

(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
2012 年 10 月 11 日 (11.10.2012)



(10) 国际公布号
WO 2012/136120 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 209/04 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
C07D 311/02 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
C07D 335/04 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)
C07D 239/72 (2006.01) A61K 31/438 (2006.01)
C07D 241/36 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01) A61K 31/42 (2006.01)
C07D 263/52 (2006.01) A61K 31/425 (2006.01)
C07D 275/04 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/073329

(22) 国际申请日: 2012 年 3 月 30 日 (30.03.2012)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201110083407.1 2011 年 4 月 2 日 (02.04.2011) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A. CHINA) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

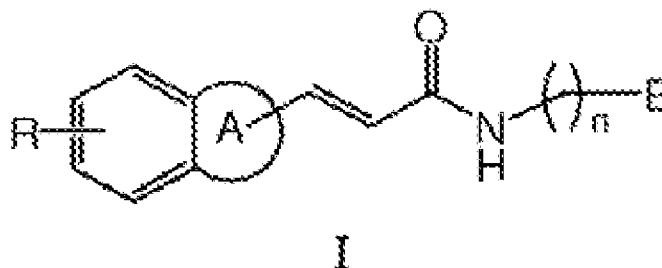
(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 李松 (LI, Song) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 郑志兵 (ZHENG, Zhibing) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 徐岩 (XU, Yan) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 钟武 (ZHONG, Wu) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 王晓奎 (WANG, Xiaokui) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 刘洪英 (LIU, Hongying) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 肖军海 (XIAO, Junhai) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 谢云德 (XIE, Yunde) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 周辛波 (ZHOU, Xinbo) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 赵国明 (ZHAO, Guoming) [CN/CN];

[见续页]

(54) Title: ARYL ACRYLAMIDE COMPOUND AND USE THEREOF IN PREPARING IMMUNOSUPPRESSANT

(54) 发明名称: 芳基丙烯酰胺化合物及其用于制备免疫抑制剂的用途



(57) Abstract: An aryl acrylamide compound, or a geometric isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof as represented by Formula I, a preparation method therefor, and a pharmaceutical composition containing the compound. The compound is used to act as an immunosuppressant, applicable in preparing an organ transplant anti-rejection medicament and medicaments for treating and/or preventing certain autoimmune diseases such as rheumatoid, psoriasis, multiple sclerosis, and systemic lupus erythematosus. [Formula I]

(57) 摘要:

式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物, 它们的制备方法, 含有所述化合物的药物组合物。所述化合物作为免疫抑制剂, 用于制备抗器官移植排斥反应以及治疗 and/或预防某些自身免疫疾病如类风湿、牛皮癣、多发性硬化症、系统性红斑狼疮等疾病的药物的用途。



WO 2012/136120 A1



中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 **李行舟 (LI, Xingzhou)** [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

(74) **代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE)**; 中国北京市西城区阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL,

PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, 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))。

芳基丙烯酰胺化合物及其用于 制备免疫抑制剂的用途

技术领域

本发明涉及芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物，它们的制备方法，含有所述化合物的药物组合物。本发明还涉及所述化合物作为免疫抑制剂，用于制备抗器官移植排斥反应以及治疗和/或预防某些自身免疫疾病如类风湿、牛皮癣、多发性硬化症、系统性红斑狼疮等疾病的药物的用途。

背景技术

近来的研究表明，CD4 在免疫排斥反应以及一些自身免疫疾病如风湿、类风湿、牛皮癣、多发性硬化症中扮演着非常重要的角色。CD4 为单链跨膜糖蛋白，表达于 Th 细胞之上。人 CD4 分子量为 55kDa，由 435 个氨基酸残基组成，胞膜外、跨膜区、胞浆内分别有 374、21 和 40 个氨基酸残基。胞膜外区结构属 IgSF 成员，两个 N-连接糖基化位点，共有四个 IgSF 结构域 (D1-D4) (White, R. A. H., 1978, J. Exp. Med. 148, 664-673)，其中 D1 和 D3 为 V 样区，D3 无二硫键，D2 和 D4 为 C2 样区，D2 的二硫键是在 β 片层中形成的，还有特征性疏水穿膜功能区和一短的伴有潜在丝氨酸磷酸化部位的胞浆功能区。胞浆区的三个丝氨酸 (Ser408, Ser415, Ser431) 可能是 PKC 底物，胞浆区 CxcpJI 基序是与 P56lck 结合的位点。CD4 分子作为 CD4⁺细胞表面的糖蛋白随着 CD4⁺T 细胞的分布而分布，在各种器官中有所差异，在外周血和淋巴器官中，CD4⁺T 细胞为辅助性 T 细胞 (Th)，包括 Th0, Th1 和 Th2 亚群。在胸腺中，CD4 阳性细胞包括 CD4 单阳性细胞 (Th)

以及 CD4 CD8 双阳性的不成熟 T 细胞。此外, CD4 还表达于某些 B 细胞、EBV 转化的 B 细胞以及脑细胞等。在同种异基因移植排斥反应中, CD4+T 细胞参与了不同类型的排斥反应 (Abbas AK et al, ed. Cellular and Molecular Immunology, 3rd ed., P362-381, 1997), 其在各类排斥反应中的角色也有所不同 (Janeway C, et al, P115-162 Immunobiology, 4th ed.): 在急性体液排斥反应中, 以抗 MHC 分子的抗体和抗内皮细胞表面分子抗体结合相应的抗原激活补体系统导致血管损害为主, 同时在炎症 CD4+T 细胞的效应机制参与下, 导致血管炎; 在急性细胞性排斥反应中, 炎症性 CD4+T 细胞/巨嗜细胞的效应机制的参与导致间质细胞损害; 在慢性排斥反应中, 主要是炎症性 CD4+T 细胞/巨嗜细胞相关的慢性炎症, 导致间质纤维化, 移植物内血管硬化。可见, 在各种类型的免疫排斥反应中都有 CD4+T 细胞的参与。而 CD4 二聚化或齐聚化后与 MHC-II 类分子的结合是 CD4+T 细胞活化参与免疫排斥反应的关键条件之一 (Gould DS and Auchincloss H., Immunology Today, 1999 (20): 77-82)。因此, 抑制 CD4 二聚化或齐聚化这一活性形式的形成或阻断 CD4 与 MHC-II 类分子的结合可以预防或抑制同种异基因移植排斥反应。

自身免疫疾病是因机体免疫系统对自身成分发生免疫应答而导致的疾病状态 (Zhu Y, et al, Exp Neurol 2002 Sep; 177(1): 314-20), 由自身抗体和(或)自身应答性 T 淋巴细胞介导的对自身抗原发生免疫应答引起。而 T 细胞的活化需要双信号刺激。其中, TCR 与抗原肽-MHC 分子复合物的形成是关键信号之一。在该复合物的形成过程中, CD4 分子与 MHC-II 类分子的结合是其稳定的一个重要条件。CD4 抑制剂可以选择性地抑制 CD4 分子活性形式的形成或阻断 CD4 与 MHC-II 类分子的结合, 从而不能形成稳定的

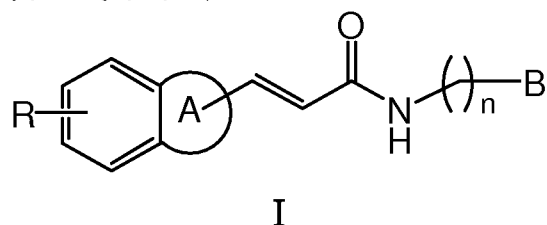
TCR 与抗原肽白 MHC 分子复合物, 导致 T 细胞活化所需要的双信号刺激中的一个关键信号无能, 因而自身抗体和(或)自身应答性 T 淋巴细胞介导的对自身抗原发生免疫应答不能发生, 故 CD4 抑制剂可以应用于自身免疫疾病如类风湿、牛皮癣、多发性硬化症及系统性红斑狼疮等的预防和治疗。由于上述环节是自身抗原和外来抗原引发的免疫反应的一个共同环节, 故 CD4 抑制剂对移植排斥反应和自身性免疫疾病皆有作用。

发明内容

本发明的目的在于寻找并开发能够选择性地抑制 CD4 分子活性形式的形成或阻断 CD4 分子与 MHC-II 类分子结合从而实现免疫抑制作用的化合物。

本发明人经过研究发现, 下列式 I 所表示的化合物可作用于 CD4 分子因而具有免疫抑制作用, 其可用于器官移植中的抗免疫排斥反应以及治疗和/或预防某些自身免疫疾病如类风湿、牛皮癣、多发性硬化症和系统性红斑狼疮等。

因此, 本发明的一个方面涉及式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物:



其中:

n 为 0、1 或 2,

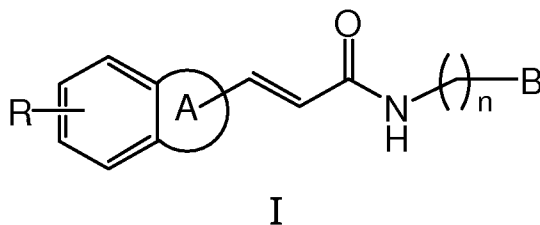
A 为五元或六元含 N、S、O 和 Se 原子的杂芳环, 包括但不限于吡啶、吡咯、噻唑、噻吩、噁唑、呋喃、吡嗪、嘧啶环等;

R 是氢、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基；

当 R 为氢时：B 为含单或多取代基的苯环，其中取代基至少有一个选自卤素、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基，其他取代基可独立地选自相同或不同的卤素、羟基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基；也可取代或未取代的饱和五元或六元脂族环，其中取代基可独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基；

当 R 为羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基时：B 为含单或多取代基的苯环，其中取代基包括但不限于氢原子、C1-C7 烷基、卤素、硝基、羧基、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基、氨基及被含 1-8 个碳原子的烷基单取代或双取代的氨基；也可取代或未取代的饱和五元或六元脂族环，其中取代基可独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基。

本发明的一个优选实施方式涉及式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物：



其中：

n 为 0、1 或 2；

A 为五元或六元含 N 杂芳环，包括但不限于吡咯、吡啶、嘧啶环等；

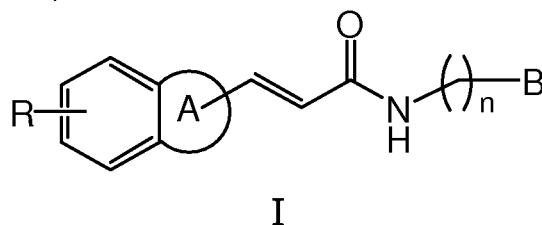
R 是氢、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基；

当 R 为氢时：B 为含单或多取代基的苯环，其中取代基至少

有一个选自卤素、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基，其他取代基可独立地选自相同或不同的卤素、羟基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基；也可为取代或未取代的饱和五元或六元脂族环，其中取代基可独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基；

当 R 为羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基时：B 为含单或多取代基的苯环，其中取代基包括但不限于氢原子、C1-C7 烷基、卤素、硝基、羧基、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基、氨基及被含 1-8 个碳原子的烷基单取代或双取代的氨基；也可为取代或未取代的饱和五元或六元脂族环，其中取代基可独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基。

本发明的另一个优选实施方式涉及式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物：



其中：

n 为 0 或 1；

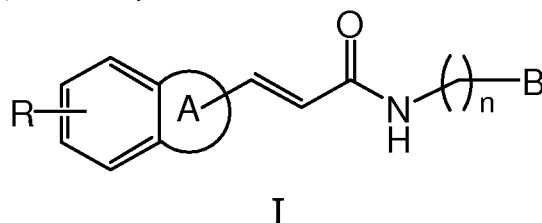
A 为五元或六元含 N 杂芳环，包括但不限于吡咯、吡啶环等；

R 是氢或甲氧基；

当 R 为氢时：B 为含单或多取代基的苯环，其中取代基至少有一个选自卤素、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基，其他取代基可独立地选自相同或不同的卤素、羟基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基；也可为饱和五元或六元脂族环；

当 R 为甲氧基时：B 为含单或多取代基的苯环，其中取代基包括但不限于氢原子、C1-C7 烷基、卤素、硝基、羧基、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基、氨基、甲氨基及乙氨基等；也可饱和五元或六元脂族环。

本发明的更进一步的优选实施方式涉及式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物：



其中：

n 为 0 或 1；

A 为吡咯或吡啶环；

R 是氢或甲氧基；

当 R 为氢时：B 为含单或多取代基的苯环，其中取代基至少有一个选自卤素、羟基或甲氧基，其他取代基可独立地选自含 1-8 个碳原子的烷基等；也可饱和五元或六元脂族环；

当 R 为甲氧基时：B 为含单或多取代基的苯环，其中取代基包括但不限于氢原子、C1-C7 烷基、卤素、硝基、甲氧基、氨基及乙氨基等，也可饱和五元或六元脂族环。

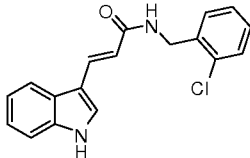
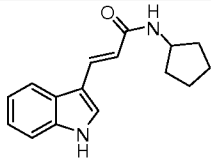
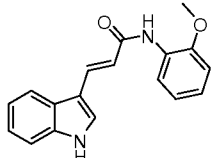
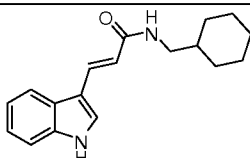
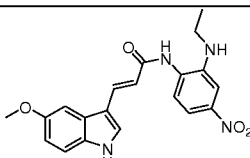
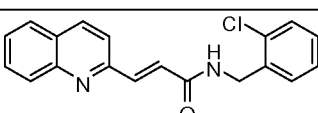
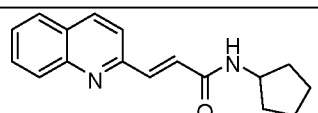
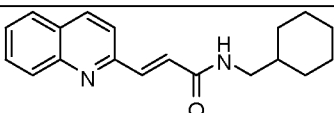
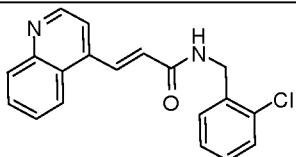
本文所用的术语“杂芳环”为具有一个单环或多个稠合环的 5-14，优选 5-10，更优选 5 或 6 个成员的杂环芳族环基团，其具有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子。所述杂芳环的典型实例包括但不限于吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、咪唑、吡咯、吡唑、三唑、四唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、呋唑、

异喹啉、吲哚、异吲哚、吡啶、嘌呤、吡嗪、喹啉和异喹啉环等。

本文所用的术语“卤素”意指氟，氯，溴或碘。优选的卤素为氟，氯或溴，更优选为氟或溴。

更优选地，本发明式 I 化合物选自但不限于以下的化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物：

序号	化合物名称	结构
1	(<i>E</i>)-3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-N-苄基丙烯酰胺	
2	(<i>E</i>)-3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-N-(2-氯苄基)丙烯酰胺	
3	(<i>E</i>)-3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-N-环戊基丙烯酰胺	
4	(<i>E</i>)-3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-N-(2,3-二甲基苄基)丙烯酰胺	
5	(<i>E</i>)-3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲基苄基)丙烯酰胺	
6	(<i>E</i>)-3-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲基-3-氯苄基)丙烯酰胺	

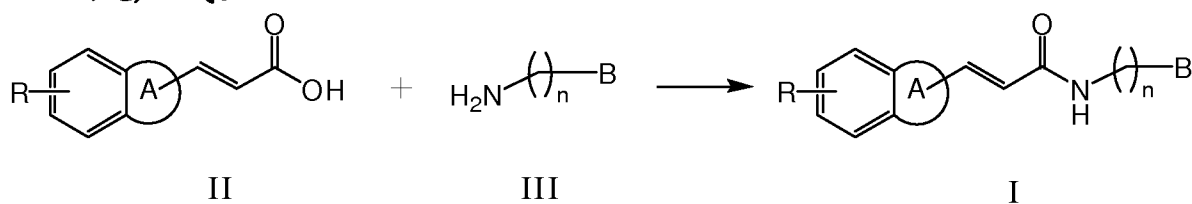
7	(<i>E</i>)-3-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-氯苄基)丙烯酰胺	
8	(<i>E</i>)-3-(1H-吲哚-3-基)-N-环戊基丙烯酰胺	
9	(<i>E</i>)-3-(1H-吲哚-3-基)-N-(2-甲氧基苄基)丙烯酰胺	
10	(<i>E</i>)-3-(1H-吲哚-3-基)-N-(环己烷甲基)丙烯酰胺	
11	(<i>E</i>)-3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-N-(2-乙氨基-4-硝基苄基)丙烯酰胺	
12	(<i>E</i>)-3-(喹啉-2-基)-N-(2-氯苄基)丙烯酰胺	
13	(<i>E</i>)-3-(喹啉-2-基)-N-环戊基丙烯酰胺	
14	(<i>E</i>)-3-(喹啉-2-基)-N-(环己烷甲基)丙烯酰胺	
15	(<i>E</i>)-3-(喹啉-4-基)-N-(2-氯苄基)丙烯酰胺	

16	(<i>E</i>)-3-(喹啉-4-基)-N-环戊基丙烯酰胺	
17	(<i>E</i>)-3-(喹啉-4-基)-N-(环己烷甲基)丙烯酰胺	

本发明的另一方面涉及药物组合物，所述组合物包含至少一种式 I 化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物以及一种或多种可药用载体或赋形剂。

本发明的再一方面涉及式 I 化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物的制备方法，通过下面的反应路线，利用取代或未取代的芳香丙烯酸与相应的取代的胺在合适的溶剂中进行反应。

反应式：



具体而言，使式 II 化合物与式 III 化合物在例如氯化亚砷或 DCC 或 EDCI/HOBT 存在条件下，于 0-150℃ 进行反应 0.5-20 小时得到。其中式 II、III 化合物中 R、A、B 及 n 的定义同式 I。

本发明化合物的可药用盐包括其与无机或有机酸形成的酸加成盐或与碱形成的碱加成盐。其中酸加成盐包括但不限于：盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，硝酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，磷酸盐，磷酸氢盐，乙酸盐，丙酸盐，丁酸盐，三甲基乙酸盐，己二酸盐，藻酸盐，乳酸盐，柠檬酸盐，酒石酸盐，琥珀酸盐，马来酸盐，富马酸盐，苦味酸盐，天冬氨酸盐，葡萄糖酸盐，苯甲酸盐，甲磺

酸盐，乙磺酸盐，苯磺酸盐，对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐；碱加成盐包括但不限于：铵盐，碱金属盐如钠和钾盐，碱土金属盐如钙和镁盐，有机碱盐如二环己胺和 N-甲基-D-葡萄糖胺盐，以及氨基酸盐如精氨酸和赖氨酸盐。

本发明化合物的药物组合物可以以下面的任意方式施用：口服，喷雾吸入，直肠用药，鼻腔用药，颊部用药，阴道用药，局部用药，非肠道用药如皮下、静脉、肌内、腹膜内、鞘内、心室内、胸骨内和颅内注射或输入，或借助一种外植储器用药。其中优选口服、腹膜内或静脉内用药和局部用药方式。

当口服用药时，本发明化合物可制成任意口服可接受的制剂形式，包括但不限于片剂，胶囊，水溶液或水悬浮液。其中，片剂一般使用的载体包括乳糖和玉米淀粉，另外也可加入润滑剂如硬脂酸镁。胶囊制剂一般使用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。水悬浮液制剂则通常是将活性成分与适宜的乳化剂和悬浮剂混合使用。如果需要，以上口服制剂形式中还可加入一些甜味剂，芳香剂或着色剂。

当直肠用药时，本发明化合物一般可制成栓剂的形式，其通过将药物与一种适宜的非刺激性赋形剂混合而制得。该赋形剂在室温下呈现固体状态，而在直肠温度下融化释出药物。这类赋形剂包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

当局部用药时，特别是治疗局部外敷容易达到的患面或器官，如眼睛、皮肤或下肠道神经性疾病时，本发明化合物可根据不同的患面或器官制成不同的局部用药制剂形式，具体说明如下：

当眼部局部施用时，本发明化合物可配制成一种微粉化悬浮液或溶液的制剂形式，所使用载体为等渗的一定 pH 的无菌盐水，其中可加入也可不加防腐剂如氯化苄基乙醇盐。此外对于眼用，

也可将化合物制成膏剂形式如凡士林膏。

当皮肤局部施用时，本发明化合物可制成适当的软膏、洗剂或霜剂制剂形式，其中活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。这里软膏制剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，液体凡士林，白凡士林，丙二醇，聚氧化乙烯，聚氧化丙烯，乳化蜡和水；洗剂或霜剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，脱水山梨糖醇单硬脂酸酯，吐温 60，十六烷酯蜡，十六碳烯芳醇，2-辛基十二烷醇，苜醇和水。

当下肠道局部施用时，本发明化合物可制成如上所述的直肠栓剂制剂或适宜的灌肠制剂形式，另外也可使用局部透皮贴剂。

本发明化合物还可以无菌注射制剂形式用药，包括无菌注射水或油悬浮液，或无菌注射溶液。其中，可使用的载体和溶剂包括水，林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质，如单甘油酯或二甘油酯。

除此之外，本发明化合物还可与其它免疫抑制药物一起施用，这些物质包括但不限于：环孢菌素 A、甾体激素、FK506、RPM，来氟洛米 (Leflunomide)，DSG，SKF105685MZ，RS61443BQR 等。

另外需要指出，本发明化合物针对不同患者的特定使用剂量和使用方法决定于诸多因素，包括患者的年龄、体重、性别、自然健康状况、营养状况、化合物的活性强度、服用时间、代谢速率、病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。优选的使用剂量介于 0.01-300mg/kg 体重/天。

实施例

下面的实施例是将进一步详细说明本发明，但对本发明不构成任何限制。

化合物熔点由 RY-1 型熔点仪测定, 温度计未经校正。¹H-NMR 由 ARX-400 NMR 仪测定。质谱由 Micromass-ZabSpec MS 仪测定。所有反应用溶剂未注明都经标准化预处理。

实施例 1: 3-吡啶丙烯酸合成

将 3-吡啶甲醛(10.00g, 0.07mol)和丙二酸(21.5g, 0.21mol)溶于 110mL 吡啶中, 滴加 2mL 吡啶, 混合均匀后, 加热至 40℃。反应 40h。反应后冷却至室温, 减压蒸去大部分溶剂(<40℃), 将反应液倒入 200mL 蒸馏水中, 用 10%的氢氧化钠溶液调 pH 到 11, 用 4 × 200mL 乙酸乙酯萃取, 洗去吡啶。水层用活性炭煮沸脱色 5min, 趁热滤去活性炭, 放置变冷。在 0℃的冰浴下, 滴加 6N 的盐酸, 得到淡黄色固体 6.92g, 收率 53.6%。mp 183-185℃。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ = 6.289-6.329 (d, *J* = 16, 1H), 7.163-7.212 (m, *J* = 0.8, *J* = 6.4, 2H), 7.453-7.472 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.796-7.836 (d, *J* = 16, 1H), 7.836-7.857 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.916-7.923 (d, *J* = 2), 11.753 (s, 1H), 11.913 (s, 1H)。

实施例 2: 5-甲氧基-3-吡啶丙烯酸的合成

按上述制备 3-吡啶丙烯酸的方法制备 5-甲氧基-3-吡啶丙烯酸, 将原料 3-吡啶甲醛换为 5-甲氧基-3-吡啶甲醛(17.5g, 0.01mol)。得到浅黄色固体 5-甲氧基-3-吡啶丙烯酸 9.30g, 收率 42.9%。mp 200-202℃ (分解)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ = 3.819 (s, 3H), 6.227-6.267 (d, *J* = 16, 1H), 6.828-6.850 (dd, *J* = 2.4, *J* = 8.8, 1H), 7.254-7.259 (d, *J* = 2, 1H), 7.339-7.361 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.783-7.822 (d, *J* = 15.6, 1H), 7.866-7.873 (d, *J* = 2.8, 1H), 11.629 (s, 1H), 11.845 (s, 1H)。

实施例 3: 1,1,1-三氯-3-(喹啉-2-基)丙-2-醇的合成

将 2-甲基喹啉(7.15g, 6.8mL, 0.05mol)和三氯乙醛(8.85g,

5.86mL, 0.06mol)溶于 25mL 吡啶中, 80℃搅拌 3h。反应毕将反应液倒入 50mL 蒸馏水中, 收集所产生的絮状沉淀。得到浅棕色固体 13.14g, 收率 90.5%。mp 144-145℃。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ = 3.172-3.207 (dd, J = 9.6, J = 14, 1H), 3.583-3.620 (dd, J = 2, J = 14, 1H), 4.679-4.715 (m, 1H), 6.804-6.821 (d, J = 6.8, 1H), 7.543-7.564 (d, J = 8.4, 1H), 7.579-7.582 (m, 1H), 7.755-7.759 (m, 1H), 7.962-7.992 (dd, J = 7.2, J = 12, 2H), 8, 318-8.339 (d, J = 8.4, 1H)。

实施例 4: 2-喹啉丙烯酸的合成

将氢氧化钾 (13.56g, 0.242mol)溶于 70mL 无水乙醇中, 加热至回流。将 1,1,1-三氯-3-(喹啉-2-基)丙-2-醇 (13.14g, 0.045mol)溶于 150mL 无水乙醇中, 缓慢滴加至上述溶液中。回流至沸腾, 反应 2.5h。反应毕放置变冷, 滤除溶液中的不溶物。减压蒸除乙醇, 用蒸馏水溶解剩余固体。缓慢滴加冰醋酸至酸性, 有固体生成。滤出固体并用蒸馏水洗涤。得到浅棕色固体 3.89g, 收率 43.2%。mp 192-194℃。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ = 6.986-7.025 (d, J = 15.6, 1H), 7.634-7.657 (m, J = 1.2, J = 8.4, 1H), 7.711-7.751 (d, J = 16, 1H), 7.775-7.814 (m, 1H), 7.938-7.960 (d, J = 8.8, 1H), 7.985-8.006 (d, J = 8.4, 1H), 8.029-8.050 (d, J = 8.4, 1H), 8.414-8.435 (d, J = 8.4, 1H), 12.650 (s, 1H)。

实施例 5: 1,1,1-三氯-3-(喹啉-4-基)丙-2-醇的合成

将 4-甲基喹啉 (14.3g, 13.20mL, 0.1mol)和三氯乙醛 (22.1g, 14.7mL, 0.15mol)溶于 50mL 吡啶中, 80℃搅拌 2h。反应毕将反应液倒入 100mL 蒸馏水中, 收集所产生的絮状沉淀。得到浅棕色固体 22.14g, 收率 88.2%。mp 177-178℃。¹H-NMR (DMSO-*d*₆,

400MHz): δ = 3.186-3.246 (dd, J = 10, J = 14.2, 1H), 3.847-3.881 (d, J = 13.6, 1H), 4.283-4.321 (m, 1H), 6.825-6.842 (d, J = 6.8, 1H), 7.521-7.532 (d, J = 4.4, 1H), 7.683-7.791 (m, 2H), 8.052-8.073 (d, J = 7.6, 1H), 8.159-8.177 (d, J = 7.6, 1H), 8.849-8.859 (d, J = 4, 1H)。

实施例 6: 4-喹啉丙烯酸的合成

将氢氧化钾 (24.70g, 0.44mol) 溶于 100mL 无水乙醇中, 加热至回流。将 1,1,1-三氯-3-(喹啉-4-基)丙-2-醇 (22.14g, 0.076mol) 溶于 200mL 无水乙醇中, 缓慢滴加至上述溶液中。回流至沸腾, 反应 2.5h。反应毕放置变冷, 滤除溶液中的不溶物。减压蒸除乙醇, 用蒸馏水溶解剩余固体。缓慢滴加冰醋酸至酸性, 有固体生成。滤出固体并用蒸馏水洗涤。得到类白色固体 6.01g, 收率 39.7%。mp 268-269°C。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 6.788-6.827 (d, J = 15.6, 1H), 7.700-7.721 (m, 1H), 7.832-7.852 (m, 1H), 7.859-7.870 (d, J = 4.4, 1H), 8.074-8.095 (dd, J = 0.8, J = 8, 1H), 8.254-8.275 (d, J = 8.4, 1H), 8.307-8.347 (d, J = 16, 1H), 8.935-8.947 (d, J = 8.4, 1H), 12.828 (s, 1H)。

实施例 7: N-甲基-2,4-二硝基苯胺的合成

将 2,4-二硝基氯苯 (5.00g, 0.025mol), 甲胺盐酸盐 (1.69g, 0.025mol) 和醋酸钠 (4.17g, 0.051mol) 溶于 50mL DMF 中, 90°C 搅拌加热 2h。反应毕放置变冷, 倒入 80mL 蒸馏水中, 过滤, 得到黄色固体 4.34g。收率 89%。mp 178-179°C。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 1.574 (s, 1H), 3.157-3.170 (d, J = 1.2, 3H), 6.922-6.946 (d, J = 9.6, 1H), 8.305-8.335 (dd, J = 2.4, J = 9.6, 1H), 8.593 (s, 1H), 9.160-9.167 (d, J = 2.8, 1H)。

实施例 8: N-甲基-4-硝基-1,2-苯二胺的合成

将 N-甲基-2,4-二硝基苯胺 (2.04g, 0.01mol) 溶于 50mL 甲醇中, 在 50℃ 中搅拌。将九水合硫化钠 (6.40g, 0.027mol) 和碳酸氢钠 (2.24g, 0.027mol) 溶于 20mL 蒸馏水中, 搅拌使之全部溶解, 将其缓慢滴加入 N-甲基-2,4-二硝基苯胺的甲醇溶液中, 在 85℃ 中回流搅拌 1h。反应毕放置变凉, 倒入 70mL 冷水中, 静置。过滤得到深红色固体 1.39g。收率 80.3%。mp 177-178℃。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ = 2.837-2.849 (d, *J* = 4.8, 3H), 5.079 (s, 2H), 6.109-6.120 (d, *J* = 4.4, 1H), 6.413-6.435 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.394-7.401 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.535-7.557 (dd, *J* = 8.8, 1H)。

实施例 9: N-乙基-2,4-二硝基苯胺的合成

将 2,4-二硝基氯苯 (5.00g, 0.025mol), 乙胺盐酸盐 (1.69g, 0.025mol) 和醋酸钠 (4.15g, 0.050mol) 溶于 50mL DMF 中, 90℃ 搅拌加热 2h。反应毕放置变冷, 倒入 80mL 蒸馏水中, 过滤, 得到黄色固体 4.55g。收率 87.3%。mp 113-114℃。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ = 1.164-1.200 (t, *J* = 7.2, 3H), 3.448-3.516 (m, 2H), 7.171-7.195 (d, *J* = 9.6, 1H), 8.204-8.235 (dd, *J* = 2.8, *J* = 9.6, 1H), 8.815-8.822 (d, *J* = 2.8, 1H), 8.837 (s, 1H)。

实施例 10: N-乙基-4-硝基-1,2-苯二胺的合成

将 N-乙基-2,4-二硝基苯胺 (2.01g, 0.01mol) 溶于 50mL 甲醇中, 在 50℃ 中搅拌。将九水合硫化钠 (6.40g, 0.027mol) 和碳酸氢钠 (2.24g, 0.027mol) 溶于 20mL 蒸馏水中, 搅拌使之全部溶解, 将其缓慢滴加入 N-乙基-2,4-二硝基苯胺的甲醇溶液中, 在 85℃ 中回流搅拌 1h。反应毕放置变凉, 倒入 70mL 冷水中, 静置。过滤得到紫色固体 1.43g。收率 82.7%。mp 138-139℃。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): $\delta = 1.213-1.248$ (t, $J=6.8$, 3H), 3.218-3.222 (m, 2H), 5.157 (s, 1H), 5.873 (s, 1H), 6.449-6.471 (d, $J=8.8$, 2H), 7.392-7.398 (d, $J=2.4$, 1H), 7.507 (s, 1H)。

实施例 11: N-苯基-2,4-二硝基苯胺的合成

将 2,4-二硝基氯苯 (5.00g, 0.025mol), 苯胺盐酸盐 (1.69g, 0.025mol) 和醋酸钠 (4.15g, 0.050mol) 溶于 50mL DMF 中, 90℃ 搅拌加热 2h。反应毕放置变冷, 倒入 80mL 蒸馏水中, 过滤, 得到黄色固体 2.81g。收率 43.8%。mp 157-159℃。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): $\delta = 7.095-7.119$ (d, $J=9.6$, 1H), 7.370-7.405 (m, 3H), 7.501-7.540 (m, 2H), 8.215-8.240 (dd, $J=2.8$, $J=10$, 1H), 8.896-8.903 (d, $J=2.8$, 1H), 10.154 (s, 1H)。

实施例 12: N-苯基-4-硝基-1,2-苯二胺的合成

将 N-苯基-2,4-二硝基苯胺 (1.30g, 0.005mol) 溶于 50mL 甲醇中, 在 50℃ 中搅拌。将九水合硫化钠 (3.20g, 0.013mol) 和碳酸氢钠 (1.12g, 0.013mol) 溶于 20mL 蒸馏水中, 搅拌使之全部溶解, 将其缓慢滴加入 N-苯基-2,4-二硝基苯胺的甲醇溶液中, 在 85℃ 中回流搅拌 1h。反应毕放置变凉, 倒入 70mL 冷水中, 静置。过滤得到紫色固体 0.61g。收率 53.0%。mp 125-127℃。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): $\delta = 5.447$ (s, 2H), 6.988-7.025 (t, $J=7.2$, 1H), 7.053-7.074 (d, $J=8.4$, 1H), 7.139-7.163 (dd, $J=0.8$, $J=8.4$, 2H), 7.314-7.354 (m, 2H), 7.435-7.464 (dd, $J=2.4$, $J=8.4$, 1H), 7.563-7.570 (d, $J=2.8$, 1H), 7.807 (s, 1H)。

实施例 13: (*D*)-3-(5-甲氧基-1*H*-吡啶-3-基)-N-苄基丙烯酰胺的合成

将 5-甲氧基-3-吡啶丙烯酸 (0.22g, 0.001mol) 溶于 20mL N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP), 搅拌至完全溶解。将 EDCI (0.26g, 0.0014mol) 和 HOBt (0.14g, 0.001mol) 加入上述溶液中, 搅拌至溶解。将苄胺 (0.21g, 0.002mol) 加入反应液中, 室温搅拌反应 48h。反应液加入乙酸乙酯, 用蒸馏水洗涤三次, 有机层用硅胶色谱柱纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯-石油醚系统), 得到白色固体 0.06g。收率 19.4%。mp 139-141 °C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 3.820 (s, 3H), 4.414-4.429 (d, *J* = 6, 2H), 6.577-6.617 (d, *J* = 16, 1H), 6.831-6.859 (dd, *J* = 8.8, *J* = 2.4, 1H), 7.275-7.353 (m, 7H), 7.624-7.664 (d, *J* = 16, 1H), 7.705-7.712 (d, *J* = 2.8, 1H), 8.345-8.374 (t, *J* = 5.6, 1H), 11.418 (s, 1H)。ESI-MS (*m/z*): 307.2 [M+H]⁺。

实施例 14: (*E*)-3-(5-甲氧基-1*H*-吡啶-3-基)-N-(2-氯苄基) 丙烯酰胺的合成

按照实施例 13 的方法进行制备, 将反应中的苄胺用 2-氯苄胺替换, 得到标题化合物 0.06g。收率 19.2%。mp 194-196 °C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 3.828 (s, 3H), 4.480-4.495 (d, *J* = 6, 2H), 6.616-6.656 (d, *J* = 16, 1H), 6.840-6.868 (dd, *J* = 8.8, *J* = 2.4, 1H), 7.328-7.475 (m, 6H), 7.629-7.669 (d, *J* = 16, 1H), 7.716-7.723 (d, *J* = 2.8, 1H), 8.358-8.386 (t, *J* = 5.6, 1H), 11.433 (s, 1H)。FAB-MS (*m/z*): 341.1 [M+H]⁺。

实施例 15: (*E*)-3-(5-甲氧基-1*H*-吡啶-3-基)-N-环戊基丙烯酰胺的合成

按照实施例 13 的方法进行制备, 将反应中的苄胺用环戊胺替换, 得到标题化合物 0.05g。收率 19.1%。mp 205-206 °C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 1.427 (m, 2H), 1.536-1.579 (m,

2H), 1.678 (m, 2H), 1.861 (m, 2H), 3.830 (s, 3H), 4.111–4.144 (m, 1H), 6.477–6.517 (d, $J=16$, 1H), 6.846–6.868 (m, $J=8.8$, 1H), 7.337–7.359 (m, 2H), 7.546–7.586 (d, $J=16$, 1H), 7.675 (s, 1H), 11.386 (s, 1H)。ESI-MS (m/z): 285.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 16: (*E*)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-(2-氯苄基)丙烯酰胺的合成

按照实施例 13 的方法进行制备, 将反应中的苄胺用 2-氯苄胺替换, 5-甲氧基-3-吡啶丙烯酸用 3-吡啶丙烯酸替换。得到标题化合物 0.07g。收率 22.2%。mp 183–184°C。¹H-NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ = 4.434–4.449 (d, $J=6$, 2H), 6.681–6.721 (d, $J=16$, 1H), 7.166 (m, 2H), 7.290–7.423 (m, 5H), 7.601–7.641 (d, $J=16$, 1H), 7.734–7.740 (d, $J=2.4$, 1H), 7.867–7.886 (d, $J=7.6$, 1H), 8.338–8.367 (t, $J=6$, 1H), 11.541 (s, 1H)。ESI-MS (m/z): 311.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 17: (*E*)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-环戊基丙烯酰胺的合成

按照实施例 13 的方法进行制备, 将反应中的苄胺用环戊胺替换, 5-甲氧基-3-吡啶丙烯酸用 3-吡啶丙烯酸替换, 得到标题化合物 0.06g。收率 23.2%。mp 222–223°C。¹H-NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ = 1.408–1.438 (m, $J=6$, 2H), 1.535–1.563 (m, 2H), 1.656–1.684 (m, 2H), 1.830–1.875 (m, 2H), 4.102–4.152 (m, 1H), 6.583–6.623 (d, $J=16$, 1H), 7.127–7.207 (m, $J=6.8$, $J=18.4$, 2H), 7.432–7.452 (d, $J=8$, 1H), 7.547–7.587 (d, $J=16$, 1H), 7.713–7.719 (d, $J=2.4$, 1H), 7.824–7.842 (d, $J=7.2$, 1H), 7.884–7.904 (d, $J=8$, 1H), 11.509 (s, 1H)。ESI-MS (m/z): 277.1 $[M+Na]^+$ 。

实施例 18: (*E*)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-(环己烷甲基)丙烯酰胺的合成

按照实施例 13 的方法进行制备,将反应中的苄胺用氮甲基环己烷替换,5-甲氧基-3-吡啶丙烯酸用 3-吡啶丙烯酸替换,得到标题化合物 0.10g。收率 34.9%。mp 179-180°C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 0.902-0.959 (dd, J = 12, 2H), 1.165-1.216 (dd, J = 12, 2H), 1.420-1.437 (m, 1H), 1.615-1.636 (d, J = 8.4, 1H), 1.673-1.732 (t, J = 12, 5H), 3.030-3.047 (d, J = 6.8, 2H), 6.641-6.681 (d, J = 16, 1H), 7.157-7.222 (m, 2H), 7.447-7.466 (d, J = 7.6, 1H), 7.572-7.612 (d, J = 16, 1H), 7.739 (s, 1H), 7.902-7.921 (d, J = 7.6, 1H), 11.554 (s, 1H)。ESI-MS (m/z): 283.3 [M+H]⁺。

实施例 19: (*E*)-3-(5-甲氧基-1*H*-吡啶-3-基)-*N*-(2,3-二甲基苯基)丙烯酰胺的合成

将 5-甲氧基-3-吡啶丙烯酸 (0.20g, 0.001mol) 和 DCC (0.28g, 0.0014mol) 溶于 30mL 无水 THF, 室温搅拌至全溶。将 2,3-二甲基苯胺 (0.22g, 0.22mL, 0.0018mol) 滴加入反应液。室温搅拌 40h。反应毕, 滤去不溶物 DCU, 减压蒸去 THF, 用少量溶剂溶解, 将产生的白色不溶粉末状晶体滤除。用硅胶色谱柱纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯-石油醚系统) 两遍。用丙酮-石油醚重结晶纯化。得到标题化合物 0.03g。收率 10.2%。mp 180-181°C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 2.139 (s, 3H), 2.272 (s, 3H), 3.855 (s, 3H), 6.793-6.833 (d, J = 16, 1H), 6.871-6.899 (dd, J = 2.4, J = 9, 1H), 6.995-7.013 (d, J = 7.5, 1H), 7.054-7.092 (t, J = 7.5, 1H), 7.313-7.332 (d, J = 7.5, 1H), 7.360-7.382 (d, J = 8.8, 1H), 7.449 (s, 1H), 7.710-7.749 (d, J = 16, 1H), 7.765-7.771 (d, J = 2.4, 1H),

9.363 (s, 1H), 11.496 (s, 1H)。FAB-MS (m/z): 321.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 20: (*E*)-3-(5-甲氧基-1*H*-吡啶-3-基)-*N*-(2-甲基苯基)丙烯酰胺的合成

按照实施例 19 的方法进行制备, 将反应中的 2,3-二甲基苯胺用 2-甲基苯胺替换。得到标题化合物 0.01g。收率 3.5%。mp 138-139°C。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ = 2.280 (s, 3H), 3.856 (s, 3H), 6.818-6.858 (d, $J=15.2$, 1H), 6.882-6.910 (dd, $J=2$, $J=8.8$, 1H), 7.055-7.092 (t, $J=7.2$, 1H), 7.171-7.190 (d, $J=7.6$, 1H), 7.210-7.246 (t, $J=7.2$, 1H), 7.369-7.391 (d, $J=8.8$, 1H), 7.459 (s, 1H), 7.627-7.646 (d, $J=7.6$, 1H), 7.738 (s, 1H), 7.777-7.782 (d, $J=1.6$, 1H), 11.514 (s, 1H)。ESI-MS (m/z): 307.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 21: (*E*)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-(2-甲基-3-氯苯基)丙烯酰胺的合成

按照实施例 19 的方法进行制备, 将反应中的 2,3-二甲基苯胺用 2-甲基 3-氯苯胺替换, 5-甲氧基-3-吡啶丙烯酸用 3-吡啶丙烯酸替换。得到标题化合物 0.07g。收率 22.2%。mp 202-204°C。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ = 2.309 (s, 3H), 6.906-6.945 (d, $J=15.6$, 1H), 7.200-7.271 (m, 4H), 7.469-7.490 (dd, $J=1.6$, $J=6.4$, 1H), 7.584-7.600 (dd, $J=6.4$, 1H), 7.766-7.805 (d, $J=15.6$, 1H), 7.833-7.839 (d, $J=2.4$, 1H), 7.988-8.007 (d, $J=7.6$, 1H), 9.484 (s, 1H), 11.645 (s, 1H)。ESI-MS (m/z): 311.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 22: (*E*)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-*N*-(2-甲氧基苯基)丙烯酰胺的合成

按照实施例 19 的方法进行制备, 将反应中的 2,3-二甲基苯

胺用 2-甲氧基苯胺替换, 5-甲氧基-3-吡啶丙烯酸用 3-吡啶丙烯酸替换。得到标题化合物 0.06g。收率 20.2%。mp 168-170℃。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 3.895 (s, 3H), 6.916-6.943 (m, 1H), 7.047-7.055 (d, *J* = 3.2, 2H), 7.108-7.147 (d, *J* = 15.6, 1H), 7.186-7.240 (m, *J* = 1.6, *J* = 6, 2H), 7.453-7.472 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.731-7.770 (d, *J* = 15.6, 1H), 7.804-7.811 (d, *J* = 2.8, 1H), 8.122-8.141 (d, *J* = 7.6, 1H), 8.235-8.254 (d, *J* = 7.6, 1H), 9.264 (s, 1H), 11.603 (s, 1H)。ESI-MS (*m/z*): 293.1 [M+H]⁺。

实施例 23: (*E*)-3-(5-甲氧基-1*H*-吡啶-3-基)-N-(2-乙氨基-4-硝基苯基)丙烯酰胺的合成

将 5-甲氧基-3-吡啶丙烯酸 (0.11g, 0.0005mol) 溶于 15mL NMP 中, 搅拌至全部溶解。将 EDCI (0.19g, 0.001mol) 倒入反应溶液中, 搅拌至全部溶解。将 N-乙基-4-硝基-1,2-苯二胺 (0.14g, 0.0008mol) 和 DMAP (微量) 倒入反应液中。室温搅拌反应 60h。反应毕加入 30mL 乙酸乙酯, 用蒸馏水洗去 NMP, 有机层用硅胶色谱柱纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯-石油醚系统)。用 THF-石油醚重结晶纯化。得到黄色固体, 即为标题化合物, 0.04g。收率 20.7%。mp 230-231℃。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 1.215-1.251 (t, *J* = 7.2, 3H), 3.296-3.325 (m, 2H), 3.855 (s, 3H), 6.551 (s, 1H), 6.742-6.781 (d, *J* = 15.6, 1H), 6.758-6.781 (d, *J* = 9.2, 1H), 6.885-6.913 (dd, *J* = 2.4, *J* = 8.8, 1H), 7.372-7.395 (d, *J* = 9.2, 1H), 7.442 (s, 1H), 7.767-7.807 (d, *J* = 16, 1H), 7.807-7.815 (d, *J* = 3.2, 1H), 7.955-7.985 (dd, *J* = 2.8, *J* = 8.8, 1H), 8.323-8.329 (d, *J* = 2.4, 1H), 9.314 (s, 1H), 11.537 (s, 1H)。ESI-MS (*m/z*): 403.0 [M+Na]⁺。

实施例 24: (*E*)-3-(喹啉-2-基)-N-(2-氯苄基)丙烯酰胺的合成

将 2-喹啉丙烯酸 (0.10g, 0.0005mol) 溶于 20mL NMP 中, 搅拌使之溶解。将 EDCI (0.13g, 0.0007mol) 和 HOBt (0.07g, 0.0005mol) 放入上述反应液中, 搅拌直到全部溶解。将邻氯甲基氯苯 (0.14g, 0.001mol, 0.12mL) 加入反应液中, 室温搅拌反应 24h。反应毕加入 30mL 乙酸乙酯, 用蒸馏水洗去 NMP, 有机层上硅胶色谱柱纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯-石油醚系统)。得到标题化合物 0.03g。收率 18.5%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 4.502-4.516 (d, *J* = 5.6, 2H), 7.321-7.360 (m, 3H), 7.397-7.473 (m, 1H), 7.483 (dd, 1H), 7.610-7.630 (d, *J* = 8, 1H), 7.648-7.688 (d, *J* = 16, 1H), 7.779-7.781 (t, *J* = 8, 2H), 7.988-8.027 (t, *J* = 8, 2H), 8.424-8.446 (d, *J* = 8.8, 1H), 8.941-8.971 (t, *J* = 6.4, 1H)。ESI-MS (*m/z*): 323.1 [M+H]⁺。

实施例 25: (*E*)-3-(喹啉-2-基)-N-环戊基丙烯酰胺的合成

按照实施例 24 的反应进行制备, 将邻氯甲基氯苯用环戊胺替换, 得到标题化合物 0.05g。收率 37.4%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 1.431-1.493 (m, 2H), 1.529-1.568 (m, 2H), 1.665-1.691 (m, 2H), 1.847-1.890 (m, 2H), 4.125-4.158 (m, *J* = 7.2, 1H), 7.195-7.234 (d, *J* = 15.6, 1H), 7.559-7.598 (d, *J* = 15.6, 1H), 7.615 (d, 1H), 7.757 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.803 (d, 1H), 7.985 (m, 2H), 8.345 (d, 1H), 8.409 (d, *J* = 8.8, 1H)。ESI-MS (*m/z*): 267.1 [M+H]⁺。

实施例 26: (*E*)-3-(喹啉-2-基)-N-(环己烷甲基)丙烯酰胺的合成

按照实施例 24 的反应进行制备, 将邻氯甲基氯苯用氯甲基环

己烷替换,得到标题化合物 0.05g。收率 33.9%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 0.906-0.935 (m, 2H), 1.165-1.216 (m, 3H), 1.460 (m, 1H), 1.634 (d, 1H), 1.673-1.729 (t, *J* = 12, 4H), 3.050-3.081 (t, *J* = 6.4, 2H), 7.236-7.275 (d, *J* = 15.6, 1H), 7.573-7.612 (d, *J* = 15.6, 1H), 7.603-7.641 (m, *J* = 1.2, *J* = 7.8, 1H), 7.766-7.788 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.772-7.815 (m, *J* = 1.2, *J* = 7.6, 1H), 7.981-8.015 (t, *J* = 7.2, 2H), 8.373-8.387 (d, *J* = 5.6, 1H), 8.408-8.429 (d, *J* = 8.4, 1H)。ESI-MS (*m/z*): 295.2 [M+H]⁺。

实施例 27: (*E*)-3-(喹啉-4-基)-N-(2-氯苄基)丙烯酰胺的合成

按照实施例 24 的反应进行制备,将 2-喹啉丙烯酸用 4-喹啉丙烯酸替换,得到标题化合物 0.05g。收率 30.8%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 4.524-4.538 (d, *J* = 5.6, 2H), 6.973-7.013 (d, *J* = 16, 1H), 7.331-7.385 (m, *J* = 2, *J* = 4.8, 2H), 7.428-7.455 (dd, *J* = 1.6, *J* = 8, 2H), 7.470-7.495 (dd, *J* = 2, *J* = 8, 2H), 7.696-7.717 (m, 2H), 7.809-7.844 (m, *J* = 7.2, *J* = 1.6, 1H), 8.071-8.090 (d, *J* = 7.6, 1H), 8.194-8.233 (d, *J* = 16, 1H), 8.264-8.284 (d, *J* = 8, 1H), 8.881-8.909 (t, *J* = 5.6, 1H), 8.940-8.951 (d, *J* = 4.4, 1H)。ESI-MS (*m/z*): 323.1 [M+H]⁺。

实施例 28: (*E*)-3-(喹啉-4-基)-N-环戊基丙烯酰胺的合成

按照实施例 24 的反应进行制备,将邻氨基甲基氯苯用环戊胺替换,并将 2-喹啉丙烯酸用 4-喹啉丙烯酸替换,得到标题化合物 0.05g。收率 37.4%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ = 1.452-1.480 (m, 2H), 1.552-1.580 (m, 2H), 1.667-1.694 (m, 2H), 1.867-1.912 (m, 2H), 4.139-4.189 (m, *J* = 6.4, 1H), 7.677-7.698 (m, *J* = 1.6, *J* = 8.4, 1H), 7.804-7.829 (m, *J* = 1.6, *J* = 8.4, 1H),

8.065-8.084 (d, $J=7.6$, 1H), 8.104-8.144 (d, $J=16$, 1H), 8.241-8.260 (d, $J=7.6$, 1H), 8.361-8.379 (d, $J=7.6$, 1H), 8.929-8.940 (d, $J=4.4$, 1H)。ESI-MS (m/z): 267.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 29: (*E*)-3-(喹啉-4-基)-N-(环己烷甲基)丙烯酰胺的合成

按照实施例 24 的反应进行制备,将邻氨基甲基氯苯用氨基甲基环己烷替换,并将 2-喹啉丙烯酸用 4-喹啉丙烯酸替换,得到标题化合物 0.05g。收率 33.7%。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ = 0.882-0.974 (m, $J=12$, 2H), 1.125-1.251 (m, $J=12$, 3H), 1.455-1.483 (m, 1H), 1.619-1.640 (d, $J=8.4$, 1H), 1.680-1.741 (t, $J=12.4$, 4H), 3.069-3.102 (t, $J=6.4$, 2H), 6.895-6.935 (d, $J=16$, 1H), 7.680-7.692 (d, $J=4.8$, 1H), 7.770 (m, $J=1.2$, $J=6.8$, 1H), 7.810-7.845 (m, $J=1.2$, $J=6.8$, 1H), 8.069-8.088 (d, $J=7.6$, 1H), 8.119-8.159 (d, $J=16$, 1H), 8.248-8.268 (d, $J=8$, 1H), 8.363-8.392 (t, $J=5.6$, 1H), 8.933-8.945 (d, $J=4.8$, 1H)。ESI-MS (m/z): 295.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 30: 本发明化合物免疫抑制作用测定

玫瑰花环实验:

将人 CD4 基因转染 HEK293 细胞,得到稳定的转染 293/CD4 细胞株。接种大约 3×10^5 个细胞于 35mm 培养皿中,24 小时后,加入 $1-2 \times 10^7$ 细胞/ml RPMI1640 的 Raj B 细胞(该细胞表达 MHC-II),在 37℃ 孵育一小时,利用 RPMI1640 完全培养基充分清洗 3-5 次后,于倒置显微镜下观察玫瑰花环的形成,与空载对照 (PEGEP-M, 稳定转染的 HEK293 细胞)相比,293/CD4 细胞表面黏附有 3-5 以上的 Raj T 细胞。

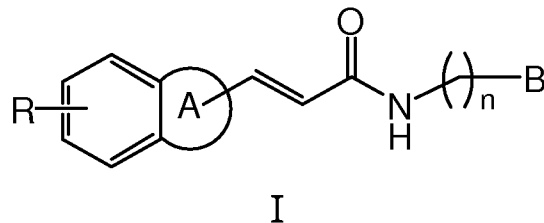
本发明化合物阻断玫瑰花环 (CD4 与 MHC-II 结合) 实验:

以 $2-4 \times 10^4$ 细胞/孔接种 293/CD4 细胞于 24 孔板中, 培养 24 小时后, 弃培养基, 加入 0.5ml MHC-II 分子阳性的 Raj B 细胞 (1×10^7 细胞/ml RPMI1640 培养基), 以及不同浓度的本发明实施例 13-29 的化合物, 在 37℃ 孵育一小时, 利用 RPMI1640 完全培养基充分清洗 3-5 次后, 于倒置显微镜下观察。

实验结果显示本发明实施例 13-29 的化合物均具有阻断玫瑰花环形成的作用, 从而能够实现免疫抑制作用。

权利要求

1. 式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物:



其中:

n 为 0、1 或 2,

A 为五元或六元含选自 N、S、O 和 Se 的杂原子的杂芳环, 包括但不限于吡啶、吡咯、噻唑、噻吩、噁唑、呋喃、吡嗪、嘧啶环;

R 是氢、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基;

当 R 为氢时: B 为含单或多取代基的苯环, 其中取代基至少有一个选自卤素、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基, 其他取代基可独立地选自相同或不同的卤素、羟基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基; 也可取代或未取代的饱和五元或六元脂族环, 其中取代基可独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基;

当 R 为羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基时: B 为含单或多取代基的苯环, 其中取代基包括但不限于氢原子、C1-C7 烷基、卤素、硝基、羧基、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基、氨基及被含 1-8 个碳原子的烷基单取代或双取代的氨基; 也可取代或未取代的饱和五元或六元脂族环, 其中取代基可独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基。

2. 权利要求 1 的式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物, 其中:

n 为 0、1 或 2;

A 为五元或六元含 N 杂芳环, 包括但不限于吡咯、吡啶、嘧啶环;

R 是氢、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基;

当 R 为氢时: B 为含单或多取代基的苯环, 其中取代基至少有一个选自卤素、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基, 其他取代基可独立地选自相同或不同的卤素、羟基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基; 也可取代或未取代的饱和五元或六元脂族环, 其中取代基可独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基;

当 R 为羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基时: B 为含单或多取代基的苯环, 其中取代基包括但不限于氢原子、C1-C7 烷基、卤素、硝基、羧基、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基、氨基及被含 1-8 个碳原子的烷基单取代或双取代的氨基; 也可取代或未取代的饱和五元或六元脂族环, 其中取代基可独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、含 1-8 个碳原子的烷氧基和含 1-8 个碳原子的烷基。

3. 权利要求 1 或 2 的式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物, 其中:

n 为 0 或 1;

A 为五元或六元含 N 杂芳环, 包括但不限于吡咯、吡啶环;

R 是氢或甲氧基;

当 R 为氢时: B 为含单或多取代基的苯环, 其中取代基至少

有一个选自卤素、羟基或含 1-8 个碳原子的烷氧基，其他取代基可独立地选自相同或不同的卤素和含 1-8 个碳原子的烷基；也可可为饱和五元或六元脂族环；

当 R 为甲氧基时：B 为含单或多取代基的苯环，其中取代基包括但不限于氢原子、C1-C7 烷基、卤素、硝基、甲氨基及乙氨基；也可可为饱和五元或六元脂族环。

4. 权利要求 1 或 2 的式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物，其中：

n 为 0 或 1；

A 为吡咯或吡啶环；

R 是氢或甲氧基；

当 R 为氢时：B 为含单或多取代基的苯环，其中取代基至少有一个选自卤素、羟基或甲氧基，其他取代基可独立地选自含 1-8 个碳原子的烷基等；也可可为饱和五元或六元脂族环；

当 R 为甲氧基时：B 为含单或多取代基的苯环，其中取代基包括但不限于氢原子、C1-C7 烷基、卤素、硝基及乙氨基，也可可为饱和五元或六元脂族环。

5. 权利要求 1 或 2 的式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物，其中所述芳基丙烯酰胺化合物选自：

(E)-3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-N-苄基丙烯酰胺，

(E)-3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-N-(2-氯苄基)丙烯酰胺，

(E)-3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-N-环戊基丙烯酰胺，

(E)-3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-N-(2,3-二甲基苄基)丙烯酰胺，

(*E*)-3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲基苯基)丙烯酰胺,

(*E*)-3-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲基-3-氯苯基)丙烯酰胺,

(*E*)-3-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-氯苄基)丙烯酰胺,

(*E*)-3-(1H-吡啶-3-基)-N-环戊基丙烯酰胺,

(*E*)-3-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

(*E*)-3-(1H-吡啶-3-基)-N-(环己烷甲基)丙烯酰胺,

(*E*)-3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-N-(2-乙氨基-4-硝基苯基)丙烯酰胺,

(*E*)-3-(喹啉-2-基)-N-(2-氯苄基)丙烯酰胺,

(*E*)-3-(喹啉-2-基)-N-环戊基丙烯酰胺,

(*E*)-3-(喹啉-2-基)-N-(环己烷甲基)丙烯酰胺,

(*E*)-3-(喹啉-4-基)-N-(2-氯苄基)丙烯酰胺,

(*E*)-3-(喹啉-4-基)-N-环戊基丙烯酰胺, 和

(*E*)-3-(喹啉-4-基)-N-(环己烷甲基)丙烯酰胺。

6. 药物组合物, 所述组合物包含至少一种权利要求 1-5 任何一项的式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物和一种或多种可药用载体或赋形剂。

7. 权利要求 1-5 任何一项的式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物或权利要求 6 的药物组合物用于制备治疗或预防器官移植中的排斥反应和/或自身免疫疾病的药物的用途。

8. 权利要求 7 的用途, 其中所述自身免疫疾病包括但不限于

多发性硬化、系统性红斑狼疮、牛皮癣或类风湿。

9. 治疗或预防器官移植中的排斥反应和/或自身免疫疾病的方法，所述方法包括给予患者至少一种权利要求 1-5 任何一项的式 I 芳基丙烯酰胺化合物或其几何异构体或可药用盐或水合物。

10. 权利要求 9 的方法，其中所述自身免疫疾病包括但不限于多发性硬化、系统性红斑狼疮、牛皮癣或类风湿。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073329

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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)

IPC: C07D209; C07D215; C07D311; C07D335; C07D239; C07D241; C07D261; C07D263; C07D275; A61K31; A61P37

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)

WPI; EPODOC; CPRS; CNKI; CA ON CD; CAPLUS; REGISTRY(structure search): indol*; *quinolin*; heterocyclic; ?immun?; propenamide; propen*; amino

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant	Relevant to claim No.
X	CN1939905A(TOXICOLOGY INST MILITARY MEDICAL ACAD PLA.), 04 Apr. 2007 (04.04.2007), embodiments 1-2,4-5, claims 1-9	1-4,6-8
Y	See above	1-8
A	CN101273047A(WYETH CORP.), 24 Sep. 2008(24.09.2008), table 21	1-8
A	CN1929834A(ACTELION PHARM. LTD.), 14 Mar. 2007(14.03.2007), claims 1-16, embodiments 1-156	1-8
A	CN1880317A(PHARMACOEPIA INC. ET AL), 20 Dec. 2006(20.12.2006), description, compounds in tables 43-44, especially the third compound on the right column of page 371	1-8

☒ 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
12 June 2012 (12.06.2012)

Date of mailing of the international search report
05 July 2012 (05.07.2012)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer
HE, Xiaoping
Telephone No. (86-10)62084365

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073329

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN1125942A(PHARMACIA SPA), 03 July 1996(03.07.1996), description, claims 1-12, page 15 , embodiment 1	1-8
A	CN1128496A(SUGEN INC. ET AL), 07 Aug. 1996(07.08.1996), compounds of the ninth group	1-8
A	HE Xinhua ET AL, Synthesis of J2 as a novel CD4 antagonist, Chinese Journal of Medicinal Chemistry, Aug. 2009, Vol. 19, No. 4, pages 290-292 and 320, compound J2	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/073329

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1939905A	04.04.2007	WO2007036083A1	05.04.2007
		CN100519524C	29.07.2009
CN101273047A	24.09.2008	WO2007038519A1	05.04.2007
		US2007082880A1	12.04.2007
		NO20081133A	25.04.2008
		EP1937690A1	02.07.2008
		AU2006294726A1	05.04.2007
		INDELNP200802349E	11.07.2008
		KR20080059184A	26.06.2008
		JP2009511439A	19.03.2009
		MXPA08004065A	30.04.2008
		CA2623228A1	05.04.2007
		TW200745137A	16.12.2007
		ZA200802690A	26.08.2009
		BRPI0616758A2	28.06.2011
CN1929834A	14.03.2007	WO2005094816A1	13.10.2005
		EP1740171A1	10.01.2007
		AU2005229522A1	13.10.2005
		MXPA06010357A	01.11.2006
		KR20060130211A	18.12.2006
		BRPI0508579A	14.08.2007
		US2007208004A1	06.09.2007
		JP2007527883A	04.10.2007
		RU2376286C2	20.12.2009
		EP1740171B1	09.06.2010
		DE602005021770E	22.07.2010
		MX276220B	27.05.2010
		CN1929834B	08.12.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/073329

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1880317A	20.12.2006	US7897788B2	01.03.2011
		WO2004022561A1	18.03.2004
		AU2003263071A1	29.03.2004
		US2004209878A1	21.10.2004
		EP1537116A1	08.06.2005
		BR0314001A	05.07.2005
		NO20051647A	03.06.2005
		TW200410973A	01.07.2004
		JP2006502163A	19.01.2006
		MXPA05002571A	01.09.2005
		ZA200501855A	29.03.2006
		US2006128725A1	15.06.2006
		KR20050057120A	16.06.2005
		US7119200B2	10.10.2006
		US7161003B1	09.01.2007
		US2007037824A1	15.02.2007
		US2007054906A1	08.03.2007
		US2007054925A1	08.03.2007
		US7196078B2	27.03.2007
		US2007072881A1	29.03.2007
		CN1735614A	15.02.2006
		INCHENP200500309E	30.03.2007
		AU2003263071B	15.03.2007
		US2007225270A1	27.09.2007
		US2007281951A1	06.12.2007
		US2008050384A1	28.02.2008
		NZ539165A	28.03.2008
		CN100376580C	26.03.2008
		TW200800224A	01.01.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/073329

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		TW200821313A	16.05.2008
		ZA200802996A	25.03.2009
		US7605155B2	20.10.2009
		RU2380369C2	27.01.2010
		EP1537116B1	02.06.2010
		MX274857B	30.03.2010
		EP2194058A1	09.06.2010
		DE60332846E	15.07.2010
		JP2010180234A	19.08.2010
		US7807683B2	05.10.2010
		IN244163B	26.11.2010
		CA2497440C	22.03.2011
		RU2380369C9	10.07.2011
		HK1144816A0	11.03.2011
		KR100088922BB1	01.12.2011
CN1125942A	03.07.1996	WO9526341A1	05.10.1995
		AU1849895A	17.10.1995
		NO954692A	20.11.1995
		ZA9502423A	28.02.1996
		EP0700388A1	13.03.1996
		FI955661A	19.01.1996
		JPH08511562A	03.12.1996
		US5652250A	29.07.1997
		AU685599B	22.01.1998
		NZ281630A	26.02.1998
		TW347386A	11.12.1998
		MX9504895A1	01.03.1998
		EP0700388B1	18.09.2002
		DE69528229E	24.10.2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/073329

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1128496A	07.08.1996	ES2183866T	01.04.2003
		CA2163115C	06.12.2005
		WO9519169A2	20.07.1995
		AU1563395A	01.08.1995
		WO9519169A3	15.02.1996
		EP0804191A1	05.11.1997
		US5700823A	23.12.1997
		AU690958B	07.05.1998
		AU7883298A	08.10.1998
		AU718272B	13.04.2000
		EP1000617A2	17.05.2000
		EP0804191B1	17.05.2000
		CA2180658C	28.03.2000
		DE69517054E	21.06.2000
		ES2149966T	16.11.2000
		MX9602680A1	01.06.2000
		MX203626B	08.08.2001
		IL112277A	28.03.2004
		CN1065744C	16.05.2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073329

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D209/04	(2006.01) i
C07D215/12	(2006.01) i
C07D311/02	(2006.01) i
C07D335/04	(2006.01) i
C07D239/72	(2006.01) i
C07D241/36	(2006.01) i
C07D261/20	(2006.01) i
C07D263/52	(2006.01) i
C07D275/04	(2006.01) i
A61K 31/404	(2006.01) i
A61K 31/47	(2006.01) i
A61K 31/343	(2006.01) i
A61K 31/381	(2006.01) i
A61K 31/403	(2006.01) i
A61K 31/438	(2006.01) i
A61K 31/498	(2006.01) i
A61K 31/42	(2006.01) i
A61K 31/425	(2006.01) i
A61P 37/02	(2006.01) i
A61P 37/06	(2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2012/073329

A. 主题的分类

参见附加页

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D209; C07D215; C07D311; C07D335; C07D239; C07D241; C07D261; C07D263; C07D275; A61K31; A61P37

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

WPI; EPODOC; CPRS; CNKI; CA ON CD; CAPLUS; REGISTRY(结构式检索): 丙烯酰胺; 喹啉; 吡啶; 杂环; 免疫; indol*; *quinolin*; heterocyclic; ?immun?; propenamide; propen*; amino;

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN1939905A(中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所), 04.4 月 2007 (04.04.2007), 实施例 1-2、4-5, 权利要求 1-9	1-4,6-8
Y	同上	1-8
A	CN101273047A(惠氏公司), 24.9 月 2008(24.09.2008), 表 21	1-8
A	CN1929834A(埃科特莱茵药品有限公司), 14.3 月 2007(14.03.2007), 权利要求 1-16, 实施例 1-156	1-8
A	CN1880317A(先灵公司等), 20.12 月 2006(20.12.2006), 表 43-44 化合物尤其是说明书第 371 页右侧第 3 个化合物	1-8
Y	CN1125942A(药制品公司), 03.7 月 1996(03.07.1996), 权利要求 1-12, 说明书第 15 页, 实施例 1	1-8
A	CN1128496A(体正公司等), 07.8 月 1996(07.08.1996), 第 9 组化合物	1-8
A	何新华等 新型 CD4 抑制剂 J2 的合成及其活性评价, 中国药物化学杂志, 2009 年 8 月, 第 19 卷, 第 4 期, 第 290-292, 320 页, 化合物 J2	1-8

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“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其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“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

“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

“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

“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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

12.6 月 2012 (12.06.2012)

国际检索报告邮寄日期

05.7 月 2012 (05.07.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

何小平

电话号码: (86-10) 62084365

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/073329

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1939905A	04.04.2007	WO2007036083A1	05.04.2007
		CN100519524C	29.07.2009
CN101273047A	24.09.2008	WO2007038519A1	05.04.2007
		US2007082880A1	12.04.2007
		NO20081133A	25.04.2008
		EP1937690A1	02.07.2008
		AU2006294726A1	05.04.2007
		INDELNP200802349E	11.07.2008
		KR20080059184A	26.06.2008
		JP2009511439A	19.03.2009
		MXPA08004065A	30.04.2008
		CA2623228A1	05.04.2007
		TW200745137A	16.12.2007
		ZA200802690A	26.08.2009
		BRPI0616758A2	28.06.2011
CN1929834A	14.03.2007	WO2005094816A1	13.10.2005
		EP1740171A1	10.01.2007
		AU2005229522A1	13.10.2005
		MXPA06010357A	01.11.2006
		KR20060130211A	18.12.2006
		BRPI0508579A	14.08.2007
		US2007208004A1	06.09.2007
		JP2007527883A	04.10.2007
		RU2376286C2	20.12.2009
		EP1740171B1	09.06.2010
		DE602005021770E	22.07.2010
		MX276220B	27.05.2010
		CN1929834B	08.12.2010
		US7897788B2	01.03.2011
CN1880317A	20.12.2006	WO2004022561A1	18.03.2004
		AU2003263071A1	29.03.2004
		US2004209878A1	21.10.2004
		EP1537116A1	08.06.2005
		BR0314001A	05.07.2005
		NO20051647A	03.06.2005

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/073329

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		TW200410973A	01.07.2004
		JP2006502163A	19.01.2006
		MXPA05002571A	01.09.2005
		ZA200501855A	29.03.2006
		US2006128725A1	15.06.2006
		KR20050057120A	16.06.2005
		US7119200B2	10.10.2006
		US7161003B1	09.01.2007
		US2007037824A1	15.02.2007
		US2007054906A1	08.03.2007
		US2007054925A1	08.03.2007
		US7196078B2	27.03.2007
		US2007072881A1	29.03.2007
		CN1735614A	15.02.2006
		INCHENP200500309E	30.03.2007
		AU2003263071B	15.03.2007
		US2007225270A1	27.09.2007
		US2007281951A1	06.12.2007
		US2008050384A1	28.02.2008
		NZ539165A	28.03.2008
		CN100376580C	26.03.2008
		TW200800224A	01.01.2008
		TW200821313A	16.05.2008
		ZA200802996A	25.03.2009
		US7605155B2	20.10.2009
		RU2380369C2	27.01.2010
		EP1537116B1	02.06.2010
		MX274857B	30.03.2010
		EP2194058A1	09.06.2010
		DE60332846E	15.07.2010
		JP2010180234A	19.08.2010
		US7807683B2	05.10.2010
		IN244163B	26.11.2010
		CA2497440C	22.03.2011
		RU2380369C9	10.07.2011
		HK1144816A0	11.03.2011
		KR100088922BB1	01.12.2011

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/073329

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1125942A	03.07.1996	WO9526341A1	05.10.1995
		AU1849895A	17.10.1995
		NO954692A	20.11.1995
		ZA9502423A	28.02.1996
		EP0700388A1	13.03.1996
		FI955661A	19.01.1996
		JPH08511562A	03.12.1996
		US5652250A	29.07.1997
		AU685599B	22.01.1998
		NZ281630A	26.02.1998
		TW347386A	11.12.1998
		MX9504895A1	01.03.1998
		EP0700388B1	18.09.2002
		DE69528229E	24.10.2002
		ES2183866T	01.04.2003
		CA2163115C	06.12.2005
CN1128496A	07.08.1996	WO9519169A2	20.07.1995
		AU1563395A	01.08.1995
		WO9519169A3	15.02.1996
		EP0804191A1	05.11.1997
		US5700823A	23.12.1997
		AU690958B	07.05.1998
		AU7883298A	08.10.1998
		AU718272B	13.04.2000
		EP1000617A2	17.05.2000
		EP0804191B1	17.05.2000
		CA2180658C	28.03.2000
		DE69517054E	21.06.2000
		ES2149966T	16.11.2000
		MX9602680A1	01.06.2000
		MX203626B	08.08.2001
		IL112277A	28.03.2004
		CN1065744C	16.05.2001

主题的分类

C07D209/04	(2006.01) i
C07D215/12	(2006.01) i
C07D311/02	(2006.01) i
C07D335/04	(2006.01) i
C07D239/72	(2006.01) i
C07D241/36	(2006.01) i
C07D261/20	(2006.01) i
C07D263/52	(2006.01) i
C07D275/04	(2006.01) i
A61K 31/404	(2006.01) i
A61K 31/47	(2006.01) i
A61K 31/343	(2006.01) i
A61K 31/381	(2006.01) i
A61K 31/403	(2006.01) i
A61K 31/438	(2006.01) i
A61K 31/498	(2006.01) i
A61K 31/42	(2006.01) i
A61K 31/425	(2006.01) i
A61P 37/02	(2006.01) i
A61P 37/06	(2006.01) i