

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03804436.6

C07D307/92

C07D307/93

C07D493/04

C07D405/06

C07D407/06

C07D417/06

C07D413/06

[43] 公开日 2005 年 7 月 13 日

[11] 公开号 CN 1639146A

[22] 申请日 2003.2.21 [21] 申请号 03804436.6

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 22 [33] US [31] 60/359,011

[32] 2002. 7. 31 [33] US [31] 60/399,886

[86] 国际申请 PCT/US2003/005395 2003. 2. 21

[87] 国际公布 WO2003/072566 英 2003. 9. 4

[85] 进入国家阶段日期 2004. 8. 23

[71] 申请人 拜尔药品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 C·张 M·伯克 Z·陈

J·杜马斯 D·范 B·D·琼斯

G·拉杜措伊尔 W·李

B·菲利普斯 S·M·威廉

Q·赵

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹雪梅 刘冬

C07D333/74 C07D333/78 A61K 31/343

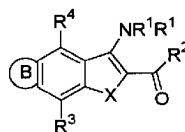
A61P 35/00

权利要求书 4 页 说明书 101 页

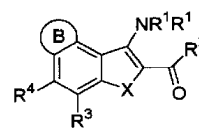
[54] 发明名称 用于治疗过度增生疾病的稠合三环杂环

[57] 摘要

本发明涉及式(Ia)和(Ib)的新的稠合三环杂环, 以及其用于治疗过度增生疾病的用途。



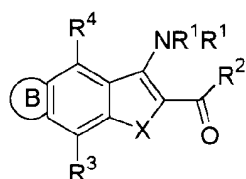
Ia



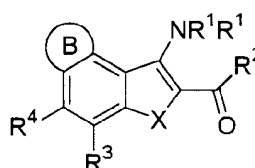
Ib

ISSN 1008-4274

1. 选自式 Ia 和式 Ib 的化合物:



Ia



Ib

5

其中

X 是 O 或 S;

R¹ 在每种情况下独立地选自 H, C₁-C₆ 烷基, 苯甲酰基, 和 C(O)R^A;

10 R^A 在每种情况下独立地选自 H, (C₁-C₆) 烷氧基, NR^BR^B, 或 (C₁-C₆) 烷基, 所述烷基任选被 OH, =O, (C₁-C₃) 烷氧基, C(O)R^B, 卤素和 NR^BR^B 取代;

15 R^B 在每种情况下独立地选自 H, (C₃-C₆) 环烷基, 和 (C₁-C₆) 烷基, 所述烷基任选被下列基团取代: OH, =O, 卤素, (C₁-C₆) 烷氧基, NH(C₁-C₃) 烷基, N[(C₁-C₃) 烷基]₂, NC(O)(C₁-C₃) 烷基和苯基,

且其中当 R^B 与 N 原子相连接时, R^B 在每种情况下是 (C₁-C₄) 烷基, 则所述 2 个 (C₁-C₄) 烷基与它们相连接的 N 原子一起可以结合形成饱和环,

20 且其中 R^B 和 R^B 以及与它们相连的 N 一起可以形成任选在可用的 N 原子上被 (C₁-C₆) 烷基取代的吗啉环或哌嗪环, 所述烷基任选被 OH, =O, NH₂, NH(C₁-C₃) 烷基, N[(C₁-C₃) 烷基]₂ 和 (C₁-C₆) 烷氧基所取代,

条件是当 R^B 与 S(O) 或 S(O)₂ 连接时, R^B 不能为 H;

R² 选自

25 苯基和萘基, 各自任选被 1, 2, 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: OH, CN, NO₂, (C₁-C₆) 烷基, (C₁-C₆) 烷氧基, (C₃-C₆) 环烷基, 卤素, 卤代 (C₁-C₆) 烷基, 卤代 (C₁-C₆) 烷氧基, C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH[(C₁-C₆) 烷基]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[(C₁-C₆) 烷基]₀₋₁C(O)R^A, 和 NH[(C₁-C₆) 烷基]₀₋₁C(O)OR^B,

选自六元杂环、五元杂环和稠合双环杂环的杂环，每种杂环任选被 1, 2, 或 3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：OH, CN, NO₂, (C₁-C₆)烷基, (C₃-C₆)环烷基, (C₁-C₆)烷氧基, 卤素, 卤代(C₁-C₆)烷基, 卤代(C₁-C₆)烷氧基, C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B,
 5 NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁C(O)R^A, 和 NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁C(O)OR^B,

R³和 R⁴各自独立地选自 H, 卤素, OH, CN, (C₁-C₃)烷氧基, (C₁-C₃)烷基, 卤代(C₁-C₃)烷氧基和卤代(C₁-C₃)烷基, 条件是当式 Ib 中的 X 是 S 时, R⁴不能是(C₁-C₃)烷基;

10 B 是 5 或 6 元环部分, 任选被 1 或 2 个取代基所取代, 所述取代基各自独立地选自: =O, OH, N 氧化物, 卤素, 卤代(C₁-C₆)烷基, 卤代(C₁-C₆)烷氧基, (C₁-C₆)烷基, (C₁-C₃)烷基苯基, (C₁-C₆)烷氧基, C(O)R^A, C(O)OR^B, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁S(O)₂R^B, 和 NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁C(O)R^A;

15 或其药学可接受的盐或酯。

2. 权利要求 1 的化合物, 包括式 Ia 化合物。

3. 权利要求 1 的化合物, 包括式 Ib 化合物。

4. 权利要求 2 的化合物, 其中 R²选自各自任选被取代的苯基、六元杂环和 5 元杂环。

20 5. 权利要求 2 的化合物, 其中至少一个 R¹是 H。

6. 权利要求 2 的化合物, 其中 B 选自全部是 C 原子的环和具有一个杂原子的环, 这些环各自是任选被取代的。

7. 权利要求 2 的化合物, 其中 R²选自各自任选被取代的苯基、六元杂环和 5 元杂环, 且 B 选自全部是 C 原子的环和具有一个杂原子的环, 这些环各自是任选被取代的。
 25

8. 权利要求 6 的化合物, 其中 R²是任选被 1 或 2 个取代基取代, 且 R³和 R⁴各自独立地选自 H, OH, Cl, F, CN, CH₃, OCH₃, CF₃ 和 OCF₃。

9. 权利要求 7 的化合物, 其中任选被取代的 B 如果不与母核分子
 30 稠合, 则所述 B 是饱和的。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中 B 被下列基团取代: =O, OH, Cl, F, (C₁-C₆)烷基, (C₁-C₆)烷氧基, NR^BR^B, CF₃ 和 OCF₃。

11. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^2 选自各自任选被取代的苯基、六元杂环和 5 元杂环。
12. 权利要求 3 的化合物, 其中至少一个 R^1 是 H。
13. 权利要求 3 的化合物, 其中 B 选自全部是 C 原子的环和具有一个杂原子的环, 所述环各自是任选被取代的。
14. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^2 选自各自任选被取代的苯基、六元杂环和 5 元杂环, 且 B 选自全部是 C 原子的环和具有一个杂原子的环, 所述环各自是任选被取代的。
15. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^2 任选被 1 或 2 个取代基取代, 且 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H, OH, Cl, F, CN, CH_3 , OCH_3 , CF_3 和 OCF_3 。
16. 权利要求 14 的化合物, 其中任选被取代的 B 如果不与母核分子稠合, 则所述 B 是饱和的。
17. 权利要求 16 的化合物, 其中 B 被下列基团取代: =O, OH, Cl, F, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 烷氧基, $NR^B R^B$, CF_3 和 OCF_3 。
18. 一种组合物, 其中包括式 Ia 或式 Ib 的化合物。
19. 权利要求 18 的组合物, 其中包括式 Ia 的化合物。
20. 权利要求 18 的组合物, 其中包括式 Ib 的化合物。
21. 权利要求 19 的组合物, 其中 R^2 选自各自任选被取代的苯基、六元杂环和 5 元杂环。
22. 权利要求 21 的组合物, 其中至少一个 R^1 是 H。
23. 权利要求 21 的组合物, 其中 B 选自全部是 C 原子的环和具有一个杂原子的环, 所述环各自是任选被取代的。
24. 权利要求 20 的组合物, 其中 R^2 选自各自任选被取代的苯基、六元杂环和 5 元杂环。
25. 权利要求 24 的组合物, 其中至少一个 R^1 是 H。
26. 权利要求 24 的组合物, 其中 B 选自全部是 C 原子的环和具有一个杂原子的环, 所述环各自是任选被取代的。
27. 一种治疗或预防过度增生疾病的方法, 包括给予需要这种治疗的患者有效量的式 Ia 或式 Ib 化合物。
28. 权利要求 27 的方法, 其中包括式 Ia 的化合物。
29. 权利要求 27 的方法, 其中包括式 Ib 的化合物。

30. 权利要求 28 的方法，其中 R^2 选自各自任选被取代的苯基、六元杂环和 5 元杂环，且 B 选自全部是 C 原子的环和具有一个杂原子的环，所述环各自是任选被取代的。

5 31. 权利要求 29 的方法，其中 R^2 选自各自任选被取代的苯基、六元杂环和 5 元杂环，且 B 选自全部是 C 原子的环和具有一个杂原子的环，所述环各自是任选被取代的。

用于治疗过度增生疾病的稠合三环杂环

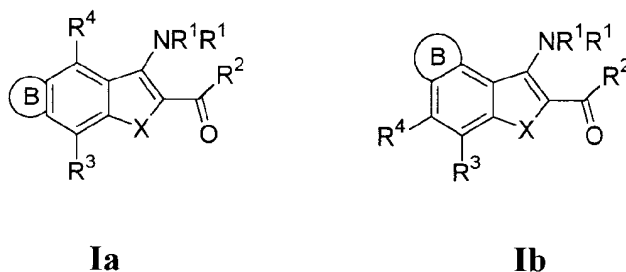
发明领域

- 5 本发明涉及新的稠合三环杂环化合物，含有这些化合物的药物组合物，和这些化合物和/或组合物在治疗过度增生疾病中的用途。

发明内容

本发明的化合物

- 10 本发明的一个实施方案涉及选自式 Ia 和式 Ib 的化合物或其药学可接受的盐或酯：



15

其中

X 是 O 或 S;

R^1 在每种情况下独立地选自 H, C_1 - C_6 烷基, 苯甲酰基, 和 $C(O)R^A$;

- 20 R^A 在每种情况下独立地选自 H, $(C_1$ - $C_6)$ 烷氧基, $NR^B R^B$, 或 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基, 所述烷基任选被 OH, =O, $(C_1$ - $C_3)$ 烷氧基, $C(O)R^B$, 卤素和 $NR^B R^B$ 取代;

R^B 在每种情况下独立地选自 H, $(C_3$ - $C_6)$ 环烷基, 和 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基, 所述烷基任选被下列基团取代: OH, =O, 卤素, $(C_1$ - $C_6)$ 烷氧基, $NH(C_1$ - $C_3)$ 烷基, $N[(C_1$ - $C_3)$ 烷基] $_2$, $NC(O)(C_1$ - $C_3)$ 烷基和苯基,

- 25 且其中当 R^B 与 N 原子相连接时, R^B 在每种情况下是 $(C_1$ - $C_4)$ 烷基, 则所述 2 个 $(C_1$ - $C_4)$ 烷基与它们相连接的 N 原子一起可结合形成饱和环,

且其中 R^B 和 R^B 与它们相连的 N 一起可以形成任选在可利用的 N 原子上被 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基取代的吗啉环或哌嗪环, 所述烷基任选被 OH,

=O, NH₂, NH(C₁-C₃)烷基, N[(C₁-C₃)烷基]₂, 和(C₁-C₆)烷氧基所取代,
以及条件是当 R^B 与 S(O)或 S(O)₂ 连接时, R^B 不能为 H;

R² 选自:

5 苯基和萘基, 各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: OH, CN, NO₂, (C₁-C₆)烷基, (C₁-C₆)烷氧基, (C₃-C₆)环烷基, 卤素, 卤代(C₁-C₆)烷基, 卤代(C₁-C₆)烷氧基, C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁C(O)R^A, 和 NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁C(O)OR^B,

10 选自六元杂环、五元杂环和稠合双环杂环的杂环, 每种杂环任选被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: OH, CN, NO₂, (C₁-C₆)烷基, (C₃-C₆)环烷基, (C₁-C₆)烷氧基, 卤素, 卤代(C₁-C₆)烷基, 卤代(C₁-C₆)烷氧基, C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁C(O)R^A, 和 NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁C(O)OR^B,

15 R³ 和 R⁴ 各自独立地选自 H, 卤素, OH, CN, (C₁-C₃)烷氧基, (C₁-C₃)烷基, 卤代(C₁-C₃)烷氧基和卤代(C₁-C₃)烷基, 条件是当式 Ib 中的 X 是 S 时, R⁴ 不能是(C₁-C₃)烷基;

20 B 是 5 或 6 元环部分, 任选被 1 或 2 个取代基所取代, 所述取代基各自独立地选自=O, OH, N 氧化物, 卤素, 卤代(C₁-C₆)烷基, 卤代(C₁-C₆)烷氧基, (C₁-C₆)烷基, (C₁-C₃)烷基苯基, (C₁-C₆)烷氧基, C(O)R^A, C(O)OR^B, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁S(O)₂R^B, 和 NH[(C₁-C₆)烷基]₀₋₁C(O)R^A.

上述定义的术语在上下文中具有下面的含义:

25 术语“任选取代的”是指被如此修饰的部分可能没有指定的取代基, 到具有大约最大数目指定的取代基。当在任何部分上存在两个或多个取代基时, 每个取代基是与任何其它取代基各自独立地被定义的, 因此可以是相同的或不同的。

30 术语“(C₁-C₆)烷基, 所述烷基是任选取代的”是指以下定义的烷基: 其中每个 C 原子与 0、1、2 或 3 个 H 原子键连, 视情况而定, 且任何的最多全部 H 原子可以被所列举的取代基所替换, 条件是所列举的取代基的组合可导致化学稳定的化合物。

术语“(C₁-C₆)烷基”,“(C₁-C₄)烷基”,和“(C₁-C₃)烷基”是指

分别具有约 1 到约 3, 4, 或 6 个 C 原子的直链或支链的饱和碳基团。这样的基团包括但不局限于甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基等等。

5 术语“(C₁-C₆)烷氧基”和“(C₁-C₃)烷氧基”是指分别具有约 1 到约 6 或 3 个 C 原子的直链或支链饱和碳基团, 所述碳基团与 O 原子相连接。O 原子是烷氧基取代基的联结点。这样的基团包括但不局限于甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基等等。

10 术语“C₃-C₆环烷基”是指具有 3 到约 6 个碳原子的饱和单环烷基, 包括例如环丙基, 环戊基, 环己基等等基团。

术语“卤素”或“卤代”是指选自 Cl, Br, F 和 I 的原子, 其中优选 Cl, Br 和 F, 且最优选 Cl 和 F。

15 术语“卤代(C₁-C₆)烷基”和“卤代(C₁-C₃)烷基”是指分别具有约 1 到约 6 或 3 个 C 原子、被至少一个和至多全卤素(也就是说, 每个 C 原子至多 3 个卤素, 视情况而定)Cl 或 F 原子取代的直链或支链饱和碳基团, 在每种情况下 Cl 或 F 原子独立于任何其它的 Cl 或 F 原子进行选择。这样的基团包括但不局限于三氟甲基, 三氟乙基, 五氟乙基, 氟丁基, 6-氟己基等等。

20 术语“卤代(C₁-C₆)烷氧基”和“卤代(C₁-C₃)烷氧基”是指分别具有约 1 到约 6 或 3 个 C 原子的直链或支链饱和碳基团, 所述碳基团与 O 原子相连接, 且被至少一个和至多全卤素(也就是说, 每个 C 原子至多 3 个卤素, 视情况而定)Cl 或 F 原子取代, 在每种情况下 Cl 或 F 原子独立于任何其它的 Cl 或 F 原子进行选择。这样的基团包括但不局限于三氟甲氧基, 三氟乙氧基, 五氟乙氧基, 氟丁氧基, 6-氟己氧基等等。

25 术语“六元杂环”是指由 6 个原子构成的芳香环, 其中 1, 2 或 3 个原子是 N 原子, 余下的原子是 C 原子, 其中杂环在任何可利用的 C 原子处与母核分子连接, 且任选在任何可利用的 C 原子处被所列举的取代基取代。这样的基团包括所有可能异构形式的吡啶, 嘧啶, 哒嗪和三嗪。

30 术语“五元杂环”是指具有 1, 2 或 3 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子, 其余是 C 原子的由 5 个原子构成的芳香环, 条件是在杂环中仅存在至多 2 个 O 原子, 且当存在 2 个 O 原子时, 它们必须是不

相邻的。该杂环在任何可利用的 C 原子处与母核分子连接，且任选在任何可用 C 或 N 原子处被所列举的取代基取代。这样的基团包括所有可能异构形式的吡咯，咪喃，噻吩，咪唑，吡唑，噻唑，噁唑，异噁唑，异噻唑，三唑，噁二唑，噻二唑，和四唑。

- 5 术语“稠合的双环杂环”是指具有 9 到 12 原子的基团，该基团被分成通过相邻的 C 原子稠合到一起的 2 个环，其中 1、2 或 3 个其余的原子是各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。所述杂原子可以位于稠合双环部分的任何可用位置，条件是在任何稠合的双环杂环中至多存在 2 个 O 原子，且当存在 2 个 O 原子时，它们不能是相邻的。两个稠合环中至少一个必须是芳香族的。其它的环，如果其不与芳香环稠合，可以是芳香的、部分饱和的或不饱和的。芳香环通常是通过任何可用的 C 原子与母核分子连接。稠合的双环杂环任选在任何可利用的 C 原子处被所列举的取代基取代。这样的基团包括 5-5，5-6，和 6-6 稠合的双环，其中一个环是如上所述的杂环之一，而第二个环是苯或另一杂环，包括但不限于色满，苯并吡喃，苯并咪喃，苯并噻吩，喹啉，异喹啉，酞嗪，萘啶，喹喔啉，嘌呤，吲哚，吲唑，异吲哚，中氮茛，噌啉，蝶啶，异吲哚，噻吩并咪喃，咪唑并噻唑，二硫杂萘，苯并噁嗪，胡椒基，等等。
- 10
- 15

- 术语“B 是 5 或 6 元环部分”是指分别具有约 5 或 6 个原子的部分不饱和环或芳香环，所述环全部是 C 原子或具有 1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子，条件是任何杂环部分仅存在至多 2 个 O 原子，且当存在 2 个 O 原子时，它们必须是不相邻的。用于与 B 相关的术语“部分不饱和”包括如上所述的环，如果它是独立存在的而非与母核分子稠合的，该环可以是饱和的。也就是说，该环本身可以是饱和环，但与母核分子稠合时变成部分饱和的。该环部分通过任何 2 个相邻的 C 原子与母核分子稠合，且任选在任何可用的 C 或 N 原子处被所列举的取代基取代。这样的环部分包括但不局限于环戊基，环己基，包括吡咯，咪喃，噻吩，咪唑，吡唑，噻唑，噁唑，异噁唑，噁嗪，异噻唑，吡啶，嘧啶，哒嗪，吡唑啉，哌啶，哌嗪，吡咯烷，咪唑烷，咪唑啉等等，可以是所有可能的异构形式。
- 20
- 25
- 30

术语“N-氧化物”指针对否则含有未取代 sp^2 N 原子的杂环，该 N 原子可以带有一个共价结合的 O 原子，即， $-N(=O)$ 。这种 N-氧化物

取代杂环的实例包括吡啶基 N-氧化物, 嘧啶基 N-氧化物, 吡嗪基 N-氧化物和吡唑基 N-氧化物。

术语“式 I”是指单独的式 Ia 和式 Ib, 和它们的总合。

式 Ia 和式 Ib 的代表性的化合物随后在本文中公开。

- 5 本发明的化合物可以含有一或多个不对称中心, 取决于各种目标取代基的位置和性质。不对称碳原子可以以(R)或(S)构型或(R, S)构型存在。在某些情况下, 不对称还可以由于所给定键的限制性旋转而存在, 例如, 连接特定化合物的两个取代芳香环的中央键。环上的取代基可以顺式或反式存在, 且双键上的取代基可以 Z 或 E 形式存在。所有
- 10 所有这些构型(包括对映体和非对映体)都包括在本发明的范围内。优选的化合物是那些产生更理想生理活性的本发明化合物的绝对构型的化合物。本发明化合物的分离的、纯化的或部分纯化的异构体或外消旋混合物也包括在本发明范围内。

- 本发明化合物的药学可接受盐的用途也在本发明范围内。术语“药
- 15 学可接受的盐”是指具有目标治疗用途可接受性质的本发明的化合物的无机或有机酸盐或碱盐。例如, 见 S. M. Berge 等人, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19。

- 本发明化合物有代表性的盐包括常规的无毒盐和季铵盐, 例如由无机或有机酸或碱通过本领域所熟知的方法形成。例如, 这样的酸加
- 20 成盐包括乙酸盐, 己二酸盐, 藻酸盐, 抗坏血酸盐, 天冬氨酸盐, 苯甲酸盐, 苯磺酸盐, 硫酸氢盐, 丁酸盐, 柠檬酸盐, 樟脑酸盐, 樟脑磺酸盐, 肉桂酸盐, 环戊烷丙酸盐, 二葡萄糖酸盐, 十二烷基硫酸盐, 乙磺酸盐, 富马酸盐, 葡庚糖酸盐, 甘油磷酸盐, 半硫酸盐, 庚酸盐, 己酸盐, 盐酸盐, 氢溴酸盐, 氢碘酸盐, 2-羟基乙磺酸盐, 衣康酸盐,
- 25 乳酸盐, 马来酸盐, 苦杏仁酸盐, 甲磺酸盐, 2-萘磺酸盐, 烟酸盐, 硝酸盐, 乙二酸盐, 双羟萘酸盐, 果胶酯酸盐, 过硫酸盐, 3-苯基丙酸盐, 苦味酸盐, 特戊酸盐, 丙酸盐, 琥珀酸盐, 磺酸盐, 酒石酸盐, 硫氰酸盐, 甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。术语酸加成盐还包括本发明化合物能够形成的水合物和溶剂加成形式。这样的形式的实例是, 例如水合
- 30 物, 乙醇化物等等。

碱的盐包括碱金属盐比如钾和钠盐, 碱土金属盐比如钙和镁盐, 和与有机碱比如二环己基胺和 N-甲基-D-葡萄糖胺形成的铵盐。另外, 含

有碱性氮的基团可以被下面的试剂季胺化，例如低级烷基卤化物比如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸酯包括硫酸二甲酯、二乙酯和二丁酯；和硫酸二戊酯，长链卤化物比如癸基、月桂基、十四烷基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物，芳烷基卤化物包括苜基和苯乙基溴化物等。

本发明适宜化合物的酯是药理学可接受的酯比如烷基酯，包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基或戊基酯等等。还可以使用另外的酯比如苯基-(C₁-C₅)烷基酯，但优选甲酯。

除非在上下文中有清楚的相反地指示，当在本文中使用时术语“本发明的化合物”等等时，它们都包括所谈及化合物的化学可行的药理学可接受的盐和/或酯以及所有立体异构形式。

制备本发明化合物的方法

用 General Electric GN-Omega 300(300 MHz)分光计测定质子(¹H)核磁共振谱(NMR)，用 Me₄Si(δ 0.00)或残余的质子化溶剂(CHCl₃ δ 7.26; MeOH δ 3.30; DMSO δ 2.49)作为标准。用 General Electric GN-Omega 300(75 MHz)分光计测定碳(¹³C)NMR 谱，用溶剂(CDCl₃ δ 77.0; d₃-MeOD; δ 49.0; d₆-DMSO δ 39.5)作为标准。

手性分离是用可商业购买的 Chiracel® AD HPLC 柱进行的，用加入 0.1%三氟乙酸的异丙醇/己烷(由 1%到 15%)梯度洗脱。

定义

当本文中使用时下面的缩写时，它们具有下面的含义：

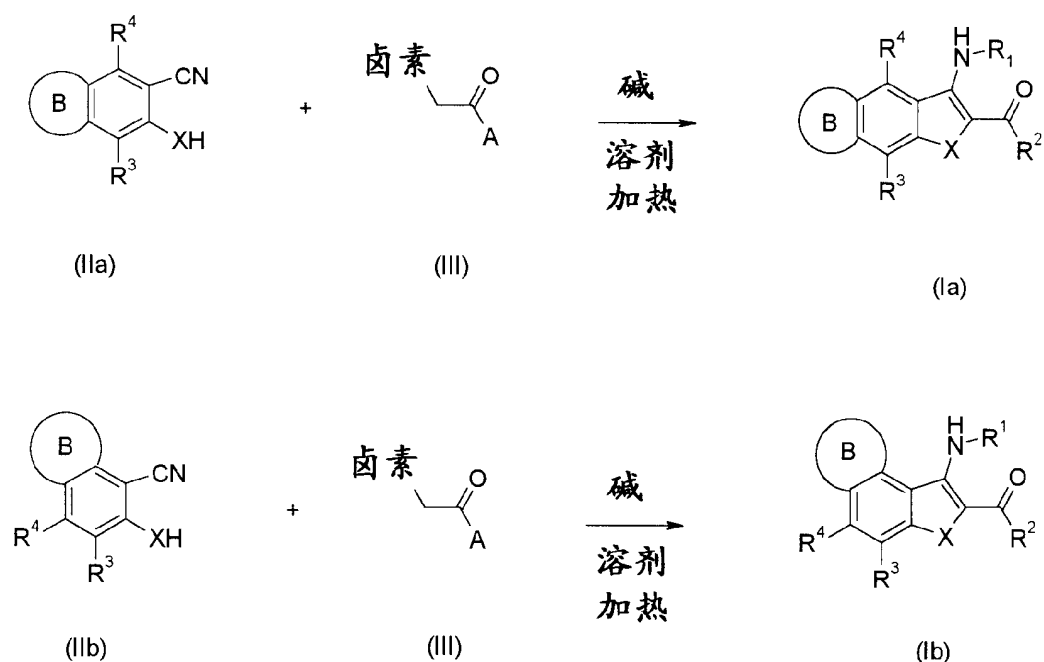
ADDP	1,1'-(偶氮二羰基)-联吡啶
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砷
EA	元素分析
ES	电雾化
Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯

	GC-MS	气相色谱-质谱
	HEX	己烷
	LC-MS	液相色谱/质谱
	Me	甲基
5	MeCN	乙腈
	MeOH	甲醇
	MPLC	中压液相色谱
	NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
	NMR	核磁共振谱
10	Ph	苯基
	PyBOP	苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基-磷鎓六氟磷酸盐
	RT(RT)	保留时间(HPLC)
	Rf	TLC 保留系数
	rt	室温
15	THF	四氢呋喃
	TLC	薄层色谱法

通常，本发明的化合物可以通过本领域已知的标准技术、通过已知的相似方法和/或通过以下所公开的方法，用可商业购买的、或按照常规惯用的化学方法可生产的、或按本文描述合成的起始原料加以制备。制备本发明的化合物所使用的特定的方法取决于具体的目标化合物。这样的因素例如胺是否是取代的，可能在分子的不同位置上的具体的取代基的选择，等等，每种都对所根据的反应路线起作用。本领域普通技术人员很容易辨别这些因素。

用于制备本发明的化合物的通用方法在以下的反应路线 1 中说明。式(Ia)或(Ib)的氨基苯并呋喃或苯并噻吩化合物可以通过式(IIa)或(IIb)的卤代酮和适当取代的 2-氰基苯酚(X=O)或苯硫酚(X=S)，与 1-芳基-2-卤代乙酮(III)的缩合来合成。反应条件可以在碱性条件下(比如碳酸铯，碳酸钾，碳酸钠，DBU)，在溶剂比如 DMF 和 MeCN 中，和在室温到 100℃ 的温度下进行。下述方法可以制备组分 IIa，IIb，和 III，但不局限于如下所述的方法。将用于制备组分(III)的各种方法概括成方法 I，用于制备组分 IIa 和 IIb 的各种方法概括成方法 II，苯并呋喃母核的合成概括成方法 III，而苯并噻吩母核的合成概括成方法 IV。

反应路线 1



应理解需要在如上所述的制备期间,对连接到中间体或式(Ia)和(Ib) 5 化合物上的敏感的或反应性的取代基需要加以保护和脱保护。通常可以用本领域熟知的常规方法引入和除去保护基(参见例如, T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, (1999))。

可以用如上所述的方法和以下谈到的方法, 或通过其它本领域已 10 知的标准化学方法, 通过使用合适的起始原料或中间体化合物(其是容易地得到的和/或如本文中所描述的), 可容易地制备本发明化合物的各种变体。

通常, 本发明化合物的目标盐可以在最终化合物的分离和纯化期 15 间通过本领域所熟知的方法现场制备。例如, 目标盐可通过使游离碱或游离酸形式的纯化合物分别与适宜的有机或无机酸, 或适宜的有机或无机碱单独地反应, 并分离这样形成的盐来制备。在碱性化合物的情况下, 例如, 将该游离碱用无水 HCl 在适宜的溶剂比如 THF 中处理, 和分离盐酸盐形式的盐。在酸性化合物的情况下, 例如, 通过用无水氨在适宜的溶剂比如乙醚中处理该游离酸, 随后分离铵盐来得到盐。 20 这些方法是惯用的方法且对本领域技术人员来说是显而易见的。

本发明化合物可以通过各种常规方法酯化，包括用合适的酸酐、羧酸或酰氯与本发明化合物的醇基反应。合适的酸酐与醇是在有助于酰化作用的碱的存在下进行反应，所述碱比如 1,8-双[二甲基氨基]萘或 N,N-二甲基氨基吡啶。或可使合适的羧酸与醇在脱水剂存在下和任选地在酰化催化剂存在下反应，所述脱水剂例如二环己基碳二亚胺、1-[3-二甲氨基丙基]-3-乙基碳二亚胺或其它水溶性脱水剂，其中脱水剂用于除去水来推进反应的进行。酯化还可以用合适的羧酸在三氟乙酸酐存在下和任选吡啶的存在下进行，或在 N,N-羰基二咪唑与吡啶的存在下进行。酰氯与醇的反应可以用酰化催化剂比如 4-DMAP 或吡啶来完成。

本领域技术人员很容易知道如何成功地进行这些反应以及其它已知的醇的酯化方法。

式(Ia)和(Ib)化合物的异构体的纯化和异构混合物的分离可以通过本领域已知的标准技术实现。

下面的实施例提供了本发明化合物和它们的制备的进一步说明，但不应以任何方式限制本发明。

本发明的制备实施例

用 General Electric GN-Omega 300(300 MHz)分光计测定质子(^1H)核磁共振谱(NMR)，用 Me_4Si (δ 0.00)或残余的质子化溶剂(CHCl_3 δ 7.26; MeOH δ 3.30; DMSO δ 2.49)作为标准物。用 General Electric GN-Omega 300(75 MHz)分光计测定(^{13}C)NMR 碳谱，用溶剂(CDCl_3 δ 77.0; $\text{d}_3\text{-MeOD}$; δ 49.0; $\text{d}_6\text{-DMSO}$ δ 39.5)作为标准物。

手性分离是用可商业购买的 Chiracel® AD HPLC 柱进行的，用加入 0.1%三氟乙酸的异丙醇/己烷(由 1%到 15%)梯度洗脱。

一般方法 I: 中间体 1-芳基-2-卤代-乙酮(III)的制备

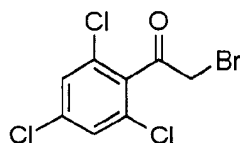
式(III)的原料酮可以通过以下举例说明的方法制备。

30

实施例 1

方法 I-1

2-溴-1-(2,4,6-三氯苯基)乙酮的制备

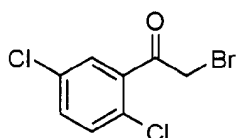


在氩气中，将 1,3,5-三氯苯(10.0 克，55.1 mmol)、2-溴乙酰溴(5.0 毫升，57.8 mmol，1.05 当量)和氯化铝(7.7 克，57.8 mmol，1.05 当量)的混合物在 80℃加热 17 小时，直到形成黑色沉淀。将反应冷却到室温，并将得到的黑色物质溶于乙酸乙酯(500 毫升)中。在 0℃下慢慢地加入水(200ml)以猝灭反应，而后分离两相性的各层。然后将有机层用水(2 x 150 毫升)和盐水(1 x 150 毫升)洗涤，用 MgSO₄干燥，过滤并真空蒸发。用己烷重结晶，得到 11.5 克(69.3%)的 2-溴-1-(2,4,6-三氯苯基)乙酮的松散白色固体。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 7.86(s, 2H), 4.78(s, 2H); R_f = 0.28, 2% 乙酸乙酯-己烷。

实施例 2

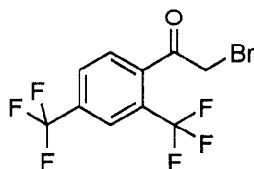
方法 I-2

15 2-溴-1-(2,5-二氯苯基)乙酮的制备

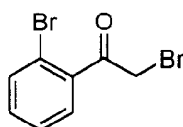


在 0℃，氩气氛中向 2,5-二氯苯乙酮(5.0 克，26.45 mmol)的无水四氢呋喃(53 毫升)溶液中加入苯基三甲基三溴铵(9.94 克，26.45 mmol，1.0 当量)。将反应混合物在环境温度下搅拌 16 小时，浓缩并再溶于乙酸乙酯中。有机层用水(2 x 250 毫升)和盐水(1 x 150 毫升)洗涤，用 MgSO₄干燥，过滤并真空蒸发。用 MPLC 色谱分离法纯化(Biotage)，得到 3.47g(52.5%)的 2-溴-1-(2,5-二氯苯基)乙酮的澄清油。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 7.93(dd, J = 2.1 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.61-7.60(m, 2H), 4.86(s, 2H);

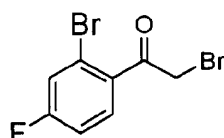
许多 2-溴-1-芳基乙酮利用此方法制备。一些实施例如下所列：

实施例 3原料 1-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-2-溴乙酮的制备

- 5 此化合物由 1-[2,4-双(三氟甲基)苯基]乙酮(5.0 克, 19.52 mmol), 以对于 2-溴-1-(2,5-二氯苯基)乙酮所描述的方式制备, 得到 4.12 克(63%) 白色固体。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 8.28-8.16(m, 3H), 4.98(s, 2H);

实施例 410 中间体 2-溴-1-(2-溴-苯基)-乙酮的制备

- 15 此化合物由 1-(2-溴-苯基)-乙酮(2.5 克, 12.6 mmol), 以对于 2-溴-1-(2,5-二氯苯基)乙酮(方法 I-2)所描述的方式制备, 提供 1.98 克(57%)2-溴-1-(2-溴-苯基)-乙酮的清澈油。¹H-NMR(CD₂Cl₂)δ 8.13(t, J = 2Hz, 1H), 7.92(dm, J = 8 Hz, 1H), 7.78(dm, J = 8 Hz, 1H), 7.42(t, J = 8 Hz, 1H), 4.49(s, 2H); TLC R_f = 0.38, 15%, 乙酸乙酯-己烷。

实施例 520 2-溴-1-(2-溴-4-氟-苯基)-乙酮的制备

此化合物由 1-(2-溴-4-氟-苯基)-乙酮(2.5 克, 11.52 mmol)以对于 2-溴-1-(2,5-二氯苯基)乙酮(方法 I-2)所描述的方式制备, 提供 2.14 克

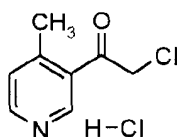
(63%)2-溴-1-(2-溴-4-氟-苯基)-乙酮的清澈油。¹H-NMR(CD₂Cl₂) δ 7.57(dd, J = 9,6 Hz, 1H), 7.44(dd, J = 8, 2Hz, 1H), 7.21((m, 7.21-7.14, 1H), 4.51(s, 2H); TLC Rf = 0.38, 15%乙酸乙酯-己烷。

5

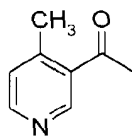
实施例 6

方法 I-3

2-氯-1-(4-甲基-3-吡啶基)乙酮的制备



10 步骤 1: 1-(4-甲基-3-吡啶基)乙酮的制备

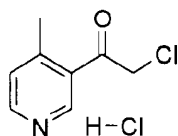


在氩气氛下将 3-乙酰基吡啶(100 克, 0.82 mmol)、二甲硫醚(400 毫升, 5.4 mmol)和碘化铜(I)(7.94 克, 0.041 mmol)的无水 THF(2 L)溶液在室温下搅拌。然后加入氯甲酸苯基酯(0.4 毫升, 0.82 mmol), 产生暗褐色沉淀。30 分钟后, 将混合物冷却至低于-21℃, 于 50 分钟内加入甲基溴化镁(1.4 M, 在 3:1 甲苯-THF 中, 586 毫升, 0.82 mmol), 保持反应温度低于-15℃。随着混合物变成溶液, 颜色变浅; 在接近加料结束时形成石灰绿色的沉淀, 但在加完后再次溶解。搅拌混合物并使其慢慢地温热; 2 小时后温热至 8.8℃。加入饱和氯化铵水溶液(500 毫升); 搅拌 10 分钟后, 将混合物倒到具有水(500 毫升)的分液漏斗中。分离有机相, 用盐水(500 毫升)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤而后真空浓缩。将残余物用硅胶色谱法纯化, 用己烷-EtOAc 梯度洗脱, 得到 134.3 克(63.7%)的中间体二氢吡啶。

25 向搅拌的硫(16.67 克, 0.52 mmol)在十氢化萘中的悬浮液中加入中间体二氢吡啶(0.52 mmol)的二氯甲烷(100 毫升)溶液, 然后在氩气吹扫下慢慢地加热回流。回流 1 小时后, 使混合物冷却到室温, 然后通过

硅胶垫过滤。用己烷洗脱掉十氯化萘后，用己烷-乙醚梯度洗脱，提供 49.4 克(70.3%)所需要的 1-(4-甲基-3-吡啶基)乙酮的红褐色油：TLC Rf 0.19(乙醚)；TLC Rf 0.14(1:1 己烷-EtOAc)；¹H NMR(CD₂Cl₂)δ 8.9(s, 1H), 8.5(d, 1H), 7.2(dd, 1H), 2.6(s, 3H), 2.51(s, 3H)；MS GC-MS(MH⁺135)。

步骤 2: 2-氯-1-(4-甲基-3-吡啶基)乙酮盐酸盐的制备



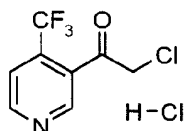
在 500 毫升圆底烧瓶中加入在 90 毫升 Et₂O 中的 1-(4-甲基-3-吡啶基)乙酮(10.0 克, 74.1 mmol)。在搅拌下向此溶液中加入 88.9 毫升 1M HCl/Et₂O(1.2 当量, 88.9 mmol)，将溶液在室温下搅拌 1 小时，此时，过滤沉淀并用 Et₂O 洗涤。然后将固体在大约 60℃下真空干燥。然后将此 HCl 盐(12 克, 70.0 mmol)溶于其中加入了 9.34 克(1 当量, 70.0 mmol)N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)的 70.0 毫升 1M HCl/乙酸中，并在氩气保护下在室温搅拌反应过夜。在此刻，加入 300 毫升 Et₂O 得到灰白色沉淀。将其搅拌 1 小时，在此时过滤固体，用 Et₂O 淋洗，得到 12.0 克(83%)所需要的 2-氯-1-(4-甲基-3-吡啶基)乙酮盐酸盐。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 2.51(s, 3H), 5.15(s, 2H), 7.68(d, 1H), 8.68(d, 1H), 9.06(s, 1H)；MS GC-MS[MH]⁺ 169。

20

实施例 7

方法 I-4

2-氯-1-[4-(三氟甲基)-3-吡啶基]乙酮盐酸盐的制备



25

步骤 1: 在 250 毫升圆底烧瓶中放置在 100 毫升 THF 中的 3.0 克 4-三氟烟酸(15.7 mmol, 1 当量)。向其中加入 5.3 毫升(3.8 克, 37.7 mmol,

2.4 当量)三乙胺和 9.8 克(18.8 mmol, 1.2 当量)PyBOP。将其在室温下搅拌 10 分钟, 加入 2.7 克的 Meldrum 酸(18.8 mmol, 1.2 当量), 并将反应在室温下搅拌过夜。(18 小时)

在此刻, 加入 30 毫升的 1M HCl(水溶液), 反应马上由橙色转变为紫色。然后将其加热 18 小时, 逐渐由紫色变为黄色。

然后将反应用饱和 NaHCO₃ 碱化, 并用 EtOAc(3 x 200 毫升)提取。将合并的有机层干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过 BIOTAGE(35%EtOAc/Hex)纯化, 得到 1.84g(62%)所需要的 4-三氟甲基烟酸甲酯产物的无色油。TLC R_f = 0.57(50%EtOAc:Hex)。

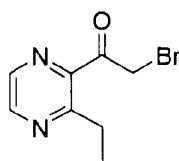
10 步骤 2: 在 100 毫升烧瓶中放置在 25 毫升 1 M HCl 的 CH₃COOH 溶液中的 1.84 克(9.7 mmol, 1 当量)4-三氟甲基烟酸甲酯。然后向其中加入 1.3 克 NCS(9.7 mmol, 1 当量), 并将反应搅拌过夜(18 小时)。

然后将混合物转入到 500 毫升锥形依氏烧瓶中, 在搅拌下向其中加入 300 毫升 2 M HCl 的 Et₂O 溶液。得到白色沉淀, 然后过滤, 提供 1.2 克(49%)所需要的 2-氯-1-[4-(三氟甲基)-3-吡啶基]乙酮盐酸盐的白色固体。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 9.21(s, 1H), 9.02(d, 1H), 7.94(d, 1H), 5.19(s, 2H)。

20 实施例 8

方法 I-5

2-溴-1-(3-乙基-吡嗪-2-基)-乙酮的制备

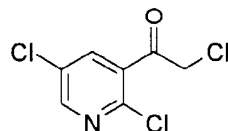


25 在 0℃下向 2-乙酰基-3-乙基吡嗪(1.0 克, 6.66 mmol)的氯仿(15 毫升)溶液中滴加 Br₂(0.38 毫升, 7.32 mmol, 1.1 当量)。将反应混合物在 40℃下搅拌 4 小时。带红色的溶液转为暗褐色。将反应混合物真空浓缩, 不用进一步纯化而用于步骤 2。MS LC-MS(MH⁺ = 231)

实施例 9

方法 I-6

2-氯-1-(2,5-二氯-3-吡啶基)-乙酮的制备



5 步骤 1: 在 100 毫升圆底烧瓶中放置在 20 毫升甲苯中的氯化镁 (316.7 毫克, 3.33 mmol, 0.7 当量)。向此悬浮液中加入丙二酸二甲酯(653 毫克, 4.94mmol, 1.04 当量)和三乙胺(1.63 毫升, 11.69 mmol, 2.46 当量)。将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后慢慢地加入 2,5-二氯吡啶-3-碳酰氯(1.0 克, 4.75 mmol, 1.0 当量)的 10 毫升甲苯溶液, 并将
10 反应在室温下搅拌过夜(18 小时)。

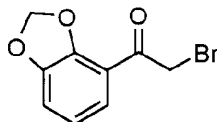
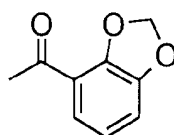
在此刻, 加入 30 毫升水和 1.0 毫升浓 HCl, 用乙醚(3 X 50 毫升)提取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发, 提供 2.0 克带红色的粗品油。将此油溶于 4.4 毫升 DMSO 和 0.16 毫升水中, 将其在 135℃加热过夜(18 小时)。

15 使反应溶液冷却下来, 加入 30 毫升的水并用乙醚(3 X 50 毫升)提取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发, 提供 1-(2,5-二氯-3-吡啶基)乙酮, 2.0 克淡褐色的油, 其可不经纯化用于下一步反应。

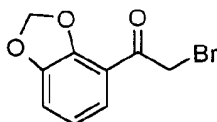
20 步骤 2: 在 50 毫升烧瓶中加入在 2.7 毫升 1 M HCl 的 CH₃COOH 溶液中的 1-(2,5-二氯-3-吡啶基)乙酮(505 毫克, 2.66 mmol, 1 当量)。然后向其中加入 NCS(355.2 毫克, 2.66 mmol, 1 当量), 并将反应搅拌过夜。(18 小时)

25 在 0℃下将混合物用 40%NaOH 溶液碱化至 pH 值约 8, 然后用 EtOAc(3 x 50 毫升)提取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发, 提供粗品残余物, 将其用己烷/EtOAc = 3/1 色谱分离, 提供 339.3 毫克所需要的 2-氯-1-(2,5-二氯-3-吡啶基)乙酮的黄色半固体 (56.8%)。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 8.66(s, 1H), 8.46(s, 1H), 5.11(s, 2H)。

实施例 10

方法 I-71-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基-2-溴-乙酮的制备5 步骤 1: 原料 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基-乙酮的制备

将 MeMgBr 的 THF 溶液(1 M, 50 毫升, 50 mmol, 1.5 当量)用 50 毫升 THF 稀释, 并冷却到 -10°C 。慢慢地加入苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-甲
 10 醛(5.0 克, 33.3 mmol)的 50 毫升 THF 溶液, 并将反应搅拌 1 小时。然后将反应混合物倾入 500 毫升冰冷的饱和氯化铵加以猝灭, 混合物用乙醚提取。有机层用硫酸钠干燥, 通过硅胶塞过滤, 然后真空浓缩, 提供 4.9 克白色固体。将此固体(2.0 克, 12.0 mmol)和 MnO_2 (10.5 克, 120.4 mmol, 10.0 当量)在 75 毫升乙醚中的混合物剧烈搅拌 48 小时。
 15 然后将反应混合物首先通过硅胶塞过滤, 然后通过 0.46 微米玻璃料填料过滤, 再真空浓缩, 提供 2.1 克灰白色固体。通过 MPLC(Biotage)纯化, 用己烷-乙酸乙酯梯度洗脱, 提供 1.47 克(74%)1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基-乙酮的灰白色固体。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 7.35(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.97(dm, $J = 8$ Hz, 1H), 6.87(dd, $J = 8$ Hz, 1H), 6.08(s, 2H),
 20 2.59(s, 3H); TLC $R_f = 0.18$, 25%乙酸乙酯-己烷。

步骤 2: 中间体 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基-2-溴-乙酮的制备

此化合物由 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基-乙酮(2.15 克, 13.1 mmol)
 25 以对于 2-溴-1-(2,5-二氯苯基)乙酮(方法 I-2)所描述的方式制备, 提供

1.54 克(48%)1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基-2-溴-乙酮的灰白色固体。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)\delta$; 7.41(dd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7.05(dd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 6.94(dd, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H), 6.13(s, 2H), 4.55(s, 2H)。TLC $R_f = 0.28$, 15%, 乙酸乙酯-己烷。

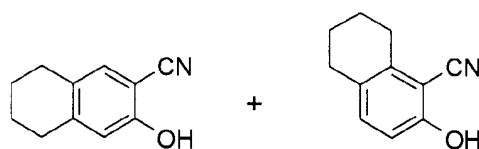
5

一般方法 II: 取代的 2-氰基苯酚(IIa 和 IIb)的制备

实施例 11

方法 II-1

10 5,6,7,8-四氢-3-氰基-2-萘酚和 5,6,7,8-四氢-1-氰基-2-萘酚的混合物的制备



在 0°C 下向搅拌的 5,6,7,8-四氢-2-萘酚(10.0 克, 67.47 mmol)在无水
 15 二氯乙烷(45 毫升)中的混合物中, 加入 1.0 M 三氯化硼(在二氯甲烷
 中)(74.2 毫升, 74.2 mmol, 1.1 当量), 而后加入硫氰酸甲酯(5.1 毫升,
 74.2 mmol, 1.1 当量)和氯化铝(9.0 克, 67.47 mmol, 1.0 当量)。将反应
 混合物在室温下搅拌 2 天而后冷却到 0°C 。向暗褐色的反应混合物中加
 入 50%氢氧化钠水溶液(150 毫升), 直到 pH 值达到高于 12。将得到的
 20 黄色两相的层搅拌回流 1 小时, 而后冷却到室温。分离两相的层, 并
 在 0°C 将水层用 50%盐酸水溶液(~ 200 毫升)调节至 pH 值 1。将酸化的
 含水混合物用乙酸乙酯(3 X 400 毫升)提取, 然后将合并的有机层干燥
 (MgSO_4), 过滤并减压浓缩。将粗品氰基苯酚通过硅胶衬垫纯化, 用
 25 25%乙酸乙酯-己烷洗脱, 分别得到 5,6,7,8-四氢-3-氰基-2-萘酚和
 5,6,7,8-四氢-1-氰基-2-萘酚的 2:1 混合物, 为白色固体(6.64 克, 56.8%)。

对于 5,6,7,8-四氢-3-氰基-2-萘酚:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 10.55(s, 1H), 7.23(s, 1H), 6.65(s, 1H),
 2.73-2.49(m, 8H); MS GC-MS($\text{MH}^+ = 174$)。

对于 5,6,7,8-四氢-1-氰基-2-萘酚:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ 10.63(s, 1H), 7.12(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.75-1.58(m, 8H); MS GC-MS($\text{MH}^+ = 174$).

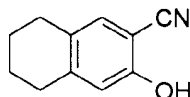
根据上述方法制备的混合物给出两个区域异构体的比例为 2:1 到 1:1 的范围, 有利于 5,6,7,8-四氢-3-氰基-2-萘酚。可使用这样的方法制备可通过常规的色谱纯化方法分离的苯并呋喃衍生物。

方法 II-2 描述了改善方法, 可以只得到 5,6,7,8-四氢-3-氰基-2-萘酚。

实施例 12

方法 II-2

5,6,7,8-四氢-3-氰基-2-萘酚的制备

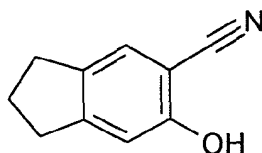


在氩气保护下在 1000 毫升圆底烧瓶中放置在 60 毫升干燥二氯乙烷中的 5,6,7,8-四氢-2-萘酚(13.4 克, 90.9 mmol, 1 当量)。将其冷却到 0 °C, 于 10 分钟内通过套管加入三氯化硼(100 毫升, 1M, 在 CH_2Cl_2 中, 100 mmol, 1.1 当量)。此刻, 加入硫氰酸甲酯(7.3 克, 100 mmol, 1.1 当量), 而后加入三氯化铝(12.1 克, 90.9 mmol, 1 当量)。使反应慢慢地温热至室温过夜(18 小时), 而后再搅拌 72 小时。

此时, 加入 200 毫升 50%w/w NaOH, 以及 150 毫升水, 得到稠浆液。将烧瓶装配一个大容量的冷凝器, 而后在 100°C 下加热 3 小时。将混合物转入到锥形依氏烧瓶, 并用浓 HCl 酸化至 pH 值 ~ 1。然后将此溶液用 EtOAc 以几部分提取, 并将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物悬浮在 CH_2Cl_2 中并过滤。浓缩滤液, 并重复悬浮的过程直到没有进一步的固体沉淀出来。发现合并的固体是具有较少杂质的几乎纯的产物。用硅胶塞过滤除去杂质, 提供 10.7 克(68%)所需要的产物的灰白色固体。 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{CN})\delta$ 7.77(s, 1H, OH), 7.25(s, 1H), 6.70(s, 1H), 2.76(m, 2H), 2.69(m, 2H), 1.77(m, 4H)。LC/MS RT = 2.86; $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+ = 215.4$ 。

实施例 13

6-羟基-茚满-5-腈的制备



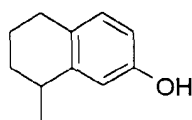
- 5 在 0℃ 下向搅拌的茚满-5-醇(5.0 克, 32.3 mmol)的无水二氯乙烷(21.5 毫升)溶液中, 加入 1.0 M 三氯化硼(在二氯甲烷中)(41.0 毫升, 41.0mmol, 1.2 当量), 而后加入硫氰酸甲酯(2.43 毫升, 35.5 mmol, 1.1 当量)和氯化铝(4.30 克, 2.3mmol, 1.0 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 2 天而后冷却到 0℃。向暗褐色的反应混合物中加入 50%氢氧化钠
- 10 水溶液(100 毫升), 直到 pH 值= 11。将得到的黄色两相的各层搅拌回流 3 小时。分离两相的层, 并在 0℃ 将水层用 50%盐酸水溶液调节至 pH 值= 1。将酸化的含水混合物用乙酸乙酯提取, 合并的有机层用硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。用乙醚-己烷结晶, 得到氰基苯酚的白色固体(3.02 克, 50.9%)。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 10.67(s, 1H), 7.36(s, 1H),
- 15 6.84(s, 1H), 2.81(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.73(t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.99-1.93(m, 2H); R_f = 0.23, 25% 乙酸乙酯-己烷。

此一步氰化法被广泛地用于本发明, 来制备许多实施例所需要的取代的 2-氰基苯酚。如果所需要的取代酚不是可商业购买的, 可以通过常规方法合成。某些实施例如下(但不局限于这些实施例):

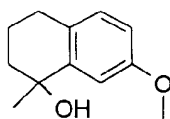
20

实施例 14

8-甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚的制备

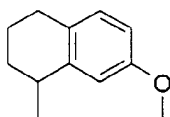


- 25 步骤 1: 7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氢-萘-1-酚的制备



向清除了空气并反填充以氩气的圆底烧瓶中加入甲基溴化镁(16.9克, 142 mmol)。将其冷却到 -78°C 。向其中通过套管加入无水 THF(125 毫升)。一旦其冷却回到 -78°C , 慢慢地通过套管加入 7-甲氧基-1-四氢萘酮(10 克, 57 mmol)的无水 THF(100 毫升)溶液。加入完成后, 除去冷浴, 使烧瓶升温到室温。然后将此溶液倾倒在预冷却到 0°C 的饱和碳酸铵(500 毫升)中。加入乙酸乙酯(200 毫升), 并将反应混合物倾倒在分液漏斗中。有机层用水(2 X 200 毫升)洗涤一次, 并用水和盐水的混合物洗涤一次。收集有机层并用硫酸镁干燥过夜。将此溶液通过硅藻土垫过滤并真空浓缩, 得到 10.75 克(93.6%)7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氢-萘-1-酚。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 7.04(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.91(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.67(dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.83(s, 1H), 3.68(s, 3H), 2.59(m, 2H), 1.82(m, 1H), 1.75(m, 2H), 1.65(m, 1H), 1.34(s, 3H), GC/MS RT = 10.2 分钟, ($M^+ = 192$), TLC Rf = 0.55(30% 乙酸乙酯-己烷)。

步骤 2: 7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氢萘的制备

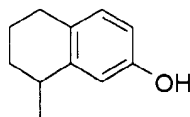


向清除了空气并反填充以氩气的圆底烧瓶中加入氢氧化钡(II)(2.1 克, 15 mmol)。通过套管加入乙醇(220 毫升), 然后以同样的方式加入 7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氢-萘-1-酚的乙醇(220 毫升)溶液。在剧烈搅拌下, 在真空下清除烧瓶中的氩气并再填充以氩气; 重复此过程 3 次。使溶液在 1 大气压氩气下在室温搅拌 6 小时。然后用硅藻土垫过滤溶液一次, 而后通过 $0.45\ \mu\text{m}$ 的针筒式过滤器过滤。真空浓缩滤液, 得到 8.67g(91.3%)7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氢-萘的浅绿色油。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 6.83(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.68(d, $J = 2.50$ Hz, 1H), 6.56(dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 2.76(m, 1H), 2.57(m,

2H), 1.86-1.52(m, 3H), 1.39(m, 1H), 1.18(d, J = 7.3, 3H), GC/MS RT = 9.57 分钟(M^+ = 176), TLC Rf = 0.9(30%乙酸乙酯-己烷)。

步骤 3: 8-甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚的制备

5



在 0℃ 下向 7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氢-萘(230 毫克, 1.30 mmol) 的二氯甲烷(2.5 毫升)溶液中加入氯化铝(870 毫克, 6.52 mmol)。将此溶液搅拌 5 分钟。加入乙硫醇(405 毫克, 6.52 mmol), 并将溶液在 0℃ 下搅拌 1 小时, 而后在室温搅拌 2 小时。然后将反应冷却回到 0℃ 并用水(10 毫升)淬灭。然后将产物用二氯甲烷(3 x 10 毫升)提取。有机层用硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到 208 毫克(98.1%)8-甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚。¹H NMR(CD₂Cl₂) δ 6.91(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.68(d, J = 1 Hz, 1H), 6.61(dd, J = 8.5, 2.8, 1H) 4.64(s, 1H), 2.84(m, 1H), 2.66(m, 2H), 1.95-1.76(m, 2H), 1.75-1.60(m, 1H), 1.56-1.42(m, 1H), 1.25(d, J = 5.1 Hz, 3H), GC-MS RT = 11.20 分钟, (M^+ = 162), TLC Rf = 0.75(10%乙酸乙酯-己烷)。

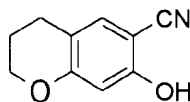
15

实施例 15

方法 II-3

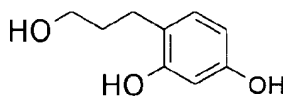
20

原料 7-羟基-色满-6-腈的制备



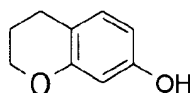
步骤 1: 4-(3-羟基-丙基)-苯-1,3-二酚的制备

25



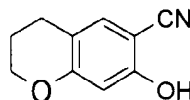
在室温在氩气氛中向搅拌的 7-羟基香豆素(7.0 克, 43.2 mmol)的无水 THF(200 毫升)溶液中滴加硼氢化锂(2M, 65.8 毫升, 129.6 mmol, 3.0 当量)的 THF 溶液。加入无水甲醇(1.0 毫升)作为催化剂以得到反应混合物。将混合物在 65℃下加热 17 小时。然后将反应混合物冷却到环境温度。向该溶液中滴加饱和氯化铵溶液(40 毫升), 而后加入 1N HCl 溶液(40 毫升)。混合物用乙酸乙酯(2x100 毫升)提取。合并的有机提取液干燥(Na_2SO_4), 过滤并真空蒸发。将残余物用硅胶(快速柱色谱法)纯化, 用 30% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到所需产物的白色固体(3.05g, 42%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{CN})\delta$ 6.91(d, 1H), 6.29(s, 1H), 6.28(d, 1H), 3.51(t, 2H), 2.56(t, 2H), 1.73(m, 2H)。MS GC-MS($\text{M}^+ = 168$)。

步骤 2: 色满-7-酚的制备



在氩气保护下向搅拌的 4-(3-羟基-丙基)-苯-1,3-二酚(3.05 克, 18.1 mmol, 来自步骤 1)的无水 THF(50 毫升)溶液中加入 Ph_3P (7.13 克, 27.2 mmol, 1.5 当量)和 ADDP(6.86 克, 27.2 mmol, 1.5 当量)。将混合物在室温下搅拌 17 小时。滤出白色固体, 并从滤液中除去溶剂。将残余物用硅胶(快速柱色谱法)纯化, 先用 5% 乙酸乙酯-己烷, 再用 20% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到所需产物的白色固体(1.80g, 60.5%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{CN})\delta$ 6.87(d, 1H), 6.70(br, s, 1H, OH), 6.31(dd, $J = 2.4, 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.20(d, 1H), 4.12(t, 2H), 2.69(t, 2H), 1.95(m, 2H)。

步骤 3: 原料 7-羟基-色满-6-腈的制备



在氩气氛中于 250 毫升圆底烧瓶中放置在干燥的二氯乙烷(30 毫升)中的色满-7-酚(1.8 克, 12.0 mmol, 来自步骤 3-1-2)。将溶液冷却到 0℃, 滴加三氯化硼(13.2 毫升, 1M, 在 CH_2Cl_2 中, 13.2 mmol, 1.1 当量)。在此刻加入硫氰酸甲酯(0.97 克, 13.2 mmol, 1.1 当量), 而后加入

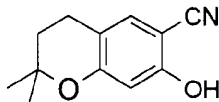
三氯化铝(1.6克, 12.0 mmol, 1当量)。使反应温热至室温, 并搅拌 17 小时。将反应混合物冷却到 0℃, 加入 10 毫升 50%w/w NaOH 以调整溶液的 pH 值 ~ 14, 而后加入 40 毫升水。然后将溶液在 65℃ 下回流 2 小时。使溶液冷却到环境温度。用二氯甲烷(20 毫升)洗涤水层。然后将水溶液转移到锥形依氏烧瓶中, 并用浓 HCl(水溶液)酸化至 pH 值 ~ 1。将此溶液用 EtOAc(3 x 20 毫升)提取, 合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发。将残余物悬浮在冷的 CH₂Cl₂ 中并过滤。浓缩滤液, 并重复悬浮的过程直到没有进一步的固体沉淀出来。发现合并的固体是具有较少杂质的几乎纯的产物。所需产物是白色固体(1.20g, 54.3%)。

¹H-NMR(CD₃CN)δ 7.87(s, 1H, OH), 7.25(s, 1H), 6.35(s, 1H), 4.21(t, 2H), 2.70(t, 2H), 1.98(m, 2H)。

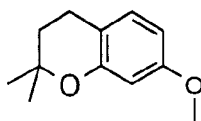
实施例 16

方法 II-4

7-羟基-2,2-二甲基-色满-6-腈的制备

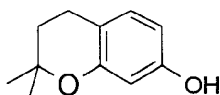


步骤 1: 7-甲氧基-2,2-二甲基-色满的制备



用 10%钨/C(0.5 克)作为催化剂氢化 precocene I(5.0 克, 26.3 mmol) 的 EtOH(200 毫升)溶液。过滤除去催化剂, 减压除去 EtOH。然后将粗品用二氯甲烷(2 X 50 毫升)洗涤, 得到所需产物的白色固体(4.55 克, 90%)。 ¹H-NMR(CD₃CN)δ 6.97(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 3.74(s, 3H), 2.72(t, 2H), 1.80(t, 2H), 1.32(s, 6H); MS LC-MS(MH⁺ = 193)。

步骤 2: 2,2-二甲基-色满-7-酚的制备

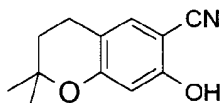


用 10 分钟通过套管向搅拌的 7-甲氧基-2,2-二甲基-色满(4.55 克, 23.7 mmol, 来自步骤 1)的无水二氯甲烷(50 毫升)溶液中加入 1M BBr₃(72.86 毫升, 47.4 mmol, 2.0 当量)。得到的暗褐色溶液在室温下

5 搅拌 17 小时。加入饱和 NaHCO₃ 溶液(50 毫升), 并用 CH₂Cl₂(3 x 50 毫升)提取。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发。将残余物用硅胶(快速柱色谱法)纯化, 先用 5% 乙酸乙酯-己烷, 而后再用 20% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到所需产物的白色固体(1.76g, 42%)。¹H-NMR(CD₃CN)δ 6.89(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.68(br, s, 1H, OH), 6.31(dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 6.15(d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.69(t, 2H), 1.79(t, 2H), 1.31(s, 6H)。MS LC-MS(MH⁺ = 179)。

10

步骤 3: 7-羟基-2,2-二甲基-色满-6-腈的制备



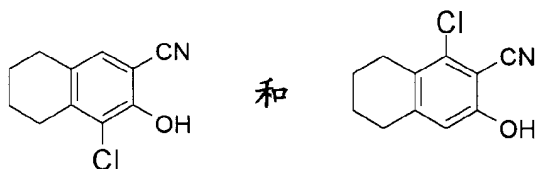
15 在氩气氛中于 250 毫升圆底烧瓶中放置在 30 毫升干燥的二氯乙烷中的 2,2-二甲基-色满-7-酚(1.76 克, 9.87 mmol, 来自步骤 4-1-2)。将溶液冷却到 0℃, 滴加三氯化硼(10.8 毫升, 1M, 在 CH₂Cl₂ 中, 10.8 mmol, 1.1 当量)。在此刻加入硫氰酸甲酯(0.80 克, 10.8 mmol, 1.1 当量), 而后加入三氯化铝(1.32 克, 9.87 mmol, 1 当量)。使反应温热至室温, 并

20 搅拌 17 小时。将反应混合物冷却到 0℃, 加入 10 毫升 50%w/w NaOH 以调整溶液的 pH 值 ~ 14, 而后加入 40 毫升水。然后将溶液在 65℃ 下回流 2 小时。使溶液冷却到环境温度。用二氯甲烷(20 毫升)洗涤水层。将水溶液转移到锥形依氏烧瓶中, 用浓 HCl 酸化至 pH 值 ~ 1。然后此溶液用 EtOAc(3 x 20 毫升)提取, 合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤

25 并蒸发。残余物用硅胶(快速柱色谱法)纯化, 先用 5% 乙酸乙酯-己烷而后用 20% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到所需产物的白色固体。所需产物是白色固体(0.33g, 16.5%)。¹H-NMR(CD₃CN)δ 7.93(br s, 1H, OH), 7.26(s, 1H), 6.28(s, 1H), 2.69(t, 2H), 1.80(t, 2H), 1.32(s, 6H)。

实施例 17方法 II-54-氯-3-羟基-5,6,7,8-四氢-萘-2-腈和 1-氯-3-羟基-5,6,7,8-四氢-萘-2-腈的制备

5

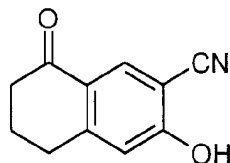


在氩气保护下在 100 毫升圆底烧瓶中放置在 20 毫升干燥乙腈中的 5,6,7,8-四氢-3-氰基-2-萘酚(1.0 克, 5.77 mmol, 1 当量, 来自方法 II-2)。滴加磺酰氯(6.09 毫升, 28.85 mmol, 5.0 当量)。在室温下搅拌反应 18 小时。浓缩反应混合物, 用硅胶(快速柱色谱法)纯化, 用 20% 乙酸乙酯-己烷洗脱。得到 4-氯-3-羟基-5,6,7,8-四氢-萘-2-腈和 1-氯-3-羟基-5,6,7,8-四氢-萘-2-腈的 1:1 非对映体的混合物, 为黄色液体(887 毫克, 66.6%, 异构体比例: 1:1)。¹H-NMR(CD₃CN)δ 7.81(s, 1H), 3.24(m, 1H), 2.66(m, 1H), 2.33(m, 1H), 2.07(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.43(m, 1H)。GC-MS(M⁺ = 207)

15

实施例 18方法 II-63-羟基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-腈的制备

20



25

在 100 毫升圆底烧瓶中将在方法 II-2 中制备的 5,6,7,8-四氢-2-萘酚(1.5 克, 8.7 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 毫升)中。向其中加入水(2 毫升), 并滴加在无水 1,4-二氧六环(16 毫升)中的 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)(4.1 克, 18.2 mmol, 2.1 当量)。加入后反应混合物马上变为黑色, 并将得到的混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物过滤, 真空蒸发滤

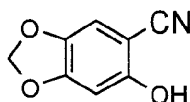
液。残余物在 EtOAc 和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将水层酸化至约 pH 3, 并用 EtOAc 提取三次。合并有机层并真空蒸发。用 MPLC 色谱分离法(Biotage)纯化, 得到 0.64g(40%)3-羟基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-腈的浅棕色固体。¹H-NMR(CH₃OH-d₄) δ 8.11(s, 1H), 6.83(s, 1H),
 5 2.97(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60(t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.12(m, 2H); R_f = 0.39(100%EtOAc)。

实施例 19

方法 II-7

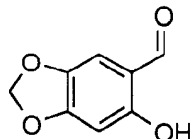
10

2-羟基-5-羟基甲氧基-苜腈的制备



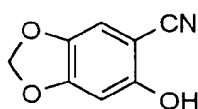
步骤 1: 原料 4-乙氧基-2-羟基-5-甲基-苯甲醛的制备

15



将芝麻酚(5.0 克, 36.2 mmol)、多聚甲醛(7.3 克, 244.4 mmol, 6.75 当量)、氯化镁(5.2 克, 54.3 mmol, 1.5 当量)和三乙胺(13.7 克, 135.8 mmol, 3.75 当量)的混合物在 180 毫升乙腈中加热回流 1 小时。将反应冷却到室温, 然后倾倒在 500 毫升 1 N HCl 中, 并将混合物用 3 份乙醚
 20 (3 X 250 毫升)提取。将有机层合并, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 而后用硫酸钠干燥。真空蒸发, 得到黄色固体, 将其重结晶后提供 4.3 克 (71.5%)4-乙氧基-2-羟基-5-甲基-苯甲醛的嫩黄色固体。¹H-NMR(CD₂Cl₂) δ 11.79(s, 1H), 9.62(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.44(s, 1H), 6.01(s, 2H); MS LC-MS(MH⁺ = 167.1); LC-MS R_f = 1.93.

25 步骤 2: 2-羟基-5-羟基甲氧基-苜腈的制备



将 4-乙氧基-2-羟基-5-甲基-苯甲醛(2.4 克, 14.6 mmol)、乙酸钠(2.40 克, 29.25 mmol, 2.0 当量)、乙酸(3.4 克, 57.1 mmol, 3.9 当量)和硝基乙烷(2.2 克, 29.25 mmol, 2.0 当量)的混合物在密封管中在 115℃ 下加
 5 热 18 小时。将黑色反应混合物倾倒在 40 克冰中, 并用乙醚(100 毫升)提取 5 次。将有机层合并, 用饱和碳酸氢钠溶液(25 毫升)洗涤 3 次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸钠干燥, 最后真空浓缩, 得到黑色的油。通过 MPLC 色谱分离法(Biotage)纯化, 用己烷-乙酸乙酯梯度洗脱, 得到 1.45 克(61%)2-羟基-5-羟基甲氧基-苻睛的橙色固体。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ
 10 10.69(s, 1H), 7.04(s, 1H), 6.51(1, 2H), 6.01(s, 2H); TLC R_f = 0.73, 50% 乙酸乙酯-己烷。

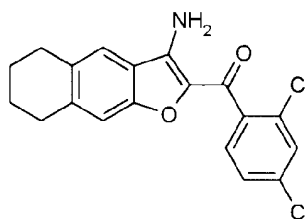
实施例 20

方法 III: 苯并咪唑的制备

15

方法 III-1

(3-氨基-5,6,7,8-四氢萘并[2,3-b]咪唑-2-基)(2,4-二氯苯基)甲酮的制备



向搅拌的由方法 II-2 制得的 5,6,7,8-四氢-3-氨基-2-萘酚(8.15 克, 47.06 mmol)和 2,2',4'-三氯苯乙酮(11.57 克, 51.76 mmol, 1.1 当量)的无
 20 水 N,N-二甲基甲酰胺(94 毫升)溶液中加入碳酸钾(7.80 克, 56.47 mmol, 1.2 当量), 并将橙色的反应混合物在 90℃ 搅拌 17 小时。将得到的暗红色反应物倾入乙酸乙酯(500 毫升)和水(300ml)中。将乙酸乙酯层用饱和氯化铵水溶液、水和盐水洗涤。然后将有机层液干燥(MgSO₄), 过滤并
 25 真空蒸发。用硅胶吸附粗产品, 用硅胶(快速柱色谱法)纯化, 先用 10% 乙酸乙酯-己烷而后用 15% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 收集较低 R_f 值的化合

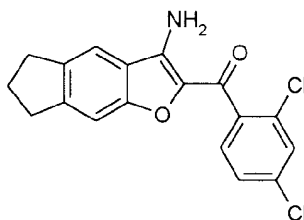
物。用乙醚-己烷结晶，得到所需苯并吡喃的黄色固体(7.30克，43.1%)。
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ 7.72(t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.53(d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 7.41(br s, 2H), 7.08(s, 1H), 2.85-2.78(m, 4H), 1.75-1.69(m, 4H); MS LC-MS($\text{MH}^+ = 360/362$); 元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$
 5 的理论值: C 63.35% H 4.20% N 3.89%, 测定值: C 63.23% H 3.98% N 3.83%。

表 1 中的其它化合物可以以与实施例 20 制备同样的方式，通过使用合适的起始原料制备，所述原料可以买到和/或可由本文的教导合，和用如上所述的方法或其它本领域已知的标准化学方法制备。一些实
 10 施例如下所列：

实施例 21

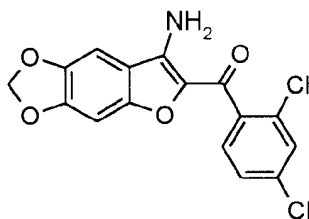
制备标题化合物(3-氨基-6,7-二氢-5H-1-氧杂-对称引达省 (s-indacen)
 -2-基)-(2,4-二氯苯基)甲酮

15



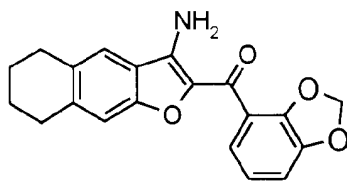
向无水 N,N -二甲基甲酰胺(4 毫升)中的 6-羟基-茚满-5-腈(100 毫克, 0.63 mmol)和 2,2',4'-三氯-苯乙酮(141 毫克, 0.63 mmol, 1.0 当量)中加入碳酸钾(173 毫克, 1.26 mmol, 2.0 当量)。将反应混合物在氩气
 20 氛中于 80°C 下搅拌 16 小时。将褐色的反应混合物冷却，倒入乙酸乙酯和水中。将有机层用水、盐水洗涤，用硫酸钠干燥，并减压浓缩。将粗产品在 MPLC(Biotage)上纯化，用 30% 乙酸乙酯-己烷洗脱。用己烷研制，提供 126.7 毫克(58.1%)的产物。 $^1\text{H-NMR}(\text{丙酮-}d_6)\delta$ 7.75(d, $J = 0.6$, 1H), 7.61-7.50(m, 3H), 7.16(d, $J = 0.6$, 1H), 6.93(br s, 2H), 2.94(m, 4H), 2.08(m, 2H); MS ES($\text{MH}^+ = 346/348$); $R_f = 0.70$ (30%
 25 乙酸乙酯-己烷)。

实施例 22

(7-氨基-1,3,5-三氧杂-对称引达省-6-基)-(2,4-二氯-苯基)-甲酮的制备

将 2-羟基-5-羟基甲氧基-苕腈(0.10 克, 0.61 mmol), 2,2',4'-三氯苯
 5 乙酮(0.16 克, 0.74 mmol, 1.2 当量)和碳酸钾(0.13 克, 0.92 mmol, 1.5
 当量)在 1 毫升 DMF 中在 80℃ 下搅拌过夜。然后将反应混合物在乙酸
 乙酯和水之间分配。将有机层分离, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并
 通过硅胶垫过滤。真空浓缩, 提供橙色的固体, 将其通过 RP-
 HPLC(H₂O-MeCN 梯度)纯化, 提供 0.13 克(61%)(7-氨基-1,3,5-三氧杂-
 10 对称引达省-6-基)-(2,4-二氯-苯基)-甲酮的黄色固体。¹H-NMR(DMSO-
 d₆)δ 7.70-7.69(m, 1H), 7.51-7.49(m 2H), 7.42(s, 1H), 7.30(bs, 2H),
 7.03(s, 1H), 6.07(s, 2H); MS LC-MS(MH⁺ = 350.2/352.1), LC-MS RT
 = 3.21 分钟。

15

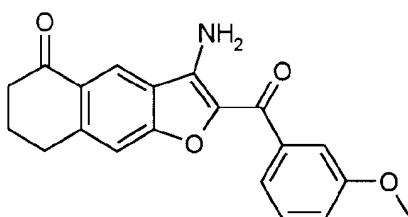
实施例 233-氨基-5,6,7,8-四氢-萘并[2,3-b]呋喃-2-基)苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基-甲酮的制备

20 此化合物是用方法 I-7 中所制备的 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基-
 2-溴-乙酮(0.15 克, 10.62 mmol), 以对于 3-氨基-5,6,7,8-四氢-萘并[2,3-
 b]呋喃-2-基)-(2,4-二氯-苯基)-甲酮(方法 III-1)所描述的方式制备的, 得
 到 0.36 克(21%)3-氨基-5,6,7,8-四氢-萘并[2,3-b]呋喃-2-基)苯并[1,3]二氧
 杂环戊烯-4-基-甲酮的黄色固体。¹H-NMR(MeOH-d₄)δ 7.40(s, 1H),
 25 7.31(dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 6.97(dd, J = 7 Hz, 1 Hz, 1H), 6.82(s, 1H),

6.19(s, 2H), 2.68-2.60(m, 4H), 1.68-1.62(m, 4H); MS LC-MS(MH⁺ = 336.2), RT = 3.86 分钟。

实施例 24

5 3-氨基-2-(3-甲氧基-苯甲酰基)-7,8-二氢-6H-萘并[2,3-b]呋喃-5-酮的制备

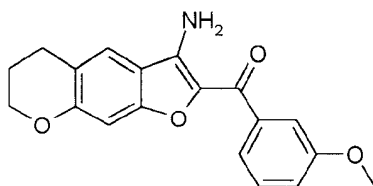


10 向得自方法 II-6 的 3-羟基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-腈(45 毫克, 0.24 mmol)和 3-甲氧基苯甲酰甲基溴(60 毫克, 0.26 mmol, 1.1 当量)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(2 毫升)溶液中加入碳酸钾(66 毫克, 0.48 mmol, 2 当量)。将反应混合物在 90℃ 下摇动 17 小时。将混合物冷却到室温, 倒入乙酸乙酯和水中。水层用乙酸乙酯提取两次。合并有机层并真空蒸发。粗产品用甲醇洗涤, 得到 19 毫克(24%)3-氨基-2-(3-甲氧基-苯甲酰基)-7,8-二氢-6H-萘并[2,3-b]呋喃-5-酮的黄色固体。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 8.72(s, 1H), 7.68-7.42(m, 5H), 7.18-7.14(m, 1H), 6.33(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.07(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50(m, 2H); MS LC-MS(MH⁺ = 336.2); R_f = 0.62, 50% 乙酸乙酯-己烷。

20

实施例 25

(3-氨基-6,7-二氢-5H-呋喃并[3,2-g]萘并吡喃-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-甲酮的制备



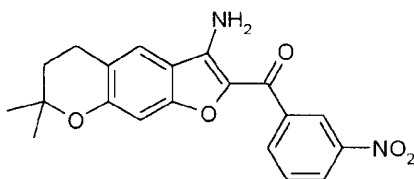
25

向搅拌的、得自方法 II-3 的 7-羟基-色满-6-腈(30 毫克, 0.17 mmol) 和 3-甲氧基苯甲酰甲基溴(78.5 毫克, 0.34 mmol, 2.0 当量)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(1.0 毫升)溶液中加入碳酸钾(47.3 毫克, 0.34 mmol, 2.0 当量), 并将橙色的反应混合物在 100℃下搅拌 17 小时。将得到的暗红
 5 色反应物倾倒在乙酸乙酯(10 毫升)和水(10 毫升)中。然后将此混合物用 EtOAc(2 x 10 毫升)提取。合并的有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤并真空蒸发。残余物通过预 HPLC 纯化, 提供所需产物的黄色固体(30.7 毫克, 54.9%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{CN})\delta$ 7.73(d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.44(t, 1H), 7.34(dd, $J = 2.8, 8.5$ Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 4.25(t,
 10 2H), 3.89(s, 3H), 2.93(t, 2H), 2.03(m, 2H); MS LC-MS($\text{MH}^+ = 324$)。

实施例 26

(3-氨基-7,7-二甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[3,2-g]苯并吡喃-2-基) -(3-硝基-苯基)-甲酮的制备

15

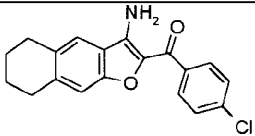
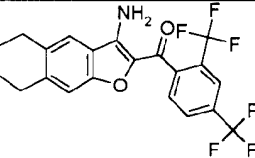
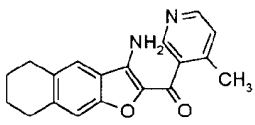
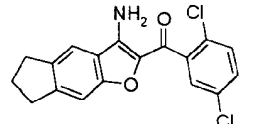
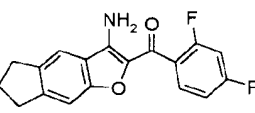
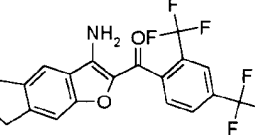
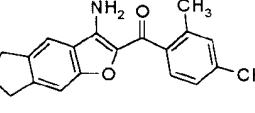
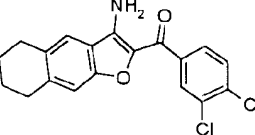
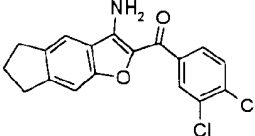


向搅拌的、得自方法 II-4 的 7-羟基-2,2-二甲基-色满-6-腈(30 毫克, 0.15 mmol)和 2-溴-1-(3-硝基-苯基)-乙酮(72.1 毫克, 0.30 mmol, 2.0 当量)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(1.0 毫升)溶液中加入碳酸钾(40.8 毫克,
 20 0.30 mmol, 2.0 当量), 并将橙色的反应混合物在 100℃下搅拌 17 小时。将得到的暗红色反应物倾倒在乙酸乙酯(10 毫升)和水(10 毫升)中。然后将此混合物用 EtOAc(2 x 10 毫升)提取。然后将合并的有机物干燥(Na_2SO_4), 过滤并真空蒸发。残余物通过预 HPLC 纯化, 提供所需产物的黄色固体(18.7 毫克, 33.5%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{CN})\delta$ 8.89(s, 1H), 8.54(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.36(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75(t, 1H), 7.55(s, 1H), 6.74(s, 1H), 2.95(t, 2H), 1.90(t, 2H), 1.38(s, 6H)LC-MS($\text{MH}^+ = 367$)。

25

表 1 中的其它化合物可以以与如上所述同样的方式, 通过选择合适的起始原料制备, 所述原料可以买到和/或可由本文中的教导合成的起始原料, 和用如上所述的方法或其它本领域已知的标准化学方法制备。

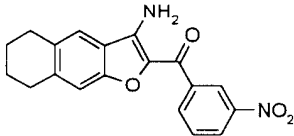
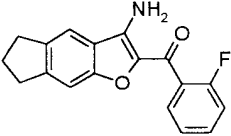
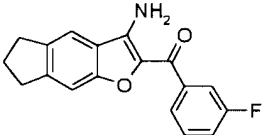
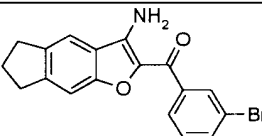
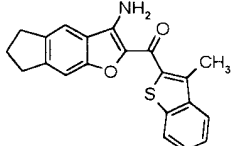
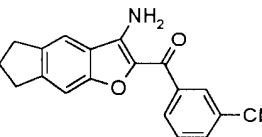
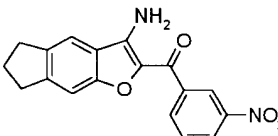
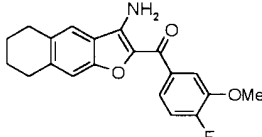
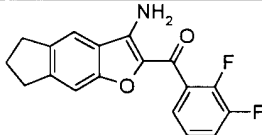
表 1: 用方法 III-1 制备的实施例

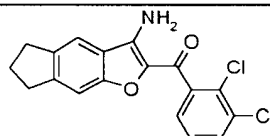
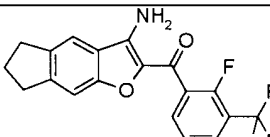
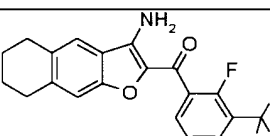
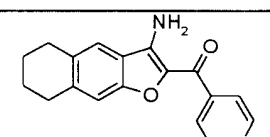
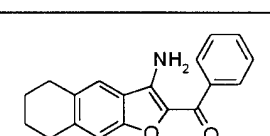
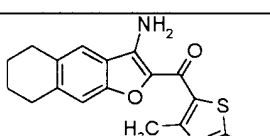
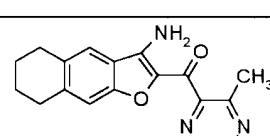
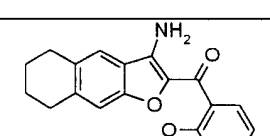
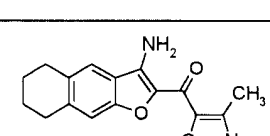
实施 例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
27		Rf = 0.36[25% EtOAc/HEX]	326/328	comm	II-2	III-1
28		Rf = 0.48[25% EtOAc/HEX]	428	I-2	II-2	III-1
29		RT = 2.23	307.3	I-3	II-2	III-1
30		Rf = 0.70[30% EtOAc/HEX]	346/348	comm	II-2	III-1
31		Rf = 0.75[25% EtOAc/HEX]	314.3	comm	II-2	III-1
32		Rf = 0.60[30% EtOAc/HEX]	414	I-2	II-2	III-1
33		Rf = 0.60[30% EtOAc/HEX]	306	comm	II-2	III-1
34		Rf = 0.65[30% EtOAc/HEX]	361	comm	II-2	III-1
35		Rf = 0.75[30% EtOAc/HEX]	347	comm	II-2	III-1

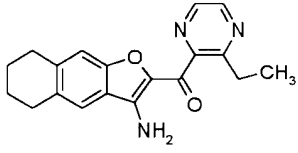
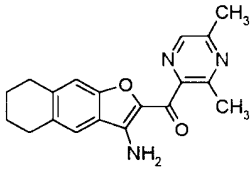
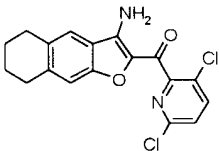
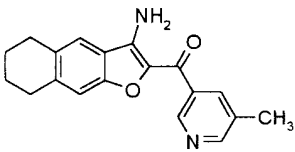
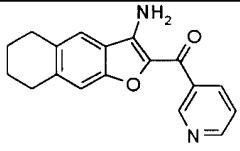
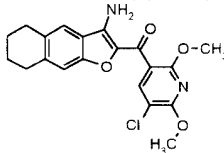
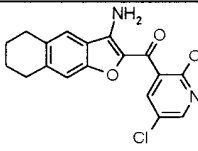
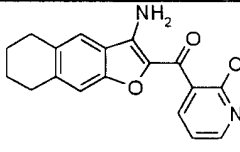
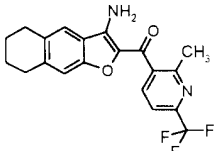
实施 例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H]+)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
36		Rf = 0.75[25% EtOAc/HEX]	312.3/314.3	comm	II-2	III-1
37		Rf = 0.60[30% EtOAc/HEX]	381	comm	II-2	III-1
38		Rf = 0.53[30% EtOAc/HEX]	415	comm	II-2	III-1
39		Rf = 0.65[30% EtOAc/HEX]	308	comm	II-2	III-1
40		Rf = 0.63[30% EtOAc/HEX]	361	comm	II-2	III-1
41		Rf = 0.60[50% EtOAc: HEX] RT = 3.25	364.4	I-4	II-2	III-1
42		Rf = 0.58[30% EtOAc/HEX]	337	comm	II-2	III-1
43		Rf = 0.68[30% EtOAc/HEX]	310	comm	II-2	III-1
44		Rf = 0.55[30% EtOAc/HEX]	364	comm	II-2	III-1

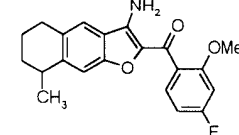
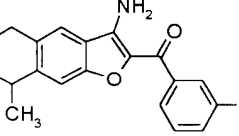
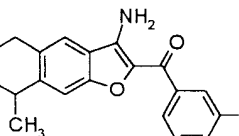
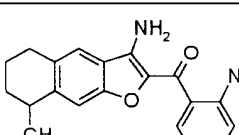
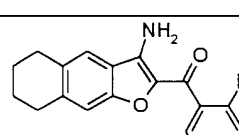
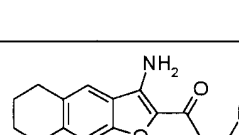
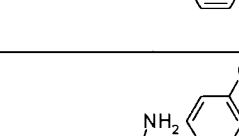
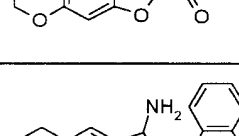
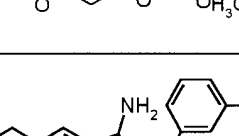
实施例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
45		Rf = 0.55[30% EtOAc/HEX]	342	comm	II-2	III-1
46		Rf = 0.25[30% EtOAc/HEX]	279	I-3 步骤 2	II-2	III-1
47		Rf = 0.25[30% EtOAc/HEX]	293	I-3	II-2	III-1
48		Rf = 0.23[30% EtOAc/HEX]	321	I-3	II-2	III-1
49		Rf = 0.20[30% EtOAc/HEX]	319	I-3	II-2	III-1
50		Rf = 0.75[30% EtOAc/HEX]	323	comm	II-2	III-1
51		Rf = 0.75[30% EtOAc/HEX]	312	comm	II-2	III-1
52		Rf = 0.70[30% EtOAc/HEX]	308	comm	II-2	III-1
53		Rf = 0.70[30% EtOAc/HEX]	338	comm	II-2	III-1

实施 例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
54		Rf = 0.65[30% EtOAc/HEX]	338	comm	II-2	III-1
55		RT = 2.30	293..2	I-4	II-2	III-1
56		Rf = 0.70, [30% EtOAc/HEX]	292	I-2	II-2	III-1
57		Rf = 0.70[30% EtOAc/HEX]	326	I-2	II-2	III-1
58		Rf = 0.32(25% EtOAc/HEX)	310	I-2	II-2	III-1
59		Rf = 0.70[30% EtOAc/HEX]	310	comm	II-2	III-1
60		Rf = 0.68, [30%EtOAc/ HEX]	370/372	comm	II-2	III-1
61		Rf = 0.68, [30%EtOAc/ HEX]	362	comm	II-2	III-1
62		Rf = 0.55, [30%EtOAc/ HEX]	317	comm	II-2	III-1

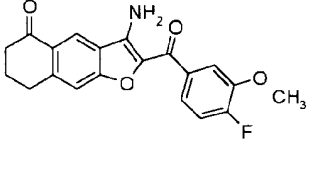
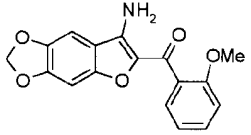
实施例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
63		Rf = 0.53[30% EtOAc/HEX]	337	comm	II-2	III-1
64		Rf = 0.55, [30%EtOAc/ HEX]	296	comm	II-2	III-1
65		Rf = 0.60[30% EtOAc/HEX]	296	comm	II-2	III-1
66		Rf = 0.60, [30%EtOAc/ HEX]	356/358	comm	II-2	III-1
67		Rf = 0.62, [30%EtOAc/ HEX]	348	comm	II-2	III-1
68		Rf = 0.53, [30%EtOAc/ HEX]	303	comm	II-2	III-1
69		Rf = 0.53, [30%EtOAc/ HEX]	323	comm	II-2	III-1
70		Rf = 0.38, [30%EtOAc/ HEX]	340	I-2	II-2	III-1
71		Rf = 0.38, [30%EtOAc/ HEX]	314	I-2	II-2	III-1

实施例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
72		Rf = 0.40, [30%EtOAc/ HEX]	346	I-2	II-2	III-1
73		Rf = 0.50, [30%EtOAc/ HEX]	364	I-2	II-2	III-1
74		Rf = 0.45, [30%EtOAc/ HEX]	378	I-2	II-2	III-1
75		Rf = 0.36[75% EtOAc/HEX] RT = 2.56	293.4		II-2	III-1
76		RT = 3.18	292		II-2	III-1
77		RT = 4.46	327	I-2	II-2	III-1
78		RT = 3.6	308	I-2	II-2	III-1
79		RT = 3.01	323.4	I-4	II-2	III-1
80		RT = 3.31	311	I-5	II-2	III-1

实施 例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
81		RT = 3.28	322	I-5	II-2	III-1
82		RT = 3.22	322	I-5	II-2	III-1
83		RT = 3.84	361.3	I-4	II-2	III-1
84		RT = 2.4	307.4	I-4	II-2	III-1
85		RT = 2.4	293.3	I-3 步骤 2	II-2	III-1
86		RT = 3.74	387.3	I-4	II-2	III-1
87		RT = 3.52	361.3	I-6	II-2	III-1
88		RT = 3.08	327.3	I-6	II-2	III-1
89		RT = 3.65	375.4	I-6	II-2	III-1

实施例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
90		RT = 3.65	354.1	I-2	II-2	III-1
91		RT = 3.8	336.2	comm	II-2	III-1
92		RT = 3.85	351.2	comm	II-2	III-1
93		RT = 3.48	351.1	comm	II-2	III-1
94		RT = 3.67	388.3	I-2	II-2	III-1
95		RT = 4.04	370.3/372.2	I-2	II-2	III-1
96		RT = 3.62	362/364	comm	II-3	III-1
97		RT = 3.24	324	comm	II-3	III-1
98		RT = 3.53	339	comm	II-3	III-1

实施例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
99		RT = 3.57	342	I-2	II-3	III-1
100		RT = 3.84	328	comm	II-3	III-1
101		RT = 2.59	329	I-2	II-3	III-1
102		RT = 3.32	360.3/362.3	comm	II-6	III-1
103		Rf = 0.54[50% EtOAc/HEX] RT = 3.69	374.3/376.3	comm	II-6	III-1
104		Rf = 0.34[50% EtOAc/HEX]	336.3	comm	II-6	III-1
105		Rf = 0.38[50% EtOAc/HEX]	375.3	I-4	II-6	III-1
106		Rf = 0.62[50% EtOAc/HEX]	351.2	comm	II-6	III-1
107		Rf = 0.6[50% EtOAc/HEX]	340.2/342.2	comm	II-6	III-1

实施 例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
108		Rf = 0.6[50% EtOAc/HEX]	354.1	I-2	II-6	III-1
109		RT = 2.96	312	comm	II-7	III-1

脚注:

*下面是 LCMS 条件: HPLC-电雾化质谱(HPLC ES-MS)是用装有两个 Gilson 306 泵、一个 Gilson 215 自动取样器、一个 Gilson 二极管阵列检测器,一个 YMC Pro C-18 柱(2 X 23mm, 120 A)的 Gilson HPLC 系统,和带有 z-喷雾电雾化离子化作用的 Micromass LCZ 单四极质谱仪得到的。谱图用 2 秒由 120-1000 amu 扫描。ELSD(蒸发光散射检测器)数据是以模拟信道得到的。用缓冲液 A(含有 0.02%TFA 的 2%乙腈 / 水)和缓冲液 B(含有 0.02%TFA 的 2%水 / 乙腈)以 1.5 毫升/分钟的速度梯度洗脱。样品是如下洗脱的: 90%A, 0.5 分钟至 95%B, 3.5 分钟, 保持 95%B, 0.5 分钟, 而后使柱回到初始条件, 0.1 分钟。总运行时间是 4.8 分钟。

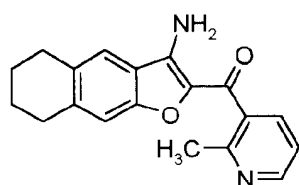
**comm 是指商业上可提供的。

实施例 110 和实施例 111

15

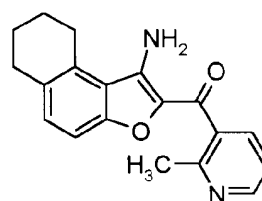
方法 III-2

(3-氨基-5,6,7,8-四氢-萘并[2,3-b]呋喃-2-基)-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(110)和(1-氨基-6,7,8,9-四氢-萘并[2,1-b]呋喃-2-基)-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(111)的制备



实施例 110

和

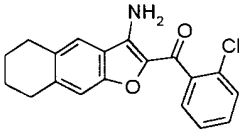
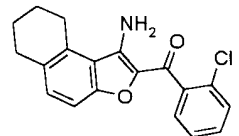
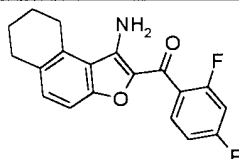
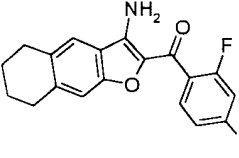
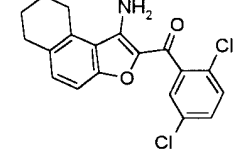
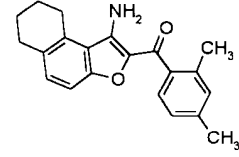
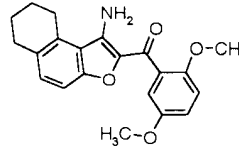
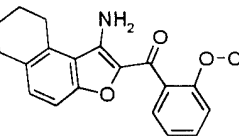


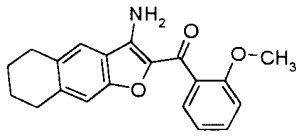
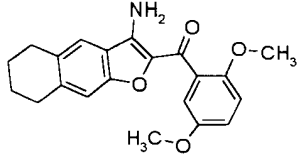
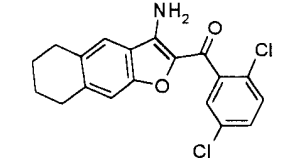
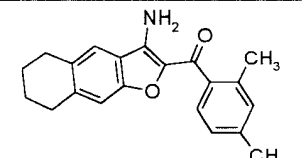
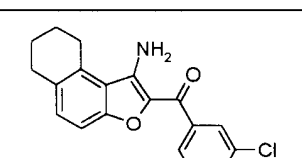
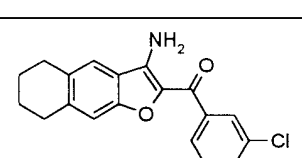
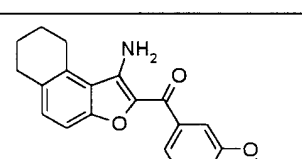
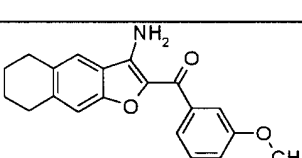
实施例 111

在 7 毫升小瓶中放置 70 毫克(0.40 mmol, 1 当量)3-羟基-5,6,7,8-四
 5 氢-萘-2-腈和 2-羟基-5,6,7,8-四氢-萘-1-腈在 2 毫升 DMF 中的 1:1 混合
 物。向其中加入 168 毫克(1.21 mmol, 3 当量) K_2CO_3 , 并将混合物搅拌
 5 分钟。在此刻, 加入 2-氯-1-(2-甲基-吡啶-3-基)-乙酮(92 毫克, 0.44
 mmol, 1.1 当量), 并将小瓶在 80℃加热过夜。将混合物过滤, 并真空
 除去 DMF。然后将残余物溶于最小量的 CH_3CN 中, 其中发现沉淀出
 10 次要的异构体实施例 111。然后滤出黄色固体, 并重复此过程直到没有
 进一步的沉淀。然后将合并的滤液蒸发, 得到实施例 110(95%纯)。两
 种异构体表征如下: 实施例 110: $^1H-NMR(CD_3CN)\delta$ 8.56(m, 1H),
 7.85(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.30(m, 1H), 7.04(s, 1H), 6.46(br s, 2H),
 2.93-2.88(m, 4H), 1.86-1.80(m, 4H), LC-MS(+esi MH^+ = 307.2, RT =
 15 2.48), TLC R_f = 0.57(75%EtOAc/Hex); 实施例 111 $^1H-NMR(DMSO-d_6)\delta$
 8.54(dd, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.16(dd, 2H), 7.06(br s,
 2H), 3.16(dd, 2H), 2.75(dd, 2H), 1.86-1.71(m, 4H), LC-MS(+esi MH^+
 = 307.2, RT = 2.48), TLC R_f = 0.57(75%EtOAc/Hex);

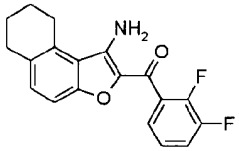
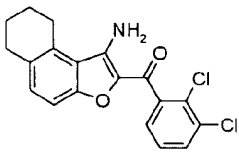
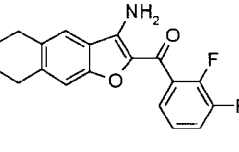
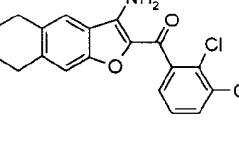
表 2 中的其它化合物可以以与如上所述同样的方式, 通过选择合
 20 适的起始原料制备, 所述原料可以买到和/或可由本文中的教导合成,
 和用如上所述的方法或其它本领域已知的标准化学方法制备。

表 2: 用方法 III-2 制备的实施例

实施 例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)或 (IIb)** 的合成	(Ia)或 (Ib)的合 成
112		Rf = 0.65[25% EtOAc/HEX]	326.3/328. 3	comm	II-1	III-2
113		Rf = 0.70[30% EtOAc/HEX]	326	comm	II-1	III-2
114		Rf = 0.65[30% EtOAc/HEX]	328	comm	II-1	III-2
115		Rf = 0.55[25% EtOAc/HEX]	328	comm	II-1	III-2
116		Rf = 0.65[30% EtOAc/HEX]	361	comm	II-1	III-2
117		Rf = 0.63[30% EtOAc/HEX]	320	comm	II-1	III-2
118		Rf = 0.65[30% EtOAc/HEX]	352	comm	II-1	III-2
119		Rf = 0.65[30% EtOAc/HEX]	322	comm	II-1	III-2

实施 例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)或 (IIb)** 的合成	(Ia)或 (Ib)的合 成
120		Rf = 0.60[30% EtOAc/HEX]	322	comm	II-1	III-2
121		Rf = 0.60[30% EtOAc/HEX]	352	comm	II-1	III-2
122		Rf = 0.60[30% EtOAc/HEX]	361	comm	II-1	III-2
123		Rf = 0.58[30% EtOAc/HEX]	320	comm	II-1	III-2
124		Rf = 0.70[30% EtOAc/HEX]	326	comm	II-1	III-2
125		Rf = 0.65[30% EtOAc/HEX]	326	comm	II-1	III-2
126		Rf = 0.65[30% EtOAc/HEX]	322	comm	II-1	III-2
127		Rf = 0.60[30% EtOAc/HEX]	322	comm	II-1	III-2

实施例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)或 (IIb)** 的合成	(Ia)或 (Ib)的合 成
128		Rf = 0.65[30% EtOAc/HEX]	352	comm	II-1	III-2
129		Rf = 0.60[30% EtOAc/HEX]	352	comm	II-1	III-2
130		Rf = 0.70[30% EtOAc/HEX]	306	comm	II-1	III-2
131		Rf = 0.65[30% EtOAc/HEX]	306	comm	II-1	III-2
132		Rf = 0.68[30% EtOAc/HEX]	340	I-2	II-1	III-2
133		Rf = 0.63[30% EtOAc/HEX]	340	I-2	II-1	III-2
134		Rf = 0.25[30% EtOAc/HEX]	335	I-3	II-1	III-2
135		Rf = 0.25[30% EtOAc/HEX]	333	I-3	II-1	III-2

实施 例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)或 (IIb)** 的合成	(Ia)或 (Ib)的合 成
136		Rf = 0.48, [30%EtOAc/ HEX]	328	I-2	II-1	III-2
137		Rf = 0.50, [30%EtOAc/ HEX]	360	I-2	II-1	III-2
138		Rf = 0.43, [30%EtOAc/ HEX]	328	I-2	II-1	III-2
139		Rf = 0.45, [30%EtOAc/ HEX]	360	I-2	II-1	III-2

脚注:

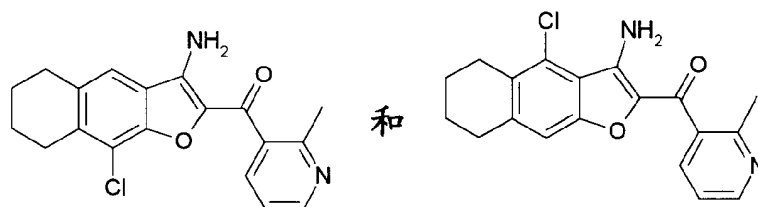
*下面是 LCMS 条件: HPLC-电雾化质谱(HPLC ES-MS)是用装有两个 Gilson 306 泵、一个 Gilson 215 自动取样器、一个 Gilson 二极管阵列检测器,一个 YMC Pro C-18 柱(2 X 23mm, 120 Å)的 Gilson HPLC 系统,和带有 z-喷雾电雾化离子化作用的 Micromass LCZ 单四极质谱仪得到的。谱图用 2 秒由 120-1000 amu 扫描。ELSD(蒸发光散射检测器)数据是以模拟信道得到的。用缓冲液 A(含有 0.02%TFA 的 2%乙腈 / 水)和缓冲液 B(含有 0.02%TFA 的 2%水 / 乙腈)以 1.5 毫升/分钟的速度梯度洗脱。样品是如下洗脱的: 90%A, 0.5 分钟至 95%B, 3.5 分钟, 保持 95%B, 0.5 分钟, 而后使柱回到初始条件, 0.1 分钟。总运行时间是 4.8 分钟。

**comm 是指商业上可提供的。

实施例 140 和 141

方法 III-3

3-氨基-9-氯-5,6,7,8-四氢-萘并[2,3-b]呋喃-2-基)-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(实施例 140)和 3-氨基-4-氯-5,6,7,8-四氢-萘并[2,3-b]呋喃-2-基)-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(实施例 141)的制备



实施例 140

实施例 141

向搅拌的由方法 II-5 制备的 4-氯-3-羟基-5,6,7,8-四氢-萘-2-腈和 1-氯-3-羟基-5,6,7,8-四氢-萘-2-腈 5,6,7,8-四氢-3-氨基-2-萘酚(50 毫克, 0.24 mmol)的混合物和 2-溴-1-(2-甲基-吡啶-3-基)-乙酮(51.5 毫克, 0.24 mmol, 1.0 当量)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(1.0 毫升)溶液中加入 DBU(109.8 毫克, 0.72 mmol, 3.0 当量)。将暗褐色反应混合物在 110 °C 下搅拌 17 小时。然后将反应物倾倒在乙酸乙酯(10 毫升)和水(10 毫升)中。分离各层后, 将水层用乙酸乙酯(3 x 10ml)提取。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空蒸发。将粗产品首先通过制备 HPLC, 而后通过制备 TLC 纯化, 用 20%乙酸乙酯-己烷溶液洗脱。得到所需产物(8.8 毫克, 8.0%)和(4.6 毫克, 5.6%)的黄色固体。实施例 140: ¹H-NMR(CD₃CN)δ 8.59(dd, J = 1.8, 4.7 Hz, 1H), 7.91(dd, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.31(m, 1H), 6.46(br s, 2H, NH₂), 2.92(m, 4H), 2.57(s, 3H), 1.85(m, 4H); MS LC-MS(MH⁺ = 341); 实施例 141: ¹H-NMR(CD₃CN)δ 8.58(dd, J = 1.8, 4.7 Hz, 1H), 7.86(dd, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 7.30(m, 1H), 7.05(s, 1H), 6.67(br s, 2H, NH₂), 2.88(m, 4H), 2.55(s, 3H), 1.84(m, 4H); MS LC-MS(MH⁺ = 341)。

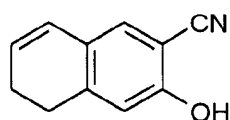
25

实施例 142

方法 III-4

(3-氨基-7,8-二氢-萘并[2,3-b]呋喃-2-基)-(2,4-二氯-苯基)-甲酮的制备

步骤 1: 原料 3-羟基-5,6-二氢-萘-2-腈的制备

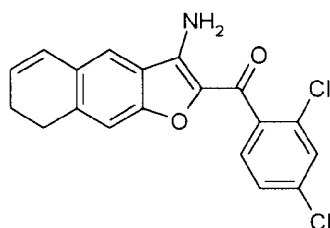


向 3-羟基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-腈(150 毫克, 0.8 mmol)在 2 毫升无水 THF 的悬浮液中加入在 THF 中的 2M LiBH₄(0.6 毫升, 1.2 mmol, 1.5 当量)和 0.5 毫升无水甲醇。将反应在 40℃下摇动 2 小时。

- 5 向此中加入 5 毫升水和一些 1N HCl, 直到 pH 值=2。混合物用乙酸乙酯提取 3 次, 并用 genavac 在高温下干燥。得到的暗色液体(约 100 毫克)可直接在下一步反应中使用。

步骤 2: (3-氨基-7,8-二氢-萘并[2,3-b]呋喃-2-基)-(2,4-二氯-苯基)-甲酮的制备

10



向得自步骤 1 的 3-羟基-5,6-二氢-萘-2-腈(100 毫克, 0.58 mmol)和 2,4-二氯苯甲酰甲基氯(144 毫克, 0.64 mmol, 1.1 当量)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(2 毫升)溶液中加入碳酸钾(161 毫克, 1.2 mmol, 2 当量)。

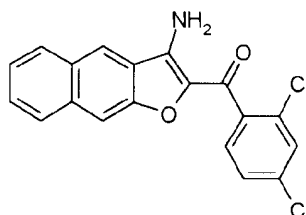
- 15 反应混合物在 90℃下摇动 17 小时。将混合物冷却到室温, 倒入乙酸乙酯和水中。分离有机相, 将水层用乙酸乙酯提取两次。合并乙酸乙酯提取液和最初的有机层, 并真空蒸发。将粗产品用 HPLC 纯化, 得到 39.4 毫克(两步收率 14%)(3-氨基-7,8-二氢-萘并[2,3-b]呋喃-2-基)-(2,4-二氯-苯基)-甲酮的棕色油。¹H-NMR(丙酮-d₆)δ 7.63-7.61(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.52-7.54(m, 1H), 7.13(s, 1H), 7.04(br, s, 2H), 6.59(tt, J = 10 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.07(m, 1H), 2.92(t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.33(m, 2H); MS LC-MS(MH⁺ = 358.1/360.1); R_f = 0.51, 30% 乙酸乙酯-己烷。
- 20

实施例 143

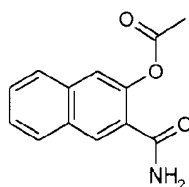
25

方法 III-5

(3-氨基-萘并[2,3-b]呋喃-2-基)-(2,4-二氯-苯基)-甲酮的制备



步骤 1: 原料乙酸 3-氨基甲酰基-萘-2-基酯的制备

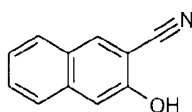


5

在 0℃ 向 3-羟基-萘-2-甲酰胺(10.0 克, 53.42 mmol, 1.0 当量)的无水吡啶(11 毫升)溶液中加入乙酸酐(6.3 毫升, 66.77 mmol, 1.25 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应沉淀出的沉淀过滤, 并用己烷(4 X 50 毫升)洗涤直到滤液变澄清, 提供 10.08 克(82.3%)的产物。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.20(s, 1H), 8.00(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.62-7.55(m, 2H), 7.45(br s, 1H), 2.25(s, 3H); LC-MS(ES MH⁺ = 230); R_f = 0.15(50% 乙酸乙酯-己烷)。

10

步骤 2: 原料 3-羟基-萘-2-腈的制备



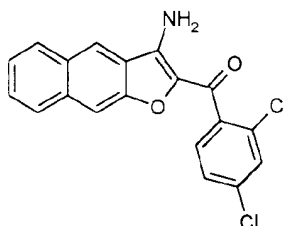
15

将乙酸 3-氨基甲酰基-萘-2-基酯(10.08 克, 43.97 mmol, 1.0 当量)和 2.0 M 亚硫酸氯在二氯甲烷(90 毫升)中的混合物搅拌回流 2 小时。蒸发溶剂, 残余物在水(20 毫升)、甲醇(400 毫升)和 2N 氢氧化钠溶液(75 毫升)中稀释。反应混合物在 35℃ 下搅拌 2 小时, 用 2N HCl 酸化到 pH = 1, 而后用乙酸乙酯(3X)提取。合并的有机层用水、盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 在 MPLC(Biotage)上纯化, 用 20% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到 4.77 克(64.6%)产物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 11.06(s,

20

1H), 8.40(s, 1H), 7.86(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.51(m, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 7.30(s, 1H); $R_f = 0.40$ (50%乙酸乙酯-己烷)。

步骤3: 标题化合物: (3-氨基-萘并[2,3-b]呋喃-2-基)-(2,4-二氯-苯基)甲
5 酮的制备

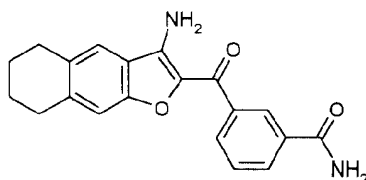


向搅拌的、得自步骤2的3-氨基-萘-2-腈(200毫克, 1.18 mmol)和
2,2',4'-三氯苯乙酮(317毫克, 1.42 mmol, 1.2当量)的无水N,N-二甲基
10 甲酰胺(4.7毫升)溶液中加入碳酸钾(326.7毫克, 2.36 mmol, 2.0当量),
将橙色的反应混合物在80℃下搅拌16小时。将得到的暗红色反应物用
乙酸乙酯和水稀释。有机层用饱和氯化铵水溶液、水、盐水洗涤, 硫
酸镁干燥。减压除去溶剂, 将粗产品在MPLC(Biotage)上纯化, 用15%
乙酸乙酯-己烷洗脱。用乙醚-己烷结晶, 提供243毫克(57.7%)所需的
15 萘并呋喃。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 8.66(s, 1H), 7.99(d, J = 8.1 Hz, 1H),
7.93(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.76(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72(br
s, 2H), 7.63-7.42(m, 4H); LC-MS(ES MH⁺ = 356)。

20 实施例 144

方法 III-6

3-(3-氨基-5,6,7,8-四氢萘并[2,3-b]呋喃-2-羰基)苯甲酰胺的制备



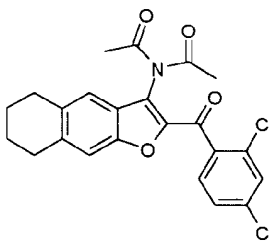
向 3-(3-氨基-5,6,7,8-四氢萘并[2,3-b]呋喃-2-羰基)-苄腈(实施例
25 62, 100毫克, 0.32 mmol)的丙酮(5.0毫升)和水(3.0毫升)溶液中加入含

有 25%过氧化氢的过碳酸钠(496 毫克, 3.16 mmol, 10 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。浓缩挥发性溶剂, 残余物用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 和用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 并将粗产品用乙酸乙酯-己烷重结晶, 提供 14.9 毫克(14.1%)产物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.71(d, J = 1.5, 1H), 8.35(dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.13(dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.65(m, 3H), 7.19(br, s, 2H), 7.03(br, s, 2H), 2.89(m, 4H), 1.84(m, 4H); LC-MS(ES MH⁺ = 335, RT = 2.77 min)。R_f = 0.10(50%乙酸乙酯-己烷)。

10

实施例 145方法 III-7

N-乙酰基-N-[2-(2,4-二氯苯甲酰基)-5,6,7,8-四氢萘并[2,3-b]呋喃-3-基]乙酰胺的制备



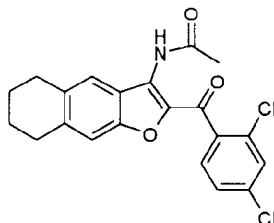
15

将得自实施例 142 的(3-氨基-5,6,7,8-四氢萘并[2,3-b]呋喃-2-基)(2,4-二氯苯基)甲酮(150 毫克, 0.46 mmol)、乙酰氯(0.16 毫升, 2.3 mmol, 5.0 当量)和二异丙基乙胺聚苯乙烯树脂(245 毫克, 0.92 mmol, 2.0 当量, 以 3.77 摩尔/克加载)于二氯乙烷(4.6 毫升)中的混合物在 70 °C 下摇动 15 小时。滤过树脂, 并用二氯甲烷(2 X 10 毫升)、甲醇(2 X 10 毫升)和二氯甲烷(2 X 10 毫升)洗涤。滤液在真空中蒸发。用乙醚-己烷结晶, 得到 73.2 毫克(35.8%)的白色固体。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 7.82(s, 1H), 7.62(d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.61(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46(br s, 2H), 2.84(m, 4H), 2.20(s, 6H), 1.73(br s, 4H); MS GC-MS(MH⁺ = 444/445); R_f = 0.55(25%乙酸乙酯-己烷)。

25

实施例 146方法 III-8a

N-[2-(2,4-二氯苯甲酰基)-5,6,7,8-四氢萘并[2,3-b]呋喃-3-基]-
乙酰胺的制备



- 5 向 N-乙酰基-N-[2-(2,4-二氯苯甲酰基)-5,6,7,8-四氢萘并[2,3-b]呋喃-3-基]-乙酰胺(40 毫克, 0.09 mmol)的无水 THF(1.8 毫升)溶液中加入 2N 氢氧化钠溶液(1.8 毫升), 并将反应混合物在 100℃下搅拌 1 小时。将反应用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵水溶液、水和盐水洗涤。然后有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并减压蒸发。将粗产品在 MPLC(Biotage)上
- 10 纯化, 用 5%乙酸乙酯-己烷洗脱, 提供 24.5 毫克(67.6%)的黄色泡沫。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 10.22(s, 1H), 7.79(t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.58(d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 2.84-2.79(m, 4H), 2.06(s, 3H), 1.74-1.72(m, 4H); LC-MS(ES MH⁺ = 402); R_f = 0.68(25%乙酸乙酯-己烷)。

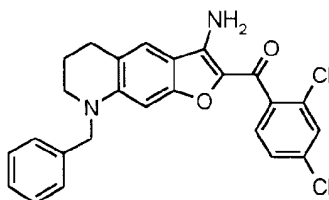
15

实施例 147

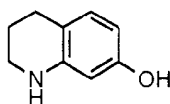
方法 II-8b

(3-氨基-8-苄基-5,6,7,8-四氢-呋喃并[3,2-g]喹啉-2-基)-
(2,4-二氯-苯基)-甲酮的制备

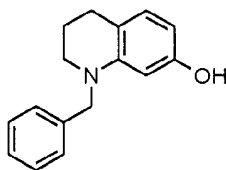
20



步骤 1: 中间体 1,2,3,4-四氢-喹啉-7-酚的制备



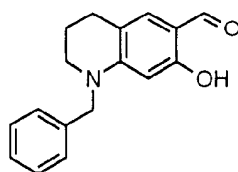
将 PtO_2 (528 毫克, 2.33 mmol) 加入到干燥烧瓶中。在用氩气吹扫烧瓶后加入乙醇(70 毫升), 四氢呋喃(70 毫升)和氯化氢(7.6 毫升, 2N)。在氩气氛下向烧瓶中加入喹啉-7-酚(1000 毫克, 6.89 mmol)。将溶液脱气, 而后用氩气灌注。通过一个气球向烧瓶中引入氢气。将混合物在 H_2 氛围下在室温下搅拌过夜。过滤混合物, 并将滤液浓缩。将得到的残余物通过 MPLC(Biotage) 纯化, 提供 730 毫克(71%) 标题化合物。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 6.77(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.10(dd, $J = 8.0$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 5.95(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.24(t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.66(t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.44(m, 2H); $R_f = 0.74$, 50% 乙酸乙酯-己烷。
 步骤 2: 中间体 1-苄基-1,2,3,4-四氢-喹啉-7-酚的制备



向步骤 1 的 1,2,3,4-四氢-喹啉-7-酚(200 毫克, 1.34 mmol) 的无水 N,N-二甲基-甲酰胺(5 毫升)溶液中加入溴甲基-苯(229 毫克, 1.34 mmol), 和碳酸钾(556 毫克, 4.02 mmol)。反应混合物在 60°C 下搅拌过夜。向反应混合物中加入一些水, 并用二氯甲烷提取若干次。将有机层合并, 用硫酸镁干燥, 并过滤。溶液真空蒸发。将粗品残余物通过 MPLC(biotage) 纯化, 提供 297 毫克(93%) 的标题化合物。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 7.35-7.20(m, 5H), 6.81(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.05(dd, $J = 7.8$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 5.98(d, 2.5 Hz, 1H), 4.53(bs, 1H), 4.44(s, 2H), 3.34(t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.73(t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.98(m, 2H); MS LC-MS($\text{MH}^+ = 240.1$), LC MS RT: 3.08 分钟。

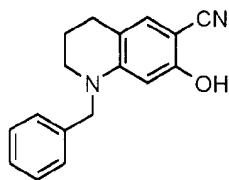
步骤 3: 中间体 1-苄基-7-羟基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-甲醛的制备

25



向步骤 2 的 1-苄基-1,2,3,4-四氢-喹啉-7-酚(297 毫克, 1.24 mmol) 的无水乙腈(6 毫升)溶液中加入氯化镁(177 毫克, 1.86 mmol)、三乙胺(650 μ L, 4.65 mmol)和多聚甲醛(251 毫克, 8.38 mmol)。将反应混合物
 5 回流半小时。加入一些水和饱和氯化铵水溶液, 直到 pH 值= 7。用乙醚提取若干次。将有机层合并, 用硫酸镁干燥, 并过滤。真空蒸发溶液。粗品残余物通过制备 TLC 纯化, 用 25% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 提供 50 毫克(15%)标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃) δ 11.4(s, 1H), 9.38(s, 1H), 7.30-7.20(m, 3H), 7.14-7.10(m, 2H), 6.94(s, 1H), 5.93(s, 1H),
 10 4.48(s, 2H), 3.36(t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.68(t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.93(m, 2H); MS LC-MS(MH⁺ = 268.5), LC MS RT: 3.24 分钟。

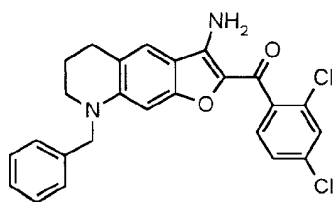
步骤 4: 中间体 1-苄基-7-羟基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-腈的制备



15 向步骤 3 的 1-苄基-7-羟基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-甲醛(45 毫克, 0.17 mmol)的乙酸(0.38 毫升, 6.6 mmol)溶液中加入硝基乙烷(0.24 毫升, 3.4 mmol)和乙酸钠(270 毫克, 3.4 mmol)。将反应混合物在密封管中于 115 $^{\circ}$ C 下加热过夜。加入一些水, 用乙醚提取。合并有机层并真空蒸发。
 20 通过制备 TLC 纯化, 用 10% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 提供 20 毫克(45%)标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.36-7.21(m, 3H), 7.18-7.14(m, 2H), 6.99(s, 1H), 5.98(s, 1H), 4.48(s, 2H), 3.41(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.70(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(m, 2H)。

步骤 5: (3-氨基-8-苄基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[3,2-克]喹啉-2-基)-(2,4-二氯-苯基)-甲酮的制备

25



此化合物是由步骤 4 的 1-苄基-7-羟基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-腈(20 毫克, 0.08 mmol)以对于[(3-氨基-6-碘代苯并咪唑-2-基)-(2,4-二氯-苯基)-甲酮所描述的方式制备, 提供 10 毫克(29%)标题化合物的黄色固体。

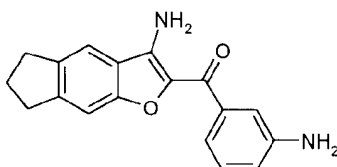
- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 7.44-7.40(m, 2H), 7.33-7.22(m, 4H), 7.18(s, 1H), 7.15-7.13(m, 2H), 6.25(s, 1H), 5.96(bs, 2H), 4.52(s, 2H), 3.47(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.89(t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.03(m, 2H); MS LC-MS($\text{MH}^+ = 451.3$), LC MS RT: 3.81 分钟。

10

实施例 148

方法 III-9

(3-氨基-6,7-二氢-5H-1-氧杂-对称引达省-2-基)-(3-氨基-苯基)-甲酮的制备



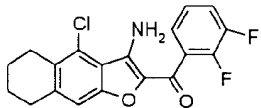
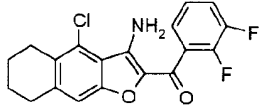
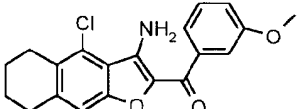
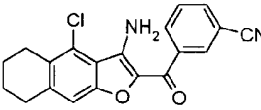
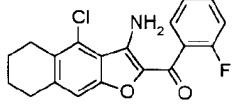
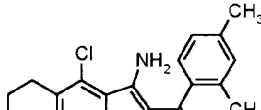
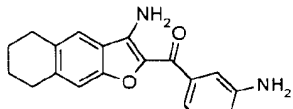
15

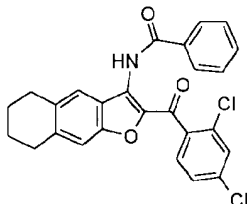
- 向烘干的烧瓶中放置 10%钨/C(4.0 毫克, 0.01 当量), 排空空气并将氩气注满烧瓶。向烧瓶中加入在 1:1 = V/V 乙酸乙酯/乙醇(100 毫升)中的(3-氨基-6,7-二氢-5H-1-氧杂-对称引达省-2-基)-(3-氨基-苯基)-甲酮(120 毫克, 0.37 mmol)。将反应混合物在 H_2 中搅拌 18 小时。用硅藻土
- 20 垫过滤反应混合物, 用 EtOAc 彻底冲洗硅藻土垫。浓缩溶液, 将产物通过 MPLC(Biotage)纯化, 用 70/30 = V/V 己烷/乙酸乙酯洗脱, 而后再用己烷研制, 得到产物的黄色固体(38.2 毫克, 35.1%)。1H-NMR(丙酮- d_6) δ 7.72(s, 1H), 7.49(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.23(m, 1H), 6.88(br, s, 3H), 4.83(br, s, 2H), 2.98(m, 4H), 2.10(m, 2H); MS ES($\text{MH}^+ =$
- 25 293); $R_f = 0.25$, 己烷/EtOAc = 50/50。

表 3 中的其它化合物可以与如上所述(方法 III-3 到 III-9)同样的方式, 通过选择合适的起始原料制备, 所述原料可以买到和/或可由本文中的教导合成, 和用如上所述的方法或其它本领域已知的标准化学方法制备。

5

表 3: 用方法 III-2 到 III-9 制备的实施例

实施 例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
149		RT = 4.11	362	comm	II-5	III-3
150		RT = 4.23	371	comm	II-5	III-3
151		RT = 4.23	356	comm	II-5	III-3
152		RT = 3.92	351	comm	II-5	III-3
153		RT = 4.03	344	I-2	II-5	III-3
154		RT = 4.33	354	comm	II-5	III-3
155		Rf = 0.38[50% EtOAc/HEX]	307	comm	II-2	III-9

实施 例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
156		Rf = 0.28[5% EA/Hex]	元素分 析: C ₂₆ H ₁₉ Cl ₂ NO ₃ : %C 66.6 %H 4.20 %N 2.99, 测定值: %C 66.61 %H 4.17 %N 2.99	comm	II-2	III-8

Footnotes:

*下面是 LCMS 条件: HPLC-电雾化质谱(HPLC ES-MS)是用装有两个 Gilson 306 泵、一个 Gilson 215 自动取样器、一个 Gilson 二极管阵列检测器,一个 YMC Pro C-18 柱(2 X 23 mm, 120 A)的 Gilson HPLC 系统,和带有 z-喷雾电雾化离子化作用的 Micromass LCZ 单四极质谱仪得到的。谱图用 2 秒由 120-1000 amu 扫描。ELSD(蒸发光散射检测器)数据是以模拟信道得到的。用缓冲液 A(含有 0.02%TFA 的 2%乙腈 / 水)和缓冲液 B(含有 0.02%TFA 的 2%水 / 乙腈)以 1.5 毫升/分钟的速度梯度洗脱。样品是如下洗脱的: 90%A, 0.5 分钟至 95%B, 3.5 分钟, 保持 95%B, 0.5 分钟, 而后使柱回到初始条件, 0.1 分钟。总运行时间是 4.8 分钟。

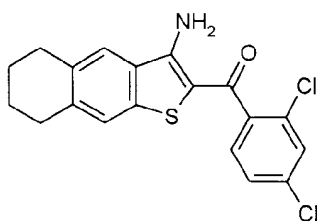
**comm 是指商业上可提供的。

实施例 157

15

方法 IV: 苯并噻吩的制备

(3-氨基-5,6,7,8-四氢-萘并[2,3-b]噻吩-2-基)-(2,4-二氯苯基)甲酮的制备

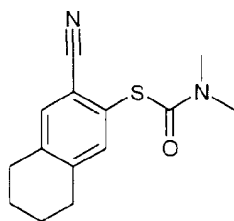


步骤 1: 二甲基硫代氨基甲酸 O-(3-氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)酯的制备

在 0℃ 下向方法 II-2 中制备的 3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-腈(3.00 克, 17.3 mmol)的丙酮(60 毫升)溶液中滴加加入氢氧化钾(1.07 克, 19.1 mmol, 1.1 当量)的水(40 毫升)溶液。搅拌 45 分钟后, 在 0℃ 下用 30 分钟加入二甲基硫代氨基甲酰氯(2.35 克, 19.1 mmol, 1.1 当量)的丙酮(40 毫升)溶液。然后将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 并倾倒在乙酸乙酯和水中。有机层用饱和氯化铵水溶液、水和盐水洗涤。合并的水溶液用乙酸乙酯再提取, 并将有机洗涤液用硫酸镁干燥, 和减压蒸发。将粗品油用乙醚/己烷结晶, 得到二甲基-硫代氨基甲酸 O-(3-氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)酯(2.90g, 64.3%)的米色固体。¹H-NMR(丙酮-d₆)δ 7.46(s, 1H), 6.98(s, 1H), 3.43(d, J = 4.2 Hz, 6H), 2.80(m, 4H), 1.81(m, 4H); MS ES(MH⁺ = 261)。R_f = 0.70(30% 乙酸乙酯-己烷)。

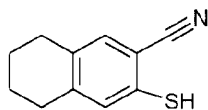
步骤 2: 二甲基-硫代氨基甲酸 S-(3-氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)酯的制备

15



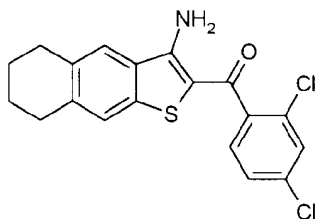
在氩气氛中将二甲基-硫代氨基甲酸 O-(3-氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)酯(2.90 克, 11.1 mmol)在 190℃ 熔融加热 6 小时。将反应冷却到室温, 得到的褐色固体在 MPLC(Biotage)上纯化, 用 20% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到二甲基硫代氨基甲酸 S-(3-氨基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)酯的白色固体(2.30 克; 79.3%)。¹H-NMR(丙酮-d₆)δ 7.55(s, 1H), 7.36(s, 1H), 3.05(br d, 6H), 2.83(m, 4H), 1.82(m, 4H); MS ES(MH⁺ = 261.0), R_f = 0.45, 30% 乙酸乙酯-己烷)。

步骤 3: 3-巯基 5,6,7,8-四氢萘-2-腈的制备



在氩气氛中于 0℃ 下向二甲基硫代氨基甲酸 S-(3-氰基-5,6,7,8-四氢
 5 萘-2-基)酯(1.00 克, 3.84 mmol)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(10 毫升)溶液
 中滴加 25% 甲醇钠的甲醇溶液(2.6 毫升, 11.5 mmol, 3.0 当量)。将得
 到的黄色反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物倾倒在冷的
 2N HCl(100ml)中, 而后用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用硫酸镁干
 燥, 减压蒸发, 得到 700 毫克(96%)粗品 3-巯基 5,6,7,8-四氢萘-2-腈。

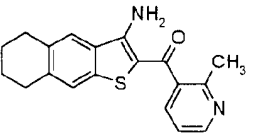
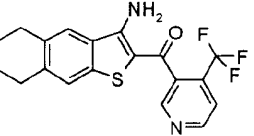
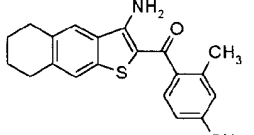
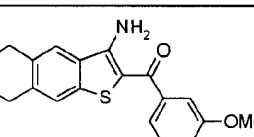
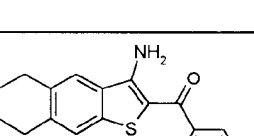
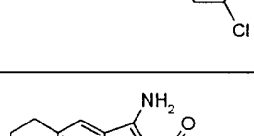
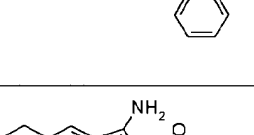
步骤 4: 标题化合物: (3-氨基-5,6,7,8-四氢萘并[2,3-b]噻吩-2-基)-(2,4-
 10 二氯苯基)甲酮的制备

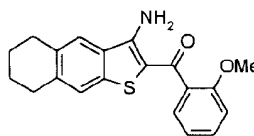
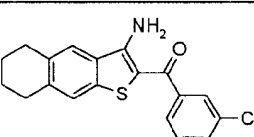
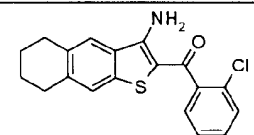


向粗品 3-巯基-5,6,7,8-四氢萘-2-腈(121 毫克, 0.64 mmol)和 2,2',4'-
 15 三氯苯乙酮(143 毫克, 0.64 mmol, 1.0 当量)的无水 N,N-二甲基甲酰胺
 (5 毫升)溶液中加入粉末氢氧化钾(177 毫克, 1.28 mmol, 2.0 当量)。反
 应混合物在氩气氛中于 80℃ 下搅拌 16 小时。将褐色的反应混合物冷
 却, 倒入到乙酸乙酯和水中。有机层用水、盐水洗涤, 硫酸镁干燥。
 减压除去溶剂, 粗产品在 MPLC(Biotage)上纯化, 用 30% 乙酸乙酯-己
 烷洗脱。用己烷研制, 提供 92.4 毫克(38.4%)的所述苯并噻吩。¹H-
 20 NMR(丙酮-d₆)δ 7.88(br, s, 3H), 7.62(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.53(m,
 2H), 7.42(s, 1H), 2.85(m, 4H), 1.83(m, 4H); MS ES(MH⁺ = 376/378);
 R_f = 0.60(30% 乙酸乙酯-己烷)。

表 4 中的其它化合物可以以同样的方式制备, 只是分子右手部分
 (当其在表 4 中出现时)可以通过使用合适的起始原料改变, 所述原料可
 25 以买到和/或可由本文中的教导合成, 和用如上所述的方法或其它本领域
 已知的标准化学方法制备。

表 4: 用方法 IV 制备的实施例

实施例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
158		Rf = 0.25, [30% EtOAc/HEX]	323	I-4	IV	IV
159		Rf = 0.38, [30% EtOAc/HEX]	377	I-4	IV	IV
160		Rf = 0.65, [30% EtOAc/HEX]	336	comm	IV	IV
161		Rf = 0.60, [30% EtOAc/HEX]	356	I-2	IV	IV
162		Rf = 0.62, [30% EtOAc/HEX]	342/344	comm	IV	IV
163		Rf = 0.52, [30% EtOAc/HEX]	342/344	comm	IV	IV
164		Rf = 0.38, [30% EtOAc/HEX]	338	comm	IV	IV

实施 例	结构	Rf(TLC 溶剂) 或 RT(分钟)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III)** 的合成	(IIa)** 的合成	(Ia)的 合成
165		Rf = 0.45, [30% EtOAc/HEX]	338	comm	IV	IV
166		Rf = 0.40, [30% EtOAc/HEX]	333	comm	IV	IV
167		Rf = 0.40, [30% EtOAc/HEX]	360/362	I-2	IV	IV

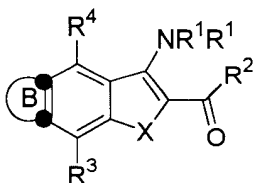
脚注:

*下面是 LCMS 条件: HPLC-电雾化质谱(HPLC ES-MS)是用装有两个 Gilson 306 泵、一个 Gilson 215 自动取样器、一个 Gilson 二极管阵列检测器,一个 YMC Pro C-18 柱(2 X 23 mm, 120 A)的 Gilson HPLC 系统,和带有 z-喷雾电雾化离子化作用的 Micromass LCZ 单四极质谱仪得到的。谱图用 2 秒由 120-1000 amu 扫描。ELSD(蒸发光散射检测器)数据是以模拟信道得到的。用缓冲液 A(含有 0.02%TFA 的 2%乙腈 / 水)和缓冲液 B(含有 0.02%TFA 的 2%水 / 乙腈)以 1.5 毫升/分钟的速度梯度洗脱。样品是如下洗脱的: 90%A, 0.5 分钟至 95%B, 3.5 分钟, 保持 95%B, 0.5 分钟, 而后使柱回到初始条件, 0.1 分钟。总运行时间是 4.8 分钟。

**comm 是指商业上可提供的。

用上述方法和代之以合适的起始原料,可以制备其它式(Ia)和式(Ib)化合物, 比如在以下的表 5 和 6 中所示的化合物。





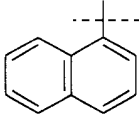

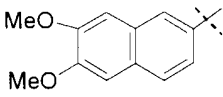

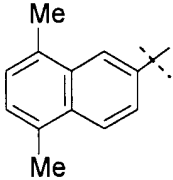

表 5

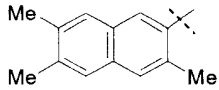




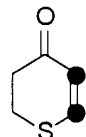









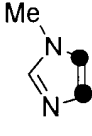
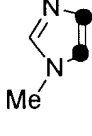
(Ia)

5

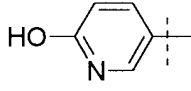
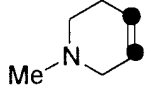
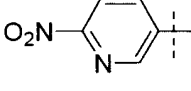
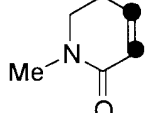
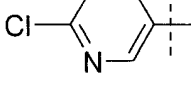

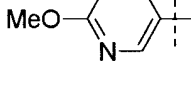

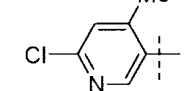

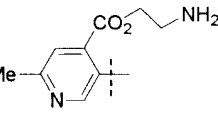

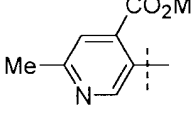
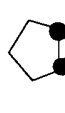
实施 例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 耦合的 点以符号●表示)
168	O	NH ₂	Ph	H	H	
169	O	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	H	
170	O	NH ₂		H	H	
171	S	NH ₂		H	H	
172	O	N[C(O)Me] ₂	2,4-diCl-Ph	OH	H	

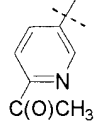

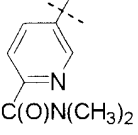

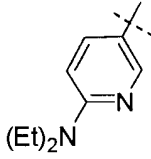

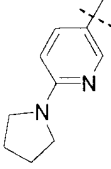

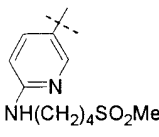

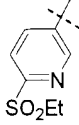

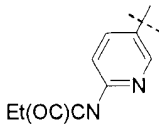

实施 例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 耦合的 点以符号●表示)
173	O	NH[C(O)Me]	2,4-diCl-Ph	H	H	
174	O	NH[C(O)Ph]	2,4-diCl-Ph	H	H	
175	O	N(n-Pr) ₂	2,4-diCl-Ph	H	H	
176	O	NHEt	2,4,6-trCl-Ph	H	H	
177	O	NH ₂		H	H	
178	O	NH ₂		H	H	
179	O	NH ₂		H	H	

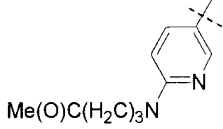







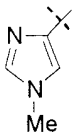



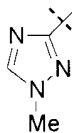

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 稠合的点以符号●表示)
180	S	NH ₂		H	OH	
181	O	NH ₂	4-Cl-Ph-	H	H	
182	O	NH ₂	3-NO ₂ Ph-	H	H	
183	O	NH ₂	4-CN-Ph-	H	H	
184	O	NH ₂	2,4,6-triCl-Ph-	H	H	
185	O	NH ₂	3,4,5-triMe-Ph	H	H	
186	O	NH ₂	4-CF ₃ -Ph-	H	H	





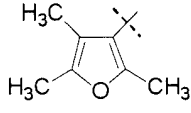
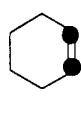
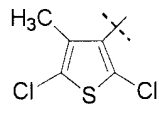
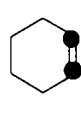
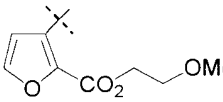
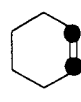
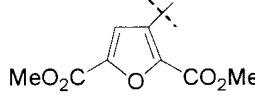
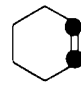
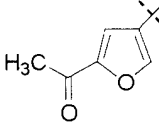
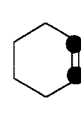
实施 例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 稠合的 点以符号●表示)
187	O	NH ₂	3-CH ₃ CO-Ph	H	H	
188	O	NH ₂	4-(COOH)-Ph-	H	H	
189	O	NH ₂	3-(CO ₂ Et)-Ph-	H	H	
190	O	NH ₂	4-[CON(Me) ₂]-Ph	H	H	
191	O	NH ₂	3-(NHCH ₂ CH ₂ SO ₂ Me)-Ph	H	H	
192	O	NH ₂	4-(NHSO ₂ Me)-Ph	H	H	
193	O	NH ₂	3-(NHCOEt)-Ph	H	H	

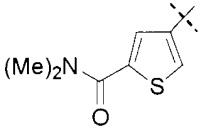

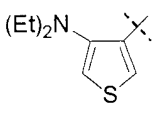

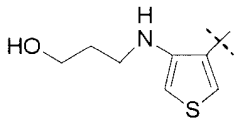

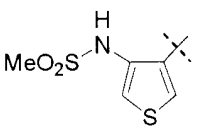

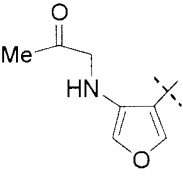

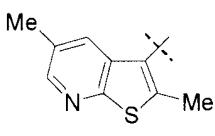

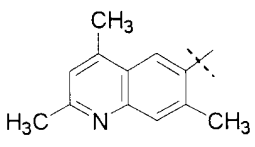

实施 例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 稠合的 点以符号●表示)
194	O	NH ₂	4-(NH-(CH ₂) ₄ -COMe)-Ph	H	H	
195	O	NH ₂		H	H	
196	O	NH ₂		H	H	
197	O	NH ₂		H	H	
198	O	NH ₂		H	H	
199	O	NH ₂		H	H	
200	O	NH ₂		H	H	

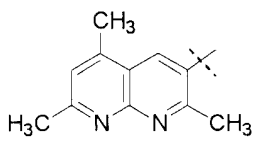
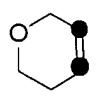
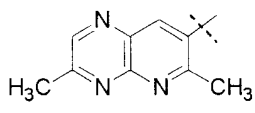

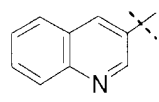

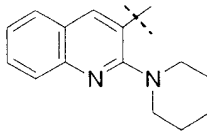

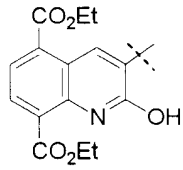

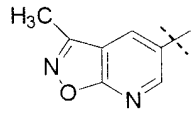

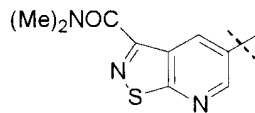

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 稠合的点以符号●表示)
201	O	NH ₂		H	H	
202	O	NH ₂		H	H	
203	O	NH ₂		H	H	
204	O	NH ₂		H	OH	
205	O	NH ₂		OH	H	
206	S	NH ₂		F	H	
207	O	NH ₂		F	H	

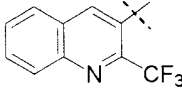

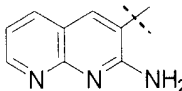

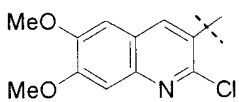
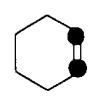
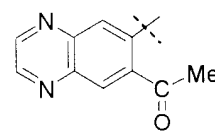
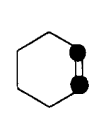
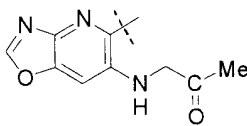
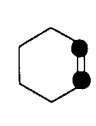
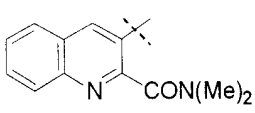
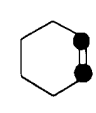
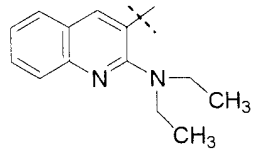
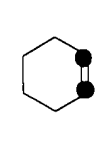
实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 稠合的 点以符号●表示)
208	O	NH ₂		Cl	H	
209	O	NH ₂		F	H	
210	O	NH ₂		OH	H	
211	O	NH ₂		H	Cl	
212	O	NH ₂		H	F	
213	S	NH ₂		F	H	
214	S	NH ₂		Cl	H	

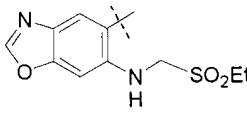

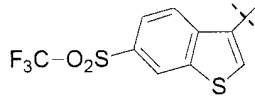
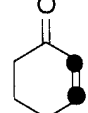
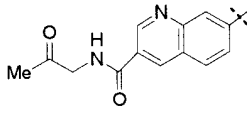
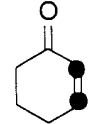
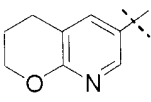
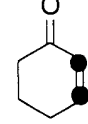
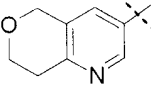
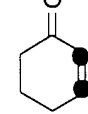
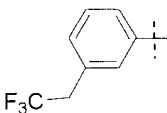
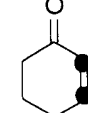
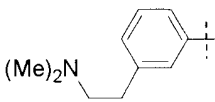
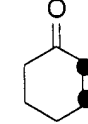
实施 例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 耦合的 点以符号●表示)
215	S	NH ₂		H	Cl	
216	S	NH ₂		F	H	
217	S	NH ₂		H	F	
218	O	NH ₂		H	Cl	
219	O	NH ₂		CF ₃	H	
220	O	NH ₂		OC F ₃	H	
221	O	NH ₂		CH ₃	H	

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 稠合的 点以符号●表示)
222	O	NH ₂		H	F	
223	O	NH ₂		H	Cl	
224	O	NH ₂		H	OH	
225	O	NH ₂		H	H	
226	O	NH ₂		H	Cl	
227	O	NH ₂		H	OH	
228	O	NH ₂		H	F	

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 耦合的 点以符号●表示)
229	O	NH ₂		OH	H	
230	O	NH ₂		H	F	
231	O	NH ₂		H	H	
232	O	NH ₂		H	F	
233	O	NH ₂		F	H	
234	S	NH ₂		Cl	H	
235	S	NH ₂		OC H ₃	H	

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 耦合的 点以符号●表示)
236	S	NH ₂		H	H	
237	S	NH ₂		H	H	
238	O	NHEt		F	H	
239	O	N(Me) ₂		OC F ₃	H	
240	O	NH ₂		F	H	
241	O	NH ₂		Cl	H	
242	O	NH ₂		H	H	

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 耦合的 点以符号●表示)
243	O	NH ₂		H	H	
244	O	NH ₂		OH	H	
245	O	NH ₂		H	H	
246	O	NH ₂		H	H	
247	O	NH ₂		H	H	
248	O	NH ₂		H	H	
249	O	NH ₂		H	H	

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 耦合的 点以符号●表示)
250	O	NH ₂		H	H	
251	O	NH ₂		H	H	
252	O	NH ₂		H	H	
253	O	NH ₂		H	H	
254	O	NH ₂		H	H	
255	O	NH ₂		H	H	
256	O	NH ₂		H	H	

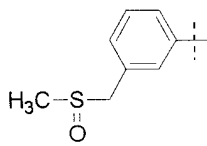
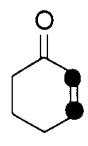
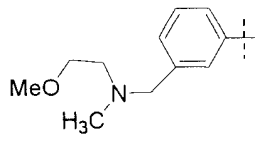
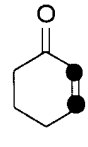
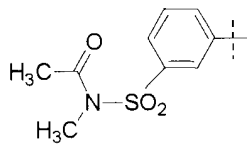
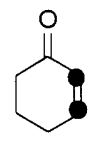
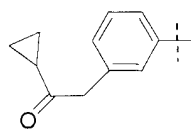
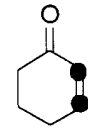
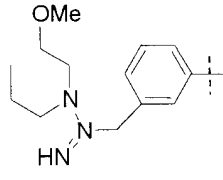
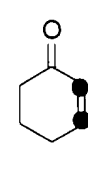
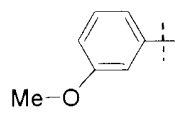
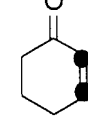
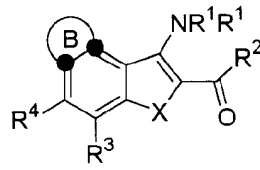
实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ia 耦合的 点以符号●表示)
257	O	NH ₂		H	H	
258	O	NH ₂		H	H	
259	O	NH ₂		H	H	
260	S	NH ₂		H	H	
261	O	NH ₂		H	H	
262	O	NHMe		H	H	





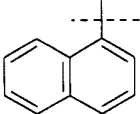

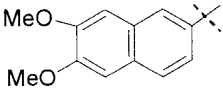

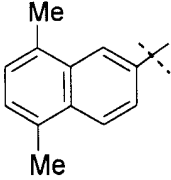

表 6

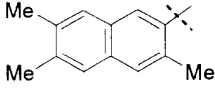




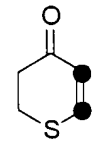









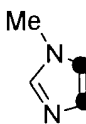
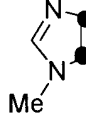
(Ib)


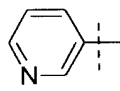

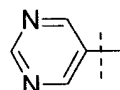

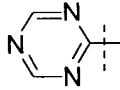

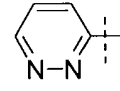

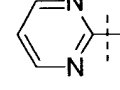

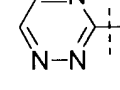
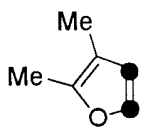
5

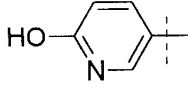
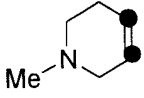
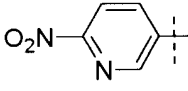
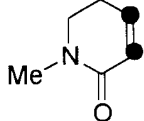
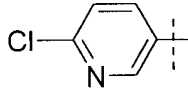

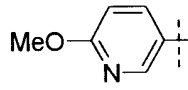

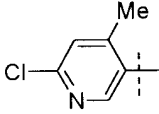

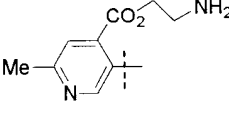

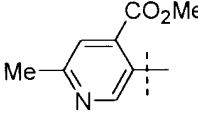

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 稠合的 点由符号●表示)
263	O	NH ₂	Ph	H	H	
264	O	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	H	
265	O	NH ₂		H	H	
266	S	NH ₂		H	H	
267	O	N[C(O)Me] ₂	2,4-diCl-Ph	OH	H	

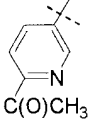

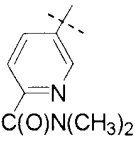

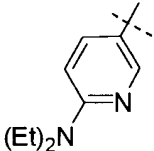

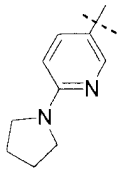

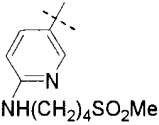

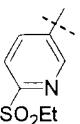

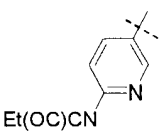

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 耦合的 点由符号●表示)
268	O	NH[C(O)Me]	2,4-diCl-Ph	H	H	
269	O	NH[C(O)Ph]	2,4-diCl-Ph	H	H	
270	O	N(n-Pr) ₂	2,4-diCl-Ph	H	H	
271	O	NHEt	2,4,6-trCl-Ph	H	H	
272	O	NH ₂		H	H	
273	O	NH ₂		H	H	
274	O	NH ₂		H	H	

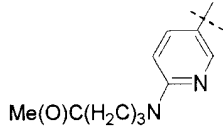

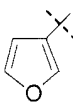

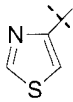

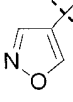

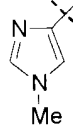

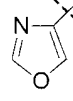

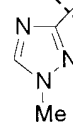

实施 例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 稠合的 点由符号●表示)
275	S	NH ₂		H	OH	
276	O	NH ₂	4-Cl-Ph-	H	H	
277	O	NH ₂	3-NO ₂ Ph-	H	H	
278	O	NH ₂	4-CN-Ph-	H	H	
279	O	NH ₂	2,4,6-triCl-Ph-	H	H	
280	O	NH ₂	3,4,5-triMe-Ph	H	H	
281	O	NH ₂	4-CF ₃ -Ph-	H	H	





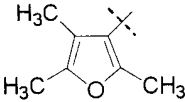

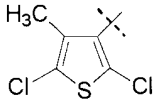

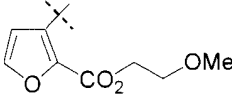

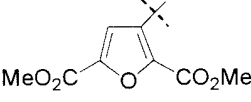

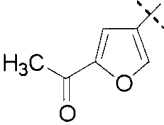

实施 例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 稠合的 点由符号●表示)
282	O	NH ₂	3-CH ₃ CO-Ph	H	H	
283	O	NH ₂	4-(COOH)-Ph-	H	H	
284	O	NH ₂	3-(CO ₂ Et)-Ph-	H	H	
285	O	NH ₂	4-[CON(Me) ₂]-Ph	H	H	
286	O	NH ₂	3- (NHCH ₂ CH ₂ SO ₂ Me) -Ph	H	H	
287	O	NH ₂	4-(NHSO ₂ Me)-Ph	H	H	
288	O	NH ₂	3-(NHCOEt)-Ph	H	H	

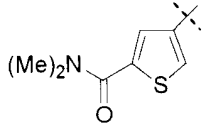

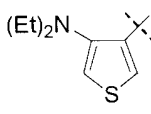

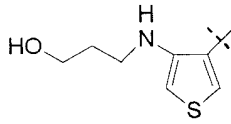

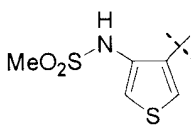

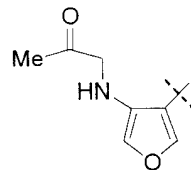

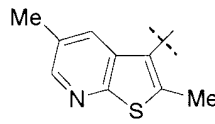

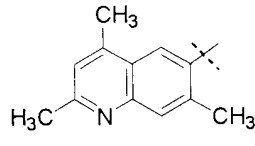

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 稠合的 点由符号●表示)
289	O	NH ₂	4-(NH-(CH ₂) ₄ - COMe)-Ph	H	H	
290	O	NH ₂		H	H	
291	O	NH ₂		H	H	
292	O	NH ₂		H	H	
293	O	NH ₂		H	H	
294	O	NH ₂		H	H	
295	O	NH ₂		H	H	

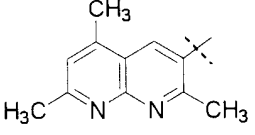

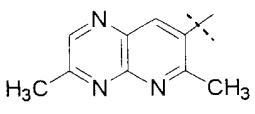

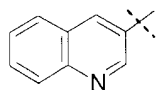

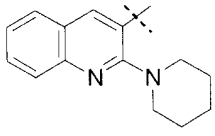

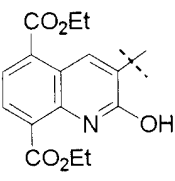

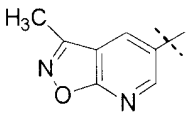

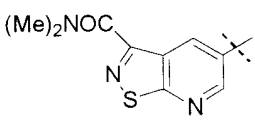

实施 例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 耦合的 点由符号●表示)
296	O	NH ₂		H	H	
297	O	NH ₂		H	H	
298	O	NH ₂		H	H	
299	O	NH ₂		H	OH	
300	O	NH ₂		OH	H	
301	S	NH ₂		F	H	
302	O	NH ₂		F	H	

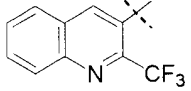

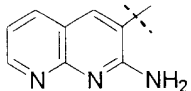

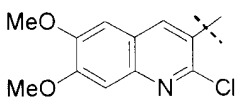

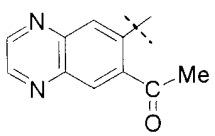

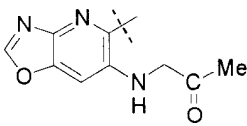

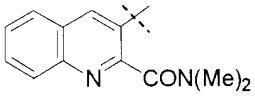

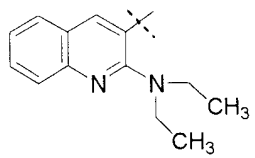

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 耦合的 点由符号●表示)
303	O	NH ₂		Cl	H	
304	O	NH ₂		F	H	
305	O	NH ₂		OH	H	
306	O	NH ₂		H	Cl	
307	O	NH ₂		H	F	
308	S	NH ₂		F	H	
309	S	NH ₂		Cl	H	

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 稠合的 点由符号●表示)
310	S	NH ₂		H	Cl	
311	S	NH ₂		F	H	
312	S	NH ₂		H	F	
313	O	NH ₂		H	Cl	
314	O	NH ₂		CF ₃	H	
315	O	NH ₂		OC F ₃	H	
316	O	NH ₂		CH ₃	H	

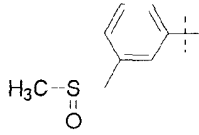
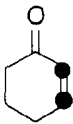
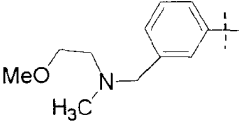
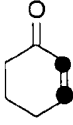
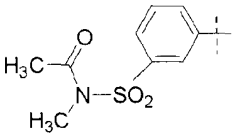
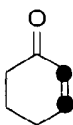
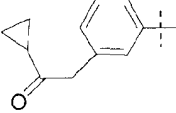
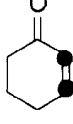
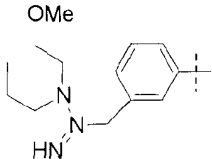
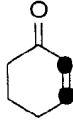
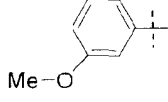
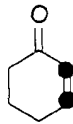
实施 例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 耦合的 点由符号●表示)
317	O	NH ₂		H	F	
318	O	NH ₂		H	Cl	
319	O	NH ₂		H	OH	
320	O	NH ₂		H	H	
321	O	NH ₂		H	Cl	
322	O	NH ₂		H	OH	
323	O	NH ₂		H	F	

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 耦合的 点由符号●表示)
324	O	NH ₂		OH	H	
325	O	NH ₂		H	F	
326	O	NH ₂		H	H	
327	O	NH ₂		H	F	
328	O	NH ₂		F	H	
329	S	NH ₂		Cl	H	
330	S	NH ₂		OC H ₃	H	

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 稠合的 点由符号●表示)
331	S	NH ₂		H	H	
332	S	NH ₂		H	H	
333	O	NHEt		F	H	
334	O	N(Me) ₂		OC F ₃	H	
335	O	NH ₂		F	H	
336	O	NH ₂		Cl	H	
337	O	NH ₂		H	H	

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 耦合的 点由符号●表示)
338	O	NH ₂		H	H	
339	O	NH ₂		OH	H	
340	O	NH ₂		H	H	
341	O	NH ₂		H	H	
342	O	NH ₂		H	H	
343	O	NH ₂		H	H	
344	O	NH ₂		H	H	

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 稠合的 点由符号●表示)
345	O	NH ₂		H	H	
346	O	NH ₂		H	H	
347	O	NH ₂		H	H	
348	O	NH ₂		H	H	
349	O	NH ₂		H	H	
350	O	NH ₂		H	H	
351	O	NH ₂		H	H	

实施例	X	NR ¹ R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环 B (环 B 与 Ib 稠合的 点由符号●表示)
352	O	NH ₂		H	H	
353	O	NH ₂		H	H	
354	O	NH ₂		H	H	
355	S	NH ₂		H	H	
356	O	NH ₂		H	H	
357	O	NHMe		H	H	

用于本发明的方法的组合物

术语“式 I”各自是指式 Ia 和式 Ib，以及它们的总合。

- 当式 I 化合物被配制成药学可接受的组合物时可用于治疗本文中
5 所进一步描述的症状的方法。药学可接受的组合物是式 I 化合物与药学可接受载体的混合物。药学可接受的载体是在活性组分的有效活性相

应的浓度下对患者相对无毒的和无害的任何载体，因此起因于载体的任何副作用都不会使活性组分的有益作用失效。

适用于指定的给药途径的配制组合物的常用药用组分包括：

- 酸化剂(实例包括但不限于乙酸，柠檬酸，富马酸，盐酸，硝酸)；
- 5 碱化剂(实例包括但不限于氨溶液，碳酸铵，二乙醇胺，单乙醇胺，氢氧化钾，硼酸钠，碳酸钠，氢氧化钠，三乙醇胺，trolamine)；
- 吸附剂(实例包括但不限于粉末纤维素和活性炭)；
- 气雾剂推进剂(实例包括但不限于二氧化碳， CCl_2F_2 ， $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ 和 CClF_3)；
- 10 空气顶替剂(实例包括但不限于氮气和氩气)；
- 抗真菌防腐剂(实例包括但不限于苯甲酸，对羟基苯甲酸丁酯，对羟基苯甲酸乙酯，对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸丙酯，苯甲酸钠)；
- 抗菌防腐剂(实例包括但不限于苯扎氯铵，氯化苄乙氧铵，苯甲醇，氯化十六烷吡啶鎓，氯代丁醇，苯酚，苯乙醇，硝酸苯汞和硫汞撒)；
- 15 抗氧化剂(实例包括但不限于抗坏血酸，抗坏血酰棕榈酸酯，丁基化羟基苯甲醚，2,6-二叔丁基对甲酚，次磷酸，单硫代甘油，没食子酸丙酯，抗坏血酸钠，亚硫酸氢钠，甲醛合次硫酸氢钠，偏亚硫酸氢钠)；
- 20 粘合材料(实例包括但不限于嵌段共聚物，天然和合成橡胶，聚丙烯酸酯，聚氨酯，硅树脂，聚硅氧烷和苯乙烯-丁二烯共聚物)；
- 缓冲剂(实例包括但不限于偏磷酸钾，磷酸氢二钾，乙酸钠，无水柠檬酸钠和柠檬酸钠二水合物)；
- 25 载体(实例包括但不限于阿拉伯胶糖浆，芳香糖浆，芳香酞剂，樱桃糖浆，可可糖浆，橙皮糖浆，糖浆，玉米油，矿物油，花生油，芝麻油，抑菌氯化钠注射液和抑菌注射用水)；
- 螯合剂(实例包括但不限于乙二胺四乙酸二钠和乙二胺四乙酸)；
- 30 着色剂(实例包括但不限于 FD&C 红 No. 3，FD&C 红 No. 20，FD&C 黄 No. 6，FD&C 蓝 No. 2，D&C 绿 No. 5，D&C 橙 No. 5，D&C 红 No. 8，焦糖和三氧化二铁红)；

- 澄清剂(实例包括但不限于膨润土);
- 乳化剂(实例包括但不限于阿拉伯胶, 聚西托醇, 鲸蜡醇, 单硬脂酸甘油酯, 卵磷脂, 去水山梨糖醇单油酸酯, 聚氧化乙烯 50 一硬脂酸酯);
- 5 包封剂(实例包括但不限于明胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素);
- 香料(实例包括但不限于茴香油, 肉桂油, 可可, 薄荷醇, 橙油, 薄荷油和香草醛);
- 保湿剂(实例包括但不限于甘油, 丙二醇和山梨糖醇);
- 研磨剂(实例包括但不限于矿物油和甘油);
- 10 油类(实例包括但不限于花生油类, 矿物油, 橄榄油, 花生油, 芝麻油和植物油);
- 软膏基质(实例包括但不限于羊毛脂, 亲水性软膏, 聚乙二醇油膏, 凡士林, 亲水性矿脂, 白油膏, 黄油膏, 和玫瑰水油膏);
- 渗透增强剂(经皮传送)(实例包括但不限于一羟基或多羟基醇, 单-或多元醇, 饱和或不饱和脂肪醇, 饱和或不饱和脂肪酯, 饱和或不饱和二羧酸, 精油, 磷脂酰基衍生物, 脑磷脂, 萜烯, 酰胺, 醚, 酮和脲);
- 15 增塑剂(实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油);
- 溶剂(实例包括但不限于乙醇, 玉米油, 棉子油, 甘油, 异丙醇, 矿物油, 油酸, 花生油, 纯净水, 注射用水, 灭菌注射水和冲洗用无菌水);
- 20 硬化剂(实例包括但不限于鲸蜡醇, 鲸蜡基酯蜡, 微晶蜡, 石蜡, 十八醇, 白蜡和黄蜡);
- 栓剂基质(实例包括但不限于可可脂和聚乙二醇(混合物));
- 25 表面活性剂(实例包括但不限于苯扎氯铵, 壬苯醇醚 10, 壬苯醇醚 9, 聚山梨酸酯 80, 十二烷基硫酸钠和脱水山梨醇单棕榈酸酯);
- 悬浮剂(实例包括但不限于琼脂, 膨润土, 卡波姆, 羧甲基纤维素钠, 羟乙基纤维素, 羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 高岭土, 甲基纤维素, 黄耆胶和 veegum);
- 30 甜味剂(实例包括但不限于阿斯巴甜, 葡萄糖, 甘油, 甘露糖醇, 丙二醇, 糖精钠, 山梨糖醇和蔗糖);
- 片剂防粘剂(实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石);

片剂粘合剂(实例包括但不限于阿拉伯胶, 藻酸, 羧甲基纤维素钠, 可压缩的糖, 乙基纤维素, 明胶, 液状葡萄糖, 甲基纤维素, 非交联的聚乙烯基吡咯烷酮, 和预胶凝淀粉);

5 片剂和胶囊稀释剂(实例包括但不限于磷酸氢钙, 高岭土, 乳糖, 甘露糖醇, 微晶纤维素, 粉末纤维素, 沉淀碳酸钙, 碳酸钠, 磷酸钠, 山梨糖醇和淀粉);

片剂包衣剂(实例包括但不限于液状葡萄糖, 羟乙基纤维素, 羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 甲基纤维素, 乙基纤维素, 邻苯二甲酸醋酸纤维素和虫胶);

10 片剂直接压制赋形剂(实例包括但不限于磷酸氢钙);

片剂崩解剂(实例包括但不限于藻酸, 羧甲基纤维素钙, 微晶纤维素, polacrillin 钾, 交联的聚乙烯吡咯烷酮, 藻酸钠, 淀粉乙醇酸钠和淀粉);

15 片剂助流剂(实例包括但不限于胶态二氧化硅, 玉米淀粉和滑石);

片剂润滑剂(实例包括但不限于硬脂酸钙, 硬脂酸镁, 矿物油, 硬脂酸和硬脂酸锌);

片剂/胶囊不透明剂(实例包括但不限于二氧化钛);

20 片剂抛光剂(实例包括但不限于巴西棕榈蜡(carnauba wax)和白蜡);

增稠剂(实例包括但不限于蜂蜡, 鲸蜡醇和石蜡);

渗涨剂 (tonicity agent) (实例包括但不限于葡萄糖和氯化钠);

增粘剂(实例包括但不限于藻酸, 膨润土, 卡波姆, 羧甲基纤维素钠, 甲基纤维素, 聚乙烯基吡咯烷酮, 藻酸钠和黄耆胶); 和

25 润湿剂(实例包括但不限于十七亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol), 卵磷脂, 山梨糖醇一油酸酯, 聚氧化乙烯山梨糖醇一油酸酯, 和聚氧化乙烯硬脂酸酯)。

30 本发明的化合物可以与本领域所熟知的药学可接受的载体一起给药, 使用任何有效的常规的单位剂量形式, 配制成如即时、迟缓或延时释放制剂, 包括例如下面的制剂。

对于口服给药, 所述化合物可以配制成固体或液体制剂比如胶囊, 药丸, 片剂, 锭剂, 糖锭, 熔体, 粉末, 溶液, 悬浮液或乳液,

并可以根据本领域已知的制造药物组合物的方法制备。固体单位剂量形式可以是胶囊，其可以是含有例如表面活性剂，润滑剂，和惰性填料比如乳糖，蔗糖，磷酸钙和玉米淀粉的普通硬或软壳明胶类型。

在另一种实施方案中，本发明的化合物可以用常规片剂基质比如乳糖、蔗糖和玉米淀粉与下述组分结合制成片剂：粘合剂比如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶，与用于帮助片剂在给药后崩裂和溶解的崩解剂比如马铃薯淀粉、藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、黄耆胶、阿拉伯胶，与用于改善片剂粒化流动性和防止片剂材料粘附于片剂模具和冲压机表面的润滑剂，例如滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、钙或锌，染料，着色剂，和用于提高片剂的美观性质量和使它们更易被患者接受的调味剂比如胡椒薄荷、冬青油或樱桃调味剂。用于口服液体剂量形式的适宜赋形剂包括磷酸氢钙和稀释剂比如水和醇，例如，乙醇、苯甲醇和聚乙烯醇，加或者不加药学可接受的表面活性剂、悬浮剂或乳化剂。可以存在各种其它材料作为涂层或用于改进剂量单元外形。例如片剂，药丸或胶囊可以涂有虫胶、糖或两者。

可分散性粉剂和粒剂适合于水悬浮液的制备。它们提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一或多种防腐剂的混合物的活性组分。适宜的分散或润湿剂和悬浮剂已经通过如上所述的那些例子举例说明。还可能存在另外的赋形剂，例如如上所述的甜味剂，调味剂和着色剂。

本发明的药物组合物还可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油比如液体石蜡或植物油的混合物。适宜的乳化剂可以是(1)天然存在的树脂比如阿拉伯胶和黄耆胶，(2)天然存在的磷脂比如大豆和卵磷脂，(3)衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯，例如，失水山梨糖醇单油酸酯，(4)所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如，聚氧化乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。所述乳剂还可以含有甜味剂和调味剂。

油性悬浮液可以通过将活性组分悬浮在植物油比如花生油，橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油比如液体石蜡中加以配制。油性悬浮液可以含有增稠剂比如蜂蜡，硬石蜡，或鲸蜡醇。该悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯；一种或多种着色剂；一种或多种调味剂；和一种或多种甜味剂比如蔗糖或糖精。

糖浆和酏剂可以用甜味剂比如甘油，丙二醇，山梨糖醇或蔗糖配制。这样的制剂还可以含有缓和剂，和防腐剂，比如对羟基苯甲酸甲基

和丙基酯，以及调味剂和着色剂。

本发明的化合物还可以化合物与药用载体于生理上可接受的稀释剂中的可注射剂型经胃肠外给药，即皮下，静脉内，眼球内，滑液内 (intrasynovially)，肌肉内，或腹膜内(interperitoneally)给药，所述药用载体可以是无菌的液体或液体混合物比如水、生理盐水、葡萄糖水溶液和有关的糖溶液，醇比如乙醇、异丙醇或十六醇，二醇比如丙二醇或聚乙二醇，甘油缩酮比如 2,2-二甲基-1,1-二氧戊环-4-甲醇，醚比如聚(乙二醇)400，油，脂肪酸，脂肪酸酯，脂肪酸甘油酯，或乙酰化脂肪酸甘油酯，其中加入或不加入药学可接受的表面活性剂比如皂类或洗涤剂，悬浮剂比如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素，或乳化剂及其它药用助剂。

可用于本发明的肠胃外制剂中的油的例子是石油产品、动物、植物或合成来源的油，例如花生油，豆油，芝麻油，棉子油，玉米油，橄榄油，凡士林和矿物油。适宜的脂肪酸包括油酸，硬脂酸，异硬脂酸和肉豆蔻酸。适宜的脂肪酸酯是，例如油酸乙酯和十四烷酸异丙酯。适宜的皂类包括脂肪酸碱金属、铵和三乙醇胺盐，和适宜的洗涤剂包括阳离子洗涤剂例如二甲基二烷基铵卤化物，烷基吡啶鎓卤化物，和烷基胺乙酸盐；阴离子洗涤剂，例如烷基、芳基和烯属磺酸盐，烷基、烯烃、醚和单甘油硫酸盐，和磺基丁二酸盐；非离子洗涤剂，例如脂肪胺氧化物，脂肪酸链烷醇酰胺，和聚(环氧乙烷-环氧丙烷)或环氧乙烷或环氧丙烷共聚物；和两性洗涤剂，例如烷基- β -氨基丙酸盐，和 2-烷基咪唑啉季胺盐，以及混合物。

本发明的肠胃外组合物典型地在溶液中含有约 0.5%到约 25%重量的活性组分。使用防腐剂和缓冲液是有利的。为了减少或消除注射部位的刺激，这些组合物可以含有具有约 12 到约 17 的亲水亲油平衡值 (HLB) 的非离子型表面活性剂。在这些制剂中表面活性剂的数量在约 5%到约 15%重量的范围。表面活性剂可以是具有上述 HLB 的单一组分或可以是具有所需 HLB 的两种或多种组分的混合物。

用于肠胃外制剂的表面活性剂的例子是聚乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯类，例如，失水山梨糖醇单油酸酯和由环氧丙烷与丙二醇缩合形成的环氧乙烷与疏水性基的高分子量加合物。

所述药物组合物可以是无菌的可注射水悬浮液的形式。这样的悬

浮液可根据已知方法使用适宜的下述试剂配制：分散或润湿剂和悬浮剂，比如，羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羧基丙基甲基-纤维素，藻酸钠，聚乙烯吡咯烷酮，黄耆胶和阿拉伯胶；分散或润湿剂可以为天然存在的磷脂比如卵磷脂，烯基氧化物与脂肪酸的缩合产物例如聚氧化

5 聚乙烯硬脂酸酯，环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物例如十七亚烯氧基鲸蜡醇，环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物比如聚氧化乙烯山梨糖醇一油酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物，例如聚氧化乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。

无菌注射制剂还可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液。可以使用的稀释剂和溶剂是，例如，水，Ringer 溶液，等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。另外，无菌的固定油类通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的固定油包括合成的单-或二甘油酯。另外，脂肪酸比如油酸可用于注射制剂。

10

本发明的组合物还可以药物直肠给药的栓剂形式给药。这些组合物可以通过将药物与适宜的非刺激性赋形剂混合制备，其中赋形剂在普通的温度下是固体但在直肠温度下是液体，因此在直肠中会融化释放出药物。这样的材料是例如可可脂和聚乙二醇。

15

可用于本发明的方法中的另一种制剂使用透皮输送装置(“贴片”)。这样的透皮贴片可用来连续或间断地输注以受控量的本发明化合物。用于递送药用试剂的透皮贴片的结构和使用是本领域所熟知的(见，例如，USP 5,023,252，1991年6月11日颁发，被引入本文中作为参考)。这样的贴片可以制成用于以连续、脉动的方式或根据需要输送药用试剂。

20

肠胃外给药的控释制剂包括本领域已知的脂质体、聚合微球体和聚合凝胶制剂。

25

通过机械输送装置给患者引入所述的药物组合物是理想的或必要的。输送药剂的机械输送装置的结构和使用是本领域所熟知的。例如直接对脑给药的直接技术通常包括将施药导管放置到患者的脑室系统中以绕过血脑屏障。用于将药剂运载到身体的特定解剖学区域的这样的可植入输送系统描述于颁发于1991年4月30日的USP 5,011,472中。

30

根据要求或需要，本发明组合物还可以含有一般称作载体或稀释

剂的其它常规药学可接受的配料成分。可以使用制备这种组合物合适的剂型的常规方法。这些组分和方法包括下面参考文献中描述的那些，每篇均被引入本文中作为参考：Powell, M.F.等人, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States(1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; 和 Nema, S.等人, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

人们相信本领域技术人员可以利用前述的信息，将本发明实践至完善的程度。然而，下面的药用制剂的实例可被用于本发明的方法。它们仅仅的为了举例性的目的，且不被看作是以任何方式限制本发明。

15 根据本发明的药物组合物可以进一步地举例说明如下：

无菌 IV 溶液：所需本发明化合物的 5 毫克/毫升溶液是用无菌的、注射用水制备的，如果需要可调整 pH 值。给药时可将溶液用无菌 5% 葡萄糖稀释到 1-2 毫克/毫升，并通过 60 分钟 IV 输液给药。

IV 给药的冷冻干燥粉末：可以以下材料制备无菌制剂：(i)100-1000 毫克冷冻干燥粉末形式的所需本发明化合物，(ii)32-327 毫克/毫升柠檬酸钠，和(iii)300-3000 毫克右旋糖酐 40。该制剂用无菌的注射用生理盐水或 5%葡萄糖重新配制成 10 到 20 毫克/毫升的浓度，将其进一步用生理盐水或 5%葡萄糖稀释到 0.2-0.4 毫克/毫升，并以 IV 浓注给药或用 15-60 分钟通过 IV 输液给药。

25 肌内用悬浮液：可以制备下面的肌内注射溶液或悬浮液：

50 毫克/毫升所需的不溶于水的本发明的化合物

5 毫克/毫升羧甲基纤维素钠

4 毫克/毫升吐温 80

9 毫克/毫升氯化钠

30 9 毫克/毫升苯甲醇

硬壳胶囊：可通过装填标准两段硬明胶胶囊制备大量的单元胶囊，其中每个胶囊含有 100 毫克活性组分的粉末，150 毫克乳糖，50 毫克纤

维生素和 6 毫克硬脂酸镁。

5 软明胶胶囊：制备活性组分在可消化油比如豆油、棉子油或橄榄油中的混合物，通过正排量泵注射到融化的明胶中，以形成含有 100 毫克活性组分的软明胶胶囊。将胶囊洗涤和干燥。可将活性组分溶解在聚乙二醇、甘油和山梨糖醇的混合物中以制备水溶性的医药混合物。

片剂：通过常规方法制备大量的片剂，以使剂量单位为 100 毫克活性组分，0.2 毫克胶体二氧化硅，5 毫克硬脂酸镁，275 毫克微晶纤维素，11 毫克淀粉，和 98.8 毫克乳糖。可以应用合适的含水和无水的涂层以增加适口性，改善外观和稳定性或延迟吸收作用。

10 立即释放的片剂/胶囊：这些为通过常规和新的方法制备的固体口服剂型。这些单元形式在没有水的情况下口服可立即溶解和输送药物。活性组分被混合在含有组分比如糖、明胶、果胶和甜味剂的液体中。将此液体通过冷冻干燥和固态提取技术固化成固体片剂或锭剂。可以与粘弹性和热弹性的糖和聚合物或泡腾组分压制所述的药物化合物以生
15 产不需要水而立即释放的多孔体。

治疗癌症的方法

本文中描述的化合物和组合物用于治疗或预防过度增殖疾病。可以给予需要治疗的患者有效量的本发明化合物或组合物以实现所需要的药理学作用。对本发明来说，患者是需要对本文进一步描述的具体
20 疾病进行治疗(包括预防性治疗)的哺乳动物，包括人类。化合物或组合物的药学有效量是为了产生所需要的效果或对要治疗的特定过度增殖疾病发生影响的量。

25 过度增殖疾病包括但不限于实体肿瘤，比如乳腺，呼吸道，脑，生殖器官，消化道，尿路，眼，肝，皮肤，头和颈，甲状腺，甲状旁腺的癌症和它们的远转移。这些疾病还包括淋巴瘤，肉瘤和白血病。

乳腺癌的例子包括，但不限于侵入性导管癌，侵入性小叶癌，导管原位癌，和小叶原位癌。

30 呼吸道的例子包括，但不限于小细胞和非小细胞肺癌，以及支气管腺瘤和胸膜肺胚细胞瘤。

脑癌的例子包括，但不限于脑干和 hypophthalmic 神经胶质瘤，小脑和大脑星形细胞瘤，成神经管细胞瘤，室管膜瘤，以及神经外胚

层和松果体瘤。

雄性生殖器官肿瘤包括，但不局限于前列腺和睾丸癌。雌性生殖器官肿瘤包括，但不局限于子宫内膜癌，子宫颈癌，卵巢癌，阴道癌，和外阴癌，以及子宫肌瘤。

- 5 消化道肿瘤包括，但不局限于肛门癌，结肠癌，结肠直肠癌，食道癌，胆囊癌，胃癌，胰腺癌，直肠癌，小肠癌，和唾液腺癌。

尿路肿瘤包括，但不局限于膀胱癌，阴茎癌，肾癌，肾盂癌，输尿管癌，和尿道癌。

眼癌包括，但不局限于眼内黑色素瘤和成视网膜细胞瘤。

- 10 肝癌的例子包括，但不局限于肝细胞癌(有或者没有羽层状(fibrolamellar)变异体的肝细胞癌)，胆管癌(肝内胆管癌)，和混合性肝细胞胆管癌。

皮肤癌包括，但不局限于鳞状细胞癌，卡波济氏肉瘤，恶性黑色素瘤，默克尔细胞皮肤癌，和非黑色素瘤皮肤癌。

- 15 头-和-颈癌包括，但不局限于喉癌/下咽癌/鼻咽癌/口咽癌，以及唇癌和口腔癌。

淋巴瘤包括，但不局限于与 AIDS 有关的淋巴瘤，非霍奇金淋巴瘤，皮肤 T 细胞淋巴瘤，霍奇金病，和中枢神经系统淋巴瘤。

- 20 肉瘤包括，但不局限于软组织肉瘤，骨肉瘤，恶性纤维组织细胞瘤，淋巴肉瘤，和横纹肌肉瘤。

白血病包括，但不局限于急性骨髓性白血病，急性淋巴母细胞性白血病，慢性淋巴细胞性白血病，慢性粒性白血病，和毛细胞白血病。

- 25 如上所述的病症已经在人类中被较好地表征，而且在其它哺乳动物中以相似的病源学存在。因此，本发明的方法可以对需要进行血管形成和/或增殖依赖性病症治疗的哺乳动物，包括人类给药。

- 30 本发明化合物的应用可以例如通过如下所述的体外肿瘤细胞增殖试验中它们的体外活性来举例说明。本领域已经很好地建立了体外肿瘤细胞增殖试验的活性和在临床环境下抗肿瘤活性之间的关系，例如，紫杉醇(Silvestrini 等人，Stem Cells, 1993, 11(6), 528-35)，taxotere(Bissery 等人，Anti Cancer Drugs, 1995, 6(3), 339)，和局部异构酶抑制剂(Edelman 等人，Cancer Chemother. Pharmacol., 1996, 37(5), 385-93)的治疗应用借助于体外肿瘤增殖试验说明。

本文中所描述的化合物和组合物，包括其盐和酯，显示出抗增殖活性，因此可用于预防或治疗与过度增殖有关的病症。下面的试验是测定与治疗本文中所确定的病症有关的化合物活性的方法之一。

体外肿瘤细胞增殖试验

- 5 用于测试本发明化合物的粘着肿瘤细胞增殖试验涉及一个由 Promega 开发的被叫作 Cell Titre-Glo 的读出装置(Cunningham, BA “A Growing Issue: Cell Proliferation Assays. Modern kits ease quantification of cell growth” *The Scientist* 2001, 15(13), 26, 和 Crouch, SP 等人, “The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity” *Journal of Immunological Methods* 10 1993, 160, 81-88)。

- 将 H460 细胞(肺恶性肿瘤, 由 ATCC 购买)以 3000 细胞/孔涂覆在具有 10%胎牛血清的完全培养基中的 96-孔平盘中, 在 37℃下培养 24 小时。涂覆二十四小时后, 以最后浓度为 10 nM 到 20 μM 范围的系列 15 稀释液, 在最终 DMSO 浓度为 0.2%下加入试验化合物。在加入试验化合物后, 在 37℃下在完全生长培养基中将细胞培养 72 小时。在第 4 天, 用 Promega Cell Titer Glo Luminescent®测定试剂盒, 将细胞溶解, 并向每个孔中加入 100 微升底物/缓冲液混合物, 在室温下混合和培养 8 分钟。将样品在光度计上读数以测定存在于每个孔中的细胞溶解产物 20 中的 ATP 量, 其相当于在该孔中的存活细胞的数目。将培养 24 小时读出的值作为第 0 天减去。为测定 IC₅₀ 值, 可使用线性回归分析确定用此测定形式抑制细胞增殖 50%时的药物浓度。在此试验中本发明的化合物显示出对肿瘤细胞增殖的显著抑制作用。

- 基于已知的用于评价预防和/或治疗如上所述的疾病或病症的化合物的上述及其它标准实验室技术, 通过标准毒性试验和通过用于测定 25 预防和/或治疗哺乳动物以上确定症状的标准药理学测定方法, 以及通过将这些结果与已知的用于治疗这些症状的药物的结果比较, 可以容易地确定用于预防和/或治疗各种目标适应症的有效剂量。在预防和/或治疗一种上述症状中所给予的活性组分的量可以根据以下因素有很大变化, 诸如所使用的具体化合物和剂量单位, 给药的方式, 治疗时 30 间(包括预防性治疗), 要治疗的患者的年龄和性别, 和要预防和/或治疗症状的性质和严重程度。

5 给药的活性组分的总量通常每天约 0.001 毫克/千克到约 300 毫克/千克体重的范围，且优选每天约 0.10 毫克/千克到约 150 毫克/千克体重。单位剂量可以含有约 0.5 毫克到约 1500 毫克的活性组分，且可以每天一或多次给药。注射给药，包括静脉内、肌肉内、皮下和肠胃外
10 注射，和使用输液技术的日剂量优选为 0.01 到 200 毫克/千克总体重。对于直肠给药方案日剂量优选为约 0.01 到 200 毫克/千克总体重。对于阴道给药方案日剂量优选为约 0.01 到 200 毫克/千克总体重。对于局部给药方案优选为每天给药一到四次给予 0.1 到 200 毫克。透皮浓度优选要求维持日剂量为 0.01 到 200 毫克/千克。对于吸入给药方案日剂量优选为 0.01 到 100 毫克/千克总体重。

当然，每个患者的具体的初始和继续的给药方案根据以下因素变化：由主治诊断专家确诊的症状性质和严重程度、所使用的具体化合物的活性、患者的年龄和一般状况、给药的时间、给药途径、药物排泄的速度、药物的联用等等。所需要的给药方式和本发明化合物或组
15 合物或其药学可接受的盐或酯的剂量数可以由本领域技术人员用常规的预防和/或治疗试验来确定。

本发明化合物可以唯一的药剂给药或与一或多种其它药剂联用给药，所述的联用不会导致不能接受的不利影响。例如，本发明化合物可以与其它抗过度增殖的或其它适应症的药剂等等联用，以及与其联
20 用药混合和结合。

例如，任选的可以在所述组合物中加入的抗过度增殖药剂包括但不限于列于 Merck Index(第 11 版, 1996)癌症化疗药物方案中的化合物，其在此引入作为参考，比如天冬酰胺酶，博来霉素，卡铂，卡莫司汀，苯丁酸氮芥，顺铂，左旋天冬酰胺酶，环磷酰胺，阿糖胞苷，
25 达卡巴嗪，放线菌素 D，道诺红菌素，阿霉素(亚德利亚霉素)，表柔比星，依托泊苷，5-氟尿嘧啶，六甲三聚氰胺，羟基脲，异环磷酰胺，依立替康，亚叶酸，洛莫司汀，氮芥，6-巯基嘌呤，巯乙磺酸钠，氮甲喋呤，丝裂霉素 C，米托蒽醌，氢化泼尼松，泼尼松，普鲁苄胍，雷洛昔芬，链脲霉素，他莫昔芬，硫鸟嘌呤，拓扑替康，长春花碱，长春
30 新碱，和去乙酰长春酰胺。

其它适合用于本发明组合物中的抗过度增殖药剂包括但不限于那些已在以下文献中被认为是用于治疗 and/或预防肿瘤疾病的化合物：

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(第9版), Molinoff 等人编辑, 美麦克劳-希尔出版公司(McGraw-Hill)出版, 1225-1287 页, (1996), 其在此引入作为参考, 比如氨鲁米特, L-天冬酰胺酶, 咪唑硫嘌呤, 5-氮胞苷克拉屈滨, 白消安, 己烯雌酚, 2',2'-二氟脱氧胞苷, 多西他赛, 赤羟基壬基腺嘌呤 (erythrohydroxynonyladenine), 乙炔雌二醇, 5-氟脱氧尿苷, 5-氟脱氧尿苷单磷酸酯, 磷酸氟达拉滨, 氟甲睾酮, 氟他胺, 己酸羟孕酮, 伊达比星, 干扰素, 醋酸甲羟孕酮, 醋酸甲地孕酮, 米尔法兰, 米托坦, 紫杉醇, 喷司他丁, N-磷酰基乙酰基-L-天冬氨酸(PALA), 普卡霉素, 司莫司汀, 替尼泊苷, 丙酸睾酮, 硫替派, 三甲基三聚氰胺, 尿苷, 和长春瑞宾。

其它适合用于本发明组合物的抗过度增殖药剂包括但不限于其它抗癌药剂比如埃坡霉素, 依立替康, 雷洛替芬和拓扑替康。

人们相信本领域技术人员可以用前述的信息和本领域可获得的信息, 将本发明实践至完善的程度。可以对本发明在没有背离本发明的精神或本文中所列出的范围的情况下加以变化和改进, 这对普通技术人员来说是显而易见的。