[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480003283.X

[51] Int. Cl.
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 233/84 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 3 月 8 日

[11] 公开号 CN 1745069A

[51] Int. Cl. (续)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 237/00 (2006.01)
C07D 235/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.1.30

[21] 申请号 200480003283.X

[30] 优先权

[32] 2003.2.3 [33] EP [31] PCT/EP03/01038

[86] 国际申请 PCT/EP2004/000957 2004.1.30

[87] 国际公布 WO2004/069810 英 2004.8.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.1

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路 30 号

[72] 发明人 G·R·E·范洛门

J·G·P·-O·杜瓦永

J·P·F·范沃维

M·L·L·库尔斯 E·克斯曼斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

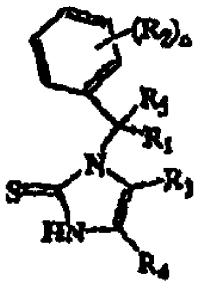
权利要求书 12 页 说明书 77 页

[54] 发明名称

用作 CCR2 受体拮抗剂的巯基咪唑

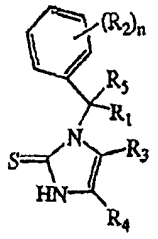
[57] 摘要

本发明涉及具有 CCR2 受体拮抗剂性质、尤其是抗炎性质的式(I)化合物。



(I)

1. 一种式(I)化合物



(I)

及其N-氧化物、药物可接受加成盐、季胺和立体化学异构形式，其中

R_1表示氢、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、二-(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、芳基或杂芳基；

R_2各自独立表示卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、多卤代C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、氰基、氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基、硝基、芳基或芳氧基；

R_3表示氢、氰基、任选被羟基或C_{1-6}烷氧基取代的C_{1-6}烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$或C(=O)-R_8；

R_4表示氢、氰基、任选被羟基或C_{1-6}烷氧基取代的C_{1-6}烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$或C(=O)-R_8；

或R_3和R_4共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团；

R_6表示氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基C_{1-6}烷基、芳基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基；其中吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基可以被C_{1-4}烷基任选取代；

R_{7a}和R_{7b}各自独立表示氢、C_{1-6}烷基、氨基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基、芳基NH-、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、C_{1-6}

烷基羰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-6}烷氧基、-NH-C(O)-H或羟基C_{1-6}烷基；或者

R_{7a}和R_{7b}与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基或被C_{1-6}烷基取代的哌嗪基；

R_8表示氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基C_{1-6}烷基或芳基；

R_5表示氢或C_{1-6}烷基；

n为1、2、3、4或5；

芳基表示苯基或被1、2、3、4或5个取代基取代的苯基，所述取代基各自独立选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基、氨基、单或二(C_{1-4}烷基)氨基、苯氧基或硝基；

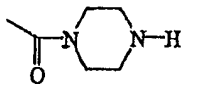
杂芳基表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基，所述杂环各自被1或2个取代基任选取代，所述取代基各自独立选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基或硝基；

前提条件是

R_3或R_4中至少一个不是氢；且

如果R_3表示C(=O)-OH、C(=O)-O-C_{1-6}烷基或C(=O)-O-C_{2-6}烯基，则R_4不是氢；且

如果R_3表示CH_2OH并且R_1和R_5表示氢，则R_4不是氢；且

如果R_3表示C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-NH_2并且R_1和R_5表示氢，则R_4不是氢；且如果R_3表示且R_1和R_5表示氢，则R_4不是氢。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、芳基或杂芳基；R_3 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=O)-R_8；R_4 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=O)-R_8；R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基、单或二(C_{1-4} 烷基)氨基、芳基 NH-、氨基 C_{1-6} 烷基或者单或二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基；且 R_5 表示氢。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R_2 各自独立表示卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或多卤代 C_{1-6} 烷基；R_3 表示氢、氰基、被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；R_4 表示氢、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；R_3 和 R_4 可共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团；R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基或单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基 C_{1-6} 烷基；R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基、C_{1-6} 烷基羰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-6} 烷氧基、-NH-C(O)-H 或羟基 C_{1-6} 烷基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪基；R_8 表示 C_{1-6} 烷基；且 n 为 1、2 或 3。

4. 权利要求 1-3 任一项的化合物，其中 R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、芳基或杂芳基；R_2 各自独立表示卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或多卤代 C_{1-6} 烷基；R_3 表示氢、氰基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；R_4 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基或者单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基 C_{1-6} 烷基；R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基；R_8 表示 C_{1-6} 烷基；n 为 1、2 或 3；R_5 表示氢。

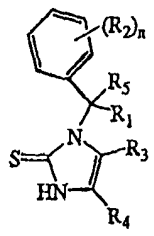
5. 权利要求 1 或 3 的化合物，其中 R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、环丙基、环己基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、苯基或被两个各自独立选自卤素的取代基取代的苯基；n 为 1、2 和 3；R_2 各自独立表示卤素或多卤代 C_{1-6} 烷基；R_3 表示氢、氰基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；R_4 表示氢、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；R_3 和 R_4 可共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团；R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基；R_{7a} 表示氢或 C_{1-6} 烷基；并且 R_{7b} 表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基、C_{1-6} 烷基羰基氨基、C_{1-6} 烷氧基或羟基 C_{1-6} 烷基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成哌啶基；R_8 表示 C_{1-6} 烷基；R_5 表示氢。

6. 权利要求 1-5 任一项的化合物，其中 R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、环丙基、环己基、苯基或被两个各自独立选自卤素的取代基取代的苯基；n 为 1、2 和 3；R_3 表示氢、氰基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；R_4 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基；R_{7a} 表示氢或 C_{1-6} 烷基；并且 R_{7b} 表示氢、C_{1-6} 烷基或氨基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成哌啶基；R_8 表示 C_{1-6} 烷基，R_5 表示氢。

7. 权利要求 1-6 任一项的化合物，其中 R_1 表示 C_{1-6} 烷基；n 为 2；R_2 各自独立表示卤素；R_3 表示 C(=O)-O-R_6；R_6 表示 C_{1-6} 烷基；R_5 表示氢。

8. 权利要求 1-7 任一项的化合物，其中所述化合物选自化合物 37、化合物 39 和化合物 46。

9. 一种用作药物的化合物，其中所述化合物为式(I)的化合物：



(I)

，

及其 N-氧化物、药物可接受加成盐、季胺和立体化学异构形式，

其中

R_1表示氢、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、芳基或杂芳基;

R_2各自独立表示卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、多卤代C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、氰基、氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基、硝基、芳基或芳氧基;

R_3表示氢、氰基、被羟基或C_{1-6}烷氧基任选取代的C_{1-6}烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$或C(=O)-R_8;

R_4表示氢、氰基、被羟基或C_{1-6}烷氧基任选取代的C_{1-6}烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$或C(=O)-R_8;

或R_3和R_4共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团;

R_6表示氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基C_{1-6}烷基、芳基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基;其中吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基可以被C_{1-4}烷基任选取代;

R_{7a}和R_{7b}各自独立表示氢、C_{1-6}烷基、氨基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基、芳基NH-、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-6}烷氧基、-NH-C(O)-H或羟基C_{1-6}烷基;或

R_{7a}和R_{7b}与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基或被C_{1-6}烷基取代的哌嗪基;

R_8表示氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基C_{1-6}

烷基或芳基;

R_5表示氢或C_{1-6}烷基;

n为1、2、3、4或5;

芳基表示苯基或被1、2、3、4或5个取代基取代的苯基，所述取代基各自独立选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基、氨基、单或二(C_{1-4}烷基)氨基、苯氧基或硝基;

杂芳基表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基，所述杂环各自可被1或2个取代基任选取代，所述取代基各自独立选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基或硝基;

前提条件是

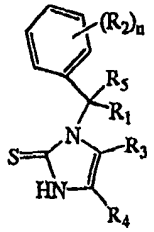
R_3或R_4中至少一个不是氢; 且

如果R_3表示C(=O)-OH或C(=O)-O-C_{1-6}烷基，R_1表示芳基且n为1，则R_4不是氢; 且

如果R_3表示C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-NH_2或C(=O)-OH且R_1和R_5表示氢，则R_4不是氢。

10. 权利要求9的化合物，其中所述化合物为权利要求1-8任一项的化合物。

11. 化合物在制备预防或治疗CCR2受体活化介导疾病的药物中的用途，其中所述化合物为式(I)的化合物，



(I)

，

及其N-氧化物、药物可接受加成盐、季胺和立体化学异构形式，其中

R_1表示氢、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)氨基C_{1-6}烷基、芳基或杂芳基;

R_2各自独立表示卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、多卤代C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、氰基、氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基、硝基、芳基或芳氧基;

R_3表示氢、氰基、被羟基或C_{1-6}烷氧基任选取代的C_{1-6}烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$或C(=O)-R_8;

R_4表示氢、氰基、被羟基或C_{1-6}烷氧基任选取代的C_{1-6}烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$或C(=O)-R_8;

或R_3和R_4共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团;

R_6表示氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基C_{1-6}烷基、芳基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基;其中吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基可以被C_{1-4}烷基任选取代;

R_{7a}和R_{7b}各自独立表示氢、C_{1-6}烷基、氨基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基、芳基NH-、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-6}烷氧基、-NH-C(O)-H或羟基C_{1-6}烷基;或

R_{7a}和R_{7b}与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基或被C_{1-6}烷基取代的哌嗪基;

R_8表示氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基C_{1-6}烷基或芳基;

R_5表示氢或C_{1-6}烷基;

n为1、2、3、4或5;

芳基表示苯基或被1、2、3、4或5个取代基取代的苯基，所述取代基各自独立选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基、氨基、单或二(C_{1-4}烷基)氨基、苯氧基或硝基;

杂芳基表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基，所述杂环各自可被1或2个取代基任选取代，所述取代基各自独立选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基或硝基;

前提条件是

R_3或R_4中至少一个不是氢。

12. 权利要求11的用途，其中所述化合物为权利要求1-9任一项的化合物。

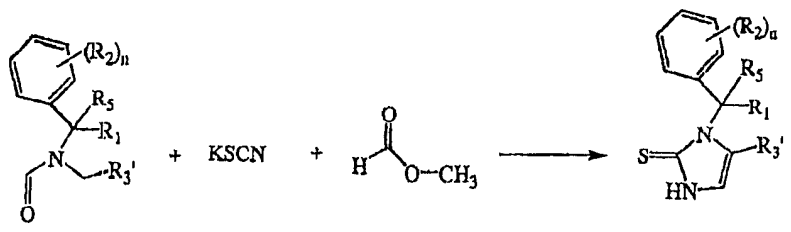
13. 权利要求11或12的用途，其中所述疾病是炎性疾病。

14. 一种药物组合物，所述药物组合物包含药物可接受的载体，以及用作活性成分的治疗有效量的权利要求1-9任一项的化合物。

15. 一种制备权利要求14组合物的方法，其特征在于药物可接受的载体与治疗有效量的权利要求1-9任一项的化合物紧密混合。

16. 一种制备权利要求1化合物的方法，其特征在于:

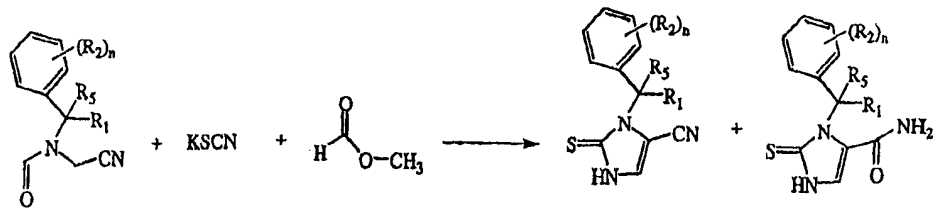
a) 将式(II)的中间体与$HC(=O)-O-CH_3$在适当碱存在下反应，然后用适当酸、KSCN和适当溶剂处理，



(II) (I-a)

其中 R_1、R_2、R_5和 n 如权利要求 1 中的定义且其中 $R_{3'}$表示权利要求 1 中的 R_3但不是氢;

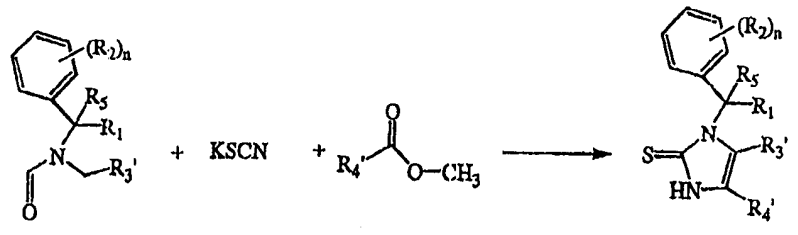
b) 将式(II-a)的中间体与 $HC(=O)-O-CH_3$在适当碱存在下反应，然后用适当酸和 KSCN 在适当溶剂存在下处理，



(II-a) (I-a-1) (I-a-2)

其中 R_1、R_2、R_5和 n 如权利要求 1 中的定义;

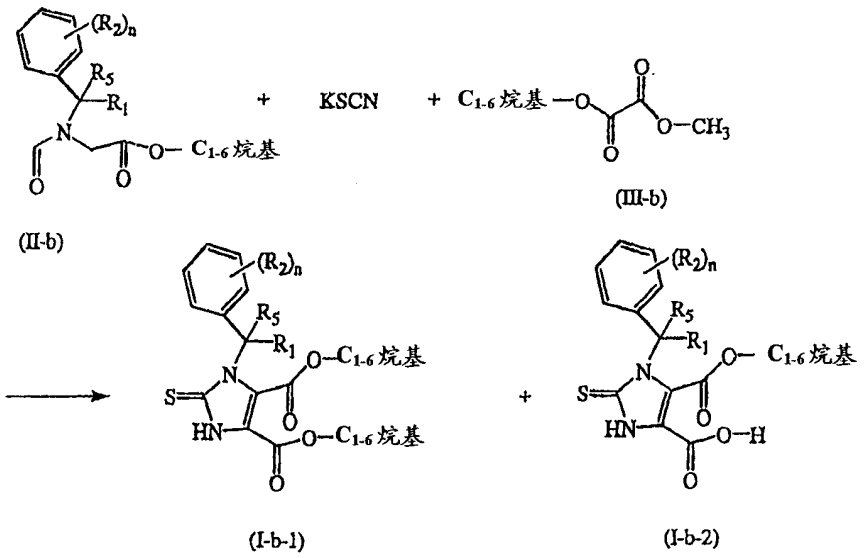
c) 将式(II)的中间体与式(III)中间体在适当碱存在下反应，然后用适当酸和 KSCN 在适当溶剂存在下处理，



(II) (III) (I-b)

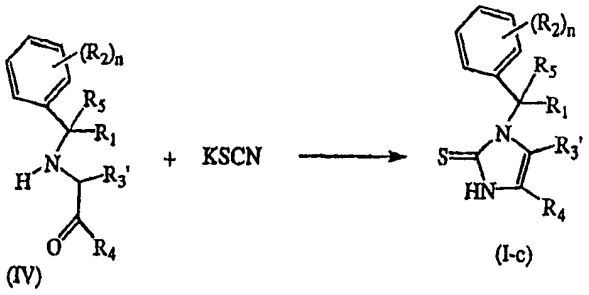
其中 R_1、R_2、R_5和 n 如权利要求 1 中的定义且其中 $R_{3'}$和 $R_{4'}$分别表示权利要求 1 中定义的 R_3和 R_4但不是氢;

d) 将式(II-b)的中间体与式(III-b)中间体在适当碱存在下反应，然后用适当酸和 KSCN 在适当溶剂存在下处理，



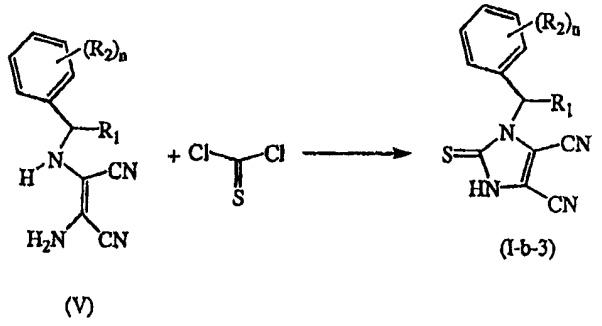
其中 R_1、R_2、R_5和 n 如权利要求 1 中的定义;

e) 将式(IV)的中间体与 KSCN 在适当酸和适当溶剂存在下反应,



其中 R_1、R_2、R_4、R_5和 n 如权利要求 1 中的定义且其中 $R_{3'}$表示权利要求 1 中定义的 R_3但不是氢;

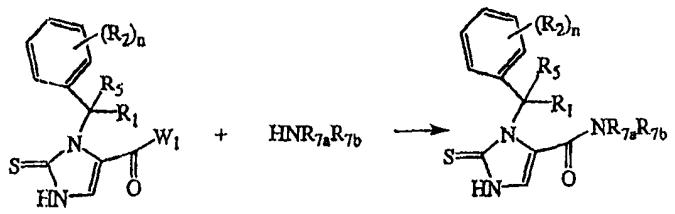
f) 将式(V)的中间体与 Cl-C(=S)-Cl 在适当碱和适当溶剂存在下反应,



其中 R_1、R_2和 n 如权利要求 1 中的定义;

g) 将其中 W_1表示适当离去基团的式(VI)中间体与式(VII)的中间

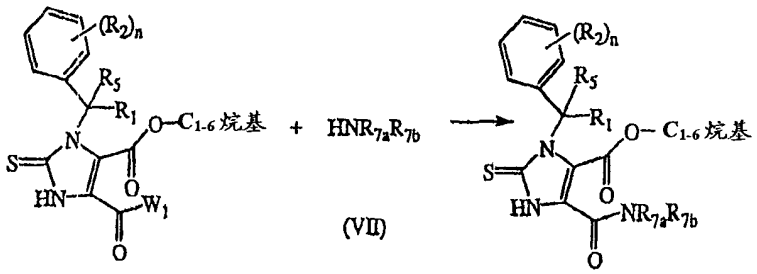
体在适当溶剂存在下反应，



(VI) (VII) (I-a-3)

其中 R_1、R_2、R_5、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$和 n 如权利要求 1 中的定义；

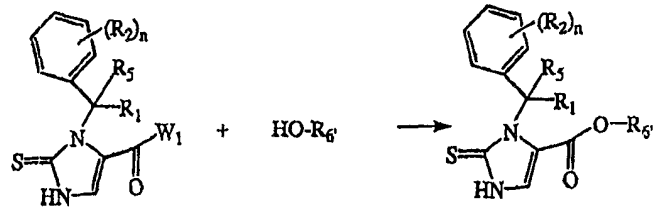
h) 将式(XX)的中间体与式(VII)的中间体在适当溶剂存在下反应，



(XX) (VII) (I-b-4)

其中 R_1、R_2、R_5、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$和 n 如权利要求 1 中的定义；

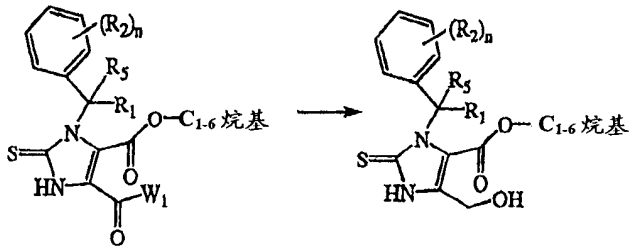
i) 将式(VI)的中间体与适当的式 HO-$R_{6'}$的醇在适当溶剂存在下反应，



(VI) (I-a-4)

其中 R_1、R_2、R_5和 n 如权利要求 1 中的定义且其中 $R_{6'}$表示 C_{1-6}烷基或羟基 C_{1-6}烷基；

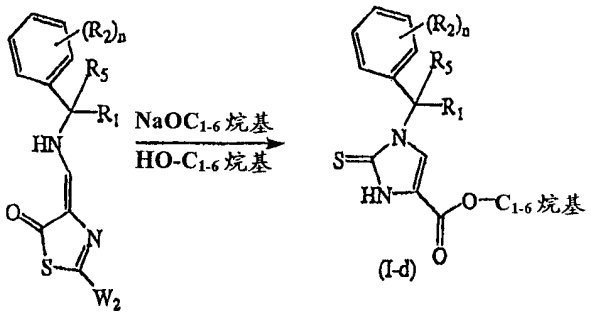
j) 将式(XX)的中间体与适当还原剂在适当溶剂存在下反应，



(XX) (I-b-5)

其中 R_1、R_2、R_5和 n 如权利要求 1 中的定义;

k) 将其中 W_2 表示适当离去基团的式(VIII)中间体与作为醇盐的碱例如 $NaOC_{1-6}$烷基在相应醇 C_{1-6}烷基-OH 存在下反应,



(I-d)

其中 R_1、R_2、R_5和 n 如权利要求 1 中的定义;

并且,如果需要,按本领域已知的转化方法将式(I)化合物互相转化,并且,如果需要,可进一步通过用酸处理将式(I)化合物转化为治疗活性无毒酸加成盐,或通过用碱处理转化为治疗活性无毒碱加成盐,或反之,通过用碱处理将酸加成盐形式转化为游离碱,或通过用酸处理将碱加成盐转化为游离酸;并且如果需要,制备其立体化学异构形式、季胺或 N-氧化物形式。

用作 CCR2 受体拮抗剂的巯基咪唑

本发明涉及具有 CCR2 受体拮抗特性的巯基咪唑衍生物。此外本发明还涉及它们的制备方法和包含它们的药物组合物。本发明还涉及上述化合物在制备用于预防或治疗 CCR2 受体(特别是 CCR2B 受体)活化介导疾病的药物中的用途。

EP 0,240,050 公开了用于控制杂草的 1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸衍生物。

US 3,354,173 公开了作为催眠药的咪唑羧酸酯。

US 4,182,624 公开了在咪唑环上携带羧基官能团的二苯甲基-咪唑衍生物。该化合物被描述为在农业和园艺中对于植物保护和生长调节有利用价值。

EP0,000,373 涉及了咪唑碳酸衍生物及其在植物保护中的应用。

WO 01/17974 和 Organic Process Research and Development, 2002, 6(5), 674-676 涉及了 1 取代 5-(羟甲基)咪唑衍生物的合成。

WO 00/75135 描述了异戊二烯基-蛋白转移酶的联芳抑制剂。

Arzneimittel-Forschung, 1980, 30(7), 1051-1056 描述了具有潜在生物活性的咪唑衍生物。

US 4,762,850 涉及作为多巴胺 β-羟化酶抑制剂的 2-巯基-1-(苯基烷基)-1H-咪唑-5-甲酸衍生物.

EP 294,973 涉及作为多巴胺 β-羟化酶抑制剂的 1-芳烷基-5-(哌嗪甲基)-咪唑-2-硫醇。

DE 2,618,370 涉及咪唑[5,1-c](1,4)-苯并氧杂氮杂庚因及其制备。

EP 146,228 描述了用于制备有治疗益处的苯乙基咪唑衍生物的取代 2-巯基-咪唑。

WO 01/09127、WO 01/09124 和 WO 99/41248 涉及作为法呢基

转移酶抑制剂的缩合杂环体系衍生物。

WO 00/01674 涉及从苄胺、羟基酮和硫氰酸酯制备 1-苯甲基咪唑。

WO 92/10182、WO 92/10186、WO 92/10188 和 EP 437,103 涉及在血管紧缩素 II 受体拮抗剂的制备中作为中间体的咪唑衍生物。

J. Heterocyclic Chemistry, 1982, 19(3), 561-566 涉及具有潜在生物活性的咪唑衍生物的合成。

WO 02/066458 涉及用于治疗免疫系统功能紊乱相关疾病的 2-硫代-取代咪唑衍生物。

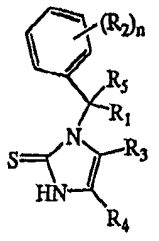
FR 1487326 和 FR 6751 公开了作为镇静剂和止痛剂的咪唑衍生物。

WO 01/05430 描述了 1-(3-氯苯基)-4-[1-(4-氰苄基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮的制备，作为药物传递装置中的缓释模型药物。

WO 99/40913 提供了为单核细胞趋化蛋白-1 抑制剂的取代吡咯，并且 WO 01/51466 涉及作为 MCP-1 受体拮抗剂的吲哚衍生物。

本发明化合物与现有技术的化合物不同，在于其结构、表现药物活性、药理活性和/或药理强度。

本发明的一个方面涉及下式化合物



(I)

，

及其 N-氧化物、药物可接受加成盐、季胺和立体化学异构形式，其中

R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、二-(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、芳基或杂芳基;

R_2 各自独立表示卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4}

烷基)氨基、硝基、芳基或芳氧基;

R_3表示氢、氰基、任选被羟基或C_{1-6}烷氧基取代的C_{1-6}烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$或C(=O)-R_8。

R_4表示氢、氰基、任选被羟基或C_{1-6}烷氧基取代的C_{1-6}烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$或C(=O)-R_8;

或R_3和R_4共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团;

R_6表示氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基C_{1-6}烷基、芳基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基;其中吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基可以被C_{1-4}烷基任选取代;

R_{7a}和R_{7b}各自独立表示氢、C_{1-6}烷基、氨基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基、芳基NH-、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-6}烷氧基、-NH-C(O)-H或羟基C_{1-6}烷基;或者

R_{7a}和R_{7b}与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基或被C_{1-6}烷基取代的哌嗪基;

R_8表示氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、多卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基C_{1-6}烷基、氨基羰基C_{1-6}烷基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基C_{1-6}烷基或芳基;

R_5表示氢或C_{1-6}烷基;

n为1、2、3、4或5;

芳基表示苯基或被1、2、3、4或5个取代基取代的苯基,所述取代

基各自独立选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基、氨基、单或二(C_{1-4}烷基)氨基、苯氧基或硝基；

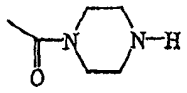
杂芳基表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基，上述杂环各自被1或2个取代基任选取代，所述取代基各自独立选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、多卤代C_{1-6}烷基、多卤代C_{1-6}烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4}烷基)氨基或硝基；

前提条件是

R_3或R_4中至少一个不是氢；且

如果R_3表示C(=O)-OH、C(=O)-O-C_{1-6}烷基或C(=O)-O-C_{2-6}烯基，则R_4不是氢；且

如果R_3表示CH_2OH并且R_1和R_5表示氢，则R_4不是氢；且

如果R_3表示C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-NH_2并且R_1和R_5表示氢，则R_4不是氢；且如果R_3表示且R_1和R_5表示氢，则R_4不是氢。

本发明还涉及了用作药物的上述定义式(I)化合物

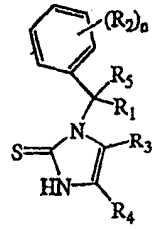
前提条件是

R_3或R_4中至少一个不是氢；且

如果R_3表示C(=O)-OH或C(=O)-O-C_{1-6}烷基，R_1表示芳基且n为1，则R_4不是氢；且

如果R_3表示C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-NH_2或C(=O)-OH且R_1和R_5表示氢，则R_4不是氢。

因此，本发明还涉及了用作药物的化合物，其中该化合物为下式化合物



(I)

及其 N-氧化物、药物可接受加成盐、季胺和立体化学异构形式，其中

R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、芳基或杂芳基；

R_2 各自独立表示卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基、硝基、芳基或芳氧基；

R_3 表示氢、氰基、被羟基或 C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；

R_4 表示氢、氰基、被羟基或 C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；

或 R_3 和 R_4 共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团；

R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、多卤代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、氨基羰基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基 C_{1-6} 烷基、芳基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基；其中吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基可以被 C_{1-4} 烷基任选取代；

R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基、芳基 NH-、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基羰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-6} 烷氧基、-NH-C(O)-H 或羟基 C_{1-6} 烷基；或

R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基或被 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪基；

R_8 表示氢、C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、多卤代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、氨基羰基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基 C_{1-6} 烷基或芳基；

R_5 表示氢或 C_{1-6} 烷基；

n 为 1、2、3、4 或 5；

芳基表示苯基或被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代的苯基，所述取代基各自独立选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基、氨基、单或二(C_{1-4} 烷基)氨基、苯氧基或硝基；

杂芳基表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基，上述杂环各自可被 1 或 2 个取代基任选取代，所述取代基各自独立选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基或硝基；

前提条件是

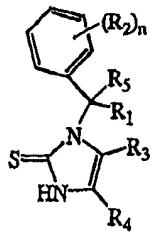
R_3 或 R_4 中至少一个不是氢；且

如果 R_3 表示 C(=O)-OH 或 C(=O)-O-C_{1-6} 烷基，R_1 表示芳基且 n 为 1，则 R_4 不是氢；且

如果 R_3 表示 C(=O)-NH-C_{1-4} 烷基-NH_2 或 C(=O)-OH 且 R_1 和 R_5 表示氢，则 R_4 不是氢。

本发明的另一方面是上述定义的式(I)化合物在制备用于预防或治疗 CCR2 受体活化介导疾病的药物中的用途，特别是预防或治疗炎性疾病。

因此，本发明还涉及化合物在制备预防或治疗 CCR2 受体活性介导疾病的药物中的用途，特别是预防或治疗炎性疾病，其中所述化合物为式(I)化合物



(I)

，

及其 N-氧化物、药物可接受加成盐、季胺和立体化学异构形式，其中

R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、芳基或杂芳基；

R_2 各自独立表示卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基、硝基、芳基或芳氧基；

R_3 表示氢、氰基、被羟基或 C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；

R_4 表示氢、氰基、被羟基或 C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；

或 R_3 和 R_4 共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团；

R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、多卤代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、氨基羰基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基 C_{1-6} 烷基、芳基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基；其中吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基可以被 C_{1-4} 烷基任选取代；

R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基、

芳基 NH-、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基羰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-6} 烷氧基、-NH-C(O)-H 或羟基 C_{1-6} 烷基；或

R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基或被 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪基；

R_8 表示氢、C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、多卤代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、氨基羰基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基 C_{1-6} 烷基或芳基；

R_5 表示氢或 C_{1-6} 烷基；

n 为 1、2、3、4 或 5；

芳基表示苯基或被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代的苯基，所述取代基各自独立选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基、氨基、单或二(C_{1-4} 烷基)氨基、苯氧基或硝基；

杂芳基表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基，上述杂环各自可被 1 或 2 个取代基任选取代，所述取代基各自独立选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基羰基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基或硝基；

前提条件是

R_3 或 R_4 中至少一个不是氢。

本文上下文中作为基团或基团部分使用的 C_{1-4} 烷基定义为具有 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃基，如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基，丁基；作为基团或是基团部分的 C_{1-6} 烷基定义为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基，如 C_{1-4} 烷基定义的基团、戊基、己基、

2-甲基丁基等；C_{3-7} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚烯；C_{2-6} 烯基定义为具有 2-6 个碳原子、包含双键的直链和支链烃基，如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等；C_{2-6} 炔基为具有 2-6 个碳原子、含有三键的直链或支链烃基，如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

本文前面使用的术语(=O)与碳原子相连时形成羰基部分，与硫原子相连时则形成亚砜部分，2 个所述术语与同一硫原子相连时则形成砜基部分。

术语卤素为氟、氯、溴和碘。本文上下文中作为基团或基团部分使用的多卤代甲基定义为单或多卤素取代的甲基，特别是携带一个或多个氟原子的甲基，例如，二氟代甲基或三氟代甲基；作为基团或基团部分的多卤代 C_{1-6} 烷基定义为单或多卤素取代的 C_{1-6} 烷基，例如，多卤代甲基中定义的 1,1-二氟-乙基等。当多卤代甲基或多卤代 C_{1-6} 烷基定义中的烷基上连有一个以上卤原子时，卤原子可以相同或不同。

R_1 定义中的术语杂芳基包括杂环所有可能的异构形式，如包括 1H-吡咯基和 2H-吡咯基的吡咯基。

如果不另外说明，本文上下文中提到的式(I)化合物的取代物定义中列出的芳基、杂芳基或杂环体系(参见例如 R_1 和 R_6)可经任何合适的环碳原子或杂原子连接于式(I)分子的剩余部分上。因此，例如，当杂芳基是咪唑基时，其可以是 1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基等。

当任何变量(例如 R_{7a}、R_{7b})在任何成分中出现一次以上时，各定义是独立的。

从取代基划到环体系中的线表示键可以与连接到任何适合的环原子上。

对治疗用途来说，式(I)化合物的盐为其中抗衡离子为药物可接受的盐。然而，也可使用非药物可接受的酸和碱的盐，例如，在制备或纯化药物可接受化合物中的用途。所有的盐，不论其是否药物

可接受，均包括在本发明的范围之内。

上文提到的药物可接受加成盐包括由式(I)化合物可形成的治疗活性无毒酸加成盐形式。通过用适当的酸处理碱形式容易得到后者，所述酸如无机酸，例如，氢卤酸如氢氯酸，氢溴酸等；硫酸；硝酸；磷酸等；或有机酸，例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、草酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、2-羟基-1,2,3-丙烷三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己氨磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸等。反之盐形式可用碱处理转化成游离碱形式。

包括酸性质子的式(I)化合物通过用适当的有机或无机碱处理可以转化为它们的治疗活性无毒金属或铵加成盐形式。适当的碱盐形式包括如铵盐；碱和碱土金属盐，如锂、钠、钾、镁、钙盐等；有机碱的盐，如伯、仲和叔脂肪族和芳胺，如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四个丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉和异喹啉、二苄基乙二胺、N-甲基-D-葡糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇、海巴胺(hydrabamine)的盐，和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等的盐。反之盐形式可通过用酸处理转化成游离酸形式。

术语加成盐也包括式(I)化合物可形成的水合物和溶剂加成形式。这种形式的实例例如为水合物、醇合物等。

上文所用的术语“季胺”定义为通过式(I)化合物的碱性氮与适当的季胺化剂(如任选取代的烷基卤、芳基卤或芳烷基卤，如碘化钾、苯甲基碘)之间的反应，式(I)化合物可形成的季铵盐。也可采用具有优良离去基团的反应物，如三氟甲磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯和对甲苯磺酸烷基酯。季胺有带正电的氮。药物可接受抗衡离子包括氯、溴、碘、三氟乙酸根和乙酸根。选择的抗衡离子可用离子交换树脂引入。

本化合物的 N-氧化物形式包括其中一个或多个叔氮原子被氧化成所指的 N-氧化物的式(I)化合物。

应理解的是，某些式(I)化合物和其 N-氧化物、加成盐、季胺和立体化学异构形式可包含一个或多个手性中心，以立体化学异构形式存在。

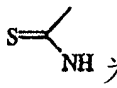
上文所用的“立体化学异构形式”定义为式(I)化合物及其 N-氧化物、加成盐、季胺或生理官能衍生物可能具有的所有立体异构形式。除非另有所指或说明，化合物的化学名称指所有可能的立体化学异构形式的混合物，所述混合物包括所有基本分子结构的非对映异构体和对映异构体，以及式(I)及其 N-氧化物、盐、溶剂合物或季胺的大体纯的各种异构形式，即包含少于 10%，优选少于 5%，特别是少于 2%，最优选少于 1%的其它异构体。因此，例如当式(I)化合物指定为(E)时，意为该化合物基本没有(Z)异构体。

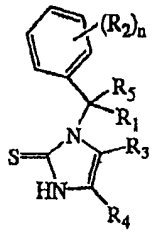
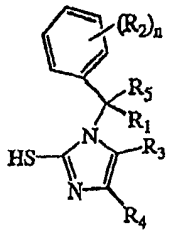
具体的说，立体中心可具有 R-或 S-构型；二价环状(部分)饱和基团上的取代基可具有顺-或反-构型。含双键的化合物在其双键上可具有 E (entgegen)或 Z (zusammen)-立体化学。术语顺、反、R、S、E 和 Z 为本领域技术人员所熟知。

式(I)化合物的立体化学异构形式显然包括在本发明范围之内。

对于某些式(I)化合物，其 N-氧化物、盐、溶剂合物、季胺及其制备中使用的中间体的绝对立体构型并非由实验决定。在这种情况下最先被分离的立体异构体命名为“A”，第二个命名为“B”，而不进一步指出实际的立体构型。然而，所述“A”和“B”立体异构形式在“A”和“B”具有对映关系时可通过例如其旋光度明确鉴定。本领域技术人员可利用本领域已知方法来确定这种化合物的绝对构形，如 X-射线衍射。当“A”和“B”为立体异构混合物时，它们可进一步分离，其各自的第一级分分别命名为“A1”和“B1”，第二级分为“A2”和“B2”，而不进一步指出实际的立体化学构型。

某些式(I)化合物也可以互变异构形式存在。尽管这种形式没有

明确的表现在上面的式(I)中，但包含于本发明的范围之内。例如，式(I)包括  为  的互变异构形式。因此，本发明化合物包括下式化合物:

 和 。

无论何时下文使用的术语“式(I)化合物”也包含其 N-氧化物、盐、季胺和立体化学异构形式。特别重要的是立体化学纯的式(I)化合物。

无论何时上下文使用，取代基可各自独立选自多种定义的列表，例如 R_{7a} 或 R_{7b}，包括化学可能的所有可能组合。

第一组目标化合物由式(I)化合物组成，其中适用下列限制条件中的一条或多条:

a) R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、芳基或杂芳基;

b) R_3 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、$C(=O)-O-R_6$、$C(=O)-NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2-NR_{7a}R_{7b}$、$C(=O)-R_8$;

c) R_4 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、$C(=O)-O-R_6$、$C(=O)-NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2-NR_{7a}R_{7b}$、$C(=O)-R_8$;

d) R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基、单或二(C_{1-4} 烷基)氨基、芳基 NH-、氨基 C_{1-6} 烷基或者单或二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基;或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基; 且

e) R_5 表示氢。

第二组目标化合物由式(I)化合物组成，其中适用下列限制条件中的一条或多条:

a) R_2 各自独立表示卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或多卤代 C_{1-6} 烷基；

b) R_3 表示氢、氰基、被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；

c) R_4 表示氢、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；

d) R_3 和 R_4 可共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团；

e) R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基或单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基 C_{1-6} 烷基；

f) R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基、C_{1-6} 烷基羰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-6} 烷氧基、-NH-C(O)-H 或羟基 C_{1-6} 烷基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪基；

g) R_8 表示 C_{1-6} 烷基；且

h) n 为 1、2 或 3。

第三组目标化合物由式(I)化合物组成，其中适用下列限制条件中的一条或多条：

a) R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、芳基或杂芳基；

b) R_2 各自独立表示卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或多卤代 C_{1-6} 烷基；

c) R_3 表示氢、氰基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；

d) R_4 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；

e) R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基或者单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基 C_{1-6} 烷基；

f) R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基；

g) R_8 表示 C_{1-6} 烷基；

h) n 为 1、2 或 3；且

i) R_5 为氢。

第四组目标化合物由式(I)化合物组成，其中适用下列限制条件中的一条或多条:

a) R_1 表示 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、芳基或杂芳基;

b) R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基或杂芳基;

c) R_2 各自独立表示卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基氨基羰基、氨基、单或二(C_{1-4} 烷基)氨基、硝基、芳基或芳氧基;

d) R_3 表示氢、氰基、C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、$C(=O)-O-R_6$、$C(=O)-NR_{7a}R_{7b}$、$C(=S)-NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2-NR_{7a}R_{7b}$ 或 $C(=O)-R_8$;

e) 如果 R_4 为氢则 R_3 表示氰基、C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、$C(=O)-O-R_6$、$C(=O)-NR_{7a}R_{7b}$、$C(=S)-NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2-NR_{7a}R_{7b}$ 或 $C(=O)-R_8$;

f) R_3 和 R_4 各自独立表示氢、氰基、羟基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、$C(=O)-O-R_6$、$C(=O)-NR_{7a}R_{7b}$、$C(=S)-NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2-NR_{7a}R_{7b}$ 或 $C(=O)-R_8$;

g) 如果 R_3 表示 $C(=O)-O-R_6$ 或 $C(=O)-NR_{7a}R_{7b}$ 则 R_1 为氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基或杂芳基。

第五组目标化合物由式(I)化合物组成，其中适用下列限制条件中的一条或多条:

a) R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、环丙基、环己基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、苯基或被两个各自独立选自卤素的取代基取代的苯基; 尤其是 C_{1-6} 烷基;

b) n 为 1、2 和 3; 尤其是 n 为 2 并且上述两个 R_2 取代基在 3 和 4 位上;

c) R_2 各自独立表示卤素或多卤代 C_{1-6} 烷基，尤其是卤素；

d) R_3 表示氢、氰基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；尤其是 C(=O)-O-R_6；

e) R_4 表示氢、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；尤其是 C(=O)-O-R_6；

f) R_3 和 R_4 共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团；

g) R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基；尤其是 C_{1-6} 烷基；

h) R_{7a} 表示氢或 C_{1-6} 烷基；并且 R_{7b} 表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基、C_{1-6} 烷基羰基氨基、C_{1-6} 烷氧基或羟基 C_{1-6} 烷基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成哌啶基；

i) R_8 表示 C_{1-6} 烷基；

j) R_5 为氢。

第六组目标化合物由式(I)化合物组成，其中适用下列限制条件中的一条或多条：

a) R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、环丙基、环己基、苯基或被两个各自独立选自卤素的取代基取代的苯基；尤其是 C_{1-6} 烷基；

b) n 为 1、2 和 3；尤其是 n 为 2 并且上述两个 R_2 取代基在 3 和 4 位上；

c) R_2 各自独立表示卤素或多卤代 C_{1-6} 烷基，尤其是卤素；

d) R_3 表示氢、氰基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；尤其是 C(=O)-O-R_6；

e) R_4 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；尤其是 C(=O)-O-R_6；

f) R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基；尤其是 C_{1-6} 烷基；

g) R_{7a} 表示氢或 C_{1-6} 烷基；并且 R_{7b} 表示氢、C_{1-6} 烷基或氨基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成哌啶基；

h) R_8 表示 C_{1-6} 烷基；且

i) R_5 为氢。

第七组目标化合物由式(I)化合物组成，其中 R_3 和 R_4 均不为氢。

第八组目标化合物由式(I)化合物组成，其中 R_4 为氢并且 R_3 不为氢；尤其是 R_3 表示氰基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8。

第九组目标化合物由式(I)化合物组成，其中 R_3 为氢并且 R_4 不为氢；尤其是 R_4 为氰基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$。

第十组目标化合物由式(I)化合物组成，其中当 R_4 为氢时 R_3 不为 C(=O)-O-R_6。

第十一组目标化合物由式(I)化合物组成，其中 R_3 为氢。

一组优选化合物由式(I)化合物组成，其中 R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、芳基或杂芳基；R_3 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=O)-R_8；R_4 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、$S(=O)_2$-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=O)-R_8；R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基、芳基 NH-、氨基 C_{1-6} 烷基或单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基；R_5 表示氢。

另一组优选化合物由式(I)化合物组成，其中 R_2 各自独立表示卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或多卤代 C_{1-6} 烷基；R_3 表示氢、氰基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$、C(=S)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；R_4 表示氢、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；R_3 和 R_4 共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团；R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基或单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基 C_{1-6} 烷基；R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基、C_{1-6} 烷基羰基氨基、氨基羰基氨基、C_{1-6} 烷氧基、-NH-C(O)-H 或羟基 C_{1-6} 烷基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪基；R_8 表示 C_{1-6} 烷基；并且 n

为 1、2 或 3。

另一组优选化合物由式(I)化合物组成，其中 R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、芳基或杂芳基；R_2 各自独立表示卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或多卤代 C_{1-6} 烷基；R_3 表示氢、氰基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；R_4 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基或单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基 C_{1-6} 烷基；R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基；R_8 表示 C_{1-6} 烷基；n 为 1、2 或 3；R_5 表示氢。

一组更优选化合物由式(I)化合物组成，其中 R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、环丙基、环己基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、苯基或被两个各自独立选自卤素的取代基取代的苯基；n 为 1、2 和 3；R_2 各自独立表示卤素或多卤代 C_{1-6} 烷基；R_3 表示氢、氰基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；R_4 表示氢、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；R_3 和 R_4 共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-的二价基团；R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基；R_{7a} 表示氢或 C_{1-6} 烷基；R_{7b} 表示氢、C_{1-6} 烷基、氨基、C_{1-6} 烷基羰基氨基、C_{1-6} 烷氧基或羟基 C_{1-6} 烷基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成哌啶基；R_8 表示 C_{1-6} 烷基；R_5 表示氢。

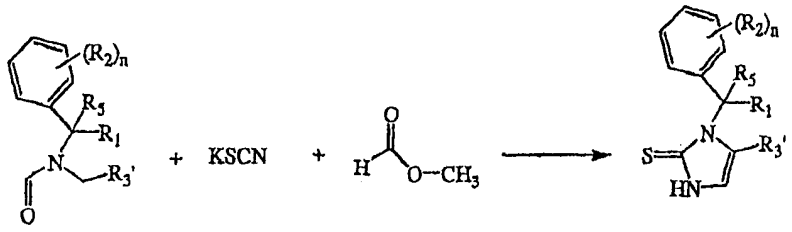
一组更优选化合物由式(I)化合物组成，其中 R_1 表示氢、C_{1-6} 烷基、环丙基、环己基、苯基或被两个各自独立选自卤素的取代基取代的苯基；n 为 1、2 和 3；R_3 表示氢、氰基、C(=O)-O-R_6、C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 或 C(=O)-R_8；R_4 表示氢、氰基、羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基、C(=O)-O-R_6 或 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$；R_6 表示氢、C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基；R_{7a} 表示氢或 C_{1-6} 烷基；并且 R_{7b} 表示氢、C_{1-6} 烷基或氨基；或 R_{7a} 和 R_{7b} 与它们连接的氮共同形成哌啶基；R_8 表示 C_{1-6} 烷基，R_5 表示氢。

一组还更优选的化合物由式(I)化合物组成，其中 R_1 表示 C_{1-6} 烷

基；n 为 2；R_2 各自独立表示卤素；R_3 表示 C(=O)-O-R_6；R_6 表示 C_{1-6} 烷基；R_5 表示氢。

最优选化合物为化合物 37、39 和 46。

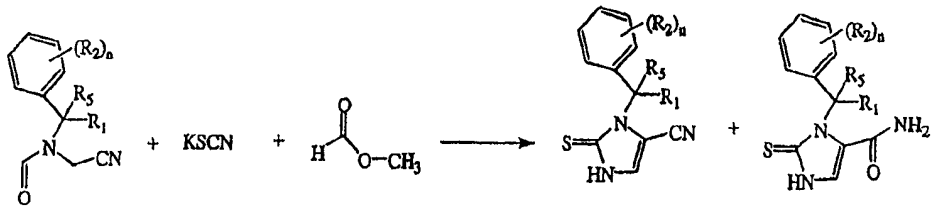
通常，其中 R_3 不为氢、所述 R_3 表示为 $R_{3'}$ 且 R_4 为氢、所述化合物表示为式(I-a)的式(I)化合物，可通过在适当的碱例如 $NaOCH_3$ 或 $NaOC(CH_3)_3$ 存在下将式(II)的中间体与 $HC(=O)-O-CH_3$ (甲酸甲酯)反应，再在合适溶剂如四氢呋喃中用适当的酸例如盐酸(36%)等以及 KSCN 处理，来制备这种化合物。



(II) (I-a)

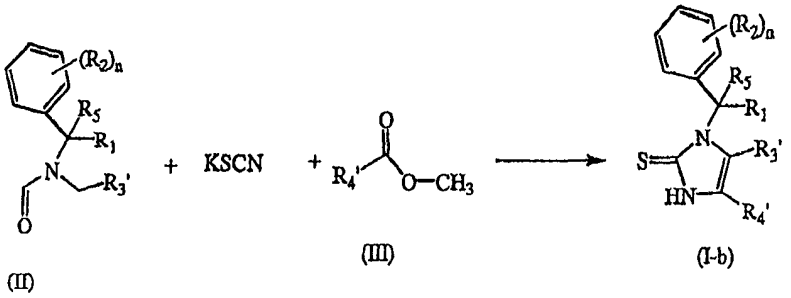
当从立体异构纯的式(II)中间体开始时，上述反应可制备得到立体异构纯的式(I-a)化合物。

当式(II)中间体中的 $R_{3'}$ 表示 CN 时，所述中间体表示为式(II-a)，上述反应可得到式(I-a-1)和(I-a-2)的化合物，如下所示。



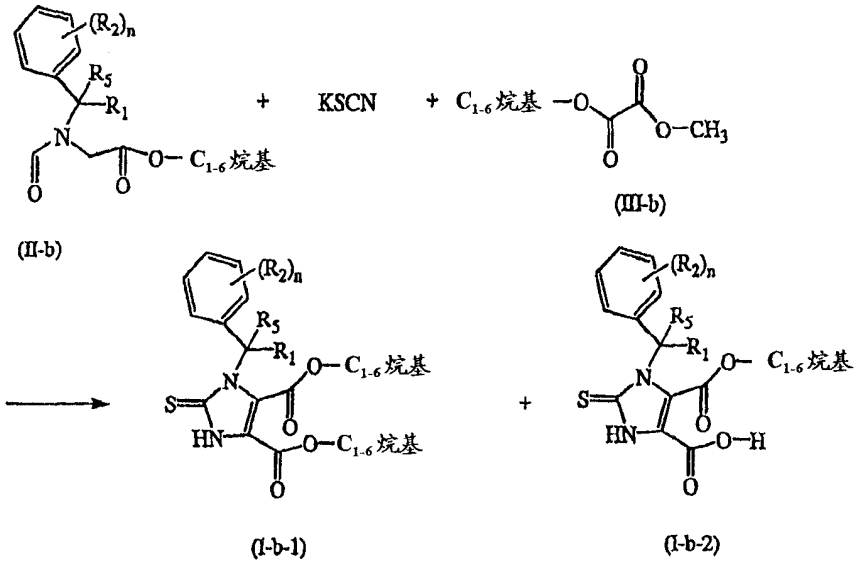
(II-a) (I-a-1) (I-a-2)

其中 R_3 和 R_4 都不为氢，所述 R_3 和 R_4 取代基表示为 $R_{3'}$ 和 $R_{4'}$，所述化合物表示为式(I-b)的式(I)化合物，可通过在适当的碱例如 $NaOCH_3$ 或 $NaOC(CH_3)_3$ 存在下，将式(II)中间体与式(III)中间体反应，再在合适溶剂如四氢呋喃中用适当的酸例如盐酸(36%)等以及 KSCN 处理，来制备这种化合物。

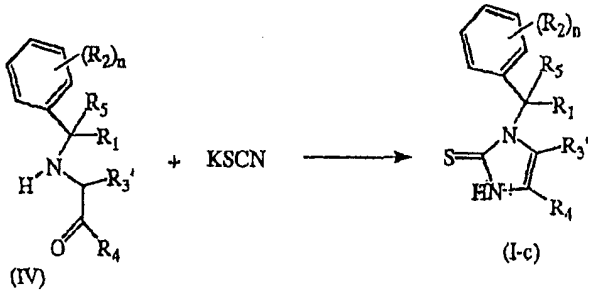


上述反应也可以用 $R_{4'}$-C(=O)-Cl 或 $R_{4'}$-C(=O)-O-C$(CH_3)_3$ 代替式(III)的中间体来进行。

当式(II)和(III)的中间体中 $R_{3'}$和 $R_{4'}$表示 C(=O)-O-C_{1-6}烷基时，所述中间体表示为式(II-b)和(III-b)，以上反应可得到式(I-b-1)和(I-b-2)的化合物，如下所示。

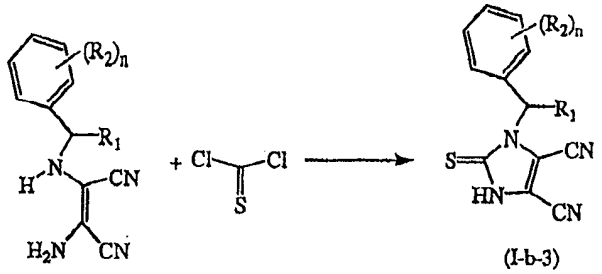


其中 R_3 为 $R_{3'}$、所述化合物表示为式(I-c)的式(I)化合物，也可通过在适当的酸如盐酸等存在下，在适当的溶剂如醇(例如乙醇)中，将式(IV)中间体与 KSCN 反应来制备。



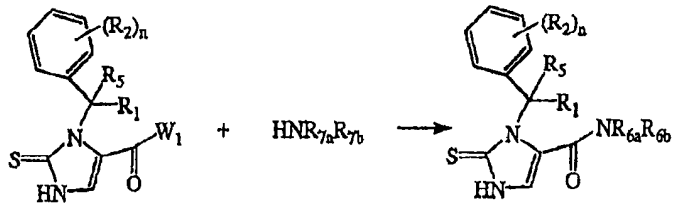
其中 R_3 和 R_4 各自为氰基、R_5 为氢、所述化合物表示为式(I-b-3)

的式(I)化合物，也可通过在适当的碱如 N,N-二乙基乙二胺等存在下，在适当的溶剂如二氯甲烷中，将式(V)中间体与 Cl-C(=S)-Cl 反应来制备。



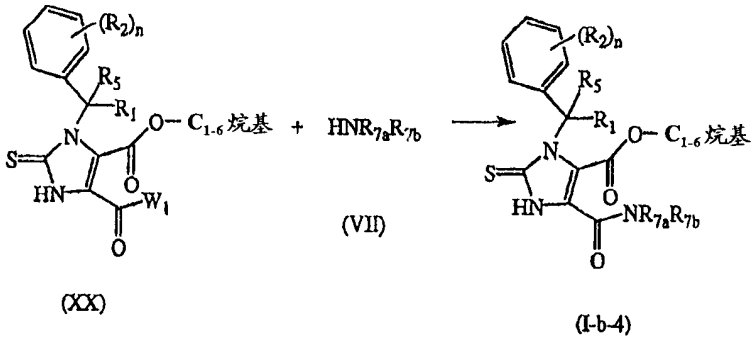
(V) (I-b-3)

其中 $R_{3'}$表示 $C(=O)-NR_{7a}R_{7b}$、所述化合物表示为式(I-a-3)的式(I-a)化合物，可在适当的溶剂如丙酮、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等中，将其中 W_1 表示适当离去基团(如卤素，例如氯等)的式(VI)中间体与式(VII)中间体如 NH_3(或乙酸铵盐)、吡咯烷等反应来制备。



(VI) (VII) (I-a-3)

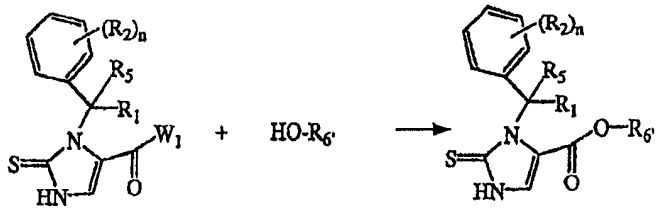
其中 $R_{4'}$表示 $C(=O)-NR_{7a}R_{7b}$、所述化合物表示为式(I-b-4)的式(I-b-2)化合物，可在适当的溶剂如丙酮、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等中，将式(XX)中间体与式(VII)中间体如 NH_3 (或乙酸铵盐)、吡咯烷等反应来制备。



(XX) (VII) (I-b-4)

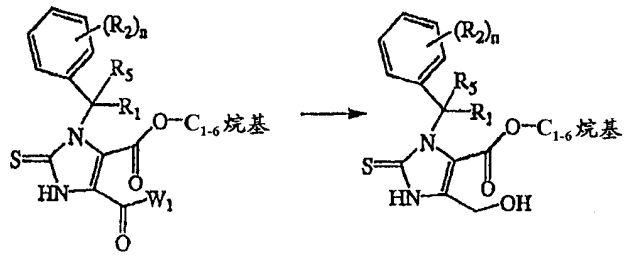
其中 $R_{3'}$表示 $C(=O)-O-R_{6'}$、其中 $R_{6'}$表示 C_{1-6}烷基或羟基 C_{1-6}烷基、

所述化合物表示为式(I-a-4)的式(I-a)化合物，可通过在适当的溶剂如四氢呋喃中，将式(VI)中间体与合适的式 HO-$R_{6'}$的醇反应来制备。



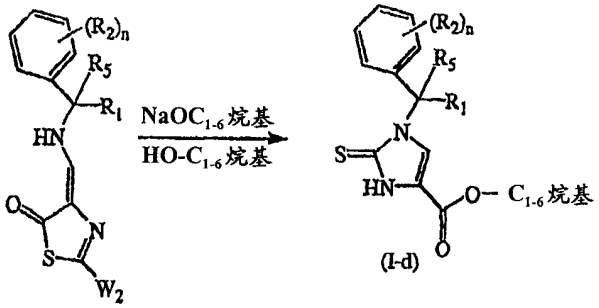
(VI) (I-a-4)

其中 $R_{4'}$表示 CH_2-OH、所述化合物表示为式(I-b-5)的式(I-b-2)化合物，可通过在适当的溶剂如四氢呋喃中，将式(XX)中间体与适当的还原剂如 $NaBH_4$ 反应来制备。



(XX) (I-b-5)

其中 R_3 为氢且 R_4 为 C(=O)-O-C_{1-6} 烷基、所述化合物表示为式(I-d)的式(I)化合物，可通过在相应醇 C_{1-6} 烷基-OH 存在下，将其中 W_2 为适当离去基团如 C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氧基或 C_6H_5-CH_2-S-的式(VIII)中间体与作为醇盐的碱(如 $NaOC_{1-6}$ 烷基)反应来制备。



(I-d)

式(I)化合物还可通过根据本领域熟知的基团转化反应将式(I)化合物相互转化来制得。

式(I)的化合物可按本领域熟知的方法将三价氮转化为其 N-氧化

物形式来转化为相应N-氧化物形式。所述N-氧化反应通常通过将式(I)原料与合适有机或无机过氧化物反应来进行。合适无机过氧化物包括，例如过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物如过氧化钠、过氧化钾；合适有机过氧化物可包括过氧酸如过苯甲酸或卤代过苯甲酸例如 3-氯过苯甲酸、过氧链烷酸如过氧乙酸、烷基过氧化氢如叔丁基-过氧化氢。适当的溶剂有，例如水、低级醇(如乙醇等)、烃(如甲苯)、酮(如 2-丁酮)、卤代烃(如二氯甲烷)以及这种溶剂的混合物。

其中 R_3'和/或 R_4'表示 C(=O)-O-C_{1-6} 烷基的式(I-a)、(I-b)或(I-d)化合物，可通过与适当还原剂(如 $LiHBEt_3$)在适当的溶剂(如四氢呋喃)存在下反应，被转化其中 R_3'和/或 R_4'表示 CH_2-OH 的式(I-a)、(I-b)或(I-d)化合物。

其中 R_3'和/或 R_4'表示 C(=O)-O-C_{1-6} 烷基的式(I-a)、(I-b)或(I-d)化合物可通过与适当碱(如 NaOH)在适当溶剂(如 H_2O、四氢呋喃或合适的醇如甲醇等)存在下反应，转化为其中 R_3'和/或 R_4'为 C(=O)-OH 的式(I-a)、(I-b)或(I- d)化合物。

其中 R_3'和/或 R_4'表示 C(=O)-O-C_{1-6} 烷基的式(I-a)、(I-b)或(I-d)化合物可通过与合适的式 $NHR_{7a}R_{7b}$ 的碱在适当溶剂(如 H_2O)中反应，转化为其中 R_3'和/或 R_4'为 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 的式(I-a)、(I-b)或(I- d)化合物。

其中 R_3'和/或 R_4'表示氰基或 C(=O)-O-C_{1-6} 烷基的式(I-a)、(I-b)或(I-d)化合物可通过与 NH_4OH 反应，转化为其中 R_3'和/或 R_4'表示氨基羰基的式(I-a)、(I-b)或(I- d)化合物。

其中 R_3'和/或 R_4'表示氰基的式(I-a)、(I-b)或(I-d)化合物可通过在适当溶剂(如吡啶)中、N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺存在下与硫化氢反应，转化为其中 R_3'和/或 R_4'表示 C(=S)$NR_{7a}R_{7b}$ 的式(I-a)、(I-b)或(I-d)化合物。

其中 R_3'和/或 R_4'表示 C(=O)-$NR_{7a}R_{7b}$ 的式(I-a)、(I-b)或(I-d)化合物可通过与氯代 C_{1-6} 烷基-镁在适当溶剂(如四氢呋喃)中反应，转化为

其中 R_3,和/或 R_4,表示 C(=O)-C_{1-6} 烷基的式(I-a)、(I-b)或(I- d)化合物

其中 R_3 和/或 R_4 表示 C(=O)-C_{1-6} 烷基的式(I-a)、(I-b)或(I-d)化合物可通过与适当还原剂(如 $NaBH_4$)在适当的溶剂(如甲醇)存在下反应，转化为其中 R_3,和/或 R_4,表示羟基 C_{1-6} 烷基的式(I-a)、(I-b)或(I-d)化合物。

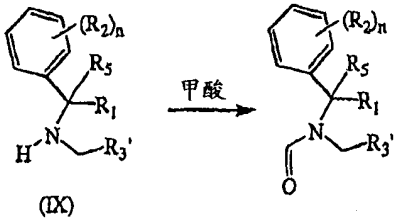
其中 R_3,和/或 R_4,表示 C(=O)-O-C_{1-6} 烷基的式(I-b)化合物可通过与肼一水合物在适当溶剂(如 H_2O)中反应，转化为其中 R_3,和/或 R_4,共同形成式-C(=O)-NH-NH-C(=O)-二价基团的式(I-b)化合物。

本发明中某些式(I)化合物和某些中间体可包含一个不对称碳原子。所述化合物和中间体的纯立体化学异构形式可利用本领域熟知的方法获得。例如，非立体异构体可用物理方法例如选择性结晶或层析技术来分离，例如，逆流分布、液相色谱等方法。可通过先将外消旋混合物用适当拆分试剂(如手性酸)转化为非对映异构的盐或化合物的混合物；然后通过选择性结晶或层析技术，例如液相色谱等方法物理分离非对映异构的盐或化合物的所述混合物；最后将所述分离后的非对映异构的盐或化合物转化为相应对映异构体，获得对映异构体。倘若中间反应立体特异性进行，纯立体化学异构形式也可从合适中间体和原料的纯立体化学异构形式获得。

其它分离式(I)化合物和中间体的对映异构体形式的方法包括液相色谱、尤其是利用手性固定相的液相色谱。

某些中间体和原料为熟知的化合物，并可获得商品或根据本领域已知方法来制备。

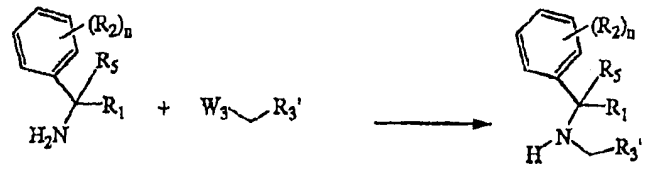
可通过将式(IX)中间体与 H-C(=O)引入试剂(如甲酸或正丁酸)在适当溶剂(例如二甲苯)存在下反应，制备式(II)中间体。



(IX) (II)

当由式(IX)的立体异构纯中间体起始时，以上反应可得到式(II)的立体异构纯中间体。

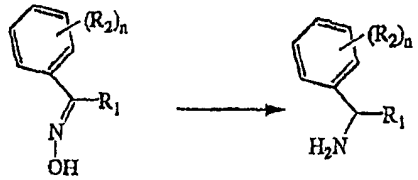
式(IX)中间体可通过将式(X)中间体与其中 W_3 为适当离去基团(例如卤素如溴等)的式(XI)中间体在适当碱(如 N,N-二乙基乙胺或 N,N-二异丙基乙胺)存在下、适当溶剂中(如 N,N-二甲基甲酰胺)反应制备。



(X) (XI) (IX)

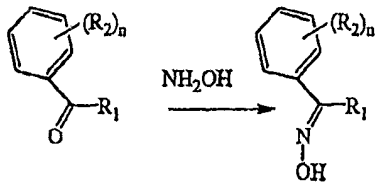
当由式(X)的立体化学纯中间体起始时，以上反应可得到致式(IX)的立体化学纯中间体。

其中 R_5 表示氢、本文称为式(X-a)的式(X)中间体可通过在适当还原剂(如 H_2)、适当催化剂(如肮内镍)、适当催化剂毒物(如噻吩溶液)以及适当溶剂(例如醇如甲醇)存在下、在适当碱(如 NH_3)存在下还原式(XII)的中间体来制备。或者，上述反应也可在 Zn 和适当酸(如乙酸)存在下进行。



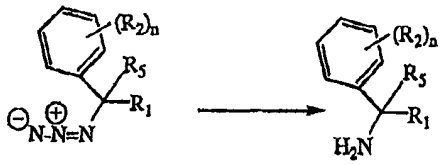
(XII) (X-a)

式(XII)的中间体可通过将式(XIII)的中间体与 NH_2-OH 在适当的碱(如 $NaOC(=O)CH_3$)存在下、适当的溶剂(例如醇如甲醇)中反应制备。



(XIII) (XII)

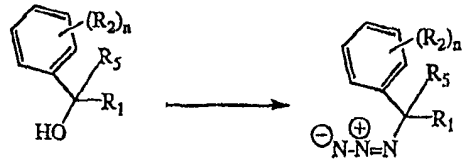
可代替上述方法的是，式(X)的中间体也可通过在适当溶剂(如四氢呋喃和 H_2O)存在下由式(XIV)的叠氮衍生物与三苯基膦的反应制得。



(XIV) (X)

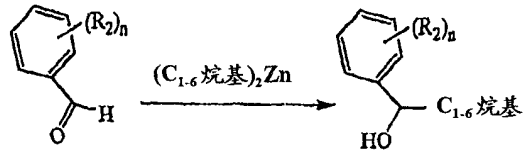
式(X)的中间体也可通过在 H_2、适当催化剂(如 Pt/C (5%))和适当溶剂(例如醇如甲醇)存在下催化氢化由式(XIV)的中间体来制备。

式(XIV)的中间体可通过将式(XV)的中间体与磷酰叠氮二苯酯在2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-α]氮杂庚因和适当的溶剂(如甲苯)存在下反应制备。



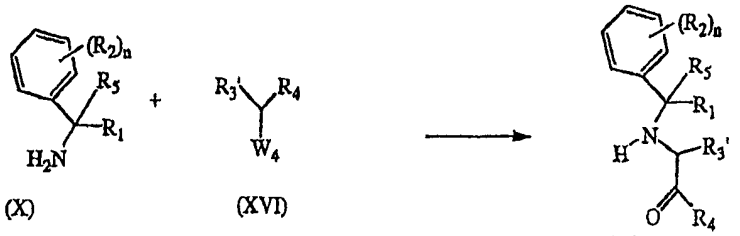
(XV) (XIV)

其中 R_1 为 C_{1-6} 烷基且其中 R_5 为氢、所述化合物表示为式(XV-a)的式(XV)中间体可通过将其中 R_1 表示氢、所述中间体表示为式(XIII-a)的式(XIII)中间体与(C_{1-6} 烷基)$_2$Zn、N,N'-1,2-环己烷二基二[1,1,1-三氟]甲磺酰胺、$Ti(i\text{-}PrO)_4$ 和甲苯反应制备。

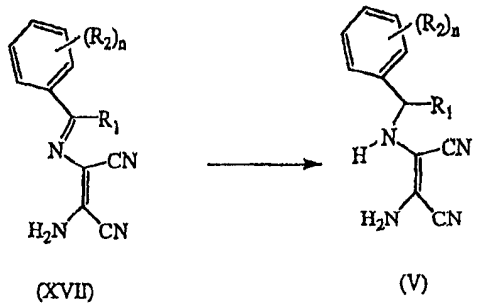


(XIII-a) (XV-a)

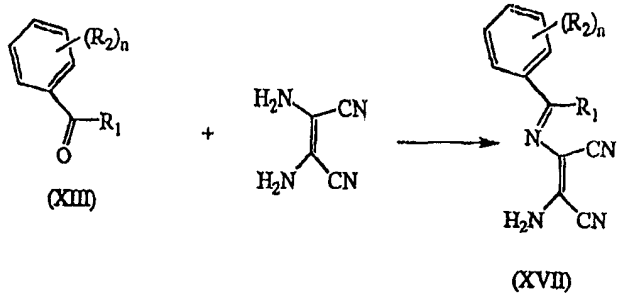
式(IV)的中间体可通过将式(X)的中间体与其中 W_4 表示适当离去基团(例如卤素如氯等)的式(XVI)中间体在适当碱(如 N,N-二乙基乙胺或 N,N-二异丙基乙胺)和适当溶剂(如 N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃)存在下反应制备。



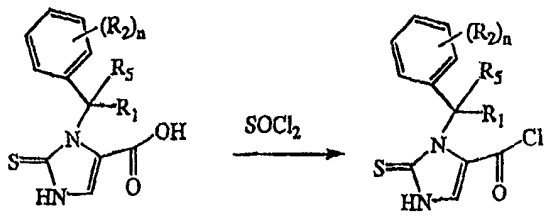
式(V)的中间体可通过将式(XVII)的中间体在适当还原剂如 $NaBH_4$ 和适当溶剂(例如四氢呋喃和醇如乙醇)存在下反应制备。



式(XVII)的中间体可通过将式(XIII)的中间体与 2,3-二氨基-2-丁烯二腈在 P_2O_5 和适当的溶剂存在下反应制备。

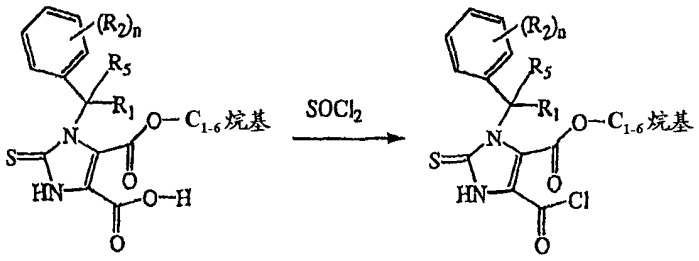


其中 W_1 表示氯、所述中间体表示为式(VI-a)的式(VI)中间体可通过将其中 R_3 表示 C(=O)-OH、所述化合物表示为式(I-a-5)的式(I-a)化合物与 $SOCl_2$ 反应制备。



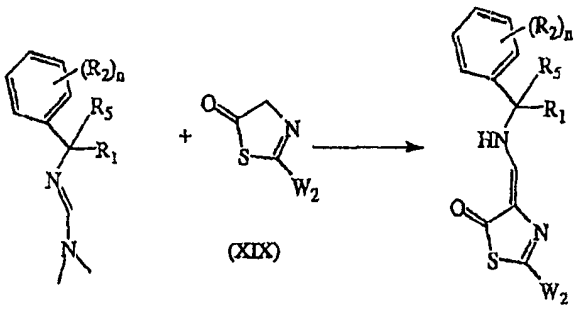
(I-a-5) (VI-a)

其中 W_1 表示氯、所述中间体表示为式(XX-a)的式(XX)中间体可通过将式(I-b-2)化合物与 $SOCl_2$ 反应制备。



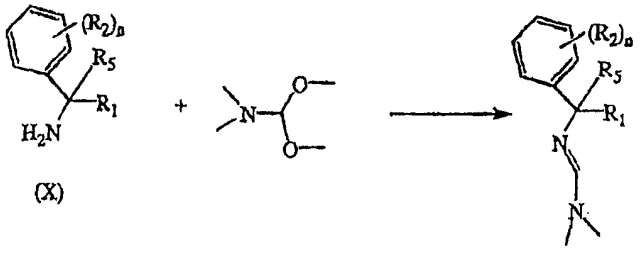
(I-b-2) (XX-a)

式(VIII)中间体可通过将式(XVIII)中间体与式(XIX)中间体在适当的溶剂(如甲苯)存在下反应制备。



(XVIII) (XIX) (VIII)

式(XVIII)中间体可通过将式(X)中间体与 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺反应制备。



(X) (XVIII)

式(I)化合物显示出 CCR2 受体拮抗特性。

该 C-C 趋化因子受体 2 (CCR2)及其配体单核细胞趋化蛋白(MCP-1；在新趋化因子命名法中也称作 CCL2)被识别为涉及急性和慢性炎症过程。

趋化因子("趋化性细胞因子"的缩写)是白细胞运输最重要的调节剂。通过相互作用于靶细胞上与异二聚 G 蛋白偶联的七-跨膜-域受体，产生此生物作用。依据氨基端附近两个保守半胱氨酸残基(表示为 C)之间的氨基酸(表示为 X)的存在，趋化因子主要被分为 2 个家族(C-C 或 C-X-C 家族)。通常，来自 C-C 家族的趋化因子吸引单核细胞、巨噬细胞、T 细胞和 NK 细胞。

一种通过 CCR2 受体发挥作用的趋化因子为上述 MCP-1。因此，该 CCR2 受体也称为趋化蛋白-1 受体。MCP-2 和 MCP-3 也可，至少是部分，通过该受体发挥作用。

人们认识到 CCR2 受体和 MCP-1 在各种炎性疾病的病理生理学中起作用。因此，阻断 CCR2 受体的 CCR2 受体拮抗剂具有用作药物的潜力，来对抗炎性疾病如关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、肾小球肾炎、肺纤维化、结节病、脉管炎、肝炎、脑部炎性疾病如阿尔兹海默症、再狭窄、肺泡炎、哮喘、动脉粥样硬化、牛皮癣、皮肤迟发型超敏反应、炎症性肠病、多发性硬化、慢性阻塞性肺病(COPD)、葡萄膜炎。CCR2 受体拮抗剂可用于治疗自体免疫疾病如糖尿病或移植排斥、中风、再灌注损伤、缺血和心肌梗死等。

本发明的化合物也可用于抑制人类免疫缺陷病毒(HIV)进入单核细胞和淋巴细胞，因此在 AIDS (获得性免疫缺陷综合症)的治疗中具有治疗作用。

CCR2 受体以两种异构型存在，即 CCR2A 和 CCR2B 受体。

由于其 CCR2 受体拮抗活性，尤其是其 CCR2B 受体拮抗活性，式(I)化合物、其 N-氧化物、药物可接受加成盐、季胺和立体化学异构形式可用于治疗或预防 CCR2 受体、尤其是 CCR2B 受体活化介导

的疾病和症状。涉及 CCR2 受体活化的疾病和症状包括关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、肾小球肾炎、肺纤维化、结节病、脉管炎、肝炎、脑部炎性疾病如阿尔兹海默症、再狭窄、肺泡炎、哮喘、动脉粥样硬化、牛皮癣、皮肤迟发型超敏反应、炎症性肠病、多发性硬化、慢性阻塞性肺病(COPD)、葡萄膜炎、自体免疫疾病(糖尿病、移植排斥)、中风、再灌注损伤、缺血、心肌梗死等。具体的说，式(I)化合物可用于炎性疾病和自体免疫疾病的治疗或预防，尤其是类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、多发性硬化、炎症性肠病和慢性阻塞性肺病(COPD)。

考虑到上述药理学性质，式(I)化合物、其 N-氧化物、药物可接受加成盐、季胺和立体化学异构形式可用作药物。具体的说，本发明化合物可用于制备治疗或预防 CCR2 受体、尤其是 CCR2B 受体活化介导疾病的药物。更具体的说，本发明的化合物可用于制备治疗或预防炎性疾病，尤其是类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、多发性硬化、炎症性肠病和慢性阻塞性肺病(COPD)的药物。

考虑到式(I)化合物的用途，提供了治疗或预防温血动物(包括人类)遭受 CCR2 受体尤其是 CCR2B 受体活化介导疾病的方法。所述方法包括给予温血动物(包括人类)有效量的式(I)化合物、其 N-氧化物形式、药物可接受加成盐、季胺或可能的立体化学异构形式。

本发明式(I)化合物阻断 CCR2 受体，抑制了 MCP-1 的正常机能。因此，本化合物也可描述为 MCP-1 抑制剂，因此可以用于预防或治疗由 MCP-1 介导的疾病。

本发明还提供了预防或治疗 CCR2 受体、尤其是 CCR2B 受体活化介导疾病的组合物。所述组合物包含治疗有效量的式(I)化合物和药物可接受载体或稀释剂。

为了给药，本发明的化合物被配制为各种药物形式。合适组合物可指所有常用于系统性给药的组合物。为制备本发明的药物组合物，有效量的具体化合物、任选以加成盐形式作为活性成分与药物

可接受的载体组合为紧密的混合物，该载体根据给药所需的制剂形式可采用各种形式。这种药物组合物期望是单剂量形式，尤其适合口服、直肠、经皮或通过胃肠外注射给药。例如，在制备口服给药形式的组合物时，可使用任何常用的药物介质，例如对于口服液体制剂如悬浮剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和溶液剂等为水、乙二醇、油、醇等；或者对于散剂、丸剂、胶囊剂和片剂为固体载体如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、滑润剂、粘合剂、崩解剂等。由于易服用，片剂和胶囊剂表示最利于口服的剂量单位形式，在该情况中显然使用固体药物载体。对于胃肠外组合物，载体常包含无菌水，至少是大部分，但是也可包含其他成分，如助溶剂。可制备可注射溶液，例如，其中载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐和葡萄糖的混和溶液。可制备可注射悬浮剂，其中可使用合适的液体载体、悬浮剂等。还包括固体形式的制剂，其在临用前能转化成液体形式制剂。在适合经皮给药的组合物中，载体任选包含渗透促进剂和/或适当润湿剂，任选与少量任何性质的适当添加剂组合，且该添加剂不对皮肤带来明显有害作用。所述添加剂可利于对皮肤给药和/或有助于所需组合物的制备。这些组合物可以各种方式给药，如透皮贴剂、喷滴剂(spot-on)、软膏剂等。

本发明的化合物也可通过本领域用于吸入或吹入的制剂和方法，通过这种途径给药。因此，通常本发明的化合物可以以溶液、悬浮液或干粉形式给药至肺中。任何开发为通过口或鼻腔吸入或吹入来传递溶液、悬浮液或干粉的系统都适合本发明化合物的给药。

本发明的化合物也可以滴剂、尤其是滴眼剂形式局部给药。所述滴眼剂可以为溶液或悬浮液形式。任何开发作为滴眼液来传递溶液或悬浮液的系统都适用于本发明化合物的给药。

将前述药物组合物配制为单位剂量形式特别有利，利于给药和剂量的一致性。本文使用的单位剂量形式将适合的物理不连续单位称为单位剂量，每个单位包含预定量的活性成分和所需药物载体的

组合，该活性成分计算为可产生所需疗效。这种单位剂型的实例为片剂(包括刻痕片或包衣片)、胶囊剂、丸剂、散剂包、糯米纸囊剂、栓剂、可注射溶液剂或悬浮剂等，以及其独立倍数。

给药的准确剂量和频率依赖于所使用的具体式(I)化合物、治疗的具体疾病、治疗疾病的严重程度、年龄、体重、性别、紊乱程度和该具体患者全面的身体状况，以及该个体摄取的其他药物，如本领域技术人员所熟知的。此外，显然所述有效每日用量可根据治疗主体的反应和/或处方本发明化合物的医师的评估减少或增加。

式(I)化合物也可与其他常规抗炎或免疫抑制药联合使用，例如类固醇、环加氧酶-2 抑制剂、非甾体抗炎药、TNF-α 抗体，例如乙酰水杨酸、丁苯羟酸、双氯芬酸钾、舒林酸、双氯芬酸钠、酮咯酸氨丁三醇、托美丁、布洛芬、萘普生、萘普生钠片、噻洛芬酸、氟比洛芬、甲芬那酸、尼氟酸、甲氯芬那酸、吲哚美辛、丙谷美辛、酮洛芬、萘丁美酮、对乙酰氨基酚、吡罗昔康、替诺昔康、尼美舒利、fenylbutazon、曲马多、丙酸倍氯米松、倍他米松、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松、莫米松、地塞米松、氢化可的松、甲泼尼松龙、泼尼松龙、泼尼松、曲安西龙、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、英夫利昔单抗、来氟米特、依那西普、CPH 82、甲氨蝶呤、柳胺磺吡啶、抗淋巴细胞免疫球蛋白、抗胸腺细胞免疫球蛋白、硫唑嘌呤、环孢菌素、他克莫司物质、子囊霉素、雷帕霉素、莫罗单抗-CD3 等。

因此，本发明也涉及式(I)化合物与其它抗炎或免疫抑制剂的组合。所述组合可用做药物。本发明也涉及包含(a)式(I)化合物以及(b)其它抗炎或免疫抑制化合物的产品，作为组合制剂同时、单独或依次用于治疗 CCR2 受体、尤其是 CCR2B 受体活化介导的疾病。这种产品中不同的药物可与药物可接受载体组合在单一制剂中。或者，这种产品可包含，例如，药盒包括装有含式(I)化合物的适当组合物的容器，以及装有含其它抗炎或免疫抑制化合物的组合物的容器。

这种产品有利于医师基于对待治疗患者的诊断来选择每种组分的合适量及其给药顺序和时间。

下列实施例将举例说明本发明。

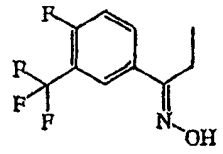
实验部分

下文中，“DIPE”定义为二异丙基醚，“DMA”定义为 N,N-二甲基乙酰胺，“DMF”定义为 N,N-二甲基甲酰胺，“THF”定义为四氢呋喃，“$SOCl_2$”指亚硫酰氯，“EtOH”指乙醇，“EtOAc”指乙酸乙酯，“Et_2O”指二乙醚，“$Ti(iPrO)_4$”指四(异丙氧基)钛，“$P(Ph)_3$”指三苯基膦，“Et_3N”指三乙胺。

A. 中间体的制备

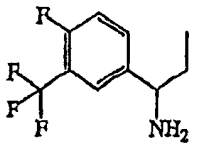
实施例 A1

a.中间体 1 的制备



甲醇(200ml)中的 1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-丙酮(0.0441mol)在冰浴上搅拌。加入 NaOAc (0.0883mol)，再加入盐酸羟胺(0.0574mol)。0°C 下搅拌反应混合物 90 分钟，室温下搅拌 18 小时。蒸干溶剂，残留物在 CH_2Cl_2 中搅拌后用 10%的 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂，然后用甲苯(2x)共同蒸干。产出：中间体 1。

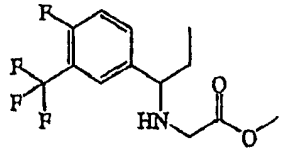
b.中间体 2 的制备



14°C 时，在噻吩溶液(1ml)存在下，中间体 1 (0.044mol)在

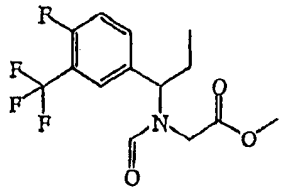
CH_3OH/NH_3 (7N) (250ml)溶液中以阮内镍为催化剂(催化量)氢化。吸收 H_2(2 当量，气体)后，过滤催化剂并用 CH_3OH 洗涤。蒸干滤液，然后用甲苯共同蒸干 2 次。将残留物溶解于 2-丙醇(75ml)中，用 HCl/2-丙醇(25ml，6N)将其转化为氢氯酸盐(1：1)。蒸干溶剂，将沉淀物(盐)在 DIPE(100ml)中搅拌，过滤，洗涤，然后干燥(真空，50°C)。产量：9.67g 中间产物 2(85.3 %)。

c.中间体 3 的制备



在 N_2 流下搅拌中间体 2 (0.373mol)和 2-溴乙酸甲酯(0.045mol)的 DMF(p.a.已在分子筛中干燥)溶液(100ml)，然后加入 Et_3N (0.112mol)，将反应混合物在室温下搅拌 20 小时。再加入 2-溴乙酸甲酯(1.25ml)将混合物在室温下搅拌 68 小时。滤出所得沉淀并用 DMF 洗涤。过滤沉淀物/DMF 混合物并用 Et_2O (600ml)处理，再用 H_2O 洗涤(3 次 300ml)。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂，然后用甲苯(2x)共同蒸干。产量：10.94g 中间体 3。

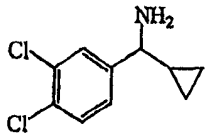
d. 中间体 4 的制备



中间体 3 (0.0372mol)的甲酸(3.75ml)溶液和 p.a.二甲苯(110ml)搅拌并回流 6 小时，然后将反应混合物搅拌过夜，用 2 次 H_2O、饱和 $NaHCO_3$ 溶液以及盐水洗涤。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。产量：11.3g 中间体 4。

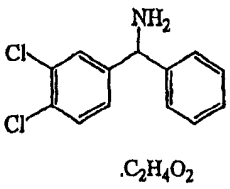
实施例 A2

a. 中间体 5 的制备



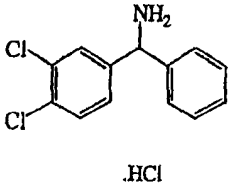
室温下环丙基(3,4-二氯苯基)甲酮肟(0.16mol)和锌(75g)在乙酸(750ml)中的混合物搅拌 18 小时，然后经 celite 过滤并蒸干滤液。残留物在 H_2O 中搅拌溶解，然后溶液用 Na_2CO_3 处理并用 CH_2Cl_2 提取。分离有机相，干燥，过滤并蒸干溶剂。将残留物溶解于 2-丙醇并用 HCl/2-丙醇将其转化为氢氯酸盐(1: 1)。滤除沉淀物，用 DIPE 洗涤后干燥。产量: 26.8g 中间体 5。

b. 中间体 6 和 7 的制备。



.$C_2H_4O_2$

中间体 6



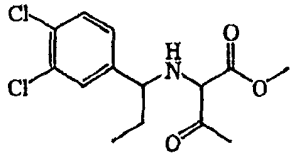
.HCl

中间体 7

室温下(3,4-二氯苯基)苯基甲酮肟(0.132mol)和锌(70g)在乙酸(700ml)中的混合物搅拌 18 小时，然后反应混合物经 decalite 过滤后(除去锌)蒸干滤液。将残留物溶解于 H_2O (±150ml)转化为乙酸盐(1: 1)。滤出沉淀物并干燥。产量: 31g 中间体 6。用 Na_2CO_3 处理滤液并用 CH_2Cl_2 提取。分离有机相，干燥，过滤并蒸干溶剂。将残留物溶解于 2-丙醇并用 HCl/2-丙醇将其转化为氢氯酸盐(1: 1)。滤出沉淀物并干燥。产量: 5 g 中间体 7。

实施例 A3

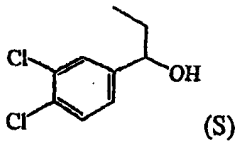
中间体 8 的制备



室温下 3,4-二氯-α-乙基苯甲胺(0.0098 mol)和 2-氯-3-氧代-丁酸甲酯(0.0166mol)的在 Et_3N (5ml)中的混合物在 DMF(50ml)中搅拌 18 小时，然后将反应混合物倒入 H_2O(200ml)中，用二乙醚(150ml)提取。用 H_2O(200ml)洗涤醚相 3 次，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。产出：中间体 8。

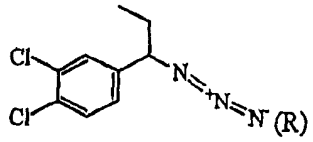
实施例 A4

a.中间体 9 的制备



N,N'-1,2-环己烷二基二[1,1,1-三氟甲磺酰氨](1R-反式)(0.189g)和 $Ti(iPrO)_4$ (0.030 mol)在甲苯中的混合物进行脱气、置于氩气流下，然后在 40°C 下搅拌 20 分钟。将混合物冷却至-78°C 后滴加 Et_2Zn (0.03mol)。20 分钟后，滴加甲苯中的 3,4-二氯苯甲醛(0.0250mol)，同时使反应混合物升温至 0°C。室温下搅拌该混合物过夜，然后用 2N HCl 猝灭。用 CH_2Cl_2 对此混合物提取。洗涤分离后的有机相，干燥，过滤并蒸干溶剂。产量：5.1g 中间产物 9 (S-异构体)。

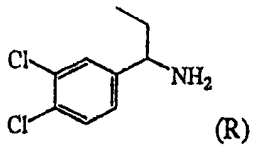
b.中间体 10 的制备



0°C 下搅拌中间体 9 (0.025mol)和磷酰叠氮二苯酯(0.030mol)在甲

苯中的混合物(50ml)。加入 2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-α]氮杂庚因(0.030mol)，0°C 下搅拌反应混合物 2 小时，然后在室温下搅拌过夜。用水和甲苯稀释反应混合物。分离有机相，用水洗涤一次，用 5%的盐酸洗涤一次，蒸干溶剂。产出：中间体 10(R-异构体)。

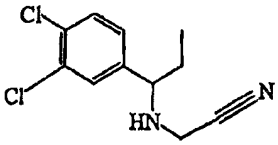
c.中间体 11 的制备



(R)

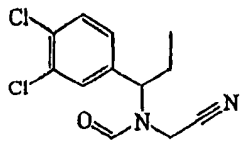
室温下中间体 10 (0.025mol)、$P(Ph)_3$ (0.027mol)在 THF (70ml)和水中的混合物搅拌过夜。蒸干溶剂。用 10%的盐酸处理残留物。用 DIPE 洗涤酸相，然后碱化，再用 CH_2Cl_2 进行提取。干燥分离后的有机相，过滤并蒸干溶剂。残留物经硅胶柱层析纯化。收集产物级分并蒸干溶剂。产量：1.1g 中间体 11 (R-异构体)。

d. 中间体 12 的制备



冰浴条件下搅拌中间体 11 (0.0116mol)的 Et_3N (0.013mol)和 p.a. DMF 溶液(20ml)。滴加氯乙腈(0.0128mol)的 p.a. DMF 溶液(2.5ml)。室温下搅拌反应混合物 6 小时。再在 68 小时内加三份氯乙腈直到反应完全。滤出沉淀物。将滤液倒入 Et_2O (200ml)，并用 $H_2O/NaHCO_3$ (10%; 100 ml)和 H_2O(2x)洗涤。干燥($MgSO_4$)分离后的有机相，过滤并蒸干溶剂，用甲苯共同蒸干。剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱液：CH_2Cl_2/MeOH 99: 1)。收集所需级分并蒸干溶剂，用甲苯共同蒸干。产量：2.3 g 中间体 12 (81.6%)。

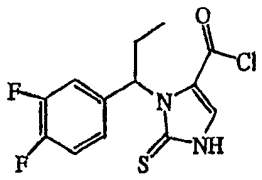
e.中间体 13 的制备



中间体 12 (0.0946mol)和甲酸正丁酯(15ml)搅拌并回流 4 天。蒸干滤液，然后用甲苯共同蒸干。产量：2.68g 中间体 13。

实施例 A5

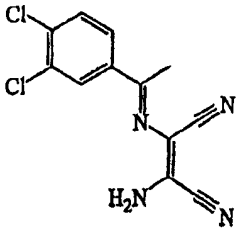
中间体 14 的制备



用 $SOCl_2$ (20ml)对化合物 22 (根据 B14 制备)(0.0107mol)进行处理，并在 60°C 下搅拌反应混合物 2 小时。蒸干多余的 $SOCl_2$，然后用甲苯(2 x 30ml)对残留物共同蒸干 2 次。产出：中间体 14。

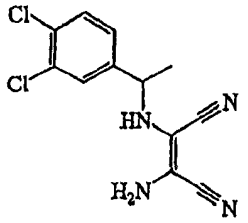
实施例 A6

a. 中间体 15 的制备



N_2 气氛下，1-(3,4-二氯苯基)乙酮(0.0278mol)和 2,3-二氨基-2-丁烯二腈(0.0278mol)的混合物在 EtOH (75ml)中搅拌，然后分次加入 P_2O_5 (磷酐)(0.0106mol)，将反应混合物搅拌 2 小时后静置过夜。滤出所得沉淀，用 EtOH、DIPE 和 H_2O 洗涤，然后干燥。产量：2.85g 中间体 15 (36.7%)

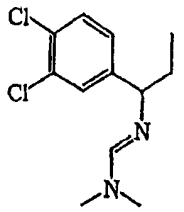
b. 中间体 16 的制备



将 $NaBH_4$ (0.013mol)分次加入中间体 15 (0.01mol)的 CH_3OH (30ml)和 p.a. THF (40ml)的溶液中，然后搅拌反应混合物 2 小时。用 H_2O (275ml)稀释混合物并用 CH_2Cl_2 提取。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。将残留物在 CH_2Cl_2/CH_3OH (99.5/0.5)中搅拌，然后滤出沉淀，用 CH_2Cl_2、DIPE 洗涤后干燥(真空，45°C)。产量：0.86g 中间体 16。

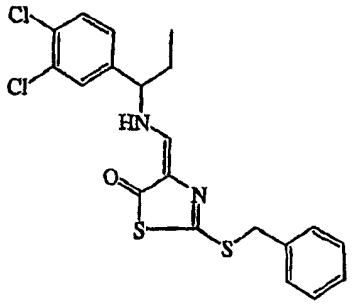
实施例 A7

a. 中间体 17 的制备



将 3,4-二氯-α-乙基苯甲胺(0.04mol)与 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(80ml)的混合物搅拌回流 3 小时，然后蒸干溶剂并用甲苯共同蒸干 2 次。产量：中间体 17。

b. 中间体 18 的制备

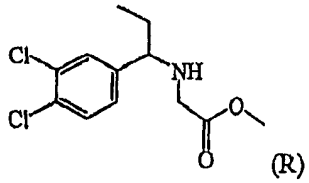


60°C 时中间体 17(0.035mol)和 2-[(苯甲基)硫基]-5(4H)-噻唑酮

(0.035mol)的甲苯溶液 p.a. (200ml)搅拌 2.5 小时后，室温下搅拌过夜，再于 60°C 下搅拌 2 小时。蒸干溶剂后将残留物经硅胶(洗脱液: CH_2Cl_2/己烷 50/50)过滤纯化。收集产物级分并蒸干溶剂，然后用 CH_3OH 共同蒸干。产量: 5.9g 中间体 18。

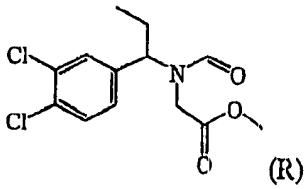
实施例 A8

a. 中间体 19 的制备



室温下将中间体 11(根据 A4.c 制备)(0.0054mol)、溴-乙酸甲酯(0.0055mol)和 Et_3N(0.006mol)在 DMF (q. s.)中的混合物搅拌过夜，然后倒入水中。用 CH_2Cl_2 对此混合物提取。干燥分离后的有机相，过滤并蒸干溶剂。产量: 1.3g 中间体 19(R-异构体)。

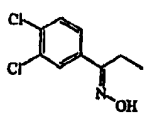
b. 中间体 20 的制备



将中间体 19(0.0054mol)在甲酸(3ml)和二甲苯(50ml)中的混合物搅拌并回流 20 小时。将反应混合物冷却，用水洗涤，干燥，过滤并蒸干溶剂。产量: 1.3g 中间体 20(R-异构体)。

实施例 A9

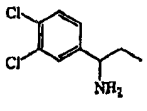
a. 中间体 21 的制备



将 Na_2CO_3 (0.52 mol 的一部分)的水溶液(150ml)加入搅拌的 1-

(3,4-二氯苯基)-1-丙酮(0.345 mol)在乙醇 p.a. (150 ml)中的混合物，然后在剧烈搅拌的同时分次加入 Na_2CO_3 的剩余部分和盐酸羟胺(0.345mol)。将反应混合物加热至回流温度并再加入水(75ml)(提高无机物的溶解度)，然后搅拌所得混合物并回流 6 小时。再加入盐酸羟胺(2.4g)并将混合物再回流 18 小时。再加入盐酸羟胺(3g)；将反应混合物回流 24 小时并在室温下搅拌 2 天。滤出固体，用乙醇/水(1/1)洗涤并在 56°C 干燥(真空，空气流)。产量：71.8g(95.4%)中间体 21。

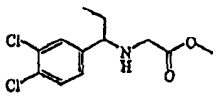
b. 中间体 22 的制备



. HCl (1:1)

14°C 时，在噻吩溶液(6ml)存在下，中间体 21(0.3mol)在 CH_3OH/NH_3 7N (500 ml)中的混合物以阮内镍为催化剂进行氢化。吸收 H_2(2 当量)后，滤出催化剂并蒸干溶剂，然后用甲苯共同蒸干 2 次。将残留物在沸腾的 2-丙醇(250ml)中搅拌并趁热过滤混合物。使滤液降至室温，在剧烈搅拌的同时缓慢加入 HCl/2-丙醇(6N，150ml)。蒸干溶剂，将残留物在 DIPE 中搅拌，然后滤出、洗涤并在 60°C 下干燥(真空)。产量：53g(73.4%)中间体 22，分离为氢氯酸盐。

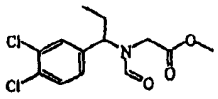
c. 中间体 23 的制备



在 N_2、室温下搅拌中间体 22(0.0748mol)和氯乙酸甲酯(0.08mol)的 DMF 溶液(p.a.，在分子筛(150ml)上干燥)，缓慢加入 Et_3N (0.224mol)，然后在室温下搅拌 20 小时，并再加入氯乙酸甲酯(3.3ml)。室温下再搅拌 20 小时，并再次加入氯乙酸甲酯(2ml)。将所得的混合物搅拌 24 小时后滤出固体，用 DMF 洗涤。加入 Et_2O (800ml)并用水(500ml)洗涤 3 次。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂，然

后用甲苯共同蒸干。经硅胶(洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1)滤出残留油状物(23.4g)。收集产物级分并蒸干溶剂，最后用甲苯共同蒸干。产量: 20.6g(99.7%)中间体 23。

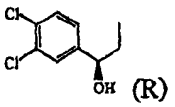
d. 中间体 24 的制备



将甲酸(7.5ml)和中间体 23(0.0746mol)的二甲苯 p.a. (225ml)溶液(双相)搅拌并回流 4 小时，然后使反应混合物降至室温。用水(2x200ml)、饱和 $NaHCO_3$ 溶液(200ml)和饱和 NaCl (200ml)溶液洗涤 2 次，然后干燥($MgSO_4$)分离出的有机相并过滤。最后，蒸干溶剂。产量: 21.3g(93.9%)的中间体 24。

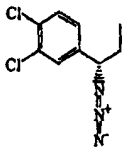
实施例 A10

a. 中间体 25 的制备



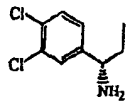
将 N,N'-(1S,2S)-1,2-环已烷二基二[1,1,1-三氟甲磺酰胺(0.060g)和 $Ti(iPrO)_4$ (8.5g)在甲苯中的混合物脱气，置于氩气流中，然后在 40°C 时搅拌 20 分钟。将混合物冷却至-78°C，并且滴加二乙基锌(q. s.)。20 分钟后，滴加 3,4-二氯-苯甲醛(0.025mol)的甲苯溶液(q. s.)并使反应混合物升温至 0°C，然后在室温下搅拌过夜，用 2 N HCl 猝灭再用 CH_2Cl_2 提取。洗涤分离后的有机相，干燥，过滤并蒸干溶剂。残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2)。收集产物级分并蒸干溶剂。产量: 5g 中间体 25(R)。

b. 中间体 26 的制备



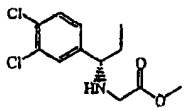
将中间体 25(0.127mol)和磷酰叠氮二苯酯(0.153mol)在甲苯中(q. s.)的混合物在 0°C 下搅拌。滴加 2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂庚因(0.153mol)，并且在 0°C 时搅拌 1 小时，然后在室温下搅拌 2 小时，在 50°C 时搅拌 3 小时。将反应混合物冷却，用水、0.5M HCl、水洗涤，干燥，过滤并蒸干溶剂。残留物通过硅胶快速柱层析纯化(洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 99.5/0.5)。收集产物级分并蒸干溶剂。产量: 23.5g 中间体 26，S-(-)。

c. 中间体 27 的制备



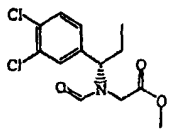
50°C 时中间体 26(0.122mol)在甲醇(q. s.)中的混合物以 Pt/C 5% (5g)为催化剂进行氢化。吸收 H_2 后，滤出催化剂并蒸干溶剂。产出: 中间体 27。

d.中间体 28 的制备



室温下将中间体 27(0.050mol)、溴乙酸甲酯(0.060mol)和 Et_3N(15ml)在 DMF(100 ml)中的混合物搅拌过夜。再加入溴乙酸甲酯，并在室温下搅拌过夜，然后倒入水中。用 CH_2Cl_2 对此混合物提取。干燥分离后的有机相，过滤并蒸干溶剂。产量: 12 g 中间体 28。

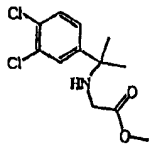
e. 中间体 29 的制备



将中间体 28(0.05mol)在甲酸(100ml)和二甲苯(150ml)中的混合物搅拌并回流 48 小时。反应混合物冷却后倒入水中，然后用甲苯提取。用水洗涤分离后的有机相，用 $NaHCO_3$ 处理，干燥，过滤并蒸干溶剂。产量：13.2g 中间体 29。

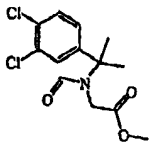
实施例 A11

a. 中间体 30 的制备



室温下，3,4-二氯-α,α-二甲基-苯甲胺(0.032mol)在溴乙酸甲酯(6ml)中的混合物、DMF(50ml)和 Et_3N (15ml)反应过夜，在部分转化后将反应混合物加热至 45°C 保持 6 小时。将混合物过滤，用 CH_2Cl_2 稀释并用水洗涤 5 次，然后干燥并蒸发溶剂。产出：中间体 30。

b. 中间体 31 的制备

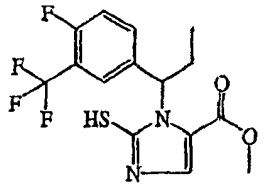


中间体 30(残留物)在甲酸(50ml)和二甲苯(50ml)中的混和物搅拌并回流 18 小时，然后将反应混合物冷却，并在水和二甲苯之间分配。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱液：CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5)。收集产物级分并蒸干溶剂。不纯残留物通过高效液相色谱纯化。收集纯产物级分并蒸干溶剂。产量：2.1g 中间体 31。

B.式(I)最终化合物的制备

实施例 B1

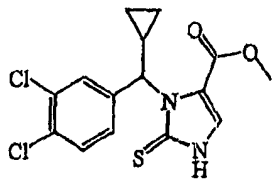
a.化合物 1 的制备

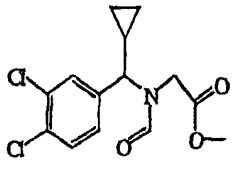


N_2下，将中间体 4(根据 A1.d 制备)(0.0177mol)、甲酸甲酯(0.05mol)和 THF(p.a.，在分子筛中干燥)(30ml)的溶液进行搅拌，然后加入 NaOMe(原位制备，见下列注解)(0.0185mol)并在室温下搅拌 20 小时。蒸干溶剂，将残留物在 H_2O(40ml)中搅拌并用 Et_2O 洗涤 2 次。然后依次将 MeOH(35ml)和 HCl (36%，p.a.)(4.2ml)加入分离的水相。加入 KSCN(0.03mol)，在 50°时对所得溶液搅拌 6 小时，然后在室温下搅拌 20 小时，在 80°时搅拌 3 小时，最后在室温下搅拌过夜。滤出所得沉淀，用 CH_3OH/H_2O(1/2)洗涤并干燥(真空，60°C)。产量：4.25g 化合物 1。

注解：NaOMe 是通过 NaH(0.74 g，矿物油中 60%)和 MeOH(0.74ml)在 THF(15 ml; p.a.，无水)中原位生成的。

b. 化合物 2 的制备



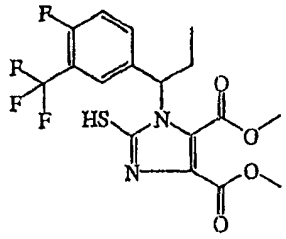


室温下搅拌 (根据 A1.d 制备)(0.02mol)和甲酸甲酯(0.06mol)在 THF(100ml)中的混合物，然后加入 2-甲基-2-丙醇钠盐(0.025mol)，室温下搅拌 3 小时。蒸干溶剂，将残留物在 H_2O(±100ml)

中搅拌 15 分钟并用 Et_2O 洗涤。分离水相，然后加入 HCl(浓)(0.06mol)。加入 CH_3OH(±100ml)，再加入 KSCN(0.03mol)，60°C 时将反应混合物搅拌 18 小时。室温下将混合物搅拌 2 小时，然后在己烷中搅拌。滤出沉淀物并干燥。产量：6.4g 化合物 2。

实施例 B2

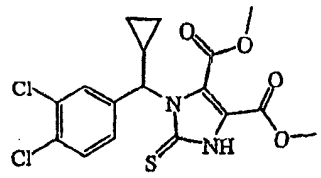
a.化合物 3 的制备

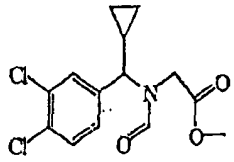


将中间体 4(根据 A1.d 制备)(0.0174mol)、乙二酸二甲酯(0.03mol)和 THF(p.a.，在分子筛中干燥)(30ml)溶液进行搅拌，然后加入 NaOMe(原位制备；见下列注解)(0.0185mol)，室温下将反应混合物搅拌 18 小时。蒸干溶剂，将残留物在 H_2O(50ml)中搅拌并用 Et_2O 洗涤 2 次。然后依次将 MeOH(35ml)和 HCl (36%，p.a.)(4.2ml)加入分离水相。加入 KSCN(0.03mol)，所得溶液在 50°C 时搅拌 18 小时。使该混合物降至室温，再加入 H_2O，用 CH_2Cl_2 对混合物提取。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱液：CH_2Cl_2/CH_3OH 98.5/1.5)。收集纯净产物级分并蒸干溶剂。残留物在 Flash Tubes 上经快速柱层析进一步纯化(洗脱液：CH_2Cl_2/THF 95/5)。收集产物级分并蒸干溶剂，然后滤出残留物并干燥。产量：0.0186g 化合物 3。

注解：NaOMe 是通过 NaH(0.74g，矿物油中 60%)和 MeOH(0.74ml)在 THF(15 ml; p.a.，无水)中原位生成的。

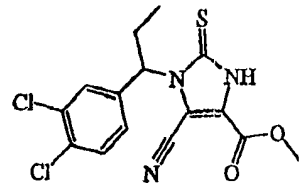
b. 化合物 4 的制备





室温下，搅拌式 (根据 A1.d 制备)(0.02mol)和乙二酸二甲酯(0.04mol)在 THF(100ml)中的混合物，然后一次性加入 2-甲基-2-丙醇钠盐(0.025mol)，60°C 时搅拌 18 小时。60°C 时再分次加入 2-甲基-2-丙醇钠盐(0.025mol)，将反应混合物在 60°C 下搅拌过夜。60°C 时再次加入 2-甲基-2-丙醇钠盐(0.005mol)，60°C 下再将混合物搅拌 3 小时。蒸干溶剂，将残留物在水中搅拌后用 Et_2O 洗涤。分离水相，然后加入 HCl (浓) (5mol)。沉淀固体，并加入 CH_3OH(直到溶液澄清)，然后加入 KSCN(0.03mol)，60°C 时将反应混合物搅拌 20 小时。蒸干有机溶剂(CH_3OH)，用 CH_2Cl_2 对水浓缩液进行提取。分离有机相，干燥，过滤并蒸干溶剂。残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱液：CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2)。收集产物级分并蒸干溶剂。将残留物从 DIPE 中结晶，滤出并干燥。产量：2g 化合物 4。

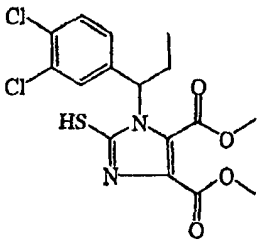
c. 化合物 5 的制备



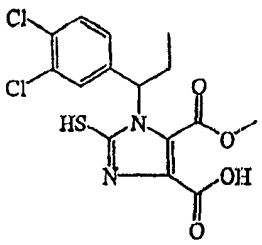
将中间体 13(根据 A4.e 制备)(0.0136mol)加入 NaH (60%) (0.6g)在 THF (50ml)中的混合物中，然后加入乙二酸二甲酯(0.0152mol)，室温下将反应混合物搅拌 5 小时。将混合物倒入 H_2O 中，用 CH_2Cl_2 对水相提取。分离有机相并酸化，用 CH_2Cl_2 提取水相。过滤有机相并蒸干溶剂。用 CH_3OH(20ml)、H_2O(20ml)和 HCl(5ml，1N)对残留物

进行处理。加入 KSCN(1g)在 H_2O(10ml)中的混合物，60°C 时搅拌反应混合物 18 小时。滤出所得沉淀，经硅胶柱层析纯化(洗脱液：CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10)。收集产物级分并蒸干溶剂。产量：0.700g 化合物 5。

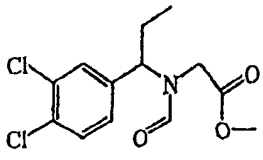
d.化合物 37 和 68 的制备



化合物 37



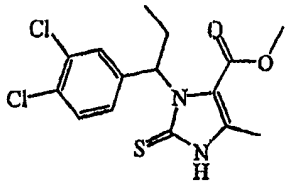
化合物 68



N_2 下将 (0.0618mol)和乙二酸二甲酯(0.11mol)在 THF(p. a.，在分子筛中干燥)(100ml)中的混合物进行搅拌，然后加入 2-甲基-2-丙醇钠盐(0.066mol)，室温下将反应混合物搅拌 18 小时后再搅拌 24 小时。最后 60°C 时搅拌 4 小时。再加入 2-甲基-2-丙醇钠盐(4g)和乙二酸二甲酯(6g)，并在室温下搅拌反应混合物经过周末。蒸干溶剂，将残留物溶解于 H_2O(250 ml)中并用 Et_2O 洗涤 2 次。分离水相并加入 CH_3OH(200ml)、KSCN(10g)和 HCl(36%，p.a.)(q.s.)，然后在 60°C 时搅拌 18 个小时。蒸干部分溶剂，用 CH_2Cl_2 对浓缩液进行提取。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。残留物(5g)经硅胶过滤纯化(洗脱液：CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1)。收集产物级分并蒸干溶剂。在己烷中对残留物进行研磨，过滤，洗涤，然后干燥(真空，50°C)。产量：5.2g 化合物 37。合并包含副产物的级分，同时蒸干溶剂，然后用己烷/DIPE 进行共同蒸干。将残留物于 Et_2O/己烷中搅拌，滤出所得沉淀，用己烷洗涤，然后干燥(真空，50°C)。产量：0.28g 化合物 68。

实施例 B3

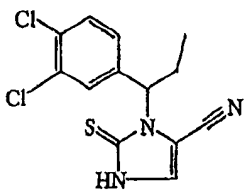
化合物 6 的制备



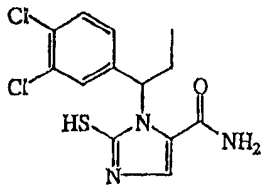
80°C 时将中间体 8(根据 A3 制备)(0.0079mol)和 KSCN(0.031mol)在 HCl(1N) (5ml)中的混合物在 EtOH(50ml)中搅拌 4 小时。将反应混合物倒入 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 提取。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。残留物经反相色谱纯化。收集该产物级分并蒸发溶剂至少于最初体积的 50％。用 CH_2Cl_2 提取残留物，然后分离有机相，干燥，过滤并蒸干溶剂。产量：0.3g 化合物 6。

实施例 B4

化合物 7 和 8 的制备



化合物 7



化合物 8

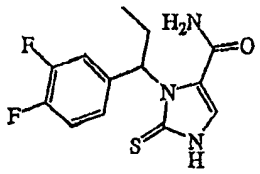
N_2 下对中间体 13(根据 A4.e 制备)(0.0094mol)，甲酸甲酯(0.027mol)和 THF (p.a.，在分子筛中干燥)(15ml)的溶液进行搅拌。加入 NaOMe(原位制备；见注解)(0.01mol)并在室温下搅拌 20 小时。蒸干溶剂。将残留物溶于 H_2O(20ml)并用 Et_2O(2x20ml)洗涤。将 MeOH(15ml)加入分离后的水相。加入 HCl(36%，p.a.) (2.25ml)。加入 KSCN(1.52g)且在 50°C 时搅拌反应混合物 5 小时，在室温下搅拌 16 小时且回流 5 小时。然后使其冷却至室温。倾去液相。将油相溶于 CH_2Cl_2/MeOH(95：5)且用 H_2O 洗涤。干燥($MgSO_4$)分离后的有机相，过滤并蒸干溶剂。残留物经硅胶快速柱层析纯化(洗脱液：CH_2Cl_2/MeOH 梯度)。收集所需级分并蒸干溶剂。产出级分 1：0.065g 化合物 7 和产出级分 2：0.063g

化合物 8。

注解: NaOMe 是通过 NaH(0.4g, 矿物油中 60 %)和 MeOH(0.4ml)在 THF(10ml; p.a.无水)中原位生成的

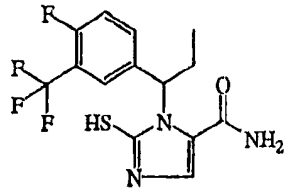
实施例 B5

a.化合物 9 的制备



室温下将中间体 14(根据 A5 制备)(0.00158mol)和乙酸铵盐(0.00649mol)的混合物在丙酮(q.s.)中搅拌 2 小时，然后蒸干溶剂。残留物经反相色谱纯化。收集该产物级分并蒸发水相至少于最初体积的 50 %。用 CH_2Cl_2 提取所得浓缩液，然后分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。产量: 0.27g 化合物 9

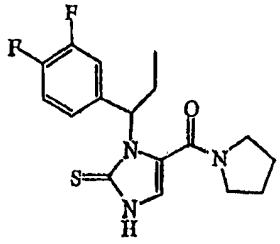
b.化合物 10 的制备



将 3-[l-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)丙基]-2-巯基-3H-咪唑-4-甲酰氯(根据 A5 制备) (0.0003mol)的 THF 溶液(p.a.，在分子筛中干燥)(1ml)一次性加入到搅拌的 NH_3(1ml)溶液中，搅拌过夜。加入 H_2O 且用 CH_2Cl_2 提取混合物。分离有机相，然后蒸干。将残留物溶于丙酮(5ml)且用 SO_2 气流处理 15 分钟。蒸干溶剂，残留物经反相高效液相色谱纯化。收集产物级分并蒸干溶剂。加入 CH_2Cl_2(6ml)和 K_2CO_3 水溶液(1ml, 10%)，然后搅拌 5 分钟，经过 ISOLUTE HM-N 筒过滤。蒸干滤液。产量: 0.0289g 化合物 10。

实施例 B6

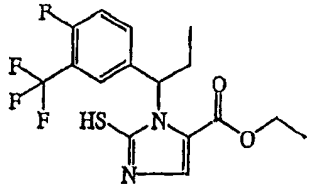
化合物 11 的制备



室温下中间体 14(根据 A5 制备)(0.00126mol)在吡咯烷中的混合物(0.00599mol)在 DMF(q.s.)中搅拌 4 小时。蒸干溶剂且残留物在丙酮(50ml)中搅拌，然后用 SO_2 处理 10 分钟。蒸干丙酮且将浓缩液经反相色谱纯化。收集该产物级分并蒸发溶剂至少于最初体积的 50 %。用 CH_2Cl_2 提取所得浓缩液，然后分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。产量: 0.180 g 化合物 11。

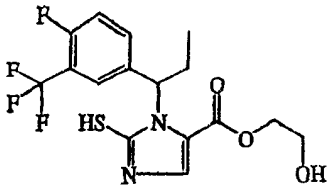
实施例 B7

a.化合物 12 的制备



将 3-[l-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)丙基]-2-巯基-3H-咪唑-4-甲酰氯(根据 A5 制备) (0.0003mol)的 THF 溶液(p.a.，在分子筛中干燥)(1ml)一次性加入到搅拌的 EtOH p.a.(1ml)中，反应混合物搅拌过夜。蒸干溶剂且残留物在 CH_2Cl_2/H_2O 中搅拌。分离有机相，然后蒸干。将残留物溶于丙酮(5ml)且用 SO_2 气体流处理 15 分钟。蒸干溶剂，残留物经反相高效液相色谱纯化。收集产物级分并蒸干溶剂。加入 K_2CO_3 水溶液(1ml, 10%)和 CH_2Cl_2(6ml)，然后搅拌混合物 5 分钟，经过 ISOLUTE HM-N 筒过滤。蒸干滤液。产量: 0.0369g 化合物 12

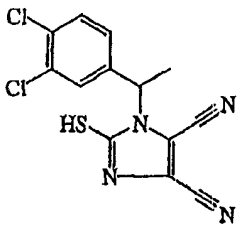
b.化合物 61 的制备



将 3-[1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)丙基]-2-巯基-3H-咪唑-4-甲酰氯(根据 A5 制备) (0.0003mol)的 THF 溶液(p.a.，在分子筛中干燥)(1ml)一次性加入到 1,2-乙二醇(1ml)中，反应混合物搅拌过夜。加入 H_2O 且用 CH_2Cl_2 提取混合物。分离有机相，然后蒸干。将残留物溶于丙酮(5ml)且用 SO_2 气体流处理 15 分钟。蒸干溶剂，残留物经反相高效液相色谱纯化。收集产物级分并蒸干溶剂。加入 CH_2Cl_2(6ml)和 K_2CO_3 水溶液(1ml，10%)，然后搅拌 5 分钟，经过 ISOLUTE HM-N 筒过滤。蒸干滤液。产量：0.0215g 化合物 61。

实施例 B8

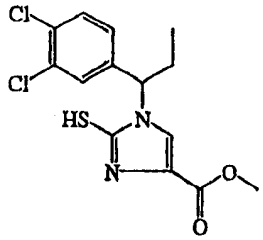
化合物 13 的制备



在氮气流下搅拌中间体 16 (根据 A6.b 制备)(0.000356mol)在 CH_2Cl_2 p.a.(2ml)中的混和物，然后依次加入 2-硫代碳酰二氯(carbonothioic dichloride)(0.00045mol)和 N,N-二乙基乙胺(0.125ml)，反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。用 H_2O 猝灭混合物且用 CH_2Cl_2 提取。分离有机相，过滤并蒸干溶剂。残留物经反相高效液相色谱纯化。收集产物级分并蒸干有机溶剂。用 CH_2Cl_2 提取水浓缩液，然后分离有机相，干燥，过滤并蒸干溶剂。产量：0.0072g 化合物 13。

实施例 B9

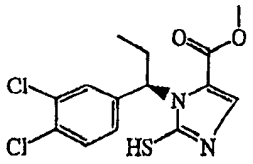
化合物 14 的制备



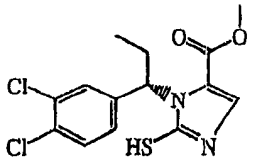
将 MeOH(0.4ml)中的 NaOMe 加入至中间体 18(根据 A7.b 制备)(0.0001mol)的甲醇溶液 p. a. (1.5 ml)中，在室温下氮气流中搅拌反应混合物 18 小时。用酸性水猝灭混合物且用 CH_2Cl_2 提取。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。残留物经 Flash Tube (洗脱液: CH_2Cl_2)过滤纯化，然后收集产物级分，用 CH_2Cl_2/CH_3OH 吸收且蒸干溶剂。产量: 0.0136g 化合物 14。

实施例 B10

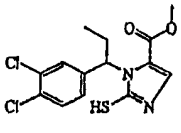
化合物 16 和 17 的制备



(R)化合物 16

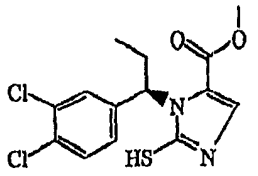


(S)化合物 17

分离化合物 15  (根据 B1.a 或 B1.b 制备)(0.001mol)，用手性柱层析经 ProChrom D.A.C.柱(I.D.5cm; 500g AD 手性相; 注射: 1 x 35ml 乙醇中 360mg; 洗脱液: 乙醇(恒溶剂))纯化。收集 2 组产物级分且蒸干其溶剂。产量: 0.156g 化合物 16((A)=(+)-(R))和 0.153g 化合物 17((B)=(-)-(S))。

实施例 B11

化合物 16 的制备

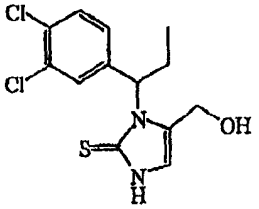


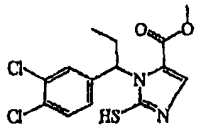
(R)

将 NaH、CH_3OH(0.005mol)加入至中间体 20(根据 A8.b 制备)(0.00427mol)和甲酸甲酯(1g)在 THF(20ml)中的混合物中。室温下搅拌混合物 24 小时。通过蒸发浓缩混合物，用水稀释浓缩液并用 Et_2O 洗涤。将 HCl(5ml)和 KCN(1g)在甲醇(25ml)中的混合物也加入至水相，搅拌并回流所得反应混合物过夜。从水相中分离胶状固体且用 CH_2Cl_2 吸收。干燥有机溶液，过滤并蒸干溶剂。残留物经硅胶柱层析纯化。收集产物级分并蒸干溶剂。产量：0.50g 化合物 16(R-异构体)。

实施例 B12

化合物 18 的制备

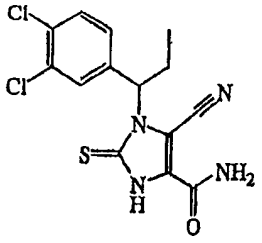


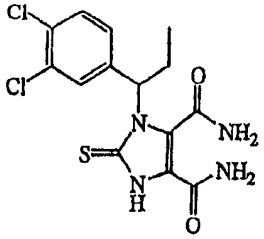


室温下，化合物 15(根据 B1.a 或 B1.b 制备)(0.00032mol)在 $LiBEt_3$、1 M (superhydride) (2.5 ml)和 THF(2ml)中的混和物搅拌 2 小时。加入甲醇，再蒸干。残留物经反相 HPLC(梯度洗脱)纯化。收集产物级分并蒸干溶剂。产量：0.0142g 化合物 18。

实施例 B13

化合物 19 和 20 的制备



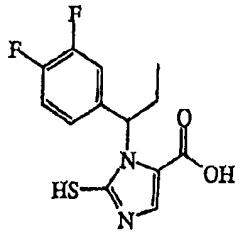


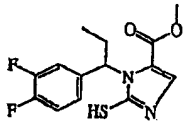
化合物 19　　化合物 20

100°C 时，化合物 5(根据 B2.c 制备)(0.00054mol)与 NH_4OH(q.s.)在密闭容器中反应 18 小时，然后蒸干溶剂，残留物经反相高效液相色谱纯化。收集 2 组产物级分且蒸干其溶剂。组 1 级分产出：0.075g 化合物 19。组 2 级分产出：0.080g 化合物 20。

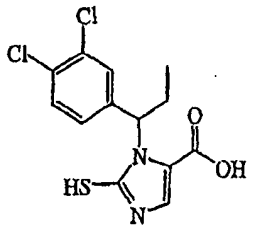
实施例 B14

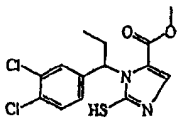
a.化合物 22 的制备



化合物 21  (根据 B1.a 或 B1.b 制备)(0.0128mol)的 NaOH (25%) (50ml)的混和物搅拌 36 小时，然后在 0°C 时用 HCl (浓)处理溶液。滤出所得沉淀且干燥(真空)。产量：3.2g 化合物 22。

b.化合物 23 的制备

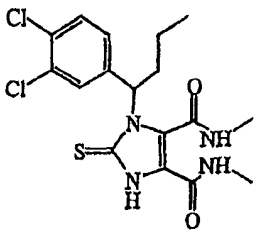


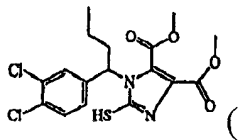


室温下化合物 15 (根据 B1.a 或 B1.b 制备)(0.004mol)的 NaOH (1N) (7.5ml)、CH_3OH，p.a.(10ml)和 THF，p.a.(20ml)溶液搅拌 20 小时，然后在 75°C 时搅拌 5 天。再加入 NaOH (1N) (7.5ml)且在 75°C 时搅拌 1 小时，然后使混合物降至室温。先加入 H_2O(45ml)，然后加入 Et_2O(50ml)且搅拌反应混合物 30 分钟。分离水相，用 EtOAc/己烷(2 x 50 ml，1/1)洗涤，用 HCl(1N)酸化至 pH 为 3。用 CH_2Cl_2/CH_3OH(95/5)提取，然后分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤且蒸干溶剂。将残留物溶于 Et_2O/己烷/CH_2Cl_2(1/1/1)且 60°C 时(非真空)浓缩至开始结晶，然后静置 30 分钟。滤出沉淀，用己烷/Et_2O (3/1)洗涤，干燥(真空，50°C)，然后用真空泵干燥 5 小时。产量：0.55g 化合物 23(41.5 %)

实施例 B15

化合物 69 的制备



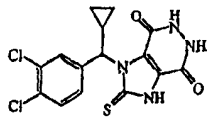


100°C 时，密闭容器中搅拌化合物 46 (根据 B2.a/B2.b 制备)(0.00072mol)在 CH_3NH_2(水溶液)中的混合物(5ml)18 小

时，然后冷却反应混合物且在氮气流下蒸干溶剂。残留物经反相高效液相色谱纯化。收集该产物级分并蒸发溶剂至少于最初体积的 50 %。用 CH_2Cl_2 提取浓缩液，分离有机相，干燥并蒸干溶剂。产量: 0.180g 化合物 69。

实施例 B16

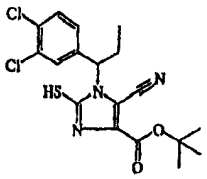
化合物 77 的制备



100°C 时，密闭容器中，化合物 4(0.0005mol)在一水合肼(1ml)和 H_2O(4ml)中的混和物搅拌 20 小时。蒸干溶剂，则所得残留物即可利用。产量: 0.108g 化合物 77。

实施例 B17

化合物 78 的制备

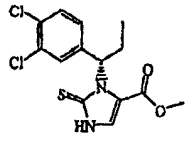


氮气下，搅拌中间体 13(0.0158mol)的 THF p.a. (60ml，在分子筛中干燥)溶液，然后加入乙二酸二(1,1-二甲基乙基)酯(0.0238mol)，接着加入 2-甲基-2-丙醇钠盐(0.019mol)。室温下搅拌反应混合物 4 小时且再加入 2-甲基-2-丙醇钠盐(0.4g)。室温下搅拌混合物 2 小时且蒸干溶剂。将残留物溶于 CH_3OH(40ml)且加入硫氰酸钾盐(0.0474mol)的 H_2O(20ml)溶液，然后加入 HCl 36% (2ml)，反应混合物在室温下搅拌 18 小时。50°C 时混合物再搅拌 24 小时，倒入冰水(150ml)中且用 CH_2Cl_2 提取。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 99.5/0.5)。收集产物级分并蒸干溶剂。残留物经反相高效液相色谱纯化(标准梯度)。收集产物级分并

蒸干有机溶剂。产生沉淀，因此过滤水浓缩液。用 CH_2Cl_2 提取滤液，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。残留物在 DIPE 中搅拌，然后过滤出所得固体，洗涤且在 50°C 时干燥(真空)。产量：0.28g 化合物 78，熔点 172.7-175.2°C。

实施例 B18

化合物 79 的制备

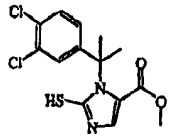


S-(-)

0°C 下将 2-甲基-2-丙醇钾盐(0.039mol)分次加入至中间体 29(0.0263mol)和甲酸甲酯(10ml)在 THF(150ml)中的混和物中。混合物 0°C 时搅拌 30 分钟。加入硫氰酸钾盐(3g)。加入浓 HCl 溶液直到反应混合物的 pH=1。搅拌回流 48 小时，然后冷却，用水稀释，且用 CH_2Cl_2 提取。用水洗涤分离后的有机相，干燥，过滤并蒸干溶剂。残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱液：CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2)。收集产物级分并蒸干溶剂。产量：6.4g 化合物 79(70%)(S(-)-异构体)，旋光度：$[\alpha]_{20}^{D}$ = -251.6 ° (c= 0.26 $CHCl_3$)。

实施例 B19

化合物 80 的制备

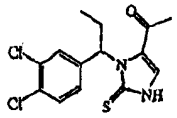


0°C 时将 2-甲基-2-丙醇钠盐(2.5g)分次加入至中间体 31 (0.0066mol)在乙酸甲酯(5ml)和 THF(q.s.)的混和物中，在室温下将反应混合物静置过夜，然后用醚和水稀释。用硫氰酸钾盐(q.s.)、HCl (q.s.)和 CH_3OH(q.s.)处理水相，所得混合物加热 20 小时，冷却且蒸干溶剂。残留物经反相高效液相色谱纯化。收集纯级分并蒸干溶剂。产出化

合物 80。

实施例 B20

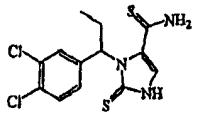
化合物 81 的制备



0-5°C 时在冰浴中搅拌化合物 106(根据 B6 制备)(0.0008mol)在 THF (10ml)中的混和物，滴加 THF 中的氯甲基-镁(20%) (0.002mol)，然后反应混合物搅拌 1 小时，再滴加 THF 中的氯甲基-镁(20%) (0.0044mol)。反应混合物搅拌 1 小时，再滴加 THF 中的氯甲基-镁(20%) (0.002mol)，然后搅拌 1 小时且在冰冷却条件下滴加 1N HCl(10ml)溶液。加入水且用 CH_2Cl_2 提取混合物。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，滤出并蒸干溶剂。将残留物溶于 2-丙酮(p.a.)且通入 SO_2 20 分钟。蒸干溶剂且残留物经快速柱层析纯化(洗脱液：EtOAc)。收集产物级分且溶于 CH_2Cl_2/CH_3OH (90/10)，然后过滤混合物且蒸干滤液溶剂。产出：0.060g 化合物 81。

实施例 B21

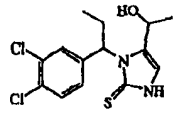
化合物 82 的制备



80°C 时，在油浴中搅拌化合物 7(0.0024mol)和 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.005mol)在嘧啶(25ml)中的混合物，并向溶液中通入硫化氢(气体)90 分钟，然后通入 N_2 2 小时以除去硫化氢。蒸干溶剂且残留物溶于 CH_2Cl_2。用 H_2O 和 1N HCl 洗涤溶液。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并蒸干溶剂。残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱液：CH_2Cl_2/MeOH 95/5)。收集产物级分并蒸干溶剂。残留物在 DIPE 中搅拌，然后滤出所得沉淀且干燥。产量：0.340g 化合物 82。

实施例 B22

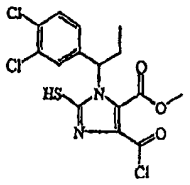
化合物 83 的制备

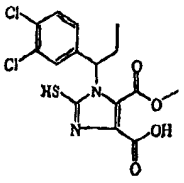


室温下搅拌化合物 81(0.0003mol)在 CH_3OH(3ml)中的混合物且加入硼氢化钠(0.0003mol)，然后室温下搅拌过夜。用 1N HCl 溶液酸化所得混合物且蒸干溶剂。残留物溶于 CH_2Cl_2 且用 H_2O 洗涤。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，滤出并蒸干溶剂。残留物经反相($NaHCO_3$)高效液相色谱纯化(标准梯度)。收集产物级分并蒸干溶剂。产出：化合物 83。

实施例 B23

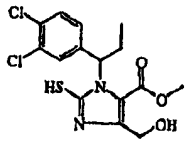
a)化合物 84 的制备





室温下化合物 68 (0.000257mol)在 $SOCl_2$(5ml)中的混和物搅拌过夜，然后蒸干溶剂且用甲苯(p.a.)共同蒸干。所得残留物即用于下一反应步骤。产出：化合物 84。

b)化合物 85 的制备。

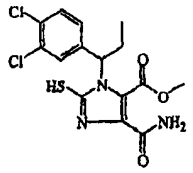


室温、氮气下，搅拌化合物 84(0.000257mol)的 THF 溶液(p.a.，在分子筛(10ml))中干燥，然后分次加入硼氢化钠(0.00077mol)且反应

混合物室温下搅拌 1 小时。加入水(15ml)然后加入 HCl(1N)直到 pH 为 2。用 CH_2Cl_2 提取混合物且分离有机相，然后干燥($MgSO_4$)且过滤。蒸干溶剂，残留物通过反相高效液相色谱纯化。收集产物级分并蒸干有机溶剂。用 CH_2Cl_2 提取水浓缩液，然后分离有机相，干燥($MgSO_4$)，滤出并蒸干溶剂。产量： 0.028g 化合物 85。

实施例 B24

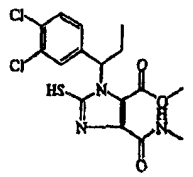
化合物 86 的制备



氮气下化合物 84(0.000196mol)溶于 THF(p.a.，在分子筛(1ml)中干燥)，将该溶液加入至剧烈搅拌的 NH_3 水溶液(1ml)中，然后搅拌反应混合物 1 小时且加入水(5ml)。加入 CH_2Cl_2/CH_3OH (95/5，5ml)，然后加入碎冰，滴加浓 HCl 直到获得澄清两相溶液。蒸干有机相，残留物在 2-丙酮(5 ml，p.a.)中搅拌。用 SO_2(气体)处理混和液 10 分钟，蒸干溶剂。残留物经反相高效液相色谱纯化。收集产物级分并蒸干有机溶剂。用 CH_2Cl_2 提取水浓缩液，分离有机相，最后蒸干溶剂。产量：0.025g 化合物 86。

实施例 B25

化合物 87 的制备

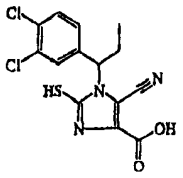


氮气下化合物 84(0.000196mol)溶于 THF(p.a.，在分子筛(1ml)中干燥)，将该溶液加入至搅拌的甲胺溶液(40％，1ml)中，然后搅拌反应混合物 1 小时且加入冰水(5ml)。加入 CH_2Cl_2/CH_3OH (95/5) (5ml)，

然后滴加浓 HCl 溶液直到获得澄清两相溶液。蒸干分离后的有机相，残留物在 2-丙酮(5ml)中搅拌。用 SO_2(气体)处理混和液 10 分钟，蒸干溶剂。残留物经反相高效液相色谱纯化。合并产物级分并蒸干有机溶剂。用 CH_2Cl_2 提取水浓缩液，蒸干分离后的有机层。产量: 0.0122g 化合物 87。

实施例 B26

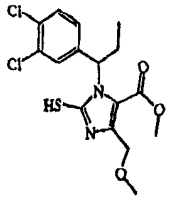
化合物 88 的制备



将三氟乙酸(2ml)加入至搅拌中的化合物 78(0.0015mol)的 CH_2Cl_2 溶液 p.a.(25ml)中，室温下搅拌反应混合物 18 小时(沉淀)，静置 24 小时。滤出所得沉淀，用少量 CH_2Cl_2 和足量 DIPE 洗涤，最后在 50°C 时干燥(真空)。产量: 0.45g 化合物 88。

实施例 B27

化合物 89 的制备

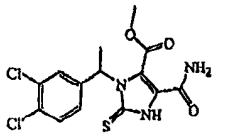


将中间体 24(0.003mol)滴加至冷(-78°C) N-(1-甲基乙基)-2-丙胺锂盐(0.0036mol)的 THF (5ml)溶液，30 分钟后向混合物中加入甲氧基-乙酰氯(0.006mol)，室温下搅拌 1 小时。用 NH_4Cl 的水溶液猝灭混合物，用 EtOAc 提取。分离有机相，干燥($MgSO_4$)，滤出并蒸干溶剂。用甲醇(50ml)、硫氰酸钾盐(1g)和浓 HCl(1ml)吸收残留物，70°C 时加热所得混和液 18 小时。蒸干溶剂，用 CH_2Cl_2 提取残留物，干燥分离后的有机相，蒸干溶剂。残留物经反相高效液相色谱纯化，收集产

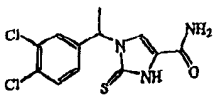
物级分，蒸干溶剂。产量：0.250g 化合物 89。

实施例 B28

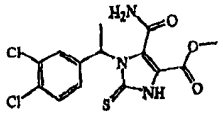
化合物 90、91 和 92 的制备



化合物 90



化合物 91



化合物 92

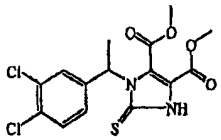
100°C 时，在密闭容器中搅拌化合物 55  (0.0015mol)(根据 B2.a/B2.b 制备)在 NH_3/H_2O(12ml)中的混合物 18 小时，蒸干溶剂。110°C 时，在密闭容器中，残留物在 NH_3/H_2O (12ml)中再搅拌 18 小时。残留物(0.6g)经反相高效液相色谱纯化。收集产物级分并蒸干溶剂。产出化合物 92、91 和 90。

表 1、2 和 3 列出了根据上述实施例(Ex. No.)中的一个制备的式(I)化合物。

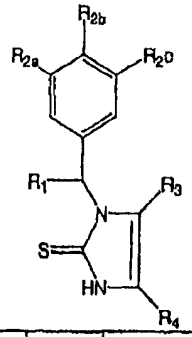
标题为“物理数据”的右列中显示了化合物的质量以及保留时间。所述数据的生成如下：

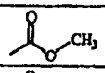
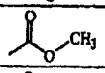
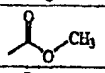
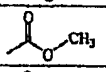
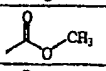
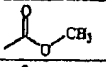
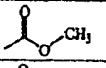
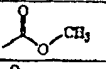
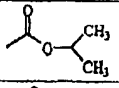
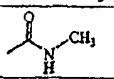
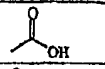
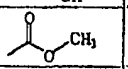
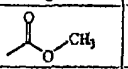
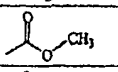
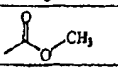
将柱加热器设定为 40°C，通过 Waters Alliance HT 2790 系统提供 HPLC 梯度。将来自色谱柱的流分至 Waters 996 光电二极管阵列(PDA)探测器和电喷雾电离源以正电离和负电离模式操作的 Waters-Micromass ZQ 质量光谱计。在 Xterra MS C18 柱上(3. 5 μm，4.6 x 100 mm)(12 分钟柱)以 1.6 ml/分的流速进行反相 HPLC。利用三种流动相(流动相 A：95% 25mM 乙酸铵 + 5% 乙腈；流动相 B：乙腈；流动相 C：甲醇)形成梯度条件，6.5 分钟内从 100 %A 到 50%B 和 50%C、1 分钟内到 100％B、100％B 保持 1 分钟，用 100％A 再次平衡 1.5 分钟。注射体积为 10 μL。

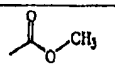
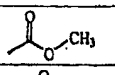
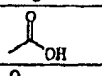
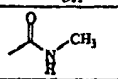
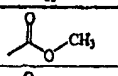
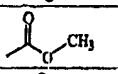
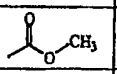
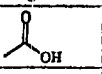
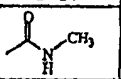
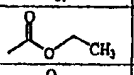
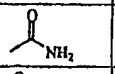
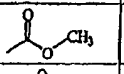
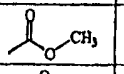
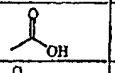
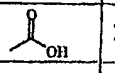
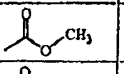
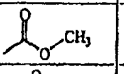
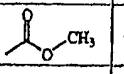
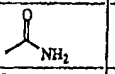
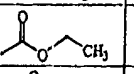
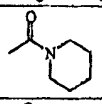
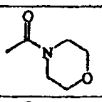
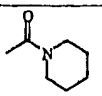
使用 0.1 秒采样时间，通过 1 秒内从 100 扫描到 1000 获得质谱。

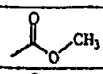
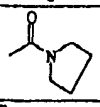
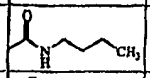
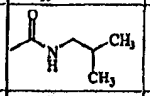
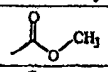
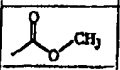
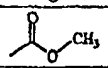
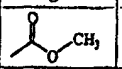
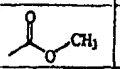
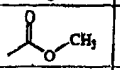
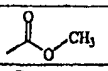
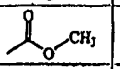
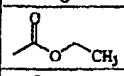
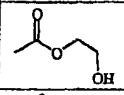
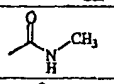
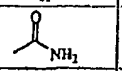
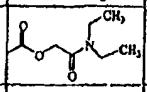
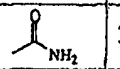
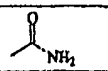
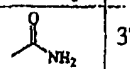
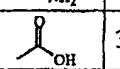
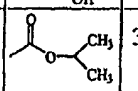
毛细管针电压为 3kV，源温度保持在 140°C。氮用作喷雾器气体。正电离模式的锥体电压为 10V，负电离模式为 20V。利用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 数据系统获得数据。

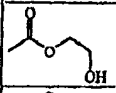
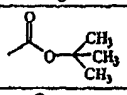
表 1

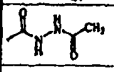
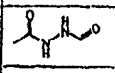
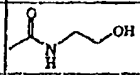
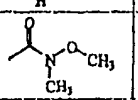


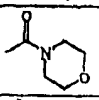
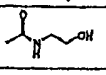
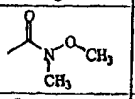
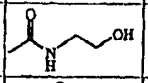
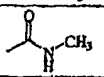
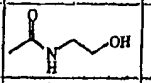
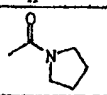
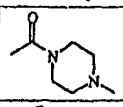
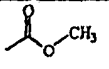
Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R2c	R_3	R_4	物理数据		
								$[M^+]$*	保留时间(分)	其它
24	B1a/B1b	正丙基	Cl	H	H		H			
25	B1a/B1b	正丙基	H	Cl	H		H			
26	B1a/B1b	甲基	Cl	H	H		H			
27	B1a/B1b	甲基	CH_3	CH_3	H		H			
28	B1a/B1b	H	H	OCH_3	H		H			
29	B1a/B1b	H	Cl	H	H		H			
31	B1a/B1b	甲基	H	Cl	H		H			
32	B1a/B1b	甲基	Cl	Cl	H		H	330	3.76	
33	B7	乙基	Cl	Cl	H		H	373	9.67**	
34	B6	乙基	Cl	Cl	H		H	344	3.48	
18	B12	乙基	Cl	Cl	H	$-CH_2OH$	H			
23	B14b	乙基	Cl	Cl	H		H			
35	B1a/B1b	正丙基	Cl	Cl	H		H	358	4.26	
21	B1a/B1b	乙基	F	F	H		H	313	8.14**	
16	B10/B11	乙基	Cl	Cl	H		H	344	9.10	+229.9°[1]
17	B10	乙基	Cl	Cl	H		H	344	9.10	-211.7°[2]

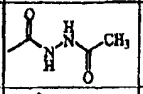
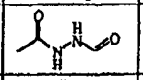
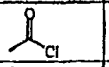
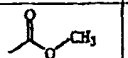
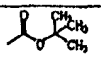
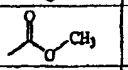
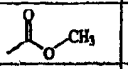
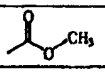
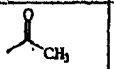
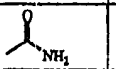
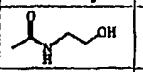
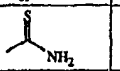
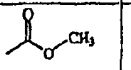
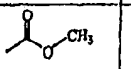
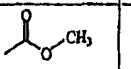
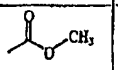
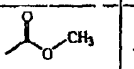
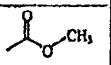
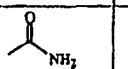
Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R2c	R_3	R_4	物理数据		
								[M+H]*	保留时间(分)	其它
15	B1a/B1b	乙基	Cl	Cl	H		H			熔点166°C
76	B1a/B1b	乙基	Br	Br	H		H			
22	B14a	乙基	F	F	H		H	298	4.55	
36	B6	乙基	F	F	H		H	311	6.99	
6	B3	乙基	Cl	Cl	H		CH_3	358	9.27**	
37	B2a/B2d	乙基	Cl	Cl	H			403	4.55	
74	B14a	乙基	Br	Br	H		H	419	6.26	
7	B4	乙基	Cl	Cl	H	-C≡N	H	312	5.71	
38	B6	乙基	Cl	Cl	H		CH_3	357	7.76	
75	B3	乙基	Cl	Cl	H		CH_3			
8	B4	乙基	Cl	Cl	H		H	330	4.94	
39	B2a/B2b	乙基	F	F	H			370	4.96	
40	B14a	乙基	Cl	Cl	H			374	4.4	
1	B1a/B1b	乙基	CF_3	F	H		H	363	5.7	
3	B2a/B2b	乙基	CF_3	F	H			421	5.35	
9	B5a	乙基	F	F	H		H	297	4.9	
66	B7a	乙基	F	F	H		H	326	4.95	
30	B6	乙基	F	F	H		H			
41	B6	乙基	F	F	H		H	367	4.8	
42	B6	乙基	F	F	H		H	365	5.44	

Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R2c	R_3	R_4	物理数据		
								$[M^+]$*	保留时间(分)	其它
43	B1a/B1b	乙基	F	CF_3	H		H	363	5.76	
11	B6	乙基	F	F	H		H	351	5.02	
44	B6	乙基	F	F	H		H	353	5.59	
45	B6	乙基	F	F	H		H	353	5.57	
46	B2a/B2b	正丙基	Cl	Cl	H			384	4.77	
47	B2a/B2b	H	Cl	Cl	H			375	5.12	
67	B14a	乙基	CF_3	F	H		H	349	3.63	
14	B9	乙基	Cl	Cl	H	H		345	5.73	
5	B2c	乙基	Cl	Cl	H	-C≡N		370	5.05	
48	B2a/B2b	乙基	F	CF_3	H			421	5.52	
12	B7	乙基	CF_3	F	H		H	378	5.79	
61	B7b	乙基	CF_3	F	H		H	393	5.13	
49	B6	乙基	CF_3	F	H		H	362	4.92	
10	B5b	乙基	CF_3	F	H		H	348	4.66	
62	B7b	乙基	CF_3	F	H		H	462	5.68	
19	B13	乙基	Cl	Cl	H	-C≡N		355	4.29	
20	B13	乙基	Cl	Cl	H			373	4.45	
71	B14a	乙基	Cl	Cl	H	H		331	4.43	
64	B7a	乙基	Cl	Cl	H	H		373	6.05	

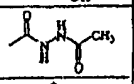
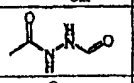
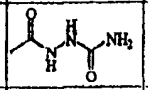
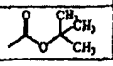
Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R2c	R_3	R_4	物理数据		
								[M+]*	保留时间(分)	其它
50	B2a/B2b	乙基	Br	Br	H			492	5.36	
63	B7b	乙基	Cl	Cl	H	H		375	5.17	
51	B5a	乙基	Cl	Cl	H	H		330	4.86	
52	B6	乙基	Cl	Cl	H	H		344	4.99	
53	B6	乙基	Cl	Cl	H	H		399	4.61	
54	B5a	甲基	Cl	Cl	H		H	315	4.65	
55	B2a/B2b	甲基	Cl	Cl	H			388	5.43	
65	B7a	乙基	CF_3	F	H		H			
56	B2a/B2b	苯基	Cl	Cl	H			450	5.93	
69	B15	正丙基	Cl	Cl	H			458	5.1	
57	B13	乙基	Br	Br	H			460	5.4	
70	B15	乙基	Cl	Cl	H	-C≡N		368	4.26	
58	B10/B11	乙基	Cl	Cl	H		H	329	5.02	A-异构体 +210.5°[3]
59	B10/B11	乙基	Cl	Cl	H		H	329	5.02	B-异构体 -202.17°[4]
60	B2a/B2b	正丙基	Cl	Cl	H					
72	B1a/B1b		Cl	Cl	H		H	398	6.82	
2	B1a/B1b		Cl	Cl	H		H	356	5.99	
68	B2d	乙基	Cl	Cl	H					
4	B2a/B2b		Cl	Cl	H			414	5.81	

Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R2c	R_3	R_4	物理数据		
								[M+]*	保留时间(分)	其它
73	B2a/B2b		Cl	Cl	H			456	6.64	
79	B18	乙基	Cl	Cl	H		H	345	5.94	S-(-)
13	B8	甲基	Cl	Cl	H	-C≡N	-C≡N			
93	B1a/B1b		Cl	Cl	H		H	374	5.67	
94	B1a/B1b		Cl	Cl	H		H	361	5.49	
95	B6	乙基	Cl	Cl	H		H	343 (-)	4.65	
84	B23a	乙基	Cl	Cl	H					
96	B6	乙基	Cl	Cl	H			445	4.53	
97	B1a/B1b	乙基	CH_3	CH_3	H		H	305	5.40	
98	B13	甲基	Cl	Cl	H			359	3.69	
92	B28	甲基	Cl	Cl	H			374	3.82	
91	B28	甲基	Cl	Cl	H	H		316	4.39	
90	B28	甲基	Cl	Cl	H			374	4.53	
99	B2a/B2d	乙基	CH_3	CH_3	H			363	5.28	
100	B2a/B2d		Cl	Cl	H			419	5.28	
101	B1a/B1b	乙基			H		H	337	4.41	
102	B6	乙基	Cl	Cl	H			431	4.64	
103	B14a		Cl	Cl	H		H	347	3.52	
104	B5a		Cl	Cl	H		H	346	4.56	
105	B6	乙基	Cl	Cl	H		H	374	4.81	
106	B6	乙基	Cl	Cl	H		H	374	5.58	

Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R2c	R_3	R_4	物理数据		
								$[M^+]^*$	保留时间(分)	其它
81	B20	乙基	Cl	Cl	H		H	329	5.69	
85	B23b	乙基	Cl	Cl	H			375	5.30	
86	B24	乙基	Cl	Cl	H			386 (-)	4.96	
87	B25	乙基	Cl	Cl	H			402	5.09	
107	B15	乙基	Cl	Cl	H			401	4.60	
108	B6	乙基	Cl	Cl	H			456	5.51	
109	B6	乙基	Cl	Cl	H			458	4.89	
110	B6	乙基	Cl	Cl	H			432	4.85	
89	B27	乙基	Cl	Cl	H			389	6.06	
111	B6	乙基	F	F	H		H	342	4.56	
112	B6	乙基	F	F	H		H	342	3.89	
113	B6	乙基	Cl	Cl	H			374	4.80	
114	B6	乙基	Cl	Cl	H			388	5.12	
115	B6	乙基	Cl	Cl	H			418	4.74	
116	B6	乙基	Cl	Cl	H			428	5.55	
117	B6	乙基	Cl	Cl	H			457	5.33	
118	B1a/B1b	乙基	F	H	F		H			熔点 187-189°C

Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R2c	R_3	R_4	物理数据		
								$[M^+]$*	保留时间(分)	其它
119	B6	乙基	Cl	Cl	H		H	387	4.74	
120	B6	乙基	Cl	Cl	H		H	373	4.69	
121	A5	乙基	Cl	Cl	H		H			
122	B2d	乙基	Cl	Cl	H			445	6.44	
123	B1a/B1b	乙基	H	Cl	H		H	311	5.31	
124	B2a	乙基	F	H	F			371	5.37	
125	B20	乙基	F	F	H		H	295 ***	5.08	
126	B6	乙基	F	H	F		H	298	4.22	
127	B6	乙基	F	H	F		H	342	4.18	
82	B21	乙基	Cl	Cl	H		H	346	5.45	
128	B1a/B1b	乙基	Cl	H	Cl		H			熔点 159-163°C
129	B1a/B1b	乙基	CF_3	H	CF_3		H			熔点 151-155°C
130	B2a	乙基	Cl	H	Cl					熔点 160-165°C
131	B6	乙基	CF_3	H	CF_3		H	396 ***	4.65	
132	B2a	乙基	CF_3	H	CF_3					熔点 107-109°C
133	B6	乙基	Cl	H	Cl		H	328 ***	4.25	

Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R2c	R_3	R_4	物理数据		
								$[M^+]$*	保留时间(分)	其它
134	B1a/B1b	乙基		H	H		H	369	5.06	
135	B1a/B1b	乙基	F	F	F		H	329 ***	4.68	
136	B2a/B2b	乙基		H	H			427	5.58	
137	B2d	乙基	F	F	H			413	5.61	
138	B6	乙基	Br	Br	H		H			熔点128°C
139	B6	乙基		H	H		H	325	5.28	
140	B1a/B1b		Cl	Cl	H		H			熔点222-226°C
141	B14a		Cl	Cl	H		H			熔点236-242°C
142	B6	乙基	F	F	H			356	4.23	
143	B6	乙基	F	F	F		H	316	4.26	
144	B2d	丙基	Cl	Cl	H					
145	B2d	丙基	Cl	Cl	H					
146	B2d	丙基	Cl	Cl	H			459	7.01	
147	B1a/B1b		Cl	Cl	H		H	399	6.12	
148	B2d	乙基	F	F	F			389	5.14	
149	B6	丙基	Cl	Cl	H			402	5.39	
83	B22	乙基	Cl	Cl	H		H	331	5.01	
150	B2a		CL	Cl	H			521	5.96	
151	B20	乙基	Cl	Cl	H		H	343	5.96	

Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R2c	R_3	R_4	物理数据		
								[M+]*	保留时间(分)	其它
152	B14a	乙基	Cl	Cl	H			376	3.65	
153	B6	乙基	F	H	F		H			
154	B14a	乙基	F	H	F		H			
155	B14a	乙基		H	H		H	355	3.89	
156	B6	乙基	F	H	F		H			
157	B14a	乙基	F	F	F		H	315 ***	2.87	
158	B2d	乙基	F	F	H			355 ***	4.31	
159	B6	乙基	Cl	Cl	H		H	388	3.69	
88	B26	乙基	Cl	Cl	H	-C≡N		354 ***	5.22	
78	B17	乙基	Cl	Cl	H	-C≡N		412	4.70	

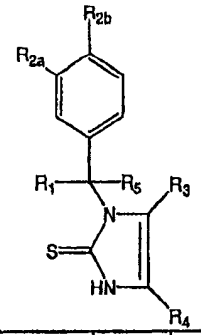
*[M^+]定义化合物质量

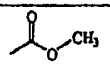
**保留时间在 18 分钟柱上获得

***质量-1，只在负模式中响应。

$^1[\alpha]_{20}^D$ 在 $CHCl_3$ 中浓度为 2.40g/100ml; $^2[\alpha]_{20}^D$ 在 $CHCl_3$ 中浓度为 3.42g/100 ml; $^3[\alpha]_{20}^D$ 在 CH_3OH 中浓度为 0.2152g/100ml; $^4[\alpha]_{20}^D$ 在 $CHCl_3$ 中浓度为 0.2216g/100ml。

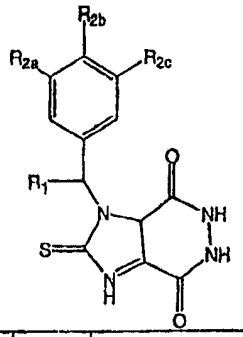
表 2



Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R_3	R_4	R_5	物理数据		
								$[M^+]$*	保留时间(分)	其它
80	B19	CH_3	Cl	Cl		H	CH_3	343 ***	4.81	

*$[M^+]$定义化合物质量

表 3



Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R_{2c}	物理数据		
						$[M^+]$*	保留时间(分)	其它
77	B16		Cl	Cl	H	383	4.65	
160	B16	CH_3	Cl	Cl	H	383	3.84	
161	B16		Cl	Cl	H	417	4.68	
162	B16		Cl	Cl	H	423	5.34	

Co. no.	Ex. no.	R_1	R_{2a}	R_{2b}	R_{2c}	物理数据		
						$[M^+]$*	保留时间(分)	其它
163	B16	乙基	Cl	H	Cl	373	4.24	
164	B16	乙基	Cl	Cl	H	371	4.38	
165	B16	乙基	F	F	H	339	3.69	

*$[M^+]$定义化合物质量

C. 药理学实施例

人类 THP-1 细胞中 MCP-1 诱导钙流的抑制

在某些细胞系中 MCP-1 与 CCR2 受体的结合诱导快速和短暂的细胞内 Ca^{2+}(第二信使)释放(Charo 等，PNAS 1994)。游离 Ca^{2+}水平可用 Ca^{2+}敏感染料测定。当 CCR2 受体被 CCR2 受体拮抗剂阻断时，MCP-1 诱导的 Ca^{2+}释放被抑制。

人类 THP-1 细胞(单核细胞系，ATCC TIB-202)培养在加入 10％胎牛血清(FCS)、1％L-谷氨酸、青霉素(50 U/ml)和链霉素(50 μg/ml)(所有 GIBCO BRL，Gent)的 RPMI 1640 培养基中。离心后，用 Ca^{2+}敏感荧光染料 Fluo-3 AM(Molecular Probes，Leiden，Netherlands)装载细胞 30 分钟(在包含 4 μM Pluo-3 AM、20mM HEPES、0.1%牛血清白蛋白(BSA)和 5mM 丙磺舒的 RPMI 培养基中为 2×10^6 细胞/ml)。用 3 倍缓冲液(5mM HEPES，140mM NaCl，1mM $MgCl_2$，5mM KCl，10mM 葡萄糖，2.5mM 丙磺舒，1.25mM $CaCl_2$，0.1%BSA；在此缓冲液中完成所有进一步孵育)洗涤除去过量染料。细胞以 150000 细胞/孔置于黑壁 96-孔板(Costar，Cambridge，MA)，离心沉降(1 分钟)。用待测化合物预孵育细胞 20 分钟。然后，加入 10^{-7}M hMCP-1 (Bachem，Bubendorf，Switserland)。细胞内游离 Ca^{2+}浓度的变化用荧光图像板读数器(FLIPR，Molecular Devices，Munchen，Germany)测定。从加入 MCP-1 前 10 秒钟开始每秒记录一次荧光性，直到加入后 2 分

钟(第一分钟：以一秒间隔记录 60 次，第二分钟以 3 秒间隔记录 20 次)。在该时间框中获得的最大荧光用于进一步计算。

表 4 报导了待测式(I)化合物进行上述试验所获得的 pIC_{50} 值。pIC_{50} 定义为 $-\log IC_{50}$，其中 IC_{50} 是待测试化合物抑制 50%特异性 MCP-1 诱导 Ca^{2+} 流的摩尔浓度。

表 4

CoNo	pIC50
24	6.05
25	5.45
31	5.43
32	6.59
33	6.58
34	6.66
23	5.48
35	6.86
21	5.99
16	5.99
17	7.06
15	6.72
76	6.59
36	5.65
6	6.58
37	8.014
74	5.47
7	6.155
75	6.58
8	7.456
39	8.14
40	5.86
1	6.03
3	7.76
9	6.333
66	6.125
43	5.7
44	5.505
45	5.605
46	8.005
47	7.45
67	5.63
14	6.45
5	7.4
48	7.05
12	6.46
61	6.64

CoNo	pIC50
49	5.64
10	6.69
62	5.99
19	6.92
20	7.245
50	7.53
63	5.99
51	5.75
52	5.09
54	5.96
55	7.9
56	6.693
69	6.405
57	6.775
70	6.59
59	7.363
60	5.61
2	5.67
68	6.075
73	6.357
4	7.555
94	6.515
77	6.48
160	6.16
161	5.19
162	5.55
95	6.61
96	6.73
98	5.69
91	5.09
90	6.877
99	6.465
100	7.49
104	7.067
105	6.887
106	5.75
81	6.88
85	6.815
86	7.302
87	7.48
107	6.45
108	6.95
109	5.94
110	6.95
89	6.97
113	6.62
114	5.75
115	5.92
118	5.08

CoNo	pIC50
119	6.06
120	5.98
123	5.33
124	7.19
80	5.32
130	5.78
135	5.37
137	5.6
138	6.755
142	7.23
143	6.78
148	7.475
164	6.28
165	6.145
149	7.49
150	6.33
151	6.525
159	5.78
88	6.76
78	6.09