



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104302630 A

(43) 申请公布日 2015. 01. 21

- (21) 申请号 201380025558. 9 (51) Int. Cl.
 (22) 申请日 2013. 04. 16 C07D 257/04 (2006. 01)
 (30) 优先权数据 C07C 309/15 (2006. 01)
 61/624, 495 2012. 04. 16 US C07D 261/12 (2006. 01)
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日 C07F 9/40 (2006. 01)
 2014. 11. 14 A61K 31/41 (2006. 01)
 (86) PCT国际申请的申请数据 A61K 31/66 (2006. 01)
 PCT/US2013/036715 2013. 04. 16 A61K 31/095 (2006. 01)
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02013/158597 EN 2013. 10. 24
 (71) 申请人 阿勒根公司
 地址 美国加利福尼亚
 (72) 发明人 R·L·比尔德 T·T·杜昂
 J·E·多纳罗 V·维斯瓦纳斯
 M·E·贾斯特
 (74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限
 公司 11285
 代理人 张广育 姜建成

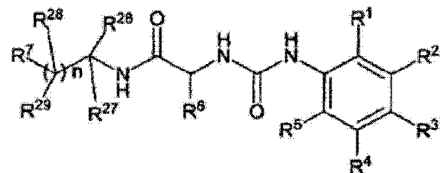
权利要求书11页 说明书35页

(54) 发明名称

作为甲酰胺受体 2 调节剂的 (2- 脲基乙酰氨基) 烷基衍生物

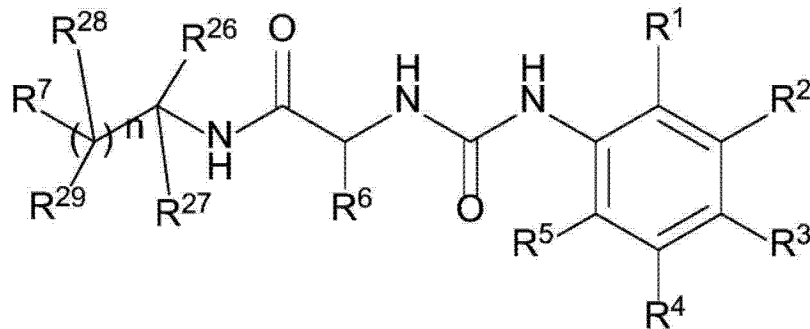
(57) 摘要

本发明关于 (2- 脲基乙酰氨基) 烷基衍生物、制备其的方法、含有其的药物组合物, 以及其作为药物, 即作为 N- 甲酰胺受体 2 的调节剂的用途。



式 I

1. 一种由式 I 表示的化合物、个别的对映体、个别的非对映异构体、个别的互变异构体、个别的两性离子或其药学上可接受的盐：



式 I

其中：

n 是 0 或 1；

R¹ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、-N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

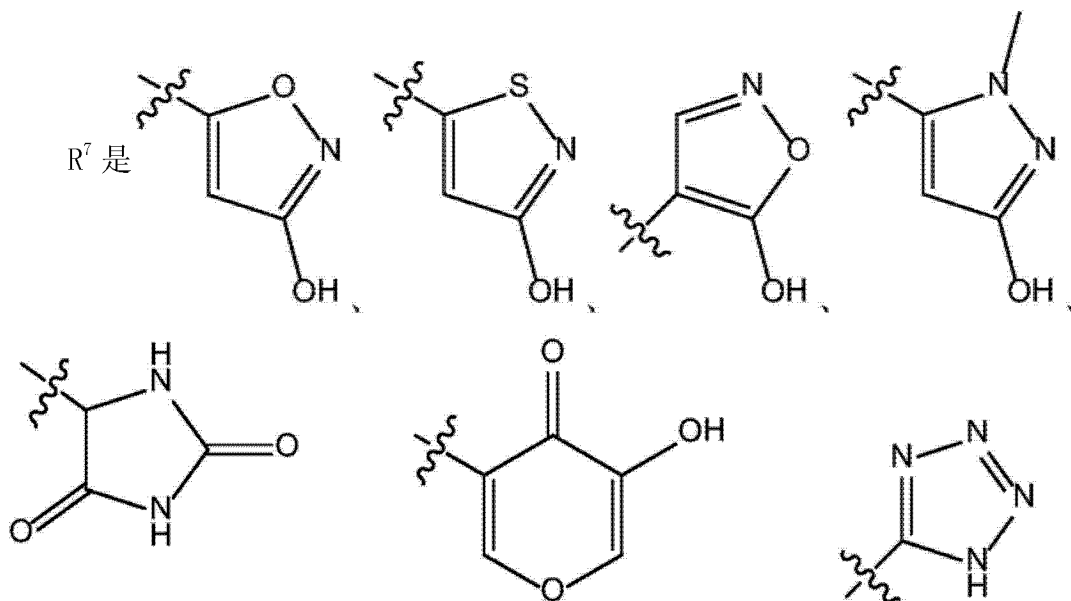
R² 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

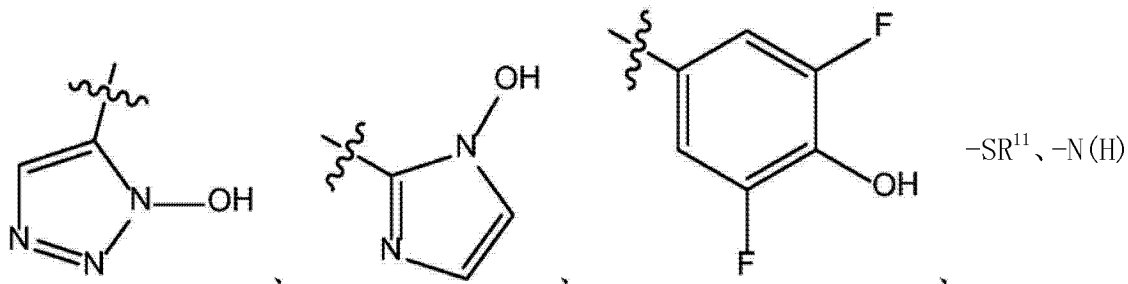
R³ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN、-NO₂、-CF₃、-S(O)R¹⁵ 或 -S(O)₂R¹⁶；

R⁴ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

R⁵ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、-N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

R⁶ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C₃₋₈ 环烷基、经取代或未经取代的 C₆₋₁₀ 芳基、经取代或未经取代的 C₃₋₈ 环烯基或 -CH₂R¹⁹；





$C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-BR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(H)(CN)$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{25}$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 或 $-P(O)R^{17}R^{18}$ ；

R^8 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

R^9 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

R^{10} 是氢或经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；

R^{11} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或 $-CF_3$ ；

R^{12} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-OR^{24}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

R^{13} 是 $-OR^{22}$ ；

R^{14} 是 $-OR^{23}$ ；

R^{15} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；

R^{16} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^{19}$ 或羟基；

R^{17} 是 $-OR^{10}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

R^{18} 是 $-OR^{10}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

R^{19} 是经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基、或经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烯基；

R^{20} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

R^{21} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

R^{22} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{23} 一起可以形成经取代或未经取代的环；

R^{23} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{22} 一起可以形成经取代或未经取代的环；

R^{24} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；并且

R^{25} 是经取代或未经取代的芳香族杂环、或经取代或未经取代的芳香族 C_{6-10} 芳基；

R^{26} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

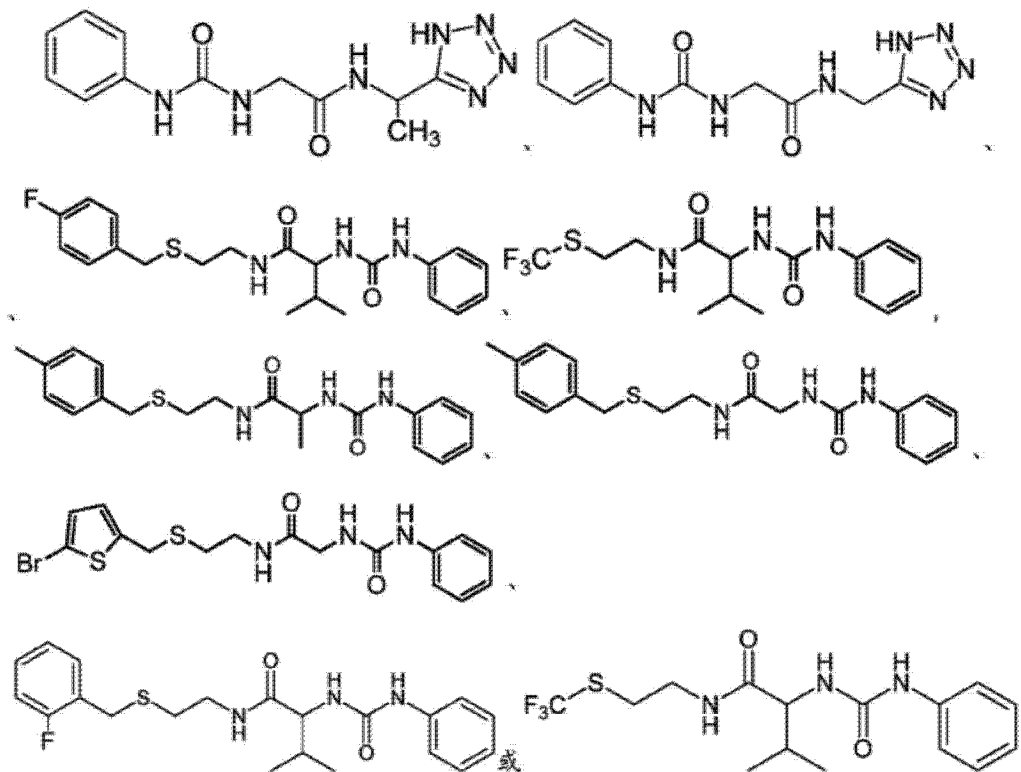
R^{27} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

R^{28} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未

经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C₆₋₁₀ 芳基；

R²⁹ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、经取代或未经取代的 C₃₋₈ 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C₆₋₁₀ 芳基；前提条件是：

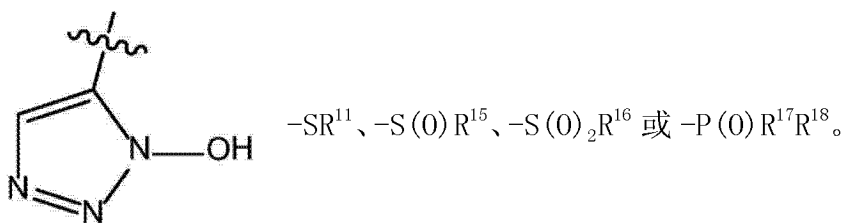
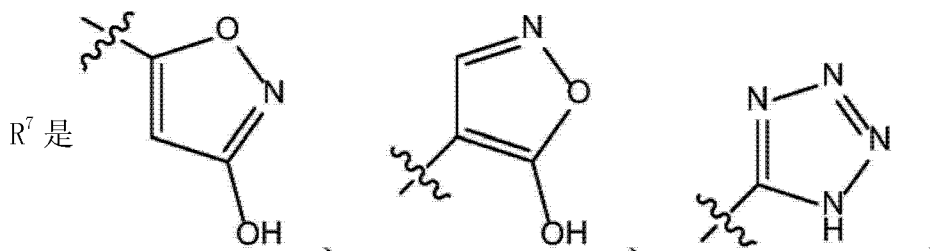
所述式 I 化合物不是以下结构：



2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中：

R³ 是经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-SR¹¹、-CF₃ 或 -S(O)₂R¹⁶。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中：



4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中：

R⁶ 是经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基或 -CH₂R¹⁹。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中：

R²⁶ 是氢；

R²⁷ 是氢；

R^{28} 是氢 ; 并且

R^{29} 是氢。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 :

n 是 0 或 1 ;

R^1 是氢 ;

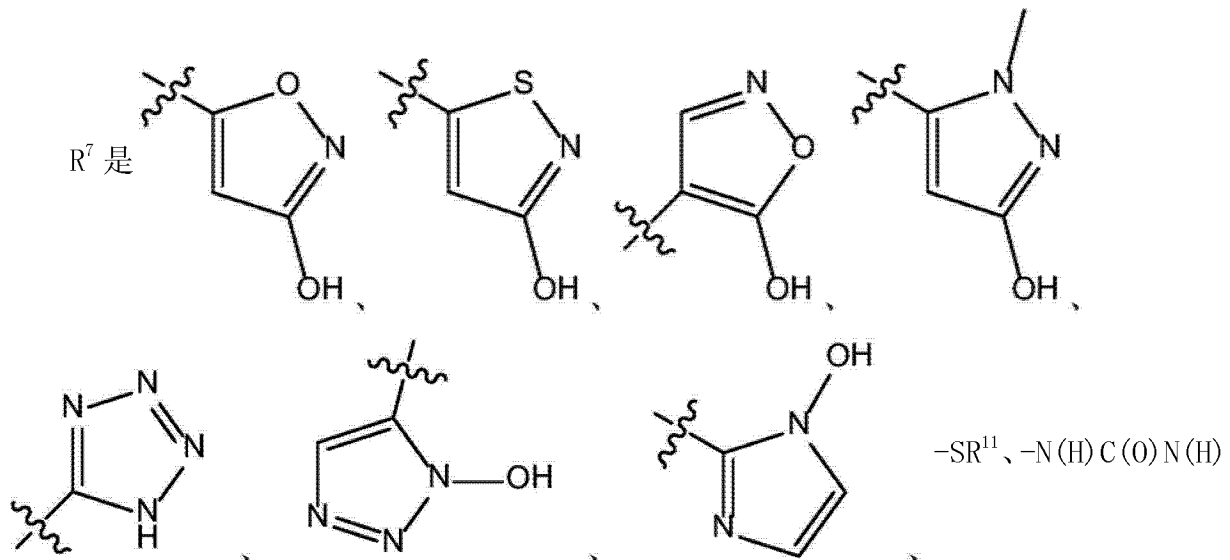
R^2 是氢 ;

R^3 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-SR^{11}$ 、 $-CF_3$ 或 $S(O)_2R^{16}$;

R^4 是氢 ;

R^5 是氢 ;

R^6 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或 $-CH_2R^{19}$;



$S(O)_2R^{19}$ 、 $-BR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(H)(CN)$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{25}$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 或 $-P(O)R^{17}R^{18}$;

R^{17} 是 OR^{10} ; 并且

R^{18} 是 OR^{10} 。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 :

n 是 0 ;

R^1 是氢 ;

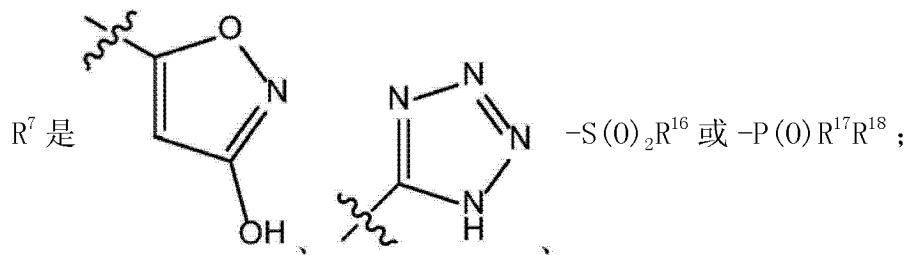
R^2 是氢 ;

R^3 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-SR^{11}$ 、 CF_3 或 $S(O)_2R^{16}$;

R^4 是氢 ;

R^5 是氢 ;

R^6 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或 $-CH_2R^{19}$;



R¹¹ 是经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基；

R¹⁶ 是经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基或羟基；

R¹⁷ 是 OR¹⁰；

R¹⁸ 是 OR¹⁰；并且

R¹⁹ 是经取代或未经取代的 C₆₋₁₀ 芳基。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物，其选自：

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基戊酰基]氨基}甲基)膦酸二乙酯；

(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基-N-(1H-四唑-5-基甲基)戊酰胺；

(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基-N-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]戊酰胺；

(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-N-[3-羟基异恶唑-5-基]甲基)-4-甲基戊酰胺；

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基戊酰基]氨基}甲基)膦酸二乙酯；

{[(2S, 3S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-3-甲基戊酰基]氨基}甲基)膦酸二乙酯；

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)戊酰基]氨基}甲基)膦酸二乙酯；

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-3-苯丙酰基]氨基}甲基)膦酸二乙酯；

(2-{{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基戊酰基]氨基}乙基)膦酸二乙酯；

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基戊酰基]氨基}甲基)膦酸氢乙酯；

{[(2S, 3S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-3-甲基戊酰基]氨基}甲基)膦酸氢乙酯；

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)戊酰基]氨基}甲基)膦酸氢乙酯；

{[(2S)-4-甲基-2-({[4-(三氟甲基)苯基]氨甲酰基}氨基)戊酰基]氨基}甲基)膦酸；

{[(2S)-4-甲基-2-({[4-(甲磺酰基)苯基]氨甲酰基}氨基)戊酰基]氨基}甲基)膦酸氢乙酯；

{[(2S)-4-甲基-2-({[4-(甲磺酰基)苯基]氨甲酰基}氨基)戊酰基]氨基}甲

基) 膦酸二乙酯;

{[(2S)-4- 甲基 -2-({[4-(甲基硫烷基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 戊酰基] 氨基} 甲

基) 膦酸二乙酯;

{[(2S)-4- 甲基 -2-({[4-(三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 戊酰基] 氨基} 甲磺
酸;

(2S)-4- 甲基 -N-(1H- 四唑 -5- 基甲基)-2-({[4-(三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨
基) 戊酰胺;

{[(2S)-4- 甲基 -2-({[4-(三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 戊酰基] 氨基} 甲

基) 膦酸氢乙酯;

{[(2S)-4- 甲基 -2-({[4-(三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 戊酰基] 氨基} 甲

基) 膦酸二乙酯;

{[(2S)-2-{{[4- 溴苯基] 氨基甲酰基} 氨基}-4- 甲基戊酰基] 氨基} 甲基) 膦酸二
丙 -2- 基酯;

{[(2-{{[4- 溴苯基] 氨基甲酰基} 氨基} 戊酰基) 氨基] 甲基} 膦酸氢丙 -2- 基酯;

{[(2S)-2-{{[4- 溴苯基] 氨基甲酰基} 氨基}-4- 甲基戊酰基] 氨基} 甲磺酸;

{[(2S)-2-{{[4- 溴苯基] 氨基甲酰基} 氨基} 戊酰基] 氨基} 甲基) 膦酸;

{[(2S)-2-{{[4- 溴苯基] 氨基甲酰基} 氨基}-3- 苯丙酰基] 氨基} 甲基) 膦酸氢乙
酯;以及

{[(2S)-2-{{[4- 溴苯基] 氨基甲酰基} 氨基} 戊酰基] 氨基} 甲基) 膦酸二丙 -2- 基
酯。

9. 一种药物组合物, 其包含作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求 1 所述的化合
物以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载剂。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物, 其中所述化合物选自:

{[(2S)-2-({[4- 溴苯基] 氨基] 羰基} 氨基)-4- 甲基戊酰基] 氨基} 甲基) 膦酸
二乙酯;

(2S)-2-({[4- 溴苯基] 氨基] 羰基} 氨基)-4- 甲基 -N-(1H- 四唑 -5- 基甲基) 戊酰
胺;

(2S)-2-({[4- 溴苯基] 氨基] 羰基} 氨基)-4- 甲基 -N-[2-(1H- 四唑 -5- 基) 乙基]
戊酰胺;

(2S)-2-({[4- 溴苯基] 氨基] 羰基} 氨基)-N-[(3- 羟基异恶唑 -5- 基) 甲基]-4- 甲
基戊酰胺;

{[(2S)-2-({[4- 溴苯基] 氨基] 羰基} 氨基)-4- 甲基戊酰基] 氨基} 甲基) 膦酸
二乙酯;

{[(2S, 3S)-2-({[4- 溴苯基] 氨基] 羰基} 氨基)-3- 甲基戊酰基] 氨基} 甲基) 膦
酸二乙酯;

{[(2S)-2-({[4- 溴苯基] 氨基] 羰基} 氨基) 戊酰基] 氨基} 甲基) 膦酸二乙酯;

{[(2S)-2-({[4- 溴苯基] 氨基] 羰基} 氨基)-3- 苯丙酰基] 氨基} 甲基) 膦酸二
乙酯;

(2-{{[(2S)-2-({[4- 溴苯基] 氨基] 羰基} 氨基)-4- 甲基戊酰基] 氨基} 乙基) 膦

酸二乙酯；

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基戊酰基]氨基}甲基)膦酸氢乙酯；

{[(2S, 3S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-3-甲基戊酰基]氨基}甲基)膦酸氢乙酯；

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)戊酰基]氨基}甲基)膦酸氢乙酯；

{[(2S)-4-甲基-2-({[4-(三氟甲基)苯基]氨甲酰基}氨基)戊酰基]氨基}甲基)膦酸；

{[(2S)-4-甲基-2-({[4-(甲磺酰基)苯基]氨甲酰基}氨基)戊酰基]氨基}甲基)膦酸氢乙酯；

{[(2S)-4-甲基-2-({[4-(甲磺酰基)苯基]氨甲酰基}氨基)戊酰基]氨基}甲基)膦酸二乙酯；

{[(2S)-4-甲基-2-({[4-(甲基硫烷基)苯基]氨甲酰基}氨基)戊酰基]氨基}甲基)膦酸二乙酯；

[(2S)-4-甲基-2-({[4-(三氟甲基)苯基]氨甲酰基}氨基)戊酰基]氨基}甲磺酸；

(2S)-4-甲基-N-(1H-四唑-5-基甲基)-2-({[4-(三氟甲基)苯基]氨甲酰基}氨基)戊酰胺；

{[(2S)-4-甲基-2-({[4-(三氟甲基)苯基]氨甲酰基}氨基)戊酰基]氨基}甲基)膦酸氢乙酯；

{[(2S)-4-甲基-2-({[4-(三氟甲基)苯基]氨甲酰基}氨基)戊酰基]氨基}甲基)膦酸二乙酯；

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨甲酰基]氨基}-4-甲基戊酰基]氨基}甲基)膦酸二丙-2-基酯；

{[(2-({[(4-溴苯基)氨甲酰基]氨基}戊酰基)氨基}甲基)膦酸氢丙-2-基酯；

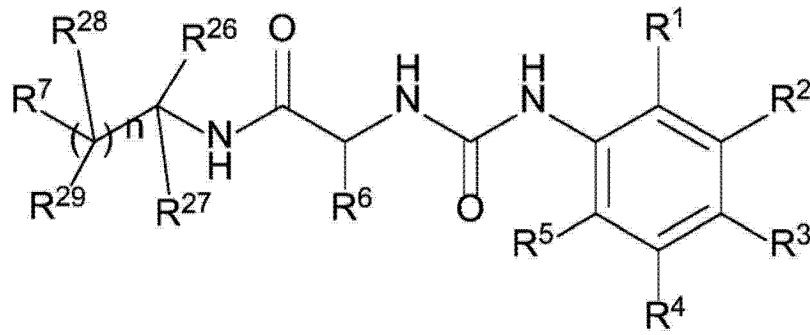
{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨甲酰基]氨基}-4-甲基戊酰基]氨基}甲磺酸；

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨甲酰基]氨基}戊酰基]氨基}甲基)膦酸；

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨甲酰基]氨基}-3-苯丙酰基]氨基}甲基)膦酸氢乙酯；以及

{[(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨甲酰基]氨基}戊酰基]氨基}甲基)膦酸二丙-2-基酯。

11. 一种治疗与 N-甲酰肽受体 2 调节相关的病症的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用包含治疗有效量的至少一种式 I 化合物的药物组合物



式 I

其中：

n 是 0 或 1；

R¹ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、-N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

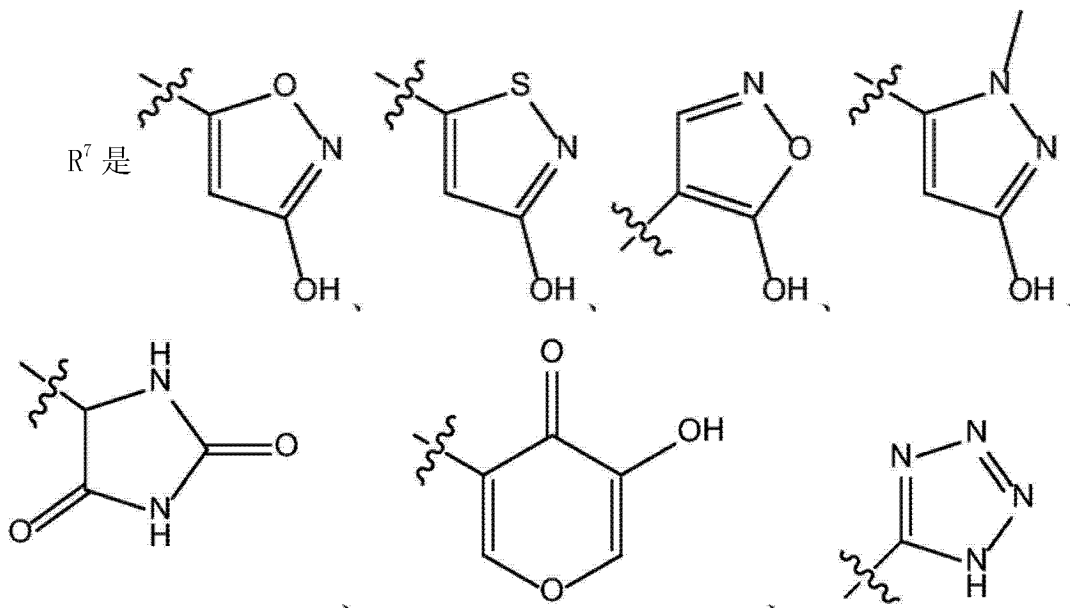
R² 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

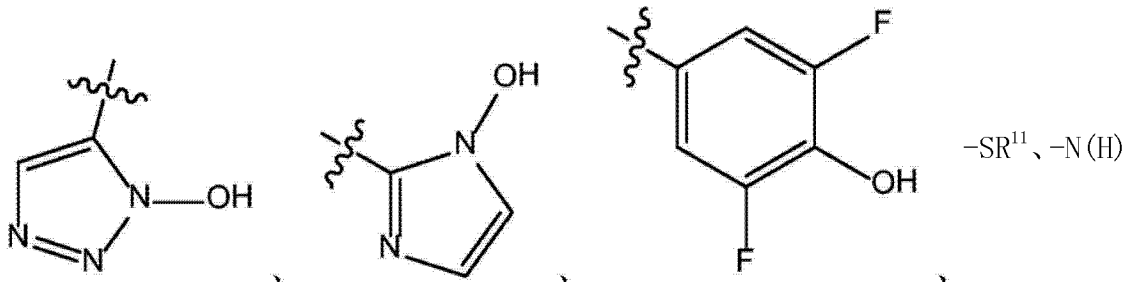
R³ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN、-NO₂、-CF₃、-S(O)R¹⁵ 或 -S(O)₂R¹⁶；

R⁴ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

R⁵ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、-N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

R⁶ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C₃₋₈ 环烷基、经取代或未经取代的 C₆₋₁₀ 芳基、经取代或未经取代的 C₃₋₈ 环烯基或 -CH₂R¹⁹；





$C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-BR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(H)(CN)$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{25}$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 或 $-P(O)R^{17}R^{18}$ ；

R^8 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

R^9 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

R^{10} 是氢或经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；

R^{11} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或 $-CF_3$ ；

R^{12} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-OR^{24}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

R^{13} 是 $-OR^{22}$ ；

R^{14} 是 $-OR^{23}$ ；

R^{15} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；

R^{16} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^{19}$ 或羟基；

R^{17} 是 $-OR^{10}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

R^{18} 是 $-OR^{10}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

R^{19} 是经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基、或经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烯基；

R^{20} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

R^{21} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

R^{22} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{23} 一起可以形成经取代或未经取代的环；

R^{23} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{22} 一起可以形成经取代或未经取代的环；

R^{24} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；并且

R^{25} 是经取代或未经取代的芳香族杂环、或经取代或未经取代的芳香族 C_{6-10} 芳基；

R^{26} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

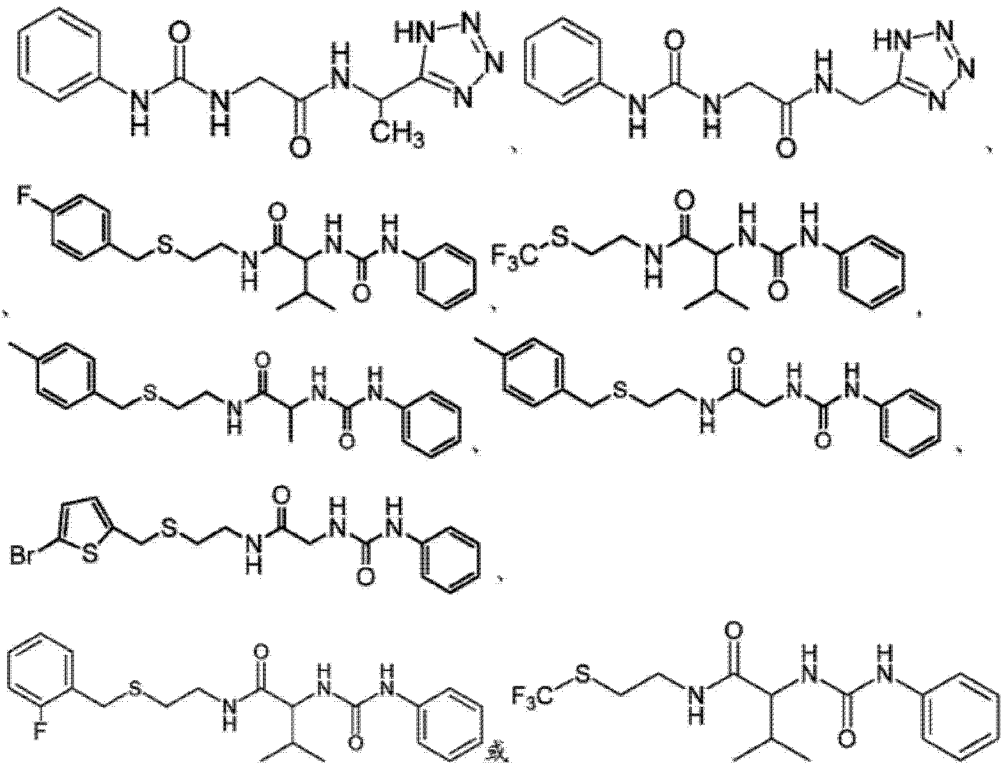
R^{27} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

R^{28} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未

经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

R^{29} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；前提条件是：

所述式 I 化合物不是以下结构：



12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中将所述药物组合物施用于所述哺乳动物以治疗眼部发炎疾病，包括但不限于葡萄膜炎、干眼病、角膜炎、变应性眼病和影响眼睛后部的病状，例如黄斑病变和视网膜变性，包括非渗出性年龄相关性黄斑变性、渗出性年龄相关性黄斑变性、脉络膜新生血管、糖尿病视网膜病变、急性黄斑视神经视网膜病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、术后角膜创伤愈合、囊样黄斑水肿和糖尿病黄斑水肿；感染性角膜炎、疱疹性角膜炎、角膜血管生成、淋巴管生成、视网膜炎和脉络膜炎，例如急性多灶性鳞状色素上皮病变、白塞氏病、鸟枪弹丸样视网膜脉络膜病变、感染性疾病（梅毒、莱姆病、结核、弓形体病）、中间葡萄膜炎（睫状体扁平部炎）、多灶性脉络膜炎、多发性一过性白点综合症（mewds）、眼类肉瘤病、后巩膜炎、匍行性脉络膜炎、视网膜下纤维化、伏格特-小柳原田综合症；血管疾病 / 渗出性疾病，例如视网膜动脉阻塞性疾病、视网膜中央静脉阻塞、弥散性血管内凝血病、视网膜分支静脉阻塞、高血压眼底改变、眼部缺血综合症、视网膜动脉微动脉瘤、柯氏病、旁中心凹毛细血管扩张症、半侧视网膜静脉阻塞、视乳头静脉炎、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、颈动脉疾病（CAD）、霜样树枝状血管炎、镰状细胞性视网膜病变和其它血红蛋白病、血管样条纹、家族性渗出性玻璃体视网膜病变和伊尔斯氏病；创伤性 / 手术病状，例如交感性眼炎、葡萄膜炎视网膜疾病、视网膜脱离、创伤、由激光引起的病状、由光动力疗法引起的病状、光致凝固、手术期间灌注不足、放射性视网膜病变和骨髓移植视网膜病变；增生性病状，例如增生性玻璃体视网膜病变和视网膜前膜，以及增生性糖尿病视网膜病变；感染性病状，例如眼组织胞浆菌病、眼弓蛔虫病、眼假组织胞浆菌病综合症（POHS）、眼内炎、弓形体病、与 HIV 感染相关的视网膜疾病、与 HIV 感染相关的脉络膜疾病、

与 HIV 感染相关的葡萄膜炎疾病、病毒性视网膜炎、急性视网膜坏死、进行性外层视网膜坏死、真菌性视网膜疾病、眼梅毒、眼结核、弥漫性单侧亚急性视神经视网膜炎和蝇蛆病；遗传性病征，例如色素性视网膜炎、与视网膜营养不良相关的全身性病征、先天性静止性夜盲、视锥细胞营养不良、斯特格氏病和眼底黄色斑点症、贝斯特氏病、视网膜色素上皮的图形样营养不良、X 连锁视网膜劈裂症、索斯比氏眼底营养不良、良性同心性黄斑病变、比蒂氏结晶状营养不良和弹性假黄色瘤；视网膜撕裂 / 裂孔，例如视网膜脱离、黄斑裂孔和巨型视网膜撕裂；肿瘤，例如与肿瘤相关的视网膜疾病、视网膜色素上皮先天性肥大、后葡萄膜黑色素瘤、脉络膜血管瘤、脉络膜骨瘤、脉络膜转移癌、视网膜和视网膜色素上皮混合型错构瘤、成视网膜细胞瘤、眼底血管增生性肿瘤、视网膜星形细胞瘤和眼内淋巴瘤；以及影响眼睛后部的各种各样的其它疾病，例如点状内层脉络膜病变、急性后部多灶性鳞状色素上皮病变、近视视网膜变性和急性视网膜色素上皮炎；全身性发炎疾病，例如中风、冠状动脉疾病、阻塞性气道疾病、HIV 介导的反转录病毒感染、心血管病症（包括冠状动脉疾病）、神经炎症、神经紊乱、疼痛和免疫紊乱、哮喘、变应性紊乱、炎症、全身性红斑狼疮、牛皮癣、CNS 病症（例如阿尔茨海默氏病）、关节炎、败血症、炎性肠病、恶病质、心绞痛。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述哺乳动物是人类。

作为甲酰肽受体 2 调节剂的 (2- 脲基乙酰氨基) 烷基衍生物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2012 年 4 月 16 日提交的美国临时申请序列号 61/624, 495 的权益, 这个临时申请的公开内容特此以其全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明关于 (2- 脲基乙酰氨基) 烷基衍生物、制备其的方法、含有其的药物组合物, 以及其作为药物, 即作为 N- 甲酰肽受体 2 (FPR2) 的调节剂的用途。本发明具体是关于这些化合物和其药物组合物治疗与 N- 甲酰肽受体 2 调节相关的病症的用途。

[0004] 发明背景

[0005] N- 甲酰肽受体 2, 也被称为 N- 甲酰肽受体样 1 (FPRL-1), 是 G 蛋白偶联受体, 其在炎性细胞 (如单核细胞和嗜中性粒细胞) 以及 T 细胞上表达并且已经显示在发炎和人类病变期间的白细胞运输中起关键作用。FPR2 是特别混杂的受体, 其响应一大批外源性和内源性配体, 包括血清淀粉样蛋白 A (SAA)、趋化因子变体 sCK β 8-1、神经保护肽、消炎性类二十烷酸脂氧素 A4 (anti-inflammatory eicosanoid lipoxin A4; LXA4) 和糖皮质激素调节蛋白膜联蛋白 A1 (glucocorticoid-modulated protein annexin A1)。FPR2 转导 LXA4 在许多系统中的消炎作用, 但其还可以介导肽 (如 SAA) 的促炎性信号级联。受体介导两种相反作用的能力被提议为不同激动剂所用的不同受体结构域的结果。Parmentier, Marc 等人 Cytokine & Growth Factor Reviews 17 (2006) 501-519。

[0006] 由脂氧素 A4 或其类似物以及由膜联蛋白 I 蛋白活化 FPR2 已经显示通过促进涉及多形核嗜中性粒细胞 (PMN) 和嗜酸性粒细胞迁移的抑制的炎症活性分解而引起消炎活性, 并且还刺激单核细胞迁移, 从而能够以非炎症方式从发炎部位清除凋亡细胞。另外, FPR2 已经显示抑制 NK 细胞毒性并且促进 T 细胞的活化, 这进一步有助于下调组织损伤性发炎信号。FPR2/LXA4 相互作用已经显示在以下实验模型中是有益的: 缺血再灌注、血管生成、皮肤炎症、化疗诱发的脱发、眼部炎症 (如内毒素诱发的葡萄膜炎)、角膜创伤愈合、表皮再植等。FPR2 由此代表了用于开发具有过度发炎反应的疾病中的新治疗剂的一种重要的新颖促分解分子靶。

发明概要

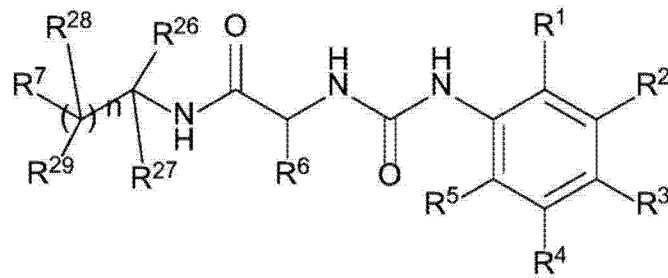
[0007] 已经发现了一组作为有效的和选择性的 FPR2 调节剂的 (2- 脲基乙酰氨基) 烷基衍生物。这样的话, 本文所描述的化合物适用于治疗多种多样的与 FPR2 受体调节相关的病症。如本文所用的术语“调节剂”包括但不限于: 受体激动剂、拮抗剂、反向激动剂、反向拮抗剂、部分激动剂和部分拮抗剂。

[0008] 本发明描述了具有 FPR2 受体生物活性的式 I 化合物。根据本发明的化合物由此用于医学中, 例如治疗患有通过 FPR2 受体调节而减轻的疾病和病状的人类。

[0009] 在一个方面, 本发明提供了由式 I 表示的化合物或个别的对映体、个别的非对映

异构体、个别的两性离子或其药学上可接受的盐：

[0010]



式 I

[0011] 其中：

[0012] n 是 0 或 1；

[0013] R¹ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、-N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

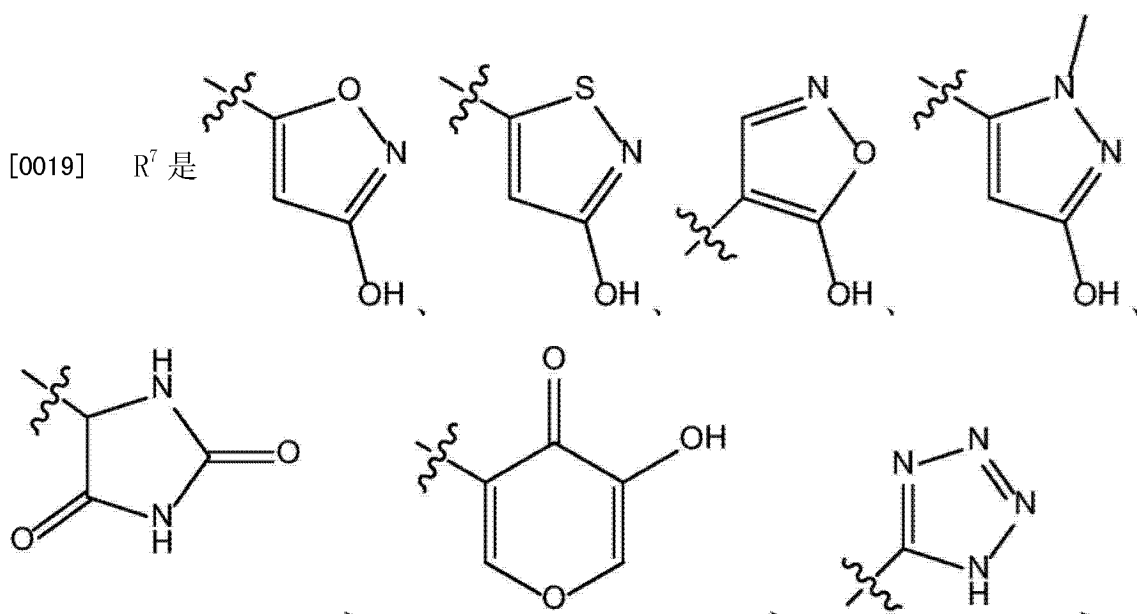
[0014] R² 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

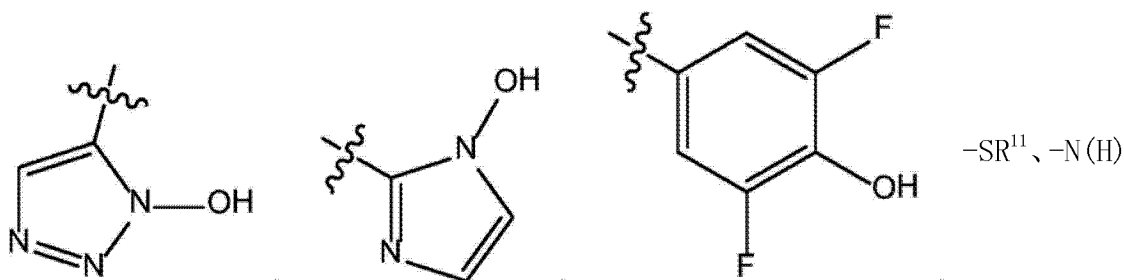
[0015] R³ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN、-NO₂、-CF₃、-S(O)R¹⁵ 或 -S(O)₂R¹⁶；

[0016] R⁴ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

[0017] R⁵ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、卤素、-NR⁸R⁹、-N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN 或 -NO₂；

[0018] R⁶ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C₃₋₈ 环烷基、经取代或未经取代的 C₆₋₁₀ 芳基、经取代或未经取代的 C₃₋₈ 环烯基或 -CH₂R¹⁹；





$C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-BR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(H)(CN)$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{25}$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 或 $-P(O)R^{17}R^{18}$ ；

[0020] R^8 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0021] R^9 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0022] R^{10} 是氢或经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；

[0023] R^{11} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或 $-CF_3$ ；

[0024] R^{12} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-OR^{24}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

[0025] R^{13} 是 $-OR^{22}$ ；

[0026] R^{14} 是 $-OR^{23}$ ；

[0027] R^{15} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；

[0028] R^{16} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^{19}$ 或羟基；

[0029] R^{17} 是 $-OR^{10}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

[0030] R^{18} 是 $-OR^{10}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

[0031] R^{19} 是经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基、或经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烯基；

[0032] R^{20} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0033] R^{21} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0034] R^{22} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{23} 一起可以形成经取代或未经取代的环；

[0035] R^{23} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{22} 一起可以形成经取代或未经取代的环；

[0036] R^{24} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；并且

[0037] R^{25} 是经取代或未经取代的芳香族杂环、或经取代或未经取代的芳香族 C_{6-10} 芳基；

[0038] R^{26} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0039] R^{27} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

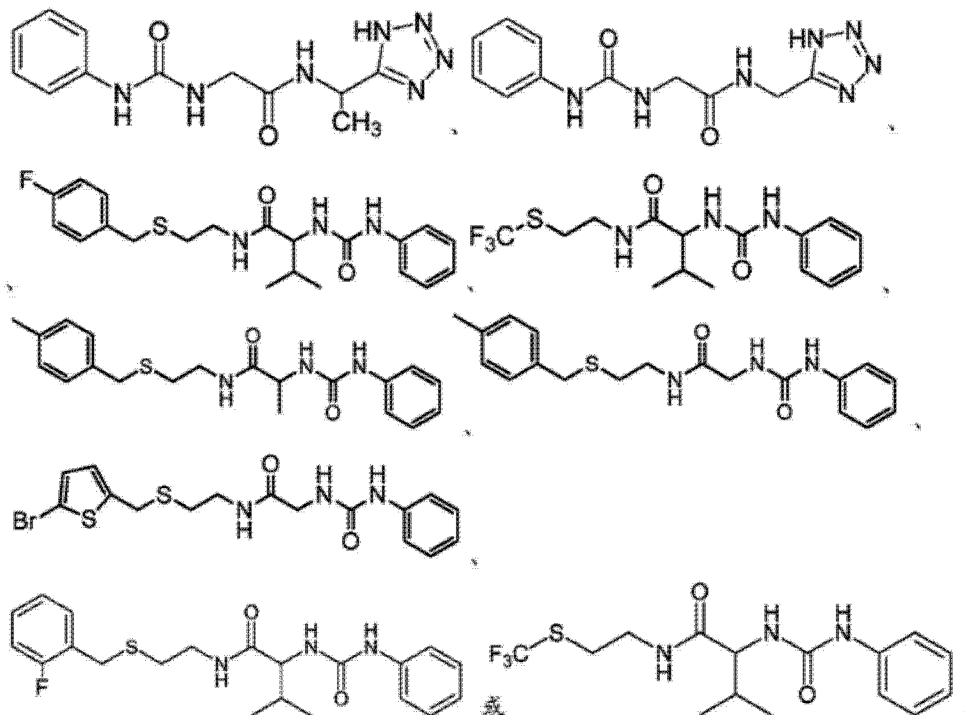
[0040] R^{28} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代

或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0041] R^{29} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；前提条件是：

[0042] 式 I 化合物不是以下结构：

[0043]



[0044] 在另一个方面,本发明提供了由式 I 表示的化合物,其中：

[0045] n 是 0 或 1；

[0046] R^1 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0047] R^2 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0048] R^3 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^{15}$ 或 $-S(O)_2R^{16}$ ；

[0049] R^4 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0050] R^5 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0051] R^6 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烯基或 $-CH_2R^{19}$ ；

[0052] R^7 是 $-P(O)R^{17}R^{18}$ ；

[0053] R^8 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0054] R^9 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代

或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0055] R^{10} 是氢或经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；

[0056] R^{11} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或 $-CF_3$ ；

[0057] R^{12} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-OR^{24}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

[0058] R^{13} 是 $-OR^{22}$ ；

[0059] R^{14} 是 $-OR^{23}$ ；

[0060] R^{15} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；

[0061] R^{16} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^{19}$ 或羟基；

[0062] R^{17} 是 OR^{10} 或 NR^8R^9 ；

[0063] R^{18} 是 OR^{10} 或 NR^8R^9 ；

[0064] R^{19} 是经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基、或经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烯基；

[0065] R^{20} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0066] R^{21} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0067] R^{22} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{23} 一起可以形成经取代或未经取代的环；

[0068] R^{23} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{22} 一起可以形成经取代或未经取代的环；

[0069] R^{24} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；并且

[0070] R^{25} 是经取代或未经取代的芳香族杂环、或经取代或未经取代的芳香族 C_{6-10} 芳基；

[0071] R^{26} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0072] R^{27} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0073] R^{28} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0074] R^{29} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基。

[0075] 在另一个方面，本发明提供了由式 I 表示的化合物，其中：

[0076] n 是 0 或 1；

[0077] R^1 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0078] R^2 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0079] R^3 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^{15}$ 或 $-S(O)_2R^{16}$ ；

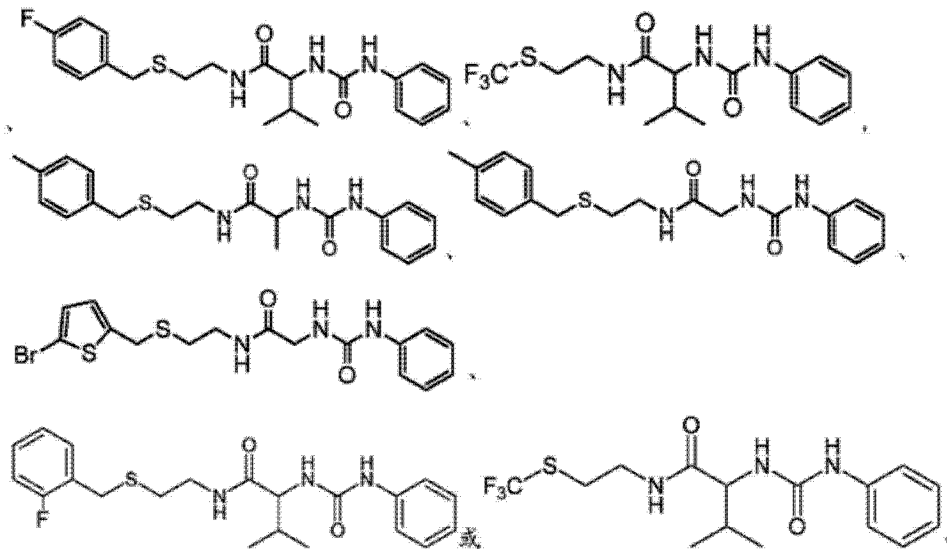
- [0080] R^4 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；
- [0081] R^5 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；
- [0082] R^6 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烯基或 $-CH_2R^{19}$ ；
- [0083] R^7 是 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 或 $-S(O)_2R^{16}$ ；
- [0084] R^8 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；
- [0085] R^9 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；
- [0086] R^{10} 是氢或经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；
- [0087] R^{11} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或 $-CF_3$ ；
- [0088] R^{12} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-OR^{24}$ 或 $-NR^8R^9$ ；
- [0089] R^{13} 是 $-OR^{22}$ ；
- [0090] R^{14} 是 $-OR^{23}$ ；
- [0091] R^{15} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；
- [0092] R^{16} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^{19}$ 或羟基；
- [0093] R^{17} 是 $-OR^{10}$ 或 $-NR^8R^9$ ；
- [0094] R^{18} 是 $-OR^{10}$ 或 $-NR^8R^9$ ；
- [0095] R^{19} 是经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基、或经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烯基；
- [0096] R^{20} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；
- [0097] R^{21} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；
- [0098] R^{22} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{23} 一起可以形成经取代或未经取代的环；
- [0099] R^{23} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{22} 一起可以形成经取代或未经取代的环；
- [0100] R^{24} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；并且
- [0101] R^{25} 是经取代或未经取代的芳香族杂环、或经取代或未经取代的芳香族 C_{6-10} 芳基；
- [0102] R^{26} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；
- [0103] R^{27} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；
- [0104] R^{28} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代

或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0105] R^{29} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；前提条件是：

[0106] 式 I 化合物不是以下结构：

[0107]



[0108] 在另一个方面，本发明提供了由式 I 表示的化合物，其中：

[0109] n 是 0 或 1；

[0110] R^1 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

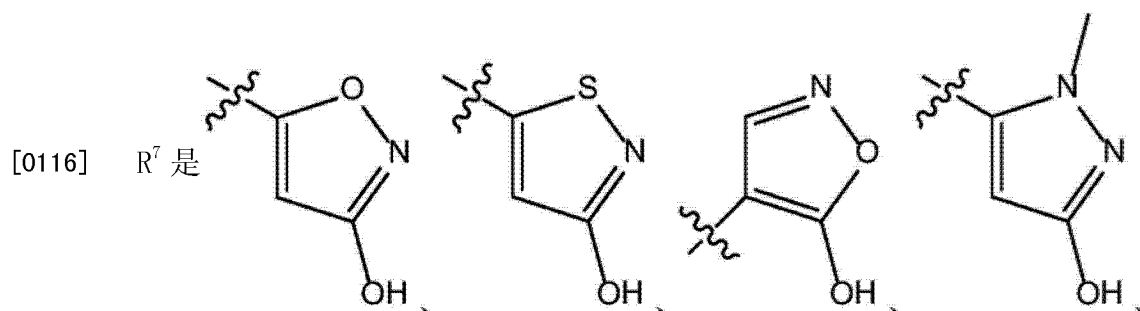
[0111] R^2 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0112] R^3 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^{15}$ 或 $-S(O)_2R^{16}$ ；

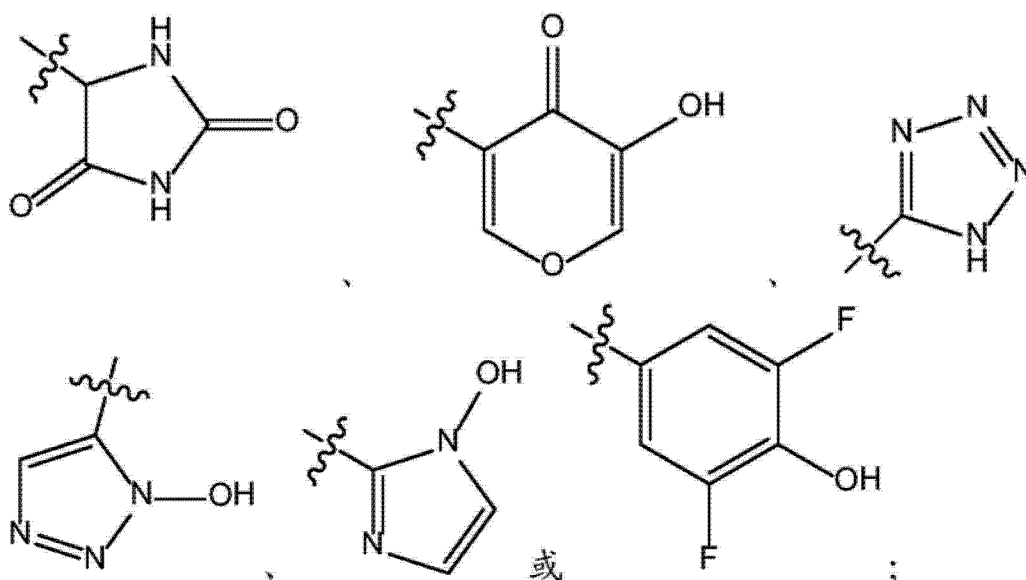
[0113] R^4 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0114] R^5 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 OR^{10} 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0115] R^6 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烯基或 $-CH_2R^{19}$ ；



[0117]



[0118] R^8 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0119] R^9 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0120] R^{10} 是氢或经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；

[0121] R^{11} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或 $-CF_3$ ；

[0122] R^{12} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-OR^{24}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

[0123] R^{13} 是 $-OR^{22}$ ；

[0124] R^{14} 是 $-OR^{23}$ ；

[0125] R^{15} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基；

[0126] R^{16} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^{19}$ 或羟基；

[0127] R^{17} 是 $-OR^{10}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

[0128] R^{18} 是 $-OR^{10}$ 或 $-NR^8R^9$ ；

[0129] R^{19} 是经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基、或经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烯基；

[0130] R^{20} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0131] R^{21} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0132] R^{22} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{23} 一起可以形成经取代或未经取代的环；

[0133] R^{23} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基，或与 R^{22} 一起可以形成经取代或未经取代的环；

[0134] R^{24} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；并且

[0135] R^{25} 是经取代或未经取代的芳香族杂环、或经取代或未经取代的芳香族 C_{6-10} 芳基；

[0136] R^{26} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代

或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

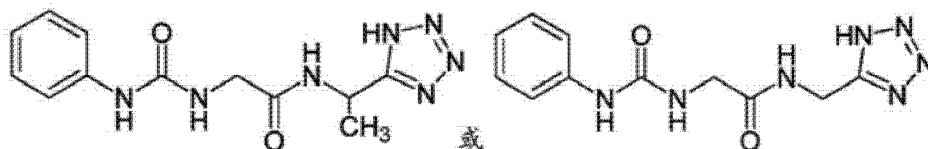
[0137] R^{27} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0138] R^{28} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；

[0139] R^{29} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基；前提条件是：

[0140] 式 I 化合物不是以下结构：

[0141]



[0142] 除非另有规定，否则如本文所用的术语“烷基”指的是具有直链或支链部分或其组合并且含有 1 到 8 个碳原子的饱和、单价或二价烃部分。烷基的一个亚甲基 ($-CH_2-$) 基团可以用氧、硫、亚砷、氮、 $-NH-$ 、羰基、羧基、磺酰基、酰胺基、磺酰胺基、用二价 C_{3-6} 环烷基、用二价杂环、或用二价芳基置换。烷基可以独立地经一个或多个卤素（如在 CF_3 中）、羟基、环烷基、胺、杂环、羧酸、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、膦酸、膦酸酯、磺酸酯、硫酸酯、磺酸、磷酸、硝基、酰胺、磺酰胺、醛或酯基团取代。

[0143] 如本文所用的术语“卤素”指的是氯、溴、氟、碘的原子。

[0144] 如本文所用的术语“环烷基”指的是衍生自饱和环烃的 3 到 8 个碳原子的单价或二价基团。环烷基可以是单环或多环。环烷基可以独立地经卤素、 $-SC_{1-8}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-8}$ 烷基、 $-S(O)C_{1-8}$ 烷基、磺酰胺、酰胺、硝基、氰基、 $-OC_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、酮、胺、 C_{3-8} 环烷基、醛、酯、羧酸、膦酸、磺酸或羟基基团取代。

[0145] 如本文所用的术语“环烯基”指的是具有至少一个双键的衍生自饱和环烷基的 3 到 8 个碳原子的单价或二价基团。环烯基可以是单环或多环。环烯基可以独立地经卤素、 $-SC_{1-8}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-8}$ 烷基、 $-S(O)C_{1-8}$ 烷基、磺酰胺、酰胺、硝基、氰基、 $-OC_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、酮、胺、 C_{3-8} 环烷基、醛、酯、羧酸、膦酸、磺酸或羟基基团取代。

[0146] 如本文所用的术语“芳基”指的是通过去除一个氢而衍生自由含有 6 到 10 个碳原子的环组成的芳香族烃的有机部分，其可以经卤素、 $-SC_{1-8}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-8}$ 烷基、 $-S(O)C_{1-8}$ 烷基、磺酰胺、酰胺、硝基、氰基、 $-OC_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、酮、胺、 C_{3-8} 环烷基、醛、酯、羧酸、膦酸、磺酸或羟基基团取代。

[0147] 如本文所用的术语“杂环”指的是 5 元或 6 元环，其可以是芳香族或非芳香族、饱和或不饱和的，含有间杂在碳环结构中的至少一个选自 O 或 N 或 S 的杂原子或其中至少两者的组合。杂环可以间杂有 $C=O$ ；S 和 N 杂原子可以被氧化。杂环部分可以经卤素、 $-SC_{1-8}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-8}$ 烷基、 $-S(O)C_{1-8}$ 烷基、磺酰胺、酰胺、硝基、氰基、 $-OC_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、酮、胺、 C_{3-8} 环烷基、醛、酯、羧酸、膦酸、磺酸或羟基基团取代。杂环的实例是（但不限于）：异恶唑-3-醇-5-基、异恶唑-5-醇-3-基、异噻唑-3-醇-5-基、1-甲基-1H-吡唑-3-醇-5-基、1H-四唑-5-基、1H-咪唑-1-醇-2-基、1H-1,2,3-三唑-1-醇-5-基、1H-咪唑-1-醇-5-基、1H-吡唑-1-醇-5-基、3-羟基-4H-吡

喃-4-酮-5-基、咪唑、三唑、四唑、恶二唑、异噻唑、吡喃、4H-吡喃-4-酮、吡咯、吡咯烷-酮、吡咯烷-二酮、吡唑、异恶唑、咪唑烷-二酮。

[0148] 如本文所用的术语“羟基”表示式“-OH”的基团。

[0149] 如本文所用的术语“羧基”表示式“-C(O)-”的基团。

[0150] 如本文所用的术语“醛”表示式“-C(O)H”的基团。

[0151] 如本文所用的术语“酮”表示式-C(O)R^x的基团,其中R^x可以是如上文所定义的烷基、芳基、环烷基、环烯基或杂环。

[0152] 如本文所用的术语“酯”表示式-C(O)OR^x的基团,其中R^x可以是如上文所定义的烷基、芳基、环烷基、环烯基或杂环。

[0153] 如本文所用的术语“胺”表示式NR^xR^y的基团,其中R^x和R^y可以独立地是H、烷基、芳基、环烷基、环烯基或杂环,如上文所定义。

[0154] 如本文所用的术语“羧基”表示式“-C(O)O-”的基团。

[0155] 如本文所用的术语“磺酰基”表示式“-SO₂-”的基团。

[0156] 如本文所用的术语“硫酸酯”表示式“-O-S(O)₂-O-”的基团。

[0157] 如本文所用的术语“磺酸酯”表示式“-S(O)₂-OR^x”的基团,其中R^x可以是氢、烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环,如上文所定义。

[0158] 如本文所用的术语“羧酸”表示式“-C(O)OH”的基团。

[0159] 如本文所用的术语“硝基”表示式“-NO₂”的基团。

[0160] 如本文所用的术语“氰基”表示式“-CN”的基团。

[0161] 如本文所用的术语“酰胺”表示式“-C(O)NR^xR^y”的基团,其中R^x和R^y可以独立地是H、烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环,如上文所定义。

[0162] 如本文所用的术语“酰胺基”表示式“-C(O)NR^x-”的基团,其中R^x可以是H、烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环,如上文所定义。

[0163] 如本文所用的术语“磺酰胺”表示式“-S(O)₂NR^xR^y”的基团,其中R^x和R^y可以独立地是H、烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环,如上文所定义。

[0164] 如本文所用的术语“磺酰胺基”表示式“-S(O)₂NR^x-”的基团,其中R^x可以是H、烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环,如上文所定义。

[0165] 如本文所用的术语“亚砷”表示式“-S(O)-”的基团。

[0166] 如本文所用的术语“膦酸”表示式“-P(O)(OH)₂”的基团。

[0167] 如本文所用的术语“磷酸”表示式“-OP(O)(OH)₂”的基团。

[0168] 如本文所用的术语“膦酸酯”表示式“-P(O)(OR^x)(OR^y)”的基团,其中R^x和R^y可以独立地是氢、烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环,如上文所定义。

[0169] 如本文所用的术语“磺酸”表示式“-S(O)₂OH”的基团。

[0170] 如本文所用的式“H”表示氢原子。

[0171] 如本文所用的式“O”表示氧原子。

[0172] 如本文所用的式“N”表示氮原子。

[0173] 如本文所用的式“S”表示硫原子。

[0174] 一般来说,n是0或1。

[0175] 一般来说,R¹是氢、经取代或未经取代的C₁₋₈烷基、卤素、-NR⁸R⁹、-N(R²¹)C(O)

R^{20} 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ 。通常, R^1 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或卤素。优选的 R^1 是氢。

[0176] 一般来说, R^2 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ 。通常, R^2 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或卤素。优选的 R^2 是氢。

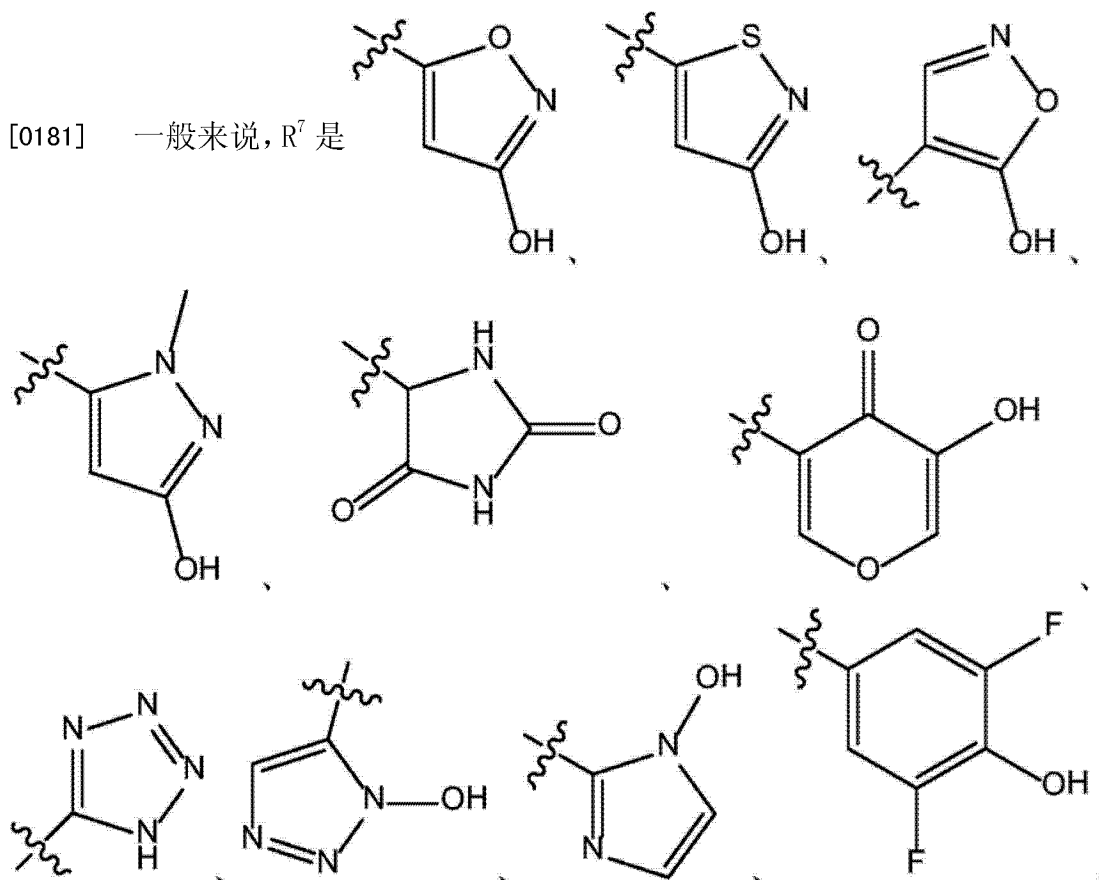
[0177] 一般来说, R^3 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^{15}$ 或 $-S(O)_2R^{16}$ 。通常, R^3 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-SR^{11}$ 、 $-CF_3$ 或 $-S(O)_2R^{16}$ 。优选的 R^3 是卤素、 $-SR^{11}$ 、 $-CF_3$ 或 $-S(O)_2R^{16}$ 。最优选的 R^3 是溴、 $-SMe$ 、 $-CF_3$ 或 $-S(O)_2Me$ 。

[0178] 一般来说, R^4 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 CN 或 NO_2 。通常, R^4 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或卤素。优选的 R^4 是氢。

[0179] 一般来说, R^5 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 CN 或 NO_2 。通常, R^5 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或卤素。优选的 R^5 是氢。

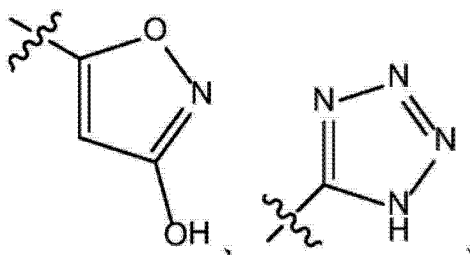
[0180] 一般来说, R^6 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烯基或 $-CH_2R^{19}$ 。通常, R^6 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或 $-CH_2R^{19}$ 。

[0181] 一般来说, R^7 是

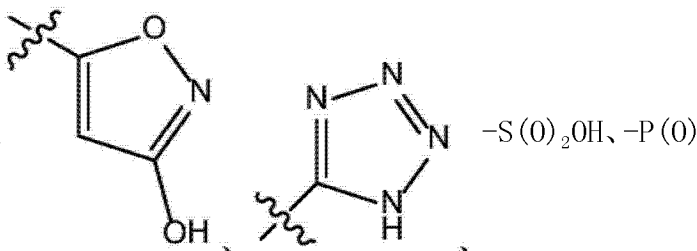


$-SR^{11}$ 、 $-N(H)C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-BR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(H)(CN)$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{25}$ 、 $-C(O)$

$N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 或 $-P(O)R^{17}R^{18}$ 。通常, R^7 是



$-S(O)_2R^{16}$ 或 $-P(O)R^{17}R^{18}$ 。优选的 R^7 是



$(OEt)(OEt)$ 、 $-P(O)(OiPr)(OiPr)$ 、 $-P(O)(OH)(OEt)$ 、 $-P(O)(OH)(OiPr)$ 或 $-P(O)(OH)(OH)$ 。

[0182] 一般来说, R^8 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基。

[0183] 一般来说, R^9 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基。

[0184] 一般来说, R^{10} 是氢或是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基。通常, R^{10} 是氢、乙基或异丙基。

[0185] 一般来说, R^{11} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或 $-CF_3$ 。通常, R^{11} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基。优选的 R^{11} 是甲基。

[0186] 一般来说, R^{12} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-OR^{24}$ 或 $-NR^8R^9$ 。

[0187] 一般来说, R^{13} 是 $-OR^{22}$ 。

[0188] 一般来说, R^{14} 是 $-OR^{23}$ 。

[0189] 一般来说, R^{15} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基。

[0190] 一般来说, R^{16} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^{19}$ 或羟基。通常, R^{16} 是经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基或羟基。优选的 R^{16} 是甲基或羟基。

[0191] 一般来说, R^{17} 是 $-OR^{10}$ 或 $-NR^8R^9$ 。通常, R^{17} 是 $-OR^{10}$ 。优选的 R^{17} 是 $-OH$ 、 $-OEt$ 或 $-OiPr$ 。

[0192] 一般来说, R^{18} 是 OR^{10} 或 NR^8R^9 。通常, R^{18} 是 OR^{10} 。优选的 R^{18} 是 OH 、 OEt 或 $OiPr$ 。

[0193] 一般来说, R^{19} 是经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基、或经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烯基。

[0194] 一般来说, R^{20} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基。

[0195] 一般来说, R^{21} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基。

[0196] 一般来说, R^{22} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基, 或与 R^{23} 一起可以形成环。

[0197] 一般来说, R^{23} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基, 或与 R^{22} 一起可以形成环。

[0198] 一般来说, R^{24} 是氢、经取代或未经取代的 C_{1-8} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基。

[0199] 一般来说, R^{25} 是经取代或未经取代的芳香族杂环、或经取代或未经取代的芳香族

C₆₋₁₀ 芳基。

[0200] 一般来说, R²⁶ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、经取代或未经取代的 C₃₋₈ 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C₆₋₁₀ 芳基。通常, R²⁶ 是氢。

[0201] 一般来说, R²⁷ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、经取代或未经取代的 C₃₋₈ 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C₆₋₁₀ 芳基。通常, R²⁷ 是氢。

[0202] 一般来说, R²⁸ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、经取代或未经取代的 C₃₋₈ 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C₆₋₁₀ 芳基。通常, R²⁸ 是氢。

[0203] 一般来说, R²⁹ 是氢、经取代或未经取代的 C₁₋₈ 烷基、经取代或未经取代的 C₃₋₈ 环烷基、经取代或未经取代的杂环、或经取代或未经取代的 C₆₋₁₀ 芳基。通常, R²⁹ 是氢。

[0204] 本发明的化合物是:

[0205] ([(2S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基]-4-甲基戊酰基)氨基}甲基)膦酸二乙酯;

[0206] (2S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基)-4-甲基-N-(1H-四唑-5-基甲基)戊酰胺;

[0207] (2S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基)-4-甲基-N-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]戊酰胺;

[0208] (2S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基)-N-[3-羟基异恶唑-5-基)甲基]-4-甲基戊酰胺;

[0209] ([(2S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基]-4-甲基戊酰基)氨基}甲基)膦酸二乙酯;

[0210] ([(2S, 3S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基)-3-甲基戊酰基)氨基}甲基)膦酸二乙酯;

[0211] ([(2S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基)戊酰基)氨基}甲基)膦酸二乙酯;

[0212] ([(2S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基)-3-苯丙酰基)氨基}甲基)膦酸二乙酯;

[0213] (2-[(2S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基)-4-甲基戊酰基)氨基}乙基)膦酸二乙酯;

[0214] ([(2S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基)-4-甲基戊酰基)氨基}甲基)膦酸氢乙酯;

[0215] ([(2S, 3S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基)-3-甲基戊酰基)氨基}甲基)膦酸氢乙酯;

[0216] ([(2S)-2-([(4-溴苯基)氨基]羰基)氨基)戊酰基)氨基}甲基)膦酸氢乙酯;

[0217] ([(2S)-4-甲基-2-([4-(三氟甲基)苯基]氨甲酰基)氨基)戊酰基)氨基}甲基)膦酸;

[0218] ([(2S)-4-甲基-2-([4-(甲磺酰基)苯基]氨甲酰基)氨基)戊酰基)氨基}甲基)膦酸氢乙酯;

[0219] ([(2S)-4-甲基-2-([4-(甲磺酰基)苯基]氨甲酰基)氨基)戊酰基)氨基}

甲基) 膦酸二乙酯;

[0220] ([(2S)-4- 甲基 -2-({[4-(甲基硫烷基) 苯基] 氨甲酰基 } 氨基) 戊酰基] 氨基) 甲基) 膦酸二乙酯;

[0221] [(2S)-4- 甲基 -2-({[4-(三氟甲基) 苯基] 氨甲酰基 } 氨基) 戊酰基] 氨基) 甲磺酸;

[0222] (2S)-4- 甲基 -N-(1H- 四唑 -5- 基甲基)-2-({[4-(三氟甲基) 苯基] 氨甲酰基 } 氨基) 戊酰胺;

[0223] ([(2S)-4- 甲基 -2-({[4-(三氟甲基) 苯基] 氨甲酰基 } 氨基) 戊酰基] 氨基) 甲基) 膦酸氢乙酯;

[0224] ([(2S)-4- 甲基 -2-({[4-(三氟甲基) 苯基] 氨甲酰基 } 氨基) 戊酰基] 氨基) 甲基) 膦酸二乙酯;

[0225] ([(2S)-2-{{[4- 溴苯基] 氨甲酰基 } 氨基 }-4- 甲基戊酰基] 氨基) 甲基) 膦酸二丙 -2- 基酯;

[0226] {{[2-{{[4- 溴苯基] 氨甲酰基 } 氨基 } 戊酰基] 氨基 } 甲基 } 膦酸氢丙 -2- 基酯;

[0227] {{[2S)-2-{{[4- 溴苯基] 氨甲酰基 } 氨基 }-4- 甲基戊酰基] 氨基 } 甲磺酸;

[0228] ({{[2S)-2-{{[4- 溴苯基] 氨甲酰基 } 氨基 } 戊酰基] 氨基 } 甲基) 膦酸;

[0229] ({{[2S)-2-{{[4- 溴苯基] 氨甲酰基 } 氨基 }-3- 苯丙酰基] 氨基 } 甲基) 膦酸氢乙酯;

[0230] ({{[2S)-2-{{[4- 溴苯基] 氨甲酰基 } 氨基 } 戊酰基] 氨基 } 甲基) 膦酸二丙 -2- 基酯。

[0231] 一些式 I 化合物和其一些中间体在其结构中具有至少一个不对称中心。这个不对称中心可以存在于 R 或 S 构型中, 这种 R 和 S 符号与 Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13 中所描述的规则相一致地使用。

[0232] 术语“药学上可接受的盐”指的是保留上文所鉴别的化合物的所需生物活性并且展现最小的或没有不合需要的毒理效应的盐或复合物。根据本发明的“药学上可接受的盐”包括式 I 化合物能够形成的治疗活性的无毒碱盐或酸盐形式。

[0233] 以游离形式作为碱出现的式 I 化合物的酸加成盐形式可以通过用适当酸处理游离碱来获得, 这种酸如无机酸, 例如盐酸、氢硫酸、硫酸、磷酸、硝酸等等; 或有机酸, 例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、富马酸、马来酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、丹宁酸、扑酸、柠檬酸、甲基磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲酸等等 (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahal 和 Camille G. Wermuth(编), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zürich, 2002, 329-345)。

[0234] 以酸形式出现的式 I 化合物的碱加成盐形式可以通过用适当碱处理酸来获得, 这种碱如无机碱, 例如氢氧化钠、氢氧化镁、氢氧化钾、氢氧化钙、氨等等; 或有机碱, 例如 L- 精氨酸、乙醇胺、甜菜碱、苄星 (benzathine)、吗啉等等 (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahal 和 Camille G. Wermuth(编), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zürich, 2002, 329-345)。

[0235] 式 I 化合物和其盐可以呈溶剂化物的形式, 这种形式被包括在本发明的范围内。

这些溶剂化物包括例如水合物、醇化物等等。

[0236] 就本发明来说,对化合物的提及预期涵盖呈可能的同分异构形式中的任一者的那种化合物和其混合物,除非特别提及特定的同分异构形式。

[0237] 根据本发明的化合物可以按不同的多晶形式存在。尽管在上述式中未明确指示,但这些形式预期被包括在本发明的范围内。

[0238] 本发明的化合物适用于治疗或预防可能存在涉及N-甲酰肽受体2的组分的病状。

[0239] 在另一个实施方案中,提供了药物组合物,其包括药学上可接受的载剂中的至少一种本发明化合物。

[0240] 在本发明的另一个实施方案中,提供了治疗与N-甲酰肽受体2调节相关的病症的方法。

[0241] 这些方法可以例如通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的至少一种本发明化合物的药物组合物来进行。

[0242] N-甲酰肽受体2调节剂的治疗效用是眼部发炎疾病,包括但不限于湿性和干性年龄相关性黄斑变性(ARMD)、葡萄膜炎、干眼病、角膜炎、变应性眼病和影响眼睛后部的病状,例如黄斑病变和视网膜变性,包括非渗出性年龄相关性黄斑变性、渗出性年龄相关性黄斑变性、脉络膜新生血管、糖尿病视网膜病变(增生性)、早产儿视网膜病变(ROP)、急性黄斑视神经视网膜病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、囊样黄斑水肿和糖尿病黄斑水肿;感染性角膜炎、术后角膜创伤愈合、疱疹性角膜炎、角膜血管生成、淋巴管生成、视网膜炎和脉络膜炎,例如急性多灶性鳞状色素上皮病变、白塞氏病(Behcet's disease)、鸟枪弹丸样视网膜脉络膜病变、感染性疾病(梅毒、莱姆病、结核、弓形体病)、中间葡萄膜炎(睫状体扁平部炎)、多灶性脉络膜炎、多发性一过性白点综合症(mewds)、眼类肉瘤病、后巩膜炎、匍行性脉络膜炎、视网膜下纤维化、伏格特-小柳原田综合症(Vogt-Koyanagi-and Harada syndrome);血管疾病/渗出性疾病,例如视网膜动脉阻塞性疾病、视网膜中央静脉阻塞、囊样黄斑水肿、弥散性血管内凝血病、视网膜分支静脉阻塞、高血压眼底改变、眼部缺血综合症、视网膜动脉微动脉瘤、柯氏病(Coat's disease)、旁中心凹毛细血管扩张症、半侧视网膜静脉阻塞、视乳头静脉炎、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、颈动脉疾病(CAD)、霜样树枝状血管炎、镰状细胞性视网膜病变和其它血红蛋白病、血管样条纹、家族性渗出性玻璃体视网膜病变和伊尔斯氏病(Eales disease);创伤性/手术病状,例如交感性眼炎、葡萄膜炎视网膜疾病、角膜创伤愈合、视网膜脱离、创伤、由激光引起的病状、由光动力疗法引起的病状、光致凝固、手术期间灌注不足、放射性视网膜病变和骨髓移植视网膜病变;增生性病状,例如增生性玻璃体视网膜病变和视网膜前膜,以及增生性糖尿病视网膜病变;感染性病状,例如眼组织胞浆菌病、眼弓蛔虫病、眼假组织胞浆菌病综合症(POHS)、眼内炎、弓形体病、与HIV感染相关的视网膜疾病、与HIV感染相关的脉络膜疾病、与HIV感染相关的葡萄膜炎疾病、病毒性视网膜炎、急性视网膜坏死、进行性外层视网膜坏死、真菌性视网膜疾病、眼梅毒、眼结核、弥漫性单侧亚急性视神经视网膜炎和蝇蛆病;遗传性病状,例如色素性视网膜炎、与视网膜营养不良相关的全身性病状、先天性静止性夜盲、视锥细胞营养不良、斯特格氏病(Stargardt's disease)和眼底黄色斑点症、贝斯特氏病(Best's disease)、视网膜色素上皮的图形样营养不良、X连锁视网膜劈裂症、索斯比氏眼底营养不良(Sorsby's fundus dystrophy)、良性同心性黄斑病变、比蒂氏结晶状营养不

良 (Bietti's crystalline dystrophy) 和弹性假黄色瘤 ; 视网膜撕裂 / 裂孔, 例如视网膜脱离、黄斑裂孔和巨型视网膜撕裂 ; 肿瘤, 例如与肿瘤相关的视网膜疾病、视网膜色素上皮先天性肥大、后葡萄膜黑色素瘤、脉络膜血管瘤、脉络膜骨瘤、脉络膜转移癌、视网膜和视网膜色素上皮混合型错构瘤、成视网膜细胞瘤、眼底血管增生性肿瘤、视网膜星形细胞瘤和眼内淋巴瘤 ; 以及影响眼睛后部的各种各样的其它疾病, 例如点状内层脉络膜病变、急性后部多灶性鳞状色素上皮病变、近视视网膜变性和急性视网膜色素上皮炎 ; 全身性发炎疾病, 例如中风、冠状动脉疾病、阻塞性气道疾病、HIV 介导的反转录病毒感染、心血管病症 (包括冠状动脉疾病)、神经炎症、神经紊乱、疼痛和免疫紊乱、哮喘、变应性紊乱、炎症、全身性红斑狼疮、牛皮癣、CNS 病症 (例如阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease))、关节炎、败血症、炎性肠病、恶病质、心绞痛、术后角膜炎症、睑炎、MGD、皮肤创伤愈合、烧伤、酒渣鼻、异位性皮炎、痤疮、牛皮癣、脂溢性皮炎、日光性角化症、病毒性疣、光老化类风湿性关节炎和相关发炎病症、脱发、青光眼、分支静脉阻塞、贝斯特氏卵黄状黄斑变性 (Best's vitelliform macular degeneration)、色素性视网膜炎、增生性玻璃体视网膜病变 (PVR), 以及光感受器或 RPE 的任何其它变性疾病 (Perretti, Mauro 等人 *Pharmacology&Therapeutics* 127 (2010) 175-188)。

[0243] 这些化合物适用于治疗患有一系列通过 N- 甲酰肽受体 2 调节而减轻的病状和疾病的哺乳动物 (包括人类) : 包括但不限于治疗眼部发炎疾病 : 湿性和干性年龄相关性黄斑变性 (ARMD)、葡萄膜炎、干眼病、角膜炎、变应性眼病和影响眼睛后部的病状, 例如黄斑病变和视网膜变性, 包括非渗出性年龄相关性黄斑变性、渗出性年龄相关性黄斑变性、术后角膜创伤愈合、脉络膜新生血管、糖尿病视网膜病变 (增生性)、早产儿视网膜病变 (ROP)、急性黄斑视神经视网膜病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、囊样黄斑水肿和糖尿病黄斑水肿 ; 感染性角膜炎、疱疹性角膜炎、角膜血管生成、淋巴管生成、视网膜炎和脉络膜炎, 例如急性多灶性鳞状色素上皮病变、白塞氏病、鸟枪弹丸样视网膜脉络膜病变、感染性疾病 (梅毒、莱姆病、结核、弓形体病)、中间葡萄膜炎 (睫状体扁平部炎)、多灶性脉络膜炎、多发性一过性白点综合症 (mewds)、眼类肉瘤病、后巩膜炎、匍行性脉络膜炎、视网膜下纤维化、伏格特 - 小柳原田综合症 ; 血管疾病 / 渗出性疾病, 例如视网膜动脉阻塞性疾病、视网膜中央静脉阻塞、囊样黄斑水肿、角膜创伤愈合、弥散性血管内凝血病、视网膜分支静脉阻塞、高血压眼底改变、眼部缺血综合症、视网膜动脉微动脉瘤、柯氏病、旁中心凹毛细血管扩张症、半侧视网膜静脉阻塞、视乳头静脉炎、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、颈动脉疾病 (CAD)、霜样树枝状血管炎、镰状细胞性视网膜病变和其它血红蛋白病、血管样条纹、家族性渗出性玻璃体视网膜病变和伊尔斯氏病 ; 创伤性 / 手术病状, 例如交感性眼炎、葡萄膜炎视网膜炎、视网膜脱离、创伤、由激光引起的病状、由光动力疗法引起的病状、光致凝固、手术期间灌注不足、放射性视网膜病变和骨髓移植视网膜病变 ; 增生性病症, 例如增生性玻璃体视网膜病变和视网膜前膜, 以及增生性糖尿病视网膜病变 ; 感染性病症, 例如眼组织胞浆菌病、眼弓蛔虫病、眼假组织胞浆菌病综合症 (POHS)、眼内炎、弓形体病、与 HIV 感染相关的视网膜疾病、与 HIV 感染相关的脉络膜疾病、与 HIV 感染相关的葡萄膜炎疾病、病毒性视网膜炎、急性视网膜坏死、进行性外层视网膜坏死、真菌性视网膜疾病、眼梅毒、眼结核、弥漫性单侧亚急性视神经视网膜炎和蝇蛆病 ; 遗传性病症, 例如色素性视网膜炎、与视网膜营养不良相关的全身性病症、先天性静止性夜盲、视锥细胞营养不良、斯特格氏病和眼底黄色

斑点症、贝斯特氏病、视网膜色素上皮的图形样营养不良、X 连锁视网膜劈裂症、索斯比氏眼底营养不良、良性同心性黄斑病变、比蒂氏结晶状营养不良和弹性假黄色瘤；视网膜撕裂/裂孔，例如视网膜脱离、黄斑裂孔和巨型视网膜撕裂；肿瘤，例如与肿瘤相关的视网膜疾病、视网膜色素上皮先天性肥大、后葡萄膜黑色素瘤、脉络膜血管瘤、脉络膜骨瘤、脉络膜转移癌、视网膜和视网膜色素上皮混合型错构瘤、成视网膜细胞瘤、眼底血管增生性肿瘤、视网膜星形细胞瘤和眼内淋巴肿瘤；以及影响眼睛后部的各种各样的其它疾病，例如点状内层脉络膜病变、急性后部多灶性鳞状色素上皮病变、近视视网膜变性和急性视网膜色素上皮炎；全身性发炎疾病，例如中风、冠状动脉疾病、阻塞性气道疾病、HIV 介导的反转录病毒感染、心血管病症（包括冠状动脉疾病）、神经炎症、神经紊乱、疼痛和免疫紊乱、哮喘、变应性紊乱、炎症、全身性红斑狼疮、牛皮癣、CNS 病症（例如阿尔茨海默氏病）、关节炎、败血症、炎症性肠病、恶病质、心绞痛、术后角膜炎、睑炎、MGD、皮肤创伤愈合、烧伤、酒渣鼻、异位性皮炎、痤疮、牛皮癣、脂溢性皮炎、日光性角化症、病毒性疣、光老化类风湿性关节炎和相关发炎病症、脱发、青光眼、分支静脉阻塞、贝斯特氏卵黄状黄斑变性、色素性视网膜炎、增生性玻璃体视网膜病变（PVR），以及光感受器或 RPE 的任何其它变性疾病。

[0244] 在本发明的又一个实施方案中，提供了治疗与 FPR2 受体调节相关的病症的方法。这些方法可以例如通过向有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种本发明化合物，或其任何组合，或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、晶体形式以及个别的同分异构体、对映体和非对映体来进行。

[0245] 本发明涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐用于制造治疗以下疾病的药剂的用途：眼部发炎疾病，包括但不限于葡萄膜炎、干眼病、角膜炎、变应性眼病和影响眼睛后部的病状，例如黄斑病变和视网膜变性，包括非渗出性年龄相关性黄斑变性、渗出性年龄相关性黄斑变性、脉络膜新生血管、糖尿病视网膜病变、急性黄斑视神经视网膜病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、囊样黄斑水肿和糖尿病黄斑水肿；感染性角膜炎、疱疹性角膜炎、角膜血管生成、淋巴管生成、视网膜炎和脉络膜炎，例如急性多灶性鳞状色素上皮病变、白塞氏病、鸟枪弹丸样视网膜脉络膜病变、感染性疾病（梅毒、莱姆病、结核、弓形体病）、中间葡萄膜炎（睫状体扁平部炎）、多灶性脉络膜炎、多发性一过性白点综合症（mewds）、眼类肉瘤病、后巩膜炎、匍行性脉络膜炎、视网膜下纤维化、伏格特 - 小柳原田综合症；血管疾病/渗出性疾病，例如视网膜动脉阻塞性疾病、视网膜中央静脉阻塞、弥散性血管内凝血病、视网膜分支静脉阻塞、高血压眼底改变、眼部缺血综合症、视网膜动脉微动脉瘤、角膜创伤愈合、柯氏病、旁中心凹毛细血管扩张症、半侧视网膜静脉阻塞、视乳头静脉炎、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、颈动脉疾病（CAD）、霜样树枝状血管炎、镰状细胞性视网膜病变和其它血红蛋白病、血管样条纹、家族性渗出性玻璃体视网膜病变和伊尔斯氏病；创伤性/手术病状，例如交感性眼炎、葡萄膜炎视网膜疾病、视网膜脱离、创伤、由激光引起的病状、由光动力疗法引起的病状、光致凝固、手术期间灌注不足、放射性视网膜病变和骨髓移植视网膜病变；增生性病症，例如增生性玻璃体视网膜病变和视网膜前膜，以及增生性糖尿病视网膜病变；感染性病症，例如眼组织胞浆菌病、眼弓蛔虫病、眼假组织胞浆菌病综合症（POHS）、眼内炎、弓形体病、与 HIV 感染相关的视网膜疾病、与 HIV 感染相关的脉络膜疾病、与 HIV 感染相关的葡萄膜炎疾病、病毒性视网膜炎、急性视网膜坏死、进行性外层视网膜坏死、真菌性视网膜疾病、眼梅毒、眼结核、弥漫性单侧亚急性视神经视网膜炎和蝇蛆病；遗传

性病征,例如色素性视网膜炎、与视网膜营养不良相关的全身性病征、先天性静止性夜盲、视锥细胞营养不良、斯特格氏病和眼底黄色斑点症、贝斯特氏病、视网膜色素上皮的图形样营养不良、X连锁视网膜劈裂症、索斯比氏眼底营养不良、良性同心性黄斑病变、比蒂氏结晶状营养不良和弹性假黄色瘤;视网膜撕裂/裂孔,例如视网膜脱离、黄斑裂孔和巨型视网膜撕裂;肿瘤,例如与肿瘤相关的视网膜疾病、视网膜色素上皮先天性肥大、后葡萄膜黑色素瘤、脉络膜血管瘤、脉络膜骨瘤、脉络膜转移癌、视网膜和视网膜色素上皮混合型错构瘤、成视网膜细胞瘤、眼底血管增生性肿瘤、视网膜星形细胞瘤和眼内淋巴瘤;以及影响眼睛后部的各种各样的其它疾病,例如点状内层脉络膜病变、急性后部多灶性鳞状色素上皮病变、近视视网膜变性和急性视网膜色素上皮炎;全身性发炎疾病,例如中风、冠状动脉疾病、阻塞性气道疾病、HIV介导的反转录病毒感染、心血管病症(包括冠状动脉疾病)、神经炎症、神经紊乱、疼痛和免疫紊乱、哮喘、变应性紊乱、炎症、全身性红斑狼疮、牛皮癣、CNS病症(例如阿尔茨海默氏病)、关节炎、败血症、炎性肠病、恶病质、心绞痛、术后角膜炎、睑炎、MGD、皮肤创伤愈合、烧伤、酒渣鼻、异位性皮炎、痤疮、牛皮癣、脂溢性皮炎、日光性角化症、病毒性疣、光老化类风湿性关节炎和相关发炎病症、脱发、青光眼、分支静脉阻塞、贝斯特氏卵黄状黄斑变性、色素性视网膜炎、增生性玻璃体视网膜病变(PVR),以及光感受器或RPE的任何其它变性疾病。

[0246] 在任何给定的病例中将要施用的化合物的实际量将由医师考虑相关情况来决定,例如病状的严重性、患者的年龄和体重、患者的一般身体状况、病状的原因以及投药途径。

[0247] 将向患者经口施用任何可接受的形式化合物,例如药片、液体、胶囊、粉末等等,或其它途径可能是理想的或必需的,特别是如果患者感到恶心的话。这些其它途径可以无例外地包括经皮、肠道外、皮下、鼻内、经由植入式支架、鞘内、玻璃体内、眼睛局部、直接注射、在眼睛后部施用,或可以进一步增强长的持久作用时间的配制品,例如缓释丸粒、悬浮液、凝胶或持续递送装置,如本领域中已知的任何适合的药物递送系统(DDS)。虽然局部投药是优选的,但这种化合物还可以在如美国专利4,521,210中所描述的眼内植入物,肌肉内、静脉内和直肠内递送模式中使用。另外,可以设计配制品以延迟活性化合物在一段给定的时间上的释放,或小心地控制在疗程中的给定时间所释放的药物量。

[0248] 在本发明的另一个实施方案中,提供了药物组合物,其包括药学上可接受的载剂中的至少一种本发明化合物。短语“药学上可接受”意味着载剂、稀释剂或赋形剂必须与配制品的其它成分相容并且对其接受者无害。

[0249] 本发明的药物组合物可以按固体、溶液、乳液、分散液、贴片、胶束、脂质体等形式使用,其中所得组合物含有一种或多种本发明化合物作为活性成分,与适合于肠内或肠道外施用的有机或无机载剂或赋形剂混合。本发明化合物可以例如与常用的无毒、药学上可接受的载剂组合,用于药片、丸粒、胶囊、栓剂、溶液、乳液、悬浮液以及任何其它适合于使用的形式。可以使用的载剂包括葡萄糖、乳糖、阿拉伯胶、明胶、甘露糖醇、淀粉糊、三硅酸镁、滑石、玉米淀粉、角蛋白、胶态氧化硅、马铃薯淀粉、脲、中等链长的三酸甘油酯、葡聚糖,以及其它适合用于制造固体、半固体或液体形式的制剂的载剂。另外,可以使用助剂、稳定剂、增稠剂和着色剂以及香料。本发明化合物以足以对过程或疾病病状产生所需作用的量包括在药物组合物中。

[0250] 含有本发明化合物的药物组合物可以呈适合于经口使用的形式,例如药片、糖锭、

口含片、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬胶囊或软胶囊，或糖浆或酞剂。预期经口使用的组合物可以根据本领域中已知的用于制造药物组合物的任何方法来制备，并且这些组合物可以含有一种或多种选自以下组成的群组的试剂：甜味剂，如蔗糖、乳糖或糖精，调味剂，如薄荷、冬青油或樱桃油，着色剂和防腐剂，以提供药学上美观和可口的制剂。含有与无毒、药学上可接受的赋形剂混合的本发明化合物的药片还可以通过已知的方法来制造。所用的赋形剂可以是例如：(1) 惰性稀释剂，如碳酸钙、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；(2) 成粒剂和崩解剂，如玉米淀粉、马铃薯淀粉或褐藻酸；(3) 粘合剂，如黄耆胶、玉米淀粉、明胶或阿拉伯胶；以及(4) 润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。药片可以未包覆包衣或其可以通过已知的技术包覆包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收并且从而提供更长时间上的持续作用。举例来说，可以采用延时材料，如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0251] 在一些情况下，供经口使用的配制品可以呈硬明胶胶囊的形式，其中本发明化合物与惰性固体稀释剂混合，例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土。这些配制品还可以呈软明胶胶囊的形式，其中本发明化合物与水或油介质混合，例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0252] 药物组合物可以呈无菌可注射悬浮液的形式。这种悬浮液可以根据已知的方法使用适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是无毒、肠道外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如 1, 3-丁二醇中的溶液。无菌、非挥发性油常规上用作溶剂或悬浮介质。为了这个目的，可以采用任何温和的非挥发性油，包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯、脂肪酸（包括油酸），天然存在的植物油，如芝麻油、椰子油、花生油、棉籽油等，或合成脂肪媒剂，如油酸乙酯等。根据需要，可以并入缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂等等。

[0253] 含有本发明化合物的药物组合物可以呈适合于局部使用的形式，例如油性悬浮液，水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液，或水包油或油包水液体乳液。

[0254] 药物组合物可以通过将治疗有效量的作为活性成分的至少一种根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐与常规的眼用可接受的医药赋形剂组合并且通过制备适合于局部眼用的单位剂量来制备。在液体配制品中的治疗有效量典型地介于约 0.0001 与约 5% (w/v) 之间，较佳约 0.001 到约 2.0% (w/v)。

[0255] 对于眼部施用来说，优选地使用生理盐水溶液作为主要媒剂来制备溶液。这些眼用溶液的 pH 应优选地用适当缓冲系统维持在 4.5 与 8.0 之间，中性 pH 是优选的但不是必需的。配制品还可以含有常规的药学上可接受的防腐剂、稳定剂和表面活性剂。

[0256] 本发明的药物组合物中可以使用的优选防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、醋酸苯汞和硝酸苯汞。

[0257] 优选的表面活性剂是例如 Tween 80。同样地，在本发明的眼用制剂中可以使用各种优选的媒剂。这些媒剂包括但不限于聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素环糊精和纯化水。

[0258] 需要时或方便时可以添加张力调节剂。其包括但不限于盐，特别是氯化钠、氯化钾、甘露糖醇和甘油，或任何其它适合的眼用可接受的张力调节剂。

[0259] 可以使用用于调节 pH 的各种缓冲剂和手段，只要所得制剂是眼用可接受的即可。因此，缓冲剂包括乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂和硼酸盐缓冲剂。需要时可以使用酸或碱来调节这些配制品的 pH。

[0260] 以类似的方式,用于本发明的眼用可接受的抗氧化剂包括但不限于焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基化羟基茴香醚和丁基化羟基甲苯。

[0261] 可以包括在眼用制剂中的其它赋形剂组分是螯合剂。优选的螯合剂是依地酸二钠(edentate disodium),不过还可以使用其它螯合剂来替代其或与其联合。

[0262] 这些成分通常按以下量使用:

[0263]

	成分	量(% w/v)
[0264]	活性成分	约 0.001-5
	防腐剂	0-0.10
	媒剂	0-40
	张力调节剂	0-10
	缓冲剂	0.01-10
	pH 调节剂	适量 pH 4.5-7.8
	抗氧化剂	根据需要
	表面活性剂	根据需要
	纯化水	使达到 100%

[0265] 本发明的活性化合物的实际剂量取决于特定化合物,并且取决于有待治疗的病状;适当剂量的选择充分处于熟练技术人员知识范围内。

[0266] 本发明的眼用配制品适宜被封装成适合于计量施用的形式,例如在配备有滴管的容器中,以有助于施用于眼睛。适合于逐滴施用的容器通常由适合的惰性、无毒塑性材料制成,并且一般含有约 0.5ml 与约 15ml 之间的溶液。一个包装可以含有一个或多个单位剂量。特别地,不含防腐剂的溶液通常是在含有至多约十个、优选地至多约五个单位剂量的不可再密封的容器中配制,其中典型的单位剂量是 1 滴到约 8 滴,优选 1 滴到约 3 滴。一滴的体积通常为约 20-35 μ L。

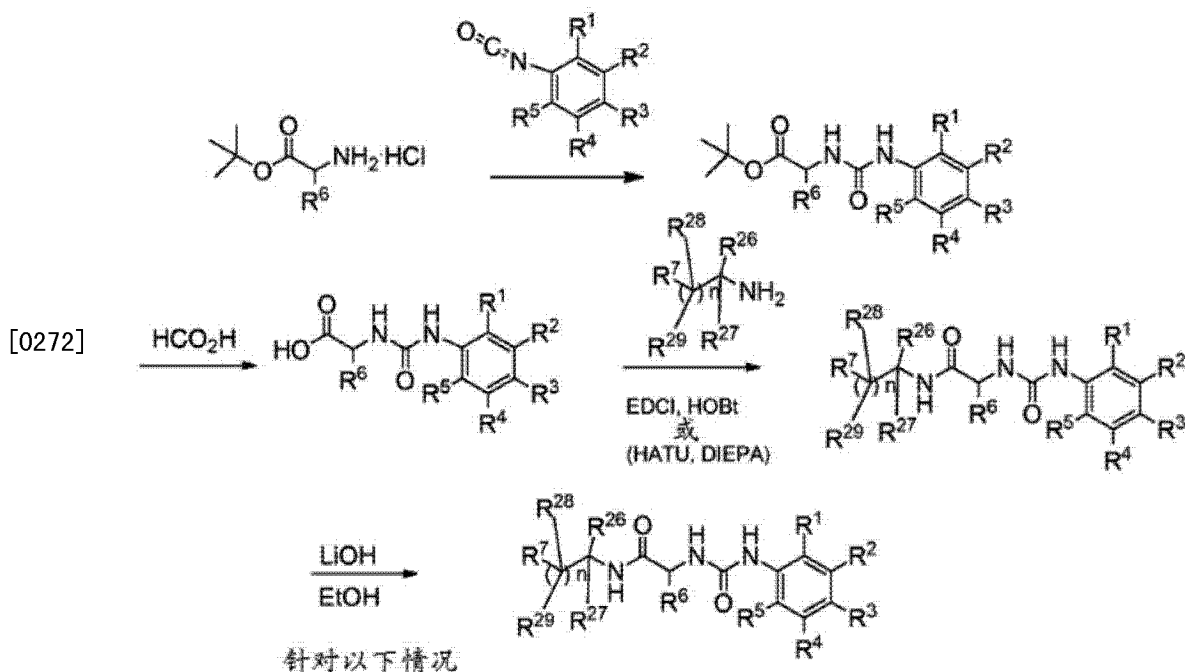
[0267] 本发明的化合物还可以按用于药物的直肠投药的栓剂形式施用。这些组合物可以通过将本发明化合物与适合的非刺激性赋形剂(如可可脂、聚乙二醇的合成甘油酯)混合来制备,这类赋形剂在常温下是固体,但在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

[0268] 因为个别的受试者在症状的严重性方面可能存在广泛变化,并且每种药物具有其独特的治疗特征,所以每个受试者所采用的确切投药模式和剂量留待执业医师判定。

[0269] 本文所描述的化合物和药物组合物适用作哺乳动物（包括人类）中的药剂，用于响应 N-甲酰肽受体 2 的激动剂或功能拮抗剂治疗的疾病的治疗和 / 或病状的减轻。因此，在本发明的其它实施方案中，提供了治疗与 N-甲酰肽受体 2 调节相关的病症的方法。这些方法可以例如通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的至少一种本发明化合物的药物组合物来进行。如本文所用的术语“治疗有效量”意味着将引发研究者、兽医、医学博士或其它临床医师所寻求的有需要的受试者的生物或医学反应的药物组合物的量。在一些实施方案中，有需要的受试者是哺乳动物。在一些实施方案中，哺乳动物是人类。

[0270] 本发明还涉及制备式 I 化合物的方法。根据本发明的式 I 化合物可以类似于如合成有机化学领域的技术人员所了解的常规方法来制备。下文所阐述的合成流程 1 说明了如何可以制得根据本发明的化合物。

[0271] 流程 1



[0273] $R^7 = P(O)R^{17}R^{18}$ $R^{17} = OR^{10}$ 并且 R^{10} 是 C_{1-8} 烷基

[0274] R^{17} 是 OC_{1-8} 烷基 $R^{18} = OR^{10}$ 并且 R^{10} 是 H

[0275] R^{18} 是 OC_{1-8} 烷基

[0276] 在本发明的范围内的化合物可以如流程 1 中所描绘来制备。一般来说，可以在惰性溶剂中用芳基异脲处理氨基酸的叔丁酯以得到对应的氨基酸脲。可以用强酸（例如，三氟乙酸）水解叔丁酯以得到游离氨基酸脲。然后，在经取代的烷胺和有机碱（例如，三乙胺）存在下用活化剂（例如，EDCI）处理羧酸以得到式 I 化合物。在现阶段，本领域的技术人员将了解，属于本发明的范围内的许多额外的化合物可以通过进行各种常用的化学反应来制备。某些特定的化学转化的细节提供于实施例。

[0277] 发明详述

[0278] 应了解，前面的一般描述和下面的详细描述仅仅是示范性的和说明性的，并且不限制所要求的本发明。如本文所用，除非另有特别规定，否则单数的使用包括复数。

[0279] 本领域的技术人员将显而易见，一些本发明化合物可以含有一或多个不对称中

心,使得这些化合物可以呈对映体以及非对映体形式。除非另有特别注释,否则本发明的范围包括所有对映体、非对映体和外消旋混合物。一些本发明化合物可以与药学上可接受的酸或碱形成盐,并且本文所描述的化合物的这些药学上可接受的盐也处于本发明的范围内。

[0280] 本发明包括所有药学上可接受的同位素富集的化合物。任何本发明化合物可以含有一个或多个富集的或不同于天然比的同位素原子,例如氘 ^2H (或 D) 替代氕 ^1H (或 H) 或使用 ^{13}C 富集物质替代 ^{12}C , 等等。对于 N、O 和 S 可以采用类似的取代。同位素的使用可以辅助本发明的分析以及治疗方面。举例来说,氘的使用可以通过改变本发明化合物的代谢(速率)来增加体内半衰期。这些化合物可以根据所描述的制备通过使用同位素富集的试剂来制备。

[0281] 以下实施例仅仅是为了说明的目的,并且不预期也不应该被解释为以任何方式限制本发明。本领域的技术人员将了解,在不超出本发明的精神或范围的情况下可以对以下实施例作出变化和修改。

[0282] 如本领域的技术人员将显而易见,个别的同分异构形式可以通过以常规方式分离其混合物来获得。举例来说,在非对映异构同分异构体的情况下,可以采用色谱分离。

[0283] 化合物名称是使用 ACD 版本 12.0 产生,并且实施例中所用的中间体和试剂名称是使用软件产生,如 Chem Bio Draw Ultra 版本 12.0、ACD 版本 12.0 或来自 MDL ISIS Draw 2.5 SP1 的 Auto Nom 2000。

[0284] 一般来说,化合物的表征是根据以下方法进行:

[0285] NMR 光谱在 300 和 / 或 600MHz Varian 上记录并且在室温下获取。化学位移参考内部 TMS 或参考溶剂信号以 ppm 给出。旋光度在 589nm、20°C、Na/Hal 灯下于 Perkin Elmer Polarimeter 341 上记录。

[0286] 没有描述合成的所有试剂、溶剂、催化剂都购自化学供应商,例如 Sigma Aldrich、Fluka、Bio-Blocks、Combi-blocks、TCI、VWR、Lancaster、Oakwood、Trans World Chemical、Alfa、Fisher、Maybridge、Frontier、Matrix、Ukrorgsynth、Toronto、Ryan Scientific、SiliCycle、Anaspec、Syn Chem、Chem-Impex、MIC-scientific, Ltd ;然而,一些已知的中间体是根据已公布的程序来制备。

[0287] 除非另有注释,否则本发明的化合物通常是通过柱色谱(自动柱 (Auto-column)) 在 Teledyne-ISCO CombiFlash 上使用硅胶柱来纯化。

[0288] 本领域的技术人员将常规上能够修改和 / 或调整以下实施例来合成式 I 所涵盖的任何本发明化合物。

[0289] 在实施例中使用以下缩写:

[0290] EtOAc 乙酸乙酯

[0291] Et₃N 三乙胺

[0292] CH₂Cl₂ 二氯甲烷

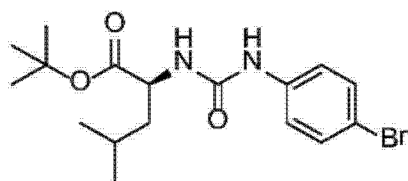
[0293] CDCl₃ 氘代氯仿

[0294] MeOH 甲醇

[0295] CD₃OD 氘代甲醇

[0296] Na₂SO₄ 硫酸钠

- [0297] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0298] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺
- [0299] HOBt 羟基苯并三唑
- [0300] THF 四氢呋喃
- [0301] EtOH 乙醇
- [0302] DIEPA 二异丙基乙胺
- [0303] HATU 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐
- [0304] HCl 盐酸
- [0305] 实施例 1
- [0306] 中间体 1
- [0307] (2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯
- [0308]



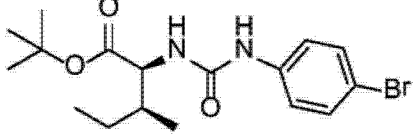
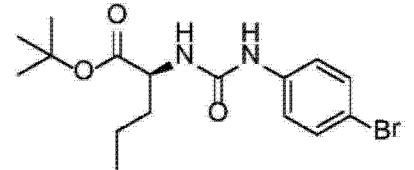
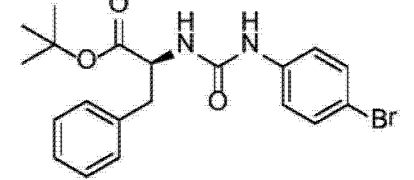
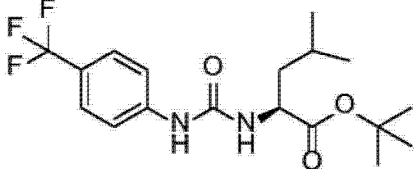
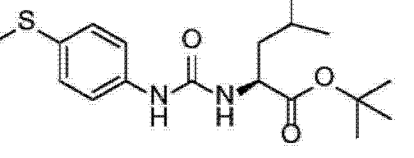
[0309] 在 25°C 下,向 L-亮氨酸叔丁酯盐酸盐 (1.75g, 9.35mmol) 和 20mL 二氯甲烷的溶液中添加异氰酸 4-溴-苯酯 (1.85g, 9.35mmol) 和三乙胺 (1.95mL, 14.0mmol)。在 25°C 下搅拌所得混合物 30 分钟。浓缩混合物,并且通过中压液相色谱在硅胶上使用乙酸乙酯:己烷 (20:80) 来纯化残余物,得到呈白色固体状的中间体 1。

[0310] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.20-7.33 (m, 2H), 7.04-7.15 (m, 2H), 4.44 (dd, $J = 9.1, 5.3\text{Hz}$, 1H), 1.74 (dd, $J = 12.9, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.40-1.47 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, 3H)。

[0311] 以与实施例 1 中针对中间体 1 所描述的类似的方式自对应的氨基酸制备中间体 2 到 6。结果描述于下面的表 1 中。

[0312] 表 1

[0313]

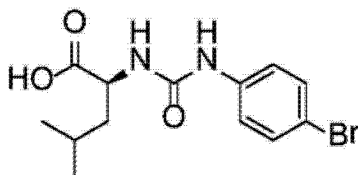
中间体 编号	IUPAC 名称	起始物质	¹ H NMR δ (ppm)
2	(2S,3S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基-3-甲基戊酸叔丁酯 	N-(氨基羰基)-L-异亮氨酸叔丁酯 盐酸盐	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 2H), 6.83 (br. s., 1H), 4.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.81 - 1.99 (m, 1H), 1.36 - 1.46 (m, 1H), 1.08 - 1.31 (m, 1H), 0.86 - 1.02 (m, 6H).
3	(2S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基)戊酸叔丁酯 	N-(氨基羰基)-L-正缬氨酸叔丁酯 盐酸盐	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 6.95 (br. s., NH), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 1.73 - 1.89 (m, 1H), 1.52 - 1.72 (m, 1H), 1.25 - 1.46 (m, 2H), 0.95 (t, 2H).
4	(2S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基)-3-苯基丙酸叔丁酯 	N-(氨基羰基)-L-苯基丙氨酸叔丁酯 盐酸盐	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7.20 - 7.35 (m, 5H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.01 - 7.10 (m, 2H), 6.79 (br. s., NH), 5.52 (br. s., NH), 4.70 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 19.0 Hz, J = 6.0 Hz, 2H), 1.47 (m, 9H).
5	(2S)-4-甲基-2-(((4-(三氟甲基)苯基)氨基)羰基)氨基)戊酸叔丁酯 	L-亮氨酸叔丁酯 盐酸盐 1-异氰酸基-4-(三氟甲基)-苯	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.50 (s, 4H), 4.27 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 1.68 - 1.86 (m, 1H), 1.52 - 1.66 (m, 2H), 1.45 - 1.50 (s, 9H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 6H).
6	(2S)-4-甲基-2-(((4-(甲基硫烷基)苯基)氨基)羰基)氨基)戊酸叔丁酯 	L-亮氨酸叔丁酯 盐酸盐 1-异氰酸基-4-(甲基硫烷基)-苯	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.27 - 7.32 (m, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 4.22 - 4.29 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.70 - 1.79 (m, 1H), 1.51 - 1.61 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (t, J = 6.7 Hz, 6H).

[0314] 实施例 2

[0315] 中间体 7

[0316] (2S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基)-4-甲基戊酸

[0317]



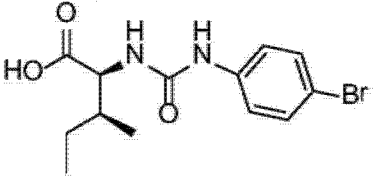
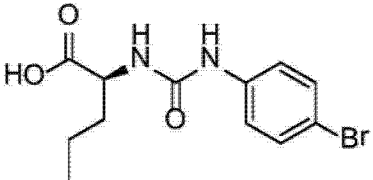

[0318] 将中间体 1 (2.77g, 7.20mmol) 和 20mL 甲酸的溶液在 25℃ 下搅拌 3 小时。用水 (1mL) 淬灭所得混合物, 然后用乙酸乙酯萃取。用水、盐水洗涤有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 且在减压下浓缩滤液。用二氯甲烷: 己烷 (1:1) 冲洗残余物 4 次, 得到呈白色固体状的中间体 7。

[0319] ¹H NMR (丙酮-d₆, 300MHz) δ: 8.17 (s, NH), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 6.04 (d, J = 9.1Hz, NH), 4.42-4.53 (m, 1H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.53-1.73 (m, 2H), 0.97 (d, J = 2.1Hz, 3H), 0.95 (d, 3H)。

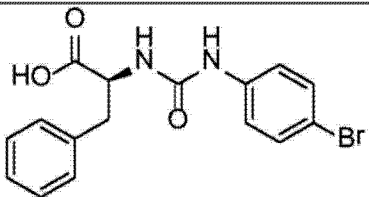
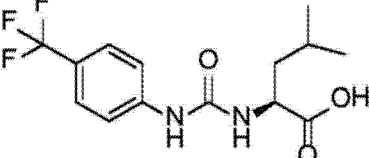
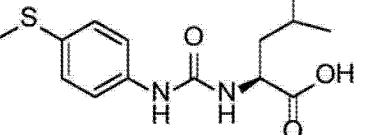
[0320] 以与实施例 2 中针对中间体 7 所描述的类似的程序类似的方式自对应的脲衍生物制备中间体 8 到 12。结果描述于下面的表 2 中。

[0321] 表 2

[0322]

中间体编号	IUPAC名称	起始物质	¹ H NMR δ (ppm)
8	(2S,3S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基-3-甲基戊酸 	中间体2	¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 300 MHz) δ: 8.24 (br. s., 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 6.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 1.86 - 2.00 (m, J = 9.1, 6.9, 4.6, 4.6 Hz, 1H), 1.43 - 1.61 (m, 1H), 1.15 - 1.33 (m, 1H), 0.88 - 1.04 (m, 6H)。
9	(2S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基)戊酸 	中间体3	¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 300 MHz) δ: 8.20 (s, NH), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 6.08 (d, J = 9.1 Hz, NH), 4.38 - 4.50 (m, 1H), 1.77 - 1.92 (m, 1H), 1.61 - 1.76 (m, 1H), 1.36 - 1.53 (m, 2H), 0.89 - 1.00 (m, 3H)。
10	(2S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基)-3-苯基丙酸 	中间体4	¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 300 MHz) δ: 8.29 (s, NH),

[0323]

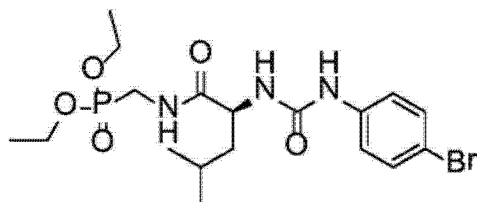
			7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.18 - 7.31 (m, 5H), 5.98 (d, J = 7.9 Hz, NH), 4.67 (m, 1H), 3.02 (ddd, J = 19.0 Hz, J = 6.0 Hz, 2H).
11	(2S)-4-甲基-2-([4-(三氟甲基)苯基]氨基)羧基)氨基]戊酸 	中间体5	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.49 - 7.57 (m, 4H), 4.38 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 1.69 - 1.87 (m, 1H), 1.51 - 1.69 (m, 2H), 0.92 - 1.01 (m, 6H).
12	(2S)-4-甲基-2-([4-(甲基硫烷基)苯基]氨基)羧基)氨基]戊酸 	中间体6	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.14 - 7.20 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.68 - 1.83 (m, 1H), 1.51 - 1.67 (m, 2H), 0.96 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 6H).

[0324] 实施例 3

[0325] 化合物 1

[0326] ([(2S)-2-([4-(溴苯基)氨基]羧基)氨基]-4-甲基戊酰基)氨基]甲基)磷酸二乙酯

[0327]



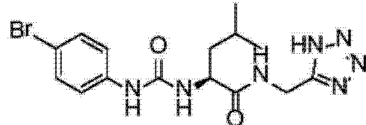
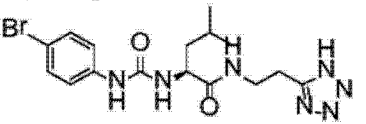
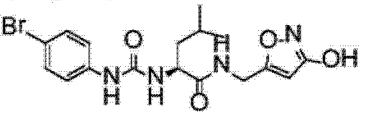
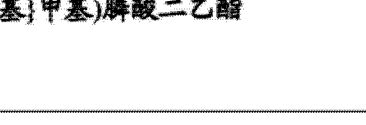
[0328] 在 0℃ 下, 向 (氨基) 磷酸二乙酯草酸盐 (82mg, 0.32mmol) 和 8mL 无水二氯甲烷的溶液中添加 N-甲基吗啉 (130mg, 1.28mmol)、中间体 7 (100mg, 0.32mmol)、EDCI (92mg, 0.48mmol) 和 HOBT (65mg, 0.48mmol)。在 25℃ 下搅拌所得混合物 4 小时。用水 (2mL) 淬灭混合物, 并且用乙酸乙酯 (20mL) 萃取产物。分离各层, 并且用水、盐水洗涤有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 且在减压下浓缩滤液。通过中压液相色谱在硅胶上使用 100% 乙酸乙酯来纯化所得产物, 得到呈白色固体状的化合物 1。

[0329] ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ : 7.34-7.41 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 9.1, 5.9Hz, 1H), 4.06-4.20 (m, 4H), 3.56-3.86 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 1H), 1.46-1.66 (m, 2H), 1.30 (td, J = 7.1, 2.2Hz, 6H), 0.97 (dd, J = 6.6, 4.8Hz, 7H)。

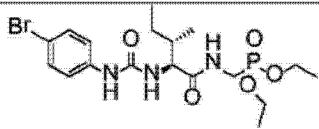
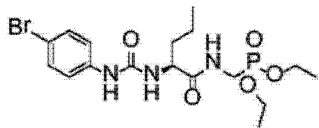
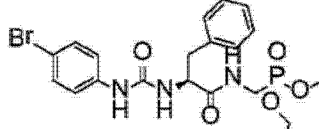
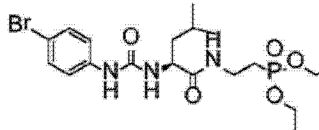
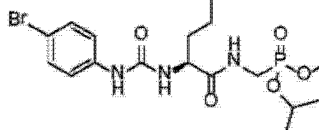
[0330] 以与实施例 3 中针对化合物 1 所描述的类似的方式自对应的脲衍生物制备化合物 2 到 14。结果描述于下面的表 3 中。

[0331] 表 3

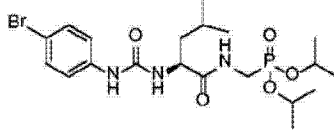
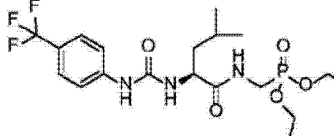
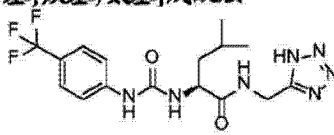
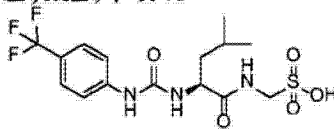
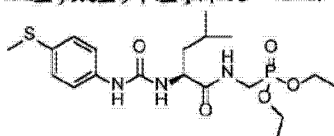
[0332]

化合物编号	IUPAC 名称	起始物质	¹ H NMR δ (ppm)	特性
2	(2S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基-4-甲基-N-(1H-四唑-5-基)戊酰胺 	中间体 7 2H-四唑-5-甲胺	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 4.57 - 4.76 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 1.65 - 1.81 (m, 1H), 1.50 - 1.65 (m, 2H), 0.96 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 0.94 (d, 3H).	黄色固体
3	(2S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基-4-甲基-N-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]戊酰胺 	中间体 7 2H-四唑-5-乙胺	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 3.52 - 3.69 (m, 2H), 3.12 - 3.20 (m, 2H), 1.66 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.45 - 1.54 (m, 1H), 1.33 - 1.40 (m, 1H), 0.90 - 0.99 (m, 6H).	黄色固体
4	(2S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基-N-(3-羟基异恶唑-5-基)甲基]-4-甲基戊酰胺 	中间体 7 5-(氨基)-3(2H)-异恶唑酮	¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7.35 - 7.38 (m, 2H), 7.28 - 7.31 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.33 - 4.44 (m, 2H), 4.26 - 4.34 (m, 1H), 1.69 - 1.79 (m, 1H), 1.52 - 1.64 (m, 2H), 0.93 - 1.00 (m, 6H).	灰白色固体
5	([(2S,3S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基]-3-甲基戊酰基]氨基)甲基]膦酸二乙酯 	中间体 8 (氨基)甲基]膦酸二乙酯	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 6.27 (d, J = 8.5 Hz, NH), 4.05 - 4.25 (m, 5H), 3.75 -	白色固体

[0333]

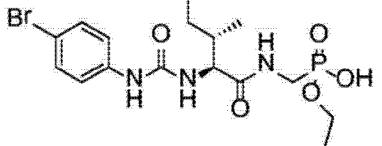
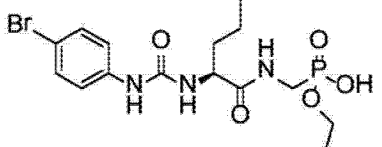
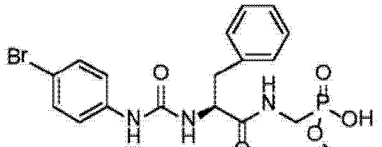
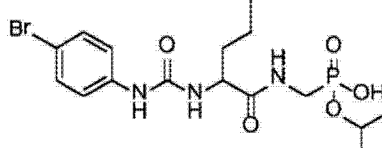
		酸盐	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600 MHz) δ : 3.89 (m, 1H), 3.56 - 3.70 (m, 1H), 1.76 - 1.92 (m, 1H), 1.49 - 1.67 (m, 1H), 1.31 (td, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 6H), 0.89 - 1.03 (m, 6H).	
6	(2-((2S)-2-((4-溴苯基)氨基)羧基)氨基)戊酰基氨基甲基)膦酸二乙酯 	中间体 9 (氨基)膦酸二乙酯草酸盐	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600 MHz) δ : 7.35 - 7.38 (m, 2H), 7.28 - 7.31 (m, 2H), 4.28 (dd, $J = 8.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.09 - 4.18 (m, 4H), 3.80 (dd, $J = 15.8, 12.0$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J = 15.8, 11.4$ Hz, 2H), 1.75 (ddt, $J = 13.6, 9.9, 6.1$ Hz, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 1.37 - 1.50 (m, 2H), 1.31 (td, $J = 7.0, 3.5$ Hz, 6H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).	
7	(2-((2S)-2-((4-溴苯基)氨基)羧基)氨基)-3-苯丙酰基氨基甲基)膦酸二乙酯 	中间体 10 (氨基)膦酸二乙酯草酸盐	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600 MHz) δ : 7.32 - 7.35 (m, 2H), 7.19 - 7.31 (m, 7H), 4.57 (dd, $J = 7.9, 6.2$ Hz, 1H), 4.05 - 4.18 (m, 4H), 3.63 - 3.77 (m, 2H), 3.13 (dd, $J = 13.8, 5.9$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 13.9, 8.1$ Hz, 1H), 1.24 - 1.35 (m, 6H).	白色固体
8	(2-((2S)-2-((4-溴苯基)氨基)羧基)氨基)-4-甲基戊酰基氨基乙基)膦酸二乙酯 	中间体 7 <i>P</i> -(2-氨基乙基)膦酸二乙酯	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 4.24 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 4.02 - 4.17 (m, 4H), 3.43 (dt, $J = 12.2, 7.5$ Hz, 2H), 1.99 - 2.14 (m, 2H), 1.66 - 1.79 (m, 1H), 1.49 - 1.63 (m, 2H), 1.25 - 1.36 (m, 6H), 0.92 - 1.01 (m, 6H).	
9	(2-((2S)-2-((4-溴苯基)氨基)羧基)氨基)戊酰基氨基甲基)膦酸二异丙酯 	中间体 9 <i>P</i> -(2-氨基甲基)膦酸双(1-甲基乙基)酯	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 4.61 - 4.75 (m, 2H), 4.29 (dd, $J = 7.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.69 - 3.83 (m, 1H), 3.50 - 3.64 (m, 1H), 1.54 - 1.82 (m, 2H), 1.39 - 1.52 (m,	白色固体

[0334]

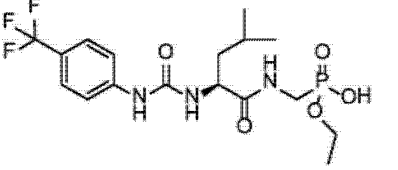
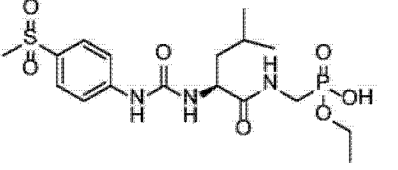
			2H), 1.27 - 1.36 (m, 12H), 0.96 (d, J = 14.7 Hz, 3H)。	
10	<p>(((2-((4-溴苯基)氨基)羰基)氨基)-4-甲基戊酰基)氨基)甲基)膦酸二异丙酯</p> 	<p>中间体 7</p> <p>P-(2-氨基甲基)膦酸双(1-甲基乙基)酯</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.26 - 7.40 (m, 2H), 4.60 - 4.75 (m, 2H), 4.30 - 4.39 (m, 1H), 3.69 - 3.83 (m, 1H), 3.51 - 3.63 (m, 1H), 1.68 - 1.82 (m, 1H), 1.46 - 1.66 (m, 2H), 1.32 (t, J = 3.1 Hz, 9H), 0.94 - 1.01 (m, 6H)。	白色固体
11	<p>(((2S)-4-甲基-2-(((4-(三氟甲基)苯基)氨基)羰基)氨基)戊酰基)氨基)甲基)膦酸二乙酯</p> 	<p>中间体 11</p> <p>(氨基甲基)膦酸二乙酯草酸盐</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7.45 - 7.62 (m, 4H), 6.35 (d, J = 8.2 Hz, NH), 4.28 - 4.43 (m, 1H), 4.02 - 4.22 (m, 4H), 3.55 - 3.89 (m, 2H), 1.68 - 1.80 (m, 1H), 1.49 - 1.66 (m, 2H), 1.27 - 1.35 (m, 6H), 0.98 (dd, J = 6.6, 4.5 Hz, 6H)。	白色固体
12	<p>(2S)-4-甲基-N-(1H-四唑-5-基甲基)-2-(((4-(三氟甲基)苯基)氨基)羰基)氨基)戊酰胺</p> 	<p>中间体 11</p> <p>2H-四唑-5-甲胺</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.54 (s, 4H), 4.60 - 4.82 (m, 2H), 4.28 - 4.40 (m, 1H), 1.71 (dd, J = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 1.52 - 1.67 (m, 2H), 0.99 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 3.2 Hz, 3H)。	黄色固体
13	<p>(((2S)-4-甲基-2-(((4-(三氟甲基)苯基)氨基)羰基)氨基)戊酰基)氨基)甲磺酸</p> 	<p>中间体 11</p> <p>1-氨基-甲磺酸</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.45 - 7.61 (m, 4H), 6.40 (d, J = 7.9 Hz, NH), 4.22 - 4.47 (m, 3H), 1.52 - 1.84 (m, 3H), 0.99 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 1.8 Hz, 3H)。	灰白色固体
14	<p>(((2S)-4-甲基-2-(((4-(甲基硫烷基)苯基)氨基)羰基)氨基)戊酰基)氨基)甲基)膦酸二乙酯</p> 	<p>中间体 12</p> <p>(氨基甲基)膦酸二乙酯草酸盐</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.30 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.05 - 4.20 (m, 4H), 3.57 - 3.87 (m, 2H), 1.67 - 1.84 (m, 1H), 1.45 - 1.65 (m, 2H), 1.31 (td, J = 7.1, 2.2 Hz, 6H), 0.97 (dd, J = 6.6, 4.8 Hz, 6H)。	灰白色固体

[0335] 实施例 4

[0336] 化合物 15

化合物编号	IUPAC 名称	起始物质	¹ H NMR δ (ppm)	特性
16	(({(2S,3S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羧基)氨基)-3-甲基戊酰基)氨基)甲基)膦酸氢乙酯 	化合物 5	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 4.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.08 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.80 (m, 2H), 1.77 - 1.92 (m, 1H), 1.51 - 1.66 (m, 1H), 1.25 - 1.31 (m, 3H), 1.24 - 1.33 (m, 3H), 1.10 - 1.24 (m, 1H), 0.90 - 1.01 (m, 6H)。	白色固体
17	(({(2S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羧基)氨基)戊酰基)氨基)甲基)膦酸氢乙酯 	化合物 6	¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7.26 - 7.42 (m, 4H), 4.28 (dd, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.89 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33 - 3.57 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.35 - 1.53 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	黄色固体
18	(({(2S)-2-(((4-溴苯基)氨基)羧基)氨基)-3-苯丙酰基)氨基)甲基)膦酸氢乙酯 	化合物 7	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.31 - 7.36 (m, 3H), 7.19 - 7.30 (m, 6H), 4.57 (dd, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 4.03 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 3.53 - 3.62 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 13.9, 5.4 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H), 1.23 - 1.29 (m, 3H)。	白色固体
19	(({2-(((4-溴苯基)氨基)羧基)氨基)戊酰基)氨基)甲基)膦酸氢异丙酯 	化合物 9	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.28 - 7.38 (m, 4H), 4.35 - 4.51 (m, 1H), 4.21 - 4.33 (m, 1H), 3.34 - 3.56 (m, 2H), 1.73 - 1.90 (m, 1H), 1.55 - 1.72 (m, 1H), 1.34 - 1.54 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	淡黄色固体

[0345]

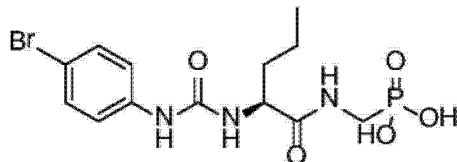
20	<p>[[[(2S)-4-甲基-2-[[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]氨基]戊酰基]氨基]甲基]膦酸氢乙酯</p> 	化合物 11	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.50 - 7.58 (m, 4H), 4.36 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 4.08 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50 - 3.81 (m, 2H), 1.70 - 1.87 (m, 1H), 1.49 - 1.68 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 6H)。	白色固体
21	<p>[[[(2S)-4-甲基-2-[[[4-(甲磺酰基)苯基]氨基]羰基]氨基]戊酰基]氨基]甲基]膦酸氢乙酯</p> 	化合物 24	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.76 - 7.86 (m, 2H), 7.57 - 7.68 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.49 - 1.85 (m, 3H), 1.18 - 1.27 (m, 3H), 0.93 - 1.03 (m, 6H)。	灰白色固体

[0346] 实施例 5

[0347] 化合物 22

[0348] ([[(2S)-2-([[(4-溴苯基) 氨基] 羰基] 氨基) 戊酰基] 氨基] 甲基) 膦酸

[0349]



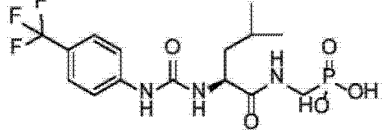
[0350] 将化合物 6 (100mg, 0.21mmol)、5mL 二氯甲烷和溴三甲基硅烷 (0.16mL, 0.63mmol) 的溶液在 25℃ 下搅拌 3 小时。用冰淬灭所得混合物, 然后过滤。用丙酮: 己烷 (25:75) 洗涤滤饼 4 次, 得到呈黄色固体状的化合物 22。

[0351] ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ : 7.26-7.39 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 8.4, 5.4Hz, 1H), 3.49-3.72 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 1H), 1.54-1.70 (m, 1H), 1.34-1.54 (m, 2H), 0.92-1.01 (m, 3H)。

[0352] 以与实施例 5 中针对化合物 22 所描述的类似的方式自对应的脲衍生物制备化合物 23。结果描述于下面的表 5 中。

[0353] 表 5

[0354]

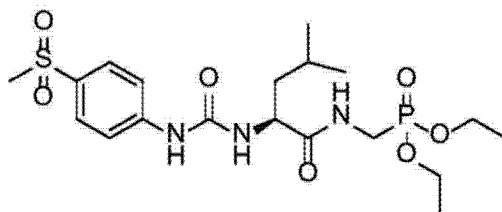
化合物编号	IUPAC名称	起始物质	¹ H NMR δ (ppm)	特性
23	[({(2S)-4-甲基-2-([4-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基)氨基]戊酰基]氨基]甲基]磷酸 	化合物11	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.53 (s, 4H), 4.36 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.75 (m, 2H), 1.49 - 1.86 (m, 3H), 0.95 - 1.05 (m, 6H).	灰白色固体

[0355] 实施例 6

[0356] 化合物 24

[0357] [({(2S)-4-甲基-2-([4-(甲磺酰基)苯基]氨基)羰基)氨基]戊酰基]氨基]甲基]磷酸二乙酯

[0358]



[0359] 在 0°C 下, 向化合物 14 (162mg, 0.36mmol) 和 8mL 无水二氯甲烷的溶液中添加 mCPBA (157mg, 0.9mmol)。在 25°C 下搅拌所得混合物 2 小时。通过中压液相色谱在硅胶上使用甲醇: 二氯甲烷 (1:9) 来纯化所得产物, 得到呈白色固体状的化合物 24。

[0360] ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ : 7.77-7.87 (m, 2H), 7.57-7.68 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 8.8, 5.6Hz, 1H), 4.05-4.22 (m, 4H), 3.56-3.87 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.74 (dd, J = 13.6, 6.9Hz, 1H), 1.49-1.67 (m, 2H), 1.22-1.36 (m, 6H), 0.91-1.03 (m, 6H)。

[0361] 生物数据

[0362] 根据式 I 的化合物的生物活性列于表 6 中。在 (F12、10% FBS、1% PSA、400 μg/ml 遗传霉素和 50 μg/ml 潮霉素) 中培养稳定表达 FPR2 的 CHO-Ga16 细胞, 并且在 (DMEM 高葡萄糖、10% FBS、1% PSA、400 μg/ml 遗传霉素和 50 μg/ml 潮霉素) 中培养稳定表达 FPR2 的 HEK-Gqi5 细胞。一般来说, 在实验前一天, 将 18,000 个细胞 / 孔放在 384 孔透明底多聚-d-赖氨酸涂布的板中。第二天, 在 FLIPR^{Tetra} 上分析筛选化合物诱导的钙活性。在 384 孔微量板中使用 EP3 和 MultiPROBE 机器人液体处理系统来制备药物板。在 0.61 到 10,000nM 的浓度下测试化合物。结果用 EC₅₀ (nM) 和功效值表示。

[0363] 表 6

[0364]

化合物IUPAC名称	FPR2 Ga16-CHO EC ₅₀ (nM) (0.%功效)
(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基-N-(1H-四唑-5-基甲基)戊酰胺	2.3 (0.81)
({(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基戊酰基}氨基}甲基)膦酸氢乙酯	0.95 (0.88)
({(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基戊酰基}氨基}甲基)膦酸二乙酯	0.59 (1.0)
({(2S,3S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-3-甲基戊酰基}氨基}甲基)膦酸二乙酯	2.4 (1.0)
(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基-N-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]戊酰胺	47.9 (1.0)
(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-N-[(3-羟基异恶唑-5-基)甲基]-4-甲基戊酰胺	12 (1.0)
({(2S,3S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-3-甲基戊酰基}氨基}甲基)膦酸氢乙酯	3.2 (0.88)
({(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)戊酰基}氨基}甲基)膦酸二乙酯	0.29 (0.94)
({(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-3-苯丙酰基}氨基}甲基)膦酸二乙酯	20 (0.98)
2-({(2S)-2-({[(4-溴苯基)氨基]羰基}氨基)-4-甲基戊酰基}氨基}乙基)膦酸二乙酯	1.8 (1.0)

[0365]

({(2S)-2-({(4-溴苯基)氨基}羧基}氨基)戊酰基}氨基}甲基)膦酸 氢乙酯	1.0 (0.94)
({(2S)-2-({(4-溴苯基)氨基}酰基}氨基)戊酰基}氨基}甲基)膦酸二 丙-2-基酯	0.8 (0.94)
({(2S)-2-({(4-溴苯基)氨基}酰基}-3-苯丙酰基}氨基}甲基)膦 酸氢乙酯	16 (1.10)
({(2S)-2-({(4-溴苯基)氨基}酰基}氨基)戊酰基}氨基}甲基)膦酸	32 (0.94)
{(2S)-2-({(4-溴苯基)氨基}酰基}-4-甲基戊酰基}氨基}甲磺 酸	2.3 (0.91)
{(2-({(4-溴苯基)氨基}酰基}氨基)戊酰基}氨基}甲基)膦酸氢丙-2- 基酯	1.87 (0.89)
({(2S)-2-({(4-溴苯基)氨基}酰基}-4-甲基戊酰基}氨基}甲基) 膦酸二丙-2-基酯	4.0 (1.00)
({(2S)-4-甲基-2-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基}酰基}氨基)戊酰基}氨 基}甲基)膦酸二乙酯	8.0 (1.00)
({(2S)-4-甲基-2-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基}酰基}氨基)戊酰基}氨 基}甲基)膦酸氢乙酯	2.0 (0.95)
(2S)-4-甲基-N-(1H-四唑-5-基甲基)-2-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基 酰基}氨基)戊酰胺	4.0 (0.91)
{(2S)-4-甲基-2-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基}酰基}氨基)戊酰基}氨 基}甲磺酸	1.6 (1.00)
({(2S)-4-甲基-2-({[4-(甲基硫烷基)苯基]氨基}酰基}氨基)戊酰基} 氨基}甲基)膦酸二乙酯	2.1 (0.90)
({(2S)-4-甲基-2-({[4-(甲磺酰基)苯基]氨基}酰基}氨基)戊酰基}氨 基}甲基)膦酸二乙酯	45 (1.12)
({(2S)-4-甲基-2-({[4-(甲磺酰基)苯基]氨基}酰基}氨基)戊酰基}氨 基}甲基)膦酸氢乙酯	133 (0.99)
({(2S)-4-甲基-2-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基}酰基}氨基)戊酰基}氨 基}甲基)膦酸	64 (1.02)