

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 225/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02819357.1

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 100347151C

[22] 申请日 2002.8.26 [21] 申请号 02819357.1

[30] 优先权

[32] 2001. 8. 28 [33] US [31] 60/315,025

[32] 2002. 2. 8 [33] DK [31] PA200200189

[86] 国际申请 PCT/DK2002/000557 2002.8.26

[87] 国际公布 WO2003/018535 英 2003.3.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.3.31

[73] 专利权人 利奥制药有限公司

地址 丹麦巴勒鲁普

[72] 发明人 E·R·奥特森 A·M·霍内曼

梁锡福

[56] 参考文献

WO0245752A 2002.6.13

WO0142189A 2001.6.14

WO0105746A 2001.1.25

WO0105751A 2001.1.25

WO0105749A 2001.1.25

WO9832730A 1998.7.30

审查员 张 靖

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

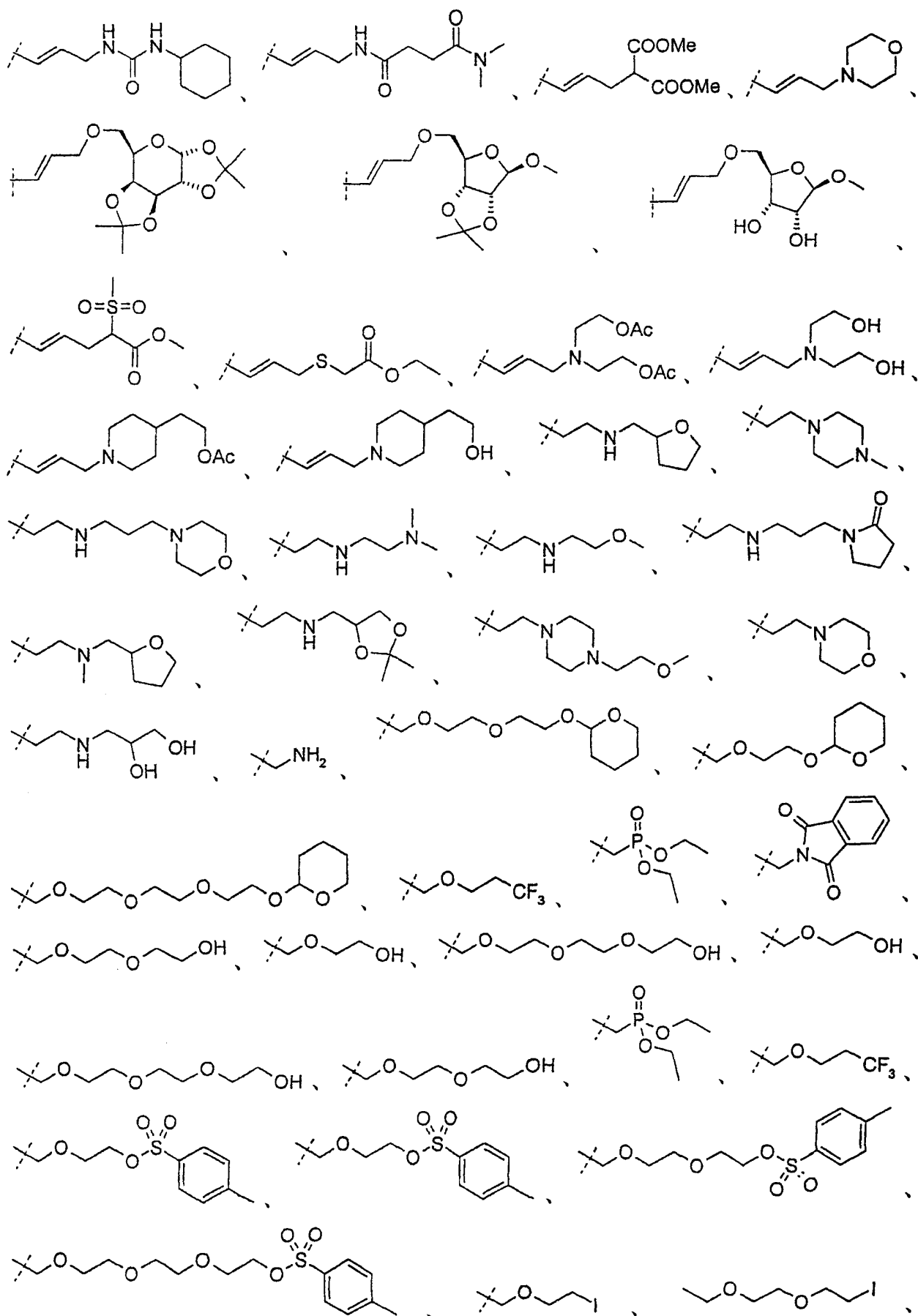
权利要求书 12 页 说明书 98 页

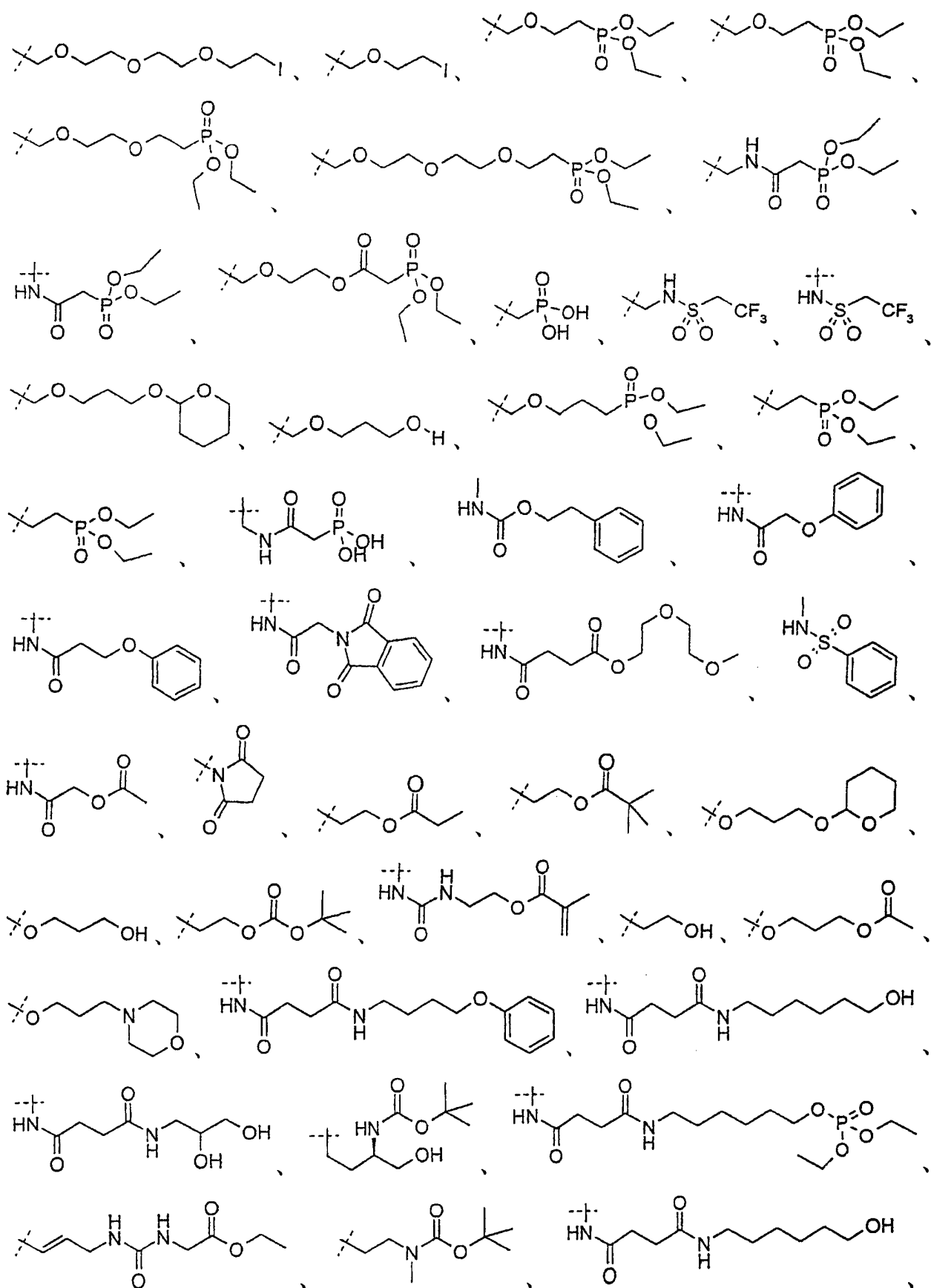
[54] 发明名称

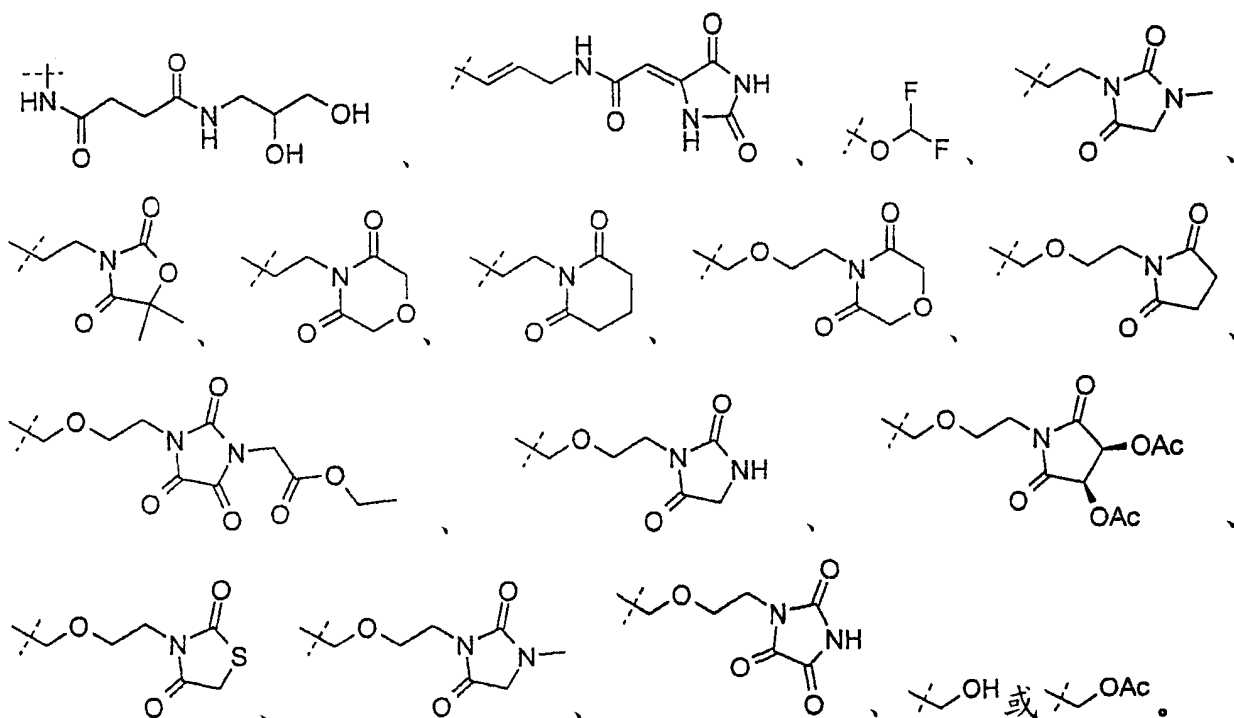
新的氨基苯酰苯类化合物

[57] 摘要

本发明涉及新一类的氨基苯酰苯、含有所述化合物的药物制剂、这些药物制备的剂量单位、包括给予患者所述化合物进行治疗的方法以及所述化合物在药物制剂生产中的用途。







2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 代表甲基。
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_2 代表 2-氯。
4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 R_3 代表氢或 4-溴。
5. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物的分子量在约 800Da 以下。
6. 权利要求 1 的化合物, 它们选自下列化合物及其药学上可接受的盐、

溶剂合物和水合物:

[2-氯代-4-({2-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{[2-(2-(羟基乙基)苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

2-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)乙基乙酸酯;

4-(2-{2-[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基}乙氧基)-4-氧代丁

酸；

2-(2-{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)乙基己酸酯;

2-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)-1-甲基乙基乙酸酯;

(2-氯代-4-{[2-(2-羟基丙基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-({2-[(1E)-3-羟基丙-1-烯基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲

酮；

(2-氯代-4-([2-(3-羟基丙基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-([2-[(1E)-4-羟基丁-1-烯基]苯基}氨基}苯基](2-甲基苯基)甲酮;

[4-([2-[(1E)-3-氨基丙-1-烯基]苯基}氨基)-2-氯代苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基)膦酸二乙酯;

[2-氯代-4-([2-[(1E)-3-羟基-3-甲基丁-1-烯基]苯基}氨基}苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙烯酸乙酯;

(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙烯酸;

{2-氯代-4-([2-[(1E)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]丙-1-烯基}苯基]氨基}苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-([2-[(1E)-3-(2,3-二羟基丙氧基)丙-1-烯基]苯基}氨基}苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(1R)-3-([(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]氨基)-1-(羟基甲基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔-丁酯;

O-(叔-丁基)-N-([(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]氨基}羧基)-L-丝氨酸甲酯;

N-(叔-丁基)-N'-[(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]硫脲;

N-[(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-4-氧代戊酰胺;

N-[(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基)-N'-乙基脲;

4-([(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]氨基)-4-氧代丁酸乙酯;

N-[(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基)-N'-环己脲;

N'-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-N,N-二甲基琥珀酰胺;

[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]丙二酸二甲酯;

[2-氯代-4-({2-[(1E)-3-吗啉-4-基丙-1-烯基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

6-O-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-1,2:3,4-二-O-(1-甲基亚乙基)- α -D-吡喃半乳糖;

甲基 5-O-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-2,3-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-呋喃核苷;

甲基 5-O-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]- β -D-呋喃核苷;

(4E)-5-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)-2-(甲基磺酰基)戊-4-烯酸甲酯;

{[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]硫代}乙酸乙酯;

[2-氯代-4-{2-((1E)-3-{双[2-(乙酰氧基)乙基]氨基}丙-1-烯基)苯基]氨基}苯基](2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-{2-((1E)-3-{双[2-(羟基)乙基]氨基}丙-1-烯基)苯基]氨基}苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{2-((1E)-3-{4-[2-(乙酰氧基)乙基]哌啶-1-基}丙-1-烯基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[(2-{(1E)-3-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]丙-1-烯基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[(2-{2-[(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-({2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[(2-{2-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基

苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{[2-(2-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}乙基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[2-{2-[2-(甲氧基乙基)氨基]乙基}苯基]氨基}苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

1-[3-({2-[2-({3-氯代-4-[2-(甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基]乙基}氨基)丙基]吡咯烷-2-酮;

{2-氯代-4-[2-{2-[甲基(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]乙基}苯基]氨基}苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{[2-(2-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]氨基}乙基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[2-{2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]乙基}苯基]氨基}苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{[2-(2-吗啉-4-基乙基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[2-{2-[2,3-二羟基丙基]氨基]乙基}苯基]氨基}苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

(4-{[2-(氨基甲基)苯基]氨基}-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{[2-({2-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[2-{{(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基}甲基}苯基]氨基}苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-({2-[2-({2-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-({2-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

2-({3-氯代-4-[2-(甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基膦酸二乙酯;

2-[2-({3-氯代-4-[2-(甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;

{2-氯代-4-[2-{[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]甲基}苯基]氨基}苯基}(2-甲基

苯基)甲酮;

[2-氯代-4-({2-[(羟基乙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{{2-({2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)苯基}氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

[4-({4-溴代-2-[(2-羟基乙氧基)甲基]苯基}氨基)-2-氯苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(4-{{4-溴代-2-({2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)苯基}氨基}-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

[4-[(4-溴代-2-{{2-(2-羟基乙氧基)乙氧基}甲基}苯基)氨基]-2-氯苯基](2-甲基苯基)甲酮;

5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基膦酸二乙酯;

[4-({4-溴代-2-[(3,3,3-三氟丙氧基)甲基]苯基}氨基)-2-氯苯基](2-甲基苯基)甲酮;

2-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙基 4-甲基苯磺酸酯;

2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙基 4-甲基苯磺酸酯;

2-(2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙氧基)乙基 4-甲基苯磺酸酯;

2-[2-(2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙氧基)乙氧基]乙基 4-甲基苯磺酸酯;

[4-({4-溴代-2-[(2-碘代乙氧基)甲基]苯基}氨基)-2-氯苯基](2-甲基苯基)甲酮;

[4-[(4-溴代-2-{{2-(2-碘代乙氧基)乙氧基}甲基}苯基)氨基]-2-氯苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(4-{{4-溴代-2-({2-[2-(2-碘代乙氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)苯基}氨基}-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-({2-[(2-碘代乙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

2-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基膦酸二乙酯;

2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基膦酸二乙酯;

2-({5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙氧基)乙基膦酸二乙酯;

2-[2-(2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙氧基)乙氧基]乙基膦酸二乙酯;

2-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氨基}-2-氧代乙基膦酸二乙酯;

2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氨基}-2-氧代乙基膦酸二乙酯;

{{2-({5-溴代-3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基(二乙氧基磷酰基)乙酸酯;

2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基膦酸;

N-[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]-2,2,2-三氟乙磺酰胺;

N-[5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]-2,2,2-三氟乙磺酰胺;

{2-氯代-4-[(2-{{(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙氧基]甲基}苯基}氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-({2-[(羟基丙氧基)甲基]苯基}氨基)苄基](2-甲基苯基)甲酮;

3-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}丙基膦酸二乙酯;

2-[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]乙基膦酸二乙酯;

2-[5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]乙基膦酸二乙酯;

2-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氨基}-2-氧代乙基膦酸;

(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-氨基甲酸苄酯;
N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-2-苯氧基-乙酰胺;
N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)-苯基)-3-苯氧基-丙酰胺;
N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酰胺;

N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)-苯基)-琥珀酰胺酸 2-(2-甲氧基-乙氧基)乙酯;

N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-苯磺酰胺;
乙酸(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基氨基甲酰基)-甲酯;

1-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)吡咯烷-2,5-二酮;
2-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)乙基丙酸酯;
2,2-二甲基-丙酸 2-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)乙酯;

[2-氯代-4-([2-[3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙氧基]苯基]氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-([2-(3-羟基丙氧基)苯基]氨基)苯基)(2-甲基苯基)甲酮;
2-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)乙基碳酸叔-丁酯;
2-([[(5-溴代-2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基]氨基]羰基]氨基)乙基 2-甲基丙烯酸酯;

(4-([4-溴代-2-(2-羟基乙基)苯基]氨基)-2-氯代-苯基)(2-甲基苯基)甲酮;
3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯氧基)丙基乙酸酯;
[2-氯代-4-([2-[3-(吗啉-4-基)丙氧基]苯基]氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-N'-(4-苯氧基丁基)琥珀酰胺;

N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-N'-(6-羟基己基)琥珀酰胺;

N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-N'-(2,3-二羟基丙

基)琥珀酰胺;

(1R)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-1-(羟基甲基)丙基氨基甲酸叔-丁酯;

6-[3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基氨基甲酰基)丙酰基氨基]-己基磷酸二乙酯;

N-([2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)丙-2-烯基]氨基)羰基)氨基乙酸乙酯;

2-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)乙基(甲基)氨基甲酸叔-丁酯;

N-(5-溴代-2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-N'-(6-羟基己基)琥珀酰胺;

N-(5-溴代-2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-N'-(2,3-二羟基丙基)琥珀酰胺;

(2Z)-N-[(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)丙-2-烯基]-2-(2,5-二氧化咪唑烷-4-叉)乙酰胺;

(2-氯代-4-([2-(二氟甲基)苯基]氨基)苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

3-[2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基]氨基)苯基]乙基]-1-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

3-[2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基]氨基)苯基]乙基]-5,5-二甲基噁唑啉-2,4-二酮;

4-[2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基]氨基)苯基]乙基]吗啉-3,5-二酮;

1-[2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基]氨基)苯基]乙基]哌啶-2,6-二酮;

4-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基]氨基)苄基]氧基)乙基)吗啉-3,5-二酮;

1-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基]氨基)苄基]氧基)乙基)吡咯烷-2,5-二酮;

2-[3-(2-[5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基]氨基)苄基]乙

基}-2,4,5-三氧代咪唑烷-1-基)乙酸乙酯;

3-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)-3,4-顺式-二乙酰氧基吡咯烷-2,5-二酮;

3-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)噻唑啉-2,4-二酮;

3-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)-1-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

1-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)咪唑烷-2,4,5-三酮;

(2-氯代-4-([2-羟基甲基]苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苄基)乙酸酯。

7. 药用组合物, 该组合物包含权利要求 1-6 中任何一项的化合物。

8. 权利要求 7 的药用组合物, 其中所述组合物包含基于组合物的重量计 0.1%-100% 的式 I 化合物。

9. 权利要求 7 的药用组合物, 其中制剂的剂量单位中含有 0.07mg 至 1g 的式 I 化合物。

10. 权利要求 1-6 中任何一项的化合物在制备治疗或预防疾病的药物中的用途, 其中所述疾病选自: 哮喘、过敏、关节炎、风湿性关节炎、痛风、动脉粥样硬化、慢性炎性肠疾病、增生性和炎性皮肤病紊乱、银屑病、异位性皮炎、葡萄膜炎、脓毒性休克、艾滋病、骨质疏松症和痤疮。

新的氨基苯酰苯类化合物

发明领域

本发明涉及被称为氨基苯酰苯衍生物的一类新化合物、含有所述化合物的药物制剂、这些制剂的剂量单位、通过给予所述化合物进行治疗的方法以及所述化合物在药物制剂生产中的用途。

发明背景

以前的资料中已经描述了一系列密切相关的氨基苯酰苯类化合物(如4-(2-氨基-4-硝基苯基氨基)苯酰苯)(Hussein, F.A.等, Iraqi J. Sci., 22,54-66 (1981))。然而,对它们的用途没有描述。WO 98/32730、WO 01/05744、WO 01/05746、WO 01/05749、WO 01/05751、WO 01/05745 和 W001/42189 公开了体外抑制白细胞介素 1β (IL- 1β) 和人肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 分泌的氨基苯酰苯类抑制剂,所述化合物在治疗细胞因子参与发病机理的炎症性疾病(如哮喘、风湿性关节炎、银屑病、接触性皮炎和异位性皮炎)中具有潜在作用。另外,在12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯(TPA)诱导的鼠慢性皮肤炎症模型中(De Young, L.M.等, Agents Actions, 26, 335-341 (1989); Carlson, R.P.等, Agents Actions, 17, 197-204 (1985); Alford, J.G.等, Agents Action, 37, (1992); Stanley, P.L.等, Skin Pharmacol, 4, 262-271 (1991)),测定了上述专利申请中的化合物的体内抗炎性质。在这些慢性皮肤炎症模型中,所述化合物具有与参照化合物氢化可的松相似的效能。

在 Man-Made Text. India (1987), 30 (6), 275-6, Man-Made Text. India (1986), 29 (5), 224-30 和 Man-Made Text. India (1985), 28 (11), 425, 427-9, 431 中公开了用于印染纺织品的结构上相关的氨基苯酰苯类化合物的制备方法;在 JP 81-61259 中公开了在制备蒽烷印染前体过程中作为反应物的结构上相关的氨基苯酰苯。

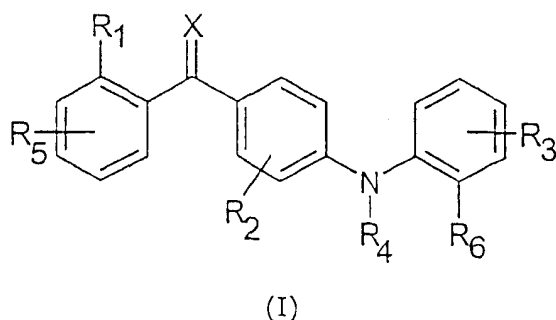
本发明的目的是提供具有优异的物理化学特性、特别是具有较高的生

物利用度的药理活性的苯酰苯衍生物。

发明概述

申请人出人意料地发现，通式 I 的新的氨基苯酰苯衍生物是体外白细胞介素 1β (IL- 1β) 和人肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 分泌的有效抑制剂，这使它们在治疗炎症疾病中具有潜在的作用，在这些炎症疾病中，细胞因子、特别是白细胞介素 1β (IL- 1β) 和人肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的分泌和调节与这些疾病的发病机理有关。细胞因子的抑制或下调可能是由于对 MAP 激酶的抑制所致。

因此，本发明涉及通式 I 的化合物和其药学上可接受的盐、溶剂化物(如它们的水合物)：



其中：

X 代表氧、硫或 N-OR_c；

R₁ 代表选自下列的取代基：卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₃)烯炔基团、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷硫基、(C₁-C₆)烷氨基、(C₁-C₃)烷氧基羰基、氰基、-CONH₂、苯基和硝基；

R₂ 代表一个或多个相同或不同的选自下列的取代基：氢、卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₃)烯炔基团、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷硫基、(C₁-C₆)烷氨基、(C₁-C₃)烷氧基羰基、氰基、-CONH₂、苯基和硝基；

R₃ 代表一个或多个相同或不同的选自下列的取代基：氢、卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、硝基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯炔基团、(C₃-C₁₂)环状炔基团、(C₁-C₁₀)烷氧基、(C₁-C₁₀)烷硫基、(C₁-C₁₀)

烷氧基羰基和苯基;

R_4 代表氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯炔基团、 (C_3-C_6) 环状炔基团或 $-C(O)O-C(R_d)(R_e)(-O-C(O)-R_{14})$; 其中 R_{14} 基团任选被一个或多个相同或不同的 R_8 代表的取代基取代;

R_5 代表一个或多个相同或不同的选自下列的取代基: 氢和 R_1 ;

R_6 代表 (C_1-C_{10}) 烷基-杂环基、 (C_1-C_{10}) 烷基 (C_3-C_{12}) 环状炔基团、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯炔基团、 (C_3-C_{12}) 环状炔基团、杂环基、 (C_2-C_{10}) 炔基、 Y_1R_{21} 、 Y_2R_{22} 或 Y_4R_{24} ; 其中 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯炔基团和 (C_3-C_{12}) 环状炔基团被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代, 其中 (C_1-C_{10}) 烷基-杂环基、 (C_1-C_{10}) 烷基- (C_3-C_{12}) 环状炔基团、杂环基和 (C_2-C_{10}) 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代;

R_7 代表 R_{12} 、 $Y-H$ 或 $Y-R_{14}$; 其中 R_{12} 和 $Y-R_{14}$ 基团任选被一个或多个相同或不同的 R_8 代表的取代基取代;

R_8 代表 R_{12} 、 $Y-H$ 、 $Y-R_{14}$ 或 R_{14} ; 其中 R_{12} 、 $Y-R_{14}$ 和 R_{14} 基团任选被一个或多个相同或不同的 R_9 代表的取代基取代;

R_9 代表 R_{12} 、 $Y-H$ 、 $Y-R_{14}$ 或 R_{14} ; 其中 R_{12} 、 $Y-R_{14}$ 和 R_{14} 基团任选被一个或多个相同或不同的 R_{10} 代表的取代基取代;

R_{10} 代表 R_{12} 、 $Y-H$ 、 $Y-R_{14}$ 或 R_{14} ; 其中 R_{12} 、 $Y-R_{14}$ 和 R_{14} 基团任选被一个或多个相同或不同的 R_{11} 代表的取代基取代;

R_{11} 代表 R_{12} 或 R_{14} ; 其中 R_{12} 和 R_{14} 基团任选被一个或多个相同或不同的 R_{12} 代表的取代基取代;

R_{12} 代表卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷氨基、 (C_1-C_3) 烷氧基羰基、与阴离子相连的 (C_1-C_9) 三烷基铵离子、 (C_2-C_{10}) 二烷基次膦酰基(phosphinoyl)、 (C_1-C_5) 烷基(羟基)次膦酰基、 (C_2-C_{10}) 二烷基次膦酰基氧基、 (C_1-C_5) 烷基(羟基)膦酰基氧基、二羟基次膦酰基、二羟基次膦酰基氧基、氰基、叠氨基、硝基、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR'$ 或 $-CONRR'$, 其中 R 和 R' 代表 (C_1-C_3) 烷基;

Y 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR_a-$ 、 $-NR_aC(Z)NR_b-$ 、 $NR_aC(Z)-$ 、 $-C(Z)NR_a-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(Z)-O-$ 、 $-C(O)Z-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-OC(Z)-$ 、

-NR_aC(Z)O-、-OC(Z)NR_a-、-S(O)₂O-、-OS(O)₂-、-S(O)₂NR_a-、-NR_aS(O)₂-、
-OC(Z)O-、-OC(Z)Z-、-OP(O)(OR_a)O-、-P(O)(OR_a)O-、-C(NR_a)-、
-C(NOR_a)-、-N=C(R_a)-、-N=C(OR_a)-、-N(OR_a)-、-ON(R_a)-、-N(R_a)O-、
-N(R_a)C(=NR_b)NR_c-、-C(=NR_a)NR_b-或-N(R_a)C(=NR_b)-

Z 代表氧或硫；

R₁₄ 代表(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯炔基团、(C₃-C₁₂)环状炔基团、杂环基或(C₂-C₆)炔基；

Y₁ 代表-NR_aC(S)NR_b-、-C(O)-、-C(S)-、-C(S)O-、-C(O)S-、-C(S)S-、
-OC(S)-、-OC(O)-、-NR_aC(S)O-、-OC(Z)NR_a-、-S(O)₂O-、-OS(O)₂-、
-S(O)₂NR_a-、-NR_aS(O)₂-、-OC(Z)O-、-OC(Z)Z-、-OP(O)(OR_a)O-、
-P(O)(OR_a)O-、-C(NR_a)-、-C(NOR_a)-、-N=C(R_a)-、-N=C(OR_a)-、-N(OR_a)-、
-ON(R_a)-、-N(R_a)O-、-N(R_a)C(=NR_b)NR_c-、-C(=NR_a)NR_b-或
-N(R_a)C(=NR_b)-

R₂₁ 代表(C₁-C₁₀)烷基-杂环基、(C₁-C₁₀)烷基-(C₃-C₁₂)环状炔基团、
(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯炔基团、(C₃-C₁₂)环状炔基团、杂环基或(C₂-C₁₀)
炔基；它们中的任何一个均任选被一个或多个相同或不同的 R₇ 代表的取代
基取代；

Y₂ 代表-O-、-S-、-C(O)O-或-C(O)NR_a-；

R₂₂ 代表(C₁-C₁₀)烷基-杂环基、(C₁-C₁₀)烷基-(C₃-C₁₂)环状炔基团、杂环
基、(C₂-C₁₀)炔基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯炔基团或(C₃-C₈)单环炔基团；
其中(C₁-C₁₀)烷基被一个或多个相同或不同的 R₇ 代表的取代基取代，其中
(C₁-C₁₀)烷基-杂环基、(C₁-C₁₀)烷基-(C₃-C₁₂)环状炔基团、杂环基、(C₂-C₁₀)
炔基、(C₂-C₁₀)烯炔基团和(C₃-C₁₂)单环炔基团任选被一个或多个相同或不
同的 R₇ 代表的取代基取代；

Y₄ 代表 -NR_aC(O)NR_bCH(R_c)-、-NR_aC(O)NR_bS(O)₂-、-NR_a-、
-NR_aC(Z)-、-NR_aC(O)OCH(R_c)-、-NR_aC(O)NR_bC(R_d)(R_e)-OC(O)-或
-NR_aC(O)OC(R_d)(R_e)-OC(O)-；

R₂₄ 代表(C₁-C₁₀)烷基-杂环基、(C₁-C₁₀)烷基-(C₃-C₁₂)环状炔基团、杂环
基、(C₂-C₁₀)炔基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯炔基团或(C₃-C₁₂)环状炔基团；

其中(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯炔基团和(C₃-C₁₂)环状炔基团被一个或多个相同或不同的 R₁₅ 代表的取代基取代, 其中(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯炔基团、(C₃-C₁₂)环状炔基团、(C₁-C₁₀)烷基-杂环基、(C₁-C₁₀)烷基-(C₃-C₁₂)环状炔基团、杂环基和(C₂-C₁₀)炔基任选被一个或多个相同或不同的 R₇ 代表的取代基取代;

R₁₅ 代表 R_{12a}、R_{12b} 或 R_{12c}; 其中 R_{12a}、R_{12b} 和 R_{12c} 任选被一个或多个相同或不同的 R₇ 代表的取代基取代;

R_{12a} 代表(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷硫基、(C₁-C₆)烷氨基、(C₁-C₃)烷氧基羰基、-CONHR'或-CONRR', 其中 R 和 R'代表(C₁-C₃)烷基; 它们中的任何一个均可以被一个或多个相同或不同的 R₄₂ 代表的取代基取代; 前提是当 R_{12a} 或 R₁₅(包括进一步被 R₄₂ 取代的基团)代表下式基团时: -(Q-O)_n-Q 或-CH₂(Q-O)_n-Q, 其中 Q 为(C₁-C₃)烷基且 n 为大于 1 的整数, 那么所述基团包括具有至少 16 个碳原子的连续的线性序列;

R_{12b} 代表(C₄-C₁₀)烷氧基、(C₄-C₁₀)烷硫基、(C₇-C₁₂)烷氨基、(C₄-C₁₀)烷氧基羰基、-CONHR'或-CONRR', 其中 R 和 R'代表(C₄-C₁₀)烷基; 它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的 R₇ 代表的取代基取代;

R_{12c} 代表-Y₅(C₁-C₁₀)烷基、-Y-芳基、-Y-杂环基、-Y-(C₃-C₁₂)环状炔基团和-Y-(C₂-C₁₀)烯炔基团; 它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的 R₇ 代表的取代基取代;

Y₅ 代表-S(O)-、-S(O)₂-、-NR_aC(Z)-、-NR_aC(Z)NR_b-、-C(S)NR_a-、-C(O)-、-C(S)-、-C(S)O-、-C(O)S-、-C(S)S-、-OC(Z)-、-NR_aC(Z)O-、-OC(Z)NR_a-、-S(O)₂O-、-OS(O)₂-、-S(O)₂NR_a-、-NR_aS(O)₂-、-OC(Z)O-、-OC(Z)Z-、-OP(O)(OR_a)O-、-P(O)(OR_a)O-、-C(NR_a)-、-C(NOR_a)-、-N=C(R_a)-、-N=C(OR_a)-、-N(OR_a)-、-ON(R_a)-、-N(R_a)O-、-N(R_a)C(=NR_b)NR_c-、-C(=NR_a)NR_b-或-N(R_a)C(=NR_b)-;

R₄₂ 代表-Y-H、Y-R₁₄、R₅₂、卤素、三氟甲基、氰基、叠氮基或硝基; 其中, R₅₂ 和-Y-R₁₄ 任选被一个或多个相同或不同的 R₈ 代表的取代基取代;

R₅₂ 代表(C₆-C₁₀)烷基、(C₂-C₆)烯炔基团、(C₃-C₁₂)环状炔基团、杂环基、(C₂-C₆)炔基或杂芳基;

R_a 、 R_b 和 R_c 分别独立代表氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯炔基团、 (C_3-C_{12}) 环状炔基团、芳基、杂环基或 (C_2-C_6) 炔基；它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的 R_{12} 代表的取代基取代；

R_d 和 R_e 分别独立代表氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯炔基团或 (C_3-C_{12}) 环状炔基团；它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的 R_{12} 代表的取代基取代。

在另一方面，本发明涉及包含式 I 化合物或它们药学上可接受的盐的药物制剂，该制剂任选还含有药学上可接受的赋形剂或载体。

在另一方面，本发明还涉及治疗宿主炎症的方法，该方法包括给予所述宿主有效量的式 I 化合物。

在另一方面，本发明还涉及式 I 化合物在制备治疗炎症的药物中的用途，任选与药学上可接受的赋形剂或载体一起。

发明详述

众所周知，在许多(即使不是大部分)药物开发过程中，在体外筛选阶段似乎非常具有前景的化合物在体内测试时却不具有治疗作用。对这个结果有几种解释，如药物代谢机制过快或血浆稳定性不足，但是，十分常见的原因却是生物利用度不高。药物的生物利用度是由几种因素决定的，这些因素广义上指其物理化学性质。生物利用度的关键的物理化学性质为如水溶度和 $\log P$ ，定义为 $\log(\text{在辛烷中的溶度}/\text{在水中的溶度})$ 。如果药物具有在 1-5 之间的 $\log P$ 值，那么大部分药物具有较理想的生物利用度。因此，在药物开发中，如果能够成功地将分子中的一个或多个不具有生物活性的可以被取代的基团的物理化学性质进行适当的处理，那么则能够提高该药物的生物利用度。本发明者出乎意料地发现，可以对 R_6 代表的取代基进行处理以控制所述化合物的物理化学性质，同时在很大程度上可以保持式 I 化合物的生物活性。

因此，本发明优选的化合物为那些其中 R_1 代表选自下列的取代基的化合物：卤素、羟基、三氟甲基、氨基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯炔基团、 (C_1-C_3) 烷氧基和氰基。

在另一个优选的实施方案中, R_2 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基: 氢、卤素、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯炔基团和 (C_1-C_3) 烷氧基。

在另一个优选的实施方案中, R_3 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基: 氢、卤素、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯炔基团、 (C_3-C_6) 单环炔基团、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_1-C_6) 烷氧基羰基。

在另一个优选的实施方案中, R_4 代表氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 烯炔基团。

在另一个优选的实施方案中, R_5 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基: 氢和卤素、羟基、三氟甲基、氨基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯炔基团、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷氧基羰基和氰基。

在另一个优选的实施方案, X 代表 O 或 $N-OR_c$ 。

在另一个优选的实施方案, R_6 代表 (C_1-C_6) 烷基-杂环基、 (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_9) 环状炔基团、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯炔基团、 (C_3-C_6) 环状炔基团、杂环基、 (C_2-C_6) 炔基、 Y_1R_{21} 、 Y_2R_{22} 或 Y_4R_{24} ; 其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯炔基团和 (C_3-C_6) 环状炔基团可以被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代, 其中 (C_1-C_6) 烷基-杂环基、 (C_2-C_6) 烷基- (C_3-C_9) 环状炔基团、杂环基和 (C_2-C_6) 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代;

R_7 代表 R_{12} 、 $Y-H$ 或 $Y-R_{14}$; 其中 R_{12} 和 $Y-R_{14}$ 基团任选被一个或多个相同或不同的 R_8 代表的取代基取代;

R_8 代表 R_{12} 、 $Y-H$ 、 $Y-R_{14}$ 或 R_{14} ; 其中 R_{12} 、 $Y-R_{14}$ 和 R_{14} 基团任选被一个或多个相同或不同的 R_9 代表的取代基取代;

R_9 代表 R_{12} 、 $Y-H$ 、 $Y-R_{14}$ 或 R_{14} ; 其中 R_{12} 、 $Y-R_{14}$ 和 R_{14} 基团任选被一个或多个相同或不同的 R_{10} 代表的取代基取代;

R_{10} 代表 R_{12} 或 R_{14} ; 其中 R_{12} 、 $Y-R_{14}$ 和 R_{14} 基团任选被一个或多个相同或不同的 R_{12} 代表的取代基取代;

R_{12} 代表卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷氨基、 (C_1-C_3) 烷氧基羰基、与阴离子相连的 (C_1-C_6) 三烷

基铵离子、(C₂-C₆)二烷基次膦酰基、(C₁-C₃)烷基(羟基)次膦酰基、(C₂-C₆)二烷基次膦酰基氧基、(C₁-C₃)烷基(羟基)次膦酰基氧基、二羟基次膦酰基、二羟基次膦酰基氧基、氰基、叠氮基、硝基、-CHO、-COOH、-CONH₂、-CONHR'或-CONRR'; 其中 R 和 R'代表(C₁-C₃)烷基;

Y 代表-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR_a-、-NR_aC(Z)NR_b-、-NR_aC(Z)-、-C(Z)NR_a-、-C(O)-、-C(Z)O-、-OC(Z)-、-NR_aC(Z)O-、-OC(Z)NR_a-、-S(O)₂O-、-OS(O)₂-、-S(O)₂NR_a-、-NR_aS(O)₂-、-OC(Z)Z-、-OP(O)(OR_a)O-、-P(O)(OR_a)O-、-C(NOR_a)-、-N(OR_a)-、-ON(R_a)-、-N(R_a)O-、-N(R_a)C(=NR_b)NR_c-、-C(=NR_a)NR_b-或-N(R_a)C(=NR_b)-;

Z 代表氧;

R₁₄ 代表(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯炔基团、(C₃-C₉)环状炔基团、杂环基或(C₂-C₆)炔基;

Y₁ 代表-NR_aC(S)NR_b-、-C(O)-、-OC(O)-、-NR_aC(S)O-、-OC(Z)NR_a-、-S(O)₂NR_a-、-NR_aS(O)₂-、-OC(Z)O-、-C(NR_a)-、-C(NOR_a)-、-N(OR_a)-、-ON(R_a)-、-N(R_a)O-、-N(R_a)C(=NR_b)NR_c-、-C(=NR_a)NR_b-或-N(R_a)C(=NR_b)-;

R₂₁ 代表(C₁-C₆)烷基-杂环基、(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₉)环状炔基团、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯炔基团、(C₃-C₉)环状炔基团、杂环基或(C₂-C₆)炔基; 它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的 R₇ 代表的取代基取代;

Y₂ 代表-O-、-S-、-C(O)O-或-C(O)NR_a-;

R₂₂ 代表(C₁-C₆)烷基-杂环基、(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₉)环状炔基团、杂环基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯炔基团或(C₃-C₉)单环炔基团; 其中(C₁-C₆)烷基可以被一个或多个相同或不同的 R₇ 代表的取代基取代, 其中(C₁-C₆)烷基-杂环基、(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₉)环状炔基团、杂环基、(C₂-C₆)炔基、(C₂-C₆)烯炔基团和(C₃-C₉)单环炔基团任选被一个或多个相同或不同的 R₇ 代表的取代基取代;

Y₄ 代表 -NR_aC(O)NR_bCH(R_c)-、-NR_aC(O)NR_bS(O)₂-、-NR_a-、-NR_aC(Z)-、-NR_aC(O)OCH(R_c)-、-NR_aC(O)NR_bC(R_d)(R_e)-OC(O)-或-NR_aC(O)OC(R_d)(R_e)-OC(O)-;

R_{24} 代表 (C_1-C_6) 烷基-杂环基、 (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_9) 环状烃基团、杂环基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯炔基团或 (C_3-C_9) 环状烃基团；其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯炔基团和 (C_3-C_9) 环状烃基团可以被一个或多个相同或不同的 R_{15} 代表的取代基取代，且其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯炔基团、 (C_3-C_9) 环状烃基团、 (C_1-C_6) 烷基-杂环基、 (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_9) 环状烃基团、杂环基和 (C_2-C_6) 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代；

R_{15} 代表 R_{12a} 、 R_{12b} 或 R_{12c} ；其中 R_{12a} 、 R_{12b} 和 R_{12c} 任选被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代；

R_{12a} 代表 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷氨基、 (C_1-C_3) 烷氧基羰基、 $-\text{CONHR}'$ 或 $-\text{CONRR}'$ ，其中 R 和 R' 代表 (C_1-C_3) 烷基；它们中的任何一个可以被一个或多个相同或不同的 R_{42} 代表的取代基取代；前提是当 R_{12a} 或 R_{15} (进一步包括 R_{42} 取代基)代表下式基团时： $-(Q-O)_n-Q$ 或 $-\text{CH}_2(Q-O)_n-Q$ ，其中 Q 为 (C_1-C_3) 烷基，且 n 为大于 1 的整数，那么所述基团包括具有至少 16 个碳原子的连续的线性序列；

R_{12b} 代表 (C_4-C_6) 烷氧基、 (C_4-C_6) 烷硫基、 (C_7-C_{12}) 烷氨基、 (C_4-C_8) 烷氧基羰基、 $-\text{CONHR}'$ 或 $-\text{CONRR}'$ ；其中 R 和 R' 代表 (C_4-C_8) 烷基；它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代；

R_{12c} 代表 $-\text{Y}_5(C_1-C_6)$ 烷基、 $-\text{Y}$ -芳基、 $-\text{Y}$ -杂环基、 $-\text{Y}$ - (C_3-C_9) 环状烃基团和 $-\text{Y}$ - (C_2-C_6) 烯炔基团；它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的代表的取代基取代 R_7 ；

Y_5 代表 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{Z})-$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{Z})\text{NR}_b-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{Z})-$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{Z})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_a-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a-$ 、 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{Z})\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_a)\text{O}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_a)\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_a)-$ 、 $-\text{C}(\text{NOR}_a)-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}_a)-$ 、 $-\text{ON}(\text{R}_a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(=\text{NR}_b)\text{NR}_c-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_a)\text{NR}_b-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(=\text{NR}_b)-$ ；

R_{42} 代表 $-\text{Y}-\text{H}$ 、 $-\text{Y}-\text{R}_{14}$ 、 R_{52} 、卤素、三氟甲基、氰基、叠氮基或硝基；其中 R_{52} 和 $-\text{Y}-\text{R}_{14}$ 任选被一个或多个相同或不同的 R_8 代表的取代基取代；

R_{52} 代表 (C_6-C_8) 烷基、 (C_2-C_4) 烯炔基团、 (C_3-C_6) 环状烃基团、杂环基、 (C_2-C_4) 炔基或杂芳基；

R_a 、 R_b 和 R_c 独立代表氢、(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯炔基团、(C₃-C₉)环状炔基团、芳基、杂环基或(C₂-C₄)炔基；它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的 R_{12} 代表的取代基取代；

R_d 和 R_e 独立代表氢、(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯炔基团和(C₃-C₉)环状炔基团；它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的 R_{12} 代表的取代基取代。

在另一个优选的实施方案中， R_1 代表选自下列基团的取代基：卤素、羟基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₃)烯炔基团、(C₁-C₃)烷氧基和氰基；

R_2 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基：氢、卤素、羟基、三氟甲基、(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₃)烯炔基团和(C₁-C₃)烷氧基；

R_3 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基：氢、卤素、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯炔基团、(C₃-C₆)单环炔基团、(C₁-C₆)烷氧基和(C₁-C₆)烷氧基羰基；

R_4 代表氢、(C₁-C₆)烷基或(C₂-C₆)烯炔基团；

且 R_5 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基：氢和卤素、羟基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₃)烯炔基团、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷氧基羰基和氰基。

在更加优选的实施方案中， R_1 代表选自下列基团的取代基：卤素、氰基、甲基和甲氧基。

在更加优选的实施方案中， R_2 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基：氢、卤素、氰基、甲基和甲氧基。

在更加优选的实施方案中， R_3 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基：氢、卤素、羟基、甲基、甲氧基和氰基。

在更加优选的实施方案中， R_4 代表氢、甲基或乙基。

在更加优选的实施方案中， R_5 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基：氢、卤素、羟基、三氟甲基、甲基、乙基和甲氧基。

在更加优选的实施方案中，X 代表 O。

在更加优选的实施方案中， R_6 代表(C₁-C₄)烷基-杂环基、(C₁-C₄)烷基

-(C₃-C₆)环状烃基团、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₄)烯烃基团、杂环基、(C₂-C₄)炔基、Y₁R₂₁、Y₂R₂₂或Y₄R₂₄；其中(C₁-C₆)烷基和(C₂-C₄)烯烃基团可以被一个或多个相同或不同的R₇代表的取代基取代，且其中(C₁-C₄)烷基-杂环基、(C₁-C₄)烷基-(C₃-C₆)环状烃基团、杂环基和(C₂-C₄)炔基任选被一个或多个相同或不同的R₇代表的取代基取代；

R₇代表R₁₂、Y-H或Y-R₁₄；其中R₁₂和Y-R₁₄基团任选被一个或多个相同或不同的R₈代表的取代基进一步取代；

R₈代表R₁₂、Y-H、Y-R₁₄或R₁₄；其中R₁₂、Y-R₁₄和R₁₄基团任选被一个或多个相同或不同的R₉代表的取代基进一步取代；

R₉代表R₁₂、Y-R₁₄或R₁₄；其中R₁₂、Y-R₁₄和R₁₄基团任选被一个或多个相同或不同的R₁₂代表的取代基取代；

R₁₂代表卤素、羟基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷硫基、(C₁-C₆)烷氨基、(C₁-C₃)烷氧基羰基、与阴离子相连的(C₁-C₆)三烷基铵离子、(C₂-C₆)二烷基次膦酰基、(C₂-C₆)二烷基次膦酰基、二羟基次膦酰基、二羟基次膦酰基氧基、氰基、-COOH、-CONH₂、-CONHR'或-CONRR'；其中R和R'代表(C₁-C₃)烷基；

Y代表-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR_a-、-NR_aC(Z)NR_b-、-NR_aC(Z)-、-C(Z)NR_a-、-C(O)-、-C(Z)O-、-OC(Z)-、-NR_aC(Z)O-、-OC(Z)NR_a-、-S(O)₂O-、-OS(O)₂-、-S(O)₂NR_a-、-NR_aS(O)₂-、-OC(Z)Z-、-N(R_a)C(=NR_b)NR_c-、-C(=NR_a)NR_b-或-N(R_a)C(=NR_b)-

Z代表氧；

R₁₄代表(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯烃基团、(C₃-C₆)环状烃基团、杂环基或(C₂-C₃)炔基；

Y₁代表-NR_aC(S)NR_b-、-C(O)-、-OC(O)-、-NR_aC(S)O-、-OC(Z)NR_a-、-S(O)₂NR_a-、-NR_aS(O)₂-或-OC(Z)O-

R₂₁代表(C₁-C₄)烷基-杂环基、(C₁-C₄)烷基-(C₃-C₆)环状烃基团、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₄)烯烃基团、(C₃-C₆)环状烃基团、杂环基或(C₂-C₆)炔基；它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的R₇代表的取代基取代；

Y₂代表-O-、-S-、-C(O)O-或C(O)NR_a-

R_{22} 代表 (C_1-C_4) 烷基-杂环基、 (C_1-C_4) 烷基- (C_3-C_6) 环状烃基团、杂环基、 (C_2-C_4) 炔基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_4) 烯烃基团或 (C_3-C_6) 单环烃基团；其中 (C_1-C_6) 烷基可以被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代，且其中 (C_1-C_4) 烷基-杂环基、 (C_1-C_4) 烷基- (C_3-C_6) 环状烃基团、杂环基、 (C_2-C_4) 炔基、 (C_2-C_4) 烯烃基团和 (C_3-C_6) 单环烃基团任选被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代；

Y_4 代表 $-NR_aC(O)NR_bCH(R_c)-$ 、 $-NR_aC(O)NR_bS(O)_2-$ 、 $-NR_a-$ 、 $-NR_aC(Z)-$ 、 $-NR_aC(O)OCH(R_c)-$ 、 $-NR_aC(O)NR_bC(R_d)(R_e)-OC(O)-$ 或 $-NR_aC(O)OC(R_d)(R_e)-OC-OC(O)-$ ；

R_{24} 代表 (C_1-C_4) 烷基-杂环基、 (C_1-C_4) 烷基- (C_3-C_6) 环状烃基团、杂环基、 (C_2-C_4) 炔基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_4) 烯烃基团或 (C_3-C_9) 环状烃基团；其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_4) 烯烃基团和 (C_3-C_9) 环状烃基团可以被一个或多个相同或不同的 R_{15} 代表的取代基取代，且其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_4) 烯烃基团、 (C_3-C_9) 环状烃基团、 (C_1-C_4) 烷基-杂环基、 (C_1-C_4) 烷基- (C_3-C_6) 环状烃基团、杂环基和 (C_2-C_4) 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代；

R_{15} 代表 R_{12a} 、 R_{12b} 或 R_{12c} ；其中 R_{12a} 、 R_{12b} 和 R_{12c} 任选被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代；

R_{12a} 代表 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷基氨基、 (C_1-C_3) 烷氧基羰基、 $-CONHR'$ 或 $-CONRR'$ ，其中 R 和 R' 代表 (C_1-C_3) 烷基；它们中的任何一个可以被一个或多个相同或不同的 R_{42} 代表的取代基取代；前提是当 R_{12a} 或 R_{15} (进一步包括 R_{42} 取代基) 代表下式基团时： $-(Q-O)_n-Q$ 或 $-CH_2(Q-O)_n-Q$ ，其中 Q 为 (C_1-C_3) 烷基，且 n 为大于 1 的整数，那么所述基团包括具有至少 16 个碳原子的连续的线性序列；

R_{12b} 代表 (C_4-C_6) 烷氧基、 (C_4-C_6) 烷硫基、 (C_7-C_{12}) 烷基氨基、 (C_4-C_8) 烷氧基羰基、 $-CONHR'$ 或 $-CONRR'$ ，其中 R 和 R' 代表 (C_4-C_8) 烷基；它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的 R_7 代表的取代基取代；

R_{12c} 代表 $-Y_5(C_1-C_6)$ 烷基、 $-Y$ -芳基、 $-Y$ -杂环基、 $-Y-(C_3-C_9)$ 环状烃基团和 $-Y-(C_2-C_6)$ 烯烃基团；它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同

的 R_7 代表的取代基取代;

Y_5 代表 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR_aC(Z)-$ 、 $-NR_aC(Z)NR_b-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(Z)-$ 、 $-NR_aC(Z)O-$ 、 $-OC(Z)NR_a-$ 、 $-S(O)_2NR_a-$ 、 $-NR_aS(O)_2-$ 或 $OC(Z)O-$;

R_{12} 代表 $-Y-H$ 、 $Y-R_{14}$ 、 R_{52} 、卤素、三氟甲基、氰基、叠氮基或硝基; 其中 R_{52} 和 $-Y-R_{14}$ 任选被一个或多个相同或不同的 R_8 代表的取代基取代;

R_{52} 代表 (C_6-C_8) 烷基、 (C_2-C_4) 烯烃基团、 (C_3-C_6) 环状烃基团、杂环基、 (C_2-C_4) 炔基或杂芳基;

R_a 、 R_b 和 R_c 独立代表氢、 (C_1-C_2) 烷基、 (C_2-C_3) 烯烃基团或 (C_2-C_3) 炔基; 它们中的任何一个任选被一个或多个相同或不同的 R_{12} 代表的取代基取代;

R_d 和 R_e 独立代表氢或 (C_1-C_2) 烷基。

在更加优选的实施方案中, R_1 代表选自下列基团的取代基: 卤素、氰基、甲基和甲氧基;

R_2 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基: 氢、卤素、氰基、甲基和甲氧基;

R_3 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基: 氢、卤素、羟基、甲基、甲氧基和氰基;

R_4 代表氢、甲基或乙基;

R_5 代表一个或多个独立选自下列基团的取代基: 氢、卤素、羟基、三氟甲基、甲基、乙基和甲氧基;

且 X 代表 O 。

在一个特别优选的实施方案中, X 代表 O ; R_1 代表甲基; R_2 代表 $2-Cl$; R_3 代表氢或 $4-Br$, 且 R_4 和 R_5 代表氢。

药物的生物利用度通常与所述药物的分子量成反比。也就是说, 这意味着任何生物学活性结构都具有一个分子量上限, 超过该上限, 该药物将不再具有活性, 这是由多种因素导致的, 例如溶解性不足、不能通过细胞膜、药物与受体相互作用的空间位阻等。因此, 在更加优选的实施方案中, 本发明涉及分子量在 $1500Da$ 以下或约 $1500Da$ 的式 I 化合物, 优选分子量在 $1200Da$ 以下或约 $1200Da$, 且更优选在 $800Da$ 以下或约 $800Da$ 。

在更加优选的实施方案中，式 I 化合物选自下列化合物及它们药学上可接受的盐和溶剂合物(例如水合物)：

[2-氯代-4-({2-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮；

(2-氯代-4-{{2-(2-(羟基乙基)苯基)氨基}苯基}(2-甲基苯基)甲酮；

2-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)乙基乙酸酯；

4-(2-{2-[(3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基)氨基]苯基}乙氧基)-4-氧代丁酸；

2-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)乙基己酸酯；

2-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)-1-甲基乙基乙酸酯；

(2-氯代-4-{{2-(2-羟基丙基)苯基}氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮；

[2-氯代-4-({2-[(1E)-3-羟基丙-1-烯基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮；

(2-氯代-4-{{2-(3-羟基丙基)苯基}氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮；

[2-氯代-4-({2-[(1E)-4-羟基丁-1-烯基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮；

[4-({2-[(1E)-3-氨基丙-1-烯基]苯基}氨基)-2-氯代苯基](2-甲基苯基)甲酮；

(2E)-3-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)丙-2-烯基膦酸二乙酯；

[2-氯代-4-({2-[(1E)-3-羟基-3-甲基丁-1-烯基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮；

(2E)-3-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)丙烯酸乙酯；

(2E)-3-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)丙烯酸；

{2-氯代-4-[(2-{{(1E)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]丙-1-烯基}苯基}氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮；

[2-氯代-4-({2-[(1E)-3-(2,3-二羟基丙氧基)丙-1-烯基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮；

(1R)-3-{{[(2E)-3-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)丙-2-

烯基]氨基}-1-(羟基甲基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔-丁酯;

O-(叔-丁基)-N-([[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]氨基]羰基)-L-丝氨酸甲酯;

N-(叔-丁基)-N'-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]硫脲;

N-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-4-氧代戊酰胺;

N-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-N'-乙基脲;

4-{[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]氨基}-4-氧代丁酸乙酯;

N-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-N'-环己脲;

N'-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-N,N-二甲基琥珀酰胺;

[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]丙二酸二甲酯;

[2-氯代-4-({2-[(1E)-3-吗啉-4-基丙-1-烯基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

6-O-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-1,2:3,4-二-O-(1-甲基亚乙基)- α -D-吡喃半乳糖;

甲基 5-O-[(2)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-2,3-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-呋喃核苷;

甲基 5-O-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]- β -D-呋喃核苷;

(4E)-5-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)-2-(甲基磺酰基)戊-4-烯酸甲酯;

{[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]硫代}乙酸乙酯;

[2-氯代-4-{[2-((1E)-3-{双[2-(乙酰氧基)乙基]氨基}丙-1-烯基)苯基]氨基}苯基](2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-{[2-((1E)-3-{双[2-(羟基)乙基]氨基}丙-1-烯基)苯基]氨基}苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{[2-((1E)-3-{4-[2-(乙酰氧基)乙基]哌啶-1-基}丙-1-烯基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[(2-{(1E)-3-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]丙-1-烯基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[(2-{2-[(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-({2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[(2-{2-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{[2-(2-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}乙基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[(2-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

1-[3-({2-[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基]乙基}氨基)丙基]吡咯烷-2-酮;

{2-氯代-4-[(2-{2-[甲基(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{[2-(2-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]氨基}乙基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[(2-{2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{[2-(2-吗啉-4-基乙基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[(2-{2-[(2,3-二羟基丙基)氨基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

(4-{[2-(氨基甲基)苯基]氨基}-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{[2-({2-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

{2-氯代-4-[(2-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基]甲基)苯基]氨基}苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-({2-[(2-{2-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-({2-[(3,3,3-三氟丙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基膦酸二乙酯;

2-[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;

{2-氯代-4-[(2-[(2-羟基乙氧基)乙氧基]甲基)苯基]氨基}苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-({2-[(羟基乙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{[2-({2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

[4-({4-溴代-2-[(2-羟基乙氧基)甲基]苯基}氨基)-2-氯苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(4-{[4-溴代-2-({2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)苯基]氨基}-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

{4-[(4-溴代-2-[(2-羟基乙氧基)乙氧基]甲基)苯基]氨基}-2-氯苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基膦酸二乙酯;

[4-({4-溴代-2-[(3,3,3-三氟丙氧基)甲基]苯基}氨基)-2-氯苯基](2-甲基苯基)甲酮;

2-{[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基 4-甲基苯磺酸酯;

2-{[5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基

4-甲基苯磺酸酯;

2-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基)乙氧基)乙基 4-甲基苯磺酸酯;

2-[2-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基)乙氧基)乙氧基]乙基 4-甲基苯磺酸酯;

[4-([4-溴代-2-[(2-碘代乙氧基)甲基]苯基}氨基)-2-氯苯基](2-甲基苯基)甲酮;

{4-[(4-溴代-2-[[2-(2-碘代乙氧基)乙氧基]甲基]苯基}氨基]-2-氯苯基}(2-甲基苯基)甲酮;

(4-[[4-溴代-2-([2-[2-(2-碘代乙氧基)乙氧基]乙氧基)甲基]苯基]氨基]-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

[2-氯代-4-([2-[(2-碘代乙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

2-([2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基)乙基膦酸二乙酯;

2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基)乙基膦酸二乙酯;

2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基)乙氧基)乙基膦酸二乙酯;

2-[2-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基)乙氧基)乙氧基]乙基膦酸二乙酯;

2-([2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氨基)-2-氧代乙基膦酸二乙酯;

2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基]氨基)-2-氧代乙基膦酸二乙酯;

{[2-([5-溴代-3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基)乙基(二乙氧基磷酰基)乙酸酯;

2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基膦酸;

N-[2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]-2,2,2-三氟乙烷磺

酰胺;

N-[5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基]-2,2,2-三氟乙烷磺酰胺;

{2-氯代-4-[(2-{{(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙氧基}甲基}苯基)氨基]苯基}{2-甲基苯基}甲酮;

[2-氯代-4-({2-[(羟基丙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

3-{[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}丙基膦酸二乙酯;

2-[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基]乙基膦酸二乙酯;

2-[5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基]乙基膦酸二乙酯;

2-{[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氨基}-2-氧代乙基膦酸;

(2-{{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基}-氨基甲酸苄基酯;

N-(2-{{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基}-2-苯氧基)-乙酰胺;

N-(2-{{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}-苯基}-3-苯氧基)-丙酰胺;

N-(2-{{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基}-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基))-乙酰胺;

N-(2-{{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}-苯基}-琥珀酸 2-(2-甲氧基-乙氧基)乙酯;

N-(2-{{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基}-苯磺酰胺;

乙酸(2-{{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基}氨基甲酰基)-甲酯;

1-(2-{{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基})吡咯烷-2,5-二酮;

2-(2-{{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基})乙基丙酸酯;

2,2-二甲基-丙酸 2-(2-{{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基})乙酯;

[2-氯代-4-({2-[3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙氧基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;

(2-氯代-4-{{2-(3-羟基丙氧基)苯基}氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;
2-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)乙基碳酸叔-丁酯;
2-({[(5-溴代-2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)氨基]羰基}氨基)乙基 2-甲基丙烯酸酯;
(4-{{4-溴代-2-(2-羟基乙基)苯基}氨基}-2-氯代-苯基)(2-甲基苯基)甲酮;
3-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯氧基)丙基乙酸酯;
[2-氯代-4-({2-[3-(吗啉-4-基)丙氧基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮;
N-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)-N'-(4-苯氧基丁基)琥珀酰胺;
N-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)-N'-(6-羟基己基)琥珀酰胺;
N-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)-N'-(2, 3-二羟基丙基)琥珀酰胺;
(1R)-3-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)-1-(羟基甲基)丙基氨基甲酸叔-丁酯;
6-[3-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基氨基甲酰基)丙酰基氨基]-己基磷酸二乙酯;
N-({[(2E)-3-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)(丙-2-烯基)氨基]羰基}氨基)乙酸乙酯;
2-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)乙基(甲基)氨基甲酸叔-丁酯;
N-(5-溴代-2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)-N'-(6-羟基己基)琥珀酰胺;
N-(5-溴代-2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)-N'-(2,3-二羟基丙基)琥珀酰胺;
(2Z)-N-[(2E)-3-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)丙-2-烯基]-2-(2,5-二氧代咪唑烷-4-叉)乙酰胺;
(2-氯代-4-{{2-(二氟甲基)苯基}氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮;

3-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基}乙基}-1-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

3-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基}乙基}-5,5-二甲基噁唑啉-2,4-二酮;

4-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基}乙基}吗啉-3,5-二酮;

1-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基}乙基}哌啶-2,6-二酮;

4-(2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙基)吗啉-3,5-二酮;

1-(2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙基)吡咯烷-2,5-二酮;

2-[3-(2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙基)-2,4,5-三氧代咪唑烷-1-基]乙酸乙酯;

3-(2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙基)-3,4-顺式-二乙酸基吡咯烷-2,5-二酮;

3-(2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙基)噻唑啉-2,4-二酮;

3-(2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙基)-1-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

1-(2-{{5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基}氧基}乙基)咪唑烷-2,4,5-三酮;

(2-氯代-4-{{[(2-羟基甲基)苯基]氨基}苯基})(2-甲基苯基)甲酮;

2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苄基乙酸酯。

式 I 化合物可能含有双键、环系和不对称碳原子,因此,可能存在异构体。可以理解,本发明也涉及通式 I 代表的所有的异构形式,包括纯形式和它们的混合物。

术语“药学上可接受的盐”意指将式 I 化合物与适当的无机或有机酸反应制备的盐，所述酸包括如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、乙酸、磷酸、乳酸、马来酸、苯二甲酸、柠檬酸、丙酸、苯甲酸、戊二酸、葡糖酸、甲磺酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、甲苯磺酸、氨基磺酸或富马酸。式 I 化合物的药学上可接受的盐也可以通过使其与适当的碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、氨等反应制备。

术语“溶剂”意指化合物(如式 I 化合物)和溶剂(如乙醇、丙三醇和水)的相互反应形成的物质，所述物质为固体形式。当溶剂为水时，所述物质是指水合物。

术语“碳原子的连续的线性序列”意指一个碳原子列，而不包括任何氢原子。因此，二乙基醚和二-1-丙基酮为分别具有 5 或 7 个原子的连续的线性序列。

术语“卤素”意指周期表中的第 7 主族的成员，即氟、氯、溴和碘。

术语“烷基”意指通过移除任何碳原子上的氢原子衍生的直链或支链一价烷基团，它包括伯、仲和叔烷基基团，包括例如(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₁₀)烷基、甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、己基、庚基、癸基等。

术语“烯基”意指一个具有一个或多个碳-碳双键(可以为 E 或 Z 立体化学)的直链或支链无环烯。该术语包括，例如(C₂-C₁₀)烯基、(C₂-C₃)烯基、乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基和 2-甲基-2-丙烯基、2,4-戊二烯基等。

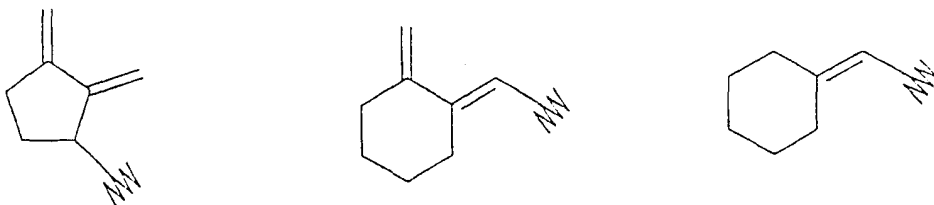
术语“烷氧基”意指式-OR 的基团，其中 R 为上文所定义的烷基，例如(C₁-C₁₀)烷氧基、(C₁-C₃)烷氧基、甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、叔-丁氧基等。

术语“烷硫基”意指式-SR 的基团，其中 R 为上文所定义的烷基，例如(C₁-C₁₀)烷硫基、(C₁-C₃)烷硫基、甲硫基、乙硫基、n-丙硫基、2-丙硫基等。

术语“烷氨基”意指式-NHR 或-NR₂的基团，其中 R 为上文所定义烷基，包括例如甲基氨基、二甲基氨基、二-(n-丙基)氨基、n-丁基(乙基)氨基等。

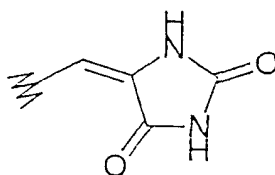
术语“烷氧基羰基”意指式- COOR 的基团，其中R为上文所定义烷基，包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、n-丙氧基羰基、i-丙氧基羰基等。

术语“环状烃基团”包括饱和的和不饱和的任选稠合的双环烃基团，例如 $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 环烷基、环丙基、环戊基、环己基和环辛基、 $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 环烯基团(例如环丙-2-烯基、环丁-2-烯基、环戊-2-烯基、环己-3-烯基、环辛-4-烯基、环己-3,5-二烯基、茛满基、茛基、1,4-二氢萘基、苯基和萘基。术语“环状烃基团”也包括上文定义的化合物，其中一个或多个环- CH_2 -部分可被- $\text{C}(\text{O})$ -部分和/或环外碳-碳双键替代，例如氧代环己基、氧代环戊基、4-氧代-1,2,3,4-四氢萘-1-基、1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-1-基、2-氧代环己-3-烯-1-基和2-氧代环己-1-烯-1-基以及下式的基团：



术语“炔基”意指通过移除任何碳原子上的氢原子衍生的一个直链或支链炔的一价基团，它分别包括伯、仲和叔烷基基团，并且具有指定的碳原子的数量，包括例如 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ 炔基、乙炔基、丙炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基等。

术语“杂环基”意指饱和的或不饱和的任选稠合的碳环基团，该基团包括一个或多个选自O、N和S的杂原子，例如吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、四氢噻吩基、四氢咪唑基、四氢吡喃基、哌啶基、嘌呤基(putinyl)、喹啉基、异喹啉基、1,2-二氢喹啉基等。术语“杂环基”也包括上文所定义的化合物，其中一个或多个环- CH_2 -部分可以被一个- $\text{C}(\text{O})$ -部分和/或环外碳-碳双键所取代，例如二氧代哌啶基、1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基和下式的基团：



本发明化合物在人类或兽类上均有效，且可以经过全身给药或局部给药用于预防、治疗和/或改善疾病的严重性、疾病症状和/或与抗炎或细胞因子调节系统的功能紊乱相关的疾病的周期性复发。这些疾病或紊乱包括痤疮、哮喘、过敏、关节炎(包括风湿性关节炎和脊椎关节炎)、痛风、动脉硬化、慢性炎性肠疾病(克罗恩氏病)、增生性和炎性皮肤疾病(例如银屑病、异位性皮炎、葡萄膜炎、脓毒性休克、AIDS 和骨质疏松症)。

另一方面，本发明涉及式 I 化合物的药物制剂。可用作兽类和人类的本发明的制剂包括活性成分，任选还包括药学上可接受的载体和其他任选的治疗成分。从与制剂中的其他成分相容的意义上讲，该载体必须是“可接受”的，并且对它们的受体无害。

所述活性成分最好占 0.1-100% 的制剂的重量。制剂的剂量单位中最好包括 0.07mg-1g 的式 I 化合物。

术语“剂量单位”意指一个剂量单位，即可以给予患者的单一剂量，并且便于操作和包装，同时保持其物理和化学稳定，该剂量单位仅包含活性物质本身或者包括它们与固体或液体的药用稀释剂或载体的混合物。

该制剂包括下列适合的形式，例如口服(包括缓释或定时释放形式)、直肠、胃肠外(包括皮下、腹膜内、肌肉内、关节内和静脉内)、经皮、眼、局部、鼻或口腔给药。

该制剂最好以剂量单位的形式提供，并且可以通过制药领域已知的任何方法制备，如公开于 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, 2000 中的方法。所有方法均包括使活性成分与载体混合的步骤，所述载体包括一个或多个辅助成分。通常，该制剂可以通过均匀密切地使活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者混和在一起来制备，然后，如果需要，将产物制成所需制剂。

适于口服给药的本发明制剂可以以独立的单位形式存在，如胶囊、小袋、片剂或锭剂，每一种单位中均包含预定量的活性成分；也可以以散剂或颗粒剂的形式存在；以在水性液体或非水液体中的溶液或悬浮液形式存在，如乙醇或丙三醇；或以水包油型的乳剂或水包油型的乳剂形式存在。这样的油可以为食用油，例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油。适当的

水悬浮液的分散剂或悬浮剂包括人造的或天然的胶质，如黄芪胶、藻酸盐、阿拉伯树胶、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、明胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆和聚乙烯吡咯烷酮。活性成分也可以以大药丸、药糖剂或糊剂的形式给药。

片剂可以通过压制或模塑活性成分(任选与一种或多种添加成分一起)制备。压制片剂可以通过在适当的机器中压制来制备，其中活性成分以自由流动的形式(如粉末或颗粒)存在，任选与粘合剂(例如乳糖、葡萄糖、淀粉、明胶、阿拉伯树胶、黄耆胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、石蜡等)、润滑剂(例如油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等)、崩解剂(例如淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠、交联聚维酮等)或分散剂(例如聚山梨醇酯 80)等混合。模制片剂可以通过在适当的机器中模压活性成分粉末和用惰性液体稀释剂润湿的适当的载体的混合物来制备。

直肠给药的制剂可以为栓剂形式，其中本发明的化合物与低熔点的水溶性或不溶性固体混合，例如可可油、氢化植物油、聚乙二醇或聚乙二醇的脂肪酸酯，而酞剂则可以采用棕榈酸十四烷酯制备。

适于胃肠外给药的制剂最好为包含活性成分的无菌油或水溶液制剂，优选与受体的血液等渗，如等渗盐水、等渗葡萄糖溶液或缓冲溶液。该制剂可以便利地例如通过细菌截留过滤器过滤、向制剂中加入灭菌剂、照射制剂或加热制剂来消毒。公开于例如 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*，第 9 卷，1994 中的脂质体制剂也适于胃肠外给药。

另外，式 I 化合物也可以以无菌固体制剂的形式提供，例如冻干粉剂，该粉剂可在使用前即刻容易地溶于无菌溶剂。

透皮制剂也可以以膏剂或贴剂的形式存在。

适于眼部给药的制剂可以以活性成分的无菌水溶液制剂的形式存在，可以为微晶形式，例如，以微晶的悬浮液的形式存在。如公开于 *Encyclopedia of Pharmaceutical Tehcnology*，第 2 卷，1989 中的脂质体制剂或生物可降解的聚合物系统也可以用于传递眼部给药的活性成分。

适于局部或眼部给药的制剂包括液体或半液体制剂(例如搽剂、洗剂、凝胶剂、涂敷剂)、水包油或油包水型乳剂(例如霜剂、软膏或糊剂)或溶液或悬浮液(如滴剂)。

适于鼻或口给药的制剂包括散剂、自驱动(self-propelling)和喷雾剂,例如气雾剂和喷雾剂。

本发明的前药也可以采用单克隆抗体作为单独的载体来传递,其中化合物分子与载体偶联。

除了上述成分,式 I 化合物的制剂中也包括一种或多种添加成分,例如稀释剂、缓冲剂、矫味剂、着色剂、表面活性剂、增稠剂、防腐剂如羧基苯甲酸甲酯(包括抗-氧化剂)、乳化剂等。

在使用本发明的化合物进行全身治疗时,日剂量为 0.001-500mg 每公斤体重,优选 0.002-100mg/kg 哺乳动物体重,例如给予式 I 化合物 0.003-20mg/kg,成人的典型的日剂量为 0.01-37000 mg。在皮肤紊乱的局部治疗中,给予含有 0.1-750mg/g 的式 I 化合物的软膏、霜剂或洗剂,优选含有 0.1-500mg/g,例如 0.1-200mg/g 的式 I 化合物。在将眼药膏用于局部使用中,给予含有 0.1-750mg/g 的式 I 化合物的滴剂或凝胶剂,优选含有 0.1-500mg/g,例如 0.1-200mg/g 的式 I 化合物。口服组合物优选以片剂、胶囊或滴剂的形式制备,每剂量单位含有 0.07-1000mg,优选 0.1-500mg 的式 I 化合物。

本发明也包括与其他通常用于治疗上述疾病的药物活性成分联合用于本发明的制剂。这样的其他药物活性成分可以为(但不限于)糖皮质激素、维生素 D 类似物、抗组胺化合物、血小板活化因子(PAF)拮抗剂、抗胆碱药(anticolinergic agents)、甲基黄嘌呤、 β -肾上腺素能药物、COX-2 抑制剂、水杨酸酯、消炎痛、氟芬那酯、萘普生、替美加定、氯金酸钠、青霉胺、血清胆固醇还原剂、类维生素 A、锌盐和柳氮磺吡啶(salicylazosulfapyridin)。

本发明人还发现了一组适于式 I 化合物制备的特定的化合物。因此,本发明也提供了选自下列的化合物:

2-(2-溴苯基)-1-甲基乙基乙酸酯(化合物 402);

(3E)-2-甲基-4-(三丁基甲锡烷基)丁-3-烯-2-醇(化合物 403);

三丁基{(1E)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]丙-1-烯基}锡烷(化合物 404);

[(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-1-烯基]丙二酸二甲酯(化合物 405);

4-[(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯基]吗啉(化合物 406);

1,2:3,4-二-O-(1-甲基亚乙基)-6-O-[(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯基]- α -D-吡喃半乳糖(化合物 407);

甲基 2,3-O-(1-甲基亚乙基)-5-O-[(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯基]- β -D-呋喃核苷(化合物 408);

(4E)-2-(甲基磺酰基)-5-(三丁基甲锡烷基)戊-4-烯酸甲酯 (化合物 409);

{[(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯基]硫代}乙酸乙酯(化合物 410);

三丁基{(1E)-3-[双(2-羟基乙基)氨基]丙-1-烯基}锡烷(化合物 411);

三丁基((1E)-3-{双[2-(乙酰氧基)乙基]氨基}丙-1-烯基)锡烷(化合物 412);

三丁基{(1E)-3-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]丙-1-烯基}锡烷(化合物 413);

三丁基((1E)-3-{4-[2-(乙酰氧基)乙基]哌啶-1-基}丙-1-烯基)锡烷(化合物 414);

2-(2-{(2-溴苄基)氧基}乙氧基)乙醇(化合物 415);

2-(2-{2-[(2-溴苄基)氧基]乙氧基}乙氧基)乙醇(化合物 416);

2-溴苄基 3,3,3-三氟丙基醚(化合物 419);

2-(2-{2-[(2-溴苄基)氧基]乙氧基}乙氧基)四氢-2H-吡喃(化合物 420);

2-[2-(2-{2-[(2-溴苄基)氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]四氢-2H-吡喃(化合物 421);

2-{2-[(2-溴苄基)氧基]乙氧基}四氢-2H-吡喃(化合物 422);

2-{3-[(2-溴苄基)氧基]丙氧基}四氢-2H-吡喃(化合物 425);

3-[(2-溴苄基)氧基]丙基 4-甲基苯磺酸酯(化合物 426);

1-溴代-2-(3-碘-丙氧基甲基)苯(化合物 427);

3-[(2-溴苄基)氧基]丙基膦酸二乙酯(化合物 428);

2-(2-溴苄基)乙基膦酸二乙酯(化合物 431);

(2-氯代-4-碘苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 432);

(4R)-4-[2-(2-氨基苯基)乙基]-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-甲酸叔-丁酯(化合物 433);

(4R)-4-[2-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)乙基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔-丁酯(化合物 434);

[2-(2-溴苯基)乙基](甲基)氨基甲酸叔-丁酯(化合物 435);

3-[2-(2-溴苯基)乙基]-1-甲基咪唑烷-2,4-二酮(化合物 436);

3-[2-(2-溴苯基)乙基]-5,5-二甲基噁唑烷-2,4-二酮(化合物 437);

4-[2-(2-溴苯基)乙基]吗啉-3,5-二酮(化合物 438);

1-[2-(2-溴苯基)乙基]哌啶-2,6-二酮(化合物 439);

2-溴苄基(三异丙基)甲硅烷基醚(化合物 440);

{2-氯代-4-[(2-{[(三异丙基)硅氧基]甲基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 441)。

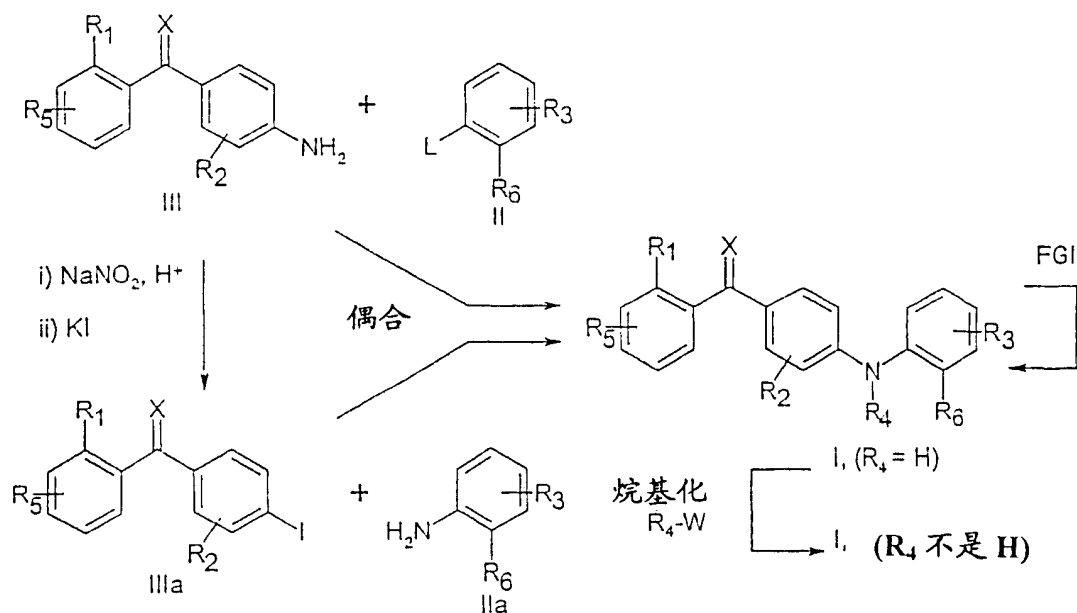
制备方法

本发明的化合物可以通过许多有机合成领域技术人员已知的方法制备。本发明化合物可以通过下文所述的方法以及合成有机化学领域已知的方法，或本领域技术人员能够理解的这些方法的变通方案来合成。优选的方法包括(但不限于)下文所述方法。

式 I 化合物可以采用这部分描述的反应和技术制备。该反应在溶剂中进行，这些溶剂对于所用试剂和物质而言是恰当的，并且适于转化的进行。另外，在下文所述的合成方法中，应该理解，所有提到的反应条件，包括溶剂的选择、反应环境、反应温度、试验时间和处理方法，均是进行该反应的标准条件，这些条件应该是本领域人员容易地认可的。有机合成领域的技术人员可以理解，离析分子的各部分中存在的官能团必须与所需的试剂和反应相符。可以理解，并不是所有的列入该类的式 I 化合物均能与所述的方法中的某些反应相符。对本领域技术人员来说，与反应条件相符的这些取代基的限制是显而易见的，因此，可使用其他方法。

本发明的化合物可以通过下述方法制备，该方法包括将式 III 的胺和式 II 的溴化物、碘化物、氟化物、氯化物或三氟甲磺酸化物偶合(如流程 1

所示), 或将式 IIa 的胺与例如式 IIIa 的碘化物偶合(其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 X 如上文所定义) (如流程 1 所示), 但是在偶合反应中可能发生反应活性的任何取代基或官能团可以在偶合反应前先被保护, 然后脱除。



L: Br、I、 OSO_2CF_3 或 F 和 Cl(在特定情况下)

W: Cl、Br、I、 OSO_2CF_3 或 OTs

FGI: 官能团互换

流程 1

偶合反应可以采用有机合成技术领域技术人员已知的二苯基胺形成的任何方法进行。优选方法为钯催化的胺化方法, 该方法包括将胺和芳基卤化物(或芳基三氟甲磺酸酯)在碱、适当的 Pd 源和适当的膦配体存在下、于惰性溶剂中偶合。不同的钯化合物均可以在下述方法中使用, 这些钯化合物包括但不限于例如乙酸钯(II)、氯化钯(II)、溴化钯(II)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苺丙酮)二钯(0)。优选的膦配体包括但不限于外消旋或非-外消旋 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(下文中称 BINAP)、三-*o*-甲苯基膦、三-叔-丁基膦、1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁、双[(2-二苯基膦基)苯基]醚(DPEphos)、2-二环己基磷烷基(phosphanyl)-2'-二甲基氨基联苯、2-(二-叔-丁基膦基)联苯和 9,9-二甲基-4,6-双(二苯基膦基)咕吨(Xantphos)。在此方法中使用的钯和配体的量通常为相对于所使用的芳

族卤化物(或三氟甲磺酸酯)的摩尔量的 0.1-10%。

已经证实,叔-丁氧醇钠(NaOt-Bu)和碳酸铯(Cs_2CO_3)为此方法中特别优选的碱,但也可以采用其他的碱。

该反应通常在升高的温度(80-120 $^\circ\text{C}$)下、于惰性溶剂中(例如 1,4-二噁烷、甲苯、苯和四氢呋喃)中、在惰性气氛(如氩气或氮气)下进行。

R_4 不为氢的本发明化合物可以通过这样的方法制备,该方法包括将式 I 的胺($\text{R}_4=\text{H}$)和烷化剂偶合,如流程 1 所示,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 X 如通式 I 所定义,但是在偶合反应中可能发生反应的活性的任何取代基或官能团可以在偶合反应前先进行保护,随后进行脱除。典型的通式 $\text{R}_4\text{-W}$ 的烷化剂包括但不限于碘化物($\text{W}=\text{I}$)、溴化物($\text{W}=\text{Br}$)、氯化物($\text{W}=\text{Cl}$)和磺酸酯($\text{L}=\text{OSO}_2\text{R}'$, 其中 R' 代表甲基、三氟甲基或 4-甲基苯基)。

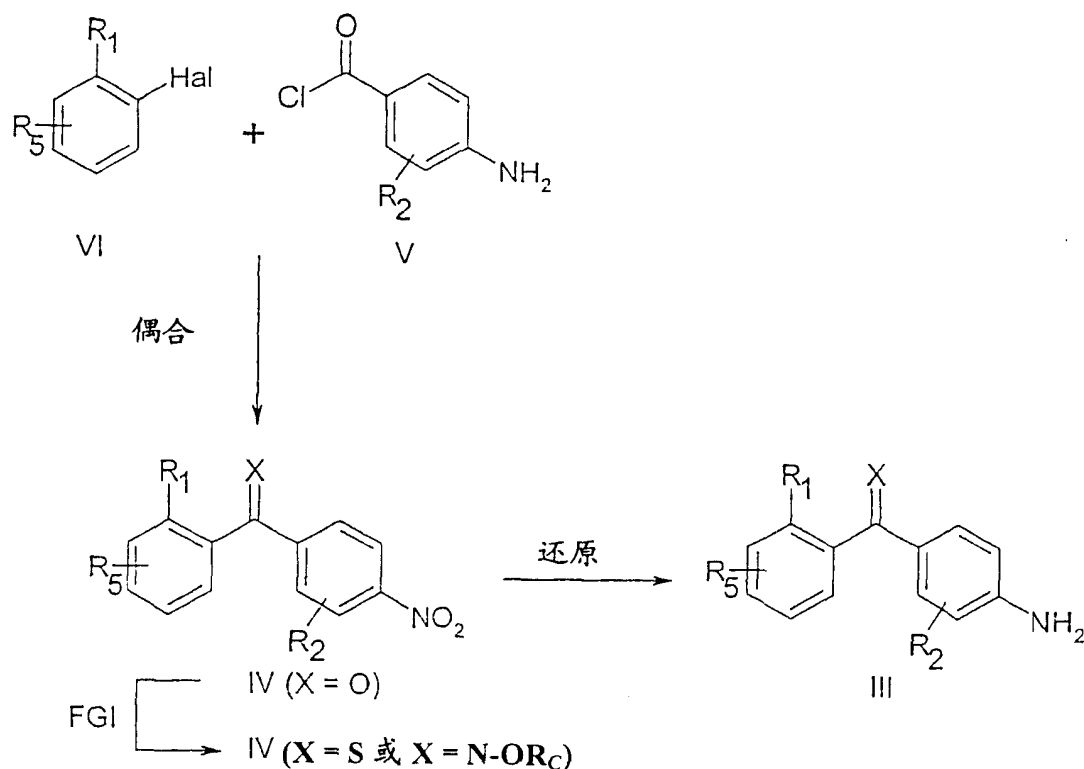
在特定情况下,本发明的化合物可以通过简单的官能团互换(FGI)来制备,也就是有机合成领域技术人员已知的标准方法,其中通式 I 化合物中的官能团经过一个或多个合成步骤被转化为不同的官能团,由此得到通式 I 的新的化合物。这些方法的实例包括(但不限于)在碱条件下将酯水解得到酸,经如三溴化硼(BBR_3)处理,使甲基醚脱保护得到酚,和将烯烃催化氢化得到饱和的烃。

具有通式 I(其中 $\text{X}=\text{S}$)的本发明化合物可以用酮(通式 I, 其中 $\text{X}=\text{O}$)通过 FGI 方法,采用有机合成领域技术人员已知的多种硫代羰基化剂之一来制备。这样的硫代羰基烷化剂的实例包括但不限于;五硫化磷(P_4S_{10})、Lawesson's reagent(2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物)等。

通式 I(其中 $\text{X}=\text{N-OR}_c$)的本发明的化合物可以通过将酮(通式 I, 其中 $\text{X}=\text{O}$)用 $\text{H}_2\text{N-OR}_c$ 或它们的保护的衍生物处理,随后在适当的溶剂(如吡啶或甲醇)中脱保护来制备。

通式 III 的本发明的化合物可以通过几种有机合成领域技术人员已知的方法制备。一个有用的方法如流程 2 所示。其关键步骤包括将通式 VI 的溴化物(或碘化物)与通式 V 的酰氯偶合,从而得到通式 IV 的苯酰苯。然后,将化合物 IV 经标准的还原剂处理,被还原为相应通式 III 的胺。这些

还原剂的实例包括(但不限于)氯化锡二水合物; 氢、甲酸铵或水合肼和催化量的披钨炭。该偶合反应是通过将溴化物(VI)转化为反应性有机金属中间体进行, 如通过丁基锂处理得到锂衍生物或通过用镁处理得到镁衍生物。



Hal: Br、I

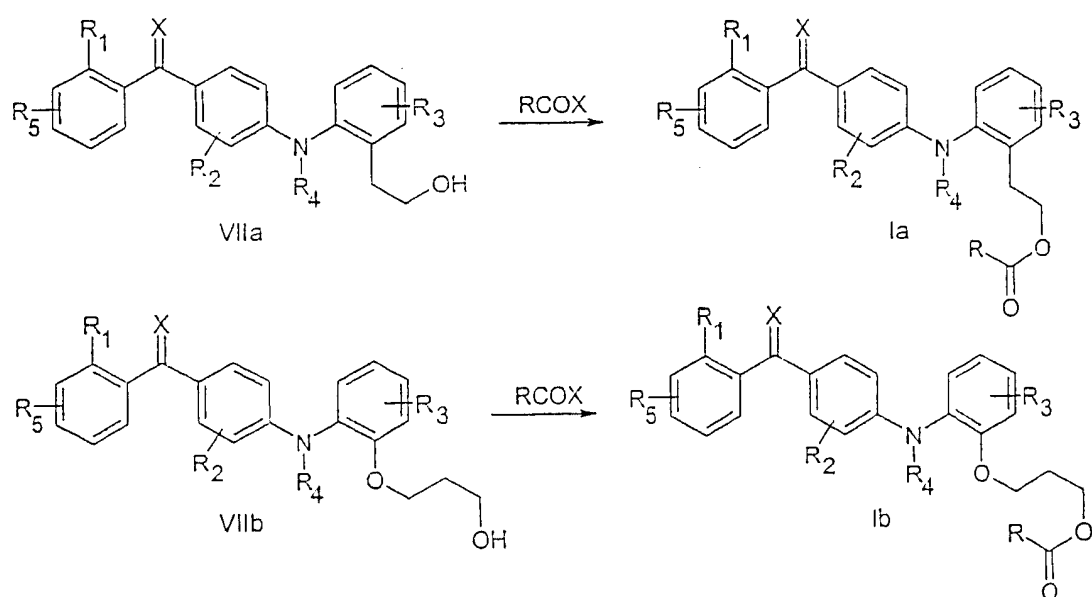
流程 2

可以通过金属转移为例如锌对这些中间体的反应性进行调节, 例如通过用 ZnCl_2 、 ZnBr_2 或 ZnI_2 处理。然后在催化量的钨(0)复合物存在下, 将该有机金属锌化合物与通式 V 的酰氯偶合。这样的催化剂的实例包括(但不限于)四(三苯基膦)钨(0)、四(三苯基胂)钨(0)、二氯双(三苯基膦)钨(II)或苄基氯化双(三苯基膦)钨(II)。

如流程 2 所示, 通式 IV 的化合物(其中 $\text{X}=\text{O}$)可以通过 FGI 方法被转化为上述的通式 IV 化合物(其中 $\text{X}=\text{S}$ 或 $\text{X}=\text{N-OR}_c$)。这不仅说明了合成过程中的灵活性, 而且还说明通常而言所述的流程仅是许多合成本发明的化合物的可能的的方法之一。也就是说, 在某些方法中, 改变上文所述的操作

次序可能更加有利。因此，所述的操作次序不应作为对本发明式 I 化合物的制备方法的限制，对有机合成领域的技术人员来讲，反应顺序的改变是显而易见的。

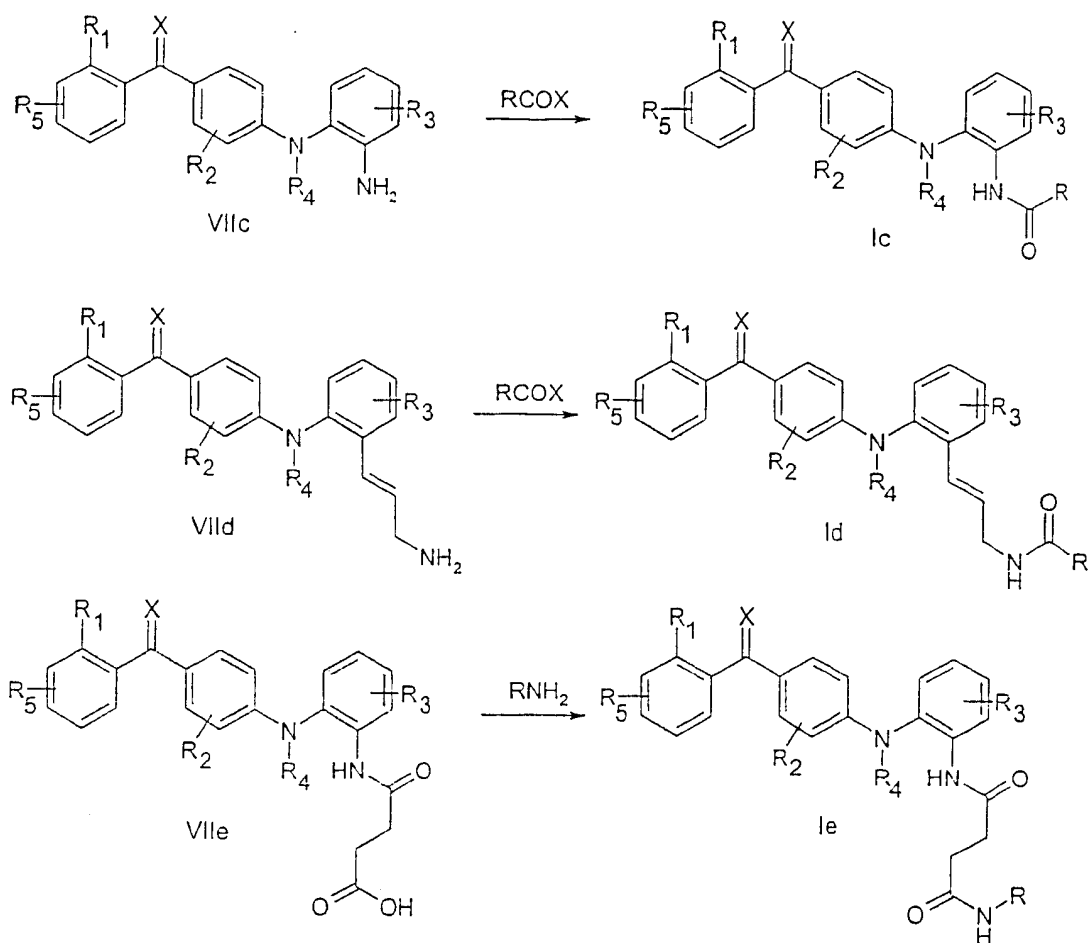
本发明的这一方法可以特别优选用于合成具有不同的 R_6 基团取代基的化合物中。可以容易获得的中间体可以作为合成各种通式 I 化合物的合成中的起点。这样的化合物的实例在流程 3 和流程 4 中列出，在这些流程中，作为示例合成了通式 I 所包括的化合物(Ia-Ie)。可容易获得的中间体，如 VIIa、VIIb 和 VIId 本身也包括在通式 I 内。



流程 3

通过有机合成领域技术人员已知的方法，使具有游离羟基的化合物(通式 VIIa、VIIb)与羧酸($R-COOH$)或它们活化的衍生物偶合，从而得到通式 Ia 和 Ib 的酯。

通过有机合成领域技术人员已知的方法，使具有游离氨基的化合物(通式 VIIc、VIId)与羧酸($R-COOH$)或它们活化的衍生物偶合，从而得到通式 Ic 和 Id 的酰胺。



流程 4

通过有机合成领域技术人员已知的方法，使具有游离羧酸基团的化合物(通式 VIIe)与胺(R-NH₂)偶合，从而得到通式 Ie 的酰胺。

羧酸的适当的反应衍生物为，例如酰氯、混合酐或活性酯。该反应通常在惰性溶剂(例如乙醚、四氢呋喃或二氯甲烷)中、在适当的碱(例如三乙胺、碳酸钾或吡啶)存在下进行。

如通式 II、IIa、R-NH₂ 和 R-COOH 的化合物的必要的起始原料可以通过文献中已知的方法或有机化学中的标准方法制备。起始原料的制备在制备部分有所描述。

常规步骤、制备及实施例

示例性化合物在表 1 中列出。

所有的熔点均未经校正。除特别指明外，¹H 核磁共振(NMR)波谱(300MHz)和 ¹³CNMR (75.6MHz)化学位移值(δ)(以 ppm 表示)是以相对于内标四甲基硅烷(δ=0.00)或氯仿(δ=7.25)或氘标氯仿(¹³C NMR 的 δ=76.81)

在氘标氯仿溶液测定的。多重峰值(包括(双峰(d)、三峰(t)、四峰(q))或者非(m)是以近似中间点给出(除非给出一个范围)。采用无水有机溶剂。并在硅胶上进行快速层析。

全文使用了下列缩写词:

BOC	叔-丁氧基羰基
dba	二亚苄基丙酮
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMTMM	4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物
MS	质谱
NMM	N-甲基吗啉
NMR	核磁共振
rac-BINAP	外消旋 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
RT	室温
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
THP	四氢吡喃

表 1 中的编号是指下文通式中的编号:

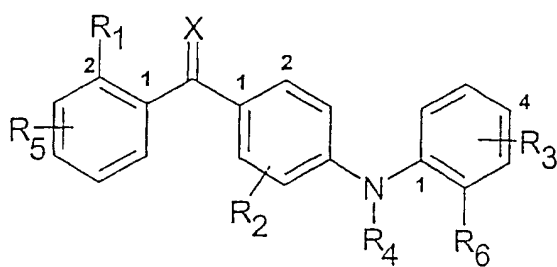
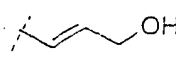
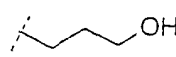
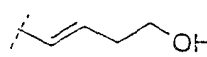
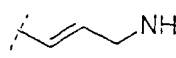
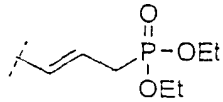
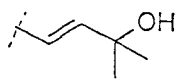
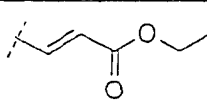
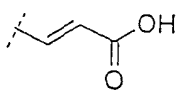
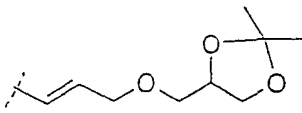
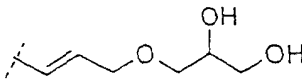
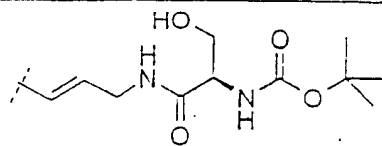


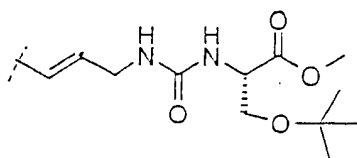
表 1. 通式 I 的实例化合物(其中 $X=O$; R_1 =甲基; $R_2=2\text{-Cl}$; R_3 、 R_4 和 $R_5=H$; 除非另外指明)。

化合物	实施例号	R_6
101	1	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTHP}$
102	2	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
103	3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
104	4	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
105	5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
106	6	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OAc}$
107	7	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$
108	8	
109	9	
110	10	
111	11	
112	12	
113	13	
114	14	
115	15	
116	16	
117	17	

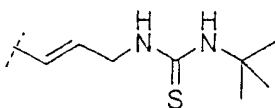
118 18



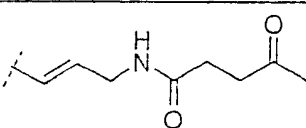
119 19



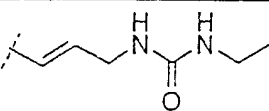
120 20



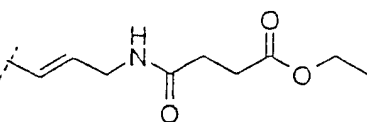
121 21



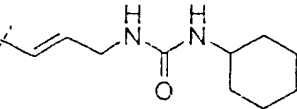
122 22



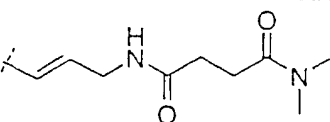
123 23



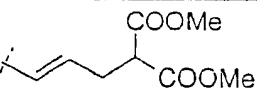
124 24



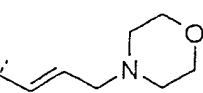
125 25

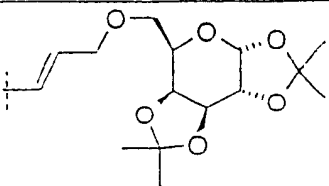
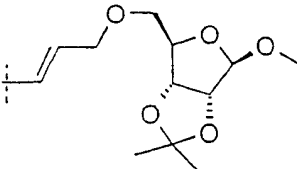
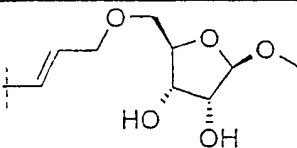
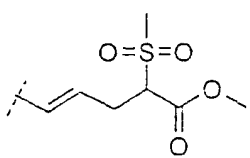
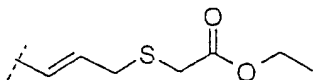
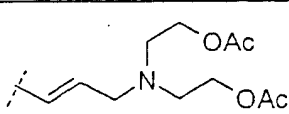
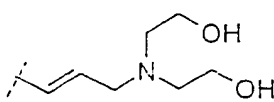
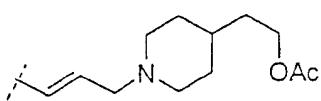
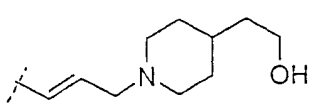
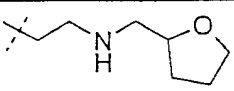
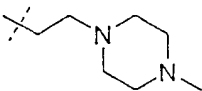
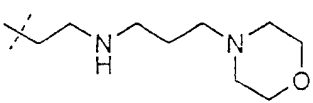


126 26

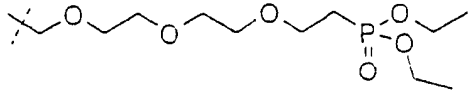
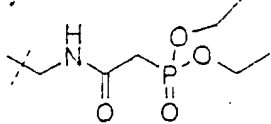
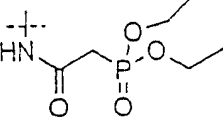
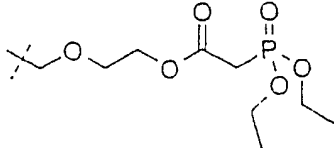
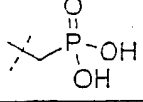
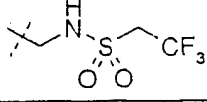
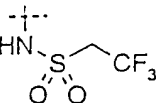
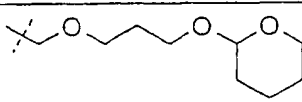
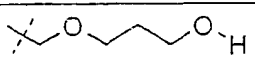
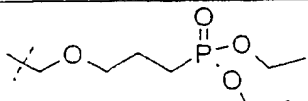
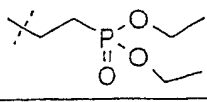
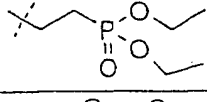
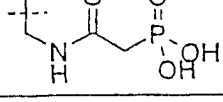
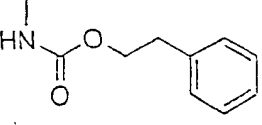


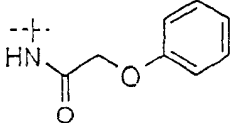
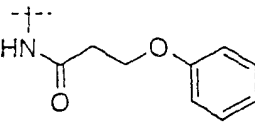
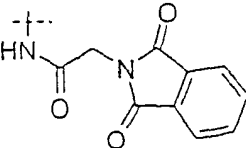
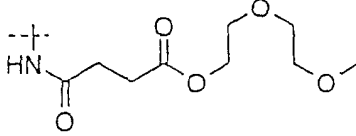
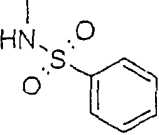
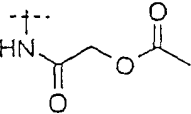
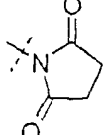
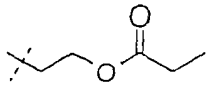
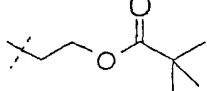
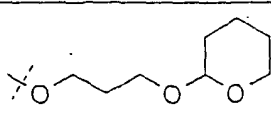
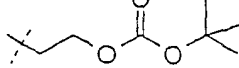
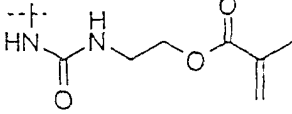
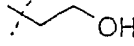
127 27

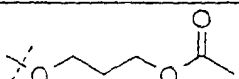
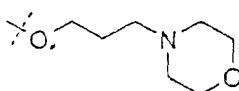
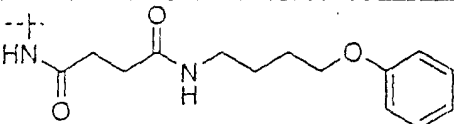
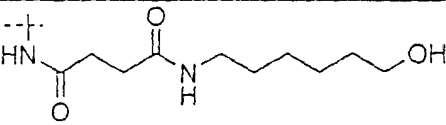
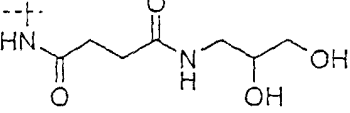
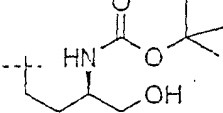
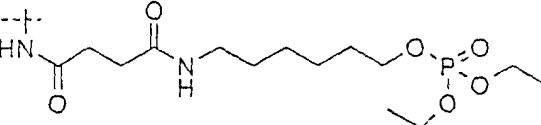
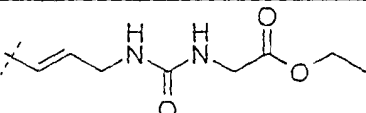
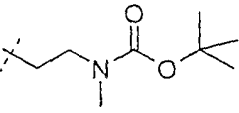
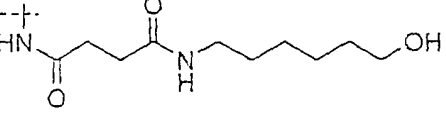
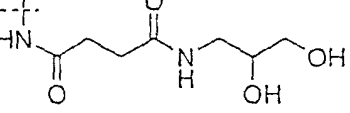
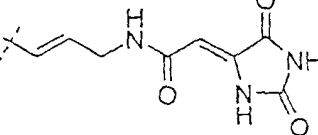
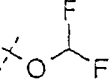


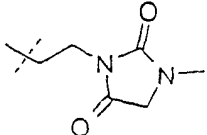
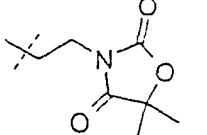
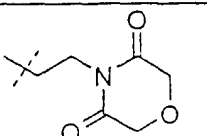
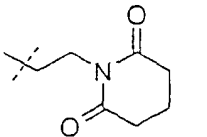
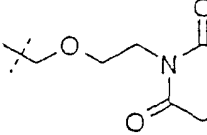
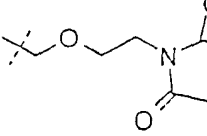
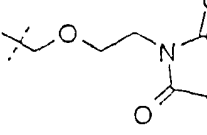
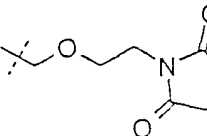
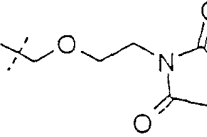
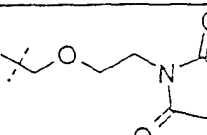
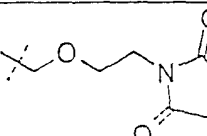
128	28	
129	29	
130	30	
131	31	
132	32	
133	33	
134	34	
135	35	
136	36	
137	37	
138	38	
139	39	

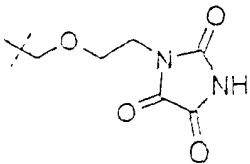
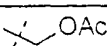
156	56		
157	57		
158	58		$R_3=4\text{-Br}$
159	59		$R_3=4\text{-Br}$
160	60		$R_3=4\text{-Br}$
161	61		$R_3=4\text{-Br}$
162	62		$R_3=4\text{-Br}$
163	63		
164	64		$R_3=4\text{-Br}$
165	65		$R_3=4\text{-Br}$
166	66		$R_3=4\text{-Br}$
167	67		$R_3=4\text{-Br}$
168	68		$R_3=4\text{-Br}$
169	69		$R_3=4\text{-Br}$
170	70		
171	71		
172	72		$R_3=4\text{-Br}$
173	73		$R_3=4\text{-Br}$

174	74		$R_3=4\text{-Br}$
175	75		
176	76		$R_3=4\text{-Br}$
177	77		$R_3=4\text{-Br}$
178	78		
179	79		
180	80		$R_3=4\text{-Br}$
181	81		
182	82		
183	83		
184	84		
185	85		$R_3=4\text{-Br}$
186	86		
187	87		

188	88		
189	89		
190	90		
191	91		
192	92		
193	93		
194	94		
195	95		
196	96		
197	97		
198	98		
199	99		
200	100		$R_3=4\text{-Br}$
201	101		$R_3=4\text{-Br}$

202	102	
203	103	
204	104	
205	105	
206	106	
207	107	
208	108	
209	109	
210	110	
211	111	 $R_3 = 4\text{-Br}$
212	112	 $R_3 = 4\text{-Br}$
213	113	
214	114	

215	115		
216	116		
217	117		
218	118		
219	119		$R_3=4\text{-Br}$
220	120		$R_3=4\text{-Br}$
221	121		$R_3=4\text{-Br}$
222	122		$R_3=4\text{-Br}$
223	123		$R_3=4\text{-Br}$
224	124		$R_3=4\text{-Br}$
225	125		$R_3=4\text{-Br}$

226	126		$R_3 = 4\text{-Br}$
227	127		
228	128		

制备 1: 2-[2-(2-溴苯基)乙氧基]四氢-2H-吡喃(化合物 401)。

于 50℃, 将 2-溴苯乙醇(9.88g)、3,4-二氢-2H-吡喃(4.45mL)和 4-甲苯磺酸(0.20g)的 THF(20mL)溶液搅拌 2 小时, 然后于室温下搅拌过夜。将反应混合物倾至冰水和 EtOAc 混合物中。水层用更多的 EtOAc(x2)洗涤。合并的有机层用饱和的 NaHCO_3 、盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)、过滤并真空浓缩。粗品产物经层析纯化(洗脱液为石油醚/ Et_2O 4:1), 得到目标化合物, 为无色油状物。

制备 2: 2-(2-溴苯基)-1-甲基乙基乙酸酯(化合物 402)

于 20℃, 搅拌下, 将乙酸酐(1.2mL)加入 1-(2-溴苯基)-2-丙醇(529mg)的吡啶(1.0mL)溶液中。将反应混合物搅拌过夜, 然后倾至水和 EtOAc 的混合物中。水层用更多的 EtOAc(x2)提取。合并的有机层用水(x3)洗涤, 干燥(MgSO_4)、过滤并真空浓缩得到目标化合物, 为糖浆状物。

制备 3: (3E)-2-甲基-4-(三丁基甲锡烷基)丁-3-烯-2-醇(化合物 403)

于搅拌下, 将 2-甲基丁-3-炔-2-醇(2.00g)、三丁基锡氢化物(10.5g)和 $\alpha\alpha'$ -偶氮二异丁腈(190mg)的混合物加热(纯的)至 80℃。4 小时后, 将反应混合物冷却至室温。粗品产物经层析纯化(洗脱液为石油醚/ Et_2O 7:1), 得到目标化合物, 为液体。

制备 4: 三丁基{(1E)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]丙-1-烯基}锡烷(化合物 404)

于 0℃, 将氢化钠(215mg)加至(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(644mg)的无水 DMF(25mL)溶液中。10 分钟后, 将[(1E)-3-溴丙-1-烯基](三丁基)锡烷(1.00g)加至反应混合物。

于 20℃, 将反应混合物搅拌 20 小时, 然后用饱和的 NH_4Cl (水溶液)

淬灭。用 EtOAc 提取并干燥(Na_2SO_4)，真空浓缩后得到有机层的粗品产物。经层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 10:1)，得到目标化合物，为液体。

制备 5: [(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-1-烯基]丙二酸二甲酯(化合物 405)

于 0℃，将氢化钠(75mg)加至丙二酸二甲酯(387mg)的无水 DMF(5mL)溶液中。10 分钟后，将[(1E)-3-溴丙-1-烯基](三丁基)锡烷(600mg)加至反应混合物中。于 20℃，将反应混合物搅拌 3 小时，然后用饱和的 NH_4Cl (水溶液)淬灭。用 EtOAc 提取并干燥(MgSO_4)有机层，真空浓缩后得到粗品产物。经层析纯化(洗脱液为石油醚/ Et_2O 12:1)，得到目标化合物，为液体。

制备 6: 4-[(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯基]吗啉(化合物 406)

于 20℃，将吗啉(637mg)和[(1E)-3-溴丙-1-烯基](三丁基)锡烷(1.00g)的无水 DMF(8.0mL)溶液搅拌 24 小时。将反应混合物用饱和的 Na_2SO_4 (水溶液)淬灭。用 Et_2O 提取，并干燥(MgSO_4)有机层，真空浓缩后得到粗品产物。经层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 10:1)，得到目标化合物，为液体。

制备 7: 1,2:3,4-二-O-(1-甲基亚乙基)-6-O-[(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯基]- α -D-吡喃半乳糖(化合物 407)

于 0℃，将氢化钠(62mg)加至 1,2:3,4-二-O-(1-甲基亚乙基)- α -D-吡喃半乳糖(635mg)的无水 THF(8mL)溶液中。10 分钟后，将[(1E)-3-溴丙-1-烯基](三丁基)锡烷(500mg)加至反应物中。于 20℃，将反应混合物搅拌 20 小时，然后用饱和的 NaHCO_3 (水溶液)淬灭。用 Et_2O 提取并干燥(Na_2SO_4)有机层，真空浓缩后得到粗品产物。经层析纯化(洗脱液为石油醚/ Et_2O 9:1)，得到目标化合物，为液体。

制备 8: 甲基 2,3-O-(1-甲基亚乙基)-5-O-[(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯基]- β -D-呋喃核昔(化合物 408)

将反应于制备化合物 407 的条件下进行，采用 2,3-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-呋喃核糖(598mg)作为醇。经层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 30:1)，得到目标化合物，为液体。

制备 9: (4E)-2-(甲基磺酰基)-5-(三丁基甲锡烷基)戊-4-烯酸甲酯(化合物 409)

将反应于制备化合物 407 的条件下进行，采用 (甲基磺酰基)乙酸甲酯

(446mg)作为亲核成分。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/Et₂O 5:1 的混合物), 得到目标化合物, 为液体。

制备 10: [(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯基]硫代}乙酸乙酯(化合物 410)

将反应于制备化合物 407 的条件下进行, 采用巯基乙酸乙酯(550mg)作为亲核成分。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/Et₂O 100:1 的混合物), 得到目标化合物, 为液体。

制备 11: 三丁基{(1E)-3-[双(2-羟基乙基)氨基]丙-1-烯基}锡烷(化合物 411)

于 0℃, 将 N-乙基-N,N-二异丙基胺(315mg)加至二乙醇胺(256mg)的无水 DMF(5mL)溶液中。10 分钟后, 将[(1E)-3-溴丙-1-烯基](三丁基)锡烷(600mg)加入反应物中。于 20℃后, 将反应混合物搅拌 15 小时, 然后用饱和的 NH₄Cl(水溶液)淬灭。用 Et₂O 提取并干燥(MgSO₄)有机层, 真空浓缩后得到粗品产物。经层析纯化(洗脱液为 Et₂O/MeOH 100: 4), 得到目标化合物, 为液体。

制备 12: 三丁基((1E)-3-{双[2-(乙酰氧基)乙基]氨基}丙-1-烯基)锡烷(化合物 412)

将反应于制备化合物 402 的条件下进行, 采用化合物 411(575mg)作为醇。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/Et₂O 4:1 的混合物), 得到目标化合物。

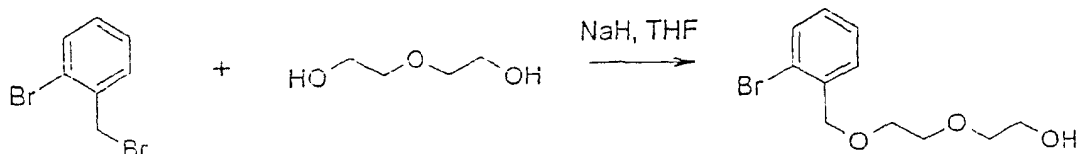
制备 13: 三丁基{(1E)-3-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]丙-1-烯基}锡烷(化合物 413)

将反应于制备化合物 411 的条件下进行, 采用化合物 2-哌啶-4-基乙醇(504mg)作为胺。经快速层析纯化(洗脱液为 Et₂O/MeOH 92: 8 的混合物), 得到目标化合物。

制备 14: 三丁基(1E)-3-{4-[2-(乙酰氧基)乙基]哌啶-1-基}丙-1-烯基}锡烷(化合物 414)

将反应于制备化合物 402 的条件下进行, 采用化合物 413(510mg)作为醇。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/Et₂O 1: 2 混合物), 得到目标化合物,

为液体。



制备 15: 2-(2-((2-溴苄基)氧基)乙氧基)乙醇(化合物 415)

在氩气下,将 NaH(0.53g, 60%在油中, 13mmol)悬浮于无水 THF(80mL)的干燥的 schlenk 试管中。于搅拌下缓慢加入二甘醇(11.4mL, 120mmol)。于室温下,搅拌悬浮液 30 分钟。将 2-溴代-苄基溴化物(5.0g, 20mmol)溶于 5mL 无水 THF 中,随后加入四丁基铵碘化物(74mg, 0.2mmol)。加入水(50mL)后,将反应混合物回流 18 小时。用 EtOAc 提取水相 2 次,合并的有机层用水和盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空蒸发。将粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 DCM/丙酮 3:1),得到目标化合物,为黄色油状物。

制备 16: 2-(2-{2-[(2-溴苄基)氧基]乙氧基}乙氧基)乙醇(化合物 416)

用制备化合物 415 的方法制备和处理化合物,采用三甘醇(16.0mL, 120mmol)代替二甘醇。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 DCM/丙酮 6:1-3:1),得到目标化合物,为淡黄色油状物。

制备 17: 2-((2-溴苄基)氧基)乙醇(化合物 417)

用制备化合物 415 的方法进行反应。起始原料为 NaH(60%在油中, 1.8g, 44mmol)的 THF(160mL)、乙二醇(13.4mL, 240mmol)、溶于 5mL 无水 THF 的 2-溴代-苄基溴化物(10g, 40mmol)和四丁基铵碘化物(0.15g, 0.4mmol)。将粗品产物经快速层析纯化(洗脱液 DCM/丙酮 30:1),得到目标化合物,为淡黄色油状物。

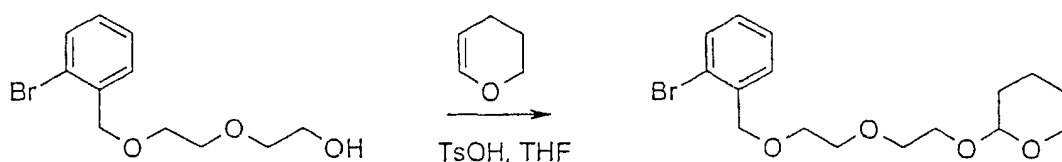
制备 18: 2-溴苄基膦酸二乙酯(化合物 418)

于氩气氛下,将亚磷酸二乙酯(0.77mL, 6.0mmol)溶于无水 THF(10mL)的干燥的 schlenk 试管中。在冰浴上,将溶液冷却,加入 NaH(0.24g, 60%在油中, 6.0mmol)并搅拌 5 分钟。加入溶于 2mL 无水 THF 的 2-溴代-苄基溴化物(1.0g, 4.0mmol),并将反应混合物回流过夜。加入水(20mL),并将

水层用 EtOAc(3x10mL)提取。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空蒸发。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc), 得到目标化合物, 为无色油状物。

制备 19: 2-溴苄基 3,3,3-三氟丙基醚(化合物 419)

在制备化合物 415 的条件下进行反应和处理。起始原料为 NaH(60%在油中, 0.08g, 2mmol)的无水 THF(10mL)、3,3,3-三氟丙-1-醇(0.23g, 2mmol)、2-溴代-苄基溴化物(0.50g, 2mmol)和四丁基铵碘化物(0.74g, 0.2mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1: 35), 得到目标化合物, 为淡黄色油状物。



制备 20: 2-(2-{2-[(2-溴苄基)氧基]乙氧基}乙氧基)四氢-2H-吡喃(化合物 420)

于氩气氛下, 将化合物 415(2.78g, 10.0mmol)溶于无水 THF(6mL)中。加入 3,4-二氢-2H-吡喃(1.03mL, 11.3mmol), 然后加入 p-甲苯磺酸(43mg, 0.23mmol)。加入水溶液 NaHCO₃(5%, 30mL)后, 于 50℃, 将反应混合物加热 2 小时。用 EtOAc(3x15mL)提取水层, 并将合并的有机层用水洗涤、干燥(Na₂SO₄)、过滤并真空蒸发。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1: 3), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

制备 21: 2-[2-(2-{2-[(2-溴苄基)氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]四氢-2H-吡喃(化合物 421)

在制备化合物 420 的条件下制备和处理来制备化合物。起始化合物为化合物 416(2.82g, 8.9mmol)的 6mL 无水 THF、3,4-二氢-2H-吡喃(0.89mL, 9.8mmol)和 p-甲苯磺酸(37mg, 0.19mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1: 3), 得到目标化合物, 为淡黄色油状物。

制备 22: 2-{2-[(2-溴苄基)氧基]乙氧基}四氢-2H-吡喃(化合物 422)

在制备化合物 420 的条件进行和处理反应。起始原料为化合物

417(8.0g, 34.9mmol)的 20mL 无水 THF、3,4-二氢-2H-吡喃(3.2mL, 34.9mmol)和 p-甲苯磺酸(0.14g, 0.76mmol), 反应时间为 4 小时。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1: 2), 得到目标化合物, 为无色油状物。

制备 23: 2-(2-溴苄基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(化合物 423)

将 2-溴苄基溴化物(5.25g, 21.0mmol)溶于无水 DMF(200mL)并加入苯邻二甲酰亚胺钾(3.89g, 21.0mmol)。于 70℃, 将悬浮液搅拌 5 小时。将混合物冷却至室温并倾至冰水(200mL)中。30 分钟后, 将混合物过滤并将晶体化合物干燥过夜。自 DCM/石油醚重结晶, 得到目标化合物, 为无色晶体。

制备 24: 3-[(2-溴苄基)氧基]丙醇(化合物 424)

在制备化合物 415 的条件下进行反应和处理。起始原料为 NaH(60%在油中, 0.86g, 22mmol)的 THF(80mL)、1,3-丙二醇(8.67mL, 120mmol)、溶于 4mL 无水 THF 的 2-溴苄基溴化物(5.0g, 20mmol)和四丁基铵碘化物(0.07g, 0.2mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:1->2:1), 得到目标化合物, 为淡黄色油状物。

制备 25: 2-3-[(2-溴苄基)氧基]丙氧基}四氢-2H-吡喃(化合物 425)

在制备化合物 420 的条件下反应和处理。起始化合物为化合物 424(2.41g, 9.8mmol)的 7mL 无水 THF、3,4-二氢-2H-吡喃(0.99mL, 10.8mmol)和 p-甲苯磺酸(37mg, 0.19mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1: 4), 得到目标化合物, 为淡黄色油状物。

制备 26: 3-[(2-溴苄基)氧基]丙基 4-甲基苯磺酸酯(化合物 426)

采用化合物 424(2.50g, 10.2mmol)的吡啶(3mL)和 p-甲苯磺酰氯(2.14g, 11.2mmol), 在制备化合物 163 的条件下反应和处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1: 3), 得到目标化合物, 为无色晶体化合物。

制备 27: 1-溴代-2-(3-碘-丙氧基甲基)苯(化合物 427)

采用化合物 426(3.04g, 7.6mmol)的 8mL 丙酮和 NaI(2.28g, 15.2mmol), 在制备化合物 167 的条件下反应和处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1: 2), 得到目标化合物, 为无色油状物。

制备 28: 3-[(2-溴苄基)氧基]丙基膦酸二乙酯(化合物 428)

采用 NaH(0.036g, 60%在油中, 0.9mmol)的无水 THF(2mL)和亚磷酸二乙酯(0.12mL, 0.9mmol), 在制备化合物 171 的条件下进行反应。加入溶于无水 THF(1mL)的化合物 427(0.20g, 0.6mmol), 于室温下搅拌 48 小时, 根据化合物 171 制备中进行处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc), 得到目标化合物, 为无色油状物。

制备 29: 2-(2-溴苄基)乙基 4-甲基苯磺酸酯(化合物 429)

采用 2-溴苄乙醇(5g, 25mmol)的吡啶(12mL)和 p-甲苯磺酰氯(5.2g, 27.5mmol), 在制备化合物 163 的条件下进行反应和处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1: 4), 得到目标化合物, 为无色晶体化合物。

制备 30: 1-溴代-2-(2-碘乙基)苯(化合物 430)

采用化合物 429(7.98g, 22.5mmol)的 22mL 丙酮和 NaI(6.7g, 44.9mmol), 在制备化合物 167 的条件下反应和处理。粗品产物经快速层析(洗脱液为石油醚), 得到目标化合物, 为无色油状物。

制备 31: 2-(2-溴苄基)乙基膦酸二乙酯(化合物 431)

采用 NaH(0.19g, 60%在油中, 4.8mmol)的无水 THF(10mL)和亚磷酸二乙酯(0.62mL, 4.8mmol), 在制备化合物 171 的条件下进行反应。加入化合物 430(1.0g, 3.2mmol), 并于室温下搅拌 18 小时。在制备化合物 171 的条件下处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 0:1->1:0), 得到目标化合物, 为无色油状物。

制备 32: (2-氯代-4-碘苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 432)

于 0℃, 20 分钟内, 向搅拌的 (4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(9.83g, 40 mmol)(公开于 WO 01/42189 A1 中)的 HCl(37%, 150mL)悬浮液中加入 NaNO₂(5.52g, 80mmol)的水(40mL)溶液。将反应混合物搅拌 15 分钟, 并于搅拌下, 加入 KI(36g, 240mmol)的水(100mL)溶液。于室温下 2 小时后, 将水层用乙醚提取 2 次。合并的有机层用 Na₂CO₃(10%)、NaHSO₃(40%)提取 2 次, 经 Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。残留物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 40:1), 得到目标化合物, 为固体。

制备 33: (4R)-4-[2-(2-氨基苯基)乙基]-2,2 二甲基-1,3-噁唑烷-3-甲酸叔-丁酯(化合物 433)

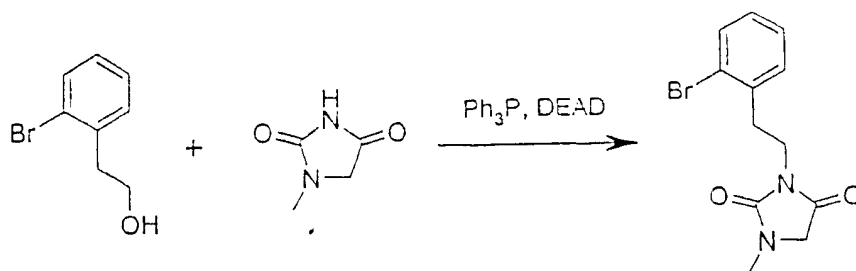
在氩气氛下,将叔-丁醇钾(498mg, 4.44mmol)加入(2-硝基苄基)三苯基磷氯化物(2.04g, 4.89mmol)的 1,4-二噁烷(10mL)溶液中。于室温下,将混合物搅拌 30 分钟,然后于 80℃搅拌 40 分钟。用注射器,加入 (4S)-4-甲酰基-2,2-二甲基-恶唑烷-3-甲酸叔-丁酯(510mg, 2.22mmol)的 1,4-二噁烷(3.0mL)溶液。得到的混合物回流 4 小时,然后至室温过夜。将反应混合物倾至水中,并用 EtOAc(x3)提取。合并有机层并用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 9:1),得到(4R)-2,2-二甲基-4-[2-(2-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噁唑烷-3-甲酸叔-丁酯的(Z)/(E)混合物,为黄色油状物。将 288mg 得到的产物溶于 EtOAc(10ml),加入 Pd/C(40mg, 10%),然后于氢气氛(1atm)下,搅拌 4 小时。将反应混合物经 decalite 垫过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 2:1),得到目标化合物,为白色固体。

制备 34: (4R)-4-[2-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)乙基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔-丁酯(化合物 434)

采用化合物 432(378mg, 1.06mmol)和化合物 433(340mg, 1.06mmol),在制备化合物 101 的条件下反应和处理。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 9:1),得到目标化合物,为泡沫状物。

制备 35: [2-(2-溴苯基)乙基](甲基)氨基甲酸叔-丁酯(化合物 435)

于氩气氛下,将[2-(2-溴苯基)乙基]氨基甲酸叔-丁酯(810mg, 2.7mmol)的无水 THF(2.0mL)转移至含有氢化钠(65mg, 2.7mmol)的无水 THF(2.0mL)的悬浮液烧瓶中。于室温下,将混合物搅拌 15 分钟,并于 60℃,搅拌 10 分钟。用注射器,加入碘甲烷(0.19mL, 2.97mmol)。4 小时后,将反应混合物倾至水中,并用 EtOAc(x3)提取。合并有机层并用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥。粗品产物经层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 10:1),得到目标化合物,为无色油状物。



制备 36: 3-[2-(2-溴苯基)乙基]-1-甲基咪唑烷-2,4-二酮(化合物 436)

于室温下, 向 2-溴苯乙醇(402mg, 2.0mmol)、1-甲基乙内酰脲(320mg, 2.8mmol)和三苯基膦(734mg, 2.8mmol)的 THF(20ml)的溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯溶液(40%在甲苯中, 1.22ml, 2.8mmol)。在相同的温度下, 将反应溶液搅拌 3 小时并真空浓缩。残留物经层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 1:1), 得到目标化合物, 为无色固体。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 169.6, 156.7, 137.6, 132.9, 130.9, 128.5, 127.6, 124.6, 51.6, 38.6, 34.4, 29.6

制备 37: 3-[2-(2-溴苯基)乙基]-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(化合物 437)

在制备化合物 436 的条件下, 处理 2-溴苯乙醇(402mg, 2mmol)和 5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(361mg, 2.8mmol)。经快速层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 4:1), 得到目标化合物, 为无色固体。

^{13}C NMR (CDCl_3): 175.7, 154.4, 136.6, 133.1, 131.1, 128.8, 127.5, 124.7, 83.6, 39.2, 33.7, 23.5

制备 38: 4-[2-(2-溴苯基)乙基]吗啉-3,5-二酮(化合物 438)

在制备化合物 436 的条件下, 处理 2-溴苯乙醇(402mg, 2mmol)和吗啉-3,5-二酮(322mg, 2.8mmol)。经快速层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 4:1), 得到目标化合物, 为无色固体。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 168.9, 137.7, 132.9, 131.0, 128.5, 127.5, 124.7, 67.7, 38.2, 34.0

制备 39: 1-[2-(2-溴苯基)乙基]哌啶-2,6-二酮(化合物 439)

在制备化合物 436 的条件下, 处理 2-溴苯乙醇(402mg, 2mmol)和戊二酰亚胺(317mg, 2.8mmol), 经快速层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 2:1), 得到目标化合物, 为无色固体。

^{13}C NMR (CDCl_3): 172.3, 138.3, 132.7, 131.0, 128.2, 127.4, 124.7,

39.0, 34.1, 32.8, 17.1

制备 40: 2-溴苄基(三异丙基)甲硅烷基醚(化合物 440)

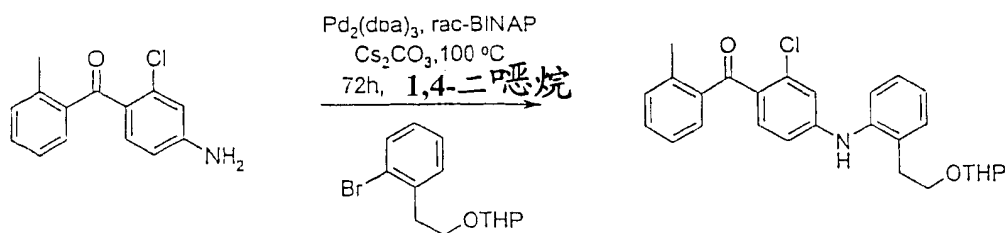
室温下, 向 o-溴苄基醇(2.55g, 13.6mmol)和咪唑(1.36g, 20mmol)的 CH_2Cl_2 (20ml) 溶液中加入三异丙基甲硅烷基氯化物(2.6ml, 12mmol)。于相同温度下, 搅拌得到的混合物 1 小时, 然后溶于水。分离水层后, 用石油醚提纯水层 2 次。合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 真空浓缩。残留物通过硅胶短柱过滤纯化, 得到目标化合物, 为无色液体。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 140.3, 131.7, 127.8, 127.2, 127.1, 120.6, 64.6, 17.9, 11.8

制备 41: {2-氯代-4-[(2-[(三异丙基)硅氧基]甲基]苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 441)

在制备化合物 215 的条件下, 处理(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(2.15g, 8.74mmol) (公开于 WO 01/42189 A1)和化合物 440 (3.0g, 8.74mmol) 的混合物。经快速层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 20:1), 得到目标化合物, 为红色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.2, 147.3, 140.3, 139.1, 137.6, 134.9, 133.4, 131.0, 130.6, 130.6, 129.4, 128.9, 128.7, 128.5, 125.2, 122.4, 119.1, 116.5, 113.2, 65.2, 20.2, 17.8, 17.5



实施例 1: [2-氯代-4-({2-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 101)。

将(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(9.42g) (公开于 WO 01/42189 A1)的 1,4-二噁烷(60mL)、化合物 401 (12.0g)、 Cs_2CO_3 (17.5g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (440mg) 和 rac-BINAP (900mg) 置入 Schlenk 试管。将试管用橡皮膜包住, 使氩气流入 5 分钟, 然后于 100°C 搅拌 72 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后倾入水和 EtOAc 的混合物中。用更多的 EtOAc (x2) 提取水层。合并的有机

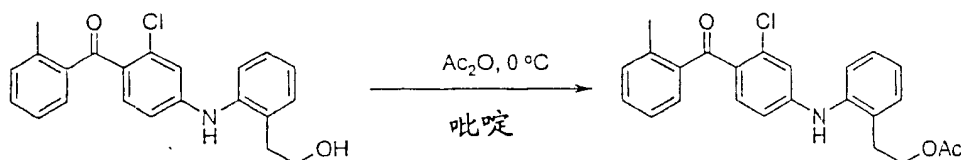
层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经层析纯化(洗脱液为石油醚/醚 2:1), 得到目标化合物, 为橙色半固体。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.3, 149.0, 139.6, 139.5, 137.6, 135.3, 133.9, 133.5, 131.1, 130.6, 129.4, 127.8, 127.4, 125.3, 124.4, 122.3, 115.8, 112.1, 99.3, 70.2, 62.3, 32.8, 30.6, 25.2, 20.3, 19.6

实施例 2: (2-氯代-4-[[2-(2-羟基乙基)苯基]氨基]苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 102)

于室温下, 将化合物 101 (4.00g)和 4-甲苯磺酸(2.54g)的甲醇(25mL)溶液搅拌 2 小时。将反应混合物倾至 1N NaOH 和 EtOAc 的混合物中。水层用更多的 EtOAc (x2)提取。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经层析纯化(洗脱液为石油醚/醚 2:1, 随后 4:1), 得到目标化合物, 为黄色糖浆状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.6, 149.0, 139.5, 137.6, 135.3, 133.8, 133.4, 131.2, 131.2, 130.6, 129.5, 127.8, 127.5, 125.3, 124.6, 122.7, 115.9, 112.2, 65.0, 34.6, 20.3



实施例 3: 2-(2-[[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基]苯基)乙基乙酸酯(化合物 103)

于 0 °C, 搅拌下, 将乙酸酐(0.12mL)加入化合物 102 (306mg)的吡啶(3.0mL)溶液。将反应混合物至室温过夜, 然后倾至水和 EtOAc 混合物中。水层用更多的 EtOAc (x2)提取。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经层析纯化(洗脱液石油醚/Et₂O 1:1), 得到目标化合物, 为糖浆状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 171.4, 148.8, 139.3, 138.9, 137.8, 135.1, 133.6, 131.2, 131.1, 130.7, 129.6, 128.7, 128.1, 125.3, 124.8, 123.1, 116.1, 112.7, 64.6, 31.2, 21.0, 20.4

实施例 4: 4-(2-2-[(3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基)氨基]苯基)乙氧

基)-4-氧代丁酸(化合物 104)

采用化合物 102 (1.37g)作为醇和琥珀酸酐(0.56g), 在制备化合物 103 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 4:1 和 5%乙酸混合物), 得到目标化合物, 为黄色糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 176.3, 172.7, 149.0, 148.6, 139.3, 138.8, 137.8, 135.1, 133.6, 131.2, 131.0, 130.7, 129.6, 128.4, 128.1, 125.3, 125.1, 123.8, 115.9, 112.5, 64.8, 31.0, 29.0, 28.8, 20.4

实施例 5: 2-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)乙基己酸酯(化合物 105)

采用化合物 102 (0.42g)作为醇和己酸酐(0.40mL), 在制备化合物 103 的条件下进行。合并的有机层也用 0.5N NaOH 洗涤。经快速层析纯化, 随后顺次用石油醚/EtOAc 9:1 和石油醚/EtOAc 4:1 洗脱, 得到目标化合物, 为黄色糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 174.3, 148.8, 139.3, 138.9, 137.8, 135.2, 133.6, 131.2, 131.1, 130.8, 130.7, 129.6, 128.6, 128.0, 125.3, 124.8, 123.2, 116.1, 112.6, 64.4, 34.3, 31.3, 24.6, 24.4, 22.3, 20.4, 13.9

实施例 6: 2-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)-1-甲基乙基乙酸酯(化合物 106)

采用化合物 402 (304mg)作为溴化物, 在制备化合物 101 的条件下反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 4:1 的混合物), 得到目标化合物, 为橙色糖浆状物。

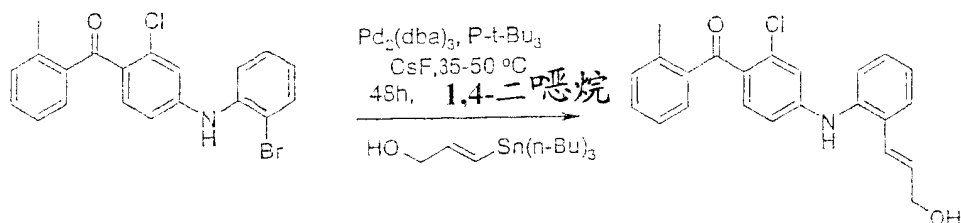
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 171.7, 148.5, 139.4, 139.3, 137.8, 135.1, 133.6, 131.7, 131.2, 130.7, 129.6, 129.0, 128.8, 127.9, 125.3, 123.7, 121.5, 116.4, 113.2, 71.6, 39.0, 21.4, 20.4, 19.1

实施例 7: (2-氯代-4-{[2-(2-羟基丙基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 107)

向化合物 106 (49mg)的 THF (1.0mL)溶液中加入甲醇钠的甲醇 (3.0mL, 0.33M)溶液, 并于 20℃ 搅拌 45 分钟。将反应混合物倾至水和 EtOAc 的混合物中。水层用更多的 EtOAc (x2)提取。合并的有机层用盐水洗涤、

干燥(MgSO_4)、过滤并真空浓缩,得到目标化合物,为黄色糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 148.9, 139.7, 139.6, 137.6, 135.3, 133.9, 132.0, 132.0, 131.1, 130.6, 129.4, 127.7, 127.5, 125.3, 124.1, 122.3, 116.0, 112.3, 70.6, 40.6, 23.8, 20.3



实施例 8: [2-氯代-4-({2-[(1E)-3-羟基丙-1-烯基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 108)

在氩气氛下,将{2-氯代-4-[(2-溴苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(300mg)(公开于WO01/42189)的二噁烷(1.5mL)溶液和P-t-Bu₃(18mg)的二噁烷(1.0mL)溶液依次加至含有Pd₂(dba)₃(21mg)和CsF(152mg)的Schlenk试管中。然后注入(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯-1-醇(273mg),并将Schlenk试管密封,置于35-50℃的油浴中,搅拌48小时。然后将反应混合物冷却至室温,用乙腈洗脱,并经硅胶土垫过滤。将硅胶土垫用乙腈洗涤。合并的有机层彻底用石油醚洗涤,并真空浓缩。产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 4:1的混合物),得到目标化合物,为黄色糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.8, 149.0, 139.2, 137.7, 137.2, 135.1, 133.6, 131.9, 131.5, 131.2, 130.8, 129.6, 128.6, 128.4, 127.4, 126.0, 125.4, 125.4, 124.0, 116.1, 112.5, 63.4, 20.4

实施例 9: (2-氯代-4-{{2-[(3-羟基丙基)苯基]氨基}苯基})(2-甲基苯基)甲酮(化合物 109)

于氢气下,室温将化合物108(50mg)和10%Pd/C(7mg)的乙醇(1.0mL)混合物搅拌8小时。反应混合物真空浓缩,并经快速层析纯化(洗脱液为DCM/MeOH 97:3的混合物),得到目标化合物,为黄色糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 149.4, 139.5, 138.7, 137.7, 135.2, 134.7, 133.8, 131.2, 130.7, 130.6, 129.5, 128.0, 127.1, 125.3, 124.9, 123.1, 115.8, 112.2, 60.9, 32.8, 26.6, 20.4

实施例 10: [2-氯代-4-({2-[(1E)-4-羟基丁-1-烯基]苯基}氨基)苯基](2-甲

基苯基)甲酮(化合物 110)

采用(2E)-4-(三丁基甲锡烷基)丁-3-烯-1-醇(304mg)作为锡烷,在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 8:1,随后 1:1 的混合物),得到目标化合物,为黄色糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 149.0, 139.3, 137.8, 136.8, 135.1, 133.6, 131.2, 130.8, 129.8, 129.6, 128.3, 127.9, 127.3, 125.5, 125.3, 124.2, 116.0, 112.4, 61.9, 36.6, 20.4

实施例 11: [4-({2-[(1E)-3-氨基丙-1-烯基]苯基}氨基)-2-氯苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 111)

采用(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯-1-胺(273mg)作为锡烷,在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为 DCM/MeOH/ Et_3N 90: 5: 5 的混合物),得到目标化合物,为黄色泡沫。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 149.0, 139.3, 137.8, 137.1, 135.1, 133.6, 132.2, 131.2, 130.8, 129.6, 128.5, 128.4, 127.4, 125.4, 125.3, 125.2, 123.9, 116.2, 112.5, 44.2, 20.4

实施例 12: (2E)-3-(2-({[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基)膦酸二乙酯(化合物 112)

采用 (2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯基膦酸二乙酯(219mg)作为锡烷,在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 1:1),得到目标化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 148.9, 139.3, 137.8, 137.1, 135.1, 133.6, 132.0, 131.2, 130.8, 130.3, 130.1, 129.6, 128.7, 127.4, 125.3, 123.9, 122.2, 122.0, 116.1, 112.5, 62.1, 31.3, 20.4, 16.5

实施例 13: [2-氯代-4-({2-[(1E)-3-羟基-3-甲基丁-1-烯基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 113)

采用化合物 403 (295mg)作为锡烷,在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为: 石油醚/EtOAc 2:1 的混合物),得到目标化合物,为糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 148.8, 140.5, 139.3, 137.8, 137.2, 135.0, 133.5, 132.1, 131.2, 130.8, 129.6, 128.7, 128.5, 127.4, 125.5, 125.3, 124.1,

121.8, 116.2, 112.7, 71.2, 30.0, 20.4

实施例 14: (2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)丙烯酸乙酯(化合物 114)

采用(2E)-3-(三丁基甲锡烷基)丙烯酸二乙酯(295mg)作为锡烷, 在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 6:1 的混合物), 得到目标化合物, 为黄色糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 167.2, 148.2, 139.7, 139.3, 139.0, 138.0, 135.0, 133.4, 131.3, 130.9, 129.8, 129.6, 129.0, 128.0, 125.4, 125.3, 123.9, 119.9, 116.8, 113.3, 51.8, 20.5

实施例 15: (2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)丙烯酸(化合物 115)

将化合物 114 (190mg)的 THF(2.0mL)溶液加至氢氧化锂(22mg)的 MeOH/ H_2O (3: 4; 3.5mL)的混合物溶液中, 然后于 20℃, 搅拌 72 小时。将反应混合物倾至 1N 的 HCl (水溶液)和 DCM 的混合物中。用更多的 DCM (x3)提取水层。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩, 得到粗品产物, 为固体。自 EtOAc 结晶得到目标化合物, 为黄色结晶。

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 195.2, 167.5, 149.8, 139.3, 139.2, 139.1, 136.5, 133.5, 131.2, 131.0, 130.7, 128.9, 128.9, 127.7, 126.7, 125.6, 125.2, 124.8, 120.0, 115.1, 112.1, 19.7

实施例 16: {2-氯代-4-[(2-[(1E)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]丙-1-烯基]苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 116)

采用化合物 404 (351mg)作为锡烷, 在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为: 石油醚/EtOAc 2:1 的混合物), 得到目标化合物, 为黄色糖浆状物。

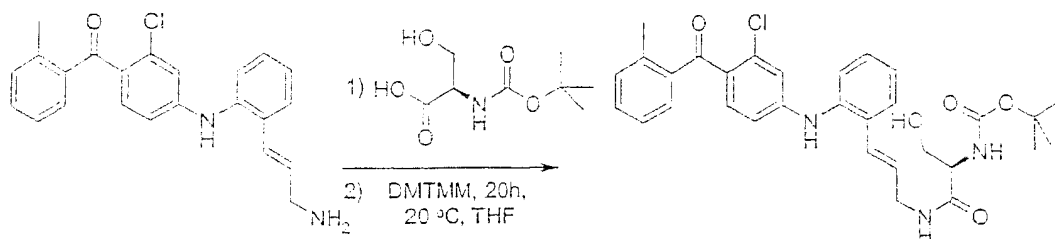
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 148.8, 139.3, 137.9, 137.2, 135.1, 133.5, 131.9, 131.3, 130.8, 129.6, 128.9, 128.8, 127.5, 125.5, 125.4, 124.1, 116.2, 112.6, 109.5, 74.8, 72.1, 71.4, 66.7, 26.8, 25.4, 20.4

实施例 17: [2-氯代-4-({2-[(1E)-3-(2,3-二羟基丙氧基)丙-1-烯基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 117)

于 20℃, 将化合物 116 (70mg)的 THF (1.0mL)和 HCl (1.0mL, 1N)混

合物溶液搅拌 24 小时。将反应混合物倾至水和 EtOAc 的混合物中。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经层析纯化(洗脱液为: DCM/MeOH 95: 5 的混合物), 得到目标化合物, 为黄色糖浆状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.9, 149.2, 139.1, 137.9, 137.3, 135.0, 133.5, 131.9, 131.3, 130.9, 129.7, 128.8, 128.4, 128.1, 127.9, 127.3, 125.6, 125.4, 124.5, 116.0, 112.4, 71.8, 71.7, 70.7, 63.9, 20.4



实施例 18: (1R)-3-[[[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]氨基]-1-(羟基甲基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔-丁酯(化合物 118)

于 20℃, 将 N-(叔-丁氧基羰基)-L-丝氨酸(30mg)和化合物 111 (50mg) 的 THF (1.0mL)混合物搅拌 10 分钟。将 DMTMM (40mg)加至混合物中并于 20℃搅拌 20 小时。将反应混合物倾至水中并用 EtOAc (x3)提取。合并有机层并用盐水洗涤并经 MgSO₄ 干燥。粗品产物经层析纯化(洗脱液 EtOAc/三氟乙酸 99:1), 得到目标化合物, 为黄色泡沫。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.8, 171.4, 156.2, 149.0, 139.2, 137.9, 137.3, 135.0, 133.5, 131.3, 131.2, 130.9, 129.7, 128.7, 128.4, 127.6, 127.2, 126.8, 125.4, 125.1, 123.7, 116.2, 112.6, 80.7, 62.8, 55.5, 41.5, 28.3, 20.4

实施例 19: O-(叔-丁基)-N-([[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]氨基]羰基)-L-丝氨酸甲酯(化合物 119)

于 20℃, 将 O-(叔-丁基)-N-(氧代亚甲基)-L-丝氨酸甲酯(40mg)和化合物 111 (50mg)的 DCM (3.0mL)的混合物搅拌 1 小时。加入乙胺(20mg), 并将反应混合物搅拌 2 小时。真空浓缩, 随后层析(洗脱液为石油醚/EtOAc 2:1), 得到目标化合物, 为黄色泡沫。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.5, 172.9, 158.1, 149.3, 139.5, 137.7, 137.6, 134.9, 133.6, 131.2, 131.1, 130.6, 129.5, 129.0, 128.3, 127.9, 127.2, 126.3, 125.3, 124.5, 123.0, 116.6, 112.7, 73.5, 62.4, 54.0, 52.4, 46.1, 27.3, 20.4

实施例 20: N-(叔-丁基)-N'-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]硫脲(化合物 120)

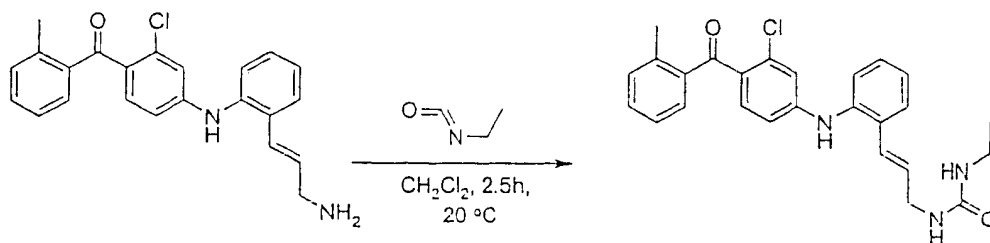
于 20℃, 将异硫氰酸叔-丁酯(19mg)和化合物 111 (50mg)的 DCM (3.0mL)混合物搅拌 1.5 小时。加入乙胺(20mg)并将反应混合物搅拌 24 小时。真空浓缩, 随后层析(洗脱液为石油醚/EtOAc 3:1), 得到目标化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 181.4, 149.0, 139.2, 137.8, 137.2, 135.0, 133.6, 131.9, 131.3, 130.8, 129.6, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 127.4, 125.5, 125.4, 124.0, 116.1, 112.5, 53.0, 47.5, 29.5, 20.4

实施例 21: N-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-4-氧戊酰胺(化合物 121)

采用 4-氧代戊酸(25mg)作为羧酸, 在制备化合物 118 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 2: 3 的混合物), 得到目标化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 208.5, 196.5, 172.0, 149.1, 139.4, 137.8, 137.3, 135.0, 133.6, 131.2, 131.0, 130.7, 129.6, 128.4, 128.4, 128.2, 127.1, 125.7, 125.3, 124.9, 123.4, 116.5, 112.6, 41.3, 38.6, 29.9, 20.4



实施例 22: N-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-N'-乙基脲(化合物 122)

于 20℃, 将异氰酸乙酯(28mg)和化合物 111 (100mg)的 DCM (1.0mL)混合物搅拌 2.5 小时。将反应混合物倾至水中并用 DCM (x3)提取。合并有机层并用盐水洗涤, MgSO_4 干燥。粗品产物经层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 2: 3), 得到目标化合物, 为黄色糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.0, 158.7, 149.5, 139.2, 137.7, 137.1, 134.9, 133.6, 132.1, 131.3, 130.9, 129.9, 129.6, 128.4, 127.8, 127.3, 126.5, 125.4, 125.4, 124.2, 116.2, 112.3, 42.5, 35.2, 20.4, 15.5

实施例 23: 4-[[[(2E)-3-(2-[[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]氨基]-4-氧代丁酸乙酯(化合物 123)

采用琥珀酸氢乙酯(32mg)作为羧酸,在制备化合物 118 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为 DCM/MeOH 95: 5 混合物),得到目标化合物,为糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 173.3, 171.7, 149.2, 139.3, 137.7, 137.3, 135.0, 133.6, 131.4, 131.2, 130.8, 129.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.2, 126.5, 125.4, 125.2, 123.8, 116.2, 112.5, 60.9, 41.6, 30.9, 29.5, 20.4, 14.1

实施例 24: N-[(2E)-3-(2-[[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-N'-环己脲(化合物 124)

采用异氰酸环己酯(40mg),在制备化合物 122 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 1:1 的混合物),得到目标化合物,为糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.8, 157.8, 149.2, 139.2, 137.8, 137.1, 134.9, 133.5, 132.0, 131.3, 130.9, 130.0, 129.7, 128.5, 128.1, 127.4, 126.7, 125.4, 125.3, 124.0, 116.3, 112.5, 49.1, 42.6, 33.9, 25.6, 25.0, 20.4

实施例 25: N'-[(2E)-3-(2-[[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-N,N-二甲基琥珀酰胺(化合物 125)

采用 N,N-二甲基琥珀酰胺(32mg)作为羧酸,在制备化合物 118 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/MeOH 95: 5 混合物),得到目标化合物,为糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 172.7, 172.1, 149.6, 139.6, 137.6, 137.5, 135.1, 133.7, 131.1, 130.6, 129.4, 128.2, 127.8, 126.9, 125.6, 125.3, 124.7, 123.5, 116.1, 112.3, 41.4, 37.1, 35.7, 31.2, 28.6, 20.3

实施例 26: [(2E)-3-(2-[[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]丙二酸二甲酯(化合物 126)

采用化合物 405 (300mg)作为锡烷,在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 6:1 混合物),得到目标化合物,为黄色糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 169.2, 148.6, 139.3, 137.8, 137.1, 135.1, 133.6, 131.8, 131.2, 130.8, 129.6, 129.0, 128.7, 128.5, 127.7, 125.3, 125.0, 123.1, 116.2, 112.6, 52.6, 51.6, 32.4, 20.4

实施例 27: [2-氯代-4-(2-[(1E)-3-吗啉-4-基丙-1-烯基]苯基)氨基]苯基[(2-甲基苯基)甲酮(化合物 127)]

采用化合物 406 (466mg)作为锡烷,在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc),得到目标化合物,为黄色泡沫。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 149.0, 139.3, 137.8, 136.9, 135.1, 133.5, 132.4, 131.3, 130.8, 129.6, 128.9, 128.7, 128.7, 127.3, 125.8, 125.4, 124.6, 115.9, 112.5, 66.9, 61.5, 53.7, 20.4

实施例 28: 6-O-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-1,2:3,4-二-O-(1-甲基亚乙基)- α -D-吡喃半乳糖(化合物 128)

采用化合物 407 (400mg)作为锡烷,在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 5:1 的混合物),得到目标化合物,为黄色糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 148.7, 139.3, 137.8, 137.3, 135.1, 133.6, 131.6, 131.2, 130.7, 129.6, 129.3, 128.7, 128.6, 127.6, 127.3, 125.3, 125.1, 123.5, 116.3, 112.6, 109.4, 108.6, 96.4, 71.8, 71.3, 70.7, 70.5, 69.4, 67.1, 26.1, 26.0, 24.9, 24.5, 20.4

实施例 29: 甲基 5-O-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]-2,3-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-呋喃核苷(化合物 129)

采用化合物 408(427mg)作为锡烷,在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 6:1 的混合物),得到目标化合物,为黄色糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 148.8, 139.3, 137.8, 137.2, 135.1, 133.6, 131.7, 131.2, 130.8, 129.6, 129.0, 128.8, 127.5, 127.4, 125.4, 125.3, 123.9, 116.2, 112.6, 112.5, 109.4, 85.2, 82.1, 71.8, 71.5, 54.9, 26.5, 25.0, 20.4

实施例 30: 甲基 5-O-[(2E)-3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]- β -D-呋喃核苷(化合物 130)

将化合物 129(50mg)溶于 80%的乙酸溶液(1.0mL),并于 50℃搅拌混

合物 7 天。将反应混合物倾至饱和的 Na_2CO_3 (10mL)水溶液,并将水层用 EtOAc(3x10mL)提取。干燥合并的有机层(Na_2SO_4)、过滤并真空蒸发。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 1: 4 混合物),得到目标化合物,为黄色泡沫。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.4, 149.2, 138.8, 138.2, 137.0, 134.9, 133.3, 132.4, 131.4, 131.1, 130.1, 128.8, 128.7, 127.4, 127.3, 125.9, 125.4, 124.8, 116.0, 112.4, 108.4, 81.7, 75.1, 72.4, 71.9, 71.7, 55.3, 20.6

实施例 31: (4E)-5-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)-2-(甲基磺酰基)戊-4-烯酸甲酯(化合物 131)

采用化合物 409(250mg)作为锡烷,在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 3:1 的混合物),得到目标化合物,为糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 166.5, 148.6, 139.2, 137.9, 137.3, 135.0, 133.5, 131.5, 131.3, 130.8, 130.2, 129.7, 128.9, 128.9, 127.6, 126.1, 125.4, 125.3, 123.8, 116.1, 112.6, 68.8, 53.5, 39.4, 30.4, 20.4

实施例 32: {[2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯基)丙-2-烯基]硫代}乙酸乙酯(化合物 132)

采用化合物 410(300mg)作为锡烷,在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 10:1 的混合物),得到目标化合物,为糖浆状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 171.0, 148.6, 139.3, 137.8, 137.5, 135.1, 133.6, 131.2, 131.0, 130.7, 129.6, 129.3, 128.7, 127.5, 127.0, 125.3, 124.8, 122.9, 116.4, 112.6, 61.6, 35.2, 32.4, 20.4, 14.1

实施例 33: [2-氯代-4-{[2-((1E)-3-{双[2-(乙酰氧基)乙基]氨基}丙-1-烯基)苯基]氨基}苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 133)

采用化合物 412(454mg)作为锡烷,在制备化合物 108 的条件下进行反应。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 1: 2 的混合物),得到目标化合物,为泡沫状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 171.2, 149.0, 139.4, 137.8, 137.4, 135.1, 133.6, 131.9, 131.2, 130.7, 129.7, 129.6, 128.5, 128.3, 127.5, 125.3, 125.1,

甲苯磺酰氯(0.086g, 0.45mmol)。于 0℃, 将悬浮液搅拌 45 分钟后加入胺(四氢-糠基胺, 0.127mL, 1.23mmol)。于室温下, 搅拌反应混合物 18 小时。加入水(10mL), 并将水层用 EtOAc(5x10mL)提取。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空蒸发。粗品产物经快速层析纯化(洗脱剂为 EtOAc/MeOH/Et₃N 10:1:0.1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 149.3, 139.9, 137.5, 135.3, 134.4, 134.0, 131.2, 131.1, 130.4, 129.3, 127.3, 127.2, 125.3, 123.8, 121.8, 116.2, 112.1, 78.0, 68.0, 54.6, 51.7, 33.5, 29.4, 25.7, 20.3

实施例 38: [2-氯代-4-({2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 138)

采用 1-甲基哌嗪(0.137mL, 1.23mmol)作为胺, 在制备化合物 137 的条件下进行反应。在制备化合物 137 的条件下进行处理, 并将粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/EtOH/Et₃N 7:1:0.5), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.3, 149.1, 139.8, 139.6, 137.7, 135.3, 134.7, 133.8, 131.2, 130.6, 129.4, 128.0, 127.2, 125.3, 123.8, 121.4, 116.8, 112.8, 60.8, 55.2, 54.0, 46.1, 30.9, 20.4

实施例 39: {2-氯代-4-[(2-{2-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 139)

采用 1-吗啉基-3-氨基丙烷(0.18mL, 1.23mmol)作为胺, 在制备化合物 137 的条件下进行反应。并在制备化合物 137 的条件下进行处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/EtOH/Et₃N 5:1:0.5), 得到目标化合物, 为橙色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.7, 149.6, 140.2, 140.0, 137.9, 135.7, 134.3, 133.9, 131.5, 131.4, 130.9, 129.8, 127.9, 127.8, 125.7, 124.4, 122.6, 116.4, 112.6, 67.2, 57.9, 54.2, 51.4, 49.5, 33.0, 26.1, 20.7

实施例 40: (2-氯代-4-[[2-(2-{2-(二甲基氨基)乙基}氨基)乙基]苯基]氨基)苯基(2-甲基苯基)甲酮(化合物 140)

采用 2-二甲基氨基-乙基胺(0.13mL, 1.23mmol)作为胺, 在制备化合物

137 的条件下进行反应。并在制备化合物 137 的条件下进行处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/EtOH/Et₃N 4:1:0.5)。得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 149.4, 139.8, 139.8, 137.5, 135.3, 133.9, 131.1, 131.1, 130.5, 129.4, 127.4, 125.3, 123.9, 121.9, 116.2, 112.1, 58.2, 51.2, 47.0, 45.3, 33.0, 20.3

实施例 41: {2-氯代-4-[(2-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 141)

采用 2-甲氧基-乙基胺(0.11mL, 1.23mmol)作为胺, 在制备化合物 137 的条件下进行反应。并在制备化合物 137 的条件下进行处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/MeOH/Et₃N 4:1:0.5), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 149.2, 139.8, 139.8, 137.5, 135.3, 134.2, 133.9, 131.2, 131.1, 130.5, 129.4, 127.4, 127.3, 125.3, 123.8, 121.7, 116.2, 112.1, 71.5, 58.9, 51.4, 49.4, 33.3, 20.3

实施例 42: 1-[3-({2-[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基]乙基}氨基)丙基]吡咯烷-2-酮(化合物 142)

于 3℃ 将化合物 102(0.15g, 0.41mmol)溶于吡啶(0.2mL), 加入 p-甲苯磺酰氯(0.086g, 0.45mmol)。于 3℃, 搅拌悬浮液 45 分钟, 随后加入胺(1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮(0.18mL, 1.23mmol)。于 3℃, 搅拌反应混合物 3 天。在制备化合物 137 的条件下进行处理, 粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为: EtOAc/EtOH/Et₃N 4:1:0.5 的混合物), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 175.5, 149.3, 139.7, 139.6, 137.5, 135.2, 134.0, 134.0, 131.2, 131.1, 130.5, 129.4, 127.4, 127.3, 125.3, 124.0, 122.0, 116.0, 112.2, 51.0, 47.2, 46.6, 39.9, 33.0, 30.9, 27.0, 20.3, 17.9

实施例 43: {2-氯代-4-[(2-{2-[甲基(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 143)

采用 N-甲基-四氢糠基胺(0.14g, 1.23mmol)作为胺, 在制备化合物 142 的条件下进行反应。在制备化合物 137 的条件下进行处理, 粗品产物经快

速层析纯化(洗脱液为: EtOAc/MeOH/Et₃N 20:1:0.1 的混合物), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 155.8, 149.5, 140.0, 139.9, 137.5, 135.3, 134.7, 134.0, 131.2, 131.1, 130.4, 129.3, 127.1, 125.3, 123.6, 121.4, 116.4, 112.3, 76.8, 67.9, 63.2, 60.9, 42.9, 31.5, 30.2, 25.3, 20.3

实施例 44: (2-氯代-4-{[2-(2-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]氨基}乙基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 144)

采用 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲胺(0.16mL, 1.23mmol)作为胺, 在制备化合物 142 的条件下进行反应。在制备化合物 137 的条件下进行处理, 粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为: EtOAc/EtOH/Et₃N 15:1:0.1 的混合物)。得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (Cl₃): δ 196.4, 149.2, 139.7, 137.6, 135.3, 134.4, 133.9, 131.2, 131.1, 130.5, 129.4, 127.5, 127.3, 125.3, 124.1, 122.1, 116.1, 112.1, 109.5, 75.0, 67.3, 53.1, 51.8, 33.6, 26.9, 25.2, 20.3

实施例 45: {2-氯代-4-[(2-{2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 145)

采用 1-(2-甲氧基乙基)-哌嗪(0.18mL, 1.23mmol)作为胺, 在制备化合物 142 的条件下进行反应。在制备化合物 137 的条件下进行处理, 粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为: EtOAc/EtOH/Et₃N 15:1:0.1 的混合物)。得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.3, 149.1, 139.8, 139.6, 137.6, 135.3, 134.7, 133.8, 131.2, 130.6, 129.4, 127.9, 127.2, 125.3, 123.7, 121.3, 116.8, 112.8, 70.0, 60.9, 58.9, 57.9, 54.0, 53.6, 30.9, 20.3

实施例 46: (2-氯代-4-{[2-(2-吗啉-4-基乙基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 146)

在制备化合物 142 的条件下进行反应。起始原料为化合物 102 (2.0g, 5.45mmol)的吡啶(2.7mL)溶液、p-甲苯磺酰氯(1.15g, 6.0mmol)和吗啉(1.43mL, 16.4mmol)作为胺。在制备化合物 137 的条件下进行处理, 粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为: EtOAc/石油醚 1:2-1:0 的混合物)。得到目

标化合物，为黄色晶体化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.3, 149.1, 139.5, 139.5, 137.7, 135.3, 134.7, 133.8, 131.2, 131.1, 130.6, 129.5, 128.1, 127.4, 125.3, 124.1, 122.0, 116.3, 112.7, 67.1, 61.3, 54.4, 30.4, 20.4

实施例 47: {2-氯代-4-[(2-{2-[(2,3-二羟基丙基)氨基]乙基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 147)

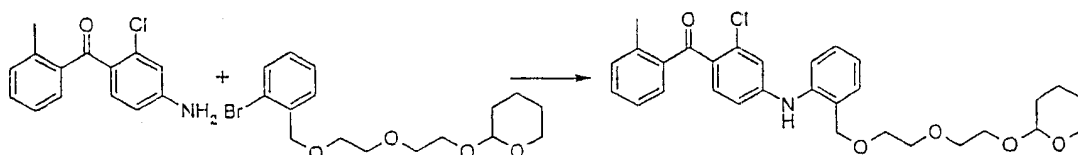
将化合物 144 溶于 1M 的 HCl/THF 1:1(1.2 mL), 并于室温下将混合物搅拌 18 小时。将反应混合物倾至 10% 的 NaHCO_3 水溶液(10mL), 用 EtOAc (3x10mL)提取水层。将合并的有机层干燥(MgSO_4), 过滤并真空蒸发。得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.7, 149.6, 139.4, 139.0, 137.7, 135.2, 134.2, 133.8, 131.2, 131.0, 130.7, 129.5, 127.8, 127.6, 125.3, 125.1, 123.8, 115.8, 112.1, 70.1, 65.3, 52.1, 50.7, 32.3, 20.4

实施例 48: (4-{[2-(氨基甲基)苯基]氨基}-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 148)

将化合物 154(2.17g, 4.51mmol)溶于 DCM (50mL)和 EtOH (10mL)。加入水合肼(0.44mL, 9.0mmol), 并于室温下将反应混合物搅拌 4 天。过滤悬浮液并将滤液真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为: $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ 10:1:0.1 的混合物)。得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 147.8, 141.1, 139.5, 137.7, 135.1, 133.7, 131.2, 130.7, 130.0, 129.5, 128.4, 128.4, 125.3, 122.4, 119.2, 116.8, 113.1, 45.4, 20.4



实施例 49: (2-氯代-4-{[2-({2-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 149)

于氩气氛下, 将化合物 420(3.39g, 10.3mmol)溶于 15mL 无水 1,4-二噁烷的 schlenk 试管中。加入(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(公开于 WO

01/42189), 并溶于溶剂。加入 rac-BINAP(0.26g, 0.42mmol)、Pd₂(dba)₃(0.19g, 0.20mmol)和 Cs₂CO₃(4.7g, 14.4mmol), 于 100℃、氩气下, 将反应混合物搅拌 18 小时。用水和 EtOAc 稀释反应混合物, 水层用 EtOAc 提取 2 次。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)并真空蒸发。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 DCM/丙酮 100:1), 得到目标化合物, 为油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 147.9, 140.9, 139.4, 137.8, 135.0, 133.6, 131.2, 130.7, 130.4, 129.6, 129.3, 128.7, 128.5, 125.3, 122.8, 120.1, 116.9, 113.3, 99.1, 72.3, 70.6, 70.3, 69.4, 66.6, 62.3, 30.6, 25.4, 20.4, 19.5

实施例 50: {2-氯代-4-[(2-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基]甲基]苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 150)

在制备化合物 149 的条件下进行反应和处理。起始原料为化合物 422(8.3g, 26.3mmol)的 38mL 无水 1,4-二噁烷、(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(6.47g, 26.3mmol)(公开于 WO 01/42189)、rac-BINAP(0.67g, 1.07mmol)、Pd₂(dba)₃(0.48g, 0.52mmol)和 Cs₂CO₃(11.98g, 36.8mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1: 2, 得到目标化合物, 为油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 147.7, 140.9, 139.3, 137.8, 135.0, 133.5, 131.2, 130.7, 130.5, 129.6, 129.2, 128.9, 128.3, 125.3, 122.7, 119.8, 117.1, 113.2, 99.4, 72.3, 69.4, 66.6, 62.7, 30.7, 25.3, 20.4, 19.8

实施例 51: [2-氯代-4-({2-[(2-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 151)

在制备化合物 149 的条件下进行反应和处理。起始原料为化合物 421(3.12g, 7.74mmol)的 15ml 无水 1,4-二噁烷、(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(2.06g, 8.37mmol)(公开于 WO 01/42189)、rac-BINAP(0.21g, 0.34mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.15g, 0.17mmol)和 Cs₂CO₃(3.8g, 11.7mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1: 2-1:1-1:0), 得到目标化合物, 为油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 147.9, 140.8, 139.4, 137.8, 135.0, 133.6,

131.2, 130.7, 130.5, 129.6, 129.3, 128.7, 128.5, 125.3, 122.8, 120.1, 117.0, 113.2, 99.0, 72.2, 70.6, 70.6, 70.4, 69.4, 66.6, 62.2, 30.6, 25.4, 20.4, 19.5

实施例 52: [2-氯代-4-({2-[(3,3,3-三氟丙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 152)

在制备化合物 149 的条件下进行反应和处理。起始原料为化合物 419(0.22g, 0.79mmol)和(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(0.19g, 0.79mmol)(公开于 WO 01/42189 A1)的 4mL 无水 1,4-二噁烷、rac-BINAP(20.0mg, 0.03mmol)、Pd₂(dba)₃(14mg, 0.016mmol)和 Cs₂CO₃(0.36g, 1.1mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1: 2), 得到目标化合物, 为油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 147.3, 140.6, 139.2, 137.9, 135.0, 133.5, 131.3, 130.8, 130.6, 129.7, 129.6, 129.4, 127.6, 126.3, 125.4, 122.9, 120.0, 117.0, 113.6, 72.3, 63.0, 34.4, 20.5

实施例 53: 2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基膦酸二乙酯(化合物 153)

在制备化合物 149 的条件下进行反应。起始原料为化合物 418 (0.55g, 1.79mmol)和(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(0.44g, 1.79mmol) (公开于 WO 01/42189 A1)的 15mL 无水 1,4-二噁烷、rac-BINAP (44mg, 0.07mmol)、Pd₂(dba)₃ (33mg, 0.04mmol)和 Cs₂CO₃ (0.82g, 2.51mmol)。16 小时后, 于 100℃, 加入更多的 rac-BINAP (44mg, 0.07mmol)和 Pd₂(dba)₃ (33mg, 0.04mmol), 并于 100℃, 继续搅拌 7 小时。在制备化合物 149 的条件下进行处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱剂为 EtOAc/石油醚 1:1), 得到目标化合物, 为棕色油状物。

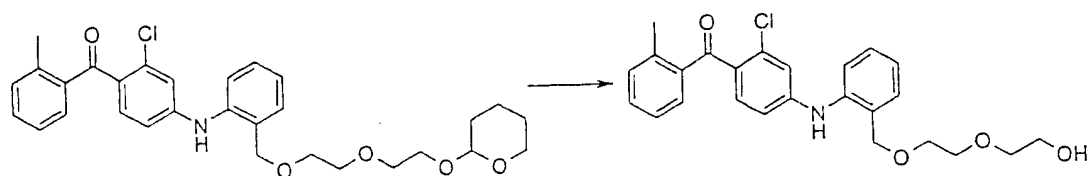
¹³C NMR (CDCl₃): δ 195.7, 148.0, 139.4, 138.8, 137.0, 134.5, 133.0, 131.4, 130.5, 129.9, 128.8, 127.6, 127.4, 124.6, 124.0, 123.7, 122.3, 115.6, 112.1, 62.1, 30.4, 19.7, 15.7

实施例 54: 2-[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(化合物 154)

在制备化合物 149 的条件下进行反应。起始原料为化合物 423 (4.0g,

12.65mmol)和(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(3.1g, 12.7mmol) (公开于 WO 01/42189 A1)的 125mL 的无水甲苯、rac-BINAP (0.47g, 0.76mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.35g, 0.38mmol)和 Cs_2CO_3 (5.77g, 17.7mmol)。于 100℃, 搅拌 18 小时, 加入更多的 rac-BINAP (0.24g, 0.38mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.17g, 0.19mmol), 于 100℃, 将反应混合物再搅拌 8 小时。加入更多的 rac-BINAP (0.24g, 0.38mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.17g, 0.19mmol), 并于 100℃, 将反应搅拌 18 小时。在制备化合物 149 的条件下进行处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:3), 得到目标化合物, 为黄色晶体化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 168.9, 148.4, 139.4, 137.8, 135.2, 134.4, 133.6, 132.7, 131.9, 131.2, 130.7, 129.6, 129.5, 128.7, 128.2, 125.3, 124.2, 123.6, 122.2, 116.5, 112.9, 37.9, 20.4



实施例 55: {2-氯代-4-[(2-[(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]甲基}苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 155)

将化合物 149(5.68g, 10.8mmol)溶于 MeOH(100mL)并加入 p-甲苯磺酸(3.09g, 16.3mmol)。于室温下, 将溶液搅拌 2 小时。加入 NaHCO_3 (5%, 100mL)水溶液并将水层用 EtOAc(3x50mL)提取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、干燥(MgSO_4)并真空蒸发。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:1-3:2), 得到目标化合物, 为橙色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 147.7, 140.7, 139.3, 137.9, 135.0, 133.5, 131.2, 130.8, 130.5, 129.7, 129.4, 129.0, 128.3, 125.4, 122.9, 120.1, 117.0, 113.3, 72.5, 72.2, 70.3, 69.2, 61.8, 20.4

实施例 56: [2-氯代-4-[(2-[(羟基乙氧基)甲基]苯基)氨基]苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 156)

在制备化合物 155 的条件下进行反应和处理。起始化合物为化合物 150(13g, 27mmol)的 290mL MeOH 和 p-甲苯磺酸(7.6g, 40.4mmol)。粗品

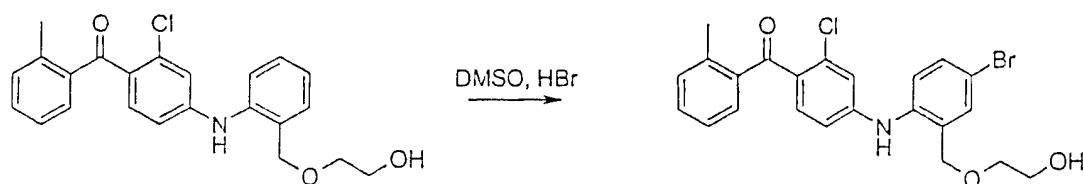
产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:2-1:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 147.7, 140.7, 139.3, 137.8, 135.0, 133.5, 131.2, 130.8, 130.5, 129.6, 129.4, 128.9, 128.3, 125.4, 122.9, 120.0, 117.0, 113.4, 72.1, 71.3, 61.7, 20.4

实施例 57: (2-氯代-4-{{2-({2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)苯基}氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 157)

在制备化合物 155 的条件下进行反应和处理。起始化合物为化合物 151(4.4g, 7.75mmol)的 100mL MeOH 和 p-甲苯磺酸(2.2g, 11.6mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 3:1), 得到目标化合物, 为橙色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 148.1, 140.7, 139.4, 137.8, 135.0, 133.6, 131.2, 130.7, 130.7, 129.6, 129.4, 128.8, 128.6, 125.3, 123.1, 120.7, 116.9, 113.0, 72.5, 72.1, 70.5, 70.3, 70.3, 69.3, 61.7, 20.4



实施例 58: [4-({4-溴代-2-[(2-羟基乙氧基)甲基]苯基}氨基)-2-氯苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 158)

将化合物 156(3.8g, 9.6mmol)溶于 DMSO(115mL)。冰浴冷却溶液, 缓慢加入 48% HBr(32mL, 285mmol)水溶液。于室温下, 将溶液在密封的试管中搅拌 5 天。冰浴冷却反应混合物并加入 27% NaOH(30mL)水溶液, 得到碱溶液。用 EtOAc 提取水层 3 次, 合并的有机层用盐水洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤并真空蒸发。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:1), 得到目标化合物, 为淡色晶体化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 147.0, 140.0, 139.0, 138.0, 134.9, 133.3, 133.1, 132.1, 131.3, 130.9, 130.1, 129.8, 129.6, 125.4, 121.1, 117.4, 114.8, 113.8, 71.5, 71.4, 61.7, 20.5

实施例 59: (4-{{4-溴代-2-({2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)苯基}氨基)-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 159)

苯基]氨基}-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 159)

在制备化合物 158 的条件下进行反应和处理。起始原料为化合物 157(2.14g, 2.56mmol)的 36mLDMSO 和 48%HBr(8.6mL, 76.8mmol)水溶液。反应时间为 8 天。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 3:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.48 (1H, bs), 7.24-7.45 (7H, m), 7.20 (1H, t), 7.04 (1H, d), 6.90 (1H, dd), 4.51 (2H, s), 3.55-3.75 (12H, m), 2.45 (3H, s)

实施例 60: {4-[(4-溴代-2-[[2-(2 羟基乙氧基)乙氧基]甲基]苯基)氨基]-2-氯苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 160)

在制备化合物 158 的条件下进行反应和处理。起始原料为化合物 155(1.19g, 2.70mmol)的 36mL DMSO 和 48%HBr(9.1mL, 81.1mmol)水溶液。反应时间为 8 天。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 3:1), 得到目标化合物。为橙色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 147.0, 140.0, 139.0, 138.0, 134.9, 133.4, 133.2, 132.2, 131.3, 130.9, 130.1, 129.8, 129.7, 125.4, 121.2, 117.4, 114.8, 113.6, 72.5, 71.6, 70.2, 69.3, 61.8, 20.5

实施例 61: 5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基膦酸二乙酯(化合物 161)

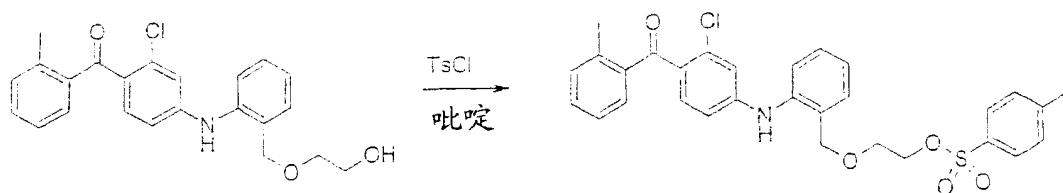
采用化合物 153(0.11g, 0.23mmol)的 DMSO(3mL)和 48%HBr(0.77mL, 6.9mmol)水溶液, 在制备化合物 158 的条件下进行反应。反应时间为 11 天。用 NaHCO_3 (10%, 10mL)水溶液淬灭反应。水层用 EtOAc 提取, 合并的有机层用水和盐水洗涤、干燥(MgSO_4)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:1), 得到目标化合物, 为淡色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 148.0, 139.4, 139.3, 137.8, 135.1, 134.6, 133.5, 131.2, 130.8, 129.6, 128.8, 126.7, 125.3, 124.0, 124.0, 116.6, 116.4, 113.1, 63.0, 30.9, 20.4, 16.4

实施例 62: [4-({4-溴代-2-[(3,3,3-三氟丙氧基)甲基]苯基}氨基)-2-氯苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 162)

采用化合物 152(0.10g, 0.22mmol) 的 DMSO(2.65mL) 和 48% HBr(0.75mL, 6.70mmol) 水溶液, 在制备化合物 158 的条件下进行反应和处理。反应时间为 6 天。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液 EtOAc/石油醚 1:4), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.5-7.25 (7H, m), 7.20 (1H, t), 7.00 (1H, d), 6.92 (1H, bs), 6.84 (1H, dd), 4.51 (2H, s), 3.71 (2H, t), 2.55-2.35 (2H, m), 2.46 (3H, s)



实施例 63: 2-([2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基]氨基)苄基]氧基)乙基 4-甲基苯磺酸酯(化合物 163)

在氩气氛下, 将化合物 156(1.0g, 2.55mmol) 溶于吡啶(1.3mL)。冰浴冷却溶液并加入 p-甲苯磺酰氯(0.56g, 2.9mmol)。于室温下, 搅拌悬浮液 3 小时。用水淬灭反应并用 EtOAc 提取水层 2 次。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空蒸发。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:2)。得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 147.4, 145.1, 140.7, 139.2, 137.9, 134.9, 133.5, 132.9, 131.3, 130.8, 130.6, 129.9, 129.7, 129.6, 129.2, 127.9, 127.6, 125.4, 122.8, 120.0, 117.0, 113.8, 72.2, 68.9, 67.5, 21.6, 20.5

实施例 64: 2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基]氨基)苄基]氧基)乙基 4-甲基苯磺酸酯(化合物 164)

采用化合物 158(1.99g, 4.19mmol) 的吡啶(4mL) 和 p-甲苯磺酰氯(0.92g, 4.19mmol), 在制备化合物 163 的条件下进行反应和处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:2), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 146.7, 145.2, 140.0, 139.0, 138.1, 134.8, 133.3, 133.2, 132.8, 132.3, 131.3, 131.0, 130.0, 129.8, 129.5, 127.9, 125.4, 121.3, 117.4, 114.8, 114.2, 71.5, 68.8, 67.6, 21.7, 20.5

实施例 65: 2-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基]氨基)

苄基]氧基}乙氧基)乙基 4-甲基苯磺酸酯(化合物 165)

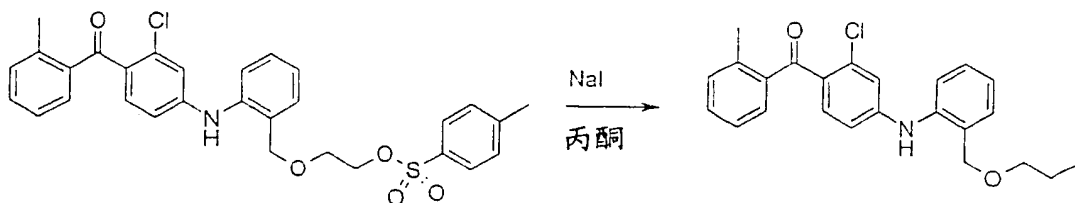
采用化合物 160(1.10g, 2.12mmol)和吡啶(2mL)和 p-甲苯磺酰氯(0.47g, 2.44mmol), 在制备化合物 163 的条件下进行反应和处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:2)。得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 146.9, 144.9, 140.0, 139.0, 138.0, 134.8, 133.4, 133.1, 132.9, 132.1, 131.3, 130.9, 130.1, 129.9, 129.8, 129.6, 127.9, 125.4, 121.0, 117.3, 114.7, 113.7, 71.5, 70.5, 69.2, 69.0, 68.8, 21.6, 20.5

实施例 66: 2-[2-(2-{[5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苄基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙氧基)乙氧基]乙基 4-甲基苯磺酸酯(化合物 166)

采用化合物 159(1.15g, 2.04mmol)的吡啶(2mL)和 p-甲苯磺酰氯(0.45g, 2.35mmol), 在制备化合物 163 的条件下进行反应和处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 2:3), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 149.5, 147.1, 144.8, 140.0, 139.1, 138.0, 134.8, 133.4, 133.1, 132.0, 131.3, 130.9, 130.3, 129.8, 129.7, 129.5, 127.9, 125.4, 121.2, 117.4, 114.8, 113.4, 71.5, 70.8, 70.4, 70.4, 69.4, 69.2, 68.7, 21.6, 20.5



实施例 67: [4-({4-溴代-2-[(2-碘乙氧基)甲基]苯基}氨基)-2-氯苯基](2-甲基苄基)甲酮(化合物 167)

将化合物 164(1.72g, 2.73mmol)溶于无水丙酮(2.7mL), 加入无水 NaI(0.82g, 5.47mmol)。于室温下, 将悬浮液在光保护的烧瓶内搅拌 20 小时, 之后用水稀释反应混合物并将水层用 EtOAc 提取 3 次。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO_4)、过滤并真空蒸发, 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.8, 147.1, 140.4, 139.3, 138.5, 135.2, 133.7,

132.8, 131.7, 131.4, 130.4, 130.2, 130.0, 125.8, 121.6, 118.0, 115.2, 114.6, 71.6, 70.8, 20.9, 4.1

实施例 68: {4-[4-溴代-2-([2-(2-碘乙氧基)乙氧基]甲基)苯基]氨基}-2-氯苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 168)

采用化合物 165(0.87g, 1.29mmol)的 1.3mL 丙酮和 NaI(0.39g, 2.59mmol), 在制备化合物 167 的条件下进行处理和反应。处理后得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 146.9, 140.1, 139.0, 138.0, 134.9, 133.4, 133.1, 132.1, 131.3, 130.9, 130.0, 129.8, 129.7, 125.4, 121.0, 117.5, 114.7, 113.7, 72.0, 71.7, 69.9, 69.3, 20.5, 2.4

实施例 69: (4-{[4-溴代-2-([2-[2-(2-碘乙氧基)乙氧基]乙氧基]甲基)苯基]氨基}-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 169)

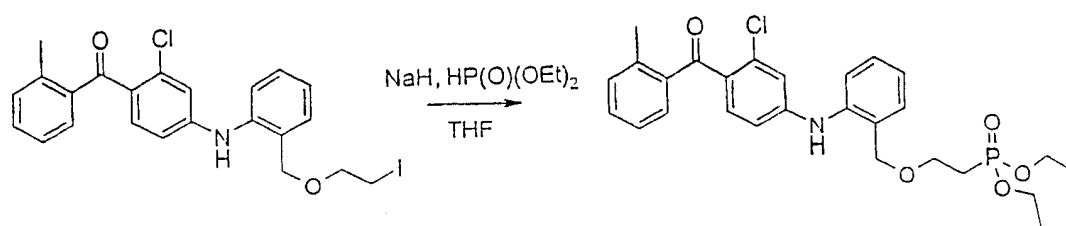
采用化合物 166(1.07g, 1.49mmol)的 1.5mL 丙酮和 NaI(0.45g, 2.98mmol), 在制备化合物 167 的条件下进行反应和处理。处理后得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 147.1, 140.1, 139.1, 138.0, 134.9, 133.4, 133.1, 132.0, 131.3, 130.9, 130.2, 129.7, 129.5, 125.4, 121.1, 117.4, 114.7, 113.5, 71.9, 71.6, 70.5, 70.4, 70.2, 69.4, 20.5, 2.7

实施例 70: [2-氯代-4-([2-[(2-碘乙氧基)甲基]苯基]氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 170)

采用化合物 163(0.26g, 0.48mmol)的 1.5mL 丙酮和 NaI(0.14g, 0.96mmol), 在制备化合物 167 的条件下进行反应和处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:2), 得到目标化合物, 为淡黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 147.4, 140.7, 139.2, 137.9, 135.0, 133.4, 131.3, 130.8, 130.7, 129.7, 129.6, 129.3, 127.8, 125.4, 122.9, 120.0, 117.2, 113.8, 71.9, 70.3, 20.5, 3.9



实施例 71: 2-([2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基)乙基膦酸二乙酯(化合物 171)

于氩气氛下, 在干燥的 schlenk 试管中, 将 NaH(0.01g, 60%在油中, 0.24mmol)悬浮于无水 THF(0.2mL)中, 加入亚磷酸二乙酯(0.031mL, 0.24mmol)。10 分钟后, 加入溶于无水 THF(0.3mL)的化合物 170(0.10g, 0.20mmol), 于回流温度下, 加热反应混合物 15 小时。将反应混合物用水稀释, 水层用 EtOAc 提取 2 次。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:2), 得到目标化合物, 为淡色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.3, 148.7, 140.7, 139.4, 137.4, 134.8, 133.4, 130.9, 130.7, 130.3, 129.3, 129.2, 129.1, 127.9, 125.1, 123.1, 121.6, 116.5, 112.8, 71.6, 63.9, 61.6, 26.5, 20.1, 16.1

实施例 72: 2-([5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基)乙基膦酸二乙酯(化合物 172)

采用 NaH(0.036g, 60%在油中, 0.9mmol)的无水 THF(0.5mL)和亚磷酸二乙酯(0.13mL, 1.0mmol), 在制备化合物 171 的条件下进行反应。加入溶于无水 THF(0.8mL)的化合物 167(0.48g, 0.82mmol), 并回流 18 小时。在制备化合物 171 的条件下进行处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:2-4:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.5, 148.4, 140.2, 139.4, 137.8, 134.9, 133.6, 133.5, 132.2, 131.3, 131.2, 130.7, 129.6, 128.7, 125.3, 123.2, 117.1, 115.3, 113.3, 71.1, 64.3, 61.8, 26.6, 20.4, 16.4

实施例 73: 2-([5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基)乙氧基)乙基膦酸二乙酯(化合物 173)

采用 NaH(0.023g, 60%在油中, 0.6mmol)的无水 THF(0.3mL)和亚磷

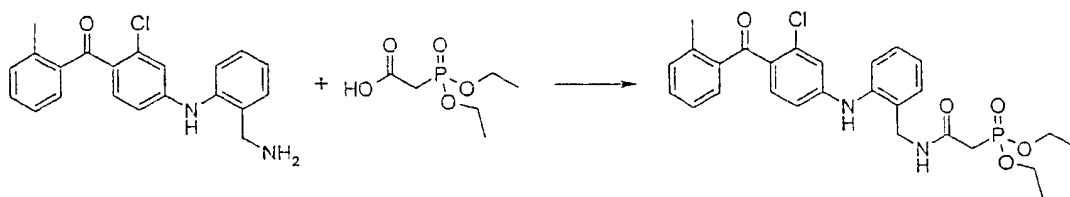
酸二乙酯(0.078mL, 0.6mmol), 在制备化合物 171 的条件下进行反应。加入溶于无水 THF(1.0mL)的化合物 168(0.34g, 0.55mmol), 并回流 18 小时。在制备化合物 171 的条件下进行处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:2-1:0), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.3, 147.2, 139.8, 139.1, 137.9, 134.9, 133.4, 132.9, 131.9, 131.3, 130.9, 130.4, 129.7, 129.5, 125.4, 121.2, 117.4, 114.9, 113.4, 71.4, 70.0, 69.3, 65.3, 61.7, 27.0, 20.5, 16.4

实施例 74: 2-[2-(2-{[5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙氧基)乙氧基]乙基膦酸二乙酯(化合物 174)

采用 NaH(0.03g, 60%在油中, 0.76mmol)的无水 THF(0.3mL)和亚磷酸二乙酯(0.098mL, 0.76mmol), 在制备化合物 171 的条件下进行反应。加入溶于无水 THF(1.0mL)的化合物 169(0.47g, 0.69mmol), 回流 18 小时。在制备化合物 171 的条件下进行处理。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:1-EtOAc/MeOH 20:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.3, 147.3, 139.9, 139.1, 137.9, 134.9, 133.4, 133.0, 132.0, 131.3, 130.9, 130.6, 129.7, 129.3, 125.4, 121.5, 117.3, 114.9, 113.4, 71.4, 70.4, 70.3, 70.1, 69.4, 65.1, 61.6, 27.0, 20.4, 16.4



实施例 75: 2-{[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}-2-氧代乙基膦酸二乙酯(化合物 175)

于氩气氛下, 将化合物 148(0.20g, 0.56mmol)溶于恒温器中干燥的玻璃器皿中的无水 DCM(1mL)。加入二乙基膦酰基乙酸(0.09mL, 0.56mmol), 随后滴加入二环己基碳化二亚胺(0.13g, 0.61mmol, 溶于 1mL 无水 DCM)。于室温下, 搅拌悬浮液 7 小时, 随后将其过滤。用 5mL DCM 稀释滤液, 并用 10%NaHCO₃、水和盐水洗涤。干燥有机层(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc), 得到目标化合物, 为淡

色油状物。

^{13}C NMR (DMSO- D_6): δ 195.1, 164.5, 149.8, 139.3, 137.8, 136.4, 133.6, 132.8, 131.0, 130.6, 129.0, 128.7, 128.0, 126.3, 125.5, 124.6, 123.5, 114.9, 111.7, 61.6, 54.8, 34.5, 19.7, 16.1

实施例 76: 2-([5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2 甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基]氨基)-2-氧代乙基膦酸二乙酯(化合物 176)

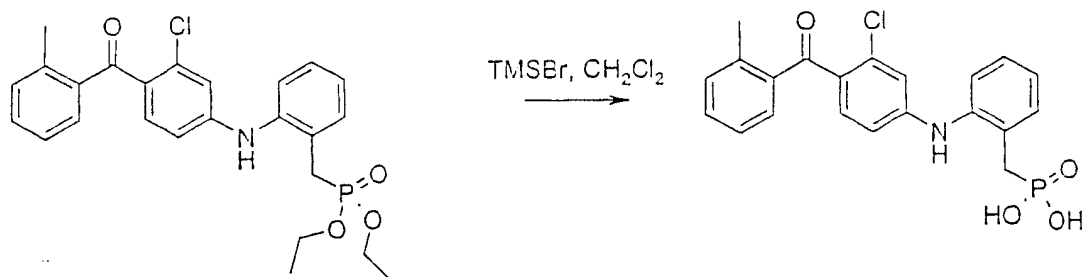
于氩气氛下, 在恒温器中干燥的玻璃器皿中进行反应。将二乙基膦酰基乙酸(0.085mL, 0.53mmol)溶于无水甲苯(1mL), 并加入亚硫酸氯(0.044mL, 0.61mmol)。将反应混合物回流 1 小时后真空浓缩。将{4-[(2-氨基-4-溴苯基)氨基]-2-氯苯基(2-甲基苯基)甲酮(0.28g, 0.48mmol)(公开于 WO 01/05744)溶于无水 DCM(1mL), 加入 N,N-二异丙基乙基胺(0.16mL, 0.96mmol), 随后滴加入上述溶于无水 DCM(2.5mL)的酰氯。于室温下, 搅拌反应混合物 22 小时, 然后用 DCM 稀释。有机层用 10%的 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤、干燥(MgSO_4)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 3:1), 得到目标化合物, 为油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 163.2, 148.0, 139.0, 138.0, 134.9, 133.3, 131.9, 131.8, 131.3, 130.9, 129.7, 129.4, 129.2, 126.9, 125.4, 124.5, 117.2, 116.6, 113.0, 63.4, 36.1, 20.5, 16.3

实施例 77: {[2-({5-溴代-3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氨基}乙基(二乙氧基磷酰基)乙酸酯(化合物 177)

于氩气氛下, 在恒温器干燥的玻璃器皿中进行反应。将二乙基膦酰基乙酸(0.053mL, 0.33mmol)溶于无水甲苯(2mL), 加入亚硫酸氯(0.065mL, 0.9mmol)。将反应混合物回流 2 小时, 然后真空浓缩。将化合物 158(0.14g, 0.3mmol)溶于无水 THF(1.5mL)。加入 4-N,N-二甲基氨基吡啶(0.073g, 0.6mmol), 随后加入上述溶于 THF(1.5mL)的酰氯。于回流温度下, 加热反应混合物 20 小时。将反应混合物用 EtOAc 和 NaHCO_3 水溶液稀释, 有机层用水和盐水洗涤, 合并的水层用 EtOAc 提取。将合并的有机层干燥(MgSO_4), 过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 2:1), 得到目标化合物, 为淡色油状物。

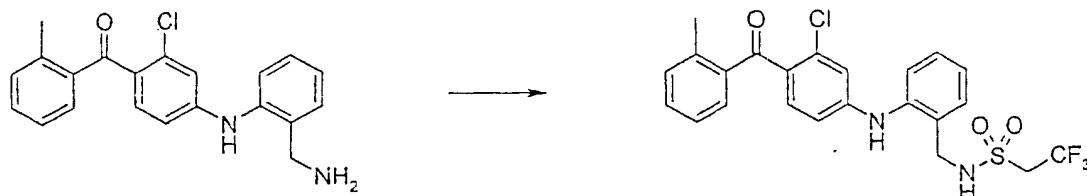
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 165.7, 147.5, 139.4, 139.1, 138.0, 134.9, 133.4, 133.0, 132.0, 131.3, 130.9, 129.7, 129.5, 125.4, 122.1, 117.3, 115.5, 113.4, 70.9, 68.1, 64.8, 62.9, 34.4, 20.5, 16.3



实施例 78: 2-((3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基)氨基)苄基膦酸(化合物 178)

在氩气氛下, 将化合物 153(0.27g, 0.56mmol)溶于无水 DCM(5mL)。加入三甲基甲硅烷基溴化物(0.37mL, 2.8mmol)并将溶液于室温下搅拌 20 小时。将溶液真空浓缩并与 MeOH 一起浓缩 3 次。粗品产物溶于 MeOH 并用活性炭处理、过滤并真空浓缩, 得到目标化合物, 为橙色油状物。

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 195.0, 149.2, 139.3, 138.9, 136.3, 133.8, 133.7, 132.0, 130.9, 130.6, 128.7, 127.8, 127.2, 126.2, 125.5, 124.3, 122.6, 114.7, 111.9, 32.3, 19.7



实施例 79: N-[2-((3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基)氨基)苄基]-2,2,2-三氟乙磺酰胺(化合物 179)

将化合物 148(0.18g, 0.71mmol)溶于无水吡啶(0.9mL), 并加入 2,2,2-三氟乙磺酰氯(0.12mL, 1.1mmol)。于室温下搅拌溶液 1 小时, 然后真空浓缩。用水稀释油状物, 水层用 EtOAc 提取 3 次。用 10% NaHCO_3 溶液洗涤合并的有机层、干燥(MgSO_4)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:2), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.8, 148.1, 139.3, 139.0, 137.9, 135.0, 133.5, 131.3, 131.0, 130.1, 129.8, 129.3, 128.5, 125.4, 124.8, 123.2, 121.5, 116.5,

113.2, 54.6, 44.5, 20.4

实施例 80: N-[5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基]-2,2,2-三氟乙磺酰胺(化合物 180)

采用{4-[(2-氨基-4-溴苯基)氨基]-2-氯苯基}(2-甲基苯基)甲酮(0.15g, 0.35mmol)(公开于 WO 01/05744)的吡啶(0.47mL)和三氟乙磺酰氯(0.059mL, 0.53mmol), 在制备化合物 179 的条件下进行反应。反应时间为 4 小时。在制备化合物 179 的条件下进行处理, 得到目标化合物, 为棕色晶体。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.8, 149.2, 147.3, 138.5, 138.3, 134.9, 134.0, 133.2, 131.5, 131.3, 131.0, 130.2, 130.0, 127.1, 125.7, 125.5, 121.3, 118.0, 117.1, 113.7, 53.1, 20.6

实施例 81: {2-氯代-4-[(2-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙氧基]甲基]苯基}氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(化合物 181)

在制备化合物 149 的条件下进行反应和处理。起始原料为化合物 425(2.6g, 7.9mmol)的 15mL 无水 1,4-二噁烷、(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(2.14g, 8.7mmol)(公开于 WO 01/42189 A1)、rac-BINAP(0.22g, 0.35mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.16g, 0.17mmol)和 Cs_2CO_3 (3.9g, 12.0mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:3), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 147.5, 140.6, 139.3, 137.9, 135.0, 133.5, 131.3, 130.8, 130.5, 129.7, 129.2, 129.1, 128.5, 125.4, 122.8, 119.7, 117.0, 113.4, 99.1, 72.0, 67.4, 64.3, 62.6, 30.7, 30.0, 25.4, 20.4, 19.8

实施例 82: [2-氯代-4-({2-[(羟基丙氧基)甲基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 182)

在制备化合物 155 的条件下进行反应和处理。起始化合物为化合物 181(3.89g, 7.9mmol)的 100mL MeOH 和 p-甲苯磺酸(2.25g, 11.82mol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 147.6, 140.5, 139.2, 137.9, 135.0, 133.5,

131.3, 130.8, 130.6, 129.7, 129.3, 129.1, 128.4, 125.4, 123.0, 120.1, 116.9, 113.4, 72.0, 68.5, 61.1, 32.2, 20.4

实施例 83: 3-{[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}丙基膦酸二乙酯(化合物 183)

在制备化合物 149 的条件下进行反应和处理。起始原料为化合物 428(0.14g, 0.4mmol)的 3mL 无水 1,4-二噁烷、(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(0.098g, 0.4mmol) (公开于 WO 01/42189 A1)、rac-BINAP(0.01g, 0.016mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.008g, 0.009mmol)和 Cs₂CO₃(0.18g, 0.56mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:2->4:1), 得到目标化合物, 为淡黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 147.6, 140.5, 139.3, 137.9, 135.0, 133.5, 131.3, 130.8, 130.7, 129.7, 129.3, 129.1, 128.4, 125.4, 122.9, 120.0, 117.1, 113.5, 71.8, 69.6, 61.6, 23.4, 23.0, 20.4, 16.5

实施例 84: 2-[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基})氨基]苯基]乙基膦酸二乙酯(化合物 184)

在制备化合物 149 的条件下进行反应和处理。起始原料为化合物 431(0.73g, 2.3mmol)的 19mL 无水 1,4-二噁烷、(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(0.55g, 2.3mmol) (公开于 WO 01/42189 A1)、rac-BINAP(0.06g, 0.08mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.046g, 0.05mmol)和 Cs₂CO₃(1.04g, 3.18mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 149.7, 139.7, 138.5, 137.6, 135.3, 134.9, 134.7, 133.8, 131.1, 130.6, 130.5, 129.4, 127.6, 125.3, 125.2, 124.4, 115.6, 112.2, 61.7, 26.6, 23.9, 20.3, 16.3

实施例 85: 2-[5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基]乙基膦酸二乙酯(化合物 185)

在制备化合物 158 的条件下进行反应和处理。起始原料为化合物 184(0.37g, 0.8mmol)的 11mL 的 DMSO 和 48% 的 HBr(2.6mL, 23mol)水溶液。反应时间为 5 天。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油

醚 1:2→1:0), 得到目标化合物, 为无色晶体化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 149.0, 139.4, 138.0, 137.8, 136.7, 136.6, 135.2, 133.7, 133.4, 131.2, 130.7, 129.5, 128.3, 125.5, 125.3, 117.4, 115.9, 112.5, 61.9, 26.4, 23.7, 20.4, 16.3

实施例 86: 2-([2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基]氨基)苄基]氨基)-2-氧代乙基膦酸(化合物 186)

在氩气氛下, 将化合物 175 (0.04g, 0.075mmol)溶于无水 CH_2Cl_2 (0.5mL)。加入三甲基甲硅烷基溴化物(0.1mL, 0.75mmol), 于室温下, 放置溶液 45 小时。真空浓缩溶液, 然后与 MeOH 一起浓缩 3 次, 得到目标化合物, 为橙色油状物。

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 195.6, 166.3, 150.3, 139.7, 138.2, 136.7, 134.1, 133.9, 133.6, 131.4, 131.0, 129.6, 129.1, 128.3, 126.5, 126.0, 125.1, 124.0, 115.2, 112.1, 37.5, 20.1

实施例 87: (2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-氨基甲酸苄酯(化合物 187)

于氩气氛下进行反应。将 2-苄基乙醇(0.108 mL)的 DCM(2.5mL, 0.90mmol)溶液冷却至 0°C 。于搅拌下, 缓慢加入双(三氯代甲基)碳酸酯(0.097g, 0.33mmol)和吡啶(0.07mL, 0.90mmol)的 DCM(2.5mL)的混合物。于室温下, 将反应混合物搅拌 2 小时, 然后过滤, 并真空浓缩。残留物溶于 DCM(2.5mL), 加入{2-氯代-4-[(2-氨基苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(0.150g, 0.45mmol) (公开于 WO 98/32730)和碳酸钾(0.25g, 1.78mmol)。于室温下, 搅拌反应混合物 48 小时, 之后倾至水和 Et_2O 的混合物中。水层经更多的 Et_2O 提取。用水、盐水洗涤合并的有机层、干燥(MgSO_4)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc /石油醚 1:3), 得到目标化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 154.0, 149.1, 139.1, 137.9, 137.5, 135.0, 133.5, 133.1, 131.3, 130.9, 130.6, 129.7, 129.0, 128.9, 128.6, 126.8, 126.7, 125.8, 125.4, 125.0, 121.9, 116.1, 112.4, 66.1, 35.3, 20.4

实施例 88: N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-2-苄氧

基-乙酰胺(化合物 188)

将 2-苯氧基乙酸(75mg, 0.49mmol)、亚硫酰氯(72 μ L, 1.0mmol)和一滴 DMF 的甲苯(2.0mL)溶液回流 30 分钟。将反应混合物真空浓缩, 得到的粗品酰氯溶于无水 DCM(2.0ml)。向冷却的(0 $^{\circ}$ C){2-氯代-4-[(2-氨基苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(0.150g, 0.45mmol)(公开于 WO 98/32730)和三乙胺(135mg, 1.33mmol)的无水 DCM(5.0ml)溶液中缓慢加入该溶液。冷却溶液至室温。搅拌反应混合物 3 小时, 然后倾至 NaHCO₃(水溶液)和 EtOAc 中。水层用更多的 EtOAc(x2)提取。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 DCM), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.5, 166.9, 156.7, 148.8, 139.0, 137.8, 135.1, 133.6, 131.8, 131.4, 131.2, 130.8, 129.9, 129.6, 128.9, 126.6, 126.3, 125.7, 125.3, 122.9, 122.4, 116.0, 114.5, 112.1, 67.3, 20.4

实施例 89: N-(2-[[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基]苯基)-3-苯氧基-丙酰胺(化合物 189)

采用 3-苯氧基丙酸(81mg, 0.49mmol)作为羧酸, 在制备化合物 188 的条件下进行反应和处理。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 1:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.7, 170.0, 157.9, 148.8, 139.2, 137.7, 134.9, 133.5, 132.4, 132.0, 131.2, 130.8, 129.6, 129.5, 128.5, 126.1, 125.9, 125.4, 124.9, 123.8, 121.5, 116.2, 114.5, 112.4, 63.9, 37.2, 20.4

实施例 90: N-(2-[[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基]苯基)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酰胺(化合物 190)

采用(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)乙酰氯(219mg, 0.98mmol)作为酰氯。在制备化合物 188 的条件下进行反应和处理。经快速层析纯化(洗脱液为 DCM/EtOAc 10:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.5, 167.8, 165.2, 148.9, 139.1, 137.9, 134.9, 134.6, 133.5, 132.1, 131.7, 131.3, 130.9, 129.7, 128.9, 126.4, 126.2, 125.4, 123.8, 123.0, 116.1, 112.3, 41.6, 20.5

实施例 91: N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-琥珀酰胺酸 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯(化合物 191)

将偶氮二甲酸二乙酯(40%在甲苯中, 229 μ L, 0.5mmol)溶液缓慢加至 N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-琥珀酰胺酸(200mg, 0.46mmol) (公开于 WO 01/05746)、三苯基磷(132mg, 0.50mmol)和 2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇(55mg, 0.46mmol)的无水甲苯(2.5ml)中。搅拌反应混合物 48 小时, 然后倾至水和 EtOAc 的混合物中。水层用更多 EtOAc(x2)提取。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.6, 173.0, 171.1, 148.7, 139.3, 137.7, 135.0, 133.6, 133.4, 131.2, 130.9, 130.8, 129.5, 128.4, 126.4, 125.4, 125.1, 124.7, 123.7, 116.4, 112.5, 71.8, 70.4, 68.9, 63.9, 59.0, 31.7, 29.7, 20.4

实施例 92: N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-苯磺酰胺(化合物 192)

向冷却的(冰/水){2-氯代-4-[(2-氨基苯基)氨基]苯基}(2-甲基苯基)甲酮(0.67g, 2.0mmol) (公开于 WO 98/32730)的吡啶(10mL)溶液中加入苯磺酰氯(0.32mL, 2.5mmol)。将反应混合物温热至室温。搅拌 48 小时, 将反应混合物倾至冰水中。过滤沉淀, 用水和乙醚洗涤, 得到粗品产物。自乙酸结晶得到目标化合物, 为固体。

M.p: 211-215°C

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 195.2, 148.6, 139.4, 139.2, 136.4, 134.0, 133.2, 133.2, 132.3, 131.0, 130.6, 129.7, 128.7, 126.7, 126.6, 126.4, 126.2, 125.6, 124.6, 123.8, 114.6, 112.1, 19.7

实施例 93: 乙酸(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基氨基甲酰基)-甲酯(化合物 193)

采用乙酰氧基乙酰氯(62 μ L, 0.58mmol)作为酰氯, 在制备化合物 188 的条件下进行反应和处理。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc1:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.5, 169.3, 165.8, 148.6, 138.9, 138.0, 135.0,

133.5, 131.7, 131.6, 131.4, 131.0, 129.7, 129.3, 126.6, 125.6, 125.4, 123.2, 116.0, 112.4, 63.2, 20.5

实施例 94: 1-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)吡咯烷-2,5-二酮(化合物 194)

于-15℃, 将氯甲酸异-丁酯(60μL, 0.46mmol)加至搅拌的 N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-琥珀酰胺酸(200mg, 0.46mmol)(公开于 WO 01/05746)和 4-甲基吗啉(51μL, 0.46mmol)的 THF(5.0mL)溶液中。5 分钟后, 于 0℃, 将反应混合物冷却至-15℃, 加入乙基二异丙基胺(65μL, 0.46mmol)的 THF(5.0mL)溶液。于 0℃, 将得到的反应混合物放置 1 小时。于室温下, 搅拌反应混合物 16 小时, 然后倾至 1MHCl(水溶液)和 EtOAc 的混合物中。有机层用更多的 HCl(水溶液)(x2)中。有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 1:2), 得到目标化合物, 为油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.5, 176.2, 147.8, 138.9, 138.0, 137.0, 134.8, 133.3, 131.3, 131.0, 130.3, 129.7, 129.5, 129.1, 126.3, 125.6, 125.4, 125.2, 116.9, 113.1, 28.6, 20.5

实施例 95: 2-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)乙基丙酸酯(化合物 195)

采用丙酰氯(63mg, 0.68mmol)为酰氯, 在制备化合物 188 的条件下进行反应和处理。经快速层析纯化(洗脱液为 DCM), 得到目标化合物, 为油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 174.8, 148.8, 139.3, 138.9, 137.8, 135.1, 133.7, 131.2, 131.1, 130.9, 130.7, 129.6, 128.6, 128.0, 125.3, 124.8, 123.2, 116.0, 112.7, 64.5, 31.2, 27.6, 20.4, 9.0

实施例 96: 2, 2-二甲基-丙酸 2-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)乙酯(化合物 196)

采用新戊酰氯(32mg, 0.27mmol)作为酰氯, 在制备化合物 188 的条件下进行反应和处理。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 10:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 179.2, 148.9, 139.4, 138.8, 137.8, 135.2, 133.6, 131.2, 131.1, 130.8, 130.7, 129.6, 128.6, 128.0, 125.3, 124.8, 123.3, 116.0, 112.6, 64.1, 38.8, 31.2, 27.2, 20.4

实施例 97: [2-氯代-4-({2-[3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙氧基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 197)

采用 2-[3-(2-溴苯氧基)丙氧基]四氢-2H-吡喃(4.10g)作为溴化物, 在制备化合物 101 的条件下进行反应和处理。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 4:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 149.2, 147.4, 139.2, 137.9, 134.9, 133.4, 131.3, 130.8, 130.1, 129.7, 129.3, 125.4, 123.0, 120.9, 118.6, 117.1, 113.5, 112.4, 99.1, 65.8, 64.0, 62.6, 30.7, 29.6, 25.4, 20.4, 19.7

实施例 98: (2-氯代-4-{{2-[3-(羟基丙氧基)苯基]氨基}苯基})(2-甲基苯基)甲酮(化合物 198)

在制备化合物 102 的条件下进行反应和处理。起始化合物为化合物 197(2.56g)的 MeOH(5.0mL)和 4-甲苯磺酸(1.52g)。经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 4:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 149.5, 147.4, 139.2, 137.9, 134.9, 133.4, 131.3, 130.8, 130.1, 129.7, 129.3, 125.4, 123.3, 121.2, 119.1, 117.0, 113.5, 112.8, 66.4, 60.1, 32.0, 20.5

实施例 99: 2-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)乙基碳酸叔-丁酯(化合物 199)

将化合物 102(200mg)溶于无水三乙胺(3.0mL), 加入{[(叔-丁氧基羰基)氧基]氨基}(苯基)乙腈(148mg)。于 70℃, 搅拌溶液 5 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后倾至水和 EtOAc 的混合物中。用更多的 EtOAc(x2)提取水层。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO_4)、过滤和真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/乙醚 8:1), 得到目标化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 153.5, 148.8, 139.4, 139.2, 137.8, 135.2, 133.7, 131.3, 131.2, 130.8, 130.7, 129.6, 128.5, 128.0, 125.3, 124.6, 122.6, 116.4, 112.6, 82.9, 67.5, 31.7, 27.8, 20.4

实施例 100: 2-({[(5-溴代-2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)

基)氨基]羰基}氨基)乙基 2-甲基丙烯酸酯(化合物 200)

将 2-异氰酸根合乙基 2-甲基丙烯酸酯(0.31g, 2.2mmol)缓慢加至{4-[(2-氨基-4-溴苯基)氨基]-2-氯苯基}(2-甲基苯基)甲酮(0.60g, 1.44mmol)(公开于 WO 01/05744)的无水吡啶(3.00mL)溶液中。于室温下, 搅拌溶液 6 小时, 然后倾至水和 EtOAc 的混合物中。水层用更多的 EtOAc(x2)提取。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 4:1), 得到目标化合物, 为淡棕色固体。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 197.4, 167.6, 155.7, 149.0, 138.8, 137.8, 135.8, 135.0, 134.8, 133.6, 131.4, 131.2, 130.1, 129.8, 128.5, 127.3, 126.3, 126.1, 125.5, 125.4, 118.7, 116.3, 112.5, 63.7, 39.6, 20.5, 18.3

实施例 101: (4-{[4-溴代-2-(2-羟基乙基)苯基]氨基}-2-氯代-苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 201)

采用化合物 102 (0.10g, 0.22mmol)的 DMSO (3.0mL)和 48%HBr (0.4mL, 6.70mmol)水溶液, 在制备化合物 158 的条件下进行反应和处理。反应时间为 2 天。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc/石油醚 1:4), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): 196.6, 148.3, 139.3, 139.0, 137.8, 135.5, 135.2, 133.9, 133.7, 131.2, 130.8, 130.4, 129.6, 128.4, 125.3, 123.7, 116.7, 116.2, 112.5, 64.9, 34.4, 20.4

实施例 102: 3-(2-{[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苯氧基)丙基乙酸酯(化合物 202)

于 20℃, 搅拌下将乙酸酐(72μL, 0.77mmol)加至化合物 198(121mg, 0.31mmol)的 100%乙酸(1.0mL)溶液中。于 80℃, 将反应混合物搅拌过夜, 然后倾至水和 EtOAc 的混合物中。水层用更多的 EtOAc(x2)提取。用水洗涤合并的有机层、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 4:1), 得到目标化合物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.8, 171.5, 149.5, 147.8, 139.6, 138.3, 135.3, 133.8, 131.7, 131.2, 130.5, 130.1, 129.6, 125.8, 123.5, 121.5, 119.3, 117.5, 114.0, 112.8, 65.4, 61.4, 29.0, 21.4, 20.8

实施例 103: [2-氯代-4-({2-[3-(吗啉-4-基)丙氧基]苯基}氨基)苯基](2-甲基苯基)甲酮(化合物 203)

于氩气氛下,将化合物 198(100mg, 0.25mmol)溶于无水吡啶(130 μ L)。将溶液在冰浴上冷却并加入 4-甲苯磺酰氯(48mg, 0.25mmol)。45 分钟后,于室温下,用水淬灭反应混合物。水层用 EtOAc 提取 2 次。用盐水洗涤合并的有机层、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 4:1)。将甲苯磺酸酯溶于无水 DMF(2.0mL)并加入吗啉(17 μ L, 0.19mmol)。于室温下,搅拌反应混合物 48 小时,然后倾至水和 EtOAc 的混合物中。水层用更多的 EtOAc(x2)提取。用水洗涤合并的有机层、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 DCM/MeOH 100:4),得到目标化合物,为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 149.4, 147.4, 139.2, 137.9, 134.9, 133.4, 131.3, 130.8, 129.9, 129.7, 129.3, 125.4, 123.2, 120.9, 119.0, 117.1, 113.6, 112.3, 66.9, 66.9, 55.5, 53.8, 26.4, 20.5

实施例 104: N-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)-N'-(4-苯氧基丁基)琥珀酰胺(化合物 204)

将 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉-4-鎓氯化物(DMTMM)(69mg, 0.25mmol)加至 N-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)-琥珀酰胺酸(100mg, 0.23mmol) (公开于 WO 01/05746)和 4-苯氧基丁基胺(30mg, 0.25mmol)的甲醇(2.0mL)溶液。于室温下,搅拌反应混合物 18 小时。将反应混合物倾至 1NHCl(水溶液)中,用 EtOAc(x2)提取。用水洗涤合并的有机层、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 DCM/MeOH/NH₃(水溶液)95:5:0.5),得到目标化合物,为黄色固体。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.6, 172.4, 171.8, 158.8, 148.6, 139.2, 137.8, 134.9, 133.5, 133.4, 131.2, 130.8, 130.6, 129.7, 129.5, 128.6, 126.3, 125.4, 124.9, 124.7, 123.2, 120.8, 116.6, 114.5, 112.4, 67.2, 39.5, 32.4, 31.5, 26.7, 26.3, 20.4

实施例 105: N-(2-{{3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基}氨基}苯基)-N'-(6-

羟基己基)琥珀酰胺(化合物 205)

将 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉-4-鎗氯化物(DMTMM) (138mg, 0.50mmol)加至 N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-琥珀酰胺酸(200mg, 0.46mmol) (公开于 WO 01/05746)和 6-氨基己醇 (60mg, 0.51mmol)的 THF(4.0mL)溶液中。于室温下, 搅拌反应混合物 18 小时。将反应混合物倾至 1NHCl (水溶液)中, 用 EtOAc (x2)提取。用水洗涤合并的有机层、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 DCM/MeOH/NH₃ (水溶液) 95:5:0.5), 得到目标化合物, 为黄色固体。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.7, 172.5, 171.8, 148.6, 139.2, 137.8, 134.9, 133.5, 133.4, 131.3, 130.8, 130.5, 129.7, 128.6, 126.2, 125.4, 124.9, 124.7, 123.0, 116.6, 112.5, 62.4, 39.6, 32.5, 32.3, 31.5, 29.4, 26.2, 25.1, 20.4

实施例 106: N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-N'-(2,3-二羟基丙基)琥珀酰胺(化合物 206)

在制备化合物 204 的条件下进行反应和处理。起始化合物为 N-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-琥珀酰胺酸(100mg, 0.46mmol) (公开于 WO 01/05746)和 3-氨基丙烷-1,2-二醇(23mg, 0.25mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 DCM/MeOH/NH₃ (水溶液) 90:10:0.5), 得到目标化合物, 为黄色固体。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 197.1, 173.8, 172.2, 148.8, 138.9, 137.9, 134.7, 133.4, 133.3, 131.3, 131.1, 130.7, 129.8, 128.4, 126.4, 125.4, 124.9, 123.5, 70.9, 63.9, 42.3, 32.0, 31.0, 20.5

实施例 107: (1R)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-1-(羟基甲基)丙基氨基甲酸叔-丁酯(化合物 207)

将三氟乙酸(78μL, 0.78mmol)加至化合物 434 (213mg, 0.39mmol)的湿润的 MeOH (2.50mL)溶液中。回流反应混合物 10 小时, 然后倾至饱和的 NaHCO₃ 和 EtOAc 的混合物中。用盐水洗涤有机层、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 2:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 156.7, 149.8, 139.5, 138.2, 137.7, 136.0, 135.2, 133.8, 131.2, 130.6, 130.5, 129.5, 127.9, 127.3, 125.5, 125.3, 124.6, 115.9, 112.1, 80.1, 65.4, 52.2, 32.6, 28.4, 27.5, 20.4

实施例 108: 6-[3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基氨基甲酰基)丙酰氨基]-己基磷酸二乙酯(化合物 208)

于 0°C , 将一定量的碘(53mg, 0.21mmol)加至亚磷酸三乙酯(36L, 0.21mmol)的无水 DCM (0.50mL)溶液中。于 0°C , 搅拌 15 分钟, 再于室温下搅拌 5 分钟, 将溶液通过导管加至化合物 205 (101mg, 0.19mmol)的无水吡啶(61 μL , 0.75mmol)溶液中。于 0°C , 搅拌 90 分钟后, 再于室温下搅拌 90 分钟, 将反应混合物倾至水和 DCM 中。用水洗涤有机层、干燥(MgSO_4)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 DCM/MeOH 97:3), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 172.5, 171.9, 148.7, 139.3, 137.8, 134.9, 133.5, 133.4, 131.2, 130.8, 129.6, 128.5, 126.1, 125.4, 124.9, 124.6, 123.1, 116.6, 112.4, 67.3, 63.8, 39.3, 32.7, 31.6, 29.9, 29.2, 25.9, 24.7, 20.4, 16.1

实施例 109: N-([[(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)丙-2-烯基]氨基]羰基)氨基乙酸乙酯(化合物 209)

将异氰酸根合乙酸乙酯(45mg, 0.35mmol)加至化合物 111 (100mg, 0.27mmol)的无水 DCM (1.0mL)溶液中。于室温下, 搅拌溶液 5 小时, 然后倾至水和 DCM 的混合物中。用更多的 DCM (x2)提取有机层。用盐水洗涤合并的有机层、干燥(MgSO_4)、过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 4:1), 得到目标化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.8, 172.0, 158.6, 149.4, 139.4, 137.6, 137.5, 135.0, 133.6, 131.3, 131.2, 130.8, 129.5, 129.2, 128.4, 127.8, 127.2, 126.1, 125.4, 124.9, 123.4, 116.5, 112.5, 61.5, 42.6, 42.2, 20.4, 14.1

实施例 110: 2-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)乙基(甲基)氨基甲酸叔-丁酯(化合物 210)

在制备化合物 101 的条件下进行反应和处理。起始化合物为(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(211mg, 0.86mmol) (公开于 WO 01/42189 A1)和

化合物 435 (324mg, 1.03mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 6:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 149.3, 139.7, 139.4, 137.7, 135.2, 133.7, 131.1, 130.5, 129.5, 127.5, 125.3, 123.5, 122.0, 116.4, 112.2, 80.4, 50.0, 35.1, 31.1, 28.5, 20.3

实施例 111: N-(5-溴代-2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-N'-(6-羟基己基)琥珀酰胺(化合物 211)

在制备化合物 205 的条件下进行反应和处理。起始化合物为 N-(5-溴-2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-琥珀酰胺酸(600mg, 1.16mmol) (与 WO 01/05746 中所述的制备方法类似)和 6-氨基己醇(151mg, 1.28mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc), 得到目标化合物, 为黄色固体。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.7, 172.6, 171.8, 148.2, 139.0, 138.0, 134.9, 133.3, 132.1, 131.4, 131.0, 129.8, 129.2, 128.9, 127.2, 125.4, 124.3, 117.0, 116.8, 112.7, 62.4, 39.7, 32.5, 32.3, 31.4, 29.4, 26.3, 25.1, 20.5

实施例 112: N-(5-溴代-2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-N'-(2,3-二羟基丙基)琥珀酰胺(化合物 212)

在制备化合物 211 的条件下进行反应和处理。起始化合物为 N-(5-溴-2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)-琥珀酰胺酸(600mg, 1.16mmol) (根据 WO 01/05746 中所述的方法制备)和 3-氨基-1,2-丙二醇(117mg, 1.28mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为 EtOAc, 随后 EtOAc/MeOH 95:5), 得到目标化合物, 为固体。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.2, 173.9, 172.2, 148.4, 138.7, 138.1, 134.6, 133.3, 132.3, 132.0, 131.4, 131.3, 130.0, 129.0, 127.2, 125.5, 124.9, 117.3, 116.8, 112.7, 70.9, 64.0, 42.4, 32.1, 31.6, 20.6

实施例 113: (2Z)-N-[(2E)-3-(2-([3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基)苯基)丙-2-烯基]-2-(2,5-二氧代咪唑烷-4-叉)乙酰胺(化合物 213)

于 20℃, 将(2Z)-(2,5-二氧代咪唑烷-4-叉)乙酸(35mg, 0.22mmol)和化合物 111(75mg, 0.20)的 THF (1.5mL)混合物搅拌 10 分钟。将 DMTMM

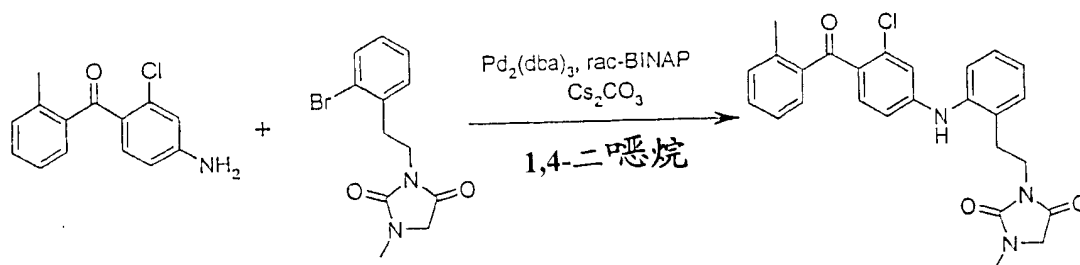
(40mg)加至混合物并于 20℃搅拌 20 小时。将反应混合物倾至水中，并用 EtOAc (x3)提取。合并有机层并用盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥。粗品产物经层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 2:3，随后 EtOAc)，得到目标化合物，为黄色泡沫。

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 195.1, 164.7, 164.4, 154.6, 150.4, 139.3, 137.3, 137.1, 136.3, 133.6, 131.8, 130.9, 130.5, 128.7, 128.5, 127.9, 126.5, 126.2, 125.9, 125.5, 125.4, 125.1, 114.7, 111.5, 97.6, 40.8, 19.7

实施例 114: (2-氯代-4-{[2-(二氟甲基)苯基]氨基}苯基)(2-甲基苯基)甲酮(化合物 214)

在制备化合物 101 的条件下进行反应和处理。起始化合物为(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(270mg, 1.10mmol) (公开于 WO 01/42189 A1)和化合物 1-溴代-2-(二氟甲氧基)苯(324mg, 1.03mmol)。粗品产物经快速层析纯化(洗脱液为石油醚/EtOAc 9:1)，得到目标化合物，为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 146.2, 141.6, 138.8, 138.2, 134.8, 133.1, 132.9, 131.4, 131.1, 130.7, 130.0, 126.3, 125.4, 123.1, 120.3, 119.7, 117.8, 116.3, 114.4, 20.6



实施例 115: 3-{[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基]乙基}-1-甲基咪唑烷-2,4-二酮(化合物 215)

于搅拌下，将(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(61mg, 0.25mmol) (公开于 WO 01/42189 A1)、化合物 436 (89mg, 0.30mmol)、BINAP (5mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5mg)和 Cs_2CO_3 (114mg, 0.35mmol)的 1,4-二噁烷(5ml)混合物加热至 120℃ 3 天。过滤反应混合物。将得到的溶液真空浓缩。残留物经层析纯化(洗脱液为石油醚/乙酸乙酯 1:1)，得到所需的不纯的产物。该不纯的产物进一步经制备性 TLC 纯化(石油醚/乙酸乙酯 2:1)，得到纯净的目标化合物，为褐色油状物。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.53 (d, 1H), 7.4-7.0 (m, 9H), 6.95 (bs, 1H), 6.89 (dd, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

实施例 116: 3-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基}乙基}-5,5 二甲基咪唑啉-2,4-二酮(化合物 216)

将(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(31mg, 0.13mmol) (公开于 WO 01/42189 A1)和化合物 437 (47mg, 0.15mmol)如制备化合物 215 的方法处理。经快速层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 4:1), 得到目标化合物, 为褐色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 176.1, 154.6, 149.0, 139.3, 139.0, 137.9, 135.1, 133.6, 131.4, 131.2, 131.0, 130.7, 129.6, 128.8, 128.6, 125.4, 125.3, 124.7, 116.0, 112.6, 84.0, 39.0, 29.8, 23.4, 20.4

实施例 117: 4-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基}乙基}吗啉-3,5 二酮(化合物 217)

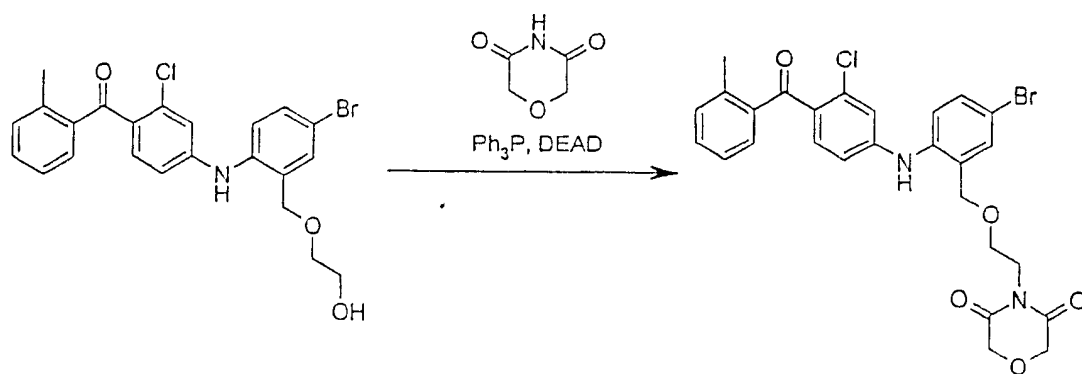
将(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(61mg, 0.25mmol) (公开于 WO 01/42189 A1)和化合物 438 (89mg, 0.30mmol)的混合物如制备化合物 215 的方法处理。经快速层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 4: 1), 得到目标化合物, 为褐色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 169.5, 148.5, 139.3, 139.0, 137.8, 135.1, 133.6, 131.2, 131.2, 130.7, 129.8, 129.6, 128.8, 128.2, 125.3, 124.1, 122.2, 116.3, 113.0, 77.2, 67.6, 38.6, 30.3, 20.4

实施例 118: 1-{{2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苯基}乙基}哌啶-2,6-二酮(化合物 218)

将(4-氨基-2-氯苯基)(2-甲基苯基)甲酮(61mg, 0.25mmol) (公开于 WO 01/42189 A1)和化合物 439 (89mg, 0.30mmol)的混合物如制备化合物 215 的方法处理。经快速层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 2:1), 得到目标化合物, 为褐色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 172.9, 148.6, 139.4, 139.1, 137.8, 135.0, 133.6, 131.2, 130.7, 130.2, 129.7, 129.6, 128.5, 127.9, 125.3, 123.6, 121.4, 116.4, 113.1, 39.6, 32.7, 30.6, 20.4, 17.1



实施例 119: 4-(2-[[5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)吗啉-3,5-二酮(化合物 219)

于室温下, 向化合物 158 (47mg, 0.1mmol)、吗啉-3,5-二酮(16mg, 0.14mmol)和三苯基磷(37mg, 0.14mmol)的 THF (5ml)溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯溶液(40%在甲苯中, 0.1ml, 0.23mmol)。于相同温度下, 搅拌反应溶液 18 小时, 并真空浓缩。残留物经层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 1:1), 得到不纯目标化合物。产物经制备性 TLC 进一步纯化(石油醚/乙酸乙酯 1:1), 得到纯净的目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 169.4, 147.0, 140.0, 139.1, 138.0, 134.9, 133.4, 132.2, 131.3, 130.9, 129.9, 129.8, 125.4, 121.4, 117.4, 114.8, 113.9, 71.1, 67.7, 66.8, 38.1, 20.5

实施例 120: 1-(2-[[5-溴代-2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)吡咯烷-2,5-二酮(化合物 220)

将化合物 158 (47mg, 0.1mmol)、琥珀酰亚胺(14mg, 0.14mmol)如制备化合物 219 的方法制备。经快速层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 1:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 177.4, 147.2, 139.9, 139.0, 138.0, 134.9, 133.5, 133.4, 132.2, 131.3, 130.9, 130.0, 129.8, 129.6, 125.4, 121.7, 117.3, 114.9, 113.8, 70.8, 66.6, 38.5, 28.2, 20.5

实施例 121: 2-[3-(2-{5-溴代-[2-({3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)-2,4,5-三氧代咪唑烷-1-基]乙酸乙酯(化合物 221)

将化合物 158 (47mg, 0.1mmol)和 2,4,5-三氧代咪唑烷-1-乙酸乙酯(28mg, 0.14mmol)如制备化合物 219 的方法处理。经快速层析纯化(石油醚

/醚 1:1), 得到不纯目标化合物。产物进一步经层析纯化(CH_2Cl_2 /乙酸乙酯 15:1), 得到目标化合物, 为黄色泡沫。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 165.8, 153.1, 146.9, 139.9, 139.0, 138.1, 134.8, 133.4, 133.3, 132.4, 131.4, 131.0, 130.0, 129.8, 129.7, 125.4, 121.7, 117.4, 115.0, 114.0, 71.1, 66.1, 62.6, 39.8, 39.3, 20.5, 14.0

实施例 122: 3-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)咪唑烷-2,4-二酮(化合物 222)

将化合物 158 (47mg, 0.1mmol)、乙内酰脲(14mg, 0.14mmol)如制备化合物 219 的方法处理。经快速层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 1:1), 得到不纯目标化合物。产物进一步经制备性 TLC 纯化(石油醚/乙酸乙酯 1:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 171.3, 157.8, 147.4, 139.9, 139.1, 138.0, 134.9, 133.5, 133.4, 132.2, 131.3, 130.9, 130.2, 129.8, 129.5, 125.4, 121.9, 117.3, 115.0, 113.7, 70.9, 66.9, 46.4, 38.5, 20.5

实施例 123: 1-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)-3,4-顺式-二乙酰氧基吡咯烷-2,5-二酮(化合物 223)

将化合物 158 (67mg, 0.1mmol)和 2,3-顺式-二乙酰氧基琥珀酰亚胺 (30mg, 0.14mmol)如制备化合物 219 的方法处理。经快速层析纯化(CH_2Cl_2 /乙酸乙酯 1:20), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 169.9, 169.5, 147.1, 139.9, 139.0, 138.0, 134.8, 133.5, 133.3, 132.3, 131.3, 130.9, 130.0, 129.8, 125.4, 121.7, 117.5, 115.0, 113.9, 72.7, 71.0, 66.1, 39.2, 20.5, 20.3

实施例 124: 3-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)噻唑啉-2,4-二酮(化合物 224)

将化合物 158 (47mg, 0.1mmol)和 2,4-噻唑啉二酮 (16mg, 0.14mmol)如制备化合物 219 的方法处理。经快速层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 3:1), 得到不纯目标化合物。产物经制备性 TLC 进一步纯化(石油醚/乙酸乙酯 3:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 172.0, 171.6, 147.0, 139.9, 139.0, 138.0, 134.9, 133.4, 133.4, 132.3, 131.3, 130.9, 129.8, 125.4, 121.6, 117.4, 114.9,

114.0, 71.0, 66.3, 41.5, 33.8, 20.5

实施例 125: 3-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)-1-甲基咪唑烷-2,4-二酮(化合物 225)

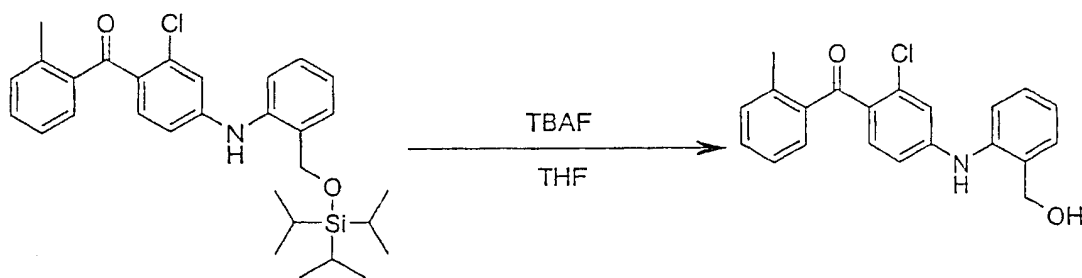
将化合物 158 (47mg, 0.1mmol)和甲基乙内酰脲(16mg, 0.14mmol)如制备化合物 219 的方法处理。经快速层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 1:1), 得到不纯目标化合物。产物经制备性 TLC 进一步纯化(石油醚/乙酸乙酯 1:1), 得到纯的目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 170.0, 156.7, 147.4, 140.0, 139.1, 137.9, 134.9, 133.6, 133.4, 132.2, 131.3, 130.9, 130.3, 129.7, 129.5, 125.4, 121.9, 117.4, 115.0, 113.7, 70.8, 67.2, 51.7, 38.7, 29.7, 20.5

实施例 126: 1-(2-([5-溴代-2-([3-氯代-4-[(2-甲基苯基)羰基]苯基}氨基)苄基]氧基}乙基)咪唑烷-2,4,5-三酮(化合物 226)

将化合物 158 (47mg, 0.1mmol)和乙二酰脲 (16mg, 0.14mmol)如制备化合物 219 的方法处理。经快速层析纯化(CH_2Cl_2 /乙酸乙酯 4:1), 得到不纯目标化合物。产物经制备性 TLC 进一步纯化(CH_2Cl_2 /乙酸乙酯 20:1), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 156.4, 153.8, 146.8, 139.7, 138.9, 138.1, 134.8, 133.3, 132.4, 131.4, 131.0, 130.0, 129.9, 129.8, 125.4, 121.8, 117.4, 115.1, 113.9, 70.9, 66.1, 39.2, 20.5



实施例 127: (2-氯代-4-([2-(羟基甲基)苯基]氨基)苯基) (2-甲基苯基)甲酮(化合物 227)

将化合物 441 (3.21g, 6.32mmol)和 $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2.99g, 6.32mmol)溶于 THF (20ml)。于室温下, 将得到的反应溶液搅拌 0.5h。反应后, 真空浓缩溶液。残留物再溶于 CH_2Cl_2 并用水洗涤。水层用 CH_2Cl_2 提取 2 次。经

MgSO₄ 干燥合并的有机层并真空浓缩。粗品产物经层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 2:1), 得到目标化合物, 为红色泡沫。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.7, 147.5, 140.4, 139.1, 137.9, 135.0, 133.5, 131.3, 130.9, 130.8, 129.7, 129.7, 129.2, 129.0, 125.4, 123.1, 120.1, 117.0, 113.4, 64.3, 20.4

实施例 128: 2-[[3-氯代-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基]氨基}苄基乙酸酯(化合物 228)

于室温下, 向化合物 227 (50mg, 0.14mmol)、Et₃N (0.1ml)和 DMAP (3mg)的溶液中加入 Ac₂O (0.05ml)。于相同温度下, 将反应溶液搅拌 1 小时。反应后, 真空浓缩溶液。残留物再溶于 CH₂Cl₂, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。水层用 CH₂Cl₂ 提取 2 次。合并的有机层经 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。残留物经硅胶短柱过滤(乙酸乙酯/石油醚 1:2), 得到目标化合物, 为黄色油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 171.8, 148.1, 139.7, 139.2, 137.8, 135.1, 133.5, 132.3, 131.2, 130.8, 130.1, 129.6, 128.9, 128.0, 125.3, 124.2, 122.1, 116.5, 113.0, 63.6, 21.0, 20.4。