

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02805792.9

[51] Int. Cl.

C07D 319/18 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 241/42 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年6月14日

[11] 授权公告号 CN 1259315C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 265/36 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.2.28 [21] 申请号 02805792.9

[30] 优先权

[32] 2001.3.1 [33] US [31] 60/272,792

[86] 国际申请 PCT/US2002/006256 2002.2.28

[87] 国际公布 WO2002/070509 英 2002.9.12

[85] 进入国家阶段日期 2003.9.1

[71] 专利权人 泰立克公司

地址 美国加利福尼亚州

共同专利权人 株式会社三和化学研究所

[72] 发明人 埃德加·拉博德 路易丝·鲁滨逊
孟繁英 布赖恩·T·彼得森
雨果·O·维勒
史蒂文·E·阿努斯盖外克兹
石渡义郎 横地祥司 松本幸治
垣上卓司 稻垣英晃 城森孝仁
松岛纲治

审查员 刘元霞

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责
任公司

代理人 余刚

权利要求书 14 页 说明书 72 页

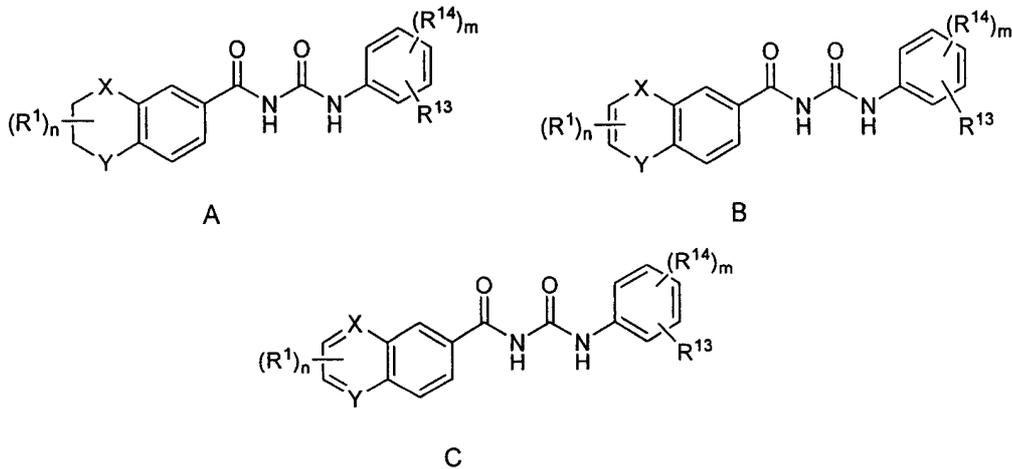
[54] 发明名称

MCP-1 功能的拮抗物及其应用方法

[57] 摘要

本发明涉及化合物、包含所述化合物的药物组合物、所述化合物和组合物的应用、采用所述化合物和组合物进行治疗的方法、以及制备所述化合物的工艺方法。本发明特别涉及一些新颖化合物，这些新颖化合物是 MCP-1 功能的拮抗物，可用于预防或治疗慢性或急性炎症或自身免疫病，尤其是那些与异常淋巴细胞或单核细胞积聚有关的疾病，如关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、炎性肠病、节段性回肠炎、多发性硬化症、肾炎、胰腺炎、肺纤维化、牛皮癣、再狭窄和移植排斥。本发明尤其涉及包含这些化合物的药物组合物，以及这些化合物和组合物在预防或治疗这类疾病方面的应用。

1. 化学式 A、化学式 B、或化学式 C 的化合物或其药用盐，可选地以其单个立体异构体的形式或立体异构体混合物的形式存在：



其中：

m 是 0 至 4 的整数；

n 在化学式 A 中是 0 到 4 的整数，而在化学式 B 和化学式 C 中 n 是 0 到 2 的整数；

X 和 Y 在化学式 A 和化学式 B 中独立地是 O 或 $N-R^7$ ，而 X 和 Y 在化学式 C 中独立地是 N 和 CH；

只要至少 X 和 Y 之一是非碳环原子；

每个 R^1 独立地是 C_{1-6} 烷基，或者在化学式 A 中， $n=2$ ，和两个 R^1 一起组成 $=O$ ，

每个 R^7 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基，

R^{13} 是氢、 $-CF_3$ 、卤素、硝基、 $-CN$ 、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-OCH_2C(=O)OR^{15}$ 、苯氧基、 $-C(=O)OR^{16}$ 、 $-C(=O)R^{17}$ 、

-OC(=O)R¹⁷、-OCF₃、-SCF₃、C₁₋₆烷基、乙炔基、苯基、噻吩基、糠基、吡啶基、噻唑基或四唑基，其中R¹⁵是氢、C₁₋₆烷基或苄基，R¹⁶是H或C₁₋₆烷基，R¹⁷是C₁₋₆烷基、-CH₂C(=O)OR¹⁶或苯基；以及

每个R¹⁴独立地选自：羟基、卤素、硝基、氰基、C₁₋₆烷氧基、-OCH₂C(=O)OR¹⁵、苯氧基、-C(=O)OR¹⁶、-C(=O)R¹⁷、-OC(=O)R¹⁷、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、C₁₋₆烷基、乙炔基、苯基、噻吩基、糠基、吡啶基、噻唑基或四唑基，其中R¹⁵是氢、C₁₋₆烷基或苄基，R¹⁶是H或C₁₋₆烷基，R¹⁷是C₁₋₆烷基、-CH₂C(=O)OR¹⁶或苯基。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐，其中所述化合物是化学式A的化合物或其药用盐，可选地以其单个立体异构体或立体异构体的混合物的形式存在。
3. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐，其中所述化合物是化学式B的化合物或其药用盐，可选地以其单个立体异构体或立体异构体的混合物的形式存在。
4. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐，其中所述化合物是化学式C的化合物或其药用盐，可选地以其单个立体异构体或立体异构体的混合物的形式存在。
5. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐，其中n=0。
6. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐，其中R¹³不是氢，而m是1至2的整数。
7. 根据权利要求6所述的化合物或其药用盐，其中m是1。

8. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中所述化合物是化学式A的化合物,其中X和Y都是O。
9. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中所述化合物是化学式A的化合物,其中X是O,而Y是N-R⁷。
10. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中所述化合物是化学式A的化合物,其中X是N-R⁷,而Y是O。
11. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中所述化合物是化学式A的化合物,其中X和Y都是N-R⁷。
12. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中所述化合物是化学式C的化合物,其中X和Y都是N。
13. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,可选地以其单个立体异构体或立体异构体的混合物的形式存在,其中所述化合物是:
 - 2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{(3-氯苯基)氨基}羰基}甲酰胺;
 - 2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{(3,4-二氯苯基)氨基}羰基}甲酰胺;
 - 2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{(3-氯-4-羟苯基)氨基}羰基}甲酰胺;
 - 2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;
 - 2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{(4-氯苯基)氨基}羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(3-溴苯基)氨基}羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(3-氟苯基)氨基}羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(2,4-二氯苯基)氨基}羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(4-碘苯基)氨基}羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(3-碘苯基)氨基}羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[3-(三氟甲氧基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[3-(甲基乙基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(3-甲苯基)氨基}羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(2-碘苯基)氨基}羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[3-(三氟甲硫基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(3-乙基苯基)氨基}羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(3-乙氧基苯基)氨基}羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[3-(甲基乙氧基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-苯基苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[3-(叔丁基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-氯-4-甲苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-碘-4-甲苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[3,4-双(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[3,5-双(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-苯氧基苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-硝苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3,5-二氟苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-乙酰基苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

3-{[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸甲酯;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-乙炔基苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-氯-2-甲基苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(5-氯-2-甲基苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(5-碘-2-甲基苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(5-氯-2-甲氧基苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-氯-2,6-二乙基苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-(1,3-噻唑-2-基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-(2-噻吩基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-(3-噻吩基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-{[(3-(2-呋喃基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-(2-吡啶基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

5-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-溴苯甲酸甲酯;

3-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-5-(三氟甲基)苯甲酸;

2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-([3-羟基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺;

5-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-溴苯甲酸;

4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-氯苯乙酸酯;

4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-氯苯基甲基丙烷-1,3-二酸酯;

2-[(4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基)-2-氯苯基)氧化羰基]乙酸;

2-(4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基)-2-氯苯氧基)乙酸甲酯;

2-(4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基)-2-氯苯氧基)乙酸;

2-(4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基)-2-氯苯氧基)乙酸苯甲酯;

4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-氯苯甲酸;

5-{[(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-氯苯甲酸;

4-{[(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;

3-{[(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;

N-{[(3-氯苯基)氨基]羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺;

N-{[(3-溴苯基)氨基]羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺;

喹喔啉-6-基-N-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

喹喔啉-6-基-N-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

喹喔啉-6-基-N-({[3-(三氟甲氧基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

N-({[3-(甲基乙基)苯基]氨基}羰基)喹喔啉-6-基甲酰胺;

N-({[3-(甲基乙氧基)苯基]氨基}羰基)喹喔啉-6-基甲酰胺;

N-({[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)喹喔啉-6-基甲酰胺;

N-{[(3-氯-4-羟苯基)氨基]羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺;

N-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)喹喔啉-6-基甲酰胺;

N-{[(3-氟苯基)氨基]羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺;

N-{[(2,4-二氯苯基)氨基]羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺;

N-{[(3-苯基苯基)氨基]羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺;

N-({[3-(甲基乙氧基)苯基]氨基}羰基)喹喔啉-6-基甲酰胺;

- N-[[3-(苯氧基苯基)氨基]羰基]喹喔啉-6-基甲酰胺;
- N-([3,5-二(三氟甲基)苯基]氨基)羰基]喹喔啉-6-基甲酰胺;
- N-[[3,4-二氯苯基)氨基]羰基]喹喔啉-6-基甲酰胺;
- 2-氯-5-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸甲酯;
- 2-氯-5-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸乙酯;
- 2-氯-5-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;
- 4-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;
- 2-(2-氯-4-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯氧基)乙酸乙酯;
- 2-(2-氯-4-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯氧基)乙酸;
- 3-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;
- 6-氯-2-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;
- 2-(甲基乙氧基)-4-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;
- 3-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-5-(三氟甲基)苯甲酸;
- 2-氯-4-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;
- 2-羟基-4-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;
- 喹喔啉-6-基-N-[[3-(1,3-噻唑-2-基)苯基)氨基]羰基]甲酰胺;
- N-[[3-(2-呋喃基)苯基)氨基]羰基]喹喔啉-6-基甲酰胺;
- 2-氯-4-[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;
- N-[[3-(2-吡啶基)苯基)氨基]羰基]喹喔啉-6-基甲酰胺;

喹喔啉-6-基-N-{[(3-(2-噻吩基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

2-苯氧基-4-{[(喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;

N-({[3-(苯基羰基)苯基]氨基}羰基)喹喔啉-6-基甲酰胺;

2-氯-5-{[(喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸甲基乙酯;

5-氯-2-{[(喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸;

4-{[(喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯;

2-羟基-4-{[(喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸甲酯;

2-(2-氯-4-{[(喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯氧基)乙酸苯甲酯;

2-(2-氯-4-{[(喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯氧基)乙酸;

(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)-N-{[(3-氯苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)-N-{[(3-溴苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)-N-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

N-{[(3,4-二氯苯基)氨基]羰基}(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)甲酰胺;

(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)-N-{[(3-氟苯基)氨基]羰基}甲酰胺;

1,2,3,4-四氢喹啉-6-基-N-（{[4-（三氟甲基）苯基]氨基}羰基）甲酰胺；

N-（{[（3-氟苯基）氨基]羰基}-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）甲酰胺；

N-（{[（3-溴苯基）氨基]羰基}-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）甲酰胺；

1,2,3,4-四氢喹啉-6-基-N-（{[3-（三氟甲基）苯基]氨基}羰基）甲酰胺；

（1,4-二乙基（1,2,3,4-四氢喹啉-6-基））-N-（{[3-（三氟甲基）苯基]氨基}羰基）甲酰胺；

1,2,3,4-四氢喹啉-6-基-N-（{[3-（三氟甲氧基）苯基]氨基}羰基）甲酰胺；

N-（{[3-（甲基乙基）苯基]氨基}羰基）-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）甲酰胺；

N-（{[（3-碘苯基）氨基]羰基}-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）甲酰胺；

N-（{[4-氟-3-（三氟甲基）苯基]氨基}羰基）-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）甲酰胺；

1,4-二甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基-N-（{[3-（三氟甲基）苯基]氨基}羰基）甲酰胺；

N-（{[4-氟-3-（三氟甲基）苯基]氨基}羰基）-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）甲酰胺；

N-（{[（3-氟苯基）氨基]羰基}-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）甲酰胺；

N-（{[（3-苯基苯基）氨基]羰基}-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）甲酰胺；

N-（{[3-（甲基乙氧基）苯基]氨基}羰基）-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺；

N-{{[3-苯氧基苯基]氨基}羰基}-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺；

N-（{[3,5-二（三氟甲基）苯基]氨基}羰基）-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺；

N-{{[3-氯-4-羟苯基]氨基}羰基}-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺；

2-（2-氯-4-{{[(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯氧基}乙酸乙酯；

2-氯-5-{{[(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸乙酯；

2-氯-5-{{[(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸；

（3-氧代（2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基））-N-（{[3-（三氟甲基）苯基]氨基}羰基）甲酰胺；

N-{{[3-氯苯基]氨基}羰基}（3-氧代（2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基））甲酰胺；

N-{{[3-氯苯基]氨基}羰基}（4-甲基（2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基））甲酰胺；

（4-甲基（2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基））-N-（{[3-（三氟甲基）苯基]氨基}羰基）甲酰胺；

N-{{[3-溴苯基]氨基}羰基}（4-甲基（2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基））甲酰胺；

N-{{[3,4-二氯苯基]氨基}羰基}（4-甲基（2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基））甲酰胺；

(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))-N-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;

N-{{[3-氯苯基]氨基}羰基}(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))甲酰胺;

N-{{[3-溴苯基]氨基}羰基}(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))甲酰胺;

N-{{[3,4-二氯苯基]氨基}羰基}(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))甲酰胺;

N-{{[3-氟苯基]氨基}羰基}(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))甲酰胺;

N-({[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))甲酰胺;

N-{{[3-氯苯基]氨基}羰基}-6-喹啉基甲酰胺;

N-{{[3-溴苯基]氨基}羰基}-6-喹啉基甲酰胺;

6-喹啉基-N-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺;
或

N-{{[3,4-二氯苯基]氨基}羰基}-6-喹啉基甲酰胺。

14. 一种药物组合物, 包括:

(a)根据权利要求1至13任一权项所述的化合物的有效治疗剂量; 以及

(b)药用赋形剂。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物, 进一步包括抗炎药物、细胞因子、或免疫调节剂。

16. 根据权利要求1至13任一权项所述的化合物在制备用于治疗可以用MCP-1拮抗物治疗的选自由哮喘、动脉粥样硬化、

肾小球肾炎、胰腺炎、再狭窄、类风湿性关节炎、糖尿病性肾病、肺纤维化、炎性肠病、节段性回肠炎、多发性硬化和移植排斥组成的组中的疾病的药物中的应用。

17. 根据权利要求1至13任一权项所述的化合物在制备用于治疗与淋巴细胞和/或单核细胞积聚有关的疾病的药物中的应用。

MCP-1 功能的拮抗物及其应用方法

技术领域

本发明涉及一些化合物、包含该化合物的药物组合物、该化合物和组合物的应用、采用所述化合物和组合物进行治疗的方法、以及制备所述化合物的工艺方法。本发明尤其涉及一些新颖化合物，这些新颖化合物是 MCP-1 功能的拮抗物，可用于预防或治疗慢性或急性炎症或自身免疫病，尤其是那些与异常淋巴细胞或单核细胞积聚有关的疾病，如关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、炎性肠病、节段性回肠炎、多发性硬化症、肾炎、胰腺炎、肺纤维化、牛皮癣、再狭窄、以及移植排斥。尤其是，本发明涉及包含这些化合物的药物组合物，以及这些化合物和组合物在预防或治疗这类疾病中的应用。

背景技术

趋化因子：结构和功能

在对免疫系统的某些刺激或损坏做出正常炎症响应的初期，白细胞从血管至疾病组织的迁移是一个重要的过程。然而，该过程也涉及到威胁生命的炎症和自身免疫病的发作和发展；因此在这些疾病状态下，阻止白细胞补充（recruitment）可以是一种有效的治疗策略。

白细胞离开血流并在炎症区积聚的机制涉及三个性质不同的步骤：（1）滚动，（2）滞留和紧密粘连，以及（3）跨内皮迁移

[Springer, *Nature*(自然)346: 425-433(1990); Lawrence and Springer, *Cell*(细胞)65: 859-873(1991); Butcher, *Cell*(细胞)67: 1033-1036(1991)]. 第二步是通过白细胞表面上的化学吸引剂受体在分子水平的介导来实现的, 其与损伤区或感染区的前炎症细胞所分泌的化学吸引剂细胞因子相结合。受体的结合激活白细胞, 提高它们对内皮细胞的粘合力, 并且促进它们迁移至受感染的组织, 在此它们可以分泌炎症和化学吸引细胞因子和降解蛋白酶, 其作用在内皮下基质上, 从而促进更多的白细胞迁移至受伤部位。

化学吸引细胞因子, 统称为“趋化因子”, 是低分子量(8-10 kD)蛋白质的较大家族, 这些蛋白质都具有刺激定向细胞迁移的能力(“趋化性”)[Schall, *Cytokine*(细胞因子)3: 165-183(1991); Murphy, *Rev Immun*(免疫学评论)12: 593-663(1994)]。

趋化因子的特征是存在4个保守半胱氨酸残基, 并根据2个氨基末端半胱氨酸是否被一个氨基酸分离(CXC亚群, 也称为 α -趋化因子)或相互间紧邻(CC亚群, 也称为 β -趋化因子)而分成2个主要的亚群。[Baggiolini et al., *Adv Immunol*(免疫学进展)55:97-179(1994); Baggiolini et al., *AnnuRev Immunol*(免疫学年鉴)15:675-705(1997); Deng et al., *Nature*(自然)381: 661-666(1996); Luster, *New Engl J Med* 338:436445(1998); Saunders and Tarby, *Drug Discovery Today*(当今药物发现)4:80-92(1999)]。

由IL-8作为代表(represented)的CXC亚群的趋化因子可以由许多细胞产生, 并且作为急性炎症的介质主要作用于中性粒细胞。包括MCP-1、RANTES、MIP-1 α 、以及MIP-1 β 在内的CC趋化因子也是可以由各种各样的细胞所产生, 但是这些分子主要作用于慢性炎症的单核细胞和淋巴细胞。

如许多细胞因子和生长因子一样, 趋化因子利用高和低亲和相互作用以引发出全部的生物活性。采用带有标记的配位体进行研

究, 已经在中性粒细胞、单核细胞、T 细胞、和嗜曙红细胞表面识别出趋化因子的结合位点(“受体”), 其亲和力范围是 500pM 至 10nM[Kelvin et al., *J Leukoc Biol* (白细胞生物学杂志) 54:604-612 (1993); Murphy, *AnnuRev Immunol* (免疫学年鉴) 12:593-633 (1994); Raport et al., *J Leukoc Biol* (白细胞生物学杂志) 59:18-23 (1996); Premack and Schall, *Nature Med* 2:1174-1178 (1996)]。这些受体的克隆已揭示出细胞表面高亲合力的趋化因子受体属于七跨膜(“蛇根碱”)G 蛋白质偶联受体(GPCR)超家族(superfamily)。

趋化因子受体在不同的细胞类型上表达, 包括非白细胞。一些受体限制于某些细胞(例如, CXCR1 受体主要限制于中性粒细胞), 而其它受体则更广泛在表达(例如, CCR2 受体在单核细胞、T 细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、和嗜碱粒细胞上表达)。

鉴于至今所报道的趋化因子至少是趋化因子受体的 2 倍, 因而配体有高度的简并性, 从而并不奇怪的是大多数趋化因子受体对于它们的结合伙伴(partners)而言确实是不加选择。例如, MIP-1 α 和 RANTES 二者都可以与 CCR1 和 CCR5 受体相结合, 而 IL-8 与 CXCR1 和 CXCR2 受体相结合。尽管大多数趋化因子受体与一个以上的趋化因子结合, 但是 CC 受体只与 CC 趋化因子结合, 而 CXC 受体只与 CXC 趋化因子结合。这种配体-受体的限制可能与 CC 和 CXC 趋化因子之间的结构差异有关, 它们有相似的一级、二级、和三级结构, 但四级结构则不同[Lodi et al., *Science* (科学) 263: 1762-1767 (1994)]。

趋化因子与它们的蛇跟碱受体的结合被转导成各种生化和生理变化, 包括抑制 cAMP 合成、刺激胞浆钙流入、升调节或激活黏附蛋白质、受体的脱敏作用和内在化、以及细胞骨架重排, 导致趋化性[Vaddi et al., *J Immunol* (免疫学杂志) 153: 4721-4732 (1994); Szabo et al., *Eur J Immunol* (欧洲免疫学杂志) 27: 1061-1068 (1997);

Campbell et al., *Science* (科学) 279: 381-384 (1998); Aragay et al., *Proc Natl Acad Sci USA* (美国国家科学院院报) 95: 2985-2990 (1998); Franci et al., *J Immunol* (免疫学杂志) 157: 5606-5612 (1996); Aramori et al., *EMBO J* 16:4606-4616 (1997); Haribabu et al., *J Biol Chem* (生物化学杂志) 272: 28726-28731 (1997); Newton et al., *Methods Enzymol* (酶学方法) 287: 174-186 (1997)。对于巨噬细胞和中性粒细胞, 趋化因子的结合也触发细胞活化, 导致溶酶体酶的释放, 以及从呼吸爆发产生有毒产物[Newton et al., *Methods Enzymol* (酶学方法) 287: 174-186 (1997); Zachariae et al., *J Exp Med* 171: 2177-2182 (1990); Vaddi et al., *J Leukocyte Biol* 55:756-762 (1994)]。关于负责诱导信号传导、以及将结合与上述生理变化关联起来的特定路径的趋化因子-受体之间相互作用的分子细节仍然有待阐明。尽管这些事件具有复杂性, 但是已经有证据显示, 在 MCP-1/CCR2 相互作用的情况下, MCP-1 的特殊分子结构可以诱导不同的 CCR2 构象, 其偶联于分离的后受体路径[Jarnagin et al., *Biochemistry* (生物化学) 38:16167-16177 (1999)]。这样就有可能识别出配体, 其抑制趋化性而不影响其他信号传递事件。

除了高亲和力的七跨膜 GPCRs 外, 2 个亚群的趋化因子均结合于不同的细胞外间质蛋白质, 诸如糖胺聚糖 (GAGs) 肝素、硫酸软骨素、硫酸乙酰肝素、和硫酸皮肤素, 亲和力为中等纳摩尔至毫摩尔。这些低亲和力趋化因子-GAG 的相互作用被认为是很关键的, 这不仅对于配体的构象活化作用以及呈现于它们的高亲和力蛇根碱受体, 而且对于诱导稳定的趋化因子梯度, 该梯度可以起到刺激趋触性的作用 (即, 对配体梯度响应的特定细胞亚型的迁移, 其固定 (affixed) 在内皮细胞的表面上或嵌入外细胞是质中) [Witt and Lander, *Curr Biol* 4: 394-400 (1994); Rot, *Eur J Immunol* 23: 303-306 (1993); Webb et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 7158-7162 (1993); Tanaka et al., *Nature* 361: 79-82 (1993); Gilat et al., *J Immunol* 153: 4899-4906 (1994)]。对各种细胞因子和生长因子已描述了相似的

配体-GAG 之间的相互作用，包括 FGF 家族的不同成员、肝细胞生长因子、IL-3 和 IL-7、GM-CSF、和 VEGF[Roberts et al., *Nature* 332: 376-378 (1988); Gilat et al., *Immunol Today* 17: 16-20 (1996); Clarke et al., *Cytokine* 7: 325-330 (1995); Miao et al., *J Biol Chem* 271: 4879-4886 (1996); Vlodaysky et al., *Cancer Metastasis Rev* (癌转移评论) 15: 177-186 (1996)]。

MCP-1 和疾病

趋化因子对于过敏反应性疾病、炎性和自身免疫紊乱和疾病，诸如哮喘、动脉粥样硬化、肾小球肾炎、胰腺炎、再狭窄、类风湿性关节炎、糖尿病性肾病、肺纤维化、和移植排斥等疾病中作为重要介体发挥着作用。相应地，已经假定趋化因子功能的拮抗物的使用有助于逆转或阻止这些紊乱和疾病的发展。

尤其是，已经在许多慢性炎症性疾病中观察到 MCP-1 的高表达 [Proost et al., *Int J Clin Lab Res* 26: 211-223 (1996); Taub, D.D. *Cytokine Growth Factor Rev* 7: 355-376 (1996)]，这些疾病包括类风湿性关节炎 [Robinson et al., *Clin Exp Immunol* 101: 398-407 (1995); Hosaka et al., *ibid.* 97:451-457 (1994); Koch et al., *J Clin Invest* 90: 772-779 (1992); Villiger et al., *J Immunol* 149: 722-727 (1992)]、哮喘 [Hsieh et al., *J Allergy Clin Immunol* 98: 580-587 (1996); Alam et al., *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1398-1404 (1996); Kurashima et al., *J Leukocyte Biol* 59: 313-316 (1996); Sugiyama et al., *Eur Respir J* 8: 1084-1090 (1995)]、和动脉粥样硬化 [Yla-Herttuala et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 5252-5256 (1991); Nelken et al., *J Clin Invest* 88: 1121-1127 (1991)]。

MCP-1 在过敏反应的早期似乎扮演着重要角色，因为它能够诱导肥大细胞活化和 LCT4 释放至气道，其直接诱导 AHR (气道高反应性) [Campbell et al., *J Immunol* 163: 2160-2167 (1999)]。

已经发现在患有自发性肺纤维化患者的肺中存在 MCP-1, 并认为它对于单核吞噬细胞的流入以及生长因子的生成负有责任, 其可以刺激间质细胞及随后的纤维化。[Antoniades et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 5371-5375 (1992)]。此外, MCP-1 也涉及到胸膜渗液中单核细胞的积聚, 其与结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染和恶性肿瘤都有关[Strieter et al., *J Lab Clin Med* 123: 183-197 (1994)]。

研究还表明 MCP-1 可由类风湿性关节炎患者的滑膜成纤维细胞进行组成型表达, 与正常关节或其它关节炎疾病的关节相比, 其在类风湿性关节炎关节中的水平更高[Koch et al., *J Clin Invest* 90:772-779 (1992)]。这些较高水平的 MCP-1 可能与单核细胞浸润进滑膜组织有关。在类风湿性关节炎患者的体内也检测出水平增加的滑膜 MIP-1 α 和 RA NTES[Kundel et al., *J Leukocyte Biol* 59: 6-12 (1996)]。

MCP-1 也在动脉粥样硬化病变的引发和发展阶段起着关键作用。正如富巨噬细胞动脉壁的免疫组织化学[Yla-Herttuala et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 5252-5256 (1991); Nelken et al., *J Clin Invest* 88:1121-1127 (1991)]和抗 MCP-1 抗体检测[Takeya et al., *Human Pathol* (人类病理学) 24: 534-539 (1993)]所表明的, MCP-1 负责将单核细胞补充至动脉粥样硬化区。与野生型 MCP-1 品系相比, LDL 受体/MCP-1 缺乏和载脂蛋白 B 转基因/MCP-1 缺乏的小鼠在其整个主动脉中脂类沉积和巨噬细胞积聚明显较少[Alcami et al., *J Immunol* 160: 624-633 (1998); Gosling et al., *J Clin Invest* 103:773-778 (1999); Gu et al., *Mol. Cell.* 2: 275-281 (1998); Boring et al., *Nature* 394: 894-897 (1998)。

具有以 MCP-1 在特定区升高为标志的其它炎性疾病包括多发性硬化 (MS)、肾小球肾炎、和中风。

这些发现表明，阻止 MCP-1 活性的化合物的发现将有助于治疗炎症性疾病。

趋化因子功能的拮抗物

至今所报道的大多数趋化因子拮抗物或者是特定趋化因子的中和抗体，或者是受体-配体拮抗物，就是说，与特定趋化因子相竞争以便结合到它们的同质蛇根碱受体上的物质，但不像趋化因子本身，它们并不激活这些受体朝着引发功能反应的方向发展。[Howard et al., *Trend Biotechnol* 14: 46-51 (1996)]。

已经表明在许多动物模型中使用特定的抗趋化因子抗体可以减少 (curtail) 炎症 (例如，抗 MIP-1 α 在博来霉素诱导的肺纤维化中 [Smith et al., *Leukocyte Biol* 57: 782-787 (1994)]；抗 IL-8 在再灌注损伤中 [Sekido et al., *Nature* 365:654-657(1995)]，以及抗 MCP-1 在肾小球肾炎的大鼠模型中 [Wada et al., *FASEB J* 10: 1418-1425 (1996)]。在 MRL-*lpr* 小鼠关节炎模型中，给予 MCP-1 拮抗物明显降低了疾病初期后整个组织病理学痕迹 (score) [Gong et al., *J Exp Med* 186: 131-137 (1997)]。

与使用抗体以拮抗趋化因子功能有关的主要问题在于，将其用于人类慢性疾病前必需进行人体试验。此外，多重趋化因子结合和激活单个受体的能力迫使发展多重抗体策略或应用交叉反应抗体以彻底阻断或阻止病理条件的产生。

在科技和专利文献中已经报道了趋化因子受体功能的数个小分子拮抗物 [White, *J. Biol Chem* 273: 10095-10098 (1998) ; Hesselgesser, *J. Biol Chem* 273: 15687-15692 (1998) ; Bright et al., *Bioorg Med Chem Lett* 8: 771-774 (1998) ; Lapierre, *26th Natl Med Chem Symposium*, June 14-18, Richmond (VA), USA (1998) ; Forbes et al., *Bioorg Med Chem Lett* 10: 1803-18064 (2000) ; Kato et al., WO

专利 97/24325; Shiota et al., WO 专利 97/44329; Naya et al., WO 专利 98/04554; Takeda Industries, 日本专利 0955572 (1998); Schwender et al., WO 专利 98/02151; Hagmann et al., WO 专利 98/27815; Connor et al., WO 专利 98/06703; Wellington et al., 美国专利 6,288, 103 B1 (2001)]。

然而, 趋化因子受体拮抗物的特异性表明, 对于具有多重或冗余趋化因子表达模式特征的炎症紊乱用这些药剂治疗相对来说更加困难。

把趋化因子功能作为目标的不同方法将涉及到使用破坏趋化因子-GAG 相互作用的化合物。具有潜在治疗作用的一类药剂由小有机分子组成, 这些分子结合到趋化因子低亲和力 GAG-结合域上。

这类化合物可能不会阻止趋化因子结合到其高亲和力受体本身, 但会在细胞外间质内干扰趋化因子的定位, 并有效阻断组织内的定向白细胞向性 (leukocyte-taxis)。该策略的一个好处在于大部分 CC 和 CXC 趋化因子拥有可以确定 GAG 结合位点的相似的 C-末端蛋白质折叠域, 因此, 这类化合物在治疗由多重的、功能性冗余趋化因子诱导的炎症紊乱时更为有用 [McFadden and Kelvin, *Biochem Pharmacol* (生化药理学) 54:1271-1280 (1997)]。

关于 FGF 依赖性血管生成, 已经有利用小分子药物来与细胞因子配体结合并干扰与细胞外 GAGs 相互作用的报道 [Folkman and Shing, *Adv Exp Med Biol* 313:355-364 (1992)]。例如, 类肝素苏拉明和戊聚糖多聚硫酸酯 (pentosan polysulphate) 都能抑制在肝素无效或甚至刺激的条件下的血管生成 [Wellstein and Czubayko, *Breast Cancer Res Treat* 38: 109-119 (1996)]。在苏拉明的情况下, 研究也表明这种药物的抗血管生成能力是靶向 VEGF [Waltenberger et al., *J Mol Cell Cardiol* 28: 1523-1529 (1996)], 像 FGF 一样, 它拥有与趋化因子相似的肝素结合域。同时肝素或肝素硫酸酯也表现出了对

X 和 Y 在化学式 I 和化学式 II 中独立地是 O、S、CH-R⁸、或 N-R⁷，而 X 和 Y 在化学式 III 中独立地是 N 和 C-R⁸；

Z 是 N 或 C-R⁸；

只要至少 X、Y、和 Z 之一是非碳环原子；

每个 R¹ 独立地是，可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基（低级烷基）、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的芳基（低级烷基）、卤化（低级烷基）、-CF₃、卤素、硝基、-CN、-OR⁹、-SR⁹、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹羧基（低级烷基）、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)R⁹、-SO₂R⁹、OSO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰ 或 -NR⁹C(=O)R¹⁰，其中，R⁹ 和 R¹⁰ 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基-N(C₁₋₂烷基)₂、低级烷基（可选取代的杂环烷基）、链烯基、炔基、可选取代的环烷基、环烷基（低级烷基）、可选取代的杂环烷基（低级烷基）、芳基（低级烷基）、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基（低级烷基），或者 R⁹ 和 R¹⁰ 在一起形成可被一个 O、S、NH、N-（芳基）、N-（芳基（低级烷基））、-N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、或者 N-（可选取代的 C₁₋₂烷基）基团可选隔开的-(CH₂)₄₋₆-，或者在化学式 I 中，n=2 和两个 R¹ 一起组成=O，

R²、R³、和 R⁸ 独立地是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基（低级烷基）、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的芳基（低级烷基）、卤化（低级烷基）、-CF₃、卤素、硝基、-CN、-OR⁹、-SR⁹、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)R⁹、-SO₂R⁹、-OSO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、或 -NR⁹C(=O)R¹⁰，其中，R⁹ 和 R¹⁰ 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基-N(C₁₋₂烷基)₂、低级烷基（可选取代的杂环烷基）、链烯基、炔基、可选取代的环烷基、环烷基（低

级烷基)、可选取代的杂环烷基(低级烷基)、芳基(低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基),或 R^9 和 R^{10} 在一起形成 $-(CH_2)_{4-6}$ -结构,其可以被一个O、S、NH、N-(芳基)、N-(芳基(低级烷基))、N-(羧基(低级烷基))、或N-(可选取代的 C_{1-2} 烷基)基团可选地隔开。

每个 R^7 独立地是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基(低级烷基)、芳基、取代的芳基、芳基(低级烷基)、取代的芳基(低级烷基)、卤化(低级烷基)、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2OR^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$,其中, R^9 和 R^{10} 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基-N(C_{1-2} 烷基)₂、低级烷基(可选取代的杂环烷基)、链烯基、炔基、可选取代的环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的杂环烷基(低级烷基)、芳基(低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基),或 R^9 和 R^{10} 在一起形成 $-(CH_2)_{4-6}$ -结构,其可以被一个O、S、NH、N-(芳基)、N-(芳基(低级烷基))、 $-N-(CH_2)_{1-6}C(=O)OR^{10}$ 、或N-(可选取代的 C_{1-2} 烷基)基团可选地隔开。

R^4 和 R^5 独立地是氢、可选取代的低级烷基、可选取代的芳基、或可选取代的芳基(低级烷基),或在一起形成 $-(CH_2)_{2-4}$ -结构,

R^6 是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳基(低级烷基)、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基)、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、或 $-SO_2NR^{11}R^{12}$,其中, R^{11} 和 R^{12} 独立地是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基),或 R^{11} 和 R^{12} 在一起形成 $-(CH_2)_{4-6}$ -结构,

n 在化学式 Ia 中是 0 到 4 的整数,而在化学式 IIa 和化学式 IIIa 中 n 是 0 到 2 的整数;

X 和 Y 在化学式 Ia 和化学式 IIa 中独立地是 O、S、CH-R⁸、或 N-R⁷, 而 X 和 Y 在化学式 IIIa 中独立地是 N 和 C-R⁸;

Z 是 N 或 C-R⁸;

只要至少 X、Y、和 Z 之一是非碳环原子;

每个 R¹ 独立地是可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基 (低级烷基)、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的芳基 (低级烷基)、卤化 (低级烷基)、-CF₃、卤素、硝基、-CN、-OR⁹、-SR⁹、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹、羧基 (低级烷基)、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)R⁹、-SO₂R⁹、OSO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、或-NR⁹C(=O)R¹⁰, 其中, R⁹ 和 R¹⁰ 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基-N(C₁₋₂烷基)₂、低级烷基 (可选取代的杂环烷基)、链烯基、炔基、可选取代的环烷基、环烷基 (低级烷基)、可选取代的杂环烷基 (低级烷基)、芳基 (低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基 (低级烷基), 或者 R⁹ 和 R¹⁰ 在一起形成可被一个 O、S、NH、N-(芳基)、N-(芳基 (低级烷基))、-N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、或者 N-(可选取代的 C₁₋₂烷基) 基团可选隔开的-(CH₂)₄₋₆- 结构, 或者在化学式 I 中, $n=2$ 和两个 R¹ 一起组成=O,

R²、R³、和 R⁸ 独立地是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基 (低级烷基)、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的芳基 (低级烷基)、卤化 (低级烷基)、-CF₃、卤素、硝基、-CN、-OR⁹、-SR⁹、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)R⁹、-SO₂R⁹、-OSO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、

或 $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, 其中, R^9 和 R^{10} 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 、低级烷基(可选取代的杂环烷基)、链烯基、炔基、可选取代的环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的杂环烷基(低级烷基)、芳基(低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基), 或 R^9 和 R^{10} 在一起形成 $-(\text{CH}_2)_{4-6}$ -结构, 其可以被一个 O、S、NH、N-(芳基)、N-(芳基(低级烷基))、 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、或 N-(可选取代的 C_{1-2} 烷基)基团可选地隔开。

每个 R^7 独立地是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基(低级烷基)、芳基、取代的芳基、芳基(低级烷基)、取代的芳基(低级烷基)、卤化(低级烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中, R^9 和 R^{10} 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 、低级烷基(可选取代的杂环烷基)、链烯基、炔基、可选取代的环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的杂环烷基(低级烷基)、芳基(低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基), 或 R^9 和 R^{10} 在一起形成 $-(\text{CH}_2)_{4-6}$ -结构, 其可以被一个 O、S、NH、N-(芳基)、N-(芳基(低级烷基))、 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、或 N-(可选取代的 C_{1-2} 烷基)基团可选地隔开,

R^4 和 R^5 独立地是氢、低级烷基、可选取代的低级烷基、可选取代的芳基、或可选取代的芳基(低级烷基), 或在一起形成 $-(\text{CH}_2)_{2-4}$ -结构,

R^{13} 是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基(低级烷基)、杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳基(低级烷基)、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基)、卤化(低级烷基)、 $-\text{CF}_3$ 、卤素、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、

$-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、或 $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ ，其中， R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、 $-\text{CF}_3$ 、环烷基、可选取代的杂环烷基、环烷基（低级烷基）、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基（低级烷基），或在一起形成可被一个O、S、NH、或N-（ C_{1-2} 烷基）基团可选地隔开的 $-(\text{CH}_2)_{4-6}$ -结构，以及

每个 R^{14} 是独立地选自可选取代的低级烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、羟基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ，其中， R^{17} 和 R^{18} 独立地是氢、低级烷基、链烯基、炔基、 $-\text{CF}_3$ 、可选取代的杂环烷基、环烷基、环烷基（低级烷基）、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基（低级烷基），或在一起形成可被一个O、S、NH、或N-（ C_{1-2} 烷基）基团可选隔开的 $-(\text{CH}_2)_{4-6}$ -结构，

或其药用盐，可选以其单个立体异构体或立体异构体的混合物的形式。

第二个具体实施例的优选化合物是：

1. 化学式 Ia 的化合物，其中 X 和 Y 是 O，Z 是 C-H，而 $n=0$ 。
2. 化学式 Ia 的化合物，其中 X 和 Y 是 O，Z 是 C-H，而每个 R^1 是低级烷基。
3. 化学式 Ia 的化合物，其中 X 是 O，Y 是 N-R^7 ，其中 R^7 是氢或低级烷基，Z 是 C-H，而每个 R^1 是低级烷基。
4. 化学式 Ia 的化合物，其中 X 是 N-R^7 ，其中 R^7 是氢或低级烷基，Y 是 O，Z 是 C-H，而每个 R^1 是低级烷基。

5. 化学式 Ia 的化合物, 其中 X 和 Y 都是 N-R⁷, 其中 R⁷ 是氢、低级烷基、取代的低级烷基、或可选取代的芳基 (低级烷基), Z 是 C-H, 而每个 R¹ 是低级烷基。

6. 化学式 IIIa 的化合物, 其中 X 和 Y 是 N, Z 是 C-H, 而 n=0。

7. 化学式 IIIa 的化合物, 其中 X 和 Y 是 N, Z 是 C-H, 而每个 R¹ 是低级烷基。

8. 第二个具体实施例的化合物, 其中 R² 和 R³ 是独立地选自氢、低级烷基、或卤素。

9. 第二个具体实施例的化合物, 其中 R⁴ 和 R⁵ 是独立地选自氢或低级烷基。

10. 第二个具体实施例的化合物, 其中 R¹³ 是独立地选自芳基、取代的芳基、杂芳基、或可选取代的杂芳基、卤素、-CF₃、-CN、-OR¹⁵、或-CO₂R¹⁵, 其中 R¹⁵ 是氢、低级烷基、或可选取代的芳基。

11. 第二个具体实施例的化合物, 其中每个 R¹⁴ 是独立地选自卤素、-CF₃、-OR¹⁷、-CO₂R¹⁷、或-OCH₂CO₂R¹⁷, 其中 R¹⁷ 是氢、低级烷基、或可选取代的芳基。

本发明的第三个具体实施例提供了一些药物组合物, 其包括药用赋形剂和有效治疗量的本发明的至少一种化合物。

本发明的第四个具体实施例提供了治疗慢性或急性炎症性疾病或自免疫性疾病的方法, 诸如哮喘、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、肾小球肾炎、炎性肠病、节段性回肠炎、多发性硬化、胰腺炎、肺纤维化、牛皮癣、再狭窄、类风湿性关节炎、或在对其需要的哺乳动物中的的移植排斥, 这些治疗方法包括给予这类哺乳动物

有效治疗量的本发明的至少一种化合物或其药用盐或包括同样组分的药物组合物。

本发明的第五个具体实施例提供了本发明的化合物在制备用于治疗慢性或急性炎症性疾病或自身免疫性疾病的药物上的应用，诸如哮喘、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、肾小球肾炎、炎性肠病、节段性回肠炎、多发性硬化、胰腺炎、肺纤维化、牛皮癣、再狭窄、类风湿性关节炎、或移植排斥。还提供了本发明的至少一种化合物或其药用盐或包括同样组分的药物组合物在制备用于治疗淋巴细胞和/或单核细胞积聚有关的药物中的疾病的应用

本发明的第六个具体实施例提供了用于制备本发明的化合物或其药用盐的工艺方法。

发明详述

定义及一般参数

以下定义适用于对本发明的化合物的说明：

“烷基”是指有 1 至 20 个碳原子的直链或支链饱和的烃基。烷基的实例为：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、十二烷基等。

“低级烷基”，如在“低级烷基”、“低级烷氧基”、“环烷基（低级烷基）”、“芳基（低级烷基）”、或“杂芳基（低级烷基）”中，是指 C₁₋₁₀ 烷基。优选的低级烷基是具有 1 至 6 个碳原子的低级烷基。

“链烯基”是指有 2 至 20 个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。链烯基的实例有：乙烯基、1-丙烯基、异丁烯基等。

“炔基”是指有 2 至 20 个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。炔基的实例有：炔丙基、1-丁炔基等。

“环烷基”是指有 3 至 12 个碳原子的单价环烷基。环烷基的实例有：环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

“取代的环烷基”是指有 3 至 12 个碳原子的单价环烷基，它被一个、二个、或三个取代基取代，每个取代基独立地选自：芳基、取代的芳基、杂芳基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}'$ 、或 $-\text{PO}_3\text{HR}$ ，其中，R 和 R' 独立地是氢、低级烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳基（低级烷基）、取代的芳基（低级烷基）、杂芳基、或杂芳基（低级烷基），并且具有 3 至 12 个环原子（ring atoms），其中 1 至 5 个是杂原子，其独立地选自：N、O、或 S，并且包括单环、稠杂环、稠碳环和杂环（例如，哌啶基、4-吗啡酚基、4-哌嗪基、吡咯烷基、全氢化吡咯烷基（perhydropyrroliziny1）、1, 4-二氮全氢化桥亚胺基（diazaperhydroepiny1）等）。

“环烷基（低级烷基）”是指由前定义环烷基取代的低级烷基。环烷基（低级烷基）的实例有：环丙基甲基、环丁基乙基、环戊基甲基、环己基甲基等。

“杂环烷基”是指有 3 至 12 个碳环原子的单价环烷基，其中 1 至 5 个原子是杂原子，其独立地选自 N、O、或 S，并且包括单环、稠杂环、以及稠碳环和杂环（例如，哌啶基、4-吗啡酚基、4-哌嗪基、吡咯烷基、全氢化吡咯烷基、1, 4-二氮全氢化桥亚胺基等）。

“取代的杂环烷基”是指有 3 至 12 个碳原子的单价环烷基，它被 1 个、2 个、或 3 个取代基取代，每个取代基独立地选自：芳基、取代的芳基、杂芳基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}'$ 、或 $-\text{PO}_3\text{HR}$ ，其中，R 和 R' 独立地是氢、低级烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、

芳基(低级烷基)、取代的芳基(低级烷基)、杂芳基、或杂芳基(低级烷基),并且具有3至12个环原子,其中1至5个是杂原子,其独立地选自:N、O、或S,并且包括单环、稠杂环、以及稠碳环和杂环(例如,吡啶基、4-吗啡酚基、4-哌嗪基、吡咯烷基、全氢化吡咯烷基、1,4-二氮全氢化桥亚胺基等)。

“取代的杂环烷基(低级烷基)”是指被具有3至12个碳原子的单价环烷基取代的低级烷基,它被1个、2个、或3个取代基取代,每个取代基独立地选自:芳基、取代的芳基、杂芳基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NRR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}'$ 、或 $-\text{PO}_3\text{HR}$,其中,R和R'独立地是氢、低级烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳基(低级烷基)、取代的芳基(低级烷基)、杂芳基、或杂芳基(低级烷基),并且具有3至12个环原子,其中1至5个是杂原子,其独立地选自:N、O、或S,并且包括单环、稠杂环、以及稠碳环和杂环(例如,吡啶基、4-吗啡酚基、4-哌嗪基、吡咯烷基、全氢化吡咯烷基、1,4-二氮全氢化桥亚胺基等)。

“取代的烷基”或“取代的低级烷基”分别是指被1个、2个、或3个取代基取代的烷基或低级烷基,每个取代基独立地选自:芳基、取代的芳基、杂芳基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}'$ 、或 $-\text{PO}_3\text{HR}$,其中,R和R'独立地是:氢、低级烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳基(低级烷基)、取代的芳基(低级烷基)、杂芳基、或杂芳基(低级烷基)。

“卤化(低级烷基)”是指从含有至少一个卤素取代基的低级烷基衍生的基。卤化低级烷基的非限定性例子有: $-\text{CF}_3$ 、 C_2F_5 等。

“芳基”，如在“芳基”、“芳氧基”、和“芳基（低级烷基）”中，是指从含有6至16个碳环原子的芳烃衍生的基，具有单环（例如，苯基），或者2个或更多稠环，优选2至3个稠环（例如，萘基），或者2个或更多芳环，优选2至3个芳环，其由单键连接（例如联苯基）。优选的芳基含有6至14个碳原子。

“取代的芳基”是指由1个、2个、或3个取代基取代的芳基，每个取代基独立地选自：芳基、取代的芳基、卤化（低级烷基）、卤素、硝基、-CN、-OR、-SR、-NRR、-C(=O)R、-OC(=O)R、-C(=O)OR、-SO₂OR、-OSO₂R、-SO₂NRR'、-PO₃H₂、-NRSO₂R'、-C(=O)NRR'、或-NRC(=O)R'，其中，R和R'独立地是：氢、低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳基（低级烷基）、取代的芳基（低级烷基）、杂芳基、或杂芳基（低级烷基）。优选的取代的芳基是由1个、2个、或3个取代基取代的芳基，每个取代基独立地选自由低级烷基、卤素、-CF₃、硝基、-CN、-OR、-NRR'、-C(=O)NRR'、-SO₂OR、-SO₂NRR'、-PO₃H₂、-NRSO₂R'、或-NRC(=O)R'组成的组。

“杂芳基”，如在“杂芳基”和“杂芳基（低级烷基）”中，是指从含有5至14个环原子的芳烃衍生的基，其中1至5个原子是独立地选自N、O、或S的杂原子，并且包括单环、稠杂环、以及稠碳环和杂环芳环（例如，噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、异噁唑基、噁唑基、吡啶基、异苯丙呋喃基、嘌呤基、异喹啉基、蝶啶基、咪唑基、吡啶基、吡唑基、吡嗪基、喹啉基等）。

“取代的杂芳基”是指由1个、2个、或3个取代基取代的杂芳基，每个取代基独立地选自：烷基、取代的烷基、卤素、-CF₃、硝基、-CN、-OR、-SR、-NRR'、-C(=O)R、OC(=O)R、-C(=O)OR、-SO₂OR、-OSO₂R、-SO₂NRR'、-NRSO₂R'、-C(=O)NRR'、或-NRC(=O)R，其中，R和R'独立地是：氢、低级烷基、取代

的低级烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳基（低级烷基）、取代的芳基（低级烷基）、杂芳基、或杂芳基（低级烷基）。在取代的杂芳基部分特别优选的取代基包括低级烷基、取代的低级烷基、卤化低级烷基、卤素、硝基、-CN、-OR、-SR、以及-NRR'。

“芳基（低级烷基）”是指由芳基取代的低级烷基，如前所定义。

“取代的芳基（低级烷基）”是指在基的芳基部分或烷基部分、或在二部分均具有1至3个取代基的芳基（低级烷基）。

“杂芳基（低级烷基）”是指由杂芳基取代的低级烷基，如前所定义。

“取代的杂芳基（低级烷基）”是指在基的杂芳基部分或烷基部分、或在二部分均具有1至3个取代基的杂芳基（低级烷基）。

“低级烷氧基”是指-OR基，其中R为低级烷基或环烷基。

“卤素”是指氟基、氯基、溴基、或碘基。

“互变异构体”是指 σ 键和 π 键互换位置不同的异构化合物。化合物间相互平衡。它们也会因所附氢原子位置的不同而不同。

“内盐”或“两性离子”是化合物，其中正和负基团（比如在该化合物中的胺和酸基）等离子化。该类化合物是电荷分离种类，其来自于从酸性部位到碱性部位的质子转移，通常在含有胺和酸基的化合物中。

“药用赋形剂”是指对于制备药物组合物有用的赋形剂，通常它是安全、无毒、和合乎需要的，且包括可用于兽医学使用和人类

药理学使用的赋形剂。这类赋形剂可以是固体、液体、半固体、或在气溶胶组成的情况下是气体。

“药用盐和酯”是指任何药学上可接受的且具有所需药理性能的盐和酯。这类盐包括可来自无机酸或有机酸、或无机碱或有机碱的盐，包括氨基酸，其无毒或无任何不方便。适合的无机盐包括和碱金属形成的盐，例如，钠和钾、镁、钙、以及铝。适合的有机盐包括和诸如胺碱等有机碱形成的盐，例如，乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇（tromethamine）、*N*-甲基葡萄糖胺等等。这类盐也包括由无机酸（例如盐酸和氢溴酸）和有机酸（例如乙酸、柠檬酸、马来酸，以及链烷磺酸和芳烃磺酸，如甲磺酸和苯磺酸）形成的酸加成盐。药用酯包括由化合物上存在的羧基、磺酰氧基、和膦酰氧基（phosphonoxy）基团形成的酯类，例如，C1-6 烷基酯类。当存在 2 个酸性基团时，药用盐或酯可以是单-酸-单-盐或酯或二-盐（di-salt）或酯；同样，如果有 2 个以上酸性基团存在，则该类基团的部分或全部可以被盐化或酯化。

“有效治疗量”是指给予哺乳动物以治疗疾病的量，该量足以对该疾病的治疗产生效果。

对哺乳动物疾病的“医治”或“治疗”包括：

- （1）预防哺乳动物患病，其有患病的可能，但还没有发生或显示疾病的症状；
- （2）抑制疾病，即抑制它的发展，或
- （3）缓解疾病症状，即引起疾病的退化。

“疾病”包括动物任何不健康的状况（包括人类和非人类哺乳动物），特别是包括不同形式的炎（症）性疾病，诸如哮喘、动脉

N-（可选取代的 C₁₋₂ 烷基）基团所隔开，例子包括：哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-吗啡酚基、和六氢化嘧啶基。

优选地，X 和 Y 在化学式 I 和化学式 II 中独立地是 O 或 N-R⁷。

优选地，R¹ 是可选取代的低级烷基、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的芳基（低级烷基）、卤素、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、或 -NR⁹C(=O)R¹⁰，其中 R⁹ 和 R¹⁰ 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基-N(C₁₋₂ 烷基)₂、低级烷基（可选取代的杂环烷基）、芳基（低级烷基）、可选取代的芳基、杂芳基、或杂环芳基（低级烷基）。

更优选地，n 是 0。

优选地，R² 是氢、可选取代的低级烷基、环烷基、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的芳基（低级烷基）、卤素、-OR⁹、-NR⁹(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、或 -NR⁹C(=O)R¹⁰，其中 R⁹ 和 R¹⁰ 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基-N(C₁₋₂ 烷基)₂、低级烷基（可选取代的杂环烷基）、可选取代的环烷基、环烷基（低级烷基）、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基（低级烷基），或 R⁹ 和 R¹⁰ 在一起形成 -(CH₂)₄₋₆-，其可选地被一个 O、S、NH、N-（芳基）、N-（芳基（低级烷基））、-N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、或 N-（可选取代的 C₁₋₂ 烷基）基团所隔开。

更优选地，R² 是可选取代的低级烷基、环烷基、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的芳基（低级烷基）、卤素、-OR⁹、-NR⁹(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、或 -NR⁹C(=O)R¹⁰，其中 R⁹ 和 R¹⁰ 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基-N(C₁₋₂ 烷

基)₂、低级烷基(可选取代的杂环烷基)、可选取代的环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基),或 R⁹和 R¹⁰在一起形成-(CH₂)₄₋₆-,其可选地被一个 O、S、NH、N-(芳基)、N-(芳基(低级烷基))、-N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、或 N-(可选取代的 C₁₋₂烷基)基团所隔开。

优选地, R³是氢、可选取代的低级烷基、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的芳基(低级烷基)、卤化(低级烷基)、卤素、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)OR⁹、或-C(=O)NR⁹R¹⁰,其中 R⁹和 R¹⁰独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基-N(C₁₋₂烷基)₂、低级烷基(可选取代的杂环烷基)、可选取代的环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基),或 R⁹和 R¹⁰在一起形成-(CH₂)₄₋₆-,其可选地被一个 O、S、NH、N-(芳基)、N-(芳基(低级烷基))、-N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、或 N-(可选取代的 C₁₋₂烷基)基团所隔开。

更优选地, R³是可选取代的低级烷基、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的芳基(低级烷基)、卤化(低级烷基)、卤素、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)OR⁹、或-C(=O)NR⁹R¹⁰,其中 R⁹和 R¹⁰独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基-N(C₁₋₂烷基)₂、低级烷基(可选取代的杂环烷基)、可选取代的环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基),或 R⁹和 R¹⁰在一起形成-(CH₂)₄₋₆-,其可选地被一个 O、S、NH、N-(芳基)、N-(芳基(低级烷基))、-N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、或 N-(可选取代的 C₁₋₂烷基)基团所隔开。

优选地,每个 R⁷独立地是氢、可选取代的低级烷基、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的芳基(低级烷基)、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁹、或-SO₂NR⁹R¹⁰,其中 R⁹和 R¹⁰独立地是氢、可选取代的低

级烷基、低级烷基-N(C₁₋₂烷基)₂、链烯基、炔基、可选取代的环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、或杂芳基(低级烷基)。

优选地, R⁸是氢、可选取代的低级烷基、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的芳基(低级烷基)、卤化(低级烷基)、-CF₃、卤素、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)R⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、或-NR⁹C(=O)R¹⁰, 其中R⁹和R¹⁰独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基-N(C₁₋₂烷基)₂、可选取代的环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基), 或R⁹和R¹⁰在一起形成-(CH₂)₄₋₆-, 其可选地被一个O、S、NH、N-(芳基)、N-(芳基(低级烷基))、-N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、或N-(可选取代的C₁₋₂烷基)基团所隔开。

优选地, R⁴和R⁵独立地是氢或低级烷基, 或在一起为-(CH₂)₂₋₄。更优选地, R⁴和R⁵独立地是氢或低级烷基。

优选地, R⁶是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳基(低级烷基)、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基)、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R¹²、-SO₂R¹¹、或-SO₂NR¹¹R¹², 其中R¹¹和R¹²独立地是氢、可选取代的低级烷基、环烷基、环烷基(低级烷基)、芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基), 或R¹¹和R¹²在一起是-(CH₂)₄₋₆。

特别优选的“取代的芳基”是由R¹³取代和可选地由最多4个R¹⁴取代的苯基基团, 其中R¹³和R¹⁴是相对于化学式Ia、IIa、和IIIa进行定义。

以上列出的优选物 (preferences) 同样适用于下述化学式 Ia、IIa、和 IIIa 的化合物。

在本发明的第一个具体实施例的更为优选的方案中，

对于化学式 I 和 II，Y 是 $N-R^7$ 并且 Z 是 $C-R^8$ ，

R^1 是低级烷基，

R^4 和 R^5 是氢，以及

R^6 是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基 (低级烷基)、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、芳基 (低级烷基)、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基 (低级烷基)、卤化 (低级烷基)、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、或 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基 (低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基 (低级烷基)，或 R^{11} 和 R^{12} 在一起为 $-(CH_2)_{4-6}-$ 。

或其药用盐，可选以单个立体异构体的形式或立体异构体混合物的形式存在。

更优选地， R^2 是 $-NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基- $N(C_{1-2}烷基)_2$ 、低级烷基 (可选取代的杂环烷基)、链烯基、炔基、可选取代的环烷基、环烷基 (低级烷基)、苄基、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基 (低级烷基)，或 R^9 和 R^{10} 在一起形成 $-(CH_2)_{4-6}-$ ，其可选地被一个 O、S、NH、N- (芳基)、N- (芳基 (低级烷基))、 $-N-(CH_2)_{1-6}C(=O)OR^{10}$ 、或 N- (可选取代的 C_{1-2} 烷基) 基团所隔开。

在本发明的第一个具体实施例的另一个更为优选的方案中，

在化学式 I 和 II 中, Y 是 N-R⁷ 并且 Z 是 C-R⁸,

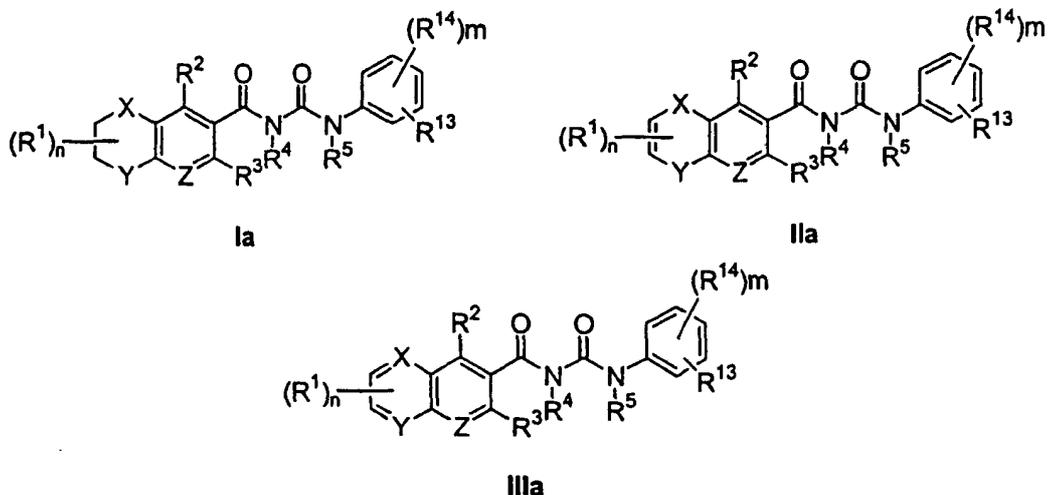
R¹ 和 R⁸ 是低级烷基,

R² 是 -NR⁹R¹⁰,

R⁴ 和 R⁵ 是氢, 以及

R⁶ 是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基 (低级烷基)、可选取代的杂环烷基、可选取代的芳基、芳基 (低级烷基)、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基 (低级烷基)、卤化 (低级烷基)、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R¹²、-SO₂R¹¹、或 -SO₂NR¹¹R¹², 其中 R¹¹ 和 R¹² 独立地是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基 (低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基 (低级烷基), 或 R¹¹ 和 R¹² 在一起是 -(CH₂)₄₋₆-, 或其药用盐, 可选地以单个立体异构体的形式或立体异构体混合物的形式存在。

本发明的第二个具体实施例提供了化学式 Ia、IIa、或 IIIa 的化合物:



其中:

在化学式 Ia 和 IIa 中 Y 是 O、S、或 N-R⁷,

在化学式 IIIa 中 X 和 Y 独立地是 N 和 C-R⁷,

Z 是 N 或 C-R⁸,

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、和 R⁸ 的如在第一个具体实施例中所定义,

R¹³ 是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基(低级烷基)、杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳基(低级烷基)、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基)、卤化(低级烷基)、-CF₃、卤素、硝基、-CN、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁵、-C(=O)OR¹⁵、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵、-SO₂NR¹⁵R¹⁶、-NR¹⁵SO₂R¹⁶、或-NR¹⁵C(=O)R¹⁶, 其中 R¹⁵ 和 R¹⁶ 独立地是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、-CF₃、环烷基、可选取代的杂环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基), 或在一起形成-(CH₂)₄₋₆-, 其可选地被一个 O、S、NH、或 N-(C₁₋₂烷基)基团所隔开, 以及

每个 R¹⁴ 独立地选自: 可选取代的低级烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、羟基、卤素、-CF₃、-OR¹⁷、-NR¹⁷R¹⁸、-C(=O)R¹⁷、-C(=O)OR¹⁷、-C(=O)NR¹⁷R¹⁸, 其中 R¹⁷ 和 R¹⁸ 独立地是氢、低级烷基、链烯基、炔基、-CF₃、可选取代的杂环烷基、环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基), 或在一起形成-(CH₂)₄₋₆-, 其可选地被一个 O、S、NH、或 N-(C₁₋₂烷基)基团所隔开,

或其药用盐，以单个立体异构体的形式或立体异构体混合物的形式存在。

其中 R^{13} 是 $-OR^{15}$ ，而 R^{15} 是可选取代的低级烷基，其中它比如可以被 $-C(=O)OR^{19}$ 可选地取代，其中 R^{19} 是氢或低级烷基。

其中 R^9 和 R^{10} 在一起形成 $-(CH_2)_{4-6}-$ ，其可选地被一个 O、S、NH、或 N- (C_{1-2} 烷基) 基团所隔开，例子包括：哌嗪基、4-甲基哌嗪基、吗啡酚基、和六氢化嘧啶基。

n 是 0 至 4 的立体相容 (stereocompatible) 整数。术语“立体相容”是指根据取代基的空间要求及其它要求，限定可获得价键所允许的取代基数目。

优选地， R^{13} 是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳基 (低级烷基)、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基 (低级烷基)、卤化 (低级烷基)、 $-CF_3$ 、卤素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(=O)OR^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、或 $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ ，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、环烷基、可选取代的杂环烷基、环烷基 (低级烷基)、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基 (低级烷基)，或在一起形成 $-(CH_2)_{4-6}-$ ，其可选地被一个 O、S、NH、或 N- (C_{1-2} 烷基) 基团所隔开。

更优选地， R^{13} 是可选取代的低级烷基、链烯基、杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳基 (低级烷基)、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基 (低级烷基)、卤化 (低级烷基)、 $-CF_3$ 、卤素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(=O)OR^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、或 $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ ，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、可选取代的低级

烷基、链烯基、环烷基、可选取代的杂环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基),或在一起形成 $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$,其可选地被一个O、S、NH、或N-(C_{1-2} 烷基)基团所隔开。

优选地, R^{14} 是独立地选自: 可选取代的低级烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、羟基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, 其中 R^{17} 和 R^{18} 独立地是氢、低级烷基、链烯基、或可选取代的芳基。

较好地, 其中 R^{13} 不是氢, n 是 1 至 2 的整数。更好地, 其中 R^{13} 不是氢, n 是 1。

在本发明的第二个具体实施例的另一个更为优选的方案中,

对于化学式 Ia 和 IIa, Y 是 $\text{N}-\text{R}^7$ 并且 Z 是 $\text{C}-\text{R}^8$,

R^1 是低级烷基,

R^2 是 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中, R^9 和 R^{10} 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 、低级烷基(可选取代的杂环烷基)、链烯基、炔基、可选取代环烷基、环烷基(低级烷基)、苄基、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基), 或 R^9 和 R^{10} 在一起形成 $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$, 其可选地被一个O、S、NH、N-(芳基)、N-(芳基(低级烷基))、 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、或N-(可选取代的 C_{1-2} 烷基)基团所隔开, 诸如, 哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-吗啡酚基、和六氢化嘧啶基, 以及

R^{13} 是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基(低级烷基)、杂环烷基、可选取代的芳基、芳基(低级烷基)、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基)、卤化(低级

烷基)、 $-\text{CF}_3$ 、卤素、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、或 $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ ，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、低级烷基、链烯基、炔基、 $-\text{CF}_3$ 、环烷基、可选取代的杂环烷基、环烷基（低级烷基）、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基（低级烷基），或 R^{15} 和 R^{16} 在一起形成 $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$ ，其可选地被一个O、S、NH、或N-（ C_{1-2} 烷基）基团所隔开。

更优选地， R^4 和 R^5 是氢。

特别优选的“取代的芳基”是由 R^{13} 取代和可选地由最多4个 R^{14} 取代的苯基基团，其中 R^{13} 和 R^{14} 是相对于化学式Ia、IIa、和IIIa进行定义。

其中 R^{13} 是 $-\text{OR}^{15}$ ，而 R^{15} 是可选取代的低级烷基，例如，它可选地被 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{19}$ 所取代，其中 R^{19} 是氢或低级烷基。

其中 R^9 和 R^{10} 在一起为 $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$ ，其可选地被一个O、S、NH、或N-（ C_{1-2} 烷基）基团所隔开，例子包括：哌嗪基、4-甲基哌嗪基、吗啡酚基、和六氢化嘧啶基。

m 是0至4的立体相容整数。术语“立体相容”是指根据取代基的空间要求及其它要求，限定可获得价键所允许的取代基数目。

优选地， R^{13} 是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳基（低级烷基）、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基（低级烷基）、卤化（低级烷基）、 $-\text{CF}_3$ 、卤素、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、或 $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ ，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、可选取代的低级

烷基、链烯基、环烷基、可选取代的杂环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基),或在一起形成 $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$,其可选地被一个O、S、NH、或N-(C₁₋₂烷基)基团所隔开。

更优选地, R¹³是可选取代的低级烷基、链烯基、杂环烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳基(低级烷基)、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基)、卤化(低级烷基)、-CF₃、卤素、硝基、-CN、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁵、-C(=O)OR¹⁵、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵、-SO₂NR¹⁵R¹⁶、或-NR¹⁵C(=O)R¹⁶,其中R¹⁵和R¹⁶独立地是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、环烷基、可选取代的杂环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基),或在一起形成 $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$,其可选地被一个O、S、NH、或N-(C₁₋₂烷基)基团所隔开。

优选地, R¹⁴是独立地选自:可选取代的低级烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、羟基、卤素、-CF₃、-OR¹⁷、-NR¹⁷R¹⁸、-C(=O)R¹⁷、-C(=O)OR¹⁷、-C(=O)NR¹⁷R¹⁸,其中R¹⁷和R¹⁸独立地是氢、低级烷基、链烯基、或可选取代的芳基。

较好地,其中R¹³不是氢,m是1至2的整数。更好地,其中R¹³不是氢,m是1。

在本发明的第二个具体实施例的另一个更为优选的方案中,

Z是C-R⁸,

R¹是低级烷基,

R^2 是 $-NR^9R^{10}$, 其中, R^9 和 R^{10} 独立地是氢、可选取代的低级烷基、低级烷基- $N(C_{1-2}$ 烷基) $_2$ 、低级烷基(可选取代的杂环烷基)、链烯基、炔基、可选取代的环烷基、环烷基(低级烷基)、苄基、可选取代的芳基、杂芳基、杂芳基(低级烷基), 或 R^9 和 R^{10} 在一起形成 $-(CH_2)_{4-6}-$, 其可选地被一个 O、S、NH、N-(芳基)、N-(芳基(低级烷基))、 $-N-(CH_2)_{1-6}C(=O)OR^{10}$ 、或 N-(可选取代的 C_{1-2} 烷基)基团所隔开, 诸如, 哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-吗啡酚基、和六氢化嘧啶基, 以及

R^{13} 是氢、可选取代的低级烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基(低级烷基)、杂环烷基、可选取代的芳基、芳基(低级烷基)、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基)、卤化(低级烷基)、 $-CF_3$ 、卤素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(=O)OR^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{16}$ 、或 $-NR^{15}C(=O)R^{16}$, 其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、低级烷基、链烯基、炔基、 $-CF_3$ 、环烷基、可选取代的杂环烷基、环烷基(低级烷基)、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳基(低级烷基), 或 R^{15} 和 R^{16} 在一起形成 $-(CH_2)_{4-6}-$, 其可选地被一个 O、S、NH、或 N-(C_{1-2} 烷基)基团所隔开。

以上列出的化学式 I、II、和 III 的化合物的优选物同样适用于化学式 Ia、IIa、和 IIIa 的化合物。

此外, 本发明的某些化合物可以包括一个或多个手性中心。在这种情况下, 所有的立体异构体也属于本发明的范围。本发明化合物包括单独分离的立体异构体和这类立体异构体的混合物。

化学式 I、化学式 II、和化学式 III 的一些化合物能够进一步形成药用盐和酯。所有这些形式都包括在本发明的范围内。

化学式 I、化学式 II、和化学式 III 的化合物的药用碱加成盐包括当母体化合物中存在的酸性质子能够与无机碱或有机碱反应时所形成的盐。通常，母体化合物用过量的碱性试剂处理，诸如，氢氧化物、碳酸盐、或醇盐，其中含有合适的阳离子。阳离子，如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、和 NH_4 ，是存在于药用盐中的阳离子的例子。 Na^+ 盐特别有用。因此，可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、和氢氧化钠。也可以用有机碱制备盐，例如，胆碱、二环己基胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、普鲁卡因、N-甲基葡萄糖胺等等[对于非全部的清单，参见，如 Berge et al., “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharma. Sci.* 66:1 (1997)]。游离酸形式的再生可以通过碱加成盐与酸的接触，并采用常规方法分离游离酸而实现。游离酸形式与它们相应的盐形式在某些物理性能上稍微有所区别，诸如，在极性溶剂中的溶解度。

化学式 I、化学式 II、和化学式 III 的化合物的药用酸加成盐包括当那些母体化合物含有碱性基团时可能形成的盐。化合物的酸加成盐是在适当的溶剂中由母体化合物和过量的无毒性无机酸配制而成，例如，盐酸、氢溴酸、硫酸（生成硫酸盐和硫酸氢盐）、硝酸、磷酸等等，或者无毒有机酸，例如，乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、羟基丁二酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、水杨酸、对甲苯磺酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、乳酸、邻（4-羟基-苯甲酰基）苯甲酸、1, 2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对氯苯磺酸、2-萘磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、葡糖酸、4, 4-亚甲基双（3-羟基-2-萘甲酸）酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖醛酸、谷氨酸、3-羟基-2-萘甲酸、硬脂酸、己二烯二酸等等。游离碱形式可以通过酸加成盐与碱的接触并采用常规方法分离游离碱来再生。游离碱形式与它们相应的盐形式在某些物理性能上稍微有所区别，诸如，在极性溶剂中的溶解度。

本发明的该具体实施例还包括氨基酸盐,如精氨酸盐(arginate)等、葡糖酸盐、以及半乳糖醛酸盐[参见 Berge, 上文(1997)]。

本发明的一些化合物可以形成内盐或两性离子。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合形式,并且在本发明的范围内。

本发明的某些化合物也可以以一种或多种固相或晶相或多晶型物的形式存在;该类多晶型物或其混合物的不同的(variable)生物活性也包括在本发明的范围内。

本发明的一些优选化合物在表 11 中列出。

药物组合物

本发明的第三个具体实施例提供了药物组合物,该药物组合物包括药用赋形剂和有效治疗剂量的本发明的至少一种化合物。

本发明的化合物的药物组合物或其衍生物,可以配制成溶液或冻干粉末的形式用于胃肠道外给药。使用前可向粉末中加入合适的稀释剂或其它药用载体而进行重建(reconstituted)。液体配方通常是缓冲、等渗的水溶液。合适的稀释剂的例子有生理等渗盐水溶液(normal isotonic saline solution)、5%的右旋糖水溶液或缓冲醋酸钠或醋酸胺溶液。这类配方尤其适合胃肠道外给药,但也可口服。最好添加赋形剂,如聚乙烯基吡咯烷酮、明胶、氧化纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘露醇、氯化钠、或柠檬酸钠。

可替换地,这些化合物可以是胶囊包被的、片剂的、或在乳剂或糖浆剂中配制,用于口服。为了加强或稳定组合物、或有利于组合物的制备,可以加入药用固体或液体载体。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、甘油、盐水、醇类、或水。固体载体包括淀粉、

乳糖、硫酸钙、二水合物、石膏粉、硬酯酸镁、或硬酯酸、滑石、果胶、阿拉伯胶、琼脂、或明胶。载体也可包括缓释物质，诸如甘油单硬酯酸或甘油二硬酯酸，单独或与蜡一起。固体载体的量各不相同，但是，优选地，每一剂量单位是在约 20mg 至约 1g 之间。

药物配制遵循传统的药物制备方法，制备片剂时涉及研磨、混合、成粒、和压缩（当必要时）；或制备硬胶囊时涉及研磨、混合和填充。当使用液体载体时，药物制剂为糖浆、酏剂、乳剂、或含水或非水混悬剂形式。对于这种液体剂型可直接 p.o. 给药或装填入软胶囊剂中。

合适的药物组合物的一些特定实例在实施例中进行描述。

通常，本发明的药物组合物以带有标签的容器包装，标签上标明该药物组合物在治疗疾病时的使用方法，诸如哮喘、动脉粥样硬化、肾小球肾炎、胰腺炎、再狭窄、类风湿性关节炎、多发性硬化症、糖尿病性肾病、肺纤维化、和移植排异，或慢性或急性免疫失调症，或任何这些疾病状态的组合。

使用方法

本发明的第四个具体实施例提供了治疗慢性或急性炎症性疾病的方法，诸如哮喘、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、肾小球肾炎、炎性肠病、节段性回肠炎、多发性硬化症、胰腺炎、肺纤维化、牛皮癣、再狭窄、类风湿性关节炎，或慢性或急性免疫失调，或在对其需要的哺乳动物中的移植排斥，包括给予这类哺乳动物有效治疗剂量的、化学式 I、化学式 II、和化学式 III 的至少一种化合物或其药用盐和酯。

本发明的化合物可抑制体外人体 MCP-1 诱导的人体单核细胞系（THP-1 细胞）的趋化性。该抑制效果也已在体内观察到。事实

上，在小鼠的巯基乙酸盐（thioglycollate）诱导的炎症模型中，该化合物可降低单核细胞的渗入。

研究发现，在炎症的几种动物模型中，本发明的化合物可以阻止疾病的突发或缓解症状。例如，在肾炎的抗 Thy-1 抗体诱导的模型中，该化合物抑制了单核细胞补充进肾小球；在佐剂性关节炎的大鼠模型中，减轻了爪的肿胀；在再狭窄的大鼠模型中，抑制了膨胀（balloon）损伤后新生内膜增生；并在动脉粥样硬化的脱辅基 E 缺乏的小鼠模型中，降低了主动脉窦的病灶（lesion）量。

在特定实施例中所证实的本发明的化合物可以阻断单核细胞迁移并且阻止或改善炎症的能力表明，它们在治疗和控制与异常白细胞补充有关的疾病状态时，是有用的。

通过联合疗法，使用本发明的化合物治疗炎症和自身免疫病，还可包括结合普通的抗炎药物、细胞因子、或免疫调节剂来将本发明的化合物给予哺乳动物。

因此本发明的化合物被用来在需要这类治疗的患者体内抑制白细胞的迁移。治疗方法包括口服或胃肠道外给予有效剂量的本发明的选定化合物，优选分散在药物载体中。活性成分的剂量单位通常选自 0.01 至 1000mg/kg 的范围，较好在 0.01 至 100mg/kg 的范围内，更好在 0.1 至 50mg/kg 的范围内，但是本领域技术人员根据患者的给药途径、年龄、和身体状况可容易确定该范围。对于急性或慢性疾病而言，这些剂量单位每日可给予 1 至 10 次。当按照本发明使用本发明的化合物时，预期没有不可接受的毒性效果。

本发明化合物可以按任何适合于治疗对象和其状态特征的途径来给药。给药途径包括但不限于注射给药，包括静脉内、腹腔内、肌内、和皮下注射，通过局部用药、鼻腔喷雾剂、栓剂等进行跨粘膜或透皮递药，或者口服。剂型可选为脂质体剂型、乳剂、为通过

粘膜给药而设计的剂型、或透皮剂型。针对这些给药方法的每一种的合适剂型都可在文献中查到，例如，“Remington: The science and Practice of Pharmacy”，A.Gennaro,ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

实施例

以下实施例是用来说明本发明的化合物的制备、性能、和治疗应用。这些实施例不是为了限制本发明的范围，而是表明如何合成和使用本发明的化合物。

本发明的化合物的制备：一般方法

本发明的化合物的制备可以采用以下一般方法。

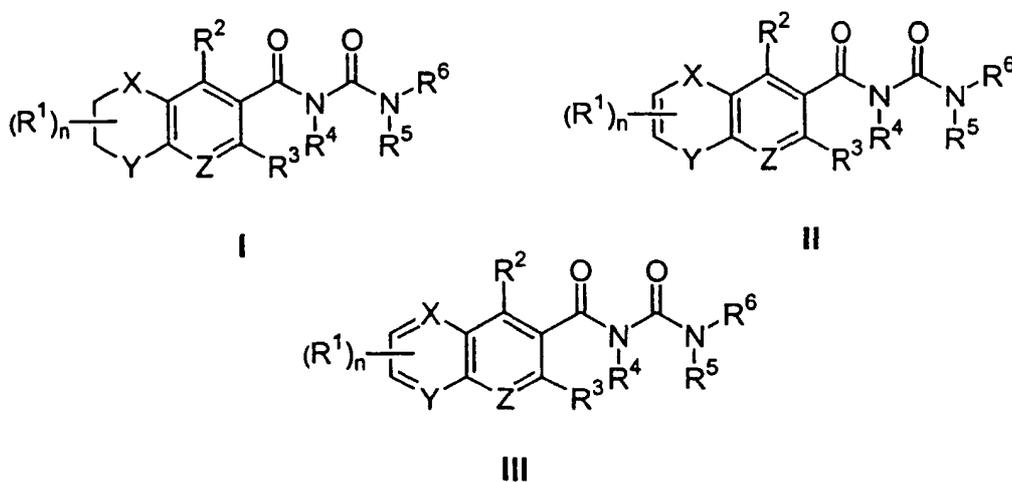
制备这些化合物所使用的原材料和试剂可以从商品供货商获得，诸如 Aldrich Chemical 公司 (Milwaukee, 威斯康星州)、Bachem (Torrance, 加利福尼亚)、Sigma (St. Louis, 密苏里州)，或者遵照文献所述步骤，用本领域技术人员熟知的方法来制备，例如参见 Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis* (有机合成试剂)，vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, vols. 1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1989; *Organic Reactions* (有机反应)，vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; March J.: *Advanced Organic Chemistry* (现代有机化学)，4th ed., John Wiley and Sons, New York, NY; and Larock: *Comprehensive Organic Transformations* (综合有机转化)，VCH Publishers, New York, 1989。

某些情况下，可以引入保护基团，并且在最后除去。例如，在 Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基团)，Second Edition, John Wiley and Sons, New York, 1991 中描述了用于氨基、羟基、和羧基的适合的保护基团。通过使用 Larock:

Comprehensive Organic Transformations (综合有机转化), VCH Publishers, New York, 1989 中所述的许多不同的试剂可以达到活化羧酸的目的。

应用沉淀、过滤、蒸馏、结晶、和层析等常规方法可分离和纯化本发明中的原材料、中间体、和化合物。这些化合物可以利用传统方法来表征, 包括物理常数和光谱方法。

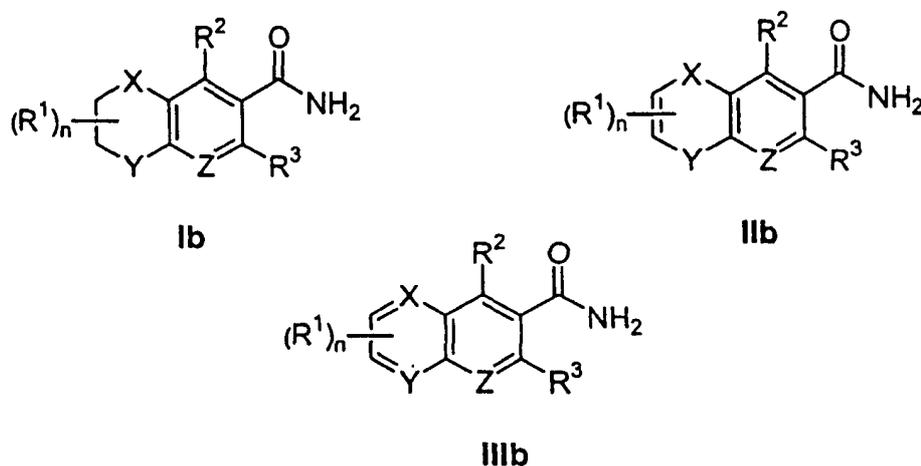
通常, 化学式 I、II、或 III 的化合物的制备方法如下:



其中: X、Y、Z、和 R^1 - R^6 如在第一个具体实施例中所定义,

所述方法包括:

(a) 化学式 Ib、IIb、或 IIIb 的化合物



其中 X、Y、Z、和 R^1 - R^3 如上文所定义，

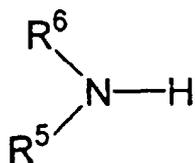
与化学式为 $R^6-N=C=O$ 的化合物

其中 R^6 如上文所定义，

在足以生成化学式 I、II、或 III 的化合物的条件下接触，其中 R^4 和 R^5 均为氢；或

(b) 上文所述化学式 Ib、IIb、或 IIIb 的化合物

与卤化甲酰化试剂 (haloformylation Reagent) 和下述化学式的化合物



其中 R^5 和 R^6 如上文所定义，

在足以生成化学式 I、II、或 III 的化合物的条件下接触；其中 R^4 是氢；或

(c) 以本质上熟知的方式加工 (elaborating) 化学式 I、II、或 III 的化合物的取代基；或

(d) 化学式 I、II、或 III 的化合物的游离碱与酸反应以生成药用加成盐；或

(e) 化学式 I、II、或 III 的化合物的酸加成盐与碱反应以生成相应的游离碱；或

(f) 化学式 I、II、或 III 的化合物的盐转化成化学式 I、II、或 III 的化合物的另一种药用盐；或

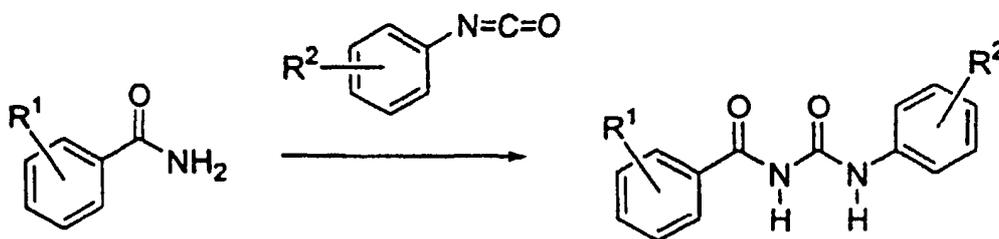
(g) 解析任何比例的化学式 I、II、或 III 的化合物的外消旋混合物以获得其立体异构体。

步骤 (a) 可以在高温和存在有机溶剂或溶剂混合物的条件下进行，而有机溶剂可以是甲苯，并且反应可以在回流条件下进行。

步骤 (b) 可高温下在有机溶剂或溶剂混合物中进行。卤化甲酰化试剂可以是化学式为 A-(CO)-B 的化合物，其中，A 和 B 独立地是合适的离去基团，例如卤素、-COCl、-COBr 等。步骤 (b) 中采用的卤化甲酰化试剂和有机溶剂可分别是草酰氯和四氢呋喃 (THF)，反应可以被加热到 50°C 以上。

可以按如下实施例所述合成本发明的化合物。这些实施例仅仅阐述了合成本发明的化合物的一些方法，参照这里披露的内容，本领域技术人员可以对这些实施例进行各种改进。

方法 A:

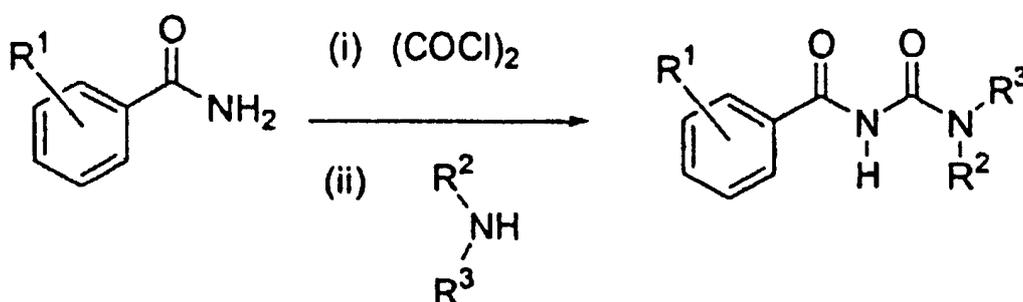


本发明的化合物的制备可以从甲酰胺 (carboxamide) 和异氰酸酯开始。甲酰胺和异氰酸酯原材料可以从各种不同的商业来源采购获得，例如从 Aldrich Chemical 公司，上文，或者可以按照本领域熟知的制备这些化合物的标准步骤进行制备，如以上引用文献中所述的步骤。异氰酸酯类也可按照以下实施例所述的步骤进行制备。

通常，在有机溶剂或合适的有机溶剂混合物中用芳基异氰酸酯对芳基甲酰胺进行处理。优选地，有机溶剂为甲苯。取决于所选溶剂中化合物的溶解度，甲酰胺和异氰酸酯可以合并成溶液或悬浮液。甲酰胺和异氰酸酯可以以化学计量比(1:1)加入，或者异氰酸酯稍微过量，例如过量1.01倍至2倍，但通常过量约1.01倍至约1.2倍。一般，将异氰酸酯加入到甲酰胺的甲苯悬浮液中，并且加热生成的混合物直至确定反应完全。可在约 10°C 至约 150°C 下加热反应混合物，优选在约 40°C 至约 120°C 并在惰性气氛如氮气下，或者反应混合物可维持在混合物的回流温度。允许反应在大约10分钟至24小时之内充分进行。优选地，加热反应至回流，直到反应完全，用大约6至24小时。

在反应混合物冷却后，可用传统的技术分离生成的产物。一般采用过滤的方法对产物进行分离。可过滤沉淀的固体，用溶剂或一系列溶剂洗涤，并进行分离而无需进一步纯化。优选地，沉淀的产物可以采用甲苯、甲醇、然后采用乙醚进行洗涤，产物可在真空下干燥。如果需要，可以采用传统的技术对产物进一步纯化，例如通过重结晶、层析法等。

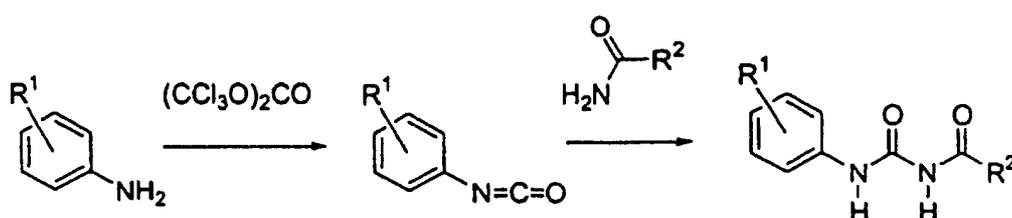
方法 B:



也可以通过异氰酸酯与胺的缩合反应制备本发明的化合物。可从相应的甲酰胺制备异氰酸酯或者从商业来源获得。取决于希望的胺的取代，可选地，胺可以被胺保护基团所取代，以致，如果需要，

可以在随后的步骤中脱除保护基团。在过程的第一步，用羰基化试剂处理在合适的非质子传递溶剂中的甲酰胺，从而形成相应的异氰酸酯衍生物。通常，非质子传递溶剂为二氯甲烷、甲苯、2-甲基四氢呋喃、或 THF，而羰基化试剂为草酰氯。优选地，非质子传递溶剂为二氯甲烷。草酰氯最好过量，例如在 1.1 至 3.0 当量之间，通常是甲酰胺的约 1.5 当量。反应通常在惰性气氛下进行，其中混合物被加热至 50⁰C 至 175⁰C，时间为 15 分钟至 24 小时、或直到认为反应完全。通常，在氮气下加热反应至回流 2 至 16 小时，然后冷却到室温。在真空中通过蒸馏脱除溶剂，然后将生成的异氰酸酯与伯胺或仲胺缩合。与胺的缩合可在 0⁰C 至 20⁰C、优选 0⁰C 至 5⁰C、惰性气氛下，通过加入胺在非质子传递溶剂如 THF 中的溶液来进行。如果羰基化反应和随后的缩合反应是在相同的溶剂中进行，则溶剂脱除步骤可以取消。优选地，反应在 0⁰C 至 5⁰C 下进行 1 至 24 小时，或直至反应完全。在减压下经浓缩脱除溶剂，然后用传统的方法分离产物，如过滤、用溶剂洗涤粗制品、然后真空干燥、重结晶等。

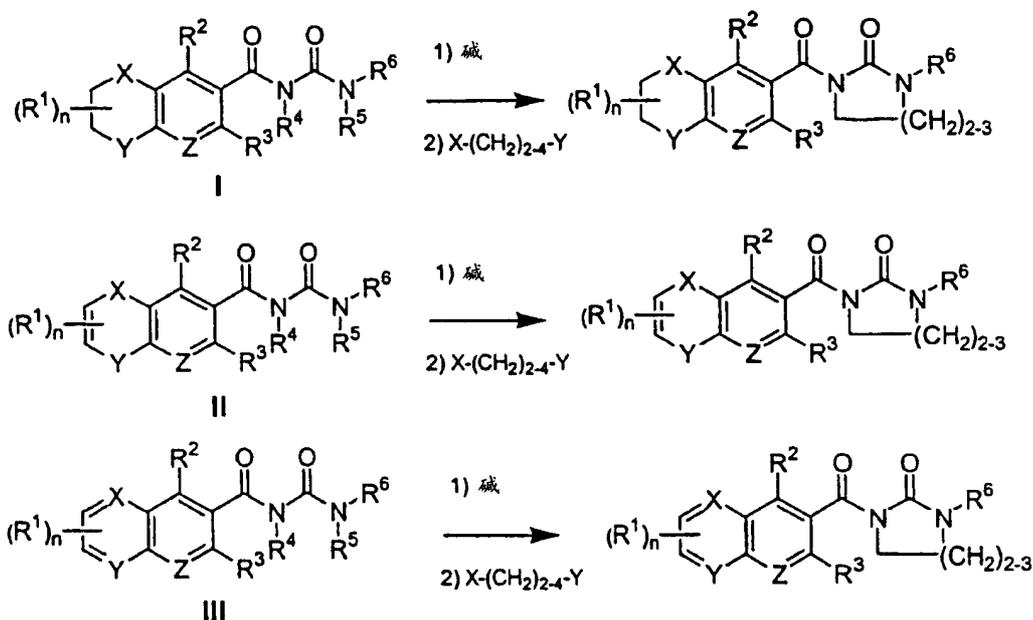
方法 C:



本发明的化合物的制备也可以通过胺或苯胺衍生物与光气当量的缩合，然后所得异氰酸酯与甲酰胺进行反应来进行。通常，苯胺或苯胺衍生物溶液和在四氯乙烷或其它合适的有机溶剂中的三光气合并，并在惰性气氛下于 25⁰C 至 80⁰C 搅拌 2 至 12 小时或直至反应完全，如由反应混合物的 TLC 或 HPLC 分析所确定。在减压下除去溶剂，残余物溶解在非质子传递溶剂中，如甲苯，然后用甲酰胺处理生成的混合物。混合物被加热到大约 50⁰C 至 150⁰C，

优选大约 75°C 至 115°C 。更优选地，加热反应混合物至回流 2 至 24 小时、或直到反应完全，然后允许冷却至室温。沉淀的固体通过诸如过滤的传统方法进行分离。然后用适当的溶剂或溶剂混合物洗涤过滤的固体。通常，用甲苯、甲醇、然后用乙醚洗涤固体，洗涤过的产物在真空中干燥从而得到产物。

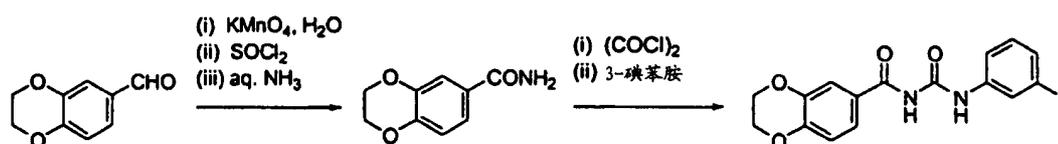
方法 D:



本发明的环状酰基脲可按照本领域已知的方法进行制备。一种方法包括用烷基化剂对酰基脲氮进行烷基化，烷基化剂通常表示为 $\text{X}-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{Y}$ ，其中 X 和 Y 是离去基团，且可以相同或不同。本领域已知的离去基团包括卤化物、甲基磺酸酯、三氟甲基磺酸酯、对甲苯磺酸酯、对溴甲苯磺酸酯、对硝基苯磺酸酯等等。具有代表性的烷基化剂包括 1,2-二溴乙烷、1,3-二溴乙烷、1,3-二溴丙烷、以及相应的磺酸酯和混合卤化磺酸酯。通常，在有机溶剂或溶剂混合物中用碱处理酰基脲。优选地，碱为无机碱如氢氧化钠，或有机碱如二甲基亚砜和氢氧化钠。优选地，溶剂为极性、非质子传递溶剂如四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、甘醇、或这类溶剂的混合物。通常，在大约 0°C 至大约 25°C 下，酰基脲的溶液或悬浮液被

慢慢加入到有机溶剂的碱中，并搅拌生成的混合物大约 10 分钟至大约 5 小时，优选约 30 分钟。加入烷基化剂，并搅拌混合物直至认为反应完全。两个脲氮的烷基化可以一步完成，或通过曝露部分烷基化产物于相同或不同的碱分两步顺序完成。然后用溶剂，优选用水，对反应进行急冷，并用有机溶剂多次萃取混合物。优选地，萃取溶剂为二氯甲烷。用水洗涤合并的有机萃取液，用无水硫酸镁干燥，并在减压下浓缩从而得到产物，其可以用本领域已知的标准条件进行纯化。纯化可在有机溶剂混合物中通过硅胶层析法进行，如醋酸乙酯和石油醚。

实施例 1: 2H, 3H-苯并[3, 4-e]1, 4-二噁烷-6-基-N-[(3-碘苯基)氨基]羰基}甲酰胺 (10)

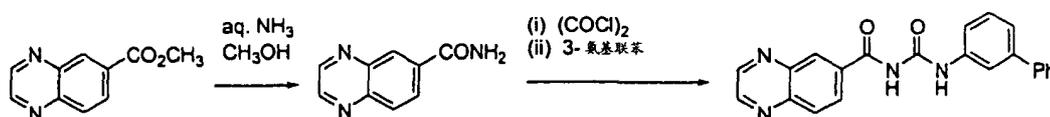


经过 30 分钟在 90°C 条件下，将 3.31 克高锰酸钾水 (100mL) 溶液加入搅拌的 2.50 克 1,4-苯并二噁烷-6-羧基乙醛 (carboxaldehyde) 的水 (40mL) 溶液中。在 90°C 条件下继续搅拌 45 分钟，然后将混合物冷却到室温。该混合物用 1M 的 KOH 水溶液调至碱性 (pH 10)，过滤，以及滤液用冰浴冷却，并用浓 HCl 将该滤液酸化至 pH 3。沉淀的固体用过滤法进行收集，用水冲洗，并干燥。将该固体溶于二氯甲烷，用饱和氯化钠溶液进行冲洗，并用硫酸镁干燥。溶剂在减压条件下蒸发以生成白色粉末状 2H, 3H-苯并[e]1, 4-二噁烷-6-羧酸。将部分该物质 (1.05g) 溶解在亚硫酸氯 (10mL) 中并在氮气氛、50°C 条件下加热混合物 7 小时。冷却到室温后，过量的亚硫酸氯在减压条件下除去，而残余液则在高真空度下干燥 1 小时。该固体在冰浴中冷却并用氢氧化铵溶液 (10mL, 28-30% 氨) 处理。该混合物在 0°C 搅拌 5 分钟，并在室温下再搅拌 1 小时。产物用过滤法收集，用水冲洗，并在高真空度下干燥以提

供白色粉末状 2H, 3H-苯并[e]1, 4-二噁烷-6-甲酰胺。把部分该物质 (0.90 克) 在氮气氛下悬浮在无二氯甲烷中并用草酰氯 (3.8mL 的 2M 二氯甲烷溶液) 进行处理。该混合物加热回流 15 小时, 冷却到室温, 并在减压条件下浓缩。剩余物溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 在冰浴中冷却, 并用 3-碘苯胺 (604 μ L) 处理。撤去冰浴并在室温下搅拌反应混合物 45 分钟。过滤所得固体, 用二氯甲烷和甲醇冲洗, 并在高真空度条件下干燥以产生白色粉末状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 4.29-4.32 (m, 4H), 6.90 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.14 (t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.58-7.61 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 10.88 (s, 2H). MS (ESI) m/z 423.

实施例 2: N-[(3-苯基苯基)氨基]羰基}喹啉-6-基甲酰胺 (78)

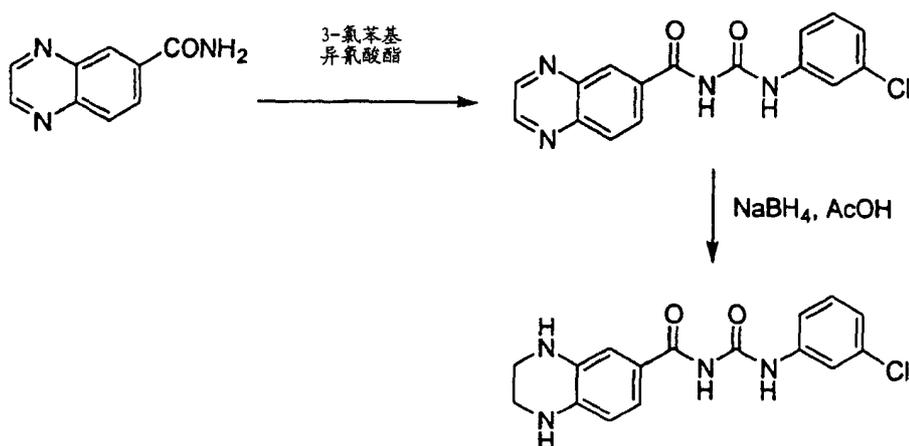


甲基喹啉-6-羧酸酯 (2.00 克) 在甲醇中 (7.0mL) 的悬浮液和 28-30% 氨 (14mL) 在一个密封的试管中在室温下搅拌 16 小时。过滤沉淀固体, 用水冲洗并在高真空度下干燥以提供白色粉末状喹啉-6-甲酰胺。将部分该物质 (0.10 克) 悬浮在无二氯甲烷中并在氮气氛下用草酰氯 (1.0mL 的 2M 二氯甲烷溶液) 处理。该混合物加热回流 16 小时并在减压条件下浓缩。残余液溶于无水四氢呋喃 (1 mL) 并加入到冰冷的 3-氨基联苯 (0.98 克) 的无水四氢呋喃 (1 mL) 溶液中。该混合物在室温下搅拌 2 小时。蒸发溶剂并且剩余物用甲醇溶解 (taken up) 并过滤以获得白色粉末状的 N-[(3-苯基苯基)氨基]羰基}喹啉-6-基甲酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.37-7.47 (m, 3H), 7.50 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.25

(d,J=8.8Hz,1H), 8.37(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),8.84(d,J=1.9Hz,1H),9.09(s,2H), 10.85(s,1H),11.44(s,1H). MS(ESI) m/z 369.

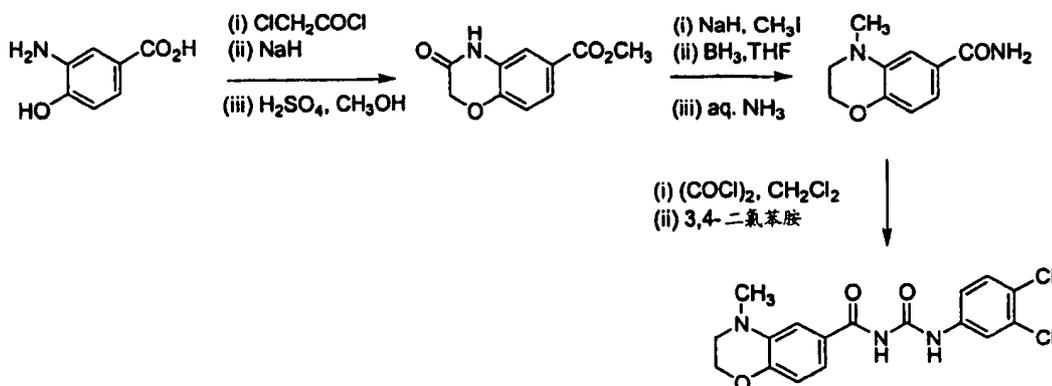
实施例 3: N-[[(3-氯苯基) 氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺 (115)



将喹啉-6-甲酰胺 (0.10 克) 溶于热甲苯 (30mL) 中并共沸 1 小时。该溶液冷却到室温并用 3-氯苯基异氰酸酯 (0.133 克) 处理。该混合物加热回流 16 小时, 然后冷却至室温。过滤沉淀固体, 用甲醇冲洗, 在高真空条件下干燥以提供 N-[[(3-氯苯基) 氨基]羰基]喹啉-6-基甲酰胺的白色固体。在冰水浴中将部分该物质 (40 毫克) 悬浮在醋酸 (1.5mL) 中, 并且悬浮液用硼氢化钠 (9 毫克) 处理。在薄层层析 (TLC) 表明原材料完全用尽后, 将该溶液倒入水 (20mL) 中。过滤沉淀固体, 用水冲洗, 并在高真空条件下干燥以产生 N-[[(3-氯苯基) 氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺的黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.18 (br s,2H), 3.32 (br s,2H), 5.56 (br s,1H), 6.37(d,J=8.3Hz,1H), 6.38(br s,1H), 7.09(d,J=1.9Hz,1H), 7.13 (dd,J=7.8,1.9Hz,1H), 7.26 (dd,J=8.3,1.9Hz,1H), 7.35 (t,J=7.8Hz,1H), 7.41 (dd,J=7.8,1.9Hz,1H), 7.82 (t,J=1.9 Hz,1H), 10.39 (s,1H), 11.25 (s,1H). MS (ESI) m/z 331.

实施例 4: N-[(3,4-二氯苯基)氨基]羰基}(4-甲基(2H, 3H-苯并[3, 4-e]1, 4-噁嗪-6-基)甲酰胺 (141)

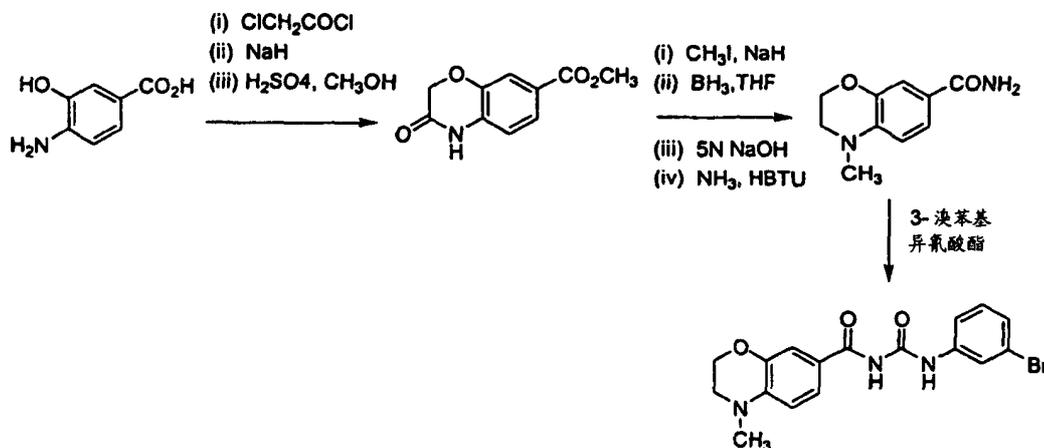


将氯乙酰氯 (2.23g) 逐滴加入搅拌的 3-氨基-4-羟基苯甲酸 (3.00g) 无水二氯甲烷悬浮液, 其在氮气氛下保持在 -60°C 。撤去冷却浴并在室温下搅拌混合物 16 小时。加入吡啶 (9mL) 并过滤收集沉淀固体, 用甲醇冲洗, 并在高真空条件下干燥。将部分该物质 (3.00mg) 悬浮在无水四氢呋喃 (150mL) 中, 冷却至 -60°C (干冰/丙酮) 并用氢氧化钠 (2.10g 的 60% 的矿物油悬浮液) 在氮气氛条件下处理。撤去冷却浴并且在室温下搅拌混合物 16 小时, 用甲醇急冷, 并在减压下浓缩。将残余物溶于水中并用浓 HCl 酸化至 pH 1。过滤所得沉淀, 用水冲洗, 并在高真空下干燥以提供 3-氧代-2H, 4H-苯并[e]1, 4-噁嗪-6-羧酸。向该物质 (2.80g) 的甲醇 (84mL) 悬浮液中加入硫酸 (0.5mL) 并且将混合物加热回流 16 小时。在减压下除去溶剂, 残余物再悬浮在甲醇中并且过滤以提供甲基 3-氧代-2H, 4H-苯并[3, 4-e]1, 4-噁嗪-6-羧酸酯。把该物质 (1.50g) 在无水四氢呋喃 (50mL) 中的悬浮液冷却到 0°C 并用氢氧化钠 (0.87g 的 60% 的矿物油悬浮液) 处理。该悬浮液搅拌 1 小时并用甲基碘 (3.08g) 处理。撤去冷却浴, 在室温下搅拌混合物 16 小时, 然后用甲醇急冷。在减压下除去溶剂, 并将残余物悬浮在水中, 过滤, 用水冲洗, 然后在高真空下干燥以提供甲基 4-甲基-3-氧代-2H-苯并[3, 4-e]1, 4-噁嗪-6-羧酸酯。部分该物质 (1.00g) 在氮气氛下溶于无水四氢呋

喃(50mL)并用甲硼烷-四氢呋喃配合物(7.5mL 1M 四氢呋喃溶液)处理。该混合物加热回流1小时,冷却到室温,然后加入甲醇进行急冷。在减压下蒸发溶剂,残余物悬浮于碳酸氢钠饱和溶液并且用二氯甲烷萃取。浓缩有机萃取液产生黄色油状物的甲基-4-甲基-2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-羧酸酯。该物质溶于甲醇(15mL)并用28-30%氨(30mL)处理。在室温下搅拌该混合物16小时,然后用5N NaOH的溶液处理。过滤收集沉淀固体以提供4-甲基-2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-6-甲酰胺的白色固体。将部分该物质(25mg)悬浮在无水二氯甲烷(2.5mL)中,并用草酰氯(0.2mL的2M二氯甲烷溶液)处理。悬浮液加热回流16小时并在减压下浓缩。将残余物重悬浮在无水THF(0.5mL)中并加到冰冷的3,4-二氯苯胺(21mg)无水四氢呋喃(1mL)溶液中。搅拌该混合物1小时并在减压下浓缩。把残余物悬浮在甲醇中,过滤,并用乙醚冲洗以提供白色粉末状N-[(3,4-二氯苯基)氨基]羰基(4-甲基(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基)甲酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.91 (s,3H), 3.28 (t,J=4.1 Hz,2H), 4.31 (t,J=4.1 Hz,2H), 6.78 (d,J=8.2Hz,1H), 7.37 (d,J=8.2Hz,1H), 7.39 (s,1H), 7.53 (dd,J=6.6,2.2 Hz,1H), 7.56 (d,J=6.6Hz,1H), 8.02 (d,J=2.2Hz,1H), 10.94 (s,1H), 11.13 (s,1H). MS (ESI) m/z 378.

实施例 5: N-{[(3-溴苯基)氨基]羰基}(4-甲基(2H, 3H-苯并[e]1, 4-噁嗪-7-基)甲酰胺 (144)



在氮气气氛下将 4-氨基-3-羟基苯甲酸 (5.00g) 悬浮在二氯甲烷 (200mL) 中并冷却到 -60°C 。氯乙酰氯 (3.72g) 逐滴加入, 并让混合物升温到室温并在此温度下搅拌 16 小时。加入吡啶 (15mL) 并过滤沉淀固体, 用甲醇冲洗, 并在高真空下干燥以产生吡啶鎓 4-(2-氯乙酰氨基)-3-羟基苯甲酸酯。氮气气氛下将部分该物质 (8.00g) 悬浮在无水四氢呋喃 (25mL) 中并冷却到 -60°C 。加入氢氧化钠 (4.15g 的 60% 的矿物油悬浮液), 撤去冷却浴, 并在室温下搅拌混合物 16 小时。然后它被冷却到 0°C , 加入甲醇进行急冷, 并在减压下浓缩。将残余物悬浮在水中并用浓盐酸酸化至 pH1。过滤沉淀固体, 用水冲洗, 并在高真空下干燥以提供 3-氧代 2H, 4H-苯并[e]1, 4-噁嗪-7-羧酸。将部分该物质 (3.50g) 悬浮在甲醇 (115mL) 中并用硫酸 (0.887g) 处理。该混合物加热回流 16 小时并冷却至室温。过滤沉淀固体, 用甲醇冲洗, 并干燥以提供甲基 3-氧代-2H, 4H-苯并[e]1, 4-噁嗪-7-羧酸酯。把部分该物质 (2.00g) 悬浮在无水四氢呋喃 (100mL) 中, 冷却至 0°C , 并用氢氧化钠 (0.77g 的 60% 的矿物油悬浮液) 处理。搅拌该悬浮液 1 小时, 用甲基碘 (2.74g) 处理, 并在室温下搅拌混合物 16 小时。蒸发溶剂, 将残余物悬浮于氯化铵溶液中, 过滤, 用水冲洗, 并在高真空下干燥以提供甲基 4-甲基-3-氧代-2H-苯并[e]1, 4-噁嗪-7-羧酸酯。将部分该物质 (1.89g) 悬浮

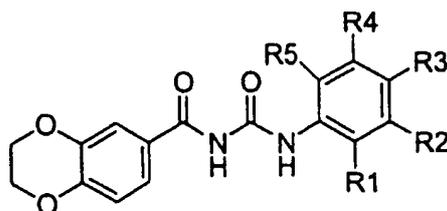
在四氢呋喃 (100mL) 中并用 1M 甲硼烷-四氢呋喃配合物的四氢呋喃 (14.2mL) 溶液处理。该混合物加热回流 4 小时并冷却至室温。减压下除去溶剂并且残余物通过柱层析用正己烷/乙酸乙酯洗脱进行纯化以提供黄色固体甲基 4-甲基-2H, 3H-苯并[e]1, 4-噁嗪-7-羧酸酯。将部分该物质 (0.53g) 溶于甲醇 (5mL) 和 5N NaOH 溶液 (2.55 mL) 并且加热回流混合物 4 小时。冷却到室温后, 该混合物用水稀释并用浓盐酸酸化至 pH2。过滤沉淀固体, 用水冲洗, 并在高真空下干燥以提供 4-甲基-2H, 3H-苯并[e]1, 4-噁嗪-7-羧酸的白色固体。将部分该物质 (0.40g) 悬浮于 0.5M 氯二噁烷 (10.4mL) 溶液, 并且该悬浮液用二异丙基乙胺 (1.34g)、邻苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲 (uronium) 六氟磷酸酯 (0.86g) 和 DMF (5mL) 处理。在室温下搅拌混合物 16 小时。减压除去溶剂, 并且残余物通过柱层析用二氯甲烷/甲醇洗脱进行纯化以提供 4-甲基-2H, 3H-苯并[e]1, 4-噁嗪-7-甲酰胺。部分该物质 (0.10g) 溶于热甲苯 (30mL) 中并共沸 1 小时。将溶液冷却到室温并用 3-溴苯基异氰酸酯 (0.226g) 处理。该混合物加热回流 16 小时, 冷却到室温, 并过滤收集沉淀固体, 用甲醇和二氯甲烷冲洗, 并在高真空下干燥以产生 N-[(3-溴苯基)氨基]羰基} (4-甲基 (2H, 3H-苯并[e]1, 4-噁嗪-7-基) 甲酰胺的白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.96 (s,3H), 3.39 (t, J=4.2 Hz, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.64 (dd, J=8.6, 1.9Hz), 7.98 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 11.16 (s, 1H). MS (ESI) m/z 388, 390.

本发明的化合物

表 1-10 中所示的化合物是通过上文所描述的步骤或采用本领域技术人员熟知的这些步骤的改进步骤来制备。

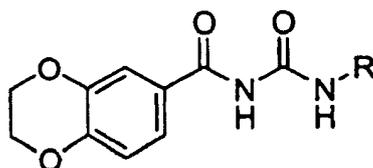
表 1



化合物	R1	R2	R3	R4	R5	MW	MS (m/z)
<u>1</u>	H	Cl	H	H	H	332.74	331,333
<u>2</u>	H	Cl	Cl	H	H	367.19	365,367,369
<u>3</u>	H	Cl	OH	H	H	348.74	347,349
<u>4</u>	H	H	CF ₃	H	H	366.29	365
<u>5</u>	H	H	Cl	H	H	332.74	331,333
<u>6</u>	H	Br	H	H	H	377.19	375,377
<u>7</u>	H	CN	H	H	H	323.31	322
<u>8</u>	Cl	H	Cl	H	H	367.18	365,367,369
<u>9</u>	H	H	I	H	H	424.19	423
<u>10</u>	H	I	H	H	H	424.19	423
<u>11</u>	H	OCF ₃	H	H	H	382.29	381
<u>12</u>	H	i-Pr	H	H	H	340.38	339
<u>13</u>	H	Me (甲基)	H	H	H	312.32	311
<u>14</u>	I	H	H	H	H	424.19	423
<u>15</u>	H	CF ₃	H	H	H	366.29	365
<u>16</u>	H	SCF ₃	H	H	H	398.36	397
<u>17</u>	H	Et (乙基)	H	H	H	326.35	325
<u>18</u>	H	OEt (乙氧基)	H	H	H	342.35	341
<u>19</u>	H	Oi-Pr	H	H	H	356.38	355
<u>20</u>	H	Ph (苯基)	H	H	H	374.39	373
<u>21</u>	H	t-Bu (叔丁基)	H	H	H	354.40	353
<u>22</u>	H	Cl	Me	H	H	346.79	345,347
<u>23</u>	H	I	Me	H	H	438.21	437
<u>24</u>	H	CF ₃	Me	H	H	380.32	379
<u>25</u>	H	CF ₃	F	H	H	384.28	383
<u>26</u>	H	CF ₃	CF ₃	H	H	434.29	433
<u>27</u>	H	CF ₃	H	CF ₃	H	434.29	433

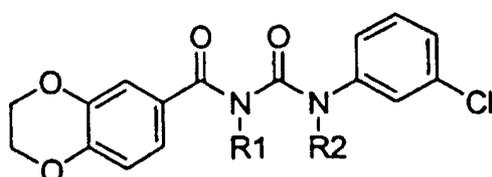
28	H	CF ₃	Cl	H	H	400.74	399,401
29	H	OPh(苯氧基)	H	H	H	390.39	389
30	H	NO ₂	H	H	H	343.29	342
31	H	Cl	H	Cl	H	367.19	365,367,369
32	H	Ac	H	H	H	340.33	339
33	H	CO ₂ Me	H	H	H	356.33	355
34	H	1H-1,2,3,4-四唑-5-基	H	H	H	366.34	365
35	H	乙炔基	H	H	H	322.32	321
36	Me	Cl	H	H	H	346.77	345,347
37	Me	H	H	Cl	H	346.77	345,347
38	Me	H	H	I	H	438.22	437
39	OMe	H	H	Cl	H	362.77	361,363
40	Et	Cl	H	H	Et	388.85	387,389
41	H	1,3-噻唑-2-基	H	H	H	381.41	382
42	H	2-噻吩基	H	H	H	380.42	381
42	H	3-噻吩基	H	H	H	380.42	379
44	H	2-糠基	H	H	H	364.56	363
45	H	2-吡啶基	H	H	H	375.38	374
46	H	H	1H-1,2,3,4-四唑-5-基	H	H	366.34	365
47	H	CO ₂ Me	Br	H	H	435.22	435
48	H	CF ₃	H	CO ₂ H	H	410.30	409
49	H	CF ₃	H	OH	H	382.29	381
50	H	CO ₂ H	Br	H	H	412.20	419
51	H	Cl	OC(O) CH ₃	H	H	390.77	389,391
52	H	Cl	OC(O) CH ₂ CO ₂ C H ₃	H	H	448.81	447,449
53	H	Cl	OC(O) CH ₂ CO ₂ H	H	H	434.78	433,435
54	H	Cl	OCH ₂ CO ₂ CH ₃	H	H	420.80	419,421
55	H	Cl	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	406.77	405
56	H	Cl	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph	H	H	496.90	495,497
57	H	Cl	CO ₂ Na	H	H	398.03	ND
58	H	CO ₂ H	Cl	H	H	376.75	375,377
59	H	H	CO ₂ Na	H	H	364.28	ND
60	H	CO ₂ Na	H	H	H	364.28	ND

表 2



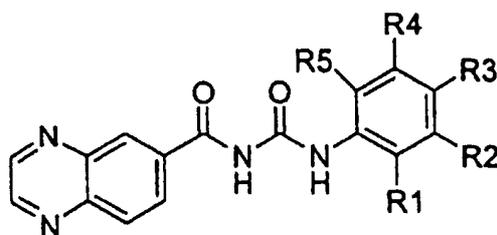
化合物	R	MW	MS (m/z)
61	2-氯-4-(吡啶基)	333.73	333,334
62	6-氯-4-甲基嘧啶-2-基	348.74	332,334
63	5-(三氟甲基)(1,3,4-噻二唑-2-基)	374.30	373

表 3



化合物	R1	R2	MW	MS (m/z)
64	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	420.84	421,423
65	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	420.84	421,423

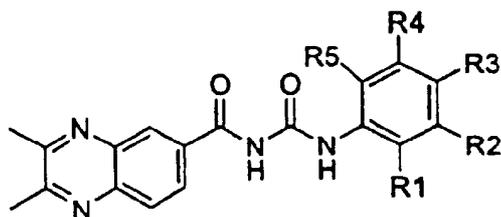
表 4



化合物	R1	R2	R3	R4	R5	MW	MS (m/z)
66	H	Cl	H	H	H	326.74	325,327
67	H	Br	H	H	H	371.19	369,371
68	H	H	CF ₃	H	H	360.29	359
69	H	CF ₃	H	H	H	360.29	359
70	H	OCF ₃	H	H	H	376.29	375
71	H	i-Pr	H	H	H	334.38	333
72	H	I	H	H	H	418.19	417
73	H	CF ₃	F	H	H	378.28	379
74	H	Cl	OH	H	H	342.74	343,345
75	H	CF ₃	Cl	H	H	394.74	395
76	H	CN	H	H	H	317.31	318

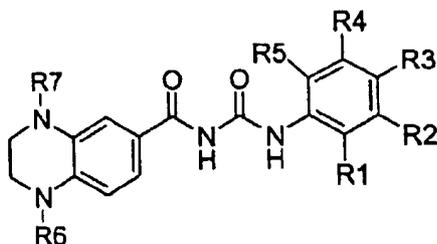
<u>77</u>	Cl	H	Cl	H	H	361.19	361,363
<u>78</u>	H	Ph	H	H	H	368.39	369
<u>79</u>	H	Oi-Pr	H	H	H	350.38	351
<u>80</u>	H	OPh	H	H	H	384.39	385
<u>81</u>	H	CF3	H	CF3	H	428.29	429
<u>82</u>	H	Cl	Cl	H	H	361.87	359,361,363
<u>83</u>	H	CO2Me	Cl	H	H	384.78	383,385
<u>84</u>	H	CO2Et	Cl	H	H	398.80	397
<u>85</u>	H	CO2Na	Cl	H	H	392.73	369,371
<u>86</u>	H	H	CO2Na	H	H	358.29	335
<u>87</u>	H	Cl	OCH2CO2Et	H	H	428.83	427
<u>88</u>	H	Cl	OCH2CO2Na	H	H	422.76	399,401
<u>89</u>	H	CO2Na	H	H	H	358.29	335
<u>90</u>	CO ₂ Na	Cl	H	H	H	392.73	371
<u>91</u>	H	Oi-Pr	CO2Na	H	H	416.37	393
<u>92</u>	H	CO2Na	H	CF3	H	426.29	403
<u>93</u>	OH	Cl	H	H	H	342.74	341,343
<u>94</u>	H	OH	CO2H	H	H	352.30	351
<u>95</u>	H	3-噻吩基	H	H	H	374.42	373
<u>96</u>	H	1,3-噻唑-2-基	H	H	H	375.54	374
<u>97</u>	H	2-糠基	H	H	H	358.36	357
<u>98</u>	H	Cl	CO2H	H	H	370.75	369
<u>99</u>	H	2-吡啶基	H	H	H	369.38	368
<u>100</u>	H	2-噻吩基	H	H	H	374.42	373
<u>101</u>	H	OPh	CO2H	H	H	428.40	427
<u>102</u>	H	苯甲酰基	H	H	H	396.40	395
<u>103</u>	H	CO2i-Pr	Cl	H	H	412.83	411
<u>104</u>	CO2H	H	Cl	H	H	370.75	369
<u>105</u>	H	CF3	CO2Me	H	H	418.33	417
<u>106</u>	H	OH	CO2Me	H	H	366.33	365
<u>107</u>	H	Cl	OCH2CO2CH2 Ph	H	H	490.10	489,491
<u>108</u>	H	Cl	OCH2CO2H	H	H	400.06	399,401

表 5



化合物	R1	R2	R3	R4	R5	MW	MS (m/z)
109	H	Cl	H	H	H	354.8	353,355
110	H	Br	H	H	H	399.25	397,399
111	H	CF ₃	H	H	H	388.35	387
112	H	Cl	Cl	H	H	389.24	387,389,391
113	H	CN	H	H	H	345.36	344

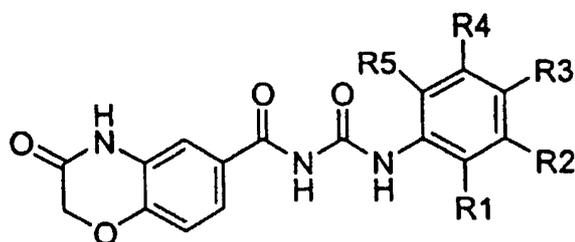
表 6



化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	MW	MS (m/z)
114	H	H	CF ₃	H	H	H	H	364.33	363
115	H	Cl	H	H	H	H	H	330.77	331,333
116	H	Br	H	H	H	H	H	375.22	375,377
117	H	CF ₃	H	H	H	H	H	364.33	365
118	H	CF ₃	H	H	H	Et	Et	420.43	421
119	H	OCF ₃	H	H	H	H	H	380.32	381
120	H	i-Pr	H	H	H	H	H	338.41	339
121	H	I	H	H	H	H	H	422.22	423
122	H	CF ₃	F	H	H	H	H	382.32	383
123	H	CF ₃	H	H	H	Me	Me	392.38	393
124	H	CF ₃	Cl	H	H	H	H	398.77	399,401
125	H	CN	H	H	H	H	H	321.34	322
126	H	Ph	H	H	H	H	H	372.43	373
127	H	Oi-Pr	H	H	H	H	H	354.41	355
128	H	OPh	H	H	H	H	H	388.43	389
129	H	CF ₃	H	CF ₃	H	H	H	432.32	433
130	H	Cl	OH	H	H	H	H	346.77	345
131	H	CF ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ C H ₂ O	452.43	453

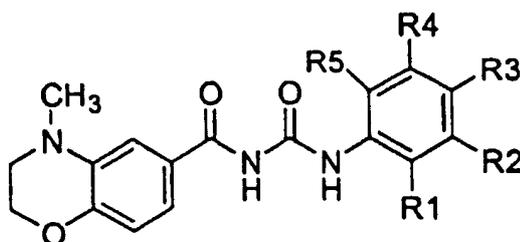
						OH	H		
<u>132</u>	H	CF ₃	H	H	H	H	CH ₂ C H ₂ O H	408.38	407
<u>133</u>	H	Cl	OCH ₂ -CO ₂ Et	H	H	H	H	432.86	431
<u>134</u>	H	CO ₂ Et	Cl	H	H	H	H	402.84	401
<u>135</u>	H	CO ₂ Na	Cl	H	H	H	H	396.76	373

表 7



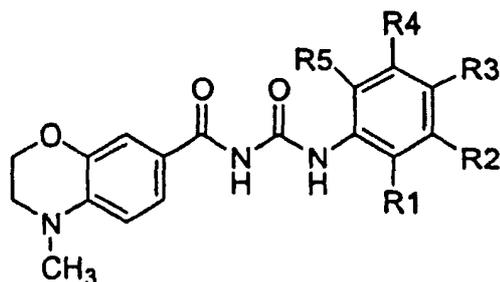
化合物	R1	R2	R3	R4	R5	MW	MS (m/z)
<u>136</u>	H	CF ₃	H	H	H	379.29	378
<u>137</u>	H	Cl	H	H	H	345.74	344,346

表 8



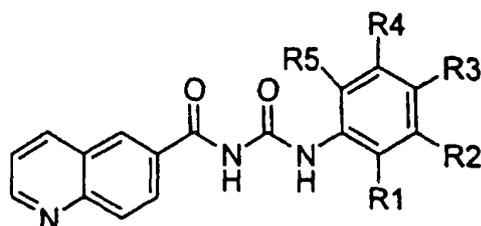
化合物	R1	R2	R3	R4	R5	MW	MS (m/z)
<u>138</u>	H	Cl	H	H	H	345.78	344,346
<u>139</u>	H	CF ₃	H	H	H	379.37	378
<u>140</u>	H	Br	H	H	H	390.24	389,391
<u>141</u>	H	Cl	Cl	H	H	380.23	378,380,382

表 9



化合物	R1	R2	R3	R4	R5	MW	MS (m/z)
<u>142</u>	H	CF ₃	H	H	H	379.34	378
<u>143</u>	H	Cl	H	H	H	345.78	344,346
<u>144</u>	H	Br	H	H	H	390.24	389,391
<u>145</u>	H	Cl	Cl	H	H	380.23	378,380,382
<u>146</u>	H	CF ₃	H	CF ₃	H	447.33	446
<u>147</u>	H	CN	H	H	H	336.35	335
<u>148</u>	H	CF ₃	F	H	H	397.32	396

表 10



化合物	R1	R2	R3	R4	R5	MW	MS (m/z)
<u>149</u>	H	Cl	H	H	H	370.20	368
<u>150</u>	H	Br	H	H	H	325.75	324,326
<u>151</u>	H	CF ₃	H	H	H	359.30	358
<u>152</u>	H	Cl	Cl	H	H	360.20	358,360,362

表 11 中给出了表 1-10 中所表示的化合物的名称。这些名称是用来自 ChemInnovation Software, Inc. (San Diego, 加利福尼亚) 的 Chemistry 4-D DrawTM 软件产生。

表 11

化合物	IUPAC (国际纯粹与应用化学联合会) 名称
1	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-氯苯基)氨基]羰基}甲酰胺
2	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3,4-二氯苯基)氨基]羰基}甲酰胺
3	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-氯-4-羟苯基)氨基]羰基}甲酰胺
4	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-([4-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
5	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(4-氯苯基)氨基]羰基}甲酰胺
6	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-溴苯基)氨基]羰基}甲酰胺
7	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-氟苯基)氨基]羰基}甲酰胺
8	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(2,4-二氯苯基)氨基]羰基}甲酰胺
9	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(4-碘苯基)氨基]羰基}甲酰胺
10	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-碘苯基)氨基]羰基}甲酰胺
11	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-([3-(三氟甲氧基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
12	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-([3-(甲基乙基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
13	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-甲苯基)氨基]羰基}甲酰胺
14	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(2-碘苯基)氨基]羰基}甲酰胺
15	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-([3-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
16	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-([3-(三氟甲硫基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
17	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-乙基苯基)氨基]羰基}甲酰胺
18	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-乙氧基苯基)氨基]羰基}甲酰胺
19	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-([3-(甲基乙氧基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺

20	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-苯基苯基)氨基]羰基}甲酰胺
21	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-([3-(叔丁基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
22	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-氯-4-甲苯基)氨基]羰基}甲酰胺
23	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-碘-4-甲苯基)氨基]羰基}甲酰胺
24	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-([4-甲基-3(三氟甲基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
25	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-([4-氟-3(三氟甲基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
26	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-([3,4-双(三氟甲基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
27	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-([3,5-双(三氟甲基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
28	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-([4-氟-3(三氟甲基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
29	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-苯氧基苯基)氨基]羰基}甲酰胺
30	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-硝基苯基)氨基]羰基}甲酰胺
31	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3,5-二氟苯基)氨基]羰基}甲酰胺
32	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-乙酰基苯基)氨基]羰基}甲酰胺
33	3-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸甲酯
34	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺
35	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-乙炔基苯基)氨基]羰基}甲酰胺
36	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-氯-2-甲基苯基)氨基]羰基}甲酰胺
37	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(5-氯-2-甲基苯基)氨基]羰基}甲酰胺
38	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(5-碘-2-甲基苯基)氨基]羰基}甲酰胺
39	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(5-氯-2-甲氧基苯基)氨基]羰基}甲酰胺
40	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-氯-2,6-二乙基苯基)氨基]羰基}甲酰胺

41	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-(1,3-噻唑-2-基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺
42	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-(2-噻吩基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺
43	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-(3-噻吩基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺
44	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-(2-咪唑基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺
45	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(3-(2-吡啶基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺
46	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-[(4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)氨基]羰基}甲酰胺
47	5-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-溴苯甲酸甲酯
48	3-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-5-(三氟甲基)苯甲酸
49	2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基-N-([3-羟基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基}甲酰胺
50	5-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-溴苯甲酸
51	4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-氯苯乙酸酯(chlorophenyl acetate)
52	4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-氯苯基甲基丙烷-1,3-二酸酯(dioate)
53	2-[4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-氯苯基]氧化羰基]乙酸
54	2-(4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基)-2-氯苯氧基]乙酸甲酯
55	2-(4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基)-2-氯苯氧基]乙酸
56	2-(4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基)-2-氯苯氧基]乙酸苯基甲酯
57	4-[(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-氯苯甲酸钠盐
58	5-[(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}-2-氯苯甲酸
59	4-[(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸钠盐
60	3-[(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基羰基氨基)羰基]氨基}苯甲酸钠盐

61	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(2-氯(4-吡啶基)氨基)羰基}甲酰胺}
62	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(6-氯-4-甲基嘧啶-2-基)氨基}羰基}甲酰胺
63	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-({[5-(三氟甲基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]氨基}羰基)甲酰胺
64	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(3-氟苯基)(甲氧基甲基)氨基}羰基}-N-(甲氧基甲基)甲酰胺
65	2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-二噁烷-6-基-N-{{(3-氟苯基)氨基}羰基}-N-(2-甲氧基乙氧基)甲基甲酰胺
66	N-{{(3-氟苯基)氨基}羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺
67	N-{{(3-溴苯基)氨基}羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺
68	喹喔啉-6-基-N-{{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基}甲酰胺
69	喹喔啉-6-基-N-{{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基}甲酰胺
70	喹喔啉-6-基-N-{{[3-(三氟甲氧基)苯基]氨基}羰基}甲酰胺
71	N-{{[3-(甲基乙基)苯基]氨基}羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺
72	N-{{[3-(甲基乙氧基)苯基]氨基}羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺
73	N-{{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺
74	N-{{(3-氯-4-羟苯基)氨基}羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺
75	N-{{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺
76	N-{{(3-氟苯基)氨基}羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺
77	N-{{[2,4-二氟苯基]氨基}羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺
78	N-{{[3-苯基苯基]氨基}羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺
79	N-{{[3-(甲基乙氧基)苯基]氨基}羰基}喹喔啉-6-基甲酰胺

80	N-[[[3-苯氧基苯基)氨基]羰基]喹喔啉-6-基甲酰胺
81	N-[[[3,5-二(三氟甲基)苯基)氨基]羰基]喹喔啉-6-基甲酰胺
82	N-[[[3,4-二氟苯基)氨基]羰基]喹喔啉-6-基甲酰胺
83	2-氯-5-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸甲酯
84	2-氯-5-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸乙酯
85	2-氯-5-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸钠盐
86	4-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸钠盐
87	2-(2-氯-4-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯氧基)乙酸乙酯
88	2-(2-氯-4-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯氧基)乙酸钠盐
89	3-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸钠盐
90	6-氯-2-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸钠盐
91	2-(甲基乙氧基)-4-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸钠盐
92	3-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]-5-(三氟甲基)苯甲酸钠盐
93	2-氯-4-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸
94	2-羟基-4-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸
95	喹喔啉-6-基-N-[[[3-(3-噻吩基)苯基)氨基]羰基]甲酰胺
96	喹喔啉-6-基-N-[[[3-(1,3-噻唑-2-基)苯基)氨基]羰基]甲酰胺
97	N-[[[3-(2-咪唑基)苯基)氨基]羰基]喹喔啉-6-基甲酰胺
98	2-氯-4-[[[喹喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸
99	N-[[[3-(2-吡啶基)苯基)氨基]羰基]喹喔啉-6-基甲酰胺
100	喹喔啉-6-基-N-[[[3-(2-噻吩基)苯基)氨基]羰基]甲酰胺

<u>101</u>	2-苯氧基-4-[[[噻喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸
<u>102</u>	N-[[[3-(苯基羰基)苯基]氨基]羰基]噻喔啉-6-基甲酰胺
<u>103</u>	2-氯-5-[[[噻喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸甲基乙酯
<u>104</u>	5-氯-2-[[[噻喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸
<u>105</u>	4-[[[噻喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯
<u>106</u>	2-羟基-4-[[[噻喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯甲酸甲酯
<u>107</u>	2-(2-氯-4-[[[噻喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯氧基)乙酸苯基甲酯
<u>108</u>	2-(2-氯-4-[[[噻喔啉-6-基羰基氨基)羰基]氨基]苯氧基)乙酸
<u>109</u>	(2,3-二甲基噻喔啉-6-基)-N-[[[3-氯苯基)氨基]羰基]甲酰胺
<u>110</u>	(2,3-二甲基噻喔啉-6-基)-N-[[[3-溴苯基)氨基]羰基]甲酰胺
<u>111</u>	(2,3-二甲基噻喔啉-6-基)-N-([3-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基]甲酰胺
<u>112</u>	N-[[[3,4-二氯苯基)氨基]羰基](2,3-二甲基噻喔啉-6-基)甲酰胺
<u>113</u>	(2,3-二甲基噻喔啉-6-基)-N-[[[3-氯苯基)氨基]羰基]甲酰胺
<u>114</u>	1,2,3,4-四氢噻喔啉-6-基-N-([4-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基]甲酰胺
<u>115</u>	N-[[[3-氯苯基)氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢噻喔啉-6-基甲酰胺
<u>116</u>	N-[[[3-溴苯基)氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢噻喔啉-6-基甲酰胺
<u>117</u>	1,2,3,4-四氢噻喔啉-6-基-N-([3-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基]甲酰胺
<u>118</u>	(1,4-二乙基(1,2,3,4-四氢噻喔啉-6-基))-N-([3-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基]甲酰胺
<u>119</u>	1,2,3,4-四氢噻喔啉-6-基-N-([3-(三氟甲氧基)苯基]氨基)羰基]甲酰胺
<u>120</u>	N-([3-(甲基乙基)苯基]氨基)羰基]-1,2,3,4-四氢噻喔啉-6-基甲酰胺
<u>121</u>	N-[[[3-碘苯基)氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢噻喔啉-6-基甲酰胺

122	N-({[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺
123	(1,4-二甲基(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基))-N-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺
124	N-({[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺
125	N-({[3-氟苯基]氨基}羰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺
126	N-({[3-苯基苯基]氨基}羰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺
127	N-({[3-(甲基乙氧基)苯基]氨基}羰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺
128	N-({[3-苯氧基苯基]氨基}羰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺
129	N-({[3,5-二(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺
130	N-({[3-氟-4-羟苯基]氨基}羰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲酰胺
131	[1,4-二(2-羟乙基)(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)]-N-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺
132	[4-(2-羟乙基)(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)]-N-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺
133	2-(2-氟-4-{{(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基羰基氨基)羰基}氨基}苯氧基)乙酸乙酯
134	2-氟-5-{{(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基羰基氨基)羰基}氨基}苯甲酸乙酯
135	2-氟-5-{{(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基羰基氨基)羰基}氨基}苯甲酸钠盐
136	(3-氧代(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基))-N-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺
137	N-({[3-氟苯基]氨基}羰基)(3-氧代(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基))甲酰胺
138	N-({[3-氟苯基]氨基}羰基)(4-甲基(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基))甲酰胺
139	(4-甲基(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基))-N-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)甲酰胺
140	N-({[3-溴苯基]氨基}羰基)(4-甲基(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基))甲酰胺
141	N-({[3,4-二氟苯基]氨基}羰基)(4-甲基(2H,3H-苯并[3,4-e]1,4-噁嗪-6-基))甲酰胺

142	(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))-N-([3-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基)甲酰胺
143	N-([3-(3-氯苯基)氨基]羰基)(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))甲酰胺
144	N-([3-(3-溴苯基)氨基]羰基)(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))甲酰胺
145	N-([3,4-二氯苯基]氨基)羰基)(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))甲酰胺
146	N-([3,5-二(三氟甲基)苯基]氨基)羰基)(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))甲酰胺
147	N-([3-(3-氯苯基)氨基]羰基)(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))甲酰胺
148	N-([4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基)(4-甲基(2H,3H-苯并[e]1,4-噁嗪-7-基))甲酰胺
149	N-([3-(3-氯苯基)氨基]羰基)-6-喹啉基甲酰胺
150	N-([3-(3-溴苯基)氨基]羰基)-6-喹啉基甲酰胺
151	6-喹啉基-N-([3-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基)甲酰胺
152	N-([3,4-二氯苯基]氨基)羰基)-6-喹啉基甲酰胺

实施例 6: 抑制 MCP-1 诱导的趋化性

用具有 5 μ m 孔隙大小、涂以 PVP 的聚碳酸酯过滤膜的 96 孔微趋化性室 (microchemotaxis) (Neuro Probe 公司, Cabin John, MD) 进行试验。化合物被制备成 10mM 的在 DMSO 中的贮备液。THP-1 细胞 (2×10^6 细胞/mL) 用含有 0.1% F127 的 5 μ M 钙黄绿素 AM (Calcein AM) (分子探针, Eugene, OR) 在 37 $^{\circ}$ C 下标记 30 分钟, 然后用化合物在室温下再预处理 30 分钟。在下部室装载含有 12.5nM hMCP-1 的介质。过滤膜放置在下部室之上, 接着是硅垫片 (silicon gasket) 和上部室。把经预处理的 THP-1 细胞 (2×10^5 细胞/每孔 50 μ L 的 RPMI1640 介质) 加到上部室并在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 下温育 2 小时。用读盘荧光仪 (LJL BioSystems, Sunnyvale, CA) 测定

(silicon gasket) 和上部室。把经预处理的 THP-1 细胞 (2×10^5 细胞/每孔 50 μ L 的 RPMI1640 介质) 加到上部室并在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 下温育 2 小时。用读盘荧光仪 (LJL BioSystems, Sunnyvale, CA) 测定迁移的细胞。表 12 表示本发明的几种化合物的 IC₅₀ (相对于对照, 抑制 50% 细胞迁移的化合物浓度)。

表 12 选定的化合物对 MCP-1 诱导的趋化性的影响

化合物	IC ₅₀ (μ M)	化合物	IC ₅₀ (μ M)	化合物	IC ₅₀ (μ M)
<u>1</u>	0.577	3	4.339	5	>50
<u>6</u>	0.875	7	0.891	8	47.885
<u>9</u>	>50	10	0.204	11	10.476
<u>12</u>	0.789	15	3.433	18	2.836
<u>19</u>	0.355	20	1.46	24	0.068
<u>25</u>	0.026	26	4.213	27	0.406
<u>29</u>	0.024	30	2.022	31	1.555
<u>32</u>	0.788	35	0.380	36	0.133
<u>37</u>	8.741	38	8.743	39	8.797
<u>41</u>	0.065	42	0.238	43	0.173
<u>44</u>	1.367	45	0.364	61	3.103
<u>66</u>	3.585	67	7.479	68	2.72
<u>69</u>	0.775	70	1.764	71	0.493
<u>72</u>	3.429	73	0.629	74	1.491
<u>75</u>	0.498	76	0.629	77	0.810
<u>78</u>	0.062	79	0.175	80	0.094
<u>81</u>	0.324	83	0.687	84	0.035
<u>85</u>	>50	86	36.829	88	>50
<u>89</u>	0.741	90	>50	91	0.266
<u>92</u>	>50	113	6.954	115	0.995
<u>117</u>	1.981	121	0.478	123	15.246
<u>131</u>	>50	135	>50	141	22.003
<u>143</u>	1.326	144	6.383	146	9.971
<u>148</u>	16.887	151	40.471		

实施例 7: 巯基乙酸盐 (thioglycollate) 诱导的炎症模型

将 3% 啤酒巯基乙酸盐液体培养基 (Brewer's thioglycollate broth) (Difco, Detroit, MI) 注射进 ICR 雄性小鼠的腹腔中, 接着在 0 小时、3 小时、和 16 小时后, 以相同剂量皮下给予试验化合物。96 小时后, 用 EPICS XL Beckman Coulter 分析腹腔中诱导细胞和 MOMA2 阳性细胞的总数。结果示于表 13 中。

表 13.^a 选定化合物对巯基乙酸盐诱导的炎症模型的影响

化合物	剂量 (mg/kg)	总细胞 ($\times 10^6$)	MOMA2 阳性细胞 ($\times 10^6$)
未治疗	-	2.1 \pm 0.3**	1.2 \pm 0.2**
对照	-	24.4 \pm 1.1	18.5 \pm 0.9
55	10	14.1 \pm 1.6**	10.1 \pm 1.5**
59	10	17.3 \pm 1.7**	13.2 \pm 1.4**
抗 MCP-1 抗体	1	12.3 \pm 1.8**	8.8 \pm 1.2**

^a 抗 MCP-1 抗体是腹腔内注射。

与对照组的显著差异: *P<0.05, **P<0.01 (方差分析)。

实施例 8: 载脂蛋白 E 缺乏小鼠模型

载脂蛋白 E (apoE) 是几种血浆脂蛋白的成分, 包括乳糜微粒、VLDL、和 HDL。这些脂蛋白微粒的受体介导的分解代谢是通过 apoE 与 LDL 受体 (LDLR) 或与 LDLR 相关蛋白 (LRP) 的相互作用加以介导。ApoE 缺乏小鼠表现出高胆固醇血症和发展复杂的动脉粥样化病变, 其类似于在人类中所见到的。还利用该动物模型评估了本发明的化合物的效力。喂给雄性 4 周龄 apoE 缺乏小鼠高脂肪食物 (15% 脂肪, 1.25% 胆固醇)。试验化合物作为食物混合物给予 8 周。在 12 周龄时, 小鼠被禁食 4 小时, 然后在乙醚麻醉下杀死。在肝素存在下收集血液, 然后心脏原位灌注 PBS (pH7.4), 接着 4% 多聚甲醛 5 分钟。

为确定病变截面积，心脏被包埋在 OCT 化合物中并利用低温恒温器在 10 μ m 处切片。切片用油红 O 染色。通过直接从连接于光学显微镜的 RGB 相机拍摄图像对油红 O 染色的每个主动脉瓣切片进行评估；图像分析是用 IPAP-WIN 软件（Sumika Tekno，日本）进行。对每个动物检查 5 个切片，计算病变面积的总和并表示为总壁截面积的百分数。总胆固醇的测定是用因子测试试剂盒（Determiner assay kit）（Kyowa Medex，日本）。

典型的试验化合物在动脉粥样硬化的该动物模型中的效果示于表 14。

表 14.^a 选定的化合物对动脉粥样硬化的 ApoE 缺乏小鼠模型的影响

化合物	剂量 (mg/kg)	动脉粥样硬化病变% (平均值 \pm 标准偏差)
对照	-	25.08 \pm 6.93
59	50	21.08 \pm 6.86
55	50	17.80 \pm 3.43*

^a 与对照组的显著差异：*P<0.05（t 检验）。

实施例 9：两栖蓝素诱导的胰腺炎

对雄性 ICR 小鼠每 1 小时腹腔内注射两栖蓝素，时间为 6 小时。在两栖蓝素注射后立即口服试验化合物，然后在 3 小时和 6 小时再次口服。15 小时后，杀死小鼠，收集血液，并分析血清淀粉酶活性作为胰腺炎的标志。

典型的试验化合物的效果示于表 15。

表 15.^a 选定的化合物对两栖蓝素诱导的胰腺炎的影响

化合物	剂量 (mg/kg)	血清淀粉酶水平 (U, 葛缕子, 平均值±标准偏差)
未治疗	-	1079±98
对照	-	1531±279
57	20	551±157**
抗 MCP-1	1	1104±222

^a 与对照组的显著差异: **P<0.05 (LSD)。

实施例 10: 口服药物组合物-固体剂量剂型

用于口服的药物组合物可通过结合下述成分制备而成:

	%w/w
本发明的化合物	10.0
硬脂酸镁	0.5
淀粉	2.0
(羟丙基) 甲基纤维素	1.0
微晶纤维素	86.5

该混合物可压缩成片剂, 或填充进硬胶囊。通过涂布成膜材料 (例如, (羟丙基) 甲基纤维素)、颜料 (例如, 二氧化钛)、和增塑剂 (例如, 苯二甲酸二乙酯) 的悬浮液并通过蒸发溶剂来干燥薄膜可对片剂进行包衣。薄膜衣可包括 2.0% 至 6.0% 的片剂重量, 优选约 3.0%。

实施例 11: 口服药物组合物制剂-胶囊

适用于口服的本发明的化合物的药物组合物也可通过结合下述成分制备而成:

	%w/w
本发明的化合物	20
聚乙二醇 400	80

药用化合物是分散或溶解在液体载体中，如果需要的话，可加入增稠剂。该组方（formulation）然后用适当的技术封装进软胶囊中。

实施例 12: 用于胃肠道外给药的药物组合物

用于胃肠道外给药的药物组合物可通过结合下述成分制备而成：

	优选水平（%）
本发明的化合物	1.0
盐水	99.0

对该溶液进行消毒并密封在无菌容器中。

所有以上引用文献结合于此作为参考。对本领域技术人员来说，本发明的各种修改和变化是显而易见的，而没有偏离本发明的范围和精神。虽然本发明是结合特定的优选具体实施例进行描述，应当明了的是本发明不应不适当地限制于这类特定的具体实施例。对所描述的实施例本发明的方式的各种修改是包括在本发明的范围内。