[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01806920.7

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/18
A61K 31/277 A61K 31/40
A61K 31/42 A61K 31/495
A61K 31/5377 A61K 31/54
C07D207/16 C07D207/50
C07D261/02 C07D265/30
C07D265/32 C07D279/12

[43] 公开日 2003 年 10 月 29 日

[11] 公开号 CN 1452483A

[22] 申请日 2001.3.23 [21] 申请号 01806920.7
[30] 优先权
[32] 2000. 3.24 [33] US [31] 60/192,132
[86] 国际申请 PCT/US01/09216 2001.3.23
[87] 国际公布 WO01/72960 英 2001.10.4
[85] 进入国家阶段日期 2002.9.20
[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司
地址 美国宾夕法尼亚州
[72] 发明人 迈克尔·R·帕洛维克
凯瑟琳·L·威多森 聂 红

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 赵仁临 张平元

C07D295/28

权利要求书 5 页 说明书 69 页

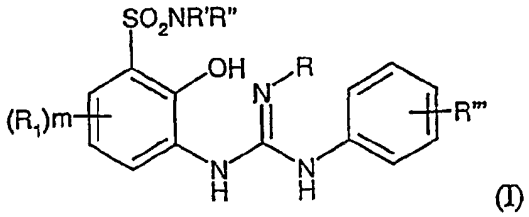
[54] 发明名称 IL－8 受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明涉及新的式(I)化合物及其组合物，它可用于治疗趋化因子白介素－8(IL－8)介导的疾病。

ISSN1008-4274

1、式(I)化合物:



(I)

其中

R 选自氰基，OR_{11}，$C(O)NR_{15}R_{16}$，R_{18}，$C(O)OR_{11}$，$C(O)R_{11}$和 $S(O)_2R_{17}$;

R'R"独立地选自氢，NR_6R_7，OH，ORa，C_{1-5}烷基，芳基，芳基 C_{1-4}烷基，芳基 C_{2-4}链烯基，环烷基，环烷基 C_{1-5}烷基，杂芳基，杂芳基 C_{1-4}烷基，杂芳基 C_{2-4}链烯基，杂环基，杂环基 C_{1-4}烷基和杂环基 C_{2-4}链烯基基团，所有这些基团都是未取代的或独立地由取代基取代 1-3 次的，所述取代基选自卤素，硝基，卤素取代的 C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷基，氨基，一和二- C_{1-4}烷基取代的胺，OR_a，$C(O)R_a$，$NR_aC(O)OR_a$，$OC(O)NR_6R_7$，羟基，$NR_9C(O)R_a$，$S(O)_{m'}R_a$，$C(O)NR_6R_7$，C(O)OH，$C(O)OR_a$，$S(O)_tNR_6R_7$和 $NHS(O)_tR_a$；或者两个 R_b取代基连接起来形成 3-10 元未取代的或取代的并且除了包含未取代的或取代的 C_{1-4}烷基外，独立地包含 1-3 个 NRa，O，S，SO 和 SO_2基团的不饱和或饱和环。

R'''是 Y,选自氢，卤素，硝基，氰基，卤素取代的 C_{1-10}烷基，C_{1-10}烷基，C_{2-10}链烯基，C_{1-10}烷氧基，卤素取代的 C_{1-10}烷氧基，叠氮化物，$(CR_8R_8)_qS(O)_tR_a$，$(CR_8R_8)_qOR_a$，羟基，羟基取代的 C_{1-4}烷基，芳基，芳基 C_{1-4}烷基，芳氧基，芳基 C_{1-4}烷氧基，芳基 C_{2-10}链烯基，杂芳基，杂芳基烷基，杂芳基 C_{1-4}烷氧基，杂芳基 C_{2-10}链烯基，杂环基，杂环基 C_{1-4}烷基，杂环基 C_{2-10}链烯基，$(CR_8R_8)_qNR_4R_5$，C_{2-10}链烯基 $C(O)NR_4R_5$，$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$，$(CR_8R_8)_qC(O)\ NR_4R_{10}$，$S(O)_3R_8$，$(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$，$C_{2-10}$链烯基 $C(O)R_{11}$，$(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$，C_{2-10}链烯基 $C(O)OR_{11}$，$(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$，$(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$，$(CR_8R_8)_q\ NHS(O)_tR_{13}$，$(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$，

$(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$ 和 $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$；或者两个 Y 基团一起形成 $O-(CH_2)_s-O$ 或 5-6 元饱和的或不饱和的环，其中烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基可以是未取代的或取代的；

R_1 独立地选自氢，卤素，硝基，氰基，C_{1-10} 烷基，卤素取代的 C_{1-10} 烷基，C_{2-10} 链烯基，C_{1-10} 烷氧基，卤素取代的 C_{1-10} 烷氧基，叠氮化物，$S(O)_tR_4$，$(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$，羟基，羟基取代的 C_{1-4} 烷基，芳基，芳基 C_{1-4} 烷基，芳基 C_{2-10} 链烯基，芳氧基，芳基 C_{1-4} 烷氧基，杂芳基，杂芳基烷基，杂芳基 C_{2-10} 链烯基，杂芳基 C_{1-4} 烷氧基，杂环基，杂环基 C_{1-4} 烷基，杂环基 C_{1-4} 烷氧基，杂环基 C_{2-10} 链烯基，$(CR_8R_8)_qNR_4R_5$，$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$，C_{2-10} 链烯基 $C(O)NR_4R_5$，$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$，$S(O)_3R_8$，$(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$，$C_{2-10}$ 链烯基 $C(O)R_{11}$，C_{2-10} 链烯基 $C(O)OR_{11}$，$(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$，$(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$，$(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$，$(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$，$(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$，$(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$ 和 $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$，或者两个 R_1 部分一起形成 $O-(CH_2)_s-O$ 或 5-6 元饱和的或不饱和的环，其中烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基部分可以是未取代的或取代的。

2、权利要求 1 的化合物，其中 R_1 在 4 位由吸电子部分取代。

3、权利要求 2 的化合物，其中 R_1 为卤素、氰基或硝基。

4、权利要求 3 的化合物，其中 R_1 为卤素。

5、权利要求 4 的化合物，其中 R_1 独立地选自氟、氯或溴。

6、权利要求 1 的化合物，其中 Y 为在单环的 2'-位或 3'-位一取代的或在 2'-

位或 3'-位二取代的。

7、权利要求 6 的化合物，其中 Y 为卤素。

8、权利要求 4 的化合物，其中 Y 独立地选自氟、氯或溴。

9、权利要求 1 的化合物，其中 R_b 为氢，C_{1-4} 烷基，由 C(O)OH 或 $C(O)OR_a$ 取代的 C_{1-4} 烷基。

10、权利要求 1 的化合物，其中 Y 为卤素，n 为 1 或 2，R_1 为卤素，m 为 1 或 2，并且 R_b 独立地为氢，C_{1-4} 烷基，由 C(O)OH 或 $C(O)OR_a$ 取代的 C_{1-4} 烷基。

11、权利要求 1 的化合物，它选自：

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]氰基

胍；

N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氯苯基)氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-苯基-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[R-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[R-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N"-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N"-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N"-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N"-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(4-硫吗啉基氨基磺酰基)苯基]氰基胍；

N-[4-氯-2-羟基-3-[N",N"-二甲基氨基磺酰基]苯基]-N'-(2-溴苯基)丙基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(4-氧化硫吗啉基)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2,3-氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(4-氧化硫吗啉基)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N"-甲基哌嗪基)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-甲基哌嗪基)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-乙基吗啉代)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-乙基吗啉代)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-乙基-2-(2-乙基吡咯烷基)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-{4-氯-2-羟基-3-[N''-乙基-2-(2-乙基吡咯烷基)]氨基磺酰基苯基}氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-{4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-羧基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基}氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-{4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-羧基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基}氰基胍；

N-(2-溴-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2-苯氧基苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)磺酰基苯基]氰基胍；和

N-(2-苯甲酰氧基苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)磺酰基苯基]氰基胍；

或其可药用盐。

12、一种包含权利要求 1-11 任一项的化合物和可药用载体或稀释剂的药物组合物。

13、一种治疗趋化因子介导的疾病的方法，其中趋化因子与哺乳动物的 IL-8a 或 b 受体结合，该方法包括给药所述哺乳动物有效量权利要求 1-11 任一项的式(I)化合物。

14、权利要求 13 的方法，其中所述哺乳动物患有趋化因子介导的疾病，所述疾病选自牛皮癣，变应性皮炎，骨关节炎，类风湿性关节炎，哮喘，慢性阻塞性肺病，成人呼吸窘迫症，炎性肠道疾病，节段性回肠炎，溃疡性结肠炎，中风，脓毒性休克，多发性硬化病，内毒素休克，革兰氏阴性脓毒病，中毒性休克，心脏和肾脏再灌注损伤，肾小球性肾炎，血栓形成，

移植物-宿主反应，早老性痴呆，同种移植物排斥，疟疾，再狭窄，血管生成，动脉粥样硬化，骨质疏松症，龈炎和不需要的造血干细胞释放以及由呼吸病毒、疱疹病毒和肝炎病毒引起的疾病，脑膜炎，膀胱纤维化，逾期产，咳嗽，瘙痒，多器官机能不良，外伤，劳损，扭伤，挫伤，牛皮癣性关节炎，疱疹，大脑炎，CNS 脉管炎，外伤性脑损伤，CNS 肿瘤，蛛网膜下出血，术后创伤，间质性肺炎，过敏，结晶引起的关节炎，急慢性胰腺炎，急性酒精性肝炎，坏死性小肠结肠炎，慢性窦炎，眼色素层炎，多肌炎，结节性脉管炎，痤疮，胃肠溃疡，乳糜泻，食管炎，舌炎，气流阻塞，气道响应能力过度，闭塞性支气管炎引起的肺炎，支气管扩张，支气管炎，闭塞性支气管炎，慢性支气管炎，肺原性心脏病，呼吸困难，肺气肿，高钙酸血，膨胀过度，血氧过少，血氧过少引起的炎症，低氧症，外科性肺容积减少，肺纤维化，肺高压，右心室肥大，类肉瘤病，小气道疾病，换气-灌注错配，喘鸣，感冒和狼疮。

IL-8 受体拮抗剂

本发明领域

本发明涉及新的氨磺酰取代的二苯基硫脲化合物、药物组合物、其制备方法及其在治疗 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 介导的疾病中的应用。

本发明背景

白介素-8(IL-8)已有很多不同的名称，如嗜中性白细胞吸引剂/活化蛋白-1(NAP-1)，单核细胞衍生的嗜中性白细胞趋化因子(MDNCF)，嗜中性白细胞活化因子(NAF)和 T-细胞淋巴细胞趋化因子。白介素是嗜中性白细胞、嗜碱细胞和 T-细胞亚群的趋化剂。它是由大多数有核细胞包括接触 TNF、IL-1α、IL-1β或 LPS 的巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞和上皮细胞产生的并且当接触 LPS 或趋化因子如 FMLP 时，由嗜中性白细胞本身产生。M.Baggiolini 等人, J. Clin. Invest. 84, 1045(1989); J. Schroder 等人, J. Immunol. 139, 3474(1987)和 J. Immunol. 144, 2223(1990); Strieter 等人, Science 243, 1467(1989)和 J. Biol. Chem. 264, 10621(1989); Cassatella 等人, J. Immunol. 148, 3216(1992)。

GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 也属于趋化因子族。像 IL-8 一样，这些趋化因子也有不同的名称。例如 GROα、β、γ也分别称作 MGSAα、β、γ(促黑素瘤生长活性)，参见 Richmond 等人, J. Cell Physiology 129, 375(1986)和 Chang 等人, J. Immunol. 148, 451(1992)。所有直接在 CXC 基元前具有 ELR 基元的α-族趋化因子与 IL-8 受体(CXCR2)结合。

IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 刺激许多体外的功能。它们都显示具有嗜中性白细胞趋化吸引剂特性和嗜碱性趋化活性，而 IL-8 和 GROα已证明具有 T-淋巴细胞趋化吸引剂特性。另外，IL-8 可诱导正常和特异反应性个体的嗜碱细胞释放组胺。另外，GRO-α和 IL-8 可诱导嗜中性白细胞释放溶菌酶和呼吸短促。IL-8 也显示增加 Mac-1(CD11b/CD18)在嗜中性白细胞表面的表达而不从头合成蛋白质。这有助于增加嗜中性白

细胞与血管内皮细胞的粘连。很多已知疾病的特征是大量嗜中性白细胞浸润。如 IL-8 一样，GROα、GROβ、GROγ和 NAP-2 促进嗜中性白细胞的蓄积和活化，这些趋化因子在许多急慢性炎性疾病包括牛皮癣和类风湿性关节炎中涉及到，Baggiolini 等人, FEBS Lett. 307, 97(1992); Miller 等人, Crit. Rev. Immunol. 12, 17(1992); Oppenheim 等人., Annu. Rev. Immunol. 9, 617(1991); Seitz 等人, J. Clin. Invest. 87, 463(1991); Miller 等人, Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427(1992); Donnely 等人, Lancet 341, 643(1993)。另外，ELR 趋化因子(那些刚好在 CXC 基元前包含氨基酸 ELR 基元的趋化因子)也在出血素质(angiostasis)中涉及到，Strieter 等人, Science 258, 1798(1992)。

在体外，IL-8、GROα、GROβ、GROγ和 NAP-2 通过结合或活化七种-跨膜受体，G-蛋白质族连接特别是通过结合 IL-8 受体，尤其是 IL-8β受体(CXCR2)引起嗜中性白细胞形状改变、趋化性、颗粒释放和呼吸短促。Thomas 等人, J. Biol. Chem. 266, 14839(1991); 和 Holmes 等人, Science 253, 1278(1991)。先前已发现该受体族成员的非肽小分子拮抗剂。关于综述参见 R. Freidinger, Progress, Drug Research, Vol. 40, pp. 33-98, Birkhauser Verlag, Basel 1993。因此，IL-8 受体代表用于研究新抗炎药的有希望的靶。

两个高亲和力人 IL-8 受体(77％相同)的特性已确定：IL-8Rα只与 IL-8 结合具有高亲和力，IL-8β对 IL-8、GROα、GROβ、GROγ和 NAP-2 都具有高亲和力。参见 Holmes 等人，如上文; Murphy 等人, Science 253, 1280(1991); Lee 等人, J. Biol. Chem. 267, 16283(1992); LaRosa 等人, J. Biol. Chem. 267, 25402(1992)和 Gayle 等人, J. Biol. Chem. 268, 7283(1993)。

本领域仍需要能够与 IL-8α或β受体结合的治疗用化合物。因此，与 IL-8 产生(引起嗜中性白细胞和 T-细胞亚群趋化到炎性部位) 增加有关的疾病将受益于作为 IL-8 受体结合剂抑制剂的化合物。

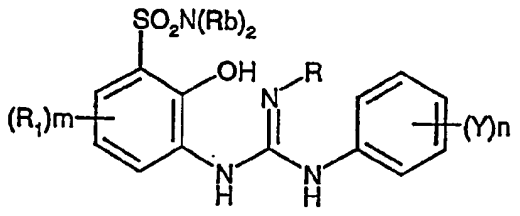
本发明概要

本发明提供治疗趋化因子介导的疾病的方法，其中所述趋化因子是与 IL-8a 或 b 受体结合的趋化因子，并且该方法包括给药有效量式(I)化合物或其可药用盐。尤其，所述趋化因子为 IL-8。

本发明也涉及抑制需要治疗的哺乳动物 IL-8 与其受体结合的方法，它包括给药所述哺乳动物有效量(I)化合物。

本发明也提供新的式(I)化合物和包含式(I)化合物和可药用载体或稀释剂的药物组合物。

本发明中所使用的式(I)化合物或其可药用盐由下列结构表示:



(I)

其中

R 选自氰基，OR_{11}，$C(O)NR_{15}R_{16}$，R_{18}，$C(O)OR_{11}$，$C(O)R_{11}$和 $S(O)_2R_{17}$;

R_b 独立地选自氢，NR_6R_7，OH，ORa，C_{1-5}烷基，芳基，芳基 C_{1-4}烷基，芳基 C_{2-4}链烯基，环烷基，环烷基 C_{1-5}烷基，杂芳基，杂芳基 C_{1-4}烷基，杂芳基 C_{2-4}链烯基，杂环基，杂环基 C_{1-4}烷基和杂环基 C_{2-4}链烯基基团，所有这些基团都是未取代的或独立地由取代基取代 1-3 次的，所述取代基选自卤素，硝基，卤素取代的 C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷基，氨基，一和二- C_{1-4}烷基取代的胺，OR_a，$C(O)R_a$，$NR_aC(O)OR_a$，$OC(O)NR_6R_7$，羟基，$NR_9C(O)R_a$，$S(O)_tR_a$，$C(O)NR_6R_7$，C(O)OH，$C(O)OR_a$，$S(O)_tN_6R_7$和 $NHS(O)_tR_a$；或者两个 R_b 取代基连接起来形成 3-10 元并且除了包含未取代的或取代的 C_{1-9}烷基外，独立地包含 0-3 个选自 NRa，C(O)，O，S，SO 和 SO_2取代基的不饱和或饱和环。

R_a 选自烷基，芳基，芳基 C_{1-4}烷基，杂芳基，杂芳基 C_{1-4}烷基，杂环基，COO R_a和杂环基 C_{1-4}烷基部分，所有这些基团都是未取代的或取代的;

m 为 1-3 的整数;

m'为 0 或整数 1 或 2;

n 为 1-3 的整数;

q 为 0 或 1-10 的整数;

t 为 0 或整数 1 或 2;

s 为 1-3 的整数;

R_1 独立地选自氢，卤素，硝基，氰基，C_{1-10}烷基，卤素取代的 C_{1-10}烷

基，C_{2-10}链烯基，C_{1-10}烷氧基，卤素取代的C_{1-10}烷氧基，叠氮化物，$S(O)_tR_4$，$(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$，羟基，羟基取代的C_{1-4}烷基，芳基，芳基C_{1-4}烷基，芳基C_{2-10}链烯基，芳氧基，芳基C_{1-4}烷氧基，杂芳基，杂芳基烷基，杂芳基C_{2-10}链烯基，杂芳基C_{1-4}烷氧基，杂环基，杂环基C_{1-4}烷基，杂环基C_{1-4}烷氧基，杂环基C_{2-10}链烯基，$(CR_8R_8)_qNR_4R_5$，$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$，C_{2-10}链烯基$C(O)NR_4R_5$，$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$，$S(O)_3R_8$，$(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$，$C_{2-10}$链烯基$C(O)R_{11}$，$C_{2-10}$链烯基$C(O)OR_{11}$，$(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$，$(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$，$(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$，$(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$，$(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$，$(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{13}$和$(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$，或者两个$R_1$基团一起形成$O-(CH_2)_s-O$或5-6元饱和的或不饱和的环，其中烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基部分是未取代的或取代的；

R_4和R_5独立地选自氢，未取代的或取代的C_{1-4}烷基，未取代的或取代的芳基，未取代的或取代的芳基C_{1-4}烷基，未取代的或取代的杂芳基，未取代的或取代的杂芳基C_{1-4}烷基，杂环基和杂环基C_{1-4}烷基；或者R_4和R_5与它们所连接的氮一起形成5-7元不包含或包含其他选自O、N和S杂原子的环；

R_6和R_7独立地选自氢，C_{1-4}烷基，杂芳基，芳基，烷基芳基和烷基C_{1-4}杂烷基；或者R_6和R_7与它们所连接的氮一起形成5-7元不包含或包含其他选自O、N和S杂原子的环，所述环是未取代的或取代的；

Y选自氢，卤素，硝基，氰基，卤素取代的C_{1-10}烷基，C_{1-10}烷基，C_{2-10}链烯基，C_{1-10}烷氧基，卤素取代的C_{1-10}烷氧基，叠氮化物，$(CR_8R_8)_qS(O)_tR_a$，$(CR_8R_8)_qOR_a$，羟基，羟基取代的C_{1-4}烷基，芳基，芳基C_{1-4}烷基，芳氧基，芳基C_{1-4}烷氧基，芳基C_{2-10}链烯基，杂芳基，杂芳基烷基，杂芳基C_{1-4}烷氧基，杂芳基C_{2-10}链烯基，杂环基，杂环基C_{1-4}烷基，杂环基C_{2-10}链烯基，$(CR_8R_8)_qNR_4R_5$，C_{2-10}链烯基$C(O)NR_4R_5$，$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$，$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$，$S(O)_3R_8$，$(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$，$C_{2-10}$链烯基$C(O)R_{11}$，$(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$，$C_{2-10}$链烯基$C(O)OR_{11}$，$(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$，$(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$，$(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$，$(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$，$(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$和$(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$；或者两个Y基团一起形成$O-(CH_2)_s-O$或5-6元饱和的或不饱和的环；其中烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基是未取代的或取代的；

R_8为氢或C_{1-4}烷基;

R_9为氢或C_{1-4}烷基;

R_{10}为C_{1-10}烷基$C(O)_2R_8$;

R_{11}选自氢，未取代的或取代的C_{1-4}烷基，未取代的或取代的芳基，未取代的或取代的芳基C_{1-4}烷基，未取代的或取代的杂芳基，未取代的或取代的杂芳基C_{1-4}烷基，未取代的或取代的杂环基和未取代的或取代的杂环基C_{1-4}烷基；并且

R_{13}选自C_{1-4}烷基，芳基，芳基C_{1-4}烷基，杂芳基，杂芳基C_{1-4}烷基，杂环基和杂环基C_{1-4}烷基；

或其可药用的盐。

本发明详述

式(I)化合物也可以用于除人外需要抑制IL-8或其他与IL-8α和β受体结合趋化因子的哺乳动物的兽医治疗。趋化因子介导的治疗或预防性治疗的动物疾病包括疾病状态如本文治疗方法部分所提到的那些疾病。

适当地，R_b独立地为氢，NR_6R_7，OH，ORa，C_{1-4}烷基，芳基，芳基C_{1-4}烷基，芳基C_{2-4}链烯基，杂芳基，杂芳基C_{1-4}烷基，杂芳基C_{2-4}链烯基，杂环基，杂环基C_{1-4}烷基或杂环基C_{2-4}链烯基部分，所有这些部分都可以是未取代的或独立地由取代基取代1-3次的，所述取代基选自卤素；硝基；卤素取代的C_{1-4}烷基；C_{1-4}烷基；氨基；一和二-C_{1-4}烷基取代的胺；环烷基；环烷基C_{1-5}烷基烷基；OR_a；$C(O)R_a$；$NR_aC(O)OR_a$；$OC(O)NR_6R_7$；芳氧基；芳基C_{1-4}烷氧基；羟基；C_{1-4}烷氧基；$NR_9C(O)R_a$；$S(O)_m R_a$；$C(O)NR_6R_7$；C(O)OH；$C(O)OR_a$；$S(O)_tNR_6R_7$和$NHS(O)_tR_a$；或者两个R_b取代基连接起来形成3-10元未取代的或取代的，并且含有除了碳原子外，独立地包含1-3个选自NRq，O，S，SO或SO_2取代基部分的未取代的或取代的环。

适当地，R_a为烷基，芳基，芳基C_{1-4}烷基，杂芳基，杂芳基C_{1-4}烷基，杂环基，或杂环基C_{1-4}烷基部分，所有这些部分都可以是未取代的或取代的。

适当地，R_1独立地选自氢；卤素；硝基；氰基；卤素取代的C_{1-10}烷基，如CF3；C_{1-10}烷基，如甲基、乙基、异丙基或正丙基；C_{2-10}链烯基；C_{1-10}烷氧基，如甲氧基或乙氧基；卤素取代的C_{1-10}烷氧基，如三氟甲氧基；叠氮

化物；$(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$，其中 t 为 0、1 或 2；羟基；羟基 C_{1-4} 烷基，如甲醇或乙醇；芳基，如苯基或萘基；芳基 C_{1-4} 烷基，如苄基；芳氧基，如苯氧基；芳基 C_{1-4} 烷氧基，如苄氧基；杂芳基；杂芳基烷基；杂芳基 C_{1-4} 烷氧基；芳基 C_{2-10} 链烯基；杂芳基 C_{2-10} 链烯基；杂环基 C_{2-10} 链烯基；$(CR_8R_8)_qNR_4R_5$；C_{2-10} 链烯基 $C(O)NR_4R_5$；$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$；$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$；$S(O)_3H$；$S(O)_3R_8$；$(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$；$C_{2-10}$ 链烯基 $C(O)R_{11}$；C_{2-10} 链烯基 $C(O)OR_{11}$；$(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$；$(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$；$(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$；$(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$；$(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$；$(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$；$(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$；$(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$。如下定义，所有含芳基、杂芳基和杂环基部分都可以是未取代的或取代的。

本文所使用的术语“含芳基、杂芳基和杂环基部分”是指环和烷基，或者如果包括，也指链烯基环，如芳基、芳基烷基和芳基链烯基环。术语“部分”和“环”自始至终都是可互换使用的。

适当地，R_4 和 R_5 独立地选自氢，未取代的或取代的 C_{1-4} 烷基，未取代的或取代的芳基，未取代的或取代的芳基 C_{1-4} 烷基，未取代的或取代的杂芳基，未取代的或取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基，杂环基和杂环基 C_{1-4} 烷基；或者 R_4 和 R_5 与它们所连接的氮一起形成 5-7 元不包含或包含其他选自 O/N/S 杂原子的环。

适当地，R_8 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

适当地，R_9 为氢或 C_{1-4} 烷基；

适当地，q 为 0 或 1-10 的整数。

适当地，R_{10} 为 C_{1-10} 烷基 $C(O)_2R_8$，如 $CH_2(O)_2H$ 或 $CH_2(O)_2CH_3$。

适当地，R_{11} 为氢，C_{1-4} 烷基，芳基，芳基 C_{1-4} 烷基，杂芳基，杂芳基 C_{1-4} 烷基，杂环基或杂环基 C_{1-4} 烷基。

适当地，R_{12} 为氢，C_{1-10} 烷基，未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的芳基烷基。

适当地，R_{13} 为 C_{1-4} 烷基，芳基，芳基烷基，杂芳基，杂芳基 C_{1-4} 烷基，杂环基或杂环基 C_{1-4} 烷基，其中所有含芳基，杂芳基和杂环基部分都可以未取代的或取代的。

适当地，Y 独立地选自氢；卤素；硝基；氰基；卤素取代的 C_{1-10} 烷基；C_{1-10} 烷基；C_{2-10} 链烯基；C_{1-10} 烷氧基；卤素取代的 C_{1-10} 烷氧基；叠氮化物；

$(CR_8R_8)_qS(O)_tR_a$；羟基；羟基 C_{1-4} 烷基；芳基；芳基 C_{1-4} 烷基；芳氧基；芳基 C_{1-4} 烷氧基；杂芳基；杂芳基烷基；杂芳基 C_{1-4} 烷氧基；杂环基；杂环基 C_{1-4} 烷基；芳基 C_{2-10} 链烯基； 杂芳基 C_{2-10} 链烯基；杂环基 C_{2-10} 链烯基；$(CR_8R_8)_qNR_4R_5$；C_{2-10} 链烯基 $C(O)NR_4R_5$；$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$；$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$；$S(O)_3H$；$S(O)_3R_8$；$(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$；$C_{2-10}$ 链烯基 $C(O)R_{11}$； C_{2-10} 链烯基 $C(O)OR_{11}$；$(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$；$(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$；$(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$；$(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$；$(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$；$(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$ 或 $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$；或者两个 Y 部分一起可形成 $O-(CH_2)_s-O$ 或 5-6 元饱和的或不饱和环。如本文定义，上述含芳基，杂芳基和杂环基部分都可以是未取代的或取代的。

适当地，s 为 1-3 的整数。

当 Y 形成二氧桥时，s 优选地为 1。当 Y 形成其他不饱和环时，优选产生萘环系统的 6 元环。如上所述，这些环系统可以由其他 Y 部分取代 1-3 次。

适当地，R_a 为烷基，芳基 C_{1-4} 烷基，杂芳基，杂芳基 C_{1-4} 烷基，杂环基或杂环基 C_{1-4} 烷基，其中所有这些部分都是未取代的或取代的。

优选地 Y 为卤素，C_{1-4} 烷氧基，未取代的或取代的芳基，未取代的或取代的烷氧基或芳基烷氧基，亚甲二氧基，NR_4R_5，硫代 C_{1-4} 烷基，硫芳基，卤素取代的烷氧基，未取代的或取代的 C_{1-4} 烷基或羟基烷基。最优选地，Y 为一取代的卤素，二取代的卤素，一取代烷氧基，二取代烷氧基，亚甲二氧基，芳基或烷基，更优选地，这些基团在 2’-位或 2’-,3’-位是一或二取代的。

尽管 Y 可以在环的任何位置上被取代，但优选地，n 为 1。尽管 R1 和 Y 都可以为氢，但优选地至少取代一个环，优选地取代两个环。

除特别定义外，本文所使用的“未取代的或取代的”是指基团如卤素，如氟、氯、溴或碘；羟基；羟基取代的 C_{1-10} 烷基；$(CR_8R_8)_qOR_4$；C_{1-10} 烷氧基，甲氧基或乙氧基；两个取代基一起可形成 $O-(CH_2)_s-O$；$S(O)_{m'}$ C_{1-10} 烷基，其中 m’ 为 0、1 或 2，如甲硫基，甲基亚硫酰基或甲基磺酰基；氨基，一和二取代的氨基，如 NR_4R_5 基；$NHC(O)R_4$；$C(O)NR_4R_5$；$C(O)OR_4$；$S(O)_tNR_4R_5$；$NHS(O)_tR_{20}$，C_{1-10} 烷基，如甲基，乙基，丙基，异丙基或叔丁基；卤素取代的 C_{1-10} 烷基，如 CF3；未取代的或取代的芳基，如苯基，或

未取代的或取代的芳烷基，如苄基或苯乙基，未取代的或取代的杂环基，未取代的或取代的杂环烷基，未取代的或取代的杂芳基，未取代的或取代的杂芳基烷基，其中这些芳基，杂芳基或杂环基部分可由卤素取代 1-2 次；羟基；羟基取代的烷基；C_{1-10} 烷氧基；$S(O)_m$，C_{1-10} 烷基；氨基；一和二取代的氨基，如 NR_4R_5 基；C_{1-10} 烷基或卤素取代的 C_{1-10} 烷基，如 CF3。

适当地，R_{20} 为 C_{1-4} 烷基，芳基，芳基 C_{1-4} 烷基，杂芳基，杂芳基 C_{1-4} 烷基，杂环基或杂环基 C_{1-4} 烷基。

适宜的可药用盐是本领域技术人员公知的并且包括无机和有机酸的碱盐，所述酸如盐酸，氢溴酸，硫酸，磷酸，甲磺酸，乙磺酸，乙酸，苹果酸，酒石酸，枸橼酸，乳酸，草酸，琥珀酸，富马酸，马来酸，苯甲酸，水杨酸，苯乙酸和苦杏仁酸。另外，式(I)化合物的可药用盐也可以用可药用阳离子形成。适宜的可药用阳离子是本领域技术人员公知的并且包括碱金属，碱土金属，铵和季铵阳离子。

本文所使用的下列术语是指：

- “卤素”-所有的卤素，即氯、氟、溴和碘。
- “C_{1-10} 烷基”或“烷基”-除非另外限制链长，二者都是指 1-10 个碳原子的直链和支链部分，包括但不限制于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基等。
- 本文所使用的“环烷基”是指环部分，优选 3-8 个碳，包括但不限制于环丙基、环戊基、环己基等。
- 本文在所有情况下所使用的“链烯基” 除非另外限制链长，是指 2-10 个碳原子的直链或支链部分，包括但不限制于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。
- “芳基”-是指苄基和萘基；
- “杂芳基”(本身或任何组合，如“杂芳氧基”，或“杂芳基戊基”)-是指其中一个或多个环包含一个或多个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-10 元芳环系统，如包括但不限制于吡咯、吡唑、呋喃、噻吩、喹啉、异喹啉、喹唑啉基、吡啶、嘧啶、噁唑、四唑、噻唑、噻二唑、三唑、咪唑或苯并咪唑。
- “杂环基”(本身或任何组合，如“杂环烷基”)-是指其中一个或多个环包含一个或多个选自 N、O 或 S 杂原子的饱和或部分不饱和 4-10 元芳环

系统；如包括但不限制于吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、四氢吡喃、硫吗啉或咪唑烷。另外，硫可以不氧化或氧化为砜或亚砜。

•除非另外说明，本文所使用的“芳烷基”或“杂芳烷基”或“杂环烷基”是指与本文所定义的芳基、杂芳基或杂环基部分连接的如上定义的 C_{1-10} 烷基。

•“亚磺酰基”-是指相应硫化物的氧化物 S(O)，术语“硫代”是指硫化物并且术语“磺酰基”是指完全氧化的 $S(O)_2$ 部分。

•本文所使用的“其中两个 R_1 部分(或两个 Y 部分)可以一起形成 5 或 6 元饱和或不饱和环”是指形成芳环体系，如萘，或者是已连接 6 元部分饱和或不饱和环的苯基部分如 C_6 环烯基，即己烯，或 C_5 环烯基部分，如环戊烯。

说明性的式(I)化合物包括：

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]氧基胍；

N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氯苯基)氧基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氧基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氧基胍；

N-苯基-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氧基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[R-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氧基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[R-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氧基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N"-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]氧基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N"-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]氧基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N"-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]氧

基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(4-硫吗啉基氨基磺酰基)苯基]氰基胍；

N-[4-氯-2-羟基-3-[N'',N''-二甲基氨基磺酰基]苯基]-N'-(2-溴苯基)丙基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(4-氧化硫吗啉基)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2,3-氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(4-氧化硫吗啉基)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-甲基哌嗪基)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-甲基哌嗪基)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-乙基吗啉代)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-乙基吗啉代)氨基磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-{4-氯-2-羟基-3-[N''-乙基-2-(2-乙基吡咯烷基)]氨基磺酰基苯基}氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-{4-氯-2-羟基-3-[N''-乙基-2-(2-乙基吡咯烷基)]氨基磺酰基苯基}氰基胍；

N-(2-溴苯基)-N'-{4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-羧基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基}氰基胍；

N-(2,3-二氯苯基)-N'-{4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-羧基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基}氰基胍；

N-(2-溴-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)磺酰基苯基]氰基胍；

N-(2-苯氧基苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)磺酰基苯基]氰基胍；和

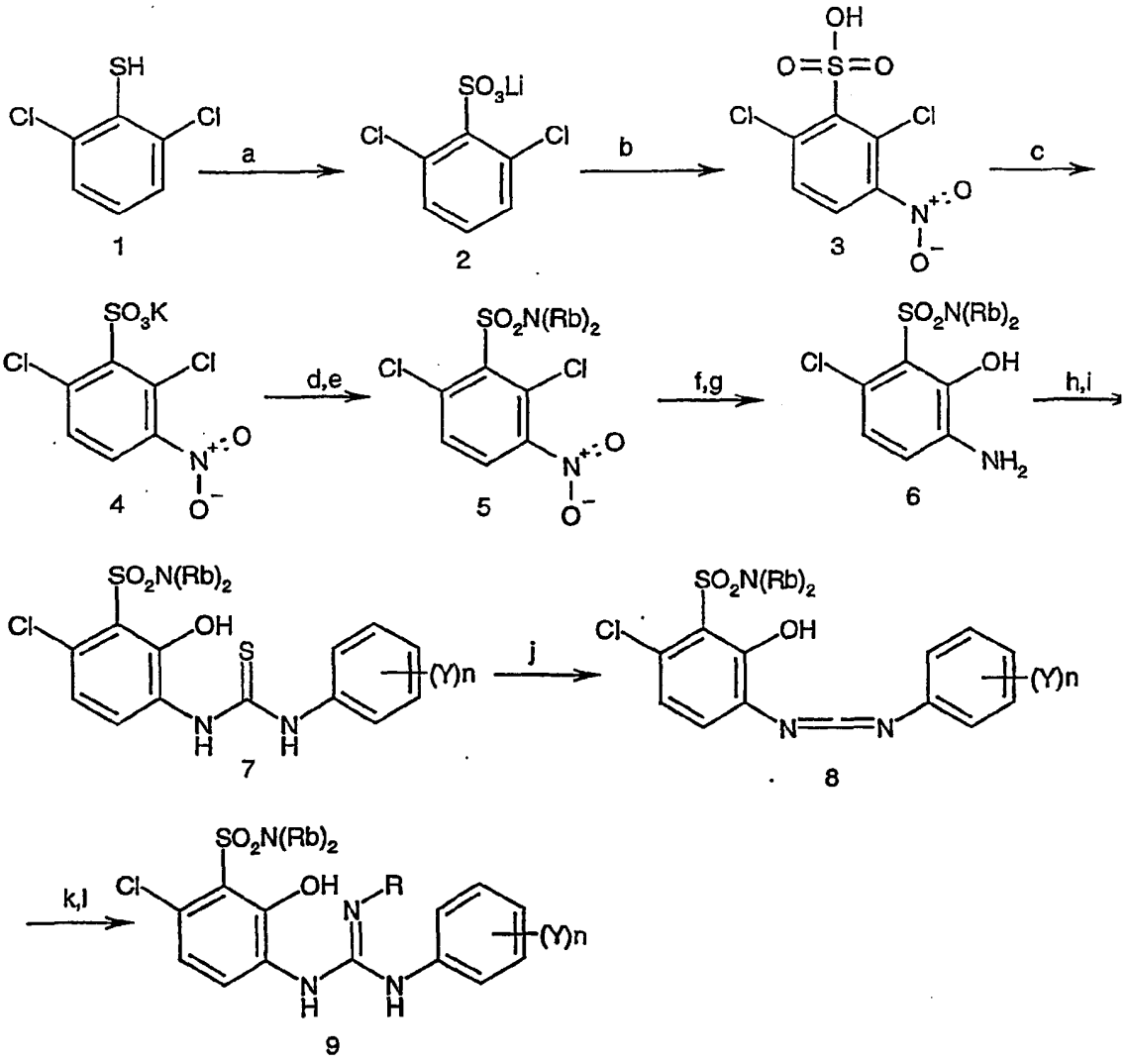
N-(2-苯甲酰氧基苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)磺酰基苯基]氯基胍；

或其可药用盐。

制备方法

式(I)化合物可应用合成方法获得，在下列方案中举例说明其中一些合成方法。

方案 1



方案 1

a) i) NCS, AcOH, H_2O, ii) LiOH, MeOH b) H_2SO_4, HNO_3 c) KOH, MeOH

d) PCl_5, $POCl_3$ e) NR'R"H, Et_3N f) NaH, H_2O g) Pd/C, H_2 h) RCNO, DMF i) TBSCl，咪唑 j) MsCl, Et_3N k) NH_2CN, Hunig 碱 l) CsF/TBAF, MeOH/THF

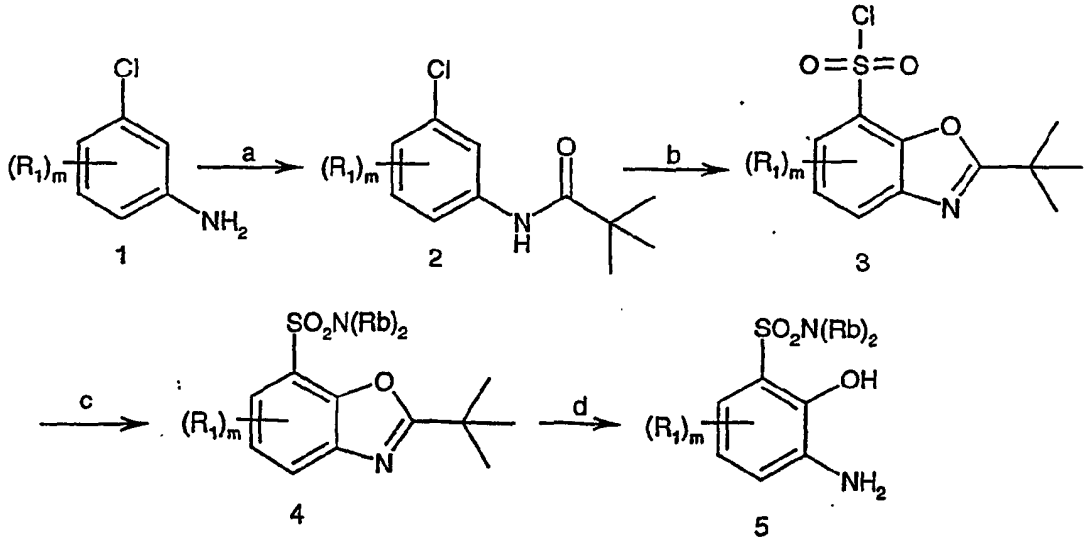
所需要的 4-氯-N-(3-磺酰氨基-2-羟苯基)-N"-苯基氰基胍可利用方案 1 中详细说明的方法，由商业渠道获得的 2,6-二氯硫代苯酚合成。硫醇可在质子溶剂如醇、乙酸或水中，用卤化剂如 NCS、NBS、氯或溴氧化成磺酰卤。磺酰卤可利用金属的氢氧化物如锂或钾的氢氧化物水解形成相应的磺酸盐。

然后，磺酸盐可在硝化条件下，如在强酸如硫酸溶剂中用硝酸硝化形成硝基苯磺酸 3-方案 1。磺酸 3-方案 1 可利用三步方法转化为磺酰胺 5-方案 1，所述方法包括金属盐的形成，即利用碱如氢氧化钾、氢化钠或碳酸钠形成 4-方案 1。然后将磺酸盐在溶剂 $POCl_3$ 中，用 PCl_5 转化为磺酰氯。磺酰氯可在三乙胺中，在-78℃－25℃的温度下，用所需要的胺 HNR'R"转化为相应的磺酰胺形成需要的磺酰胺 5-方案 1。

在硝基邻位的氯可在 THF 中，在室温下用氢化钠/水选择性水解形成苯酚。硝基可通过本领域公知的条件，如氢和披钯碳还原形成相应的苯胺 6-方案 1。然后，苯胺与商业渠道获得的硫代异氰酸盐偶联形成所需要的硫脲。

硫脲中的苯酚可用 TBSCl 保护形成相应的化合物 7-方案 1。保护的硫脲可在 0℃下，用甲磺酰氯和三乙胺转化为相应的碳二亚胺 8-方案 1。碳二亚胺可用氨腈和 Hunig 碱转化为相应的保护的氰基胍，然后用 CsF 或 TBAF 脱甲硅基形成所需要的氰基胍 8-方案 1。

方案 2



a) PivCl, TEA; b) i. Buli, THF, -40℃; ii. SO_2; iii. SO_2Cl_2; c) $HN(R_b)_2$, TEA; d) H_2SO_4, H_2O.

如果所需要的羟基苯胺 6-方案 1 不能通过商业渠道获得，它可如方案 2 所述制备：通过商业渠道获得的取代 3-氯苯胺 1-方案-2 可利用本领域公知的标准条件，如在适宜的有机溶剂如二氯甲烷中用新戊酰氯和三乙胺转化为酰胺 2-方案-2。酰胺 2-方案-2 可在适宜的有机溶剂如 THF 中，在降低的反应温度(-20－40℃)下，用过量的强碱如丁基锂转化为苯并噁唑 3-方案-2，然后用二氧化硫气体淬灭反应并用本领域公知的标准条件，如在适宜的有机溶剂如二氯甲烷中用磺酰氯将所得到的亚磺酸盐转化为磺酰氯 3-方案-2。磺酰氯 3-方案-2 可用本领域公知的标准条件下，通过在适宜的有机溶剂如二氯甲烷中，在适宜的胺碱如三乙胺存在下，将其与胺 $HN(R_b)_2$ 反应转化为磺酰胺 4-方案-2。所需要的苯酚苯胺(phenolaniline)5 可在水中和在 85℃加热下，用本领域公知的标准水解条件如用硫酸，由苯并噁唑 4-方案-2 获得。

合成实施例

本发明现将通过参考下列实施例描述，所述实施例仅仅是说明性的并且不解释为限制本发明范围。除非另外说明，所有温度都以摄氏度提供，所有溶剂都是可获得的最高纯度并且所有反应都是在氩环境中在无水条件下进行的。

在实施例中，所有温度都是摄氏度(℃)。除非另外说明，质谱是在 VG Zab 质谱仪上，利用快速原子轰击进行的。1H-NMR(下文称“NMR”)谱在 250MHz，用 Bruker AM 250 或 Am 400 光谱计记录。多重性是指：s=单峰，d=双重峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰并且 br 是指宽信号。Sat 是指饱和溶液，eq 是指试剂相对主要反应物的摩尔当量比。

实施例 1 和 2

制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氯苯基)氨基胍和 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]氨基胍 2,6-二氯-3-硝基苯磺酸

将氢氧化锂水合物(8.96g, 0.214mol)加到 2,6-二氯苯磺酰氯(35g,

0.146mol)的 MeOH(300ml)溶液中并将反应物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物过滤以便除去悬浮的固体，然后浓缩。将所得到的固体真空干燥过夜以便除去任何残留的 MeOH。将固体溶解在 H_2SO_4(300ml)中并在冰浴中冷却。将 H_2SO_4(35ml)和 HNO_3(70％，10.7ml)溶液用 90 分钟的时间缓慢加到上述反应混合物中。让反应混合物升温至室温过夜，缓慢地倾入冰水(1200ml)中并用 EtOAc 提取。合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩得到 2,6-二氯-3-硝基苯磺酸(37.38g, 96%)的二水合物。EI-MS (m/z) 270 (M^-)。

2,6-二氯-3-硝基苯磺酰氯

将氢氧化钾(11.54g, 0.206mol)加到 2,6-二氯-3-硝基苯磺酸二水合物(37.38g, 0.137mol)的 MeOH(500)溶液中并将反应物在室温下搅拌 14 小时。将反应混合物浓缩并将所得到的固体真空干燥过夜。向其中加入 PCl_5(29.60g, 0.142mol)，然后加入 $POCl_3$(400ml)并将混合物回流过夜。将反应物冷却至室温并浓缩。将所得到的混合物溶解在 EtOAc 中并在冰浴中冷却。将冰块缓慢地加到反应混合物中以便淬灭任何残余的 PCl_5。当停止冒泡时，加入水并将反应混合物用 EtOAc 提取。将有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩得到 2,6-二氯-3-硝基苯磺酰氯(31.4g, 79%)。^1H NMR (DMSO-d_6) δ7.88(d, 1H), 7.55(d, 1H)。

下面是形成磺酰胺的一般方法：

N,N-二甲基-2,6-二氯-3-硝基苯磺酰胺

在-78℃下，向 2,6-二氯-3-硝基苯磺酰氯(200mg, 0.69mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液中滴加二甲胺(2.0M 的 MeOH 溶液，0.345ml, 0.69mmol)和三乙胺(0.14ml, 1.04mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液。将混合物升温至室温并搅拌 16 小时。将该混合物用 1N HCl 水溶液酸化至 pH>1，然后用乙酸乙酯提取。将合并的有机层浓缩得到粗产物。在硅胶上柱色谱分离，用乙酸乙酯/己烷(30/70, v/v)洗脱，得到所需要产物(240mg, 70%)。EI-MS (m/z) 298 (M^-)。

下面是将二氯磺酰胺水解为苯酚的一般方法：

N,N-二甲基-6-氯-2-羟基-3-硝基苯磺酰胺

将 N,N-二甲基-2,6-二氯-3-硝基苯磺酰胺(2.64g, 8.83mmol)、60％氢化钠(1.06g, 26.5mmol)和水(191mg, 10.6mmol)的混合物加热至 35℃，同时保持氩环境下 16 小时。当通过 ^1H NMR 指示反应几乎完成时，将溶剂蒸发掉。

将剩余物用乙酸乙酯稀释并用 1N HCl 水溶液洗涤。浓缩溶剂得到粗产物。在硅胶上柱色谱分离，用乙酸乙酯/己烷/乙酸(40/58/2, v/v/v)洗脱，得到所需要产物(2.3g, 93%)。EI-MS (m/z) 279.5 (M^-)。

下面是将硝基化合物氢化为苯胺的一般方法：

N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺

向 N,N-二甲基-6-氯-2-羟基-3-硝基苯磺酰胺(2.3g, 8.2mmol)的乙酸乙酯溶液中加入 10％Pd/C(2.0g)。将混合物用氩气冲洗，然后在室温下，在气球压力氢环境下搅拌 3 小时。将混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土用甲醇洗涤。将溶剂蒸发得到所需要的产物(2.0g, 97%)。EI-MS (m/z) 249.5 (M^-)。

制备 N-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺

将 3,4-二氯苯胺(150g)的 TBME(1L)溶液冷却至 10-15℃。加入 30％ NaOH 水溶液(141g, 1.14 当量)，将该溶液通过悬吊机械搅拌器充分搅拌。以保持溶液内温度低于 30℃的速度加入三甲基乙酰氯(“PivCl”，126ml)。在加入过程中，因产生白色固体产物，溶液混合物变浑浊。当加入结束后(15分钟)，将混合物加热至 30-35℃1 小时，然后冷却。将反应混合物保持在-5℃下(过夜)，然后过滤，先用 90:10 水/MeOH(600ml)，然后用水(900ml)清洗。真空干燥得到 195g(86%)产物的灰白色结晶。LCMS /z 246 $(M-H)^+$。

制备 2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰氯

将 N-(3,4-二氯-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺(10g, 41mmol)的无水 THF(100ml)溶液在氩环境下冷却至-72℃。滴加正丁基锂(1.6M 的己烷溶液, 64ml, 102mmol)。将该溶液用 45 分钟的时间温热至大约-50℃，然后在-25－-10℃下保持 2 小时。将该溶液冷却至-78℃，并将该溶液中通入二氧化硫气泡 30 分钟。然后让溶液温热至室温 2 小时，并将该溶液中通入 Ar 气泡，提供一气体出口，使得过量二氧化硫可在升温过程中排出。将 THF 溶液在冰浴中冷却，并滴加磺酰氯(3.58ml, 44.9mmol)。几分钟后，溶液温热至室温并放置过夜。将混合物浓缩，用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。加入脱色碳并将混合物过滤。将所得到的溶液干燥(硫酸钠)，过滤并浓缩，得到标题化合物(12.4g, 98%)。^1H NMR ($CDCl_3$) • 7.92(d, 1H, J=8.5Hz), 7.57(d, 1H, J=8.4Hz), 1.57(s, 9H)。

合成 7-磺酰氨基苯并 唑的一般方法

2-叔丁基-6-氯-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯并 唑

在 0℃下，向 2-叔丁基-6-氯-苯并 唑-7-磺酰氯(2.69g, 8.73mmol)和三乙胺(2.44ml, 17.5mmol)的 THF(60ml)溶液中加入 1-甲基哌嗪(0.98ml, 8.83mmol)。将反应物温热至室温并搅拌过夜。将溶液浓缩并用乙酸乙酯提取(3 次)。将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并浓缩。在硅胶上进行快速色谱分离(80％乙酸乙酯/20％乙醇)，得到标题化合物(2.45g, 76%)。EI-MS m/z 372$(M+H)^+$。

将苯并 唑水解为所需要的苯胺的一般方法

6-氨基-3-氯-2-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯酚

向 2-叔丁基-6-氯-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯并 唑(2.44g, 6.56mmol)的 1,4-二 烷(20ml)溶液中加入水(4ml)和浓 H_2SO_4(4ml)。将混合物加热至 85℃14 小时。将反应物冷却至室温，然后用 25％NaOH 水溶液碱化酯 pH=14。将混合物用乙酸乙酯提取(3 次)，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并浓缩得到标题化合物(1.35g, 68%)。EI-MS m/z 306$(M+H)^+$。

下面是形成硫脲的一般方法：

N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氯苯基)硫脲；

将 N,N'二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(356mg, 1.42mmol)和 2,3-二氯苯基异硫氰酸酯(318mg, 1.57mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1.0ml)溶液在室温下搅拌 3 小时。通过在硅胶上柱色谱分离纯化，用乙酸乙酯/己烷(30/70, v/v)洗脱得到所需要的产物(440mg, 68%)。EI-MS (m/z) 455.5(M^+)。

N-[4-氯-2-羟基-3-[N",N"-二甲基氨基磺酰基]苯基]-N'-(2-溴苯基)硫脲

将 N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(50mg, 0.2mmol)和 2-溴苯基异硫氰酸酯(43mg, 0.2mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(0.5ml)溶液在室温下搅拌 3 小时。通过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯/己烷(30/70，v/v)洗脱，得到所需产物(66mg, 74%)。EI-MS(m/z)465.5(M^+)。

下面是形成保护的苯基硫脲的一般方法：

N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)硫脲

向 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)硫脲(500mg, 1.07mmol)的 THF(20ml)溶液中加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(810mg, 5.35mmol)和咪唑(144mg, 2.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后将其在乙酸乙酯和水之间分配。将合并的有机相干燥并浓缩。剩余物在硅胶上色谱分离(30％乙酸乙酯/己烷)，得到所需要的产物(240mg, 40%)和回收的起始物质(280mg)。EI-MS m/z 580(M^+)。

N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氯苯基)硫脲

向 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氯苯基)硫脲(440mg, 1.07mmol)的 THF(20ml)溶液中加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(730mg, 4.85mmol)和咪唑(132mg, 1.94mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后将其在乙酸乙酯和水之间分配。将合并的有机相干燥并浓缩。剩余物在硅胶上色谱分离(30％乙酸乙酯/己烷)，得到所需要的产物(270mg, 50%)。EI-MS m/z 570(M^+)。

下面是形成碳二亚胺的一般方法：

N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"-二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)碳二亚胺

在 0℃下，向 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)硫脲(240mg, 0.42mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入甲磺酰氯(0.065ml, 0.84mmol)和三乙胺(0.12ml, 0.84mmol)。加入 4-二甲基氨基吡啶催化剂。将反应混合物在 0℃下搅拌 1 小时，然后将其在二氯甲烷和水之间分配。将合并的有机相干燥并浓缩，得到所需要的产物(266.2mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.4 (s, 6H), 1.09 (s, 9H), 2.86 (s, 6H), 7.06 (d, 2H), 7.1-7.37 (m, 4H)。

N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"-二甲基氨基磺酰基)苯

基]-N'-(2,3-二氯苯基)碳二亚胺

在 0℃下，向 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氯苯基)硫脲(270mg, 0.45mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入甲磺酰氯(0.07ml, 0.9mmol)和三乙胺(0.13ml, 0.9mmol)。加入 4-二甲基氨基吡啶催化剂。将反应混合物在 0℃下搅拌 1 小时，然后将其在二氯甲烷和水之间分配。将合并的有机相干燥并浓缩，得到所需要的产物(270mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.47 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 2.9 (s, 6H), 7.08 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.31 (m, 2H)。

下面是形成氰基胍的一般方法：

N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)氰基胍

在室温下，向 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)碳二亚胺(266mg, 0.49mmol)的乙腈(5ml)溶液中加入氨腈(83mg, 1.96mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(76mg, 0.59mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩。剩余物用 THF(3ml)和甲醇(1ml)的混合物稀释。在 0℃下加入氟化铯(90mg, 0.59mmol)。将反应混合物在 0℃下搅拌 3 小时。将反应混合物减压浓缩。剩余物通过 Gilson HPLC 纯化，得到所需要的产物(70mg, 30%)。EI-MS m/z 473.75(M^+)。

N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氯苯基)氰基胍

在室温下，向 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氯苯基)碳二亚胺(270mg, 0.47mmol)的乙腈(5ml)溶液中加入氨腈(79mg, 1.88mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(76mg, 0.56mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩。剩余物用四氢呋喃(3ml)和甲醇(1ml)的混合物稀释。在 0℃下加入氟化铯(86mg, 0.59mmol)。将反应混合物在 0℃下搅拌 3 小时。将反应混合物减压浓缩。剩余物通过 Gilson HPLC 纯化，得到所需要的产物(98mg, 48%)。EI-MS m/z 473.75(M^+)。

实施例 3、4 和 5

制备 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]

氨基磺酰基苯基]氰基胍，N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍和 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍

S-(+)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-2,6-二氯-3-硝基苯磺酰胺

按照实施例 1 所述形成磺酰胺的一般方法，将 1,6-二氯-3-硝基苯磺酰氯(1.0g, 3.44mmol)、(S)-(+)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷(0.476ml, 4.13mmol)和三乙胺(0.72ml, 5.16mmol)反应形成所需要的产物(1.15g, 91%)。EI-MS m/z 368 (M^-)。

S-(+)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-6-氯-2-羟基-3-硝基苯磺酰胺

按照实施例 1 所述的一般水解方法，将 S-(+)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-2,6-二氯-3-硝基苯磺酰胺(1.15g, 3.12mmol)、60％氢化钠(374mg, 9.36mmol)和水(73mg, 4.02mmol)反应形成所需要的产物(1.0g, 91%)。EI-MS m/z 349.1 (M^-)。

S-(+)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺

按照实施例 1 所述的一般氢化方法，将 S-(+)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-6-氯-2-羟基-3-硝基苯磺酰胺(1.0g, 2.86mmol)用氢和 Pd/C(600mg)还原形成所需要的产物(0.9g, 98%)。EI-MS m/z 319.1 (M^-)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成硫脲的一般方法，将 S-(+)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(260mg, 0.85mmol)和 2-溴苯基异硫氰酸酯(182mg, 0.85mmol)偶联形成所需要的硫脲(231mg, 53%)。EI-MS m/z 535.1 (M^+)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成硫脲的一般方法，将 S-(+)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(407mg, 1.27mmol)和 2,3-二氯苯基异

硫氰酸酯(285mg, 1.4mmol)偶联形成所需要的硫脲(370mg, 54%)。EI-MS m/z 525.1 (M^+)。

N-苯基-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成硫脲的一般方法，将 S-(+)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(310mg, 0.97mmol)和苯基异硫氰酸酯(144mg, 1.07mmol)偶联形成所需要的硫脲(210mg, 54%)。EI-MS m/z 456 (M^+)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲(230mg, 0.44mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(332mg, 2.2mmol)和咪唑(60mg, 0.88mmol)反应形成所需要的产物(136mg, 48%)。EI-MS m/z 650 (M^+)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲(370mg, 0.71mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(370mg, 0.71mmol)和咪唑(97mg, 1.42mmol)反应形成所需要的产物(187mg, 41%)。EI-MS m/z 640.2 (M^+)。

N-苯基-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-苯基-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲(210mg, 0.46mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(349mg, 2.3mmol)和咪唑(63mg, 0.92mmol)反应形成所需要的产物(125mg, 41%)。EI-MS m/z 571 (M^+)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 1 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲(136mg, 0.21mmol)、甲磺酰氯(0.03ml, 0.42mmol)和三乙胺(0.06ml, 0.42mmol)反应形成所需要的产物(120mg, 93%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.37 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 1.72 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.6 (d, 1H)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 1 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲(187mg, 0.3mmol)、甲磺酰氯(0.05ml, 0.6mmol)和三乙胺(0.08ml, 0.6mmol)反应形成所需要的产物(160mg, 90%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.32 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 1.35 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 4.14 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.32 (d, 1H)。

N-苯基-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 1 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-苯基-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲(125mg, 0.22mmol)、甲磺酰氯(0.04ml, 0.44mmol)和三乙胺(0.06ml, 0.44mmol)反应形成所需要的产物(125mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.37 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 1.35 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 4.14 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (t, 2H)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍

按照实施例 1 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-

叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]碳二亚胺(152mg, 0.25mmol)、氨腈(42mg, 1.0mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(39mg, 0.3mmol)反应，然后用氟化铯(45.6mg, 0.3mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(33mg, 25％)。EI-MS m/z 543.6 (M^+)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍

按照实施例 1 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]磺酰基苯基]碳二亚胺(160mg, 0.2mmol)、氨腈(44mg, 1.04mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(41mg, 0.31mmol)反应，然后用氟化铯(48mg, 0.31mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(35mg, 25％)。EI-MS m/z 532 (M^+)。

N-苯基-N'-[4-氯-2-羟基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍

按照实施例 1 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-苯基-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[S-(+)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]磺酰基苯基]碳二亚胺(125mg, 0.23mmol)、氨腈(38.6mg, 0.92mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(36.2mg, 0.28mmol)反应，然后用氟化铯(42mg, 0.28mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(38mg, 35％)。LC-MS m/z 462.2。

实施例 6 和 7

制备 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[R-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍和 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[R-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍

R-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-2,6-二氯-3-硝基苯磺酰胺

按照实施例 1 所述形成磺酰胺的一般方法，将 1,6-二氯-3-硝基苯磺酰氯(2.0g, 6.89mmol)、(R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷(0.783ml, 8.27mmol)和三乙胺(1.44ml, 10.34mmol)反应形成所需要的产物(1.69g, 66％)。LC-MS m/z 368(M^-)。

R-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-6-氯-2-羟基-3-硝基苯磺酰胺

按照实施例 1 所述的一般水解步骤，将 R-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-2,6-二氯-3-硝基苯磺酰胺(2.16g, 5.85mmol)、60％氢化钠(702mg,17.55mmol)和水(137mg, 7.6mmol)反应形成所需要的产物(2.0g, 97％)。EI-MS m/z 349.1(M^-)。

(R)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺

按照实施例 1 所述的一般氢化步骤，将(R)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-6-氯-2-羟基-3-硝基苯磺酰胺(2.0g, 4.44mmol)用氢和 Pd/C(1.5g)还原形成所需要的产物(1.75g, 96％)。EI-MS m/z 319.1(M^-)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成硫脲的一般方法，将(R)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(390mg, 1.21mmol)和 2-溴苯基异硫氰酸酯(286mg, 1.33mmol)偶联形成所需要的硫脲(462mg, 71％)。EI-MS m/z 535.1(M^+)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成硫脲的一般方法，将(R)-N-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(360mg, 1.12mmol)和 2,3-二氯苯基硫异氰酸酯(251mg, 1.23mmol)偶联形成所需要的硫脲(410mg, 70％)。EI-MS m/z 525.1(M^+)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲(462mg, 0.86mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(651mg, 4.3mmol)和咪唑(118mg, 1.73mmol)反应形成所需要的产物(216mg, 39％)。EI-MS m/z

650(M^+)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲(410mg, 0.78mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(589mg, 3.9mmol)和咪唑(106mg, 1.56mmol)反应形成所需要的产物(202mg, 40％)。EI-MS m/z 640(M^+)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 1 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲(216mg, 0.33mmol)、甲磺酰氯(0.05ml, 0.66mmol)和三乙胺(0.09ml, 0.66mmol)反应形成所需要的产物(200mg, 97％)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.37 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.9 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.42 (m, 3H), 4.13 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.6 (d, 1H)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 1 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]硫脲(202mg, 0.32mmol)、甲磺酰氯(0.05ml, 0.64mmol)和三乙胺(0.09ml, 0.64mmol)反应形成所需要的产物(190mg, 99％)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.34 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 1.4 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.34 (d, 1H)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍

按照实施例 1 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]碳二亚胺(240mg, 0.39mmol)、氨腈(66mg, 1.56mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(63mg, 0.47mmol)反应，然后用氟化铯(72mg, 0.47mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(75mg, 35％)。EI-MS m/z 543.6 (M^+)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]氰基胍

按照实施例 1 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-(2-甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]氨基磺酰基苯基]碳二亚胺(224mg, 0.37mmol)、氨腈(63mg, 1.48mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(60mg, 0.43mmol)反应，然后用氟化铯(67mg, 0.43mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(70mg, 36％)。EI-MS m/z 533.5 (M^+)。

实施例 8 和 9

制备 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]氰基胍和 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]氰基胍

N-(乙氧基羰基)异噁唑烷

向 KOH(6.4g, 0.11mol)和羟基尿烷(12g, 0.11mol)的乙醇(50ml)溶液中加入 1,3-二溴丙烷(5.8ml, 0.057mol)。将所得到的悬浮液加热回流 1 小时。混合物冷却至室温后，加入另一部分 KOH(3.2g, 0.055mol)和二溴丙烷(2.9ml, 0.028mol)。然后，将混合物回流 1 小时，冷却至室温并将溶剂蒸发掉。将剩余物悬浮在沸腾的乙醚中三次并过滤。将合并的滤液用硫酸钠干燥，过滤并蒸发。将 3g 粗产物通过快速柱色谱分离(EtOAC/己烷，梯度洗脱)，得到 1.18g N-(乙氧基羰基)异噁唑烷。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.15 (t, 3H), 2.15 (q, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 4.1 (q, 2H)。

异噁唑烷盐酸盐

将 N-(乙氧基羰基)异噁唑烷(1.18g, 9.1mmol)溶解在 HCl 水溶液(6N,7ml)

中并加热回流 2 小时。冷却至室温后，将该溶液用乙醚洗涤(3 次)，然后蒸发得到粗产物异噁唑烷盐酸盐，将其在乙醇/乙醚中重结晶得到 0.79g(80%)异噁唑烷盐酸盐 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.5 (q, 2H), 3.55 (t, 2H), 4.2 (t, 2H)。

(N-异噁唑烷基)-2,6-二氯-3-硝基苯磺酰胺

按照实施例 1 所述形成磺酰胺的一般方法，将 2,6-二氯-3-硝基苯磺酰氯(1.5g, 5.2mmol)、异噁唑烷盐酸盐(0.56g, 5.2mmol)和三乙胺(2.2ml, 15.5mmol)反应形成所需要的产物(1.2g, 71%)。 EI-MS m/z 327(M^+)。

(N-异噁唑烷基)-2-羟基-6-氯-3-硝基苯磺酰胺

按照实施例 1 所述的一般水解步骤，将(N-异噁唑烷基)-2,6-二氯-3-硝基苯磺酰胺(1.08g, 3.3mmol)、80 % 氢化钠(0.3g, 10.0mmol)和水(72mg, 4.0mmol)反应形成所需要的产物(0.79g, 77%)。EI-MS m/z 309(M^+)。

(N-异噁唑烷基)-2-羟基-3-氨基-6-二氯-苯磺酰胺

按照实施例 1 所述的一般氢化步骤，将(N-异噁唑烷基)-2-羟基-6-二氯-3-硝基苯磺酰胺(0.84g, 2.7mmol)用氢和 Pd/C(840mg)还原形成所需要的产物(0.75g, 粗产物)。EI-MS m/z 279(M^+)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成硫脲的一般方法，将(N-异噁唑烷基)-2-羟基-3-氨基-6-二氯-3-苯磺酰胺(624mg, 2.24mmol)和 2-溴苯基异硫氰酸酯(528mg, 2.46mmol)偶联形成所需要的硫脲(620mg, 56%)。EI-MS m/z 493(M^+)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成硫脲的一般方法，将(N-异噁唑烷基)-2-羟基-3-氨基-6-二氯-3-苯磺酰胺(590mg, 2.11mmol)和 2,3-二氯苯基异硫氰酸酯(474mg, 2.53mmol)偶联形成所需要的硫脲(753mg, 74%)。EI-MS m/z 481.75(M^-)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]硫脲(726mg, 1.51mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.14mg, 7.55mmol)和咪唑(205mg, 3.02mmol)反应形成所需要的产物(355mg, 66%)。EI-MS m/z 597.83(M^+)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 1 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]硫脲(480mg, 0.79mmol)、甲磺酰氯(0.12ml, 1.58mmol)和三乙胺(0.22ml, 1.58mmol)反应形成所需要的产物(480mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.39 (s, 6H), 1.1 (s, 9H), 2.4 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.6 (d, 1H)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 1 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]硫脲(355mg, 0.59mmol)、甲磺酰氯(0.09ml, 1.18mmol)和三乙胺(0.16ml, 1.18mmol)反应形成所需要的产物(355mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.38 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 2.4 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.40 (d, 1H)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]氰基胍

按照实施例 1 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺(480mg, 0.84mmol)、氨腈(142mg, 3.36mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(130mg, 1.0mmol)反应，然后用氟化铯(153.2mg, 1.0mmol)脱甲硅基形成所需要的产

物(150mg, 36％)。LC-MS m/z 500。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]氰基胍

按照实施例 1 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-异噁唑烷基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺(355mg, 0.63mmol)、氨腈(105mg, 2.52mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(100mg, 1.26mmol)反应，然后用氟化铯(115mg, 0.76mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(28mg, 10％)。LC-MS m/z 490。

实施例 10 和 11

制备 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]氰基胍和 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]氰基胍

N-(乙氧基羰基)四氢异噁嗪

向 KOH(3.34g, 59.6mol)和羟基尿烷(6.1g, 58.5mol)的乙醇(25ml)溶液中加入 1,4-二溴丁烷(3.5ml, 29.3mol)。将所得到的悬浮液加热回流 1 小时。混合物冷却至室温后，加入另一部分 KOH(1.65g, 29.4mmol)和二溴丙烷(1.8ml, 15mmol)。然后，将混合物回流 1 小时，冷却至室温并将溶剂蒸发掉。将剩余物悬浮在沸腾的乙醚中三次并过滤。将合并的滤液用硫酸钠干燥，过滤并蒸发。将 4g 粗产物通过快速柱色谱分离(EtOAC/己烷，梯度洗脱)，得到 1.85g N-(乙氧基羰基)四氢异噁嗪。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.05 (q, 3H), 1.45 (dd, 2H), 1.55 (dd, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.95 (q, 2H)。

四氢异噁嗪盐酸盐

将 N-(乙氧基羰基)四氢异噁嗪(1.85g, 11.6mmol)溶解在 HCl 水溶液(6N,7.8ml)中并加热回流 7 小时。冷却至室温后，将该溶液用乙醚洗涤(3 次)，然后蒸发得到粗产物四氢异噁嗪盐酸盐，将其在乙醇/乙醚中重结晶得到 0.74g(52%)四氢异噁嗪盐酸盐 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.85 (dd, 2H), 1.95 (dd , 2H), 3.4 (t, 2H), 4.25 (t, 2H)。

c) (N-四氢异噁嗪基)-2,6-二氯-3-硝基苯磺酰胺

按照实施例 1 所述形成磺酰胺的一般方法，将 2,6-二氯-3-硝基苯磺酰氯(1.75g, 6.0mmol)、四氢异噁嗪盐酸盐(0.63g, 5.1mmol)和三乙胺(2.2ml, 15.5mmol)反应形成所需要的产物(1.32g, 75%)。 EI-MS m/z 341(M^+)。

(N-四氢异噁嗪基)-2-羟基-6-氯-3-硝基苯磺酰胺

按照实施例 1 所述的一般水解步骤，将(N-四氢异噁嗪基)-2,6-二氯-3-硝基苯磺酰胺(0.1g, 0.29mmol)、80％氢化钠(26mg, 0.88mmol)和水(6.3mg, 0.35mmol)反应形成所需要的产物(50mg, 53%)。EI-MS m/z 323(M^+)。

(N-四氢异噁嗪基)-2-羟基-3-氨基-6-氯-苯磺酰胺

按照实施例 1 所述的一般氢化步骤，将(N-四氢异噁嗪基)-2-羟基-6-氯-3-硝基苯磺酰胺(0.76g, 2.35mmol)用氢和 Pd/C(760mg)还原形成所需要的产物(890mg, 粗产物)。EI-MS m/z 293(M^+)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成硫脲的一般方法，将(N-四氢异噁嗪基)-2-羟基-3-氨基-6-氯-3-苯磺酰胺(620mg, 2.12mmol)和 2-溴苯基异硫氰酸酯(500mg, 2.33mmol)偶联形成所需要的硫脲(627mg, 58%)。EI-MS m/z 507(M^-)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成硫脲的一般方法，将(N-四氢异噁嗪基)-2-羟基-3-氨基-6-氯-3-苯磺酰胺(888mg, 3.04mmol)和 2,3-二氯苯基异硫氰酸酯(682mg, 3.34mmol)偶联形成所需要的硫脲(958mg, 64%)。EI-MS m/z 495.67(M^-)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]硫脲(627mg, 1.24mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(934mg, 6.2mmol)和咪唑(169mg, 2.48mmol)反应形成所需要的产物(350mg, 45%)。EI-MS m/z 622(M^+)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 1 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]硫脲(898mg, 1.81mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.4g, 9.05mmol)和咪唑(246mg, 3.62mmol)反应形成所需要的产物(546mg, 49%)。EI-MS m/z 611.81(M^+)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 1 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]硫脲(385mg, 0.74mmol)、甲磺酰氯(0.12ml, 1.48mmol)和三乙胺(0.21ml, 1.48mmol)反应形成所需要的产物(385mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.35 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.68 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.6 (d, 1H)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 1 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]硫脲(547mg, 0.897mmol)、甲磺酰氯(0.14ml, 1.79mmol)和三乙胺(0.25ml, 1.79mmol)反应形成所需要的产物(547mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.36 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 1.68 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.39 (d, 1H)。

N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-四氢异噁嗪基

氨基磺酰基)苯基]氰基胍

按照实施例 1 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺(385mg, 0.79mmol)、氨腈(133mg, 3.16mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(127mg, 0.95mmol)反应，然后用氟化铯(144mg, 0.95mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(100mg, 26％)。EI-MS m/z 515(M^+)。

N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]氰基胍

按照实施例 1 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N''-四氢异噁嗪基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺(547mg, 0.95mmol)、氨腈(159mg, 3.8mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(150mg, 1.14mmol)反应，然后用氟化铯(174mg, 1.14mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(190mg, 40％)。LC-MS m/z 504。

实施例 12

制备 N-[4-氯-2-羟基-3-[N'',N''-二甲基氨基磺酰基]苯基]-N'-(2-溴苯基)丙基胍

N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺

向 N,N-二甲基-6-氯-2-羟基-3-硝基苯磺酰胺(550mg, 1.96mmol)的乙酸乙酯溶液中加入 10％Pd/C(550mg)。将混合物用氩气冲洗，然后在室温下，在气球压力氢环境下搅拌 3 小时。TLC 显示该反应未结束。将混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土用甲醇洗涤。将混合物在如上所述在相同的条件下重新处理 3 小时后，将溶剂蒸发得到所需要的产物(480mg, 98%)。EI-MS (m/z) 250.82, 252.87 (M^+)。

N-[4-氯-2-羟基-3-[N'',N''-二甲基氨基磺酰基]苯基]-N'-(2-溴苯基)硫脲

将 N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(480mg, 3.58mmol)和 2-溴苯基异硫氰酸酯(0.53μl, 3.94mmol)的乙醇(10ml)溶液在室温下搅拌过夜。通过在硅胶上柱色谱分离，用乙酸乙酯/己烷洗脱(梯度洗脱)得到所需要的产物(368mg, 22%)。EI-MS (m/z) 463.67, 465.66,467.65, 468.64 (M^+)。

N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)硫脲

向 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)硫脲(350mg, 0.755mmol)的 THF(10ml)溶液中加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(171mg, 1.13mmol)和咪唑(106mg, 1.56mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将其在乙酸乙酯和水之间分配。将合并的有机相干燥并浓缩。剩余物在硅胶上色谱分离，得到所需要的产物(150mg, 46%)和回收的起始物质(90mg)。EI-MS m/z 577.81, 579.66, 580.65, 581.46, 582.77(M^+)。

N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)碳二亚胺

在 0℃下，向 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)硫脲(150mg, 0.26mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入甲磺酰氯(40μl, 0.52mmol)、4-二甲基氨基吡啶(10mg)和三乙胺(0.11ml, 0.77mmol)。将反应混合物在 0℃下搅拌 3 小时。然后将其在乙酸乙酯和水之间分配。将合并的有机相干燥并浓缩，得到所需要的产物(120mg, 85%)。IR：2140cm^{-1}。

N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)丙基胍

在室温下，向 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基硅烷氧基-3-(N",N"-二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-溴苯基)碳二亚胺(60mg, 0.11mmol)的四氢呋喃(2ml)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(14μl, 0.12mmol)和正丙胺(10μl, 0.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟，然后冷却至 0℃，并加入 TBAF 和甲醇(1ml)。30 分钟后，将混合物用水淬灭，并用乙酸乙酯提取。将有机层减压浓缩。剩余物通过 Gilson HPLC 纯化，得到所需要的产物(19mg, 35%)。EI-MS m/z 488.7, 490.68, 492.67(M^+)。

实施例 13

制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯苯基)氰基胍

a)N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯苯基)硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(450mg, 1.8mmol)和 2-氯苯基异硫氰酸酯(335.6mg, 1.98mmol)偶联形成所需要的硫脲(526mg, 70%)。EI-MS m/z 421.47 (M^+)。

b) N-(2-氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯苯基)硫脲(500mg, 1.19mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(897mg, 5.95mmol)和咪唑(162mg, 2.38mmol)反应形成所需要的产物(311mg, 49%)。EI-MS m/z 535.32 (M^+)。

c) N-(2-氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲(311mg, 0.58mmol)、甲磺酰氯(0.09ml, 1.16mmol)和三乙胺(0.15ml, 1.16mmol)反应形成所需要的产物(300mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.37 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 2.87 (s, 6H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H)。

d) N-(2-氯苯基)-N'-[4-氯-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺(300mg, 0.6mmol)、氨腈(100mg, 2.4mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(94mg, 0.72mmol)反应，然后用氟化铯(110mg, 0.72mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(129mg, 50％)。EI-MS m/z 428.0(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.86 (s, 6H), 7.2 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)。

实施例 14

制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟-3-氯苯基)氰基胍

a) 2-氟-3-氯苯基异硫氰酸酯

在室温下，向 2-氟-3-氯苯胺(1.0g, 6.87mmol)的甲苯(30ml)溶液中加入硫光气(0.8ml, 10.3mmol)和三乙胺(1.12ml, 8.24mmol)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。然后将合并的有机层浓缩，得到所需要的产物(950mg, 74%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.09 (m, 2H), 7.30 (m, 1H)。

b) N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟-3-氯苯基)硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(500mg, 2mmol)和 2-氟-3-氯苯基异硫氰酸酯(374mg, 2mmol)偶联形成所需要的硫脲(583mg, 67%)。EI-MS m/z 438.2 (M^+)。

c) N-(2-氟-3-氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟-3-氯苯基)硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟-3-氯苯基)硫脲(533mg, 1.22mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(913mg, 6.1mmol)和咪唑(166mg, 2.44mmol)反应形成所需要的产物(412mg, 61%)。EI-MS m/z 552.2 (M^+)。

d) N-(2-氟-3-氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟-3-氯苯基)碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-氟-3-氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟-3-氯苯基)硫脲(412mg, 0.75mmol)、甲磺酰氯(0.14ml, 1.5mmol)和三乙胺(0.24ml, 1.5mmol)反应形成所需要的产物(410mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.37 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 2.85 (s, 6H), 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 3H)。

e) 制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟-3-氯苯基)氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟-3-氯苯基)碳二亚胺(410mg, 0.79mmol)、氨腈(133mg, 3.16mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(122mg, 0.95mmol)反应，然后用氟化铯(144mg, 0.95mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(140mg, 40％)。EI-MS m/z 446.2(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.87 (s, 6H), 7.2 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 10.53 (s, 1H)。

实施例 15

制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-三氟甲基苯基)氰基胍

a) 2-三氟甲基异硫氰酸酯

在室温下，向 2-三氟甲基苯胺(1.0g, 6.21mmol)的甲苯(30ml)溶液中加入硫光气(0.72ml, 9.31mmol)和三乙胺(1.01ml, 7.45mmol)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。然后将合并的有机层浓缩，得到所需要的产物(1.01g, 80%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.64 (d, 1H)。

b) N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-三氟甲基苯基)硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(500mg, 2mmol)和 2-三氟甲基苯基异硫氰酸酯(548mg, 2mmol)偶联形成所需要的硫脲(469mg, 52%)。EI-MS m/z 454.0 (M^+)。

c) N-(2-三氟甲基苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-三氟甲基苯基)硫脲(416mg, 1.0mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(750mg, 5.0mmol)和咪唑(136mg,

2.0mmol)反应形成所需要的产物(250mg, 45%)。EI-MS m/z 568.0 (M^+)。

d) N-(2-三氟甲基苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-三氟甲基苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲(250mg, 0.44mmol)、甲磺酰氯(0.1ml, 0.88mmol)和三乙胺(0.14ml, 0.88mmol)反应形成所需要的产物(250mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.38 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 2.87 (s, 6H), 7.07 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.66 (d, 1H)。

e) 制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"-二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-三氟甲基苯基)氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-三氟甲基苯基)碳二亚胺(250mg, 0.47mmol)、氨腈(79mg, 1.88mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(73mg, 0.56mmol)反应，然后用氟化铯(86mg, 0.56mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(80mg, 37％)。EI-MS m/z 462.0(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.86 (s, 6H), 7.14 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 10.53 (s, 1H)。

实施例 16

制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-甲基苯基)氰基胍

a) N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-甲基苯基)硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(500mg, 2mmol)和 2-甲基苯基异硫氰酸酯(298.4mg, 2mmol)偶联形成所需要的硫脲(557mg, 70%)。EI-MS m/z 400.0 (M^+)。

b) N-(2-甲基苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基

氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-甲基苯基)硫脲(557mg, 1.39mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.04mg, 6.95mmol)和咪唑(189mg, 2.78mmol)反应形成所需要的产物(410mg, 57%)。EI-MS m/z 514.2 (M^+)。

c) N-(2-甲基苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-甲基苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲(410mg, 0.8mmol)、甲磺酰氯(0.14ml, 1.6mmol)和三乙胺(0.23ml, 1.6mmol)反应形成所需要的产物(400mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.39 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.72 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 7.04 (d, 1H), 7.18 (m, 4H), 7.29 (d, 1H)。

d) 制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-甲基苯基)氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-甲基苯基)碳二亚胺(400mg, 0.83mmol)、氨腈(139.4mg, 3.32mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(129mg, 1.0mmol)反应，然后用氟化铯(152mg, 1.0mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(110mg, 32％)。EI-MS m/z 408.2(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.22 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 7.20 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)。

实施例 17

制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟苯基)氰基胍

a)2-氟苯基异硫氰酸酯

在室温下，向 2-氟苯胺(1.0g, 9.0mmol)的甲苯(30ml)溶液中加入硫光气(1.06ml, 13.5mmol)和三乙胺(1.55ml, 13.5mmol)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。然后将合并的有机层浓缩，

得到所需要的产物(1.05g, 76%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.1-7.3 (m, 4H)。

b) N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟苯基)硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(500mg, 2mmol)和 2-氟苯基异硫氰酸酯(306mg, 2mmol)偶联形成所需要的硫脲(497mg, 62%)。EI-MS m/z 404.2 (M^+)。

c) N-(2-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟苯基)硫脲(440mg, 1.09mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(817mg, 5.45mmol)和咪唑(148mg, 2.18mmol)反应形成所需要的产物(387mg, 69%)。EI-MS m/z 518.2 (M^+)。

d) N-(2-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲(357mg, 0.69mmol)、甲磺酰氯(0.12ml, 1.38mmol)和三乙胺(0.2ml, 1.38mmol)反应形成所需要的产物(350mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.38 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.72 (m, 4H), 2.87 (s, 6H), 7.06 (d, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.31(d, 1H)。

e) 制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟苯基)氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氟苯基)碳二亚胺(350mg, 0.72mmol)、氨腈(121mg, 2.88mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(111mg, 0.86mmol)反应，然后用氟化铯(132mg, 0.86mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(120mg, 40％)。EI-MS m/z 412.2(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.86 (s, 6H), 7.20 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.20 (s, 1H),

10.51 (s, 1H)。

实施例 18

制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氟苯基)氰基胍

a)2,3-二氟苯基异硫氰酸酯

在室温下，向 2,3-二氟苯胺(1.0g, 7.74mmol)的甲苯(30ml)溶液中加入硫光气(0.91ml, 11.6mmol)和三乙胺(1.3ml, 11.6mmol)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。然后将合并的有机层浓缩，得到所需要的产物(910mg, 68%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.98 (m, 2H), 7.11 (m, 1H)。

b) N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氟苯基)硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(500mg, 2mmol)和 2,3-二氟苯基异硫氰酸酯(342mg, 2mmol)偶联形成所需要的硫脲(467mg, 54%)。EI-MS m/z 422.2 (M^+)。

c) N-(2,3-二氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"-二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氟苯基)硫脲(418mg, 1.0mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(745mg, 5.0mmol)和咪唑(136mg, 2.0mmol)反应形成所需要的产物(347mg, 65%)。EI-MS m/z 536.2 (M^+)。

d) N-(2,3-二氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"-二甲基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2,3-二氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲

(347mg, 0.69mmol)、甲磺酰氯(0.12ml, 1.38mmol)和三乙胺(0.2ml, 1.04mmol)反应形成所需要的产物(340mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.39 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 2.86 (s, 6H), 6.95 (t, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.31(d, 1H)。

e) 制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氟苯基)氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"-二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2,3-二氟苯基)碳二亚胺(340mg, 0.68mmol)、氨腈(114mg, 2.72mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(106mg, 0.82mmol)反应，然后用氟化铯(124mg, 0.82mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(10mg, 3.4％)。EI-MS m/z 430.0(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.87 (s, 6H), 7.21 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 9.2 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)。

实施例 19

制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-甲基-3-氟苯基)氰基胍

a)2-甲基-3-氟苯基异硫氰酸酯

在室温下，向 2-甲基-3-氟苯胺(1.0g, 8.0mmol)的甲苯(30ml)溶液中加入硫光气(0.94ml, 12mmol)和三乙胺(1.34ml, 12mmol)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。然后将合并的有机层浓缩，得到所需要的产物(1.1g, 82%),EI-MS m/z 168.2(M^+)。

b) N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-甲基-3-氟苯基)硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(560mg, 2.23mmol)和 2-甲基-3-氟苯基异硫氰酸酯(372mg, 2.23mmol)偶联形成所需要的硫脲(570mg, 61%)。EI-MS m/z 418.2 (M^+)。

c) N-(2-甲基-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-[4-氯-2-羟

基-3-(N",N"-二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-甲基-3-氟苯基)硫脲(530mg, 1.27mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(951mg, 6.35mmol)和咪唑(173mg, 2.54mmol)反应形成所需要的产物(331mg, 49%)。EI-MS m/z 532.2 (M^+)。

d) N-(2-甲基-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-甲基-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲(330mg, 0.62mmol)、甲磺酰氯(0.12ml, 1.38mmol)和三乙胺(0.2ml, 1.04mmol)反应形成所需要的产物(320mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.38 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 6.89 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13(m, 1H), 7.19 (d, 1H)。

e) 制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-甲基-3-氟苯基)氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-甲基-3-氟苯基)碳二亚胺(320mg, 0.64mmol)、氨腈(108mg, 2.56mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(99mg, 0.77mmol)反应，然后用氟化铯(117mg, 0.77mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(120mg, 44％)。EI-MS m/z 426.2(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.12 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 7.09 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)。

实施例 20

制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)氰基胍

a) 2-氯-3-氟苯甲酸

在-90℃下，将 3-氟苯甲酸(8.0g, 64.3mmol)的 THF(40ml)溶液滴加到仲丁基锂(90ml, 128.6mmol)和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺(20.0ml, 147.9mmol)的 THF(100ml)溶液中。加完后，将反应混合物在-90℃下搅拌 30 分钟。将六

氯乙烷(54g, 257.2mmol)的 THF(100ml)溶液滴加到反应混合物中。然后，将反应混合物在-78℃－室温下搅拌 16 小时。将溶剂蒸发掉并向剩余物中加入水。通过加入浓盐酸，将反应混合物酸化至 pH=1。然后，将反应混合物用乙醚提取(3×)。将合并的有机相干燥并浓缩。粗产物用己烷洗涤 3 次。然后过滤得到纯品 (9.2g, 93%), EI-MS m/z 172.89(M^-)。

b) 2-氯-3-氟苯胺

向 2-氯-3-氟苯甲酸(4g, 23mmol)的 CHCl3(50ml)溶液中加入硫酸(64ml)，然后分次加入叠氮化钠(2.62g, 1.75mmol)。加完后，将反应混合物在 50℃下搅拌 16 小时。将溶剂蒸发掉并在冰浴中用氢氧化铵碱化。然后用乙酸乙酯提取(3×)。将合并的有机相干燥并浓缩得到所需要的产物(2.61g, 78%), LC-MS m/z 146.2(M^+)。

c) 2-氯-3-氟苯基异硫氰酸酯

在室温下，向 2-氯-3-氟苯胺(2.61g, 17.94mmol)的甲苯(50ml)溶液中加入硫光气(2.1ml, 26.91mmol)和三乙胺(3.02ml, 26.91mmol)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。然后将合并的有机层浓缩，得到所需要的产物(2.99g, 89%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.10 (m, 1H), 7.22 (m, 1H)。

d) N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(500mg, 2.0mmol)和 2-氯-3-氟苯基异硫氰酸酯(374mg, 2.0mmol)偶联形成所需要的硫脲(623mg, 71%)。LC-MS m/z 438.2 (M^+)。

e) N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基

氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)硫脲(575mg, 1.32mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(991mg, 6.6mmol)和咪唑(179mg,

2.64mmol)反应形成所需要的产物(367mg, 50%)。LC-MS m/z 552.2 (M^+)。

f) N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲(367mg, 0.67mmol)、甲磺酰氯(0.12ml, 1.38mmol)和三乙胺(0.2ml, 1.04mmol)反应形成所需要的产物(360mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.36 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 1.2.87 (s, 6H), 7.01 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.34 (d, 1H)。

g) 制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-3-氟苯基)碳二亚胺(360mg, 0.7mmol)、氨腈(118mg, 2.8mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(109mg, 0.84mmol)反应，然后用氟化铯(128mg, 0.84mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(120mg, 39％)。LC-MS m/z 446.2(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.86 (s, 6H), 7.20 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)。

实施例 21

制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-4-氟苯基)氰基胍

a)2-氯-4-氟苯基异硫氰酸酯

在室温下，向 2-氯-4-氟苯胺(500mg, 3.44mmol)的氯仿和水混合物(10ml/10ml)溶液中加入硫光气(0.53ml, 6.88mmol)和碳酸氢钠(1.09ml, 10.32mmol)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物在氯仿和水之间分配。然后将合并的有机层浓缩，得到所需要的产物(586mg, 91%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.98 (m, 1H), 7,20 (m, 2H)。

b) N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-4-氟苯基)硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 N,N-二甲基-3-氨基-6-氯-2-羟基苯磺酰胺(526mg, 2.10mmol)和 2-氯-4-氟苯基异硫氰酸酯(586mg, 3.1mmol)偶联形成所需要的硫脲(505mg, 55%)。EI-MS m/z 437.75 (M^-)。

c) N-(2-氯-4-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-4-氟苯基)硫脲(470mg, 1.08mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(810mg, 5.4mmol)和咪唑(147mg, 2.16mmol)反应形成所需要的产物(420mg, 71%)。EI-MS m/z 551.75 (M^+)。

d) N-(2-氯-4-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-氯-4-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"-二甲基氨基磺酰基)苯基]硫脲(420mg, 0.76mmol)、甲磺酰氯(0.11ml, 1.52mmol)和三乙胺(0.22ml, 1.52mmol)反应形成所需要的产物(420mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.36 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 2.89 (s, 6H), 6.99 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19(m, 2H), 7.33 (d, 1H)。

e) 制备 N-[4-氯-2-羟基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-4-氟苯基)氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(N",N"二甲基氨基磺酰基)苯基]-N'-(2-氯-4-氟苯基)碳二亚胺(420mg, 0.81mmol)、氨腈(136mg, 3.24mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(126mg, 1.62mmol)反应，然后用氟化铯(148mg, 1.62mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(180mg, 5％)。EI-MS m/z 446.2(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.86 (s, 6H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.94 (s, 1H), 9.15 (s, 1H),

10.50 (s, 1H)。

实施例 22

制备 N-(2-氯-4-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]氰基胍

a) N-(2-氯-4-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将(N-哌啶-4-酮)-2-羟基-3-氨基-6-氯-苯磺酰胺(732mg, 2.4mmol)和 2-氯-4-氟苯基异硫氰酸酯(见实施例 46，500mg, 2.67mmol)偶联形成所需要的硫脲(704mg, 54%)。EI-MS m/z 491.96 (M^+)。

b) N-(2-氯-4-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2-氯-4-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲(704mg, 1.44mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.08mg, 7.2mmol)和咪唑(196mg, 2.88mmol)反应形成所需要的产物(340mg, 39%)。LC-MS m/z 606.2 (M^-)。

c) N-(2-氯-4-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-氯-4-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲(340mg, 0.56mmol)、甲磺酰氯(0.08ml, 1.12mmol)和三乙胺(0.16ml, 1.12mmol)反应形成所需要的产物(330mg, 粗产物)。LC-MS m/z 572.2 (M^+)。

d) 制备 N-(2-氯-4-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-氯-4-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

(330mg, 0.58mmol)、氨腈(104mg, 2.48mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(96mg, 0.74mmol)反应，然后用氟化铯(113mg, 0.74mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(76mg, 26％)。LC-MS m/z 500.2(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.44 (t, 4H), 3.64 (s, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 5.58 (d, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.53 (s, 1H)。

实施例 23

制备 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]氰基胍

a) N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 (N-哌啶-4-酮)-2-羟基-3-氨基-6-氯-苯磺酰胺(1.0g, 3.3mmol)和 2,3-二氯苯基异硫氰酸酯(669mg, 3.3mmol)偶联形成所需要的硫脲(500mg, 30%)。LC-MS m/z 508.2 (M^+)。

b) N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲(500mg, 0.98mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(765mg, 4.9mmol)和咪唑(140mg, 1.98mmol)反应形成所需要的产物(289mg, 39%)。LC-MS m/z 622.2 (M^+)。

c) N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲(289mg, 0.46mmol)、甲磺酰氯(0.07ml, 0.92mmol)和三乙胺(0.13ml, 0.92mmol)反应形成所需要的产物(280mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.36 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 2.54 (t, 4H), 3.63 (t, 4H), 7.09 (d, 1H), 7.1-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)。

d) 制备 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2,3-二氯苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]碳二亚胺(280mg, 0.48mmol)、氨腈(80.6mg, 1.92mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(75mg, 0.57mmol)反应，然后用氟化铯(88mg, 0.57mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(40mg, 16％)。LC-MS m/z 500.2(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.44 (t, 4H), 3.64 (s, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)。

实施例 24

制备 N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]氰基胍

a) N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 (N-哌啶-4-酮)-2-羟基-3-氨基-6-氯-苯磺酰胺(908mg, 3.3mmol, 未纯化)和 2-氯-3-氟苯基异硫氰酸酯(见实施例 45，620mg, 3.3mmol)偶联形成所需要的硫脲(350mg, 24%)。LC-MS m/z 492.2。

b) N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲(350mg, 0.71mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(535mg, 3.55mmol)和咪唑(98mg, 1.42mmol)反应形成所需要的产物(280mg, 65%)。LC-MS m/z 602.2 (M^+)。

c) N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-氯-3-氟苯基)-

N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲(280mg, 0.46mmol)、甲磺酰氯(0.07ml, 0.92mmol)和三乙胺(0.13ml, 0.92mmol)反应形成所需要的产物(280mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.36 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 2.54 (t, 4H), 3.63 (t, 4H), 7.01 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.36 (d, 1H)。

d) 制备 N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]碳二亚胺(280mg, 0.49mmol)、氨腈(82.3mg, 1.96mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(75mg, 0.57mmol)反应，然后用氟化铯(88mg, 0.57mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(42mg, 16％)。LC-MS m/z 500.2(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.44 (t, 4H), 3.64 (s, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 9.1 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 10.57 (s, 1H)。

实施例 25

制备 N-(2-溴-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]氰基胍

a) N-(2-溴-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 (N-哌啶-4-酮)-2-羟基-3-氨基-6-氯-苯磺酰胺(1.5g, 4.92mmol, 未纯化)和 2-溴-3-氟苯基异硫氰酸酯(见实施例 16，1.0g, 4.92mmol)偶联形成所需要的硫脲(550mg, 24%)。EI-MS m/z 535.96 (M^-)。

b) N-(2-溴-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2-溴-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲(550mg,

1.03mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(773mg, 5.15mmol)和咪唑(142mg, 2.06mmol)反应形成所需要的产物(256mg, 38%)。LC-MS m/z 649.96 (M^-)。

c) N-(2-溴-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-溴-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]硫脲(256mg, 0.4mmol)、甲磺酰氯(0.07ml, 0.92mmol)和三乙胺(0.13ml, 0.92mmol)反应形成所需要的产物(256mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.36 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 2.54 (t, 4H), 3.63 (t, 4H), 6.96 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.39 (d, 1H)。

d) N-(2-溴-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-溴-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(哌啶-4-酮)氨基磺酰基苯基]碳二亚胺(256mg, 0.42mmol)、氨腈(82.3mg, 1.96mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(75mg, 0.57mmol)反应，然后用氟化铯(88mg, 0.57mmol)脱甲硅基形成所需要的产物(48mg, 21％)。LC-MS m/z 544.2(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.44 (t, 4H), 3.64 (s, 4H), 7.10 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 10.5 (s, 1H)。

实施例 26

制备 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(高哌嗪氨基磺酰基苯基)]氰基胍

a) N-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺

将 3,4-二氯苯胺(150g)的 TBME(1L)溶液冷却至 10-15℃。加入 30％ NaOH 水溶液(141g, 1.14 当量)，将该溶液通过悬吊机械搅拌器充分搅拌。以保持溶液内温度低于 30℃的速度加入三甲基乙酰氯(“PivCl”, 126ml)。在加入过程中，因产生白色固体产物，溶液混合物变浑浊。当加入结束后(10-15 分钟)，将混合物加热至 30-35℃1 小时，然后冷却。将反应混合物保

持在-5℃下(过夜)，然后过滤，先用 90:10 水/MeOH(600ml)，然后用水(900ml)清洗。真空干燥得到 195g(86%)产物的灰白色结晶。LCMS m/z 246 $(M-H)^+$。

b) 2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰氯

将 N-(3,4-二氯-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺(10g, 41mmol)的无水 THF(100ml)溶液在氩环境下冷却至-72℃。滴加正丁基锂(1.6M 的己烷溶液, 64ml, 102mmol)。将该溶液用 45 分钟的时间温热至大约-50℃，然后在-25－-10℃下保持 2 小时。将该溶液冷却至-78℃，并将该溶液中通入二氧化硫气泡 30 分钟。然后让溶液温热至室温 2 小时，并将该溶液中通入 Ar 气泡，提供气体出口，使得过量二氧化硫可在升温过程中排出。将 THF 溶液在冰浴中冷却，并滴加磺酰氯(3.58ml, 44.9mmol)。几分钟后，溶液温热至室温并放置过夜。将混合物浓缩，用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。加入脱色碳并将混合物过滤。将所得到的溶液干燥(硫酸钠)，过滤并浓缩，得到标题化合物(12.4g, 98%)。^1H NMR ($CDCl_3$) • 7.92(d, 1H, J=8.5Hz), 7.57(d, 1H, J=8.4Hz), 1.57(s, 9H)。

c) 高哌嗪-羧酸叔丁基酯

在室温下，向高哌嗪(5.0g, 49.92mmol)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入焦碳酸二叔丁基酯(di-tert-butyl dicarbonate)(3.63g, 16.64mmol)和三乙胺(6.96ml, 49.92mmol)。然后，将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。将固体过滤并将有机相用水洗涤(3 次)。将有机层干燥(硫酸钠)，过滤并浓缩，得到标题化合物(6.5g, 66%)。EI-MS m/z 197.79(M^-)。

合成磺酰胺的一般方法

d) 2-叔丁基-6-氯-7-(高哌嗪-1-磺酰基)-苯并噁唑

在 0℃下，向 2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰氯(5.54g, 18mmol)和三乙胺(2.51ml, 18mmol)的 THF(100ml)溶液中加入高哌嗪-羧酸叔丁基酯(3.0ml, 15mmol)。将反应物温热至室温并搅拌过夜。将溶液浓缩并用水稀释，用乙酸乙酯提取(3 次)。将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并浓缩。在硅胶上进行快速色谱分离(80％乙酸乙酯/20％乙醇)，得到标题化合物(4.0g, 61%)。LC-MS m/z 473.2。

将苯并噁唑水解为所需要的苯胺的一般方法

e) 6-氨基-3-氯-2-(高哌嗪-1-磺酰基)-苯酚

将 2-叔丁基-6-氯-7-(高哌嗪-1-磺酰基)-苯并噁唑(2.0g, 4.24mmol)的 1,4-二噁烷(56ml)溶液用水(3.5ml)和浓 H_2SO_4(3.5ml)处理。混合物加热到 100℃保持 16 小时。将反应混合物冷却到室温，用 25％NaOH 水溶液碱化至 pH=14。混合物用乙酸乙酯提取(3 次)，用 $MeSO_4$ 干燥，过滤，浓缩，得到标题化合物(1.04g, 80%)。EI-MS m/z 306.2(M^+)。

保护氨基的一般方法

f) 6-氨基-3-氯-2-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)高哌嗪-1-磺酰基]-苯酚

向 6-氨基-3-氯-2-(高哌嗪-1-磺酰基)-苯酚(1.0g, 3.27mmol)的 1,4-二噁烷(30ml)溶液中加入 10％碳酸钠(7.5ml)。然后，将反应混合物冷却至 0℃，加入 9-芴基甲基氯甲酸酯(800mg, 3.27mmol)。加入后，将反应混合物在 0℃下搅拌 1 小时，将溶剂蒸发掉。将剩余物在乙酸乙酯和 10％碳酸钠之间分配。将合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并浓缩得到标题化合物(2.0g, 粗产物)。EI-MS m/z 528.2(M^+)。

g) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)高哌嗪氨基磺酰基苯基)]硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 6-氨基-3-氯-2-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)高哌嗪-1-磺酰基)]-苯酚(2.0g, 3.79mmol, 未纯化)和 2-溴苯基异硫氰酸酯(811mg, 3.79mmol)偶联形成所需要的硫脲(2.0g, 71%)。EI-MS m/z 740.61 (M^-)。

h) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)高哌嗪氨基磺酰基苯基)]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)高哌嗪氨基磺酰基苯基)]硫脲(1.0g, 1.35mmol)，叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.02g, 6.75mmol)和咪唑(184mg, 2.7mmol)反应形成所需要的产物(836mg, 73%)。EI-MS m/z 854.97 (M^+)。

i) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)高哌嗪氨基磺酰基苯基)]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)高哌嗪氨基磺酰基苯基]硫脲(836mg, 0.98mmol)、甲磺酰氯(0.15ml, 1.96mmol)和三乙胺(0.27ml, 1.96mmol)反应形成所需要的产物(772mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.40 (s, 6H), 1.06 (s, 9H), 1.58 (t, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.92 (t, 4H), 3.04 (q, 1H), 3.10 (t, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.44 (m, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.64 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.33 (m, 8H), 7.60 (m, 3H), 7.73 (m, 2H)。

j) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(高哌嗪氨基磺酰基)苯基]氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)高哌嗪氨基磺酰基苯基]碳二亚胺(256mg, 0.42mmol)、氨腈(82.3mg, 1.96mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(75mg, 0.57mmol)反应，然后用氟化铯(88mg, 0.57mmol)脱甲硅基并在室温下，用 20％哌啶(8ml)的 THF(40ml)溶液脱保护氨基 30 分钟形成所需要的产物。将所需要的产物(250mg)通过 Gilson HPLC 纯化，得到纯品(50mg, 20%)。LC-MS m/z 527.2(M^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.68 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 8.76 (s, 1H)。

实施例 27

制备 N-(2-溴苯基)-N-[4-氯-2-羟基-3-(N'-甲基高哌嗪-氨基甲磺酰基苯基)苯基]氰基胍

在室温下，向 N-(2-溴苯基)-N-[4-氯-2-羟基-3-(高哌嗪-氨基甲磺酰基苯基)苯基]氰基胍(287mg, 0.54mmol)的二甘醇二甲醚(10ml)溶液中加入低聚甲醛(paraformalde)(35mg, 1.08mmol)和异丙氧基钛(0.17ml, 0.54mmol)。将反应混合物在 60℃下搅拌 1 小时并在室温下搅拌 30 分钟。加入硼氢化钠(22mg, 0.65mmol)并加热至 60℃4 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并浓缩得到所需要的产物。然后通过 Gilson HPLC 纯化得到纯品(10mg, 3%)。LC-MS m/z 541.2。^{1}H NMR

(DMSO-d_6) δ 1.7 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.09 (m, 3H), 3.27 (m, 3H), 3.7 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.34 (s, 1H)。

实施例 28

制备 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌嗪氨基磺酰基苯基)苯基]氨基脲

a) 4-(2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

按照实施例 51 所述合成磺酰胺的一般方法，将 2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰氯(5.0g, 16.2mmol)、三乙胺(2.4ml, 17.2mmol)和哌嗪-羧酸叔丁基酯(3.62g, 19.4mmol)在 THF(50ml)中反应，得到标题化合物(5.44g, 67%)。LCMS m/z 402 $(M-H)^+$(所需要的-Boc)

b) 6-氨基-3-氯-2-(哌嗪-1-磺酰基)-苯酚

按照实施例 51 所述将苯并噁唑水解为所需要的苯胺的一般方法，将 4-(2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(2.0g, 4.3mmol)、水(3.65ml)和 H_2SO_4(3.65ml)在 1,4-二噁烷(60ml)中反应，得到标题化合物(1.22g, 96%)。LCMS m/z 292 $(M-H)^+$。

c) 6-氨基-3-氯-2-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪-1-磺酰基]苯酚

按照实施例 51 所述保护氨基的一般方法，将 6-氨基-3-氯-2-(哌嗪-1-磺酰基)-苯酚(660mg, 2.26mmol)、10%碳酸钠(6.0ml)和 9-芴基甲基氯甲酸酯(584.7mg, 2.26mmol)在1,4-二噁烷(6.78ml)中反应，得到标题化合物(1.22g, 粗产物)。LC-MS m/z 514 (M^+)。

d) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 6-氨基-3-氯-2-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪-1-磺酰基]苯酚(1.22g, 2.4mmol，未纯化)和 2-溴苯基异硫氰酸酯(508mg, 2.4mmol)偶联形成所需要的硫脲(490mg, 28％)。EI-MS m/z

727.07(M^-)。

e) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]硫脲(490mg, 0.67mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(505mg, 3.35mmol)和咪唑(93mg, 1.34mmol)反应形成所需要的产物(407mg, 73 %)。EI-MS m/z 841.08(M^-)。

f) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]硫脲(640mg, 0.76mmol)、甲磺酰氯(0.13ml, 1.52mmol)和三乙胺(0.25ml, 1.52mmol)反应形成所需要的产物(640mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.4 (s, 6H), 1.1 (s, 9H), 3.2 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 4.22 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 7.07-7.44 (m, 9H), 7.54 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.74 (d, 2H)。

g) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌嗪氨基磺酰基)苯基]氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]碳二亚胺(640mg, 0.79mmol)、氨腈(133mg, 3.16mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(122mg, 0.95mmol)反应，然后用氟化铯(144mg, 0.95mmol)脱甲硅基并在室温下，用 20％哌啶(8ml)的 THF(40ml)溶液脱保护氨基 30 分钟形成所需要的产物(通过 Gilson HPLC 纯化，346mg, 76%)。LC-MS m/z 513.2。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.02 (t, 4H), 3.43 (t, 4H), 6.08 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 8.84 (s, 1H)。

实施例 29

制备 N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌嗪氨基磺酰基苯基)苯基]

氰基胍

a) N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 6-氨基-3-氯-2-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪-1-磺酰基]苯酚(1.0g, 1.94mmol，未纯化)和 2-氯-3-氟苯基异硫氰酸酯(见实施例 45，400mg, 1.94mmol)偶联形成所需要的硫脲(713mg, 48％)。EI-MS m/z 700.70(M^-)。

b) N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]硫脲(713mg, 1.02mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(765mg, 5.1mmol)和咪唑(139mg, 2.04mmol)反应形成所需要的产物(455mg, 55％)。EI-MS m/z 814.68(M^-)。

c) N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]硫脲(455mg, 0.56mmol)、甲磺酰氯(0.1ml, 1.12mmol)和三乙胺(0.18ml, 1.12mmol)反应形成所需要的产物(537mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.39 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 3.19 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 4.23 (t, 1H), 4.5 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.01-7.41 (m, 9H), 7.55 (d, 1H), 7.74 (d, 1H)。

d) N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌嗪氨基磺酰基)苯基]氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-氯-3-氟苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌嗪氨基磺酰基苯基]碳二亚胺(537mg, 0.69mmol)、氨腈(116mg, 2.76mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(107mg, 0.83mmol)反应，然后用氟化铯(126mg, 0.83mmol)脱甲硅基并

在室温下，用 20％哌啶(6ml)的 THF(30ml)溶液脱保护氨基 30 分钟形成所需要的产物(通过 Gilson HPLC 纯化，45mg, 14%)。LC-MS m/z 487.0。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.02 (t, 4H), 3.43 (t, 4H), 6.2 (d, 1H), 7.2-7.39 (m, 4H), 9.03 (s, 1H)。

实施例 30

制备 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(4-氨基哌啶氨基磺酰基苯基)苯基]氨基胍

a) [1-(2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰基)-哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁基酯

按照实施例 51 所述合成磺酰胺的一般方法，将 2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰氯(5.05g, 16.4mmol)、三乙胺(4.57ml, 32.8mmol)和 4-N-Boc-氨基哌啶(3.288g, 16.4mmol)在 THF(125ml)中反应，得到标题化合物(4.18g, 54%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) • 7.98(d, 1H, J=8.48Hz), 7.63(d, 1H, J=8.47Hz), 3.73(d, 2H), 3.35 (bs, 2H), 2.92 (m, 2H), 1.75 (d, 2H), 1.35 (s, 10H)。

b) 6-氨基-2-(4-氨基-哌啶-1-磺酰基)-3-氯-苯酚

按照实施例 51 所述将苯并噁唑水解为所需要的苯胺的一般方法，将[1-(2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰基)-哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁基酯(4.18g, 8.86mmol)、水(5.5ml)和 H_2SO_4(5.5ml)在 1,4-二噁烷(55ml)中反应，得到标题化合物(2.03g, 75%)。LCMS m/z 306 $(M-H)^+$。

c) 6-氨基-3-氯-2-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌啶-1-磺酰基]苯酚

按照实施例 51 所述保护氨基的一般方法，将 6-氨基-3-氯-2-(哌啶-1-磺酰基)-苯酚(1.05g, 3.43mmol)、10%碳酸钠(9.1ml)和 9-芴基甲基氯甲酸酯(887.4mg, 3.43mmol)在 1,4-二噁烷(10.3ml)中反应，得到标题化合物(1.3g, 粗产物)。LC-MS m/z 528.04 (M^+)。

d) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌啶氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 6-氨基-3-氯-2-[(4-N-9-芴

基甲基甲酸酯)哌啶-1-磺酰基]苯酚(1.3g, 2.42mmol，未纯化)和 2-溴苯基异硫氰酸酯(520mg, 2.42mmol)偶联形成所需要的硫脲(700mg, 39％)。EI-MS m/z 739.07(M^-)。

e) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌啶氨基磺酰基苯基]硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌啶氨基磺酰基苯基]硫脲(700mg, 0.95mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(713mg, 4.75mmol)和咪唑(131mg, 1.9mmol)反应形成所需要的产物(400mg, 50％)。EI-MS m/z 854.52(M^-)。

f) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌啶氨基磺酰基苯基]碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌啶氨基磺酰基苯基]硫脲(374mg, 0.57mmol)、甲磺酰氯(0.1ml, 1.12mmol)和三乙胺(0.18ml, 1.12mmol)反应形成所需要的产物(374mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.38 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 1.49 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.2 (t, 1H), 4.4 (d, 2H), 4.73 (d, 1H), 7.06-7.34 (m, 8H), 7.41 (t, 2H), 7.61 (t, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.76(d, 2H)。

g) N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-羟基-3-(哌啶氨基磺酰基)苯基]氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-[4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(4-N-9-芴基甲基甲酸酯)哌啶氨基磺酰基苯基]碳二亚胺(400mg, 0.65mmol)、氨腈(108mg, 2.6mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(99mg, 0.78mmol)反应，然后用氟化铯(123mg, 0.78mmol)脱甲硅基并在室温下，用 20％哌啶(4ml)的 THF(20ml)溶液脱保护氨基 30 分钟形成所需要的产物(通过 Gilson HPLC 纯化，105mg, 41%)。LC-MS m/z 527.2。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.43 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.66 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.64 (d, 1H)。

实施例 31

制备 N-(2-溴苯基)-N'-{4-氯-2-羟基-3-[(R)-3-氨基-吡咯烷]氨基磺酰基苯基)苯基}氧基脲

a) [(R)-1-(2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰基)-哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯

按照实施例 51 所述合成磺酰胺的一般方法，将 2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰氯(3.0g, 9.74mmol)、三乙胺(1.63ml, 11.7mmol)和(R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁基酯(2.18g, 11.7mmol)在 THF(30ml)中反应，得到标题化合物(3.0g, 67%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) • 7.77(d, 1H, J=8.5Hz), 7.48(d, 1H, J=8.5Hz), 4.67(bm, 1H), 4.22 (bm, 1H), 3.66 (bm, 2H), 3.52 (bm, 1H), 3.41 (bm, 1H), 2.19 (bm, 1H), 1.90 (bm, 1H), 1.48 (s, 9H)。

b) 6-氨基-2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-磺酰基)-3-氯-苯酚

按照实施例 51 所述将苯并噁唑水解为所需要的苯胺的一般方法，将[(R)-1-(2-叔丁基-6-氯-苯并噁唑-7-磺酰基)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(2.0g, 4.31mmol)、水(3.6ml)和 H_2SO_4(3.6ml)在 1,4-二噁烷(60ml)中反应，得到标题化合物(1.2g, 94%)。LCMS m/z 292 $(M-H)^+$。

c) 6-氨基-3-氯-2-[(R)-3-N-9-芴基甲基甲酸酯)吡咯烷-1-磺酰基]苯酚

按照实施例 51 所述保护氨基的一般方法，将 6-氨基-2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-磺酰基)-3-氯-苯酚(907mg, 3.1mmol)、10%碳酸钠(7.5ml)和 9-芴基甲基氯甲酸酯(802mg, 3.1mmol)在 1,4-二噁烷(20ml)中反应，得到标题化合物(1.7g, 粗产物)。LC-MS m/z 514.2 (M^+)。

d) N-(2-溴苯基)-N'-{4-氯-2-羟基-3-[(R)-3-N-9-芴基甲基氯甲酸酯]吡咯烷]氨基磺酰基苯基}硫脲

按照实施例 12 所述形成硫脲的一般方法，将 6-氨基-3-氯-2-[(R)-3-N-9-芴基甲基甲酸酯)吡咯烷-1-磺酰基]苯酚(800mg, 1.56mmol，未纯化)和 2-溴苯基异硫氰酸酯(333mg, 1.56mmol)偶联形成所需要的硫脲(405mg, 36％)。

EI-MS m/z 727.01(M^-)。

e) N-(2-溴苯基)-N'-{4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-3-N-9-芴基甲基甲酸酯)吡咯烷]氨基磺酰基苯基}硫脲

按照实施例 12 所述形成保护的苯基硫脲的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-{4-氯-2-羟基-3-[(R)-3-N-9-芴基甲基甲酸酯)吡咯烷]氨基磺酰基苯基}硫脲(405mg, 0.56mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(420, 2.8mmol)和咪唑(76mg, 1.12mmol)反应形成所需要的产物(293mg, 63％)。EI-MS m/z 841.2(M^+)。

f) N-(2-溴苯基)-N'-{4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-3-N-9-芴基甲基甲酸酯)吡咯烷]氨基磺酰基苯基}碳二亚胺

按照实施例 12 所述形成碳二亚胺的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-{4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-3-N-9-芴基甲基甲酸酯)吡咯烷]氨基磺酰基苯基} 硫脲(293mg, 0.35mmol)、甲磺酰氯(0.05ml, 0.7mmol)和三乙胺(0.1ml, 0.7mmol)反应形成所需要的产物(293mg, 粗产物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.39 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.2 (t, 1H), 4.4 (d, 2H), 5.06 (d, 1H), 7.16-7.43(m, 10H), 7.59 (d, 1H), 7.7 (d, 1H)。

g) N-(2-溴苯基)-N'-{4-氯-2-羟基-3-[(R)-3-氨基吡咯烷]氨基磺酰基苯基}氰基胍

按照实施例 12 所述形成氰基胍的一般方法，将 N-(2-溴苯基)-N'-{4-氯-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-[(R)-3-N-9-芴基甲基甲酸酯)吡咯烷]氨基磺酰基苯基}碳二亚胺(293mg, 0.36mmol)、氨腈 618mg, 1.44mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(56mg, 0.43mmol)反应，然后用氟化铯(66mg, 0.43mmol)脱甲硅基并在室温下用 20％哌啶(4ml)的 THF(20ml)溶液脱保护氨基 30 分钟形成所需要的产物(通过 Gilson HPLC 纯化，53mg, 25%)。LC-MS m/z 513.2。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.6 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.95 (t, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.7 (t, 2H), 8.32 (s, 1H)。

治疗方法

式(I)化合物或其可药用盐可用于生产预防或治疗人或其他哺乳动物任何疾病状态的药物，其中所述疾病是由所述哺乳动物的细胞，如包括但不限制于单核细胞和/或巨噬细胞产生过量或失控的IL-8细胞因子，或与IL-8 α或β受体，也称作I型或II型受体结合的其他趋化因子加重或引起的。

因此，本发明提供一种治疗趋化因子介导的疾病的方法，其中趋化因子是与 IL-8 α或β受体结合的趋化因子，并且该方法包括给药有效量式(I)化合物或其可药用盐。尤其，所述趋化因子为 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78。

给药足够抑制细胞因子，特别是 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 功能量的式(I)化合物，使得它们通过生物学方法下调到生理功能的正常水平，或者在某些情况下下调到正常水平以下，以便改善疾病状态。例如，在本发明中，异常水平的 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 包括：(i) 游离的 IL-8 水平大于或等于 1 沙克/mL；(ii) 任何与 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 有关的细胞都超过正常生理水平；或(iii) 在分别产生 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 的细胞或组织中含有超过基础水平的 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 。

与引入本文供参考的 WO 96/25157 和 WO 97/29743 中所公开的化合物相比，式(I)化合物通常已显示具有较长的 $t_{1/2}$ 和改善的生物利用度。

有很多疾病状态是由产生过量或失控的 IL-8 加重和/或引起的。趋化因子介导的疾病包括牛皮癣，变应性皮炎，骨关节炎，类风湿性关节炎，哮喘，慢性阻塞性肺病，成人呼吸窘迫症，炎性肠道疾病，节段性回肠炎，溃疡性结肠炎，中风，脓毒性休克，多发性硬化病，内毒素休克，革兰氏阴性脓毒病，中毒性休克，心脏和肾脏再灌注损伤，肾小球性肾炎，血栓形成，移植物-宿主反应，早老性痴呆，同种移植物排斥，疟疾，再狭窄，血管生成，动脉粥样硬化，骨质疏松症，龈炎和不需要的造血干细胞释放以及由呼吸病毒、疱疹病毒和肝炎病毒引起的疾病，脑膜炎，膀胱纤维化，逾期产，咳嗽，瘙痒，多器官机能不良，外伤，劳损，扭伤，挫伤，牛皮癣性关节炎，疱疹，大脑炎，CNS 脉管炎，外伤性脑损伤，CNS 肿瘤，蛛网膜下出血，术后创伤，间质性肺炎，过敏，结晶引起的关节炎，急慢性

胰腺炎，急性酒精性肝炎，坏死性小肠结肠炎，慢性窦炎，眼色素层炎，多肌炎，结节性脉管炎，痤疮，胃肠溃疡，乳糜泻，食管炎，舌炎，气流阻塞，气道响应能力过度，闭塞性支气管炎引起的肺炎，支气管扩张，支气管炎，闭塞性支气管炎，慢性支气管炎，肺原性心脏病，呼吸困难，肺气肿，高钙酸血，膨胀过度，血氧过少，血氧过少引起的炎症，低氧症，外科性肺容积减少，肺纤维化，肺高压，右心室肥大，类肉瘤病，小气道疾病，换气-灌注错配，喘鸣，感冒和狼疮。

这些疾病的主要特征在于大量嗜中性白细胞浸润，T-细胞浸润或新血管生长，并且与引起嗜中性白细胞趋化进入炎性部位或内皮细胞定向生长的 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 产生的增加有关。与其他炎性细胞因子(IL-1, THF 和 IL-6)对比，IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 具有独特的促进嗜中性白细胞趋化、酶释放，包括但不限制于弹性蛋白酶释放以及过氧化物产生和活化的特性。通过 IL-8 I 型或 II 型受体起作用的α-趋化因子，特别是 GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 可通过促进内皮细胞的定向生长促进肿瘤新血管形成。因此，抑制 IL-8 诱导的趋化性或活化作用可导致嗜中性白细胞浸润的直接减少。

最新的证据也涉及趋化因子在治疗 HIV 感染中的作用，Littleman 等人，Nature 381, pp. 661 (1996)和 Koup 等人, Nature 381, pp. 667 (1996)。

现有的证据也指出利用 IL-8 来治疗动脉粥样硬化。第一个参考，Boisvert 等人, J. Clin. Invest, 1998, 101:353-363 显示，通过骨髓移植，干细胞(因此，单核细胞/巨噬细胞)缺乏 IL-8 受体导致 LDL 受体缺陷小鼠动脉粥样硬化斑发育减慢。其他辅助参考为：Apostolopulos 等人, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996, 16:1007-1012; Liu 等人, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997, 17:317-323; Rus 等人, Atherosclerosis, 1996, 127:263-271; Wang 等人, J. Biol. Chem. 1996, 271:8837-8842; Yue 等人, Eur. J. Pharmacol. 1993, 240:81-84; Koch 等人, Am. J. Pathol., 1993, 142:1423-1431; Lee 等人, Immunol. Lett., 1996, 53, 109-113;和 Terkeltaub 等人, Arterioscler. Thromb., 1994, 14:47-53。

本发明也提供在那些对 CNS 损伤敏感的个体中，用式(I)趋化因子受体拮抗剂化合物治疗以及预防急性损伤的方法。

本文所定义的 CNS 损伤包括，如由外科手术引起的开放性或穿透性头部损伤，或者如由头部受伤引起的封闭性头损伤。该定义也包括局部出血，

特别是脑局部缺血。

局部缺血可定义为局部神经病学性疾病，它是由特定脑区域供血不足引起的，通常是栓子、血栓或血管局部动脉粥样化性闭塞的结果。炎性细胞因子在该区域的作用已显现出来并且本发明提供可能治疗这些损伤的方法。对于急性损伤，如这些损伤来说，已可采用的治疗相对少。

TNF-α是具有前炎性作用，包括内皮白细胞粘附分子表达的细胞因子。白细胞浸润到局部缺血的脑损害部位，因此，抑制或降低 THF 水平的化合物可用于治疗局部缺血性脑损伤。见 Liu 等人, Stroke, Vol. 25, No. 7, pp. 1481-88 (1994)，将该公开引入本文供参考。

在 Shohami 等人, J. of Vaisc & Clinical Physiology and Pharmacology, Vol. 3, No. 2, pp. 99-107 (1992)中讨论了封闭性头部损伤的模型和用混合的 5-LO/CO 剂进行治疗，将该公开引入本文供参考。发现减少水肿形成的治疗改善所治疗那些动物的功能结果。

给药足以抑制与 IL-8α或β受体结合的 IL-8 与这些受体结合量的式(I)化合物，如由嗜中性白细胞的趋化性和活化作用降低证明。式(I)化合物是 IL-8 结合抑制剂的发现是以本文所描述的式(I)化合物在体外受体结合测定中的作用为基础的。式(I)化合物已显示是 II 型 IL-8 受体抑制剂。

本文所使用的术语“IL-8 介导的疾病或疾病状态”是指其中 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 通过产生 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 本身，或者通过 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 引起其他单核因子，如包括但不限制于 IL-1、IL-6 或 TNF 释放来发挥作用的任何或所有疾病或疾病状态。因此，例如，IL-1 为主要组分并且其产生或作用因对 IL-8 的响应加重或隐匿的疾病状态可看作是由 IL-8 介导的疾病状态。

本文所使用的术语“趋化因子介导的疾病或疾病状态”是指其中与 IL-8α或β受体结合的趋化因子，如包括但不限制于 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2 和 ENA-78 发挥作用的任何或所有疾病状态。这包括其中 IL-8 通过产生 IL-8 本身，或者通过 IL-8 引起其他单核因子，如包括但不限制于 IL-1、IL-6 或 TNF 释放来发挥作用的疾病状态。因此，例如，IL-1 为主要组分并且其产生或作用因对 IL-8 的响应加重或隐匿的疾病状态可看作是由 IL-8 介导的疾病状态。

本文所使用的术语“细胞因子”是指影响细胞功能的任何分泌多肽并且是一种在免疫、炎性或造血反应中调节细胞之间相互作用分子。不管是由什么细胞产生的，细胞因子包括但不限制于单核因子和淋巴因子。例如，单核因子通常是指由单核细胞，如巨噬细胞和/或单核细胞产生或分泌的。然而，很多其他细胞也产生单核因子，如天然杀伤细胞、成纤维细胞、嗜碱细胞、嗜中性白细胞、内皮细胞、脑星形胶质细胞、骨髓基质细胞、表皮角质形成细胞和 B-淋巴细胞。淋巴因子通常是指由淋巴细胞产生的。细胞因子的实例包括但不限制于白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)和肿瘤坏死因子β(TNF-β)。

与上述术语“细胞因子”类似，本文所使用的术语“趋化因子”是指影响细胞功能的任何分泌多肽并且是一种在免疫、炎性或造血反应中调节细胞之间相互作用分子。趋化因子主要通过细胞跨膜蛋白质分泌的并且引起特定白细胞和淋巴细胞、中性细胞、单核细胞、巨噬细胞、T-细胞、B-细胞、内皮细胞和平滑肌细胞的趋化性和活化作用。趋化因子的实例包括但不限制于 IL-8、GROα、GROβ、GROγ、NAP-2、ENA-78、IP-10、MIP-1α、MIP-β、PF4 和 MCP1、2 和 3。

本发明化合物也用于使白细胞数正常化以及使循环趋化因子水平正常化。

为了在治疗中使用式(I)化合物或其可药用盐，按照标准制药惯例，通常将其配制药物组合物。因此，本发明也涉及包含有效无毒量式(I)化合物和可药用载体或稀释剂的药物组合物。

式(I)化合物、其可药用盐及其包含它们的药物组合物可通过任何惯用的给药途径，例如口服、局部、非肠道或吸入方便地给药。式(I)化合物可以以常规剂量形式给药，所述剂量形式可按照常规方法，通过将式(I)化合物与标准药用载体组合制备。式(I)化合物也可以以常规剂量与已知的第二种治疗活性化合物联合给药。这些方法可涉及混合、制粒和压片或将视所需制剂而定的组分溶解。可以理解，可药用载体或稀释剂的形式和特性由与其组合的活性组分的量、给药途径和其他公知的变量确定。载体必须是“可接受的”是指所述载体与制剂中的其他组分是可配伍的并且对接受者是无害的。

例如，所使用的药用载体可以是固体或液体。固体载体的实例为乳糖、

白土、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸等。液体载体的实例为糖浆、花生油、橄榄油、水等。类似地，载体或稀释剂可包括本领域公知的延时材料，如单独的甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯或其与蜡混合物。

可使用各种各样的药物形式。因此，如果使用固体载体，制剂可以压片，以粉剂或小药丸的形式放在硬明胶胶囊中或者以糖锭或锭剂形式存在。固体载体的量将在较宽的范围改变，但优选地在大约 25mg-1g。当使用液体载体时，制剂将以糖浆剂、乳剂、软明胶胶囊、灭菌注射液如安瓿或非水液体悬浮液形式。

式(I)化合物可局部给药，即通过非系统给药形式给药。这包括将式(I)化合物以外用形式应用到表皮或口腔前庭和将所述化合物滴注到耳、眼和鼻，使得化合物不能显著地进入血流中。相反地，系统给药是指口服、静脉内、腹膜内和肌肉内给药。

适用于局部给药的制剂包括适用于穿透皮肤到达炎症部位的液体或半液体制剂，如擦剂、洗剂、霜剂、软膏剂或糊剂，和适用于眼、耳或鼻给药的滴剂。当局部给药时，活性组分可占制剂重量的 0.001%-10% w/w，例如 1%-2%。然而，尽管它可占到 10% w/w，但优选少于 5%，更优选制剂的 0.1%-1% w/w。

本发明洗剂包括那些适用于皮肤或眼用的洗剂。眼用洗剂可包括不包含或包含杀菌剂的无菌水溶液并且可以通过制备滴剂类似的方法制备。皮肤用洗剂或擦剂也可以包含促干燥和冷却皮肤剂，如乙醇或丙酮，和/或保湿剂，如甘油或油如蓖麻油或花生油。

本发明霜剂、软膏剂或糊剂是供外用的活性组分半固体制剂。它们可通过借助于适宜的机器，将单独或在水或非水液体中的溶液或悬浮液中的细碎的或粉剂形式的活性组分与油脂性或非油脂性基质混合制备。基质可包括烃如硬的，软的或液状石蜡、甘油、蜂蜡、金属皂；粘质物；天然产的油如杏仁油、玉米油、花生油、蓖麻油或橄榄油；羊毛脂或其衍生物或者脂肪酸如硬脂酸或油酸与醇如丙二醇或聚乙二醇的组合。所述制剂可包含任何适宜的表面活性剂如阴离子、阳离子或非离子型表面活性剂如脱水山梨糖醇酯或其聚氧化乙烯衍生物。也可以包含悬浮剂如天然树胶、纤维素衍生物或无机材料如硅石和其他组分如羊毛脂。

本发明的滴剂可包含无菌水或油溶液或悬浮液并且可以通过将活性组分溶解在适宜的杀菌剂和/或杀真菌剂和/或任何其他适宜的防腐剂，并且优选地包含表面活性剂的水溶液中制备。然后，可将所得到的溶液通过过滤澄清，转移到适宜的容器中，密封并通过高压灭菌法或保持在 98-100℃下半小时进行灭菌。或者，可将溶液通过无菌技术过滤并转移到容器中进行灭菌。适宜的包含在滴剂中的杀菌剂和杀真菌剂的实例为硝酸苯汞或醋酸苯汞(0.002%)、苯扎氯铵(0.01%)和醋酸氯己定(0.01%)。适宜的用于制备油溶液的溶剂包括甘油、稀醇和丙二醇。

式(I)化合物可通过非肠道给药，即通过静脉内、肌肉内、皮下、鼻内、直肠内、阴道内或腹膜内给药。非肠道给药中皮下和肌肉内给药通常是优选的。适宜的用于该给药方式的剂量形式可通过常规技术制备。式(I)化合物也可以通过吸入给药，即通过鼻内吸入或口腔吸入给药。适宜的用于该给药方式的剂量形式，如气雾剂或可计量剂量的吸入剂可通过常规技术制备。

在本文所公开的式(I)化合物的所有使用方法中，优选地，每日口服给药的剂量方案大约为每公斤总体重 0.01-80mg。每日非肠道给药的剂量方案大约为每公斤总体重 0.001-80mg。每日局部给药的剂量方案优选为 0.1-150mg，分 1-4 次，优选地，每日 2-3 次给药。优选地，每日吸入给药的剂量方案大约为每日 0.01mg/kg-1mg/kg。本领域技术人员都知道，式(I)化合物或其可药用盐的最佳量和各剂量间隔将由所治疗疾病的性质和程度，剂型给药途径和部位，所治疗的特定病人确定，并且所述最佳条件可通过常规技术确定。本领域技术人员也已知，最佳疗程，即在指定的治疗天数内，每日给药式(I)化合物或其可药用盐的剂量数可由本领域技术人员利用常规疗程测定试验确定。

现通过参考下列生物学实施例描述本发明，所述实施例仅用于说明而非限定本发明范围。

生物学实施例

通过下列体外测定来确定本发明化合物的 IL-8 和 GRO-α趋化因子抑制作用：

受体结合测定：

由 Amersham Corp., Arlington Heights,IL 获得比活度为 2000Ci/mmol 的 [^{125}I]IL-8(人重组体)。由 NEW-New England Nuclear 获得 GRO-α。其他所有化学品都是分析纯。如上所述，将高水平人重组体 IL-8α和β型受体各自在中国仓鼠卵巢细胞中表达(Holmes 等人, Science, 1991, 253, 1278)。除将均化缓冲液改变为 10mM Tris-HCl、、1mM $MgSO_4$、0.5mM EDTA(乙二胺四乙酸)、1mM PMSF(α-甲苯磺酰氟)、0.5mg/L Leupeptin，pH7.5 外，按照先前描述的方法，将中国仓鼠卵巢膜均化(Haour 等人 J. Biol. Chem., 249 pp 2195-2205 (1974))。用牛血清白蛋白作标准，利用 Pierce Co. 微量-测定包测定膜蛋白质的浓度。所有测定在 96 孔微量板中进行。各反应混合物在包含 1.2mM $MgSO_4$、0.1mM EDTA、25mM Na 和 0.03% CHAPS 且 pH 为 8.0 的 20mM Bis-Trispropane 和 0.4 mM Tris HCl 缓冲液中包含 ^{125}I IL-8(0.25nM)或 ^{125}I IL-GROα和 0.5μg/ml IL-8Rα或 1.0μg/ml IL-8Rβ膜。另外，加入已预先溶解在 DMSO 中，最终浓度在 0.01nM-100uM 的药物或试验化合物。通过加入 ^{125}I IL-8 开始测定。在室温下 1 小时后，用 Tomtec 96-孔收获器将微量板中的细胞收获到用 1% polyethylenimine/0.5% mM BSA 阻塞的玻璃纤维滤板(filtermat)上并用 25mM NaCl、10mM TrisHCl、1mM $MgSO_4$、0.5mM EDTA、0.03% CHAPS、pH 7.4 的缓冲液洗涤 3 次。然后将滤器干燥并在 Betaplate 液体闪烁计数器上计数。本文重组体 IL-8Rα或 I 型受体也称作非获准受体并且重组体 IL-8Rβ或 II 型受体也称作获准受体。

在该测定中，在 IC50 水平<30uM 下，实施例 1-106 中有代表性的式(I)化合物已显示阳性抑制活性。

趋化性的测定：

如 Current Protocols in Immunology, vol. I, Suppl 1, Unit 6.12.3.所述，在嗜中性白细胞趋化性测定中确定这些化合物的体外抑制性，将所述公开全文引入本文功能参考。如 Current Protocols in Immunology, vol. I, Suppl 1, Unit 7.23.1.所述，从人血中分离嗜中性白细胞，将所述公开全文引入本文功能参考。将化学吸引剂 IL-8、GRO-α、GRO-β、GRO-γ和 NAP-2 以 0.1-100nM 的浓度放在 48 多孔隔室(Neuro Probe, Cabin John, MD)的底部隔室。两隔室通过 5uM 聚碳酸酯滤膜分开。当测试本发明化合物时，在将细胞加到上面隔室前，将化合物与细胞(0.001-1000nM)混合。在含有 5％CO_2 潮湿的细菌培养器中，在大约 37℃下温育大约 45-90 分钟。温育结束后，除去聚碳酸

酯膜并洗涤上侧，然后将膜用 Diff Quick 染色方法染色(Baxter Products, McGaw Park, IL, 美国)。用显微镜肉眼计数已趋化到趋化因子的细胞。通常，各样品计数 4 个视野，将这些数字平均得到已迁移的细胞数。各样品测试三份并且各化合物重复至少 4 次。某些细胞(阳性对照细胞)中未加化合物，这些细胞代表细胞的最大趋化反应。在需要阴性对照(未刺激的)的情况下，不将趋化因子加到底部隔室中。阳性对照和阴性对照之差代表细胞的趋化活性。

弹性酶释放的测定：

测试本发明化合物抑制人嗜中性白细胞释放弹性酶的能力。如 Current Protocols in Immunology, vol. I, Suppl 1, Unit 7.23.1.所述，从人血中分离嗜中性白细胞。将悬浮在林格氏溶液(NaCl 118、KCl 4.56、$NaHCO_3$ 25、KH_2PO_4 1.03、葡萄糖 11.1、HEPES 5mM，pH 7.4)中的 PMNs 0.88×10^6 细胞以 50ul 的体积放到 96 孔板的各孔中。向该板中加入 50ul 体积的试验化合物(0.001-1000nM)、50ul 体积的细胞松弛素 B(20ug/ml)和 50ul 体积的林格氏缓冲液。在加入最终浓度为 0.01-1000nM 的 IL-8、GROα、GROβ、GROγ或 NAP-2 之前，将这些细胞温热(37℃，5%CO_2,95%RH)5 分钟。在将 96 孔板离心(800xg 5 分钟)和除去 100ul 上清液之前，进行反应 45 分钟。将上清液加到第二个 96 孔板中，然后加入溶解在磷酸盐缓冲液中的人造弹性酶底物(MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Nova Biochem, La Jolla, CA)至最终浓度为 6ug/ml。立即将板放到荧光 96 孔板阅读器中(Cytofluor 2350, Millipore, Bedford, MA)并按照 Nakajima 等人 J. Biol. Chem. 254 4027 (1979)中的方法以 3 分钟间隔收集数据。通过测定 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-VAM 的降解速度来计算 PMNs 释放的弹性酶的量。

在创伤性脑损伤中 TNF-α的测定

本测定提供肿瘤坏死因子 mRNA 在通过实验诱导大鼠侧面液体撞击创伤性脑损伤(TBI)后特定脑区域表达的检验。成年 Sprague-Dawley 大鼠(n=42)用戊巴比妥钠(60mg/kg, i.p.)麻醉并在左颞顶皮层中心受到中等程度(2.4atm.)的侧面液体撞击性脑损伤(n=18)，或者“假”治疗(麻醉并手术，无损伤，n=18)。动物在损伤后 1、6 和 24 小时通过断头术处死，取出脑，和准备左(损伤)顶骨皮层(LC)，对侧右皮层(RC)对应的区域、与损伤的顶骨皮层邻近的

皮层(LA)、在右皮层对应的邻近区域(RA)、左海马(LH)和右海马(RH)的组织样品。分离总 RNA，进行 Northern 印迹杂交并测定相对于 TNF-α阳性对照 RNA(巨噬细胞=100%)的量。在损伤后 1 小时的受损伤半球中观察到 TNF-α mRNA 表达明显增加，其中 LH(104±17%的阳性对照，与假治疗相比 $p<0.05$)，LC(105±21% $p<0.05$)和 LA(69±8% $p<0.01$)。在损伤后进行 24 小时解析，在 6 小时时也观察到 TNF-α mRNA 表达增加，其中 LH(46±8%, $p<0.05$)，LC(30±3%, $p<0.01$)和 LA(32±3%, $p<0.01$)。在假治疗(手术，无损伤)或首次用于实验的动物中，在任何时间，在任一半球，在 6 个脑区域的任一区域都没有观察到 TNF-α mRNA 表达一致性的改变。这些结果表明在旁矢状面液体撞击性脑损伤后，在特定脑区域，包括非受损半球，TNF-α mRNA 的时序表达改变。因为 TNF-α能够诱导神经生长因子(NGF)并刺激活化胶质细胞释放其他细胞因子，TNF-α受损后基因表达的改变在对 CNS 损伤的急性反应和再生反应中发挥重要作用。

IL-1β mRNA 的 CNS 损伤模型

该测定确定白介素-1β(IL-1β)mRNA 在通过实验诱导大鼠侧面液体撞击创伤性脑损伤(TBI)后特定脑区域表达的特性。成年 Sprague-Dawley 大鼠(n=42)用戊巴比妥钠(60mg/kg, i.p.)麻醉并在左颞顶皮层中心受到中等程度(2.4atm.)的侧面液体撞击性脑损伤(n=18)，或者“假”治疗(麻醉并手术，无损伤，n=18)。动物在损伤后 1、6 和 24 小时通过断头术处死，取出脑，和准备左(损伤)顶骨皮层(LC)，对侧的右皮层(RC)对应的区域、与损伤的顶骨皮层邻近的皮层(LA)、在右皮层对应的邻近区域(RA)、左海马(LH)和右海马(RH)的组织样品。分离总 RNA，进行 Northern 印迹杂交并以相对装填到相同凝胶上 IL-1β阳性巨噬细胞 RNA 放射性的百分数来表示脑组织 IL-1β mRNA 的量。在脑损伤后 1 小时，在受损伤的半球中观察到 IL-1β mRNA 表达明显增加，其中 LC(20.0±0.7%的阳性对照，n=6, 与假治疗动物相比 $p<0.05$)，LH(24.5±0.9%, $p<0.05$)和 LA(21.5±3.1%,$p<0.05$), 它在损伤后达 6 小时保持升高，其中 LC(4.0±0.4%, n=6, $p<0.05$)，LH(5.0±1.3%, $p<0.05$)。在假治疗或首次用于实验的动物中，在各脑区域的任一区域都没有观察到 IL-1β mRNA 的表达。这些结果表明, TBI 后，在特定脑区域，IL-1β mRNA 的时序表达在区域范围内受到刺激。这些细胞因子，如 IL-1β的区域性改变在

创伤后发挥作用。

所有出版物，包括但不限制于本说明书中所引用的专利和专利申请引入本文供参考，即各出版物特定地并各自全文引入本文供参考。

上述说明书全部充分公开了本发明包括其优选的实施方案。本文具体公开的实施方案的修饰和改进包含在下列权利要求范围内。不必进一步详细描述，相信本领域技术人员可通过前面的描述最大程度地利用本发明。因此，本文的实施例仅用于说明而无论如何不限制本发明范围。本发明要求专有特权的实施方案如下限定。