

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00815244.6

[51] Int. Cl.

C07C 317/42 (2006.01)

C07C 317/44 (2006.01)

C07C 317/50 (2006.01)

C07C 323/65 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 207/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 1 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1235877C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 295/12 (2006.01)

C07D 295/18 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

[22] 申请日 2000.8.30 [21] 申请号 00815244.6

[30] 优先权

[32] 1999.9.4 [33] GB [31] 9920814.2

[32] 2000.3.21 [33] GB [31] 0006641.5

[86] 国际申请 PCT/GB2000/003314 2000.8.30

[87] 国际公布 WO2001/017956 英 2001.3.15

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.29

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 R·J·布特林 J·E·佩斯

M·H·布洛克 T·诺瓦克

J·N·布罗斯

审查员 彭晓琦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 刘冬

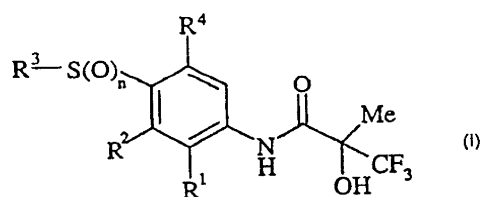
权利要求书 5 页 说明书 92 页

[54] 发明名称

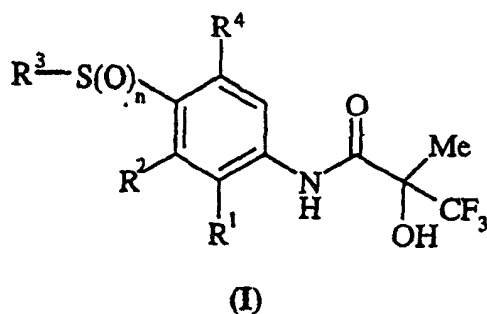
升高丙酮酸脱氢酶活性的取代的 N-苯基 2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟代丙酰胺衍生物

[57] 摘要

描述了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯,其中:n为1或2;R¹为氯、氟、溴、甲基或甲氧基;R²如说明书中所定义;R³如说明书中所定义;R⁴为氢或氟。还描述了式(I)化合物在温血动物如人中产生升高的PDH活性的用途。详细描述了药用组合物、方法和制备式(I)化合物的过程。



1. 一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯,



其中:

n 为 1 或 2;

R^1 为氯、氟或甲基;

R^2 选自下面三组中的一个基团:

- i) 卤代基、硝基、羟基或氨基;
- ii) $-X^1-R^5$, 其中 X^1 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^6-$ 或 $-NR^6CO-$; 其中 R^6 为氢; 和 R^5 选自由一个或多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或多个 D 任选取代的苯基或苯基 C_{1-6} 烷基;
- iii) 氮-连接的 4-8 元杂环基, 且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分,

则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

R^3 为由一个或多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或多个 D 任选取代的苯基或在环碳上由一个或多个 D 任选取代的、含有 1-2 个氮原子的碳连接的 6 元杂芳基环;

A 选自羟基、N,N-二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基、氨基甲酰基和 C_{1-6} 烷氧基;

D 选自:

- i) $-X^a-R^c$, 其中 X^a 为 $-NR^d-$ 或 $-CONR^d-$; 其中 R^d 为氢或 C_{1-4} 烷基; R^c 选自氢或由一个或多个羟基任选取代的 C_{1-6} 烷基;

iv) 卤代基; 和

v) $-X^c-R^f$, 其中 X^c 为 $-C(O)-$ 和 R^f 为在环碳上由一个或更多个羟基任选取代的氮连接的 4-8 元杂环基;

G 为 C_{1-6} 链烷酰基; 和

5 R^4 为氢。

2. 一种权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯, 其中 n 为 2。

3. 一种权利要求 1 或 2 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯, 其中 R^2 为氯、氟、溴、碘、硝基、氨基、甲氧基、乙酰基氨基、羟基、任选由羟基取代的 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基亚硫酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、任选由羟基、甲氧基、二甲基氨基或氨基甲酰基取代的 $N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基、吗啉基、4-乙酰基哌嗪-1-基、硫代吗啉基、1-氧硫代吗啉基、1,1-二氧硫代吗啉基、苄基氨基、苯氧基、任选由 $N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基甲酰基取代的苯基硫基或任选由 $N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基甲酰基取代的苯基亚硫酰基。

4. 一种权利要求 1 或 2 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯, 其中 R^3 为甲基、任选由羟基取代的乙基、异丙基、任选由羟基取代的丁基、任选由卤代基、 N,N -二甲基氨基甲酰基、 N -甲基- N -乙基氨基甲酰基、 N -甲基氨基甲酰基、 N -乙基氨基甲酰基、任选由羟基取代的乙基氨基、甲磺酰基、氮杂环丁烷基羰基、吗啉基羰基或任选由羟基取代的吡咯烷基羰基取代的苯基或任选由氨基取代的碳连接的吡啶基。

5. 一种权利要求 1 的式(I)的化合物, 它选自:

(R)-N-[2-氯-3-(1-氧硫代吗啉基)-4-(乙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺;

(R)-N-[2-氯-3-(1-氧硫代吗啉基)-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺;

(R)-N-[2-氯-3-(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-(甲磺酰基)苯基]-2-羟基-2-

甲基-3,3,3-三氟丙酰胺;

(R)-N-[2-氯-3-(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-(乙磺酰基)苯基]-2-羟基-2-

甲基-3,3,3-三氟丙酰胺;

(R)-N-[2-氯-3-(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺;

(R)-N-(2-氯-4-乙基磺酰基-3-甲硫基苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺;

(R)-N-(4-甲磺酰基-3-甲硫基-2-氯代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺;

(R)-N-[2-氯-3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-(乙磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺;

(R)-N-{2-氯-3-[1-(4-乙酰基)哌嗪基]-4-(甲磺酰基)苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺;

(R)-N-[2-氯-3-吗啉基-4-(甲磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺;

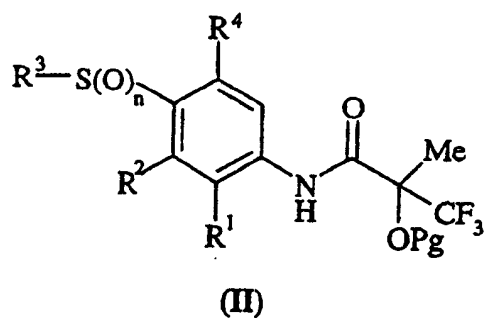
(R)-N-[2-氯-3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺; 和

(R)-N-[2-氯-3-吗啉基-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺;

或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

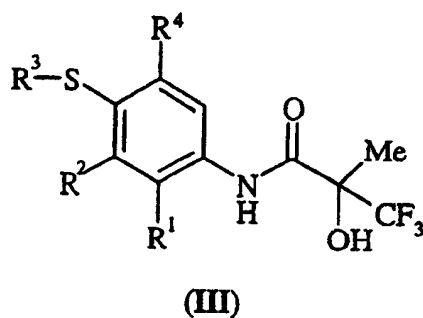
6. 一种制备权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯的方法, 该方法包括:

(a) 使保护的式(II)化合物去保护:



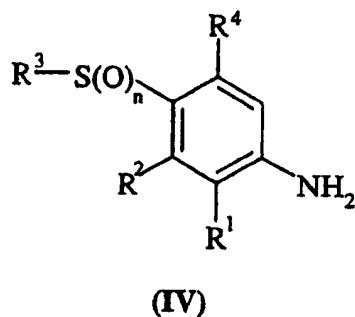
其中 Pg 为醇保护基团;

(b) 氧化式(III)化合物:

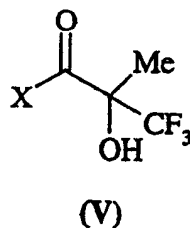


;

(c) 使式(IV)化合物:



5 与式(V)的酸偶合:



其中 X 是 OH; 或

(d) 使式(IV)的苯胺与式(V)的活化的酸衍生物偶合;

其中上式中的变化基团, 除非额外说明, 俱具有如对式(I)化合物中的变化基团所下的定义;

其后非必要地:

- i) 将式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;
- ii) 除去任何保护基团; 或
- iii) 形成药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

5 7. 一种药用组合物, 它包含权利要求 1-5 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯, 以及药学上可接受的稀释剂或载体。

10 8. 一种权利要求 1-5 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于治疗由丙酮酸脱氢酶介导的糖尿病、外周血管疾病、心力衰竭和一些心肌疾病、心肌缺血、大脑局部缺血和再灌注、肌无力、高脂血症、阿尔茨海默氏病和/或动脉粥样硬化的药物中的用途。

9. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗由丙酮酸脱氢酶介导的糖尿病、外周血管疾病和心肌缺血。

15 10. 权利要求 8 的用途, 其中所述外周血管疾病是间歇性跛行。

升高丙酮酸脱氢酶活性的

取代的 N-苯基 2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟代丙酰胺衍生物

5

本发明涉及升高丙酮酸脱氢酶(PDH)活性的化合物, 它们的制备方法、含有其作为活性成分的药用组合物, 治疗与降低的 PDH 活性有关的疾病状态的方法, 涉及它们作为药物的用途和涉及它们在制备用于升高温血动物如人的 PDH 活性的药物, 特别是在温血动物如人中治疗糖尿病、外周血管疾病和心肌缺血的药物, 尤其是制备用于在温血动物如人中治疗糖尿病的药物中的用途。

在组织中, 腺苷三磷酸(ATP)提供合成复杂分子和肌肉收缩的能量。ATP 由富含能量的底物, 如葡萄糖或长链游离脂肪酸的裂解而生成。在氧化组织如肌肉中, 大多数的 ATP 由进入柠檬酸循环的乙酰辅酶 A 生成, 因此, 乙酰辅酶 A 的供给是在氧化组织中 ATP 产生的至关重要的决定性因素。乙酰辅酶 A 或者通过脂肪酸的 β -氧化而产生, 或者经糖酵解途径的葡萄糖代谢而产生。在控制由葡萄糖形成乙酰辅酶 A 的速率中的重要调节酶为 PDH, 其催化丙酮酸氧化为乙酰辅酶 A 和二氧化碳的同时催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)还原为 NADH。

在诸如非-胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)和胰岛素-依赖型糖尿病(IDDM)的疾病状态中, 脂质的氧化随着葡萄糖利用的减少而增加, 这引起高血糖症。在 IDDM 和 NIDDM 两种疾病中, 减少的葡萄糖利用与 PDH 活性的降低有关。此外, PDH 活性降低的进一步的后果可以是, 丙酮酸浓度的增加导致作为肝糖原异生作用的底物的乳酸的有效性增加。有理由期望增加 PDH 活性可增加葡萄糖的氧化率, 并由此增加总葡萄糖的利用, 除了减少肝葡萄糖的输出量外。另一个与糖尿病有关的致病因素为胰岛素分泌受损, 已表明此种受损与胰 β -细胞的

PDH 活性降低有关(啮齿动物中的糖尿病遗传模型, Zhou 等 (1996) Diabetes 45: 580-586)。

葡萄糖的氧化能够比脂肪酸的氧化, 每摩尔氧产生更多的 ATP 分子。在其中能量需要超过能量供应的疾病, 如心肌缺血、间歇性跛行、
5 大脑局部缺血和再灌注, (Zaidan 等, 1998; J. Neurochem. 70: 233-241), 通过提高 PDH 活性使底物利用的平衡朝有利于葡萄糖代谢的方向移动, 可望改善维持 ATP 水平及由此而来的功能的能力。

也期望能够提高 PDH 活性的药物有益于治疗其中临床表现为循环乳酸过量的疾病如某些脓毒症的病例。

10 在动物中快速给予提高 PDH 活性的药物二氯代乙酸(DCA), (Vary 等, 1988; Circ. Shock, 24:3-18), 已表明具有降低血糖的预期效果, (Stacpoole 等, 1978; N. Engl. J. Med. 298: 526-530), 并作为用于心肌缺血(Bersin 和 Stacpoole, 1997; American Heart Journal, 134: 841-855)和乳酸血症的治疗手段, (Stacpoole 等, 1983; N. Engl. J. Med. 309: 390-
15 396)。

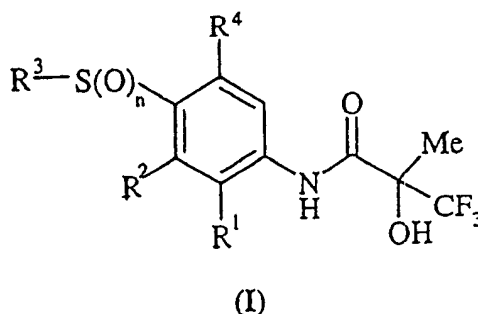
PDH 为由几种亚基(包括三种酶活性 E1、E2 和 E3, 为实现丙酮酸向乙酰辅酶 A 的转化所必需)的多个拷贝组成的线粒体内多酶复合体 (Patel 和 Roche 1990; FASEB J., 4: 3224-3233)。E1 催化从丙酮酸非-可逆地除去二氧化碳; E2 形成乙酰辅酶 A 而 E3 使 NAD 还原为 NADH。
20 两种另外的酶活性与所述复合体有关: 能够在三个丝氨酸残基上磷酸化 E1 的特异性激酶和逆转磷酸化的不密切-相关的特异性磷酸酶。三个丝氨酸残基中的一个的磷酸化使 E1 无活性。PDH 在其活性(去磷酸化)状态中的比例通过激酶和磷酸酶活性之间的平衡来确定。所述激酶的活性可通过代谢底物如 NAD/NADH, 辅酶 A/乙酰辅酶 A 和二磷酸
25 腺嘌呤(ADP)/ATP 的相对浓度以及通过丙酮酸本身的有效性在体内调节。

欧洲专利公布号 617010 和 524781 描述了能松弛膀胱平滑肌并可用于治疗急迫性尿失禁的化合物。我们发现本发明的化合物在提高

PDH 活性上是非常好的, 这种性质在 EP 0617010 和 EP 524781 中未公开。

本发明基于这一令人惊奇的发现, 即某些化合物提高 PDH 活性, 这种性质对治疗与葡萄糖利用紊乱有关的疾病状态如糖尿病、肥胖症, (Curto 等, 1997; Int. J. Obes. 21:1137-1142) 及乳酸血症有价值。另外, 可期望该化合物具有用于其中富含能量的底物供应组织受到限制的疾病, 如外周血管疾病(包括间歇性跛行)、心力衰竭和某些心肌疾病、肌无力、高脂血症和动脉粥样硬化(Stacpoole 等, 1978; N. Engl. J. Med. 298: 526-530)。激活 PDH 的化合物也可用于治疗阿尔茨海默氏病 (AD) (J Neural Transm (1998) 105, 855-870)。

由此, 本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯:



其中:

n 为 1 或 2;

R^1 为氯、氟、溴、甲基或甲氧基;

R^2 选自下面三组中的一个基团:

i) 卤代基、硝基、羟基、氨基或氰基;

ii) $-X^1-R^5$, 其中 X^1 为直接的键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 或 NR^6CONR^7- ; 其中 R^6 和 R^7 独立为氢或由一个或多个 A 任选取代的 C_{1-4} 烷基; 和 R^5 选自由一个或多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或多个 A 任选取代的 C_{3-7} 环烷基、由一个或多个 A 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷基、由一个或多个 A 任选取代的 C_{2-6} 链烯基、由一个或多个 A 任选取代的 C_{2-6} 链炔基、

由一个或更多个 D 任选取代的苯基、由一个或更多个 D 任选取代的苯基 C₁₋₆ 烷基、在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的杂芳基环或在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的(杂芳基环)C₁₋₆ 烷基;其中所述杂芳基环为含有 1-2 个氮原子的碳连接的 6 元环或含有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的碳连接的 5 元环;和其中如果所述 5 元杂芳基环含有 -NH- 部分,则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

iii) 在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的氮-连接的 4-8 元杂环基,且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分,则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

10 **R³** 为由一个或更多个 A 任选取代的 C₁₋₆ 烷基、由一个或更多个 A 任选取代的 C₃₋₇ 环烷基、由一个或更多个 D 任选取代的苯基、在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的、含有 1-2 个氮原子的碳连接的 6 元杂芳基环或在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的、含有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的碳连接的 5 元杂芳基环;和其中如果所述 5 元杂芳基环含有 -NH- 部分,则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

A 选自羟基、氨基、卤代基、羧基、N-(C₁₋₄ 烷基)氨基、N,N-二-(C₁₋₄ 烷基)氨基、氨基甲酰基和 C₁₋₆ 烷氧基;

D 选自:

i) -X^a-R^c, 其中 X^a 为直接的键、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-NR^dSO₂-、-NR^dCO-、-NR^dCONR^e-、-NR^d-或-CONR^d-; 其中 R^d 和 R^e 独立为氢或由一个或更多个羟基或 C₁₋₄ 烷氧基任选取代的 C₁₋₄ 烷基; R^c 选自氢或由一个或更多个羟基或 C₁₋₄ 烷氧基任选取代的 C₁₋₆ 烷基;

ii) 在环碳上由一个或更多个选自羟基、卤代基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基或氰基的基团任选取代的 4-8 元 Het, 且其中如果所述 4-8 元 Het 含有 -NH- 部分,则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

iii) -X^a-C₁₋₆ 烷基-X^b-R^c, 其中 X^a 和 R^c 如此前所定义和 X^b 为 -S-、-SO- 或 -SO₂-;

iv) 氰基或卤代基; 和

v) $-X^c-R^f$, 其中 X^c 为 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ 和 R^f 为在环碳上由一个或更多个选自羟基、卤代基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基或氰基的基团任选取代的氮连接的 4-8 元杂环基, 且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

- 5 G 选自由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 链烷酰基、由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基、由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、由一个或更多个 A 任选取代的 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、由一个或更多个 A 任选取代的 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基和由一个或更多个 A 任选取代的苯甲酰基; 和
- 10

R^4 为氢或氟。

- 在本说明书中, 术语“烷基”包括直链和支链烷基, 但对于单个的烷基, 如“丙基”专门单指直链的形式。例如, “ C_{1-6} 烷基”包括 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷基、丙基、异丙基和叔丁基。然而, 对于单个的烷基, 如“丙基”专门单指直链的形式而对于单个的支链烷基, 如“异丙基”专门单指支链的形式。术语“卤代基”指氟、氯、溴和碘。
- 15

- 对于“含有 1-2 个氮原子的碳连接的 6 元杂芳基环”的合适的涵义包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基。优选“含有 1-2 个氮原子的碳连接的 6 元杂芳基环”为吡啶基。在本发明的另一方面, 优选“含有 1-2 个氮原子的碳连接的 6 元杂芳基环”为哒嗪基。
- 20

对于“含有 1-3 个杂原子的碳连接的 5 元杂芳基环”的合适的涵义包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁二唑基、咪唑基和三唑基。

- “氮连接的 4-8 元杂环基”为含有 4-8 个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环, 其中至少一个原子为氮原子, 任选具有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的其它杂原子, 其中 $-CH_2-$ 基团可由 $-C(O)-$ 任选置换, 环氮原子和/或硫原子可任选被氧化形成 N-氧化物和/或 S-氧化物。应该理解, 在形成这种氮键时, 该氮原子不是季胺化的, 即形成
- 25

中性化合物。“氮连接的 4-8 元杂环基”的合适的涵义包括吗啉基、
哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、吡咯啉基、高哌嗪基、吡
咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑烷基
和三唑基。对于“氮连接的 4-8 元杂环基”的其它合适的涵义包括氮
5 杂环丁烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、吡
咯啉基、高哌嗪基、吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、
咪唑烷基、吡唑烷基和三唑基。优选“氮连接的 4-8 元杂环基”为吗
啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、吡咯啉基或高哌嗪
基。更优选“氮连接的 4-8 元杂环基”为氮杂环丁烷基、吗啉基、哌
10 啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、吡咯啉基或高哌嗪基。对于
“氮连接的 4-8 元杂环基”的其它合适的涵义包括氮杂环丁烷基、吗
啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、1-氧硫代吗啉基(1-
oxothiomorpholino)、1,1-二氧硫代吗啉基、吡咯啉基、高哌嗪基、吡咯
基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑烷基和
15 三唑基。优选“氮连接的 4-8 元杂环基”为吗啉基、1-氧硫代吗啉基、
1,1-二氧硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、吡咯
啉基或高哌嗪基。更优选“氮连接的 4-8 元杂环基”为氮杂环丁烷基、
吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、1-氧硫代吗啉基、
1,1-二氧硫代吗啉基、吡咯啉基或高哌嗪基。尤其 R^1 作为“氮连接的
20 4-8 元杂环基”为氮杂环丁烷基、吗啉基或吡咯烷基。特别是当 R^2 为
“氮连接的 4-8 元杂环基”时，它为硫代吗啉基。在本发明的另一方
面，特别是当 R^2 为“氮连接的 4-8 元杂环基”时，它为硫代吗啉基、
哌嗪基、1-氧硫代吗啉基、1,1-二氧硫代吗啉基或吗啉基。

“氮连接的 4-6 元杂环基”为含有 4-6 个原子的饱和的、部分饱
25 和的或不饱和的单环，其中至少一个原子为氮原子，任选具有 1-3 个
独立选自 O、N 和 S 的其它杂原子，其中 $-CH_2-$ 基团可由 $-C(O)-$ 任选置
换，环氮原子和/或硫原子可任选被氧化形成 N-氧化物和/或 S-氧化
物。应该理解，在形成这种氮键时，该氮原子不是季胺化的，即形成

中性化合物。“氮连接的 4-6 元杂环基”的合适的涵义包括氮杂环丁烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、吡咯啉基、吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑烷基和三唑基。优选“氮连接的 4-6 元杂环基”为氮杂环丁烷基、吗啉基或吡咯烷基。

“氮连接的 5 或 6 元杂环基”为含有 5 或 6 个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环，其中至少一个原子为氮原子，任选具有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的其它杂原子，其中-CH₂-基团任选由-C(O)-置换，环氮原子和/或硫原子可任选被氧化以形成 N-氧化物和/或 S-氧化物。应该理解，在形成这种氮键时，该氮原子不是季胺化的，即形成中性化合物。“氮连接的 5 或 6 元杂环基”的合适的涵义包括吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、吡咯啉基、吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑烷基和三唑基。优选“氮连接的 5 或 6 元杂环基”为吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基或吡咯啉基。

“氮连接的 6 元杂环基”为含有 6 个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环，其中至少一个原子为氮原子，任选具有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的其它杂原子，其中-CH₂-基团可任选由-C(O)-置换，环氮原子和/或硫原子可任选被氧化以形成 N-氧化物和/或 S-氧化物。应该理解，在形成这种氮键时，该氮原子不是季胺化的，即形成中性化合物。“氮连接的 6 元杂环基”的合适的涵义包括吗啉基、哌啶基、哌嗪基、硫代吗啉基。

“4-8 元 Het”为含有 4-8 个原子，包括 1-4 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环，其可以是碳或氮连接的，其中-CH₂-基团可由-C(O)-任选置换，环氮原子和/或硫原子可任选被氧化以形成 N-氧化物和/或 S-氧化物。“4-8 元 Het”的合适的涵义为吗啉基、哌啶基、吡啶基、吡喃基、吡咯基、异噻唑基、噻吩基、噻二唑基、哌嗪基、噻唑烷基、吡咯烷基、硫代吗啉基、吡咯啉基、

高哌嗪基、四氢吡喃基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、异噁唑基、4-吡啶酮、2-吡咯烷酮、4-噻唑烷酮、吡啶-N-氧化物和喹啉-N-氧化物。

- “5 或 6 元 Het” 为含有 4-8 个原子，包括 1-4 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环，其可以是碳或氮连接的，其中-CH₂-基团可由-C(O)-任选置换，环氮原子和/或硫原子可任选被氧化以形成 N-氧化物和/或 S-氧化物。“5 或 6 元 Het” 的合适的涵义为吗啉基、哌啶基、吡啶基、吡喃基、吡咯基、异噻唑基、噻吩基、噻二唑基、哌嗪基、噻唑烷基、吡咯烷基、硫代吗啉基、吡咯啉基、四氢吡喃基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、异噁唑基、4-吡啶酮、2-吡咯烷酮、4-噻唑烷酮、吡啶-N-氧化物和喹啉-N-氧化物。

- “C₁₋₆ 烷氧基羰基” 的实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、正-和叔-丁氧基羰基。“C₁₋₆ 烷氧基” 的实例包括 C₁₋₄ 烷氧基、甲氧基、乙氧基和丙氧基。“C₁₋₄ 烷基亚磺酰基” 的实例包括甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基。“C₁₋₆ 烷基磺酰基” 的实例包括 C₁₋₄ 烷基磺酰基、甲磺酰基和乙磺酰基。“C₁₋₆ 链烷酰基” 的实例包括 C₁₋₄ 链烷酰基、丙酰基和乙酰基。“C₃₋₇ 环烷基” 的实例为环丙基和环己基。“C₂₋₆ 链烯基” 的实例为乙烯基、烯丙基和 1-丙烯基。“C₂₋₆ 链炔基” 的实例为乙炔基、1-丙炔基和 2-丙炔基。“N-(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基” 的实例为甲基氨基羰基和乙基氨基羰基。“N-(C₁₋₆ 烷基)₂氨基甲酰基” 的实例为二甲基氨基羰基和甲基乙基氨基羰基。“N-(C₁₋₄ 烷基)氨基” 的实例包括甲基氨基和乙基氨基。“N-(C₁₋₄ 烷基)₂氨基” 的实例包括二-N-甲基氨基、二-(N-乙基)氨基和 N-乙基-N-甲基氨基。“苯基 C₁₋₆ 烷基” 的实例包括苯基 C₁₋₄ 烷基、苄基和苯基乙基。“C₃₋₇ 环烷基 C₁₋₆ 烷基” 的实例包括环丙基甲基、环戊基乙基和 2-环己基丙基。“(杂芳基环)C₁₋₆ 烷基” 的实例包括吡啶基甲基、吡嗪基乙基和咪唑基丙基。

根据本发明的另一方面，提供式(I)的化合物(如上所述)或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯，其中：

n 为 1 或 2;

R^1 为氯、氟、溴、甲基或甲氧基;

R^2 选自下面三组中的一个基团:

- i) 卤代基、硝基、羟基、氨基或氰基;
- 5 ii) $-X^1-R^5$, 其中 X^1 为直接的键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 或 NR^6CONR^7- ; 其中 R^6 和 R^7 独立为氢或由一个或多个 A 任选取代的 C_{1-4} 烷基; 和 R^5 选自由一个或多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或多个 A 任选取代的 C_{3-7} 环烷基、由一个或多个 A 任选取代的 C_{2-6} 链烯基、由一个或多个 A 任选取代的 C_{2-6} 链炔基、由一个或多个 D 任选取代的苯基、在环碳上由一个或多个 D 任选取代的、含有 1-2 个氮原子的碳连接的 6 元杂芳基环或者在环碳上由一个或多个 D 任选取代的含有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的碳连接的 5 元杂芳基环, 且其中如果所述 5 元杂芳基环含有 $-NH-$ 部分, 则该氮可由选自 G 的基团任选取代;
- 10 iii) 在环碳上由一个或多个 D 任选取代的氮-连接的 4-8 元杂环基, 且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

R^3 为由一个或多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或多个 A 任选取代的 C_{3-7} 环烷基、由一个或多个 D 任选取代的苯基、在环碳上由一个或多个 D 任选取代的含有 1-2 个氮原子的碳连接的 6 元杂芳基环或在环碳上由一个或多个 D 任选取代的、含有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的碳连接的 5 元杂芳基环; 和其中如果所述 5 元杂芳基环含有 $-NH-$ 部分, 则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

20

A 选自羟基、氨基、卤代基、羧基和 C_{1-6} 烷氧基;

25 D 选自:

- i) $-X^a-R^c$, 其中 X^a 为直接的键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^dSO_2-$ 、 $-NR^dCO-$ 、 $-NR^dCONR^e-$ 、 $-NR^d-$ 或 $-CONR^d-$; 其中 R^d 和 R^e 独立为氢或由一个或多个羟基或 C_{1-4} 烷氧基任选取代的 C_{1-4} 烷基; R^c 选自氢或

由一个或更多个羟基或 C_{1-4} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基;

ii) 在环碳上由一个或更多个选自羟基、卤代基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基或氰基的基团任选取代的 4-8 元 Het, 且其中如果所述 4-8 元 Het 含有 -NH- 部分, 则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

5 iii) $-X^a-C_{1-6}$ 烷基- X^b-R^c , 其中 X^a 和 R^c 如此前所定义和 X^b 为 -S-、-SO- 或 -SO₂-; 和

iv) 氰基或卤代基;

G 选自由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 链烷酰基、由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基、由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、
10 由一个或更多个 A 任选取代的 N-(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、由一个或更多个 A 任选取代的 N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基甲酰基和由一个或更多个 A 任选取代的苯甲酰基; 和

R^4 为氢或氟。

15 根据本发明的另一方面, 提供式(I)的化合物(如上所述)或其药理学上可接受的盐或体内可水解的酯, 其中:

n 为 1 或 2;

R^1 为氯、氟、溴、甲基或甲氧基;

R^2 选自下面三组中的一个基团:

20 i) 卤代基、硝基、羟基、氨基或氰基;

ii) $-X^1-R^5$, 其中 X^1 为直接的键、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁶-、-CO-、-CONR⁶-、-NR⁶CO-、-NR⁶SO₂-或 NR⁶CONR⁷-; 其中 R^6 和 R^7 独立为

氢或由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-4} 烷基; 和 R^5 选自由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或更多个 A 任选取代的 C_{3-7} 环烷基、
25 由一个或更多个 A 任选取代的 C_{2-6} 链烯基、由一个或更多个 A 任选取代的 C_{2-6} 链炔基、由一个或更多个 D 任选取代的苯基、在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的含有 1-2 个氮原子的碳连接的 6 元杂芳基环或者在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的含有 1-3 个独立选自 O、

N 和 S 的杂原子的碳连接的 5 元杂芳基环, 且其中如果所述 5 元杂芳基环含有-NH-部分, 则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

- iii) 在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的氮-连接的 4-8 元杂环基, 且其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则该氮可由选自 G 的基团任选取代;
- 5 取代;

- R^3 为由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或更多个 A 任选取代的 C_{3-7} 环烷基、由一个或更多个 D 任选取代的苯基、在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的含有 1-2 个氮原子的碳连接的 6 元杂芳基环或在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的含有 1-3 个独立选自
- 10 O、N 和 S 的杂原子的碳连接的 5 元杂芳基环; 和其中如果所述 5 元杂芳基环含有-NH-部分, 则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

A 选自羟基、氨基、卤代基、羧基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基、N,N-二-(C_{1-4} 烷基)氨基和 C_{1-6} 烷氧基;

D 选自:

- 15 i) $-X^a-R^c$, 其中 X^a 为直接的键、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-NR^dSO₂-、-NR^dCO-、-NR^dCONR^e-、-NR^d-或-CONR^d-; 其中 R^d 和 R^e 独立为氢或由一个或更多个羟基或 C_{1-4} 烷氧基任选取代的 C_{1-4} 烷基; R^c 选自氢或由一个或更多个羟基或 C_{1-4} 烷氧基任选取代的 C_{1-6} 烷基;
- ii) 在环碳上由一个或更多个选自羟基、卤代基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基或氰基的基团任选取代的 4-8 元 Het, 且其中如果所述 4-8 元 Het 含有-NH-部分, 则氮可由选自 G 的基团任选取代;
- 20 iii) $-X^a-C_{1-6}$ 烷基- X^b-R^c , 其中 X^a 和 R^c 如此前所定义和 X^b 为-S-、-SO-或-SO₂-;
- iv) 氰基或卤代基; 和
- 25 v) $-X^c-R^f$, 其中 X^c 为-C(O)-或-SO₂-和 R^f 为在环碳上由一个或更多个选自羟基、卤代基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基或氰基的基团任选取代的氮连接的 4-8 元杂环基, 且其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则该氮可由选自 G 的基团任选取代;

G 选自由一个或更多个 A 任选取代的 C₁₋₆ 烷基、由一个或更多个 A 任选取代的 C₁₋₆ 链烷酰基、由一个或更多个 A 任选取代的 C₁₋₆ 烷基磺酰基、由一个或更多个 A 任选取代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、氨基甲酰基、由一个或更多个 A 任选取代的 N-(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基、由一个或更多个 A 任选取代的 N-(C₁₋₆ 烷基)₂氨基甲酰基和由一个或更多个 A 任选取代的苯甲酰基；和

R⁴ 为氢或氟。

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 的优选的涵义如下。当适宜时，这样的涵义可以在此前或此后限定的任何定义、权利要求或实施方案中采用。

10 在本发明的一个方面，n 优选为 1。

在本发明的另一方面，n 优选为 2。

R¹ 优选为氯、氟或溴。

R¹ 更优选为氯或氟。

R¹ 尤其为氯。

15 在本发明的另一方面，R¹ 优选为甲基、氯、氟或溴。

在本发明的另一方面，R¹ 更优选为甲基、氯或氟。

在本发明的另一方面，R¹ 尤其为甲基或氯。

其中 R² 选自组 i)：

优选组 i) 为卤代基或羟基。

20 更优选组 i) 为卤代基。

特别优选组 i) 为氯或氟。

更特别优选组 i) 为氯。

在本发明的另一方面，其中 R² 选自组 i)：

优选组 i) 为硝基、卤代基、氨基或羟基。

25 更优选组 i) 为硝基、氨基或卤代基。

特别优选组 i) 为硝基、溴、碘、氨基、氯或氟。

其中 R² 选自组 ii)：

优选在组 ii) 中，X¹ 为 -S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁶- 或 -NR⁶CO-；优选

R^6 为氢; 优选 R^5 选自由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或更多个 D 任选取代的苯基或在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的含有 1-2 个氮原子的碳连接的 6 元杂芳基环。

更优选在组 ii) 中, X^1 为 -S-、-SO-、-SO₂- 或 -NR⁶CO-; 更优选 R^6 为氢; 更优选 R^5 选自由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-4} 烷基、由一个或更多个 D 任选取代的苯基或在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的碳连接的吡啶基。

特别优选在组 ii) 中, X^1 为 -S- 或 -NR⁶CO-; 特别优选 R^6 为氢; 特别优选 R^5 选自由一个或更多个 A 任选取代的甲基、由一个或更多个 A 任选取代的乙基、由一个或更多个 D 任选取代的苯基或在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的碳连接的吡啶基。

在本发明的另一方面, 其中 R^2 选自组 ii):

优选在组 ii) 中, X^1 为 -S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁶- 或 -NR⁶CO-; 优选 R^6 为氢; 优选 R^5 选自由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基或由一个或更多个 D 任选取代的苯基。

更优选在组 ii) 中, X^1 为 -S-、-SO-、-SO₂- 或 -NR⁶CO-; 更优选 R^6 为氢; 更优选 R^5 选自由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-4} 烷基或由一个或更多个 D 任选取代的苯基。

特别优选在组 ii) 中, X^1 为 -S- 或 -NR⁶CO-; 特别优选 R^6 为氢; 特别优选 R^5 选自由一个或更多个 A 任选取代的甲基、由一个或更多个 A 任选取代的乙基或由一个或更多个 D 任选取代的苯基。

在本发明的另一方面, 其中 R^2 选自组 ii):

优选在组 ii) 中, X^1 为 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁶- 或 -NR⁶CO-; 优选 R^6 为氢; 优选 R^5 选自由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或更多个 D 任选取代的苯基或由一个或更多个 D 任选取代的苯基 C_{1-6} 烷基。

更优选在组 ii) 中, X^1 为 -O-、-S-、-SO-、-SO₂- 或 -NR⁶CO-; 更优选 R^6 为氢; 更优选 R^5 选自由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-4} 烷基、

由一个或更多个D任选取代的苯基或由一个或更多个D任选取代的苯基 C₁₋₄ 烷基。

其中 R² 选自组 iii):

- 5 优选组 iii)为在环碳上由一个或更多个D任选取代的氮-连接的5或6元杂环基,且其中如果所述杂环基含有-NH-部分,则该氮可由选自G的基团任选取代;

更优选组 iii)为在环碳上由一个或更多个D任选取代的氮-连接的6元杂环基,且其中如果所述杂环基含有-NH-部分,则该氮可由选自G的基团任选取代;

- 10 特别优选组 iii)为在环碳上由一个或更多个D任选取代的吗啉基、在环碳上由一个或更多个D任选取代的哌啶-1-基或在环碳上由一个或更多个D任选取代的并在-NH-部分上由选自G的基团任选取代的哌嗪-1-基。

在本发明的另一方面,其中 R² 选自组 iii):

- 15 特别优选组 iii)为在环碳上由一个或更多个D任选取代的吗啉基、在环碳上由一个或更多个D任选取代的硫代吗啉基、在环碳上由一个或更多个D任选取代的哌啶-1-基或在环碳上由一个或更多个D任选取代的并在-NH-部分上由选自G的基团任选取代的哌嗪-1-基。

更特别优选组 iii)为硫代吗啉基。

- 20 在本发明的另一方面,其中 R² 选自组 iii):

特别优选组 iii)为在-NH-部分上由选自G的基团任选取代的吗啉基、硫代吗啉基、1-氧硫代吗啉基、1,1-二氧硫代吗啉基或哌嗪-1-基。

优选A为羟基、氨基、卤代基、羧基和甲氧基。

更优选A为羟基。

- 25 在本发明的另一方面,优选A为羟基、氨基、二甲基氨基、卤代基、羧基和甲氧基。

在本发明的另一方面,更优选A为羟基、甲氧基和二甲基氨基。

在本发明的另一方面,优选A为羟基、氨基、二甲基氨基、卤代

基、羧基、甲氧基和氨基甲酰基。

其中 D 选自组 i):

优选 X^a 在组 i) 中为 -S-、-SO-、-SO₂-、-NR^d-、-NR^dCONR^e- 或 -CONR^d-; 优选 R^d 为氢或由一个或多个羟基任选取代的 C₁₋₄ 烷基;

5 和优选 R^e 选自氢或由一个或多个羟基任选取代的 C₁₋₆ 烷基。

更优选 X^a 在组 i) 中为 -S-、-SO-、-SO₂-、-NR^d- 或 -CONR^d-; 更优选 R^d 为氢、由羟基任选取代的甲基或乙基; 更优选 R^e 选自氢或由一个或多个羟基任选取代的 C₁₋₄ 烷基。

更优选 X^a 在组 i) 中为 -SO-、-SO₂-、-NR^d- 或 -CONR^d-; 更优选 R^d
10 为氢、由羟基任选取代的甲基或乙基; 更优选 R^e 选自氢、由羟基任选取代的甲基或乙基。

在本发明的另一方面, 其中 D 选自组 i):

优选 X^a 在组 i) 中为 -SO-、-SO₂-、-NR^d- 或 -CONR^d-; 更优选 R^d 为
15 氢、由羟基任选取代的甲基或乙基; 更优选 R^e 选自氢、由羟基任选取代的甲基、乙基或丁基。

其中 D 选自 ii):

优选组 ii) 为在环碳上由一个或多个选自羟基、卤代基、C₁₋₄ 烷
氧基、C₁₋₄ 烷基或氰基的基团任选取代的 5 或 6 元 Het, 且其中如果所
述 5 或 6 元 Het 含有 -NH- 部分, 则氮可由选自 G 的基团任选取代。

更优选组 ii) 为在环碳上由一个或多个选自羟基、卤代基、甲基、
20 乙基、甲氧基、乙氧基或氰基的基团任选取代的 5 或 6 元 Het, 且其中
如果所述 5 或 6 元 Het 含有 -NH- 部分, 则该氮可由选自 G 的基团任选取代。

特别优选组 ii) 为在 -NH- 部分上由选自 G 的基团任选取代的吗啉
25 代、吗啉基、哌啶基或哌嗪基。

其中 D 选自组 iii):

优选组 iii) 为 -X^a-C₂₋₄ 烷基-X^b-R^c, 其中 X^a 和 R^c 如此前所定义和 X^b
优选为 -SO- 或 -SO₂-。

其中 D 选自组 iv):

优选组 iv)为氟基、氟或氯;

更优选组 iv)为氟或氯;

在本发明的另一方面, 其中 D 选自组 iv):

5 优选组 iv)为氟。

其中 D 选自基团 v):

优选 X^c 为 $-C(O)-$ 和 R^f 为由羟基任选取代的氮连接的 4-6 元杂环基。

更优选 X^c 为 $-C(O)-$ 和 R^f 为由羟基任选取代的氮杂环丁烷基、吗啉基或吡咯烷基。

特别优选 X^c 为 $-C(O)-$ 和 R^f 为氮杂环丁烷基、吗啉基或 3-羟基吡咯烷基。

优选 G 为由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 链烷酰基或由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基。

15 更优选 G 为由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-4} 链烷酰基或由一个或更多个 A 任选取代的 C_{1-4} 烷基。

特别优选 G 为由一个或更多个 A 取代的乙酰基或 C_{2-4} 烷基。

更特别优选 G 为乙酰基。

20 优选 R^2 为氯、氟、甲硫基、乙酰基氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基亚硫酰基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基磺酰基(任选由羟基取代)、苯基磺酰基[任选由卤代基、氨基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基亚硫酰基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或 4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]、吡啶基磺酰基[任选由卤代基、氨基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$

烷基)氨基(任选由羟基取代)、C₁₋₄烷基亚硫酸基(任选由羟基取代)、C₁₋₄烷基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]、N-(C₁₋₄烷基)氨基(任选由羟基取代)、吗啉基、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基。

更优选 R² 为氯、氟、甲硫基、乙酰基氨基、羟基、甲基亚硫酸基、乙基亚硫酸基(任选由羟基取代)、甲磺酰基、乙基磺酰基(任选由羟基取代)、苯基磺酰基[任选由卤代基、氨基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、甲基氨基、乙基氨基(任选由羟基取代)、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基(任选由羟基取代)、甲基亚硫酸基、乙基亚硫酸基(任选由羟基取代)、甲磺酰基、乙基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]、吡啶基磺酰基[任选由卤代基、氨基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基(任选由羟基取代)、甲基亚硫酸基、乙基亚硫酸基(任选由羟基取代)、甲基氨基、乙基氨基(任选由羟基取代)、甲磺酰基、乙基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]、甲基氨基、乙基氨基(任选由羟基取代)、吗啉基、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基。

特别优选 R² 为氯、氟、甲硫基、乙酰基氨基或羟基。

在本发明的另一个方面, 优选 R^2 为氯、氟、溴、碘、硝基、氨基、甲硫基、乙酰基氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基硫基(sulphanyl)(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基亚硫酰基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基磺酰基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)氨基(任选由羟基、甲氧基或二甲基氨基取代)、苯基磺酰基[任选由卤代基、氨基、N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)氨基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基亚硫酰基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或 4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]、吡啶基磺酰基[任选由卤代基、氨基、N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)氨基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基亚硫酰基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或 4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]、N-(C_{1-4} 烷基)氨基(任选由羟基取代)、吗啉基、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或 4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]、硫代吗啉基、苯硫基(任选由 N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基取代)或苯基亚硫酰基(任选由 N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基取代)。

在本发明的另一方面, 优选 R^2 为氯、氟、溴、碘、硝基、羟基、氨基、甲硫基、乙酰基氨基、 C_{1-4} 烷基硫基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基亚硫酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基(任选由羟基、甲氧基或二甲基氨基取代)、硫代吗啉基、苯硫基(任选由 N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基取代)或苯基亚硫酰基(任选由 N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基取代)。

在本发明的另一方面, 更优选 R^2 为氯、氟、溴、碘、硝基、氨基、甲基硫代(methylthio)、乙酰基氨基、羟基、甲硫基(methylsulphanyl)、乙硫基(任选由羟基取代)、甲基亚硫酰基、乙基亚硫酰基(任选由羟基

取代)、甲磺酰基、乙基磺酰基(任选由羟基取代)、甲基氨基、乙基氨基(任选由羟基、甲氧基或二甲基氨基取代)、苯基磺酰基[任选由卤代基、氨基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、甲基氨基、乙基氨基(任选由羟基取代)、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基(任选由羟基取代)、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基(任选由羟基取代)、甲磺酰基、乙基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]、吡啶基磺酰基[任选由卤代基、氨基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基(任选由羟基取代)、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基(任选由羟基取代)、甲基氨基、乙基氨基(任选由羟基取代)、甲磺酰基、乙基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]、甲基氨基、乙基氨基(任选由羟基取代)、吗啉基、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基、硫代吗啉基或苯硫基[任选由N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)取代]。

在本发明的另一方面,特别优选 R^2 为氟、氯、溴、碘、硝基、氨基、羟基、甲基硫代、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、2-羟基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、2-二甲基氨基乙基氨基、2,3-二羟基丙基氨基、2-羟基乙硫基、乙酰氨基、4-N,N-二甲基氨基甲酰基苯硫基、4-N,N-二甲基氨基甲酰基苯基亚磺酰基或硫代吗啉基。

在本发明的另一方面, 优选 R^2 为氯、氟、溴、碘、硝基、氨基、甲氧基、乙酰基氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基硫基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基亚硫酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基(任选由羟基、甲氧基、二甲基氨基或氨基甲酰基取代)、吗啉基、4-乙酰基哌嗪-1-基、硫代吗啉基、1-氧硫代吗啉基、1,1-二氧硫代吗啉基、苄基氨基、苯氧基、苯硫基(任选由 N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基取代)或苯基亚硫酰基(任选由 N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基取代)。

在本发明的另一方面, 更优选 R^2 为氯、氟、溴、碘、硝基、氨基、甲氧基、乙酰基氨基、羟基、甲基硫代、2-羟基乙基硫代、甲基亚硫酰基、甲磺酰基、2-羟基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、氨基甲酰基甲基氨基、2-二甲基氨基乙基氨基、2,3-二羟基丙基氨基、吗啉基、4-乙酰基哌嗪-1-基、硫代吗啉基、1-氧硫代吗啉基、1,1-二氧硫代吗啉基、苄基氨基、苯氧基、4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯硫基或 4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基亚硫酰基。

在本发明的另一方面, 特别优选 R^2 为甲基硫代、吗啉基、4-乙酰基哌嗪-1-基、1-氧硫代吗啉基或 1,1-二氧硫代吗啉基。

在本发明的另一方面, 更优选 R^2 为氨基、2-羟基乙基氨基或 2-甲氧基乙基氨基。

在本发明的另一方面, 更优选 R^2 为氟或氯。

优选 R^3 为由一个或多个 A 任选取代的 C_{1-6} 烷基、由一个或多个 D 任选取代的苯基或在环碳上由一个或多个 D 任选取代的碳连接的含 1-2 个氮原子的 6 元杂芳基环。

更优选 R^3 为由一个或多个 A 任选取代的 C_{1-4} 烷基、由一个或多个 D 任选取代的苯基或在环碳上由一个或多个 D 任选取代的碳连接的吡啶基。

特别优选 R^3 为由一个或多个 A 任选取代的甲基、由一个或多个 A 任选取代的乙基、由一个或多个 D 任选取代的苯基或在环碳上由一个或多个 D 任选取代的碳连接的吡啶基。

特别优选 R^3 为甲基、由 A 任选取代的乙基、由一个或更多个 D 任选取代的苯基或在环碳上由一个或更多个 D 任选取代的碳连接的吡啶基。

因此, 在本发明的另一方面, 优选 R^3 为由一个或更多个羟基任选取代的 C_{1-4} 烷基、苯基[任选由卤代基、氨基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基亚硫酸基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或 4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]或碳连接的吡啶基[任选由卤代基、氨基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基亚硫酸基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或 4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]。

特别优选 R^3 为甲基、由羟基任选取代的乙基、苯基[任选由卤代基、氨基、 N,N -二甲基氨基甲酰基、 N,N -二乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 N -甲基- N -乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 N -甲基氨基甲酰基、 N -乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、甲基氨基、乙基氨基(任选由羟基取代)、 N,N -二甲基氨基、 N,N -二乙基氨基(任选由羟基取代)、 N -甲基- N -乙基氨基(任选由羟基取代)、甲基亚硫酸基、乙基亚硫酸基(任选由羟基取代)、甲磺酰基、乙基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或 4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代] 或碳连接的吡啶基[任选由卤代基、氨基、 N,N -二甲基氨基甲酰基、 N,N -二乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 N -甲基- N -乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、 N -甲基氨基甲酰基、 N -乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、甲基氨基、乙基

氨基(任选由羟基取代)、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基(任选由羟基取代)、甲基亚硫酸基、乙基亚硫酸基(任选由羟基取代)、甲磺酰基、乙基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、
5 4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]。

更特别优选 R^3 为甲基、由羟基任选取代的乙基或苯基(任选由卤代基取代)。

特别优选 R^3 为乙基或4-氟代苯基。

因此,在本发明的另一方面,优选 R^3 为 C_{1-4} 烷基(任选由一个或
10 更多个羟基取代)、苯基[任选由卤代基、氨基、N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)氨基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基亚硫酸基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-
15 1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基、4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基、氮杂环丁烷基羰基、吗啉基羰基或吡咯烷基羰基(任选由羟基取代)取代]或碳连接的吡啶基[任选由卤代基、氨基、N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-(C_{1-4} 烷基)氨基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基
20 亚硫酸基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]。

因此,在本发明的另一方面,优选 R^3 为 C_{1-4} 烷基(任选由一个或更多个羟基取代)、苯基[任选由卤代基、N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基、
25 N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基(任选由羟基取代)、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氮杂环丁烷基羰基、吗啉基羰基或吡咯烷基羰基(任选由羟基取代)取代]或碳连接的吡啶基[任选由氨基取代]。

特别优选 R^3 为甲基、乙基(优选由羟基取代)、丁基(优选由羟基取代)。

- 代)、苯基[任选由卤代基、氨基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、甲基氨基、乙基氨基(任选由羟基取代)、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基(任选由羟基取代)、甲基亚硫酸基、乙基亚硫酸基(任选由羟基取代)、甲磺酰基、乙基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基、4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基、氮杂环丁烷基羰基、吗啉基羰基或吡咯烷基羰基(任选由羟基取代)取代]或碳连接的吡啶基[任选由卤代基、氨基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基(任选由羟基取代)、甲基氨基、乙基氨基(任选由羟基取代)、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基(任选由羟基取代)、N-甲基-N-乙基氨基(任选由羟基取代)、甲基亚硫酸基、乙基亚硫酸基(任选由羟基取代)、甲磺酰基、乙基磺酰基(任选由羟基取代)、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基或4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基取代]。

- 更特别优选 R^3 为甲基、乙基、2-羟基乙基、2-羟基丁基、4-氟代苯基、4-甲磺酰基苯基、4-(2-羟基乙基氨基)苯基、4-(N-甲基氨基甲酰基)苯基、4-(N-乙基氨基甲酰基)苯基、4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基、4-(N-甲基-N-乙基氨基甲酰基)苯基、4-(氮杂环丁烷基羰基)苯基、4-(吗啉基羰基)苯基、4-(3-羟基吡咯烷基羰基)苯基或6-氨基吡啶-2-基。

- 25 在本发明的另一方面, 特别优选 R^3 为甲基、乙基(任选由羟基取代)、异丙基、丁基(任选由羟基取代)、苯基[任选由卤代基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、乙基氨基(任选由羟基取代)、甲磺酰基、氮杂环丁

烷基羰基、吗啉基羰基或吡咯烷基羰基(任选由羟基取代)取代]或碳连接的吡啶基[任选由氨基取代]。

在本发明的另一方面,更特别优选 R^3 为甲基、乙基、2-羟基乙基、异丙基、2-羟基丁基、4-氟代苯基、4-(2-羟基乙基氨基)苯基、4-甲磺
5 酰基苯基、4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基、4-(N-乙基氨基甲酰基)苯基、4-(N-甲基-N-乙基氨基甲酰基)苯基、4-(N-甲基氨基甲酰基)苯基、4-(氮杂环丁烷基羰基)苯基、4-(吗啉基羰基)苯基、4-(3-羟基吡咯烷基羰基)苯基或 2-氨基吡啶-6-基。

在本发明的另一方面,更特别优选 R^3 为甲基、乙基或异丙基。

10 在本发明的另一方面,更特别优选 R^3 为 4-(N-甲基氨基甲酰基)苯基或 4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基。

在本发明的另一方面,尤其特别优选 R^3 为 4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基。

在本发明的一个方面,优选 R^4 为氢。

15 在本发明的另一方面,优选 R^4 为氟。

在-C(OH)(Me)(CF₃)手性中心, R -构型一般为优选的立体化学。

因此,在本发明的另一方面,提供式(I)的化合物(如上所述)或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯,其中:

n 为 1 或 2;

20 R^1 为甲基、氯或氟;

R^2 为氯、氟、溴、碘、硝基、氨基、甲氧基、乙酰基氨基、羟基、C₁₋₄ 烷基硫基(任选由羟基取代)、C₁₋₄ 烷基亚硫酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、N-(C₁₋₄ 烷基)氨基(任选由羟基、甲氧基、二甲基氨基或氨基甲酰基取代)、吗啉基、4-乙酰基哌嗪-1-基、硫代吗啉基、1-氧硫代吗啉基、1,1-
25 二氧硫代吗啉基、苄基氨基、苯氧基、苯硫基(任选由 N-(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基甲酰基取代)或苯基亚硫酰基(任选由 N-(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基甲酰基取代);

R^3 为甲基、乙基(任选由羟基取代)、异丙基、丁基(任选由羟基取

代)、苯基[任选由卤代基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、乙基氨基(任选由羟基取代)、甲磺酰基、氮杂环丁烷基羰基、吗啉基羰基或吡咯烷基羰基(任选由羟基取代)取代]或碳连接的吡啶基[任选由氨基取代]; 和

5 R^4 为氢。

因此, 在本发明的另一方面, 提供式(I)的化合物(如上所述)或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯, 其中:

n 为 2;

R^1 为氯;

10 R^2 为甲基硫代、吗啉基、4-乙酰基哌嗪-1-基、1-氧硫代吗啉基或 1,1-二氧硫代吗啉基;

R^3 为甲基、乙基或异丙基;

R^4 为氢。

15 本发明的优选化合物为实施例中的任何一个化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

本发明的更优选的化合物为实施例 7、8、22、23、24、28、48、64、69、70、74、75 的化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

20 在本发明的另一方面, 本发明的更优选的化合物为实施例 32、35 和 61 的化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

在本发明的另一方面, 本发明的更优选的化合物为实施例 17、18 和 58 的化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

本发明的优选方面为涉及所述化合物或其药学上可接受的盐的方面。

25 应该理解, 在本发明内, 式(I)化合物或其盐可以显示互变异构现象而在本说明书中的结构式图只能表示可能的互变异构形式中的一种。应该理解, 本发明包括任何升高 PDH 活性的互变异构形式, 并不仅仅限于结构式图中所采用的任何一种互变异构形式。本说明书中的

结构式图只能表示可能的互变异构形式中的一种，但应该理解，本说明书包括所示化合物的所有可能的互变异构形式，而不仅仅是在此可能用图显示的这些形式。

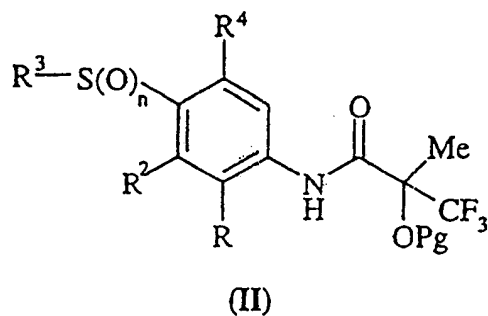
本领域技术人员应该理解，某些式(I)化合物含有一种或更多种不对称取代的碳和/或硫原子，因此，可以以对映体纯的形式、非对映异构体的混合物或作为外消旋体的形式存在。某些化合物可以显示出多晶现象。应该理解，本发明包括任何外消旋的、旋光性的、对映体纯的、非对映异构体混合物、多晶性的或立体异构体形式或其混合物，它们具有用于升高 PDH 活性的特性，如何制备旋光性的形式(例如，
5 通过对映体纯的形式、非对映异构体的混合物或作为外消旋体的形式存在。某些化合物可以显示出多晶现象。应该理解，本发明包括任何外消旋的、旋光性的、对映体纯的、非对映异构体混合物、多晶性的或立体异构体形式或其混合物，它们具有用于升高 PDH 活性的特性，如何制备旋光性的形式(例如，
10 通过重结晶技术拆分外消旋体，经旋光性原料合成，经手性合成，经酶拆分，(如 WO 9738124)，通过生物转化，或采用手性固定相经层析分离)和如何通过下文描述的标准试验测定 PDH 活性升高的效果是本领域众所周知的。

还应该理解，某些式(I)化合物及其盐可以以溶剂化物及非溶剂化物的形式，例如，水合物的形式存在。应该理解，本发明包括所有这些升高 PDH 活性的溶剂化物的形式。
15

式(I)化合物或其盐，及本发明的其它化合物(如下文定义)可通过已知用于制备化学上有关的化合物的任何方法制备。此类方法包括，例如，在欧洲专利申请公布号 0524781、0617010、0625516 和在 GB
20 2278054、WO 9323358 和 WO9738124 中说明的那些方法。

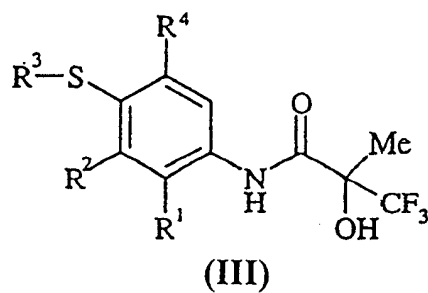
本发明的另一方面提供制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯的方法，该方法(其中除非另外指明，各种基团如对式(I)化合物所定义)包括：

(a) 使保护的式(II)化合物去保护:



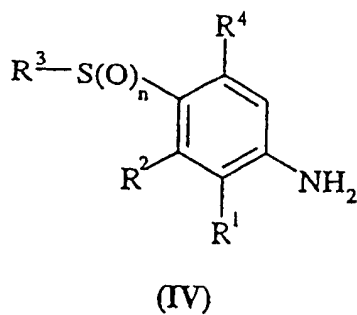
其中 Pg 为醇保护基团;

(b) 氧化式(III)化合物:

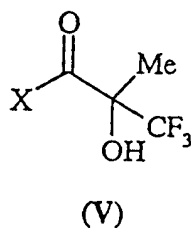


5

(c) 使式(IV)化合物:



与式(V)的酸偶合:



其中 X 是 OH;

(d) 使式(IV)的苯胺与式(V)的活化的酸衍生物偶合;

10 其后, 如果需要:

- i) 将式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;
- ii) 除去任何保护基团; 或
- iii) 形成药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

Pg 的适宜的涵义为苄基、甲硅烷基(例如三烷基甲硅烷基或烷基二苯基甲硅烷基)或乙酰基保护基团。

其中式(V)是一种活化的酸衍生物, X 的适宜的涵义包括卤代基(例如氯或溴)、酸酐、芳氧基(如 4-硝基苯氧基或五氟苯氧基)或咪唑-1-基。

上述反应的具体条件如下:

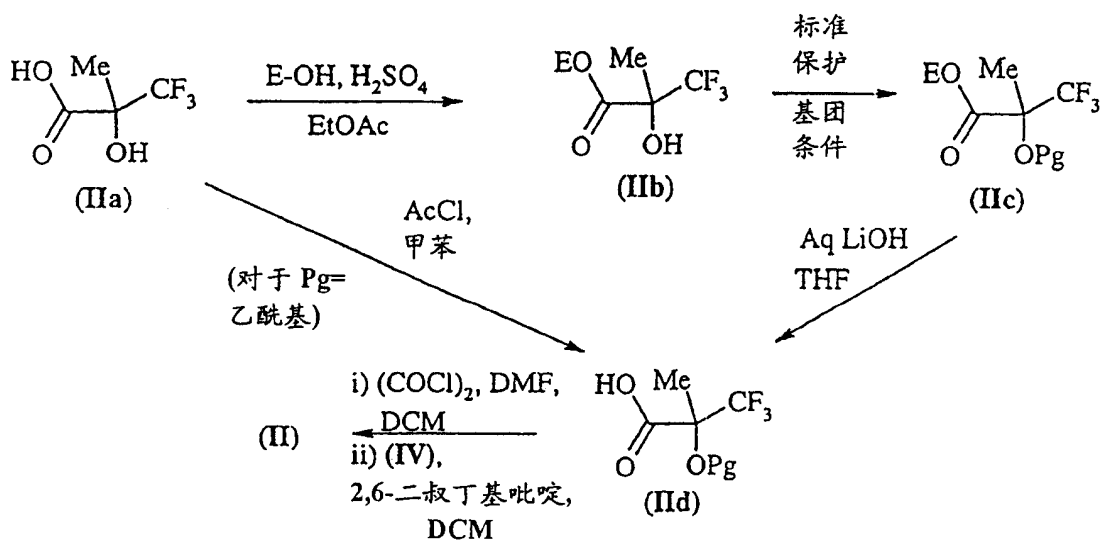
10 方法 a)

用于式(II)的醇去保护的合适的试剂的实例为:

- 1) 当 Pg 为苄基时:
 - i) 在钯/碳催化剂存在下的氢, 即氢解; 或
 - ii) 溴化氢或碘化氢;
- 15 2) 当 Pg 为甲硅烷基保护基团时:
 - i) 氟化四丁基铵; 或
 - ii) 氢氟酸水溶液;
- 3) 当 Pg 为乙酰基时:
 - i) 碱如氢氧化锂的温和的水溶液; 或
 - 20 ii) 氨或胺如二甲胺。

该反应可在合适的溶剂如乙醇、甲醇、乙腈或 DMSO 中进行并可在 -40 至 100℃ 的温度范围内方便地进行。

根据下面的流程可制备式(II)化合物:



流程 1

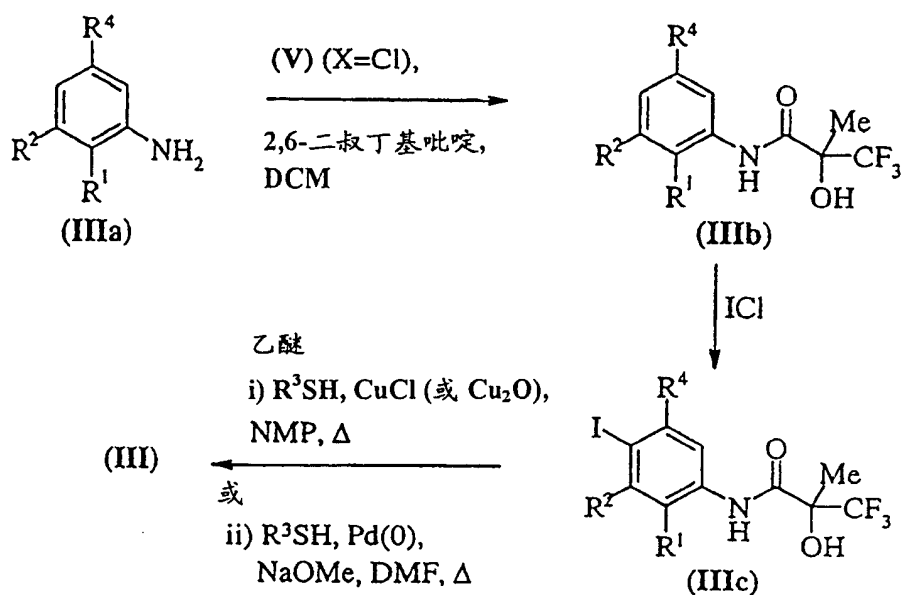
E 为羧基保护基团。E 的适宜的涵义包括 C_{1-6} 烷基，如甲基和乙基。

式(IIa)化合物为可市售获得的化合物，或者它们是文献中已知的，或者它们可通过本领域已知的标准方法制备。式(IV)化合物的合成描述如下。

方法 b)

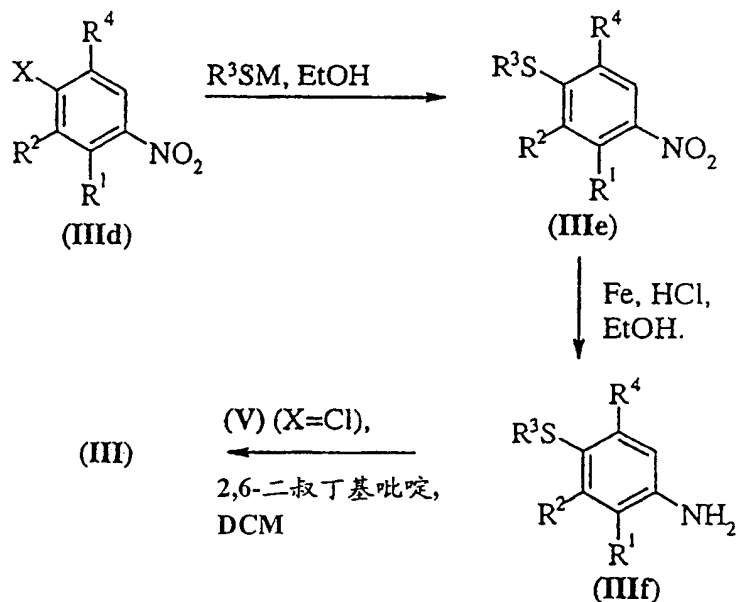
合适的氧化剂包括高锰酸钾、OXONE、高碘酸钠、过氧化氢叔丁基(如在甲苯中溶液)、过酸(如 3-氯过苯甲酸)、过氧化氢、TPAP(过钨酸四丙基铵)或氧。该反应可在合适的溶剂如乙醚、DCM、甲醇、乙醇、水、乙酸或这些溶剂的两种或两种以上的混合物中进行。该反应可在 -40 至 100°C 的温度范围内方便地进行。

根据下面的流程可制备式(III)化合物：



流程 2

具有本专业知识的读者将能理解，流程 2 中的步骤 1 和 2 的顺序
5 可以颠倒。

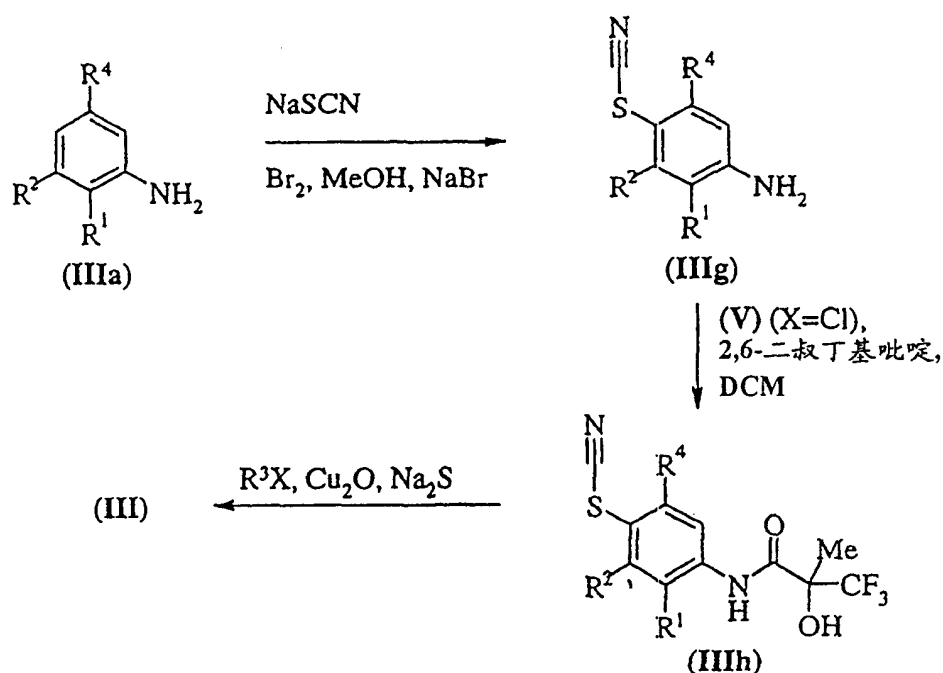


流程 3

其中 M 为碱金属。M 的合适的涵义包括锂、钠或钾。

X 为离去基团，X 的适宜的涵义包括卤代基、甲磺酰基和对甲苯

磺酰基。



流程 4

X 为离去基团，X 的适宜的涵义包括卤代基、甲磺酰基和对甲苯

5 磺酰基。

式(IIIa)和式(IIIId)化合物为可市售获得的化合物，或者它们是文献中已知的，或者它们可通过本领域已知的标准方法制备。

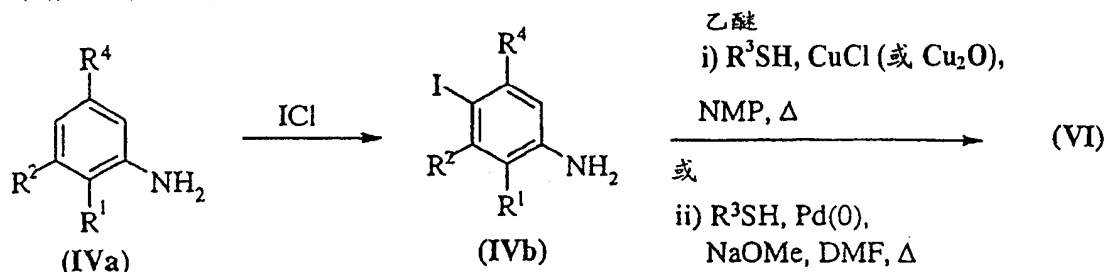
方法 c)

该反应可在合适的偶合剂存在下进行。本领域已知的标准肽偶合剂可以用作合适的偶合剂，例如，如在上面用于(IIId)和(IV)的偶合所描述的那些条件，或者例如二环己基碳二亚胺，任选在催化剂如二甲基氨基吡啶或 4-吡咯烷基吡啶的存在下，任选在碱如三乙胺、吡啶或 2,6-二烷基-吡啶(如 2,6-二甲基吡啶或 2,6-二叔丁基吡啶)或 2,6-二苯基吡啶的存在下进行。合适的溶剂包括 DMA、DCM、苯、THF 和 DMF。

15 该偶合反应可在-40 至 40℃ 的温度范围内方便地进行。

式(IV)化合物为可市售获得的化合物，或者它们是文献中已知的，或者它们可通过本领域已知的标准方法制备，例如，它们可通过

在标准氧化条件下,例如,使用过氧化氢或间-氯过苯甲酸(随后去保护)氧化式(III_f)化合物(用合适的保护基团保护的苯胺)制备,或者它们可根据下面的流程制备:



5

流程 5

式(IVa)和式(V)化合物为可市售获得的化合物,或者它们是文献中已知的,或者它们可通过本领域已知的标准方法制备。

如果需要式(V)的拆分的酸,它可通过制备旋光性形式的任何已知方法(例如通过手性盐的重结晶{如 WO 9738124}、通过酶拆分或通过
10 使用手性固定相层析分离)制备。例如,如果需要(R)-(+)-拆分的酸,它可通过国际专利申请公布号 WO 9738124 中流程 2 的用于制备(S)-(-)酸的方法制备,即采用欧洲专利申请公布号 EP 0524781 中所述的、也是用于制备(S)-(-)酸的典型拆分方法制备,但除了使用(1S, 2R)-降麻黄碱替代(S)-(-)-1-苯基乙胺外。通过在 Tetrahedron Asymmetry, 1999, 10,
15 679 中所述的酶拆分方法也可制备该手性酸。

方法 d)

这种偶合可任选在碱如三乙胺、吡啶、2,6-二烷基-吡啶(如 2,6-二甲基吡啶或 2,6-二叔丁基吡啶)或 2,6-二苯基吡啶的存在下实现。合适的溶剂包括 DMA、DCM、苯、THF 和 DMF。该偶合反应可在-40 至
20 40℃的温度范围内方便地进行。

如果不能由市售获得,则对于例如上述方法必需的原料可以通过选自标准有机化学技术、类似于合成已知、结构类似的化合物的技术、或类似于上述方法的技术或实施例中描述的方法制备。

例如,应该理解,本发明化合物的某些任选的芳族取代基可通过

标准芳族取代反应引入或通过在上述方法之前或之后立即进行常规官能团修饰或相互转换而生成，例如包括在本发明的方法中的那些方法。这样的反应和修饰包括，例如，借助芳族取代反应的取代基的引入、取代基的还原、取代基的烷基化和取代基的氧化。用于此类方法的试剂和反应条件是化学领域熟知的。芳族取代反应的具体实例包括用浓硝酸引入硝基，用例如酰卤和 Lewis 酸(如三氯化铝)在 Friedel Crafts 条件下引入酰基；用烷基卤和 Lewis 酸(如三氯化铝)在 Friedel Crafts 条件下引入烷基；及引入卤代基。修饰的具体实例包括通过例如用镍催化剂的催化氢化或用铁在盐酸存在下(伴随加热)处理进行硝基还原为氨基的反应；在乙酸(伴随加热)或 3-氯过苯甲酸中使用例如过氧化氢将烷基硫代氧化为烷基亚硫酰基或烷基磺酰基。官能团相互转换的具体实例为例如在卤化亚铜存在下，通过如重氮化作用将苯胺转化为卤代苯。

应注意到用于如上所述的合成方法的许多原料为可市售获得的和/或是科学文献中所广泛报道的，或者可采用科学文献中报道的方法从市售可获得的化合物制备。

还应该理解，在此提及的某些反应中，保护化合物中的任何敏感基团可能是必须的/需要的。必须或需要保护的实例和合适的保护方法是本领域技术人员已知的。因此，如果反应剂包括诸如氨基、羧基或羟基的基团，在此提及的某些反应中，保护这些基团可能是必需的。

对于氨基或烷基氨基的合适的保护基团为例如酰基，例如，链烷酰基如乙酰基、烷氧基羰基(如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基)、芳基甲氧基羰基如苄氧基羰基，或芳酰基如苯甲酰基。对于上述保护基团的去保护条件必须随保护基团的选择而变化。因此，例如，酰基如链烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基可以，例如，通过用合适的碱如碱金属氢氧化物如氢氧化锂或氢氧化钠水解脱去。或者，酰基如叔丁氧基羰基可以通过用合适的酸，例如，盐酸、硫酸或磷酸或 TFA 处理脱去，芳基甲氧基羰基如苄氧基羰基可以，例如，通过在催化剂如

拔钨碳存在下氢化或通过用 Lewis 酸如三(三氟乙酸)硼处理脱去。对于伯氨基的合适的替代保护基团为, 例如, 邻苯二甲酰基, 其可通过用烷基胺, 例如, 二甲基氨基丙胺或用肼处理脱去。

对于羟基的合适的保护基团为, 例如, 酰基如链烷酰基(如乙酰基、芳酰基如苯甲酰基)或芳基甲基如苄基。对于以上保护基团的去保护条件将必须随着保护基团的选择而变化。因此, 例如, 酰基如链烷酰基或芳酰基可以, 例如, 通过用合适的碱如碱金属氢氧化物如氢氧化锂或氢氧化钠水解脱去。或者, 芳基甲基如苄基可以, 例如, 经催化剂如拔钨碳存在下的氢化脱去。

10 对于羧基的适合的保护基团为, 例如, 酯化基团, 例如甲基或乙基, 它们可以例如通过用碱如氢氧化钠水解脱去或例如叔丁基, 它可以例如通过用酸例如有机酸如 TFA 处理脱去, 或例如苄基, 它可以通过经催化剂如拔钨碳的氢化脱去。

15 采用化学领域熟知的常规技术, 可以在所述合成的任何方便的阶段除去保护基团。

在式(I)化合物具有足够的碱性或酸性以形成稳定的酸或碱的盐的情况下, 给予作为盐的化合物可能是适宜的, 而药学上可接受的盐可通过常规方法如以下描述的那些方法制备。合适的药学上可接受的盐的实例为与酸形成的有机酸加成盐, 所述酸形成生理学上可接受的阴离子, 例如, 对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮基戊二酸盐和 α -甘油磷酸盐。也可以形成合适的无机盐如硫酸盐、硝酸盐和盐酸盐。

25 采用本领域熟知的标准方法, 例如, 通过使具有足够碱性的式(I)化合物(或其酯)与提供生理学上可接受的阴离子的合适的酸反应, 可以获得药学上可接受的盐。通过在含水介质中用 1 当量碱金属或碱土金属的氢氧化物或醇盐(如乙醇盐或甲醇盐)处理式(I)化合物(和在某些情况下处理酯), 接着采用常规纯化技术, 也可能由本发明的大多数化合物制备相应的碱金属(如钠、钾或锂)或碱土金属(如钙)盐。

可以以前药的形式给予式(I)化合物,前药在人体或动物体内可被裂解而产生式(I)化合物。前药的实例包括式(I)化合物的体内可水解的酯。

含有羧基或羟基的式(I)化合物的体内可水解的酯为,例如,在人体或动物体内可被水解而产生母体酸或醇的药学上可接受的酯。

对于含有羧基的式(I)化合物的适合体内可水解的酯包括 C₁₋₆ 烷基甲酯如甲氧基甲基、C₁₋₆ 链烷酰氧基甲酯如新戊酰氧基甲基、2-苯并[c]呋喃酮基酯、C₃₋₈ 环烷氧基羰基氧基 C₁₋₆ 烷基酯如 1-环己基羰基氧基乙基酯; 1,3-二氧杂环戊烯(dioxolen)-2-酮基甲酯如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯; 和 C₁₋₆ 烷氧基羰基氧基乙基酯如 1-甲氧基羰基氧基乙基酯,并可在本发明化合物的任何羧基上形成。

含有羟基的式(I)化合物的适合体内可水解的酯包括无机酯如磷酸酯和 α -酰氧基烷基醚。 α -酰氧基烷基醚的实例包括如乙酰氧基甲氧基和 2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基。对于羟基来说,其它形成体内可水解的酯的基团包括链烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧基羰基(得到烷基碳酸酯)、二烷基氨基甲酰基和 N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基(得到氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。对于苯甲酰基的取代基的实例包括吗啉基和哌嗪基,并通过亚甲基连接其环氮原子于苯甲酰基环的 3-或 4-位上。

式(I)化合物的体内可裂解的前药也包括含有羧基的式(I)化合物的体内可水解的酰胺,例如, N-C₁₋₆ 烷基或 N-二-C₁₋₆ 烷基酰胺如 N-甲基、N-乙基、N-丙基、N-二甲基、N-乙基-N-甲基或 N-二乙基酰胺。

升高 PDH 活性的化合物的鉴定为本发明的主题。例如,采用下面提出的一种或多种方法可以评价这些特性:

(a) 体外 PDH 活性的升高

这种测定法测定试验化合物升高 PDH 活性的能力。通过聚合酶链反应(PCR)和随后的克隆可以获得编码 PDH 激酶的 cDNA。这可表达

于合适的表达系统中,以获得具有 PDH 激酶活性的多肽。例如,发现通过在大肠杆菌(E. Coli)中表达重组蛋白所获得的大鼠 PDH 激酶 II (rPDHKII)显示 PDH 激酶活性。

在 rPDHKII (Genbank 登记号 U10357)的情况下,通过 PCR 从大鼠肝 cDNA 分离编码该蛋白的 1.3kb 片段并克隆到载体(例如 pQE32-
5 Quiagen Ltd.)中。将重组构件转化入大肠杆菌(例如 M15pRep4-
Quiagen Ltd.)中。鉴定重组克隆,分离质粒 DNA 并进行 DNA 序列分析。选择具有期望的核酸序列的一个克隆用于表达工作。在细菌系统中用于装配重组 DNA 分子和表达重组蛋白的方法的细节可见标准教科书如
10 Sambrook 等,1989, 分子克隆 - 实验室手册, 第二版, Cold Spring Harbour Laboratory Press。用于该测定中的其它已知的 PDH 激酶可以被克隆并以类似的方法表达。

为表达 rPDHKII 的活性,用含有 rPDHKII cDNA 的 pQE32 载体转化大肠杆菌株 M15pRep4 细胞。该载体将 6-His 标记物(tag)结合到蛋
15 白质 N-末端上。使大肠杆菌生长至 0.6 (600nm)的光密度,并通过加入 10 μ M 异丙基硫代- β -半乳糖苷酶诱导蛋白质表达。使细胞于 18 $^{\circ}$ C 生长 18 小时并离心收获。通过均化使再悬浮的细胞浆溶解,经以 24000xg 离心 1 小时除去不溶性物质。用经 20mM 三(羟甲基)氨基甲烷-氯化氢、20mM 咪唑、0.5M 氯化钠(pH 8.0)洗涤的镍整合的次氨基三乙酸树脂
20 (Ni-NTA: Quiagen Ltd.)基质(Quiagen)从上清液中除去 6-His 标记的蛋白,然后用含有 20mM 三(羟甲基)氨基甲烷-氯化氢、200mM 咪唑、0.15M 氯化钠(pH 8.0)的缓冲液洗脱结合的蛋白。合并含 6-His 蛋白的洗脱部分,并以在 10%甘油中的等分液于-80 $^{\circ}$ C 贮存。

对测定中的每批新的贮备酶(stock enzyme)进行滴定,以确定在该
25 测定条件下产生 PDH 约 90%抑制的浓度。对代表性的批,贮备酶稀释至 7.5 μ g/ml。

为测定新化合物的活性,用 10% DMSO 稀释化合物并取 10 μ l 转移至 96-孔测定板的各孔中。对照孔含有 20 μ l 10% DMSO 以代替化合

物。在 PDH 激酶的存在下,将含有 50mM 磷酸钾缓冲液(pH 7.0)、10mM 乙二醇-双(β -氨基乙醚)-N,N-四乙酸(EGTA)、1mM 苄脒、1mM 苯甲基磺酰氟(PMSF)、0.3mM 对甲苯磺酰基-L-赖氨酸氯代甲基酮(TLCK)、2mM 二硫苏糖醇(DTT)、重组 rPDHKII 和化合物的 40 μ l 缓冲液于室温下温育 45 分钟。为测定 PDH 反应的最大速率,第二系列的对照孔含有 10% DMSO 以代替化合物,并省略 rPDHKII。然后通过加入在总体积 50 μ l 中的 5 μ M ATP、2mM 氯化镁和 0.04U/ml PDH (猪心 PDH, Sigma P7032)诱发 PDG 激酶活性,将测定板于室温下温育另外 45 分钟。再通过加入底物(在总体积 80 μ l 中的 2.5mM 辅酶 A、2.5mM 硫胺素焦磷酸素(辅羧酶)、2.5mM 丙酮酸钠、6mM NAD)测定 PDH 的残留活性,然后将测定板于室温下温育 90 分钟。使用板读出分光仪,经测量 340nm 处的光密度,确立还原的 NAD (NADH)的产生。用来自 12 种浓度的化合物的结果,以常规方法测定试验化合物的 ED₅₀。

(b) 分离的原代细胞的体外 PDH 活性的升高

这种测定法测定化合物在大鼠原代肝细胞中刺激丙酮酸氧化的能力。

通过 Seglen (方法 ods Cell Biol. (1976) 13, 29-33)所述的两步胶原酶消化法分离肝细胞,并铺于 6-孔培养板(Falcon Primaria)中,每孔含有在 Dulbecco's 改良 Eagles 培养基(DMEM, Gibco BRL) (含 10%胎牛血清(FCS)、10%青霉素/链霉素(Gibco BRL)和 10%非-必需氨基酸 (NEAA, Gibco BRL))中的 600000 活细胞。于 37℃、5%二氧化碳下温育 4 小时后,用含有除 10nM 地塞米松和 10nM 胰岛素外,还含有如上的 NEAA 和青霉素/链霉素的极限必需培养基(MEM, Gibco BRL)替换该培养基。

第二天,用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤细胞,用含有在 0.1% DMSO 中的所需浓度的待测化合物的 1ml HEPES-缓冲的 Krebs 溶液(25mM HEPES、0.15M 氯化钠、25mM 碳酸氢钠、5mM 氯化钾、2mM 氯化钙、1mM 硫酸镁、1mM 磷酸二氢钾)替换培养基。对照孔仅含有 0.1%

DMSO, 用 10 μ M 已知的活性化合物处理, 测定最大应答。于 37 $^{\circ}$ C、5%二氧化碳下, 经 40 分钟的预温育后, 用丙酮酸钠脉冲调节细胞至 0.5mM 的终浓度(含 1- 14 C 丙酮酸钠(Amersham 产品 CFA85) 0.18

Ci/mmol) 12 分钟。然后除去培养基并转移至一试管中, 用含保留

- 5 (suspended)中心孔的塞子立即密封该试管。用 50%苯基乙胺饱和在中心孔中的吸附剂, 通过加入 0.2 μ l 60% (w/v)高氯酸(PCA)释放培养基中的二氧化碳。经液体闪烁计数测定吸附剂中捕获的释放的 14 CO₂。来自 7 种浓度的化合物的结果, 以常规方法测定试验化合物的 ED₅₀。

(c) 体内 PDH 活性的升高

- 10 化合物在大鼠相关组织中增加 PDH 活性的能力可采用下文所述的试验测定。典型地, PDH 以其活性的、非磷酸化形式的比例的增加可在单次给予活性化合物后, 在肌肉、心、肝和脂肪组织中检测到。在重复给予该化合物后, 可以期望这将导致血葡萄糖的降低。例如, 以 150mg/kg 腹腔内单次给予 DCA, 一种已知通过抑制 PDH 激酶激活
- 15 PDH 的化合物(Whitehouse, Cooper and Randle (1974) *Biochem. J.* 141, 761-774), 可增加为它的活性形式的 PDH 的比例(Vary 等 (1988) *Circ. Shock* 24, 3-18), 在重复给药后引起血浆葡萄糖的明显降低(Evans and Stacpoole (1982) *Biochem. Pharmacol.* 31, 1295-1300)。

- 用单剂量或多剂量的在合适的溶媒中的所关注的化合物经口管
- 20 饲处理各组大鼠(体重范围 140-180g)。对照组的大鼠仅用溶媒处理。在预定的时间, 在最后给予化合物后, 最终麻醉动物, 取出组织并用液氮冷冻。为测定 PDH 活性, 在液氮中碎裂肌肉样品, 然后在 4 体积的缓冲液(含有 40mM 磷酸钾(pH 7.0)、5mM EDTA、2mM DTT、1% Triton X-100、10mM 丙酮酸钠、10 μ M 苯基甲磺酰氟(PMSF)以及亮抑
- 25 酶肽、胃酶抑制剂 A 和抑酶肽各 2 μ g/ml)中, 在 Polytron 匀浆器中经 1 个 30 秒钟的裂解均化。在测定前离心提取物。通过 Siess 和 Wieland (*Eur. J. Biochem* (1972) 26, 96)的方法, 用从猪心制备的 PDH 磷酸酶处理一部分提取物: 20 μ l 提取物、40 μ l 磷酸酶(1:20 稀释液), 以终体积 125 μ l

(含有 25mM 氯化镁、1mM 氯化钙)。将未处理的样品的活性与如此制备的去磷酸化提取物的活性比较。通过 Stansbie 等(Biochem. J. (1976) 154, 225)的方法测定 PDH 活性。在 20 μ g/ml 对-(对-氨基-苯基偶氮)苯磺酸(AABS)和 50mU/ml 芳基胺转移酶(AAT)的存在下,在含有 100mM
5 三(羟甲基)氨基甲烷、0.5mM EDTA、50mM 氯化钠、5mM 2-巯基乙醇和 1mM 氯化镁(pH 7.8)的缓冲液中,将 50 μ l 提取物与 0.75mM NAD、0.2mM 辅酶 A、1.5mM 硫胺素焦磷酸(TPP)和 1.5mM 丙酮酸钠一起温育。通过 Tabor 等(J. Biol. Chem. (1953) 204, 127)的方法,从鸽肝制备 AAT。通过 AABS 的还原率测定乙酰辅酶 A 的形成率,而 AABS 的还原率则是通过在 460nm 处的光密度的降低来指示的。
10

通过基本类似的方法制备肝样品,但在提取缓冲液中不包括丙酮酸钠,并加入到磷酸酶温育物中,以达到 5mM 的终浓度。

用活性化合物处理动物,引起组织中的 PDH 复合物活性增加。这可通过活性 PDH 的量的增加指明(通过未处理提取物活性作为用磷酸
15 酶处理后相同提取物中总 PDH 活性的百分比确定)。

根据本发明的另一方面,提供一种药用组合物,它包含如前定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯,以及药学上可接受的赋形剂或载体。

所述组合物可以为适用于口服给药的形式,例如,作为片剂或胶囊,
20 对于胃肠外注射(包括静脉、皮下、肌内、血管内或输注)而言,例如,作为无菌溶液、悬浮液或乳液,对于局部给药而言,例如,作为软膏剂或乳膏剂,或者对于直肠给药而言,例如,作为栓剂。一般来说,可以以常规方法,采用常规赋形剂制备以上的组合物。

本发明的组合物以单位剂型提供更为有利。所述化合物正常应以
25 每平方米动物体表面积 5-5000mg,即大约 0.1-100mg/kg 范围内的单位剂量给予温血动物。设计单位剂量的范围在例如 1-100mg/kg,优选 1-50mg/kg,这通常可提供治疗上的有效剂量。单位剂量形式如片剂或胶囊将通常含有,例如,1-250mg 的活性成分。

根据本发明的另一方面,提供一种如前定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯,其用于通过疗法治疗人或动物体的方法中。

我们发现本发明的化合物升高 PDH 活性,因而具有降低血葡萄糖
5 的重要作用。

本发明的另一个特征是用作药物的式(I)化合物及其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

正是式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯可方便地用作在温血动物如人体中产生升高 PDH 活性的药物。

10 特别是式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯可用作在温血动物如人体中治疗糖尿病的药物。

在本发明的另一方面,特别是式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯可用作在温血动物如人体中治疗糖尿病、外周血管疾病和心肌缺血的药物。

15 因此,根据本发明的另一方面,提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于在温血动物如人体中产生升高 PDH 活性的药物中的用途。

因此,根据本发明的另一方面,提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于在温血动物如人体中治疗糖尿病
20 的药物中的用途。

因此,根据本发明的另一方面,提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于在温血动物如人体中治疗糖尿病、外周血管疾病和心肌缺血的药物中的用途。

根据本发明的另一个特征,提供用于在需要此种治疗的温血动物
25 如人体中产生升高 PDH 活性的方法,该方法包括给予所述动物有效量的如前定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

根据本发明的另一个特征,提供在需要此种治疗的温血动物如人体中治疗糖尿病的方法,该方法包括给予所述动物有效量的如前定义

的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

根据本发明的另一个特征，提供在需要此种治疗的温血动物如人体中治疗糖尿病、外周血管疾病和心肌缺血的方法，该方法包括给予所述动物有效量的如前定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

如上所述，用于疗效性或预防性治疗具体的疾病状态所需的剂量大小将必须根据所治疗的宿主、给药途径和待治疗疾病的严重性而变化。优选使用 1-50mg/kg 范围内的日剂量。然而，日剂量将必须根据所治疗的宿主、给药的具体途径和待治疗疾病的严重性而变化。因此，最适剂量可由治疗任何具体病人的医师决定。

在此描述的 PDH 活性的升高可以作为单一疗法应用，或者除本发明的主题外，还可以包括一种或多种其它物质和/或治疗。这样的联合治疗可以通过同时、顺序或分开给予治疗的单一成分而实现。例如，在治疗糖尿病时，化学治疗可包括下列主要的几类治疗：

- i) 胰岛素；
- ii) 设计为刺激胰岛素分泌的胰岛素促分泌剂(如格列本脲、甲苯磺丁脲、其它磺酰脲类)；
- iii) 口服降血糖药如对二甲双胍、噻唑烷二酮；
- iv) 设计为减少肠对葡萄糖的吸收的药物(如阿卡波糖)；
- v) 设计为治疗慢性高血糖并发症的药物；
- vi) 用于治疗乳酸血症的其它药物；
- vii) 脂肪酸氧化抑制剂；
- viii) 降脂药；
- ix) 用于治疗冠心病和外周血管疾病的药物如阿司匹林、己酮可可碱、西洛他唑；和/或
- x) 硫胺素。

如上所述，本发明定义的化合物因为其升高 PDH 活性的能力非常重要。因此，本发明的此类化合物可以用于以下疾病状态，包括：糖

尿病、外周血管疾病(包括间歇性跛行)、心力衰竭和某些心肌疾病、心肌缺血、大脑局部缺血和再灌注、肌无力、高脂血症、阿尔茨海默氏病和/或动脉粥样硬化,尤其外周血管疾病和心肌缺血。

式(I)化合物及其药学上可接受的盐除了用作治疗药物外,它们还可用作在实验室动物如猫、狗、兔、猴、大鼠和小鼠中,用于评价升高 PDH 活性的体外和体内试验系统的开发和标准化工作(作为研究新治疗剂的一部分)的药理学工具。

现在,本发明将由以下非限制性实施例加以说明,其中,除非另外说明,否则:

- 10 (i) 温度以摄氏度(°C)给出;操作在室温或环境温度下,即在 18-25°C 的温度范围内且在惰性气体如氮气的气氛下进行;
- (ii) 有机溶液经无水硫酸镁干燥;在减压(600-4000 帕斯卡;4.5-30mm Hg)及最高可达 60°C 的浴温下,使用旋转蒸发器蒸发溶剂;
- (iii) 层析意指硅胶快速层析;薄层层析(TLC)在硅胶板上进行;其中涉
15 及的硅胶 Mega Bond Elut 柱,这指含有 10g 或 20g 或 50g 的 40 微米粒径的硅胶,所述硅胶包含在 60ml 一次性注射器中并由多孔板支持,其得自 Varian, Harbor City, California, USA, 商品名为“Mega Bond Elut SI”;“Mega Bond Elut”为商标;其中 Biotage 柱意指含 KP-SIL™ 硅胶(60Å, 粒径 32-63mM)的柱,由 Biotage, Dyax 公司的分公司., 1500
20 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, USA 供应;
- (iv) 其中 Chem Elut 柱意指用于吸附亲水性物质的“亲水基质”提取柱,即含有特别级的热碱处理的、高纯度的、惰性硅藻土(预先缓冲至 pH 4.5 或 9.0, 加入相-分离过滤材料)的聚丙烯管,按照生产商的指示使用,得自 Varian, Harbor City, California, USA, 商品名为“Extube, Chem
25 Elut”;“Extube”为 International Sorbent Technology Limited 的注册商标;
- (v) 其中 ISOLUTE 柱指吸附碱性或酸性物质的“离子交换”提取柱,即含有特别级的离子交换吸附剂、高纯度的、表面至 pH 约 7, 加入相

- 分离过滤材料的聚丙烯管,按照生产商的指示使用,得自 Varian, Harbor City, California, USA, 商品名为 “Extube, Chem Elut, ISOLUTE”; “Extube” 为 International Sorbent Technology Limited 的注册商标;
- 5 (vi) 一般来说,反应过程通过 TLC 跟踪,反应时间仅为说明的目的而给出;
- (vii) 终产物具有满意的质子核磁共振(NMR)谱和/或质谱数据;
- (viii) 得率仅为说明的目的而给出,并不是必须经复杂的过程才能获得的;如果需要更多的材料,可重复制备;
- 10 (ix) NMR 数据在给出时,为主要鉴定质子以相对于作为内标的四甲基硅烷(TMS)的每百万分之几(ppm)的 δ 值的形式,其采用全氘化的二甲亚砜(DMSO- δ_6)作为溶剂(除非另外指明)于 300 MHz 测定,其它溶剂(在文中指明)包括氘化氯仿- CDCl_3 ; 偶合常数(J)以 Hz 为单位给出;当进行这种归属时,Ar 指芳族质子;
- 15 (x) 化学符号具有其通常的意义;采用 SI 单位和符号;
- (xi) 减压给出为以帕斯卡(Pa)表示的绝对压力;升压用表压以巴为单位给出;
- (xii) 溶剂比例用体积:体积(v/v)术语给出;
- (xiii) 质谱(MS)采用直接暴露探针,以化学离子化(CI)模式,用 70 电子伏的电子能量进行;其中所指的离子化通过电子撞击(EI)、快速原子轰击(FAB)或电喷雾(ESP)完成;值用 m/z 给出;一般来说,只有指示母体质量的离子被报告,除非另外指明,所给出的值为(M-H) $^-$;
- 20 (xiv) Oxone 为 E.I. du Pont de Nemours & Co., Inc.的商标,且指过氧化一硫酸钾;
- 25 (xv) 使用下列缩写:
- | | |
|-------|-------------|
| ether | 乙醚; |
| DMF | N,N-二甲基甲酰胺; |
| DMA | N,N-二甲基乙酰胺; |

TFA	三氟乙酸;
NMP	N-甲基吡咯烷-2-酮;
SM	原料;
DMSO	二甲亚砜;
EtOAc	乙酸乙酯;
MeOH	甲醇;
EtOH	乙醇;
DCM	二氯甲烷;
THF	四氢呋喃; 和

(xvi) 其中在名称开始处给出的(R)或(S)立体化学, 除非另外指明, 应该理解所指出的立体化学指如式(I)中所述的-NH-C(O)-C*(Me)(CF₃)(OH)中心。

5 实施例 1

(R)-N-(2,3-二氯-4-乙基亚硫酸基苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将过氧化氢叔丁基(2.4ml 的 5.5M 的癸烷溶液)加入到(R)-N-[2,3-二氯-4-乙硫基苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 1) (0.23g)和 d-10-樟脑磺酸(0.018g)的氯仿(10ml)溶液中, 搅拌该混合物 18 小时。

10 蒸发除去挥发物质, 残留物经硅胶 Mega Bond Elut 柱层析纯化, 用 0-50%乙酸乙酯/异己烷洗脱, 得到为白色固体的标题化合物(0.22g)。

NMR (CDCl₃ + 1 滴 DMSO): 1.21-1.28 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.77-2.89 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.73 (s, 1H); m/z: 376。

15

实施例 2-8

按照实施例 1 的方法, 采用适宜的原料制备下列化合物。

实施例	化合物	NMR	m/z	SM
2 ¹	(R)-N-[4-甲基亚硫酸基-3-氟-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.62 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.04-8.10 (m, 1H), 9.94 (brs, 1H)	346	方法 12
3 ¹	(R)-N-[4-乙基亚硫酸基-3-氟-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.08 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.97 (brs, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 9.94 (brs, 1H)	360	方法 27
4 ²	(R)-N-[4-乙基亚硫酸基-3-碘-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.09 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.71-2.85 (m, 1H), 3.07-3.19 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.27 (d, 1H)	468	方法 28
5 ¹	(R)-N-[4-甲基亚硫酸基-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 9.9 (s, 1H)	362	方法 33
6 ³	(R)-N-[2-氯-3-(1-氧硫代吗啉基)-4-(甲基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.61 (s, 3H), 2.83-3.02 (m, 6H), 3.38 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.23 (d, 1H), 9.95	461	Ex 72
7 ⁴	(R)-N-[2-氯-3-(1-氧硫代吗啉基)-4-(乙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.13 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.85-2.89 (m, 6H), 3.43-3.50 (q, 2H), 4.17-4.27 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.96 (brs, 1H)	475	Ex 65
8 ³	(R)-N-[2-氯-3-(1-氧硫代吗啉基)-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.17-1.25 (m, 6H), 1.62 (s, 3H), 2.87(brm, 6H), 3.71-3.80 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 9.95 (brs, 1H)	489	Ex 73

¹ 蒸发接着过滤后, 通过将 DCM 加入到残留物中获得的产物。

² 产物为两种非对映异构体的混合物, 实施例 4 是极性较小的非对映异构体。

³ 残留物在 8g 硅胶 Biotage 柱上纯化, 用 3% 甲醇/DCM 洗脱。

⁴ 残留物在 8g 硅胶 Biotage 柱上纯化, 用 10% 甲醇/乙酸乙酯洗脱。

实施例 9

- 5 (R)-N-(2,3-二氯-4-乙基磺酰基苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺
- 将过氧化氢(15ml 的 30 wt. %的水溶液)加入到(R)-N-[4-乙硫基-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 1) (1.88g)的冰醋酸(26ml)溶液中, 于 95℃将该混合物加热 1.5 小时, 然后冷却。加入乙酸乙酯(200ml), 用饱和碳酸氢钠水溶液(4 × 200ml)和盐水(250ml)洗涤
- 10 该混合物, 然后干燥。经蒸发除去挥发物质, 残留物经层析纯化, 用 0-50%乙酸乙酯/异己烷洗脱, 得到为白色固体的标题化合物(1.71g)。
NMR: 1.1 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.5 (q, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.31 (d, 1H); m/z: 392。

15 实施例 10-26

按照实施例 9 的方法, 采用适宜的原料制备下列化合物:

实施例	化合物	NMR	m/z	SM
10	(R)-N-(3-乙酰氨基-2-氯-4-{4-氟代苯基磺酰基}-苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.61 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 7.47 (t, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.09 (brs, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.81 (brs, 1H), 9.9 (brs, 1H)	481	方法 11
11	(R)-N-(2-氯-3-氟-4-{4-氟代苯基磺酰基}苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.6 (s, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.99-8.2 (m, 5H), 10.0 (brs, 1H)	442	方法 2
12 ¹	(R)-N-[4-(2-羟乙基-磺酰基)-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.62 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 4H), 4.82 (t, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.99 (brs, 1H)	408	Ex 44
13	(R)-N-[4-(2-羟基-正丁基-磺酰基)-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	0.81 (t, 3H), 1.31-1.52 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 3.50-3.69 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 1H), 0.81 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.25-	436	方法 34

		8.29 (m, 1H), 10.01 (s, 1H)		
14	(R)-N-(4-甲磺酰基-3-氟-2-氯代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.62 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 7.84-7.90 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 10.01 (brs, 1H)	362	Ex 2
15	(R)-N-(4-乙磺酰基-3-氟-2-氯代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.16 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.38-3.46 (q, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 10.08 (brs, 1H)	376	方法 27
16	(R)-N-(4-乙磺酰基-3-碘-2-氯代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.12 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.51-3.58 (q, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.36 (d, 1H)	484	Ex 4
17	(R)-N-{2,3-二氯-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (dd, 2H), 10.0 (s, 1H)	511	方法 36
18	(R)-N-{2-氯-3-氟-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.65 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	495	方法 5
19	(R)-N-[2-甲基-3-氟-4-(4-氟代苯基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 7.50 (t, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.02 (m, 2H), 9.94 (brs, 1H)	422	方法 43
20	(R)-N-(2-甲基-3-氟-4-[4-氟代苯基]磺酰基苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 7.46 (t, 2H), 7.60 (brs, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 10.03 (brs, 1H)	438	方法 44
21	(R)-N-(2-甲基-3-氟-4-[4-N,N-二甲基氨基甲酰基-苯基]磺酰基苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.66 (m, 4H), 7.98 (m, 3H), 9.90 (brs, 1H)	475	方法 52
22	(R)-N-[2-氯-3-(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-(甲磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.61 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.89-4.01 (m, 2H), 7.96 (d, 1H),	477	Ex 72

	胺	8.08 (brs, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.96 (brs, 1H)		
23	(R)-N-[2-氯-3-(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-(乙磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.15 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 6H), 3.42-3.49 (q, 2H), 3.87-3.94 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.95 (brs, 1H)	491	Ex 65
24	(R)-N-[2-氯-3-(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.19-1.23 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 3.24-3.37 (m, 6H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.87-4.01 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.95 (brs, 1H)	505	Ex 73
25 ¹	(R)-N-{2-氯-3-氯-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (s, 3H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.1 (dd, 1H), 8.2 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)	495	方法 37
26 ¹	(R)-N-{2,3-二氯-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.55 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.80-7.95 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 10.10 (brs, 1H)	481 (M+ H) ⁺	方法 14

¹ 将水加入到冷却的反应混合物中，过滤得到产物。

实施例 27

(R)-N-(2-氯-4-乙磺酰基-3-羟基苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 5 按照方法 1 的步骤，用 2-氯-4-乙磺酰基-3-羟基苯胺(方法 9)作为原料，获得为固体的标题化合物(10%得率)。NMR: 0.92 (t, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); m/z: 374。

实施例 28

(R)-N-[2-氯-4-乙磺酰基-3-甲硫基苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将甲硫醇钠(0.16g)加入到搅拌的(R)-N-[2,3-二氯-4-乙磺酰基苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 9) (0.60g)的无水 DMA (10ml)溶液中。将该反应混合物回流加热 3 小时, 然后加入更多的甲硫醇钠(0.27g)并继续加热另外 18 小时。使该反应混合物冷却, 加入乙酸乙酯(150ml), 用盐水(4 × 100ml)洗涤该混合物并干燥。经蒸发除去挥发物质, 残留物经硅胶 Mega Bond Elut 柱纯化, 用 0-40%乙酸乙酯/异己烷洗脱, 得到为胶状物的标题化合物(0.114g)。NMR (CDCl₃): 1.26 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.75 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.44 (s, 1H); m/z: 404。

实施例 29

(R)-N-{3-乙酰氨基-2-氯-4-[4-(2-羟乙基氨基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将(R)-N-[3-乙酰氨基-2-氯-4-(4-氟代苯基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(683mg) (实施例 10)、乙醇胺(17.7mg, 2eq)和乙腈(6ml)搅拌并在氩气氛下加热(85℃) 24 小时。除去溶剂, 使残留的胶状物再溶于甲醇(10ml)中并倾入到减活的硅胶(5g)中。将其浓缩得到自由流动的粉末, 将其转移至 ISOLUTE 柱(50g 硅胶)的顶部。将其经层析, 用甲醇/DCM 洗脱, 得到为棕色固体的标题化合物(247mg)。NMR (400 MHz): 1.59 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.08-3.19 (m, 2H), 3.53 (q, 2H), 4.66-4.73 (t, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.67 (t, 1H), 7.0 (brs, 1H), 7.44 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.61 (brs, 1H), 9.82 (brs, 1H); m/z 524 (M+H)⁺。

实施例 30

(R)-N-[2-氯-3-(2-羟乙基氨基)-4-(4-氟代苯基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将乙醇胺(47mg, 2.5eq)加入到(R)-N-(2-氯-3-氟-4-{4-氟代苯基磺酰基}苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 11) (135mg)的
5 NMP(1ml)溶液中, 搅拌该混合物并在氩气氛下加热(油浴 120℃) 24 小时。使该反应混合物冷却并在饱和氯化铵水溶液(10ml)和乙醚(3 × 20ml)之间分配。用水(50ml)洗涤合并的乙醚提取物, 干燥并浓缩得到胶状物。使残留物溶于甲醇/DCM 中, 并负载到减活的硅胶(1g)上。然后浓
10 缩得到自由流动的粉末, 将其倾入到 ISOLUTE 柱(10g 硅胶)上并层析, 用乙酸乙酯/异己烷洗脱, 得到为胶状物的标题化合物(50mg)。NMR: 1.65 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.92 (t, 1H), 5.91 (t, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.96-8.08 (m, 3H), 9.85 (brs, 1H); m/z: 483。

15 实施例 31

(R)-N-{2-氯-3-(2-羟乙基氨基)-4-[4-(2-羟乙基氨基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

从实施例 30 获得的混合物中分离标题化合物, 为黄色泡沫物。
NMR (400 MHz): 1.6 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 4.74 (t, 1H), 4.95
20 (t, 1H), 5.98 (t, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.76 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.0 (brs, 1H); m/z: 524。

实施例 32-39

按照实施例 30 的方法, 采用适宜的原料制备下列化合物:

实施例	化合物	NMR	m/z	SM
32	(R)-N-{2-氯-3-(2-羟乙基氨基)-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.1-3.15 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 2H), 4.9 (dd, 1H), 5.95 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.95-8.05 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 9.9 (s, 1H)	536	Ex 18
33	(R)-N-{2-氯-3-(2,3-二羟丙基氨基)-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.95-6.00 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.95-8.05 (m, 4H), 9.85 (s, 1H)	566	Ex 18
34	(R)-N-{2-氯-3-(2-二甲基-氨基乙基氨基)-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 5.80-5.85 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.85-8.05 (m, 4H), 9.95 (s, 1H)	563	Ex 18
35	(R)-N-{2-氯-3-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	(CDCl ₃): 1.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 2H), 5.80 (dd, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.95-8.00 (d, 3H), 8.15 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)	550	Ex 18
36	(R)-N-{2-氯-3-硫代吗啉基-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	578	Ex 18
37	(R)-N-(2-甲基-3-氯-4-[4-(2-羟乙基氨基)苯磺酰基]苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三	1.65 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.76 (t, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.63 (m, 4H), 8.13 (d, 1H), 10.04 (brs, 1H)	479	Ex 20

	氟丙酰胺			
38	(R)-N-{2-甲基-3-(2-羟基乙基氨基)-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.57 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.36 (brs, 2H), 4.87 (brs, 1H), 5.51 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 9.73 (brs, 1H)	516	Ex 21
39	(R)-N-{2-氟-3-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.55 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.30-3.50 (m, 4H), 6.15 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.65 (brs, 1H)	534	Ex 26

实施例 40

(R)-N-[2-氟-3-甲磺酰基-4-(4-氟代苯基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 5 于 120℃、氩气氛下，使(R)-N-(2-氟-3-氟-4-{4-氟代苯基磺酰基}苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 11) (222mg)与甲硫醇钠(62mg)在 NMP(2ml)中反应 18 小时。将冷却的反应混合物在饱和氯化铵水溶液(20ml)和乙醚(40ml)之间分配，分离有机层，再用乙醚(2 × 40ml)提取含水层。用水(30ml)洗涤合并的乙醚提取物，干燥并浓缩得到黄色固体(242mg)，其为三种化合物的混合物。搅拌该固体并在氩气氛中，在冰醋酸(2ml)和过氧化氢(100 vol, 0.42 ml)中加热(100℃)80 分钟。使反应混合物在水(20ml)和乙酸乙酯(50ml)之间分配。用水(20ml)洗涤有机层，干燥并浓缩得到胶状物。使残留物溶于 DCM 中，并装填到 Biotage 柱(40g 硅胶)中，用 50%乙酸乙酯/异己烷洗脱，得到为白色固体的标题化合物(42mg)。NMR (CDCl₃ + 1 滴 DMSO; 500 MHz): 1.63 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 7.09 (t, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.1 (brs, 1H); m/z: 502。
- 10
- 15

实施例 41-42

从上面的混合物中分离在下表中所示的其它化合物:

实施 例	化合物	NMR (CDCl ₃ + 1 滴 DMSO; 500 MHz)	m/z	SM
41	(R)-N-[2-氯-3-氟-4-(4-甲磺酰基苯基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.6 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.46 (dd, 1H), 9.7 (brs, 1H)	502	Ex 11
42	(R)-N-[2-氯-3-甲磺酰基-4-(4-甲磺酰基苯基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.65 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.1 (brs, 1H)	562	Ex 11

实施例 43

- 5 (R)-N-[4-乙磺酰基-3-甲基亚磺酰基-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

向(R)-N-[4-乙磺酰基-3-甲基亚磺酰基-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 28) (0.636g)的 DCM 的搅拌溶液中加入间-氯过苯甲酸(0.17g)。于室温下 1 小时后, 加入另一份间-氯过苯甲酸(0.14g),
 10 于室温下继续搅拌 16 小时。加入另外的间-氯过苯甲酸(0.08g), 30 分钟后加入碳酸氢钠溶液(50ml)。分离有机层, 干燥并通过蒸发除去挥发物。残留物经 Mega Bond Elut 柱(20g)层析纯化, 用 10-80%乙酸乙酯/异己烷洗脱, 得到为白色泡沫物的标题化合物(0.55g)。NMR: 1.19 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.45-8.49 (m, 1H), 10.11 (brs, 1H); m/z: 420。
 15

实施例 44-48

按照实施例 43 的方法, 采用适宜的原料制备下列化合物。

实施例	化合物	NMR	m/z	SM
44	(R)-N-[2,3-二氯-4-(2-羟基-乙基亚磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	(CDCl ₃ +1 滴 DMSO) 1.72 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.73 (brs, 1H)	392	方法 54
45	(R)-N-{2-氯-4-乙基磺酰基-3-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基亚磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.26-1.31 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.52-8.56 (m, 1H), 10.00 (brs, 1H)	553	Ex 51
46	(R)-N-{2-氯-3-氟-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基亚磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.90-7.95 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	479	方法 5
47	(R)-N-[2,3-二氯-4-甲磺酰基-苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.6 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 8.0 (d, 2H), 8.3 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)	378	方法 33

实施例 48

(R)-N-(4-甲磺酰基-3-甲硫基-2-氯代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 5 将甲硫醇钠(48mg)加入到(R)-N-[4-甲磺酰基-3-氟-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 14) (0.20g)的无水 NMP (1ml)的脱氧溶液中。在氩气氛下,将该反应混合物加热至 120℃过夜。加入另外的甲硫醇钠(50mg)并继续加热 2 小时,使该混合物冷却至室温。加入饱和氯化铵(50ml),将该混合物提取到乙醚(4 × 50ml)中。合并乙
- 10 醚提取物,用盐水(50ml)洗涤并干燥。经蒸发除去挥发物,残留物经 8g 硅胶 Biotage 柱层析纯化,用 3:7 乙酸乙酯/异己烷洗脱,得到为白色泡沫物的标题化合物(0.14g)。NMR: 1.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 8.05 (d, 1H), 8.36 (d, 1H); m/z: 390。

实施例 49

(R)-N-[4-乙基亚硫酸基-3-甲硫基-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

通过实施例 48 中所述的方法, 从(R)-N-[4-乙基亚硫酸基-3-氟-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 3) (0.223g)制备标题化合物(55%), 为白色固体。NMR: 1.03-1.09 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.71-2.82 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (brs, 1H), 8.28-8.32 (m, 1H), 9.92 (brs, 1H); m/z: 388。

10 实施例 50

(R)-N-{2-氯-3-(2-羟基乙基硫代)-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

向(R)-N-{2-氯-3-氟-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 18) (600mg)的 NMP (5ml) 溶液中加入 2-羟基乙硫醇(0.1ml)和甲醇钠(0.65g), 在氩气氛下, 将该反应混合物于 120℃加热过夜。用饱和盐水稀释该溶液, 用乙醚(3 × 30ml)提取。合并乙醚提取物并干燥。经蒸发除去挥发物, 残留物经 Mega Bond Elut 柱(20g 硅胶)层析纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到为白色固体的标题化合物(60mg, 12%)。NMR: 1.60 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 4.75 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); m/z: 553。

实施例 51

25 (R)-N-{4-乙磺酰基-3-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯硫基]-2-氯代苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

向(R)-N-[4-乙磺酰基-3-(4-羧基苯硫基)-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 59) (0.64g)在 DCM (20ml)和 DMF (3 滴)中的搅拌溶液中加入草酰氯(0.25ml)。于室温下将该反应混合物搅拌过夜。

- 5 蒸发挥发物,使残留物再溶于DCM(20ml)中,加入二甲胺(1ml,5.6M的乙醇溶液)。于室温下搅拌该混合物3小时。加入HCl(2M,50ml),分离有机相,干燥并经蒸发除去挥发物。残留物经Mega Bond Elut柱(50g 硅胶)层析纯化,用1-3%甲醇/DCM洗脱,得到为棕色泡沫物的标题化合物(0.67g)。NMR(CDCl₃): 1.20(t, 3H), 1.64(s, 3H), 2.89(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.44-3.48(q, 2H), 5.37(s, 1H), 7.03(d, 2H), 7.22(d, 2H), 8.18(d, 1H), 8.72(d, 1H), 9.56(s, 1H); m/z: 537。

实施例 52-60

- 10 按照实施例 51 的方法,采用适宜的原料制备下列化合物。

实施例	化合物	NMR	m/z	SM
52	(R)-N-{2-氯-3-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺基]-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基-磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60(s, 3H), 2.80-3.00(m, 12H), 7.40-7.50(m, 4H), 7.60(d, 2H), 7.95(d, 2H), 8.05(s, 1H), 8.50(d, 1H), 8.60(d, 1H), 9.95(s, 1H)	656	方法 76
53 ¹	(R)-N-{2-甲基-3-氯-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.59(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.86(s, 3H), 2.99(s, 3H), 7.65(d, 2H), 7.75(d, 1H), 7.94(d, 2H), 8.22(d, 1H), 10.01(brs, 1H)	491	方法 60
54	(R)-N-{2-甲基-3-溴-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.84(s, 3H), 3.00(s, 3H), 7.62(d, 2H), 7.75(d, 1H), 7.93(d, 2H), 8.26(d, 1H), 10.06(brs, 1H)	535	方法 61
55 ²	(R)-N-{2,3-二氯-4-[4-(N-乙基氨基甲酰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.1(t, 3H), 1.6(s, 3H), 3.3(q, 2H), 8.0(s, 4H), 8.1(s, 1H), 8.4(q, 4H), 8.7(t, 1H), 9.9(s, 1H)	511	方法 66
56 ²	(R)-N-{2,3-二氯-4-[4-(N-乙基-N-甲基氨基甲酰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.1(m, 3H), 1.6(s, 3H), 2.8(s, 1H), 2.9(s, 1H), 3.1(q, 1H), 3.5(q, 1H), 7.6(d, 2H), 7.9(d,	525	方法 66

	丙酰胺	2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)		
57 ²	(R)-N-{2,3-二氯-4-[4-(3-羟基吡咯烷-1-基羰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.6 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)	553	方法 66
58 ²	(R)-N-{2,3-二氯-4-[4-(N-甲基氨基甲酰基)苯基-磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.6 (s, 3H), 2.8 (d, 3H), 8.0 (s, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 8.7 (d, 1H), 9.9 (s, 1H)	497	方法 66
59 ²	(R)-N-{2,3-二氯-4-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.6 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 7.8 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)	523	方法 66
60 ²	(R)-N-{2,3-二氯-4-[4-(吗啉基羰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.6 (s, 3H), 3.6 (m, 8H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.4 (q, 2H)	553	方法 66

¹ 经层析后获得的油，使其溶于乙酸乙酯中，用水、盐水洗涤并干燥。经蒸发除去挥发物，然后残留物用乙醚研磨。

² 残留物用乙酸乙酯/己烷的梯度液进行层析

5 实施例 61

(R)-N-{2-氯-3-氨基-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基]磺酰基苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

10 将铁(324mg)和浓盐酸(1 滴)加入到(R)-N-{2-氯代-3-硝基-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基]磺酰基苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 63) (305mg)在水(0.25ml)和乙醇(1ml)中的悬浮液中。于 75℃将该混合物搅拌 1.5 小时，使冷却至室温。加入饱和碳酸氢钠(10ml)，用乙酸乙酯(100ml)提取该溶液。用盐水(40ml)洗涤提取物并干燥。经蒸发除去挥发物。该反应未进行完全，所以将另外的铁(324mg)和浓盐酸(3 滴)加入到残留物在水(0.25ml)和乙醇(1ml)中的悬浮液中。

于 75℃ 将该混合物搅拌 3 小时。使混合物冷却至室温后，加入饱和碳酸氢钠(10ml)，用乙酸乙酯(100ml)提取该溶液。用盐水(40ml)洗涤提取物并干燥。经蒸发除去挥发物得到泡沫物。将其经硅胶层析纯化，用 4% 甲醇的 DCM 溶液洗脱，得到为泡沫物的标题化合物(250mg)。

5 NMR: 1.58 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 6.31 (s, 2), 7.60 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.96 (m, 3H), 9.73 (brs, 1H); m/z: 492。

实施例 62

(R)-N-[4-{2-氨基吡啶-6-基磺酰基}-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-
10 三氟丙酰胺

将(R)-N-[4-{2-硝基吡啶基}-6-磺酰基-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 71) (220mg, 0.45mmol)与铁粉(272mg)、乙醇(0.3ml)、水(0.11ml)和 1 滴浓盐酸一起搅拌并于 75℃ 加热 1 小时。使反应混合物冷却至室温，用饱和碳酸钠溶液使该混合物呈碱性。加入乙
15 酸乙酯，通过硅藻土床过滤该混合物，用乙酸乙酯/水充分洗涤。用盐水洗涤有机层，并倾入到 Chem Elut 柱上，用乙酸乙酯洗脱。用 Mega Bond Elut 柱和梯度溶剂 10-80% 乙酸乙酯/己烷进行纯化，得到为白色泡沫物的标题化合物(115mg)。NMR: 1.6 (s, 3H), 6.4 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.9 (t, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.3 (q, 2H), 9.9 (s, 1H); m/z: 456。

20

实施例 63

(R)-N-(2-氯-3-硝基-4-[4-N,N-二甲基氨基甲酰基苯基磺酰基]苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将草酰氯(0.07ml)和 DMF (2 滴)加入到(R)-N-(2-氯-3-硝基-4-[4-羧基苯基磺酰基]苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 62) (260mg)
25 的 DCM (15ml)溶液中。于室温下将该混合物搅拌 16 小时。经蒸发除去挥发物，使残留物溶于 DCM (15ml)中。加入在乙醇中的二甲胺(5.6M, 0.6ml)，于室温下将该溶液搅拌 16 小时。经蒸发除去挥发物，使残留

物在乙酸乙酯(100ml)和水(50ml)之间分配。用盐水(50ml)洗涤有机相并干燥。经蒸发除去挥发物,得到为固体的标题化合物(324mg)。NMR: 1.58 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.08 (brs, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H); m/z: 522.

5

实施例 64

(R)-N-[2-氯-3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-(乙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

在氩气氛下,将(R)-N-[2-氯-3-氟-4-(乙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 15;2.0g)加入到 1-乙酰基哌嗪(2.0g, 3eq)的无水 NMP (3ml)溶液中,将该混合物搅拌并加热至 147°C 24 小时。使反应混合物冷却,并在饱和氯化铵水溶液(80ml)和乙醚(4 × 200ml)之间分配。用盐水(200ml)洗涤合并的乙醚提取物,干燥并浓缩得到胶状物。残留物经 Mega Bond Elut 柱(50g)层析纯化,用 0-4%甲醇/DCM 洗脱,得到为白色泡沫物的标题化合物(0.895g)。NMR: 1.14 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.94 (brm, 2H), 3.25-3.44 (m, 3H), 3.49-3.56 (q, 2H), 3.85 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.94 (brs, 1H); m/z: 484.

20 实施例 65-76

按照实施例 64 的方法,采用适宜的原料制备下列化合物。

实施例	化合物	NMR	m/z
65 ¹	(R)-N-[2-氯-3-硫代吗啉基-4-(乙磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.15 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.62-3.71 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (brs, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.90 (brs, 1H)	459
66 ^{2,3}	(R)-N-[2-氯-3-(2-羟基-乙基氨基)-4-(乙磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.10 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.56-3.61 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 5.97 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.84 (d,	417

		1H), 8.06 (brs, 1H), 9.92 (brs, 1H)	
67 ^{4,5}	(R)-N-[2-氯-3-苄基氨基-4-(乙磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	(CDCl ₃) 1.07 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.64-2.71 (q, 2H), 3.72 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 6.02 (t, 1H), 7.30-7.34 (m, 5H), 7.73 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.35 (s, 1H)	463
68 ^{6,7}	(R)-N-[2-氯-3-(氨基甲酰基-甲基氨基)-4-(乙磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.08 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.36-3.41 (q, 2H), 4.08 (d, 2H), 6.43 (t, 1H), 7.23 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.06 (brs, 1H), 9.88 (brs, 1H)	430
69 ^{8,9}	(R)-N-[2-氯-3-(1-(4-乙酰基)哌嗪基)-4-(甲磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.98 (brm, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.54 (m, 3H), 3.85 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.22 (d, 1H), 9.94 (brs, 1H)	470
70 ^{3,8}	(R)-N-[2-氯-3-吗啉基-4-(甲磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.61 (s, 3H), 2.80-2.84 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.64-3.68 (m, 4H), 3.81-3.83 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.96 (brs, 1H)	429
71 ^{8,10,11}	(R)-N-[2-氯-3-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-(甲磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.61 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.51-3.57 (m, 4H), 5.88 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.05 (brs, 1H), 9.90 (brs, 1H)	417
72 ^{8,12}	(R)-N-[2-氯-3-(硫代吗啉基)-4-甲磺酰基苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.61 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.94 (brs, 1H)	445
73 ^{12,13}	(R)-N-[2-氯-3-硫代吗啉基-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.17-1.22 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.93 (brs, 1H)	473
74 ^{13,14}	(R)-N-[2-氯-3-(4-乙酰基-哌嗪基)-4-(甲磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.17-1.24 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.94 (brm, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.94 (brs, 1H)	498

	-1-基)-4-(异丙基-磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	2H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.90 (brs, 1H)	
75 ^{3,13}	(R)-N-[2-氯-3-吗啉基-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.16-1.22 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.54-3.67 (m, 4H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.95 (brs, 1H)	457
76 ^{10,11,13}	(R)-N-[2-氯-3-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.15-1.23 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.53-3.58 (m, 4H), 4.06-4.12 (m, 1H), 5.98 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 9.89 (brs, 1H)	445

¹ 残留物经层析, 用 0-50%乙酸乙酯/异己烷作为洗脱剂

² 使用乙醇胺(1.5eq), 于 120℃反应 3 小时

³ 残留物经 8g 硅胶 Biotage 柱纯化, 用 1:1 乙酸乙酯/异己烷洗脱

⁴ 使用苄胺(1.5eq), 于 110℃反应 3 小时

5 ⁵ 用 0-40%乙酸乙酯/异己烷作为洗脱剂纯化残留物

⁶ 使用甘氨酸盐酸盐(3eq)和三乙胺(3eq), 于 120℃反应 24 小时

⁷ 残留物经 8g 硅胶 Biotage 柱纯化, 用乙酸乙酯洗脱

⁸ 原料: 实施例 14

⁹ 层析后, 从热乙酸乙酯中过滤残留物

10 ¹⁰ 使用甲氧基乙胺(1.5eq), 于 120℃反应 3 小时

¹¹ 残留物经 8g 硅胶 Biotage 柱纯化, 用 40%乙酸乙酯/异己烷洗脱

¹² 用 0-50%乙酸乙酯/异己烷作为洗脱剂纯化残留物

¹³ 原料: 实施例 80

¹⁴ 层析后, 残留物从甲醇中重结晶

实施例 77

(R)-N-[2-氯-3-苯氧基-4-(乙磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 将(R)-N-[2-氯-3-氟-4-(乙磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 15; 0.308g)加入到苯酚(0.150g)和无水碳酸钾(0.220g)在无水 DMF (2ml)中的搅拌的悬浮液中。在氩气氛下, 将该反应混合物加热至 150℃ 17 小时, 使冷却至室温。加入乙酸乙酯(50ml), 用盐水(4 × 50ml)洗涤有机相, 分离、干燥并经蒸发除去挥发物。残留物经 8g 硅胶 Biotage 柱纯化, 用 40%乙酸乙酯/异己烷洗脱, 得到为淡黄色泡沫物的标题化合物(0.073g)。NMR (CDCl₃): 1.18 (t, 3H), 1.69 (s, 3H), 3.23-3.30 (q, 2H), 3.48 (s, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.24 (brs, 1H); m/z: 450。

实施例 78

- (R)-N-[2-氯-3-甲氧基-4-(乙磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 根据方法 11 中所述的方法, 从 2-氯-3-甲氧基-4-乙磺酰基苯胺(方法 10)制备标题化合物, 为白色固体, 得率 19%。NMR (CDCl₃): 1.15 (t, 3H), 1.71 (s, 3H), 3.27-3.34 (q, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 7.81 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.24 (s, 1H); m/z: 388。

实施例 79

(R)-N-[2-氯-3-甲硫基-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 将甲硫醇钠(0.309g)加入到搅拌的(2R)-N-[2-氯-3-氟-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 80; 0.862g)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(3ml)的溶液中。将该反应混合物加热至 128℃ 20 小时。使该反应混合物冷却, 加入乙酸乙酯(100ml), 用水(2 × 50ml)、盐水(50ml)

洗涤该混合物并干燥。经蒸发除去挥发物质，得到油状物。使其溶于乙醚(100ml)中，用盐水(50ml)洗涤。经蒸发除去挥发物质，得到泡沫物。使其从乙酸乙酯/己烷中重结晶，得到为固体的标题化合物(0.495g)。NMR: 1.20 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.14 (m, 1H),
5 8.00 (d, 1H), 8.39 (d, 1H); m/z 418。

实施例 80

(2R)-N-[2-氯-3-氟-4-(异丙基磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

10 将过氧化氢(100 vols, 20 ml)加入到(2R)-N-[2-氯-3-氟-4-(异丙基磺基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 80; 1.21g)的冰醋酸(20ml)溶液中，于 100℃将该混合物搅拌 4.5 小时。使其冷却至室温，经蒸发除去挥发物质，使残留物溶于乙酸乙酯(100ml)中，用水(50ml)、盐水(50ml)洗涤，干燥并经蒸发除去挥发物质，得到为固体的标题化
15 合物(1.196g)。NMR: 1.20 (d, 6H), 1.60 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 9.99 (s, 1H); m/z 390。

实施例 81

(R)-N-{2-氯-3-甲硫基-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-
20 羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

于 100℃，将(R)-N-{2-氯-3-氟-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 18; 300mg, 0.6mmol)、甲硫醇钠(135mg)在 DMA (5ml)中的混合物搅拌过夜。使该混合物冷却至室温，并分配于乙酸乙酯/水之间。用水洗涤有机层，通
25 过倾入到 Chem Elut 柱干燥，用乙酸乙酯洗脱。静置形成 110mg 无色针状结晶的标题化合物，过滤并用己烷洗涤。NMR: 1.6 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 7.6 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.5 (d, 1H); m/z: 523。

实施例 82

(R)-N-{2-氯-3-甲硫基-4-[4-(N-甲基-N-乙基氨基甲酰基)苯基-磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

根据实施例 81 的方法, 使(R)-N-{2-氯-3-氟-4-[4-(N-甲基-N-乙基氨基甲酰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施
5 例 83; 290mg, 0.57mmol)与甲硫醇钠(1.5mmol)反应。残留物经 Mega Bond Elut 柱层析纯化, 用 10-100%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到为白色固体的标题化合物(220mg)。NMR: 1.1 (m, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 2.9 (d, 3H), 3.1 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (d,
10 1H), 8.5 (d, 1H), 9.9 (s, 1H); m/z: 537。

实施例 83

(R)-N-{2-氯-3-氟-4-[4-(N-甲基-N-乙基氨基甲酰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

15 于 95℃, 将(R)-N-{2-氯-3-氟-4-[4-(N-甲基-N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 85; 370mg, 0.77mmol)、冰醋酸(5ml)和过氧化氢(1.8ml)的混合物搅拌 3 小时, 使冷却至室温。用乙酸乙酯提取该溶液。用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤有机层并倾入到 Chem Elut 柱上, 用乙酸乙酯洗脱, 得到为白色
20 固体的标题化合物(400mg)。NMR: 1.2 (m, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.8 (d, 3H), 3.1 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.1 (t, 1H), 8.2 (d, 1H); m/z 509。

实施例 84

25 (R)-N-{2-氯-3-氟-4-[4-(N-乙基氨基甲酰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

于 95℃, 将(R)-N-{2-氯-3-氟-4-[4-(N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 86; 90mg)、冰醋酸(1.3ml)和

过氧化氢溶液(0.45ml)加热并搅拌 3 小时, 使反应混合物冷却至室温。用乙酸乙酯提取。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机层。分离有机层, 用水洗涤, 然后通过倾入到 Chem Elut 柱上干燥, 用乙酸乙酯洗脱。将得到的溶液蒸发至干, 残留物经 Bond Elut 柱层析纯化, 用 20-70% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到为白色固体的标题化合物(80mg)。NMR: 1.1 (t, 3H), 1.6 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 8.1 (m, 6H), 8.7 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); m/z: 495。

原料的制备

10 用于上面实施例的原料或者是可购买得到的, 或者容易通过标准方法从已知的原料制备。例如以下的反应旨在说明, 并非是对用于以上反应的某些原料的制备的限制。

方法 1

15 (R)-N-(2,3-二氯-4-乙硫基苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将草酰氯(0.75ml)加入到(R)-(+)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酸(方法 25)(1.37g)在含有 DMF (1 滴)的 DCM (10ml)中的搅拌的悬浮液中。于室温下将该混合物搅拌 18 小时, 然后加入到 4-乙硫基-2,3-二氯苯胺(方法 7)(1.92g)和 2,6-二苯基吡啶(2.0g)的 DCM (50ml)溶液中。于室温下将该混合物搅拌 3 小时, 经蒸发除去挥发物, 残留物经层析纯化, 用 0-20%乙酸乙酯/异己烷洗脱, 得到为固体的标题化合物(2.12g)。NMR (CDCl₃) 1.35 (t, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.97 (q, 2H), 3.61 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.91 (s, 1H); m/z: 360。

25 方法 2-5

按照方法 1 的步骤, 但用 2,6-二叔丁基吡啶替代 2,6-二苯基吡啶, 并用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
2	(R)-N-(2-氯-3-氟-4-{4-氟代苯硫基}苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺		410	方法 19
3	(R)-N-[3-硝基-2-氯-苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	(CDCl ₃) 1.77 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.27 (s, 1H)	311	方法 8
4	(R)-N-[4-碘-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.6 (s, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 9.8 (s, 1H)	426	方法 49
5	(R)-N-[2-氯-3-氟-4-{4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基硫基}苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.55 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.85 (s, 1H)	463	方法 21

方法 6

2,3-二氯-4-乙硫基苯甲酸

将次氯酸钠的冷却的溶液(具有 4%有效氯的 120ml 溶液)加入到 4-乙硫基-2,3-二氯苯乙酮(10.0g, 如欧洲专利申请 EP 0195247 中所述制备)的二氧六环(80ml)溶液中。于室温下将该反应混合物搅拌 15 分钟, 然后用 30 分钟缓慢加热至 80℃, 于此温度下维持加热 1 小时。使该反应混合物冷却至室温, 加入盐酸水溶液(100ml 的 2M 溶液), 收集得到的固体并干燥。使该固体再溶于 DCM (200ml)和甲醇(20ml)中, 用氢氧化钠(10% w/v, 300ml)洗涤, 分离含水相, 用盐酸水溶液(2M, 300ml)酸化。收集沉淀并干燥, 得到为固体的标题化合物(5.4g)。NMR: 1.28 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.68 (d, 1H); m/z: 249。

方法 7

2,3-二氯-4-乙硫基苯胺

将 2,3-二氯-4-乙硫基苯甲酸(方法 6) (2.71g)在叔丁醇(70ml)和三乙胺(1.6ml)中的搅拌悬浮液加热至 60℃。滴加二苯基磷酰基叠氮化物

(2.5ml), 将该混合物加热至 90℃ 4 小时。使该反应混合物冷却至室温, 减压除去溶剂。加入乙酸乙酯(150ml), 用饱和碳酸氢钠水溶液(2 × 100ml)洗涤有机相, 然后干燥。经蒸发除去挥发物质, 得到 2,3-二氯-4-乙硫基苯胺和叔丁基尿烷的 1:1 的混合物(2.51g)。将 TFA (6ml)滴加到该物质中, 于室温下搅拌该混合物 30 分钟。加入氢氧化钠(20% w/v)以调节 pH 至 10-11, 用乙酸乙酯(4 × 250ml)提取该混合物。干燥提取物, 经蒸发除去挥发物, 残留物经层析纯化, 用 10-50%乙酸乙酯/异己烷洗脱, 得到为油状物的标题化合物(1.9g)。NMR (CDCl₃): 1.26 (t, 3H), 2.85 (q, 2H), 4.2 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.21 (d, 1H); m/z: 220。

10

方法 8-10

按照方法 7 的步骤, 并用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
8	2-氯-3-硝基苯胺	(CDCl ₃) 4.41 (brs, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H)	171	2-氯-3-硝基苯甲酸
9	2-氯-4-乙磺酰基-3-羟基苯胺	1.06 (t, 3H), 3.24 (q, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 10.1 (s, 1H)	234	2-氯-4-乙磺酰基-3-羟基苯甲酸(EP 0195247)
10	2-氯-3-甲氧基-4-乙磺酰基苯胺	1.02 (t, 3H), 3.19-3.29 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (brs, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)	248	2-氯-3-甲氧基-4-乙磺酰基苯甲酸(EP 0195247)

方法 11

15 (R)-N-(3-乙酰氨基-2-氯-4-{4-氟代苯硫基}苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将(S)-3,3,3-三氟-2-(三甲基甲硅烷氧基)-2-甲基丙酰氯(如在 *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 2741-2746 中所述, 从(R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基-丙酸(方法 25)制备)(1.179g)的 DCM (10ml)溶液滴加到搅拌的和冰冷冷却的 3-乙酰氨基-2-氯-4-(4-氟代苯硫基)苯胺(方法 18) (1.315g)的

20

DCM (20ml)和三乙胺(1.72ml)悬浮液中。将该混合物温热至室温过夜。再加入三乙胺(0.8ml)，接着加入(S)-3,3,3-三氟-2-(三甲基甲硅烷氧基)-2-甲基丙酰氯(0.6g)的 DCM (5ml)溶液。再过 6 小时后，经蒸发浓缩该混合物。加入甲醇(50ml)和 2M 盐酸水溶液(5ml)，将该混合物搅拌过
 5 夜，然后用水(20ml)稀释。经蒸发除去甲醇，加入 2M HCl 水溶液(30ml)。然后用乙醚(2 × 80ml)提取该混合物。用盐水洗涤提取物并干燥。经蒸发除去挥发物，残留物经 Biotage 柱(40g 硅胶)层析纯化，用 50%乙酸乙酯/异己烷洗脱，得到为泡沫物的标题化合物(1.104g)。
 NMR: 1.6 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.38-7.48 (m, 2H),
 10 7.8-7.9 (m, 2H), 9.76 (brs, 1H), 9.9 (brs, 1H); m/z: 449。

方法 12-14

按照方法 11 的步骤，并用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
12	(R)-N-(4-甲硫基-3-氟-2-氯代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	(CDCl ₃) 1.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.89 (brs, 1H)	330	方法 20
13	(R)-N-(4-氟硫基-3-氯-2-氟苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.4 (s, 3H), 7.40-7.55 (m, 3H), 9.5 (s, 1H)	341	方法 41
14	(R)-N-{2,3-二氟-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯硫基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.55 (s, 3H), 2.70-2.85 (m, 6H), 7.20-7.35 (m, 4H), 7.50 (td, 1H), 7.75 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)	447	方法 38

15 方法 15

3-乙酰氨基-2-氯-4-(4-氟代苯硫基)硝基苯

将 4-氟代苯硫醇(0.128ml)滴加到搅拌的氢化钠(0.049g 在矿物油中的 60%的悬浮液)在 THF (3ml)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，然后滴加到搅拌和冷却(-65℃)的 3-乙酰氨基-2-氨基-4-氟代硝基苯
 20 (0.233g)的 THF (2ml)溶液中。于-65℃将该混合物搅拌 3 小时，然后温

热至室温。加入饱和氯化铵水溶液(5ml)，然后加入水(5ml)，用乙醚(2
 × 25ml)提取该混合物。合并提取物，用水(25ml)和盐水(25ml)洗涤，然
 后干燥。经蒸发除去挥发物，残留物经硅胶 Mega Bond Elut 柱纯化，
 用 0-40%乙酸乙酯/异己烷洗脱，得到标题化合物。经 Biotage 柱(40g
 5 硅胶)层析，用 40%乙酸乙酯/异己烷洗脱，得到为固体的标题化合物
 (0.193g)。NMR: 2.14 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.88 (d,
 1H), 10.1 (brs, 1H); m/z: 339。

方法 16-17

10 按照方法 15 的步骤，用 2-氨基-3,4-二氟代硝基苯和合适的原料制
 备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z
16	2-氨基-3-氟-4-(4-氟代苯 硫基)硝基苯	5.98 (dd, 1H), 7.32-7.47 (m, 4H), 7.6-7.68 (m, 2H), 7.76 (d, 1H)	282 (M ⁺)
17	2-氟-3-(4-羧基苯硫基)-6- 硝基苯胺	6.00 (dd, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (d, 2H)	307

方法 18

3-乙酰氨基-2-氟-4-(4-氟代苯硫基)苯胺

15 将 3-乙酰氨基-2-氟-4-(4-氟代苯硫基)硝基苯(方法 15) (0.1g)、氯化
 铁六水合物(0.238g)和锌粉(0.192g)在 DMF (1ml)和水(1ml)中的混合物
 搅拌并加热(油浴 100℃) 1 小时，然后冷却。加入水(15ml)，用饱和碳
 酸钠水溶液(3ml)将该混合物碱化至 pH 11，然后用 DCM (3 × 15ml)提
 取。用盐水洗涤提取物，然后干燥。经蒸发除去挥发物，使残留物在
 20 高真空(2mm Hg)下过夜，得到为固体的标题化合物(0.087g)。NMR:
 1.95 (s, 3H), 5.72 (brs, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 5H), 9.54 (brs, 1H);
 m/z: 309。

方法 19-21

按照方法 18 的步骤, 用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
19	2-氯-3-氟-4-(4-氟代苯硫基)苯胺	6.15 (brs, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.15 (d, 4H), 7.22 (t, 1H)	270	方法 22
20	3-氟-4-甲硫基-2-氯代苯胺	(CDCl ₃) 2.37 (s, 3H), 4.19 (brs, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H)	191 (M ⁺)	方法 23
21	2-氯-3-氟-4-(4-N,N-二甲基氨基甲酰基苯硫基)苯胺	2.95 (d, 6H), 6.20 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (d, 2H)	323	方法 75

方法 22

5 2-氯-3-氟-4-(4-氟代苯硫基)硝基苯

- 用 5 分钟, 将 2-氨基-3-氟-4-(4-氟代苯硫基)硝基苯(方法 16) (0.846g)滴加到搅拌和加热(油浴 65℃)的亚硝酸叔丁酯(0.59ml)和氯化铜(0.484g)在乙腈(12ml)中的混合物中。然后继续加热 1 小时, 冷却该混合物并过滤。加入乙醚(60ml), 用 20%盐酸水溶液(2 × 60ml)洗涤该混合物, 然后干燥。经蒸发除去挥发物, 残留物经 Biotage 柱(40g 硅胶)层析纯化, 用 5%乙酸乙酯/异己烷洗脱, 得到为固体的标题化合物 (0.574g)。NMR: 6.96 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.91 (d, 1H); MS (EI): 302 (M+H)⁺。

15 方法 23-24

按照方法 22 的步骤, 用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
23	3-氟-4-甲硫基-2-氯代硝基苯	(CDCl ₃) 2.55 (s, 3H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.78 (d, 1H)	221 (M ⁺)	方法 26
24	2-氯-3-氟-4-(4-羧基苯硫基)硝基苯	7.35 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.90-8.00 (m, 3H)	327	方法 17

方法 25

(R)-(+)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酸

- 根据欧洲专利申请号 EP 524781 中所述的拆分方法(用于制备(S)-(-)酸的所述方法)拆分标题化合物, 但用(1S,2R)-降麻黄碱替代(1R,2S)-降麻黄碱或(S)-(-)-1-苯基乙胺。在(R)-(+)-1-苯基乙胺存在下, 对所述酸进行 NMR 分析得到>98%的对映体纯度; NMR (CDCl₃): 对于(R)-对映异构体, 1.27 (s, 3H); 对于(S)-对映异构体, 1.21 (s, 3H)。

方法 26

10 2-氟-3-甲硫基-6-硝基苯胺

- 在氩气氛下, 向 2,3-二氟-6-硝基苯胺(13.3g)的 DMF (250ml)的搅拌溶液中加入甲硫醇钠(5.7g)。于室温下搅拌反应混合物 5 小时。加入乙酸乙酯(500ml), 用盐水(6 × 500ml)洗涤该混合物并干燥。经蒸发除去挥发物, 得到为黄色固体的标题化合物(14.9g)。NMR (CDCl₃): 2.51 (s, 3H), 6.09 (brs, 2H), 6.48-6.54 (m, 1H), 7.92 (d, 1H); m/z (EI⁺): 202 (M⁺)。

方法 27

(R)-N-[4-乙硫基-3-氟-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 20 将(R)-N-[4-甲基亚硫酰基-3-氟-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(实施例 2) (5.41g)在三氟乙酸酐(65ml)中的悬浮液回流加热 30 分钟。蒸发该反应混合物, 使残留物再溶于甲醇(32ml)和三乙胺(32ml)中, 加入乙基碘(2.2ml)。将该反应混合物回流加热 3 小时, 使冷却至室温, 经蒸发除去挥发物。使残留物在乙酸乙酯(150ml)和盐水(100ml)之间分配; 分离有机相, 干燥并经蒸发除去挥发物。残留物经快速柱层析纯化, 用 10-20%乙酸乙酯/异己烷洗脱, 得到为黄色固体的标题化合物(2.16g)。NMR (CDCl₃): 1.27 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.88-2.95 (q, 2H), 3.55 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.92 (s, 1H); m/z: 344。

方法 28

(R)-N-[4-乙硫基-3-碘-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

在氩气氛下，向搅拌的(R)-N-[4-巯基-3-碘-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 29) (5.85g)的无水 THF (40ml)的溶液中加入
5 加入甲醇钠(0.44g)，接着加入乙基碘(0.65ml)，将该混合物回流加热 1 小时，使冷却至室温。加入乙酸乙酯(200ml)，用盐水(100ml)洗涤有机相并干燥。经蒸发除去挥发物，残留物经快速柱层析纯化，用 5-30% 乙酸乙酯/异己烷洗脱，得到为淡黄色固体的标题化合物(2.08g)。NMR (CDCl₃): 1.36 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.92-2.99 (q, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.34 (d,
10 1H), 8.89 (s, 1H); m/z: 452。

方法 29

(R)-N-[4-巯基-3-碘-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

向冷却至 0℃ 的三苯膦(6.41g)的 DCM (35ml)和 DMF (0.30ml)的搅
15 拌溶液中加入(R)-N-[4-氯代磺酰基-3-碘-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 30) (4.0g)的 DCM (40ml)溶液。于室温下搅拌反应混合物 45 分钟，加入 HCl (50ml, 2M)并继续搅拌 30 分钟。干燥有机相，经蒸发除去挥发物。加入乙醚(70ml)，过滤该悬浮液。蒸发滤液，得到为棕色泡沫物的标题化合物(5.85g)。M/z: 424。

20

方法 30

(R)-N-[4-氯代磺酰基-3-碘-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

于 0℃，将(R)-N-[3-碘-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰
25 胺(方法 31) (4.92g)分批加入到氯代磺酸(18ml)中。将该反应混合物加热至 80℃ 4 小时，使冷却至室温并倾入到冰水(200g)中。将该混合物提取到 DCM (2 × 250ml)中，用盐水(300ml)洗涤有机相并干燥。经蒸发除去挥发物，得到为棕色胶状物的标题化合物(4.8g)。NMR (CDCl₃): 1.78

(s, 3H), 3.59 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.53 (s, 1H); m/z: 490。

方法 31

(R)-N-[3-碘-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 5 向冷却的(R)-N-[3-氨基-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 32) (12.5g)的浓硫酸(25ml)和水(70ml)的溶液中滴加亚硝酸钠(3.15g)的水(70ml)溶液。搅拌反应混合物 10 分钟, 于室温下搅拌 1 小时。小心加入碘化钾(22.2g)的水(70ml)溶液, 将该混合物加热至 100 °C 2.5 小时。使该反应混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯(500ml), 用
- 10 盐水(300ml)洗涤有机相并干燥。经蒸发除去挥发物, 残留物经快速柱层析纯化, 用 5-20% 乙酸乙酯/异己烷洗脱, 得到为乳状固体的标题化合物(13.5g)。NMR (CDCl₃): 1.76 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.97 (brs, 1H); m/z: 392。

15 方法 32

(R)-N-[3-氨基-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 在氢气氛下, 向(R)-N-[3-硝基-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 3) (14.3g)的乙酸乙酯(250ml)的搅拌溶液中加入 10% 披钨碳(1.6g)。于室温下搅拌反应混合物过夜; 使该混合物通过硅藻土
- 20 垫过滤, 经蒸发除去挥发物, 得到为棕色固体的标题化合物(13g)。NMR (CDCl₃): 1.75 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 4.10 (brs, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.77 (brs, 1H); m/z: 281。

方法 33

- 25 (R)-N-[4-甲硫基-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

在氩气氛下, 将(R)-N-(4-碘代-2,3-二氯苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 4) (5.17g, 12.08mmol)溶于 DMA (30ml)中, 并在搅拌下于 155°C 加热 6 小时, 同时加入甲硫醇钠(1.1g, 1.3eq)和氯化亚铜

(670mg)。使反应混合物冷却至室温，加入乙酸乙酯和水猝灭反应。使该反应混合物通过硅藻土垫过滤，用乙酸乙酯/水充分洗涤。用水，接着用盐水洗涤有机层，然后干燥并蒸发至干。残留物经 Mega Bond Elut 柱层析，用 2-30%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到的产物用 10%乙醚/己烷研磨，得到为乳状固体的标题化合物(2.97g)。NMR: 1.6 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 7.3 (d, 1H), 7.8 (d, 1H); m/z: 346。

方法 34

(R)-N-[4-(2-羟基丁硫基)-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将甲醇钠(0.075g)加入(R)-N-[2,3-二氯-4-巯基苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 35) (0.44g)的无水 THF (10ml)的搅拌溶液中。于室温下搅拌该反应混合物 5 分钟，加入 1,2-环氧丁烷(0.11ml)。将该混合物回流加热 2 小时，使冷却至室温。加入乙酸乙酯(150ml)，用盐水(100ml)洗涤该混合物并干燥。经蒸发除去挥发物，残留物经 20g 硅胶 Mega Bond Elut 柱纯化，用 1-40%乙酸乙酯/异己烷洗脱，得到为橙色固体的标题化合物(0.259g)。NMR: 0.88 (t, 3H), 1.35-1.49 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 2.97-3.08 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 9.79 (brs, 1H); m/z: 404。

20

方法 35

(R)-N-[2,3-二氯-4-巯基苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

在氩气氛下，将三异丙基硅烷硫醇(2.0ml)加入到冷却至 0℃ 的氯化钠(0.37g, 60%的矿物油分散液)在无水 THF (30ml)中的搅拌悬浮液中。在此温度下 20 分钟后，将该反应混合物加入到搅拌的(R)-N-[4-碘-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 4) (4.0g)和四(三苯膦)合钯(0) (0.86g)的无水甲苯(40ml)的悬浮液中。将该混合物加热至 85℃ 5 小时，加入 DMF (10ml)，得到一澄清溶液。继续加热另外 17

小时。使该混合物冷却至室温。加入乙酸乙酯(200ml),用盐水($3 \times 100\text{ml}$)洗涤该混合物并干燥。经蒸发除去挥发物,残留物经快速层析纯化,用 1-50%乙酸乙酯/异己烷洗脱,得到为橙色固体的标题化合物(0.448g)。NMR: 1.58 (s, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 9.80 (s, 1H); m/z: 332。

方法 36

(R)-N-[2,3-二氯-4-{4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯硫基}苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

10 用硫化钠(403mg)的水(2ml)溶液处理(R)-N-[2,3-二氯-4-氟硫基苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 39) (0.5g)的 DMF 溶液,将该混合物于 50°C 加热 1 小时。然后用 N,N-二甲基氨基甲酰基-4-碘代苯(0.455g)的 DMF (5ml)溶液和氧化亚铜(0.121g)先后处理该反应混合物。在氩气氛下,将该反应化合物于 150°C 加热 4.5 小时。用水(100ml)猝灭反应混合物,加入 DCM (100ml),通过硅藻土过滤该混合物。分离水层,用 DCM ($3 \times 50\text{ml}$)洗涤。合并有机提取物并干燥。经蒸发除去挥发物,产物经 Mega Bond Elut 柱(20g 硅胶)层析纯化,用 0-5%甲醇/DCM 洗脱,得到为白色固体的标题化合物(0.53g) 80%。NMR: 1.60 (s, 3H), 2.95 (d, 6H), 7.30 (d, 1H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); m/z: 479。

方法 37-38

按照方法 36 的步骤,用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
37	(R)-N-{2-氟-3-氯-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯硫基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.6 (s, 3H), 2.8-3.0 (brd, 6H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (dd, 2H), 7.6 (dd, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)	463	方法 13
38	2,3-二氯-4-[4-(N,N-二甲基	(CDCl ₃) 2.90-3.15 (m, 6H), 4.05	309	方法

	氨基甲酰基)苯硫基]苯基苯胺	(brs, 2H), 6.55 (td, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.25 (d, 3H)	(M+H) ⁺	42
--	----------------	--	--------------------	----

方法 39

(R)-N-[2,3-二氯-4-氟硫基苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 用无水 DMF (1 滴) 处理 (R)-(+)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酸(方法 5 25) (1g) 在 DCM 中的悬浮液。用 15 分钟滴加草酰氯(1.15ml)的 DCM 溶液。在氩气氛下, 将该混合物搅拌过夜。经蒸发除去挥发物, 使残留物再溶于 DCM (20ml) 中。用 15 分钟通过加入该溶液来处理 2,3-二氯-4-氟硫基苯胺(方法 40) (1.37g) 和二叔丁基吡啶(1.55ml) 的 DCM 溶液。在氩气氛下, 于室温搅拌该反应物过夜。经蒸发除去挥发物, 残留物 10 经 Mega Bond Elut 柱(20g 硅胶)层析纯化, 得到为白色固体的标题化合物(1.08g, 48%)。NMR (CDCl₃): 1.65 (s, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.95 (s, 1H), 1.65 (s, 3H); m/z: 357。

方法 40

- 15 2,3-二氯-4-氟硫基苯胺

- 向冷却(0-5℃)的 2,3-二氯苯胺(2g)和硫氰酸钠(3g)的甲醇(30ml)溶液中加入溴(2g)在用溴化钠饱和的甲醇(10ml)中的溶液。搅拌该溶液 1 小时。将该反应混合物倾入水(200ml)中, 用碳酸钠中和至 pH 8。过滤收集该固体, 干燥得到为白色固体的标题化合物(2.38g, 88%)。NMR: 20 6.35 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.55 (d, 1H); m/z (EI⁺): 218。

方法 41-42

按照方法 40 的步骤, 用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z (M ⁺)
41	2-氟-3-氯-4-氟硫基苯胺	6.2 (s, 2H), 6.8 (dd, 1H), 7.4 (dd, 1H)	202
42	2,3-二氟-4-氟硫基苯胺	6.00 (brs, 2H), 6.50 (td, 1H), 6.85 (td, 1H)	186

方法 43

(R)-N-(2-甲基-3-氟-4-[4-氟代苯基]硫基苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 向(R)-N-(2-甲基-3-氟-4-碘代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 45) (782mg)在 DMF (6ml)的溶液中加入 4-氟代苯硫酚(0.32ml)和氧化亚铜 (143mg)。在氩气氛下,将该混合物加热至 150℃4.5 小时。经蒸发除去所有的挥发物,使残留物溶于乙酸乙酯(100ml)中。将其通过硅藻土过滤,经蒸发除去挥发物,残留物经硅胶层析纯化,用 15% 乙酸乙酯的异己烷溶液洗脱,得到为固体的标题化合物(544mg)。
- 10 NMR: 1.57 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.52 (brs, 1H), 9.78 (brs, 1H); m/z: 390。

方法 44

按照方法 43 的步骤,用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
44	(R)-N-(2-甲基-3-氟-4-[4-氟代苯基]硫基-苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.56 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.42 (brs, 1H), 7.52 (m, 2H), 9.85 (brs, 1H)	406	方法 46

15

方法 45

(R)-N-(2-甲基-3-氟-4-碘代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 将草酰氯(0.7ml)加入到(R)-(+)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酸(方法 25) (1.26g)在含有 DMF (3 滴)的 DCM (40ml)中的搅拌悬浮液中。于室温下将该混合物搅拌 4 小时,加入 2,6-二叔丁基吡啶(2.25ml)和 4-碘-3-氟-2-甲基苯胺(方法 48) (1.368g)。于室温下将得到的混合物搅拌 72 小时。经蒸发除去挥发物,残留物经硅胶层析纯化,用 25%乙酸乙酯/异己烷洗脱,得到为固体的标题化合物(1.668g)。NMR: 1.56 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.66 (t, 1H); m/z: 390。
- 20

方法 46-47

按照方法 45 的步骤, 用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
46	(R)-N-(2-甲基-3-氯-4-碘代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.59 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.45 (brs, 1H), 7.80 (d, 1H), 9.90 (brs, 1H)	405	方法 50
47	(R)-N-(2-甲基-3-溴-4-碘代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.58 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.81 (d, 1H), 9.89 (brs, 1H)	450	方法 51

方法 48

5 4-碘-3-氟-2-甲基苯胺

- 将一氯化碘(0.5ml)加入到 3-氟-2-甲基苯胺(1.25g)的冰醋酸(15ml)溶液中。于 70℃ 搅拌该混合物 2 小时。使该混合物冷却至室温, 加入饱和亚硫酸钠溶液(50ml)。用乙酸乙酯(2 × 100ml)提取该溶液, 合并提取物, 用饱和碳酸氢钠溶液(100ml)洗涤并干燥。经蒸发除去挥发物,
- 10 残留物经硅胶层析纯化, 用 0-10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到为固体的标题化合物(1.53g)。NMR: 1.98 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.30 (d, 1H), 7.20 (t, 1H); m/z: 250。

方法 49-51

- 15 按照方法 48 的步骤, 用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z
49 ¹	2,3-二氯-4-碘代苯胺	5.8 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H)	286
50	4-碘-3-氯-2-甲基苯胺	2.18 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 7.34 (d, 1H)	266
51	4-碘-3-溴-2-甲基苯胺	2.25 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)	311 (M ⁺)

¹ 层析溶剂: 0-15% 乙酸乙酯/己烷。得到深色稠的液体, 用己烷研磨后固化。

方法 52

(R)-N-(2-甲基-3-氟-4-[4-N,N-二甲基氨基甲酰基苯基]硫基苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 将 4-[N,N-二甲基氨基甲酰基]苯硫酚(方法 53) (751mg)、(R)-N-(2-甲基-3-氟-4-碘-苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 45) (1.433g) 和氧化亚铜(250mg)在 DMF (10ml)中混合。于 150℃、氩气氛下, 搅拌该混合物 4.5 小时。使混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯(100ml), 通过硅藻土过滤得到的悬浮液, 然后经蒸发除去所有的挥发物。残留物经层析纯化, 用 1-5%甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物(1.02g)。
NMR: 1.60 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.97 (brs, 6H), 7.20 (d, 2H), 7.37 (m, 4H), 9.81 (brs, 1H); m/z: 443。

方法 53

4-[N,N-二甲基氨基甲酰基]苯硫酚

- 将五氧化二磷(923mg)加入到 4-巯基苯甲酸(2000mg)的 DMF (10ml)溶液中。于 150℃、氩气氛下搅拌该混合物 16 小时。使混合物冷却, 然后加入乙酸乙酯(150ml)。用水(100ml)、盐水(50ml)洗涤该溶液并干燥。经蒸发除去挥发物, 残留物经硅胶层析纯化, 用 2.5%甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到两种样品。将一种含硫酚和二硫化物的样品经硅胶层析纯化, 用 1-2.5%甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到为固体的标题化合物(760mg)。NMR: 2.94 (s, 6H), 5.63 (s, 1H), 7.30 (m, 4H); m/z: 180。

方法 54

- (R)-N-[4-(2-羟基乙硫基)-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将(R)-N-[4-碘-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 4) (1.22g)加入到 2-巯基乙醇(0.26ml)、甲醇钠(0.20g)和氯化铜(I)

- (0.11g)在喹啉(3ml)和吡啶(1ml)中的脱氧溶液中。在氩气氛下,将该混合物加热至 190℃ 18 小时。使混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯(200ml)。用盐酸(10% v/v, 2 × 250ml)、盐水(200ml)洗涤该混合物并干燥。经蒸发除去挥发物,残留物经 50g 硅胶 Mega Bond Elut 柱层析纯化,用 5-50%乙酸乙酯/异己烷洗脱,得到为橙色固体的标题化合物。
- 5 NMR: 1.59 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 3.60-3.66 (m, 2H), 4.98 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 9.78 (brs, 1H); m/z: 376。

方法 59

- 10 (R)-N-[4-乙磺酰基-3-(4-羧基苯硫基)-2-氯代苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 根据实施例 48 的方法,用 4-巯基苯甲酸(1.5eq)和甲醇钠替代甲硫醇钠,制备为棕色泡沫物的标题化合物,得率 77%。NMR: 1.13 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.49-3.56 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.99 (brs, 1H), 12.9 (brs, 1H); m/z: 510。
- 15

方法 60-62

按照实施例 9 的步骤,用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
60	(R)-N-(2-甲基-3-氯-4-[4-羧基苯基磺酰基]苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.56 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 10.10 (brs, 1H)	464	方法 63
61	(R)-N-(2-甲基-3-溴-4-[4-羧基苯基磺酰基]苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.63 (brs, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 10.08 (s, 1H)	510	方法 64
62	(R)-N-(2-氯-3-硝基-4-[4-羧基苯基磺酰基]苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.59 (s, 3H), 8.00 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.45 (d, 1H)	495	方法 65

方法 63

(R)-N-(2-甲基-3-氯-4-[4-羧基苯硫基]苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将 4-巯基苯甲酸(308mg)加入到氧化铜(I) (93mg)和(R)-N-(2-甲基-3-氯-4-碘代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 46) (530mg)在 DMF (5ml)中的悬浮液中。在氩气氛下, 将该混合物加热至 150℃4.5 小时。使该混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯(100ml), 通过硅藻土过滤得到的悬浮液, 经蒸发除去挥发物。残留物经层析纯化, 用 5-10% 甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物(504mg)。NMR: 1.58 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 7.34 (m, 4H), 7.51 (brs, 1H), 7.92 (brs, 2H), 9.94 (s, 1H), 13.00 (brs, 1H); m/z: 432。

方法 64-65

按照方法 63 的步骤, 用合适的原料制备下列化合物。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
64	(R)-N-(2-甲基-3-溴-4-[4-羧基苯硫基]苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.24-7.36 (m, 4H), 7.45 (brs, 1H), 7.91 (m, 2H), 9.91 (brs, 1H), 12.92 (brs, 1H)	476	方法 47
65	(R)-N-(2-氯-3-硝基-4-[4-羧基苯硫基]苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺	1.60 (s, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.10 (d, 1H)	463	方法 68

15

方法 66

(R)-N-[4-(4-羧基苯基磺酰基)-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

搅拌下, 使(R)-N-[4-(4-羧基苯硫基)-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 67) (3.83g, 8.45mmol)悬浮于冰醋酸(55ml)中。加入过氧化氢(19ml)。搅拌下, 将该混合物加热至 95℃3 小时, 使冷却至室温。将该混合物蒸发至干, 得到乳状固体, 将其用己烷研磨。过

20

滤该固体并洗涤，得到为乳状固体的标题化合物(3.97g)。NMR: 1.6 (s, 3H), 8.0 (d, 2H), 8.1 (d, 2H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H); m/z: 484。

方法 67

5 (R)-N-[4-(4-羧基苯硫基)-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

在氩气氛下，将(R)-N-[4-碘-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 4) (4.58g, 10.7mmol)与 4-巯基苯甲酸(2.31g, 14.98mmol)和氧化亚铜(765mg)一起在 DMF (30ml)中边搅拌边加热 4 小时，使其
10 冷却至室温，加入乙酸乙酯和水，通过硅藻土垫过滤反应混合物，用乙酸乙酯/水洗涤。分离有机层，用水、盐水洗涤，干燥并蒸发至干。得到的固体经 Mega Bond Elut 柱纯化，用 5-50%乙酸乙酯/异己烷洗脱，得到为淡粉红色固体的标题化合物(4.0g)。NMR: 1.6 (s, 3H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.9 (m, 3H), 8.0 (d, 1H), 9.9 (s, 1H), 13.0 (s, 1H); m/z:
15 452。

方法 68

(R)-N-(2-氯-3-硝基-4-碘代苯基)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将 2M 盐酸(2.5ml)加入到(R)-N-(2-氯-3-硝基-4-碘代苯基)-2-三甲基甲硅烷氧基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 69) (1150mg)的甲醇(25ml)
20 溶液中，于室温下搅拌该反应混合物 4 小时。经蒸发除去挥发物，使残留物在乙酸乙酯(150ml)和水(75ml)之间分配。分离有机相，用盐水(75ml)洗涤并干燥。经蒸发除去挥发物，得到标题化合物(943mg)。NMR: 1.58 (s, 3H), 7.70 (d, 1H), 8.00 (d, 1H); m/z: 437。

25

实施例 69

(R)-N-(2-氯-3-硝基-4-碘代苯基)-2-三甲基甲硅烷氧基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将4-碘代-3-硝基-2-氯代苯胺(方法70)(1269mg)和2,6-二叔丁基吡啶(1.5ml)加入到(S)-3,3,3-三氟-2-(三甲基甲硅烷氧基)-2-甲基丙酰氯(如在 *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2741-2746 中所述, 从(R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸(方法25)制备)(6mmol)的 DCM (40ml)溶液中。于室温下将该混合物搅拌3天。经蒸发除去挥发物, 残留物经层析纯化, 用10%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到标题化合物(1160mg)。NMR: 0.27 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 7.70 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.72 (brs, 1H); m/z: 509。

方法 70

4-碘-3-硝基-2-氯代苯胺

将一氯化碘(1.25ml)加入到3-硝基-2-氯代苯胺(4265mg)的冰醋酸(40ml)溶液中。于70℃搅拌该混合物4小时。使该混合物冷却至室温后, 加入饱和亚硫酸钠溶液(100ml)。用乙酸乙酯(200ml)提取该溶液, 经蒸发除去挥发物, 使残留物再溶于乙酸乙酯(150ml)中, 用饱和碳酸氢钠溶液(75ml)、盐水(75ml)洗涤并干燥。经蒸发除去挥发物, 残留物经层析纯化, 用5-15%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到标题化合物和原料的混合物(1.933g)(比例1:1.75)。将一氯化碘(0.28ml)加入到该混合物(1919mg)的冰醋酸(10ml)溶液中。于70℃搅拌该混合物4小时。使该混合物冷却至室温后, 加入饱和亚硫酸钠溶液(50ml)。用乙酸乙酯(100ml)提取该溶液, 经蒸发除去挥发物, 使残留物在乙酸乙酯(100ml)和饱和碳酸氢钠溶液(50ml)之间分配。分离有机相, 用盐水(50ml)洗涤并干燥。经蒸发除去挥发物, 残留物经层析纯化, 用5-15%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到为固体的标题化合物(1286mg)。NMR: 6.19 (s, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.50 (d, 1H); m/z: 297。

实施例 71

(R)-N-[4-{2-硝基吡啶-6-基磺酰基}-2,3-二氯苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将(R)-N-[2,3-二氯-4-(氯代磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(2g, 5mmol) (方法 73)、亚硫酸钠(1.25g)和碳酸氢钠(1.05g)在水(10ml)中的混合物于 75℃ 搅拌 1 小时。将该溶液蒸发至干, 得到白色固体。向其中加入 2-氯-6-硝基吡啶(方法 72; 713mg)和 DMF (15ml)。搅拌下, 将该混合物于 75℃ 加热 4 小时, 然后使冷却至室温。使残留物在水和乙酸乙酯之间分配。用乙酸乙酯提取含水层, 合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 经蒸发除去挥发物。用 Mega Bond Elut 柱纯化, 用 0-40% 乙酸乙酯/己烷的梯度溶剂洗脱。得到为淡黄色泡沫物的标题化合物(250mg)。NMR: 1.6 (s, 3H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 8.6 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 9.4 (s, 1H); m/z: 486。

15 方法 72

2-氯-6-硝基吡啶

在氩气氛下, 将氯化铜(II) (5.8g)和亚硝酸叔丁酯(6.1ml)在 THF (150 ml)中搅拌并加热至 65℃。分次加入 2-氨基-6-硝基吡啶(Shurko, O.P., Mamaev, V.P., Chem Heterocycl Comp, 26, 1990, 1 47-52; 5g, 36 mmol)。于 65℃ 将该反应物搅拌 1 小时, 然后使其冷却至室温。加入乙酸乙酯(200ml), 用 2M HCl、水洗涤有机层并干燥。经蒸发除去挥发物, 得到粘性的橙色固体, 将其用己烷研磨, 得到为棕色/橙色固体的标题化合物(3.4g)。NMR: 7.8 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.2 (s, 1H)。

25 实施例 73

(R)-N-[2,3-二氯-4-(氯代磺酰基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

用 15 分钟将(R)-N-{2,3-二氯苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺(方法 74) (5.0g, 16.6mmol)分次加入到冷却(0℃)的氯代磺酸(5.3ml,

81mmol)中,然后将该混合物加热至 85℃4.5 小时。在冰浴上冷却该反应混合物,然后缓慢倾入到搅拌的冰水混合物(60ml)中。用 DCM (2 × 75ml)提取该混合物,用盐水洗涤 DCM,干燥并蒸发。残留物经硅胶层析,用 20%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂,得到为固体的标题化合物(3.0g, 7.5mmol)。NMR (CDCl₃): 1.8 (s, 3H), 3.4 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.65 (d, 1H)和 9.55 (brs, 1H); m/z: 400。

方法 74

(R)-N-{2,3-二氯苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

10 向 2,3-二氯苯胺(6.85g, 42.5mmol)和吡啶(5.1ml, 75mmol)在 DCM (100ml)的搅拌溶液中加入(S)-3,3,3-三氟-2-三甲基甲硅烷氧基-2-甲基丙酰氯(如在 *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 2741-2746 中所述,从(R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸(方法 25)制备)(12.2g, 150mmol)的 DCM (50ml)溶液中。于室温下将该混合物搅拌 24 小时,然后用 1M 盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,然后干燥并蒸发。使残留物溶于甲醇(50ml)

15 中,用 1M 盐酸(25ml)处理,于室温下将该混合物搅拌 18 小时。蒸发甲醇,用乙酸乙酯(2 × 25ml)提取含水层,用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤乙酸乙酯提取物,然后干燥并蒸发。残留物经硅胶层析纯化,用 DCM 作为洗脱剂,得到为固体的标题化合物(5.2g, 17.3mmol)。NMR:

20 1.6 (s, 3H), 7.4 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 9.8 (s, 1H); m/z: 300。

方法 75

2-氯-3-氟-4-(4-N,N-二甲基氨基甲酰基苯基硫基)硝基苯

25 通过实施例 51 的方法,由 2-氯-3-氟-4-(4-羧基苯基-硫基)硝基苯(方法 24)制备标题化合物。NMR: 2.95 (d, 6H), 7.20 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.95 (d, 1H); m/z (ES⁺): 355 (M+H)⁺。

方法 76

(R)-N-{2-氯-3-(4-羧基苯硫基)-4-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

根据实施例 50 的方法, 用 4-巯基苯甲酸处理(R)-N-{2-氯-3-氟-4-
5 [4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基磺酰基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三
氟丙酰胺(实施例 18), 得到为白色固体的标题化合物(0.39g, 25%)。
NMR: 1.60 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.55-7.65 (m, 4H), 7.90-7.95
(m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.60 (s, 1H);
m/z: 629。

10

方法 77

2-氟-3-(异丙硫基)-6-硝基苯胺

将 2-丙硫醇钠(5.66g)加入到 2,3-二氟-6-硝基苯胺(10.04g)的 DMF
(200ml)溶液中。于室温下将该混合物搅拌 16 小时, 然后用乙酸乙酯
15 (300ml)稀释, 用盐水(500ml)洗涤。用乙酸乙酯(300ml)提取洗液。合并
有机相, 用盐水(500ml)洗涤, 干燥并经蒸发除去挥发物, 得到为固体的
标题化合物(14.1g)。NMR: 1.30 (d, 6H), 3.70 (七重峰, 1H), 6.70 (dd,
1H), 7.26 (s, 2H), 7.80 (dd, 1H); m/z: 229。

20 方法 78

2-氯-3-氟-4-(异丙硫基)硝基苯

于 65℃、氩气氛下, 将 2-氟-3-(异丙硫基)-6-硝基苯胺(方法 77;
14.0g)的乙腈(100ml)溶液加入到氯化铜(II) (8.95g)和亚硝酸叔丁酯
(9.9ml)在乙腈(300 ml)中的搅拌的混合物中, 将该混合物搅拌 2.5 小
25 时。使该反应混合物冷却, 加入乙酸乙酯(300ml), 用 2M 盐酸(2 ×
200ml)、盐水(200ml)洗涤混合物并干燥。经蒸发除去挥发物, 得到油
状物。将其经硅胶层析纯化, 用 10-25%的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,
得到标题化合物(10.16g)。NMR: 1.33 (d, 6H), 3.78 (m, 1H), 7.65 (t, 1H),

7.98 (d, 1H); m/z: 249 (M^+).

方法 79

2-氯-3-氟-4-(异丙硫基)苯胺

- 5 将三氯化铁六水合物(32.7g)的水(100ml)溶液加入到 2-氯-3-氟-4-(异丙硫基)硝基苯(方法 78; 10.07g)和锌粉(26.36g)在 DMF (100ml)中的混合物中, 将该混合物加热至 100℃2 小时, 然后冷却至室温。然后, 用乙酸乙酯(500ml)稀释之, 通过硅藻土过滤, 用盐水(4 × 250ml)洗涤, 经硫酸镁干燥, 通过蒸发除去挥发物, 留下油状物。将其经硅胶层析
- 10 纯化, 用 10%的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到为固体的标题化合物 (5.29g). NMR: 1.11 (d, 6H), 3.10 (七重峰, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 7.11 (t, 1H); m/z: 219 (M^+).

方法 80

- 15 (2R)-N-[2-氯-3-氟-4-(异丙硫基)苯基]-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺
- 将 1,3-双(三甲基甲硅烷基)脲(5.73g)加入到(R)-(+)-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酸(方法 25; 4.424g)的 DCM (75ml)溶液中, 于室温下将该混合物搅拌 16 小时。滤去固体, 用 DCM (20ml)洗涤。合并有机溶液, 在冰浴上冷却, 加入草酰氯(2.7ml)和 DMF (cat)。然后将该溶液温热至
- 20 室温并搅拌 24 小时。经蒸发除去挥发物, 使残留物溶于 DCM (50ml)中, 并加入到 2-氯-3-氟-4-(异丙硫基)苯胺(方法 79; 5.105g)和三乙胺 (11.7ml)的 DCM (50ml)冰浴冷却的混合物中。将该混合物温热至室温并搅拌 18 小时。经蒸发除去挥发物, 留下油状物。将其经硅胶层析纯化, 用 10-25%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到一固体。使其溶于无水
- 25 THF (15ml)中并冷却至-78℃。加入 1M 氟化四丁基铵(3.6ml), 在氩气氛下, 于-78℃搅拌该混合物 45 分钟。然后使其温热至室温并搅拌另外 30 分钟。加入 2M 盐酸(50ml), 用乙酸乙酯(100ml)提取该混合物。用盐水(50ml)洗涤提取物, 干燥、经蒸发除去挥发物, 得到为固体的

标题化合物(1.23g)。NMR: 1.21 (d, 6H), 1.58 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.79 (s, 1H); m/z: 358.35。

方法 81

5 2-氯-3-氟-4-[4-(N-甲基-N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]硝基苯

搅拌下, 使 2-氯-3-氟-4-(4-羧基苯硫基)硝基苯(方法 24; 5.5g, 16.8mmol)悬浮于 DCM (100ml)中, 加入草酰氯(3.22ml)。加入几滴 DMF 以开始反应, 将其搅拌过夜。将该混合物蒸发至干, 然后再溶于 DCM (20ml)中。使 N-乙基-N-甲胺(0.46ml, 5.28mmol)溶于 DCM (1ml)中, 搅拌下, 向其中加入一些上面的酰氯溶液(2.4mmol)。将该溶液搅拌过夜, 然后用水、盐水洗涤, 通过倾入到 Chem Elut 柱上干燥, 用乙酸乙酯洗脱。将得到的溶液蒸发至干, 然后经 Mega Bond Elut 柱层析纯化, 用己烷/乙酸乙酯的梯度溶剂洗脱, 得到标题化合物(680mg)。NMR: 1.1 (s, 3H), 2.9 (d, 3H), 3.2 (s, 1H), 3.4 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (m, 1H); m/z: 369。

方法 82

2-氯-3-氟-4-[4-(N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]硝基苯

将乙胺溶液(2M 在无水乙醇中; 2.65ml)置于含 DCM (1ml)的反应容器中。向其中加入一份如实施例 81 制备的酰氯溶液(2.4mmol)。将该溶液搅拌过夜, 然后用水、盐水洗涤, 通过倾入到 Chem Elut 柱上干燥, 用乙酸乙酯洗脱。将该溶液蒸发至干, 然后经 Mega Bond Elut 柱层析纯化, 用己烷/乙酸乙酯的梯度溶剂洗脱, 得到标题化合物(380mg)。NMR: 1.1 (t, 3H), 3.2 (m, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.9 (m, 2H), 8.6 (s, 1H)。

方法 83

2-氯-3-氟-4-[4-(N-甲基-N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]苯胺

搅拌下, 将 2-氯-3-氟-4-[4-(N-甲基-N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]硝基苯(方法 81; 650mg, 1.76mmol)与铁粉(1.06g)、乙醇(1.2ml)、水(0.5ml)和 2 滴浓盐酸一起于 75℃加热 45 分钟。然后使该混合物冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠溶液使呈碱性, 加入乙酸乙酯。通过硅藻土床过滤反应混合物, 用水和乙酸乙酯充分洗涤。合并有机层并用水洗涤, 干燥、过滤并蒸发至干, 得到为淡黄色胶状物的标题化合物(600mg)。NMR: 1.0 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.2 (d, 2H), 6.2 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 3H)。

10

方法 84

2-氯-3-氟-4-[4-(N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]苯胺

搅拌下, 将 2-氯-3-氟-4-[4-(N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]硝基苯(方法 82; 360mg, 1.02mmol)、铁粉(617mg)、乙醇(0.68ml)、水(0.28ml)和 1 滴浓盐酸于 75℃加热 45 分钟。使该混合物冷却至室温, 然后用饱和碳酸氢钠溶液使呈碱性。加入乙酸乙酯并将该溶液倾入到 Chem Elut 柱上, 用乙酸乙酯洗脱, 得到为淡黄色粘性固体的标题化合物(260mg)。NMR: 1.1 (t, 3H), 3.2 (q, 2H), 6.1 (s, 1H), 7.0 (q, 2H), 7.2 (q, 1H), 7.7 (t, 2H), 8.3 (d, 1H)。

20

方法 85

(R)-N-{2-氯-3-氟-4-[4-(N-甲基-N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

将 2-氯-3-氟-4-[4-(N-甲基-N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]苯胺(方法 83; 580mg, 1.7mmol)溶于 DCM (6ml)中, 加入吡啶(0.28ml)。使(S)-3,3,3-三氟-2-(三甲基甲硅烷氧基)-2-甲基丙酰氯(如在 *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2741-2746 中所述, 从(R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸(方法 25)制备)(508mg)溶于 DCM (1ml)中并加入到所述苯胺中。将该溶液搅拌 4

- 小时，然后用 HCl (2M)洗涤以除去过量的吡啶。将有机层蒸发至干，使溶于甲醇(17ml)中，加入 HCl (2M, 1.7ml)。于室温下将该溶液搅拌过夜。除去甲醇，使残留物分配于水和乙酸乙酯之间。用乙酸乙酯提取水层两次，合并有机层，用水和盐水洗涤，通过倾入到 Chem Elut 柱上干燥，用乙酸乙酯洗脱。将得到的溶液蒸发至干，经 Bond Elut 柱层析纯化，用 5-65%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到为白色固体的标题化合物 (390mg)。NMR: 1.0 (s, 3H), 1.6 (3, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.2 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.6 (t, 1H), 7.9 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); m/z: 477。

10 方法 86

(R)-N-{2-氯-3-氟-4-[4-(N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]苯基}-2-羟基-2-甲基-3,3,3-三氟丙酰胺

- 根据方法 85 的步骤，使 2-氯-3-氟-4-[4-(N-乙基氨基甲酰基)苯硫基]苯胺(方法 84)与(S)-3,3,3-三氟-2-(三甲基甲硅烷氧基)-2-甲基丙酰氯反应，得到为黄色胶状物的标题化合物。M/z 463。

方法 85

以下说明用于人的治疗或预防用途的含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯(此后指化合物 X)的代表性的药物剂

20 型:

(a): 片剂 I	mg/片
化合物 X	100
乳糖 Ph. Eur	182.75
交联羧甲基纤维素钠	12.0
玉米淀粉糊(5% w/v 糊)	2.25
硬脂酸镁	3.0

(b): 片剂 II	mg/片
化合物 X	50
乳糖 Ph. Eur	223.75
交联羧甲基纤维素钠	6.0
玉米淀粉	15.0
聚乙烯吡咯烷酮(5% w/v 糊)	2.25
硬脂酸镁	3.0

(c): 片剂 III	mg/片
化合物 X	1.0
乳糖 Ph. Eur	93.25
交联羧甲基纤维素钠	4.0
玉米淀粉糊(5% w/v 糊)	0.75
硬脂酸镁	1.0

(d): 胶囊	mg/胶囊
化合物 X	10
乳糖 Ph. Eur	488.5
硬脂酸镁	1.5

(e): 注射液 I	(50mg/ml)
化合物 X	5.0% w/v
1M 氢氧化钠溶液	15.0% v/v
0.1M 盐酸	(调节 pH 至 7.6)
聚乙二醇 400	4.5% w/v
注射用水	至 100%

(f): 注射液 II	10mg/ml
化合物 X	1.0% w/v
磷酸钠 BP	3.6% w/v
0.1M 氢氧化钠溶液	15.0% v/v
注射用水	至 100%

(g): 注射液 III	(1mg/ml, 缓冲至 pH 6)
化合物 X	0.1% w/v
磷酸钠 BP	2.26% w/v
柠檬酸	0.38% w/v
聚乙二醇 400	3.5% w/v
注射用水	至 100%

注:

- 通过药学领域熟知的常规方法可获得以上制剂。通过常规方法,
- 5 例如, 提供乙酸邻苯二甲酸纤维素包衣物可对片剂(a)-(c)包肠衣。