

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C225/20



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02804517.3

C07C229/42 C07C229/64

C07C237/36 C07C237/44

C07C255/58 C07C255/59

C07C271/20 C07C311/08

C07C311/21 C07D205/04

C07D207/08 C07D207/16

[43] 公开日 2005 年 2 月 2 日

[11] 公开号 CN 1575273A

[22] 申请日 2002.2.1 [21] 申请号 02804517.3

[30] 优先权

[32] 2001.2.2 [33] US [31] 60/265,951

[86] 国际申请 PCT/US2002/002888 2002.2.1

[87] 国际公布 WO2002/076926 英 2002.10.3

[85] 进入国家阶段日期 2003.8.4

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州凯尼尔沃斯

共同申请人 法马科皮亚公司

[72] 发明人 A·G·塔维拉斯 C·J·阿基

R·W·邦德 J·朝 M·德怀尔

J·A·费雷拉 J·帕赫特尔

J·J·鲍德温 B·凯泽 G·李

J·R·梅里特 K·H·小内尔森

L·L·罗科斯兹

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 刘冬

C07D211/60 C07D213/89

C07D231/38 C07D235/06

C07D239/42 C07D249/18

C07D277/28 C07D285/08

C07D295/13 C07D295/135

C07D295/192 C07D295/205

C07D317/66 C07D333/38

C07D405/12 C07D521/00

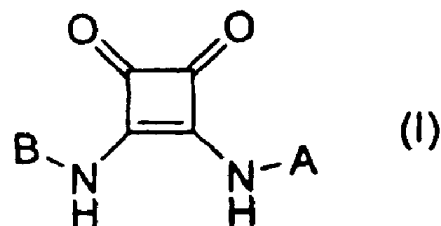
A61K 31/136 A61K 31/166

权利要求书 14 页 说明书 80 页

[54] 发明名称 作为 CXC 趋化因子受体拮抗剂的 3,4-二-取代环丁烯-1,2-二酮类化合物

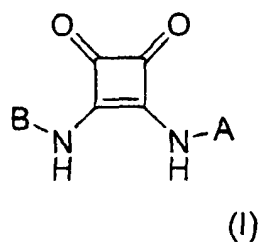
[57] 摘要

本发明公开了式(I)化合物、其前药、或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体,其中变量 A 和 B 为权利要求中定义的芳基或杂芳基;其能够用于治疗趋化因子-介导的疾病,例如急性和慢性炎症和癌症。



ISSN 1008-4274

1、下式化合物，其前药、或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体，

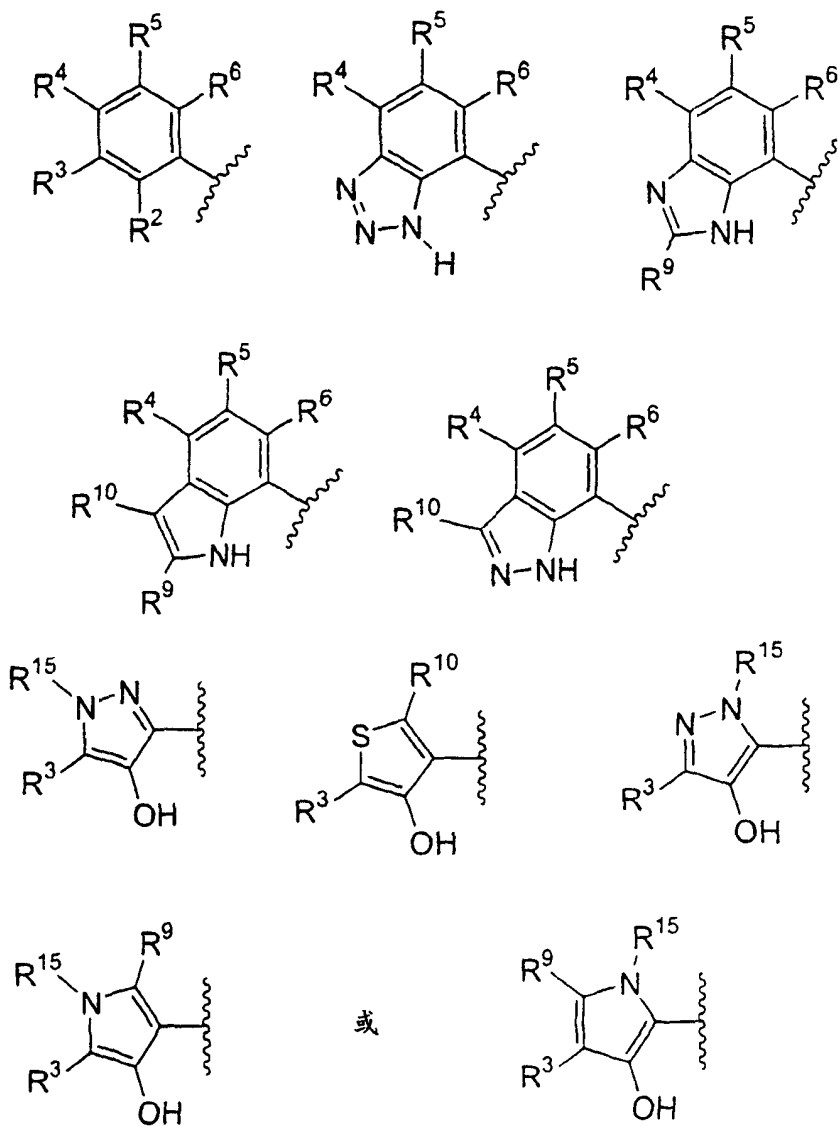


5

其中

A 为未取代或取代的芳基或者未取代或取代的杂芳基；

B 为



R^2 为氢、OH、C(O)OH、SH、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHSO_2NR^7R^8$ 、 $NHSO_2R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7OR^8$ 、 OR^{13} 或者未取代或取代的杂环酸性官能团；

- R^3 和 R^4 可相同或不同，其独立地为氢、卤素、烷氧基、OH、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $SO_{(t)}NR^7R^8$ 、 $SO_{(t)}R^7$ 、
5 $C(O)NR^7OR^8$ 、 $R^8-C=N-OR^7$ 、氰基、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基或者未取代或取代的杂芳基；

R^5 和 R^6 可相同或不同，其独立地为氢、卤素、烷基、烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $SO_{(t)}NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7OR^8$ 、氰基、未取代或取代的芳基或者未取代或取代的杂芳基；

- R^7 和 R^8 可相同或不同，其独立地为氢、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的烷基芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的环烷基、羧烷基、氨基烷基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的杂芳基烷基或者未取代或取代的杂烷基芳基；或者
10

- R^7 、 R^8 与所述 NR^7R^8 和 NR^7OR^8 上的氮原子一起可形成 3-7 元环，所述环还可以在环上含有 1-3 个其它杂原子作为环原子；并且所述环可以是未取代的，也可以是被一个或者多个相同或不同基团取代的，其中各个基团独立地选自羟基、氰基、羧基、羟基烷基、烷氧基、 COR^7R^8 或氨基烷基；
15

- R^9 和 R^{10} 可相同或不同，其独立地为氢、卤素、 CF_3 、 OCF_3 、 NR^7R^8 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、OH、 $C(O)OR^7$ 、SH、 $SO_{(t)}NR^7R^8$ 、 SO_2R^7 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHSO_2NR^7R^8$ 、 $NHSO_2R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7OR^8$ 、 OR^{13} 或者未取代或取代的杂环酸性官能团；
20

R^{13} 为 COR^7 ；

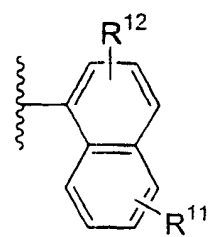
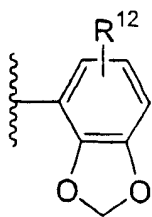
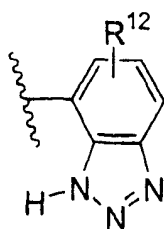
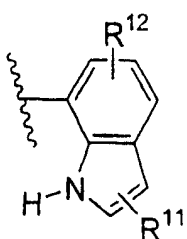
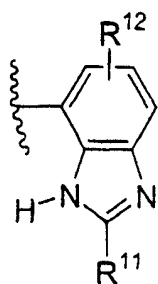
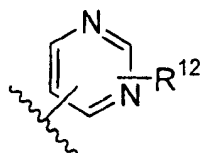
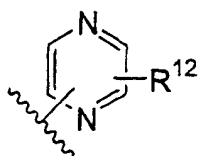
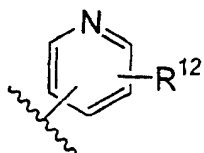
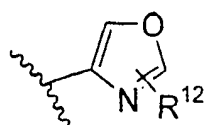
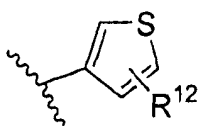
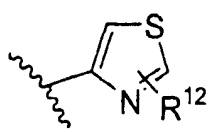
- R^{15} 为氢、 OR^{13} 、或者未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的环烷基或者未取代或取代的烷基；且
25

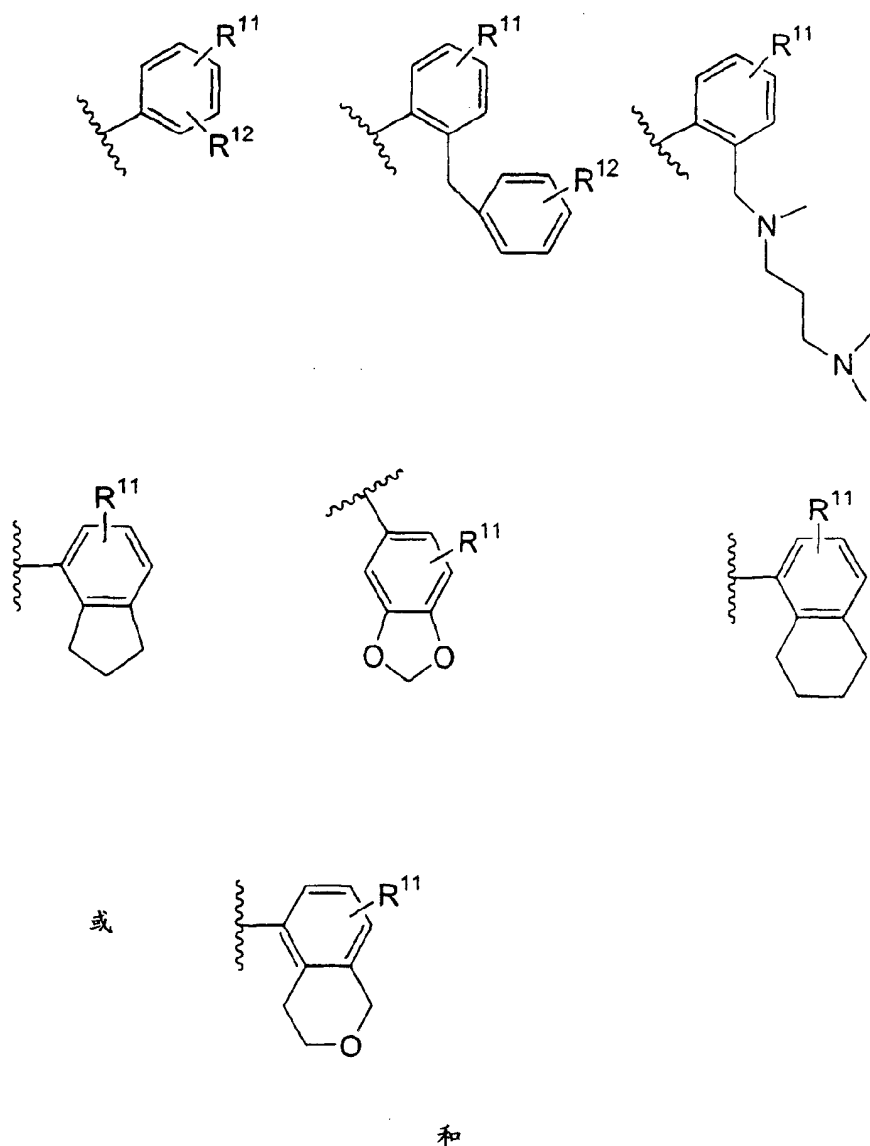
t 为 1 或 2。

- 2、权利要求 1 的化合物、其前药、或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体，
30

其中

A 为





- R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同, 其独立地为 H、OH、卤素、氰基、 CF_3 、 CF_3O 、 NR^7R^8 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 CO_2R^7 、 OR^7 、 $SO_{(1)}NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_{(1)}R^8$ 、 COR^7 、和取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的羟基烷基、取代或未取代的烷氧基、烷基氨基 COO 烷基、氨基烷氧基、烷氧基氨基烷基或取代或未取代的氨基烷基。

3、权利要求 1 的化合物、其前药, 或者所述化合物或者所述前药的可药用盐、溶剂化物或异构体,

其中

R^2 为氢、OH、 $\text{NHC(O)}R^7$ 或 NHSO_2R^7 ;

R^3 为 $\text{SO}_2\text{NR}^7R^8$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^7R^8$ 、 SO_2R^7 、 NO_2 或氰基;

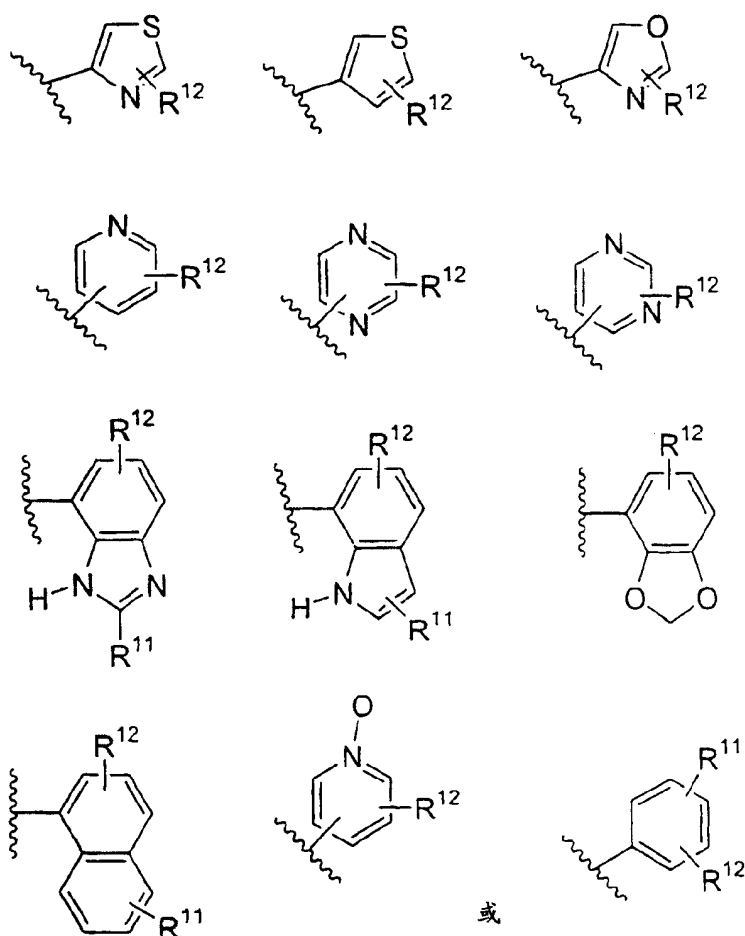
R^4 为氢、 NO_2 、 CF_3 或氰基;

5 R^5 为氢、卤素、 NO_2 、氰基或 CF_3 ; 以及

R^6 为氢或 CF_3 。

4. 权利要求 2 的化合物、其前药, 或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体, 其中

A 为



5. 权利要求 2 的化合物、其前药, 或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体, 其中

R^2 为氢、OH、 $\text{NHC(O)}R^7$ 或 NHSO_2R^7 ;

R^3 为 $\text{SO}_2\text{NR}^7R^8$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^7R^8$ 、 SO_2R^7 、 NO_2 或氰基;

15 R^4 为氢、 NO_2 、 CF_3 或氰基;

R^5 为氢、卤素、氰基、 NO_2 或 CF_3 ; 和

R^6 为氢或 CF_3 。

6、权利要求 4 的化合物、其前药, 或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体, 其中

5 R^2 为氢、OH、 $NHC(O)R^7$ 或 $NHSO_2R^7$;

R^3 为 $SO_2NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 SO_2R^7 、 NO_2 或 氰基;

R^4 为氢、 NO_2 、 CF_3 或 氰基;

R^5 为氢、卤素或 CF_3 ; 和

R^6 为氢或 CF_3 。

10 7、权利要求 3 的化合物、其前药, 或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体, 其中

R^2 为 OH 或 $NHSO_2R^7$;

R^3 为 $C(O)NR^7R^8$ 、 NO_2 或 氰基;

R^4 为氢, NO_2 或 氰基;

15 R^5 为氢, Cl 或 CF_3 ; 和

R^6 为氢或 CF_3 。

8、权利要求 7 的化合物、其前药, 或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体, 其中

R^2 为 OH;

20 R^3 为 $C(O)NR^7R^8$;

R^4 为氢;

R^5 为氢, Cl 或 CF_3 ; 和

R^6 为氢。

9、权利要求 5 的化合物、其前药, 或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体, 其中

25 R^2 为 OH 或 $NHSO_2R^7$;

R^3 为 $C(O)NR^7R^8$ 、 NO_2 或 氰基;

R^4 为氢、 NO_2 或 氰基;

R^5 为氢、Cl 或 CF_3 ; 和

30 R^6 为氢或 CF_3 。

10、权利要求 6 的化合物、其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体，其中

R^2 为 OH 或 NHSO_2R^7 ；

R^3 为 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 NO_2 或氰基；

5 R^4 为氢、 NO_2 或氰基；

R^5 为氢、Cl 或 CF_3 ；和

R^6 为氢或 CF_3 。

11、权利要求 9 的化合物、其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体，其中

10 R^2 为 OH；

R^3 为 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ；

R^4 为氢；

R^5 为氢、Cl 或 CF_3 ；和

R^6 为氢。

15 12、权利要求 10 的化合物、其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体，其中

R^2 为 OH；

R^3 为 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ；

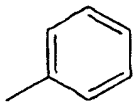
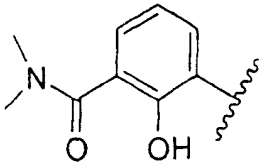
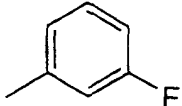
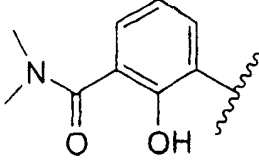
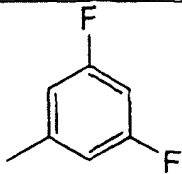
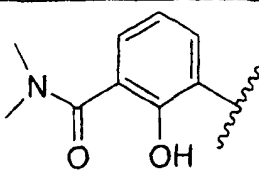
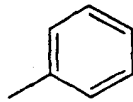
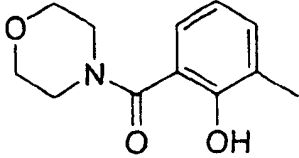
R^4 为氢；

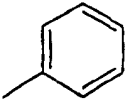
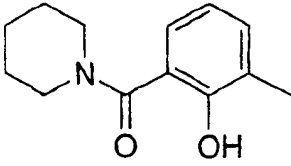
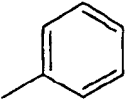
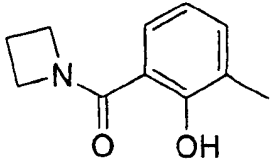
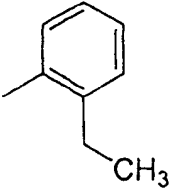
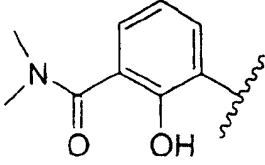
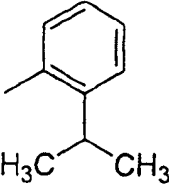
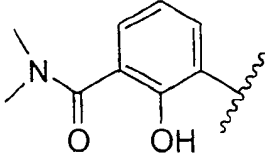
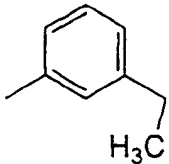
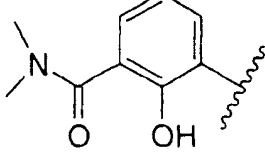
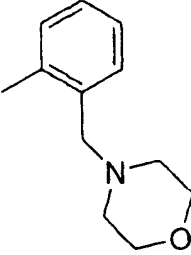
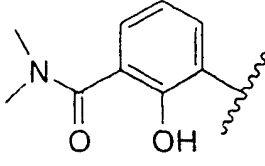
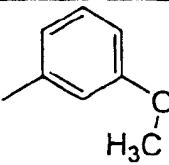
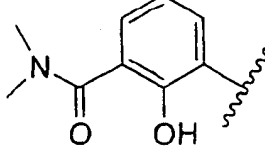
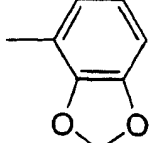
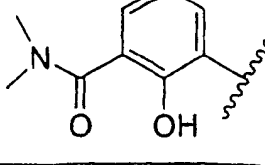
20 R^5 为氢，Cl 或 CF_3 ；和

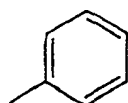
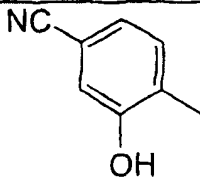
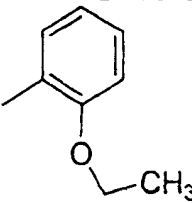
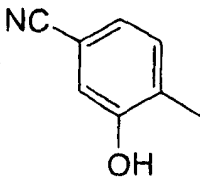
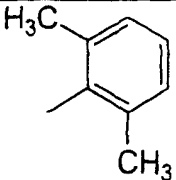
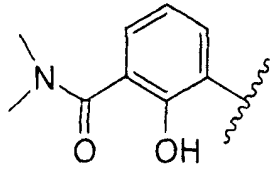
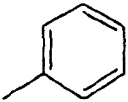
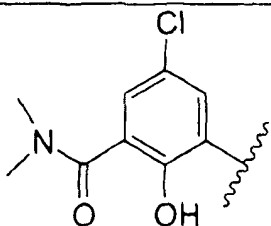
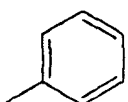
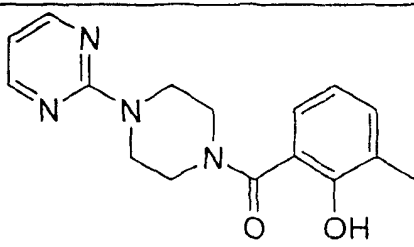
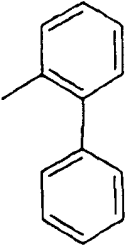
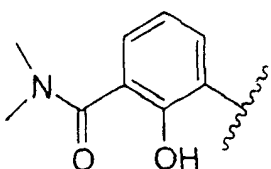
R^6 为氢。

13、权利要求 1 的化合物、其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体，其中

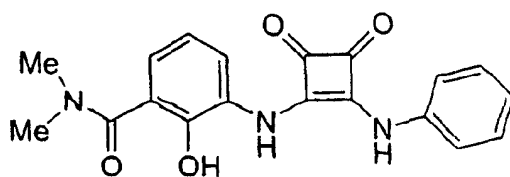
A 和 B 如下表所示：

实施例	A	B
20		
36		
37		
45		

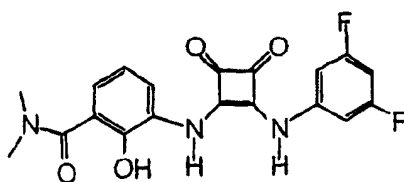
实施例	A	B
49		
50		
63		
64		
65		
66		
71		
74		

实施例	A	B
89		
90		
96		
		
		
		

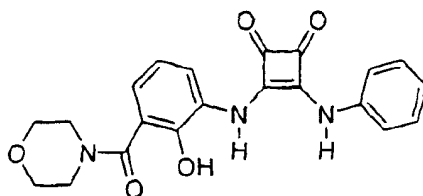
14、下列结构式的权利要求 13 的化合物，其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体。



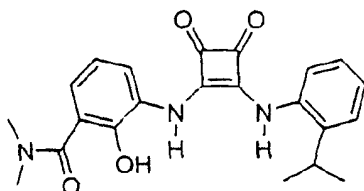
15、下列结构式的权利要求 13 的化合物，其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体。



5 16、下列结构式的权利要求 13 的化合物，其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体。

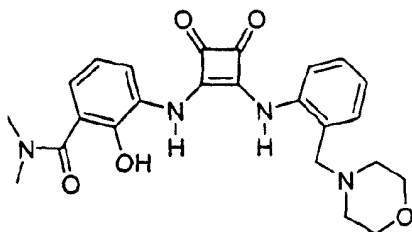


17、下列结构式的权利要求 13 的化合物，其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体。

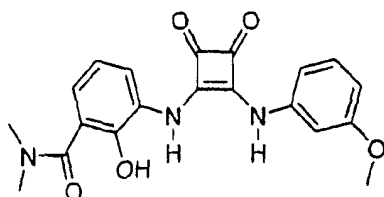


10

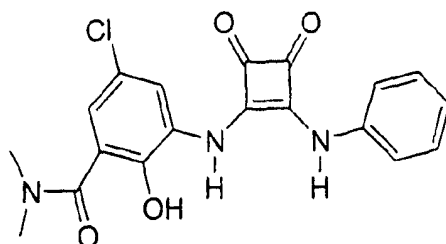
18、下列结构式的权利要求 13 的化合物，其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体。



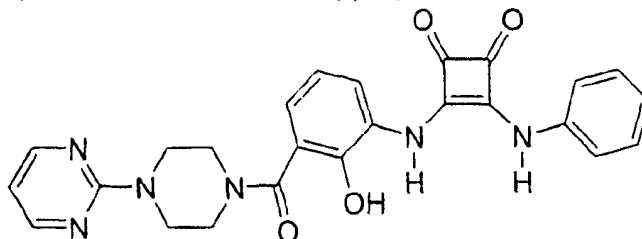
19、下列结构式的权利要求 13 的化合物，其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体。



20、下列结构式的权利要求 13 的化合物，其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体。



21、下列结构式的权利要求 13 的化合物，其前药，或者所述化合物或前药的可药用盐、溶剂化物或异构体。



22、药物组合物，含有：权利要求 1 的化合物、其前药、或者所述化合物或所述前药的可药用盐、溶剂化物或异构体，和可药用载体。

23、治疗趋化因子介导的疾病的方法，其中趋化因子与哺乳动物的 CXCR2 和/或 CXCR1 受体结合，包括：对需要的患者给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物、或者所述化合物或所述前药的可药用盐、溶剂化物或异构体。

24、治疗趋化因子介导的疾病的方法，其中趋化因子与哺乳动物的 CXC 受体结合，包括：对需要的患者给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物或者所述化合物或所述前药的可药用盐、溶剂化物或异构体。

25、权利要求 23 的方法，其中趋化因子介导的疾病选自：牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、成人呼吸疾病、关节炎、炎

性肠疾病、局限性回肠炎、溃疡性结肠炎、脓毒性休克、内毒素休克、革兰氏阴性败血症、毒性休克综合症、中风、心肾再灌注损伤、肾小球性肾炎或血栓形成、阿尔茨海默病、移植对宿主反应、同种移植排斥、疟疾、急性呼吸道综合症、延迟型过敏反应、动脉粥样硬化以及

5 脑和心脏血局部缺血。

26、治疗癌症的方法，包括：把治疗有效量的权利要求 1 的化合物、或者所述化合物或所述前药的可药用盐、溶剂化物或异构体给予需要的患者。

27、权利要求 26 的方法，其还包括对患者给予至少一种抗癌剂和

10 /或放疗。

28、权利要求 27 的方法，其中抗癌剂选自：烷基化试剂、抗代谢剂、天然产物及其衍生物、激素、抗激素、抗血管生成试剂、甾体和合成物。

29、抑制血管生成的方法，包括：把抗血管生成量的权利要求 1

15 的化合物、或者所述化合物或所述前药的可药用盐、溶剂化物或异构体给予需要的患者。

30、权利要求 29 的方法，其还包括对患者给予至少一种已知的抗血管生成试剂。

31、权利要求 30 的方法，其中已知的抗血管生成试剂选自：

20 Marimastat、AG3340、Col-3、Neovastat、BMS275291、酞咪哌啶酮、Squalamine、内皮抑素、SU-5416、SU-6668、干扰素- α 、抗-VEGF 抗体、EMD121974、CAI、白细胞间介素-12、IM862、血小板因子-4、Vitaxin、制管张素、苏拉明、TNP-470、PTK-787、ZD-6474、ZD-101、Bay 129566、CGS27023A、VEGF 受体激酶抑制剂、泰索蒂和紫杉醇。

32、治疗龈炎、呼吸病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波济氏肉瘤相关病毒和动脉粥样硬化的方法，包括：把治疗有效量的权利要求 1 的化合物、或者所述化合物或所述前药的可药用盐、溶剂化物或异构体给予需要的患者。

25

33、权利要求 23 的方法，其中趋化因子介导的疾病为血管生成性

30 眼疾病。

34、权利要求 33 的方法，其中血管生成性眼疾病选自：眼炎、早产儿视网膜病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性，优选湿型，以及角膜

新血管形成。

35、权利要求 26 的方法，其中癌性肿瘤为：黑素瘤、胃癌或非小细胞肺癌。

5 36、权利要求 35 的方法，其中还包括给予患者至少一种抗癌剂和/或放疗。

37、权利要求 36 的方法，其中抗癌剂选自：烷基化试剂、抗代谢剂、天然产物及其衍生物、激素、抗激素、抗血管生成试剂、甾体和合成物。

10 38、权利要求 37 的方法，其中抗血管生成试剂选自：Marimastat、AG3340、Col-3、Neovastat、BMS275291、酞咪哌啶酮、Squalamine、内皮抑素、SU-5416、SU-6668、干扰素- α 、抗-VEGF 抗体、EMD121974、CAI、白细胞间介素-12、IM862、血小板因子-4、Vitaxin、制管张素、苏拉明、TNP-470、PTK-787、ZD-6474、ZD-101、Bay 129566、CGS27023A、VEGF 受体激酶抑制剂、泰索蒂和紫杉醇。

15

作为 CXC 趋化因子受体拮抗剂的
3, 4-二-取代环丁烯-1, 2-二酮类化合物

5 发明背景

本发明涉及新的取代环丁烯二酮类化合物, 含有所述化合物的药物组合物, 所述化合物和组合物在治疗 CXC-趋化因子-介导的疾病中的应用。

趋化因子是由多种细胞释放的趋化细胞因子, 其用于把巨噬细胞、T-细胞、嗜酸性细胞、嗜碱细胞、嗜中性白细胞和内皮细胞吸引至炎症和肿瘤生长的部位。趋化因子主要分为两大类: 即 CXC-趋化因子和 CC-趋化因子。这种分类是根据开始的两个半胱氨酸是被单个氨基酸隔开(CXC-趋化因子)还是这两个半胱氨酸相邻(CC-趋化因子)。CXC-趋化因子包括白介素-8(IL-8)、嗜中性白细胞-激活蛋白-1(NAP-1)、嗜中性白细胞-激活蛋白-2(NAP-2) $\text{GRO}\alpha$ 、 $\text{GRO}\beta$ 、 $\text{GRO}\gamma$ 、ENA-78、IP-10、MIG 和 PF4。CC 趋化因子包括 RANTES、MIP-1 α 、MIP-2 β 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、MCP-2、MCP-3、GCP-2 和 eotaxin。已知趋化因子家族的各个成员结合至少一种趋化因子受体, 通常来说, CXC 趋化因子结合 CXCR 类受体的成员, CC 趋化因子结合 CCR 类受体的成员。例如, IL-8 结合 CXCR-1 和 CXCR-2 受体。

由于 CXC-趋化因子促进中性白细胞的蓄积和活化, 因而这些趋化因子与许多急性和慢性炎症疾病有关, 包括牛皮癣和类风湿性关节炎, Baggiolini 等., FEBS Lett. 307, 97(1992); Miller 等., Crit. Rev. Immunol. 12, 17(1992); Oppenheim 等., Annu. Rev. Immunol. 9, 617(1991); Seitz 等., J. Clin. Invest. 87, 463(1991); Miller 等., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427(1992); Donnelly 等., Lancet 341, 643(1993)。

ELRCXC 趋化因子[包括 IL-8、 $\text{GRO}\alpha$ 、 $\text{GRO}\beta$ 、 $\text{GRO}\gamma$ 、NAP-2 和 ENA78 (Strieter 等. 1995 JBC 270, 第 27348-57 页)]也与许多肿瘤血管生成(新血管生长)的诱导有关。据信所有这些趋化因子通过结合 7 跨膜 G-蛋白质结合受体 CXCR2(又名 IL-8RB)发挥其作用, 同时 IL-8 还结合 CXCR1(又名 IL-8RA)。因此, 它们具有血管生成活性的原因是结合

并活化 CXCR2 引起的, 并且还可能是 IL-8 结合 CXCR1 引起的, 它们表达于周围血管的血管内皮细胞 (ECs) 表面。

已经表明: 许多不同类型的肿瘤产生 ELRCXC 趋化因子, 并且这些趋化因子的生成与一种更具攻击性的表型有关 (Inoue 等, 2000 Clin Cancer Res 6 第 2104-2119 页), 并且预后不良 (Yoneda 等, 1998 J Nat Cancer Inst 90 第 447-454 页)。趋化因子是有效的趋化性因子, 已经表明: ELRCXC 趋化因子能够诱导 EC 趋药性。因此, 这些趋化因子可能诱导内皮细胞的趋药性, 使它们趋向肿瘤生成部位。这可能是肿瘤诱导血管生成的关键步骤。CXCR2 抑制剂或者 CXCR2 和 CXCR1 的双重抑制剂能够抑制 ELRCXC 趋化因子的血管生成活性, 因此抑制肿瘤的生长。已经显示抗肿瘤活性的抗体包括 IL-8 抗体 (Arenberg 等, 1996 J Clin Invest 97 第 2792-2802 页)、ENA-78 抗体 (Arenberg 等, 1998 J Clin Invest 102 第 465-72 页) 和 GRO α 抗体 (Haghnegahdar 等, J. Leukoc Biology 2000 67 第 53-62 页)。

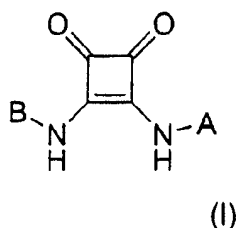
许多肿瘤细胞也显示能够表达 CXCR2, 因此当肿瘤细胞分泌 ELRCXC 趋化因子时也能够刺激它们自身的生长。因此, 在降低血管生成的同时, CXCR2 抑制剂可直接抑制肿瘤细胞的生长。

因此, 对于开发新的抗炎剂和抗肿瘤试剂, CXC-趋化因子受体是非常有价值的靶子。

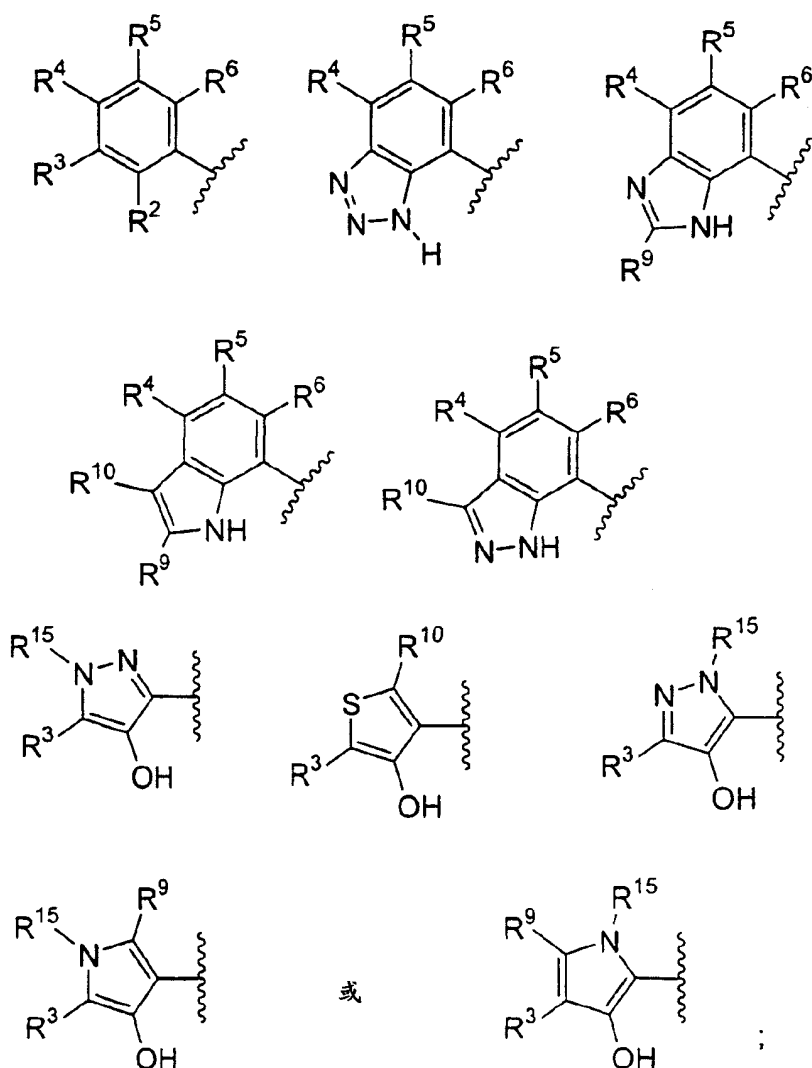
仍然需要能够介导 CXC-趋化因子受体活性的化合物。IL-8 受体结合抑制剂有助于改善与 IL-8 生成增加 (其涉及把嗜中性白细胞和 T-细胞亚型趋化至炎症部位和肿瘤生成部位) 有关的病症。

发明概述

本发明提供下列式 (I) 结构所示的新型化合物, 其前药、或者所述化合物或所述前药的可药用盐、溶剂化物或异构体,



其中 A 为未取代或取代的芳基或者未取代或取代的杂芳基；
B 为



R^2 为氢、OH、C(O)OH、SH、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHSO_2NR^7R^8$ 、 $NHSO_2R^7$ 、
5 C(O) NR^7R^8 、C(O) NR^7OR^8 、 OR^{13} 或者未取代或取代的杂环酸性官能团；

R^3 和 R^4 可相同或不同，其独立地为氢、卤素、烷氧基、OH、 CF_3 、
OCF₃、 NO_2 、C(O) R^7 、C(O) OR^7 、C(O) NR^7R^8 、 $SO_{(1)}NR^7R^8$ 、 $SO_{(1)}R^7$ 、C(O) NR^7OR^8 、
 $R^8-C=N-OR^7$ 、氰基、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基或者
未取代或取代的杂芳基；

10 R^5 和 R^6 可相同或不同，其独立地为氢、卤素、烷基、烷氧基、 CF_3 、
OCF₃、 NO_2 、C(O) R^7 、C(O) OR^7 、C(O) NR^7R^8 、 $SO_{(1)}NR^7R^8$ 、C(O) NR^7OR^8 、
氰基、未取代或取代的芳基或者未取代或取代的杂芳基；

R^7 和 R^8 可相同或不同, 其独立地为氢、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的烷基芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的环烷基、羧烷基、氨基烷基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的杂芳基烷基或者未取代或取代的杂烷基芳基; 或者

5 R^7 、 R^8 与所述 NR^7R^8 和 NR^7OR^8 上的氮原子一起可形成 3-7 元环, 所述环还可在环上另外含有 1-3 个其它杂原子作为环原子; 并且所述环可以是未取代环, 也可以是被一个或者多个相同或不同基团取代的环, 其中各个基团独立地选自羟基、氰基、羧基、羟基烷基、烷氧基、
10 COR^7R^8 或氨基烷基;

R^9 和 R^{10} 可相同或不同, 其独立地为氢、卤素、 CF_3 、 OCF_3 、 NR^7R^8 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 OH 、 $C(O)OR^7$ 、 SH 、 $SO_{(t)}NR^7R^8$ 、 SO_2R^7 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHSO_2NR^7R^8$ 、 $NHSO_2R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7OR^8$ 、 OR^{13} 或者未取代或取代的杂环酸性官能团;

15 R^{13} 为 COR^7 ;

R^{15} 为氢、 OR^{13} 、或者未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的环烷基或者未取代或取代的烷基; 以及

t 为 1 或 2。

20 本发明另一方面是含有式 (I) 化合物和可药用载体或稀释剂的药物组合物。

本发明另一方面是治疗哺乳动物 α -趋化因子介导的疾病的方法, 其包括对需要的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐或其溶剂化物。

25 本发明另一方面是治疗癌症的方法, 包括: 把治疗有效量的 (a) 式 (I) 化合物和 (b) 影响微管的试剂或抗肿瘤剂或抗血管生成试剂或 VEGF 受体激酶抑制剂或抗 VEGF 受体的抗体或干扰素和/或 (c) 辐射线同时或顺序地给予需要的患者。

在优选的实施方案中, 式 (I) 化合物与下列抗肿瘤剂之一联合: 吉
30 西他宾、紫杉醇 (Taxol®)、5-氟尿嘧啶 (5-FU)、环磷酰胺 (Cytosan®)、替莫唑胺、taxotere 或长春新碱。

在另一个优选的实施方案中, 本发明提供治疗癌症的方法, 包括:

同时或者顺序地给与有效量的(a)式(I)化合物和(b)影响微管的试剂(例如紫杉醇)。

优选实施方案的描述

除非另有说明,本申请说明书和权利要求书应用下列定义。另外,5 此处应用的所有技术术语和科技术语具有本发明所属技术领域技术人员通常理解的意义。无论一个术语独自应用或者与其它术语组合应用均具有这些定义。因此,“烷基”的定义适用于“烷基”和“烷氧基”的“烷基”部分。

当任何变量(例如芳基、 R^1)在任何结构中出现一次以上时,其在各个情况下的定义独立于其在所有其它情况下的定义。而且,如果取代基和/或变量的组合能够导致稳定的化合物,则这样的组合也是允许的。10

在措辞“未取代或取代的”中的术语“取代”是指被一个或多个相同或不同的基团任选取代,所述基团独立地选自:卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、芳基、环烷基、COO烷基、COO芳基、甲酰氨基、巯基、芳基烷基、烷基芳基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基亚磺酰氨基、烷基亚磺酰氨基、杂芳基、羧基、羧烷基、杂芳基烷基、杂烷基芳基和芳氧基。术语“取代”还指芳环上两个相邻的环碳原子被亚甲二氧基取代,或者芳环上两个15 相邻的碳原子稠合成碳环或杂环。20

烷基表示具有指定碳原子数目的直链或支链饱和烃链。如果没有指明碳原子数目,则意为1-6个碳原子。烷基的代表性例子包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基等。

术语“环烷基”指含有3-10个碳原子、优选5-10个碳原子的非芳香的单环和多环系统。通过用一个或多个相同或不同的取代基置换环上有效的氢原子,则环烷基可以在环上任选地被取代。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基和环己基等。多环环烷基的非限制性实例包括:1-萘烷基、降冰片烷基和金刚烷基(adamantyl)等。25

术语卤素或卤指氟、氯、溴或碘。

芳基指具有一个或两个芳环的单环或双环系统,所述芳基包括但不限于:苯基、萘基、茚基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、蒽基和芴基等。30

术语杂环或杂环环指含有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的有 3-7 个原子的非芳香杂环，例如环氧乙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、吡咯烷、哌啶、哌嗪、四氢吡啶、四氢嘧啶、四氢噻吩、四氢噻喃、吗啉、乙内酰脲、戊内酰胺和吡咯烷酮等。

- 5 杂芳基指含有 1-3 个杂原子的 5 元或 10 元单芳环或者苯并稠合的芳环，其中杂原子独立地选自：O-、-S 和 -N=，条件是：所述环不含有相邻的氧和/或硫原子。杂芳基可以是未取代的，也可以被 1、2 或 3 个取代基取代，其中所述取代基独立地选自低级烷基、卤素、氰基、硝基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羧基、羧烷基、甲酰氨基、巯基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基。
- 10

- 术语杂环酸性官能团包括吡咯、咪唑、三唑和四唑等。这样的基团可以是未取代的，也可以被 1、2 或 3 个取代基取代，其中所述取代基独立地选自：低级烷基、烷基、环烷基、卤素、氰基、硝基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羧基、羧烷基、氨基甲酰基烷基、COOH、COO
- 15 烷基、COO 芳基、甲酰氨基、巯基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、氨基烷氧基、二烷基氨基、磺酰基、亚磺酰氨基、芳基、杂环烷基和杂芳基。

N-氧化物可以在 R 取代基的叔氮原子上形成，也可以在杂芳基环取代基的 =N-上形成，它们包含在式 I 化合物中。

- 20 此处所用的术语“组合物”包括含有特定量特定成分的产品，并且包括直接或间接来源于特定量特定成分组合得到的产品。

- 此处所用的术语“前药”指在体内迅速转变成上式的母化合物的化合物，例如通过在血液中水解进行转变。关于“前药”的充分论述可参见：T. Higuchi 和 V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series; 和 Edward B. Roche, 编., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。这两篇文献在此引入作为参考。
- 25

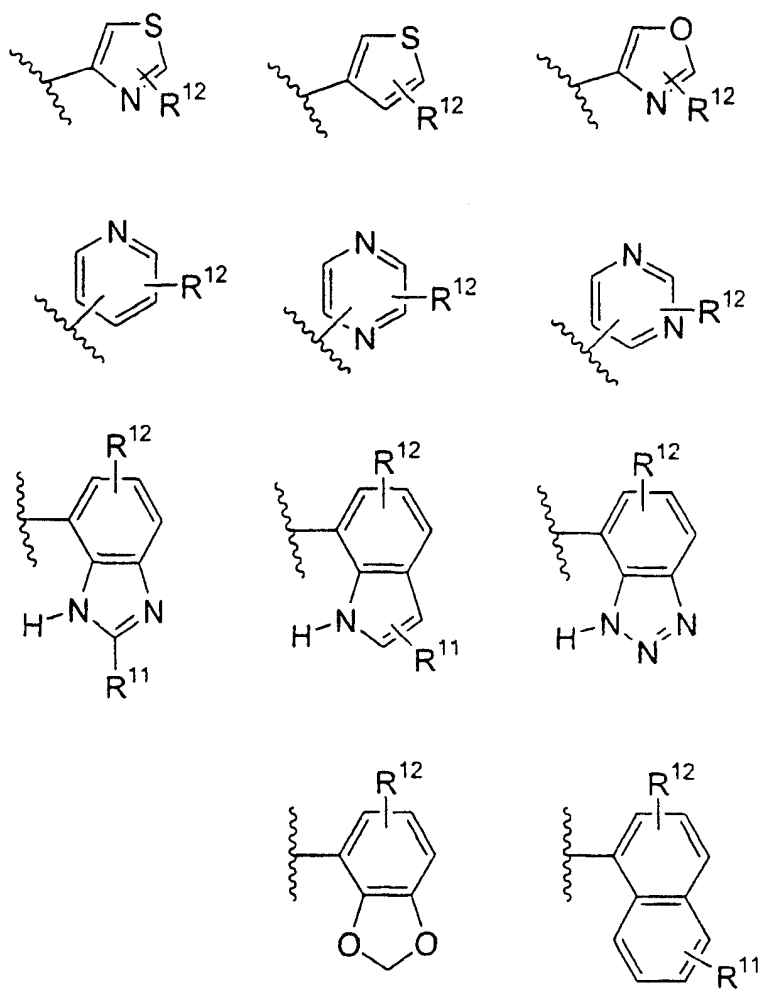
- 对于具有至少一个不对称碳原子的本发明化合物来说，所有异构体包括非对映体、旋光对映体和内旋异构体均被认为是本发明的一部分。本发明包括 d 和 l 异构体的纯化形式及其混合物，包括外消旋混合物。可以应用常规技术，或者通过分离式 I 化合物的异构体来制备
- 30

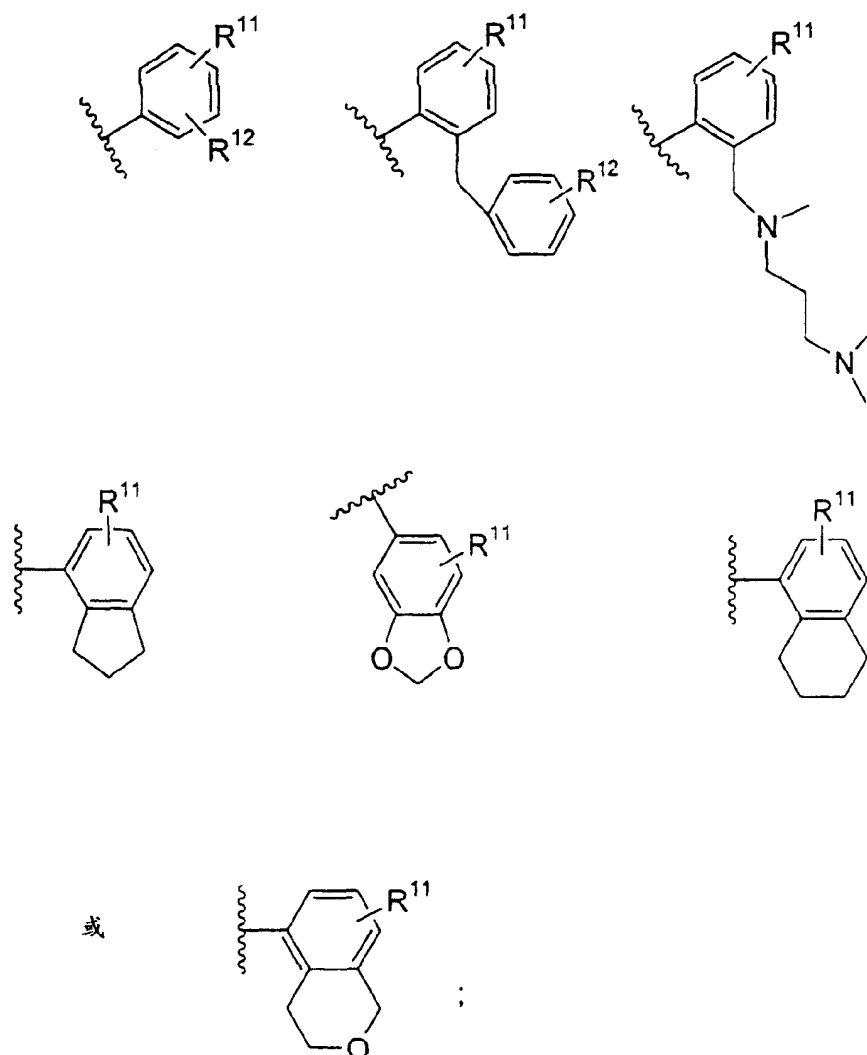
异构体。

式 I 化合物可以是非溶剂化形式，也可以是溶剂化形式，例如水合物形式。通常就本发明目的来说，与可药用溶剂（例如水和乙醇等）形成的溶剂化物形式与非溶剂化形式是等价的。

- 5 式 I 化合物可以与有机和无机的酸或碱形成可药用盐。用于形成盐的合适的酸的例子包括：盐酸、硫酸、磷酸、醋酸、柠檬酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸和本领域技术人员熟知的其它无机物和羧酸。把游离碱形式化合物与足够量的用于产生盐的合适酸按照常规方式反应制备盐。可以通过用
- 10 合适碱的稀水溶液处理所述盐使游离碱形式化合物再生，其中所述碱的例子包括：氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钾、氨或碳酸氢钠。中性形式在某些物理性质（例如在极性溶剂中的溶解度）上不同于其相应的盐形式，但在其它方面就本发明的目的来说盐与其相应的中性形式是等价的。

- 15 在优选的式 I 化合物中，A 选自下列基团：

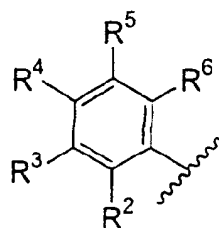




其中

- R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同, 其独立地为 H、OH、卤素、氰基、 CF_3 、 CF_3O 、 NR^7R^8 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 CO_2R^7 、 OR^7 、 $SO_{(t)}NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_{(t)}R^8$ 、 COR^7 、和取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、芳氧基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、杂环烷基、羟基烷基、烷基氨基 COO 烷基、氨基烷氧基、烷氧基氨基烷基和氨基烷基; 并且

B 为



其中

R²选自：OH、NHC(O)R⁷和NHSO₂R⁷；

R³选自：SO₂NR⁷R⁸、NO₂、CN、C(O)NR⁷R⁸和SO₂R⁷；

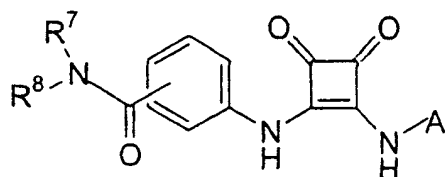
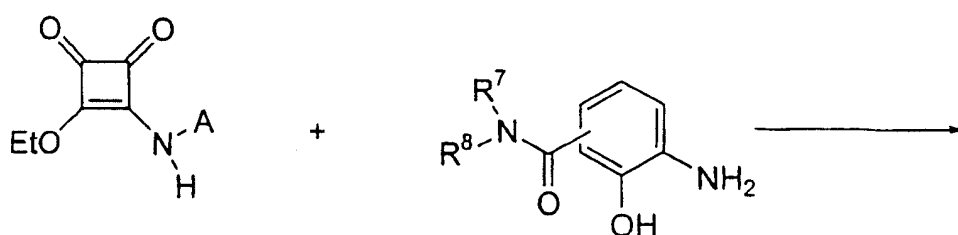
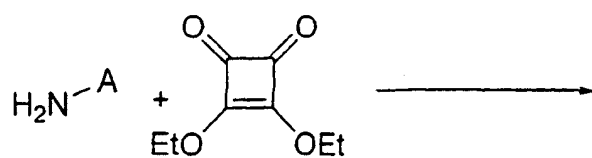
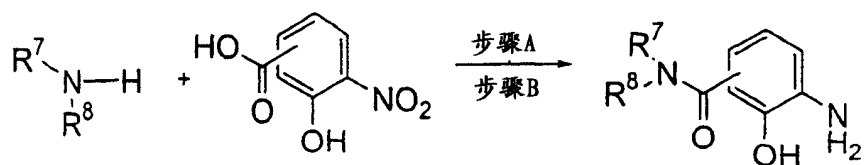
5 R⁴选自：H、NO₂、CN和CF₃；

R⁵选自：H、CF₃、卤素和CN；以及

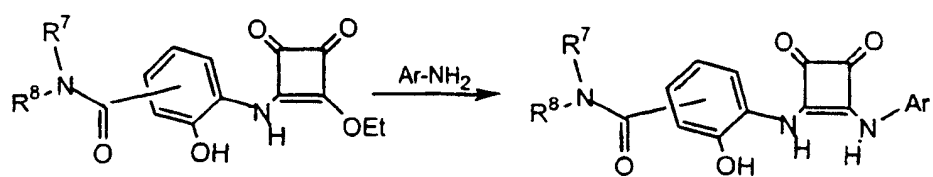
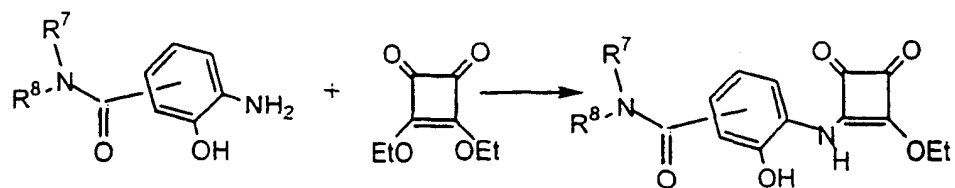
R⁶选自：H和CF₃。

可以在下列反应方案以及制备方法和实施例中按照本领域技术人员已知的方法制备式(I)化合物。

10 方案 1



方案 2



制备式 I 化合物的通常过程如下所述:

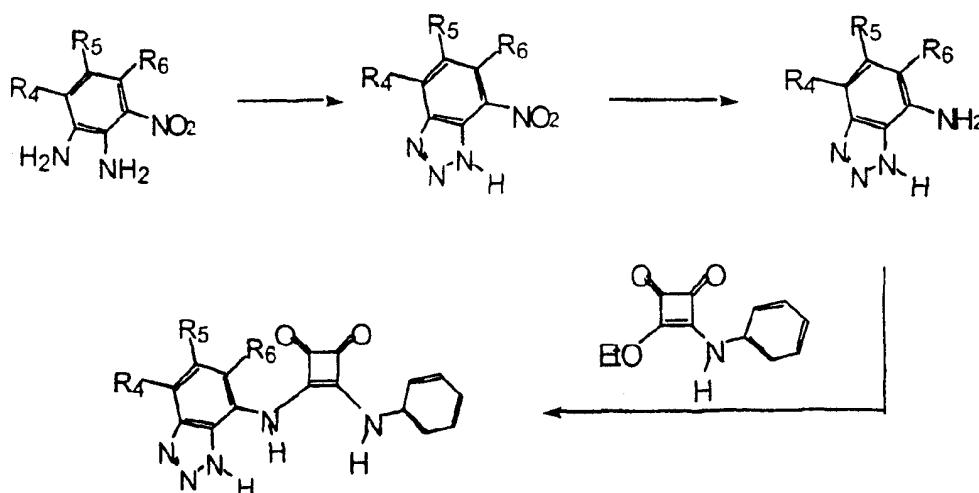
方案 1

在标准偶合条件下, 让胺与硝基水杨酸发生缩合反应(步骤 A), 然后在合适的催化剂存在下, 在氢气环境下, 还原得到的硝基苯甲酰胺(步骤 B)。合成最终目标化合物需要的剩余部分制备如下: 用市售的方形酸二乙酯与芳胺发生缩合反应得到苯氨基乙氧基方形酸酯产物。然后让此中间体与前面制得的氨基苯甲酰胺发生缩合反应制备得到需要的趋化因子拮抗剂(方案 1)。

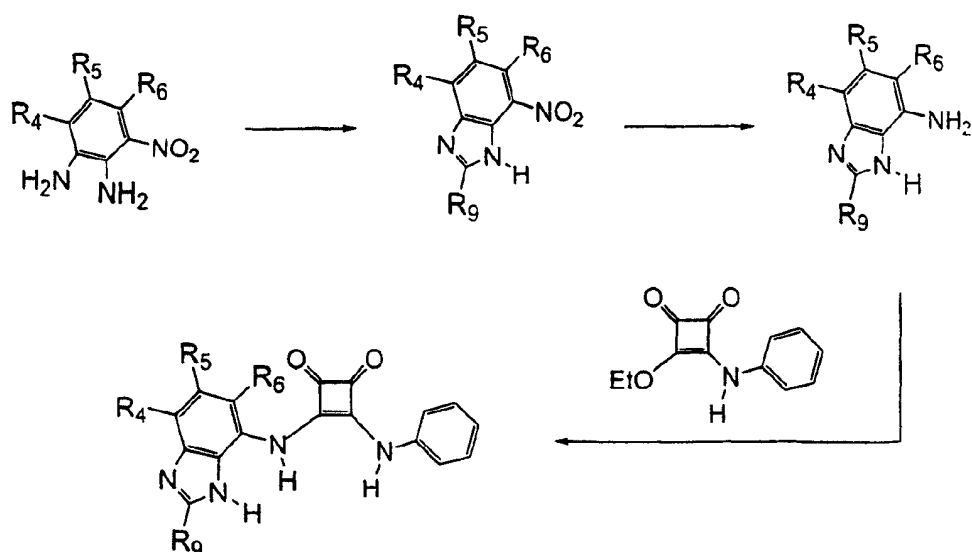
方案 2

或者, 首先用市售的方形酸二乙酯与方案 1 的氨基苯甲酰胺发生缩合反应得到交替的单乙氧基中间体。然后让该中间体与芳胺或杂芳胺发生缩合反应得到需要的趋化因子拮抗剂。

方案 3



方案 4



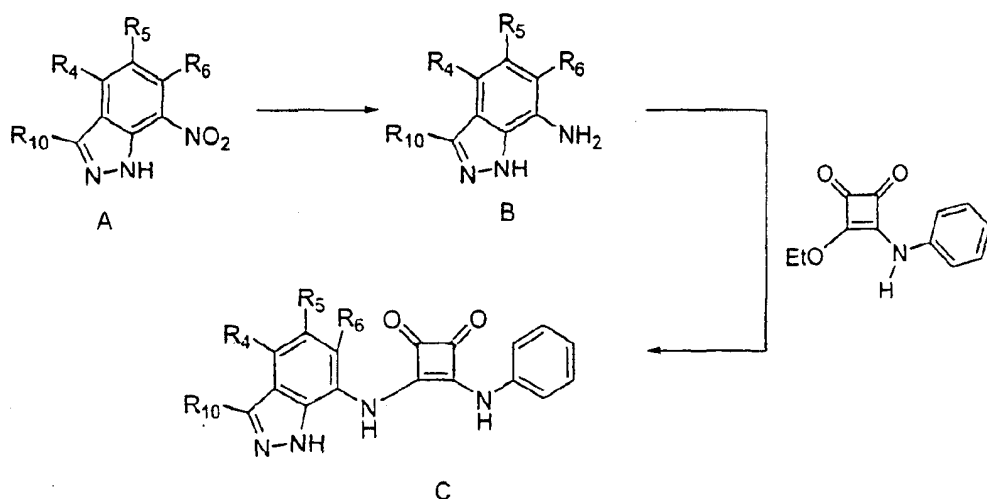
方案 3

- 式(I)的苯并三唑化合物制备如下：60℃下，在乙酸中搅拌硝基苯二胺与亚硝酸钠，得到硝基苯并三唑中间体(方案3)。在钯催化剂和氢气的存在下，还原硝基，得到胺化合物。再用前面制备的苯氨基乙氧基方形酸酯(方案1)与此中间体缩合得到需要的趋化因子拮抗剂。

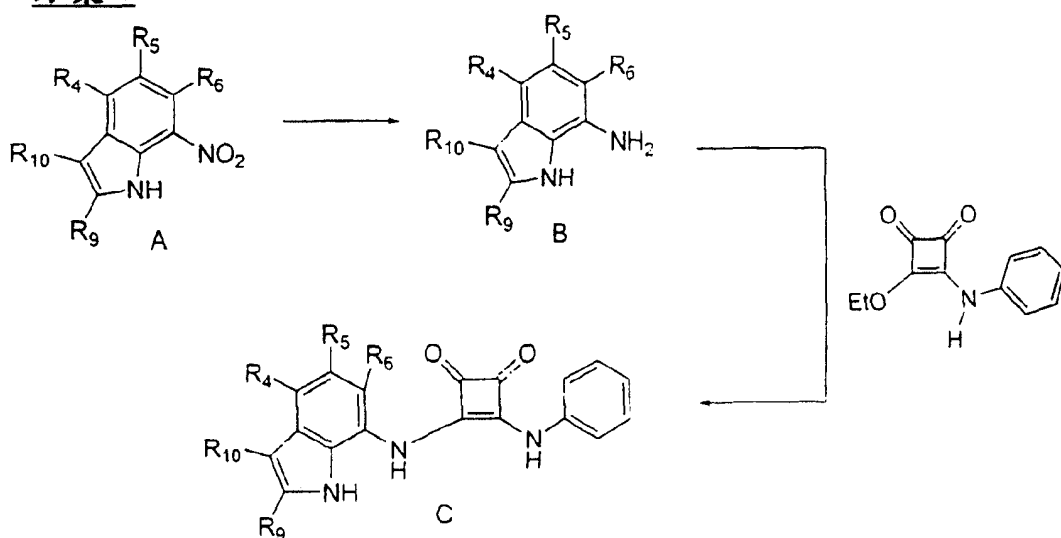
方案 4

- 硝基苯二胺与酸酐或活性酸在回流状态下发生缩合反应得到苯并咪唑中间体(方案4)，然后用氢气和钯催化剂还原，再与前面制备的苯氨基乙氧基方形酸酯(方案1)进行缩合得到苯并咪唑趋化因子拮抗剂。

方案 5



方案 6



5 方案 5

按照方案 5, 通过下列方法可以制备式(I)的吲唑结构: 把硝基吲唑 A 还原 (J. Am. Chem. Soc. 1943, 65, 1804-1805) 得到氨基吲唑 B, 然后与前面制备的苯氨基乙氧基方形酸酯 (方案 1) 缩合。

方案 6

10 按照方案 6, 通过下列方法可以制备式(I)的吲唑结构: 把硝基吲唑 A 还原 (J. Med. Chem. 1995, 38, 1942-1954) 得到氨基吲唑 B, 然后与前面制备的苯氨基乙氧基方形酸酯 (方案 1) 缩合。

生物学实施例

本发明的化合物能够用于治疗 CXC 趋化因子介导的疾病和病症。用下列体外测试方法证明本发明化合物抑制 IL-8 和 GRO- α 趋化因子的能力，从而证明了实用性。

5 受体结合测试：

CXCR1 SPA 测试

在 96 孔板的各个孔中，在 CXCR1 测试缓冲液 (25 mM HEPES, pH 7.8, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 125 mM NaCl, 0.1 % BSA) (Sigma) 中制备 10 μg hCXCR1-CHO 超表达膜 (Biosignal) 和 200 μg /孔 WGA-SPA 珠粒 (Amersham) 的反应混合物 100 μl 。在 CXCR1 测试缓冲液中制备 0.4 nM 配体原液 [^{125}I]-IL-8 (NEN)。在 DMSO (Sigma) 中制备 20 $\times$ 测试化合物原液。在 CXCR2 测试缓冲液中制备 6 $\times$ IL-8 (R & D) 的原液。按下列用量把上述各种溶液加入到 96 孔测试板 (PerkinElmer)：10 μl 测试化合物或 DMSO、40 μl CXCR1 测试缓冲液或 IL-8 原液、100 μl 反应混合物、50 μl 配体原液 (最终 [配体] = 0.1 nM)。在板振荡器上振荡该测试板 5 分钟，温育 8 小时后用 Microbeta Trilux 计数器 (PerkinElmer) 测定每孔的 cpm 数量，测定总结合-NSB (250 nM IL-8) 的 % 抑制，计算出 IC_{50} 值。

CXCR2 SPA 测试

20 在 96 孔板的各个孔中，在 CXCR2 测试缓冲液 (25 mM HEPES, pH 7.4, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2) 中制备 4 μg hCXCR2-CHO 超表达膜 (Biosignal) 和 200 μg /孔 WGA-SPA 珠粒 (Amersham) 的反应混合物 100 μl 。在 CXCR2 测试缓冲液中制备 0.4 nM 配体原液 [^{125}I]-IL-8 (NEN)。在 DMSO (Sigma) 中制备 20 $\times$ 测试化合物原液。在 CXCR2 测试缓冲液中制备 6 $\times$ GRO- α (R & D) 的原液。按下列用量把上述各种溶液加入到 96 孔测试板 (PerkinElmer 或 Corning)：10 μl 测试化合物或 DMSO、40 μl CXCR2 测试缓冲液或 GRO- α 原液、100 μl 反应混合物、50 μl 配体原液 (最终 [配体] = 0.1 nM)。如果在 DMSO 中制备 40 $\times$ 测试化合物的原液，则仍然应用上述方案，但应用 5 μl 测试化合物或者 DMSO 和 45 μl CXCR2 测试缓冲液。在板振荡器上振荡该测试板 5 分钟，温育 2-8 小时后，用 Microbeta Trilux 计数器 (PerkinElmer) 测定每孔的 cpm 数量，测定总结合减去非特异性结合的 % 抑制值 (250 nM Gro- α 或 50 μM 拮抗剂)，

计算出 IC_{50} 值。

钙荧光测试 (FLIPR)

以 10,000 细胞/孔的浓度, 在 Poly-D-Lysine Black/Clear 板 (Becton Dickinson) 上, 接种用 hCXCR2 和 $G\alpha_i/q$ 稳定转染的 HEK 293 细胞, 在 5% CO_2 和 37℃ 下温育 48 小时。然后在 Dye Loading Buffer (1% FBS, HBSS w. Ca & Mg, 20 mM HEPES (Cellgro), Probenicid (Sigma)) 中与 4mM fluo-4, AM (分子探针) 温育该培养物 1 小时。用洗涤缓冲液 (HBSS w Ca, & Mg, 20 mM HEPES, Probenicid (2.5 mM)) 洗涤该培养物 3 次, 然后加入 100 μ l/孔 洗涤缓冲液。

10 在温育期间, 在 0.4%DMSO (Sigma) 和洗涤缓冲液中制备化合物作为 4 $\times$ 原液, 然后加入到它们在第 1 个滴加板 (addition plate) 的相应孔中。在洗涤缓冲液 + 0.1%BSA 中制备 IL-8 或 GRO- α (R&D 系统) 浓缩物 4 $\times$, 将其加入到它们在第 2 个滴加板的相应孔中。

然后把培养物板和两个滴加板放置到 FLIPR 成像系统中, 测定加入化合物然后加入配体后的钙荧光变化。简单地说, 把 50 μ l 化合物溶液或 DMSO 溶液加入到相应孔中, 用 FLIPR 测定钙荧光变化 1 分钟。在该仪器中温育 3 分钟后, 加入 50 μ l 配体, 用 FLIPR 仪器测定钙荧光变化 1 分钟。测定各个刺激曲线下的面积, 所得数值用于测定化合物 (激动剂) 的 % 刺激值和对配体 (0.3 nM IL-8 或 GRO- α) 的总钙应答的 % 抑制值, 计算出测试化合物的 IC_{50} 值。

293-CXCR2 的趋化性测试

应用 Fluoriblok inserts (Falcon) 进行对 293-CXCR2 细胞 (HEK-293 细胞超表达的人 CXCR2) 的趋化性测试。此处所用的标准方法如下:

- 25 1. 在 37℃ 下, 用胶原 IV (2 μ g/ml) 包敷插入片断 2 小时。
2. 除去胶原, 空气干燥插入片断过夜。
3. 用 10 μ M 钙黄绿素 AM (分子探针) 标记细胞 2 小时, 在含有 2%FBS 的完全培养基中进行标记。
- 30 4. 用最小量的培养基 (0.1%BSA) 稀释化合物, 置于到插入片断中, 其中插入片断放置到 24 孔板的孔中。在所述孔中, IL-8 在最少量培养基中的浓度为 0.25nM。洗涤细胞, 将其重新悬浮于最少量培养基中, 以 50,000 细胞/插入片断的浓度放置到插入片断中。

5. 把板温育 2 小时，除去插入片断，放置到新的 24 孔中。在激发 = 485nm 和发射 = 530nm 处测定荧光。

细胞毒性试验

在 293-CXCR2 细胞上进行 CXCR2 化合物的细胞毒性试验。在高浓度下测试毒性的化合物浓度，以确定它们是否能够用于结合中的进一步评价和细胞基测试。方法如下：

1. 在完全培养基中，以 5000 细胞/孔的浓度，把 293-CXCR2 细胞固定过夜。

2. 用最少量培养基 w/0.1%BSA 稀释化合物。倾掉完全培养基，加入化合物稀释液。把板温育 4、24 和 48 小时。用 10uM 钙黄绿素 AM 标记细胞 15 分钟，以测定细胞生存力。测定方法与上述相同。

软琼脂测试

把 10,000 SKMEL-5 细胞/孔放置到含有各种稀释化合物的完全培养基和 1.2%琼脂的混合物中。琼脂的最终浓度为 0.6%。21 天后，用 MTT 溶液 (1mg/ml, 在 PBS 中) 染色能存活的细胞集落。然后扫描板，测定集落数目和大小。比较总面积对化合物浓度，测定 IC₅₀ 值。

对于本发明化合物，CXCR2 受体结合活性范围为约 1nM 至约 10,000nM。优选地，本发明化合物的结合活性范围为约 1nM 至 1,000nM，更优选约 1-500nM，最优选约 1nM 至 100nM。

含有该活性成分的药物组合物可以是适于口服的形式，例如：片剂，锭剂，糖锭，水悬浮液或油悬浮液，可分散粉剂或粒剂，乳剂，硬或软胶囊，或糖浆剂或酏剂。可以按照药物组合物制备领域已知的任何方法制备口服组合物，为了提供口感好和药理学优良的制剂，这种组合物可以含有一种或多种选自下列物质的试剂：甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂。片剂含有活性成分和适合制备片剂的非毒性药用赋形剂。例如，这些赋形剂可以是：惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，如玉米淀粉或藻酸；粘合剂，如淀粉、明胶或阿拉伯胶；以及润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以不包衣，也可以用已知技术包衣，以延迟其在胃肠道中的崩解和吸收，因此能够在较长时间产生持久作用。例如，可以应用延时材料，如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。还可以按照 US4,256,108、US4,166,452 和 US4,265,874 中记载的方法对其进

行包衣，以形成控释的渗透性治疗片剂。

口服制剂还可以是硬明胶胶囊，其中活性成分和惰性固体稀释剂混合，所述惰性固体稀释剂的例子为：碳酸钙、磷酸钙或高龄土；也可以是软明胶胶囊，其中活性成分与水或油基质（例如花生油、液体石蜡或橄榄油）混合。

水悬浮液含有活性成分和适于制备水悬浮液的赋形剂。这种赋形剂为：悬浮剂，如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂可以是天然磷脂，如卵磷脂，也可以是氧化烯与脂肪酸的缩合产物，如聚氧乙烯硬脂酸酯，或者是氧化乙烯与长链脂肪醇的缩合产物，如十七烯氧十六烷醇，或者是氧化乙烯与由脂肪酸和己糖醇形成的部分酯的缩合产物，如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯，或者是氧化乙烯与由脂肪酸和己糖醇脱水物形成的部分酯的缩合产物，如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水悬浮液还可含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸的乙酯或正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂，例如蔗糖、糖精或天冬甜素。

油悬浮液可以通过把活性成分悬浮于植物油或矿物油中配制，所述植物油的例子包括：花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，矿物油的例子为液体石蜡。油悬浮液可以含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。为了提供口感好的口服制剂，还可以加入甜味剂（例如上述甜味剂）和调味剂。可以通过加入抗氧化剂（例如抗坏血酸）保存这些组合物。

适于通过加入水制备水悬浮液的可分散性粉末和颗粒提供与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混和的活性成分。合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂如上所述。还可以存在另外的赋形剂，例如甜味剂、调味剂和着色剂。

本发明的药物组合物也可以是水包油型乳剂形式。其中油相可以是植物油（例如橄榄油或花生油）或矿物油（例如液体石蜡）或它们的混合物。合适的乳化剂可以是天然磷脂，例如大豆磷脂、卵磷脂和由脂肪酸与己糖醇脱水物形成的酯或部分酯，如脱水山梨糖醇单油酸酯，和所述部分酯与氧化乙烯形成的缩合产物，如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可以含有甜味剂和调味剂。

可以用甜味剂（例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖）配制糖浆剂和酏剂。这样的制剂还可以含有缓和剂(demulcent)、防腐剂、调味剂和着色剂。

5 药物组合物可以是无菌注射用水悬浮液或油悬浮液。可以按照本领域已知的方法，应用上述合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该悬浮液。无菌注射用制剂还可以是在非肠道的非毒性稀释剂或溶剂中的无菌注射用溶液或悬浮液，例如在 1, 3-丁二醇中的溶液。在这些可接受的赋形剂和溶剂中，可以应用水、Ringer's 溶液和等渗氯化钠溶液。另外，常常应用无菌的非挥发性油作为溶剂或悬浮基质。为此目的，
10 可以应用任何温和的非挥发性油，例如合成的甘油单酯或二酯。另外，在注射用制剂中可以应用脂肪酸，例如油酸。

本发明组合物也可以是经直肠给药的栓剂。可以把药物与合适的非刺激性赋形剂混合制备所述组合物，其中所述非刺激性赋形剂在常温下是固体，但在直肠温度环境中是液体，因此在直肠中会熔融，从而释放出药物。这样的材料是可可脂和聚乙二醇。
15

就局部应用来说，可以应用含有本发明化合物的乳膏、软膏、凝胶、溶液或悬浮液等。（就该应用目的来说，局部应用应该包括洗口剂和漱口剂）。

本发明化合物可通过局部应用合适的鼻内赋形剂通过鼻内给药剂型给药；或者应用本领域普通技术人员公知的透皮贴剂形式，以经皮方式给药。以透皮传递系统的形式给药，在整个剂量过程中，药物剂量当然是连续的，而不是间断的。本发明的化合物也可以是应用基质的栓剂，其中所述基质的例子为：可可脂、甘油胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物和聚乙二醇脂肪酸酯。
20

25 利用本发明化合物的剂量的选择取决于许多因素，包括：患者的类型、种类、重量、性别和医学状况；要治疗疾病的严重程度；给药途径；患者的肝肾功能；和应用的具体化合物。普通技术的医务工作者或者兽医工作者能够容易地决定和规定用于预防、抵抗、抑制或逆转病症进展所需要的药物有效量。获得效果而又不产生毒性范围内的
30 药物浓度最佳方式要求基于药物对靶向部位有效性的动力学方案。这需要考虑药物的分布、平衡和消除。优选地，用于本发明方法的本发明化合物的剂量为：0.01-1000 mg/成人/天。最优选地，剂量范围是

0.1-500mg/天。就口服给药来说,对治疗患者的用于症状的剂量,优选组合为含有0.01-1000mg活性成分的片剂,特别优选含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100和500mg活性成分。有效量药物的通常剂量为约0.0002mg/kg体重/天-约50mg/kg体重/天,更优选约0.001mg/kg体重/天-1mg/kg体重/天。

有利地是,本发明活性成分的每日剂量可以一次性给药,也可以把每日总剂量分成每日两次、三次或四次的剂量给药。

与载体物质组合以制备单个剂型的活性成分用量也可发生变化,这取决于要治疗的宿主和具体给药方式。

然而,应该理解:任何具体患者的具体剂量会取决于许多因素,包括:年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物联合应用和所治疗的具体疾病的严重程度。

本发明另一方面是治疗癌症的方法,包括:把治疗有效量的(a)式(I)化合物和(b)抗癌剂同时或顺序地给药至需要的患者,其中所述抗癌剂的例子为抗肿瘤剂、影响微管的试剂或者抗血管生成试剂。另外,本发明的化合物还可以与放疗联合应用。

可以用作抗癌化疗剂(抗肿瘤试剂)的化合物的类型包括:烷基化试剂、抗代谢剂、天然产物及其衍生物、激素、抗激素、抗血管生成试剂和甾体(包括合成类似物)和合成物。这些类型化合物的例子如下所述。

烷基化试剂(包括氮芥、乙烯亚胺衍生物、磺酸烷基酯、亚硝基脲类和三氮烯):尿嘧啶芥子、氮芥、环磷酰胺(Cytosan®)、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、溴丙嘧啶、曲他胺、三亚乙基硫代磷酰胺、白消安、卡氮芥、环己亚硝脲、链脲霉素、达卡巴嗪和替莫唑胺。

抗代谢剂(包括叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺嘌呤脱氨基酶抑制剂):甲氧蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、戊制菌素和吉西他滨。

天然产物及其衍生物(包括:长春花生物碱、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴因子和表鬼臼毒素):长春花碱、长春新碱、长春地辛、博莱霉素、放线菌素D、柔红霉素、阿霉素、表柔比星、伊达比星、紫杉醇(紫杉醇的商品名为Taxol®,在下面“影响微管的试剂”部分将作更详细地

描述)、普卡霉素、脱氧考福霉素、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、干扰素(特别是 IFN- α)、依托泊甙和替尼泊甙。

激素和甾体(包括合成类似物): 17 α -乙炔雌二醇、二乙基己烯雌酚、睾酮、强的松、氟甲睾酮、丙酸屈他雄酮、睾内酯、乙酸甲地孕酮、他莫昔芬、甲泼尼龙、甲基睾酮、强的松龙、去炎松、三对甲氧苯氧乙烯、羟孕酮、氨鲁米特、雌莫司汀、乙酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟他胺、脱瑞米芬、Zoladex。

合成物(包括: 无机络合物例如铂配位络合物): 顺铂、Carboplatin、羟基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑和六甲蜜胺。

抗血管生成试剂包括: Marimastat、AG3340、Col-3、Neovastat、BMS275291、酞咪哌啶酮、Squalamine、内皮抑素、SU-5416、SU-6668、干扰素- α 、抗-VEGF 抗体、EMD121974、CAI、白细胞间介素-12、IM862、血小板因子-4、Vitaxin、制管张素、苏拉明、TNP-470、PTK-787、ZD-6474、ZD-101、Bay 129566、CGS27023A、泰索蒂(taxotere)和紫杉醇。

本领域技术人员知道安全有效地给与大部分这些化疗试剂的方法。另外, 它们的给药方法也记载于标准文献中。例如, 许多化疗试剂的给药方法记载于“Physicians' Desk Reference”(PDR), 如1996年版(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); 其公开内容在此引入作为参考。

此处所用的“影响微管的试剂”是干扰细胞有丝分裂的化合物, 即具有抗有丝分裂活性, 通过影响微管形成和/或微管的作用。这样的试剂可以是例如微管稳定剂或者破坏微管形成的试剂。

用于本发明的影响微管的试剂是本领域技术人员公知的, 其包括但不限于: allocolchicine(NSC 406042)、Halichondrin B(NSC 609395)、秋水仙碱(NSC 757)、秋水仙碱衍生物(例如 NSC 33410)、dolastatin 10(NSC 376128)、美坦素(NSC 153858)、rhizoxin(NSC 332598)、紫杉醇(Taxol®, NSC 125973)、紫杉醇衍生物(例如 NSC 608832)、thiocolchicine(NSC 361792)、三苯甲基半胱氨酸(NSC 83265)、硫酸长春花碱(NSC 49842)、硫酸长春新碱 NSC 67574)、环氧噻唑酮 A(epothiloneA)、环氧噻唑酮和 discodermolide(参见

Service, (1996) *Science*, 274: 2009) 雌二醇氮芥、nocodazole 和 MAP4 等。这些试剂的例子还记载于科技和专利文献中, 例如参见: Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* 110 : 3055-3064 ; Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57: 3344-3346 ; Nicolaou (1997) *Nature* 387: 268-272 ; Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* 8: 973-985; Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271: 29807-29812.

特别优选的试剂是具有类紫杉醇活性的化合物。它们包括但不限于紫杉醇和紫杉醇衍生物(类紫杉醇化合物)和类似物。紫杉醇及其衍生物可以市售得到。另外, 制备紫杉醇和紫杉醇衍生物和类似物的方法是本领域技术人员公知的, (参见, 例如, 美国专利号: 5, 569, 729; 5, 565, 478; 5, 530, 020; 5, 527, 924; 5, 508, 447; 5, 489, 589; 5, 488, 116; 5, 484, 809; 5, 478, 854; 5, 478, 736; 5, 475, 120; 5, 468, 769; 5, 461, 169; 5, 440, 057; 5, 422, 364; 5, 411, 984; 5, 405, 972 和 5, 296, 506)。

更具体地说, 此处所用的术语“紫杉醇”指市售药物 Taxol® (NSC 号: 125973)。紫杉醇抑制真核细胞复制, 其机理是通过增强微管蛋白部分的聚合, 使其形成稳定的微管束, 从而不能改组成有丝分裂的正常结构。在许多可用的化疗药物中, 紫杉醇已经引起了广泛的兴趣, 因为其在临床上能够有效地抵抗通常药物难以治疗的肿瘤, 包括: 卵巢癌和乳腺癌 (Hawkins (1992) *Oncology*, 6: 17-23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 134-146, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.* 82 : 1247-1259)。

可以应用本领域已知的多种评估测试方法之一来评估影响微管的其它试剂, 例如, 应用半自动化评估方法测定紫杉醇类似物的微管蛋白聚合活性, 并联合细胞评估方法以测定这些化合物抑制细胞有丝分裂的能力 (参见: Lopes (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41: 37-47)。

通常来说, 确定测试化合物的活性的方法为: 让细胞与该化合物接触, 确定细胞周期是否被中断, 特别是, 是否通过抑制有丝分裂而中断。这种抑制可以通过破坏有丝分裂器官来介导, 例如破坏纺锤体的正常形成。有丝分裂中断的细胞可以用改变的形态 (例如, 微管压

缩、染色体数目增加等) 来表征。

在优选的方案中, 体外筛选可能具有微管蛋白聚合活性的化合物。在优选的实施方案中, 筛选抗培养的 WR21 细胞(来自 line 69-2 wap-ras 小鼠)的化合物, 用于抑制增生和/或细胞形态的改变, 特别是微管压缩。然后可以应用荷有 WR21 肿瘤细胞的裸鼠进行体内阳性测试化合物的筛选。此筛选方法的详细描述记载于 Porter(1995)Lab. Anim. Sci., 45(2): 145-150 中。

筛选所需活性的化合物的其它方法是本领域技术人员公知的。通常地, 这样的测试包括抑制微管集合和/或分解的测试。微管集合的测试记载于例如 Gaskin 等. (1974)J. Molec. Biol., 89: 737-758。U. S. 5, 569, 720 也提供了体外和体内测试具有类紫杉醇活性的化合物的方法。

上述影响微管的试剂的安全有效给药方法是本领域技术人员已知的。另外, 它们的给药方法也记载于标准文献中。例如, 许多化疗试剂的给药方法记载于“Physicians’ Desk Reference”(PDR), 例如 1996 年版(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); 其公开内容在此引入作为参考。

式(I)化合物和化疗剂和/或放疗的给予剂量和频率可根据参加的临床人员(医师)的判断进行调节, 所需要考虑的因素包括: 患者的年龄、状况和大小以及所需治疗的疾病的严重程度。式(I)化合物的口服剂量可以是 10 mg-2000 mg/天, 优选 10-1000 mg/天, 更优选 50-600 mg/天, 分 2-4 次给药(优选 2 次), 以抑制肿瘤生长。也可以应用间歇治疗(例如每 3 周治疗 1 周, 或每 4 周治疗 3 周)。

可以按照本领域公知的治疗方案给予化疗剂和/或放疗。本领域技术人员显然知道: 化疗剂和/或放疗的给予也可以变化, 这取决于要治疗的疾病和化疗剂和/或放疗对疾病的已知效果。另外, 根据熟练的临床人员的知识, 治疗方案(例如给药剂量和给药时间)可以根据给与的治疗试剂(即抗肿瘤剂或放射线)对患者的观察效果以及疾病对给予的治疗试剂的观察反应而变化。

在本发明的方法中, 式 I 化合物与化疗剂和/或放疗同时或顺序给与。因此, 不需要例如化疗试剂和式(I)化合物, 或辐射和式(I)化合物同时或基本上同时给予。熟练的临床人员完全可以确定同时给予或

者基本上同时给予的优点。

另外，通常来说，式(I)化合物和化疗试剂不必在同一药物组合物中给药，由于它们理化性质不同，它们可能必须以不同途径给药。例如，式(I)化合物可以通过口服产生和维持良好的血液含量，而化疗试剂可能要静脉注射。在可能的情况下，熟练的临床人员完全能够确定在同一药物组合物中的给药方式和给药建议。可以按照本领域公知的方法进行初始给药，然后熟练的临床人员可以基于观察的效果改变给药剂量、给药方式和给药时间。

根据参与医师的诊断及其对患者状况的判断以及合适的治疗方案来具体选择式(I)化合物、化疗试剂和/或辐射。

式(I)化合物、和化疗试剂和/或辐射可以同时给与(例如同时或基本上同时或在同一治疗方案中)，也可顺序给与，取决于：增生性疾病的性质、患者的状况以及与式(I)化合物联合给药(例如在一个治疗方案中)所实际选择的化疗试剂和/或辐射。

如果式(I)化合物、和化疗试剂和/或辐射不同时给药，或者基本上不同时给药，那么式(I)化合物、和化疗试剂和/或辐射的起始给药顺序并不重要。因此，可以首先给与式(I)化合物，然后给与化疗试剂和/或辐射；或者，可以首先给与化疗试剂和/或辐射，然后给与式(I)化合物。在一个治疗期间，该交替给药方案可以重复。在考虑所治疗的疾病和患者状况后，熟练的医务人员完全能够确定各个治疗试剂在治疗期间的给药顺序和重复给药次数。例如，化疗试剂和/或辐射可以首先给与，特别是如果其为细胞毒性试剂时，然后给与式(I)化合物持续治疗，当确定有益时，又继续给与化疗试剂和/或辐射等等，直至治疗方案完成。

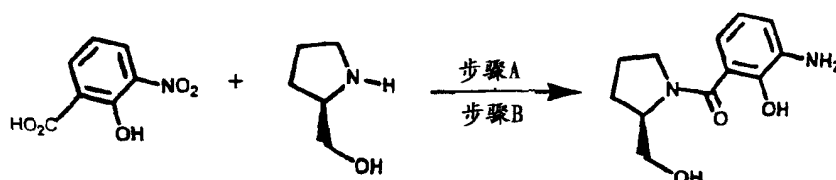
因此，根据各个患者的需要，参与的医务人员凭经验和知识可以修正治疗成分(治疗试剂，即式(I)化合物，化疗试剂或辐射)的各个给药方案，作为治疗结果。

在判断给药剂量是否有效时，参与的临床人员会考虑：患者的总体健康状况、多种明确指征，例如疾病相关性症状的减轻、肿瘤生长的抑制、肿瘤的实际收缩或转移的抑制。可以按照标准方法例如radio-logical研究，例如CAT或MRI扫描测定肿瘤的大小，可以应用连续的测定判断肿瘤生长是否被抑制，甚至被逆转。疾病相关性症

状例如疼痛的减轻以及总体状况的改善也可以帮助判断治疗的效果。

下列实施例举例说明某些本发明化合物的制备方法，不能将其理解为限定本发明。可代替的机械途径和类似结构对本领域技术人员是显而易见的。

5 制备实施例 1



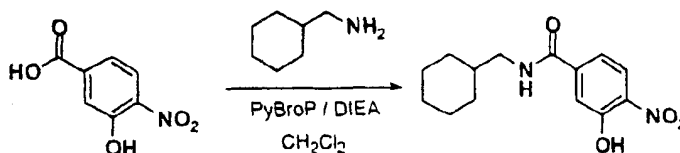
步骤 A

把 3-硝基水杨酸 (500 mg, 2.7 mmol)、1,3-二环己基碳二亚胺 (DCC) (563 mg) 和乙酸乙酯 (10 mL) 混合，并搅拌 10 分钟。加入 (R)-
 10 (-)-2-吡咯烷甲醇 (0.27 mL)，将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。滤除固体，将滤液浓缩，直接纯化，或者用 1N NaOH 洗涤。酸化水相后用 EtOAc 提取。得到的有机相用无水硫酸镁干燥，过滤后真空浓缩。用制备性薄层色谱 (硅胶，被 AcOH 饱和的 5% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化残余物，得到所要的化合物 (338 mg, 46%, MH⁺ = 267)。

15 步骤 B

在氢气环境下，将上述步骤 A 的产物与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。用硅藻土过滤反应混合物，真空浓缩滤液，用柱色谱 (硅胶，被 NH₄OH 饱和的 4% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到的残余物，得到产物 (129 mg, 43%, MH⁺ = 237)。

20 制备实施例 2



步骤 A

在搅拌和室温下，在氮气环境中，把环己基甲胺 (0.7 mL, 5.35 mmol, 2.0 当量) 一次性加入到 3-羟基-4-硝基苯甲酸 (500 mg, 2.68
 25 mmol, 1.0 当量)、二异丙基乙基胺 (DIEA) (1.4 mL, 8.03 mmol, 3.0

- 当量)和溴三吡咯烷基 六氟磷酸盐(PyBroP) (1.30 g, 2.68 mmol, 1.0 当量)的无水二氯甲烷(25 mL)溶液中。室温下搅拌该混合物12小时, 然后用1.0M 氢氧化钠水溶液(50mL)稀释。用二氯甲烷(4×25mL)提取混合物, 弃去有机提取物。用6.0M HCl 水溶液把水相酸化至约pH2, 然后用乙酸乙酯(4×25 mL)提取。合并有机提取物后用盐水(50 mL)洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 然后在30℃和室压(house-vacuum)下浓缩。得到的固体产物(588mg, 2.11 mmol, 79%, MH⁺ = 279)可直接应用而不需进一步纯化。

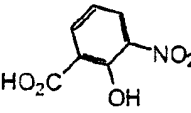
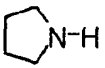
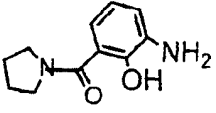
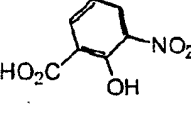
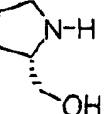
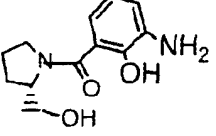
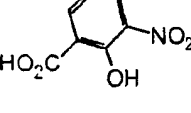
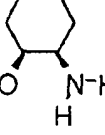
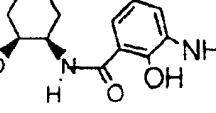
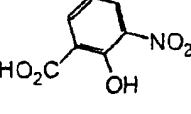
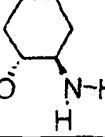
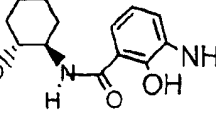
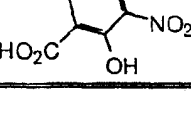
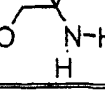
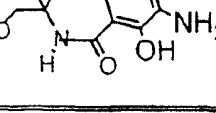
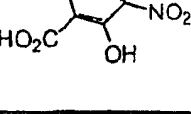
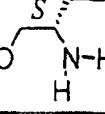
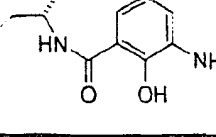
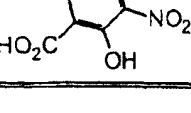
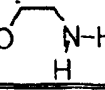
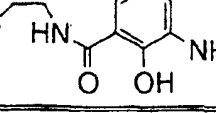
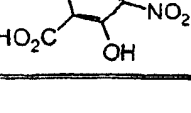
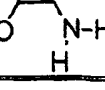
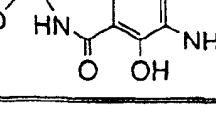


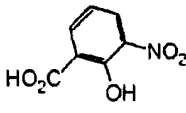
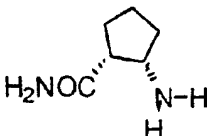
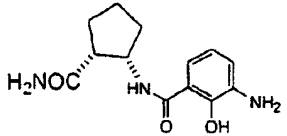
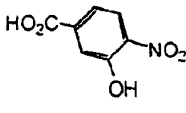
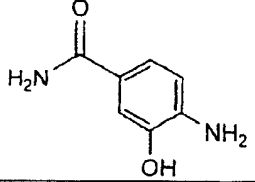
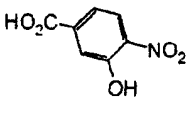
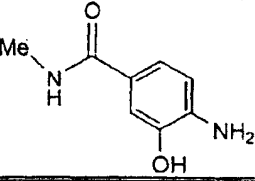
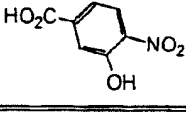
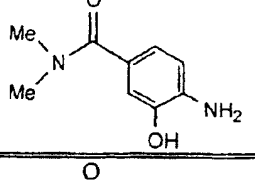
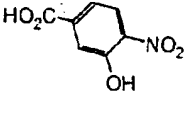
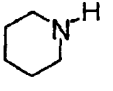
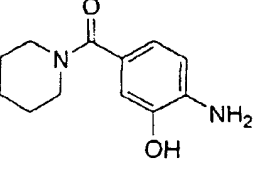
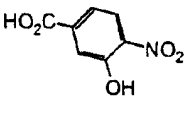
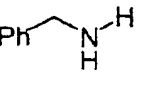
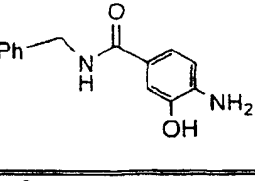
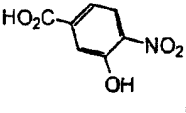
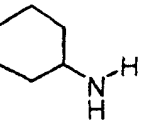
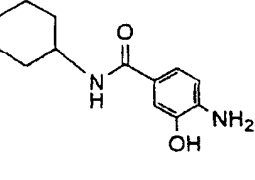
10 步骤 B

在氢气环境下, 将上述步骤 A 的酸水溶液与 10% Pd/C 搅拌过夜。用硅藻土过滤该反应混合物, 真空浓缩滤液, 然后用柱色谱(硅胶, 被NH₄OH 饱和的 4% MeOH/CH₂Cl₂)纯化所得的残余物, 得到产物(319mg, 62%, MH⁺= 249)。

- 15 按照制备实施例 1 和 2 所述的过程, 但应用下列表 1 中列出的羧酸、胺和偶联剂[DCC(制备实施例 1)或 PyBroP(制备实施例 2)], 得到指定的酰胺产物, 其可直接应用无需进一步纯化。

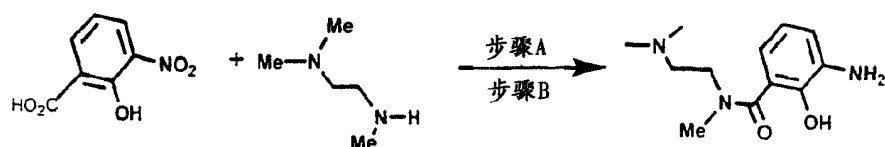
表1

制备 实施例	羧酸	胺	产物	1. 偶联剂 2. 步骤A、B的收率% 3. 步骤A、B的 MH ⁺
3				1. DCC 2. 50%, 64% 3. 237, 207
4				1. PyBrop 2. 100%, 31% 3. 267, 237
5				1. PyBrop 2. 97%, 27% 3. 281, 251
6				1. PyBrop 2. 99%, 14% 3. 281, 251
7				1. PyBrop 2. 100%, 26% 3. 255, 225
8				1. PyBrop 2. 100, 35% 3. 283, 253
9				1. PyBrop 2. 94%, 15% 3. 241, 211
10				1. PyBrop 2. 100%, 33% 3. 241, 211

制备 实施例	羧酸	胺	产物	1. 偶联剂 2. 步骤A、B的收率% 3. 步骤A、B的 MH ⁺
11				1. PyBrop 2. 91%, 29% 3. 294, 264
12		NH ₃		1. PyBrop 2. 100%, 38% 3. 183, 153
13		Me-NH ₂		1. PyBrop 2. 86%, 64% 3. 197, 167
14		Me-NH-Me		1. PyBrop 2. 81%, 68% 3. 211, 181
15				1. PyBrop 2. 75%, 39% 3. 251, 221
16				1. DCC 2. 33%, 95% 3. 273, 243
17				1. PyBrop 2. 82%, 47% 3. 265, 235

制备 实施例	羧酸	胺	产物	1. 偶联剂 2. 步骤A、B的效率% 3. 步骤A、B的 MH ⁺
18				1. PyBrop 2. 74%, 37% 3. 259, 229
19				1. PyBrop 2. 87%, 86% 3. 211, 181

制备实施例 20



步骤 A

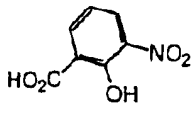
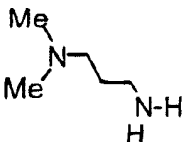
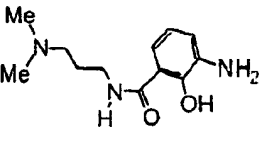
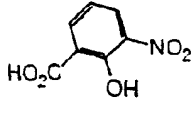
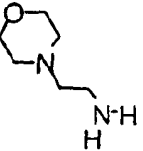
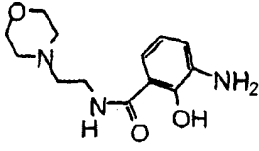
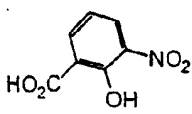
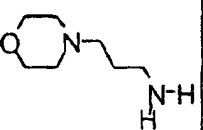
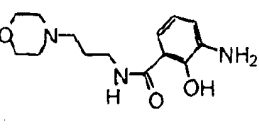
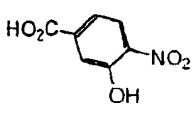
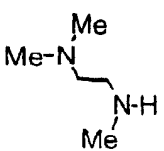
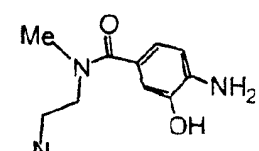
- 5 把 3-硝基水杨酸 (500 mg, 2.7 mmol)、DCC (563 mg) 和乙酸乙酯 (10 mL) 混合后搅拌 10 分钟。加入 N, N-二甲基-1, 3-丙二胺 (0.34 mL), 室温下搅拌所得悬浮液过夜。过滤固体, 与 1N HCl 搅拌。过滤得到的混合物, 然后在下一步反应中直接应用该水滤液。

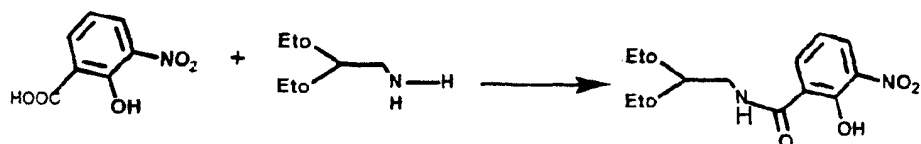
步骤 B

- 10 在氢气环境中, 把步骤 A 的酸水溶液与 10% Pd/C 搅拌过夜。用硅藻土过滤该反应混合物, 真空浓缩滤液, 然后用柱色谱 (硅胶, 被 NH₄OH 饱和的 4% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化所得的残余物, 得到所需产物 (183 mg, 29%, MH⁺ = 238)。

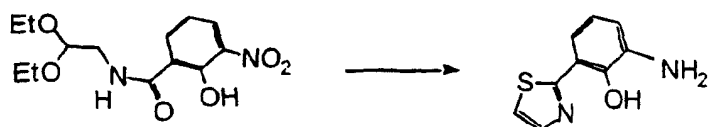
- 15 按照制备实施例 20 记载的两步反应法, 应用下列表 II 中列出的羧酸和胺, 得到所述产物。

表II

制备 实施例	羧酸	胺	产物	1. %收率 2. MH^+
21				1. 39% 2. 238
22				1. 19 2. 266
23				1. 29% 2. 280
24				1. 52% 2. 238

制备实施例 25**步骤 A**

- 5 按照制备实施例 2 所述的方法，让 2,2-二乙氧基-乙胺 (4.2 mL) 和 3-羟基-4-硝基苯甲酸 (5 g) 反应，步骤 A (40%收率， $MH^+ = 299$)。

**步骤 B**

- 10 把步骤 A 的产物 (806 mg) 和 P_4S_{10} (1.5 g) 加热至 130°C ，然后立即冷却至室温。加入水，过滤该得到的混合物。用乙酸乙酯提取滤液，用无水硫酸镁干燥有机相，过滤后真空浓缩。用制备性薄层色谱 (硅胶，

2% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化残余物, 得到产物 (90 mg, 15%)。

制备实施例 26



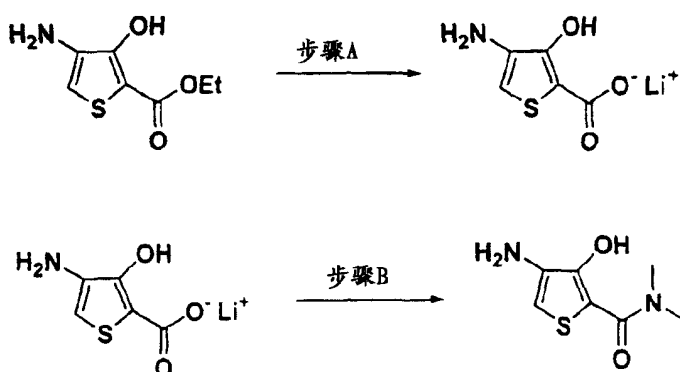
- 把文献 (Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii 1986, 328-330 [Chemistry of heterocyclic Compounds 1986, 22, 265-267]) 中记载的羧酸与二甲胺偶合, 按照制备实施例 2 记载的方法还原硝基取代基, 得到所示的吡唑产物。

制备实施例 27



- 按照本领域已知的方法, 用 HCl 的二氧六环溶液或三氟乙酸 (TFA) 的二氯甲烷溶液处理 BOC 氨基噻吩化合物 (按文献 [J. Org. Chem. 1985, 50, 2730-2736] 制备), 得到所示的噻吩产物。

制备实施例 28



15 步骤 A

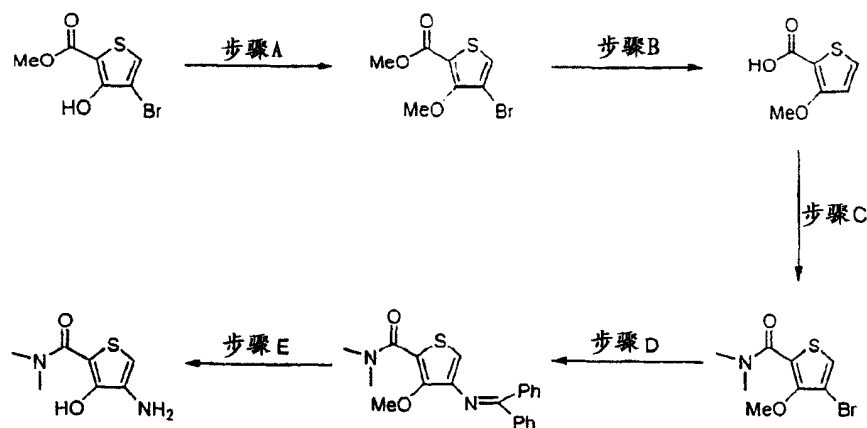
按照本领域公知的方法, 在合适的溶剂中, 用氢氧化锂处理制备实施例 27 的标题化合物, 得到所示的羧基锂中间体。

步骤 B

按照制备实施例 2 记载的方法, 使二甲胺与上述步骤 A 制备的羧

基锂偶合，得到所示的噻吩产物。

制备实施例 29



步骤 A

- 5 把 3-羟基-4-溴-2-噻吩甲酸甲酯 (10.0 g, 42.2 mmol) 溶解于 250 mL 丙酮中，加入碳酸钾 (30.0 g, 217.4 mmol)，然后加入碘甲烷溶液 (14.5 mL, 233.0 mmol)。加热混合物至回流，持续 6 小时。冷却至室温后，过滤混合物，用丙酮 (约 200 mL) 洗涤固体物质。把滤液和洗涤液减压浓缩至固体，再在高真空下干燥，得到 13.7 g (100%) 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸甲酯 (MH⁺ = 251.0)。
- 10

步骤 B

- 把步骤 A 获得的 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸甲酯 (13.7 g) 溶解于 75 mL THF 中，加入 1.0 M 氢氧化钠水溶液 (65 mL, 65.0 mmol)。室温下搅拌该混合物 24 小时。把 1.0 M 盐酸水溶液滴加到该混合物中直至 pH 约为 2。用 CH₂Cl₂ (100 mL×2, 50 mL) 提取该酸性混合物。用盐水 (40 mL) 洗涤合并的有机提取物，用 Na₂SO₄ 干燥，然后减压浓缩至固体，得到 10.0 g (100%，两步反应) 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸 (MH⁺ = 237.0)。
- 15

步骤 C

- 20 在搅拌下，往步骤 B 得到的 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸 (6.5 g, 27.4 mmol) 的 140 mL CH₂Cl₂ 溶液中添加溴三吡咯烷 六氟磷酸盐 (PyBrop, 12.8 g, 27.5 mmol)、2.0 M 二甲胺的 THF (34.5 mL, 69.0 mmol) 溶液和二异丙基乙胺 (12.0 mL, 68.7 mmol)。3 天后，用 100 mL CH₂Cl₂ 稀释混合物，用 1.0 M 氢氧化钠水溶液 (30 mL×3) 和盐水 (30 mL)

洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机溶液，过滤，浓缩至油状。用闪蒸塔色谱纯化该粗制油状产物，用 CH_2Cl_2 -己烷 (1: 1, v/v) 洗脱。除去溶剂得到固体，再在高真空下干燥，得到 6.76 g (93 %) N, N'-二甲基-3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酰胺 ($\text{MH}^+ = 265.0$, $\text{M}+2 = 266.1$)。

5 步骤 D

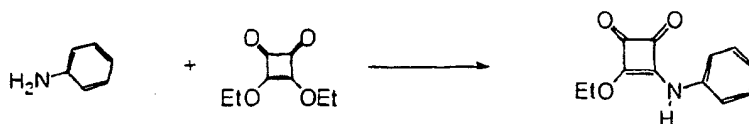
向烘箱干燥的装有回流冷凝器的三颈圆底烧瓶中，依次加入乙酸钡 (95mg, 0.42mmol)、(R)-2, 2'-双(二苯基膦)-1, 1'-联萘 (BINAP) (353mg, 0.57mmol)、碳酸钡 (9.2 g, 28.33mmol) 和 N, N'-二甲基-3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酰胺 (3.74g, 14.2 mmol, 步骤 C 得到)。往该固体混合物中充入氮气 (“室压脱气/再装满氮气”，三个循环)。把甲苯 (95mL) 加入到上述固体混合物中，然后加入二苯甲酮亚胺 (3.6mL, 21.5 mmol)。加热混合物至回流并持续 10 小时。加入第二批乙酸钡 (95mg, 0.42 mmol) 和 (R)-BINAP (353mg, 0.57 mmol) 的 5 mL 甲苯溶液。持续回流 14 小时。加入第三批乙酸钡 (30mg, 0.13 mmol) 和 (R)-BINAP (88 mg, 0.14 mmol)，在 110℃ 下持续反应 24 小时。将混合物冷却至室温，用乙醚 (50 mL) 稀释，用一层硅藻土过滤，用乙醚洗涤。把滤液和洗涤液减压浓缩至油状，用闪蒸塔色谱纯化两次，洗脱剂为 CH_2Cl_2 和 CH_2Cl_2 -MeOH (200: 1)。除去溶剂，得到 4.1g (79 %) 固体产物酰氨基噻吩二苯基亚胺 ($\text{MH}^+ = 365.1$)。

20 步骤 E

在 -78℃ 和搅拌下，向步骤 D 得到的噻吩亚胺 (5.09g, 13.97mmol) 的 140mL CH_2Cl_2 溶液中滴加 1.0 M 三溴化硼的 CH_2Cl_2 溶液。搅拌该混合物 3 小时，同时将冷却浴温度从 -78℃ 缓缓升高至 -15℃。加入 100 mL H_2O ，室温下搅拌该混合物 30 分钟，然后分开两层。用水 (30 mL×2) 提取有机层 (作为 A)。合并水层和水提取物，用 CH_2Cl_2 (30 mL) 洗涤，用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至约 8。用 CH_2Cl_2 (100 mL×3) 提取中和后的水溶液，用盐水洗涤提取物，用 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩至固体，得到 1.49 g N, N'-二甲基-3-羟基-4-氨基-2-噻吩甲酰胺 (第一次收获)。合并前述分离的有机层 A 和有机洗涤液，与 30mL 1.0M 盐酸水溶液搅拌 1 小时。把两层分离，水层用 CH_2Cl_2 (30mL) 洗涤，用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至约 8，合并分离的有机层和有机洗涤液作为有机层 B。用 CH_2Cl_2 (30 mL×4) 提取中和后的水溶液，提取物用盐水洗涤，

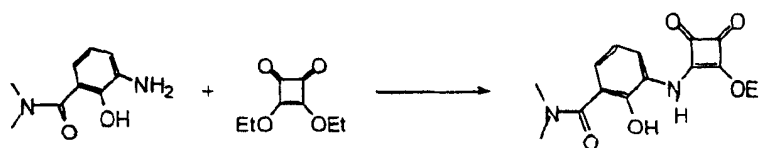
用 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，得到 0.48g 固体，作为第二次收获的标题产物。上述有机层 B 用盐水洗涤，浓缩至油状，用制备性 TLC (CH_2Cl_2 -MeOH = 50: 1) 分离，得到 0.45 g 固体，作为第三次收获的标题产物。产物 N,N'-二甲基-3-羟基-4-氨基-2-噻吩甲酰胺的总产量为 2.32g (89%) ($\text{MH}^+ = 187.0$)。

制备实施例 30



在 0℃ 和搅拌下，用 6 小时的时间把溶解于纯乙醇 (150 mL) 中的苯胺 (12 mL) 滴加到方形酸二乙酯 (20g) 的乙醇 (150 mL) 溶液中。室温搅拌过夜后，过滤反应混合物，真空浓缩滤液。用冷乙醇和乙醚洗涤得到的残余物，得到上述产物 (23.5g, 92%, $\text{MH}^+ = 218$)。

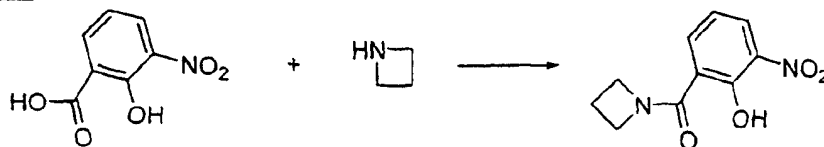
制备实施例 31



在搅拌下，用 4 小时的时间把溶解于纯乙醇 (100 mL) 中的制备实施例 19 所得化合物 (14.6g) 滴加到方形酸二乙酯 (19mL, 128mmol) 的乙醇 (100mL) 溶液中。5 天后，真空浓缩反应混合物，用柱色谱 (硅胶, 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化得到的残余物，得到产物 (65%, $\text{MH}^+ = 305$, mp = 178.6℃)。

制备实施例 32

步骤 A



把 3-硝基水杨酸 (1.0g, 5.5mmol) 溶解于乙酸乙酯 (20mL) 中，加入 1,3-二环己基碳二亚胺 (0.568g, 2.8mmol)，搅拌该混合物约 10 分钟，冷却至 0℃，期间产生沉淀。加入氮杂环丁烷 (0.39mL, 5.8mmol)，

将该反应混合物搅拌过夜，温热至室温。然后把反应物冷却至 0℃，过滤。用冷乙酸乙酯洗涤收集的固体。浓缩滤液，用柱色谱 (80% EtOAc/Hex) 纯化，得到产物 (476mg, 39.0%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (m, 2H)、4.38 (m, 4H)、6.97 (m, 1H)、7.62 (d, 1H)、8.12 (d, 1H)、12.88 (m, 1H) ppm。

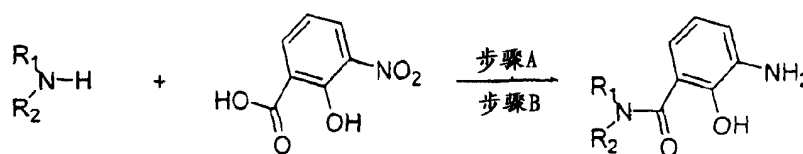
步骤 B



把制备实施例 32 步骤 A 中得到的硝基化合物 (0.48g, 2.1mmol) 溶解于甲醇 (25ml) 中，在氢气环境下，与 10% Pd/C 搅拌过夜。用硅藻土过滤该反应混合物，真空浓缩滤液，得到产物 (344mg, 90%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (m, 2H)、4.57 (bs, 4H)、6.75 (m, 1H)、6.90 (m, 2H)、12.71 (bs, 1H) ppm。

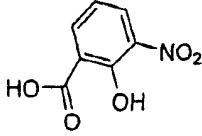
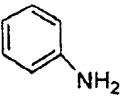
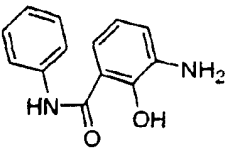
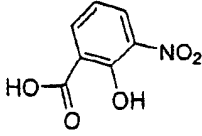
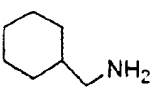
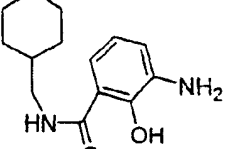
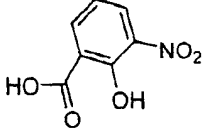
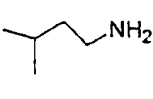
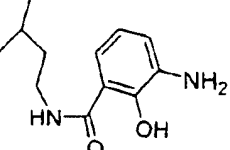
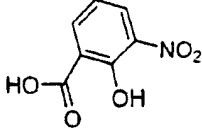
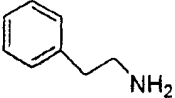
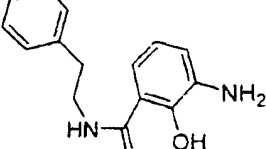
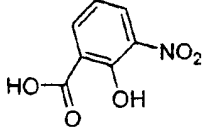
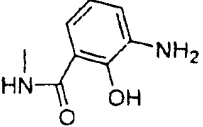
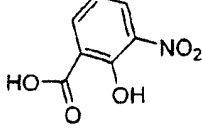
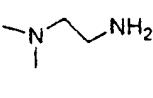
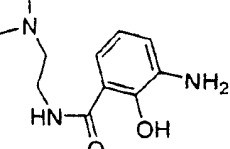
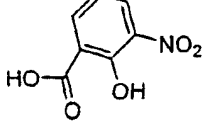
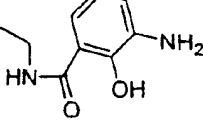
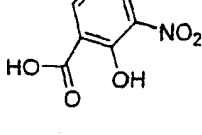
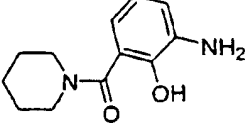
制备实施例 33

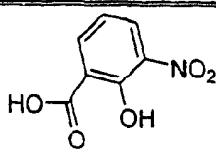
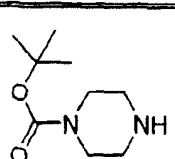
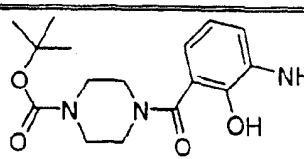
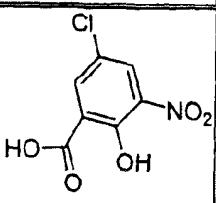
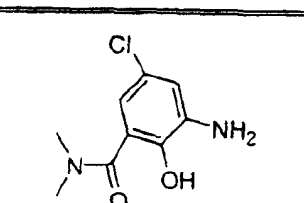
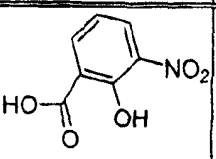
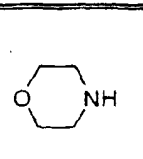
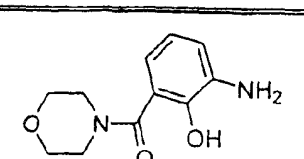


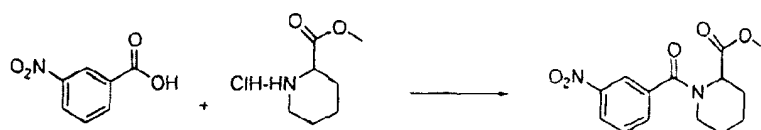
按照制备实施例 32 的两步法，应用下列表 III 中列出的羧酸和胺，得到所示产物。

表III

制备 实施例	羧酸	胺	产物	1. % 收率
33		2M dimethylamine in THF		1. 75%
34				1. 70%
35				1. 68%
36				1. 39%

制备 实施例	羧酸	胺	产物	1. % 收率
37				1. 66%
38				1. 60%
39				1. 51%
40				1. 97%
41		2M 甲胺的THF溶液		1. 90%
42				1. 81%
43		2M 乙胺的THF溶液		1. 64%
44				1. 26%

制备 实施例	羧酸	胺	产物	1. % 收率
45				1. 19%
46		2M 二甲胺的THF溶液		1. 85%
47				1. 39%

制备实施例 48**步骤 A**

- 5 把 3-硝基苯甲酸 (1.004g, 6.0mmol) 与 N,N-二异丙基乙基胺 (6.25mL, 36.0mmol) 在二氯甲烷 (60mL) 中混合。往该溶液中加入溴-三吡咯烷-六氟磷酸盐 (PyBrOP) (2.80g, 6.0mmol)，搅拌该混合物 10 分钟，往其中加入吡啶甲酸甲酯盐酸盐 (1.08g, 6.0mmol)，搅拌反应过夜。然后浓缩反应物，用柱色谱 (1: 9 EtOAc/DCM) 分离产物。分离得到黄色固体状产物，应用该产物不需进一步纯化 (1.66g, 95%)。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (m, 2H)、1.65 (m, 1H)、1.90 (m, 2H)、2.39 (m, 1)、3.32 (m, 1H)、3.53 (m, 1H)、3.81 (s, 3H)、5.50 (m, 1H)、7.62 (m, 1H)、7.78 (m, 1H)、8.31 (m, 2H) ppm.

步骤 B

室温下,把所述甲酯(1.79g, 6.1 mmol)溶解于二氧六环/水(20mL/15mL)中。往该溶液中加入氢氧化锂(0.258g, 6.2mmol)。若干小时后,再加入氢氧化锂(0.128g, 3.0mmol),继续搅拌反应1小时。然后浓缩反应物,将其注入水中。用乙醚提取该溶液两次。将水相酸化,用乙酸乙酯提取3次。有机相用硫酸钠干燥,过滤后浓缩,用柱色谱(95% EtOAc/己烷 0.05% HOAc)分离产物,得到产物(1.66g, 98%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (m, 2H)、1.68 (m, 1H)、1.82 (m, 2H)、2.44 (m, 1H)、3.32 (m, 1H)、3.58 (m, 1H)、5.57 (m, 1H)、7.65 (m, 1H)、7.80 (m, 1H)、8.32 (m, 2H)、10.04 (bs, 1Hppm)。

步骤 C

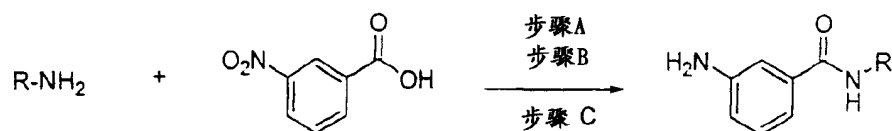


把上述硝基化合物溶解于过量甲醇(20mL)中,用氢气保护,加入5%钨-碳(催化量),把氢气球系于该烧瓶上。真空下清除系统的气体,以氢气代替。重复上述步骤共3次。然后在氢气下搅拌反应过夜,然后移开气球,用硅藻土过滤溶液,然后用甲醇洗涤数次。浓缩滤液,真空干燥,得到所需要的苯胺产物(1.33 g, 90%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (m, 2H)、1.50 (m, 1H)、1.68 (m, 2H)、2.33 (m, 1H)、3.18 (m, 1H)、3.62 (m, 1H)、5.39 (m, 1H)、6.12 (bs, 2H)、6.75 (m, 2H)、7.12 (m, 1H) ppm。

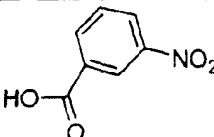
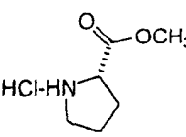
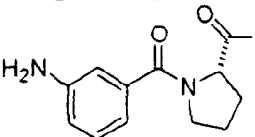
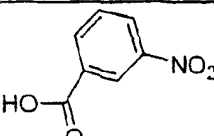
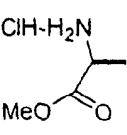
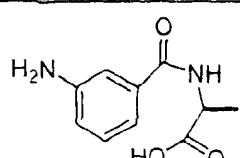
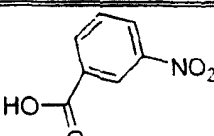
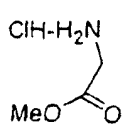
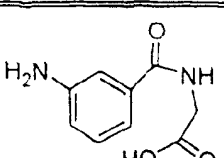
质谱: 计算值: 248; 实测值: 249.1 ($\text{M}+1$)⁺

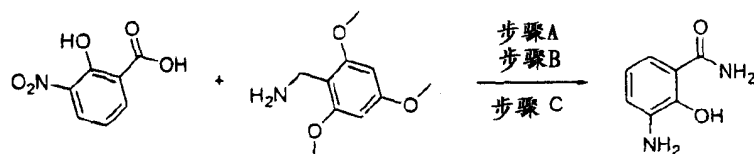
制备实施例 49-51



按照制备实施例 48 所述的三步法,应用下列表 IV 中列出的羧酸和胺,得到下列产物。

表IV

制备 实施例	羧酸	胺	产物	%收率
49				43%
50				36%
51				7.6%

制备实施例 52**步骤 A**

- 5 把 3-硝基水杨酸 (2.00g, 10.9mmol) 与 1,3-二异丙基碳二亚胺 (1.71mL, 10.9mmol) 和 4-(二甲基氨基)吡啶 (催化量) 在二氯甲烷 (150mL) 中混合, 搅拌数分钟。往其中同时加入 2,4,6-三甲氧基苄胺盐酸盐 (0.664g, 2.8mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.88mL, 10.8mmol)。搅拌反应物过夜, 然后浓缩反应物, 用柱色谱 (1/1 己烷/EtOAc) 纯化, 得到产物 (1.62g, 41%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (m, 9H)、4.72 (d, 2H)、6.17 (s, 2H)、7.01 (m, 1H)、7.88 (m, 1H)、8.18 (dd, 1H)、8.25 (dd, 1H) ppm。

质谱: 计算值: 362.11, 实测值: 362.9 (M+1)⁺

步骤 B

- 15 把上述步骤 A 制备的 3-硝基水杨酸-2,4,6-三甲氧基苄基酰胺 (0.146g, 0.4mmol) 与三氟乙酸/二氯甲烷 (1: 1, 5mL) 溶液混合。搅

拌反应物 45 分钟。然后, TLC (30% E/H) 显示不再存在起始物质。浓缩反应物, 真空干燥, 用柱色谱 (5% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化, 得到产物 (0.06g, 80%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.16 (m, 1H)、8.28 (m, 1H)、8.49 (m, 1H)、12.26 (s, 1H) ppm.

步骤 C

把上述步骤 B 得到的硝基化合物 (0.32g, 1.6mmol) 溶解于过量甲醇 (40mL) 中, 用氢气保护。加入 5% 的钨-碳 (催化量), 把氢气球系于该烧瓶上, 真空下清除系统的气体, 以氢气代替, 重复该步骤共 3 次。然后在氢气下搅拌反应过夜, 移开气球, 用硅藻土过滤溶液, 然后用甲醇洗涤数次。浓缩滤液, 真空干燥, 得到所要的苯胺产物 (0.17g, 70%)。 ¹H NMR (300 MHz, d₄-MeOH) δ6.63 (m, 1H)、6.88 (m, 1H)、7.07 (d, 1H) ppm.

制备实施例 53



步骤 A

把 3-硝基水杨酸 (2.00g, 10.9mmol) 与 1,3-二异丙基碳二亚胺 (1.71mL, 10.9mmol) 和 4-(二甲基氨基)吡啶 (催化量) 在二氯甲烷 (150mL) 中混合。加入甲醇, 搅拌反应 2 小时, 然后浓缩反应物, 用柱色谱 (3/1 H/E) 纯化, 得到甲酯 (0.32g, 15%)。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ3.92 (s, 3H)、7.11 (dd, 1H)、8.05 (d, 1H)、8.19 (d, 1H)、11.46 (s, 1 H) ppm.

步骤 B

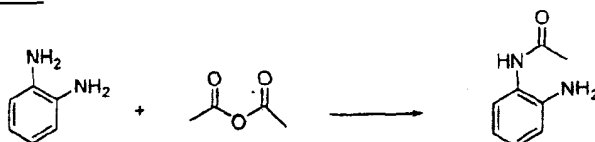
把该硝基化合物 (0.32g, 1.6mmol) 溶解于过量甲醇 (40mL) 中, 用氢气保护。加入 5% 的钨-碳 (催化量), 把氢气球系于该烧瓶上。真空下清除系统的气体, 以氢气代替。重复上述步骤 3 次。在氢气下搅拌反应过夜, 然后移开气球, 用硅藻土过滤溶液, 然后用甲醇洗涤数次。浓缩滤液, 真空干燥, 得到所需要的苯胺产物 (0.18g, 68%)。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ3.92 (bs, 3H)、6.70 (dd, 1H)、6.89 (dd,

1H)、7.22 (d, 1H)、10.85 (bs, 1 H) ppm.

质谱: 计算值 167, 实测值 168.0 (M+1)⁺

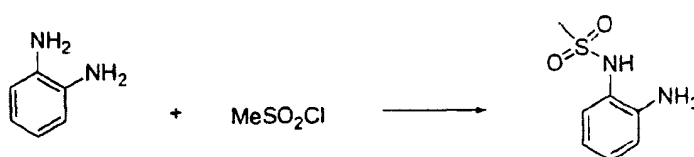
制备实施例 54



5 把苯二胺 (2.20g, 20mmol) 溶解于吡啶 (20mL) 中, 冷却至 0℃, 把乙酸酐 (1.89mL, 20mmol) 和二氯甲烷 (10mL) 混和, 用 15 分钟的时间滴加到上述溶液中。0℃下搅拌反应 1 小时, 然后温热至室温。2 小时后, 蒸发溶剂。将残余物与甲苯共沸, 真空干燥, 得到上述固体状化合物 (2.8g, 93%)。

10 ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2.15 (s, 3H)、4.80–5.05 (bs, 2H)、6.62 (m, 1H)、6.80 (d, 1H)、7.00 (t, 1H)、7.23 (d, 1H)、9.20 (s, 1H) ppm.

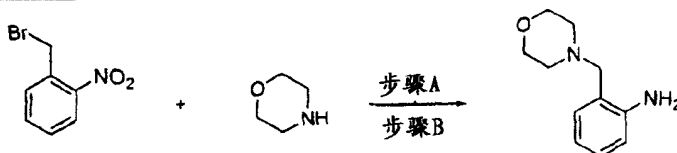
制备实施例 55



15 把苯二胺 (5.0g, 46mmol) 溶解于二氯甲烷 (50mL) 中。在搅拌下, 缓慢加入甲磺酰氯 (3.6mL, 46mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液。16 小时后, 过滤除去沉淀, 蒸发剩余溶液, 得到上述固体状化合物 (5.5g, 65%)。

质谱, 计算值: 186.0, 实测值 186.9 (M+1)⁺

20 制备实施例 56



步骤 A

把 2-硝基苄基溴 (5.0g, 0.0231 mol)、THF (50mL) 和吗啉 (6.05g, 0.0694mol) 加入到密封管中。将该反应混合物加热至回流过夜。除去

溶剂, 然后加入水(400mL), 用 DCM (3 × 80mL) 提取。合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩后用柱色谱 (25% EtOAc/HEX) 纯化, 得到上述化合物(5.07g, 99%)。

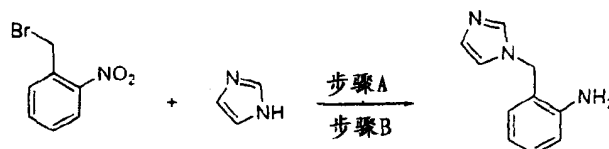
¹H NMR (300 MHz, d-CHCl₃) δ 2.5 (m, 4H)、3.8 (m, 4H)、3.9 (s, 2H)、7.5 (t, 1H)、7.7 (m, 2H)、7.9 (d, 1H) ppm.

步骤 B

把步骤 A 的硝基化合物(4.57g, 0.0206mol)溶解于甲醇(100mL)中, 在氢气环境下与 10% Pd/C 搅拌过夜。用硅藻土过滤该反应混合物, 滤液浓缩后用柱色谱 (EtOAc/HEX/Et₃N 20/60/1) 纯化, 得到上述化合物(3.14g, 79%)。

¹H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 2.5 (m, 4H)、3.5 (s, 2H)、3.7 (m, 4H)、5.4 (s, 2H)、6.6 (t, 1H)、6.7 (d, 1H)、7.1 (m, 2H) ppm.

制备实施例 57



步骤 A

把 2-硝基苄基溴(5.0g, 0.0231 mol)、THF(50mL)和咪唑(4.72g, 0.0694mol)加入到密封管中。将该反应混合物加热至回流过夜。蒸发溶剂得到残余物, 将其注入水(400mL)中, 用乙酸乙酯 (3 × 80mL) 提取。合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩, 得到所要的化合物(4.07g, 87%)。

¹H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 5.7 (s, 2H)、6.9 (d, 1H)、7.1 (d, 1H)、7.3 (s, 1H)、7.7 (t, 1H)、7.8 (m, 2H)、8.2 (d, 1H) ppm.

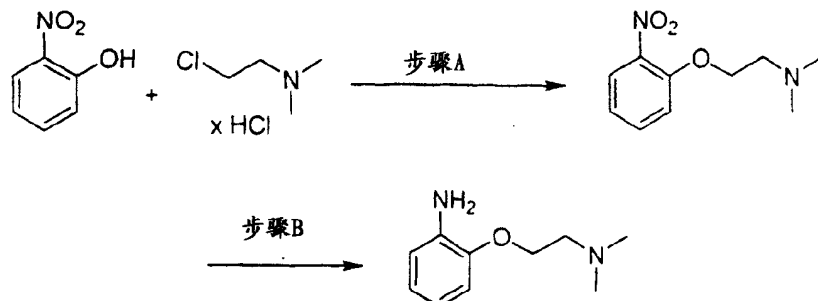
步骤 B

把步骤 A 的硝基化合物(2.23g, 0.0110mol)溶解于甲醇(50mL)中, 在氢气环境下, 与 10% Pd/C 搅拌过夜。用硅藻土过滤该反应混合物, 滤液浓缩后用柱色谱 (DCM/MeOH/Et₃N 20/2/1) 纯化, 得到上述化合物(1.77g, 93%)。

¹H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 5.2 (s, 2H)、5.3 (s, 2H)、6.6 (t, 1H)、

6.8 (d, 1H)、6.9 (d, 1H)、7.0 (s, 1H)、7.1 (t, 1H)、7.2 (s, 1H)、7.8 (s, 1H) ppm.

制备实施例 58



5 步骤 A

把 2-硝基苯酚 (4.32g, 30mmol) 溶解于 EtOH (40mL) 中, 然后加入到 2-(二甲基氨基)乙基氯化物盐酸盐 (5.56g, 34mmol) 和 KOH (3.5g, 63.0mmol) 的 BuOH (50mL) 和 DMF (10mL) 的溶液中。把反应混合物加热至回流过夜, 冷却至室温后, 减压蒸发掉大部分溶剂, 把剩余的残余物加入到水 (400mL) 中, 用 EtOAc (3 × 100mL) 提取。然后合并有机相, 用 5% NaOH (3 × 100mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 该溶液浓缩后, 用柱色谱 (10% MeOH/DCM) 纯化, 得到产物 (1.35g, 21%)。

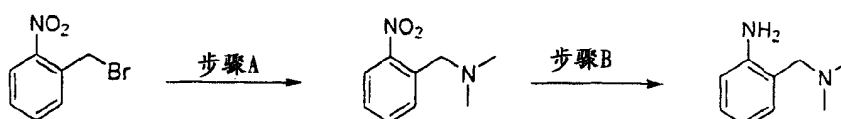
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 6H)、2.93 (t, 2H)、4.36 (t, 2H)、7.16 (dd, 1H)、7.20 (d, 1H)、7.63 (dd, 1H)、7.97 (d, 1H) ppm.

15 步骤 B

把步骤 A 的硝基化合物 (1.35g, 6.43mmol) 溶解于 MeOH (50mL) 中, 在 10psi、氢气环境下与 10% Pd/C 振荡 3 小时。用硅藻土过滤该反应混合物, 真空浓缩滤液, 柱色谱 (DCM/MeOH/ NH_4OH = 20/1/0.1) 纯化后, 得到上述化合物 (980mg, 85%)。

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.46 (s, 6H)、2.95 (t, 2H)、3.60 (bs, 2H)、4.21 (t, 2H)、6.81 (m, 2H)、6.95 (m, 2H) ppm.

制备实施例 59



步骤 A

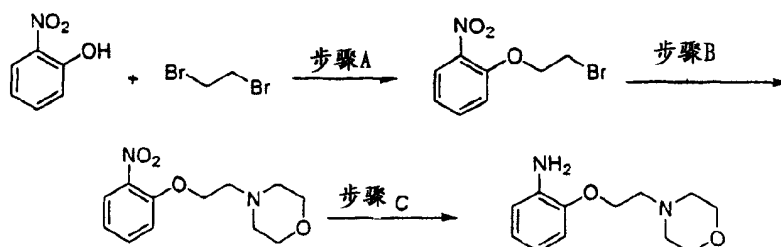
把 2-硝基苄基溴 (2.0g, 9.3mmol) 溶解于 DCM (50mL) 中。加入二甲胺 (2.0N 的 THF 溶液, 9.3mL, 18.6mmol), 搅拌反应混合物过夜, 然后把混合物倾入水 (200mL) 中, 用 DCM (3x100mL) 提取。合并有机相, 用硫酸钠干燥。真空浓缩该溶液, 柱色谱 (DCM/MeOH/NH₄OH = 20/1/0.1) 纯化后, 得到纯化合物 (540mg, 32%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 6H)、3.73 (s, 2H)、7.21 (t, 1H)、7.37 (d, 1H)、7.43 (t, 1H)、7.52 (d, 1 H) ppm。

步骤 B

把步骤 B 的硝基化合物 (500mg, 2.78mmol) 溶解于 MeOH (50mL) 中, 在氢气环境下, 与 10% Pd/C 搅拌过夜。用硅藻土过滤该反应混合物, 真空浓缩滤液, 柱色谱 (DCM/MeOH/NH₄OH = 20/1/0.1) 纯化后, 得到上述化合物 (400mg, 约 80%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 6H)、3.62 (s, 2H)、4.11 (bs, 2H)、6.42 (m, 2H)、6.85 (m, 2H) ppm。

制备实施例 60**步骤 A**

把 2-硝基苯酚 (5.0g, 36.0mmol) 加入到水 (20mL) 中。加入 NaOH (1.44g, 36.0mmol) 和二溴乙烷 (27.0g, 144.0mmol) 后, 回流反应混合物 40 小时。冷却至室温, 把反应混合物加入到水 (400mL) 中, 用 EtOAc (3 × 100mL) 提取。然后, 合并有机相, 用 5% NaOH (3 × 100mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥。溶液被浓缩后用柱色谱 (75% EtOAc/戊烷) 纯化, 得到产物 (3.4g, 38%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (t, 2H)、4.57 (t, 2H)、7.20 (m, 2H)、7.65 (dd, 1 H)、7.97 (d, 1 H) ppm。

步骤 B

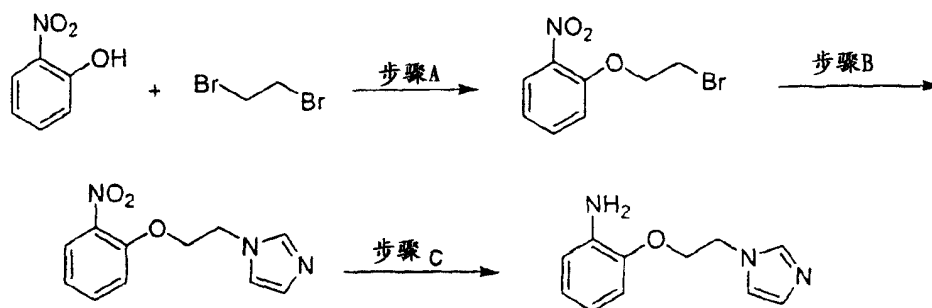
把硝基溴化物 (1.7g, 6.9mmol) 溶解于 THF (20mL) 中, 加入吗啉 (1.81mL, 20.7mmol) 后, 把反应混合物回流过夜, 冷却至室温, 把反应混合物加入到水 (300mL) 中, 用 DCM (3 × 100mL) 提取。合并有机相, 5 用硫酸钠干燥。溶液浓缩后用柱色谱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 20/1/0.1$) 纯化, 得到产物 (1.73g, 99%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.74 (t, 4H)、3.00 (t, 2H)、3.84 (t, 4H)、4.39 (t, 2H)、7.18 (dd, 1H)、7.20 (d, 1H)、7.63 (dd, 1H)、7.93 (d, 1H) ppm。

10 **步骤 C**

把步骤 B 的硝基化合物 (1.71g, 6.78mmol) 溶解于 MeOH (50mL) 中, 在氢气环境下与 10% Pd/C 搅拌过夜。用硅藻土过滤该反应混合物, 真空浓缩滤液, 柱色谱 ($\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 20/1/0.1$) 纯化后, 得到所需要的化合物 (1.43g, 95%)。

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.71 (t, 4H)、2.92 (t, 2H)、3.84 (t, 4H)、4.00 (bs, 2H)、4.28 (t, 2H)、6.82 (m, 2H)、6.94 (m, 2H) ppm。

制备实施例 61**步骤 A**

20 按照制备实施例 60 步骤 A 的方法进行该反应。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (t, 2H)、4.57 (t, 2H)、7.20 (m, 2H)、7.65 (dd, 1H)、7.97 (d, 1H) ppm。

步骤 B

25 把步骤 A 的硝基溴化物 (1.7g, 6.9mmol) 溶解于 THF (20mL) 中, 加入咪唑 (1.41g, 20.7mmol), 把反应混合物回流过夜, 冷却至室温, 把反应混合物加入到水 (300mL) 中, 用二氯甲烷 (3 × 100mL) 提取。合

并有机相,用硫酸钠干燥。溶液浓缩后用柱色谱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 10/1/0.1$) 纯化,得到产物 (1.25g, 78%)。

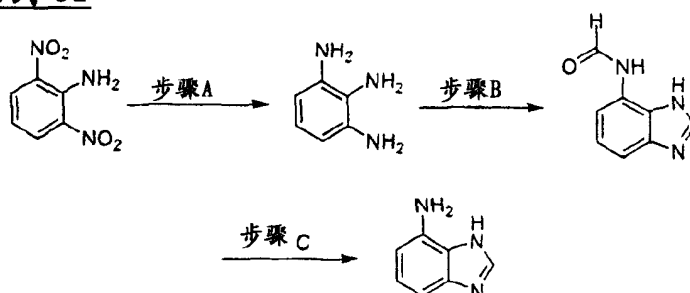
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.41 (t, 2H)、4.56 (t, 2H)、7.06 (d, 1H)、7.18 (s+dd, 2H)、7.26 (s, 1H)、7.63 (dd, 1H)、7.74 (s, 1H)、
5 7.99 (d, 1H) ppm.

步骤 C

把制备实施例 61 步骤 B 制备的硝基化合物 (1.23g, 5.28mmol) 溶解于 MeOH (50mL) 中,在氢气环境下与 10% Pd/C 搅拌 3 小时。用硅藻土过滤该反应混合物,真空浓缩滤液,柱色谱 ($\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} =$
10 10/1/0.1) 纯化后,得到上述化合物 (1.01 g, 94%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.41 (bs, 2H)、4.38 (t, 2H)、4.48 (t, 2H)、6.82 (m, 3H)、6.95 (m, 1H)、7.17 (s, 1H)、7.21 (s, 1H)、7.62 (d, 1H) ppm.

制备实施例 62



15

步骤 A

把 2,6-二硝基苯胺 (10.0g, 55.0mmol) 和氯化锡(II)二水合物 (111.0g, 492.0mmol) 溶解于浓 HCl (170mL) 中。把反应混合物回流 5 小时,然后冷却至室温。搅拌过夜后,过滤出沉淀,然后将其溶解于
20 10% NaOH (50mL) 中。减压蒸去溶剂,残余物用 EtOAc (10x80mL) 提取。将提取物合并后除去溶剂,把得到的残余物 (2.5g 粗制物) 直接用于步骤 B 而不需进一步纯化。

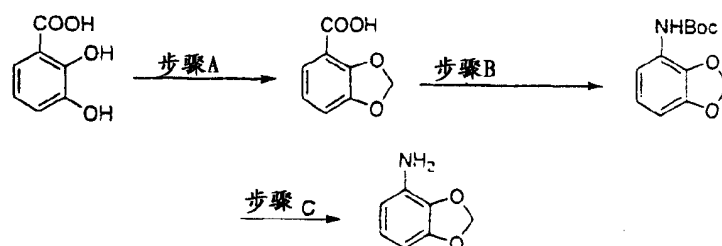
步骤 B

把步骤 A 的粗制物质溶解于 96% 甲酸 (10mL) 中。回流 1 小时后,
25 把溶液蒸发至干。加入水 (10mL),然后用浓氨水溶液将该酸性溶液的 pH 调至 7。收集得到的沉淀,干燥,将其直接用于下一步反应而无需进一步纯化。

步骤 C

把步骤 B 的粗制甲酰胺溶解于 10% HCl (25mL) 中, 回流 30 分钟。除去溶剂后加入 10% NaOH (6mL)。蒸掉溶剂, 用乙醇 (4 × 50mL) 提取得到的残余物。溶液浓缩后用柱色谱 (DCM/MeOH/NH₄OH = 5/1/0.1) 纯化, 得到终产物 (1.23g, 3 步总收率 18%)。

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 5.38 (bs, 2H)、6.44 (d, 1H)、7.82 (d, 1H)、6.99 (t, 1H)、8.11 (s, 1H)、12.30 (bs, 1H) ppm。

制备实施例 63**步骤 A**

把 2,3-二羟基苯甲酸 (15.0g, 97.3mmol) 悬浮于水 (30mL) 中。加入 KOH (16.4g, 292mmol) 的水 (70mL) 溶液, 然后加入二碘甲烷 (8.1mL, 100.2mmol)。把反应混合物在 100 °C 下加热 5 天, 直至所有二碘化合物几乎完全消失。把二卤素起始物的剩余部分与一些水共同蒸发。把该溶液用浓盐酸酸化, 产生沉淀物。收集粗制的乙缩醛, 用乙醇重结晶一次, 得到结晶 (7.0g, 43%)。

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 6.21 (s, 2H)、6.99 (dd, 1H)、7.22 (d, 1H)、7.39 (d, 1H)、13.07 (bs, 1H) ppm。

步骤 B

把步骤 A 得到的重结晶物质 (2.0g, 12.0mmol) 在二氧六环 (35mL) 和叔丁醇 (10mL) 的混合物中回流 10 分钟。将混合物冷却至室温, 一次性加入二苯基磷酰基叠氮化物 (2.6mL, 12.0mmol) 和 DIEA (1.81mL, 13.0mmol)。把反应混合物回流 8 小时, 减压除去二氧六环。把反应混合物加入到水 (200mL) 中, 用 CH₂Cl₂ (3 × 100mL) 提取。合并有机相, 然后用硫酸钠干燥。浓缩溶液, 最后用柱色谱纯化, 得到产物 (2.28g, 80%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H)、6.21 (s, 2H)、6.56 (m,

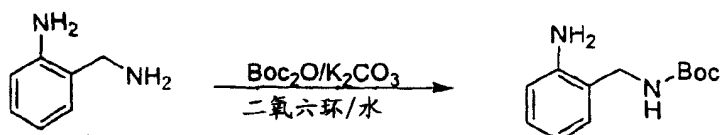
2H)、6.81(t, 1 H)、7.23(s, 1 H) ppm.

步骤 C

把步骤 B 的氨基甲酸酯(2.28g, 9.6mmol)悬浮于 EtOH(50mL)中。往该悬浮液中加入 5N HCl(50 mL)。搅拌过夜, 得到澄清的溶液。减压除去溶剂, 把残余物溶解于水(200mL)。所得溶液用 KOH 中和, 然后用 EtOAc (3×100mL) 提取。合并有机相后, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 最后用柱色谱 (DCM/MeOH/NH₄OH =20/1/0.2) 纯化, 得到所需产物(1.05g, 80%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.48 (bs, 2H)、6.03 (s, 2H)、6.43 (d, 1 H)、6.46 (d, 1 H)、6.79 (t, 1 H) ppm.

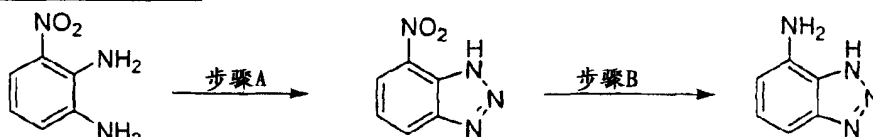
制备实施例 64



把 2-氨基苄胺(5.0g, 41.0mmol)溶解于二氧六环/水(各 30mL)混合物中。加入 Boc-脱水物(8.94g, 41.0mmol)和碳酸钾(8.5g, 61.5mmol), 搅拌混合物过夜。把溶液注入水(300mL), 然后用 EtOAc (3×100mL) 提取。合并有机相后, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 最终用柱色谱 (25% EtOAc/戊烷) 纯化, 得到所要的产物(7.28g, 80%)。

质谱: 计算值 222.1, 实测值 223.0 (M+1)⁺

制备实施例 65



步骤 A

把 2,3-二氨基硝基苯酚(4.0g, 26.1 mmol)溶解于 AcOH(200mL)中。加入亚硝酸钠(2.25g, 32.7mmol), 把反应混合物在 60℃下加热 3 小时。减压除去溶剂, 把残余物注入水(200mL), 用 EtOAc (3×100mL) 提取。合并有机相后, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 最后用柱色谱 (50% EtOAc/戊烷) 纯化, 得到所要的产物(3.42g, 80%)。

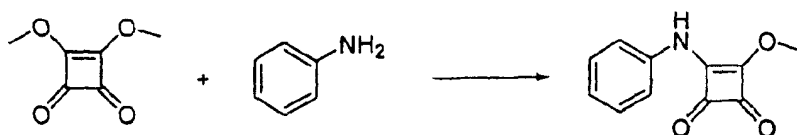
¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.78 (dd, 1 H)、8.60 (d, 1 H)、

8.73 (d, 1 H) ppm.

步骤 B

把步骤 A 的硝基三唑 (3.4g, 20.9mmol) 溶解于 MeOH (50mL) 中, 在氢气环境下与 10% Pd/C 搅拌过夜, 用硅藻土过滤该反应混合物, 用甲醇充分洗涤。最后, 真空浓缩滤液, 得到所要的化合物 (2.38g, 85%)。
¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ5.99 (bs, 2H)、6.51 (d, 1 H)、6.93 (d, 1 H)、7.22 (dd, 1 H) ppm.

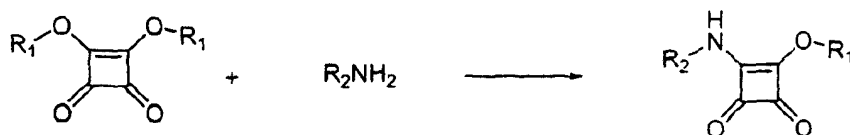
制备实施例 66



10 把 3,4-二甲氧基-3-环丁烯-1,2-二酮 (1.30g, 9.2mmol) 溶解于甲醇中。往该溶液中滴加苯胺 (0.84mL, 9.2mmol)。室温下搅拌反应物 16 小时。得到的固体确定为所需产物。过滤收集固体, 真空干燥 (1.8g, 96%)。

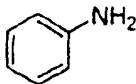
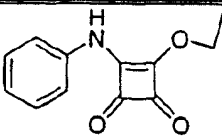
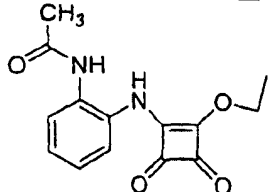
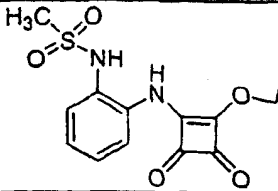
¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ4.39 (s, 3H)、7.12 (m, 1H)、7.35 (m, 15 4H)、10.75 (bs, 1 H) ppm.

制备实施例 67-83



按照制备实施例 66 所述方法, 应用下列表 V 中所示的烷氧基方形酸酯和胺或苯胺 (R²-NH₂), 得到下列产物。

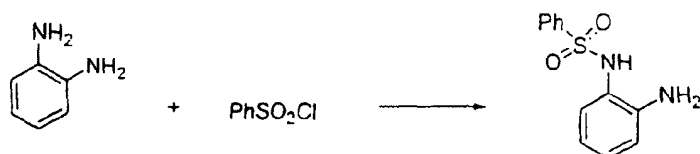
表V

制备 实施例	R ₁	R ₂ -NH ₂ 或制备实施例的苯胺	产物	1. % 收率 2. (M+1) ⁺
67	Et			1. 95% 2. 218.0
68	Et	54		1. 95% 2. 274.9
69	Et	55		1. 50% 2. 311.0

制备 实施例	R ₁	R ₂ -NH ₂ 或制备实施例的苯胺	产物	1. % 收率 2. (M+1) ⁺
70	Me	65		1. 77% 2. 245.1
71	Me	63		1. 82% 2. 248.1
72	Me	59		1. 71% 2. 261.0
73	Me	62		1. 73% 2. 244.1
74	Me			1. 62% 2. 272.1
75	Me			1. 78% 2. 248.1
76	Me	64		1. 78% 2. 332.1
77	Me			1. 87% 2. 234.1
78	Me			1. 85% 2. 232.2

制备 实施例	R ₁	R ₂ -NH ₂ 或制备实施例的苯胺	产物	1. % 收率 2. (M+1) ⁺
79	Me			1. 85% 2. 246.1
80	Me			1. 80% 2. 232.2
81	Me	56		1. 82% 2. 303.1
82	Me	58		1. 68% 2. 291.2
83	Me	57		1. 73% 2. 284.0

制备实施例 84



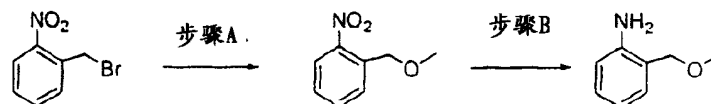
- 把 1,2-苯二胺 (5.0g, 0.0462mol) 溶解于二氯甲烷 (125mL) 中。
- 5 滴加苯磺酰氯 (5.6mL, 0.0439mol), 搅拌反应 72 小时。然后, TLC (5% MeOH/DCM) 显示反应完全。过滤反应物除去所有固体物质, 用二氯甲烷洗涤滤物。滤液浓缩后, 用柱色谱 (3% MeOH/DCM) 纯化。分离得到所要的固体状产物 (2.28g, 0.0092mol, 20%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 6.40 (m, 2H)、6.73 (d, 1H)、6.94 (m,

1 H)、7.46 (m, 2H)、7.58 (m, 1 H)、7.68 (m, 2H) ppm.

MS-APCI : 计算值 248.06, 实测值 248.9 (M+1)⁺

制备实施例 85



5 步骤 A:

把 2-硝基苄基溴 (5.18g, 0.024mol) 溶解于 EtOH (25mL) 中。在氩气下, 滴加 NaOMe (11.0 mL 25% 重量的甲醇溶液, 0.048mol)。室温下搅拌 1 小时, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (200mL)。用氯仿 (3 × 80mL) 提取混合物。合并有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液 (80mL)、水 (80mL) 和盐水 (80mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥。浓缩, 用柱色谱 (20% EtOAc/HEX) 纯化, 得到所要的化合物 (3.70g, 92%)。

¹H NMR (300 MHz, d-CHCl₃) δ 3.60 (s, 3H)、4.95 (s, 2H)、7.55 (t, 1H)、7.78 (t, 1H)、7.90 (d, 1 H)、8.20 (d, 1 H) ppm.

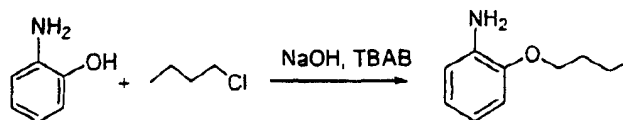
步骤 B:

15 在氩气下, 搅拌下把阮内镍的乙醇悬浮液加入到步骤 A 的硝基化合物 (3.00g, 0.018mol) 的 EtOAc/EtOH (10mL/10mL) 溶液中。回流混合物过夜, 然后用硅藻土过滤。浓缩滤液, 用柱色谱 (25% EtOAc/HEX) 纯化, 得到所要的化合物 (1.65g, 67%)。

20 ¹H NMR (300 MHz, d-CHCl₃) δ 3.45 (s, 3H)、4.38 (bs, 2H)、4.60 (s, 2H)、6.82 (t, 2H)、7.22 (m, 2H) ppm.

MS (MH⁺): 137.08, 实测值 137.9.

制备实施例 86



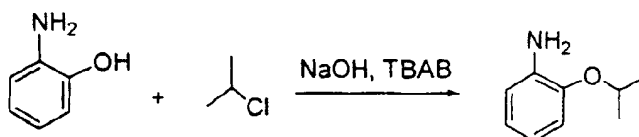
25 把 2-氨基苯酚 (1.26g, 0.012mol)、氢氧化钠 (1.84g, 0.046mol) 和溴化四丁基铵 (0.19g, 0.58mmol) 在室温下混合, 搅拌 10 分钟。加入 1-氯丁烷 (1.2mL, 0.012mol), 把混合物在 60℃ 下加热 8 小时。直接用柱色谱 (25% EtOAc/HEX) 纯化该混合物, 得到所要的化合物

(0.95g, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d-CHCl_3) δ 1.08 (t, 3H)、1.62 (m, 2H)、1.90 (m, 2H)、4.05 (t, 2H)、4.23 (bs, 2H)、6.85 (m, 4H) ppm.

MS (MH^+): 165.12, 实测值 166.1.

5 制备实施例 87

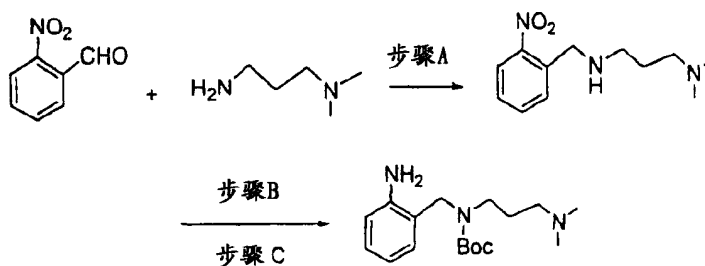


把 2-氨基苯酚 (5.0g, 0.046mol)、氢氧化钠 (7.33g, 0.183mol) 和溴化四丁基铵 (0.74g, 2.29mmol) 在室温下混合, 搅拌 10 分钟。加入 2-氯丙烷 (4.2mL, 0.046mol), 把混合物在 60℃ 下加热 8 小时。直接
10 用柱色谱 (25% EtOAc/HEX) 纯化该混合物, 得到所要的化合物 (0.92g, 13%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d-CHCl_3) δ 1.45 (d, 6H)、4.03 (bs, 2H)、4.60 (m, 1H)、6.93 (m, 4H) ppm.

MS (MH^+): 151.10, 实测值 152.1.

15 制备实施例 89



步骤 A:

把 2-硝基苯甲醛 (2.0g, 0.0132mol)、1,2-二氯乙烷 (100mL) 和 3-(二甲基氨基)丙胺 (1.83mL, 0.0145mol) 搅拌 1 小时。加入三乙酰
20 氧基硼氢化钠 (4.20g, 0.0198mol) 后, 搅拌反应混合物过夜。加入 1N NaOH (100mL), 然后用 EtOAc (3 × 100mL) 提取, 用硫酸钠干燥。溶液浓缩后, 用柱色谱 (DCM/MeOH/Et₃N 40/4/1) 纯化, 得到所要的化合物 (1.62g, 52%)。

^1H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 1.58 (m, 2H)、2.20 (s, 6H)、2.28 (t, 2H)、2.58 (m, 2H)、3.15 (s, 1H)、4.00 (s, 2H)、7.58 (t, 1H)、7.78 (m, 2H)、8.00 (d, 1H) ppm.

MS (MH^+): 237.15, 实测值 238.2.

5 步骤 B:

把步骤 A 的硝基化合物 (1.62g, 0.0068mol) 溶解于 THF (50mL) 和水 (50mL) 中, 加入二碳酸二叔丁酯 (1.49g, 0.0068mol) 和碳酸钠 (1.44g, 0.0136mol), 搅拌反应混合物过夜。加入水 (100mL), 然后用 EtOAc (3 $\times$ 50mL) 提取。合并有机相后, 用硫酸钠干燥, 浓缩后, 用柱色谱 (DCM/MeOH/ NH_4OH 40/4/1) 纯化, 得到所要的化合物 (1.38g, 60%)。

^1H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 1.40 (d, 9H)、1.68 (m, 2H)、2.18 (s, 6H)、2.23 (t, 2H)、3.32 (d, 2H)、4.78 (s, 2H)、7.42 (d, 1H)、7.26 (t, 1H)、7.83 (t, 1H)、8.15 (d, 1H)。

15 MS: 337.20, 实测值 338.1.

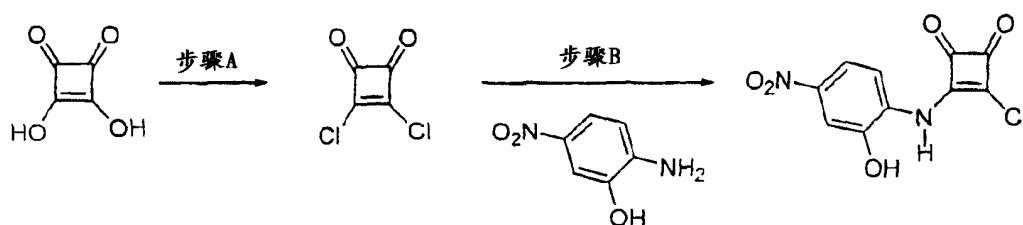
步骤 C:

把步骤 B 的硝基化合物溶解于 MeOH (25mL) 中, 在氢气下, 与催化量的 5% Pd/C 搅拌过夜。用硅藻土过滤该反应混合物, 滤液浓缩后, 用柱色谱 (4% Et_3N /EtOAc) 纯化, 得到所要的化合物 (1.16g, 92%)。

20 ^1H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 1.53 (s, 9H)、1.62 (m, 2H)、2.08 (s, 6H)、2.20 (t, 2H)、3.15 (t, 2H)、4.33 (s, 2H)、5.20 (s, 2H)、6.58 (t, 1H)、6.72 (d, 1H)、7.03 (m, 2H) ppm.

MS (MH^+): 307.23, 实测值 308.1.

制备实施例 90



25

步骤 A

把方形酸 (1.14g, 10mmol) 悬浮于亚硫酰氯 (8mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.050mL) 中, 在氢气下回流 2 小时。蒸发溶剂, 把残余物溶解

于乙醚中，用冰水洗涤。乙醚层用硫酸钠干燥，蒸发成油状物。真空储存该油状物 1 小时。

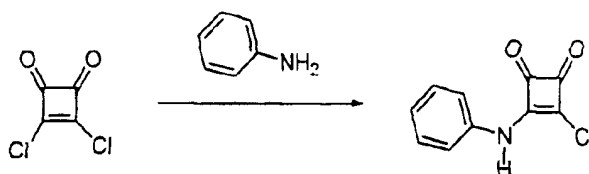
步骤 B

把步骤 A 的二氯化物溶解于 1,2-二氯苯 (5mL) 中，将其与 2-氨基-5-硝基苯酚 (1.54g, 10mmol) 混合，10 分钟后形成沉淀。把溶液搅拌 2 个多小时。过滤收集固体，用 1,2-二氯苯洗涤。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (d, 1H)、7.87 (m, 2H) ppm。

MS-：计算值 268.0，实测值 267.0 ($\text{M}-1$) $^-$ 。

制备实施例 91



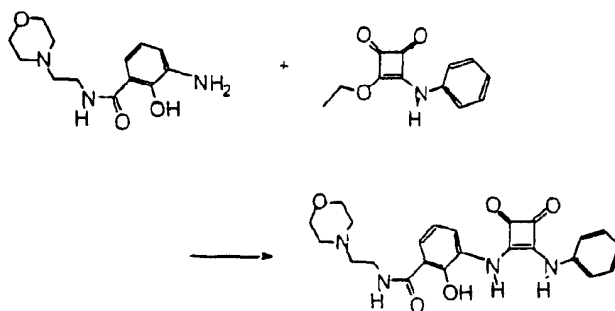
10

把制备实施例 90 步骤 A 制备的二氯化物 (1.13g, 7.5mmol) 溶解于四氢呋喃 (5mL) 中，冷却至 0℃。把苯胺 (0.697mL, 7.5mmol) 溶解于四氢呋喃 (5mL) 中，冷却至 0℃，用 10 分钟的时间将其滴加到上述二氯化物溶液中。把上述混合物温热至室温，同时搅拌 1 小时。蒸发溶剂得到固体。把该固体加入到乙腈中，过滤后，再用乙腈洗涤，回收粉末 (0.91g, 59% 收率)。

15

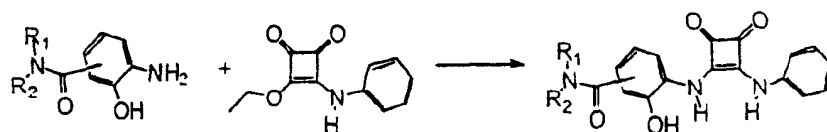
质谱：计算值 207.0，实测值 209.2 ($\text{M}+2$) $^+$

实施例 1



把制备实施例 22 的产物 (93 mg)、制备实施例 30 的乙氧基方形酸酯化合物 (75 mg)、三乙胺 (0.12 mL) 和纯乙醇 (5 mL) 加热回流过夜。真空浓缩反应混合物，残余物用制备性薄层色谱 (硅胶，用氨水饱和的 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化，得到产物 (51 mg, 34%, $\text{MH}^+ = 437$)。

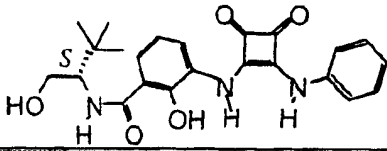
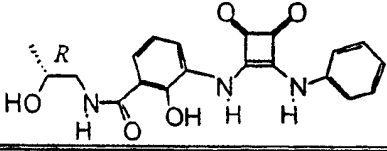
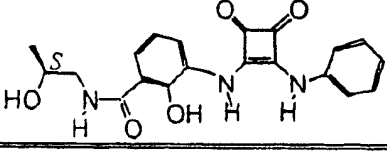
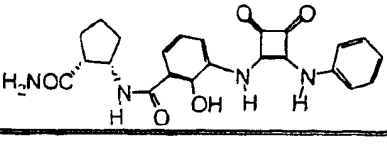
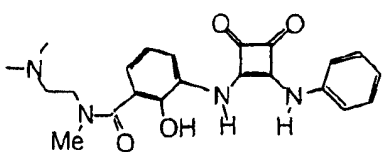
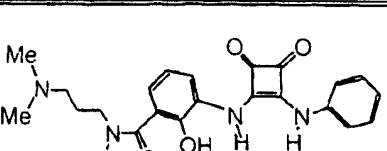
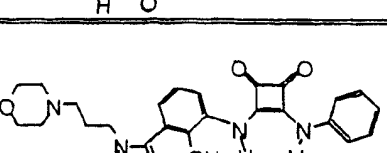
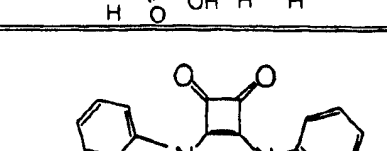
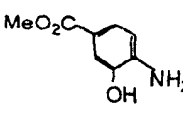
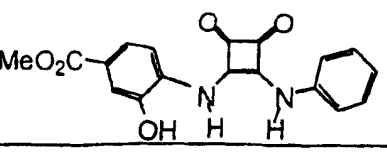
20

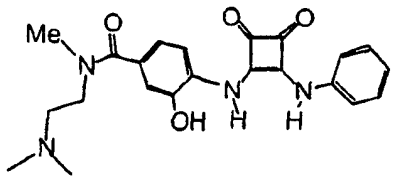
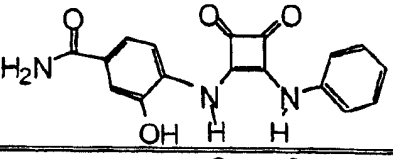
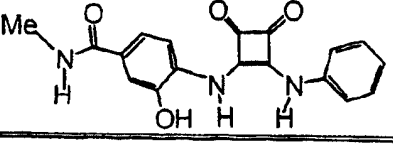
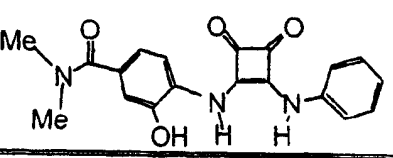
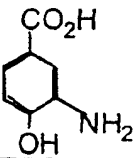
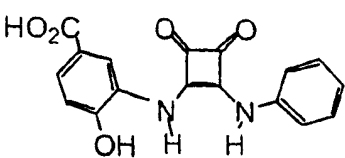
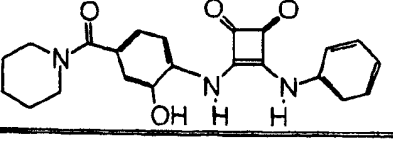
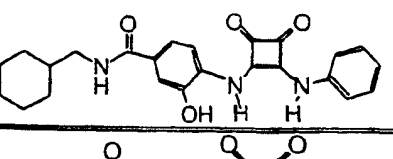
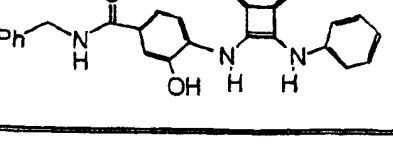
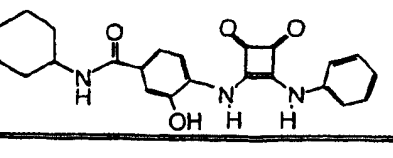
实施例 2-27

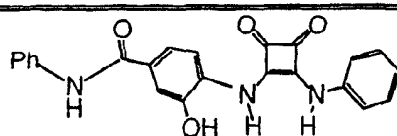
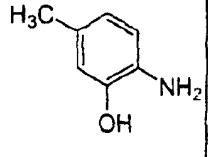
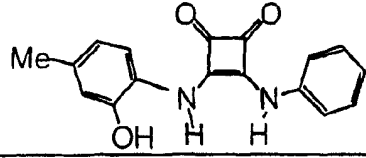
按照实施例 1 记载的方法, 应用所示制备实施例的胺(或所示的市售胺)和制备实施例 30 的乙氧基方形酸酯, 制备下列表 VI 中所示的产物。

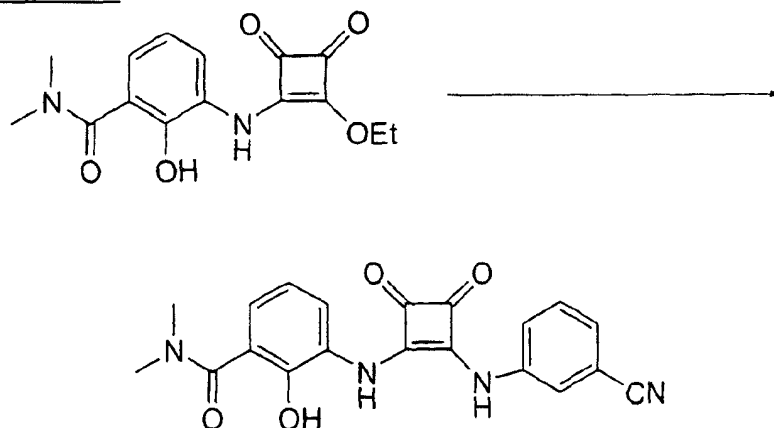
表 VI

实施例	制备实施例的胺	产物	1. 收率 (%) 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
2	3		1. 39% 2. 378 3. 172.3
3	1		1. 30% 2. 408 3. 180.8
4	4		1. 23% 2. 408 3. 160.4
5	5		1. 42% 2. 422 3. 172.3
6	6		1. 51% 2. 422 3. 203.1
7	7		1. 72% 2. 396 3. 180.6

实施例	制备实施例的胺	产物	1. 收率 (%) 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
8	8		1. 80% 2. 424 3. 180.2
9	9		1. 78% 2. 382 3. 154.6
10	10		1. 1.21% 2. 382 3. 218.6
11	11		1. 74% 2. 435 3. 186.3
12	20		1. 74% 2. 409 3. 163.6
13	21		1. 57% 2. 409 3. 176.8
14	23		1. 75% 2. 451 3. 164.4
15	25		1. 17% 2. 364 3. 292.7
16			1. 43% 2. 339

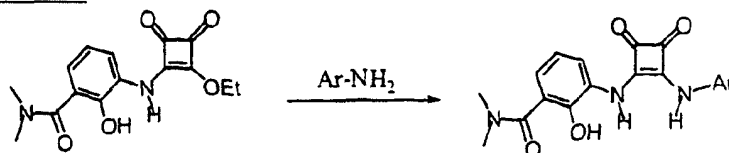
实施例	制备实施例的胺	产物	1. 收率 (%) 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
17	24		1. 14% 2. 409 3. 175.2
18	12		1. 81% 2. 324 3. 290 - 300
19	13		1. 83% 2. 338 3. >300
20	14		1. 82% 2. 352 3. >300
21			1. 56% 2. 325 3. 298.7
22	15		1. 60% 2. 392 3. 270-280
23	2		1. 47% 2. 420 3. 255-260
24	16		1. 53% 2. 414 3. 275 - 280
25	17		1. 62% 2. 406 3. 280 - 290
26	18		1. 77%

实施例	制备实施例的胺	产物	1. 收率 (%) 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
			2. 400 3. 270-280
27			1. 61% 2. 295 3. 265-267

实施例 28

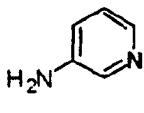
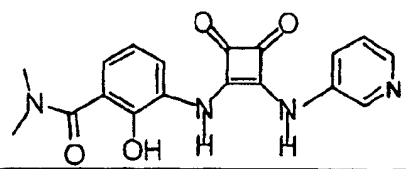
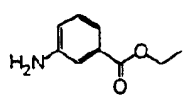
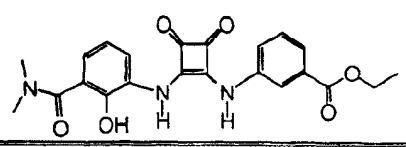
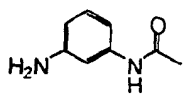
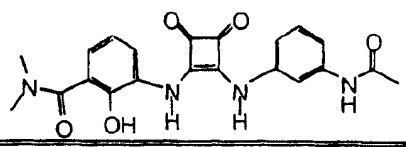
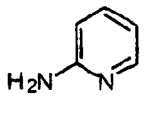
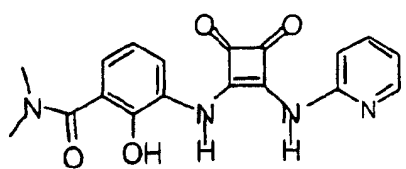
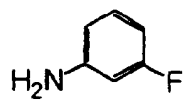
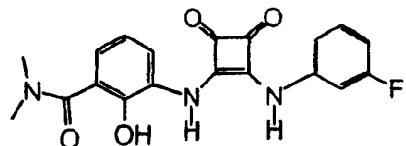
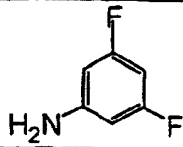
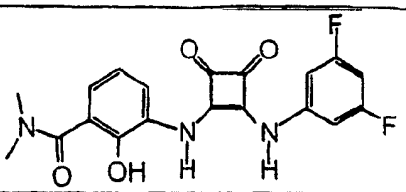
把制备实施例 31 的化合物 (100 mg)、3-氨基苄腈 (78 mg)、三乙胺 (0.23 mL) 和纯乙醇 (10 mL) 在 $80^{\circ}C$ 下加热过夜。真空浓缩反应混合物, 用 1N 氢氧化钠水溶液稀释, 用二氯甲烷洗涤。酸化水相 (1 M HCl), 用 EtOAc 提取, 有机相用 Na_2SO_4 干燥。过滤后真空浓缩。残余物用柱色谱 (硅胶, 被氨水饱和的 5% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化, 得到产物 (35 mg, 28%, $MH^+ = 377$, mp = $135-140^{\circ}C$)。

10

实施例 29-37

按照实施例 28 记载的方法, 应用下面所示的芳香胺代替 3-氨基苄腈, 制备下列表 VII 所示的产物。在某些情况下, 产物从溶液中沉淀, 能够分离出来不需作进一步纯化。

表VII

实施例	芳胺	产物	1. 收率 (%) 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
29			1. 45 2. 353 3. 88-93
30			1. 25 2. 424 3. 123-128
31			1. 40 2. 409 3. 225-230
34			1. 13 2. 353 3. 292.6
36			1. 75 2. 370 3. 125-130
37			1. 12 2. 135-139 3. 388
			

实施例 38



按照已知方法氧化 2-氨基吡啶 (Farmaco 1993, 48, 857-869), 得到吡啶基 N-氧化物, 按照实施例 28 记载的方法, 将其与制备实施例 31 的化合物偶联, 得到所要的化合物。

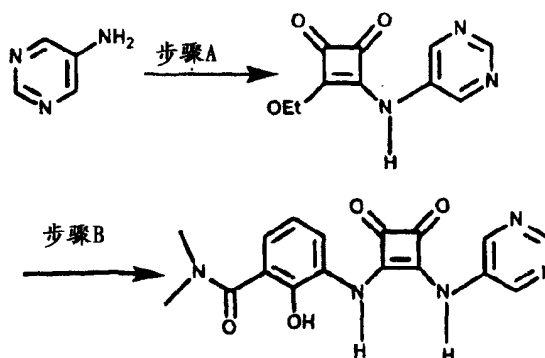
实施例 39



5

按照已知方法氧化 3-氨基吡啶 (Chem. Lett. 1998, 8, 829-830), 得到吡啶基 N-氧化物, 按照实施例 28 记载的方法, 将其与制备实施例 31 的化合物偶联, 得到所要的化合物。

实施例 40



10

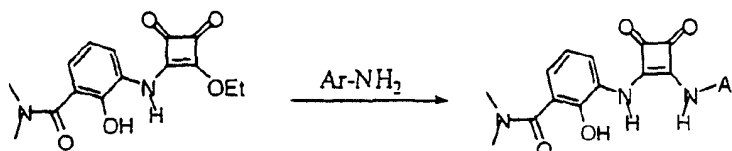
步骤 A

按照制备实施例 30 记载的方法, 应用市售 3-氨基吡啶代替苯胺, 得到乙氧基 中间体。

步骤 B

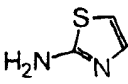
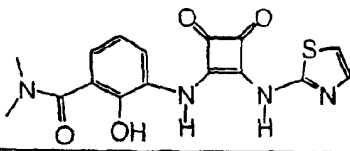
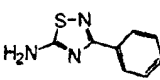
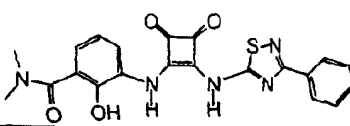
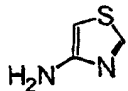
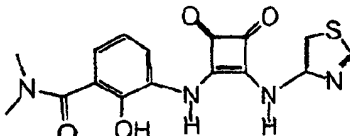
15 按照制备实施例 1 中记载的方法, 把上述步骤 A 的乙氧基中间体与制备实施例 19 的化合物缩合, 得到标题化合物。

实施例 41-43

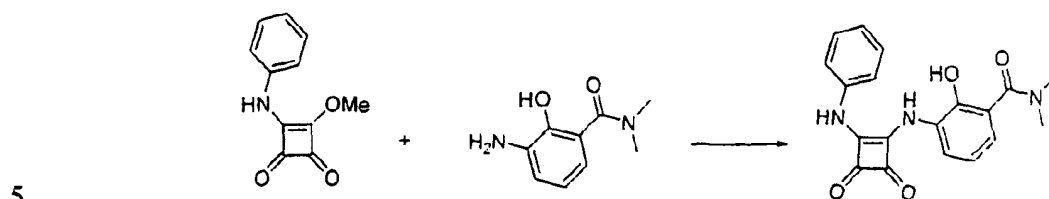


按照实施例 40 记载的方法,应用下列所示的芳胺代替 3-氨基吡嗪,可以得到下列表 VIII 所示的产物。

表VIII

实施例	芳胺	产物
41		
42		
43		

实施例 44



把制备实施例 33 的 N,N-二甲基酰胺(0.74g, 4.1mmol)和制备实施例 66 的方形酸甲酯衍生物(0.84g, 4.1 mmol)在甲醇中混合,加热回流,搅拌混合物 96 小时,然后用 LCMS 显示得到所要的产物,把反应物浓缩后,用 HPLC 纯化分离得到的产物(102.6mg, 7.31 %).

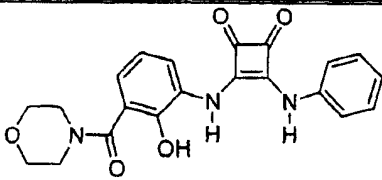
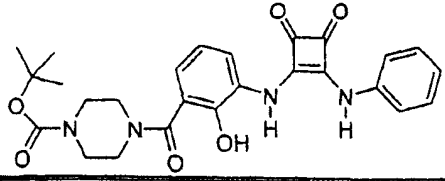
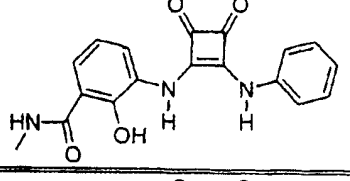
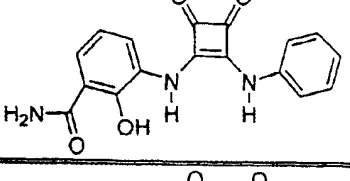
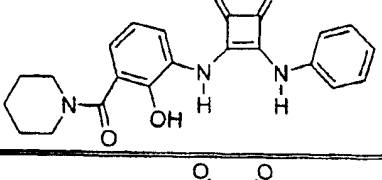
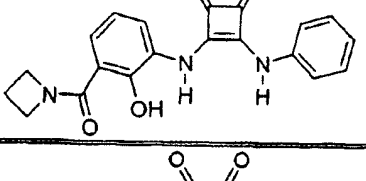
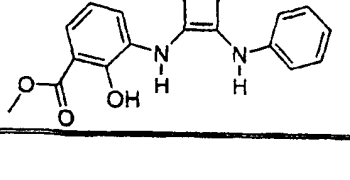
10 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) δ 2.95 (s, 6H)、6.94 (m, 2H)、7.09 (m, 1 H)、7.39 (m, 2H)、7.51 (d, 2H)、7.74 (dd, 1H)。

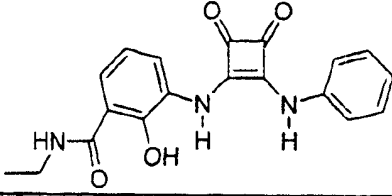
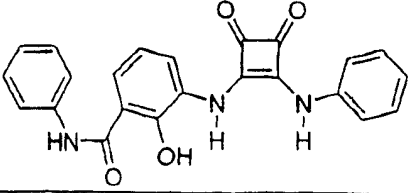
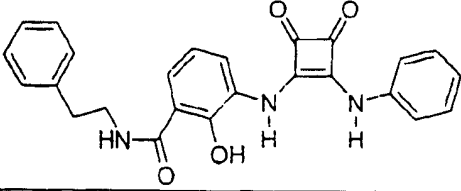
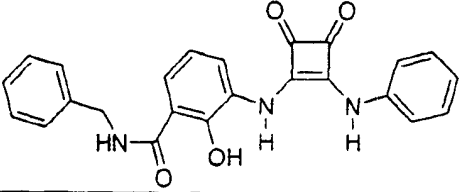
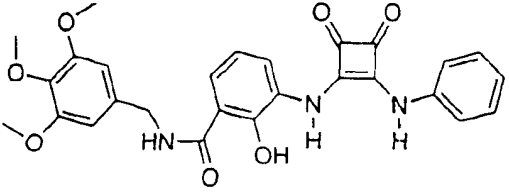
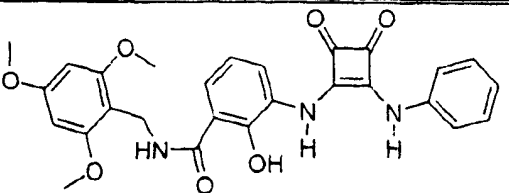
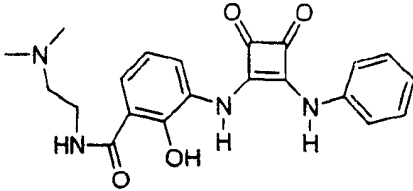
LCMS: 计算值: 351.12, 实测值: 352.0 (M+1)⁺

实施例 45-82

15 按照实施例 44 记载的方法,应用所示制备实施例的苯胺(或所示的市售苯胺)和所示制备实施例的烷氧基方形酸酯,制备下列表 IX 所示的产物。用 TLC 检测苯胺,经 16-96 小时后反应完全。

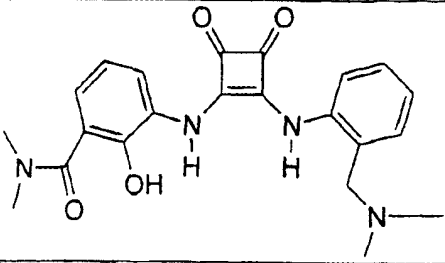
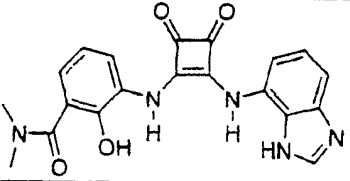
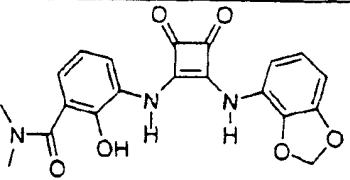
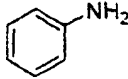
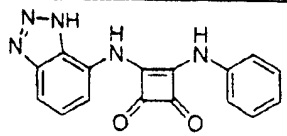
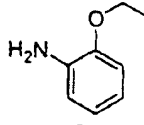
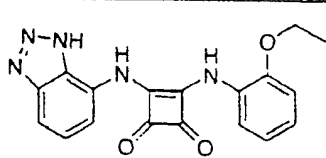
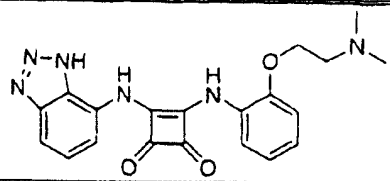
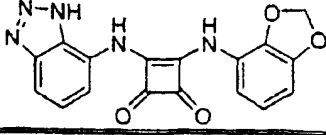
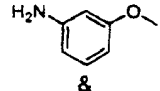
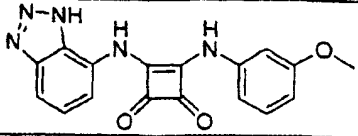
表 IX

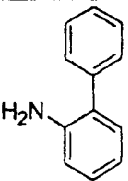
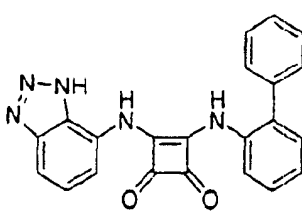
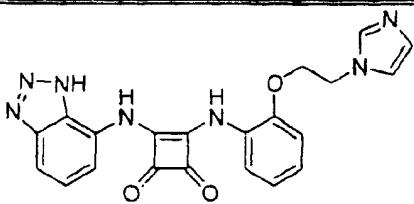
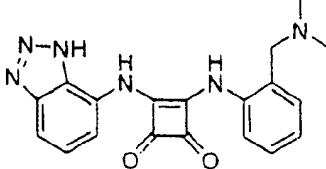
实施例	制备实施例的苯胺 和方形酸酯	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
45	47 & 66		1. 32% 2. 394.0
46	45 & 66		1. 4.5% 2. 429.6
47	41 & 66		1. 0.42% 2. 338.0
48	52 & 66		1. 7.8 2. 324.0
49	44 & 66		1. 6.76% 2. 392.1
50	32 & 66		1. 10% 2. 364.1
51	53 & 66		1. 3.7% 2. 339.1

实施例	制备实施例的苯胺 和方形酸酯	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
52	43 & 66		1. 0.33% 2. 352.1
53	37 & 66		1. 5.7% 2. 400.0
54	40 & 66		1. 11% 2. 428.0
55	34 & 66		1. 1.2% 2. 414.1
56	35 & 66		1. 5.1% 2. 504.0
57	36 & 66		1. 6.7% 2. 503.8
58	42 & 66		1. 3.6% 2. 395.1

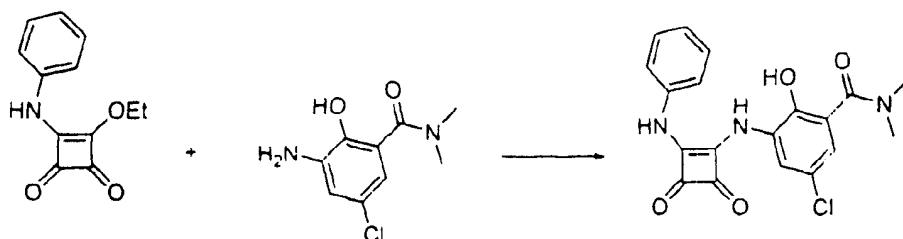
实施例	制备实施例的苯胺 和方形酸酯	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
59	39 & 66		1. 9.4% 2. 394.1
60	38 & 66		1. 0.40% 2. 420.1
61	48 & 66		1. 10% 2. 420.0
62	 & 66		1. 24% 2. 295.0
63	33 & 78		1. 53% 2. 380.1
64	33 & 79		1. 16% 2. 394.0
65	33 & 80		1. 43% 2. 380.1

实施例	制备实施例的苯胺 和方形酸酯	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
66	33 & 81		1. 44% 2. 451.1
67	33 & 82		1. 42% 2. 439.1
68	33 & 74		1. 45% 2. 420.0
69	33 & 76		1. 32% 2. 481.0
70	33 & 83		1. 20% 2. 432.0
71	33 & 77		1. 30% 2. 382.0

实施例	制备实施例的苯胺和方形酸酯	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
72	33 & 72		1. 15% 2. 409.0
73	33 & 73		1. 57% 2. 359.0
74	33 & 71		1. 25% 2. 396.0
75	 & 70		1. 39% 2. 306.0
76	 & 70		1. 34% 2. 350.1
77	58 & 70		1. 75% 2. 393.1
78	63 & 70		1. 26% 2. 350.1
79	 & 70		1. 26% 2. 336.1

实施例	制备实施例的苯胺和方形酸酯	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
80	 & 70		1. 23% 2. 382.1
81	61 & 70		1. 60% 2. 416.1
82	59 & 70		1. 59% 2. 363.1

实施例 83



把制备实施例 46 的苯胺 314 (52mg, 0.25mmol) 和制备实施例 67 的乙氧基方形酸酯衍生物 (50mg, 0.25mmol) 在乙醇 (2mL) 中与二异丙基乙胺 (0.10mL) 混和, 加热回流 16 小时。浓缩反应液, 用 HPLC 纯化分离得到的产物 (7.2mg, 7.4%)。

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 3.04 (s, 6H)、7.02 (d, 1H)、7.20 (t, 1 H)、7.48 (t, 2H)、7.59 (m, 2H)、8.03 (d, 1 H)、9.70 (s, 1H)、10.34 (s, 1H)、10.60 (s, 1H) ppm.

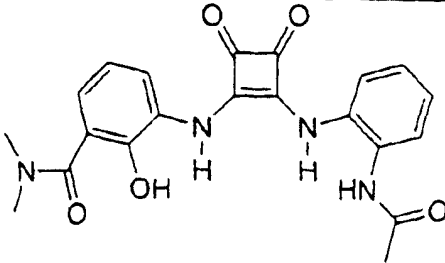
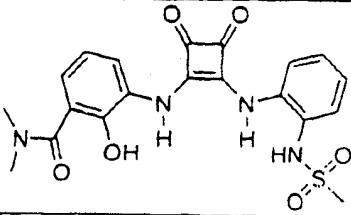
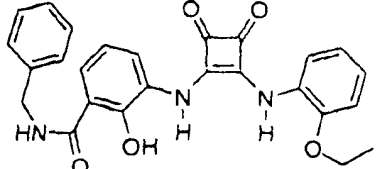
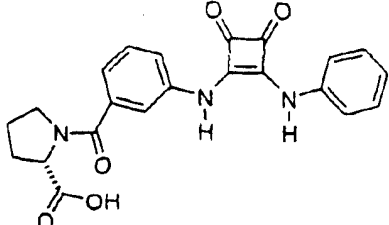
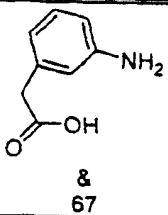
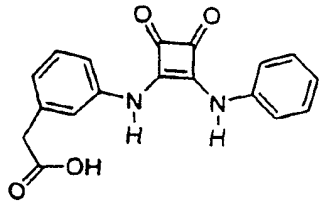
LCMS: 计算值: 385.1, 实测值: 386.0 (M+1)⁺

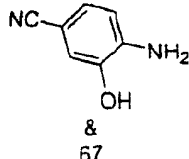
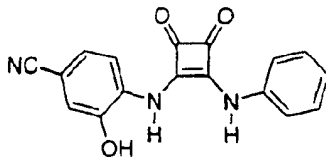
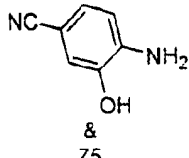
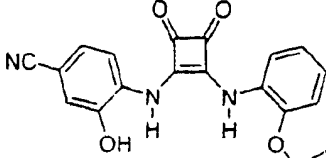
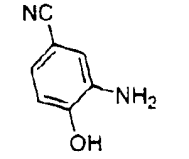
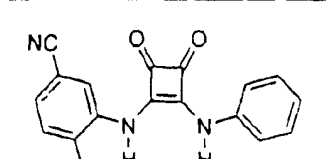
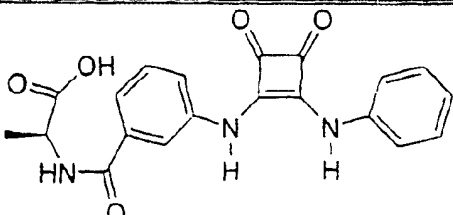
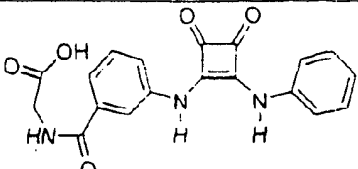
实施例 84-93

按照实施例 83 记载的方法, 应用所示制备实施例的胺 (或所示的市售苯胺) 和所示制备实施例的乙氧基方形酸酯, 制备下列表 X 所示的

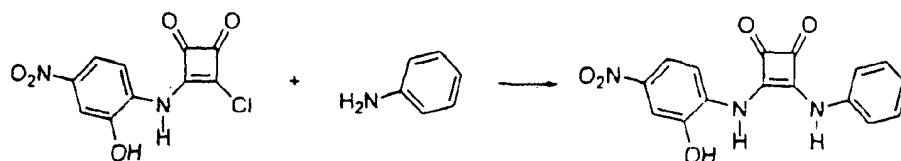
产物。

表X

实施例	制备实施例的苯胺和方形酸酯	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
84	33 & 68		1. 22% 2. 409.0
85	33 & 69		1. 14% 2. 445.0
86	34 & 75		1. 24% 2. 458.0
87	49 & 67		1. 33% 2. 406.0
88	 & 67		1. 55% 2. 323.0

实施例	制备实施例的苯胺和方形酸酐	产物	1. 收率(%) 2. (M+1) ⁺
89	 & 67		1. 21% 2. 306.1
90	 & 75		1. 52% 2. 350.1
91	 & 67		1. 2.6% 2. 306.0
92	50 & 67		1. 30% 2. 380.0
93	51 & 67		1. 38% 2. 366.0

实施例 94



把制备实施例 90 的化合物(50mg, 0.19mmol)溶解于四氢呋喃
5 (2mL)中。加入苯胺(0.017mL, 0.19mmol), 将该混合物搅拌 2 小时。
蒸发溶剂, 把残余物加入到乙腈中。过滤回收不溶性粉末, 得到所要
的产物(30mg, 49% 收率)。

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ7.18 (m, 1H)、7.35 (m, 1H)、7.48 (m,

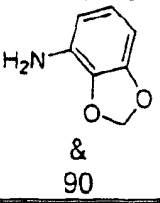
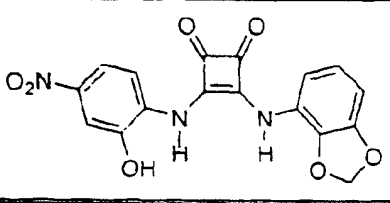
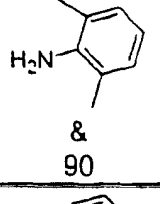
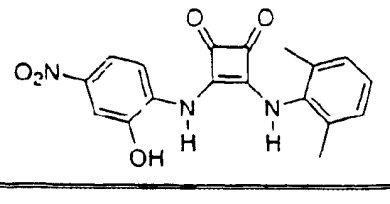
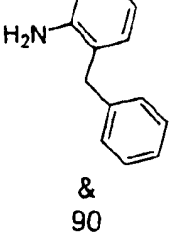
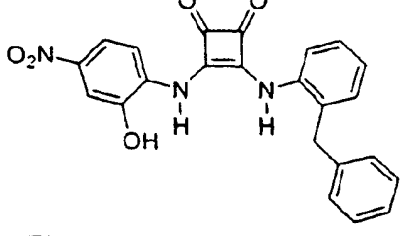
2H)、7.54(m, 1H)、7.83(m, 2H)、8.13(d, 1H)、9.95(s, 1H)、10.86(s, 1H)、11.50(s, 1H) ppm.

质谱: 计算值 325.0, 实测值 326.1 (M+1)⁺

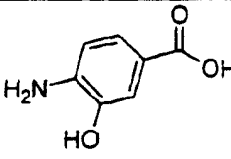
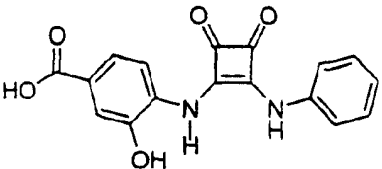
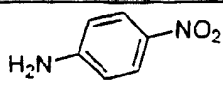
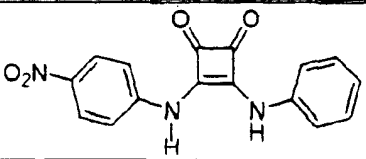
实施例 95-105

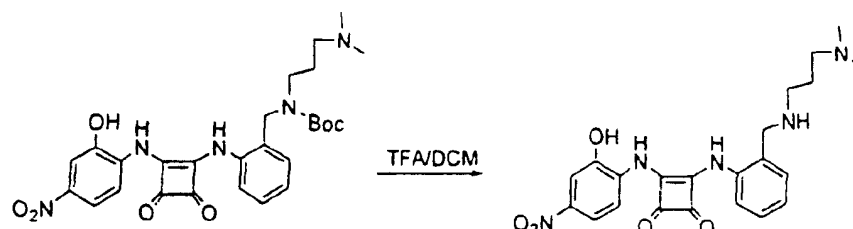
- 5 按照实施例 94 记载的方法, 应用所示制备实施例的苯胺(或所示的市售苯胺)和所示制备实施例的氯化物, 制备下列表 XI 所示的产物。

表XI

实施例	制备实施例的苯胺和氯化物	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
95			1. 27% 2. 370.1
96			1. 21% 2. 354.1
97			1. 20% 2. 416.0

实施例	制备实施例的苯胺和氯化物	产物	1. 收率(%) 2. (M+1) ⁺
98	65 & 90		1. 5.0% 2. 367.1
99	 & 90		1. 21% 2. 354.1
100	 & 90		1. 6.8% 2. 370.1
101	89 & 90		1. 31% 2. 540.0
102	42 & 90		1. 40% 2. 366.1
104	 & 91		1. 22% 2. 324.9

实施例	制备实施例的苯胺和氯化物	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
105	 & 91		1. 10% 2. 325.0
106	 & 91		1. 21% 2. 310.2

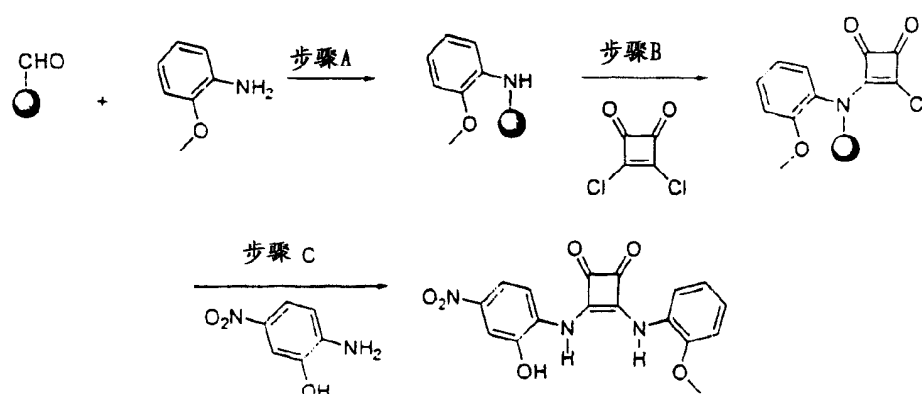
实施例 107

把实施例 101 中的 Boc-保护的化合物 (14.5mg, 0.027mol) 在
5 TFA/DCM (5mL/5mL) 中搅拌 2 小时。简单浓缩后, 得到产物 (11.2mg, 95%)。

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 2.08 (t, 2H)、2.82 (s, 6H)、3.18 (m, 4H)、4.40 (s, 2H)、7.43 (m, 2H)、7.58 (d, 1H)、7.65 (d, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.90 (d, 1H)、8.18 (d, 1H)、9.18 (1H)、9.80 (m, 1H)、
10 10.43 (s, 1H)、11.62 (s, 1H) ppm.

LCMS (MH⁺): 439.19, 实测值 439.8。

实施例 108



制备树脂的常规方法

树脂的双重加载(Double-Loading):

- 在一个大肽容器中,把Argogel (NH₂) 树脂(10g, 160u, 0.4mmol/g)
- 5 悬浮于二氯甲烷(100mL)中。把双-(Fmoc)-赖氨酸(7.09g, 12mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(1.62g, 12mmol)溶解于含有N,N-二甲基甲酰胺(12mL)的二氯甲烷(100mL)中,然后加入到上述容器中。振荡该容器10分钟。在振荡的第一个15分钟期间,时常通气,把1,3-二异丙基碳二亚胺(3.76mL, 24mmol)加入到上述容器中。振荡该混合物16
- 10 小时。过滤树脂,依次用二氯甲烷、甲醇和二氯甲烷各洗涤三次。真空干燥树脂。

酸可裂解的连结剂的连接 (Acid-Cleavable Linker Attachment):

- 把上述双重加载的树脂(0.9g)加入到含有20%哌啶的DMF溶液的小肽容器中。振荡该混合物2小时,然后过滤。过滤树脂后依次用N,N-二甲基甲酰胺、甲醇和二氯甲烷各洗涤三次。把该树脂悬浮于4-(4'-甲酰基-3'-甲氧基)-苯氧基丁酸(0.463g, 2mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(0.262g, 2mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中。振荡该混合物10分钟,然后在第1个15分钟,时常通气,加入1,3-二异丙基碳二亚胺。
- 20 把该混合物振荡16小时。过滤树脂,依次用二氯甲烷、甲醇和二氯甲烷各洗涤三次。真空干燥树脂。

步骤 A

把制备的树脂(1g)与三乙酰氧基硼氢化钠(1.1g, 5mmol)和二氯乙烷(10mL)一起悬浮于一个小肽容器中。加入邻甲氧基苯胺(0.564mL,

5mmol), 振荡混合物 16 小时。过滤树脂, 依次用甲醇、二氯甲烷、甲醇和二氯甲烷连续洗涤两次。

步骤 B

把方形酰氯(squaryl chloride) (0.690g, 4.6mmol) 溶解于四氢呋喃(10mL) 中, 加入到步骤 A 的树脂中。振荡混合物过夜, 然后连续用二氯甲烷、乙腈和二氯甲烷各洗涤两次。

步骤 C

把步骤 B 的树脂(0.25g) 与 2-氨基-5-硝基苯酚(0.308g, 2mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺(0.35mL, 2mmol) 一起悬浮于四氢呋喃(4mL) 中。振荡该混合物 16 小时。过滤树脂, 依次用二氯甲烷、甲醇和二氯甲烷各洗涤三次。为了裂解, 把树脂悬浮于 90% 三氟乙酸/二氯甲烷中, 搅拌 6 小时。过滤树脂, 用乙腈洗涤, 抛弃, 把滤液和洗涤液浓缩, 得到所需要的纯产物(11.6mg, 26%收率)。

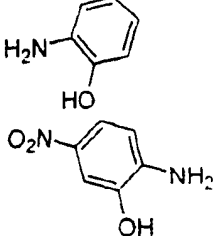
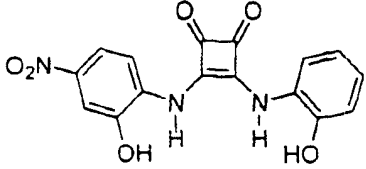
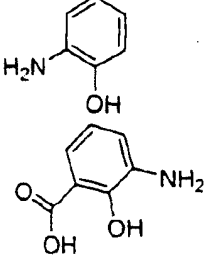
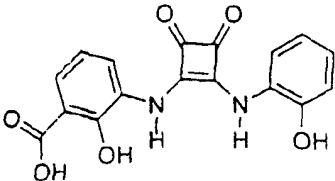
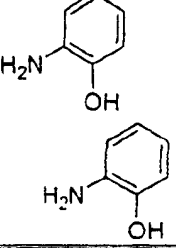
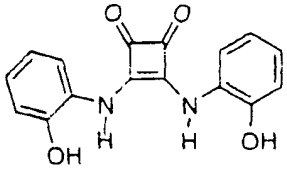
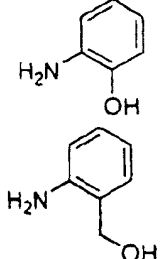
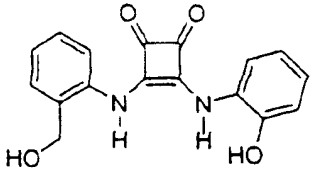
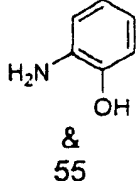
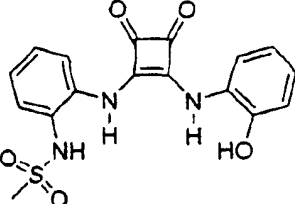
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) δ 4.01 (s, 3H)、7.08 (m, 1 H)、7.22 (m, 2H)、7.62 (d, 1 H)、7.81 (s, 1H)、7.88 (dd, 1 H)、8.09 (d, 1 H)、10.33 (s, 1 H)、10.42 (s, 1 H)、11.38 (s, 1 H) ppm.

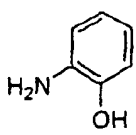
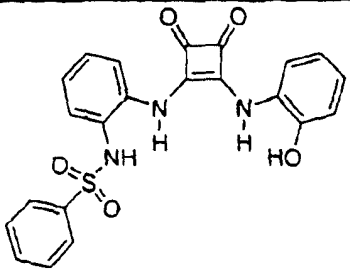
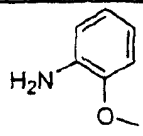
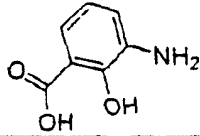
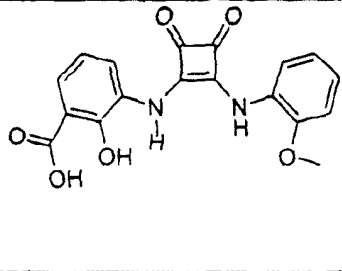
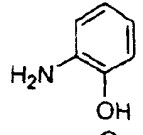
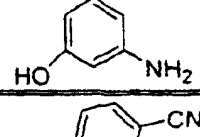
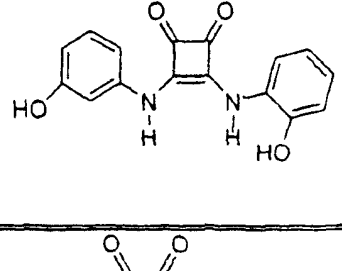
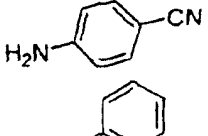
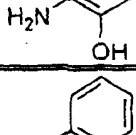
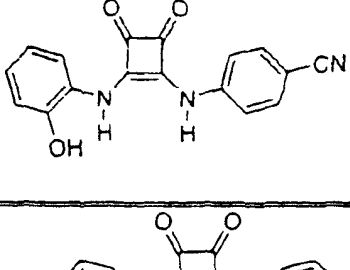
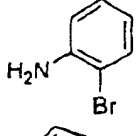
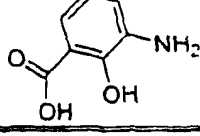
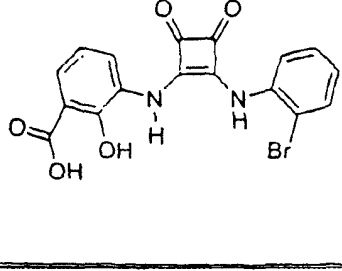
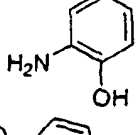
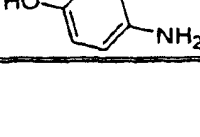
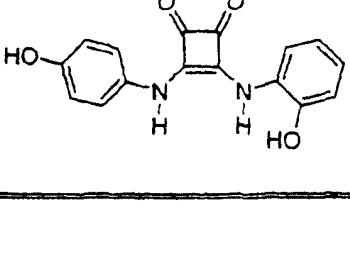
质谱: 计算值 355.1, 实测值 356.0 (M+1)⁺

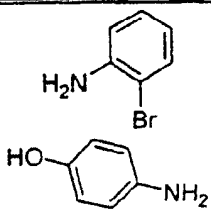
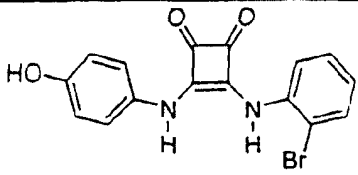
制备实施例 109-120

按照实施例 108 记载的方法, 应用市售的步骤 A 苯胺或所示的胺或所示制备实施例的步骤 C 苯胺(或者所示的市售苯胺), 制备下列表 XII 所示的产物。(小规模制备(<50mg 树脂)的收率是不精确的, 在表中以“NA”表示)。

表XII

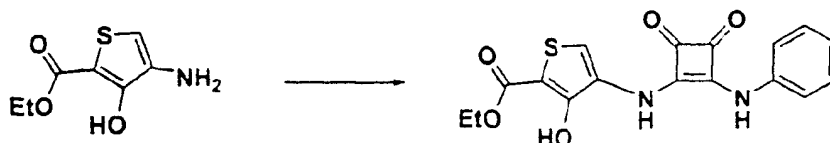
实施例	步骤A苯胺或胺/ 步骤C苯胺	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
109			1. 32% 2. 342.0
110			1. NA 2. 340.9
111			1. NA 2. 297.0
112			1. NA 2. 310.9
113	 & 55		1. NA 2. 373.9

实施例	步骤A苯胺或胺/ 步骤C苯胺	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
114	 & 84		1. NA 2. 435.9
115	 		1. NA 2. 354.9
116	 		1. NA 2. 297.1
117	 		1. NA 2. 306.1
118	 		1. NA 2. 402.8
119	 		1. NA 2. 297.1

实施例	步骤A苯胺或胺/ 步骤C苯胺	产物	1. 收率 (%) 2. (M+1) ⁺
120			1. NA 2. 361.0

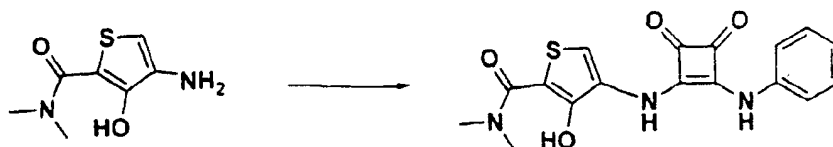
实施例 123

按照实施例 1 所述的方法, 使制备实施例 26 的化合物与制备实施
5 例 30 的化合物反应, 得到所示产物。

实施例 124

按照实施例 1 所述的方法, 使制备实施例 27 的化合物与制备实施
例 30 的化合物反应, 得到所示产物。

10

实施例 125

按照实施例 1 所述的方法, 使制备实施例 28 步骤 B 或制备实施例
29 步骤 E 的化合物与制备实施例 30 的化合物反应, 得到所示产物。