[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 207/20 (2006.01)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480016354.X

[43] 公开日 2006 年 7 月 19 日

[11] 公开号 CN 1805928A

[22] 申请日 2004.6.8
[21] 申请号 200480016354.X
[30] 优先权
[32] 2003.6.12 [33] US [31] 60/477,995
[86] 国际申请 PCT/US2004/018065 2004.6.8
[87] 国际公布 WO2004/111193 英 2004.12.23
[85] 进入国家阶段日期 2005.12.12
[71] 申请人 麦克公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 M·E·弗拉利 R·M·加巴西奥
G·D·哈特曼 W·F·霍夫曼
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜 王景朝
权利要求书 18 页 说明书 94 页 序列表 1 页

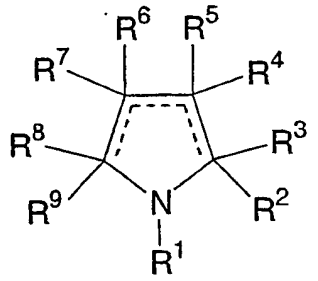
[54] 发明名称

有丝分裂驱动蛋白抑制剂的前体药物

[57] 摘要

本发明涉及二氢吡咯化合物的磷酸酯前体药物，所述化合物可用于治疗细胞增殖疾病，治疗与 KSP 驱动蛋白活性有关的病症，以及用于抑制 KSP 驱动蛋白。本发明还涉及包含这些化合物的组合物，以及施用这些化合物治疗哺乳动物中癌症的方法。

1. 式 I 化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体：



I

其中

a 是 0 或 1;

b 是 0 或 1;

m 是 0、1、或 2;

n 是 0 或 1;

r 是 0 或 1;

s 是 0 或 1;

u 是 2、3、4 或 5;

虚线表示任选存在的双键，条件是在环中存在一个并且只有一个双键。

R^1 选自：

1) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X) C_1-C_{10} 烷基，

2) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X)芳基，

3) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X) C_2-C_{10} 烯基，

4) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X)C_2-C_{10} 炔基，

5) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X)C_3-C_8 环烷基，

6) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X)杂环基，

7) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X)$NR^cR^{c'}$，

8) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$$SO_2NR^cR^{c'}$，

9) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$ SO_2C_1-C_{10} 烷基，

10) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$ SO_2C_2-C_{10} 烯基，

11) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$ SO_2C_2-C_{10} 炔基，

12) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n SO_2$芳基，

13) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n SO_2$-杂环基，

14) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n SO_2C_3\text{-}C_8$环烷基，

15) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n P(=O)R^dR^{d'}$，

16) 芳基；

17) 杂环基；和

18) $C_1\text{-}C_{10}$烷基；

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基、亚烷基、杂芳基和杂环基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；

R^2 和 R^6 独立地选自：

1) 芳基，

2) $C_1\text{-}C_6$芳烷基，

3) $C_3\text{-}C_8$环烷基，和

4) 杂环基，

所述芳基、环烷基、芳烷基和杂环基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；

R^3、R^4、R^5,、R^7,、R^8、和 R^9独立地选自：

1) H，

2) $C_1\text{-}C_{10}$烷基，

3) 芳基，

4) $C_2\text{-}C_{10}$烯基，

5) $C_2\text{-}C_{10}$炔基，

6) $C_1\text{-}C_6$全氟烷基，

7) $C_1\text{-}C_6$芳烷基，

8) $C_3\text{-}C_8$环烷基，和

9) 杂环基，

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基和杂环基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；或者

连接在同一碳原子上的 R^4 和 R^5，或 R^8 和 R^9一起形成-$(CH_2)_u$-，其中一个碳原子可任选被选自 O、$S(O)_m$、 $-N(R^a)C(O)$-、 $-N(R^b)$-和$-N(COR^a)$- 的部分代替；

R^{10} 独立地选自：

1) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10}烷基，

2) $(C=O)_aO_b$芳基，

3) C_2-C_{10}烯基，

4) C_2-C_{10}炔基，

5) $(C=O)_aO_b$杂环基，

6) CO_2H，

7) 卤素，

8) CN，

9) OH，

10) O_bC_1-C_6全氟烷基，

11) $O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$，

12) $S(O)_mR^a$，

13) $S(O)_2NR^{12}R^{13}$，

14) 氧代基，

15) CHO，

16) $(N=O)R^{12}R^{13}$，

17) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8环烷基，和

18) $-OPO(OH)_2$；

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基和环烷基可任选被一个或多个选自R^{11}的取代基取代；

R^{11}选自：

1) $(C=O)_rO_s(C_1$-$C_{10})$烷基，

2) $O_r(C_1$-$C_3)$全氟烷基，

3) $(C_0$-$C_6)$亚烷基-$S(O)_mR^a$，

4) 氧代基，

5) OH，

6) 卤素，

7) CN，

8) $(C=O)_rO_s(C_2$-$C_{10})$烯基，

9) $(C=O)_rO_s(C_2$-$C_{10})$炔基，

10) $(C=O)_rO_s(C_3$-$C_6)$环烷基，

11) $(C=O)_rO_s(C_0$-$C_6)$亚烷基-芳基，

12) $(C=O)_rO_s$ (C_0-C_6)亚烷基-杂环基，

13) $(C=O)_rO_s$ (C_0-C_6)亚烷基-N $(R^b)_2$，

14) $C(O)R^a$，

15) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2R^a，

16) C(O)H，

17) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2H，

18) $C(O)N(R^b)_2$，

19) $S(O)_mR^a$，

20) $S(O)_2N$ $(R^b)^2$，和

21) $-OPO(OH)_2$；

所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、亚烷基和杂环基可任选被最高达3个的选自下列取代基所取代：R^b、OH、(C_1-C_6) 烷氧基、 卤素、CO_2H、 CN、$O(C=O)$ C_1-C_6烷基、氧代基、和 $N(R^b)_2$；

R^{12}和R^{13}独立地选自：

1) H，

2) $(C=O)O_bC_1-C_{10}$烷基，

3) $(C=O)O_bC_3-C_8$环烷基，

4) $(C=O)O_b$芳基，

5) $(C=O)O_b$杂环基，

6) C_1-C_{10}烷基，

7) 芳基，

8) C_2-C_{10}烯基，

9) C_2-C_{10}炔基，

10) 杂环基，

11) C_3-C_8环烷基，

12) SO_2R^a，和

13) $(C=O)$ NR^b_2，

所述烷基、环烷基、芳基、杂环基、烯基、以及炔基可任选被一个或多个选自R^{11}的取代基取代，或者

R^{12}和 R^{13} 可以与它们所连接的氮一起形成单环或者二环杂环，所述杂环在每个环中具有3-7个环单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自 N、O 和 S 的另外杂原子，所述单环或二环

杂环可任选被一个或多个选自 R^{11} 的取代基取代;

R^{14} 独立地选自:

1) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} 烷基,

2) $(C=O)_aO_b$ 芳基,

3) C_2-C_{10} 烯基,

4) C_2-C_{10} 炔基,

5) $(C=O)_aO_b$ 杂环基,

6) CO_2H,

7) 卤素,

8) CN,

9) OH,

10) O_bC_l-C_6 全氟烷基,

11) $O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$,

12) $S(O)_mR^a$,

13) $S(O)_2NR^{12}R^{l3}$,

14) 氧代基,

15) CHO,

16) $(N=O)R^{12}R^{13}$,

17) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8 环烷基,和

18) $-OPO(OH)_2$;

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基、和环烷基可任选被一个或多个选自 R^{l1} 的取代基取代 ;

R^a 是$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_6)$环烷基、芳基、或杂环基,所述基团可任选被 1-3 个选自 R^{14} 的取代基取代;

R^b 是 H,$(C_1$-$C_6)$烷基、芳基、杂环基、$(C_3$-$C_6)$环烷基、$(C=O)OC_1$-C_6 烷基、$(C=O)C_1$-C_6 烷基或者 $S(O)_2R^a$,所述基团可任选被 1-3 个选自 R^{14} 的取代基取代;

R^c 和 $R^{c'}$ 独立地选自:H、$(C_1$-$C_6)$烷基、芳基、杂环基和$(C_3$-$C_6)$环烷基,所属基团可任选被 1,2 或 3 个选自 R^{10} 的取代基取代,或者

R^c 和 $R^{c'}$ 可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环,所述杂环在每个环中具有 3-7 个环单元,并且除了所述氮以外,还可以任选含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外的杂原子,所述单环或二环杂

环可任选被 1、2 和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代;

R^d 和 $R^{d'}$ 独立地选自: (C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基和 $NR^b{}_2$，或者

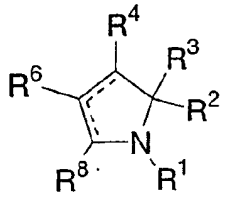
R^d 和 $R^{d'}$ 可与它们所连接的磷一起形成单环杂环，所述杂环具有 5-7 个环单元，并且除了所述磷以外，还可以任选含有一个或两个选自 NR^e、O 和 S 的另外的杂原子，所属单环杂环可任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代。

R^e 选自: H 和 (C_1-C_6)烷基; 并且

X 选 O, NR^e 和 S;

条件是式 I 化合物中至少存在一个取代基-$OPO(OH)_2$ 。

2. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物是式 II 化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体:



II

其中:

a 是 0 或 1;

b 是 0 或 1;

m 是 0、1、或 2;

n 是 0 或 1;

r 是 0 或 1;

s 是 0 或 1;

虚线表示任选存在的双键，条件是在环中存在一个并且只有一个双键。

R^1 选自:

1) $(C_1-C_6$-亚烷基$)_n(C=O)C_1-C_{10}$ 烷基,

2) $(C_1-C_6$-亚烷基$)_n(C=O)$芳基,

3) $(C_1-C_6$-亚烷基$)_n(C=O)C_2-C_{10}$ 烯基,

4) $(C_1-C_6$-亚烷基$)_n(C=O)C_2-C_{10}$ 炔基,

5) $(C_1-C_6$-亚烷基$)_n(C=O)C_3-C_8$ 环烷基,

6) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n$ (C=O)杂环基,

7) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n$ (C=O)$NR^cR^{c'}$,

8) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n$ $SO_2NR^cR^{c'}$,

9) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n$ $SO_2C_1\text{-}C_{10}$烷基,

10) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n$ SO_2-芳基,

11) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n$ SO_2-杂环基,

12) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n$ $SO_2\text{-}C_3\text{-}C_8$环烷基,

13) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_nP(=O)R^dR^{d'}$,

14) 芳基;

15) 杂环基;和

16) $C_1\text{-}C_{10}$ 烷基;

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基、亚烷基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代;

R^2和 R^6独立地选自:

1) 芳基,

2) $C_1\text{-}C_6$芳烷基,

3) $C_3\text{-}C_8$环烷基,和

4) 杂环基,

所述烷基、环烷基、芳烷基和杂环基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代;

R^3, R^4 和 R^8 独立地选自:

1) H,

2) $C_1\text{-}C_{10}$烷基,

3) 芳基,

4) $C_2\text{-}C_{10}$烯基,

5) $C_2\text{-}C_{10}$炔基,

6) $C_1\text{-}C_6$全氟烷基,

7) $C_1\text{-}C_6$芳烷基,

8) $C_3\text{-}C_8$ 环烷基,和

9) 杂环基,

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基、和杂环基可任选被一个或多个选自 R^{10}的取代基取代;

R^{10}独立地选自：

1) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10}烷基，
2) $(C=O)_aO_b$芳基，
3) C_2-C_{10}烯基，
4) C_2-C_{10}炔基，
5) $(C=O)_aO_b$杂环基，
6) CO_2H，
7) 卤素，
8) CN，
9) OH，
10) O_bC_1-C_6全氟烷基，
11) $O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$，
12) $S(O)_mR^a$，
13) $S(O)_2NR^{12}R^{13}$，
14) 氧代基，
15) CHO，
16) $(N=O)R^{12}R^{13}$，
17) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8环烷基，和
18) $-OPO(OH)_2$；

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基、和环烷基可任选被1、2或3个选自R^{11}的取代基取代；

R^{11}选自：

1) $(C=O)_rO_s(C_1$-$C_{10})$烷基，
2) $O_r(C_1$-$C_3)$全氟烷基，
3) 氧代基，
4) OH，
5) 卤素，
6) CN，
7) $(C_2$-$C_{10})$烯基，
8) $(C_2$-$C_{10})$炔基，
9) $(C=O)_rO_s(C_3$-$C_6)$环烷基，
10) $(C=O)_rO_s(C_0$-$C_6)$亚烷基-芳基，

11) $(C=O)_rO_s$ (C_0-C_6)亚烷基-杂环基，

12) $(C=O)_rO_s(C_0-C_6)$亚烷基-$N(R^b)_2$，

13) $C(O)R^a$，

14) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2R^a

15) $C(O)H$，

16) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2H，和

17) $C(O)N(R^b)_2$，

18) $S(O)_mR^a$，

19) $S(O)_2N(R^b)_2$，和

20) $-OPO(OH)_2$；

所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、亚烷基、和杂环基可任选被最高达 3 个选自下列的取代基取代：R^b，OH，(C_1-C_6)烷氧基，卤素，CO_2H，CN，$O(C=O)C_1-C_6$烷基，氧代基，和 $N(R^b)_2$；

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自：

1) H，

2) $(C=O)O_bC_1-C_{10}$烷基，

3) $(C=O)O_bC_3-C_8$环烷基，

4) $(C=O)O_b$芳基，

5) $(C=O)O_b$杂环基，

6) C_1-C_{10}烷基，

7) 芳基，

8) C_2-C_{10}烯基，

9) C_2-C_{10}炔基，

10) 杂环基，

11) C_3-C_8环烷基，

12) SO_2R^a，和

13) $(C=O)NR^b_2$，

所述烷基、环烷基、芳基、杂环基、烯基、和炔基可任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代，或者

R^{12} 和 R^{13} 可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述杂环在每个环中具有 5-7 个单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外杂原子，所述单环或二环杂环可

任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代;

R^a 是(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、芳基或杂环基;

R^b 是 H、(C_1-C_6)烷基、芳基、杂环基、(C_3-C_6)环烷基、(C=O)OC_1-C_6 烷基, (C=O)C_1-C_6 烷基或 $S(O)_2R^a$;

R^c 和 $R^{c'}$ 独立地选自: H、(C_1-C_6)烷基、芳基、杂环基、和(C_3-C_6)环烷基; 或者

R^c 和 $R^{c'}$可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环, 所述杂环在每个环中具有 5-7 个单元, 并且除了所述氮以外, 还可以任选含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外杂原子, 所述单环或二环杂环可任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代;

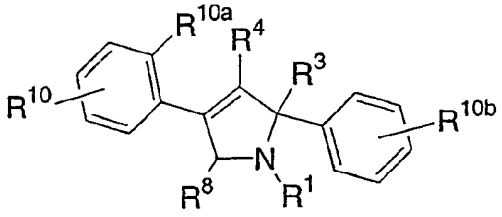
R^d 和 $R^{d'}$ 独立地选自: (C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基和 NR^b_2, 或者

R^d 和 $R^{d'}$ 可以与它们所连接的磷一起形成单环杂环, 所述杂环在每个环中具有 5-7 个单元, 并且除了所述磷以外, 还可以任选含有一个或两个选自 NR^e、O、和 S 的另外杂原子, 所述单环杂环可任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代; 和

R^e 选自: H 和(C_1-C_6)烷基; 并且

条件是在式Ⅱ化合物中至少存在一个取代基-$OPO(OH)_2$。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中所述化合物是式Ⅲ化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体:



Ⅲ

其中:

a 是 0 或 1;

b 是 0 或 1;

m 是 0、1、或 2;

r 是 0 或 1;

s 是 0 或 1;

R^1选自：

1) (C=O)C_1-C_{10}烷基，

2) (C=O)芳基，

3) (C=O)C_3-C_8环烷基，

4) (C=O)杂环基，

5) (C=O) $NR^cR^{c'}$，

6) (C=S)$NR^cR^{c'}$，

7) $SO_2NR^cR^{c'}$，

8) SO_2C_1-C_{10}烷基，

9) SO_2-芳基，和

10) SO_2-杂环基，

所述烷基、芳基、环烷基、和杂环基任选被一个或多个选自R^{10}的取代基取代；

R^3, R^4 和 R^8 独立地选自：

1) H，

2) C_1-C_{10}烷基，和

3) C_1-C_6全氟烷基，

所述烷基可任选被一个或多个选自R^{10}的取代基取代；

R^{10}和R^{10b}独立地选自：

1) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10}烷基，

2) $(C=O)_aO_b$芳基，

3) C_2-C_{10}烯基，

4) C_2-C_{10}炔基，

5) $(C=O)_aO_b$杂环基，

6) CO_2H，

7) 卤素，

8) CN，

9) OH，

10) O_bC_1-C_6全氟烷基，

11) $O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$，

12) $S(O)_mR^a$，

13) $S(O)_2NR^{12}R^{13}$，

14) 氧代基,

15) CHO,

16) $(N=O)R^{12}R^{13}$,

17) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8 环烷基，和

18) $-OPO(OH)_2$；

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基、和环烷基任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代;

R^{10a} 是卤素;

R^{11} 选自:

1) $(C=O)_rO_s(C_1$-$C_{10})$烷基,

2) O_r $(C_1$-$C_3)$全氟烷基,

3) 氧代基,

4) OH,

5) 卤素,

6) CN,

7) $(C_2$-$C_{10})$烯基,

8) $(C_2$-$C_{10})$炔基,

9) $(C=O)_rO_s(C_3$-$C_6)$环烷基,

10) $(C=O)_rO_s(C_0$-$C_6)$亚烷基-芳基,

11) $(C=O)_rO_s$ $(C_0$-$C_6)$亚烷基-杂环基,

12) $(C=O)_rO_s(C_0$-$C_6)$亚烷基-$N(R^b)_2$,

13) $C(O)R^a$,

14) $(C_0$-$C_6)$亚烷基-CO_2R^a

15) C(O)H,

16) $(C_0$-$C_6)$亚烷基-CO_2H,

17) $C(O)N(R^b)_2$,

18) $S(O)_mR^a$,

19) $S(O)_2N(R^b)_2$，和

20) $-OPO(OH)_2$,

所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、和杂环基可任选被最高达 3 个选自下列的取代基取代: R^b, OH, $(C_1$-$C_6)$烷氧基，卤素，CO_2H, CN, $O(C=O)C_1$-C_6 烷基，氧代基,和 $N(R^b)_2$;

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自：

1) H,

2) $(C=O)O_bC_1$-C_{10} 烷基，

3) $(C=O)O_bC_3$-C_8 环烷基，

4) $(C=O)O_b$ 芳基，

5) $(C=O)O_b$ 杂环基，

6) C_1-C_{10} 烷基，

7) 芳基，

8) C_2-C_{10} 烯基，

9) C_2-C_{10} 炔基，

10) 杂环基，

11) C_3-C_8 环烷基，

12) SO_2R^a，和

13) $(C=O)NR^b{}_2$，

所述烷基、环烷基、芳基、杂环基、烯基、和炔基可任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代，或者

R^{12} 和 R^{13} 可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述杂环在每个环中具有 5-7 个单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外杂原子，所述单环或二环杂环可任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代；

R^a 独立地选自：$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_6)$环烷基、芳基或杂环基；

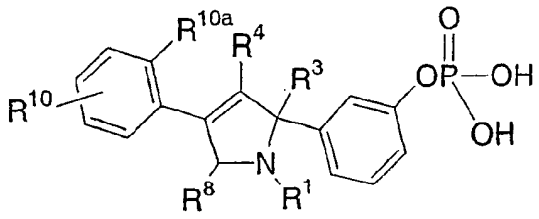
R^b 独立地选自：H、$(C_1$-$C_6)$烷基、芳基、杂环基、$(C_3$-$C_6)$环烷基、$(C=O)OC_1$-C_6 烷基，$(C=O)C_1$-C_6 烷基或 $S(O)_2R^a$；和

R^c 和 $R^{c'}$ 独立地选自：H、$(C_1$-$C_6)$烷基、芳基、杂环基、和$(C_3$-$C_6)$环烷基；或者

R^c 和 $R^{c'}$ 可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述杂环在每个环中具有 5-7 个单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外杂原子，所述单环或二环杂环可任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代；并且

条件是在式Ⅲ化合物中至少存在一个取代基-$OPO(OH)_2$。

4. 式Ⅳ化合物或其可药用盐或立体异构体：



IV

其中：

a 是 0 或 1；

b 是 0 或 1；

m 是 0、1、或 2；

r 是 0 或 1；

s 是 0 或 1；

R^1 选自：

1) $(C=O)C_1$-C_{10} 烷基，

2) (C=O)芳基，

3) $(C=O)C_3$-C_8 环烷基，

4) (C=O)杂环基，

5) $(C=O)\ NR^cR^{c'}$，

6) $(C=S)NR^cR^{c'}$，

7) $SO_2NR^cR^{c'}$，

8) SO_2C_1-C_{10} 烷基，

9) SO_2-芳基，和

10) SO_2-杂环基，

所述烷基、芳基、环烷基、和杂环基任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；

R^3, R^4 和 R^8 独立地选自：

1) H，

2) C_1-C_{10} 烷基，和

3) C_1-C_6 全氟烷基，

所述烷基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；

R^{10} 独立地选自：

1) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} 烷基，

2) $(C=O)_aO_b$ 芳基，

3) C_2-C_{10} 烯基，

4) C_2-C_{10} 炔基，

5) $(C=O)_aO_b$ 杂环基，

6) CO_2H，

7) 卤素，

8) CN，

9) OH，

10) O_bC_1-C_6 全氟烷基，

11) $O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$，

12) $S(O)_mR^a$，

13) $S(O)_2NR^{12}R^{13}$，

14) 氧代基，

15) CHO，

16) $(N=O)R^{12}R^{13}$，

17) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8 环烷基，和

18) -OPO $(OH)_2$；

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基、和环烷基任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代；

R^{10a} 是卤素；

R^{11} 选自：

1) $(C=O)_rO_s(C_1$-$C_{10})$烷基，

2) O_r $(C_1$-$C_3)$全氟烷基，

3) 氧代基，

4) OH，

5) 卤素，

6) CN，

7) $(C_2$-$C_{10})$烯基，

8) $(C_2$-$C_{10})$炔基，

9) $(C=O)_rO_s(C_3$-$C_6)$环烷基，

10) $(C=O)_rO_s(C_0$-$C_6)$亚烷基-芳基，

11) $(C=O)_rO_s$ $(C_0$-$C_6)$亚烷基-杂环基，

12) $(C=O)_rO_s(C_0-C_6)$亚烷基-$N(R^b)_2$,

13) $C(O)R^a$,

14) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2R^a

15) C(O)H,

16) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2H,

17) $C(O)N(R^b)_2$,

18) $S(O)_mR^a$,

19) $S(O)_2N(R^b)_2$, 和

20) $-OPO(OH)_2$,

所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、和杂环基可任选被最高达 3 个选自下列的取代基取代: R^b, OH, (C_1-C_6)烷氧基, 卤素, CO_2H, CN, $O(C=O)C_1-C_6$ 烷基, 氧代基,和 $N(R^b)_2$;

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自:

1) H,

2) $(C=O)O_bC_1-C_{10}$ 烷基,

3) $(C=O)O_bC_3-C_8$ 环烷基,

4) $(C=O)O_b$ 芳基,

5) $(C=O)O_b$ 杂环基,

6) C_1-C_{10} 烷基,

7) 芳基,

8) C_2-C_{10} 烯基,

9) C_2-C_{10} 炔基,

10) 杂环基,

11) C_3-C_8 环烷基,

12) SO_2R^a, 和

13) $(C=O)NR^b{}_2$,

所述烷基、环烷基、芳基、杂环基、烯基、和炔基可任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代, 或者

R^{12} 和 R^{13} 可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环, 所述杂环在每个环中具有 5-7 个单元, 并且除了所述氮以外, 还可以任选含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外杂原子, 所述单环或二环杂环可任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代;

R^a 独立地选自：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、芳基或杂环基；

R^b 独立地选自：H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基、杂环基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、$(C{=}O)OC_1\text{-}C_6$烷基，$(C{=}O)C_1\text{-}C_6$烷基或 $S(O)_2R^a$；和

R^c 和 $R^{c'}$ 独立地选自：H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基、杂环基、和$(C_3\text{-}C_6)$环烷基；或者

R^c 和 $R^{c'}$可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述杂环在每个环中具有 5-7 个单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外杂原子，所述单环或二环杂环可任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代；

5. 选自下列的化合物：

3-{(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-1-[(二甲氨基) 羰基]-2, 5-二氢-lH-吡咯-2-基}苯基二氢磷酸酯；

3-[(2S)-1-[(2S)-2-环丙基-2-羟基乙酰基]-4-(2, 5-二氟苯基) -2, 5-二氢-lH-吡咯-2-基]苯基二氢磷酸酯；

3-((2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-1-{ [甲基 (四氢呋喃-3-基) 氨基] 羰基}-2, 5-二氢-1H-吡咯-2-基) 苯基二氢磷酸酯；

3-{(2*S*)-4-(2, 5-二氟苯基)-1-[(2*S*)-2-羟基-3, 3-二甲基丁酰基]-2, 5-二氢-lH-吡咯-2-基}苯基二氢磷酸酯；

(lS)-1-{[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-基] 羰基}-2, 2-二甲基丙基氨基甲酸 2-(磷酰基氧) 乙酯；和

(l*S*)-l-环丙基-2-[(2*S*)-4-(2, 5-二氟苯基) -2-苯基-2, 5-二氢-l*H*-吡咯-1-基]-2-氧代乙基二氢磷酸酯；

或其药学上可接受的盐或立体异构体。

6. 药物组合物，所述组合物包含权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。

7. 权利要求 6 的组合物，其中所述组合物还包含选自下列的第二化合物：

1) 雌激素受体调节剂，

2) 雄激素受体调节剂，

3) 类视黄醇受体调节剂，

4) 细胞毒性剂/细胞生长抑制剂，

5) 抗增殖剂，

6) 异戊烯基-蛋白转移酶抑制剂，

7) HMG-CoA 还原酶抑制剂，

8) HIV 蛋白酶抑制剂，

9) 逆转录酶抑制剂，

10) 血管生成抑制剂，

11) PPAR-γ 激动剂，

12) PPAR-δ 激动剂，

13) 细胞增殖和存活信号传导抑制剂，和

14) 干扰细胞周期节点的活性剂。

8. 权利要求 1 的化合物用于制备在需要这种治疗的哺乳动物中治疗或预防癌症的药物的应用。

9. 权利要求 1 的化合物用于制备在需要这种治疗的哺乳动物中治疗或预防癌症的药物的应用，其中所述癌症选自组织细胞性淋巴瘤、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤和乳腺癌。

10. 权利要求 1 的化合物用于制备在需要这种调节的哺乳动物中调节有丝分裂纺锤体形成的应用。

11. 权利要求 1 的化合物用于制备在需要这种抑制的哺乳动物中抑制有丝分裂驱动蛋白的应用。

有丝分裂驱动蛋白抑制剂的前体药物

发明背景

本发明涉及二氢吡咯衍生物的磷酸酯，所述二氢吡咯衍生物的磷酸酯是驱动蛋白抑制剂，特别是有丝分裂驱动蛋白 KSP 抑制剂，并且可用于治疗细胞增殖性疾病例如癌症、增生、再狭窄、心脏肥大、免疫病症和炎症。

用于治疗癌症的治疗剂有紫杉烷类和长春花生物碱。紫杉烷类和长春花生物碱类作用于在多种细胞结构中存在的微管。微管是有丝分裂纺锤体的主要结构单元。有丝分裂纺锤体负责让基因组复制拷贝分配到细胞分裂所产生的两个子细胞中的每一个中。据推测，药物破坏有丝分裂纺锤体会导致癌细胞被抑制，并且诱导癌细胞死亡。然而，微管形成其他类型细胞结构，包括神经处理过程中的细胞内传递路径。由于这些这些活性剂并没有特异地针对目标有丝分裂纺锤体，它们限制期应用的副作用。

用于治疗癌症的活性剂特异性的改善得到了很大关注，这是因为如果可以降低用施用这些活性剂有关的副作用，则可以实现治疗效益。传统上，癌症治疗方面的显著改善与与鉴定出通过新的作用机制起作用的治疗剂有关。这类治疗剂的实例包括紫杉烷类，以及拓扑异构酶 I 抑制剂。从这两方面来看，有丝分裂驱动蛋白是新抗癌剂的有吸引力的靶目标。

有丝分裂驱动蛋白是有丝分裂纺锤体装配和功能所必需的酶，但通常不是其他微管结构的部分，例如在神经处理中。有丝分裂驱动蛋白在有丝分裂的所有时期都起必不可少的作用。这些酶是“分子发动机”，其通过将 ATP 水解成机械力来转化能量，所生成的机械力驱动细胞沿着微管运动。足以进行这项任务的催化域是约 340 个氨基酸的紧凑结构。在有丝分裂期间，驱动蛋白将微管组织成有丝分裂纺锤体的双极结构。驱动蛋白介导染色体沿着纺锤体微管移动，以及与有丝分裂具体时期有关的有丝分裂纺锤体中的结构改变。在实验中打乱有丝分裂驱动蛋白功能会引起有丝分裂纺锤体变形或功能障碍，通常导致细胞周期停滞和细胞死亡。

已经鉴定出的有丝分裂驱动蛋白是 KSP。KSP 属于正末端定向微管发动机的进化保守的驱动蛋白亚族。其装配成由反平行同质二聚体组成的双极同质四聚体。在有丝分裂期间，KSP 与有丝分裂纺锤体的微管结合。将抗 KSP 的抗体微注射的到人细胞内阻止了前中期期间纺锤体极分离，生成单极纺锤体，并引起有丝分裂停滞和诱导程序化细胞死亡。在其他非人生物体中，KSP 和相关驱动蛋白捆住反平行的微管，并让它们彼此相对滑动，由此迫使两个纺锤体极分开。KSP 也可以介导后期 B 纺锤体延伸，并将微管在纺锤体极集中。

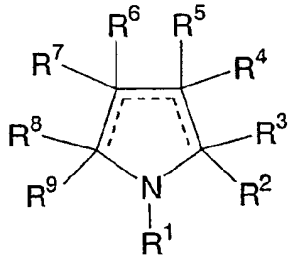
人 KSP（还称 HsEg5）已经描述过[Blangy, 等., Cell, 83: 1159-69 (1995); Whitehead, 等., Arthritis Rheum., 39: 1635-42 (1996); Galgio 等., J. Cell Biol., 135: 339-414 (1996); Blangy, 等., J Biol. Chem., 272:19418-24 (1997); Blangy, 等., Cell Motil Cytoskeleton, 40: 174-82(1998) ; Whitehead 和 Rattner, J. Cell Sci., 111: 2551-61 (1998); Kaiser, 等., JBC 274:18925-31 (1999); GenBank 登记号：X85137, NM004523 和 U37426]，并且 KSP 基因片段（TRIP5）已经描述过[Lee, 等., Mol Endocrinol., 9: 243-54 (1995); GenBank 登记号 L40372]。非洲爪蟾 KSP 同系物以及果蝇 K-LP61 F/KRP 130 已报道过。

最近有人描述了作为 KSP 抑制剂的一些喹唑啉酮化合物（PCT Publ. WO01/30768, May 3,2001）

有丝分裂驱动蛋白是发现和开发新的有丝分裂化疗剂的有吸引力的目标。因此，本发明的目的是提供可用于抑制 KSP—有丝分裂驱动蛋白的化合物、方法和组合物。

发明概述

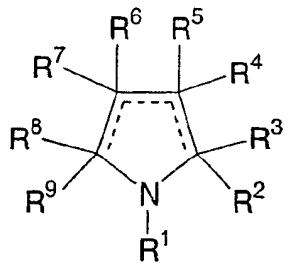
本发明涉及可用于治疗细胞增殖性疾病，治疗与 KSP 驱动蛋白活性有关的病症，以及用于抑制 KSP 驱动蛋白的二氢吡咯衍生物的磷酸酯。本发明化合物可用式 I 表示：



I

发明详述

本发明化合物可用于抑制有丝分裂驱动蛋白，并且由式 I 化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体表示



I

其中

a 是 0 或 1;

b 是 0 或 1;

m 是 0、1、或 2;

n 是 0 或 1;

r 是 0 或 1;

s 是 0 或 1;

u 是 2、3、4 或 5;

虚线表示任选存在的双键，条件是在环中存在一个并且只有一个双键。

R^1 选自:

1) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X) C_1-C_{10} 烷基,

2) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X)芳基,

3) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X) C_2-C_{10} 烯基,

4) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X)C_2-C_{10} 炔基,

5) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X)C_3-C_8 环烷基,

6) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X)杂环基,

7) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$(C=X)$NR^cR^{c'}$,

8) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$$SO_2NR^cR^{c'}$,

9) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$ SO_2C_1-C_{10} 烷基,

10) (C_1-C_6-亚烷基)$_n$ SO_2C_2-C_{10} 烯基,

11) $(C_1-C_6$-亚烷基$)_n SO_2C_2-C_{10}$ 炔基，

12) $(C_1-C_6$-亚烷基$)_n SO_2$-芳基，

13) $(C_1-C_6$-亚烷基$)_n SO_2$-杂环基，

14) $(C_1-C_6$-亚烷基$)_n SO_2C_3-C_8$ 环烷基，

15) $(C_1-C_6$-亚烷基$)_n P(=O)R^dR^{d'}$，

16) 芳基；

17) 杂环基；和

18) C_1-C_{10} 烷基；

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基、亚烷基、杂芳基和杂环基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；

R^2 和 R^6 独立地选自：

1) 芳基，

2) C_1-C_6 芳烷基，

3) C_3-C_8 环烷基，和

4) 杂环基，

所述芳基、环烷基、芳烷基和杂环基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；

R^3、R^4、R^5,、R^7,、R^8、和 R^9 独立地选自：

1) H，

2) C_1-C_{10} 烷基，

3) 芳基，

4) C_2-C_{10} 烯基，

5) C_2-C_{10} 炔基，

6) C_1-C_6 全氟烷基，

7) C_1-C_6 芳烷基，

8) C_3-C_8 环烷基，和

9) 杂环基，

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基和杂环基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；或者

连接在同一碳原子上的 R^4 和 R^5，或 R^8 和 R^9 一起形成-$(CH_2)_u$-，其中一个碳原子可任选被选自 O、$S(O)_m$、 -$N(R^a)C(O)$-、 -$N(R^b)$-和-$N(COR^a)$- 的部分代替；

R^{10} 独立地选自：

1) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} 烷基，
2) $(C=O)_aO_b$ 芳基，
3) C_2-C_{10} 烯基，
4) C_2-C_{10} 炔基，
5) $(C=O)_aO_b$ 杂环基，
6) CO_2H，
7) 卤素，
8) CN，
9) OH，
10) O_bC_1-C_6 全氟烷基，
11) $O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$，
12) $S(O)_mR^a$，
13) $S(O)_2NR^{12}R^{13}$，
14) 氧代基，
15) CHO，
16) $(N=O)R^{12}R^{13}$，
17) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8 环烷基，和
18) $-OPO(OH)_2$；

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基和环烷基可任选被一个或多个选自 R^{11} 的取代基取代；

R^{11} 选自：

1) $(C=O)_rO_s(C_1$-$C_{10})$烷基，
2) $O_r(C_1$-$C_3)$全氟烷基，
3) $(C_0$-$C_6)$亚烷基-$S(O)_mR^a$，
4) 氧代基，
5) OH，
6) 卤素，
7) CN，
8) $(C=O)_rO_s(C_2$-$C_{10})$烯基，
9) $(C=O)_rO_s(C_2$-$C_{10})$炔基，
10) $(C=O)_rO_s(C_3$-$C_6)$环烷基，

11) $(C=O)_rO_s$ (C_0-C_6)亚烷基-芳基，

12) $(C=O)_rO_s$ (C_0-C_6)亚烷基-杂环基，

13) $(C=O)_rO_s$ (C_0-C_6)亚烷基-N $(R^b)_2$，

14) $C(O)R^a$，

15) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2R^a，

16) C(O)H，

17) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2H，

18) $C(O)N(R^b)_2$，

19) $S(O)_mR^a$，

20) $S(O)_2N$ $(R^b)^2$，和

21) $-OPO(OH)_2$；

所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、亚烷基和杂环基可任选被最高达3个的选自下列的取代基取代：R^b、OH、(C_1-C_6) 烷氧基、 卤素、CO_2H、 CN、$O(C=O)$ C_1-C_6烷基、氧代基、和 $N(R^b)_2$；

R^{12}和R^{13}独立地选自：

1) H，

2) $(C=O)O_bC_1-C_{10}$烷基，

3) $(C=O)O_bC_3-C_8$环烷基，

4) $(C=O)O_b$芳基，

5) $(C=O)O_b$杂环基，

6) C_1-C_{10}烷基，

7) 芳基，

8) C_2-C_{10}烯基，

9) C_2-C_{10}炔基，

10) 杂环基，

11) C_3-C_8环烷基，

12) SO_2R^a，和

13) $(C=O)$ NR^b_2，

所述烷基、环烷基、芳基、杂环基、烯基、以及炔基可任选被一个或多个选自R^{11}的取代基取代，或者

R^{12}和 R^{13} 可以与它们所连接的氮一起形成单环或者二环杂环，所述杂环在每个环中具有3-7个环单元，并且除了所述氮以外，还可以

任选含有一个或两个选自 N、O 和 S 的另外杂原子，所述单环或二环杂环可任选被一个或多个选自 R^{11} 的取代基取代；

R^{14} 独立地选自：

1) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} 烷基，
2) $(C=O)_aO_b$ 芳基，
3) C_2-C_{10} 烯基，
4) C_2-C_{10} 炔基，
5) $(C=O)_aO_b$ 杂环基，
6) CO_2H，
7) 卤素，
8) CN，
9) OH，
10) O_bC_1-C_6 全氟烷基，
11) $O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$，
12) $S(O)_mR^a$，
13) $S(O)_2NR^{12}R^{13}$，
14) 氧代基，
15) CHO，
16) $(N=O)R^{12}R^{13}$，
17) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8 环烷基，和
18) $-OPO(OH)_2$；

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基、和环烷基可任选被一个或多个选自 R^{11} 的取代基取代；

R^a 是$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_6)$环烷基、芳基、或杂环基，所述基团可任选被 1-3 个选自 R^{14} 的取代基取代；

R^b 是 H，$(C_1$-$C_6)$烷基、芳基、杂环基、$(C_3$-$C_6)$环烷基、$(C=O)OC_1$-C_6 烷基、$(C=O)C_1$-C_6 烷基或者 $S(O)_2R^a$，所述基团可任选被 1-3 个选自 R^{14} 的取代基取代；

R^c 和 $R^{c'}$ 独立地选自：H、$(C_1$-$C_6)$烷基、芳基、杂环基和$(C_3$-$C_6)$环烷基，所属基团可任选被 1，2 或 3 个选自 R^{10} 的取代基取代，或者

R^c 和 $R^{c'}$ 可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述杂环在每个环中具有 3-7 个环单元，并且除了所述氮以外，还可以任选

含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外的杂原子，所述单环或二环杂环可任选被 1、2 和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代；

R^d 和 $R^{d'}$ 独立地选自：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基和 $NR^b{}_2$，或者

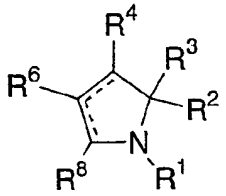
R^d 和 $R^{d'}$ 可与它们所连接的磷一起形成单环杂环，所述杂环具有 5-7 个环单元，并且除了所述磷以外，还可以任选含有一个或两个选自 NR^e、O 和 S 的另外的杂原子，所属单环杂环可任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代。

R^e 选自：H 和 $(C_1\text{-}C_6)$烷基；并且

X 选 O, NR^c 和 S；

条件是在式 I 化合物中至少存在一个取代基-$OPO(OH)_2$ 。

本发明另一个实施方案中由式Ⅱ化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体表示：



Ⅱ

其中：

a 是 0 或 1；

b 是 0 或 1；

m 是 0、1、或 2；

n 是 0 或 1；

r 是 0 或 1；

s 是 0 或 1；

虚线表示任选存在的双键，条件是在环中存在一个并且只有一个双键。

R^1 选自：

1) $(C_1\text{-}C_6\text{-}亚烷基)_n(C{=}O)C_1\text{-}C_{10}$ 烷基，

2) $(C_1\text{-}C_6\text{-}亚烷基)_n(C{=}O)$芳基，

3) $(C_1\text{-}C_6\text{-}亚烷基)_n\ (C{=}O)C_2\text{-}C_{10}$ 烯基，

4) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n(C{=}O)C_2\text{-}C_{10}$ 炔基，

5) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n(C{=}O)C_3\text{-}C_8$ 环烷基，

6) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n(C{=}O)$杂环基，

7) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n(C{=}O)NR^cR^{c'}$，

8) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n SO_2NR^cR^{c'}$，

9) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n SO_2C_1\text{-}C_{10}$ 烷基，

10) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n SO_2$-芳基，

11) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n SO_2$-杂环基，

12) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_n SO_2\text{-}C_3\text{-}C_8$ 环烷基，

13) $(C_1\text{-}C_6\text{-亚烷基})_nP(=O)R^dR^{d'}$，

14) 芳基；

15) 杂环基；和

16) $C_1\text{-}C_{10}$ 烷基；

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基、亚烷基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；

R^2 和 R^6 独立地选自：

1) 芳基，

2) $C_1\text{-}C_6$ 芳烷基，

3) $C_3\text{-}C_8$ 环烷基，和

4) 杂环基，

所述烷基、环烷基、芳烷基和杂环基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；

R^3, R^4 和 R^8 独立地选自：

1) H，

2) $C_1\text{-}C_{10}$ 烷基，

3) 芳基，

4) $C_2\text{-}C_{10}$ 烯基，

5) $C_2\text{-}C_{10}$ 炔基，

6) $C_1\text{-}C_6$ 全氟烷基，

7) $C_1\text{-}C_6$ 芳烷基，

8) $C_3\text{-}C_8$ 环烷基，和

9) 杂环基，

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基、和杂环基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代;

R^{10} 独立地选自:

1) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} 烷基,
2) $(C=O)_aO_b$ 芳基,
3) C_2-C_{10} 烯基,
4) C_2-C_{10} 炔基,
5) $(C=O)_aO_b$ 杂环基,
6) CO_2H,
7) 卤素,
8) CN,
9) OH,
10) O_bC_1-C_6 全氟烷基,
11) $O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$,
12) $S(O)_mR^a$,
13) $S(O)_2NR^{12}R^{13}$,
14) 氧代基,
15) CHO,
16) $(N=O)R^{12}R^{13}$,
17) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8 环烷基,和
18) $-OPO(OH)_2$;

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基、和环烷基可任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代;

R^{11} 选自:

1) $(C=O)_rO_s(C_1$-$C_{10})$烷基,
2) O_r $(C_1$-$C_3)$全氟烷基,
3) 氧代基,
4) OH,
5) 卤素,
6) CN,
7) $(C_2$-$C_{10})$烯基,
8) $(C_2$-$C_{10})$炔基,

9) $(C=O)_rO_s(C_3-C_6)$环烷基，

10) $(C=O)_rO_s(C_0-C_6)$亚烷基-芳基，

11) $(C=O)_rO_s$ (C_0-C_6)亚烷基-杂环基，

12) $(C=O)_rO_s(C_0-C_6)$亚烷基-$N(R^b)_2$，

13) $C(O)R^a$，

14) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2R^a

15) $C(O)H$，

16) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2H，和

17) $C(O)N(R^b)_2$，

18) $S(O)_mR^a$，

19) $S(O)_2N(R^b)_2$，和

20) -OPO $(OH)_2$；

所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、亚烷基、和杂环基可任选被最高达 3 个选自下列的取代基取代：R^b，OH，(C_1-C_6)烷氧基，卤素，CO_2H，CN，$O(C=O)C_1-C_6$烷基，氧代基，和 $N(R^b)_2$；

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自：

1) H，

2) $(C=O)O_bC_1-C_{10}$烷基，

3) $(C=O)O_bC_3-C_8$环烷基，

4) $(C=O)O_b$芳基，

5) $(C=O)O_b$杂环基，

6) C_1-C_{10}烷基，

7) 芳基，

8) C_2-C_{10}烯基，

9) C_2-C_{10}炔基，

10) 杂环基，

11) C_3-C_8环烷基，

12) SO_2R^a，和

13) $(C=O)NR^b_2$，

所述烷基、环烷基、芳基、杂环基、烯基、和炔基可任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代，或者

R^{12} 和 R^{13} 可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述

杂环在每个环中具有 5-7 个单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外杂原子，所述单环或二环杂环可任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代；

R^a 是$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、芳基或杂环基；

R^b 是 H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基、杂环基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、$(C{=}O)OC_1\text{-}C_6$烷基，$(C{=}O)C_1\text{-}C_6$烷基或 $S(O)_2R^a$；

R^c 和 $R^{c'}$ 独立地选自：H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基、杂环基、和$(C_3\text{-}C_6)$环烷基；或者

R^c 和 $R^{c'}$可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述杂环在每个环中具有 5-7 个单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外杂原子，所述单环或二环杂环可任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代；

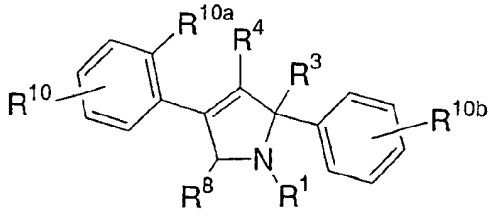
R^d 和 $R^{d'}$ 独立地选自：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基和 NR^b_2，或者

R^d 和 $R^{d'}$ 可以与它们所连接的磷一起形成单环杂环，所述杂环在每个环中具有 5-7 个单元，并且除了所述磷以外，还可以任选含有一个或两个选自 NR^e、O、和 S 的另外杂原子，所述单环杂环可任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代；和

R^e 选自：H 和$(C_1\text{-}C_6)$烷基；并且

条件是在式Ⅱ化合物中至少存在一个取代基$\text{-}OPO(OH)_2$。

本发明的另一个实施方案由式Ⅲ化合物及其药学上可接受的盐或立体异构体表示：



Ⅲ

其中：

a 是 0 或 1；

b 是 0 或 1；

m 是 0、1、或 2；

r 是 0或1;

s 是 0或1;

R^1选自:

1) $(C=O)C_1$-C_{10}烷基,

2) (C=O)芳基,

3) $(C=O)C_3$-C_8环烷基,

4) (C=O)杂环基,

5) $(C=O)\ NR^cR^{c'}$,

6) $(C=S)NR^cR^{c'}$,

7) $SO_2NR^cR^{c'}$,

8) SO_2C_1-C_{10}烷基,

9) SO_2-芳基,和

10) SO_2-杂环基,

所述烷基、芳基、环烷基、和杂环基任选被一个或多个选自R^{10}的取代基取代;

R^3, R^4 和 R^8 独立地选自:

1) H,

2) C_1-C_{10}烷基,和

3) C_1-C_6全氟烷基,

所述烷基可任选被一个或多个选自R^{10}的取代基取代;

R^{10}和R^{10b}独立地选自:

1) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10}烷基,

2) $(C=O)_aO_b$芳基,

3) C_2-C_{10}烯基,

4) C_2-C_{10}炔基,

5) $(C=O)_aO_b$杂环基,

6) CO_2H,

7) 卤素,

8) CN,

9) OH,

10) O_bC_1-C_6全氟烷基,

11) $O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$,

12) $S(O)_mR^a$,

13) $S(O)_2NR^{12}R^{13}$,

14) 氧代基,

15) CHO,

16) $(N=O)R^{12}R^{13}$,

17) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8 环烷基, 和

18) -OPO $(OH)_2$;

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基、和环烷基任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代;

R^{10a} 是卤素;

R^{11} 选自:

1) $(C=O)_rO_s(C_1$-$C_{10})$烷基,

2) O_r $(C_1$-$C_3)$全氟烷基,

3) 氧代基,

4) OH,

5) 卤素,

6) CN,

7) $(C_2$-$C_{10})$烯基,

8) $(C_2$-$C_{10})$炔基,

9) $(C=O)_rO_s(C_3$-$C_6)$环烷基,

10) $(C=O)_rO_s(C_0$-$C_6)$亚烷基-芳基,

11) $(C=O)_rO_s$ $(C_0$-$C_6)$亚烷基-杂环基,

12) $(C=O)_rO_s(C_0$-$C_6)$亚烷基-$N(R^b)_2$,

13) $C(O)R^a$,

14) $(C_0$-$C_6)$亚烷基-CO_2R^a

15) C(O)H,

16) $(C_0$-$C_6)$亚烷基-CO_2H,

17) $C(O)N(R^b)_2$,

18) $S(O)_mR^a$,

19) $S(O)_2N(R^b)_2$, 和

20) -OPO $(OH)_2$,

所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、和杂环基可任选被最高达 3

个选自下列的取代基取代：R^b，OH，(C_1-C_6)烷氧基，卤素，CO_2H，CN，$O(C=O)C_1-C_6$烷基，氧代基，和$N(R^b)_2$；

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自：

1) H，

2) $(C=O)O_bC_1-C_{10}$烷基，

3) $(C=O)O_bC_3-C_8$环烷基，

4) $(C=O)O_b$芳基，

5) $(C=O)O_b$杂环基，

6) C_1-C_{10}烷基，

7) 芳基，

8) C_2-C_{10}烯基，

9) C_2-C_{10}炔基，

10) 杂环基，

11) C_3-C_8环烷基，

12) SO_2R^a，和

13) $(C=O)NR^b_2$，

所述烷基、环烷基、芳基、杂环基、烯基、和炔基可任选被1、2或3个选自R^{11}的取代基取代，或者

R^{12} 和 R^{13}可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述杂环在每个环中具有5-7个单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自N、O、和S的另外杂原子，所述单环或二环杂环可任选被1、2、和3个选自R^{11}的取代基取代；

R^a独立地选自：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、芳基或杂环基；

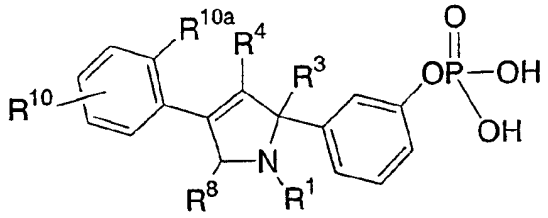
R^b独立地选自：H、(C_1-C_6)烷基、芳基、杂环基、(C_3-C_6)环烷基、$(C=O)OC_1-C_6$烷基，$(C=O)C_1-C_6$烷基或$S(O)_2R^a$；和

R^c和$R^{c'}$独立地选自：H、(C_1-C_6)烷基、芳基、杂环基、和(C_3-C_6)环烷基；或者

R^c 和 $R^{c'}$可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述杂环在每个环中具有5-7个单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自N、O、和S的另外杂原子，所述单环或二环杂环可任选被1、2、和3个选自R^{11}的取代基取代；并且

条件是在式Ⅲ化合物中至少存在一个取代基$-OPO(OH)_2$。

本发明的另一个实施方案是由式IV化合物或其可药用盐或立体异构体表示：



IV

其中：

a 是 0 或 1；

b 是 0 或 1；

m 是 0、1、或 2；

r 是 0 或 1；

s 是 0 或 1；

R^1 选自：

1) (C=O)C_1-C_{10} 烷基，

2) (C=O)芳基，

3) (C=O)C_3-C_8 环烷基，

4) (C=O)杂环基，

5) (C=O) $NR^cR^{c'}$，

6) (C=S)$NR^cR^{c'}$，

7) $SO_2NR^cR^{c'}$，

8) SO_2C_1-C_{10} 烷基，

9) SO_2-芳基，和

10) SO_2-杂环基，

所述烷基、芳基、环烷基、和杂环基任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；

R^3, R^4 和 R^8 独立地选自：

1) H，

2) C_1-C_{10} 烷基，和

3) C_1-C_6 全氟烷基，

所述烷基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；

R^{10} 独立地选自：

1) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} 烷基，
2) $(C=O)_aO_b$ 芳基，
3) C_2-C_{10} 烯基，
4) C_2-C_{10} 炔基，
5) $(C=O)_aO_b$ 杂环基，
6) CO_2H，
7) 卤素，
8) CN，
9) OH，
10) O_bC_1-C_6 全氟烷基，
11) $O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$，
12) $S(O)_mR^a$，
13) $S(O)_2NR^{12}R^{13}$，
14) 氧代基，
15) CHO，
16) $(N=O)R^{12}R^{13}$，
17) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8 环烷基，和
18) -OPO $(OH)_2$；

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基、和环烷基任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代；

R^{10a} 是卤素；

R^{11} 选自：

1) $(C=O)_rO_s(C_1$-$C_{10})$烷基，
2) O_r $(C_1$-$C_3)$全氟烷基，
3) 氧代基，
4) OH，
5) 卤素，
6) CN，
7) $(C_2$-$C_{10})$烯基，
8) $(C_2$-$C_{10})$炔基，

9) $(C=O)_rO_s(C_3-C_6)$环烷基，

10) $(C=O)_rO_s(C_0-C_6)$亚烷基-芳基，

11) $(C=O)_rO_s$ (C_0-C_6)亚烷基-杂环基，

12) $(C=O)_rO_s(C_0-C_6)$亚烷基-$N(R^b)_2$，

13) $C(O)R^a$，

14) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2R^a

15) $C(O)H$，

16) (C_0-C_6)亚烷基-CO_2H，

17) $C(O)N(R^b)_2$，

18) $S(O)_mR^a$，

19) $S(O)_2N(R^b)_2$，和

20) $-OPO(OH)_2$，

所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、和杂环基可任选被最高达 3 个选自下列的取代基取代：R^b，OH，(C_1-C_6)烷氧基，卤素，CO_2H，CN，$O(C=O)C_1-C_6$烷基，氧代基，和 $N(R^b)_2$；

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自：

1) H，

2) $(C=O)O_bC_1-C_{10}$烷基，

3) $(C=O)O_bC_3-C_8$环烷基，

3) $(C=O)O_b$芳基，

5) $(C=O)O_b$杂环基，

6) C_1-C_{10}烷基，

7) 芳基，

8) C_2-C_{10}烯基，

9) C_2-C_{10}炔基，

10) 杂环基，

11) C_3-C_8环烷基，

12) SO_2R^a，和

13) $(C=O)NR^b{}_2$，

所述烷基、环烷基、芳基、杂环基、烯基、和炔基可任选被 1、2 或 3 个选自 R^{11} 的取代基取代，或者

R^{12} 和 R^{13} 可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述

杂环在每个环中具有 5-7 个单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外杂原子，所述单环或二环杂环可任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代；

R^a 独立地选自：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、芳基或杂环基；

R^b 独立地选自：H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基、杂环基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、$(C{=}O)OC_1\text{-}C_6$ 烷基，$(C{=}O)C_1\text{-}C_6$ 烷基或 $S(O)_2R^a$；和

R^c 和 $R^{c'}$ 独立地选自：H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基、杂环基、和$(C_3\text{-}C_6)$环烷基；或者

R^c 和 $R^{c'}$ 可以与它们所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述杂环在每个环中具有 5-7 个单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自 N、O、和 S 的另外杂原子，所述单环或二环杂环可任选被 1、2、和 3 个选自 R^{11} 的取代基取代；

另一个实施方案是紧接的上述式Ⅳ化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中：

R^1 选自：

1) $(C{=}O)\,NR^cR^{c'}$

2) $SO_2NR^cR^{c'}$，和

3) $SO_2C_1\text{-}C_{10}$ 烷基，

所述烷基可任选被 1、2 或 3 个选自 R^{10} 的取代基取代；

R^3，R^4 和 R^8 独立地选自：

1) H，和

2) $C_1\text{-}C_{10}$ 烷基，

所述烷基可任选被一个或多个选自 R^{10} 的取代基取代；并且

R^{10}，R^{10a}，R^{11}，R^{12}，R^{13}，R^a，R^b，R^c 和 $R^{e'}$ 如紧接的上文所述。

本发明的具体实例包括：

3-{(2S)-4-(2，5-二氟苯基)-1-[(二甲氨基) 羰基]-2，5-二氢-lH-吡咯-2-基}苯基二氢磷酸酯；

3-[(2S)-1-[(2S)-2-环丙基-2-羟基乙酰基]-4-(2，5-二氟苯基) -2，5-二氢-lH-吡咯-2-基]苯基二氢磷酸酯；

3-((2S)-4-(2，5-二氟苯基)-1-{ [甲基 (四氢呋喃-3-基) 氨基] 羰基}-2，5-二氢-1H-吡咯-2-基) 苯基二氢磷酸酯；

3-{(2S)-4-(2，5-二氟苯基)-1-[(2S)-2-羟基-3，3-二甲基丁酰基]-2，5-二氢-

lH-吡咯-2-基}苯基二氢磷酸酯；

(lS)-1-{[(2S)-4-(2，5-二氟苯基)-2-苯基-2，5-二氢-lH-吡咯-l-基] 羰基}-2，2-二甲基丙基氨基甲酸 2-(磷酰基氧) 乙酯；和

(l*S*)-l-环丙基-2-[(2*S*)-4-(2，5-二氟苯基) -2-苯基-2，5-二氢-l*H*-吡咯-1-基]-2-氧代乙基二氢磷酸酯；

或其药学上可接受的盐或立体异构体。

本发明的化合物可以具有不对称中性、手性轴、和手性平面 (如在：E. L. Eliel 和 S. H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, 第 1119-1190 页所述的那样)，并且可以以外消旋体、外消旋混合物的形式存在，并且可以以各非对映体的形式存在，以及包括旋光异构体在内所有可能的异构体及其混合物，所有此类的立体异构体均在本发明的范围之内。此外，本文所公开的化合物可以以互变异构体的形式存在，即使仅描述了一种互变异构结构，这两种互变异构体也都被包含在本发明的范围内。

在任何组分中当任何变量 (例如 R^{10}、R^{11}、R^{12} 等等)出现一次以上时，在每次出现时的定义都彼此独立。取代基和变量的组合也仅在该类组合能产生稳定的化合物时才被允许。从取代基画到环系上的线表明所指的取代基可以连接到任何一个可取代的环碳原子上。如果该环系是多环的，则其指的是该键仅可以被连接到最接近环的任何适宜碳原子上。

应当清楚的是，本领域技术人员可以对本发明化合物上的取代基和取代模式进行选择从而提供化学稳定并易于通过现有技术中公知的技术以及下面所述的这些方法从易于获得的原料来进行合成的化合物。如果一个取代基本身被一个以上的基团所取代，应当清楚的是只要可以获得稳定的结构，这些多个基团可以位于相同的碳或不同的碳上。短语“任选地被一个或多个取代基取代”应被看成与短语“任选地被至少一个取代基取代”相同，并且在该类情况中优选的实施方案将具有 0 至 3 个取代基。

本文所用的“烷基”指的是包括具有指定数目碳原子的支链和直链饱和脂肪烃基。例如，在“C_1-C_{10} 烷基”中，C_1-C_{10} 被定义为包括在直链和支链排列中具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳的基团。例如“C_1-C_{10} 烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正

丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、等。术语“环烷基”包括环丙基、甲基环丙基、2，2-二甲基环丁基、2-乙基环戊基、环己基等。在本发明的一个实施方案中，术语“环烷基”包括紧接的上文所述的基团，并且还包括单环不饱和脂族烃基。例如，在该实施方案中定义的“环烷基”包括环丙基、甲基环丙基、2，2-二甲基环丙基、2-乙基环戊基、环己基、环戊烯基、环丁烯基等。

术语“亚烷基”是指具有指定数目碳原子的烃二基。例如，“亚烷基”包括$-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$等。

当使用短语“C_1-C_6芳烷基”和“C_1-C_6杂芳烷基”时，术语“C_1-C_6”是指该基团的烷基部分，并且没有描述在该基团的芳基和杂芳基部分中的原子数目。

“烷氧基”代表通过一个氧桥连接的具有指定数目碳原子的环状或非环状烷基。因此“烷氧基”包括上述烷基和环烷基的定义。

如果没有指定碳原子数目，术语“烯基”指的是包含2-10个碳原子和至少1个碳碳双键的直链、支链或环状非芳族烃基。优选存在1个碳碳双键，并且可以存在最高达4个非芳族的碳碳双键。因此，“C_2-C_6烯基”指的是具有2-6个碳原子的烯基。烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基的直链、支链或环状部分可以包含双键并且如果指出是被取代的烯基时可以被取代。

术语“炔基”指的是包含2-10个碳原子和至少1个碳碳三键的直链、支链或环状烃基。可以存在最高达3个碳碳三键。因此，“C_2-C_6炔基”指的是具有2-6个碳原子的炔基。烯基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、3-甲基丁炔基等。炔基的直链、支链或环状部分可以包含三键并且如果指出是被取代的炔基时可以被取代。

在某些情况中，可以用包括0在内的碳范围对取代基进行定义，如$(C_0$-$C_6)$亚烷基-芳基。如果芳基是苯基，则该定义包括苯基本身以及$-CH_2Ph$、$-CH_2CH_2Ph$、$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$，等等。

本文所用“芳基”指的是在每个环中具有最高达7个碳原子的任何稳定的单环或二环碳环，其中至少一个环是芳环。这样的芳基的实例包括苯基、萘基、四氢萘基、2，3-二氢化茚基和联苯基。在该芳基的取代基是二环并且一个环不是芳环的情况中，应当清楚的是连接是通过芳环进行的。

本文所用术语杂芳基代表在每一个环中具有最高达 7 个原子的稳定的单环或二环，其中至少一个环是芳族的并且包含 1-4 个选自 O、N、和 S 的杂原子。该定义范围内的杂芳基非限制性地包括：吖啶基、咔唑基、噌啉基、吡唑基、吲哚基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基、异噁唑基、吲哚基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢喹啉。如下面关于杂环的定义所述，应当理解“杂芳基”还包括任何含氮杂芳基的 N-氧化物衍生物。在杂芳基取代基是二环、且一个环是非芳族环或不包含杂原子的情况下，应当清楚其是分别通过芳环或通过包含杂原子的环进行连接的。

本文所用的“杂环”或“杂环基”是指包含 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-10 元芳族或非芳族杂环。并包括二环基团。因此，“杂环基”包括上述杂芳基及其二氢和四氢类似物。“杂芳基”的其他实例包括但不限于下列基团：氮杂环丁烷、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋咱基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯基噻吩基、苯并噁唑基、咔唑基、咔啉基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲嗪基、吲唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、苯并吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢异喹啉基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、1，4-二氧杂环已烷基、六氢氮杂卓基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2-酮基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异恶唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲二羟苯苯甲酰、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其 N-氧化物。杂环取代基的可通过碳原子或杂原子进行连接。

在一个实施方案中，本文所用术语“杂环”或“杂环基”是指包括含 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-10 元芳族或非芳族杂环，并

包括二环基团。因此，在该实施方案中，“杂环基”包括上述杂芳基及其二氢和四氢类似物。“杂环基”的其他实例包括但不限于下列基团：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋咱基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯基噻吩基、苯并噁唑基、卟唑基、卟啉基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲嗪基、吲唑基、异苯并呋喃基、异吲唑基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、苯并吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢异喹啉基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1，4-二氧杂环已烷基、六氢氮杂卓基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2-酮基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异恶唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲二羟苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其 N-氧化物。杂环取代基的可通过碳原子或杂原子进行连接。

在另一个实施方案中，杂环选自 2-氮杂蒎酮、苯并咪唑基、2-二氮杂蒎酮、咪唑基、2-咪唑烷二酮、吲哚基、异喹啉基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、吡咯烷基、2-哌啶酮、2-嘧啶酮、2-吡咯烷酮、喹啉基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基和噻吩基。

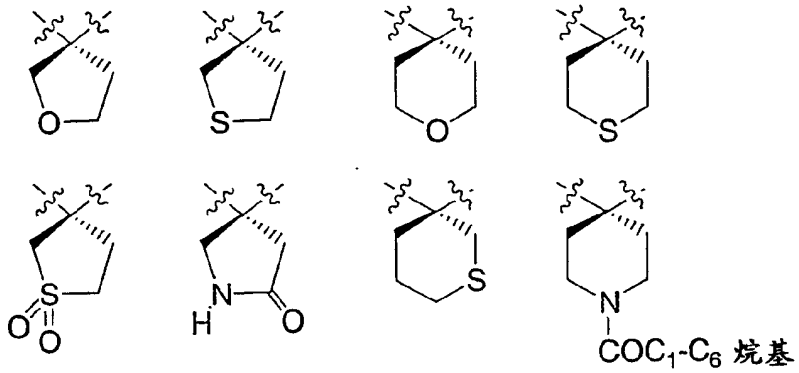
正如本领域技术人员所领会的那样，本文所用的“卤代”或“卤素”指的是包括氯、氟、溴和碘。

除非另有说明，否则烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基取代基可以是去取代或未取代的，例如，$(C_1\text{-}C_6)$烷基可以被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代：OH、氧代基、卤素、烷氧基、二烷基氨基或杂环基例如吗啉基、哌啶基等。在这种情况下，如果一个取代基是氧代基，另一个取代基是 OH，则下列这些基团包括在该定义内：$-(C{=}O)CH_2CH(OH)CH_3$、$-(C{=}O)OH$、$-CH_2(OH)CH_2CH(O)$,等等。

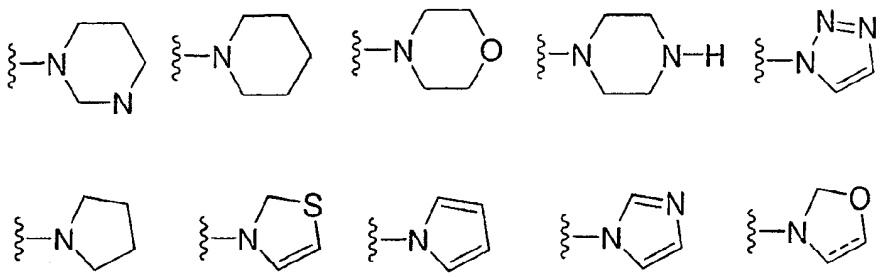
在定义中，当在同一碳原子上的 R4 与 R5 以及 R8 与 R9 一起形成 $-(CH_2)_u-$时，所形成的基团由以下基团表示：

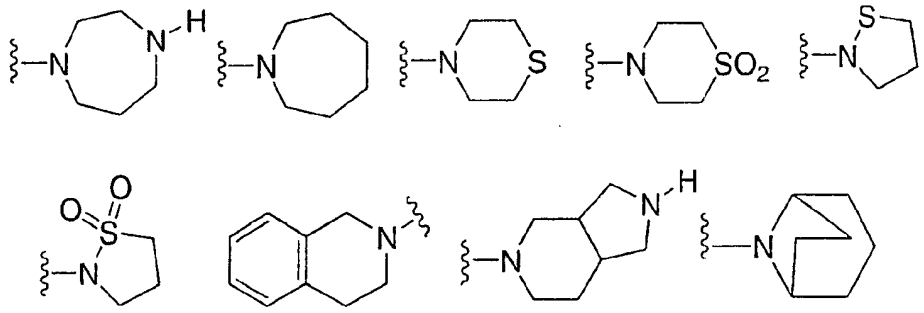


此外，这样的环状基团可任选包含杂原子。这样的包含杂原子的环状基团的实例包括但不限于：

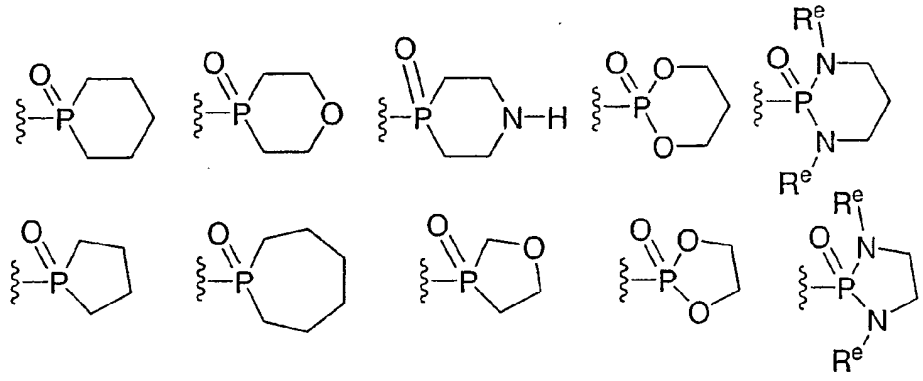


在某些情况下，R^{12} 和 R^{13} 以及 R^c 和 $R^{c'}$ 是如此定义的：它们可以与所连接的氮一起形成单环或二环杂环，所述杂环在每个环中具有 5-7 个单元，并且除了所述氮以外，还可以任选含有一个或两个选自 N、O 和 S 的另外的杂原子，所属单环或二环杂环可任选被一个或多个选自 R^{11} 的取代基取代。可由此形成的杂环的实例包括但不限于下列基团，要注意的是杂环可任选被一个或多个(优选 1、2 或 3 个)选自 R^{11} 的取代基取代：





在某些情况下，R^d和$R^{d'}$是如此定义的：它们可以与所连接的磷一起形成单环杂环，所述杂环在环中具有5-7个单元，并且除了所述磷以外，还可以任选含有一个或两个选自NR^e、O、和S的另外杂原子，所述杂环可任选被一个或多个选自R^{11}的取代基取代。可由此形成的杂环的实例包括但不限于下列基团，要注意的是杂环可任选被一个或多个(优选1、2或3个)选自R^{11}的取代基取代：



在一个实施方案中，R^1选自$(C=O)NR^cR^{c'}$和$-SO_2C_1$-C_6烷基，所述基团可任选被1-3个选自R^{10}的取代基取代。在该实施方案的另一方面，R^1是氨基羰基、N，N-二甲基氨基羰基、甲基磺酰基或乙基磺酰基。

在另一个实施方案中，R1选自$(C=O)NR^cR^{c'}$和$(C=O)C_1$-C_6烷基，所述基团可任选被1-3个选自R^{10}的取代基取代。在该实施方案的另一方面，R^1选自：

a) 1-环丙基-2-氧代乙胺基或1-叔丁基-2-氧代乙胺，其中所述胺中的氮可任选被R^{12}和R^{13}取代，

b) N,N-二甲基甲酰胺，和

c) N-甲基-N-(l-甲基哌啶-4-基)甲酰胺。

在一个实施方案中，R^2 选自芳基，所述芳基可任选被 1-3 个选自 R^{10} 的取代基取代。在该实施方案的另一个方面，R^2 是苯基，所述苯基可任选被1-3个选自卤素或-$OPO(OH)_2$的取代基取代. 在该实施方案的另一方面，R^2 是被-$OPO(OH)_2$ 取代的苯基，并且任选被 1-3 个选自卤素的取代基取代。

在一个实施方案中，R^4、R^5、R^7、R^8 和 R^9 是 H。

在一个实施方案中，R^3 选自 H 和 C_1-C_6 烷基，所述基团可任选被 1-2 个选自选自 R^{10} 的取代基取代。在该实施方案的另一个方面，R^3 选自 H 和甲基。

在一个实施方案中，R^6 选自芳基，所述芳基可任选被 1-3 个选自 R^{10} 的取代基取代。在该实施方案的另一个方面，R^6 是苯基，所述苯基可任选被 1-3 个选自卤素和-$OPO(OH)_2$ 的取代基取代。在该实施方案的另一个方面，R^6 是苯基，所述苯基可任选被 1-3 个选自卤素的取代基取代。

包括在本发明范围内的是游离形式的式 I 化合物及其药学上可接受的盐和立体异构体。在本文中举例说明某些具体化合物是胺化合物的质子化盐。术语“游离形式”是胺化合物的非盐形式。在本发明范围内的药学上可接受的盐不仅包括列举的本文所述具体化合物的盐，还包括游离形式的式 I 化合物的所有常见的药学上可接受的盐。所述化合物的具体盐的游离形式可使用本领域已知的技术分离。例如，游离形式可通过用合适的稀的碱水溶液例如稀的氢氧化钠水溶液、碳酸钾水溶液、氨水和碳酸氢钠水溶液处理再生。游离形式可在某些物理性质方面与其各自的盐形式稍微不同，例如在极性溶剂中的溶解度不同，但是对于本发明的目的，酸和碱盐在药学上与其各自的游离形式相同。

本发明化合物的药学上可接受的盐可以用常规化学方法由包含碱性或酸性部分的本发明的化合物来合成。一般而言，碱性化合物的盐是通过离子交换色谱或通过将游离碱与化学计量的或过量的所需的成盐的无机酸或有机酸在适宜的溶剂或溶剂的各种组合中进行反应来进行制备的。类似地，酸性化合物的盐是通过与适宜的无机或有机碱进行方应来形成的。

因此，本发明的药学上可接受的盐包括通过将碱性的本发明的化合物与无机或有机酸反应而形成的本发明化合物的常规无毒盐。例如，常规无毒盐包括得自无机酸和有机酸的那些，所述无机酸是例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等，所述有机酸是例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基-苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、三氟乙酸等。

当本发明化合物是酸性时，合适的“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱，包括无机碱和有机碱制得的盐。得自无机碱的盐包括铝盐、胺盐、钙盐、铜盐、三价铁盐、二价铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。胺盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐是特别优选的。得自药学上可接受的无毒有机碱的盐包括下列碱的盐：伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺，包括天然取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N，N^1-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组氨酸、海巴明(hydrabamine)、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。当本发明化合物是酸性的时，术语“游离形式”是指其非盐形式的化合物，这样的酸性官能团仍然是质子化的。

上述药学上可接受的盐和其他常用的药学上可接受的盐的制备由Berg 等更详细地描述在“Pharmacertical Salts，”*J. Pharm. Sci.*，1977:66:1-19 中。

还应当注意，本发明化合物有可能是内盐或两性离子，因为在生理条件下，化合物中的去质子化酸性部分例如羧基可以是阴离子，并且该电荷可由质子化或烷基化的碱性部分例如季氮原子的阳离子电荷在内部平衡。具有内部平衡电荷，并因此不予分子间抗衡离子缔合的分离的化合物也可以视为“游离形式”的化合物。

本发明化合物可通过采用如下列反应方案所示的反应以及文献中已知的或实验部分中例举的其他标准操作来制得。因此，下面所示的方应方案不受所列的化合物或处于举例说明目的而采用的任何具体取

代基的限制。在反应方案中显示的取代基编号方式不是必须与权利要求中使用的取代基标号方式相关，并且，当在上文式 I 的定义下允许多个取代基时，为了清楚起见经常显示一个连接在化合物上的取代基。

反应方案

如反应方案 A 所示，关键的二氢吡咯中间体 A-4 可由易于获得的适当取代的苯胺和 N-保护的二氢吡咯获得。然后环氮脱保护，用适当取代的亲电子试剂例如所示的二烷基氨基甲酰氯进行官能化，生成本发明化合物 A-6。反应方案 A-1 显示了合成 A-4 中间体的另一途径。

如反应方案 B 所示，使用具有在适当位点的羟基的一个苯基吡咯对映体使得能够制备对映体纯的中间体 B-5，然后可按照类似于反应方案 A 所示的方法将该中间体脱保护和官能化。

反应方案 B-1 显示了合成烯醇 Triflate 中间体 B-4 的另一途径。

反应方案 C 显示了将适当取代的氨基酸连接在中间体 A-5 上。基团 R^{SC} 代表取代基侧链，优选氨基酸侧链。

如反应方案 D 和 F 所示，将氨基羰基部分连接在二氢吡咯环的氮上可通过两步合成来完成，由此将多种不同取代的胺引入本发明化合物内。

反应方案 E 显示了在二氢吡咯环的 2-位包含苯基和烷基的本发明化合物的合成。

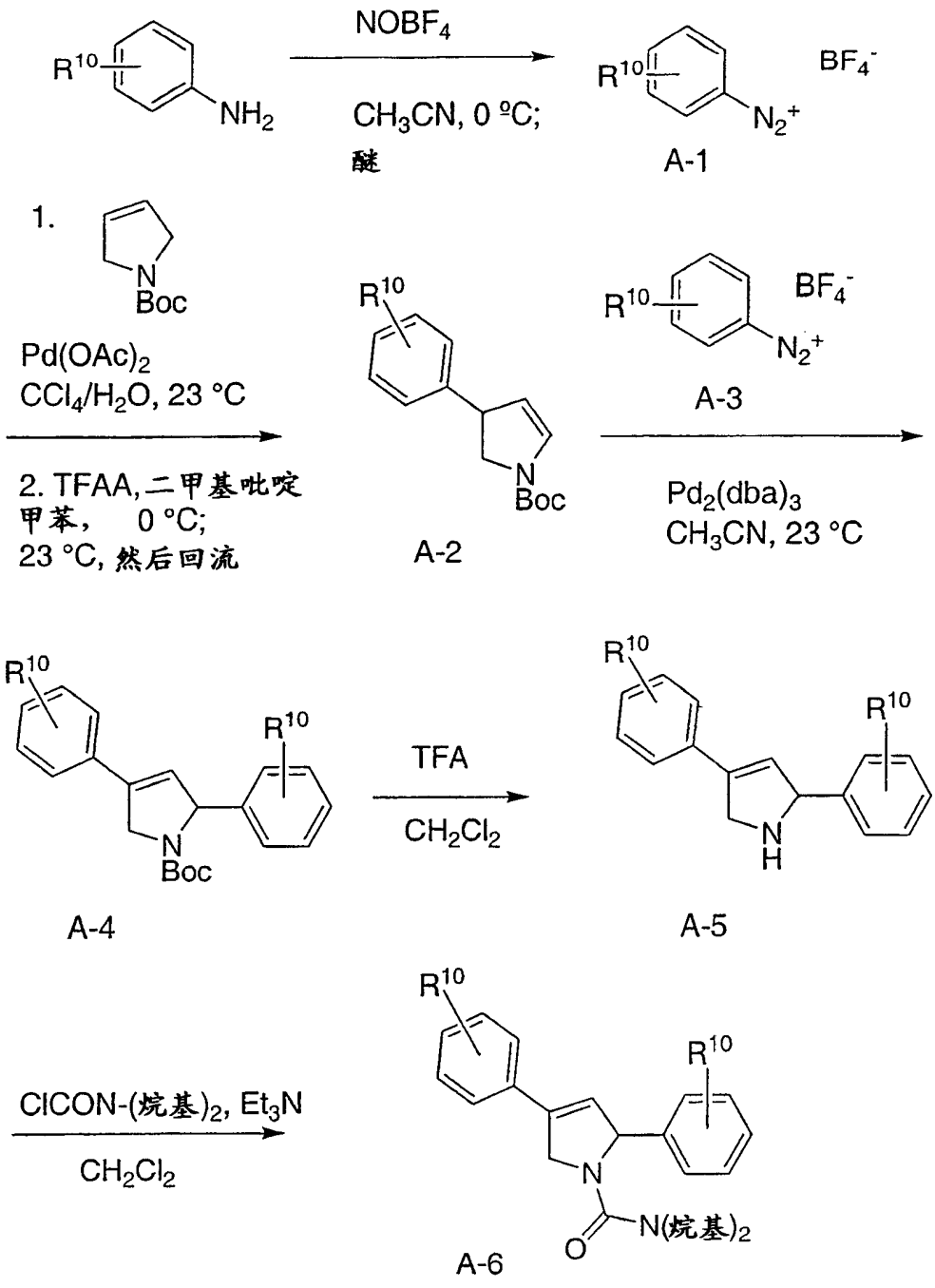
如反应方案 G 所示，也可以制备适当取代的羟基烷基酰胺。

反应方案 H 显示了在酚氧上引入磷酸酯得到本发明化合物。磷酸酯还可以作为本发明化合物的一个更大的亚基的一部分被引入，例如在反应方案 I 中所示的。

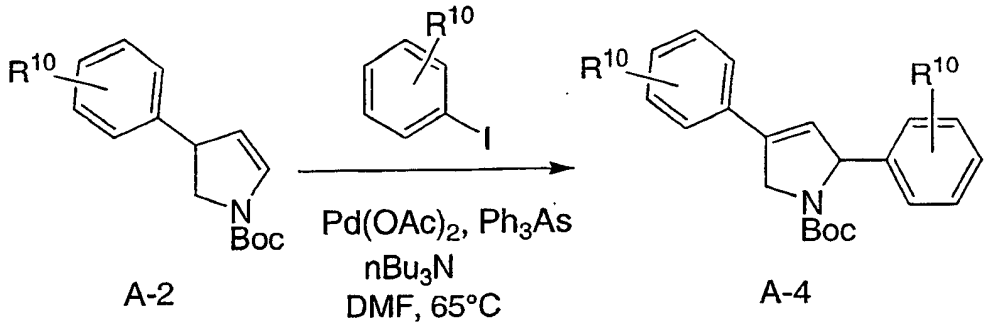
如反应方案 J 所示，可将其他 R^6 取代基引入到本发明化合物内。因此，可使用合适的格氏试剂来代替在反应方案 B 中使用的苯基硼酸。

如反应方案 K 所示，还可以采用 Suzuki 偶联来引入 R^6 杂芳基取代基。

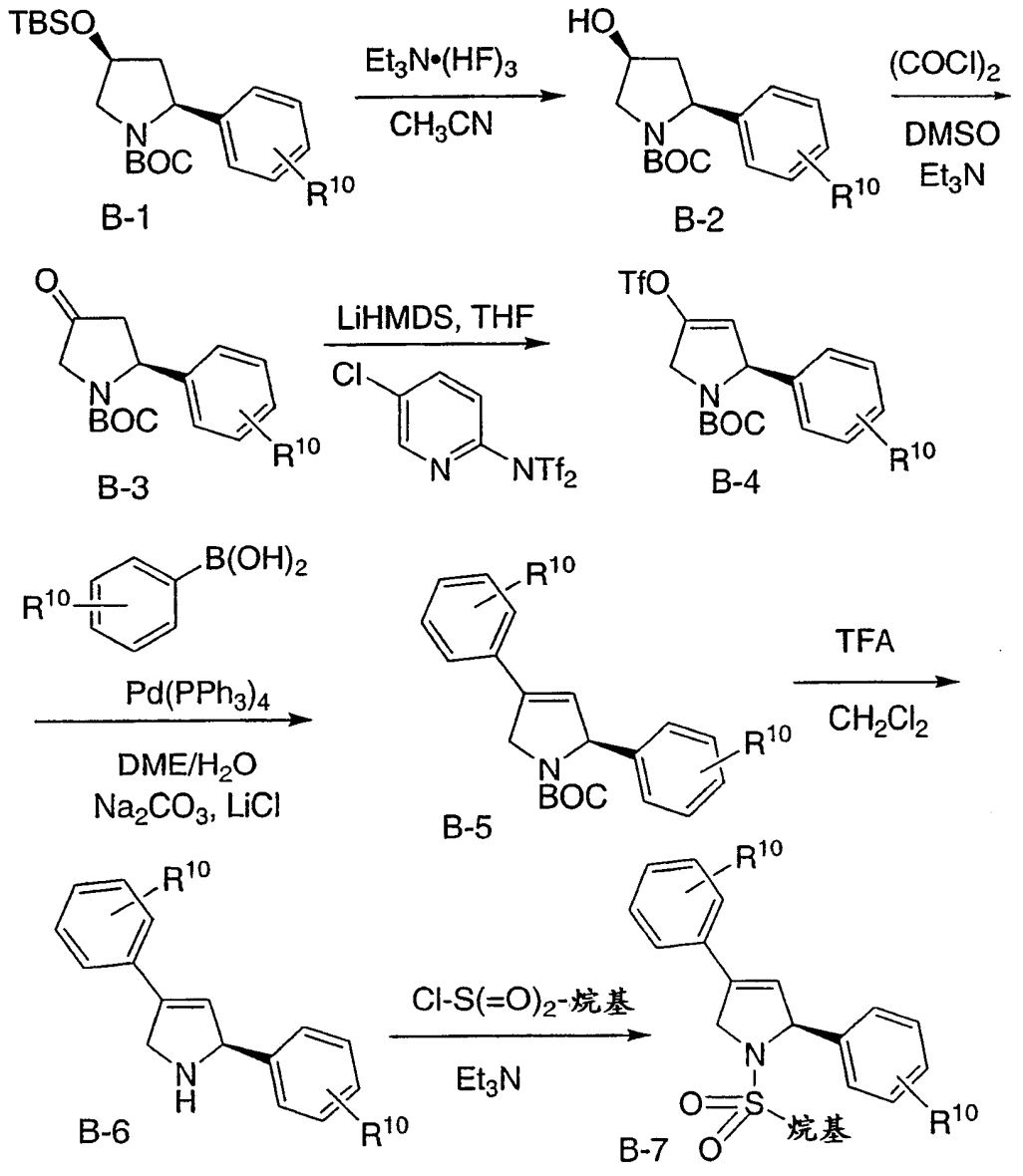
反应方案 A


NOBF4
CH3CN, 0 ºC;
醚
A-1
1.
Boc
Pd(OAc)2
CCl4/H2O, 23 °C
2. TFAA, 二甲基吡啶
甲苯, 0 °C;
23 °C, 然后回流
A-2
A-3
Pd2(dba)3
CH3CN, 23 °C
TFA
CH2Cl2
A-4
A-5
ClCON-(烷基)2, Et3N
CH2Cl2
A-6
N(烷基)2

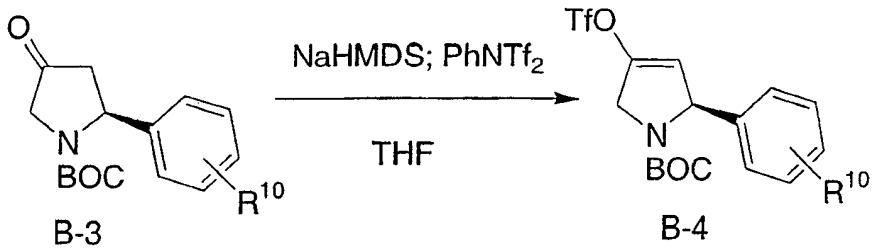
反应方案 A-1



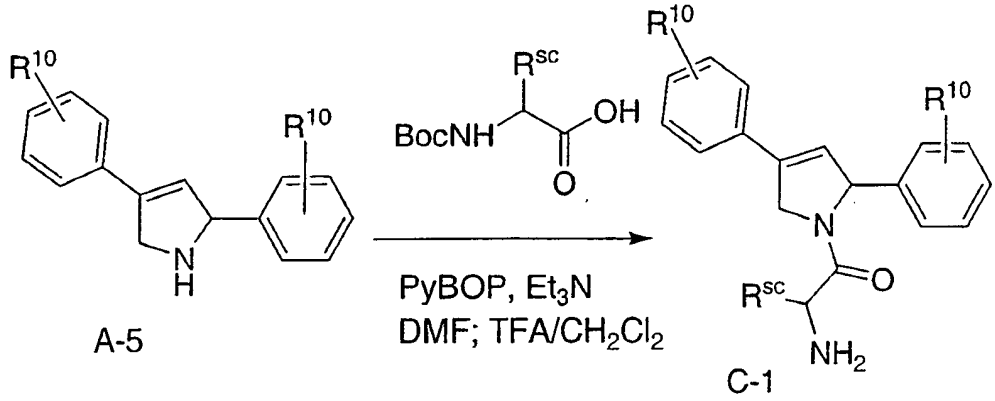
反应方案 B



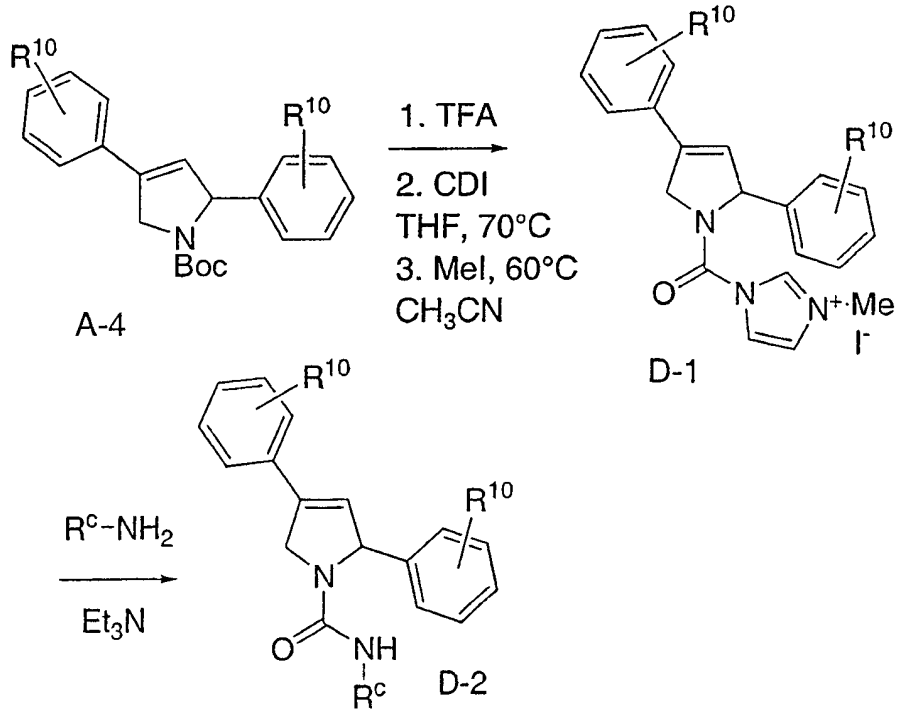
反应方案 B-1



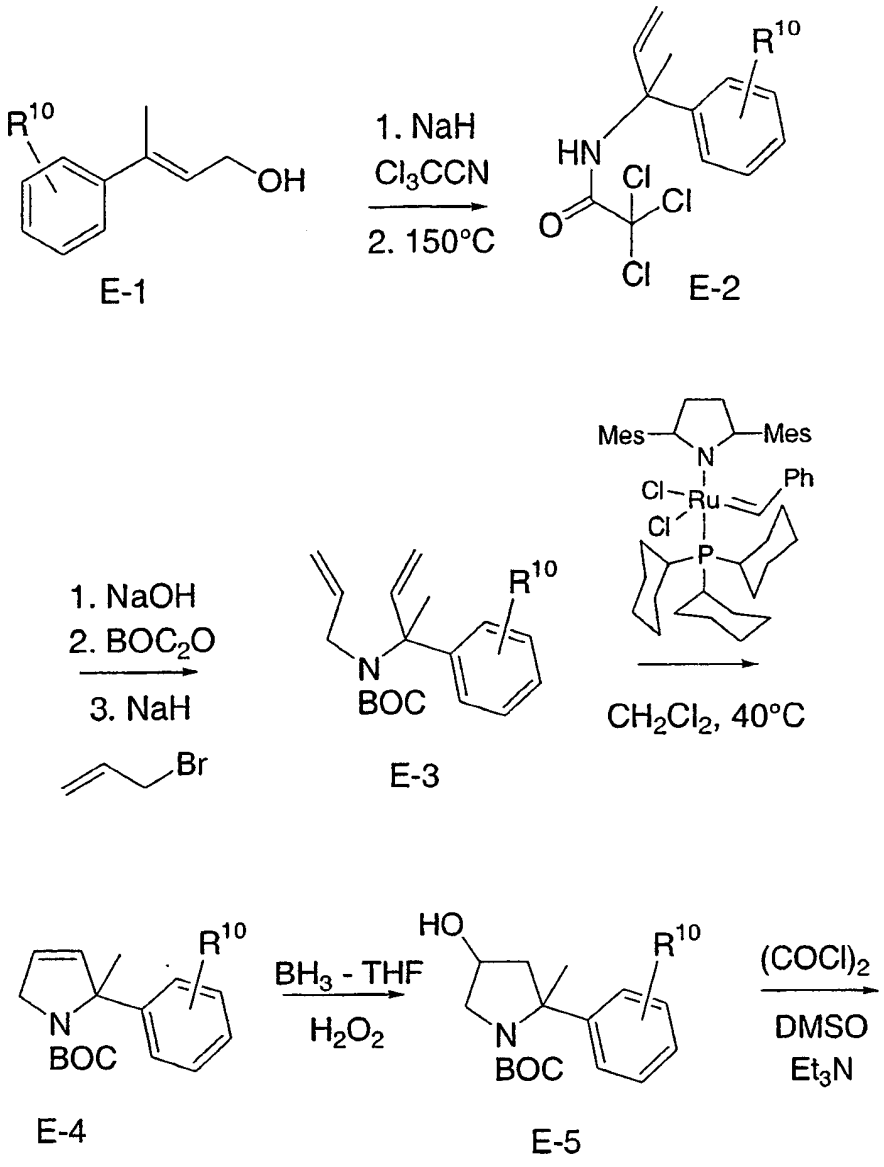
反应方案 C



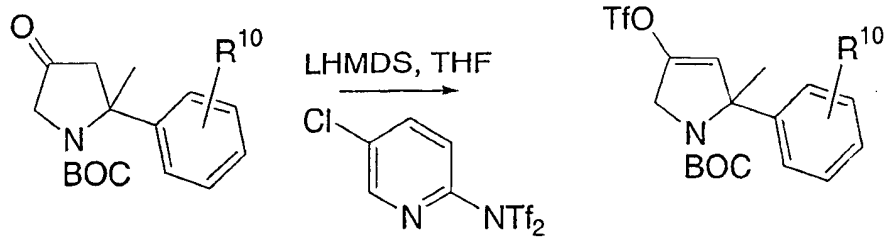
反应方案 D



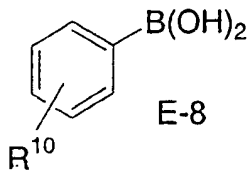
反应方案 E


R10
OH
E-1
1. NaH
Cl3CCN
2. 150°C
HN
Cl
Cl
Cl
O
R10
E-2
1. NaOH
2. BOC2O
3. NaH
Br
N
BOC
R10
E-3
Mes
Mes
N
Cl
Ru
Ph
Cl
P
CH2Cl2, 40°C
N
BOC
R10
E-4
BH3 - THF
H2O2
HO
N
BOC
R10
E-5
(COCl)2
DMSO
Et3N

反应方案 E(续)

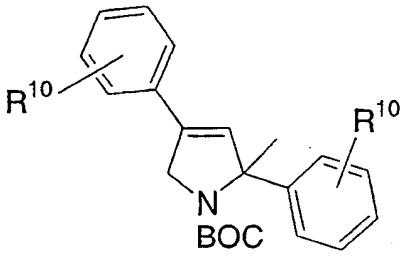


E-6 E-7



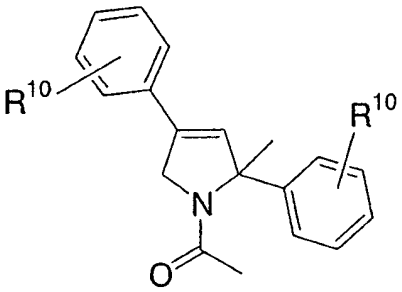
E-8

Pd(PPh3)4
DME/H2O
Na2CO3
LiCl



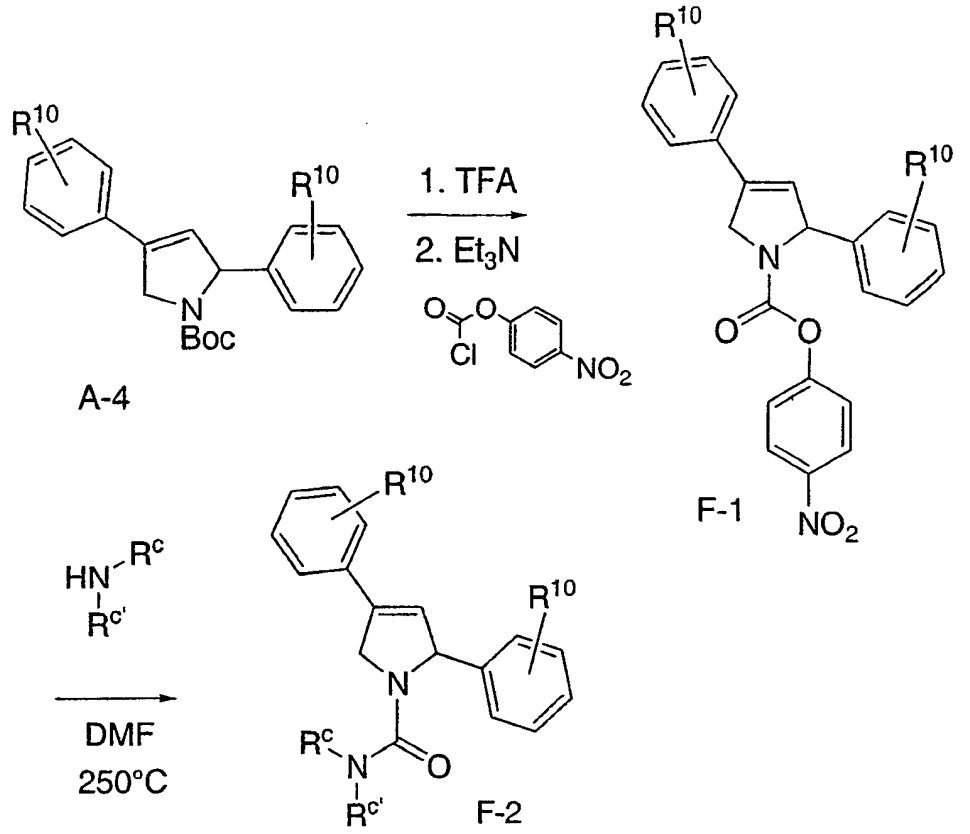
E-9

1. TFA
2. Ac2O
Et3N

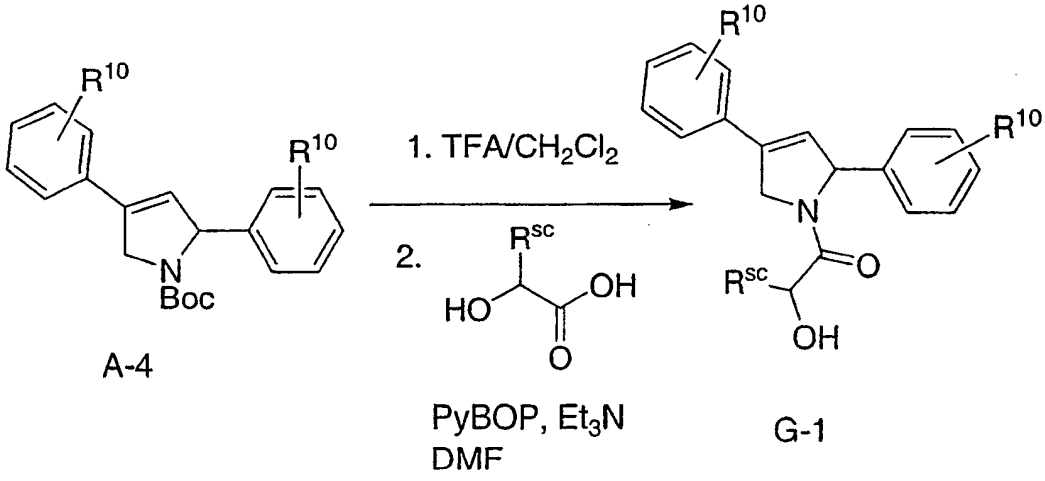


E-10

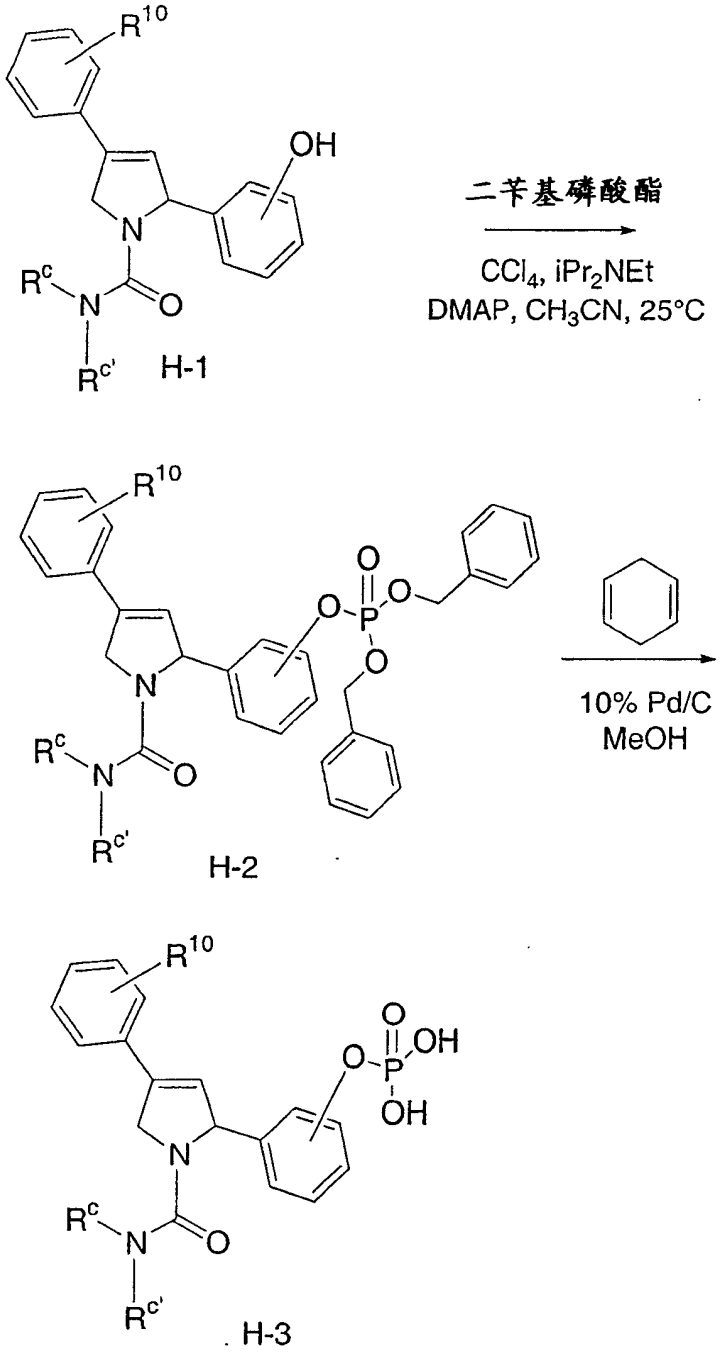
反应方案 F


R10
R10
N
Boc
A-4
1. TFA
2. Et3N
O
O
Cl
NO2
R10
R10
N
O
O
F-1
NO2
HN
Rc
Rc'
DMF
250°C
R10
R10
N
Rc
N
O
Rc'
F-2

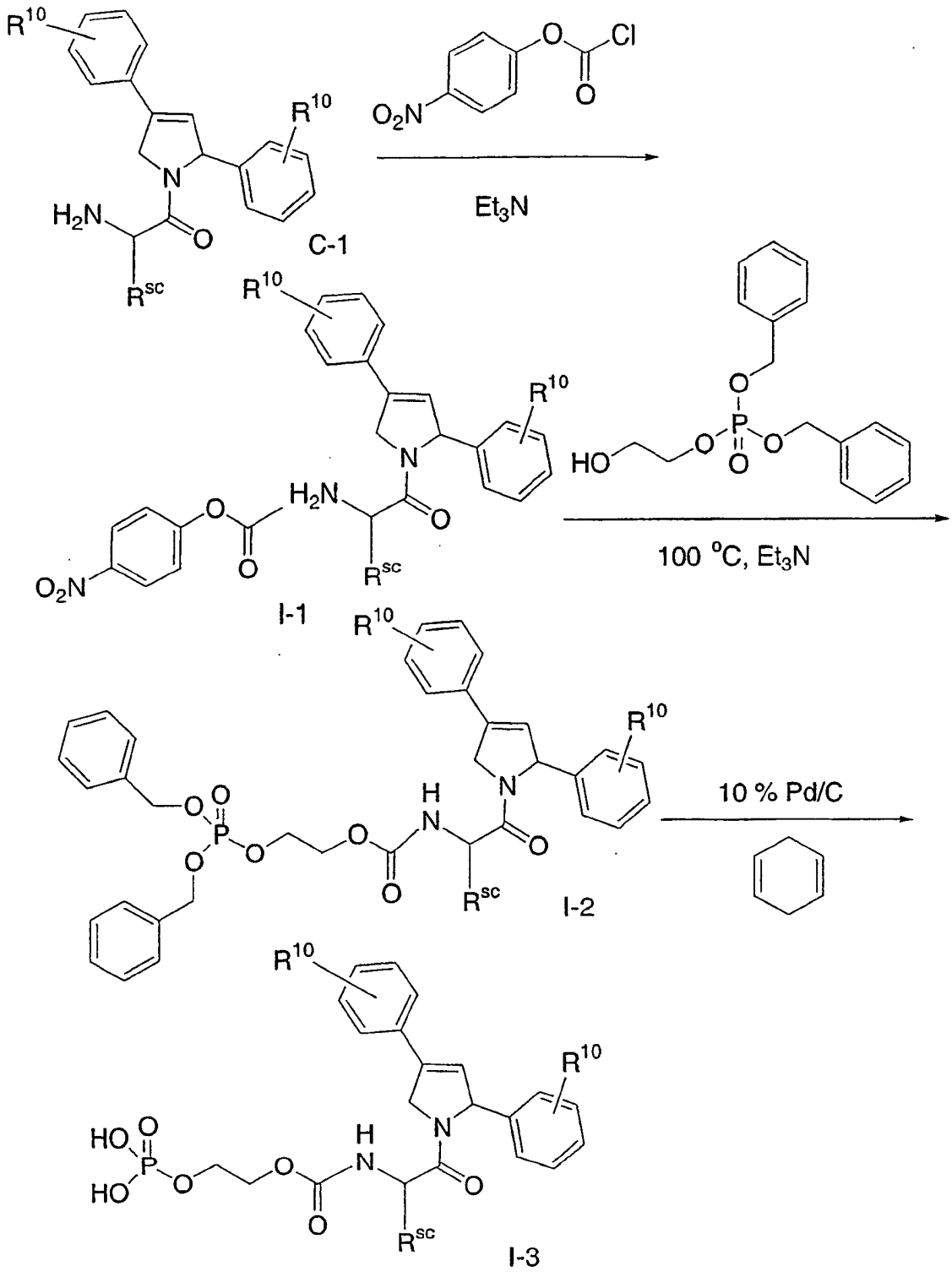
反应方案 G


R10
R10
N
Boc
A-4
1. TFA/CH2Cl2
2.
Rsc
HO
OH
O
PyBOP, Et3N
DMF
R10
R10
N
O
Rsc
OH
G-1

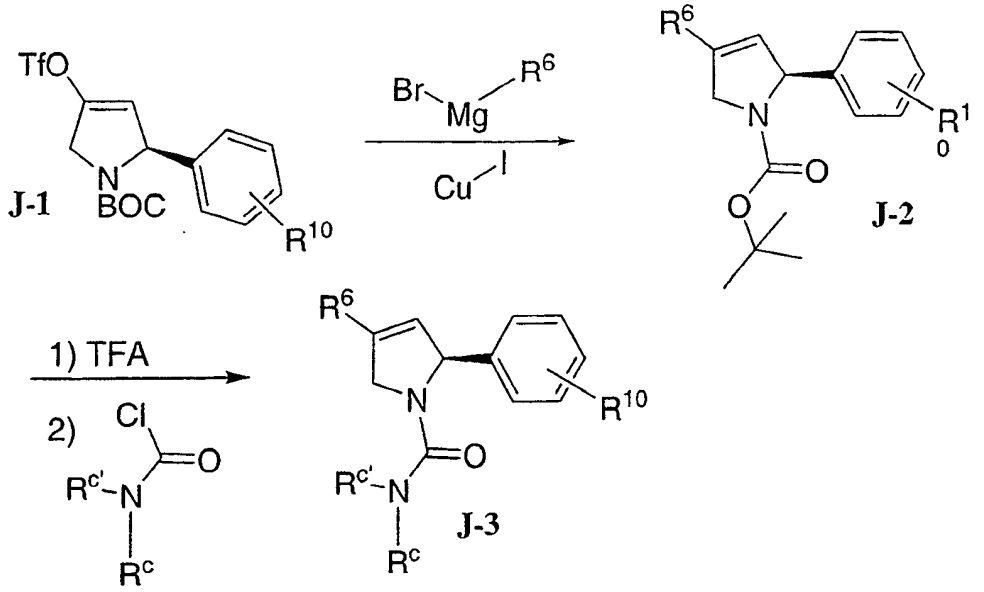
反应方案 H


R10
OH
N
Rc
N
O
Rc'
H-1
二苄基磷酸酯
CCl4, iPr2NEt
DMAP, CH3CN, 25°C
O
O
P
O
O
10% Pd/C
MeOH
H-2
OH
OH
H-3

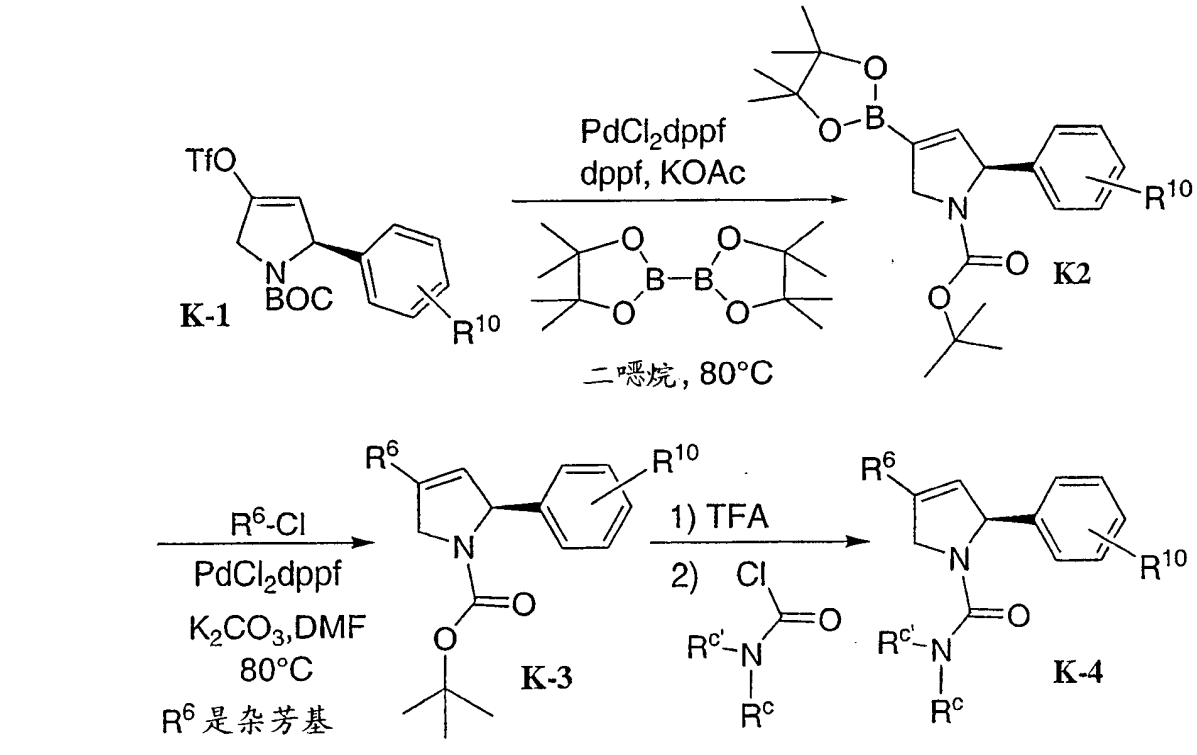
反应方案 I


R10
O2N
O
Cl
O
Et3N
H2N
O
Rsc
C-1
HO
O
P
O
100 °C, Et3N
I-1
10 % Pd/C
I-2
I-3
H
N
HO

反应方案 J


TfO
J-1
BOC
R10
Br
Mg
R6
Cu
I
R6
R1
0
J-2
1) TFA
2)
Cl
O
Rc'
N
Rc
R6
R10
J-3

反应方案 K


TfO
K-1
BOC
R10
PdCl2dppf
dppf, KOAc
B
O
K2
二噁烷, 80°C
R6-Cl
PdCl2dppf
K2CO3,DMF
80°C
R6是杂芳基
K-3
1) TFA
2)
Cl
Rc'
N
Rc
K-4

用途

本发明化合物可具有很多应用。本领域技术人员应当理解，有丝分裂可通过多种途径改变；也就是说，可通过提高或降低有丝分裂途径中组分的活性来影响有丝分裂。或者说，有丝分裂可通过抑制或激活一些组分将平衡打破来影响(例如中断)。类似方法可用于改变减数分裂。

在优选的实施方案中，本发明化合物可用于调节有丝分裂纺锤体形成，由此引起有丝分裂中延长的细胞周期停滞。此处的“调节”是指改变有丝分裂纺锤体形成，包括增强或减弱有丝分裂形成。此处的“有丝分裂纺锤体形成”是指微管组织通过有丝分裂驱动蛋白形成双极结构。本文中的“有丝分裂纺锤体功能障碍”是指有丝分裂停滞和单级纺锤体形成。

本发明化合物可用于结合和／或调节有丝分裂驱动蛋白活性。在优选的实施方案中，有丝分裂驱动蛋白是有丝分裂驱动蛋白 bimC 亚族的成员(如 U.S. 专利 6,284,480,第 5 栏所述)。在进一步优选的实施方案中，有丝分裂驱动蛋白是人 KSP，然而本发明化合物也可用于调节其他生物体的有丝分裂驱动蛋白的活性。在此上下文中，调节是指提高或降低纺锤体极分离，引起畸形，即有丝分裂纺锤体极张开，或引起有丝分裂纺锤体的形态混乱。用于这些目的还包括在 KSP 定义内的 KSP 的变体和／或片段。参见 PCT Publ. WO01/31335: “筛选细胞增殖剂的方法和诊断细胞增至病症的方法”，1999 年 10 月 27 日提交，将其引入本文以供参考。此外，本发明化合物也可以抑制其他有丝分裂驱动蛋白。

本发明化合物可用于治疗细胞增殖疾病。可通过本发明提供的方法和组合物治疗的病症包括但不限于癌症(下文进一步讨论)、自身免疫性疾病、关节炎、移植物排斥、炎性肠病，包括但不限于手术、血管成形术在内的医疗干预之后的增殖等。应当理解，在某些情况下，细胞可能处于高或低增殖状态(异常状态)，并且仍然需要治疗。例如，在伤口愈合期间，细胞可以是“正常”增殖的，但可能希望提高增殖。类似地，如上所述，细胞可能处于“正常”状态，但是可能希望增殖调节来提高农作物产量，这是通过直接促进农作物生长或通过抑制不利地影响农作物的植物或生物体的生长来实现的。因此，在一个实施

方案中，本发明包括应用于患有或接近患有这些病症或疾病的细胞或个体。

本发明提供的化合物、组合物和方法可特别用于治疗癌症，包括实体瘤如皮肤癌、乳腺癌、脑癌、子宫肌癌、睾丸癌等，更特别地，可用本发明化合物、组合物和方法治疗的癌症包括但不限于：心脏：

肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂瘤和畸胎瘤；肺：支气管源性癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管肺泡)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤；肠胃：食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(管状腺癌、胰岛素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、Karposi's 肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺癌、绒毛状腺癌、错构瘤、平滑肌瘤)；生殖泌尿道：肾(腺癌、维尔姆斯瘤[成肾细胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺癌、腺瘤样瘤、脂瘤)；肝：肝掌肿瘤(肝细胞癌)、胆管癌、成肝细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺癌、血管瘤；骨：骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、Ewing's 肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤；神经系统：头颅(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、大脑胶质瘤)、脑(星型细胞瘤、成髓细胞瘤、胶原瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性成胶质细胞瘤、少突胶原瘤、施万鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、胶原瘤、肉瘤)；妇科 子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(子宫颈癌、肿瘤前子宫颈发育不良)、卵巢(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类型癌]、粒层-膜细胞癌、塞-莱细胞癌、物性细胞癌、恶性畸胎癌)、女阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、法洛皮欧管(癌))；血液：血(骨髓白血病[急性和慢性]、急性成淋巴白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性

骨髓瘤、骨髓发育不良综合症)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤[恶性淋巴瘤]; 皮肤: 恶性黑素瘤、基底细胞瘤、鳞状细胞癌、Karposi's 肉瘤、痣异常发育的痣、脂瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、牛皮癣; 以及肾上腺: 成神经细胞瘤。因此, 本文提供的术语“癌细胞”包括被任一种上述病症影响的细胞。

本发明化合物还可以用作抗真菌剂, 这是通过如 U.S.专利 6,284,480 所述通过调节 binC 驱动蛋白亚组的真菌成员的活性来实现的。

本发明化合物还可用于制备药物, 该药物用于治疗上文描述的细胞增生性疾病, 特别是癌症。

本发明化合物在药物组合物可单独或或优选与可药用载体、赋形剂或稀释剂联合, 依据标准的药学规范对哺乳动物, 优选人给药。本发明化合物可口服给药或肠胃外给药, 包括静脉、肌内、腹膜、皮下、直肠和局部给药途径。

本文所用术语“组合物”包括含有特定量具体组分的产品, 以及直接或间接由特定量具体组分的组合得到的任何产品。

含有活性组分的药物组合物可以呈适于口服使用的形式, 例如片剂、药片、锭剂、 水溶液或油混悬液、分散粉剂或粒剂、乳液、硬或软胶囊、或糖浆剂或酏剂。用于口服使用的组合物可依据本领域用于制备药物组合物的任何已知方法制得, 并且这样的组合物可包含一种或多种选自下列的物质: 甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂, 以提供药学美观和适口的制剂。片剂含有活性组分以及与其混合的适于制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠; 制粒剂和崩解剂例如微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸; 粘合剂例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯树胶, 和润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的或者可通过抑制技术将其包衣以掩蔽药物的令人不愉快的味道或者延迟其在胃肠道的崩解和吸收, 以及由此在更长的时间内维持持续的作用。例如, 可使用水溶性味道掩蔽材料例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素或者时间延迟材料例如乙基纤维素、乙酸丁酸纤维素。

口服制剂还可以以硬明胶胶囊提供, 其中活性组分与惰性固体稀

释剂例如碳酸钙、磷酸钙和高岭土混合，或以软明胶胶囊提供，其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油性介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水混悬液含有活性物质以及与其混合的适于制备水混悬液的赋形剂。这样的赋形剂是混悬剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂可以是天然磷脂例如卵磷脂、或烯化氧与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或烯化氧与长链脂族醇的缩合产物例如十七乙稀氧基鲸蜡醇，或者烯化氧与衍生自脂肪和和己糖醇的偏酯的缩合产物，例如聚氧乙烷山梨糖醇单油酸酯。水混悬液还可以含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种能够着色剂，一种或多种矫味剂，和一种或多种甜味剂例如蔗糖、糖精或天冬甜素。

油混悬液可通过将活性组分悬浮在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中，或者矿物油例如液体石蜡中来配制。油混悬液可含有增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。还可加入甜味剂例如上述甜味剂和矫味剂来提供适口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂例如丁基化羟基苯甲醚或α-生育酚来保存。

适于通过加入水来制备水混悬液的分散粉剂和粒剂提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性组分。合适的分散剂或润湿剂和混悬剂的实例是上文所提到的那些。还可以存在另外的赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。这些组合物可以通过加入抗氧剂例如抗坏血酸来保存。

本发明药物组合物还可以呈水包油乳液的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡或这些油的混合物。合适的乳化剂是天然磷脂，如大豆卵磷脂、和衍生自脂肪酸与己糖醇酸酐的酯或偏酯，例如脱水山梨糖醇单油酸酯，和所述偏酯与烯化氧的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。乳液还可以包含甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧剂。

糖浆剂和酏剂可以用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖配制。这样的制剂还可包含缓和剂、防腐剂、矫味剂和着色剂以及抗氧剂。

药物组合物可以呈无菌注射水溶液的形式。可使用的可接受的载体和溶剂有水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。

无菌注射制剂还可以是无菌注射的水包油微乳，其中活性成分溶解在油相中。例如，可首先将活性成分溶解在大豆油与卵磷脂的混合物中。然后可将油溶液引入到水与甘油的混合物中，并加工形成微乳。

注射溶液或微乳可通过局部快速浓注引入到患者血流中。或者，可能有利的是以能保持恒定的本发明化合物的循环浓度的方式施用溶液或微乳。为了保持这样的恒定浓度，可使用连续静脉递送装置。这类装置的一个实例是 Deltec CADD-PLUS™ 型 5400 静脉内泵。

药物组合物可以呈用于肌内和皮下给药的无菌可注射水或油混悬液的形式。可根据已知方法，使用合适的上文提到的分散剂或润湿剂和混悬剂来配制该混悬液。无菌注射剂还可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液。例如在 1，3-丁二醇中的溶液。此外，无菌不挥发油常用作溶剂或混悬介质。用于此目的的任何温和的不会发油都可以使用，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸例如油酸可用于制备注射剂。

式 I 化合物还可以以用于将药物直肠给药的栓剂形式给药。这些组合物可通过将药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制得。这样的赋形剂在常温下是固体。但是在直肠温度下是液体，因此其在直肠熔化而释放药物。这样的材料包括椰子油、甘油明胶，氢化植物油、不同分子量的聚乙二醇的混合物以及聚乙二醇的脂肪酸酯。

对于局部使用，可采用含有式 I 化合物的霜剂、膏剂、凝胶剂、溶液或混悬液等(对于这种应用，局部应用应当包括漱口水和漱口剂)。

本发明化合物可以通过使用合适的鼻内载体和递送装置以鼻内形式给药，或者可使用本领域技术人员众所周知的经鼻贴剂形式经皮给药。为了以经皮递送系统给药，在整个给药方案期间，剂量当然应当是连续的而不是间歇的。本发明化合物还可以作为栓剂给药，该栓剂所采用的基质是例如椰子油、甘油明胶、氢化植物油、不同分子量的聚乙二醇的混合物以及聚乙二醇的脂肪酸酯。

当把本发明化合物对人个体给药时，日剂量通常由处方医师决定，并且剂量一般随个体患者的年龄、体重、性别和反应以及患者症状的严重程度而变。

在一个示例性应用中，将适量的化合物对进行癌症治疗的哺乳动物给药。给药剂量未约 0.1mg/kg 体重每天，优选为 0.5mg/kg 体重-约 40mg/kg 体重每天。

本发明化合物还可以与已知的治疗剂和抗癌剂联合使用。例如，本发明化合物可以与已知的抗癌剂联合使用。本发明化合物与其他抗癌剂或化疗剂的组合在本发明范围内。这样的活性剂的实例可参见 Cancer Principles and Practice of Oncology，V. T. Devita 和 S. Hellman (编辑)，第 6 版 (February 15,2001)，Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 本领域技术人员能够认识到，根据药物的特定特性以及所涉及的癌症，活性剂的组合将是有用的。这样的抗癌剂包括但不限于下列：雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视黄醇受体调节剂、细胞毒素剂/细胞生长抑制剂、抗增殖剂、异戊烯基-蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、和其他血管生成抑制剂、细胞增殖和存活信号传导抑制剂以及干扰细胞周期节点的活性剂。当与放疗联合应用时，本发明化合物特别有用。

在一个实施方案中，本发明化合物还可以与已知的抗癌剂，包括下列的抗癌剂联合使用：雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视黄醇受体调节剂、细胞毒素剂、抗增殖剂、异戊烯基-蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、和其他血管生成抑制剂。

“血管受体调节剂”是指无论采用什么机理，能干扰或抑制雌激素与受体结合的化合物。雌激素受体调节剂的实例包括但不限于他莫西芬、雷洛昔芬、艾多昔芬、LY353381、LY117081、托瑞米芬、福维司群、4-[7-(2, 2-二甲基-1-氧代丙氧基-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基) 乙氧基]苯基]-2H-l-苯并吡喃-3-基]-苯基-2, 2-二甲基丙酸酯, 4, 4'-二羟基二苯甲酮-2, 4-二硝基苯基-腙和 SH646.

“雄激素受体调节剂”是指无论采用什么机理，能干扰或抑制雄激素与受体结合的化合物。雌激素受体调节剂的实例包括非那雄胺(finasteride)和其他 5α-还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑和乙酰阿比特龙。

“类视黄醇受体调节剂”是指无论采用什么机理，能干扰或抑制类视黄醇与受体结合的化合物。这样的类视黄醇的实例包括贝沙罗

汀、维甲酸、13-顺式-视黄酸、9-顺式-视黄酸、α-二氟甲基鸟氨酸、ILX23-7553、反式-N-(4'-羟苯基)视黄酰胺和 N-4-羧基苯基视黄酰胺。

“细胞毒素剂/细胞生长抑制剂”是指主要通过直接干扰细胞功能而引起细胞死亡或者抑制细胞增殖、或者抑制或干扰细胞有丝分裂的化合物，包括烷化剂、肿瘤坏死因子、插入剂、缺氧可激活化合物、微管抑制剂／微管稳定剂、有丝分裂驱动蛋白抑制剂、与有丝分裂进程有关的激酶的抑制剂、抗代谢药剂；生物反应调节剂；激素／抗激素治疗剂、造血生长因子、单克隆抗体靶向治疗剂、拓扑异构酶抑制剂、蛋白体抑制剂和遍在蛋白连接酶抑制剂。

细胞毒素剂的实例包括但不限于 sertenef、恶液质素、异环磷酰胺、他索纳明、氯尼达明、卡铂、六甲蜜胺、泼尼莫司汀、二溴卫矛醇、雷莫司汀、福莫司汀、耐达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、七铂、雌莫司汀、甲苯磺酸英丙舒凡、曲磷胺、尼莫司汀、二溴螺氯胺、嘌噻替派、洛铂、沙铂、profiromycin、顺铂、伊罗夫文、dexifosfamide、顺式-胺二氯(2-甲基-吡啶)铂、苄基鸟嘌呤、普磷酰胺、GPX100、(反式，反式，反式)-二-mu-(己烷-1，6-二胺)-mu-[二胺-铂(Ⅱ)]二[二胺(氯)铂(Ⅱ)]四氯化物、 二吖丙啶基精氨、三氧化砷、 1-(11- 十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3，7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、伊达比星、柔红霉素、比生群、米托蒽醌、吡柔比星、吡奈非特、戊柔比星、氨柔比星、抗瘤酮、3'-去氨基-3'-吗啉代-13-去氧代-10-羟基去甲柔红霉素、,annamycin、加柔比星、伊利奈法德、MEN10755 和 4-去甲氧基-3-去氨基-3-吖丙啶基-4-甲基磺酰基-柔红霉素(参见 WO 00/50032)。

缺氧可激活化合物的一个实例是提拉扎明

蛋白体抑制剂的一个实例包括但不限于乳胞素和 MLN-341(Velcade)。

微管抑制剂／微管稳定剂的实例包括紫杉醇、硫酸长春地辛、3',4'-二去氢-4'-去氧-8'-去甲长春碱，多西他塞、根霉素、多拉司他汀、羟乙磺酸米伏布林、auristatin、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氨宁、cryptophycin、2，3，4，5，6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基) 苯磺酰胺、脱水长春碱、N，N-二甲基-L-缬氨酰基-L-缬氨酰基-N-缬氨酰基-L-缬氨酰基-L-脯氨酰基-L-脯氨酸-叔-丁基酰、TDX258、大环内酯类抗肿瘤剂(参见 U. S. 专利 6,284,781 和 6，288，237) 以及

BMS188797。在一个实施方案中，大环内酯类抗肿瘤剂包括在微管抑制剂／微管稳定剂中。

拓扑异构酶抑制剂的某些实例是脱泊替康、hycaptamine、伊立替康、鲁比替康、6-乙氧基丙酰基-3', 4'-O-外-亚苄基-教酒菌素、9-甲氧-N, N-二甲基-5-硝基吡啶并[3, 4, 5-kl] 吖啶-2-(6H)丙胺, l-氨基-9-乙基-5-氟-2, 3-二氢-9-羟基-4-甲基-lH, 12H-苯并[de]吡喃并[3', 4': b, 7]-中氮茚并 [1, 2b]喹啉-10,13(9H, 15H)二酮，勒托替康、7-[2-(N-异丙基氨)乙基]-(20S)喜树碱、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、索不佐生、2'-二甲基氨基-2'-去氧-依托泊苷，GL331、N-[2- (二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5, 6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]咔唑-1-甲酰胺、 asulacrine、(5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2- (二甲基氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羟基-3, 5-二甲氧基苯基]-5, 5a, 6, 8, 8a, 9-六氢呋喃并(3', 4':6, 7)苯并(2, 3-d)-1, 3-二噁唑-6-酮、2, 3- (亚甲基二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]-菲啶、 6, 9-二[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7, 10-二羟基-2-(2-羟基乙基氨基甲基)-6H-吡唑并[4, 5, 1-de] 吖啶-6-酮、N-[1-[2 (二乙基氨基)乙基氨基]-7-甲氧-9-氧代-9H-噻吨-4-基甲基]甲酰胺、N-(2- (二甲基氨基)乙基) 吖啶-4-甲酰胺、6- [[2- (二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茚并[2, 1-c]喹啉-7-酮、 和地美司钠。

有丝分裂驱动蛋白，特别是人有丝分裂驱动蛋白 KSP 的抑制剂的实例描述在 PCT 出版物 WO01/30768 和 WO01/98278 以及未决 U. S. 60/338,779 (2001 年 12 月 6 日提交)、60/338,344 (2001 年 12 月 6 日提交)、 60/338, 383 (2001 年 12 月 6 日提交)、 60/338,380 (2001 年 12 月 6 日提交)、 60/338,379 (2001 年 12 月 6 日提交)和 60/344, 453(2001 年 11 月 7 日提交)中。在一个实施方案中，有丝分裂驱动蛋白抑制剂包括但不限于 KSP 抑制剂、MKLP1 抑制剂、CENP-E 抑制剂、MCAK 抑制剂和 Rab6-KIFL 抑制剂。

“与有丝分裂进程有关的激酶的抑制剂”包括但不限于 aurora 激酶抑制剂、Polo-样激酶(PLK)抑制剂(特别是 PLK-1 抑制剂)、bub-1 抑制剂和 bub-R1 抑制剂。

“抗增殖剂”包括反义 RNA 和 DNA 寡核苷酸例如 G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231 和 INX3001，和抗代谢药物例如伊

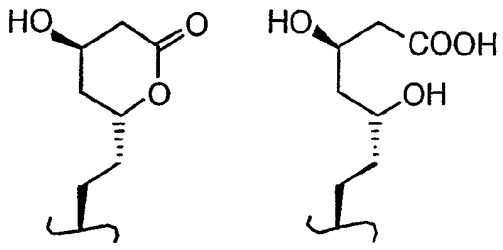
诺他滨、卡莫氟、替加氟、喷丝他丁、去氧氟尿苷、三甲曲沙、氟达拉滨、卡培他滨、加洛他滨、阿糖胞苷 ocfoafate、fosteabine 钠水合物、雷替曲塞、paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑呋林、地西他滨、诺拉曲塞、培美曲赛、奈拉滨、2'-去氧-2'-亚甲基胞苷、 2'-氟亚甲基-2'- 去氧胞苷、N-[5-(2, 3-二氢-苯并呋喃基)磺酰基]-N'-(3, 4-二氯苯基)脲、N6- [4-去氧-4- [N2- [2(E), 4(E)-十四碳二烯酰基]甘氨酰基氨基]-L-甘油基-B-L-甘露-吡喃庚糖基]腺嘌呤、aplidine、ecteinascidin、曲沙他宾、4-[2-氨基-4-氧代-4, 6, 7, 8-四氢-3H-嘧啶并[5, 4-b] [1, 4]噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2, 5-噻吩酰基-L-谷氨酸、氨喋呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新、11-乙酰--8-(氨基甲酰氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-l, 11-二氮杂四环(7.4. 1.0. 0)–十四碳-2， 4， 6-三烯- 9-基乙酸酯、八氢吲嗪三醇、洛美曲索、右雷佐生、甲硫氨酸酶(methioninase)、2'-氰基-2'-去氧-N4-棕榈酰基-1-B-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶、 3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲和曲妥单抗。

单克隆抗体靶向治疗剂的实例包括具有连接在癌细胞特异性或靶向细胞特异性单克隆抗体上的细胞毒性剂或放射性同位素的治疗剂。其实例包括 Bexxar。

“HNG-CoA 还原酶抑制剂”指的是 3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA 还原酶的抑制剂。可以用现有技术众所周知的测定来容易地确定对 HMG-CoA 还原酶具有抑制活性的化合物。例如，可以参见在 U. S.专利 4,231, 938 第 6 栏和 WO 84/02131 第 30-33 页中所描述或列举的测定。但在本文中使用时，术语“HMG-CoA 还原酶抑制剂”和“HMG-CoA 还原酶的抑制剂”的意思相同。

可以使用的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的实例非限制性地包括洛伐他汀 (MEVACOR®; 参见 U.S.专利 4,231, 938、4, 294,926 和 4,319, 039)、辛伐他汀(ZOCOR®; 参见U. S. 专利4,444,784、4,820, 850和4,916, 239)、普伐他汀(PRAVACHOL®;参见 U.S.专利 4,346,227、4,537,859、4,410,629、5,030,447 和 5,180, 589)、氟伐他汀(LESCOL®; 参见 U.S. 专利 5,354, 772、4, 911,165、4,929, 437、5,189,164、5, 118,853、5,290, 946 和 5,356, 896)、 阿托伐他汀(LIPITOR®参见 U.S.专利 5,273, 995、4, 681,893、5,489, 691 和 5,342, 952)和西立伐他汀(也被称作 rivastatin 和 BAYCHOL®; 参见 US 专利 5,177, 080)。 在 M. Yalpani, “Cholesterol

Lowering Drugs" Chernistry & Industry, pp. 85-89 (1996 年 2 月 5 日)和 US 专利 4,782, 084 和 4,885, 314 中对可用本发明方法的这些和另外的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的结构式进行了描述。本文所用的术语 HMG-CoA 还原酶抑制剂包括具有 HMG-CoA 还原酶抑制活性的化合物的所有药学上可接受的内酯和打开的-酸形式(即其内酯环被打开从而形成游离酸)以及盐和酯形式，因此，在本发明的范围内也包括使用该类盐、酯、打开的酸和内酯形式。内酯部分及其相应的打开的酸形式的例如如下面的结构 I 和 II 所示。



内酯 I　　打开的酸 II

在可以存在打开的酸形式的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的情况中，并且所有该类形式都被包括在本文所用术语“HMG-CoA 还原酶抑制剂”的含义中。在一个实施方案中，该 HMG-CoA 还原酶抑制剂洛伐他汀和辛伐他汀，并且在另一个实施方案中，是辛伐他汀。在本文中，涉及 HMG-CoA 还原酶抑制剂时的术语“药学上可接受的盐”指的是本发明所用化合物无毒的盐，其通常可以通过将游离酸与适宜的有机碱或无机碱进行反应来进行制备，特别是这些由阳离子如钠、钾、铝、钙、锂、镁、锌、和四甲基铵所形成的盐以及由胺如氨、乙二胺、N-甲葡糖胺、赖氨酸、鸟氨酸、胆碱、N，N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、1-对氯苄基-2-吡咯烷-1'-基-甲基苯并咪唑、二乙胺、哌嗪和三(羟基甲基)氨基甲烷所形成的这些盐。HMG-CoA 还原酶抑制剂的盐形式的另外的实例非限制性地包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺素乙酸钙盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、棒酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、

乙醇酰对氨基苯肿酸盐、己基间苯二酚盐、哈胺(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、扑酸盐(pamaote)、棕榈酸盐、泛酸盐(panthothenate)、磷酸盐／二膦酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物和戊酸盐。

所述 HMG-CoA 还原酶抑制剂的酯衍生物可以作为前药，所述前药当被吸收到温血动物的血流中时可以以释放出药物形式的方式被裂解病是药物疗效得到了改善。

“异戊烯基-蛋白专业酶抑制剂”是指抑制任一种异戊烯基-蛋白转移酶或其任何组合的化合物。所述异戊烯基-蛋白转移酶包括法尼基-蛋白转移酶(FPTase)、Ⅰ型牛儿基牛儿基-蛋白专业酶(GGPTase-Ⅰ)和Ⅱ型牛儿基牛儿基-蛋白专业酶(GGPTase-Ⅱ，也称为 RabGGPTase)。异戊烯基-蛋白转移酶抑制剂化合物的实例包括(±)-6- [氨基(4-氯苯基)(l-甲基 l-lH-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-l-甲基-2(l*H*)-喹啉酮、(-)-6-[氨基(4-氯苯基) (l-甲基 l-lH-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-l-甲基-2(l*H*)-喹啉酮、(+)-6- [氨基(4-氯苯基) (l-甲基-lH-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-l-甲基-2(l*H*)-喹啉酮、5(S)-正丁基-l-(2, 3-二甲基苯基)-4-[1-(4-氰基苯基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、(S)-l-(3-氯苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-5-[2- (乙磺酰基)甲基)-2-哌嗪酮、5(S)-正丁基-l-(2-甲基苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、 1-(3-氯苯基)-4-[l- (4-氰基苯基)-2-甲基-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、 1-(2, 2-二苯基乙基)-3- [N- (l-(4-氰基苄基)-lH-咪唑-5-基乙基)氨基甲酰基]哌啶、 4-{5-[4-羟基甲基-4- (4-氯吡啶-2-基甲基)-哌啶-1-基甲基]-2-甲基咪唑-1-基甲基} 苄腈、4-{5-[4-羟基甲基-4- (4-氯苄基)-哌啶-1-基甲基]-2-甲基咪唑-1-基甲基} 苄腈、4-{3-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苄基]-3H-咪唑-4-基甲基} 苄腈、 4-{3-[4-(5-氯-2-氧代-2H-[1, 2']联吡啶-5'-基甲基]-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、4- {3- [4- (2-氧代-2H-[1, 2']联吡啶-5'-基甲基]-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、 4-[3-(2-氧代-1-苯基-1, 2-二氢吡啶-4-基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、18,19-二氢-19-氧代-5H, 17H-6, 10: 12, 16-二亚甲基并-1H-咪唑并[4, 3-c] [1, 11, 4]二氧杂氮杂环十九碳炔-9-甲腈、(±)-19, 20-二氢-19-氧代-5*H*-18, 21-桥亚乙基-12, 14-桥亚乙基-6,10-亚甲基并-

22H-苯并[d]咪唑并[4, 3-k][1, 6, 9, 12]氧杂三氮杂环十八碳炔-9- 甲腈、19, 20-二氢-19-氧代-5*H*, 17*H*-18, 21-桥亚乙基-6, 10:12, 16-二亚甲基并-22*H*-咪唑[3, 4-*h*[1, 8, 11, 14]氧杂三氮杂环二十碳炔-9-甲腈、和(±)-19, 20-二氢-3-甲基-19-氧代-5*H*-18, 21-桥亚乙基-12, 14-桥亚乙基-6, 10-亚甲基并-22*H*-苯并[*d*]咪唑[4, 3-*k*][1, 6, 9, 12]氧杂- 氧杂三氮杂环十八碳炔-9-甲腈。

异戊烯基-蛋白转移酶抑制剂的其他实例可参见以下的出版物和专利: WO 96/30343、 WO 97/18813、WO 97/21701, WO 97/23478、 WO 97/38665、 WO 98/28980、 WO 98/29119、 WO 95/32987、 U.S.专利 5,420, 245、U.S.专利 5,523, 430、U.S.专利 5,532, 359、U.S.专利 5,510,510、U.S.专利 5,589,485、U.S.专利 5,602, 098、欧洲专利出版 0 618 221、欧洲专利出版 0675112、欧洲专利出版 0604181、欧洲专利出版 0696593、WO 94/19357、 WO95/08542、 WO 95/11917、 WO 95/12612、 WO 95/12572、 WO 95/10514、U.S.专利 5,661, 152、 WO 95/10515、 WO95/10516、 WO 95/24612、 WO 95/34535、 WO 95/25086、WO 96/05529、 WO96/06138、 WO 96/06193、 WO 96/16443、 WO 96/21701、 WO 96/21456、 WO96/22278、 WO 96/24611、WO 96/24612、 WO96/05168、 WO 96/05169、 WO 96/00736、U.S.专利 5,571, 792、WO 96/17861、WO 96/33159、 WO 96/34850、 WO 96/34851、 WO 96/30017、 WO 96/30018、 WO 96/30362、 WO 96/30363、WO 96/31111、 WO 96/31477、WO 96/31478、WO 96/31501、 WO 97/00252、 WO 97/03047、 WO 97/03050、WO 97/04785、 WO 97/02920、 WO 97/17070、 WO 97/23478、 WO 97/26246、 WO 97/30053、 WO 97/44350、 WO 98/02436、 和 U.S.专利 5,532, 359。异戊烯基-蛋白转移酶抑制剂对血管生成的作用的实例参见 European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp.1394-1401 (1999)。

“血管生成抑制剂”是指无论采用什么机理，能抑制新血管形成的化合物。血管生成抑制剂的实例包括但不限于酪氨酸激酶抑制剂，例如酪氨酸激酶受体 Flt-1(VEGFR1)和 Flk-1/KDR(VEGFR2) 的抑制剂，上皮衍生、成纤维细胞衍生或血小板衍生生长因子的抑制剂、MMP(基质金属蛋白酶)抑制剂、整联蛋白阻断剂、干扰素-α、白介素

-12、多硫酸戊聚糖、环加氧酶抑制剂，包括非甾体类抗炎剂(NASID)例如阿司匹林和布洛芬，以及选择性环加氧酶-2 抑制剂例如塞来考昔和罗非考昔(PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p.475 (1982) ; Arch. Opthalmol., Vol. 108, p. 573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p. 83 (1995); Clin, Orthop. Vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p. 107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p. 9116 (1999)), 甾类抗炎剂(例如皮质甾类、盐皮质类固醇、地塞米松、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼松龙、倍他米松)、羧基酰氨基三唑、考布他汀 A-4、角鲨胺、6-O-氯乙酰基-羰基)-烟曲霉醇、沙力度胺、血管生长抑素、肌原蛋白-1、血管紧张素Ⅱ拮抗剂 (参见 Fernandez 等人. , J. Lab. Clin. Med. 105: 141-145 (1985)), 和 VEGF 的抗体(参见 Nature Biotechnology, Vol. 17, pp. 963-968 (October 1999); Kim 等人, Nature, 362, 841-844(1993); WO 00/44777; 和 WO 00/61186)。

调节或抑制血管生成并且可以与本发明化合物联合使用的其他治疗剂包括调节或抑制凝血或血纤维蛋白溶解系统的活性剂(参见 review in Clin. Chem. La. Med. 38 : 679-692(2000))。调节或抑制凝血或血纤维蛋白溶解系统的活性剂的实例包括但不限于肝素(参见 Thromb. Haemost. 80 : 10-23 (1998))、 低分子量肝素、GPIIb/Ea 拮抗剂(例如替罗非班)、化法林、凝血酶抑制剂和羧肽酶 U 抑制剂(还称为活性凝血酶活化血纤维蛋白溶解抑制剂[TAFIa]) (参见 Thrombosis Res. 101: 329-354 (2001))。 TAFIa 抑制剂已经描述在 U. S. 系列号 60/310,927 (于 2001 年 8 月 8 日提交) 和 60/349,925 (于 2002 年 1 月 18 日提交)中。

“干扰细胞周期节点的活性剂”是指抑制转换细胞周期节点信号的蛋白激酶，由此增强癌细胞对 DNA 破坏剂的敏感性的化合物。这样的活性剂包括 ATR、 ATM、 Chkl 和 Chk2 激酶的抑制剂，以及 cdk 和 cdc 激酶抑制剂， 其具体实例为 7-羟基星孢素、 flavopiridol、 CYC202 (Cyclacel) 和 BMS-387032。

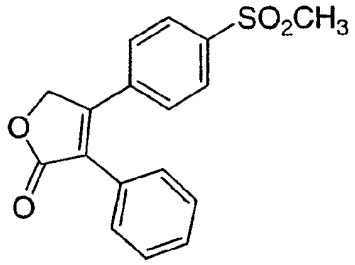
“细胞增殖和存活信号传导抑制剂“是指抑制细胞表面受体信号传导级联下游的化合物。这样的活性剂包括丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(包

括但不限于 Akt 的抑制剂例如在 WO02/083064、WO02/083139、WO02/083140 和 WO02/083138 中描述的那些）、Raf 激酶抑制剂（例如 BAY-43-9006）、MEK 抑制剂（例如 CI-1040 和 PD-098059）、mTOR 抑制剂（例如 Wyeth CCI-779）和 PI3K 抑制剂（例如 LY294002）。

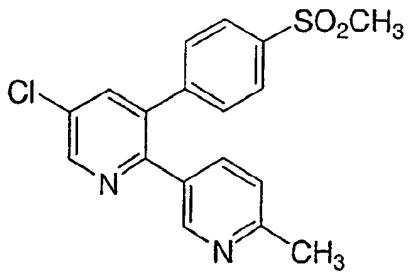
与 NSAID 的组合涉及使用作为有效 COX-2 抑制剂的 NSAID。对于本说明书的目的，如果其抑制 COX-2 的 IC_{50} 为 1μm 或更低（通过细胞或微粒体测定的），则 NSAID 是有效的。

本发明还包括与作为选择性 COX-2 抑制剂的 NSAID 的组合。对于本说明书的目的，作为选择性 COX-2 抑制剂的 NSAID 定义为具有如下特异性的 NSAID：其对 COX-2 的抑制作用比对 COX-1 的抑制作用强至少 100 倍，这是通过关于 COX-2 的 IC_{50} 与 COX-1 的 IC_{50} 的比例来衡量的（通过细胞或微粒体测定评估的）。这样的化合物包括但不限于在以下专利中公开的那些：1995 年 12 月 12 日公布的 U.S.专利 5,474, 995，1999 年 1 月 19 日公布的 U.S.专利 5,861, 419，1999 年 12 月 14 日公布的 U.S.专利 6,001, 843，2000 年 2 月 1 日公布的 U.S.专利 6,020, 343，1995 年 4 月 25 日公布的 U.S.专利 5,409, 944，1995 年 7 月 25 日公布的 U.S.专利 5,436, 265，1996 年 7 月 16 日公布的 U.S.专利 5,536, 752，1996 年 8 月 27 日公布的 U.S.专利 5,550, 142，1997 年 2 月 18 日公布的 U.S.专利 5,604, 260，1997 年 12 月 16 日公布的 U.S.5,698, 584，1998 年 1 月 20 日公布的 U.S.专利 5,710, 140，1994 年 7 月 21 日公布的 WO94/15932，1994 年 6 月 6 日公布的 U.S.专利 5,344, 991，1992 年 7 月 28 日公布的 U.S.专利 5,134, 142，1995 年 1 月 10 日公布的 U.S.专利 5,380, 738，1995 年 2 月 20 日公布的 U.S.专利 5,393, 790，1995 年 11 月 14 日公布的 U.S.专利 5,466,823，1997 年 5 月 27 日公布的 U.S.专利 5,633, 272，和在 1999 年 8 月 3 日公布的 U.S.专利 5,932, 598，所有这些专利均引入本文以供参考。

可特别用于本发明治疗方法的 COX-2 抑制剂是：3-苯基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(5H)-呋喃酮；和



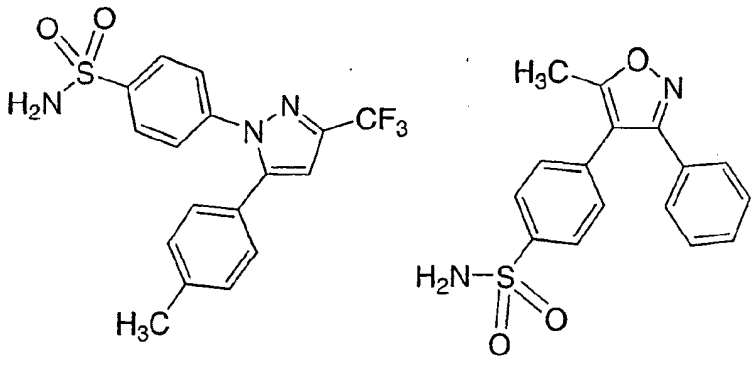
5-氯-3-(4-甲基磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶;

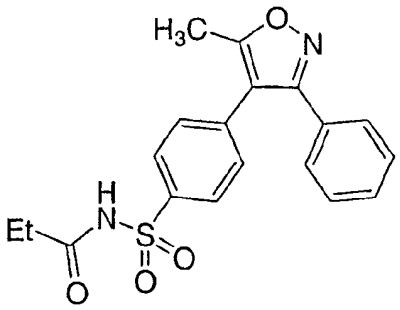


或其药学上可接受的盐。

用于制备上述COX-2抑制剂的一般和具体合成方法可参见以下专利:1995年12月2日公布的U.S.专利5,474,995,1999年1月19日公布的U.S.专利5,861,419,和1999年12月14日公布的U.S.专利6,001,843,所有这些专利均引入本文以供参考。

已描述为具体的COX-2抑制剂并因此可用于本发明的化合物包括但不限于以下化合物:





或其药学上可接受的盐。

描述为具体的COX-2抑制剂并因此可用于本发明的化合物及其合成方法可参见以下专利、未决申请和出版物，其均引入本文以供参考：1994年7月21日公布的WO94/15932，1994年6月6日公布的U..S专利5,344,991，1992年7月28日公布U.S.专利5,134,142，1995年1月10日公布的US专利5,380,738，1995年2月20日公布的U.S.专利5,393,790，1995年11月14日公布的U.S.专利5,466,823，1997年5月27日公布的U.S.专利5,633,272，和1999年8月3日公布的U.S.专利5,932,598。

是具体的COX-2抑制剂并因此可用于本发明的化合物及其合成方法可参见以下专利、未决申请和出版物，其均引入本文以供参考：1995年12月12日公布的U.S.专利5,474,995,1999年1月19日公布的U.S.专利5,861,419，1999年12月14日公布U.S.专利6,001,843，2000年2月1日公布的U.S.专利6,020,343，1995年4月25日公布的U.S.专利5,409,944，1995年7月25日公布的U.S.专利5,436,265，1996年7月16日公布的U.S.专利5,536,752,1996年8月27日公布的U.S.专利5,550,142，1997年2月18日公布的U.S.专利5,604,260，1997年12月16日公布的U.S.专利5,698,584，1998年1月20日公布的U.S.专利5,710,140。

血管生成抑制剂的其它实施例包括但不限于内皮生长抑素、ukrain、豹蛙酶、IM862、5-甲氧基-4-[2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)环氧乙烷基]-l-氧杂螺[2,5]辛-6-基(氯乙酰基)氨基甲酸酯、acetyldinanaline、5-氨基-l-[[3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苯基]甲基]-lH-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、CM101、角鲨胺、考布他汀、RPI4610、NX31838、硫酸化甘露戊糖磷酸酯、7,7-(羰基-二[亚氨基-N-甲基-4,2-

吡咯基羰基亚氨基[N-甲基-4,2-吡咯]-羰基亚氨基]-二- (1, 3- 萘二磺酸酯)和 3- [(2, 4-二甲基吡咯-5-基) 亚甲基] -2-二氢吲哚啉(SU5416)。

如上所用的“整联蛋白阻断剂”是指可以选择性拮抗、抑制或抵消生理学配体与$\alpha_v\beta_3$整联蛋白的结合的化合物，可以选择性拮抗、抑制或抵消生理学配体与$\alpha_v\beta_5$整联蛋白的结合化合物，可以拮抗、抑制或抵消生理学陪体$\alpha_v\beta_3$整联蛋白和$\alpha_v\beta_5$整联蛋白的结合化合物，以及可以拮抗、抑制或抵消在毛细管内皮细胞上表达的特定的整联蛋白的活性的化合物。该术语还涉及$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_v\beta_8$、$\alpha_1\beta_1$、$\alpha_2\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$和$\alpha_6\beta_4$整联蛋白的拮抗剂。该术语还涉及$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_v\beta_8$、$\alpha_1\beta_1$、$\alpha_2\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$和$\alpha_6\beta_4$整联蛋白的任何组合的拮抗剂。

酪氨酸激酶抑制剂的某些具体实例包括 N-(三氟甲基苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺、3-[(2,4-甲基吡咯-5- 基)亚甲基]二氢吲哚-2-酮、 17-(烯丙基氨基)-17-去甲氧基格尔德霉素、 4- (3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6- [3- (4-吗啉基) 丙氧基]喹唑啉、N- (3-乙炔基苯基)-6,7-二 (2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺、BIBX1382、2,3,9,10,11,12-六氢-10- (羟基甲基)-10-羟基-9-甲基-9, 12-环氧-lH-二吲哚并 [1,2,3-fg:3', 2', 1'- kl] 吡咯并[3,4-i] [1, 6]苯并二氮芳辛-1-酮、 SH268、金雀异黄素、STI571、CEP2563、4-(3-氯苯基氨基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶甲磺酸盐、4-(3-溴-4-羟基苯基)氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉、4- (4'-羟基苯基) 氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉、SU6668、STI571A、N-4-氯苯基-4- (4-吡啶基甲基)-l-酞嗪胺和 EMD121974。

本发明方法还包括与其它抗癌化合物的组合。例如，本发明化合物与 PPAR-γ（即 PPAR-γ）激动剂和 PPAR-δ（即 PPAR-δ）激动剂的组合也可用于治疗一些癌症。PPAR-γ和 PPAR-δ是核过氧化物酶体增殖剂激活的受体γ和δ。PPAR-γ在内皮细胞上的表达及其参与血管生成已经在文献中报道过(参见 J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31: 909-913; J. Biol. Chem. 1999; 274: 9116-9121; Invest. Ophthaltnol Vis. Sci. 2000; 41: 2309-2317）。最近，已表明 PPAR-γ激动剂在体外抑制对于 VEGF 的血管生成反应；曲格列酮和马来酸罗格列酮抑制小鼠中视网膜新血管生成(Arch. Ophthamol. 2001; 119: 709-717)。PPAR-γ激动剂和 PPAR-γ/α激动剂包括但不限于噻唑烷二酮（例如

DRF2725、CS-011、曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮）、非诺贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯、GW2570、 SB219994、AR-H039242、JTT-501、MCC-555、GW2331、GW409544、 NN2344、KRP297、NP0110、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182716、 DRF552926、2-[(5,7-二丙基-3-三氟甲基-1, 2-苯并异噁唑-6-基) 氧基]-2-甲基丙酸(在 USSN 09/782,856 中公开的)和 2(R)-7-(3-(2-氯-4- (4-氟苯氧基)苯氧基)丙氧基)-2-乙基苯并二氢呋喃-2-甲酸(公开在 USSN 60/235,708 和 60/244,697)。

本发明的另一实施方案是联合使用本发明化合物与基因疗法来治疗癌症。关于基因治疗癌症的策略的综述参见 Hall 等人（Am J Hurn Genet 61: 785-789, 1997）和 Kufe 等人(Cancer Medicine, 5th Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000)。基因治疗可用于递送任何肿瘤抑制基因。这样的基因的实例包括但不限于 p53，其可经由重组病毒介导的基因传递来递送（参见例如 U.S.专利 6,069, 134），uPA/uPAR 拮抗剂（"Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice,"Gene Therapy, August 1998; 5(8) : 1105-13）, and interferon gamma(JImmunol 2000; 164: 217-222)。

本发明化合物还可以与固有多药耐药性（MDR）的抑制剂，尤其是高水平的转运蛋白表达有关的 MDR 的抑制剂联合用药。这样 MDR 抑制剂包括 p-糖蛋白（P-gp）抑制剂例如 LY335979、$XR^{9}576$、OC144-093、$R^{10}1922$、VX853 和 PSC833 (valspodar)。

本发明化合物可以与抗呕吐剂联合使用来治疗可由于单独使用或与放疗联合使用本发明化合物而导致的恶心或呕吐，包括急性、延迟的、晚期和预计的呕吐。为了预防和治疗呕吐，本发明化合物可以与其它以下药物联合使用：其他抗呕吐剂，尤其是神经激肽-1 受体拮抗剂，5HT3 受体拮抗剂例如昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼和 zatisetron，GABAB 受体激动剂例如巴氯芬、皮质甾类例如 Decadron（地塞米松）、Kenalog、Aristocort、Nasalide、Preferid、Benecorten，或其他例如在 U.S.专利 2,789, 118、2, 990,401、 3,048, 581、3, 126,375、 3,929, 768、3, 996,359、 3, 928, 326 和 3,749, 712 中的那些，抗多巴胺能剂例如吩噻嗪类（例如丙氯拉嗪、氟奋乃静、硫利哒嗪和美索哒嗪）、甲氧氯普胺或屈大麻酚。为了治疗或预防由于施用本发明化合物而导致的呕

吐，与选自神经激肽-1 受体拮抗剂、5HT3 受体拮抗剂和皮质甾类的抗呕吐剂的联合治疗是优选的。

用于与本发明化合物联合使用的神经激肽-1 受体拮抗剂充分描述在例如以下文献中：U.S.专利 5,162,339、5,232,929、 5,242,930、5,373,003、 5,387,595、5,459,270、 5,494,926、5,496,833、 5,637, 699、5,719,147 ；欧洲专利出版 EP 0360390、0394989、0428434、0429366、0430771、0436334、0443132、0482539、0498069、0499313、0512901、0512902、0514273、0514274、0514275、0514276、0515681、0517589、0520555、0522808、0528495、0532456、0533280、0536817、0545478、0558156、0577394、0585913、0590152、0599538、0610793、0634402、0686629、0693489、0694535、0699655、 0699674、0707006、0708101、0709375、0709376、0714891、0723959、0733632 和 0776893; PCT 国际专利出版 WO 90/05525、90/05729、 91/09844、91/18899、92/01688、92/06079、 92/12151、 92/15585、 92/17449、 92/20661、 92/20676、92/21677、 92/22569、 93/00330、 93/00331、 93/01159、 93/01165、93/01169、 93/01170、 93/06099、 93/09116、 93/10073、 93/14084、93/14113、93/18023、93/19064、93/21155、93/21181、93/23380、93/24465、94/00440、 94/01402、 94/02461、 94/02595、 94/03429、 94/03445、94/04494、94/04496、94/05625、94/07843、94/08997、94/10165、94/10167、94/10168、94/10170, 94/11368、94/13639、94/13663、94/14767、94/15903、94/19320、94/19323、94/20500、94/26735、94/26740、94/29309、95/02595、95/04040、95/04042、95/06645、95/07886、95/07908、95/08549、95/11880、95/14017、95/15311、95/16679、95/17382、95/18124、95/18129、95/19344、95/20575、 95/21819、 95/22525、 95/23798、 95/26338、 95/28418、95/30674、 95/30687、 95/33744、 96/05181、 96/05193、 96/05203、96/06094、 96/07649、 96/10562、 96/16939、 96/18643、 96/20197、96/21661、 96/29304、 96/29317、 96/29326、 96/29328、 96/31214、96/32385、 96/37489、 97/01553、 97/01554、 97/03066、 97/08144、97/14671、97/17362、97/18206、97/19084、97/19942 和 97/21702; 和英国专利出版 2266529、2268931、2269170、2269590、2271774、2292144、2293168、2293169 和 2 302 689。这些化合物的制备充分描述在上述专利和出版物中，它们均引入本文以供参考。

在一个实施方案中，用于与本发明化合物联合使用的神经激肽-1受体拮抗剂选自：2-(R)-(1-(R)- (3,5-二(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3- (S)-(4-氟苯基)-4- (3- (5-氧代-1H, 4H-1, 2,4-三唑基)甲基)吗啉或其可药用盐，其描述在 U.S.专利 5,719, 147 中。

本发明化合物还可以与用于治疗贫血的治疗剂一起施用。这样的贫血治疗剂是例如连续 eythropoiesis 受体激活剂（例如 epoetin alfa）。

本发明化合物还可以与用于治疗中性白细胞减少症的治疗剂一起施用。这样的中性白细胞减少症治疗剂是例如调节嗜中性白细胞产生和功能的造血生长因子例如人粒细胞集落刺激因子（G-CSF）。G-CSF 的实例包括非格司亭。

本发明化合物还可以与免疫增强药物例如左旋咪唑、异丙肌苷和日达仙联合给药。

本发明的范围包括本发明化合物与选自下列的第二种化合物的联合应用：

1) 雌激素受体调节剂，
2) 雄激素受体调节剂，
3) 类视黄醇受体调节剂，
4) 细胞毒素剂/细胞生长抑制剂，
5) 抗增殖剂，
6) 异戊烯基-蛋白转移酶抑制剂，
7) HMG-CoA 还原酶抑制剂，
8) HIV 蛋白酶抑制剂，
9) 逆转录酶抑制剂，
10) 血管生成抑制剂，
11) PPAR-γ 激动剂，
12) PPAR-δ 激动剂，
13) 固有多耐药性的抑制剂，
14) 干扰细胞周期节点的活性剂。
15) 用于治疗贫血的治疗剂
16) 用于治疗中性白细胞减少症的治疗剂，
17) 免疫增强药物，
18) 细胞增殖和存活信号传导抑制剂，和

19) 干扰细胞周期节点的活性剂.

在涉及本发明化合物时使用的术语“给药”以及其变型（例如“施用”化合物）指的是将该化合物或化合物的前药引入到需要进行治疗的动物的系统中。当本发明的化合物或其前药以与一种或多种其它活性物质（例如细胞毒害剂）的组合的形式被提供时，“给药”及其变型各自应被理解为包括该化合物或其前药以及其它物质的同时和相继引入。

本文所用术语“组合物”包括以指定量包含指定成分的产品以及可以直接或间接由特定量特定成分的组合所产生的任何产品。

本文所用术语“治疗有效量”指的是可以在组织、系统、动物或中引起研究者、兽医、医生或其它临床医师所寻求的生物学或医学反应的活性化合物或药学物质的量。

术语“治疗癌症”或“癌症治疗”是指对患有癌症的哺乳动物给药，并且是通过杀死癌细胞来减轻癌症的作用，以及导致癌症生长和/或转移被抑制的作用。

在一个实施方案中，用作第二种化合物的血管生成抑制剂选自酪氨酸激酶抑制剂，上皮衍生生长因子抑制剂、成纤维细胞衍生生长因子抑制剂、血小板衍生生长因子抑制剂、MMP（基质金属蛋白酶）抑制剂、整联蛋白阻断剂、干扰素-α、白介素-12、多硫酸戊聚糖、环加氧酶抑制剂、羧基酰胺基三唑、考布他汀 A-4、角鲨胺、6-O-氯乙酰基-羰基）-烟曲霉醇（fumagillol）、沙利度胺、血管生长抑素、肌原蛋白-1 或 VEGF 的抗体。在一个实施方案中，雌激素受体调节剂是他莫昔芬或雷洛昔芬。

本发明范围包括治疗癌症的方法，所述方法包括联合施用治疗有效量的式 I 化合物与放疗和或选自下列的化合物:

1) 雌激素受体调节剂，

2) 雄激素受体调节剂，

3) 类视黄醇受体调节剂，

4) 细胞毒素剂/细胞生长抑制剂，

5) 抗增殖剂，

6) 异戊烯基-蛋白转移酶抑制剂，

7) HMG-CoA 还原酶抑制剂，

8) HIV 蛋白酶抑制剂，

9) 逆转录酶抑制剂，

10) 血管生成抑制剂，

11) PPAR-γ 激动剂，

12) PPAR-δ 激动剂，

13) 固有多药耐药性的抑制剂，

14) 抗呕吐剂，

15) 用于治疗贫血的治疗剂，

16) 用于治疗中性白细胞减少症的治疗剂，

17) 免疫增强药物，

18) 细胞增殖和存活信号传导抑制剂，和

19) 干扰细胞周期节点的活性剂。

本发明的另一个实施方案是治疗癌症的方法，所述方法包括联合施用治疗有效量的式 I 化合物与紫杉醇或曲妥单抗。

本发明还包括治疗或预防癌症的方法，所述方法包括联合施用治疗有效量的式 I 化合物与 COX-2 抑制剂。

本发明还包括可用于治疗或预防癌症的药物组合物，所述组合物包含治疗有效量的式 I 化合物和选自下列化合物：

1) 雌激素受体调节剂，

2) 雄激素受体调节剂，

3) 类视黄醇受体调节剂，

4) 细胞毒素剂/细胞生长抑制剂，

5) 抗增殖剂，

6) 异戊烯基-蛋白转移酶抑制剂，

7) HMG-CoA 还原酶抑制剂，

8) HIV 蛋白酶抑制剂，

9) 逆转录酶抑制剂，

10) 血管生成抑制剂，

11) PPAR-γ 激动剂，

12) PPAR-δ 激动剂，

13) 固有多药耐药性的抑制剂，

14) 抗呕吐剂，

15) 用于治疗贫血的治疗剂，

16) 用于治疗中性白细胞减少症的治疗剂，

17) 免疫增强药物，

18) 细胞增殖和存活信号传导抑制剂，和

19) 干扰细胞周期节点的活性剂。

本发明还涉及在用于筛选与 KSP 结合的其它化合物的方法中使用本发明化合物。为了在用于筛选与 KSP 驱动蛋白结合的方法中采用本发明化合物，将 KSP 与载体结合，将本发明化合物（其是有丝分裂剂）加到测定中。或者，将本发明化合物与载体结合，并加入 KSP。在可寻找的新结合剂当中，化合物的类别包括特异性抗体、在化学库筛选中鉴定的非天然结合剂、肽类似物等。用于筛选对人细胞有低毒性的候选物质的测定方法是特别有用的。对于此目的可采用多种测定，包括标记的体外蛋白-蛋白结合测定、电泳迁移率变动分析、关于蛋白结合的免疫测定、功能测定（磷酸化测定等）等。

有丝分裂剂与 KSP 的结合的测定可以通过多种方式进行。在优选的实施方案中，将有丝分裂剂（本发明化合物）标记，例如用荧光或放射性部分标记，并直接测定结合。例如可这样进行：将全部或一部分 KSP 连接在固体载体上，加入标记的有丝分裂剂（例如其中至少一个原子已经被可检测的同位素替代的本发明化合物），洗去过量试剂，测定标记物的量是否是存在于固体载体上的标记物的量。可使用本领域已知的各种阻断剂和洗涤步骤。

在本文中，“标记的”是指将化合物用能提供可检测信号的标记物直接或间接标记，所述标记物是例如放射性同位素、荧光标记物、酶、抗体、颗粒例如磁性颗粒、化学发光标记或特异性结合分子等。特异性结合分子包括成对物质例如生物素与链抗生物素蛋白、地高辛与抗地高辛等。对于特异性结合成员，通常依据如上所述的已知方法用提供检测的分子将互补成员标记。标记物可直接或间接提供可检测信号。

在某些实施方案中，只有一个组分被标记。例如，可使用 ^{125}I 或荧光团将驱动蛋白在酪氨酸位置上标记。或者，可使用不同标记物将一种以上的组分标记；例如使用 ^{125}I 来标记蛋白，使用荧光团来标记有丝分裂剂。

本发明化合物还可以用作竞争剂来筛选另外的候选药物。本文所用的“候选生物活性剂”或“候选药物”或等同物是指欲测定其生物活性的任何分子例如蛋白、寡肽、小有机分子、多糖、多核苷酸等。它们可能够直接或间接改变细胞增殖表型或表达细胞增殖序列，包括核酸序列和蛋白序列。在其他情况下，筛选细胞增殖蛋白结合和/或活性的改变。该挑选的筛选可在存在或不存在微管的情况下进行。当筛选蛋白结合或活性时，优选的实施方案将已知与特定蛋白例如聚合物结构如微管和能源例如 ATP 结合的分子排除在外。在本文中，优选的测定方案包括以其内源天然状态不与细胞增殖蛋白结合的候选物质—在本文中称为“外源性”物质。在另一优选的实施方案中，外源性物质还不包括 KSP 的抗体。

候选物质可包括多种化学类别，它们通常为有机分子，优选是分子量大于 100 且小于约 2,500 道尔顿的小有机分子。候选物质包含与蛋白发生结构相互作用，特别是氢键和亲脂性结合所必需的官能团，通常包括至少一个胺、羰基、羟基、醚或羧基，优选至少两个化学官能团。候选物质通常包含被一个或多个上述官能团取代的环碳或杂环结构和/或芳环或多芳环结构。也可以在生物分子当中找到候选物质，包括肽类、糖类、脂肪酸类、甾类化合物、嘌呤类化合物、嘧啶类化合物、其衍生物、结构类似物或组合。肽是特别优选的。

候选物质可得自多种来源，包括合成或天然化合物的库。例如，可采用多种方法来随机和定向合成多种有机化合物和生物分子，包括表达随机的寡核苷酸。或者，细菌、真菌、植物和动物提取物形式的天然化合物的库是可以采用或易于产生的。此外，可通过常规化学、物理和生物化学手段来容易地修饰天然或合成产生的库和化合物。可对已知的药物活性剂进行定向或随机化学修饰，例如酰化、烷基化、酯化、酰胺化来产生结构类似物。

竞争筛选测定可通过将 KSP 和候选药物在第一个样本中合并来进行。第二个样本包括有丝分裂剂、KSP 和候选药物。这可通过在存在或不存在微管的情况下来进行。测定候选药物与两个样本的结合，两个样本之间的结合的改变或差异表明了存在能够与 KSP 结合并潜在调节其活性的物质。也就是说，如果在第二个样本中候选药物的结合相对于第一个样本有不同，则候选药物能够与 KSP 结合。

在优选的实施方案中，通过使用竞争结合分析来测定候选物质的结合。在该实施方案中，竞争剂是已知能结合 KSP 的结合部分例如抗体、肽、结合伴侣、配体等。在一些情况下，在候选物质与结合部分之间存在竞争性结合，结果是结合部分置换候选物质。

在一个实施方案中，将候选物质标记。首先将候选物质或竞争剂或二者加到 KSP 中，保持足以进行结合（如果存在的话）的时间。在能促进实现最佳活性的温度下，一般在约 4℃-约 40℃进行培养。

选择培养时间来实现最佳活性，但是也可以进行最优化来实现快速高产量筛选。0.1-1 小时通常是足够的。通常除去或洗去过量试剂。然后加入第二个组分，之后测定存在还是不存在标记的组分来确定是否发生结合。

在优选的实施方案中，首先加入竞争剂，然后加入候选物质。竞争剂被置换意味着候选物质与 KSP 结合，并因此能够结合以及潜在调节 KSP 的活性。在该实施方案中，可将任一组分标记。因此，例如，如果将竞争剂标记，则在洗涤溶液中存在标记物意味着被候选物质置换。或者，如果将候选物质标记，则在载体上存在标记物意味着发生了置换。

在另一个实施方案中，首先加入候选物质，培养和洗涤，然后加入竞争剂。不存在与竞争剂的结合可意味着候选物质以较高亲和力与 KSP 结合。因此，如果将候选物质标记，则在载体上存在标记物再加上没有竞争剂结合可意味着候选物质能够与 KSP 结合。

鉴定 KSP 的结合位点可能是有价值的。这可通过多种方式来进行。在一个实施方案中，一旦已经鉴定了 KSP 与有丝分裂剂结合，则将 KSP 破碎或改性，并重复测定来确定结合所必需的成分。

通过筛选能够调节 KSP 活性的候选物质来测试调节，包括以下步骤：如上述将候选物质与 KSP 合并，测定 KSP 生物活性的改变。因此，在该实施方案中，候选物质应当既结合 KSP（虽然这可以不是必需的）又改变如本文所定义的其生物或生化活性。方法包括如上所述用于测定细胞周期分配、细胞存活力、或如果存在的话有丝分裂纺锤体形态、活性、分布或量的改变的体外筛选方法和体内筛选。

或者，可使用不同筛选来鉴定能够与天然 KSP 结合，但是不能与变性 KSP 结合的候选药物。

在这些测定中可使用阳性对照和阴性对照。优选地，所有对照和测试样本都以一式三份进行，以获得统计学显著的结果。将所有样本培养足够时间以让物质与蛋白结合。培养后，洗涤所有样本以使其包含非特异性结合的物质，并测定结合的、通常标记的物质的量。例如，当采用放射性标记物时，可在闪烁计数器中计数样本以测定结合的化合物的量。

在这些筛选测定中可使用多种其它试剂。包括可用于促进实现最佳蛋白-蛋白结合和/或降低非特异性或背景相互作用的试剂例如盐、中性蛋白如白蛋白、洗涤剂等。还可以使用可提高测定效率的试剂例如蛋白酶抑制剂、核酸酶抑制剂、抗微生物剂等。可将组分的混合物以提供必需结合的任何顺序加入。

通过本文所包含的教导，本发明的这些和其它方面都将是显而易见的。

测定

通过下述分析测试在实施中描述的本发明化合物，结果发现它们具有驱动蛋白抑制活性。其他测定是本领域已知的并且可以由本领域技术人员容易地进行(参见例如 PCT 出版 WO 01/30768, 2001 年 5 月 3 日，第 18-22 页).

I. 驱动蛋白 ATPase 体外测定

人多组氨酸标记的 KSP 马达区的克隆和表达(KSP (367H))

通过 PCR，使用 pBluescript 全长人 KSP 构建物(Blangy 等., Cell, vol. 83, ppll59-1169, 1995)作为模板来克隆用于表达人 KSP 马达区构建物的质粒。使用 N-末端引物 5'-GCAACGATTAATATGGCGTCGCAGCCAAATTCGTCTGCGAAG (SEQ. ID. NO.: 1) 和 C-末端 5'-GCAACGCTCGAGTCAGTGATGATGGTGGTGATGCTGATTCACTTCAGGCTTATTCAATAT (SEQ. ID. NO. : 2)开扩增马达区和预连接区。将 PCR 产物用 AseI 和 AhoI 消化，连接到 pRSETa (Invitrogen)的 NdeI/XhoI 消化产物内，并转化到大肠杆菌 E. coli BL21 (DE3)内。

将细胞在 37℃生长至 OD_{600} 为 0.5。将培养物冷却至室温后，用 100μm 的 IPTG 诱导 KSP 的表达，并继续培养过夜。通过离心将细胞沉淀，用冰冷的 PBS 洗涤一次。将细胞沉淀快速冷冻，-80℃贮藏。

蛋白纯化

将细胞沉淀在冰上融化并重新混悬于具有细胞溶解作用的缓冲液(50mM K-HEPES, pH 8.0, 250mM KCl, 0.1% Tween，10mM 咪唑，0.5mM Mg-ATP, 1mM PMSF，2mM benzimidine, 1 × 完全蛋白酶抑制剂混合物(Roche))中。将细胞混悬液与 1mg/ml 溶菌酶和 5mM β-巯基乙醇在冰上培养 10 分钟，然后超声处理(3 × 30 秒) 。所有随后的操作都在 4℃进行。将溶胞产物以 40,000 × g 离心 40 分钟。将上清液在缓冲液 A(50mM K-HEPES, pH 6.8, 1mM $MgCl_2$, 1mM EGTA，l0μM Mg-ATP, 1mM DTT)中稀释并装填到 SP 琼脂糖柱上(Pharmacia, 5ml 筒)。用 KCl 在缓冲液 A 中的浓度为 0-750mM 的缓冲液 A 进行梯度洗脱。收集含有 KSP 的级分，与 Ni-NTA 树脂(Qiagen)一起培养 1 小时。将树脂用缓冲液 B(具有细胞溶解作用的缓冲液减去 PMSF 和蛋白酶抑制剂混合物)洗涤 3 次，然后进行 3 次 15 分钟的培养，用缓冲液 B 洗涤。最后，将树脂进行培养并用缓冲液 C(除了 pH6.0 以外与缓冲液 B 相同)洗涤，该操作进行 3 次，每次 15 分钟，然后将其倒入柱内。再用缓冲洗脱液(除了 150mMKCl 和 250mM 咪唑以外与缓冲液 B 相同)将 KSP 洗下来。合并含有 KSP 的级分，在蔗糖中稀释至 10%，在-80℃贮藏。

从由牛脑分离的微管蛋白制备微管。 将纯化的微管蛋白(＞97%不含 MAP)以 1 mg/ml 在 37℃并且在 10μm 紫杉醇、1mM DTT、1mM GTP 存在下在 BRB80 缓冲液(80mM K-PIPES, 1mM EGTA, 1 mM $MgCl_2$, pH 6.8)中聚合。通过离心、除去上清液将所的微管与未聚合的微管蛋白分离。然后将含有微管的沉淀轻轻地重新混悬含有 10μm 紫杉醇、1mM DTT、50μg/ml 氨苄青霉素和 5μg/ml 氯霉素的 BRB80 中。

将驱动蛋白马达区与微管、1mM ATP (1:1 $MgCl_2$:Na-ATP)和化合物在含有 80mM K-HEPES(pH 7.0)、1mM EGTA、1mM DTT、 1mM $MgCl_2$ 和 50mM KCl 的缓冲液中于 23℃培养。通过用 80mM HEPES 和 80mM EDTA 的终缓冲液组合物进行 2-10 倍稀释来终止反应(或者，可选择地，以 1:1 的体积比例将反应混合物加到终止缓冲液(1.8M KCl 和 50mM EDTA)中)。通过加入 1.5 倍体积的淬灭 C(例如将 120μl 淬灭 C 加到 40μl 反应混合物+40μl 终止缓冲液的混合物中)。经由喹哪啶红／钼酸铵分析来测定由 ATP 水解反应所生成的游离磷酸盐。淬灭

A 含有 0.1mg/ml 喹哪啶红和 0.14%聚乙烯醇；淬灭 B 含有在 1.15M 硫酸中的 12.3mM 钼酸铵四水合物。淬灭 C 是 2:1 比例的淬灭 A:淬灭 B。将该反应在 23℃培养 5-10 分钟，然后在 540nM 测定磷-钼酸盐络合物的吸收度。

Ⅱ. 细胞增殖测定

将细胞铺在 96-孔组织培养平板上，细胞的密度使得能够在 24、48 和 72 小时的时间对数生长，让其粘着过夜。在接下来的一天，向所有平板中以 10.5 log 滴定加入化合物。每一滴定系列以一式三份进行，在整个测定期间保持 0.1%的恒定 DMSO 浓度。还包括单独的 0.1%DMSO 对照。每一化合物稀释系列在不含血清的培养基中进行。测定中血清的终浓度在 200μL 体积的培养基中是 5%。加入药物后，在第 24、48 或 72 小时将 20 微升 Alamar 蓝染色试剂加到滴定板上的每个样本和对照孔中，37℃下培养。6-12 小时后，在 CytoFluor Ⅱ 平板读数计上使用 530-560 纳米的激发波长和 590 纳米的发射波长分析 Alamar 蓝荧光。

通过以化合物浓度作为 x-轴，每一滴定点的细胞生长的平均抑制百分比作为 y-轴绘制曲线来推导出细胞毒性 EC_{50}。对于测定，将已经用单独的载体处理的对照孔中的细胞生长定义为 100%，将用化合物处理的细胞的生长与该值进行比较。采用对数 4-参数曲线拟合，使用内部专用软件来计算以百分比表示的细胞毒性值和拐点。

细胞毒性百分比定义为：

$$\%\text{细胞毒性}: (\text{荧光}_{\text{对照}})-(\text{荧光}_{\text{样本}}) \times 100 \times (\text{荧光}_{\text{对照}})^{-1}$$

拐点是以细胞毒性 EC50 报告出来的。

Ⅲ. 通过 FACS 评估有丝分裂停滞和细胞程序死亡

通过测定处理的细胞群体中的 DNA 含量，使用 FACS 分析来评估化合物阻止细胞有丝分裂和诱导细胞程序死亡的能力。将细胞以每 $6cm^2$ 组织培养皿 1.4×10^6 个细胞的密度接种以粘着过夜。然后将细胞用载体(0.1% DMSO)或滴定系列的化合物处理 8-16 小时.处理后，在指定时间通过胰蛋白酶处理来收获细胞，并通过离心将细胞沉淀。将细胞沉淀在 PBS 中洗涤，在 70%乙醇中固定，然后 4℃贮藏过夜或更长时间。

对于 FACS 分析，将至少 5000，000 个固定的细胞沉淀，通过吸

引除去 70%乙醇。然后将细胞在 4℃与 Rnase A(50 Kunitz 单位/ml)和碘化丙啶(50 μg/ml)培养 30 分钟，然后使用 Becton Dickinson FACSCaliber 分析。使用 Modfit 细胞周期分析模型软件(Verity Inc.)来分析数据(得自 10，000 个细胞)。

通过以化合物浓度作为 x-轴，每一滴定点处于细胞周期 G2/M 期的细胞百分比(通过碘化丙啶荧光测定的)作为 y-轴绘制曲线来推导出有丝分裂停滞的 EC_{50}。采用对数 4-参数曲线拟合，使用 SigmaPlot 程序来进行数据分析以计算拐点。拐点是以有丝分裂停滞的 EC_{50} 报告出来的。使用类似方法来确定化合物对于有丝分裂的 EC_{50}。将在每一滴定点的细胞程序死亡的细胞的百分比(通过碘化丙啶荧光测定的)作为 y-轴绘制曲线，如上所述进行类似分析。

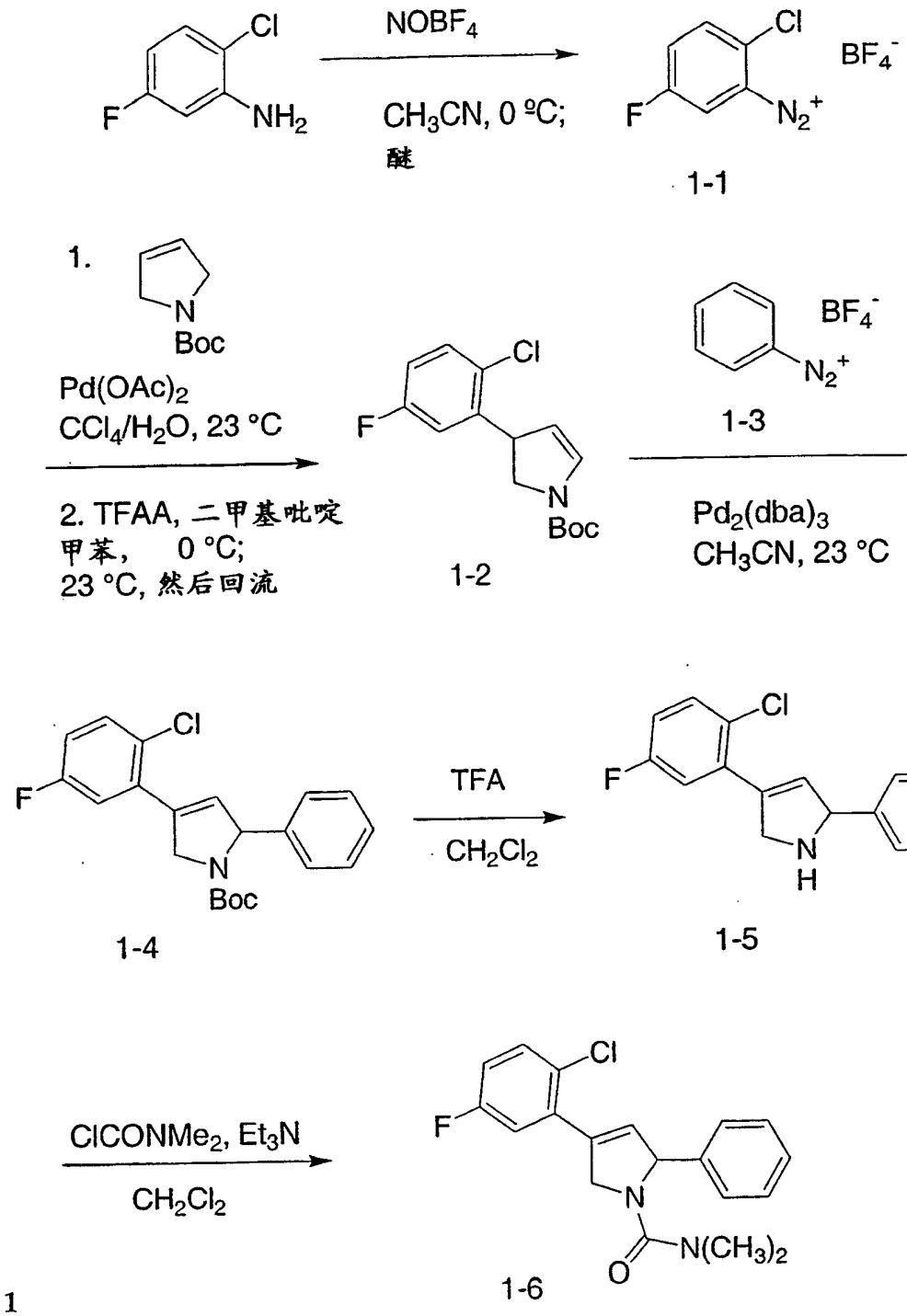
VI. 测定单极纺锤体免疫荧光显微镜法

用于 DNA、微管蛋白和 pericentrin 的免疫荧光染色的方法基本如 Kappoor 等. (2000) J. Cell Biol. 150: 975-988 所述。对于细胞培养研究，将细胞铺在组织培养处理的玻璃室载玻片上，让其粘着过夜。然后将细胞与化合物一起培养 4-16 小时。培养完成后，吸出培养物和药物，从载玻片上去除室和垫圈。然后根据参照方案将细胞渗透、固定、洗涤、并阻断非特异性抗体结合。在阻断之前，用二甲苯将石腊植入的肿瘤切片脱石腊，通过乙醇系列进行再水合处理。将载玻片在第一抗体(小鼠单克隆抗-α-微管蛋白抗体，得自 Sigma 的克隆 DM1A，1:500 稀释；得自 Covance 的兔多克隆抗-pericentrin 抗体，1: 2000 稀释)中于 4℃培养过夜。洗涤后，将载玻片与稀释至 15μg/ml 的缀合的第二抗体(对于微管蛋白，FITC-缀合的驴抗-小鼠 IgG；对于 pericentrin，得克萨斯红-缀合的驴抗-兔 IgG)于室温培养 1 小时。然后洗涤载玻片，用 Hoechst 33342 复染色以显现 DNA。使用 Metamorph 去卷曲和成像软件，利用在 Nikon 落射荧光显微镜上的 100× 油浸物镜来观察免疫染色样本的图像。

实施例

通过实施例来帮助进一步理解本发明。所采用的具体材料、物种和条件都是为了举例说明本发明，而不是限制本发明的合理范围。

反应方案 1


Cl
F
NH2
NOBF4
CH3CN, 0 ºC;
醚
Cl
F
N2+
BF4-
1-1
1.
N
Boc
Pd(OAc)2
CCl4/H2O, 23 °C
2. TFAA, 二甲基吡啶
甲苯, 0 °C;
23 °C, 然后回流
Cl
F
N
Boc
1-2
BF4-
N2+
1-3
Pd2(dba)3
CH3CN, 23 °C
Cl
F
N
Boc
1-4
TFA
CH2Cl2
Cl
F
N
H
1-5
ClCONMe2, Et3N
CH2Cl2
Cl
F
N
O
N(CH3)2
1-6

1

步骤 1: 四氟硼酸 2-氯-5-氟苯重氮盐(1-1)

在 0℃，将四氟硼酸亚硝盐(802 mg，6.87 mmol)加到 2-氯-5-氟苯胺(1.00 g，6.87 mmol)在乙腈(50mL)内的溶液中。将所得混合物搅拌 1 小时，然后用乙醚(150 mL)稀释。将沉淀过滤，风干得到四氟硼酸 2-氯-5-氟苯重氮盐(1-1)，为灰白色固体。1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (ddd, 1H, J = 6.7, 2.1, 1.0 Hz), 8.16 (m, 2H).

步骤 2: 3-(2-氯-5-五氟苯基)-2, 3-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(1-2)

在 23℃，将乙酸钯(Ⅱ)(24 mg, 0.11mmol,0.020 当量)加到 2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(900 mg, 5.32 mmol)和四氟硼酸 2-氯-5-氟苯重氮盐 (1-1,1.30 g, 5.32 mmol) 在水与四氯化碳(1:1, 50 mL)内的剧烈搅拌着的脱氧气的混合物中，将所得混合物搅拌 20 小时。将该反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL) 与乙酸乙酯(2 × 150 mL)之间分配。将合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物溶解在甲苯中(100 mL)中，将所得溶液真空浓缩以促进共沸除去残余水分。然后在 0℃将 2, 6-二甲苯吡啶(1.24 mL, 10.6 mmol, 2.00 当量)和三氟乙酸酐 (0.558 mL, 2.66 mmol, 0.500 当量)一次加到残余物在甲苯(100 mL)中的溶液中。将所得混合物在 0℃搅拌 8 小时，然后温热至 23℃，再搅拌 8 小时。将该反应混合物加热回流 1 小时，然后冷却至 23℃并浓缩。将残余物在乙酸乙酯(100 mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)之间分配。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化残余物(首先是己烷，梯度变至 60% EtOAc 在己烷中的混合物)，得到 3-(2-氯-5-五氟苯基)-2, 3-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(1-2) ，为橙色油状物。LRMS m/z (M+H-CH_3) 283.0 实测值， 283.1 计算值。

步骤 3: 4-(2-氯-5-五氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(1-4)

在 23℃，将三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (20 mg, 022 mmol, 0.020 当量) 加到 3-(2-氯-5-氟苯基)-2, 3-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(1-2, 330 mg, 1.11mmol, 1 当量)、四氟硼酸苯重氮盐 (1-3,通过所述制备 1-1 的方法由苯胺制备，213 mg, 1.11mmol, 1.00 当量)，和乙酸钠三水合物(459 mg, 3.32 mmol, 3.00 当量)在乙腈内的脱氧气的混合物中。将该反应混合物

搅拌 16 小时，然后在饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)乙酸乙酯(2 × 70 mL)之间分配。将合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化残余物(首先是己烷，然后梯度变至 40%己烷在 EtOAc 中的混合物)，得到 4-(2-氯-5-五氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(1-4)，为深橙色油状物。LRMS *m/z* (M+H-CH_3) 359.0 实测值，359.1 计算值。

步骤 4: 4- (2-氯-5-氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-1H-吡咯 (1-5)

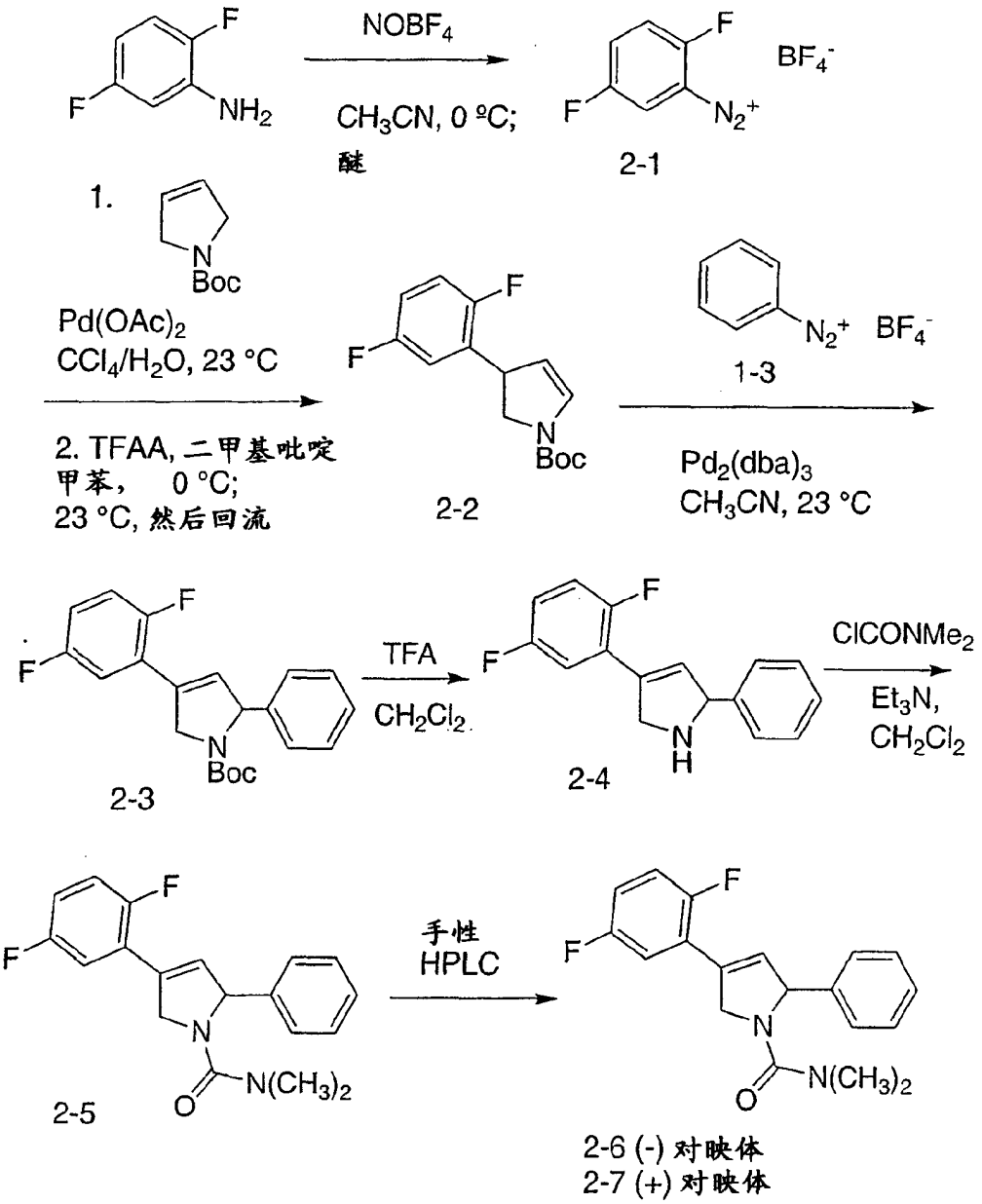
在 23℃，将三氟乙酸 (10 mL)加到 4-(2-氯-5-氟苯基) -2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(1-4, 320 mg, 0.856 mmol, 1 当量)在二氯甲烷 (40 mL)内的溶液中，将所得混合物搅拌 30 分钟，然后浓缩，得到 4- (2-氯-5-氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-1H-吡咯 (1-5)，为 TFA 盐(棕色油状物)

LRMS *m/z* (M+H) 274.1 实测值， 274.1 计算值。

步骤 5: 4-(2-氯-5-氟苯基)-N, N-二甲基-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酰胺(1-6)

在 23℃，将三乙胺(0.600 mL, 4.28 mmol, 5.00 当量)和二甲基氨基甲酰氯(0.080 mL, 0.86 mmol, 1.00 当量)加到 4-(2-氯-5-氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯(1-5, TFA 盐, 0.856 mmol, 1 当量)在二氯甲烷(50 mL)内的溶液中，将所得混合物搅拌 2 小时，然后浓缩。将残余物在饱和碳酸氢钠水溶液(75 mL)与乙酸乙酯(100 mL)之间分配。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物混悬在乙醚(2 mL)中，然后将沉淀过滤，得到 4-(2-氯-5-氟苯基)-N, N-二甲基-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l- 甲酰胺(1-6)，为灰白色固体。^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ 7.40-7. 30 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.9 Hz), 6.97 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.86 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 5.6, 2.2 Hz), 4.49 (dt, 1H, *J*= 13.9, 2.0 Hz), 2.86 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 345.0 实测值, 345.1 计算值。

方案 2



步骤 1: 四氟硼酸 2，5-二氟苯重氮盐(2-1)

在 0℃，将四氟硼酸亚硝盐(902 mg，7.75 mmol，1.00 当量)加到 2，5-二氟苯胺(0.780 mL, 7.75 mmol, 1 当量)在乙腈(50 mL)内的溶液中。将所得混合物搅拌 1 小时，然后用乙醚(150 mL)稀释。将沉淀过滤，风干得到四氟硼酸 2，5-二氟苯重氮盐(2-1)，为棕褐色固体。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (m, 1H), 8. 24 (m, 1H), 7.95 (m, 1H).

步骤 2: 3-(2, 5-二氟苯基)-2. 3-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(2-2)

在 23℃，将乙酸钯(Ⅱ)(67 mg, 0.30 mmol, 0.020 当量)加到 2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(2.59 mL, 15.0 mmol, 1 当量)和四氟硼酸 2，5-二氟苯重氮盐 (2-1, 3.42 g, 15.0 mmol，1.00 当量) 在水与四氯化碳(1:1, 150 mL)内的剧烈搅拌着的脱氧气的混合物中，将所得混合物搅拌 20 小时。然后将该反应混合物浓缩并将残余物在乙酸乙酯(300 mL) 与饱和碳酸氢钠水溶液(75 mL)之间分配。将有机层用盐水洗涤，然后用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物溶解在甲苯中(200 mL)中，将所得溶液真空浓缩以促进共沸除去残余水分。在-10℃，将 2，6-二甲苯吡啶(3.50 mL, 30.0 mmol, 2.00 当量)和三氯乙酸酐 (1.48 mL, 10.5 mmol, 0.700 当量)依次加到残余物在甲苯(100 mL)中的溶液中。用 16 小时让所得混合物温热至 10℃，然后加热回流 1 小时。在使反应混合物冷却至 23℃，浓缩。将残余物在乙酸乙酯(300 mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL)之间分配。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化残余物(首先是己烷，梯度变至 20%EtOAc 在己烷中的混合物)，得到 3-(2, 5-二氟苯基)-2. 3-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(2-2)，为红色油状物。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) 主要旋转异构体：δ 7.03-6.84 (m, 3H), 6.70 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.42(m, 1H), 4.13(m, 1H), 3.60(m,1H), 1.50 (s, 9H).

步骤 3: 4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(2-3)

在 23℃，将三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (59 mg, 064 mmol, 0.020 当量) 加到 3-(2, 5-二氟苯基)-2, 3-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(2-2, 900 mg, 3.20 mmol, 1 当量)、四氟硼酸苯重氮盐 (1-3, 通过所述制备 1-1 的方法制备，614 mg, 1.11mmol, 1.00 当量), 和乙酸钠三水合物(459 mg, 3.32 mmol, 3.00 当量)在乙腈内的脱氧气的混合物中。将该反应混合物搅拌 16 小时，然后在饱和碳酸氢钠水溶液与乙酸乙酯(2 × 70 mL) 之间分配。将合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化残余物(首先是己烷，然后梯度变至 40%己烷在 EtOAc 中的混合物)，得到 4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2，5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(2-3) ，为橙色油状物。LRMS *m/z* ($M+H-CH_3$) 343.0 实测值, 343.1 计算值。

步骤 4: 4-(2，5-二氟苯基)-2-苯基-2，5-二氢-lH-吡咯(2-4)

在23℃，将三氟乙酸 (20 mL) 加到 4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯 (2-3, 700 mg, 1.96 mmol, 1 当量) 在二氯甲烷(50 mL)内的溶液中，将所得混合物搅拌 30 分钟，然后浓缩，得到 4-(2，5-二氟苯基)-2-苯基-2，5-二氢-lH-吡咯(2-4) ，为 TFA 盐 (棕色油状物)。 LRMS *m/z* (M+H) 258.1 实测值, 258.1 计算值。

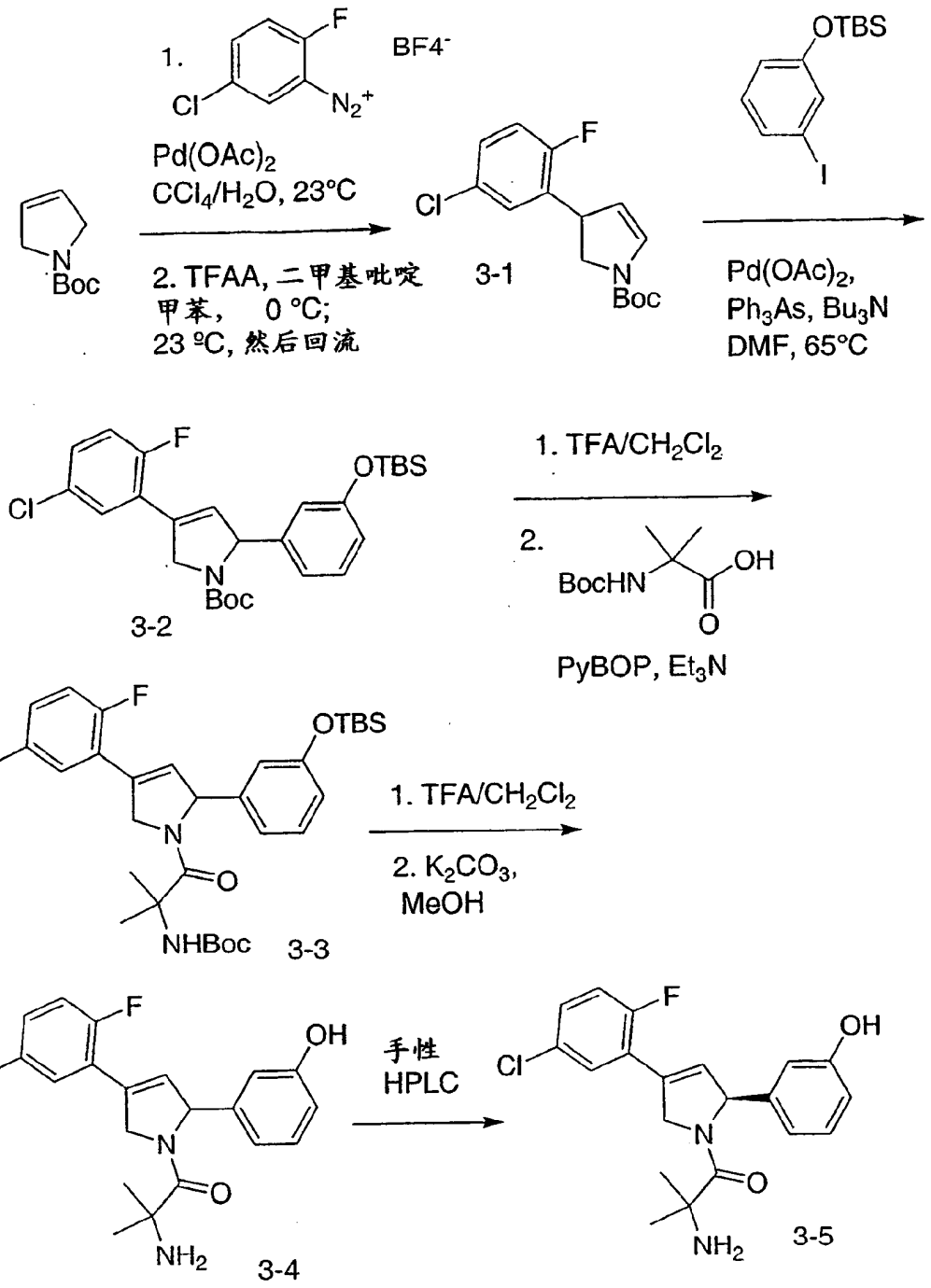
步骤 5: 4-(2, 5-二氟苯基)-N, N-二甲基-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酰胺 (2-5)

在23℃，将三乙胺(1.37 mL, 9.79 mmol, 5.00 当量)和二甲基氨基甲酰氯(0.180 mL, 1.96 mmol, 1.00 当量)加到 4-(2，5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯(2-4, 1.96 mmol)在二氯甲烷(50 mL) 内的溶液中，将所得混合物搅拌 2 小时，然后浓缩。将残余物在饱和碳酸氢钠水溶液(75 mL)与乙酸乙酯(100 mL)之间分配。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过反相 LC 纯化(H_2O/CH_3CN 梯度 含有 w/0.1% TFA)，得到 4-(2, 5-二氟苯基)-N, N-二甲基-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l- 甲酰胺 (2-5)，为灰白色固体 ^1H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ 7.35-7. 29 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m,1H), 7.00 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.13 (m, 1H), 4. 88 (ddd, 1H, J = 13.7, 5.6, 2.0 Hz), 4.52 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.88 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 329.1 实测值, 329.1 计算值。

步骤 6: 4-(2, 5-二氟苯基)-N, N-二甲基-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酰胺的对映体(2-6 和 2-7)

通过手性正向 HPLC(Chiralcel OD 柱: 含有 0.1%二乙胺的 40% 乙醇在己烷中的混合物)拆分外消旋 4-(2, 5-二氟苯基)-N, N-二甲基-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l- 甲酰胺(2-5)对映体，以洗脱顺序得到 2-6(-)和 2-7(+)。

反应方案 3



步骤 1: 3-(5-氯-2-氟苯基)-2, 3-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(3-1)

在 23℃，将乙酸钯(Ⅱ)(106 mg, 0.473mmol, 0.020 当量)加到 2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(4.00 g, 23.6 mmol, 1 当量)和四氟硼酸 5-氯-2-氟苯重氮盐 (10.4 g, 42.5 mmol, 1.80 当量) 在水与四氯化碳(1:1,

150 mL)内的剧烈搅拌着的脱氧气的混合物中，将所得混合物搅拌 20 小时。将该反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液(200 mL) 与二氯甲烷(2 × 200 mL)之间分配。将合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物溶解在甲苯中(200 mL)中，将所得溶液真空浓缩以促进共沸除去残余水分。然后在-20℃，将 2，6-二甲苯吡啶(5.51 mL, 47.3 mmol, 2.00 当量)和三氟乙酸酐 (1.67 mL, 11.8 mmol, 0.500 当量)依次加到残余物在甲苯(150 mL)中的溶液中。将所得混合物在-20℃保持 5 小时，然后缓慢温热至 23℃。在 23℃保持 16 小时后，将该反应混合物加热回流 30 分钟。反应混合物冷却至 23℃，然后在乙酸乙酯(100 mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)之间分配。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化残余物(首先是己烷，梯度变至 30% EtOAc 在己烷中的混合物)，得到 3-(5-氯-2-氟苯基)-2, 3-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(3-1)，为橙色油状物。LRMS *m/z* (M+H-CH_3) 283.0 实测值， 283.1 计算值。

步骤 2: 2-(3-{ [叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2, 5-二氢-lH 吡咯-l-甲酸叔丁基酯(3-2)

在 65℃，将 3-(5-氯-2-氟苯基)-2, 3-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯(3-1, 1.1000 g, 3.69 mmol, 1 当量)、叔丁基(3-碘代苯氧基)二甲基硅烷(1.85 g, 5.54 mmol, 1.50 当量)、三丁胺(1.76mL, 7.39mmol, 2.00 当量)、三苯砷(0.453 , 1.48 mmol, 0.400 当量)、和乙酸钯(0.166 g, 0.739 mmol, 0.200 当量)在 DMG(10 mL)内的脱氧气的混合物加热 20 小时。反应混合物在水(100 mL)与乙酸乙酯(2 × 85 mL)之间分配。将合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化残余物(首先是 100%己烷，然后梯度变至 50%乙酸乙酯在己烷中的混合物)，得到 2-(3-{ [叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2, 5-二氢-lH 吡咯-l-甲酸叔丁基酯(3-2)，为橙色油状物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 主要旋转异构体：δ 7.11-6. 53 (m,7H), 6.11 (s,1H), 5.32 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 1.09 (s, 9H), 0.79 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 504.1 实测值, 504.2 计算值。

步骤 3: 2-[2-(3{ [叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2, 5-二氢-lH 吡咯-l-基]-1,1-二甲基-2-氧代乙基甲酸叔丁基酯(3-3)

在 60℃，将 2-(3-{ [叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2, 5-二氢-lH 吡咯-l-甲酸叔丁基酯(3-2， 276 mg, 0.683 mmol, 1 当量)、三乙胺(277 mg, 2.73 mmol, 4 当量)、PYBOP(711 mg, 1.37 mmol, 2 当量)和 2-[(叔丁氧羰基)]-2-甲基丙酸(278 mg， 1.37 mmol, 2 当量)在 DMF(10 mL)内的溶液温热 18 小时。然后将溶液浓缩，残余物在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩。通过快速柱色谱纯化残余物。用 10％乙酸乙酯/己烷至 20%的乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 2-[2-(3{ [叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2, 5-二氢-lH 吡咯-l-基]-1,1-二甲基-2-氧代乙基甲酸叔丁基酯(3-3)，为灰黄色树胶状物。LRMS *m/z* (M+H) 588.9 实测值， 589.0 计算值。

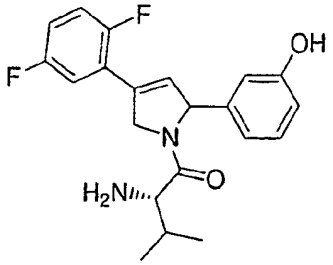
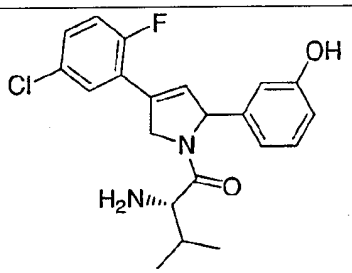
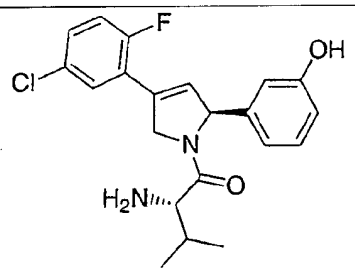
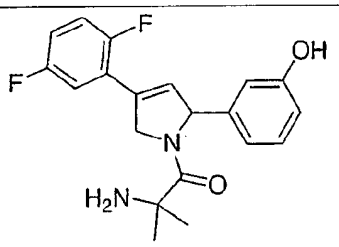
步骤 4: 4-(5-氯-2-氟苯基)-2- (3-羟基苯基)-l- (2-甲基丙氨酰基)-2, 5-二氢-lH-吡咯(3-4)

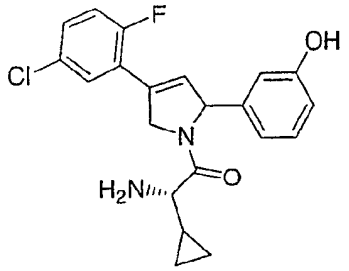
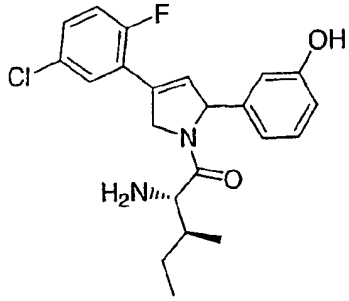
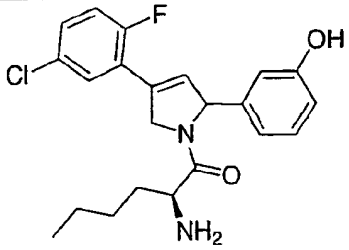
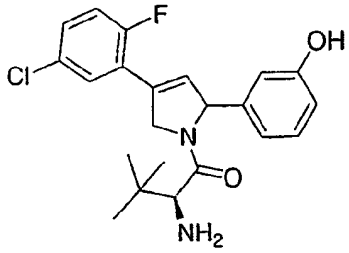
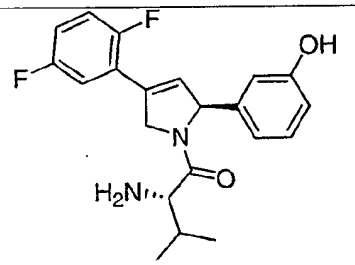
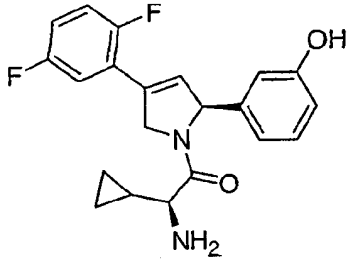
在室温条件下，将 2-[2-(3{ [叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2, 5-二氢-lH 吡咯-l-基]-1,1-二甲基-2-氧代乙基甲酸叔丁基酯 (3-3, 247 mg, 0.419 mmol, 1 当量)和三氟乙酸(4 mL)在二氯甲烷(10 mL)内的溶液搅拌 1 小时。该反应在 23℃浓缩，残余物在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩得到一黄色树胶状物。将该树胶状物在甲醇(5 mL)内的溶液用碳酸钾(290 mg, 2.10 mmol, 5.00 当量)处理。反应混合物在 室温条件下搅拌 2 小时，然后浓缩。该水溶液用 1 N HCl 水溶液酸化至 pH 8，混合物用乙酸乙酯提取，有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩，得到 4-(5-氯-2-氟苯基)-2- (3-羟基苯基)-l- (2-甲基丙氨酰基)-2, 5-二氢-lH-吡咯(3-4)，为乳膏状有色固体。^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ 7.30 (dd, 1H, *J* = 6.6, 2.7 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.18 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.05 (t,1H, *J* = 9.2 Hz), 6.83 (br d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.78 (br s, 1H), 6.70 (dd, 1H,*J* = 8.1, 1.8 Hz), 6.38 (s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.08 (m,1H), 1.46 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 375.0 实测值, 375.0 计算值。

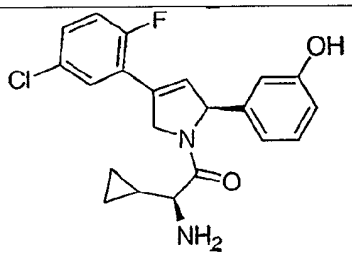
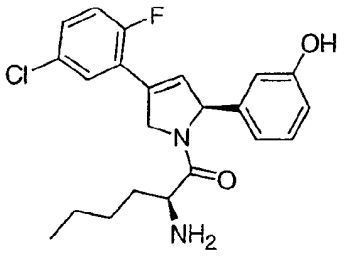
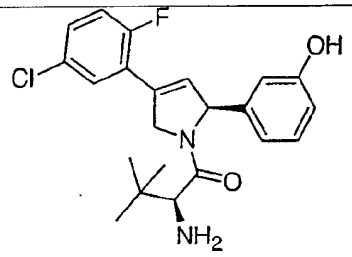
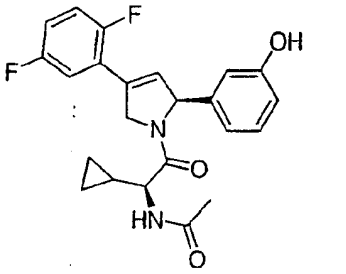
(2S)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2- (3-羟基苯基)-l- (2-甲基丙氨酰基)-2, 5-二氢-lH-吡咯(3-5)

通过手性正向 HPLC(Chiralcel OD 柱：首先是含有 0.1%二乙胺的 10%乙醇在己烷中的混合物，梯度变至 30%乙醇在己烷中的混合物)拆分外消旋的 4-(5-氯-2-氟苯基)-2- (3-羟基苯基)-l- (2-甲基丙氨酰基)-2, 5-二氢-lH- 吡咯(3-4)得到(2S)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2- (3-羟基苯基)-l- (2-甲基丙氨酰基)-2, 5-二氢-lH- 吡咯(3-5)，为第一洗脱物，负(-)对映体。

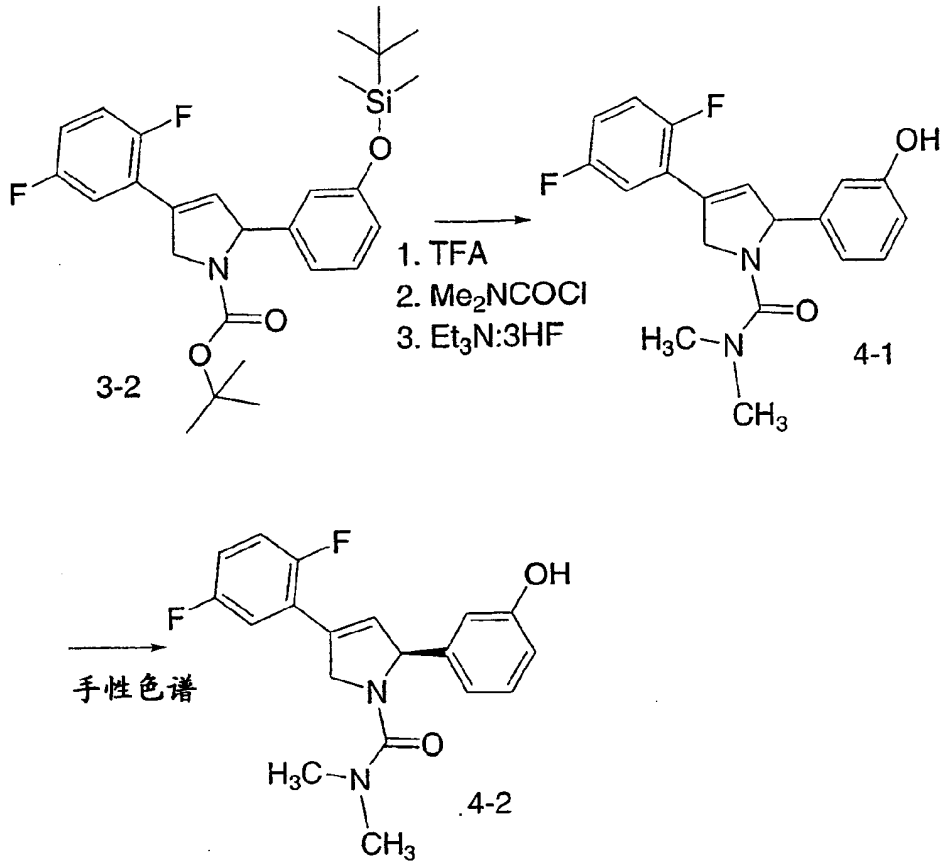
通过对上述方法做稍微改动，制得了下列化合物。除非另有说明，表中的化合物是作为游离碱分离出来的。

化合物	结构	名称	LRMS m/z (M+H)
3-6		4-(2, 5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1-L- 缬氨酰-2, 5-二氢-lH-吡咯；作为 TFA 盐分离出来	LRMS m/z (M+H) 373.0 实测值，373.2 计算值
3-7		4-(5-氯)-2-(3-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1-L-缬氨酰-2, 5-二氢-lH-吡咯	LRMS m/z (M+H) 389.0 实测值，398.1 计算值
3-8		(2S)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1-L-缬氨酰-2, 5-二氢-lH-吡咯	LRMS m/z (M+H) 389.0 实测值，389.1 计算值
3-9		4-(2, 5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1-(2-甲基丙氨酰基)- 2, 5-二氢-lH-吡咯；作为 TFA 盐分离出来	LRMS m/z (M+H) 359.0 实测值，359.2 计算值

3-10		3-[1-(2S)-2-氨基-2-环丙基乙酰基]-4-(5-氯-2-氟苯基)-2,5-二氢-lH-吡咯-2-基]苯酚；作为 TFA 盐分离出来	LRMS m/z (M+H) 386.0 实测值，387.1 计算值
3-11		4-(5-氯-2-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1-L-异亮氨酰-2,5-二氢-lH-吡咯；作为 TFA 盐分离出来	LRMS m/z (M+H) 403.0 实测值，403.2 计算值
3-12		4-(5-氯-2-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1-L-正亮氨酰-2,5-二氢-lH-吡咯	LRMS m/z (M+H) 403.0 实测值，403.2 计算值
3-13		(2S)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1-(3-甲基-L 缬氨酰)-2,5-二氢-lH-吡咯	LRMS m/z (M+H) 403.0 实测值，403.2 计算值
3-14		(2S)-4-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1-L-缬氨酰-2,5-二氢-lH-吡咯	LRMS m/z (M+H) 373.0 实测值，373.2 计算值
3-15		3-[(2S)-1-[(2S)-2-氨基-2-环丙基乙酰基]-4-(2,5-氟苯基)-2,5-二氢-lH-吡咯-2-基]苯酚	LRMS m/z (M+H) 370.9 实测值，371.2 计算值

3-16		3-[(2S)-1-[(2S)-2-氨基-2-环丙基乙酰基]-4-(5-氯-2-氟苯基)-2, 5-二氢-lH-吡咯-2-基]苯酚	LRMS m/z (M+H) 387.1 实测值，387.1 计算值
3-17		(2S)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1-L-正亮氨酰-2, 5-二氢-lH-吡咯	LRMS m/z (M+H) 403.3 实测值，403.2 计算值
3-18		(2S)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1-(3-甲基-L 缬氨酰)-2, 5-二氢-lH-吡咯	LRMS m/z (M+H) 413.4 实测值，413.2 计算值
3-19		N-{(1S)-1-环丙基-2-[(2S)-4-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基]-2-氧代乙基}乙酰胺	LRMS m/z (M+H) 403.0 实测值，403.2 计算值

反应方案 4

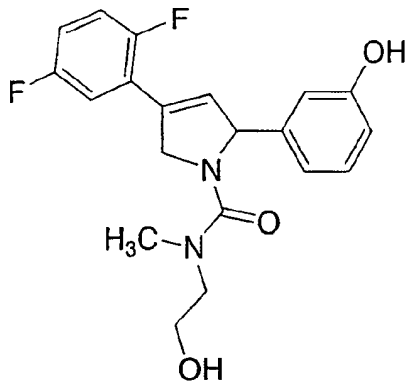
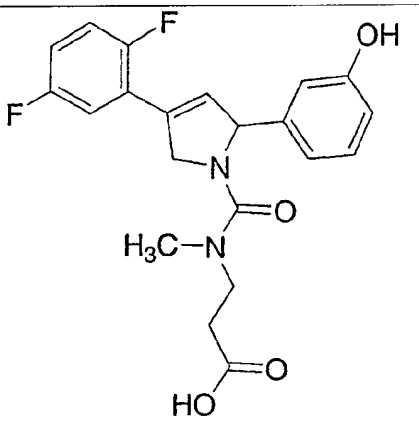


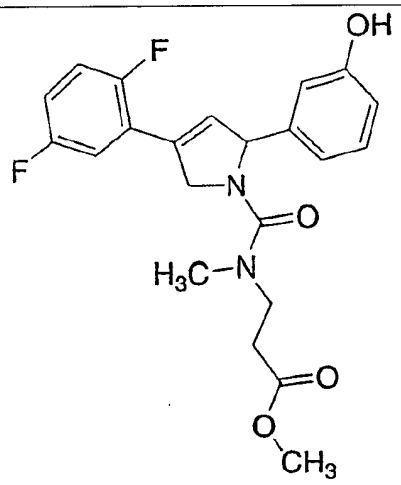
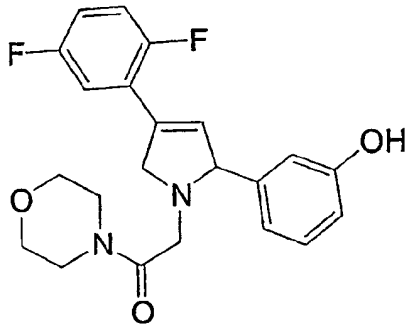
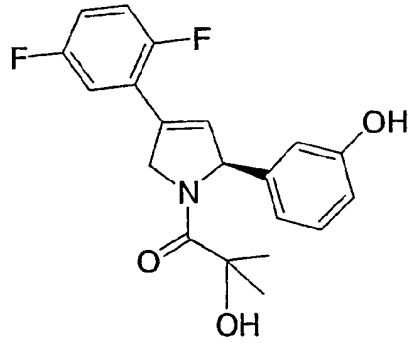
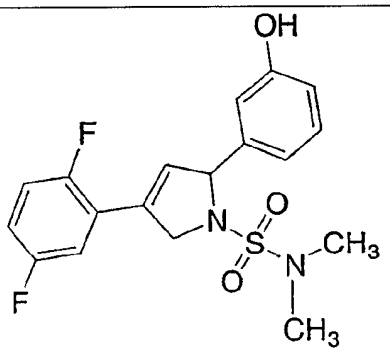
将 2-(3-{ [叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧}苯基)-4-苯基-2, 5-二氢-1H 吡咯-1-甲酸叔丁基酯(3-2, 1.18 g, 3.82 mmol)在无水 CH_2Cl_2(25 mL)中溶解，然后用 TFA(5 mL)处理 1 小时。将该反应混合物在饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液(100 mL)与乙酸乙酯(3 × 20 mL)之间分配。然后将合并的有机层用饱和的 NaCl 水溶液洗涤，用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。然后将该粗胺溶解在 CH_2Cl_2 中，连续用 Et_3N(1.6 Ml, 11.5 mmol)和二甲基氨基甲酰氯(0.37Ml, 4.01 mmol)进行处理，在 25℃将所得到的溶液搅拌 3.5 小时。反应完成后通过质谱法判断反应终点。将反应浓缩，在 CH_2Cl_2 中重新溶解并加入三乙胺三氢氟酸盐复合物(0.6 mL, 3.82 mmol)，在 25℃再搅拌 12 小时。反应完成后，将反应在 NH_4Cl(10 mL)和 CH_2Cl_2(3 × 10 mL)之间进行分配，将合并的有机层浓缩。从 CH_2Cl_2 结晶得到所想要的化合物，过滤，得到 4-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-N, N-二甲基-2, 5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺，为白色固体。 ^1H NMR (300 MHz,

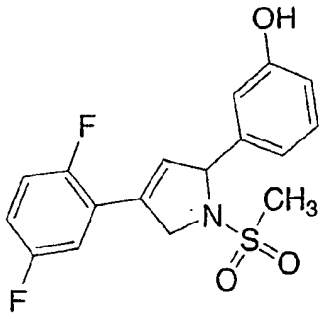
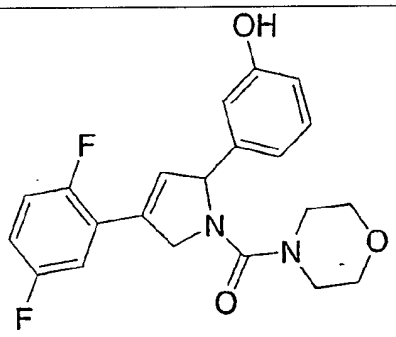
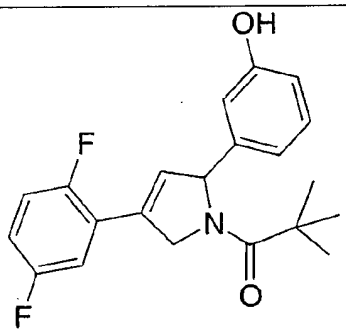
$CDC1_3$) δ 7.18 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H), 7.00 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 7.9, 2.4 Hz,1H), 4.90 (dd, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.91 (s, 6H). LRMS: *m/z* (M-CH_3) 345.3 实测值, 345.4 计算值。

将外消旋的 4-1 进行手性柱色谱分离(ChiralPak AD 柱, 4.6 mm × 265 mm, 10 微米, 85% 己烷/10% MeOH/5% EtOH, 60mL/min)以拆分对映体，得到(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-N，N-二甲基-2，5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺 4-2

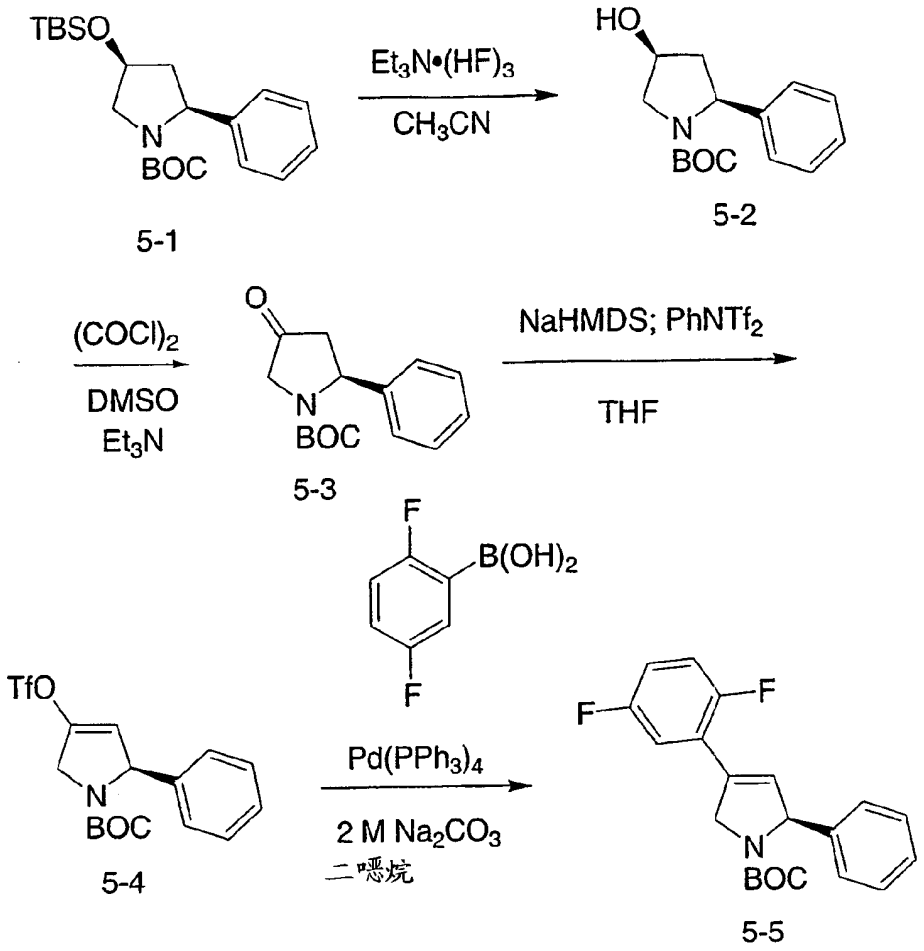
通过对上述方法或者所列的已有的方法做稍微改动，制得了下列化合物。除非另有说明，表中的化合物是作为游离碱分离出来的。

化合物	结构	名称	LRMS *m/z* (M+H)
4-3		(2S)-4-(2，5-二氟苯基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-苯基-2，5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺	LRMS *m/z* (M+H) 359.3 实测值，359.4 计算值。
4-4		N-{[4-(2，5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-2，5-二氢-1H-吡咯-1-基]羰基}-N-甲基-β-丙氨酸	LRMS *m/z* (M+H) 403.3 实测值，403.4 计算值。

4-5		N-{[4-(2，5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-2，5-二氢-1H-吡咯-1-基]羰基}-N-甲基-β-丙氨酸甲酯	LRMS *m/z* (M+H) 417.3 实测值，417.4 计算值。
4-6		4-{[4-(2，5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-2，5-二氢-1H-吡咯-1-基]乙酰基}吗啉-4-铵；作为三氟乙酸酯盐被分离出来	LRMS *m/z* (M+H) 401.3 实测值，401.4 计算值。
4-7		3-[(2S)-4-(2，5-二氟苯基)-1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-2，5-二氢-1H-吡咯-2基]苯酚	LRMS *m/z* (M+H) 360.3 实测值，360.4 计算值。
4-8		4-(2，5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)N，N-二甲基-2，5-二氢-1H-吡咯-1-磺酰胺	LRMS *m/z* (M+H) 381.3 实测值，381.4 计算值。

4-9		**3-[4-(2, 5-二氟苯基)-1-(甲基磺酰基)-2, 5-二氢-1H-吡咯-2-基]苯酚**	**LRMS *m/z* (M+H) 352.3 实测值, 352.4 计算值。**
4-10		**3-[4-(2, 5-二氟苯基)-1-(吗啉-4-基羰基)-2, 5-二氢-1H-吡咯-2-基]苯酚**	**LRMS *m/z* (M+H) 387.3 实测值, 387.4 计算值。**
4-11		**3-[4-(2, 5-二氟苯基)-1-(2, 2-二甲基丙酰基-)-2, 5-二氢-1H-吡咯-2-基]苯酚**	**LRMS *m/z* (M+H) 358.3 实测值, 358.4 计算值。**

反应方案 5



步骤 1: (2S, 4S)-4-羟基-2-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5-2)

向装配有搅拌棒的火焰干燥的烧瓶中加入(2S, 4S)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧}-2-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5-1, 按照 Maeda, 等 *Synlett* 2001, 1808-1810 所披露的方法由(*S*)-(-)-4-氯-3-羟基叔丁腈制得, 7.8 g, 20.7 mmol)和无水乙腈(20.0 mL)。在搅拌以及 N_2 氛围下将所得溶液用三乙胺三氢氟酸盐(10.1 Ml, 62.0 mmol)进行处理。将该反应在 40℃搅拌 12 小时。然后将该反应用 EtOAc(100 mL)稀释, 倒入 5%的碳酸氢钠水溶液中。气体释放停止后, 将有机成用 5%碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。从 EtOAc/己烷中重结晶, 得到(2S, 4S)-4-羟基-2-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5-2), 为白色固体结晶。^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 旋转异构体 δ 7.38-7. 18 (m, 5H), 4.90 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.56 (dd, *J*

= 11.5, 4.0 Hz, 1H), 2. 60 (m,1H), 2.03 (m,1H), 1.50 和 1.20 (br s, 9H); MS 208.0 实测值, 208.1 (M-C(CH_3)$_3$) 计算值。

步骤 2: (2S)-4-氧代-2-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5-3)

向装配有搅拌棒的火焰干燥的烧瓶中加入冷却至-78℃的 150mL 无水二氯甲烷。然后依次加入草酰氯(3. 8 mL, 44 mmol) 和 DMSO (4.8 mL, 61 mmol)，将该反应搅拌 10 分钟。滴加入在 10 mL 无水二氯甲烷中的(2S, 4S)-4-羟基-2-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5-2， 2.28 g, 8.73 mmol)，在-78℃搅拌 1 小时。加入三乙胺(12 mL, 87mmol)，将该反应用 1 小时温热至 0℃。完成后，将该反应用 5% 碳酸氢钠，盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥。将有机层浓缩，得到(2S)-4-氧代-2-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5-3)的粗产物。从从 EtOAc/己烷中重结晶。^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 7.35 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 5. 38 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 19.5 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 18. 8,9. 8 Hz, 1H), 2.58 (dd,*J* = 18.6, 2.4 Hz, 1H), 1.40 (br s,9H) ; MS 206.0 实测值, 206.1 (M-C(CH_3)$_3$) 计算值。

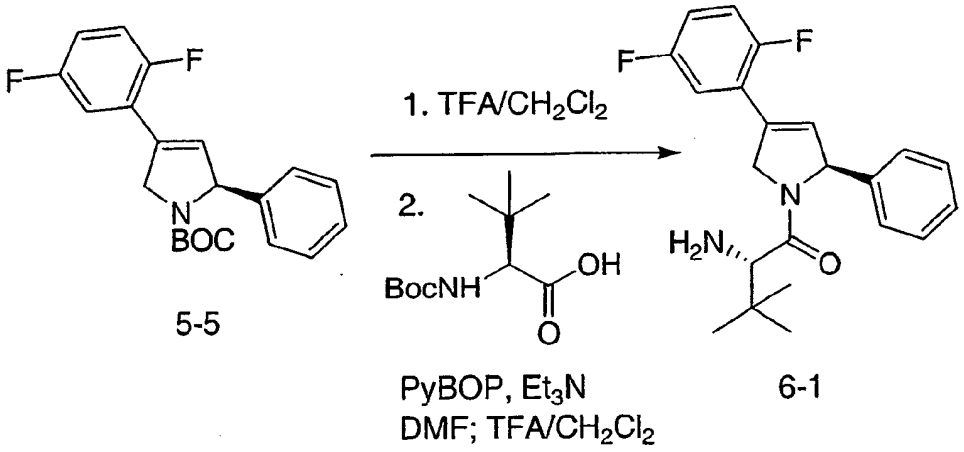
步骤 3: (2S)-2-苯基-4-{ [(三氟甲基) 磺酰基]氧基}-2,5-二氢-lH- 吡咯-1-甲酸叔丁酯 (5-4)

向装配有搅拌棒的火焰干燥的烧瓶中加入酮(2S)-4-氧代-2-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5-3, 2. 00 g, 7.65 mmol)和无水 THE(2 mL)，将所得溶液冷却至-78℃，向其中滴加六甲基二硅烷基氨基钠(NaHMDS, 8.42 mL, 1M 在 THF 中的溶液, 8.42 mmoL)。将该反应在-78℃搅拌 1 小时，经由套管加入 1, 1, 1-三氟-N-苯基-N-[(三氟甲基) 磺酰基]甲磺酰胺在(3.01 g, 8.42 mmol)THF(30 mL)中的溶液。将该反应混合物温热至 0℃，搅拌 30 分钟。然后将该反应混合物在盐水(200 mL)与乙酸乙酯和己烷(1:1)的混合物(200 mL)之间分配。将有机层用硫酸钠干燥，浓缩，得到(2S)-2-苯基-4-{ [(三氟甲基) 磺酰基]氧基}-2,5-二氢-lH- 吡咯-1-甲酸叔丁酯 (5-4)，为橙色油状物。 1H NMR (300 MHz,$CDC1_3$) 主要旋转异构体: δ 7.30 (m, 5H), 5.72 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 1.18 (s, 9H); MS379. 0 实测值 379.1 (M-CH3) 计算值。

步骤 4: (2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯 (5-5)

在 90℃， 将(2S)-2-苯基-4-{ [(三氟甲基) 磺酰基]氧基}-2,5-二氢-lH- 吡咯-1-甲酸叔丁酯 (5-4, 7. 65 mmol))粗产物，2，5-二氟苯基硼酸 (1.81 g, 11.5 mmol)， Na_2CO_3 水溶液(2 M, 11.5 mL, 23.0 mmol)，和 $Pd(PPh_3)_4$(0. 442 g, 0.383 mmol) 在二噁烷(100 mL) 中的脱氧混合物加热 45 分钟。将该反应混合物冷却，然后在在盐水(200 mL)与乙酸乙酯和己烷(1:1)的混合物(200 mL)之间分配。有机层用硫酸钠干燥，浓缩。残余物通过快速色谱柱纯化(SiO_2, 0-50% EtOAc/己烷 梯度)， 得到 (2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯 (5-5)，为白色固体，LRMS *m/z* ($M+H-CH_3$) 358.0 实测值, 358. 2 计算值。

反应方案 6

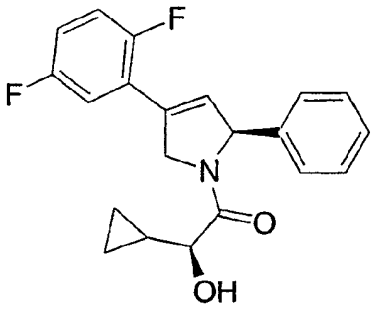


(1S)-1-{[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基) -2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-基] 羰基}-2, 2-二甲基丙基胺(6-1)

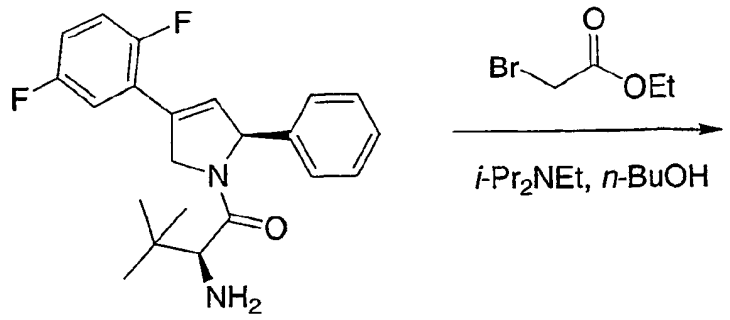
将(2S)-4-(2, 5-二氟苯基) -2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-甲酸叔丁酯 (5-5, 400 mg, 1.12 mmol, 1 当量) 在二氯甲烷和三氟乙酸酯(4:1)的混合物搅拌 30 分钟，然后浓缩。残余物用甲苯共沸物(2 × 10mL)干燥，然后溶解在 DMF(5 mL)中。加入三乙胺 (0.780 mL, 5.60 mmol, 5.00 当量), N- (叔丁氧羰基)-3-甲基-L-缬氨酸 (388 mg, 1.68 mmol, 1.50 当量), 和 PYBOP (874 mg, 1.68 mmol, 1.50 当量)， 将所得混合物在 23℃搅拌 24 小时。将该反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液与乙酸乙酯(2 × 50mL) 之间分配。将合并的有机层用硫酸钠干燥，浓缩。将残余物通过快速

柱色谱纯化(首先是己烷，梯度至 40% 乙酸乙酯在己烷中的溶液) 得到所想要的偶联的，N-Boc-保护的中间体，将其溶解在二氯甲烷和三氟乙酸酯(2:1)的混合物中。将所得到的溶液保持 30 分钟，然后浓缩。将残余物通过反相 LC(H_2O/CH_3CN 梯度 w/包含 0.1 % TFA)纯化. 将所想要的级分在饱和碳酸氢钠水溶液与乙酸乙酯(2 × 50 mL)之间分配，然后将合并的有机层用硫酸钠干燥，浓缩，得到(1S)-1-{[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基) -2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-基] 羰基}-2, 2-二甲基丙基胺(6-1)，为白色固体。^{1}H NMR (500 MHz,$CDC1_3$) 主要旋转异构体：δ 7.40 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.31 (m, 1H), 7.26 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.11-6. 93 (m, 3H), 6. 38 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 4. 88 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 1.00 (s, 9H)。LRMS m/z (M+H) 371.0 实测值, 371.2 计算值。

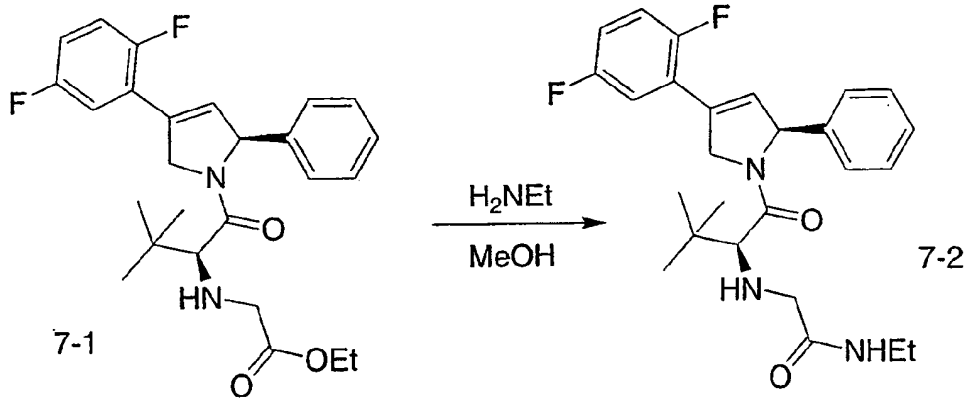
通过对上述方做稍微改动，制得了下列化合物。

6-2		(1S)-1- 环丙基-2-2-[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2，5-二氢-1H-吡咯-1-基]-2-氧代乙醇	LRMS m/z (M+h) 356.3 实测值 356.1 计算值

反应方案 7



6-1



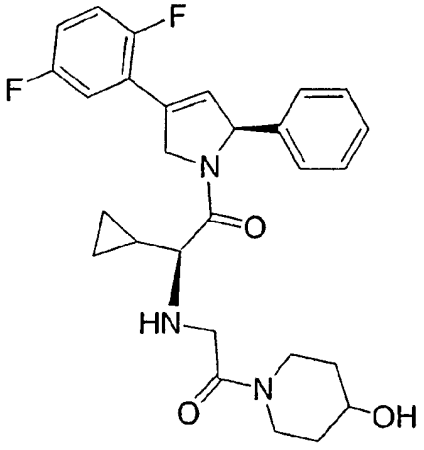
步骤 1: ({(1S)-1-叔丁基-2-[(2S)-4-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基]-2-氧代乙基}氨基)乙酸乙酯 (7-1)

在 150℃，将(1S)-1-{[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-1H-吡咯-1-基] 羰基}-2, 2-二甲基丙基胺(6-1, 325 mg, 0.877 mmol, 1 当量)， 溴代乙酸乙酯(0.195mL, 1.76 mmol, 2.00 当量)，N, N-二异丙基乙胺(0.613 mL, 3.51 mmol, 4.00 当量) 在正丁醇(4.0mL)中的溶液在微波辐射下加热 15 分钟。将反应混合物浓缩，将残余物在乙酸乙酯(100 mL)与饱和硫酸氢钾水溶液和盐水(1:1)的混合物之间分配。然后将有机层先用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)洗涤，接着用盐水(100 mL)洗涤，然后用硫酸镁干燥，浓缩，得到({ (1S)-1-叔丁基-2-[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-1H-吡咯-1-基]-2-氧代乙基}氨基)乙酸乙酯 (7-1) ，为灰白色固体。LRMS *m/z* (M+H) 457.5 实测值, 457.2 计算值。

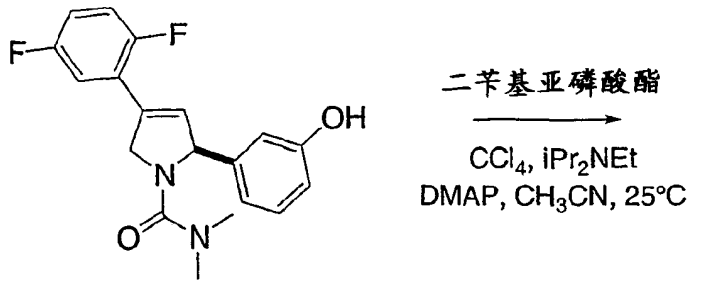
步骤 2: 2-({(1S)-1-叔丁基-2-[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-1H-吡咯-1-基]-2-氧代乙基}氨基)-N-乙基乙酰胺(7-2)

在100℃，将({(lS)-1-叔丁基-2-[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-1-基]-2-氧代乙基}氨基)乙酸乙酯 (7-1, 50mg, 0.11 mmol)在乙胺在THF(2 M, 2 mL)内的溶液中的溶液在封闭的试管中加热16小时。将该反应混合物浓缩，将残余物用快速柱色谱(EtOAc)纯化，得到2-({(lS)-1-叔丁基-2-[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-1-基]-2-氧代乙基}氨基)-N-乙基乙酰胺(7-2)，为白色固体。^{1}H NMR (500 MHz,$CDCl_3$) 表明为 1: 1 旋光异构体的混合物；一个旋转异构体：δ 7.43-7. 22(m, 5H), 7.11-6. 96(m, 3H), 6. 89 (br m, 1H), 6.38 (br s,1H), 5.94 (m, 1H), 4.92 (ddd, 1H, *J* = 14.9, 4.4, 1.7 Hz), 4. 87 (br d,1H, *J* = 15.3 Hz), 3.42 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 3.35 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (d,1H, *J* = 16.8 Hz), 2.34 (br s, 1H), 1.18 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.06 (s, 9H). LRMS *m/z* (M+H) 456.5 实测值, 456.2 计算值.

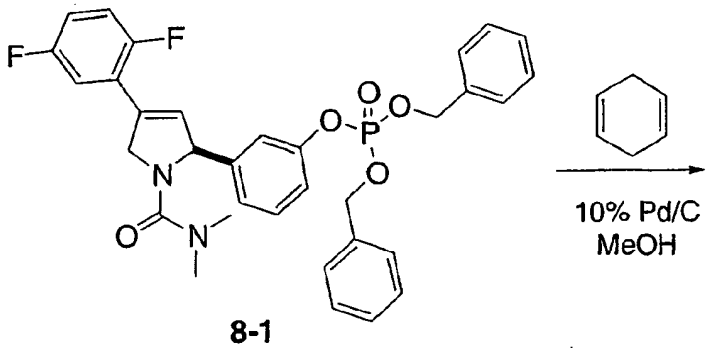
通过对上述方法做稍微改动,制得六下列化合物.

化合物	结构	名称	LRMS *m/z* (M+H)
7-14		1-({(lS)-1-环丙基-2-[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-1-基]-2-氧代乙基}氨基)乙酰基]哌啶-4-醇	LRMS *m/z* (M+H) 496.6 实测值, 496.2 计算值

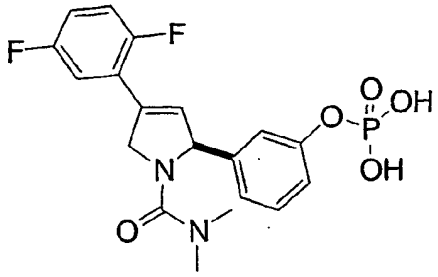
反应方案 8



4-2



8-1



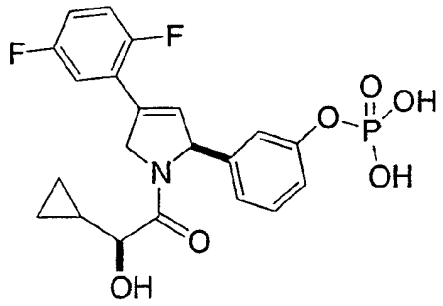
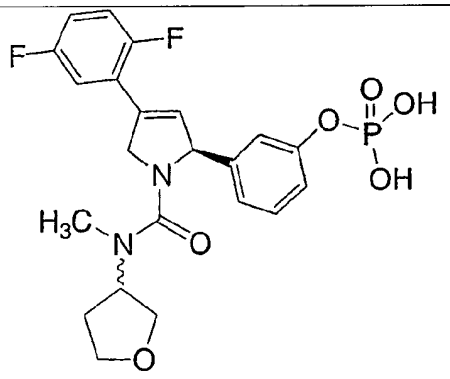
8-2

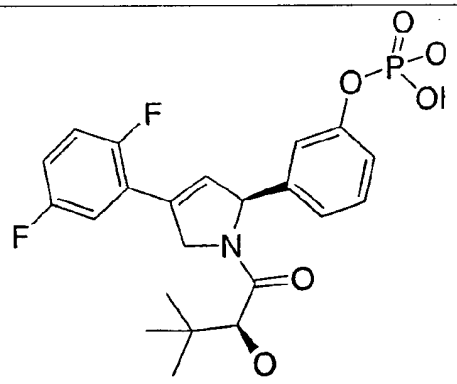
在 0℃,将(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-N, N-二甲基-2, 5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺(4-2, 97 mg, 0. 28 mmol) 在无水 CH_3CN (1.0 mL) 中的溶液依次用 iPr_2NEt (0.10mL, 0.6 mmol), CCl4 (0.14 mL, 1.5mmol), DMAP (催化剂) 处理后，最后用二苯基亚磷酸酯(0.09 mL, 0.40 mmol) 处理。所得到的灰黄色溶液在 25℃搅拌 2 小时。反应完成后，将反应浓缩并直接快速柱色谱(SiO_2, 0-100% EtOAc/己烷 梯度)分离，得到 3-{(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-1-[(二甲基氨基) 羰基]-2, 5-二氢-lH-吡咯-2-基}苯基磷酸二苄基酯 (8-1) ，为透明油状物: ^1H NMR (300 MHz, $CDC1_3$)

δ 7.30 (m, 11H) 7.15 (m, 2H), 7. 05 (m,2H), 6.96 (m, 2H), 6.32 (br s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.12 (d, *J* = 1.8 Hz,2H), 5.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.78 (ddd, *J* = 13.7, 5.8, 1.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.85 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 605.6 实测值, 605.6 计算值。

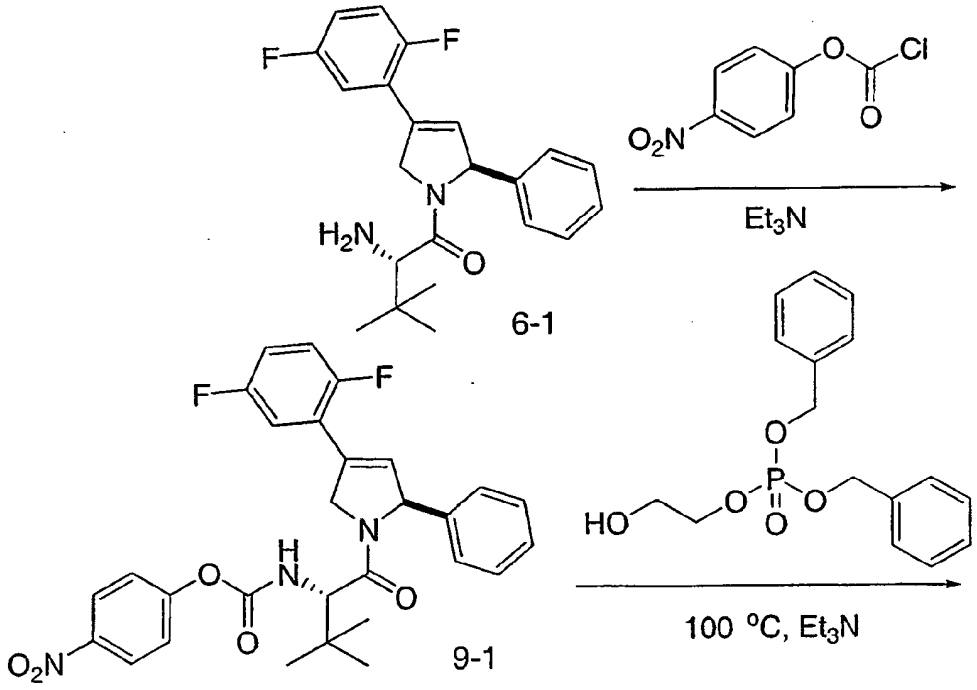
将 3-{(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-1-[(二甲基氨基) 羰基]-2, 5-二氢-lH-吡咯-2-基} 苯基磷酸二苄基酯溶解在 4: 1 MeOH : 环己二烯(2 mL) 的混合物中，用 10%钯碳(100 mg)进行处理。将反应激烈搅拌 15 分钟，然后在硅藻土上进行过滤，用 MeOH 洗涤使化合物全部通过硅藻土。将洗涤物浓缩并用反相柱色谱纯化(C-8, 含有 0.1% TFA 的 10-90%CH_3CN/H_2O 梯度), 得到 3-{(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-1-[(二甲基氨基)羰基]-2, 5-二氢-lH-吡咯-2-基} 苯基二氢磷酸酯(8-2)，为白色固体: ^1H NMR (300 MHz, CD30D) δ 7.20 (m. 7H), 6.42 (br s,1H), 6.08 (m, 1H), 5.00 (dd, *J* = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 425.4 实测值, 425.3 计算值。

通过对上述方法稍做改动，得到下列化合物

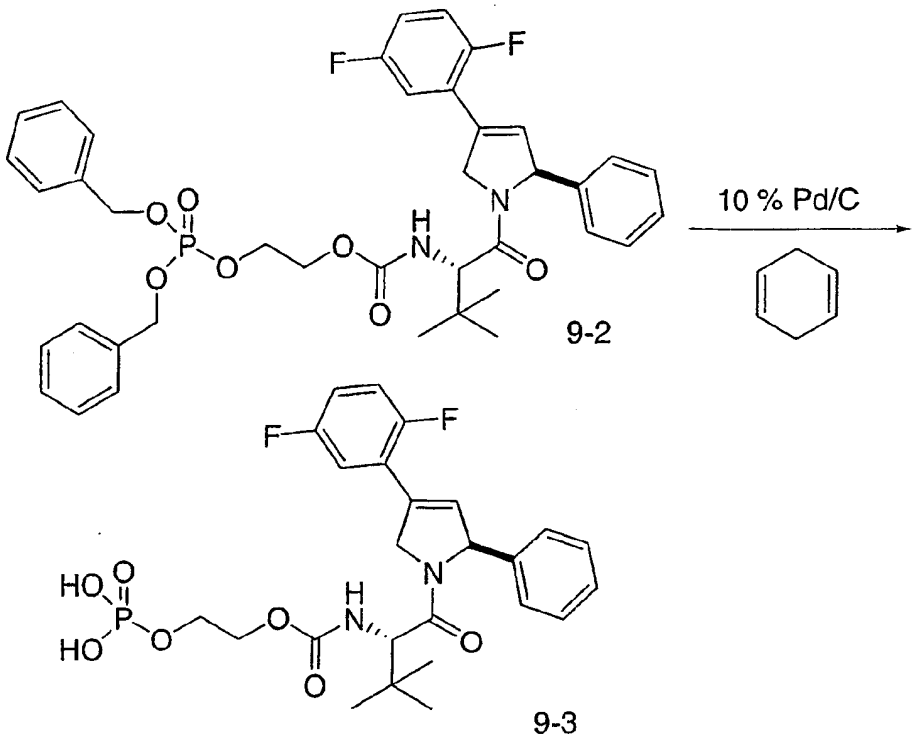
化合物	结构	名称	LRMS m/z (M+H)
8-3		3-[(2S)-1-[(2S)-2-环丙基-2-羟基乙酰基]-4-(2, 5-二氟苯基)-2, 5-二氢-lH-吡咯-2-基} 苯基二氢磷酸酯	LRMS m/z (M+H) 452.3 实测值, 452.4 计算值。
8-4		3-((2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-1-{[甲基(四氢呋喃-3-基)氨基]羰基}-2, 5-二氢-lH-吡咯-2-基)苯基二氢磷酸酯	LRMS m/z (M+H) 481.5 实测值, 481.4 计算值。

8-5		3-{(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-1-[(2S)-2-羟基-3,3 二甲基丁酰基]-2,5-二氢-1H-吡咯-2-基}苯基二氢磷酸酯	LRMS m/z (M+H) 468.4 实测值，368.4 计算值。

反应方案 9



反应方案 9(续)



步骤 1: (1S)-1-{[(2S)-4-(2，5-二氟苯基)-2-苯基-2，5-二氢-1H-吡咯-1-基]羰基}-2，2-二甲基丙基氨基甲酸 4-硝基苯基酯(9-1)

在 23℃，将氯甲酸 4-硝基苯基酯(300 mg, 1.49 mmol, 1.2 当量) 在 THF (10mL)内的溶液滴加入搅拌过的(1S)-1-{[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基) -2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-基] 羰基}-2, 2-二甲基丙基胺(6-1，460 mg, 1.24 mmol, 1.0 当量)和三乙胺(151 mg, 1.49 mmol, 1.2 当量)在 THF(10 mL) 内的溶液中。1 小时后将反应过滤并将滤液浓缩成淡黄色树胶状物，将其置于硅胶上通过快速色谱纯化。使用二氯甲烷至 3%乙酸乙酯/二氯甲烷的梯度进行洗脱，得到(1S)-1-{[(2S)-4-(2，5-二氟苯基)-2-苯基-2，5-二氢-1H-吡咯-1-基]羰基}-2，2-二甲基丙基氨基甲酸 2-羟基乙酯(9-1)，为无色泡沫状物。LRMS *m/z* (M+H) 536.5 实测值，535.2 计算值。

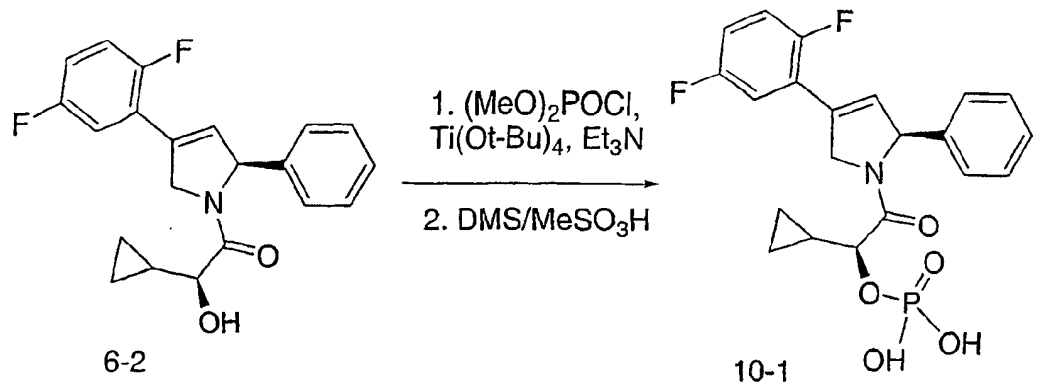
步骤 2: (1S)-1-{[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-1-基]羰基-2, 2-二甲基丙基氨基甲酸 2-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}乙基酯(9-2)

在 100℃，在高压容器内将(1S)-1-{[(2S)-4-(2，5-二氟苯基)-2-苯基-2，5-二氢-1H-吡咯-1-基]羰基}-2，2-二甲基丙基氨基甲酸 4-硝基苯基酯(9-1，27mg, 0.05 mmol, 1.0 当量)， 2-羟乙基磷酸二苄基酯(260 mg, 0.81 mmol, 16 当量)和三乙胺(0.014 Ml, 0.10 mmol, 2 当量)的混合物加热 1 小时。然后将反应混合物冷却并在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩。将残余物用基于硅胶的快速色谱纯化。用二氯甲烷至 30%乙酸乙酯/二氯甲烷的梯度进行洗脱，得到(1S)-1-{[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-1-基]羰基-2, 2-二甲基丙基氨基甲酸 2-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}乙基酯(9-2)，为无色树胶状物。LRMS *m/z* (M+H) 719.7 实测值, 718.3 计算值。

步骤 3: (lS)-1-{[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-基]羰基} -2, 2-二甲基丙基氨基甲酸 2- (膦酰基氧)乙基酯 (9-3)

将(1S)-1-{[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-1-基]羰基-2, 2-二甲基丙基氨基甲酸 2-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}乙基酯(9-2, 11 mg, 0.015 mmol, 1 当量)， 1, 4-环己二烯(1mL, 过量的) 和 10 % Pd/C (5 mg) 加到甲醇(4 mL)中，将该混合物在氮气氛围下搅拌。30 分钟后，在加入 10% Pd/C 5mg，再持续搅拌 1 小时。将反应过滤，滤液浓缩。将残余物通过反相 LC(H_2O/CH_3CN 梯度，包含 w/0.1 %TFA) 纯化，得到(lS)-1-{[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-l-基]羰基} -2, 2-二甲基丙基氨基甲酸 2- (膦酰基氧)乙基酯 (9-3)，为无色泡沫。^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) 主要旋转异构体：δ 7. 34-7. 20 (m, 5H), 7.12-6. 92 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 5.93 (bs, 1H), 5.21 (d, 1H, J = 14Hz), 4.91 (d,1H, J = 14Hz), 4.41 (d, 1H, J = 10 Hz), 4.38-3. 97 (m, 7H), 0.91 (s, 9H). LRMS *m/z* (M+H) 539.5 实测值, 538.2 计算值。

反应方案 10



(lS)-l-环丙基-2-[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-1*H*-吡咯-1-基]-2-氧代乙基二氢磷酸酯 (10-1)

在 23℃，将叔丁氧化钛(IV) (0.022rnL, 0.065 mmol, 0.100 当量) 加入到 (1 S)-l-环丙基-2-[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-lH-吡咯-1-基]-2-氧代乙醇 (6-2, 230 mg, 0.647 mmol, 1 当量)在二氯甲烷内的溶液中，接着加入三乙胺(0.271 mL, 1.94 mmol, 3.00 当量)和氯磷酸二甲酯(0.140 mL, 1.29 mmol, 2.00 当量)。将反应混合物搅拌 2 小时，然后在饱和碳酸氢钠溶液(50mL) 与乙酸乙酯(2 × 50mL)之间分配。合并的有机层用硫酸钠干燥，浓缩。将残余物溶解在二甲硫(0.5 mL) 中，向所得到的溶液中加入甲磺酸(1mL)。将所得到的混合物搅拌 10 分钟，然后用乙腈(3mL)稀释。通过反相 LC (H_2O/CH_3CN 梯度， 含 w/0.1 % TFA)纯化。得到(lS)-l-环丙基-2-[(2S)-4-(2, 5-二氟苯基)-2-苯基-2, 5-二氢-1*H*-吡咯-1-基]-2-氧代乙基二氢磷酸酯(10-1)，为白色固体 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 主要旋转异构体： δ 7.42-7. 04 (m, 8H), 6.46 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.14 (br d, 1H, J = 14 Hz), 5.04 (br d, 1H, J = 14 Hz), 4.46 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 1.32 (m, 1H), 0.62 (m, 4H). LRMS *m/z* (M+H) 436.4 实测值, 436.1 计算值。

<110> Merck & Co., Inc.
Fraley, Mark E.
Garbaccio, Robert M.
Hartman, George D.
Hoffman, William F.

<120> 有丝分裂驱动蛋白抑制剂的前药

<130> 21405Y

<150> 60/477,995
<151> 2003-06-12

<160> 2

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 完全合成的核苷酸序列

<400> 1
gcaacgatta atatggcgtc gcagccaaat tcgtctgcga ag 42

<210> 2
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 完全合成的核苷酸序列

<400> 2
gcaacgctcg agtcagtgat gatggtggtg atgctgattc acttcaggct tattcaatat 60