



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102119140 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 03

(21) 申请号 200980140468. 8

A61P 9/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 08. 12

A61P 29/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/088, 217 2008. 08. 12 US

(56) 对比文件

US 4659722 , 1987. 04. 21, 说明书 TABLE 3.

US 3707477 , 1972. 12. 26, TABLE XIII 中

EX. N01-11. 164, 179.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 04. 12

WO 02/064616 A2, 2002. 08. 22, 说明书第 1

页第 14-19 行, 第 3 页第 5-32 行, 权利要求 1-20.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/053524 2009. 08. 12

US 4659722 , 1987. 04. 21, 说明书 TABLE 3.

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2010/019646 EN 2010. 02. 18

Joe R. Willard et al.. Studies in the Furan Series. Chloralfuramides and Some of their Reactions. 《Journal of the American Chemical Society》. 1953, 第 75 卷 2370-2373.

(73) 专利权人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

N. W. Hirwe et al.. Studies in chloral

(72) 发明人 P·X·阮 T·M·海德尔堡 周健雄

amides. Part IX. Reactivity of α -

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

Chlorine in α -Chloro-chloral-toluic

Amides. 《Proceedings of the Indian Academy of Sciences. Section Aphysical Sciences》. 1941, 第 13 卷 277-280.

代理人 张广育 钟守期

B. H. Yelburgi et al.. A Study of the Constitution of the Reduction Products of Chloral and Bromal Amides. 《Journal of the Indian Chemical Society, The Indian Chemical Society》. 1934, 第 11 卷 217-225.

(51) Int. Cl.

C07C 233/66 (2006. 01)

C07C 235/50 (2006. 01)

C07D 213/81 (2006. 01)

C07D 213/82 (2006. 01)

C07D 307/54 (2006. 01)

A61K 31/166 (2006. 01)

A61K 31/341 (2006. 01)

A61K 31/455 (2006. 01)

A61K 31/44 (2006. 01)

A61P 11/06 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

Antonio Guirado et al.. Synthesis and X-ray molecular structure of N-(1-amino-2,2-dichloroethyl)benzamides. 《Tetrahedron》. 2002, 第 58 卷 5087-5092.

审查员 马晓婧

权利要求书11页 说明书24页

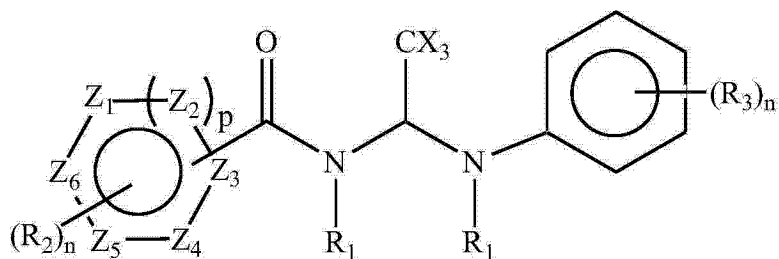
(54) 发明名称

1- 磷酸鞘氨醇 (S1P) 受体拮抗剂及其使用方
法

(57) 摘要

本发明提供一些明确定义的苯甲酰胺, 其可用作 1- 磷酸鞘氨醇拮抗剂。由此, 本文描述的化合物可用于治疗许多与 1- 磷酸鞘氨醇受体调节相关的病症。

1. 一种具有以下结构的化合物或其可药用盐：



其中：

R_1 各自为 $-H$ ；

R_2 和 R_3 各自独立地为 $-H$ 、直链或支链 C_1-C_6 烷基、卤素、三氟甲基、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；其中 R_2 各自处于羰基部分的间位或对位；

Z_1 为 C 、 N 、 O 或 S ，且 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C ；

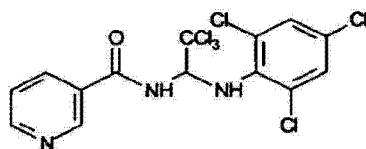
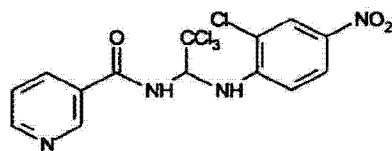
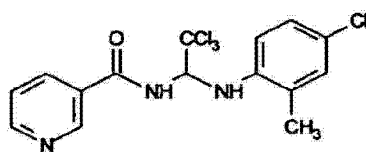
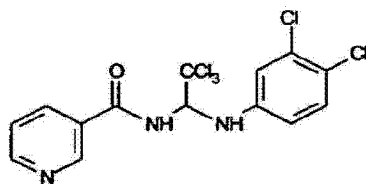
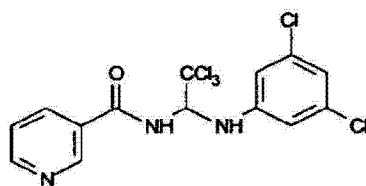
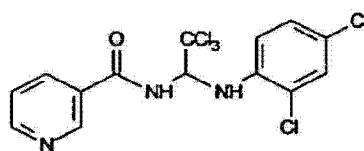
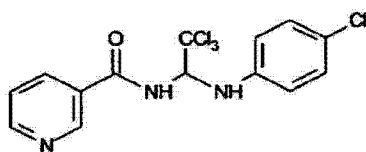
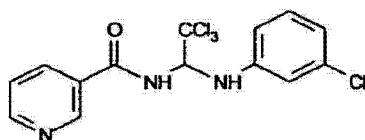
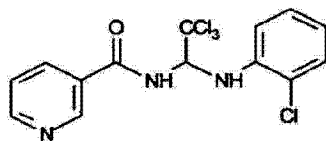
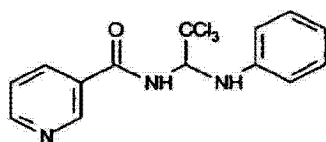
X 为 F 、 Cl 、 Br 或 I ；

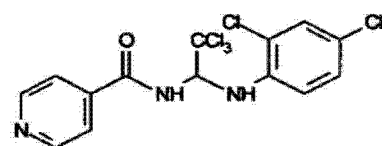
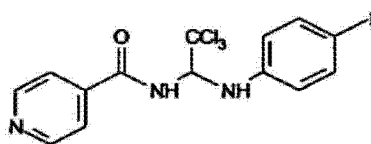
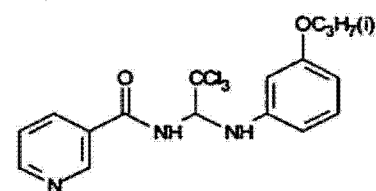
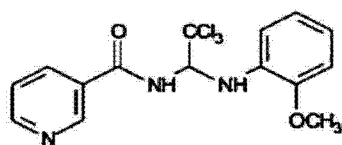
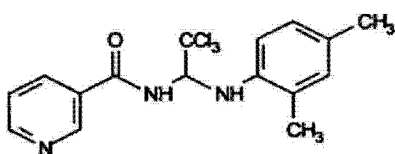
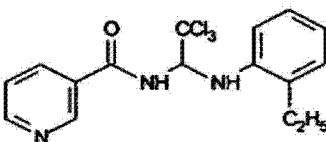
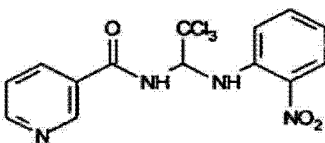
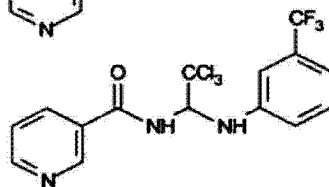
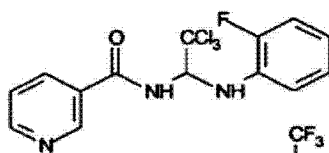
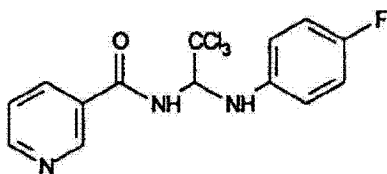
n 各自独立地为 $1-5$ ；并且

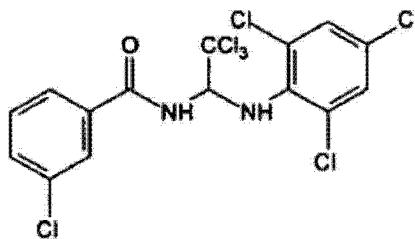
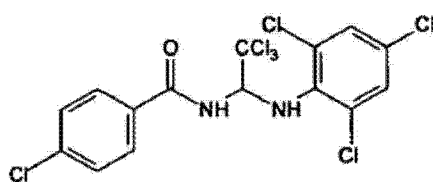
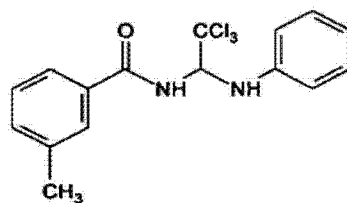
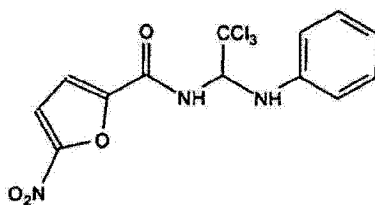
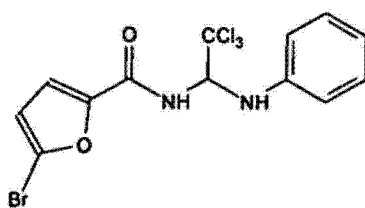
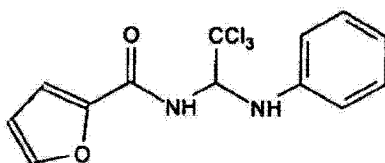
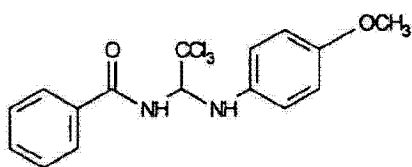
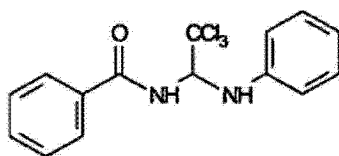
p 为 0 或 1 ；

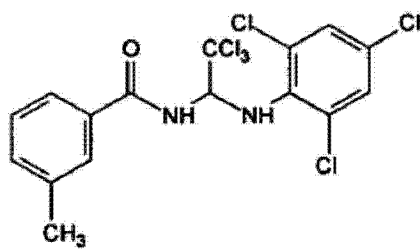
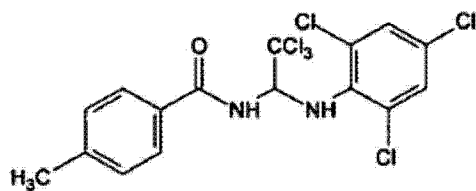
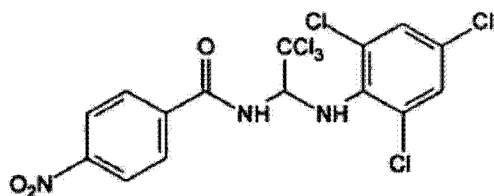
条件为当 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C ， p 为 1 ，并且 R_2 自为 $-H$ 时， R_3 不为 Cl ；

条件为所述化合物不为如下之一

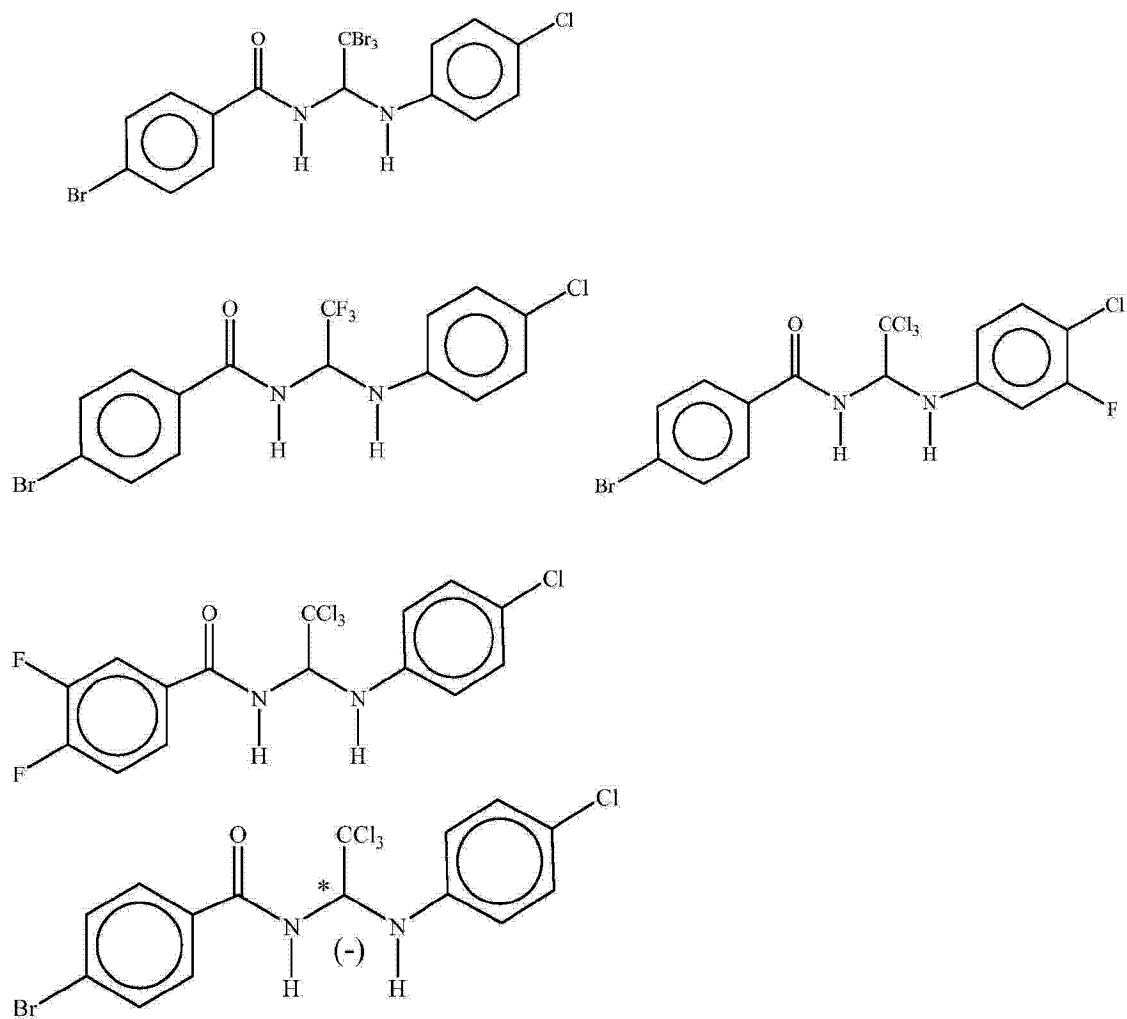






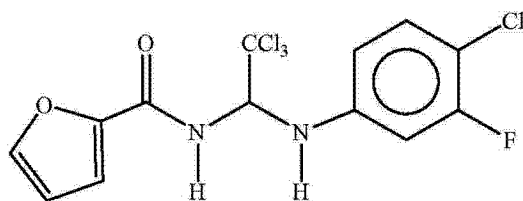


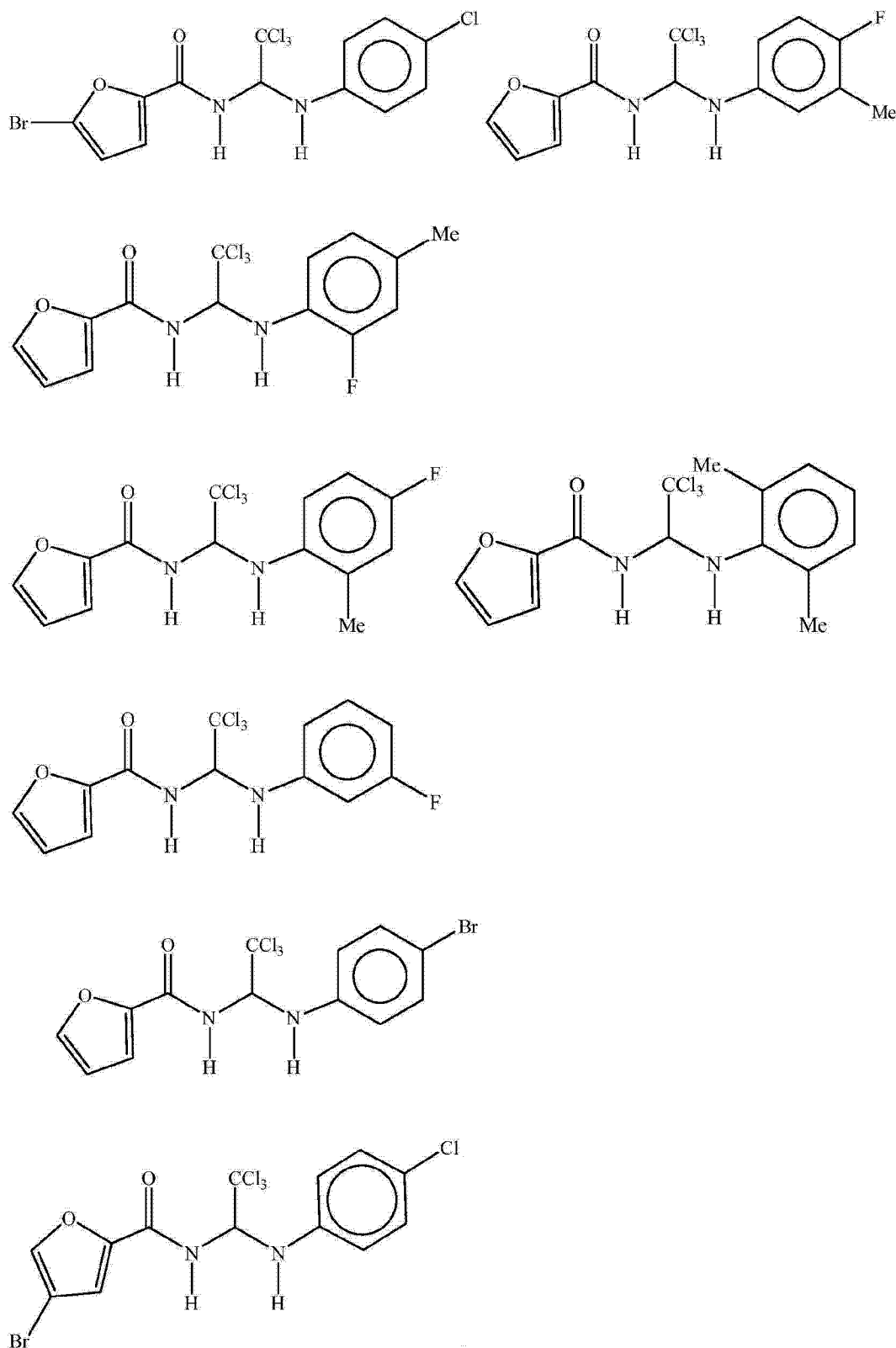
2. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为 F、Cl 或 Br。
3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R₂ 各自独立地为 C₁-C₆ 烷基、卤素或 -NO₂。
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 p 为 1, 并且 Z₁ 为 C。
5. 权利要求 4 的化合物, 具有以下结构之一:



6. 权利要求 1 的化合物, 其中 p 为 0, 并且 Z_1 为 0。

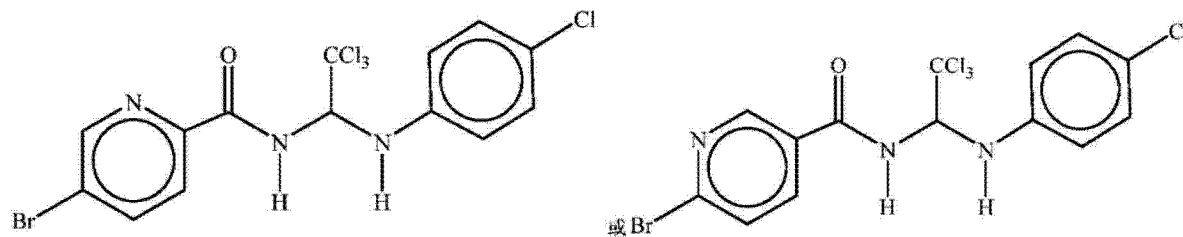
7. 权利要求 6 的化合物, 具有以下结构之一:



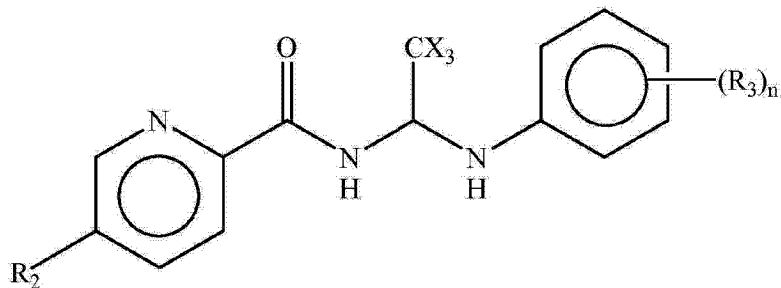


8. 权利要求 1 的化合物, 其中 p 为 1, 并且 Z_1 为 N。

9. 权利要求 8 的化合物, 具有以下结构:



10. 权利要求 1 的化合物, 具有以下结构:



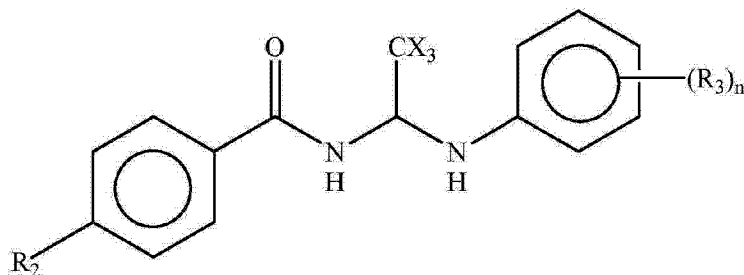
其中

X 为 Cl、F 或 Br;

R₂ 和 R₃ 各自独立地为卤素; 并且

n 为 1-5。

11. 权利要求 1 的化合物, 具有以下结构:



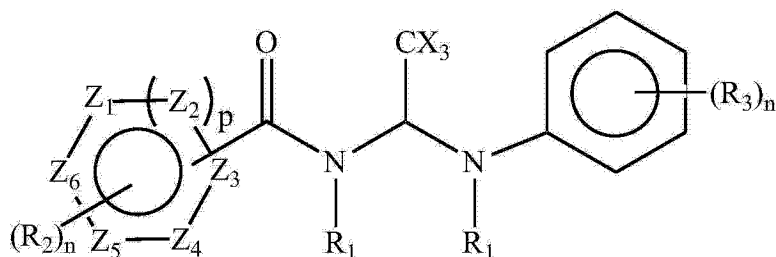
其中

X 为 Cl、F 或 Br;

R₂ 和 R₃ 各自独立地为 -H、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、卤素、三氟甲基、-CN、或 -NO₂; 并且

n 为 1-5。

12. 一种药物组合物, 包含在可药用载体中的至少一种具有如下结构的化合物



其中:

R₁ 各自为 -H;

R₂ 和 R₃ 各自独立地为 -H、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、卤素、三氟甲基、-CN 或 -NO₂; 其中 R₂ 各自处于羰基部分的间位或对位;

Z_1 为 C、N、O 或 S, 且 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C;

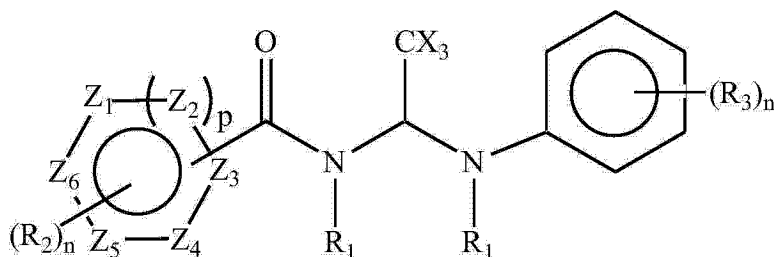
X 为 F、Cl、Br 或 I;

n 各自独立地为 1-5; 并且

p 为 0 或 1;

条件为当 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C, p 为 1, 并且 R_2 各自为 -H 时, R_3 不为 Cl。

13. 一种药物组合物在用于治疗与 1- 磷酸鞘氨醇受体调节相关的病症的药物的制备中的用途, 其中所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种具有如下结构的化合物



其中:

R_1 各自为 -H;

R_2 和 R_3 各自独立地为 -H、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、卤素、三氟甲基、-CN 或 $-NO_2$; 其中 R_2 各自处于羰基部分的间位或对位;

Z_1 为 C、N、O 或 S, 且 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C;

X 为 F、Cl、Br 或 I;

n 各自独立地为 1-5; 并且

p 为 0 或 1;

条件为当 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C, p 为 1, 并且 R_2 各自为 -H 时, R_3 不为 Cl。

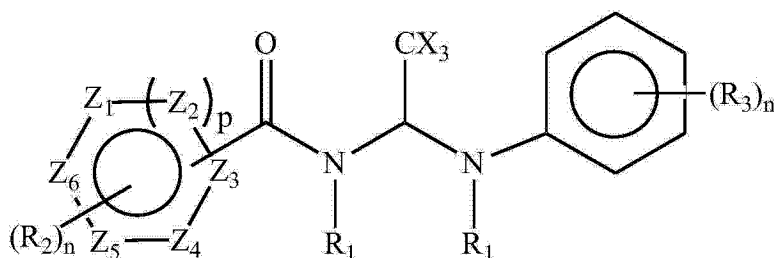
14. 权利要求 13 的用途, 其中所述病症为疼痛、青光眼、干眼病、血管发生障碍、心血管障碍或伤口愈合。

15. 权利要求 13 的用途, 其中所述病症为慢性疼痛。

16. 权利要求 13 的用途, 其中所述病症为急性疼痛。

17. 权利要求 13 的用途, 其中所述药物组合物为口服给药。

18. 至少一种具有如下结构的化合物, 或其可药用盐和各種对映异构体和非对映异构体在用于治疗与 1- 磷酸鞘氨醇受体调节相关的病症的药物的制备中的用途



其中:

R_1 各自为 -H;

R_2 和 R_3 各自独立地为 -H、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、卤素、三氟甲基、-CN 或 $-NO_2$; 其中 R_2 各自处于羰基部分的间位或对位;

Z_1 为 C、N、O 或 S, 且 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C;

X 为 F、Cl、Br 或 I;

n 各自独立地为 1-5; 并且

p 为 0 或 1;

条件为当 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C, p 为 1, 并且 R_2 各自为 -H 时, R_3 不为 Cl。

19. 权利要求 18 的用途, 其中所述病症与 1- 磷酸鞘氨醇 3 受体的调节相关。

20. 权利要求 18 的用途, 其中所述病症选自风疹、支气管哮喘和其他气道炎症; 心脏功能性疾病; 抗纤维化; 以及疼痛和炎性疾病。

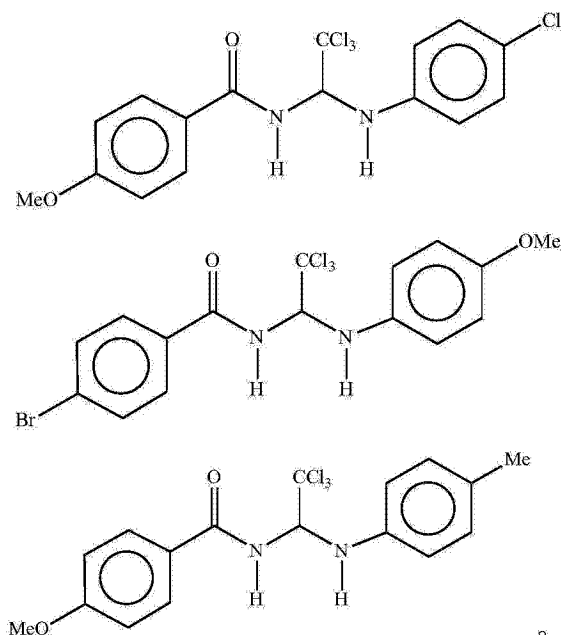
21. 权利要求 18 的用途, 其中所述病症选自肺气肿或慢性阻塞性肺病; 心动过缓、充血性心力衰竭、心律失常、动脉粥样硬化的预防和治疗, 或缺血 / 再灌注损伤; 眼睛、心脏、肝脏和肺纤维化, 增生性玻璃体视网膜病变, 良性黏膜类天疱疮, 或外科手术引起的角膜、结膜和眼球筋膜纤维化; 或者, 急性疼痛、慢性疼痛的突然加剧、肌骨骼疼痛、内脏痛、与糖尿病神经病变相关的疼痛、类风湿性关节炎、慢性膝盖和关节疼痛、腱炎、骨关节炎、滑囊炎或神经性疼痛。

22. 权利要求 19 的用途, 其中所述病症选自风疹、支气管哮喘和其他气道炎症; 心脏功能性疾病; 抗纤维化; 以及疼痛和炎性疾病。

23. 权利要求 19 的用途, 其中所述病症选自肺气肿或慢性阻塞性肺病; 心动过缓、充血性心力衰竭、心律失常、动脉粥样硬化的预防和治疗, 或缺血 / 再灌注损伤; 眼睛、心脏、肝脏和肺纤维化, 增生性玻璃体视网膜病变, 良性黏膜类天疱疮, 或外科手术引起的角膜、结膜和眼球筋膜纤维化; 或者, 急性疼痛、慢性疼痛的突然加剧、肌骨骼疼痛、内脏痛、与糖尿病神经病变相关的疼痛、类风湿性关节炎、慢性膝盖和关节疼痛、腱炎、骨关节炎、滑囊炎或神经性疼痛。

24. 权利要求 19 的用途, 其中所述病症为急性疼痛。

25. 一种化合物或其可药用盐, 所述化合物具有以下结构之一:



26. 一种药物组合物, 包含在可药用载体中的权利要求 25 的化合物。

27. 一种药物组合物在用于治疗与 1- 磷酸鞘氨醇受体调节相关的病症的药物的制备中的用途, 其中所述药物组合物包含治疗有效量的权利要求 25 的化合物。

28. 权利要求 25 的化合物或其可药用盐和各种对映异构体和非对映异构体在用于治疗与 1- 磷酸鞘氨醇受体调节相关的病症的药物的制备中的用途。

1- 磷酸鞘氨醇(S1P) 受体拮抗剂及其使用方法

[0001] 相互参引

[0002] 本申请要求享受 2008 年 8 月 12 日提交的序列号为 61/088, 217 的美国临时专利申请的优先权, 该申请的全部内容特此以具体引用的方式纳入本说明书。

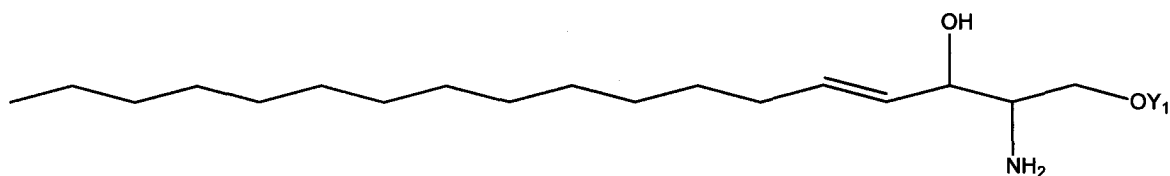
技术领域

[0003] 本发明总体而言涉及一些取代的苯甲酰胺及其作为拮抗剂的用途, 例如作为 1- 磷酸鞘氨醇受体的拮抗剂的用途。具体而言, 本发明涉及这些化合物和药物组合物用于治疗与 1- 磷酸鞘氨醇受体调节相关的病症的用途。

背景技术

[0004] 鞘氨醇是具有下述通式所示的化学结构的化合物, 其中 Y^1 为氢。已知在活体中, 包括神经系统中细胞的细胞膜表面上, 广泛分布有多种具有鞘氨醇成分的鞘脂。

[0005]



[0006] 鞘脂是活体内起重要作用的脂质之一。特定鞘脂在体内累积会引起一种被称为脂沉积症的疾病。存在于细胞膜上的鞘脂的功能是调节细胞生长、参与细胞的发育和分化、在神经内起作用、参与细胞的感染和恶性化等。鞘脂的很多生理作用有待揭示。目前已指出一种鞘脂衍生物即神经酰胺可能在细胞信号转导机制中起重要作用, 并且关于它对细胞凋亡和细胞周期的作用的研究已有报道。

[0007] 1- 磷酸鞘氨醇是一种重要的细胞代谢物, 其源自于从新合成的或作为 (动物细胞中) 鞘脂循环的一部分的神经酰胺。它还出现在昆虫、酵母和植物中。

[0008] 作为酶, 神经酰胺酶作用于神经酰胺以释放鞘氨醇, 鞘氨醇由鞘氨醇激酶——一种在胞质溶胶和内质网中普遍存在的酶——磷酸化而形成 1- 磷酸鞘氨醇。逆反应也可通过鞘氨醇磷酸酶的作用而进行, 这些酶共同作用控制代谢物的细胞浓度, 其浓度始终较低。在血浆中, 这种浓度可达到 0.2 至 0.9 μ M, 并且发现所述代谢物与脂蛋白有关, 特别是 HDL。还应注意 1- 磷酸鞘氨醇的形成是鞘氨基醇碱 (sphingoid base) 分解代谢的关键步骤。

[0009] 像它的前体一样, 1- 磷酸鞘氨醇是一种强效的信号分子, 它可能特有地在胞内和胞间均起作用, 但与神经酰胺和鞘氨醇的功能大不相同。这些不同的鞘脂类代谢物之间的平衡对健康可能非常重要。例如, 在细胞内, 1- 磷酸鞘氨醇促进细胞分裂 (有丝分裂), 而抑制与其相反的细胞死亡 (凋亡)。在胞内, 1- 磷酸鞘氨醇还响应于多种胞外刺激而起到调节钙代谢和细胞生长的作用。目前的观点看来认为细胞内 1- 磷酸鞘氨醇与神经酰胺和 / 或鞘氨醇水平之间的平衡对其生存能力至关重要。同与其具有某些结构相似性的溶血磷脂、特别是溶血磷脂酸一样, 1- 磷酸鞘氨醇通过与细胞表面上 5 种特异性 G 蛋白偶联受体的

[0020] R_1 各自独立地为 -H 或低级烷基；

[0021] R_2 和 R_3 各自独立地为 -H、直链或支链烷基、环烷基、杂环基 (heterocyclic)、芳基、杂芳基、烯基、炔基、卤化物 (halide)、羟基、烷氧基、烷氨基、烷羧基、三氟甲基、 $-N(R_4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-NO_2$ ；其中 R_2 各自处于羰基部分的间位或对位；

[0022] R_4 各自独立地为 H、直链或支链烷基、环烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷羰基、甲酰基、氧羰基 (oxycarbonyl)、羧基、烷基羧酸酯 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺 (alkylamide)、氨基、烷氨基或氨羰基；

[0023] Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自独立地为 C、N、O 或 S；

[0024] X 为 H、F、Cl、Br 或 I；

[0025] n 各自独立地为 1-5；并且

[0026] P 为 0 或 1；

[0027] 条件为当 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C，p 为 1，并且 R_2 各自为 -H 时， R_3 不为 Cl。

[0028] 在另一个实施方案中，本发明提供药物组合物，包括在可药用载体中的至少一种本发明的化合物。

[0029] 在本发明的另一个实施方案中，提供治疗与 1- 磷酸鞘氨醇调节相关的病症的方法。所述方法可通过例如给予有需要的受试者一种药物组合物而进行，所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种本发明的化合物。

[0030] 在本发明的又一个实施方案中，提供治疗与 1- 磷酸鞘氨醇受体调节相关的病症的方法，所述 1- 磷酸鞘氨醇受体包括 S1P1、S1P2 和 S1P3 受体。所述方法可通过例如以下方式实施：给予有需要的受试者治疗有效量的至少一种本发明的化合物，或其任意结合物，或其可药用盐、水合物、溶剂化物、晶形和各种同分异构体、对映异构体和非对映异构体。

具体实施方式

[0031] 应理解上文的总体描述和下文的详细说明都仅仅是示例性和说明性的，而不限所要求保护的本发明。除非另有具体指明，本文所用的单数形式包括复数对象。除非另有指明，本文使用的“或者”指“和 / 或”。此外，术语“包括”以及其他形式例如“包含”和“含有”均不具有限制性。本文使用的章节标题仅用于组织目的，而不应解释为限制所描述的主题。

[0032] 除非给出具体定义，使用的相关术语以及本文描述的实验室方法和分析化学技术、合成有机和无机化学是均本领域已知的那些。标准化学符号与这些符号代表的全称可替换使用。因此，例如，术语“氢”和“H”应理解为具有相同的含义。标准技术可用于化学合成、化学分析和制剂。

[0033] 本文使用的术语“烷基”是指具有 1 至最多约 100 个碳原子的直链、支链或环状烃基。数字范围例如“1 至 100”或“ C_1-C_{100} ”无论在本文何处出现，均指给定范围内的每个整数；例如，“ C_1-C_{100} 烷基”是指可包括仅 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等最多至包括 100 个碳原子的烷基基团，但是术语“烷基”也包括未指定碳原子数目范围的实例。“取代烷基”是指具有取代基的烷基部分，所述取代基通常选自烷基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、杂环基、芳基、杂芳基、芳氧基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、氨基、低级烷氨基、低级二烷氨基、酰胺基、叠氮基、酰基 ($-C(O)R_6$)、烷氧基甲基、巯基 ($-S-R_6$)、亚磺酰基 ($-S(O)-R_6$)、磺酰基

($-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_6$)、磺酰胺基 ($-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)_2$)、碳酸酯基 ($-\text{OC}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_6$)、氧酰基 ($-\text{OC}(\text{O})-\text{R}_6$)、羧基 ($-\text{C}(\text{O})\text{OH}$)、酯基 ($-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$) 和氨基甲酸酯基 ($-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_6)_2$), 其中 R_6 为 H 或低级烷基、低级烯基、低级炔基、芳基、杂芳基、杂环等。本文使用的“低级烷基”是指具有 1 至约 6 个碳原子的烷基部分。

[0034] 本文使用的“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键并且具有约 2 至最多达约 100 个碳原子的直链、支链或环状烃基,“取代烯基”是指还具有一个或多个如前所述的取代基的烯基基团。本文使用的“低级烯基”是指具有 1 至约 6 个碳原子的烯基部分。

[0035] 本文使用的“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键并且具有约 2 至最多达约 100 个碳原子的直链或支链烃基,“取代炔基”是指还具有一个或多个如前所述的取代基的炔基基团。本文使用的“低级炔基”是指具有 2 至约 6 个碳原子的炔基部分。

[0036] 本文使用的“环烷基”是指环状(即含有环的)烷基部分,其通常包括约 3 至最多达约 8 个碳原子,“取代环烷基”是指还具有一个或多个如前所述的取代基的环烷基基团。

[0037] 本文使用的“芳基”是指具有 6 至最多达 14 个碳原子的芳香族基团,“取代芳基”是指还具有一个或多个如前所述的取代基的芳基基团。

[0038] 本文使用的“杂芳基”是指含有作为环结构一部分的一个或多个杂原子(例如 N、O、S 等)并且在环结构上具有共计 5 至最多达 14 个原子(即碳原子和杂环原子)的芳香族部分。“取代杂芳基”是指还具有一个或多个如前所述的取代基的杂芳基基团。

[0039] 本文使用的“杂环的”或“杂环”是指含有作为环结构一部分的一个或多个杂原子(例如 N、O、S 等)并且具有 3 至 14 个碳原子的非芳香族环状(即含有环的)基团,“取代杂环”是指还具有一个或多个如上所述的取代基的杂环基团。

[0040] 本文使用的“卤素”或“卤化物”是指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。当指卤化的取代基例如“三氟甲基”时,还可使用术语“氟代”、“氯代”、“溴代”和“碘代”。

[0041] 本文使用的“羟烷基”是指烷基-OH,如羟甲基、羟乙基等。

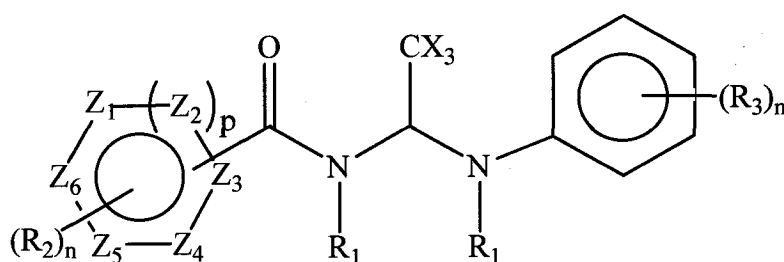
[0042] 本文使用的“烷基酰基”是指烷基酮,如乙酮(ethanone)、丙酮等。

[0043] 本文使用的“可药用盐”是指能保留生物有效性和游离碱的性质的、通过与无机酸反应而获得的盐,所述无机酸例盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲基苯磺酸、水杨酸等。

[0044] 对本领域技术人员来说易于明了的是,本发明的一些化合物可包含一个或多个不对称中心,以使得所述化合物可以对映异构体和非对映异构体的形式存在。除非另有具体说明,本发明的范围包括所有的对映异构体、非对映异构体和外消旋混合物。本发明的一些化合物可与可药用酸或碱形成盐,本文所述化合物的这种可药用盐也在本发明的范围内。

[0045] 本发明提供具有以下结构的化合物或其可药用盐:

[0046]



[0047] 其中:

[0048] R_1 各自独立地为 -H 或低级烷基；

[0049] R_2 和 R_3 各自独立地为 -H、直链或支链烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、卤化物、羟基、烷氧基、烷氨基、烷羧基、三氟甲基、 $-N(R_4)_2$ 、-CN、 $-CO_2R_4$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-NO_2$ ；其中 R_2 各自处于羰基部分的间位或对位；

[0050] R_4 各自独立地为 H、直链或支链烷基、环烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷羰基、甲酰基、氧羰基、羧基、烷基羧酸酯、烷基酰胺、氨基、烷氨基或氨羰基；

[0051] Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自独立地为 C、N、O 或 S；

[0052] X 为 H、F、Cl、Br 或 I；

[0053] n 各自独立地为 1-5；并且

[0054] P 为 0 或 1；

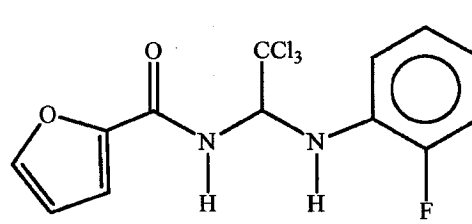
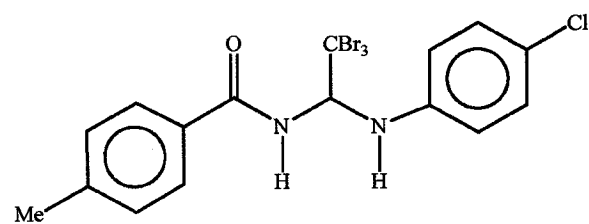
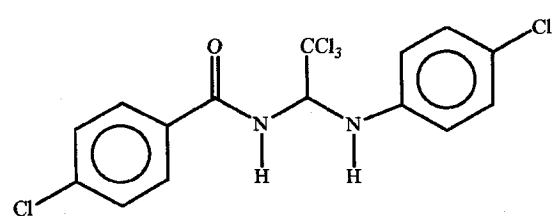
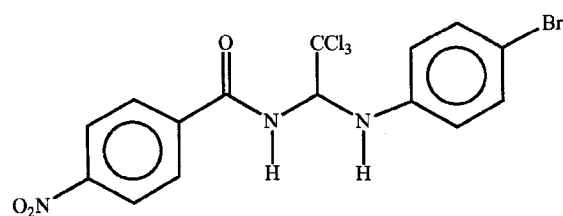
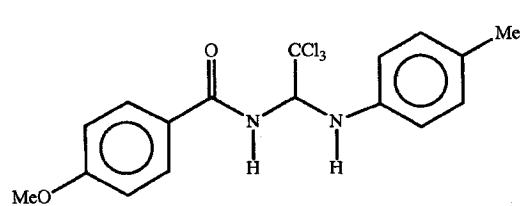
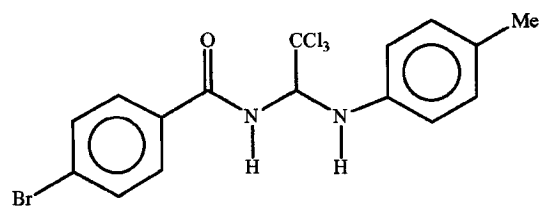
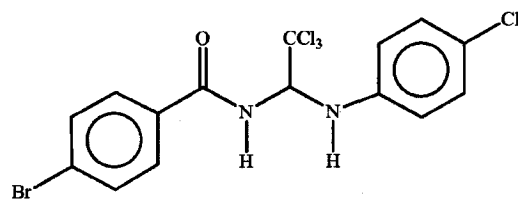
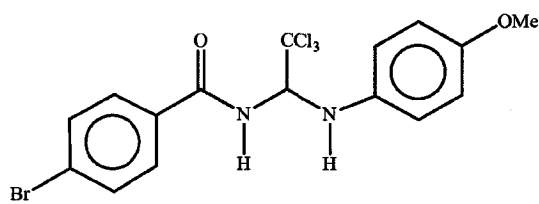
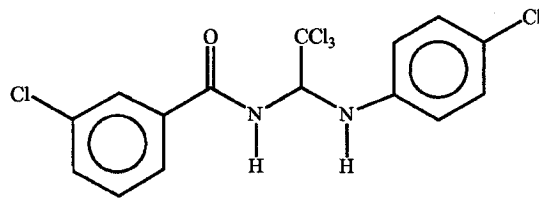
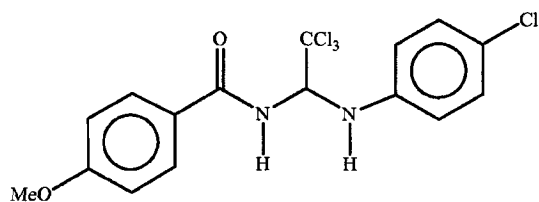
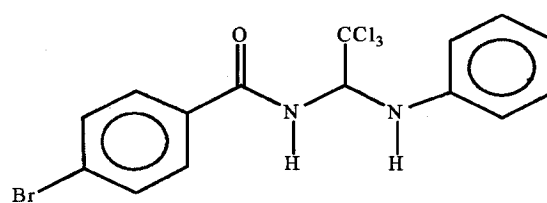
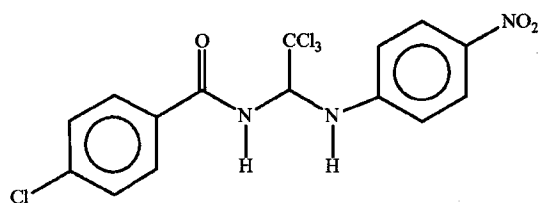
[0055] 条件为当 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C，p 为 1，并且 R_2 各自为 -H 时， R_3 不为 Cl。

[0056] 在本发明的一些实施方案中，X 为 F、Cl 或 Br。

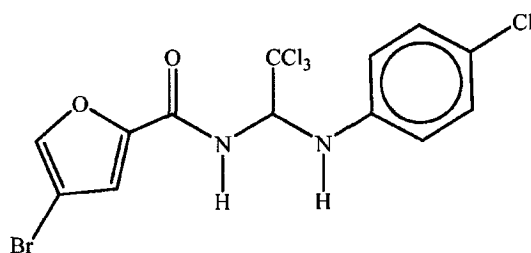
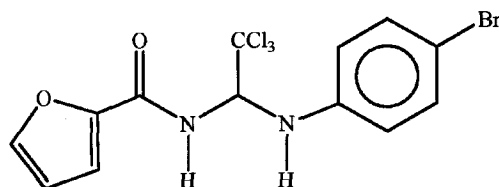
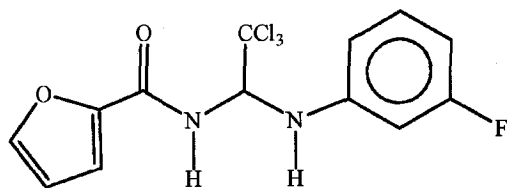
[0057] 在一些实施方案中， R_2 各自独立地为烷基、卤化物、烷氧基或 $-NO_2$ 。

[0058] 在一个实施方案中，前页所述结构任选排除以下化合物之一或其全部：

[0059]

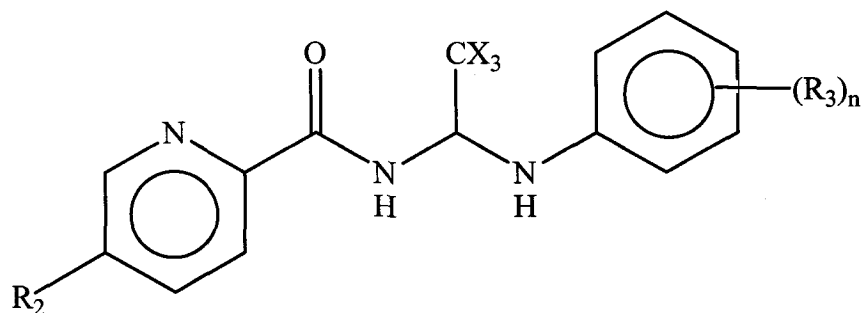


[0060]



[0061] 在本发明的一些实施方案中,提供具有以下结构的化合物:

[0062]



[0063] 其中:

[0064] X 为 Cl 或 Br;

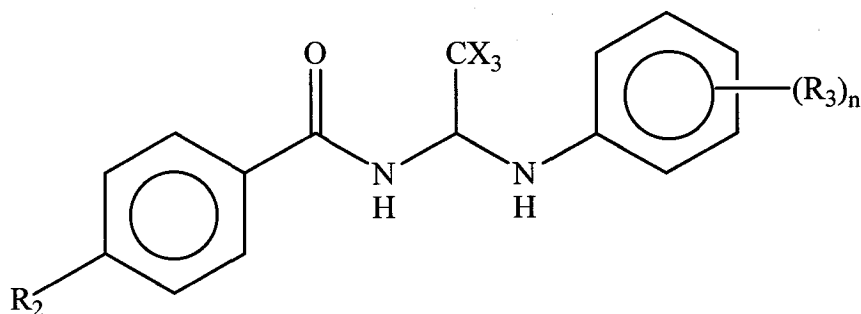
[0065] R_2 和 R_3 各自独立地为 -H、直链或支链烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、卤化物、羟基、烷氧基、烷氨基、烷羧基、三氟甲基、 $-N(R_4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-NO_2$;

[0066] R_4 各自独立地为 H、直链或支链烷基、环烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷羰基、甲酰基、氧羰基、羧基、烷基羧酸酯、烷基酰胺、氨基、烷氨基或氨羰基; 并且

[0067] n 为 1-5。

[0068] 在本发明的一些实施方案中,提供具有以下结构的化合物

[0069]



[0070] 其中：

[0071] X 为 Cl、F 或 Br；

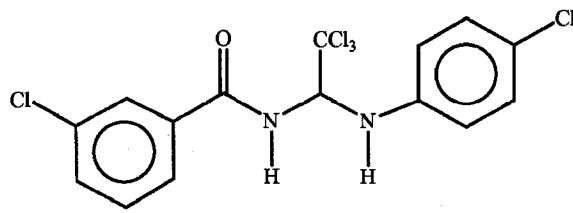
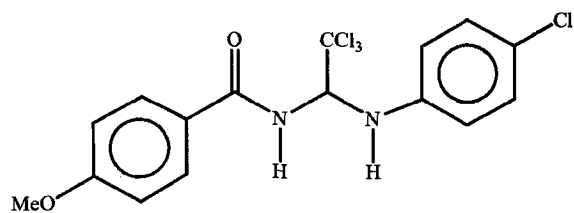
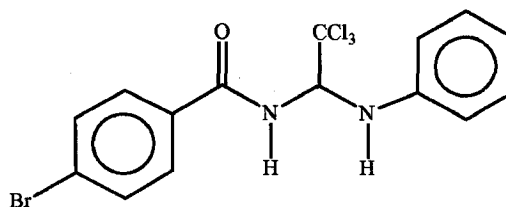
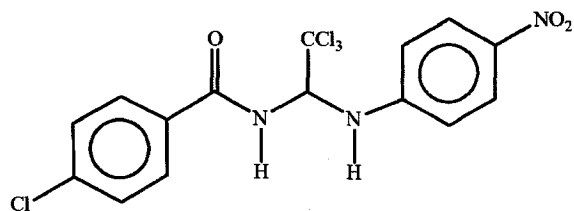
[0072] R_2 和 R_3 各自独立地为 -H、直链或支链烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、卤化物、羟基、烷氧基、烷氨基、烷羧基、三氟甲基、 $-N(R_4)_2$ 、-CN、 $-CO_2R_4$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-NO_2$ ；

[0073] R_4 各自独立地为 H、直链或支链烷基、环烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷羰基、甲酰基、氧羰基、羧基、烷基羧酸酯、烷基酰胺、氨基、烷氨基或氨羰基；并且

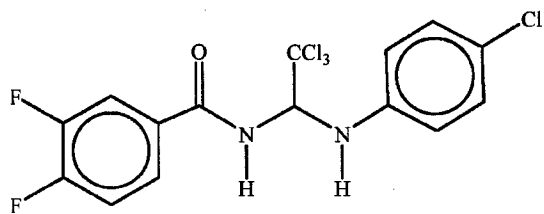
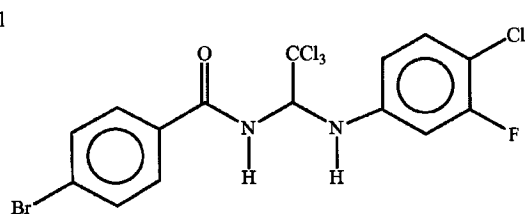
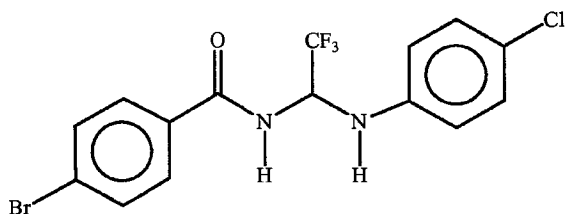
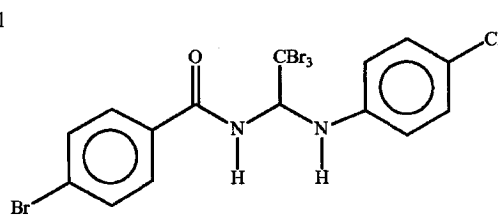
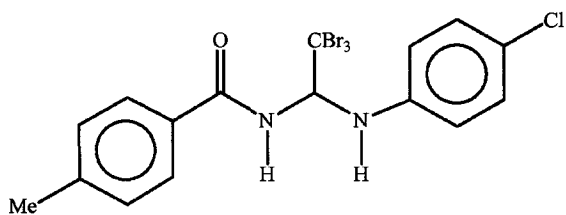
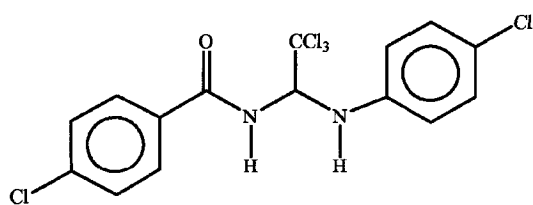
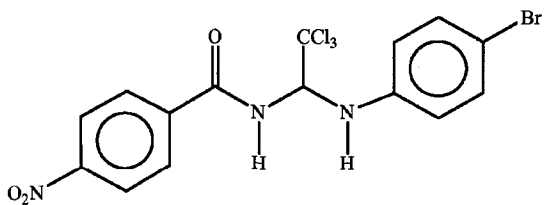
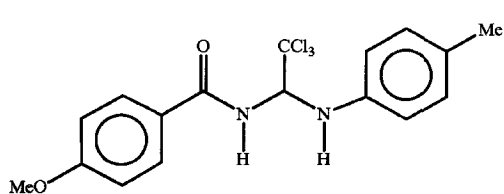
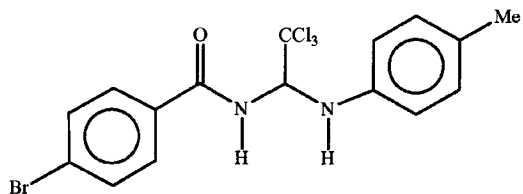
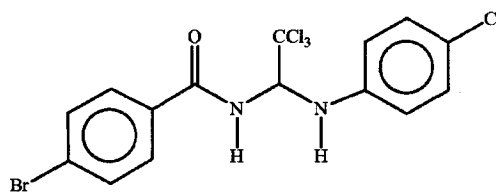
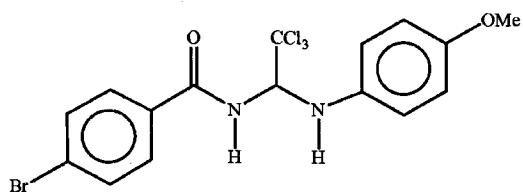
[0074] n 为 1-5。

[0075] 在其它实施方案中，提供如下化合物，其中 p 为 1 并且 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C。本发明这一实施方案的化合物包括但不限于具有任一以下结构的化合物：

[0076]

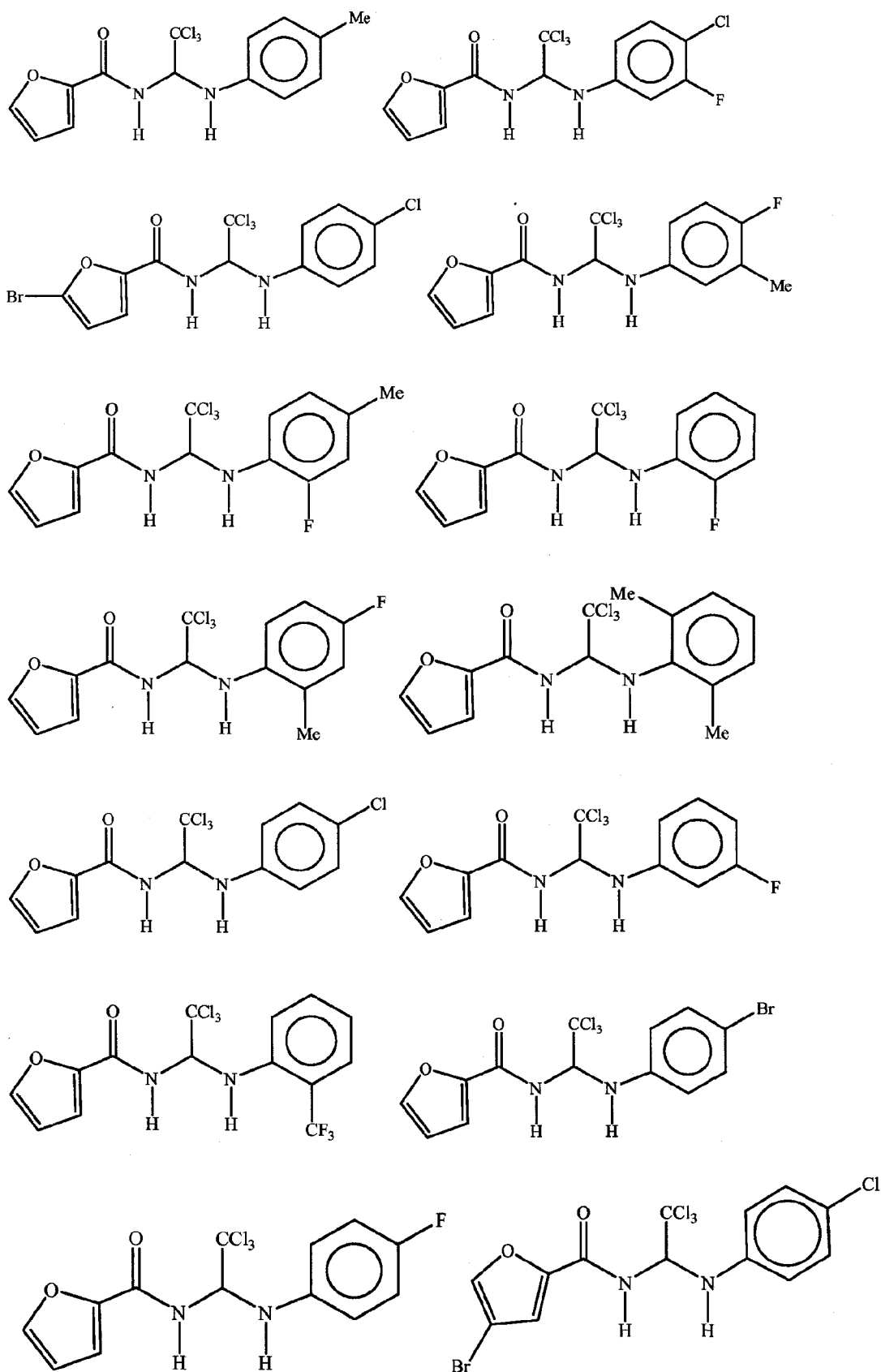


[0077]



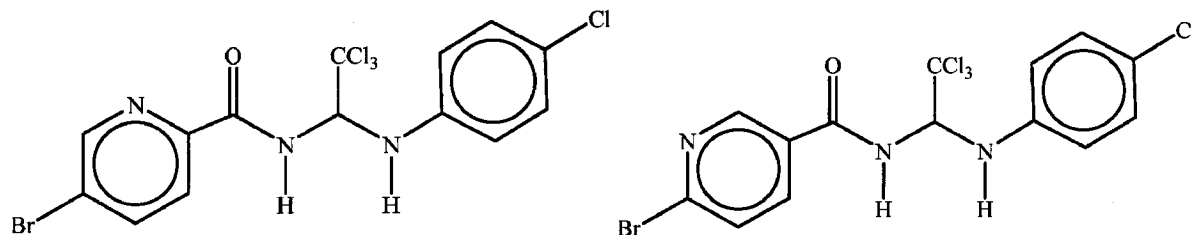
[0078] 在其他实施方案中,提供以下化合物,其中 p 为 0, Z_1 为 0, 并且 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 各自为 C。本发明这一实施方案的化合物包括但不限于具有以下结构的化合物:

[0079]



[0080] 在其他实施方案中,提供以下化合物,其中 p 为 1,并且 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6 中的至少一个为 N。本发明这一实施方案的化合物包括但不限于具有以下结构的化合物:

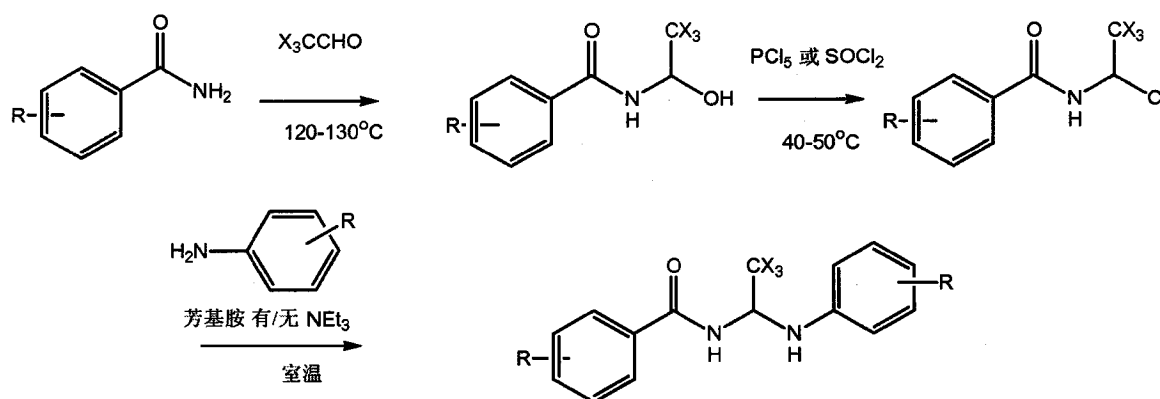
[0081]



[0082] 本发明的化合物可由本领域技术人员熟知的多种方式制备。下述路线 A 概述了本发明的化合物的示例性合成路线。

[0083]

路线 A



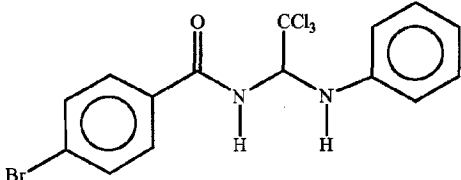
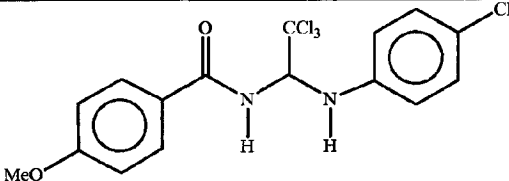
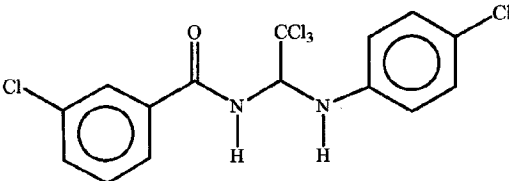
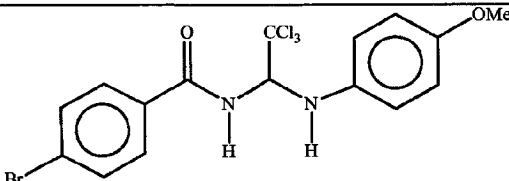
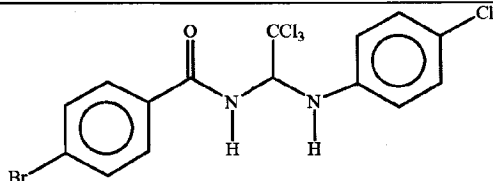
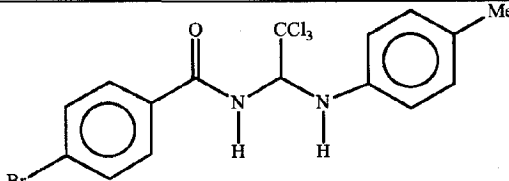
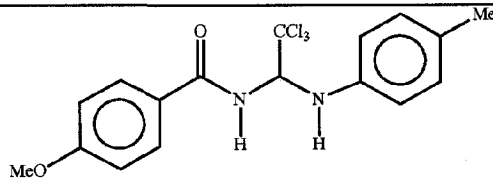
[0084] 本发明的化合物可通过 Guirado, A. et al ;Tetrahedron, 58, 2002, 5087 和其中所引用的其他来源所述方法的变化方案来合成。例如,关于路线 A,在酰胺的存在下通过三氯乙醛作用而平稳地转化为醇。所述醇可使用合适的试剂例如 PCl_5 、 SOCl_2 等而转化为氯化物。最后的步骤是,使所述氯化物与合适的胺在温和条件下反应,然而进行合适的本领域技术人员所熟知的后处理和纯化步骤。

[0085] 使用 Flipr 测定法检测本发明化合物的 S1P3 活性。可评估所述化合物对能够稳定表达人 S1P3 受体的 T24 细胞中人 S1P3 受体活化作用的激活或阻断能力。使用前 1 天将 1 万细胞 / 孔铺至聚-D-赖氨酸包被的 384-孔板上。向表达 S1P3 受体的细胞系的生长培养基 McCoy's 5A 培养基中添加 10% 经木炭处理的胎牛血清 (FBS)、1% 抗生素-抗真菌剂和 400 $\mu\text{g/mL}$ 遗传霉素 (geneticin)。实验当天,使用添加有 20mM HEPES (HBSS/Hepes 缓冲液) 的 Hank 平衡盐溶液中将细胞清洗两次。然后向细胞中加入用含有 1.25mM 羧苯磺胺 (Probenecid) 的 HBSS/Hepes 缓冲液稀释的 2 μM Fluo-4 进行染色,并在 37°C 孵育 40 分钟。将所述细胞板清洗 4 次除去细胞外染料,然后将该板置于 FLIPR (荧光成像读板仪, Molecular Devices) 中。将配体用 HBSS/Hepes 缓冲液稀释并在 384-孔微板中制备。将作为阳性对照的 1-磷酸鞘氨醇 (S1P) 用含有 4mg/mL 无脂肪牛血清白蛋白的 HBSS/Hepes 缓冲液稀释。使用 FLIPR 将 12.5 μL 从配体微量板转移至细胞板上,然而进行荧光检测 75 秒,其间每秒进行读数,而后再检测 2.5 分钟,其间每 10 秒进行读数。药物检测的浓度范围为 0.61nM 至 10,000nM。以任意荧光单位获得 Ca^{+2} 响应的数据并且不转化为 Ca^{+2} 浓度。 IC_{50} 值是使用 Levenburg Marquardt 算法通过线性回归分析确定。测定结果示于下表中。

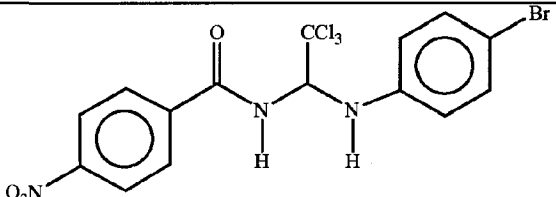
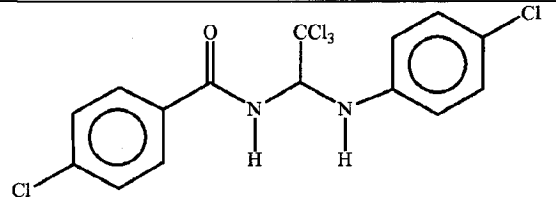
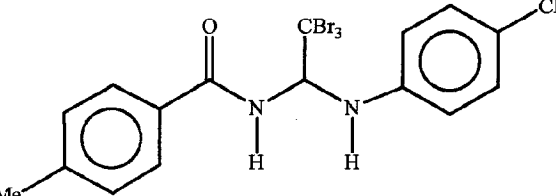
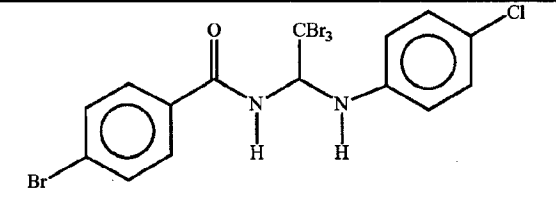
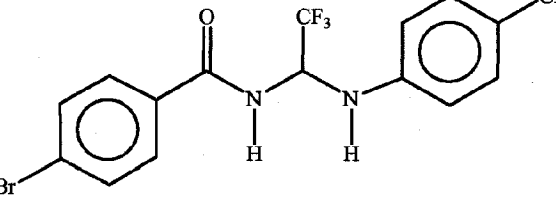
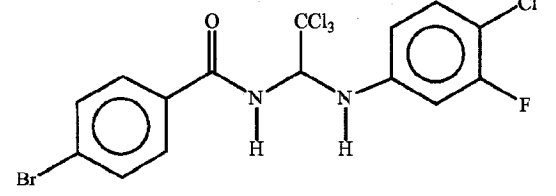
[0086]

生物学数据		
FLIPR 的活性潜能人S1P3受体	IC50 nM	%拮抗
化合物 1	1370	93

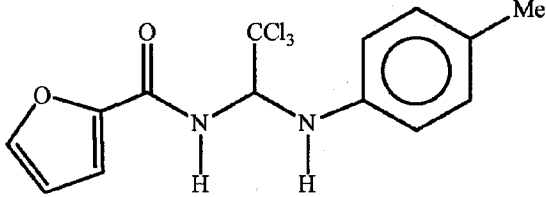
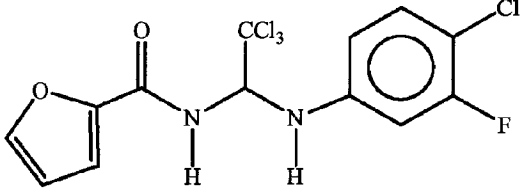
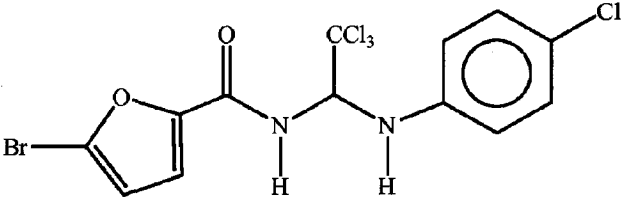
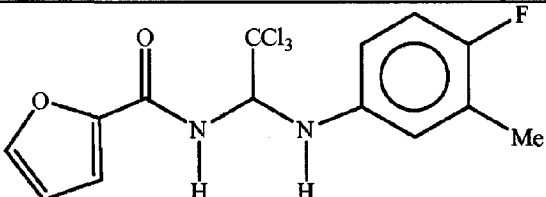
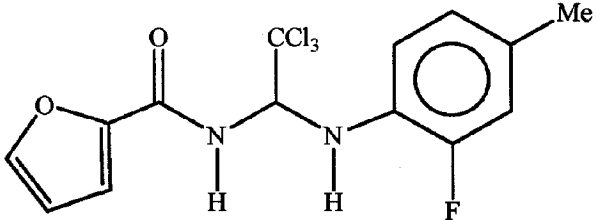
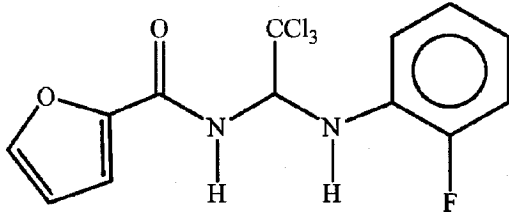
[0087]

 化合物 2	148	97
 化合物 3	278	96
 化合物 4	1520	94
 化合物 5	492	94
 化合物 6	28	96
 化合物 7	73	100
 化合物 8	466	98

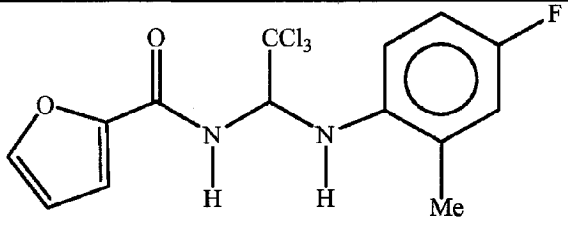
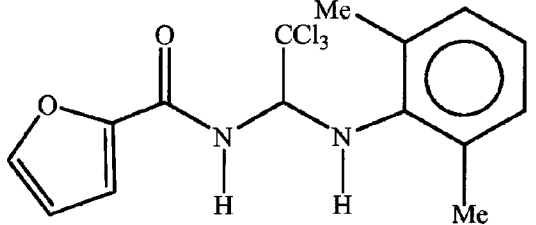
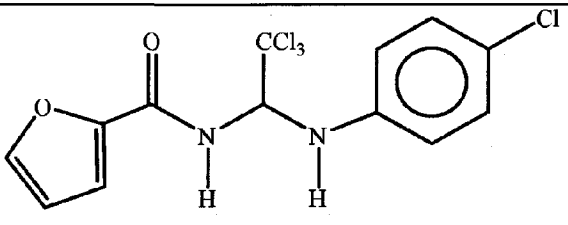
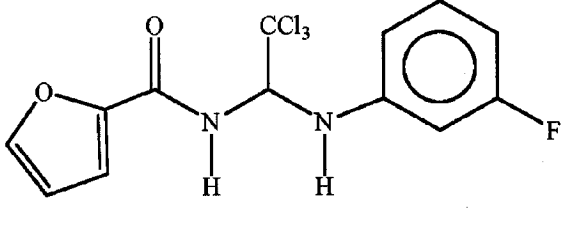
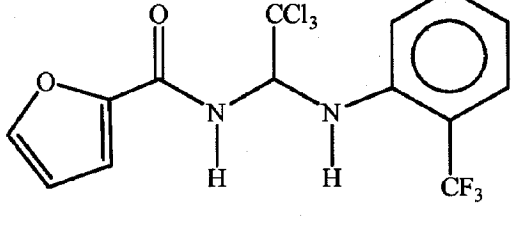
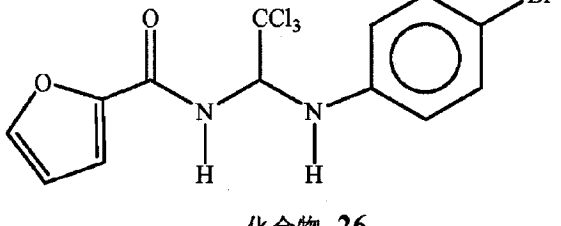
[0088]

化合物 8		
 1450 91	1450	91
化合物 9		
 145 100	145	100
化合物 10		
 1140 76	1140	76
化合物 11		
 98 100	98	100
化合物 12		
 2988 100	2988	100
化合物 13		
 110 95	110	95
化合物 14		

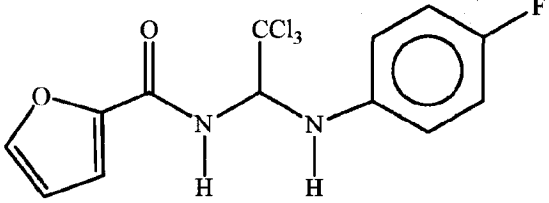
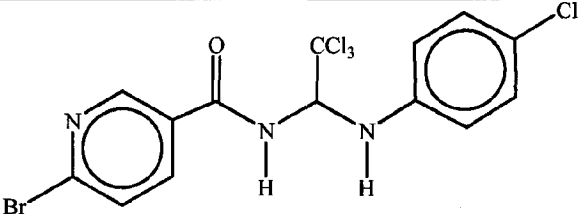
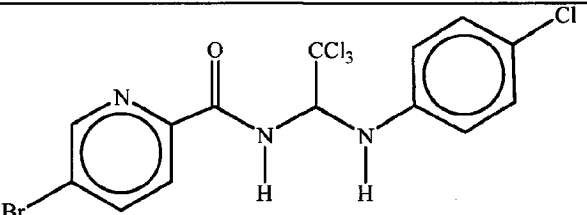
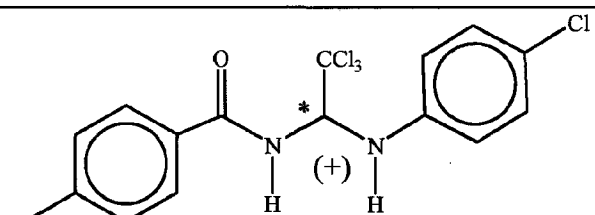
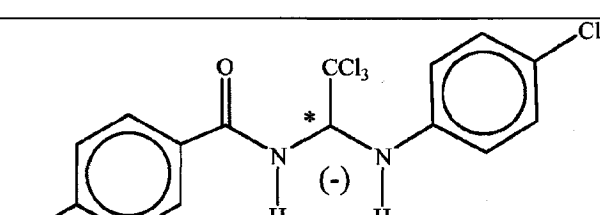
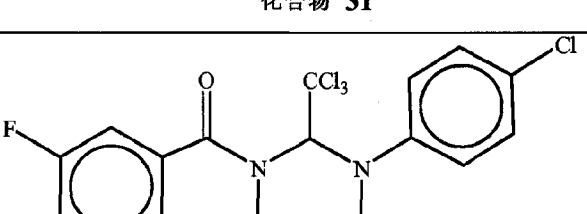
[0089]

 化合物 15	454	100
 化合物 16	291	98
 化合物 17	711	95
 化合物 18	430	99
 化合物 19	1400	102
 化合物 20	1100	98

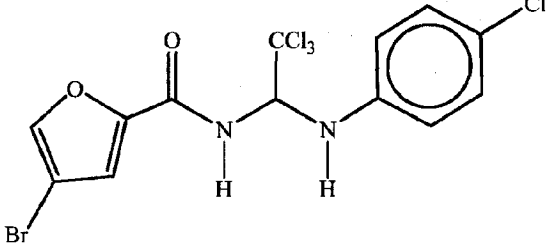
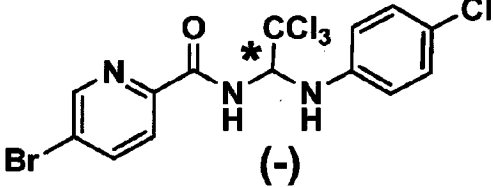
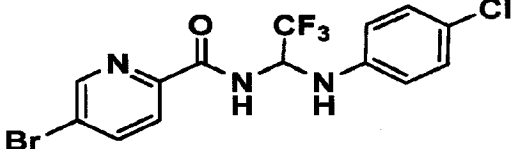
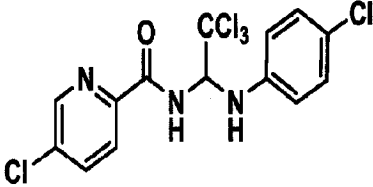
[0090]

 化合物 21	1180	95
 化合物 22	1470	41
 化合物 23	270	98
 化合物 24	363	100
 化合物 25	1410	56
 化合物 26	365	98

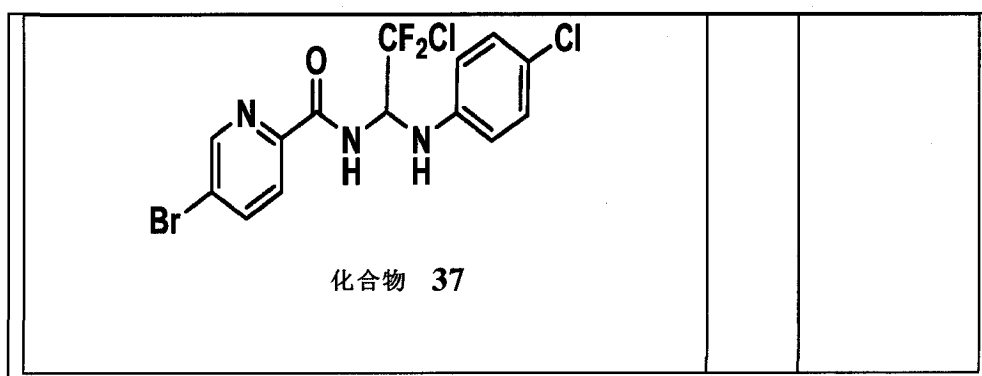
[0091]

 化合物 27	498	99
 化合物 28	245	97
 化合物 29	2	99
 化合物 30	NA	-
 化合物 31	16	96
 化合物 32	256	95

[0092]

 化合物 33	9.5	90
 化合物 34	1.4	99
 化合物 35	4.7	99
 化合物 36	6.3	98
	1650	99

[0093]



[0094] 可用本发明的化合物、组合物和方法治疗的疾病包括但不限于以下病症：

[0095] 变态反应和其他炎性疾病：风疹、支气管哮喘和其他气道炎症，包括肺气肿和慢性阻塞性肺病；

[0096] 心脏功能性病症：心动过缓、充血性心力衰竭、心律失常、动脉粥样硬化的预防和/治疗，以及缺血/再灌注损伤；

[0097] 抗纤维化：眼睛、心脏、肝脏和肺的纤维化，增生性玻璃体视网膜病变，良性黏膜类天疱疮，外科手术引起的角膜、结膜和眼球筋膜（tenon）的纤维化；和

[0098] 疼痛和炎性疾病：急性疼痛、慢性疼痛的突然加剧、肌骨骼疼痛、内脏痛、与糖尿病神经病变相关的疼痛、类风湿性关节炎、慢性膝盖和关节疼痛、腱炎（tendonitis）、骨关节炎、滑囊炎、神经性疼痛。

[0099] 本发明的化合物可以以药物有效剂量给药。这种剂量一般是达到所需治疗效果所必须的最小剂量；在慢性疼痛的治疗中，该量大体为将由疼痛引起的不适减轻至可忍受的水平所必须的量。通常，所述剂量为 1-1000mg/天；更优选 10 至 500mg/天。但是，在任何给定情况下，待给药化合物的实际量应由医生考虑相关情况确定，所述相关情况例如疼痛的严重程度、患者的年龄和体重、患者的总体身体情况、疼痛的病因和给药方式。

[0100] 所述化合物可用于治疗哺乳动物的疼痛，特别是人。急性疼痛和慢性疼痛都可以通过给予本发明的化合物和组合物来治疗。“急性疼痛”是指由损伤或化学刺激引起的立即的且通常为高阈值的疼痛，所述损伤例如切割、挤压、灼烧，所述化学刺激例如暴露于辣椒素、红辣椒的活性成分时所经历的那些。“慢性疼痛”是指非急性疼痛的疼痛，例如但不限于神经性疼痛、内脏疼痛（包括由克罗恩病（Crohn's disease）和肠易激综合征（IBS）引起的那些）和牵涉性疼痛。

[0101] 优选地，将所述化合物以任意可接受的形式——例如片剂、液体剂、胶囊剂、粉剂等——对患者进行口服给药。但是，其他途径可能也是合乎需要的或必要的，特别是在患者患有恶心症状时。所述其他路径可无例外地包括经皮给药、肠胃外给药、皮下给药、鼻内给药、鞘内给药、肌肉给药、静脉内给药和直肠内递送方式。此外，所述制剂可设计为在一定时间内缓慢释放所述活性化合物，或者小心地控制在治疗期间的一定时间内释放的药物量。

[0102] 在本发明的另一个实施方案中，提供药物组合物，包括在药用载体中的至少一种本发明的化合物。短语“可药用”是指所述载体、稀释剂或赋形剂必须与所述制剂的其他成分相容，并且对其接受者无害。

[0103] 本发明的药物组合物可以以固体剂、溶液剂、乳剂、分散剂、胶粒剂（micelle）、脂质体等形式使用，其中所得组合物包含作为活性成分的一种或多种本发明化合物，以及适

用于肠内或肠胃外施用的有机或无机载体或赋形剂。本发明的化合物可与例如用于片剂、丸剂、胶囊剂、栓剂、溶液剂、乳剂、分散剂和任意其他合适使用的形式的常规无毒的可药用载体结合。可使用的载体包括葡萄糖、乳糖、阿拉伯树胶、明胶、甘露醇、淀粉糊、三硅酸镁、滑石、玉米淀粉、角蛋白、胶态氧化硅 (colloidal silica)、马铃薯淀粉、尿素、中等链长的甘油三酯、葡聚糖,以及适用于制造固体、半固体或液体形式的制剂的其他载体。此外,可使用助剂、稳定剂、增稠剂以及着色剂和香料。本发明的化合物以足以对所述过程或疾病状况起到所需效果的量纳入所述药物组合物中。

[0104] 包含本发明的化合物的药物组合物可以是适合于口服使用的形式,例如,作为片剂、糖锭、锭剂、水性或油性悬浮剂、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬质或软质胶囊、糖浆剂或酏剂。旨在口服使用的组合物可根据本领域已知的用于制造药物组合物的任意方法制备,并且这种组合物可包含一种或多种选自以下的试剂以提供药学上品质和口味较好的制剂:甜味剂,例如蔗糖、乳糖或糖精;调味剂,例如薄荷、冬青油或樱桃油;着色剂和防腐剂。包含本发明化合物和无毒可药用赋形剂的混合物的片剂也可通过已知的方法制造。所使用的赋形剂可以是,例如(1)惰性稀释剂,例如碳酸钙、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;(2)成粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉或藻酸;(3)粘合剂,例如黄蓍胶、玉米淀粉、明胶或阿拉伯树胶;和(4)润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。所述片剂可以是不包衣的或通过已知技术包衣以延缓在胃肠道中的崩解和吸收,从而在更长时间内提供持续作用。例如,可使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0105] 在一些情况下,口服使用的制剂可以是硬明胶胶囊的形式,其中本发明的化合物与惰性固体稀释剂——例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土——混合。它们还可以是软明胶胶囊的形式,其中本发明的化合物与水或油介质——例如花生油、液体石蜡或橄榄油——混合。

[0106] 所述药物组合物可以是无菌可注射悬浮剂的形式。该悬浮剂可使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂按照已知方法配制。所述无菌可注射制剂还可以是存在于无毒的肠胃外可用稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或悬浮剂,例如,作为存在于1,3-丁二醇中的溶液剂。无菌的不挥发性油常用作溶剂或悬浮介质。为此,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯、脂肪酸(包括油酸)、天然植物油(例如芝麻油、椰子油、花生油、棉花籽油等)或合成的脂肪载体例如油酸乙酯等。根据需要,还可纳入缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂等。

[0107] 本发明的化合物还可以以栓剂的形式给药以用于药物的直肠给药。这些组合物可通过将本发明的化合物与常温下为固体但在直肠腔内可液化和/或溶解以释放药物的合适的无刺激性赋形剂混合而制备,所述无刺激性赋形剂例如可可油、聚乙二醇的合成甘油酯。

[0108] 由于个体受试者在症状的严重程度方面显示很大差异并且每种药物均有其独特的治疗特点,用于每位受试者的精确给药方式和使用剂量留待医师决定。

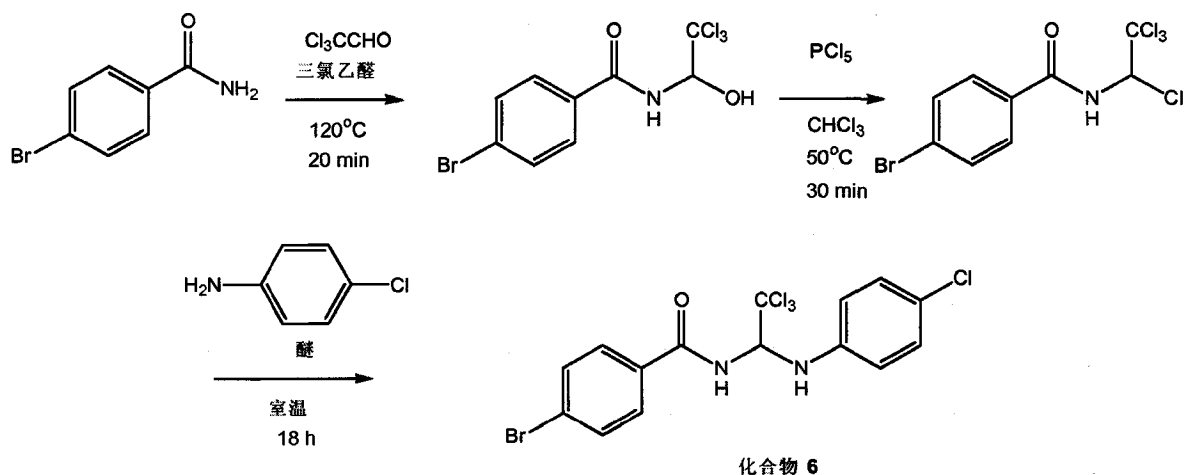
[0109] 本文描述的化合物和药物组合物可作为用于哺乳动物(包括人)的药剂,用于对1-磷酸鞘氨醇受体拮抗剂的治疗有积极反应的疾病的治疗或症状的缓解。因此,在本发明的其他实施方案中,提供治疗与1-磷酸鞘氨醇受体调节相关的病症的方法。所述方法可例如通过给予有需要的受试者一种药物组合物而进行,所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种本发明的化合物。本文使用的术语“治疗有效量”是指这样的药物组合物的量,即

能使有需要的受试者产生研究人员、兽医、医生或其他诊治者所追寻的生物学或医学反应。在一些实施方案中,所述有需要的受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,所述哺乳动物为人。

[0110] 以下实施例仅意欲举例说明本发明而绝不应解释为限制本发明。

[0111] 实施例

[0112]



[0113] 4-溴-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)苯甲酰胺(化合物6)的制备。

[0114] 将4-溴苯甲酰胺(2.42g, 11.7mmol)和三氯乙醛(2.2mL, 22.6mmol)的混合物在120℃下加热20分钟。可加入THF(约2mL)帮助混合。将所述混合物冷却至室温,并将所述混合物蒸发并真空干燥18小时。所得中间产物4-溴-N-(2,2,2-三氯-1-羟乙基)苯甲酰胺足够纯净以用于后续步骤,而无需进一步纯化。

[0115] 用PCl₅(0.42g, 1.91mmol)处理4-溴-N-(2,2,2-三氯-1-羟乙基)苯甲酰胺(0.67g, 1.93mmol)的氯仿(15mL)溶液。将所述混合物在50℃下加热30分钟,然后冷却至室温并且倒入碎冰中。将有机层用MgSO₄干燥并过滤。将4-溴-N-(1,2,2,2-四氯乙基)苯甲酰胺溶液冷却至室温,然后加入4-氯苯胺(0.52mL, 4.0mmol),并将所得混合物搅拌18小时。将所述混合物用2M HCl淬灭并用醚萃取。将所述有机溶液用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩上样至硅胶。将所述物质使用7:3的CH₂Cl₂:己烷在MPLC上纯化,得到固体状的4-溴-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)苯甲酰胺(化合物6)。所述产物可通过合适的重结晶(例如在醚中)进一步纯化。

[0116] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.65(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.59(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.19(d, J = 9.0Hz, 2H), 6.77(d, J = 8.7Hz, 2H), 6.53(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.33(d, J = 9.3Hz, 1H)。

[0117] 以下化合物可通过路线A中所述的一般方法和上述制备化合物6的方法制备。

[0118] 4-溴-N-(2,2,2-三氯-1-(对-甲苯基氨基)乙基)苯甲酰胺(化合物7)。

[0119] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.65(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.58(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.74(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.52(d, J = 9.3Hz, 1H), 6.35(d, J = 9.0Hz, 1H)。

[0120] 4-氯-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)苯甲酰胺(化合物10)。

[0121] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.72(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.43(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.19(d, J = 8.7Hz, 2H), 6.77(d, J = 8.7Hz, 2H), 6.53(d, J = 9.3Hz, 1H), 6.33(d, J = 9.6Hz, 1H)。

[0122] 4-溴-N-(2,2,2-三溴-1-(4-氯苯基氨基)乙基)苯甲酰胺(化合物12)。

[0123] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.65(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.58(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.04(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.74(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.52(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.35(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H)。

[0124] 6-溴-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)烟酰胺(化合物28)。

[0125] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 作为旋转异构体出现 8.75(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.44(brs, 1H) 8.15(dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.16(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.75(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.34(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H)。

[0126] 5-溴-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)吡啶酰胺(化合物29)。

[0127] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.62-8.61(m, 1H), 8.50(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 8.12(dd, $J = 8.4, 0.6\text{Hz}$, 1H), 8.04-8.00(m, 1H), 7.18(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 6.78(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.28(t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 4.55(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H)。

[0128] (+)-4-溴-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)苯甲酰胺(化合物30)。

[0129] 该化合物通过手性 HPLC 拆分(Chiralpak IA, 40% MeOH, 0.1% DEA/100barr 的 CO_2) 上述化合物6得到。

[0130] $[\alpha] = +96.1^\circ$ (c 1.08, CHCl_3)

[0131] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.65(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.59(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.19(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 6.77(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.53(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.33(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H)。

[0132] (-)-4-溴-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)苯甲酰胺(化合物31)。

[0133] 该化合物通过手性 HPLC 拆分(Chiralpak IA, 40% MeOH, 0.1% DEA/100barr 的 CO_2) 上述化合物6得到。

[0134] $[\alpha] = -99.2^\circ$ (c 1.12, CHCl_3)

[0135] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.65(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.59(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.19(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 6.77(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.53(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.33(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H)。

[0136] 3,4-二氟-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)苯甲酰胺(化合物32)。

[0137] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.62(m, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.26-7.17(m, 3H), 6.76(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.53(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.31(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 4.51(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H)。

[0138] (-)-5-溴-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)吡啶酰胺(化合物34)：

[0139] 化合物34具有与化合物29相同的NMR,但是其具有(-)旋光性。化合物34通过手性 HPLC 拆分(Chiralpak IA, 30% MeOH, 100barr 的 CO_2) 上述化合物29得到:并且收集第一洗脱峰(-)对映异构体: $[\alpha] = -121^\circ$ (c 0.69 in CHCl_3)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.62-8.61(m, 1H), 8.50(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 8.12(dd, $J = 8.4, 0.6\text{Hz}$, 1H), 8.04-8.00(m, 1H), 7.18(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 6.78(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.28(t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 4.55(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H)。

[0140] 5-溴-N-(1-(4-氯苯基氨基)-2,2,2-三氟乙基)吡啶酰胺(化合物35)：

[0141] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ = 8.55(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.28(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 8.09(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.99(dd, $J = 2.4, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.14(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.71(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 6.25-6.12(m, 1H), 4.47(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H)。

[0142] 5-氯-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)吡啶酰胺(化合物36)：

[0143] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 8.51-8.47 (m, 2H), 8.18 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.28 (t, J = 10.2Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.6Hz, 1H)。

[0144] 5-溴-N-(2-氯-1-(4-氯苯基氨基)-2,2-二氟乙基)吡啶酰胺(化合物37)：

[0145] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 8.53 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.6Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.73-6.70 (m, 2H), 6.26-6.16 (9m, 1H), 4.55 (d, J = 10.2Hz, 1H)。

[0146] 4-溴-N-[1-(4-氯苯基氨基)-2,2,2-三氟-乙基]-苯甲酰胺(化合物13)通过使用2,2-三氟-1-甲氧基-乙醇代替上述一般方法中的三氯乙醛制备,其中以下步骤发生变化:将4-溴苯甲酰胺(0.78g, 3.9mmol)和2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙醇(0.51mL, 4.3mmol)的混合物在100℃下加热18小时。将所述混合物蒸发,并且将所得残余物用氯仿稀释并浓缩上样至硅胶。所得产物用1% MeOH : CH_2Cl_2 在 SiO_2 MPLC柱上纯化,得到中间体4-溴-N-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)苯甲酰胺,其用于上述一般方法中以制备化合物13。

[0147] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.56 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.33 (d, J = 9.3Hz, 1H), 6.26-6.18 (m, 1H)。

[0148] 4-溴-N-[2,2,2-三氯-1-(4-氯-3-氟-苯基氨基)-乙基]-苯甲酰胺(化合物14)

[0149] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.3Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.1Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 11.1, 3.0Hz, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 6.30 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.59 (brs, 1H)。

[0150] 呋喃-2-羧酸(2,2,2-三氯-1-对-甲苯基氨基-乙基)-酰胺(化合物15)。

[0151] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, J = 0.9, 1.8Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 0.9, 3.6Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.3Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.52 (dd, J = 1.8, 3.6Hz, 1H), 6.32 (t, J = 9.6Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.3Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)。

[0152] 呋喃-2-羧酸(2,2,2-三氯-1-(4-氯-3-氟-苯基氨基)-乙基)-酰胺(化合物16)。

[0153] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dd, J = 0.6, 1.8Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 0.6, 3.3Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.7Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.3Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 3.0, 11.1Hz, 1H), 6.59-6.53 (m, 2H), 6.26 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.66 (brs, 1H)。

[0154] 5-溴-呋喃-2-羧酸(2,2,2-三氯-1-(4-氯-苯基氨基)-乙基)-酰胺(化合物17)。

[0155] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.17 (m, 3H), 6.76-6.71 (m, 3H), 6.48 (d, J = 3.3Hz, 1H), 6.27 (d, J = 9.3Hz, 1H)。

[0156] N-{2,2,2-三氯-1-[(4-氟-3-甲基苯基)氨基]乙基}-2-糠酰胺(化合物18)。

[0157] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.5Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.5Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.5Hz, 1H), 6.66-6.54 (series of m, 3H), 6.25 (t, J = 9.5Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.5Hz, 1H), 2.20 (s, 3H)。

[0158] N-{2,2,2-三氯-1-[(2-氟-4-甲基苯基)氨基]乙基}-2-糠酰胺(化合物19)。

[0159] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.93–6.84 (series of m, 3H), 6.54 (dd, $J = 2.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.31 (t, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 4.66 (dd, $J = 6.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.25 (s, 3H)。

[0160] N-{2,2,2-三氯-1-[(2-氟苯基)氨基]乙基}-2-糠酰胺 (化合物 20)。

[0161] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.48 (dd, $J = 1.0, 0.5\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 7.05–7.01 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 6.81–6.78 (m, 1H), 6.55–6.54 (m, 1H), 6.36 (t, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 4.80 (dd, $J = 2.5, 6.5\text{Hz}$, 1H)。

[0162] N-{2,2,2-三氯-1-[(4-氟-2-甲基苯基)氨基]乙基}-2-糠酰胺 (化合物 21)。

[0163] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 3.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.85–6.81 (m, 2H), 6.55 (dd, $J = 2.0, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 4.28 (brs, 1H), 2.23 (s, 3H)。

[0164] N-{2,2,2-三氯-1-[(2,6-二甲基苯基)氨基]乙基}-2-糠酰胺 (化合物 22)。

[0165] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.86 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 6.50 (dd, $J = 1.5, 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.17 (t, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 4.09 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 2.41 (s, 6H)。

[0166] N-{2,2,2-三氯-1-[(4-氯苯基)氨基]乙基}-2-糠酰胺 (化合物 23)。

[0167] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.40 (t, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J = 6.5, 0.5\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J = 4.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.22 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 4.42 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H)。

[0168] N-{2,2,2-三氯-1-[(3-氟苯基)氨基]乙基}-2-糠酰胺 (化合物 24)。

[0169] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.58–7.56 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.20–7.16 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 6.65–6.51 (series of m, 2H), 6.33 (t, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H)。

[0170] N-{2,2,2-三氯-1-[(4-氟苯基)氨基]乙基}-2-糠酰胺 (化合物 27)。

[0171] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dd, $J = 0.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J = 0.6, 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.95–6.85 (m, 3H), 6.80–6.75 (m, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.3\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 4.4 (brs, 1H)。

[0172] 4-溴-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)呋喃-2-羧酰胺 (4-bromo-N-(2,2,2-trichloro-1-(4-chlorophenylamino)ethyl)furan-2-carboxamide) (化合物 33) 通过报道的方法制备;参见 Ulrich, H. et al. J. Org. Chem., 33, 1968, 2887。将 4-溴-N-(2,2,2-三氯-1-羟基乙基)呋喃-2-羧酰胺 (如上述用于 6 的方法制备) (0.566g, 1.67mmol)、1-氯-4-异氰酰苯 (1-chloro-4-isocyanato-benzene) (0.264g, 1.68mmol) 和三乙胺 (2 滴) 的苯 (4mL) 溶液在 95℃ 下加热 1.5 小时。将所述混合物减压蒸发。所得残余物用氯仿溶剂化并浓缩上样至硅胶。在用含有 30% 二氯甲烷的己烷在自动柱 (auto-column) 上色谱纯化, 得到白色固体状的 4-溴-N-(2,2,2-三氯-1-(4-氯苯基氨基)乙基)呋喃-2-羧酰胺 (化合物 33); 422mg (57%)。

[0173] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.80 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.26 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 4.52 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H)。

[0174] 尽管本发明已针对这些具体实施例进行了描述, 当应理解其他修改方案和变化方案也是可能的, 而不背离本发明的主旨。