

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015年10月8日 (08.10.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/149656 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 277/56 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 277/60 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/075247
- (22) 国际申请日: 2015年3月27日 (27.03.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410136196.7 2014年4月4日 (04.04.2014) CN
- (71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 南发俊 (NAN, Fajun); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 李佳 (LI, Jia); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 谢欣 (XIE, Xin); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 龚超骏 (GONG, Chaojun); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 周宇波 (ZHOU, Yubo); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 柴辉 (CHAI, Hui); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 张仰明 (ZHANG, Yangming); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。

(CN)。 苏明波 (SU, Mingbo); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信知识产权代理有限公司 (KING-SOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路 116 号嘉豪国际中心 B 座 11 层, Beijing 100097 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

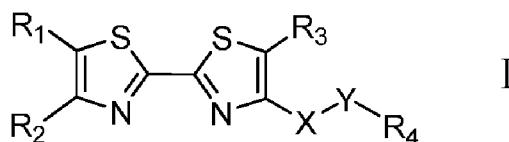
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: 2,2'-TANDEM DITHIAZOLE COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一类 2,2'-串联双噻唑类化合物及其制备方法和用途



(57) Abstract: The present invention relates to a thiazole compound, a preparation method therefor, and a user thereof. More specifically, the present invention relates to a 2,2'-tandem dithiazole compound, a preparation method therefor, and the use thereof as a histone deacetylase inhibitor in preparing anti-tumor medications, and medications for treating autoimmune diseases, type II diabetes and complications thereof, or neurodegenerative diseases.

(57) 摘要: 本发明涉及一类噻唑类化合物及其制备方法和用途, 更具体而言, 本发明涉及一类 2,2'-串联双噻唑类化合物 (I) 及其制备方法以及作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂在制备抗肿瘤药物、治疗自身免疫性疾病的药物、治疗 II 型糖尿病及其并发症的药物或治疗神经退行性病变的药物中的用途。

WO 2015/149656 A1

一类 2,2'-串联双噻唑类化合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及一类噻唑类化合物及其制备方法和用途,更具体而言,本发明涉及一类 2,2'-串联双噻唑类化合物、其制备方法以及其作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂在制备抗肿瘤或治疗自身免疫性疾病的药物中的用途。

背景技术

表观遗传学又称“拟遗传学”、“表遗传学”、“外遗传学”以及“后遗传学”(epigenetics),是一门生物学学科,研究在没有细胞核 DNA 序列改变的情况时,基因功能的可逆的、可遗传的改变。它是指功能性地修改基因组,而不涉及改变核苷酸序列。表观遗传现象包括 DNA 甲基化、RNA 干扰、组织蛋白修饰等。

组蛋白的转录后修饰主要包括组蛋白乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和 SUMO 酰化等,其中乙酰化又是研究最为广泛的一种方式。组蛋白的乙酰化和去乙酰化在核染色质的结构修饰过程中扮演关键的角色,它们分别由组蛋白乙酰化转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的活性调控(Saha, R. N, Pahan, K., *Cell Death Differ* 2006,13(4), 539-50)。

迄今为止,已经发现并鉴定了 18 种人源的 HDACs,根据其于酵母 HDAC 的相似性共分为四类。分别是: I 型(HDAC1、2、3 和 8), II 型(II a: HDAC 4、5、7 和 9, II b: HDAC6 和 10),以及 IV 型(HDAC11),这三类 HDACs 的活性都依赖于 Zn^{2+} 。对于 III 型 HDACs (SirT 1-7),其酶活性依赖于 NAD^+ 。(Karagiannis,T.C.,El-Osta, A.*Leukemia* 2007, 21 (1), 61-5.)

组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)参与调节的重要生物学功能有: 1) 通过外在或内在的凋亡通路机制诱导细胞凋亡; 2) 细胞周期阻滞; 3) 抑制新生血管的生成; 4) 微管蛋白乙酰化和破坏聚集体形成; 5) 改变微管蛋白结构从而影响细胞运动和分化; 6) 通过影响 T 细胞受体功能、免疫效应细胞的细胞因子环境和直接上调其他免疫效应因子识别肿瘤细胞的蛋白等方式调节肿瘤免疫。(Zain J.,*Hematol Oncol Clin Northam*,2012,26(3):671-704.) HDAC 的功能紊乱可导致组蛋白乙酰化的不平衡,使染色质结构发生改变,并使细胞生长、分化、凋亡相关基因表达受抑,最后导致肿瘤的形成。HDAC 是当前新型抗肿瘤药物研发的一个重要靶点。2006 年, FDA 批准了 SAHA (Vorinostat) 为第一个上市的 HDACi 用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL); 2009 年, FK228 作为治疗 CTCL 和外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL) 的药物上市。

近期的研究表明, HDACi 可能也与多种自身免疫病有关。早在 2003 年, Pahan 等人就报道了 HDAC 抑制剂苯丁酸钠可以在多发性硬化症(MS)的小鼠动物模型(Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)上缓解小鼠的中枢神经系统损伤,但并未阐述这一结果与 HDAC 的直接关系; 两年后, Camelo 等人发现 HDACi TSA 可以有效抑制 T 细胞对

小鼠中枢神经系统的侵袭，他着重提出正是因为 TSA 对于 HDAC 的抑制，才使得神经保护蛋白如 IGF-2 和谷氨酸转运体 EAAT2 等的表达量增加，从而发挥治疗作用；随后还有许多研究者发现了 HDACi 在 MS 上的应用，比如 Ryu 等人的研究表明，选择性的 HDACi 可以提高转录因子 Sp1 的乙酰化从而保护神经元细胞在氧化应激下的存活能力 (Giuseppe Faraco, etc, *Molecular Medicine*, 2011, 17(5-6), 442-447)。鉴于 MS 的发生机制不明，以及目前尚缺乏灵敏的诊断标志，HDACi 将对它的治疗产生积极的推动作用。此外，据报道 (Charles A Dinarello, etc, *Molecular Medicine*, 2011, 17(5-6), 333-352)，HDACi 还与 II 型糖尿病及其相关并发症、神经退行性病变（亨廷顿舞蹈病、阿尔兹海默氏病）等有关，因此 HDAC 是一个具有良好研究前景的靶点。

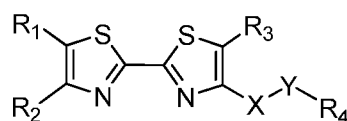
目前研究的 HDAC 抑制剂主要含有三部分结构，分别为与 Zn^{2+} 螯合部分 (ZBG)、疏水性连接部分 (Linker) 和表面识别结构域。根据锌离子螯合基团的不同可分为羟肟酸类、邻苯二胺类、缺电子酮类、短链脂肪酸类等等。据 2013 年 12 月 Thomson Reuters 的数据显示，已有超过 100 种 HDACi 处于药物研发的不同阶段。第一个上市的 SAHA 就是羟戊酸类 HDAC 抑制剂，用于 CTCL 的治疗。随着使用的深入，其缺点也暴露出来：它单药治疗效果一般且不是一线药物，高剂量下毒性明显并伴有 QT 间期延长、骨髓抑制、腹泻等副作用，对实体瘤的治疗效果也不理想；这可能与 SAHA 为泛抑制剂有关，可能因为与其含有一个很强的锌离子螯合基团羟肟酸基团有关。因此开发更新型高效的 HDAC 抑制剂已成为本领域研究的一个重要方向。

本申请的发明人所在课题组于 2012 年申请过一项专利 (WO2012152208)，报道了一类新型噻唑类化合物，可以作为 HDAC 抑制剂用于抗肿瘤及多发性硬化症药物的开发。其中化合物 CFH367-C 显示出良好的酶抑制活性，在 HCT-116 细胞上的 GI50 也小于 $1\mu M$ ，且能有效地缓解 EAE 小鼠的临床症状，但由于异羟肟酸基团本身的缺点，我们希望开发出活性更高，毒性更小的 HDAC 抑制剂。

基于 HDAC 抑制剂的基本结构，我们考虑从更换锌离子螯合基团 (ZBG) 入手，首先将 CFH367-C 中的异羟肟酸换为常见的邻苯二胺类，但所得到的化合物在酶水平上 IC_{50} 由原先的 $60nM$ 降低至 $2-5\mu M$ ；但将 ZBG 更换为三氟甲基酮乃至未见报道的脲类化合物后，虽然其锌离子螯合能力变弱，但意外发现该类化合物不但酶抑制活性更高 ($IC_{50}=30nM$)，细胞水平上的抑制活性更强 (IC_{50} 可达 $100nM$ 水平)，而且对于 EAE 小鼠的临床症状治疗效果要明显高于 CFH367-C (图 1)，显示出了更好的开发前景。

发明内容

本发明的一个目的为提供一种具有下面的通式 I 结构的 2,2'-串联双噻唑类化合物：



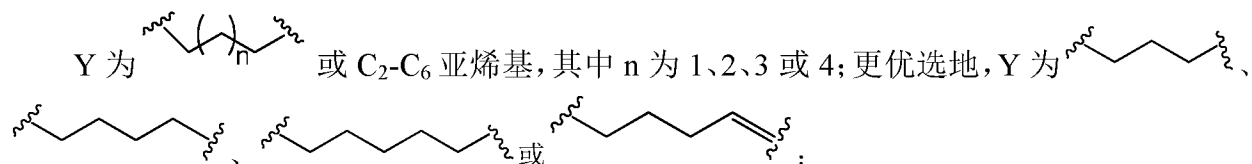
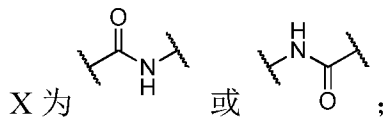
通式 I

其中：

R_1 和 R_2 各自独立地为如下基团的一种：

H、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 链炔基；或者 R₁ 和 R₂ 与其所连接的碳原子形成 5-7 元环状结构；

优选地，R₁ 和 R₂ 各自独立地为 H、C₁-C₆ 烷基或者 R₁ 和 R₂ 与其所连接的碳原子形成 5 元、6 元或 7 元的饱和环状结构；



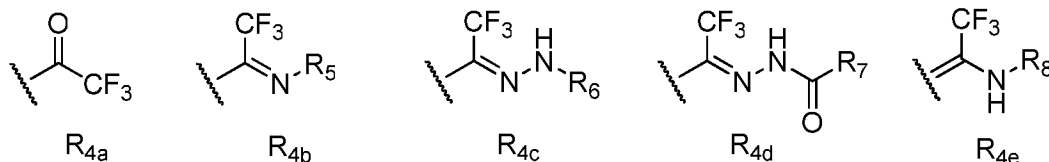
R₃ 为如下基团的一种：

H，C₁-C₆ 烷基，C₆-C₁₀ 芳基取代的 C₁-C₆ 烷基，C₃-C₆ 环烷基，C₁-C₆ 烷基取代的 C₃-C₆ 环烷基，C₂-C₈ 链烯基，C₂-C₆ 链炔基，C₆-C₁₀ 芳基，5-7 元杂芳基；所述 5-7 元杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

优选地，R₃ 为 C₁-C₄ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基取代的 C₁-C₄ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基；

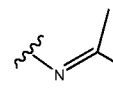
更优选地，R₃ 为 C₁-C₄ 烷基、苯甲基、或环丙基。

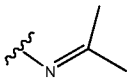
R₄ 为 R_{4a}、R_{4b}、R_{4c}、R_{4d} 或 R_{4e}：



其中 R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 选自如下基团中的一种：

H，羟基，C₁-C₆ 烷基，C₁-C₆ 烷氧基，羟基 C₁-C₆ 亚烷基，C₆-C₁₀ 芳基取代的 C₁-C₆ 烷基，C₃-C₆ 环烷基，C₁-C₆ 烷基取代的 C₃-C₆ 环烷基，C₂-C₈ 链烯基，C₂-C₆ 链炔基，C₆-C₁₀

芳基，5-7 元杂芳基，；所述 5-7 元杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

优选地，R₅ 为羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基或 ；

更优选地，R₅ 为羟基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、苯基或 ；

优选地，R₆ 为 H、C₁-C₆ 烷基；

更优选地，R₆ 为 H、甲基；

优选地，R₇ 为 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷氧基、羟基 C₁-C₆ 亚烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基，所述 5-7 元杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

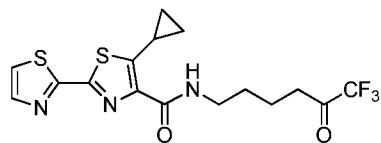
更优选地，R₇ 为 C₁-C₄ 烷基、C₃-C₅ 环烷基、C₁-C₄ 烷氧基、羟基 C₁-C₄ 亚烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基，所述 5-7 元杂芳基含有 1-2 个选自 N、O 和 S 中的杂原子（例如，吡啶）；

最优选地，R₇为甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙基氧基、羟甲基、羟乙基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基；

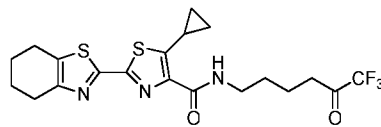
优选地，R₈为C₆-C₁₀芳基；

更优选地，R₈为苯基。

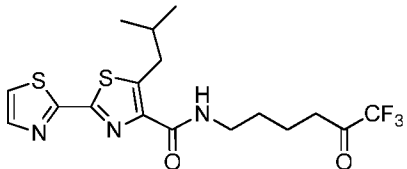
本发明的通式 I 的 2,2'-串联双噻唑类化合物具体为：



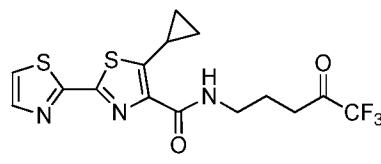
HD 1



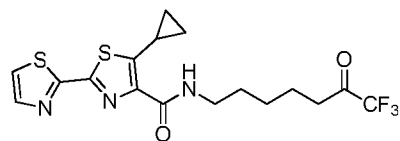
HD 3



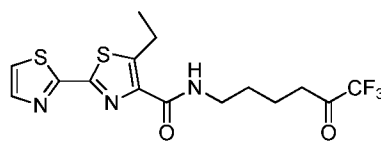
HD 6



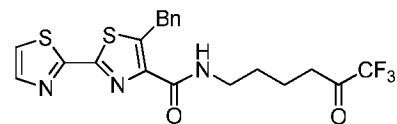
HD 17



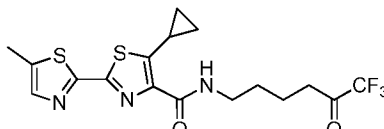
HD 25



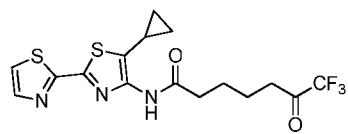
HD 53



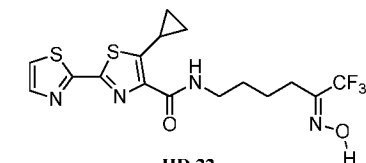
HD 54



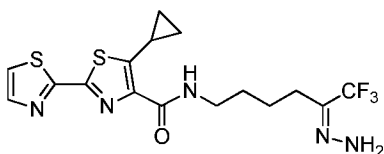
HD 55



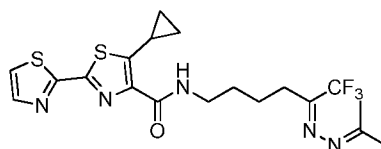
HD 60



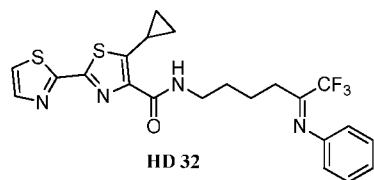
HD 22



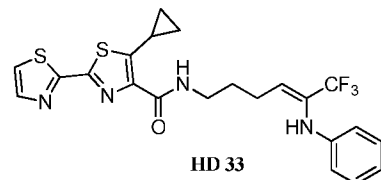
HD 26



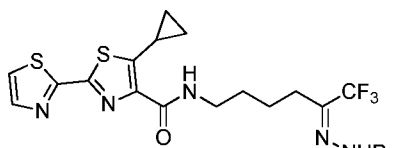
HD 27



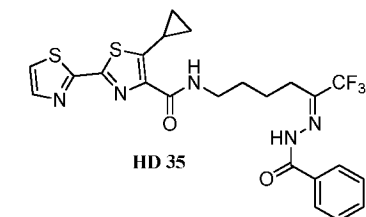
HD 32



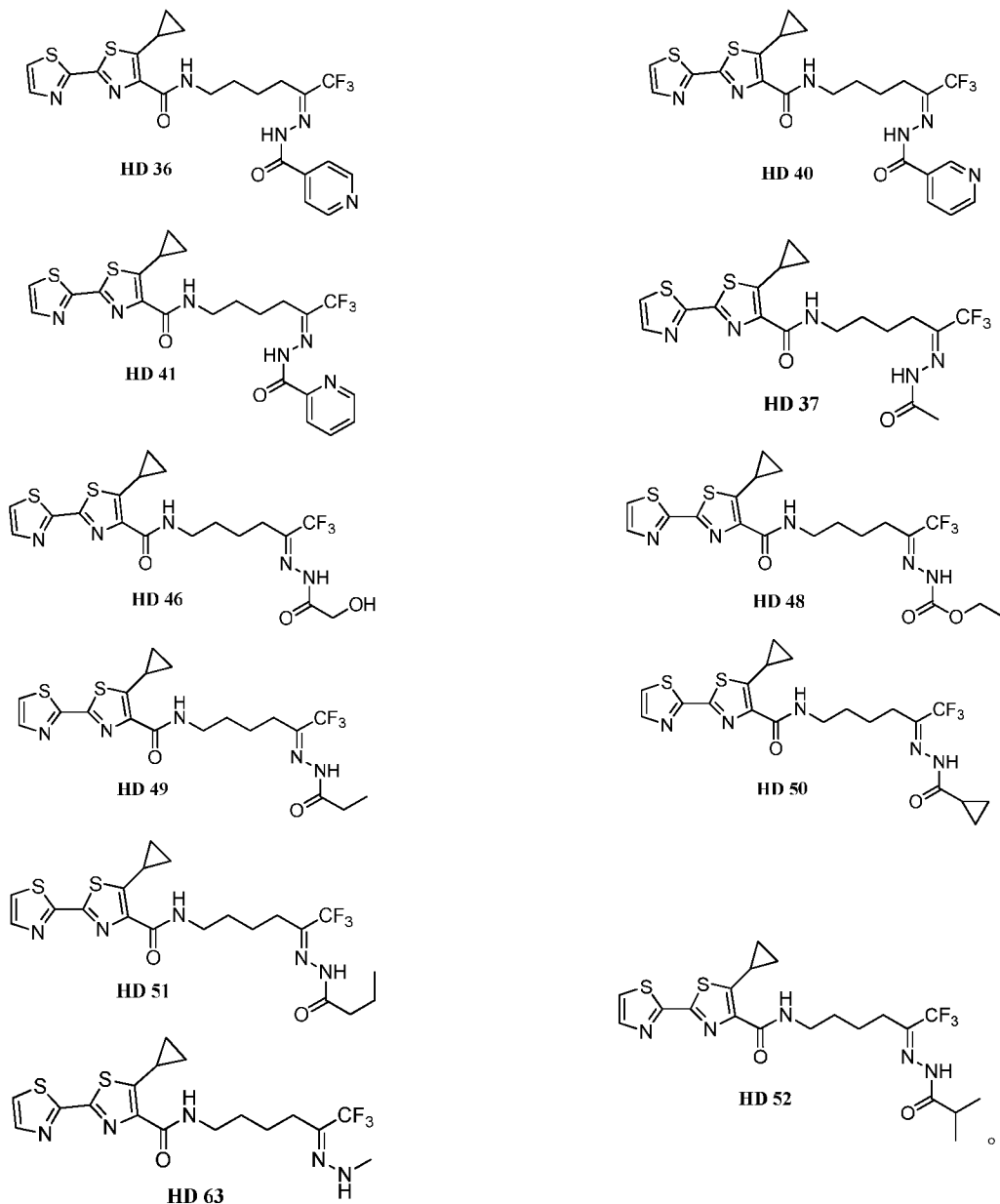
HD 33



HD 45

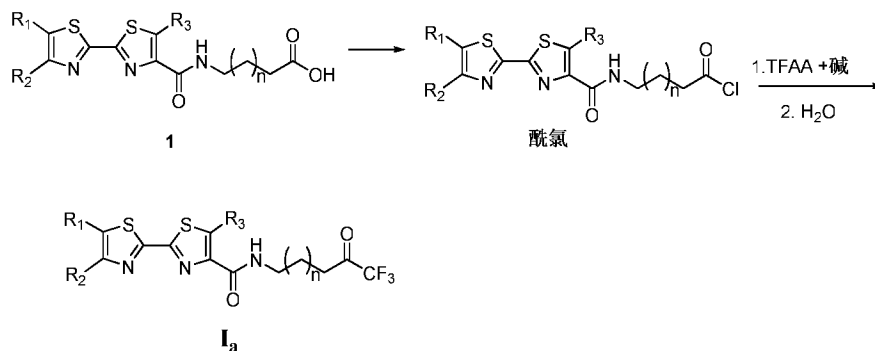


HD 35



本发明的另一目的为提供具有通式 I 结构的 2,2'-串联双噻唑类化合物的制备方法。
其中化合物 **I a** 可以通过下述路线一至路线三中的一种来实现，（化合物 **1** 和 **2** 可通过专利 WO2012152208 或 WO2011116663 中所述方法制得）：

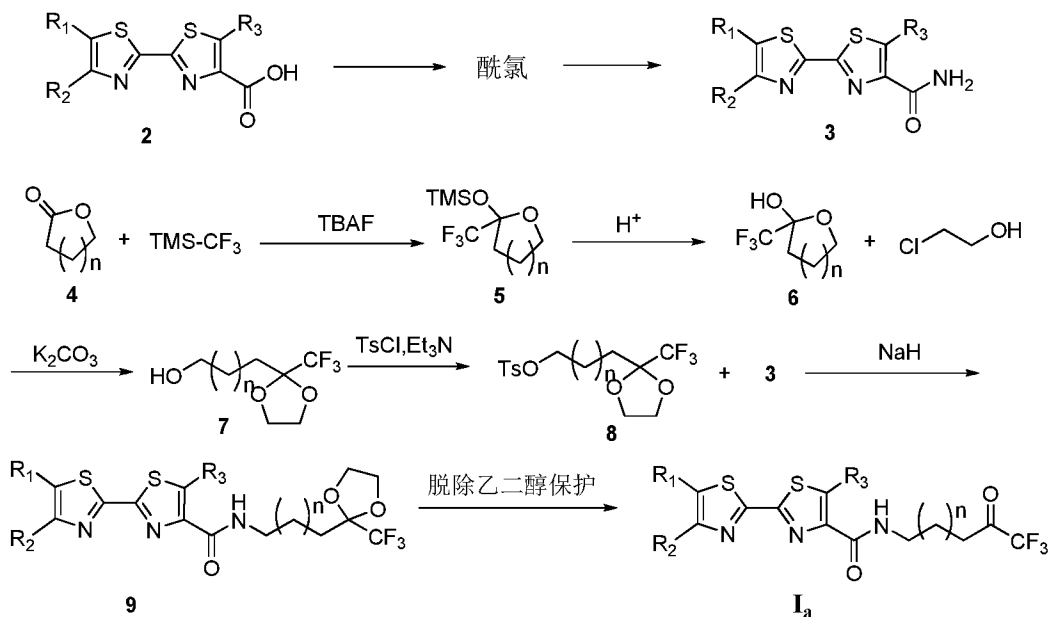
路线一：



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 n 的定义与上述通式 I 中的定义相同;

具体来说, 将化合物 **1** 利用酰氯化试剂 (比如草酰氯、二氯亚砷等) 制成酰氯, 酰氯再与三氟醋酸酐(TFAA)在碱 (比如吡啶) 的存在下于室温或加热下发生取代反应并水解得到化合物 **I_a**;

路线二:

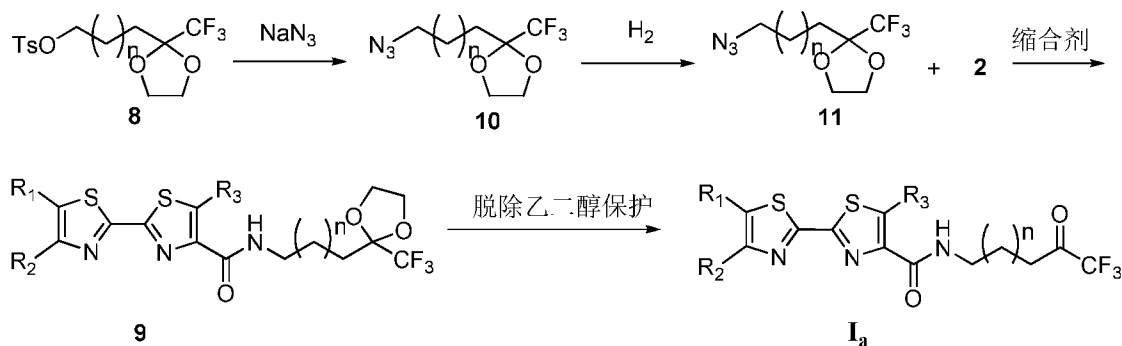


其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 n 的定义与上述通式 I 中的定义相同;

具体来说, 化合物 **2** 利用酰氯化试剂 (比如草酰氯、二氯亚砷等) 形成酰氯, 再在冰浴下与浓氨水作用得到化合物 **3**;

化合物 **4** 与三氟甲基三甲基硅烷(TMS- CF_3)在四丁基氟化铵 (TBAF) 催化下, 于四氢呋喃中发生加成反应得到化合物 **5**, 化合物 **5** 经酸(H^+)水解后得到化合物 **6**, 化合物 **6** 与 2-氯乙醇在 K_2CO_3 存在下于 DMF 中反应得到化合物 **7**, 化合物 **7** 在 TsCl 和 Et_3N 存在下于 DCM 中磺酰化得到化合物 **8**, 化合物 **8** 和化合物 **3** 在氢化钠的作用下于 DMF 中得到化合物 **9**, 化合物 **9** 在路易斯酸 (如 BBr_3) 作用下脱去乙二醇保护同样得到化合物 **I_a**;

路线三:



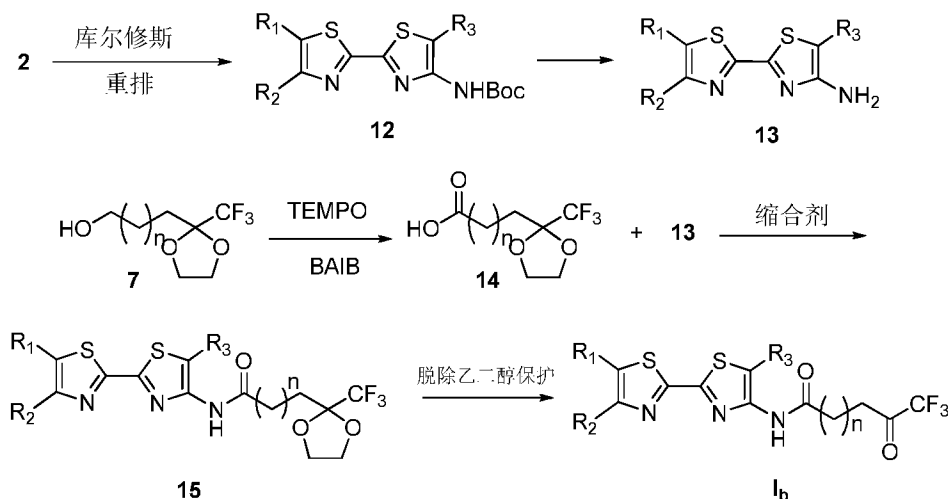
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 n 的定义与上述通式 I 中的定义相同;

具体来说, 化合物 **8** 与叠氮化钠(NaN_3)于 DMF 中反应得到化合物 **10**, 化合物 **10** 经氢化还原得到胺 **11**, 胺 **11** 与酸 **2** 在缩合剂 (如 EDCI) 存在下于 DCM 中发生缩合反应得

到化合物 **9**，化合物 **9** 在路易斯酸（如 BBr_3 ）作用下脱除乙二醇保护同样制得化合物 **I_a**；

I_b 类化合物可用路线四中方法制得：

路线四：

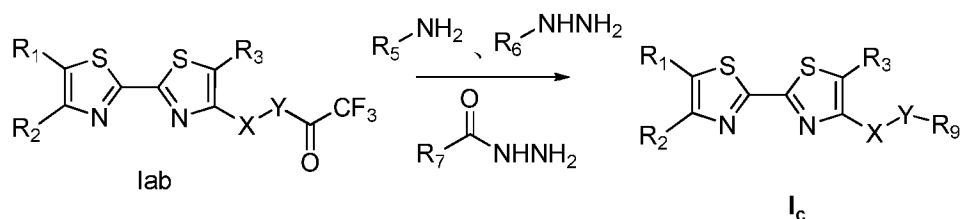


其中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 n 的定义与上述通式 I 中的定义相同。

具体来说，化合物 **2** 经过库尔修斯(Curtius)重排反应得到 Boc 保护的胺 **12**，**12** 脱去 Boc 得到游离的胺 **13**；同时化合物 **7** 经 TEMPO 和二醋酸碘苯 (BAIB) 氧化得到酸 **14**，酸 **14** 与胺 **13** 经缩合剂 EDCI 的作用得到化合物 **15**，化合物 **15** 在路易斯酸（如 BBr_3 ）作用下脱除乙二醇保护得到本发明所述噻唑类化合物 **I_b**；

I_c 类化合物可以用路线五中的方法得到：

路线五：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X 和 Y 的定义与上述通式 I 中的定义相同。

R_9 选自 R_{4b} 、 R_{4c} 和 R_{4d} 中的一种。

具体来说，化合物 **I_{ab}** 与相应的胺或肼在室温或加热条件下（如 65°C ）于溶剂（如乙醇、吡啶等）中发生脱水缩合反应可得本发明所述双噻唑类化合物 **I_c**。

本发明的另一目的为提供具有通式 I 结构的双噻唑类化合物在制备组蛋白去乙酰化酶抑制剂的药物中的用途；提供具有通式 I 结构的双噻唑类化合物在制备抗肿瘤、治疗自身免疫性疾病的药物、治疗 II 型糖尿病及其并发症的药物或治疗神经退行性病变的药物中的用途，其中，所述肿瘤为多发性骨髓瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤等，所述自身免疫性疾病为多发性硬化症，所述神经退行性病变为亨廷顿舞蹈病或阿尔兹海默氏病等。

本发明的另一目的为提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的选自具有通式 I 结构的双噻唑类化合物以及药学上可接受的辅料。

附图说明

图 1 为 HDAC 抑制剂 HD1 在 EAE 小鼠上药效试验的临床评分。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明做进一步阐述，但本发明不局限于这些实施例。

制备实施例

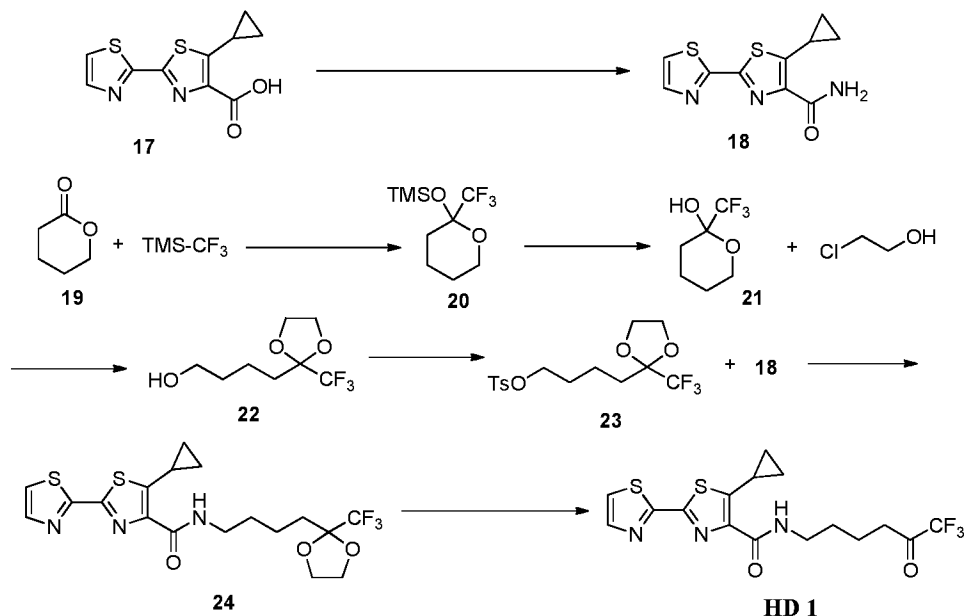
下述制备实施例中，NMR 用 Varian 生产的 Mercury-Vx 300M 仪器测定，NMR 定标： δ H 7.26 ppm(CDCl₃), 2.50 ppm(DMSO-*d*₆), 3.31 ppm(CD₃OD); 所有溶剂均为分析纯试剂，一般都未经处理直接使用。无水溶剂按标准方法干燥处理。其他试剂一般都购自国药集团化学试剂有限公司、韶远化学科技(上海)有限公司、吉尔生化(上海)有限公司、深圳迈瑞尔化学技术公司、Aldrich、Alfa-Aesar、Acros、Fluka、Merck、TCI 或者 Lancaster 等试剂公司，有少数试剂购自生产厂家，除非特别说明，这些试剂都未经处理直接使用。自制试剂在使用前一般要经过 NMR 确定其结构和大致纯度。TLC 薄层层析硅胶板由山东烟台会友硅胶开发有限公司生产，型号 HSGF 254；化合物纯化使用的正相柱层析硅胶为山东青岛海洋化工厂分厂生产，型号 zcx-11，200-300 目。

制备实施例一(化合物编号 HD 1-路线一)



化合物 **16** 的制备方法已在专利 WO2012152208 中报道过，合成步骤不再详述。将化合物 **16** (87mg, 0.25mmol) 溶于无水 DCM (5mL) 中，冰浴冷却。N₂ 保护下，滴加二氯亚砷 (177mg, 1.49mmol)。加毕 70-80℃ 回流 2h，静置冷却。旋干溶剂，油泵上抽去二氯亚砷，得到酰氯粗品。将粗品直接溶于 5mL 无水 DCM 中，冰浴下缓慢滴加三氟醋酸酐 (313mg, 1.49mmol)。滴毕保温 5min，再滴加无水吡啶 (157mg, 1.98mmol)，室温搅拌反应 2h。TLC 检测原料消失后，0℃ 下加入 5mL H₂O，缓慢升温搅拌一段时间。反应液用 DCM 萃取两次，合并有机相，分别用 1N HCl 和饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥。浓缩柱层析(PE:Acetone=3:1)，得产物 **HD 1** (8mg, 8%，白色固体)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 0.81 – 0.77 (m, 2H)。ESIMS(*m/z*): 426.1[M+Na⁺]

制备实施例二(化合物编号 HD 1-路线二)



化合物 **17** 的制备方法已在专利 WO2012152208 中报道过，合成步骤不再详述。化合物 **17** (252mg, 1mmol) 溶于 4mL 无水 THF 中，加入 20 μ L DMF。0 $^{\circ}$ C 下滴入草酰氯 0.25mL，滴毕室温反应 3h。随后再次冷却至 0 $^{\circ}$ C，加入 1.5mL 浓氨水和 4.5mL 水的混合液，室温搅拌 30min，过滤，得化合物 **18** (118mg, 47%，白色固体)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.49 – 3.33 (m, 1H), 1.37 – 1.32 (m, 2H), 0.85 – 0.79 (m, 2H), ESIMS(m/z): 274.0[M+Na⁺];

化合物 **19** (25g, 0.25mol) 和三氟甲基三甲基硅烷 (39g, 0.27mol) 溶于 150mL 无水 THF 中。0 $^{\circ}$ C, N₂ 保护下，小心滴入 TBAF (1M in THF) 2.7mL，之后自然升温，室温反应过夜。旋去溶剂，残余物油泵上减压蒸馏，收集 72-74 $^{\circ}$ C 的馏分，得化合物 **20**。(46.3g, 77%，无色液体) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 2H), 1.72 – 1.57(m, 6H), 0.21 (s, 9H)。

直接将化合物 **20** 溶于 1N HCl 溶液中，室温搅拌过夜，乙醚萃取，无水 Na₂SO₄ 干燥，小心旋干溶剂后得到化合物 **21**，无需纯化。将化合物 **21** 粗品 (37g, 0.11mol) 和 2-氯乙醇 (26.5g, 0.33mol) 溶于 250mL DMF 中。室温搅拌反应 2h 后，再加入 K₂CO₃ (45.6g, 0.33mol)，室温反应过夜。加入大量 H₂O 稀释反应液，EA 萃取三次，合并有机相，水和饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥。旋干溶剂，得到化合物 **22** (28.8g, 70% in two steps, 无色液体)，无需纯化。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.15 – 4.11 (m, 2H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.62 – 1.43 (m, 4H), ESIMS(m/z): 237.1[M+Na⁺].

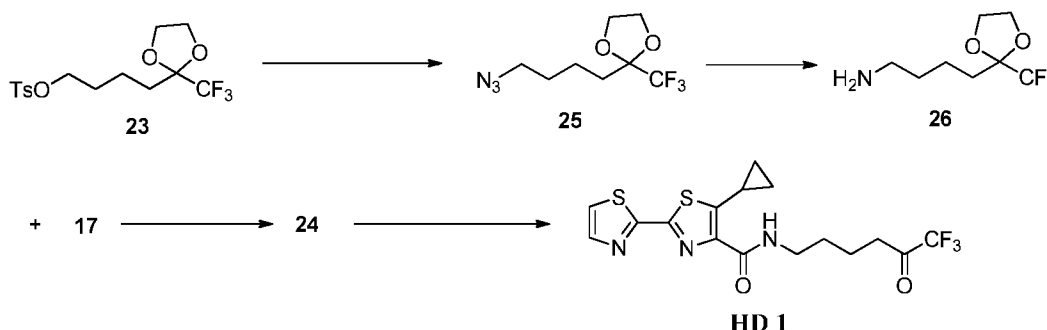
化合物 **22** (28g, 0.13mol) 溶于 250mL DCM 中，加入 4-甲基苯磺酰氯 (37g, 0.19mol) 和吡啶 (20.6g, 0.26mol)，室温反应过夜。旋去溶剂，EA 溶解，分别用 H₂O、1N HCl、H₂O、饱和 NaHCO₃ 溶液、饱和食盐水洗涤有机相，无水 Na₂SO₄ 干燥。浓缩，柱层析 (PE:EA=10:1-4:1)，得化合物 **23**。(20.5g, 43%，无色油状物) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.15 – 4.13 (m, 2H), 4.08 – 4.05 (m, 2H), 4.02 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.79 – 1.62 (m, 4H), 1.48 – 1.45 (m, 2H), ESIMS(m/z):

391.1[M+Na⁺].

将化合物 **23** (587mg, 1.59mmol) 和化合物 **18** (600mg, 2.39mmol) 溶于 20mL 无水 DMF 中, N₂ 保护下加入 NaH (100mg, 2.5mmol), 之后室温反应 3h。TLC 检测化合物 **23** 已基本消失, 向反应液中加入 10mL 1N HCl, EA 萃取三次, 合并有机相。分别用 H₂O 和饱和食盐水洗涤有机相三次, 无水 Na₂SO₄ 干燥。浓缩, 柱层析 (PE:Acetone=6:1) 得化合物 **24**。(266mg, 37.5%, 无色油状物) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 3.0Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.0Hz, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 2H), 4.13 – 4.07 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.3Hz, 2H), 3.42 – 3.39 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.72 – 1.67 (m, 2H), 1.56 – 1.50 (m, 2H), 1.34 – 1.27 (m, 2H), 0.83 – 0.79 (m, 2H), ESIMS(*m/z*): 470.1[M+Na⁺].

将化合物 **24** (656mg, 1.46mmol) 溶于 10mL 无水 DCM 中。0℃, N₂ 保护下, 缓慢滴入 5mL BBr₃ (2N in DCM) 溶液, 之后自然升温反应。1h 后, TLC 检测原料已消失。冰浴冷却反应液, 小心滴入 5mL H₂O 淬灭, 之后 DCM 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 旋干得粗品。将粗品溶于 5mL 丙酮, 加入 5mL 1N HCl, 50℃ 反应过夜。冷却后, 旋去溶剂, 1N NaOH 调节 pH ≈ 2, 有固体析出, 过滤, 用少量 1N NaOH 洗涤固体, 得产物 **HD 1** (260mg, 44%, 白色固体)。¹H NMR 同上。

制备实施例三(化合物编号 HD 1-路线三)



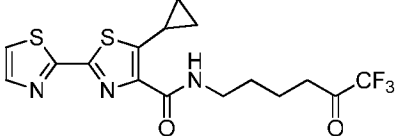
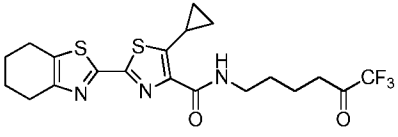
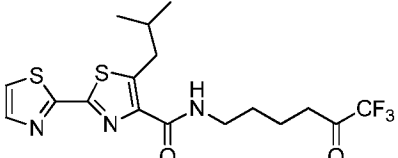
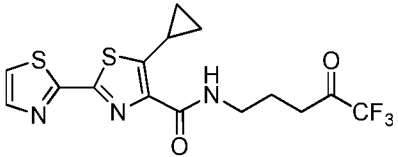
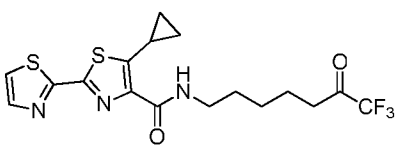
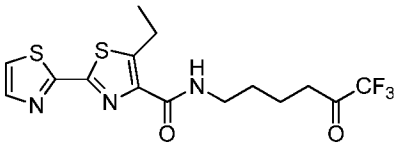
将化合物 **23** (20g, 0.054mol) 溶于 200mL DMF 中, 加入叠氮化钠 (7g, 0.108mol) 和 K₂CO₃ (22.4g, 0.162mol), 室温反应。2h 后 TLC 检测原料已消失, 向反应液中加入 100mL H₂O, 再用乙酸乙酯萃取 (100mL*3), 有机相分别用 H₂O (150mL*3) 和饱和食盐水 (150mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。旋干溶剂即得化合物 **25** (11.9g, 92%, 无色液体), 无需纯化。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.20 – 4.14 (m, 2H), 4.13 – 4.09 (m, 2H), 3.29 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.86 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 2H)。

将化合物 **25** (8.39g, 0.035mol) 溶于 150mL 乙酸乙酯中, 置换 N₂ 后, 加入 10% 钯碳加氢催化剂 839mg, 再置换 N₂, 最后置换 H₂ 三次, 室温反应。5h 后 TLC 检测原料消失, 重新置换 N₂, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液旋干后得到化合物 **26** (7.38g, 98%, 淡黄色液体)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.16 – 4.11 (m, 2H), 4.09 – 4.07 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.83 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 1.47 (s, 4H), ESIMS(*m/z*): 214.1[M+H⁺].

将化合物 **17** (6.82g, 0.027mol) 和化合物 **26** (7.38g, 0.035mol) 溶于 150mL DCM 中, 加入 DMAP (4.9g, 0.04mol)。搅拌 10min 后, 冰浴下加入 EDCI (7.76g, 0.04mol), 室温反应过夜。分别用 1N HCl 和饱和食盐水洗涤有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥。浓缩后柱

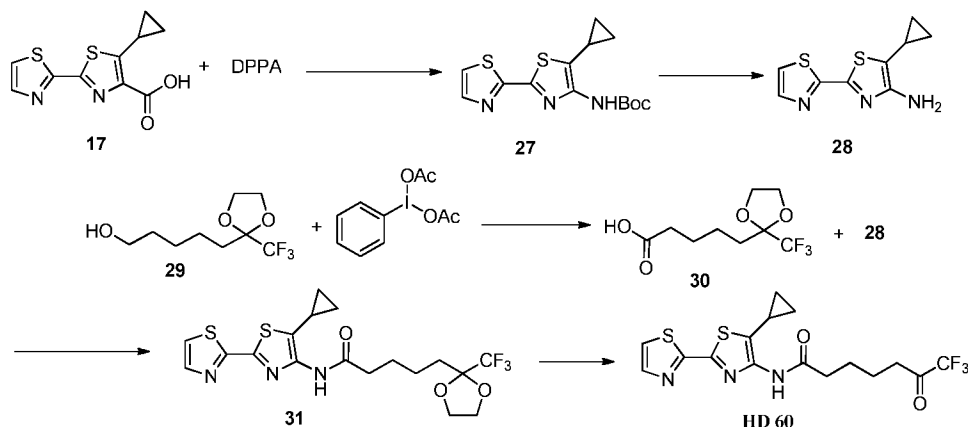
层析 (PE:Acetone=6:1), 得化合物 **24** (6.37g, 53%, 无色油状物), $^1\text{H NMR}$ 数据同上。用路线二的方法将化合物 **24** 保护基脱除, 同样可以得到化合物 **HD 1**。 $^1\text{H NMR}$ 同上。

用以上三种路线的其中一种均可得到下列化合物:

化合物	结构式	$^1\text{H NMR}$ 及 MS 数据
HD 1		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 2.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 0.81 – 0.77 (m, 2H) ESIMS(m/z): 426.1[M+Na ⁺]
HD 3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 3H), 2.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 1.89 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 2H), 0.86 – 0.77 (m, 2H) ESIMS(m/z): 480.1[M+Na ⁺]
HD 6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 3H), 3.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 4H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ESIMS(m/z): 432.1[M+Na ⁺]
HD 17		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.51 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.44 – 3.40 (m, 1H), 2.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 0.84 – 0.79 (m, 2H) ESIMS(m/z): 412.1[M+Na ⁺]
HD 25		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 3H), 2.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.79 – 1.63 (m, 4H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.36 – 1.29 (m, 2H), 0.84 – 0.77 (m, 2H) ESIMS(m/z): 440.1[M+Na ⁺]
HD 53		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.78 – 1.65 (m, 4H), 1.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ESIMS(m/z): 414.1[M+Na ⁺]

HD 54		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 5H), 4.73 (s, 2H), 3.50 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 4H) ESIMS(m/z): 476.1[$\text{M}+\text{Na}^+$]
HD 55		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.52 – 3.45 (m, 3H), 2.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.83 – 1.66 (m, 4H), 1.34 – 1.27 (m, 2H), 0.80 – 0.78 (m, 2H) ESIMS(m/z): 440.1[$\text{M}+\text{Na}^+$]

制备实施例四 (化合物编号 HD 60)



将化合物 **17** (1g, 3.96mmol) 置于 20mL 叔丁醇中, N_2 保护, 30°C 下滴入三乙胺 (600mg, 5.9mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (DPPA, 1.4g, 5.15mmol), 之后避光回流反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入大量 H_2O 后, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相。分别用 H_2O 、饱和 NaHCO_3 溶液、5% 柠檬酸溶液和饱和食盐水洗涤有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩柱层析 (PE:EA=10:1) 得化合物 **27** (245mg, 20%, 淡黄色固体)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.14 – 1.06 (m, 2H), 0.77 – 0.71 (m, 2H)。ESIMS(m/z): 346.1[$\text{M}+\text{Na}^+$]。

将化合物 **27** (90mg, 0.278mmol) 溶于 5mL DCM 中, 0°C 下滴入 5mL 2N HCl/EA 溶液, 之后自然升至室温反应。4h 后, TLC 检测反应完全, 加入饱和 NaHCO_3 溶液调节 pH 为碱性, DCM 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩得化合物 **28** (40mg, 65%, 黄色油状物)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 2H), 1.02 – 0.97 (m, 2H), 0.70 – 0.65 (m, 2H)。ESIMS(m/z): 246.0[$\text{M}+\text{Na}^+$]。

化合物 **29** (无色液体) 可由 ϵ -己内酯经路线二中所述方法得到。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 – 4.13 (m, 2H), 4.11 – 4.05 (m, 2H), 3.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.45 – 1.36 (m, 4H)。

化合物 **29** (113mg, 0.495mmol) 溶于 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=1:1$ 共 2mL 溶剂中, 加入二醋酸碘苯 (BAIB, 479mg, 1.49mmol) 和 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基自由基 (TEMPO, 23mg,

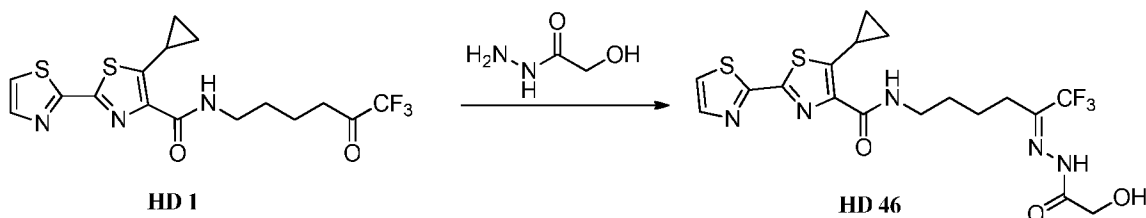
0.149mmol), 室温反应过夜。TLC 检测反应物消失, 向反应液中加入 1mL 饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩后柱层析 (PE: 丙酮=4:1) 得到化合物 **30** (100mg, 83%, 近白色固体)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.16 – 4.11 (m, 2H), 4.09 – 4.07 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.50 – 1.43 (m, 2H)。ESIMS(m/z): 241.0 $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。

将化合物 **28** (41mg, 0.186mmol) 和化合物 **30** (45mg, 0.186mmol) 溶于 DCM 中, 加入 DMAP (68mg, 0.557mmol), N_2 保护, 0°C 下加入 EDCI (53mg, 0.276mmol), 之后室温反应过夜。向反应液中加入 H_2O , 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩后柱层析 (PE: 丙酮=10:1-4:1) 得到化合物 **31** (35mg, 42%, 淡黄色固体)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 2H), 4.11 – 4.08 (m, 2H), 2.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 4H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.16 – 1.08 (m, 2H), 0.85 – 0.71 (m, 2H), ESIMS(m/z): 470.1 $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 。

化合物 **31** 经与路线二类似的方法脱去保护基可以得到化合物 **HD 60** (白色固体)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.04 – 2.03 (m, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 4H), 1.11 – 1.02 (m, 2H), 0.79 – 0.73 (m, 2H)。ESIMS(m/z): 404.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

制备实施例五 (化合物编号 HD 46)

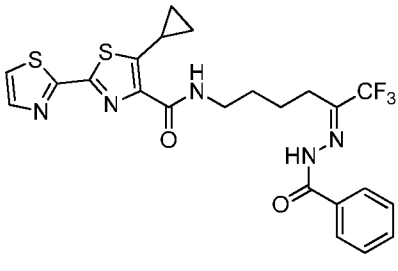
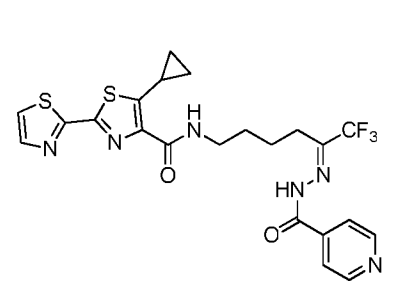
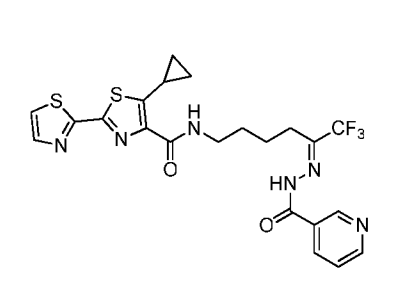
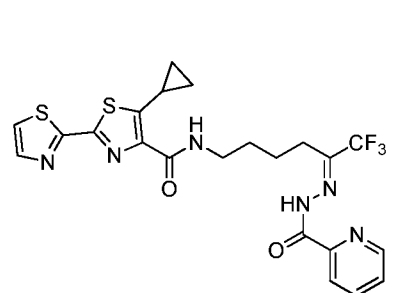
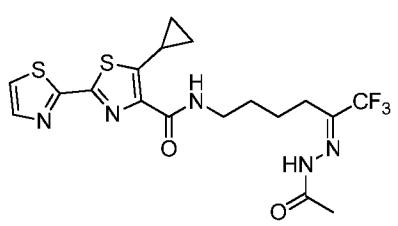


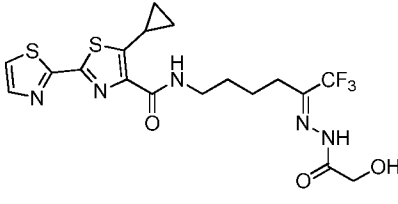
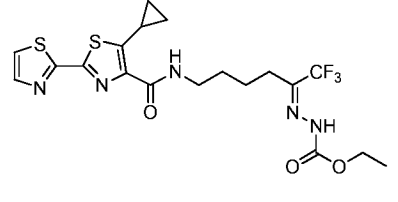
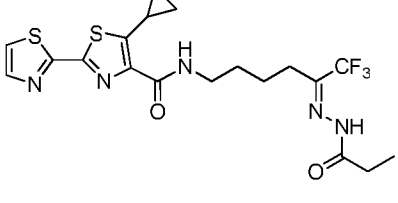
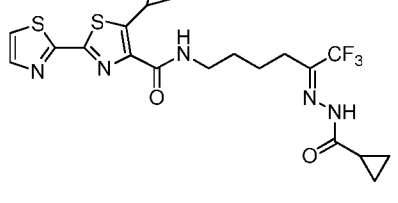
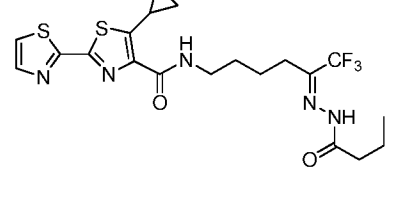
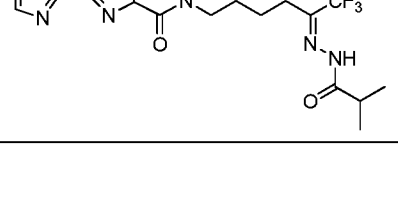
将化合物 **GCJ403** (403mg, 1mmol) 溶于 10mL 乙醇中, 加入羟基乙酰胺 (180mg, 2mmol) 和 0.5mL 冰醋酸, 65°C 反应过夜。停止加热, 冷却后旋去乙醇, 残余物用乙酸乙酯溶解, 分别用 H_2O 和饱和食盐水洗涤有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩后柱层析 (PE: 丙酮=4:1-1:1) 得到化合物 **HD 46** (275mg, 62%, 白色固体)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.68 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.68 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.77 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.70 (m, 2H), 1.42 – 1.37 (m, 2H), 0.87 – 0.76 (m, 2H)。ESIMS(m/z): 498.0 $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 。

用同样方法合成以下化合物:

化合物	结构式	$^1\text{H NMR}$ 及 MS 数据
HD 22		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.55 – 3.42 (m, 3H), 2.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.73 – 1.66 (m, 4H), 1.33 – 1.28 (m, 2H), 0.83 – 0.77 (m, 2H) ESIMS(m/z): 441.0 $[\text{M}+\text{Na}^+]$

HD 26		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.57 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 2.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 4H), 1.34 – 1.28 (m, 2H), 0.83 – 0.79 (m, 2H) ESIMS(m/z): 440.1[M+Na ⁺]
HD 27		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 3H), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.65 – 1.60 (m, 4H), 1.34 – 1.28 (m, 2H), 0.82 – 0.79 (m, 2H) ESIMS(m/z): 480.1[M+Na ⁺]
HD 32		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 3H), 7.15 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.42 – 3.39 (m, 1H), 3.32 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.63 – 1.53 (m, 4H), 1.36 – 1.29 (m, 2H), 0.84 – 0.78 (m, 2H) ESIMS(m/z): 501.1[M+Na ⁺]
HD 33		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 3H), 6.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 3H), 2.20 – 2.13 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.37 – 1.29 (m, 2H), 0.88 – 0.80 (m, 2H) ESIMS(m/z): 501.1[M+Na ⁺]
HD 45		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.57 – 3.55 (m, 3H), 2.52 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 1.36 – 1.31 (m, 2H), 0.86 – 0.79 (m, 2H) ESIMS(m/z): 540.4[M+Na ⁺]
HD 63		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.55 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.49 – 3.44 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 2.41 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 4H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 0.86 – 0.81 (m, 2H) ESIMS(m/z): 432.0[M+H ⁺]

HD 35		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.54 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.78 – 1.72 (m, 4H), 0.90 – 0.83 (m, 2H), 0.79 – 0.66 (m, 2H) ESIMS(m/z): 544.2[$\text{M} + \text{Na}^+$]
HD 36		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.79 (brs, 1H), 8.70 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 4H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 0.86 – 0.76 (m, 2H) ESIMS(m/z): 523.2[$\text{M} + \text{H}^+$]
HD 40		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.77 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.2 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.64 – 3.50 (m, 3H), 2.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 4H), 1.33 – 1.25 (m, 2H), 0.89 – 0.80 (m, 2H) ESIMS(m/z): 523.1[$\text{M} + \text{H}^+$]
HD 41		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11.22 (s, 1H), 8.52 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.41 – 3.39 (m, 1H), 2.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.87 – 1.82 (m, 4H), 1.32 – 1.25 (m, 2H), 0.84 – 0.76 (m, 2H) ESIMS(m/z): 545.0[$\text{M} + \text{Na}^+$]
HD 37		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 3.55 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.77 – 1.72 (m, 4H), 1.73 – 1.70 (m, 2H), 1.40 – 1.33 (m, 2H), 0.83 – 0.76 (m, 2H) ESIMS(m/z): 482.1[$\text{M} + \text{Na}^+$]

HD 46		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.68 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.68 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.77 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.70 (m, 2H), 1.42 – 1.37 (m, 2H), 0.87 – 0.76 (m, 2H) ESIMS(m/z): 498.0[$\text{M}+\text{Na}^+$]
HD 48		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.42 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 3H), 2.62 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.77 – 1.72 (m, 4H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33 – 1.28 (m, 2H), 0.85 – 0.78 (m, 2H) ESIMS(m/z): 512.0[$\text{M}+\text{Na}^+$]
HD 49		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 3.56 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.71 – 2.59 (m, 4H), 1.78 – 1.74 (m, 4H), 1.37 – 1.31 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.86 – 0.78 (m, 2H) ESIMS(m/z): 498.0[$\text{M}+\text{Na}^+$]
HD 50		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.87 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.57 – 3.40 (m, 3H), 2.62 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 4H), 1.37 – 1.31 (m, 2H), 1.25 – 1.06 (m, 2H), 0.90 – 0.80 (m, 2H), 0.80 – 0.76 (m, 2H) ESIMS(m/z): 508.3[$\text{M}+\text{Na}^+$]
HD 51		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.55 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.66 – 2.59 (m, 4H), 1.75 – 1.65 (m, 6H), 1.42 – 1.36 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 – 0.79 (m, 2H) ESIMS(m/z): 510.1[$\text{M}+\text{Na}^+$]
HD 52		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.54 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 2.61 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 4H), 1.38 – 1.33 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz,

		6H), 0.86 – 0.79 (m, 2H) ESIMS(m/z): 510.3[M+Na ⁺]
--	--	---

生物实验实施例

实验实施例一：组蛋白去乙酰化酶1、3、4、6（HDAC1、3、4、6）抑制活性测试实验

1. 实验目的：

进行本专利中化合物对人源组蛋白去乙酰化酶1、3、4、6的抑制活性测试。

2. 实验材料：

人源 HDAC1、HDAC3、HDAC4 和 HDAC6，均应用杆状病毒表达系统，由上海药物研究所李佳博士课题组纯化得到。

底物：HDAC1、3、4：Ac-Lys-Tyr-Lys(Ac)-AMC；

HDAC6：Boc-lys(Ac)-AMC

均购自上海吉尔生化有限公司；

3. 测试原理：

采用荧光检测法，在96孔或384孔平底微孔板中检测酶活性。底物经HDAC去乙酰化后，利用胰酶水解得到的产物AMC在荧光检测仪的355nm激发460nm发射光下可被检测到荧光信号。通过检测随时间荧光信号的变化，计算得到反应初速度。

4. 实验过程：

样品处理：样品用DMSO溶解，低温保存，DMSO在最终体系中的浓度控制在不影响检测活性的范围之内。

数据处理和结果说明：初筛选择单浓度条件下，例如20 μg/ml，对样品的活性进行测试。对于在一定条件下表现出活性的样品，例如抑制率%大于50，测试活性剂量依赖关系，即IC₅₀/EC₅₀值，通过样品活性对样品浓度进行非线性拟和得到，计算所用软件为Graphpad Prism 4，拟合所使用的模型为sigmoidal dose-response (variable slope)，对于大多数抑制剂筛选模型，将拟合曲线底部和顶部设定为0和100。一般情况下，每个样品在测试中均设置复孔(n≥2)，在结果中以标准偏差(Standard Deviation, SD)或者标准误差(Standard Error, SE)表示。每次测试均有已上市的化合物SAHA(Vorinostat)作为参照。

5. 部分化合物实验结果：

表1

ID	IC ₅₀ : μM			
	HDAC1	HDAC3	HDAC4	HDAC6
SAHA	0.13±0.01	0.18±0.04	0.20±0.02	0.11±0.01
CFH367-C	0.07±0.01	0.26±0.05	0.10±0.01	0.79±0.14
HD 1	0.02±0.00	0.02±0.00	0.02±0.00	0.50±0.01
HD 3	0.02±0.00	0.02±0.00	0.02±0.00	0.91±0.01
HD 6	0.06±0.01	0.04±0.00	0.04±0.00	0.55±0.09
HD 53	0.05±0.00	0.05±0.00	0.04±0.00	0.04±0.00

HD 55	0.03±0.00	0.03±0.00	0.07±0.00	0.02±0.00
HD 54	0.07±0.01	0.06±0.00	0.07±0.00	0.06±0.00
HD 37	0.18±0.03	0.35±0.00	0.16±0.01	0.08±0.01
HD 46	0.50±0.05	0.40±0.01	0.45±0.03	0.35±0.01

由上表的实验结果可以看出： R_4 部位从之前 **CFH467-C** 的异羟肟酸改为三氟乙酰基酮类后，HDAC 各亚型的活性均有了数倍的提高，其中 **HD 1** 对 HDAC1、3、4 的抑制活性都很高， IC_{50} 可达约 20nM；而将三氟乙酰基类进一步改造成脞类化合物时（**HD 37**、**HD 46**），可以提高 HDAC6 的活性。并且噻唑环上不论是烷基还是芳香基取代都呈现良好的 HDAC 抑制活性。

实验实施例二：细胞水平抗肿瘤活性测试实验

1. 实验目的：

进行本发明化合物的抗肿瘤活性测试，通过测定化合物对人源多发性骨髓瘤细胞株 8266 的生长抑制活性来评价化合物的体外抗肿瘤活性。

2. 实验材料：

人源多发性骨髓瘤细胞株 8266：上海长征医院侯建博士馈赠。

3. 测试原理：

采用四甲基偶氮唑盐(MTT)比色法，该分析方法以代谢还原 3-(4,5-二甲基-2-噻唑)-2,5-二苯基溴化四唑(MTT)为基础。活细胞的线粒体中存在与 NADP 相关的脱氢酶，可将黄色的 MTT 还原为不溶性的蓝紫色的甲臞(Formazan)，死细胞此酶消失，MTT 不被还原。用 DMSO 溶解 Formazan 后可用酶标仪在 550/690nm 波长处测量光密度。

4. 实验过程：

样品处理：样品用DMSO溶解，低温保存，DMSO在最终体系中的浓度控制在不影响检测活性的范围之内。

运用MTT法检测细胞存活率，即将生长在对数生长期的细胞，经0.05%的胰酶消化，计数，以 2.0×10^3 /孔的细胞密度接种在96孔板中100 μ L，置于5%CO₂培养箱内37°C培养过夜。每一化合物设六个浓度梯度，每一浓度设三复孔，每一浓度分别加入到对应孔中，5% CO₂ 37°C培养箱内培养72小时，加入20 μ L的5 mg/mL MTT。37°C孵育3小时后，吸弃上清，加入100 μ L的DMSO溶解，使用SpectraMAX 340测550 nm (L1) 光吸收值，参考波长690 nm (L2)，将 (L1-L2) 值对抑制剂不同浓度作图，经公式拟合得 IC_{50} 。

数据处理和结果说明：初筛选单浓度条件下，例如20 μ g/ml，对样品的活性进行测试。对于在一定条件下表现出活性的样品，例如抑制率%大于50，测试活性剂量依赖关系，即 IC_{50}/EC_{50} 值，通过样品活性对样品浓度进行非线性拟合得到，计算所用软件为Graphpad Prism 4，拟合所使用的模型为sigmoidal dose-response (variable slope)，对于大多数抑制剂筛选模型，将拟合曲线底部和顶部设定为0和100。一般情况下，每个样品在测试中均设置复孔($n \geq 2$)，在结果中以标准偏差(Standard Deviation, SD)或者标准误差(Standard Error, SE)表示(表中为 $IC_{50} \pm SD$)。每次测试均有已上市的化合物SAHA(Vorinostat)作为参照。

4. 部分化合物实验结果:

在人多发性骨髓瘤细胞株8266上的活性结果:

表2

ID	IC ₅₀ (μ M)	ID	IC ₅₀ (μ M)
SAHA	2.466 \pm 0.024	CFH367-C	1.139 \pm 0.149
HD 1	0.333 \pm 0.011	HD 46	0.117 \pm 0.026
HD 3	0.240 \pm 0.021	HD 6	0.457 \pm 0.012
HD 37	2.140 \pm 0.022		

从上表可以看出, 本专利所述的化合物亦呈现出良好的抑制肿瘤细胞增殖活性, 相对于之前报道的化合物**CFH367-C** (IC₅₀=1.139 μ M), 细胞水平上活性有接近10倍的提高 (**HD 46**: IC₅₀=0.117 μ M), 化合物在细胞上的活性基本与在酶上的活性吻合。

实验实施例三: 化合物在 EAE 小鼠模型上的药效检测试验。

1. 实验目的:

通过化合物在 EAE 小鼠模型上的药效实验, 检测化合物作为组蛋白乙酰化酶抑制剂的治疗 EAE 的活性。

抗原 MOG35~55 (MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK) 加入弗氏完全佐剂 (含灭活结核分枝杆菌 5mg/ml) 乳化。8 周大雌性 C57BL/6 小鼠皮下注射 200 μ g 乳化后的 MOG35~55 抗原, 同时每只老鼠注射 200 ng 百日咳毒素, 诱导当天为第 0 天。在第 2 天每只老鼠追加 200 ng 百日咳毒素。每天对老鼠的症状进行评分并记录, 评分细则如下,

0 分: 正常, 无症状

0.5 分: 尾巴尖端无力, 无法竖立

1 分: 整条尾巴完全无力,

2 分: 后肢无力。将小鼠单只后肢倒挂在笼沿上, 若此后肢无力则小鼠不能攀附笼沿, 无法爬回笼内并从笼沿掉落, 一只后肢无力为 1.5 分, 两只后肢都无力为 2 分

3 分: 小鼠后肢瘫痪, 丧失行动能力

4 分: 小鼠前肢无力或瘫痪

5 分: 小鼠死亡或奄奄一息

2. 实验材料:

EAE 小鼠: 上海斯莱克实验动物有限公司;

抗原 MOG35~55: 上海吉尔生化有限公司;

3. 实验方法:

HD 1 是纯化合物的形式, 同时以 **CFH367-C** 作比较, 药物直接加 CMC-Na 研磨超声混悬成均匀状态, 剂量都为 10mg/kg, 一天两次灌胃给药。对照组直接给以 PBS。

4. 实验结果:

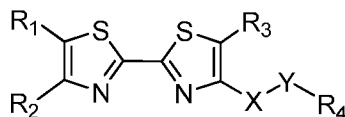
HDACi HD 1 可以有效缓解 EAE 模型小鼠的发病。从发病率和发病曲线（图 1）表明，HDAC 抑制剂 **HD 1** 对 EAE 模型小鼠的临床症状有良好的治疗作用，且效果优于 **CFH367-C**，治疗组小鼠的疾病严重程度显著的低于溶剂对照组($P<0.01$)。

发病率：

	发病个数/总数
空白对照	6/6
HD 1	3/6
CFH367-C	5/6

权利要求

1、一种具有下面的通式 I 结构的 2,2'-串联双噻唑类化合物：

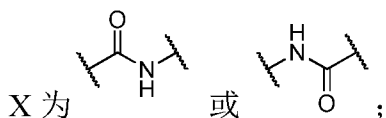


通式 I

其中：

R_1 和 R_2 各自独立地为如下基团的一种：

H、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 链炔基；或者 R_1 和 R_2 与其所连接的碳原子形成 5-7 元环状结构；

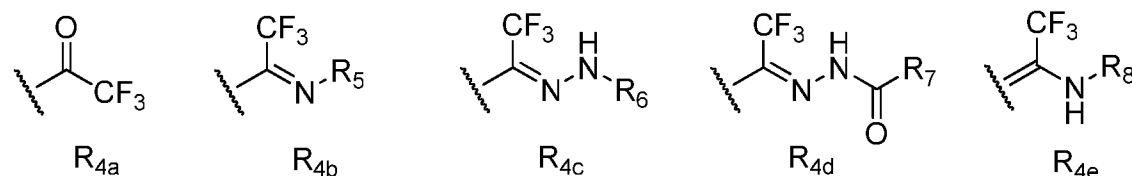


Y 为 或 C_2 - C_6 亚烯基，其中 n 为 1、2、3 或 4；

R_3 为如下基团的一种：

H、 C_1 - C_6 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基取代的 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_6 链炔基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-7 元杂芳基；所述 5-7 元杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

R_4 为 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 R_{4d} 或 R_{4e} ：

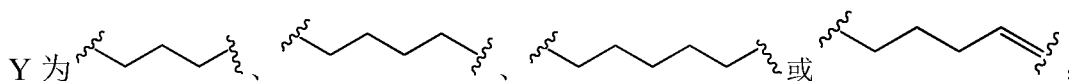


其中 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 选自如下基团中的一种：

H、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基 C_1 - C_6 亚烷基、 C_6 - C_{10} 芳基取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基取代的 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_6 链炔基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-7 元杂芳基、；所述 5-7 元杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子。

2、根据权利要求 1 所述的 2,2'-串联双噻唑类化合物，其中，

R_1 和 R_2 各自独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基或者 R_1 和 R_2 与其所连接的碳原子形成 5 元、6 元或 7 元的饱和环状结构；



R_3 为 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基取代的 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基；

R_5 为羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基或 ；

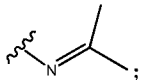
R_6 为 H、 C_1 - C_6 烷基；

R₇ 为 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷氧基、羟基 C₁-C₆ 亚烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基，所述 5-7 元杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

R₈ 为 C₆-C₁₀ 芳基。

3、根据权利要求 2 所述的 2,2'-串联双噻唑类化合物，其中，

R₃ 为 C₁-C₄ 烷基、苯甲基、或环丙基；

R₅ 为羟基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、苯基或 ；

R₆ 为 H、甲基；

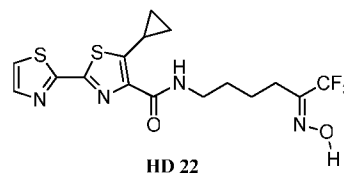
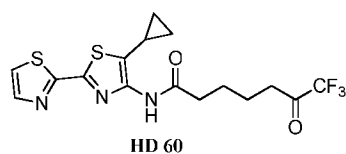
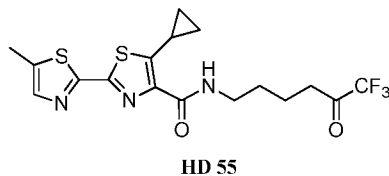
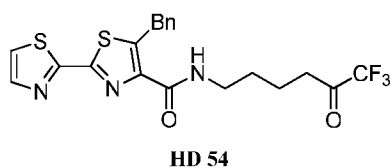
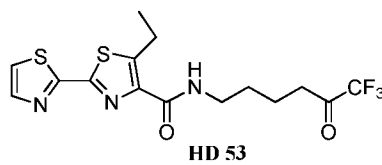
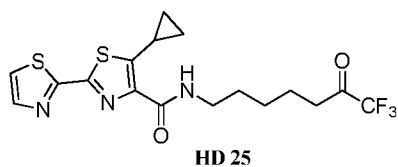
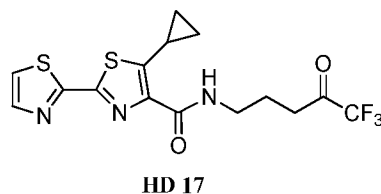
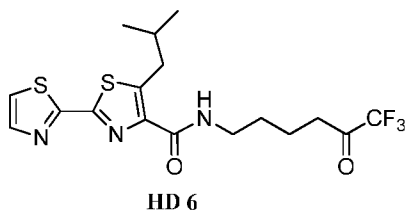
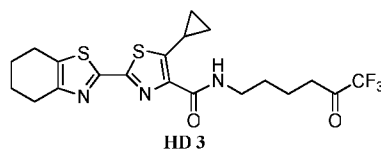
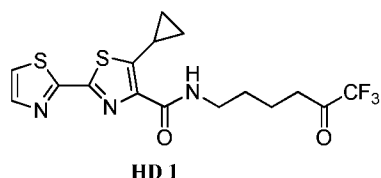
R₇ 为 C₁-C₄ 烷基、C₃-C₅ 环烷基、C₁-C₄ 烷氧基、羟基 C₁-C₄ 亚烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基，所述 5-7 元杂芳基含有 1-2 个选自 N、O 和 S 中的杂原子（例如，吡啶）；

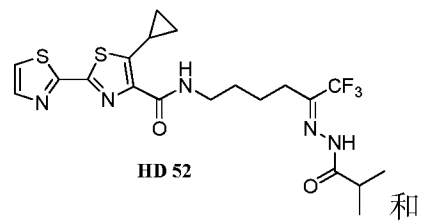
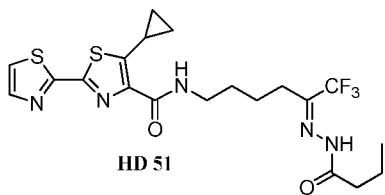
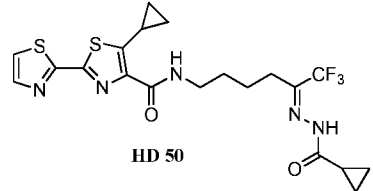
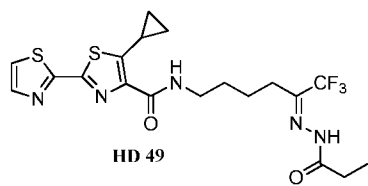
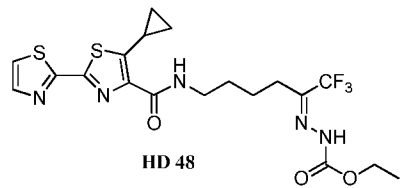
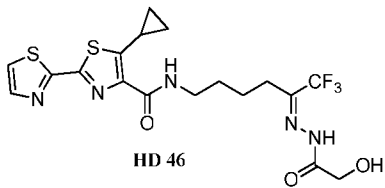
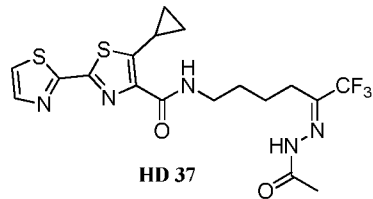
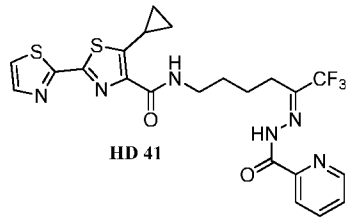
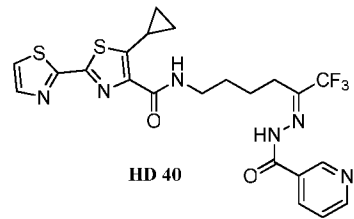
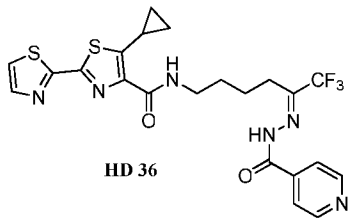
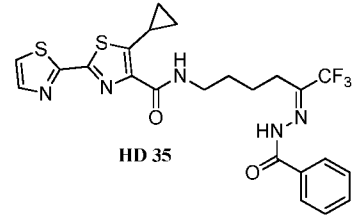
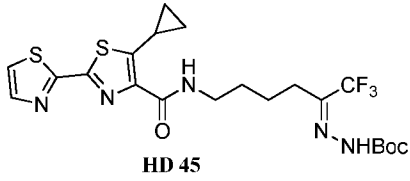
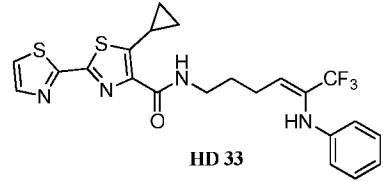
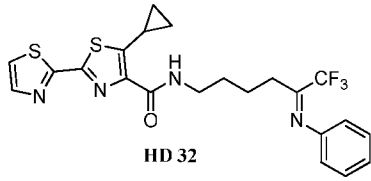
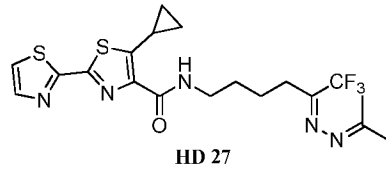
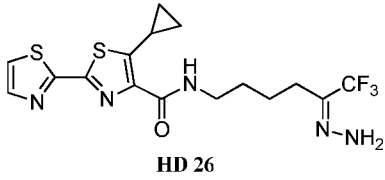
R₈ 为苯基。

4、根据权利要求 3 所述的 2,2'-串联双噻唑类化合物，其中，

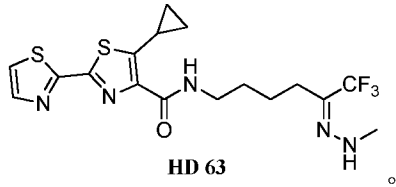
R₇ 为甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙基氧基、羟甲基、羟乙基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

5、根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的 2,2'-串联双噻唑类化合物，其选自下列化合物中：



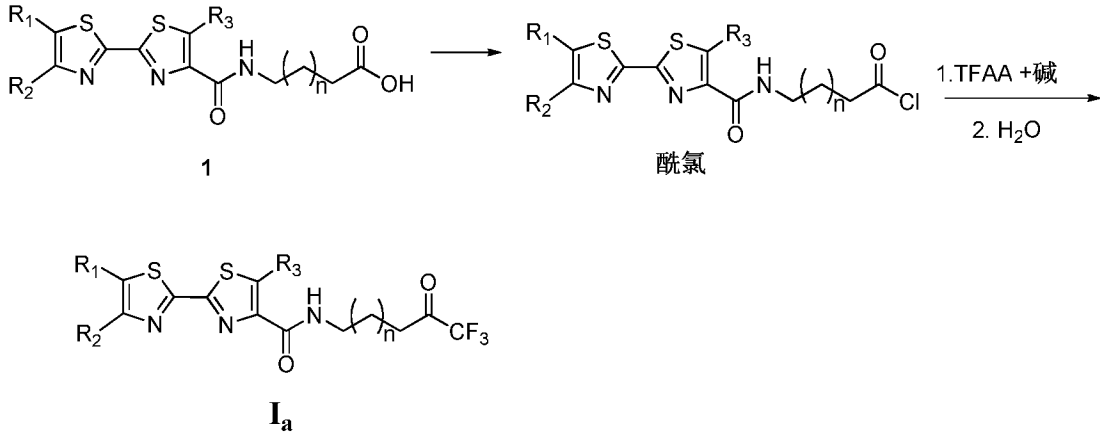


和



6、如权利要求 1 所述的 2,2'-串联双噻唑类化合物的制备方法，其中，化合物 **I a** 通过下述路线一至路线三中的一种来制备：

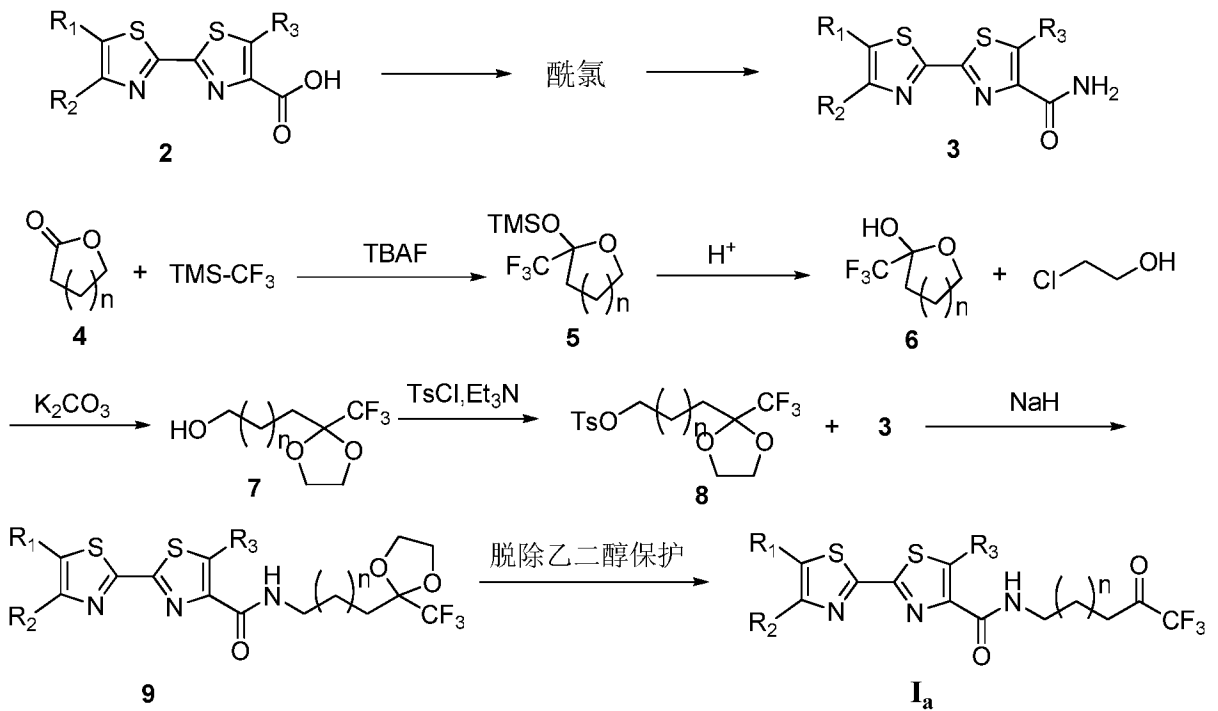
路线一：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 n 的定义与权利要求 1 所述的通式 I 中的定义相同；

将化合物 **1** 利用酰氯化试剂制成酰氯，酰氯再与 TFAA 在碱的存在下于室温或加热下发生取代反应并水解得到化合物 **I_a**；

路线二：

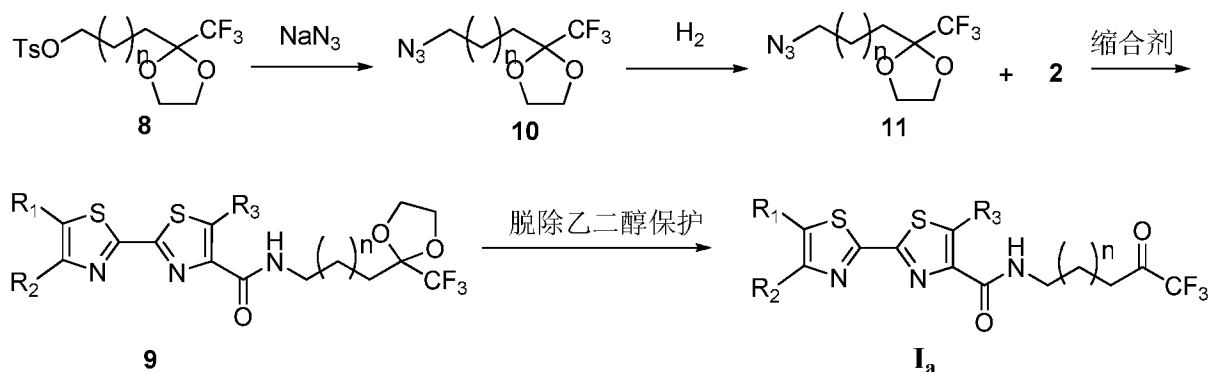


其中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 n 的定义与权利要求 1 所述的通式 I 中的定义相同；

化合物 2 利用酰氯化试剂形成酰氯，再在冰浴下与浓氨水作用得到化合物 3；

化合物 4 与 TMS- CF_3 在 TBAF 催化下，于四氢呋喃中发生加成反应得到化合物 5，化合物 5 经 H^+ 水解后得到化合物 6，化合物 6 与 2-氯乙醇在 K_2CO_3 存在下于 DMF 中反应得到化合物 7，化合物 7 在 TsCl 和 Et_3N 存在下于 DCM 中磺酰化得到化合物 8，化合物 8 和化合物 3 在 NaH 的作用下于 DMF 中得到化合物 9，化合物 9 在路易斯酸作用下脱去乙二醇保护得到化合物 I_a ；

路线三：

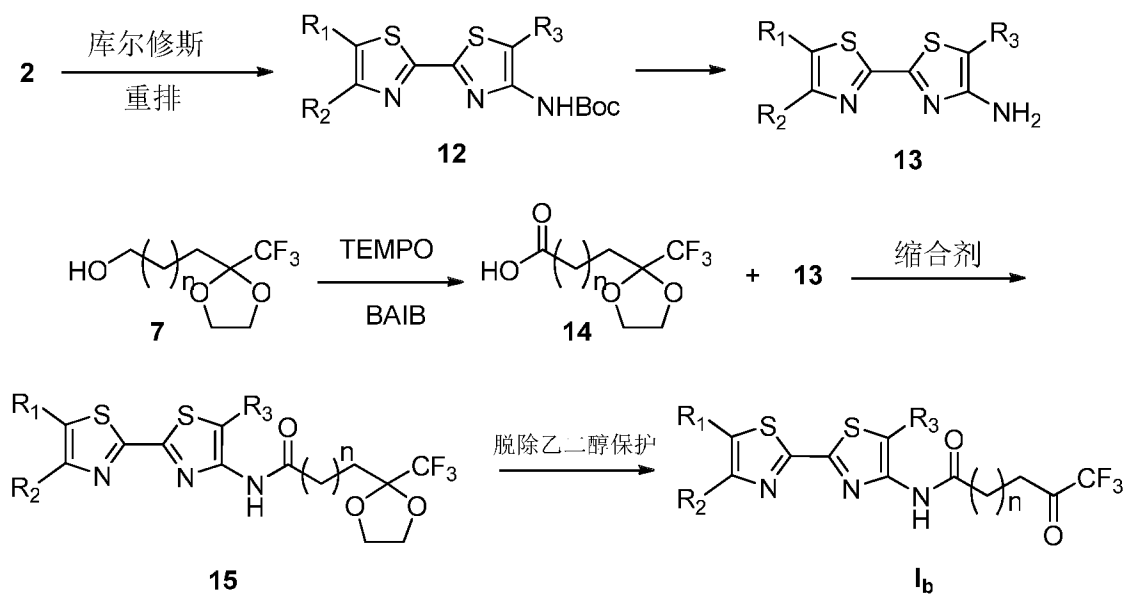


其中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 n 的定义与如权利要求 1 所述的通式 I 中的定义相同；

化合物 8 与 NaN_3 于 DMF 中反应得到化合物 10，化合物 10 经氢化还原得到胺 11，胺 11 与酸 2 在缩合剂存在下于 DCM 中发生缩合反应得到化合物 9，化合物 9 在路易斯酸作用下脱除乙二醇保护同样制得化合物 I_a ；

I_b 类化合物通过路线四制备：

路线四：

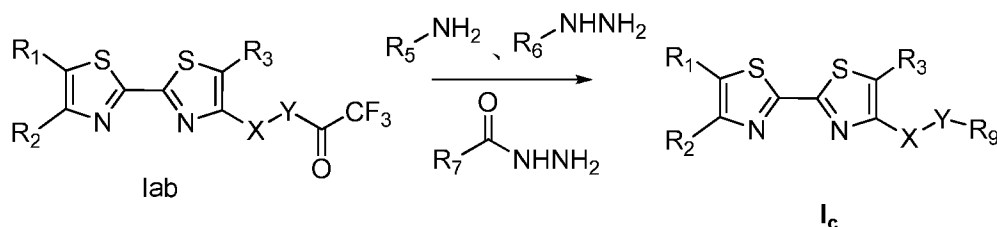


其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 n 的定义与如权利要求 1 所述的通式 I 中的定义相同;

化合物 **2** 经过库尔修斯重排反应得到 Boc 保护的胺 **12**, **12** 脱去 Boc 得到游离的胺 **13**; 同时化合物 **7** 经 TEMPO 和 BAIB 氧化得到酸 **14**, 酸 **14** 与胺 **13** 经缩合剂的作用得到化合物 **15**, 化合物 **15** 在路易斯酸作用下脱除乙二醇保护得到化合物 **I_b**;

I_c 类化合物通过路线五制备:

路线五:



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X 和 Y 的定义与如权利要求 1 所述的通式 I 中的定义相同;

R_9 选自 R_{4b} 、 R_{4c} 和 R_{4d} 中的一种;

化合物 **I_{ab}** 与 $R_5\text{-NH}_2$ 、 $R_6\text{-NHNH}_2$ 或 $R_7\text{-C(=O)-NHNH}_2$ 在室温或加热条件下于溶剂中发生脱水缩合反应, 得化合物 **I_c**。

7、如权利要求 1 所述的具有通式 I 结构的 2,2'-串联双噻唑类化合物在制备作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂的药物中的用途。

8、如权利要求 1 所述的具有通式 I 结构的 2,2'-串联双噻唑类化合物在制备抗肿瘤的药物、治疗自身免疫性疾病的药物、治疗 II 型糖尿病及其并发症的药物或治疗神经退行性病变的药物中的用途。

9、如权利要求 8 所述的用途, 其中, 所述肿瘤为多发性骨髓瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤或外周 T 细胞淋巴瘤; 所述自身免疫性疾病为多发性硬化症; 所述神经退行性病变为亨廷顿舞蹈病或阿尔兹海默氏病。

10、一种药物组合物, 其包含治疗有效量的选自权利要求 1 所述的具有通式 I 结构的 2,2'-串联双噻唑类化合物中的一种或多种以及药学上可接受的辅料。

EAE 临床评分情况

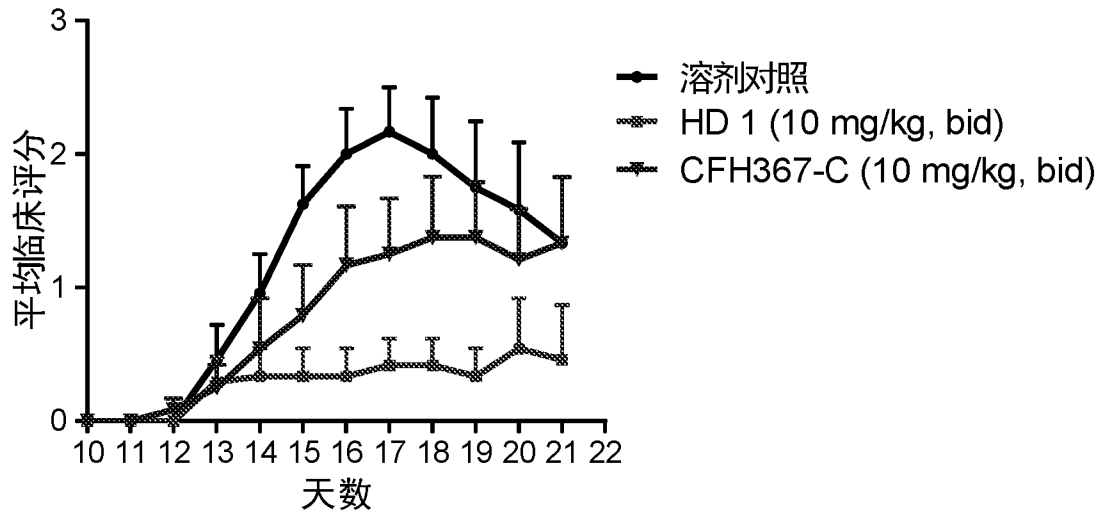


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/075247

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 277/56 (2006.01) i; C07D 277/60 (2006.01) i; C07D 417/04 (2006.01) i; A61K 31/428 (2006.01) i; A61K 31/427 (2006.01) i;
A61P 37/02 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 35/02 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 277, C07D 417, A61K 31, A61P 37, A61P 35

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS, CNKI, WPI, EPODOC, CAPLUS, REGISTRY (STN): NAN, Fajun; LI, Jia; XIE, Xin; GONG, Chaojun; ZHOU, Yubo; CHAI, Hui; ZHANG, Yangming; SU, Mingbo; bithiazole, trifluoromethyl, thiazol+, di+, trifluo+, +fluor+, cancer??. tum?ur?, immun+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102775368 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES), 14 November 2012 (14.11.2012), see the whole document, particular claims 3-11	1-10
A	CN 1322719 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 21 November 2001 (21.11.2001), see the whole document	1-10
A	CN 101939319 A (NOVARTIS AG), 05 January 2011 (05.01.2011), see the whole document	1-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
24 June 2015 (24.06.2015)Date of mailing of the international search report
20 July 2015 (20.07.2015)Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451Authorized officer
LI, Zongwei
Telephone No.: (86-10) **62084478**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/075247

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102775368 A	14 November 2012	WO 2012152208 A1	15 November 2012
		EP 2708534 A1	19 March 2014
		MX 2013013048 A	25 September 2014
		EP 2708534 A4	18 February 2015
		AU 2012253019 A1	28 November 2013
		US 2014148600 A1	29 May 2014
		CA 2835705 A1	15 November 2012
		KR 20140028046 A	07 March 2014
		JP 2014517831 A	24 July 2014
		CN 1322719 A	21 November 2001
CN 101939319 A	05 January 2011	EP 2238134 A2	13 October 2010
		JP 2011506563 A	03 March 2011
		WO 2009080705 A3	24 September 2009
		WO 2009080705 A2	02 July 2009
		US 2010298286 A1	25 November 2010

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/075247

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 277/56(2006.01)i; C07D 277/60(2006.01)i; C07D 417/04(2006.01)i; A61K 31/428(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 277, C07D 417, A61K 31, A61P 37, A61P 35</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CPRS, CNKI, WPI, EPODOC, CAPLUS, REGISTRY (STN), 南发俊, 李佳, 谢欣, 龚超骏, 周宇波, 柴辉, 张仰明, 苏明波, 噍啞, 双噍啞, 氟, 三氟甲基, 肿瘤, 癌, 免疫, thiazol+, di+, trifluo+, +fluor+, cancer??. tum?ur?, immun+,</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 102775368 A (中国科学院上海药物研究所) 2012年 11月 14日 (2012 - 11 - 14) 参见全文, 尤其是权利要求3-11</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1322719 A (史密丝克莱恩比彻姆公司) 2001年 11月 21日 (2001 - 11 - 21) 参见全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101939319 A (诺瓦提斯公司) 2011年 1月 5日 (2011 - 01 - 05) 参见全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 102775368 A (中国科学院上海药物研究所) 2012年 11月 14日 (2012 - 11 - 14) 参见全文, 尤其是权利要求3-11	1-10	A	CN 1322719 A (史密丝克莱恩比彻姆公司) 2001年 11月 21日 (2001 - 11 - 21) 参见全文	1-10	A	CN 101939319 A (诺瓦提斯公司) 2011年 1月 5日 (2011 - 01 - 05) 参见全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	CN 102775368 A (中国科学院上海药物研究所) 2012年 11月 14日 (2012 - 11 - 14) 参见全文, 尤其是权利要求3-11	1-10												
A	CN 1322719 A (史密丝克莱恩比彻姆公司) 2001年 11月 21日 (2001 - 11 - 21) 参见全文	1-10												
A	CN 101939319 A (诺瓦提斯公司) 2011年 1月 5日 (2011 - 01 - 05) 参见全文	1-10												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2015年 6月 24日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 7月 20日</p>													
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>李宗韦</p> <p>电话号码 (86-10)62084478</p>													

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/075247

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102775368	A	2012年 11月 14日	WO	2012152208	A1	2012年 11月 15日
				EP	2708534	A1	2014年 3月 19日
				MX	2013013048	A	2014年 9月 25日
				EP	2708534	A4	2015年 2月 18日
				AU	2012253019	A1	2013年 11月 28日
				US	2014148600	A1	2014年 5月 29日
				CA	2835705	A1	2012年 11月 15日
				KR	20140028046	A	2014年 3月 7日
				JP	2014517831	A	2014年 7月 24日
CN	1322719	A	2001年 11月 21日	无			
CN	101939319	A	2011年 1月 5日	EP	2238134	A2	2010年 10月 13日
				JP	2011506563	A	2011年 3月 3日
				WO	2009080705	A3	2009年 9月 24日
				WO	2009080705	A2	2009年 7月 2日
				US	2010298286	A1	2010年 11月 25日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)