

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D405/14

A61K 31/404 C07D403/04

C07D403/14



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01813406.8

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1185229C

[22] 申请日 2001.7.18 [21] 申请号 01813406.8

[30] 优先权

[32] 2000. 7.27 [33] US [31] 60/221,058

[86] 国际申请 PCT/EP2001/008293 2001.7.18

[87] 国际公布 WO2002/010158 英 2002.2.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.27

[71] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 龚乐一 安德鲁·格鲁佩

加里·阿伦·佩尔茨

审查员 周子文

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

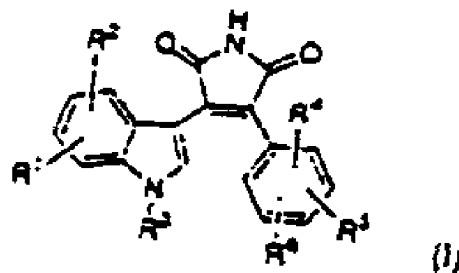
代理人 陈长会

权利要求书 5 页 说明书 81 页 附图 3 页

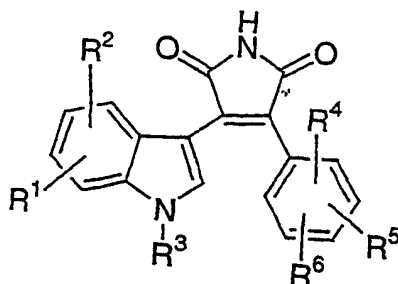
[54] 发明名称 用作糖原合酶激酶 - 3 β 抑制剂的 3
- 吡啶基 - 4 - 苯基 - 1H - 吡咯 -
2,5 - 二酮衍生物

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的 3 - 吡啶基 - 4 - 苯基 -
1H - 吡咯 - 2,5 - 二酮衍生物, 其中 R¹ - R⁶ 具有
本说明书中给定的值。 这些化合物用作糖原合
酶激酶 - 3 β 的抑制剂且由此可以用于治疗 GSK - 3 β
介导的疾病。



1. 通式 (I) 代表的化合物或其药物上可接受的盐:



(I)

其中:

R^1 和 R^2 独立地代表氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷硫基、羟基、烷氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、一烷氨基或二烷氨基;

R^3 代表氢、烷基、环烷基、杂烷基、 $-\text{COR}^7$, 其中 R^7 是氢或烷基、或可以被一个或两个取代基取代或不被它们取代的苯基, 所述的取代基独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烷硫基、羟基、烷氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、一烷氨基和二烷氨基组成的组;

R^4 和 R^5 独立地代表氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷硫基、羟基、烷氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、一烷氨基或二烷氨基;

R^6 是杂烷基、杂环基、杂环基烷基、杂烷基取代的杂环基、杂烷基取代的环烷基、杂取代的环烷基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, 其中 n 是 0—2 的整数; 且 R^8 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 是氢或烷基且 R^{10} 是杂取代的环烷基、杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基、或 $-\text{X}-(\text{亚烷基})-\text{Y}-\text{Z}$, 其中 X 是共价键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_{n1}-$, 其中 $n1$ 是 0—2 的整数, Y 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}-$ 且 Z 是杂烷基或 $\text{SiR}^{11}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立为氢或烷基; 或 R^6 与 R^4 在彼此相邻时一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中:

R^3 代表氢、烷基、环烷基、 $-\text{COR}^7$ ，其中 R^7 是氢或烷基、或可以被一个或两个取代基取代或不被它们取代的苯基，所述的取代基独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烷硫基、羟基、烷氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、一烷氨基和二烷氨基组成的组；

R^6 是杂烷基、杂环基、杂环基烷基、杂烷基取代的杂环基、杂烷基取代的环烷基、杂取代的环烷基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ ，其中 n 是 0—2 的整数；且 R^8 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 是氢或烷基且 R^{10} 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基、或 $-\text{X}-(\text{亚烷基})-\text{Y}-\text{杂烷基}$ ，其中 X 是共价键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_{n1}-$ ，其中 $n1$ 是 0—2 的整数，且 Y 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}-$ ；或 R^6 与 R^4 在彼此相邻时一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。

3. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R^6 位于苯环的 2、3 或 4-位上。

4. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^6 位于苯环的 3-位上。

5. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^6 是杂烷基、杂环基烷基、 $-\text{OR}^8$ ，其中 R^8 是杂烷基或杂环基烷基、 $-\text{NHR}^{10}$ ，其中 R^{10} 是杂烷基、杂取代的环烷基、杂环基或杂环基烷基、或 $-\text{X}-(\text{亚烷基})-\text{Y}-\text{杂烷基}$ ，其中 X 是共价键、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$ 且 Y 是 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$ 。

6. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^4 和 R^5 位于苯环的 2 位和 6 位上且彼此独立为氢或卤素。

7. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 为氢。

8. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 位于吡啶环的 5-位上且为卤素； R^2 为氢。

9. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^3 是氢或烷基， R^6 是 $-\text{OR}^8$ ，其中 R^8 是杂烷基或杂环基烷基、 $-\text{NHR}^{10}$ ，其中 R^{10} 是杂烷基、杂取代的杂环基、杂环基或杂环基烷基、或 $-\text{X}-(\text{亚烷基})-\text{Y}-\text{杂烷基}$ ，其中 X 是共价键、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$ 且 Y 是 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$ 。

10. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^3 是氢或烷基， R^6 是 $-\text{OR}^8$ ，其中 R^8 是杂烷基或杂环基烷基、 $-\text{NHR}^{10}$ ，其中 R^{10} 是杂烷基、杂环基或杂环基烷基、或 $-\text{X}-(\text{亚烷基})-\text{Y}-\text{杂烷基}$ ，其中 X 是共价键、 $-\text{O}-$

或-NH-且 Y 是-O-或-NH。

11. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 是烷基。

12. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 是甲基。

13. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 和 R^5 彼此独立为氢、氯或氟。

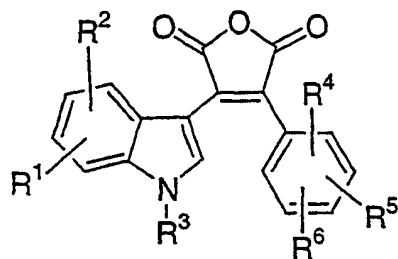
14. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 和 R^5 为氢。

15. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^6 是(RS)、(R)或(S) 2,3-二羟基丙氧基、3-羟基丙氧基、2-氨基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-吗啉-4-基乙氧基、或(RS)、(R)或(S) 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基。

16. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^6 是(RS)、(R)或(S) 2,3-二羟基丙氨基、2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、(RS)、(R)或(S) 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氨基、2-羟基-1-羟甲基乙氨基、3-羟基丁氨基或四氢吡喃-4-基氨基。

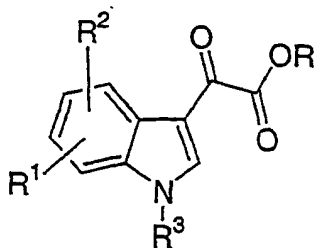
17. 通式(I)化合物的制备方法, 该方法包括下列步骤:

(i) 使下列通式的 3-吡啶-3-基-4-苯基呋喃-2,5-二酮与氨反应而生成通式(I)的化合物;

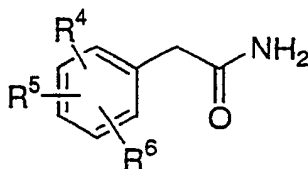


其中 R^1-R^6 如权利要求 1 中所定义; 或

(ii) 使 R^1-R^3 如权利要求 1 中所定义且 R 为烷基的通式如下的化合物



与 R^4-R^6 如权利要求 1 中所定义的通式如下的化合物



在有碱存在的情况下反应；和

(iii) 任选地将通式(I)的化合物转化成通式(I)的其它化合物；

(iv) 任选地通过用酸处理而将上述步骤 (i) 或 (ii) 中制备的通式(I)的化合物转化成相应的酸加成盐；

(v) 任选地通过用碱处理而将上述步骤 (i) 或 (ii) 中制备的通式(I)的化合物转化成相应的游离碱；和

(vi) 任选地分离上述步骤 (i) — (v) 中制备的通式(I)的化合物的立体异构体混合物而得到单一的立体异构体。

18. 包括治疗有效量的权利要求 1—16 中任意一项的化合物和药物上可接受的赋形剂的药剂。

19. 权利要求 18 所述的药剂，用于治疗 GSK-3 β 介导的疾病，这些疾病选自哺乳动物的阿尔茨海默病、肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病、多囊性卵巢综合征、综合征 X、局部缺血、创伤性脑损伤、两极障碍、免疫缺陷、癌症、过敏反应和哮喘。

20. 权利要求 18 或 19 所述的药剂，其中所述的疾病是哮喘。

21. 权利要求 1—16 中任意一项所述的化合物在制备包括一种或多种通式 I 的化合物的用于治疗 GSK-3 β 介导的疾病的药剂中的应用，所述的疾病选自哺乳动物的阿尔茨海默病、肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病、多囊性卵巢综合征、综合征 X、局部缺血、创伤性脑损伤、两极障碍、免疫缺陷、癌症、过敏反应和哮喘。

22. 权利要求 21 所述的应用，其中所述的疾病是哮喘。

23. GSK-3 β 抑制剂在制备治疗特征在于 CD4⁺ Th2 细胞因子过量的疾病的药物中的应用。

24. 权利要求 23 所述的应用，其中所述的 GSK-3 β 抑制剂是权利

要求 1—16 中任意一项的化合物。

25. 权利要求 23 或 24 所述的应用，其中所述的疾病是哮喘、过敏反应或过敏性鼻炎。

26. 权利要求 25 所述的应用，其中所述的疾病是哮喘。

27. 权利要求 23 或 24 所述的应用，其中所述的 GSK-3 β 抑制剂对 GSK-3 β 的选择性至少是对 PKC 的 10 倍以上。

28. GSK-3 β 抑制剂在制备治疗特征在于 IgE 产生过量的疾病的药物中的应用。

29. 权利要求 28 所述的应用，其中所述的 GSK-3 β 抑制剂是权利要求 1—16 中任意一项的化合物。

30. 权利要求 28 或 29 所述的应用，其中所述的疾病是哮喘、过敏反应或过敏性鼻炎。

31. 权利要求 30 所述的应用，其中所述的疾病是哮喘。

32. 权利要求 28 或 29 所述的应用，其中所述的 GSK-3 β 抑制剂对 GSK-3 β 的选择性至少是对 PKC 的 10 倍以上。

用作糖原合酶激酶-3 β 抑制剂的 3-吡啶基-4-
5 苯基-1H-吡咯-2,5-二酮衍生物

本发明涉及抑制糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β) 且由此用于治疗患有其介导的疾病情况的哺乳动物的 3-吡啶基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮衍生物。本发明还涉及含有这些化合物的药剂、其制备方法及其应用、特别是在治疗特征在于 Th2 细胞因子过量和/或 IgE 产生过量的疾病中的应用。

糖原合酶激酶 (GSK) 是已经鉴定的 α 和 β 两种同种型的丝氨酸/苏氨酸激酶。起初将糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β) 鉴定为磷酸化和失活糖原合酶的蛋白激酶, 它是调节胰岛素刺激的糖原合成的关键酶 (参见 Embi 等《欧洲生物化学杂志》(Eur. J. Biochem.) 107, 519-527, (1980); Rylatt 15 等《欧洲生物化学杂志》(Eur. J. Biochem.) 107, 529-537, (1980); 和 Vandenheede 等《生物化学杂志》(J. Biol. Chem.) 225, 11768-11747, (1980))。随后发现 GSK-3 β 在胰岛素失活时受到抑制, 由此使糖原合酶失活。因此, GSK-3 β 的抑制刺激了胰岛素依赖性过程并用于治疗特征在于对胰岛素敏感性降低和血糖水平升高的 2 型糖尿病。已经将诸如 5-iodotubercidin[®]、二甲双胍[®]、troglitazonem[®]这样的许多药物用于治疗糖尿病。然而, 这些药物的应用有限, 因为二甲双胍[®]可以导致低血糖、troglitazonem[®]可以导致严重的肝毒性且 GSK-3 抑制剂 5-iodotubercidin[®]抑制其它丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸激酶。

近来已经发现 GSK-3 β 在阿尔茨海默病 (参见 Lovestone 等《最新生物学》(Current Biology) 4, 1077-86 (1994); Brownlees 等《神经报导》(Neuroreport) 8, 3251-3255 (1997); Takashima 等 PNAS 95, 9637-9641 (1998); 和 Pei 等《神经病理学实验杂志》(J. Neuropathol. Exp.) 56, 70-78 (1997)) 和两极障碍 (参见 Chen 等《神经化学杂志》(J. Neurochemistry) 72, 1327-1330 (1999)) 的发病机制中起作用。还发现 GSK-3 β 涉及通过 30 NF-AT 阻断早期免疫反应性基因活化并调节编程性细胞死亡 (参见 Beals

等《科学》(Science) 275, 1930-33 (1997) 和 Pap, M.等《生物化学杂志》(J. Biochem.) 273, 19929-19932 (1998))。近来还发现就涉及对感染的促炎反应的 TNF- α 信号途径中的 NF- κ B 介导的存活反应而言需要 GSK-3 β (Hoeflich 等《自然》(Nature) 406, 86-90 (2000))。

5 此外, 还已知 GSK-3 β 可调节控制 TCF 族转录因子活性的蛋白质 (β -连环蛋白) 的降解 (参见 Dale, T. C., 《生物化学杂志》(Biochem. J.) 329, 209-223 (1998); Clevers, H. & van de Wetering, M. 《遗传学趋势》(Trends in Genetics) 13, 485-489 (1997); Staal, F.J.T.等《国际免疫学》(International Immunology) 11, 317-323 (1999))。已经证实该途径的活化可调节结肠
10 上皮细胞增殖且生化数据和临床遗传学数据均证明它可调节结肠癌的发展。

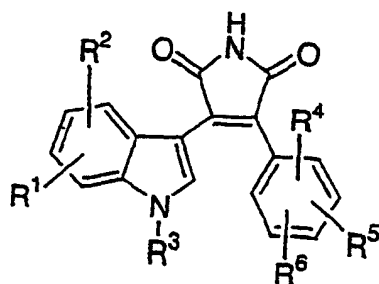
因此, 对可以抑制 GSK-3 β 的化合物存在需求且由此提供了抵抗由它介导的疾病的方式。本发明满足了这种和相关需求。

15 本发明涉及抑制 GSK-3 β 且由此用于治疗患有由其介导的疾病情况的哺乳动物的 3-吡啶基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮衍生物, 所述的由 GSK-3 β 介导的疾病情况诸如有糖尿病、阿尔茨海默病、两极障碍、局部缺血、创伤性脑损伤和免疫缺陷。

此外, 申请人已经发现对 GSK-3 β 活性的抑制降低了产生诸如 IL-4、IL-5、IL-13 这样细胞因子和促进 IgE 产生和嗜酸性粒细胞分化的 CD4+ T-
20 辅助细胞 2 (Th2) 水平。这是一个重要发现, 因为已经确定 Th2 特异性细胞因子在诸如过敏反应和哮喘这样的疾病的发病机制中起关键作用。因此, 本发明的化合物还为治疗过敏反应和哮喘提供了新手段。

因此, 本发明在第一个方面中涉及由通式 (I) 代表的 3-吡啶基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮衍生物或其药物上可接受的盐:

25



30

(I)

其中:

R^1 和 R^2 独立地代表氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷硫基、羟基、烷氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、一烷氨基或二烷氨基;

- 5 R^3 代表氢、烷基、环烷基、杂烷基、 $-\text{COR}^7$ (其中 R^7 是氢或烷基) 或可以被一个或两个取代基取代或不被它们取代的苯基, 所述的取代基独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烷硫基、羟基、烷氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、一烷氨基和二烷氨基组成的组;

- 10 R^4 和 R^5 独立地代表氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷硫基、羟基、烷氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、一烷氨基或二烷氨基;

- R^6 是杂烷基、杂环基、杂环基烷基、杂烷基取代的杂环基、杂烷基取代的环烷基、杂取代的环烷基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ (其中 n 是 0—2 的整数; 且 R^8 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基)、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (其中 R^9 是氢或烷基且 R^{10} 是杂取代的环烷基、杂烷基、杂芳烷基或杂环基烷基) 或 $-\text{X}-(\text{亚烷基})-\text{Y}-\text{Z}$ (其中 X 是共价键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_{n1}-$, 其中 $n1$ 是 0—2 的整数, Y 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}-$ 且 Z 是杂烷基或 $\text{SiR}^{11}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立为氢或烷基); 或 R^6 与 R^4 在彼此相邻时一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。

- 20 另外优选的是指下文 (i) 中的化合物, 它们是如上所定义的化合物[它们指的是下文 (A) 中的化合物],

- 其中: R^3 代表氢、烷基、环烷基、 $-\text{COR}^7$ (其中 R^7 是氢或烷基) 或可以被一个或两个取代基取代或不被它们取代的苯基, 所述的取代基独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烷硫基、羟基、烷氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、一烷氨基和二烷氨基组成的组; 且 R^6 是杂烷基、杂环基、杂环基烷基、杂烷基取代的杂环基、杂烷基取代的环烷基、杂取代的环烷基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ (其中 n 是 0—2 的整数; 且 R^8 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基)、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (其中 R^9 是氢或烷基且 R^{10} 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基) 或 $-\text{X}-(\text{亚烷基})-\text{Y}-\text{杂烷基}$ (其中 X 是共价键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_{n1}-$, 其中 $n1$ 是 0—2 的整数, 且 Y 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}-$); 或 R^6 与 R^4 在彼此相邻时一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。
- 30

另外优选的化合物是：

(ii) (i) 的化合物，其中 R^3 是烷基。

(iii) (ii) 的化合物，其中 R^3 是甲基。

(iv) (i) 的化合物，其中 R^6 位于苯环的 3-位上且是杂烷基、杂环
5 基烷基、 $-OR^8$ （其中 R^8 是杂烷基或杂环基烷基）、 $-NHR^{10}$ （其中 R^{10} 是
杂烷基、杂环基或杂环基烷基）或 $-X-(\text{亚烷基})-Y-\text{杂烷基}$ （其中 X 是共价
键、 $-O-$ 或 $-NH-$ 且 Y 是 $-O-$ 或 $-NH-$ ）。

(v) (iv) 的化合物，其中 R^6 是(RS)、(R)或(S) 2,3-二羟基丙氧基、
3-羟基丙氧基、2-氨基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-吗啉-4-基乙氧基或(RS)、
10 (R)或(S) 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基。

(vi) (iv) 的化合物，其中 R^6 是(RS)、(R)或(S) 2,3-二羟基丙氨基、
2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、(RS)、(R)或(S) 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-
4-基甲氨基、2-羟基-1-羟甲基乙氨基、3-羟基丁氨基或四氢吡喃-4-基氨
基。

(vii) (i) 的化合物，其中 R^1 和 R^2 是氢； R^4 和 R^5 位于苯环的 2 位
15 和 6 位上且彼此独立为氢或卤素；而 R^6 位于苯环的 3-位上。

(viii) (vii) 的化合物，其中 R^3 是氢或烷基； R^6 是 $-OR^8$ （其中 R^8
是杂烷基或杂环基烷基）、 $-NHR^{10}$ （其中 R^{10} 是杂烷基、杂环基或杂环基
烷基）或 $-X-(\text{亚烷基})-Y-\text{杂烷基}$ （其中 X 是共价键、 $-O-$ 或 $-NH-$ 且 Y 是 $-O-$
20 或 $-NH-$ ）。

(ix) (viii) 的化合物，其中 R^3 是甲基且 R^4 和 R^5 彼此独立为氢、
氯或氟。

(x) (ix) 的化合物，其中 R^4 和 R^5 是氢。

(xi) (x) 的化合物，其中 R^6 是(RS)、(R)或(S) 2,3-二羟基丙氧基、
25 3-羟基丙氧基、2-氨基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-吗啉-4-基乙氧基或(RS)、
(R)或(S) 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基。

(xii) (x) 的化合物，其中 R^6 是(RS)、(R)或(S) 2,3-二羟基丙氨基、
2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、(RS)、(R)或(S) 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-
4-基甲氨基、2-羟基-1-羟甲基乙氨基、3-羟基丁氨基或四氢吡喃-4-基氨
30 基。

(xiii) (i) 的化合物, 其中 R^1 位于吡啶环的 5-位上且是卤素; R^2 是氢; R^4 和 R^5 位于苯环的 2 位和 6 位上且彼此独立为氢或卤素; 而 R^6 位于苯环的 3-位上。

5 (xiv) (xiii) 的化合物, 其中 R^3 是氢或烷基; R^6 是 $-OR^8$ (其中 R^8 是杂烷基或杂环基烷基)、 $-NHR^{10}$ (其中 R^{10} 是杂烷基、杂环基或杂环基烷基) 或 $-X$ -(亚烷基)- Y -杂烷基 (其中 X 是共价键、 $-O$ -或 $-NH$ -且 Y 是 $-O$ -或 $-NH$)。

(xv) (xiv) 的化合物, 其中 R^1 是氯或氟; R^3 是甲基; 且 R^4 和 R^5 彼此独立为氢、氯或氟。

10 (xvi) (xv) 的化合物, 其中 R^6 是(RS)、(R)或(S) 2,3-二羟基丙氧基、3-羟基丙氧基、2-氨基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-吗啉-4-基乙氧基或(RS)、(R)或(S) 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基。

(xvii) (xv) 的化合物, 其中 R^6 是(RS)、(R)或(S) 2,3-二羟基丙氨基、2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、(RS)、(R)或(S) 2,2-二甲基-1,3-二氧戊
15 环-4-基甲氨基、2-羟基-1-羟甲基乙氨基、3-羟基丁氨基或四氢吡喃-4-基氨基。

(xviii) (A) 或 (i) 的化合物, 其中 R^6 位于苯环的 2、3 或 4-位上。

(xix) (A)、(i) 和 (xviii) 中任意一项的化合物, 其中 R^6 位于苯环的 3-位上。

20 (xx) (A)、(i)、(xviii) 和 (xix) 中任意一项的化合物, 其中 R^6 是杂烷基、杂环基烷基、 $-OR^8$ (其中 R^8 是杂烷基或杂环基烷基)、 $-NHR^{10}$ (其中 R^{10} 是杂烷基、杂取代的环烷基、杂环基或杂环基烷基) 或 $-X$ -(亚烷基)- Y -杂烷基 (其中 X 是共价键、 $-O$ -或 $-NH$ -且 Y 是 $-O$ -或 $-NH$)。

(xxi) (A)、(i) 和 (xviii) — (xx) 中任意一项的化合物, 其中
25 R^4 和 R^5 位于苯环的 2 位和 6 位上且彼此独立为氢或卤素。

(xxii) (A)、(i) 和 (xviii) — (xxi) 中任意一项的化合物, 其中 R^1 和 R^2 是氢。

(xxiii) (A)、(i) 和 (xviii) — (xxi) 中任意一项的化合物, 其中 R^1 位于吡啶环的 5-位上且是卤素, 而 R^2 是氢。

30 (xxiv) (A) 和 (i)、(xviii) — (xxiii) 中任意一项的化合物,

其中 R^3 是氢或烷基; R^6 是 $-OR^8$ (其中 R^8 是杂烷基或杂环基烷基)、 $-NHR^{10}$ (其中 R^{10} 是杂烷基、杂取代的环烷基、杂环基或杂环基烷基) 或 $-X$ -(亚烷基)- Y -杂烷基 (其中 X 是共价键、 $-O$ -或 $-NH$ -且 Y 是 $-O$ -或 $-NH$)。

(xxv) (A)、(i) 和 (xviii) — (xxiv) 中任意一项的化合物, 其中 R^3 是氢或烷基; R^6 是 $-OR^8$ (其中 R^8 是杂烷基或杂环基烷基)、 $-NHR^{10}$ (其中 R^{10} 是杂烷基、杂环基或杂环基烷基) 或 $-X$ -(亚烷基)- Y -杂烷基 (其中 X 是共价键、 $-O$ -或 $-NH$ -且 Y 是 $-O$ -或 $-NH$)。

(xxvi) (A)、(i) 和 (xviii) — (xxv) 中任意一项的化合物, 其中 R^3 是烷基。

(xxvii) (A)、(i) 和 (xviii) — (xxvi) 中任意一项的化合物, 其中 R^3 是甲基。

(xxviii) (A)、(i) 和 (xviii) — (xxvii) 中任意一项的化合物, 其中 R^4 和 R^5 彼此独立为氢、氯或氟。

(xxix) (A)、(i) 和 (xviii) — (xxviii) 中任意一项的化合物, 其中 R^4 和 R^5 为氢。

(xxx) (A)、(i) 和 (xviii) — (xxix) 中任意一项的化合物, 其中 R^6 是(RS)、(R)或(S) 2,3-二羟基丙氧基、3-羟基丙氧基、2-氨基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-吗啉-4-基乙氧基或(RS)、(R)或(S) 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基。

(xxxi) (A)、(i) 和 (xviii) — (xxix) 中任意一项的化合物, 其中 R^6 是(RS)、(R)或(S) 2,3-二羟基丙氨基、2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、(RS)、(R)或(S) 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氨基、2-羟基-1-羟甲基乙氨基、3-羟基丁氨基或四氢吡喃-4-基氨基。

本发明的化合物令人意外地表现出对 GSK-3 β 的有效活性。据认为, 因其生物利用度提高且代谢稳定性增加而使得活性改善。

本发明在第二个方面中涉及包括治疗有效量的通式 (I) 化合物和药物上可接受的赋形剂的药剂。上述药剂特别用于治疗 GSK-3 β 介导的疾病, 这些疾病选自哺乳动物的阿尔茨海默病、肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病、多囊性卵巢综合征、综合征 X、局部缺血、创伤性脑损伤、两极障碍、免疫缺陷、癌症、过敏反应和哮喘且尤其是用于治疗哮喘。

本发明在第三个方面中提供了通式 I 化合物的制备方法。

- 本发明在第四个方面中涉及通式 I 化合物在制备包括一种或多种通式 I 化合物的用于治疗 GSK-3 β 介导的疾病的药剂中的应用，所述的疾病选自哺乳动物的阿尔茨海默病、肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病、
5. 多囊性卵巢综合征、综合征 X、局部缺血、创伤性脑损伤、两极障碍、免疫缺陷、癌症、过敏反应和哮喘且尤其是哮喘。

本发明在第五个方面中涉及 GSK-3 β 抑制剂在治疗特征在于诸如哮喘、过敏反应或过敏性鼻炎这样的 CD4+Th2 细胞因子过量的疾病、尤其是哮喘中的应用。

10. 本发明在第六个方面中涉及 GSK-3 β 抑制剂在治疗特征在于诸如哮喘、过敏反应或过敏性鼻炎这样 IgE 产生过量的疾病、尤其是哮喘中的应用。

附图 1 表示本发明化合物的 GSK 抑制作用与 Jurkat T-细胞中 β -连环蛋白水平之间的相关性。

15. 附图 2A 表示来自 B 10.D2 细胞与 Balb/C T-细胞的 mRNA 中 TCF7 转录物的表达。

附图 2B 表示干扰素- γ 诱导 TCF-7。

除非另有说明，本说明书和权利要求中所用的术语具有下列给定的含义：

20. “烷基”指的是 1—6 个碳原子的直链饱和单价烃基或 3—6 个碳原子的支链饱和单价烃基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基等。

- “亚烷基”指的是 1—6 个碳原子的直链饱和二价烃基或 3—6 个碳原子的支链饱和二价烃基，例如亚甲基、亚乙基、2,2-二甲基亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。
25. 基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

“烷氧基”指的是基团-OR，其中 R 是如上述所定义的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

“烷硫基”指的是基团-SR，其中 R 是如上述所定义的烷基，例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基等。

30. “酰基”指的是基团-C (O)R，其中 R 是氢、烷基、环烷基、环烷基

烷基、苯基或苯基烷基，其中烷基、环烷基、环烷基烷基和苯基烷基如本文所定义。有代表性的实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基、苄基羰基等。

“酰氨基”指的是基团- $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，其中 R' 是氢或烷基且 R 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基，其中烷基、环烷基、环烷基烷基和苯基烷基如本文所定义。有代表性的实例包括但不限于甲酰氨基、乙酰氨基、环己基羰基氨基、环己基甲基-羰基氨基、苯甲酰基氨基、苄基羰基氨基等。

“环烷基”指的是 3—7 个环碳的饱和单价环烃基，例如环丙基、环丁基、环己基、4-甲基环己基等。

“环烷基烷基”指的是基团- R^aR^b ，其中 R^a 是如本文所定义的亚烷基且 R^b 是如本文所定义的环境基，例如环己基甲基等。

“二烷基氨基”指的是基团- NRR' ，其中 R 和 R' 独立地代表如本文所定义的烷基、环烷基或环烷基烷基。有代表性的实例包括但不限于二甲氨基、甲基乙氨基、二(1-甲基乙基)氨基、(环己基)(甲基)氨基、(环己基)(乙基)氨基、(环己基)(丙基)氨基、(环己基甲基)(甲基)氨基、(环己基甲基)(乙基)氨基等。

“卤素”指的是氟、氯、溴或碘，优选氟或氯。

“卤代烷基”指的是被一个或多个相同或不同卤原子取代的烷基，例如- CH_2Cl 、- CF_3 、- CH_2CF_3 、- CH_2CCl_3 等。

“杂烷基”指的是如本文所定义的烷基，其中一个、两个或三个氢原子已经被独立地选自- OR^a 、- NR^bR^c 和- $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ （其中 n 是 0—2 的整数）组成的组的取代基取代，其中应理解所述的杂烷基的连接点通过碳原子，其中 R^a 是氢、酰基、烷基、环烷基或环烷基烷基； R^b 和 R^c 彼此独立为氢、酰基、烷基、环烷基或环烷基烷基；且当 n 是 0 时， R^d 是氢、烷基、环烷基或环烷基烷基，而当 n 是 1 或 2 时， R^d 是烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基或二烷基氨基。有代表性的实例包括但不限于 2-羟乙基、3-羟丙基、3-羟基-1-甲基丙基、2-羟基-1-羟甲基乙基、2,3-二羟基丙基、1-羟甲基乙基、3-羟基丁基、2,3-二羟基丁基、2-羟基-1-甲基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基磺酰基乙基、氨基-磺酰基甲基、氨

基磺酰基乙基、氨基磺酰基丙基、甲氨基磺酰基甲基、甲氨基磺酰基乙基、甲氨基磺酰基丙基等。

“羟基烷基”指的是如本文所定义的被一个或多个、优选一个、两个或三个羟基取代的烷基，条件是相同的碳原子不携带一个以上的羟基。有代表性的实例包括但不限于 2-羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、2-羟基-1-羟甲基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和 2-(羟甲基)-3-羟丙基，优选 2-羟乙基、2,3-二羟基丙基和 1-(羟甲基)-2-羟乙基。因此，本文所用的术语“羟基烷基”用于定义杂烷基中的子基团。

“杂取代的环烷基”指的是如本文所定义的环烷基，其中环烷基中的一个、两个或三个氢原子已经被独立地选自羟基、烷氧基、氨基、酰氨基、一烷氨基、二烷氨基或-S(O)_nR（其中 n 是 0—2 的整数）组成的组的取代基取代，使得当 n 是 0 时，R 是氢、烷基、环烷基或环烷基烷基，而当 n 是 1 或 2 时，R 是烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、酰氨基、一烷氨基或二烷氨基。有代表性的实例包括但不限于 2-羟基环己基、3-羟基环己基或 4-羟基环己基、2-氨基环己基、3-氨基环己基或 4-氨基环己基、2-磺酰氨基环己基、3-磺酰氨基环己基或 4-磺酰氨基环己基等，优选 4-羟基环己基、2-氨基环己基、4-亚磺酰氨基环己基。

“杂烷基取代的环烷基”指的是如本文所定义的环烷基，其中环烷基中的一个、两个或三个氢原子已经被本文所定义的杂烷基取代，其中应理解所述的杂烷基通过碳-碳键与所述的环烷基连接。有代表性的实例包括但不限于 1-羟基-甲基环戊基、2-羟基甲基环己基等。

“杂芳基”指的是 5—12 个环原子的单价或双环基，其中带有至少一个含有一个、两个或三个选自 N、O 或 S 的环杂原子的芳香环，剩余的环原子是 C，应理解该杂芳基的连接点位于芳香环上。该杂芳环可以独立地被一个或多个取代基、优选一个或两个取代基取代或不被它们取代，所述的取代基选自烷基、卤代烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基。更具体地说，术语杂芳基包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、咪唑基、异咪唑基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、苯并呋喃基、四氢苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑

基、苯并三唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基或苯并噻吩基及其衍生物。

“杂芳烷基”指的是基团- R^aR^b ，其中 R^a 是如本文所定义的亚烷基且 R^b 是如本文所定义的杂芳基，例如吡啶-3-基甲基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、吡啶基乙基、3-(苯并呋喃-2-基)丙基等。

“杂环基”指的是 5—8 个环原子的饱和环状基团，其中一个或两个环原子是选自 NR（其中 R 独立为氢、烷基或杂烷基）、O 或 S(O)_n（其中 n 是 0—2 的整数）的杂原子，剩余的环原子是 C，其中一个或两个 C 原子可以被羰基取代或不被它取代。所述的杂环基的环可以独立地被一个、两个或三个取代基取代或不被它们取代，所述的取代基选自烷基、卤代烷基、杂烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、氨基、一烷氨基、二烷氨基、-COR（其中 R 是烷基）。更具体地说，术语杂环基包括但不限于四氢吡喃基、2,2-二甲基-1,3-二氧戊环、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基、哌啶子基、N-甲基哌啶-3-基、哌嗪并(piperazino)、N-甲基吡咯烷-3-基、3-吡咯烷并(pyrrolidino)、吗啉-4-基、吗啉代、硫代吗啉代、硫代吗啉代-1-氧化物、硫代吗啉代-1,1-二氧化物、吡咯啉基、咪唑啉基及其衍生物。

“杂烷基取代的杂环基”指的是如本文所定义的杂环基，其中所述杂环基中的一个、两个或三个氢原子已经被杂烷基取代，应理解杂烷基通过碳-碳键与所述的杂环基连接。有代表性的实例包括但不限于 4-羟甲基哌啶-1-基、4-羟甲基哌嗪-1-基、4-羟乙基哌啶-1-基、4-羟乙基哌嗪-1-基等。

“杂环烷基”指的是基团- R^aR^b ，其中 R^a 是如本文所定义的亚烷基且 R^b 是如本文所定义的杂环基，例如四氢吡喃-2-基甲基、4-甲基哌嗪-1-基乙基、3-哌啶基甲基、2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基、苄基、环己基甲基、2-吗啉-4-基乙基等。

“一烷氨基”指的是基团-NHR，其中 R 是如上文所定义的烷基、环烷基或环烷基烷基，例如甲氨基、(1-甲基乙基)氨基、环己基氨基、环己基甲氨基、环己基乙氨基、2-吗啉-4-基乙基等。

“可以”、“任选”指的是随后描述的情况可以发生或不需发生且该描述包括所述情况发生和它不发生的情况。例如，“杂环基可以被烷基单取代或二取代或不被它取代”指的是烷基可以存在或不需存在且该描述包

括杂环基被烷基单取代或二取代的情况和杂环基不被烷基取代的情况。

“苯基烷基”指的是基团- R^aR^b ，其中 R^a 是如本文所定义的亚烷基且 R^b 是如本文所定义的苯基，例如苄基等。

“羟基或氨基保护基”指的是用于防止合成步骤中氧和氮原子参与不
5 需要的反应的那些有机基团。合适的氧和氮的保护基在本领域中是众所周知的，例如三甲基甲硅烷基、二甲基叔丁基甲硅烷基、苄基、苄氧基羰基（CBZ）、叔丁氧基羰基（Boc）、三氟乙酰基、2-三甲基甲硅烷基乙磺酰基（SES）等。其它基团可以在 T. W. Greene 和 G. M. Wuts 的《有机合成中的保护基》(Protecting Groups in Organic Synthesis)第 2 版, Wiley, New
10 York, 1991 一书及其中引用的参考文献中找到。

具有相同分子式但性质及其原子结合顺序或其空间排列不同的化合物称作“异构体”。其空间排列不同的异构体称作“立体异构体”。彼此是非镜像的立体异构体称作“非对映体”且彼此是非叠加镜像的那些称作“对映体”。例如，当化合物具有不对称中心时，它与四个不同的基团结
15 合，可能是一一对映体。对映体的特征在于可能在于其手性中心的绝对构型且根据 Cahn 和 Prelog 的 R-和 S-排序规则来描述或通过该分子围绕偏振光的平面旋转的方式来描述且命名为右旋或左旋（即分别为(+)-异构体或(-)-异构体）。手性化合物可以作为单个对映体或作为其混合物的形式存在。含有等比例对映体的混合物称作“外消旋混合物”。

20 本发明的化合物可以带有一个或多个不对称中心；这类化合物由此可以作为单个(R)-立体异构体或(S)-立体异构体或作为其混合物产生。例如，如果通式(I)化合物中的 R^6 取代基是 2-羟乙基，那么羟基所连接的碳是不对称中心且由此通式(I)的化合物可以作为(R)-立体异构体或(S)-立体异构体存在。除非另有说明，本说明书和权利要求中对特定化合物的描述
25 或命名用于包括单个对映体及其混合物、否则就包括其外消旋混合物。立体化学结构的测定方法和立体异构体的分离在本领域中是众所周知的（参见《高等有机化学》(Advanced Organic Chemistry)第 4 版第 4 章中的讨论部分, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992）。

“药物上可接受的赋形剂”指的是用于制备一般安全的、无毒性的且
30 既非生物上的也非不需要的药物组合物的赋形剂且包括兽药用以及人体

药用可接受的赋形剂。本说明书和权利要求中所用的“药物上可接受的赋形剂”包括一种或一种以上的这类赋形剂。

化合物的“药物上可接受的盐”指的是药物上可接受的且具有母体化合物的所需药理活性的化合物。这类盐包括：

- 5 (1) 与无机酸形成的酸加成盐，所述的无机酸诸如有盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或与有机酸形成的酸加成盐，所述的有机酸诸如有乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基
- 10 乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等；或

- (2) 当在母体化合物中存在的酸性质子被例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子这样的金属离子取代或与诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇
- 15 胺、氨基丁三醇(tromethamine)、N-甲基葡萄糖胺等这样的有机碱配位时形成的盐。

- 通式(I)的化合物可以作为前体药物起作用。前体药物指的是当将这类前体药物给予哺乳动物受治疗者时释放通式(I)的活性母体药物的化合物。通过修饰存在于通式(I)化合物中的官能基来制备通式(I)的化合物的前
- 20 体药物、按照这类方式可以在体内使修饰部分裂解而释放母体化合物。前体药物包括通式(I)的化合物，其中化合物(I)中的羟基、氨基或硫氢基与可以在体内裂解的任意基团结合而分别重新生成游离羟基、氨基或硫氢基。前体药物的实例包括但不限于酯类（例如乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸衍生物）、通式(I)化合物中的羟基官能基的氨基甲酸酯类（例如 N,N-二甲氨基羰基）等。
- 25

“治疗”疾病包括：

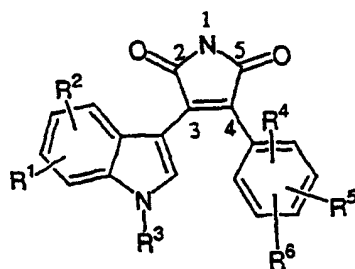
- (1) 预防疾病，即使接触或怀疑所述疾病但尚未发生或显示出该疾病的症状的哺乳动物疾病的临床症状不会发展；
- (2) 抑制疾病，即阻止或减轻疾病或其临床症状的发展；或
- 30 (3) 缓解疾病，即导致疾病或其临床症状退化。

“治疗有效量”指的是当为治疗疾病对哺乳动物给药时足以对这类疾病产生治疗作用的化合物的用量。“治疗有效量”可以随所述化合物、所述疾病及其严重程度和所治疗哺乳动物的年龄、体重等的不同而改变。

下面解释本发明化合物的命名和编号。

5

10



本申请中所用的命名法一般基于 IUPAC 的推荐。由于严格按照这些推荐会使名称中发生大部分改变，而此时仅有一个取代基是改变的，所以按照用于维持分子基本结构的命名法的一致性的方式来命名化合物。例如：

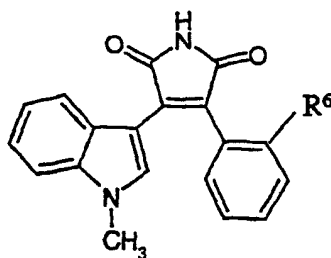
通式(I)的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 是氢， R^3 是甲基， R^6 是 2-羟基乙氨基且位于使苯环与命名为 3-(1-甲基吲哚基)-4-[3-(2-羟基乙氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮]的吡咯-2,5-二酮环连接的碳的间位上。

通式(I)的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 是氢， R^3 是甲基， R^6 是 2-羟基乙氨基且位于使苯环与命名为 3-(1-甲基吲哚基)-4-[4-(2-羟基乙氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮]的吡咯-2,5-二酮环连接的碳的对位上。

本发明有代表性的化合物如下

I. 通式(I)的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 = 氢， R^3 = 甲基，且 R^6 如下所定义：

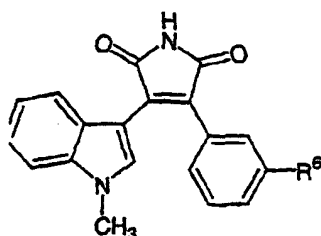
30



化合物 编号	R ⁶	M.pt, °C	质谱	实施例
I-1	2,3-二羟基丙氧基	245-247.1	392 M ⁺	1
I-2	2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基	220.8-221.2	432 M ⁺	2

II. 通式(I)的化合物, 其中 R¹、R²、R⁴和 R⁵=氢, R³=甲基, 且 R⁶如下所定义:

5



10

化合物 编号	R ⁶	M.pt, °C	质谱	实施例
II-1	2-氨基乙氧基(*)	182.4-187	362 M ⁺	6
II-2	3-氨基丙氧基(*)		375 M ⁺	5
II-3	2(R),3-二羟基丙氧基	177.7-178	392 M ⁺	2
II-4	2-吗啉-4-基乙氧基	197.7-199	431 M ⁺	3
II-5	2(S),3-二羟基-丙氧基	176.9-178.1	392 M ⁺	2
II-6	(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基		432 M ⁺	1
II-7	(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基	186.8-187.4	432 M ⁺	1
II-8	(RS)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基氨基		431 M ⁺	7

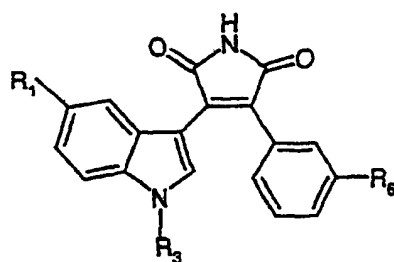
II-9	2,3-二羟基-丙氨基	160-163.5	392(M+H) ⁺	7
化合物 编号	R ⁶	M.pt, °C	质谱	实施例
II-10	2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-5-基氨基	201-203	431 M ⁺	9
II-11	(RS)-2-羟基-1-羟基甲基乙基氨基	97.5-101	391 M ⁺	10
II-12	(RS)-3-羟基丁基氨基		389 M ⁺	14
II-13	(RS)-2-羟基-1-甲基丙氨基		389 M ⁺	15
II-13A	四氢吡喃-4-基氨基		401 M ⁺	8
II-14	咪唑-2-基甲基氨基		397 M ⁺	11
II-15	吗啉-4-基 ^(*)	205.3-212.6	388 M ⁺	4
II-16	3-(叔丁基-二甲基甲硅烷基-氧基)丙基氨基	58-65	490(M+H) ⁺	12
II-17	2-(叔丁基-二苯基甲硅烷基-氧基)乙基氨基		600(M+H) ⁺	12
II-18	3-羟基丙基氨基 ^(*)	180-192	376(M+H) ⁺	13
II-19	2-羟基乙基氨基 ^(*)	170.3-170.6	362(M+H) ⁺	13
II-20	3-羟基丙氧基	150.2-152.6	377(M+H) ⁺	13
II-21	3-(叔丁基-二甲基甲硅烷基-氧基)丙氧基	151.2-151.7	491(M+H) ⁺	6
II-22	(RS)-1-羟基甲基乙基-氨基	203.1-205.8	376(M+H) ⁺	15
II-23	3-羟基-1-甲基丙基氨基		389 M ⁺	14
II-24	(RS)-双(2,3-二羟基-丙基)氨基		466(M+H) ⁺	7
II-25	吡咯烷-1-基		372 M ⁺	4
II-26	(S)-2,3-二羟基丙基氨基		392(M+H) ⁺	7
II-27	2(R),3-二羟基-丙基氨基 ^(*)		392(M+H) ⁺	7
II-28	4-羟基环己基氨基		415 M ⁺	8

II-29	4-羟基吡啶-1-基	136.0-141.0	$402(M+H)^+$	23
化合物 编号	R^6	M.pt, °C	质谱	实施例
II-30	(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊 环-4-基-甲基硫烷基		$448 M^+$	18
II-31	(R)-2,3-二羟基丙基硫烷基		$408 M^+$	21
II-32	(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊 环-4-基-甲基亚硫酰基		$465(M+H)^+$	19
II-33	(R)-2,3-二羟基丙基亚硫酰 基		$425(M+H)^+$	21
II-34	(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊 环-4-基-甲基磺酰基		$481(M+H)^+$	20
II-35	(R)-2,3-二羟基丙基磺酰基		$411(M+H)^+$	21

(*) 是指盐酸盐

III. 通式(I)的化合物, 其中 R^2 、 R^4 和 R^5 =氢, R^1 、 R^3 和 R^6 如下所定义:

5

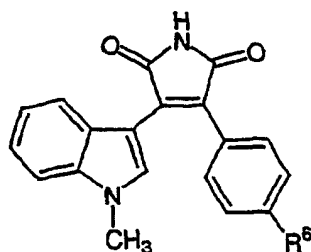


10

化合物 编号	R ¹	R ³	R ⁶	M.pt, °C	质谱	实施例
III-1	氯	甲基	(RS)-2,3-二羟基 丙氨基	224.5- 225.7	426 (M+H) ⁺	16
III-2	氟	甲基	3-氨基丙氧基 ^(*)	223.2- 225.0	410 (M+H) ⁺	17
III-3	H	H	2-吗啉-4-基-乙氧 基		417 (M+H) ⁺	3
III-4	氯	甲基	(R)-2,3-二羟基丙 氧基		427 (M+H) ⁺	24
III-5	氟	甲基	(R)-2,3-二羟基丙 氧基		411 (M+H) ⁺	24
III-6	氟	3-羟 丙基	(R)-2,3-二羟基丙 氨基		454 (M+H) ⁺	22
III-7	甲氧 基	甲基	2,3-二羟基丙氨 基		421	25
III-8	甲基	甲基	2,3-二羟基丙氨 基		405	25
III-9	异丙 氧基	甲基	2,3-二羟基丙氨 基		449	26

^(*) 是指盐酸盐

IV. 通式(I)的化合物, 其中 R¹、R²、R⁴和 R⁵=氢, R³=甲基和 R⁶如下所
定义:



化合物 编号	R ⁶	M.pt, °C	质谱	实施例
IV-1	(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊 环-4-基-甲氧基		432 M ⁺	1
IV-2	(RS)-2,3-二羟基丙氨基	212-213.5		7
IV-3	(RS)-2,2-二甲基-1,3-二氧 戊环-4-基-甲氨基	85-87.8		7
IV-4	3-羟基丁氨基	58-61.5	389M ⁺	13
IV-5	(RS)-1-甲基-2-羟基乙氨基		375	15
IV-6	2(R),3-二羟基丙氧基	220.3-222.7	392 M ⁺	1

V. 通式(I)的其它化合物, 其中 R⁴-R⁶ 仅有一个是氢:

3-(1-甲基-吡啶-3-基)-4-{3-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-甲基苯基}-1H-
5 吡咯-2,5-二酮 (实施例 27);

3-(1-甲基-吡啶-3-基)-4-{3-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-硝基苯基}-1H-
吡咯-2,5-二酮 (实施例 28); 和

3-(1-甲基-吡啶-3-基)-4-[5-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-硝基苯基]-1H-
吡咯-2,5-二酮 (实施例 28)。

10 尽管在本发明的概述部分中列出了本发明的最广泛的定义, 但是优选
通式(I)的某些化合物。

(A) 优选的一组化合物是其中 R³ 是烷基、优选甲基或乙基、更优选甲基
的化合物。

在该组中, 更优选的一组化合物是其中 R⁶ 位于苯环的 3-位或 5-位上、
15 优选 R⁶ 位于苯环 3-位上的化合物。

在该组中, 更优选的一组化合物是其中 R⁶ 是杂烷基的化合物。

另一组更优选的化合物是其中 R⁶ 是杂环基烷基的化合物。

另一组更优选的化合物是其中 R⁶ 是-OR⁸ 的化合物 (其中 R⁸ 是杂烷基
或杂环基烷基), 优选 R⁶ 是(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙氧基、3-羟基丙
20 氧基、2-氨基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-吗啉-4-基乙氧基或(R)或(S)-2,2-

二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基、更优选(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙氧基。

另一组更优选的化合物是其中 R^6 是 $-NHR^{10}$ 的化合物 (其中 R^{10} 是杂烷基、杂环基或杂环基烷基), 优选 R^6 是(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙氨基、2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、(RS)、(R)或(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氨基、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基氨基、2-羟基-1-羟基甲基乙氨基、3-羟基丁氨基、咪唑-2-基甲氨基或四氢吡喃-4-基氨基, 更优选(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙氨基、(RS)、(R)或(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氨基、3-羟基丁氨基或 2-羟基-1-羟基甲基-乙氨基。

10 另一组更优选的化合物是其中 R^6 是杂环基或-X-(亚烷基)-Y-杂烷基 (其中 X 是共价键、-O-或-NH-和 Y 是-O-或-NH-) 的化合物, 优选 R^6 是杂环基, 更优选吗啉-4-基或吡咯烷-1-基。

另一组更优选的化合物是其中 R^6 是 $-S(O)_nR^8$ (其中 n 是 0-2 的整数; 且 R^8 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基) 的化合物, 优选 R^6 是 $-S(O)_nR^8$ (其中 n 是 0-2 的整数; 且 R^8 是杂烷基或杂环基烷基) 的化合物, 更优选 R^6 是(RS)、(R)或(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基、(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙基硫烷基、(RS)、(R)或(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基亚硫酰基、(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙基亚硫酰基、(RS)、(R)或(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基磺酰基或(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙基磺酰基的化合物。

另一组更优选的化合物是其中 R^6 是杂取代的环己基氨基的化合物。

在这些优选和更优选组的化合物中, 甚至更优选组的化合物是下列化合物, 其中:

R^1 和 R^2 是氢; 或 R^1 是卤素, 优选氯且位于吡啶环的 5-位上, 而 R^2 是氢; 和

R^4 和 R^5 分别位于苯环的 2-位和 6-位上且是氢、烷基、卤素、烷氧基、氰基或硝基, 优选氢、氯或氟, 更优选 R^4 和 R^5 均为氢或 R^4 和 R^5 中的一个为氟而另一个是氢或 R^4 和 R^5 均为氟。

(B) 另一组优选的化合物是 R^6 位于苯环的 3-位或 5-位上、优选 R^6 位于苯环的 3-位上的化合物。

在该组中,更优选的一组化合物是 R^6 是杂烷基的化合物。

另一组更优选的化合物是 R^6 是杂环基烷基的化合物。

另一组更优选的化合物是 R^6 是 $-OR^8$ 的化合物 (其中 R^8 是杂烷基或杂环基烷基), 优选 R^6 是 (RS)、(R) 或 (S)-2,3-二羟基丙氧基、3-羟基丙氧基、
5 2-氨基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-吗啉-4-基乙氧基或 (R) 或 (S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基、更优选 (RS)、(R) 或 (S)-2,3-二羟基丙氧基。

另一组更优选的化合物是 R^6 是 $-NHR^{10}$ 的化合物 (其中 R^{10} 是杂烷基、杂环基或杂环基烷基), 优选 R^6 是 (RS)、(R) 或 (S)-2,3-二羟基丙氨基、2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、(RS)、(R) 或 (S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-
10 基甲氨基、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基氨基、2-羟基-1-羟基甲基乙氨基、3-羟基丁氨基、咪唑-2-基甲氨基或四氢吡喃-4-基氨基, 更优选 (RS)、(R) 或 (S)-2,3-二羟基丙氨基、(RS)、(R) 或 (S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氨基、3-羟基丁氨基或 2-羟基-1-羟甲基-乙氨基。

另一组更优选的化合物是 R^6 是杂环基或 $-X-(\text{亚烷基})-Y$ -杂烷基 (其中
15 X 是共价键、 $-O-$ 或 $-NH-$ 和 Y 是 $-O-$ 或 $-NH-$) 的化合物, 优选 R^6 是杂环基, 更优选吗啉-4-基或吡咯烷-1-基。

另一组更优选的化合物是 R^6 是 $-S(O)_nR^8$ (其中 n 是 0—2 的整数; 且 R^8 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基) 的化合物, 优选 R^6 是 $-S(O)_nR^8$ (其中 n 是 0—2 的整数; 且 R^8 是杂烷基或杂环基烷基) 的化合物,
20 更优选 R^6 是 (RS)、(R) 或 (S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基、(RS)、(R) 或 (S)-2,3-二羟基丙基硫烷基、(RS)、(R) 或 (S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基亚硫酰基、(RS)、(R) 或 (S)-2,3-二羟基丙基亚硫酰基、(RS)、(R) 或 (S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基磺酰基或 (RS)、(R) 或 (S)-2,3-二羟基丙基磺酰基的化合物。

25 另一组更优选的化合物是 R^6 是杂取代的环己基氨基的化合物。

在这些优选和更优选组的化合物中, 甚至更优选组的化合物是 R^3 是烷基、优选乙基或甲基、更优选甲基的化合物。

在这些优选、更优选的和甚至更优选组的化合物中, 特别优选组的化合物是下列化合物, 其中:

30 R^1 和 R^2 是氢; 或 R^1 是卤素, 优选氯且位于吡啶环的 5-位上, 而 R^2

是氢；和

R^4 和 R^5 分别位于苯环的 2-位和 6-位上且是氢、烷基、卤素、烷氧基、氰基或硝基，优选氢、氯或氟，更优选 R^4 和 R^5 均为氢或 R^4 和 R^5 中的一个为氟而另一个是氢或 R^4 和 R^5 均为氟。

- 5 (C) 另一组优选的化合物是这样一些化合物，其中 R^1 和 R^2 分别位于吡啶环的 5-位和 7-位上； R^4 和 R^5 分别位于苯环的 2-位和 6-位上，且 R^6 位于苯环的 3-或 5-位上，优选 R^6 位于苯环的 3-位上。

在该组中，更优选的一组化合物是 R^6 是杂烷基的化合物。

另一组更优选的化合物是 R^6 是杂环基烷基的化合物。

- 10 另一组更优选的化合物是 R^6 是 $-OR^8$ 的化合物（其中 R^8 是杂烷基或杂环基烷基），优选 R^6 是(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙氧基、3-羟基丙氧基、2-氨基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-吗啉-4-基乙氧基或(R)或(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基、更优选(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙氧基。

- 15 另一组更优选的化合物是 R^6 是 $-NHR^{10}$ 的化合物（其中 R^{10} 是杂烷基、杂环基或杂环基烷基），优选 R^6 是(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙氨基、2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、(RS)、(R)或(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氨基、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基氨基、2-羟基-1-羟基甲基乙氨基、3-羟基丁氨基、咪唑-2-基甲氨基或四氢吡喃-4-基氨基，更优选(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙氨基、(RS)、(R)或(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氨基、3-羟基丁氨基或 2-羟基-1-羟基甲基-乙氨基。

另一组更优选的化合物是 R^6 是杂环基或-X-(亚烷基)-Y-杂烷基（其中 X 是共价键、-O-或-NH-和 Y 是-O-或-NH-）的化合物，优选 R^6 是杂环基，更优选吗啉-4-基或吡咯烷-1-基。

- 25 另一组更优选的化合物是 R^6 是 $-S(O)_nR^8$ （其中 n 是 0-2 的整数；且 R^8 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基）的化合物，优选 R^6 是 $-S(O)_nR^8$ （其中 n 是 0-2 的整数；且 R^8 是杂烷基或杂环基烷基）的化合物，更优选 R^6 是(RS)、(R)或(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基、(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙基硫烷基、(RS)、(R)或(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基亚硫酰基、(RS)、(R)或(S)-2,3-二羟基丙基亚硫酰基、30 (RS)、(R)或(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基磺酰基、或(RS)、(R)或

(S)-2,3-二羟基丙基磺酰基的化合物。

另一组更优选的化合物是 R^6 是杂取代的环己基氨基的化合物。

在这些优选和更优选组的化合物中，甚至更优选组的化合物是 R^3 是烷基、优选乙基或甲基、更优选甲基的化合物。

- 5 在这些优选、更优选的和甚至更优选组的化合物中，特别优选组的化合物是下列化合物，其中：

R^1 和 R^2 是氢；或 R^1 是卤素，优选氯且而 R^2 是氢；和

- R^4 和 R^5 是氢、烷基、卤素、烷氧基、氰基或硝基，优选氢、氯或氟，
10 更优选 R^4 和 R^5 均为氢或 R^4 和 R^5 中的一个为氟而另一个为氢或 R^4 和 R^5 均为氟。

可以通过如下所示的反应流程中描述的方法来制备本发明的化合物。

- 制备这些化合物中所用的原料和试剂商购自诸如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、
15 Emka-Chemie 或 Sigma (St. Louis, Missouri, USA) 这样的商品供应商或通过本领域技术人员所公知的方法、按照诸如下列参考文献中所列的步骤来制备：Fieser 和 Fieser 的《有机合成用试剂》(Reagents for Organic Synthesis) 第 1—15 版 (John Wiley and Sons, 1991)；Rodd 的《碳化合物化学》(Chemistry of Carbon Compounds) 第 1—5 卷和增刊 (Elsevier
20 Science Publishers, 1989)；《有机反应》(Organic Reactions) 第 1—40 卷 (John Wiley and Sons, 1991)；March 的《高等有机化学》(Advanced Organic Chemistry) (John Wiley and Sons, 第 4 版)；和 Larock 的《综合有机转化》(Comprehensive Organic Transformations) (VCH Publishers Inc., 1989)。这些反应流程仅用来解释某些方法，通过该方法可以合成本发明的
25 化合物并可以对这些反应流程进行不同的修改，这些修改是参照该公开内容的本领域技术人员所能够受启发而想到的。

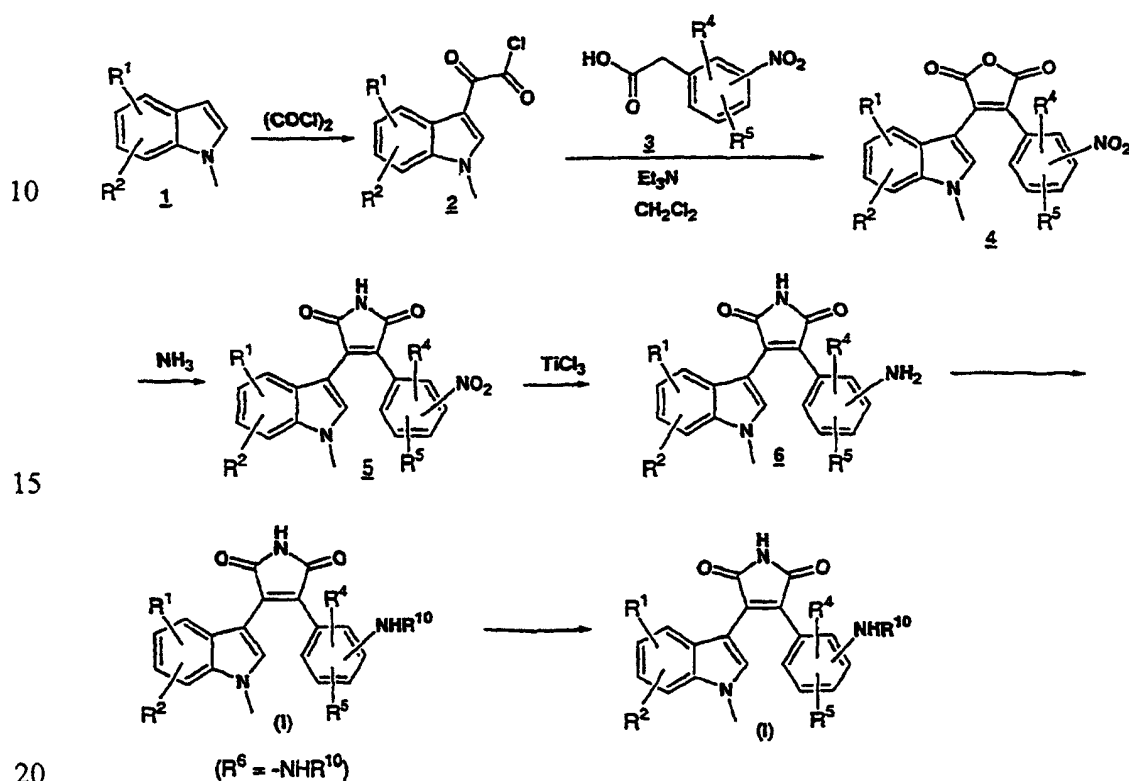
如果需要，可以使用常规技术分离和纯化所述反应的原料和中间体，所述的常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、层析等。可以使用包括物理常数和光谱数据在内的常规方式表征这类原料。

- 30 反应流程 1—4 中描述了制备通式(I)化合物的可选择的方法。

可以如下面的反应流程 1 中所示来制备通式(I)的化合物, 其中 R^3 是甲基, R^6 是 $-NHR^{10}$, 而其它基团如本发明的概述部分中所定义。

反应流程 1

5



20

在诸如乙醚这样的醚溶剂中用草酰氯酰化通式 1 的 N-甲基吲哚而生成通式 2 的吲哚-3-乙醛酰氯。一般在 $0^\circ C$ —室温、优选在 $0^\circ C$ 下进行该反应。通式 1 的化合物是商购的或可以通过本领域中众所周知的方法来制备它们。例如, 1-甲基吲哚、4-甲氧基-1-甲基吲哚和 5-溴-1-甲基吲哚是商购的。可以通过用本领域中众所周知的方法使 5-氯吲哚烷基化来制备 5-氯-1-甲基吲哚, 诸如在有诸如氢化钠这样的碱存在的诸如二甲基甲酰胺这样的溶剂中用烷基卤处理 5-氯吲哚来制备 5-氯-1-甲基吲哚。类似地, 诸

30

如 5-氟吡啶和 4-、5-、6-或 7-二甲基吡啶这样各种其它取代的吡啶类也是商购的且可以通过如上所述的烷基化将它们转化成 N-烷基吡啶类。

与通式 3 硝基苯乙酸缩合 2 生成了通式 4 的 3-二氢吡啶并-4-(硝基苯基)-2,5-呋喃二酮。该反应在诸如二氯甲烷、氯仿等这样的惰性有机溶剂中和有诸如三乙胺、二异丙基胺等这样的非亲核有机碱存在的情况下进行。通式 3 的硝基苯乙酸是商购的。例如，2-、3-和 4-硝基苯基乙酸可商购自 Aldrich。可以通过用本领域中众所周知的方法使氰基同系化成乙酸侧链而由相应的氰基-卤代苯类来制备其它硝基苯乙酸类。例如，可以如下将 2,6-二氟-3-硝基氰基苯转化成 2,6-二氟-3-硝基苯乙酸。在酸性水解反应条件下水解 2,6-二氟-3-硝基氰基苯上的氰基而生成 2,6-二氟-3-硝基苯甲酸，然后将其用诸如草酰氯这样的氯化剂处理而得到 2,6-二氟-3-硝基苯甲酰氯。用重氮甲烷处理 2,6-二氟-3-硝基苯甲酰氯而得到相应的重氮酮衍生物，此时在有二乙胺的甲醇溶液存在的情况下用苯甲酸的银盐（参见 *Fieser* Vol. I, pg. 1004）处理而得到 2,6-二氟-3-硝基苯乙酸甲酯。在碱性水解反应条件下（例如在氢氧化锂的甲醇水溶液中）使 2,6-二氟-3-硝基苯乙酸甲酯水解而得到所需的 2,6-二氟-3-硝基苯乙酸。

在诸如 N,N-二甲基甲酰胺这样的高沸点有机溶剂中用氢氧化铵水溶液处理 4 而得到通式 5 的 3-二氢吡啶并-4-(硝基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮。该反应一般在 130—140°C 下进行。

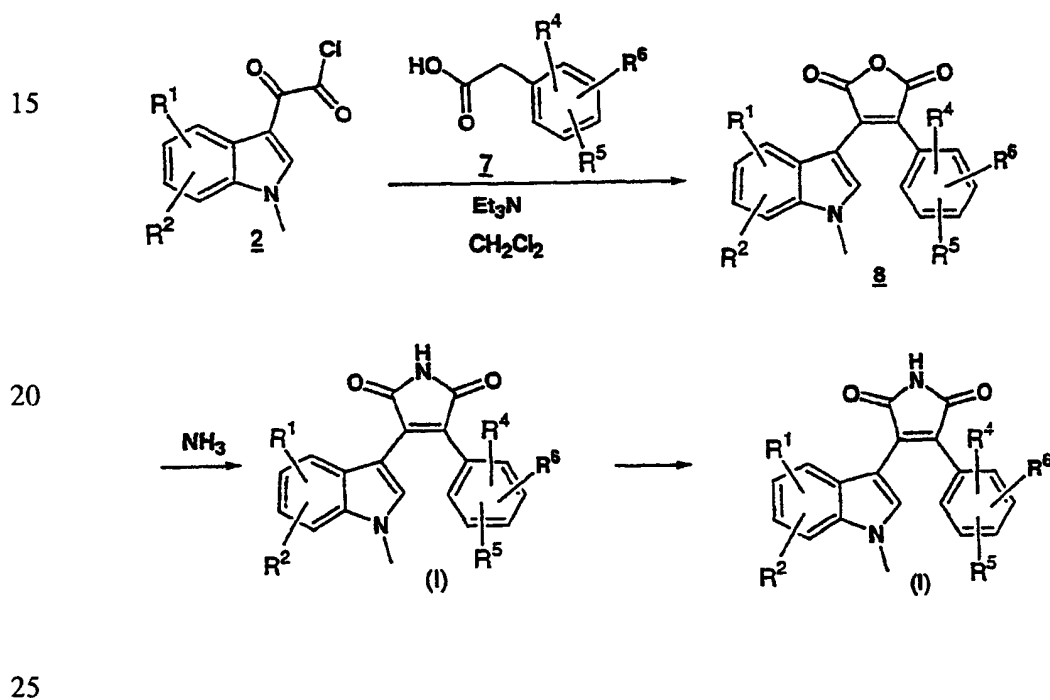
在丙酮中用诸如三氯化钛这样的适宜还原剂还原 5 上的硝基而得到通式 6 的化合物，然后由本领域中众所周知的方法将其转化成通式(I)的化合物，其中 R^6 是通式为 $-NHR^{10}$ 的基团，其中 R^{10} 如本发明概述部分中所述。例如，可以在环境温度和还原氯化反应条件下通过使通式 6 的化合物分别与 2-咪唑-甲醛、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-酮和 2,2-二甲基二氧戊环-4-甲醛反应、即在有适宜还原剂（例如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等）和有机酸（例如冰醋酸、三氟乙酸等）存在的情况下进行反应来制备通式(I)的化合物，其中 R^{10} 是杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基，诸如 2-咪唑基甲基、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基或 2,2-二甲基二氧戊环-4-基甲基。用于该反应的适宜溶剂是卤代烃类（例如 1,2-二氯乙烷、氯仿等）。2,2-醛类和酮类，诸如 2-咪唑甲醛、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-酮和 2,2-二

甲基二氧戊环-4-甲醛是可以商购的。可以按照 Dumont, von R.等在 Helv. Chim. Acta, 66, 814 (1983) 中所述的步骤来制备 2,2-二甲基二氧戊环-4-甲醛。

正如对本领域技术人员而言显而易见的, 可以将通式(I)的某种化合物
5 转化成通式(I)的其它化合物。例如, 对 R^{10} 是 2,2-二甲基二氧戊环-4-基甲基的化合物(I)进行酸水解而得到 R^{10} 是 2,3-二羟基-丙基的通式(I)的化合物。

可以通过如下所示的反应流程 2 来制备通式(I)的化合物, 其中 R^3 是
10 甲基, R^6 是杂烷基、杂环基或-OR⁸, 其中 R^8 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基且其它基团如本发明概述部分中所定义。

反应流程 2



在反应流程 1 中所述的反应条件下使通式 2 的化合物与通式 7 的化合物
30 酮。(其中 R^6 是杂烷基、杂环基或-OR⁸, 其中 R^8 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基)反应而得到通式 8 的 3-二氢吲哚并-4-苯基-2,5-呋喃二酮。

可以通过本领域中众所周知的方法来制备通式 2 的化合物, 其中 R^6 是杂烷基、杂环基或 $-OR^8$ (其中 R^8 是杂烷基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基)。例如, 可以在催化氢化反应中通过下列步骤来制备 3-杂环基-苯乙酸: 在有诸如 2,2-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (BINAP) 这样取代的磷配体和诸如三(二亚苺基丙酮)二钯 ($Pd_2(dba)_3$) 这样的钯催化剂存在的情况下使 3-溴苯乙酸甲酯与适宜的杂环 (如吗啉、哌啶、吡咯烷等) 反应, 随后在碱性水解反应条件下使所得的 3-杂环基苯乙酸甲酯脱酯化。

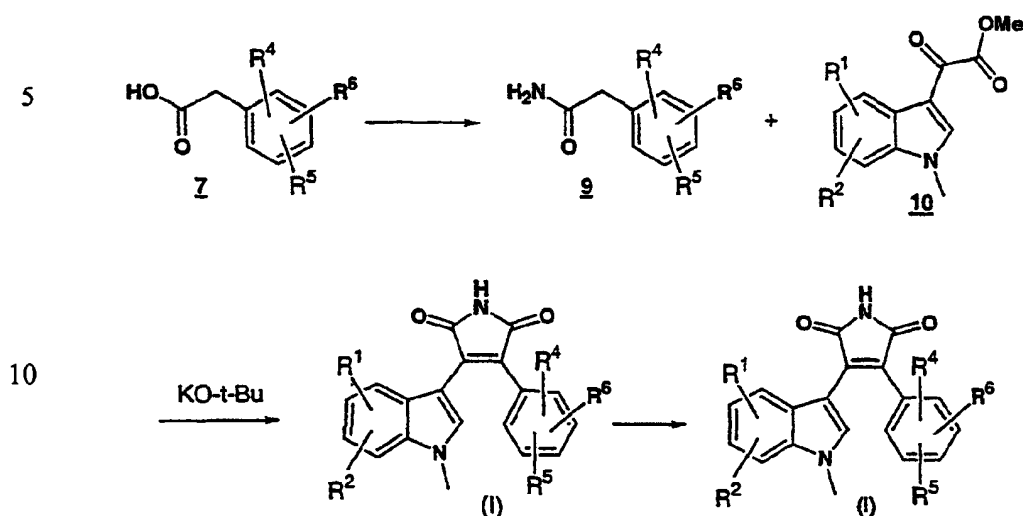
可以在 Heck 反应条件下通过使 3-溴苯乙酸甲酯与硝基乙烯偶联而得到 3-(2-硝基乙烯基)苯乙酸甲酯、随后用本领域中众所周知的方法使烯键和硝基还原、例如催化氢化、随后进行氢化物还原来制备 3-(2-氨基乙基)苯乙酸。然后在碱性条件下水解 3-(2-氨基乙基)-苯乙酸甲酯而得到 3-(2-氨基乙基)苯乙酸。本领域技术人员认为 3-(2-氨基乙基)苯乙酸上的氨基在与化合物 2 反应前被适宜的保护基所保护。

可以在诸如卤素 (Cl、Br、I)、甲磺酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐(triflate)等这样的烷基化反应条件下通过使羟基苯乙酸与 R^8 如上述所定义且 X 是离去基团的通式 R^8X 的烷基化剂反应来制备通式 2 的化合物, 其中 R^6 是 $-OR^8$ (其中 R^8 是杂芳烷基或杂环基烷基)。该反应一般在有诸如碳酸铯、碳酸钾等这样的碱和诸如乙腈、N-甲基吡咯烷等这样的质子惰性极性有机溶剂存在的情况下进行。诸如 2-氯甲基吡啶、对甲苯磺酸 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲酯、1-(3-氯丙基)哌啶和 4-(2-氯乙基)吗啉等这样的烷基化剂是可商购的。

然后如上述反应流程 I 中所述将化合物 8 转化成通式(I)的化合物。此外, 如上所述将通式(I)的化合物转化成通式(I)的其它化合物。例如, 对其中 R^8 是 2,2-二甲基二氧戊环-4-基甲基的通式(I)的化合物进行酸水解而得到其中 R^8 是 2,3-二羟基-丙基 (即 R^8 是杂烷基) 的通式(I)的化合物。

另一方面, 可以如下所示的反应流程 3 中所示来制备通式(I)的化合物, 其中 R^3 是甲基且其它基团如本发明概述部分中所定义。

反应流程 3

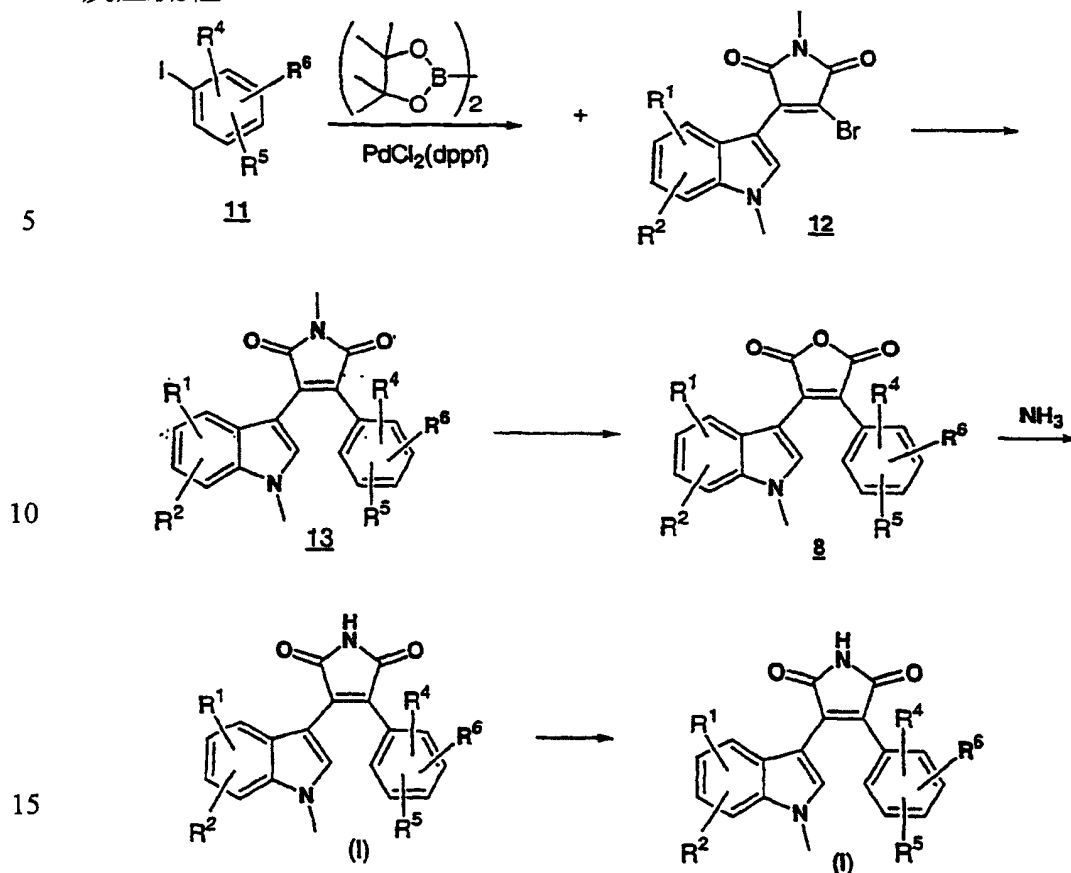


在有催化量的二甲基甲酰胺存在的情况下和在诸如二氯甲烷、氯仿等这样的惰性溶剂中使通式 7 的化合物与诸如草酰氯这样的氯化剂反应而得到酰基氯。在 0℃ 下用氨水处理酰基氯而得到通式 9 的苯基乙酰胺。使 9 与吲哚乙醛酸甲酯 10 偶联而得到通式(I)的化合物。该偶联反应在有诸如叔丁醇盐这样的强有机碱存在的诸如四氢呋喃等这样的醚有机溶剂中进行。可以通过 Faul, M.等在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.)63, 6053-6058 (1998) 中所述的步骤由 1-甲基吲哚来制备 R¹ 和 R² 可变的通式 10 的化合物。

可以如上所述将通式(I)的化合物转化成通式(I)的其它化合物。该合成途径特别适合于制备 R⁶ 是杂环基的通式(I)的化合物。

25 另一方面, 可以如下所示的反应流程 4 中所示来制备通式(I)的化合物, 其中 R³ 是甲基且其它基团如本发明概述部分中所定义。

反应流程 4

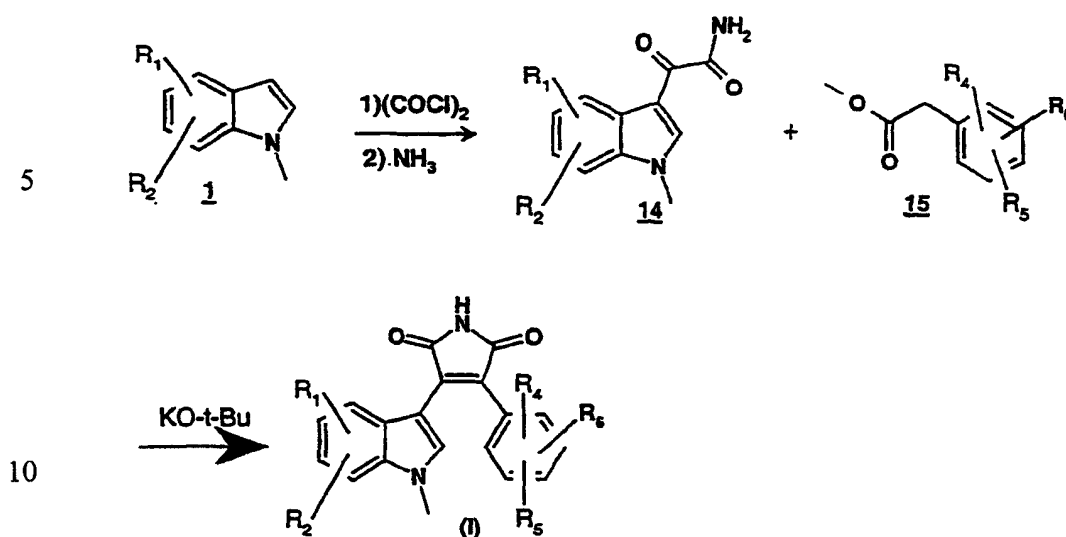


在有诸如 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 这样的钯催化剂存在的情况下用双(频哪酰基 (pinacolato))二硼烷处理通式 11 的碘苯, 随后在 Suzuki 反应条件下使所得的硼酸盐与 4-溴-3-(1-甲基吲哚-3-基甲基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮 12 反应而得到 4-苯基-3-(1-甲基吲哚-3-基甲基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮 13。可以通过本领域中众所周知的方法来制备通式 12 的化合物。例如, 可以通过 Brenner, M. 等在《四面体通讯》(Tet. Lett.) 44, 2887 (1988) 中所述的方法来制备 4-溴-3-(1-甲基吲哚-3-基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮。

在诸如乙醇这样的水醇溶剂中用诸如氢氧化钠、氢氧化钾等这样的强碱处理 13 而得到 4-苯基-3-(1-甲基吲哚-3-基甲基)-1-H-甲基吡咯-2,5-二酮 8, 然后如上所述将其转化成通式(I)的化合物。

另一方面, 可以如下所示的反应流程 5 中所示来制备通式(I)的化合物, 其中 R^3 是甲基且其它基团如本发明概述部分中所定义。

反应流程 5



15 如上所述用草酰氯酰化通式 1 的 N-甲基吲哚, 随后在 0°C 下用铵的水溶液使反应体系骤冷而得到通式 14 的化合物。使 14 的化合物与通式 15 的苯乙酸甲酯偶联而得到通式(I)的化合物。该偶联反应在有诸如叔丁醇盐这样的强有机碱存在的情况下和诸如四氢呋喃等这样的醚有机溶剂中进行。

20 通式(I)的 3-吲哚基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮衍生物抑制 GSK-3 β 。这些化合物和含有它们的组合物由此用于治疗由 GSK-3 β 介导的疾病, 诸如阿尔茨海默病、肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病、多囊性卵巢综合征、综合征 X、局部缺血、创伤性脑损伤、两极障碍(bipolar disorder)、免疫缺陷和癌症。

25 此外, 申请人已经发现对 GSK-3 β 活性的抑制降低了产生诸如 IL-4、IL-5、IL-13 这样的细胞因子并促进 IgE 产生和嗜酸性粒细胞分化的 CD4+ T-辅助细胞 2 (Th2) 的水平。CD4 T-细胞可以分化成具有不同细胞因子产生分布的功能上不同的亚群。1 型 T 辅助细胞 (Th1) 产生 IFN-g 和 IL-2 并促进细胞介导的免疫性。2 型 T 辅助细胞 (Th2) 产生 IL-4 和 IL-5 并促进 IgE 产生和嗜酸性粒细胞分化。T-细胞响应类型中的失衡看起来强化了
30 对哮喘和过敏性疾病的敏感性。申请人通过遗传学研究发现 GSK-3 β 控制

TCF7（在文献中也称作 TCF1）的活性，由此控制原初 T-细胞是否分化成 Th1 细胞或 Th2 细胞。此外，申请人已经发现 GSK-3 β 抑制剂抑制 Th2 细胞发育。这是一个重要发现，因为已经确定 Th2 特异性细胞因子在诸如过敏反应和哮喘这样的疾病的发病机制中起关键作用。IL-13 特别涉及气道的高反应性和粘液分泌过多，正如在 IL-13 转运至小鼠肺的鼠研究中所证实的（Wills-Karp, M.等《科学》（Science）282, 2258-2261（1998）；Grunig, G.等《科学》（Science）282, 2261-2263（1998））。此外，已经在支持 IL-13 在疾病中的作用的哮喘患者气道中观察到了 IL-13 的表达增加（Kroegel, C.等《欧洲呼吸杂志》（European Respiratory Journal）9, 899-904（1996））。此外，属于过敏反应和哮喘的特征情况的总血清 IgE 水平和组织嗜曙红细胞增多与异位性哮喘患者的疾病严重程度相关（Yssel, H.等《临床和实验过敏反应》（Clinical and Experimental Allergy）28, 增刊 5: 104-109（1998））。在申请人发现 GSK-3 β 控制 TCF7 且由此调节 Th2 细胞分化前，尚不了解对 GSK-3 β 的抑制可以提供诸如哮喘（特别是异位性哮喘）、过敏反应、过敏性鼻炎这样的疾病的一般治疗方法，所有这些疾病均因 Th2 细胞和存在的相关细胞因子过量而导致。正如下面实施例中所表明的，申请人已经证实了 GSK-3 β 抑制剂治疗各种本领域中可接受的体内模型中哮喘反应的能力。因此，申请人的发明包括 GSK-3 β 抑制剂在治疗特征在于 Th2 细胞因子过量的广泛过敏反应、哮喘和其它疾病中的应用。

将鼠遗传手段用于鉴定以不同方式调节 CD4 T 细胞亚群分化和对 IL-12 反应性的遗传基因座。鼠品系的遗传背景影响 CD4 T 细胞发育。Th2 细胞的发育在小鼠的一种品系（Balb/C）中是有利的，而来自另一品系（B10.D2）的 T 细胞具有较高的维持 IL-12 反应性和 Th1 体内和体外发育能力。对表达转基因 T 细胞抗原受体的 Balb/C 与 B10.D2 小鼠之间的实验杂交进行的分析导致鉴定了位于控制维持 IL-12 反应性的鼠染色体 11 中 0.5cM 区内的基因座（Guler M. L.等《免疫学杂志》（J. Immunol.）162, 1339-1347, 1999）。该区位于与血清 IgE 水平和对哮喘敏感性升高的人染色体 5q31 上同线基因座上（综述：Cookson, W.《自然》（Nature）402, 增刊 B5-B11, 1999）。通过对染色体区内的染色体序列进行分析并通过分析

基因表达来对该遗传基因座进行定位克隆。

我们已经证实 TCF7 调节 T 辅助细胞分化。证实仅在 T 细胞中表达的 TCF7 在静息鼠 Th1 细胞而非 Th2 细胞中表达。这种因子也由 IFN- γ 诱导（附图 2B）；且在 Th1 细胞中表达的基因启动子区中发现了 TCF-7 的识别元件；IFN- γ 、IFN- α 、IL-8 和 IL12 受体的 β -2 亚单位。我们还发现对 GSK-3 β 的抑制提高了 T 细胞中 β -连环蛋白的水平。 β -连环蛋白然后确实累积在核中并对 TCF7 起辅因子的作用而激活基因转录（实施例 II，附图 1）。因此，GSK-3 β 抑制剂抑制 Th2 细胞发育。我们已经通过证明 Th2 细胞因子水平在用 GSK-3 β 抑制剂处理的细胞中降低而证实了上述结果（实施例 III 和 IV）。

用于治疗特征在于 Th2 细胞因子过量的疾病的 GSK-3 β 抑制剂相对于其它激酶、特别是 PKC、p38 激酶、lck 和 cdk2 而言优先选择 GSK-3 β ，其比例至少为 10:1、更优选 100:1（基于其相应的 IC₅₀ 值）。可以通过本领域技术人员众所周知的标准激酶活性试验来完成对指定抑制剂 (putative inhibitor) 的相对 IC₅₀ 值的测定。这类选择性调节允许选择性治疗特征在于 Th2 细胞产生过量的疾病而不会影响其它激酶介导的生物过程。

此外，由于 GSK-3 α 和 GSK-3 β 异型体具有 95% 相同的催化结构域，所以据认为，本发明的化合物可以用于治疗由 GSK-3 α 介导的疾病。

通式(I)化合物抑制 GSK-3 β 的能力通过诸如配体结合试验这样的体外试验和下面生物实施例 I 和 II 中具体描述的 β -连环蛋白降解试验的抑制来测定。本发明化合物抑制 IL-4 和 IL-13 从人 T-细胞中分泌的能力通过下面生物实施例 III 中具体描述的体外试验来测定。本发明化合物抑制 IL-4、IL-5 和 IL-13 从鼠 T-细胞中分泌的能力通过下面生物实施例 IV 中具体描述的体外试验来测定。本发明化合物抑制白细胞浸润入肺的能力通过下面生物实施例 V 中具体描述的体内试验来测定。本发明化合物降低 IgE 水平的能力通过下面生物实施例 VI 中具体描述的体内试验来测定。

一般来说，通过用于类似应用的活性剂的任意可接受的给药方式来给予治疗有效量的本发明化合物。本发明化合物即活性组分的实际用量取决于许多因素，诸如所治疗疾病的严重程度、受治疗者的年龄和相对健康情

况、所用化合物的功效、给药途径和形式以及其它因素。每天可以给药一次以上，优选每天给药一次或两次。

通式(I)化合物的治疗有效量可以在约 1mg—5mg/kg 体重接受者/天的范围；优选约 3mg/kg/天。因此，就对 70kg 人的给药而言，该剂量范围可以在约 70—350mg/天、最优选约为 200mg/天。

一般来说，可以通过下列途径中的任意一种给予药物组合物形式的本发明化合物：口服、全身（例如经皮、鼻内或通过栓剂给药）或非肠道（例如肌内、静脉内或皮下）给药。优选的给药方式是使用可以按照侵害程度调整的便利的每日剂量方案进行口服给药。组合物可以采用片剂、丸剂、10 胶囊、半固体、粉剂、缓释制剂、溶液、混悬液、酏剂、气溶胶或任意其它合适组合物的形式。给予本发明化合物的另一种优选方式是吸入。这是一种将治疗剂直接转运至呼吸道以治疗诸如哮喘这样的疾病和类似或相关呼吸道疾病的有效方法（参见美国专利 US5,607,915）。

对制剂的选择取决于诸如给药方式和药物物质的生物利用度这样的不同因素。就通过吸入转运而言，可以将所述化合物配制成液体溶液、混15 悬液、气溶胶抛射剂或干粉并将其装入适宜的给药用分配器。有几种类型的药物吸入装置—喷雾器型吸入器、可计量剂量的吸入器（MDI）和干粉吸入器（DPI）。喷雾器装置产生使治疗剂（配制成液体形式）喷成进入患者呼吸道的烟雾的高速气流。MDI's 一般是包装有加压气体的制剂。在20 启动时，该装置通过加压气体释放出定量的治疗剂，由此提供了给予定量活性剂的可靠方法。DPI 通过该装置以自由流动粉末的形式分配治疗剂，所述的可自由流动的粉末可以在呼吸过程中分散入患者的呼吸气流。为了获得可自由流动的粉末，用诸如乳糖这样的赋形剂配制所述的治疗剂。将定量的治疗剂储存在胶囊中并通过每次进行开启而分配。

25 近来基于通过增加表面积、即减小颗粒大小可以增加生物利用度的原理而特别对生物利用度极差的药物研发了药物制剂。例如，美国专利 US4,107,288 中描述了具有大小范围在 10—1000nm 的颗粒的药物制剂，其中使活性物质支持在大分子交联基质上。美国专利 US5,145,684 中描述了药物制剂的生产方法，其中在有表面改性剂存在的情况下将药物物质粉30 碎成纳米颗粒（平均颗粒大小为 400nm）且然后使之分散入液体介质而得

到表现出显著高的生物利用度的药物制剂。

该组合物一般由通式(I)的化合物与至少一种药物上可接受的赋形剂组成。可接受的赋形剂是无毒性的辅助给药的且不会对通式(I)化合物的治疗有益作用产生不利影响的物质。这类赋形剂可以是任意的固体、半固体
5 或就气溶胶组合物而言是本领域技术人员一般可得到的气态赋形剂。

固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、干脱脂乳粉等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油，包括石油、动物油、植物油或合成来源的油，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载体、特别是用于可注射
10 溶液的液体载体包括水、盐水、葡萄糖水溶液和二元醇类。

可以将可压缩气体用于分散气溶胶剂型中的本发明化合物。适合于该目的的惰性气体有氮气、二氧化碳等。其它合适的药物赋形剂及其制剂描述在 E. W. Martin 编辑的《Remington 氏药物科学》(Remington's
15 Pharmaceutical Sciences) (Mack Publishing Company, 第 18 版, 1990) 中。

制剂中化合物的用量可以在本领域技术人员使用的完整范围内改变。一般来说，以重量百分比(wt%)计，该制剂含有约占总制剂 0.01—99.99wt%的通式(I)的化合物，其中平衡物是一种或多种合适的药物赋形剂。优选该化合物的含有量约为 1—80wt%。含有通式(I)化合物的有代
20 表性的药物制剂如下所述。

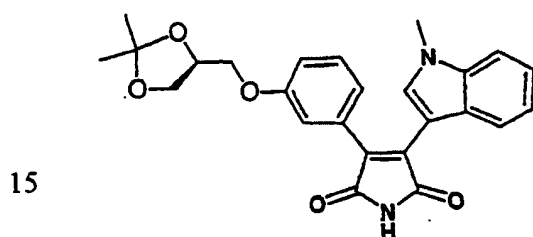
实施例

实施例中所用的缩写如下所定义：“HCl”指的是盐酸；“DMF”指的是二甲基甲酰胺；“NaOH”指的是氢氧化钠；“KOH”指的是氢氧化钾；“DMSO”指的是二甲亚砜；“NaHCO₃”指的是碳酸钾；“NaCl”
25 指的是氯化钠；“K₂CO₃”指的是碳酸钾；“Na₂CO₃”指的是碳酸钠；“LiOH”指的是氢氧化锂；“Et₃N”指的是三乙胺；“NH₃(aq)”指的是氢氧化铵；“CH₂Cl₂”指的是二氯甲烷；“MeOH”指的是甲醇；“EtOH”指的是乙醇；“Ph₃P”指的是三苯膦；“CsCO₃”指的是碳酸铯；“BINAP”
30 指的是 2,2-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘；“Pd₂(dba)₃”指的是三(二亚苄基丙

酮)-二钯; “NaCNBH₃”指的是氰基硼氢化钠; “THF”指的是四氢呋喃;
“Na₂SO₄”指的是硫酸钠; “RT”指的是室温; “PTLC”指的是制备型
薄层层析; “SiO₂”指的是硅胶; “EtOAc”指的是乙酸乙酯; “APMA”
指的是氨基苯基-乙酸汞; “IL-1”指的是白细胞介素-1; 且 “RPMI”指
5 的是 Roswell Park Memorial Institute。所有光谱数据中的 “Anal” 指的是
分析值。

实施例 1

3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-
10 1H-吡咯-2,5-二酮的合成



步骤 1

在 0℃下向甲醇中逐滴加入亚硫酸酐氯 (17ml, 0.64mol)。在添加完成
20 后,将该反应混合物在 0℃下搅拌 10 分钟且然后加入 3-羟基苯基乙酸(25g,
0.16mol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 2 小时。除去挥发性物质并
使残余物分配在水与乙酸乙酯之间。分离有机层、用 H₂O、NaHCO₃ 和
NaCl (饱和)洗涤并用 Na₂SO₄干燥。在使用 20%EtOAc 的己烷溶液的硅
胶柱上纯化粗产物而得到 3-羟基苯基乙酸甲酯、为一种无色油状物 (25g,
25 产率 94%)。

步骤 2

在 96℃下将 3-羟基苯基乙酸甲酯 (20g, 0.12mol)、(R)-2,2-二甲基-
1,3-二氧戊环-4-基甲基对甲苯磺酸酯 (51.7g, 1.5eq) 和 K₂CO₃ (50g, 3eq)
30 的 N-甲基吡咯烷酮溶液加热过夜。将该反应混合物冷却至室温、用 H₂O

骤冷并使之分配在 H₂O 与 EtOAc 之间。分离有机层、用 H₂O 和 NaCl (饱和) 洗涤且然后用 Na₂SO₄ 干燥。在使用 20%EtOAc 的己烷溶液的硅胶柱上纯化粗产物而得到 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基乙酸甲酯、为一种无色油状物 (23g, 产率 68%)。

5

步骤 3

向 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基乙酸甲酯 (23g, 0.08mol) 溶于甲醇 (80ml) 和水 (5ml) 所得到的溶液中加入 LiOH·H₂O (13.8g, 4 eq.)。将该反应混合物在室温下搅拌 4 小时后, 在真空中除去挥发性物质并使残余物分配在 EtOAc 与 H₂O 之间。分离水层、用冰浴冷却且然后用 10% HCl 水溶液酸化。用 EtOAc 提取酸性水层。将 EtOAc 层用 NaCl (饱和) 洗涤、用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩至得到 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯乙酸、为一种白色固体 (22g, 产率 >99%)。

15 步骤 4

在 0℃ 下将草酰氯 (1.05eq, 4.15ml) 逐滴加入到 N-甲基吡啶 (5.8ml, 50mmol) 溶于乙醚 (395ml) 所得到的溶液中。形成黄色沉淀。在添加完成后, 在 0℃ 下将该反应混合物搅拌 30 分钟且然后在真空中除去挥发性物质。将残余物重新溶于二氯甲烷 (375ml) 并在 0℃ 下加入到 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯乙酸 (13.3g, 50mmol) 和 Et₃N (12.5ml, 2.2eq) 溶于二氯甲烷 (375ml) 所得到的溶液中。将所得混合物在 0℃ 下搅拌且然后缓慢温至室温。在搅拌过夜后除去挥发性物质并使用二氯甲烷的硅胶柱上纯化残余物而得到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]呋喃-2,5-二酮 (5.4g, 产率 27%)。

25

步骤 5

将 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]呋喃-2,5-二酮 (5.4g, 13.7mmol) 溶于 DMF (50ml) 并用 NH₃ (aq) (100ml) 稀释。然后在 140℃ 下将该反应混合物加热 5 小时、冷却至室温且然后用水稀释。将该产物用 EtOAc 提取并用 NaCl (饱和) 洗涤有机

30

层且用硫酸钠干燥而得到粗产物,使其进一步通过从二氯甲烷和己烷中重结晶而得到3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮(5g)。

5 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.08 (s, NH), 8.04 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, $J=8.2$), 7.22 (t, 1H, $J=8.0$), 7.12 (t, 1H, $J=7.0$), 6.97 (m, 3H), 6.76 (t, 1H, $J=7.5$), 6.33 (d, 1H, $J=8.0$), 4.23 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H, $J=6.5, 8.4$), 3.91 (s, 3H), 3.77 (d, 1H, $J=5.1$), 3.60 (dd, 1H, $J=6.1, 8.2$), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); MS (EI): M^+ 432.

10 按照上述步骤进行,但用2-羟基苯乙酸取代3-羟基苯乙酸而得到3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[2-((RS)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10.99 (s, NH), 8.03 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, $J=7.2$), 7.38 (t, 1H, $J=5.4$), 7.27 (d, 1H, $J=7.5$), 7.11 (t, 1H, $J=7.1$), 7.03 (m, 2H), 6.64 (t, 1H, $J=7.1$), 6.32 (d, 1H, $J=7.1$), 4.3 (br.s. 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (br.s. 2H), 3.2 (br.s. 1H), 1.19 (s, 6H); M. pt. 220.8-221.2 °C; MS (EI): M^+ 432;

20 按照上述步骤进行,但用4-羟基苯乙酸取代3-羟基苯乙酸而得到3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[4-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。

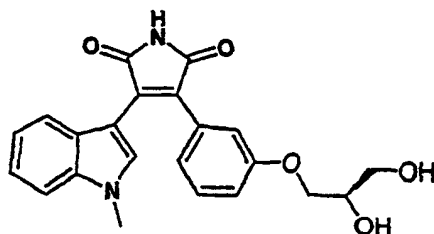
25 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.00 (s, NH), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, $J=6.3$), 7.36 (d, 2H, $J=8.9$), 7.13 (t, 1H, $J=7.2$), 6.90 (d, 2H, $J=8.9$), 6.78 (t, 1H, $J=7.2$), 6.42 (d, 1H, $J=8.0$), 4.39 (m, 1H), 4.06 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); MS (EI): M^+ 432.

30 按照上述步骤进行,但用对甲苯磺酸 (S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲酯取代对甲苯磺酸 (R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲酯而得到3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。

实施例 2

3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-{3-[(R)-2,3-二羟基丙氧基]苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

5



10

步骤 1

向 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (4.3g) 溶于甲醇 (100ml) 和水 (10ml) 所得到的溶液中加入甲苯磺酸 (100mg) 并在 50°C 下将该反应混合物搅拌过夜。除去挥发性物质并使残余物分配在水与 EtOAc 之间。用 NaCl (饱和) 洗涤有机层并用硫酸钠干燥。使用 5% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液在硅胶柱上纯化粗产物并使其进一步从 CH₂Cl₂/己烷中重结晶而得到 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-{3-[(R)-2,3-二羟基丙氧基]苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮 (2.46g)。

15

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.05

20

(s, NH), 8.03 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J=8.2), 7.15 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.76 (t, 1H, J=7.3), 6.37 (t, 1H, J=8.0), 4.89 (d, OH, J=4.7), 4.61 (t, OH, J=5.8), 3.90 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.37 (m, 2H); MS (EI): M⁺ 392; M.pt. 177.7-178.0 °C; Anal (C₂₂H₂₀N₂O₅·0.15H₂O): C, H, N.

25

按照上述步骤进行, 但用 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮而得到 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-{2-[(2,3-二羟基丙氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。

30

¹H NMR (DMSO-d₆):

δ 10.96 (s, NH), 7.98 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J=8.1), 7.36 (t, 1H, J=8.8), 7.23 (d, 1H, J=7.2), 7.11 (t, 1H, J=7.1), 6.95 (m, 2H), 6.66 (t, 1H, J=7.3), 6.33 (d, 1H, J=8.0), 3.87 (s, 3H), 3.6 (br.s. 1H), 3.2 (br.s. 2H), 3.1 (br.s. 2H); M. pt. 245.0-247.1 °C; MS (EI): M⁺ 392; Anal (C₂₂H₂₀O₅N₂·1.20H₂O): C, N, H.

- 5 按照上述步骤进行, 但用 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[4-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮而得到 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-{4-[(R)-2,3-二羟基丙氧基]苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮。

10

¹H NMR (DMSO-

d₆): δ 11.00 (s, NH), 7.97 (s, 1H), 7.48 (t, 1H, J=8.2), 7.34 (d, 2H, J=8.9), 7.13 (t, 1H, J=7.2), 6.87 (d, 2H, J=8.9), 6.86 (t, 1H, J=7.2), 6.43 (d, 1H, J=8.1), 4.00 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 3.43 (m, 2H); M. pt. 220.3-222.7 °C; MS (EI): M⁺ 392.

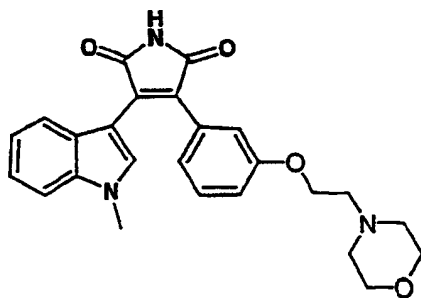
- 15 按照上述步骤进行, 但用 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮而得到 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-{3-[(S)-2,3-二羟基丙氧基]苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(EI): M⁺392; M.pt. 176.9-178.1 °C。

20

实施例 3

3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

25



30

步骤 1

在 0℃ 下向 3-碘苯酚 (2.2g, 10mmol)、N-(2-羟乙基)吗啉 (2eq, 2.4ml) 和 Ph_3P (2eq, 5.24g) 溶于 THF (90ml) 所得到的搅拌溶液逐滴加入到二异丙基偶氮二甲酸酯 (2eq, 3.96g) 溶于 THF (20ml) 所得到的溶液中。所得溶液在室温下搅拌过夜, 然后用 NaHCO_3 淬灭。将产物用 EtOAc 提取并用 NaCl (饱和) 洗涤 EtOAc 层、用硫酸钠干燥。然后使用 25% 丙酮在硅胶柱上纯化该粗混合物而得到 3-(2-吗啉-4-基乙氧基)碘苯 (2.8g, 产率为 84%)。

10

步骤 2

给装有 3-(2-吗啉-4-基乙氧基)碘苯 (0.33g, 1mmol)、双(频哪酰基 (pinacolato))二硼 (0.279g, 1.1mmol)、乙酸钾 (0.294g, 3mmol) 和 PdCl_2 (dppf) (48mg, 0.06mmol) 的烧瓶中通氮气。加入 N,N-二甲基甲酰胺 (6ml) 并在 80℃ 下将该反应混合物搅拌 3 小时且然后冷却至室温。向该反应混合物中加入 3-溴-4-(1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮 (0.255g, 0.8mmol) (按照 Brenner, M.等在《四面体通讯》(Tet. Lett.)44, 2887(1988)中所述的步骤合成), 随后添加 PdCl_2 (dppf) (48mg, 0.06mmol) 和 2M Na_2CO_3 水溶液 (2.5ml)。将所得混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时, 然后冷却至室温并用 H_2O 骤冷。用 EtOAc 提取产物。将 EtOAc 层用 H_2O 、NaCl (饱和) 洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。使用 2/3/5 的丙酮/ CH_2Cl_2 /己烷在硅胶柱上纯化粗产物而得到 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯基]-1-甲基吡咯-2,5-二酮、为一种橙红色油状物 (0.25g, 产率为 70%)。

25

步骤 3

将 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯基]-1-甲基吡咯-2,5-二酮 (0.22g, 0.5mmol) 溶于 EtOH (10ml) 并加入 KOH (1.5g) 的 H_2O (2.5ml) 溶液。在将该反应混合物回流 3 小时后, 将该体系冷却至室温, 随后蒸发 EtOH。将残余物用 HCl 水溶液酸化至 pH=4.5。用 EtOAc 提取

30

产物并用硫酸钠干燥 EtOAc 层且浓缩至得到 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯基]呋喃-2,5-二酮, 不需进一步纯化而将其用于下一步骤。

5 步骤 4

然后将 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯基]呋喃-2,5-二酮溶于 DMF (5ml) 并加入氢氧化铵 (10ml)。将所得混合物在 140°C 下加热 4 小时, 然后冷却至室温并用水稀释。将产物提取入 EtOAc。用 NaCl (饱和) 洗涤 EtOAc 层并用硫酸钠干燥。使用 5% (10% NH₄OH 的
10 甲醇溶液) 的 CH₂Cl₂ 溶液在硅胶柱上纯化而得到 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.21g, 产率>99%)。

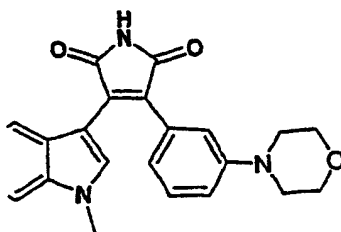
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H), 7.41 (br.s. NH), 7.32 (d, 1H, J=7.2), 7.17 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, J=6.5), 6.83 (t, 1H, J=7.1), 6.40 (d, 1H, J=8.1),
15 3.92 (br.s. 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (br.s. 4H), 2.65 (br.s. 2H), 2.51 (br.s. 4H); MS (EI): M⁺ 431; M. pt. 197.7-199 °C; Anal (C₂₅H₂₅O₄N₃·0.3H₂O): C, H, N.

按照上述步骤进行, 但用 3-溴-4-(1H-吡咯-3-基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮取代 3-溴-4-(1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮而得到 3-(1H-吡咯-3-基)-4-[3-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(EI): M⁺ 417。
20

实施例 4

3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-吗啉-4-基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

25



30

步骤 1

给充氩气的圆底烧瓶中装入 3-溴苯乙酸甲酯 (2.29g, 10mmol) (如实施例 2 步骤 1 中所述由 3-溴苯乙酸制备)、吗啉 (1.05ml, 1.2eq)、CsCO₃ (4.55g, 1.4eq)、Pd₂(dba)₃ (92mg, 0.01eq) 和 BINAP (93mg, 0.15eq) 的甲苯 (20ml) 溶液。将所得混合物在 100℃ 下加热过夜且然后用乙醚 (120ml) 稀释。将沉淀通过 C 盐垫 (Celite pad) 过滤并将滤液浓缩且使用 20% EtOAc 的己烷溶液在硅胶柱上纯化而得到 3-(吗啉-4-基)苯乙酸甲酯 (0.55g, 23%)。

10

步骤 2

向 3-(吗啉-4-基)苯基乙酸甲酯 (0.50g, 2.1mmol) 溶于甲醇 (5ml) 和 H₂O (1ml) 所得到的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.18g, 2eq)。在将该反应混合物在室温下搅拌过夜后将其浓缩至干。然后向残余物中加入乙酸并使所得混合物分配在 EtOAc 与 H₂O 之间。用 NaCl (饱和) 洗涤有机层、用 Na₂SO₄ 干燥并在真空中蒸发而得到 3-(吗啉-4-基)苯乙酸 (0.42g)。

步骤 3

将 3-(吗啉-4-基)苯乙酸 (0.42g, 1.9mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (5ml) 并加入草酰氯 (0.22ml, 1.2eq)。在室温下将该反应混合物搅拌 2 小时且然后冷却至 0℃。逐滴加入氢氧化铵 (2ml)。除去挥发性物质并将粗混合物溶于甲醇、搅拌并过滤。将滤液浓缩至得到 3-(吗啉-4-基)苄基酰胺 (0.5g)，不需任何进一步纯化而将其用于下一步骤。

步骤 4

在 0℃ 下向 3-(吗啉-4-基)苄基酰胺 (0.5g) 和吡啶乙醛酸甲酯 (0.55g, 2.5mmol) 溶于 THF 所得到的混悬液中逐滴加入叔丁醇钾 (1.0M, 3.45ml, 3.45mmol)。将在 0℃ 下将变橙色的反应混合物搅拌 1 小时且然后将其温至室温。在搅拌过夜后，用 H₂O 使该反应混合物骤冷并用 EtOAc 提取。将有机层用 NaCl (饱和) 洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。使用 5% MeOH 的 CH₂Cl₂

溶液进行制备型 TLC 纯化而得到 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-吗啉-4-基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (150mg), 为一种油状物。将其转化成盐酸盐并使其从 EtOAc 中重结晶而得到 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-吗啉-4-基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮盐酸盐 (72mg)、为一种固体。

5

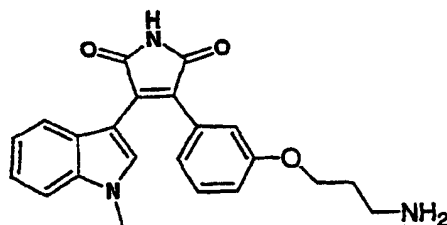
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.02 (s, NH), 8.02 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, $J=8.1$), 7.15 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.74 (t, 1H, $J=7.4$), 6.34 (d, 1H, $J=8.1$), 3.90 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 2.8 (m, 4H); MS (LSIMS): $(\text{M}+\text{H})^+$ 388; M. pt. 205.3-212.6 °C.

10 按照上述步骤进行, 但用步骤 1 的吡咯烷取代吗啉制备 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-吡咯烷-1-基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(EI): M^+ 372。

实施例 5

3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(3-氨基丙氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

15



20

步骤 1

向 3-羟基苯基乙酸甲酯 (2.49g, 15mmol) 和 1-溴-3-氯丙烷 (2.96ml, 2eq) 溶于乙腈 (50ml) 所得到的溶液中加入碳酸铯 (5.4g, 1.1eq)。将该反应混合物回流 24 小时、然后冷却至室温并通过 C 盐垫过滤。浓缩滤液并使用 5/55/40 的 MeOH/CH₂Cl₂/己烷将残余物在硅胶柱上进行纯化而得到 3-(3-氯-丙氧基)苯基乙酸甲酯 (4.2g)、为一种油状物。

步骤 2

30 向 3-(3-氯-丙氧基)苯基乙酸甲酯 (2.87g, 10mmol) 溶于甲醇 (15ml)

所得到的溶液中加入 LiOH-H₂O (0.84g, 2eq)。将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时。除去挥发性物质并使残余物分配在 EtOAc 与水之间。将水层酸化并用 EtOAc 提取。将合并的 EtOAc 层用 NaCl (饱和) 洗涤、用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩至得到 3-(3-氯丙氧基)苯乙酸 (2.8g)。

5

步骤 3

在 0℃ 下向 N-甲基吡啶 (1.16ml, 9.1mmol) 溶于乙醚 (70ml) 所得到的溶液中逐滴加入草酰氯 (0.83ml, 1.1eq)。在添加完后将该反应混合物在 0℃ 下搅拌 15 分钟并在真空中除去挥发性物质。将残余物重新溶于二氯甲烷 (70ml) 并加入三乙胺 (2.3ml, 2eq)。将该反应混合物冷却至 0℃ 并逐滴加入 3-(3-氯丙氧基)苯基乙酸 (2.73g, 10mmol) 溶于二氯甲烷 (70ml) 所得到的溶液。在 0℃ 下搅拌所得的混合物且然后将其温至室温下过夜。在真空中除去挥发性物质并使用二氯甲烷将残余物在硅胶柱上进行纯化而得到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-(3-氯丙氧基)-苯基]呋喃-2,5-二酮 (1.1g)。

15

步骤 4

向 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-(3-氯丙氧基)-苯基]呋喃-2,5-二酮 (1.0g, 2.2mmol) 溶于 DMF (15ml) 所得到的溶液中加入叠氮化钠 (0.43g, 3eq) 并将所得混合物在 75℃ 下加热 24 小时。将该反应混合物冷却至室温并用水骤冷。然后将产物提取入 EtOAc。将 EtOAc 层用 H₂O、NaCl (饱和) 洗涤、用 Na₂SO₄ 干燥并并在真空中浓缩而得到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-(3-叠氮基丙氧基)苯基]呋喃-2,5-二酮 (1.0g)，不经过任何其它纯化而将其直接用于下一步骤。

25

步骤 5

向 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-(3-叠氮基丙氧基)-苯基]呋喃-2,5-二酮 (1.0g) 溶于 DMF (7ml) 所得到的溶液中加入氢氧化铵 (50ml)。将该反应混合物在 140℃ 下加热 3.5 小时、然后冷却至室温并用水稀释。过滤沉淀并干燥而得到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-(3-叠氮基丙氧基)苯基]-1H-

30

吡咯-2,5-二酮 (0.58g) MS(EI): M^+ 401。

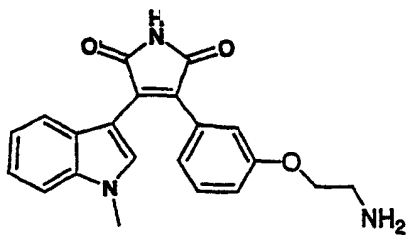
步骤 6

向 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(3-叠氮基丙氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.4g, 1mmol) 溶于 THF (20ml) 所得到的溶液中加入 Ph_3P (0.25g, 1.1eq), 随后加入 H_2O (0.017ml)。将该反应混合物在室温下搅拌 48 小时且在真空浓缩。使用 8% (10% NH_4OH 的甲醇溶液) 的 CH_2Cl_2 溶液将残余物在硅胶柱上进行纯化而得到 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(3-氨基丙氧基)-苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.35g), 将其转化成 HCl 盐并重结晶而得到 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(3-氨基丙氧基)-苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮作为盐酸盐 (0.21g)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.1 (s, NH), 8.06 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, $J=8.2$), 7.20 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.73 (t, 1H, $J=7.2$), 6.33 (d, 1H, $J=8.0$), 3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (br.s. 2H), 1.85 (m, 2H); MS (EI): M^+ 375.

实施例 6

3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(2-氨基乙氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成



步骤 1

在 0°C 下向 3-羟基苯基乙酸甲酯 (1.66g, 10mmol)、2-氯乙醇 (1.34ml, 2eq) 和三苯膦 (5.24g, 2eq) 溶于 THF (100ml) 所得到的搅拌溶液中逐滴加入二异丙基偶氮二甲酸酯 (3.96ml, 2eq) 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后用 NaHCO_3 使该反应混合物骤冷并用 EtOAc 提取产物。将

EtOAc 层用盐水洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩。使用 10%EtOAc 的己烷溶液在硅胶柱上进行纯化而得到 3-(2-氯乙氧基)苯基乙酸甲酯 (1.6, 产率 70%), 通过用上述实施例 5 步骤 2-6 中所述的步骤将其转化成 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(2-氨基乙氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。

5

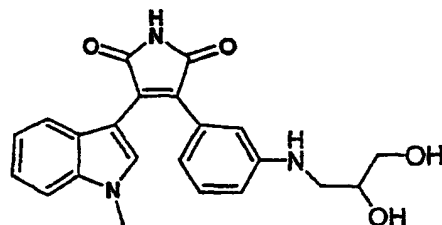
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.11 (s, NH), 8.22 (br.s. NH_2), 8.05 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, $J=8.2$), 7.20 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, $J=2.6, 8.3$), 6.90 (d, 1H, $J=7.8$), 6.75 (t, 1H, $J=7.3$), 6.35 (d, 1H, $J=8.1$), 4.09 (t, 2H, $J=5.0$), 3.91 (s, 3H), 3.15 (br.s. 2H); MS (LSIMS): $(\text{M}+\text{H})^+$ 362; M. pt. 182.4-187 °C; Anal ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}\cdot 0.85\text{H}_2\text{O}$): C, H, N.

10

实施例 7

3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-{3-[2(RS),3-二羟基-2-羟基丙氨基]苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

15



20

步骤 1

在 0°C 下向 1-甲基吡咯 (6.5ml, 51mmol) 溶于乙醚 (350ml) 所得到的搅拌溶液中加入草酰氯 (4.9ml, 56mmol)。在添加完成后将该反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟且在减压条件下除去挥发性物质而得到 1-甲基吡咯-3-乙醛酰氯(glyoxylyl chloride)。

25

步骤 2

在 0°C 下向 1-甲基吡咯-3-乙醛酰氯溶于二氯甲烷 (350ml) 所得到的溶液中加入 3-硝基苯乙酸 (8.5g, 0.093ml) 和三乙胺 (13ml, 93mmol) 溶

30

于二氯甲烷（350ml）所得到的溶液。然后将该反应混合物在室温下搅拌过夜且然后在减压条件下浓缩。将粗产物在使用 6: 1 己烷/乙酸乙酯的硅胶柱上进行纯化而得到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)呋喃-2,5-二酮（9g, 55%）。

5

步骤 3

将 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)呋喃-2,5-二酮（9g, 26mmol）溶于 DMF（20ml）所得到的溶液加热至约 140℃。分部分加入氨水（20ml）并将加热持续进行 6 小时。加入水（20ml）并使该反应混合物在室温下稳定过夜。过滤出橙色固体、用水洗涤并在真空中干燥而得到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（6.7g, 75%）。

10

步骤 4

向 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（6.5g, 19mmol）溶于丙酮（500ml）所得到的溶液中分 5 次、间隔 30 分钟 1 次加入 TiCl_3 （45ml）。将该反应混合物在室温下搅拌过夜且然后用 10N NaOH 中和。将产物用 EtOAc 提取、干燥并浓缩。将粗产物在使用 3 % MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液的硅胶柱上进行纯化而得到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（4.9g, 82.5%）。

15

步骤 5

将 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（100mg, 0.32mmol）和 2,2-二甲基二氧戊环-4-甲醛（0.38mmol）（如 Kumont, von R. 等在 *Helv. Chim. Acta.*, 66, 814（1983）中所述制备）溶于二氯甲烷（12ml）所得到的混合物中在室温下搅拌 10 分钟且然后加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ （120mg, 0.57mmol）。将该反应混合物搅拌过夜且然后使之分配在 EtOAc 与 H_2O 之间。分离有机层、用水洗涤并浓缩。将粗产物通过使用 3/1 己烷/EtOAc 的制备型 TLC 进行纯化而得到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-(2,2-二甲基二氧戊环-4-基氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮（32.6mg, 24%）。

25

30

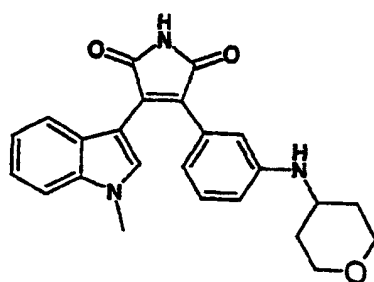
步骤 6

将 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(2,2-二甲基二氧戊环-4-基氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (30mg) 溶于 MeOH (5ml) 和 H₂O (1ml)。加入催化量的对甲苯磺酸并将该反应混合物在 50℃ 下搅拌过夜。将该反应混合物浓缩并将残余物通过制备型 TLC 进行纯化而得到 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-{3-[2(RS),3-二羟基丙氨基]苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮 (18mg, 66%)。MS(EI): M+391; M.pt.160-163.5℃。

10 实施例 8

3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-四氢吡喃-4-基氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

15



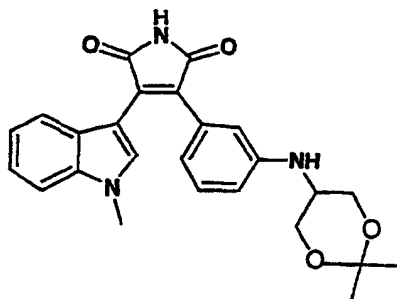
20 将 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (100mg, 0.32mmol) 和四氢-4H-吡喃-4-酮 (65mg, 0.65mmol) 的 MeOH (8ml) 溶液所得到的混合物在室温下搅拌 40 分钟且然后加入 NaCNBH₃ (63mg, 1.0mmol)。在将该反应混合物搅拌过夜后在真空中除去挥发性物质并将残余物通过制备型 TLC (3% MeOH/CH₂Cl₂) 进行纯化而得到 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-四氢吡喃-4-基氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (88.2mg, 70%)。LC/MS: M⁺ 401(98.6%)。

25 实施例 9

3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

30

5

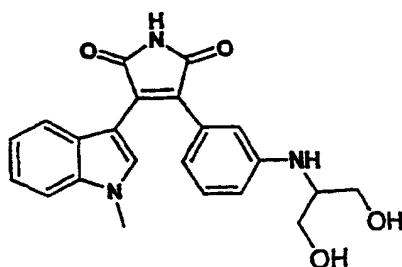


- 10 将 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (200mg, 0.63mmol) 和 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-酮 (98mg, 0.76mmol) 溶于 MeOH (10ml) 所得到的混合物在室温下搅拌 15 分钟且然后加入 NaCNBH_3 (79mg, 1.26mmol)。在将该反应混合物搅拌过夜后在真空中除去挥发性物质并将残余物通过制备型 TLC (1% MeOH/ CH_2Cl_2) 进行纯化而得到 3-(1-
15 甲基吲哚-3-基)-4-[3-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (185mg, 68%)。MS(EI): M^+ 431; M.pt. 201-203°C。

实施例 10

- 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(1-(RS)-羟基-2-羟基甲基乙基氨基)苯基]-1H-吡
20 咯-2,5-二酮的合成

25



- 将 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基氨基)苯基]-
1H-吡咯-2,5-二酮 (173mg, 0.4mmol) 溶于 MeOH (30ml) 和 H_2O (3ml)
30 所得到的溶液与催化量的对甲苯磺酸一起在 50°C 下搅拌过夜。在真空中

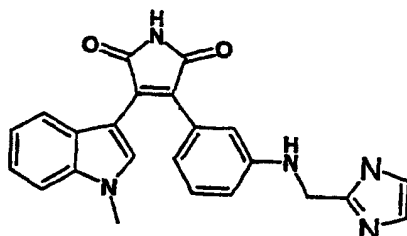
除去挥发性物质并将残余物通过制备型 TLC (3%MeOH/CH₂Cl₂) 进行纯化而得到 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(1-(RS)-羟基-2-羟基甲基乙基氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (130mg, 83%)。MS(LSIMS): (M+H)⁺ 392, M.pt. 97.5-101°C。

5

实施例 11

3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(咪唑-2-基甲氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

10



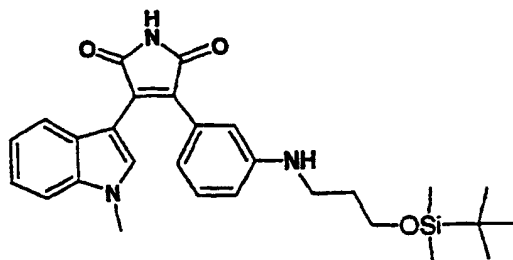
15 将 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (100mg, 0.32mmol) 和咪唑-2-甲醛 (40mg, 0.42mmol) 溶于 MeOH (8ml) 所得到的混合物搅拌 15 分钟且然后加入 NaCNBH₃ (40.2mg, 0.64mmol)。在将该反应混合物搅拌过夜后在真空中除去挥发性物质并将残余物通过制备型 TLC (3%MeOH/CH₂Cl₂) 进行纯化而得到 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(咪唑-2-基甲氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (24.8mg, 20%)。LC/MS: M⁺397(94.2%)。

20

实施例 12

3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基丙基-氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

25



30

步骤 1

将四丙基过钨酸铵 (0.18g, 5.3mmol) 加入到含有 3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-丙醇 (2g, 0.01mmol)、N-甲基吗啉 N-氧化物 (1.76g) 和 4Å 分子筛的二氯甲烷 (20ml) 和乙腈 (2ml) 的混合物中。将该反应混合物在 RT 下搅拌过夜且然后通过硅胶垫过滤。将滤液在真空中浓缩而得到 3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-丙醛 (1.3g, 66%)。

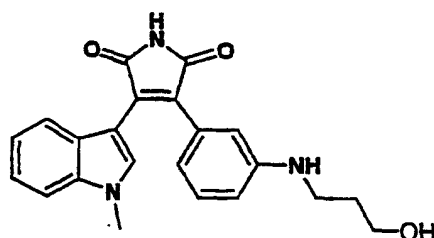
步骤 2

在室温下将 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.2g, 6mmol) 和 3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-丙醛 (0.25g, 13mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (10ml) 和 MeOH (5ml) 所得到的混合物搅拌 15 分钟且然后加入 NaCNBH₃ (57mg, 1.5eq)。将该反应混合物在 RT 下搅拌过夜且然后在真空中浓缩。将残余物通过制备型 TLC 进行纯化而得到 98mg 的 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基丙基-氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (32%)。MS(LSIMS): (M+H)⁺ 490, M.pt. 58-65°C。

按照上述实施例 12 中所述进行, 但用 2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙醇取代 3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙醇而得到 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基乙氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。

实施例 13

3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(3-羟基丙氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成



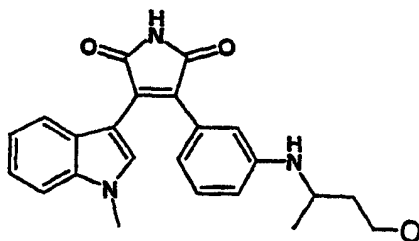
用注射器向 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(3-叔丁基甲硅烷氧基丙氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (85mg, 0.17mmol) 溶于 THF (3ml) 所得到的溶液中加入 1M 氟化四丁铵的 THF (5ml) 溶液。将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时且然后在真空中浓缩。将残余物通过制备型 TLC (4%MeOH/CH₂Cl₂) 纯化而得到 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(3-羟基丙氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮, 通过将其溶于 MeOH 并加入 1M HCl 的乙醚 (3ml) 溶液而转化成 HCl 盐 (29mg, 41%)。 (M+H)⁺ 376, M.pt. 180-192°C。

按照上述实施例 13 中所述进行, 用 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基乙氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(3-叔丁基甲硅烷氧基丙氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮而得到 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(2-羟基乙氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。 MS(LSIMS): (M+H)⁺ 362, M.pt. 170.3-170.6°C。

15 实施例 14

3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(3-羟基-1-甲基丙氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

20



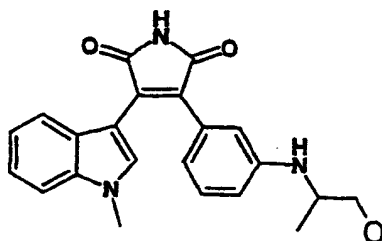
25 向 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.2g, 0.6mmol) 和 4-羟基-2-丁酮 (80mg, 1.5eq) 溶于二氯甲烷 (15ml) 所得到的混合物中加入 NaCNBH₃ (56mg, 1.5eq) 并将该反应混合物在 RT 下搅拌 3 天。通过制备型 TLC 分离出产物 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(3-羟基-1-甲基丙氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (8.9mg, 3.6%)。 LC/MS: M⁺389。

30

实施例 15

3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(2-羟基-1-甲基乙氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

5



10

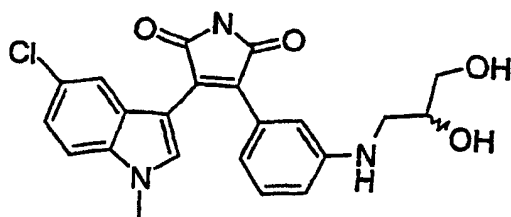
向 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (100mg, 0.32mmol) 和羟基丙酮 (0.03ml, 1.5eq) 溶于 CH_2Cl_2 (12ml) 和 THF (5ml) 所得到的混合物中加入 NaCNBH_3 (28mg, 1.5eq) 并将该反应混合物搅拌过夜。在真空中除去挥发性物质并通过制备型 TLC 纯化残余物而得到 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(2-羟基-1-甲基乙氨基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (8mg)。LC/MS: M^+ 375 (85.6%)。

15

实施例 16

3-(1-甲基-5-氯吲哚-3-基)-4-{3-[(*RS*)-2,3-二羟基丙氨基]苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

20



25

步骤 1

向室温下的 5-氯吲哚 (4.97g) 溶于干 DMF (40ml) 所得到的溶液中加入氢氧化钾颗粒 (2.76g) 并搅拌 1 小时直至大部分固体溶解为止。将

30

所得混合物在冰浴上冷却至 0℃并逐滴加入碘甲烷（2.45ml）且此后在室温下和氩气环境中搅拌过夜。将该反应混合物倾入水并用 ETOAc 提取两次。合并 ETOAc 部分、用水洗涤、用硫酸镁干燥、浓缩并使用 10%ETOAc/己烷进行急骤层析而得到 1-甲基-5-氯吡啶、为一种粉红色液体（5.43g）。

5

步骤 2

按照实施例 12 步骤 1 中所述制备 1-甲基-5-氯吡啶-3-乙醛酰氯，但用 1-甲基-5-氯吡啶代替 1-甲基吡啶。

10 步骤 3

按照实施例 12 步骤 2 中所述制备 3-(1-甲基-5-氯吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)呋喃-2,5-二酮，但用 1-甲基-5-氯吡啶-3-乙醛酰氯代替 1-甲基吡啶-3-乙醛酰氯。

15 步骤 4

按照实施例 12 步骤 3 中所述制备 3-(1-甲基-5-氯吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮，但用 3-(1-甲基-5-氯吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)呋喃-2,5-二酮代替 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)呋喃-2,5-二酮。

20 步骤 5

搅拌 3-(1-甲基-5-氯吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（865mg）、10%钯/碳（90mg）和冰醋酸（35ml）的混合物并在大气压下使用球形瓶进行氢化（2 小时）。将该反应混合物通过 C 盐垫过滤、冷却至 0℃并加入 KOH 颗粒至 pH 为 8。将该溶液用 ETOAc 提取、干燥（硫酸镁）并分离。将粗产物进行使用 10%—20%ETOAc-己烷的急骤层析而得到 3-(1-甲基-5-氯吡啶-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（495mg）。

步骤 6

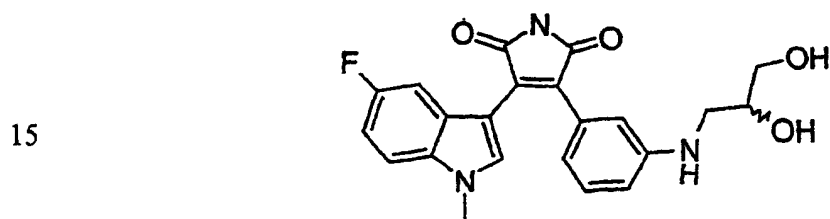
向室温下的 3-(1-甲基-5-氯吡啶-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（492mg）溶于甲醇（250ml）所得到的溶液中加入溶于水（15ml）的

30

DL-甘油醛二聚体，随后加入氰基硼氢化钠（110mg）并将该反应混合物在氩气环境中搅拌过夜。通过 TLC 发现该反应看起来仅完成了 30%。再加入二聚体（150mg）和氰基硼氢化钠（100mg）。再经过 6 小时后，该反应看起来完成了 50%。除去溶剂并将粗残余物进行使用 5%—7%—10% MeOH/二氯甲烷的急骤层析。得到 3-(1-甲基-5-氯吡啶-3-基)-4-{3-[[((RS)-2,3-二羟基丙氨基]苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮、为一种暗红色固体（220mg）。MS(EI): (M+H)⁺426; M.pt. 224.8-226.1°C。

实施例 17

3-(1-甲基-5-氟吡啶-3-基)-4-{3-[[((RS)-2,3-二羟基丙氨基]苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮的合成



步骤 1

按照实施例 16 步骤 1 中所述制备 1-甲基-5-氟吡啶，但用 5-氟吡啶代替 5-氯吡啶。

步骤 2

按照实施例 16 步骤 2 中所述制备 1-甲基-5-氟吡啶-3-乙醛酰氯，但用 1-甲基-5-氟吡啶代替 1-甲基-氯吡啶。

步骤 3

按照实施例 16 步骤 3 中所述制备 3-(1-甲基-5-氟吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)呋喃-2,5-二酮，但用 1-甲基-5-氟吡啶-3-乙醛酰氯代替 1-甲基-5-氯吡啶-3-乙醛酰氯。

步骤 4

按照实施例 16 步骤 3 中所述制备 3-(1-甲基-5-氟吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮，但用 3-(1-甲基-5-氟吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)呋喃-2,5-二酮代替 3-(1-甲基-5-氯吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)呋喃-2,5-二酮。

步骤 5

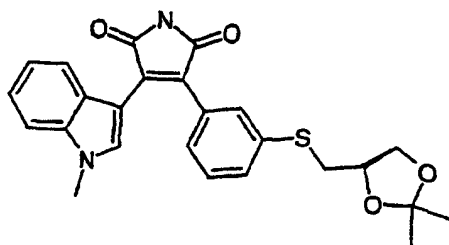
按照实施例 16 步骤 5 中所述制备 3-(1-甲基-5-氟吡啶-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮，但用 3-(1-3-(1-甲基-5-氟吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮代替 1-甲基-5-氯吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮。

步骤 6

按照实施例 16 步骤 5 中所述制备 3-(1-甲基-5-氟吡啶-3-基)-4-{3-[[[(RS)-2,3-二羟基丙氨基]苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮，但用 3-(1-甲基-5-氟吡啶-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮代替 3-(1-甲基-5-氯吡啶-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(EI): (M+H)⁺ 410; M.pt. 223.2-225 °C。

20 实施例 18

3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

30 步骤 1

在 0℃下向冷甲醇（20ml）中逐滴加入亚硫酰氯（7ml）。在添加完成后，将该反应混合物在0℃下搅拌10分钟且然后加入3-巯基苯乙酸（4.0g, 23.8mmol）。将所得混合物在室温下搅拌过夜。除去挥发性物质并使残余物分配在水与乙酸乙酯之间。分离有机层、用 H₂O、NaHCO₃ 和 NaCl（饱和）洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。将粗产物在使用 20%EtOAc 的硅胶柱上进行纯化而得到双(3-乙氧基羰基甲基苯基)-二硫化物（4.1g）。

步骤 2

向双(3-甲氧基羰基甲基苯基)-二硫化物（4.1g, 11mmol）溶于 THF（20ml）和甲醇（5ml）所得到的溶液中加入 NaBH₄（1.76g, 4eq）并将所得混合物在 RT 下搅拌过夜。然后用 NH₄Cl（饱和）使该体系骤冷并用 EtOAc 提取。将 EtOAc 层水洗并用 Na₂SO₄ 干燥。使用 15%EtOAc 的己烷溶液进行柱纯化而得到 3.47g 的(3-巯基苯基)乙酸甲酯（84%）。

步骤 3

向(3-巯基苯基)乙酸甲酯（3.47g, 19mmol）溶于 N-甲基吡咯烷酮（100ml）所得到的溶液中加入(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基对甲苯磺酸酯（6.54g, 1.2eq）和 K₂CO₃（7.9g, 4eq）。将该反应混合物在 65℃下加热过夜。将该体系冷却至室温、用水骤冷并用 EtOAc 提取。分离有机层、用水和 NaCl（饱和）洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。使粗产物上使用 10%EtOAc 的己烷溶液的硅胶柱进行纯化而得到 5.2g 的 3-(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基)苯基乙酸甲酯（92%）。

步骤 4

在 0℃下将草酰氯（1.05eq, 3.64ml）逐滴加入到 N-甲基吡啶（5.1ml, 50mmol）溶于乙醚（395ml）所得到的溶液中。形成黄色沉淀。在添加完成后，将该反应混合物在 0℃下搅拌 30 分钟。然后在 0℃下将该混悬液逐滴加入到 100ml 的氢氧化铵溶液中。形成白色沉淀并在添加完成后将该反应混合物在 0℃下搅拌 10 分钟。向提取物中加入二氯甲烷并分离有机层、用 NaCl（饱和）洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩。使残余物从二氯甲烷和己

烷中重结晶而得到 5.6g 的 N-甲基吲哚基-3-乙醛酰胺。

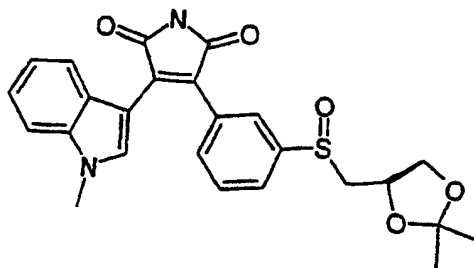
步骤 5

- 在 0℃下向 N-甲基吲哚基-3-乙醛酰胺 (0.404g, 2mmol) 溶于 THF (15ml) 所得到的溶液中逐滴加入叔丁醇钾 (2ml, 1.0M 的 THF 溶液)。
- 5 形成沉淀并将该反应混合物在 0℃下搅拌 5 分钟。然后加入 3-(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基)苯基乙酸甲酯 (0.65g, 1.1eq)、搅拌 5 分钟且随后加入叔丁醇钾 (4ml, 1.0M)。将所得混合物在 0℃下搅拌 2 小时并将该体系温至室温。3 小时后加入 3-(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基)苯基乙酸甲酯 (0.65g) 并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。
- 10 然后将该体系用氯化铵 (饱和) 骤冷并用 EtOAc 提取。将有机层用 NaCl (饱和) 洗涤、干燥并浓缩。使用 7/43/50 的 EtOAc/CH₂Cl₂/己烷进行柱纯化而得到 0.52g 的 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(EI): M⁺ 448。

15 实施例 19

3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基亚硫酰基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

20



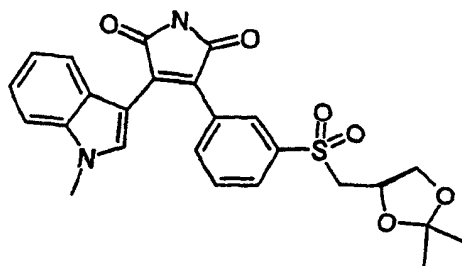
- 25 在-10℃下向 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (100mg, 0.22mmol) 溶于甲醇 (5ml) 和水 (2.5ml) 所得到的溶液中加入过硫酸氢钾制剂 (1.6mg, 1.15eq) 并在-10℃下搅拌 2 小时。然后将该反应混合物倾入冰水并用二氯甲烷提取。将有机层用 NaS₂O₃ (15%水溶液)、NaCl (饱和) 洗涤并用硫酸钠干燥。
- 30 使用 2/4/4 的丙酮/二氯甲烷/己烷进行制备型 TLC 而得到 45mg 的

3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基亚磺酰基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(ESI): (M+1)⁺465。

实施例 20

- 5 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基磺酰基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

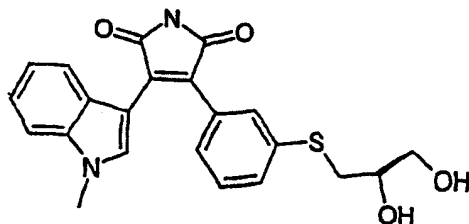
10



- 在 0℃下向 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (100mg, 0.22mmol) 溶于甲醇 (20ml) 和水 (5ml) 所得到的溶液中加入过硫酸氢钾试剂的 5ml 水溶液。将所得混悬液在 0℃下搅拌 30 分钟并将该体系温至室温且搅拌 5 小时。然后将该反应混合物倾入冰水并用二氯甲烷提取。将有机层用 NaS₂O₃ (15 %水溶液)、NaCl (饱和) 洗涤并用硫酸钠干燥。使用 2/4/4 的丙酮/二氯
- 20 甲烷/己烷进行制备型 TLC 而得到 40mg 的 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基磺酰基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(ESI): (M+1)⁺481。

实施例 21

- 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[3-((R)-2,3-二羟基丙基硫烷基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成
- 25



30

将甲苯磺酸 (10mg) 加入到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (60mg) 溶于甲醇 (10ml) 和水 (1ml) 所得到的溶液中并将该反应混合物在 50℃ 下加热 2 小时。除去挥发性物质并使残余物分配在水与 EtOAc 之间。将有机层用 NaCl (饱和) 洗涤并用硫酸钠干燥。使产物上使用 10/45/45 的 MeOH/CH₂Cl₂/己烷的硅胶柱进行纯化并进一步通过从 CH₂Cl₂/己烷中重结晶进行纯化而得到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,3-二羟基丙基硫烷基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (47mg)。MS(EI): M⁺408。

10 按照上述步骤进行, 但用 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基亚硫酰基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮而得到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,3-二羟基丙基亚硫酰基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(ESI): (M+1)⁺425。

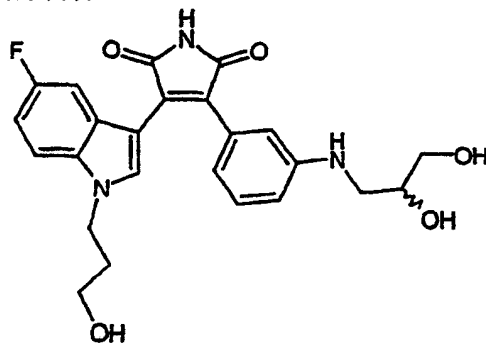
15 按照上述步骤进行, 但用 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基磺酰基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基硫烷基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮而得到 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,3-二羟基丙基磺酰基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(ESI): (M+1)⁺441。

20

实施例 22

3-{3-[(2,3-二羟基丙基)氨基]苯基}-4-[5-氟-1-(3-羟基丙基)-1H-吡啶-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

25



30

步骤 1

在氩气环境中将氯代三苯甲烷（14.64g, 52.5mmol）立即加入到 3-溴-1-丙醇（6.95g, 62.5mmol）溶于吡啶（30ml）所得到的溶液中。将该溶液在氩气环境中搅拌 12 小时并形成沉淀。将其过滤并用吡啶洗涤。将滤液分离并与上述沉淀合并。将该物质通过柱层析法（SiO₂, 5%CH₂Cl₂/己烷, 然后是 10%CH₂Cl₂/己烷）纯化。使无色油状物（5.2g）固化并从己烷中重结晶而得到被护醇（5.2g）。

10 步骤 2

在氩气环境中和室温下向氢化钠（60%, 0.44g, 10.9mmol）溶于二甲基甲酰胺（8ml）所得到的溶液中加入 5-氟吡啶（0.98g, 7.25mmol）溶于二甲基甲酰胺（10ml）所得到的溶液。将所得溶液搅拌 1 小时且然后冷却至 0°C。加入溴化物（上述步骤 1, 4.15g, 10.9mmol）的二甲基甲酰胺（15ml）溶液并使该反应体系达到室温且搅拌 12 小时。将该混合物倾入水（200ml）并用乙酸乙酯（2X）提取。将有机溶液用水（2X）洗涤并干燥（盐水, MgSO₄）。在减压条件下蒸发而达到无色油状物（4.9g），将其通过层析法（SiO₂, 5%ETOAc/己烷）纯化而得到所述吡啶、为一种白色固体（2.98g）。

20

步骤 3

通过上述实施例 7 步骤 1-3 中所述的步骤将烷基化的氟吡啶（上述步骤 2）转化成硝基芳基吡啶。

25 步骤 4

在氩气环境中将硝基芳基吡啶（上述步骤 3, 0.7g, 10.7mmol）、十二烷基羰基三铁（0.65g, 1.3mmol）和无水乙醇（30ml）的混悬液回流过夜。将该热混合物通过紧密装有 C 盐的布氏漏斗过滤并用热甲醇和热 50% MeOH/EtOAc 洗涤几次，直到除去大部分橙色物质为止。在减压条件下蒸发挥发性物质并通过层析法（SiO₂, CH₂Cl₂, 然后是 1%MeOH/CH₂Cl₂, 然

30

后是 2%MeOH/CH₂Cl₂) 纯化而得到所述苯胺、为一种橙色固体 (0.43g)。

步骤 5

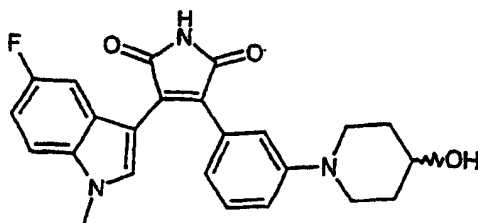
在氩气环境中将 DL-甘油醛 (0.25g, 1.38mmol) 的水 (30ml) 溶液加入到苯胺 (上述步骤 4, 0.43g, 0.69mmol) 溶于 MeOH (完全溶解) 所得到的溶液中。将该反应体系搅拌 30 分钟, 加入氰基硼氢化钠 (89mg, 1.38mmol) 并将该混合物搅拌 12 小时。在减压条件下蒸发并通过层析法 (SiO₂, 5%MeOH/CH₂Cl₂/0.5%NH₄OH) 纯化而得到所述二醇、为一种橙色泡沫体 (295mg)。

10 步骤 6

在氩气环境中向室温下的二醇 (上述步骤 5, 0.245g, 0.35mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml) 所得到的溶液中加入三氟乙酸 (0.16ml, 2.22mmol), 随后加入三氟乙酐 (0.3ml, 2.11mmol)。将该反应体系搅拌 10 分钟、冷却至 0℃ 并加入三乙胺 (0.6ml)。将该溶液搅拌 15 分钟、加入水 (0.5ml) 并将该反应体系倾入 MeOH (10ml)。在减压条件下蒸发挥发性物质而得到粗反应残余物。将其溶于二氯甲烷、用盐水 (5%) 洗涤并在真空中蒸发。将所得物质溶于二氯甲烷/甲醇 (50%) 并用三乙胺 (1-2ml) 处理且在减压条件下蒸发。通过层析法 (SiO₂, CH₂Cl₂, 然后是 5%MeOH/CH₂Cl₂) 纯化而得到所述游离碱。添加盐酸的乙醚溶液 (1M, 2eq), 随后除去挥发性物质而得到 3-{3-[(2,3-二羟基丙基)氨基]苯基}-4-[5-氟-1-(3-羟基丙基)-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (94mg)。M.pt.118-125 °C:MS(EI):(M+H)⁺454。

实施例 23

3-(5-氟-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[3-(4-羟基哌啶-1-基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮的合成



步骤 1

向室温下的 3-溴苯乙醇 (1.22g, 6.05mmol) 溶于二氯甲烷 (20ml) 和二氢呋喃 (2.54g, 30.3mmole) 所得到的溶液中加入对甲苯磺酸一水合物 (11.5mg, 0.06mmole)。将该反应体系搅拌 30 分钟, 随后加入乙醚 (50ml)。将有机溶液用饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 洗涤、干燥 (MgSO_4) 并在减压条件下蒸发至得到一种油状物 (3.5g)。将其通过急骤层析法 (SiO_2 , 4% EtOAc/己烷) 进行纯化而得到 2-[2-(3-溴苯基)乙氧基]四氢-2H-吡喃、为一种无色液体 (1.4g)。

10

步骤 2

在氩气环境中将四氢吡喃 (上述步骤 1, 0.40g, 1.97mmole)、BINAP (90mg, 0.295mmole)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (90mg, 0.0486mmole)、无水叔丁醇钠 (0.28g) 悬浮于甲苯 (20ml) 中。然后加入 4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]哌啶 (0.67g, 1.97mmole) 并将该反应体系在 100°C 下搅拌 12 小时。在冷却至室温后, 加入乙醚 (50ml), 将该反应混合物通过 C 盐过滤并再用乙醚 (25ml) 洗涤。在减压条件下蒸发并通过层析法 (SiO_2 , 5%—7% EtOAc/己烷) 纯化而得到 4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]-1-{3-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]苯基}哌啶、为一种黄褐色油状物 (0.674g, 1.24mmole)。

20

步骤 3

在 50°C 下和氩气环境中将所述哌啶 (上述步骤 2, 0.64g, 1.18mmole) 溶于乙酸/四氢呋喃/水 (4: 2: 1) 所得到的溶液搅拌 24 小时。通过蒸发除去挥发性物质后加入甲苯并将该反应体系进行第二次蒸发。通过急骤层析法 (SiO_2 , 10% EtOAc/己烷) 纯化而得到伯醇 (0.42g, 0.914mmole)。

25

步骤 4

向 0°C 下的所述醇 (上述步骤 3, 0.42g, 0.914mmole) 溶于丙酮 (6ml) 所得到的溶液中逐滴加入 Jones 试剂 (1.9M, 1.05ml)。将该溶液在 0°C 下

30

搅拌 1 小时、温至室温并再搅拌 2 小时。逐滴加入异丙醇 (10ml)，将该反应体系通过 C 盐过滤并用丙酮 (40ml) 洗涤。在减压条件下蒸发滤液、加入水并用乙酸乙酯 (2X) 提取该混合物。将该有机溶液干燥 (盐水, MgSO₄) 并在真空中蒸发至得到所述羧酸、为一种固体 (100mg, 0.21mmole)。

步骤 5

在氩气环境中向室温下的所述酸 (上述步骤 4, 100mg, 0.21mmole) 溶于二氯甲烷 (5ml) 所得到的溶液中逐滴加入草酰氯 (22μl)。将该反应体系搅拌 2 小时、冷却至 0°C 并逐滴加入氢氧化铵 (0.5ml)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时并在减压条件下蒸发。将该粗混合物溶于二氯甲烷、过滤并在真空中蒸发而得到所述酰胺 (94.5mg, 0.2mmole)。

步骤 6

在氩气环境中向 0°C 下的 1-甲基吡啶 (7.58g, 50mmole) 溶于干乙醚 (75ml) 所得到的溶液中缓慢加入草酰氯 (4.36ml, 50mmole)。将所得混悬液搅拌 30 分钟。在冷却至 -65°C 后以维持 -60°C 的速率逐滴加入甲醇钠 (22.9ml, 100mmole, 25% 的 MeOH 溶液)。在添加完成后将该反应体系温至室温并搅拌 2 小时。加入水 (30ml) 且将该粗混合物搅拌、然后过滤。将所得固体用水、乙醚洗涤并且然后干燥。通过急骤层析法 (SiO₂, 20% - 40% 乙酸乙酯/己烷 - 梯度) 纯化粗产物而得到 (1-甲基-1H-吡啶-3-基)(氧)乙酸甲酯固体 (9g, 41.4mmole)。

步骤 7

向 0°C 下的 (1-甲基-1H-吡啶-3-基)(氧)乙酸乙酯 (上述步骤 6, 51.3mg, 0.237mmole) 和 2-[3-(4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]哌啶-1-基)苯基]乙酰胺 (上述步骤 5, 93.3mg, 0.197mmole) 溶于四氢呋喃 (10ml) 所得到的溶液中逐滴加入叔丁醇钾 (0.59ml, 0.591mmole, 1M 的 THF 溶液)。将该反应体系在室温下搅拌 12 小时。将水加入到该混悬液中并用乙醚 (2X) 提取该混合物、干燥 (盐水, MgSO₄)。在减压条件下蒸发挥发性物质并

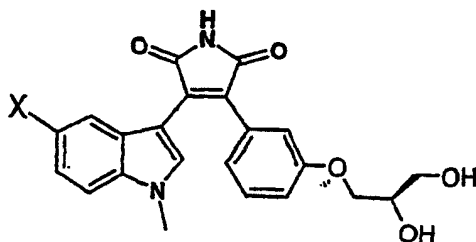
通过急骤层析法 (SiO_2 , 1%MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化而得到所述吲哚 (54mg, 0.084mmole)。

步骤 8

- 5 在氩气环境中向室温下的所述吲哚 (上述步骤 7, 52mg, 0.0812mmole) 溶于干四氢呋喃 (3ml) 所得到的溶液中加入氟化四丁铵 (0.122ml, 0.122mmole, 1M 的 THF 溶液)。将该混合物用乙酸乙酯 (2X) 提取、干燥 (盐水, MgSO_4) 并在真空中蒸发。通过急骤层析法 (SiO_2 , 4%MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化所得产物而得到 3-[3-(4-羟基哌啶-1-基)苯基]-4-(1-
10 甲基-1H-吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮、为一种粉末 (29.9mg, 0.0745mmole); M.pt.136-141°C; MS(EI): $(\text{M}+\text{H})^+$ 402。

实施例 24

15



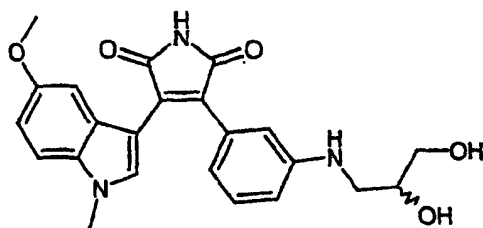
20

- 按照实施例 1 和 2 中所述的步骤进行, 但用实施例 1 的步骤 4 中的 N-甲基-5-氯吲哚和 N-甲基-5-氟吲哚取代 N-甲基吲哚而分别得到 3-(1-甲基-5-氯吲哚-3-基)-4-{3-[(R)-2-羟基-2-羟基甲基)乙氧基]苯基}-1H-吡咯-2,5-
25 二酮 (MS(EI): $(\text{M}+\text{H})^+$ 427) 和 3-(1-甲基-5-氟吲哚-3-基)-4-{3-[(R)-2-羟基-2-羟基甲基)乙氧基]苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮 (MS(EI): $(\text{M}+\text{H})^+$ 411)。

实施例 25

- 3-(5-甲氧基-1-甲基吲哚-3-基)-4-{3-[2,3-二羟基丙基)氨基]苯基}-1H-吡咯-
30 2,5-二酮的合成

5

步骤 1

在 N_2 环境中将 5-甲氧基吲哚-2-羧酸(6g, 31.4mmol)和碱式碳酸铜(II)
 10 (0.6g) 的混合物加热至 $230^{\circ}\text{C}-240^{\circ}\text{C}$ 下 5—6 小时。在冷却后将所得黑色树胶用苯处理并过滤。将滤液浓缩并通过使用 9/1 的己烷/EtOAc、然后是 6/1 的己烷/EtOAc 的闪蒸塔进行纯化。得到所需产物 (61.6%) 5-甲氧基吲哚 (3.1g)。MS(EI): $(M^++1)418$ 。

15 步骤 2

向 5-甲氧基吲哚 (1g, 6.8mmol) 溶于 8ml 的 DMF 所得到的溶液中加入氢氧化钾 (0.92g, 2.4eq) 和甲基碘 (1ml, 16mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在除去挥发性物质后将残余物用 EtOAc 稀释并用水
 (4x) 洗涤。干燥有机层并浓缩而得到 0.9g (82%) 的 5-甲氧基-1-甲基
 20 吲哚。MS(EI): $(M^++1)162$ 。

步骤 3

通过实施例 7 步骤 1 和 2 中所述的步骤来制备 3-(5-甲氧基-1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-硝基苯基)呋喃-2,5-二酮, 但用 5-甲氧基-1-甲基吲哚取代 1-
 25 甲基吲哚。

步骤 4

通过实施例 7 步骤 3 中所述的步骤来制备 3-(5-甲氧基-1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-硝基苯基)呋喃-2,5-二酮, 但用 3-(5-甲氧基-1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-
 30 硝基苯基)呋喃-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-(3-硝基苯基)呋喃-2,5-

二酮。

步骤 5

通过实施例 7 步骤 4 中所述的步骤来制备 3-(5-甲氧基-1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮，但用 3-(5-甲氧基-1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-硝基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮。

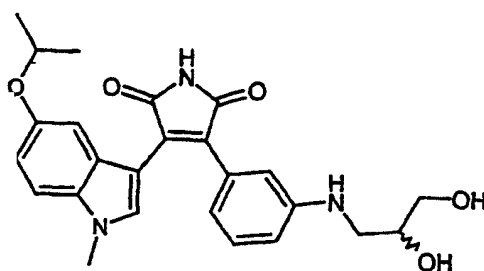
步骤 6

如实施例 7 步骤 5 中所述的步骤来制备 3-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-{3-[2,3-二羟基丙基]氨基}苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮，但用 3-(5-甲氧基-1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(EI): M^+ 421。

按照上述步骤进行，但用 5-甲基吡啶-2-羧酸取代步骤 1 中的 5-甲氧基吡啶-2-羧酸而得到 3-(1,5-二甲基-1H-吡啶-3-基)-4-{3-[2,3-二羟基丙基]氨基}苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(EI): M^+ 405。

实施例 26

3-(5-异丙氧基-1-甲基吡啶-3-基)-4-{3-[2,3-二羟基丙基]氨基}苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮的合成



步骤 1

将 3-甲基-4-硝基苯酚 (4.59g, 0.03mmol) 和 2-溴丙烷 (4.06g, 0.033mol) 的混合物与碳酸钾 (10g) 一起在丙酮 (200ml) 中回流 5 小时。

在冷却后将该反应混合物通过 C 盐过滤并通过闪蒸塔进行纯化（9/1 的己烷/EtOAc）而得到 3.42g 的 4-异丙氧基-2-甲基-1-硝基苯（58.5%）。

步骤 2

- 5 将 4-异丙氧基-2-甲基-1-硝基苯（3.55g, 0.018 mol）和叔丁氧基双(二甲氨基)甲烷（9ml）的混合物回流 4 小时并除去挥发性物质。将深棕色残余物溶于 THF（150ml）并在球形瓶的 H₂ 环境中用催化量的 10%Pd/碳进行氢化。在室温下搅拌过夜后过滤出催化剂并将滤液浓缩至得到 3.07g 的 5-异丙氧基吡啶（96%）。MS(EI): (M⁺+1)421。

10

步骤 3

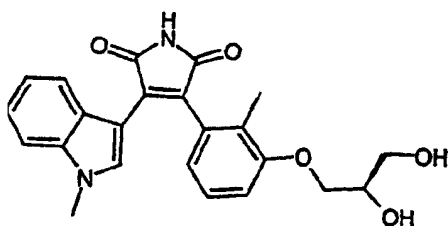
按照实施例 24 步骤 2—步骤 6 中所述的步骤进行，但用 5-异丙氧基吡啶取代 5-甲氧基吡啶而得到 3-(5-异丙氧基-1-甲基吡啶-3-基)-4-{3-[2,3-二羟基丙基]氨基]苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(EI): M⁺449。

15

实施例 27

3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-{3-((R)-2,3-二羟基丙氧基)-2-甲基苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮的合成

20



25

步骤 1

- 在 0°C 下向甲醇溶液（25ml）中逐滴加入亚硫酸氯（9.6ml, 0.13mol）。15 分钟后加入 3-羟基-2-甲基苯甲酸（4g, 0.033mol）并将所得混合物在室温下搅拌 24 小时。在真空中除去挥发性物质并使残余物分配在水与乙酸乙酯之间。分离有机层、用水和饱和氯化钠溶液洗涤且用硫酸钠干燥。在

30

浓缩后使粗产物从二氯甲烷和己烷中重结晶而得到3.48g的3-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯。

步骤 2

- 5 向 3-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯 (3.0g, 18mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (30ml) 所得到的溶液中加入(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基对甲苯磺酸酯 (6.2g, 1.2eq) 且随后加入 K_2CO_3 (7.5g, 3eq)。在将该混合物在 96℃ 下加热过夜后, 将其冷却至室温、用 H_2O 骤冷并使之分配在 H_2O 与 EtOAc 之间。分离有机层、用 H_2O 和 NaCl (饱和) 洗涤且然后用 Na_2SO_4
- 10 干燥。使粗产物上使用 20%EtOAc 的己烷溶液的硅胶柱进行纯化而得到 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯、为一种油状物 (4.5g)。

步骤 3

- 15 将 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯 (4.2g, 15mmol) 溶于 20ml 甲醇和 1ml 水。向上述溶液中加入氢氧化锂 (2.4g, 5eq)。在室温下将该反应混合物搅拌 4 小时后, 在真空中除去挥发性物质并使残余物分配在 EtOAc 与 H_2O 之间。分离水层、用冰浴冷却且然后用 10% HCl 水溶液酸化。用 EtOAc 提取酸化的水层。用 NaCl (饱
- 20 和) 洗涤 EtOAc 层、用 Na_2SO_4 干燥并浓缩而得到 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)苯甲酸、为一种白色固体 (4g)。

步骤 4

- 25 向 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-甲基苯甲酸 (2.4g, 9mmol) 溶于 20ml 二氯甲烷所得到的溶液中加入草酰氯 (0.86ml, 1.1eq)。在室温下和有催化量的 DMF 存在的情况下搅拌所得混合物。形成气泡并持续搅拌至没有气泡生成为止。在真空中除去挥发性物质并将残余物悬浮于乙醚 (20ml) 中并逐滴加入到在 0℃ 下含有由 N-亚硝基-N-甲基脒 (6.95g, 7.5eq) 和 19g 氢氧化钾按照 Berkowitz, D. B. 在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 65, 847 (2000) 中所述步骤生成的重氮甲烷的乙醚溶液 (60ml)
- 30

中。将所得混合物在 0℃下搅拌 1 小时并将其温至室温，其中将该混合物再搅拌 1 小时。用乙酸冷却过量的重氮甲烷并在真空中除去挥发性物质。将残余物使用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液的硅胶柱进行纯化而得到 0.8g 的 2-重氮基-1-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-甲基苯基]乙酮。

步骤 5

在室温下向 2-重氮基-1-[3-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-甲基苯基]乙酮 (0.5g, 1.73mmol) 溶于 20ml 甲醇所得到的溶液中逐滴加入苯甲酸银 (52mg, 13%) 溶于 2.6ml 三乙胺所得到的溶液。该溶液变成绿色且然后呈棕色，形成黑色沉淀。在搅拌 1.5 小时后，将其通过 C 盐过滤并浓缩滤液。然后使残余物使用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液的硅胶柱进行纯化而得到 0.43g 的 [3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-甲基苯基]乙酸甲酯。接着通过在室温下与氢氧化锂 (0.25g) 在 5ml 甲醇中一起搅拌来水解上述酯而得到 0.4g 的 [3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-甲基苯基]乙酸。

步骤 6

按照实施例 1 步骤 4 中所述的步骤来制备 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-甲基苯基]呋喃-2,5-二酮，但用 [3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-甲基苯基]乙酸取代 3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯乙酸。

步骤 7

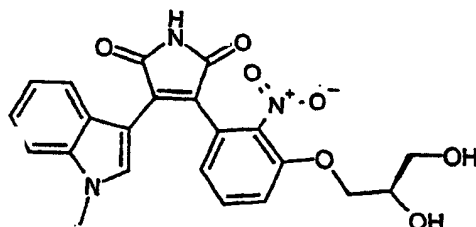
按照实施例 1 步骤 5 中所述的步骤来制备 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-甲基苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮，但用 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基))-2-甲基苯基]呋喃-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]呋喃-2,5-二酮。

步骤 8

按照实施例 2 步骤 1 中所述的步骤来制备 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,3-二羟基丙氧基)-2-甲基苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮, 但用 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-甲基苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。MS(EI): ($M^+ + 1$)407。

实施例 28

3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-{3-((R)-2,3-二羟基丙氧基)-2-硝基苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮的合成



步骤 1

在 0℃ 下向甲醇溶液 (15ml) 中逐滴加入亚硫酸氯 (6.4ml, 0.088mol)。15 分钟后加入 3-羟基-2-硝基苯甲酸 (4g, 0.022mol) 并将所得混合物在室温下搅拌 72 小时。在真空中除去挥发性物质并使残余物分配在水与乙酸乙酯之间。分离有机层、用水和饱和氯化钠溶液洗涤且用硫酸钠干燥。在浓缩后使粗产物从二氯甲烷和己烷中重结晶而得到 4.5g 的 3-羟基-2-硝基苯甲酸甲酯。

步骤 2

向 3-羟基-2-硝基苯甲酸甲酯 (1.97g, 10mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (15ml) 所得到的溶液中加入 (R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基对甲苯磺酸酯 (3.43g, 1.2eq) 且随后加入 K_2CO_3 (4.2g, 3eq)。在将该混合物

在 96℃下加热过夜后，将其冷却至室温、用 H₂O 骤冷并使之分配在 H₂O 与 EtOAc 之间。分离有机层、用 H₂O 和 NaCl(饱和)洗涤且然后用 Na₂SO₄ 干燥。使用 20%EtOAc 的己烷溶液使粗产物在硅胶柱上进行纯化而得到 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯甲酸甲酯、为一种油状物 (3.1g)。

步骤 3

将 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (2.8g, 9mmol) 溶于 25ml 甲醇和 2ml 水。向上述溶液中加入氢氧化锂 (1.13g, 3eq)。在室温下将该反应混合物搅拌 5 小时后，在真空中除去挥发性物质并使残余物分配在 EtOAc 与 H₂O 之间。分离水层、用冰浴冷却且然后用 10%HCl 水溶液酸化。用 EtOAc 提取酸化的水层。用 NaCl(饱和)洗涤 EtOAc 层、用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩而得到 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯甲酸、为一种白色固体 (1.9g)。

步骤 4

向 3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯甲酸 (1.9g, 6.4mmol) 溶于 20ml 二氯甲烷所得到的溶液中加入草酰氯 (0.55ml, 1.1eq)。在室温下和有催化量的 DMF 存在的情况下搅拌所得混悬物。形成气泡并持续搅拌至没有气泡生成为止，此时该混悬液转化成溶液。在真空中除去挥发性物质并将残余物悬浮于乙醚 (15ml) 中并逐滴加入到在 0℃下含有由 N-亚硝基-N-甲基脒 (4.95g, 7.5eq) 和 13.5g 氢氧化钾按照 Berkowitz, D. B.在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 65, 847 (2000) 中所述步骤生成的重氮甲烷的乙醚溶液 (40ml) 中。将所得混合物在 0℃下搅拌 1 小时并将其温至室温，其中将该混合物搅拌过夜。用乙酸冷却过量的重氮甲烷并在真空中除去挥发性物质。使残余物上使用 2/4/4 丙酮/二氯甲烷/己烷的硅胶柱进行纯化而得到 0.95g 的 2-重氮基-1-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯基]乙酮。

步骤 5

在室温下向 2-重氮基-1-[3-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯基]乙酮 (0.9g, 2.8mmol) 溶于 30ml 甲醇所得到的溶液中逐滴加入苯甲酸银 (84mg, 13%) 溶于 4.2ml 三乙胺所得到的溶液。该溶液变成绿色且然后呈棕色, 形成黑色沉淀。在搅拌 1.5 小时后, 将其通过 C 盐过滤并浓缩滤液。然后使残余物上使用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液的硅胶柱进行纯化而得到 0.75g 的 [3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯基]乙酸甲酯。接着通过在室温下与氢氧化锂 (0.27g) 于 5ml 甲醇中一起搅拌来水解上述酯 (0.52g, 1.6mmol) 而得到 0.5g 的 [3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯基]乙酸。

步骤 6

按照实施例 1 步骤 4 中所述的步骤来制备 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯基]呋喃-2,5-二酮, 但用 [3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯基]乙酸取代 3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯乙酸。

步骤 7

按照实施例 1 步骤 5 中所述的步骤来制备 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮, 但用 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯基]呋喃-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]呋喃-2,5-二酮。

步骤 8

按照实施例 2 步骤 1 中所述的步骤来制备 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,3-二羟基丙氧基)-2-硝基苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮, 但用 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)-2-硝基苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮取代 3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[3-((R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧

戊环-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮。MS (EI) : ($M^+ + 1$) 438。

按照上述步骤用 5-羟基-2-硝基苯甲酸取代 3-羟基-2-硝基苯甲酸而得到 3-(1-甲基吡咯-3-基)-4-{5-((R)-2,3-二羟基丙氧基)-2-硝基苯基}-1H-吡咯-2,5-二酮。MS (EI) : ($M^+ + 1$) 438。

5

下面是含有通式(I)化合物的有代表性的药物制剂。

实施例 A

片剂

10 将下列组分紧密混合并压制成单刻痕片。

每种组分的量	片, mg
本发明的化合物	400
玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
(croscarmellose sodium)	
乳糖	120
硬脂酸镁	5

实施例 B

胶囊剂

将下列组分紧密混合并装入硬壳胶囊。

每种组分的量	胶囊, mg
本发明的化合物	200
喷雾干燥的乳糖	148
硬脂酸镁	2

15 实施例 C

混悬剂

将下列组分混合成口服给药用的混悬剂。

组分	量
----	---

本发明的化合物	1.0g
富马酸	0.5g
氯化钠	2.0g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05g
颗粒状糖	25.0g
山梨醇（70%溶液）	13.00g
Veegum K（Vanderbilt Co.）	1.0g
调味剂	0.035ml
着色剂	0.5mg
蒸馏水	加至 100ml

实施例 D

注射剂

将下列组分混合制成注射剂。

组分	量
本发明的化合物	0.2mg-20mg
乙酸钠缓冲溶液，0.4M	2.0ml
HCl（1N）或 NaOH（1N）	加至适量
水（无菌蒸馏的）	加至 20ml

5

实施例 E

栓剂

通过将本发明的化合物与 Witepsol®H-15（饱和植物脂肪酸的甘油酯类；Riches-Nelson, Inc., New York）混合来制备总重为 2.5g 的栓剂且它具有下列组成：

10

本发明的化合物	500mg
Witepsol®H-15	平衡

实施例 I

糖原合酶激酶-3 β 的抑制—体外试验

使用截短形式的重组家兔 GSK-3 β 酶来测定本发明化合物的体外 GSK-3 β 抑制活性。

5

GSK-3 β 的分离

按照 Wang, Q. M.等在《生物化学杂志》(J. Biol. Chem.) 269, 14566-14574 (1994) 中所述的步骤在 pGEX-3X 载体中克隆所述的构建体。使 N-末端的 10 个氨基酸缺失而得到组成型活性的 GSK-3 β (参见 Murai
10 H.等《FEBS 通讯》(FEBS Lett.) 392, 153-60 (1996))。在 BL21 DE3 细胞中表达 GSK-3 β 。使细胞在 37°C 下生长至它们均达到中对数期为止且然后在 30°C 下用异丙基- β -(D)-硫代吡喃半乳糖苷(终浓度为 0.4mM)诱导 2 小时。将细胞匀化并使细胞提取物上到谷胱甘肽琼脂糖 4B 柱。用谷胱甘肽缓冲液(50mM Tris pH 8 和 10mM 还原的谷胱甘肽)洗脱 GSK-3 β 。
15 将洗脱液收集在 3 分钟的级分中并在 10%SDS PAGE(聚丙烯酰胺凝胶电泳)上检测 GSK-3 β 含量。收集高于 20%峰高的级分、等分并在-80°C 下保存至使用为止。

GSK-3 β 的抑制

20 在 96 孔聚丙烯板内的 50 μ l 反应物中进行 GSK-3 β 结合试验,各反应物中含有 20mM 氯化镁、40 μ M ATP、2mM DTT、88.5 μ M 生物素化和磷酸化的 CREB-肽底物(生物素-KRREILSRRPS(PO₄)YR-OH, 参见 Wang, Q. M.等《生物化学杂志》(J. Biol. Chem.) 269, 14566-14574 (1994))、
[γ -³³P]ATP (1 μ Ci) 和 2 μ l 的本发明化合物的 DMSO 溶液(不同浓度)。
25 加入 15 μ l 的 GSK-3 β (不同浓度)并将该反应混合物在 30°C 下保温 1 小时。通过将 25 μ l 的反应混合物转入含有 130 μ l 的 1.85%磷酸的磷酸纤维素板上而终止该反应。在真空中用 1.85%的磷酸洗涤掉膜中的放射性核素(5 次)。在最后一次洗涤后,将该板转到收集平板上并向各孔中加入 50 μ l 的闪烁混合物(Microscint-20, Packard, cat.#20-133)并在计数器上部中对
30 放射性的量进行计数。

在本试验中本发明的化合物是有活性的。

表 I-IV 中公开的本发明某些化合物的 GSK-3 β 抑制活性（表示为 IC₅₀，在控制中产生对活性的 50%抑制的抑制剂浓度）小于 2 μ m。某些特定化合物的活性如下所示。

5

化合物	IC ₅₀ μ M
I-1	0.194
II-1	0.02
II-2	0.0264
II-4	0.0296
III-3	0.23
IV-1	1.1334

实施例 II

β -连环蛋白降解的抑制—体外试验

在通过如下应用 ELISA、使用本发明化合物处理后测定 β -连环蛋白在 Jurkat T-细胞中的水平来确定本发明化合物的基于细胞的 GSK-3 β 活性。

将 Jurkat 细胞 (5×10^5 个细胞/ml) 平板固定在 6-孔平板 (6ml/孔) 上且然后用不同浓度的本发明化合物 (优选 1nM-10 μ M) 处理 24 小时。在保温结束后收集细胞并用 PBS 洗涤一次。然后将细胞悬浮于 0.3ml 放射性免疫沉淀试验裂解 (RIPA) 缓冲液 (Boehringer Mannheim, cat.#1 920 693) 中。在 3 个冷冻-融化循环后，以 15,000 rpm 将细胞提取物离心 10 分钟。收集上清液并如下所述使用 ELISA 试验进行分析。

用稀释入包被缓冲液 (0.1M NaHCO₃, pH 9.5) 的俘获抗体 (小鼠单克隆抗- β -连环蛋白, Zymed La., cat.#13-8400, 100 μ l/孔, 含有 250ng 抗体) 将 96 微孔板包被过夜。抽吸各孔并用 300 μ l 洗涤缓冲液 (含有 0.05% Tween 20 的 PBS) 洗涤 3 次且用 200 μ l 试验稀释液 (PBS, 10% RBS, pH 7; PharMingen) 封闭且然后在室温下保温至少 72 小时。将各孔如上所述再次洗涤。向各孔中加入 100 μ l 的 Jurkat 细胞上清液和不同浓度的 β -连环蛋白标准品 (Behrens 等《自然》(Nature) 第 382 卷 p638 (1996)) 并在

室温下保温 2 小时。在保温后洗涤各孔并向各孔中加入 100 μ l 稀释入试验
稀释液 (1: 1250) 的抗- β -连环蛋白抗体 (Santa Cruz, β -连环蛋白 H-102,
sc-7199, 家兔 IgG) 并将细胞在室温下保温 2 小时。在洗涤后将 100 μ l 稀
释入试验稀释液 (1: 2000) 的工作检测物 (Sigma B5283, 小鼠单克隆抗
5 家兔 IgG-生物素) 加入到各孔中并在室温下保温 1 小时。将 3,3',5,5'-四甲
基联苯胺 (PharMingen, Cat.#2642KK) 用于颜色展开。通过向各孔中添加
50 μ l 终止溶液 (2N H_2SO_4) 使反应终止。在该反应终止的 30 分钟内用
ELISA 平板读数器在 570nm 处读取平板。

通过将所述化合物浓度对 β -连环蛋白水平作图来计算 GSK-3 β 的抑制
10 水平。结果如附图 1 中所示, 从而证实了本发明的化合物对 β -连环蛋白水
平的作用。

实施例 III

细胞因子分泌试验—人 T-细胞试验

15 如 Rogge 等在《实验药物杂志》(J. Exp. Med.) 185, 825-831 (1997)
中所述测定本发明化合物对来自人 CD4⁺ T-辅助细胞的细胞因子分泌水
平的作用。

为了进行本试验, 通过菲可帕克 (Pharmacia Biotech, Uppsala,
Sweden) 密度梯度离心从新近采集的肝素化新生儿血液中分离人新生儿白
20 细胞。为了生成 Th1 和 Th2 细胞系, 通过用抗-CD8 微珠进行正选择而取
出 CD8⁺ T 细胞并按照制造商 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach,
Germany) 提供的方案进行磁活化的细胞分选。在第 0 天时, 将细胞用不
同浓度的测试化合物预保温 1 天。在第 2 天在有分别用于 Th1 培养的
2.5ng/ml IL-12 (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ) 和 200ng/ml 中和抗-IL-4
25 抗体 (no. 18500D; PharMingen, San Diego, CA) 和用于 Th2 培养的 1ng/ml
IL-4 (PharMingen) 和 2 μ g/ml 中和抗-IL-12 抗体 17F7 和 20C2 (由 M. Gately,
Hoffmann-La Roche 友情提供) 存在的情况下用 2 μ g/ml 植物凝集素
(Wellcome, Beckenham, U. K.) 刺激细胞。在第 3 天洗涤细胞并使其在完
全 RPMI 1640 培养基 (Life Technologies, Milan, Italy) 中扩展、用本发明
30 的化合物、5% FetalClone I (HyClone, Logan, UT)、2mM L-谷氨酰胺、

- 1mM 丙酮酸钠、100U/ml 青霉素-链霉素补充且含有 100U/ml IL-2 (Hoffmann-La Roche)。在第 14 天再次洗涤细胞并将 10^5 个细胞在 96 孔圆底平板上重新用平板结合的抗-CD3 和抗-CD28 单克隆抗体 (克隆 TR66; 参见 Lanzavecchia, A; 和 D. Scheidegger., 《欧洲免疫学杂志》(Eur. J. Immunol.) 17: 105-111 (1987)) 进行刺激以便通过 ELISA 测定法测定培养物上清液中的 IFN- γ 、IL-4 和 IL-13 (Gallati, H., I. 等, J. Biol. Regul. Homeostatic Agents, 1: 109-118 (1987))。通过使 S 形曲线与绘制的数据相适应来测定 ED_{50} 值 (抑制细胞因子分泌达最大值的 50% 时的化合物浓度)。
- 10 本发明的化合物在本试验中是有活性的且表现出对 IL-4 和 IL-13 分泌水平的抑制作用, 而干扰素- γ 水平保持不变。

实施例 IV

细胞因子分泌试验—鼠 T-细胞试验

- 15 通过菲可密度梯度和 Miltenyi 磁免疫珠分离从 Balb/C Do11.10 OA-TCR 转基因小鼠 (Murphy K. M. 等《科学》(Science) 250, 1720 (1990)) 的脾脏中分离 CD4⁺, CD62L^{hi} 细胞 (原初 T-细胞)。在中性条件 (不添加分化的细胞因子) 下使这些原初 T-细胞在与经照射的 Balb/C 脾细胞 (1: 25 的 T: APC) 的共培养物中生长。在有包括仅使用溶剂的对照品在内的
- 20 不同抑制剂浓度 (测试化合物) 存在的情况下用 300nM 卵清蛋白肽 (NH₂-KISQAVHAAHAEINEAG-COOH) 刺激 T-细胞。在第 3 天时细胞按 1: 3 分裂, 其中通过将抑制剂添加回该培养基中以便维持原始浓度。在第 6 天对细胞进行计数、洗涤、按与经照射的 Balb/C 脾细胞 1: 25 的比例重新进行平板固定且用 300nM 卵清蛋白肽重新刺激。在第 8 天收集
- 25 上清液并通过 ELISA (R&D Systems) 对 IFN- γ 、IL-4、IL-5 和 IL-13 的水平进行定量。通过使 S 形曲线与绘制的数据相适应来测定 ED_{50} 值 (抑制细胞因子分泌达最大值的 50% 的化合物浓度)。

本发明的化合物在本试验中是有活性的并导致 Th2 细胞因子水平降低。

实施例 V

对嗜酸性粒细胞流入卵清蛋白致敏的棕色 Norway 大鼠肺的抑制一体内试验

通过测定用气溶胶进行抗原攻击后对进入卵清蛋白 (OA) 致敏的棕色 Norway 大鼠的细支气管肺泡灌洗 (BAL) 液的嗜酸性粒细胞累积量的抑制来确定本发明化合物抑制白细胞浸润入肺的能力。简单地说, 在第 0 天、第 7 天和第 14 天用 100 μ g OA 的 0.2ml 明矾溶液经腹膜内使雄性棕色-Norway 大鼠致敏。在第 21 天用 1%OA 将大鼠攻击 45 分钟并在 72 小时后处死。从进行第三次免疫接种前的当天开始至本研究结束时止给予测试化合物或仅给予载体 (对照组)。在处死大鼠时将大鼠麻醉 (经腹膜内给予约 2g/kg, i.p.) 并用 3 $\times$ 3ml BAL 灌洗肺。对 BAL 液分析总白细胞数量和分化的白细胞计数。通过 Coulter Counter 测定细胞等分部分 (20 μ l) 中的总白细胞数量。就分化的白细胞计数而言, 在 Cytospin 中离心 50-200 μ l 样品并用 Diff-Quik 给载玻片染色。使用标准形态学标准在光学显微镜下对单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞和淋巴细胞的比例进行计数并表示为百分比。

本发明的化合物在本试验中是有活性的并导致浸润入肺的单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞和淋巴细胞减少。

20 实施例 VI

总血清 IgE 和卵清蛋白特异性 IgE 在卵清蛋白致敏的 A/J 小鼠体内的降低一体内试验

本方案用于检验化合物对卵清蛋白 (OA) 致敏的 A/J 小鼠血清中的 IgE 水平的作用。主要端点是在致敏过程中的 IgE 产生。简单地说, 在第 0 天和第 7 天通过经腹膜内注射 OA/明矾 (10 μ g 的 0.2ml Al(OH)₃ 溶液; 2%) 使雄性 A/J 小鼠 (20-25g) 致敏。在第 14 天用尿烷使小鼠麻醉并通过心脏穿刺取血。从进行第二次 OA/明矾注射的当天开始至本研究结束时止给予测试化合物或仅给予载体 (对照组)。通过 ELISA 测定总血清 IgE 和 OA-特异性 IgE (Pharmingen, cat#2655KI, 就 OA 特异性 IgE 而言为生物素化的卵清蛋白) 并在化合物组与载体处理的组之间进行比较。

本发明的化合物在本试验中是有活性的并导致肺中的 IgE 水平降低。

实施例 VII

TCF7 在 Th1 和 Th2 细胞中的不同表达

- 5 如实施例 IV 中所述制备来自 Balb/C Do11.10 OA-TCR(+/-)转基因小鼠和 B10. D2 DO11.10 OA-TCR(+/-)转基因小鼠的 CD4+原初 T-细胞(Guler M. L.等《免疫学杂志》(J. Immunol.) 162, 1339-1347, 1999)。在用 300nM 卵清蛋白肽进行初步刺激后的第 5 天收集细胞并制备 mRNA (总 RNA: Chomzynski 和 Sacchi, 《生物化学分析》(Anal. Biochem.) 162: 150-159,
- 10 1987, mRNA: Promega polyA tract) 用于通过 Northern Blot.进行表达分析。通过随机引导 (GIBCO 18187-013) 标记作为杂交探针的克隆 AA119960 (Genbank) (附图 2A)。正如附图 2A 中所示, 在来自 B10.D2 制品 (Th-1 细胞) 的 mRNA 中检测到了 TCF7 转录物的表达, 而在来自 Balb/C T-细胞 (Th-2 细胞) 的 mRNA 制品中没有检测到 TCF7 转录物。
- 15 在一个独立的实验中, 用 300nM 卵清蛋白肽和干扰素- γ 或卵清蛋白肽将来自 Balb/C Do11.10 OA-TCR(+/-)转基因小鼠的 CD4+原初 T-细胞刺激 5 天。分离 mRNA 并用于定量 RT-PCR (Baranzini 等《免疫学杂志》(Journal of Immunology) 165: 6576-6582, 2000) 以便测定来自 Balb/C 与 B10. D2 的卵清蛋白诱导的样品之间 TCF7-mRNA 的相对水平和来自 Balb/C
- 20 CD4+T-细胞的卵清蛋白处理的 Balb/C 样品与卵清蛋白和 IFN-G 处理的样品之间 TCF7-mRNA 的相对水平。用于定量 RT-PCR 的 TCF7 引物是: AGCTGCAGCCATATGATAGAA 和 CTTGAGTGTGCACTCAGCAA。因此, 正如附图 2B 中所示, 促进 Balb/c T-细胞的 Th1 分化的细胞因子干扰素- γ 诱导了 TCF7 的表达。这些实验均证实 TCF7 水平与 T-辅助细胞应答
- 25 有关。看起来高水平的 TCF7 表达与 Th1 应答有关, 而低水平的 TCF7 表达与 Th2 应答有关。

为达到清楚和理解的目的, 通过解释和实施例在一定程度上具体描述了上述本发明。对本领域技术人员而言显而易见的是可以在待批权利要求范围内进行改变和修改。因此, 可以理解的是上述描述用于解释而非限定。

30 由此并非根据上述描述来确定本发明的范围, 而应根据下面的待批权

利要求与这类权利要求完全等同的范围来确定。

将本申请中引用的全部专利、专利申请和公开出版物的全部内容引入本文作为参考，其目的就如同将各个专利、专利申请或公开出版物由此分别引入的程度相同。

5

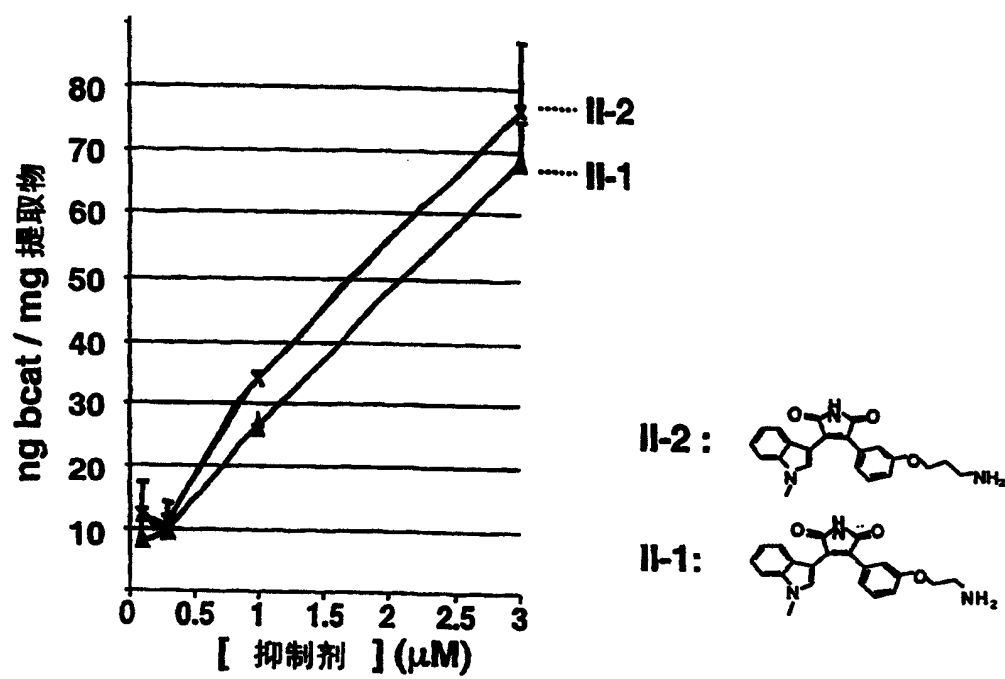


图 1

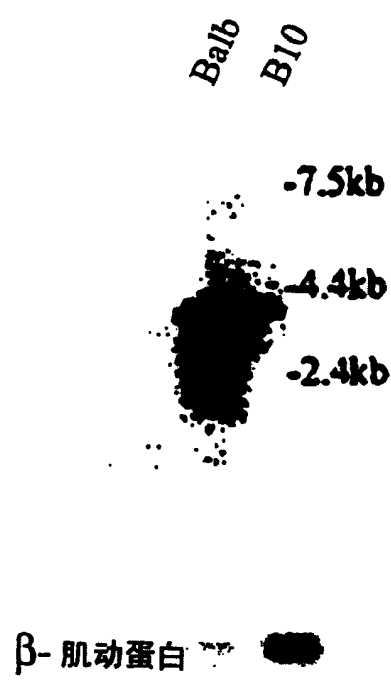


图 2A

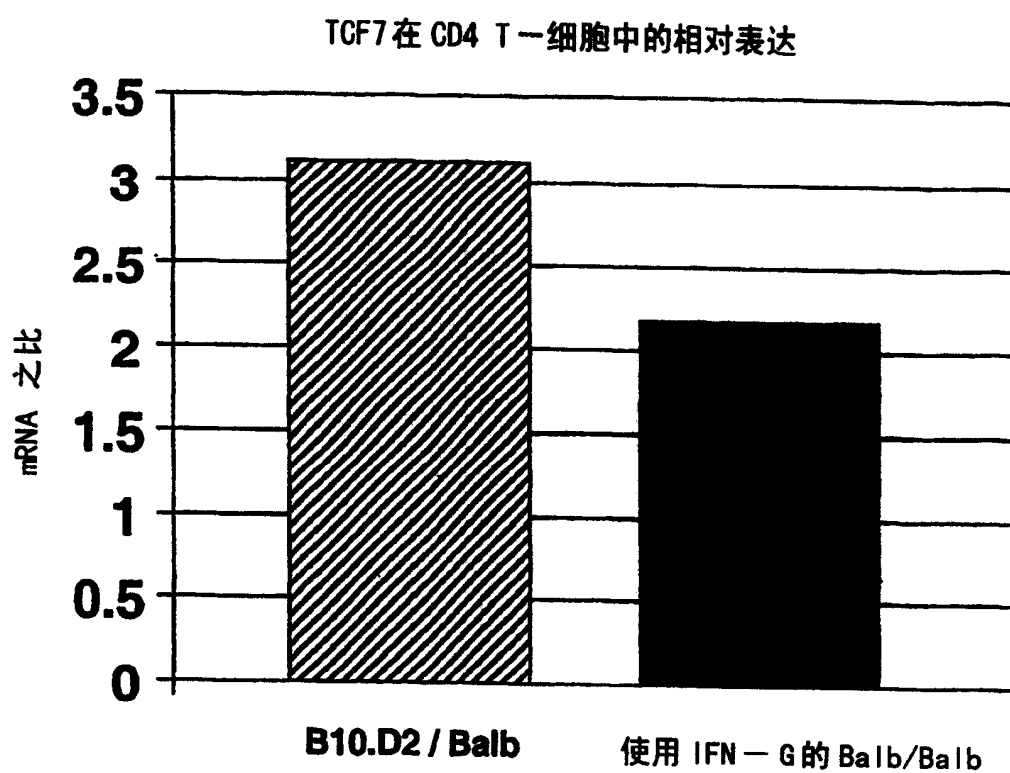


图 2B