

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2013 年 5 月 30 日 (30.05.2013)



(10) 国际公布号  
**WO 2013/075596 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 307/58 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)  
C07D 333/32 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)  
A61K 31/381 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)  
A61K 31/341 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 33/06 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/084556

(22) 国际申请日: 2012 年 11 月 14 日 (14.11.2012)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201110376668.2 2011 年 11 月 23 日 (23.11.2011) CN

(71) 申请人: 华东理工大学 (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国上海市梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。

(72) 发明人: 李洪林 (LI, Honglin); 中国上海市梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 赵振江 (ZHAO, Zhenjiang); 中国上海市梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 黄瑾 (HUANG, Jin); 中国上海市梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 徐玉芳 (XU, Yufang); 中国上海市梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 许鸣豪 (XU, Minghao); 中国上海市梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 刁妍妍 (DIAO, Yanyan); 中国上海市梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 周洪昌 (ZHOU, Hongchang); 中国浙江省湖州市学士路 1 号, Zhejiang 313000 (CN)。 金黄涛 (JIN, Huangtao); 中国上海市梅陇路 130 号, Shanghai

200237 (CN)。 高瑞 (GAO, Rui); 中国上海市梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 朱俊生 (ZHU, Junsheng); 中国上海市梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。

(74) 代理人: 上海专利商标事务所有限公司 (SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE, LLC); 中国上海市桂平路 435 号, Shanghai 200233 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

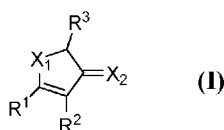
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: PENTABASIC DIHYDROGEN HETEROCYCLIC KETONE DERIVATIVE AS DHODH INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 作为 DHODH 抑制剂的五元二氢杂环酮类衍生物及应用



(57) Abstract: The present invention relates to the synthesis and use of a pentabasic dihydrogen heterocyclic ketone derivative of general formula (I) used as a DHODH inhibitor for *Plasmodium falciparum*, and the compound related to the present invention can be used for the treatment and prevention of diseases related to DHODH, comprising treatment for parasitic diseases, such as malaria, etc., caused by malaria parasites.

(57) 摘要: 本发明涉及通式 I 的作为恶性疟原虫 DHODH 抑制剂的五元二氢杂环酮类衍生物的合成及应用, 本发明所涉及的化合物能用于与 DHODH 相关疾病的治疗和预防, 包括疟疾等由疟原虫引起的寄生虫病的治疗。

WO 2013/075596 A1

# 说明书

作为 DHODH 抑制剂的五元二氢杂环酮类衍生物及应用

## 5 技术领域

本发明属于疟疾治疗领域，具体涉及作为 DHODH 抑制剂的二氢噻吩酮衍生物的合成及应用。

## 背景技术

10 疟疾(Malaria)是经蚊叮咬而感染疟原虫所引起的虫媒传染病，目前仍然是全球影响人类健康的问题之一。目前典型的治疗疟疾的药物中已上市药物包括氯喹，青蒿素，乙胺嘧啶等。近几十年来，越来越多的耐药问题在许多一度非常有效的药物中产生，如奎宁，氯喹，和梅尔喹啉等等；疟原虫经氯喹作用，疟原虫的核碎裂，细胞浆出现空泡，疟色素聚成团块。氯喹并不能直接杀死疟原虫，但能干扰它的繁殖。它与核蛋  
15 白有较强的结合力，通过喹啉环上带负电的 7-氯与疟原虫 DNA 上的鸟嘌呤上的 2-氨基接近，使氯喹插入到 DNA 的双螺旋两股之间，与 DNA 形成复合物，从而阻止 DNA 的复制与 RNA 转录。氯喹还能抑制磷酸掺入疟原虫的 DNA 与 RNA，由于核酸的合成减少，而干扰疟原虫的繁殖。但是，最近许多年，有报道证实氯喹及其衍生物作为抗疟药物的药效正在快速消失，有些地区的病人中甚至出现了对氯喹的完全抗性，同  
20 时导致寄生虫的清除需要更长的治疗周期和反复发作(Wu, T.; S. Nagle, A.; K. Chatterjee, A., Road Towards New Antimalarials - Overview of the Strategies and their Chemical Progress. Current Medicinal Chemistry 2011, 18 (6), 853-871)。

青蒿素是唯一没有被报道有广泛，严重耐药性的抗疟疾药物，但是近年有报道称在泰柬边界地区出现了体内带有抗青蒿素抗性的疟原虫的疟蚊，相关后续研究结果  
25 也加深了人们对青蒿素疗法不断加剧抗性的急迫忧虑(Eastman, R. T.; Fidock, D. A., Artemisinin-based combination therapies: a vital tool in efforts to eliminate malaria. Nat Rev Micro 2009, 7 (12), 864-874)。

另外，早期疟疾药物如乙胺嘧啶能抑制疟原虫的叶酸还原酶，进而干扰疟原虫的叶酸正常代谢，对恶性疟原虫细胞前期有效，因此用作病因性预防药。此外，它也  
30 能抑制疟原虫在蚊体内的发育，故可阻断传播(McKie, J. H.; Douglas, K. T.; Chan, C.; Roser, S. A.; Yates, R.; Read, M.; Hyde, J. E.; Dascombe, M. J.; Yuthavong, Y.; Sirawaraporn, W., Rational Drug Design Approach for Overcoming Drug Resistance:

Application to Pyrimethamine Resistance in Malaria. Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41 (9), 1367-1370)。临床上用于预防疟疾和休止期抗复发治疗。但随着使用多年后酶的突变导致药物脱靶现象的不断凸显及上述药物或多或少均存在腹泻、皮疹、高血压以及肝酶系统的紊乱等毒副作用，因此，寻找新的高选择性，高效，安全及成药性好的恶性疟原虫二氢乳清酸脱氢酶抑制剂具有重要的学术价值及应用价值。

二氢乳清酸脱氢酶是一种含铁的黄素依赖的线粒体酶 (McConkey.A; Fishwick C. W. G; Johnson A.P.; The first de novo designed inhibitors of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase [J].Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2006, 16: 88-92)，是催化二氢乳清酸脱氢作用使其转化为乳清酸的一种酶，该过程属于嘧啶从头合成途径的第四步反应，因而 DHODH 是核酸嘧啶合成的关键酶，同时也是寄生虫体内唯一催化二氢乳清酸生成乳清酸盐，主要参与催化嘧啶从头生物合成途径中的第四步反应。人类及疟原虫二氢乳清酸脱氢酶位于线粒体内膜上，其催化过程需要其它辅因子的参与。从结构上讲，DHODH 主要分为两部分，即 N-末端的  $\alpha$ -螺旋结构区域和 C-末端的  $\alpha/\beta$  桶状结构。DHODH 通过 N-末端的独特结构附着在线粒体内膜上，而 C-末端区域则是催化作用的主要位点。在 DHODH 上同时具有底物和辅因子黄素单核苷酸 (Flavin mononucleotide, FMN) 以及辅酶 Q (CoQ) 的结合位点。其催化过程主要通过两步反应完成：首先二氢乳清酸被还原为乳清酸，同时 FMN 接受该过程脱下的氢原子氧化为 FMNH<sub>2</sub> 之后在 CoQ 的作用下，FMNH<sub>2</sub> 发生脱氢作用重新还原为 FMN。任何可以与底物或辅因子竞争性结合的化合物都可以阻断 DHODH 的作用，从而阻断 DNA 或 RNA 的合成。恶性疟原虫 DHODH 抑制剂主要通过阻断疟原虫体内生物嘧啶的合成，抑制疟原虫的繁殖和生长达到治疗疟疾的作用。

此外，对于大部分生物来说，嘧啶碱基可以通过从头合成途径和补救途径得到，但是快速分化的人类细胞，例如激活的 T-淋巴细胞、B-淋巴细胞以及肿瘤细胞，也需要依赖于嘧啶的从头合成途径来满足其生长需求。这使得 DHODH 抑制剂可以作为抗细胞增殖剂用于肿瘤以及某些免疫抑制反应的治疗。由于 DHODH 对 DNA 和 RNA 合成的普遍作用机制，也使得它的抑制对下游许多其它的信号通路产生影响。研究 (Proceedings of the National Academy of Sciences 2010, 107 (29), 12828) 表明，线粒体内 DHODH 的抑制会引起 p53 应激反应，可用于治疗组织损伤。另有文献 (Annals of the Rheumatic Diseases 2006, 65 (6), 728-735) 报导，DHODH 的抑制可以阻止 TNF 诱导的转录因子 NF- $\kappa$ B 磷酸化，抑制 AP-1 和 c-jun N-末端蛋白激酶的激活，最终抑制 TNF 诱导的细胞凋亡反应。

以二氢乳清酸类似物作为 DHODH 抑制剂的研究早期曾有过报导 (Biochemical

pharmacology 1988, 37 (20), 3807-3816)现在对 DHODH 抑制剂的研究主要是针对 CoQ 结合位点进行的, 其中 Brequinar 和 Leflunomide 已经应用于临床。Brequinar 用于抗肿瘤和器官移植引起的宿主免疫反应, 但 Brequinar 治疗窗窄, 且联合顺铂或环孢菌素 A 口服给药时, 容易引起血小板减少、黏膜炎的副作用, 限制了其在临床中的广泛应用。Leflunomide 于 1998 年上市, 对多种自身免疫疾病、器官移植引起的急慢性反应和异种排斥反应均有很强的抑制作用, 临床上已用于治疗红斑狼疮、类风湿性关节炎, 并可用于防治移植物排异反应。

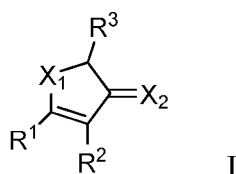
其它可使用 DHODH 抑制剂进行治疗的疾病及相关文献还可参见, 包括类风湿性关节炎 (Herrmann, M. L.、Schleyerbach, R.和 Kirschbaum, B. J., Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. Immunopharmacology 2000, 47 (2-3), 273-289)、结肠炎 (Fitzpatrick, L. R.、Deml, L.、Hofmann, C.;、Small, J. S.、Groepel, M.、Hamm, S.、Lemstra, S.、Leban, J.和 Ammendola, A., 4SC-101, a novel immunosuppressive drug, inhibits IL-17 and attenuates colitis in two murine models of inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases 2010, 16 (10), 1763-1777)、系统性红斑狼疮 (Kulkarni, O. P.、Sayyed, S. G.、Kantner, C.、Ryu, M.、Schnurr, M.、Sardy, M.、Leban, J.、Jankowsky, R.、Ammendola, A.和 Doblhofer, R., 4SC-101, A Novel Small Molecule Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitor, Suppresses Systemic Lupus Erythematosus in MRL-(Fas) lpr Mice. Am. J. Pathol. 2010, 176 (6), 2840-2847)、银屑病关节炎 (Kaltwasser, J. P.、Nash, P.、Gladman, D.、Rosen, C. F.、Behrens, F.、Jones, P.、Wollenhaupt, J.、Falk, F. G.和 Mease, P., Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Arthritis & Rheumatism 2004, 50 (6), 1939-1950)、银屑病 (White, R. M.、Cech, J.、Ratanasirintraooot, S.、Lin, C. Y.、Rahl, P. B.、Burke, C. J.、Langdon, E.、Tomlinson, M. L.、Mosher, J.和 Kaufman, C., DHODH modulates transcriptional elongation in the neural crest and melanoma, Nature 2011, 471 (7339), 518-522)、移植排斥 (Makowka, L.; Sher, L.; Cramer, D. The development of Brequinar as an immunosuppressive drug for transplantation. Immunological reviews 1993, 136, 51)、肾小球疾病 (曾健英, 张建林, 来氟米特用于肾小球疾病的临床观察, 实用医学杂志, 2006(15)); 等。

## 发明内容

根据DHODH抑制剂与位于DHODH酶N末端的辅酶结合口袋结合的原理, 抑制剂

都会具有一个极性的头部和一个疏水的尾部,这种结构使它们可以有效地结合在辅酶Q结合口袋中(Deng, X.; Gujjar, R.; El Mazouni, F.; Kaminsky, W.; Malmquist, N. A.; Goldsmith, E. J.; Rathod, P. K.; Phillips, M. A. Structural plasticity of malaria dihydroorotate dehydrogenase allows selective binding of diverse chemical scaffolds.[J].J.

Biol. Chem. 2009, 284, 26999-27009)。据此,本发明人在前期工作中综合运用计算机药物设计、药物化学和分子生物学方法和技术,发现了符合上述结构要求的一系列五元二氢杂环酮类衍生物,结构骨架完全不同于以往文献报道过的高活性恶性疟原虫DHODH抑制剂。其中的一些化合物在细胞水平具有显著的抑制疟原虫细胞株的活性和免疫活性,具有良好的成药前景。针对该系列先导化合物,本发明人设计合成了一系列五元二氢杂环酮衍生物,结构通式如下:



式中:

X<sub>1</sub>选自O, S, NH和CH<sub>2</sub>;

X<sub>2</sub>选自O, S, NH, NOH, C1-C6亚氨基;

R<sup>1</sup>选自H, C1-C10烷基, C10以下不饱和烃基,任选取代的芳基,硝基,氨基, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, 卤素;

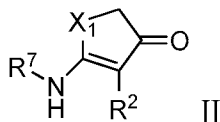
R<sup>2</sup>选自H, C1-C6烷基, C2-C6不饱和烃基, C1-C6烷基羰基,任选取代的苯甲酰基,羧基,氨基羰基, C1-C6烷氧基羰基, C1-C6烷基氨基羰基,羟基, C1-C6烷氧基, C3-C8环烷基氨基羰基, C3-C8环烷基-C1-C6烷基氨基羰基, C3-C8环烷基-C1-C6烷氧基羰基;

R<sup>3</sup>选自H, C1-C6烷基,任选取代的C2-C6不饱和烃基, C1-C6烷基羰基,任选取代的苯甲酰基,羧基,氨基羰基, C1-C6烷氧基羰基, C1-C6氨基羰基,羟基, C1-C6烷氧基;

R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>独立的选自H, C1-C6烷基, -C(O)NHR<sup>6</sup>, C1-C6烷氧基羰基, 卤素取代的烷基, C2-C6不饱和烃基,任选取代的芳基, C1-C6烷基羰基,任选取代的苯甲酰基,任选取代的杂环基,任选取代的杂环基羰基, C1-C6烷氧基羰基;

R<sup>6</sup>选自任选取代的芳基和任选取代的杂环基。

在优选实施例中,所述化合物选自下式II的化合物:



式中，

$X_1$  选自 O, S, NH 和  $CH_2$ ；

$R^2$  选自 H, C1-C6 烷基, C2-C6 不饱和烃基, C1-C6 烷基羰基, 任选取代的苯甲酰基, 羧基, 氨基羰基, C1-C6 烷氧基羰基, C1-C6 烷基氨基羰基, 羟基, C1-C6 烷氧基, C3-C8 环烷基氨基羰基, C3-C8 环烷基-C1-C6 烷基氨基羰基, C3-C8 环烷基-C1-C6 烷氧基羰基；

$R^7$  选自任选取代的芳基, 任选取代的芳基羰基, 任选取代的含氮杂环基羰基, 任选取代的杂环基, 和任选取代的芳氧基, C1-C3 烷基羰基；

本文中，“烷基”通常指碳链长度为1-10个碳原子的饱和的支链和直链烷基，优选长1-6个碳原子、更优选长1-4个或1-3个碳原子的烷基。“环烷基”指环状烷基，其成环碳原子数通常为3-8个。示例性的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环庚基和环己基等。

本文中，“不饱和烃基”包括链烯基和炔基。“链烯基”指直链或支链含有2-10个碳原子、其中至少是链中的两个碳原子之间含有一个双键的基团。优选的烯基是含有2-4个碳原子的烯基。典型的链烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基 和 2-丁烯基。

本文所用“炔基”是指直链或支链含有2-10个碳原子，其中至少是链中的两个碳原子之间含有一个叁键的基团。优选的炔基是含有2-4个碳原子的炔基。典型的炔基包括乙炔基、1-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基和2-丁炔基。

本文中，“芳基”指含有6到14个碳原子的单环、双环或三环芳族基团，包括苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、茚基、茚基、四氢化萘基、二氢化茚基等。芳基可任选地被1-5个（例如，1、2、3、4或5个）选自以下的取代基取代：卤素、C1-C4醛基、C1-C6的直链或支链烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、卤素取代的烷基（例如三氟甲基）、卤素取代的烷氧基（例如三氟甲氧基）、羧基、C1-C4烷氧基、巯基、C1-C4烷基巯基、 $-SF_5$ 、吗啉基、任选取代的芳基（例如任选取代的苯基）、任选取代的芳氧基（例如任选取代的苯氧基）和任选取代的苄氧基。例如，芳基可以被1-3个选自以下的基团取代：氟、氯、溴、C1-C4烷基、三氟甲基、吗啉基、甲氧基、苯基、甲氧基取代的苯基、苯氧基、苄氧基、被卤素取代的苄氧基、乙氧基和硝基等。

本文所使用的术语“杂环基”指单一或稠合的环结构，在性质上可以是芳族或非芳族的，并且其优选含有3-20个成环原子，更优选含有5-14个环原子，其中至少1个并且优选最多可至4个是选自O、S和N的杂原子。本文中，杂环基的例子包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、三唑基、噻唑基、四唑基、噁唑基、

异噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁吩基、苯并呋喃基、吗啉基、哌唑基、二苯并噁吩、香豆素基和 1,2-亚甲基二氧苯基。本文中，杂环基可任选地被 1-3 个本文所述的取代基取代。

5 本文所使用的术语“杂原子”包括 O、S 和 N。当杂原子是 N 时，此 N 原子可以进一步由例如氢或 C1-C10 烷基的基团所取代。当杂原子是 S 时，此 S 原子可以进一步由例如 C1-C10 烷基的基团所取代。

10 本文所使用的术语“杂芳基”或“芳香杂环基”指如上所述具有芳族特性的那些杂环基，包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基等。

本文所使用的术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

除非另有说明，本文所使用的术语“任选取代的”指其所修饰的基团可任选地被 1-5 个（通常为 1、2 或 3 个）选自以下的取代基取代：C1-C4 烷基、羧基、卤素、C1-C4 烷氧基、氰基、硝基、氨基、羟基、醛基、C1-C6 酰基、羟甲基、卤素取代的 C1-C4 烷基（例如三氟甲基）、C1-C10 硫代烷基（例如五氟硫甲基），C1-C10 硫代烷氧基（例如五氟硫甲氧基），卤素取代的 C1-C4 烷氧基（例如三氟甲氧基）、巯基和 C1-C4 酰基。

20 本文中，酰胺基（氨基羰基）自身或作为其它基团的一部分，指“C1-C6 烷基-CO-NH-”基团、“C3-C8 环烷基-CO-NH-”或“C3-C8 环烷基-C1-C6 烷基-CO-NH-”。示例性的酰胺基包括但不限于甲酰胺基、乙酰胺基、丙酰胺基、丁酰胺基、环丙酰胺基、环丙甲酰胺基等。

本文中，酰基自身或作为其它基团的一部分，可含有 1-6 个碳原子，优选 1-4 个碳原子。示例性的酰基包括但不限于甲酰基、乙酰基等。

本发明优选的化合物包括那些  $X_1$  为 S 和 O， $X_2$  为 O 的化合物。

25 本发明优选的化合物包括那些  $R^3$  为 H 的化合物。

在某些实施方式中，本发明的化合物不包括化合物 14-21。

本发明优选的化合物包括  $R^2$  为 C1-C6 烷氧基羰基（例如甲氧基羰基、乙氧基羰基，环丙氧基羰基，环丙甲氧基羰基等）、C1-C6 氨基羰基（例如甲酰胺基，乙酰胺基，丙酰胺基，丁酰胺基，环丙酰胺基，环丙甲酰胺基等）的化合物。

30 本发明优选的化合物包括  $R^1$  为 -NH-任选取代的苯基、-NH-任选取代的萘基、-NH-任选取代的二氢化茛基、-NH-任选取代的四氢化萘基或 -NH-任选取代的喹啉基的化合物。

本发明优选的化合物中包括 $R^1$ 中任选取代的苯基或萘基上的取代基为卤素、卤素取代的C1-C4烷基、C1-C4烷氧基的化合物。

在优选实施例中，本发明包括 $X_1$ 为S和O， $X_2$ 为O， $R^3$ 为H， $R^2$ 为C1-C6烷氧基羰基（例如甲氧基羰基、乙氧基羰基，环丙氧基羰基，环丙甲氧基羰基等）、C1-C6氨基羰基（例如甲酰胺基，乙酰胺基，丙酰胺基，丁酰胺基，环丙酰胺基，环丙甲酰胺基等）， $R^1$ 为-NH-任选取代的苯基、-NH-任选取代的萘基、-NH-任选取代的二氢化茚基、-NH-任选取代的四氢化萘基或-NH-任选取代的喹啉基的化合物。更优选地， $R^1$ 中任选取代的苯基或萘基上的取代基为卤素、卤素取代的C1-C4烷基、C1-C4烷氧基。

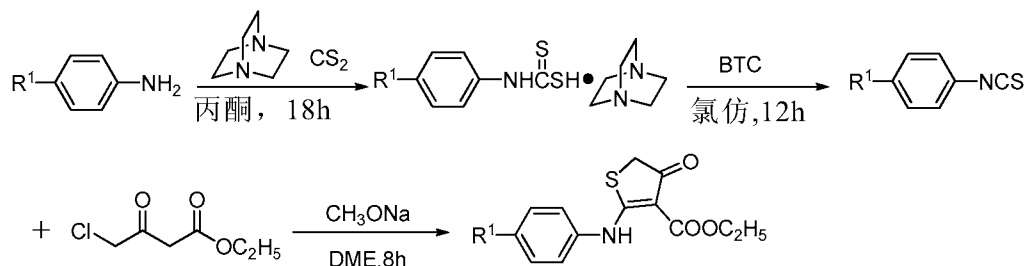
在更优选的实施例中， $X_1$ 为S和O， $X_2$ 为O， $R^3$ 为H， $R^2$ 为C1-C6烷氧基羰基（例如甲氧基羰基、乙氧基羰基等）， $R^1$ 为-NH-任选取代的苯基、-NH-任选取代的萘基、-NH-任选取代的二氢化茚基、-NH-任选取代的四氢化萘基或-NH-任选取代的喹啉基；苯基优选没有取代基，或者具有1-3个选自卤素、三氟甲基、甲基、硝基和甲氧基的取代基。优选的，取代基位于3、4和/或5位。优选的，所述化合物不包括化合物14-21。

在其它优选的实施例中， $X_1$ 为S和O， $X_2$ 为O， $R^3$ 为H， $R^2$ 为C2-C4烷氧基羰基（例如乙氧基羰基，环丙氧基羰基，环丙甲氧基羰基等）， $R^1$ 为-NH-任选取代的苯基、-NH-任选取代的萘基、-NH-任选取代的二氢化茚基、-NH-任选取代的四氢化萘基或-NH-任选取代的喹啉基；苯基优选没有取代基，或者具有2-3个选自卤素和C1-C4烷基的取代基。优选地，所述化合物不包括化合物14-21。

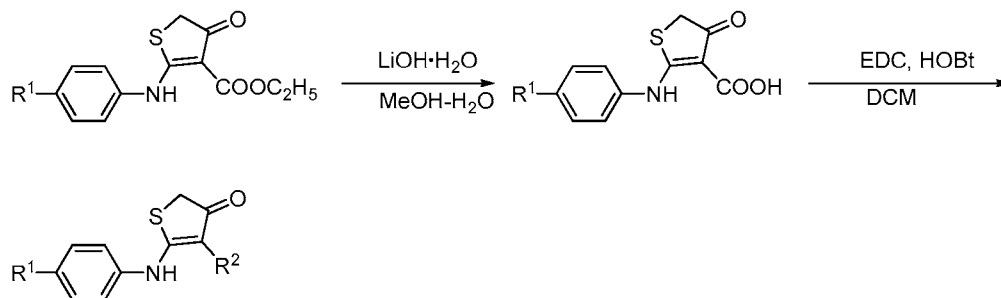
在其它优选实施例中，本发明的化合物包括 $R_1$ 为-NH-任选取代的萘基、-NH-任选取代的二氢化茚基、-NH-任选取代的四氢化萘基或-NH-任选取代的喹啉基的化合物。

本发明优选下文表1中所示的编号1-67的化合物，尤其优选抑制率在50%以上的那些化合物。尤其是，本发明化合物包括化合物1、2、4、6、7、10、22-25、35、38、39、44、61和62。

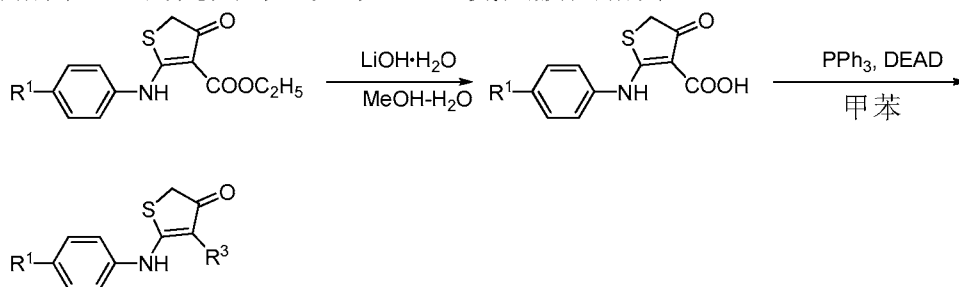
本发明的化合物可采用以下方法制备获得：



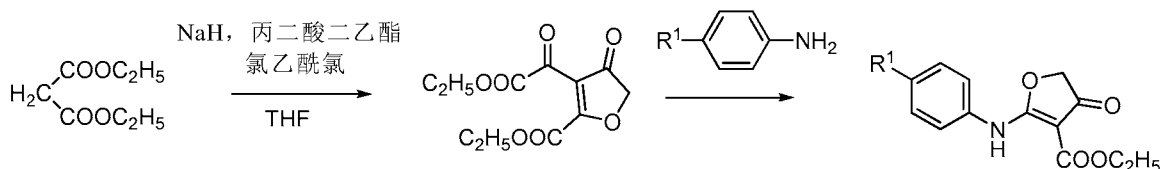
上述制备流程中， $R^1$ 为最终产物中苯基上的取代基，其定义与上文的芳基取代基的定义相同。本领域技术人员可根据实际制备需要，采用本领域常规获得的各种起始化合物为原料，制备本发明的化合物。例如，可参考杜晓华等（非硫光气法合成一些难合成的苯基异硫氰酸酯.[J]. 农药，2004，43 (2)，78-79)所述的方法合成本发明式II化合物。



上述制备流程中， $R^1$ 为最终产物中苯基上的取代基，其定义与上文的芳基取代基的定义相同。 $R^2$ 的定义与上文中C1-C6氨基羰基相同。



10 上述制备流程中， $R^1$ 为最终产物中苯基上的取代基，其定义与上文的芳基取代基的定义相同。 $R^3$ 的定义与上文中C1-C6烷氧基羰基相同。



15 上述制备流程中， $R^1$ 为最终产物中苯基上的取代基，其定义与上文的芳基取代基的定义相同。

本发明第二方面包括一种药物组合物，该组合物含有治疗有效量的本发明式I、II的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

20 本发明化合物的药学上可接受的盐的例子包括但不限于无机和有机酸盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐和草酸盐；以及与碱例如钠羟基、三（羟基甲基）胺基甲烷（TRIS，胺丁三醇）和N-甲基葡萄糖胺形成的无机和有机碱盐。

虽然每个人的需求各不相同，本领域技术人员可确定本发明药物组合中每种活性成分的最佳剂量。一般情况下，本发明的化合物或其药学上可接受的盐，对哺乳动物每天口服给药，药量按照约0.0025到50毫克/公斤体重。但最好是每公斤口服给药约0.01到10毫克。例如，单位口服剂量可以包括约0.01到50毫克，最好是约0.1到10毫克的本发明化合物。单位剂量可给予一次或多次，每天为一片或多片，每片含有约0.1到50毫克，合宜地约0.25到10毫克的本发明化合物或其溶剂化物。

本发明的药物组合可被配制成适合各种给药途径的制剂形式，包括但不限于被配制成用于肠外，皮下，静脉，肌肉，腹腔内，透皮，口腔，鞘内，颅内，鼻腔或外用途给药的形式，用于治疗肿瘤和其他疾病。给药量是有效地改善或消除一个或多个病症的药量。对于特定疾病的治疗，有效量是足以改善或以某些方式减轻与疾病有关的症状的药量。这样的药量可作为单一剂量施用，或者可依据有效的治疗方案给药。给药量也许可治愈疾病，但是给药通常是为了改善疾病的症状。一般需要反复给药来实现所需的症状改善。药的剂量将根据病人的年龄，健康与体重，并行治疗的种类，治疗的频率，以及所需治疗效益来决定。

本发明的药物制剂可以给予任何哺乳动物，只要他们能获得本发明化合物的治疗效果。在这些哺乳动物中最为重要的是人类。

本发明的化合物或其药物组合可用于治疗与预防各种DHODH介导的疾病，尤其与DHODH的抑制相关的疾病。本文中，DHODH介导的疾病主要包括：寄生虫病，包括恶性疟疾、间日疟、卵形疟疾、三日疟、克氏锥虫病和登革热等；由某类细胞快速增殖引起的疾病，如癌症；炎症反应；以及各种自身免疫疾病。DHODH介导的疾病还包括由同种或异种器官移植引起的宿主排斥反应。

具体地讲，DHODH介导的疾病包括但不限于克氏锥虫病、恶性疟疾、登革热、间日疟、卵形疟疾、三日疟、类风湿性关节炎、结肠炎、红斑狼疮（包括系统性红斑狼疮）、肾小球疾病（包括多种继发性和原发性肾小球疾病）、抗器官移植排斥反应、黑色素瘤、银屑病关节炎和银屑病等。

本发明的药物制剂可用已知的方式制造。例如，由传统的混合，制粒，制锭，溶解，或冷冻干燥过程制造。制造口服制剂时，可结合固体辅料和活性化合物，选择性研磨混合物。如果需要或必要时加入适量助剂后，加工颗粒混合物，获得片剂或锭剂芯。

合适的辅料特别是填料，例如糖类如乳糖或蔗糖，甘露醇或山梨醇；纤维素制剂或钙磷酸盐，例如磷酸三钙或磷酸氢钙；以及粘结剂，例如淀粉糊，包括玉米淀粉，小麦淀粉，大米淀粉，马铃薯淀粉，明胶，黄芪胶，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，

羧甲基纤维素钠，或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要，可增加崩解剂，比如上面提到的淀粉，以及羧甲基淀粉，交联聚乙烯吡咯烷酮，琼脂，或褐藻酸或其盐，如海藻酸钠。辅助剂特别是流动调节剂和润滑剂，例如，硅石，滑石，硬脂酸盐类，如硬脂酸钙，硬脂酸或聚乙二醇。如果需要，可以给錠剂核芯提供可以抵抗胃液的合适包衣。为此，

5 可以应用浓缩糖类溶液。这个溶液可以含有阿拉伯树胶，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化钛，漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了制备耐胃液的包衣，可使用适当的纤维素溶液，例如醋酸纤维素邻苯二甲酸或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸。可向药片或錠剂核芯的包衣加入染料或色素。例如，用于识别或为了表征活性成分剂量的组合。

10 因此，本发明第三方面提供一种治疗或预防DHODH介导的疾病的方法，该方法包括给予需要的对象以本发明的式I或II化合物或药物组合物。

给药方法包括但不限于本领域周知的各种给药方法，可根据患者的实际情况加以确定。这些方法包括但不限于肠外，皮下，静脉，肌肉，腹腔内，透皮，口腔，鞘内，颅内，鼻腔或外用途给药。

15 本发明包括本发明式I或II化合物在制备治疗或预防DHODH介导的疾病用的药物中的用途。

本发明也包括本发明式I或II化合物在制备治疗或预防疟原虫DHODH介导的疾病用的药物中的用途。

20 本发明还包括本发明式I或II化合物在制备抑制疟原虫DHODH活性用的药物中的用途。

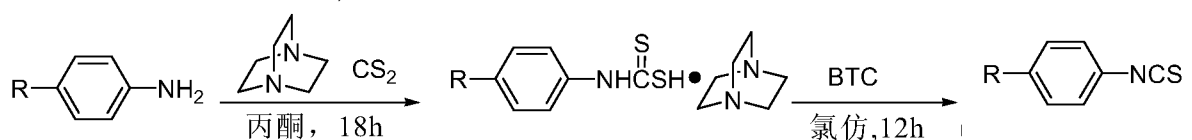
优选的，使用化合物1-4、6、7、10、12、16-18、20-25、35、38、39、44、61和62实施上述治疗和预防方法和用途。

### 具体实施方式

25 在以下的实施例中将进一步举例说明本发明。这些实施例仅用于说明本发明，但不以任何方式限制本发明。

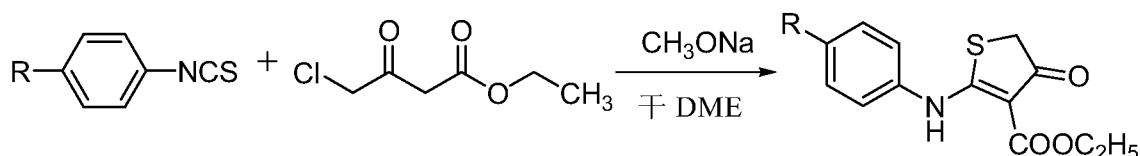
### 合成部分：

2-取代苯胺基-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯系列化合物合成通则：

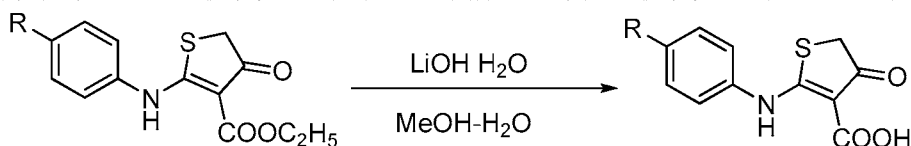


合成方法：将 3 mmol 的取代苯胺溶于 3 mL 的丙酮中，加入 9 mmol 的三乙烯二胺，滴加 15 mL 的二硫化碳，常温搅拌 24 小时，析出黄色固体，抽滤烘干得中间体，将中间体直接加入烧瓶中，加入 10 mL 的三氯甲烷，悬浮状，滴加溶解有 1 mmol 三光气的 10 mL 三氯甲烷溶液，反应过夜，抽滤得母液，直接旋干柱层析得取代苯基异硫氰酸酯，收率 45% 左右。

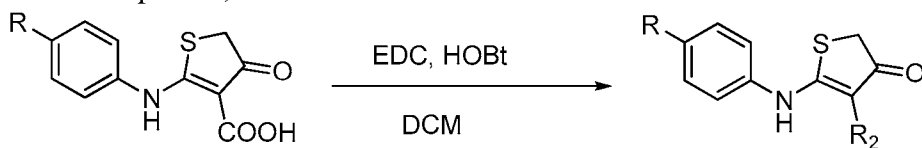
乙基 2-取代苯胺基-4-羧基-4,5-二氢噻吩-3-羧基系列化合物合成通则：  
(Faull.W.A.; Hull.R.; Some Reactions of Ethyl 2-Anilino-4-oxo-4,5-dihydrothiophene-3-carboxylate [J].J. Chem. Society. Perkin. 1981, 1078-1082)。



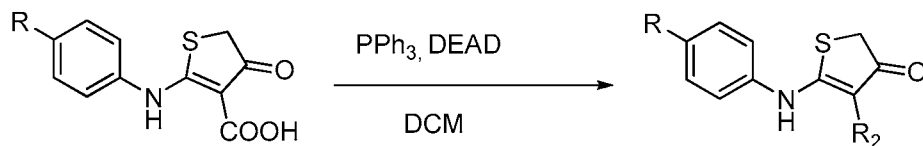
合成方法：现制 0.55 mmol 的甲醇钠固体和干燥的 DME 10 mL，取 0.55 mmol 的 4-氯乙酰乙酸乙酯，常温搅拌 1 小时，另取 0.5 mmol 的取代苯基异硫氰酸酯溶于 10 mL 的 DME，氩气保护下缓慢滴加，反应 6 小时结束，选干 DME，用稀盐酸中和，饱和食盐水洗涤乙酸乙酯萃取，有机层浓缩干燥柱层析得产品。上述流程中，R 为最终产物中苯基上的取代基，其定义与前文的芳基取代基的定义相同。



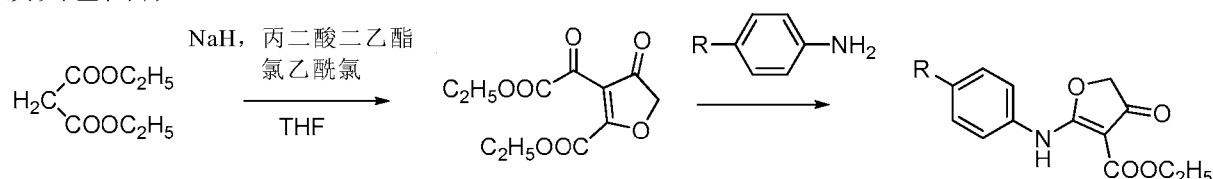
合成方法：冰浴下，取 2-(4-三氟甲基苯胺基)-4-羧基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 3 mmol，溶于甲醇-水=5:1 (总 18 mL) 的混合溶液中，加入 5 eq 的一水合氢氧化锂，搅拌半小时后撤去冰浴，加热至 60 度反应过夜，旋干甲醇，加少许水和 10% 的稀盐酸调节 pH=2，析出大量米白色固体，抽滤干燥得产品。



合成方法：取干燥的对应酸 (1 mmol, 285 mg)，取代胺 (1.2 mmol) 于圆底烧瓶中，加入 5 mL 的二氯甲烷，HOBT (1.2 mmol, 260 mg)，EDC (1.2 mmol, 330 mg)，常温搅拌过夜，TLC 显示原料仍有，新点明显，依次直接加入饱和氯化铵，饱和碳酸钠，食盐水洗涤，有机层浓缩，干燥，柱层析 (PE:EA=5:1, v/v) 提纯，得淡黄色固体。



合成方法：将干燥的酸（1 mmol），醇（1 mmol），三苯基膦（1.1 mmol）加入至 5 mL 的甲苯中，氩气保护下滴加偶氮二甲酸二乙酯（1.2 mmol），反应半小时后升温至 50 度，过夜反应，饱和食盐水洗涤，柱层析（PE:EA=3: 1, v/v）提纯，得淡黄色固体。

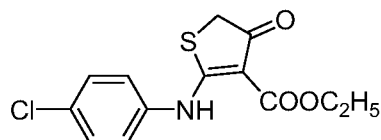


合成方法：在 50 mL 烧瓶中加入 3 mmol 的 60% 钠氢约 240 mg 和 1.8 mL 的无水 THF，冰水浴下滴加 1.8 mL 含有 6 mmol 的丙二酸二乙酯的无水 THF 溶液，10 分钟后滴加 3 mL 含有 3 mmol 的氯乙酰氯溶液，维持冰浴一小时，40-45 摄氏度反应 1 小时，常温下滴加取代芳香胺，常温过夜后 TLC 显示原料少量存在，回流 2 小时 TLC 显示原料仍存，停止反应，用稀 HCl 调节 pH 至 7，乙酸乙酯萃取，食盐水洗涤 2 次，有机层浓缩，干燥，柱层析（PE:EA=2: 1, v/v），柱层析得纯品，白色粉末，收率 35-40%。

## 15 目标化合物谱图数据

### 2-取代苯胺基-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯系列化合物

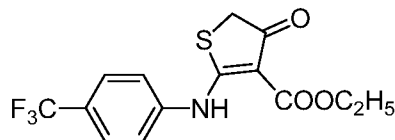
#### 2-(4-氯苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯（化合物 1）



$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ( ppm ): 11.12(s, 1H), 7.55(d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.47(d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.25-4.19(q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 1.25(t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}^+]$  298.0305, found 298.0307;

]

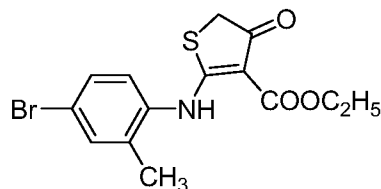
#### 2-(4-三氟甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯（化合物 2）



$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ( ppm ): 11.34(s, 1H), 7.86(d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.68(d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.26-4.21(q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.74(s, 2H), 1.26(t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H); HRMS

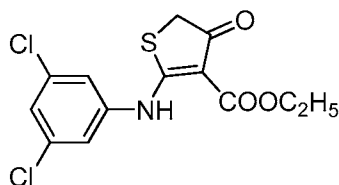
(ESI) calcd for  $C_{14}H_{12}F_3NO_3S$   $[M+H]^+$  332.0568, found 332.0559;

2-(4-溴-3-甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 3)



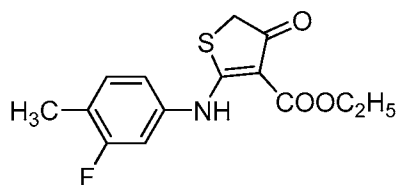
5  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm): 10.91(s, 1H), 7.49(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.29(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.24-4.19(q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.32(s, 2H), 2.22(s, 3H), 1.25(t,  $J = 6.8$  Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for  $C_{14}H_{14}BrNO_3S$   $[M+H]^+$  355.9956, found 355.9955;

2-(3,5-二氯苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 4)



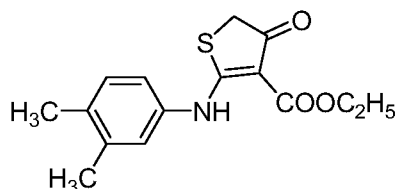
10  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm): 11.12(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.61(s, 2H), 4.25-4.20(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.71(s, 2H), 1.27(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for  $C_{13}H_{11}Cl_2NO_3S$   $[M+H]^+$  331.9915, found 331.9916;

15 2-(4-甲基-3-氟苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 5)



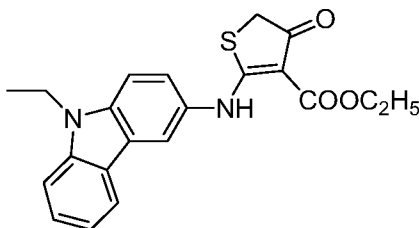
20  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm): 11.10(s, 1H), 7.39(t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.30(d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 7.19(t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.25-4.19(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 2.26(s, 3H), 1.25(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for  $C_{14}H_{14}FNO_3S$   $[M+H]^+$  296.0757, found 296.0757;

2-(3,4-二甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 6)



$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ( ppm ): 11.36(s, 1H), 7.21(d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.13-7.10(m, 2H), 4.42-4.37(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 2.31(s, 6H), 1.42(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 292.1007, found 292.1007;

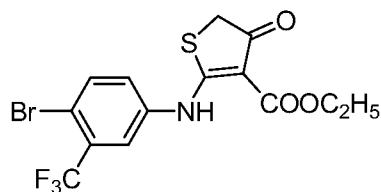
5 2-(9-乙基-9H-吖唑-3-氨基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 7)



$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ( ppm ): 11.42(s, 1H), 8.10(d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.55(t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.48-7.41(m, 3H), 7.30(d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.46-4.39(m, 4H), 3.64(s, 2H), 1.51-1.48(m, 6H); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 381.1273, found

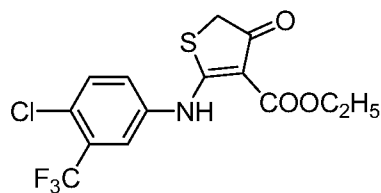
10 381.1274;

2-(4-溴-3-三氟甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 8)



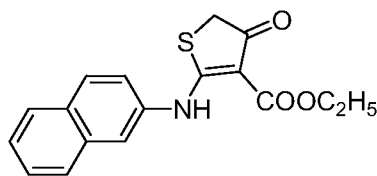
$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ( ppm ): 11.66(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.61(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.53(t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.43-4.37(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 1.42(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 409.9673, found 409.9675;

2-(4-氯-3-三氟甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 9)



20  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ( ppm ): 11.67(s, 1H), 7.81(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.45(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.43-4.36(q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.71(s, 2H), 1.42(t,  $J = 6.8$  Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 366.0179, found 366.0177;

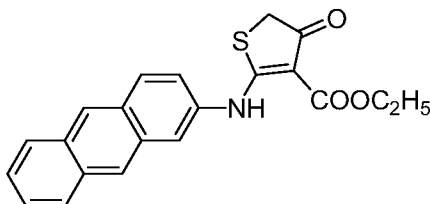
2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 10)



$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ( ppm ): 11.34(s, 1H), 8.05-7.96(m, 4H), 7.60-7.54(m, 3H), 4.28-4.22(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 1.27(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 314.0851, found 314.0849;

5

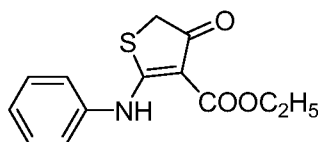
2-( $\beta$ -萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 11)



$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ( ppm ): 8.46(d,  $J = 12.8$ Hz, 2H), 8.10(d,  $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.04(s, 2H), 8.02(s, 1H), 7.53(t,  $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.40(d,  $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.44(q,  $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76(s, 2H), 1.45(t,  $J = 7.2$ Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 364.1007, found 364.1005;

10

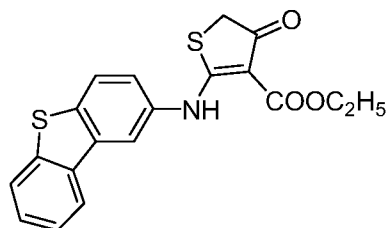
2-(苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 12)



15

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ( ppm ): 7.47(t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.37(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.34(s, 1H), 4.39(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 1.42(t,  $J = 7.2$ Hz, 3H) HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 264.0694, found 264.0694;

2-(6-二苯并噻吩胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 13)

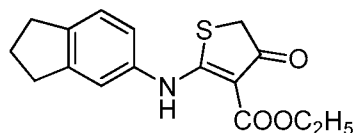


20

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm ): 11.27(s, 1H), 8.49 (d,  $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.42(dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1H), 7.56(m, 3H), 4.25(q,  $J_1 = 7.2$ Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 1.28(t,  $J = 7.2$ Hz, 3H)

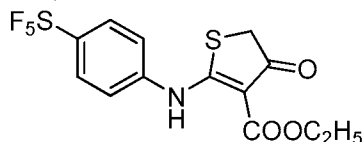
HRMS (ESI) calcd for  $C_{19}H_{16}NO_3S_2$   $[M+H^+]$  370.0572, found 370.0572;

2-(2,3-二氢化-1H 茚胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 22)



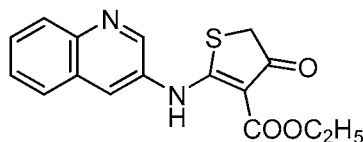
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.08 (s, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{16}H_{17}NO_3S$   $[M+H^+]$  304.1007, found 304.1009.

2-(4-五氟硫甲基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 23)



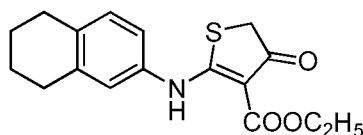
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.38 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.25 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.26 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{13}H_{12}F_5NO_3S_2$   $[M+H^+]$  390.0262, found 390.0257.

2-(3-氨基喹啉)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 24)



$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.31 (s, 1H), 8.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.08 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.87-7.82 (m, 1H), 8.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.26 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.28 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{16}H_{15}N_2O_3S$   $[M+H^+]$  315.0803, found 315.0806.

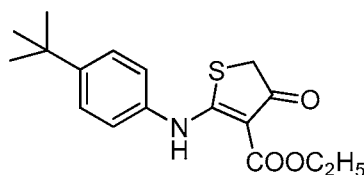
2-(2-(5,6,7,8-四氢化萘)氨基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 25)



$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.06 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.12 (s, 1H),

4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.74 (t,  $J = 9.6$  Hz, 4H), 1.75 (t,  $J = 3.2$  Hz, 4H), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{17}H_{19}NO_3S$   $[M+H]^+$  318.1164, found 318.1168.

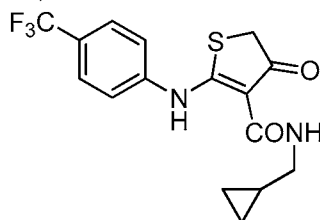
5 2-(4-叔丁基苯胺基)-4-羧基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯 (化合物 26)



$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11.44 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 4.40 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.43 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.36 (s, 9H).

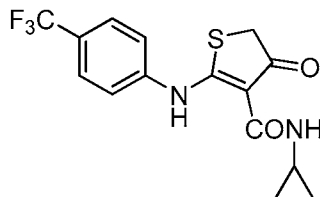
10 HRMS (ESI) calcd for  $C_{17}H_{21}NO_3S$   $[M+H]^+$  320.1320 found 320.1318.

2-(4-三氟甲基苯胺基)-4-羧基-4,5-二氢噻吩-3-环丙甲酰胺 (化合物 27)



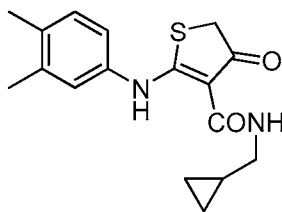
$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12.81 (s, 1H), 8.89 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.17 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.46 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 0.23 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{16}H_{15}F_3N_2O_2S$   $[M+H]^+$  357.0885, found 357.0885

2-(4-三氟甲基苯胺基)-4-羧基-4,5-二氢噻吩-3-环丙酰胺 (化合物 28)



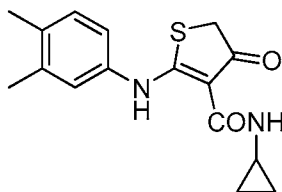
$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12.73 (s, 1H), 8.75 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.80-2.74 (m, 1H), 0.75-0.73 (m, 2H), 0.50 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{15}H_{13}F_3N_2O_2S$   $[M-H]^+$  341.0572, found 341.0565

## 2-(3,4-二甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-环丙甲酰胺 (化合物 29)



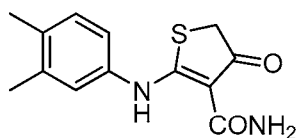
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.34 (s, 1H), 8.88 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J_1 = 2.4$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.15 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.24 (d,  $J = 3.2$  Hz, 6H), 1.02-0.97 (m, 1H), 0.48-0.43 (m, 2H), 0.23-0.19 (m, 2H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 317.1316, found 317.1324.

## 2-(3,4-二甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-环丙酰胺 (化合物 30)



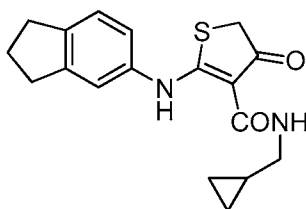
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.27 (s, 1H), 8.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.24 (d,  $J = 1.6$  Hz, 6H), 0.75-0.70 (m, 2H), 0.50-0.48 (m, 2H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 303.1158, found 303.1167.

## 15 2-(3,4-二甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-甲酰胺 (化合物 31)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.25 (s, 6H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 263.0853, found 263.0854.

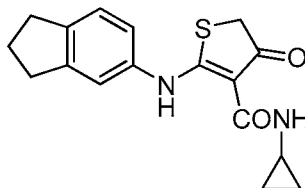
## 2-(2,3-二氢化-1H 印胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-环丙甲酰胺 (化合物 32)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.33 (s, 1H), 8.88 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.15 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.88 (q,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.45 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 0.22 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  329.1342, found 329.1315.

5

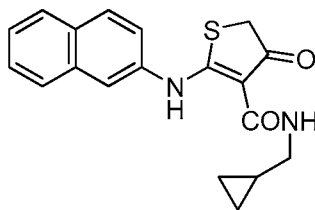
2-(2,3-二氢化-1H 印胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-环丙酰胺 (化合物 33)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.27 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.89 (d,  $J = 5.6$  Hz, 4H), 2.75 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 2.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.73 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 0.49 (s, 2H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  315.1167, found 315.1174

10

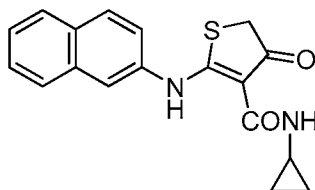
2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-环丙甲酰胺 (化合物 34)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.91-7.82 (m, 4H), 7.56-7.42 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.28 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.31-0.27 (m, 2H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  361.0987, found 361.0997

15

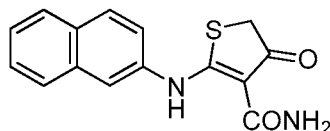
20 2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-环丙酰胺 (化合物 35)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 4H), 7.54-7.43 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  347.0830, found 347.0834.

25

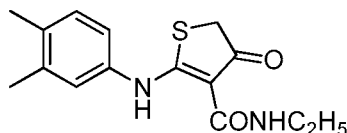
## 2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-甲酰胺 (化合物 36)



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.47 (s, 1H), 7.96 (m, 4H), 7.62 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 8.8$  Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.25 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

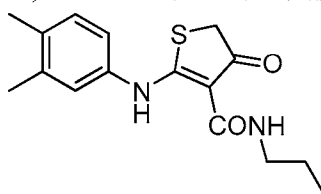
5 HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 320.0899, found 320.0897.

## 2-(3,4-二甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-乙酰胺 (化合物 37)



10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.38 (s, 1H), 8.77 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 7.6$  Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.27 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 291.1167, found 291.1169.

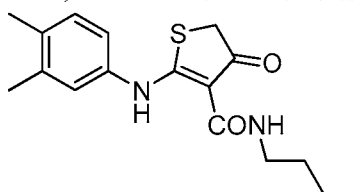
## 2-(3,4-二甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-丙酰胺 (化合物 38)



15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.36 (s, 1H), 8.82 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 7.6$  Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.23 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.53-1.48 (m, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 327.1143, found 327.1134.

20

## 2-(3,4-二甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-丁酰胺 (化合物 39)

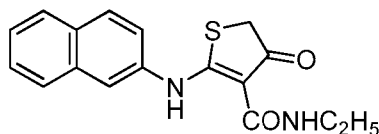


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.36 (s, 1H), 8.80 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 7.6$  Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.27 (q,  $J =$

6.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 3H), 0.91(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{17}H_{22}N_2O_2S$  [ $M+Na^+$ ] 341.1300, found 341.1305.

2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-乙酰胺 (化合物 40)

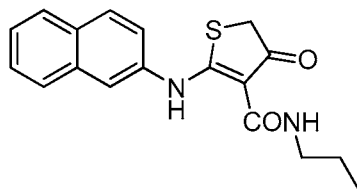
5



$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.71 (s, 1H), 8.80 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 4H), 7.60-7.53 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{17}H_{16}N_2O_2S$  [ $M+H^+$ ] 313.1011, found 313.1022.

10

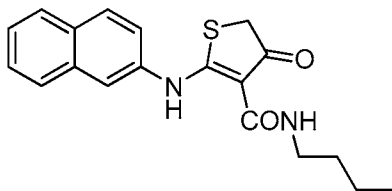
2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-丙酰胺 (化合物 41)



$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  12.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 4H), 7.56-7.29 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.66 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{18}H_{18}N_2O_2S$  [ $M+H^+$ ] 327.1167, found 327.1165.

15

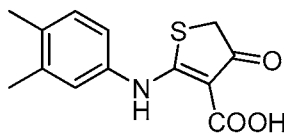
2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-丁酰胺 (化合物 42)



$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  12.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 4H), 7.58-7.44 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.45 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{19}H_{20}N_2O_2S$  [ $M+H^+$ ] 341.1324, found 341.1320.

20

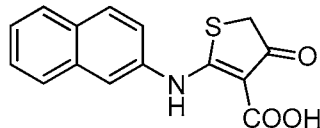
2-(3,4-二甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸 (化合物 43)



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.26 (s, 6H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  264.0694, found 264.0690.

5

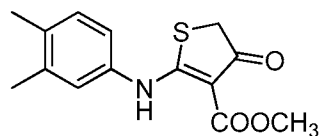
2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸 (化合物 44)



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.55 (s, 1H), 8.08-7.89 (m, 4H), 7.62-7.40 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  286.0538, found 286.0541.

10

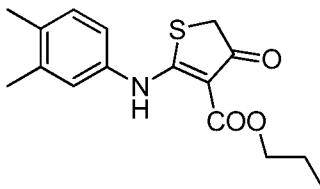
2-(3,4-二甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸甲酯 (化合物 45)



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.03 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.26 (s, 6H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  292.1007, found 292.1007.

15

2-(3,4-二甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸丙酯 (化合物 46)

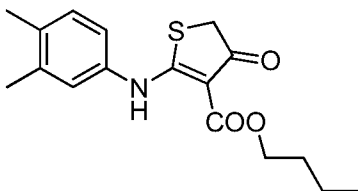


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.07 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.13 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.68-1.61 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  306.1164, found 306.1170

20

2-(3,4-二甲基苯胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸丙酯 (化合物 47)

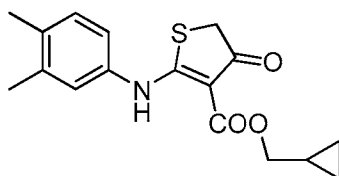
25



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.06 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$

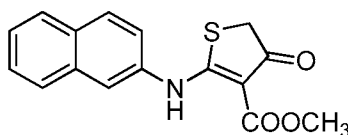
5  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  342.1140, found 342.1123

2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸环丙甲酯 (化合物 48)



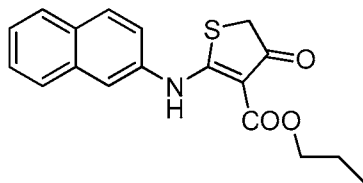
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.32 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.30-1.27 (m, 1H), 0.61 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 0.40 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  318.1164, found 318.1168.

2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸甲酯 (化合物 49)



$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.30 (s, 1H), 8.06-7.97 (m, 4H), 7.66-7.54 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  300.0694, found 300.0699.

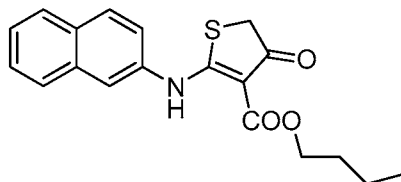
2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸丙酯 (化合物 50)



$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.67 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 4H), 7.58-7.44 (m, 3H), 4.13 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS

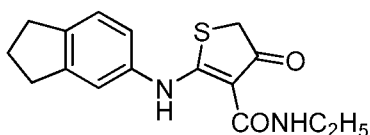
(ESI) calcd for  $C_{18}H_{17}NO_3S$   $[M+Na]^+$  350.0827, found 350.0833.

2-(2-萘胺基)-4-羰基-4,5-二氢噻吩-3-羧酸丁酯 (化合物 51)



5  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11.66 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 4H), 7.57-7.44 (m, 3H), 4.35 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 8.8$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{19}H_{19}NO_3S$   $[M+Na]^+$  364.0983, found 364.0991.

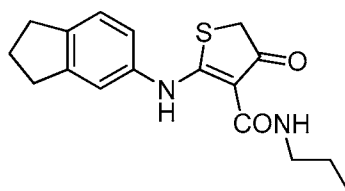
化合物 52



10  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  12.55 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.94 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 2.14 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.00(t,  $J = 7.4$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{16}H_{18}N_2O_2S$   $[M+Na]^+$  325.0987, found 325.0985。

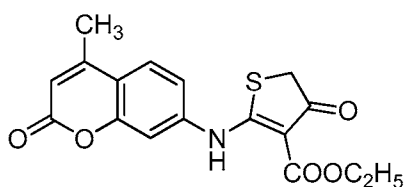
15

化合物 53



20  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  12.55 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.35 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.94 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 2.14 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.00(t,  $J = 7.4$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{17}H_{20}N_2O_2S$   $[M+Na]^+$  339.1143, found 339.1137。

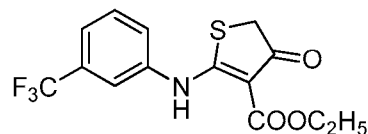
化合物 54



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.38 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 8.4$  Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.25 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$  346.0749, found 346.0746.

5

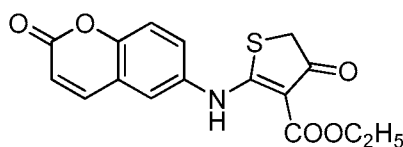
## 化合物 55



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.23 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 3H), 4.24 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.26 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}^+]$  332.0568, found 332.0572.

10

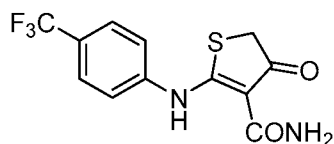
## 化合物 56



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.14 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J_1 = 2.4$  Hz,  $J_2 = 8.8$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.23 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S} [\text{M}+\text{H}^+]$  332.0593, found 332.0603.

15

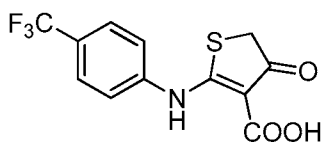
## 化合物 57



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.17 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.84 (s, 2H) HRMS (EI) m/z calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}^+]$  302.0337, found 302.0338.

20

## 化合物 58

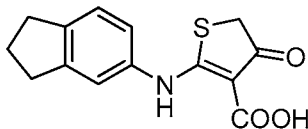


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H),

25

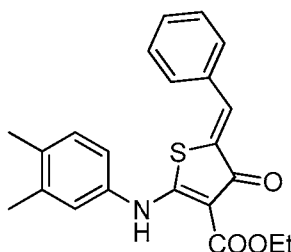
4.04 (s, 2H) HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{12}H_8F_3NO_3S [M^+]$  303.0177, found 303.0175

化合物 59



5  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.87 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 2.06-2.00 (m, 2H). HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{13}NO_3S [M^+]$  275.0616, found 275.0617

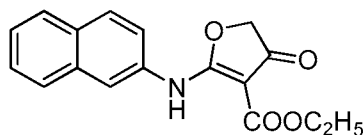
化合物 60



10  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.21 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 4.29 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{22}H_{21}NO_3S [M^+]$  379.1242, found 379.1245

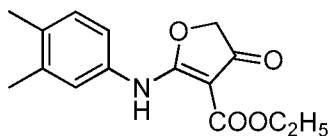
15

化合物 61



$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.47 (s, 1H), 7.96 (m, 4H), 7.62 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 8.8$  Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.25 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H).  
20 HRMS (ESI) calcd for  $C_{17}H_{15}NO_4 [M+Na^+]$  320.0899, found 320.0897.

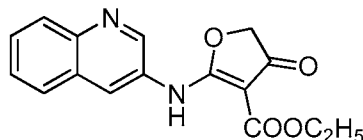
化合物 62



$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.15 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.66 (s, 2H),  
25 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI)

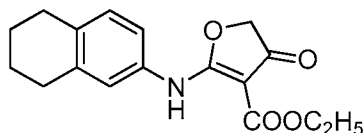
calcd for  $C_{15}H_{17}NO_4$   $[M+Na^+]$  298.1055, found 298.1059.

化合物 63



- 5  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.62 (s, 1H), 8.99 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{16}H_{14}N_2O_2$   $[M+Na^+]$  321.0843, found 321.0851.

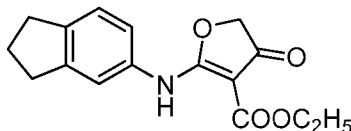
10 化合物 64



- $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.16 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.22 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.71 (s, 4H), 1.73 (s, 4H), 1.26 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H) HRMS (ESI) calcd for  $C_{17}H_{19}NO_4$   $[M+Na^+]$  324.1027, found 324.1212.

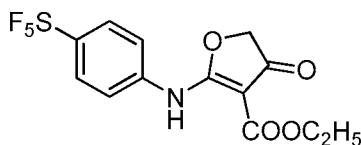
15

化合物 65



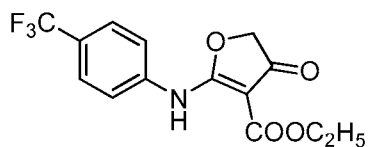
- $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.19 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.22 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.86 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 2.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.26 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H) HRMS (ESI) calcd for  $C_{16}H_{17}NO_4$   $[M+Na^+]$  310.1056, found 310.1055.

化合物 66



- 25  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.52 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.24 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $C_{13}H_{12}F_5NO_4S$   $[M+H^+]$  374.0485, found 374.0490.

## 化合物 67



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.49 (s, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.24 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 338.0607, found 338.0616.

## DHODH 活性测试部分

## 实施例 1

本发明提供的化合物对二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH) 活性的体外抑制效果:

将 PfDHODH (*Plasmodium falciparum* dihydroorotate dehydrogenase) 的催化区域 159-565 克隆到载体 pET101/D 中 (The Journal of Biological Chemistry, 2008, 283, 35078-35085), 转入表达菌株 E.coli BL21, 将 1.5 ml pET101/D- PfDHODH 菌液接种 500mL 含 250  $\mu\text{M}$  氨苄青霉素的 2 $\times$ YT 培养基中, 37 $^\circ\text{C}$ 、230rpm 摇床培养约 4 h。待菌体 OD 值达到 0.8-1 时, 向培养基中加入 IPTG, 使 IPTG 终浓度为 0.5 mM, 25 $^\circ\text{C}$  诱导 4-6 h。4 $^\circ\text{C}$ 、4000 rpm 离心 20 min 收集诱导后菌体, 用 15 ml 去离子水重悬菌体后 10000 rpm 离心 30 min 收集菌体沉淀, -80 $^\circ\text{C}$  过夜保存后, 用 20 ml 裂解液 50 mM HEPES (pH 7.5), 500 mM NaCl, 40 mM imidazole, 0.1% Triton X-100 重悬, 超声破碎裂解菌体。用含 300 mM 咪唑的裂解液洗脱蛋白后, 50 mM HEPES (pH 7.5), 150 mM NaCl, 10% glycerol, 0.1% Triton X-100 过夜透析后用于后续的酶活测定及抑制剂筛选。

抑制剂筛选使用 DCIP 比色法, DCIP 在反应中被还原, 是 DHO (二氢乳清酸) 最终的电子受体, 因此根据 DCIP 在 600nm 处吸光度的减弱速率可以判断底物 DHO 的水解程度, 光吸收值减弱的速率越快, 表明酶的活性越高, 即化合物对其抑制作用越小 (以同体积的 DMSO 为阴性对照, 等量的 A77 1726 为阳性对照), 具体见文献 (The Immunosuppressive Metabolite of Leflunomide Is a Potent Inhibitor of Human Dihydroorotate Dehydrogenase)。

所有试剂, 包括氨苄青霉素、YT 培养基、IPTG、咪唑、HEPES、Triton X-100、NaCl、DCIP、DHO 等均购自 sigma 公司。化合物 14-21 购自荷兰 SPECS 化合物库。

## 实施例 2

本发明化合物对两种恶性疟原虫细胞株的体外活性的抑制效果:

氯喹购于 Sigma 公司, SYBR Green 购于 Invitrogen 公司, 氯喹敏感的恶性疟原虫 3D7 细胞株和氯喹抗性的恶性疟原虫 Dd2 细胞株用于体外测试抗疟活性, 以 0.5% Albumax II (Invitrogen 公司) 代替人血清, 其他按 Trager and Jensen 的培养方法培养。两种恶性疟原虫虫株均来自美国的 MR4 (Malaria Research and Reference Reagent

5 Resource Center)。

实验中使用 SYBR Green 为荧光探针, 通过测定荧光数据的方法来测定抗疟活性。培养过程如下, 起始感染率为 1%, 2% 血体积, 与一系列的化合物存在或不存在的条件下培养, 终体积为 100  $\mu$  L。每种化合物经倍比稀释, 浓度范围为 0.15625  $\mu$  M 到 20  $\mu$  M。以 0.2% DMSO 作为阴性对照, 不同浓度的氯喹作为阳性对照, 以 100  $\mu$  L, 2% 血体积的未感染红细胞作为背景对照, 37° C 下培养 72 小时; 以上每种设计均设置 3 个平行对照; 以上培养均在 96 孔细胞培养板中进行。培养 72 小时后, 离心, 弃去上清液, 每孔加入 100  $\mu$  L 含 SYBR Green I 的红细胞裂解液(8.26 g/L NH<sub>4</sub>Cl, 1 g/L KHCO<sub>3</sub>, 0.037 g/L EDTA and 5 $\times$ SYBR Green I)。培养皿在避光环境中室温放置 1 小时, 将所有样品转移到黑色酶标板中(Corning 3925), 通过 Biotek 公司的 Synergy MX 多功能微孔板检测仪进行荧光检测, 在 485/520 nm 下读数。本实验重复两次。

数据分析是根据 Michael 等报道的方法进行改进获得。简述如下, 阴性对照处理组获得的荧光数据减去未感染红细胞组所产生的背景荧光数据, 代表本次实验中正常培养的恶性疟原虫中的 DNA 最大量, 记为阴性对照孔的荧光数据, 各测试组及阳性对照组的荧光数据均如此校正。不同浓度下抑制率的计算由下式所得: 抑制率 (%) = (1 - (测试孔中平均荧光计数/阴性对照孔中平均荧光计数))  $\times$  100%。通过软件 Origin 8.0 中的 Growth/Sigmoidal 程序拟合曲线并计算获得半数抑制率 (IC<sub>50</sub> values), 通过 Microsoft Excel 计算平均值和标准差。

实施例 1 和 2 的结果如下表所示:

噻吩酮衍生物的抑制率和活性化合物的 IC<sub>50</sub>

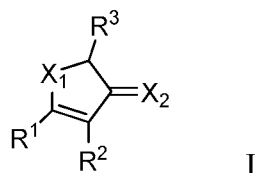
| 化合物编号 | pFDHODH<br>10 $\mu$ M 抑制率(%) | pFDHODH<br>IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | Pf3D7<br>IC <sub>50</sub> | PfDd2<br>IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1     | 74.9983                      | 0.5999 $\pm$ 0.0078                    |                           |                           |
| 2     | 63.9962                      | 0.3677 $\pm$ 0.0060                    | 0.946385                  | 1.040115                  |
| 3     | 38.2071                      |                                        | >20                       | >20                       |
| 4     | 56.0507                      | 1.1882 $\pm$ 0.1812                    | 4.030645                  | 5.99622                   |
| 5     |                              |                                        | 5.047945                  | 3.729975                  |

|    |             |                 |          |          |
|----|-------------|-----------------|----------|----------|
| 6  | 73.5205     | 0.2860±0.0047   | 1.99155  | 1.31749  |
| 7  |             |                 | 1.233025 | 1.51301  |
| 8  |             |                 | 5.614265 | 5.53863  |
| 9  |             |                 | 2.19099  | 3.14673  |
| 10 | 80.1390     | 0.0034±0.0006   | 0.077275 | 0.057365 |
| 12 | 69.27       | 1.34            |          |          |
| 16 | 70.6713     | 0.8547±0.0458   |          |          |
| 17 | 61.0476     | 3.7177±0.1358   |          |          |
| 18 | 66.1669     | 1.0713±0.0077   |          |          |
| 20 | 32.047      |                 |          |          |
| 21 | 19.306      |                 |          |          |
| 22 | 73.33042336 | 0.851±0.027     | 1.40117  | 1.572815 |
| 23 | 76.37532615 | 0.55898±0.0135  | 0.306715 | 0.696995 |
| 24 | 84.58971104 | 0.35061±0.00438 | 0.2533   | 0.289575 |
| 25 | 86.90055674 | 0.092±0.00016   | 0.16932  | 0.31484  |
| 27 | 5.615976422 |                 | >20      | >20      |
| 28 | 12.47050528 |                 | 12.83785 | 12.25155 |
| 29 | 49.298907   |                 | 3.34247  | 3.499835 |
| 30 | 31.53426812 |                 | 6.61833  | 5.53157  |
| 31 | 2.059884462 |                 | >20      | >20      |
| 32 | 30.57561604 |                 | 9.793915 | 9.97029  |
| 33 | 23.6284108  |                 | 6.884    | 10.95979 |
| 34 | 11.96568749 |                 | 12.402   | >20      |
| 35 | 58.74702609 | 13.20958±0.1038 | 10.23289 | 7.94425  |

|    |             |                       |          |          |
|----|-------------|-----------------------|----------|----------|
| 36 | 4.73749994  |                       |          |          |
| 37 | 30.2244076  |                       | 8.47004  | 6.62546  |
| 38 | 58.24222769 | $4.73106 \pm 0.19$    | 2.69638  | 2.77772  |
| 39 | 63.78877439 | $5.73275 \pm 0.2855$  | 3.17317  | 3.926755 |
| 40 | 40.99553838 |                       | 11.14765 | 8.491925 |
| 43 | 44.62101375 |                       |          |          |
| 44 | 59.45378691 | $1.23842 \pm 0.011$   | 1.86025  | 1.04883  |
| 52 | 20.56110617 |                       | 17.14    | 15.31    |
| 53 | 26.62551656 |                       |          |          |
| 54 |             |                       | 6.74     | 4.87     |
| 55 | 36.46239003 |                       | 14.35    | 13.59    |
| 56 | 37.76443461 |                       | >20      | >20      |
| 57 | 5.043710956 |                       | >20      | >20      |
| 58 | 9.195823097 |                       | >20      | >20      |
| 59 | 29.6098525  |                       | 13.82    | 10.42    |
| 61 | 91.59259371 | $0.00597 \pm 5.8E-06$ | 0.01567  | 0.01842  |
| 62 | 82.10318913 | $0.69764 \pm 0.01335$ | 0.372205 | 0.485605 |

# 权利要求书

1. 下式 I 化合物:



5 式中,

$X_1$  选自 O, S, NH 和  $CH_2$ ;

$X_2$  选自 O, S, NH, NOH, NHR, R 为 C1-C6 烷基;

$R^1$  选自 H, C1-C10 烷基, C10 以下不饱和烃基, 任选取代的芳基, 硝基, 氨基,  $NR^4R^5$ , 卤素;

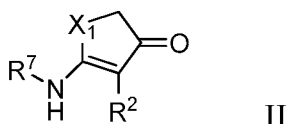
10  $R^2$  选自 H, C1-C6 烷基, C2-C6 不饱和烃基, C1-C6 烷基羰基, 任选取代的苯甲酰基, 羧基, 氨基羰基, C1-C6 烷氧基羰基, C1-C6 烷基氨基羰基, 羟基, C1-C6 烷氧基, C3-C8 环烷基氨基羰基, C3-C8 环烷基-C1-C6 烷基氨基羰基, C3-C8 环烷基-C1-C6 烷氧基羰基;

15  $R^3$  选自 H, C1-C6 烷基, 任选取代的 C2-C6 不饱和烃基, C1-C6 烷基羰基, 任选取代的苯甲酰基, 羧基, 氨基羰基, C1-C6 烷氧基羰基, C1-C6 氨基羰基, 羟基, C1-C6 烷氧基;

$R^4$  和  $R^5$  独立选自 H, C1-C6 烷基,  $-C(O)NHR^6$ , C1-C6 烷氧基羰基, 卤素取代的烷基, C2-C6 不饱和烃基, 任选取代的芳基, C1-C6 烷基羰基, 任选取代的苯甲酰基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基羰基, C1-C6 烷氧基羰基;

20  $R^6$  选自任选取代的芳基和任选取代的杂环基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物选自下式 II 的化合物:



式中,

$X_1$  选自 O, S, NH 和  $CH_2$ ;

25  $R^2$  选自 H, C1-C6 烷基, C2-C6 不饱和烃基, C1-C6 烷基羰基, 任选取代的苯甲酰基, 羧基, 氨基羰基, C1-C6 烷氧基羰基, C1-C6 烷基氨基羰基, 羟基, C1-C6 烷氧基, C3-C8 环烷基氨基羰基, C3-C8 环烷基-C1-C6 烷基氨基羰基, C3-C8 环烷基-C1-C6 烷氧基羰基;

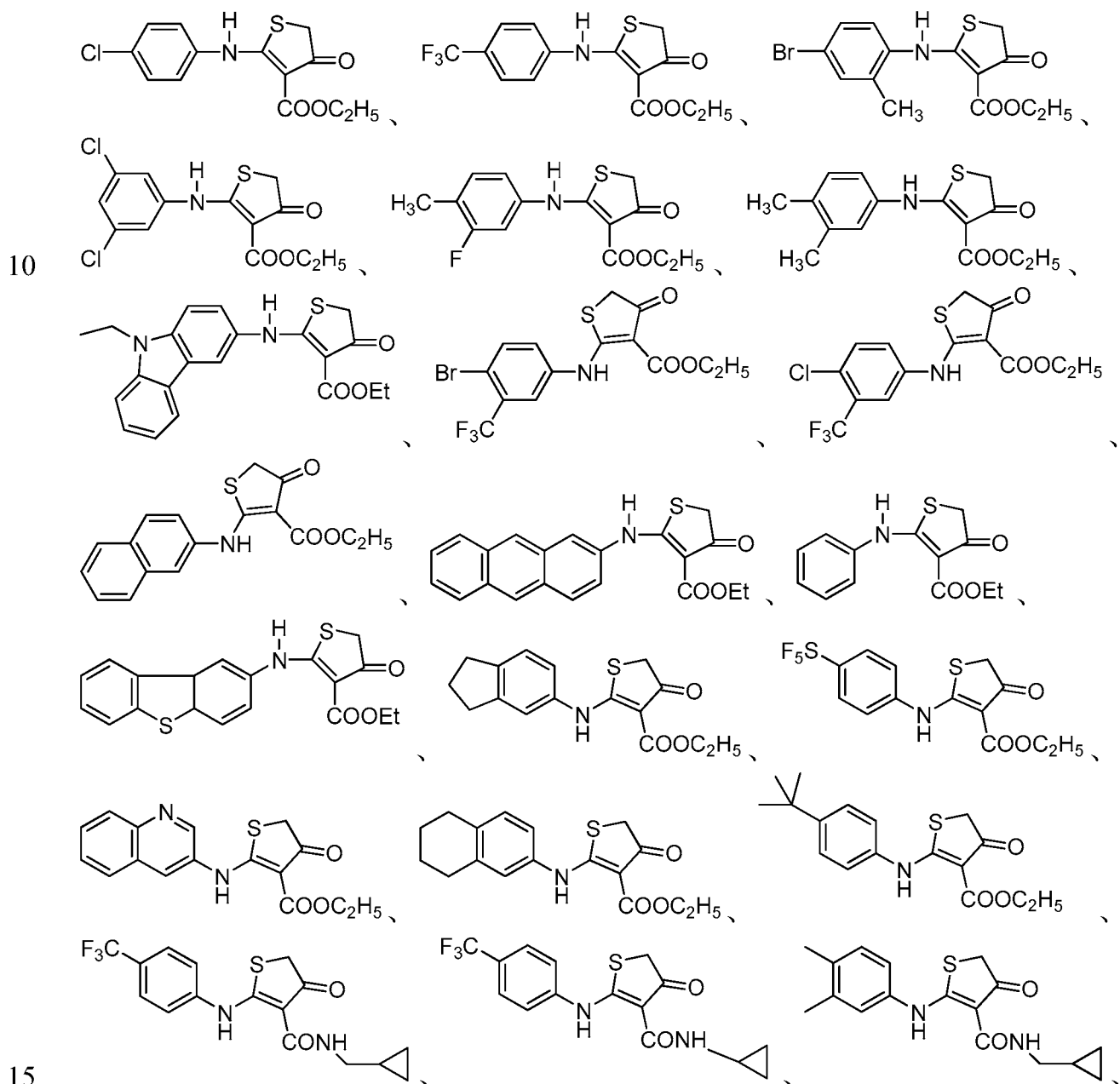
$R^7$  选自任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基羰基, 任选取代

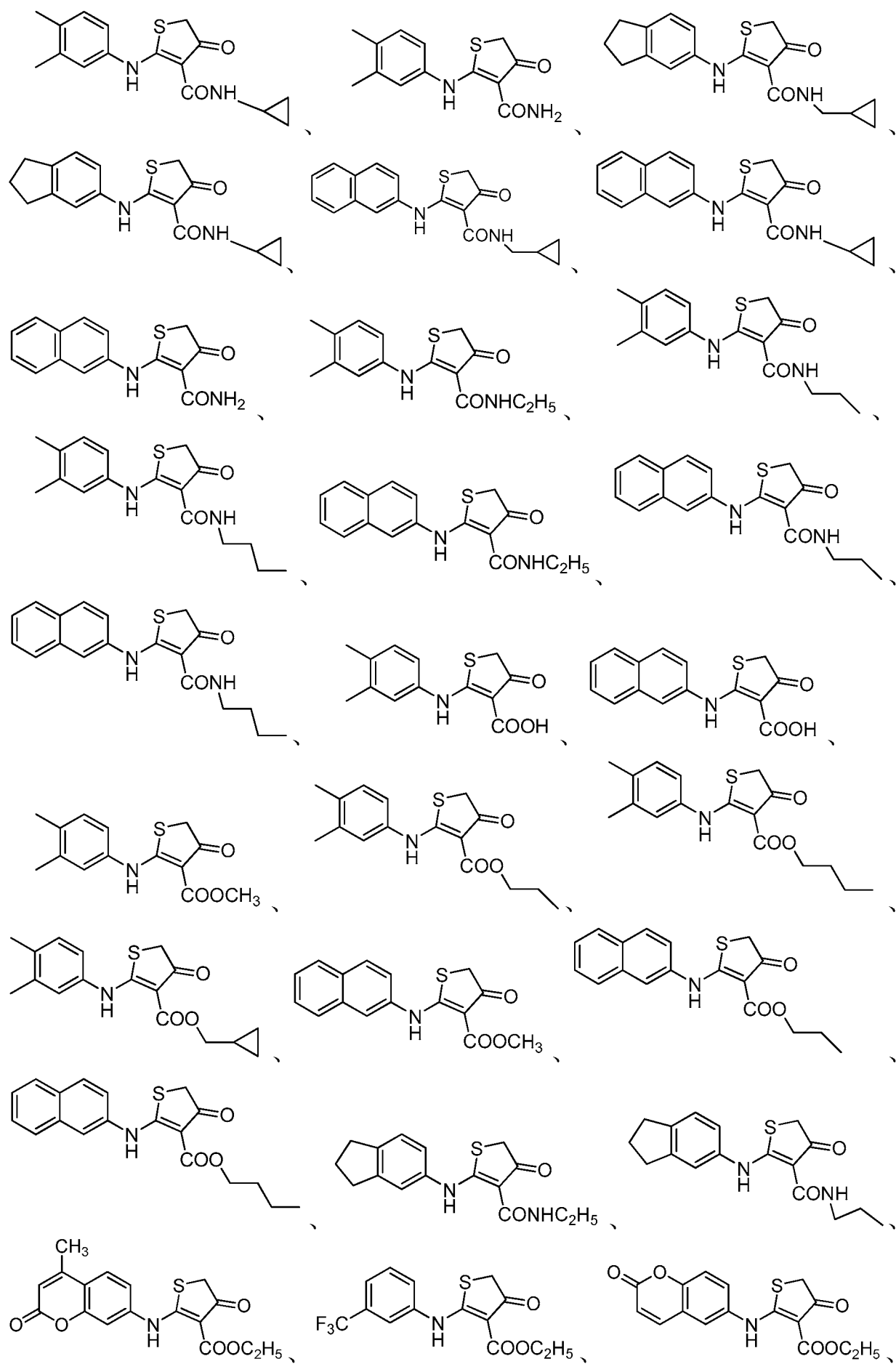
的含氮杂环基羰基, 和任选取代的芳氧基, C1-C3 烷基羰基。

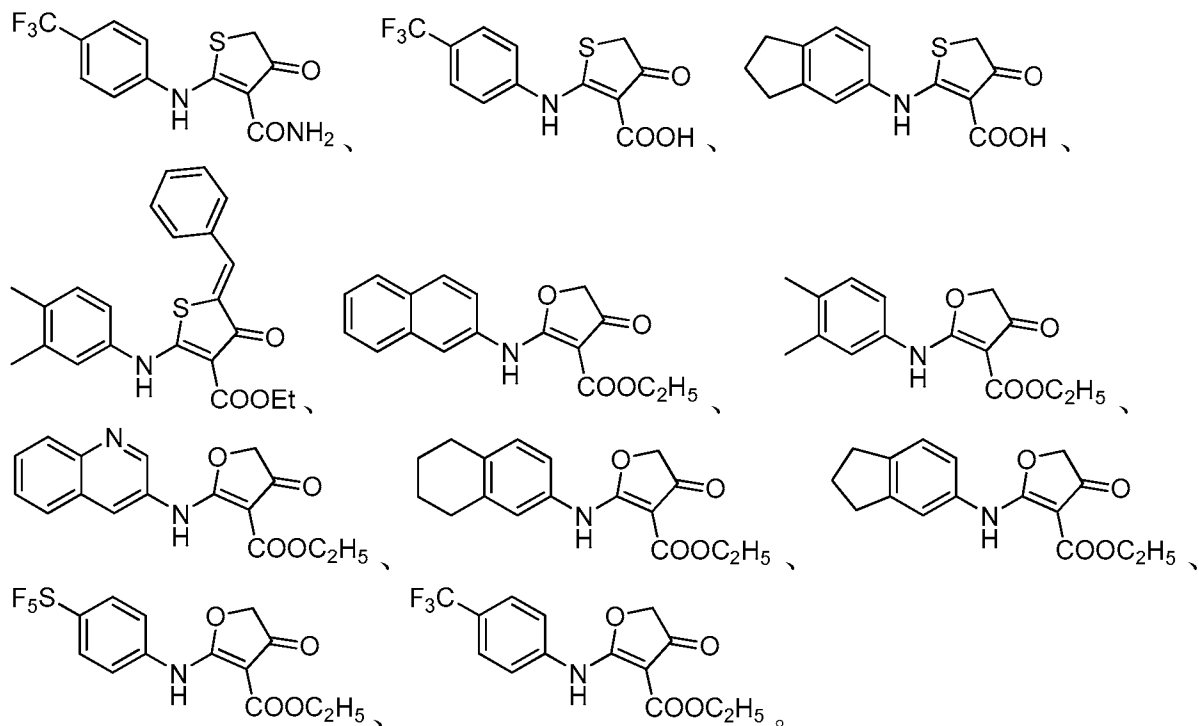
3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述芳基和杂环基任选地被 1-5 个选自以下的基团取代: C1-C10 烷基, C3-C8 环烷基, C1-C4 烷氧基, 任选取代的苯基, 任选取代的苯氧基, 苄氧基,  $\text{CF}_3$ , F, Cl, Br 和 I。

5 4. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于,  $\text{R}^2$  选自 H, C1-C6 烷基, C2-C6 不饱和烃基, C1-C3 烷基羰基, 任选取代的苯甲酰基, 羧基, 氨基羰基, C1-C6 烷氧基羰基, C1-C6 氨基羰基, 羟基, C1-C6 烷氧基;

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物选自:







5           6. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含有权利要求 1—5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体或赋形剂。

7. 权利要求 1—5 中任一项所述的化合物在制备治疗或预防二氢乳清酸脱氢酶介导的疾病用的药物中的用途。

8. 如权利要求 7 所述的用途，其特征在于，所述二氢乳清酸脱氢酶介导的疾病  
10 选自恶性疟疾，间日疟，卵形疟疾，三日疟，克氏锥虫病，登革热等寄生虫病；

9. 如权利要求 7 所述的用途，其特征在于，所述二氢乳清酸脱氢酶介导的疾病选自类风湿性关节炎、结肠炎、银屑病关节炎、红斑狼疮、肾小球疾病和抗器官移植  
物排异反应。

10. 如权利要求 7 所述的用途，其特征在于，所述二氢乳清酸脱氢酶介导的疾病  
15 选自黑色素瘤和同种或异种器官移植引起的宿主排斥反应。

11. 权利要求 1—5 中任一项所述的化合物在制备抑制二氢乳清酸脱氢酶活性用的药物中的用途。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/084556

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS, CTCMPD, CNKI, Chinese Medicine Abstract, WPI, EPODOC, registry, caplus;

DHODH, malaria, plasmodium, falciparum, dihydroorotate dehydrogenase, rheumatoid arthritis, lupus, psoriasis, immunosuppressive, transplantation, autoimmune, colitis, bowel, glomerular disease, glomerulopathy, dengue, vivax, tertian, quartan

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | Robert A. Mack et al., Drug-induced Modifications of the immune response.12. 4,5-dihydro-4-oxo-2-(substituted amino)-3-furancarboxylic acids and derivatives as novel antiallergic agents, Journal of Medicinal Chemistry, 1988, 31(10), pages 1910-1918 | 1-4, 6                |
| A         |                                                                                                                                                                                                                                                          | 5, 7-11               |
| X         | RN 424813-15-0 REGISTRY, ED Entered STN: 03 June 2002, CN 3-Thiophenecarboxylic acid, 2-[(3-chlorophenyl)amino]-4,5-dihydro-4-oxo-, ethyl ester                                                                                                          | 1-5                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | “&” document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                              |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>05 February 2013 (05.02.2013)                                                                                                                   | Date of mailing of the international search report<br>28 February 2013 (28.02.2013) |
| Name and mailing address of the ISA<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No. (86-10)62019451 | Authorized officer<br>CHEN, Yanyan<br>Telephone No. (86-10)62411200                 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/CN2012/084556**

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | RN 431072-84-3 REGISTRY, ED Entered STN: 17 June 2002, CN 3-Thiophenecarboxylic acid, 4,5-dihydro-4-oxo-2-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-, methyl ester | 1-5                   |
| X         | RN 313702-98-6 REGISTRY, ED Entered STN: 12 January 2001, CN 3-Thiophenecarboxylic acid, 4,5-dihydro-2-(1-naphthalenylamino)-4-oxo-, ethyl ester            | 1-4                   |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/084556**

## Continuation of: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 307/58 (2006.01) i

C07D 333/32 (2006.01) i

A61K 31/381 (2006.01) i

A61K 31/341 (2006.01) i

A61P 33/06 (2006.01) i

A61P 37/06 (2006.01) i

A61P 37/02 (2006.01) i

A61P 19/02 (2006.01) i

A61P 17/06 (2006.01) i

A61P 29/00 (2006.01) i

A61P 13/12 (2006.01) i

**A. 主题的分类**

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

**B. 检索领域**

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRS, 中国药物专利数据库(CTCMPD), CNKI, 中国药学文摘库, WPI, EPODOC, registry, caplus;

DHODH, 杂环酮, 二氢乳清酸脱氢酶, 疟疾, 疟原虫, 类风湿, 关节炎, 银屑病, 红斑狼疮, 移植, 免疫抑制, 自身免疫, 结肠炎, 肠炎, 肾小球, 登革热, 间日疟, 三日疟, malaria, plasmodium, falciparum, dihydroorotate dehydrogenase, rheumatoid arthritis, lupus, psoriasis, immunosuppressive, transplantation, autoimmune, colitis, bowel, glomerular disease, glomerulopathy, dengue, vivax, tertian, quartan

**C. 相关文件**

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                                                                                                                                                                 | 相关的权利要求 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| X    | Robert A. Mack 等, Drug-induced Modifications of the immune response.12. 4,5-dihydro-4-oxo-2-(substituted amino)-3-furancarboxylic acids and derivatives as novel antiallergic agents, Journal of Medicinal Chemistry, 1988, 31(10), 第 1910-1918 页 | 1-4,6   |
| A    |                                                                                                                                                                                                                                                   | 5,7-11  |
| X    | RN 424813-15-0 REGISTRY, ED STN入库日: 03. 6月 2002, CN<br>3-Thiophenecarboxylic acid, 2-[(3-chlorophenyl)amino]-4,5-dihydro-4-oxo-, ethyl ester                                                                                                      | 1-5     |

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☐ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

05. 2 月 2013 (05. 02. 2013)

国际检索报告邮寄日期

28.2 月 2013 (28.02.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

陈晏晏

电话号码: (86-10) 62411200

## C(续). 相关文件

| 类 型 | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                                                                           | 相关的权利要求 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| X   | RN 431072-84-3 REGISTRY, ED STN入库日: 17. 6月 2002, CN<br>3-Thiophenecarboxylic acid,<br>4,5-dihydro-4-oxo-2-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-, methyl ester | 1-5     |
| X   | RN 313702-98-6 REGISTRY, ED STN入库日: 12. 1月 2001, CN<br>3-Thiophenecarboxylic acid, 4,5-dihydro-2-(1-naphthalenylamino)-4-oxo-,<br>ethyl ester               | 1-4     |

主题的分类

C07D 307/58(2006.01)i  
 C07D 333/32(2006.01)i  
 A61K 31/381(2006.01)i  
 A61K 31/341(2006.01)i  
 A61P 33/06(2006.01)i  
 A61P 37/06(2006.01)i  
 A61P 37/02(2006.01)i  
 A61P 19/02(2006.01)i  
 A61P 17/06(2006.01)i  
 A61P 29/00(2006.01)i  
 A61P 13/12(2006.01)i