

[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 200380107355.0

[51] Int. Cl.

C07C 233/57 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)

[43] 公开日 2006年2月8日

[11] 公开号 CN 1732147A

[22] 申请日 2003.12.17

[21] 申请号 200380107355.0

[30] 优先权

[32] 2002.12.23 [33] DE [31] 10260800.8

[86] 国际申请 PCT/EP2003/014434 2003.12.17

[87] 国际公布 WO2004/056746 英 2004.7.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.23

[71] 申请人 4SC 股份公司

地址 德国马特因斯瑞德市

[72] 发明人 约翰·莱班 梅尔廷·克拉利克

[74] 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司

代理人 王达佐 方挺

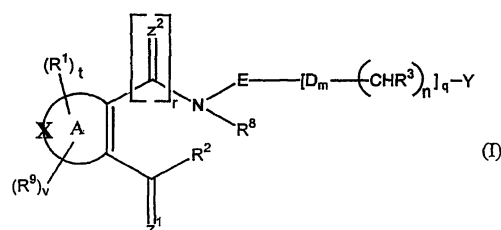
权利要求书 11 页 说明书 32 页

[54] 发明名称

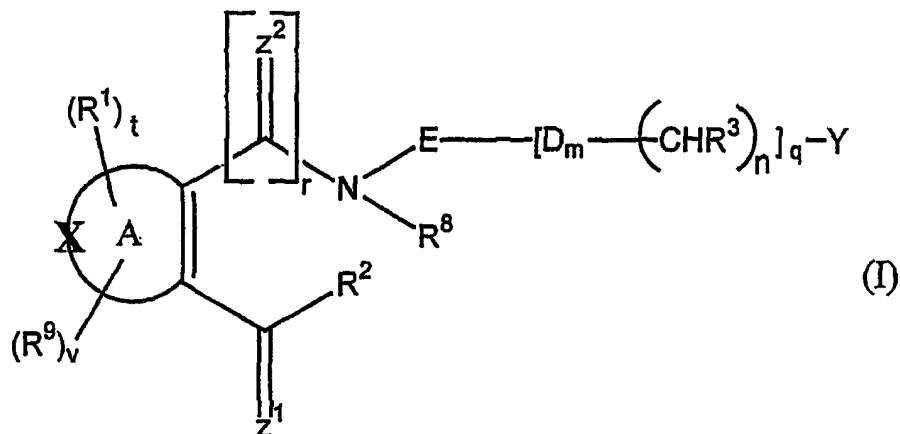
作为抗炎、免疫调节和抗增殖试剂的环烯二羧酸化合物

[57] 摘要

本发明涉及用作药物的通式(I)化合物及其盐和生理功能性衍生物(见右图),其中A是含有4-8个碳原子的非芳香环系,其中所述环系包括至少一个双键,并且环中的一个或多个碳原子可被X基团替代,其中X选自S、O、N、NR⁴、SO、CO或SO₂;D为O、S、SO₂、NR⁴或CH₂;Z¹和Z²相互独立地为O、S或NR⁵;R²为H、OR⁶或NHR⁷;E为烷基或环烷基,或者单环或多环的取代或未取代的环系,该环系可含有一个或多个X基团并且包含至少一个芳环;Y为氢、卤素、卤代烷基、卤代烷基氧基、烷基、环烷基、单环或多环的取代或未取代的环系。



1. 通式(I)化合物及其盐和生理功能性衍生物,



5

其中,

A 为含有 4-8 个碳原子的非芳香环系, 其中所述环系包括至少一个双键, 并且环中的一个或多个碳原子可被 X 基团替代, 其中 X 选自 S、O、N、NR⁴、SO、CO 或 SO₂;

10

D 为 O、S、SO₂、NR⁴ 或 CH₂;

Z¹ 和 Z² 相互独立地为 O、S 或 NR⁵;

R¹ 独立地为 -CO₂R^{''}、-SO₃H、-CONR^{*}R^{''}、-CR^{''}O、-SO₂-NR^{*}R^{''}、-NO₂、-SO₂-R^{''}、-SO-R^{*}、-CN、烃基氧基、-OH、-SH、烃基硫基、-NR^{''}-CO₂-R[']、-NR^{''}-CO-R^{*}、-NR^{''}-SO₂-R[']、-O-CO-R^{*}、-O-CO₂-R^{*}、-O-CO-NR^{*}R^{''}; 环烃基、烃基氨基、羟基烃基氨基、芳基或杂芳基;

15

R⁹ 独立地为 H、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基或烃基;

R^{*} 独立地为 H、烃基、环烃基、氨基烃基、烃基氧基、-OH、-SH、烃基硫基、羟基烃基、卤代烃基、卤代烃基氧基、芳基或杂芳基;

20

R^{''} 独立地为氢、卤代烃基、羟基烃基、烃基、环烃基、芳基、杂芳基或氨基烃基;

R^2 为 H 或 OR^6 或 NHR^7 ;

R^3 为 H、烃基、环烃基、芳基、芳基烃基、烃基氧基、O-芳基、O-环烃基、卤素、氨基烃基、烃基氨基、羟氨基、羟基烃基、卤代烃基、卤代烃基氧基、杂芳基、烃基硫基、S-芳基或 S-环烃基;

R^4 为 H、烃基、环烃基、芳基或杂芳基;

R^5 为 H、OH、烃基氧基、O-芳基、烃基或芳基;

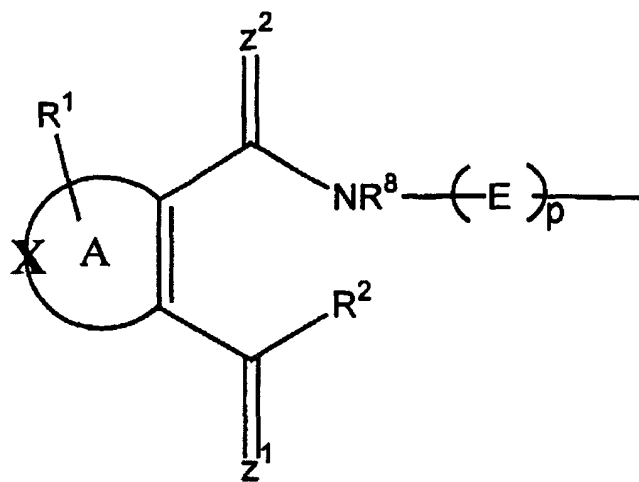
R^6 为 H、烃基、环烃基、芳基、杂芳基、芳基烃基、烃基芳基、烃基氧基烃基、酰基甲基、(酰氧基)烃基、不对称(酰氧基)烃基二酯或二烃基磷酸酯;

R^7 为 H、烃基、芳基、烃基氧基、O-芳基、环烃基或 O-环烃基;

R^8 为氢或烃基;

E 为烃基或环烃基，或者单环或多环的取代或未取代的环系，其可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环;

Y 为氢、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、烃基、环烃基、单环或多环的取代或未取代的环系，所述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环，或



m 为 0 或 1;

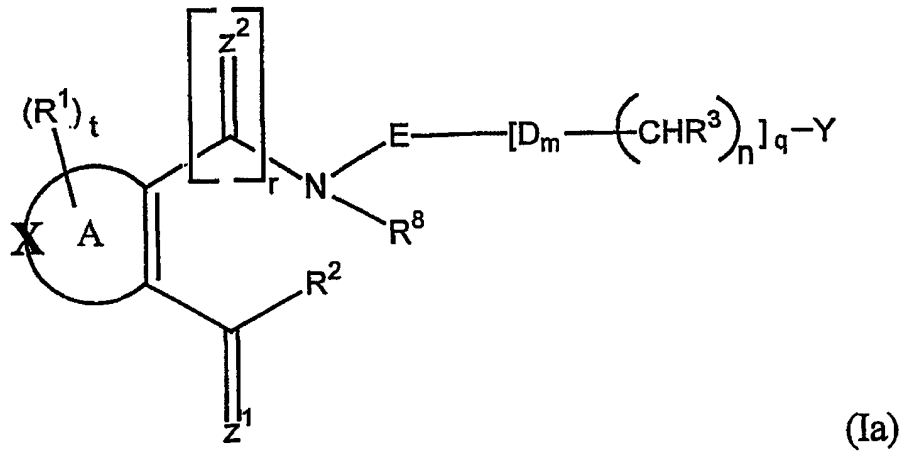
n 为 0 或 1;

p 为 0 或 1;

- r 为 0 或 1;
 q 为 0 或 1;
 t 为 1-3; 及
 v 为 0-3。

5

2. 通式(Ia)化合物及其盐和生理功能性衍生物,



10

其中,

A 为含有 4、5、6、7 或 8 个碳原子的非芳香环系, 其中所述环系包括至少一个双键, 并且环中的一个或多个碳原子可被 X 基团替代, 其中 X 选自 S、O、N、NR⁴、SO、CO 或 SO₂;

D 为 O、S、SO₂、NR⁴ 或 CH₂;

15

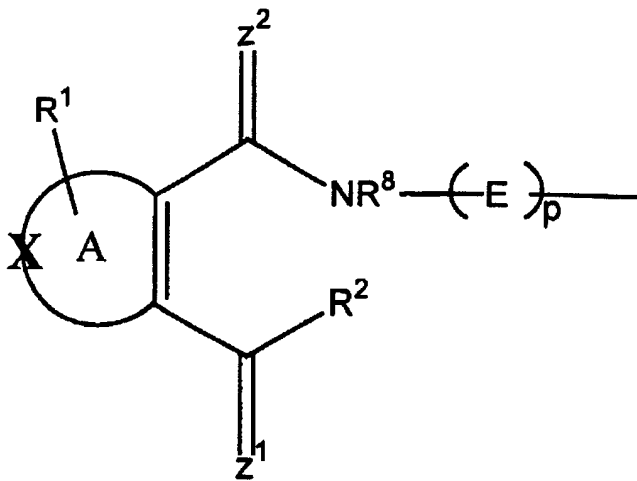
Z¹ 和 Z² 相互独立地为 O、S 或 NR⁵;

R¹ 独立地为 H、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、-CO₂R^{''}、-SO₃H、-OH、-CONR^{*R}''、-CR^{''}O、-SO₂-NR^{*R}''、-NO₂、-SO₂-R^{''}、-SO-R^{*}、-CN、烃基氧基、烃基硫基、芳基、-NR^{''}-CO₂-R[']、-NR^{''}-CO-R^{*}、-NR^{''}-SO₂-R[']、-O-CO-R^{*}、-O-CO₂-R^{*}、-O-CO-NR^{*R}''、环烃基、烃基氨基、羟基烃基氨基、-SH、杂芳基或烃基;

20

R^{*} 独立地为 H、烃基、环烃基、氨基烃基、烃基氧基、-OH、-SH、烃基硫基、羟基烃基、卤代烃基、卤代烃基氧基、芳基或杂芳基;

- R⁷ 独立地为氢、卤代烃基、羟基烃基、烃基、环烃基、芳基、杂芳基或氨基烃基；
- R² 为 NHOH 或者 R² 与和 R⁸ 相连的氮原子形成五元或六元杂环，其条件是 R² 为 -[CH₂]_s 且 R⁸ 不存在；
- 5 R³ 为 H、烃基、环烃基、芳基、烃基氧基、O-芳基、O-环烃基、卤素、氨基烃基、烃基氨基、羟氨基、羟基烃基、卤代烃基氧基、杂芳基、烃基硫基、S-芳基、S-环烃基、芳基烃基或卤代烃基；
- R⁴ 为 H、烃基、环烃基、芳基或杂芳基；
- 10 R⁵ 为 H、OH、烃基氧基、O-芳基、烃基或芳基；
- R⁸ 为氢或烃基；
- E 为烃基或环烃基，或者单环或多环的取代或未取代的环系，所述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环；
- Y 为氢、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、烃基、环烃基、单环或多环的取代或未取代的环系，所述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环，或
- 15



- 20 m 为 0 或 1；
- n 为 0 或 1；
- p 为 0 或 1；
- r 为 0 或 1；

q 为 0 或 1;

s 为 0-2; 及

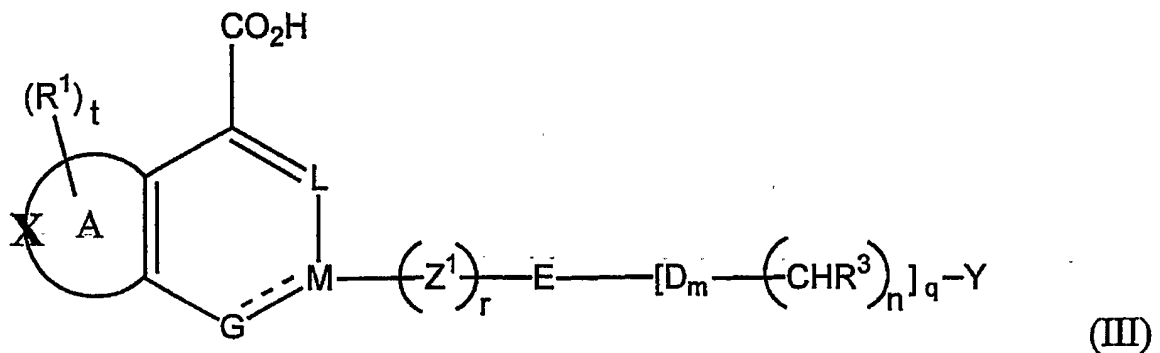
t 为 0-3;

其条件是不包括以下化合物:

- 5 其中环 A 为未取代的含 6 个碳原子且在所述 CZ¹ 和 CZ² 取代基之间有一双键的碳环, Z¹=Z²=O, 且 s 为 0 的化合物; 1,3,5-三苄基-2,4,6-三羰基吡咯并[3,4-d]咪唑、1,3-二苄基-5-(4-甲氧基-苄基)-2,4,6-三羰基吡咯并[3,4-d]咪唑、1,3-双-(4-甲氧基苄基)-5-苄基-2,4,6-三羰基吡咯并[3,4-d]咪唑和 1,3-三-(4-甲氧基苄基)-2,4,6-三羰基-吡咯并[3,4-d]咪唑。

10

3. 通式(III)化合物及其盐和生理功能性衍生物,



15

其中,

虚线指单键或双键;

A 为含有 4、5、6、7 或 8 个碳原子的非芳香环系, 其中所述环系包括至少一个双键, 并且环中的一个或多个碳原子可被 X 基团替代, 其中 X 选自 S、O、N、NR⁴、SO、CO 或 SO₂;

20

D 为 O、S、SO₂、NR⁴ 或 CH₂;

G 为 O、S、SO₂、CO、N、NR⁴、CR¹ 或 CHR¹;

L 为 N 或 CR¹;

M 为 N 或 CR⁵;

Z¹ 为 O、S 或 NR⁵、NR⁴CONR⁴、CONR⁴ 或 CO;

25

R¹ 独立地为 H、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、-CO₂R''、-SO₃H、

-OH、-CONR*R''、-CR''O、-SO₂-NR*R''、-NO₂、-SO₂-R''、-SO-R*、
-CN、烃基氧基、烃基硫基、芳基、-NR''-CO₂-R'、-NR''-CO-R*、
-NR''-SO₂-R'、-O-CO-R*、-O-CO₂-R*、-O-CO-NR*R''、环烃基、
烃基氨基、羧基烃基氨基、-SH、杂芳基或烃基；

5 R* 独立地为 H、烃基、环烃基、氨基烃基、烃基氧基、-OH、-SH、
烃基硫基、羧基烃基、卤代烃基、卤代烃基氧基、芳基或杂芳
基；

R'' 独立地为氢、卤代烃基、羧基烃基、烃基、环烃基、芳基、杂
芳基或氨基烃基；

10 R³ 为 H、烃基、环烃基、芳基、烃基氧基、O-芳基、O-环烃基、
卤素、氨基烃基、烃基氨基、羧基、羧基烃基、卤代烃基氧
基、杂芳基、烃基硫基、S-芳基、S-环烃基、芳基烃基或卤代
烃基；

R⁴ 为 H、烃基、环烃基、芳基或杂芳基；

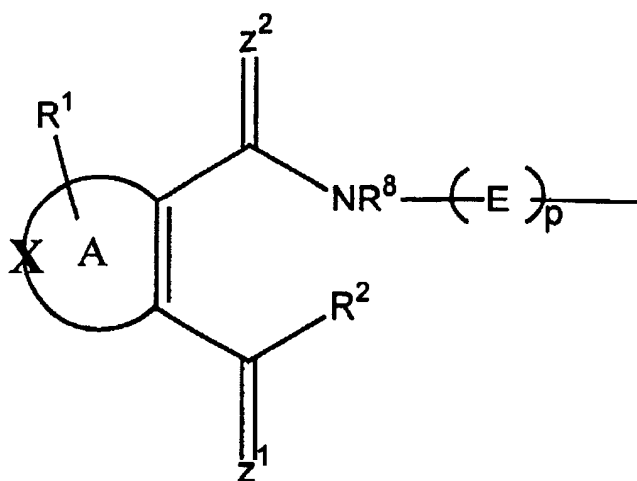
15 R⁵ 为 H、OH、烃基氧基、O-芳基、烃基或芳基；

R⁷ 为 H、OH、烃基、芳基、烃基氧基、O-芳基、环烃基或 O-环烃
基；

R⁸ 为氢或烃基；

20 E 为烃基或环烃基，或者单环或多环的取代或未取代的环系，所
述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环；

Y 为氢、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、烃基、环烃基、单环
或多环的取代或未取代的环系，所述环系可含有一个或多个 X
基团并且包含至少一个芳环，或



m 为 0 或 1;

n 为 0 或 1;

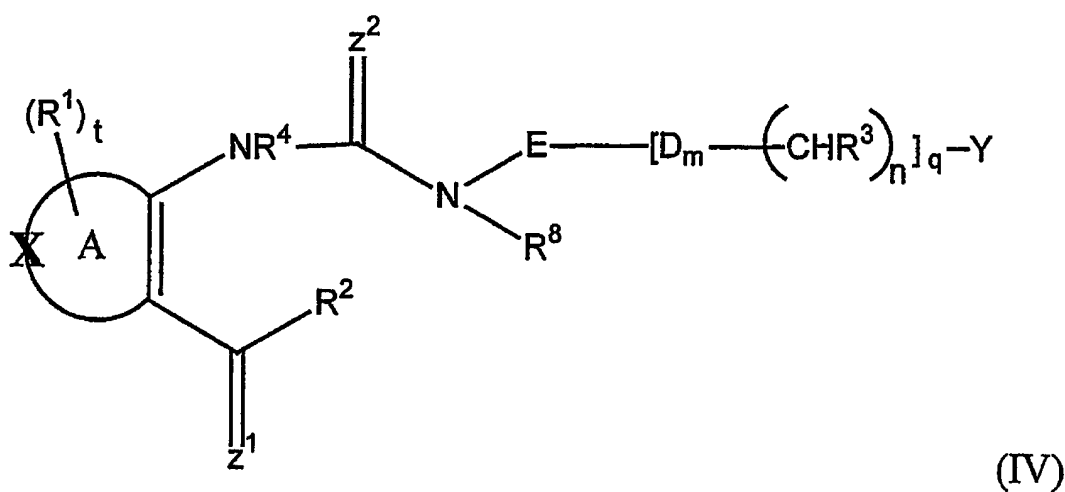
5 p 为 0 或 1;

r 为 0 或 1;

q 为 0 或 1; 及

t 为 0-3。

10 4. 通式(IV)化合物及其盐和生理功能性衍生物,



其中,

15 A 为含有 4、5、6、7 或 8 个碳原子的非芳香环系, 其中所述环系包括至少一个双键, 并且环中的一个或多个碳原子可被 X 基团

替代, 其中 X 选自 S、O、N、NR⁴、SO、CO 或 SO₂;

D 为 O、S、SO₂、NR⁴ 或 CH₂;

Z¹ 和 Z² 相互独立地为 O、S 或 NR⁵;

5 R¹ 独立地为 H、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、-CO₂R^{''}、-SO₃H、
-OH、-CONR^{*}R^{''}、-CR^{''}O、-SO₂-NR^{*}R^{''}、-NO₂、-SO₂-R^{''}、-SO-R^{*}、
-CN、烃基氧基、烃基硫基、芳基、-NR^{''}-CO₂-R[']、-NR^{''}-CO-R^{*}、
-NR^{''}-SO₂-R[']、-O-CO-R^{*}、-O-CO₂-R^{*}、-O-CO-NR^{*}R^{''}、环烃基、
烃基氨基、羧基烃基氨基、杂芳基、-SH 或烃基;

10 R^{*} 独立地为 H、烃基、环烃基、氨基烃基、烃基氧基、-OH、-SH、
烃基硫基、羧基烃基、卤代烃基、卤代烃基氧基、芳基或杂芳
基;

R^{''} 独立地为氢、卤代烃基、羧基烃基、烃基、环烃基、芳基、杂
芳基或氨基烃基;

15 R² 为 H 或 OR⁶、NHR⁷、NR⁷OR⁷ 或者 R² 与和 R⁸ 相连的氮原子形
成六元杂环, 其条件是 R² 为 -[CH₂]_s 且 R⁸ 不存在;

R³ 为 H、烃基、环烃基、芳基、烃基氧基、O-芳基、O-环烃基、
卤素、氨基烃基、烃基氨基、羧基、羧基烃基、卤代烃基氧
基、杂芳基、烃基硫基、S-芳基、S-环烃基、芳基烃基或卤代
烃基;

20 R⁴ 为 H、烃基、环烃基、芳基或杂芳基;

R⁵ 为 H、OH、烃基氧基、O-芳基、烃基或芳基;

R⁶ 为 H、烃基、环烃基、芳基、芳基烃基、杂芳基、烃基芳基、
烃基氧基烃基、酰基甲基、(酰氧基)烃基、不对称(酰氧基)烃基
二酯或二烃基磷酸酯;

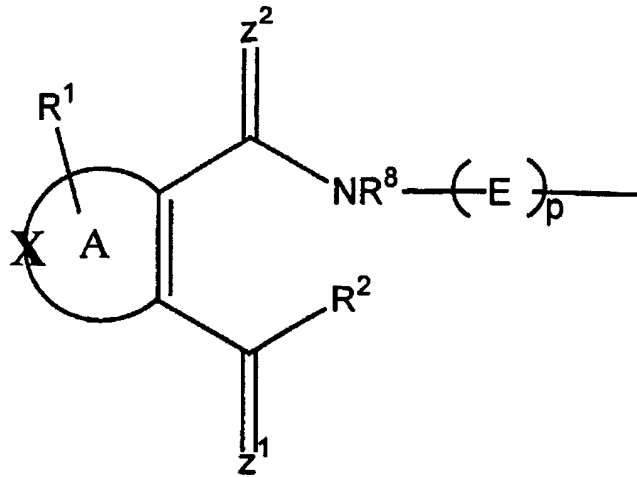
25 R⁷ 为 H、OH、烃基、芳基、烃基氧基、O-芳基、环烃基或 O-环
基;

R⁸ 为氢或烃基;

E 为烃基或环烃基, 或者单环或多环的取代或未取代的环系, 所
述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环;

30 Y 为氢、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、烃基、环烃基、单环

或多环的取代或未取代的环系，所述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环，或



5

m 为 0 或 1;

n 为 0 或 1;

p 为 0 或 1;

q 为 0 或 1;

10 s 为 0-2; 及

t 为 0-3;

其条件是不包括以下化合物:

5,5-二甲基-4-苯基-2-(3-苯基-脲基)-4,5-二氢-呋喃-3-羧酸甲酯、

2[3-(4-氯苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4-苯基-4,5-二氢-呋喃-3-羧酸甲酯、

15 2[3-(4-甲氧基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4-苯基-4,5-二氢-呋喃-3-羧酸甲酯、

2[3-(4-甲基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4-苯基-4,5-二氢-呋喃-3-羧酸甲酯、

2[3-(4-硝基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4-苯基-4,5-二氢-呋喃-3-羧酸甲酯、

4-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-2-(3-苯基-脲基)-4,5-二氢-呋喃-3-羧酸甲酯、

4-(4-氯苯基)-2[3-(4-氯苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4,5-二氢-呋喃-3-羧酸甲酯、

20 4-(4-氯苯基)-2[3-(4-甲氧基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4,5-二氢-呋喃-3-羧酸甲酯、

4-(4-氯苯基)-2[3-(4-甲基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4,5-二氢-呋喃-3-羧酸甲酯，或

4-(4-氯苯基)-2[3-(4-硝基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4,5-二氢-呋喃-3-羧酸甲酯。

5. 药物组合物，含有游离态的权利要求 1-4 中任一权利要求所述的化合物，或其药物可接受的盐或生理功能性衍生物形式，以及药物可接受的稀释剂和载体。

5 6. 用作药物的如权利要求 1 所述的化合物。

7. 用作药物的如权利要求 2 所述的化合物，包括所排除的化合物。

8. 用作药物的如权利要求 3 所述的化合物。

10

9. 用作药物的如权利要求 4 所述的化合物，包括所排除的化合物。

10. 权利要求 1 所述的化合物或其生理功能性衍生物或药理学可耐受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗疾病或治疗适应症，其中在所述治疗中抑制二氢乳清酸脱氢酶是有利的。

15

11. 权利要求 2 所述的包括其中所排除的化合物在内的化合物，或其生理功能性衍生物或药理学可耐受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗疾病或治疗适应症，其中在所述治疗中抑制二氢乳清酸脱氢酶是有利的。

20

12. 权利要求 3 所述的化合物或其生理功能性衍生物或药理学可耐受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗疾病或治疗适应症，其中在所述治疗中抑制二氢乳清酸脱氢酶是有利的。

25

13. 权利要求 4 所述的包括其中所排除的化合物在内的化合物，或其生理功能性衍生物或药理学可耐受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗疾病或治疗适应症，其中在所述治疗中抑制二氢乳清酸脱氢酶是有利的。

30

14. 如权利要求 10-13 中任一权利要求所述的用途，其中所述疾病或适应症选自风湿病、急性免疫紊乱、自身免疫性疾病、由恶性细胞增殖引起的疾病、炎性疾病、在人和动物中由原生动物感染引起的疾病、由病毒感染和卡氏肺囊虫引起的疾病、纤维变性、眼色素层炎、鼻炎、哮喘和关节病。

15. 权利要求 1-4 中任一权利要求所述的化合物用于抑制 DHODH 的用途。

16. 制备权利要求 1-4 中任一权利要求所述的化合物的方法。

作为抗炎、免疫调节和抗增殖试剂的环烯二羧酸化合物

5 本发明涉及可用作抗炎、免疫调节和抗增殖试剂的新化合物。具体地，本发明涉及抑制二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)的新化合物，其制备方法，含有该成分的药物组合物及其治疗和预防疾病的用途，特别是其在可受益于对二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)的抑制的疾病中的用途。

10 类风湿性关节炎(RA)是特别普遍的疾病，特别是在老年人中。用例如非甾族抗炎试剂的常规药物对其进行治疗不能得到满意效果。鉴于人口老龄化的问题，尤其是在发达的西方国家或在日本，迫切需要开发用于治疗 RA 的新型药物。

公开号为 WO 99/38846 的国际专利申请和欧洲专利 EP 0,646,578 号公开了据报道称可用于治疗 RA 的化合物。

15 近期，Aventis 公司以 ARAVA 商标将一种通过新作用机理来对抗类风湿性关节炎的药物来氟米特(leflunomide)推上了市场[欧洲专利 EP 78018 号，公开号为 WO 97/34600 的国际专利申请]。来氟米特具有免疫调节及抗炎性能[欧洲专利 EP 217206 号，德国专利 DE 2524929 号]。所述作用机理是基于对一种嘧啶生物合成酶——二氢乳清酸脱氢酶
20 (DHODH)的抑制。

在体内，DHODH 催化细胞生长所必需的嘧啶的合成。抑制 DHODH 能抑制(病理性)快速增殖的细胞的生长，而以正常速度生长的细胞可从正常的代谢循环中获得所需的嘧啶碱类。对免疫反应最重要的细胞类型——淋巴细胞只能利用合成的嘧啶来进行生长，对 DHODH 抑制的反应
25 尤其敏感。抑制淋巴细胞生长的物质是治疗自身免疫性疾病的重要药物。

DHODH 抑制剂来氟米特(ARAVA)是这类化合物(来氟米特类)中用于治疗类风湿性关节炎的第一种药物。公开号为 WO 99/45926 的国际申请是公开了作为 DHODH 抑制剂的化合物的另一参考文献。

30 公开号为 WO 01/85685 的国际申请公开了用于治疗有 GSK-3 参与的疾病的诸如噻二唑烷二酮(thiadiazolidindione)的杂环衍生物，所述疾病包

括阿耳茨海默氏病或非胰岛素依赖性糖尿病，或过度增殖(hyperproliferative)疾病例如癌症、动脉硬化或再狭窄。

N-苯基四氢异吲哚二酮类和 N-苯基四氢吡嗪二酮类(美国专利第 5719104 号)、6-吡咯基香豆素类(德国专利 DE 3810706)、芳基杂环类(欧
5 洲专利 EP 796845)和 N-(杂环基苯基)吡咯并咪唑磺酰胺类(公开号为 WO 97/15567 号的国际申请)被描述为除草剂。

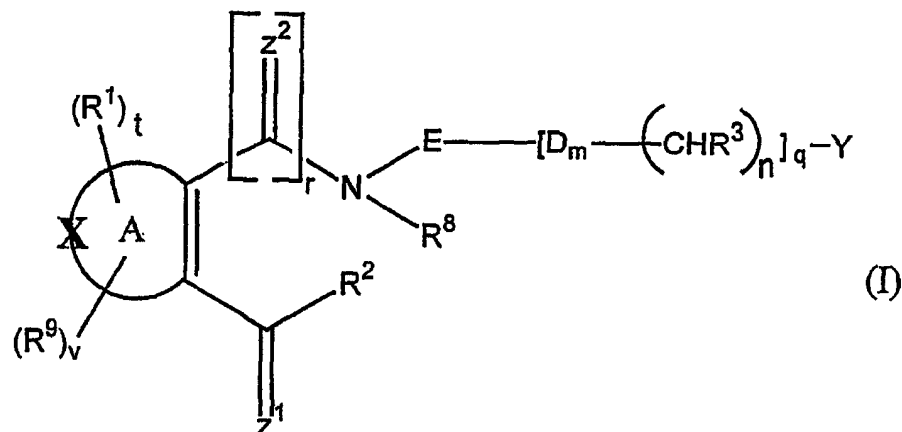
在 J. Org. Chem. 1985, 50 (14), 2450-2456 中描述吡咯并[3,4-d]咪唑环系具有荧光特性。

在公开号为 WO 98/57937 的国际申请，欧洲专利 EP 463444 号和 EP
10 150034 号，Nucleosides & Nucleotides 1997, 16 (10 & 11), 2025-2033; Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences 1991, 32 (1-2), 331-339, Journal für Praktische Chemie 1991, 333 (4), 619-624, Archives of Pharmacal Research 1990, 13 (4), 338-341, Sulfur Letters 1988, 7 (4), 127-136, Synthesis 1988, 6 449-452, Sulfur Letters 1987, 7 (19), 19-24, Archiv der
15 Pharmazie 1987, 320 (12), 1281-1283, Natl. Def. Med. Cent. 1983, 35 (1), 57-64 和 Sch. Pharm. Sci. 1977, 97 (4), 410-415 中描述了多种与取代的马来酰亚胺稠合的五元芳香环系。

本发明的目的是提供能用于治疗需要抑制 DHODH 的疾病的替代的
20 有效试剂。

相应地，发现了对 DHODH 尤其是人 DHODH 具有抑制作用的新化合物类型。

因此，本发明涉及通式(I)化合物，



其中，

A 为含有 4-8 个碳原子的非芳香环系，其中所述环系包括至少一个双键，并且环中的一个或多个碳原子可被 X 基团替代，其中 X 选自 S、O、N、 NR^4 、SO、CO 或 SO_2 ；

D 为 O、S、 SO_2 、 NR^4 或 CH_2 ；

Z^1 和 Z^2 相互独立地为 O、S 或 NR^5 ；

R^1 独立地为 $-CO_2R''$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CONR^*R''$ 、 $-CR''O$ 、 $-SO_2-NR^*R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2-R''$ 、 $-SO-R^*$ 、 $-CN$ 、烃基氧基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、烃基硫基、 $-NR''-CO_2-R'$ 、 $-NR''-CO-R^*$ 、 $-NR''-SO_2-R'$ 、 $-O-CO-R^*$ 、 $-O-CO_2-R^*$ 、 $-O-CO-NR^*R''$ ；环烷基、烃基氨基、羟基烃基氨基、芳基或杂芳基；

R^9 独立地为 H、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基或烃基；

R^* 独立地为 H、烃基、环烷基、氨基烃基、烃基氧基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、烃基硫基、羟基烃基、卤代烃基、卤代烃基氧基、芳基或杂芳基；

R'' 独立地为氢、卤代烃基、羟基烃基、烃基、环烷基、芳基、杂芳基或氨基烃基；

R^2 为 H 或 OR^6 或 NHR^7 ；

R^3 为 H、烃基、环烷基、芳基、芳基烃基、烃基氧基、O-芳基、O-环烷基、卤素、氨基烃基、烃基氨基、羟氨基、羟基烃基、卤代烃基、卤代烃基氧基、杂芳基、烃基硫基、S-芳基或 S-环

烃基；

R^4 为 H、烃基、环烃基、芳基或杂芳基；

R^5 为 H、OH、烃基氧基、O-芳基、烃基或芳基；

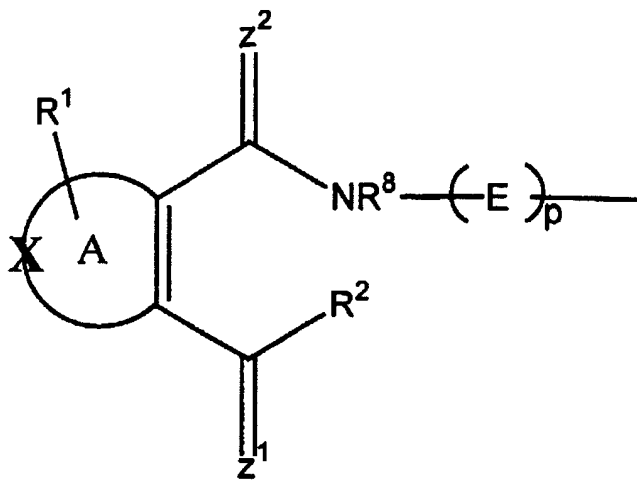
5 R^6 为 H、烃基、环烃基、芳基、杂芳基、芳基烃基、烃基芳基、
烃基氧基烃基、酰基甲基、(酰氧基)烃基、不对称(酰氧基)烃基
二酯或二烃基磷酸酯；

R^7 为 H、烃基、芳基、烃基氧基、O-芳基、环烃基或 O-环烃基；

R^8 为氢或烃基；

10 E 为烃基或环烃基，或者单环或多环的取代或未取代的环系，其
可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环；

Y 为氢、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、烃基、环烃基、单环
或多环的取代或未取代的环系，所述环系可含有一个或多个 X
基团并且包含至少一个芳环，或



15

m 为 0 或 1；

n 为 0 或 1；

p 为 0 或 1；

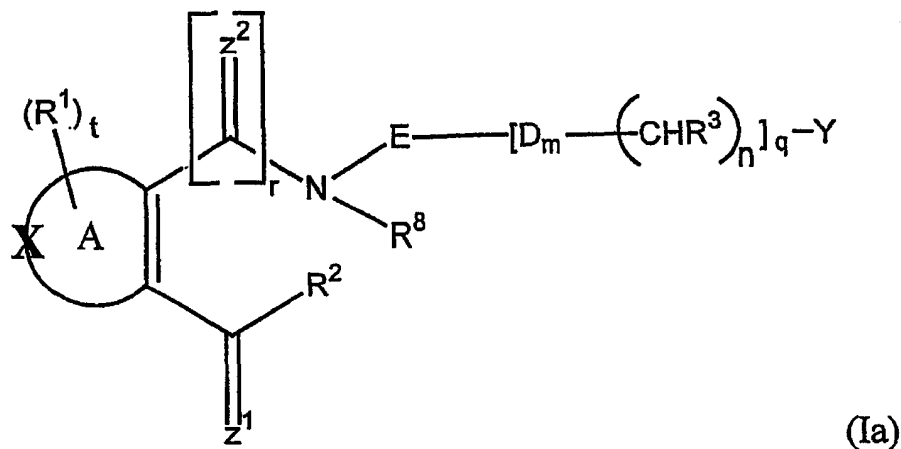
20 r 为 0 或 1；

q 为 0 或 1；

t 为 1-3；及

v 为 0-3。

本发明还涉及通式(Ia)化合物,



5 其中,

A 为含有 4、5、6、7 或 8 个碳原子的非芳香环系, 其中所述环系包括至少一个双键, 并且环中的一个或多个碳原子可被 X 基团替代, 其中 X 选自 S、O、N、NR⁴、SO、CO 或 SO₂;

D 为 O、S、SO₂、NR⁴ 或 CH₂;

10 Z¹ 和 Z² 相互独立地为 O、S 或 NR⁵;

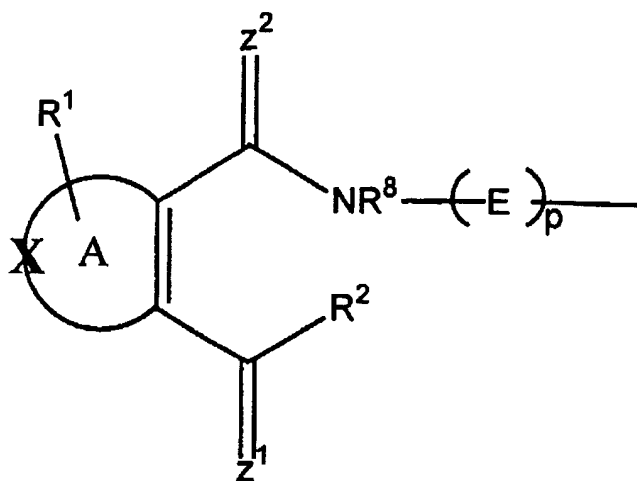
R¹ 独立地为 H、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、-CO₂R''、-SO₃H、-OH、-CONR''R''、-CR''O、-SO₂-NR''R''、-NO₂、-SO₂-R''、-SO-R''、-CN、烃基氧基、烃基硫基、芳基、-NR''-CO₂-R'、-NR''-CO-R''、-NR''-SO₂-R'、-O-CO-R''、-O-CO₂-R''、-O-CO-NR''R''、环烃基、
15 烃基氨基、羟基烃基氨基、-SH、杂芳基或烃基;

R'' 独立地为 H、烃基、环烃基、氨基烃基、烃基氧基、-OH、-SH、烃基硫基、羟基烃基、卤代烃基、卤代烃基氧基、芳基或杂芳基;

R''' 独立地为氢、卤代烃基、羟基烃基、烃基、环烃基、芳基、杂芳基或氨基烃基;

20 R² 为 NHOH 或者 R² 与和 R⁸ 相连的氮原子形成五元或六元杂环, 其条件是 R² 为 -[CH₂]_s 且 R⁸ 不存在;

- R^3 为 H、烷基、环烷基、芳基、烷基氧基、O-芳基、O-环烷基、卤素、氨基烷基、烷基氨基、羟氨基、羟基烷基、卤代烷基氧基、杂芳基、烷基硫基、S-芳基、S-环烷基、芳基烷基或卤代烷基;
- 5 R^4 为 H、烷基、环烷基、芳基或杂芳基;
- R^5 为 H、OH、烷基氧基、O-芳基、烷基或芳基;
- R^8 为氢或烷基;
- E 为烷基或环烷基, 或者单环或多环的取代或未取代的环系, 所述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环;
- 10 Y 为氢、卤素、卤代烷基、卤代烷基氧基、烷基、环烷基、单环或多环的取代或未取代的环系, 所述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环, 或



15

m 为 0 或 1;

n 为 0 或 1;

p 为 0 或 1;

r 为 0 或 1;

20

q 为 0 或 1;

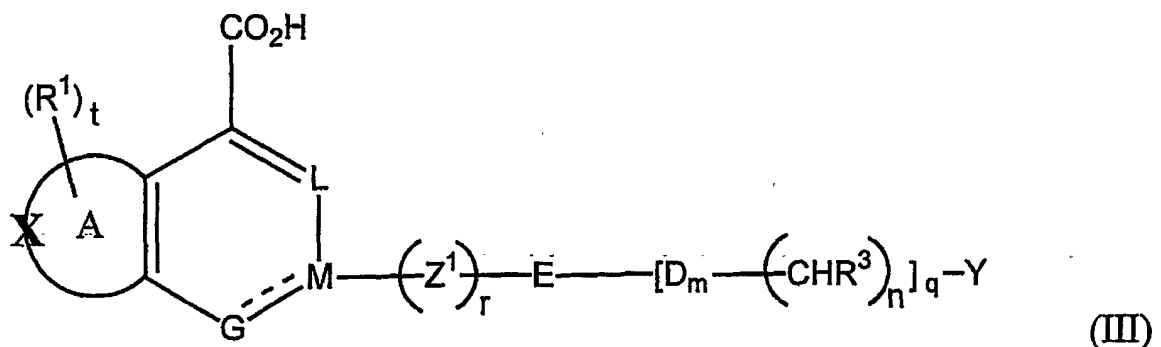
s 为 0-2; 及

t 为 0-3;

其条件是不包括以下化合物:

其中环 A 为未取代的含 6 个碳原子且在所述 CZ¹ 和 CZ² 取代基之间有一双键的碳环, Z¹=Z²=O, 且 s 为 0 的化合物; 1,3,5-三苄基-2,4,6-三羰基吡咯并[3,4-d]咪唑、1,3-二苄基-5-(4-甲氧基-苄基)-2,4,6-三羰基吡咯并[3,4-d]咪唑、1,3-双-(4-甲氧基苄基)-5-苄基-2,4,6-三羰基吡咯并[3,4-d]咪唑和 1,3-三-(4-甲氧基苄基)-2,4,6-三羰基-吡咯并[3,4-d]咪唑。

本发明还涉及通式(III)化合物,



10 其中,

G 和 M 之间的键是单键或双键;

A 为含有 4、5、6、7 或 8 个碳原子的非芳香环系, 其中所述环系包括至少一个双键, 并且环中的一个或多个碳原子可被 X 基团替代, 其中 X 选自 S、O、N、NR⁴、SO、CO 或 SO₂;

15 D 为 O、S、SO₂、NR⁴ 或 CH₂;

G 为 O、S、SO₂、CO、N、NR⁴、CR¹ 或 CHR¹;

L 为 N 或 CR¹;

M 为 N 或 CR⁵;

Z¹ 为 O、S 或 NR⁵、NR⁴CONR⁴、CONR⁴ 或 CO;

20 R¹ 独立地为 H、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、-CO₂R^{''}、-SO₃H、-OH、-CONR^{*}R^{''}、-CR^{''}O、-SO₂-NR^{*}R^{''}、-NO₂、-SO₂-R^{''}、-SO-R^{*}、-CN、烃基氧基、烃基硫基、芳基、-NR^{''}-CO₂-R[']、-NR^{''}-CO-R^{*}、-NR^{''}-SO₂-R[']、-O-CO-R^{*}、-O-CO₂-R^{*}、-O-CO-NR^{*}R^{''}、环烃基、烃基氨基、羟基烃基氨基、-SH、杂芳基或烃基;

25 R^{*} 独立地为 H、烃基、环烃基、氨基烃基、烃基氧基、-OH、-SH、

烃基硫基、羟基烷基、卤代烷基、卤代烷基氧基、芳基或杂芳基；

R² 独立地为氢、卤代烷基、羟基烷基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或氨基烷基；

5 R³ 为 H、烷基、环烷基、芳基、烷基氧基、O-芳基、O-环烷基、卤素、氨基烷基、烷基氨基、羟氨基、羟基烷基、卤代烷基氧基、杂芳基、烷基硫基、S-芳基、S-环烷基、芳基烷基或卤代烷基；

R⁴ 为 H、烷基、环烷基、芳基或杂芳基；

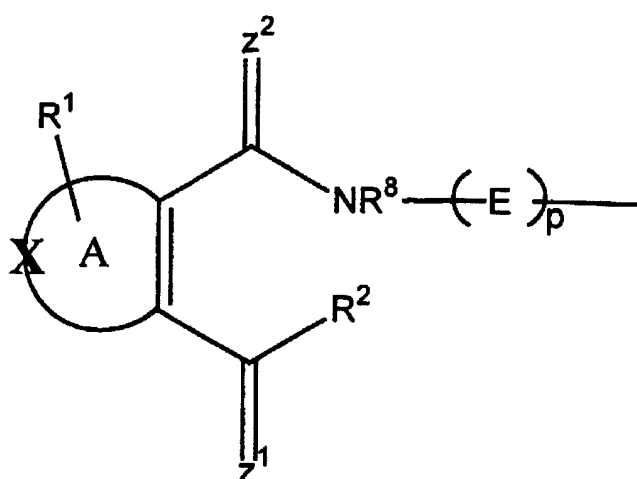
10 R⁵ 为 H、OH、烷基氧基、O-芳基、烷基或芳基；

R⁷ 为 H、OH、烷基、芳基、烷基氧基、O-芳基、环烷基或 O-环烷基；

R⁸ 为氢或烷基；

15 E 为烷基或环烷基，或者单环或多环的取代或未取代的环系，所述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环；

Y 为氢、卤素、卤代烷基、卤代烷基氧基、烷基、环烷基、单环或多环的取代或未取代的环系，所述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环，或



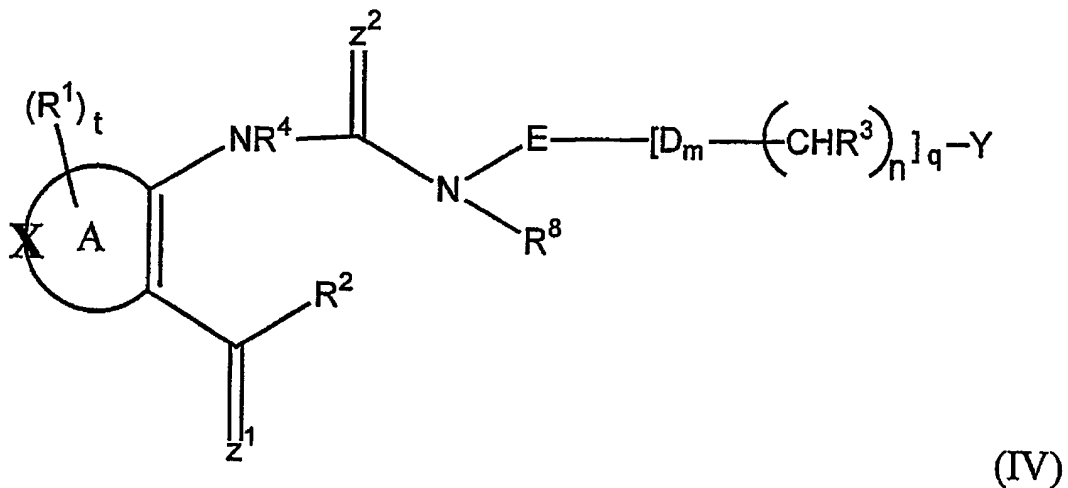
20

m 为 0 或 1；

n 为 0 或 1；

- p 为 0 或 1;
 r 为 0 或 1;
 q 为 0 或 1; 及
 t 为 0-3。

5 本发明还涉及通式(IV)化合物,



其中,

- 10 A 为含有 4、5、6、7 或 8 个碳原子的非芳香环系, 其中所述环系包括至少一个双键, 并且环中的一个或多个碳原子可被 X 基团替代, 其中 X 选自 S、O、N、NR⁴、SO、CO 或 SO₂;
- D 为 O、S、SO₂、NR⁴ 或 CH₂;
- Z¹ 和 Z² 相互独立地为 O、S 或 NR⁵;
- 15 R¹ 独立地为 H、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、-CO₂R^{''}、-SO₃H、-OH、-CONR^{*}R^{''}、-CR^{''}O、-SO₂-NR^{*}R^{''}、-NO₂、-SO₂-R^{''}、-SO-R^{*}、-CN、烃基氧基、烃基硫基、芳基、-NR^{''}-CO₂-R[']、-NR^{''}-CO-R^{*}、-NR^{''}-SO₂-R[']、-O-CO-R^{*}、-O-CO₂-R^{*}、-O-CO-NR^{*}R^{''}、环烃基、烃基氨基、羟基烃基氨基、杂芳基、-SH 或烃基;
- 20 R² 为 H 或 OR⁶、NHR⁷、NR⁷OR⁷ 或者 R² 与和 R⁸ 相连的氮原子形成六元杂环, 其条件是 R² 为-[CH₂]_s 且 R⁸ 不存在;
- R³ 为 H、烃基、环烃基、芳基、烃基氧基、O-芳基、O-环烃基、卤素、氨基烃基、烃基氨基、羟氨基、羟基烃基、卤代烃基氧

基、杂芳基、烃基硫基、S-芳基、S-环烃基、芳基烃基或卤代烃基；

R⁴ 为 H、烃基、环烃基、芳基或杂芳基；

R⁵ 为 H、OH、烃基氧基、O-芳基、烃基或芳基；

5 R⁶ 为 H、烃基、环烃基、芳基、芳基烃基、杂芳基、烃基芳基、烃基氧基烃基、酰基甲基、(酰氧基)烃基、不对称(酰氧基)烃基二酯或二烃基磷酸酯；

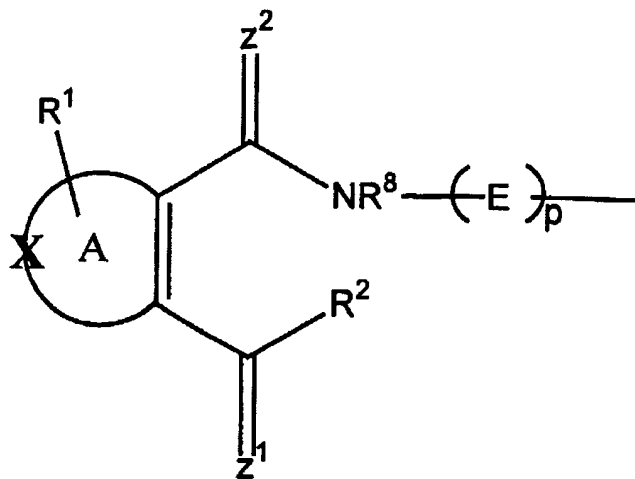
R⁷ 为 H、OH、烃基、芳基、烃基氧基、O-芳基、环烃基或 O-环烃基；

10 R⁸ 为氢或烃基；

E 为烃基或环烃基，或者单环或多环的取代或未取代的环系，所述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环；

Y 为氢、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、烃基、环烃基、单环或多环的取代或未取代的环系，所述环系可含有一个或多个 X 基团并且包含至少一个芳环，或

15



m 为 0 或 1；

20 n 为 0 或 1；

p 为 0 或 1；

q 为 0 或 1；

s 为 0-2；

t 为 0-3;

其条件是不包括以下化合物:

- 5,5-二甲基-4-苯基-2-(3-苯基-脲基)-4,5-二氢-咪喃-3-羧酸甲酯、
 2[3-(4-氯苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4-苯基-4,5-二氢-咪喃-3-羧酸甲酯、
 5 2[3-(4-甲氧基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4-苯基-4,5-二氢-咪喃-3-羧酸甲酯、
 2[3-(4-甲基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4-苯基-4,5-二氢-咪喃-3-羧酸甲酯、
 2[3-(4-硝基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4-苯基-4,5-二氢-咪喃-3-羧酸甲酯、
 4-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-2-(3-苯基-脲基)-4,5-二氢-咪喃-3-羧酸甲酯、
 4-(4-氯苯基)-2[3-(4-氯苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4,5-二氢-咪喃-3-羧酸甲酯、
 10 4-(4-氯苯基)-2[3-(4-甲氧基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4,5-二氢-咪喃-3-羧酸甲酯、
 4-(4-氯苯基)-2[3-(4-甲基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4,5-二氢-咪喃-3-羧酸甲酯, 或
 4-(4-氯苯基)-2[3-(4-硝基苯基-脲基)]-5,5-二甲基-4,5-二氢-咪喃-3-羧酸甲酯。

除非另有说明, 烃基指直链或支链的 C_1 - C_6 烷基, 优选直链或支链的
 15 1-5 个碳原子的碳链, 直链或支链的 C_1 - C_6 烯基, 或者直链或支链的 C_1 - C_6
 炔基, 其可任意地被一个或多个取代基 R' 取代, 优选被卤素取代;

所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基和 C_1 - C_6 炔基残基可选自:

- CH_3 、- C_2H_5 、- $CH=CH_2$ 、- $C\equiv CH$ 、- C_3H_7 、- $CH(CH_3)_2$ 、- $CH_2-CH=CH_2$ 、
 - $C(CH_3)=CH_2$ 、- $CH=CH-CH_3$ 、- $C\equiv C-CH_3$ 、- $CH_2-C\equiv CH$ 、- C_4H_9 、
 20 - $CH_2-CH(CH_3)_2$ 、- $CH(CH_3)-C_2H_5$ 、- $C(CH_3)_3$ 、- C_5H_{11} 、- C_6H_{13} 、- $C(R')_3$ 、
 - $C_2(R')_5$ 、- $CH_2-C(R')_3$ 、- $C_3(R')_7$ 、- $C_2H_4-C(R')_3$ 、- $C_2H_4-CH=CH_2$ 、
 - $CH=CH-C_2H_5$ 、- $CH=C(CH_3)_2$ 、- $CH_2-CH=CH-CH_3$ 、- $CH=CH-CH=CH_2$ 、
 - $C_2H_4-C\equiv CH$ 、- $C\equiv C-C_2H_5$ 、- $CH_2-C\equiv C-CH_3$ 、- $C\equiv C-CH=CH_2$ 、
 - $CH=CH-C\equiv CH$ 、- $C\equiv C-C\equiv CH$ 、- $C_2H_4-CH(CH_3)_2$ 、- $CH(CH_3)-C_3H_7$ 、
 25 - $CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、- $CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、- $C(CH_3)_2-C_2H_5$ 、- $CH_2-C(CH_3)_3$ 、
 - $C_3H_6-CH=CH_2$ 、- $CH=CH-C_3H_7$ 、- $C_2H_4-CH=CH-CH_3$ 、- $CH_2-CH=CH-C_2H_5$ 、
 - $CH_2-CH=CH-CH=CH_2$ 、- $CH=CH-CH=CH-CH_3$ 、- $CH=CH-CH_2-CH=CH_2$ 、
 - $C(CH_3)=CH-CH=CH_2$ 、- $CH=C(CH_3)-CH=CH_2$ 、- $CH=CH-C(CH_3)=CH_2$ 、
 - $CH_2-CH=C(CH_3)_2$ 、- $C(CH_3)=C(CH_3)_2$ 、- $C_3H_6-C\equiv CH$ 、- $C\equiv C-C_3H_7$ 、
 30 - $C_2H_4-C\equiv C-CH_3$ 、- $CH_2-C\equiv C-C_2H_5$ 、- $CH_2-C\equiv C-CH=CH_2$ 、- $CH_2-CH=CH-C\equiv CH$ 、

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
5 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$ 、
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、
10 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$ ；

R' 独立地为 H 、 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{CONHR}''$ 、 $-\text{CR}''\text{O}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}''$ 、 $-\text{NR}''-\text{CO}$ -
 卤代烃基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}''-\text{SO}_2$ -卤代烃基、 $-\text{NR}''-\text{SO}_2$ -烃基、 $-\text{SO}_2$ -烃基、
 15 $-\text{NR}''-\text{CO}$ -烃基、 $-\text{CN}$ 、烃基、环烃基、氨基烃基、烃基氨基、烃基氧基、
 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、烃基硫基、羟基烃基、羟基烃基氨基、卤素、卤代烃基、卤
 代烃基氧基、芳基、芳基烃基或杂芳基；

R'' 独立地为卤素、卤代烃基、羟基烃基、烃基、环烃基、芳基、杂
 芳基或氨基烃基；

20 环烃基指含有 3-8 个碳原子的非芳香环系，优选 4-8 个碳原子，其中
 所述环上的一个或多个碳原子上可被 X 基团取代，X 如上文所定义；所
 述 C_3-C_8 环烃基残基可选自-环- C_3H_5 、-环- C_4H_7 、-环- C_5H_9 、-环- C_6H_{11} 、-
 环- C_7H_{13} 、-环- C_8H_{15} ；

25 烃基氧基指 O-烃基基团，所述烃基如上文所定义；所述烃基氧基优
 选甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基或戊氧基；

烃基硫基指 S-烃基基团，所述烃基如上文所定义；

卤代烃基指被 1-5 个卤原子取代的烃基，所述烃基如上文所定义；所
 述卤代烃基优选 $-\text{C}(\text{R}^{10})_3$ 、 $-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10'})_2$ 、 $-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10'})\text{R}^{10''}$ 、 $-\text{C}_2(\text{R}^{10})_5$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^{10})_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10'})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10'})\text{R}^{10''}$ 、 $-\text{C}_3(\text{R}^{10})_7$ 或
 30 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{R}^{10})_3$ ，其中 R^{10} 、 $\text{R}^{10'}$ 、 $\text{R}^{10''}$ 代表 F、Cl、Br 或 I，优选为 F；

羟基烷基指 HO-烷基基团，所述烷基如上文所定义；

卤代烷基氧基指被 1-5 个卤原子取代的烷基氧基，所述烷基如上文所定义；所述卤代烷基氧基优选 $-\text{OC}(\text{R}^{10})_3$ 、 $-\text{OCR}^{10}(\text{R}^{10'})_2$ 、 $-\text{OCR}^{10}(\text{R}^{10'})\text{R}^{10''}$ 、 $-\text{OC}_2(\text{R}^{10})_5$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{C}(\text{R}^{10})_3$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10'})_2$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10'})\text{R}^{10''}$ 、
5 $-\text{OC}_3(\text{R}^{10})_7$ 或 $-\text{OC}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{R}^{10})_3$ ，其中 R^{10} 、 $\text{R}^{10'}$ 、 $\text{R}^{10''}$ 代表 F、Cl、Br 或 I，优选为 F；

羟基烷基氨基指 $(\text{HO-烷基})_2\text{-N}$ -基团或 HO-烷基-NH-基团，所述烷基如上文所定义；

烷基氨基指 HN-烷基或 N-二烷基基团，所述烷基如上文所定义；

10 卤素基团指氟、溴、碘或氯，优选为氟；

芳基优选指具有 5-15 个碳原子的芳基，其可任意地被一个或多个取代基 R' 取代，其中 R' 如上文所定义；所述芳基优选为苯基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH-Ph}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C-Ph}$ 、 $-\text{o-C}_6\text{H}_4\text{-R}'$ 、 $-\text{m-C}_6\text{H}_4\text{-R}'$ 、 $-\text{p-C}_6\text{H}_4\text{-R}'$ 、 $-\text{o-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}'$ 、 $-\text{m-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}'$ 、 $-\text{p-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}'$ ；

15 杂芳基指含有至少一个诸如 O、N、S 的杂原子的五元或六元杂环基团。该杂环基团可与其它环稠合。例如，这类基团可选自噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,5-噁二唑-3-基、1,2,5-噁二唑-4-基、1,2,5-噻二唑-3-基、1-咪唑基、2-咪唑基、
20 1,2,5-噻二唑-4-基、4-咪唑基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-咪唑基、3-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-吡嗪基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、1H-四唑-2-基、1H-四唑-3-基、四唑基、吡啶基、二氢吡啶基、苯并-[b]-咪唑基、苯并[b]苯硫基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、
25 喹啉基、quinoxalinylyl(喹啉并噻唑基)、或优选为喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基。该杂环基团可任意地被一个或多个取代基 R' 取代，其中 R' 如上文所定义。

E 的含义包括可任意地被一个或多个取代基 R' 取代的烷基，其中所述烷基如上文所定义；或任意地被一个或多个取代基 R' 取代的环烷基，
30 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基；或碳环芳香

基团，例如苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基，特别是1-蒽基和2-蒽基；及杂环芳基，例如N-咪唑基、2-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡喃基、3-吡喃基、4-吡喃基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基。E也包括碳环芳香环或杂芳环与一个或多个其它杂芳环稠合的多环芳香环系，例如9H-噻吨-10,10-二氧化物。

本发明还提供包含通式(I)化合物或通式(III)或通式(Ia)或通式(IV)化合物以及药物可接受的稀释剂或载体的药物组合物，其中所述通式化合物包括了所放弃的化合物，且可以是游离态或其药物可接受的盐和生理功能性衍生物。

本文所用的术语“生理功能性衍生物”指本身不具有药物活性，但可在体内，即在给药后的个体内，转化为其药物活性形式的化合物。生理功能性衍生物的例子是前药，例如本发明下文所述的前药。

另一方面，本发明还提供治疗或预防疾病状态的方法，其中对二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)的抑制有益于治疗或预防该疾病状态，包括将有效剂量的通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物和其生理可接受的盐或生理功能性衍生物给药。

本发明还涉及通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物及其药理学可耐受的盐或生理功能性衍生物在生产用于预防和治疗疾病的药物中的用途，所述预防和治疗可受益于对嘧啶生物合成酶的抑制。

此外，本发明提供制备诸如通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物的本发明化合物的方法。

通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物可通过多种方法得到。在本发明优选实施方案中采用如下合成方法。

使用两种方法合成在所述环系上取代的二羧酸。

方法 1:

二羧酸二甲酯的合成如公开号为 WO 02/07655 的国际申请中所述。

如 T. Harrison et. al., Tetrahedron Vol. 45, No. 16, 1989, 5247-5262 中所

述可在所述二羧酸二甲酯的环系上进行取代。然后将该二羧酸二甲酯转化为对应的酸酐。

方法 2:

5 通常,也可通过所述氰醇(cyanhydrine)合成法来合成在所述环系上取代的二羧酸[Shwu-Jiüan Lee et. al., Bull. Inst. Chem. Academia Sinica Number 40, (1993), 1-10 或 B. R. Baker at al., J. Org. Chem. 13, 1948, 123-133; 和 B. R. Baker at al., J. Org. Chem. 12, 1947, 328-332; L. A. Paquette et. al., J. Am. Chem. Soc. 97, (1975), 6124-6134]。然后将该二羧酸
10 转化为对应的酸酐。

然后将这些酸酐与对应的胺反应得到所需的通式(I)、通式(Ia)或通式(IV)的酰胺。这一反应步骤类似于公开号为 WO 02/07655 的国际申请中所述的反应步骤。

15 每种情况下[r=0]的通式(I)或通式(Ia)化合物均可通过与 WO 02/07655 中所述的四种方法类似的方法制备。

本发明还提供制备通式(Ia)化合物的方法,其中 R^2 与和 R^8 相连的氮原子共同形成六元杂环系。

将通过类似 WO 02/07655 的方法制备的通式(Ia)的各取代苯胺用溶于四氢呋喃的氯化钠脱质子化,并用 2-溴甲基[1,3]二氧戊环烷基化。以 2-(乙
20 氧甲酰基)环戊酮为原料,通过使用对应的 N-烃基苯胺和 4-二甲基氨基吡啶酰胺化,随后在催化剂量的醋酸铜(II)存在下用四醋酸铅氧化来合成 2-(氨基羰基)-2-环戊烯-1-酮(A. G. Schulz et al., Tetrahedron Lett. 34, 1993, 3021-3024)。在苯胺的侧链上进行脱乙酰化释放出醛基,其通过用噻唑鎓盐进行极性转化而后进行 1,4-加成来用于 Stetter 反应(H. Stetter, Angew.
25 Chem. 88, 1976, 695-704)。

此外,本发明提供制备所需的通式(Ia)或通式(IV)的异羟肟酸的方法。

合成通式(Ia)或通式(IV)化合物的一种方法包括将酸转化为对应的酰基氯,并将该酰基氯与羟胺反应(Watanabe et al., 1989, J. Org. Chem., 54, 17, 4088-4097; Shishido et al., 1992, J. Org. Chem., 57, 10, 2876-2883)。

30 其它制备通式(Ia)或通式(IV)化合物的方法如 Woo et al., 2002, J. Med.

Chem. 45, 2877-2885; Knorr et al., 1989, Tetrahedron Lett., 30, 1927-1930, Carpino, 1993, J. Am. Chem. Soc., 115, 4397-4398 和 Albericio et. al., 1998, J. Org. Chem., 63, 9678-9683 所述。

另一制备通式(Ia)或通式(IV)化合物的方法是将对应的酯与羟胺反应, 如 Stowell et al., 1995, J. Med. Chem., 38, 8, 1411-1413 所述。

通式(Ia)或通式(IV)的酰胺的合成如 J. Zabicky 在 "The Chemistry of Amides", S. Patai (编辑)的系列, "The Chemistry of Functional Groups", John Wiley & Sons, 1975, p. 74-131 中所述。制备硫代酰胺的方法如 Houben-Weyl, J. Falbe (编辑), G. Thieme Verlag, vol. E5, p. 1219-59 中所述。制备硫酰胺的方法如 Caldwell et al., J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 1479-82, 或 Flynn et al., Med. Chem. Res., 1998, 8, 219-43 和 Dziadulewicz et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 5, 705-10 中所述。

一种可行的本发明通式(III)化合物的制备方法类似于公开号为 WO 99/38846 的国际申请。对 G、L 为碳原子且 M 为氮(第 14 页), 或 M 为碳原子且 G 和 L 为氮原子(第 16 页)或 L 和 M 为碳原子且 G 为氮, 或 G、M 和 L 为碳原子(第 19 页)的通式(III)化合物的合成进行了描述。

在例如公开号为 WO 99/38846 的国际申请、*Organic Synthesis on Solid Phase*, Ed. F. Z. Dörwald, p. 331ff, Wiley-VCH, Weinheim, 1999 或 Houben-Weyl, vol. E4, *Kohlensäure-Derivate [Carboxylic derivatives]* 出版者 Hagemann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983 中描述了制备通式(IV)的各种脲的方法, 而在 R. A. Batey, *Tetrahedron Letters* 1998, 39, 6267-70 中描述了制备不对称脲的方法。在例如 *Bull. Soc. Chim., Belg. Synth.* 1978, 87, 229-38、*Org. Synth.* 1984, 62, 158-64 或 *Chem. Rev.* 1961, 61, 45-86 *J. Comb. Chem.*, 2000, 2, 75-79 和 Houben-Weyl, Vol. E4, *Kohlensäure-Derivate [Carbonic acid derivatives]*, 编辑 Hagemann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983, 484-505 中描述了硫脲类的制备方法。

在通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中所述非芳香环系 A 含有 4、5、6、7 或 8 个碳原子, 优选 5 个碳原子。所述环系 A 包括至少一个双键, 其位于连接所述取代基-CZ¹ 和-CZ² 的碳原子之间。在优选实施方案中, 本发明化合物仅含有该双键。对两个或更多双键的情况, 这

些双键非共轭。环系 A 中的一个或多个碳原子可被 X 基团替代, 其中 X 选自 S、O、N、NR⁴、SO、CO 或 SO₂。在一优选实施方案中, 一个碳原子被 X=S、X=CO 或 X=O 基团替代。在更优选的实施方案中, 没有碳原子被 X 基团替代。

5 在另一优选实施方案中, 通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中的 A 是 1-环戊烯-1,2-二基、2,5-二氢-噻吩-3,4-二基、2,5-二氢-咪喃-3,4-二基、2,5-二氢-1H-吡咯-3,4-二基、2,5-二氢-1-甲基-吡咯-3,4-二基、2,5-二氢-1-乙基-吡咯-3,4-二基、2,5-二氢-1-乙酰基-吡咯-3,4-二基、2,5-二氢-1-甲基-磺酰基-吡咯-3,4-二基。

10 在另一优选实施方案中, 通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中的 A 是 1-环丁烯-1,2-二基、1-环己烯-1,2-二基、1-环庚烯-1,2-二基或 1-环辛烯-1,2-二基。

在另一优选实施方案中, 通式(I)或通式(Ia)化合物中, 1-环丁烯-1,2-二基环系的 3 位。

15 在另一优选实施方案中, 通式(I)或通式(Ia)化合物中, 1-环丁烯-1,2-二基环系的 5 位。

在通式(I)、通式(Ia)或通式(III)化合物中, R¹ 优选 OH、OCH₃、SH、CO₂H 或 SO₃H 或四唑。

在通式(I)化合物中 R⁹ 优选为 H。

20 在通式(I)化合物中 R² 为 H、OR⁶, 优选 OH 或 OR⁶。

在通式(Ia)化合物中 R² 优选为 NHOH。

在通式(IV)化合物中 R² 优选为 OH、NH₂、NHOH、NHR⁷、NR⁷OR⁷ 或 OR⁶。

25 在优选实施方案中, 通式(I)或通式(Ia)化合物中 R⁶ 为苯甲酰氧基甲基、异丁酰氧基甲基、4-氨基-丁酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、1-(丁酰氧基)乙基、1-(丁酰氧基)-2,2-二甲基丙基、1-二乙基-膦酰氧基乙基、2-(2-甲氧基乙氧基)-乙酰氧基甲基、对氨基苯甲酰基-甲基、烟酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基、戊二酰氧基甲基、[2-(2-甲氧基-乙氧基)乙氧基]-乙酰氧基甲基、2-(吗啉-4-基)-乙基、1-二乙基-膦酰氧基甲基。

30 在通式(I)、通式(Ia)、通式(III)、通式(IV)或通式(V)化合物中, R³ 为

H、烃基、环烃基、芳基、烃基氧基、O-芳基、O-环烃基、卤素、氨基烃基、烃基氨基、羧氨基、卤代烃基、羧基烃基、卤代烃基氧基、杂芳基、烃基硫基、S-芳基、S-环烃基、芳基烃基，优选为H。

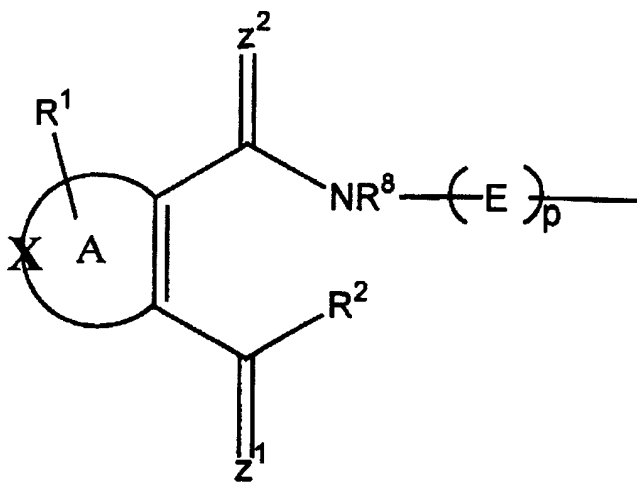
在通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， R^4 为H、烃基、环烃基、芳基或杂芳基，优选为H。

在通式(I)、通式(Ia)或通式(IV)中， R^8 为氢或烃基，优选为H或甲基。

在通式(I)、通式(Ia)或通式(IV)中， Z^1 和 Z^2 相互独立地为O、S或 NR^5 ，均优选为O。

在通式(III)中 Z^1 为O、S或 NR^5 ，优选为O。

在通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)中，Y为氢、卤素、烃基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的E、取代或未取代的O-E、取代或未取代的O-烃基芳基、取代或未取代的O-芳基烃基；在所述取代的情况下，优选所述烃基-、环烃基-、或芳基-基团上的一个或多个氢原子被卤素取代。Y也可以是，



其中A、X、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 Z^1 、 Z^2 和p的含义如上文所述。优选地，Y为E，更优选地，Y为任意取代的苯基。

在通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)中，E为被一个或多个取代基 R' 任意取代的烃基或环烃基，或者E为单环或多环的取代或未取代的环系，其含有至少一个芳环，且还可包含一个或多个选自S、O、N、 NR^4 、SO、CO或 SO_2 的X基团。在优选实施方案中，E为单环芳香环系或二

环或三环芳香环系或环烷基。在环系中的碳原子被取代的情况下,优选 1、2 或 3 个碳原子被上述 X 基团替代。

在通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)中, E 优选为任意被一个或多个取代基 R'取代的苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基和 2-蒽基。

5 在本发明的优选实施方案中, 通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中的 E 是被一个或多个取代基 R'任意取代的苯基, 或被一个或多个取代基 R'任意取代的环烷基。

在通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)中, 优选的取代基 R'是硝基、卤素、烃基氧基、卤代烃基、卤代烃基氧基、杂芳基、烃基或芳基,
10 更优选地 R'为 Br、F、Cl、CF₃、OCF₃、乙氧基或甲氧基。

在通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)中, 优选的杂芳基是咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡喃基、吡唑基、吡嗪基、噻唑基、1H-四唑-2-基、1H-四唑-3-基或噁唑基。

在通式(I)中 t 优选为 1 或 2。

15 在通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)中 t 优选为 0、1 或 2。

在通式(I)中 v 优选为 0 或 1。

在通式(Ia)或通式(IV)中 s 优选为 0 或 1。

在通式(III)中 r 优选为 0。

20 在通式(III)中 L 优选为碳或氮原子。

在通式(III)中 M 优选为氮原子或碳原子。

在通式(III)中 G 优选为碳、CO 或氮原子。

在本发明特别优选的实施方案中, 通式(III)化合物中 L、M 和 G 为碳原子, r=0、q=0、t=1, E 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF₃ 或 OCF₃ 取代的亚苯基, Y 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF₃ 或 OCF₃ 取代的亚苯基, 且
25 A 为五元环。

在本发明特别优选的实施方案中, 通式(III)化合物中 L、M 和 G 为碳原子, r=0、t=1, E 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF₃ 或 OCF₃ 取代的亚苯基, Y 为 H 或 F, 且 A 为五元环。

30 在本发明另一特别优选的实施方案中, 通式(III)化合物中 L 为碳原

子、M为氮原子、 $G=CO$ ， $r=0$ 、 $q=0$ 、 $t=1$ ，E为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，A为五元环并且所述虚线不存在。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(III)化合物中L为碳原子、M为氮原子、 $G=CO$ ， $r=0$ 、 $t=1$ ，E为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y为H或F，A为五元环并且所述虚线不存在。

在本发明其它特别优选的实施方案中，通式(III)化合物中L和M为氮原子、 $G=CO$ ， $r=0$ 、 $q=0$ 、 $t=1$ ，E为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，A为五元环并且所述虚线不存在。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(III)化合物中L和M为氮原子、 $G=CO$ ， $r=0$ 、 $t=1$ ，E为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y为H或F，A为五元环并且所述虚线不存在。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(III)化合物中L和M为碳原子、G为氮原子， $Z^1=O$ (因而 $r=1$)、 $q=0$ 、 $t=1$ ，E为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，A为五元环并且所述虚线是一根键。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(III)化合物中L和M为碳原子、G为氮原子， $Z^1=O$ (因而 $r=1$)、 $t=1$ ，E为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y为H或F，A为五元环并且所述虚线是一根键。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(III)化合物中M为碳原子、L和G为氮原子，E为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，A为五元环并且所述虚线是一根键。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(III)化合物中M为碳原子、L和G为氮原子，E为未取代的或被Cl、F和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y为H或F，A为五元环并且所述虚线是一根键。

在通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中，D为O、S、 SO_2 、 NR^4 或 CH_2 。当 $m=1$ 时，D优选为S或更优选为O。

在其它优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中的 m 和 q 为 0， Y 为氢、卤素、卤代烃基、卤代烃基氧基、烃基、环烃基或 E ，优选为 F 、 CF_3 、 OCF_3 、被一个或多个取代基 R' 任意取代的苯基，或更优选被一个或多个 F 、 Cl 、甲氧基、乙氧基、 CF_3 或 OCF_3 任意取代的苯基。

在本发明特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $q=0$ 、 $t=1$ ， A 为碳环非芳香环系， Y 为 H 或 F ，或 E 为未取代的或被 Cl 、 F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $q=0$ 、 $t=1$ ， A 为碳环非芳香环系，且 E 和 Y 分别为取代或未取代的亚苯基和苯基。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $D=O$ (此时 $m=1$)， R^3 为 H (此时 $n=1$)， $q=1$ ， $t=1$ ，且 E 为未取代的或被 Cl 、 F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基， Y 为未取代的或被 Cl 、 F 和/或 CF_3 、甲氧基、乙氧基或 OCF_3 取代的苯基，且 A 为碳环非芳香环系。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $D=O$ (此时 $m=1$)、 $n=0$ 、 $q=1$ 、 $t=1$ ， E 为未取代的或被 Cl 、 F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基， Y 为未取代的或被 Cl 、 F 和/或 CF_3 、甲氧基、乙氧基或 OCF_3 取代的苯基，且 A 为碳环非芳香环系。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $D=S$ (此时 $m=1$)、 $n=0$ 、 $q=1$ 、 $t=1$ ， E 为未取代的或被 Cl 、 F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基， Y 为未取代的或被甲氧基、乙氧基、 Cl 、 F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基，且 A 为碳环非芳香环系。

在本发明特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $q=0$ 、 $t=1$ ， A 为其中一个碳原子被 O 替代的非芳香环系，或 Y 为 H 或 F ，且 E 为未取代的或被 Cl 、 F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $q=0$ 、 $t=1$ ， A 为其中一个碳原子被 O 替代的非芳香

环系，或 E 和 Y 分别为取代或未取代的亚苯基和苯基。

在另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $D=O$ (此时 $m=1$)、 R^3 为 H(此时 $n=1$)、 $q=1$ 、 $t=1$ ，E 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y 为未取代的或被甲氧基、乙氧基、Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基，且 A 为其中一个碳原子被 O 替代的非芳香环系。

在另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $D=O$ (此时 $m=1$)、 $n=0$ 、 $q=1$ 、 $t=1$ ，E 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基，且 A 为其中一个碳原子被 O 替代的非芳香环系。

在另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $D=S$ (此时 $m=1$)、 $n=0$ 、 $q=1$ 、 $t=1$ ，E 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y 为未取代的或被甲氧基、乙氧基、Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基，且 A 为其中一个碳原子被 O 替代的非芳香环系。

在本发明特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $q=0$ 、 $t=1$ ，A 为其中一个碳原子被 S 替代的非芳香环系，或 Y 为 H 或 F，且 E 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基。

在本发明另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $q=0$ 、 $t=1$ ，A 为其中一个碳原子被 S 替代的非芳香环系，或 E 和 Y 分别为取代或未取代的亚苯基和苯基。

在另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $D=O$ (此时 $m=1$)、 R^3 为 H(此时 $n=1$)、 $q=1$ 、 $t=1$ ，E 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y 为未取代的或被甲氧基、乙氧基、Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基，且 A 为其中一个碳原子被 S 替代的非芳香环系。

在另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $D=O$ (此时 $m=1$)、 $n=0$ 、 $q=1$ 、 $t=1$ ，E 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y 为未取代的或被甲氧基、乙氧基、

Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基，且 A 为其中一个碳原子被 S 替代的非芳香环系。

在另一特别优选的实施方案中，通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物中， $\text{D}=\text{S}$ (此时 $m=1$)、 $n=0$ 、 $q=1$ 、 $t=1$ ，E 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y 为未取代的或被甲氧基、乙氧基、Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基，且 A 为其中一个碳原子被 S 替代的非芳香环系。

在通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)中，q 为 0 或 1。如果 q 为 1 且 n 为 0 或 1，则 D 优选为 O(此时 $m=1$)。

在本发明特别优选的实施方案中，通式(I)化合物中 $t=1$ 、 $\text{Z}^1=\text{O}$ 、 $\text{Z}^2=\text{O}$ (此时 $r=1$)、 $\text{X}=\text{CO}$ ，E 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y 为未取代的或被甲氧基、乙氧基、Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基，同时 A 为五元芳香环系，且 R^2 与和 R^8 相连的氮原子构成六元杂环，其条件是 R^2 为 $-\text{[CH}_2\text{]}_s$ ，且 R^8 不存在；及 A 为五元碳环系。

在本发明特别优选的实施方案中，通式(I)化合物中 $t=1$ 、 $\text{Z}^1=\text{O}$ 、 $\text{Z}^2=\text{O}$ (此时 $r=1$)、 $\text{X}=\text{CO}$ ，E 为未取代的或被 Cl、F 和/或 CF_3 或 OCF_3 取代的亚苯基，Y 为 H 或 F， R^2 与和 R^8 相连的氮原子构成六元杂环，其条件是 R^2 为 $-\text{[CH}_2\text{]}_s$ ，且 R^8 不存在；且 A 为五元碳环系。

本发明的待使用的通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物可与无机或有机酸或碱形成盐。这类盐的例子如碱金属盐，特别是钠盐和钾盐，或铵盐。

本发明化合物可用于多种能受益于对嘧啶代谢的抑制的人或动物疾病，优选为人类疾病。这类疾病是：

- 纤维变性、眼色素层炎、鼻炎、哮喘或关节病，特别是关节病
- 各种形式的风湿病
- 急性免疫学事件和病症，例如脓毒病、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒病、中毒性休克综合征、急性呼吸窘迫综合征、中风、再灌注损伤、CNS 损伤、严重的过敏症形式、移植物对宿主的反应和宿主对移植物的反应、阿耳茨海默氏病或热病、再狭窄、慢性肺炎性疾病、矽肺、骨肉瘤病、骨再吸收疾病。这些免疫学事件也包括所需的

对免疫系统的调节和抑制。

- 各类自身免疫性疾病，特别是类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风性关节炎、多发性硬化、胰岛素依赖性糖尿病和非胰岛素依赖性糖尿病、及红斑狼疮、溃疡性结膜炎、Morbus Crohn、炎性肠道疾病，以及其它慢性炎症、慢性腹泻；
- 诸如牛皮癣的皮肤病
- 进行性视网膜萎缩
- 包括机会感染在内的各类感染。

本发明化合物及用其制备的药物通常用于治疗细胞增殖病症，治疗或预防免疫学疾病或疾病状态(例如炎性疾病、神经免疫学疾病、自身免疫性疾病或其它疾病)。

本发明化合物也可用于开发免疫调节和抗炎药物，或更广泛地用于治疗可受益于抑制嘧啶生物合成的疾病。

本发明化合物还可用于治疗由恶性细胞增殖引起的疾病，例如各类血液癌症和实体癌症(solid cancer)。因此，本发明化合物及用其制备的药物通常用于调节细胞活化、细胞增殖、细胞存活、细胞分化、细胞循环、细胞成熟和细胞死亡，或者诱导代谢的系统变化，例如糖、脂质或蛋白质代谢的变化。其还可用于支持细胞的产生制造(generation poiesis)或者提供组织生成和降解的治疗性控制和细胞、组织养护和血细胞内环境稳定的治疗性调节，所述细胞的产生制造包括由例如毒性试剂、辐射、免疫治疗、成长缺陷、营养不良、吸收障碍、免疫失调、贫血等等引起的细胞缺失或破坏之后的血细胞生长和产生(促造血作用)。

这些疾病或疾病状态包括但不限于癌症，例如血液肿瘤(例如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤)或实体肿瘤(例如乳房、前列腺、肝、膀胱、肺、食管、胃、结肠直肠、泌尿生殖、胃肠、皮肤、胰、脑、子宫、结肠、头和颈、以及卵巢、黑瘤、星型细胞瘤、小细胞肺癌、神经胶质瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌、诸如卡波西氏肉瘤和骨肉瘤的肉瘤)，治疗与 T-细胞相关的病症，如再生障碍性贫血和迪乔治氏综合征、格雷夫斯病。

已发现来氟米特能抑制细胞培养物中的 HCMV 复制。眼疱疹是发达国家中最常见的传染性失明的原因。仅在美国，每年就有约 50,000 病例，

其中 90%是初始感染的复发。用抗病毒剂和皮质类固醇治疗复发病例。另一种疱疹病毒——巨细胞病毒是艾滋病患者中视网膜损伤和失明的常见原因。本发明化合物可单独使用或与诸如 Ganciclovir 和 Foscarnet 的其它抗病毒化合物结合使用来治疗这类疾病。

- 5 本发明化合物还可用于人和动物中由原生动物感染引起的疾病。这类牲畜或人致病性原生动物优选为顶复亚门或肉鞭虫门的细胞内活性寄生虫，特别是锥虫属、疟原虫(Plasmodia)、利什曼原虫属、巴贝虫(Babesia)和泰累尔梨浆虫(Theileria)、隐孢子虫属、Sarcocystida、变形虫(Amoebia)、球虫类和毛滴虫目。这些活性物质或对应的药物特别适合于治疗由镰状
- 10 疟原虫引起的热带疟疾，由间日疟原虫或卵形疟原虫引起的间日疟，以及治疗由三日疟原虫引起的三日疟。其还适用于治疗由鼠弓形体引起的弓形体病，由例如贝氏等孢子球虫引起的球虫病，由猪-人肉孢子虫引起的肠肉孢子虫病，由痢疾变形虫引起的痢疾，由小型隐孢子虫引起的隐孢子虫病，由克氏锥虫引起的 Chagas'病，由布氏罗德西亚锥虫或布氏冈
- 15 比亚锥虫引起的昏睡病，皮肤和内脏及其它形式的利什曼病。其还适用于治疗感染牲畜致病性原生动物的动物，所述牲畜致病性原生动物如引起牛二梨浆贝虫病的病原体——小泰累尔氏梨浆虫，在非洲引起牛非洲锥虫病的病原体——刚果锥虫刚果亚种或活动锥虫 vivax 亚种、布氏锥虫布氏亚种，引起苏拉病的布氏伊氏锥虫，引起牛和水牛的牛梨浆虫病的
- 20 病原体——二联梨浆虫，引起欧洲牛巴贝虫病(Babesiosis)及狗、猫和绵羊巴贝虫病的病原体——牛巴贝虫，引起绵羊、牛和猪的肉孢子虫病的病原体——ovicanis 和 ovifelis 肉孢子虫，引起牛和鸟类的隐孢子虫病的病原体——隐孢子虫，引起兔、牛、绵羊、山羊、猪和鸟类，特别是鸡和火鸡的球虫病的病原体——艾美球虫属和等孢子球虫属的病原体。本发
- 25 明化合物优选用于治疗球虫病或疟疾感染，或制备用于治疗这些疾病的药物或食物。这种治疗可以是预防性的或治疗性的。在疟疾治疗中，本发明化合物可与其它抗疟疾试剂结合。

本发明化合物还可用于病毒感染或由例如卡氏肺囊虫引起的其它感染。

- 30 通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物及其药理学可接受的盐

本身、彼此结合的混合物形式或药物制剂形式可用作治疗剂对动物，优选为哺乳动物特别是人、狗和鸡进行给药，其可在肠道内或非肠道使用，并含有有效剂量的至少一种通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物或其盐作为活性成分，以及常规药用无害赋形剂和添加剂。通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物也可以其盐形式给药，该盐形式是通过将对应化合物与生理学可接受的酸和碱反应得到。

所述治疗剂可以例如药丸、片剂、包被的片剂、糖衣片、硬和软明胶胶囊、溶液剂、糖浆剂、乳剂或悬浮液剂形式口服给药，或作为气雾剂混合物给药。然而，也可以例如栓剂形式进行直肠给药，以注射剂或输注剂形式进行非肠道给药，或以软膏、乳膏或酊剂的形式经皮给药。

除通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)的活性化合物外，所述药物组合物还可包含常规的通常为惰性的载体材料或赋形剂。因此，所述药物制剂还可含有添加剂，例如填充剂、膨胀剂、崩解剂、结合剂、助流剂、润湿剂、稳定剂、乳化剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、调味剂或香料、缓冲物质，此外还有用于获得贮存效果的溶剂或增溶剂或试剂，以及用于改变渗透压的盐，包被试剂或抗氧化剂。其还可含有两种或更多种通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物，或其药理学可接受的盐以及其它治疗活性物质。

因此，本发明化合物可以单一物质的形式使用，或与其它活性化合物结合使用，例如与已知用于治疗前述疾病的药物结合，其中在后一情况下可观察到有利的附加增强效果。对人类的适合给药剂量是 5-500mg。

可使用药用惰性无机或有机赋形剂制备所述药物制剂。例如，可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等来制备药丸、片剂、包被的片剂和硬明胶胶囊。用于软明胶胶囊和栓剂的赋形剂为例如脂肪、蜡、半固体和液体多元醇、天然或硬化油等。适合用于生产溶液剂和糖浆剂的赋形剂是例如水、蔗糖、转化糖、葡萄糖、多元醇等。适合用于生产注射溶液剂的赋形剂是例如水、乙醇、甘油、多元醇或植物油。

所述剂量可在很宽范围内变化，并应适合每种情况下的个体的疾病状态。对上述用途，适合的剂量将根据给药方式、待治疗的具体疾病状

态及所需效果而改变。然而，通常在约 1-100 mg/kg 动物体重的剂量比率可得到满意的效果，优选为 1-50 mg/kg。适用于大型哺乳动物如人的剂量比率约为从 10mg/天到 3g/天，通常每天给药一次，以分散剂量给药 2-4 次，或以缓释形式给药。

- 5 在根据本发明的优选给药方式，口服给药的情况下，通常每天剂量约为每个人类个体 10-5000mg，优选为 50-500mg。在其它给药的方式的情况下，每天剂量为类似的范围。

还可使用通式(I)、通式(Ia)、通式(III)或通式(IV)化合物的能在体内释放所述活性化合物的前体(前药)或适当修饰的形式。这类前体，如 R⁶ 或 R¹ 10 优选实施方案的前体，可通过例如用酯基屏蔽所述自由的酸基团来获得，其随后可在体内转化为所述自由的酸基团[F. W. Sum et. al. Bioorg. & Med. Chem. Lett. 9 (1999), 1921-1926; Ada Rephaeli et. al. Drug Development Research 50 (2000) 379-391; H. Ishikawa, Current Med. Chem. 6 (1999), 575-597]。R⁶ 或 R¹ 15 优选实施方案的另一前体是四唑，如 J. Herr, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 10 (2002), 3379-3393 所述，其为羧酸基团的另一种代谢耐受的等排(isosteric)替代物。R⁵ 优选实施方案的前体可通过例如用羟基屏蔽所述脒，其随后在体内转化为所述自由的脒[R. M. Scarborough, J. Med. Chem. 43, 19, (2000), 3454-3473]。

20 实施例

1.环戊-1-烯-1,2,3-三羧酸单酰胺和环戊-1-烯-1,2,5-三羧酸单酰胺及衍生物的合成

在 300W 太阳灯照射下，将溶于氯仿(3ml)的环戊-1-烯-1,2-二羧酸甲酯(1 equ, 1 mmol)溶液在 70°C 加热回流。在加热和照射条件下 3 小时内 25 每次少量加入 N-溴琥珀酰亚胺(1.05 equ)。继续加热和照射 2 小时。反应完成后(TLC 监控)，将反应混合物冷却至室温，真空下除去溶剂，残余物以己烷/乙酸乙酯梯度溶液进行快速层析纯化，得到 3-溴-环戊-1-烯-1,2-二羧酸二甲酯，收率 60%-80%。

在惰性条件下将 3-溴-环戊-1-烯-1,2-二羧酸二甲酯溶于乙腈。一次加入 30 氰化四乙基铵(1.1 equ)。在惰性气体中，将混合物搅拌直到反应完成(通

过 TLC 监控为 2 小时)。真空下除去溶剂, 残余物以己烷/乙酸乙酯梯度溶液进行快速层析纯化, 得到 25%收率的 3-氰基-环戊-1-烯-1,2-二羧酸二甲酯。

将 3-氰基-环戊-1-烯-1,2-二羧酸二甲酯溶解在浓盐酸中并回流 4 小时。真空下除去溶剂。所得残余物用 HPLC 纯化得到 50%收率的产物。

将环戊-1-烯-1,2,3-三羧酸悬浮在乙酸酐中, 并搅拌 8 小时。真空下除去溶剂, 并且所得粗产物直接使用无需进一步纯化。

将所得酸酐(1 equ, 1mmol)溶解在二氯甲烷(3ml)中, 并向该溶液中加入 4-氨基联苯衍生物(1 equ, 1mmol)。室温下搅拌 18 小时后, 真空下除去溶剂, 所得残余物用 HPLC 纯化得到环戊-1-烯-1,2,3-三羧酸单酰胺和环戊-1-烯-1,2,5-三羧酸单酰胺衍生物。

2. 环戊-1-烯-1,2-二羧酸 2-羟基酰胺 1-单酰胺衍生物的合成

室温下, 将溶于二甲基甲酰胺(3ml)的环戊-1-烯-1,2-二羧酸单酰胺(1 equ, 1mmol)和 TBTU (1 equ, 1mmol)的溶液搅拌 10 分钟。此后, 加入 O-叔丁基羟胺盐酸盐(1 equ, 1mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(1 equ, 1mmol), 并将所得溶液在室温下搅拌 18 小时。真空下除去溶剂, 所得残余物用 HPLC 纯化得到纯产物。

3. 3-羟基-环戊烯-二羧酸-单酰胺和 5-羟基-环戊烯-二羧酸-单酰胺的合成

将溶于氯仿(3 ml)的 5,6-二氢-4H-环戊[c]呋喃-1,3-二酮(1 equ, 1mmol)的溶液在 70°C 加热回流。在用 300W 太阳灯照射所述溶液的过程中, 每次少量加入 N-溴琥珀酰亚胺(1.2 equ, 1.2 mmol)。1 小时后, 将所述溶液冷却至室温, 并在真空下除去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(3 ml), 并加入 4-氨基-联苯-衍生物(1 equ, 1 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌 18 小时。真空下除去溶剂, 并将所得残余物溶于乙腈/水, 并用 HPLC 纯化得到 3-羟基-环戊烯-二羧酸-单酰胺和 5-羟基-环戊烯-二羧酸-单酰胺。

4. 环戊烯二羧酸 2-单酰胺 1-羟基酯的合成

将 5,6-二氢-4H-环戊[c]呋喃-1,3-二酮(1 equ, 1mmol)溶解在相应的醇

(3ml)中，并在室温下搅拌 18 小时得到所需的单烷基酯。此后，真空下除去溶剂，所得残余物在下一步中直接使用无需进一步纯化。

将环戊-1-烯-1,2-二羧酸单烷基酯(1 equ, 1mmol)溶于二氯甲烷并在冰浴冷却下滴加如亚硫酸氯(1.2 equ, 1.2 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时，并在真空下除去溶剂。该产物也在下一步中直接使用无需纯化。

将 2-氯羰基-环戊-1-烯羧酸烷基酯溶解在二氯甲烷(3 ml)中，并加入一份对应的 4-氨基-联苯。所得混合物在室温下搅拌 18 小时，并随后在真空下除去溶剂。所得产物通过重结晶纯化。

10

实施例 1:

3-(3-氟-3'-甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-环戊-2-烯-1,2-二羧酸。
LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 400 [M+H]^+$ 。

15

实施例 2:
2-(3-氟-3'-甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-环戊-1-烯-1,3-二羧酸。
LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 400 [M+H]^+$ 。

实施例 3:

20

2-(3-氟-3'-甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-环戊-1-烯羧酸甲酯。
LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 370 [M+H]^+$ 。

实施例 4:

25

环戊-1-烯-1, 2-二羧酸 1-[(3-氟-3'-甲氧基-联苯-4-基)-酰胺]2-羟基酰胺。LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 371 [M+H]^+$ 。

实施例 5:

3-羟基-2-(2,3,5,6-四氟-3'-三氟甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-环戊-1-烯羧酸。LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 480 [M+H]^+$ 。

30

实施例 6:

5-羟基-2-(2,3,5,6-四氟-3'-三氟甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-环戊-1-烯羧酸。LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 480 [M+H]^+$ 。

5 实施例 7:

2-(3'-乙氧基-3,5-二氟-联苯-4-基氨基甲酰基)-3-羟基-环戊-1-烯羧酸。LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 404 [M+H]^+$ 。

实施例 8:

10 2-(3'-乙氧基-3,5-二氟-联苯-4-基氨基甲酰基)-5-羟基-环戊-1-烯羧酸。LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 404 [M+H]^+$ 。

实施例 9:

15 2-(1',3'-二甲氧基-3,5-二氟-联苯-4-基氨基甲酰基)-3-羟基-环戊-1-烯羧酸。LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 420 [M+H]^+$ 。

实施例 10:

20 2-(1',3'-二甲氧基-3,5-二氟-联苯-4-基氨基甲酰基)-5-羟基-环戊-1-烯羧酸。LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 420 [M+H]^+$ 。

实施例 11:

3-羟基-2-(3,5,2'-三氟-联苯-4-基氨基甲酰基)-环戊-1-烯羧酸。LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 378 [M+H]^+$ 。

25 实施例 12:

5-羟基-2-(3,5,2'-三氟-联苯-4-基氨基甲酰基)-环戊-1-烯羧酸。LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 378 [M+H]^+$ 。

实施例 13:

30 2-(2-氯-2'-甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-3-羟基-环戊-1-烯羧酸。

LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 388 [M+H]^+$ 。

实施例 14:

2-(2-氯-2'-甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-5-羟基-环戊-1-烯羧酸。

5 LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 388 [M+H]^+$ 。

实施例 15:

2-(2'-氯-3,5-二氟-联苯-4-基氨基甲酰基)-3-羟基-环戊-1-烯羧酸。

LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 394 [M+H]^+$ 。

10

实施例 16:

2-(2'-氯-3,5-二氟-联苯-4-基氨基甲酰基)-5-羟基-环戊-1-烯羧酸。

LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 394 [M+H]^+$ 。

15 实施例 17:

2-(3-氟-3'-甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-3-羟基-环戊-1-烯羧酸。

LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 372 [M+H]^+$ 。

实施例 18:

20 2-(3-氟-3'-甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-5-羟基-环戊-1-烯羧酸。

LC/(+)-ESI-MS: $m/z = 372 [M+H]^+$ 。

3. DHODH 活性的抑制分析

标准的分析混合物含有 50 μM decyclo ubichinone、100 μM 二氢乳清酸，60 μM 2,6-二氯靛酚，以及 20 mU DHODH。所用重组酶的单位体积活性为 30 U/ml。在 50 mM TrisHCl (150 mM KCl, 0.1% Triton X-100, pH 8.0)、30°C、最终体积 1 ml 的条件下进行检测。将各组分混合，通过加入二氢乳清酸引发反应。通过分光光度法检测 600 nm 处光吸收的降低对所述反应过程跟踪 2 分钟。

30 在标准分析中再用数量变化的抑制剂进行抑制研究。为确定 IC_{50} 值

(50%抑制所需的抑制剂浓度)至少需应用五种不同的抑制剂浓度。

用 Prof. M. Löffler, Marburg, Germany [M. Löffler, Chem. Biol. Interact. 124, (2000), 61-76]提供的重组人以及重组小鼠 DHODH 进行这些研究。

5 实施例 5、6、7、8、11、12、13、14、15、16、17 和 18 显示出 $< 1\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值(人 DHODH)。实施例 9 和 10 显示出 $< 5\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值(人 DHODH)。实施例 1、2、3 和 4 显示出 $> 5\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值(人 DHODH)。