

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03810767.8

A61K 31/5377

A61K 31/4439

A61K 31/4184

C07D413/02

C07D403/02

C07D235/14

[43] 公开日 2005 年 8 月 10 日

[11] 公开号 CN 1652792A

[22] 申请日 2003.3.13 [21] 申请号 03810767.8

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 13 [33] US [31] 60/364,164

[86] 国际申请 PCT/US2003/007565 2003. 3. 13

[87] 国际公布 WO2003/077855 英 2003. 9. 25

[85] 进入国家阶段日期 2004. 11. 12

[71] 申请人 阵列生物制药公司

地址 美国科罗拉多

[72] 发明人 伊莱·M·华莱士

约瑟夫·P·利斯西凯托斯

布赖恩·T·赫尔利

阿莉森·L·马洛

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

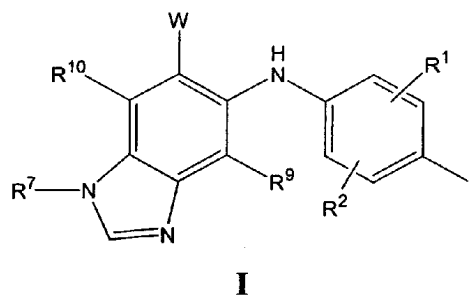
代理人 过晓东

权利要求书 15 页 说明书 43 页

[54] 发明名称 作为 MEK 抑制剂的 N3 烷基化苯并咪唑衍生物

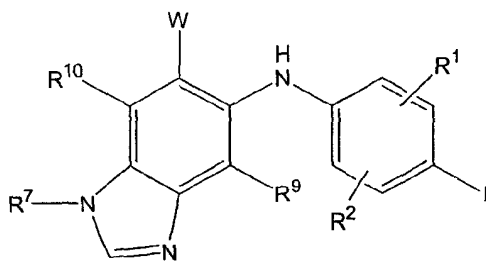
[57] 摘要

本发明涉及式 I 的化合物及其药物学上可接受的盐和前药，其中 W、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 如说明书中所定义。此等化合物是 MEK 抑制剂，并且可用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病，如癌症和炎症。本发明还公开了使用所述化合物治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的方法以及包含所述化合物的药物组合物。



ISSN 1008-4274

1、式 I 的化合物及其药物学上可接受的盐、前药和溶剂化物:



I

其中:

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 独立地选自于氢、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-OR<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, 以及

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基烷基、-S(O)<sub>j</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-S(O)<sub>j</sub>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、-O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-芳基、-NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-芳基、-O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-杂芳基、-NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-杂芳基、-O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-杂环基以及-NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-杂环基, 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1-5 个独立地选自于以下组中的基团取代: 氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-C(O)OR<sup>3</sup>、-OC(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-

$\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$  、  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$  、  
 $\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、芳基、  
 杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$\text{R}^3$ 选自于氢、三氟甲基、以及

$\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环  
 烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、  
 和杂环基烷基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、  
 杂芳基和杂环基部分可任选地被 1—5 个独立地选自于以下组  
 中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲  
 氧基、三氟甲氧基、叠氮基、  
 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''''$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、  
 $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}''''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}''''$ 、  
 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}''''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}''''$ 、  
 $\text{OR}'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂  
 环基烷基；

$\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ 和  $\text{R}'''$ 独立地选自于氢、低级烷基、低级烯基、芳基和芳基烷  
 基；

$\text{R}''''$ 选自于低级烷基、低级烯基、芳基和芳基烷基；或者

$\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ 、 $\text{R}'''$ 或  $\text{R}''''$ 中的任意两个可与它们所连接的原子一起形成 4—10  
 元碳环、杂芳基或杂环，这些基团中每一个都可任选地被 1—3 个  
 独立地选自于以下组中的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲  
 基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷  
 基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；或者

$\text{R}^3$ 和  $\text{R}^4$ 与它们所连接的原子一起形成 4—10 元碳环、杂芳基或杂环，  
 这些基团中每一个都可任选地被 1—3 个独立地选自于以下组中的  
 基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲

氧基、叠氮基、 $-NR'SO_2R''''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R''''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R''''$ 、 $-OR'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；或者

$R^4$ 和 $R^5$ 独立地代表氢或 $C_1-C_6$ 烷基；或者

$R^4$ 和 $R^5$ 与它们所连接的原子一起形成4—10元碳环、杂芳基或杂环，这些基团中每一个都可任选地被1—3个独立地选自于以下组中的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR'SO_2R''''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R''''$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R''''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R''''$ 、 $-OR'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$R^6$ 选自于三氟甲基、以及

$C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_3-C_{10}$ 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基，其中每个烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被1—5个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR'SO_2R''''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R''''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R''''$ 、 $-OR'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$R^7$ 选自于氢、以及

$C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_{10}$  环烷基、 $C_3-C_{10}$  环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1-5 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

W 选自于杂芳基、杂环基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^4OR^3$ 、 $-C(O)R^4OR^3$ 、 $-C(O)(C_3-C_{10}$  环烷基)、 $-C(O)(C_1-C_{10}$  烷基)、 $-C(O)$ (芳基)、 $-C(O)$ (杂芳基) 和  $-C(O)$ (杂环基)，这些基团中的每一个都可任选地被 1-5 个独立地选自于以下组中的基团取代：

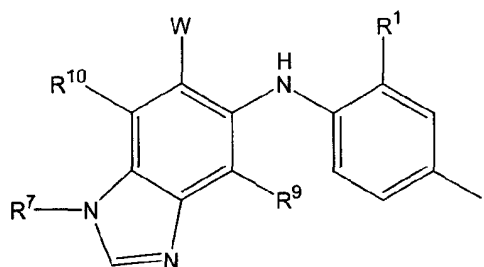
$-NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-R^2$ 、以及

$C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、和  $C_2-C_{10}$  炔基，它们中的每一个都任选地被 1 或 2 个选自于  $-NR^3R^4$  和  $-OR^3$  中的基团取代；

m 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

j 是 1 或 2。

2、以下式的化合物及其药理学上可接受的盐、前药和溶剂化物：



其中:

$R^1$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  独立地选自于氢、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、以及

$C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基烷基、 $-S(O)_j(C_1$ - $C_6$  烷基)、 $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -芳基、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -芳基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -杂芳基、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -杂芳基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -杂环基和 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -杂环基，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的基团取代：

氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$R^3$  选自于氢、三氟甲基、以及

$C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、

NR'SO<sub>2</sub>R<sup>''''</sup>、-SO<sub>2</sub>NR'R<sup>''</sup>、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR<sup>''''</sup>、-NR'C(O)R<sup>''</sup>、-C(O)NR'R<sup>''</sup>、-SR<sup>''''</sup>、-S(O)R<sup>''''</sup>、-SO<sub>2</sub>R'、-NR'R<sup>''</sup>、-NR'C(O)NR<sup>''''</sup>R<sup>''</sup>、-NR'C(NCN)NR<sup>''''</sup>R<sup>''</sup>、-OR'、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

R'、R<sup>''</sup>和 R<sup>''''</sup>独立地选自于氢、低级烷基、低级烯基、芳基和芳基烷基；

R<sup>''''</sup>选自于低级烷基、低级烯基、芳基和芳基烷基；或者

R'、R<sup>''</sup>、R<sup>''''</sup>或 R<sup>''''''</sup>中的任意两个可与它们所连接的原子一起形成 4—10 元碳环、杂芳基或杂环，这些基团中每一个都可任选地被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；或者

R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成 4—10 元碳环、杂芳基或杂环，这些基团中每一个都可任选地被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR'SO<sub>2</sub>R<sup>''''</sup>、-SO<sub>2</sub>NR'R<sup>''</sup>、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR<sup>''''</sup>、-NR'C(O)R<sup>''</sup>、-C(O)NR'R<sup>''</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>''''</sup>、-NR'R<sup>''</sup>、-NR'C(O)NR<sup>''''</sup>R<sup>''</sup>、-NR'C(NCN)NR<sup>''''</sup>R<sup>''</sup>、-OR'、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；或者

R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>独立地代表氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；或者

R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>与它们所连接的原子一起形成 4—10 元碳环、杂芳基或杂环，这些基团中每一个都可任选地被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR'SO<sub>2</sub>R<sup>''''</sup>、-SO<sub>2</sub>NR'R<sup>''</sup>、-C(O)R'、-

C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR'''、-NR'C(O)R''、-C(O)NR'R''、-SO<sub>2</sub>R'''、-NR'R''、-NR'C(O)NR''R'''、-NR'C(NCN)NR''R'''、-OR'、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

R<sup>6</sup>选自于三氟甲基、以及

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基，其中各烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被1—5个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR'SO<sub>2</sub>R'''、-SO<sub>2</sub>NR'R''、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR'''、-NR'C(O)R''、-C(O)NR'R''、-SO<sub>2</sub>R'''、-NR'R''、-NR'C(O)NR''R'''、-NR'C(NCN)NR''R'''、-OR'、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

R<sup>7</sup>选自于氢、以及

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被1—5个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-C(O)OR<sup>3</sup>、-OC(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>3</sup>、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；



W 选自于杂芳基、杂环基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^4OR^3$ 、 $-C(O)R^4OR^3$ 、 $-C(O)(C_3-C_{10}$  环烷基)、 $-C(O)(C_1-C_{10}$  烷基)、 $-C(O)$ (芳基)、 $-C(O)$ (杂芳基)和 $-C(O)$ (杂环基)，这些基团中的每一个都可任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的基团取代：

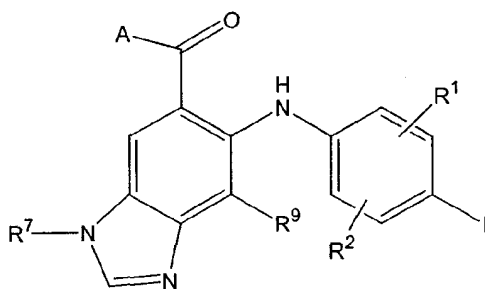
$-NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-R^2$ 、以及

$C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、和  $C_2-C_{10}$  炔基，这些基团任选地被 1 或 2 个独立地选自于 $-NR^3R^4$ 和 $-OR^3$ 的基团取代；

m 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

j 是 1 或 2。

3、以下式的化合物及其药物学上可接受的盐、前药和溶剂化物：



其中：

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^9$  独立地选自于氢、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、以及

$C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_{10}$  环烷基、 $C_3-C_{10}$  环烷基烷基、 $-S(O)_j(C_1-C_6$  烷基)、 $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -芳基、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -芳基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -杂芳基、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -杂芳基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -杂环基和 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -杂环

基，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的基团取代：  
 氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、  
 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、  
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、  
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、芳基、  
 杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$\text{R}^3$  选自于氢、三氟甲基、以及

$\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环  
 烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、  
 和杂环基烷基，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂  
 芳基和杂环基部分任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的  
 基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧  
 基、三氟甲氧基、叠氮基、  
 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''''$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、  
 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}''''$ 、  
 $-\text{SO}_2\text{R}''''$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}''''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}''''$ 、  
 $-\text{OR}'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂  
 环基烷基；

$\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ 和  $\text{R}'''$ 独立地选自于氢、低级烷基、低级烯基、芳基和芳基烷  
 基；

$\text{R}''''$ 选自于低级烷基、低级烯基、芳基和芳基烷基；或者

$\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ 、 $\text{R}'''$ 或  $\text{R}''''$ 中的任意两个可与它们所连接的原子一起形成 4—10  
 元碳环、杂芳基或杂环，这些基团中每一个都可任选地被 1—3 个  
 独立地选自于以下组中的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲

基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；或者

$R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的原子一起形成 4—10 元碳环、杂芳基或杂环，这些基团中每一个都可任选地被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR'SO_2R'''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R'''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'''$ 、 $-NR'C(NCN)NR'R'''$ 、 $-OR'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；或者

$R^4$  和  $R^5$  独立地代表氢或  $C_1-C_6$  烷基；或者

$R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的原子一起形成 4—10 元碳环、杂芳基或杂环，这些基团中每一个都可任选地被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR'SO_2R'''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R'''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'''$ 、 $-NR'C(NCN)NR'R'''$ 、 $-OR'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$R^6$  选自于三氟甲基、以及

$C_1-C_{10}$  烷基、 $C_3-C_{10}$  环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基，其中各烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR'SO_2R'''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-$

$\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}''''$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{OR}'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$\text{R}^7$ 选自于氢、以及

$\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$\text{W}$  选自于杂芳基、杂环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基)、 $-\text{C}(\text{O})($ 芳基)、 $-\text{C}(\text{O})($ 杂芳基)和 $-\text{C}(\text{O})($ 杂环基)，这些基团中的每一个都可任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的基团取代：

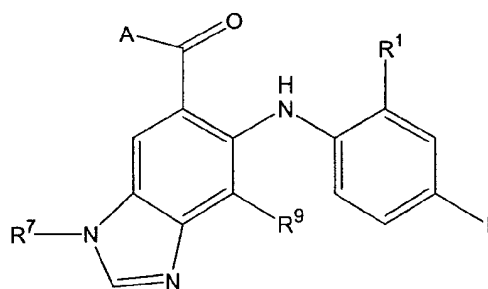
$-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{R}^2$ 、以及

$\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  烯基、和  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  炔基，这些基团任选地被 1 或 2 个独立地选自于 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 和 $-\text{OR}^3$ 的基团取代；

$m$  是 0、1、2、3、4 或 5；以及

$j$  是 1 或 2。

4、如权利要求 3 所述的化合物，其具有以下式：



5、如权利要求4所述的化合物，其中

$R^7$  是  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  环烷基、 $C_3$ - $C_7$  环烷基烷基、 $C_3$ - $C_7$  杂环烷基或  $C_3$ - $C_7$  杂环烷基烷基，这些基团可分别任选地被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$R^9$  是氢或卤素；以及

$R^1$  是低级烷基或卤素。

6、如权利要求所述 5 的化合物，其中  $R^9$  是氟。

7、如权利要求所述 6 的化合物，其中  $R^1$  是甲基或氯。

8、如权利要求 5 所述的化合物，其中 A 是  $-C(O)NR^4OR^3$ 。

9、如权利要求 1 所述的化合物，其中

$R^7$  是  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  环烷基、 $C_3$ - $C_7$  环烷基烷基、 $C_3$ - $C_7$  杂环烷基或  $C_3$ - $C_7$  杂环烷基烷基，这些基团可分别任选地被 1—3 个独立地选

自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$\text{R}^9$  是氢或卤素；

$\text{R}^{10}$  是氢；以及

W 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$ 。

10、如权利要求 9 所述的化合物，其中 W 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$ 。

11、如权利要求 2 所述的化合物，其中

$\text{R}^7$  是  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$  环烷基或  $\text{C}_3\text{-C}_7$  环烷基烷基，这些基团可分别任选地被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$\text{R}^9$  是氢或卤素；

$\text{R}^{10}$  是氢；以及

W 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$ 。

12、如权利要求 11 所述的化合物，其中 W 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$ 。

13、如权利要求 1 所述的化合物，其选自于：

- 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺;
- 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺;
- 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲氧基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺;
- 3-(4-氯-丁基)-6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺;
- 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(4-吗啉-4-基-丁基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺;
- 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-[4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-基)-丁基]-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺;
- 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(4-吗啉-4-基-丁基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺;
- 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺;
- 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺; 以及
- 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(2-吡啶-2-基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺。

14、一种组合物，其包含如权利要求 1 所述的化合物以及药物学上可接受的载体。

15、一种组合物，其包含如权利要求 13 所述的化合物以及药物学上可接受的载体。

---

16、一种抑制哺乳动物中 MEK 活性的方法，其包括向所述哺乳动物给药有效量的如权利要求 1 所述的化合物。

17、一种治疗哺乳动物中癌症的方法，其包括向所述哺乳动物给药有效量的如权利要求 1 所述的化合物。



## 作为 MEK 抑制剂的 N3 烷基化苯并咪唑衍生物

### 技术领域

本发明涉及一系列烷基化的(1H-苯并咪唑-5-基)-(4-碘-苯基)-胺衍生物，其可用于治疗哺乳动物中的过度增殖性疾病，如癌症和炎症。本发明还涉及在治疗哺乳动物、特别是人中的过度增殖性疾病时使用所述化合物的方法，还涉及包含这些化合物的药物组合物。

### 背景技术

通过生长因子受体和蛋白质激酶进行细胞信号传递是细胞生长、增殖和分化中的重要调节剂。在正常的细胞生长中，通过受体活化，生长因子（如 PDGF 或 EGF 等）激活 MAP 激酶通道。在正常和非受控细胞生长中最重要而且也是最被了解的 MAP 激酶通道之一是 Ras/ Raf 激酶通道。活性 GTP 所结合的 Ras 导致 Raf 激酶的活化和间接磷酸化。Raf 接着使两个丝氨酸残基上的 MEK1 和 2 磷酸化（对于 MEK1 是 S218 和 S222，而对于 MEK2 是 S222 和 S226（Ahn 等人, *Methods in Enzymology* **2001**, 332, 417-431））。经活化的 MEK 然后使其已知的底物——MAP 激酶（ERK1 和 2）磷酸化。由 MEK 产生的 ERK 磷酸化对于 ERK1 是发生在 Y204 和 T202 上，而对于 ERK2 是发生在 Y185 和 T183 上（Ahn 等人, *Methods in Enzymology* **2001**, 332, 417-431）。被磷酸化的 ERK 发生二聚合，然后移位至细胞核中，并在此累积（Khokhlatchev 等人, *Cell* **1998**, 93, 605-615）。在该细胞核中，ERK 参与数种重要的细胞功能中，包括但不限于核转运、信号传导、DNA 修复、核小体组装和移位、以及 mRNA 加工和翻译（Ahn 等人, *Molecular Cell* **2000**, 6, 1343-

1354)。总之，用生长因子处理细胞导致 ERK1 和 2 的活化，这又导致增殖，而且在某些情况下导致分化（Lewis 等人, *Adv. Cancer Res.* **1998**, *74*, 49-139）。

在增殖性疾病中，ERK 激酶通道所涉及的生长因子受体、下游信号蛋白或蛋白激酶的基因突变和/或过度表达导致非受控的细胞增殖，并最终导致肿瘤形成。例如，一些癌症所包含的突变由于连续形成生长因子而导致该通道的连续活化。其他突变可在已活化的结合 GTP 的 Ras 复合物的去活化中导致缺陷产生，这又导致 MAP 激酶通道的活化。在 50% 的结肠和 90% 以上的胰腺癌，以及许多其他类型的癌症中都发现了突变、致癌性的 Ras（Kohl 等人, *Science* **1993**, *260*, 1834-1837）。最近，在 60% 以上的恶性黑素瘤中鉴别出 bRaf 突变（Davies, H. 等人, *Nature* **2002**, *417*, 949-954）。bRaf 中的这些突变导致组成性的活性 MAP 激酶级联。原生肿瘤样品和细胞系的研究也已表明胰腺、结肠、肺、卵巢和肾的癌症中 MAP 激酶通道的组成性或过度活化（Hoshino, R. 等人, *Oncogene* **1999**, *18*, 813-822）。由此，在癌症和由于基因突变导致的过度活性的 MAP 激酶通道之间存在强烈的关联性。

因为 MAP 激酶级联的组成性或过度活化在细胞增殖和分化中起着重要的作用，相信抑制该通道在过度增殖性疾病中是有益的。因为在 Ras 和 Raf 的下游，MEK 在该通道中是一个关键的因素。另外，其是一个具有吸引力的治疗目标，因为对于 MEK 磷酸化已知的底物是 MAP 激酶——ERK1 和 2。在多个研究中已表明抑制 MEK 具有潜在的治疗作用。例如，已表明小分子的 MEK 抑制剂在无毛鼠异种移植中抑制人肿瘤生长（Sebolt-Leopold 等人, *Nature-Medicine* **1999**, *5* (7), 810-816; Trachet 等人, AACR April 6-10, 2002, Poster #5426; Teclé, H. IBC 2<sup>nd</sup> International Conference of Protein kinases, September 9-10, 2002）、在动物中阻断静态异常性疼痛（2001 年 1 月 25 日公布的 WO 01/05390）、

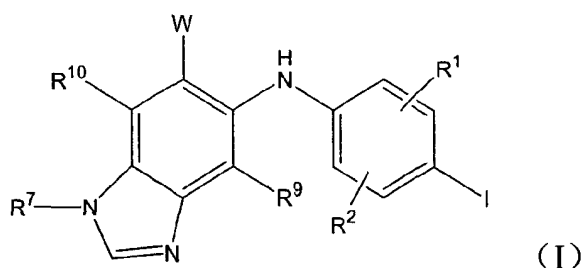
以及抑制极性髓性白血病细胞的生长 (Milella 等人, *J Clin Invest* **2001**, *108* (6), 851-859)。

已公开了 MEK 的小分子抑制剂。在过去的数年中, 至少有 13 个专利申请: 1995 年 1 月 24 日申请的 US 5,525,625; 1998 年 10 月 8 日公布的 WO 98/43960; 1999 年 1 月 14 日公布的 WO 99/01421; 1999 年 1 月 14 日公布的 WO 99/0142; 2000 年 7 月 20 日公布的 WO 00/41505; 2000 年 7 月 20 日公布的 WO 00/42002, 2000; 2000 年 7 月 20 日公布的 WO 00/42003; 2000 年 7 月 20 日公布的 WO 00/41994; 2000 年 7 月 20 日公布的 WO 00/42022; 2000 年 7 月 20 日公布的 WO 00/42029; 2000 年 11 月 16 日公布的 WO 00/68201; 2001 年 9 月 20 日公布的 WO 01/68619; 以及 2002 年 1 月 24 日公布的 WO 02/06213。

## 发明内容

本发明提供式 I 的烷基化(1H-苯并咪唑-5-基)-(4-碘-苯基)-胺化合物及其药物学上可接受的盐和前药, 它们可用于治疗过度增殖性疾病。具体而言, 本发明涉及用作 MEK 抑制剂的式 I 化合物。本发明还提供治疗癌症的方法。本发明还提供包含式 I 的化合物的制剂以及使用该化合物治疗患者的方法。另外, 本发明还描述了制备式 I 的抑制剂化合物的方法。

因此, 本发明提供式 I 的化合物及其药物学上可接受的盐、前药和溶剂化物:



其中:

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  独立地选自于氢、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ ，以及

$C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基烷基、 $-S(O)_j(C_1$ - $C_6$  烷基)、 $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -芳基、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -芳基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -杂芳基、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -杂芳基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -杂环基以及 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -杂环基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$R^3$  选自于氢、三氟甲基、以及

$C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

NR'C(O)OR''''、-NR'C(O)R''、-C(O)NR'R''、-SR''''、-S(O)R''''、-SO<sub>2</sub>R'、-NR'R''、-NR'C(O)NR''R''''、-NR'C(NCN)NR''R''''、-OR'、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

R'、R''和 R''''独立地选自于氢、低级烷基、低级烯基、芳基和芳基烷基；

R''''选自于低级烷基、低级烯基、芳基和芳基烷基；或者

R'、R''、R''''或 R''''''中的任意两个可与它们所连接的原子一起形成 4-10 元碳环、杂芳基或杂环，这些基团中每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；或者

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们所连接的原子一起形成 4-10 元碳环、杂芳基或杂环，这些基团中每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR'SO<sub>2</sub>R''''、-SO<sub>2</sub>NR'R''、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR''''、-NR'C(O)R''、-C(O)NR'R''、-SO<sub>2</sub>R''''、-NR'R''、-NR'C(O)NR''R''''、-NR'C(NCN)NR''R''''、-OR'、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；或者

R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 独立地代表氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；或者

R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 与它们所连接的原子一起形成 4-10 元碳环、杂芳基或杂环，这些基团中每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR'SO<sub>2</sub>R''''、-SO<sub>2</sub>NR'R''、-C(O)R''''、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-NR'C(O)OR''''、-NR'C(O)R''、-C(O)NR'R''、-

$\text{SO}_2\text{R}^{\text{'''}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{''}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{''}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{'''}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{''}}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{'''}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{'}}$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$\text{R}^6$ 选自于三氟甲基、以及

$\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基，其中每个烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^{\text{'}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{'''}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{''}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{'}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{'}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{'}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{''}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{'''}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{''}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{''}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{''}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{'''}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{''}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{''}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{'''}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{''}}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{'''}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{'}}$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

$\text{R}^7$ 选自于氢、以及

$\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1—5 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

W 选自于杂芳基、杂环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})($ 芳

基)、-C(O)(杂芳基)和-C(O)(杂环基),这些基团中的每一个都可任选地被1-5个独立地选自于以下组中的基团取代:

-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>3</sup>、-R<sup>2</sup>、以及

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、和C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基,它们中的每一个都任选地被1或2个选自于-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>和-OR<sup>3</sup>中的基团取代;

m是0、1、2、3、4或5;以及

j是1或2。

### 具体实施方式

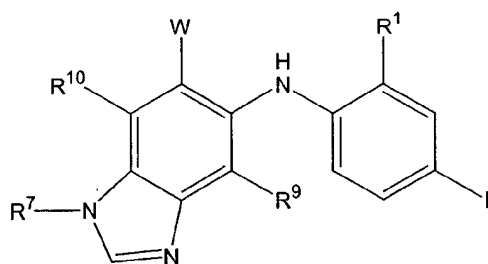
本发明中包括的新化合物是那些如上述通式I所描述的化合物、及其药物学上可接受的盐和前药。

本发明还提供式I的化合物,其中R<sup>7</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基,它们中的每一个可任选地被1-3个独立地选自于以下组中的基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-C(O)OR<sup>3</sup>、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>3</sup>、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基。

本发明还提供式I的化合物,其中R<sup>9</sup>是氢或卤素,而R<sup>10</sup>是氢。

本发明还提供式I的化合物,其中W是-C(O)OR<sup>3</sup>或-C(O)NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>。

本发明还提供式II的化合物:



II

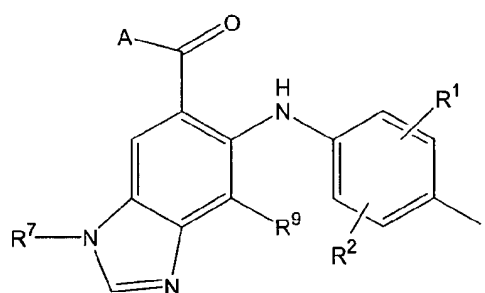
其中 W、R<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和 R<sup>10</sup>如以上式 I 所述。

本发明还提供式 II 的化合物，其中 R<sup>7</sup>是 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基，这些基团中的每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-C(O)OR<sup>3</sup>、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>3</sup>、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基。

本发明还提供式 II 的化合物，其中 R<sup>9</sup>是氢或卤素，而 R<sup>10</sup>是氢。

本发明还提供式 II 的化合物，其中 W 是 -C(O)OR<sup>3</sup> 或 -C(O)NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>。

本发明还提供式 III 的化合物：



III

其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>和 R<sup>9</sup>如以上式 I 所述，而 A 是 -OR<sup>3</sup> 或 -NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>，其中 R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>如以上式 I 所述。

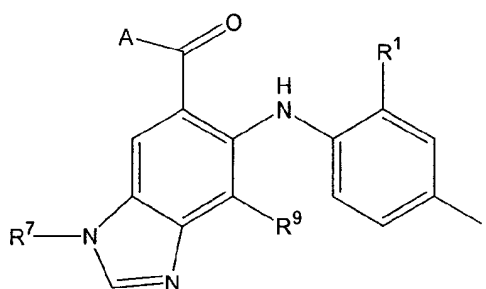


本发明还提供式 III 的化合物，其中  $R^7$  是  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  环烷基或  $C_3$ - $C_7$  环烷基烷基，这些基团中的每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基。

本发明还提供式 III 的化合物，其中  $R^9$  是氢或卤素。

本发明还提供式 III 的化合物，其中当 A 是  $-OR^3$  时， $R^3$  是氢或低级烷基；以及当 A 是  $-NR^4OR^3$  时， $R^4$  是氢。

本发明还提供式 IIIa 的化合物：



IIIa

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$  和  $R^9$  如以上式 I 所述，而 A 是  $-OR^3$  或  $-NR^4OR^3$ ，其中  $R^3$  和  $R^4$  如以上式 I 所述。

本发明还提供式 IIIa 的化合物，其中  $R^7$  是  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  环烷基或  $C_3$ - $C_7$  环烷基烷基，这些基团中的每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-$

$\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基。

本发明还提供式 IIIa 的化合物，其中  $\text{R}^9$  是氢或卤素。

本发明还提供式 IIIa 的化合物，其中当 A 是  $-\text{OR}^3$  时， $\text{R}^3$  是氢或低级烷基；以及当 A 是  $-\text{NR}^4\text{OR}^3$  时， $\text{R}^4$  是氢。

除非另有明确定义外，在本发明的说明书中使用的术语采用以下定义。

本发明中术语“ $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基”、“烷基”和“低级烷基”是指具有 1—10 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、n-丁基、sec-丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基、庚基、辛基等。优选的烷基是  $\text{C}_{1-6}$  烷基。更优选的烷基是  $\text{C}_{1-3}$  烷基。

术语“ $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  烯基”、“低级烯基”和“烯基”是指具有 2—10 个碳原子以及至少一个双键的烃基，并且包括乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基等。更优选的是具有 3—5 个碳原子的低级烯基。

术语“ $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  炔基”、“低级炔基”和“炔基”是指具有 2—10 个碳原子以及至少一个叁键的烃基，并且包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基等。更优选的是具有 3—5 个碳原子的炔基。

在本发明中术语“卤素”是指氟、溴、氯和碘。

术语“芳基”是指具有单环（如苯基）、多环（如联苯基）或其中至少一个是芳香环的多个稠合环（如 1, 2, 3, 4-四氢萘基、萘基）的芳香碳环基，其任选被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、芳基、杂芳基、和羟基单、二或三取代。

术语“杂芳基”是指 5-、6-或 7-元环的一个或多个芳香环系，其包括稠合环系（其中至少一个是芳香性的），具有 5—10 个原子，其中有

至少一个并最多 4 个选自于氮、氧或硫的杂原子。杂芳基的例子有吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、中氮茛基、2,3-二氮杂萘基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,5-二氮杂萘基、以及呋喃并吡啶基。螺环部分也包括在该定义的范围內。杂芳基任选地被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、卤代烷基、芳基、杂芳基、和羟基单、二或三取代。

在此所用术语“碳环”、“碳环基”、“环烷基”或“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基”是指具有 3-10 个碳原子的饱和碳环基团。该环烷基可以是单环或者多环稠合系统，而且可以稠合在芳香环上。此等基团的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。该环烷基在此可以是未取代的，或者如详细说明，可在一个或者多个合适的位置处被各种基团取代。例如，此等环烷基可任选地被例如以下基团取代：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、单(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

术语“杂环”或“杂环基”是指 5-、6-或 7-元环的一个或者多个碳环环系，其包括稠合环系，具有 4-10 个原子，其中包含至少 1 个至最多 4 个选自于氮、氧或硫的杂原子，其条件是：该基团的环不包含两个相邻的 O 或 S 原子。稠合环系可以是稠合在芳香基团上的杂环。优选的杂环包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗

啉基、噻噁烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环戊烷基 (oxepanyl)、硫杂环戊烷基 (thiepanyl)、氧氮杂卓 (oxazepinyl)、二氮杂卓、硫氮杂卓 (thiazepinyl)、1, 2, 3, 6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1, 3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢咪喃基、吡唑烷基咪唑啉基、咪唑啉基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、氮杂二环[2.2.2]己烷基、3H-吲哚基和喹嗪基。螺环部分也包括在该定义的范围内。如有可能，衍生于上述基团的基团可以是 C-连接的或 N-连接的。例如，衍生于吡咯基的基团可以是吡咯-1-基 (N-连接的) 或吡咯-3-基 (C-连接的)。另外，衍生于咪唑的基团可以是咪唑-1-基 (N-连接的) 或咪唑-3-基 (C-连接的)。其中 2 个环碳原子被氧代基团 (=O) 取代杂环基的例子是 1, 1-二氧化-卤代吗啉基。杂环基在此可以是未取代的，或者如详细说明，可在一个或者多个合适的位置处被各种基团取代。例如，此等杂环基可任选地被例如以下基团取代：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、单(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

术语“芳基烷基”是指被一个或者多个 (如上定义的) 芳基取代的 (如上定义的) 烷基。更优选的芳基烷基是芳基-C<sub>1-3</sub>-烷基。其例子包括苄基、苯基乙基等。

术语“杂芳基烷基”是指被一个或者多个 (如上定义的) 杂芳基取代的 (如上定义的) 烷基。更优选的杂芳基烷基是 5-或者 6-元杂芳基-C<sub>1-3</sub>-烷基。其例子包括噁唑基甲基、吡啶基乙基等。

术语“杂环基烷基”是指被一个或者多个（如上定义的）杂环基取代的（如上定义的）烷基。更优选的杂环基烷基是5或6元杂环基-C<sub>1-3</sub>-烷基。其例子包括四氢呋喃基甲基。

术语“环烷基烷基”是指被一个或者多个（如上定义的）环烷基取代的（如上定义的）烷基。更优选的环烷基烷基是5或6元环烷基-C<sub>1-3</sub>-烷基。其例子包括环丙基甲基。

术语“Me”代表甲基，“Et”代表乙基，“Bu”代表丁基，而“Ac”代表乙酰基。

除非另有说明，在此所用术语“药学上可接受的盐”包括在本发明化合物中存在的酸性和碱性基团的盐。本身为碱性的本发明化合物能够与各种无机和有机酸形成各种盐。可用于制备本发明碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是那些能够形成无毒性酸加成盐的酸，即、包含药学上可接受的阴离子的盐，如乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、钙、樟脑磺酸盐（camsylate）、碳酸盐、氯化物、clavulanate、柠檬酸盐、二盐酸盐、edislyate、estolate、乙磺酸盐、乙基琥珀酸盐、富马酸盐、gluceptate、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰阿散酸盐、己基 resorcinat、hydrabamine、氢溴酸盐、盐酸盐、碘化物、isothionate、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、pamoate (embonate)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、teoclate、甲苯磺酸盐、triethiodode、以及戊酸盐。因为本发明的单个化合物可包括一个以上的酸性或碱性基团，所以本发明的化合物在单个化合物中有可能包括单、二或三盐。

如果在本发明的化合物中存在酸性基团，则可通过用碱性化合物处理本发明的化合物来形成盐，特别是用无机碱。优选的无机盐是那些用碱金属和碱土金属形成的盐，如锂、钠、钾、钡和钙。优选的有机碱盐包括例如铵、二苄基铵、苄基铵、2-羟基乙基铵、二(2-羟基乙基)铵、苄基乙基苄基胺、二苄基-亚乙基二胺等盐。酸性基团的其他盐包括例如那些用以下物质形成的盐：普鲁卡因、奎宁和 N-甲基葡糖胺，以及与碱性氨基酸形成的盐，如甘氨酸、鸟氨酸、组氨酸、苄基甘氨酸、赖氨酸和精氨酸。特别优选的盐是本发明化合物的钠或钾盐。

对于碱性基团，所述盐是用酸性化合物、特别是无机酸处理本发明的化合物而形成的盐。优选的该类型的无机盐包括例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐等。优选的该类型的有机盐包括例如与以下有机酸形成的盐：甲酸、乙酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、富马酸、棕榈酸、胆酸、粘酸、D-谷氨酸、D-樟脑酸、戊二酸、乙醇酸盐、邻苯二甲酸、酒石酸、月桂酸、硬脂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、山梨酸、puric、苯甲酸、肉桂酸等。特别优选的该类型的盐是本发明化合物的盐酸盐或硫酸盐。

在本发明的化合物中，在使用诸如 $(CR^4R^5)_m$  或  $(CR^4R^5)_t$  的术语时， $R^4$  和  $R^5$  可随着 1 以上的  $m$  或  $t$  而变化。例如，如果  $m$  或  $t$  是 2，术语  $(CR^4R^5)_m$  或  $(CR^4R^5)_t$  可等于  $-CH_2CH_2-$  或  $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$  或任意数量的在  $R^4$  和  $R^5$  定义范围内的类似基团。

本发明的某些化合物可具有不对称中心，并且因此以不同对映体的形式存在。本发明化合物所有可能的异构体和立体异构体、以及它们的混合物也被认为是在本发明的范围之内。对于本发明的化合物，本发明包括外消旋体、一种或多种对映体、一种或多种非对映异构体、或者它们的混合物的应用。本发明的化合物也可为互变异构体的形式。本发明涉及所有此等互变异构体及其混合物的应用。

本发明还包括经同位素标记的化合物，该化合物与本发明的化合物是相同的，但是其中一个或者多个原子被具有与天然原子量或原子数不同的原子量或原子数的原子置换。可掺入在本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，如分别是  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、和  $^{36}\text{Cl}$ 。本发明的化合物、其前药、以及包含上述同位素和/或其他原子的同位素的所述化合物或所述前药的药理学上可接受的盐也在本发明的范围内。某些经同位素标记的本发明的化合物，例如那些掺入放射性同位素如  $^3\text{H}$  和  $^{14}\text{C}$  的化合物，可用于药物和/或底物组织分布分析中。氚化的（即  $^3\text{H}$ ）以及碳-14（即  $^{14}\text{C}$ ）同位素对于制备和可检测性是特别优选的。另外，用更重的同位素如氘（即  $^2\text{H}$ ）取代，由于具有更高的代谢稳定性，可提供某些有利的治疗价值，如增加体内半衰期或降低所需的剂量，并因此在某些情况下是优选的。经同位素标记的本发明的化合物及其前药通常可通过用易于得到的经同位素标记的试剂替代未被同位素标记的试剂按照以下合成路线和/或实施例和制备例中描述的方法来制备。

本发明还包括包含式 I-IIIa 化合物的药物组合物以及通过给药本发明的化合物的前药来治疗增殖性疾病或异常细胞生长的方法。具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基的本发明化合物可转化为前药。该前药包括以下化合物：氨基酸残基或由一个或多个（如 2、3 或 4 个）氨基酸残基组成的多肽链通过酰胺或酯键共价连接在本发明化合物的游离氨基、羟基或羧基上。氨基酸残基包括但不限于 20 个通常用 3 个字母符号表示的天然氨基酸，而且还包括 4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、demosine、isodemosine、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、cirtulline、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和氮氨酸砒。也包括其他类型的前药。例如，游离羧基可衍生为酰胺或烷基酯。如 *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115 中所述，游离羟基通过使用以下基团来进

行衍生化, 所述基团包括但不限于半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰基氧基甲基氧基羰基。羟基和氨基的氨基甲酸酯前药, 以及羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯, 也包括在内。还包括羟基的衍生化如(酰基氧基)甲基和(酰基氧基)乙基醚, 其中所述酰基可以是烷基酯, 任选被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代, 或者其中所述酰基是如上所述的氨基酸酯。该类型的前药描述在以下文献中: *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 10。游离胺也可被衍生为酰胺、磺酰胺或膦酰胺。所有这些其他部分可掺入包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。

应理解的是, 如果两个或者更多的基团被连续地用于限定连接在结构上的取代基, 则第一个命名的基团被认为是端基, 而最后命名的基团被认为是连接在所需的结构上。因此, 例如, 芳基烷基是通过烷基连接在所需的结构上。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的药物组合物, 该组合物包括治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物, 以及药学上可接受的载体。在一个实施方案中, 所述药物组合物是用于治疗癌症, 如脑、肺、鳞状细胞、膀胱、胃、胰腺、乳腺、头、颈、肾、卵巢、前列腺、结肠直肠、食管、睾丸、妇科或甲状腺癌。在另一个实施方案中, 所述药物组合物是用于治疗非癌症性的过度增殖性疾病, 如良性的皮肤(如牛皮癣)、再狭窄、或前列腺(如良性的前列腺肥大(BPH))增生。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物中胰腺炎或肾疾病(包括增殖性肾小球肾炎和糖尿病诱发的肾疾病)或者治疗哺乳动物疼痛的药物组合物, 其包括治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物, 以及药学上可接受的载体。



本发明还涉及用于预防哺乳动物中胚细胞移植的药物组合物，其包括治疗有效量的本发明的化合物或其药物学上可接受的盐、前药或水合物，以及药物学上可接受的载体。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物中与血管发生或血管形成有关的疾病的药物组合物，其包括治疗有效量的本发明的化合物或其药物学上可接受的盐、前药或水合物，以及药物学上可接受的载体。在一个实施方案中，所述药物组合物是用于治疗选自于以下组中的疾病：肿瘤血管发生，慢性炎性疾病如类风湿性关节炎，动脉硬化，炎性肠疾病，皮肤疾病如牛皮癣、疹、和硬皮病，糖尿病，糖尿病性视网膜炎，早熟性视网膜炎，与年龄有关的肌肉减退，血管瘤，神经胶质瘤，黑素瘤，卡波济肉瘤，以及卵巢、乳腺、肺、胰腺、前列腺、结肠和表皮癌。

本发明还涉及治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药物学上可接受的盐、前药或水合物。在一个实施方案中，所述方法涉及治疗以下疾病：癌症，如脑、肺、鳞状细胞、膀胱、胃、胰腺、乳腺、头、颈、肾、卵巢、前列腺、结肠直肠、食管、睾丸、妇科或甲状腺癌。在另一个实施方案中，所述方法是用于治疗非癌症性的过度增殖性疾病，如良性的皮肤（如牛皮癣）、再狭窄、或前列腺（如良性的前列腺肥大（BPH））增生。

本发明还涉及治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药物学上可接受的盐、前药或水合物以及选自于以下组中的抗肿瘤剂：有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢药物、插入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素药、血管发生抑制剂、以及抗雄激素。

本发明还涉及治疗哺乳动物中胰腺炎和肾疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药物学上可接受的盐、前药或水合物。

本发明还涉及预防哺乳动物中胚细胞移植的方法，其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药物学上可接受的盐、前药或水合物。

本发明还涉及治疗哺乳动物中与血管发生或血管形成有关的疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药物学上可接受的盐、前药或水合物。在一个实施方案中，所述方法是用于治疗选自于以下组中的疾病：肿瘤血管发生，慢性炎性疾病如类风湿性关节炎，动脉硬化，炎性肠疾病，皮肤疾病如牛皮癣、疹、和硬皮病，糖尿病，糖尿病性视网膜炎，早熟性视网膜炎，与年龄有关的肌肉减退，血管瘤，神经胶质瘤，黑素瘤，卡波济肉瘤，以及卵巢、乳腺、肺、胰腺、前列腺、结肠和表皮癌。

根据本发明的方法，可用本发明的化合物或其药物学上可接受的盐、前药和水合物治疗的患者包括例如已被诊断患有以下疾病的患者：牛皮癣，再狭窄，动脉粥样硬化，BPH，肺癌，骨癌，CMML，胰腺癌，皮肤癌，头和颈的，皮肤或眼内黑素瘤，子宫癌，卵巢癌，直肠癌，肛门区域的癌症，胃癌，结肠癌，乳腺癌，睾丸癌，妇科肿瘤（如子宫肌瘤、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌或外阴癌），何杰金（Hodgkin）氏病，食管癌，小肠癌，内分泌系统的癌症（如甲状腺癌、甲状旁腺癌或肾上腺癌），软组织的肉瘤，尿道癌，阴茎癌，前列腺癌，慢性或急性白血病，儿童实体瘤，淋巴细胞的淋巴瘤，膀胱癌，肾或输尿管癌（如肾细胞癌、肾盂癌），或者中枢神经系统的癌症（如原发性 CNS 淋巴瘤、脊椎轴肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺癌）。

本发明还涉及用于抑制哺乳动物中异常细胞生长的药物组合物，其包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物以及化疗剂，其中本发明化合物、其盐、溶剂化物或前药的量以及所述化疗剂的量在一起能够有效地抑制异常细胞生长。目前在本领域中已知许多的化疗剂。在一个实施方案中，所述化疗剂选自于以下组中：有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢药物、插入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素药、血管发生抑制剂、以及抗雄激素。

本发明还涉及用于抑制哺乳动物中异常细胞生长或者治疗过度增殖性疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给药一定量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物并联合放射疗法，其中本发明化合物、其盐、溶剂化物或前药的量以及放射疗法在一起能够在哺乳动物中有效地抑制异常细胞生长或者治疗过度增殖性疾病。给药放射治疗剂的技术在本领域中是已知的，而且这些技术都可用于以上联合疗法中。在该组合疗法中本发明化合物的给药量可如下所述进行确定。

据信，本发明的化合物能够使异常细胞对于用于杀死和/或抑制此等细胞生长的放射治疗更为敏感。因此，本发明还涉及用于使哺乳动物中的异常细胞对于放射治疗更加敏感的方法，其包括向所述哺乳动物给药一定量的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或前药，其中所述量对于增加异常细胞对放射治疗的敏感性是有效的。在该方法中，本发明化合物、其盐或溶剂化物的量可根据如下所述的用于测定这些化合物的有效量的方法来确定。

本发明还涉及抑制哺乳动物中异常细胞生长的方法和药物组合物，其包括一定量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、前药、或同位素标记的衍生物，以及定量的一种或多种选自于抗血管发生剂、信号传导抑制剂、和抗增殖剂的物质。

抗血管发生剂如 MMP-2（基质-金属蛋白酶 2）抑制剂、MMP-9（基质-金属蛋白酶 9）抑制剂和 COX-II（环加氧酶 II）抑制剂可与本发明的化合物以及药物组合物联合使用。有用的 COX-II 抑制剂的例子包括 CELEBREX™（alecoxib）、伐地考昔、和罗非考昔。有用的基质金属蛋白酶抑制剂的例子描述在以下文献中：WO 96/33172（1996年10月24日公开）、WO 96/27583（1996年3月7日公开）、第 97304971.1 号欧洲专利申请（1997年7月8日申请）、第 99308617.2 号欧洲专利申请（1999年10月29日申请）、WO 98/07697（1998年2月26日公开）、WO 98/03516（1998年1月29日公开）、WO 98/34918（1998年8月13日公开）、WO 98/34915（1998年8月13日公开）、WO 98/33768（1998年8月16日公开）、第 606,046 号欧洲专利公布（1994年7月13日公开）、第 931,788 号欧洲专利公布（1999年7月28日公开）、WO 90/05719（1990年5月31日公开）、WO 99/52910（1999年10月21日公开）、WO 99/52889（1999年10月21日公开）、WO 99/29667（1999年6月17日公开）、第 PCT/IB98/01113 号 PCT 国际申请（1998年7月21日申请）、第 99302232.1 号欧洲专利申请（1999年3月25日申请）、第 9912961.1 号英国专利申请（1999年6月3日申请）、第 60/148,464 号美国临时专利申请（1999年8月12日申请）、第 5,863,949 号美国专利（1999年1月26日授权）、第 5,861,510 号美国专利（1999年1月19日授权）、以及第号欧洲专利公布 780,386（1997年6月25日公开），所有以上文献的内容在此全部并入作为参考。优选的 MMP-2 和 MMP-9 抑制剂是那些在抑制 MMP-1 方面几乎没有或者根本没有活性的抑制剂。更优选的是那些相对于其他基质-金属蛋白酶（即、MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、和 MMP-13）选择性抑制 MMP-2 和/或 MMP-9 的抑制剂。

一些可用于本发明中的 MMP 抑制剂的具体例子是 AG-3340、RO 32-3555、和 RS 13-0830。

术语“异常细胞生长”和“过度增殖性疾病”在本申请是可以相互交换使用的。

除非另有说明，在此所用术语“异常细胞生长”是指独立于正常细胞调节机制（如接触抑制作用丢失）的细胞生长。这例如包括以下的异常生长：（1）通过表达突变的酪氨酸激酶或者受体酪氨酸激酶的过度表达而增殖的肿瘤细胞（肿瘤）；（2）其中发生异常酪氨酸激酶活化的其他增殖性疾病的良性和恶性细胞；（3）任何通过受体酪氨酸激酶增殖的肿瘤；（4）任何通过异常丝氨酸/苏氨酸激酶活化而增殖的肿瘤；以及（5）其中发生异常丝氨酸/苏氨酸激酶活化的其他增殖性疾病的良性和恶性细胞。

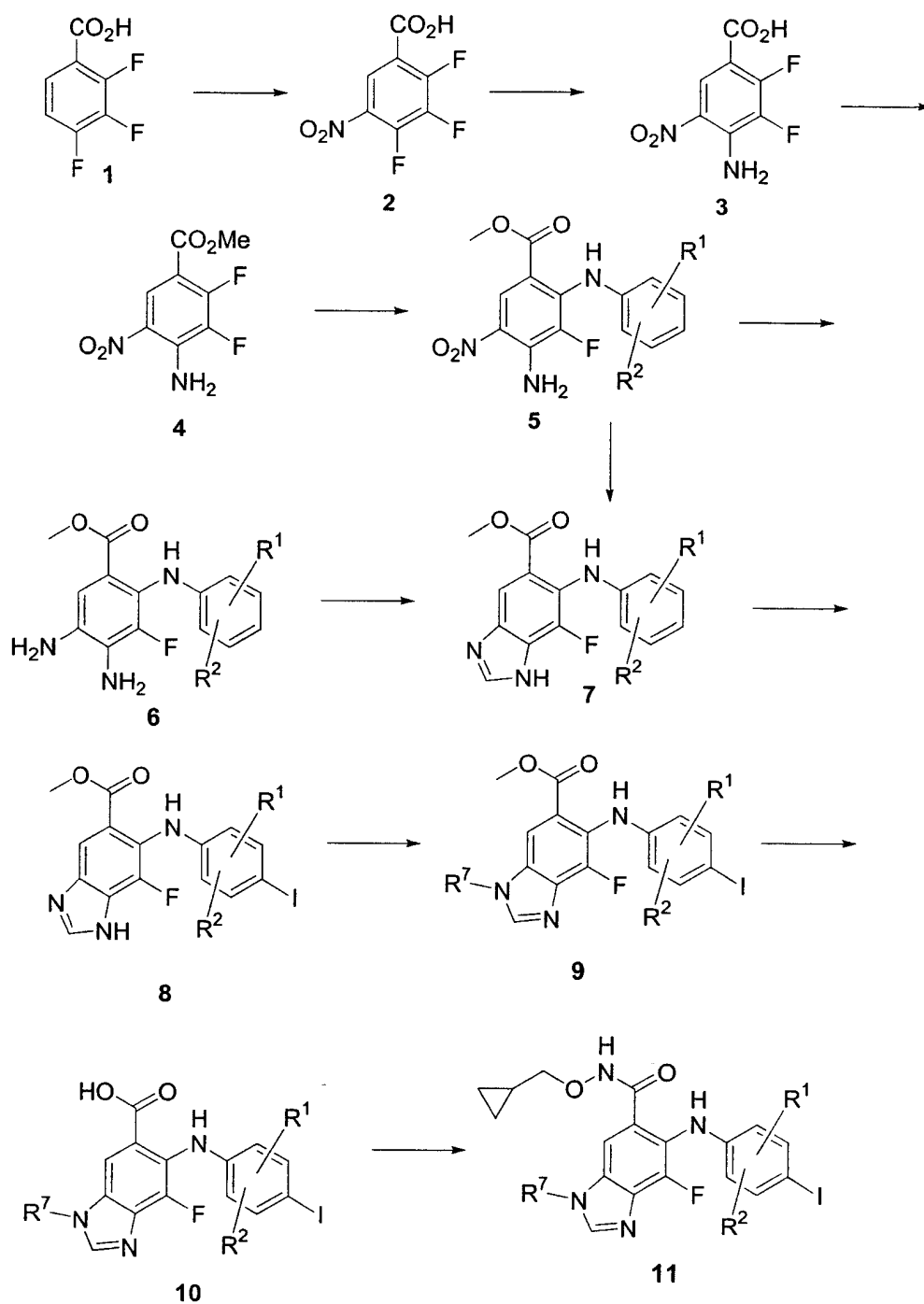
除非另有说明，在此所用术语“治疗”是指反转、缓解、抑制该术语所适用的疾病或病症、或者所述疾病或病症的一种或多种症状。

包括在本发明中的代表性的本发明化合物包括但不限于实施例中的化合物及其药物学上可接受的酸或碱加成盐或前药。

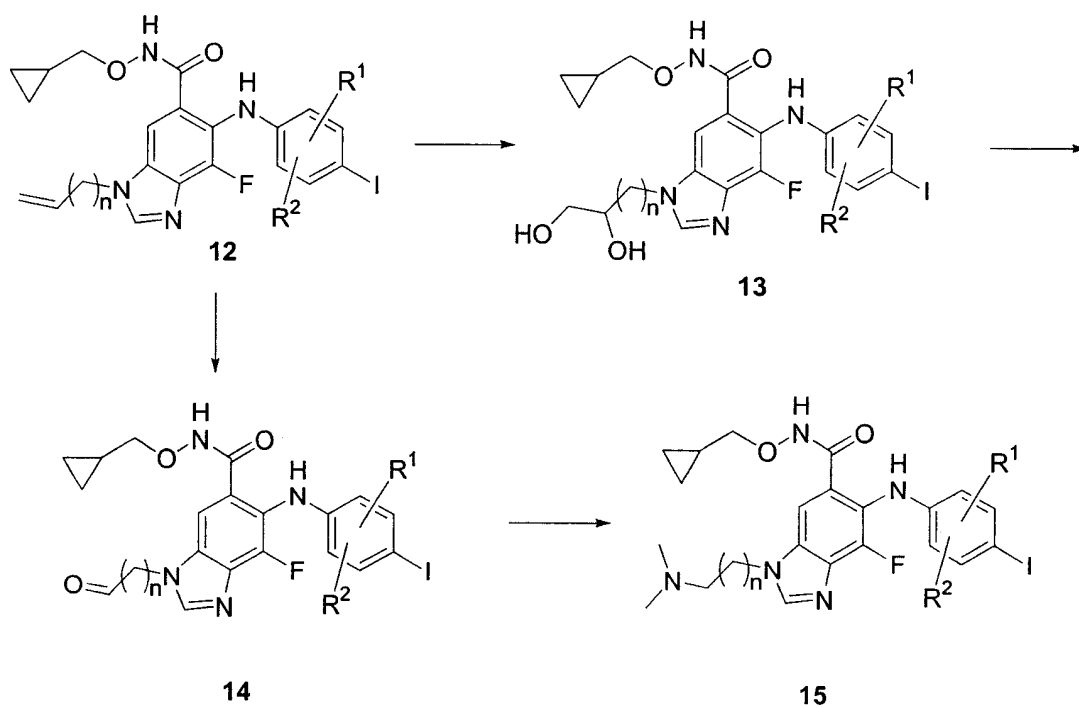
以下实施例仅是用于说明本发明的具体实施方案，而绝不是用于限制本发明说明书以及所附权利要求书的范围。

本发明的化合物的制备显示在以下合成路线 1-3 中。

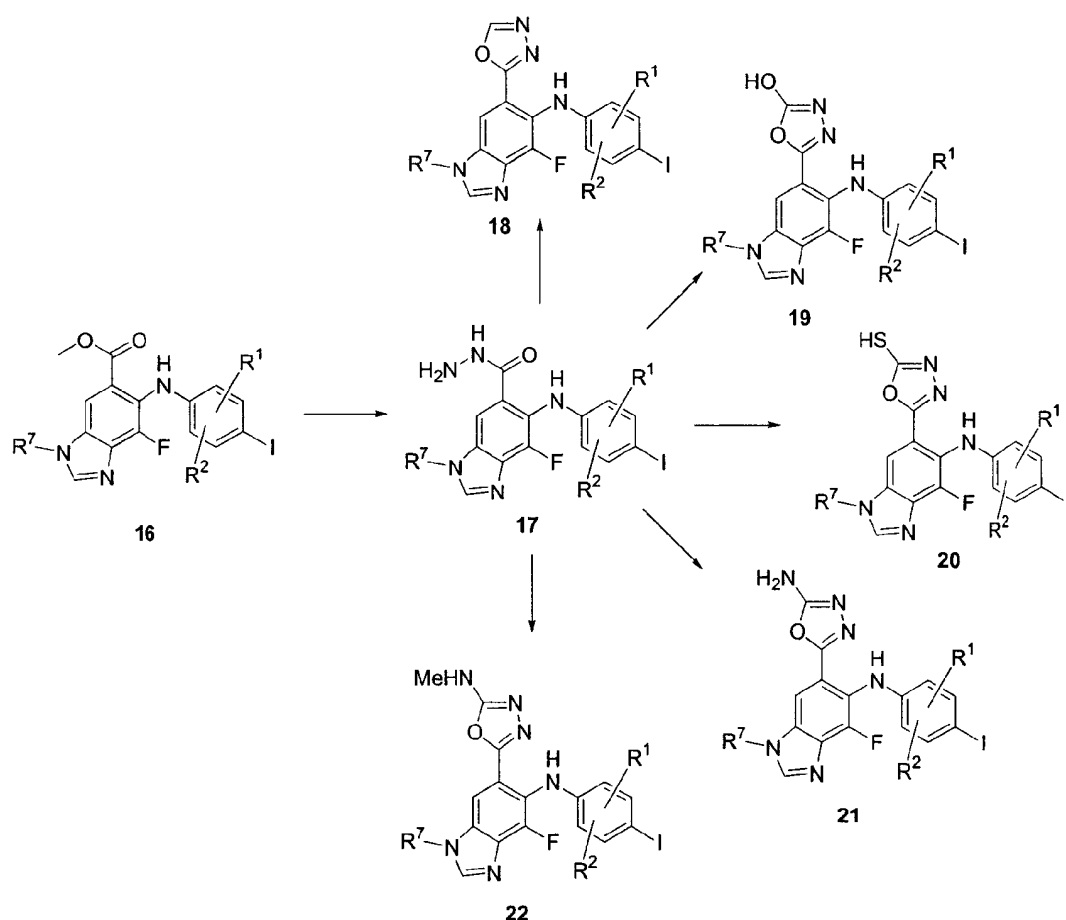
## 合成路线 1 - N 烷基碘



## 合成路线 2 - N 氨基烷基碘



## 合成路线 3 – 杂环噁二唑实施例



PCT专利申请 WO 00/42022 (2000年7月20日公开) 提供了制备一些本发明化合物的总合成方法。上述专利申请的整个内容在此并入作为参考。

仅是用于说明本发明的具体实施方案，而绝不是用于限制本发明说明书以及所附权利要求书的范围。

本发明的化合物的制备方法示于以下合成路线 1—3 中。

合成路线 1 显示了本发明化合物的合成。在步骤 1 中，使用标准的条件，优选在  $\text{H}_2\text{SO}_4$  中的发烟硝酸，是所述酸硝化。在步骤 2 中，在室温下于水中用  $\text{NH}_4\text{OH}$  置换氟，然后小心地用浓的无机酸酸化至 pH



接近 0，由此制备所述苯胺。在步骤 3 中，通过标准的方法，包括但不限于 Fisher 酯化（MeOH、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>），然后在合适的有机溶剂如 PhMe/MeOH 或 THF/MeOH 中与 TMSCHN<sub>2</sub> 反应，由此制备所述酯。在步骤 4 中，使所述酯与过滤的合适苯胺或者在有机溶剂如二甲苯中进行加热（60—200℃），由此制备二苯胺基衍生物。例如，如果 R<sup>1</sup>=Me 且 R<sup>2</sup>=H，优选的方法是在二甲苯中于回流下搅拌所述酯和 10 当量的苯胺，直至反应完全。在步骤 5 中，通过标准反应条件，包括但不限于在有机溶剂如 EtOH 或 THF 中用 H<sub>2</sub>、或 Pd/C 或 Pd(OH)<sub>2</sub>/C 或 Raney 镍，在 AcOH 中用 Fe，在 AcOH 中用 Zn，或者在 MeOH 中用 Zn、NH<sub>4</sub>Cl (aq)，还原所述硝基芳烃，以产生二胺。在步骤 6 中，仅与甲酸一起加热或者在合适的溶剂如 EtOH 中与甲醚乙酸盐一起加热，由此使所述二胺环化。或者，当 R<sup>1</sup> 或 R<sup>2</sup> 不是卤素时，在甲酸中与 Pd(OH)<sub>2</sub>/C 或其他钯源如 Pd/C 一起加热，由此将硝基芳烃直接转化为苯并咪唑。在步骤 8 中，通过标准方法，包括但不限于在有机辅助溶剂如 THF 和 MeOH 中使用 NIS 和 pTsOH 或者在 AcOH 中使用苄基三甲基二氯碘化铵和氯化锌，可加入碘。在步骤 9 中，使苯并咪唑烷基化，以形成 N1 和 N3 产物接近相同的混合物，它们可通过标准技术分离，包括例如色谱法和研磨。烷基化反应是在合适的有机溶剂如 DMF 或 THF 中于 0—80℃ 的温度下使用烷基化剂如烷基卤和碱如 NaH 或 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 而完成的。R<sup>7</sup> 可通过本领域已知的如下所述的各种合成方法进行改性。在步骤 10 中，所述酯通过标准的皂化方法进行水解。接着在步骤 11 中通过标准的偶联方法将酸转化为所希望的异羟肟酸盐，所述偶联方法包括但不限于在合适的有机溶剂如 DMF、THF 或二氯甲烷中使用 EDCl、HOBt 或 PyBOP 以及合适的羟胺。

在合成路线 2 中显示了 N3 烷基氨基苯并咪唑衍生物的制备。在步骤 1 中，使用合适的氧化剂如在合适溶剂中的 OsO<sub>4</sub> 或者 KMnO<sub>4</sub> 或 I<sub>2</sub>、

AgOAc、AcOH、水，使 N3 烷基化苯并咪唑异羟肟酸盐的端烯烃二羟基化。该二醇在步骤 2 中在合适的二相混合物中用  $\text{NaIO}_4$  或  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  进一步氧化，形成醛。或者（步骤 3），所述烯烃可通过标准方法直接转化为醛，所述方法包括但不限于臭氧/ $\text{Me}_2\text{S}$ 、 $\text{NaIO}_4/\text{OsO}_4$  或  $\text{KMnO}_4$ 。在步骤 4 中，在有或没有 AcOH 的情况下，在合适的溶剂如二氯甲烷、乙腈或 THF 中，使用标准方法如  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 、 $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$ ，通过还原性胺化反应制备胺。优选的还原胺化反应是用胺、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  和乙酸在 MeCN 中于室温下处理所述醛。

合成路线 3 显示了其中 W 是杂环的本发明化合物的制备。在步骤 1 中，在合适的溶剂如 EtOH 中于 50–100°C 的温度下与肼一起搅拌，由此将甲基酯转化为酰肼。通过与合适的试剂环化制备所希望的杂环衍生物。对于噁二唑 18，所述酰肼在合适的有机溶剂如 EtOH 中于升高的温度（50–100°C）下用原甲酸酯如原甲酸三乙酯、以及酸催化剂如 pTsOH 处理。对于羟基噁二唑 19，所述酰肼可在合适的溶剂如甲苯中于 50–120°C 的温度下与光气或光气等价物如三光气或羰基二咪唑环化。巯基噁二唑 20 可通过在合适的有机溶剂如 EtOH 中于升高的温度（50–100°C）下与二硫化碳、和碱如 KOH 反应来制备。氨基噁二唑 21 可通过在两相溶剂系统如二噁烷和水中于室温下与  $\text{BrCN}$  和碱如  $\text{NaHCO}_3$  的反应来制备。最后，取代的氨基噁二唑 22 可如下制备：首先使所述酰肼与合适的异硫氰酸酯在合适的有机溶剂 DMF 或 THF 中于 25–100°C 的温度下反应。中间产物可分离或者通过在合适的有机溶剂如 THF 和 DMF 中于室温–80°C 的温度下用 EDCI 或其他碳二亚胺处理而进行环化。

本发明的化合物有可能具有不对称的碳原子。基于它们的物理活性性质的差异，通过本领域技术人员已知的方法，例如色谱法或分级结晶法，可将非对映异构体混合物分离为单个非对映异构体。通过与合适旋

光化合物（如醇）的反应，将对映体混合物转化为非对映异构体混合物，分离所述非对映异构体并转化（例如水解）所述单个非对映异构体为相应纯的对映体。所有此等异构体，包括非对映异构体混合物和纯的对映体，都被认为是本发明的一部分。

本发明化合物的活性可通过以下方法进行测定。在 *E. coli* 中表达 N-端 6 His 标记的、组成性活性 MEK1 (2-393)，然后通过常规方法纯制该蛋白（*Ahn* 等人, *Science* **1994**, 265, 966-970）。MEK1 的活性通过以下方法进行评估：在 MEK1 存在下，测量来源于 $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP 中的 $\gamma$ -<sup>33</sup>P-磷酸酯在 N-端 His 标记的 ERK2 上的掺入，该 N-端 His 标记的 ERK2 是在 *E. coli* 中表达的并通过常规方法纯制的。该实验是在 96 孔聚丙烯板上进行的。温育混合物（100  $\mu$ L）包括 25 mM Hepes, pH 7.4、10 mM MgCl<sub>2</sub>、5 mM  $\beta$ -甘油磷酸盐、100  $\mu$ M 原钒酸钠、5 mM DTT、5 nM MEK1、和 1  $\mu$ M ERK2。将抑制剂悬浮在 DMSO 中，然后所有的反应（包括对照）都是在 1%DMSO 的最终浓度下进行的。添加 10  $\mu$ M ATP（0.5  $\mu$ Ci  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP/孔），由此使反应开始，然后在室温下温育 45 分钟。添加等体积的 25% TCA，以使反应停止，并使蛋白沉淀。沉淀出的蛋白收集在玻璃纤维 B 过滤板上，并用 Tomtec MACH III 收集器洗除过量的经标记的 ATP。在添加 30  $\mu$ L/孔的 Packard Microscint 20 之前，使所述板进行空气干燥，然后使用 Packard TopCount 对这些板进行计数。在该实验中，本发明的化合物表现出不超过 50  $\mu$ M 的 IC<sub>50</sub>。

以下化合物代表了具有此等活性的化合物。

化合物#
11a
11b
11c
11d

11e
11f
11g
11h
11i
11j

本发明的化合物（以下称为“活性化合物”）的给药可通过任何能够将该化合物转运至作用部位的方法来实现。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、非胃肠道注射（包括静脉、皮下、肌肉内、血管内或输注）、局部和直肠给药。

活性化合物的给药量将取决于所治疗的患者、疾病或病症的严重程度、给药率、化合物的处置、处方医生的感觉。但是，有效剂量范围是约 0.001–100 mg/kg 体重/天，优选约 1–35 mg/kg/day，可在单个剂量中或者分为多个剂量。对于 70 kg 的人，该剂量相当于约 0.05–7 g/天，优选为约 0.05–2.5 g/天。在某些情况下，低于上述剂量范围下限的剂量水平有可能已是足够的，而在其他情况下，在不产生任何有害副作用的情况下可使用更高的剂量，其条件是此等更大的剂量首先被分为数个小的剂量，用于整天的给药。

活性化合物可以单独给药或者与一种或多种其他抗肿瘤物质组合使用，这些其他的抗肿瘤物质例如选自于有丝分裂抑制剂，如长春碱；烷基化剂，如顺铂、卡铂和环磷酰胺；抗代谢药，如 5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、和羟基脲，或者例如在第 239362 号欧洲专利申请中公开的优选抗代谢药之一，如 N-(5-[N-(3,4-二氢-2-甲基-4-氧代喹啉-6-基甲基)-N-甲基氨基]-2-噻吩甲酰基)-L-谷氨酸；生长因子抑制剂；细胞周期抑制剂；插入抗生素，如阿霉素和博来霉素；酶，如干扰素；以及抗激素，例如，抗雌激素，如 Nolvadex<sup>TM</sup>（他莫昔芬），或者例如，抗雄激素如

Casodex™ (4'-氰基-3-(4-氟苯基磺酰基)-2-羟基-2-甲基-3'-(三氟甲基)-N-丙酰苯胺)。此等组合治疗可通过同时、顺序或分开给药各单独治疗成分来实现。

本发明的组合物例如可为使用口服给药的形式，如片剂、胶囊、丸剂、缓释制剂、溶液、混悬液，用于非胃肠道注射的形式，如无菌溶液、混悬液或乳液，用于局部给药的形式，如软膏或乳膏，或者是用于直肠给药的形式，如栓剂。该药物组合物可以是适用于单独给药精确剂量的单元剂量剂型。该药物组合物将包括常规的药物载体或赋形剂以及作为活性成分的本发明化合物。另外，其还可包含其他的药物或药剂、载体、辅剂等。

示例性的非胃肠道给药剂型包括活性化合物在无菌水溶液（例如丙二醇水溶液或葡萄糖水溶液）中的溶液或混悬液。如果需要，此等进行可进行合适的缓冲。

合适的药物载体包括惰性稀释剂或填料、水和各种有机溶剂。如果需要，该药物组合物可包含其他成分，如调味剂、粘合剂、赋形剂等。因此，对于口服给药，可使用包含各种赋形剂如柠檬酸、各种崩解剂如淀粉、藻酸和某些复合硅酸盐、以及粘合剂如蔗糖、明胶和阿拉伯胶的片剂。另外，对于成片，润滑剂通常是非常有用的，例如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石。类似类型的固体组合物也可以软和硬填充明胶胶囊的形式使用。因此，优选的材料包括乳糖和高分子量聚乙二醇。如果需要口服给药含水混悬液或酏剂时，其中的活性化合物可与甜味剂或调味剂、着色剂或染料组合使用，而且，如果需要，还可添加乳化剂或悬浮剂、以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油和它们的混合物。

制备各种具有特定含量的活性化合物的药物组合物的方法是已知的，或者对于本领域技术人员是显而易见的。例如可参见：[Remington's](#)

Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15<sup>th</sup> Edition (1975)。

以下提供的实施例和制备方法进一步说明本发明的化合物以及制备这些化合物的方法。应理解的是，本发明的范围不仅局限于这些实施例和制备方法中。在以下实施例中，除非另有说明，具有单个手性中心的分子是以外消旋混合物的形式存在。除非另有说明，那些具有两个或者更多个手性中心的分子则以非对映异构体的外消旋混合物的形式存在。单个的对映体/非对映异构体可通过本领域技术人员已知的方法得到。

所有文章和参考文献（包括专利）的内容都并入本申请中作为参考。

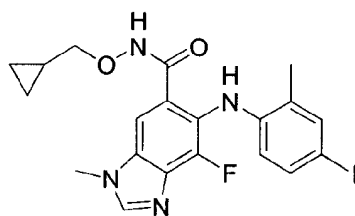
将通过以下实施例进一步说明本发明，但是这些实施例绝不意味着是对本发明范围或精神的限制。

起始物和各种中间体可市售得到、由市售得到的化合物制备、或者使用已知的合成方法进行制备。

以下是制备本发明的中间体的方法的代表性例子。

## 实施例

### 实施例 1



**7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (11a)**

**步骤 A: 2,3,4-三氟-5-硝基-苯甲酸**

在一个 3 升三口圆底烧瓶中加入 125 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 。添加发烟硝酸 (8.4 ml, 199 mmol)，然后轻柔地搅拌混合物。在 90 分钟的时间内，按照每次 5 g 的量添加 2,3,4-三氟苯甲酸 (25 g, 142 mmol)。暗棕黄色的溶液在反应完成时搅拌 60 分钟。将反应混合物倾倒在 1 升的冰：水混合物中，并用乙醚 (3 x 600 ml) 萃取。合并的有机萃取液进行干燥( $\text{MgSO}_4$ )，然后减压浓缩，得到黄色固体。将该固体悬浮在己烷中并搅拌 30 分钟，之后过滤，得到 29 g (92%) 纯净的所希望的产物，其为淡黄色固体。

**步骤 B: 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸**

在 0°C 下将氢氧化铵溶液 (~30% 水溶液) (35 ml, 271 mmol) 添加至 2,3,4-三氟-5-硝基-苯甲酸 (15 g, 67.8 mmol) 在 30 ml 水中的溶液内，同时进行搅拌。氢氧化铵添加完成后，将反应混合物温热至室温，同时进行搅拌。2.5 小时后，将反应混合物冷却至 0°C，然后小心地添加浓盐酸，直至反应混合物的 pH 接近 0。反应混合物用水 (30 ml) 稀释，然后用乙醚 (3 x 50 ml) 萃取。合并的有机萃取液进行干燥( $\text{MgSO}_4$ )，然后减压浓缩，得到 14 g (95%) 纯的标题化合物。

**步骤 C: 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯**

于 0°C 和氮气氛下将 2 M 的 TMS 重氮甲烷己烷溶液 (6.88 ml, 13.75 mmol) 添加至 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸 (2.00 g, 9.17 mmol) 在 25 ml 4: 1 THF: MeOH 内的悬浮液中。添加完成后，反应混合物温热至室温。0.5 小时后，通过小心地添加乙酸破坏过量的 TMS 重氮甲烷。减压浓缩反应混合物，然后真空干燥，得到 1.95 g (92%) 纯的标题化合物。

**步骤 D: 4-氨基-3-氟-5-硝基-2-*o*-甲苯基氨基-苯甲酸甲基酯**

4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯 (12.0 g, 51.7 mmol) 悬浮在二甲苯 (60 ml) 中, 然后添加 *ortho*-甲胺苯 (55.2 ml, 517 mmol)。在氮气氛围下将反应混合物加热至回流, 同时进行搅拌。36 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 用乙醚稀释, 然后用 10% 盐酸水溶液洗涤。含水洗涤液用乙醚萃取。合并的有机萃取液减压浓缩。残留物溶解在二氯甲烷中, 然后通过玻璃漏斗中的硅胶过滤, 用二氯甲烷洗涤。回收三该部分。第一个部分 (2 升) 通过 HPLC 纯制。第二个部分 (1 升) 和第三个部分 (1 升) 仅是部分纯的。第一个部分减压浓缩并用乙醚研磨, 得到 11.2 g (68%) 纯净的所希望的产物, 其是亮黄色的固体。

**步骤 E: 7-氟-6-*o*-甲苯基氨基-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯**

4-氨基-3-氟-5-硝基-2-*o*-甲苯基氨基-苯甲酸甲基酯 (1.57 g, 4.92 mmol)、甲酸 (25 ml, 26.5 mmol) 和 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (1.57 g, 2.95 mmol) 在 25 ml EtOH 中加热至 95°C, 并同时搅拌。16 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 然后添加 0.5 g 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C 和 10 ml 甲酸。将反应混合物加热至 95°C, 同时进行搅拌。16 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 通过 Celite 过滤, 并用 EtOH 洗涤。减压浓缩滤液, 直至沉淀出所希望的产物。过滤收集所希望的产物。重新浓缩滤液, 直至沉淀出更多的所希望的产物。过滤收集产物。重复 EtOH 浓缩、产物过滤数次。回收 1.09 g (74%) 纯的所希望的产物。

**步骤 F: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯**

在氮气氛围下将 7-氟-6-*o*-甲苯基氨基-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (1.47 g, 4.92 mmol) 悬浮在 1: 1 THF: MeOH 混合物 (44 ml) 中并冷却至 -78°C。添加 NIS (1.66 g, 7.39 mmol) 在 THF (2 ml) 中的溶液, 然后添加



TsOH·H<sub>2</sub>O (1.87 g, 9.84 mmol)的 MeOH (2 ml)溶液。30 分钟，使反应混合物温热至 0°C，并添加 1 ml 的二氯甲烷。反应物在 16 小时的时间内缓慢温热至室温，同时进行搅拌。添加 10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 溶液，由此淬灭反应混合物。反应混合物用水和乙酸乙酯稀释，然后分层。含水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液进行干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，然后减压浓缩。回收的固体用甲醇研磨，得到 1.45 g (69%) 纯的所希望的产物。

#### 步骤 G: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯

在氮气氛下将 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (100 mg, 0.235 mmol)悬浮在 DMF (2.5 ml)中，然后冷却至 0°C。添加 NaH (95%) (6 mg, 0.238 mmol)。10 分钟后，添加 MeI (15μl, 0.238 mmol)。45 分钟后，反应混合物温热至室温。1.5 小时后，用水淬灭反应混合物，并用乙酸乙酯和盐水洗涤。分层，而含水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，然后减压浓缩。粗产物通过 FCC 纯制 (10:1 二氯甲烷: 乙酸乙酯)，得到 36 mg (36%) 希望的甲基 N3 产物和 43 mg (43%)甲基 N1 产物。

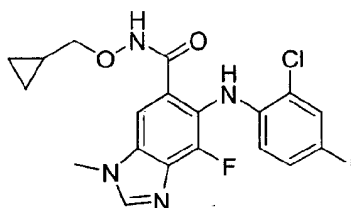
#### 步骤 H: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸

将 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3-甲基-3*H*-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (34 mg, 0.077 mmol)悬浮在 1:1 THF:MeOH (2 ml)中，并添加 20% NaOH (500μl)。16 小时后，反应混合物冷却至 0 °C，然后滴加 1 M HCl 溶液，直至 pH 为 1-2。反应物用乙酸乙酯和水稀释，并分层。有机层用洗涤盐水，干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并减压浓缩，得到 33 mg (100%) 希望的产物，其为白色的固体。

步骤 I: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺

将 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(30 mg, 0.071 mmol)悬浮在 DMF (1 ml)中, 并先后添加 HOBt (11 mg, 0.085 mmol)和三乙胺 (22 $\mu$ l, 0.162 mmol)。先后添加环丙基甲基羟胺盐酸盐 (10 mg, 0.085 mmol) (WO 0042022) 和 EDCI (18 mg, 0.092 mmol)。16 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯和水稀释, 并分层。有机层用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、盐水、饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、水和盐水洗涤。有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并减压浓缩。粗的反应混合物通过 FCC 纯制, 其中用 20: 1 二氯甲烷: MeOH 洗脱, 得到 21 mg (61%) 纯的希望产物(11a), 其为米色固体: 经检测 MS APCI (+)  $m/z$  495 (M+1); 经检测 MS APCI (-)  $m/z$  493 (M-1);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.12 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (d, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.01 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.19 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -133.71 (s).

## 实施例 2



6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (11b)

步骤 A: 4-氨基-3-氟-5-硝基-2-苯基氨基-苯甲酸甲基酯

将 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯(23.48 g, 101.1 mmol)悬浮在二甲苯 (125 mL)中, 并添加苯胺 (92 mL, 1011 mmol)。反应混合物在

125°C和氮气氛下搅拌 16 小时。反应混合物冷却至室温，而固体由溶液中沉淀出来。过滤收集固体，并用二甲苯和乙醚先后洗涤。回收得到 22.22 g (72.78 mmol) 纯的希望产物，其为黄色固体。滤液减压浓缩，重新溶解在二氯甲烷中，由硅胶柱中流过，其中用二氯甲烷洗脱。所希望的馏分减压浓缩，得到的棕色固体用乙醚研磨，得到 5.47 g (17.91 mmol) 纯的希望产物，其为黄色固体。合并固体的产量为 27.69 g (90%): 经检测 MS APCI (-)  $m/z$  304 (M-1)。

#### 步骤 B: 7-氟-6-苯基氨基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯

使 4-氨基-3-氟-5-硝基-2-苯基氨基-苯甲酸甲基酯(16.70 g, 54.71 mmol)、甲酸 (250 mL, 6.63 mol) 和 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (9.00 g, 16.91 mmol) 在乙醇 (250 mL)中于 40°C和氮气氛下搅拌 2 小时，然后在 95°C下搅拌 16 小时。反应混合物冷却至室温，然后通过 Celite 过滤，其中用乙酸乙酯淋洗。滤液减压浓缩，得到黄色固体。该固体用乙醚研磨，得到 13.47 g (86%) 所希望的产物，其为棕黄色固体：经检测 MS APCI (+)  $m/z$  286 (M+1); 经检测 MS APCI (-)  $m/z$  284 (M-1)。

#### 步骤 C: 7-氟-6-(4-碘-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯

将 7-氟-6-苯基氨基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (1.47 g, 4.91 mmol) 悬浮在 1:1 THF:MeOH (40 ml)中，然后冷却至-78 °C。添加固体 pTsOH 单水合物 (1.5 g, 7.4 mmol)，并在 5 分钟后添加 NIS (1.2 g, 5.2 mmol)。15 分钟后，反应混合物温热至 0 °C，然后在 16 小时的时间内缓慢温热至室温。添加 10% NaHSO<sub>3</sub>，由此淬灭反应混合物。30 分钟后，将反应混合物倾倒在分离漏斗中，并分层。含水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用水和盐水洗涤，干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并减压浓缩。残留物用二氯

甲烷研磨，得到 1.47 g (69%) 纯的希望产物，其为红色固体：经检测 LC/MS ESI (+)  $m/z$  412 (M+1)。

步骤 D: 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯

将 7-氟-6-(4-碘-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (1.4 g, 3.5 mmol) 溶解在 DMF (60 ml) 中，然后添加 NCS (470 mg, 3.51 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 144 小时，然后加热至 60°C。在 60°C 下 40 小时后，将反应混合物冷却至室温，然后用 10% NaHSO<sub>3</sub> 淬灭，接着用乙醚稀释。分层，而有机层用洗涤水，干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并减压浓缩，得到 1.24 g (80%) 希望的产物，其为棕色固体：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.1 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H)。

步骤 E: 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯

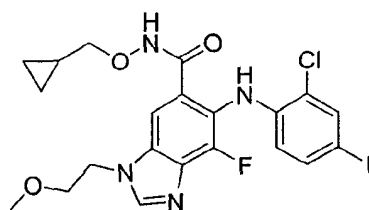
将 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (205 mg, 0.46 mmol) 溶解在 DMF (3 ml) 中，并先后添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (76 mg, 0.55 mmol) 和 MeI (36  $\mu$ l, 0.58 mmol)。2 小时后，反应混合物减压浓缩至接近干燥。残留物溶解在乙酸乙酯中，用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤，干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并减压浓缩。通过 FCC 纯制，其中用 9:1 二氯甲烷:MeCN 洗脱，得到 35 mg (17%) 所希望的产物：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  -133.8 (s)。

步骤 F: 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺

如实施例 1 所述继续处理 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯，得到 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-

苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (**11b**):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 丙酮- $\text{d}_6$ )  
 $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 1.09 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.23 (m, 2H).

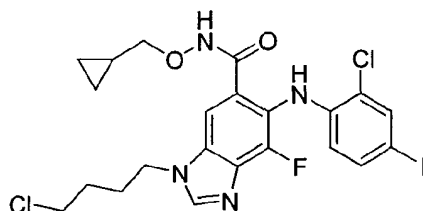
### 实施例 3



#### 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲氧基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (**11c**)

由 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯和 1-溴-2-甲氧基-乙烷制备 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲氧基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (**11c**), 然后如前所述继续处理:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.06 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.22 (m, 2H);  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  -134.91 (s).

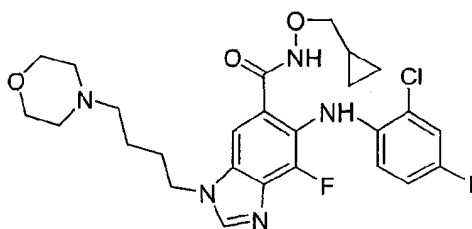
### 实施例 4



#### 3-(4-氯-丁基)-6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (**11d**)

由 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯和 1-溴-4-氯-丁烷制备 3-(4-氯-丁基)-6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (**11d**)，然后如前所述继续处理：经检测 MS APCI (-)  $m/z$  589, 591, 593 (M-, Cl 图形)。

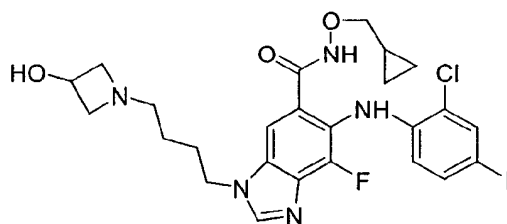
### 实施例 5



#### 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(4-吗啉-4-基-丁基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (**11e**)

在加压管反应器中将 3-(4-氯-丁基)-6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (**11d**) (45 mg, 0.076 mmol) 溶解在 DMF (0.5 ml) 中，并先后添加 NaI (19 mg, 0.12 mmol) 和吗啉 (22  $\mu$ l, 0.25 mmol)。反应混合物用氮气清洗，密封，然后加热至 65  $^{\circ}$ C，并同时搅拌 16 小时。反应混合物减压浓缩，而残留物用乙酸乙酯稀释。有机相用水和盐水洗涤，干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并减压浓缩。通过 FCC 纯制，其中用 95: 5  $\text{CH}_3\text{CN}$ : MeOH 洗脱，得到 36 mg (66%) 希望的产物 (**11e**)，其为固体：经检测 MS APCI (-)  $m/z$  640, 642 (M-, Cl 图形);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.65 (m, 6H), 2.41 (m, 6H), 1.96 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)。

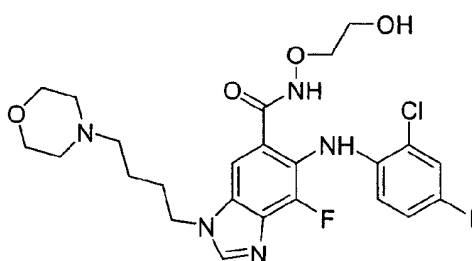
### 实施例 6



#### 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-[4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-基)-丁基]-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (11f)

如上所述由氮杂环丁烷-3-醇甲磺酸酯和碳酸钾制备 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-[4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-基)-丁基]-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (11f): 经检测 MS APCI (-)  $m/z$  626, 628 (M-, Cl 图形);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.34 (m, 3H), 3.61 (m, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.22 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  -133.38 (s).

### 实施例 7



#### 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(4-吗啉-4-基-丁基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺 (11g)

步骤 A: 3-(4-氯-丁基)-6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-乙烯基氧基-乙氧基)-酰胺

在氮气氛下将 3-(4-氯-丁基)-6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸(70 mg, 0.134 mmol)悬浮在 DMF (1 ml)中, 并先后添加三乙胺 (44 $\mu$ l, 0.32 mmol) 和 HOBT (25 mg, 0.16 mmol)。5 分钟后, 添加 O-(2-乙烯基氧基-乙基)-羟胺 (WO 0206213) (17 mg, 0.16 mmol), 然后再添加 EDCI (31 mg, 0.16 mmol)。16 小时后, 反应混合物用 1:1 乙酸乙酯:THF 稀释。有机相用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、饱和 NH<sub>4</sub>Cl、和盐水洗涤, 然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并减压浓缩。用二氯甲烷研磨进行纯制, 得到 80 mg (98%) 希望的产物: 经检测 MS APCI (-) *m/z* 605, 607, 609 (M-, Cl 图形)。

步骤 B: 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(4-吗啉-4-基-丁基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-乙烯基氧基-乙氧基)-酰胺

如前所述, 由 3-(4-氯-丁基)-6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-乙烯基氧基-乙氧基)-酰胺制备 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(4-吗啉-4-基-丁基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-乙烯基氧基-乙氧基)-酰胺: MS APCI (-) *m/z* 656, 658 (M-, Cl 图形)。

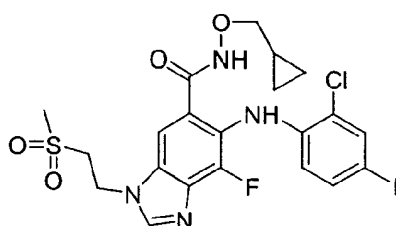
步骤 C: 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(4-吗啉-4-基-丁基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺

将 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(4-吗啉-4-基-丁基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-乙烯基氧基-乙氧基)-酰胺 (24 mg, 0.036 mmols)悬浮在 THF (1 ml)中, 然后添加 1.0 N HCl 溶液 (0.18 ml, 0.182 mmols)。16 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中和。有机层用盐水洗涤, 在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥, 然后减压浓缩。粗的反应混合物通过 FCC 纯制, 其中用 10% MeOH:DCM 洗脱, 得到 12 mg (52%) 纯的希望产物



(11g), 其为白色固体: 经检测 MS APCI (-)  $m/z$  630, 632 (M-, Cl 图形);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.26 (m, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.66 (m, 6H), 2.41 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.56 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  -135.94 (s).

### 实施例 8



#### 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (11h)

步骤 A: 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯

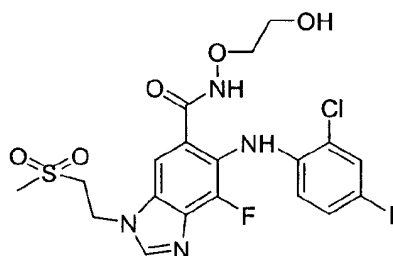
在氮气氛围下将 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (220 mg, 0.494 mmol) 溶解在 1:1 THF:DMF (2 ml) 中, 并先后添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (69 mg, 0.499 mmol) 和甲基乙烯基砒 (51  $\mu\text{l}$ , 0.592 mmol)。16 小时后, 反应混合物减压浓缩, 然后将残留物溶解在乙酸乙酯中。有机相用饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤, 然后干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并减压浓缩。通过 FCC 进行纯制, 其中用 1:1 二氯甲烷:MeCN 洗脱, 得到 122 mg (45%) 希望的产物, 其为浅白色固体。

步骤 B: 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺

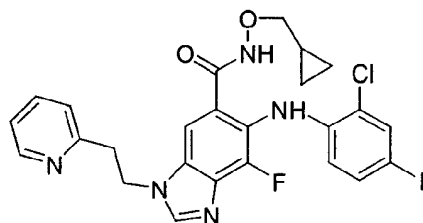
如前所述进行水解和偶联, 得到希望的产物 (**11h**): MS APCI (-)  $m/z$  605, 607 (M-, Cl 图形)经检测;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 丙酮- $\text{d}_6$ )  $\delta$  10.95 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.93 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.75 (dd, 2H), 2.98 (s, 3H) 1.09 (m, 1H), 0.44 (m, 2H), 0.24 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 丙酮-  $\text{d}_6$ )  $\delta$  -132.31 (s).

### 实施例 9

类似地使用合适的受体和羟胺制备以下化合物:



**6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸 (2-羟基-乙氧基)-酰胺 (11i):** 经检测 MS APCI (-)  $m/z$  595, 597 (M-, Cl 图形);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.87 (t, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.67 (m, 2H) 2.98 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOH-  $\text{d}_4$ )  $\delta$  -134.00 (s).



**6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-3-(2-吡啶-2-基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸 环丙基甲氧基-酰胺 (11j):** 经检测 MS APCI (+)  $m/z$  606, 608 (M+, Cl 图

形); 经检测 MS APCI (-)  $m/z$  604, 606 (M-, Cl 图形);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.47 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65 (dt, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.26 (dd, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 4.75 (t, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.39 (t, 2H), 1.09 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.25 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOH-  $\text{d}_4$ )  $\delta$  -134.62 (s).

现已完全、清楚、简明和准确地描述了本发明以及制备和使用方式和方法，以是本领域技术人员能够实施本发明。应理解的是，本发明以上部分描述了优选实施方案，而且在不偏离如权利要求书限定的本发明的精神和范围的情况下还可进行许多改进。为具体地指出以及明确地要求保护，以下权利要求书包括该说明书。