

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580040688.5

[51] Int. Cl.

C07D 213/79 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 10 月 31 日

[11] 公开号 CN 101065358A

[22] 申请日 2005. 10. 19

[21] 申请号 200580040688.5

[30] 优先权

[32] 2004. 10. 20 [33] EP [31] 04024967.4

[86] 国际申请 PCT/EP2005/011257 2005. 10. 19

[87] 国际公布 WO2006/045514 英 2006. 5. 4

[85] 进入国家阶段日期 2007. 5. 28

[71] 申请人 应用研究系统 ARS 股份公司

地址 荷属安的列斯群岛库拉索市

[72] 发明人 U·阿贝勒 H·德普 A·弗尔

U·格拉德尔 K·奥特 R·塞库

M·蒂曼 A·古托普鲁斯

M·施瓦茨 江旭亮

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 范 征

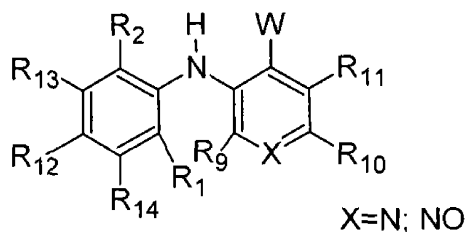
权利要求书 16 页 说明书 90 页

[54] 发明名称

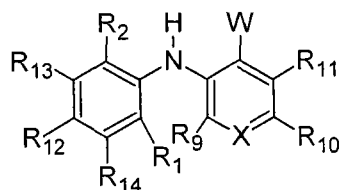
3 - 芳基氨基吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明提供新颖的取代的 3 - 芳基氨基吡啶化合物(I), 其药学上可接受的盐、溶剂化物和前体药化合物, 其中 W、R1、R2、R9、R10、R11、R12、R13、R14 如说明书中所定义。这些化合物是 MEK 抑制剂, 可用于治疗过度增殖性疾病如癌症、心瓣再狭窄和炎症等。本发明还公开了这些化合物在治疗哺乳动物特别是人中过度增殖性疾病的用途及含有这些化合物的药物组合物。



1. 通式(II)所示的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药，



通式(II)

式中：

R_1 、 R_2 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $-OR_3$ 、 $-NR_4C(O)OR_6$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-NR_4S(O)_jR_6$ 、 $-S(O)_jNR_3R_4$ 、 $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 $S(O)_jR_6$ 、 $-NR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(NCN)NR_3R_4$ 、 $-NR_3R_4$ 和 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、 $-S(O)_j(C_1$ - C_6 烷基)、 $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -杂芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂环基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -杂环基和以 1 至 5 个氟原子取代的 $-S(C_1$ - C_2 烷基)，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R_3 选自氢、三氟甲基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；或者是未取代的或被 1 至 5 个取代基取代的芳基，所述取代基独立地选自氧、卤素、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、叠氮基、 $NR'SO_2R''$ 、 SO_2NR'' 、 $C(O)R'$ 、 $C(O)OR'$ 、 $OC(O)R'$ 、 $NR'C(O)OR''$ 、 $NR'C(O)R''$ 、 $C(O)NR'R''$ 、 SR'' 、 $S(O)R''$ 、 SO_2R' 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(O)NR''R''$ 、 $NR'C(NCN)NR''R''$ 、 OR' 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基；

R_4 选自氢或 C_1 - C_6 烷基，其中烷基可以是取代或未取代的；或者

R_3 和 R_4 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 10 元杂芳环或杂环，它们

中每个都是取代或未取代的；

R_5 选自氢或 C_1 - C_6 烷基，其中烷基可以是取代或未取代的；或

R_4 和 R_5 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 10 元碳环、杂芳环或杂环，它们中每个都是取代或未取代的；

R_6 选自三氟甲基、以及 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R' 、 R'' 和 R''' 独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、芳基和芳基烷基；

R'''' 选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基、芳基和芳基烷基；

W 选自含有 1 至 4 个杂原子的杂芳基或者含有 1 至 4 个杂原子的杂环基，它们中每个都是未取代的或被 1 至 5 个取代基 ZR_{15} 取代；或者 W 是 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-C(O)NR_4R_{15}$ 、 $-C(O)NR_4OR_{15}$ 、 $-C(O)(C_3-C_{10}$ 环烷基)、 $-C(O)$ (杂环基)、 $S(O)_jNR_4R_{15}$ 、 $S(O)_jNR_4OR_{15}$ 、 $-S(O)_jNR_4C(O)R_{15}$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 $-C(O)NR_4NR_4R_{15}$ 、 $-C(O)C(O)R_{15}$ 、 $-C(O)CR'R''C(O)R_{15}$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'S(O)_jR'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $NR'S(O)_jNR'R''$ 或 $-C(O)NR_4NR_4C(O)R_{15}$ ；

并且当 W 是 $C(O)OH$ 时， R_1 、 R_2 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $-NR_4C(O)OR_6$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-NR_4S(O)_jR_6$ 、 $-S(O)_jNR_3R_4$ 、 $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 $S(O)_jR_6$ 、 $-NR_4C(O)R_3$ 、 $-NR_5C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(NCN)NR_3R_4$ 和 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、 $-S(O)_j(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ 、杂芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂环基和 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -杂环基和被 1 至 5 个氟原子取代的 $-S-C_1-C_2$ 烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的； $-NR_{33}R_{44}$ 、 $C(O)NR_3R_{44}$ 、或者 OR_{33} ，其中 R_{33} 选自氢、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_2 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的， R_{44} 选自氢、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 和 C_2 - C_6 烷基；

Z 是键、 NR_{16} 、 O 、 $NR_{16}SO_2$ 或 S ；

R_{15} 独立地选自氢、三氟甲基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R_{16} 选自氢或 C_1 - C_{10} 烷基；或者 R_{15} 和 R_{16} 一起与 1 或 2 个 N 原子并且任选地氧原子形成 4 至 10 元环，所述环是取代或未取代的；

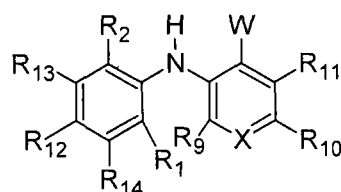
X 是 N 或 $N \rightarrow O$ ；

m 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

j 是 1 或 2；

条件是不包括 3-(4-甲氧基-苯基氨基)-异烟酸、3-苯基氨基-异烟酸甲酯、2,3,6-三氟-5-苯基氨基-异烟酸和 3-氧-3-(3-苯基氨基-吡啶-4-基)-丙酸甲酯。

2. 如权利要求 1 所述的通式(II)所示的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药，



通式(II)

式中：

R_1 、 R_2 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、叠氨基、 $-OR_3$ 、 $-NR_4C(O)OR_6$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-NR_4S(O)_jR_6$ 、 $-S(O)_jNR_3R_4$ 、 $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 $S(O)_jR_6$ 、 $-NR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(NCN)NR_3R_4$ 、 $-NR_3R_4$ 和 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、 $-S(O)_j(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ 、杂芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂环基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -杂环基和以 1 至 5 个氟原子取代的 $-S(C_1-C_2$ 烷基)，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R_3 选自氢、三氟甲基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环

烷基、C₃-C₁₀环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；或者是未取代的或被1至5个取代基取代的芳基，所述取代基独立地选自氧、卤素、硝基、CF₃、CHF₂、CH₂F、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、叠氮基、NR'SO₂R''''、SO₂NR''、C(O)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、NR'C(O)OR''''、NR'C(O)R''、C(O)NR'R''、SR''''、S(O)R''''、SO₂R'、NR'R''、NR'C(O)NR''R''''、NR'C(NCN)NR''R''''、OR'、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基；

R₄选自氢或C₁-C₆烷基，其中烷基可以是取代或未取代的；或者

R₃和R₄可与它们所连接的原子一起形成4至10元杂芳环或杂环，它们中每个都是取代或未取代的；

R₅选自氢或C₁-C₆烷基，其中烷基可以是取代或未取代的；或

R₄和R₅可与它们所连接的原子一起形成4至10元碳环、杂芳环或杂环，它们中每个都是取代或未取代的；

R₆选自三氟甲基、以及C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R'、R''和R'''独立地选自氢、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、芳基和芳基烷基；

R''''选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、芳基和芳基烷基；

W选自含有1至4个杂原子的杂芳基或者含有1至4个杂原子的杂环基，它们中每个都是未取代的或被1至5个取代基ZR₁₅取代；或者W是-C(O)OR₁₅、-C(O)NR₄R₁₅、-C(O)NR₄OR₁₅、-C(O)(C₃-C₁₀环烷基)、-C(O)(杂环基)、S(O)_jNR₄R₁₅、S(O)_jNR₄OR₁₅、-S(O)_jNR₄C(O)R₁₅或-C(O)NR₄S(O)_jR₆；

并且当W是C(O)OH时，R₁、R₂、R₁₂、R₁₃和R₁₄独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、-NR₄C(O)OR₆、-OC(O)R₃、-NR₄S(O)_jR₆、-S(O)_jNR₃R₄、-S(O)_jNR₄C(O)R₃、-C(O)NR₄S(O)_jR₆、S(O)_jR₆、-NR₄C(O)R₃、-NR₅C(O)NR₃R₄、-NR₅C(NCN)NR₃R₄和C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₃-C₁₀环烷基烷基、-S(O)_j(C₁-C₆烷基)、-S(O)_j(CR₄R₅)_m-芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、-O(CR₄R₅)_m-芳基、-NR₄(CR₄R₅)_m-芳基、-O(CR₄R₅)_m-杂芳基、-NR₄(CR₄R₅)_m、杂芳基、-O(CR₄R₅)_m-

杂环基、 $-\text{NR}_4(\text{CR}_4\text{R}_5)_m$ -杂环基和被 1 至 5 个氟原子取代的-S(C_1 - C_2 烷基), 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的; $-\text{NR}_{33}\text{R}_{44}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_{44}$ 、或者 OR_{33} , 其中 R_{33} 选自氢、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_2 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基, 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的, R_{44} 选自氢、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 和 C_2 - C_6 烷基;

Z 是键、 NR_{16} 、O、 $\text{NR}_{16}\text{SO}_2$ 或 S;

R_{15} 独立地选自氢、三氟甲基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基, 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的;

R_{16} 选自氢或 C_1 - C_{10} 烷基; 或者 R_{15} 和 R_{16} 一起与 1 或 2 个 N 原子并且任选地氧原子形成 4 至 10 元环, 所述环是取代或未取代的;

X 是 N 或 $\text{N}\rightarrow\text{O}$;

m 是 0、1、2、3、4 或 5; 以及

j 是 1 或 2。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的通式(II)化合物, 其特征在于,

R_1 、 R_2 、 R_9 、 R_{11} 各自独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、氰基、硝基、 OR_3 或 NR_3R_4 , 其中烷基、烯基、炔基、环烷基中每个均可任选地被 1 至 5 个卤素原子取代;

R_{10} 和 R_{12} 各自独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $\text{NR}_4\text{SO}_2\text{R}_6$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 SO_2R_6 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、 OR_3 、 NR_3R_4 或以 1 至 5 个氟原子取代的-S(C_1 - C_2 烷基), 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的;

R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、F、Cl 和 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基, 其中烷基、烯基、环烷基、炔基中每个均可任选地被 1 至 5 个卤素原子进一步取代;

W 选自含有 1 至 4 个杂原子的杂芳基或者含有 1 至 4 个杂原子的杂环基,

它们中每个都是未取代的或被 1 至 3 个取代基 ZR_{15} 取代；或者 W 是 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-C(O)NR_4R_{15}$ 、 $-C(O)NR_4OR_{15}$ 、 $-C(O)(C_3-C_{10}$ 环烷基)、 $-C(O)(C_2-C_{10}$ 烷基)、 $-S(O)_jNR_4C(O)R_{15}$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 $S(O)_jN$ 、 NR_4R_{15} 或 $S(O)_jNR_4OR_{15}$ ；

Z 选自 NR_{16} 、 $NR_{16}SO_2$ 或 O；

R_{15} 选自氢、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烯基、 C_4-C_6 环烷基烷基，其中烷基或烯基可被 1 或 2 个 OH、O- C_1-C_4 烷基或 $NR'R''$ 进一步取代；

R_{16} 选自氢 or C_1-C_4 烷基；

R' 和 R'' 各自独立地选自氢、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基、芳基或芳基烷基。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(II)化合物，其特征在于，

R_1 独立地选自 H 和 F；

R_2 独立地选自氢、F、Cl、甲基，其中甲基可任选地被 1 至 3 个氟原子取代；

R_9 独立地选自 H、F、Cl；

R_{10} 独立地选自 H、F、Cl、Br、硝基、甲基、O-甲基，其中甲基可任选地被 1 至 3 个氟原子取代； $SO_2NR_3R_4$ 或 $C(O)NR_3R_4$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地是可任选地被 1 或 2 个烷基氨基或 O-烷基取代的 C_1-C_6 烷基，或者 R_3 和 R_4 一起与 1 或 2 个 N 原子并且任选地 O 原子形成环，所述环可任选地被 1 或 2 个烷基氨基或 O-烷基取代；

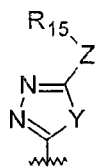
R_{11} 独立地选自 H、F、Cl、Br、甲基、O-甲基，其中甲基可任选地被 1 至 3 个氟原子取代；

R_{12} 独立地选自 H、F、Cl、Br、硝基、甲基、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 $C(O)NR_3R_4$ 或 O-甲基，其中甲基可任选地被 1 至 3 个氟原子取代， R_3 和 R_4 独立地是可任选地被 1 或 2 个烷基氨基或 O-烷基取代的 C_1-C_6 烷基，或者 R_3 和 R_4 一起与 1 或 2 个 N 原子并且任选地 O 原子形成环，所述环可任选地被 1 或 2 个烷基氨基或 O-烷基取代；

R_{13} 独立地选自 H 和 F；

R_{14} 独立地选自 H 和 F；

W 选自 $-C(O)NR_4OR_{15}$ 或 $SO_2NR_4OR_{15}$ ；或者 W 是



其中，Z 是 NR_{16} 。

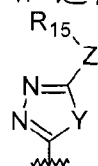
R_{15} 是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烯基，可任选地被 1 至 3 个取代基 OH 、 O -甲基、 NH_2 、 $\text{N}(\text{甲基})_2$ 或 $\text{N}(\text{乙基})_2$ 取代；

R_{16} 是氢或 C_1 - C_4 烷基，或者 R_{16} 和 R_{15} 一起与 1 或 2 个 N 原子并且任选地 O 原子形成 4 至 10 元环，所述环可任选地被 1 或 2 个烷基氨基、氨基、羟基或 O -烷基取代；

Y 是 O 、 S 或 NR' 。

5. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(II)化合物，其特征在于，

W 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{OR}_{15}$ 或 $\text{SO}_2\text{NR}_4\text{OR}_{15}$ ，或者 W 是



其中， R_4 是氢；

Z 是 NH ，

R_{15} 选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基，它们可被 1 或 2 个 OH 、 O - C_1 - C_4 烷基或 $\text{NR}'\text{R}''$ 进一步取代；

R' 和 R'' 独立地是氢、甲基或乙基；以及

Y 是 O 。

6. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物，选自以下组内：

N-(2,3-二羟基-丙氧基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，

N-{\{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基\}-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]}
异烟酰胺，

3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-{\{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基] 甲氧基\}}
异烟酰胺，

N-(2,3-二羟基-丙氧基)-3-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-异烟酰胺，

3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酸甲酯，

3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，

3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，

3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-异烟酰胺，

3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-丙基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-乙基)-异烟酰胺,
[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-吗啉-4-基-甲酮,
N-乙基-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-哌啶-1-基-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-异烟酰胺,
N-苄基-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-N-甲基-异烟酰胺,
3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-N,N-二甲基-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-吗啉-4-基-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-苯氧基-乙基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-异烟酰胺,
N-[2-(3-氯-苯基)-乙基]-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-[3-(2-氧基-吡咯烷-1-基)-丙基]-异烟酰胺,
2-氯-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-苯基-酰肼,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-异烟酰胺,
{1-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁酯,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-吗啉-4-基-丙基)-异烟酰胺,
3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-N-(5-羟基-戊基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-乙基)-N-甲基-异烟酰胺,
2-氯-N-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-
异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(4-羟基-丁基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-吡啶-2-基甲基-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-丙基)-异烟酰胺,
N-氮杂环庚烷-1-基-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
2-氯-N-(2,3-二羟基-丙氧基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
(4-氨基-哌啶-1-基)-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-甲酮,

N'-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-胍羧酸叔丁酯，
4-([3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-氨基)-甲基-苯甲酸，
N-环丙基-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-丙基)-异烟酰胺，
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-吡啶-2-基-酰肼，
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-酰肼，
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰肼，
5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-2-(4-甲氧基-苯基)-异烟酸，
N-环丙基甲基-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
3-(2-氯-4-乙炔基-苯基氨基)-N-(2,3-二羟基-丙氧基)-异烟酰胺，
3-甲氧基-苯甲酸 N'-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-酰肼，
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-(7-氯-喹啉-4-基)-酰肼，
2-(4-二甲基氨基-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸，
N-环丁基-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-2,3-二氢化茛-1-基-异烟酰胺，
N-环戊基-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
N-环己基-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
N-(1,2-二甲基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
N-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
N-(2-乙酰基氨基-乙基)-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
N-叔丁氧基-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-羟基-异烟酰胺，
3-(4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
2-溴-N-([1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-羟基-丙基)-异烟酰胺，
2-溴-N-(2,3-二羟基-丙氧基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺，
2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-异烟酰胺，
3-(4-碘-苯基氨基)-异烟酸，

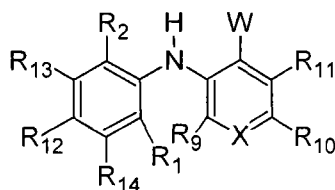
2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-乙基)-异烟酰胺,
N-(2,3-二羟基-丙氧基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-N-乙氧基-异烟酰胺,
N-烯丙基氧基-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-N-异丁氧基-异烟酰胺,
N-(3-氯-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-N-甲氧基-异烟酰胺,
N-苄基氧基-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
N-二环[2.2.1]庚-2-基-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-[(2-氟-4-碘-苯基)氨基]-N-(2-羟基-丙氧基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-对甲苯基-乙基)-异烟酰胺,
N-{1-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-哌啶-4-基}-2-对甲苯基-乙酰胺,
2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-甲氧基-乙基)-异烟酰胺,
2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-异烟酰胺,
N-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-间甲苯基-酰肼,
N-苄基氧基-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
{[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-氨基氧基}-乙酸,
N-(2,4-二氟-苄基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-碘-苄基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-2-甲基-异烟酸,
N-(2,3-二羟基-丙氧基)-3-(4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酰胺,
N-(2,2-二乙氧基-乙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-对甲苯基-酰肼,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-2-甲基-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-酰肼,

4-(2-{[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-氨基}-乙基)-苯甲酸,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-戊氟苯基甲氧基-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-甲氧基-苯基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-羟基-苄基)-异烟酰胺,
N-(4,4-二乙氧基-丁基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
N-(4-氟-苄基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2,2,2-三氟-乙基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(1-羟基甲基-环戊基)-异烟酰胺,
5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-2-甲基-异烟酸,
N-(1-氨基甲酰基-2-羟基-乙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-环己基)-异烟酰胺,
N-(1,1-二-羟基甲基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
N-(2,3-二羟基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-哌嗪-1-基-丙基)-异烟酰胺,
3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-异烟酰胺,
2-氯-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸,
3-(4-甲氧基-苯基氨基)-异烟酸,
3-(4-三氟甲基硫烷基-苯基氨基)-异烟酸,
3-(4-三氟甲氧基-苯基氨基)-异烟酸,
3-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-N-乙氧基异烟酰胺,
3-[(4-碘-2-氟苯基)氨基]-N-乙氧基异烟酰胺,
N-[3-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-甲烷磺酰胺,
N-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-异烟酰胺,
3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-2-氯-异烟酸,
5-[3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4] 噁二唑-2-酮,
2-{5-[3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基氨基}-乙醇,
N-{5-[3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基}-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺, 以及
[4-(5-烯丙基氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(4-溴-2-甲基-苯基)-

胺。

7. 如权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物，用作药物。

8. 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或者通式(I)所示的化合物，其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药在制备用于治疗哺乳动物中与 MEK 过度活性相关的过度增殖性疾病以及由 MEK 级联介导的疾病的药物中的用途，



通式(I)

式中：

R_1 、 R_2 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自：氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $-OR_3$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-NR_4C(O)OR_6$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-NR_4S(O)_jR_6$ 、 $-S(O)_jNR_3R_4$ 、 $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 $S(O)_jR_6$ 、 $-NR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(NCN)NR_3R_4$ 、 $-NR_3R_4$ 和 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、 $-S(O)_j(C_1$ - C_6 烷基)、 $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ 、杂芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂环基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -杂环基和以 1 至 5 个氟原子取代的 $-S(C_1$ - C_2 烷基)，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R_3 选自氢、三氟甲基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R_4 选自氢或 C_1 - C_6 烷基，其中烷基可以是取代或未取代的；或

R_3 和 R_4 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 10 元杂芳环或杂环，它们中每个都是取代或未取代的；

R_5 选自氢或 C_1 - C_6 烷基，其中烷基可以是取代或未取代的；或

R_4 和 R_5 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 10 元碳环、杂芳环或杂环，

它们中每个都是取代或未取代的；

R_6 选自三氟甲基、以及 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

W 选自含有 1 至 4 个杂原子的杂芳基或者含有 1 至 4 个杂原子的杂环基，它们中每个都是未取代的或被 1 至 5 个取代基 ZR_{15} 取代；或者 W 是 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-C(O)NR_4R_{15}$ 、 $-C(O)NR_4OR_{15}$ 、 $-C(O)(C_3-C_{10}$ 环烷基)、 $-C(O)(C_2-C_{10}$ 烷基)、 $-C(O)$ (芳基)、 $-C(O)$ (杂芳基)、 $-C(O)$ (杂环基)、 $S(O)_jNR_4R_{15}$ 、 $S(O)_jNR_4OR_{15}$ 、 $-S(O)_jNR_4C(O)R_{15}$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 $-C(O)NR_4NR_4R_{15}$ 、 $-C(O)C(O)R_{15}$ 、 $-C(O)CR'R''C(O)R_{15}$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'S(O)_jR'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $NR'S(O)_jNR'R''$ 、或 $-C(O)NR_4NR_4C(O)R_{15}$ ；

Z 是键、 NR_{16} 、O、 $NR_{16}SO_2$ 或 S；

R_{15} 独立地选自氢、三氟甲基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R_{16} 选自氢或 C_1 - C_{10} 烷基；或者 R_{15} 和 R_{16} 一起与 1 或 2 个 N 原子并且任选地氧原子形成 4 至 10 元环，所述环是取代或未取代的；

X 是 N 或 $N \rightarrow O$ ；

m 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

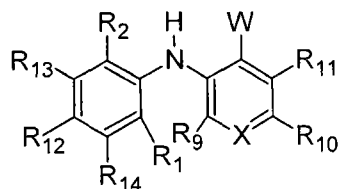
j 是 1 或 2。

9. 如权利要求 8 所述的用途，其中所述疾病选自癌症、炎症、胰腺炎或肾病、疼痛、良性皮肤增生、心瓣再狭窄、前列腺疾病、与脉管生成或血管新生相关的疾病、肿瘤血管新生、选自牛皮癣、湿疹和硬皮病的皮肤疾病、糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、年龄相关性黄斑点退化、血管瘤、神经胶质瘤、黑素瘤和卡波氏肉瘤。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的用途，用于治疗癌症或炎症。

11. 如权利要求 8 至 10 中任一项所述的用途，所述癌症选自卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠和表皮癌；或者所述炎症选自风湿性关节炎、炎性肠病、动脉硬化症。

12. 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或者通式(I)所示的化合物, 其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药在制备用于治疗过度增殖性疾病或由异常增殖介导的疾病包括癌症的药物中的用途,



通式(I)

式中:

R_1 、 R_2 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自: 氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $-OR_3$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-NR_4C(O)OR_6$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-NR_4S(O)_jR_6$ 、 $-S(O)_jNR_3R_4$ 、 $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 $S(O)_jR_6$ 、 $-NR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(NCN)NR_3R_4$ 、 $-NR_3R_4$ 和 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、 $-S(O)_j(C_1$ - C_6 烷基)、 $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ 、杂芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂环基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -杂环基和以 1 至 5 个氟原子取代的 $-S(C_1$ - C_2 烷基), 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的;

R_3 选自氢、三氟甲基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基, 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的;

R_4 选自氢或 C_1 - C_6 烷基, 其中烷基可以是取代或未取代的; 或

R_3 和 R_4 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 10 元杂芳环或杂环, 它们中每个都是取代或未取代的;

R_5 选自氢或 C_1 - C_6 烷基, 其中烷基可以是取代或未取代的; 或

R_4 和 R_5 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 10 元碳环、杂芳环或杂环, 它们中每个都是取代或未取代的;

R_6 选自三氟甲基、以及 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、芳基烷基、

杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

W 选自含有 1 至 4 个杂原子的杂芳基或者含有 1 至 4 个杂原子的杂环基，它们中每个都是未取代的或被 1 至 5 个取代基 ZR_{15} 取代；或者 W 是 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-C(O)NR_4R_{15}$ 、 $-C(O)NR_4OR_{15}$ 、 $-C(O)(C_3-C_{10} \text{环烷基})$ 、 $-C(O)(C_2-C_{10} \text{烷基})$ 、 $-C(O)(\text{芳基})$ 、 $-C(O)(\text{杂芳基})$ 、 $-C(O)(\text{杂环基})$ 、 $S(O)_jNR_4R_{15}$ 、 $S(O)_jNR_4OR_{15}$ 、 $-S(O)_jNR_4C(O)R_{15}$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 $-C(O)NR_4NR_4R_{15}$ 、 $-C(O)C(O)R_{15}$ 、 $-C(O)CR'R''C(O)R_{15}$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'S(O)_jR'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $NR'S(O)_jNR'R''$ 、或 $-C(O)NR_4NR_4C(O)R_{15}$ ；

Z 是键、 NR_{16} 、O、 $NR_{16}SO_2$ 或 S；

R_{15} 独立地选自氢、三氟甲基、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R_{16} 选自氢或 C_1-C_{10} 烷基；或者 R_{15} 和 R_{16} 一起与 1 或 2 个 N 原子并且任选地氧原子形成 4 至 10 元环，所述环是取代或未取代的；

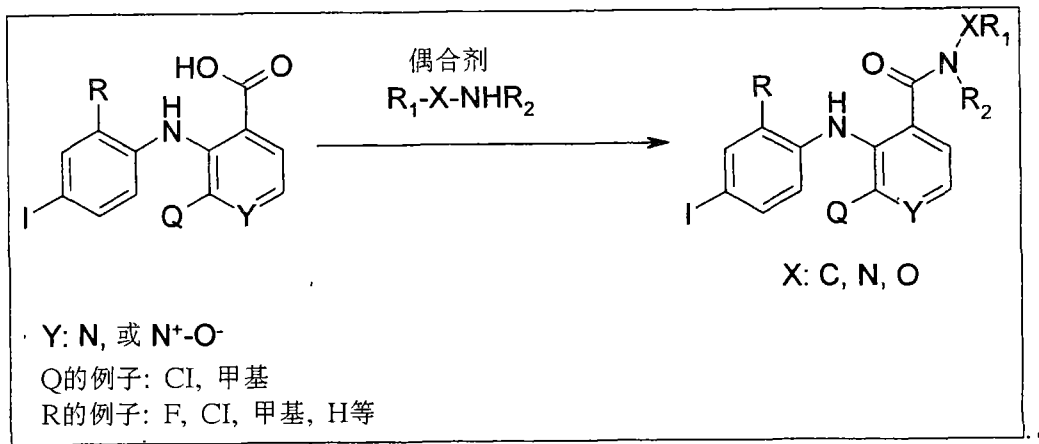
X 是 N 或 $N \rightarrow O$ ；

m 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

j 是 1 或 2。

13. 含有如权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物及其药学上可接受的载体的药物组合物。

14. 通式(I)所示化合物的制备方法，其特征在于所述方法包括使中间体化合物进行偶合反应的步骤：



3-芳基氨基吡啶衍生物

技术领域

本发明涉及可用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病如癌症和炎症的一系列取代的 3-芳基氨基吡啶衍生物。本发明还公开了这些化合物在治疗哺乳动物特别是人中过度增殖性疾病的用途及含有这些化合物的药物组合物。

发明背景

Ras/Raf/MEK/ERK 途径是中央信号传导途径，将信号从多细胞表面受体传送到核内调节基因表达的转录因子。该途径常常被称作 MAP 激酶途径，这是因为 MAPK 代表有丝分裂原活化蛋白激酶，显示该途径可由有丝分裂原、细胞因子和生长因子刺激 (Steelman 等, *Leukemia* 2004, 18, 189-218)。该途径能够基于刺激物和细胞类型传送信号，籍此防止或诱导细胞凋亡或细胞周期进程。已知 Ras/Raf/MEK/ERK 途径在细胞增殖和预防细胞凋亡中发挥重要作用。在恶性转化的细胞中经常可以看到该途径发生异常活化。在所有人癌症中约 30%可观察到 ras 原癌基因扩增和导致组成型活性 Ras 蛋白质表达的活化突变(Stirewalt 等, *Blood* 2001, 97, 3589-95)。在 50%大肠癌、超过 90%胰腺癌以及很多其它类型的癌症都发现了突变的原癌基因形式 Ras (Kohl 等, *Science* 1993, 260, 1834-1837)。Ras 对增生和肿瘤生成的作用已经记录在永久细胞系中(McCubrey 等, *Int J Oncol* 1995, 7, 295-310)。在超过 60%的恶性黑色素瘤中已经鉴定到 bRaf 突变(Davies, H 等, *Nature* 2002,417, 949-954)。假如在 Ras 中检测到高水平突变, 则该途径会是治疗性介入的关键目标(Chang 等, *Leukemia* 2003, 17, 1263-93)。

Ras/Raf/MEK/ERK 信号传导途径能够通过下游转录因子靶, 包括 NF- κ B、CREB、Ets-1、AP-1 和 c-Myc, 发挥增殖或抗增殖作用。ERKs 可直接使 Ets-1、AP-1 和 c-Myc 磷酸化, 以此导致它们活化。另外, ERK 也可使下游激酶靶 RSK 磷酸化和活化, 而 RSK 再使转录因子如 CREB 磷酸化和活化。这些转录因子诱导对细胞周期进程十分重要的基因表达, 例如 Cdk、细胞周期蛋白、

生长因子，也可诱导对阻止细胞凋亡十分重要的基因表达，例如抗细胞凋亡 Bcl-2 和细胞因子。总之，用生长因子治疗细胞导致 ERK 活化，后者再引发增殖并且在某些情况下引发分化(Lewis 等, *Adv. Cancer Res*, 1998, 74,49-139)。

MEK 蛋白质是 Raf 的主要下游靶。MEK 基因家族由 5 种基因组成：MEK1、MEK2、MEK3、MEK4 和 MEK5。该双重特异性激酶家族具有丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸激酶活性。MEK 的结构由由一个氨基酸末端负调节结构域和一个羧基末端 MAP 激酶结合域组成，所述结合域对与 ERK 结合和活化 ERK 是必要的。缺失调节性 MEK1 结构域得到的是组成型 MEK1 和使 ERK 活化(Steelman 等, *Leukemia* 2004, 18, 189-218)。

MEK1 是一个长 393 氨基酸的蛋白质，分子量为 44 kDa (Crews 等, *Science* 1992,258, 478-80)。MEK1 在胚胎发育中中度表达，在成人组织中表达上升，检测到其最高表达水平在脑组织。MEK1 需要 S218 和 S222 磷酸化来被激活，用 D 或谷氨酸(E)置换这些残基的结果是 NIH3T3 细胞内活性增大并且形成 foci (Huang 等, *Mol Biol Cell*, 1995, 6, 237-45)。MEK1 在原代细胞培养基中的固有活性促进衰退并诱导 p53 和 p16^{INK4a}，而在永久细胞或缺少 p53 或 p16^{INK4a} 的细胞中却观察到相反现象 (Lin 等, *Genes Dev*, 1998, 12,3008-3019)。MEK1 的固有活性通过负调节 p38^{MAPK} 活性来抑制 NF-κB 转录(Carter 等, *J Biol Chem* 2000, 275, 27858-64)。MEK 的主要生理基质是基因 ERK 家族成员(由胞外信号调节的激酶)或基因 MAPK 家族成员(由有丝分裂原激活的蛋白质激酶)。在很多不同种类癌细胞中已经检测到 MEK1 发生异常表达，MEK1 的突变形式将转化纤维原细胞、造血细胞和其它类型细胞。

MEK1 的固有活化导致细胞转化。因此，它代表对增殖性和炎症性疾病进行药物介入的一个潜在目标(Lee 等, *Nature* 1994, 372, 739-746; Dudley 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995, 92, 7686-7689)。

已经研究出 MEK 的有用抑制剂，它们在多项研究中均显示出潜在的治疗效果。例如，小分子 MEK 抑制剂可抑制裸小鼠异种移植内人肿瘤生长 (Yeh, T. 等, *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004,45, Abs 3889 and Lee, P. 等, *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004,45, Abs 3890)。MEK 抑制剂已经进入了临床试验，即 ARRY142886

(Wallace, E. 等, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004,45, Abs 3891)、PD-0325901 (Swanton C, Johnston S IDDB MEETING REPORT 2003, February 13-1)和 PD-184352 (Waterhouse 等, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2003, 22, Abs 816)。

如下文献揭示了适合作为 MEK 抑制剂的化合物: US 5, 525, 625、WO 98/43960、WO 99/01421、WO 99/01426、WO 00/41505、WO 00/42002、WO 00/42003、WO 00/41994、WO 00/42022、WO 00/42029、WO 00/68201、WO 01/68619、WO 02/06213、WO 03/077855、WO03/077914、WO2004/005284、WO2004/056789。

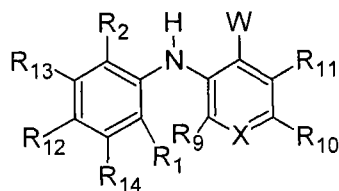
不过, PD-184352 在临床第 II 期试验中缺乏功效。肿瘤的反应很差, 有部分没有反应, 只有少数病人的疾病趋向稳定。所以, 该分子的临床试验被中止了(McInnes C IDDB MEETING REPORT 2003)。PD-184352 由于溶解度低、代谢清除率高和生物利用度低而受到限制。这证明有需要寻求具有更好药物性能的新颖 MEK 抑制剂。

发明内容

有鉴于此, 本发明的目的是提供新颖的 MEK 抑制剂, 它们可用于治疗哺乳动物中与 MEK 过度活性相关的过度增殖性疾病以及由 MEK 级联调节的疾病, 例如癌症和炎症疾病, 所述的 MEK 抑制剂在活性、溶解度、代谢清除率和生物利用度等方面的药理性能更超越。

所以, 本发明提供新颖的取代的 3-芳基氨基吡啶衍生物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和前体药, 它们是 MEK 抑制剂, 可用来治疗上述提到的疾病。

这些化合物以通式(I)表示, 其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药:



通式(I)

式中:

R_1 、 R_2 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自：氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $-OR_3$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-NR_4C(O)OR_6$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-NR_4S(O)_jR_6$ 、 $-S(O)_jNR_3R_4$ 、 $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 $S(O)_jR_6$ 、 $-NR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(NCN)NR_3R_4$ 、 $-NR_3R_4$ 和 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、 $-S(O)_j(C_1$ - C_6 烷基)、 $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ 、杂芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂环基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -杂环基和以 1 至 5 个氟原子取代的 $-S(C_1$ - C_2 烷基)，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R_3 选自氢、三氟甲基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R_4 选自氢或 C_1 - C_6 烷基，其中烷基可以是取代或未取代的；或

R_3 和 R_4 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 10 元杂芳环或杂环，它们中每个都是取代或未取代的；

R_5 选自氢或 C_1 - C_6 烷基，其中烷基可以是取代或未取代的；或

R_4 和 R_5 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 10 元碳环、杂芳环或杂环，它们中每个都是取代或未取代的；

R_6 选自三氟甲基、以及 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

W 选自含有 1 至 4 个杂原子的杂芳基或者含有 1 至 4 个杂原子的杂环基，它们中每个都是未取代的或被 1 至 5 个取代基 ZR_{15} 取代；或者 W 是 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-C(O)NR_4R_{15}$ 、 $-C(O)NR_4OR_{15}$ 、 $-C(O)(C_3$ - C_{10} 环烷基)、 $-C(O)(C_2$ - C_{10} 烷基)、 $-C(O)$ (芳基)、 $-C(O)$ (杂芳基)、 $-C(O)$ (杂环基)、 $S(O)_jNR_4R_{15}$ 、 $S(O)_jNR_4OR_{15}$ 、 $-S(O)_jNR_4C(O)R_{15}$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 $-C(O)NR_4NR_4R_{15}$ 、 $-C(O)C(O)R_{15}$ 、 $-C(O)CR'R''C(O)R_{15}$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'S(O)_jR'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $NR'S(O)_jNR'R''$ 、或 $-C(O)NR_4NR_4C(O)R_{15}$ ；

Z 是键、 NR_{16} 、O、 $\text{NR}_{16}\text{SO}_2$ 或 S;

R_{15} 独立地选自氢、三氟甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

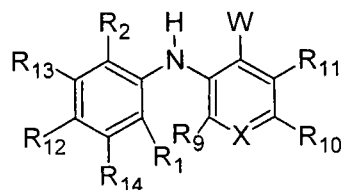
R_{16} 选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基；或者 R_{15} 和 R_{16} 一起与 1 或 2 个 N 原子并且任选地氧原子形成 4 至 10 元环，所述环是取代或未取代的；

X 是 N 或 $\text{N}\rightarrow\text{O}$;

m 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

j 是 1 或 2。

优选的是通式(II)所示的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药，



通式(II)

式中：

R_1 、 R_2 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、叠氨基、 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、 $\text{S}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{N}(\text{C}(\text{N}))\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{NR}_3\text{R}_4$ 和 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基烷基、 $-\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j(\text{CR}_4\text{R}_5)_m$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-\text{O}(\text{CR}_4\text{R}_5)_m$ -芳基、 $-\text{NR}_4(\text{CR}_4\text{R}_5)_m$ -芳基、 $-\text{O}(\text{CR}_4\text{R}_5)_m$ -杂芳基、 $-\text{NR}_4(\text{CR}_4\text{R}_5)_m$ 、杂芳基、 $-\text{O}(\text{CR}_4\text{R}_5)_m$ -杂环基、 $-\text{NR}_4(\text{CR}_4\text{R}_5)_m$ -杂环基和以 1 至 5 个氟原子取代的 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ 烷基})$ ，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R_3 选自氢、三氟甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环

基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；或者是未取代的或被 1 至 5 个取代基取代的芳基，所述取代基独立地选自氧、卤素、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、叠氮基、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''''$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}''$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$ 、 $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 SR'''' 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}''''$ 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}''''$ 、 $\text{NR}'\text{C}(\text{N}(\text{CN})\text{NR}''\text{R}''''$ 、 OR' 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基；

R_4 选自氢或 C_1 - C_6 烷基，其中烷基可以是取代或未取代的；或者

R_3 和 R_4 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 10 元杂芳环或杂环，它们中每个都是取代或未取代的；

R_5 选自氢或 C_1 - C_6 烷基，其中烷基可以是取代或未取代的；或

R_4 和 R_5 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 10 元碳环、杂芳环或杂环，它们中每个都是取代或未取代的；

R_6 选自三氟甲基、以及 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

R' 、 R'' 和 R''' 独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、芳基和芳基烷基；

R'''' 选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基、芳基和芳基烷基；

W 选自含有 1 至 4 个杂原子的杂芳基或者含有 1 至 4 个杂原子的杂环基，它们中每个都是未取代的或被 1 至 5 个取代基 ZR_{15} 取代；或者 W 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_3$ - C_{10} 环烷基)、 $-\text{C}(\text{O})($ 杂环基)、 $\text{S}(\text{O})_j\text{NR}_4\text{R}_{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_j\text{NR}_4\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{NR}_4\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}'\text{R}''\text{C}(\text{O})\text{R}_{15}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_j\text{R}'$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $\text{NR}'\text{S}(\text{O})_j\text{NR}'\text{R}''$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{15}$ ；

并且当 W 是 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 时， R_1 、 R_2 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_3$ 、被 1 至 5 个氟原子取代的 $-\text{S}-\text{C}_1$ - C_2 烷基、 $-\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、 $\text{S}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{N}(\text{CN})\text{NR}_3\text{R}_4$ 和 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、 $-\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{S}(\text{O})_j(\text{CR}_4\text{R}_5)_m$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环

基、杂环基烷基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂芳基、 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -杂芳基、 $-O(CR_4R_5)_m$ -杂环基和 $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -杂环基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的； $-NR_{33}R_{44}$ 、 $C(O)NR_3R_{44}$ 、或者 OR_{33} ，其中 R_{33} 选自氢、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_2 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的， R_{44} 选自氢、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 和 C_2 - C_6 烷基；

Z 是键、 NR_{16} 、O、 $NR_{16}SO_2$ 或 S；

R_{15} 独立地选自氢、三氟甲基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是取代或未取代的；

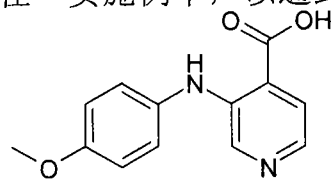
R_{16} 选自氢或 C_1 - C_{10} 烷基；或者 R_{15} 和 R_{16} 一起与 1 或 2 个 N 原子并且任选地氧原子形成 4 至 10 元环，所述环是取代或未取代的；

X 是 N 或 $N \rightarrow O$ ；

m 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

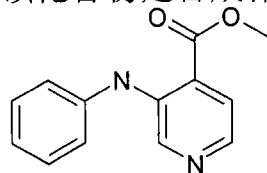
j 是 1 或 2。

在一实施例中，以通式(II)所示的化合物不包括下列化合物：



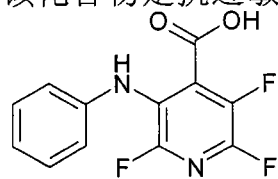
3-(4-甲氧基-苯基氨基)-异烟酸，

该化合物是合成作为抗疟疾药物的苯并吡啶衍生物的中间体；



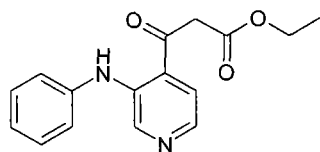
3-苯基氨基-异烟酸甲酯，

该化合物是抗过敏药物(Sherlock 等, J. Med. Chem 1988, 31,2108-21)；



2,3,6-三氟-5-苯基氨基-异烟酸，

该化合物的合成已被公开了(Orlova 等, Izvestiya Sibirskogo Otdeleniya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskikh Nauk 1994, 6, 93-7); 以及



3-氧-3-(3-苯基氨基-吡啶-4-基)-丙酸甲酯,

该化合物是合成用于治疗糖尿病和糖尿病相关性障碍的苯基二氢-萘啶衍生物的中间体。

在优选实施例中, 各变量具有下列含义:

R_1 如上所定义, 较佳为氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、氰基、硝基、 OR_3 或 NR_3R_4 ; 比较好为氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基, 更好为氢或卤素, 最好为氢或氟。在一实施例中, R_1 是氢。

R_2 如上所定义, 较佳为氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、氰基、硝基、 OR_3 或 NR_3R_4 ; 比较好为氢、卤素或 C_1 - C_2 烷基, 更好为卤素或甲基, 最好为 Cl、F 或甲基。在一实施例中, R_2 是甲基。在另一实施例中, 甲基较好地被 1、2 或 3 个氟原子取代, 更好被 3 个氟原子取代。最好地, R_2 是 F。

R_9 如上所定义, 较佳为氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、氰基、硝基、 OR_3 或 NR_3R_4 ; 比较好为氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基, 更好为氢、甲基或卤素, 最好为氢、甲基、Cl 或 F。在一实施例中, R_9 是氢。

R_{10} 如上所定义, 较佳为氢、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、氰基、硝基、叠氮基; $NR_4SO_2R_6$; $SO_2NR_3R_4$; SO_2R_6 ; $C(O)NR_3R_4$; $C(O)OR_3$; $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$ 、 $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$ 、 OR_3 或 NR_3R_4 , 比较好为氢、卤素、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 O - C_1 - C_4 烷基、 $SO_2NR_3R_4$ 或 $C(O)NR_3R_4$, 更好为氢、F、Cl、Br、硝基、甲基、 O -甲基、 $SO_2NR_3R_4$ 或 $C(O)NR_3R_4$, 最好为氢、F、Cl、Br、甲基或 O -甲基。在一实施例中, R_{10} 是氢。在另一实施例中, R_{10} 是甲基。在又一实施例中, 甲基较好地被 1、2 或 3 个氟原子取代, 更好被 3 个氟原子取代。较好地, R_{10} 、 R_3 和 R_4 都独立地是 C_1 - C_6 烷基, 更好为 C_1 - C_4 烷基, 任选地被 1 或 2 个烷基氨基、二烷基氨基、氨基、 O -烷基、羟基取代; 或者 R_3 和 R_4 一起与 1 或 2 个 N 原子并且任选地氧原子形成环, 所述环任选地被 1 或 2 个烷基氨基、氨基、羟基或 O -烷基取代。

R_{11} 如上所定义, 较佳为氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、氰基、硝基、 OR_3 或 NR_3R_4 ; 比较好为氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基或 O - C_1 - C_4 烷基, 更好为氢、甲基、 O -甲基或卤素, 最好为氢、甲基、 Cl 、 Br 或 F 。在一实施例中, R_{11} 是氢。在另一实施例中, R_{11} 是甲基。在又一实施例中, 甲基较好地被 1、2 或 3 个氟原子取代, 更好被 3 个氟原子取代。

R_{12} 如上所定义, 较佳为氢、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、氰基、硝基、叠氮基; $NR_4SO_2R_6$; $SO_2NR_3R_4$; SO_2R_6 ; $C(O)NR_3R_4$; $C(O)OR_3$; OR_3 、 NR_3R_4 或被 1 至 5 个氟原子取代的- S (C_1 - C_2 烷基); 比较好为氢、卤素、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 O - C_1 - C_4 烷基、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 、 $SO_2NR_3R_4$ 或 $C(O)NR_3R_4$, 更好为氢、 F 、 Cl 、 Br 、硝基、甲基、 O -甲基、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 、 $SO_2NR_3R_4$ 或 $C(O)NR_3R_4$, 最好为氢、 I 、 Cl 、 Br 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 、甲基或 O -甲基。在一实施例中, R_{12} 是氢。在另一实施例中, R_{12} 是甲基、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 或 O -甲基, 其中甲基或 O -甲基较好地是未取代或被 1、2 或 3 个氟原子进一步取代, 更好被 2 或 3 个氟原子取代。较好地, R_{12} 、 R_3 和 R_4 都独立地是 C_1 - C_6 烷基, 更好是 C_1 - C_4 烷基, 任选地被 1 或 2 个烷基氨基、二烷基氨基、氨基、 O -烷基、羟基取代; 或者 R_3 和 R_4 一起与 1 或 2 个 N 原子并且任选地氧原子形成环, 所述环任选地被 1 或 2 个烷基氨基、氨基、羟基或 O -烷基取代。 R_2 最好是 Br 或 I 。

R_{13} 如上所定义, 较佳为氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_2 - C_4 炔基, 更好为氢、 F 、 Cl 或甲基, 最好为氢或 F 。在一实施例中, R_{13} 是氢。

R_{14} 如上所定义, 较佳为氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_2 - C_4 炔基, 更好为氢、 F 、 Cl 或甲基, 最好为氢或 F 。在一实施例中, R_{14} 是氢。

如上所述, R_1 、 R_2 和 R_9 至 R_{14} 各自的变量可以是取代的。在此情况下, 它们可被 1 至 5 个, 优选 1 至 3 个, 更好地 1 或 2 个基团取代, 所述基团独立地选自: 氧、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 、叠氮基、 $NR_4SO_2R_6$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 $C(O)R_3$ 、 $C(O)OR_3$ 、 $OC(O)R_3$ 、 $NR_4C(O)OR_6$ 、 $NR_4C(O)R_3$ 、 $C(O)NR_3R_4$ 、 NR_3R_4 、 $NR_5C(O)NR_3R_4$ 、 $NR_5C(NCN)NR_3R_4$ 、 OR_3 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基和

杂环基烷基, 优选地为氧、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、 SCF_3 、 SCHF_2 、 SCH_2F 、叠氮基、 $\text{NR}_4\text{SO}_2\text{R}_6$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 C(O)R_3 、 C(O)OR_3 、 OC(O)R_3 、 OR_3 , 更好地为氧、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或叠氮基, 最好地为卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、 SCF_3 、 SCHF_2 、 SCH_2F 、 OH 、 O-甲基 、 NH_2 或 N(甲基)_2 。

R_3 如上所定义, 较佳为氢、三氟甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基烷基, 更好地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 最好为氢、甲基或乙基。

R_4 如上所定义, 较佳为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 更好地为氢、甲基或乙基。

在一优选实施例中, R_3 和 R_4 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 7 元, 优选 5 或 6 元, 杂芳环或杂环。

R_5 如上所定义, 较佳为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 更好地为氢、甲基或乙基。

在一优选实施例中, R_4 和 R_5 可与它们所连接的原子一起形成 4 至 7 元, 优选 5 或 6 元, 碳环、杂芳环或杂环。

R_6 如上所定义, 较佳地为三氟甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基烷基, 更好地为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 最好为甲基或乙基。

如上所述, R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 的变量或者由 R_3 和 R_4 以及 R_5 和 R_6 形成的环可以是取代的。在此情况下, 它们可被 1 至 5 个, 优选 1 至 3 个, 更好地 1 或 2 个基团取代, 所述基团独立地选自: 氧、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、叠氮基、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}''$ 、 $\text{C(O)R}'$ 、 $\text{C(O)OR}'$ 、 $\text{OC(O)R}'$ 、 $\text{NR}'\text{C(O)OR}''$ 、 $\text{NR}'\text{C(O)R}''$ 、 $\text{C(O)NR}'\text{R}''$ 、 SR'' 、 $\text{S(O)R}''$ 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 $\text{NR}'\text{C(O)NR}''\text{R}''$ 、 $\text{NR}'\text{C(NCN)NR}''\text{R}''$ 、 OR' 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基, 优选地为氧、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、叠氮基、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}''$ 、 $\text{C(O)R}'$ 、 $\text{C(O)OR}'$ 、 $\text{OC(O)R}'$ 、 $\text{NR}'\text{C(O)OR}''$ 、 $\text{NR}'\text{C(O)R}''$ 、 $\text{C(O)NR}'\text{R}''$ 、 SR'' 、 $\text{S(O)R}''$ 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 $\text{NR}'\text{C(O)NR}''\text{R}''$ 、 $\text{NR}'\text{C(NCN)NR}''\text{R}''$ 或 OR' , 更好地为氧、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、叠氮基、 SR'' 、 $\text{S(O)R}''$ 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 或 OR' , 最好地在一实施例中, R_3 是氧、卤素、硝基、三氟甲基、 OH 、 O-

甲基、 NH_2 或 $\text{N}(\text{甲基})_2$ 。

R' 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、芳基和芳基烷基，优选地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，更好地为氢或甲基。

R'' 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、芳基和芳基烷基，优选地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，更好地为氢或甲基。

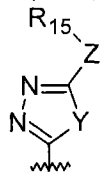
R''' 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、芳基和芳基烷基，优选地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，更好地为氢或甲基。

R'''' 选自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、芳基和芳基烷基，优选地为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，更好地为甲基。

或者， R' 、 R'' 、 R''' 或 R'''' 中任两个可与它们所连接的原子一起形成 4 至 10 元碳环、杂芳环或杂环，它们分别可任选地被 1 至 3 个基团取代，所述基团独立地选自卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基，优选地为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和叠氮基。

W 如上所定义，较佳地是含有 1、2 或 3 个杂原子的杂芳基或者含有 1、2 或 3 个杂原子的杂环基，更好地是杂芳基，它们中每个都是未取代的或被 1 至 5 个，优选 1 至 3 个，更好地 1 个，取代基 ZR_{15} 取代；或者 W 是 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_{10} \text{环烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_2\text{-C}_{10} \text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、 $\text{S}(\text{O})_j\text{NR}_4\text{R}_{15}$ 或 $\text{S}(\text{O})_j\text{NR}_4\text{OR}_{15}$ ，更好地 W 是含有 1、2 或 3 个 N 原子，特别是 2 或 3 个 N 原子的杂芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{OR}_{15}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{OR}_{15}$ 。

当 W 是杂芳基时，它优选是



式中， Z 和 R_{15} 如上所定义，较佳地 Z 是键、 NR_{16} 、 $\text{NR}_{16}\text{SO}_2$ 或 O ，更好地为 NR_{16} ，其中 R_{16} 如上所定义，较佳地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，更好地为氢； R_{15} 较佳地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 环烷基烷基，它们分别可含有 1 个 N 原子任选地含有 O 原子，其中烷基、烯基或环烷基烷基可进一步被 1 或 2 个 OH 、 $\text{O-C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{NR}'\text{R}''$ 取代， R' 和 R'' 独立地是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$

烷基, 或者 R' 和 R'' 可与 1 或 2 个 N 原子并且任选地与 O 原子形成 3 至 7 元环; 或者 R₁₆ 和 R₁₅ 可与 1 或 2 个 N 原子并且任选地与 O 原子形成 4 至 10 元环, 所述环可任选地被 1 或 2 个烷基氨基、氨基、羟基或 O-烷基取代。更好地, R₁₅ 是 C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 烯基, 任选地被 1 个取代基 OH、O-甲基、NH₂、N(甲基)₂ 或 N(乙基)₂ 取代。

Y 是 O 或 NR', 优选 O。

或者, W 优选地是 -C(O)OR₁₅、-C(O)NR₄R₁₅、-C(O)NR₄OR₁₅、S(O)_jNR₄R₁₅ 或 S(O)_jNR₄OR₁₅, 更好地是 -C(O)NR₄OR₁₅ 或 S(O)₂NR₄OR₁₅。在此情况下, R₁₅ 最好如下文所定义。

根据通式(II), 当 W 是 C(O)OH 时, R₁、R₂、R₁₂、R₁₃ 和 R₁₄ 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、叠氨基、-NR₄C(O)OR₆、-OC(O)R₃、-NR₄S(O)_jR₆、-S(O)_jNR₃R₄、-S(O)_jNR₄C(O)R₃、-C(O)NR₄S(O)_jR₆、S(O)_jR₆、-NR₄C(O)R₃、-NR₅C(O)NR₃R₄、-NR₅C(NCN)NR₃R₄ 和 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₀ 环烷基烷基、-S(O)_j(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)_j(CR₄R₅)_m-芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、-O(CR₄R₅)_m-芳基、-NR₄(CR₄R₅)_m-芳基、-O(CR₄R₅)_m-杂芳基、-NR₄(CR₄R₅)_m, 杂芳基、-O(CR₄R₅)_m-杂环基、-NR₄(CR₄R₅)_m-杂环基和被 1 至 5 个氟原子取代的-S(C₁-C₂ 烷基), 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基中每个都是未取代的或者如上文所述被取代; -NR₃₃R₄₄、C(O)NR₃R₄₄ 或 OR₃₃, 其中 R₃₃ 选自氢、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₂-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₀ 环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基, 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环基中每个都是未取代的或取代的, R₄₄ 选自氢、CF₃、CHF₂、CH₂F 和 C₂-C₆ 烷基。在此情况下, 优选的 R₁、R₂、R₁₂、R₁₃ 和 R₁₄ 如上所述, R₃₃ 优选地选自氢、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₂-C₄ 烷基和 C₂-C₁₀ 烯基, R₄₄ 选自氢、CF₃、CHF₂、CH₂F 和 C₂-C₄ 烷基。

Z 如上所定义, 较佳地是 NR₁₆、NR₁₆SO₂ 或 O, 更好地是 NR₁₆。

R₁₅ 如上所定义, 较佳地是氢、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烯基、C₄-C₆ 环烷基烷基, 比较好地是 C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 烯基, 更好地是 C₁-C₄ 烷基。烷基或烯基可进一步地被 1 至 5 个, 优选 1、2 或 3 个, 更好地 1 或 2 个取代基取代, 所

述取代基选自 OR_3 或 $NR'R''$ ，其中 R_3 选自氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烯基、 C_4-C_6 环烷基烷基，更好是氢、甲基或乙基，以及 R' 和 R'' 独立地是氢或 C_1-C_4 烷基，较好是氢、甲基或乙基，更好地 R' 和 R'' 都是甲基。又优选地， R_{15} 可被 1 或 2 个 OH 、 $O-C_1-C_4$ 烷基或 $NR'R''$ 取代。

最好地， R_{15} 是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烯基，任选地被 1 个取代基 OH 、 O -甲基、 NH_2 、 N (甲基)₂ 或 N (乙基)₂ 取代。

R_{16} 如上所定义，较佳地为氢或 C_1-C_4 烷基，更好地是氢。

或者 R_{16} 和 R_{15} 可与 1 或 2 个 N 原子并且任选地与 O 原子形成 4 至 10 元环，优选 5 或 6 元环，所述环可任选地被 1 或 2 个烷基氨基、氨基、羟基或 O -烷基取代。

X 如上所定义。在一实施例中， X 是 N ，在另一实施例中， X 是 $N \rightarrow O$ 。

m 如上所定义，较佳地为 0、1、2 或 3，更好地为 0、1 或 2，最好为 1。

j 如上所定义，较佳地为 2。

上文中每个变量的任一优选定义可与其它变量的优选定义结合。

在权利要求书中所限定的组合是特别优选的。

在上下文中，所采用的术语各自具有以下含义：

芳基指具有单环或多稠环的 6-20 个碳原子的芳香族基团，较佳地选自苯基、联苯基、萘基、四氢萘基、茚基、茛基或菲基，更好是苯基或萘基。

杂芳基指具有至少一个含有 O 、 N 和/或 S 杂原子的环的 6-20 个碳原子的芳香族基团，或者杂芳基指含有至少一个 O 、 N 和/或 S 杂原子和 1-6 个碳原子的芳香族环。优选的杂芳基含有 1-4 个，更好 1、2 或 3 个 O 和/或 N 杂原子，较好地选自吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噁吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、中氮茛基(indoliziny)、二氮杂萘基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、喋啶基、嘌吟基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、呋咕基(furazanyl)、苯并呋咕基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基，喹啉基、喹喔啉基、萘啶基和呋吡啶基。螺环基团也包括在本定案的范围之内。优选的杂芳基包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基。杂芳基可任选地是被例如卤素、低级烷基、低级

烷氧基、卤代烷基、芳基、杂芳基和羟基单取代、双取代或三取代。

杂环基指含有至少一个 O、N 和/或 S 杂原子和 1-6 个碳原子的饱和或不饱和环。优选的杂环基含有 1-4 个，更好 1、2 或 3 个 O 和/或 N 杂原子，较好地选自吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶子基、吗啉代基、硫代吗啉代基、噻噁烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基(oxetanyl)、硫杂环丁基(thietanyl)、高哌啶基、氧杂环庚基(oxepanyl)、硫杂环庚基(thiepanyl)、噁氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧环戊基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫环戊基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基咪唑啉基、咪唑啉基、氮杂环丁-2 酮-1-基、吡咯烷-2-酮-1-基、哌啶-2-酮 1-基、氮杂环庚-2-酮-1-基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、1,3-氮杂二环[4.1.0]庚基、氮杂二环[2.2.2]庚基、3H-吲哚基和喹嗪基。螺环基团也包括在本定义的范围之内。

碳环基指具有 3-20 个碳原子的饱和、不饱和或芳香族的单环或多环系统。

烷基指饱和烃基，即含有 1-10 个，优选 1-8 个，最好 1-4 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基或庚基。

环烷基具有 3-10 个，优选 3-8 个，最好 3-6 个碳原子的烷基环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

烯基指具有一或多个双键，优选 1 个双键的不饱和烃基，即具有 1-10 个，优选 2-8 个，更好 2-4 个，碳原子的直链或支链烯基，例如乙烯基、烯丙基、甲代烯丙基、丁烯-2-基、丁烯-3-基、戊烯-2-基、戊烯-3-基、戊烯-4-基、3-甲基-丁-3-烯基、2-甲基-丁-3-烯基、1-甲基-丁-3-烯基、己烯基或庚烯基。

炔基指具有一或多个三键，优选 1 个三键的不饱和烃基，即具有 1-10 个，优选 2-8 个，更好 2-4 个，碳原子的直链或支链炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔-2-基、丁炔-3-基、戊炔-2-基、戊炔-3-基、戊炔-4-基、2-甲基-丁-3-炔基、1-甲基-丁-3-炔基、己炔基或庚炔基。

卤素指选自氟、氯、溴和碘的卤素原子，优选氟、氯和溴。

在环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基和杂环基烷基的定义中，预期环

烷基、芳基、杂芳基和杂环基都是通过亚烷基键合的。该亚烷基可以是直链或支链基团。所述亚烷基优选具有 1-6 个碳原子。其例子包括亚甲基、亚乙基、正亚丙基、正亚丁基、正亚戊基、正亚己基、异亚丙基、仲亚丁基、叔亚丁基、1,1-二甲基亚丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基亚丙基、1,1-二甲基亚丁基、1,2-二甲基亚丁基、1,3-二甲基亚丁基、2,2-二甲基亚丁基、2,3-二甲基亚丁基、3,3-二甲基亚丁基、1-乙基亚丁基、2-乙基亚丁基、3-乙基亚丁基、1-正丙基亚丙基、2-正丙基亚丙基、1-异丙基亚丙基、2-异丙基亚丙基、1-甲基亚戊基、2-甲基亚戊基、3-甲基亚戊基和 4-甲基亚戊基。更好地, 所述亚烷基具有 1-3 个碳原子, 例如亚甲基、亚乙基、正亚丙基和异亚丙基。最好是亚甲基。

羧基指基团-C(O)OR, 其中 R 包括氢或“C₁-C₆-烷基”。

“酰基”指基团-C(O)R, 其中 R 包括“C₁-C₆烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₃-C₈-环烷基”、“C₃-C₈-杂环烷基”、“C₁-C₆-烷基芳基”或“C₁-C₆-烷基杂芳基”。

“酰氧基”指基团-OC(O)R, 其中 R 包括“C₁-C₆-烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆-烷基芳基”或“C₁-C₆-烷基杂芳基”。

“芳基酰基”指具有酰基取代基的芳基, 包括 2-乙酰基苯基等。

“杂芳基酰基”指具有酰基取代基的杂芳基, 包括 2-乙酰基吡啶基等。

“烷氧基”指基团-O-R, 其中 R 包括“C₁-C₆烷基”、“C₂-C₆烯基”、“C₂-C₆炔基”、“C₃-C₈环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基芳基”、“C₁-C₆烷基杂芳基”、“C₂-C₆烯基芳基”、“C₂-C₆烯基杂芳基”、“C₂-C₆炔基芳基”、“C₂-C₆炔基杂芳基”、“C₁-C₆烷基环烷基”、“C₁-C₆烷基杂环烷基”。优选的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、苯氧基等等。

“烷氧基羰基”指基团-C(O)OR, 其中 R 包括“C₁-C₆烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基芳基”或“C₁-C₆烷基杂芳基”。

“烷氧基羰基氨基”指基团-NR'C(O)OR, 其中 R 包括“C₁-C₆烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆-烷基芳基”或“C₁-C₆-烷基杂芳基”, R'包括氢或“C₁-C₆-烷基”。

“氨基羰基”指基团-C(O)NRR', 其中 R、R'各自独立地包括氢、“C₁-C₆烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基芳基”或“C₁-C₆烷基杂芳基”。

“酰基氨基”指基团-NRC(O)R', 其中 R、R'各自独立地为氢、“C₁-C₆烷基”、

“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基芳基”或“C₁-C₆烷基杂芳基”。

“磺酰氧基”指基团-OSO₂-R，其中 R 选自 H、“C₁-C₆烷基”、被卤素取代的“C₁-C₆烷基”如-OSO₂-CF₃基团、“C₂-C₆烯基”、“C₂-C₆炔基”、“C₃-C₈环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基芳基”、“C₁-C₆烷基杂芳基”、“C₂-C₆烯基芳基”、“C₂-C₆烯基杂芳基”、“C₂-C₆炔基芳基”、“C₂-C₆炔基杂芳基”、“C₁-C₆烷基环烷基”、“C₁-C₆烷基杂环烷基”。

“磺酰基”指基团“-SO₂-R”，其中 R 选自 H、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基”、被卤素取代的“C₁-C₆烷基”例如-SO₂-CF₃基团、“C₂-C₆烯基”、“C₂-C₆炔基”、“C₃-C₈环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基芳基”、“C₁-C₆烷基杂芳基”、“C₂-C₆烯基芳基”、“C₂-C₆烯基杂芳基”、“C₂-C₆炔基芳基”、“C₂-C₆炔基杂芳基”、“C₁-C₆烷基环烷基”、“C₁-C₆烷基杂环烷基”。

“亚磺酰基”指基团“-S(O)-R”，其中 R 选自 H、“C₁-C₆烷基”、被卤素取代的“C₁-C₆烷基”如-SO-CF₃基团、“C₂-C₆烯基”、“C₂-C₆炔基”、“C₃-C₈环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基芳基”、“C₁-C₆烷基杂芳基”、“C₂-C₆烯基芳基”、“C₂-C₆烯基杂芳基”、“C₂-C₆炔基芳基”、“C₂-C₆炔基杂芳基”、“C₁-C₆烷基环烷基”、“C₁-C₆烷基杂环烷基”。

“硫烷基(sulfanyl)”指基团-S-R，其中 R 包括 H、“C₁-C₆烷基”、任选被卤素取代的“C₁-C₆烷基”如-S-CF₃基团、“C₂-C₆烯基”、“C₂-C₆炔基”、“C₃-C₈环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基芳基”、“C₁-C₆烷基杂芳基”、“C₂-C₆烯基芳基”、“C₂-C₆烯基杂芳基”、“C₂-C₆炔基芳基”、“C₂-C₆炔基杂芳基”、“C₁-C₆烷基环烷基”、“C₁-C₆烷基杂环烷基”。优选的硫烷基包括甲基硫烷基、乙基硫烷基等。

“磺酰基氨基”指基团-NRSO₂-R'，其中 R、R'各自独立地包括氢、“C₁-C₆烷基”、“C₂-C₆烯基”、“C₂-C₆炔基”、“C₃-C₈环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基芳基”、“C₁-C₆烷基杂芳基”、“C₂-C₆烯基芳基”、“C₂-C₆烯基杂芳基”、“C₂-C₆炔基芳基”、“C₂-C₆炔基杂芳基”、“C₁-C₆烷基环烷基”、“C₁-C₆烷基杂环烷基”。

“氨基磺酰基”指基团-SO₂-NRR'，其中 R、R'各自独立地包括氢、“C₁-C₆烷基”、“C₂-C₆烯基”、“C₂-C₆炔基”、“C₃-C₈环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基芳基”、“C₁-C₆烷基杂芳基”、“C₂-C₆烯基芳基”、“C₂-C₆

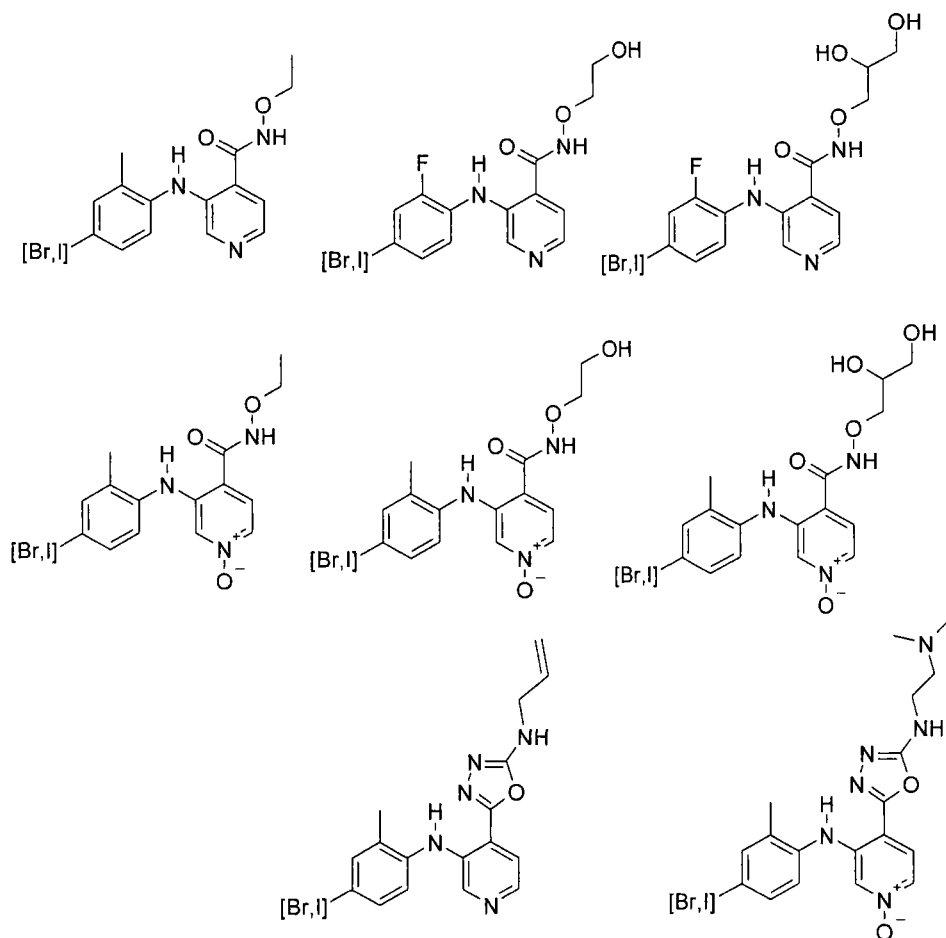
烯基杂芳基”、“C₂-C₆炔基芳基”、“C₂-C₆炔基杂芳基”、“C₁-C₆烷基环烷基”、“C₁-C₆烷基杂环烷基”。

“氨基”指基团-NRR’，其中 R、R’各自独立地为氢、“C₁-C₆烷基”、“C₂-C₆烯基”、“C₂-C₆炔基”、“C₃-C₈环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₁-C₆烷基芳基”、“C₁-C₆烷基杂芳基”、“C₂-C₆烯基芳基”、“C₂-C₆烯基杂芳基”、“C₂-C₆炔基芳基”、“C₂-C₆炔基杂芳基”、“C₁-C₆烷基环烷基”、“C₁-C₆烷基杂环烷基”，且其中 R 和 R’与它们所连接的氮原子一起，可任选地形成 3-8 元杂环烷基环。

“取代或未取代的”：除非由个别取代基的定义另加约束，上述提到的基团，如“烷基”、“烯基”、“炔基”、“芳基”和“杂芳基”等基团可任选地被 1-5 个选自下组的取代基所取代：“C₁-C₆烷基”、“C₁-C₆烷基芳基”、“C₁-C₆烷基杂芳基”、“C₂-C₆烯基”、“C₂-C₆炔基”、伯、仲或叔氨基或季铵盐基团、“酰基”、“酰氧基”、“酰基氨基”、“氨基羰基”、“烷氧基羰基氨基”、“烷氧基羰基”、“芳基”、“芳氧基”、“杂芳基”、“杂芳氧基”、羧基、氰基、卤素、羟基、硝基、硫烷基、磺酸氧基、磺酰基、磺酰基、烷氧基、硫代烷氧基、三卤甲基等等。在本发明的框架内，所述“取代的”还可包括相邻取代基已经历闭环的情况，尤其是当涉及到邻近的官能取代基时，于是形成例如内酰胺、内酯、环酐，还有通过闭环形成缩醛类、硫代缩醛类、缩醛胺类等，例如在努力获得保护基时。

通式(I)所示的化合物特别包括以下组内的化合物：

本发明的优选化合物如流程 1 所示。



流程 1

本发明的化合物可以是前体药化合物形式。“前体药化合物”指这样的衍生物，它们在体内生理条件下通过与酶、胃酸等反应，例如通过酶解进行的氧化反应、还原反应、水解反应等，可以转化为本发明化合物。前体药的例子是如下化合物：本发明的化合物中氨基被酰化、烷基化或磷酸化可形成例如二十酰基氨基、丙氨酰基氨基、新戊酰基甲基氨基，或者本发明的化合物中羟基被酰基化、烷基化、或磷酸化或者转化为硼酸盐，例如乙酰氧基、棕榈酰氧基、新戊酰氧基、琥珀酰氧基、富马酰氧基、丙氨酰氧基，或者本发明的化合物中羧基被酯化或酰胺化。按照公知的方法就可从本发明的化合物制备这些化合物。前体药的其它例子是如下化合物：本发明的化合物中羧酸酯例如被转化为烷基-、芳基-、胆碱、氨基、乙酰氧甲酯、亚麻酯。

本发明的化合物的代谢物也包括在本发明的范围之内。

当本发明的化合物或它们的前体药发生互变现象例如酮-烯醇互变现象时，申请人要求分别保护各种形式如酮和烯醇形式，或者要求保护它们以任

何比例混合的混合物。这一原则同样适用于立体异构体，例如对映体、顺式/反式异构体、构象体等等。

有需要时，异构体可采用本领域公知的方法进行分离，例如液相层析法。这同样适用于对映体，例如用手性固定相法来分离对映体。对映体也可被转化为非对映异构体而获得分离，即与对映体纯的辅助化合物偶合，再分离得到的非对映异构体并裂解辅助残基。另外，采用立体选择合成法以光学纯的起始材料可得到本发明化合物的任一对映体。

本发明的化合物可以是药学上可接受的盐或溶剂化物形式。术语“药学上可接受的盐”指由药学上可接受的非毒性碱或酸制成的盐，包括无机碱或酸以及有机碱或酸。对于本发明的化合物含有一或多个酸性或碱性基团的情形，本发明也包括它们相应的药学上或毒理学上可接受的盐，特别是它们可药用的盐。所以，本发明含有酸性基团的化合物属于这些组别，可用于本发明，例如碱金属盐、碱土金属盐或者铵盐。更具体地，这些盐包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或者氨或胺(如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或氨基酸)形成的盐。本发明含有一或多个碱性基团(即可被质子化的基团)的化合物也属于这些组别，它们与无机酸或有机酸形成的加成盐形式可用于本发明。合适的酸例如包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、脂肪酸以及本领域技术人员公知的其它酸。如果本发明的化合物在一个分子内同时含有酸性和碱性基团，除了提到的盐形式之外，本发明还包括内盐或内铵盐(两性离子)。按照本领域技术人员惯用的方法就可以获得不同的盐类，例如将它们与无机或有机酸或碱在溶剂或分散剂中接触，或者与其它盐进行阳离子交换或阴离子交换。本发明包括本发明化合物的全部盐形式，所述的盐形式由于具有低的生理兼容性，所以不适合直接用在药物上，但可作为例如化学反应或者制备药学上可接受的盐的中间体。

本发明还提供药物组合物，所述药物组合物包括作为活性成分的本发明的化合物或其前体药化合物或药学上可接受的盐或溶剂化合物，并掺有药学上可接受的载体。

“药物组合物”指一或多种活性成分和组成载体的一或多种惰性成分，以及从任何两种或以上成分组合、复合或聚合、或者从一或多种成分分解、或者从一或多种成分其它反应或相互作用而直接或间接获得的任何产品。所以本发明的药物组合物包含将本发明的化合物和药学上可接受的载体混合而得到的任何组合物。

本发明的药物组合物还包括作为活性成分的一或多种其它化合物，如本发明的一或多种附加化合物或前体药或其它 MEK 抑制剂。

本发明的组合物包括适合口服、直肠、表面、肠胃外（包括皮下、肌内和静脉）、眼睛（眼内）、肺部（鼻或口腔吸入）、或鼻内给药，但是任一给定情况下最适当的途径取决于要治疗的病情性质和严重程度以及活性成分的性质。它们可以单位剂量形式提供，可通过药物领域上任一公知的方法制备。

在一实施例中，所述化合物和药物组合物用于治疗癌症，如脑癌、肺癌、扁平细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳癌、头部癌症、颈部癌症、肾脏癌、肾癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌或甲状腺癌。在另一实施例中，所述药物组合物用于治疗非癌症类过度增殖性疾病，例如良性皮肤增生（如牛皮癣）、心瓣再狭窄或前列腺疾病（如良性前列腺肥大（BPH））。

本发明还涉及通式(I)或通式(II)在制备治疗如下疾病的药物中的用途：哺乳动物中与 MEK 过度活性相关的过度增殖性疾病以及由 MEK 级联调节的疾病或者由异常增殖介导的疾病如癌症。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物中胰腺炎或肾病（包括增殖性血管球性肾炎和糖尿病诱导的肾病）或疼痛的化合物或药物组合物，它包括治疗上有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药或水合物，以及药学上可接受的载体。本发明也涉及用于预防哺乳动物中胚细胞植入的化合物或药物组合物，它包括治疗上有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药或水合物，以及药学上可接受的载体。本发明还涉及用于治疗哺乳动物中与脉管生成或血管新生相关的疾病的化合物或药物组合物，它包括治疗上有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药或水合物，以及药学上可接受的载体。

在一实施例中，所述化合物或药物组合物用于治疗如下疾病：肿瘤血管

新生、慢性炎症(如风湿性关节炎、炎性肠病、动脉硬化症)、皮肤疾病(如牛皮癣、湿疹和硬皮病)、糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、年龄相关性黄斑点退化、血管瘤、神经胶质瘤、黑素瘤、卡波氏肉瘤以及卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮癌。

本发明还涉及治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的用途，包括将治疗上有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药或水合物给予所述哺乳动物。在一实施例中，所述用途涉及治疗癌症，如脑癌、肺癌、扁平细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳癌、头部癌症、颈部癌症、肾脏癌、肾癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌或甲状腺癌。在另一实施例中，所述用途涉及治疗非癌症类过度增殖性疾病，例如良性皮肤增生(如牛皮癣)、心瓣再狭窄或前列腺疾病(如良性前列腺肥大(BPH))。

本发明还涉及治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的用途，包括将治疗上有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药或水合物，并结合抗肿瘤药物给予所述哺乳动物，所述抗肿瘤药物选自：有丝分裂原抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗荷尔蒙、血管生成抑制剂以及抗雄激素。

本发明还涉及治疗哺乳动物中胰腺炎或肾病或疼痛的用途，包括将治疗上有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药或水合物给予所述哺乳动物。本发明进一步涉及预防哺乳动物中胚细胞植入的用途，包括将治疗上有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药或水合物给予所述哺乳动物。

本发明还涉及治疗哺乳动物中与脉管生成或血管新生相关的疾病的用途，包括将治疗上有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药或水合物给予所述哺乳动物。在一实施例中，所述方法用于治疗以下疾病：肿瘤血管新生、慢性炎症(如风湿性关节炎、炎性肠病、动脉硬化症)、皮肤疾病(如牛皮癣、湿疹和硬皮病)、糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、年龄相关性黄斑点退化、血管瘤、神经胶质瘤、黑素瘤、卡波氏肉瘤以及卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮癌。根据本发明的方法，可用本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药或水合物进行

治疗的病人包括例如已经被诊断为患有如牛皮癣、心瓣再狭窄、动脉硬化症、BPH、肺癌、骨癌、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、胰腺癌、皮肤癌、头部和颈部癌症、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门部位的癌症、胃癌、结肠癌、乳癌、睾丸癌、妇科癌(例如, 子宫肉瘤、输卵管肿瘤、子宫内膜肿瘤、子宫颈肿瘤、阴道肿瘤或阴户肿瘤)、何杰金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌症(例如, 甲状腺癌、副甲状腺癌或肾上腺癌)、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、小孩实质性肿瘤、淋巴细胞淋巴瘤、膀胱癌、肾癌或输尿管癌(例如, 肾细胞肿瘤、肾盆骨肿瘤)、或者中枢神经系统肿瘤(例如原发性中枢神经系统淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤)。

本发明还涉及抑制哺乳动物中异常细胞生长的化合物或药物组合物, 它包括一定量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药并结合一定量的化疗药物, 其中本发明的化合物、盐、溶剂化物、或前体药的数量与化疗药物的数量共同有效地抑制异常细胞生长。目前已经知道了很多化疗药物。在一实施例中, 所述化疗药物选自: 有丝分裂原抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗荷尔蒙、血管生成抑制剂以及抗雄激素。本发明进一步涉及抑制哺乳动物中异常细胞生长或者治疗过度增殖性疾病的方法, 所述方法包括将一定量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药并结合放射性治疗给予所述哺乳动物, 其中所述化合物、盐、溶剂化物、或前体药的数量与放射性治疗结合有效地抑制哺乳动物中异常细胞生长或治疗过度增殖性疾病。施加放射性治疗的技术是已知的, 这些技术可用于在此处所描写的结合治疗。可按照本文所描写的方法, 确定所述结合治疗中本发明化合物的给药方法。本发明的化合物相信可以使异常细胞对放射性治疗更加敏感, 以便杀死和/或抑制这些细胞生长。所以, 本发明进一步涉及使哺乳动物的异常细胞对放射性治疗敏感的方法, 包括将一定数量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药给予所述哺乳动物, 其中所述数量有效地使异常细胞对放射性治疗敏感。在此方法中, 化合物、盐或溶剂化物的数量可按照此处所述确定这些化合物有效量的方式确定。本发明也涉及抑制哺乳动物中异常细胞生长的方法和药物组合

物，包括一定量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药、或者其同位素标记的衍生物，以及一定量的一或多种选自抗脉管生成药物、信号转导抑制剂和抗增殖药物的物质。

实际使用时，可以按照常规药物化合技术，将本发明的化合物作为活性成分与药学载体紧密地掺合。依据所希望的给药制剂形式(如口服或肠胃外包括静脉内)，载体有很多种形式。制备口服剂量形式的组合物时，可选用任一常用药物介质，例如对于口服液制剂(如混悬液、酞剂和溶剂)，可采用水、乙二醇、油、乙醇、调味剂、防腐剂、色料等等；对于口服固体制剂(如粉剂、硬胶囊和软胶囊、片剂)，可选用淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等载体，固体口服制剂比液体制剂好。

片剂和胶囊由于容易给药，所以是最适宜的口服剂量单位形式，显然，片剂和胶囊中包含固体药物载体。有需要的话，可以用标准水性或非水性技术给片剂包衣。这些组合物和制剂应该含有至少 0.1% 活性化合物。当然，在这些组合物中活性化合物的百分比可以是变化的，通常占剂量单位重量的约 2% 至约 60%。在这些治疗上有用的组合物中活性化合物的含量要使得剂量是有效的。活性化合物也可通过鼻内给予，例如液滴或喷剂。

片剂、丸剂、胶囊等等还可含有粘合剂，如黄耆胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂如磷酸二钙；崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉、褐藻酸；润滑剂如硬脂酸镁；和甜味剂如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式是胶囊时，它除了含有上述类型的材料之外，还可含有液体载体如脂肪油。

各种其它材料也可以作为包衣或者用于改变剂量单位的物理形式。例如，片剂可用虫胶、糖或二者包衣。糖剂或酞剂除了含有活性成分之外，也可含有蔗糖作为甜味剂；甲基和丙基羟基苯甲酸酯类作为防腐剂；樱桃味或橙味作为色料和调味剂。

本发明的化合物可经肠胃外给药。在水中与表面活性剂如羟基-丙基纤维素适当地混合，可制成这些活性化合物的溶液或混悬液。在甘油、液体乙二醇及其油性混合物中，可制成分散液。在普通储存和使用条件下，这些制剂含有防腐剂以防止微生物生长。

适合注射用的药物形式包括无菌水溶液或分散液以及即时制作无菌水溶液或分散液的无菌粉末。所有情况下的形式都必须是消毒灭菌而且必须具有

一定的流动性以方便注射。它在制造和储存条件下必须是稳定的，并且防止细胞和真菌等微生物的污染。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、液体乙二醇)、其适当的混合物以及植物油的溶剂或分散介质。

可采用任何合适的给药途径将有效量的本发明化合物给予哺乳动物特别是人。例如，口服、直肠、表面、肠胃外、眼内、肺部、鼻内等等给药途径。剂量形式包括片剂、锭剂、分散剂、混悬液、溶液、胶囊、霜剂、药膏、气雾剂等等。较佳地，本发明的化合物以口服途径给药。

活性成分的有效使用剂量可以依据选用的具体化合物、给药方式、要治疗的疾病、疾病的严重程度等而改变。本领域技术人员很容易就可以确定这样的剂量。

要用本发明的化合物治疗或预防癌症、炎症或其它增殖性疾病时，当本发明的化合物的给药量是如下时一般可获得满意效果：每日剂量为每千克动物体重的约 0.1 毫克至约 100 毫克，较佳地每日单剂量给予或者每日分成 2 至 6 剂给予，或者缓释形式。对较大型的哺乳动物，每日剂量的总量约 1.0 毫克至约 1000 毫克，较好为约 1 毫克至约 50 毫克。对于体重 70 千克的成人，每日剂量的总量大致约 7 毫克至约 350 毫克。剂量方案可调整至获得最佳治疗反应。

本申请中使用的缩写如下：

缩写

缩写名称

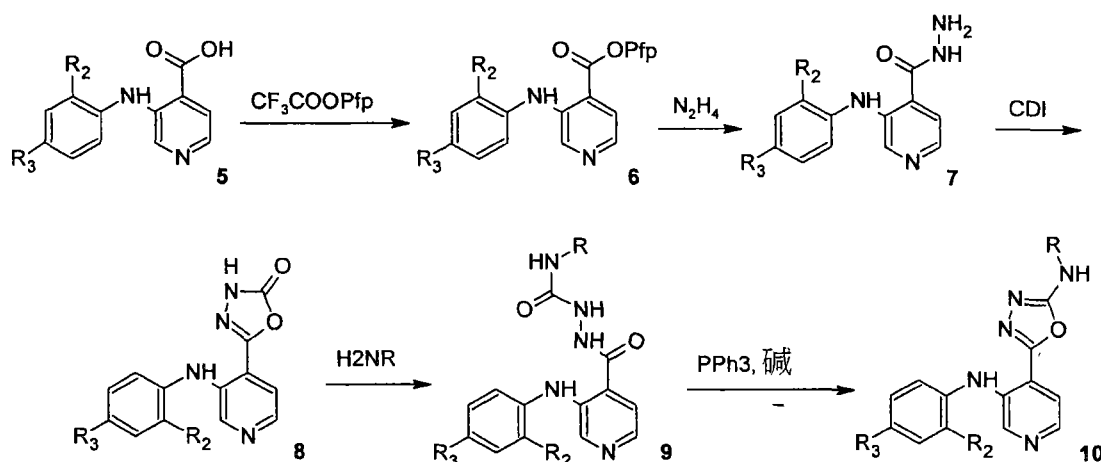
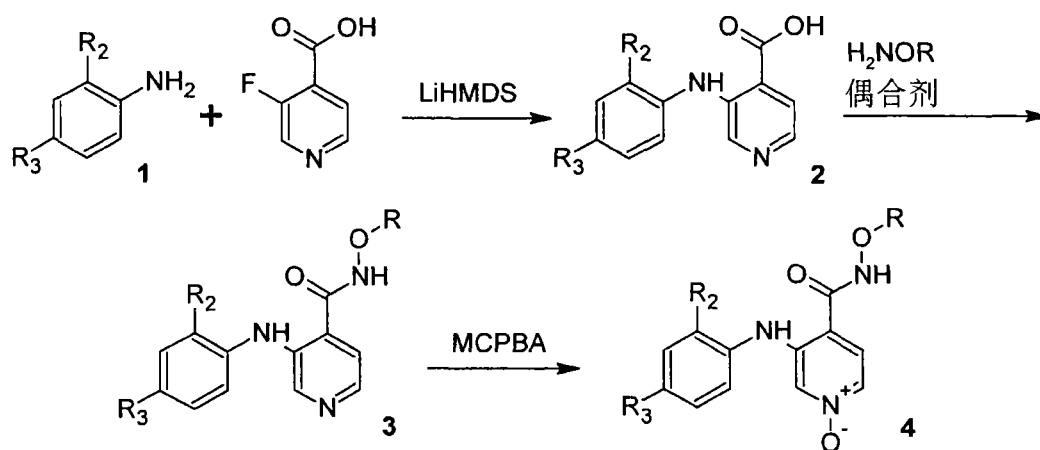
b	宽峰
CDI	N,N-羰基二咪唑
d	双峰
DCM	二氯甲烷
dd	双重双峰
DIPEA	N-乙基二异丙胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基乙基碳二亚胺盐酸盐
HPLC	高效液相色谱
LiHMDS	六甲基二硅基胺基锂
MCPBA	3-氯过氧苯甲酸
NMR	核磁共振
PG	保护基
PyBOP	苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷子基(pyrrolidino)-六氟磷酸磷)
q	四峰
rt	停留时间
s	单峰
tert	叔丁基
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱

本发明的化合物可采用合适的材料按照以下方案和实施例的步骤制备，下面的具体实施例将作进一步阐述。但是，采用本文所描述的方法步骤并结合本领域的常规技术，可轻易制备本发明要求保护的其它化合物。实施例列出的化合物不能解释为本发明要考虑的唯一种类。实施例进一步阐述了制备本发明化合物的详细情况。本领域技术人员应该容易理解，以下制备步骤的

条件和过程可作出各种已知的变换，同样可制备这些化合物。本发明的化合物一般地以它们的药学上可接受的盐(如上文所述的那些)形式分离出来。与合适的碱(如碳酸氢钠水溶液、碳酸钠水溶液、氢氧化钠水溶液和氢氧化钾水溶液)中和，在有机溶剂中萃取自由的不含有胺的碱再蒸发，可得到对应这些分离的盐的不含有胺的碱。将以此方式分离的不含胺的碱溶解在有机溶剂中，再加入适当的酸，然后蒸发、沉淀或结晶，它们可被进一步转化为另一药学上可接受的盐。

流程 2 和 3 示出了制备本发明化合物的示例。除非在流程中另外指出，否则各变量的定义与上文相同。

以下实施例目的在于给出本发明的具体实施方案。



流程 2 所示为本发明化合物的合成。在步骤 1 中，胺 1 与 3-氟异烟酸在惰性溶剂优选 THF 中并加入碱优选但不限于 LiHMDS 条件下反应。在步骤 2 中，3-苯胺基异烟酸 2 与 O-烷基羟胺在合适的有机溶剂和合适的偶合剂下进行偶合得到异羟肟酸盐 3，所述有机溶剂例如是 DMF、THF 或 DCM，所述偶合剂包括但不限于 PyBOP、EDC 或 DCC。然后，在合适的溶剂如 THF 或 DCM 中用氧化剂如 MCPBA 或过氧乙酸将化合物 3 转化为相应的 N-氧化物。

合适的苯胺和异烟酸衍生物可向 Sigma-Aldrich Chemie GmbH(德国慕尼黑)或 Acros Organics(比利时)或 Fisher Scientific GmbH(德国施维尔特 58239) 购买，或者根据"March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 5th Edition; John Wiley & Sons)描述的方法常规地制备。流程 3 所示为制备本发明的化合物，其中 W 是杂环基。在步骤 1 中，3-苯胺基异烟酸衍生物 5 与三氟乙酸五氟苯基酯和碱例如吡啶反应，生成活性酯 6，它在步骤 2 中与胍或水合胍在惰性溶剂如 DCM、DMF 或 THF 中反应而转化为酰胍 7。化合物 7 与 CDI 或任何合适的碳酸盐等同物在优选溶剂如 DMF 或 DCM 中反应，得到噁二唑酮 8，当在乙醇中用取代的胺处理噁二唑酮 8 时，就形成 N-取代的胍甲酰胺 9。在惰性溶剂如四氯甲烷中加入三苯基膦和碱如二乙胺或 DIPEA 进行环化反应，得到化合物 10。

W 位置上为其它变量的化合物，可通过本领域技术人员已知的在文献(Theophil Eicher, Siegfried Hauptmann "The Chemistry of 杂 cycles; Structures, Reactions, Synthesis and Application", 2nd edition, Wiley-VCH 2003)描述的方法，对基团 COOH 作出变换而得到。WO 03/077855 和 WO 01/05391 列举了引入其它替换杂环基或杂芳基。

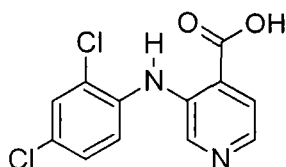
除非另外标明，所有非水性反应都是在氩气或氮气气氛下和购买的干溶剂中进行。化合物的提纯采用快速柱色谱法，使用 Merck 硅胶 60(230-400 mesh)，或者采用反相制备 HPLC，使用 Reprosil-Pur ODS3,5 μm , 20 x 125 mm 柱，Shimadzu LC8A-泵和 SPD-10Avp UV/Vis 二极管阵列检测器。以 Varian 公司的 VXR-S (300 MHz for ¹H-NMR)记录 ¹H-NMR 光谱，使用 d₆-二甲亚砜或 d₄-甲醇为溶剂，化学位移以相对于四甲基硅烷的 ppm 表示。分析性 LC/MS 采用 Reprosil-Pur ODS3,5 μm , 1 x 60 mm 柱，流速为 250 $\mu\text{l}/\text{min}$ ，定量环 2.5 μl ，停留时间以分钟表示。方法是：(I) 流经 ESI+ modus 中配置有 SPD-M10Avp

UV/Vis 二极管阵列检测器和 QP2010 MS-检测器的 LC10Advp-泵 (Shimadzu), 用 UV 检测 214、254 和 275 nm 处, 采用 15-95%乙腈(B)在水(A)的溶液梯度 (0.1%甲酸), 5 分钟, 线性梯度; (II)同上, 但换成线性梯度 8 分钟, 1-30% B; (III) 同上, 但换成线性梯度 8 分钟, 10-60% B; (IV) 同上, 但换成线性梯度 8 分钟, 15-99% B; (V) 同上, 但换成线性梯度 5 分钟, 10-90% B; (VI) 同上, 但换成线性梯度 5 分钟, 5-95% B。

具体实施方式

以下实施例只起举例说明本发明具体实施方案的作用, 不能以任何方式限制本说明书或权利要求书的范围。

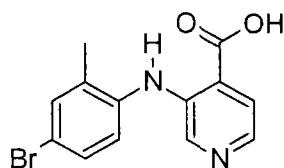
实施例 1 3-[(2,4-二氯苯基)氨基]异烟酸 (2a)



在氩气存在下将 2,4-二氯苯胺(162mg, 1.00mmol)和 3-氟吡啶-4-羧酸 (141mg, 1.00mmol)溶解在干 THF (6.0ml)中, 混合物冷却至-78°C。加入 LiHMDS (溶于 THF 中, 1.0M, 3.5ml)溶液, 将反应混合物上升至室温。18 小时后, 加入 HCl 在二噁烷中的溶液(4.0M, 2.0ml)使反应淬灭。真空除去挥发物, 通过快速硅胶色谱法纯化粗的材料, 以 0-10%甲醇在 DCM 中的溶液梯度为洗脱剂, 得到 204mg (721 μ mol; 得率 72%)纯的标题化合物。

LC-MS (方法 I): $rt = 2.98 \text{ min}$; $m/z [M+H]^+ 282.9$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.72$ (1H, dd, $J = 2.2\text{Hz}$, $J = 8.8\text{Hz}$); 7.48 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$); 7.53 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$); 7.71 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$); 7.99 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$); 8.46 (1H, s); 11.3 (1H, b)。

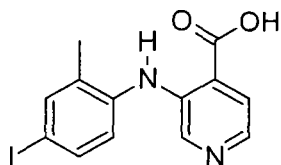
实施例 2 3-[(4-溴-2-甲基苯基)氨基]异烟酸 (2b)



在氩气存在下将 4-溴-2-甲基苯胺(186mg, 1.00mmol)和 3-氟吡啶-4-羧酸(141mg, 1.00mmol)溶解在干 THF (6.0ml)中, 混合物冷却至-78°C。加入 LiHMDS (溶于 THF 中, 1.0M, 3.5ml)溶液, 将反应混合物上升至室温。24 小时后, 加入 HCl 在二噁烷中的溶液(4.0M, 2.0ml)使反应淬灭。真空除去挥发物, 通过快速硅胶色谱法纯化粗的材料, 以 0-10%甲醇在 DCM 中的溶液梯度为洗脱剂, 得到 215mg (701 μ mol; 得率 70%)纯的标题化合物。

LC-MS (方法 I): rt 1.57 min; m/z [M+H]⁺ 306.7; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.23 (3H, s); 3.62 (1H, b); 7.27 (2H, s); 7.38 (1H, s); 7.65 (1H, d, J = 4.1Hz); 7.91 (1H, d, J = 7.9Hz); 8.45 (1H, s)。

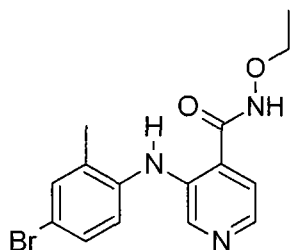
实施例 3 3-[(4-碘-2-甲基苯基)氨基]异烟酸 (2c)



在氩气存在下将 4-碘-2-甲基苯胺(233mg, 1.00mmol)和 3-氟吡啶-4-羧酸(141mg, 1.00mmol)溶解在干 THF (6.0ml)中, 混合物冷却至-78°C。加入 LiHMDS (溶于 THF 中, 1.0M, 3.5ml)溶液, 将反应混合物上升至室温。36 小时后, 加入固体氯化铵使反应淬灭。过滤后, 真空除去挥发物, 通过快速硅胶色谱法纯化粗的材料, 以 0-10%甲醇在 DCM 中的溶液梯度为洗脱剂, 得到 208mg (588 μ mol; 得率 59%)纯的标题化合物。

LC-MS (方法 I): rt 1.69 min; m/z [M+H]⁺ 395.8; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.20 (3H, s); 3.80 (1H, b); 7.15 (1H, d, J = 8.8Hz); 7.20 (1H, b); 7.48 (1H, dd, J = 8.1Hz, J = 2.2Hz); 7.61 (1H, d, J = 1.5Hz); 7.66 (1H, d, J = 5.1Hz); 7.97 (1H, d, J = 4.4Hz); 8.30 (1H, s)。

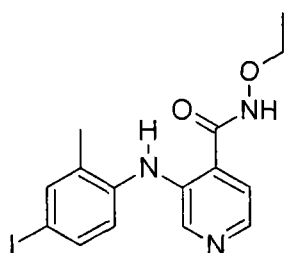
实施例 4 3-[(4-溴-2-甲基苯基)氨基]-N-乙氧基异烟酰胺 (3b)



将 3-[(4-溴-2-甲基苯基)氨基]异烟酸 2b (320mg, 1.04mmol)溶解在 15ml 干 DMF 中, 再加入 DIPEA (2.08mmol, 373 μ l)、ByBOP (1.25mmol, 651mg) 和 O-乙基羟胺盐酸盐(2.08mmol, 203mg)。混合物搅拌 2 小时, 真空除去挥发物。通过快速硅胶色谱法纯化粗的材料, 以 0-5%甲醇在 DCM 中的溶液梯度为洗脱剂, 得到 280mg (800 μ mol; 得率 77%)纯的标题化合物。

LC-MS (方法 I): rt 1.90 min; m/z [M+H]⁺ 351.9; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20 (3H, t, J = 6.6Hz); 2.21 (3H, s); 3.91 (2H, q, J = 6.6Hz); 7.20 (1H, d, J = 8.8Hz); 7.34 (1H, dd, J = 8.8Hz, J = 2.2Hz); 7.42 (1H, d, J = 5.1 Hz); 7.47 (1H, d, J = 2.2Hz); 8.08 (1H, d, J = 5.1Hz); 8.35 (1H, s); 8.70 (1H, b)。

实施例 5 N-乙氧基-3-[(4-碘-2-甲基苯基)氨基]异烟酰胺 (3c)

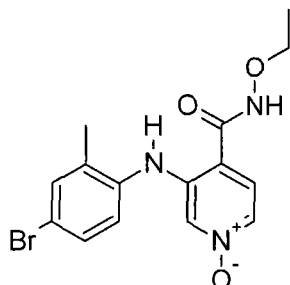


将 3-[(4-碘-2-甲基苯基)氨基]异烟酸 2c (60mg, 0.17mmol)溶解在 6ml 干 DMF 中, 再加入 DIPEA (0.20mmol, 37 μ l)、ByBOP (0.20mmol, 107mg)和 O-乙基羟胺盐酸盐(0.34mmol, 34mg)。混合物搅拌 4 小时, 真空除去挥发物。通过制备性反相 HPLC 纯化粗的材料, 得到 36mg (91 μ mol; 得率 53%)纯的标题化合物。

LC-MS (方法 I): rt 2.14 min; m/z [M+H]⁺ 397.9; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20 (3H, t, J = 7.3Hz); 2.19 (3H, s); 3.40 (b); 3.90 (2H,

q, $J = 7.3\text{Hz}$); 7.07 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$); 7.42 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$); 7.48 (1H, 2, $J = 7.3\text{Hz}$); 8.08 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$); 8.37 (1H, s); 8.71 (1H, b)。

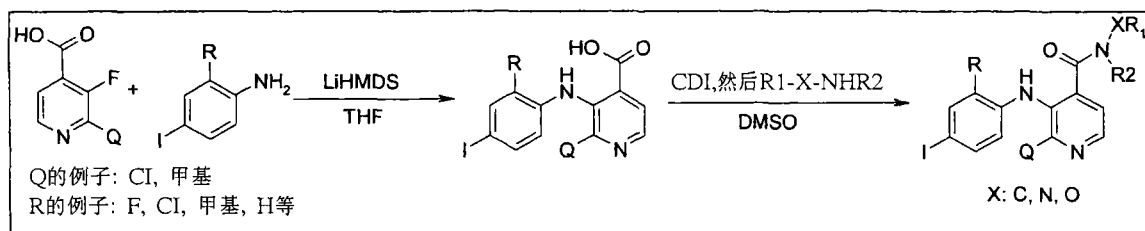
实施例 6 3-[(4-溴-2-甲基苯基)氨基]-N-乙氧基异烟酰胺 1-氧化物 (4b)



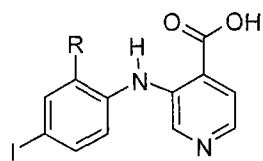
将 3-[(4-溴-2-甲基苯基)氨基]-N-乙氧基异烟酰胺 3b (80.0mg, 0.228mmol) 溶解在 4ml 干 DCM 中, 室温下加入 3-氯过苯甲酸 (纯度: 73%, 60mg)。经过 2 小时后, 真空除去溶剂。通过快速硅胶色谱法纯化粗的材料, 以 0-10% 甲醇在 DCM 中的溶液梯度为洗脱剂, 得到 37mg (101 μmol ; 得率 44%) 纯的标题化合物。

LC-MS (方法 III): rt 4.47 min; m/z $[M+H]^+$ 366.0; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.22 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$); 2.21 (3H, s); 3.94 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$); 7.27 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$); 7.41 (1H, dd, $J = 8.8\text{Hz}$, $J = 2.2\text{Hz}$); 7.51 (1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$); 7.55 (1H, dd, $J = 10.3\text{Hz}$, $J = 2.2\text{Hz}$); 7.68 (1H, dd, $J = 6.6\text{Hz}$, $J = 2.2\text{Hz}$); 9.31 (1H, b)。

通用方法 1:



通用方法 1: 在碱存在下将各种 3-卤代异烟酸与取代的苯胺反应, 得到的酸与 1,1-羰基二咪唑在 DMSO 中进行反应, 再加入所希望的亲核试剂, 可得到各种变换。



中间体 1: R=F

中间体 2: R=Cl

中间体 3: R=CH₃

中间体 1 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸 (R=氟)

在氮气存在下, 将 2-氟-4-碘苯胺(20.0 g, 84.38 mmol)与干 THF (80 mL) 的混合物冷却至-67 °C (干冰/IPA 浴), 然后通过漏斗缓慢加入 1.0 M 双(三甲基硅烷基)酰胺(255 mL, 255 mmol), 加入的速度使得温度保持在-59 °C 以下(约 2 小时)。加完之后, 黄绿色浆搅拌 30 分钟, 再用 2-氟异烟酸 (8.0 g, 56.69 mmol)处理。不移走浴槽, 但让物质缓慢上升至室温。4 天后, 将深色浆液倒入 2.0 N 氢氧化钠水溶液 (1000 mL)和乙酸乙酯(150 mL)的两相混合物中。分离水层, 有机物再次用碱 (1000 mL)萃取。两个水层的 pH 值都用浓盐酸调到约 2。沉淀黄色固体, 过滤。得到的黄色滤饼用水(2 x 400 mL)洗涤, 40 °C 高真空干燥(17-19 g)。LC/MS [(5.2 min; 359 (M+1))].

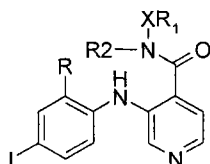
中间体 2 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸 (R=氯):

合成方法参照中间体 1, 但改用 15.7 mmol 2-氯-4-碘苯胺與 23.55 mmol 2-氟异烟酸反应。LC/MS [(5.9 min; 376 (M+1))].

中间体 3 3-[(2-甲基-4-碘苯基)氨基]异烟酸 (R=甲基):

合成方法参照中间体 1, 但改用 4.7 mmol 2-甲基-4-碘苯胺與 7.0 mmol 2-氟异烟酸反应。LC/MS [(5.3 min; 355 (M+1))]. 见实施例 3 的详细步骤。

MEK 抑制剂的合成; 3-苯基氨基-异烟酸的羧酸衍生化通用步骤

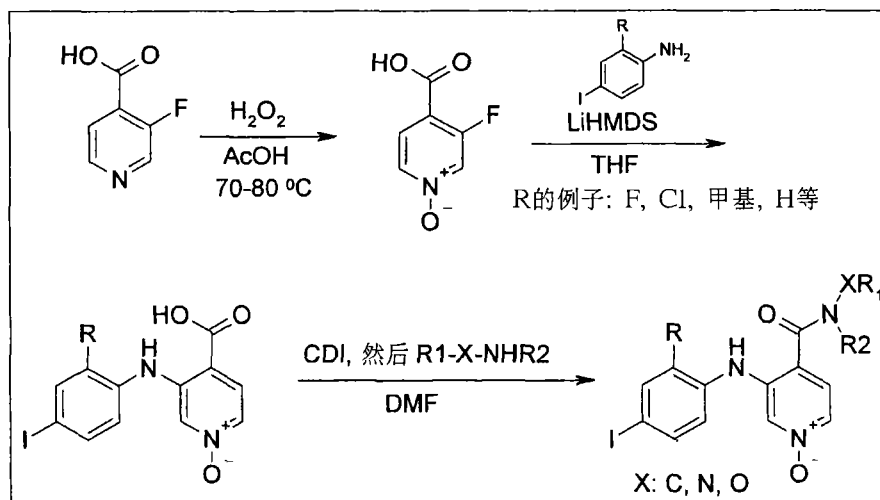


室温下搅拌在干 DMSO (10-20 体积)中的羧酸(见中间体 1-3) (0.2-8 mmol) 和 CDI (1,1-羰基二咪唑) (1.3 eq)13 至 18 小时。深黄色溶液用取代的胺、取代

的肼或 O-取代的羟胺(1-2 eq)处理。室温下搅拌物质 4 至 18 小时，将得到的深黄色溶液倒入乙酸乙酯中，用盐水洗涤，浓缩。

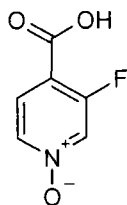
3-苯基氨基-1-氧基-异烟酸衍生物的合成方法

通用方法 2:



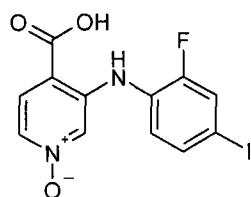
以类似方法合成 1-氧基衍生物。该合成方法的第一步是 3-氟异烟酸的 N-氧化。接着几步按照通用方法 1。该合成方法详细步骤如下:

3-氟异烟酸 1-氧化物:



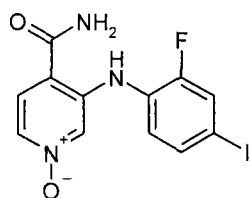
向 3-氟异烟酸(5.0g, 35.33 mmol)在乙酸(25 ml)中的溶液加入过氧化氢(6 ml)。反应混合物在 70-80 °C 搅拌过夜。除去溶剂，得到 5.5 g 3-氟异烟酸 1-氧化物，为定量得率。

3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酸:



-78 °C 将 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅基胺基-2-锂 (62 ml, 62.0 mmol) 加入到 2-氟-4-碘苯胺(7.24g, 30.55 mmol) 在 THF 中的溶液中。混合物在 -78 °C 搅拌 90 分钟, 另外加入 1.2 当量 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅基胺基-2-锂(31 ml, 31.0 mmol), 再加入 3-氟异烟酸 1-氧化物 (4.0 g, 25.46 mmol)。使反应混合物上升至室温并搅拌过夜。蒸发除去溶剂, 加入水(50 ml)。水层的 pH 值调至 <3, 并用醚洗涤 (20 ml x 2)。沉淀得到产物, 为黄色固体。经过滤、干燥后得到 3.50 g (36%) 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酸。LC/MS: [7.32 min; 374 (M+1)]。

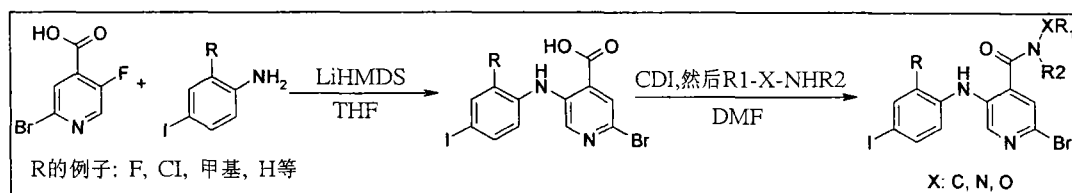
3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺 1-氧化物



按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 110 mg (0.29 mmol) 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸 1-氧化物和 56 mg (0.74 mmol) 乙酸铵为起始材料合成 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酰胺。LC/MS: [7.32 min; 375 (M + 1)]。

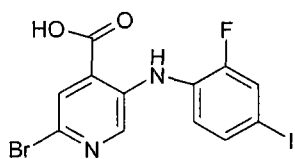
2-溴-3-苯基氨基-异烟酸衍生物的合成方法

通用方法 3:



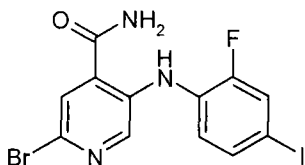
以类似方法合成 2-溴-3-苯基氨基-异烟酸衍生物。合成这些类似物的典型步骤如下:

2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸:



-78 °C 将 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅基胺基-2-锂 (11.9 ml, 1.00 M, 11.82 mmol)溶解在 2-氟-4-碘苯胺(1.40g, 5.91 mmol)溶液中。浅绿色溶液在-78 °C 搅拌 1.5 小时。再加入 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅基胺基-2-锂(5.45 ml, 1.00 M, 5.45 mmol), 然后加入 2-溴-5-氟异烟酸 (1.00g, 4.55 mmol)在 THF(5 ml)中的溶液。使深色均相混合物上升至室温并搅拌过夜。粗产物用乙酸乙酯(300 ml)稀释。用再盐酸溶液(20 ml)和水(20 ml)稀释, 干燥和经 Flashmaster II(100g 药筒)纯化, 得到 1.18g (59%) 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸。LC/MS: 7.43 min, 438 (M+1)。

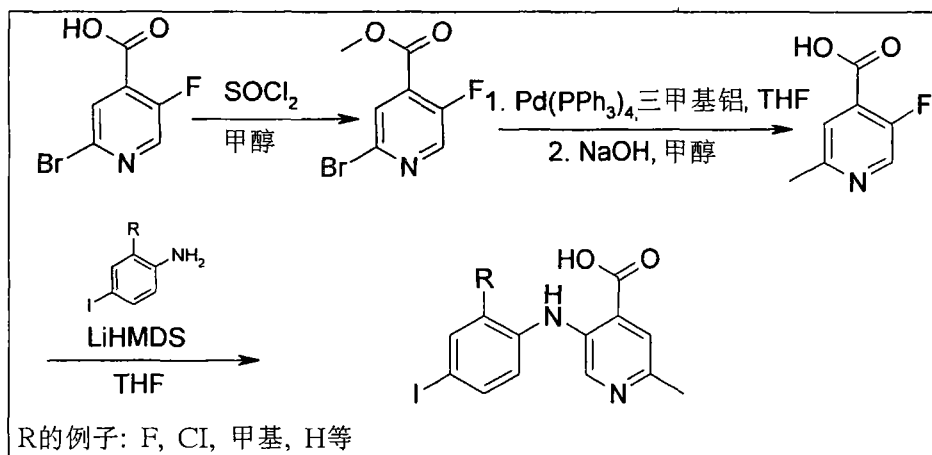
2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



向 2-溴-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(145.0 mg, 0.33 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺 (1.50 ml)中的溶液加入 1,1'-羰基二(1H-咪唑) (60 mg, 0.36 mmol), 混合物在室温下搅拌 7 小时, 得到均相溶液。加入乙酸铵(65 mg, 0.83 mmol), 搅拌 2 小时。加入水(10 ml), 过滤出沉淀的固体, 用热甲醇洗涤, 得到 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺, 为黄色固体 (85mg, 58%)。LC/MS: [9.59 min; 436, 438]。

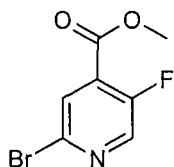
2-烷基-3-苯基氨基-异烟酸衍生物的合成方法

通用方法 4:



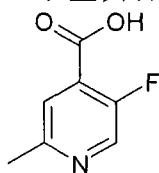
合成 2-烷基-3-苯基氨基-异烟酸衍生物的典型步骤如下:

2-溴-5-氟异烟酸甲酯:



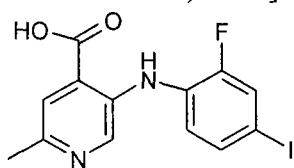
向 2-溴-5-氟异烟酸 (1.5 g, 6.82 mmol) 在甲醇(75 ml) 中的溶液滴入亚硫酸酰氯(2.5 ml, 34.09 mmol)。反应混合物搅拌过夜。真空条件下除去溶剂。残留的固体在 90 °C 真空蒸馏, 得到 1.3g (81%) 纯 2-溴-5-氟异烟酸甲酯。

5-氟-2-甲基异烟酸甲酯



向 2-溴-5-氟异烟酸甲酯(1.0 g, 4.27 mmol) 在四氢呋喃(25 ml) 中的溶液加入四(三苯基膦)钯(495.0 mg, 0.43 mmol)。反应混合物搅拌 10 分钟, 再加入三甲基铝(5.13 ml, 1.00 M, 溶于庚烷, 5.13 mmol)。混合物回流 4 小时, 以 TLC(10% 乙酸乙酯-己烷) 监测。用乙酸乙酯(75 ml) 稀释, 加入数滴饱和氯化铵。以小硅胶垫过滤混合物, 再除去溶剂。粗产物重溶于 5N 氢氧化钠水溶液中, 室温搅拌 2 小时。经 Flashmaster II 纯化粗产物, 得到 250mg 5-氟-2-甲基异烟酸。

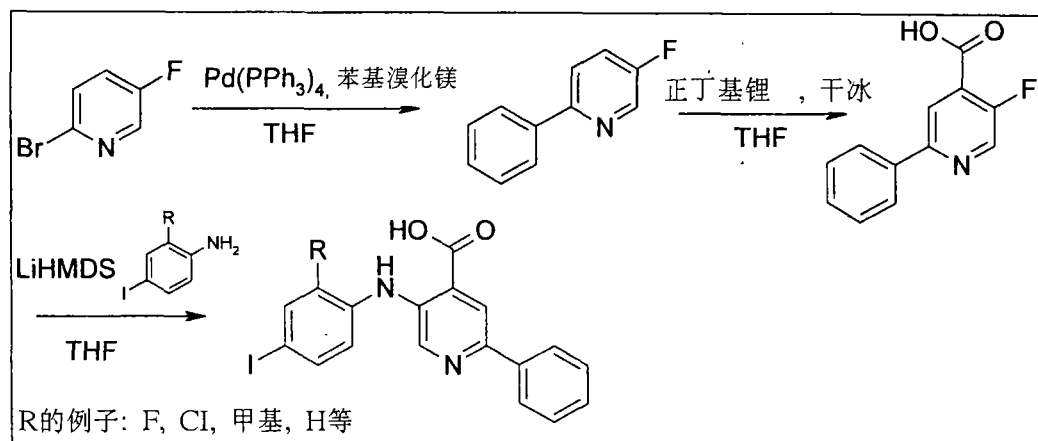
5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-甲基异烟酸:



按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 200 mg (1.29 mmol) 5-氟-2-甲基异烟酸、370 mg (1.55 mmol) 2-氟-4-碘苯胺和两部份 lithium 二(三甲基甲硅烷基)酰胺(3.35 ml, 3.35 mmol)和(1.55 ml, 1.55 mmol)为起始材料合成 5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-甲基异烟酸。得率: 30 mg, 6%, LC/MS [5.5 min; 473 (M + 1)]。

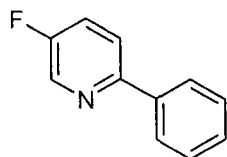
2-芳基-3-苯基氨基-异烟酸衍生物的合成方法

通用方法 5:



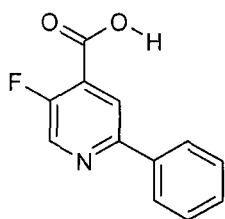
合成 2-烷基-3-苯基氨基-异烟酸衍生物的典型步骤如下:

5-氟-2-苯基吡啶:



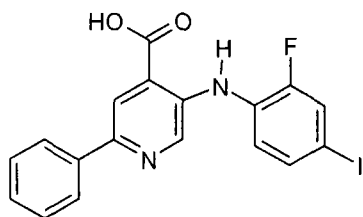
向 2-溴-5-氟吡啶(10.0 g, 56.82 mmol, Aldrich)在四氢呋喃(100 ml)中的溶液加入四(三苯基磷)钯复合物并搅拌 10 分钟。再在 0 °C 加入苯基溴化镁(68.2 ml, 1.00 M, 溶于 THF, 68.19 mmol)。混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯(600 ml)稀释, 过滤。滤液浓缩, 并以快速色谱法纯化, 采用 2%乙酸乙酯/己烷为洗脱剂, 得到 6.8 g (69%) 5-氟-2-苯基吡啶。

5-氟-2-苯基异烟酸:



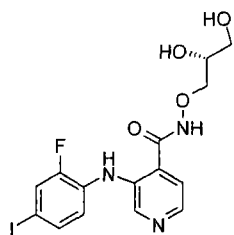
-45 °C 下向 5-氟-2-苯基吡啶(760.0 mg, 4.39 mmol)在四氢呋喃(15.0 ml)中的溶液加入正丁基锂(2.11 ml, 2.50 M, 溶于 THF, 5.27 mmol)。混合物在 -45 °C 搅拌 1 小时, 再倒入含有干冰的 THF 中。搅拌 1 小时, 然后加入甲醇(2 ml)。溶液浓缩, 经 Flashmaster II 纯化, 得到 560 mg (58%) 5-氟-2-苯基异烟酸。

5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-苯基异烟酸:



-78 °C 下, 将二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(2.8 ml, 1.0 M, 溶于 THF, 2.76 mmol)加入 5-氟-2-苯基异烟酸 (500 mg, 2.30 mmol)在 THF (10 ml)中的悬液中。深色悬液搅拌 30 分钟。在另一个烧瓶中, 将 2-氟-4-碘苯胺(709.30mg, 2.99 mmol, 1.30eq) 溶解在(15 ml) THF 中, 冷却至-78 °C。在此溶液中加入二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(5 ml, 1.00 M, 5.06 mmol, 2.20eq), 混合物搅拌 1 小时。该反应混合物变得很粘。用注射器在该溶液中加入酸-LiHMDS 混合物的均相溶液。混合物上升至室温, 搅拌过夜。用乙酸乙酯(300 ml)稀释, 稀盐酸(20 ml)、水(20 ml)洗涤, 然后干燥, 浓缩。用 Flashmaster(100g 药筒)纯化, 得到 565 mg 5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-苯基异烟酸。LC/MS: [8.59 min; 435 (M+1)]。

实施例 7: N-{[(2R)-2,3-二羟基丙基]氧基}-3-[(2-氟-4-碘苯基)-氨基]异烟酰胺

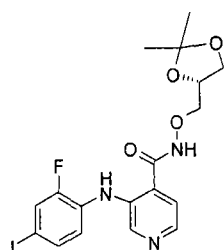


用三氟乙酸(20 mL)处理 N-[[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺 (合成方法见上文 (3.0 g, 6.16 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的悬液, 澄清黄色室温下搅拌。搅拌 8 小时后, 浓缩为黄色油, 将它溶解在乙酸乙酯(100 mL)中, 倒入水(150 mL)。用 2.90N 氢氧化钠水溶液调两相混合物的 pH 值在 6 至 7 之间, 并分离两相。有机相用硫酸钠干燥, 浓缩至黄色油, 40 °C 置于真空中。干燥 18 小时后得到的黄色固体泡沫重 2.39 g (5.34 mmol, 87%)。LC/MS [5.22 min; 448 (M + 1)]。

N-[[(2R)-2,3-二羟基丙基]氧基]-3-[(2-氟-4-碘苯基)-氨基]异烟酰胺盐酸盐:

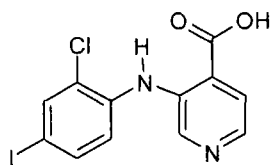
将上一步得到的二醇(2.09 g, 4.67 mmol)悬于水(20 mL)中, 加入 1.0 N HCl (4.7 mL)水溶液处理。待完全溶解后, 将溶液置于冷冻机上。18 小时后, 黄色固体重 2.23 g (4.61 mmol, 99%)。LC/MS [5.22 min; 448 (M + 1)]。

实施例 7a: N-[[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:



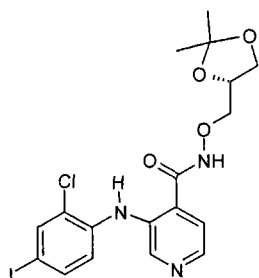
将羧酸中间体 1 (3.00 g, 8.38 mmol)和 CDI (1.70 g, 10.48 mmol)的混合物悬于干 DMSO (40 mL)中, 室温搅拌 15 小时。那时, 用胺(2.05 g, 13.93 mmol)处理深色溶液, 室温搅拌 5 小时, 再倒入盐水(250 mL)中, 用乙酸乙酯(250 mL)萃取。有机物用盐水(2 x 250 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩至固体(3.06 g, 75%)。LC/MS [6.03 min; 488 (M + 1)]。

3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸:



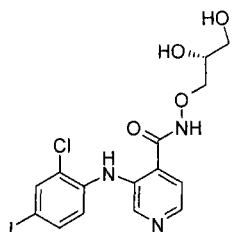
-78 °C 在 3-氟异烟酸 (2.00 g, 14.17 mmol, 悬于四氢呋喃(50 ml))悬液中加入二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(14.3 ml, 17.01 mmol)。深色悬液搅拌 15 分钟。在另一烧瓶中, 将 2-氟-4-碘苯胺(4.7 g, 18.43 mmol)溶解在(50 ml) THF 中, 冷却至-78 °C 并在氮气存在下加入二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(24.9 ml, 29.77 mmol)。得到的绿色溶液搅拌 15 分钟。向该绿色溶液加入锂化酸溶液。移走冷浴, 该其升至室温, 搅拌过夜。混合物过滤, 粗产物用乙酸乙酯(400 ml)稀释, 稀盐酸(25ml)、水(25 ml)洗涤, 然后干燥。浓缩溶剂过程中, 分离得到 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸, 为黄色固体 1.3g, 24%)。

实施例 7b: 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}异烟酰胺:



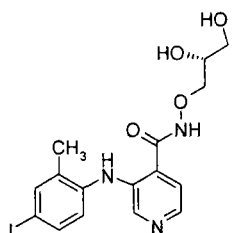
将上一反应产物 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(120.00 mg, 0.32 mmol)悬于二氯甲烷(5 ml)中。加入吡啶 (50.68 mg, 0.64 mmol)和 N,N-二异丙乙胺 (82.81 mg, 0.64 mmol) (DIEA 有助获得均相溶液)。在该混合物中加入草酰氯 (121.99 mg, 0.96 mmol), 室温搅拌 1 小时。混合物浓缩, 真空干燥残留物。将粗产物溶解在 DCM (5 ml)中, 加入 DIEA(83 mg, 0.64 mmol), 然后加入 O-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}羟胺(142 mg, 0.96 mmol)。反应混合物搅拌 3 小时, 浓缩, 经 Flashmaster II 纯化, 得到 125 mg 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}异烟酰胺, 得率为 77%。

实施例 8: 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-{[(2R)-2,3-二羟基丙基]氧基}-异烟酰胺:



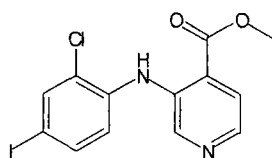
将从上述反应得到的 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}异烟酰胺 (100.00 mg, 0.198 mmol)溶解在乙醇(1 ml)中, 90°C 加热 2 小时。反应由 HPLC 监测。反应完成后, 除去乙酸, 粗产物经 Flashmaster II 纯化, 得到 40 mg (43%) 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-{[(2R)-2,3-二羟基丙基]氧基}异烟酰胺。LC/MS: [7.97 min; 464,466 (M+1)]。

实施例 9: 3-[(2-甲基-4-碘苯基)氨基]-N-{[(2R)-2,3-二羟基丙基]氧基}-异烟酰胺:



以中间体 3 替换中间体 2, 将 3-[(2-甲基-4-碘苯基)氨基]-N-{[(2R)-2,3-二羟基丙基]氧基}异烟酰胺合成为 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-{[(2R)-2,3-二羟基丙基]氧基}异烟酰胺。LC/MS: [7.36 min; 464,445 (M+1)]。

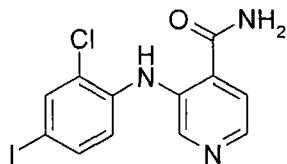
实施例 10: 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸甲酯:



将羧酸中间体 2 (0.200 g, 0.534 mmol)和 CDI (0.095 g, 0.586 mmol)在干 DMSO (5 mL)中室温搅拌 18 小时。用干甲醇(0.5 mL)和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.090 g, 0.591 mmol)处理澄清黄色溶液, 加热升至 50 °C。2 天后,

将深黄色溶液倒入水和乙酸乙酯中。分离两层，有机物用盐水洗涤，浓缩至固体(0.207 g, 100%)。LC/MS [8.20 min; 389 (M + 1)]。

实施例 11: 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:

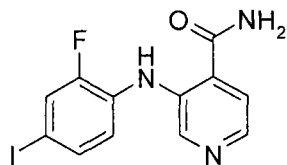


按照上面所述的通用方法 1 的步骤，以 6 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 2)和 12 mmol 乙酸铵为起始材料合成 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [8.29 min; 374 (M + 1)]。

3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺盐酸盐:

将上一步得到的酰胺(4.5 mmol)悬于水(10 mL)中，加入 1.0 N HCl (9mL)水溶液处理。搅拌 15 分钟，冷却至 3 °C，过滤。40 °C 真空干燥黄绿色固体。LC/MS [8.29 min; 374 (游离碱, M + 1)]。

实施例 12: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:

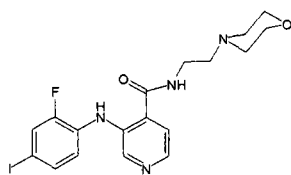


按照上面所述的通用方法 1 的步骤，以 8 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 16 mmol 乙酸铵为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [7.27 min; 358 (M + 1)]。

3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺盐酸盐:

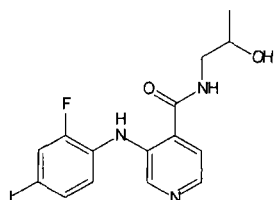
将上一步得到的酰胺(4 mmol)悬于水(12 mL)中，加入 1.0 N HCl (8 mL)水溶液处理。搅拌 15 分钟，冷却至 3 °C，过滤。40 °C 真空干燥黄绿色固体。LC/MS [7.26 min; 358 (游离碱, M + 1)]。

实施例 13: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-异烟酰胺



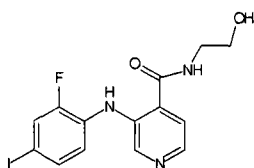
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.35 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.50 mmol 2-吗啉-4-基-乙胺为起始材料合成 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-异烟酰胺。LC/MS [1.74 min; 471 (M+1)]。

实施例 14: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-羟基丙基)-异烟酰胺:



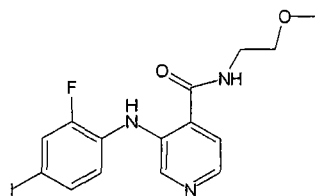
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.45 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.62 mmol 2-氨基-异丙醇为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-羟基丙基)异烟酰胺。LC/MS [5.11 min; 416 (M + 1)]。

实施例 15: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-乙基)-异烟酰胺:



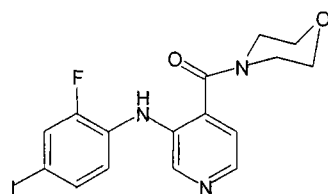
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.39 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.50 mmol 乙醇胺为起始材料合成 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-乙基)-异烟酰胺。LC/MS [3.42 min; 402 (M+1)]。

实施例 16: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-甲氧基-乙基)-异烟酰胺



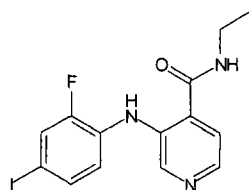
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.45 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.60 mmol 2-甲氧基-乙胺为起始材料合成 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-乙基)-异烟酰胺。LC/MS [3.42 min; 402 (M+1)]。

实施例 17: [3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-吗啉-4-基-甲酮



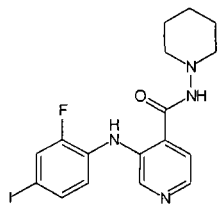
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.36 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.47 mmol 吗啉为起始材料合成 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-吗啉-4-基-甲酮。LC/MS [7.67 min; 428 (M+1)]。

实施例 18: N-乙基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:



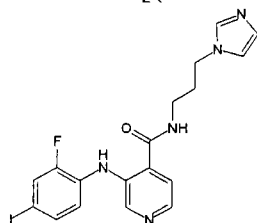
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.34 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.48 mmol 一乙胺为起始材料合成 N-乙基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [5.96 min; 386 (M + 1)]。

实施例 19: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-哌啶-1-基异烟酰胺:



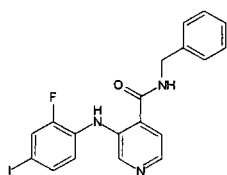
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.30 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.47 mmol 哌啶-1-基胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-哌啶-1-基异烟酰胺。LC/MS [8.81 min; 441 (M + 1)]。

实施例 20: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-异烟酰胺:



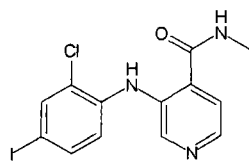
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.40 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.60 mmol 3-咪唑-1-基-丙胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]异烟酰胺。LC/MS [4.82 min; 466 (M + 1)]。

实施例 21: N-苄基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:



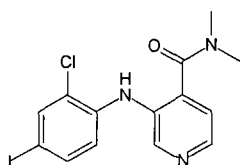
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.3 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.45 mmol 苄胺为起始材料合成 N-苄基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [7.55 min; 448 (M + 1)]。

实施例 22: 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-甲基异烟酰胺:



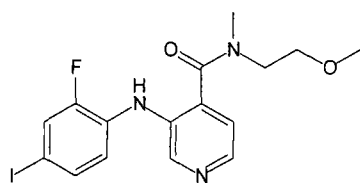
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.32 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 2)和 0.43 mmol 一甲胺为起始材料合成 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-甲基异烟酰胺。LC/MS [9.23 min; 389 (M + 1)]。

实施例 23: 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-二甲基异烟酰胺



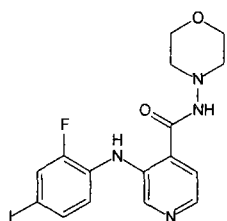
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.30 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 2)和 0.40 mmol 二甲胺为起始材料合成 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-二甲基异烟酰胺。LC/MS [8.38 min; 402.7 (M + 1)]。

实施例 24: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-异烟酰胺:



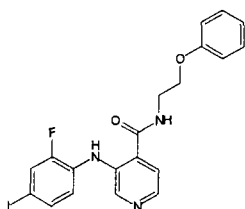
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.42 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.57 mmol (2-甲氧基-乙基)-二甲基-胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基异烟酰胺。LC/MS [7.84 min; 430 (M + 1)]。

实施例 25: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-吗啉-4-基异烟酰胺:



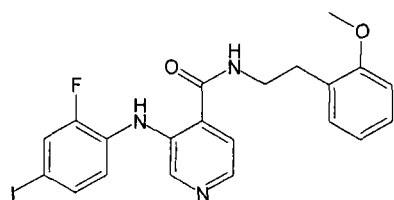
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.5 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.81 mmol 吗啉-4-基胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-吗啉-4-基异烟酰胺。LC/MS [8.25 min; 443 (M + 1)]。

实施例 26: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-苯氧基乙基)-异烟酰胺:



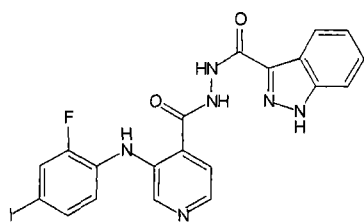
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.32 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.45 mmol 2-苯氧基乙胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-苯氧基乙基)异烟酰胺。LC/MS [10.10 min; 478 (M + 1)]。

实施例 27: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[2-(2-甲氧基苯基)-乙基]异烟酰胺:



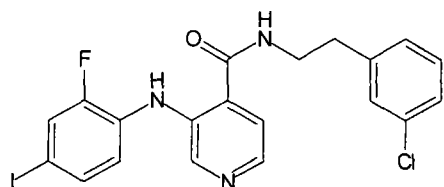
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.54 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.81 mmol 2-(2-甲氧基-苯基)-乙胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]异烟酰胺。LC/MS [10.19 min; 492 (M + 1)]。

实施例 28: N'-{3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}-1H-吡唑-3-碳酰肼:



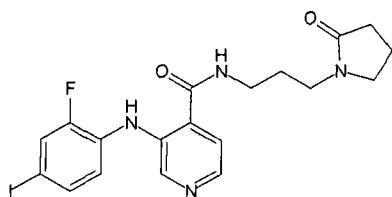
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.32 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.47 mmol 1H-吲唑-3-羧酸肼为起始材料合成 N'-{3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}-1H-吲唑-3-碳酰肼。LC/MS [9.14 min; 517 (M + 1)]。

实施例 29: N-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(2-氟-4-碘苯基)-氨基]异烟酰胺:



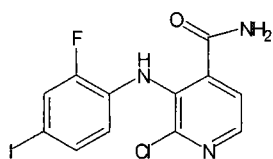
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.5 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.75 mmol 2-(3-氯苯基)乙胺为起始材料合成 N-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [10.47 min; 496 (M + 1)]。

实施例 30: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[3-(2-氧吡咯烷-1-基)丙基]异烟酰胺:



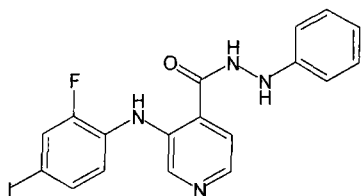
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.6 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.85 mmol 1-(3-氨基-丙基)-吡咯烷-2-酮为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[3-(2-氧吡咯烷-1-基)丙基]异烟酰胺。LC/MS [8.70 min; 483 (M + 1)]。

实施例 31: 2-氯-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺



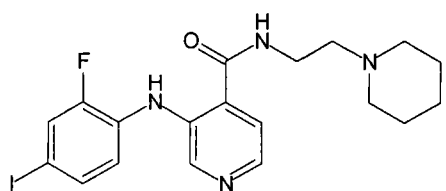
按照上面所述的通用方法 1 的步骤，以 0.2 mmol 2-氯-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸和 0.5 mmol 乙酸铵为起始材料合成 2-氯-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [8.61 min; 392 (M+1)]。

实施例 32: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-苯基异烟酰肼:



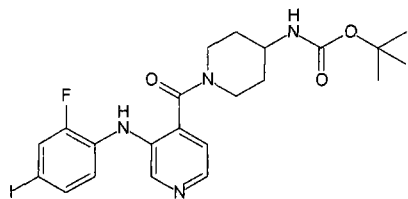
按照上面所述的通用方法 1 的步骤，以 0.45 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.7 mmol 苯基肼为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-苯基异烟酰肼。LC/MS [9.52 min; 449 (M + 1)]。

实施例 33: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-哌啶-1-基乙基)-异烟酰胺:



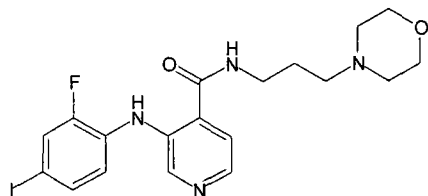
按照上面所述的通用方法 1 的步骤，以 2.5 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 4.0 mmol 2-哌啶-1-基乙胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-哌啶-1-基乙基)异烟酰胺。LC/MS [5.40 min; 469 (M + 1)]。

实施例 34: (1-{3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}-哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯:



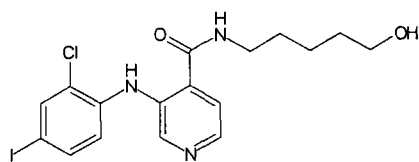
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 2.4 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 4.0 mmol 哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯为起始材料合成 (1-{3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。LC/MS [9.47 min; 541 (M + 1)]。

实施例 35: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(3-吗啉-4-基丙基)-异烟酰胺:



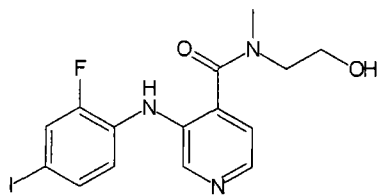
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 1.0 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 1.6 mmol 3-吗啉-4-基-丙胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(3-吗啉-4-基丙基)异烟酰胺。LC/MS [4.66 min; 485 (M + 1)]。

实施例 36: 3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-N-(5-羟基-戊基)-异烟酰胺:



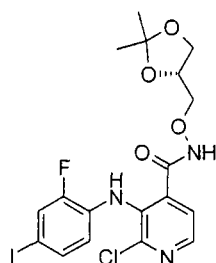
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.30 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 2)和 0.40 mmol 5-氨基-戊-1-醇为起始材料合成 3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-N-(5-羟基-戊基)-异烟酰胺。LC/MS [9.33 min; 461 (M + 1)]。

实施例 37: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-羟基乙基甲基)-异烟酰胺:



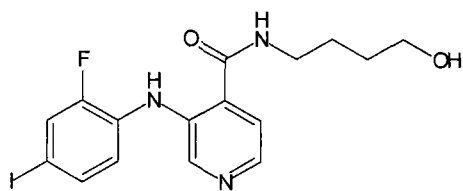
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.4 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.6 mmol 2-甲基氨基-乙醇为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-羟基乙基甲基)-异烟酰胺。LC/MS [6.47 min; 416 (M + 1)]。

实施例 38: 2-氯-N-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺



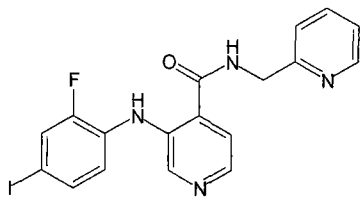
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.2 mmol 2-氯-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸和 0.3 mmol O-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-羟胺为起始材料合成 2-氯-N-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [9.19 min; 522 (M+1)]。

实施例 39: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(4-羟基丁基)-异烟酰胺:



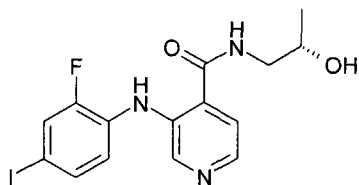
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.5 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.63 mmol 4-羟基-丁胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(4-羟基丁基)异烟酰胺。LC/MS [8.42 min; 430 (M + 1)]。

实施例 40: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(吡啶-2-基甲基)-异烟酰胺:



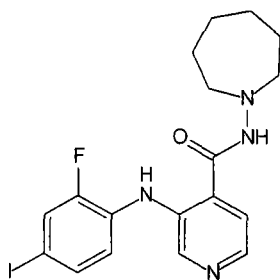
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.46 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.78 mmol 吡啶-2-甲胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(吡啶-2-基甲基)异烟酰胺。LC/MS [8.33 min; 449 (M + 1)]。

实施例 41: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[(2S)-2-羟基丙基]-异烟酰胺:



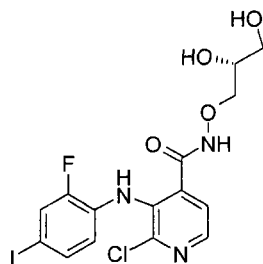
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.3 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.4 mmol 2-(R)-羟基丙胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[(2S)-2-羟基丙基]异烟酰胺。LC/MS [8.40 min; 416 (M + 1)]。

实施例 42: N-氮杂环庚烷-1-基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:



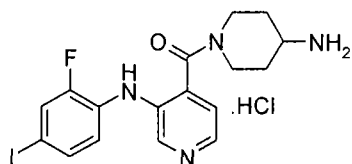
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.45 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 6.2 mmol 氮杂环庚烷-1-基胺为起始材料合成 N-氮杂环庚烷-1-基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [8.99 min; 455 (M + 1)]。

实施例 43: 2-氯-N-[(2R)-2,3-二羟基-丙氧基]-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺



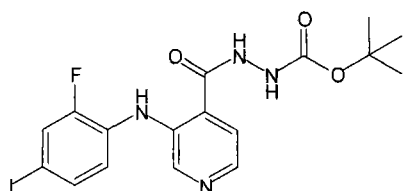
2-氯-N-{{[(4R)-2,2-二甲基-1,3 二氧戊环-4-基]甲氧基}-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺与 TFA/二氯甲烷 50: 50 混合物在室温下进行脱保护反应 30 分钟, 得到所希望的标题化合物。纯化采用反相 LC/MS [7.94 min; 482 (M + 1)]。

实施例 44: 4-[(4-氨基哌啶-1-基)羰基]-N-(2-氟-4-碘苯基)吡啶-3-胺盐酸盐:



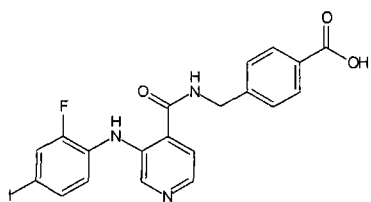
用 TFA/DCM 脱去(1-{3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的基团 Boc, 可合成 4-[(4-氨基哌啶-1-基)羰基]-N-(2-氟-4-碘苯基)吡啶-3-胺: 将 0.33 mmol (1-{3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯溶解在 4 ml TFA/二氯甲烷 50: 50 混合物中。室温搅拌 2 小时后, 除去挥发性物质, 将残留物重溶于 2ml 甲醇中, 加入 1.0N HCl 在二乙醚中溶液, 沉淀出产物。LC/MS [2.01 min; 441 (游离碱, M + 1)]。

实施例 45: 2-{3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-异烟酰基}胍-羧酸叔丁酯:



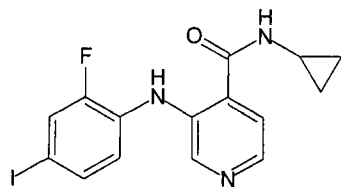
按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 3 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 5 mmol 胍羧酸叔丁酯为起始材料合成 2-{3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}胍-羧酸叔丁酯。LC/MS [9.37 min; 473 (M + 1)]。

实施例 46: 4-[(3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基)-氨基]甲基]苯甲酸:



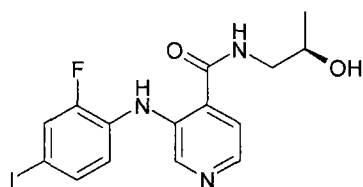
按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 0.3 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.45 mmol 4-氨基甲基苯甲酸为起始材料合成 4-[(3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基)-氨基]甲基]苯甲酸。LC/MS [9.25 min; 492 (M + 1)]。

实施例 47: N-环丙基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:



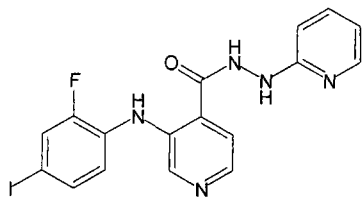
按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 0.2 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.23 mmol 环丙胺为起始材料合成 N-环丙基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [8.78 min; 398 (M + 1)]。

实施例 48: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[(2R)-2-羟基丙基]-异烟酰胺:



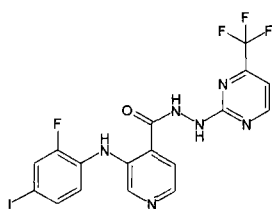
按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 2 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 3 mmol 2-(R)-羟基丙胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[(2R)-2-羟基丙基]异烟酰胺。LC/MS [8.33 min; 416 (M + 1)]。

实施例 49: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-吡啶-2-基异烟-酰肼:



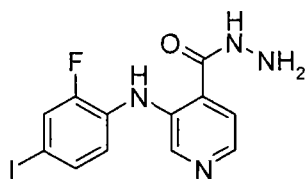
按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 0.5 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.8 mmol 吡啶-2-基-肼为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-吡啶-2-基异烟酰肼。LC/MS [6.90 min; 450 (M + 1)]。

实施例 50: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]异烟酰肼:



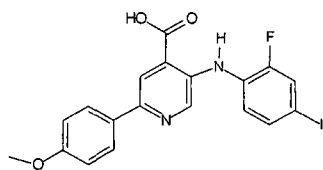
按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 0.4 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.6 mmol 4-三氟甲基-嘧啶-2-基-肼为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]异烟酰肼。LC/MS [9.38 min; 519 (M + 1)]。

实施例 51: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰肼:



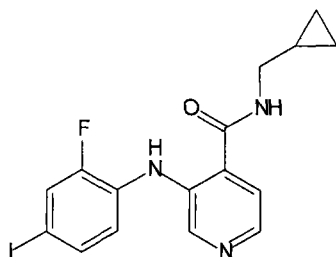
在酸性条件下(50: 50 TFA/DCM), 从 2-{3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}肼-羧酸叔丁酯脱去基团 Boc(参照上文), 可合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰肼盐酸盐。LC/MS [7.11 min; 373 (游离碱, M + 1)]。

实施例 52: 5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-(4-甲氧基苯基)异烟酸:



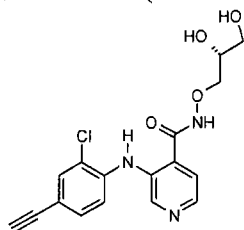
按照上面所述的通用方法 5 的步骤,可合成 5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-(4-甲氧基苯基)异烟酸。首先,在 0.66g (0.57 mmol)四(三苯基磷)钯复合物存在下,以 1.0 g (5.68 mmol) 2-溴-5-氟吡啶和对甲氧基苯基溴化镁(13.7 ml, 0.5 M, 溶于 THF, 6.82 mmol)合成 5-氟-2-(4-甲氧基苯基)吡啶,得率: 766 mg, 66%。然后,从 765 mg (3.76 mmol) 5-氟-2-(4-甲氧基苯基)吡啶、丁基锂(1.8 ml, 2.50 M, 溶于 THF, 4.52 mmol)和干冰合成 5-氟-2-(4-甲氧基苯基)异烟酸,得率: 450 mg, 48%。最后,按照通用方法 5 的步骤,用 2.37mmol 2-氟-4-碘苯胺和 1.82 mmol 5-氟-2-(4-甲氧基苯基)异烟酸合成 5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-(4-甲氧基苯基)异烟酸。LC/MS.[9.52 min, 465 (M + 1)]。

实施例 53: N-(环丙基甲基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-异烟酰胺:



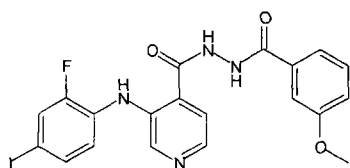
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.2 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.23 mmol 环丙基甲胺为起始材料合成 N-(环丙基甲基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [9.79 min; 412 (M + 1)]。

实施例 54: 3-(2-氯-4-乙炔基-苯基氨基)-N-(2,3-二羟基-丙氧基)-异烟酰胺



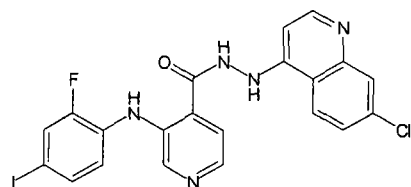
将 0.43 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-[(2R)-2,3-二羟基丙基]氧基}异烟酰胺(合成方法见上文)、0.02 mmol 二氯二(三苯基膦)钯(II)和 0.03 mmol 碘化亚铜(I)溶解在 DMF 和 TEA 中。在搅拌溶液中加入 0.93 mmol 三甲基甲硅烷基乙炔, 并将得到的橙色混合物室温强烈搅拌 18 小时。在减压条件下除去溶剂, 残留物用乙酸乙酯稀释, 用水(2X)和饱和盐水(2X)洗涤。有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到褐色固体。然后, 将该褐色固体溶解在甲醇中。加入 3.10 mmol CsF, 混合物在室温下搅拌。搅拌 16 小时后, 溶液浓缩, 溶解在乙酸乙酯中, 有机相用水和盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱法(Flashmaster)纯化, 以乙酸乙酯/甲醇(0-100%)为洗脱液, 得到所希望的标题产物。LC/MS [5.29 min; 362 (M + 1)]。

实施例 55: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-(3-甲氧基苄氧基)-异烟酰肼:



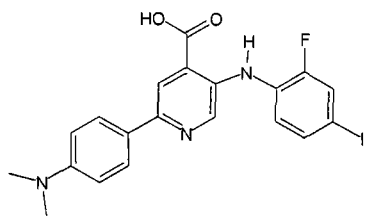
按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 0.4 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.55 mmol 3-甲氧基-苄并酰肼为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-(3-甲氧基苄氧基)异烟酰肼。LC/MS [9.23 min; 507 (M + 1)]。

实施例 56: N'-(7-氯喹啉-4-基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-异烟酰肼:



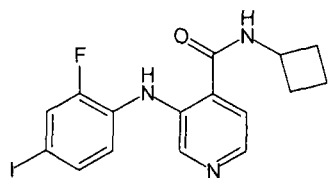
按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 0.33 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.50 mmol 7-氯喹啉-4-基-肼为起始材料合成 N'-(7-氯喹啉-4-基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰肼。LC/MS [7.69 min; 534 (M + 1)]。

实施例 57: 2-[4-(二甲基氨基)苯基]-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-异烟酸



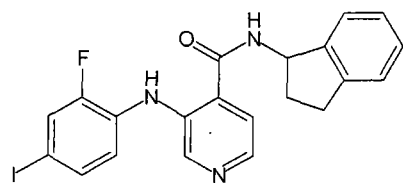
按照上面所述的通用方法 5 的步骤,可合成 2-[4-(二甲基氨基)苯基]-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸。首先,在 0.66g (0.57 mmol)四(三苯基磷)钼复合物存在下,以 5.68 mmol 2-溴-5-氟吡啶和 4-(N,N-二甲基)苯胺溴化镁(6.82 mmol)合成 4-(5-氟吡啶-2-基)-N,N-二甲基苯胺,得率: 650 mg, 59%。然后,从 2.66 mmol 4-(5-氟吡啶-2-基)-N,N-二甲基苯胺、丁基锂(17.3 mmol)和干冰合成 2-[4-(二甲基氨基)苯基]-5-氟异烟酸,得率: 460 mg, 66%。最后,按照通用方法 5 的步骤,用 1.25 mmol 2-氟-4-碘苯胺和 0.96 mmol 2-[4-(二甲基氨基)苯基]-5-氟异烟酸合成 5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-[4-(二甲基氨基)苯基]异烟酸。LC/MS: [8.86 min, 478 (M+1)]。

实施例 58: N-环丁基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:



按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.34 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.42 mmol 环丁胺为起始材料合成 N-(环丁基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [9.86 min; 412 (M + 1)]。

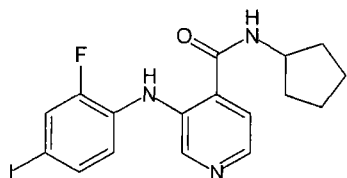
实施例 59: N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-异烟酰胺:



按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.43 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.57 mmol 2,3-二氢化茛基胺为起始材料合成 N-(2,3-二氢

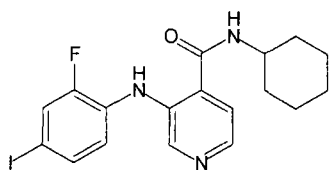
-1H-茛-1-基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [10.69 min; 474 (M + 1)]。

实施例 60: N-环戊基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:



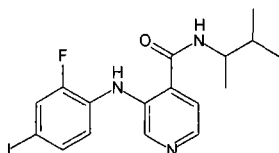
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.45 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.57 mmol 环戊胺为起始材料合成 N-环戊基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [9.55 min; 426 (M + 1)]。

实施例 61: N-环己基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:



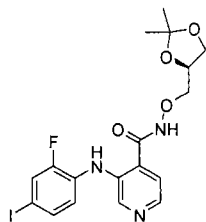
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.33 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.42 mmol 环己基胺为起始材料合成 N-环己基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [10.52 min; 440 (M + 1)]。

实施例 62: N-(1,2-二甲基丙基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-异烟酰胺:



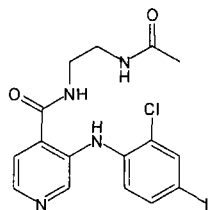
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.4 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.6 mmol 2,3-二甲基丁胺为起始材料合成 N-(1,2-二甲基丙基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [10.32 min; 428 (M + 1)]。

实施例 63: N-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:



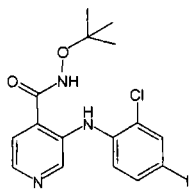
将 N-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺合成为它的异构体 N-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS. [8.94 min; 488 (M + 1)]。

实施例 64: N-(2-乙酰基氨基-乙基)-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺



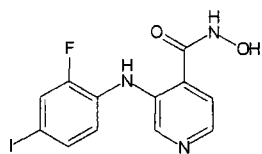
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.32 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 2 和 0.44 mmol N-(2-氨基-乙基)-乙酰胺为起始材料合成 N-(2-乙酰基氨基-乙基)-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [8.38 min; 4.59 (M + 1)]。

实施例 65: 3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-氨基甲酸叔丁酯:



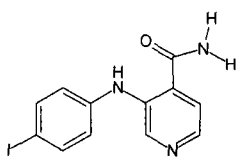
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.6 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 2)和 0.8 mmol 氨基甲酸叔丁酯为起始材料合成 3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-氨基甲酸叔丁酯。LC/MS [9.69 min; 445.8 (M + 1)]。

实施例 66: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-羟基异烟酰胺:



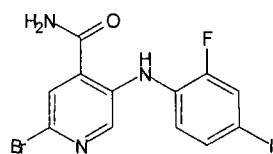
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.31 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.6 mmol 羟胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-羟基异烟酰胺。LC/MS [7.37 min; 374 (M + 1)]。

实施例 67: 3-(4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



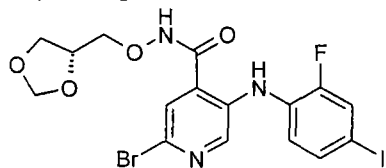
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.2 mmol 3-(4-碘苯基)氨基-异烟酸和 0.4 mmol 乙酸铵为起始材料合成 3-(4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [5.03 min; 340 (M + 1)]。

实施例 68: 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



按照通用方法 3 的步骤合成 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。

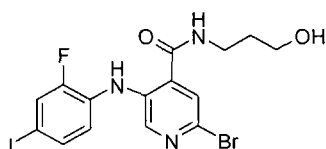
实施例 69: 2-溴-N-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:



按照通用方法 3 的步骤合成 2-溴-N-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}-5-[(2-氟-4-碘苯基)-氨基]异烟酰胺: 向 2-溴-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]

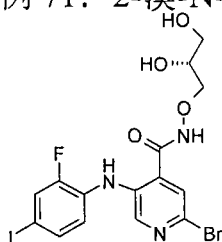
异烟酸(145.0mg, 0.33 mmol) 在 DMF (1.5 ml)中的溶液加入 1,1'-羰基二(1H-咪唑) (60 mg, 0.36 mmol)。反应混合物在氩气存在下室温搅拌 6 小时。然后, 加入 O-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]羟胺 (125 mg, 0.83 mmol), 搅拌, 过夜。将反应混合物倒入水(10 ml)中。用乙酸乙酯(3 X 15 ml)萃取, 合并后的有机层用盐水(2 X 15 ml)洗涤, 硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残留物用硅胶柱纯化(己烷: 乙酸乙酯=3: 1), 得到 104mg (55 %) 2-溴-N-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}-5-[(2-氟-4-碘苯基)-氨基]异烟酰胺。LC/MS: 10.43 min, 566, 568。

实施例 70: 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-羟基-丙基)-异烟酰胺



按照上面所述的通用方法 3 的步骤, 以 145 mg (0.33 mmol) 2-溴-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸和 62 mg (0.82 mmol) 3-氨基-丙-1-醇为起始材料合成 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-羟基-丙基)-异烟酰胺。LC/MS: [9.15 min, 494,496]。

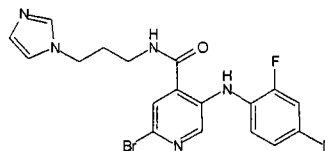
实施例 71: 2-溴-N-(2,4-二羟基-丁氧基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



按照通用方法 3 的步骤合成 2-溴-N-(2,4-二羟基-丁氧基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺: 向 2-溴-N-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺 (100.0mg, 0.18 mmol)在二氯甲烷(1 ml)中的溶液室温加入三氟乙酸 (1ml)。反应混合物室温搅拌 30 分钟, 用 TLC (己烷: 乙酸乙酯=1: 1 并含有 TEA)监测。完成后, 蒸发挥发性物质, 残留物溶解在二氯甲烷中, 用 5%碳酸氢钠水溶液洗涤, 产生沉淀。过滤出沉淀, 用水

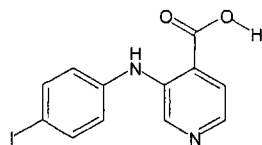
洗涤,干燥,得到 53 mg (56 %) 2-溴-N-(2,4-二羟基-丁氧基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS: [8.76 min, 541 (M+1)]。

实施例 72: 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-异烟酰胺:



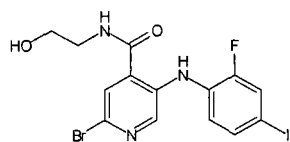
按照通用方法 3 的步骤,以 145 mg (0.33 mmol) 2-溴-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸和 103 mg (0.83 mmol) 3-咪唑-1-基-丙胺为起始材料合成 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-异烟酰胺,得率: 55 mg, 30%。LC/MS: [7.31 min, 545 (M+1)]。

实施例 73: 3-(4-碘-苯基氨基)-异烟酸



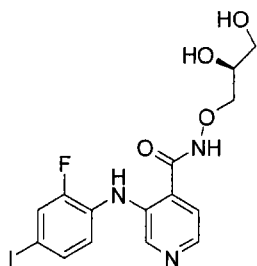
按照上面所述的通用方法 1 的步骤合成 3-(4-碘-苯基氨基)-异烟酸, 中间体为 1.4 mmol 4-碘苯胺与 2.8 mmol 2-氟-异烟酸反应的产物。LC/MS [6.29 min; 341(M+1)]。

实施例 74: 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-乙基)-异烟酰胺:



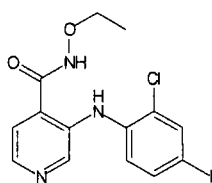
按照通用方法 3 的步骤,以 145 mg (0.33 mmol) 2-溴-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸和 51 mg (0.83 mmol) 2-氨基-乙醇为起始材料合成 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-羟基-乙基)-异烟酰胺。LC/MS: [8.98 min, 480, 482]。

实施例 75: N-{[(2S)-2,3-二羟基丙基]氧基}-3-[(2-氟-4-碘苯基)-氨基]异烟酰胺:



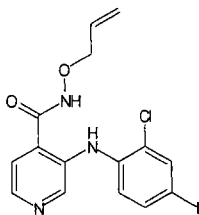
将 N-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基}-3-[(2-氟-4-碘苯基)-氨基]异烟酰胺(0.162 g, 0.332 mmol)悬于二氯甲烷(4 mL)中,再用三氟乙酸(4 mL)处理。深黄色溶液室温搅拌 24 小时,浓缩,重溶于甲醇(10 mL)中,再次浓缩。残留物放在乙酸乙酯(15 mL)和盐水(20 mL)中,用 2N 氢氧化钠水溶液调 pH 值在 6 和 7 之间。分离两层,有机物用盐水(25 mL)洗涤,浓缩至黄色油,真空放置 3 小时,得到二醇,为黄色半固体(0.118 g, 80%)。LC/MS [7.11 min; 448 (M + 1)]。

实施例 76: N-乙氧基-3-(4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



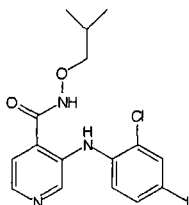
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.30 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 2)和 0.40 mmol O-乙基-羟胺为起始材料合成 N-乙氧基-3-(4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [9.14 min; 418 (M + 1)]。

实施例 77: N-烯丙基氧基-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



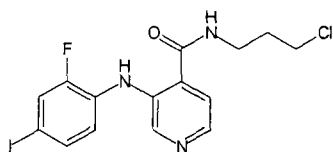
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.20 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 2)和 0.36 mmol O-烯丙基-羟胺为起始材料合成 N-烯丙基氧基-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [9.30 min; 430 (M + 1)]。

实施例 78: N-异丙氧基-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



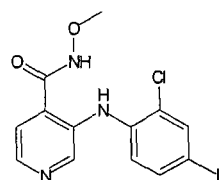
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.30 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 2)和 0.42 mmol O-异丁基-羟胺为起始材料合成 N-异丙氧基-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [10.06 min; 446 (M + 1)]。

实施例 79: N-(3-氯丙基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)-氨基]异烟酰胺:



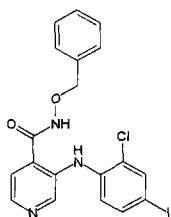
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 1 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 1.3 mmol 3-氯丙胺为起始材料合成 N-(3-氯丙基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [9.24 min; 434 (M + 1)]。

实施例 80: N-甲氧基-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



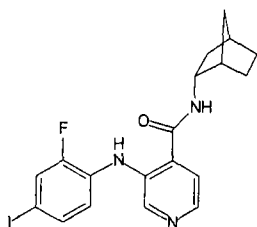
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.30 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 2)和 0.42 mmol O-甲基-羟胺为起始材料合成 N-甲氧基-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [8.75 min; 404 (M + 1)]。

实施例 81: N-苄氧基-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



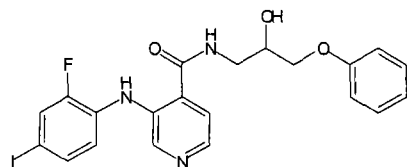
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.25 mmol 3-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 2)和 0.36 mmol O-甲基-羟胺为起始材料合成 N-苄氧基-3-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [10.01min; 480 (M + 1)]。

实施例 82: N-二环[2.2.1]庚-2-基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-异烟酰胺:



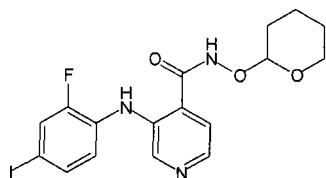
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.31 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.45 mmol 二环[2.2.1]庚-2-基胺为起始材料合成 N-二环[2.2.1]庚-2-基-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [10.01 min; 452 (M + 1)]。

实施例 83: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-羟基苯氧基丙基)-异烟酰胺:



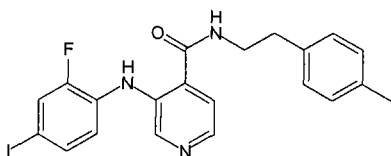
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.34 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.45 mmol 2-羟基苯氧基丙胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-羟基苯氧基丙基)异烟酰胺。LC/MS [9.53 min; 508 (M + 1)]。

实施例 84: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-异烟酰胺:



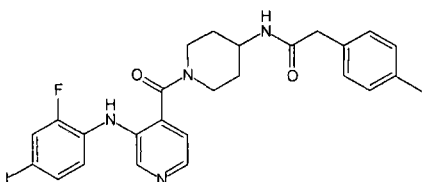
按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 0.4 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.52 mmol O-(四氢-吡喃-2-基)-羟胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)异烟酰胺。LC/MS [9.07 min; 458 (M + 1)]。

实施例 85: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[2-(4-甲基苯基)-乙基]异烟酰胺:



按照上面所述的通用方法 1 的步骤, 以 0.54 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.62 mmol 2-(4-甲基苯基)乙胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[2-(4-甲基苯基)乙基]异烟酰胺。LC/MS [10.25 min; 476 (M + 1)]。

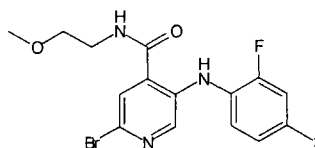
实施例 86: N-(1-{3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}哌啶-4-基)-2-(4-甲基苯基)乙酰胺:



将对甲苯基乙酸(0.027 g, 0.180 mmol)和 CDI (0.036 g, 0.222 mmol)以及干 DMSO (2 mL)的混合物加热至 50 °C, 保持 2 小时, 然后加入 4-[4-氨基哌啶-1-基)羰基]-N-(2-氟-4-碘苯基)吡啶-3-胺盐酸盐(见上文) (0.052 g, 0.109 mmol)。混合物室温搅拌, 6 小时后, HPLC 显示反应接近完成。将混合物倒

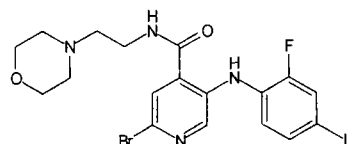
入水(30 mL)中,用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有机物用盐水(2 x 30 mL)洗涤,硫酸钠干燥,浓缩至黄色油。在 40°C 真空下进一步干燥黄色油 2 小时,得到所希望的标题产物,为黄色半固体(0.068 g, 0.119 mmol, 66%)。LC/MS [8.92 min; 573 (M + 1)]。

实施例 87: 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-甲氧基-乙基)-异烟酰胺:



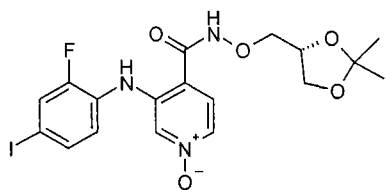
按照通用方法 3 的步骤,以 145 mg (0.33 mmol) 2-溴-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸和 51 mg (0.83 mmol) 2-氨基-乙醇为起始材料合成 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-甲氧基-乙基)-异烟酰胺,得率: 88 mg, 55%。LC/MS: [9.55 min, m/z: 495 (M+1)]。

实施例 88: 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-异烟酰胺:



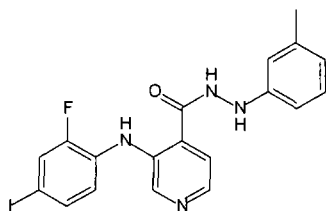
按照通用方法 3 的步骤,以 145 mg (0.33 mmol) 2-溴-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸和 108 mg (0.83 mmol) 2-吗啉-4-基-乙胺为起始材料合成 2-溴-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-异烟酰胺,得率: 95 mg, 52%。LC/MS: [7.08 min, 550, 552 (M+1)]。

实施例 89: N-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酰胺:



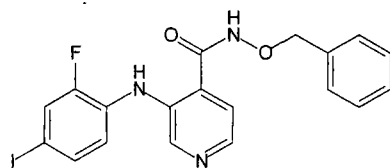
按照通用方法 2 的步骤合成 N-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酰胺：向 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酸(110 mg, 0.29mmol)在 DMF (1.2 ml)中的溶液室温加入 1,1'-羰基二(1H-咪唑) (52.45mg, 0.32 mmol)。反应混合物在氩气存在下室温搅拌 6 小时，然后加入 O-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]羟胺 (109 mg, 0.74 mmol)。混合物搅拌过夜。将它倒入水(10 ml)中，用乙酸乙酯(3 X 15 ml)萃取。合并后的有机层用盐水(2 X 15 ml)洗涤，硫酸镁干燥。蒸发溶剂，残留物经硅胶柱纯化，得到 75 mg (51%) N-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酰胺。LC/MS: [8.54 min, 504 (M+1)]。

实施例 90: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-(3-甲基苯基)异烟酰肼:



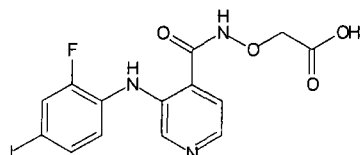
按照上面所述的通用方法 1 的步骤，以 0.44 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.63 mmol 3-甲基-苯基肼为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-(3-甲基苯基)异烟酰肼。LC/MS [6.05 min; 463 (M + 1)]。

实施例 91: N-(苄氧基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺:



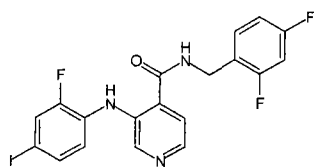
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.5 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.72 mmol O-苄基-羟胺为起始材料合成 N-(苄氧基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [9.50 min; 464 (M + 1)]。

实施例 92: [(3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基)氨基]氧基]乙酸:



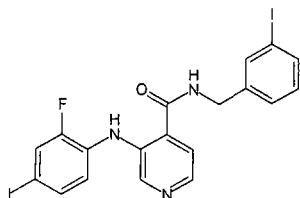
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.3 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.51 mmol 氨基氧基-乙酸为起始材料合成[(3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基)氨基]氧基]乙酸。LC/MS [5.21 min; 432 (M + 1)]。

实施例 93: N-(2,4-二氟苄基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-异烟酰胺:



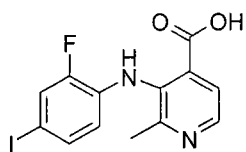
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.33 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.49 mmol 2,4-二氟苄胺为起始材料合成 N-(2,4-二氟苄基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [6.28 min; 484 (M + 1)]。

实施例 94: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(3-碘苄基)异烟酰胺:



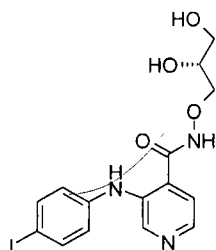
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.23 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.43 mmol 3-碘苄胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(3-碘苄基)异烟酰胺。LC/MS [6.37 min; 574 (M + 1)]。

实施例 95: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-2-甲基-异烟酸



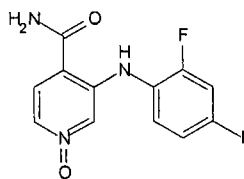
按照上面所述的通用方法 1 的步骤合成 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-2-甲基-异烟酸, 中间体为 2 mmol 2-氟-4-碘苯胺与 3.4 mmol 2-氟-3-甲基-异烟酸反应的产物。LC/MS [4.63 min; 373 (M+1)]。

实施例 96: N-{[(2R)-2,3-二羟基丙基]氧基}-3-(4-碘苯基氨基)-异烟酰胺



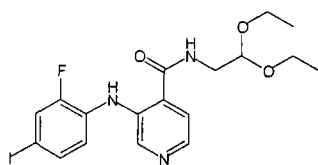
N-{[(2R)-2,3-二羟基丙基]氧基}-3-(4-碘苯基氨基)-异烟酰胺的合成方法与 N-{[(2R)-2,3-二羟基丙基]氧基}-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺的合成方法一样(见上文)。LC/MS [7.17 min; 430 (M + 1)]。

实施例 97: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酰胺



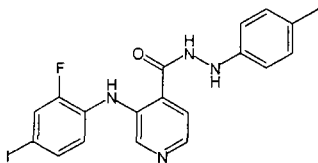
按照通用方法 2 的步骤合成 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酰胺。

实施例 98: N-(2,2-二乙氧基乙基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-异烟酰胺:



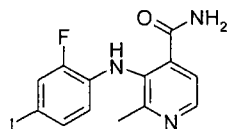
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.33 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.5 mmol 2,2-二乙氧基-乙胺为起始材料合成 N-(2,2-二乙氧基乙基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [5.51 min; 474 (M + 1)]。

实施例 99: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-(4-甲基苯基)异烟酰肼:



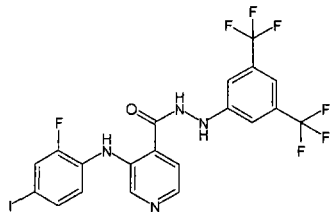
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.4 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.6 mmol 4-甲基-苯基肼为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N'-(4-甲基苯基)异烟酰肼。LC/MS [5.07 min; 463 (M + 1)]。

实施例 100: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-2-甲基-异烟酰胺



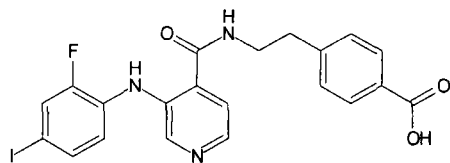
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.2 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-甲基-异烟酸和 0.4 mmol 乙酸铵为起始材料合成 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-2-甲基-异烟酰胺。LC/MS [1.85 min; 372 (M+1)]。

实施例 101: N'-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-3-[(2-氟碘苯基)氨基]-异烟酰肼:



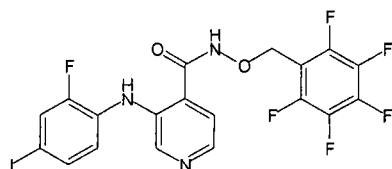
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.37 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.53 mmol 3,5-二(三氟甲基)苄基肼为起始材料合成 N'-[3,5-bis(三氟甲基)苄基]-3-[(2-氟碘苯基)氨基]异烟酰肼。LC/MS [6.47 min; 585 (M + 1)]。

实施例 102: 4-[2-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}-氨基)乙基]苯甲酸:



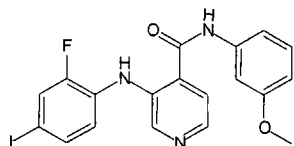
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.66 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.83 mmol 4(2-乙胺)苯甲酸为起始材料合成 4-[2-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}氨基)乙基]苯甲酸。LC/MS [6.10 min; 506 (M + 1)]。

实施例 103: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[(戊氟苄基)氧基]-异烟酰胺:



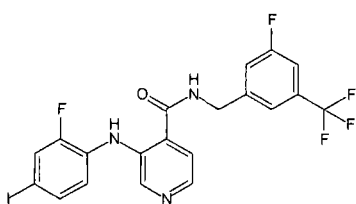
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.32 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.43 mmol O-戊氟苄基甲基-羟胺为起始材料合成 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[(戊氟苄基)氧基]异烟酰胺。LC/MS [6.50 min; 554 (M + 1)]。

实施例 104: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(3-甲氧基苄基)-异烟酰胺:



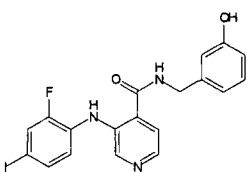
按照上面所述的通用方法1的步骤,以0.31 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体1)和0.46 mmol 3-甲氧基苯胺为起始材料合成3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(3-甲氧基苯基)异烟酰胺。LC/MS [6.40 min; 464 (M + 1)]。

实施例 105: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[3-氟-5-(三氟甲基)-苄基]异烟酰胺:



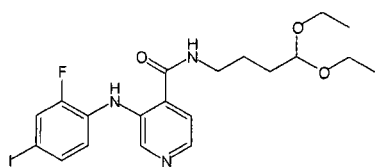
按照上面所述的通用方法1的步骤,以0.25 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体1)和0.37 mmol 3-氟-5-三氟甲基-苄胺为起始材料合成3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]异烟酰胺。LC/MS [6.51 min; 534 (M + 1)]。

实施例 106: 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(3-羟基苄基)-异烟酰胺:



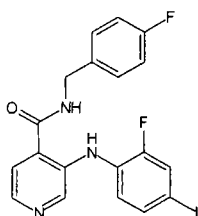
按照上面所述的通用方法1的步骤,以0.22 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体1)和0.35 mmol 3-羟基苄基胺为起始材料合成3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(3-羟基苄基)异烟酰胺。LC/MS [6.01 min; 464 (M + 1)]。

实施例 107: N-(4,4-二乙氧基丁基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-异烟酰胺:



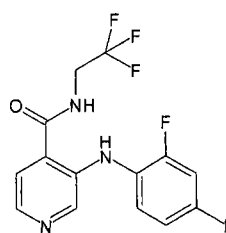
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.30 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.45 mmol 2,2-二丁基氧基-乙胺为起始材料合成 N-(2,2-二乙氧基丁基)-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰胺。LC/MS [6.33 min; 502 (M + 1)]。

实施例 108: N-(4-氟-苄基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



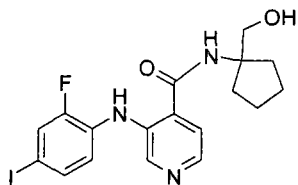
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.25 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.33 mmol 4-氟-苄基胺为起始材料合成 N-(4-氟-苄基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [6.99 min; 466 (M + 1)]。

实施例 109: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2,2,2-三氟-乙基)-异烟酰胺:



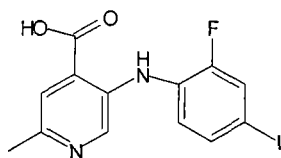
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.30 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.45 mmol 2,2,2-三氟-乙胺为起始材料合成 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(2,2,2-三氟-乙基)-异烟酰胺。LC/MS [6.73 min; 440 (M + 1)]。

实施例 110: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(1-羟基甲基-环-戊基)-异烟酰胺:



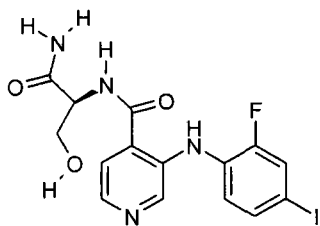
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.25 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.42 mmol 1-氨基-(环戊基)-甲醇为起始材料合成 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(1-羟基甲基-环戊基)-异烟酰胺。LC/MS [6.04 min; 456 (M+1)]。

实施例 111: 5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-甲基异烟酸:



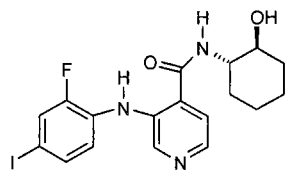
按照通用方法 4 的步骤合成 5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-甲基异烟酸。

实施例 112: N-(1-(S)-氨基甲酰基-2-羟基-乙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



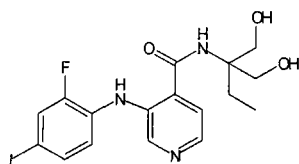
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.30 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.45 mmol L-丝酰胺为起始材料合成 N-(1-(S)-氨基甲酰基-2-羟基-乙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [5.09 min; 445 (M + 1)]。

实施例 113: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(顺式-2-羟基-环己基)-异烟酰胺:



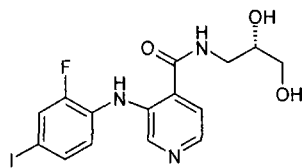
按照上面所述的通用方法1的步骤,以0.27 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体1)和0.40 mmol 顺式-2-氨基环己醇为起始材料合成3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(顺式-2-羟基-环己基)-异烟酰胺。LC/MS [6.40 (10min) min; 640 (M + 1)]。

实施例 114: N-(1,1-二羟基甲基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基-氨基)-异烟酰胺:



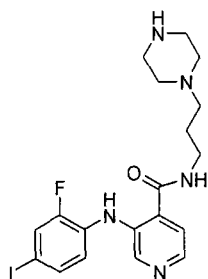
按照上面所述的通用方法1的步骤,以0.33 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体1)和0.47 mmol 2-氨基-2-乙基-丙烷-1,3-二醇为起始材料合成N-(1,1-二羟基甲基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [5.93 min; 460 (M + 1)]。

实施例 115: N-(2,3-二羟基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺:



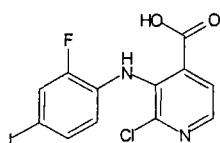
按照上面所述的通用方法1的步骤,以0.56 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体1)和0.84 mmol 2-氨基-2-乙基-丙烷-1,3-二醇为起始材料合成N-(2,3-二羟基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酰胺。LC/MS [5.41min; 432 (M + 1)]。

实施例 116: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-哌嗪-1-基-丙基)-异烟酰胺:



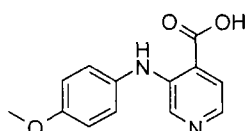
按照上面所述的通用方法 1 的步骤,以 0.32 mmol 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸(中间体 1)和 0.47 mmol 2-哌嗪-1-基-乙胺为起始材料合成 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-N-(3-哌嗪-1-基-丙基)-异烟酰胺。LC/MS [5.02 min; 484 (M+1)]。

实施例 117: 2-氯-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸



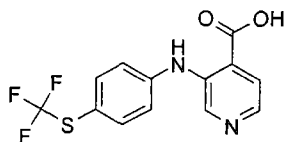
按照上面所述的通用方法 1 并根据中间体 1 的合成步骤,将 4 mmol 2-甲基-4-碘苯胺与 6 mmol 2-氟-3 氯-异烟酸反应,可合成 2-氯-3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸。LC/MS [10.25 min; 390.9 (M-1)-ESI-]。

实施例 118: 3-(4-甲氧基-苯基氨基)-异烟酸



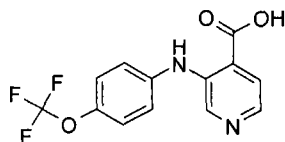
将 3-氟-异烟酸 (50mg, 0.354mmol)和对氨基苯甲醚(44mg, 0.354mmol)加入到 2ml 干 THF 中,混合物冷却至-78°C。加入 LiHMDS (1M, 溶于 THF, 1.24ml),让混合物升至室温,过夜。加入盐酸 (1M, 溶于甲醇, 5ml),真空除去挥发性物质。粗产物经制备性 RP 色谱法纯化,得到 11mg (45μmol; 得率: 13%)纯的标题产物。LC-MS (方法 V): rt = 1.82min; m/z [M+H]⁺ 245。

实施例 119: 3-(4-三氟甲基硫烷基-苯基氨基)-异烟酸



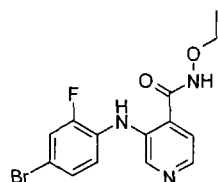
将 3-氟-异烟酸 (50mg, 0.354mmol)和 4-(三氟甲基硫代)苯胺(68.5mg, 0.354mmol)加入到 2ml 干 THF 中, 混合物冷却至-78°C。加入 LiHMDS (1M, 溶于 THF, 1.24ml), 让混合物升至室温, 过夜。加入盐酸 (1M, 溶于甲醇, 5ml), 真空除去挥发性物质。粗产物经制备性 HPLC 色谱法纯化, 得到 11.4mg (45 μ mol; 得率: 10%)纯的标题产物。LC-MS (方法 V): rt = 3.09min; m/z [M+H]⁺ 315。

实施例 120: 3-(4-三氟甲氧基-苯基氨基)-异烟酸



将 3-氟-异烟酸 (50mg, 0.354mmol)和 4-(三氟甲氧基)苯胺(62.8mg, 0.354mmol)加入到 2ml 干 THF 中, 混合物冷却至-78°C。加入 LiHMDS (1M, 溶于 THF, 1.24ml), 让混合物升至室温, 过夜。加入盐酸 (1M, 溶于甲醇, 5ml), 真空除去挥发性物质。粗产物经制备性 HPLC 色谱法纯化, 得到 9.5mg (32 μ mol; 得率: 9%)纯的标题产物。LC-MS (方法 V): rt = 2.69min; m/z [M+H]⁺ 299。

实施例 121: 3-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-N-乙氧基异烟酰胺



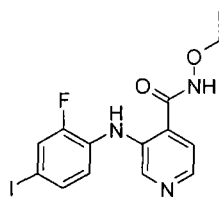
步骤 1: 3-[(4-溴-2-氟)氨基]异烟酸的合成

将 3-氟-异烟酸 (1g, 7.09mmol)和 4-溴-2-氟苯胺(1.35g, 7.09mmol)加入到 10ml 干 THF 中, 混合物冷却至-78°C。加入 LiHMDS (1M, 溶于 THF, 24.8ml), 让混合物升至室温, 过夜。加入固体盐酸铵(2g), 1 小时后, 过滤,

真空除去挥发性物质。粗产物经 C2 改性硅胶快速色谱法纯化，以 0-12% 甲醇在 DCM 中的溶液梯度为洗脱剂，得到 1.21g (3.89mmol; 得率: 55%) 纯的所希望的羧酸产物。

步骤 2: 将第 1 步骤得到的 3-[(4-溴-2-氟)氨基]异烟酸(300mg, 0.964mmol) 溶解在 6ml 干 DMF 中, 再加入 DIPEA (1.16mmol, 208 μ l)、PyBOP (1.16mmol, 602mg)和 O-乙基羟胺盐酸盐 (1.93mmol, 188mg)。混合物室温搅拌过夜, 真空除去挥发性物质。粗产物经硅胶快速色谱法纯化, 以 0-5% 甲醇在 DCM 中的溶液梯度为洗脱剂, 得到 822mg 所希望的产物和 PyBop 衍生的磷酸胺副产物的混合物。取 215mg 样品经制备性 RP-HPLC 进一步纯化, 得到 23.3mg (65.5 μ mol)纯的标题化合物。LC-MS (方法 III): $rt = 6.46\text{min}$; $m/z [M+H]^+$ 354/356。

实施例 122: 3-[(4-碘-2-氟苯基)氨基]-N-乙氧基异烟酰胺

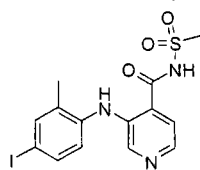


步骤 1: 3-[(4-碘-2-氟)氨基]异烟酸的合成

将 3-氟-异烟酸 (1g, 7.09mmol)和 4-碘-2-氟苯胺(1.68g, 7.09mmol)加入到 10ml 干 THF 中, 混合物冷却至-78 $^{\circ}$ C。加入 LiHMDS (1M, 溶于 THF, 24.8ml), 让混合物升至室温, 过夜。加入固体盐酸铵(2g), 1 小时后, 过滤, 真空除去挥发性物质。粗产物经 C2 改性硅胶快速色谱法纯化, 以 0-12% 甲醇在 DCM 中的溶液梯度为洗脱剂, 得到 932mg (2.32mmol; 得率 33%)纯的所希望的羧酸产物。

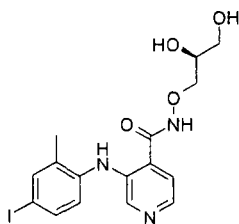
步骤 2: 将第 1 步骤得到的 3-[(4-碘-2-氟)氨基]异烟酸(200mg, 0.559mmol) 溶解在 4ml 干 DMF 中, 再加入 DIPEA (0.671mmol, 121 μ l)、PyBOP (0.371mmol, 350mg)和 O-乙基羟胺盐酸盐(1.12mmol, 110mg)。混合物室温搅拌过夜, 真空除去挥发性物质。粗产物经制备性 RP-HPLC 纯化, 得到 113mg (282 μ mol; 得率: 50%)纯的标题化合物。LC-MS (方法 III): $rt = 7.03\text{min}$; $m/z [M+H]^+$ 402。

实施例 123: N-[3-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-甲烷磺酰胺



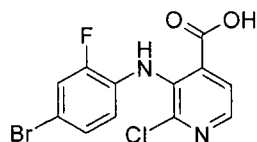
将 3-[(4-碘-2-甲基苯基)氨基]异烟酸 (实施例 3) (50mg, 0.141mmol)溶解在 4ml 干 THF 中, 加入 1,1'-羰基二咪唑(CDI) (0.311mmol, 50mg)、甲烷磺酰胺 (0.169mmol, 16.1mg)和 DBU (0.169mmol, 26mg)。混合物在 40°C 搅拌 16 小时, 真空除去挥发性物质。粗产物经制备性 HPLC 纯化, 得到 20.3mg (47 μ mol; 得率: 33%)纯的标题化合物。LC-MS (方法 III): $rt = 2.74\text{min}$; m/z $[M+H]^+$ 432。

实施例 124: N-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-异烟酰胺



按照实施例 119 所述的步骤合成标题化合物, 它以 O-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-羟胺为结构单元。LC-MS (方法 III): $rt = 3.22\text{min}$; m/z $[M+H]^+$ 444。

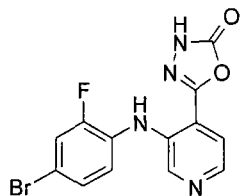
实施例 125: 3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-2-氯-异烟酸



将 2-氯-3-氟-异烟酸(200mg, 1.14mmol)和 4-溴-2-氟苯胺(217mg, 1.14mmol)加入到 5ml 干 THF 中, 混合物冷却至-78°C。加入 LiHMDS (1M, 溶于 THF, 4.0ml), 让混合物升至室温, 过夜。加入固体盐酸铵(1g), 1 小时后, 过滤, 真空除去挥发性物质。粗产物经快速色谱法纯化, 以 0-12% 甲醇 (含有 0.5%甲酸)在 DCM 中的溶液梯度为洗脱剂, 得到 213mg (0.617mmol; 得率 54%) 纯的所希望的羧酸产物。LC-MS (方法 III): $rt = 4.42\text{min}$; m/z

[M+H]⁺ 386/388。

实施例 126: 5-[3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4] 噁二唑-2-酮

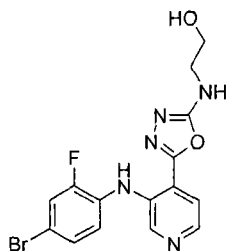


步骤 1: 3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-异烟酸酐肼的合成

将 3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-异烟酸(合成方法见实施例 121 的步骤 1)(1.5g, 4.82mmol)溶解在干 DMF (30ml)中, 加入 N-叔丁氧基羰基酐肼 (1.27g, 9.64mmol)、ByBOP (3.26g, 6.27mmol)和 DIPEA (2.52ml, 14.5mmol), 混合物在 60°C 搅拌 14 小时。蒸发去掉挥发性物质, 残留物重溶于乙酸乙酯中, 依次用饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤, 硫酸钠干燥。蒸发掉挥发性物质, 粗产物经快速色谱法纯化, 以 0-10% 甲醇在 DCM 中的溶液梯度为洗脱剂。受 Boc 保护的酐肼室温下用 4N HCl 在二噁烷中的溶液(40ml)处理 14 小时, 减压除去挥发性物质, 得到 1.51g (4.66mmol) 粗酐肼。

步骤 2: 将第 1 步得到的产物溶解在 DMF 中, 加入 DIPEA (1.14ml, 6.52mmol)和 1,1'-羰基二咪唑 (CDI, 945mg, 5.83mmol), 混合物室温搅拌 14 小时。蒸发去掉挥发性物质, 粗产物经快速色谱法纯化, 以 30-80% 乙酸乙酯在环己烷中的溶液梯度为洗脱剂, 得到 888mg (2.53mmol, 二步的总得率: 52%)标题化合物。LC-MS (方法 V): rt = 3.27min; m/z [M+H]⁺ 351/353。

实施例 127: 2-{5-[3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基氨基}-乙醇

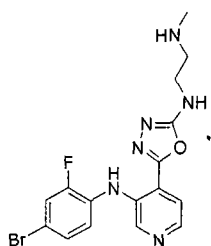


步骤 1: 将 5-[3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4] 噁二唑-2-酮

(实施例 19, 100mg, 0.277mmol)溶解在乙醇(4ml)中, 加入乙醇胺 (85mg, 1.38mmol)。混合物在 160°C 的微波炉中搅拌 20 分钟。除去挥发性物质, 得到粗化合物, 用于下一步骤中。

步骤 2: 将干二氯甲烷(10ml)加入到步骤 1 中得到的产物中, 并加入三苯基膦(113mg, 0.429mmol)、三乙胺 (58 μ l, 0.416mmol)和四氯化碳(107 μ l, 1.11mmol)。混合物在 100°C 的微波炉中加热 10 分钟, 除去挥发性物质, 粗的产物经制备性 HPLC 纯化, 得到 43mg (得率: 40%)标题化合物。LC-MS (方法 III): $rt = 4.92min$; $m/z [M+H]^+ 394/396$ 。

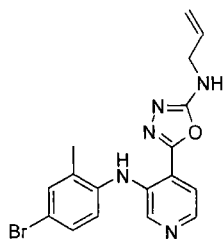
实施例 128: N-{5-[3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基}-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺



步骤 1: 将 5-[3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4] 噁二唑-2-酮 (实施例 19, 100mg, 0.277mmol)溶解在乙醇(3ml)中, 加入 N-(2-氨基乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (96mg, 0.554mmol)。, 混合物在 150°C 的微波炉中搅拌 20 分钟。除去挥发性物质, 得到粗化合物, 用于下一步骤中。

步骤 2: 将干二氯甲烷(5ml)加入到步骤 1 中得到的产物中, 并加入三苯基膦(113mg, 0.429mmol)、三乙胺 (58 μ l, 0.416mmol)和四氯化碳(107 μ l, 1.11mmol)。混合物在 100°C 的微波炉中加热 10 分钟, 除去挥发性物质, 粗的产物经制备性 HPLC 纯化, 得到 87mg (得率: 62%)受 Boc 保护的标题化合物。将该化合物室温下用 4N HCl 在二噁烷(4ml)中的溶液(4ml)处理 1 小时, 除去挥发性物质, 得到纯的标题化合物。LC-MS (方法 III): $rt = 4.92min$; $m/z [M+H]^+ 394/396$ 。

实施例 129: [4-(5-烯丙基氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(4-溴-2-甲基-苯基)-胺



步骤 1: 按照实施例 126 的步骤 1, 从 3-[(4-溴-2-甲基苯基)氨基]异烟酸 (实施例 2) 制备 3-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-异烟酸酰肼。

步骤 2: 将 3-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (0.426mmol) 溶解在 5ml THF 中, 用异氰酸烯丙酯 (110mg, 0.852mmol) 和 DIPEA (110mg, 0.852mmol) 先后处理, 混合物室温搅拌 2 小时。除去挥发性物质, 得到粗标题化合物, 用于下一步骤中。

步骤 3: 按照实施例 127 的步骤 2, 使步骤 2 得到的产物进行环化。LC-MS (方法 III): $rt = 6.99\text{min}$; $m/z [M+H]^+ 386/388$ 。

检测试验 1: MEK-1 酶检测试验(LANCE-HTRF)

本发明化合物的活性通过以下程序确定: 采用均相荧光测定法监测人 MEK1 激酶活性被抑制的情况。该测定法使用时间分辨荧光共振能量转移 (time resolved fluorescence resonance energy transfer) 来研究 MEK1 对 ERK1 磷酸化产生的作用。该测定法在低容量 96 孔微滴板上进行。总体积为 15 μl , 将化合物与 100nM MEK1、15 μM ATP、300nM ERK2 一起培养, 所用的缓冲液含有 20mM TRIS/HCl、10 mM MgCl₂、100 μM NaVO₄、1 mM DTT 和 0.005% Tween 20 (pH 7.4)。2 小时后, 加入在缓冲液中的 5 nM 镧-抗-PY20 (Perkin Elmer) 和 50nM 抗-GST-别藻蓝蛋白(CisBio), 所述缓冲液含有 50mM EDTA 和 0.05% BSA, 反应在黑暗条件下培育 1 小时。用 LJL-分析仪 (Molecular Devices) 测量时间分辨荧光量, 激发波长为 340 nm, 发射波长为 665 nm。DMSO 的最终浓度为 2%。为了评价化合物的抑制能力, 测定 IC₅₀ 值。

在此测定法中，本发明的化合物的 IC₅₀ 值在一定范围内。以下化合物证明了这样的活性，"+"表示 $1\mu\text{M} < \text{IC}_{50} \leq 10\mu\text{M}$ ，"++"表示 $\text{IC}_{50} \leq 1\mu\text{M}$ 。所有结果列于表 1。

检测试验 2：肿瘤细胞增殖检测试验 (ATP Lite)

将小鼠结肠 C26、人黑素瘤 A375 和 Mel5 或者人胰腺 MiaPaCa-2 细胞铺在 96 孔 Corning 白板上(C26: 1500 个细胞/孔, A375 和 MiaPaCa-2: 2000 个细胞/孔), 在 37°C 和 5% CO₂ 条件下培养过夜。用 100 % DMSO 依次稀释抑制剂, 然后加入到细胞中至 DMSO 终浓度为 0.25%。细胞在测试化合物存在下在细胞生长培养基(C26 和 MiaPaCa-2: 培养基为含有 10%胎牛血清、2mM 谷酰胺的 DMEM, A375: 培养基为含有 10%胎牛血清、2mM 谷酰胺的 RPMI) 中培育 4 天。利用 ATP lite 细胞增殖试剂盒(Packard)定量测定细胞的增殖。细胞增殖被抑制的情况见表 1。第 4-6 栏是化合物需要诱导人子宫内膜细胞中一半细胞死亡的浓度 (IC₅₀, 以 μM 表示)。"+"表示 $3\mu\text{M} < \text{IC}_{50} \leq 10\mu\text{M}$ ，"++"表示 $\text{IC}_{50} \leq 3\mu\text{M}$ ，“n.d.”表示未测定。只用很少化合物对人黑素瘤细胞 Mel5 进行测试。实施例 124 的化合物的 IC₅₀ 为“++”，实施例 4 的化合物的 IC₅₀ 为“+”，而实施例 5 的化合物的 IC₅₀ 为“++”。

检测试验 3：微粒体稳定性检测试验

测试化合物对人、大鼠和小鼠肝脏微粒体制剂(中每个都是 HLM、RLM 和 MLM)的稳定性。化合物的终浓度配至 3 μM ，37°C 与 0.5 mg/ml 人、大鼠和小鼠肝脏微粒体在含有 50 Mm 磷酸盐、pH 7.4 和 2 mM NADPH 的缓冲液中一起培养。用 NatuTec (德国, 法兰克福)获得了混合的人肝微粒体或混合的雄大鼠肝微粒体(Sprague Dawley)。以不含有 NADPH 的培养液作为负对照。在 0、15、30、45 或 60 分钟时加入乙腈中止反应, 离心沉淀出微粒体(离心 10 分钟, 速度 6200 x g)。用 HPLC 分析上清液中母体化合物的浓度。最后, 计算微粒体制剂中化合物的半衰期 $t_{1/2}$ 。结果列于表 2 中。“+”表示 $t_{1/2}$ 为 1-30 min, “++”表示 $t_{1/2}$ 为 31-120 min, “+++”表示 $t_{1/2}$ 为 >120 min。

检测试验 4: Caco-2 渗透性检测试验

本试验采用来自 ATCC 中传代数为 27 的 Caco-2 细胞。将细胞(传代数为 40-60) 以 1×10^5 细胞/cm² 在 Millipore Multiscreen Caco-2 板上或者 Falcon HTS 插入片段上育种。细胞在 DMEM 中培养 20 天, 每 2 天或每 3 天改变培养液。在第 20 天, 进行渗透性研究。

研究渗透性时, 将化合物施加在细胞单层的顶表面上并测量化合物渗透进入基底外侧小室的量。也以反向(B-A)进行实验以便研究活性传输。以 37°C 含有 25mM HEPES 和 10mM 葡萄糖的 Hanks 平衡盐溶液(HBSS) pH 7.4 缓冲液作为渗透性研究的介质。培养条件: 5% CO₂ 和相对湿度为 95%的大气。

37°C 用 HBSS 洗涤基底外侧表面和顶表面两次, 由此制成单层。然后, 将细胞与 HBSS 在基底外侧小室和顶部小室一起培育 40 分钟, 使生理参数稳定。

然后, 将顶部小室的 HBSS 除去并用测试化合物配量溶液代替。用 HBSS 稀释 10mM DMSO 浓度制成各种配量溶液, 测试化合物的终浓度为 10 μ M (DMSO 终浓度调至 1%)。配量溶液中也包括荧光完整性标记物(fluorescent integrity marker)荧光黄。分析标准来自配量溶液。测试化合物的渗透性评价两次。具有已知渗透性特性的化合物流过每板作为对照。

将顶部小室的插入片段放入含有新鲜 HBSS 的“配对(companion)”板内。对于从基底外侧至顶部流向(B-A)的实验, 实验开始时更换插入片段的缓冲液再将它们放在含有配量溶液的配对板内。在 120 分钟时, 取出配对板并稀释顶部和基底外侧样品以便作 LC-MS/MS 分析(也对供体小室进行取样也确定非特异性结合发生之后的起始浓度)。

分析

在整个实验过程中, 通过荧光测定分析法监测荧光黄的渗透来检查各单层的完整性。如果单层未受到破坏, 则荧光黄的渗透量是低的。用 LC-MS/MS 盒分析法来定量测定测试化合物和对照化合物, 该分析法采用 5 点标定适当的样品稀释液。若每种测试化合物超过一个孔的荧光黄的表观渗透系数 P_{app} 在 QC 极限值以上, 则重新测试该化合物。

按以下公式计算每种化合物的渗透系数(P_{app}):

$$P_{app} = [dQ/dt]/[C_0 \times A]$$

其中, dQ/dt 是药物穿过细胞的渗透率, C_0 是时间 0 点时供体小室的浓度, A 是细胞单层的面积。 C_0 的数值是在培育期结束时分析供体小室获得的。

已经知道了对照化合物被人体吸收的情况, 根据测试化合物与所述对照化合物对比的结果, 将这些测试化合物分为不容易吸收、中等程度容易吸收或很容易吸收(low, medium or high absorption potential)三种。

另外, 还研究了双向穿过细胞的渗透率, 从 A-B 平均值和 B-A 平均值得出不对称指数。这是从以下公式计算得到的:

$$P_{app(B-A)}/P_{app(A-B)}$$

结果列于表 2。其中“+”表示 caco A-B 和 caco B-A 值为 1-10, “++”表示 caco A-B 和 caco B-A 值为 11-100.。

表 1: MEK 酶检测试验和肿瘤细胞增殖检测试验的结果

实施例 #	MEK 抑制	IC50 [μ M] C26	IC50 [μ M] A375	IC50 [μ M] Miapaca
1	++			
2	++			
3	++			
4	++		++	n.d.
5	++	+	++	n.d.
6	+			
7	++	++	++	++
8	++	++	++	++
9	++	+	++	n.d.
10	++	+	++	++
11	++	++	++	++
12	++	++	++	++
13	++	++	++	++
14	++	++	++	++
15	++	++	++	++
16	++	++	++	++
17	++	++	++	++
18	++	++	++	++

19	++	+	++	++
20	++	++	++	++
21	++	+	++	+
22	++	++	++	++
23	++	++	++	++
24	++	++	++	++
25	++	++	++	++
26	++	+	++	+
27	++	+	+	+
28	++	+	++	+
29	++	+	++	+
30	++	++	++	++
31	++	++	++	++
32	++	++	++	++
33	++	++	++	++
34	++	+	++	+
35	++	++	++	++
36	++	++	++	++
37	++	n.d.	n.d.	n.d.
38	+	n.d.	n.d.	n.d.
39	++	++	++	++
40	++	+	++	+
41	++	++	++	++
42	++	+	++	+
43	++	+	++	+
44	++	+	++	+
45	++	+	++	+
46	++	+	++	+
47	++	++	++	++
48	++	++	++	++
49	++	++	++	++
50	++	+	++	+
51	++	+	++	++
52	+	n.d.	n.d.	n.d.
53	++	++	++	++
54	+		+	
55	++	+	++	+
56	+	+	++	+
57	+	n.d.	n.d.	n.d.
58	++	++	++	++
59	+	n.d.	n.d.	n.d.
60	++	++	++	++
61	++		+	

62	++	+	++	
63	++		++	
64	++	+	++	+
65	++	+	++	+
66	++		++	
67	++	++	++	++
68	++	++	++	++
69	++	+	++	
70	++	++	++	++
71	++	+	++	+
72	++	+	++	+
73	++			
74	++	+	++	+
75	++	++	++	++
76	++	+	++	+
77	++	+	++	+
78	++	+	++	
79	++	++	++	++
80	++		++	+
81	++	+	++	+
82	++	+	++	+
83	++	++	++	++
84	++	+	++	
85	++	+	++	+
86	++	+	++	+
87	++		++	+
88	++	+	+	+
89	+	n.d.	n.d.	n.d.
90	++	++	++	++
91	++	+	++	+
92	++	+	++	+
93	++	+	++	+
94	++		+	
95	++			
96	++	++	++	++
97	++	++	++	++
98	++	+	++	+
99	++	+	++	+
100	++	+	++	+
101	++	+	++	+
102	++	+	++	+
103	++	n.d.	n.d.	n.d.
104	++	n.d.	n.d.	n.d.

105	++	n.d.	n.d.	n.d.
106	++	n.d.	n.d.	n.d.
107	++	n.d.	n.d.	n.d.
108	++	n.d.	n.d.	n.d.
109	++	n.d.	n.d.	n.d.
110	++	n.d.	n.d.	n.d.
111	++	n.d.	n.d.	n.d.
112	++	n.d.	n.d.	n.d.
113	++	n.d.	n.d.	n.d.
114	++	n.d.	n.d.	n.d.
115	++	n.d.	n.d.	n.d.
116	++	n.d.	n.d.	n.d.
117	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
118	+	n.d.	n.d.	n.d.
119	+	n.d.	n.d.	n.d.
120		n.d.	n.d.	n.d.
121	++	n.d.	n.d.	n.d.
122		n.d.	n.d.	n.d.
123	++	n.d.	n.d.	n.d.
124	++	+	n.d.	n.d.
125	++	n.d.	n.d.	n.d.
126	+	n.d.	n.d.	n.d.
127		n.d.	n.d.	n.d.
128	++	n.d.	n.d.	n.d.
129	++	n.d.	n.d.	n.d.

表 2: caco-2 渗透性检测试验和微粒体稳定性检测试验的结果

实施例#	HLM $t_{1/2}$ [min]	RLM $t_{1/2}$ [min]	MLM $t_{1/2}$ [min]	Caco A-B	Caco B-A
4	++	++	n.d.	n.d.	n.d.
9	+++	+++	+++	+	++
123	++	+	n.d.	n.d.	n.d.
127	+++	+++	+	++	++
128	+++	++	n.d.	++	++
129	+++	++	+++	++	++