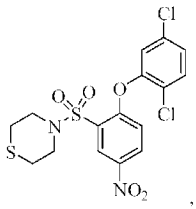
[0399]



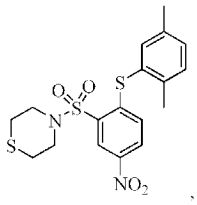
113



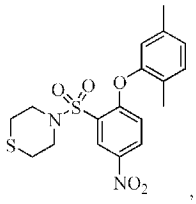
114



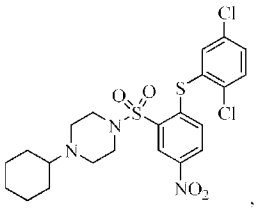
115



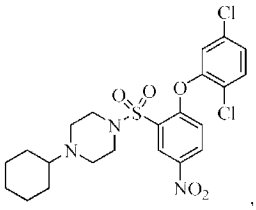
116



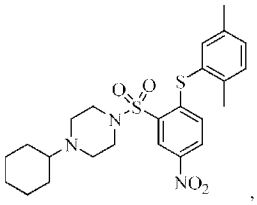
117



118

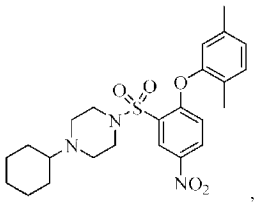


119

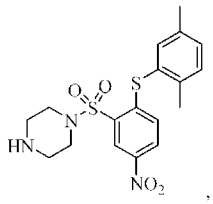


120

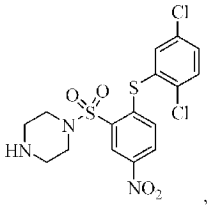
[0400]



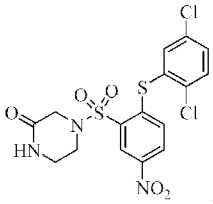
121



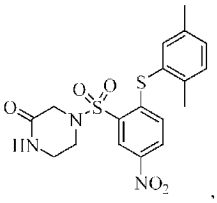
122



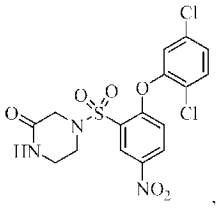
123



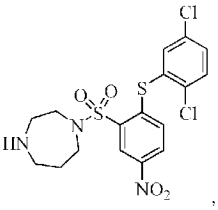
124



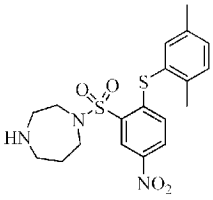
125



126

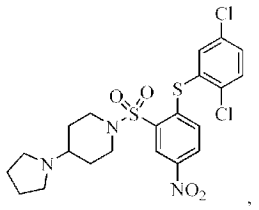


127

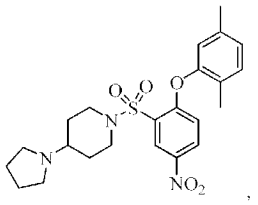


128

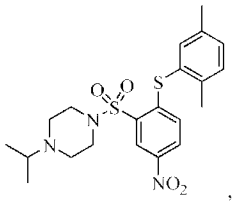
[0401]



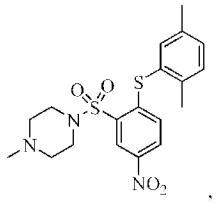
129



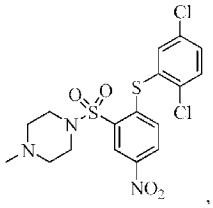
130



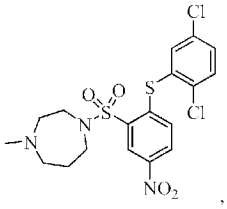
131



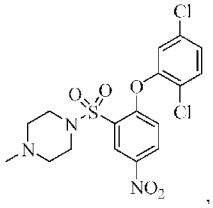
132



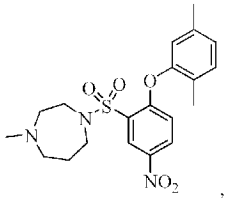
133



134

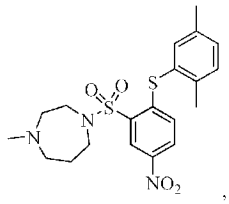


135

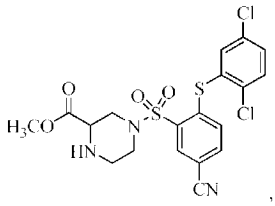


136

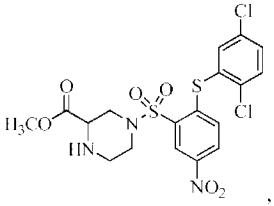
[0402]



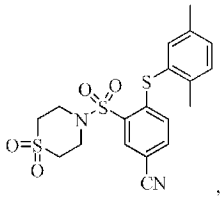
137



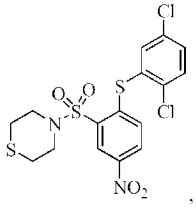
138



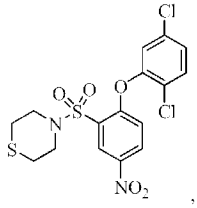
139



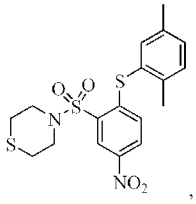
140



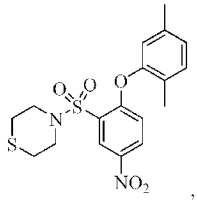
141



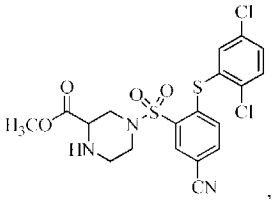
142



143

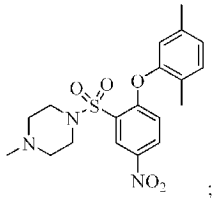


144



145

和



146

[0403] 和其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体和两种或两种以上的互变异构体的混合物；和其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物和前药。

[0404] 除非指定特殊的立体化学，本文提供的化合物意图包括所有可能的立体异构体。如果本文提供的化合物含有烯基或亚烯基，则该化合物可以作为一种几何顺式 / 反式（或 Z/E）异构体或它们的混合物存在。如果结构异构体可以相互转换，则该化合物可以作为单一互变异构体或互变异构体的混合物存在。这可以在含有例如亚氨基、酮基或肟基的化合物中采用质子互变异构形式；或在含有芳香族部分的化合物中采用所谓的价态互变异构形式。因此，单一化合物可以出现出一种以上的异构形式。

[0405] 本文提供的化合物可以是对映异构体纯的，如单一对映异构体或单一非对映异构体，或可以是立体异构的混合物，如对映异构体的混合物、两种对映异构体的外消旋混合物或两种非对映异构体的混合物。因此，本领域技术人员会认识到，对于体内发生差向立体异

构化作用的化合物，给予 (R) 形式的化合物相当于给予 (S) 形式的化合物。制备 / 分离各对映异构体的常规技术包括从合适的光学纯前体合成、从非手性原料不对称合成或对映异构体混合物的拆分，例如，手性色谱法、重结晶、拆分、非对映异构体盐形成或分离之后衍生成非对映异构体加合物。

[0406] 当本文提供的化合物含有含有酸性或碱性部分时，也可能作为药学上可接受的盐提供（参见，Berge 等人，J.Pharm.Sci.1977,66,1-19 ;和“Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,and Use”,Stahl 和 Wermuth,Ed. ;Wiley-VCH 和 VHCA,Zurich,2002)。

[0407] 制备药学上可接受的盐中使用的适合酸包括但不限于乙酸、2,2- 二氯乙酸、酰基化的氨基酸、己二酸、褐藻酸、抗坏血酸、L- 天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4- 乙酰氨基苯甲酸、硼酸、(+)- 樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)- 樟脑 -10- 磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、环己基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷 -1,2- 二磺酸、乙磺酸、2- 羟基 - 乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D- 葡萄糖酸、D- 葡萄糖醛酸、L- 谷氨酸、α - 酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-1- 乳酸、(±)-DL- 乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-1- 苹果酸、丙二酸、(±)-DL- 扁桃酸、甲磺酸、萘 -2- 磺酸、萘 -1,5- 二磺酸、1- 羟基 -2- 萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、高氯酸、磷酸、L- 焦谷氨酸、葡萄糖二酸、水杨酸、4- 氨基 - 水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-1- 酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一烯酸和戊酸。

[0408] 在一个实施方案中，本文提供的化合物是盐酸盐。

[0409] 制备药学上可接受的盐中使用的适合碱包括但不限于无机碱，如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠 ;和有机碱，如伯、仲、叔和季、脂肪族和芳香族胺，包括 L- 精氨酸、苯乙苄胺、苄星、胆碱、二甲基乙醇胺、乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙基氨基)- 乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N- 甲基 - 葡萄糖胺、哈胺、1H- 咪唑、L- 赖氨酸、吗啉、4-(2- 羟乙基) 吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2- 羟乙基) 吡咯烷、吡啶、奎宁环、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N- 甲基 -D- 葡萄糖胺、2- 氨基 -2-(羟甲基)-1,3- 丙二醇和氨基丁三醇。

[0410] 本文提供的化合物也可作为前药提供，其是例如式 I 的化合物的功能衍生物，并且很容易体内转化成母体化合物。前药往往是有用的，因为在某些情况下它们可能会比母体化合物更易于给予。它们可以例如被口服生物利用，而母体化合物不能口服。前药药物组合物也可以比母体化合物具有更高的溶解度。前药可以通过各种机制转化为母体药物，包括酶解过程和新陈代谢水解。参见 Harper,Progress in Drug Research1962,4,221-294 ; Morozowich 等人，“Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs”, Roche Ed., APHA Acad.Pharm.Sci.1977 ;“Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application”, Roche Ed., APHAAcad.Pharm.Sci.1987 ; “Design of Prodrugs”, Bundgaard, Elsevier,1985 ;Wang 等 人，Curr.Pharm.Design 1999,5,265-287 ;Pauletti 等 人，Adv.Drug.Delivery Rev.1997,27,235-256 ;Mizen 等人，Pharm.Biotech.1998,11,345-365 ;Gaignault 等 人，Pract.Med.Chem.1996,671-696 ; Asgharnejad,“Transport Processes in Pharmaceutical Systems”, Amidon 等人，Ed., MarcellDekker,185-218,2000 ;Balant 等 人，Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinet.1990, 15,143-53 ;Balimane 和 Smko, Adv.Drug Delivery Rev.1999,39,183-209 ;Browne,

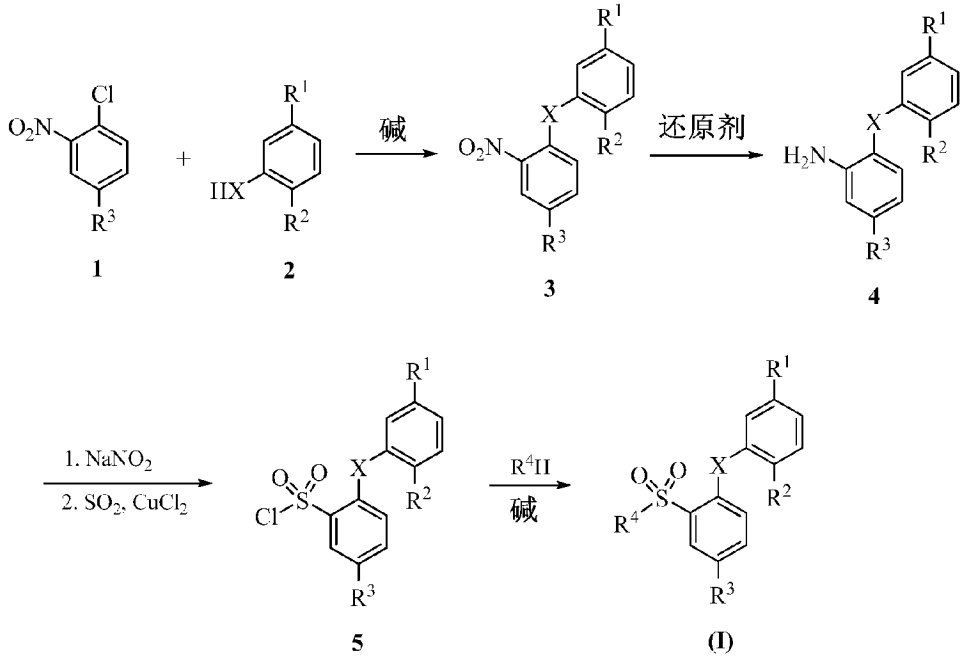
Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12 ; Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39 ; Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96 ; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38 ; Fleisher 等人, Adv. DrugDelivery Rev. 1996, 19, 115-130 ; Fleisher 等人, Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381 ; Farquhar 等人, J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325 ; Freeman 等人, JChem. Soc, Chem. Commun. 1991, 875-877 ; Friis 和 Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59 ; Gangwar 等人, Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421 ; Nathwani 和 Wood, Drugs 1993, 45, 866-94 ; Sinhababu 和 Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273 ; Stella 等 人, Drugs 1985, 29, 455-73 ; Tan 等 人, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151 ; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148 ; Valentino 和 Borchardt, Drug DiscoveryToday 1997, 2, 148-155 ; Wiebe 和 Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80 ; 和 Waller 等 人, Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507。

[0411] 合成方法

[0412] 本文提供的化合物可以通过本领域技术人员已知的任何方法制备、分离或获得。例如，式 I 的化合物可以按方案 1 所示制备。硝基苯 1 在碱如碳酸钾存在下通过芳香族取代反应与化合物 2 反应，形成硝基联芳基化物 3。随后，用还原剂如 $TiCl_2$ 或亚硫酸氢钠将硝基联芳基化物 3 还原成氨基联芳基化物 4，然后通过 Sandmeyer 反应转化成磺酰氯 5。通过在碱如三乙胺存在下使磺酰氯 5 与 R^4H 反应形成式 I 的化合物。

[0413] 方案 1

[0414]

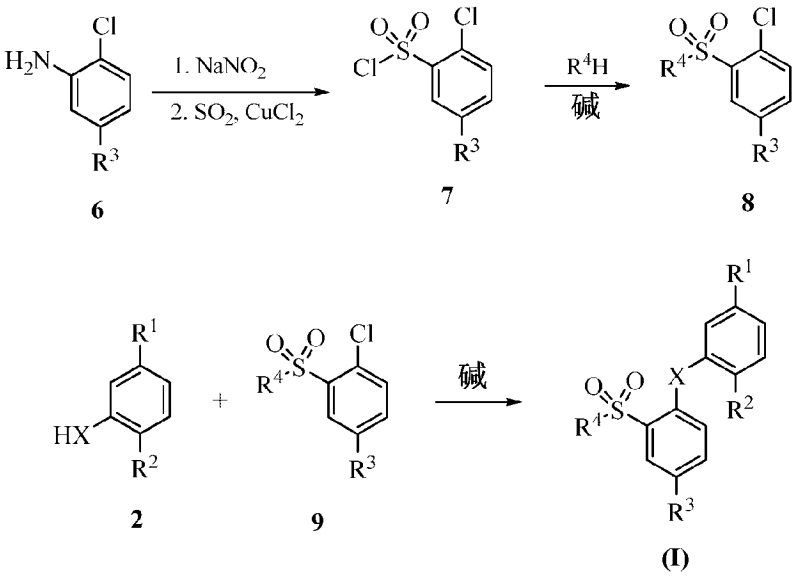


[0415] 式 I 的化合物也可以按方案 2 所示制备。

[0416] 苯胺 6 首先通过 Sandmeyer 反应转化成磺酰氯 7。随后，磺酰氯 7 在碱如三乙胺存在下与 R^4H 反应，形成氯苯 8，然后在碱如碳酸钾存在下通过芳香族取代反应与化合物 2 反应，形成式 I 的化合物。

[0417] 方案 2

[0418]



[0419] 药物组合物

[0420] 本文提供的是含有本文提供的化合物作为活性成分以及药学上可接受的介质、载体、稀释剂或赋形剂或其混合物的药物组合物，例如式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0421] 本发明提供的化合物可以单独给予，或与本发明提供的一种或多种其他化合物组合给予。含有本发明提供的化合物例如式 I 的化合物的药物组合物可以配制成各种剂型，用于口服、胃肠外和局部给予。药物组合物也可以配制成为改变的释放剂型，包括延时的 -、扩展的 -、延长的 -、持续的 -、脉冲的、控制的、加速的和快速的、靶向的、程序释放和胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备（参见，Remington：The Science and Practice of Pharmacy，同上；Modified-Release Drug Deliver Technology，第 2 版，Rathbone 等人，Eds.，Marcel Dekker，Inc.：New York，NY，2008）。

[0422] 在一个实施方案中，药物组合物以口服给予剂型提供，其含有本发明提供的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体，例如式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0423] 在另一个实施方案中，药物组合物以胃肠外给予剂型提供，其含有本发明提供的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体，例如式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0424] 在另一个实施方案中，药物组合物以局部给予剂型提供，其含有本文提供的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体，例如式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0425] 本文提供的药物组合物可以单位 - 剂型或多个 - 剂型提供。本文中所用的单

位－剂型指物理上分散的单位，适于给予至人和动物对象，并按本领域已知的独立包装。每个单位－剂量含有足以产生所需治疗效果的预定量的活性成分以及所需的药物载体或赋形剂。单位－剂型的例子包括安瓿、注射剂和单独包装的片剂和胶囊。单位－剂型可以分次或多次给予。多个－剂型是在一个容器中包装的多个相同单位－剂型，以隔离的单位－剂型给予。多个－剂型的例子包括小瓶、片剂或胶囊瓶、或者品脱或加仑瓶。

[0426] 本文提供的药物组合物可以一次给予，或在时间间隔多次给予。应该理解，精确剂量和治疗时间可以随正在接受治疗的患者的年龄、体重和病症变化，并且可以利用已知的试验协议或者从体内或体外试验或诊断数据外推来经验确定。应该进一步理解，对于任何特定的个人，具体给药方案应该根据个人的需要和给予或监督制剂给予的人员的专业判断随时间调整。

[0427] A. 口服给予

[0428] 本文提供的口服给予的药物组合物可以固体、半固体或液体的口服给予剂型提供。本文中所用的口服给予还包括口腔、舌和舌下给予。适合的口服剂型包括但不限于片剂、速溶片、咀嚼片、胶囊剂、丸剂、条剂、药片、止咳糖、锭剂、药包、小药丸、药用口香糖、颗粒剂、散装粉、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、口服雾、溶液、乳剂、悬浮液、圆圆、喷剂、酏剂和糖浆。除了活性成分之外，药物组合物可以含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂，包括但不限于粘结剂、填料、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、滑动剂、着色剂、染料迁移抑制剂、甜味剂、调味剂、乳化剂、悬浮和分散剂、防腐剂、溶剂、非水性液体、有机酸和二氧化碳的来源。

[0429] 粘结剂或制粒剂赋予片剂凝聚力，以确保片剂在压缩后完好无损。适合的粘结剂或制粒剂包括但不限于淀粉，如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预糊化淀粉（例如，STARCH 1500）；明胶；糖类，如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖；天然和合成树胶，如洋槐、藻酸、藻、爱尔兰苔提取、潘瓦尔胶、盖提胶、依莎贝果外皮的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮（PVP 胶）、Veegum、落叶松阿拉伯半乳聚糖、粉状黄氏胶和瓜尔豆胶；纤维素类，如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素（HEC）、羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）；微晶纤维素，如 VICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corp.，Marcus Hook，PA）；和其混合物。适合的填料包括但不限于滑石粉、碳酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、dextrates、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预糊化淀粉和其混合物。本文提供的药物组合物中的粘结剂或填料量随制剂类型变化，并可以由本领域技术人员容易地确定。粘结剂或填料在本文提供的药物组合物中可以为约 50 ～约 99 重量％。

[0430] 适合的稀释剂包括但不限于磷酸氢钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和粉状糖。某些稀释剂，如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇，当有足够量时，可以赋予一些压缩片剂各种性能，允许通过咀嚼在嘴中崩解。这种压缩片剂可以用作咀嚼片。本文提供的药物组合物中的稀释剂量随制剂类型变化，并可以由本领域技术人员容易地确定。

[0431] 适合的崩解剂包括但不限于琼脂；膨润土；纤维素类，如甲基纤维素和羧甲基纤维素；木制品；天然海绵；阳离子交换树脂；藻酸；树胶类，如瓜尔豆胶和 Veegum HV；柑橘纸浆；交联纤维素类，如交联羧甲基纤维素；交联聚合物，如交联吡咯烷酮；交联淀粉；碳酸

钙；微晶纤维素，如淀粉乙醇酸钠；波拉克林钾、淀粉；如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预糊化淀粉；粘土；aligns；其混合物。崩解剂在本文提供的药物组合物中的量随制剂类型变化，并可以由本领域技术人员容易地确定。本文提供的药物组合物中的崩解剂量随制剂类型变化，并可以由本领域技术人员容易地确定。本文提供的药物组合物可以含有约0.5～约15％或约1～约5重量％的崩解剂。

[0432] 适合的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙；硬脂酸镁；矿物油；轻质矿物油；甘油；山梨醇；甘露醇；二醇类，如甘油山嵛酸酯和聚乙二醇（PEG）；硬脂酸；十二烷基硫酸钠；滑石；氢化植物油；包括花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油；硬脂酸锌；油酸乙酯；月桂酸乙酯；琼脂；淀粉；石松；硅石或硅胶，如AEROSIL® 200（W.R.Grace Co.，Baltimore，MD）和CAB-O-SIL®（Cabot Co.ofBoston，MA）；和其混合物。本文提供的药物组合物可以含有约0.1～约5重量％的润滑剂。适合的滑动剂包括但不限于胶体二氧化硅、CAB-O-SIL®（Cabot Co.ofBoston，MA）和无石棉滑石粉。适合的着色剂包括但不限于任何经批准认证的溶于水的FD&C染料和在氧化铝水合物上悬浮的不溶于水的FD&C染料和色淀和其混合物。色淀是由水溶性染料吸附到重金属水合氧化物上组合，导致不溶性的染料形式。适合的调味剂包括但不限于从诸如水果等植物中提取的天然香料，并产生愉快味觉的化合物的合成混合物，如薄荷油和水杨酸甲酯。适合的甜味剂包括但不限于蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆、甘油和诸如糖精和天冬氨酰苯丙氨酸甲酯等人造甜味剂。适合的乳化剂包括但不限于明胶、刺槐、黄氏胶、膨润土和表面活性剂，如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯（TWEEN® 20）、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯80（TWEEN® 80）和三乙醇胺油酸酯。适合的悬浮和分散剂包括但不限于羧甲基纤维素钠、果胶、黄氏胶、Veegum、刺槐、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。适合的防腐剂包括但不限于甘油、羟基苯甲酸甲酯和丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇。适合的润湿剂包括但不限于丙二醇单硬脂酸酯、失水山梨醇单油酸酯、二甘醇单月桂酸酯和月桂醇聚氧乙烯醚。适合的溶剂包括但不限于甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。乳液中使用的适合的非水性液体包括但不限于矿物油和棉籽油。适合的有机酸包括但不限于柠檬酸和酒石酸。适合的二氧化碳的来源包括但不限于碳酸氢钠和碳酸钠。

[0433] 应该理解，许多载体和赋形剂可以发挥多种功能，即使在同一制剂中。

[0434] 本文提供的口服给予的药物组合物可以作为压缩片剂、片剂粉碎物、咀嚼止咳糖、迅速溶解片剂、多压缩片剂、肠包衣片剂、糖衣或膜衣片剂提供。肠包衣片是用抵抗胃酸作用但在肠道内溶解或崩解的物质涂布的压缩片剂，从而在胃部的酸性环境中保护活性成分。肠包衣包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、虫胶、氨化虫胶和醋酸纤维素邻苯二甲酸酯。糖衣片剂是用糖衣包围的压缩片剂，可用于盖住味道或气味和保护片剂不被氧化。膜衣片剂是用水溶性物质的薄层或膜覆盖的压缩片剂。膜衣包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和醋酸纤维素邻苯二甲酸酯。膜包衣赋予与糖衣相同的一般特性。多压缩片剂是由超过一个的压缩周期形成的压缩片剂，包括分层片剂和压涂或干涂的片剂。

[0435] 片剂剂型可以从粉末、结晶或颗粒状形式的活性成分单独或与一种或多种本发明所述的载体或赋形剂（包括粘结剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂）组合来制备。调味剂和甜味剂特别用于形成咀嚼片和止咳糖。

[0436] 本文提供的口服给予的药物组合物可作为软或硬胶囊提供，可从明胶、甲基纤维素、淀粉或藻酸钙制造。硬明胶胶囊，也被称作干填充胶囊 (DFC)，由两部分组成，一部分比另一部分更滑动，从而完全封闭活性成分。软弹性胶囊 (SEC) 是一种柔软、球状壳，如明胶壳，通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇塑化。软明胶壳可以含有防腐剂以防止微生物生长。适合的防腐剂是如本文所述的那些，包括对甲苯甲酸甲酯和丙酯和山梨酸。本发明提供的液体、半固体、固体剂型可以封装在胶囊中。适合的液体和半固体剂型包括在碳酸亚丙酯、植物油或甘油三酯中的溶液和悬浮液。含有此类溶液的胶囊可以根据美国专利 No. 4, 328, 245、4, 409, 239 和 4, 410, 545 描述的制备。本领域技术人员已知的是，胶囊也可以被涂布，从而改变或维持活性成分的溶解。

[0437] 本文提供的口服给予的药物组合物可以液体和半固体剂型提供，包括乳液、溶液、悬浮液、酏剂和糖浆。乳液是一种两相体系，其中一种液体以小球的形式分散在另一种液体中，可以是水包油型或油包水型。乳液可以包括药学上可接受的非水液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。悬浮液可以包括药学上可接受的悬浮剂和防腐剂。水性醇溶液可以包括药学上可接受的乙缩醛，如低级烷基醛的二（低级烷基），例如，乙醛二乙基缩醛 ；和具有一个或多个羟基的水混溶性溶剂，如丙二醇和乙醇。酏剂是透明的、有甜味的水醇溶液。糖浆是糖的浓水溶液，例如蔗糖，也可以含有防腐剂。对于液体剂型，例如，聚乙二醇中的溶液可以用足够量的药学上可接受的液体载体（例如，水）稀释，以方便给予。

[0438] 其他有用的液体和半固体剂型包括但不限于含有本发明提供的活性成分和二烷基化的单或聚烷撑二醇的那些，包括 1, 2- 二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇 -350- 二甲醚、聚乙二醇 -550- 二甲醚、聚乙二醇 -750- 二甲醚，其中 350、550 和 750 指聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可以进一步包括一种或多种抗氧化剂，如丁基化的羟基甲苯 (BHT)、丁基化的羟基茴香醚 (BHA)、没食子酸、维生素 E、对苯二酚、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨糖醇、磷酸、酸性亚硫酸盐、偏亚硫酸氢钠、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸酯。

[0439] 口服给予的本文提供的药物组合物也可以脂质体、胶束、微球或纳米系统的形式提供。胶束剂型可以根据美国专利 No. 6, 350, 458 所述的制备。

[0440] 本文提供的口服给予的药物组合物可以作为非泡腾片或泡腾片、颗粒和粉末提供，将重构为液体剂型。非泡腾颗粒或粉末中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。泡腾颗粒或粉末中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳的来源。

[0441] 着色剂和调味剂可用于上述所有剂型中。

[0442] 本文提供的口服给予的药物组合物可以配制为立即或改变的释放剂型，包括延时的、持续的、脉冲的、控制的、靶向的和程序释放形式。

[0443] B. 胃肠外给予

[0444] 本文提供的药物组合物可给予的以通过注射、输液或植入而胃肠外给予，从而局部或全身给予。本文中所使用的胃肠外给予包括静脉、动脉、腹腔、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉、滑膜内和皮下给予。

[0445] 本文提供的胃肠外给予的药物组合物可以配制成适合于胃肠外给予的任何剂型，包括溶液、悬浮液、乳液、胶束、脂质体、微球面三角形、纳米系统以及在注射之前适合于溶

液或悬浮液的固体形式。这种剂型可以根据药物科学领域技术人员已知的常规方法制备（参见，Remington :The Science and Practice of Pharmacy，同上）。

[0446] 用于胃肠外给予的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂，包括但不限于水性介质、水混溶性介质、非水性介质、抵抗微生物生长的抗菌剂或防腐剂、稳定剂、溶解度促进剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、润湿或乳化剂、络合剂、隐蔽或螯合剂、抗冻剂、冻干保护剂、增稠剂、pH 调节剂和惰性气体。

[0447] 适合的水性介质包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水 (PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸化的林格氏注射液。适合的非水性介质包括但不限于蔬菜源的固定油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油、椰子油的中链甘油三酯和棕榈籽油。适合的水混溶性介质包括但不限于乙醇、1,3- 丁二醇、液体聚乙二醇（例如，聚乙二醇 300 和聚乙二醇 400）、丙二醇、甘油、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、N,N- 二甲基乙酰胺和二甲亚砜。

[0448] 适合的抗菌剂或防腐剂包括但不限于苯酚、甲酚、汞制剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、噻汞撒、苯扎氯铵（例如，氯化苄索）、对甲苯甲酸甲酯和丙酯和山梨酸。适合的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和葡萄糖。适合的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。适合的抗氧化剂是如本文所述的那些，包括酸性亚硫酸盐和偏亚硫酸氢钠。适合的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。适合的悬浮和分散剂是如本文所述的那些，包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。适合的乳化剂是如本文所述的那些，包括聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯 80 和三乙醇胺油酸酯。适合的隐蔽或螯合剂包括但不限于 EDTA。合适的 pH 调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。适合的络合剂包括但不限于环糊精，包括 α - 环糊精、β - 环糊精、羟丙基 - β - 环糊精、磺丁基醚 - β - 环糊精和磺丁基醚 7- β - 环糊精（CAPTISOL®，CyDex，Lenexa，KS）。

[0449] 当本文提供的药物组合物配制成用于多剂量给予时，多剂量胃肠外制剂必须含有抑菌或抑真菌浓度的抗菌剂。所有胃肠外制剂必须消毒，这是本领域中已知的并被实践。

[0450] 在一个实施方案，胃肠外给予的药物组合物以易于使用的无菌溶液提供。在另一种实施方案中，药物组合物以无菌干的可溶性产品提供，包括冻干粉和皮下注射片剂，在使用之前用介质重构。在另一个实施方案中，药物组合物以易于使用的无菌悬浮液提供。在另一个实施方案中，药物组合物以无菌干的不可溶性产品提供，在使用之前用介质重构。在另一个实施方案中，药物组合物以易于使用的无菌乳液提供。

[0451] 本文提供的胃肠外给予的药物组合物可以配制为立即或改变的释放剂型，包括延时的、持续的、脉冲的、控制的、靶向的和程序释放形式。

[0452] 药物组合物可以配制为悬浮液、固体、半固体或触变液体，作为植入的储器给予。在一个实施方案中，本文提供的胃肠外给予的药物组合物分散在固体内部基质中，被不溶于体液中但允许药物组合物中的活性成分扩散通过的外部聚合物膜包围。

[0453] 适合的内部基质包括但不限于聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯或增塑或未塑化的聚氯乙烯、塑化的尼龙、塑化的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共

聚物、亲水性聚合物（如丙烯酸和甲基丙烯酸的水凝胶）、胶原蛋白、交联的聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0454] 适合的外部聚合物膜包括但不限于聚乙烯、聚丙烯、乙烯／丙烯共聚物、乙烯／丙烯酸乙酯共聚物、乙烯／乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯／乙烯醇共聚物、乙烯／乙酸乙烯酯／乙烯醇共聚物和乙烯／乙烯氧基乙醇共聚物。

[0455] C. 局部给予

[0456] 本文提供的药物组合物可以局部给予至皮肤、口或粘膜。本文中所使用的局部给予包括：真皮（内）、结膜、角膜内、眼内、眼、耳、透皮、鼻、阴道、尿道、呼吸系统和直肠给予。

[0457] 本文提供的药物组合物可以配制成适于用于局部或全身效果的局部给予的任何剂型，包括乳液、溶液、悬浮液、霜剂、凝胶、水凝胶、药膏、尘粉、敷料、酏剂、洗液、悬浮液、酊剂、糊剂、泡沫、膜剂、气雾剂、灌注剂、喷雾剂、栓剂、绷带、真皮贴。本文提供的药物组合物的局部制剂还可以包括脂质体、胶束、微球、纳米系统和其混合物。

[0458] 适用于本发明提供的局部制剂的药学上可接受的载体和赋形剂包括但不限于水性介质、水混溶性介质、非水性介质、抵抗微生物生长的抗菌剂或防腐剂、稳定剂、溶解度促进剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、润湿或乳化剂、络合剂、隐蔽或螯合剂、渗透促进剂、抗冻剂、冻干保护剂、增稠剂和惰性气体。

[0459] 药物组合物也可以通过电击、离子导入、声透入、超音波导入或微针或无针注射而局部给予，如粉末 JECTTM(Chiron Corp.,Emeryville,CA) 和 BIOJECTTM(Bioject Medical Technologies Inc.,Tualatin,OR)。

[0460] 本文提供的药物组合物可以药膏、霜剂和凝胶的形式提供。适合的药膏介质包括油质或烃介质，包括猪油、安息香化猪油、橄榄油、棉籽油和其他油、白凡士林；可乳化或吸收的介质，如亲水性凡士林、羟基硬脂硫酸酯和无水羊毛脂；可除水的介质，如亲水性药膏；水溶性药膏介质，包括不同分子量的聚乙二醇；乳液介质，油包水（W/O 型）乳剂或水包油（O/W 型）乳液，包括十六烷醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸（参见，Remington：The Science and Practice of Pharmacy，同上）。这些介质是润肤的，但一般需要加入抗氧化剂和防腐剂。

[0461] 适合的霜剂可以是水包油或油包水型的。适合的霜剂介质可以是可水洗的，并含有油相（乳化剂）和水相。油相也被称为“内部”相，一般由凡士林和诸如十六烷基或硬脂基醇等脂肪醇构成。水相的量一般但不一定超过油相，并一般含有保温剂。霜剂中的乳化剂可以是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。

[0462] 凝胶是半固体的悬浮型系统。单相凝胶含有在液体载体内基本上均匀分布的有机大分子。适合的胶凝剂但不限于包括交联的丙烯酸聚合物，如卡波姆、羧基聚烷撑和 CARBOPOL®；亲水性聚合物，如聚环氧乙烷、环氧乙烷－环氧丙烷共聚物和聚乙烯醇；纤维素聚合物，如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基纤维素；树胶，如黄氏胶和黄原胶；藻酸钠；和明胶。为了制备均匀的凝胶，可以加入诸如醇或甘油等分散剂，或可以通过滴定、机械混合和／或搅拌分散胶凝剂。

[0463] 本文提供的药物组合物可以直肠、尿道、阴道、阴道前庭给予，以栓剂、阴道栓剂、

探针、药膏或糊剂、糊剂、粉剂、敷料、霜剂、橡皮膏、避孕药、药膏、溶液、乳液、悬浮液、止血垫、凝胶、泡沫、喷雾剂或灌肠剂的形式。这些制剂可以使用 Remington :The Science and Practice of Pharmacy,同上中所述的常规方法制造。

[0464] 直肠、尿道和阴道栓剂是用于插入身体口的固体,在常温下固体但在体温下熔化或软化而在口内释放活性成分。当配制本文提供的药物组合物时直肠和阴道栓剂中使用的药学上可接受的载体包括基材或介质,如硬化剂,在接近体温时产生熔点 ;和如本文所述的抗氧化剂,包括酸性亚硫酸盐和偏亚硫酸氢钠。适合的介质包括但不限于可可脂(可可油)、甘油 - 明胶、聚乙二醇(聚氧乙烯乙二醇)、鲸蜡、石蜡、白和黄蜡以及脂肪酸的甘油单、二和三酸脂的适宜混合物和水凝胶,如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟乙酯和聚丙烯酸。也可以使用各种介质的组合。直肠和阴道栓剂可以通过压缩或成型来制备。直肠和阴道栓剂的典型重量为约 2 ～约 3g。

[0465] 本文提供的药物组合物可以眼内给予,以溶液、悬浮液、药膏、乳液、凝胶形成溶液、溶解用粉末、凝胶、眼插入物和植入物的形式。

[0466] 本文提供的药物组合物可以鼻内或通过吸入呼吸道给予。药物组合物可以气溶胶或溶液的形式提供,使用压力容器、泵、喷射器、雾化器(如使用电水动力学以产生薄雾的雾化器)或喷雾器单独或与诸如 1,1,1,2- 四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3- 七氟丙烷等适合的推进剂组合输送。药物组合物还可以作为喷射用的干粉单独或与惰性载体(如乳糖或磷脂)组合和滴鼻液提供。对于鼻内使用,粉末可以含有生物粘附剂,包括壳聚糖或环糊精。

[0467] 压力容器、泵、喷射器、雾化器或喷雾器中使用的溶液或悬浮液可以配制成含有乙醇、水性乙醇或适合替代剂,用于分散、增溶或延长本发明提供的活性成分的释放,作为溶剂的推进剂 ;和 / 或表面活性剂,如失水山梨醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

[0468] 本文提供的药物组合物可以微粉化至适于吸入输送的尺寸,如约 50 微米或更小,约 10 微米或更小。这种粒径的粒子可以使用本领域技术人员已知的粉碎方法制备,如螺旋气流磨、流化床气流磨、超临界流体加工形成纳米粒子、高压均质化或喷雾干燥。

[0469] 吸入器或吹入器中使用的胶囊、泡罩和药筒可以配制成含有本文提供的药物组合物的混合粉末 ;适合的粉末基材,如乳糖或淀粉 ;及性能改善剂,如 L- 亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可以是无水或一水合物的形式。其他适合的赋形剂或载体包括但不限于右旋糖酐、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和藻糖。吸入 / 鼻内给予的本文提供的药物组合物可以进一步包括适合的风味剂,如薄荷醇和左旋薄荷脑 ;和 / 或甜味剂,如糖精和糖精钠。

[0470] 用于局部给予的本文提供的药物组合物可以配制为立即或改变的释放剂型,包括延时的、持续的、脉冲的、控制的、靶向的和程序释放形式。

[0471] D. 改变的释放

[0472] 本文提供的药物组合物可以配制为改变的释放剂型。本文中所用的,术语″改变的释放″指当通过相同的路径给予时,活性成分的释放速率和位置不同于立即剂型的剂型。改变的释放剂型包括但不限于延时的 -、扩展的 -、延长的 -、持续的 -、脉冲的、控制的、加速的和快速的、靶向的、程序释放和胃滞留剂型。可以使用本领域技术人员已知的各种改变的释放装置和方法制备改变的释放剂型中的药物组合物,包括但不限于基质控释装置、渗透控释装置、多粒子控释装置、离子交换树脂、肠包衣、多层包衣、微球、脂质体以及它们

的组合。活性成分的释放速率也可以通过改变活性成分的粒子大小和多晶型来改变。

[0473] 改变的释放的例子包括但不限于美国专利No.:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;5,639,480;5,733,566;5,739,108;5,891,474;5,922,356;5,972,891;5,980,945;5,993,855;6,045,830;6,087,324;6,113,943;6,197,350;6,248,363;6,264,970;6,267,981;6,376,461;6,419,961;6,589,548;6,613,358;和6,699,500中所述的那些。

[0474] 1.基质控释装置

[0475] 改变的释放剂型中的本文提供的药物组合物可以使用本领域技术人员已知的基质控释装置制造(参见,Takada等人,"Encyclopedia of Controlled Drug Delivery",Vol.2,Mathiowitz Ed.,Wiley,1999)。

[0476] 在某些实施方案中,使用侵蚀基质装置配制改变的释放剂型中的本文提供的药物组合物,它是水可溶胀的、可侵蚀的或可溶解的聚合物,包括但不限于合成聚合物和天然聚合物及其衍生物,如多糖和蛋白。

[0477] 形成侵蚀基质的材料包括但不限于甲壳素、壳聚糖、葡聚糖和茁霉多糖、胶琼脂、阿拉伯树胶、梧桐胶、刺槐豆胶、胶黄氏、卡拉胶、胶盖提、瓜尔豆胶、黄原胶和硬葡聚糖;淀粉,如糊精和麦芽糊精;亲水性胶体,如果胶;磷脂,如卵磷脂;藻酸盐;藻酸丙二醇酯;明胶;胶原蛋白;纤维素,如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、醋酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、醋酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、醋酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸(HPMCAT)和乙基羟基乙基纤维素(EHEC);聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醇;聚乙酸乙烯酯;甘油脂肪酸酯;聚丙烯酰胺;聚丙烯酸;乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT®,Rohm America,Inc.,Piscataway,NJ);聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯);聚乳酸;L-谷氨酸和乙基-1-谷氨酸的共聚物;可降解的乳酸-乙醇酸共聚物;聚D-(-)-3-羟丁酸;和其他丙烯酸衍生物,如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯和(三甲基氨基乙基)甲基丙烯酸氯化物均聚物和共聚物。

[0478] 在某些实施方案中,使用非侵蚀基质装置配制药物组合物。活性成分溶解或分散在惰性基质中,并主要通过在给予后扩散进惰性基质中释放出来。适用作非侵蚀基质装置的材料包括但不限于不溶性塑料,如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸本酯、氯化的聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化的尼龙、塑化的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷和硅树脂碳酸酯共聚物;亲水性聚合物,如乙基纤维素、醋酸纤维素、交聚维酮和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯;和脂肪化合物,如巴西棕榈蜡、微晶蜡和甘油三酸酯。

[0479] 在基质控释系统,可以控制所需的释放动力学,例如,通过采用的聚合物类型、聚

合物粘度、聚合物和 / 或活性成分的粒子大小、活性成分与聚合物的比例以及组合物中的其他赋形剂或载体。

[0480] 改变的释放剂型中的本文提供的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的方法制备，包括直接压缩、干或湿造粒然后压缩和熔化 - 造粒，然后压缩。

[0481] 2. 渗透控释装置

[0482] 可以使用渗透控释装置制造改变的释放剂型中的本文提供的药物组合物，包括但不限于一室系统、二室系统、非对称膜技术 (AMT) 和挤出核心系统 (ECS)。一般来说，这种装置具有至少两个组成部分 :(a) 含有活性成分的核心 ;和 (b) 带有至少一个输送端口并封装核心的半透膜。半透膜控制水从使用的环境到核心的流入，从而通过输送端口挤出而药物释放。

[0483] 除了活性成分之外，渗透装置的核心任选地包括渗透剂，产生水从使用的环境输送进装置的核心的驱动力。一类渗透剂是水可溶胀的亲水性聚合物，也被称为“渗透聚合物”和“水凝胶”。适合的作为渗透剂的水可溶胀的亲水性聚合物包括但不限于亲水性乙烯基和丙烯酸类聚合物、多糖 (藻酸钙)、聚环氧乙烷 (PEO)、聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇 (PPG)、聚 (甲基丙烯酸 2- 羟乙酯)、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、交联的 PVP、聚乙烯醇 (PVA)、PVA/PVP 共聚物、PVA/PVP 与疏水性单体如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯的共聚物、含有大的 PEO 嵌段的聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、卡拉胶、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素 (CMC) 和羧乙基纤维素 (CEC)、藻酸钠、聚卡波非、明胶、黄原胶和淀粉乙醇酸钠。

[0484] 另一类渗透剂是 osmogens，其能够吸收水而影响周围涂层阻挡的渗透压梯度。适合的 osmogens 包括但不限于无机盐，如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾、和硫酸钠 ;糖类，如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、藻糖和木糖醇 ;有机酸，如抗坏血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸、谷氨酸、对甲苯磺酸、琥珀酸和酒石酸 ;尿素 ;和其混合物。

[0485] 不同溶出度的渗透剂可被用来影响活性成分最初从剂量输送有多迅速。例如，无定形糖如 MANNOGEMTMEZ(SPI Pharma，Lewes，DE) 可用于提供在最初几个小时的快速输送，以迅速产生所需的治疗效果，并逐步和连续释放其余量以在较长时期内保持治疗或预防效果的理想水平。在这种情况下，在这样的速率下释放活性成分，以代替代谢和分泌的活性成分的量。

[0486] 核心还可以包括如本文所述的各种其他赋形剂和载体，以提高剂型的性能或促进稳定性或加工。

[0487] 形成半透膜时使用的材料包括各种等级的丙烯酸酯类、乙烯类、醚类、聚酰胺类、聚酯类和纤维素衍生物，它们在生理上有关的 pH 下是水可渗透的和水不溶性的，或容易通过化学改变变成水不溶性的，如交联。形成包衣中使用的适合聚合物的例子包括塑化的、未塑化的和加强的醋酸纤维素 (CA)、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、丙酸 CA、硝酸纤维素、醋酸丁酸纤维素 (CAB)、CA 乙基氨基甲酸酯、CA 甲基氨基甲酸酯、CA 琥珀酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸 (CAT)、CA 二甲基氨基醋酸酯、CA 乙基碳酸酯、CA 氯乙酸酯、CA 乙基草酸酯、CA 甲基磺酸酯、CA 丁基磺酸酯、CA 对甲苯磺酸酯、醋酸琼脂、直链淀粉三醋酸酯、β - 葡聚糖醋酸

酯、β－葡聚糖三醋酸酯、乙醛二甲基醋酸酯、刺槐豆胶的三醋酸酯、羟基化的乙烯－乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG 共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚丙烯酸和酯及聚甲基丙烯酸和酯及其共聚物段、淀粉、葡聚糖、糊精、壳聚糖、胶原、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯卤化物、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0488] 半透膜也可以是疏水性微孔膜，其中孔基本上充满了气体，没有被水性介质浸湿，但水蒸汽可透过，如美国专利 No. 5,798,119 中披露的。这种疏水性但水蒸汽可透过的膜通常由疏水性聚合物构成，如聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯卤化物、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0489] 半透膜上的输送端口可以通过机械或激光钻孔在涂布后形成。输送端口也可以通过侵蚀水溶性材料的塞子或通过在核心的缩进上使膜的较薄部分破裂而原位形成。此外，输送端口可以在涂布过程中形成，如同在美国专利 No. 5,612,059 和 5,698,220 披露的非对称膜涂层类型。

[0490] 活性成分的释放总量和释放速率基本上可以通过半透膜的厚度和孔隙度、核心的组成以及输送端口的数量、大小和位置来调节。

[0491] 渗透控释剂型中的药物组合物可以进一步包括如本文所述的额外的常规赋形剂或载体，以促进制剂的性能或加工。

[0492] 渗透控释剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备（参见，Remington :The Science and Practice of Pharmacy, 同 上 ;Santus 和 Baker, J. Controlled Release 1995,35,1-21 ;Verma 等 人，Drug Development andIndustrial Pharmacy 2000,26,695-708 ;Verma 等人，J. Controlled Release2002,79,7-27)。

[0493] 在某些实施方案中，本文提供的药物组合物配制为 AMT 控释剂型，其包括涂布含有活性成分和其他药学上可接受的赋形剂或载体的核心的非对称渗透膜。参见，美国专利 No. 5,612,059 和 WO 2002/17918。AMT 控释剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备，包括直接压缩、干燥造粒、湿造粒以及浸涂法。

[0494] 在某些实施方案中，本文提供的药物组合物配制为 ESC 控释剂型，其包括涂布含有活性成分、羟乙基纤维素和其他药学上可接受的赋形剂或载体的核心的渗透膜。

[0495] 3. 多粒子控释装置

[0496] 改变的释放剂型中的本文提供的药物组合物可以配制成多粒子控释装置，其包括多个粒子、颗粒剂或小球，直径约 10μm～约 3mm、约 50μm～约 2.5mm 或约 100μm～约 1mm。可以通过本领域技术人员已知的方法制备这种多粒子，包括干湿造粒、挤出／滚圆、辊－压实、熔融－凝固和喷涂种子核心。参见，例如，Multiparticulate Oral Drug Delivery ;Marcel Dekker :1994 ;和 Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker :1989。

[0497] 如本文所述的其他赋形剂或载体可以与药物组合物共混，以有助于加工和形成多粒子。由此产生的粒子本身可以构成多粒子装置或可以通过各种甩膜材料涂布，如肠衣聚合物、水可溶胀的和水溶性聚合物。多粒子可以被进一步处理成胶囊或片剂。

[0498] 4. 靶向输送

[0499] 本文提供的药物组合物可以被配制成靶向特定组织、受体或将要治疗的对象的身体其他区域，包括脂质体－、加封红细胞－及抗体－基输送系统。其例子包括但不限于美国专

利 No. 6,316,652 ;6,274,552 ;6,271,359 ;6,253,872 ;6,139,865 ;6,131,570 ;6,120,751 ;6,071,495 ;6,060,082 ;6,048,736 ;6,039,975 ;6,004,534 ;5,985,307 ;5,972,366 ;5,900,252 ;5,840,674 ;5,759,542 ;和 5,709,874 中公开的那些。

[0500] 使用方法

[0501] 在一个实施方案中，提供一种治疗、预防或缓解对象中与 CCR3 相关的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法，包括给予对象治疗有效量的本文提供的化合物，例如，式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物 ；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中，对象是哺乳动物。在另一个实施方案中，对象是人。

[0502] 在另一个实施方案中，提供一种治疗、预防或缓解对象中响应于 CCR3 活性调控的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法，包括给予对象治疗有效量的本发明提供的化合物，例如，式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物 ；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中，对象是哺乳动物。在另一个实施方案中，对象是人。

[0503] 在另一个实施方案中，提供一种治疗、预防或缓解对象中由 CCR3 受体介导的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法，包括给予对象治疗有效量的本发明提供的化合物，例如，式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物 ；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中，对象是哺乳动物。在另一个实施方案中，对象是人。

[0504] 在另一个实施方案中，提供一种治疗、预防或缓解对象中嗜红细胞相关的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法，包括给予对象治疗有效量的本发明提供的化合物，例如，式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物 ；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中，对象是哺乳动物。在另一个实施方案中，对象是人。

[0505] 在另一个实施方案中，提供一种治疗、预防或缓解对象中嗜碱细胞相关的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法，包括给予对象治疗有效量的本发明提供的化合物，例如，式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物 ；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中，对象是哺乳动物。在另一个实施方案中，对象是人。

[0506] 在另一个实施方案中，提供一种治疗、预防或缓解对象中肥大细胞相关的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的方法，包括给予对象治疗有效量的本发明提供的化合物，例如，式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物 ；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中，对象是哺乳动物。在另一个实施方案

中，对象是人。

[0507] 在另一个实施方案中，提供一种治疗、预防或缓解对象中炎性疾病的一种或多种症状的方法，包括给予对象治疗有效量的本发明提供的化合物，例如，式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中，对象是哺乳动物。在另一个实施方案中，对象是人。

[0508] 可以用本文提供的化合物治疗的紊乱、疾病或病症，例如，式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药，包括但不限于 (1) 炎症或过敏性疾病，包括全身过敏反应和过敏性紊乱、过敏性皮炎、荨麻疹、药物过敏、昆虫蜇过敏、食物过敏（包括腹腔疾病等）和肥大细胞增多症；(2) 炎症性肠道疾病，包括克罗恩病、溃疡性结肠炎、回肠炎和肠炎；(3) 血管炎和白塞病综合征；(4) 牛皮癣和炎症性皮肤病，包括皮炎、湿疹、过敏性皮炎、过敏性接触性皮炎、荨麻疹、病毒性皮肤疾病（包括源于人类乳头状瘤病毒的那些）、HIV 或 RLV 感染、细菌性、真菌性和其他寄生性皮肤疾病和皮肤红斑狼疮；(5) 哮喘和呼吸道过敏疾病，包括过敏性哮喘、运动诱发哮喘、过敏性鼻炎、中耳炎、过敏性结膜炎、过敏性肺部疾病和慢性阻塞性肺疾病；(6) 自身免疫性疾病，包括关节炎（包括风湿性关节炎和牛皮癣）、系统性红斑狼疮、I 型糖尿病、重症肌无力、多发性硬化症、Grave 病和肾小球肾炎；(7) 移植排斥（包括移植免疫排斥反应和移植物抗宿主病），例如，皮肤移植排斥、固体器官移植排斥、骨髓移植排斥；(8) 发热；(9) 心血管紊乱，包括急性心脏衰竭、低血压、高血压、心绞痛、心肌梗死、心肌病、充血性心脏衰竭、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、再狭窄和血管狭窄；(10) 脑血管紊乱，包括脑外伤、中风、缺血再灌注损伤和动脉瘤；(11) 乳腺、皮肤、前列腺、宫颈、子宫、卵巢、睾丸、膀胱、肺、肝、喉、口腔、结肠和胃肠道（例如，食道、胃、胰腺）、脑、甲状腺、血液和淋巴系统的癌症；(12) 纤维化、结缔组织病和结节病；(13) 生殖器和生殖病症，包括勃起功能障碍；(14) 胃肠功能紊乱，包括胃炎、溃疡、恶心、胰腺炎和呕吐；(15) 神经紊乱，包括老年痴呆症；(16) 睡眠紊乱，包括失眠、嗜睡症、睡眠呼吸暂停综合征和 Pickwick 综合征；(17) 疼痛；(18) 肾功能紊乱；(19) 眼疾，包括青光眼；和 (20) 传染病，包括 HIV。

[0509] 在某些实施方案中，所述紊乱、疾病或病症选自哮喘、过敏性哮喘、运动诱发哮喘、过敏性鼻炎、永久性过敏性鼻炎、季节性过敏性鼻炎、过敏性皮炎、接触过敏、接触性皮炎、结膜炎、过敏性结膜炎、嗜酸细胞性支气管炎、食物过敏、嗜酸细胞性胃肠炎、炎症性肠道疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肥大细胞增多症、超 IgE 综合征、系统性红斑狼疮、牛皮癣、痤疮、多发性硬化症、移植排斥、再灌注损伤、慢性阻塞性肺疾病、Churg-Strauss 综合征、鼻窦炎、嗜碱性白血病、慢性荨麻疹、嗜碱性白细胞增多、牛皮癣、湿疹、COPD（慢性阻塞性肺紊乱）、关节炎、类风湿关节炎、银屑病关节炎和骨关节炎。

[0510] 在某些实施方案中，所述紊乱、疾病或病症是哮喘、运动诱发哮喘、过敏性鼻炎、过敏性皮炎、慢性阻塞性肺疾病或过敏性结膜炎。

[0511] 取决于将要治疗的紊乱、疾病或病症和对象的病症，本文提供的化合物或药物组合物可以通过口服、胃肠外（例如，肌肉、腹腔、静脉、ICV、脑池内注射或输液、皮下注射或植入）、吸入、鼻、阴道、直肠、舌下或局部（例如，透皮或局部）的给予途径给予，并可以单独

或组合地与适于各种给予途径的药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和介质配制成适合的剂量单位。还提供以储存制剂形式给予本文提供的化合物或药物组合物，其中活性成分在预定时间段内释放。

[0512] 在治疗、预防或缓解哮喘、过敏性鼻炎、湿疹、牛皮癣、过敏性皮炎、发烧、败血症、系统性红斑狼疮、糖尿病、类风湿关节炎、多发性硬化症、动脉粥样硬化症、移植排斥反应、炎症性肠道疾病、癌症或者与 CCR3 受体相关的其他病症、紊乱或疾病的一种或多种症状时，适宜的剂量水平通常为约 0.001 ～ 100mg/kg 对象体重 / 天 (mg/kg/ 天)、约 0.01 ～约 75mg/kg/ 天、约 0.1 ～约 50mg/kg/ 天、约 0.5 ～约 25mg/kg/ 天或约 1 ～约 20mg/kg/ 天，可以单个或多个剂量给予。在这个范围内，剂量可以为约 0.005 ～约 0.05、约 0.05 ～约 0.5、约 0.5 ～约 5.0、约 1 ～约 15、约 1 ～约 20 或约 1 ～约 50mg/kg/ 天。在某些实施方案中，剂量水平为约 0.001 ～约 100mg/kg/ 天。在某些实施方案中，剂量水平为约 0.01 ～约 75mg/kg/ 天。在某些实施方案中，剂量水平为约 0.1 ～约 50mg/kg/ 天。在某些实施方案中，剂量水平为约 0.5 ～约 25mg/kg/ 天。在某些实施方案中，剂量水平为约 1 ～约 20mg/kg/ 天。

[0513] 对于口服给予，本文提供的药物组合物可以被配制成含有约 1.0 ～约 1,000mg 的活性成分的片剂形式，在一个实施方案中，约 1、约 5、约 10、约 15、约 20、约 25、约 50、约 75、约 100、约 150、约 200、约 250、约 300、约 400、约 500、约 600、约 750、约 800、约 900 和约 1,000mg 活性成分，用于针对待治疗的患者进行症状性调节。药物组合物可以 1 ～ 4 次 / 天的方案给予，包括一次、二次、三次和四次 / 天。

[0514] 然而，应该理解，对于任何特定患者的具体剂量水平和给予频率可以变化，并将取决于多种因素，包括使用的具体化合物的活性、代谢稳定性和化合物的作用长度、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给予模式和时间、排泄率、药物组合、特定病症的严重程度和接受治疗的主体。

[0515] 本文还提供的是调控 CCR3 活性的方法，包括使 CCR3 受体与本文提供的化合物接触，例如，式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中，CCR3 受体由细胞表达。

[0516] 本文提供的化合物，例如，式 I 的化合物，包括其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上的非对映异构体的混合物、互变异构体或两种或两种以上的互变异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药，可以与用于治疗、预防或缓解本文提供的化合物适用的紊乱、疾病或病症的一种或多种症状的其他药剂或疗法组合或联合使用，包括哮喘、过敏性鼻炎、湿疹、牛皮癣、过敏性皮炎、发烧、败血症、系统性红斑狼疮、糖尿病、类风湿关节炎、多发性硬化症、动脉粥样硬化症、移植排斥反应、炎症性肠道疾病、癌症、传染病和本文提及的那些病态。

[0517] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种类固醇药物组合，包括但不限于醛固酮、倍氯米松、倍他米松、醋酸去氧皮质酮、氟氢可的松、氢化可的松 (皮质醇)、泼尼松龙、泼尼松、甲泼尼龙、地塞米松和去炎松。

[0518] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种抗菌剂组合，包括但不限于氨基羟丁基卡那霉素、阿莫西林、氨苄青霉素、肿凡纳明、阿奇霉素、氨曲南、阿洛西林、杆菌肽、羧苄青霉素、头孢克罗、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢唑啉、头孢

氨苄、头孢地尼、头孢托仑酯、头孢吡肟、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢西丁、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢呋辛、氯霉素、西司他丁、环丙沙星、克拉霉素、克林霉素、氯唑西林、粘菌素、达福普汀、美环素、双氯西林、地红霉素、强力霉素、红霉素、恩诺沙星、艾他培南、乙胺丁醇、氟氯西林、磷霉素、呋喃唑酮、加替沙星、格尔德霉素、庆大霉素、除莠霉素、亚胺培南、异烟肼、卡那霉素、左氧氟沙星、利奈唑胺、洛美沙星、氯碳头孢、磺胺米隆、莫西沙星、美罗培南、甲硝唑、美洛西林、米诺环素、莫匹罗星、萘夫西林、新霉素、奈替米星、呋喃妥因、诺氟沙星、氧氟沙星、土霉素、青霉素、哌拉西林、平板霉素、多粘菌素 B、prontocil、吡嗪酰胺、quinupristine、利福平、罗红霉素、大观霉素、链霉素、磺乙酰胺、磺胺甲噻二唑、磺胺甲噁唑、替考拉宁、泰利霉素、四环素、替卡西林、妥布霉素、甲氧苄啶、竹桃霉素、曲氟沙星和万古霉素。

[0519] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种抗真菌剂组合，包括但不限于阿莫罗芬、两性霉素 B、阿尼芬净、联苯苄唑、布替萘芬、布康唑、卡泊芬净、环吲酮胺、克霉唑、益康唑、芬替康唑、菲利平、氟康唑、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、米卡芬净、咪康唑、萘替芬、纳他霉素、制霉菌素、奥昔康唑、福康唑、泊沙康唑、利福霉素、舍他康唑、硫康唑、特比萘芬、特康唑、噻康唑和伏立康唑。

[0520] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种抗凝血剂组合，包括但不限于醋硝香豆素、阿加曲班、比伐卢定、来匹卢定、磺达肝素、肝素、苯茚二酮、华法林和希美加群。

[0521] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种溶栓剂组合，包括但不限于阿尼普酶、瑞替普酶、t-PA（阿替普酶活化酶）、链激酶、替奈普酶和尿激酶。

[0522] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种非甾体抗炎剂组合，包括但不限于醋氯芬酸、阿西美、amoxiprin、阿司匹林、阿扎丙宗、贝诺酯、溴芬酸、卡洛芬、塞来昔布、水杨酸胆碱镁、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、依托考昔、faislamine、芬布芬、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、鲁米昔布、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近、甲基水杨酸、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟布宗、帕瑞昔布、保泰松、炎痛喜康、水杨基水杨酸、舒林酸、苯磺唑酮、舒洛芬、替诺昔康、噻洛芬酸和托美汀。

[0523] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种抗血小板剂组合，包括但不限于阿昔单抗、西洛他唑、氯吡格雷、潘生丁、噻氯匹定和替罗非班。

[0524] 本发明提供的化合物也可以与其他类化合物组合给予，包括但不限于内皮素转化酶 (ECE) 抑制剂，如磷氨米酮；血栓素受体拮抗剂，如伊非曲班；钾通道开放剂；凝血酶抑制剂，如水蛭素；生长因子抑制剂，如 PDGF 活性调节剂；血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂；抗血小板剂，如 GPIIb/IIIa 阻滞剂（例如，阿昔单抗、依非巴特和替罗非班）、P2Y(AC) 拮抗剂（例如，氯吡格雷、噻氯匹定和 CS-747）和阿司匹林；抗凝血剂，如华法林；低分子量肝素，如依诺肝素；因子 VIIa 抑制剂和因子 Xa 抑制剂；肾素抑制剂；中性肽链内切酶 (NEP) 抑制剂；血管肽酶抑制剂（双 NEP-ACE 抑制剂），如奥马曲拉和 gemopatrilat；HMG CoA 还原酶抑制剂，如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104（又名，伊伐他汀、尼伐他汀或 nisbastatin）和 ZD-4522（也称为罗苏伐他汀、atavastatin 或 visastatin）；角鲨烯合

成酶抑制剂；贝特类；胆汁酸螯合剂，如降胆敏；尼亚新；抗动脉粥样硬化剂，如 ACAT 抑制剂；MTP 抑制剂；钙通道阻滞剂，如苯磺酸氨氯地平；钾通道激活剂；α－肾上腺素能药物；β－肾上腺素能药物，如卡维地洛和美托洛尔；抗心律失常药；利尿剂，如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟甲噻、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯甲噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸、替尼酸、氯噻酮、腹安酸、莫唑胺、布美他尼、氨苯喋啶、阿米洛利和安体舒通；溶栓剂，如组织型纤溶酶原激活物（tPA）、重组 tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和苯甲酰纤溶酶原激酶激活物（APSAC）；抗糖尿病药物，如双胍类（例如，二甲双胍）、葡萄糖苷酶抑制剂（例如，阿卡波糖）、胰岛素、氯茴苯酸类（例如，瑞格列奈）、磺脲类（例如，格列美脲、格列苯和格列吡嗪）、噻唑烷二酮类（例如，曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮）和 PPAR-γ 激动剂；盐皮质激素受体拮抗剂，如螺内酯和醛固酮；生长激素促分泌素受体；aP2 抑制剂；磷酸二酯酶抑制剂，如 PDE III 抑制剂（例如，西洛他唑）和 PDE V 抑制剂（例如，西地那非、他达拉非和伐地那非）；蛋白酪氨酸激酶抑制剂；抗炎药；抗增生药，如甲氨蝶呤、FK506（他克莫司）、霉酚酸酯；化疗药物；免疫抑制剂；抗癌药物和细胞毒素药物（例如，烷化剂，如氮芥、烷基磺酸盐、亚硝基脲、环乙亚胺和三氮烯）；抗代谢药物，如叶酸拮抗剂、嘌呤类似物和嘧啶类似物；抗生素，如蒽环类抗生素、博来霉素、丝裂霉素、更生霉素和普卡霉素；酶，如 L-天冬酰胺酶；法尼基蛋白转移酶抑制剂；激素剂，如糖皮质激素（例如，可的松）、雌激素／抗雌激素、雄激素／抗雄激素、孕激素和促黄体激素释放激素拮抗剂和醋酸奥曲肽；微管干扰素剂，如海鞘素；微管稳定剂，如紫杉醇、多西紫杉醇和埃博霉素 A-F；植物衍生产物，如长春花生物碱、鬼臼素和紫杉醇；和拓扑异构酶抑制剂；异戊烯基蛋白转移酶抑制剂；环孢菌素；类固醇，如强的松和地塞米松；抗细胞毒素药物，如硫唑嘌呤和环磷酰胺；TNF-α 抑制剂，如替尼达普；抗 TNF 抗体或可溶性 TNF 受体，如依那西普、雷帕霉素和来氟米特；环氧合酶-2（COX-2）抑制剂，如塞来昔布和罗非昔布；以及其他试剂，例如，羟基脲、卡巴肼、米托坦、六甲基三聚氰胺、金化合物、铂配合物（如顺铂、赛特铂和卡铂）。

[0525] 这类其他药剂或药物可以常用的途径和量与本文提供的化合物同时或相继给予，例如，式 I 的化合物，包括其单一对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。当本文提供的化合物与一种或多种其他药物同时使用时，可以使用除了本文提供的化合物之外还含有其他药物的药物组合物，但并不是必需的。因此，本文提供的药物组合物包括除了本文提供的化合物之外还含有一种或多种其他活性成分或治疗剂的那些。

[0526] 本文提供的化合物与第二种活性成分的重量比可以变化，并且取决于每种成分的有效量。一般来说，使用每种成分的有效剂量。因此，例如，当本文提供的化合物与 NSAID 联用时，所述化合物与 NSAID 的重量比可以为约 1,000 ： 1 ～约 1 ： 1,000，或约 200 ： 1 ～约 1 ： 200。本文提供的化合物与其他活性成分的组合通常也在上述范围内，但在每一种情况下，应该使用每种活性成分的有效剂量。

[0527] 本文提供的化合物也可以使用本领域技术人员公知的包装材料作为制造品提供。参见，例如，美国专利 No. 5,323,907；5,052,558；和 5,033,252。药物包装材料的例子包括但不限于泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器以及适于给予和治疗的选定制剂和预期模式的任何包装材料。

[0528] 本发明也提供试剂盒，当由医生使用时，可以简化将适量的活性成分给予至对象。

在某些实施方案中，本发明提供的试剂盒包括容器和本文提供的化合物的剂型，包括其单一对映异构体或非对映异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0529] 在某些实施方案中，试剂盒包括含有本文提供的化合物的剂型的容器，包括其单一对映异构体或非对映异构体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，在容器中含有一种或多种本发明所述的其他治疗剂。

[0530] 本发明提供的试剂盒可以进一步包括用来给予活性成分的装置。所述装置的例子包括但不限于注射器、无针头注射器滴包、贴片和吸入器。本发明提供的试剂盒还可以包括给予活性成分的避孕套。

[0531] 本发明提供的试剂盒可以进一步包括可用于给予一种或多种活性成分的药学上可接受的介质。例如，如果以活性成分必须重构而胃肠外给予的固体形式提供，试剂盒可以包括活性成分可以在其中溶解的适合介质的密封容器，形成适于胃肠外给予的无颗粒消毒溶液。药学上可接受的介质的例子包括但不限于：水性介质，包括但不限于美国药典注射用水、氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液以及乳酸林格氏注射液；水混溶性介质，包括但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇；和非水性介质，包括但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0532] 通过以下非限制实施例将进一步理解本发明内容。

实施例

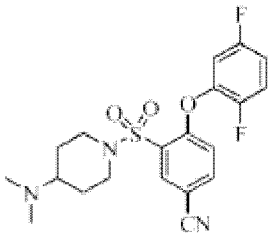
[0533] 本文中所用的，这些方法、方案和实施例中的符号和约定，不论是否是具体定义的缩写，均与当代科学文献中所采用的那些一致，例如，Journal of the American Chemical Society或Journal of Biological Chemistry。具体来说，但不限于此，以下缩写可用于实施例和整个说明书中：g（克）；mg（毫克）；mL（毫升）；μL（微升）；mM（毫摩尔）；μM（微摩尔）；eq.（当量）；Hz（赫兹）；MHz（兆赫）；mmol（毫摩尔）；hr（小时）；min（分钟）；MS（质谱）；ESI（电喷雾电离）；TLC（薄层色谱）；R_t（保留时间）；SiO_2（二氧化硅）；THF（四氢呋喃）；DCM（二氯甲烷）；DMSO（二甲亚砜）；DMSO-d_6（氘代二甲亚砜）；EtOAc（乙酸乙酯）；EtOH（乙醇）；Et_2O，（乙醚）；HCl（盐酸）；K_2CO_3（碳酸钾）；NaOH（氢氧化钠）；Na_2SO_4（硫酸钠）；NaCl（氯化钠）；$MgSO_4$（硫酸镁）；NaH（氢化钠）；$NaHCO_3$（碳酸氢钠）；TEA（三乙胺）；$NaNO_2$（亚硝酸钠）；$CuCl_2$（氯化铜（II））；SO_2（二氧化硫）；Me（甲基）；Et（乙基）；tBu（叔丁基）；和Boc（叔丁氧羰基）。

[0534] 对于下面的所有实施例，可以利用本领域技术人员已知的标准处理和纯化方法。除非另有说明，所有的温度以℃（摄氏度）表达。除非另有说明，所有反应均在室温下进行。本文中示出的合成方法用于解释具体例子使用中的适用化学并不属于公开范围。

[0535] 实施例 1

[0536] 制备 4-(2,5- 二氟苯氧基)-3-(4-(二甲基氨基) 哌啶 -1- 基磺酰基) 苄腈

[0537]

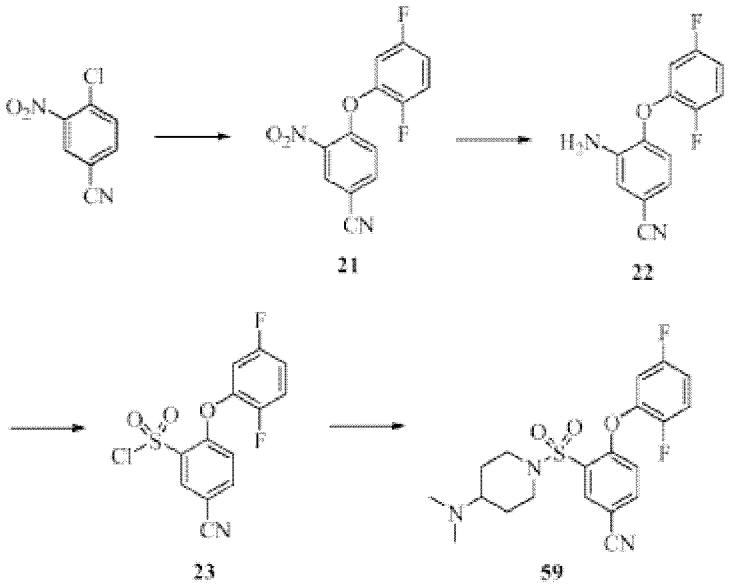


59

[0538] 化合物 59 按方案 3 所示合成。

[0539] 方案 3

[0540]



[0541] 4-(2,5- 二氟苯氧基)-3- 硝基苄腈 21。用 K_2CO_3(19g) 处理 4- 氯 -3- 硝基苄腈 (5g) 在 THF(200mL) 中的室温下溶液,然后用 2,5- 二氟苯酚 (3.7g) 处理。在在室温下搅拌 18hr 后,过滤掉固体,用大量 EtOAc 冲洗。滤液用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和饱和 NaCl 水溶液相继洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。残余物用己烷研磨,抽滤收集,得到目标产物 21,直接用在下一步中,未进一步纯化。

[0542] 3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯氧基) 苄腈 22。将氯化锡 (II) 二水合物 (18.238g, 81.00mmol) 在 EtOH(65.00mL) 和 HCl(12M,10.00mL) 中的混合物在 70℃下搅拌,直到溶液透明。然后在 10min 内加入化合物 21(5.60g,20.28mmol)。加入过程中溶液保持略微回流。通过 TCL 监测反应 (25% EtOAc,己烷中, R_f = 0.65)。回流 1.5hr 后反应完成,通过原料消失表明 (TLC)。加入水 (80mL),得到的溶液冷却到室温。在冷却过程中析出目标产物,白色固体。混合物进一步冷却,在 15℃下搅拌 30min。真空下过滤收集得到的沉淀,用水洗涤,真空干燥,得到化合物 22,白色固体 (3.60g,99.0% HPLC 纯度,63% 产率)。^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 7.44(m,1H),7.09(m,2H),7.04(m,1H),6.92(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),6.78(d, J = 8Hz,1H),5.65(s,2H)。

[0543] 5- 氰基 -2-(2,5- 二氟苯氧基) 苯 -1- 磺酰氯 23。向化合物 22(4.20g,14.86mmol) 在乙酸 (50.00mL) 中的溶液中加入 HCl(12M,40.00mL)。溶液在冰浴中搅拌。搅拌下将 $NaNO_2$(1.230g,17.83mmol) 在水 (5mL) 中的溶液滴加到含有化合物 22 的溶液中。反应混合

物在冰浴中再搅拌 2hr。在另一个烧瓶中，SO_2 鼓泡通过乙酸 (100mL) 保持 45min，形成 SO_2 饱和溶液。然后，将 $CuCl_2$(1.267g,7.43mmol) 加到 SO_2 饱和溶液中，再搅拌 15min。然后，用冰浴冷却 $CuCl_2$ 溶液，搅拌 10min。然后，将含有化合物 22 的溶液滴加到 $CuCl_2$ 溶液中。加入后，溶液再搅拌 45min，然后倒入冰水中，搅拌 1hr。过滤收集得到的橙色沉淀。固体 (3.5g) 溶解在最少量的 DCM 中，用色谱法纯化，用 DCM 洗脱。合并纯馏分，真空蒸发。得到的固体用 DCM 和己烷研磨，过滤，得到化合物 23，黄色 / 白色固体 (0.600g,95% HPLC 纯度，12.2%产率)。再次研磨滤液，得到 150mg 不纯产物。

[0544] 4-(2,5- 二氟苯氧基)-3-(4-(二甲基氨基) 哌啶 -1- 基磺酰基) 苄腈 59。向化合物 23(0.080g,0.24mmol) 在 DCM(10.00mL) 中的溶液中加入 4- 二甲基氨基哌啶 (0.040g,0.31mmol) 和 TEA(0.043g,0.31mmol)。通过 TLC 监测反应 (25% EtOAc，己烷中，R_f = 0.0)。在室温下搅拌 30min 后，通过原料消失表明 (TLC) 反应完成。然后加入水，用 DCM 萃取两次。合并有机萃取物，用水和盐水相继洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，真空蒸发，形成黄色油。油用 DCM 和己烷研磨，过滤，得到化合物 59，白色粉末 (0.85g,97.4% HPLC 纯度，84%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6) ：δ 8.27(d,J = 2Hz,1H),8.08(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.56(m,1H),7.40(m,1H),7.26(m,1H),7.19(d,J = 9Hz,1H),3.71(d,J = 13Hz,2H),2.77(t,J = 13Hz,2H),2.18(m,1H),2.12(s,3H),1.76(d,J = 11Hz,2H),1.35(m,2H) ;MS(ESI,EI+) :m/z = 422(MH^+) ;熔点 :154-157℃。

[0545] 4-(2,5- 二氟苯氧基)-3-(4-(二甲基氨基) 哌啶 -1- 基磺酰基) 苄腈，盐酸盐 59。向中性化合物 59(25.0mg,0.06mmol) 在 1,4- 二噁烷 (2.0mL) 中的溶液中加入 4N HCl 在 1,4- 二噁烷 (60.0μL,0.24mmol) 中的溶液。反应混合物在室温下搅拌 10min，然后加入 2mL 乙醚。形成白色沉淀，过滤收集，得到化合物 59 盐酸盐，白色固体 (25.0mg,100% HPLC 纯度，91%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6) ：δ 10.78(s,1H),8.30(d,J = 2Hz,1H),8.10(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.55(m,1H),7.47(m,1H),7.28(m,1H),7.20(d,J = 8Hz,1H),3.89(m,2H),3.25(m,1H),2.78(t,J_1 = J_2 = 12Hz,2H),2.68(s,6H),2.11(m,2H),1.64(m,2H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 422(MH^+) ;熔点 :250-252℃。

[0546] 根据本实施例中所述的过程制备以下化合物。

[0547] 4-(2,5- 二氟苯氧基)-3-(哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈，二盐酸盐 52。HPLC 纯度 ：100% ;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6) ：δ 9.41(s,2H),8.31(d,J = 2Hz,1H),8.13(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.55(m,2H),7.29(m,1H),7.21(d,J = 8Hz,1H),3.50(m,4H),3.16(m,4H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 380(MH^+) ;熔点 :125-143℃。

[0548] 4-(2,5- 二氟苯氧基)-3-(3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈 53。HPLC 纯度 ：100% ;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6) ：δ 8.27(d,J = 2Hz,1H),8.09(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.56(m,1H),7.35(m,1H),7.24(m,2H),3.55(m,2H),2.69(m,2H),2.17(t,J_1 = J_2 = 11Hz,3H),0.91(d,J = 8Hz,6H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 408(MH^+) ;熔点 :157-159℃。

[0549] 4-(2,5- 二氟苯氧基)-3-(3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈，二盐酸盐 53。HPLC 纯度 :100% ;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6) ：δ 9.50(m,1H),9.26(m,1H),8.31(d,J = 2Hz,1H),8.13(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.58(m,1H),7.51(m,1H),7.28(m,1H),7.23(d,J = 8Hz,1H),3.87(m,2H),2.89(t,J_1 = J_2 = 12Hz,2H),1.23(d,J = 6Hz,6H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 408(MH^+)。

[0550] 4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苄腈54。HPLC纯度：99%；^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ 8.26(d,J = 2Hz,1H),8.09(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.56(m,1H),7.42(m,1H),7.25(m,1H),7.21(d,J = 8Hz,1H),3.18(m,4H),2.65(m,1H),2.46(m,4H),0.92(d,J = 7Hz,6H)；熔点：179-182℃。

[0551] 4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苄腈，盐酸盐54。HPLC纯度：100%；^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ 11.00(s,1H),8.33(d,J = 2Hz,1H),8.12(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.64(m,1H),7.57(m,1H),7.30(m,1H),7.20(d,J = 8Hz,1H),3.88(m,2H),3.48(m,3H),3.40(m,2H),3.08(m,2H),1.26(d,J = 7Hz,6H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 422(MH^+)。

[0552] 4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(4-(戊-3-基)哌嗪-1-基磺酰基)苄腈55。HPLC纯度：97%；^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ 8.26(d,J = 2Hz,1H),8.09(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.56(m,1H),7.39(m,1H),7.26(m,1H),7.21(d,J = 8Hz,1H),3.16(m,4H),2.50(m,4H),2.13(m,1H),1.37(m,2H),1.22(m,2H),0.81(t,J_1 = J_2 = 7Hz,6H)；熔点：107-109℃。

[0553] 4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(4-(戊-3-基)哌嗪-1-基磺酰基)苄腈，盐酸盐55。HPLC纯度：100%；^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ 10.72(s,1H),8.32(d,J = 2Hz,1H),8.13(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.67(m,1H),7.57(m,1H),7.30(m,1H),7.21(d,J = 8Hz,1H),3.84(m,2H),3.49(m,4H),3.06-3.17(m,3H),1.83(m,2H),1.61(m,2H),0.94(t,J_1 = J_2 = 7Hz,6H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 450(MH^+)；熔点：206-209℃。

[0554] 3-(4-环戊基哌嗪-1-基磺酰基)-4-(2,5-二氟苯氧基)苄腈56。HPLC纯度：99%；^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ 8.26(d,J = 2Hz,1H),8.09(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.56(m,1H),7.43(m,1H),7.26(m,1H),7.20(d,J = 8Hz,1H),3.19(m,4H),2.46(m,5H),1.72(m,2H),1.56(m,2H),1.47(m,2H),1.26(m,2H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 448(MH^+)；熔点：158-160℃。

[0555] 3-(4-环戊基哌嗪-1-基磺酰基)-4-(2,5-二氟苯氧基)苄腈，盐酸盐56。HPLC纯度：100%；^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ 11.06(s,1H),8.32(d,J = 2Hz,1H),8.13(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.60(m,2H),7.30(m,1H),7.21(d,J = 8Hz,1H),3.87(m,2H),3.52(m,3H),3.32(m,2H),3.10(m,2H),1.97(m,2H),1.72(m,4H),1.53(m,2H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 448(MH^+)。

[0556] 4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基磺酰基)苄腈，盐酸盐57。HPLC纯度：100%；^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ 10.68(s,1H),8.30(d,J = 2Hz,1H),8.09(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.58(m,1H),7.52(m,1H),7.30(m,1H),7.18(d,J = 8Hz,1H),3.88(m,1H),3.49-3.59(m,4H),3.36(m,1H),3.26(m,1H),3.18(m,1H),2.79(s,3H),2.15(m,2H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 408(MH^+)；熔点：238-242℃。

[0557] 4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(吗啉基磺酰基)苄腈58。HPLC纯度：99%；^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ 8.28(d,J = 2Hz,1H),8.10(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.57(m,1H),7.47(m,1H),7.27(m,1H),7.20(d,J = 8Hz,1H),3.62(m,4H),3.20(m,4H)；熔点：165-168℃。

[0558] 4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基磺酰基)苄腈60。HPLC纯度：99%；^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ 8.27(d,J = 2Hz,1H),8.08(dd,J_1 = 2Hz,J_2 =

8Hz,1H),7.55(m,1H),7.38(m,1H),7.25(m,1H),7.20(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),3.60(m,2H),2.87(m,2H),2.44(m,4H),2.10(s,1H),1.85(m,2H),1.64(m,4H),1.40(m,2H);MS(ESI,EI^+):m/z = 448(MH^+);熔点:189-192℃。

[0559] 4-(2,5-二氟苯氧基)-3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基磺酰基)苄腈,盐酸盐60。HPLC纯度:100%;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.92(m,1H),8.30(d,J = 2Hz,1H),8.09(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.49-7.58(m,2H),7.29(m,1H),7.20(d,J = 8Hz,1H),3.86(m,2H),3.44(m,2H),3.20(m,1H),3.00(m,2H),2.78(t,J_1 = J_2 = 12Hz,2H),2.12(m,2H),1.92(m,2H),1.85(m,2H),1.70(m,2H);MS(ESI,EI^+):m/z = 448(MH^+);熔点:260-263℃。

[0560] 5-氰基-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-(2,5-二氟苯氧基)苯磺酰胺,盐酸盐62。HPLC纯度:100%;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.47(s,1H),8.39(t,J_1 = J_2 = 6Hz,1H),8.27(d,J = 2Hz,1H),8.08(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.55(m,1H),7.50(m,1H),7.30(m,1H),7.12(d,J = 8Hz,1H),3.30(m,2H),3.14(m,6H),1.20(t,J_1 = J_2 = 7Hz,6H);MS(ESI,EI^+):m/z = 410(MH^+);熔点:180-182℃。

[0561] 5-氰基-2-(2,5-二氟苯氧基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯磺酰胺63。HPLC纯度:100%;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.26(d,J = 2Hz,1H),8.02(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.56(m,1H),7.36(m,1H),7.27(m,1H),7.07(d,J = 8Hz,1H),3.06(t,J_1 = J_2 = 7Hz,2H),2.42(t,J_1 = J_2 = 7Hz,2H),2.29(s,4H),1.56(s,4H);MS(ESI,EI^+):m/z = 408(MH^+);熔点:122-125℃。

[0562] 5-氰基-2-(2,5-二氟苯氧基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯磺酰胺,盐酸盐63。HPLC纯度:100%;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.46(s,1H),8.38(m,1H),8.27(d,J = 2Hz,1H),8.08(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.55(m,1H),7.50(m,1H),7.30(m,1H),7.12(d,J = 7Hz,1H),3.55(m,2H),3.26(m,4H),3.00(m,2H),1.98(m,2H),1.86(m,2H);MS(ESI,EI^+):m/z = 408(MH^+);熔点:229-232℃。

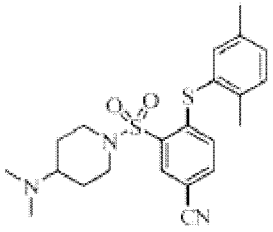
[0563] 5-氰基-2-(2,5-二氟苯氧基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯磺酰胺64。HPLC纯度:99.5%;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.25(d,J = 2Hz,1H),8.03(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.8-7.9(伸展峰,1H),7.56(m,1H),7.37(m,1H),7.27(m,1H),7.10(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),3.03(t,J_1 = J_2 = 7Hz,2H),2.29(t,J1 = J2 = 7Hz,2H),2.21(s,4H),1.24-1.38(m,6H);MS(ESI,EI^+):m/z = 422(MH^+);熔点:70-80℃。

[0564] 5-氰基-2-(2,5-二氟苯氧基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯磺酰胺,盐酸盐64。HPLC纯度:100%;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.10(s,1H),8.38(t,J_1 = J_2 = 6Hz,1H),8.26(d,J = 2Hz,1H),8.08(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.55(m,1H),7.50(m,1H),7.30(m,1H),7.12(d,J = 7Hz,1H),3.42(m,2H),3.32(m,2H),3.14(m,2H),2.89(m,2H),1.66-1.78(m,5H),1.36(m,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 422(MH^+);熔点:210-213℃。

[0565] 实施例2

[0566] 制备3-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基磺酰基)-4-(2,5-二甲基苯硫基)苄腈

[0567]



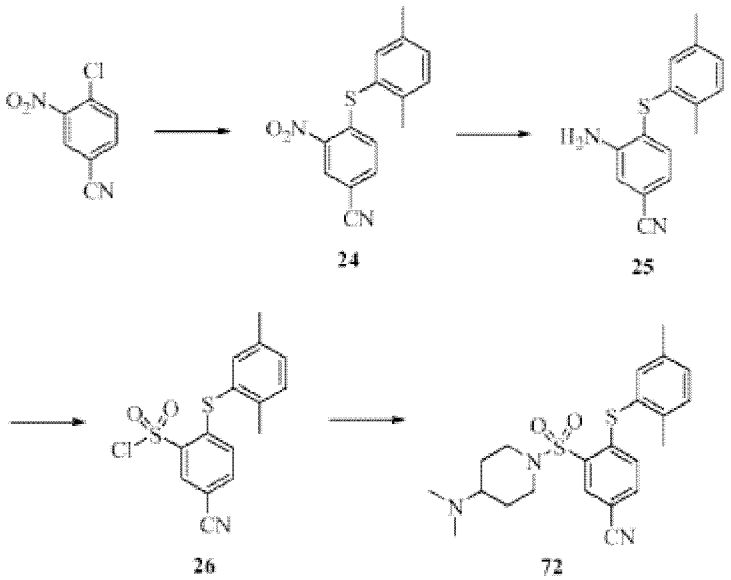
[0568]

72

[0569] 化合物 72 按方案 4 所示合成。

[0570] 方案 4

[0571]



[0572] 4-(2,5- 二甲基苯硫基)-3- 硝基苄腈 24。向 4- 氯 -3- 硝基苄腈 (5.4g, 29.67mmol) 在 THF(100mL) 中的溶液中加入 2,5- 二甲基硫代苯酚 (4.921g,35.60mmol) 和 K_2CO_3(20.45g,148.0mmol)。通过 TLC 监测反应 (25% EtOAc,己烷中)。回流 16hr 后,反应完成。过滤固体,用大量 EtOAc 洗涤。滤液用饱和 $NaHCO_3$ 溶液、水和饱和 NaCl 溶液相继洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,真空蒸发。然后,将得到的固体在己烷中用声波处理,过滤,得到化合物 24,黄色 / 白色固体 (8.00g,97.8% HPLC 纯度,95% 产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.77(d, J = 2Hz,1H),7.94(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),7.46(s,1H),7.41(d, J = 8Hz, 1H),7.36(d, J = 8Hz,1H),6.76(d, J = 8Hz,1H),2.32(s,3H),2.23(s,3H)。

[0573] 3- 氨基 -4-(2,5- 二甲基苯硫基) 苄腈 25。将氯化锡 (II) 二水合物 (25.218g, 112.0mmol) 在 EtOH(85.0mL) 和浓 HCl(12M,15.0mL) 中的混合物在 70℃下搅拌,直到形成透明溶液。然后,10min 内加入化合物 24(8.0g,28.14mmol)。加入过程中溶液保持略微回流。通过 TLC 监测反应 (25% EtOAc,己烷中,R_f = 0.65)。回流 1.5hr 后反应完成,通过原料消失表明 (TLC)。加入水 (35mL),得到的溶液冷却到室温。在冷却过程中出现沉淀。混合物进一步冷却,在 15℃下搅拌 30min。过滤沉淀,用水洗涤,真空干燥,得到化合物 25,白色固体 (5.30g,95% HPLC 纯度,65% 产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 7.20(d, J = 8Hz, 1H),7.07(d, J = 2Hz,1H),7.04(d, J = 8Hz,1H),7.00(d, J = 8Hz,1H),6.90(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),6.85(s,1H),5.72(s,2H),2.26(s,3H),2.18(s,3H)。

[0574] 5-氰基-2-(2,5-二甲基苯硫基)苯-1-磺酰氯 26。向化合物 25(5.00g,17.19mmol)在乙酸(80mL)中的溶液中加入盐酸((12M,50.0mL)。混合物在冰浴中搅拌。将 $NaNO_2$(2.97g,43.00mmol)在水(7mL)中的溶液滴加到在冰浴中搅拌的含有化合物 25 的溶液中。加入后,得到的溶液在冰浴中搅拌 1hr。在另一个烧瓶中,在室温下 SO_2 鼓泡通过乙酸(40mL)保持 45min,形成 SO_2 饱和溶液。然后,将氯化铜(II)二水合物(1.47g,8.60mmol)加到 SO_2 饱和溶液中,再搅拌 15min。然后,用冰浴冷却 SO_2 饱和溶液,搅拌 10min。然后,将含有化合物 25 的溶液滴加到 SO_2 饱和溶液中。加入后,溶液再搅拌 45min。反应混合物然后倒入冰水中,搅拌 1hr。过滤得到的沉淀,得到化合物 26,橙色固体(2.00g,65% HPLC 纯度,35%产率)。

[0575] 3-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基磺酰基)-4-(2,5-二甲基苯硫基)-苄腈 72。向化合物 26(0.200g,0.59mmol)在 DCM 中的溶液中加入 TEA(0.090g,0.89mmol)和 4-二甲基氨基哌啶(0.114g,0.89mmol)。通过 HPLC 监测反应。在室温下搅拌 16hr 后反应完成。真空除去 DCM,得到的固体溶解在最少量的 DCM 中,用色谱法纯化,使用 DCM 中的梯度 10 ～ 30% MeOH。合并纯馏分,真空蒸发,得到油,用 DCM 和己烷研磨,然后过滤,得到化合物 72,桃色固体(0.124g,49%产率)。HPLC 纯度:96.5%;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.22(d,J = 2Hz,1H),7.84(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.41(d,J = 6Hz,1H),7.39(s,1H),7.34(d,J = 8Hz,1H),6.70(d,J = 8Hz,1H),3.8(d,J = 13Hz,2H),2.84(t,J = 12Hz,2H),2.31(s,3H),2.26(m,1H),2.25(s,3H),2.15(s,6H),1.79(d,J = 12Hz,2H),1.43(m,2H);MS(ESI,EI^+):m/z = 430(MH^+);熔点:136-139℃。

[0576] 3-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基磺酰基)-4-(2,5-二甲基苯硫基)-苄腈,盐酸盐 72。向中性化合物 72(30.0mg,0.07mmol)在 1,4-二噁烷(2.0mL)中的溶液中加入 4N HCl 在 1,4-二噁烷(60.0μL,0.24mmol)中的溶液。反应混合物在室温下搅拌 10min,然后加入 2mL 乙醚。形成白色沉淀,过滤收集,得到化合物 72 盐酸盐,白色固体(32.0mg,97.6% HPLC 纯度,100%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 10.62(m,1H),8.24(d,J = 2Hz,1H),7.86(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.44(s,1H),7.40(d,J = 8Hz,1H),7.34(d,J = 8Hz,1H),6.71(d,J = 8Hz,1H),3.96(m,2H),3.31(m,1H),2.84(m,2H),2.70(d,J = 5Hz,2.32(s,3H),2.23(s,3H),2.13(m,2H),1.68(m,2H);MS(ESI,EI^+):m/z = 430(MH^+);熔点:242-244℃。

[0577] 根据本实施例中所述的过程制备以下化合物。

[0578] 4-(2,5-二甲基苯硫基)-3-(哌嗪-1-基磺酰基)苄腈 65。HPLC 纯度:98.7%;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.19(s,1H),7.85(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.42(d,J = 8Hz,1H),7.39(s,1H),7.34(d,J1 = 8Hz,1H),6.70(d,J = 8Hz,1H),3.15(m,4H),2.75(m,4H),2.32(s,3H),2.23(s,3H);MS(ESI,EI^+):m/z = 388(MH^+);熔点:192-195℃。

[0579] 4-(5-氰基-2-(2,5-二甲基苯硫基)苯基磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。HPLC 纯度:100 %;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.20(d,J = 2Hz,1H),7.85(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.45(s,1H),7.39(d,J = 8Hz,1H),7.33(d,J = 8Hz,1H),6.70(d,J = 8Hz,1H),3.42(m,4H),3.26(m,4H),2.31(s,3H),2.22(s,3H),1.38(s,9H);MS(ESI,EI^+):m/z = 430(MH^+)。

[0580] 4-(2,5-二甲基苯硫基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基磺酰基)-苄腈 66。HPLC 纯度:100 %;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.20(s,1H),7.84(d,J = 8Hz,1H),7.40(d,J =

9Hz,2H),7.34(d,J = 8Hz,1H),6.69(d,J = 8Hz,1H),3.66(d,J = 12Hz,2H),2.73(m,2H),2.32(s,3H),2.21(s,3H),2.19(s,1H),2.17(s,2H),0.95(d,J = 6Hz,6H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 416(MH$^+$) ;熔点 :161-164℃。

[0581] 4-(2,5- 二甲基苯硫基)-3-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈 67。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.20(d, J = 2Hz,1H),7.85(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),7.40(m,2H),7.33(m,1H),6.70(d, J = 8Hz。1H),3.24(s,4H),2.68(m,1H),2.31(s,3H),2.23(s,3H),0.94(d,J = 7Hz,6H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 430(MH$^+$) ;熔点 :148-151℃。

[0582] 4-(2,5- 二甲基苯硫基)-3-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈,盐酸盐 67。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 10.92(s,1H),8.28(d, J = 2Hz,1H),7.90(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),7.47(s,1H),7.41(d, J = 8Hz,1H),7.34(d, J = 8Hz,1H),6.74(d, J = 8Hz,1H),3.99(m,2H),3.50(m,2H),3.38(m,2H),3.11(m,2H),2.32(s,3H),2.25(s,3H),1.27(d,J = 7Hz,6H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 430(MH$^+$)。

[0583] 4-(2,5- 二甲基苯硫基)-3-(4-(戊 -3- 基) 哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈 68。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.20(s,1H),7.85(d,J = 8Hz,1H),7.40(m,2H),7.33(d,J = 7Hz,1H),6.71(d,J = 9Hz,1H),3.23(m,4H),2.54(m,3H),2.46(m,2H),2.31(s,3H),2.23(s,3H),1.40(m,1H),1.26(m,2H),1.22(m,1H),0.86(m,6H) ;MS(ESI, EI$^+$) :m/z = 458(MH$^+$) ;熔点 :94-99℃。

[0584] 4-(2,5- 二甲基苯硫基)-3-(4-(戊 -3- 基) 哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈,盐酸盐 68。HPLC 纯度 :100%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 10.77(s,1H),8.28(s,1H),7.90(d,J = 8Hz,1H),7.47(s,1H),7.41(d, J = 8Hz,1H),7.35(d, J = 8Hz,1H),6.75(d, J = 8Hz,1H),4.00(m,2H),3.45(m,5H),3.15(m,2H),2.31(s,3H),2.25(s,3H),1.80(m,1H),1.38(m,2H),1.24(d, J = 8Hz,4H),0.90(t, J_1 = J_2 = 8Hz,3H) ;MS(ESI, EI$^+$) :m/z = 458(MH$^+$) ;熔点 :200-202℃。

[0585] 3-(4- 环戊基哌嗪 -1- 基磺酰基)-4-(2,5- 二甲基苯硫基)- 苄腈 69。HPLC 纯度 :99 % ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.19(d, J = 2Hz,1H),7.85(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),7.43(s,1H),7.39(d, J = 8Hz,1H),7.33(d, J = 8Hz,1H),6.70(d, J = 8Hz,1H),3.25(s,4H),2.48(s,4H),2.31(s,3H),2.23(s,3H),1.73(m,2H),1.56(m,2H),1.48(m,2H),1.29(2H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 456(MH$^+$) ;熔点 :168-170℃。

[0586] 3-(4- 环戊基哌嗪 -1- 基磺酰基)-4-(2,5- 二甲基苯硫基)- 苄腈,盐酸盐 69。HPLC 纯度 :99% ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 11.25(s,1H),8.27(d, J = 2Hz,1H),7.90(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),7.48(s,1H),7.41(d, J = 8Hz,1H),7.35(d, J = 8Hz,1H),6.74(d, J = 8Hz,1H),3.97(m,2H),3.53(m,3H),3.37(m,2H),3.11(m,2H),2.32(s,3H),2.24(s,3H),1.99(m,2H),1.74(m,4H),1.54(m,2H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 456(MH$^+$)。

[0587] 4-(2,5- 二甲基苯硫基)-3-(4- 甲基 -1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基磺酰基) 苄腈 70。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.23(s,1H),7.82(d,J = 7Hz,1H),7.43(s,1H),7.39(d, J = 8Hz,1H),7.33(d, J = 8Hz,1H),6.72(d, J = 9Hz,1H),3.53(m,2H),3.48(t, J_1 = J_2 = 6Hz,2H),2.58(m,4H),2.32(s,3H),2.28(s,3H),2.21(s,3H),1.84(m,2H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 416(MH$^+$)。

[0588] 4-(2,5- 二甲基苯硫基)-3-(吗啉基磺酰基) 苄腈 71。HPLC 纯度 :100 % ;^{1}H

NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.21(s,1H),7.86(d,J = 9Hz,1H),7.45(s,1H),7.40(d,J = 8Hz,1H),7.34(d, J = 8Hz,1H),6.71(d, J = 8Hz,1H),3.66(m,4H),3.25(m,4H),2.32(s,3H),2.24(s,3H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 343(MH^+) ;熔点 :206-209℃。

[0589] 5-氰基 -N-(2-(二乙基氨基) 乙基)-2-(2,5- 二甲基苯硫基)- 苯磺酰胺,盐酸盐 73。HPLC 纯度 :97.3% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 10.29(s,1H),8.55(t,J_1 = J_2 = 6Hz,1H),8.24(d,J = 2Hz,1H),7.86(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.47(s,1H),7.39(d,J = 8Hz,1H),7.33(d, J = 8Hz,1H),6.76(d, J = 8Hz,1H),3.31(m,2H),3.16(m,6H),2.33(s,3H),2.22(s,3H),1.21(t,J_1 = J_2 = 7Hz,6H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 418(MH^+) ;熔点 :181-184℃。

[0590] 4-(2,5- 二甲基苯硫基)-3-(4-(吡咯烷 -1- 基) 哌啶 -1- 基磺酰基)- 苄腈 74。HPLC 纯度 :98.4% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.21(d,J = 2Hz,1H),7.84(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.42(s,1H),7.40(d, J = 8Hz,1H),7.33(d, J = 8Hz,1H),6.71(d, J = 8Hz,1H),3.68(m,2H),2.95(m,2H),2.45(s,4H),2.31(s,3H),2.21(s,3H),2.15(m,1H),1.88(m,2H),1.65(s,4H),1.47(m,2H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 457(MH^+) ;熔点 :179-181℃。

[0591] 4-(2,5- 二甲基苯硫基)-3-(4-(吡咯烷 -1- 基) 哌啶 -1- 基磺酰基)- 苄腈,盐酸盐 74。HPLC 纯度 :98.1% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 10.98(s,1H),8.24(d,J = 2Hz,1H),7.86(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.49(s,1H),7.40(d,J = 8Hz,1H),7.34(d,J = 8Hz,1H),6.71(d, J = 8Hz,1H),3.94(m,2H),3.47(m,2H),3.24(m,1H),3.00(m,2H),2.83(t, J_1 = J_2 = 12Hz,2H),2.32(s,3H),2.23(s,3H),2.15(m,2H),1.96(m,2H),1.85(m,2H),1.76(m,2H) ;MS(ESI,EI+) :m/z = 456(MH^+)。

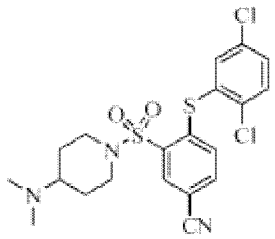
[0592] 4-(2,5- 二甲基苯硫基)-3-(硫代吗啉基磺酰基) 苄腈 85。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.24(d,J = 1Hz,1H),7.85(dd,J_1 = 7Hz,J_2 = 1Hz,1H),7.44(s,1H),7.40(d, J = 8Hz,1H),7.34(d, J = 8Hz,1H),6.72(d, J = 8Hz,1H),3.58(m,4H),2.70(m,4H),2.32(s,3H),2.22(s,3H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 343(MH^+) ;熔点 :196-199℃。

[0593] 化合物 86。HPLC 纯度 :97.8% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.31(d,J = 1Hz,1H),7.88(dd,J_1 = 7Hz,J_2 = 1Hz,1H),7.45(s,1H),7.40(d,J = 8Hz,1H),7.34(d,J = 8Hz,1H),6.74(d,J = 8Hz,1H),3.83(m,4H),3.31(m,4H),2.32(s,3H),2.22(s,3H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 500(MH^+) ;熔点 :169-173℃。

[0594] 实施例 3

[0595] 制备 4-(2,5- 二氯苯硫基)-3-(4-(二甲基氨基) 哌啶 -1- 基磺酰基) 苄腈

[0596]

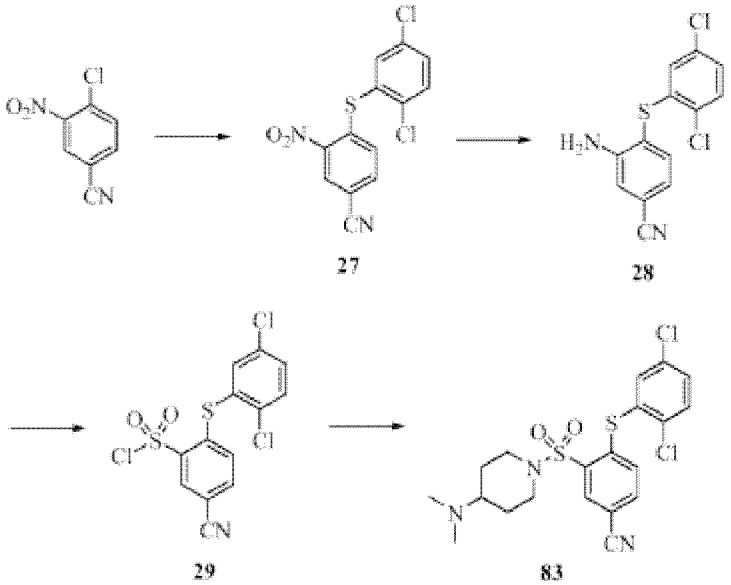


83

[0597] 化合物 83 按方案 5 所示合成。

[0598] 方案 5

[0599]



27 28 29 83

[0600] 4-(2,5-二氯苯硫基)-3-硝基苄腈27。向4-氯-3-硝基苄腈(10.0g,54.77mmol)在THF(300mL)中的溶液中加入2,5-二氯苯硫醇(19.6g,12.108mmol)和K_2CO_3(37.8g,273.85mmol)。反应混合物回流48hr。过滤固体,用大量EtOAc洗涤。滤液用饱和$NaHCO_3$溶液、H_2O和饱和NaCl溶液相继洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发。然后得到的固体用DCM和己烷研磨,过滤,得到化合物27,黄色固体(11.823g,91.0%HPLC纯度,66.4%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.82(d,J=2Hz,1H),8.00(m,3H),7.80(d,J=9Hz,1H),7.75(dd,J_1=3Hz,J_2=9Hz,1H),6.97(d,J=9Hz,2H)。

[0601] 3-氨基-4-(2,5-二氯苯硫基)苄腈28。将化合物27(11.8g,36.36mmol)在THF(200mL)中的溶液与亚硫酸氢钠(37.98g,218.16mmol)在水(50mL)中的溶液混合。混合溶液在45℃下剧烈搅拌过夜。通过TLC监测反应(25%EtOAc,己烷中),16hr后反应完成,通过原料消失表明。从热源移走反应,蒸发THF。过滤水溶液,得到白色固体。固体用水洗涤,在真空烘箱中干燥过夜,得到化合物28(9.077g,97%HPLC纯度,84.6%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.55(d,J=8Hz,1H),7.48(d,J=8Hz,1H),7.28(dd,J_1=2Hz,J_2=7Hz,1H),7.19(d,J=2Hz,1H),6.99(dd,J_1=2Hz,J_2=8Hz,1H),6.50(d,J=2Hz,1H),6.04(s,2H)。

[0602] 5-氰基-2-(2,5-二氯苯硫基)苯-1-磺酰氯29。向化合物28(6.00g,20.34mmol)在乙酸(100mL)中的溶液中加入HCl(12M,40.00mL)。溶液在85℃下搅拌20min。然后,溶液冷却到室温。将$NaNO_2$(2.807g,40.68mmol)在水(5mL)中的溶液滴加到在冰浴中搅拌的含有化合物28的溶液中。加入后,溶液在冰浴中再搅拌2hr。在另一个烧瓶中,在室温下SO_2鼓泡通过乙酸(100mL)保持45min,形成SO_2饱和溶液。然后,将$CuCl_2$(1.007g,10.17mmol)加到SO_2饱和溶液中,再搅拌15min,形成$CuCl_2$溶液。然后,使用冰浴冷却$CuCl_2$溶液,搅拌10min。然后,将含有化合物28的溶液滴加到$CuCl_2$溶液中。加入后,溶液再搅拌45min,然后倒入冰水中,搅拌1hr。然后过滤得到的沉淀,得到化合物29,橙色固体(1.3g,80%HPLC纯度,17%产率)。

[0603] 4-(2,5-二氯苯硫基)-3-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基磺酰基)苄腈83。向化合物29(0.100g,0.26mmol)在DCM(8.00mL)中的溶液中加入4-二甲基氨基哌啶(0.044g,0.34mmol)和TEA(0.034g,0.34mmol)。通过TLC监测反应(25%EtOAc,己烷中,R_f=0.0)。

在室温下搅拌 2hr 后，反应完成，通过原料消失表明 (TLC)。加入水，水层用 DCM 萃取两次。合并萃取物，用水和盐水相继洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，真空蒸发，形成透明油。油溶解在 DCM 中，用色谱法纯化，使用 DCM 中的梯度 0 ～ 30％ MeOH。合并纯馏分，真空蒸发，用 DCM 和己烷研磨，然后过滤，得到化合物 83，白色粉末 (0.068g，100％ HPLC 纯度，56％产率)。^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) ：δ 8.26(d, J = 2Hz,1H),7.89(m,2H),7.78(d, J = 9Hz,1H),7.71(dd, J_1 = 3Hz, J_2 = 9Hz,1H),6.93(d, J = 8Hz,1H),3.79(d, J = 12Hz,2H),2.85(t, J = 13Hz,2H),2.22(m,1H),2.12(s,6H),1.79(m,2H),1.40(m,2H) ;MS(ESI, EI$^+$) :m/z = 470(MH$^+$) ;熔点 :140-143℃。

[0604] 4-(2,5- 二氯苯硫基)-3-(4-(二甲基氨基) 哌啶 -1- 基磺酰基) 苄腈，盐酸盐 83。向中性化合物 83(15.0mg,0.03mmol) 在 1,4- 二噁烷 (2.0mL) 中的溶液中加入 4N HCl 在 1,4- 二噁烷 (30.0μL,0.12mmol) 中的溶液。反应混合物在室温下搅拌 10min，然后加入 2mL 乙醚。形成白色沉淀，过滤收集，得到化合物 83 盐酸盐，产物为白色固体 (15.0mg，100％ HPLC 纯度，99％产率)。HPLC 纯度 :100％;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) ：δ 10.64(s,1H),8.29(d,J = 2Hz,1H),7.94(d,J = 2Hz,1H),7.91(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.79(d,J = 8Hz,1H),7.72(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),6.93(d, J = 8Hz,1H),3.97(d, J = 12Hz,2H),3.29(m,1H),2.84(t, J_1 = J_2 = 12Hz,2H),2.68(d, J = 8Hz,6H),2.12(d, J = 12Hz,2H),1.69(m,2H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 470(MH$^+$) ;熔点 :267-269℃。

[0605] 根据本实施例中所述的过程制备以下化合物。

[0606] 4-(2,5- 二氯苯硫基)-3-(哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈 76。HPLC 纯度 :100％ ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) ：δ 8.24(d, J = 2Hz,1H),7.89(m,2H),7.79(d, J = 8Hz,1H),7.72(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = ％ Hz,1H),6.91(d,J = 8Hz,1H),3.15(m,4H),2.73(m,4H) ;MS(ESI, EI$^+$) :m/z = 429(MH$^+$) ;熔点 :190-194℃。

[0607] 4-(2,5- 二氯苯硫基)-3-(哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈，二盐酸盐 76。HPLC 纯度 :100％;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) ：δ 9.30(s,2H),8.32(d,J = 2Hz,1H),7.95(m,2H),7.80(d,J = 8Hz,1H),7.73(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.94(d,J = 8Hz,1H),3.54(m,4H),3.19(m,4H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 428(MH$^+$) ;熔点 :156-162℃。

[0608] 4-(2,5- 二氯苯硫基)-3-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈 77。HPLC 纯度 :100％ ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) ：δ 8.25(d, J = 2Hz,1H),7.91(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,2H),7.78(d,J = 8Hz,1H),7.71(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.94(d,J = 8Hz,1H),3.24(m,4H),2.67(m,1H),2.48(m,4H),0.92(d, J = 7Hz,6H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 472(MH$^+$) ;熔点 :163-166℃。

[0609] 4-(2,5- 二氯苯硫基)-3-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈，盐酸盐 77。HPLC 纯度 :100％;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) ：δ 10.77(s,1H),8.34(d,J = 2Hz,1H),7.95(m,2H),7.80(d, J = 8Hz,1H),7.73(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),6.96(d, J = 8Hz,1H),3.99(d, J = 12Hz,2H),3.49(m,3H),3.34(m,2H),3.11(m,2H),1.25(d,J = 8Hz,6H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 470(MH$^+$) ;熔点 :259-285℃。

[0610] 4-(2,5- 二氯苯硫基)-3-(4-(戊 -3- 基) 哌嗪 -1- 基磺酰基)- 苄腈 78。HPLC 纯度 :100％;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) ：δ 8.26(d,J = 2Hz,1H),7.90(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.89(d,J = 2Hz,1H),7.79(d,J = 8Hz,1H),7.71(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.95(d,

J = 8Hz,1H),3.23(m,4H),2.51(m,4H),2.15(m,1H),1.36(m,2H),1.21(m,2H),0.81(t,J_1 = J_2 = 7Hz,6H) ;熔点 :127-130℃。

[0611] 4-(2,5- 二氯苯硫基)-3-(4-(戊 -3- 基) 哌嗪 -1- 基磺酰基)- 苄腈,盐酸盐 78。HPLC 纯度 :100%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 10.62(s,1H),8.33(d,J = 2Hz,1H),7.95(m,2H),7.80(d,J = 8Hz,1H),7.73(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.96(d,J = 8Hz,1H),3.95(d,J = 13Hz,2H),3.48(m,4H),3.07-3.18(m,3H),1.81(m,2H),1.60(m,2H),0.85(t,J_1 = J_2 = 7Hz,6H) ;熔点 :239-248℃。

[0612] 4-(2,5- 二氯苯硫基)-3-(3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈 79。HPLC 纯度 :97.2% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.25(d,J = 2Hz,1H),7.90(d,J = 2Hz,1H),7.89(d,J = 2Hz,1H),7.79(d,J = 8Hz,1H),7.72(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.90(d,J = 7Hz,1H),3.65(m,2H),2.72(m,2H),2.20(t,J_1 = J_2 = 11Hz,3H) ;熔点 :176-180℃。

[0613] 4-(2,5- 二氯苯硫基)-3-(3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈,二盐酸盐 79。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 9.48(s,1H),9.10(s,1H),8.32(d,J = 2Hz,1H),7.96(d,J = 2Hz,1H),7.93(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.80(d,J = 8Hz,1H),7.74(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.93(d,J = 8Hz,1H),3.99(d,J = 13Hz,2H),3.37(m,2H),2.89(t,J = 12Hz,2H),1.25(d,J = 7Hz,6H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 456(MH^+) ;熔点 :160-190℃。

[0614] 3-(4- 环戊基哌嗪 -1- 基磺酰基)-4-(2,5- 二氯苯硫基)- 苄腈 80。HPLC 纯度 :99.6% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.24(d,J = 2Hz,1H),7.90(m,2H),7.78(d,J = 8Hz,1H),7.70(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.92(d,J = 8Hz,1H),3.25(m,4H),2.47(m,4H),1.72(m,2H),1.56(m,2H),1.47(m,2H),1.27(m,2H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 496(MH^+) ;熔点 :198-200℃。

[0615] 3-(4- 环戊基哌嗪 -1- 基磺酰基)-4-(2,5- 二氯苯硫基)- 苄腈,盐酸盐 80。HPLC 纯度 :100 % ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 11.25(s,1H),8.33(d,J = 2Hz,1H),7.97(d,J = 2Hz,1H),7.95(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.79(d,J = 8Hz,1H),7.73(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.95(d,J = 8Hz,1H),3.97(d,J = 13Hz,2H),3.57(m,2H),4.51(m,1H),3.35(m,2H),3.09(m,2H),1.97(m,2H),1.69-1.78(m,4H),1.53(m,2H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 496(MH^+) ;熔点 :260-285℃。

[0616] 3-(4- 环戊基哌嗪 -1- 基磺酰基)-4-(2,5- 二氯苯硫基)- 苄腈,硫酸 80。HPLC 纯度 :99% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 9.48(s,1H),8.34(d,J = 2Hz,1H),7.95(m,2H),7.81(d,J = 8Hz,1H),7.74(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.96(d,J = 8Hz,1H),4.00(m,2H),3.59(m,4H),3.13(m,4H),2.00(m,2H),1.53-1.72(m,6H) ;熔点 :230-240℃。

[0617] 3-(4- 环戊基哌嗪 -1- 基磺酰基)-4-(2,5- 二氯苯硫基)- 苄腈,乙磺酸 80。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 9.65(s,1H),8.34(d,J = 2Hz,1H),7.95(d,J = 8Hz,2H),7.81(d,J = 8Hz,1H),7.74(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.95(d,J = 8Hz,1H),4.00(m,2H),3.57(m,3H),3.14(m,4H),2.40(dd,J_1 = J_2 = 7Hz,3H),1.99(m,2H),1.67(m,3H),1.54(m,2H),1.04(t,J_1 = J_2 = 7Hz,3H) ;熔点 :63-65℃。

[0618] 3-(4- 环戊基哌嗪 -1- 基磺酰基)-4-(2,5- 二氯苯硫基)- 苄腈,硝酸 80。HPLC 纯度 :97.8 % ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 9.44(s,1H),8.34(d,J = 2Hz,1H),7.95(m,2H),7.81(d,J = 8Hz,1H),7.74(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.97(d,J = 8Hz,1H),4.01(d,J

= 10Hz,2H),3.60(d, J = 10Hz,2H),3.05-3.17(m,4H),2.00(m,2H),1.54-1.69(m,7H) ;熔点 :170-190℃。

[0619] 3-(4-环戊基哌嗪-1-基磺酰基)-4-(2,5-二氯苯硫基)-苄腈,oxalic acid 80。HPLC 纯度 :98% ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.29(s,1H),7.93(m,2H),7.79(d, J = 8Hz, 1H),7.72(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),6.94(d, J = 8Hz,1H),3.42(s,4H),3.01(m,1H),2.91(s,4H),1.85(m,2H),1.62(m,2H),1.50(m,4H)。

[0620] 4-(2,5-二氯苯硫基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基磺酰基)-苄腈 81。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.28(d,J = 2Hz,1H),7.88(m,2H),7.76(d, J = 8Hz,1H),7.70(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.95(d,J = 8Hz,1H),3.54(m,2H),3.48(t, J_1 = J_2 = 6Hz),2.58(m,2H),2.54(m,2H),2.26(s,3H),1.81(m,2H) ;MS(ESI, EI$^+$) :m/z = 456(MH$^+$) ;熔点 :101-104℃。

[0621] 4-(2,5-二氯苯硫基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基磺酰基)苄腈,盐酸盐 81。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 10.68(s,1H),8.31(d, J = 2Hz, 1H),7.91(m,2H),7.78(d,J = 8Hz,1H),7.71(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),6.97(d,J = 8Hz, 1H),4.01(m,1H),3.67(m,1H),3.48-3.59(m,4H),3.23(m,2H),2.81(s,3H),2.16(m,2H) ; MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 456(MH$^+$) ;熔点 :241-255℃。

[0622] 4-(2,5-二氯苯硫基)-3-(吗啉基磺酰基)苄腈 82。HPLC 纯度 :96 % ; ^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.26(d,J = 2Hz,1H),7.96(d,J = 2Hz,1H),7.91(dd,J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),7.79(d, J = 8Hz,1H),7.72(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),6.93(d, J = 8Hz, 1H),3.65(m,4H),3.26(m,4H) ;熔点 :216-219℃。

[0623] 4-(2,5-二氯苯硫基)-3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基磺酰基)苄腈 84。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.26(d, J = 2Hz,1H),7.89(m,2H),7.79(d, J = 8Hz,1H),7.70(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),6.92(d, J = 8Hz,1H),3.67(m,2H),2.96(m, 2H),2.43(m,4H),2.12(m,1H),1.85(m,2H),1.64(m,4H),1.47(m,2H) ;MS(ESI, EI$^+$) :m/z = 496(MH$^+$) ;熔点 :177-180℃。

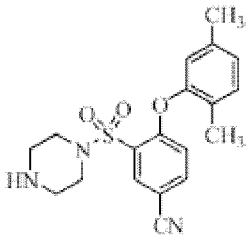
[0624] 4-(2,5-二氯苯硫基)-3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基磺酰基)苄腈,盐酸盐 84。HPLC 纯度 :100 % ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 10.88(s,1H),8.29(d, J = 2Hz,1H), 7.97(d,J = 2Hz,1H),7.91(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.79(d,J = 8Hz,1H),7.71(dd,J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),6.93(d, J = 8Hz,1H),3.94(d, J = 13Hz,2H),3.45(m,2H),3.23(m, 1H),3.00(m,2H),2.82(t,J_1 = J_2 = 12Hz,2H),2.14(d,J = 12Hz,2H),1.93(m,2H),1.85(m, 2H),1.74(m,2H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 496(MH$^+$) ;熔点 :285-300℃。

[0625] 4-(5-氰基-2-(2,5-二氯苯硫基)苯基磺酰基)哌嗪-2-甲酸甲酯 138。HPLC 纯度 :99.3%;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 8.23(d,J = 2Hz,1H),7.70(d,J = 2Hz,1H),7.55(dd, J_1 = 8Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.54(d,J = 9Hz,1H),7.47(dd,J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),6.83(d, J = 8Hz,1H),4.04(m,2H),3.73(m,1H),3.61(m,3H),3.18(m,1H),1.13(d, J = 6Hz,3H) ; MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 486(MH$^+$) ;熔点 :124-136℃。

[0626] 实施例 4

[0627] 制备 4-(2,5-二甲基苯氧基)-3-(哌嗪-1-基磺酰基)苄腈

[0628]



51

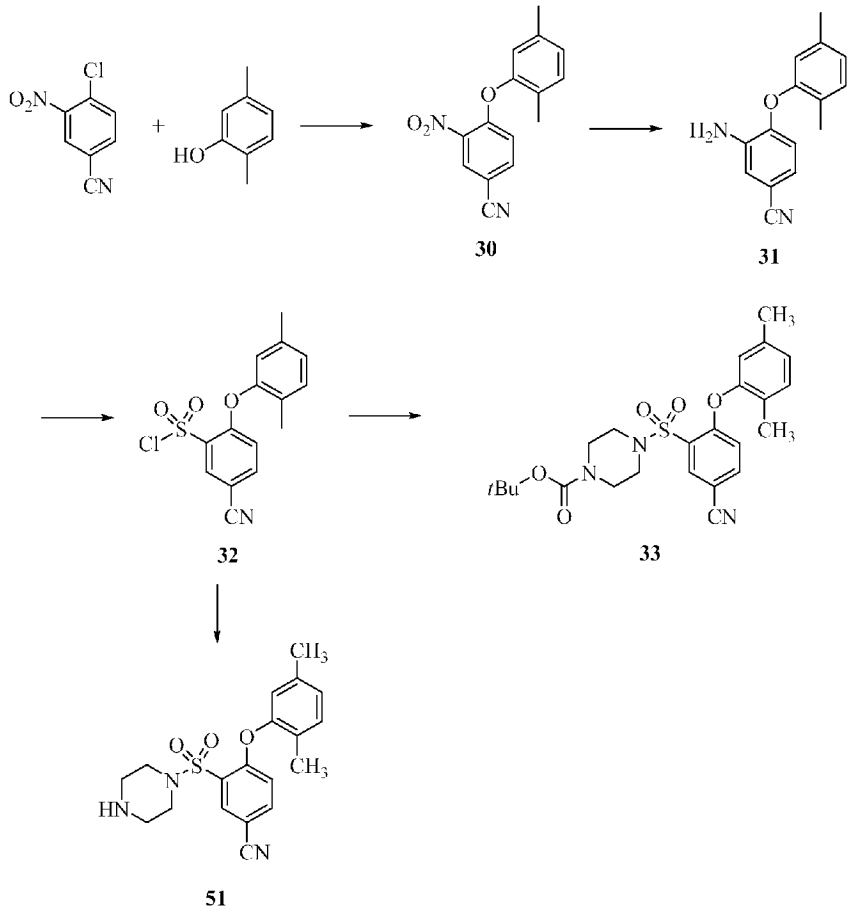
[0629] 化合物 51 按方案 6 所示合成。

[0630] 4-(2,5- 二甲基苯氧基)-3- 硝基苄腈 30。将 2,5- 二甲基苯酚 (6.99g,57.20mmol) 和 4- 氯 -3- 硝基苄腈 (8.00g,43.96mmol) 与 K_2CO_3(30.40g,220.00mmol) 在 THF(100mL) 中的溶液混合。反应混合物加热回流 48hr,然后通过 Celite 垫过滤固体。用大量 EtOAc 冲洗残余物后,滤液用 $NaHCO_3$、水和盐水相继洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤。真空浓缩滤液,得到化合物 30,白色粉末 (10.00g,85.0% 产率,99.1% 纯度)。^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.65(d, J = 2Hz,1H),8.03(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.28(d, J = 8Hz,1H),7.09(d, J = 8Hz,1H),6.98(s,1H),6.91(d, J = 9Hz,1H),2.28(s,3H),2.07(s,3H)。

[0631] 3- 氨基 -4-(2,5- 二甲基苯氧基) 苄腈 31。用在 THF(75mL)、水 (100mL) 和二噁烷 (45mL) 的混合物中的亚硫酸氢钠 (30.47g,175.00mmol) 还原偶联产物 30(12.00g,44.73mmol)。反应完成后,真空除去挥发性有机溶剂,通过真空过滤收集残留水中的沉淀,得到化合物 31,白色固体 (9.50g,89.0% 产率,99.5% 纯度)。^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 7.19(d, J = 8Hz,1H),7.07(d, J = 2Hz,1H),6.94(d, J = 8Hz,1H),6.86(dd, J_1 = 8Hz, J_2 = 2Hz,1H),6.74(s,1H),6.45(d, J = 8Hz,1H),5.52(s,2H),2.23(s,3H),2.08(s,3H)。

[0632] 方案 6

[0633]



[0634] 5-氰基-2-(2,5-二甲基苯氧基)苯-1-磺酰氯32。为从苯胺31转化为磺酰氯32，利用Sandmeyer反应。将苯胺31(9.00g)溶解在乙酸(100mL)中。加入HCl(80mL)(12M)。单独地，将亚硝酸钠(5.33g,77.20mmol)溶解在最少量水中，缓慢倒入HCl盐溶液中。得到的反应混合物在冰浴中搅拌2hr。

[0635] 在另一反应容器中，100mL乙酸用SO_2气体饱和。加入氯化铜(II)(1.91g,19.30mmol)。在浅绿色变为橄榄绿之后，使用冰浴冷却$CuCl_2$溶液，将亚硝酸钠溶液缓慢加到$CuCl_2$溶液中。再搅拌45min后，混合物倒入冰水中，搅拌1hr。过滤收集得到的沉淀，得到化合物32，橙色固体(9.50g,76.0%产率)。

[0636] 4-(5-氰基-2-(2,5-二甲基苯氧基)苯基磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯33。将磺酰氯32(0.160g,0.50mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.121g,0.65mmol)和TEA(0.066g,0.65mmol)在DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。通过TLC监测反应(25% EtOAc，己烷中)。反应混合物真空浓缩，残余物用最少量的DCM再溶解，通过正相硅胶进行色谱纯化，生成化合物33，白色粉末(0.099g,42.0%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ 8.24(d,J = 2Hz,1H),8.00(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.29(d,J = 8Hz,1H),7.09(d,J = 8Hz,1H),6.98(s,1H),6.78(d,J = 8Hz,1H),3.39(m,4H),3.22(m,4H),2.29(s,3H),2.07(s,3H),1.37(s,9H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 372(MH^+)。

[0637] 4-(2,5-二甲基苯氧基)-3-(哌嗪-1-基磺酰基)苄腈51。以0.2mL/min的速率将磺酰氯32(1.0g,3.1mmol)在20mL二氯甲烷中的溶液倒入哌嗪(5.9g,62.2mmol)在20mL二氯甲烷中的搅拌溶液中。反应混合物搅拌16hr。通过TLC确认反应完成(25% EtOAc，己烷中)。然后加入水，水层用二氯甲烷萃取两次。合并有机层，用水和盐水相继洗涤，用

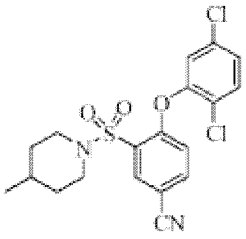
无水 $MgSO_4$ 干燥，过滤，真空浓缩，生成棕色固体。产物通过正相硅胶进行色谱纯化，使用二氯甲烷中的梯度 0-25% MeOH。收集目标馏分，浓缩，生成化合物 51，粉红色固体 (0.5g，1.3mmol)。HPLC 纯度 :99% ;^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6) :δ 8.22(d，J = 2Hz，1H)，7.99(dd，J_1 = 2Hz，J_2 = 8Hz，1H)，7.29(d，J = 8Hz，1H)，7.09(d，J = 8Hz，1H)，6.94(s，1H)，6.78(d，J = 8Hz，1H)，3.13(m，4H)，2.70(m，4H)，2.30(s，3H)，2.08(s，3H) ;MS(ESI，EI^+) :m/z = 372(MH^+) ;熔点 :60-72℃。

[0638] 4-(2，5- 二甲基苯氧基)-3-(哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈，二盐酸盐 51。向中性化合物 51(0.1g，0.27mmol) 在 3mL 1，4- 二噁烷中的溶液中加入 4N HCl 在 1，4- 二噁烷 (0.270mL) 中的溶液。反应混合物在室温下搅拌过夜，加入乙醚 (3mL)，搅拌 30min。再加入 2mL 乙醚。油开始形成。真空除去溶剂。将己烷 (3mL) 加到得到的残余物中，将混合物声波处理。加入乙酸乙酯 (2-3 滴)，在油中开始形成沉淀。收集得到的白色 - 黄色粉末，得到化合物 51 盐酸盐。HPLC 纯度 :99.8% ;^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6) :δ 9.23(s，2H)，8.28(d，J = 2Hz，1H)，8.04(dd，J_1 = 2Hz，J_2 = 8Hz，1H)，7.31(d，J = 8Hz，1H)，7.11(d，J = 8Hz，1H)，7.06(s，1H)，6.78(d，J = 8Hz，1H)，3.52(m，4H)，3.18(m，4H)，2.31(s，3H)，2.08(s，3H) ;MS(ESI，EI^+) :m/z = 372(MH^+) ;熔点 :120-195℃。

[0639] 实施例 5

[0640] 制备 4-(2，5- 二氯苯氧基)-3-(4- 甲基哌啶 -1- 基磺酰基) 苄腈

[0641]

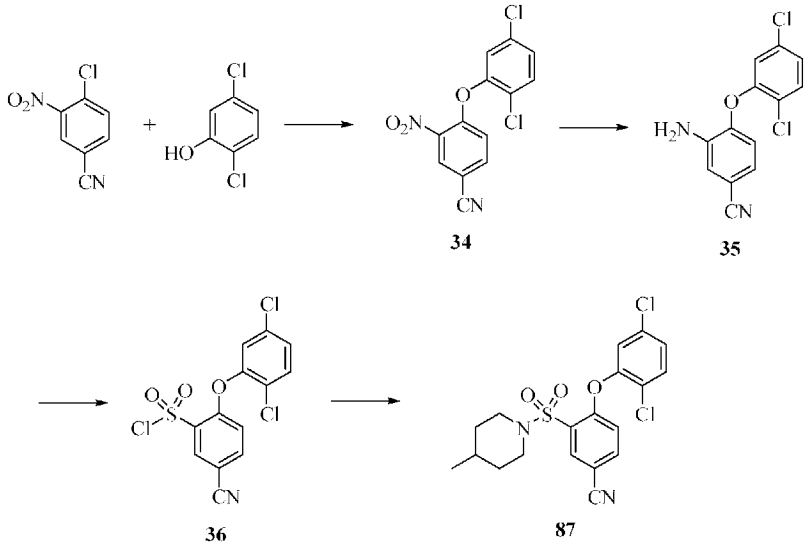


87

[0642] 化合物 87 按方案 7 所示合成。

[0643] 方案 7

[0644]



[0645] 4-(2,5-二氯苯氧基)-3-硝基苄腈34。将2,5-二氯苯酚(17.86g,109.54mmol)和4-氯-3-硝基苄腈(10.00g,54.77mmol)与K_2CO_3(37.85g,273.85mmol)在THF(300mL)中的溶液混合。反应混合物回流48hr,然后通过Celite垫过滤固体。用大量DCM冲洗残余物后,浓缩滤液,生成黄色固体。固体用最少量DCM研磨,通过真空过滤收集,得到化合物34(13.84g,81.7%产率,100.0%纯度)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.73(s,1H),8.12(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.73(d,J = 9Hz,1H),7.65(d,J = 2Hz,1H),7.48(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.21(d,J = 9Hz,1H)。

[0646] 3-氨基-4-(2,5-二氯苯氧基)苄腈35。用在THF(200mL)和水(100mL)的混合物中的亚硫酸氢钠((49.76g,268.56mmol)还原偶联产物34。反应完成后,真空除去THF。从残余反应混合物中析出产物,通过真空过滤收集,得到化合物35(12.961g,103.7%产率,97.3%纯度)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.64(d,J = 9Hz,1H),7.31(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.13(d,J = 2Hz,1H),7.08(d,J = 2Hz,1H),6.93(dd,J_1 = 8Hz,J_2 = 2Hz,1H),6.74(d,J = 8Hz,1H),5.63(s,2H)。

[0647] 5-氰基-2-(2,5-二氯苯氧基)苯-1-磺酰氯36。为从苯胺35转化为磺酰氯36,利用Sandmeyer反应。将苯胺35(5.00g,17.91mmol)悬浮在水(20mL)和浓HCl(20mL)的混合物中。混合物在冰浴中冷却到0℃,缓慢加入亚硝酸钠(1.85g,26.87mmol)的水溶液,生成橙色-白色悬浮液。加入亚硝酸钠后,混合物在0℃下搅拌1hr。单独地,100mL乙酸用SO_2气体饱和。鼓泡45分钟后,加入氯化铜(II)二水合物(1.53g,8.96mmol),搅拌乙酸溶液,直到铜的亮浅绿色变为棕橄榄绿色。将$CuCl_2$溶液冷却到0℃,然后将亚硝酸钠溶液缓慢加到其中,再搅拌1小时。将Erlenmeyer烧瓶装入碎冰和足量水以覆盖冰。在摇动器上搅拌,小心地加入混合溶液。固体产物析出到冰水中,搅拌悬浮液,直到冰融化。通过真空过滤收集产物36,浅粉红色粉末(2.363g,36.4%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.11(d,J = 2Hz,1H),7.80(dd,J_1 = 8Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.64(d,J = 9Hz,1H),7.30(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),6.99(d,J = 2Hz,1H),6.95(d,J = 8Hz,1H)。

[0648] 4-(2,5-二氯苯氧基)-3-(4-甲基哌啶-1-基磺酰基)苄腈87。将磺酰氯36(0.20g,0.55mmol)与4-甲基哌啶(0.16g,1.65mmol)和TEA(0.17g,1.65mmol)在DCM(5mL)中的溶液混合。溶液在室温下搅拌过夜。原料消耗后,通过TLC确定(75% EtOAc,己烷中),反应混合物在DCM和水之间分配。3次萃取后,合并有机萃取物,用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水相继洗涤。粗产物通过正相硅胶进行色谱纯化,得到目标产物87(0.167g,71.4%产率,97.1%纯度)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.28(d,J = 2Hz,1H),8.07(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.72(d,J = 8Hz,1H),7.46(dd,J_1 = 5Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.44(d,J = 2Hz,1H),7.10(d,J = 9Hz,1H),3.70(d,J = 12Hz,2H),2.74(ddd,J_1 = J_2 = 12Hz,J_3 = 2Hz,2H),1.65(dd,J_1 = 13Hz,J_2 = 2Hz,2H),1.44(m,1H),1.09(ddd,J_1 = 28Hz,J_2 = 13Hz,J_3 = 4Hz,2H),0.87(d,J = 7Hz,3H);MS(ESI,EI^+):m/z = 425.11(MH^+);熔点:127-130℃。

[0649] 根据本实施例中所述的过程制备以下化合物。

[0650] 4-(2,5-二氯苯氧基)-3-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苄腈88。HPLC纯度:100%;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.28(d,J = 2Hz,1H),8.09(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.72(d,J = 9Hz,1H),7.48(d,J = 2Hz,1H),7.45(dd,J_1 = 7Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.13(d,J = 9Hz,1H),3.02(m,4H),2.66(quintuplet,J = 7Hz,1H),2.45(m,4H),0.92(d,J = 7Hz,

6H) ;MS(ESI, EI^+) :m/z = 454.14(MH^+) ;熔点 :186-192℃。

[0651] 4-(2,5- 二氯苯氧基)-3-(4-(戊 -3- 基) 哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈 89。HPLC 纯度 :98.4 % ;^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.28(d, J = 2Hz,1H),8.09(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.73(dd, J_1 = 5Hz, J_2 = 4Hz,1H),7.45(m,2H),7.14(d, J = 9Hz,1H),3.18(m, 4H),2.47(m,4H),2.15(quintuplet, J = 7Hz,1H),1.36(m,2H),1.21(m,2H),0.81(t,6H) ; MS(ESI, EI^+) :m/z = 482.12(MH^+) ;熔点 :138-141℃。

[0652] 4-(2,5- 二氯苯氧基)-3-(4-(戊 -2- 基) 哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈 90。HPLC 纯度 :98.5 % ;^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.28(d, J = 2Hz,1H),8.09(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.73(d, J = 8Hz,1H),7.46(dd, J_1 = 4Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.44(d, J = 2Hz,1H), 7.14(d, J = 9Hz,1H),3.19(m,4H),2.53(m,1H),2.40(m,2H),1.38(m,1H),1.24(m,2H), 1.16(m,1H),0.85(d,J = 6Hz,3H),0.82(d,J = 7Hz,3H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 482.1(MH^+) ; 熔点 :140-145℃。

[0653] 3-(4- 环庚基哌嗪 -1- 基磺酰基)-4-(2,5- 二氯苯氧基) 苄腈 91。HPLC 纯度 : 100 % ;^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.27(d, J = 2Hz,1H),8.09(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz, 1H),7.72(d,J = 9Hz,1H),7.47(d,J = 2Hz,1H),7.44(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.14(d, J = 9Hz,1H),3.18(m,4H),2.47(m,4H),1.42(m,13H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 508.15(MH^+) ;熔点 :179-183℃。

[0654] 4-(2,5- 二氯苯氧基)-3-(4- 甲基 -1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基磺酰基) 苄腈 92。HPLC 纯度 :100 % ;^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.28(d, J = 2Hz,1H),8.09(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.72(d, J = 9Hz,1H),7.50(d, J = 2Hz,1H),7.45(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz, 1H),7.12(d, J = 9Hz,1H),3.23(m,5H),2.33(m,5H),2.16(s,3H) ;MS(ESI, EI^+) :m/z = 426.15(MH^+) ;熔点 :169-173℃。

[0655] 3-(4-(5- 丁基 -7- 氯 -3- 氧代 -1H- 咪唑并 [1,5-c] 咪唑 -2(3H)- 基) 哌啶 -1- 基磺酰基)-4-(2,5- 二氯苯氧基) 苄腈 93。HPLC 纯度 :99.8 % ;^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) : δ 8.30(d,J = 2Hz,1H),8.08(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.74(d,J = 9Hz,1H),7.61(d,J = 2Hz,1H),7.47(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.09(d,J = 9Hz,1H),4.43(s,2H),3.91(m, 1H),3.84(d, J = 12Hz,2H),2.95(dd, J_1 = 12Hz, J_2 = 11Hz,2H),2.81(t, J = 8Hz,2H), 1.85(d,J = 10Hz,2H),1.78(ddd,J_1 = 25Hz,J_2 = 12Hz,J_3 = 4Hz,2H),1.62(quintuplet, J = 7Hz,2H),1.31(quintuplet,J = 7Hz,2H),0.87(t,J = 7Hz,3H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 624.08(MH^+) ;熔点 :213-218℃。

[0656] 4-(2,5- 二氯苯氧基)-3-(哌嗪 -1- 基磺酰基) 苄腈, 二盐酸盐 94。^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 9.39(s,2H),8.61(d,J = 2Hz,1H),8.45(dd,J_1 = 3Hz,J_2 = 9Hz,1H),7.78(d, J = 9Hz,1H),7.73(d, J = 2Hz,1H),7.53(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),7.12(d, J = 8Hz, 1H),3.57(m,4H),3.16(m,4H)。

[0657] 5- 氰基 -2-(2,5- 二氯苯氧基)-N-(2- 吗啉基乙基) 苯磺酰胺 95。HPLC 纯度 : 98.3 % ;^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.26(d, J = 2Hz,1H),8.02(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz, 1H),7.87(t,J = 6Hz,1H),7.74(d,J = 8Hz,1H),7.49(dd,J_1 = 12Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.47(s, 1H),6.99(d,J = 9Hz,1H),3.46(t,J = 4Hz,4H),3.09(quadruplet,J = 6Hz,2H),2.36(t, J = 6Hz,2H),2.28(s,4H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 456(MH^+) ;熔点 :164-167℃。

[0658] 4-(2,5-二氯苯氧基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苄腈96。HPLC纯度：99.8%；^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6)：δ 8.28(d, J = 2Hz,1H),8.09(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz, 1H),7.72(d,J = 9Hz,1H),7.50(d,J = 2Hz,1H),7.45(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.12(d, J = 9Hz,1H),3.23(m,4H),2.34(m,4H),2.16(s,3H)；MS(ESI, EI$^+$)：m/z = 467(MH$^+$)；熔点：168-172℃。

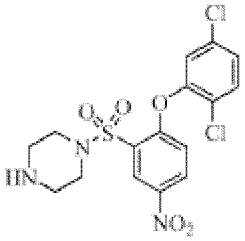
[0659] 4-(2,5-二氯苯氧基)-3-(4-(2-羟基丙-2-基)哌啶-1-基磺酰基)苄腈97。HPLC纯度：99.4%；^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ 8.28(d,J = 2Hz,1H),8.07(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.72(d,J = 9Hz,1H),7.47(d,J = 2Hz,1H),7.45(dd,J_1 = 8Hz,J_2 = 2Hz,1H), 7.11(d,J = 9Hz,1H),4.17(s,1H),3.80(d,J = 12Hz,2H),2.68(t,J = 12Hz,2H),1.75(d, J = 12Hz,2H),1.25(m,1H),1.18(m,2H),0.99(s,6H)；MS(ESI,EI$^+$)：m/z = 451(MH$^+$)；熔点：95-100℃。

[0660] 4-(2,5-二氯苯氧基)-3-(4-异丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基磺酰基)苄腈，盐酸盐98。HPLC纯度：99.6%；^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6)：δ 8.29(d, J = 2Hz,1H),7.74(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.47(d, J = 9Hz,1H),7.30(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.25(d, J = 2Hz,1H),6.74(d, J = 9Hz,1H),4.02(m,2H),3.77(m,1H),3.55(m,1H),3.45(m,1H), 3.38(m,2H),3.16(m,2H),2.95(m,1H),2.21(m,1H),1.44(dd, J_1 = 22Hz, J_2 = 7Hz,6H)； MS(ESI,EI$^+$)：m/z = 469(MH$^+$)；熔点：221-225℃。

[0661] 实施例6

[0662] 制备1-(2-(2,5-二氯苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪

[0663]



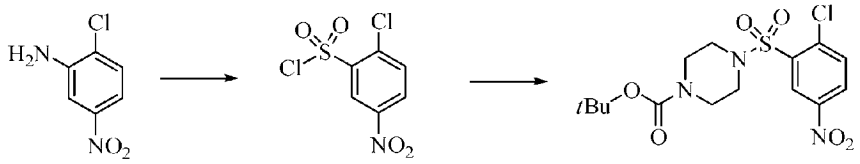
147

[0664] 化合物147按方案8所示合成。

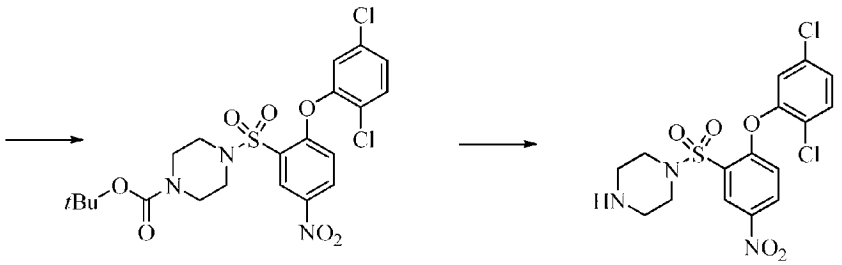
[0665] 2-氯-5-硝基苯-1-磺酰氯37。向浓HCl(100mL)的冰浴冷却的溶液中分批加入2-氯-5-硝基苯胺(10g)。当完全溶解时，滴加亚硝酸钠的水溶液(6.0g,50mL水中)，得到的反应混合物在0℃下搅拌1hr。然后，将上面得到的重氮离子溶液小心地加到氯化铜二水合物(5g)在用二氧化硫气体预先饱和的乙酸(500mL)中的冰浴冷却的混合物中。将得到的反应混合物在0℃下搅拌1hr后，剧烈搅拌下小心地分批加到冰水混合物中。抽滤收集析出的固体，用水冲洗，真空干燥，得到目标产物37，奶油色粉末(8.2g,55%)。^{1}HNMR(500MHz, DMSO-d_6)：δ 8.61(d,J = 3Hz,1H),8.16(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 3Hz,1H),7.70(d,J = 9Hz,1H)。

[0666] 方案8

[0667]



37 38



39 147

[0668] 4-(2-氯-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯38。向化合物37(0.600g,2.34mmol)在DCM(20.00mL)中的溶液中加入1-哌嗪甲酸叔丁酯(0.566g,3.04mmol)和TEA(0.422mL,3.04mmol)。通过TLC监测反应(25% EtOAc,己烷中,R_f = 0.53)。在室温下搅拌1hr后反应完成,通过原料消失表明(TLC)。加入水,水层用DCM萃取两次。合并萃取物,相继用水和盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发,得到黄色固体。固体用DCM和己烷研磨,然后过滤,得到化合物38,黄色固体(0.789g,100% HPLC纯度,83%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.60(d,J = 3Hz,1H),8.47(dd,J_1 = 3Hz,J_2 = % Hz,1H),8.01(d,J = 8Hz,1H),3.37(m,4H),3.23(m,4H),1.37(s,9H)。

[0669] 4-(2-(2,5-二氯苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯39。向2,5-二氯苯酚(0.414g,2.54mmol)在THF(20.00mL)中的冰浴中搅拌的溶液中缓慢加入NaH(0.101g,2.54mmol)。加入后,混合物搅拌5min。然后加入化合物38(0.790g,1.95mmol),得到的反应混合物加热至75℃过夜。通过HPLC监测反应。然后,16hr后,反应未完成(HPLC),因而蒸发THF,加入18-冠-6(1.057g,4.00mmol)、DMF(15mL)和K_2CO_3(0.553g,4.00mmol)。反应混合物加热至100℃再保持16hr,此时HPLC表明反应完成,原料消失。反应混合物冷却到室温,加入水(0.250mL)。反应混合物用EtOAc萃取三次。合并萃取物,用1N NaOH、水和盐水相继洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发。残余物溶解在最少量的DCM中,用色谱法纯化,使用己烷中的梯度5 ~ 30% EtOAc。合并纯馏分,真空蒸发。得到的固体用DCM和己烷研磨,然后过滤,得到化合物39,白色/黄色粉末(0.120g,100% HPLC纯度,10.0%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.59(d,J = 2Hz,1H),8.42(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.76(d,J = 8Hz,1H),7.66(d,J = 3Hz,1H),7.50(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.10(d,J = 8Hz,1H),3.40(m,4H),3.25(m,4H),1.37(s,9H)。

[0670] 1-(2-(2,5-二氯苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪147。向化合物39(0.100g,0.19mmol)在DCM(6.00mL)中的溶液中加入1N HCl在1,4-二噁烷(0.570mL)中的溶液。通过TLC监测反应(25% EtOAc,己烷中,R_f = 0.0)。在室温下搅拌16hr后反应完成,通过原料消失表明。浓缩反应混合物,残余物再溶解在MeOH(2.00mL)中。然后加入Et_2O(4.00mL),搅拌混合物,直到形成沉淀(10min)。过滤收集固体,得到化合物147,白色固体(0.080g,100% HPLC纯度,83%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 9.39(s,2H),8.61(d,J = 2Hz,1H),8.45(dd,J_1 = 3Hz,J_2 = 9Hz,1H),7.78(d,J = 9Hz,1H),7.73(d,J = 2Hz,1H),7.53(dd,

J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.12(d, J = 8Hz, 1H), 3.57(m, 4H), 3.16(m, 4H)。

[0671] 1-(2-(2,5-氯苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪,盐酸盐147。HPLC纯度:100%; ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6):δ8.95(s, 1H), 8.61(d, J = 2Hz, 1H), 8.46(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.78(d, J = 8Hz, 1H), 7.62(d, J = 2Hz, 1H), 7.53(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.14(d, J = 8Hz, 1H), 3.52(m, 4H), 3.20(m, 4H);熔点:224-227℃。

[0672] 1-(2-(2,5-氯苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪,二盐酸盐147。HPLC纯度:100%; ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6):δ9.39(s, 2H), 8.61(d, J = 2Hz, 1H), 8.45(dd, J_1 = 3Hz, J_2 = 9Hz, 1H), 7.78(d, J = 9Hz, 1H), 7.73(d, J = 2Hz, 1H), 7.53(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.12(d, J = 8Hz, 1H), 3.57(m, 4H), 3.16(m, 4H)。

[0673] 根据本实施例中所述的过程制备以下化合物。

[0674] 1-(2-(2,5-二甲基苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)-4-(吡咯烷-1-基)哌啶75。HPLC纯度:100%; ^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ8.77(d, J = 3Hz, 1H), 8.02(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 3Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.30(d, J = 8Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 6.78(d, J = 9Hz, 1H), 3.87(m, 2H), 3.00(m, 2H), 2.55(s, 4H), 2.36(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.16(m, 1H), 1.97(m, 2H), 1.78(m, 4H), 1.68(m, 2H);MS(ESI, EI^+):m/z = 476(MH^+);熔点:184-188℃。

[0675] 1-(2-(2,5-二氯苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)-4-乙基哌嗪100。HPLC纯度:100%; ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6):δ8.58(d, J = 2Hz, 1H), 8.43(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.75(d, J = 8Hz, 1H), 7.59(d, J = 2Hz, 1H), 7.49(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.14(d, J = 8Hz, 1H), 3.26(m, 4H), 2.40(m, 4H), 2.33(m, 2H), 0.95(t, J_1 = J_2 = 7Hz, 3H);熔点:152-155℃。

[0676] 1-(2-(2,5-二甲基苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)-4-乙基哌嗪101。HPLC纯度:100%; ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6):δ8.50(d, J = 2Hz, 1H), 8.25(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.41(d, J = 8Hz, 1H), 7.35(d, J = 8Hz, 1H), 6.81(d, J = 8Hz, 1H), 3.28(s, 4H), 2.45(s, 4H), 2.35(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.24(s, 3H), 0.97(t, J_1 = J_2 = 7Hz, 3H);熔点:120-123℃。

[0677] 1-(2-(2,5-二甲基苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)-4-乙基哌嗪102。HPLC纯度:100%; ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6):δ8.58(d, J = 2Hz, 1H), 8.40(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.31(d, J = 8Hz, 1H), 7.11(d, J = 8Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.85(d, J = 8Hz, 1H), 3.27(s, 4H), 2.41(s, 4H), 2.36(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.09(s, 3H), 0.96(t, J_1 = J_2 = 7Hz, 3H);熔点:105-111℃。

[0678] 1-(2-(2,5-二氯苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)-3,5-二甲基哌嗪103。HPLC纯度:95%; ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6):δ8.49(d, J = 2Hz, 1H), 8.26(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.94(d, J = 2Hz, 1H), 7.80(d, J = 8Hz, 1H), 7.73(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.00(d, J = 8Hz, 1H), 3.63(m, 2H), 2.74(m, 2H), 2.25(t, J_1 = J_2 = 7Hz, 3H), 0.94(d, J = 8Hz, 6H);熔点:169-171℃。

[0679] 1-(2-(2,5-二氯苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)-3,5-二甲基哌嗪104。HPLC纯度:100%; ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6):δ8.58(d, J = 2Hz, 1H), 8.44(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.76(d, J = 8Hz, 1H), 7.48(m, 2H), 7.18(d, J = 8Hz, 1H), 3.57(m, 2H), 2.70(m, 2H), 2.25(m, 3H), 0.92(d, J = 8Hz, 6H);熔点:161-163℃。

[0680] 1-(2-(2,5-二甲基苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)-3,5-二甲基哌嗪 105。HPLC 纯度:99.7%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.49(d,J = 2Hz,1H),8.24(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.42(m,2H),7.35(d,J = 8Hz,1H),6.80(d,J = 8Hz,1H),3.63(m,2H),2.75(m,2H),2.33(s,3H),2.27(m,2H),2.23(s,3H),0.95(d,J = 8Hz,6H);熔点:156-159℃。

[0681] 1-(2-(2,5-二甲基苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)-3,5-二甲基哌嗪 106。HPLC 纯度:100%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.57(d,J = 2Hz,1H),8.40(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.31(d,J = 8Hz,1H),7.10(d,J = 8Hz,1H),6.94(s,1H),6.84(d,J = 8Hz,1H),3.58(m,2H),2.72(m,2H),2.30(s,3H),2.26(m,2H),2.10(s,3H),0.92(d,J = 8Hz,6H);熔点:148-151℃。

[0682] 1-(2-(2,5-二氯苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)-4-异丙基哌嗪 107。HPLC 纯度:98.8%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.58(d,J = 3Hz,1H),8.43(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 3Hz,1H),7.76(d,J = 9Hz,1H),7.57(d,J = 2Hz,1H),7.49(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),7.16(d,J = 9Hz,1H),3.23(t,J = 4Hz,4H),2.67(m,1H),2.47(t,J = 5Hz,4H),0.92(d,J = 7Hz,6H);MS(ESI,EI^+):m/z = 474(MH^+);熔点:160-166℃。

[0683] 1-(2-(2,5-二氯苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)-4-异丙基哌嗪 108。HPLC 纯度:99.3%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.75(d,J = 2Hz,1H),8.11(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 3Hz,1H),7.71(d,J = 2Hz,1H),7.55(d,J = 9Hz,1H),7.48(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),6.85(d,J = 9Hz,1H),3.39(m,4H),2.73(m,1H),2.63(m,4H),1.03(d,J = 7Hz,6H);MS(ESI,EI^+):m/z = 490(MH^+);熔点:129-134℃。

[0684] 1-(2-(2,5-二甲基苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)-4-异丙基哌嗪 109。HPLC 纯度:99.7%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.86(d,J = 3Hz,1H),8.23(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 3Hz,1H),7.21(d,J = 8Hz,1H),7.05(d,J = 7Hz,1H),6.85(s,1H),6.72(d,J = 9Hz,1H),3.41(t,J = 5Hz,4H),2.73(m,1H),2.60(t,J = 5Hz,4H),2.34(s,3H),2.15(s,3H),1.03(d,J = 7Hz,6H);MS(ESI,EI^+):m/z = 434(MH^+);熔点:128-131℃。

[0685] 4-(2-(2,5-二氯苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)吗啉 110。HPLC 纯度:99%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.51(d,J = 2Hz,1H),8.29(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),8.00(d,J = 2Hz,1H),7.82(d,J = 8Hz,1H),7.74(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.02(d,J = 8Hz,1H),3.67(m,4H),3.28(m,4H);熔点:182-186℃。

[0686] 4-(2-(2,5-二氯苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)吗啉 111。HPLC 纯度:100%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.59(d,J = 2Hz,1H),8.44(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.76(d,J = 2Hz,1H),7.65(d,J = 8Hz,1H),7.50(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.14(d,J = 8Hz,1H),3.673(m,4H),3.26(m,4H);熔点:168-170℃。

[0687] 4-(2-(2,5-二甲基苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)吗啉 112。HPLC 纯度:100%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.50(d,J = 2Hz,1H),8.27(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.48(s,1H),7.42(d,J = 8Hz,1H),7.36(d,J = 7Hz,1H),6.82(d,J = 8Hz,1H),3.67(m,4H),3.28(m,4H),2.33(s,3H),2.25(s,3H);熔点:141-143℃。

[0688] 4-(2-(2,5-二甲基苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)吗啉 113。HPLC 纯度:100%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 8.59(d,J = 2Hz,1H),8.41(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.31(d,J = 8Hz,1H),7.11(d,J = 7Hz,1H),7.05(s,1H),6.85(d,J = 8Hz,1H),3.64(m,4H),3.27(m,

4H),2.31(s,3H),2.10(s,3H) ;熔点 :124-127℃。

[0689] 4-(2-(2,5-二氯苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)硫代吗啉 114。HPLC 纯度 :99%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.55(d,J = 2Hz,1H),8.27(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.98(d,J = 2Hz,1H),7.80(d,J = 8Hz,1H),7.73(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.03(d,J = 8Hz,1H),3.59(m,4H),2.70(m,4H) ;熔点 :189-191℃。

[0690] 4-(2-(2,5-二氯苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)硫代吗啉 115。HPLC 纯度 :100%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.60(d,J = 2Hz,1H),8.42(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.77(d,J = 8Hz,1H),7.66(d,J = 2Hz,1H),7.51(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.09(d,J = 8Hz,1H),3.54(m,4H),2.67(m,4H) ;熔点 :191-194℃。

[0691] 4-(2-(2,5-二甲基苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)硫代吗啉 116。HPLC 纯度 :99.5% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.59(d,J = 2Hz,1H),8.40(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.32(d,J = 8Hz,1H),7.12(d,J = 7Hz,1H),7.04(s,1H),6.83(d,J = 8Hz,1H),3.54(m,4H),2.67(m,4H),2.32(s,3H),2.09(s,3H) ;熔点 :130-137℃。

[0692] 4-(2-(2,5-二甲基苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)硫代吗啉 117。HPLC 纯度 :100%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.53(d,J = 2Hz,1H),8.25(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.47(s,1H),7.41(d,J = 7Hz,1H),7.36(d,J = 7Hz,1H),6.82(d,J = 8Hz,1H),3.59(m,4H),2.71(m,4H),2.33(s,3H),2.24(s,3H) ;熔点 :144-147℃。

[0693] 1-环己基-4-(2-(2,5-二氯苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪 118。HPLC 纯度 :100%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.50(d,J = 2Hz,1H),8.27(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.93(d,J = 2Hz,1H),7.80(d,J = 8Hz,1H),7.72(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.02(d,J = 8Hz,1H),3.26(m,4H),2.56(m,4H),2.25(m,1H),1.68(m,4H),1.53(m,1H),1.13(m,4H),1.02(m,1H) ;熔点 :153-155℃。

[0694] 1-环己基-4-(2-(2,5-二氯苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪 119。HPLC 纯度 :100%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.49(d,J = 2Hz,1H),8.25(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.45(s,1H),7.41(d,J = 7Hz,1H),7.35(d,J = 7Hz,1H),6.81(d,J = 8Hz,1H),3.25(m,4H),2.57(m,4H),2.32(s,3H),2.26(m,1H),2.25(s,3H),1.69(m,4H),1.54(m,1H),1.16(m,4H),1.05(m,1H) ;熔点 :170-172℃。

[0695] 1-环己基-4-(2-(2,5-二甲基苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪 120。HPLC 纯度 :100%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.57(d,J = 2Hz,1H),8.43(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.75(d,J = 8Hz,1H),7.56(d,J = 2Hz,1H),7.48(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.15(d,J = 8Hz,1H),3.22(m,4H),2.52(m,4H),2.23(m,1H),1.69(m,4H),1.54(m,1H),1.14(m,4H),1.04(m,1H) ;熔点 :161-163℃。

[0696] 1-环己基-4-(2-(2,5-二甲基苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪 121。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.57(d,J = 2Hz,1H),8.40(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.31(d,J = 8Hz,1H),7.10(d,J = 8Hz,1H),6.99(s,1H),6.85(d,J = 8Hz,1H),3.23(m,4H),2.52(m,4H),2.30(s,3H),2.26(m,1H),2.09(s,3H),1.68(m,4H),1.54(m,1H),1.13(m,4H),1.03(m,1H) ;熔点 :140-142℃。

[0697] 1-(2-(2,5-二甲基苯硫基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪 122。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.49(d,J = 2Hz,1H),8.25(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),

7.45(s,1H),7.42(d, J = 8Hz,1H),7.35(d, J = 8Hz,1H),6.81(d, J = 8Hz,1H),3.18(m,4H),2.76(m,4H),2.33(s,3H),2.24(s,3H) ;熔点 :142-145℃。

[0698] 1-(2-(2,5- 二氯苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基) 哌嗪 123。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.49(d,J = 2Hz,1H),8.27(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.96(d,J = 2Hz,1H),7.81(d, J = 8Hz,1H),7.74(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),7.01(d, J = 8Hz,1H),3.18(m,4H),2.74(m,4H) ;熔点 :150-153℃。

[0699] 4-(2-(2,5- 二氯苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基) 哌嗪 -2- 酮 124。HPLC 纯度 :99%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.57(d,J = 2Hz,1H),8.29(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),8.16(s,1H),7.98(d,J = 2Hz,1H),7.81(d,J = 8Hz,1H),7.73(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.03(d,J = 8Hz,1H),3.89(s,2H),3.59(m,2H),3.24(m,2H) ;熔点 :252-255℃。

[0700] 4-(2-(2,5- 二甲基苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基) 哌嗪 -2- 酮 125。HPLC 纯度 :99%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.56(d,J = 2Hz,1H),8.27(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),8.17(s,1H),7.45(s,1H),7.42(d, J = 8Hz,1H),7.35(d, J = 8Hz,1H),6.82(d, J = 8Hz,1H),3.90(s,2H),3.59(m,2H),3.23(m,2H),2.32(s,3H),2.23(s,3H) ;熔点 :196-202℃。

[0701] 4-(2-(2,5- 二氯苯氧基)-5- 硝基苯基磺酰基) 哌嗪 -2- 酮 126。HPLC 纯度 :99%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.63(d,J = 2Hz,1H),8.43(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),8.15(s,1H),7.77(d,J = 8Hz,1H),7.68(d,J = 2Hz,1H),7.52(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.08(d,J = 8Hz,1H),3.84(s,2H),3.56(m,2H),3.19(m,2H) ;熔点 :249-251℃。

[0702] 1-(2-(2,5- 二氯苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基)-1,4- 二氮杂环庚烷 127。HPLC 纯度 :99.5%;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) :δ 8.56(d,J = 2Hz,1H),8.24(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.92(d,J = 2Hz,1H),7.78(d,J = 8Hz,1H),7.71(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.03(d,J = 8Hz,1H),3.50(m,2H),3.43(m,2H),2.81(m,5H),1.73(m,2H) ;熔点 :190-193℃。

[0703] 1-(2-(2,5- 二甲基苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基)-1,4- 二氮杂环庚烷 128。HPLC 纯度 :100 % ;^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) :δ 8.55(d, J = 2Hz,1H),8.22(dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz,1H),7.45(s,1H),7.39(d, J = 8Hz,1H),7.34(d, J = 8Hz,1H),6.81(d, J = 8Hz,1H),3.50(m,2H),3.48(m,2H),2.83(m,4H),2.32(s,3H),2.21(s,3H),1.75(s,2H) ; 熔 点 :80-90℃。

[0704] 1-(2-(2,5- 二氯苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基)-4-(吡咯烷 -1- 基) 哌啶 129。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 8.78(d,J = 3Hz,1H),8.10(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 3Hz,1H),7.72(d, J = 3Hz,1H),7.54(d, J = 9Hz,1H),7.48(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),6.86(d, J = 9Hz,1H),3.86(m,2H),3.00(m,2H),2.54(s,4H),2.18(m,1H),1.96(m,2H),1.78(s,4H),1.68(m,2H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 516(MH^+) ;熔点 :184-188℃。

[0705] 1-(2-(2,5- 二甲基苯氧基)-5- 硝基苯基磺酰基)-4-(吡咯烷 -1- 基) 哌啶 130。HPLC 纯度 :100% ;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 8.87(d,J = 3Hz,1H),8.22(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 3Hz,1H),7.21(d,J = 8Hz,1H),7.05(d,J = 7Hz,1H),6.85(s,1H),6.70(d,J = 10Hz,1H),3.87(m,2H),2.99(m,2H),2.53(m,4H),2.34(s,3H),2.15(s,3H),1.93(m,2H),1.77(m,4H),1.65(m,3H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 460(MH^+) ;熔点 :95-102℃。

[0706] 1-(2-(2,5- 二甲基苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基)-4- 异丙基哌嗪 131。HPLC 纯度 :99.6% ;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 8.73(d,J = 2Hz,1H),8.02(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 2Hz,1H),

7.37(s,1H),7.30(d,J = 8Hz,1H),7.27(d,J = 6Hz,1H),6.76(d,J = 9Hz,1H),3.40(t,J = 4Hz,4H),2.74(quintuplet,J = 7Hz,1H),2.64(t,J = 5,4H),2.35(s,3H),2.30(s,3H),1.04(d,J = 7Hz,6H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 450(MH^+) ;熔点 :120-124℃。

[0707] 1-(2-(2,5- 二甲基苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基)-4- 甲基哌嗪 132。HPLC 纯度 :100% ;^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.75(d, J = 2Hz,1H),8.03(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.37(s,1H),7.30(d,J = 8Hz,1H),7.27(d,J = 1Hz,1H),6.77(d,J = 9Hz,1H),3.43(t,J = 4Hz,4H),2.53(t, J = 5Hz,4H),2.36(s,3H),2.33(s,3H),2.29(s,3H) ;MS(ESI, EI^+) :m/z = 422(MH^+) ;熔点 :136-144℃。

[0708] 1-(2-(2,5- 二氯苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基)-4- 甲基哌嗪 133。HPLC 纯度 :100% ;^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.76(d, J = 2Hz,1H),8.11(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.71(d, J = 2Hz,1H),7.55(d, J = 9Hz,1H),7.48(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),6.86(d, J = 9Hz,1H),3.42(m,4H),2.51(m,4H),2.31(s,3H) ;MS(ESI, EI^+) :m/z = 461(MH^+) ;熔点 :105-115℃。

[0709] 1-(2-(2,5- 二氯苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基)-4- 甲基 -1,4- 二氮杂环庚烷 134。HPLC 纯度 :100% ;^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.82(d,J = 3Hz,1H),8.10(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.71(d, J = 2Hz,1H),7.53(d, J = 9Hz,1H),7.47(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz, 1H),6.88(d, J = 9Hz,1H),3.66(m,2H),3.57(t, J = 6Hz,2H),2.72(m,4H),2.39(s,3H),1.96(quintuplet, J = 6Hz,2H) ;MS(ESI, EI^+) :m/z = 476(MH^+) ;熔点 :116-119℃。

[0710] 1-(2-(2,5- 二氯苯氧基)-5- 硝基苯基磺酰基)-4- 甲基哌嗪 135。HPLC 纯度 :100% ;^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) : δ 8.59(d,J = 3Hz,1H),8.43(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 3Hz,1H),7.76(d, J = 9Hz,1H),7.59(d, J = 2Hz,1H),7.50(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.14(d, J = 9Hz,1H),3.26(t,J = 5Hz,4H),2.35(t,J = 5Hz,4H),2.16(s,3H) ;MS(ESI, EI^+) :m/z = 446(MH^+) ;熔点 :172-176℃。

[0711] 1-(2-(2,5- 二甲基苯氧基)-5- 硝基苯基磺酰基)-4- 甲基 -1,4- 二氮杂环庚烷, 盐酸盐 136。HPLC 纯度 :96.4% ;^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 12.50(s,1H),8.86(d, J = 3Hz, 1H),8.28(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 3Hz,1H),7.22(d,J = 8Hz,1H),7.09(d,J = 8Hz,1H),6.86(s, 1H),6.73(d, J = 9Hz,1H),4.12(m,1H),3.84(m,2H),3.52(m,2H),3.40(m,1H),3.32(m, 1H),3.16(m,1H),2.92(m,1H),2.88(d, J = 5Hz,3H),2.36(s,3H),2.24(m,1H),2.11(s, 3H) ;MS(ESI, EI^+) :m/z = 420(MH^+) ;熔点 :268-275℃。

[0712] 1-(2-(2,5- 二甲基苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基)-4- 甲基 -1,4- 二氮杂环庚烷, 盐酸盐 137。HPLC 纯度 :95.5% ;^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) : δ 12.50(s,1H),8.80(d, J = 2Hz,1H),8.07(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.36(s,1H),7.29(m,2H),6.81(d, J = 9Hz, 1H),4.27(d, J = 17Hz,1H),3.98(dd, J_1 = 16Hz, J_2 = U Hz,1H),3.81(m,1H),3.60(d, J = 13Hz,1H),3.48(m,1H),3.43(m,1H),3.37(m,1H),3.22(m,1H),2.93(m,1H),2.91(d, J = 5Hz,3H),2.37(s,3H),2.27(s,3H),2.24(m,1H) ;MS(ESI, EI^+) :m/z = 436(MH^+) ;熔点 : 247-261℃。

[0713] 4-(2-(2,5- 二氯苯硫基)-5- 硝基苯基磺酰基) 哌嗪 -2- 甲酸甲酯 139。HPLC 纯度 :97.5% ;^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.79(d,J = 2,1H),8.13(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 3Hz,1H),7.72(d,J = 2Hz,1H),7.55(d,J = 9Hz,1H),7.49(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2Hz,1H),6.86(d,J =

9Hz,1H),3.95(dd,J_1 = 12Hz,J_2 = 2Hz,1H),3.72(s,3H),3.64(m,2H),3.17(m,3H),2.95(m,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 506(MH^+);熔点:157-159℃。

[0714] 1-(2-(2,5-二甲基苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)-4-甲基哌嗪,盐酸盐146。HPLC纯度:98.5%;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ13.50(s,1H),8.84(d,J = 3Hz,1H),8.28(dd,J_1 = 9Hz,J_2 = 3Hz,1H),7.21(d,J = 8Hz,1H),7.10(s,1H),7.07(d,J = 8Hz,1H),6.74(d,J = 9Hz,1H),4.06(m,2H),3.86(m,2H),3.48(m,2H),2.83(s,3H),2.38(s,3H),2.13(s,3H);MS(ESI,EI^+):m/z = 406(MH^+);熔点:296-305℃。

[0715] 1-(2-(2,5-二甲基苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪,盐酸盐148。HPLC纯度:100%;^1H NMR(500MHz,DMSO-$^\wedge_6$):δ9.01(s,1H),8.60(d,J = 2Hz,1H),8.43(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.33(d,J = 8Hz,1H),7.14(d,J = 8Hz,1H),7.02(s,1H),6.85(d,J = 8Hz,1H),3.52(m,4H),3.20(m,4H),2.31(s,3H),2.09(s,3H);熔点:80-84℃。

[0716] 1-(2-(2,5-二甲基苯氧基)-5-硝基苯基磺酰基)哌嗪,二盐酸盐148。HPLC纯度:98.4%;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.45(s,2H),8.60(d,J = 2Hz,1H),8.43(dd,J_1 = 2Hz,J_2 = 8Hz,1H),7.33(d,J = 8Hz,1H),7.13(d,J = 9Hz,2H),6.84(d,J = 8Hz,1H),3.58(m,4H),3.18(m,4H),2.32(s,3H),2.09(s,3H);MS(ESI,EI^+):m/z = 392(MH^+);熔点:165℃。

[0717] 实施例7

[0718] CCR3受体结合分析

[0719] 用PBS洗涤细胞一次,重新悬浮在结合缓冲液中(25mM HEPES pH7.6,5mM $MgCl_2$,1mM $CaCl_2$,0.5% BSA,0.1% NaN_3)。将100mL细胞悬浮液(2×10^5个细胞/孔)和0.1nM[^{125}I]-标记的人嗜酸性粒细胞趋化因子/CCL1 1(2000Ci/mmol比活性)在96孔U型底聚丙烯板中混合,在室温下孵育60分钟,进行结合反应。然后,将细胞悬浮液转移到过滤板(#MAFB,Millipore),用含有0.5M NaCl的结合缓冲液洗涤3次,加入闪烁剂,在TopCount(Packard)上计数放射性。为测定非特异性结合,将细胞悬浮液和[^{125}I]-标记的人嗜酸性粒细胞趋化因子/CCL11在500nM未标记的人嗜酸性粒细胞趋化因子/CCL11存在下孵育。参见,Iino等人,″Molecular cloning and functional characterization of cynomolgus monkey(Macaca fascicularis)CCchemokine receptor,CCR3″,Cytokine 2002,19,276-286。

[0720] 生物学结果列于表1和2,其中A代表值不大于10nM;B代表值大于10nM但不大于25nM;C代表值大于25nM但不大于100nM;D代表值大于100nM但不大于500nM;和E代表值大于5nM。

[0721] 表1

[0722]

化合物 #	K_i		化合物 #	K_i	
	游离	HCl[a]		游离	HCl[a]
51	D	C	**52**		
53	C		**54**	D	C
55	E		**56**	C	C
57		E	**58**	E	
59	E	E	**60**	E	E
61	B		**62**		E
63	E	E	**64**	E	E
65	E		**66**	A	
67	C	D	**68**	C	C
69	C	D	**70**	D	
71	E		**72**	E	C
73		C	**74**	B	A
75		A	**76**	A	A
77	A	A	**78**	C	C
79	A	A	**80**	A	A
81	A	B	**82**	D	

[0723]

	K_i			K_i	
83	C	A	**84**	A	A
85	E		**86**	E	
87	E		**88**	A	
89	B		**90**	B	
91	B		**92**	C	
93	E		**94**		
95	D		**96**	C	
97	D		**98**		C
99	B		**100**	A	
101	E		**102**	E	
103	E		**104**	B	
105	E		**106**	E	
107	A		**108**	A	
109	E		**110**	E	
111	E		**112**	E	
113	E		**114**	E	
115	E		**116**	E	
117	E		**118**	B	
119	A		**120**	E	
121	A		**122**	D	
123	B		**124**	A	
125	E		**126**	B	
127	E		**133**	E	
140	E		**141**	E	
142	E		**143**	E	

[0724]

	K_i			K_i	
147	E	C	**148**		E

[0725] a. HCl :盐酸相应化合物的盐酸盐。

[0726] 表 2

[0727]

化合物 #	K_i						
	游离	HCl	H_2SO_4	$MeSO_3H$	$EtSO_3H$	HNO_3	$(CO_2H)_2$
80	A	A	A	A	A	C	C

[0728] 提供上面例子用于向本领域技术人员充分公开如何制造和使用要求保护的实施方案，而不是限制本文所披露的范围。本领域技术人员显然可以在所附权利要求书的范围内作出变化。本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请全部引入作为参考，就好象每个出版物、专利或专利申请均被具体和单独地被引入作为参考。