

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D401/14 C07D487/10
C07D487/20 A61K 31/4166

[21] 申请号 02823854.0

[43] 公开日 2005 年 3 月 16 日

[11] 公开号 CN 1596253A

[22] 申请日 2002.9.30 [21] 申请号 02823854.0

[30] 优先权

[32] 2001.10.1 [33] US [31] 60/326,361

[32] 2002.2.4 [33] US [31] 60/354,113

[32] 2002.8.1 [33] US [31] 60/400,259

[86] 国际申请 PCT/US2002/031283 2002.9.30

[87] 国际公布 WO2003/029245 英 2003.4.10

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.31

[71] 申请人 布里斯托尔 - 迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

共同申请人 塞雷普公司

[72] 发明人 T·G·M·达 D·波廷

M·J·B·迈莱特 M·洛奈

E·A·尼古莱

E·J·伊瓦诺维茨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

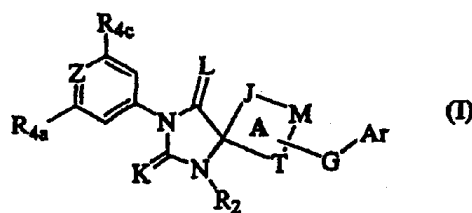
代理人 谭明胜

权利要求书 31 页 说明书 166 页

[54] 发明名称 用作抗炎药的螺 - 乙内酰脲化合物

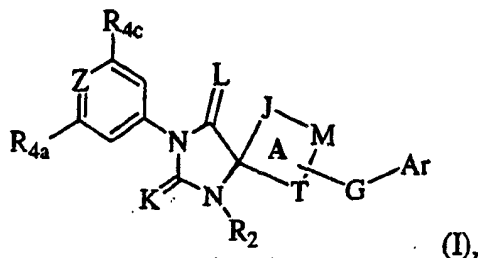
[57] 摘要

具有式(I)的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、对映体、非对映体和药物前体, (I)用作 LFA-1/ICAM 抑制剂并作为抗炎药, 其中 L 和 K 为 O 或 S; Z 为 N 或 CR_{4b}; Ar 为任选取代的芳基或杂芳基; G 为连接 T 或 M 的键, 或不存在; 选择 J、M 和 T 以限定为 3-6 元饱和或部分不饱和的非芳族环; R₂、R_{4a}、R_{4b}和 R_{4c}按说明书中所定义。



ISSN 1008-4274

1. 一种式(I)的化合物、其对映体、非对映体或其药学上可接受的
5 盐、水合物、溶剂合物或药物前体:



其中:

L 和 K 独立为 O 或 S;

Z 为 N 或 CR_{4b};

- 10 Ar 为芳基或杂芳基;

G 在 T 或 M 上连接于环 A; 并且(i)当连接于环 A 的碳原子时,
G 选自键、-O-、-N-、-S-、C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄取代的亚烷基、
或二价烷氧基、烷基硫代、氨基烷基、磺酰基、氨基磺酰基、
酰基或烷氧基羰基; 或(ii)当连接于环 A 的

- 15 氮原子时, G 选自键、C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄取代的亚烷基、
二价酰基或烷氧基羰基、二价烷氧基、烷基硫代、氨基
烷基、磺酰基或氨基磺酰基, 其中在(ii)中, 各所述 G 基团
具有至少一个连接于环 A 的碳原子;

- J 为-O-、-S-、-NR₃-、-N=、-S(=O)-、-SO₂-、-NH₂SO₂-、取代的
20 或未取代的 C₁₋₃亚烷基、取代的或未取代的 C₂₋₃亚烷基、
未取代的 C₁₋₂杂亚烷基、在杂亚烷基直链上具有 1-2 个碳
原子的取代的杂亚烷基, 或 J 不存在, 以使环 A 为 3-元环;
当 G-Ar 连接于 T 时, T 为 T₁, 而当 G-Ar 连接于 M 时, T 为 T₂;
当 G-Ar 连接于 M 时, M 为 M₁, 而当 G-Ar 连接于 T 时, M 为 M₂;

- T_1 和 M_1 选自 $-N-$ 和 $-C(R_5)-$;
- T_2 和 M_2 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_6)-$ 、 $-N=$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 和 $-C(R_7R_8)-$, 前提是选择 J、M 和 T, 以使环 A 限定为具有 1-4 个杂原子的 3-6 元饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基环,
- 5 其中所述杂环 A 的两个相邻杂原子不同时选自 $-O-$ 和 $-S-$;
- R_2 选自氢、烷基、取代的烷基、 OR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $C(=O)R_{12}$ 、 CO_2R_{12} 、 $C(=O)NR_{12}R_{13}$ 、 $NR_{12}C(=O)R_{13}$ 、 $NR_{12}C(=O)OR_{13}$ 、 $S(O)_pR_{13a}$ 、 $NR_{12}SO_2R_{13a}$ 、 $SO_2NR_{12}R_{13}$, 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;
- 10 R_{4a} 、 R_{4b} 和 R_{4c} 独立选自氢、卤素、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、硝基、氰基、 SR_{14} 、 OR_{14} 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 CO_2R_{14} 、 $C(=O)R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、芳基、杂环基、环烷基和杂芳基;
- R_3 和 R_6 独立选自氢、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、
- 15 链烯基、取代的链烯基、氨基烷基、烷基硫代、 $C(=O)H$ 、酰基、酰胺、烷氧基羰基、磺酰基、氨磺酰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;
- R_5 、 R_7 和 R_8 (i) 独立选自氢、烷基、取代的烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、链烯基、取代的链烯基、氨基烷基、
- 20 烷基硫代、 $C(=O)H$ 、酰基、 CO_2H 、酰胺、烷氧基羰基、磺酰基、氨磺酰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 或
- (ii) R_7 与 R_8 可以形成环烷基或杂环基环或连接氧原子的双键, 以限定为酮基($=O$)基团; 或(iii) R_5 或 R_8 之一可以是键, 以便在 T 和 M 之间, 或在 M 和 J 之间独自存在一个
- 25 双键, 以使环 A 为部分不饱和的环;
- R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} (i) 彼此独立选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基; 或(ii) R_{12} 与 R_{13} 和/或 R_{14} 与 R_{15} 一起形成杂芳基或杂环基环;

R_{13a} 选自烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基；

和

p 是 1 或 2。

2. 一种根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体，其中：

G 为键；

Ar 为由 1-3 个 R_1 取代的芳基或杂芳基；

R_1 选自烷基、取代的烷基、卤素、氰基、硝基、 OR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 、

- 10 $C(=O)R_{10}$ 、 CO_2R_{10} 、 $C(=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、
 $NR_{10}C(=O)OR_{11}$ 、 SR_{10} 、 $S(O)_oR_{10a}$ 、 $NR_{10}SO_2R_{10a}$ 、
 $NHCH(烷基)CO_2R_{10}$ 、 $SO_2NR_{10}R_{11}$ 、环烷基、杂环基、
芳基和杂芳基；

- R_{10} 和 R_{11} (i) 彼此独立选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、
杂芳基和杂环基；或(ii) R_{10} 与 R_{11} 结合在一起形成杂芳基或
15 杂环基；

R_{10a} 为烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；和

o 为 1 或 2。

3. 一种根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、
药物前体或对映体，其中：

- 20 J 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-NHSO_2-$ ；或 J 为任选被 1-2 个

R_9 取代的 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚链烯基或 C_{1-2} 杂亚烷基；

R_9 为 $-A_1-Q-A_2-R_{16}$ ；

A_1 为键、 C_{1-2} 亚烷基或 C_{2-3} 亚烷基；

- Q 为键、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_{17}-$ 、 $-C(=S)NR_{17}-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR_{17}-$ 、
25 $-CO_2-$ 或 $-NR_{17}CO_2-$ ；

A_2 为键、 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚链烯基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $NR_{17}-$ 、 $-C_{1-4}$

亚烷基- $NR_{17}C(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $S-$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- SO_2- 或

$-C_{1-4}$ 亚烷基- $O-$ ，其中所述 A_2 亚烷基为支链或直链的基团，

并且任选被选自以下的基团取代: $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 NH_2 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$;

R_{16} 选自烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基; 和

5 R_{17} 为氢或烷基。

4. 一种根据权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体, 其中:

R_{16} 选自任选由 1-3 个 R_{18} 取代的环烷基、杂环基, 芳基或杂芳基;

R_{18} 选自 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、硝基、 OR_{20} 、 $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、
10 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{20}$ 、 CO_2R_{20} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{20}\text{SO}_2\text{R}_{20a}$ 、
 $\text{NR}_{20}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $\text{NR}_{20}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{21}$ 、 SR_{20} 、 $\text{S}(\text{O})_u\text{R}_{20a}$ 、 $\text{NR}_{20}\text{SO}_2\text{R}_{20a}$ 、
 $\text{NHCH}(\text{烷基})\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、 C_{3-7} 环烷基、苯基、4-7 元杂环基或者 5 或 6 元杂芳基, 所述 C_{3-7} 环烷基、苯基、4-7 元杂环基或者 5 或 6 元杂芳基依次任选被 1-2 个 R_{22} 取代;

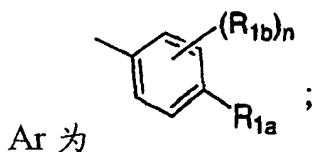
15 R_{20} 和 R_{21} 选自氢、烷基、链烯基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、苄基、苯乙基、萘基、4-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基, 或当连接于相同的氮原子时, 可以连接形成杂环基或杂芳基; 其中 R_{20} 和 R_{21} 各自依次任选被 1-2 个 R_{22} 取代;

R_{20a} 选自氢、烷基、链烯基、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{烷基})$ 、 C_{3-7} 环烷基、
20 苯基、苄基、苯乙基、萘基、4-7 元杂环基或者 5 或 6 元杂芳基; 其中每个 R_{20a} 依次任选被 1-2 个 R_{22} 取代; 和

R_{22} 选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 链烯基、羟基、氰基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NH}_2$ 、
25 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NH}(\text{烷基})$ 和 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 。

5. 一种根据权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐、水合

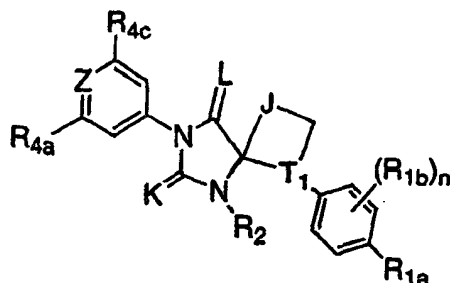
物、药物前体或对映体, 其中:



- T_1 和 M_1 选自 -N- 和 -CH-, 而 T_2 和 M_2 选自 O、S、NH、S(=O)、
 5 SO_2 、 $NHSO_2$ 、-C(=O)- 和 -CH₂-;
 J 为任选被 1-2 个 R_9 、-(CH₂)_y-NH- 或 -(CH₂)_y-NR₉- 取代的 -C₂₋₃ 亚烷基;
 R_{1a} 和 R_{1b} 独立选自卤素、C₁₋₄ 烷基、羟基、烷氧基、卤代烷基、
 卤代烷氧基、氰基、硝基、-CO₂H、-C(=O)H、-CO₂ 烷基、
 -C(=O) 烷基、-C(=O)NH(CH₂)₁₋₄CO₂H、-C(=O)NH(CH₂)₁₋₄CO₂
 10 (烷基) 和 S(O)₂ 烷基; 或者选自依次任选被以下基团取代的
 苯基、苄基、苯基氧基、苄氧基和杂芳基: 卤素、C₁₋₄ 烷基、
 羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、-CO₂H、
 -C(=O)H、-CO₂ 烷基和/或 -C(=O) 烷基; 或者另外,
 两个 R_{1b} 基团彼此结合在一起, 或者一个 R_{1b} 与 R_{1a} 结合在
 15 一起形成稠合的苯并环;
 R_{4a} 和 R_{4c} 选自卤素、烷基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、
 硝基、芳基氧基和芳硫基;
 R_{4b} 为氢、卤素、烷基、取代的烷基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、
 卤代烷氧基、苯氧基、-CO₂H、-C(=O)H、-NH(烷基)、
 20 -N(烷基)₂、-CO₂ 烷基、-C(=O) 烷基、烷基硫代、
 -C(=O)NH(CH₂)₁₋₄CO₂H、-C(=O)NH(CH₂)₁₋₄CO₂(烷基)、
 芳基、杂芳基或杂环基, 其中芳基、杂芳基和杂环基各自
 任选被 1-2 个选自以下的基团取代: 卤素、
 C₁₋₄ 烷基、OMe、CF₃、CN、OCF₃、CO₂H、C(=O)H、
 25 CO₂ 烷基和/或 C(=O) 烷基;
 n 为 0、1 或 2; 和

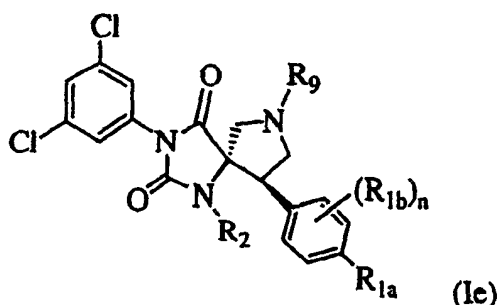
y 为 0、1 或 2。

6. 一种根据权利要求 1 的具有下式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体：



7. 一种根据权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体，其中 R_{1a} 为卤素或氰基，而 R_{4a} 和 R_{4c} 独立选自卤素、烷基、氰基、三氟甲基和硝基。

8. 一种根据权利要求 3 的具有式(Ie)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体，



其中：

R_{1a} 和 R_{1b} 独立选自卤素、C₁₋₄ 烷基、羟基、烷氧基、卤代烷基、

卤代烷氧基、氰基、硝基、-CO₂H、-C(=O)H、-CO₂ 烷基、

-C(=O)烷基、-C(=O)NH(CH₂)₁₋₄CO₂H、-C(=O)NH(CH₂)₁₋₄CO₂

(烷基)和 S(O)₂ 烷基；或选自依次任选被以下基团取代的

苯基、苄基、苯基氧基、苄氧基和杂芳基：卤素、C₁₋₄ 烷基、

羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、-CO₂H、

-C(=O)H、-CO₂ 烷基和/或-C(=O)烷基；或者另外，

两个 R_{1b} 基团彼此结合在一起，或者一个 R_{1b} 与 R_{1a} 结合在

一起形成稠合的苯并环; 和

n 为 0、1 或 2。

9. 一种根据权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体, 其中:

- 5 R_{1a} 为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、 OCF_3 、芳基或杂芳基;
 R_{1b} 为卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2$ 烷基或
 $-C(=O)$ 烷基;
- R_2 为氢、 C_{1-6} 烷基或被 CO_2H 或 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基) 取代的 C_{1-6} 烷基;
 R_9 选自氢、 C_{1-10} 烷基、取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、取代的
- 10 C_{2-10} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、
 嘧啶基、 $-(CH_2)_s$ 苯基、 $-(CH_2)_s$ 四唑基、 $-(CH_2)_s$ 吡啶基、
 $-(CH_2)_s$ 噻吩基、 $-(CH_2)_s$ 呋唑基、 $-(CH_2)_s$ 吡唑基、
 $-(CH_2)_s$ 呋喃基、 $-(CH_2)_s$ 喹啉基、 $-(CH_2)_s C_{3-6}$ 环烷基、
 $-(CH_2)_s$ 噻唑基、 $-(CH_2)_s$ 吡咯基、 $-(CH_2)_s$ 咪唑基、
- 15 $-(CH_2)_s$ 异噻唑基、 $-(CH_2)_s$ 苯并呋喃基、 $-(CH_2)_s$ 吡唑基、
 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(\text{烷基})$ 、 $-C(=O)C_{1-10}$ 烷基、 $-C(=O)$ 苯基、
 $-C(=O)$ 哌啶基、 $-C(=O)$ 吗啉基、 $-C(=O)C_{3-6}$ 环烷基、
 $-C(=O)$ 吡咯烷基、 $-C(=O)$ 喹啉基、 $-C(=O)$ 咪唑基、
 $-C(=O)$ 吡唑基、 $-C(=O)$ 噻唑基、 $-C(=O)$ 喹喔啉基、
- 20 $-C(=O)$ 吡啶基、 $-C(=O)-1,2,5,6$ -四氢吡啶基、 $-C(=O)$ 苯并
 噻唑基、 $-C(=O)$ 苯并三唑基、 $-C(=O)$ 苯并二噁烷基、
 $-C(=O)$ 苯并噁二唑基、 $-C(=O)1,2,3,4$ -四氢喹啉基、
 $-C(=O)$ 噻吩并吡唑基、 $-C(=O)(CH_2)_s$ 四唑基、 $-C(=O)(CH_2)_s$
 吡啶基、 $-C(=O)(CH_2)_s$ 苯基、 $-C(=O)(CH_2)_s$ 吡咯烷基、
- 25 $-C(=O)(CH_2)_s$ 哌啶基、 $-C(=O)CH=CH(\text{苯基})$ 、 $-C(=O)CH=CH$
 (吡啶基)、 $-C(=O)CH_2O(\text{烷基})$ 、 $-C(=O)CH_2S(\text{烷基})$ 、
 $-C(=O)CH_2S(\text{吡啶基})$ 、 $-C(=O)CH_2SO_2(\text{烷基})$ 、 $-C(=O)CH_2SO_2$
 (苯基)、 $-C(=O)CH_2NH(\text{苯基})$ 、 $-C(=O)CH_2NH(\text{苄基})$ 、

- C(=O)CH₂NH(噻唑基)、-C(=O)CH₂NHC(=O)吡啶基、
 -C(=O)CH₂NHC(=O)苯基、-(CH₂)_tSO₂(烷基)、-(CH₂)_tSO₂
 (苯基)、-(CH₂)_tSO₂(噻吩基)、-(CH₂)_tSO₂(咪唑基)、
 -(CH₂)_tSO₂(呋喃基)、(CH₂)_tSO₂(吡咯基)、SO₂NH(苯基)、
 5 -C(=S)NH₂、-C(=S)NH(烷基)、-C(=S)NH(苯基)、
 -(CH₂)C(=O)吡咯烷基、-(CH₂)C(=O)哌啶基、
 -(CH₂)C(=O)哌嗪基、-CO₂(烷基)、-CO₂(苯基)、
 -CO₂(苄基)、NHCO₂(烷基)、-(CH₂)_tC(=O)NH(苯基)、
 -(CH₂)_tC(=O)NH(哌啶基)、-(CH₂)_tC(=O)NH(噻吩基)、
 10 -(CH₂)_tC(=O)NH(噻唑基)、-(CH₂)_tC(=O)NH(环戊基)、
 -(CH₂)_tC(=O)NH(环戊烯基)、-(CH₂)_tC(=O)NH(苄基)、
 -(CH₂)_tC(=O)NH(吡咯烷基)、-(CH₂)_tC(=O)NH(哌嗪基)、
 -(CH₂)_tC(=O)NH₂、-(CH₂)_tC(=O)NH(烷基)、-(CH₂)_tC(=O)N
 (烷基)₂、-(CH₂)_tC(=O)N(C₁₋₄烷基)(苯基)、-(CH₂)_tC(=O)N
 15 (C₁₋₄烷基)(噻吩基)、-(CH₂)_tC(=O)N(C₁₋₄烷基)(噻唑基)、
 -(CH₂)_tC(=O)N(C₁₋₄烷基)(苄基)、-(CH₂)_tC(=O)N
 (C₁₋₄烷基)CO₂(烷基), 其中每个 R₉ 任选被 1-2 个 R₁₈ 取代;
 R₁₈ 选自 -(CH₂)_q 卤素、-(CH₂)_q 硝基、-(CH₂)_q 氰基、-(CH₂)_q 卤代烷基、
 -(CH₂)_q 卤代烷氧基、-(CH₂)_qSR₂₄、C₃₋₇ 环烷基、-SO₂R₂₄、
 20 -OR₂₄、-(CH₂)_qCO₂R₂₄、-(CH₂)_qNR₂₄R₂₅、-(CH₂)_qNHCO₂R₂₄、
 -C(=O)NH-SO₂R₂₄、-C(=O)(CH₂)_qNR₂₄R₂₅、-O(CH₂)_tNR₂₄R₂₅、
 -C(=O)R₂₄、-(CH₂)_qR₂₄ 和 -C₁₋₄ 烷基或由 CO₂R₂₄ 任选取代的
 -C₂₋₄ 链烯基;
 R₂₄ 选自氢、烷基、苯基、苄基、C₃₋₇ 环烷基、5 或 6 元杂芳基和
 25 4-7 元杂环基, 所述基团依次任选被 1-2 个选自以下的基团
 取代: C₁₋₄ 烷基、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、
 -CO₂H、CO₂C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-S(C₁₋₄ 烷基)、氨基
 和/或氨基 C₁₋₄ 烷基, 前提是当 R₂₄ 连接于磺酰基如在

-SO₂R₂₄ 中时, 则 R₂₄ 不是氢;

R₂₅ 选自氢和烷基; 和

n 是 0、1 或 2;

p 是 1 或 2;

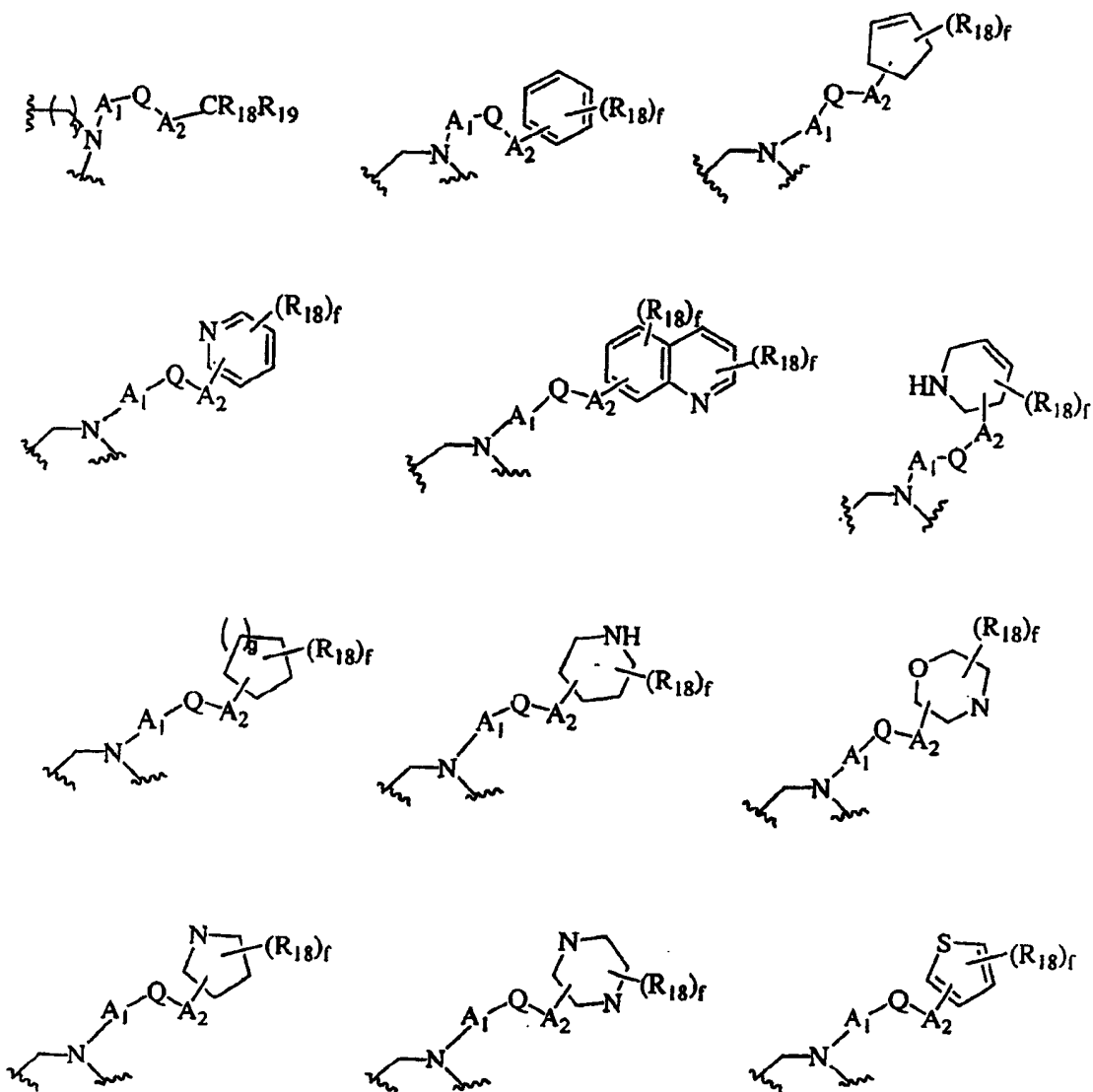
5 q 是 0、1、2、3 或 4;

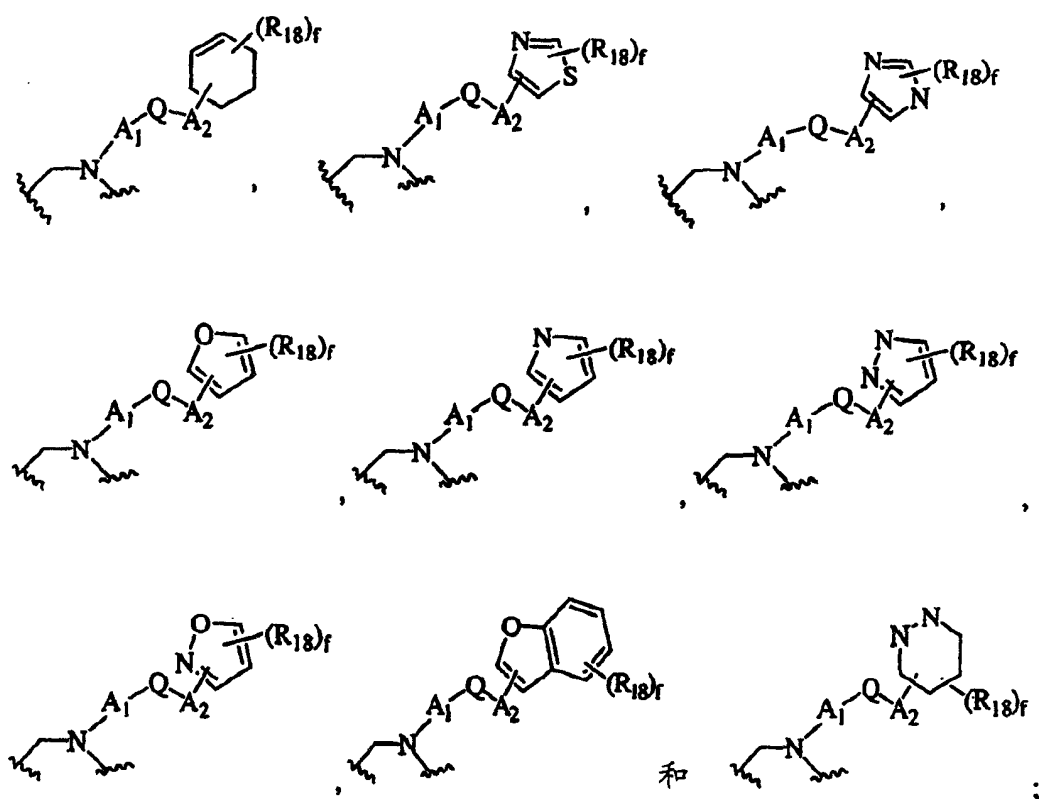
r 是 1、2、3 或 4;

s 为 0、1、2、3 或 4; 和

t 为 1、2、3 或 4。

10. 一种根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体, 其中 J 选自:





A_1 为键、 C_{1-2} 亚烷基或 C_{2-3} 亚链烯基;

5 Q 为键、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_{17}-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO_2-$ 或 $-NR_{17}CO_2-$;

A_2 为键、 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚链烯基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $NR_{17}-$ 、
 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $NR_{17}C(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-S-、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- SO_2-
 或 $-C_{1-4}$ 亚烷基-O-, 其中所述 A_2 亚烷基为支链和直链,
 并且任选由选自以下的基团取代: $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ (C_{1-4} 烷基)、
 10 $-S(C_{1-4}$ 烷基)、 NH_2 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$;

R_{17} 为氢或烷基;

R_{18} 和 R_{19} 选自氢、(C_{1-6})烷基、(C_{2-6})链烯基、 CO_2H 、 CO_2 (C_{1-6} 烷基)、
 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基), 卤素、氰基、羟基、(C_{1-4})烷氧基、
 (C_{1-4})卤代烷基、(C_{1-4})卤代烷氧基、 NH_2 、 NH (C_{1-4} 烷基)、
 15 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_3^+$ 、 $-C(=O)(CH_2)NH_2$ 、

- NHCO₂(C₁₋₄ 烷基)、-C(=O)NHSO₂(C₁₋₄ 烷基)、SO₂(C₁₋₄ 烷基)、
 苯基、C₃₋₇ 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-7 元杂环基, 其中
 R₁₈ 和 R₁₉ 各自依次任选被 1-2 个选自以下的基团取代:
 (C₁₋₄) 烷基、(C₂₋₄) 链烯基、CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 烷基)、C(=O)H、
 5 C(=O)(C₁₋₄ 烷基)、卤素、氰基、羟基、(C₁₋₄) 烷氧基、
 三氟甲基、三氟甲氧基、NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂、
 N(C₁₋₄ 烷基)₃⁺、-C(=O)(CH₂)NH₂、-NHCO₂(C₁₋₄ 烷基)和/或
 SO₂ (C₁₋₄ 烷基);

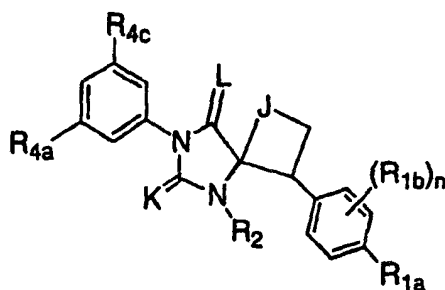
f 为 0、1、2 或 3; 和

- 10 g 为 -1、0、1 或 2。

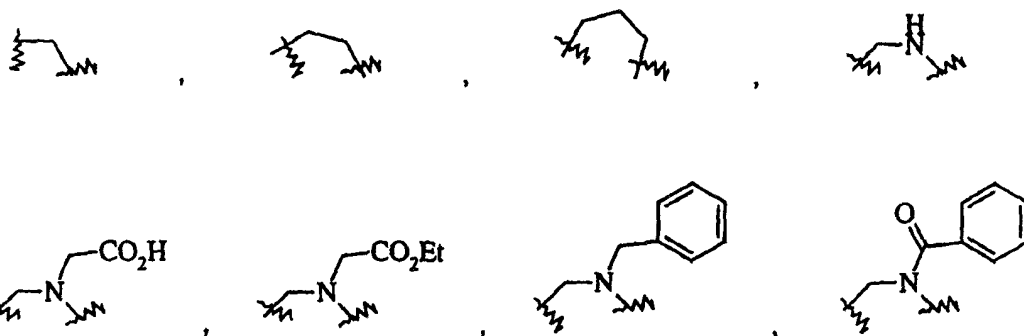
11. 一种根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体, 其中 Z 为 CR_{4b}。

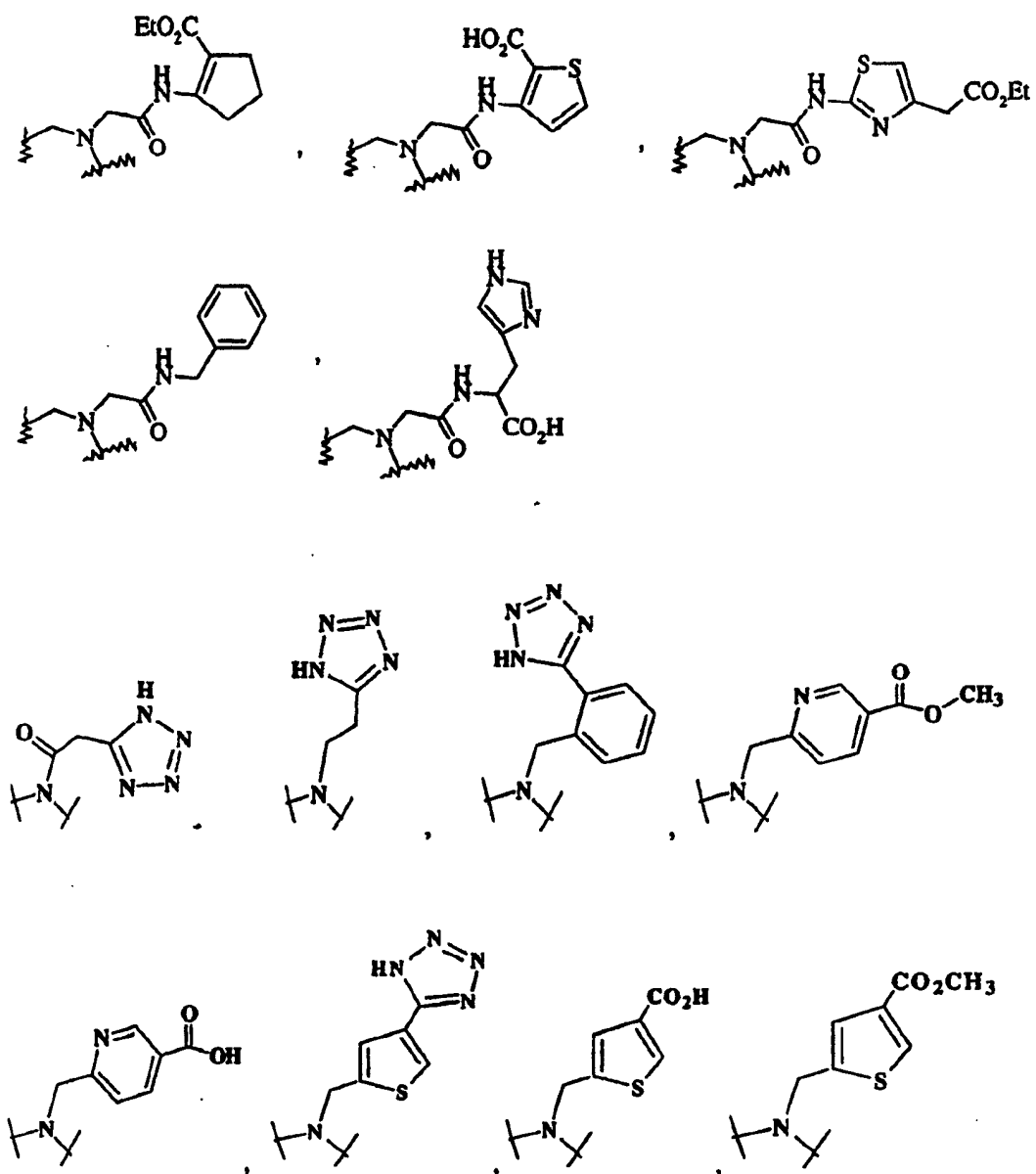
12. 一种根据权利要求 3 的具有下式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体,

15



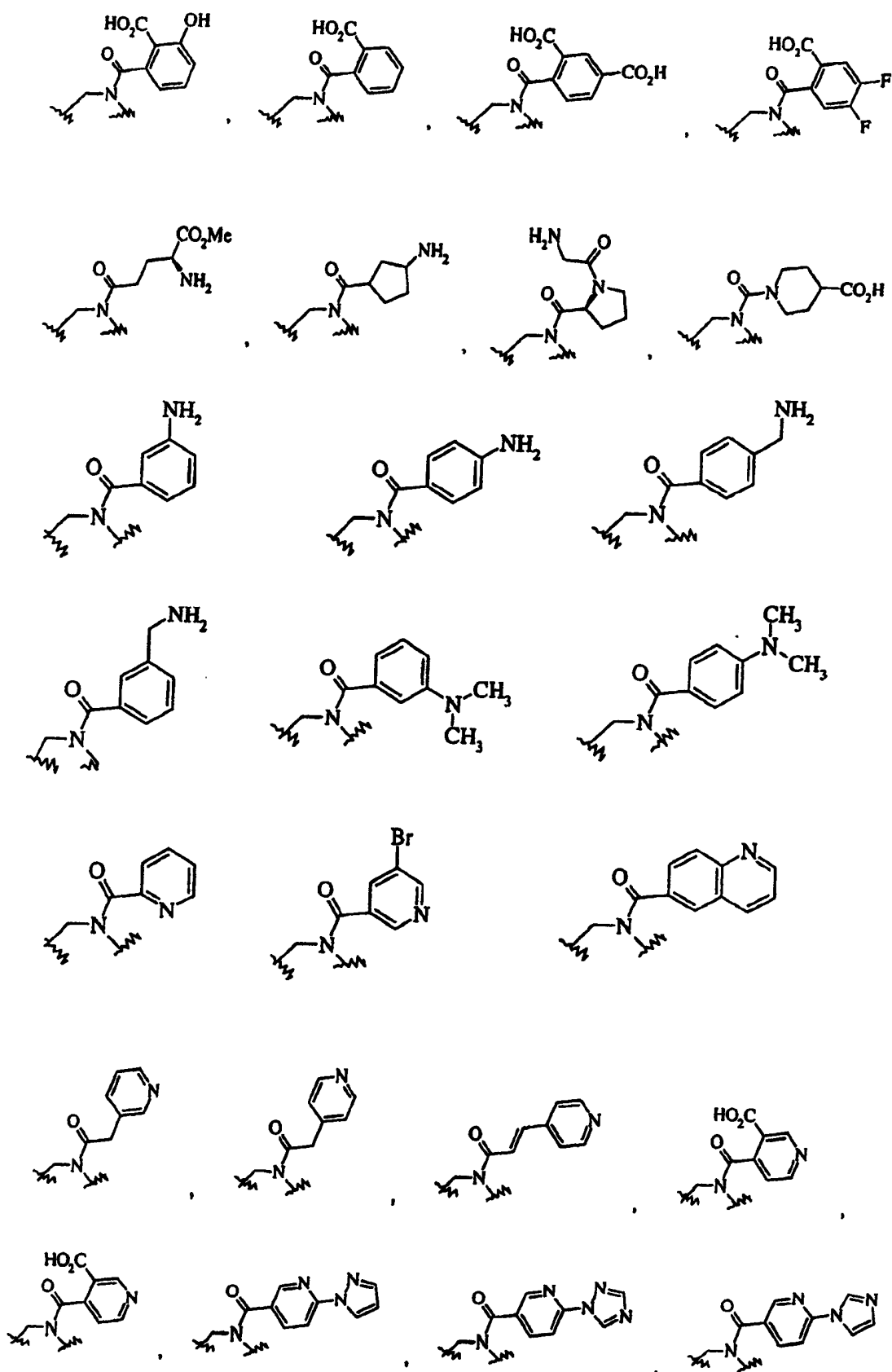
其中 J 选自以下基团之一:

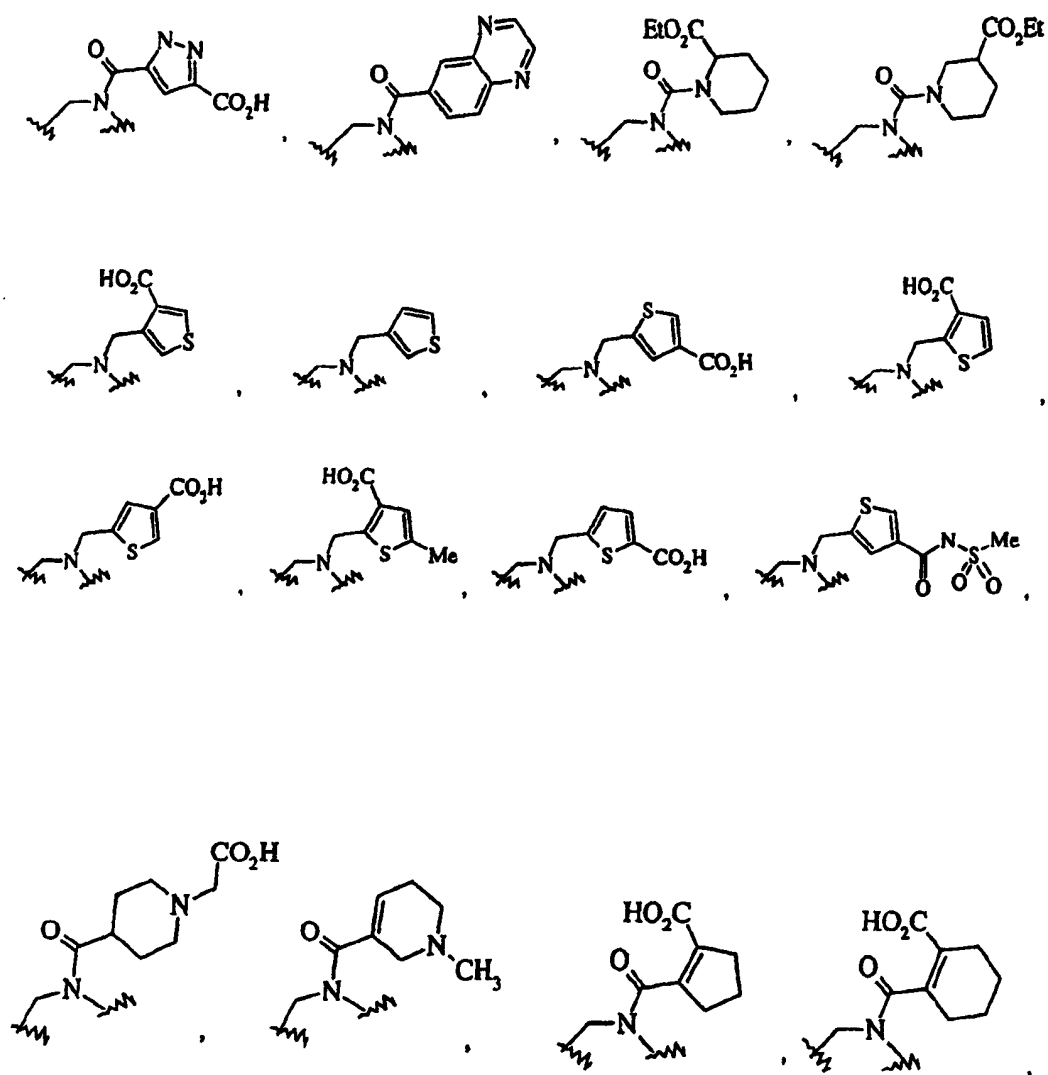




5

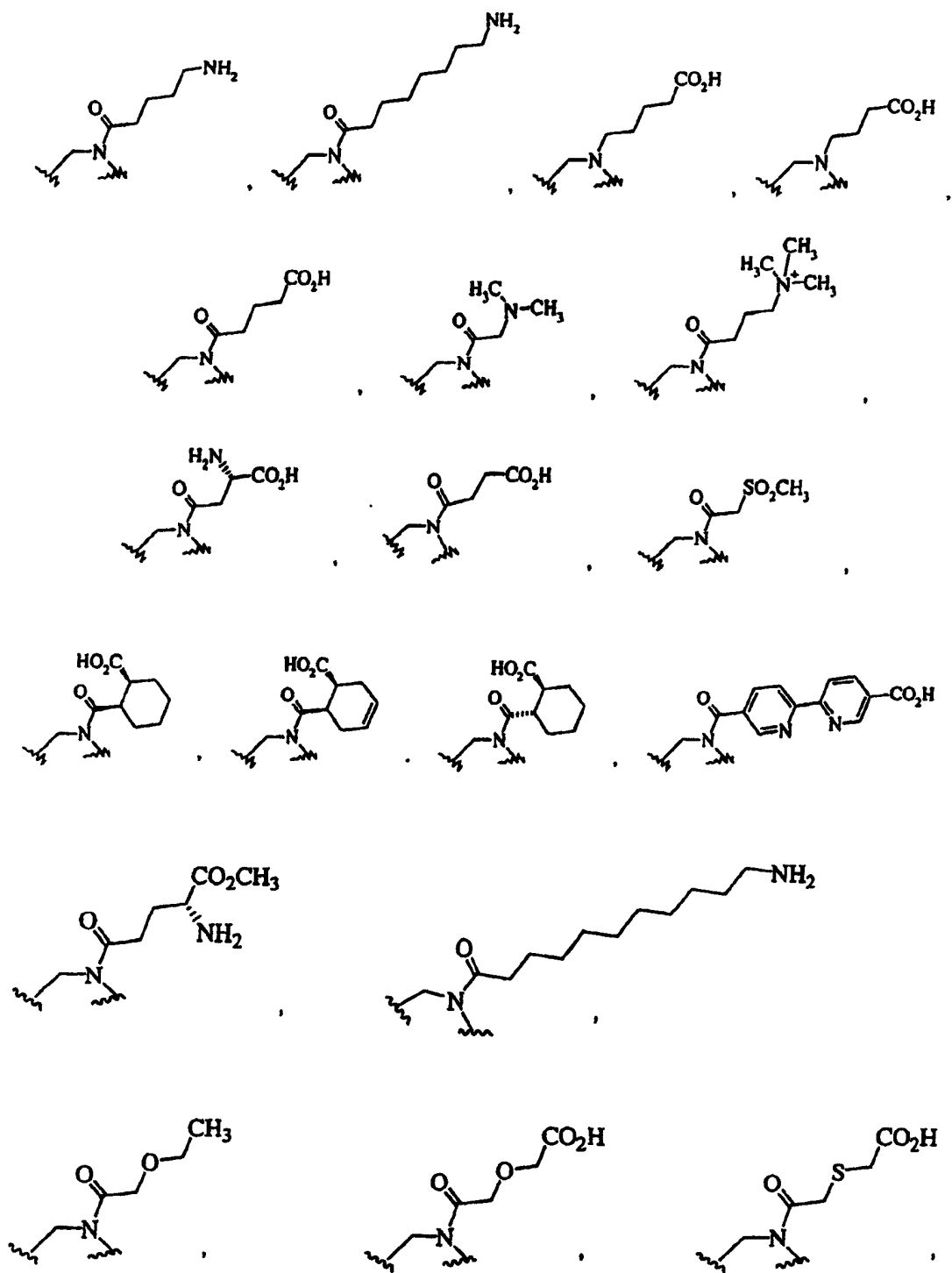
10

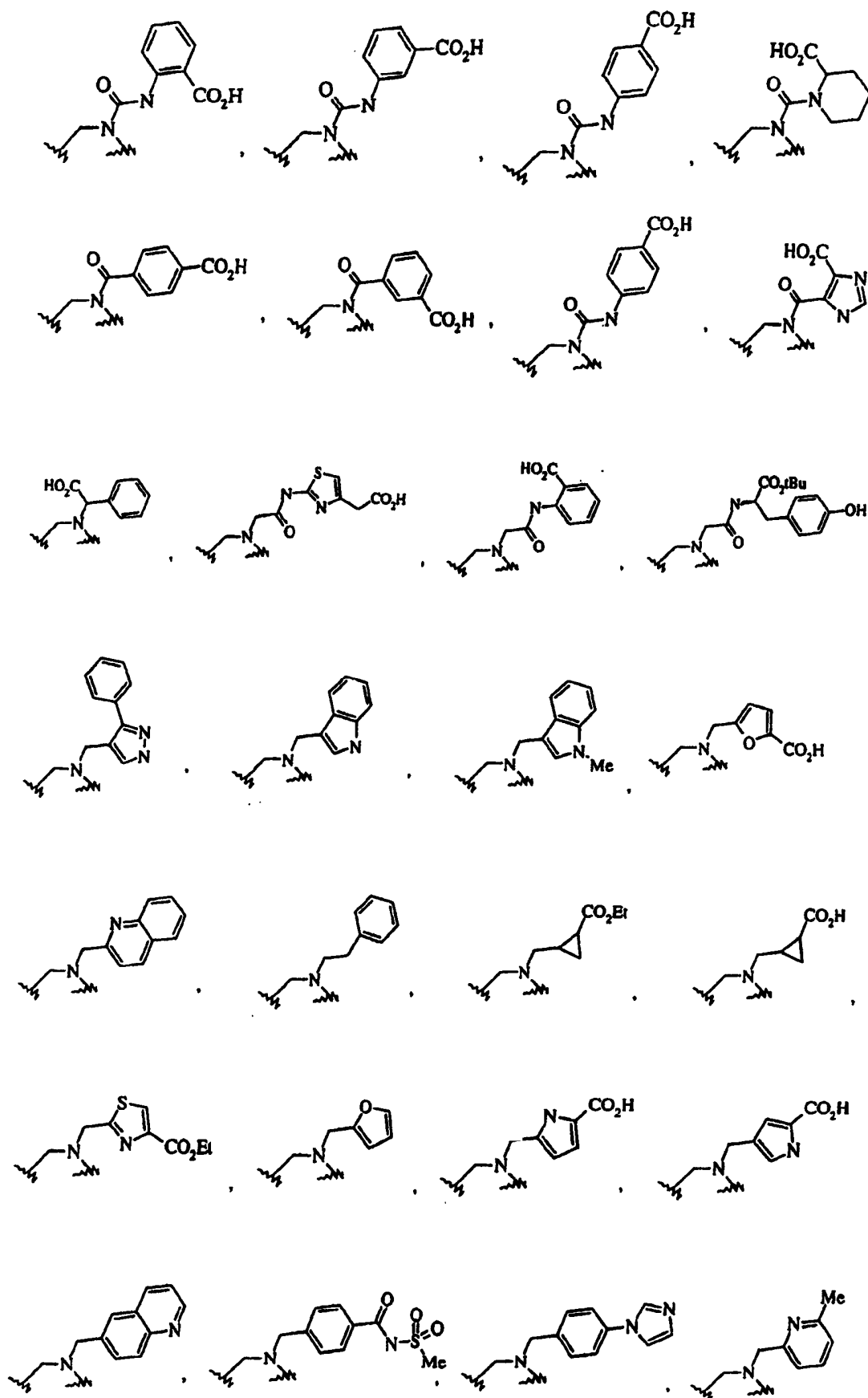


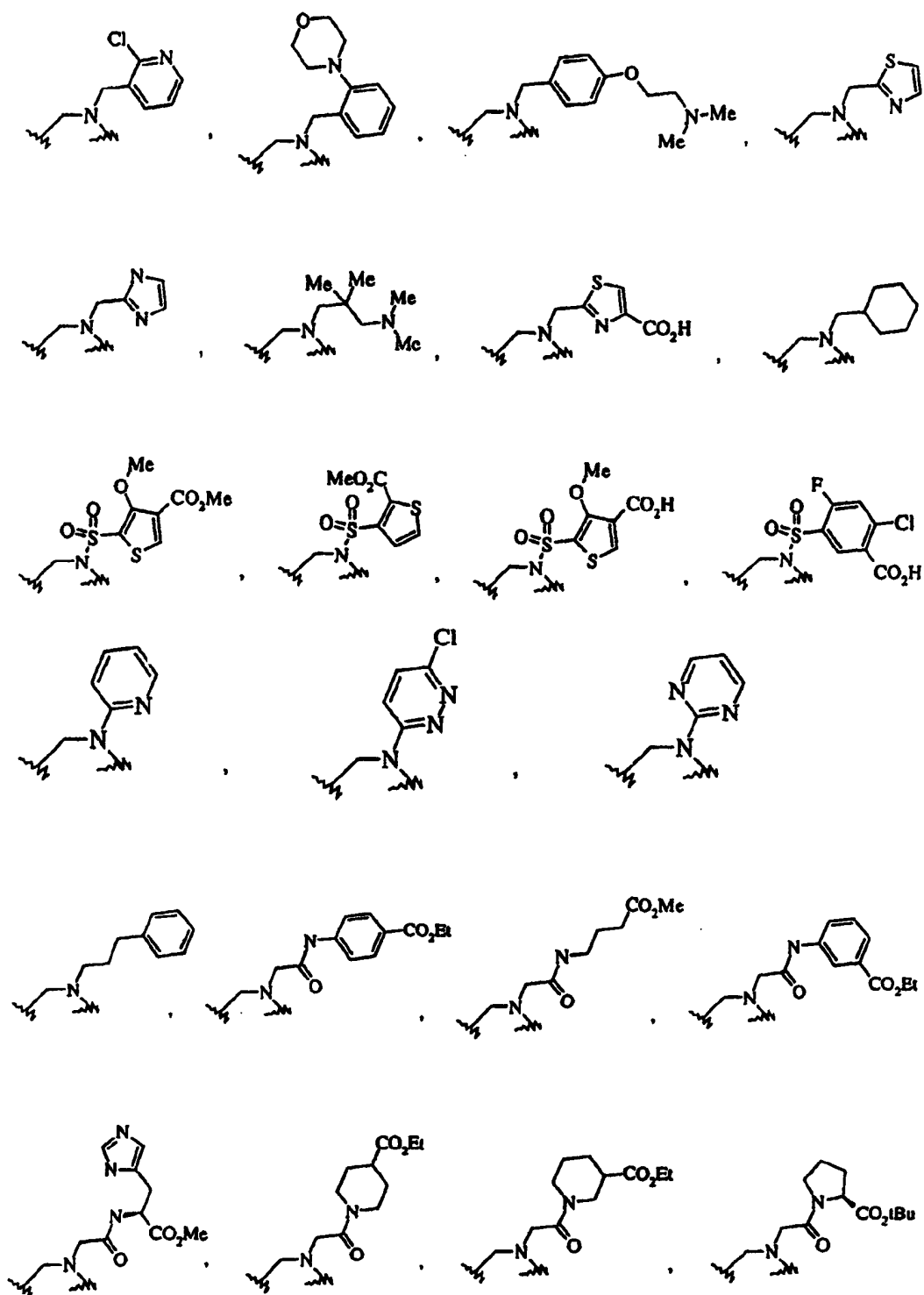


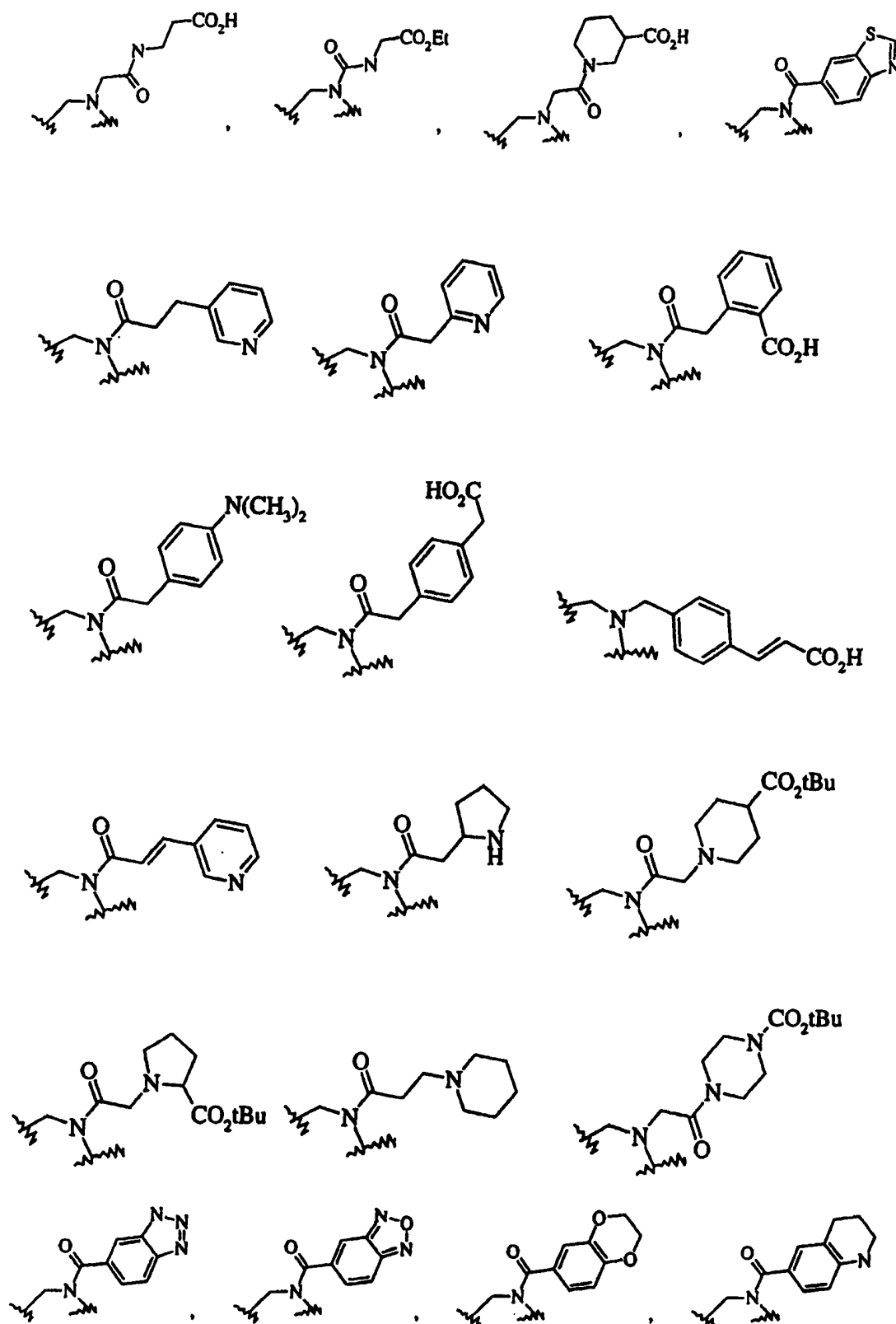
5

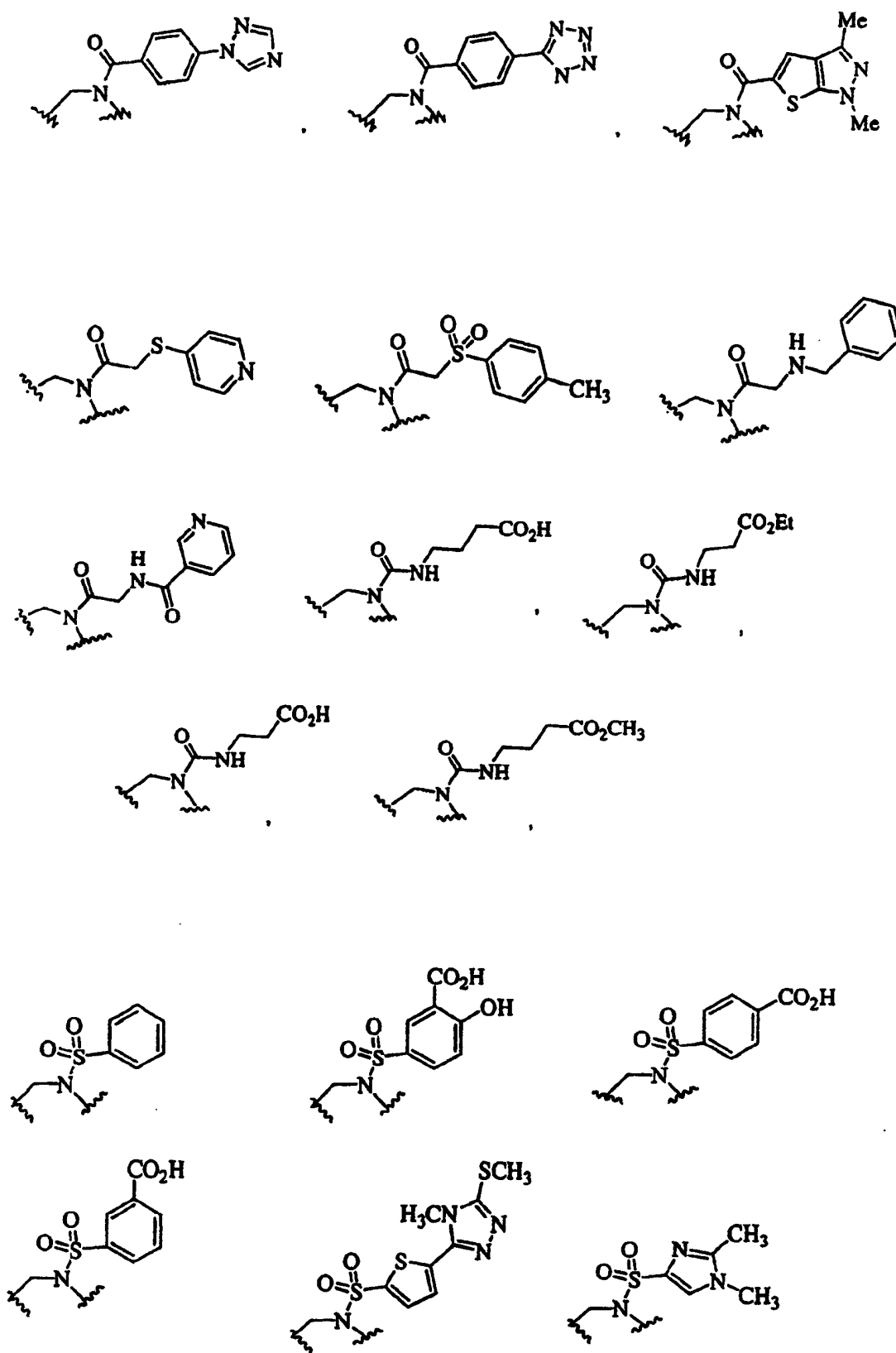
10

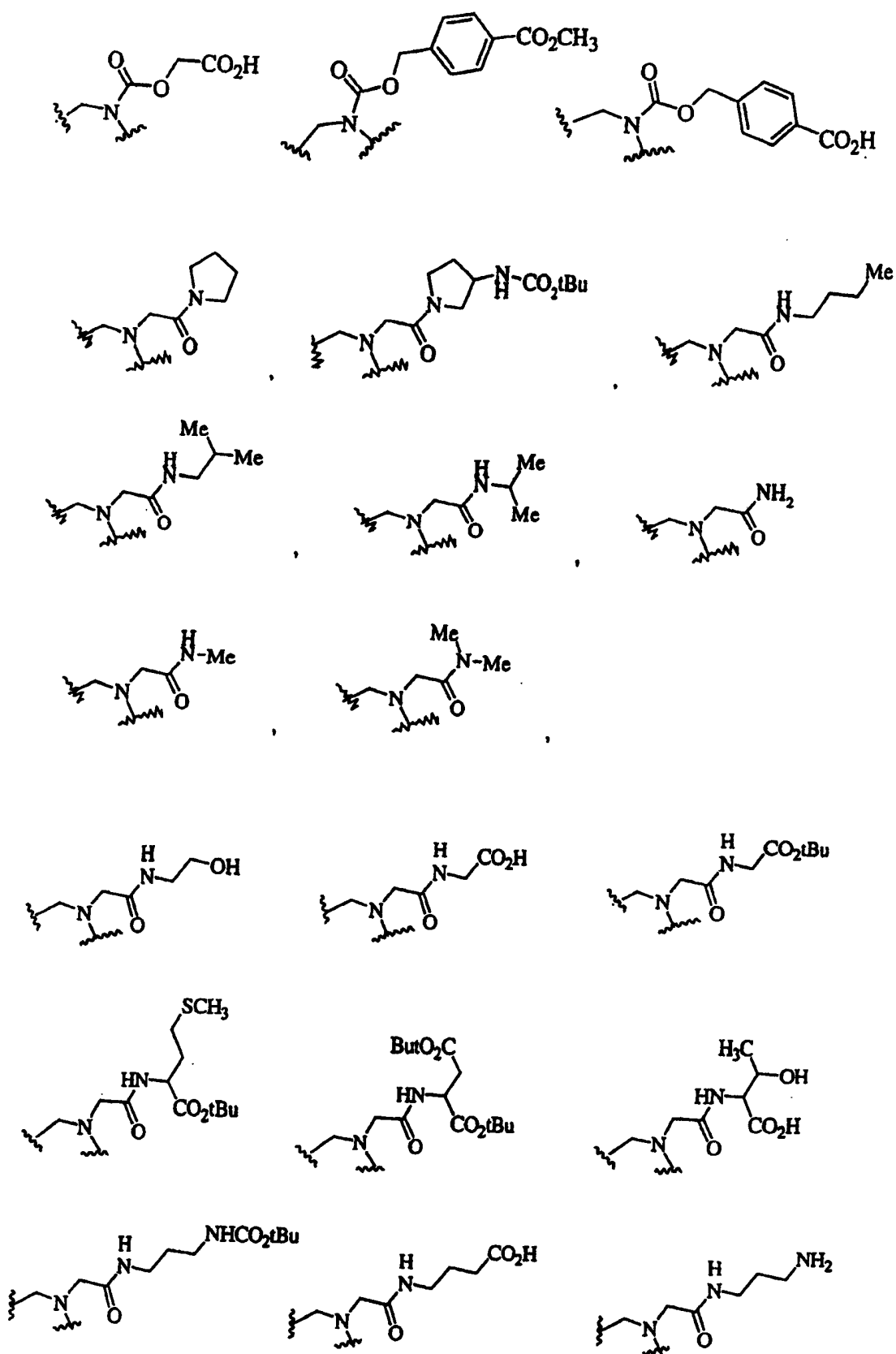


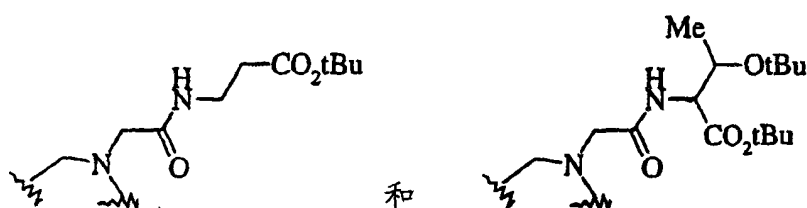




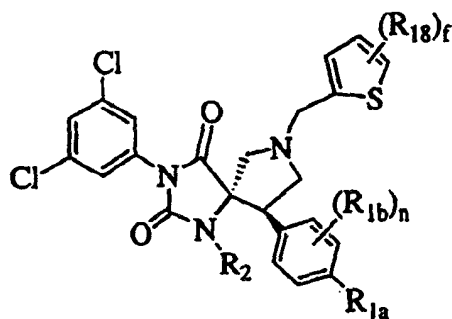








13. 一种根据权利要求1的具有下式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体,



5

其中:

R_{1a} 为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、 OCF_3 、芳基或杂芳基;

R_{1b} 为卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2$ 烷基
10 或 $-C(=O)$ 烷基;

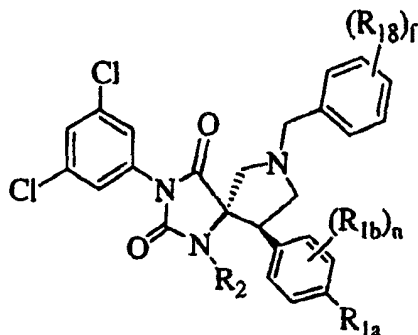
R_2 为氢、 C_{1-6} 烷基₁₋₆ 或由 CO_2H 或 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基) 取代的 C_{1-6} 烷基;

R_{18} 选自 (C_{1-4}) 烷基、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$
(C_{1-4} 烷基)、卤素、氰基、羟基、(C_{1-4}) 烷氧基、(C_{1-4}) 卤代烷基、
(C_{1-4}) 卤代烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基)₂、
15 $N(C_{1-4}$ 烷基)₃⁺、 $-C(=O)(CH_2)NH_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)、
 $-C(=O)NHSO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $SO_2(C_{1-4}$ 烷基)、噻吩基、
四唑基、三唑基、吡唑基和咪唑基;

f 为 0、1、2 或 3; 和

n 为 0 或 1。

14. 一种根据权利要求1的具有下式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体,



5 其中:

R_{1a} 为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、 OCF_3 、芳基或杂芳基;

R_{1b} 为卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2$ 烷基或 $-C(=O)$ 烷基;

R_2 为氢、 C_{1-6} 烷基或由 CO_2H 或 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基) 取代的 C_{1-6} 烷基;

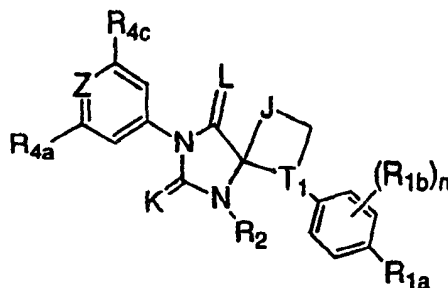
10 R_{18} 选自 (C_{1-4}) 烷基、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ (C_{1-4} 烷基)、卤素、氰基、羟基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 卤代烷基、 (C_{1-4}) 卤代烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_3^+$ 、 $-C(=O)(CH_2)NH_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)NHSO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $SO_2(C_{1-4}$ 烷基)、噻吩基、四唑基、
15 三唑基、吡唑基和咪唑基;

f 为 0、1、2 或 3; 和

n 为 0 或 1。

15. 一种具有下式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体,

20



其中:

L 和 K 独立为 O 或 S;

5 Z 为 N 或 CR_{4b};

J 选自 -(CR_{9a}R_{9c})_x- 和 -(CR_{9a}R_{9b})_y-NR_{9c}-(CR_{9a}R_{9b})_z-, 其中 x 为 1、2 或 3,

y 为 0、1 或 2, z 为 0、1 或 2, 前提是 y 和 z 加在一起不大于 2;

T₁ 为 -N- 或 -CH-;

R_{1a} 和 R_{1b} 独立选自烷基、取代的烷基、卤素、氰基、硝基、OR₁₀、

10 NR₁₀R₁₁、C(=O)R₁₀、CO₂R₁₀、C(=O)NR₁₀R₁₁、NR₁₀C(=O)R₁₁、

NR₁₀C(=O)OR₁₁、SR₁₀、S(O)_oR_{10a}、NR₁₀SO₂R_{10a}、NHCH

(烷基)CO₂R₁₀、SO₂NR₁₀R₁₁、环烷基、杂环基、芳基和

杂芳基;或者另外, 两个 R_{1b} 基团彼此结合在一起,

或者一个 R_{1b} 与 R_{1a} 结合在一起形成稠合的苯并环;

15 R₂ 选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基;

R_{4a}、R_{4b} 和 R_{4c} 选自卤素、烷基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、

芳基氧基、芳硫基和硝基;

R_{9a} 和 R_{9b} 在每次出现时, 独立选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、羟基、

C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基或氰基, 或

20 R_{9a} 和 R_{9b} 一起形成酮基(=O);

R_{9c} 选自氢和 A₁-Q-A₂-R₁₆;

A₁ 为键、C₁₋₂ 亚烷基或 C₂₋₃ 亚链烯基;

Q 为键、-C(=O)-、-C(=O)NR₁₇-、-SO₂-、-CO₂- 或 -NR₁₇CO₂-;

A₂ 为键、C₁₋₃ 亚烷基、C₂₋₃ 亚链烯基、-C₁₋₄ 亚烷基-NR₁₇-、

- C₁₋₄ 亚烷基-NR₁₇C(=O)-、-C₁₋₄ 亚烷基-S-、-C₁₋₄ 亚烷基-SO₂-
或-C₁₋₄ 亚烷基-O-, 其中所述 A₂ 亚烷基为支链和直链,
并且任选由选自以下的基团取代: -CO₂H、-CO₂(C₁₋₄ 烷基)、
-S(C₁₋₄ 烷基)、NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)或-N(C₁₋₄ 烷基)₂;
- 5 R₁₀ 和 R₁₁ (i)彼此独立选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、
杂芳基和杂环基;或 (ii) R₁₀ 与 R₁₂ 结合在一起形成杂芳基或
杂环基;
- R_{10a} 为烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;
- R₁₆ 选自烷基、链烯基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基, 其中
- 10 每个 R₁₆ 被 1-3 个 R₁₈ 任选取代;
- R₁₇ 为氢或烷基;
- R₁₈ 选自 C₁₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、氰基、硝基、OR₂₀、
NR₂₀R₂₁、C(=O)R₂₀、CO₂R₂₀、C(=O)NR₂₀R₂₁、
C(=O)NR₂₀SO₂R_{20a}、NR₂₀C(=O)R₂₁、NR₂₀C(=O)OR₂₁、
- 15 SR₂₀、S(O)_uR_{20a}、NR₂₀SO₂R_{20a}、NHCH(烷基)CO₂R₂₀、
NH-(CH₂)₁₋₄-CO₂R₂₀、SO₂NR₂₀R₂₁、C₃₋₇ 环烷基、苯基、
4-7 元杂环基, 或者 5 或 6 元杂芳基, 所述 C₃₋₇ 环烷基、
苯基、4-7 元杂环基或者 5 或 6 元杂芳基依次任选被
1-2 个 R₂₂ 取代;
- 20 R₂₀ 和 R₂₁ 选自氢、烷基、链烯基、C₃₋₇ 环烷基、苯基、苄基、
苯乙基、萘基、4-7 元杂环基或者 5 或 6 元杂芳基,
或者当连接于相同的氮原子时, 可以连接形成杂环基或
杂芳基; 其中 R₂₀ 和 R₂₁ 各自依次任选被 1-2 个 R₂₂ 取代; R_{20a}
选自烷基、链烯基、CO₂H、CO₂(烷基)、C₃₋₇ 环烷基、苯基、
- 25 苄基、苯乙基、萘基、4-7 元杂环基或者 5 或 6 元杂芳基;
其中每个 R_{20a} 依次任选被 1-2 个 R₂₂ 取代;
- R₂₂ 选自基团(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)链烯基、羟基、氰基、CF₃、
O(C₁₋₆ 烷基)、OCF₃、C(=O)H、C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、CO₂H、

CO₂(C₁₋₆ 烷基)、NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-S(C₁₋₆ 烷基)、-NH₂、
NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、N(CH₃)₃⁺、SO₂(C₁₋₆ 烷基)、
C(=O)(C₁₋₄ 亚烷基)NH₂、C(=O)(C₁₋₄ 亚烷基)NH(烷基)
和 C(=O)(C₁₋₄ 亚烷基)N(C₁₋₄ 烷基)₂;

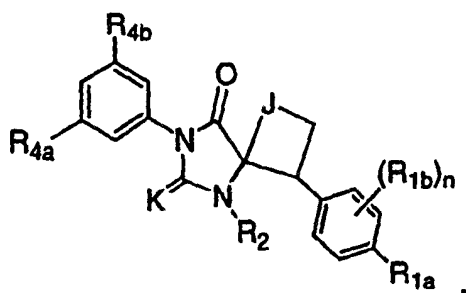
5 o 和 u 独立为 1 或 2; 和

n 为 0、1 或 2。

16. 一种根据权利要求 15 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体, 其中 R_{4a} 和 R_{4c} 为氯代基。

17. 一种根据权利要求 15 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体, 其中 R_{1a} 为氰基或卤素。

18. 一种根据权利要求 15 的具有下式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体。



19. 一种根据权利要求 18 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体, 其中:

R₂ 选自氢、C₁₋₆ 烷基和由下面的基团取代的 C₁₋₆ 烷基: 氨基、

NH(C₁₋₄ 烷基)、N(烷基)₂、C(=O)H、C(=O)C₁₋₄ 烷基、

CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 烷基)、SO₂C₁₋₄ 烷基、SO₃H 和/或 PO(OH)₂;

R_{4a} 和 R_{4b} 选自卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基、卤代 C₁₋₄ 烷基和

20 卤代 C₁₋₄ 烷氧基;

J 为 -(CHR_{9c})_x- 或 -(CH₂)_y-NR_{9c}-;

R_{9c} 为 A₁-Q-A₂-R₁₆;

R₁₆ 选自 (a) 氢和任选被 1-2 个选自以下的基团取代的 C₁₋₆ 烷基或

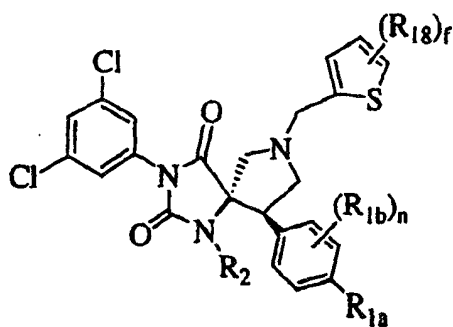
C₂₋₆ 链烯基: OH、O(C₁₋₄ 烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₄ 烷基)、

- NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)和/或 N(C₁₋₄ 烷基)₂, 或者选自 (b)
 呋喃基、吲哚基、呋唑基、吡唑基, 吡咯基, 噻吩基、
 吡啶基、嘧啶基、苯并呋喃基、异噻唑基、咪唑基, 三唑基、
 四唑基、苯基、哌啶基、吡咯烷基、哒嗪基、C₃₋₇ 环烷基、
 5 哌嗪基、噻唑基、吗啉基、1,2, 5,6-四氢吡啶基、喹啉基、
 苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并二噁烷基、苯并噻二唑基、
 噻吩并吡唑基、四氢喹啉基和喹啉基, 其中所述环状 R₁₆ 基
 团各自依次任选被最多可达 3 个 R₁₈ 取代;

R₁₇ 为氢或烷基; 和

- 10 R₁₈ 选自氢、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)链烯基、CO₂H、CO₂(C₁₋₆ 烷基)、
 C(=O)H、C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、卤素、氰基、羟基、(C₁₋₄)
 烷氧基、(C₁₋₄)卤代烷基、(C₁₋₄)卤代烷氧基、NH₂、
 NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂、N(C₁₋₄ 烷基)₃⁺、
 -C(=O)(CH₂)NH₂、-NHCO₂(C₁₋₄ 烷基)、SO₂(C₁₋₄ 烷基)、
 15 苯基、C₃₋₇ 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-7 元杂环基, 其中
 各 R₁₈ 依次任选被 1-2 个选自以下的基团取代:
 (C₁₋₄)烷基、(C₂₋₄)链烯基、CO₂H、CO₂ (C₁₋₄ 烷基)、
 C(=O)H、C(=O)(C₁₋₄ 烷基)、卤素、氰基、羟基、
 (C₁₋₄)烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、
 20 N(C₁₋₄ 烷基)₂、N(C₁₋₄ 烷基)₃⁺、-C(=O)(CH₂)NH₂、
 -NHCO₂(C₁₋₄ 烷基)和/或 SO₂(C₁₋₄ 烷基)。

20. 一种根据权利要求 19 的具有下式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体,



其中:

R_{1a} 为氰基或卤素;

- 5 R_{1b} 为卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2$ 烷基或 $-C(=O)$ 烷基;

R_2 为氢、 C_{1-6} 烷基或由 CO_2H 或 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基) 取代的 C_{1-6} 烷基;

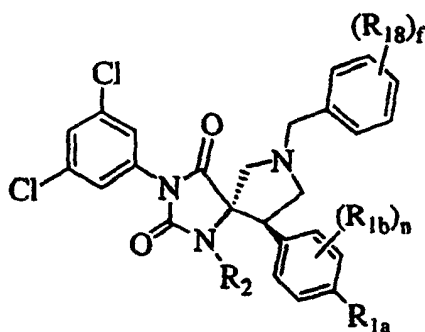
R_{18} 选自 (C_{1-4}) 烷基、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(=O)H$ 、

- 10 $C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)、卤素、氰基、羟基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 卤代烷基、 (C_{1-4}) 卤代烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_3^+$ 、 $-C(=O)(CH_2)NH_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)NHSO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $SO_2(C_{1-4}$ 烷基)、噻吩基、四唑基、三唑基、吡唑基和咪唑基;

f 为 0、1、2 或 3; 和

- 15 n 为 0 或 1。

21. 一种根据权利要求 19 的具有下式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、药物前体或对映体,



其中:

R_{1a} 为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、 OCF_3 、芳基或杂芳基;

R_{1b} 为卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2$ 烷基

5 或 $-C(=O)$ 烷基;

R_2 为氢、 C_{1-6} 烷基或由 CO_2H 或 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)取代的 C_{1-6} 烷基;

R_{18} 选自(C_{1-4})烷基、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)、

卤素、氰基、羟基、(C_{1-4})烷氧基、(C_{1-4})卤代烷基、

(C_{1-4})卤代烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、

10 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_3^+$ 、 $-C(=O)(CH_2)NH_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)、

$-C(=O)NHSO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $SO_2(C_{1-4}$ 烷基)、噻吩基、

四唑基、三唑基、吡唑基和咪唑基;

f 为 0、1、2 或 3; 和

n 为 0 或 1。

15 22. 一种药用组合物, 它包含至少一个根据权利要求 1 的化合物
和药学上可接受的载体或稀释剂。

23. 一种药用组合物, 它包含至少一个根据权利要求 15 的化合物
和药学上可接受的载体或稀释剂。

24. 一种在哺乳动物中抑制 LFA-1/ICAM-相关疾病的方法, 它包
20 括给予所述哺乳动物治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物。

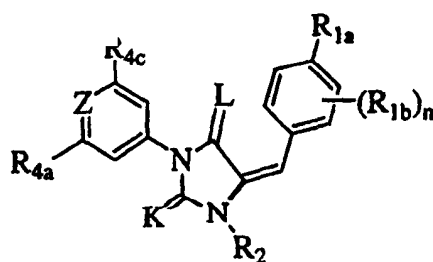
25. 权利要求 24 的方法, 其中所述 LFA-1/ICAM-相关疾病选自急性
性或慢性移植物抗宿主反应、急性或慢性移植物排斥反应、多发性硬
化症、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、
糖尿病、胰囊性纤维变性、炎症肠道疾病、应激性肠道综合征、Crohn
25 氏病、溃疡性结肠炎、Alzheimer 氏病、休克、关节强硬性脊椎炎、胃
炎、结膜炎、胰腺炎、多发性器官损伤综合征、心肌梗塞、动脉粥样
硬化、中风、再灌注损伤、急性肾小球性肾炎、结节性脉管炎、热灼
伤、坏死性小肠结肠炎、粒细胞输血相关综合征、Sjogren 氏综合征、

湿疹、特应性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、schleroderma、牛皮癣、哮喘、肺纤维化、变应性鼻炎、氧毒性、肺气肿、慢性支气管炎、急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病(COPD)、乙型肝炎、丙型肝炎、器官-组织自身免疫疾病、自身免疫性甲状腺炎、眼色素层炎、系统性红斑狼疮、Addison 氏病、自身免疫性多腺性疾病和 Grave 氏病。

26. 一种在哺乳动物中治疗炎症或免疫疾病的方法，它包括给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的根据权利要求 22 的药用组合物。

27. 权利要求 26 的方法，其中所述炎症或免疫疾病选自急性或慢性移植物排斥反应、类风湿性关节炎、骨关节炎、糖尿病、哮喘、炎症性肠道疾病和慢性阻塞性肺病。

28. 一种用于制备具有治疗活性的化合物的中间体，所述中间体具有下式：



其中：

L 和 K 为 O 或 S；

Z 为 N 或 CR_{4b}；

R_{1a} 选自卤素和氰基；

R_{1b} 选自烷基、取代的烷基、卤素、氰基、硝基、OR₁₀, NR₁₀R₁₁、

C(=O)R₁₀、CO₂R₁₀、C(=O)NR₁₀R₁₁、NR₁₀C(=O)R₁₁、

NR₁₀C(=O)OR₁₁、SR₁₀、S(O)₀R_{10a}、NR₁₀SO₂R_{10a}、

NHCH(烷基)CO₂R₁₀、SO₂NR₁₀R₁₁、环烷基、杂环基，

芳基和杂芳基；

R₂ 选自 C₁₋₆ 烷基和 -C(=O)(C₁₋₄ 烷基)；

R_{4a}、R_{4b} 和 R_{4c} 独立选自氢、卤素、烷基、取代的烷基、链烯基、

取代的链烯基、硝基、氰基、 SR_{14} 、 OR_{14} 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、

CO_2R_{14} 、 $C(=O)R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、芳基、杂芳基、环烷基和杂芳基；

- 5 R_{10} 和 R_{11} (i)彼此独立选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基；或(ii) R_{10} 与 R_{11} 结合在一起形成杂芳基或杂环基；

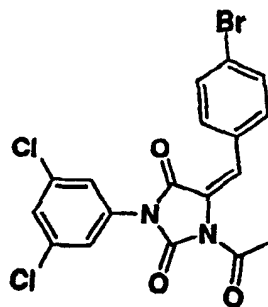
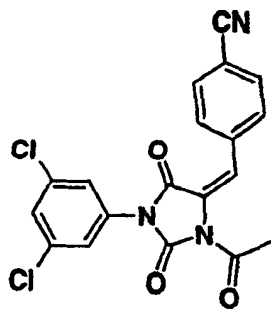
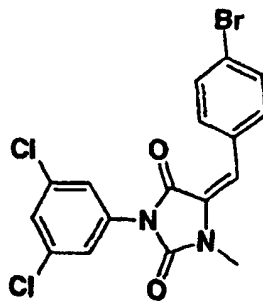
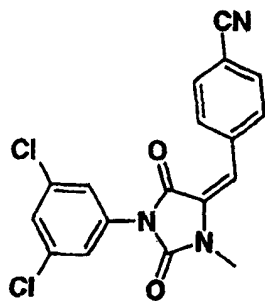
R_{10a} 为烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；和 R_{14} 和 R_{15} (i)彼此独立选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、

- 10 杂芳基和杂环基；或(ii) R_{14} 与 R_{15} 结合在一起形成杂芳基或杂环基环；

n 为 0、1 或 2；和

o 为 1 或 2。

29. 根据权利要求 28 的中间体，它选自以下之一：



用作抗炎药的螺-乙内酰胺化合物

5 相关申请

本申请要求美国临时申请号 60/326,361 (2001 年 10 月 1 日提交)、美国临时申请号 60/354,113 (2002 年 2 月 4 日提交)和美国临时申请号 60/400,259 (2002 年 8 月 1 日提交)的权益, 其中的每一申请通过引用结合到本文中。

10

发明领域

本发明涉及螺-乙内酰胺化合物、含有它们的药用组合物以及使用此类化合物治疗炎症性疾病或免疫疾病的方法。

15 发明背景

细胞通过特异性的调节过程粘附于其它细胞和底物上, 这些过程对各种生理功能是至关重要的。免疫系统的正确活动取决于粘附的相互作用和细胞迁移。免疫应答的重要活动与白细胞向疾病部位的迁移有关。在炎症反应期间, 白细胞被补充到损伤部位, 并经一系列涉及细胞-细胞和细胞-底物粘附的细胞相互作用而外渗。

20

起重要粘附功能的一族分子为整联蛋白。整联蛋白表达于细胞表面并在细胞-细胞和细胞-底物粘附中发挥作用。整联蛋白为 α - β 杂二聚体: 每个整联蛋白具有以非-共价键连接于 beta (β) 亚基的 alpha (α) 亚基。当被激活时, 整联蛋白结合于细胞外配体上并引起粘附(整联蛋白单独在细胞表面的表达对于粘附来说是不够的-它们必须被激活而成为粘附物)。整联蛋白的激活状态是短暂的, 这样在粘附和非粘附状态之间存在一种快速的变迁(flux), 这对细胞移动是重要的, 例如, 细胞被赋予迅速粘附于各种细胞表面和基质的能力, 并在细胞和组织中移动。

25

现有 4 种已知的具有 β_2 或 CD 18 亚基的整联蛋白, 它们包括 CD11/CD18 整联蛋白亚族, 即淋巴细胞功能相关的抗原 1 (LFA-1) (CD11a/CD18 或 $\alpha_L\beta_2$); 巨噬细胞抗原 1 (Mac-1) (CD11b/CD18 或 $\alpha_M\beta_2$); p150,95 (CD11c/CD18 或 $\alpha_X\beta_2$)和 $\alpha_D\beta_2$ 。整联蛋白的 CD11/CD18 家族
5 也称作白细胞整联蛋白(Leukointegrins), 因为它们在各种白细胞表面上表达, 并且它们调节许多与炎症有关的细胞相互作用。参见 Diamond 等, “整联蛋白粘附性的动态调节”, Carrent Biology, 第 4 卷 (1994), 506-532 页。

LFA-1 和 Mac-1 的配体包含细胞间的粘附分子(ICAM) ICAM-1。
10 初级 CD11/CD18 整联蛋白为 LFA-1, 其也与 ICAM-2 和 ICAM-3 结合。在内皮细胞、白细胞和其它类型的细胞上发现 ICAMs, 它们与 CD11/CD18 整联蛋白的相互作用对免疫系统功能是至关重要的。CD 18 整联蛋白(特别是 LFA-1)和 ICAMs 之间的相互作用介导抗原呈递、T-细胞增殖以及内皮和激活的白细胞之间的粘附, 而激活的对白细胞
15 从循环系统迁移进入组织是必要的。在患有 CD18 整联蛋白缺乏的患者中已鉴定出一种称作“白细胞粘附缺陷”的疾病。这些患者不能产生正常的炎症反应和免疫反应; 它们患有诸如复发性感染、伤口愈合不佳、粒细胞增多、进行性牙周炎及脐带分离的疾病。参见 Anderson 等, “白细胞 LFA-1、OKMI、P150,95 缺陷综合征: 3 个家族的功能和生物合成研究” Fed. Proc., 第 44 卷 (1985), 2671- 2677 页。
20

虽然需要 CD18 整联蛋白足够水平的与 ICAMs 相互作用以增加正常的免疫应答, 但重大的细胞和组织损伤可引起慢性炎症状态, 此时白细胞不适宜地汇集疾病部位。如在慢性炎症状态下, 白细胞由血管不断地补充进入到发炎的组织中可长期维持组织的损伤, 因而
25 导致过度的纤维性修复和自身免疫性疾病。因此, 抑制 LFA-1 和/或 Mac-1 以及它们的 ICAMs 之间的相互作用可以有利于治疗炎症或免疫疾病。例如, 在类风湿性关节炎、炎性肠道疾病和肺部炎症(如哮喘)的动物模型中, 已表明 ICAM 或 LFA-1 的单克隆抗体阻断会阻止白

细胞迁移进入组织并防止随后发展为炎症性疾病。缺乏 ICAMs 的剔除小鼠已降低了对诱导性关节炎、局部出血性损伤、受损性肺炎反应的易感性，但增加了对移植术(如心脏移植)的耐受性。参见 Anderson, 5 出处同上。据报道，在动物模型中，阻断抗体和 ICAM-LFA-1 的相互作用能抑制心脏同种移植的排斥反应和胰岛细胞异种皮移植的排斥反应。见 Gorski, "细胞粘附分子在免疫病理学中的作用", *Immunology Today*, 第 15 卷 (1994), 251-255 页。

抑制 CD18 整联蛋白、ICAMs 和/或 LFA-1: ICAM 的相互作用的化合物在治疗炎症或免疫疾病中可明显地呈现出广泛的用途。据报10 道，阻断 LFA-1 可抑制白细胞在几乎每一系统，包括皮肤、腹膜、滑膜、肺、肾和心脏中的汇集，并且预计阻断 ICAM-1 将有类似的作用。同样地，目前的用于许多炎症和免疫疾病的疗法均有缺点。例如，目前对哮喘的治疗包括 β_2 -激动剂，吸入性皮质类固醇和 LTD₄拮抗剂。然而， β_2 -激动剂的效果有限，而吸入性皮质类固醇增加对安全性的忧虑。对于治疗牛皮癣，目前的疗法包括 PUVA、甲氨蝶呤、15 环孢菌素 A 以及局部治疗。这些疗法的前 3 种长期(例如, 6-9 月)使用时增加毒性问题，而局部治疗的效果有限。此外，这些疗法仅在突发时使用，并不作为一种预防措施。

据报道，用作抗炎药的抑制 LFA-1/ICAM 的化合物包括基于噻二唑的化合物(见 Intern. Pub. No. WO 99/20,618, "用作抗炎药的噻二20 唑酰胺"由 Pharmacia & Upjohn Co.提交;和 WO 99/20,617, 也由 Pharmacia and Upjohn 提交)和连接于苯基和噻唑环的化合物 (Sanfilippo 等, "Novel Thiazole Based Heterocycles as Inhibitors of LFA-1/ICAM-1 Mediated Cell Adhesion" *J. Med. Chem.*, 第 38 卷 (1995) 25 1057-1059 页)。据报道，为 ICAMs 与 CD18 整联蛋白结合的拮抗剂的小分子包括各种苄胺和 2-溴代苯甲酰基色氨酸化合物(见 Intern. Pub. No. WO 99/49,856, "Antagonists for Treatment of CD11/CD18 Adhesion Receptor Mediated Disorders" 由 Genentech, Inc.提交)和 1-(3,5-二氯苯

基)咪唑烷(见 Intern. Pub. No. WO 98/39303, "用于治疗炎性疾病的小分子", 由 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 提交。也见于 Boehringer 专利申请 WO 01/07052、WO 01/07048、WO 01/07044、WO 01/06984 和 WO 01/07440)。乙内酰脲化合物公开于 Intern. Pub. No's WO 00/59880、WO 00/39081、WO 02/02522、WO 02/02539 (全部属于 Abbott Laboratories)。在 WO 02/059114 (Genentech)、WO 02/42294 (Celltech)、WO 01/51508 (Science and Technology corporation)、WO 00/21920 和 WO 01/58853 (二者属于 Hoffmann-LaRoche)、WO 99/11258、WO 00/48989 和 WO 02/28832 (均属于 Novartis)中也权利要求 LFA-1 拮抗剂化合物。乙内酰脲化合物也公开于 Tanabe Seiyaku Co. Ltd 的 Intern. Pub. No. WO 01/30781 A2 (2001 年 5 月 3 日公开)中," $\alpha_L\beta_2$ 介导的细胞粘附的抑制剂"和属于本发明受让人的 Intern. Pub. No. WO 02/44181 (2002, 6 月 6 日公开),"用作抗炎药的乙内酰脲化合物"(具有在此相同的发明人)。

可以理解, 药物研究领域的这些公司会继续开发用于治疗炎症和免疫疾病的新化合物和组合物, 例如白细胞整联蛋白和/或 ICAMs 抑制剂。特别是在免疫应答领域中, 许多个体对不同的药物有不同的反应。因此, 重要的是, 不仅要向用户提供经证实能增加有效性并减少副作用的药用组合物, 而且还有不同结构和作用机理, 以向用户提供不同的选择。本发明涉及芳基或杂芳基取代的螺-乙内酰脲化合物, 它们作为白细胞整联蛋白和/或 ICAMs 拮抗剂是有效的。

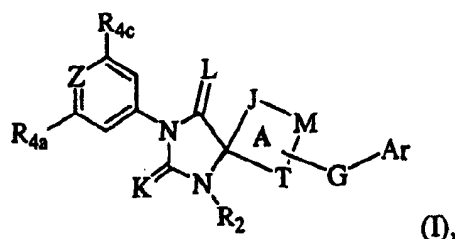
二氮杂螺[3.3]庚烷化合物公开于 Park 等, "Preparation of a 990 Member Chemical Compound Library of Hydantoin and Isoxazoline-Containing Heterocycles Using Multipin Technology", J. Comb. Chem., 第 3 卷 (2) (2001), 171-76 页中。螺杂环也公开于 Couture 等, "Chemistry of Cyclic Aminooxycarbenes", Can. J. Chem., 第 75 卷 (9) (1997), 1281-1294; Brandstetter 等, "Glucofuranose Analogs of Hydantocidin", Tetrahedron, 第 52 卷 (32) (1996), 10721-10736 页; Brandstetter

- 等, "Spirohydantoins of Glucofuranose: Analogs of Hydrantocidin", Tetrahedron Lett., 第 36 卷 (12) (1995) 2149-52 页; 美国专利号 6,022,875、4,241,208、4,066,615 和 3,941,744, 以及国际专利申请 WO 01/45704 中。WO 01/94346 公开了作为神经激肽受体拮抗剂的 1,3,8-三氮杂-螺'4,5 癸烷-4-酮衍生物。

上文和下文引用的各专利、专利申请和出版物通过参考结合到本文中。

发明概述

- 10 本发明提供用于治疗炎症或免疫疾病的具有式(I)的化合物、它们的对映体、非对映体及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物和药物前体:



其中:

- 15 L 和 K 独立为 O 或 S;
Z 为 N 或 CR_{4b};
Ar 为芳基或杂芳基;
G 在 T 或 M 上连接于环 A; 并且(i)当连接于环 A 的碳原子时, G 选自键、-O-、-N-、-S-、C₁₋₄ 亚烷基、C₁₋₄ 取代的亚烷基, 或者二价烷氧基、烷基硫代、氨基烷基、磺酰基、氨基磺酰基(sulfonamidyl)、酰基和烷氧基羰基; 或(ii)当连接于环 A 的氮原子时, G 选自键、C₁₋₄ 亚烷基、C₁₋₄ 取代的亚烷基, 或二价酰基或烷氧基羰基, 或二价烷氧基、烷基硫代、氨基烷基、磺酰基或氨基磺酰基, 其中在(ii)中, 所述 G 基团各自具有至少一个直接连接于环 A 的碳原子;
- 20

- J 为 -O-、-S-、-NR₃-、-N=、-S(=O)-、-SO₂-、-NHSO₂-、取代的或未取代的 C₁₋₃ 亚烷基、取代的或未取代的 C₂₋₃ 亚烷基、未取代的 C₁₋₂ 杂亚烷基、在杂亚烷基直链上具有 1-2 个碳原子的取代的杂亚烷基, 或者 J 不存在, 以使环 A 为 3-元环;
- 5 当 G-Ar 连接于 T 时, T 为 T₁, 而当 G-Ar 连接于 M 时, T 为 T₂;
当 G-Ar 连接于 M 时, M 为 M₁, 而当 G-Ar 连接于 T 时, M 为 M₂;
T₁ 和 M₁ 选自 -N- 和 -C(R₅)-;
T₂ 和 M₂ 选自 -O-、-S-、-N(R₆)-、-N=、-S(=O)-、-SO₂-、-NHSO₂- 和 -C(R₇R₈)-, 前提是选择 J、M 和 T, 以使环 A 限定为具有 1-4 个杂原子的 3-6 元
- 10 饱和或部分不饱和的环烷基或杂环, 其中所述杂环 A 的两个相邻杂原子不同时选自 -O- 和 -S-;
R₂ 选自氢、烷基、取代的烷基、OR₁₂、NR₁₂R₁₃、C(=O)R₁₂、CO₂R₁₂、C(=O)NR₁₂R₁₃、NR₁₂C(=O)R₁₃、NR₁₂C(=O)OR₁₃、S(O)_pR_{13a}、NR₁₂SO₂R_{13a}、SO₂NR₁₂R₁₃, 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;
- 15 R_{4a}、R_{4b} 和 R_{4c} 独立选自氢、卤素、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、硝基、氰基、SR₁₄、OR₁₄、NR₁₄R₁₅、NR₁₄C(=O)R₁₅、CO₂R₁₄、C(=O)R₁₄、-C(=O)NR₁₄R₁₅、芳基、杂环基、环烷基和杂芳基;
R₃ 和 R₆ 独立选自氢、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、链烯基、取代的链烯基、氨基烷基、烷基硫代、C(=O)H, 酰基、酰胺、烷氧基羰基、磺酰基、氨磺酰基、环烷基、杂环基, 芳基和杂芳基;
- 20 R₅、R₇ 和 R₈ (i) 独立选自氢、烷基、取代的烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、链烯基、取代的链烯基、氨基烷基、烷基硫代、C(=O)H、酰基、CO₂H、酰胺、烷氧基羰基、磺酰基、氨磺酰基、环烷基、杂环基, 芳基和杂芳基; 或(ii) R₇ 与 R₈ 可以形成环烷基或杂环基环或与氧原子形成双键, 以限定为酮基(=O)基团; 或(iii) R₅ 或 R₈ 之一可以是键, 以便在 T 和 M 之间, 或在 M 和 J 之间分别存在一个双键, 以使环 A 为部分不饱和的环;
- 25 R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ (i) 彼此独立选自氢、烷基、取代的烷基、环烷

基、芳基、杂芳基和杂环基；或(ii) R_{12} 与 R_{13} ，和/或 R_{14} 与 R_{15} 一起形成杂芳基或杂环基环；

R_{13a} 选自烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基；和p是1或2。

- 5 本发明还涉及用于治疗免疫或炎性疾病的药用组合物，它包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。本发明还涉及治疗免疫或炎性疾病的方法，它包括给予需要此治疗的患者治疗有效量的式(I)化合物。

10 发明详述

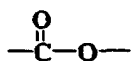
以下是本说明书和所附权利要求书中所用的术语的定义。除非另外指明，在此对基团或术语给出的最初的定义适用于整个说明书和权利要求书中的基团和术语(单独或作为另一个基团的部分)。

- 15 术语"烷基"指具有1-12个碳原子，优选1-8个碳原子的直链或支链烃基。低级烷基(即1-4个碳原子的烷基)为优选的烷基。当符号"C"后面的下标出现数字时，则该下标更加具体地限定这一特定基团可以含有的碳原子数。例如，" C_{1-6} 烷基"指具有1-6个碳原子的直链和支链烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等。下标"0"指一个键。因此，术语羟基($C_{0.2}$)烷基或($C_{0.2}$)羟基烷基包
20 括羟基、羟甲基和羟乙基。

- 术语"取代的烷基"指具有1、2或3个取代基的如上定义的烷基，所述取代基选自卤代基(如三氟甲基)、链烯基、取代的链烯基、炔基、硝基、氰基、氧代基(=O)、 OR_a 、 SR_a 、(=S)、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(烷基)_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、
25 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}$ 亚烷基) NR_aR_b 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 亚烷基) NR_aR_b 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}$ 亚烷基) CO_2R_b 、 $=N-OH$ 、 $=N-O$ -烷基、芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基，其中 R_a 和 R_b 选自氢、烷基、链

烯基、CO₂H、CO₂(烷基)、C₃₋₇环烷基、苯基、苄基、苯乙基、萘基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基，或当连接于相同的氮原子时，可以连接形成杂环基或杂芳基，R_c选自与R_a和R_b相同的基团，但不为氢。当不为氢时，每个R_a和R_b基团及每个R_c基团任选具有最多可达3个另外的取代基，这些取代基连接于R_a、R_b和/或R_c基团的任何可以利用的碳原子或氮原子上，所述取代基选自(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)链烯基、羟基、卤素、氰基、硝基、CF₃、O(C₁₋₆烷基)、OCF₃、C(=O)H、C(=O)(C₁₋₆烷基)、CO₂H、CO₂(C₁₋₆烷基)、NHCO₂(C₁₋₆烷基)、-S(C₁₋₆烷基)、-NH₂、NH(C₁₋₆烷基)、N(C₁₋₆烷基)₂、N(CH₃)₃⁺、SO₂(C₁₋₆烷基)、C(=O)(C₁₋₄亚烷基)NH₂、C(=O)(C₁₋₄亚烷基)NH(烷基)、C(=O)(C₁₋₄亚烷基)N(C₁₋₄烷基)₂、C₃₋₇环烷基、苯基、苄基、苯乙基、苯基氧基、苄基氧基、萘基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基。当取代的烷基被芳基、杂环基、环烷基或杂芳基取代时，所述环状系统如下所定义，因而也可以具有如下所定义的0、1、2或3个取代基。

本领域技术人员应该理解，当在此使用符号"CO₂"对，其意指基团



当术语"烷基"与其它基团一起使用时，例如在"芳基烷基"中，该组词更具体地限定所述取代的烷基将含有至少一个取代基。例如，"芳基烷基"意指如上定义的取代的烷基，其中至少一个取代基为芳基、如苄基。因此，术语芳基(C₀₋₄)烷基包括具有至少一个芳基取代基的取代低级烷基，并且还包括直接连接于另一个基团的芳基，即芳基(C₀)烷基。

术语"链烯基"指具有2-12个碳原子和至少一个双键的直链或支链烃基。最优选具有一个双键的2-6个碳原子的链烯基。

术语"炔基"指具有2-12个碳原子和至少一个三键的直链或支链烃基。具有一个三键的2-6个碳原子的炔基为最优选。

术语"亚烷基"指具有 1-12 个碳原子, 优选 1-8 个碳原子的直链或支链烃基, 如 $\{-\text{CH}_2-\}_n$, 其中 n 为 1-12, 优选 1-8。低级亚烷基, 即 1-4 个碳原子的亚烷基为最优选。术语"亚链烯基"和"亚炔基"分别指如上定义的链烯基和炔基的二价基团。

- 5 当涉及取代的链烯基、炔基、亚烷基、亚链烯基或亚炔基时, 这些基团被 1-3 个如上定义的取代的烷基的取代基取代。

本文所用的术语"杂亚烷基"指具有 2-12 个碳原子, 优选 2-8 个碳原子的饱和和不饱和的二价直链或支链烃基, 其中直链上的 1 或 2 个碳原子被选自以下的杂原子取代: $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 和 $-\text{NHSO}_2-$ 。因此, 术语"杂亚烷基"包括如下定义的二价烷氧基、烷硫基和氨基烷基, 以及在烷基链上具有杂原子的组合的亚烷基和亚链烯基。举例来说, 此处"杂亚烷基"可包括基团, 如 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_{1.5}\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1.5}\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 等。杂亚烷基优选不具有两个同时选自 $-\text{O}-$ 和 $-\text{S}-$ 的相邻原子。当下标用于术语杂亚烷基时, 例如, $\text{C}_{2.3}$ 杂亚烷基, 该下标指该基团中除杂原子外碳原子的数目。因此, 例如, $\text{C}_{1.2}$ 杂亚烷基可包括基团, 如 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ 等。

术语"取代的杂亚烷基"指如上定义的杂亚烷基, 其中杂亚烷基链上的至少一个氮或碳原子连接于非氢的基团(或被非氢的基团取代)。杂亚烷基链上的碳原子可以被选自上述的取代烷基的那些基团取代, 或被其它的烷基或取代的烷基取代。杂亚烷基链上的氮原子可以被选自烷基、链烯基、炔基、氰基或 $\text{A}_1-\text{Q}-\text{A}_2-\text{R}_h$ 的基团取代, 其中 A_1 为键、 $\text{C}_{1.2}$ 亚烷基或 $\text{C}_{2.3}$ 亚链烯基; Q 为键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_d-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_d-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_d-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 或 $-\text{NR}_d\text{CO}_2-$; A_2 为键、 $\text{C}_{1.3}$ 亚烷基、 $\text{C}_{2.3}$ 亚链烯基、 $-\text{C}_{1.4}$ 亚烷基- NR_d- 、 $-\text{C}_{1.4}$ 亚烷基- $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1.4}$ 亚烷基- $\text{S}-$ 、 $-\text{C}_{1.4}$ 亚烷基- SO_2- 或 $-\text{C}_{1.4}$ 亚烷基- $\text{O}-$, 其中所述 A_2 亚烷基为支链或直链并任选被本文所定义的取代的亚烷基取代; R_h 为氢、烷

基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、芳基、杂芳基、杂环基或环烷基; R_d 选自氢、烷基和取代的烷基(如本文所定义), 然而, 前提是, 当 A_1 、 Q 和 A_2 各自为键时, 取代的杂亚烷基 R_h 不为氢。当 R_h 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环基时, 这些环又依次任选被如下这些术语的定义中所定义的 1-3 个基团取代。

术语"烷氧基"指在烷基链上具有 1 或 2 个氧原子(-O-)的如上定义的烷基或取代的烷基。例如, 术语"烷氧基"包括基团-O- C_{1-12} 烷基、-(C_{1-6} 亚烷基)-O- C_{1-6} 烷基、-(C_{1-4} 亚烷基-O- C_{1-4} 亚烷基)-O- C_{1-4} 烷基等。

术语"烷硫基"或"烷基硫代"指在烷基链上具有 1 或 2 个硫原子的如上定义的烷基或取代的烷基。例如, 术语"烷硫基"或"烷基硫代"包括基团-S- C_{1-12} 烷基、-(S- C_{1-6} 亚烷基)-S- C_{1-6} 烷基等。

术语"氨基烷基"或"烷基氨基"指在烷基链上具有 1 或 2 个氮原子(-NR-)的如上定义的烷基或取代的烷基。例如, 术语"氨基烷基"包括基团-NR- C_{1-12} 烷基、-NR- C_{1-6} 亚烷基-NR- C_{1-6} 烷基等(其中 R 优选为氢, 但可包括如上定义的烷基或取代的烷基)。当下标的使用涉及烷氧基、烷硫基或氨基烷基时, 该下标指所述基团除杂原子外可包含的碳原子数。因此, 例如, 一价的 C_{1-2} 氨基烷基包括基团- CH_2-NH_2 、-NH- CH_3 、-(CH_2) $_2-NH_2$ 、-NH- CH_2-CH_3 、- $CH_2-NH_2-CH_3$ 和-N-(CH_3) $_2$ 。低级氨基烷基包括具有 1-4 个碳原子的氨基烷基。"氨基"指基团 NH_2 。

烷氧基、烷硫基或氨基烷基可以是一价的或二价的。"一价的"是指该基团具有 1 个化合价(即, 结合另一个基团的能力), 而"二价的"是指该基团具有 2 个化合价。因此, 例如, 一价烷氧基包括基团, 如-O- C_{1-2} 烷基、- C_{1-6} 亚烷基-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-4} 亚烷基-O- C_{1-4} 亚烷基-O- C_{1-4} 烷基、而二价烷氧基包括基团, 如-O- C_{1-12} 亚烷基-、- C_{1-6} 亚烷基-O- C_{1-6} 亚烷基-、- C_{1-4} 亚烷基-O- C_{1-4} 亚烷基-O- C_{1-4} 亚烷基-等。

应该理解, 本领域技术人员将选择能提供稳定的化合物的烷氧基、烷硫基和氨基烷基。因此, 例如, 在式(I)化合物中, 当 G 连接于环 A 的氮原子(N^*)并且选自烷氧基或烷基硫代时, 所述烷氧基和烷

基硫代将具有至少一个直接连接于环 A (在 N*处)的碳原子,同时氧或硫原子为至少一个离开所述氮原子的原子。

术语"酰基"指羰基连接于有机基团,更具体地说,基团 $C(=O)R_c$, 以及二价基团 $-C(=O)-$ 或 $-C(=O)R_c-$, 在式(I)化合物中,该基团连接于有机基团或环 A。基团 R_c 可选自如本文所定义的烷基、链烯基、炔基、氨基烷基、取代的烷基、取代的链烯基或取代的炔基,或适宜时,选自相应的二价基团,如亚烷基,亚链烯基等。因此,在式(I)化合物中,当叙述 G 可以是"酰基"时,其意是指 G 选自包括 $-C(=O)-$ 以及 $C(=O)R_c-$ 或 $-R_cC(=O)-$ 的基团,其中在这种情况下,基团 R_c 将选自二价基团,如亚烷基,亚链烯基、亚炔基、二价氨基烷基、取代的亚烷基,取代的亚链烯基或取代的亚炔基。

术语"烷氧基羰基"指连接于有机基团(CO_2R_c)的羧基 ($\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -C-O- \end{smallmatrix}$ 或 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-C- \end{smallmatrix}$), 以及在式(I)化合物中连接于有机基团的二价基团 $-CO_2-$ 、 $-CO_2R_c-$, 其中 R_c 如上酰基定义。与羧基连接的有机基团可以是一价的(如 $-CO_2-$ 烷基或 $-OC(=O)$ 烷基)或二价的(如 $-CO_2-$ 亚烷基、 $-OC(=O)$ 亚烷基等)。因此,在式(I)化合物中,当叙述 G 可以是"烷氧基羰基"时,其意是指 G 选自包括 $-CO_2-$ 以及 $-CO_2R_c-$ 或 $-R_cCO_2-$ 的基团,其中在这种情况下,基团 R_c 将选自二价基团,如亚烷基,亚链烯基、亚炔基、二价氨基烷基、取代的亚烷基,取代的亚链烯基或取代的亚炔基。

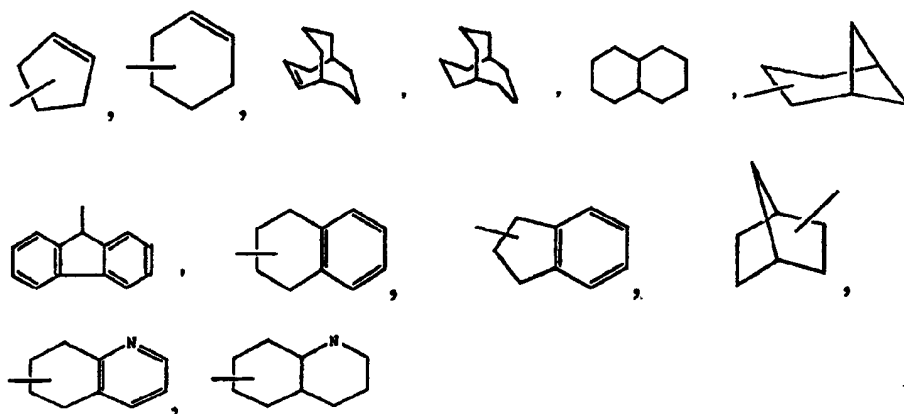
术语"酰胺"或"酰氨基(amidyl)"指基团 $C(=O)NR_aR_b$, 其中基团 R_a 和 R_b 按在上文对取代的烷基的定义中所述来限定。

术语"磺酰基"指在式(I)化合物中连接于有机基团的亚磺,更具体地说,为一价基团 $S(O)_{1,2}-R_c$, 或在式(I)化合物中连接于有机基团的二价基团 $-S(O)_{1,2}-$ 。因此,在式(I)化合物中,当叙述 G 可以是"磺酰基"时,其意是指 G 选自包括 $-S(=O)-$ 或 $-SO_2-$ 以及 $-S(=O)R_c-$ 、 $-R_cS(=O)-$ 、 $-SO_2R_c-$ 或 $-R_cSO_2-$ 的基团,其中在这种情况下,基团 R_c 将选自如上对酰基和烷氧基羰基所述的那些基团。

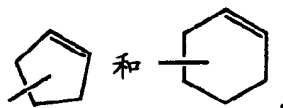
术语"氨磺酰基"指基团 $-S(O)_2NR_aR_b$, 其中 R_a 和 R_b 如上对取代的烷基所定义。此外, 氨磺酰基可以是二价的, 在这种情况下, 基团 R_a 和 R_b 之一应为键。因此, 在式(I)化合物中, 当叙述 G 可以是氨磺酰基时, 其意是指 G 为基团 $-S(O)_2NR_a-$ 。

- 5 术语"环烷基"指 3-9 个, 优选 3-7 个碳原子的完全饱和和部分不饱和的烃环。术语"环烷基"包括具有 0、1、2 或 3 个选自以下取代基的此类环: 卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、硝基、氰基、氧代基($=O$)、 OR_a 、 SR_a 、 $(=S)$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(烷基)_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、
10 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 亚烷基})NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ 亚烷基})NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4} \text{ 亚烷基})CO_2R_b$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O$ -烷基、芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基, 其中 R_a 、 R_b 和 R_c 如上对取代的烷基所定义, 并且依次任选按以上取代的烷基的定义中所述被取代。术语"环烷基"也包括具有稠合于其上的第二个环的此类环(如, 包括苯并, 杂环基或杂芳基环)或具有 3-4 个碳原子的碳-碳桥键的此类环。当环烷基被另外的环取代(或者具有稠合于其上的第二个环)时, 所述环依次任选被选自以下的 1-2 个基团取代: (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 链烯基、卤素、羟基、氰基、硝基、 CF_3 、 $O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、
20 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $NHCO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-S(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $C(=O)(C_{1-4} \text{ 亚烷基})NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4} \text{ 亚烷基})NH(烷基)$ 和/或 $C(=O)(C_{1-4} \text{ 亚烷基})N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 。

25 因此, 在式(I)化合物中, 术语"环烷基"包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等, 以及下面的环系



等, 其可在任何可以利用的环原子上任选被取代。优选的环烷基包括



环丙基、环丁基、环戊基、环己基,

术语"卤代基"或"卤素"指氟代基、溴代基、氯代基和碘代基。

5 术语"卤代烷基"指具有一个或多个卤代取代基的取代的烷基。例如,"卤代烷基"包括一、二和三氟甲基。

术语"卤代烷氧基"指具有一个或多个卤代取代基的烷氧基。例如,"卤代烷氧基"包括 OCF_3 。

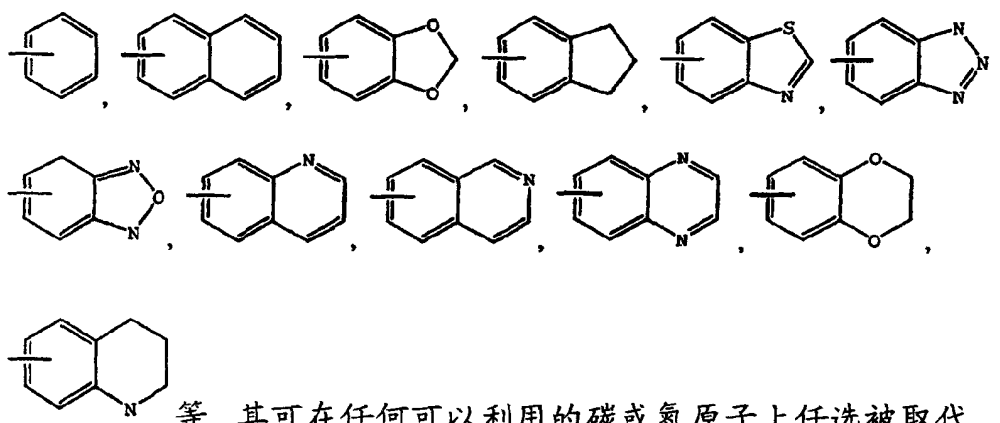
10 术语"芳基"指苯基、联苯基、1-萘基和2-萘基。术语"芳基"包括具有0、1、2或3个选自以下取代基的此类环: 卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、硝基、氰基、 OR_a 、 SR_a 、 $(=\text{S})$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_3^+$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基, 其中 R_a 、 R_b 和 R_c 如上对取代的烷基所定义, 并且也依次如上所述任选被取代。此外, 连接于芳基, 特别是苯基的两个取代基可以结合形成另外的环, 如稠环或螺环, 例如、环戊基或环己基, 或稠合的杂环基或杂芳基。当芳基被另外的环取代(或在其上具有第二个环)时, 所述环依次任选被1-

15

20

2 个选自以下的基团取代: (C₁₋₄)烷基、(C₂₋₄)链烯基、卤素、羟基、
 氰基、硝基、CF₃、O(C₁₋₄烷基)、OCF₃、C(=O)H、C(=O)(C₁₋₄烷基)、
 CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、NHCO₂(C₁₋₄烷基)、-S(C₁₋₄烷基)、-NH₂、NH(C₁₋₄
 5 烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、N(C₁₋₄烷基)₃⁺、SO₂(C₁₋₄烷基)、C(=O)(C₁₋₄亚烷
 基)NH₂、C(=O)(C₁₋₄亚烷基)NH(烷基)和/或 C(=O)(C₁₋₄亚烷基)N(C₁₋₄
 烷基)₂。

因此, 芳基的实例包括:



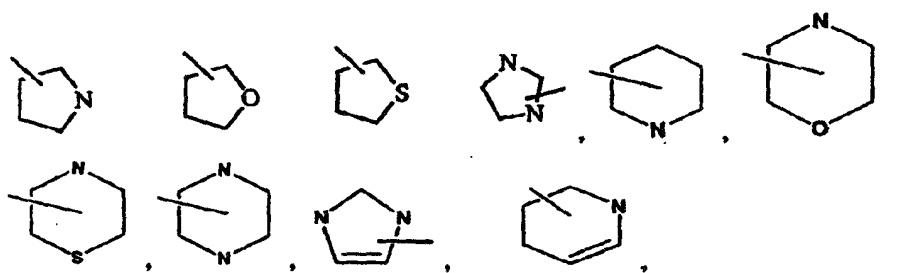
10 优选的芳基为任选-取代的苯基。

术语"杂环基"或"杂环"指取代的和未取代的非芳族 3-7 元单环基
 团、7-11 元双环基团和 10-15 元三环基团, 其中至少一个环具有至少
 一个杂原子(O、S 或 N)。含杂原子的杂环基的各环可以含有 1 或 2
 个氧或硫原子和/或 1-4 个氮原子, 前提是每个环中的杂原子总数为 4
 15 个或 4 个以下, 并且另外的前提是所述环含有至少一个碳原子。构
 成二环和三环基团的稠环可以仅含碳原子, 并且可以是饱和的、部分
 饱和的或不饱和的。氮和硫原子可以任选被氧化, 并且所述氮原子
 可以任选被季胺化。杂环基可以连接在任何可以利用的氮或碳原子
 上。杂环基环可以含有 0、1、2 或 3 个选自以下基团的取代基: 卤
 20 素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的
 链烯基、炔基、硝基、氰基、氧代基(=O)、OR_a、SR_a、(=S)、-NR_aR_b、
 -N(烷基)₃⁺、-NR_aSO₂、-NR_aSO₂R_c、-SO₂R_c、-SO₂NR_aR_b、-

- $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{ 亚烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ 亚烷}$
 $\text{基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{ 亚烷基})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $=\text{N}-$
 OH 、 $=\text{N}-\text{O}-$ 烷基、芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基，其中 R_a 、 R_b
 5 和 R_c 如上对取代的烷基所定义，并且也依次如上所述任选被取代。当
 杂环基被另外的环取代时，所述环依次任选被选自以下的 1-2 个基团
 取代： (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 链烯基、卤素、羟基、氰基、硝基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}$
 烷基)、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{ 烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ 烷基})$ 、
 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ 烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{ 烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{ 烷基})_2$ 、
 10 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{ 烷基})_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ 烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{ 亚烷基})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}$
 亚烷基) $\text{NH}(\text{烷基})$ 和/或 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{ 亚烷基})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{ 烷基})_2$ 。

- 示例性的单环基包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基
 (oxetanyl)、咪唑啉基(imidazoliny)、噁唑烷基、异噁唑啉基
 (isoxazoliny)、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪
 15 基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂茛
 基、氮杂茛基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗
 啉基亚砷、硫吗啉基砷、1,3-二氧戊环基和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。
 二环杂环基的实例包括奎宁环基。

式(I)化合物中的优选的杂环基包括



- 20 它们可任选被取代。

术语"杂芳基"指在至少一个所述环上具有至少一个杂原子(O、S
 或 N)的取代的和未取代的芳族 5 或 6 元单环基团、9 或 10 元二环基
 团和 11-14 元三环基团。含有杂原子的杂芳基的每一个环可以含有 1

或 2 个氧或硫原子和/或 1-4 个氮原子,前提是在每个环中的杂原子总数为 4 个或 4 个以下,并且每个环含有至少一个碳原子。构成二环和三环基团的稠环可以仅含碳原子,并且可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。氮和硫原子可以任选被氧化,并且所述氮原子可以
 5 任选被季铵化。为二环或三环基的杂芳基必须包括至少一个完全的芳族环,但其它的稠环可以是芳族或非芳族的。杂芳基可以连接在任选环上的任何可以利用的氮或碳原子上。所述杂环系可以含有 0、1、2 或 3 个选自以下的取代基: 卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、硝基、氰基、 OR_a 、
 10 SR_a 、 $(=\text{S})$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_3^+$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基,其中 R_a 、 R_b 和 R_c 如上对取代的
 15 烷基所定义,并且也依次如上所述任选被取代。当杂芳基被另外的环取代时,所述环依次任选被选自以下的 1-2 个基团取代: (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 链烯基、卤素、羟基、氰基、硝基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NH}(\text{烷基})$ 和/或
 20 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 。

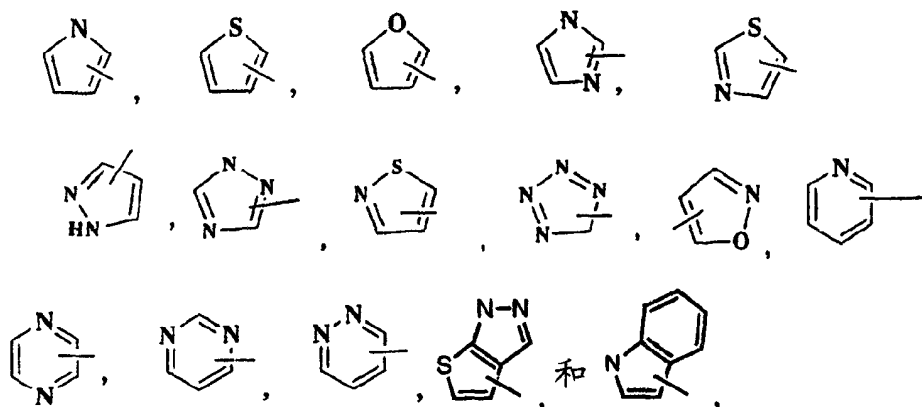
示例性的单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。

25 示例性的二环杂芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛基、苯并呋喃基、苯并- γ -吡喃酮基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶

基、呋喃并吡啶基、二氢异吲哚基、四氢喹啉基等。

示例性的三环杂芳基包括吡唑基、苯并吲哚基(benzidolyl)、菲咯啉基(phenanthrolyl)、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

在式(I)化合物中, 优选的杂芳基包括



5

等, 其可在任何可以利用的碳或氮原子上任选被取代。

除非另外指明, 当引用涉及具体指定的芳基(如苯基)、环烷基(如环己基)、杂环基(如吡咯烷基)或杂芳基(如咪唑基)时, 除非另外具体地指明, 在适当时, 意指包括具有 0-3 个, 优选 0-2 个取代基的环, 所述取代基选自上文对芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基所述的那些取代基。

术语"杂原子"将包括氧、硫和氮。

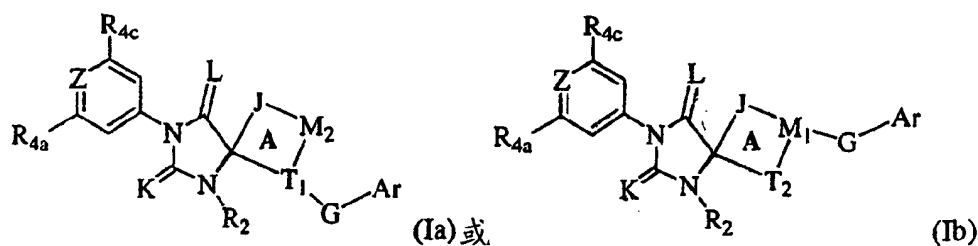
术语"碳环"指饱和的或不饱和的单环或二环, 其中所有环的所有原子为碳原子。因此, 该术语包括环烷基和芳基环。所述碳环可以被取代, 在这种情况下, 取代基选自上文对环烷基和芳基所定义的那些基团。

当本文对一个环或基团该环或基团使用术语"不饱和的"时, 可以是完全不饱和的或部分不饱和的。

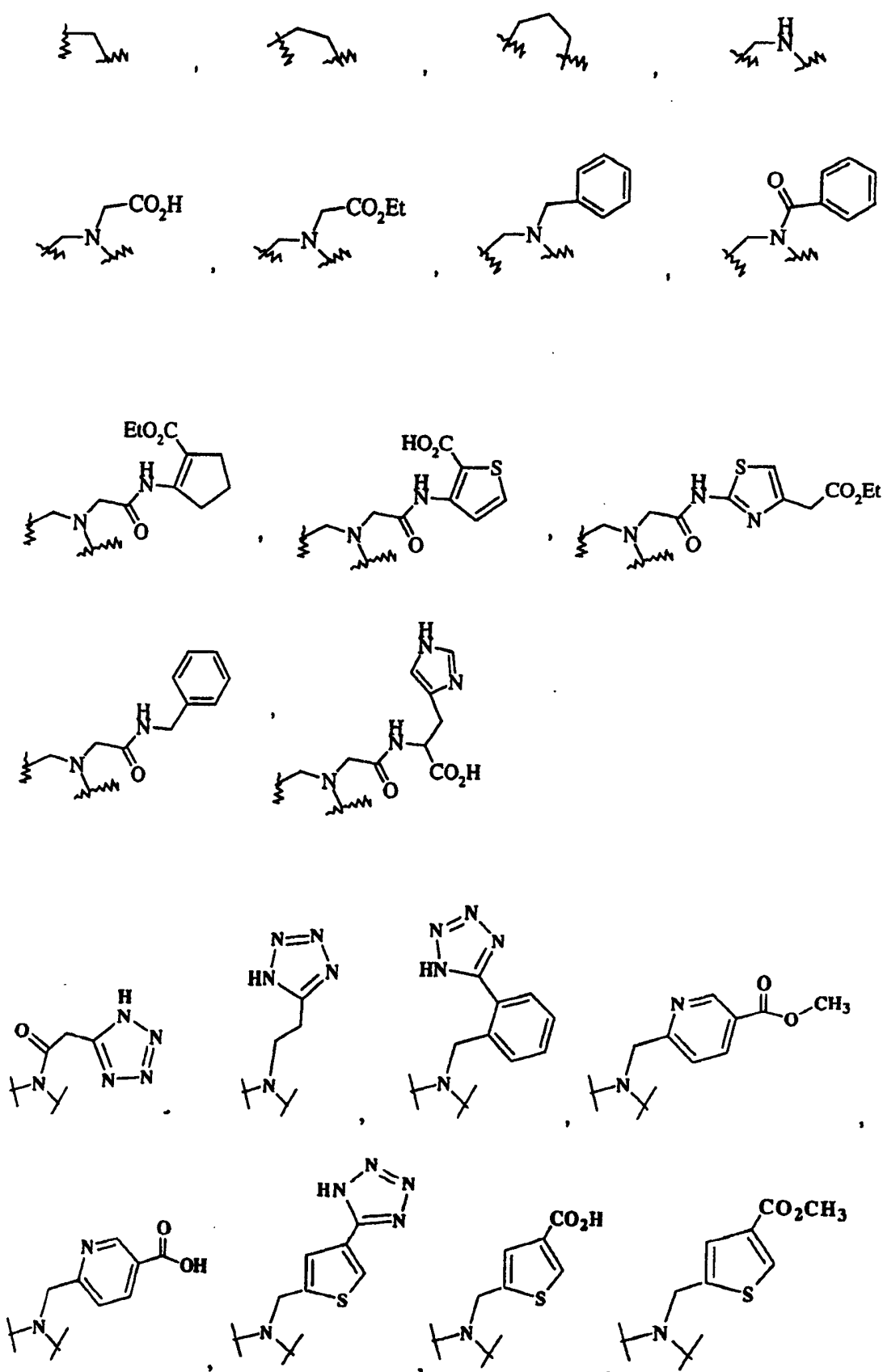
在整个说明书中, 本领域技术人员可以选择其基团和取代基, 以提供稳定的部分和化合物, 以及用作药理学上可接受的化合物的化合

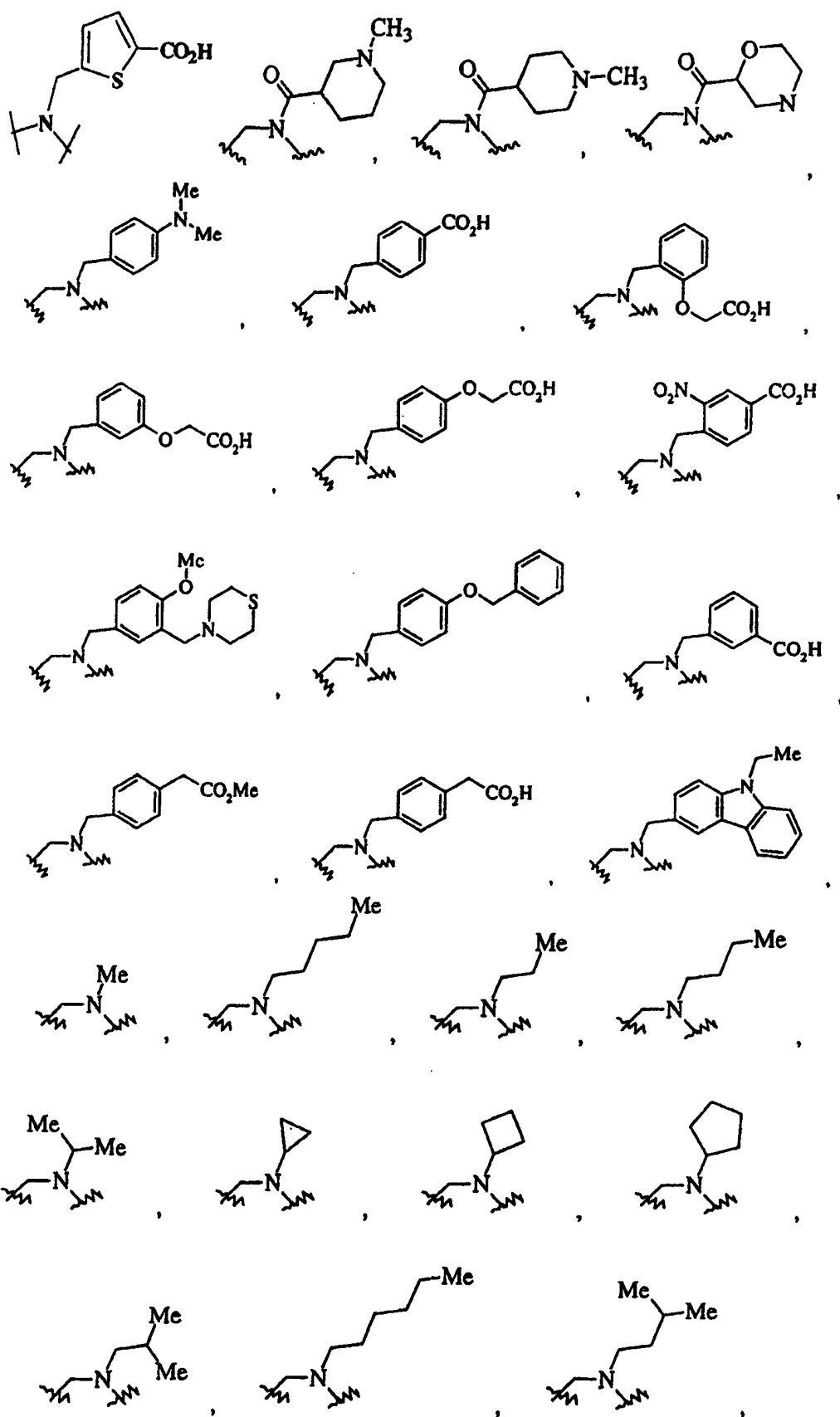
物和/或用于制备药学上可接受的化合物的中间体化合物。例如,在下面的式(I)化合物中,选择基团 J、M 和 T 以使环 A (由 J、M 和 T 限定)的两个相邻成员不同时选自 S 和 O。作为另一个例子,J被限定为选自包括任选被 R₉取代的杂亚烷基的基团。本领域技术人员可对作为杂亚烷基的取代基的 R₉作出适当的选择,以提供稳定的化合物。

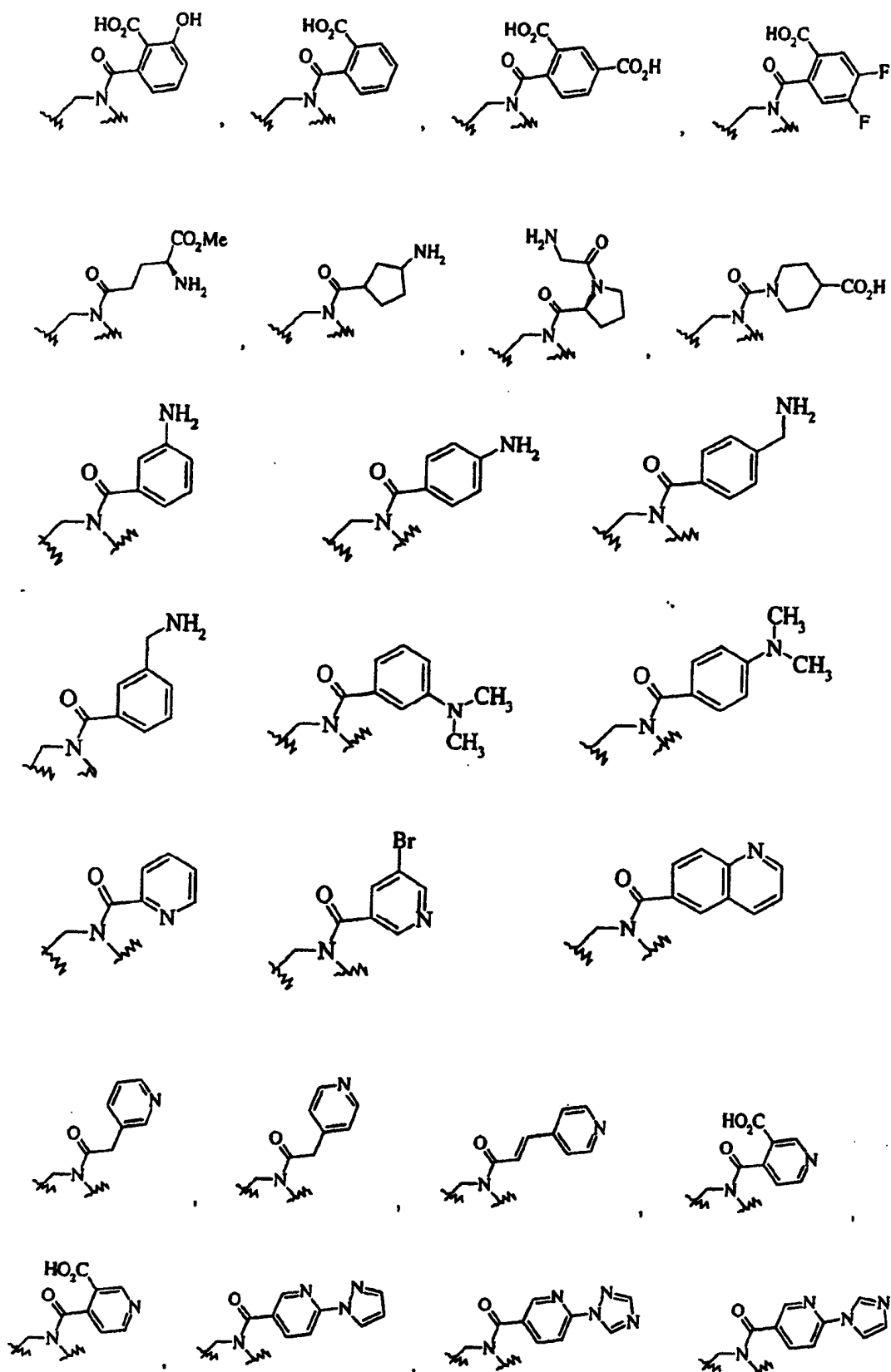
根据上述定义，本发明提供具有式(Ia)和(Ib)的化合物：

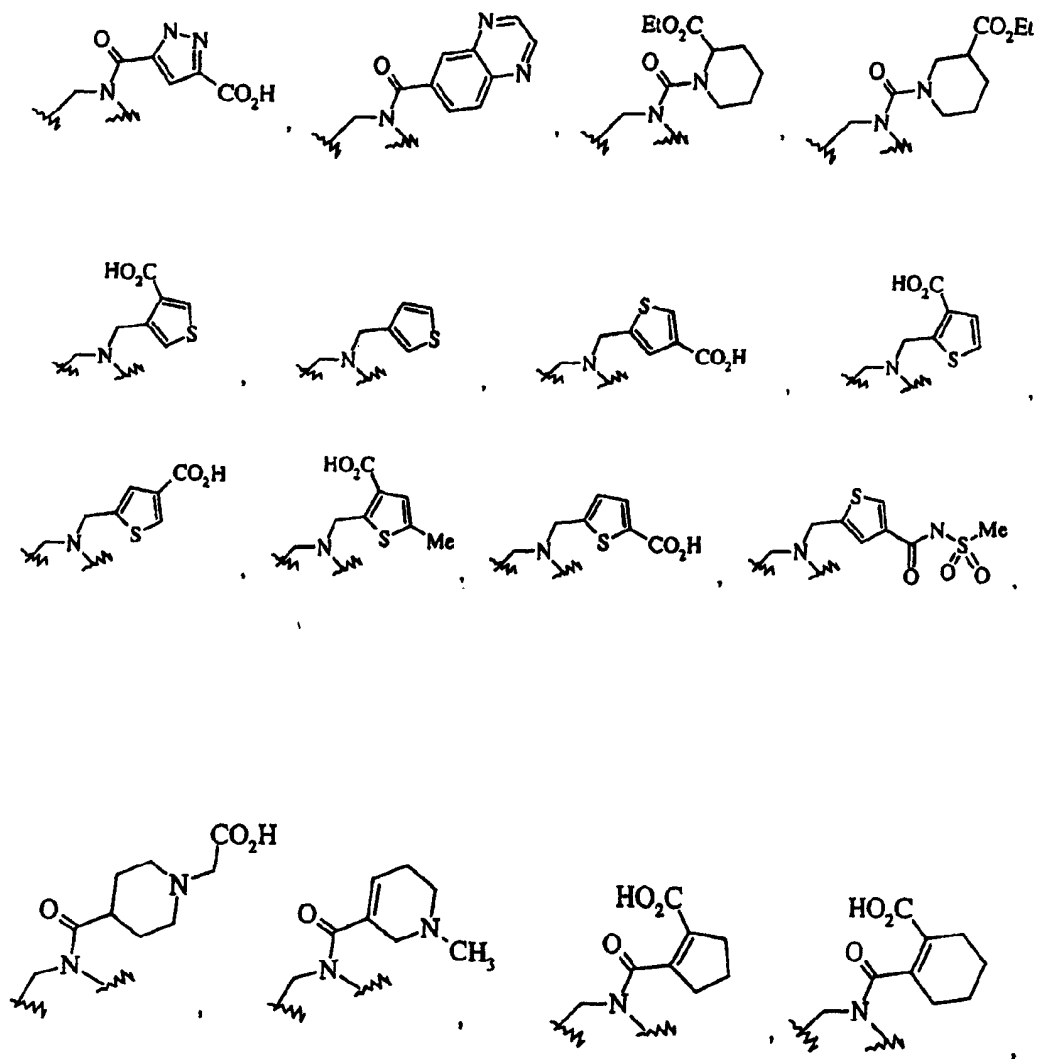


其中基团 Ar、G、L、K、Z、T₁、M₁、T₂、M₂、R₂、R_{4a} 和 R_{4c} 如本文所定义，基团 J 可选自亚烷基或杂亚烷基，包括(但不限于)以下的具体实例：



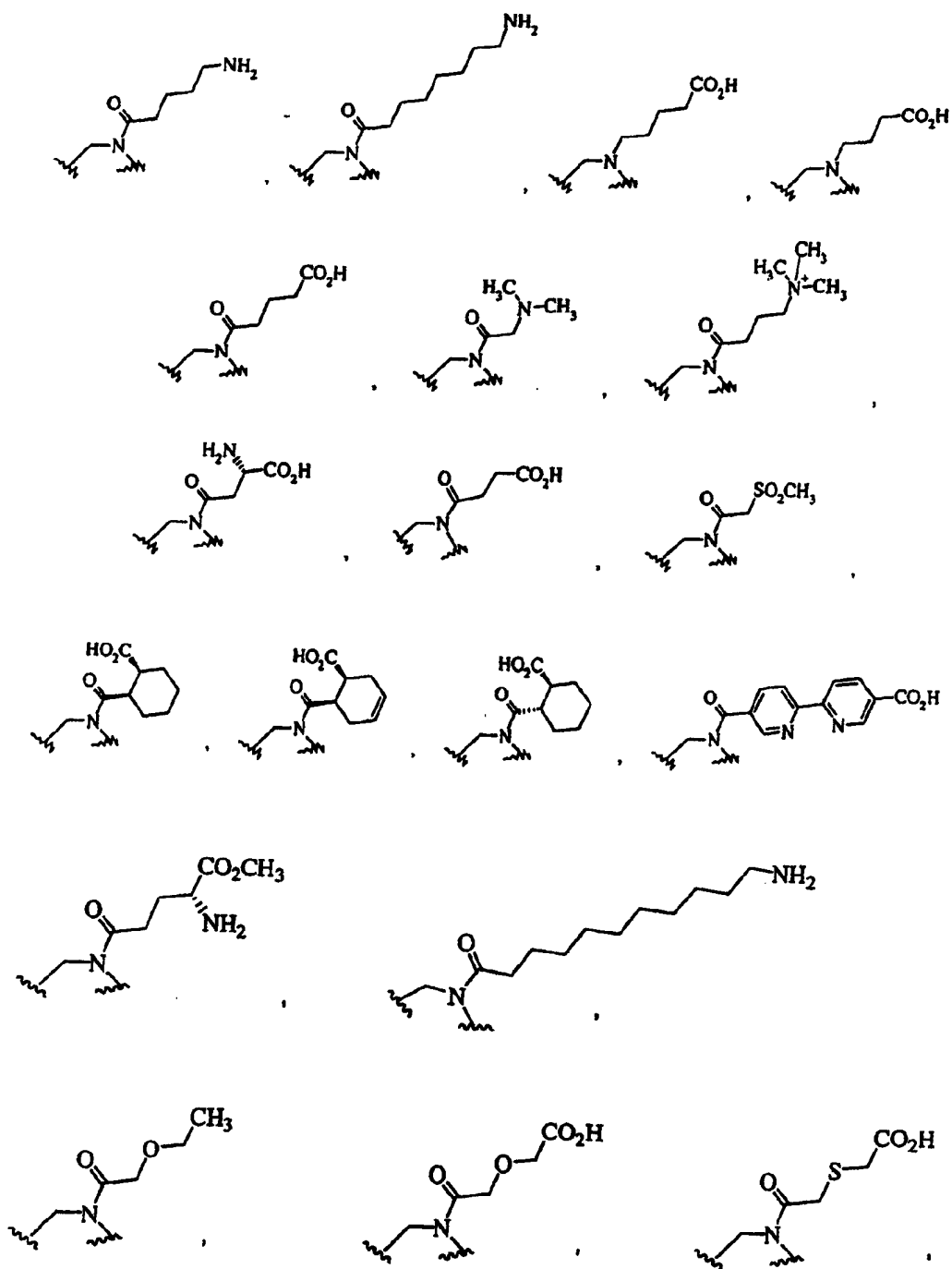


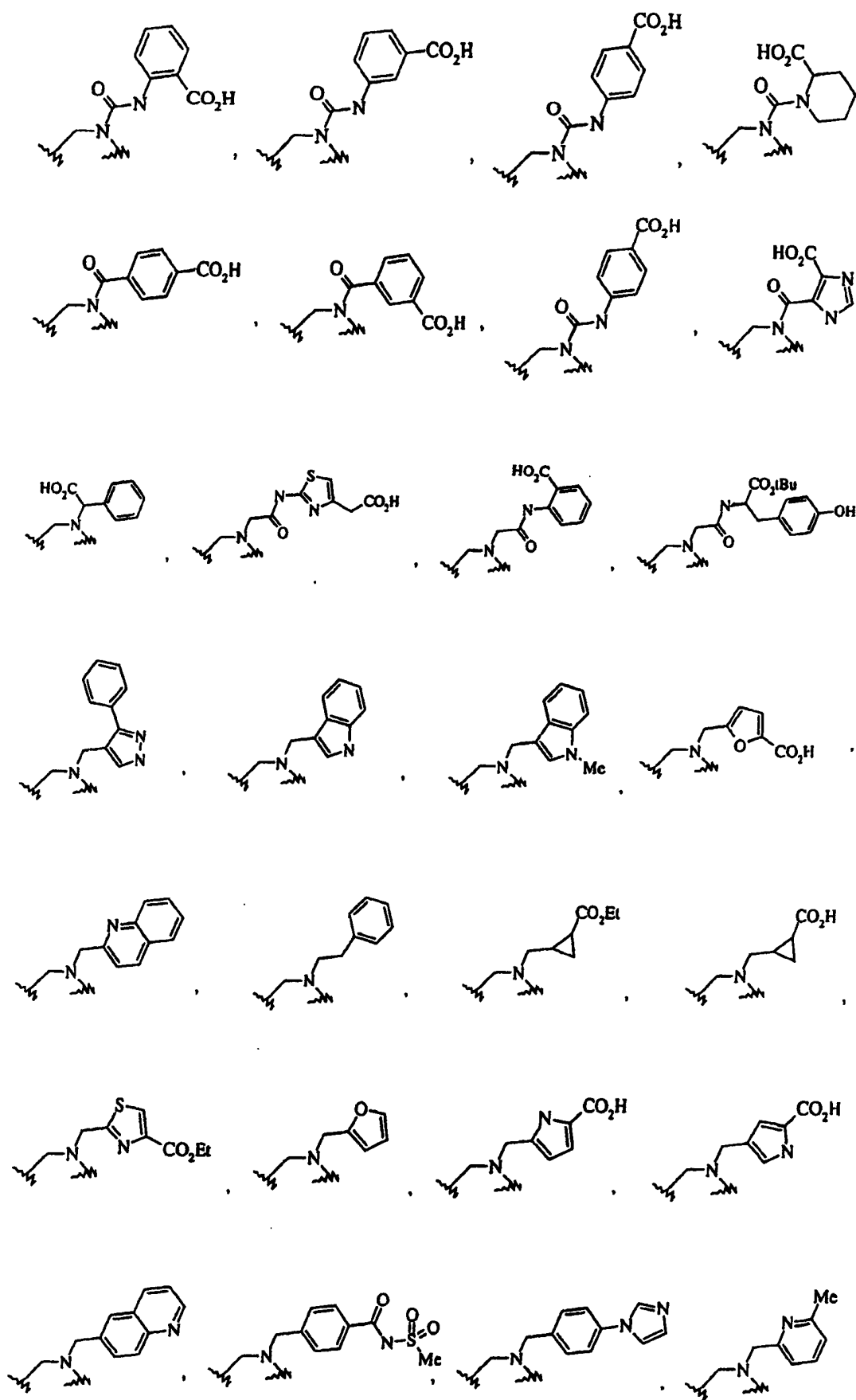


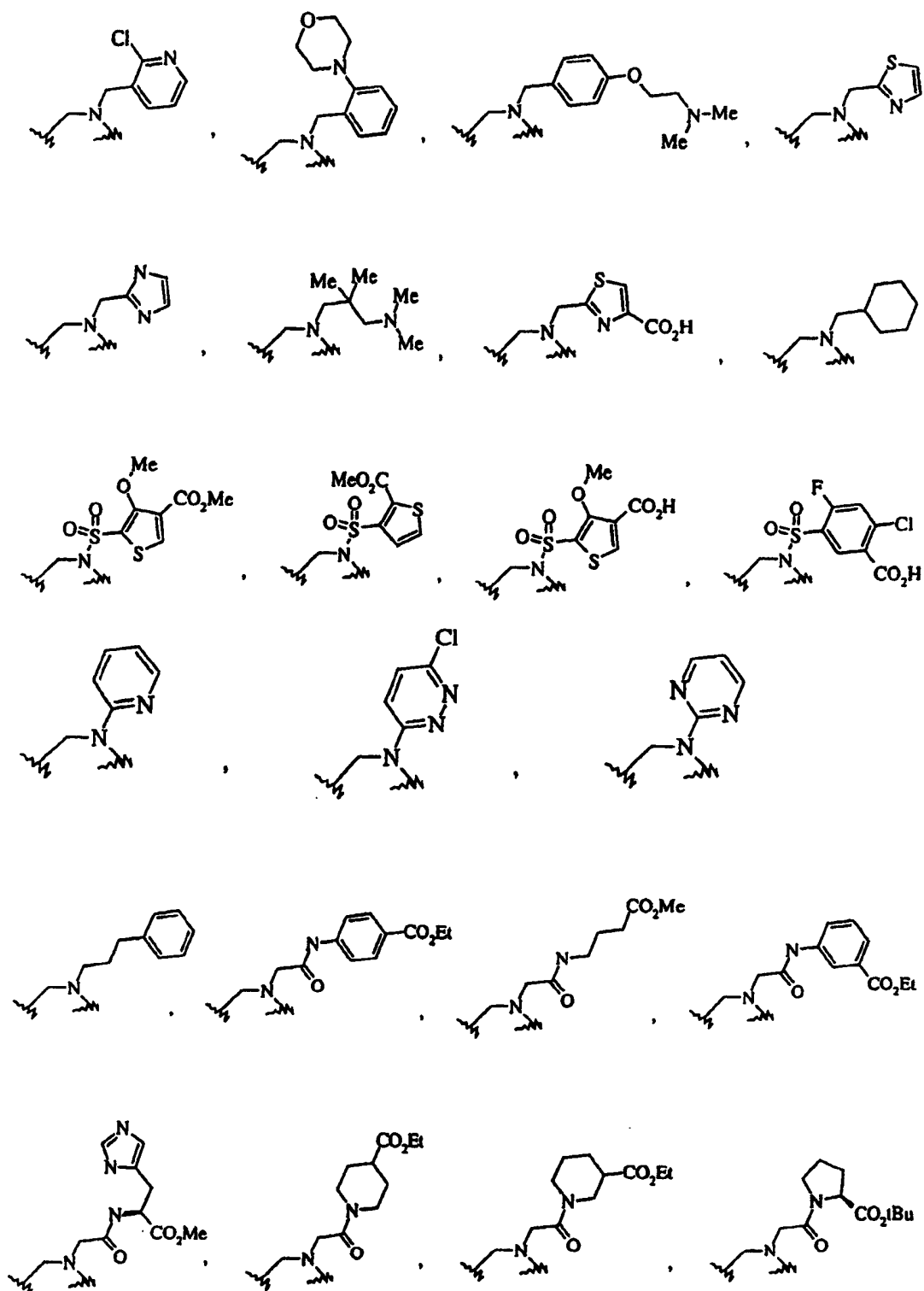


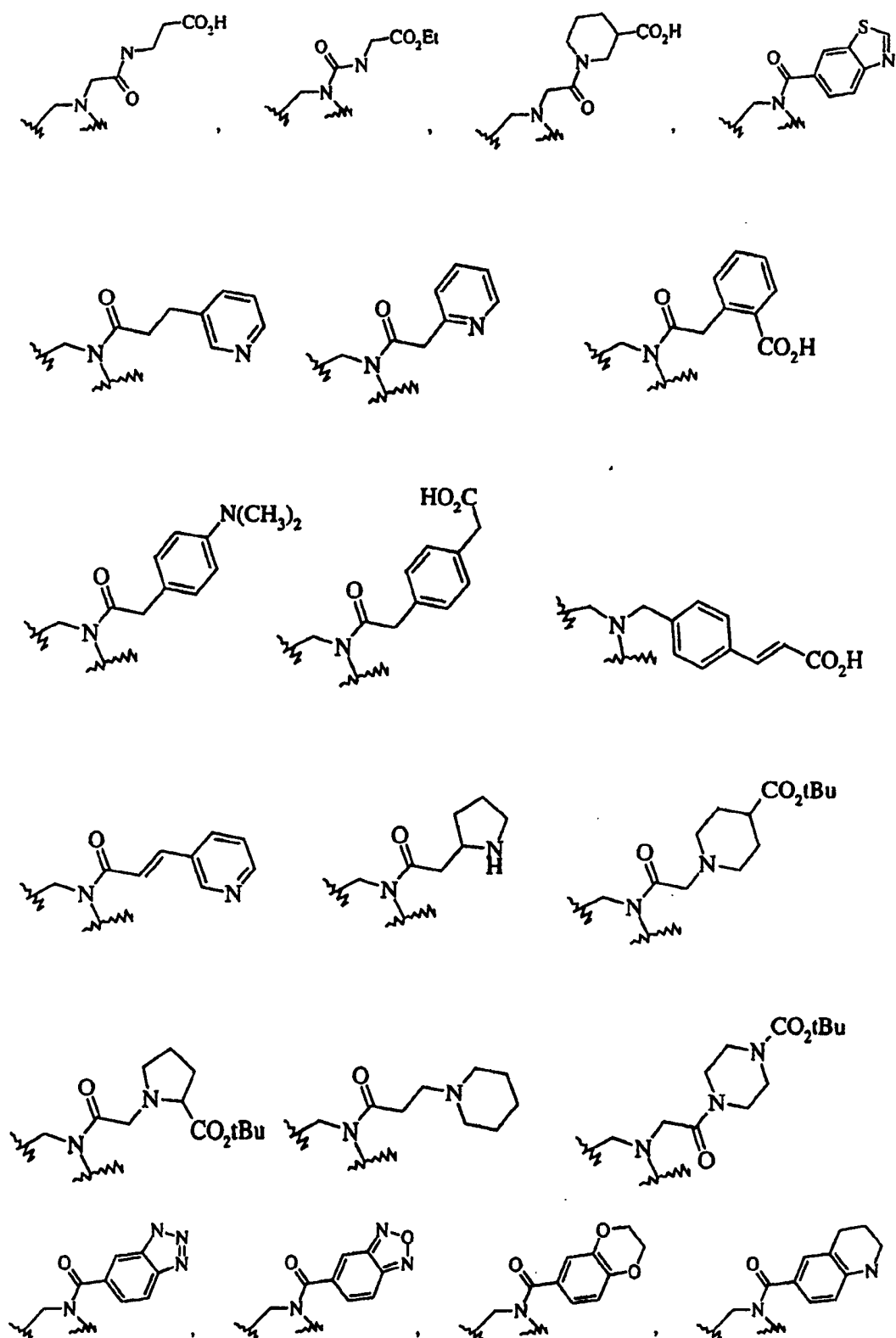
5

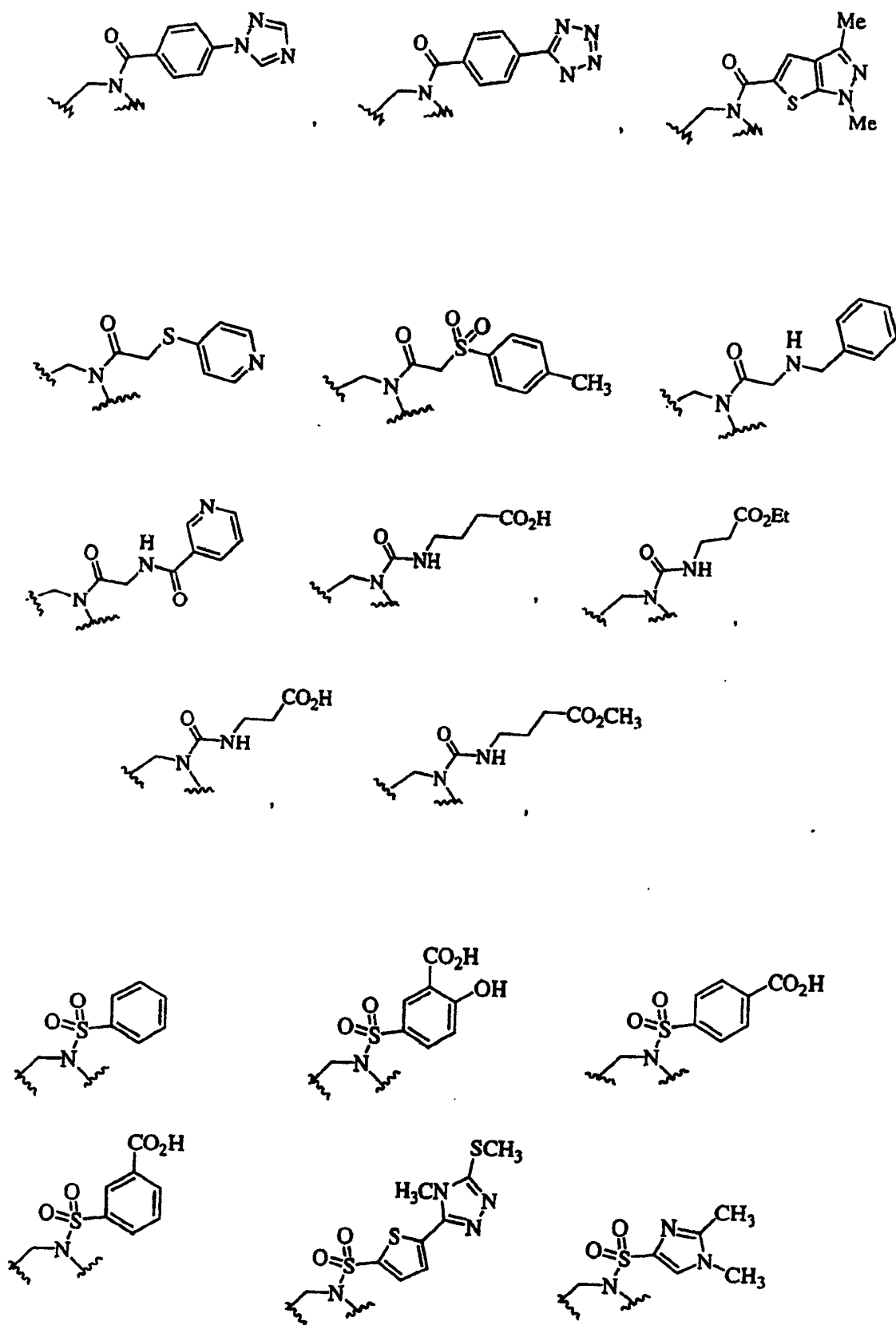
10

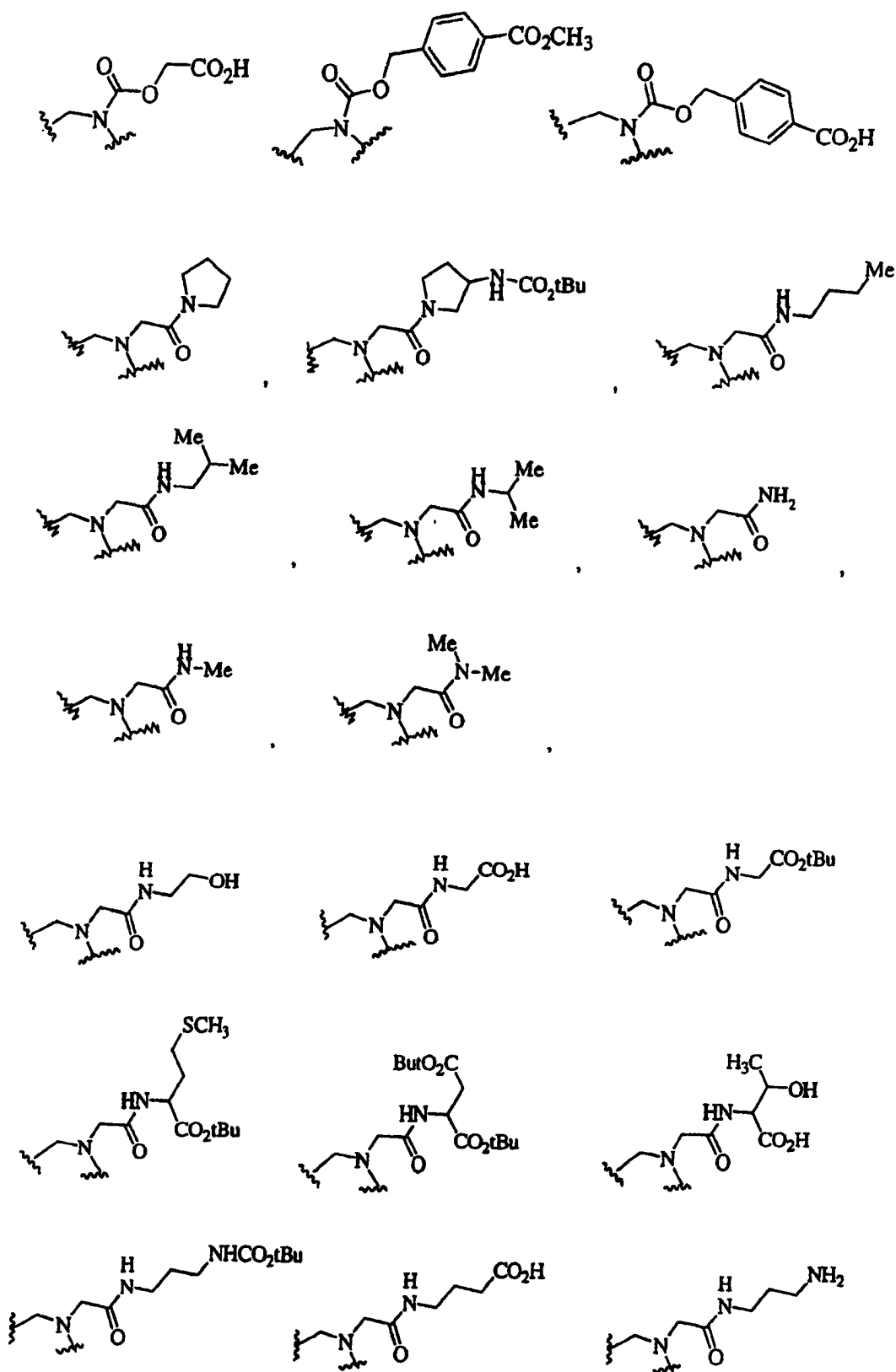


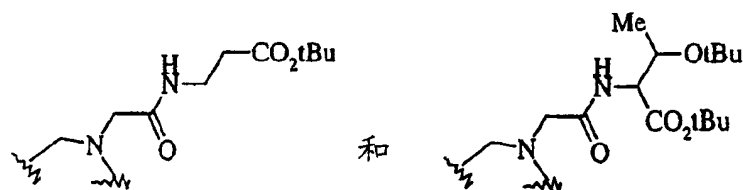












式(I)化合物可以形成盐,它们也在本发明范围内。除非另外指明,应理解适用的本发明化合物包括其适用的盐。术语"盐"指与无机酸和碱和/或有机酸和碱形成的酸性盐和/或碱性盐。此外,术语"盐"可包括两性离子(内盐),例如,当式(I)化合物既含有碱性部分(如胺或吡啶或咪唑环),又含有酸性部分(如羧酸)时。优选药学上可接受的(即,非毒性的、生理学上可接受的)盐,例如,可接受的金属盐和胺盐,其中所述阳离子并不明显与所述盐的毒性或生理学活性有关。然而,其它的盐可以用于制备过程所采用的例如分离或纯化步骤中,因此,打算将这些盐包括在本发明范围内。式(I)化合物的盐可以,例如,通过使式(I)化合物与一定量(例如等当量)的酸或碱在介质(如在所述盐沉淀于其中的介质或在水性介质中随后冷冻干燥)中反应而形成。

示例性的酸加成盐包括乙酸盐(如与乙酸或三卤代乙酸(例如,三氟乙酸)形成的那些盐)、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、门冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐(hemisulfates)、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(与盐酸形成的盐)、氢溴酸盐(与溴化氢形成的盐)、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐(与马来酸形成的盐)、甲磺酸盐(与甲磺酸形成的盐)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(如与硫酸形成的盐)、磺酸盐(如在此提及的那些盐)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(如对甲苯磺酸盐)、十一烷酸盐等。

示例性的碱性盐包括铵盐、碱金属盐如钠、锂和钾盐;碱土金属

盐如钙和镁盐；钡、锌和铝盐；与有机碱(例如，有机胺)如三烷基胺如三乙胺、普鲁卡因、二苄基胺、N-苄基-β-苯乙胺、1-phenamine、N,N'-二苄基乙二胺、二氢松香胺、N-乙基哌啶、苄胺、二环己基胺或类似的药理学上可接受的胺所形成的盐以及与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等所形成的盐。含碱性氮的基团可以被试剂季铵化，试剂如低级烷基卤(例如，甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸酯(例如，硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、长链卤化物(如，癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤(例如，苄基溴和苯乙基溴)等。优选的盐包括一盐酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐、磷酸盐或硝酸盐。

还设计了本发明化合物的药物前体和溶剂合物。术语"药物前体"指这样的化合物，当它给予患者后，通过代谢和化学过程的化学转变，可得到式(I)化合物和/或其盐和/或溶剂合物。例如，含有羧基的化合物可形成生理学上可水解的酯，其作为药物前体在体内被水解，得到式(I)化合物本身。这样的药物前体优选经口服给予，因为在许多情况下，水解主要在消化酶的影响下发生。当所述酯本身有活性时，或者其水解在血液中发生的情况下，可以采用胃肠外给药。式(I)化合物的生理学上可水解的酯的实例包括 C₁₋₆ 烷基苄基、4-甲氧基苄基、2,3-二氢化茛基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C₁₋₆ 烷酰基氧基-C₁₋₆ 烷基(如乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基)、C₁₋₆ 烷氧基羰基氧基-C₁₋₆ 烷基(如甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基-氧基甲基)、甘氨酸氧基甲基、苯甘氨酸氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基(dioxolen-4-yl))-甲基的酯和其它熟知的例如青霉素和头孢菌素领域中所用的生理学上可水解的酯。这样的酯可通过本领域已知的常规技术制备。

式(I)化合物及其盐可以以它们的互变异构形式存在，其中氢原子被调换到该分子的其它部分，故该分子的所述原子之间的键被重新

排列。应该理解,所有的互变异构形式(在其可以存在的范围内)均包括在本发明范围内。此外,本发明化合物可以具有反式和顺式异构体并且可含有一个或多个手性中心,由此存在对映体和非对映体形式。本发明包括所有的这样的异构体,以及顺式和反式异构体的混合物、非对映体的混合物和对映体(光学异构体)的外消旋混合物。在未具体提及化合物(或不对称碳原子)的构型(顺式、反式或 R 或 S)时,则应指任何一种异构体或一种以上异构体的混合物。制备的过程可以使用外消旋体、对映体或非对映体作为起始原料。当制备对映体或非对映体药物前体时,它们可以通过常规方法,例如、层析法或分级结晶法分离。本发明化合物可以是游离的或水合物形式。

式(I)化合物也可以具有药物前体形式。能够在体内转化以提供生物活性物质(即,式 I 化合物)的任何化合物都是本发明精神和范围内的药物前体。

各种形式的药物前体是本领域熟知的。对于这样的药物前体衍生物的实例,参见:

a) 药物前体的设计(Design of Prodrugs), 由 H. Bundgaard 编辑,(Elsevier, 1985)和酶学方法(Methods in Enzymology), 第 42 卷, 309-396 页, 由 K. Widder 等编辑(Academic Press, 1985);

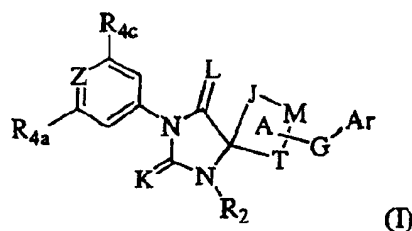
b) 药物设计和开发教科书(A Textbook of Drug Design and Development), 由 Krosgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, 第 5 章, "药物前体的设计和应用(Design and Application of Prodrugs)", 由 H. Bundgaard 编辑, 113-191 页 (1991);和

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 第 8 卷, 1-38 页 (1992), 其中的每一篇通过引用结合到本文中。

还应该理解, 式(I)化合物的溶剂合物(如水合物)也在本发明范围内。溶剂化作用的方法是本领域普遍知道的。

优选的化合物

优选的化合物为具有式(I)的化合物, 包括其对映体、非对映体及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物和药物前体:



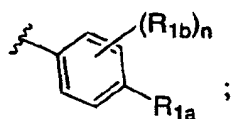
其中:

L 和 K 独立为 O 或 S;

5 Z 为 N 或 CR_{4b};

G 为键;

Ar 直接连接于 T 或 M 并且为



10 J 为 -O-、-S-、-NH-、-S(=O)-、-SO₂-、-NHSO₂-、任选由一个或两个 R₉ 取代的 C₁₋₃ 亚烷基或任选由一个或两个 R₉ 取代的 C₂₋₃ 亚链烯基或 C₁₋₂ 杂亚烷基;

当 Ar 连接于 T 时, T 为 T₁; 而当 Ar 连接于 M 时, T 为 T₂;

当 Ar 连接于 M 时, M 为 M₁, 而当 Ar 连接于 T 时, M 为 M₂;

15 T₁ 和 M₁ 选自 -N- 和 -CH-; 而 T₂ 和 M₂ 选自 -O-、-S-、-NH-、-S(=O)-、-SO₂-、-NHSO₂-、-C(=O)- 和 -CH₂-;

前提是选择 J、M 和 T, 以限定具有 1-2 个杂原子的 4-6 元饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基环, 其中所述杂环的两个相邻杂原子不同时选自 -O- 和 -S-;

20 R_{1a} 和 R_{1b} 独立选自卤素、C₁₋₄ 烷基、羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、-CO₂H、-C(=O)H、-CO₂ 烷基、-C(=O) 烷基、-C(=O)NH(CH₂)_rCO₂H、-C(=O)NH(CH₂)_rCO₂(烷基)和 S(O)₂ 烷基; 或选自苯基、苄基、苯基氧基、苄基氧基和杂芳基; 其中 R_{1a} 和 R_{1b} 各自在任何可以利用的碳或氮原子上依次任选被 1-2 个选自以下的基团取

- 代: C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2$ 烷基和/或 $-C(=O)$ 烷基;或者, 两个 R_{1b} 基团彼此结合在一起, 或者一个 R_{1b} 与 R_{1a} 结合在一起形成稠合的苯并环;
- 5 R_2 选自氢、烷基、取代的烷基、 OR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $C(=O)R_{12}$ 、 CO_2R_{12} 、 $C(=O)NR_{12}R_{13}$ 、 $NR_{12}C(=O)R_{13}$ 、 $NR_{12}C(=O)OR_{13}$ 、 SR_{12} 、 $S(O)_pR_{13a}$ 、 $NR_{12}SO_2R_{13a}$ 、 $SO_2NR_{12}R_{13}$ 、环烷基、杂环、芳基和杂芳基;
 R_{4a} 和 R_{4c} 为卤素、烷基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基或硝基;
 R_{4b} 为氢、卤素、烷基、取代的烷基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、
10 卤代烷氧基、苯氧基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 NH (烷基)、 N (烷基) $_2$ 、 CO_2 烷基、 $C(=O)$ 烷基、烷基硫代、 $-C(=O)NH(CH_2)_rCO_2H$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_rCO_2$ (烷基)、芳基、杂芳基或杂环, 其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选由 1-2 个选自以下的基团取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 OMe 、 CF_3 、 CN 、 OCF_3 、 CO_2H 、 $-C(=O)H$ 、 CO_2 烷基和/或 $C(=O)$ 烷基;
- 15 R_9 为 $-A_1-Q-A_2-R_{16}$;
 A_1 为键、 C_{1-2} 亚烷基或 C_{2-3} 亚烷基;
 Q 为键、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_{17}-$ 、 $-C(=S)NR_{17}-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR_{17}-$ 、 $-CO_2-$ 或 $-NR_{17}CO_2-$;
 A_2 为键、 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚链烯基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $NR_{17}-$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-
20 $NR_{17}C(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $S-$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- SO_2- 或 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $O-$, 其中所述 A_2 亚烷基为支链和直链的基团, 并任选由选自以下的基团取代: $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-S(C_{1-4}$ 烷基)、 NH_2 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$;
 R_{12} 和 R_{13} (i) 彼此独立选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、
25 杂芳基和杂环基; 或(ii)结合在一起形成杂芳基或杂环基;
 R_{13a} 为烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;
 R_{16} 选自 (i) 氢或由多至 3 个选自以下的基团任选取代的 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 链烯基: OR_{23} 、 SR_{23} 、 $-CO_2R_{23}$ 、 $-SO_2$ (烷基)和/或 $NR_{23a}R_{23b}$, 或选自(ii)

苯基、萘基、5-10元单环或二环杂芳基、4-11元单环或二环杂环基和3-9元单环或二环的环烷基，其中所述 R_{16} 环状基团各自依次被最多可达3个 R_{18} 任选取代；

R_{17} 选自氢、低级烷基和取代的低级烷基；

- 5 R_{18} 选自 $-(CH_2)_q$ 卤素、 $-(CH_2)_q$ 硝基、 $-(CH_2)_q$ 氰基、 $-(CH_2)_q$ 卤代烷基、 $-(CH_2)_q$ 卤代烷氧基、 $-(CH_2)_qSR_{24}$ 、 C_{3-7} 环烷基、 $-SO_2R_{24}$ 、 $-OR_{24}$ 、 $-(CH_2)_qCO_2R_{24}$ 、 $-(CH_2)_qNR_{24}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_qNHCO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NH-SO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)(CH_2)_qNR_{24}R_{25}$ 、 $-O(CH_2)_rNR_{24}R_{25}$ 、 $-C(=O)R_{24}$ 、 $-(CH_2)_qR_{24}$ 和 $-C_{1-4}$ 烷基或任选由 CO_2R_{24} 取代的 $-C_{2-4}$ 链烯基；

- 10 R_{23} 、 R_{23a} 和 R_{23b} 独立选自氢和烷基；

R_{24} 选自氢、烷基、苯基、苄基、 C_{3-7} 环烷基、5或6元杂芳基和4-7元杂环基，其依次任选被1-2个选自以下的基团取代： C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-CO_2H$ 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(C_{1-4}烷基)$ 、氨基和/或氨基 C_{1-4} 烷基，前提是当 R_{24} 连接于磺酰基(如在 $-SO_2R_{24}$ 中)时，则 R_{24} 不是氢；

- 15 R_{25} 选自氢和烷基；和

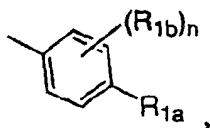
n 是0、1或2；

p 是1或2；

q 是0、1、2、3或4；和

- 20 r 是1、2、3或4。

在式(I)化合物中，基团Ar优选为



- 25 其中 R_{1a} 优选为卤素、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基或任选取代的苯基或杂芳基， R_{1b} 不存在或选自卤素、 C_{1-4} 烷基、羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2$ 烷基、-

C(=O)烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CO}_2(\text{烷基})$ 。
或者，两个 R_{1b} 基团可以彼此结合在一起或者一个 R_{1b} 可以与 R_{1a} 结合在一起形成稠合的苯并环。

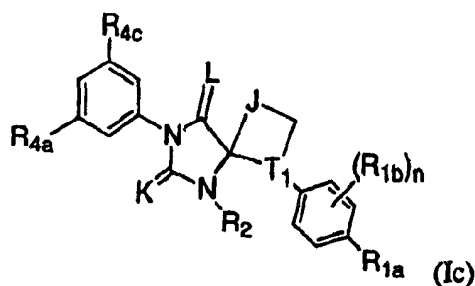
5 在式(I)化合物中，基团 R_{4a} 和 R_{4c} 优选选自卤素、烷基、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷基、芳基氧基和芳硫基，且更优选 R_{4a} 和 R_{4c} 两者均为氯。

在式(I)化合物中，基团 G 优选为键；基团 L 和 K 优选为氧；Z 优选为 CH。

10 在式(I)化合物中，基团 T 优选为 T_1 且为 CH ，M 优选为 M_2 且为 CH_2 ，而 J 优选为任选-取代的 C_1 杂亚烷基，以使 A 为 5-元环，更优选 J 为基团 $-\text{CH}_2-\text{NR}_9-$ 。

在式(I)化合物中，基团 R_2 优选为任选由 CO_2H 或 $\text{CO}_2(\text{烷基})$ 取代的 $\text{C}(=\text{O})$ 低级烷基或 C_{1-6} 烷基，更优选 R_2 为甲基。

15 也优选式(Ic)的化合物及其药学上可接受的盐、水合物和药物前体



其中：

L 和 K 独立为 O 或 S；

20 J 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、任选取代的 C_{1-3} 亚烷基、任选取代的 C_{2-3} 亚链烯基或任选-取代的 C_{1-2} 杂亚烷基；

T_1 为 $-\text{N}-$ 或 $-\text{CH}-$ ；

R_{1a} 为卤素、氰基或任选-取代的苯基或杂芳基；

R_{1b} 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、

- 氟基、硝基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CO}_2$ (烷基);或选自依次任选由1-2个以下基团取代的苯基、苄基、苯基氧基、苄基氧基和杂芳基: C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氟基、硝基、
 5 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ 烷基和/或 $-\text{C}(=\text{O})$ 烷基;
 R_2 选自氢、烷基、取代的烷基、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、氨基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 烷基、 CO_2 (烷基)、 SO_2 烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环、芳基和杂芳基;
 R_{4a} 和 R_{4c} 为卤素、烷基、氟基、三氟甲基或硝基;和
 10 n 为0、1或2。

在上文刚刚定义的式(Ic)化合物中,更优选J为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_9)-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$,其中:

- R_9 为 $-\text{A}_1-\text{Q}-\text{A}_2-\text{R}_{16}$;
 A_1 为键、 C_{1-2} 亚烷基或 C_{2-3} 亚链烯基;
 15 Q 为键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{17}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 或 $-\text{NR}_{17}\text{CO}_2-$;
 A_2 为键、 C_{1-2} 亚烷基、 C_{2-3} 亚链烯基、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- $\text{NR}_{17}-$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- $\text{NR}_{17}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基-S-、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- SO_2- 或 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基-O-,其中所述 A_2 亚烷基为支链和直链的基团,且任选被选自以下的基团取代: $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 NH_2 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)或-
 20 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基) $_2$;
 R_{16} 选自(a)氢和任选由1-2个选自以下基团取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 链烯基: OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 NH_2 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)和/或 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基) $_2$,或选自(b)呋喃基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并呋喃基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、苯基、哌啶基、吡咯烷基、哒嗪基、 C_{3-7} 环烷基、哌嗪基、噻唑基、吗啉基、1,2,5,6-四氢吡啶基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并二噁烷基、苯并噻二唑基、噻吩并吡唑基、四氢喹啉基和喹啉基,其中所述环状 R_{16} 基团各自任选被最

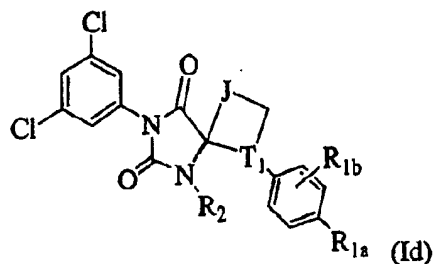
多可达 3 个 R_{18} 取代;

R_{17} 选自氢、低级烷基和取代的低级烷基;

- R_{18} 选自 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{3-7} 环烷基、 $-SO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-SO_2$ -苯基、卤素、羟基、硝基、氰基、 $-(CH_2)_qCO_2H$ 、
 5 $-(CH_2)_qCO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_qNH_2$ 、 $-O(CH_2)_qCO_2H$ 、 $-CH=CH-CO_2H$ 、 $-CH=CH-CO_2$ (烷基)、 $-(CH_2)_qNH$ (烷基)、 $-(CH_2)_qNHCO_2$ 烷基、 $-(C=O)NH-SO_2$ 烷基、 $-(CH_2)_qNH$ (苄基)、 $-(CH_2)_qN$ (烷基)₂、 $-O(CH_2)_rN$ (烷基)₂、 $-O$ 苄基、 $-C(=O)(CH_2)_qNH_2$ 、 $-C(=O)(CH_2)_qNH$ (烷基)、 $-C(=O)(CH_2)_qN$ (烷基)₂、 $-O(CH_2)_rNH_2$ 、 $-O(CH_2)_rNH$ (烷基)、 $-O(CH_2)_rN$ (烷基)₂、 $-C(=O)$ 吡啶基、 $-(CH_2)_q$ 苯基、 $-(CH_2)_q$ 吡啶基、 $-(CH_2)_q$ 三唑基、
 10 $-(CH_2)_q$ 四唑基、 $-(CH_2)_q$ 咪唑基、 $-(CH_2)_q$ 吡唑基、 $-(CH_2)_q$ 硫吗啉基、 $-(CH_2)_q$ 吗啉基、 $-(CH_2)_q$ 噻吩基、 $-(CH_2)_q$ 吡嗪基, 其中每个 R_{18} 的每个烷基或环状基团依次任选被 1-2 个选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-CO_2H$ 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(C_{1-4}$ 烷基)、氨基和/或氨基 C_{1-4} 烷基;
 15 q 为 0、1、2、3 或 4; 和
 r 为 1、2、3 或 4。

进一步优选上文刚刚限定的化合物, 其中 R_9 为 $-C_{1-4}$ 亚烷基- R_{16} 、 $-C(=O)R_{16}$ 或 $-C(=O)C_{1-4}$ 亚烷基- R_{16} , 更优选为 $-CH_2R_{16}$, 且 R_{16} 如上文
 20 刚刚所定义, 更优选为任选被 1-2 个 R_{18} 取代的噻吩基、苯基或吡啶基。

也优选式(Id)的化合物及其药学上可接受的盐、水合物和药物前体,



其中:

J 为 $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_x-$ 或 $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_y-\text{NR}_{9c}-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_z-$, 其中 x 为 1、2 或 3, y 为 0、1 或 2, z 为 0、1 或 2, 前提是 y 和 z 加在一起不大于 2;

5 T_1 为 -N- 或 -CH-;

R_{1a} 为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、 OCF_3 , 杂环基或杂芳基;

R_{1b} 为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ 烷基或 $-\text{C}(=\text{O})$ 烷基;

10 R_2 选自氢、 C_{1-4} 烷基、氨基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环、芳基和杂芳基或由 1-3 个选自以下的基团取代的 C_{1-4} 烷基: 氨基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 SO_3H 和/或 $\text{PO}(\text{OH})_2$;

15 R_{9a} 和 R_{9b} 在每次出现时, 独立选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CO}_2\text{H}$ 和/或-

$\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CO}_2(\text{烷基})$; 或 R_{9a} 和 R_{9b} 一起形成酮基($=\text{O}$);

20 R_{9c} 选自氢、 C_{1-4} 烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、 SO_2R_{16} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 、 CO_2R_{16} 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CO}_2(\text{烷基})$ 、苯基、 C_{3-7} 环烷基和 5-6 元杂芳基或杂环基; 和

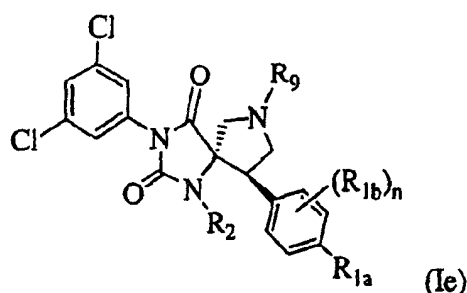
R_{16} 和 R_{17} 选自氢、低级烷基、取代的烷基、苯基、 C_{3-7} 环烷基、5-6 元杂芳基、5-6 元杂环基或 9-10 元芳基或杂芳基, 其依次任选被 1-2 个选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基、卤素、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4}

、 C_{1-4} 烷基硫基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{烷基})$ 、
 1、 $-\text{C}(=\text{O})\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$ 、苯基、 C_{3-7} 环烷基、5-6 元
 基和/或 5-6 元杂环基, 前提是当 R_{16} 连接于磺酰基(如在 $-\text{SO}_2R_{16}$
 , 时, 则 R_{16} 不为氢; 和
 4 为 0、1 或 2。

在如上定义的式(Id)化合物中, 优选 y 为 1 或 2 和 z 为 0。 T_1 优选
 为 $-\text{CH}-$, R_2 优选为氢或 C_{1-4} 烷基, R_{9a} 和 R_{9b} 优选为氢。

也优选如上定义的式(Id)化合物, 其中 R_{9c} 为 $-\text{A}_1-\text{Q}-\text{A}_2-R_{16}$, A_1 、 Q 、
 A_2 和 R_{16} 如上对式(Ic)化合物所定义。

10 根据本发明的另一方面, 优选的化合物为那些具有式(Ie)的化合
 物或其对映体、非对映体或盐,



其中: R_{1a} 为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、 OCF_3 、杂芳基或杂环基;
 R_{1b} 为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ 烷
 15 基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{烷基}$;

R_2 为氢或 C_{1-4} 烷基;

R_9 选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、羟基、烷氧基、烷基硫代、卤
 代烷基、卤代烷氧基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、
 嘧啶基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 苯基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 四唑基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 吡啶基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 噻吩
 20 基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 呋唑基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 吡唑基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 咪唑基、
 $-(\text{CH}_2)_s$ 吡咯基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 噻唑基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 吡啶基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 咪唑基、
 $-(\text{CH}_2)_s$ 异噻唑基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 苯并呋喃基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 吡唑基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$
 (烷基) 、 $-\text{C}(=\text{O})C_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 苯基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 吡啶基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 吗啉

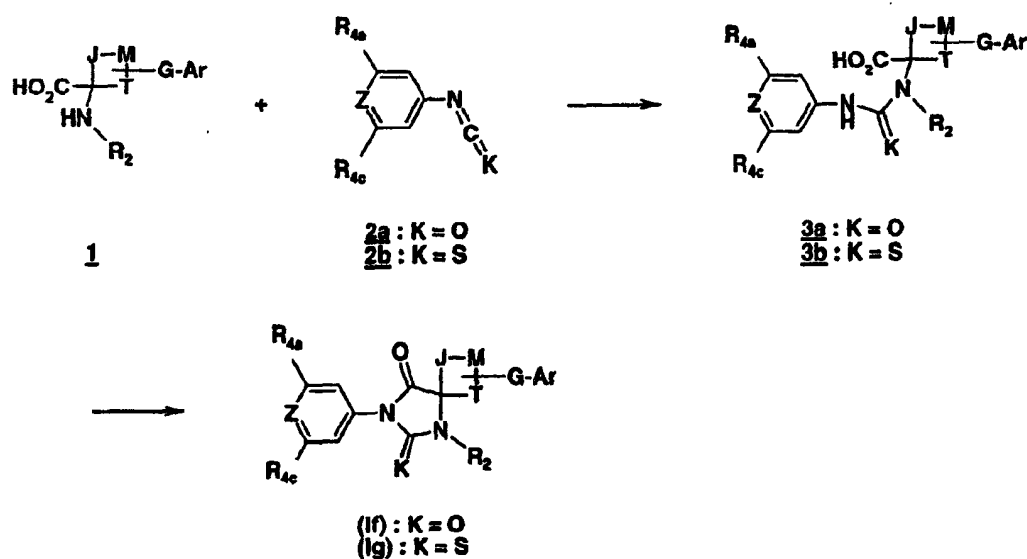
- 基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 吡咯烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 喹啉基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 咪唑基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 吡唑基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 噻唑基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 喹喔啉基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 吡啶基、 $-\text{C}(=\text{O})$ -1,2,5,6-四氢吡啶基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 苯并噻唑基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 苯并三唑基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 苯并二噁烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 苯并噁二唑基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 1,2,3,4-四氢喹啉基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 噻吩并吡唑基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_s$ 四唑基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_s$ 吡啶基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_s$ 苯基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_s$ 吡咯烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_s$ 哌啶基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}$ (苯基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}$ (吡啶基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}$ (烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{S}$ (烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{S}$ (吡啶基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2$ (烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2$ (苯基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$ (苯基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$ (苄基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}$ (噻唑基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ 吡啶基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ 苯基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SO}_2$ (烷基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SO}_2$ (苯基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SO}_2$ (噻吩基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SO}_2$ (咪唑基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SO}_2$ (呋喃基)、 $(\text{CH}_2)_t\text{SO}_2$ (吡咯基)、 SO_2NH (苯基)、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}$ (苯基)、 $-(\text{CH}_2)\text{C}(=\text{O})$ 吡咯烷基、 $-(\text{CH}_2)\text{C}(=\text{O})$ 哌啶基、 $-(\text{CH}_2)\text{C}(=\text{O})$ 哌嗪基、 $-\text{CO}_2$ (烷基)、 $-\text{CO}_2$ (苯基)、 $-\text{CO}_2$ (苄基)、 $-\text{NHCO}_2$ (烷基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (苯基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (哌啶基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (噻吩基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (噻唑基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (C_{5-6} 环烷基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (苄基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (吡咯烷基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (哌嗪基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (烷基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(苯基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(噻吩基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(噻唑基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(苄基)或 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基) CO_2 (烷基); 其中每个 R_9 的每个烷基、链烯基或环状基团任选被最多可达 3 个 R_{18} 取代;
- R_{18} 选自 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 C_{3-7} 环烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{SO}_2$ -苯基、卤素、羟基、硝基、氰基、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2$ (烷基)、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}$ (烷基)、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NHCO}_2$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2$ 烷基、

- (CH₂)_qNH(苄基)、-(CH₂)_qN(烷基)₂、-O(CH₂)_rN(烷基)₂、-O 苄基、-C(=O)(CH₂)_qNH₂、-C(=O)(CH₂)_qNH(烷基)、-C(=O)(CH₂)_qN(烷基)₂、-O(CH₂)_rNH₂、-O(CH₂)_rNH(烷基)、-O(CH₂)_rN(烷基)₂、-C(=O)吡啶基、-(CH₂)_q 苯基、-(CH₂)_q 吡啶基、-(CH₂)_q 三唑基、-(CH₂)_q 四唑基、-(CH₂)_q 咪唑基、-(CH₂)_q 吡唑基、-(CH₂)_q 硫吗啉基、-(CH₂)_q 吗啉基、-(CH₂)_q 噻吩基、-(CH₂)_q 吡嗪基, 其中每个 R₁₈ 的每个烷基或环状基团依次任选被 1-2 个选自以下的基团取代: C₁₋₄ 烷基、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、-CO₂H、CO₂C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-S(C₁₋₄ 烷基)、氨基和/或氨基 C₁₋₄ 烷基;
- n 为 0、1 或 2;
- q 为 0、1、2、3 或 4;
- r 为 1、2、3 或 4;
- s 为 1、2、3 或 4; 和
- t 为 0、1 或 2。

制备方法

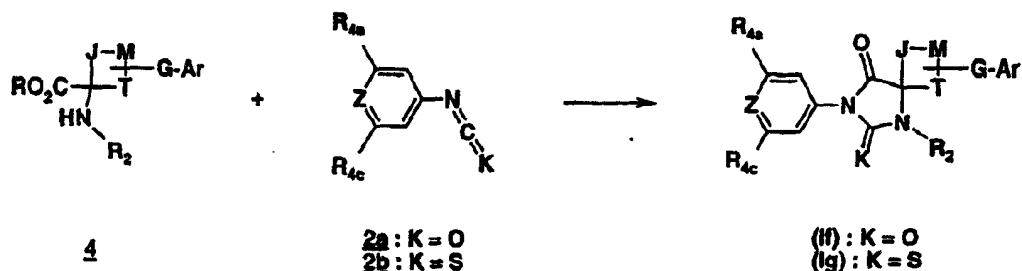
- 本发明化合物可以通过在下面的反应流程 A-K 中所述的示例性方法制备。用于这些反应的示例性试剂和步骤将在下文中出现。起始原料可市售获得或可由本领域普通技术人员容易地制备。对于所有这些流程, 除非另外指明, 基团 Z、K、L、Ar、J、T、M、R₁、R₂、R₃、R_{4a}、R_{4b} 和 R_{4c} 按本文式(I)化合物中所述定义。一般指定为 R、R'、X 和 P 的基团以及溶剂、温度、压力、具有所需基团的起始原料和其它反应条件, 在适当时, 本领域普通技术人员可以容易地进行选择。

流程 A:



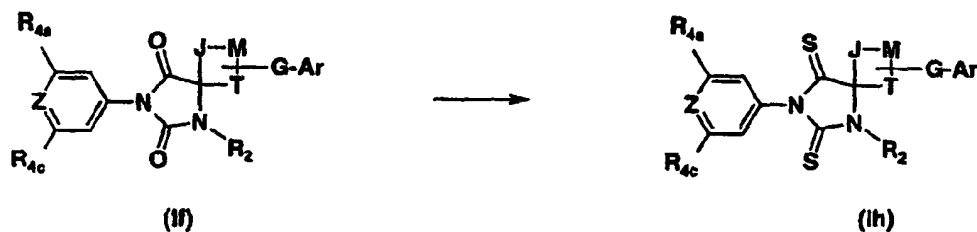
- 在碱(如 NaOH、KOH、K₂CO₃、KHCO₃、Na₂CO₃ 或 NaHCO₃)的存在下, 使一种适当官能化的氨基酸 **1** 与异氰酸盐 **2a** 或异硫氰酸盐 **2b** 在水中反应, 经酸化后分别得到脲基酸 **3a** 或硫脲基酸 **3b**。然后在催化量的酸(如盐酸、硫酸、甲磺酸或甲苯磺酸)的存在下, 在有机溶剂或含水溶剂中, 使这种中间体产物环化, 得到具有式(If)的螺乙内酰脲或具有式(Ig)的螺-2-硫代乙内酰脲。见, 例如, Espada 等, *Farmaco*, 第 45 卷 (1990), 1237-1243 页, 或 Nicole 等, *Can. J. Chem.*, 第 40 卷 (1962), 353-366 页。或者, 在活化剂(如 HOBT 或 1-羟基-7-氮杂苯并三唑)和非亲核性碱(如 TEA 或 DIPEA)的存在下, 在有机溶剂(如 DMF、THF、DCM)中, 使用脱水剂(如 DCC 或 EDCI)可将脲基或硫脲基酸环化。

流程 B:



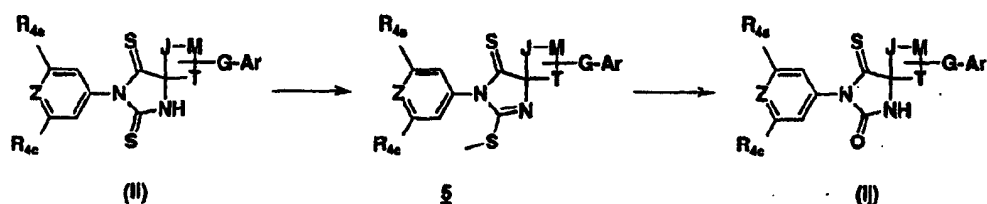
具有式(If)或(Ig)的化合物也可按流程 B 中描述经一步得到。在碱(如 TEA、 K_2CO_3 或 KOH)的存在下, 在有机溶剂(如 THF、二氯甲烷或 DMF)中使适当官能化的氨基酯 **4** 与异氰酸盐 **2a** 或异硫氰酸盐 **2b** 反应, 分别得到所需的具有式(If)或(Ig)的化合物。见, 例如, Park 等 *J. Org. Chem.*, 第 63 卷 (1998), 113-117 页; Johnson 等, *J. Am. Chem. Soc.*, 第 40 卷 (1918), 645 页; 和 Schöllkopf 等, *Liebigs Ann. Chem.*, (1981), 439-458 页。

流程 C:



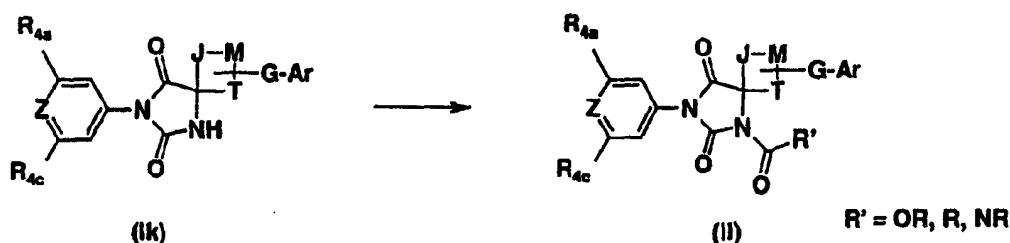
在有机溶剂如甲苯或二噁烷中, 用试剂如 P_2S_5 或 2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物(Lawesson 氏试剂)处理乙内酰脲(If), 得到相应的具有式(Ih)的二硫代-乙内酰脲。见, 如 Carrington 等, *J. Chem. Soc.*, (1950), 354 页。

流程 D:



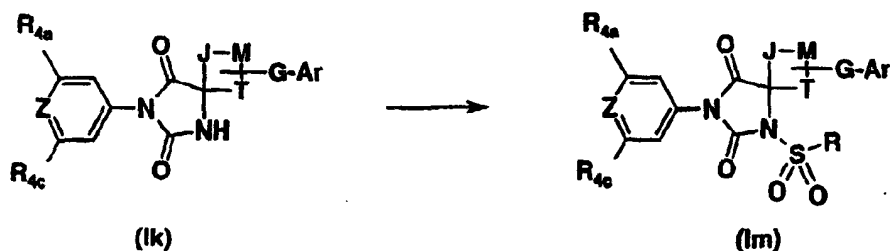
通过用试剂如碘甲烷使化合物(II) S-烷基化, 可以将二硫代-乙内酰脲(II)转化为 4-硫代-乙内酰脲, 得到中间体 5, 在适度酸性条件下将其水解为具有式(Ij)的 4-硫代-乙内酰脲。见, 例如、Carrington 等, J. Chem. Soc., (1950), 354 页。

流程 E:



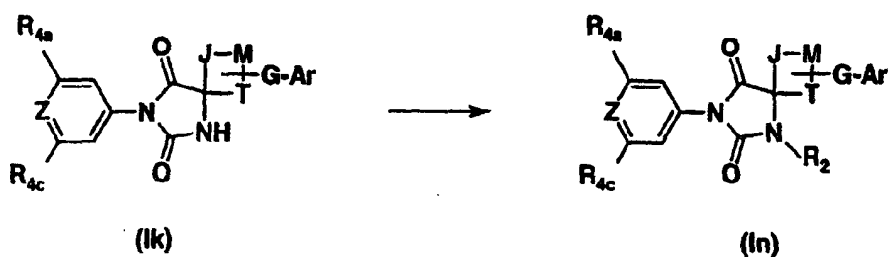
在碱(如 TEA、DIPEA、DMAP 或 NaH)的存在下, 在有机溶剂(如 THF 或乙腈)中, 通过用酰化剂(如酰氯、酸酐、氯代甲酸酯或异氰酸酯)处理, 可以获得具有式(Ik)的 N-酰基化的乙内酰脲, 得到具有式(II)的乙内酰脲。见, 例如, Link 等, Eur. J. Med. Chem., 第 19 卷 (1984), 261-266 页和 Ortin 等, An. R. Soc. Esp. Fis. Quim. Ser. B, (1958), 69 页。

流程 F:



5 在碱(如 TEA、DIPEA、吡啶或 DMAP)的存在下, 在有机溶剂如甲苯中, 通过用磺酰氯处理, 得到具有式(Ik)的磺酰化的乙内酰脲, 生成所需的具有式(Im)化合物。见, 例如, Takayama 等, *Agric. Biol. Chem.*, 第 51 卷 (1987), 1547-1552 页。

流程 G:

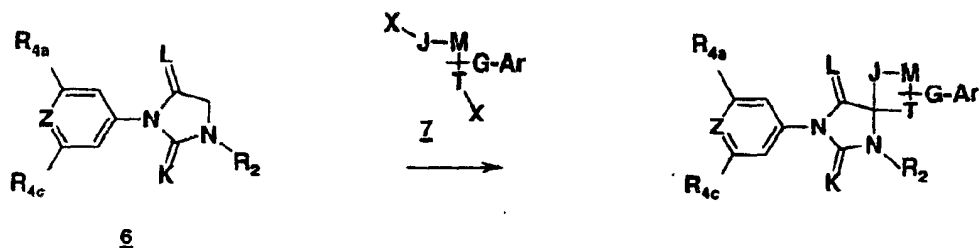


10 在质子惰性溶剂(如 DMF, THF 或 DMSO)中, 通过用 1 当量的碱(如 NaH、NaHMDS、LDA、LiHMDS、KH, KHMDS 或 tBuOK)处理, 接着加入合适的烷化剂(如烷基碘, 烷基溴, 烷基氯、对甲苯磺酸盐或甲磺酸盐)可以将具有式(Ik)的乙内酰脲 N-烷基化, 得到具有式(In)的乙内酰脲。见, 例如, Parmee 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 第 9 卷

15 (1999), 749-754 页。

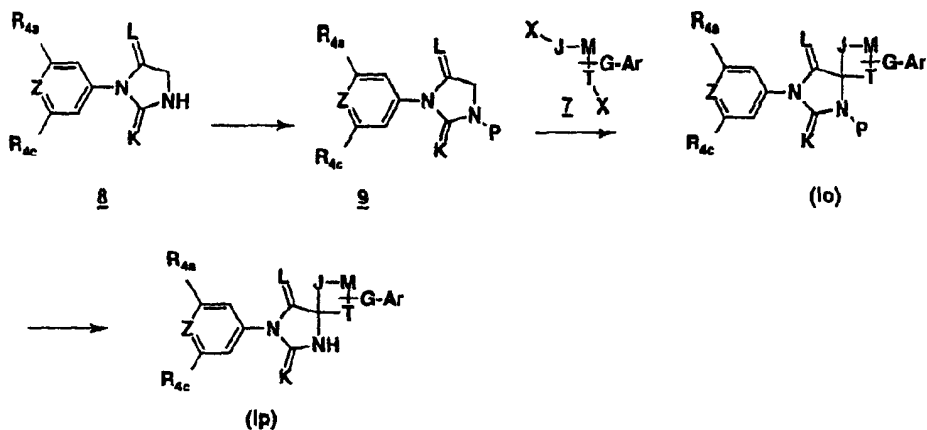
20

流程 H:



螺乙内酰脲也可以按流程 H 中所述制备。将乙内酰脲 **6** 或者按
 顺序地或直接地用 2 当量的碱(如 NaH、KH、LiHMDS、KHMDS, LDA,
 5 tBuOK, KOH, 甲碳酸基镁或 DBU)在有机溶剂(如 THF、DMF、DMSO)
 中处理, 然后与带有两个离去基团 X (如 Cl、Br、I、OMs 或 OTs)
 的化合物 **7** 反应, 得到所需的具有式(I)的乙内酰脲。见, 例如, Collado
 等, Tetrahedron Lett., 第 37 卷 (1996), 6193-6196 页; Fujiwara 等, J.
Chem. Soc. Perkin Trans. 2, (1980), 1573-1577 页;和 Belzecki 等, J. Org.
 10 Chem., 第 45 卷 (1980), 2215-2217 页。

流程 I:

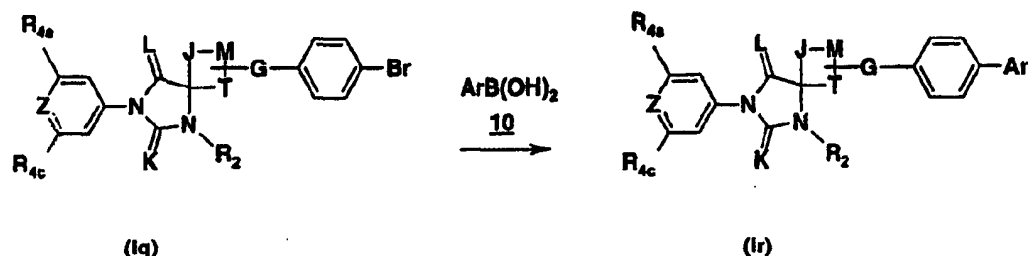


有式(Ip)的 N-未取代的乙内酰脲可以采用与流程 H 相同或类似的方法
 15 法制备, 但加上保护和去保护顺序。因此, 将乙内酰脲 **8** 在氮上用
 保护基团 P(如 BOC)加以保护(见, 如, Nilsson 等, J. Med. Chem., 第
 35 卷 (1992), 3270-3279 页), 得到中间体 **9**, 如上文所述用 **7** 将中间
 体 **9** 进行二烷基化, 得到具有式(Io)的化合物。去保护得到所需的具

具

有式(Ip)的 N-未取代的螺乙内酰脲。

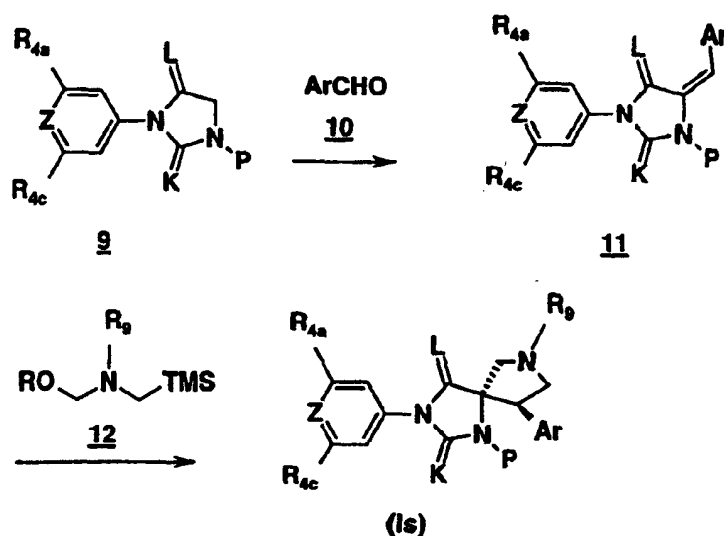
流程 J:



- 5 在常规的 Suzuki 偶合条件下, 在钯催化剂(如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)和碱(如 K_2CO_3 或 Na_2CO_3)的存在下, 在合适的溶剂(如甲苯、DMF、DME 或水)中, 通过使具有式(Iq)的溴代螺乙内酰脲与芳族或杂芳族硼酸 **10** 反应, 可将前者转化为具有式(Ir)的联芳基化合物。见, 如, Suzuki 等, *Synth. Commun.*, 第 11 卷 (1981), 513 页。

10

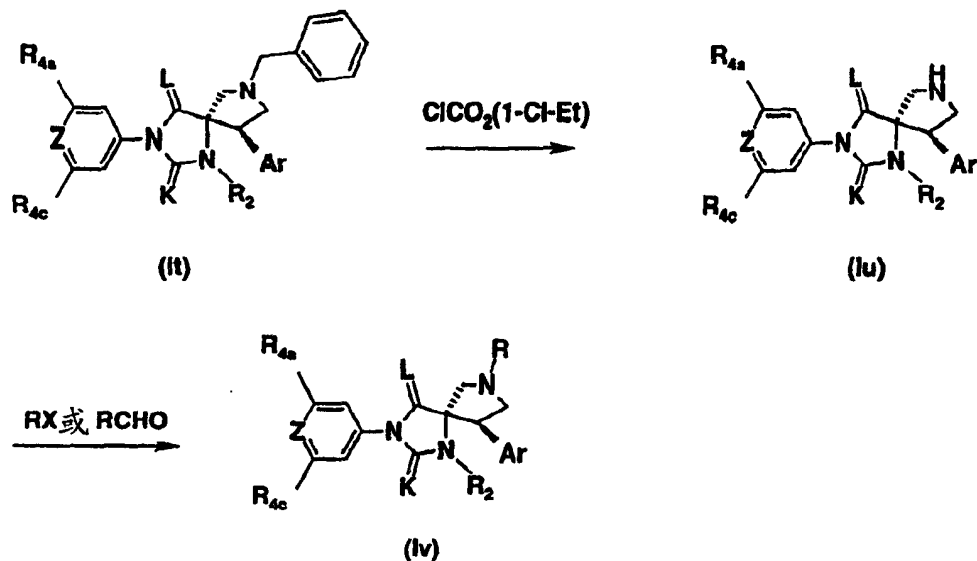
流程 K:



15

在典型条件(如在回流的乙酸酐中的乙酸钠)下, 可使乙内酰脲 **9** 与芳族醛 **10** 进行 Knoevenagel 缩合, 得到 **11**, 在酸性催化剂(如三氟乙酸)存在下, 使 **11** 与 **12** 反应, 得到具有式(Is)的螺吡咯并乙内酰脲。

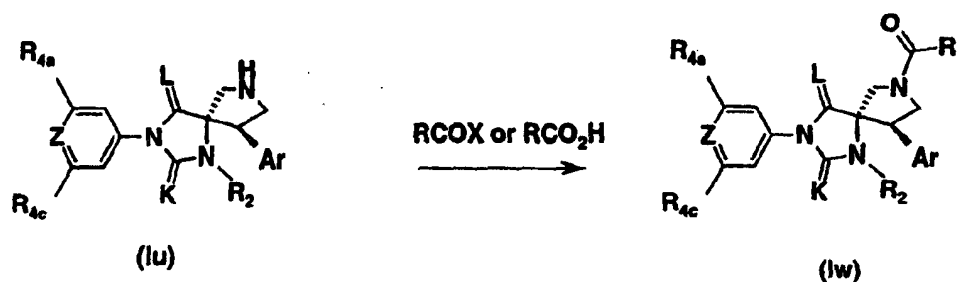
流程 L:



在溶剂如 DCM 或 DCE 中, 可以用, 例如, 氯代甲酸 1-氯代乙酯使乙内酰脲(I_t)脱去苄基, 得到具有式(I_u)的 NH 衍生物。在室温至回流

5 流的温度范围内, 在溶剂如乙腈或丙酮中, 通过与烷基卤 RX (例如, 烷基碘)反应, 可以使具有式(I_u)的化合物烷基化。或者, 烷基化作用可以通过在还原剂(如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠)的存在下, 在溶剂如乙腈或 DCE 中, 与醛反应而实现, 得到式(I_v)化合物。

10 流程 M:



在有机碱(如三乙胺或二异丙基乙胺)或无机碱(如碳酸钠)的存在下, 在-15°C 至室温的温度范围内, 在溶剂如 DCM 中, 也可将式(I_u)化合物用酰基卤(例如, 酰氯或酰溴)酰化, 得到酰化的式(I_w)衍生物。

在偶合剂(如二环己基碳二亚胺)的存在下, 化合物(Iw)也可通过在溶剂如 DCM 中与酸 RCO_2H 反应而获得。

流程 N:

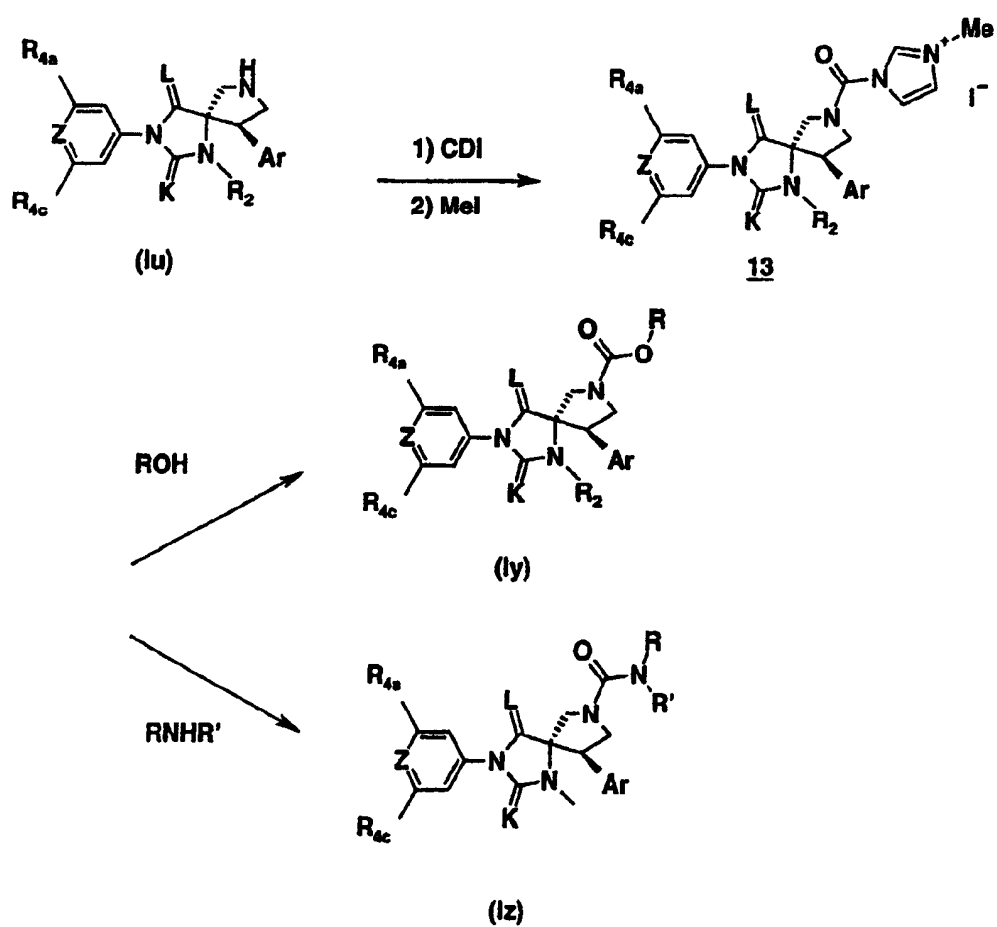
5



在碱(如三乙胺或碳酸钠)的存在下, 在 -15°C 至室温的温度范围内, 通过与磺酰卤在溶剂如 DCM 或 THF 中反应, 可以由式(Iu)化合物获得式(Ix)的磺酰胺。

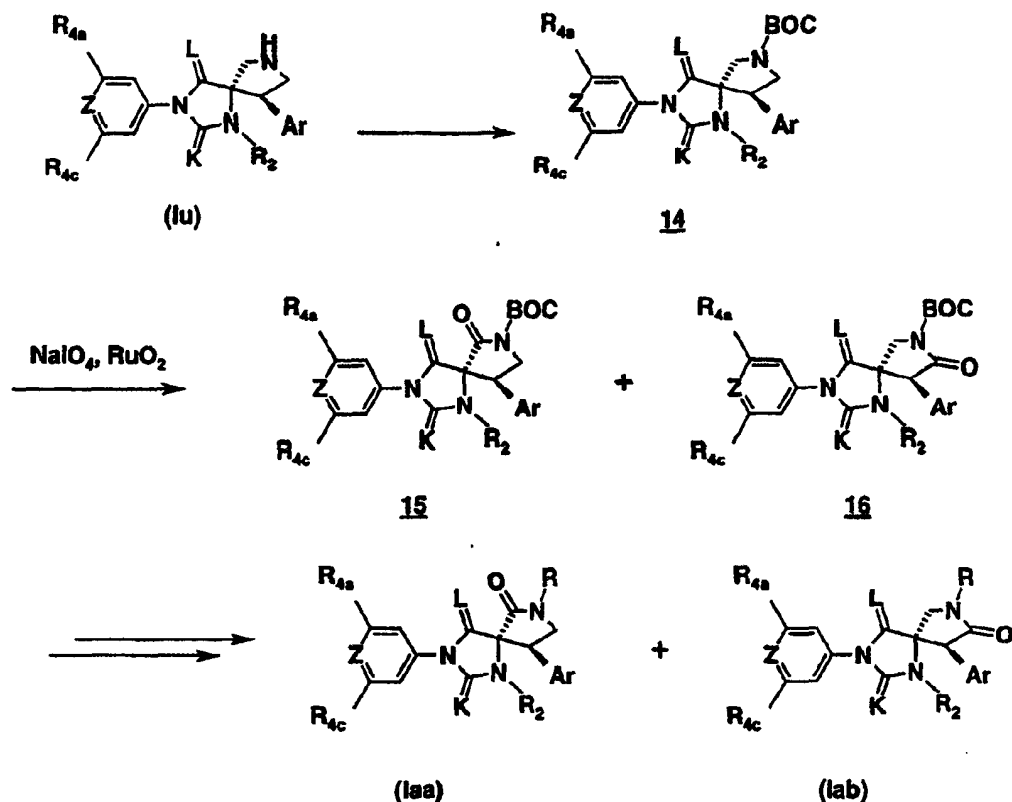
10

流程 O:



通过与羰基二咪唑和碘甲烷连续反应，也可以将式(Iu)化合物转化为活化的中间体 **13**。见 R. A. Batey 等, *Tetrahedron Lett.*, 第 39 卷 (1998), 6267 页。然后可以使化合物 **13** 与醇或胺反应，分别得到式(Iy)的氨基甲酸酯或式(Iz)的脲。

流程 P:



通过使式(Iu)化合物与二碳酸二叔丁酯在溶剂如 THF 或 DCM 中反应, 可以将式(Iu)化合物转化为中间体 14。然后在氧化钌的存在下, 用例如高碘酸钠氧化 14, 则得到内酯 15 和 16 的混合物, 然后可以在标准条件下将其转化为式(Iaa)和(Iab)化合物。

用途

本发明的化合物和组合物为 LFA-1、Mac-1 和/或 ICAMs 的拮抗剂和/或抑制剂。它们用于治疗各种与 LFA-1、Mac-1 和/或 ICAMs, 特别是 LFA-I:ICAM-1 的作用有关的炎症疾病和病症。术语"白细胞整联蛋白/ICAM-相关疾病"在此用于简略指涉及与 LFA-1、Mac-1 和/或 ICAM-1、ICAM-2 或 ICAM-3 的作用或水平有关的那些疾病和病症。本文所用的术语"治疗"包括预防性的和治疗性的用途, 因此包括

在患者中减轻与白细胞整联蛋白/ICAM-相关的疾病的症状,改进与这种疾病有关的可查明的测试症状,或预防这种疾病或其症状。术语"患者"指哺乳动物,优选为人。

5 根据它们的抑制活性,所述化合物可以用于治疗涉及T-细胞和/或白细胞的激活、共同刺激或浸润的疾病,包括(但不限于)涉及白细胞在皮肤、腹膜、滑膜、肺、肾和心脏中的汇集的病症。本发明化合物可以用于治疗患者中因特异性或非特异性免疫系统的应答引起的疾病。

10 可以用本发明化合物治疗的白细胞整联蛋白/ICAM-相关的疾病包括急性或慢性移植物抗宿主反应(例如,胰岛同种移植物);和急性或慢性移植物排斥反应(例如,肾、肝、心、肺、胰、骨髓、角膜、小肠、皮肤同种移植物、皮肤异种移植物和/或源于这些器官的细胞)。此外,所述化合物可以用于治疗炎症疾病,包括(但不限于)多发性硬化症、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、15 糖尿病(例如,胰岛素依赖性糖尿病或青少年糖尿病)、胰囊性纤维变性、炎性肠道疾病、应激性肠道综合征、Crohn氏病、溃疡性结肠炎、Alzheimer氏病、休克、关节强硬性脊椎炎、胃炎、结膜炎、胰腺炎(急性或慢性)、多发性器官损伤综合征(例如,败血症或创伤的继发病)、心肌梗塞、动脉粥样硬化、中风、再灌注损伤(例如,因心肺搭桥术20 或肾透析引起)、急性肾小球性肾炎、结节性脉管炎、热灼伤(即,晒伤)、坏死性小肠结肠炎、粒细胞输血相关综合征和/或 Sjogren氏综合征。

25 本发明化合物可以用于治疗皮肤的炎性疾病,包括湿疹、特应性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、scleroderma、牛皮癣和与急性炎性成分有关的皮肤病。

本发明化合物也可用于治疗变应性疾病和呼吸道疾病,包括哮喘、肺纤维化、变应性鼻炎、氧毒性、肺气肿、慢性支气管炎、急性呼吸窘迫综合征和任何慢性阻塞性肺病(COPD)。本发明化合物可

以用于治疗慢性肝炎感染,包括乙型肝炎和丙型肝炎。

此外,本发明化合物可以用于治疗自身免疫疾病和/或与自身免疫疾病有关的炎症,如器官-组织自身免疫疾病(例如、Raynaud 氏综合征)、自身免疫性甲状腺炎、眼色素层炎、系统性红斑狼疮、Addison 氏病、自身免疫性多腺性疾病(也称作自身免疫多腺性综合征)和 Grave 氏病。

本发明化合物也可用于治疗肿瘤转移或在癌症治疗中作为最大限度减少使用细胞因子的毒性的辅助药物。

本发明化合物还具有治疗性腺机能减退、虚弱、性机能障碍、消瘦(如与癌症和 AIDS 有关的消瘦综合征)以及贫血的用途。所述化合物还具有治疗癌症,包括(但不限于)乳腺癌、脑癌、皮肤癌、卵巢癌、子宫内膜癌、膀胱癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、淋巴系统癌、肝癌和肾癌的用途。本发明化合物对诸如多毛症、痤疮、皮脂溢、脱发、纤维瘤、多发性(hyperpilosity)、恶病质、多囊性卵巢综合征、食欲缺乏、避孕、吸毒脱瘾综合征、妊娠终止和良性前列腺肥大是有用途的。所述化合物还用作抗血管形成剂。此外,所述化合物可以用作蛋白质异戊烯基转移酶,特别是法呢基转移酶和致癌基因蛋白质 Ras 的异戊二烯化的抑制剂。如此,本发明化合物可以潜在性地用于治疗 and/或预防在 WO 01/45704 (通过引用结合到本文中)中涉及疾病和病症。

当用作抗炎药时,所述化合物可以在发病前、发病时,或在炎症开始后给予。当预防性用药时,所述化合物优选在任何炎性反应或症状前(例如,在器官或组织移植前、移植时或在移植后不久,但在任何器官排斥反应的症状前)给予。所述化合物的给予可以预防或减轻炎症反应或症状。

因此本发明提供用于治疗如上列出的此类疾病的方法,该方法包括给予需要此治疗的患者有效量的至少一种式(I)化合物或其盐。其它的治疗剂(如下文描述的那些)可以与式(I)化合物联合使用。在本发

明的方法中,这样的其它治疗剂可以在本发明化合物给药之前、给药的同时或给药之后给予。

5 本发明还提供能够治疗上文提及的疾病和病症的药用组合物。本发明的组合物可以含有其它治疗剂,并可以例如根据药物制剂领域熟知的那些技术,通过使用常规的固体或液体媒介物或稀释剂,以及适合于所需给药方式的类型的药用添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等)来配制。

式(I)化合物可以通过任何适合于所治疗疾病的方式给药,这可依据对特定性治疗部位和需传递的药物的量的需要而定。虽然构思了
10 其它传递给药的方式,但局部给药通常优选用于与皮肤有关的疾病,系统治疗优选用于癌症或前癌疾病。例如,所述化合物可以经口服传递给药,例如以片剂、胶囊、颗粒剂、散剂或包括糖浆剂在内的液体制剂的形式给药;局部给药,如以溶液、悬浮液、凝胶或软膏剂的形式给药;舌下给药;颊下给药;胃肠外传递给药,如经皮下、静脉内、肌肉或胸骨内注射,或者输注(例如,无菌注射水溶液或非水溶液或悬浮液)给药;鼻腔给药,如经吸入的喷雾剂给药;局部给药,如
15 以霜剂或软膏剂的形式给药;直肠给药,如以栓剂的形式给药;或脂质体形式给药。可以给予含有非毒性的、药学上可接受的媒介物或稀释剂的剂量单位制剂。所述化合物可以以适合于立即释放或延缓释放的形式给药。立即释放或延缓释放可以通过采用合适的药用组合物或(特别是在延缓释放的情况下)、采用诸如皮下植入物或渗透泵的装置来实现。

用于局部给药的示例性组合物包括局部用载体,如 PLASTIBASE® (用聚乙烯胶化的矿物油)。

25 用于口服给予的示例性组合物包括悬浮液,它可含有,例如,用于增大体积的微晶纤维素、作为悬浮剂的海藻酸或藻酸钠、作为粘度增强剂的甲基纤维素和诸如本领域已知的那些甜味剂或调味剂;即释片,它可含有,例如,微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸

镁和/或乳糖和/或其它诸如本领域已知的那些赋形剂、粘合剂、填充剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。本发明化合物也可以经舌下和/或颊下给予，如用模片、压片或冻干片口服传递。示例性的组合物可包括速溶稀释剂，如甘露糖醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精。这样的制剂

5 也可包括高分子量赋形剂，如纤维素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG)；有助于粘膜粘附的赋形剂，如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)和/或马来酸酐共聚物(如，GANTREZ®)；以及控制释放的试剂，如聚丙烯酸共聚物(例如，CARBOPOL 934®)。也可以加入润滑剂、助流剂、调味剂、着色剂

10 和稳定剂，以便于制备和使用。

用于通过气溶胶或吸入的经鼻腔给予的示例性组合物包括溶液剂，其可含有，例如，苧醇或其它合适的防腐剂、增加吸收和/或生物可利用率的吸收促进剂，和/或其它如本领域已知的那些助溶剂或分散剂。

15 用于胃肠外给药的示例性组合物包括注射液或悬浮液，它们可包括，例如，合适的非毒性的、胃肠外可接受的稀释剂或溶剂，如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、Ringer 氏溶液、等渗的氯化钠溶液或其它合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂，包括合成的甘油一酯或甘油二酯，以及脂肪酸包括油酸。

20 用于直肠给药的示例性组合物包括栓剂，其可含有，例如，合适的非刺激性赋形剂，如可可脂、合成的甘油酯或聚乙二醇，它们在常温下为固体，而在直肠腔内被液化和/或溶解，以释放出药物。

本发明化合物的有效量可由本领域普通技术人员确定，它包括对患者的每日约 0.05-100 mg/kg 体重的活性化合物的示例性剂量，该剂

25 量可以以单次剂量或以各分开的剂量形式(如每日 1-4 次)给予。应该理解，对任何具体的患者来说，用药的特定剂量水平和次数是可以变化的并取决于多种因素，包括所用的特定化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间的长短、患者的人种、年龄、体重、一

般健康状况、性别和饮食习惯、给药方式和时间、排泄速率、联合用药情况以及待治疗的具体疾病及其严重程度。治疗的优选对象包括患有白细胞整联蛋白/ICAM 相关疾病和/或患有任何上述疾病和病症的动物，最优选哺乳动物类，如人及驯养动物如狗、猫、马等。

5 本发明的化合物可以单独使用或彼此联合使用和/或与其它用于治疗上述疾病和病症的合适的治疗剂联合使用，例如，当第二种药物具有与本发明化合物相同的或不同的作用机制时联合使用。这类其它治疗剂的实例包括抗炎药、抗生素、抗病毒剂、抗氧化剂和用于治疗呼吸道疾病(如 COPD 和哮喘)的药物。

10 可以与本发明化合物一起使用的合适的其它抗炎药包括阿斯匹林、色甘酸、奈多罗米、茶碱、齐留通、扎鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、消炎痛和脂氧合酶抑制剂；非甾体抗炎药(NSAIDs)(如布洛芬和萘普生(naproxin))；TNF- α 抑制剂(如替尼达普和雷帕霉素或其衍生物)，或 TNF- α 拮抗剂(例如，英夫利昔单抗、Enbrel®、D2E7、
15 OR1384)、细胞因子调节剂(例如 TNF- α 转化酶[TACE]抑制剂、白介素-1 转化酶(ICE)抑制剂、白介素-1 受体拮抗剂)、泼尼松、地塞米松、环加氧酶抑制剂(即 COX-1 和/或 COX-2 抑制剂 如萘普生®、Celebrex®或 Vioxx®)、CTLA4-Ig 激动剂/拮抗剂(LEA29Y)、CD40 配体拮抗剂、IMPDH 抑制剂(如麦考酚酸酯(mycophenolate)[CellCept®]
20 和 VX-497)、甲氧蝶呤(FK506)、整联蛋白拮抗剂(例如， α -4 β -1, α -V- β -3)、细胞粘附抑制剂、 γ -干扰素拮抗剂、前列腺素合成抑制剂、布地奈德、氟法齐明、CNI-1493、CD4 拮抗剂(如，普立昔单抗)、p38 促细胞分裂剂-激活的蛋白激酶抑制剂、蛋白酪氨酸激酶(PTK)抑制剂、IKK 抑制剂，用于治疗应激性肠道综合征的疗法(如、Zelmac®、
25 Zelnorm®和 Maxi-K®开放剂(openers)，如在美国专利号 6,184, 231B1 中公开的那些)，或 NF- κ B 抑制剂(如 calphostin、CSAIDs 和如美国专利号 4,200, 750 公开的喹啉啉)；离解的类固醇；趋化因子受体调节剂(包括 CCR1、CCR2、CCR3、CCR4 和 CXCR2 受体拮抗剂)；分泌性

和胞质磷脂酶 A2 抑制剂、糖皮质激素、水杨酸酯、一氧化氮和其它免疫抑制剂;以及核易位抑制剂,如脱氧精脒菌素(DSG)。

5 本发明的化合物可以与用于治疗呼吸道疾病(如哮喘、COPD 和变应性鼻炎)的其它药物联合用药,如 β -肾上腺素能激动剂(如舒喘宁、特布他林、福莫特罗、沙丁胺醇、沙美特罗、比托特罗、pibuterol 和非诺特罗);皮质类固醇(如倍氯米松、曲安西龙、布地奈德、fluticasone、氟替卡松、地塞米松、泼尼松和地塞米松);白三烯拮抗剂(例如,安可来[Zafirlukast®]和顺尔宁[Montelukast®]);毒蕈碱性 M3 胆碱能拮抗剂(如 Spiriva®)、PDE 4 抑制剂(例如咯利普兰、西洛司特[Ariflo®]、吡拉米司特或罗氟司特)、组胺 H₁ 拮抗剂、Allegra®(非索非那定)、Claritin®(氯雷他定)和/或 Clarinex®(氯雷他定)。

10 与本发明化合物联合使用的合适的抗病毒剂的实例包括基于核苷的抑制剂、基于蛋白酶的抑制剂和病毒-装配抑制剂。

15 与本发明化合物联合使用的合适的抗骨质疏松药物的实例包括阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、PTH、PTH 片段、雷洛昔芬、降钙素、RANK 配体拮抗剂、钙敏受体拮抗剂、TRAP 抑制剂、选择性雌激素受体调节剂(SERM)和 AP-1 抑制剂。

20 与本发明化合物联合使用的合适的抗氧化剂的实例包括脂质过氧化物抑制剂,如普罗布考、BO- 653、维生素 A、维生素 E、AGI-1067 和 α -硫辛酸。

25 本发明化合物也可以与抗糖尿病药物联合使用,如双胍类(例如二甲双胍)、葡萄糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖)、胰岛素(包括胰岛素促分泌剂或胰岛素敏化剂)、氯茴苯酸类(例如瑞格列奈)、磺酰脲类(例如,格列美脲、格列本脲和格列吡嗪)、双胍/格列本脲组合物(例如,glucovance)、thiozolidinediones(例如曲格列酮、罗西格列酮和吡格列酮)、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、SGLT2 抑制剂、脂肪酸结合蛋白抑制剂(aP2)(如在美国系列号 09/519, 079 (2000 年 3 月 6 日提交)公开并已转让给本受让人的那些)、高血糖素

类肽-1 (GLP-1)、高血糖素磷酸化酶和二肽基肽酶 IV (DP4) 抑制剂。

此外,所述化合物可以与有治疗益处的可增加细胞内 cAMP 或 cGMP 水平的药物一起使用。例如,本发明的化合物与下列药物联合使用时,可具有有益的效果:磷酸二酯酶抑制剂,包括 PDE1 抑制剂 (如在 Journal of Medicinal Chemistry, 第 40 卷,2196-2210 页,1997 中所述那些)、PDE2 抑制剂、PDE3 抑制剂(如瑞维齐农、匹莫苯或奥普力农)、PDE4 抑制剂(参考上文)、PDE7 抑制剂或其它 PDE 抑制剂如双嘧达莫、西洛他唑、西地那非、登布茶碱(denbutyline)、茶碱(1,2-二甲黄嘌呤)、ARIFLO™(即,顺式-4-氰基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-甲酸)、阿罗茶碱、C-11294A、CDC-801、BAY-19-8004、西潘茶碱、SCH351591、YM-976、PD-189659、mesipram、普马分群、CDC-998、IC-485 和 KW-4490。

根据它们在治疗局部缺血中的用途,本发明化合物可以与抑制 F_1F_0 -ATP 酶的药物联合使用,包括 efrapentin、寡霉素、autovertin B、叠氮化物和在美国专利申请系列号 60/339,108 (2001 年 12 月 10 日提交)中描述的化合物(已转让给本受让人); α -或 β -肾上腺素能阻滞剂(如普萘洛尔、纳多洛尔、卡维地洛和哌唑嗪),抗心绞痛药,如硝酸盐(酯)类例如,硝酸钠、硝酸甘油酯、异山梨醇单硝酸酯、异山梨醇二硝酸酯和硝基血管舒张药(nitrovasodilators);抗心律失常药,包括 I 类药物(如普罗帕酮);II 类药物(普萘洛尔);III 类药物(如索他洛尔、多非力特、胺碘酮、azimilide 和伊布利特);IV 类药物(如 diltiazem 和维拉帕米); K^+ 通道调节剂,如 I_{ACh} 抑制剂和 K^+ 通道开放剂的 K_v1 亚家族的抑制剂,如 I_{Kur} 抑制剂(例如,在美国申请系列号 09/729,731 (2000 年 12 月 5 日提交)中公开的化合物);和间隙-连接调节剂,如连接蛋白(connexions);抗凝剂或抗血栓形成药,包括阿斯匹林、丙酮莽羟香豆素、ximelagtran、低分子量肝素(如依诺肝素钠、依诺肝素(enoxaparin)和达肝素)、抗血小板药,如 GPIIb/GPIIIa 阻滞剂(例如,阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班)、血栓烷受体拮抗剂(例如,依非曲班)、 $P2Y_1$

和 P2Y₁₂ 拮抗剂(例如, 氯吡格雷、噻氯匹定、CS-747 和阿斯匹林/氯吡格雷组合物)和 Xa 因子抑制剂(例如, 磺达肝素);以及利尿剂, 如钠-氢交换抑制剂、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲氟噻嗪、三氟噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸 tricycrynafen、
5 氯噻酮、呋塞米、musolimine、布美他尼、氯苯蝶啶(triamtrenene)和阿米洛利。

本发明化合物也可以与抗血管生成药(如 VEGF 受体抑制剂)联合使用, 或与抗肿瘤药如紫杉醇、阿霉素、epithilones(大环内酯类抗肿瘤药)、顺铂和卡铂结合使用。可以与本发明化合物联合使用的抗肿瘤药和其它细胞毒性剂的实例包括如下: 大环内酯类抗肿瘤药衍生物
10 (如见于德国专利号 4138042.8; WO 97/19086、WO 98/22461、WO 98/25929、WO 98/38192、WO99/01124、WO 99/02224、WO 99/02514、WO 99/03848、WO 99/07692、WO 99/27890、WO 99/28324、WO 99/43653、WO 99/54330、WO 99/54318、WO 99/54319、WO 99/65913、
15 WO 99/67252、WO 99/67253 和 WO 00/00485 中); 如见于 WO 99/24416 中的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂;以及如见于 WO 97/30992 和 WO 98/54966 中的异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂。

可以证明本发明化合物与其它治疗剂的联合用药具有加和作用和协同作用。这种联合用药可有利于增加给药的效果或减少剂量以减轻可能的副作用。
20

当与本发明化合物联合使用时, 可以例如以在 Physicians' Desk Reference (PDR)中说明的那些量或由本领域普通技术人员采用别的方式确定的量, 使用上面的其它治疗剂。在本发明的方法中, 这样的其它治疗剂可以在本发明化合物给服前或给服后给予, 或者与本发明
25 化合物同时给予。

采用下述的分析法已对式(I)化合物(包括在其实施例中描述的化合物)进行了测试, 并且已显示有作为 LFA-1 和/或 ICAM-1 抑制剂的可测量的活性水平。

测试

H1-HeLa 粘附测试

5 用维尔烯(Gibco, Grand Island, NY), 将 H1-Hela 细胞从它们的生长瓶中取出。离心后, 使细胞重新悬浮于生长培养基中: DMEM (Gibco)、10%胎牛血清(Hyclone, Logan, UT)、1% Pen-Strep (Gibco)和 1% L-谷氨酸盐(Gibco), 然后以 5,000 细胞/孔平铺于 96-孔培养板上以使生长。

10 第二天, 将 HSB-2 细胞以 2×10^5 个/ml 分配于生长培养基中: RPMI 1640 (Gibco)、10% FCS、1% Pen-Strep 和 1% L-谷氨酸盐。次日(第三天), 以 $534 \times g$ 离心细胞 8 分钟, 洗涤, 并以 5×10^7 个/ml 再次悬浮于 HBSS 中。将钙黄绿素-AM、10 μ M (Molecular Probes, Eugene, OR)和 100 nM 肉豆蔻佛波醇乙酸酯(SIGMA, St. Louis, MO)加入到该标记的并激活的混合物中。于 37°C 孵育 30 分钟后, 加入 10 ml HBSS, 然后如上述离心细胞。然后使细胞沉淀重新悬浮并计数。

15 在标记 HSB-2 细胞的同时, 将培养基从 H1-HeLa 细胞中吸出, 用 HBSS 洗涤培养板 1 次, 接着加入 50 μ l HBSS。然后向各孔中加入含有化合物溶液、DMSO 或抗-CD18 抗体的另外 50 μ l HBSS。向该 H1-HeLa 细胞中加入 200,000 HSB-2 细胞/孔(100 μ l), 随后在暗处孵育 30 分钟。然后洗涤各孔 3 次, 以除去未结合的细胞。然后使用荧光板读数仪测定结合的 HSB-2 细胞数。采用媒介物对照作为 0%抑制率以及抗体阻断粘附作为 100%抑制率, 来计算化合物引起的百分抑制率。

25 HUVEC 粘附测试

在第一天, 将人脐静脉内皮细胞(HUVEC) (第 3 代、Clonetics, San Diego, CA)接种于含有弹丸试剂盒(EGM bulletkit)的生长培养基 (Clonetics)的 T-75 烧瓶中。

当 HUVEC 有 90%汇合(通常为 4 天)时,用 100 μ l/孔的在 0.1 M 乙酸中稀释的 2.5 μ g/ml 小鼠 IV 型胶原(Trevigen)包被 96-孔组织培养板。孵育至少 3 小时后,除去胶原,然后用 HBSS (Gibco)洗涤培养板 3 次。将 HUVEC 烧瓶进行胰蛋白酶化,将 HUVEC 以 1250 细胞/200 μ l/孔的量接种于用胶原包被的孔中,以备 4 天后使用。在使用前 20 小时,除去培养基,用在 EGM 中的 200 μ l 10 nM 肉豆蔻佛波醇乙酸酯(PMA, Sigma, St. Louis, MO)刺激细胞。当 90%的细胞汇合(通常在第 8 天)时,除去含有 PMA 的培养基,用 HBSS 洗涤各孔,并将 50 μ l 的 HBSS 加入到各孔中。然后向每孔加入含有化合物溶液、DMSO 或阻断抗-CD18 的另外 50 μ l HBSS。

在第 7 天,将 HSB-2 细胞以 2×10^5 个/ml 分配于 RPMI 1640 (Gibco), 10% FCS(Hyclone, Logan, UT), 1% Pen-Strep (Gibco)和 1% L-谷氨酸盐 (Gibco)中。次日,以 534xG 离心细胞 8 分钟,洗涤,并以 5×10^7 个/ml 再次悬浮于 HBSS 中。为了激活和标记,加入钙黄绿素-AM、10 μ M (Molecular Probes, Eugene, OR)和 100 nM 肉豆蔻佛波醇乙酸酯(Sigma, St. Louis, MO),然后于 37°C 孵育 30 分钟。加入 10 ml HBSS 后,离心细胞、重新悬浮并计数。

向 HUVEC 细胞中加入 200,000 已标记并激活的 HSB-2 细胞/孔 (100 μ l),接着于暗处孵育 30 分钟。除去未结合的细胞,用 HBSS 洗孔 3 次。用荧光板读数仪测定结合的 HSB-2 细胞数。将媒介物对照设定为 0%抑制率并将抗体阻断的粘附设定为 100%抑制率,计算化合物引起的百分抑制率。

实施例

以下实施例说明本发明化合物和起始原料的实施方案,但并不打算限制要求保护的范围。为便于参考,本文采用以下缩写:

缩写

- AlCl_3 = 氯化铝
 Ac_2O = 乙酸酐
 AcONa = 乙酸钠
bp = 沸点
- 5 CH_3CN = 乙腈
DCC = 二环己基碳二亚胺
DCE = 二氯乙烷
DCM = 二氯甲烷
DMAP = 4-二甲基氨基吡啶
- 10 DIPEA 或 DIEA = N,N-二异丙基乙胺
DME = 1,2-二甲氧基乙烷
DMF = 二甲基甲酰胺
EDCI = 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
 Et_2O = 乙醚
- 15 HOBT = 1-羟基苯并三唑
 EtOAc = 乙酸乙酯
 EtOH = 乙醇
g = 克
HCl = 盐酸
- 20 KOH = 氢氧化钾
 K_2CO_3 = 碳酸钾
l = 升
 LiAlH_4 = 氢化锂铝
MeCN = 乙腈
- 25 MeOH = 甲醇
 MgSO_4 = 硫酸镁
NaH = 氢化钠
 Na_2SO_4 = 硫酸钠

NaOH= 氢氧化钠

NMP= 1-甲基-2-吡咯烷酮

PBr₃= 三溴化磷

(Ph₃P)₄Pd = 四(三苯膦)钯(0)

5 PS = 聚苯乙烯

SOCl₂ = 亚硫酸氯

TEA = 三乙胺

mg = 毫克

ml = 毫升

10 μ l = 微升

mmol= 毫摩尔

μ mol = 微摩尔

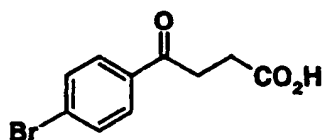
mol = 摩尔

mp = 熔点

15 RT= 室温

制备 1

4-(4-溴代苯基)-4-氧代丁酸



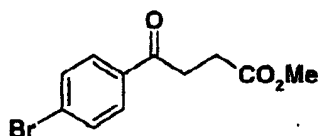
20 在 20 分钟内, 将 AlCl₃ (128.8 g, 0.97 mol) 分次加入到琥珀酸酐 (44.3 g, 0.44 mol) 和溴代苯 (100 ml, 0.99 mol) 在 DCM (500 ml) 中的悬浮液中, 同时使反应烧瓶在水浴中冷却。于室温下 1.5 小时后, 使反应混合物回流 2 小时。冷却后, 将反应介质缓慢倾入到冰 (1.5 l) 和浓盐酸 (100 ml) 的混合物中。将沉淀物依次用水、异丙醇和戊烷洗涤两次。

25 干燥后, 得到为灰白色固体的 4-(4-溴代苯基)-4-氧代丁酸 (86.4 g,

mp = 148°C). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.28 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 6.5$ Hz).

制备 2

5 4-(4-溴代苯基)-4-氧代丁酸甲酯

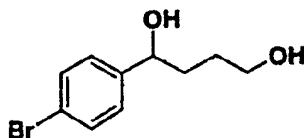


将 4-(4-溴代苯基)-4-氧代丁酸(86.4 g, 0.336 mol) (制备 1)在含有硫酸(86 ml)的 MeOH(1.71)中回流 21 h。冷却后,滤除轻微的沉淀,将反应混合物浓缩至干。将得到的固体置于水中,用 EtOAc 提取两次。将有机层用稀 NaOH 洗涤,再用盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥并浓缩,得到所需的 4-(4-溴代苯基)-4-氧代丁酸甲酯,为低熔点固体 (87.5 g, mp = 50°C). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.28 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 6.5$ Hz).

15

制备 3

1-(4-溴代苯基)-丁烷-1,4-二醇



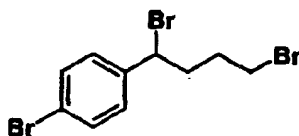
20 将在无水乙醚(100 ml)中的 4-(4-溴代苯基)-4-氧代丁酸甲酯(19g, 70 mmol) (制备 2)溶液滴加到氢化锂铝(5.3 g, 140 mmol)在乙醚(100 ml)中的悬浮液中,同时用冰浴使温度保持低于 5°C。于室温下 2 小时后,使该反应混合物回流 4h。然后使其冷却至 5°C,用饱和的硫酸钠溶

液水解,同时维持温度低于 15°C。将悬浮液经硅藻土过滤并浓缩,得到一种黄色油状物(16.1 g),将其经硅胶层析(洗脱液: DCM/MeOH 90/10),得到为油状物的 1-(4-溴代苯基)-丁烷-1,4-二醇(15 g)。

¹H NMR (CDCl₃): 7.40 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.65 (1H, br s), 4.50-4.60 (1H, m), 3.97 (1H, br s), 3.4-3.65 (2H, m), 1.6-1.85 (2H, m), 1.45-1.6 (2H, m).

制备 4

1-溴代-4-(1,4-二溴代丁基)苯



10

用 10 分钟将 PBr₃ (4 ml, 40 mmol)滴加到 1-(4-溴代苯基)-丁烷-1,4-二醇(15 g, 61 mmol) (制备 3)的乙醚(300 ml)溶液中,并维持温度在-10°C。于室温下 20 小时后,用冰浴冷却反应混合物,快速加入水(100 ml)。用乙醚提取含水层两次。将合并的有机层用稀碳酸钠水溶液洗涤,然后用水洗涤 3 次,直至为中性,经硫酸镁干燥并浓缩,得到 1-溴代-4-(1,4-二溴代丁基)苯(13 g),为黄色油状物。¹H

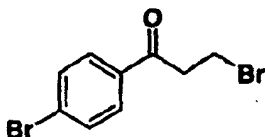
15

NMR (CDCl₃): 7.47 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.8-5.0 (1H, m), 3.42 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.2-2.45 (2H, m), 1.8-2.2 (2H, m).

20

制备 5

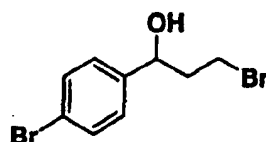
3-溴代-1-(4-溴代苯基)丙烷-1-酮



于 0°C 下, 将 AlCl_3 (23.8 g, 178 mmol) 分批加入到溴代苯(155 ml, 1.47 mol)中。于 0°C 下, 用 30 分钟将 3-溴代丙酰氯(25g, 146 mmol)滴加到该红色溶液中。于室温下 1 小时后, 将反应混合物加热至 50°C 1 小时。冷却后, 将该混合物倾入到冰/水中, 用 DCM 提取。有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 得到 3-溴代-1-(4-溴代苯基)丙烷-1-酮(36 g), 其可从石油醚中结晶($\text{mp} = 66^\circ\text{C}$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 6.5$ Hz).

制备 6

10 3-溴代-1-(4-溴代苯基)丙烷-1-醇

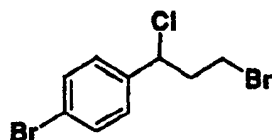


将硼氢化钠(1.5 g, 39.7 mmol)分批加入到 3-溴代-1-(4-溴代苯基)丙烷-1-酮(11.7g, 40 mmol) (制备 5)的 MeOH 溶液中, 同时维持温度低于 10°C。于室温下 1 小时后, 于 5°C 下加入 1N 盐酸水溶液, 使 $\text{pH} = 1$, 真空浓缩该混合物。使残留物溶于水中, 用 DCM 提取 3 次。有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 得到 3-溴代-1-(4-溴代苯基)丙烷-1-醇, 为一种黄色油状物(11.1 g)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.87 (1H, br s), 3.50-3.62 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 2.35 (1H, OH, br s), 2.31 (2H, m).

20

制备 7

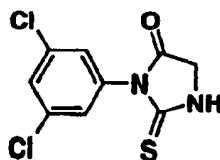
1-溴代-4-(3-溴代-1-氯代丙基)苯



将 SOCl_2 (2.8 ml, 38.6 mmol) 滴加到冷却的 (-20°C) 3-溴代-1-(4-溴代苯基)丙烷-1-醇 (11.1 g, 37.8 mmol) (制备 6) 在 DCM (110 ml) 和吡啶 (3 ml, 37.6 mmol) 的混合物的溶液中。于 -20°C 2 小时后, 将反应混合物倾入到冰和 10% HCl 的混合物中。用水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到一种黄色油状物 (12.8 g)。减压蒸馏得到 1-溴代-4-(3-溴代-1-氯代丙基)苯, 为无色油状物 (5.1 g, bp = $128-130^\circ\text{C}/0.5\text{ mmHg}$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.4-7.55 (2H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 5.07 (1H, m), 3.45-3.6 (1H, m), 3.3-3.45 (1H, m), 2.35-2.65 (2H, m)。

10 制备 8

3-(3,5-二氯苯基)-2-硫代咪唑烷-4-酮



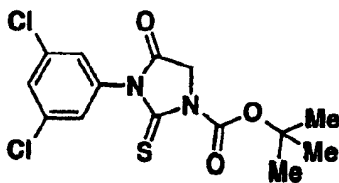
将异硫氰酸 3,5-二氯苯基酯 (5 g, 24.5 mmol) 分批加入到甘氨酸乙酯的盐酸盐 (3.4 g, 24.5 mmol) 在 TEA (7.5 ml, 53.9 mmol) 和干燥 DCM (40 ml) 的混合物的悬浮液中, 同时在水浴中冷却烧瓶。

于室温下 60 小时后, 将该溶液浓缩至干, 然后分配于 EtOAc 和 HCl 水溶液之间。用水洗涤有机层并浓缩。将得到的无定型固体用乙醚洗涤, 得到 3-(3,5-二氯苯基)-2-硫代咪唑烷-4-酮, 为橙色固体 (5.3 g)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.45 (1H, m), 7.25 (2H, m), 4.44 (2H, s)。

20

制备 9

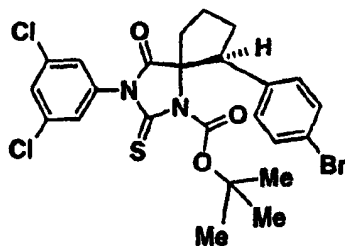
3-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-甲酸叔丁酯



将二碳酸二叔丁酯(1.04 g, 4.6 mmol)的 MeCN(1ml)溶液加入到 3-(3,5-二氯苯基)-2-硫代咪唑烷-4-酮(1.04 g, 4 mmol) (制备 8)和 DMAP (73 mg, 0.6 mmol)在 MeCN(5ml)中的悬浮液中。于室温下 2 小时后, 蒸发该混合物, 使溶于 EtOAc 中, 用硫酸氢钾水溶液洗涤两次, 用水洗涤 1 次, 最后浓缩得到 3-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-甲酸叔丁酯(1.04 g), 为棕色固体。¹H NMR (CDCl₃): 7.46(1H, m), 7.18 (2H, m), 4.54 (2H, s), 1.57 (9H, s).

制备 10

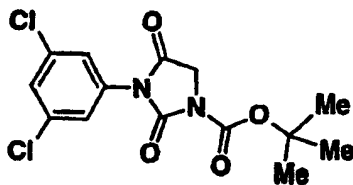
(5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-2-硫代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸叔丁酯



采用与实施例 1 相同的方法, 由 1-溴代-4-(1,4-二溴代丁基)苯(423 mg, 1.1 mmol) (制备 4)和 3-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-甲酸叔丁酯(361 mg, 1mmol) (制备 9)为起始原料, 获得(5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-2-硫代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸叔丁酯(54 mg), 为白色固体。¹H NMR (CDCl₃): 7.49 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (1H, m), 7.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.22 (2H, m), 4.17 (1H, dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz), 2.35-2.6 (3H, m), 2-2.35 (3H, m), 1.69 (9H, s).

制备 11

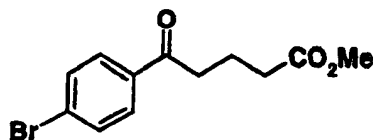
3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-甲酸叔丁酯



将二碳酸二叔丁酯(7.72 g, 35.4 mmol)的 THF (100 ml)溶液加入到 3-(3,5-二氯苯基)-咪唑烷-2,4-二酮(7.5 g, 30.6 mmol, 根据上文引用的 Fujinami 等方法制备)和 DMAP (560 mg, 4.6 mmol)在 THF (150 ml)中的悬浮液中。于室温下 3 小时后, 蒸发该混合物, 使溶于 DCM 中, 用 1N 盐酸水溶液洗涤两次, 用盐水洗涤 1 次, 最后浓缩得到 3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-甲酸叔丁酯(10.17 g), 为白色固体。¹H NMR (CDCl₃): 7.40 (1H, m), 7.37 (2H, m), 4.40 (2H, s), 1.58 (9H, s)。

制备 12

5-(4-溴代苯基)-5-氧代戊酸甲酯

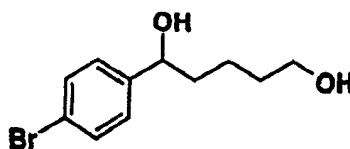


采用在制备 1 和 2 中描述的方法, 由戊二酸酐和溴代苯得到上面的标题化合物。¹H NMR

(CDCl₃): 7.83 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.60 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 3.68 (3H, s), 3.03 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.45 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.06 (2H, m)。

制备 13

1-(4-溴代苯基)-戊烷-1,5-二醇



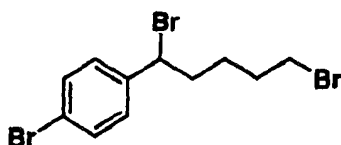
采用制备 3 中描述的步骤, 用氢化锂铝(3.4 g, 90 mmol)还原 5-(4-溴代苯基)-5-氧代戊酸甲酯(12.8 g, 45 mmol) (制备 12), 得到 1-(4-溴

代苯基)-戊烷-1,5-二醇(9.4 g), 为黄色油状物。

^1H NMR (CDCl_3): 7.42 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.56 (1H, m), 3.63 (1H, br s), 3.45-3.6 (2H, m), 2.96 (1H, br s), 1.25-1.9 (6H, m).

5 制备 14

1-溴代-4-(1, 5-二溴代戊基)-苯

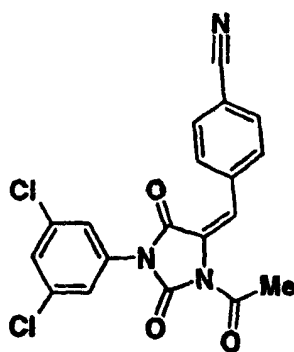


采用制备 4 中描述的步骤, 用 PBr_3 (3.4 ml, 36.2 mmol) 处理 1-(4-溴代苯基)-戊烷-1,5-二醇(9.4 g, 36.3 mmol) (制备 13), 得到 1-溴代-4-(1,5-二溴代戊基)-苯(6.1 g), 为黄色油状物。 ^1H

NMR (CDCl_3): 7.47 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.88 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.38 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2-2.3 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 1.55-1.8 (1H, m), 1.4-1.55 (1H, m).

15 制备 15

(E)-4-[3-乙酰基-1-(3,5-二氯苯基)-2,5-二氧代咪唑烷-4-亚基甲基]-苄腈



将 3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-甲酸叔丁酯(3.45 g, 10 mmol) (制备 11)、4-氰基苯甲醛(1.31 g, 10 mmol)和 NaOAc (0.82 g, 10 mmol) 的混合物在乙酸酐(50 ml)中回流 3 h。使浓缩后得到的固体溶于冰/水和 DCM 的混合物中。干燥有机层并浓缩, 得到一种固体(4.4

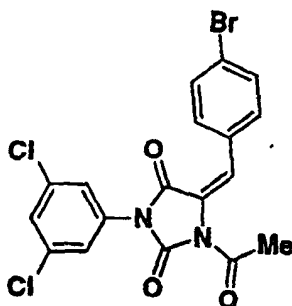
g), 将其经硅胶层析(洗脱液: DCM), 得到 4-[3-乙酰基-1-(3,5-二氯苯基)-2,5-二氧代咪唑烷-4-亚基甲基]-苄腈, 为白色固体(1.25 g)。

mp = 212°C. ^1H NMR (CDCl_3): 8.52 (1H, s), 7.6-7.75 (4H, m), 7.43 (1H, m), 7.37 (2H, m), 2.78 (3H, s).

5

制备 16

(E)-1-乙酰基-5-(4-溴代亚苄基)-3-(3,5-二氯苯基)-咪唑烷-2,4-二酮



采用与制备 15 相同的方法, 但用制备 11 (34.5 g, 0.1 mol) 和 4-溴代苯甲醛(18.5 g, 0.1 mol)作为起始原料, 得到上面的标题化合物, 为白色固体(16.8 g)。

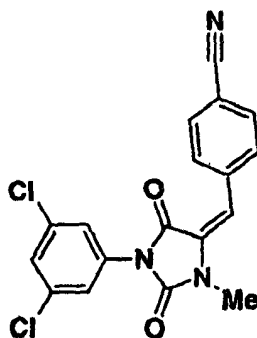
mp = 222°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$):

8.23 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.55-7.75 (6H, m), 2.65 (3H, s).

15

制备 17

(E)-4-[1-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-亚基甲基]-苄腈



通过3种备选的方法, 获得制备17:

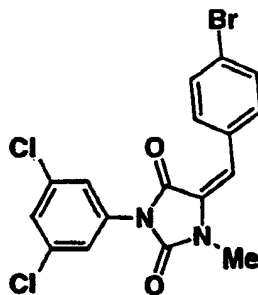
(1). 将3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-咪唑-2,4-二酮(70 g, 0.27 mol)、4-氰基苯甲醛(53 g, 0.404 mol)和 β -丙氨酸(16.1 g, 0.181 mol)的乙酸(1 L)溶液在回流下加热32小时。冷却该溶液并保持在50°C下1小时。
5 然后使其冷却至35°C, 过滤回收不溶性物质, 得到35.5 g (0.095 mol) 上面的标题化合物。得率35%。mp=236°C;

(2). 将3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-咪唑-2,4-二酮(1.3 g, 5 mmol)、4-氰基苯甲醛(0.98 g, 7.5 mmol, 1.5eq)、吡咯烷(0.3 ml)、无水硫酸镁(0.9 g, 1.5 eq)和EtOH(35 ml)的混合物于78°C加热18小时。使该反应混
10 合物进行热过滤, 将得到的固体用热EtOH(2x20 mL)、水(2x20 mL)和EtOH(2x20 mL)洗涤, 干燥。得量: 1.58 g;

(3) 将3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-咪唑-2,4-二酮(1.3 g, 5 mmol)、4-氰基苯甲醛(0.98 g, 7.5 mmol, 1.5 eq)、吡咯烷(0.3 ml)和EtOH(35 ml)的混合物于78°C加热18小时。使该反应混合物进行热过滤, 将得
15 到的固体用热EtOH(2x20mL)、水(2x20mL)和EtOH(2x20mL)洗涤干燥。得量: 2.78 g。

制备18

(E)-5-(4-溴代亚苄基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-咪唑烷-2,4-二酮

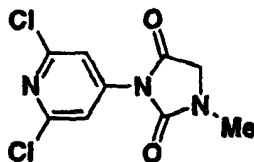


20

按照与制备17相同的方法, 用4-溴代苯甲醛代替4-氰基苯甲醛制备。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.90 (2H, d), 7.72(1H, m), 7.58 (4H, m), 6.65(1H, s), 3.24 (3H, s)。

制备 19

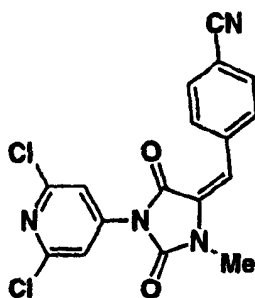
3-(2, 6-二氯吡啶-4-基)-1-甲基-咪唑烷-2,4-二酮



将 TEA (7.2 ml, 51 mmol) 加入到肌氨酸乙酯盐酸盐 (3.4 g, 24.5 mmol) 在干燥 DCM (80 ml) 中的悬浮液中。过滤形成的三乙胺盐酸盐，并用 DCM (20 ml) 洗涤。将滤液移入到 3-颈圆底烧瓶中，并冷却至 5°C。用 10 分钟滴加入 2,6-二氯吡啶-4-基异氰酸酯 (10 g, 53 mmol) 的 DCM (25 ml) 溶液，同时保持内温低于 10°C。于室温下 96 小时后，使该反应混合物回流 10 小时。冷却至室温，用盐水洗涤该溶液，经硫酸镁干燥并浓缩。得到的无定型固体经硅胶层析(洗脱液: 环己烷/EtOAc 80/20-50/50)，得到上面的标题化合物，为白色固体 (9.9 g)。mp = 134°C。¹H NMR (CDCl₃): 7.75 (2H, s), 4.07 (2H, s), 3.10 (3H, s)。

制备 20

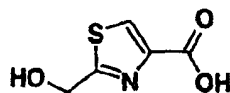
(E)-4-[1-(2,6-二氯吡啶-4-基)-3-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-亚基甲基]-苄腈



采用在制备 17 中描述的第 3 种方法，使制备 19 (5g, 19.2 mmol) 与 4-氰基苯甲醛 (3.78 g, 28.8 mmol) 反应，得到上面的标题化合物，为白色固体 (5.6 g)。mp = 230°C。¹H NMR (CDCl₃): 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.65-7.75 (4H, m), 6.40 (1H, s), 3.37 (3H, s)。

制备 21

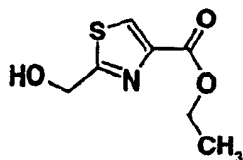
2-羟甲基-噻唑-5-甲酸



根据在 Roussel-Uclaf 的 DE 2548505 (1975)和 Chem. Abstr., 第
 5 85 卷、#46650 中所述方法, 合成上面的标题化合物。¹H NMR
 (DMSO-d₆): 8.27 (1H, s), 4.77 (2H, s)。

制备 22

2-羟甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

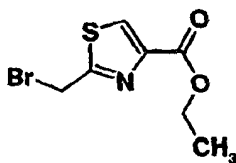


10

将粗品制备 21 (300 mg, 1.9 mmol)和浓硫酸(2 ml)的 EtOH(30 ml)
 溶液回流 5 小时。减压蒸发溶剂, 使残留物分配于碳酸钠水溶液和
 EtOAc 之间。用水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥并减压蒸发, 得到棕色
 油状物(320 mg, 1.7 mmol)。¹H NMR (CDCl₃): 8.28 (1H, s); 4.94 (2H, s);
 15 4.33 (2H, q); 1.35 (3H, t)。

制备 23

2-溴代甲基噻唑 4-甲酸乙酯



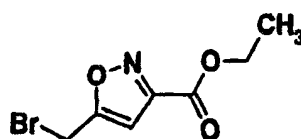
20

将 2-甲基噻唑-4-甲酸乙酯(500 mg, 2.9 mmol)、N-溴代琥珀酰亚
 胺(877 mg, 4.9 mmol)和苯甲酰基过氧化物(5-10 mg)在 1,2-DCE (3 mL)
 中的混合物于 70° C 加热 85 小时。冷却至室温, 加入 DCM (10 ml),

用水洗涤(3次)。有机层经硫酸钠干燥并真空蒸发。残留物经制备性层析纯化,得到上面的标题化合物(58 mg)。¹H NMR (CDCl₃): 8.23 (1H, s), 4.77 (2H, s), 4.43 (2H, q), 1.42 (3H, t)。

5 制备 24

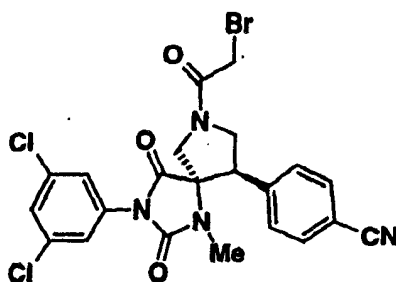
5-溴代甲基异噁唑-3-甲酸乙酯



根据在 Heterocycles, 第 23 卷, 3 (1985), 571-585 页中描述的方法, 合成上面的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃): 6.74 (1H, s), 4.50 (2H, q), 1.42 (3H, t)。

制备 25

4-[(5S*,9R*)-7-(2-溴代-乙酰基)-3-(3,5-二氯-苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



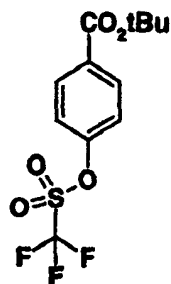
15

向实施例 15 (373.5 mg, 0.9 mmol) 的 7 ml THF 溶液中,加入 TEA (175 μ l, 1.26 mmol)和溴代乙酰溴(94 μ l, 1.08 mmol)。于室温下 15 分钟后,将反应混合物蒸发至干。使残留物分配于 DCM (20 ml)和 1N 盐酸溶液(10 ml)之间。用盐水洗涤 DCM 层,经硫酸钠干燥并浓缩,得到 441.3 mg 粗品化合物。¹H NMR (CDCl₃): 7.75 (2H, d), 7.45-7.55 (3H, m), 6.7-6.9 (2H, m), 4.55-3.65 (7H, m), 3.25 (3H, m)。

20

制备 26

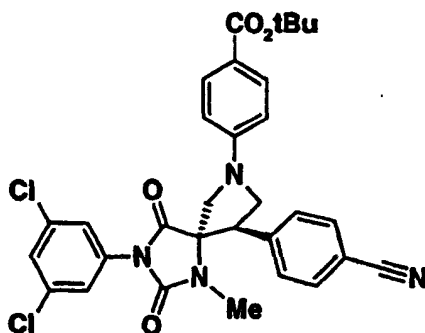
4-三氟甲磺酰氧基-苯甲酸叔丁酯



- 5 将三氟甲磺酸酐(1.04 ml, 6.2 mmol)加入到冷却的(5°C) 4-羟基苯甲酸叔丁酯(1 g, 5.1 mmol)在 DCM (25 ml)和 TEA (1.1 ml, 7.8 mmol)的混合物中的溶液中。于 5°C 4 小时后, 加入水。分离有机层, 经硫酸镁干燥并真空浓缩。残留物经硅胶层析(洗脱液:环己烷/iPr₂O 95/5), 得到上面的标题化合物, 为无色油状物(1.45 g)。¹H NMR (CDCl₃): 8.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 1.60 (9H, s)。
- 10

制备 27

4-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-苯甲酸叔丁酯



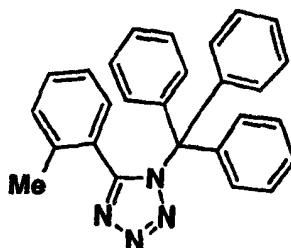
- 15 将实施例 15 (300 mg, 0.72 mmol)、Cs₂CO₃ (330 mg, 1mmol)、外消旋的 BINAP (33.7 mg, 0.05 mmol)、Pd(OAc)₂ (8.1 mg, 0.036 mmol) 和制备 26 (283 mg, 0.87 mmol)的混合物在二噁烷(5 ml)中于 80°C 加热 24 h。冷却至室温后, 除去不溶性盐。真空浓缩滤液, 经硅胶层析

纯化(洗脱液: DCM), 得到上面的标题化合物(139 mg)。¹H NMR (CDCl₃): 7.94 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.7-4.2 (6H, m), 3.26 (3H, s), 1.59 (9H, s)。

5

制备 28

5-邻-甲基苯基-1-三苯甲基-1H-四唑

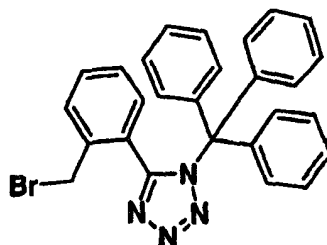


10 将三苯基甲基氯(348 mg, 1.25 mmol, 2 ml DCM)溶液滴加到 5-(2-甲基苯基)-1H-四唑(200.5 mg, 1.25 mmol)和 TEA (174 μ l, 1.25 mmol)在 8 ml DCM 中的混合物中。于室温下搅拌反应混合物过夜, 然后用水(10 ml)洗涤。经硫酸钠干燥有机层并真空蒸发。残留物经制备性层析纯化(环己烷/EtOAc 95: 5), 得到上面的标题化合物(159 mg)。¹H NMR (CDCl₃): 8.1(1H, d), 7.45-7. 1 (18H, m), 2.5 (3H, s)。

15

制备 29

5-(2-溴代甲基-苯基)-1-三苯甲基-1H-四唑

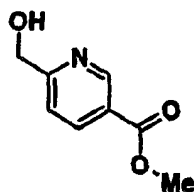


20 在氮气下, 将制备 28 (96.9 mg, 0.24 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(42.7 mg, 0.24 mmol)和苯甲酰基过氧化物(5.8 mg, 0.024 mmol)在 5 ml 1,2-二氯甲烷中的混合液回流 7 小时。真空蒸发后获得粗品标题化合物, 可无须纯化而使用。¹H NMR (CDCl₃): 8.15 (1H, m), 7.45-7. 1 (18H,

m), 4.9 (2H, s).

制备 30

6-羟甲基-烟酸甲酯



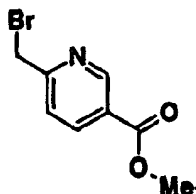
5

根据文献中描述的方法(见 Y. Langlois 和 P. Potier, Tetrahedron, 第 31 卷 (1975), 419-422 页), 合成上面的标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆): 8.98 (1H, s), 8.30 (2H, d), 7.63 (2H, d), 5.64 (1H, t), 4.64 (2H, d), 3.88 (3H, 1H)。

10

制备 31

6-溴代甲基-烟酸甲酯

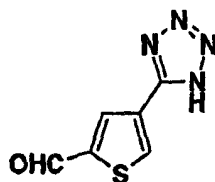


将三溴化磷(1.4g; 5.32 mmol)缓慢加入到冷却的制备 30 (1 g, 5.7 mmol)的甲苯(100 ml)溶液(冰/水/氯化钠浴)中。使反应混合物温热至室温过夜, 然后回流 1 小时。使反应混合物冷却至室温, 加入 DCM。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后用水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到一种油状物(m = 0.99g, 得率 76 %), 其无须进一步纯化而使用。¹H NMR (CDCl₃): 9.18 (1H, s); 8.35 (1H, d); 7.56 (1H, d); 4.62 (2H, s); 4.00 (3H, s)

20

制备 32

4-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-甲醛

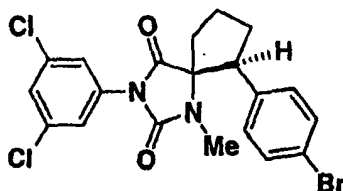


将叠氮化钠(2.9 g, 44.6 mmol)和 TEA 盐酸盐(4.13 g, 30 mmol)加入
5 入到 5-甲酰基-噻吩-3-甲腈(2 g, 15 mmol, 根据国际申请 WO 02/26718
所述制备)的 DMF (50 ml)溶液中。将该溶液回流 12 小时。冷却至室
温, 加入水, 用 HCl 小心酸化该溶液。用 EtOAc 提取该溶液 3 次。
合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到所需的产物, 为棕色
固体(540 mg), 其无须进一步纯化而使用。

10

实施例 1

(5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1,3-二氮杂螺[4.4]
壬烷-2,4-二酮



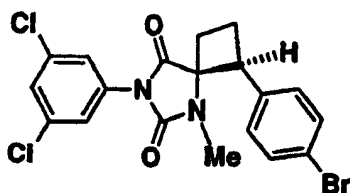
15 于室温下, 将 KOH 片状粉(1.3 g, 23.2 mmol)加入到 1-溴代-4-(1,4-
二溴代丁基)苯(4.08 g, 10.6 mmol) (制备 4)和 3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基
咪唑烷-2,4-二酮(2.5 g, 9.6 mmol, 根据上文引用的 Fujinami 等方法制
备)的干燥 DMSO (40 ml)溶液中。于室温下 30 小时后, 将反应混合物
倾入到水中, 用 EtOAc 提取。有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 得到一
20 种橙色油状物(4.98 g), 将其经硅胶层析(DCM/戊烷 50/50), 得到 6-(4-
溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮
(2.1 g), 为具有上述所示的相对立体化学的白色固体。

¹H NMR (CDCl₃): 7.45 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.25 (1H, m), 7.03 (2H, d, *J* = 8.4 Hz),

6.65 (2H, m), 3.36 (1H, dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz), 3.13 (3H, s), 2.4-2.65 (1H, m), 1.8-2.4 (5H, m).

实施例 2

5 (1S*,4R*)-1-(4-溴代苯基)-7-(3,5-二氯苯基)-5-甲基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-6,8-二酮



10 采用与实施例 1 相同的方法, 用 1-溴代-4-(3-溴代-1-氯代丙基)苯(制备 7)和 3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基咪唑烷-2,4-二酮作为起始原料, 反相 HPLC 纯化(由 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$: 5/95/0.05 至 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$: 80/20/0.05 的梯度液)后, 得到上面的标题化合物。

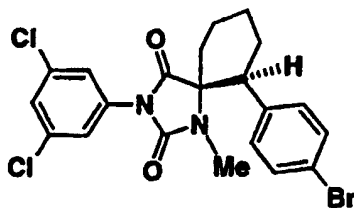
^1H NMR (CDCl_3): 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25

(1H, m), 6.95-7 (4H, m), 4.05 (1H, t, $J = 10.1$ Hz), 3.22 (3H, s), 2.65-2.85 (1H, br q), 2.4-2.65 (2H, m), 2.1-2.3 (1H, br q).

15

实施例 3

(5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1,3-二氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



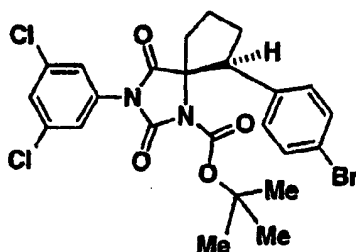
20 采用与实施例 1 相同的方法, 用 1-溴代-4-(1,5-二溴代戊基)-苯(4.2 g, 10.9 mmol) (制备 14)和 3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基咪唑烷-2,4-二酮(2.59 g, 10 mmol)作为起始原料, 得到上面的标题化合物, 为白色固

体(3.1 g, mp = 118°C). ^1H NMR (CDCl_3): 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, m), 7.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.91 (1H, dd, J_1 = 12.9 Hz, J_2 = 3.6 Hz), 2.55 (1H, dq), 2.1-2.3 (1H, m), 1.8-2.05 (5H, m), 1.3-1.6 (1H, m).

5

实施例 4

(5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸叔丁酯

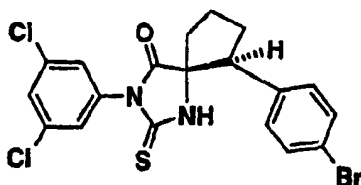


10 采用与实施例 1 相同的方法, 用 1-溴代-4-(1,4-二溴代丁基)苯(153 mg, 0.4 mmol) (制备 4)和 3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-甲酸叔丁酯(113 mg, 0.33 mmol) (制备 11)作为起始原料, 得到上面的标题化合物(33 mg), 为白色固体。

15 ^1H NMR (CDCl_3): 7.48 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (1H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.52 (2H, m), 4.06 (1H, dd, J_1 = 13.1 Hz, J_2 = 5.5 Hz), 2.35-2.6 (3H, m), 2-2.35 (3H, m), 1.66 (9H, s).

实施例 5

20 (5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-2-硫代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-4-酮



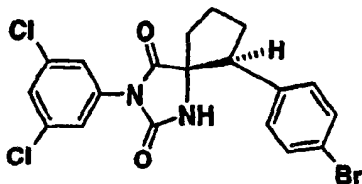
于室温下, 将 6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-2-硫代-1,3-

二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸叔丁酯(42 mg, 74 μmol)(制备 10)加入到 TFA/DCM/ H_2O (1/1/0.1)溶液(1 ml)中。30 分钟后浓缩反应混合物, 得到一种米色固体, 将其用戊烷洗涤, 得到 6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-2-硫代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-4-酮(21 mg, 米色固体)。

¹H NMR (CDCl_3): 8.39 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.35 (1H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.44 (2H, m), 3.36 (1H, dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz), 2.45-2.65 (2H, m), 1.8-2.25 (4H, m).

实施例 6

(5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮

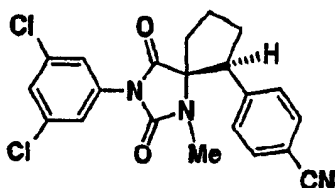


用与实施例 5 相同的方法, 将(5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸叔丁酯(80 mg, 0.14 mmol) (实施例 4)转化为(5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮(58 mg)。

¹H NMR (CDCl_3): 7.48 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.32 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.68 (2H, m), 6.54 (1H, br s), 3.22 (1H, dd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz), 2.45-2.65 (2H, m), 1.9-2.25 (4H, m).

实施例 7

4-[(5R*,6S*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-6-基]苄腈

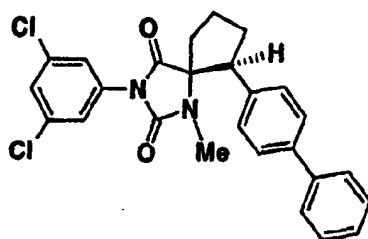


将 6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮(1g, 2.1 mmol) (实施例 1)和 CuCN (0.45 g, 5 mmol)在 NMP 中的混合物加热至 180°C 6 小时。冷却后, 将反应混合物倾入到冰和 5 乙二胺的混合物中, 用 DCM 提取两次。经硅胶层析棕色的残留物, 得到 4-[(5R*,6S*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-6-基]苄腈, 为米色固体。

¹H NMR (CDCl₃): 7.62 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.25-7.3 (3H, m), 6.67 (2H, br s), 3.45 (1H, dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 6.4 Hz), 3.16 (3H, s), 2.4-2.7 (1H, m), 1.8-2.4 10 (5H, m).

实施例 8

(5R*,6S*)-6-联苯-4-基-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮



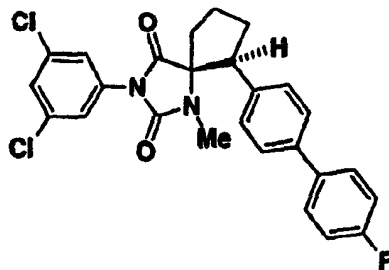
将(5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮(80 mg, 0.17 mmol) (实施例 1)、苯基硼酸(73 mg, 0.6 mmol)、(Ph₃P)₄Pd (20 mg, 0.02 mmol)和 K₂CO₃(80 mg, 0.6 mmol)在 DME (1.5 ml)和水(50 μl)混合液的溶液于 80°C 加热 12 h。滤除不溶 15 性物质, 浓缩滤液。层析后, 得到(5R*,6S*)-6-联苯-4-基-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮(20 mg), 为白色固体。

¹H NMR

(CDCl₃) : 7.5-7.6 (4H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.15-7.3 (3H, m), 6.64 (2H, m), 3.45 (1H, dd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz), 3.18 (3H, s), 2.5-2.75 (1H, m), 1.8-2.45 (5H, m).

实施例 9

- 5 (5R*,6S*)-3-(3,5-二氯苯基)-6-(4'-氟代联苯-4-基)-1-甲基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮



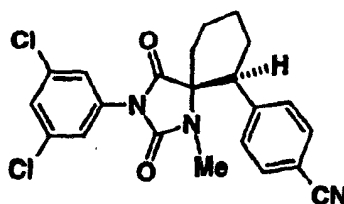
- 10 采用实施例 8 中描述的方法, 使(5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮(80 mg, 0.17 mmol) (实施例 1)与 4-氟代苯基硼酸(71.4 mg, 0.51 mmol)反应, 得到上面的

标题化合物(12 mg), 为白色固体。¹H NMR (CDCl₃)

: 7.45-7.55 (4H, m), 7.05-7.25 (5H, m), 6.62 (2H, m), 3.46 (1H, dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz), 3.18 (3H, s), 2.5-2.75 (1H, m), 1.85-2.45 (5H, m).

- 15 实施例 10

4-[(5R*,6S*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-6-基]-苄腈



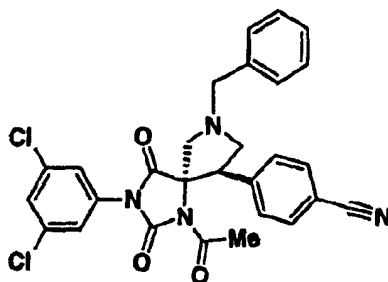
- 20 采用与实施例 7 相同的方法, 以(5R*,6S*)-6-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1,3-二氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(1g, 2.3 mmol) (实施例 3)和 CuCN(0.38 g, 4.2 mmol)为起始原料, 得到上面的标题化合物,

为白色固体(0.8 g, mp = 192°C). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.59

(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 6.89 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.02 (1H, dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz), 2.6 (1H, dq), 2.1-2.3 (1H, m), 1.8-2.05 (5H, m), 1.3-1.6 (1H, m).

5 实施例 11

4-[(5S*,9R*)-1-乙酰基-7-苄基-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈

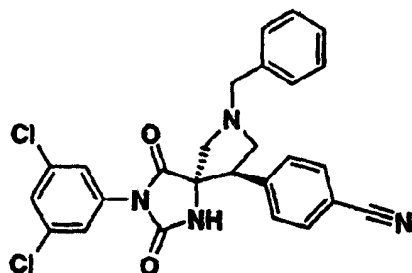


10 将 TFA (72 μl , 0.9 mmol) 加入到冷却的(5°C)制备 15 (4.15 g, 10.4 mmol) 和 N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基)苄胺(2.9 g, 11.9 mmol) 的 DCM (200 ml) 溶液中。于室温下 20 小时后, 用稀氢氧化铵和水洗涤该溶液。经硫酸镁干燥有机层并浓缩, 得到一种固体(7.5 g), 将其经硅胶层析(洗脱液: DCM/丙酮 95/5), 得到上面的标题化合物, 为白色固体(3.3 g)。mp=224°C

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.65 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.25-7.40 (6H, m), 6.53 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.62 (1H, dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 7$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.79 (1H, d, $J = 1$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.40-3.50 (2H, m), 3.02 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 2.71 (3H, s).

20 实施例 12

4-[(5S*,9R*)-7-苄基-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



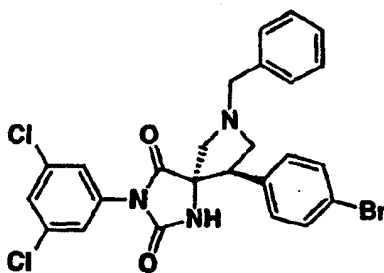
5 将实施例 11 (8.9 g, 16.7 mmol)、TEA (3.8 ml)和吡咯烷(2.2 ml)在 THF (270 ml)中的混合物回流 2 小时 30 分钟。真空浓缩该混合物，使溶于 DCM 中，然后用水洗涤。经硫酸镁干燥有机层并浓缩。得到的固体经硅胶层析(洗脱液:DCM/MeOH 95/5)，得到上面的标题化合物(9.3 g)，为白色固体(mp = 200°C)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.32 (1H, br s), 7.84 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.60 (1H, m), 7.25-7.45 (7H, m), 6.74 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 3.65-3.9 (3H, m), 3-3.3 (4H, m).

10

实施例 13

(5S*,9R*)-7-苄基-9-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮

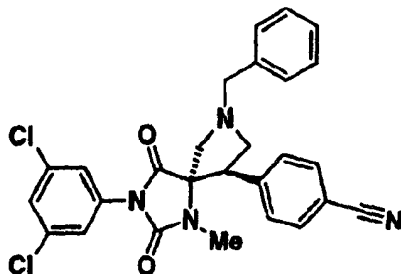


15 采用与实施例 11 和 12 相同的方法，但用制备 16 代替制备 15，得到上面的标题化合物，为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.3 (1H, br s), 7.79 (2H, d), 7.62 (3H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 4.6-4.9 (3H, m), 4.2-4.4 (2H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 3.25-3.5 (1H, m).

实施例 14

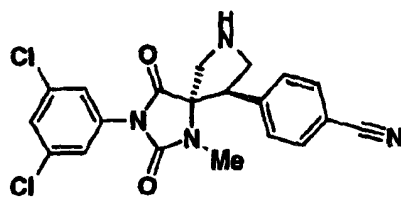
4-[(5S*,9R*)-7-苄基-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



- 5 将实施例 12 (6.25 g, 12.7 mmol) 加入到 NaH (60% 在油中, 0.75 g, 18.8 mmol) 在干燥 DMF (60 ml) 中的悬浮液中。于室温下 2 小时后, 加入碘甲烷 (1.2 ml, 19.2 mmol)。48 小时后, 真空浓缩该混合物, 使其溶于 DCM 和水中。经硫酸镁干燥有机层并浓缩至干。残留物经硅胶层析 (DCM/丙酮 95/5), 得到上面的标题化合物 (5.1 g), 为白色固体 (mp = 164°C)。¹H NMR (CDCl₃): 7.61 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.25-7.4 (8H, m), 6.65 (2H, d, *J* = 1.6 Hz), 3.7-3.9 (3H, m), 3.1-3.35 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.98 (2H, d, *J* = 10.9 Hz).
- 10

实施例 15

- 15 4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



- 20 将氯代甲酸 1-氯代乙酯 (4.4 ml, 40.3 mmol) 加入到冷却的 (5°C) 实施例 14 (5.1 g, 10.1 mmol) 的 DCM (250 ml) 溶液中。于 5°C 下 1 小时后, 于室温下搅拌反应混合物 20 小时。将该溶液浓缩至干, 然后在 MeOH (350 ml) 中回流 3 小时。真空浓缩后, 在乙醚中研磨油性残留物,

得到所需化合物的盐酸盐(4.9g)。碱化后,产物经硅胶层析(DCM/MeOH 90/10),得到上面的标题化合物(3.35 g),为无定形固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.64 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25-7.32 (3H, m), 6.72 (2H, d, $J=2$ Hz), 3.6-3.75 (2H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.20 (3H, s), 2.16 (1H, br s).

5

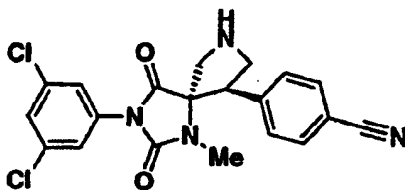
实施例 15A 和 15B

将化合物 15 拆分为其下面的对映体实施例 15A 和 15B, 采用 HPLC, Chiralpak-AD 柱和己烷:MeOH:EtOH 或二氧化碳:MeOH 的溶剂系统进行。有很多可供选择的方式将本发明化合物拆分为其对映体。

10

实施例 15a

4-[(5S,9R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



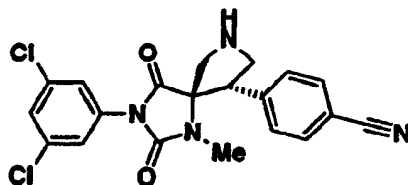
15

在 Chiralpak-AD 柱上, 采用二氧化碳:MeOH 作为洗脱液的保留时间为 5.74 分钟。 $[\alpha]_D = +95.2$ ($c = 1$, MeOH)

实施例 15b

4-[(5R,9S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈

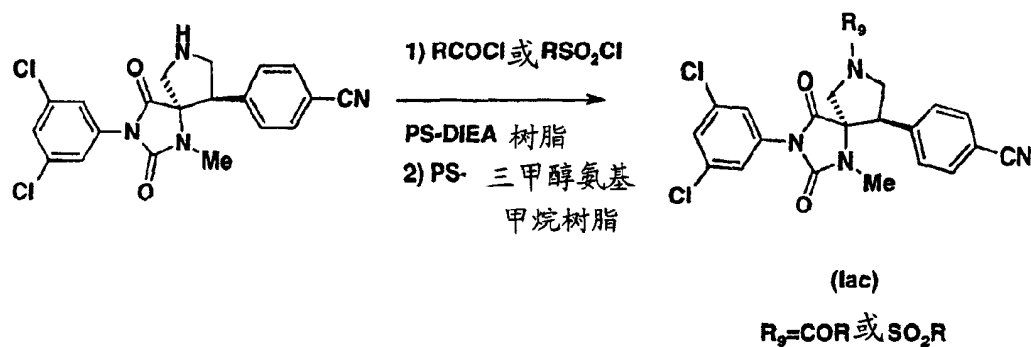
20



在 Chiralpak-AD 柱上, 用二氧化碳:MeOH 作为洗脱液的保留时

间为 13.31 分钟。 $[\alpha]_D = -96.5$ ($c=1$, MeOH)

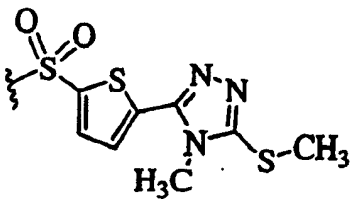
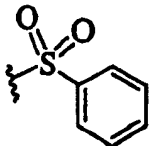
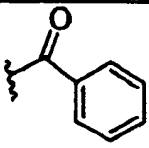
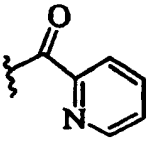
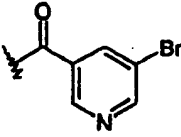
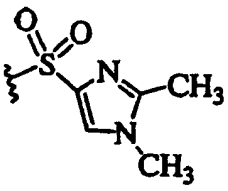
实施例 16-21



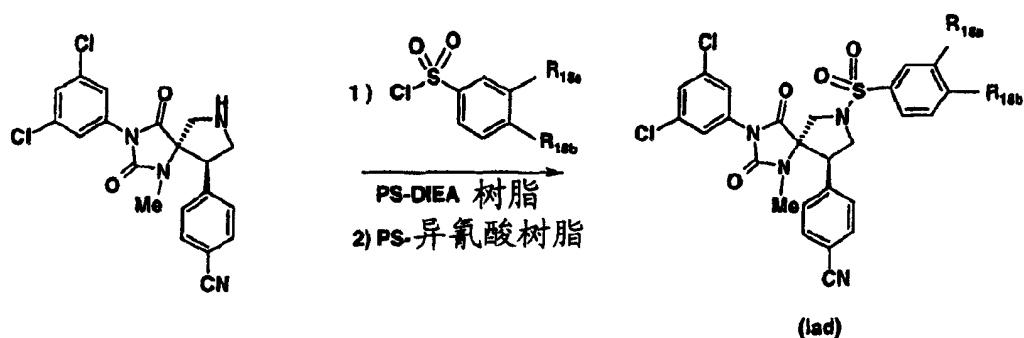
- 5 将实施例 15 (12.4 mg, 0.03 mmol) 的 1 ml THF 溶液加入到酰氯或磺酰氯(0.045 mmol)中。在加入载体基质 PS-DIEA (Argonaut, 3.56 mmol/g, 15 mg, 0.05 mmol)后, 于室温下搅拌该悬浮液过夜。然后加入清除剂 PS-三乙醇氨基甲烷(trisamine) (Argonaut, 3.65 mmol/g, 36 mg, 0.13 mmol)。搅拌过夜后, 过滤该混合物。必要时, 用 PS-异氰酸酯
- 10 (Argonaut, 1.44 mmol/g, 90 mg, 0.13 mmol)处理生成的溶液过夜。过滤并蒸发至干后, 得到具有上式(Iac)的化合物, 其中 R_9 具有列于表 1 中的值。对于每个化合物, 报告了纯度和 LC 质谱结果(LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5cm, 流速: 2.75 mL/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100% 洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}(80/20/0.05)$)。
- 15

表 1

20

Ex.	R ₉	重量 (mg)	纯度 (%)	保留 时间	其它
16		4.3	90	2.09	688 (M+1)
17		13.7	100	2.24	¹ H NMR (CDCl ₃): 7.9 (2H, d), 7.7- 7.5 (5H, m), 7.3-7.1 (3H, m), 6.6 (2H, s), 4.0-3.65 (5H, m), 3.15 (3H, s)
18		9.9	87	2.07	
19		11.7	74	2.08	
20		1.8	95	2.1	
21		11.3	100	1.96	573 (M+1)

实施例 22-24



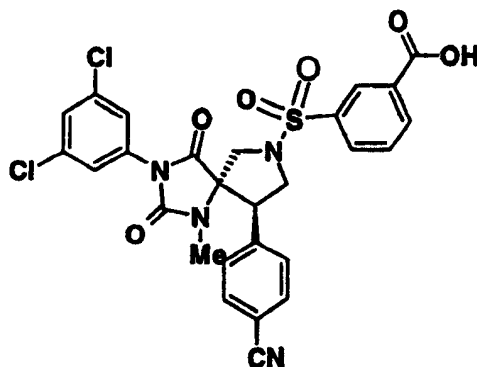
将实施例 15 (18.7 mg, 0.045 mmol) 的 1 ml THF 溶液加入到磺酰氯(0.03 mmol)中。在加入载体基质 PS-DIEA (Argonaut, 3.56 mmol/g, 15 mg, 0.05 mmol)后, 于室温下搅拌该悬浮液过夜。然后加入清除剂 PS-异氰酸酯(Argonaut, 1.44 mmol/g, 90 mg, 0.13 mmol), 于室温下搅拌该混合物过夜。过滤并蒸发至干后, 得到具有式(Iad)的所需化合物, 其中 R_{18a} 和 R_{18b} 具有列于表 2 中的值。对于每个化合物, 报告了纯度和 LC 质谱结果(LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5cm, 流速: 2.75 mL/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ (80/20/0.05))。

表 2

Ex.	R_{18a}	R_{18b}	重量 (mg)	纯度 (%)	保留时间	其它
22	$-\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{OH}$	7.3	80	1.72	
23	$-\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{H}$	15.1	80	2.15	
24	$-\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{H}$	10.8	88	2.07	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.6 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.1 (1H, d), 7.7 (1H, t), 7.6 (2H, d), 7.3-7.12 (3H, m), 6.7 (2H, s), 4.1-3.5 (5H, m), 3.2 (3H, s)

实施例 24a

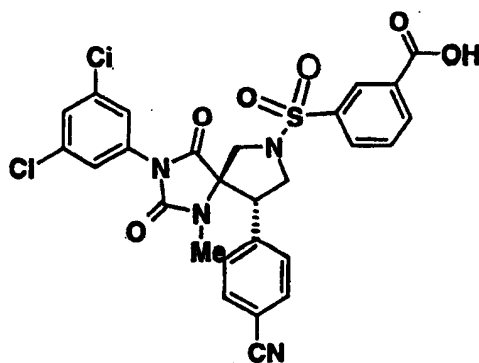
3-[(5S,9R)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬烷-7-磺酰基]-苯甲酸



- 5 于室温下，向 4-[(5S,9R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈(实施例 15a) (0.11 g, 0.26 mmol)和(3-(氯代磺酰基)苯甲酸(0.058 g, 0.26 mmol)在丙酮和水(1: 1 mL)中的混合物中加入碳酸氢钠。于室温下搅拌反应混合物 40 分钟，通过缓慢加入 1N 盐酸(1mL)猝灭，然后分配于 DCM(2x20mL)和盐水(25 mL)
- 10 之间。DCM 层经硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶层析纯化，用 DCM 和 MeOH 洗脱，得到标题化合物(0.12 g)。保留时间: 3.39 分钟。YMC S5 Combiscreen ODS 4.6 x 50 mm (4 分钟梯度)。溶剂 A = 10% MeOH、90%水和 0.2%磷酸。溶剂 B = 90% MeOH、10%水和 0.2%磷酸。

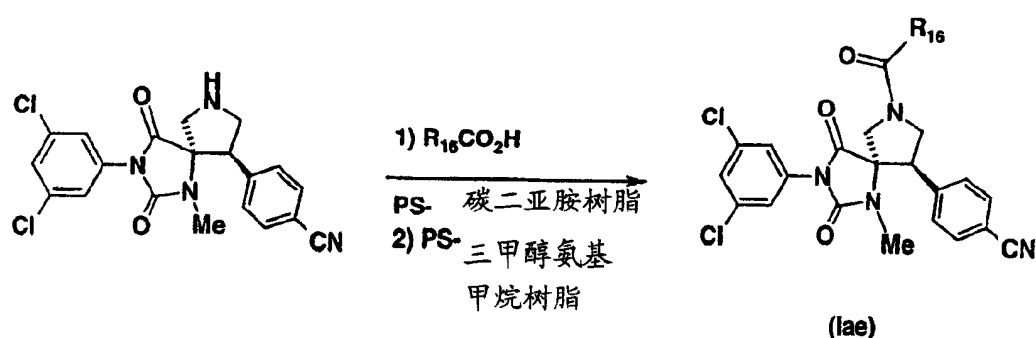
15 实施例 24b

3-[(5R,9S)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬烷-7-磺酰基]-苯甲酸



以与在实施例 24a 中所述类似的方式制备实施例 24b, 以 4-[(5R,9S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈(0.404 g, 0.97 mmol) (实施例 15b)为起始原料, 得到 0.331 g 标题化合物。保留时间: 3.36 分钟。YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm (4 分钟梯度)。溶剂 A = 10% MeOH、90%水和 0.2%磷酸。溶剂 B = 90% MeOH、10%水和 0.2%磷酸。

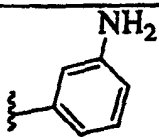
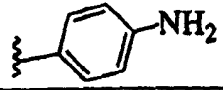
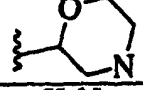
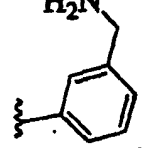
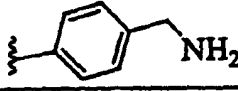
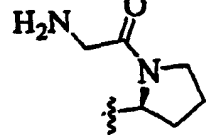
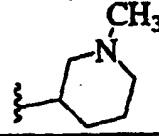
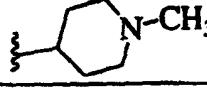
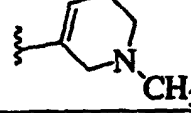
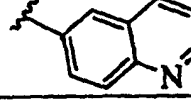
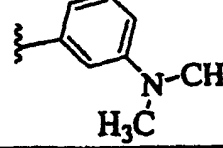
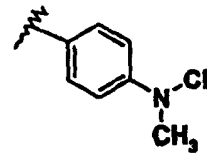
实施例 25-36



向 PS-碳二亚胺(Argonaut, 0.96 mmol/g, 74 mg, 0.071 mmol)在 0.33 ml 羟基氮杂苯并三唑溶液(150 mM DCM {25% DMF}, 0.05 mmol) 中的悬浮液中加入 0.5 ml 所述酸溶液(66 mM DCM {20% DMF}, 0.033 mmol)和 0.25 ml 实施例 15 溶液(120mM DCM{20% DMF}, 0.03 mmol)。于室温下 24 小时后, 用 PS-三甲醇氨基甲烷(Argonaut, 3.65 mmol/g, 65 mg, 0.24 mmol)处理该混合物过夜。将过滤的溶液蒸发至干后, 通过 SCX 柱纯化获得的具有式(Iae)的化合物, 其中 R_{16} 具有列于表 3 中的值。对于 N-Boc 和/或 CO_2tBu 保护的酸, 将所述化合物先用 DCM/TFA (1:1)溶液于室温下处理 2 小时。

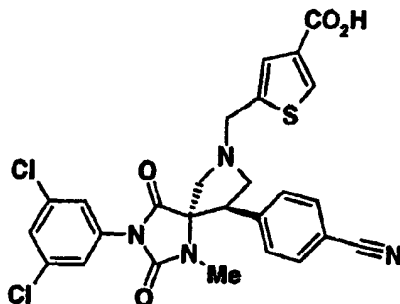
表 3

Ex.	R_{16}	重量 (mg)	纯度 (%)	保留 时间	MS (M+1)
-----	----------	------------	-----------	----------	----------

25		14.3	95	1.83	534
26		15.7	95	1.88	534
27		14.8	95	1.73	528
28		15.6	96	1.76	548
29		15	95	1.75	548
30		16	90	1.75	569
31		15.5	97	1.76	540
32		14.4	97	1.73	540
33		9.7	81	1.75	538
34		14.1	95	1.87	570
35		21	90	1.97	562
36		19.4	94	2.11	562

实施例 37

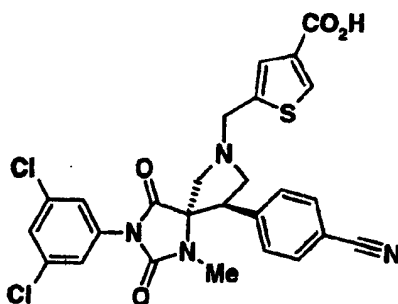
5-[(5S*,9R*)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-3-甲酸



- 5 将 5-甲酰基-3-噻吩甲酸(45 mg, 0.29 mmol)加入到硫酸钠(100 mg)和实施例 15 (100 mg, 0.24 mmol)在 1,2-DCE (4 ml)中的悬浮液中。于室温下 20 小时后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(75 mg, 0.34 mmol),于室温下搅拌反应混合物 24 小时。然后加入水,向其中起泡通入二氧化硫,酸化该反应混合物。分离有机层,将水层用 DCM 提取两次。
- 10 合并的有机层用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。使得到的固体在 MeOH 中结晶,得到所需的化合物,为白色晶体(120 mg). mp = 188°C。

实施例 37a

- 5-[(5S,9R)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-3-甲酸
- 15

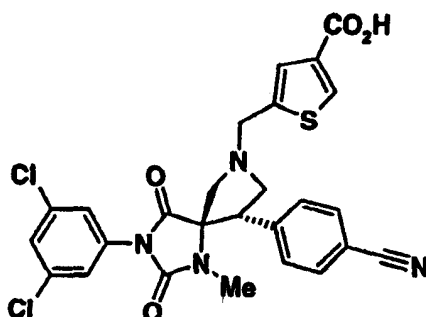


在氮气氛围及室温下,向 4-[(5S,9R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈(0.1 g, 0.24 mmol) (实施例 15a)的 1,2-DCE (4 mL)溶液中顺序加入 5-甲酰基-3-噻吩甲酸(0.045 g,

0.29 mmol)和硫酸钠(150 mgs)。于室温下搅拌该内容物 20 小时, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.075 g, 0.336 mmol)。使反应物于室温下继续搅拌 6 小时, 通过加入水(15 mL)猝灭。加入 DCM (15 mL), 将二氧化硫气体鼓泡通入反应混合物中 10 分钟, 将内容物移入分液漏斗中。分离有机层, 用盐水(2 x 20 mL)洗涤经硫酸钠干燥, 减压浓缩, 通过硅胶柱层析纯化, 用 DCM 和 MeOH 洗脱, 得到 0.1 g 标题化合物。保留时间: 3.09 分钟 YMC S5 Combiscreen 4.6 x 50 mm (4 分钟梯度)。溶剂 A = 10% MeOH、90%水和 0.2%磷酸。溶剂 B = 90% MeOH、10%水和 0.2%磷酸。

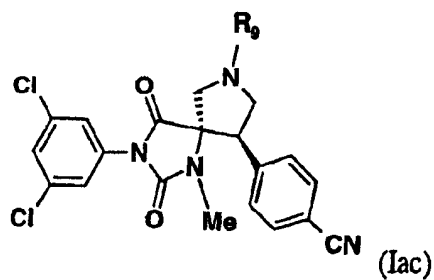
实施例 37b

5-[(5R,9S)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-3-甲酸



15 以与在实施例 37a 中所述类似的方式制备实施例 37b, 用 4-[(5R,9S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈(0.1 g, 0.24 mmol) (实施例 15b)作为起始原料。得量= 0.091 g。保留时间: 3.68 分钟。 YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm (4 分钟梯度)。溶剂 A = 10% MeOH、90%水和 0.2%磷酸。溶剂 B = 90% MeOH, 10%水和 0.2%磷酸。

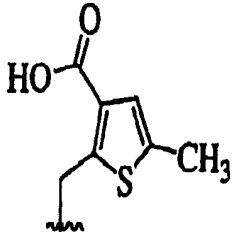
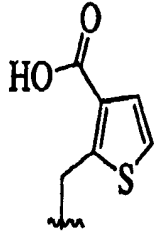
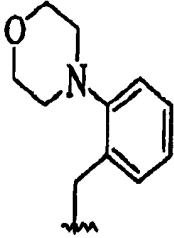
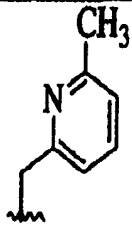
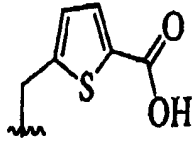
实施例 38-48

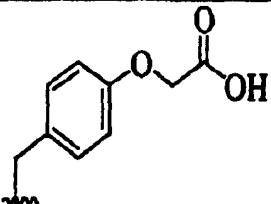
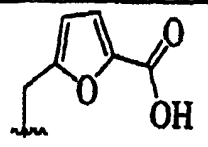
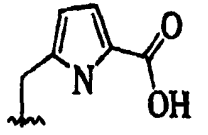
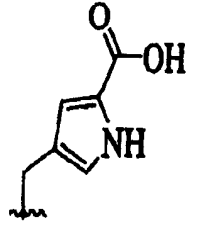


采用如对实施例 37 相同的方法，以实施例 15 和适宜的醛或酮为起始原料，制备具有式(Iac)的化合物，其中 R₉ 具有在表 4A 中列出的值。

5

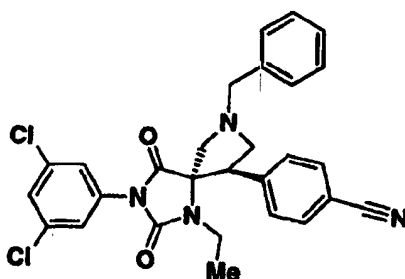
表 4A

实施例号	R ₉	化合物名称	数据
38		2-[(5S*,9R*)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-5-甲基-噻吩-3-甲酸	白色固体. mp=150°C
39		2-[(5S*,9R*)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-3-甲酸	白色固体. mp=160°C
40		4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-7-(2-吗啉-4-基-苄基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈	白色固体. mp=207°C
41		4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-7-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈	白色固体. mp=80-84°C
42		5-[(5S*,9R*)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-2-甲酸	灰白色固体. mp=270°C
43		4-[(5S*,9R*)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]	灰白色固体. mp=246°C

		-苯氧基}-乙酸	
44		5-[(5S*,9R*)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-吡喃-2-甲酸	灰白色固体. mp=179-182°C
45		4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-7-噻吩-3-基甲基-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈	米色固体. mp=206°C
46		5-[(5S*,9R*)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-1H-吡咯-2-甲酸	灰白色固体. mp=166°C
47		4-[(5S*,9R*)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-1H-吡咯-2-甲酸	白色固体. mp=180°C
48		4-[(5S*,9R*)-7-环丁基-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈	白色固体. mp=194°C

实施例 49

4-[(5S*,9R*)-7-苄基-3-(3,5-二氯苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈

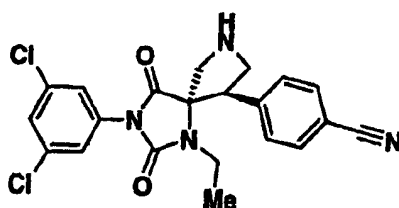


采用与实施例 14 相同的方法, 通过实施例 12 (100 mg, 0.2 mmol) 与乙基碘(25 μ l, 0.31 mmol)的反应, 得到上面的标题化合物(70 mg), 为白色固体(从异丙基醚结晶后, mp =216°C)。

5 ^1H NMR (CDCl_3): 7.61 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.25-7.4 (8H, m), 6.67 (2H, d, J = 1.5 Hz), 3.5-4 (5H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 2.95-3.2 (2H, m), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz).

实施例 50

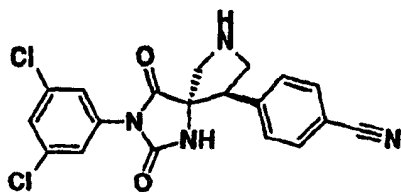
4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4] 10 壬-9-基]-苄腈



采用在实施例 15 中描述的方法, 使实施例 49 (3.5 g, 6.74 mmol) 与氯代甲酸 1-氯代乙酯(7.3 ml, 66.9 mmol)反应, 得到上面的标题化合物(1.8 g), 为无定形白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.63 (2H, d, 15 J = 8.3 Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 6.73 (2H, d, J = 1.5 Hz), 3.35-3.85 (7H, m), 1.17 (1H, br s), 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz).

实施例 51

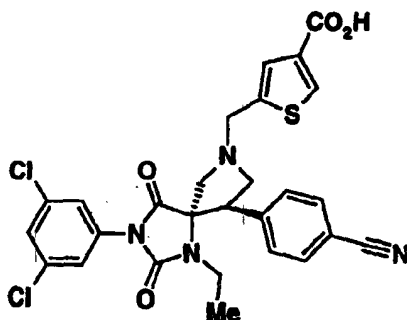
4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9- 20 基]-苄腈



采用在实施例 15 中描述的方法, 使实施例 12 (5 g, 10.17 mmol)
与氯代甲酸 1-氯代乙酯(11.1 ml、101.7 mmol)反应, 得到上面的标题
化合物(2 g), 为白色晶体, mp = 198 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆):
9.08 (1H, br s), 7.84 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.61 (1H, m), 7.45 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.79
(2H, d, *J* = 1.9 Hz), 3.1-3.85 (5H, m).

实施例 52

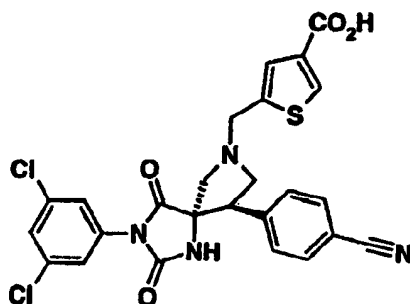
5-[(5*S**,9*R**)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-
1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-3-甲酸



采用实施例 37 中描述的方法, 通过使 5-甲酰基-3-噻吩甲酸(40 mg,
0.26 mmol)与实施例 50 (100 mg, 0.23 mmol)反应, 得到上面的标题化
合物, 从 MeOH 中结晶后为白色固体(93 mg)。mp = 182°C。

实施例 53

5-[(5*S**,9*R**)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂
螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-3-甲酸

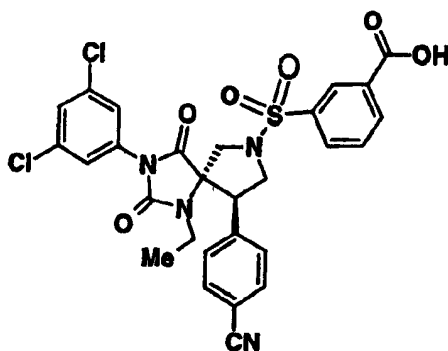


采用实施例 37 中描述的方法,通过使 5-甲酰基-3-噻吩甲酸(43 mg, 0.27 mmol)与实施例 51 (100 mg, 0.25 mmol)反应, 得到上面的标题化合物, 为白色固体(92 mg), mp =260°C.

5

实施例 54

3-[(5S*,9R*)-9-(4-氯基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬烷-7-磺酰基]-苯甲酸

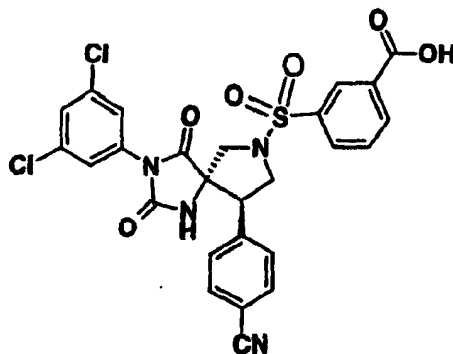


10 于室温下, 向实施例 50 (100 mg, 0.23 mmol)和 3-(氯代磺酰基)苯甲酸(57 mg, 0.26 mmol)在 THF (5 ml)中的混合物中加入 DIEA (45 μ l, 0.26 mmol)。于室温下搅拌反应混合物 24 小时, 然后减压浓缩。使残留物分配于 EtOAc 和水之间。将 pH 调至 pH=2。将水层用 EtOAc 提取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。得到
15 的固体经硅胶层析, 用 DCM/MeOH(80/20)洗脱, 得到上面的标题化合物(63 mg), mp =145°C。

^1H NMR (CDCl_3): 8.63 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.18-7.26 (3H, m), 6.60 (2H, s), 3.4-4.2 (7H, m), 1.45 (3H, t, $J = 6.8$ Hz).

实施例 55

3-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬烷-7-磺酰基]-苯甲酸



5

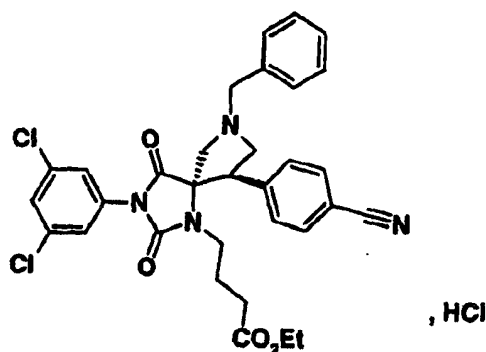
采用实施例 54 的方法, 于室温下, 在 DIEA(48 μ L、0.27 mmol) 的存在下, 使实施例 51 (100 mg, 0.25 mmol) 与 3-(氯代磺酰基)苯甲酸 (61 mg, 0.27 mmol) 在 THF (5 ml) 中反应, 得到上面的标题化合物(84 mg), mp = 150 $^{\circ}$ C. 1 H NMR (DMSO- d_6): 9.14 (1H, br s), 8.35 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.83 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.69 (2H, d, J = 1.5 Hz), 3.65-4.05 (4H, m), 3.5-3.6 (1H, m).

10

实施例 56

4-[(5S*,9R*)-7-苄基-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-1-基]-丁酸乙酯盐酸盐

15



采用对实施例 14 描述的方法, 用 NaH(60%在油中, 12 mg, 0.3 mmol) 在 DMF(1ml) 中使实施例 12 (100 mg, 0.2 mmol) 去质子化, 然后

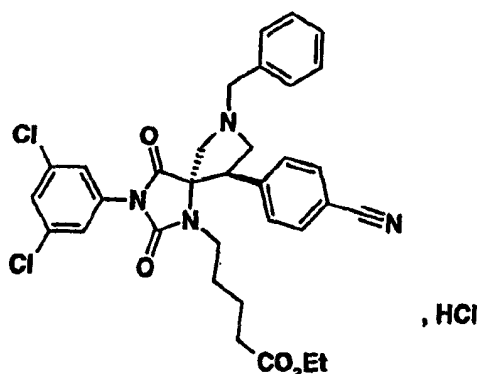
与 4-溴代丁酸乙酯(44 μ l, 0.3 mmol)反应, 得到上面的标题化合物, 通过在 Et₂O/HCl 气体中沉淀, 将其转化为其盐酸盐(86 mg)。LC 质谱: 保留时间 = 2.27 min, $M_{\text{obs}} = 604$ (M-1) (LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5cm, 流速: 2.75 mL/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100% 洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。

实施例 57-58

采用对实施例 56 描述的方法, 通过使实施例 12 (100 mg) 分别与 5-溴代-戊酸乙酯和 6-溴代-己酸乙酯反应, 制备下面的两个实施例。

实施例 57

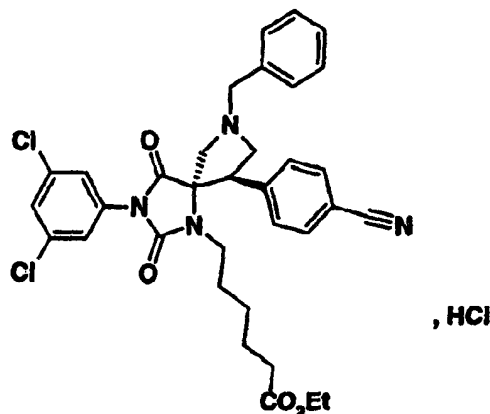
5-[(5S*,9R*)-7-苄基-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-1-基]-戊酸乙酯盐酸盐



得量: 55 mg. LC 质谱: 保留时间 = 2.40 min, $M_{\text{obs}} = 618$ (M-1) (LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 mL/分钟, 梯度: 在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。

实施例 58

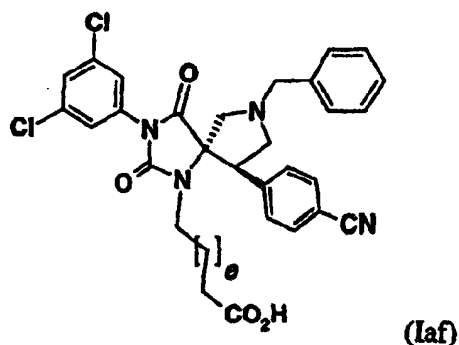
6-[(5S*,9R*)-7-苄基-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-1-基]-乙酸乙酯盐酸盐



- 5 得量: 54 mg. LC 质谱: 保留时间 = 2.29 min, $M_{\text{obs}} = 632$ (M-1)
(LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI+, DAD (210-400 nm)), 柱:
TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 mL/min, 梯度: 在
2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱
液 B 稳定水平。洗脱液 A:水(0.05% TFA),洗脱液 B:
10 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}(80/20/0.05)$ 。

实施例 59-61

ω -[(5S*,9R*)-7-苄基-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-1-基]-链烷酸



15

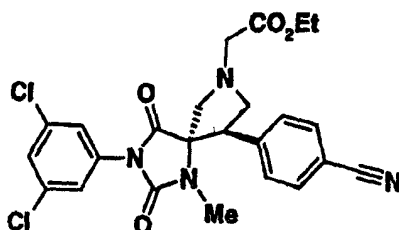
为制备实施例 59 [其中 e 为 1 的式(Iaf)化合物], 将 LiOH (1N、600 μl) 加入到实施例 56 (60.3 mg, 0.1 mmol) 在 THF (2.5 ml) 中的悬浮液

中。于 50 °C 加热该溶液 3 小时。真空浓缩后,使得到的产物溶于水中,通过鼓泡通入二氧化硫气体酸化。实施例 59 从溶液中沉淀出来,过滤收集并干燥。

得量: 17 mg, mp=148 °C。分别用实施例 57 和 58 作为起始原料,采用相同的方法制备实施例 60 (e=2)和实施例 61 (e=3)。对于实施例 60: (35.4 mg). 得量: 22 mg, 白色结晶, mp =250 °C; 对于实施例 61: (32.5 mg). 得量: 17.4 mg. ¹H NMR (CDCl₃): 7.61 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25-7.40 (8H, m), 6.64 (2H, s), 3.8-4.0 (3H, m), 3.5-3.8 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3-3.3 (2H, m), 2.3-2.45 (2H, m), 1.7-1.9 (4H, m), 1.45-1.55 (2H, m).

实施例 62

[(5S*,9R*)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-乙酸乙酯

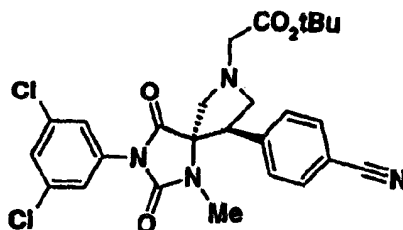


将实施例 15 (100 mg, 0.24 mmol)、溴代乙酸乙酯(29 μ l, 0.26 mmol)和碳酸钾(36.6 mg, 0.26 mmol)在甲苯(2 ml)中的混合物加热至 100 °C 5 小时。冷却至室温后,过滤除去沉淀(未反应的起始原料)。浓缩滤液,经硅胶层析纯化(洗脱液: DCM, 然后丙酮),得到上面的标题化合物,为一种油状物(47.2mg). ¹H NMR (CDCl₃): 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 6.68 (2H, d, J = 1.5 Hz), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.89 (1H, dd, J₁ = 11.7 Hz, J₂ = 6.3 Hz), 3.55-3.65 (2H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.26 (3H, s), 3.05 (1H, d, J = 10.8 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz).

实施例 63

[(5S*,9R*)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-

三氯杂螺[4.4]壬-7-基]-乙酸叔丁酯

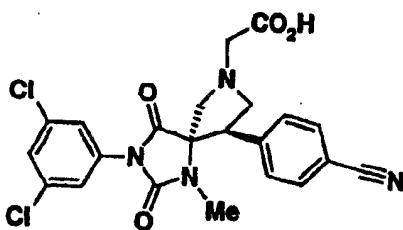


使实施例 15 (2 g, 4.81 mmol)、溴代乙酸叔丁酯(2.4 ml, 16.3 mmol)和碳酸钾(2.4 g, 17.4 mmol)的混合物在二噁烷(40 ml)中回流 24h。冷却至室温后，浓缩该溶液，然后分配于 DCM/水之间。用 DCM 提取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，浓缩至一种油状物，将其经硅胶层析纯化(洗脱液:DCM/丙酮 95/5)，得到上面的标题化合物，为无定形固体(1.56g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.62 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 6.67 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 3.80-3.95 (1H, dd), 3.55-3.65 (2H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.26 (3H, s), 3.02 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 1.50 (9H, s).

实施例 64

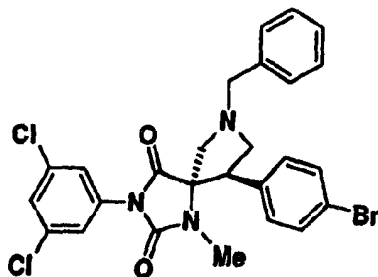
[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氯杂螺[4.4]壬-7-基]-乙酸



将三氯代乙酸(4.8 ml, 59 mmol)加入到实施例 63 (1.56 g, 2.95 mmol)的 DCM (40 ml)溶液中。将该溶液回流 3 小时。然后真空浓缩，并分配于 EtOAc/氢氧化铵水溶液之间。用二氧化硫将水层酸化至 pH=2。过滤分离白色的沉淀。将水层用 DCM 提取并浓缩，得到白色结晶，干燥后，将其与沉淀的固体合并，得到上面的标题化合物 (1.04 g), mp =220 °C.

实施例 65

(5S*,9R*)-7-苄基-9-(4-溴代苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮



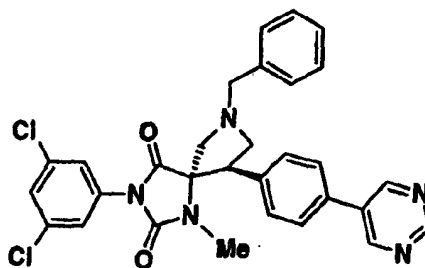
5

采用对实施例 14 描述的方法,使实施例 13 (5.45 g, 10 mmol)与碘甲烷(0.93 ml, 14.9 mmol)反应,得到上面的标题化合物,为白色固体(4.15 g), mp =204 °C。

10

实施例 66

(5S*,9R*)-7-苄基-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-9-(4-嘧啶-5-基-苯基)-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮



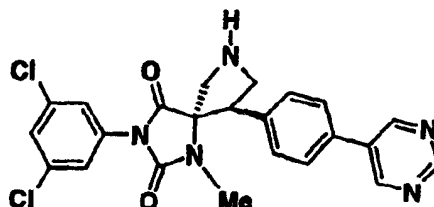
15

将实施例 65 (2g, 3.58 mmol)、5-三甲基甲锡烷基-嘧啶(1.3 g, 5.35 mmol, 根据专利 WO 95/06636 制备)和四(三苯膦)钯(0) (620 mg, 0.54 mmol)在甲苯(50 ml)中的混合物在氮气氛下回流 10 小时。冷却至室温后,滤除不溶性物质,用甲苯洗涤两次。真空浓缩甲苯层。得到的橙色油状物(3.1 g)经硅胶层析(洗脱液: EtOAc),从 MeOH 中结晶后,得到上面的标题化合物,为白色固体(430 mg), mp =228 °C。

20

实施例 67

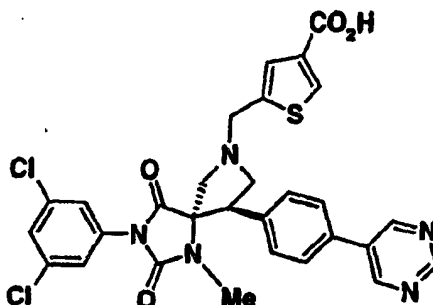
(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-9-(4-嘧啶-5-基-苯基)-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮



- 5 采用对实施例 15 所述的方法,使实施例 66 (358 mg, 0.64 mmol) 与氯代甲酸 1-氯代乙酯(0.28 ml, 2.6 mmol)在 DCM (3 ml)中反应,得到上面的标题化合物,为无定形固体(88mg). ¹H NMR (CDCl₃): 9.22 (1H, s), 8.94 (2H, s), 7.58 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.21 (1H, m), 6.66 (2H, d, *J* = 1.6 Hz), 3.3-3.9 (5H, m), 3.23 (3H, s), 2.63 (1H, br s).

10 实施例 68

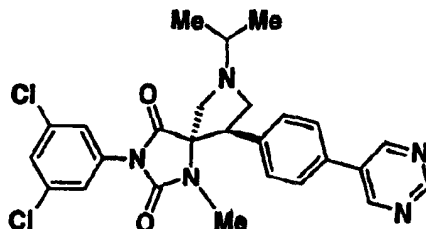
5-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-9-(4-嘧啶-5-基-苯基)-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-3-甲酸



- 15 采用实施例 37 中描述的方法,使实施例 67 (37.3 mg, 0.08 mmol) 与 5-甲酰基-3-噻吩甲酸(15 mg, 0.096 mmol)在 DCE (3 ml)中反应,得到上面的标题化合物,为无定形固体(43 mg). ¹H NMR (CDCl₃): 9.23 (1H, s), 8.96 (2H, s), 8.16 (1H, s), 7.45-7.65 (3H, m), 7.29 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.20 (1H, m), 6.65 (2H, d, *J* = 1.4 Hz), 3.9-4.2 (3H, m), 3.2-3.5 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.10 (1H, d, *J* = 11.1 Hz).

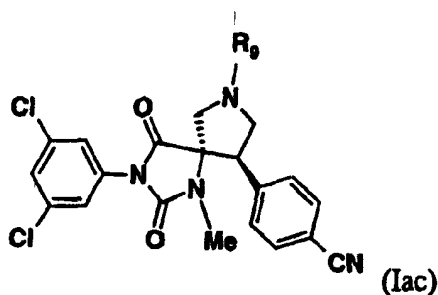
实施例 69

(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-7-(1-甲基乙基)-9-(4-嘧啶-5-基-苯基)-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬烷-2,4-二酮



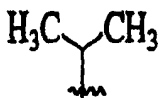
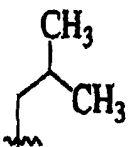
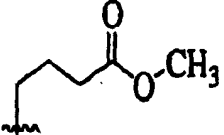
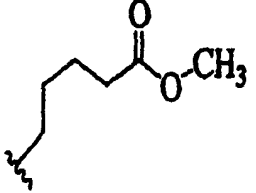
- 5 将实施例 67 (49.7 mg, 0.11 mmol)、2-碘代丙烷(26 μ l, 0.26 mmol)和碳酸钾(36 mg, 0.26 mmol)的混合物在乙腈 (2 ml)中加热至 80°C 25h。冷却至室温后，除去不溶性盐，将滤液浓缩至干。使残留物分配于 DCM/水之间。真空浓缩有机层，经硅胶层析(洗脱液:DCM/MeOH 95/5)，得到上面的标题化合物，为无定形白色固体
- 10 (38.1 mg)。¹H NMR (CDCl₃): 9.21 (1H, s), 8.92 (2H, s), 7.56 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.20 (1H, m), 6.61 (2H, d, *J* = 1.5 Hz), 3.90 (1H, dd, *J*₁ = 12 Hz, *J*₂ = 6 Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.09 (1H, d, *J* = 11 Hz), 2.79 (1H, m), 1.23 (6H, m).

15 实施例 70-74



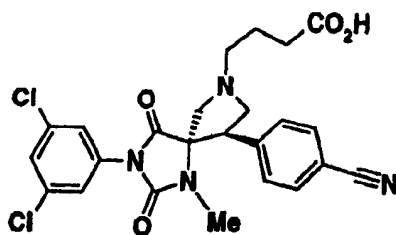
采用对实施例 69 相同的方法，用实施例 15 和适宜的碘代化合物作为起始原料，制备具有式(Iac)的化合物，其中 R₉具有列于表 4B 中的值。

表 4B

实施 例号	R ₉	化合物名称	数据
70		4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-7-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苜蓿	白色固体
71		4-[(5S*,9R*)-7-环戊基-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苜蓿	白色固体
72		4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-7-(2-甲基丙基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苜蓿	从 MeOH 中重结晶(105 mg),mp=170 °C
73		4-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-丁酸甲酯	黄色油状物
74		5-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-戊酸甲酯	黄色油状物

实施例 75

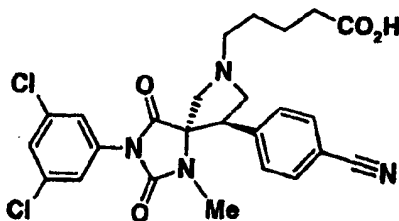
4-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-丁酸



将 NaOH (2 ml、1N) 加入到实施例 73 (199 mg, 0.48 mmol) 的 THF (2ml) 溶液中。于室温下 3 小时后，用二氧化硫酸化该溶液，然后真空浓缩。使得到的固体分配于水和 EtOAc 之间。有机层经硫酸钠干燥并浓缩，得到上面的标题化合物，将其从 MeOH 中结晶(23 mg), mp = 228 °C。

实施例 76

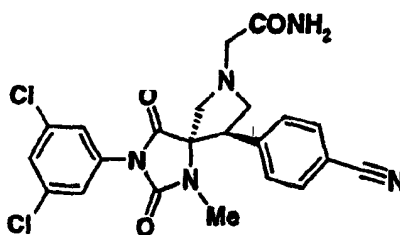
5-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-戊酸



采用对实施例 75 相同的方法，将实施例 74 (190 mg, 0.36 mmol) 转化为上面的标题化合物(152mg)。白色固体, mp = 240°C。

实施例 77

[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-乙酰胺



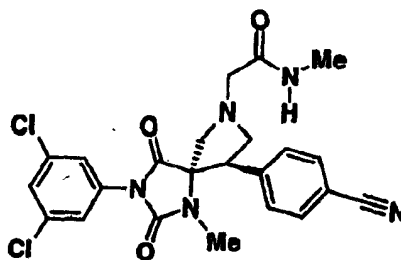
将氯代甲酸异丁基酯(27 μ l, 0.21 mmol)加入到冷却的(5 $^{\circ}$ C)实施
 例 64 (90 mg, 0.19 mmol)和 N-甲基吗啉(23 μ l, 0.2 mmol)在 DCM (4 ml)
 中的悬浮液中。1 小时后, 加入氨(420 μ l, 0.5 M 在二噁烷中, 0.21
 5 mmol)。于 5 $^{\circ}$ C 1 小时和于室温下 3 小时后, 加入水(2 ml)。分离有机
 层, 用 DCM 提取水层。真空浓缩合并的有机层, 得到的物质经硅胶
 层析纯化(洗脱液: DCM/MeOH 95/5), 得到上面的标题化合物, 为一
 种固体(49.6 mg)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.64 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25-
 7.30 (3H, m), 6.84 (1H, br s), 6.65 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.18 (1H, br s), 3.87 (1H, t),
 3.4-3.5 (5H, m), 3.24 (3H, s), 3.15 (1H, d, $J = 10.9$ Hz).

10 实施例 78-79

采用在实施例 77 中描述的实验方法, 制备下面的实施例。

实施例 78

15 [(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-
 三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-N-甲基-乙酰胺

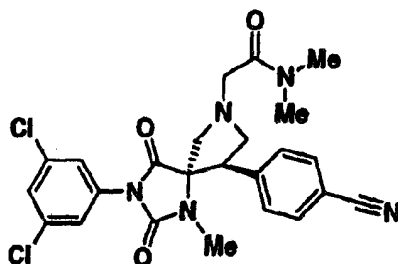


用实施例 64 (90 mg, 0.19 mmol)和甲胺(105 μ l, 2 M 的 THF 液, 0.
 21mmol), 得到上面的标题化合物, 为一种固体(47.1 mg)。 $^1\text{H NMR}$
 20 (CDCl_3): 7.64 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27-7.31 (3H, m), 6.95 (1H, br s), 6.65 (2H, d, $J =$

1.3 Hz), 3.87 (1H, t), 3.35-3.5 (5H, m), 3.25 (3H, s), 3.16 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 2.89 (3H, d, $J = 4.9$ Hz).

实施例 79

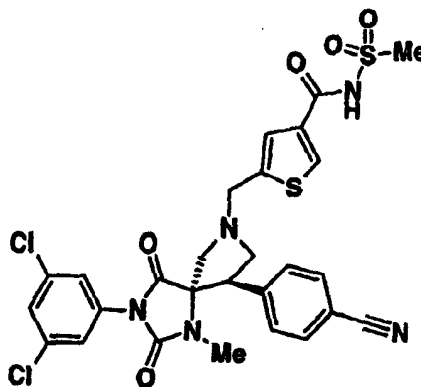
5 [(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-N,N-二甲基-乙酰胺



10 用实施例 64 (90 mg, 0.19 mmol)和二甲胺(105 μ l, 2 M 在 THF 中, 0.21 mmol), 得到上面的标题化合物, 为一种固体(78.8mg). ^1H NMR (CDCl_3): 7.62 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.15-7.3 (3H, m), 6.68 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz), 3.6-3.75 (2H, m), 3.35-3.5 (3H, m), 3.26 (3H, s), 3.05 (3H, s), 2.99 (3H, s), 2.95-3.0 (1H, m).

实施例 80

N-{5-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-3-羰基}-甲磺酰胺



15

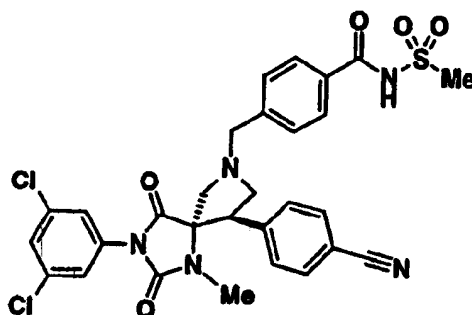
于室温下, 将 EDCI (84 mg, 0.44 mmol)加入到实施例 37 (100 mg, 0.18 mmol)、甲磺酰胺(38mg, 0.38mmol)、三乙胺(62 μ l, 0.43 mmol)和痕量 DMAP 的 DCM (5 ml)溶液中。48h 后, 加入水, 通过鼓泡通入二氧化硫, 酸化该混合物。分离有机层, 水层用 DCM 提取两次。合

并的有机层用盐水洗涤并真空浓缩。得到的产物经硅胶层析,得到上面的标题化合物(38.9 mg),为无定形固体,并带有 55.6 mg 未反应的起始原料。¹H NMR (CDCl₃)

: 8.04 (1H, s), 7.62 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7.40 (1H, s), 7.25-7.3 (3H, m), 6.65 (2H, d, *J* = 1.5 Hz), 3.8-4.1 (3H, m), 3.86 (3H, s), 3.3-3.4 (2H, m), 3.3.25 (3H, s), 3.15-3.3 (1H, m), 3.01 (1H, d, *J* = 11 Hz).

实施例 81

N-{4-[(5S*,9R*)-9-(4-氟基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-苯甲酰基}-甲磺酰胺

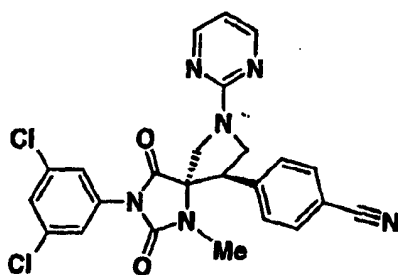


采用与实施例 80 相同的方法,通过实施例 185 (200 mg, 0.36 mmol) 与甲磺酰胺(38.1 mg, 0.4 mmol)反应,得到上面的标题化合物(64 mg)。¹H NMR (CDCl₃): 7.86 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.63

(2H, d, *J* = 8 Hz), 7.55 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7.25-7.3 (3H, m), 6.65 (2H, d, *J* = 1.3 Hz), 3.85-4.05 (3H, m), 3.2-3.45 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.05 (1H, *J* = 11.1 Hz).

实施例 82

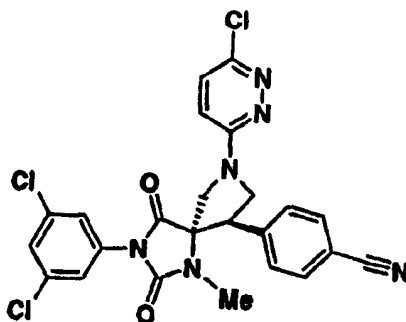
4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-7-噻啶-2-基-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



将实施例 15 (100 mg, 0.24 mmol)、碳酸钾(37 mg, 0.27 mmol)和 2-
溴代-嘧啶(42 mg, 0.27 mmol)的混合物在 DMF (1ml)中于 100°C 加热
20 小时。冷却至室温后, 除去不溶性盐, 使滤液分配于水和 EtOAc
5 之间。水层用 EtOAc 提取两次。合并的有机层用盐水洗涤, 真空浓
缩, 经硅胶层析纯化(洗脱液:DCM/丙酮 95/5), 得到上面的标题化合
物(36.1 mg)。从 MeOH 中结晶得白色晶体, mp =234 °C。

实施例 83

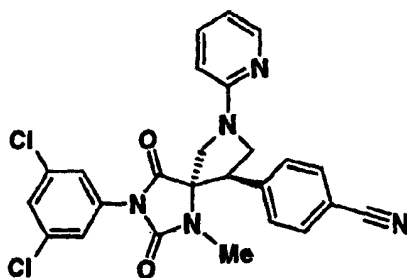
10 4-[(5S*,9R*)-7-(6-氯代吡嗪-3-基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-
1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



15 采用与实施例 82 相同的实验方法, 使实施例 15 (100mg, 0.24
mmol)与 3,6-二氯吡嗪(39 mg, 0.26 mmol)反应, 得到上面的标题化合
物(27.1 mg), mp =125 °C。

实施例 84

20 4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-7-吡啶-2-基-1,3,7-三
氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈

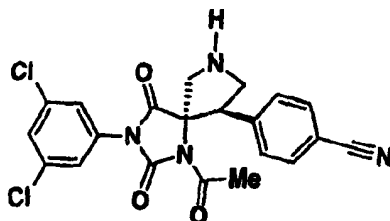


采用与实施例 82 相同的实验方法, 使实施例 15 (100 mg, 0.24 mmol) 与 2-溴代吡啶(25 μ l, 0.26 mmol)反应, 得到上面的标题化合物 (30 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.22 (1H, m), 7.7 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.1 (1H, m), 6.79 (2H, d), 6.70 (1H, m), 6.5 (1H, d), 3.95-4.3 (5H, m), 3.24 (3H, s).

实施例 85

4-[(5S*,9R*)-1-乙酰基-3-(3,5-二氯苯基)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈

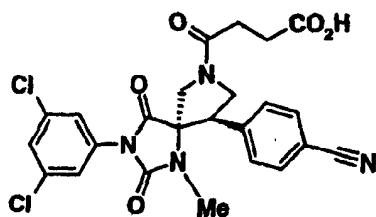


采用与实施例 15 相同的实验方法, 使实施例 11 (533 mg, 1mmol) 与氯代甲酸 1-氯代乙酯反应, 得到上面的标题化合物(76 mg), mp = 125 $^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.66 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 6.52 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J_1 = 11.3$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.45-3.60 (3H, m), 2.78 (1H, br s), 2.73 (3H, s).

实施例 86

4-[(5S*,9R*)-9-(4-氟苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-4-氧代-丁酸

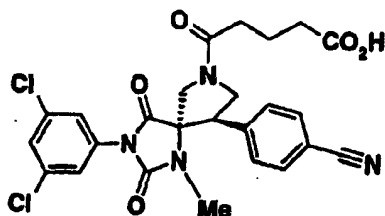


于室温下,搅拌实施例 15 (100 mg, 0.24 mmol)和琥珀酸酐(24.1 mg, 0.24 mmol)的 DCM (2 ml)溶液 24 小时。浓缩至干后,得到上面的标题化合物,为无定形固体(128 mg)。LC 质谱: 保留时间 = 1.87 min, $M_{\text{obs}} = 514(M-1)$ (LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5cm, 流速: 2.75 ml/min, 梯度:在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A:水(0.05% TFA),洗脱液 B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}(80/20/0.05)$ 。

10

实施例 87

5-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-5-氧代-戊酸

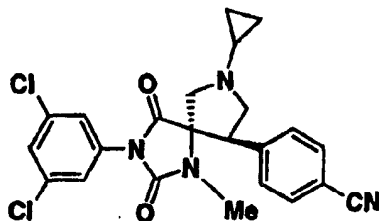


15 采用与实施例 86 相同的实验条件,使实施例 15 (100 mg, 0.24 mmol)与戊二酸酐(41.5 mg, 0.36 mmol)反应,得到上面的标题化合物,为无定形固体(132 mg)。LC 质谱: 保留时间 = 1.89 min, $M_{\text{obs}} = 528$ (M-1) (LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 ml/min, 梯度:在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A:水(0.05% TFA),洗脱液 B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}(80/20/0.05)$ 。

20

实施例 88

4-[(5S*,9R*)-7-环丙基-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



5

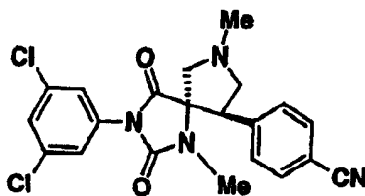
将氰基硼氢化钠(202 mg, 3.25 mmol)加入到 1-乙氧基-1-三甲基甲硅烷氧基-环丙烷(871 μ l, 4.33 mmol)、实施例 15 (300 mg, 0.72 mmol) 和乙酸(413 μ l, 7.2 mmol)的甲醇(10 ml)溶液中。将该溶液回流 2.5 小时, 真空浓缩, 然后分配于 DCM 和盐水之间。水层用 DCM 提取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。得到的产物从 MeOH 中结晶, 得到上面的标题化合物, 为白色固体(107 mg), mp = 216 $^{\circ}$ C。

10

实施例 89

4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1,7-二甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈

15



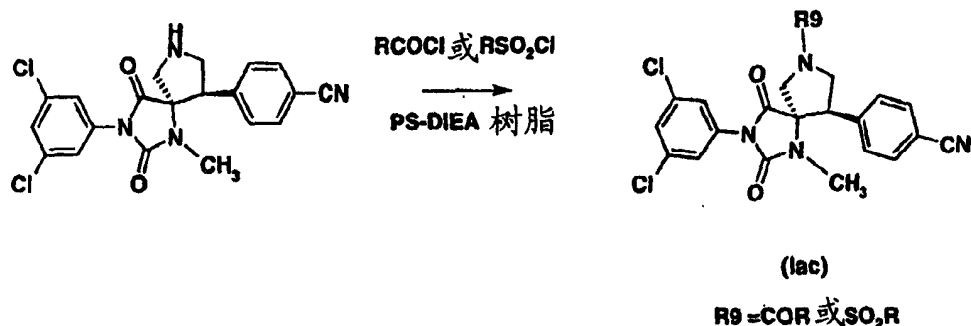
将甲醛(80 μ l, 37% 的水溶液, 1.1 mmol)加入到实施例 15 (300 mg, 0.72 mmol)的甲酸(1ml)溶液中。于 90 $^{\circ}$ C 下 4 小时后, 冷却该溶液至 0 $^{\circ}$ C, 用 2N NaOH 碱化, 用 EtOAc 提取。浓缩后, 该化合物通过在乙醚中结晶其 TFA 盐而纯化。碱化后, 得到上面的标题化合物, 为白色固体(123 mg)。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.63 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 6.67 (2H, m), 3.83

(1H, dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz), 3.2-3.4 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.09 (1H, m), 2.94 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 2.52 (3H, s).

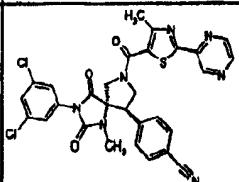
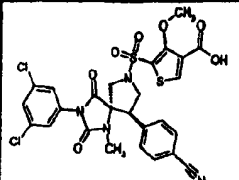
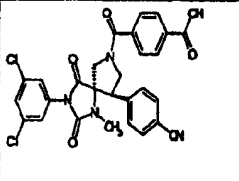
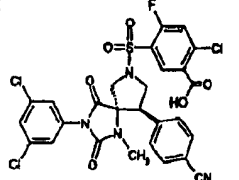
实施例 90-101



- 5 用对实施例 16-21 (方法 A)或实施例 22-24 (方法 B)所述的相同方法,在过滤和蒸发至干后,得到具有上式(Iac)的化合物(列于表 5 中)。一些化合物经反相 HPLC (从 CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA:80/20/0.05 的梯度)进一步纯化。在按照通用方法 C (0.06 mmol 在 3 ml THF 中,用 2N 的 LiOH 溶液(240 μl, 0.48 mmol))
- 10 水解它们的相应的酯后,得到实施例 99 和 100。然后将这些化合物经反相 HPLC(从 CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 to CH₃CN/H₂O/TFA:80/20/0.05 的梯度)纯化。对于每个化合物,报告了 LC 质谱结果(LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75
- 15 ml/min, 梯度:在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A:水(0.05% TFA),洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。

表 5

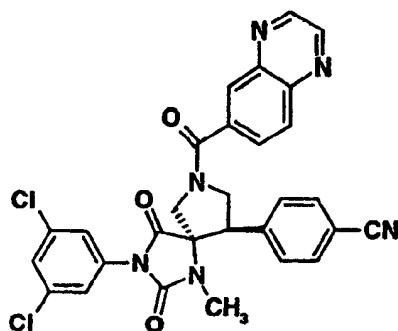
实例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
90		A	23.9	2.31	649 (M+1)
91		A	20.3	2.28	619 (M+1)
92		A	4.2	2.4	644 (M+1)
93		A	4.7	2.48	¹ H NMR (CDCl ₃): 7.69-7.58 (3H, m), 7.29-7.19 (3H, m), 6.62 (2H, s), 4.17-3.69 (8H, m), 3.20 (3H, s), 2.58 (3H, s)
94		A	4.7	2.47	631 (M+1)
95		A	3.2	2.43	¹ H NMR (CDCl ₃): 7.67 (2H, d), 7.41 (1H, s), 7.29-7.18 (3H, m), 6.69 (2H, s), 4.11-3.9 (7H, m), 3.19 (3H, s), 2.65 (3H, s)
96		A	3.8	2.34	616 (M+1)
97		A	3.8	1.71	500 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
98		A	5.2	2.11	618 (M+1)
99		A & C	2.4	2.11	650 (M+1)
100		A & C	5.9	1.45*	562 (M-1)*
101		B	3	2.33*	651 (M-1)*

*(APCI-)如同实施例 152

实施例 102

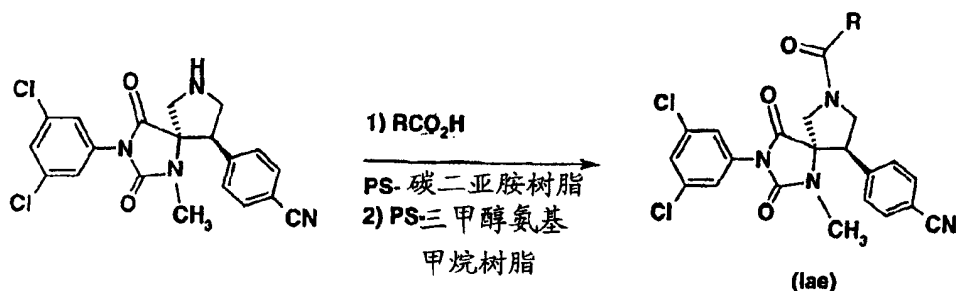
- 5 4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯-苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-7-(喹喔啉-6-羰基)-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



向喹喔啉-6-甲酸(56.2 mg, 0.318 mmol)的 7 ml DMF 溶液中加入

EDCI (62 mg, 0.32 mmol)、TEA (53.9 μ l, 0.38 mmol)和 HOBt (49.3 mg, 0.36 mmol)。30 分钟后, 加入实施例 15 (103.4 mg, 0.249 mmol)的 1 ml DMF 溶液。然后于室温下将反应混合物搅拌过夜, 接着蒸发至干。使残留物分配于 DCM (50 ml)和 1N HCl 溶液(20 ml)之间。用 10%碳酸钠溶液(2 x 20 ml)洗涤 DCM 层, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 经反相 HPLC 纯化(梯度: 从 CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA:80/20/0.05), 得到标题化合物(35 mg)。保留时间: 2.16 分钟, 571 (M+1) (LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 ml/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A:水(0.05% TFA),洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。

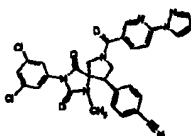
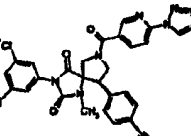
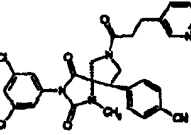
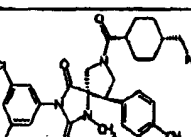
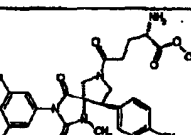
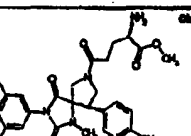
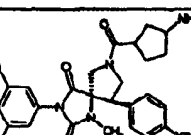
实施例 103-134

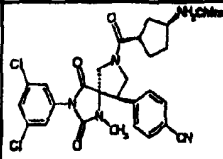
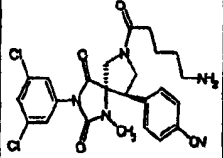
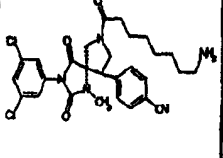
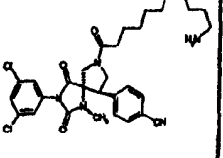
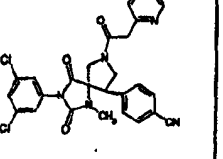
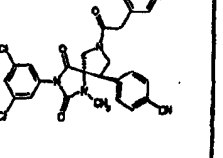
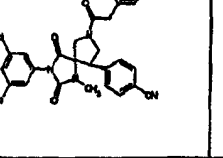


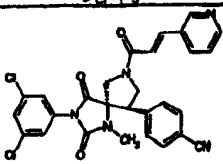
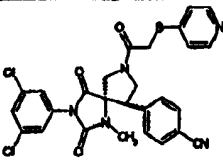
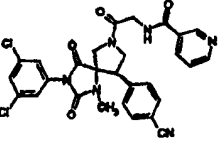
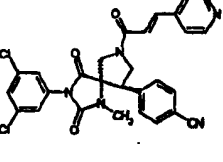
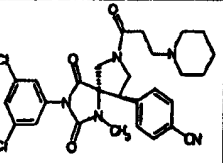
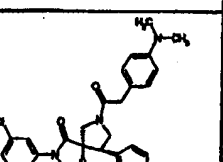
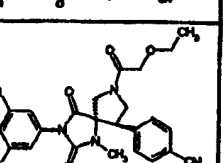
用对实施例 25-36 (方法 D)所述相同的方法,在过滤和蒸发至干后得到具有上式(Iae)的化合物(列于表 6 中)。对于 N-Boc 和/或 CO₂tBu 保护的 R, 于室温下, 用 DCM/TFA (1:1)溶液处理所述化合物 2 h, 得到的碱性或酸性化合物分别经 SCX 或 SAX 柱进一步纯化(方法 L)。一些化合物经反相 HPLC 进一步纯化(梯度: 从 CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA:80/20/0.05)。对于每个化合物, 报告了 LC 质谱结果(LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5

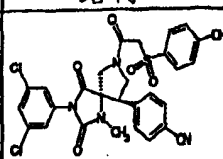
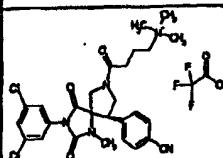
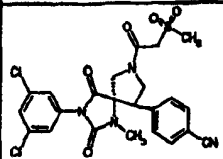
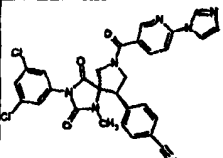
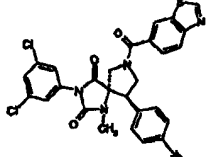
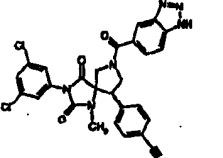
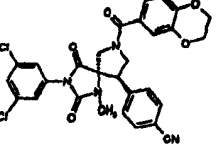
cm, 流速: 2.75 ml/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100% 洗脱液 A 至 100% 洗脱液 B, 1 分钟内用 100% 洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。

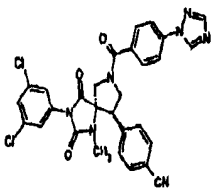
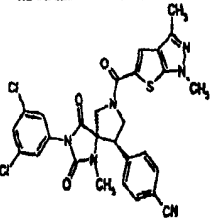
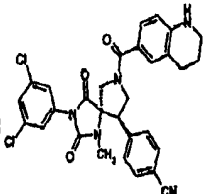
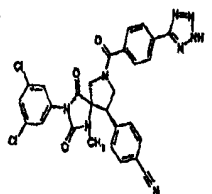
表 6

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
103		D	14.9	10.802*	586 (M+1)*
104		D	9.6	9.768*	588 (M+1)*
105		D	16.1	1.77	548 (M+1); ¹ H NMR (CDCl ₃): 8.6-8.4 (2H, m), 7.75-7.55 (3H, m), 7.4-7.15 (4H, m), 6.85-6.7 (2H, m), 4.45-4.15 (1H, m), 4.15-3.65 (4H, m), 3.2 (3H, s), 3.15-3.0 (2H, m), 2.8-2.55 (2H, m)
106		D & L	15.1	1.76	554 (M+1)
107		D & L	14.6	1.74	558 (M+1)
108		D & L	15.4	1.74	558 (M+1)
109		D & L	15	1.76	526

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
110		D & L	14.7	1.76	526 (M+1)
111		D & L	13.4	1.72	514 (M+1)
112		D & L	15	1.8	556 (M+1)
113		D & L	17	1.93	598 (M+1)
114		D	13.2	1.75	534 (M+1)
115		D	14.5	1.73	534 (M+1)
116		D	11.7	1.74	534 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
117		D	11.7	1.81	546 (M+1)
118		D	5.2	1.79	566 (M+1)
119		D	11.6	1.77	577 (M+1)
120		D	12.7	1.79	548 (M+1)
121		D	16.9	1.79	554 (M+1)
122		D	21.4	1.82	576 (M+1)
123		D	15.5	1.89	501 (M+1)

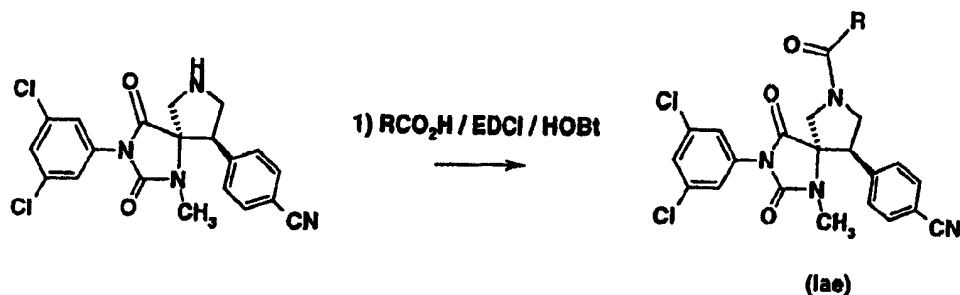
实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
124		D	12	2.17	611 (M+1)
125		D	4.6	1.75	542 (M+1)
126		D	10.8	1.93	¹ H NMR (CDCl ₃): 7.69 (2H, d), 7.39-7.24 (3H, m), 6.78 (2H, d), 4.6-3.78 (7H, m), 3.27-3.15 (6H, m)
127		D	12.7	1.87	586 (M+1)
128		D	10.3	2.06	578 (M+1)
129		D	9.5	1.92	560 (M+1)
130		D	17.1	2.13	577 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
131		D	10.7	2	586 (M+1)
132		D	19.6	2.13	593 (M+1)
133		D	16.2	2.03	574 (M+1)
134		D'	4	2.1	587 (M+1)

* : (APCI-) 如同实施例 152

D': 方法 D, 未用 PS-三甲醇氨基甲烷处理

实施例 135-140

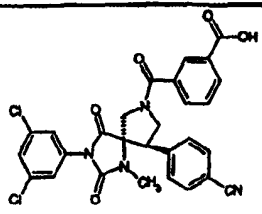
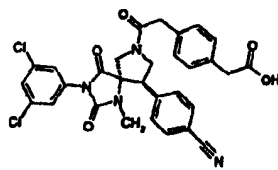
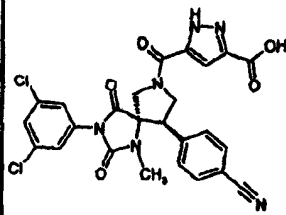
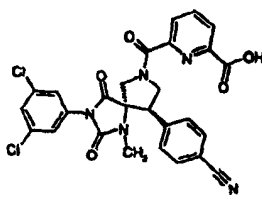
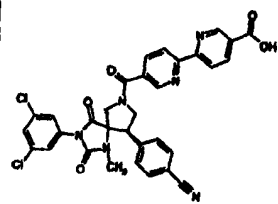
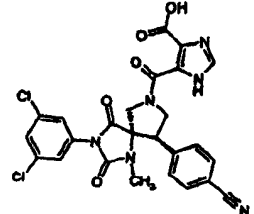


向二-羧酸试剂(0.24 mmol)中加入 1ml 的 EDCI (95.9 mg, 0.5 mmol) 和 TEA (84 μ l, 0.6 mmol) 在 DMF (7 ml) 和 0.1 ml HOBt 溶液(78 mg, 0.57 mmol 在 0.7 ml DMF 中)中的混合物。15 分钟后, 加入 0.3 ml 实
 5 施例 15 溶液(174.5 mg, 0.42 mmol, 在 2.1 ml DMF 中)。然后于室温下, 将反应混合物搅拌过夜, 接着蒸发至干(方法 E)。残留物经反相 HPLC 纯化(梯度: 从 CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA: 80/20/0.05), 得到具有上式(Iae)的化合物(列于表 7 中)。报告了 LC
 10 质谱结果(LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI+, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 ml/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100% 洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。

15

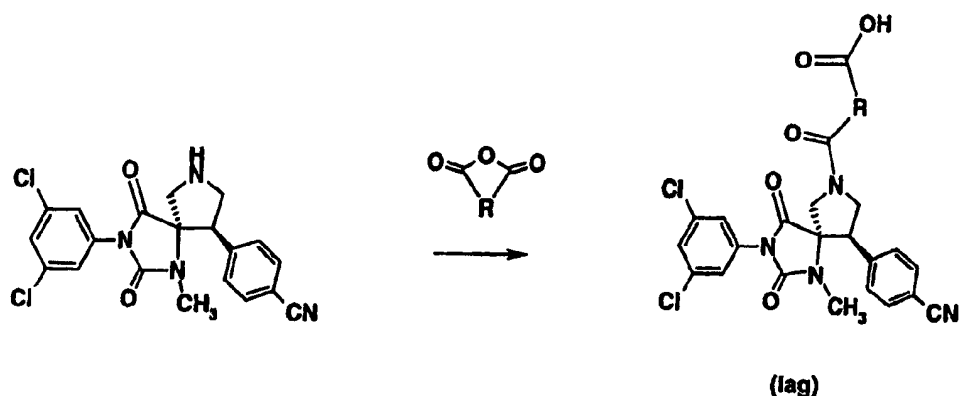
20

表 7

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
135		E	8.1	1.489	562 (M-1)*
136		E	13.8	2.06	591 (M+1)
137		E	20.1	1.89	553 (M+1)
138		E	13.5	1.95	564 (M+1)
139		E	8.4	2.03	641 (M+1)
140		E	10	2.15	553 (M+1)

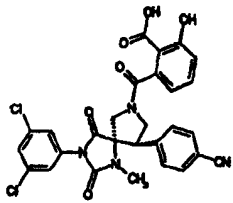
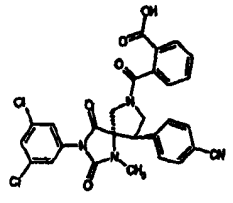
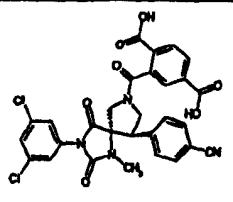
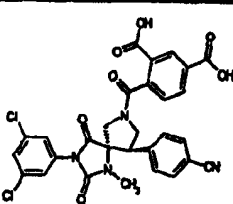
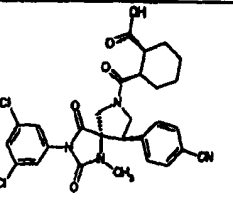
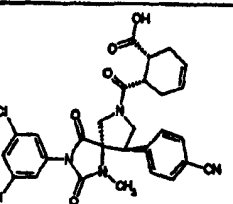
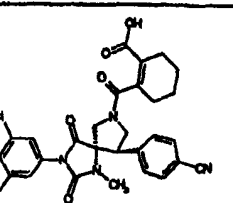
*: (APCI-)如同实施例 152

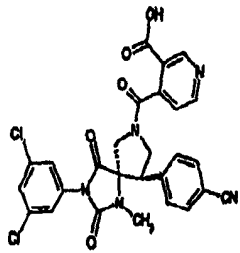
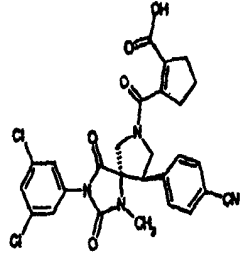
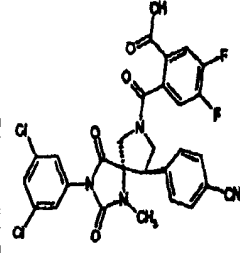
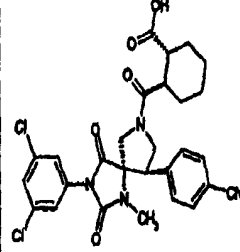
实施例 141-151



向羧酸酐试剂(0.072 mmol)的 1.5 ml THF 溶液中加入 0.5 ml 实施例 15 (448.5 mg, 1.08 mmol, 在 9 ml THF 中)。室温下, 将反应混合物搅拌过夜, 接着蒸发至干(方法 F)。然后将所述化合物经 SAX 柱纯化, 而一些化合物经反相 HPLC 进一步纯化(梯度: 从 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}:5/95/0.05$ 至 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}:80/20/0.05$), 得到具有上式(Iag)的化合物(列于表 8 中)。报告了 LC 质谱结果(LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 ml/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}(80/20/0.05)$)。

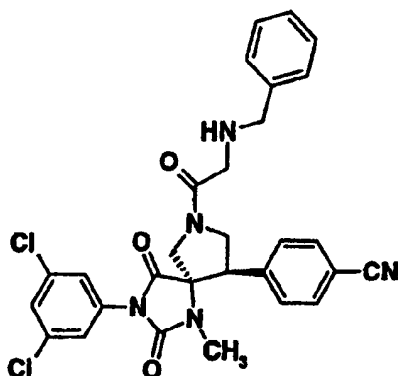
表 8

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
141		F	4.9	2.01	579 (M+1)
142		F	3.1	2.01	563 (M+1)
143		F	0.6	1.85	607 (M+1)
144		F	1	1.89	607 (M+1)
145		F	1.2	2.1	569 (M+1)
146		F	2	2.04	567 (M+1)
147		F	2.8	2.03	567 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
148		F	8.2	1.84	564 (M+1)
149		F	7.6	1.98	553 (M+1)
150		F	8.7	2.09	581 (M-18)
151		F	4.5	2.06	551 (M-18)

实施例 152

4-[(5S*,9R*)-7-(2-苄基氨基-乙酰基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



5

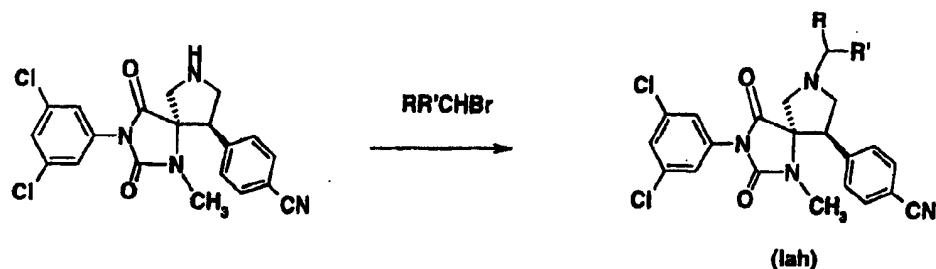
向实施例 15 (41.5 mg, 0.1 mmol) 的 1 ml THF 溶液中加入 TEA (0.0194 ml, 0.14 mmol) 和氯代乙酰氯 (0.0095 ml, 0.12 mmol)。于室温下 15 分钟后, 使反应混合物蒸发至干, 得到 47.8 mg 粗品中间体。

向在 1 ml THF 中的该中间体 (37.7 mg, 0.077 mmol) 中加入 PS-DIEA (Argonaut, 21 mg, 0.06 mmol)、苄胺 (4.9 μ l, 0.045 mmol) 和 PS-DMAP (Argonaut, 20 mg, 0.06 mmol)。于室温下, 将反应混合物搅拌 24h, 然后蒸发至干。残留物经反相 HPLC 纯化(梯度: 从

CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA:80/20/0.05), 得到标题化合物 (4.2 mg)。保留时间: 10.65 分钟, 563(M+1); (LCMS 条件: HP 1100 MSD platform (APCI-, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 10 cm, 流速: 1 mL/min, 梯度: 在 15 分钟内从 5% 至 95% 的洗脱液 B, 5 分钟内用 95% 洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: H₂O (0.1% 甲酸铵), 洗脱液 B: CH₃CN)。¹H NMR (CDCl₃): 7.75-7.6 (2H, d), 7.6-7.15 (8H, m), 7.75 (2H, d), 4.25 (2H, s), 4.2-3.6 (7H, m), 3.3-3.05 (3H, m).

20

实施例 153-162

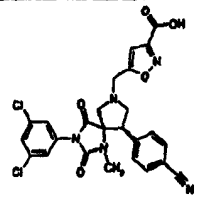
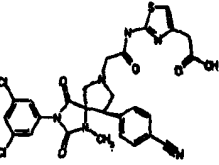
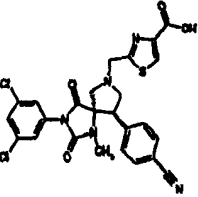


通过将实施例 15 (10.9 mg, 0.045 mmol) 和 TEA (6.74 μ l, 0.048 mmol) 加入到适当的烷基、芳基或杂芳基溴化物试剂(RR'CHBr) (0.03 mmol) 的 1 ml 二噁烷溶液中, 得到具有上式(Iah)的化合物(列于表 9) 中。于室温下将反应混合物搅拌过夜, 接着蒸发至干(方法 G)。需要时, 将所述化合物经 SCX 柱和 PS-异氰酸酯纯化(Argonaut, 0.06 mmol); 一些化合物还经反相 HPLC 纯化(梯度: 从 CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA:80/20/0.05)。按照在实施例 90-101 中所述的通用方法 C 水解它们的相应的酯后, 得到实施例 162-164。然后将这些化合物经反相 HPLC(从 CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA: 80/20/0.05 的梯度)纯化。

报告了 LC 质谱结果(LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 mL/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。

表 9

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
153		G	3.2	1.98	549 (M+1)
154		G	4.4	1.96	¹ H NMR (CDCl ₃): 7.62 (4H,d), 7.41-7.1 (5H,m), 6.62 (2H,s), 4.62-4.31 (3H,m), 4.10-3.75 (3H,m), 3.62-3.58 (5H,m), 3.51-3.38 (1H,m), 3.34 (3H,s)
155		G	12.9	2.03	641 (M+1)
156		G	3.3	1.82	563
157		G	9.9	2.11	594 (M+1)
158		G	7.3	2.14	584 (M+1)
159		G	11.7		¹ H NMR (CDCl ₃): 7.6 (2H,d), 7.3 (2H,d), 7.2 (1H,s), 6.8 (1H,s), 6.7 (2H,s), 6.2 (1H,s), 4.45 (2H,q), 4.2 (2H,s), 3.93-4.03 (1H,m), 3.5-3.7 (3H,m), 3.3 (1H,d), 3.2 (3H,s), 1.4 (3H,t)

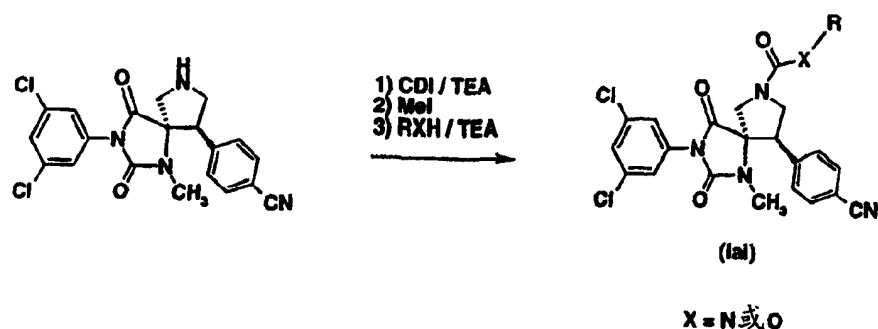
实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
160		G & C	8.5	1.71	543 (M+1)
161		G & C	1.6	1.86	613 (M+1)
162		G & C	6	1.83	556 (M+1)

5

10

15

实施例 163-181

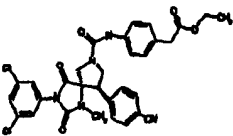
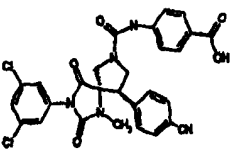
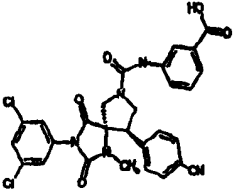
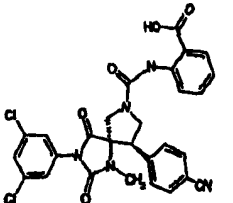
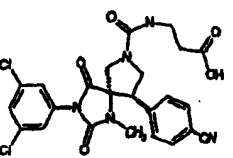
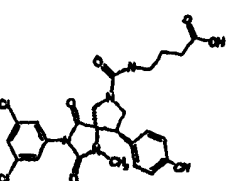
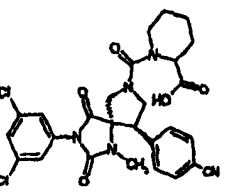


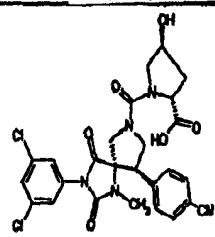
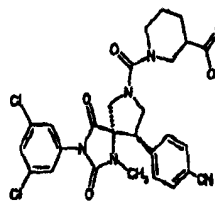
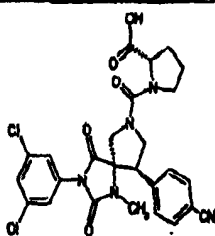
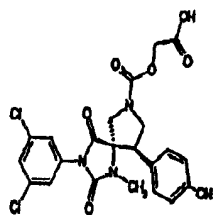
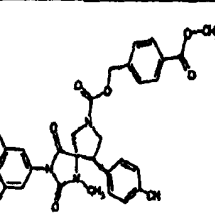
向实施例 15 (873.1 mg, 2.1 mmol) 和 TEA (408 μ l, 2.94 mmol) 的 5 ml THF 溶液中滴加 1,1'-羰基二咪唑溶液 (479.3 mg, 2.94 mmol, 在 6 ml THF 中)。于室温下搅拌反应混合物 24h, 然后蒸发至干。使残留物分配于 DCM (50ML) 和盐水 (20 ml) 之间。将 DCM 层经硫酸钠干燥并浓缩。于 60°C 下, 将该残留物与碘甲烷 (523 μ l, 8.4 mmol) 在 20 ml ACN 中搅拌过夜, 使反应混合物蒸发至干, 得到粗品反应中间体。

向合适的取代的胺或醇试剂 (RXH) (0.072 mmol) 的 1.8 ml (DCM/DMF: 8/2) 溶液中, 加入 0.5 ml 所述反应中间体 (1.62 mmol) 和 TEA (0.5 ml, 3.56 mmol) 的 13 ml DCM 溶液。于室温下搅拌反应混合物过夜, 然后蒸发至干 (方法 H)。所述化合物经反相 HPLC 纯化 (梯度: 从 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}: 5/95/0.05$ 至 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}: 80/20/0.05$), 得到具有上式 (Iai) 的化合物 (列于表 10 中)。按照在实施例 90-101 中所述通用方法 C 水解它们的相应的酯后, 得到实施例 174-179。然后将这些化合物经反相 HPLC (从 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}: 5/95/0.05$ to $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}: 80/20/0.05$ 的梯度) 纯化。报告了 LC 质谱结果 (LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 ml/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100% 洗脱液 A 至 100% 洗脱液 B, 1 分钟内用 100% 洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水 (0.05% TFA), 洗脱液 B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA} (80/20/0.05)$)。

表 10

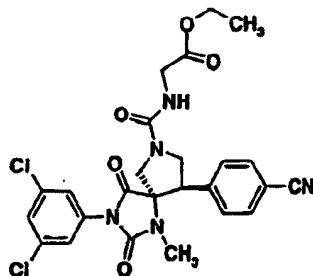
实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
163		H	2.2	2.01	558 (M+1)
164		H	2.5	1.95	558 (M+1)
165		H	4.5	2.22	598 (M+1)
166		H	1.7	1.89	586 (M+1)
167		H	2.7	1.86	586 (M+1)
168		H	2.9	2.19	598 (M+1)
169		H	3.7	2.07	570 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
170		H	1.7	2.18	622 (M+1)
171		H	4	1.87	534 (M-44)
172		H	7.2	1.89	¹ H NMR (CDCl ₃): 7.71 (2H,d), 7.57-7.25 (4H,m), 7.14 (2H,d), 7.00 (1H,d), 6.75 (2H,d), 4.6-3.88 (5H,m), 3.24 (3H,s)
173		H	6.9	2.05	534 (M-44)
174		H & C	8.2	1.83	530 (M+1)
175		H & C	4.8	1.85	544 (M+1)
176		H & C	1.1	2.04	570 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
177		H & C	3.2	1.81	572 (M+1)
178		H & C	3.8	1.98	570 (M+1)
179		H & C	2.4	1.94	556 (M+1)
180		H	3.8	1.95	¹ H NMR (CDCl ₃): 7.7 (2H,d), 7.5-7.3 (3H,m), 6.8 (2H,d), 4.8 (1H,d), 4.57 (1H,d), 4.1-3.89 (5H,m), 3.24 (3H,s)
181		H	2.5	2.28	¹ H NMR (CDCl ₃): 8.05 (2H,d), 7.7 (2H,d), 7.45 (2H,d), 7.4-7.2 (3H,m), 6.8 (2H,d), 5.3 (2H,d), 4.5 (1H,d), 4.2 (1H,m), 4.2-3.75 (8H,m), 3.2 (3H,s)

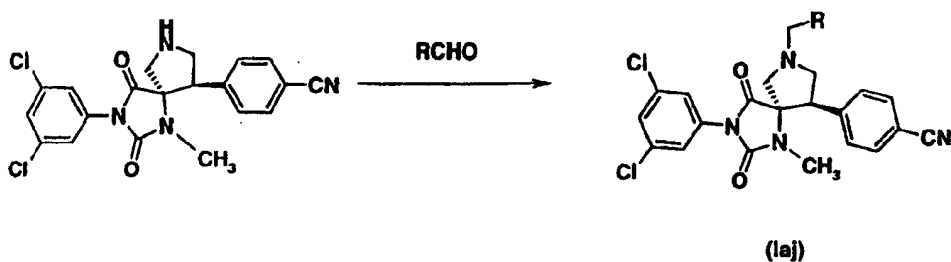
实施例 182

[[[(5S*,9R*)-9-(4-氰基-苯基)-3-(3,5-二氯-苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基]-氨基]-乙酸乙酯



- 5 向实施例 15 (24.9 mg, 0.06 mmol) 的 1 ml THF/DMF (9/1) 溶液中加入异氰酸乙酸乙酯(11.6 mg, 0.089 mmol), 于室温下搅拌反应混合物过夜。用 PS-三甲醇氨基甲烷(Argonaut, 73 mg, 0.267 mmol)和 PS-异氰酸酯(Argonaut, 85 mg, 0.122 mmol)处理后, 得到标题化合物(33.3 mg)。保留时间: 1.99 分钟, 544 (M+1); (LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 ml/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内由 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。
- 10

15 实施例 183-216



- 通过下文的方法 I 或方法 J, 经 SCX 柱纯化后, 得到具有上式(Iaj)的化合物(列于表 11 中)。一些化合物经反相 HPLC 进一步纯化(梯度: 从 CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA:80/20/0.05)。按照
- 20 实施例 90-101 中所述的通用方法 C 水解其相应的乙酯后, 经反相 HPLC(从 CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA:80/20/0.05

的梯度)纯化, 得到实施例 207。

方法 I: 向醛试剂(0.12 mmol)的 1.2 ml 1,2-DCE 溶液中加入硫酸
钠(12.8 mg)和 0.5 ml 实施例 15 溶液(0.797 mg, 1.92 mmol, 在 16 ml
1,2-DCE 中)。然后于室温下搅拌反应混合物 24 h, 接着加入三乙酰
5 氧基硼氢化钠(20 mg, 0.084 mmol)。于室温下使反应继续 24 h。

方法 J: 向醛试剂(0.135 mmol)和三乙酰氧基硼氢化物(19 mg, 0.09
mmol)的 1.5 ml 1,2-DCE 溶液中加入 0.4 ml 原甲酸三甲酯/乙酸: (10.5
ml/0.225 ml)和 0.5 ml 实施例 15 溶液(0.486 mg, 1.17 mmol, 在 75 ml
1,2-DCE 中)的混合物。然后于室温下搅拌反应混合物 24 h, 接着用
10 PS-TsNHNH₂ (Argonaut, 159 mg, 0.405 mmol)处理。

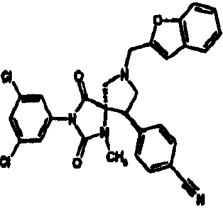
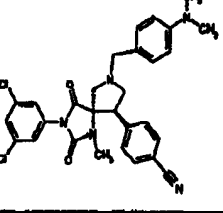
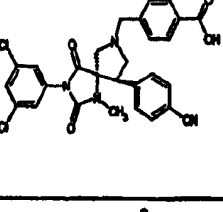
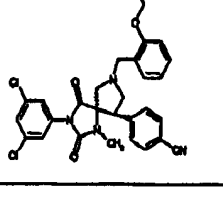
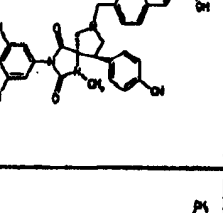
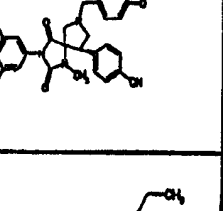
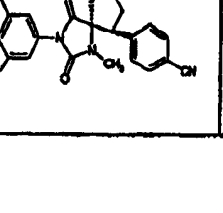
对于每个化合物, LC 质谱结果报告于表 11 中(LCMS 条件: LC
Micromass platform (APCI+, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super
ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 mL/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100%
洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗
15 脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。

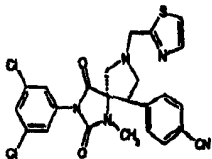
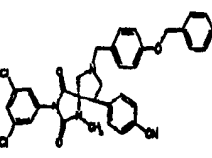
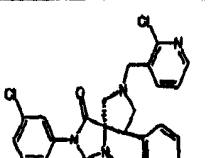
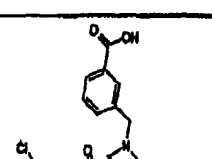
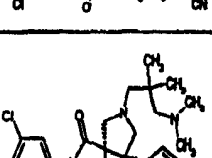
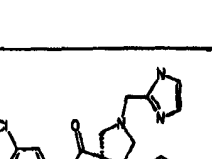
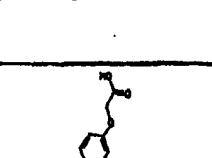
表 11

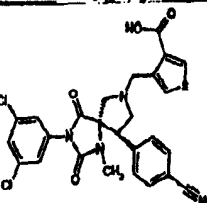
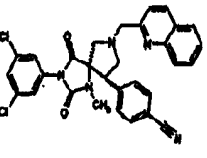
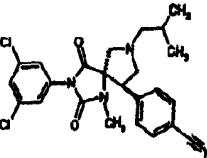
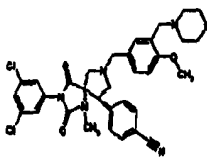
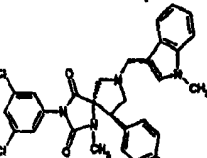
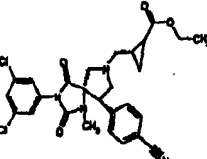
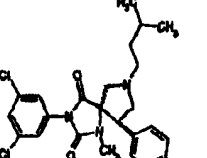
20

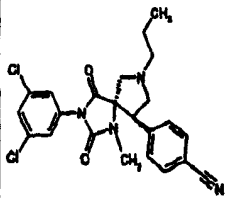
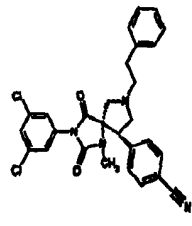
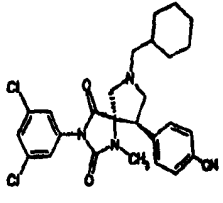
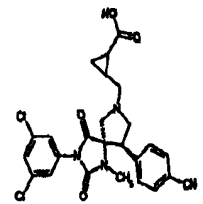
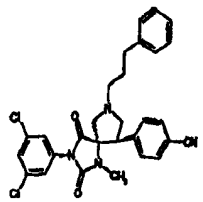
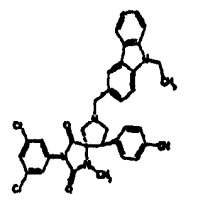
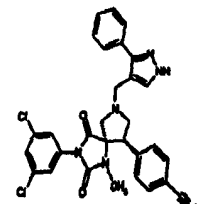
25

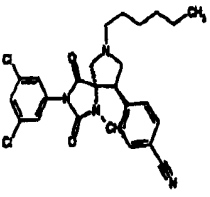
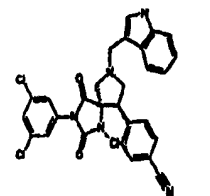
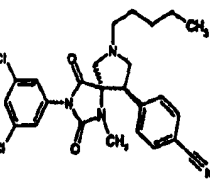
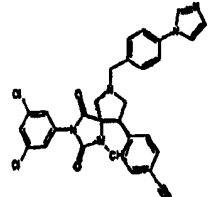
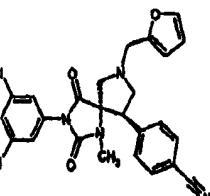
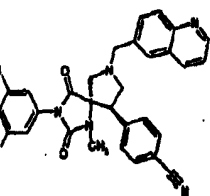
30

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
183		I	12.7	2.24	545 (M+1)
184		J	6.6	1.87	548 (M+1); ¹ H NMR (CDCl ₃): 7.6 (2H, d), 7.4-7.15 (5H, m), 6.85-6.6 (4H, m), 3.9-3.55 (3H, m), 3.45-2.85 (13H, m)
185		J	4	1.85	549 (M+1)
186		J	4.5	1.91	579 (M+1)
187		J	4.5	1.88	575 (M+1)
188		J	2.8	1.72	606 (M+1)
189		J	3.6	1.89	471 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
190		J	3.2	2.32	512 (M+1)
191		J	3.2	2.16	611 (M+1)
192		J	3	1.99	580 (M+1); 540 (M+1)
193		J	2.5	1.84	549 (M+1); 590 (M+1)
194		J	6.4	1.69	568 (M+1)
195		J	9.5	1.75	495 (M+1)
196		J	1.3	1.82	579 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
197		J	13.6	1.84	555 (M+1)
198		J	7.4	1.97	556 (M+1)
199		J	1.9	1.83	471 (M+1)
200		J	3.3	10.734*	650 (M-1)*
201		J	14.6	2.02	560 (M+1)
202		J	16.8	1.92	541 (M+1)
203		J	20.1	1.92	485 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
204		J	18.3	1.79	457 (M+1)
205		J	9.6	2.02	519 (M+1)
206		J	3.7	1.75	513 (M+1)
207		J & C	12.5	1.75	513 (M+1)
208		J	12.6	2.17	533 (M+1)
209		J	7.4	2.34	622 (M+1)
210		J	7.8	1.9	571 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
211		J	5.8	2.09	499 (M+1)
212		J	7	2.11	544 (M+1)
213		J	6.5	2.12	485 (M+1)
214		J	4	1.69	571 (M+1)
215		J	9	2.01	495 (M+1)
216		J	20	1.85	556 (M+1)

*(APCI-)如同实施例 152

实施例 217-250

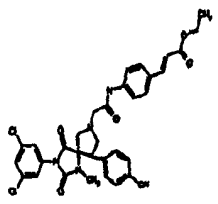
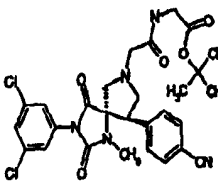
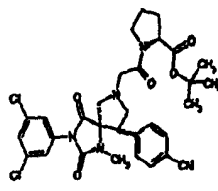
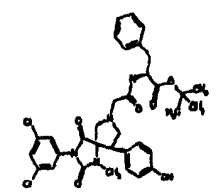
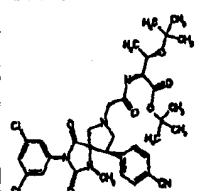
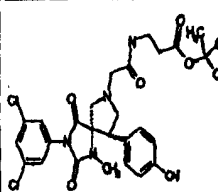
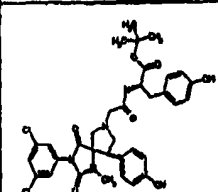


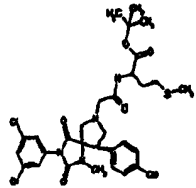
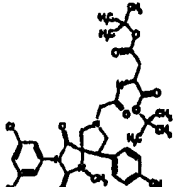
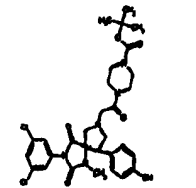
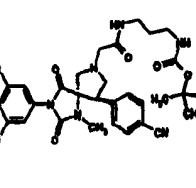
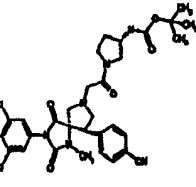
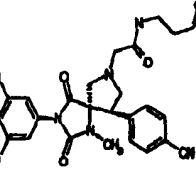
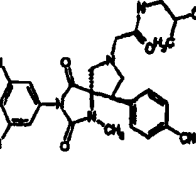
向 PS-碳二亚胺(Argonaut, 0.96 mmol/g, 74 mg, 0.071 mmol)在 0.33 ml 羟基氮杂苯并三唑溶液(153 mM DCM {25% DMF}, 0.05 mmol)中的悬浮液中, 加入 0.5 ml 实施例 64 (60 mM DCM {20%DMF}, 0.03 mmol)和 0.5 ml 具有所需胺试剂 RR'NH (54 mM DCM {20% DMF}、0.027 mmol)的溶液。于室温下 24 小时后, 用 PS-三甲醇氨基甲烷 (Argonaut, 3.65 mmol/g, 65 mg, 0.24 mmol)处理该混合物过夜。将过滤的溶液蒸发至干后, 得到具有式(Iak)的化合物(列于表 12 中)。对于 N-Boc 和/或 CO₂tBu 保护的酸(实施例 245-250), 于室温下, 用 DCM/TFA (1:1)溶液处理所述化合物 2 h, 接着分别经 SCX 或 SAX 柱纯化(方法 L)。实施例 90-101 中所述的按照通用方法 C 水解其相应的酯后, 得到实施 242-244。然后使这些化合物经 SAX 柱纯化。一些化合物经反相 HPLC 纯化(梯度: 从 CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA:80/20/0.05)后得到。

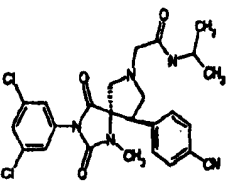
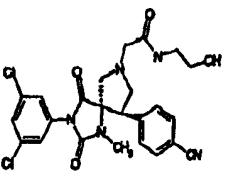
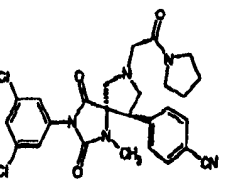
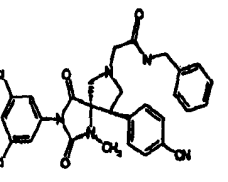
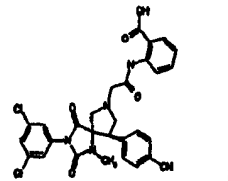
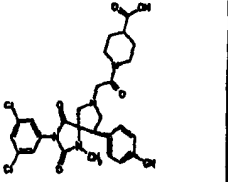
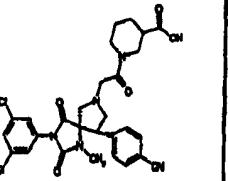
对于每个化合物, LC 质谱结果报告于表 12 中(LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 mL/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100% 洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。

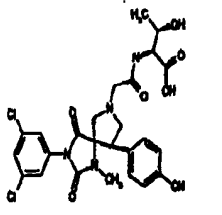
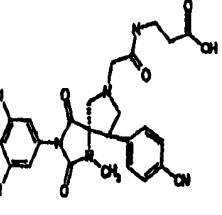
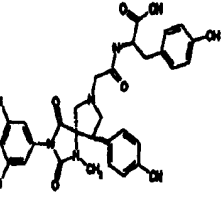
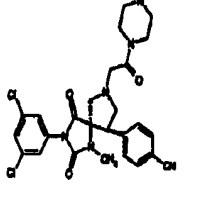
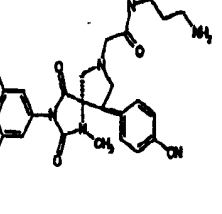
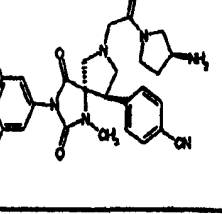
表 12

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
217		K	2	2.25	620 (M+1)
218		K	1.6	1.97	572 (M+1)
219		K	1.9	2.26	620 (M+1)
220		K	1.3	2.59	610 (M+1)
221		K	2.1	1.83	624 (M+1)
222		K	1.9	2.05	612 (M+1)
223		K	1.9	2.07	612 (M+1)

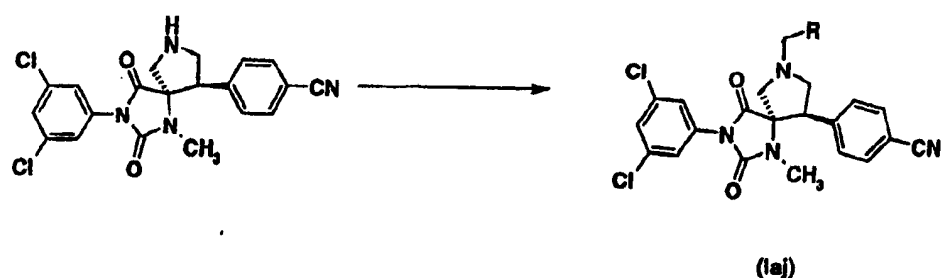
实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
224		K	1.7	2.27	646 (M+1)
225		K	1.2	2.14	586 (M+1)
226		K	1.7	2.16	626 (M+1)
227		K	1.9	2.4	676 (M+1)
228		K	1.7	2.47	686 (M+1)
229		K	1.8	2.15	600 (M+1)
230		K	1.6	2.23	692 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
231		K	1.7	2.29	660 (M+1)
232		K	1.5	2.46	700 (M+1)
233		K	1.7	2.13	641 (M+1)
234		K	1.8	2.11	629 (M+1)
235		K	1.9	2.09	641 (M+1)
236		K	5.5	2.08	528 (M+1)
237		K	7	1.77	528 (M+1)

实施例	结构		质量(mg)	保留时间	分析
238		K	12.2	1.97	514 (M+1)
239		K	16.7	1.8	516 (M+1)
240		K	14.8	1.94	526 (M+1)
241		K' (SCX)	13.6	2.12	562 (M+1)
242		K & C	1.1	2.13	592 (M+1)
243		K & C	1.3	1.8	584 (M+1)
244		K & C	1.5	1.81	584 (M+1)

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
245		K & L	1.5	1.71	574 (M+1)
246		K & L	4.7	1.71	544 (M+1)
247		K & L	4.5	1.81	636 (M+1)
248		K & L	16.7	1.57	541 (M+1)
249		K & L	17.7	1.59	529 (M+1)
250		K & L	17.5	1.57	541 (M+1)

实施例 251-268



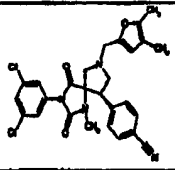
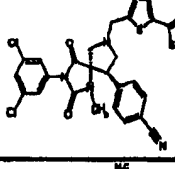
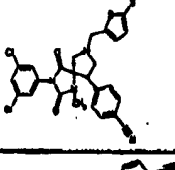
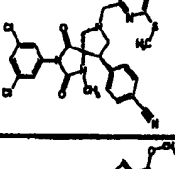
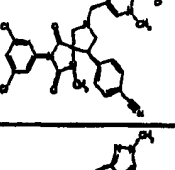
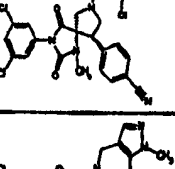
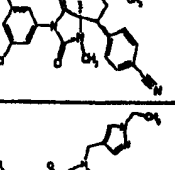
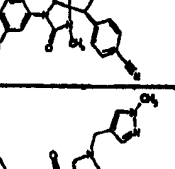
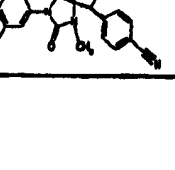
采用实施例 153-162 和 183-216 所述的方法 G 或 I, 经 SCX 柱纯化后, 得到具有式(Iaj)的化合物(列于表 13 中)。一些化合物经反相
5 HPLC 进一步纯化(梯度: 从 CH₃CN/H₂O/TFA:5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA:80/20/0.05)。实施例 90-101 中所述的按照通用方法 C 水解其相应的乙酯后, 得到实施 268。对于每个化合物, LC 质谱结果报告于表 13 中(LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75
10 mL/min, 梯度:在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A:水(0.05% TFA),洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。

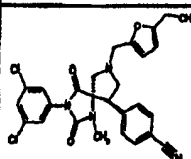
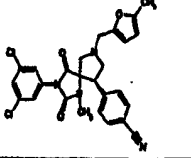
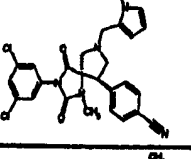
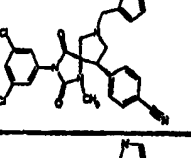
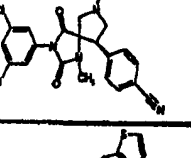
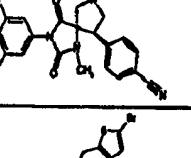
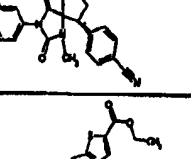
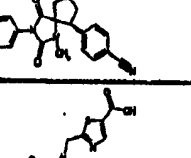
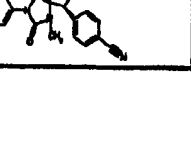
表 13

15

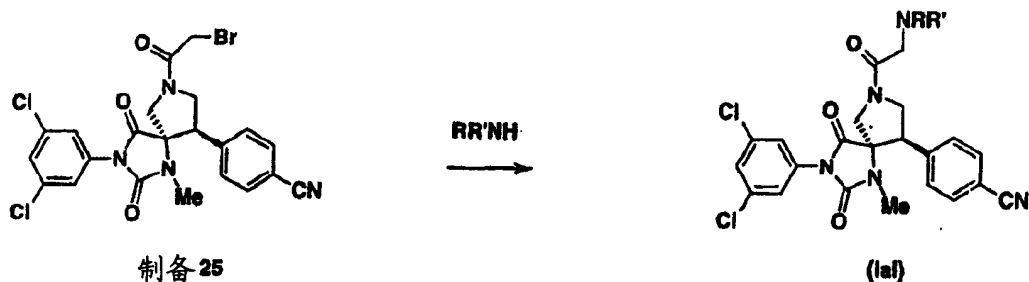
20

25

实施 例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
251		I	4.5	1.9	523 (M+1)
252		I	9.6	2.04	593 (M+1)
253		I	7.6	1.97	557 (M+1)
254		I	8.5	1.92	577 (M+1)
255		I	10.3	1.82	566 (M+1)
256		I	11.2	1.81	543 (M+1)
257		I	18.1	1.72	523 (M+1)
258		I	9.3	1.74	523 (M+1)
259		I	16.5	1.7	509 (M+1)

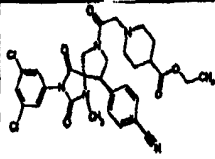
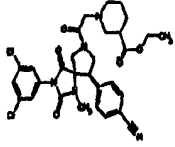
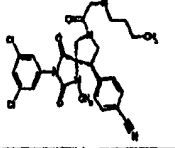
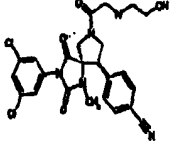
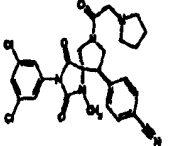
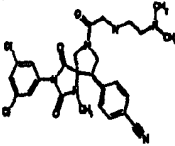
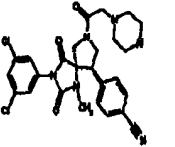
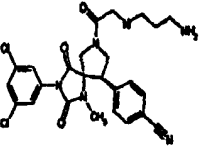
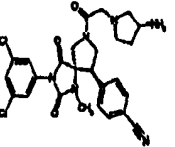
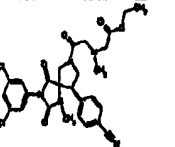
实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
260		I	11.5	1.9	523 (M+1)
261		I	14.8	1.85	509 (M+1)
262		I	8	1.82	508 (M+1)
263		I	6.1	1.89	525 (M+1)
264		I	12.8	1.77	494 (M+1)
265		I	3.9	1.85	511 (M+1)
266		I	7.6	2	591 (M+1)
267		G	2.5	1.97	584 (M+1)
268		G + C	2	1.76	557 (M+1)

实施例 269-278



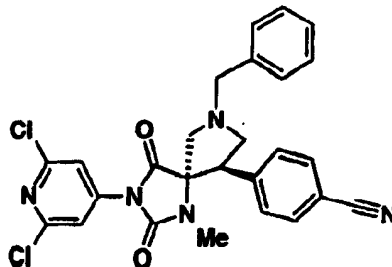
通过将 0.1 ml TEA 溶液(720 mM 在 THF 中, 0.072 mmol)、0.1 ml DMAP 溶液(60 mM 在 THF 中, 0.006 mmol)和 1 ml 制备 25 溶液(60 mM 在 THF 中, 0.06 mmol)加入到适当取代的胺 RR'NH 溶液(0.5 ml, 18 mM 在 THF 中, 0.09 mmol)中, 得到列于表 14 中的具有上式(IaI)的化合物。于室温下搅拌反应混合物过夜, 然后浓缩至干(方法 M)。残留物经反相 HPLC 纯化(梯度: 从 CH₃CN/H₂O/TFA: 5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA: 80/20/0.05)。于室温下, 用 DCM/TFA (1:1)溶液处理 N-Boc 和/或 CO₂tBu 保护的化合物 2 h, 接着分别对得到的碱性或酸性化合物经 SCX 或 SAX 柱纯化(方法 L)。报告了 LC 质谱结果 (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 mL/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B, 1 分钟内用 100%洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: CH₃CN/H₂O/TFA(80/20/0.05))。

表 14

实施例	结构	方法	质量(mg)	保留时间	分析
269		M	5.3	1.86	572 (M+1)
270		M	3.5	1.86	612 (M+1)
271		M	7.8	1.89	612 (M+1)
272		M	9.1	1.86	528 (M+1)
273		M	11.2	1.7	516 (M+1)
274		M	8.8	1.78	526 (M+1)
275		M + L	13.2	1.64	541 (M+1)
276		M + L	6.8	1.59	529 (M+1)
277		M + L	10.7	1.58	541 (M+1)
278		M	3.7	1.86	572 (M+1)

实施例 279

4-[(5S*,9R*)-7-苄基-3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈

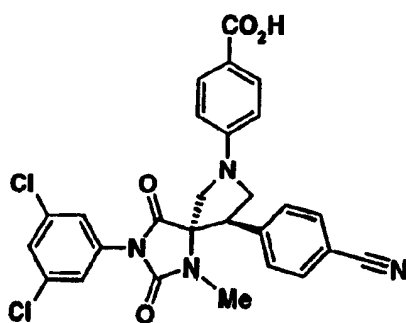


- 5 采用对实施例 11 所述的实验方法，将制备 20 (5.6 g, 15 mmol) 转化为上面的标题化合物，为白色固体(7.5 g)，mp = 174-176°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.60 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.25-7.35 (7H, m), 7.11 (2H, m), 3.65-4.0 (4H, m), 3.0-3.4 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.97 (1H, d, $J = 10.9$ Hz).

10 实施例 280

4-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基]-苯甲酸



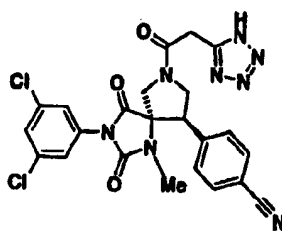
- 15 将三氟乙酸(122 μl , 1.6 mmol)加入到冷却的(5°C)制备 27 (97 mg, 0.16 mmol)的 DCM (3ml)溶液中。于室温下 24 小时后，加入水，用氢氧化铵将 pH 调至 10。然后将二氧化硫鼓泡通入该溶液中，直至 pH=6。分离有机层。将水层用 DCM 提取两次。合并的有机层经硫酸镁干燥并真空浓缩。得到的化合物通过加入乙腈结晶。用乙醚和戊烷洗涤固体，得到上面的标题化合物，为灰白色固体(7.5 mg)。保

留时间 : 8.1 分钟, 533 (M-1); LCMS 条件: HP 1100 MSD platform (APCI-, DAD (210-400 nm), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 10 cm, 流速: 1 ml/min, 梯度: 15 分钟的 5%-95% 洗脱液 B, 5 分钟内用 95% 洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: H₂O (0.1% 甲酸铵), 洗脱液 B: CH₃CN。

5

实施例 281

4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-7-(2-1H-四唑-5-基-乙酰基)-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈

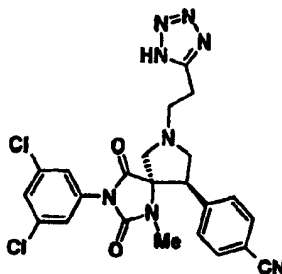


10 采用与实施例 102 相同的方法, 由实施例 15 (41.3mg, 0.1 mmol) 和四唑-5-乙酸(22 mg, 0.17 mmol)为起始原料, 经反相 HPLC (梯度: 从 CH₃CN/H₂O/TFA: 5/95/0.05 至 CH₃CN/H₂O/TFA: 80/20/0.05) 纯化后, 得到上面的标题化合物(33.3 mg)。¹H NMR (CDCl₃): 7.65-7.5 (2H, m), 7.35-7.1 (3H, m), 6.67 (2H, d), 4.5-3.7 (7H, m), 3.1 (3H, d)。

15

实施例 282

4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-7-[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈

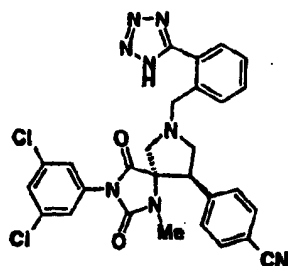


20 向在 1 ml CH₃CN 中的实施例 15 (24.9 mg, 0.06 mmol) 中加入碘化钠(8.4 mg, 0.084 mmol)、碳酸钾(5.5 mg, 0.06 mmol)和 5-(2-氯代乙

基)-1H-四唑(5.3 mg, 0.04 mmol)。于 70°C 搅拌反应混合物过夜。经 SCX 柱纯化和 PS-异氰酸酯(Argonaut, 83 mg)处理后, 得到上面的标题化合物(1.3 mg)。保留时间: 1.36 分钟, $M_{\text{obs}} = 511 (M+1)$ (LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 mL/min, 梯度: 在 2 分钟内从 100% 洗脱液 A 至 100% 洗脱液 B, 1 分钟内用 100% 洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水(0.05% TFA), 洗脱液 B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}(80/20/0.05)$)。

实施例 283

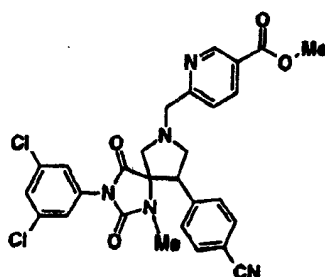
4-[(5S*,9R*)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-7-[2-(1H-四唑-5-基)-苄基]-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



于室温下搅拌实施例 15 (33 mg, 0.08 mmol)、制备 29 (57.8 mg, 0.12 mmol)、TEA (16.7 μl , 0.12 mmol)和 PS-DMAP (Argonaut, 5 mg)的混合物过夜。经反相 HPLC (梯度: 从 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}:5/95/0.05$ 至 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}:80/20/0.05$)纯化后, 得到上面的标题化合物(4.1 mg)。保留时间: 1.49 分钟, 573 (M+1) (LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 mL/min, 梯度: 从 100% 洗脱液 A 至 100% 洗脱液 B)。

实施例 284

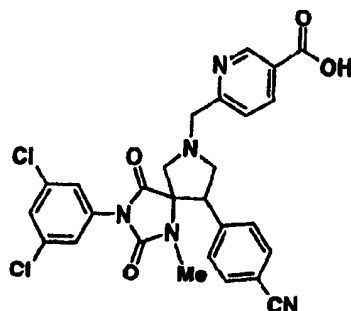
6-[(5S*,9R*)-9-(4-氟苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-烟酸甲酯



采用对实施例 283 所述的方法，以实施例 15 和制备 31 为起始原料，得到上面的标题化合物。保留时间: 1.47 分钟, $M_{\text{obs}} = 564/566$ (M 和 M+2) (LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 ml/min, 梯度: 从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B)。

实施例 285

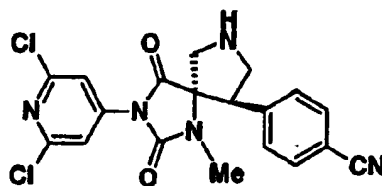
6-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-烟酸



采用对实施例 59 所述的方法，以实施例 284 为起始原料，得到上面的标题化合物。保留时间: 1.38 分钟, $M_{\text{obs}} = 550/552$ (M 和 M+2) (LCMS 条件: LC Micromass platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, 流速: 2.75 mL/min, 梯度: 从 100%洗脱液 A 至 100%洗脱液 B)。

实施例 286

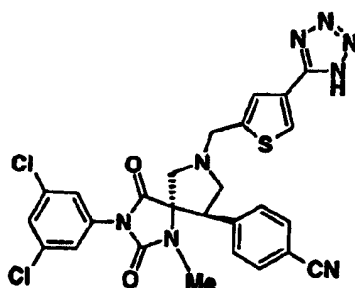
4-[(5S*,9R*)-3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基]-苄腈



采用对实施例 15 所述的方法，以实施例 279 为起始原料，得到上面的标题化合物。白色固体，mp = 202° C。

5 实施例 287

4-{[5S*,9R*]-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-7-[4-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基甲基]-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基}-苄腈

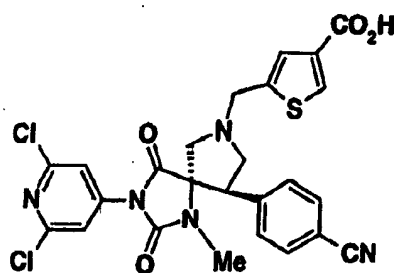


通过对实施例 37 所述的还原胺化方法，用实施例 15 和制备 32 制备实施例 287。保留时间: 8.40 分钟， $M_{\text{obs}} = 580 (M+1)$; (LCMS 条件: HP 1100 MSD platform (APCI +, DAD (210-400 nm)), 柱: TSK 凝胶 Super ODS 4.6 mm ID x 10 cm, 流速: 1mL/min, 梯度: 从 5% 至 95% 洗脱液 B 15 分钟，5 分钟内用 95% 洗脱液 B 稳定水平。洗脱液 A: 水 (0.1% 甲酸铵)，洗脱液 B: CH₃CN)。

15

实施例 288

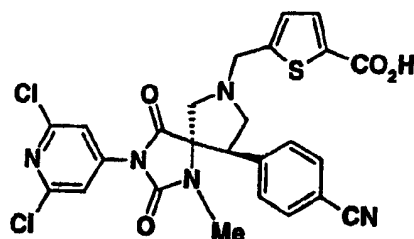
5-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-3-甲酸



按实施例 287 所述方法, 采用适宜的醛, 制备实施例 288。白色固体, mp =230-232°C。

5 实施例 289

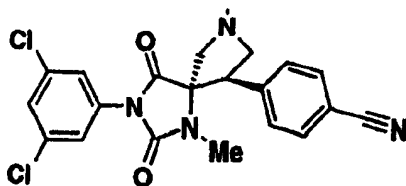
5-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-2-甲酸



按实施例 287 所述方法, 采用适宜的醛, 制备实施例 289。灰白色固体, mp =252°C。

实施例 290

5-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-3-甲酸甲酯



15

于室温下, 用 3 分钟向 5-[(5S*,9R*)-9-(4-氰基苯基)-3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-7-基甲基]-噻吩-3-甲酸(实施例 37) (0.150 g, 0.27 mmol) 的 DCM/MeOH (5:1 mL) 溶液中加入

- 三甲基甲硅烷基重氮甲烷(2.0 M 的己烷溶液, 0.33 mL, 0.67 mmol)。
于室温下搅拌反应混合物 20 分钟, 通过缓慢加入乙酸(约 10 滴)猝灭,
然后分配于 DCM (20 mL)和饱和的碳酸氢钠水溶液(15 mL)之间。用
盐水(20 mL)洗涤 DCM 层, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到稠厚的油状
5 物。LC 保留时间 = 3.34 分钟。使用的柱: YMC S5 combiscreen ODS
4.6 x 50 mm (4 分钟 梯度); 溶剂 A = 10% MeOH, 90% H₂O 和 0.2%
H₃PO₄; 溶剂 B = 90% MeOH, 10% H₂O、0.2% H₃PO₄。