

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680024529.0

[51] Int. Cl.

*C07D 235/30 (2006.01)*  
*C07D 401/12 (2006.01)*  
*C07D 403/04 (2006.01)*  
*C07D 405/12 (2006.01)*  
*A61K 31/4184 (2006.01)*  
*A61K 31/4439 (2006.01)*

[43] 公开日 2008年7月9日

[11] 公开号 CN 101218209A

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 11/08 (2006.01)*

[22] 申请日 2006.7.19

[21] 申请号 200680024529.0

[30] 优先权

[32] 2005.7.21 [33] GB [31] 0515025.5

[86] 国际申请 PCT/EP2006/007110 2006.7.19

[87] 国际公布 WO2007/009774 英 2007.1.25

[85] 进入国家阶段日期 2008.1.4

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 L·N·布朗 C·麦卡蒂

N·J·普雷斯 N·索德尔曼

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书4页 说明书30页

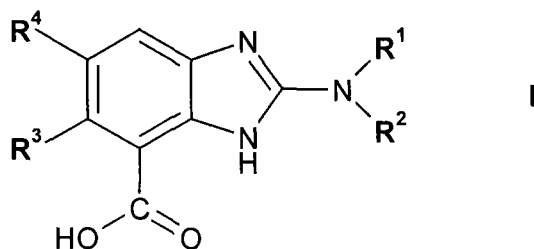
[54] 发明名称

用于治疗炎性疾病的苯并咪唑衍生物

[57] 摘要

苯并咪唑衍生物，其制备方法及其在治疗包括 COPD 的炎性疾病中的药物用途。

## 1. 游离或盐形式的式 I 化合物



其中

R<sup>1</sup> 为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基;

R<sup>2</sup> 为在一个位置上被氟取代并且在另一个位置上被氟、氯或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基取代的苯基, 且 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 均为氢;

或 R<sup>2</sup> 为被氯或苯基单取代的苯基, 且 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 均为氢;

或 R<sup>2</sup> 为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基, 且 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 之一为氢, 而 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 中的另一个为 -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、任选被 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷硫基、任选被 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基亚磺酰基、任选被 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基磺酰基或包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基;

或 R<sup>2</sup> 为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基, R<sup>3</sup> 为氢, 且 R<sup>4</sup> 为氟;

或 R<sup>2</sup> 为包含至少一个选自氮和氧的环杂原子的 5-或 6-元杂环基, R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立地为氢、卤素、氰基、羟基、硝基、羧基、氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-链烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基、任选被 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷硫基、任选被 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基亚磺酰基、任选被 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基氧基、-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-NH-COH、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 或包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基;

或 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 一起形成包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元

杂环基, 且  $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  独立地为氢或  $C_1$ - $C_8$ -烷基; 或  
或  $R^2$  为任选被包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代的  $C_1$ - $C_8$ -烷基,  $R^3$  和  $R^4$  独立地为氢、卤素、氰基、羟基、硝基、羧基、氨基羧基、 $C_1$ - $C_8$ -烷基、 $C_1$ - $C_8$ -链烯基、 $C_1$ - $C_8$ -炔基、 $C_1$ - $C_8$ -卤代烷基、任选被  $C_6$ - $C_{10}$ -芳基取代的  $C_1$ - $C_8$ -烷硫基、任选被  $C_6$ - $C_{10}$ -芳基取代的  $C_1$ - $C_8$ -烷基亚磺酰基、任选被  $C_6$ - $C_{10}$ -芳基取代的  $C_1$ - $C_8$ -烷基磺酰基、 $C_1$ - $C_8$ -烷氧基、 $C_1$ - $C_8$ -卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_8$ -环烷基、 $C_3$ - $C_8$ -环烷基- $C_1$ - $C_8$ -烷基、 $C_3$ - $C_8$ -环烷基氧基、 $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NH}-\text{COH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  或包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基, 或  $R^3$  和  $R^4$  一起形成包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基, 且  $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  独立地为氢或  $C_1$ - $C_8$ -烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

$R^1$  为氢;

$R^2$  为在一个位置上被氟取代并且在另一个位置上被氟、氯或  $C_1$ - $C_8$ -烷基取代的苯基, 且  $R^3$  和  $R^4$  均为氢;

或  $R^2$  为被氯或苯基单取代的苯基, 且  $R^3$  和  $R^4$  均为氢;

或  $R^2$  为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基, 并且  $R^3$  和  $R^4$  之一为氢, 而  $R^3$  和  $R^4$  中的另一为  $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、任选被  $C_6$ - $C_{10}$ -芳基取代的  $C_1$ - $C_8$ -烷硫基、任选被  $C_6$ - $C_{10}$ -芳基取代的  $C_1$ - $C_8$ -烷基磺酰基或包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基;

或  $R^2$  为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基,  $R^3$  为氢, 且  $R^4$  为氟;

或  $R^2$  为包含至少一个选自氮和氧的环杂原子的 5-元杂环基且  $R^3$  和  $R^4$  均为氢;

或  $R^2$  为任选被包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代的  $C_1$ - $C_8$ -烷基, 且  $R^3$  和  $R^4$  独立地为氢或卤素。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

$R^1$  为氢;

$R^2$  为在一个位置上被氟取代并且在另一个位置上被氟、氯或  $C_1-C_4$ -烷基取代的苯基，且  $R^3$  和  $R^4$  均为氢；

或  $R^2$  为被氯或苯基单取代的苯基，且  $R^3$  和  $R^4$  均为氢；

或  $R^2$  为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基，且  $R^3$  和  $R^4$  之一为氢，而  $R^3$  和  $R^4$  中的另一个为  $-SO_2-NH_2$ 、任选被苯基取代的  $C_1-C_4$ -烷硫基、任选被苯基取代的  $C_1-C_4$ -烷基磺酰基或包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基；

或  $R^2$  为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基， $R^3$  为氢，且  $R^4$  为氟；

或  $R^2$  为任选被包含至少一个氧作为杂原子的 5-或 6-元杂环基取代的  $C_1-C_4$ -烷基，且  $R^3$  和  $R^4$  独立地为氢或卤素。

4. 根据权利要求 1 的化合物，基本上如实施例中的任意一个中所述。

5. 根据上述权利要求中任意一项用作药物的化合物。

6. 根据权利要求 1-4 中任意一项与抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药或镇咳药物物质组合的化合物，所述的化合物和所述的药物物质在相同或不同的药物组合物中。

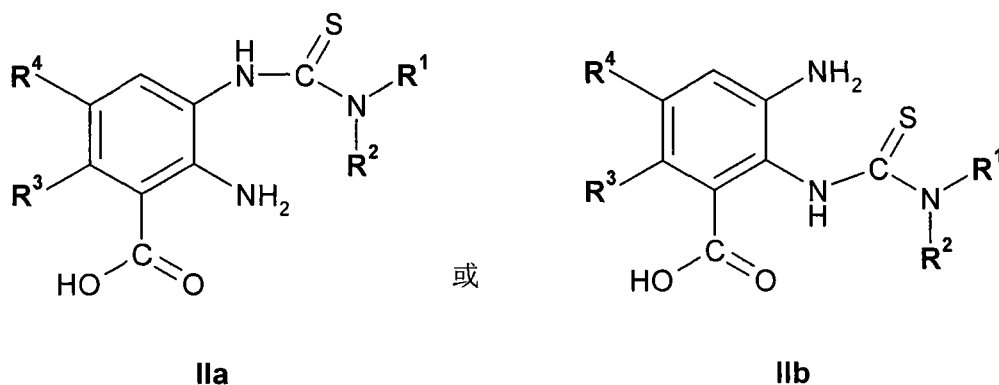
7. 药物组合物，其包含作为活性组分的根据权利要求 1-4 中任意一项的化合物，任选连同药学上可接受的稀释剂或载体。

8. 根据权利要求 1-4 中任意一项的化合物在制备用于治疗由 CXCR2 受体介导的病征的药物中的用途。

9. 根据权利要求 1-4 中任意一项的化合物在制备用于治疗炎性或过敏性病症，特别是炎性或呼吸道阻塞疾病的药物中的用途。

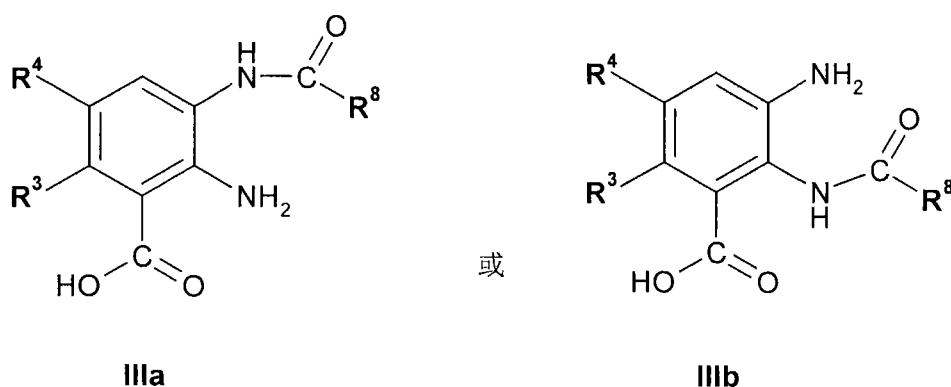
10. 制备如权利要求 1 中所述的式 I 的化合物的方法，该方法包括：

(i) (A) 为了制备式 I 的化合物，环化如下任一情况中的任选被保护形式的式 IIa 或 IIb 的化合物：

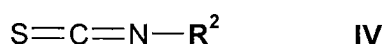


其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如权利要求 1 中所定义；且如果必要，脱保护；

(B) 为了制备式 I 的化合物，其中  $R^1$  为氢，使如下任一情况中的任选被保护形式的式 IIa 或 IIb 的化合物与式 IV 的化合物在有偶联试剂存在下反应，



其中  $R^3$  和  $R^4$  如权利要求 1 中所定义，且  $R^8$  为  $C_1$ - $C_4$ -烷基；



其中  $R^2$  如权利要求 1 中所定义；

且如果必要，脱保护；或

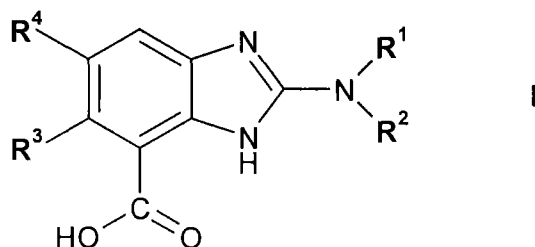
(C) 为了制备式 I 的化合物，其中  $R^3$  和  $R^4$  中至少一个为在每种情况中任选被  $C_6$ - $C_{10}$ -芳基取代的  $C_1$ - $C_8$ -烷基亚磺酰基或  $C_1$ - $C_8$ -烷基磺酰基，氧化式 I 的化合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中所定义，并且如权利要求 1 中所定义的  $R^3$  和  $R^4$  中至少一个为任选被  $C_6$ - $C_{10}$ -芳基取代的  $C_1$ - $C_8$ -烷硫基或其被保护形式；且如果必要，脱保护；和

(ii) 回收游离或盐形式的产物。

## 用于治疗炎症疾病的苯并咪唑衍生物

本发明涉及苯并咪唑衍生物，其制备方法及其作为药物的用途。

本发明在一个方面中提供了游离或盐形式的式 I 的化合物：



其中

$R^1$  为氢或  $C_1-C_8$ -烷基；

$R^2$  为在一个位置上被氟取代并且在另一个位置上被氟、氯或  $C_1-C_8$ -烷基取代的苯基，且  $R^3$  和  $R^4$  均为氢；

或  $R^2$  为被氯或苯基单取代的苯基，且  $R^3$  和  $R^4$  均为氢；

或  $R^2$  为在一个，两个或三个位置上被卤素取代的苯基，且  $R^3$  和  $R^4$  之一为氢，而  $R^3$  和  $R^4$  中的另一个为  $-SO_2-NH_2$ 、任选被  $C_6-C_{10}$ -芳基取代的  $C_1-C_8$ -烷硫基、任选被  $C_6-C_{10}$ -芳基取代的  $C_1-C_8$ -烷基亚磺酰基、任选被  $C_6-C_{10}$ -芳基取代的  $C_1-C_8$ -烷基磺酰基或包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基；

或  $R^2$  为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基， $R^3$  为氢，且  $R^4$  为氟；

或  $R^2$  为包含至少一个选自氮和氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，优选氮和氧， $R^3$  和  $R^4$  独立为氢、卤素、氰基、羟基、硝基、羧基、氨基羰基、 $C_1-C_8$ -烷基、 $C_1-C_8$ -链烯基、 $C_1-C_8$ -炔基、 $C_1-C_8$ -卤代烷基、任选被  $C_6-C_{10}$ -芳基取代的  $C_1-C_8$ -烷硫基、任选被  $C_6-C_{10}$ -芳基取代的  $C_1-C_8$ -烷基亚磺酰基、任选被  $C_6-C_{10}$ -芳基取代的  $C_1-C_8$ -烷基磺酰基、 $C_1-C_8$ -烷氧基、 $C_1-C_8$ -卤代烷氧基、 $C_3-C_8$ -环烷基、 $C_3-C_8$ -环烷基- $C_1-C_8$ -烷基、 $C_3-C_8$ -环烷基氧基、

-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-NH-COH、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 或包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基；

或 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 一起形成包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，且 R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基；

或 R<sup>2</sup> 为任选被包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基，R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立为氢、卤素、氰基、羟基、硝基、羧基、氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-链烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基、任选被 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷硫基、任选被 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基亚磺酰基、任选被 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基氧基、-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-NH-COH、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 或包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，或 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 一起形成包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，且 R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基。

本说明书中使用的术语具有如下含义：

"任选取代的"意指所涉及的基团可以在一个或多个位置上，优选在一个或两个位置上被所述基团之一或其任意的组合取代。

本文所用的"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基"意指带有 1-8 个碳原子的直链或支链烷基。优选 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基。

本文所用的"C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-链烯基"意指包含 2-8 个碳原子和一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃链。优选"C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-链烯基"为"C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-链烯基"。

本文所用的"C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-炔基"意指包含 2-8 个碳原子和一个或多个碳-碳三键的直链或支链烃链。优选"C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-炔基"为"C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基"。

本文所用的"C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基"可以为：例如环丙基、环丁基、环戊基、甲基环戊基、环己基、甲基环己基、二甲基环己基、环庚基、双环庚基、环辛基和双环辛基。优选"C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基"为"C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基"。

本文所用的"C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基"意指被如上文所定义的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基取代的如上文所定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基。优选"C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷

基”为“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基”。

本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷硫基”意指与-S-连接的如上文所定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基。优选“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷硫基”为“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基”。

本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基亚磺酰基”意指与-S(=O)-连接的如上文所定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基。优选“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基亚磺酰基”为“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基亚磺酰基”。

本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基磺酰基”意指与-S(=O)<sub>2</sub>-连接的如上文所定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基。优选“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基磺酰基”为“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基磺酰基”。

本文所用的“C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基”意指包含 6-10 个碳原子并且可以为, 例如单环基团, 诸如苯基或双环基团, 诸如萘基的单价碳环芳族基团。优选 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基为 C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-芳基, 尤其是苯基。

本文所用的“卤素 (halo)”或“卤素 (halogen)”意指属于元素周期表中第 17 族(以前的第 VII 族)的元素, 其可以为: 例如氟、氯、溴或碘。优选卤素 (halo) 或卤素 (halogen) 为氯或氟。

本文所用的“包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基”可以为: 例如吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噁二唑、异噁唑、噁二唑、吡啶、噁唑、异噁唑、吡嗪、哒嗪、嘧啶、哌嗪、吗啉代、三嗪、噁嗪、呋喃基或噻唑。优选为芳族的杂环基未被取代或被卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、酰氨基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基或任选被氨基羰基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基取代。

本文所用的“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基氧基”意指的与氧代基团连接的如上文所定义 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基。优选“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基氧基”为“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基氧基”。

本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基”意指被一个或多个卤原子, 优选一个, 两个或三个卤原子取代的如上文所定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基。优选“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基”为“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基”。

本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基”意指带有 1-8 个碳原子的直链或支链烷氧基。优选 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基。

本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷氧基”意指被一个或多个卤原子, 优选一个、两个或三个卤原子取代的如上文所定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基。优选“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-

卤代烷氧基”为“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷氧基”。

本文所用的“羧基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基”意指被一个或多个羧基，优选一个或两个羧基取代的如上文所定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基。优选“羧基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基”为“羧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基”。

本文所用的“氨基羰基”意指通过氮原子与羰基连接的氨基。

在本说明书的上下文和如下的权利要求中，除非上下文中另有需求，否则应将措词“包含(comprise)”或变化形式，诸如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”理解为意指包括所述的整体或步骤或整体或步骤组，但不排除任何其它整体或步骤或整体或步骤组。

优选的化合物包括那些游离或盐形式的式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 为氢；

R<sup>2</sup> 为在一个位置上被氟取代并且在另一个位置上被氟、氯或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基取代的苯基，且 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 均为氢；

或 R<sup>2</sup> 为被氯或苯基单取代的苯基，且 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 均为氢；

或 R<sup>2</sup> 为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基，并且 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 之一为氢，而 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 中的另一为-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、任选被 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷硫基、任选被 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基磺酰基或包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基；

或 R<sup>2</sup> 为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基，R<sup>3</sup> 为氢，且 R<sup>4</sup> 为氟；

或 R<sup>2</sup> 为包含至少一个选自氮和氧的环杂原子的 5-元或 6-元杂环基且 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 均为氢；

或 R<sup>2</sup> 为任选被包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基，且 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立为氢或卤素。

另外优选的化合物包括那些游离或盐形式的式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 为氢；

R<sup>2</sup> 为在一个位置上被氟取代并且在另一个位置上被氟、氯或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基取代的苯基，且 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 均为氢；

或  $R^2$  为被氯或苯基单取代的苯基, 且  $R^3$  和  $R^4$  均为氢;

或  $R^2$  为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基, 且  $R^3$  和  $R^4$  之一为氢, 而  $R^3$  和  $R^4$  中的另一个为  $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$ 、任选被苯基取代的  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基硫基、任选被苯基取代的  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基磺酰基或包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基;

或  $R^2$  为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基,  $R^3$  为氢, 且  $R^4$  为氟;

或  $R^2$  为包含至少一个选自氮和氧的杂原子的 5-或 6-元杂环基, 且  $R^3$  和  $R^4$  均为氢;

或  $R^2$  为任选被包含至少一个氧作为杂原子的 5-或 6-元杂环基取代的  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基, 且  $R^3$  和  $R^4$  独立为氢或卤素。

尤其优选的化合物包括那些游离或盐形式的式 I 的化合物, 其中

$R^1$  为氢;

$R^2$  为在一个位置上被氟取代并且在另一个位置上被氟、氯或  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基取代的苯基, 且  $R^3$  和  $R^4$  均为氢;

或  $R^2$  为被氯或苯基单取代的苯基, 且  $R^3$  和  $R^4$  均为氢;

或  $R^2$  为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基, 且  $R^3$  和  $R^4$  之一为氢, 而  $R^3$  和  $R^4$  中的另一个为  $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$ 、任选被苯基取代的  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基硫基、任选被苯基取代的  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基磺酰基或包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基;

或  $R^2$  为在一个、两个或三个位置上被卤素取代的苯基,  $R^3$  为氢, 且  $R^4$  为氟;

或  $R^2$  为任选被包含至少一个氧作为杂原子的 5-或 6-元杂环基取代的  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基, 且  $R^3$  和  $R^4$  独立为氢或卤素。

式 I 表示的化合物可以形成酸加成盐, 特别是药学上可接受的酸加成盐。式 I 化合物的药学上可接受的酸加成盐包括那些无机酸和有机酸的药学上可接受的酸加成盐, 所述的无机酸例如: 氢卤酸, 诸如氢氟酸、盐酸、氢溴酸或氢碘酸; 硝酸; 硫酸; 磷酸; 所述的有机酸例如: 脂族一元羧酸,







纯化。例如，可以通过分级结晶或从相应的不对称取代，例如旋光原料进行不对称合成获得异构体，诸如对映体。

游离或药学上可接受的盐形式的式 I 的化合物，下文可以交替地称作本发明的活性剂，可用作药物。因此，本发明还提供了作为药物的游离或药学上可接受的盐形式的式 I 的化合物。本发明的活性剂作为 CXCR2 受体拮抗剂而起作用，由此抑制炎症细胞，特别是中性白细胞、单核细胞和 CD8+ T 细胞以及涉及慢性阻塞性肺病(COPD)的介体的浸润和活化。本发明的活性剂由此提供了症状缓解并且减少了疾病进展。

具有 COPD 的个体的气道表现出主要为嗜中性的炎症应答。当气道接触香烟烟雾时，巨噬细胞、CD8+T 细胞和上皮细胞被活化并且释放促炎介质、氧化剂、细胞因子和嗜中性 (neutrophilic) 趋化因子、IL-8、GRO  $\alpha$ 、ENA-78 和白细胞三烯类。IL-8、GRO  $\alpha$  和 ENA-78 为中性白细胞的选择性化学引诱物。在人中性白细胞中，IL-8 结合具有类似亲和力的两种不同的受体，CXCR1 和 CXCR2。极为相关的趋化因子，包括 GRO  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、NAP-2 和 ENA-78 仅结合 CXCR2。抑制中性白细胞募集因此为用于治疗几种肺病的公认治疗策略。阻断 IL-8、GRO  $\alpha$  和 ENA-78 结合趋化因子受体 CXCR2 可以通过抑制关键炎症细胞浸润和活化为具有 COPD 的患者提供有益作用，由此减轻随后的最终损伤、粘液分泌、气流阻塞和疾病进展。

可以通过下列测定证实本发明活性剂的 IL-8 和 GRO $\alpha$ 趋化因子抑制特性：

#### 受体结合测定

[<sup>125</sup>I] IL-8(人重组)获自 Amersham Pharmacia Biotech.，其具有 2000 Ci/mmol 的比活性。所有其它化学品均为分析级。在中国仓鼠卵巢细胞 (CHO-K1)中表达的人重组 CXCR2 受体购自 Euroscreen。按照 Euroscreen 提供的方案制备中国仓鼠卵巢膜。使用 Bio-Rad 蛋白质测定法测定膜蛋白浓度。按照 White 等, *J Biol Chem.*, 1998, 273, 10095)中所述的方法在 96-

孔微量培养板中进行测定。每种反应混合物包含在 20 mM Bis-Tris-丙烷、pH 8.0 中的 0.05 mg/ml CXCR2 膜蛋白,其中所述的 20 mM Bis-Tris-丙烷、pH 8.0 中包含 1.2 mM MgSO<sub>4</sub>、0.1 mM EDTA、25 mM NaCl 和 0.03% CHAPS。此外,加入已经预溶于二甲亚砜(DMSO)中的所关注的化合物,以便达到 10 μM - 0.0005 μM 的终浓度(DMSO 的终浓度为 2 %(v/v))。通过添加 0.02 nM <sup>125</sup>I-IL-8 启动结合。在室温下 2 小时后,使用 Brandell™ 96-孔采集器将平板中物采集在用 1% 聚乙烯亚胺+ 0.5% BSA 封闭并且用 25 mM NaCl、10 mM TrisHCl、1 mM MgSO<sub>4</sub>、0.5 mM EDTA、0.03% CHAPS、pH 7.4 洗涤 3 次的玻璃纤维过滤平板(GF/c)上。在 50°C 下将滤器干燥过夜。然后将 Backseal 施加在平板上并且加入 50 μl 液体闪烁液。然后使用 Packard Topcount™ 闪烁计数器测定计数。

#### 使用 SPA 技术的人 CXCR2 受体 [<sup>35</sup>S]-GTPγS 结合测定

[<sup>35</sup>S]-GTPγS(具有 1082 Ci/mmol 的比活性)麦胚凝集素聚乙烯基甲苯闪烁亲近珠购自 Amersham Pharmacia Biotech。表达人 CXCR2 受体的中国仓鼠卵巢细胞(CHO-K1)膜购自 Biosignal Packard Inc。所有其它化学品均为分析级。白色非-结合表面 96 孔 Optiplate™ 微量培养板获自 Packard。如上所述合成重组人 IL-8,克隆并且在大肠埃希氏杆菌 (*Escherichia coli*) 中表达(Lindley I 等, Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, 85(23):9199)。

按照一式两份在 96 孔 Optiplate™ 微量培养板中以 250 μl/孔终体积进行测定。用 DMSO 稀释化合物(0.5%终浓度)并且在包含 10 mM MgCl<sub>2</sub>、100 mM NaCl、1 mM EDTA + 100 nM IL-8、50 μM GDP 和 500 pM [<sup>35</sup>S]GTPγS/孔的 pH 7.4 的 20 mM HEPES 缓冲液中孵育。将 SPA 珠(1 mg/孔终浓度)与膜(10 μg/孔终浓度)在测定缓冲液中预混合,所述的测定缓冲液包含 10 mM MgCl<sub>2</sub>、100 mM NaCl、1 mM EDTA 的 pH 7.4 的 20 mM HEPES 缓冲液。然后将珠膜混合物加入到各孔中,密封平板并且在室温下孵育 60 分钟。此后,离心平板并且即刻在 Packard TopCount™ 闪烁计数器程序 [<sup>35</sup>S dpm] 上读取 1 分钟/孔。将数据表示为对 100 nM IL-8 减去基线

值的应答%。

### 趋化性测定

在中性白细胞趋化性测定中测定这些化合物的体外抑制特性。按照在先公布的方法在 96-孔平板格中进行测定(Frevert C W 等, *J Immunolog. Methods*, 1998, 213, 41)。96-孔 5  $\mu\text{m}$  趋化室获自 Neuro Probe, 所有细胞缓冲液均获自 Invitrogen Paisley, UK, 葡聚糖-T500 和菲科帕克 Plus<sup>TM</sup> 密度梯度离心介质购自 Pharmacia Biotech Buckinghamshire, UK。钙黄绿素-AM 染料获自 Molecular Probes。如上所述分离中性白细胞(Haslett, C.等 *Am J Path.*, 1985, 119:101)。将含枸橼酸盐的全血与 4%(w/v)葡聚糖-T500 混合并且使其在冰上稳定 30 分钟以便除去红细胞。通过使 15 ml 细胞混悬液在 15 ml 菲科帕克 PLUS 密度梯度上分层从外周血单核细胞中分离粒细胞(PMN)并且以 250 x g 离心 25 分钟。在离心后, 通过使用 10 ml 冰冷的不含内毒素的无菌水低渗振荡裂解 50 秒除去污染 PMN 沉淀的任何红细胞并且使用 10 ml 冷的 2x 磷酸缓冲盐水中和。然后用荧光色素钙黄绿素-AM(5  $\mu\text{g}$ )在 1 ml 总体积中标记分离的中性白细胞( $1 \times 10^7$ )并且在 37<sup>0</sup>C 下孵育 30 分钟。用不含酚红+ 0.1%牛血清清蛋白的 RPMI 洗涤标记的细胞, 在使用前对细胞计数并且调整至终浓度为  $5 \times 10^6$  个细胞/ml。然后将标记的中性白细胞与在 DMSO(0.1%终浓度)中稀释的测试化合物(0.001-1000 nM)混合并且在室温下孵育 10 分钟。将化学引诱物(29  $\mu\text{l}$ )以(0.1-5 nM)的浓度放入 96-孔趋化室的底部室。将聚碳酸酯滤膜(5  $\mu\text{m}$ )覆盖在平板上并且将细胞(25  $\mu\text{l}$ )加载在上部滤膜上。使细胞在 37<sup>0</sup>C 下和含有 5% CO<sub>2</sub> 的加湿保温箱中迁移 90 分钟。在孵育期结束时, 使用多-孔荧光平板读出器(Fluroskan II<sup>TM</sup>, Labsystems)在 485 nm 激发和 538 nm 发射下对迁移的细胞进行定量。使用 4 种不同的供体按照一式四份测试每种化合物。将阳性对照细胞即未用化合物处理的细胞加入到底部孔中。它们代表了细胞的最大趋化反应。将阴性对照细胞, 即那些未用化学引诱物刺激的细胞加入到底部室中。阳性对照与阴性对照之间之差代表细胞的趋化活性。

由于本发明的活性剂抑制了 CXCR2 结合,所以它们用于治疗 CXCR2 介导的病症,例如炎性或过敏性病症,特别是慢性阻塞性气道或肺疾病(COPD、COAD 或 COLD),包括慢性支气管炎或与之相关的呼吸困难、肺气肿和重度哮喘。本发明的治疗可以为治疗性的或预防性的。

通过降低频率或严重程度证实在治疗慢性支气管炎或 COPD 中的预防有效性,这种预防有效性提供症状缓解并且减少疾病进展,改善肺功能。可以进一步通过减少对其它针对症状的疗法的需求得以证实,即用于在出现时限制或中止症状发作的疗法,例如抗炎(例如皮质类固醇)或支气管舒张。

本发明所应用于的其它炎性或阻塞性气道疾病和病症包括急性肺损伤(ALI)、急性/成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、特发性肺纤维变性、纤维化肺、气道高反应性、呼吸困难、肺纤维化、过敏性气道炎症、小气道疾病、肺癌、具有镰状细胞病和肺动脉高压的患者的急性胸部综合征以及根除作为其它药物治疗、特别是其它吸入药物治疗导致的气道高反应性。本发明还适用于治疗无论何种类型或起源的支气管炎,包括,例如急性、花生仁吸入性、卡他性、格鲁布性、慢性或结核性支气管炎。本发明所适用于的其它炎性或阻塞性气道疾病包括无论何种类型或起源的尘肺病(炎性的通常为职业性的肺病,频繁伴有气道阻塞,无论是慢性的还是急性的,并且偶然伴有反复吸入粉尘),包括:例如矽土肺、炭肺、石棉沉着病、石末沉着病、驼鸟毛尘肺、肺铁末沉着症、石末沉着病、烟草尘肺和棉尘肺。

本发明的活性剂还用于治疗呼吸道病毒感染,它们可加剧潜在的慢性疾病,诸如哮喘、慢性支气管炎、COPD、中耳炎和鼻窦炎。所治疗的呼吸道病毒感染可能与继发性细菌感染相关,诸如中耳炎、鼻窦炎或肺炎。

本发明的活性剂还用于治疗皮肤炎性疾病,例如银屑病、特应性皮炎、红斑狼疮和其它皮肤炎性或过敏性病症。

本发明的活性剂还可以用于治疗其它疾病或病症,特别是具有炎症成分的疾病或病症,例如:影响鼻部的疾病,包括过敏性鼻炎,例如萎缩性鼻炎、慢性鼻炎或季节性鼻炎;胃肠道炎性疾病,例如炎症性肠病,诸如

溃疡性结肠炎和克罗恩病；骨和关节疾病，包括类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎；和其它疾病，诸如动脉粥样硬化、多发性硬化和急性和慢性同种异体移植物排斥，例如心脏、肾、肝、肺或骨髓移植后的同种异体移植物排斥。

本发明的活性剂还用于治疗内毒素休克、肾小球肾炎、脑和心脏局部缺血、阿尔茨海默病、囊性纤维化、病毒感染和与之相关的恶化、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、多发性硬化(MS)、与胃炎相关的幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 和癌症，特别是卵巢癌的生长。

本发明的活性剂还用于治疗因人病毒感染导致的症状，所述的人病毒感染由人鼻病毒、其它肠病毒、冠形病毒、疱疹病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒或腺病毒导致。

本发明活性剂在抑制炎症病症，例如炎症气道疾病中的有效性可以在动物模型、例如气道炎症或其它炎症病症的小鼠、大鼠或家兔模型中得以证实，例如下列文献中所述：Wada 等 *J. Exp. Med*(1994) 180:1135-40；Sekido 等, *Nature*(1993) 365:654-57；Modelska 等, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*(1999) 160:1450-56；和 Laffon 等(1999) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160:1443-49。

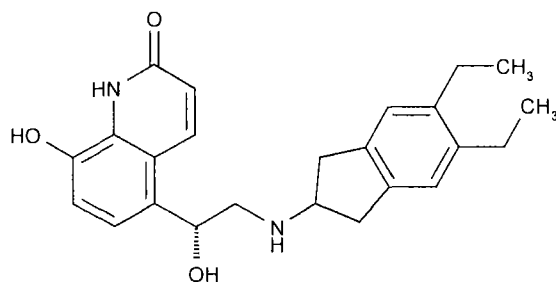
本发明的活性剂还作用于与其它药物物质，诸如抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药或镇咳药的组合的共同治疗剂，这些药物物质特别用于治疗阻塞性或炎症气道疾病，诸如那些如上所述的疾病，例如作为这类药物的治疗活性的增效剂或作为减少这类药物所需的剂量或潜在副作用的方法。还可以在固定的药物组合物中将本发明的活性剂与其它药物物质混合或将其单独，在其它药物物质前，与之同时或在其之后施用。因此，本发明包括如上所述的本发明活性剂与抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药或镇咳药药物物质的组合，并且所述的药物物质在相同或不同的药物组合物中。

合适的抗炎药包括：类固醇，特别是糖皮质类固醇，诸如布地奈德、倍他米松二丙酸盐 (beclamethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松；或下列文献中所述的类固醇：WO 02/88167、WO

02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679(尤其是实施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 和 101 中所述的那些)、WO 03/35668、WO 03/48181、WO 03/62259、WO 03/64445、WO 03/72592、WO 04/39827 和 WO 04/66920; 非-类固醇糖皮质激素受体激动剂, 诸如下列文献中所述的那些: DE 10261874、WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/82280、WO03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935 和 WO 04/26248; LTB<sub>4</sub> 拮抗剂, 诸如 BIIL 284、CP-195543、DPC11870、LTB<sub>4</sub> 乙醇酰胺、LY 293111、LY 255283、CGS025019C、CP-195543、ONO-4057、SB 209247、SC-53228 和 US 5451700 中所述的那些; LTD<sub>4</sub> 拮抗剂, 这类药物包括孟鲁司特、普仑司特、扎鲁司特、安可来、SR2640、Wy-48,252、ICI 198615、MK-571、LY-171883、Ro 24-5913 和 L-648051; PDE4 抑制剂, 诸如西洛司特(Ariflo® GlaxoSmithKline)、罗氟司特(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿罗茶碱(Almirall Prodesfarma)、PD189659 / PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)和下列文献中公开的那些: WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607 和 WO 04/037805; A<sub>2A</sub> 激动剂, 诸如下列文献中所述的那些: EP 1052264、EP 1241176、EP 409595A2、WO 94/17090、WO 96/02543、WO 96/02553、WO 98/28319、WO 99/24449、WO 99/24450、WO 99/24451、WO 99/38877、WO 99/41267、WO 99/67263、WO 99/67264、WO 99/67265、WO 99/67266、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 00/78774、WO 01/23399、

WO 01/27130、WO 01/27131、WO 01/60835、WO 01/94368、WO 02/00676、WO 02/22630、WO 02/96462 和 WO 03/086408；和 A<sub>2B</sub> 拮抗剂，诸如 WO 02/42298 中所述的那些。

合适的支气管扩张药包括抗胆碱能药或抗毒蕈碱药，特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托溴铵盐和 CHF 4226(Chiesi)和格隆溴铵，还有下列文献中所述的那些：EP 424021、US 3714357、US 5171744、WO 01/04118、WO 02/00652、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/018422 和 WO 04/05285；和 β-2 肾上腺素受体激动剂，诸如沙丁胺醇 (albuterol) (沙丁胺醇 (salbutamol))、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗且尤其是福莫特罗、carmoterol 及其药学上可接受的盐；和 WO 00/75114 的式 I 的化合物(游离或盐或溶剂合物形式)，将该文件引入本文作为参考，优选其实实施例中的化合物，尤其是下式的化合物：



及其药学上可接受的盐；以及 WO 04/16601 的式 I 的化合物(游离或盐或溶剂合物形式)；且还有下列文献中的化合物：EP 1440966、JP 05025045、WO 93/18007、WO 99/64035、US 2002/0055651、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO 02/70490、WO 02/76933、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO 03/72539、WO 03/91204、WO 03/99764、WO 04/16578、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618、WO 04/46083、WO 04/80964、EP1460064、WO 04/087142、WO 04/089892、EP 01477167、US 2004/0242622、US 2004/0229904、WO 04/108675、WO 04/108676、WO 05/033121、WO 05/040103 和 WO 05/044787。

合适的双重抗炎药和支气管扩张药包括双重 β-2 肾上腺素受体激动剂

/毒蕈碱拮抗剂，诸如 US 2004/0167167、WO 04/74246 和 WO 04/74812 中公开的那些。

合适的抗组胺药药物物质包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定 (loratidine)、地氯雷他定 (desloratidine)、苯海拉明和盐酸非索非那定、activastine、阿司咪唑、氮卓斯汀、依巴斯汀、依匹斯汀、咪唑斯汀和 tefenadine 以及 JP 2004107299、WO 03/099807 和 WO 04/026841 中公开的那些。

还可以使用本发明的活性剂与抗胆碱能药或抗毒蕈碱药、类固醇、 $\beta$ -2 激动剂、PDE4 抑制剂、多巴胺受体激动剂、LTD4 拮抗剂或 LTB4 拮抗剂的组合。本发明活性剂与抗炎药的其它有用的组合为与趋化因子受体拮抗剂的那些组合，所述的趋化因子受体拮抗剂例如 CCR-1、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 和 CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、特别是 CCR-5 的拮抗剂，诸如 Schering-Plough 拮抗剂 SC-351125、SCH-55700 和 SCH-D；Takeda 拮抗剂，诸如 N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]-四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-铵氯化物(TAK-770)；US 6166037 中(特别是权利要求 18 和 19)、WO 0066558(特别是权利要求 8)、WO 0066559(特别是权利要求 9)、WO 04/018425 和 WO 04/026873 所述的 CCR-5 拮抗剂。

按照上文所述，本发明还提供了治疗 CXCR2 介导的病症，例如炎性或过敏性病症，特别是炎性或阻塞性气道疾病的方法，该方法包括对此需要的个体，特别是人类个体施用有效量的如上所述的游离或药学上可接受的盐形式的式 I 的化合物。本发明在另一个方面中提供了如上所述的游离或药学上可接受的盐形式的式 I 的化合物在制备用于治疗 CXCR2 介导的病症、例如炎性或过敏性病症、特别是炎性或阻塞性气道疾病的药物中的用途。

可以通过任意合适的途经施用本发明的活性剂：例如通过口服，例如以片剂或胶囊的形式；通过非肠道，例如通过静脉内；通过吸入，例如用

于治疗炎性或阻塞性气道疾病；通过鼻内，例如用于治疗过敏性鼻炎；通过局部对皮肤，例如用于治疗特应性皮炎；或通过直肠，例如用于治疗炎症性肠病。

本发明在另一个方面中还提供了包含游离或药学上可接受的盐形式的式 I 的化合物作为活性组分，任选与其药学上可接受的稀释剂或载体一起的药物组合物。该组合物可以包含共同的治疗剂，诸如如上所述的抗炎药、支气管扩张药或抗组胺药。可以使用常用稀释剂或赋形剂和盖伦领域技术人员公知的技术制备这类组合物。因此，口服剂型可以包括片剂和胶囊。局部施用制剂可以采用霜剂、软膏剂、凝胶或透皮递送系统，例如贴剂的形式。用于吸入的组合物可以包含气雾剂或其它可雾化的制剂或干粉制剂。

当该组合物包含气雾剂制剂时，它优选包含：例如氢-氟-烷(HFA)抛射剂，诸如 HFA134a 或 HFA227 或其混合物，并且可以包含：一种或多种本领域公知的共溶剂，诸如乙醇(达 20%重量)和/或一种或多种表面活性剂，诸如油酸或失水山梨醇三油酸酯；和/或一种或多种增量剂，诸如乳糖。当该组合物包含干粉制剂时，它优选包含：例如具有粒径达 10 微米的式 I 的化合物任选与具有所需粒径分布的稀释剂或载体，诸如乳糖和有助于防止因湿气而使产品性能恶化的化合物，诸如硬脂酸镁，例如 0.05 - 1.5%。当该组合物包含喷雾剂时，它优选包含：例如溶于或悬浮于媒介物中的式 I 的化合物，所述的媒介物包含：水、共溶剂，诸如乙醇或丙二醇；和可以为表面活性剂的稳定剂。

本发明包括：(A) 可吸入形式的本发明活性剂，例如气雾剂或其它可雾化组合物形式或可吸入颗粒，例如微粉化形式；(B) 包含可吸入形式的本发明活性剂的可吸入药物；(C) 包含本发明这类可吸入形式的活性剂与吸入装置的药物产品；和(D) 包含可吸入形式的本发明活性剂的吸入装置。

用于实施本发明的本发明活性剂的剂量当然根据例如所治疗的特定病症、所需的作用和施用方式的不同而改变。一般而言，通过吸入施用的合适的每日剂量约为 0.01 - 1 mg/kg/天，而对于口服施用而言，合适的每日剂量约为 0.005 - 100 mg/kg 总体重。每日非肠道剂量方案优选约为 0.001

- 约 80 mg/kg 总体重。每日局部剂量方案优选为 0.1 mg - 150 mg，每天施用 1 - 4 次，优选 2 或 3 次。

通过下列实施例解释本发明。

使用下列缩写：

RT 室温

aq. 水

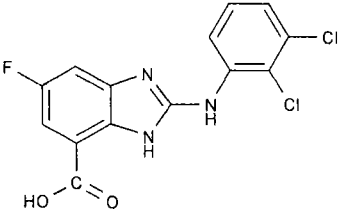
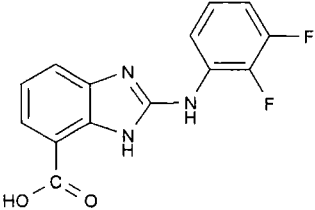
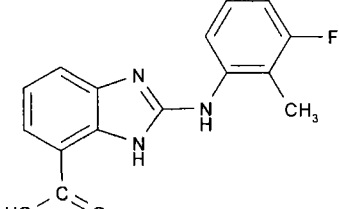
DMSO 二甲亚砜

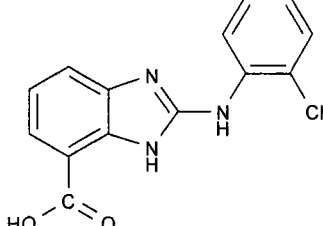
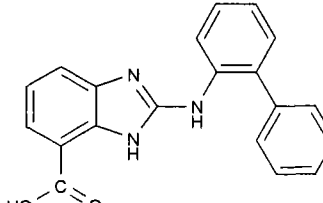
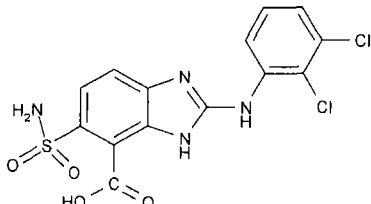
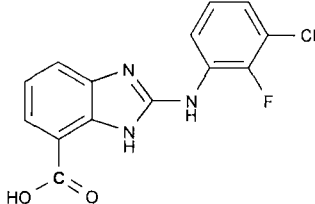
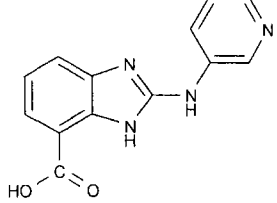
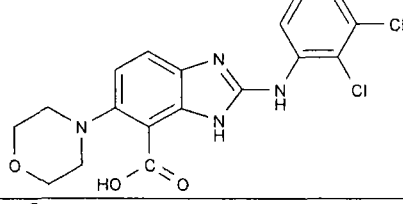
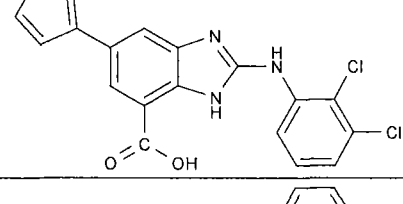
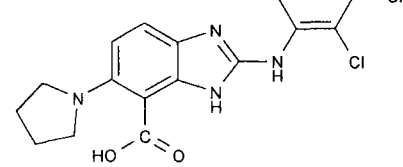
THF 四氢呋喃

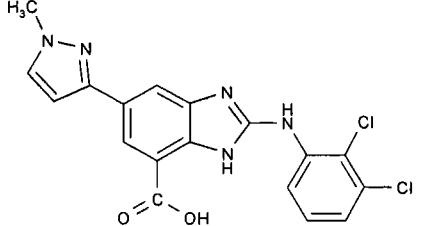
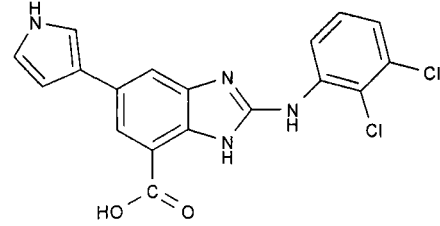
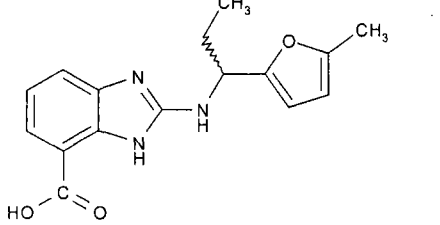
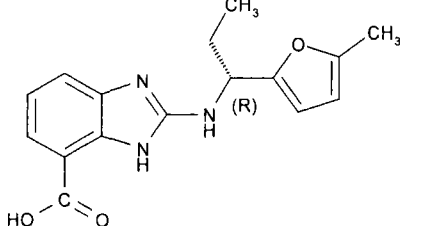
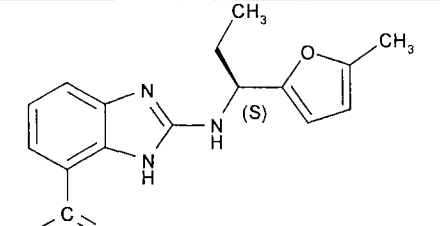
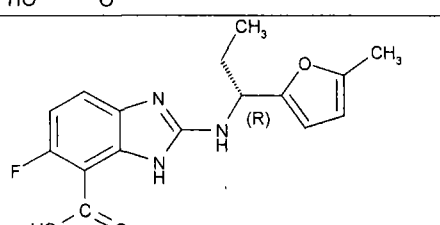
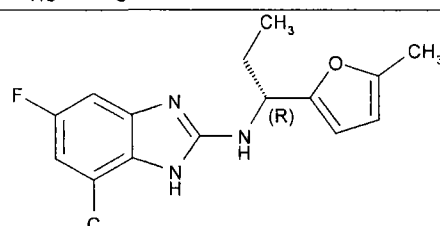
### 实施例

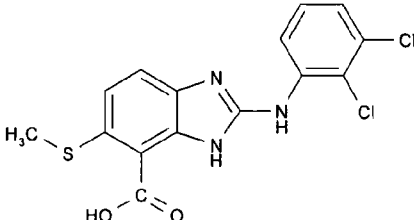
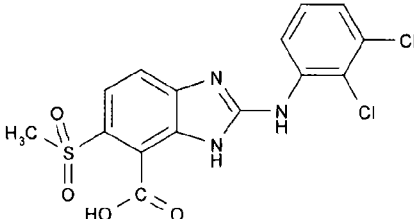
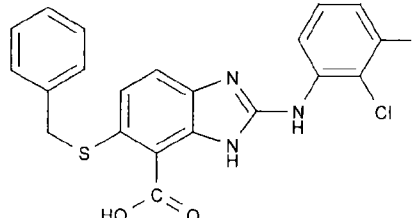
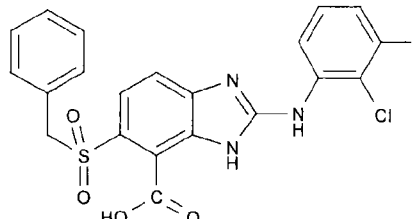
尤其优选的式 I 的化合物如下表 I 中所示，制备方法如下文中所述。所有化合物均为三氟乙酸盐。该表还显示了特征质谱数据。

表 I

实施例	结构	MH+	Ki或Kb( $\mu$ M)
1		340	0.2
2		289	-
3		285	0.8

4		288	-
5		329	1.2
6		-	-
7		-	-
8		-	-
9		-	-
10		388	1.5
11		-	-

12		402	1.8
13		387	-
14		-	-
15		-	-
16		-	-
17		-	-
18		-	-

19		-	-
20		-	-
21		-	-
22		-	-

分别在上述受体结合和 $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 结合测定中测定  $K_i$  数据和  $K_b$  数据。

LC 特异性: 使用 Waters HPLC alliance-HT 系统与 Xterra MS 柱 C18 50/4.6 5 $\mu\text{m}$  获得保留时间( $R_t$ ), 其中在 4 分钟内使用梯度  $\text{H}_2\text{O}(+0.1\% \text{甲酸}) / \text{CH}_3\text{CN}(+0.1\% \text{甲酸})$  95/5 - 0/100, 1.8 mL/分钟作为溶剂流速, 40 $^\circ\text{C}$  作为柱温。

### 实施例 1

2-(2,3-二氯-苯基氨基)-6-氟-3H-苯并咪唑-4-甲酸

(a) 2-氨基-5-氟-苯甲酸甲酯:

向在 RT 下 2-氨基-5-氟-苯甲酸(1 g)在 30 mL THF/MeOH(2:1)中的溶

液中滴加 2M 三甲代甲硅烷基重氮甲烷溶液(3.4 mL)。将获得的反应混合物在 RT 搅拌 3 小时。通过添加几滴 AcOH 使反应猝灭并且用 EtOAc 稀释。用(6N) NaOH 水溶液, 盐水和 H<sub>2</sub>O 洗涤获得的有机相, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且在真空中蒸发溶剂而得到所需产物。

(b) 2-乙酰基氨基-5-氟-3-硝基-苯甲酸甲酯:

将 2-氨基-5-氟-苯甲酸甲酯(866 mg)溶于乙酐(4.8 mL)并且搅拌 4 小时。在 RT 下将乙酐、乙酸和 HNO<sub>3</sub> 60%的混合物在 RT 滴加到该溶液中并且将获得的反应混合物在 RT 下搅拌 16 小时。使反应猝灭并且用 NaOH 6N 水溶液中和至 pH 6-7 并且用 EtOAc 萃取。用盐水、H<sub>2</sub>O 洗涤获得的有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并且蒸发溶剂。通过硅胶快速色谱法纯化用 isolute® 吸收剂吸收的所得油状物, 用己烷: 乙酸乙酯 2:1 洗脱而得到标题化合物, (LC/MS, >90%纯度(254 nm), R<sub>t</sub>=2.57)。

(c) 2-乙酰基氨基-3-氨基-5-氟-苯甲酸甲酯:

向 2-乙酰基氨基-5-氟-3-硝基-苯甲酸甲酯(145 mg)在 MeOH(15 mL)中的溶液中加入阮内-Ni 并且在 H<sub>2</sub> 气环境中搅拌获得的反应混合物。5 小时后, 终止反应, 过滤获得的混合物并且在真空中蒸发而得到标题化合物。

(d) 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-6-氟-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯:

向 2-乙酰基氨基-3-氨基-5-氟-苯甲酸甲酯(63 mg)在乙腈(1.5 mL)中的溶液中加入 2,3-二氯苯基异硫氰酸酯(48 μL)和 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI, 81 mg)。将获得的反应混合物在 RT 下搅拌 16 小时。蒸发溶剂, 将获得的残余物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 用盐水、H<sub>2</sub>O 洗涤获得的有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发溶剂。通过 RP-C18 色谱法纯化 50 mg 该粗固体, 用 H<sub>2</sub>O(+0.1%三氟乙酸): 乙腈(+0.1%三氟乙酸)梯度 (75:25 - 30:70, 15 分钟内)洗脱而得到标题化合物, 为三氟乙酸盐(LC/MS, 100%纯度(254nm), R<sub>t</sub>=6.39, [M]<sup>+</sup>=353.94 和 355.95 和 357.95)。

(e) 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-6-氟-3H-苯并咪唑-4-甲酸:

向搅拌的 2-(2,3-二氯苯基氨基)-6-氟-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(50 mg) 在 THF(3 mL)中的溶液中加入 LiOH.H<sub>2</sub>O(118.5 mg)在 H<sub>2</sub>O(1.5ml)中的溶液。将获得的反应混合物加热至 60° C 下 4 小时。将获得的混合物冷却至 RT, 用 1N HCl 水溶液猝灭并且中和至 pH 4-5。用 EtOAc 萃取水相并且合并获得的有机层且用盐水、H<sub>2</sub>O 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发溶剂。通过 RP-C18 色谱法纯化获得的粗固体, 用 H<sub>2</sub>O(+0.1%三氟乙酸): 乙腈(+0.1%三氟乙酸)梯度(95: 5 - 50:50, 10 分钟内)洗脱而得到标题化合物, 为三氟乙酸盐(LC/MS, >95%纯度, R<sub>t</sub>=3.04, [M]<sup>+</sup>=339.90 和 341.89 和 343.89)。

实施例 2 - 8

按照与实施例 1 类似的方式, 使用合适的原料制备这些实施例的化合物。

实施例 9

2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-吗啉-4-基-3H-苯并咪唑-4-甲酸

(a) 2-氨基-6-吗啉-4-基-3-硝基-苯甲酸乙酯:

向搅拌的 2-氨基-6-氟-3-硝基苯甲酸乙酯(200 mg)在 DMSO(2 L)中的溶液中加入吗啉(0.230 L)并且将获得的反应混合物加热至 100° C 下过夜。用 H<sub>2</sub>O 使获得的混合物猝灭并且用 EtOAc 萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥获得的有机层, 过滤并且蒸发溶剂而得到标题化合物(LC/MS R<sub>t</sub>=2.79, [M]<sup>+</sup>=296.10 和 297.11)。

(b) 2,3-二氨基-6-吗啉-苯甲酸乙酯:

向搅拌的 2-氨基-6-吗啉-3-硝基-苯甲酸乙酯(245 mg)在 EtOH(2 mL)中

的溶液中加入无水  $\text{SnCl}_2$ (722 mg)并且将获得的反应混合物加热至  $70^\circ\text{C}$  下 16 小时。在冷却至 RT 后, 蒸发溶剂并且将获得的残余物溶于  $\text{H}_2\text{O}$  且用 40%  $\text{NaOH}$  水溶液处理至 pH 12 并且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。合并获得的有机层, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并且蒸发溶剂而得到标题化合物(LC/MS, 100% 纯度,  $R_t=1.42$ ,  $[\text{M}]^+=266.16$  和  $267.16$ )。

(c) 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-吗啉-4-基-3H-苯并咪唑-4-甲酸:

向 2,3-二氨基-6-吗啉-苯甲酸乙酯(136 mg)在乙腈(2 mL)中的溶液中加入 2,3-二氯苯基异硫氰酸酯(90  $\mu\text{L}$ )。将获得的反应混合物在 RT 下搅拌 1 小时并且加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI, 150 mg)。将获得的混合物在 RT 下搅拌 16 小时。用 THF(2 mL)稀释获得的反应混合物并且加入  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (643 mg)在  $\text{H}_2\text{O}$ (1 ml)中的溶液。将获得的反应混合物加热至  $60^\circ\text{C}$  下 16 小时。将获得的混合物冷却至 RT, 用 1N  $\text{HCl}$  水溶液猝灭并且中和至 pH 4-5。用  $\text{EtOAc}$  萃取获得的水相并且合并获得的有机层且用盐水、 $\text{H}_2\text{O}$  洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并且蒸发溶剂。通过 RP-C18 色谱法纯化, 用  $\text{H}_2\text{O}$ (+0.1%三氟乙酸): 乙腈(+0.1%三氟乙酸)梯度(95: 5 - 50:50, 10 分钟内)洗脱而得到标题化合物, 为三氟乙酸盐(LC/MS, 100%纯度,  $R_t=2.58$ ,  $[\text{M}]^+=406.95$  和  $408.94$  和  $409.93$ )。

### 实施例 10

按照与实施例 9 类似的方式, 使用合适的原料制备该化合物。

### 实施例 11

#### 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-吡咯烷-1-基-3H-苯并咪唑-4-甲酸

(a) 2-氨基-3-硝基-6-吡咯烷-1-基-苯甲酸乙酯:

向搅拌的 2-氨基-6-氟-3-硝基苯甲酸乙酯(200 mg)在  $\text{DMSO}$ (2 mL)中的溶液中加入吡咯烷(0.109 mL)并且将获得的反应混合物加热至  $100^\circ\text{C}$  下

过夜。用 H<sub>2</sub>O 使获得的混合物猝灭并且用 EtOAc 萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥获得的有机层，过滤并且蒸发溶剂而得到标题化合物(LC/MS, 100%纯度, R<sub>t</sub>=3.14, [M+1]<sup>+</sup>=280.12)。

(b) 2,3-二氨基-6-吡咯烷-苯甲酸乙酯:

向搅拌的 2-氨基-6-吡咯烷-3-硝基-苯甲酸乙酯(80 mg)在 EtOH(2 mL) 中的溶液中加入无水 SnCl<sub>2</sub>(554 mg)并且将获得的反应混合物加热至 70° C 下 16 小时。在冷却至 RT 后，蒸发溶剂并且将获得的残余物溶于 H<sub>2</sub>O 且用 40% NaOH 水溶液处理至 pH 12 并且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。合并获得的有机层，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并且蒸发溶剂而得到标题化合物(LC/MS R<sub>t</sub>=1.50, [M+1]<sup>+</sup>=250.18)。

(c) 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-吡咯烷-1-基-3H-苯并咪唑-4-甲酸:

向 2,3-二氨基-6-吡咯烷-苯甲酸乙酯(60 mg)在乙腈(2 mL)中的溶液中加入 2,3-二氯苯基异硫氰酸酯(32 μL)。将获得的反应混合物在 RT 下搅拌 1 小时并且加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI, 53 mg)。将获得的混合物在 RT 下搅拌 16 小时。用 THF(2 mL)稀释获得的反应混合物并且加入 LiOH·H<sub>2</sub>O(229 mg)在 H<sub>2</sub>O(1 ml)中的溶液。将获得的反应混合物加热至 60° C 下 16 小时。将获得的混合物冷却至 RT, 用 1N HCl 水溶液猝灭并且中和至 pH 4-5。用 EtOAc 萃取获得的水相，合并获得的有机层并且用盐水、H<sub>2</sub>O 洗涤，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并且蒸发溶剂。通过 RP-C18 色谱法纯化，用 H<sub>2</sub>O(+0.1%三氟乙酸): 乙腈(+0.1%三氟乙酸)梯度(95: 5 - 50:50, 10 分钟内)洗脱而得到标题化合物，为三氟乙酸盐(LC/MS, R<sub>t</sub>=2.41, [M]<sup>+</sup>=390.95 和 392.97 和 393.95)。

### 实施例 12 - 18

按照与实施例 11 类似的方式，使用合适的原料制备这些实施例的化合物。

### 实施例 19

#### 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-甲基硫烷基-3H-苯并咪唑-4-甲酸

##### (a) 2-氨基-6-甲基硫烷基-3-硝基-苯甲酸乙酯:

向搅拌的 2-氨基-6-氟-3-硝基苯甲酸乙酯(300 mg)在 THF(1 mL)中的溶液中加入甲硫醇钠(190 mg)并且将获得的反应混合物加热至 100° C 下过夜。用 H<sub>2</sub>O 使获得的混合物猝灭并且用 EtOAc 萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥获得的有机层, 过滤并且蒸发溶剂而得到标题化合物(LC/MS, R<sub>t</sub>=3.22, [M-1]<sup>-</sup>=255.1)。

##### (b) 2,3-二氨基-6-甲基硫烷基-苯甲酸乙酯:

向搅拌的 2-氨基-6-甲基硫烷基-3-硝基-苯甲酸乙酯(164 mg)在 EtOH(15 mL)中的溶液中加入无水 SnCl<sub>2</sub>(557 mg)并且将获得的反应混合物加热至 70° C 下 16 小时。在冷却至 RT 后, 蒸发溶剂并且将获得的残余物溶于 H<sub>2</sub>O 且用 40% NaOH 水溶液处理至 pH 12 并且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。合并获得的有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发溶剂而得到标题化合物, (LC/MS R<sub>t</sub>=2.19, [M+1]=227.1)。

##### (c) 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-甲基硫烷基-3H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯:

向 2,3-二氨基-6-甲基硫烷基-苯甲酸乙酯(150 mg)在乙腈(10 mL)中的溶液中加入 2,3-二氯苯基异硫氰酸酯(98 μL)。将获得的反应混合物在 RT 下搅拌 1 小时并且加入 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI, 166 mg)。将获得的混合物冷却至 RT, 用 H<sub>2</sub>O 猝灭并且用 EtOAc 萃取。合并获得的有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发溶剂而得到标题化合物, (LC/MS R<sub>t</sub>=3.55, [M]<sup>+</sup>=395.93 和 397.89 和 399.89)。

##### (d) 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-甲基硫烷基-3H-苯并咪唑-4-甲酸:

向 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-甲基硫烷基-3H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯(50 mg)在 THF(2mL)中的溶液中加入 LiOH.H<sub>2</sub>O(241 mg)在 H<sub>2</sub>O(1 ml)中的溶液。将获得的反应混合物加热至 60° C 下 16 小时。将获得的混合物冷却至 RT, 用 1N HCl 水溶液猝灭并且中和至 pH 4-5。用 EtOAc 萃取获得的水相并且合并获得的有机层且用盐水、H<sub>2</sub>O 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发溶剂。通过 RP-C18 色谱法纯化, 用 H<sub>2</sub>O(+0.1%三氟乙酸): 乙腈(+0.1%三氟乙酸)梯度(95: 5 - 50:50, 10 分钟内)洗脱而得到标题化合物, 为三氟乙酸盐(LC/MS, 100%纯度, R<sub>t</sub>=2.81, [M]<sup>+</sup>=367.86 和 369.88 和 371.88)。

### 实施例 20

2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-甲磺酰基-3H-苯并咪唑-4-甲酸

(a) 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-甲磺酰基-3H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯:

在 RT 下向 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-甲基硫烷基-3H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯(57 mg)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)中的溶液中加入 3-氯-苯羰基过氧酸(66 mg)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)中的溶液并且将获得的溶液搅拌 16 小时。用 NaOH(3eq.)使反应猝灭并且过滤且蒸发溶剂。通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5)而得到标题化合物(LC/MS, R<sub>t</sub>=3.22, [M]<sup>+</sup>=427.87 和 431.89)。

(b) 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-甲磺酰基-3H-苯并咪唑-4-甲酸:

在 RT 下向 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-甲磺酰基-3H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯(40 mg)在 THF(2 mL)中的溶液中加入 LiOH.H<sub>2</sub>O(60 mg)在 H<sub>2</sub>O(1 ml)中的溶液。将获得的反应混合物在 60° C 下搅拌 16 小时。用 HCl 1N 水溶液使反应猝灭, 酸化至 pH 5 并且用 EtOAc 萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥获得的有机层, 过滤并且蒸发溶剂。通过 RP-C18 色谱法纯化粗产物, 用 H<sub>2</sub>O(+0.1%三氟乙酸): 乙腈(+0.1%三氟乙酸)梯度(95: 5 - 50:50, 10 分钟内)洗脱而得到标题化合物, 为三氟乙酸盐(LC/MS, 100%纯度, R<sub>t</sub>=2.55, [M]<sup>+</sup>=399.91 和

403.95)。

### 实施例 21

#### 5-苄基硫烷基-2-(2,3-二氯-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸

##### (a) 2-氨基-6-苄基硫烷基-3-硝基-苯甲酸乙酯:

向搅拌的 2-氨基-6-苄基硫烷基-3-硝基-苯甲酸乙酯(300 mg)在 DMSO(2 mL)中的溶液中加入苄基醇并且将获得的反应混合物加热至 100° C 下过夜。用 H<sub>2</sub>O 使该混合物猝灭并且用 EtOAc 萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥获得的有机层, 过滤并且蒸发溶剂而得到标题化合物(LC/MS, R<sub>t</sub>=3.70, [M+1]<sup>+</sup>=333.03)。

##### (b) 2,3-二氨基-6-苄基硫烷基-苯甲酸乙酯:

向搅拌的 2-氨基-6-苄基硫烷基-3-硝基-苯甲酸乙酯(700 mg)在 EtOH(15 mL)中的溶液中加入无水 SnCl<sub>2</sub>(1.43 g), 并且将获得的反应混合物加热至 70° C 下 16 小时。在冷却至 RT 后, 蒸发溶剂并且将获得的残余物溶于 H<sub>2</sub>O, 用 40% NaOH 水溶液处理至 pH 12 并且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。合并获得的有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发溶剂而得到标题化合物(LC/MS, R<sub>t</sub>=3.04, [M+1]<sup>+</sup>=303.11)。

##### (c) 5-苄基硫烷基-2-(2,3-二氯-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸:

向 2,3-二氨基-6-苄基硫烷基-苯甲酸乙酯(660 mg)在乙腈(5 mL)中的溶液中加入 2,3-二氯苯基异硫氰酸酯(308 μL)。将获得的反应混合物在 RT 下搅拌 1 小时并且加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI, 521 mg)。将获得的混合物在 RT 下搅拌 16 小时。用 THF(20 mL)稀释获得的反应混合物, 并且加入 LiOH·H<sub>2</sub>O(2.25 g)在 H<sub>2</sub>O(10 ml)中的溶液。将获得的反应混合物加热至 60° C 下 16 小时。将获得的混合物冷却至 RT, 用 1N HCl 水溶液猝灭并且中和至 pH 4-5。用 EtOAc 萃取获得的水相并且合并获得的有机层并且用盐水、H<sub>2</sub>O 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发

溶剂而得到标题化合物。取该粗产物的样品并且通过 RP-C18 色谱法纯化, 用 H<sub>2</sub>O(+0.1%三氟乙酸): 乙腈(+0.1%三氟乙酸)梯度(95: 5 - 50:50, 10 分钟内)洗脱而得到标题化合物, 为三氟乙酸盐(LC/MS, 100%纯度, R<sub>t</sub>=3.44, [M]<sup>+</sup>=443.83 和 445.86 和 446.87)。

## 实施例 22

### 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-苯基甲磺酰基-3H-苯并咪唑-4-甲酸

#### (a) 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-苯基甲磺烷基-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯:

在 RT 下向 5-苄基磺烷基-2-(2,3-二氯-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸(80 mg)在 THF(2 mL)和 MeOH(1 mL)中的溶液中滴加三甲代甲硅烷基重氮甲烷的在 THF 中的 2N 溶液(0.170 mL)。将获得的反应混合物在 RT 下搅拌 2 小时。用几滴 AcOH 使反应猝灭, 用 EtOAc 稀释, 用 2N NaOH 水溶液洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发溶剂。通过快速色谱法纯化粗产物(SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc, 5/1)而得到标题化合物(LC/MS, 100%纯度, R<sub>t</sub>=3.95, [M]<sup>+</sup>=457.84 和 459.84 和 460.85)。

#### (b) 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-苯基甲磺酰基-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯:

在 RT 下向 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-苯基甲磺酰基-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(80 mg)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)中的溶液中加入 3-氯-苯羰基过氧酸(88 mg)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)中的溶液, 并且将获得的溶液搅拌 16 小时。用 NaOH(3eq.) 使反应猝灭, 并且过滤且蒸发溶剂而得到标题化合物(LC/MS, R<sub>t</sub>=3.58, [M]<sup>+</sup>=489.88 和 491.90 和 492.90)。

#### (c) 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-苯基甲磺酰基-3H-苯并咪唑-4-甲酸:

在 RT 下向 2-(2,3-二氯-苯基氨基)-5-苯基甲磺酰基-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(56 mg)在 THF(2 mL)中的溶液中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O(131 mg)在 H<sub>2</sub>O(1 mL)中的溶液。将获得的反应混合物在 60° C 下搅拌 16 小时。用 HCl 1N

水溶液使反应猝灭，酸化至 pH=5 并且用 EtOAc 萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥获得的有机层，过滤并且蒸发溶剂。通过 RP-C18 色谱法纯化粗产物，用 H<sub>2</sub>O(+0.1%三氟乙酸): 乙腈(+0.1%三氟乙酸)梯度(95: 5 - 50:50, 10 分钟内)洗脱而得到标题化合物，为三氟乙酸盐(LC/MS, 100%纯度, R<sub>t</sub>=3.26, [M]<sup>+</sup>=475.84 和 477.79)。