

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480018618.5

[51] Int. Cl.

C07C 303/40 (2006.01)

C07C 311/13 (2006.01)

C07D 209/14 (2006.01)

C07D 209/22 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010 年 1 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100577640C

[22] 申请日 2004.7.19

[21] 申请号 200480018618.5

[30] 优先权

[32] 2003.7.25 [33] US [31] 60/490,005

[86] 国际申请 PCT/US2004/023247 2004.7.19

[87] 国际公布 WO2005/012238 英 2005.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.29

[73] 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 吴彦中 帕诺利尔·拉夫恩德拉纳特

[56] 参考文献

WO03/048122A2 2003.6.12

JP2-115157 1990.4.27

. journal of medicinal chemistry, Vol. 31 No.

3. 1988

审查员 李 勇

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 王允方 刘国伟

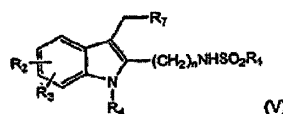
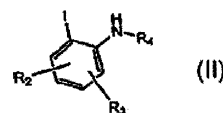
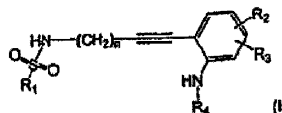
权利要求书 4 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

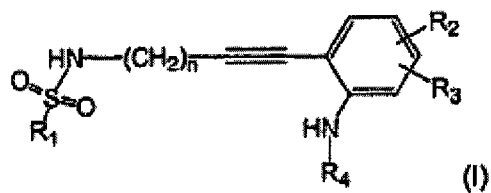
制备 CPLA₂ 抑制剂的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于制造式(I)化合物的方法，在所述方法中使化合物 $\text{HC}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ 与化合物 $\text{R}_1-\text{SO}_2\text{Cl}$ 反应生成一中间体化合物，接着使所述中间体化合物与式(II)化合物反应生成所述式(I)化合物。术语 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 具有权利要求书中所述的定义。所述式(I)化合物适用于制备作为 cPLA₂ 抑制剂的式(V)吲哚衍生物。



1. 一种用于制备式 (I) 化合物的方法,

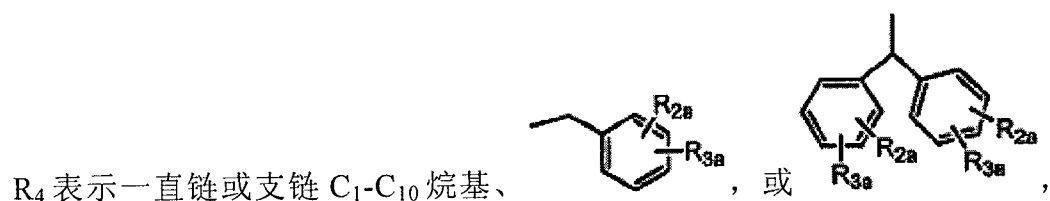


其中:

n 是一 0-10 范围内的整数;

R_1 表示一直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基或 $-CH_2$ -苯基, 其中所述苯基视情况具有多达两个独立选自由下列基团组成的群组的取代基: C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素和腈, 每一烷基和烷氧基视情况经一个至最大数目的卤素原子取代;

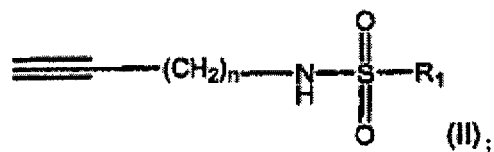
R_2 和 R_3 各自独立选自由下列基团组成的群组: H、卤素、腈、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基; 且



其中 R_{2a} 和 R_{3a} 各自独立选自由下列基团组成的群组: H、卤素、腈、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基,

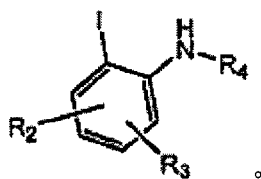
所述方法包含:

a) 在碱性条件下使化合物 R_1-SO_2Cl 与化合物 $HC\equiv C-(CH_2)_n-NH_2$ 或其盐形式, 其中 n 表示一 0-10 的整数, 反应生成式 (II) 中间体化合物



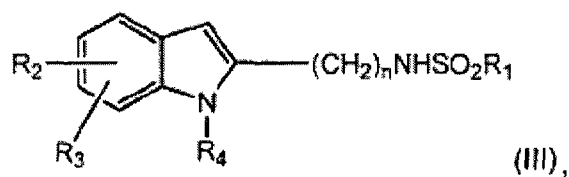
且接着

b) 使所述式 (II) 化合物与下式的化合物反应



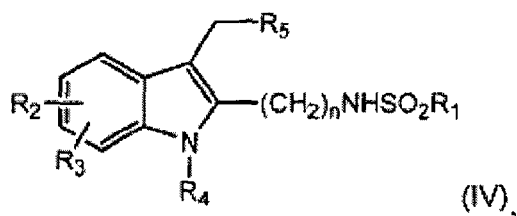
2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中反应步骤 a) 在一碳酸钾溶液中进行。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中反应步骤 b) 在一催化剂存在下进行。

4. 如权利要求 3 所述的方法, 其中所述催化剂包含碘化铜 (I)、二氯双(三苯基膦)钯 (II) 或其组合。
5. 如权利要求 1 所述的方法, 其中 R_4 为二苯甲基。
6. 如权利要求 1 所述的方法, 其中 R_1 表示 $-\text{CH}_2$ -苯基, 其中所述苯基视情况经多达两个卤素或视情况经卤化之 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基取代基取代。
7. 如权利要求 1 所述的方法, 其中 n 是 1、2 或 3。
8. 如权利要求 7 所述的方法, 其中: 在 R_1 中, 所述苯基视情况经多达两个卤素、甲基或三氟甲基取代基取代; R_2 为 H; R_3 为 Cl; 且 R_4 为一未经取代二苯甲基。
9. 如权利要求 1 所述的方法, 其中步骤 a) 在一 K_2CO_3 存于四氢呋喃和水中的溶液中进行。
10. 如权利要求 1 所述的方法, 其中步骤 b) 在 CuI 和二氯双(三苯基膦)钯 (II) 存在下于四氢呋喃中进行。
11. 一种用于制备式 (III) 吲哚化合物的方法,



其包含:

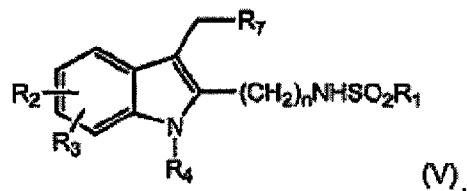
- a) 根据权利要求 1 所述的方法制备式 (I) 化合物; 和
 - b) 加热所述式 (I) 化合物。
12. 如权利要求 11 所述的方法, 其中在 CuI 存在下于 N-甲基吡咯烷酮中将所述式 (I) 化合物加热至 100-140°C 范围内的温度。
 13. 一种用于制备式 (IV) 化合物的方法,



其包含:

- a) 根据权利要求 11 所述的方法制备式 (III) 化合物; 和
- b) 在一还原剂存在下于酸性条件下使所述式 (III) 化合物与一式 R_5CHO 的醛化合物反应, 其中 R_5 表示 $-(\text{CH}_2)_m\text{-X-苯基-C(O)OR}_6$, m 是一 1-4 范围内的整数, X 为 O 或 CH_2 , 且 R_6 是 C_1 - C_4 烷基。

14. 如权利要求 13 所述的方法，其中所述醛化合物是在一包含三乙基硅烷、三氟乙酸和二氯甲烷的溶液中反应。
15. 一种用于制备式 (V) 化合物的方法，

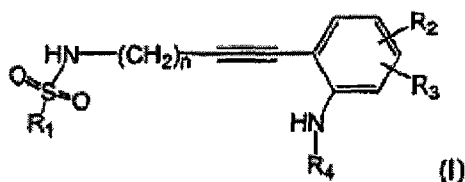


其中 R_7 表示 $-(CH_2)_m-X$ -苯基- $C(O)OH$ ， m 是一 1-4 范围内的整数且 X 为 O 或 CH_2 ，其包含：

- a) 根据权利要求 13 所述的方法制备式 (IV) 化合物；和
 - b) 将所述式 (IV) 化合物转化为一式 (V) 化合物。
16. 一种用于制备式 (V) 化合物医药上可接受的盐的方法，其包含：
- a) 根据权利要求 15 所述的方法制备式 (V) 化合物；和
 - b) 将所述式 (V) 化合物转化为其医药上可接受的盐。
17. 一种化合物，其选自由下列化合物组成的群组：

N-{4-[2-(二苯甲基氨基)-5-氯苯基]丁-3-炔基}-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺。

18. 一种式 (I) 化合物，

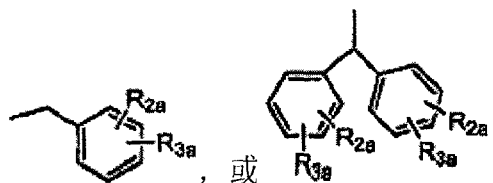


其中：

n 是一 0-10 范围内的整数；

R_1 表示一直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基或 $-CH_2$ -苯基，其中所述苯基视情况具有多达两个独立选自由下列基团组成的群组的取代基： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素和腈，每一烷基和烷氧基视情况经一个至最大数目的卤素原子取代；

R_2 和 R_3 各自独立选自由下列基团组成的群组： H 、卤素、腈、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基；且



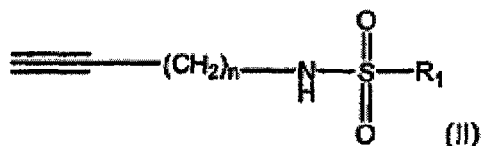
R_4 表示一直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基、

，或

其中 R_{2a} 和 R_{3a} 各自独立选自由下列基团组成的群组： H 、卤素、腈、 C_1 - C_4 烷

基和 C₁-C₄ 烷氧基。

19. 如权利要求 18 所述的化合物，其中 n 是一 0-4 范围内的整数，R₁ 表示 -CH₂-苯基且所述苯基环视情况具有多达两个卤素、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 全氟烷基取代基，且 R₄ 是二苯甲基。
20. 如权利要求 18 所述的化合物，其中 R₄ 是二苯甲基。
21. 如权利要求 18 所述的化合物，其中 R₁ 表示 -CH₂-苯基，其中所述苯基视情况经多达两个卤素或视情况经卤化之 C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 烷氧基取代基取代。
22. 如权利要求 18，20 或 21 所述的化合物，其中 n 是 1，2 或 3。
23. 如权利要求 22 所述的化合物，其中：在 R₁ 中，所述苯基视情况经多达两个卤素、甲基或三氟甲基取代基取代；R₂ 为 H；R₃ 为 Cl；且 R₄ 为一未经取代二苯甲基。
24. 一种式 (II) 化合物，



其中 n 是一 0-10 范围内的整数，且 R₁ 为 -CH₂-苯基，

其中所述苯基环经 1-2 个独立选自由下列基团组成的群组的取代基取代：C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、卤素和腈，其中每一烷基和烷氧基视情况经一个至最大数目的卤素原子取代，

但是 R₁ 不是(2-氯苯基)甲基。

25. 如权利要求 24 所述的化合物，其中 n 是一 0-4 范围内的整数。
26. 如权利要求 25 所述的化合物，其中 n 是 2。
27. 如权利要求 24 所述的化合物，其中所述苯基环经 1-2 个独立选自由下列基团组成的群组的取代基取代：C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 全卤烷基，和卤素。
28. 如权利要求 27 所述的化合物，其中所述苯基环经 1-2 个独立选自由下列基团组成的群组的取代基取代：CH₃、CF₃ 和 Cl。
29. 如权利要求 24 所述的化合物，其中 R₁ 选自由下列基团组成的群组：(3,4-二氯苯基)甲基、(2,6-二甲苯基)甲基，和(2-(三氟甲基)苯基)甲基。
30. 一种化合物，其为 N-丁-3-炔基-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺。

制备 CPLA₂ 抑制剂的方法

技术领域

本发明涉及制备胞浆型磷脂酶 A₂ (cPLA₂) 抑制剂的方法, 且涉及适用于该等方法的某些新颖中间体。

背景技术

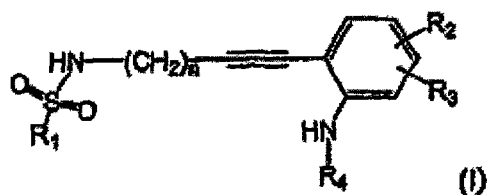
抑制胞浆型磷脂酶 A₂ 的化合物和制备那些化合物的方法已在 2002 年 11 月 22 日申请的美国专利公开案第 2003-0144282 A1 中揭示。那些化合物适用于包括减轻疼痛和炎症的各种用途。为将一药物推向市场, 必需具有经济可行的制备化合物的方法。常常, 实验室中进行的方法从商业观点来看并不实用。需要制造至少一些上述化合物的相对便宜且有效的方法。

Appleton 等人在 *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1529 中教导将 3-未经取代吡啶还原 C-3 烷基化生成 C-3 官能化吡啶, 尤其是生成 3-(芳基甲基)吡啶和 3-(杂芳基甲基)吡啶。在参考反应中, 初始吡啶使用三乙基硅烷和三氟乙酸与醛或酮反应。

Fagnola 等人在 *Tetrahedron Letters*. 38(13), 2307-2310 (1997) 中描述将炔类与碘苯胺衍生物钯催化偶合来固相合成吡啶。

发明内容

本发明包含制造式 (I) 化合物的方法,



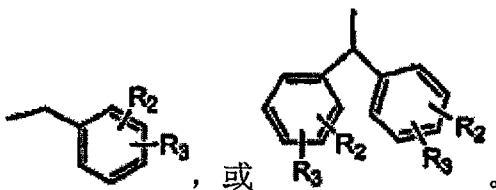
其中:

n 是 0-10 范围内的整数;

R₁ 表示直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基或 -CH₂-苯基, 其中所述苯基环视情况具有多达两个独立选自由下列基团组成的群组的取代基: C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、卤素和腈, 每一烷基和烷氧基视情况经一个至最大数目的卤素原子取代;

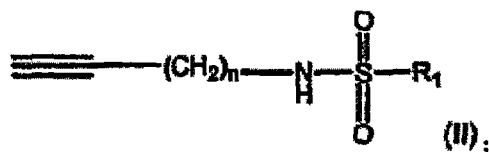
R₂ 和 R₃ 各自独立选自由下列基团组成的群组: H、卤素、腈、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 烷氧基; 且

R_4 表示直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基、

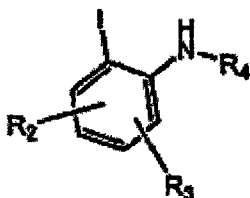


, 或

该方法包含在适度碱性条件下优选地在碳酸钾溶液中使化合物 $HC\equiv C-(CH_2)_n-NH_2$ (其中 n 是如上文所定义) 或其盐形式 (优选地是其 HCl 盐) 与化合物 R_1-SO_2Cl (其中 R_1 是如上文所定义) 反应生成式 (II) 的中间体化合物

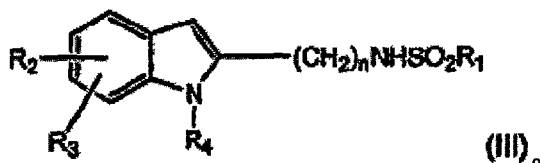


且接着使式 (II) 化合物与下式的化合物

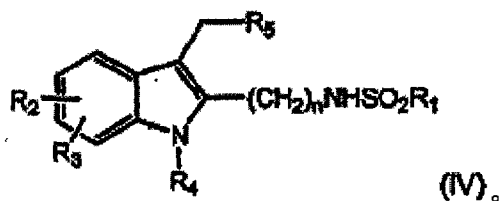


优选地在催化剂存在下反应。

可将式 (I) 化合物优选地在 NMP 中在催化量的 CuI 存在下通过加热环化形成式 (III) 化合物



式 (III) 化合物可在还原剂存在下于酸性条件下与式 $O=CH-R_5$ 的化合物反应, 其中 R_5 为 $-(CH_2)_m-X$ -苯基- $C(O)OR_6$, m 为 1-4 范围内的整数, X 为 O 或 CH_2 且 R_6 为 C_1 - C_4 烷基, 以形成式 (IV) 化合物



可在 THF 、甲醇和水中使式 (IV) 化合物与 $LiOH$ 反应将 R_5 转化为 R_7 , 其中 R_7 为 $-(CH_2)_m-X$ -苯基- $C(O)OH$, 其中 m 和 X 是如上文所定义。

本发明进一步包含式 (I) 和式 (II) 的化合物。

所属领域的技术人员从下文的描述和随附的权利要求书中应了解本发明的各种优势和目的。

具体实施方式

本发明提供一种制备各种用于合成一类经取代吲哚的化合物的新颖方法，其中所述经取代吲哚可用作 cPLA₂ 抑制剂。这些 cPLA₂ 抑制剂包括（例如）4-[3-[5-氯-2-[2-[[[(3,4-二氯苯基)-甲基]-磺酰基]氨基]乙基]-1-(二苯基甲基)-1H-吲哚-3-基]丙基]苯甲酸和 4-[2-[5-氯-2-[2-[[[(3,4-二氯苯基)甲基]-磺酰基]氨基]乙基]-1-(二苯基甲基)-1H-吲哚-3-基]乙氧基]苯甲酸以及许多其它化合物。它们可用来减轻与各种病症或病状相关联的疼痛和炎症。

在本发明的方法中，n 可为 0-10 范围内的整数，但其优选为 0-4 且最优选为 1、2 或 3。R₁ 优选地是 -CH₂-苯基，其中所述苯基环视情况具有多达两个独立选自下列基团组成的群组的取代基：C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、卤素和腈，每一烷基和烷氧基视情况经一个至最大数目的卤素原子取代。该等取代基更优选地是卤素、烷基或全氟烷基。尤其优选的 R₁ 基团包括 3,4-二氯苯基甲基、2,6-二甲基苯基-甲基和 2-(三氟甲基)苯基甲基。R₂ 和 R₃ 优选地是 H、F、Cl 或 Br。R₄ 优选地是二苯甲基，尤其是未经取代的二苯甲基。R₆ 优选地是甲基或乙基且 m 为 2。高度优选的 R₅ 基团的实例包括 -(CH₂)₂-O-（对-）苯基-C(O)OCH₃ 和 -(CH₂)₃-（对-）苯基-C(O)OC₂H₅。

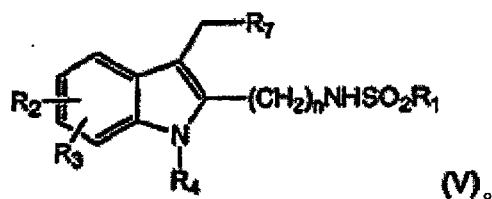
在炔基胺与磺酰氯形成式 (II) 化合物的反应中，高度优选地是使用 K₂CO₃ 存于 THF 和水中的溶液。然而，也可使用其它适合的碱或溶剂。所属领域的技术人员应能容易地确定哪些溶液适于进行此反应。

在式 (II) 化合物与经取代 2-碘苯胺化合物的反应中，优选地采用一适合的催化剂。该催化剂优选地是 CuI 和/或二氯双(三苯基膦)钯 (II)。优选地在诸如 THF 或其类似物等溶剂中进行该反应。

在本发明的一个优选方面中，可将式 (I) 化合物优选地在诸如 CuI 的催化剂存在下于诸如 N-甲基吡咯烷酮的溶剂中通过加热转化为式 (III) 化合物。也可采用所属领域的技术人员已知的其它适合催化剂和/或溶剂。可将式 (I) 化合物适当地加热至约 100-140 °C，优选地加热至约 120 °C，直至向吲哚化合物的转化完成。

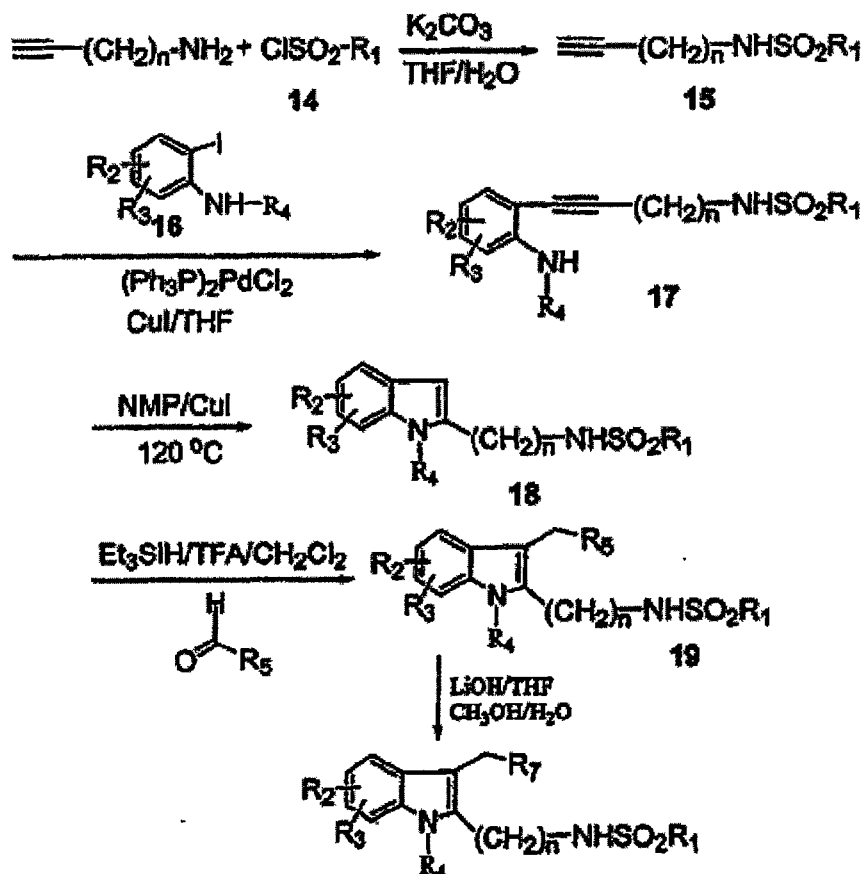
在本发明的另一方面中，在还原剂存在下使式 (III) 化合物与式 R₅CHO 的醛反应制得式 (IV) 化合物。此反应优选地在酸性溶剂系统中进行。适合的溶剂系统包括诸如氯乙酸、二氯乙酸或三氯乙酸、三氟乙酸的卤代酸和/或诸如三氟化硼的路易斯酸与二氯甲烷的混合物，优选地具有三氟乙酸。适合的还原剂包括三乙基硅烷或其类似物。所属领域的技术人员应能容易地确定用于本发明实践中的其它适合的溶剂系统和还原剂。

可通过任何此项技术中已知的方法将式 (IV) 化合物从酯转化为酸。一优选的方法是在 THF、甲醇和水中使该酯与 LiOH 反应生成式 (V) 化合物



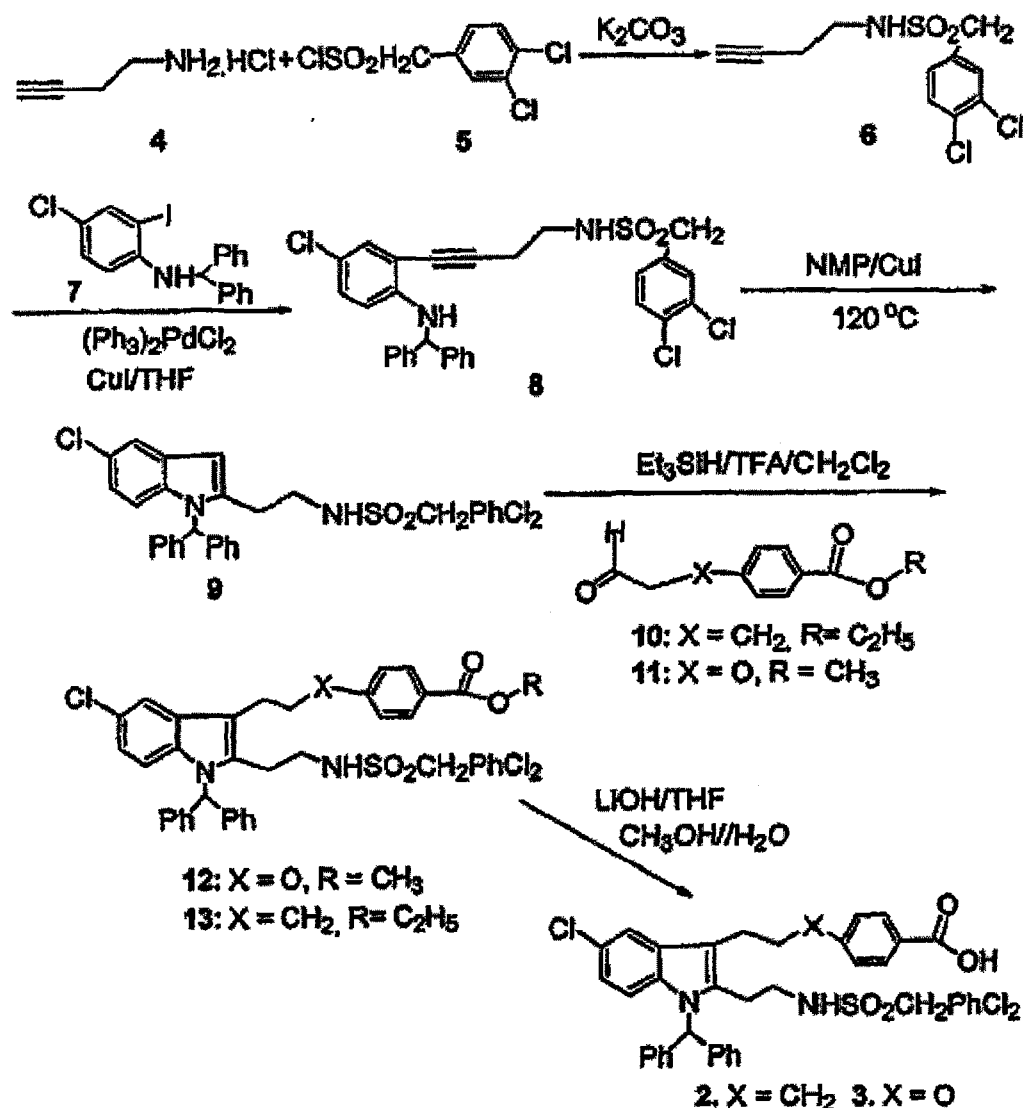
本发明提供一种制造诸如上文所示的式 (III)、(IV) 和 (V) 化合物的广泛多种 C-2 和 C-3 经取代吲哚化合物的方法。流程图 1 说明本发明的各种优选方面。在下文的流程图 1 中, 术语 n、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₇ 具有上文所陈述的定义, THF 指代四氢呋喃, NMP 指代 N-甲基吡咯烷酮且 TFA 指代三氟乙酸。

流程图 1



流程图 2 说明本发明高度优选的实施例, 其提供对于 4-[3-[5-氯-2-[2-[[[(3,4-二氯苯基)-甲基]-磺酰基]氨基]乙基]-1-(二苯基甲基)-1H-吲哚-3-基]丙基]苯甲酸 (2) 和 4-[2-[5-氯-2-[2-[[[(3,4-二氯苯基)甲基]磺酰基]-氨基]乙基]-1-(二苯基甲基)-1H-吲哚-3-基]乙氧基]苯甲酸 (3) 比较短的合成。

流程图 2



在流程图 2 中，用催化量的二氯双(三苯基膦)钯 (II) 将第一中间体 (6) 与二苯甲基-(4-氯-2-碘苯基)胺 (7) 偶合得到芳炔衍生物。此芳炔的环化作用在 N-甲基-吡咯烷酮中用催化量的 CuI 来进行在两个步骤得到相应的吲哚 (9)。这些偶合和环化反应已知为 Sonogashira 反应和卡斯楚反应 (Castro reaction) 且通过催化作用的钯和铜盐来调节该等反应。使用三乙基硅烷与三氟乙酸的试剂组合在二氯甲烷中可用醛 (10) 将吲哚 (9) 烷基化生成酯 (13)。虽然当在相同条件下用醛 (11) 将吲哚 (9) 烷基化时生成化合物 (12)，但是产率通常较小。在普通碱性条件下将酯 (13) 水解生成化合物 (2)，且酯 (12) 也可水解生成化合物 (3)。

本发明的其它高度优选的实施例包括一种包含流程图 2 中所说明反应的方法，其中化合物 8、10-13 和 2-3 中替代 3,4-二氯苯基的是 2,6-二甲基苯基或 2-(三氟甲基)苯基。

本发明提供各种新颖化合物。这些新颖化合物的实例包括：

N-丁-3-炔基-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺；

N-{4-[2-(二苯甲基氨基)-5-氯苯基]丁-3-炔基}-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺；

N-[2-(1-二苯甲基-5-氯-1H-吡啶-2-基)乙基]-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺; 和
4-{3-[1-二苯甲基-5-氯-2-(2-[(3,4-二氯苯基)磺酰基]氨基)乙基]-1H-吡啶-3-基]丙基}苯甲酸乙酯。

其它实例包括:

N-丁-3-炔基-1-(2,6-二甲基苯基)甲磺酰胺;

N-{4-[2-(二苯甲基氨基)-5-氯苯基]丁-3-炔基}-1-(2,6-二甲基苯基)甲磺酰胺;

N-[2-(1-二苯甲基-5-氯-1H-吡啶-2-基)乙基]-1-(2,6-二甲基苯基)甲磺酰胺;

4-{3-[1-二苯甲基-5-氯-2-(2-[(2,6-二甲基苯基)磺酰基]氨基)乙基]-1H-吡啶-3-基]丙基}苯甲酸乙酯;

N-丁-3-炔基-1-(2-(三氟甲基)苯基)甲磺酰胺;

N-{4-[2-(二苯甲基氨基)-5-氯苯基]丁-3-炔基}-1-(2-(三氟甲基)苯基)甲磺酰胺;

N-[2-(1-二苯甲基-5-氯-1H-吡啶-2-基)乙基]-1-(2-(三氟甲基)苯基)甲磺酰胺; 和

4-{3-[1-二苯甲基-5-氯-2-(2-[(2-(三氟甲基)苯基)磺酰基]氨基)乙基]-1H-吡啶-3-基]丙基}苯甲酸乙酯。

除非本文另有规定, 否则无论下列术语是在本说明书中还是在随附的权利要求书中都具有下文所陈述的含义。

卤素和卤基-指代 F、Cl、Br 和 I。烷基指代含有 1 至 20 个碳原子且具有直链或支链的饱和烃取代基或基团。烯基指代含有 1 至 20 个碳原子、至少一个碳碳双键且具有直链或支链的烃取代基或基团。炔基指代含有 1 至 20 个碳原子、至少一个碳碳三键且具有直链或支链的烃取代基或基团。烷氧基指代通过氧-碳单键与氧原子键结的烷基。芳基指代含有 1 至 3 个稠环的不饱和烃环系统, 其中每一环由 5-7 个原子组成且具有共轭双键。杂芳基指代其与芳基不同之处在于至少一个环原子是氮、氧或硫的不饱和环系统。

当本发明的化合物中含有一碱性部分时, 医药上可接受的盐可由有机酸和无机酸形成, 例如, 乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、邻苯二甲酸、氢氯酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸和类似地已知可接受的酸。当本发明的化合物中含有一酸性部分时, 盐也可由有机碱和无机碱形成, 优选地是碱金属盐, 例如钠、锂或钾。

当本发明的化合物含有一酸性部分时, 医药上可接受的酯可由与例如 C₁-C₆ 烷醇等醇的反应来形成。

虽然给出下列实例来说明本发明的某些实施例, 但是不应解释为其限制本发明的范

畴。

实例 1

N-丁-3-炔基-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺

在 15-20℃ 下向水 (50 mL) 和 THF (50 mL) 中的碳酸钾 (40.2 g, 296 mmol) 混合物中添加丁-3-炔基胺盐酸盐 (10.4 g, 98.5 mmol)。接着, 在 30 min 期间逐份添加(3,4-二氯苯基)甲磺酰氯 (5.307 g, 118 mmol)。在室温下将混合物搅拌 4 h。将 THF 蒸发。将混合物用 EtOAc (2×200 mL) 萃取。将组合的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥。将溶剂蒸发得到白色固体 (20.5 g, 71%)。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.53 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.27 (m, 1H), 4.52 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 4.22 (s, 2H), 3.17 (dd, 2H, J = 6.2 Hz, 12.5 Hz), 2.41 (m, 2H), 2.07 (m, 1H)。

实例 2

N-{4-[2-(二苯甲基氨基)-5-氯苯基]丁-3-炔基}-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺

向二苯甲基-(4-氯-2-碘苯基)胺 (2.0 g, 4.76 mmol)、二氯双(三苯基膦)钯 (II) (66.8 mg, 0.0952 mmol)、碘化铜 (I) (18.0 mg, 0.0952 mmol) 和三乙胺 (0.72 g, 7.14 mmol) 的混合物中添加 N-丁-3-炔基-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺 (1.67 g, 5.71 mmol)。在室温下将混合物搅拌 18 h。接着, 添加 N-丁-3-炔基-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺 (0.42 g)。将混合物搅拌 3 h。将溶剂蒸发。残余物通过使用庚烷和 EtOAc (3:1) 的混合物洗提的柱色谱法来纯化得到白色固体 (2.20 g, 81%)。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.2-7.6 (m, Ph, CHPh₂), 6.98 (m, 1H), 6.30 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 5.49 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 5.06 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 4.38 (t, 1H, J = 6.24 Hz), 4.14 (s, 2H), 3.14 (dd, 2H, J = 6.4, 12.6 Hz), 2.61 (t, 2H, J = 6.3 Hz)。

实例 3

N-[2-(1-二苯甲基-5-氯-1H-吡啶-2-基)乙基]-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺

将 N-{4-[2-(二苯甲基氨基)-5-氯苯基]丁-3-炔基}-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺 (1.0 g, 1.71 mmol) 和碘化铜 (I) (0.30 g, 1.58 mmol) 的混合物加热至 120℃ 且搅拌 7 h, 且接着冷却至室温。添加水 (50 mL)。混合物用 EtOAc (2×50 mL) 萃取。将组合的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥。将溶剂蒸发。残余物通过使用庚烷和 EtOAc (2:1) 的混合物洗提的柱色谱法来纯化得到白色固体 (0.76 g, 76%)。¹H NMR (CDCl₃): δ 6.7-7.6 (m, Ph, CHPh₂), 6.58 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 4.20 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.10 (dd, 2H, J = 6.9, 13.3 Hz), 2.94 (t, 2H, J = 6.7 Hz)。

实例 4

4-{3-[1-二苯甲基-5-氯-2-(2-[(3,4-二氯苯基)磺酰基]氨基)乙基]-1H-吡啶-3-基]丙

基)苯甲酸乙酯

在-20℃至-25℃下在1 min期间向N-[2-(1-二苯甲基-5-氯-1H-吡啶-2-基)乙基]-1-(3,4-二氯苯基)甲磺酰胺(3.0 g, 5.14 mmol)、三乙基硅烷(1.79 g, 15.4 mmol)和4-(3-氧代丙基)苯甲酸乙酯(1.26 g, 6.16 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中的溶液中添加三氟乙酸(2.93 g, 25.7 mmol)。将混合物温至-10℃并搅拌4 h。加入饱和NaHCO₃水溶液(20 mL)。将混合物用EtOAc(150 mL)萃取。有机萃取物经Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸发。残余物通过使用庚烷和EtOAc(4:1)的混合物洗提的柱色谱法来纯化得到白色固体(2.25 g, 56%)。¹H NMR (CDCl₃): δ6.9-7.6 (m, Ph, CHPh₂), 7.97 (d, 1H, J= 1.6 Hz), 7.41 (d, 1H, J= 1.9 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 4.35 (dd, 2H, J = 7.1, 14.3 Hz), 4.13 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.71 (m, 6 H), 1.96 (m, 2H), 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

实例 5

4-[3-[5-氯-2-[2-[[[(3,4-二氯苯基)-甲基]-磺酰基]氨基]乙基]-1-(二苯基甲基)-1H-吡啶-3-基]丙基]苯甲酸

在室温下将4-{3-[1-二苯甲基-5-氯-2-(2-{[(3,4-二氯苯基)磺酰基]-氨基}乙基)-1H-吡啶-3-基]丙基}苯甲酸乙酯(0.50 g, 0.65 mmol)、LiOH(0.24 g, 10.0 mmol)、甲醇(5 mL)、THF(5 mL)和水(5 mL)的溶液搅拌18 h,接着用水(200 mL)稀释。添加1 N HCl(10 mL)。反应混合物用EtOAc(2×50 mL)萃取。有机萃取物经Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸发得到白色固体(0.46 g, 96%)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ12.80 (br. s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=2Hz), 7.59 (d, 1H, J=1.5Hz), 7.53 (d, 1H, J=6Hz), 7.48 (d, 1H, J=1.5Hz), 7.38 (m, 9H), 7.20 (m, 5H), 6.77 (dd, 1H, J=6.9 & 1.5Hz), 6.46 (d, 1H, J=6.9Hz), 4.36 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.76 (m, 4H), 1.90 (m, 2H)。

所属领域的技术人员应想到本文中未说明的本发明的许多变更。本发明不限于本文中所说明和描述的实施例,而是将所有主题均涵盖在随附的权利要求书范畴内。