

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480030583.7

[51] Int. Cl.

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 239/00 (2006.01)

C07D 233/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年11月22日

[11] 公开号 CN 1867563A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 213/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.10.15

[21] 申请号 200480030583.7

[30] 优先权

[32] 2003.10.17 [33] EP [31] 03023677.2

[86] 国际申请 PCT/EP2004/011598 2004.10.15

[87] 国际公布 WO2005/040154 英 2005.5.6

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.17

[71] 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 K·霍诺尔德 S·沙伊布利克

T·冯希施海特 E·福斯

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 柳春琦

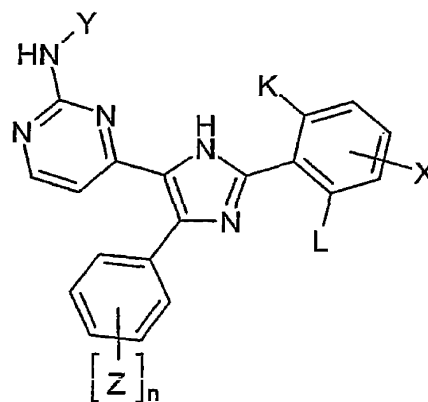
权利要求书 8 页 说明书 37 页

[54] 发明名称

新型咪唑衍生物及其作为药剂的用途

[57] 摘要

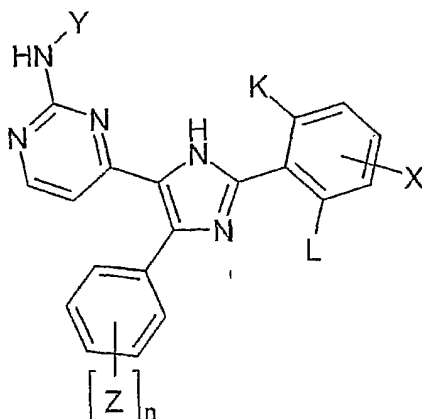
通式(I)的化合物是治疗癌症和癌症相关疾病的有效治疗剂。



(I)

1、通式(I)的化合物，

5



10

(I)

其中

K, L 独立地表示氢；卤素；烷基；-OH；或-O-烷基；

15 X 是氢；-OR¹；-SR²；-S(O)R²；-S(O)₂R²；-CH₂-S-CH₂-C(O)₂-CH₂-CH₃；
-CH₂-S-(CH₂)₂-OH 或基团 A¹-Q；其中

A¹ 表示 C₁-C₃-亚烷基；并且

Q 是-OR¹；-SR²；-S(O)R²；-S(O)₂R²；-NR³R⁴；-NH-(CH₂)₂-NR³R⁴
或卤素；

20 R¹ 是氢；烷基；烯丙基；二甲基磷酰基甲基；2,3-环氧基-1-丙基；
(R)-2,3-二羟基-1-丙基；(S)-2,3-二羟基-1-丙基；1,3-二羟基-2-丙
基；3-羟基-2-羟甲基-1-丙基；2-甲氧基乙氧基甲基；2,2-二甲基
-1,3-二氧戊环-4-基甲基或基团 A¹-Q¹；并且

25 Q¹ 表示-O-烷基；-CN；-C(O)₂H；-C(O)₂-烷基；-C(O)-NR³R⁴；-S-
烷基；-S(O)-烷基；-S(O)₂-烷基，并且

在 A¹ 表示 1,2-亚乙基-或 1,3-亚丙基的情况下，Q¹ 是-OH 或-
NR³R⁴；

R³, R⁴ 独立地表示氢或烷基；或者

- R^3 和 R^4 与它们所连的氮原子一起形成 5~7 元饱和或不饱和环, 该环是未取代的或者被甲基取代, 并且其中存在一个另外的氮或氧原子, 其余原子是碳原子;
- R^2 是烷基; 二甲基磷酰基甲基; 2,3-环氧基-1-丙基; 2,3-二羟基-1-丙基; 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基或 A^1-Q^1 ;
- Y 是芳基或杂芳基, 其是未取代的或者被以下基团取代一、二或三次: 卤素; $-CH_2OR^5$; $-R^5$; $-OR^5$; $-NR^6R^7$; $-SR^5$; $-S(O)R^5$; $-S(O)_2R^5$; $-S(O)NHR^5$; $-S(O)_2NHR^5$; $-S(O)NR^6R^7$; $-S(O)_2NR^6R^7$; $-C(O)NHR^5$; $-C(O)NR^6R^7$; 或 CN;
- R^5 是氢; 或
烷基, 该烷基是未取代的或者被 OH、-O-烷基或 $-NR^6R^7$ 取代;
条件是没有两个杂原子连接在同一个碳原子上;
- R^6, R^7 独立地表示氢或烷基; 或
- R^6 和 R^7 与它们所连的氮原子一起形成 5~7 元饱和或不饱和环, 该环是未取代的或者被甲基取代, 并且其中存在一个另外的氮或氧原子, 其余原子是碳原子;
- Z 是卤素; -OH; -O-烯丙基; 烷基; 甲氧甲氧基; (2-甲氧乙氧基)甲基氧基; 甲硫基; 乙氧甲氧基; 亚甲基二氧基; 乙炔基; 三甲代甲基硅烷基乙炔基; 或
-O-烷基, 其中烷基是未取代的或者被吡啶基取代; 或者
苄氧基, 所述苄氧基是未取代的或者被卤素、甲氧基、乙氧基、亚甲基二氧基、-CN、-NO₂ 或 $-C(O)_2H$ 取代; 并且
- n 是 1 或 2; 和
它们的可药用盐。

25

2、根据权利要求 1 的化合物, 其中

- K, L 都是氯;
- X 是氢; 烷基或 -O-烷基, 所述烷基被 -OH 取代;
- Y、Z 和 n 如权利要求 1 所定义; 和
它们的生理上可接受的盐。

30

3、根据权利要求1或2的化合物，其中

K, L 都是氯；

X 是氢；烷基或-O-烷基，所述烷基被-OH取代；

5 Z 是卤素或乙炔基；

Y 是苯基，其是未取代的或者被以下基团取代一次：卤素； $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ ； $-\text{R}^5$ ； $-\text{OR}^5$ ； $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ； $-\text{SR}^5$ ； $-\text{S(O)R}^5$ ； $-\text{S(O)}_2\text{R}^5$ ； $-\text{S(O)NHR}^5$ ； $-\text{S(O)}_2\text{NHR}^5$ ； $-\text{S(O)NR}^6\text{R}^7$ ； $-\text{S(O)}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ； $-\text{C(O)NHR}^5$ ； $-\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$ ；或CN；

R^5 是氢；或

10 烷基，其是未取代的或者被OH取代；

$-\text{O}-$ 烷基或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

条件是没有两个杂原子连接在同一个碳原子上；

R^6, R^7 独立地表示氢或烷基；

n 是1；和

15 它们的可药用盐。

4、根据权利要求3的化合物，其是：

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

20 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-羟基乙氧基)苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-二甲基氨基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

25 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(N-(2-羟基乙基)-氨磺酰基)苯基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯-4-羟甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

30 2-(2,6-二氯-4-羟甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

- 2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑,
- 2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-甲基亚磺酰基-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑,
- 5 2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(N-(2-羟基乙基)-氨磺酰基)苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑,
- 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑,
- 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-羟基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑,
- 10 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-甲氧基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑,
- 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-乙氧基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑,
- 15 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑,
- 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑, 或
- 2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑。
- 20

5、根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中

- K, L 都是氯;
- X 是氢;
- 25 Z 是卤素;
- Y 是被-NR⁶R⁷取代的苯基, 其中
- R⁶和 R⁷ 与它们所连的氮原子一起形成 5~7 元饱和或不饱和环, 该环是未取代的或者被甲基取代, 并且其中存在一个另外的氮或氧原子, 其余原子是碳原子;
- 30 n 是 1; 和

它们的可药用盐。

6、根据权利要求5的化合物，其是：

- 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-吗啉基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-
5 咪唑，或
2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-吗啉基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-
咪唑。

7、根据权利要求1的化合物，其中

- 10 K, L 都是氯；
X 是氢；
Z 是卤素；
Y 是杂芳基，其是未取代的或者被以下基团取代 1、2 或 3 次：卤素；
-CH₂OR⁵； -R⁵； -OR⁵； -NR⁶R⁷； -SR⁵； -S(O)R⁵； -S(O)₂R⁵； -
15 S(O)NHR⁵； -S(O)₂NHR⁵； -S(O)NR⁶R⁷； -S(O)₂NR⁶R⁷； -
C(O)NHR⁵； -C(O)NR⁶R⁷； 或 CN；
R⁵ 是氢；或
烷基，其是未取代的或者被 OH 取代；
-O-烷基或-NR⁶R⁷； 条件是没有两个杂原子连接在同一
20 一个碳原子上；
R⁶, R⁷独立地表示氢或烷基； 或
R⁶和 R⁷与它们所连的氮原子一起形成 5~7 元饱和或不饱和
环，该环是未取代的或者被甲基取代，并且其中存在一个另外的氮或氧原子，其余原子是碳原子；
25 n 是 1； 和
它们的可药用盐。

8、根据权利要求1的化合物，其中

- K, L 都是氯；
30 X 是氢；

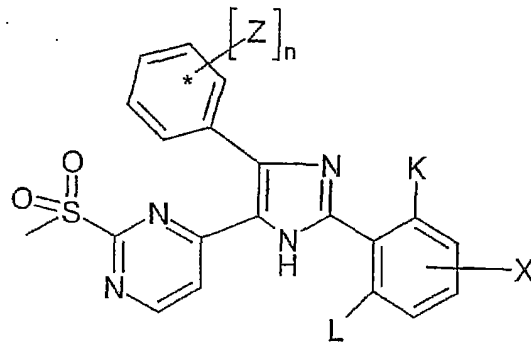
Z 是卤素；
 Y 是吡啶基，其是未取代的或者被烷基取代；
 n 是 1； 和
 它们的可药用盐。

5

9、根据权利要求 8 的化合物，其是
 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-吡啶基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑。

10、一种制备根据权利要求 1 的化合物的方法，其中

10 a) 将通式(VI)化合物

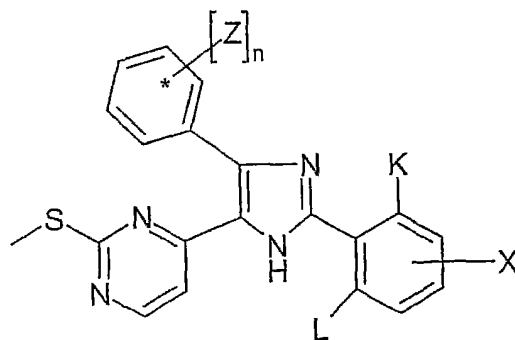


15

(VI)

与式 Y-NH_2 化合物反应，得到式(I)化合物；取代基 K 、 L 、 X 、 Y 、 Z
 以及 n 具有如权利要求 1 所给的含义；并且其中
 式(VI)化合物是通过氧化通式(V)表示的硫醚的硫醚基而获得的，

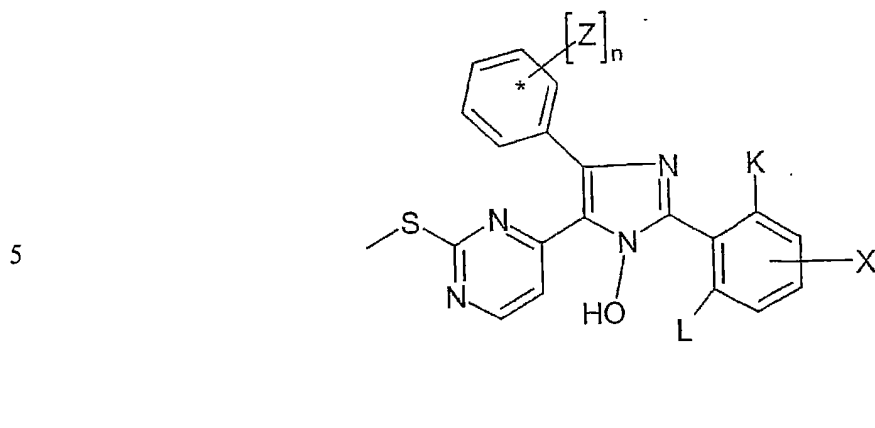
20



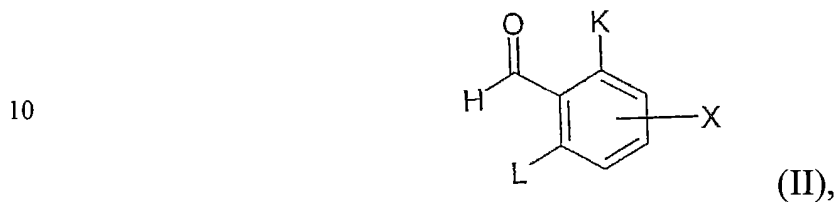
25

(V),

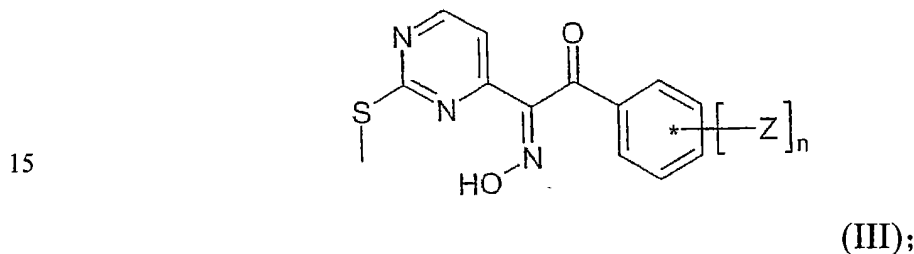
其中式(V)化合物是通过通式(IV)化合物的 N-脱氧获得的,



并且所述的通式(IV)化合物是通过通式(II)化合物



与通式(III)化合物的反应而获得的,



和

- b) 从反应混合物中分离所述的式(I)化合物, 以及
c) 如果需要, 通过加入合适的酸或碱, 将它们转化成可药用的盐。

20

11、一种药物组合物, 含有权利要求 1~9 中任何一项所述的一种或多种化合物以及可药用赋形剂。

12、用于抑制肿瘤生长的根据权利要求 11 的药物组合物。

13、权利要求 1~9 中任何一项的化合物用于治疗癌症的用途。

14、权利要求 1~9 中任何一项的化合物用于制造药物的用途，所述的药物用于治疗由 c-met 或 src 酪氨酸激酶介导的疾病。

15、权利要求 1~9 中任何一项的化合物用于制造用于抑制肿瘤生长的药物的用途。

新型咪唑衍生物及其作为药剂的用途

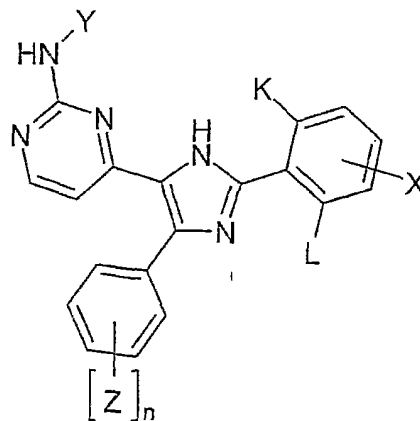
5

本发明涉及新型咪唑衍生物和它们的可药用盐。这些化合物是蛋白-酪氨酸激酶抑制剂，特别是 c-met 和 src 激酶的抑制剂，因此是治疗癌症的优异的治疗剂。本发明还涉及含有这些新型化合物作为治疗癌症和癌症相关疾病的活性剂的药物组合物。

10 WO 96/18626 公开了酪氨酸激酶和 c-met 激酶的抑制剂，这些抑制剂是 2-(2,6-二氯苯基)-4-苯基-5-(吡啶-4 基)-1H-咪唑的衍生物(实施例 5、6 和 55)。但是它们具有不利的与细胞色素 P450 的相互作用。

已经发现本发明的化合物避免了这个缺点，并且是具有良好溶解度的 c-met 激酶和 src 家族酪氨酸激酶的有效抑制剂。

15 因此，本发明涉及通式(I)的新型化合物，



20

式(I)

其中

25 K, L 独立地表示氢；卤素；烷基；-OH；或-O-烷基；

X 是氢；-OR¹；-SR²；-S(O)R²；-S(O)₂R²；-CH₂-S-CH₂-C(O)₂-CH₂-CH₃；
-CH₂-S-(CH₂)₂-OH 或基团 A¹-Q；其中

A¹ 表示 C₁-C₃-亚烷基；并且

- Q 是-OR¹; -SR²; -S(O)R²; -S(O)₂R²; -NR³R⁴; -NH-(CH₂)₂-NR³R⁴
或卤素;
- R¹ 是氢; 烷基; 烯丙基; 二甲基磷酰基甲基; 2,3-环氧基-1-丙基;
(R)-2,3-二羟基-1-丙基; (S)-2,3-二羟基-1-丙基; 1,3-二羟基-2-丙
5 基; 3-羟基-2-羟甲基-1-丙基; 2-甲氧基乙氧基甲基; 2,2-二甲基
-1,3-二氧戊环-4-基甲基或基团 A¹-Q¹; 并且
- Q¹ 表示-O-烷基; -CN; -C(O)₂H; -C(O)₂-烷基; -C(O)-NR³R⁴; -S-
烷基; -S(O)-烷基; -S(O)₂-烷基, 并且
在 A¹ 表示 1,2-亚乙基-或 1,3-亚丙基的情况下, Q¹ 是-OH 或-
10 NR³R⁴;
- R³, R⁴独立地表示氢或烷基; 或者
R³ 和 R⁴ 与它们所连的氮原子一起形成 5~7 元饱和或不饱和环,
该环是未取代的或者被甲基取代, 并且其中存在一个另外的氮
或氧原子, 其余原子是碳原子;
- 15 R² 是烷基; 二甲基磷酰基甲基; 2,3-环氧基-1-丙基; 2,3-二羟基-1-
丙基; 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基或 A¹-Q¹;
- Y 是芳基或杂芳基, 其是未取代的或者被以下基团取代一、二或三次:
卤素; -CH₂OR⁵; -R⁵; -OR⁵; -NR⁶R⁷; -SR⁵; -S(O)R⁵; -S(O)₂R⁵; -
S(O)NHR⁵; -S(O)₂NHR⁵; -S(O)NR⁶R⁷; -S(O)₂NR⁶R⁷; -C(O)NHR⁵;
20 -C(O)NR⁶R⁷; 或 CN;
- R⁵ 是氢; 或
烷基, 该烷基是未取代的或者被 OH、-O-烷基或-NR⁶R⁷取代;
条件是没有两个杂原子连接在同一个碳原子上;
- R⁶, R⁷独立地表示氢或烷基; 或
25 R⁶ 和 R⁷ 与它们所连的氮原子一起形成 5~7 元饱和或不饱和
环, 该环是未取代的或者被甲基取代, 并且其中存在一个另
外的氮或氧原子, 其余原子是碳原子;
- Z 是卤素; -OH; -O-烯丙基; 烷基; 甲氧甲氧基; (2-甲氧乙氧基)甲
基氧基; 甲硫基; 乙氧甲氧基; 亚甲基二氧基; 乙炔基; 三甲代甲
30 硅烷基乙炔基; 或

- O-烷基，其中烷基是未取代的或者被吡啶基取代；或者
苄氧基，所述苄氧基是未取代的或者被卤素、甲氧基、乙氧基、亚
甲基二氧基、-CN、-NO₂或-C(O)₂H取代；并且
n 是 1 或 2；和
5 它们的可药用盐。

本发明的化合物显示出作为蛋白激酶抑制剂的活性，特别是 c-met 激
酶和 src 家族酪氨酸激酶抑制剂活性，因而可用于治疗所述酪氨酸激酶介
导的疾病。酪氨酸激酶家族通过磷酸化肽和蛋白质的酪氨酸残基在细胞
10 信号和细胞增殖调节中起重要作用。已知酪氨酸激酶的不当活化和多种
病态有关，包括炎性的、免疫的、CNS 紊乱，或者肿瘤病症，或者骨病。
例如，参见 Susva, M.等, Trends Pharmacol. Sci., 21(2000) 489-495; Biscardi,
J.S.等, Adv. Cancer Res. 76 (2000) 61-119。

C-met 突变体已经在遗传和散发性人乳突状肾癌中进行了充分描述，
15 并且已经在卵巢癌、幼年肝细胞癌、转移性头和颈鳞状细胞癌和胃癌中
有报道。C-met 还在非小细胞肺癌和小细胞肺癌细胞中，在胸、结肠和前
列腺瘤中过表达。由于 c-met 看来似乎在各种肿瘤的肿瘤发生中起重要作用，
已经采用了各种抑制策略来治疗性地靶向这种受体酪氨酸激酶。

在许多经过证明的临床前实验中已经显示了抑制蛋白-酪氨酸激酶 c-
20 met 对于抑制肿瘤生长的有效性(例如: Abounader, R.等, J. Natl. Cancer Inst.
91 (1999) 1548-1556; Laterra, J.等, Lab. Invest. 76 (1997) 565-577; Tomioka,
D., Cancer Res. 61 (2001) 7518-7524; Wang, R.等, J. Cell Biol. 153 (2001)
1023-1033)。

本发明的化合物是蛋白酪氨酸激酶抑制剂，特别是 c-met 和 src 家族
25 激酶抑制剂，因而可用作预防和治疗由所述激酶介导的疾病的活性剂；
例如，移植排斥、炎性肠综合症、类风湿性关节炎、牛皮癣、再狭窄、
变应性哮喘、阿尔茨海默氏病、帕金森症、中风、骨质疏松、癌症以及
良性增生。

本发明的目的是式(I)化合物和它们的可药用盐和对映体形式，上述
30 化合物的制剂，含有它们的药物和它们的制造方法，以及上述化合物在

控制或预防疾病，特别是上述的疾病，或者在制造相应的药物中的用途。

此处使用的术语“烷基”是指直链或支链饱和烃，该饱和烃含有 1~6 个、优选 1~4 个、更优选 1~3 个碳原子，例如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，2-丁基，叔丁基，正戊基，正己基，以及它们的异构体。

5 此处使用的“C₁-C₃-亚烷基”表示含有 1、2 或 3 个碳原子的二价饱和线性或支链烃。优选所述的 C₁-C₃-亚烷基是线性的，其实例为亚甲基，亚乙基，亚丙基或亚异丙基。

此处使用的术语“芳基”表示 6~10 元的单环或双环芳烃环。其实例为苯基，萘基或茚基。优选所述的“芳基”是苯基。

10 此处使用的术语“杂芳基”表示 5~10 元的单环或双环芳烃环，其中 1、2 或 3 个碳原子，优选 1 或 2 个碳原子可以被氮、氧或硫取代。其实例为咪唑基，噻吩基，吡咯基，异噁唑基，咪唑基，吡啶基，嘧啶基，苯并咪唑基，吲哚基。优选所述的“杂芳基”是吡啶基。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

15

本发明的一个实施方案是式(I)化合物，其中

K, L 都是氯；

X 是氢；烷基或-O-烷基，所述烷基被-OH 取代；

Y、Z 和 n 如上定义；和

20 它们的生理上可接受的盐。

本发明的另一实施方案是式(I)化合物，其中

K, L 都是氯；

X 是氢；烷基或-O-烷基，所述烷基被-OH 取代；

25 Z 是卤素或乙炔基；

Y 是苯基，其是未取代的或者被以下基团取代一次：卤素；-CH₂OR⁵；
-R⁵；-OR⁵；-NR⁶R⁷；-SR⁵；-S(O)R⁵；-S(O)₂R⁵；-S(O)NHR⁵；-S(O)₂NHR⁵；
-S(O)NR⁶R⁷；-S(O)₂NR⁶R⁷；-C(O)NHR⁵；-C(O)NR⁶R⁷；或 CN；

R⁵ 是氢；或

30 烷基，其是未取代的或者被 OH 取代；

-O-烷基或-NR⁶R⁷；条件是没有两个杂原子连接在同一个碳原子上；

R⁶, R⁷ 独立地表示氢或烷基；

n 是 1；和

5 它们的可药用盐。

这样的化合物例如为：

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-羟基乙氧基)苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-二甲基氨基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

15 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(N-(2-羟基乙基)-氨磺酰基)苯基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯-4-羟甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯-4-羟甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-甲基亚磺酰基-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

25 2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(N-(2-羟基乙基)-氨磺酰基)苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-羟基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑，

- 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-甲氧基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑,
- 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-乙氧基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑,
- 5 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑,
- 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑, 或
- 2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑。
- 10

本发明的另一实施方案是式(I)化合物, 其中

- K, L 都是氯;
- X 是氢;
- 15 Z 是卤素;
- Y 是被-NR⁶R⁷取代的苯基, 其中
- R⁶和R⁷ 与它们所连的氮原子一起形成 5~7 元饱和或不饱和环, 该环是未取代的或者被甲基取代, 并且其中存在一个另外的氮或氧原子, 其余原子是碳原子;
- 20 n 是 1; 和
- 它们的可药用盐。

这样的化合物例如为:

- 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-吗啉基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑, 或
- 25 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-吗啉基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑。

本发明的另一实施方案是式(I)化合物, 其中

- K, L 都是氯;
- 30 X 是氢;

Z 是卤素；

Y 是杂芳基，其是未取代的或者被以下基团取代 1、2 或 3 次：卤素；
 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ ； $-\text{R}^5$ ； $-\text{OR}^5$ ； $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ； $-\text{SR}^5$ ； $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ ； $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ ；
 $\text{S}(\text{O})\text{NHR}^5$ ； $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^5$ ； $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ； $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ；
 5 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ；或 CN；

R^5 是氢；或

烷基，其是未取代的或者被 OH 取代；

$-\text{O}-$ 烷基或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

条件是没有两个杂原子连接在同一个碳原子上；

10 R^6, R^7 独立地表示氢或烷基；或

R^6 和 R^7 与它们所连的氮原子一起形成 5~7 元饱和或不饱和环，该环是未取代的或者被甲基取代，并且其中存在一个另外的氮或氧原子，其余原子是碳原子；

n 是 1；和

15 它们的可药用盐。

本发明的另一实施方案是式(I)化合物，其中

K, L 都是氯；

X 是氢；

20 Z 是卤素；

Y 是吡啶基，其是未取代的或者被烷基取代；

n 是 1；和

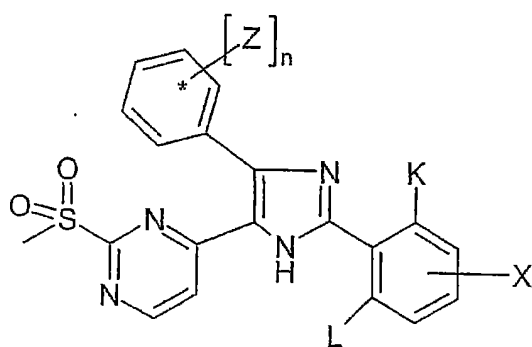
它们的可药用盐。

这样的化合物例如为：

25 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-吡啶基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑。

本发明的再一实施方案是制备根据权利要求 1 的化合物的方法，其中

a) 将通式(VI)化合物

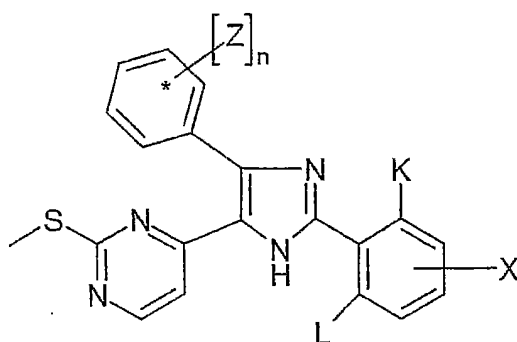


(VI)

与式 Y-NH₂ 化合物反应，得到式(I)化合物；取代基 K、L、X、Y、Z 以及 n 如上所定义；并且其中

式(VI)化合物是通过氧化通式(V)表示的硫醚的硫醚基而获得的，

10

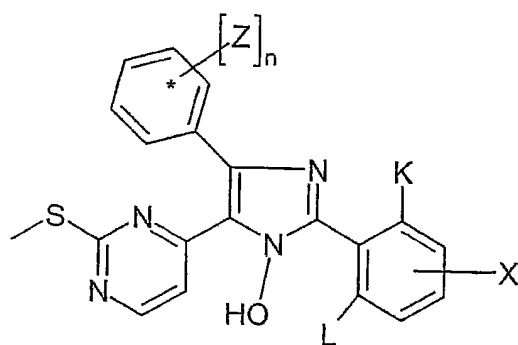


(V),

15

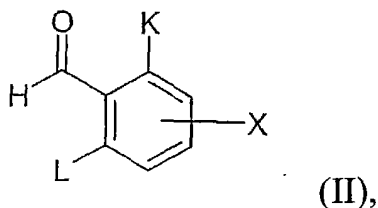
其中式(V)化合物是通过通式(IV)化合物的 N-脱氧获得的，

20



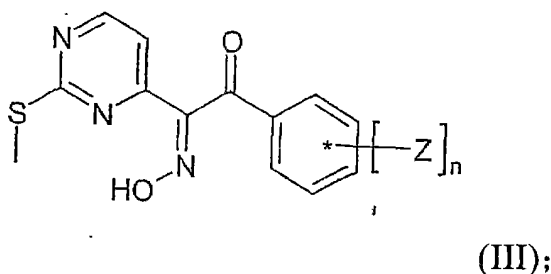
(IV),

并且所述的通式(IV)化合物是通过通式(II)化合物



与通式(III)化合物的反应而获得的,

5

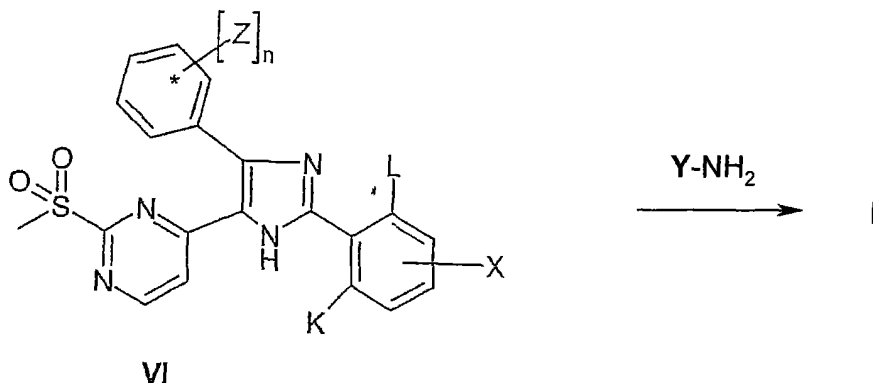


b) 从反应混合物中分离所述的式(I)化合物, 和

10 c) 如果需要, 通过加入合适的酸或碱, 将它们转化成可药用的盐。

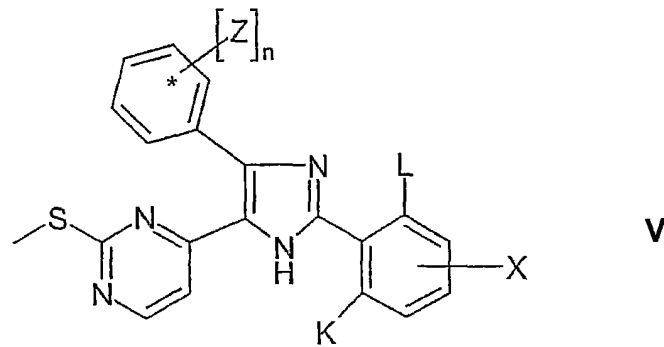
通式(I)的化合物可以通过以下方法制备: 将通式(VI)的化合物与胺 Y-NH₂, 其中 K、L、X、Y、Z 以及 n 具有此前定义的含义, 在 100~250°C 范围内的温度下反应, 然后分离所述的化合物。优选使用化学计量比量的或者过量的所述胺。反应可以在没有溶剂的情况下, 或者在如 N-甲基吡咯烷酮、二噁烷、二甲氧基乙烷或甲苯的溶剂中, 通过常规的加热或者在微波反应器中加热而进行。

15



20 通式(VI)的化合物可以通过氧化由通式(V)表示的硫醚的硫醚基而获得。为了合成通式(VI)的砜, 优选使用过硫酸氢钾制剂™, 但是 3-氯过苯甲酸也一样能用。

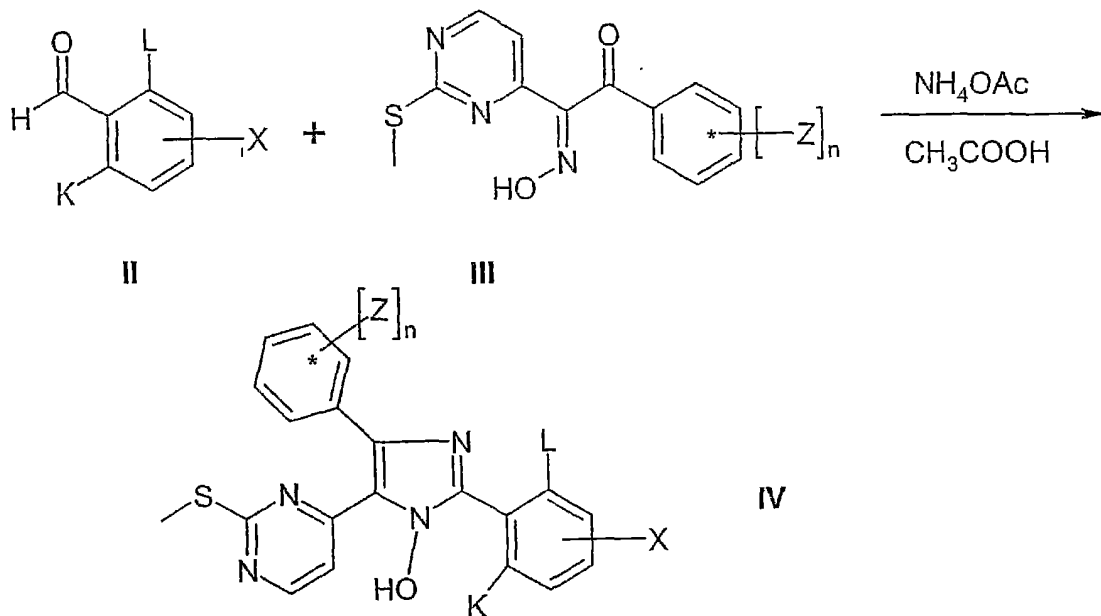
通式(V)的硫醚



可以通过通式(IV)化合物的 N-脱氧而获得。这种反应优选在三乙胺存在下使用溴乙酸乙酯进行(Somei, M.和 Tsuchiya, M., Chem. Pharm. Bull. 29 (1981) 3145-3157)。备选地, 该还原反应可以通过在二甲基甲酰胺中使用亚磷酸三乙酯而实现。

通式(IV)的化合物可以通过通式(III)化合物与通式(II)化合物的反应而获得, 其中取代基 K、L、X 和 Z 具有此前定义的含义。该反应是缩合反应, 优选在氨存在下使用已知的用于其它醛的方法进行。

10



本发明的再一实施方案是通式(II)化合物的用途, 其中取代基 K、L 和 X 具有此前定义的含义, 所述用途是按照如上所述的方法制造通式(I)

的化合物。

式(I)表示 2-苯基-4-苯基-5-(4-嘧啶基)-1H-咪唑，这些化合物是 2-苯基-5-苯基-4-(4-嘧啶基)-1H-咪唑的互变异构体。两种互变异构体表示相同的结构，它们的命名可以交换使用，并且两种互变异构体都是本发明的一部分。

通式(I)的化合物可以包含一个或几个手性中心，并且可以以外消旋或光学活性形式存在。可以依照已知的方法将外消旋体分离成对映体。例如，可以通过结晶分离的非对映异构体盐是通过和光学活性酸反应而从外消旋混合物形成的，所述光学活性酸如 D-或 L-酒石酸，扁桃酸，苹果酸，乳酸或樟脑磺酸。作为选择，可以使用可商购的手性 HPLC 相的色谱来实现对映体的分离。

根据本发明的化合物可以以它们的可药用盐形式存在。此前使用的术语“可药用的盐”是指保持了式(I)化合物生物效力和性质的常规酸加成盐或碱加成盐，这些盐是从合适的无毒有机或无机酸、或者有机或无机碱形成的。酸加成盐的实例包括那些衍生自无机酸的盐，所述无机酸如盐酸，氢溴酸，氢碘酸，硫酸，氨基磺酸，磷酸和硝酸，以及衍生自有机酸的盐，所述有机酸如对甲苯磺酸，水杨酸，甲磺酸，草酸，琥珀酸，柠檬酸，苹果酸，乳酸，富马酸等。碱加成盐的实例包括衍生自铵，钾，钠和季铵的氢氧化物的盐，例如衍生自氢氧化四甲基铵的盐。将药物化合物（即，药物）化学改性成盐对药物化学家而言是众所周知的技术，以获得改善的物理和化学稳定性，吸湿性，流动性和溶解度（参见例如 Ansel, H.等，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第 6 版，（1995），196 和 1456-1457 页）。

通过如下试验可以评价本发明的化合物作为 src-家族酪氨酸激酶抑制剂和 c-met 激酶抑制剂的活性。

SRC 抑制剂试验参数：

反应混合物：

ATP 5 μ M

肽(Ro + Ja133-Ro) 10 μ M
 Ja133-Ro 196nM
 Ro 9.8 μ M
 PT66 230ng/ml

5 试验缓冲液: 4mM MgCl₂
 2mM TCEP
 50mM HEPES
 0.1%吐温 20
 pH 7.3

10 酶: 2.5 U/ml
抑制剂: 最大 25 μ M
 最小 0.42nM

材料:

15 Eu-标记的磷酸酪氨酸抗体: -用于 Lck Cisbio Mab PT66-K,
 -用于 Src EG&G Wallac PT66 Eu-W1024
 (均可商购)。

肽: Ro: NH₂-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH₂,
 和 Ja133-Ro : Ja133-G-氨基辛酸-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E- A-K-K-K-
 K-CONH₂, 其中 Ja133 是 LightCycler-Red-N-
 20 羟基琥珀酰亚胺酯;

这两种肽都是在 Zinsser SMP350 肽合成仪上用优化固相肽
 合成法合成的(Merrifield, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.
 21 (1962) 412)。简言之, 通过重复共轭结合 20 倍过量的氨
 基酸, 每种氨基酸都根据侧链功能用临时的哌啶不稳定的
 Fmoc-以及永久的酸不稳定叔丁基-、BOC-和 Ottert-Bu-基保
 25 护, 在 160mg (22.8 μ mol 尺度)的 Rink-Linker 改性的聚苯乙
 烯固相上组装所述肽。将底物序列 AEEEIYGEFEAKKKK
 的 N-末端再安装上间隔氨基酸氨基辛酸和甘氨酸。在断开
 N-末端临时保护基后, 用 1.5 倍量的 LightCycler-Red 640-N-
 30 羟基琥珀酰亚胺酯(购自 Roche Diagnostics GmbH)和三乙胺

5 标记仍然附着和保护着的肽。3 小时后，用二甲基甲酰胺和异丙醇冲洗树脂，直至蓝色树脂的洗脱物变无色。将全保护和标记的肽从固相中除去，并且通过用 80%三氟乙酸、10%乙二硫醇、5%苯硫基甲烷(Thioanisol)和 5%水的混合物进行处理，除去永久保护基。通过制备型反相 HPLC 纯化最后分离底物。纯化后得到 12.2mg RP-HPLC 单峰纯的蓝色材料(冻干物)。用 MALDI 质谱确认[2720.0]。

酶： Upstate Lck(p56^{lck}, 活性), Upstate Src(p60^{c-src}, 部分纯化), 均购自 UBI。

10 时间分辨的荧光分析： 读数器： Perkin Elmer, Wallac Viktor 1420-040 多标记计数器； 液体处理系统： Beckman Coulter, Biomek 2000。

ATP、吐温 20、HEPES 购自 Roche Molecular Biochemicals, MgCl₂ 和 MnCl₂ 购自 Merck Eurolab, TCEP 购自 Pierce, 384 孔小体积荧光板购自 Falcon。

15

试验描述：

首先将酶和相应量的根据本发明的抑制剂在水溶液中于 15°C 预温育 15 分钟。然后，加入包含 ATP、肽和 PT66 的反应混合物并进行振荡，开始磷酸化反应。立即在合适的孔板读数器中使用时间分辨的荧光光谱
20 监测该反应的进程。

使用非线性曲线拟合(Exccelfit)，可以从反应速度获得 IC₅₀ 值。

结果：

样品	IC ₅₀ src [μM]
H3.1.1	0.0244
H2.2.1	0.0005
H1.1	0.0067
H2.1.4	0.0233
H2.1.3	0.031
H4.1.2	0.0333
H2.3.2	0.3306

H2.3.3	0.0067
H2.3.1	0.0016

c-met 抑制剂试验

试验原理:

C-met 是涉及肿瘤转移、增殖/凋亡和血管生成的典型酪氨酸激酶。

- 5 该试验是使用磷酸-酪氨酸特异性抗体测量 c-met 的磷酸化的 ELISA 型试验。

10 将已知具有高 c-met 含量的人结肠腺癌 HT29 的细胞溶解产物通过抗-hHGF 受体抗体(抗-hHGFR)结合到微量滴定板(MTP)的孔中。使用磷酸-酪氨酸小鼠 IgG 和 POD 标记的山羊抗-小鼠 IgG 检测体系, 在测试化合物存在或不存在下, 检测 c-met 的 ATP-磷酸化。使用传统的 POD 底物 TMB, 使用 450 nm/620nm 的吸收来计算酶活性。

材料:

板: 96 孔聚苯乙烯板(NUNC)链霉抗生物素-涂布的微量滴定板

- 15 细胞系/溶胞产物: HT29 (ATCC HTB-38), 将人结肠腺癌(汇合: 2.5×10^5 细胞/cm²)用 PBS 洗涤, 并且在冰上用溶胞缓冲液温育 10 分钟。收集上清液, 用 TBS 稀释。溶胞产物在液氮中速冻, 在-80°C 储存。

试剂(除非另外声明, 所有工作溶液都保持在 4°C):

- 20 抗-hHGFR 检测储液: 50 µg/ml (R&D Systems, Cat.No. BAF 358) 抗体
最终浓度: 1 µg/ml

p-Tyr (PY99)小鼠储液: 200 µg/ml (Santa Cruz Biotechnology, 单克隆 IgG2b Cat.No. SC-7020) 最终浓度: 0.2 µg/ml

- 25 山羊-抗-小鼠 IgG: 2 ml (BIO RAD, Cat.No. 170-6516), (H+L)-HRP 共轭物; 最终浓度: 1:2000

封闭试剂: 用于 ELISA 的 Roche Diagnostics GmbH, Cat.No.1112589, 以 1:10 稀释在 TBS 中

ATP: 腺苷-5'-三磷酸, 储液 10 mM, 储液 10mM (Roche Diagnostics

GmbH, Cat.No. 127531), 最终浓度: 40 μ M

TBS: Tris-缓冲的盐水, 50 mM TRIS pH 7.5 (Roche Diagnostics GmbH, Cat.No. 708976), 150mM NaCl (SIGMA, Cat.No. S-3014)

5 洗涤缓冲液 TBS-T: Tris-缓冲的盐水, 50 mM TRIS pH 7.5 150mM NaCl, 含 0.5% 吐温 20

激酶缓冲液: Tris-缓冲的盐水, 50 mM TRIS pH 7.5, 100 mM NaCl, 60 mM MgCl₂ (SIGMA Chemical Company, Cat.No. M-1028)

10 溶胞缓冲液: 50 mM TRIS pH 7.5, 含 1% Nonidet P40 (Roche Diagnostics GmbH, Cat.No.1754599) 0.5 %脱氧胆酸(SIGMA Chemical Company, Cat.No. D-6750), 最终浓度: 1mM 1 mM PMSF 储液 70 mM (Roche Diagnostics GmbH, Cat.No.837091 40 μ l/ml Complete (Roche Diagnostics GmbH, Cat.No. 1836145), 最终浓度: 40 μ l/ml

TMB: 四甲基联苯胺(Intergen Company, Cat.No. 91000)

样品: 10 mM DMSO 溶液 (于-20⁰C 储存), 室温解冻。

15

程序:

1. 将 50 μ l 抗-hHGFR 检测抗体的封闭试剂溶液加入至试验板上(最终浓度 1 μ g/ml), 在 MTP 振荡器上于室温温育试验板 60 分钟。
 2. 从试验板上除去抗-hHGFR 检测抗体溶液。
 - 20 3. 向试验板每孔加入 250 μ l 封闭试剂, 在 4⁰C 温育试验板 20 小时。
 4. 从试验板上除去封闭试剂。
 5. 加入 50 μ l HT29 溶胞产物, 在 MTP 振荡器上于 4⁰C 温育试验板 180 分钟。
 6. 用每孔 2 x 200 μ l TBS 缓冲液的量洗涤试验板。
 - 25 7. 向试验板加入 40 μ l 在激酶缓冲液中的 0.2% DMSO。
 8. 加入 40 μ l 样品溶液(溶解在激酶缓冲液中- 最终浓度 22.5 μ M)。
 9. 将样品溶解在 MTP 中(1:3 比率)。
 10. 将 10 μ l 溶解在激酶缓冲液(200 μ M)中的 ATP 加入到样品中(最终浓度 40 μ M ATP)。阳性对照: 加入 40 μ l 激酶缓冲液+10 μ l 200 μ M ATP。阴性对照: 加入 40 μ l 激酶缓冲液+10 μ l 不含 ATP 的激酶缓冲
- 30

液。在 MTP 振荡器上于室温温育试验板 60 分钟。

11. 用每孔 2x 200 μ l TBS 缓冲液和 2x 200 μ l 封闭试剂的量洗涤试验板。

12. 将 50 μ l P-Tyr (PY99)小鼠单克隆 IgG_{2b} 的封闭试剂溶液(最终浓度 200 ng/ml)加入到试验板, 在 MTP 振荡器上于 4°C 温育试验板过夜。

5 13. 用每孔 2x 200 μ l TBS 缓冲液和 2x 200 μ l 封闭试剂的量洗涤试验板。

14. 加入 50 μ l 山羊抗-小鼠 IgG (H+L)-HRP 共轭物的封闭试剂溶液 (1:2000 比率), 在 MTP 振荡器上于室温温育试验板 60 分钟。

15. 用每孔 6x 200 μ l TBS-T 缓冲液的量洗涤试验板。

16. 加入 50 μ l TMB 溶液, 在 MTP 振荡器上于室温温育 30 分钟, 加入 25 μ l 1M H₂SO₄。

17. 测量 450nm /620nm 处的光密度(E)。

18. 如下计算%抑制率:

$$1 - [(E_{\text{样品}} - E_{\text{阴性对照}}) / (E_{\text{阳性对照}} - E_{\text{阴性对照}}) \times 100]。$$

结果:

样品	IC ₅₀ C-met [μ M]
H3.1.1	0.609
H2.2.1	0.004
H1.1	0.005
H2.1.4	0.084
H2.1.3	0.167
H4.1.2	0.09

15

因此, 式(I)化合物和式(I)化合物的可药用盐可用作药物, 例如以药物制剂形式用作药物。药物制剂可以口服, 例如其形式有片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或悬浮剂。但是, 还可以进行直肠给药, 例如以栓剂形式, 或者可以肠胃外给药, 例如以注射液形式。

20

可以用药惰性的无机或有机载体加工式(I)化合物而制备药物制剂。例如, 可以使用乳糖, 玉米淀粉或其衍生物, 滑石, 硬脂酸或其盐等, 作为用于片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的这种载体。软明

胶胶囊的合适载体为，例如植物油，蜡，半固体和液体多元醇等。但是，根据活性物质的性质，软明胶胶囊通常不需要载体。制造溶液或糖浆的合适载体为，例如水，多元醇，甘油，植物油等。栓剂的合适载体为，例如天然或硬化油，蜡，脂肪，半液体或液体多元醇等。

- 5 此外，药物制剂还可以包含防腐剂，增溶剂，稳定剂，湿润剂，乳化剂，甜味剂，着色剂，食用香料，用于改变渗透压的盐，缓冲剂，掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以包含其他有治疗价值的物质。

使用以下程序获得优选的药物制剂：

- 1、在定制管 GL 25，4cm 中称取 4.0g 玻璃珠(珠子装满半管)。
- 10 2、加入 50mg 化合物，用刮勺(spatulum)分散并涡流。
- 3、加入 2ml 明胶溶液(珠子:明胶溶液重量比 = 2:1)并涡流。
- 4、加盖并用铝箔裹上以避光。
- 5、制备磨粉机的平衡物。
- 6、在 Retsch 磨粉机中以 20/s 碾磨 4 小时(有些物质以 30/s 碾磨 24 小
- 15 时)。
- 7、在 400g 下离心 2min，用固定在过滤器支架上并接上接收瓶的两层过滤器(100 μ m)过滤，从珠子中提取出悬浮液。
- 8、将提取物移动到量筒中。
- 9、用少量(此处为 1ml 每步)重复洗涤，直至达到最终体积或者提取
- 20 物变澄清。
- 10、用明胶填充至最终体积并匀质化。

上述制备方法得到式(I)化合物的微悬浮液，其中粒子大小在 1 到 10 μ m 之间。这种悬浮液适合口服。

- 25 还优选的本发明化合物的药物制剂是通过湿法造粒的片剂，方法如下：

材料

项目 成分

mg/片

- | | | | | | | |
|----|----|---------|---|----|-----|-----|
| 30 | 1. | 式(I)化合物 | 5 | 25 | 100 | 500 |
|----|----|---------|---|----|-----|-----|

	2.	乳糖无水 DTG	125	105	30	150
	3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4.	微晶纤维素	30	30	30	150
	5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
5		合计	167	167	167	831

制造方法:

- 1、混合 1、2、3 和 4 项，并用纯水造粒。
- 2、在 50°C 下干燥颗粒。
- 3、让颗粒通过合适的磨粉设备。
- 10 4、加入第 5 项并混合 3 分钟；在合适的压力机上压缩。

另一优选的药物制剂是用以下方法制造含有本发明化合物的胶囊:

材料:

	项目	成分	<u>mg/胶囊</u>			
15	1.	式(I)化合物	5	25	100	500
	2.	含水乳糖	159	123	148	---
	3.	玉米淀粉	25	35	40	70
	4.	滑石	10	15	10	25
	5.	硬脂酸镁	1	2	2	5
20		合计	200	200	300	600

制造方法:

- 1、在合适的混合器中混合 1、2、和 3 项 30 分钟。
- 2、加入 4 和 5 项并混合 3 分钟。
- 3、填充到合适的胶囊中。

25

向患者给药的本发明化合物的剂量可以在宽限度内变化，并且还必须在每个具体病例中根据个体需要调整。日剂量可以以单剂量或者分剂量形式给药，另外，当发现有必须治疗的迹象时，可以超过上限。

因此，本发明的一个目的是一种药物组合物，其含有一种或多种式(I)
30 化合物以及可药用赋形剂。

本发明的另一目的是用于抑制肿瘤生长的如上所述的药物组合物。

本发明的再一目的是式(I)化合物用于治疗癌症的用途。

本发明的再一目的是式(I)化合物用于制造药物的用途，所述的药物用于治疗由 c-met 或 src 酪氨酸激酶介导的疾病。

5 本发明的再一目的是式(I)化合物用于制造用于抑制肿瘤生长的药物的用途。

以下实施例和制备例举例说明了本发明，但是无限制其范围的含义。

实施例

10 A 取代的 2,6-二氯苯甲醛的合成

实施例 A1

2,6-二氯-4-羟基苯甲醛(A1)

制备 3,5-二氯三异丙基甲硅烷氧基苯(A1.1)

于 0°C 在 1 小时内向 200 g 3,5-二氯苯酚和 330 ml 2,6-二甲基吡啶的
15 3.0 升无水 CH₂Cl₂ 溶液中加入 400 g 三异丙基甲硅烷基三氟甲磺酸酯，并且将混合物在此温度再搅拌 3 小时。在用 1.0 升水水解后，将有机层用饱和 NaCl 洗涤，MgSO₄ 干燥，并且蒸发至干(70°C/80 毫巴)。残余物置于石油醚中，并且通过硅胶过滤，得到 360 g (92%) A1.1 无色油状物。

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 1.03-1.15 (m, 18 H, CH₃); 1.16-1.35 (m,
20 3 H, CH); 6.73-6.80 (m, 2 H, CH_{芳族}); 6.92-6.98 (m, 1 H, CH_{芳族})

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ = 12.7 (CH); 18.0 (CH₃); 119.0, 121.6 (CH_{芳族}); 135.2, 157.4 (C_{芳族})。

25 2,6-二氯-4-羟基苯甲醛(A1)和 2,6-二氯-4-三异丙基甲硅烷氧基-苯甲
醛(A1.2)的制备

在氮气下保持低于-65°C 的温度，向 360 g A1.1 的 2.6 升无水四氢呋喃溶液中加入 440 ml 正丁基锂(2.7 M 己烷溶液)。在-70°C 搅拌 2 小时后，在保持温度低于-65°C 的情况下加入 120 ml 无水二甲基甲酰胺。将混合物温热至室温过夜。在加入 700 ml 4 M HCl 后，将混合物在室温剧烈搅
30 拌 1 小时。然后进行相分离(加入固体 NaCl 也许是必要的)，并且将有机

层用硫酸钠干燥并真空缩减。沉淀物用甲苯/四氢呋喃重结晶，得到 154 g (70%) A1, m.p. 229-230°C。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- D_6) δ = 6.94 (s, 2 H, CH_{芳族}); 10.25 (s, 1 H, CH=O), 11.46 (s (宽), 1 H, OH)

5 $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, DMSO- D_6) δ = 117.0 (CH_{芳族}); 120.7, 137.8, 162.1 (C_{芳族}); 187.2 (CH=O)。

实施例 A2

2,6-二氯-4-羟甲基苯甲醛(A2)

10 3,5-二氯(三异丙基甲硅烷氧基甲基)苯(A2.1)的制备

进行类似于实施例 A1.1 中所述的反应，但是开始于 3,5-二氯苄醇，以类似的产率得到无色油状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 0.96-1.25 (m, 21 H, 异丙基); 4.78 (s, 2 H, OCH_2); 7.23 (s, 2 H, CH_{芳族})

15 $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 12.1 (CH); 18.1 (CH_3); 64.0 (OCH_2); 124.2, 127.0 (C_{芳族} H); 134.9, 145.3 (C_{芳族})。

2,6-二氯-4-(三异丙基甲硅烷氧基甲基)苯甲醛(A2.2)的制备

在保持低于-70°C 的温度的情况下，在氮气下向 70 g A2.1 的 220 ml 20 无水四氢呋喃溶液中加入 131 ml 正丁基锂(1.6M 己烷溶液)。在-75°C 搅拌 45 分钟后，在保持温度低于-65°C 的情况下加入 28 ml 无水二甲基甲酰胺。在-75°C 再搅拌混合物 30 分钟后，使其在 3 小时内升温到 0°C。在 0°C 2 小时后，加入 150 ml 冰水和 150 ml 乙醚。进行相分离，用 100 ml 乙醚萃取水层。合并的有机层用 NaCl 水溶液洗涤，硫酸钠干燥，并且蒸 25 发至干。产量：73 g (95%) A3.2, 为浅棕色油状物，在冰上静置时凝固。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 1.03-1.28 (m, 21 H, 异丙基); 4.82 (s, 2 H, OCH_2); 7.37 (s, 2 H, CH_{芳族}); 10.48 (s, 1 H, CH=O)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 12.0 (CH); 18.1 (CH_3); 63.6 (OCH_2); 126.8 (C_{芳族} H); 128.6, 137.2, 149.0 (C_{芳族}); 188.8 (CH=O)。

30

2,6-二氯-4-羟甲基苯甲醛(A2)的制备

向 50°C 的 65 g (0.18 mol) A2.2 的 1100 ml 乙醇溶液中加入 180 ml 0.25 N HCl, 并且将混合物在 85°C 搅拌 6 小时。真空下除去乙醇, 从而使产物沉淀。加入 700 ml 乙酸乙酯/石油醚(2:1), 并且将有机层用水和 NaCl 水溶液洗涤, 硫酸钠干燥。将溶液减少到约 100 g, 加入 200 ml 温热石油醚, 并且短暂温热到 50°C。在室温静置过夜后, 滤出沉淀的 A2, 并用石油醚/乙酸乙酯(15:1)洗涤。产量: 24.3 g (66%)。母液用柱色谱纯化后得到另外的 4 g A2, m.p. 109-110°C。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 1.99 (t, 4.4 Hz, 1 H, OH); 4.74 (d, 4.4 Hz, 2 H, OCH_2); 7.40 (s, 2 H, CH_{芳族}); 10.48 (s, 1 H, CH=O)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 63.4 (OCH_2); 127.5 (C_{芳族} H); 129.2, 137.4, 147.9 (C_{芳族}); 188.7 (CH=O)。

实施例 A4

(3,5-二氯-4-甲酰基苯氧基)乙酸甲酯(A4)的制备

将 382 mg (2.0 mmol) A1、337 mg (2.2 mmol) 溴乙酸甲酯和 387 mg (2.8 mmol) 碳酸钾在 6 ml 无水丙酮中的混合物在 60°C 搅拌 2 小时。在过滤和除去溶剂后, 残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯 4:1)。产量: 508 mg (97%) A4, 无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-D_6) δ = 3.72 (s, 3 H, CH_3); 5.04 (s, 2 H, CH_2); 7.28 (s, 2 H, CH_{芳族}); 10.29 (s, 1 H, CH=O)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, DMSO-D_6) δ = 52.1 (CH_3), 65.2 (CH_2); 116.5 (CH_{芳族}); 123.1, 137.5, 161.1 (C_{芳族}); 168.3 (C=O); 187.8 (CH=O)。

B “Weinreb”-型酰胺的合成

实施例 B1

3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(B1)

向冰冷冷却的 48.9 g (0.491 mol) N,O-二甲基羟胺盐酸盐和 140.0 ml (1.00 mol) 三乙胺的 650 ml 无水二氯甲烷溶液中, 加入 100.0 g (0.447 mol) 3-溴苯甲酰氯, 历时 30 分钟。在另外搅拌 30 分钟后, 加入 370 ml 水, 并

且用硫酸钠干燥有机层。真空分馏得到 101.4 g (93%) B1, b.p. 114-129°C/0.07 毫巴, 为无色油状物。

MS: 246 (API+)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.35 (s, 3H, NCH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃),
5 7.27 (t, 1H, 5-H), 7.58 (m, 1H, 4-H), 7.60 (m, 1H, 6-H), 7.82 (t, 1H, 2-H)。

实施例 B2

3-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(B2)

进行类似于实施例 B1 中所述的反应, 但是开始于 3-氯苯甲酰氯, 得
10 到 B2。

MS: 200 (API+)。

实施例 B3

4-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(B3)

进行类似于实施例 B2 中所述的反应, 但是开始于 4-氯苯甲酰氯, 得
15 到 B3。

MS: 200 (API+)。

实施例 B4

3-碘-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(B4)

进行类似于实施例 B1 中所述的反应, 但是开始于 3-碘苯甲酰氯, 得
20 到 B4。

MS: 292 (API+)。

C “乙酮”的合成

实施例 C1

1-(3-溴苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮(C1)

将 19.8 ml (140 mmol) 二异丙基胺溶解在 250 ml 无水四氢呋喃中并
且冷却至-75°C, 加入 87.6 ml 的正丁基锂溶液(1.6M 己烷溶液, 140 mmol),
30 历时 20 分钟。在-75°C 搅拌 15 分钟后, 于-75°C 在 30 分钟内加入 13.1 g (93

mmol) 2-甲硫基-4-甲基嘧啶的 80 ml 无水四氢呋喃溶液，再将混合物搅拌 15 分钟。然后于-75°C 在 30 分钟内加入 25.1 g (103 mmol) B1。让混合物温热到室温，并且倾倒在 600 ml 乙酸乙酯/水(1:1)上。水层用 50 ml 乙酸乙酯萃取，并且将合并的有机层用硫酸钠干燥。真空下除去溶剂，得到 23.3 g (77%) C1, m.p. 98-101°C。

MS: M = 325 (ESI+), M = 323 (ESI-).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): “烯醇(enole)” (75%) δ = 2.62 (s, 3H, SCH₃), 5.97 (s, 1H, CH=C), 6.66 (s, 1H, 5-H-嘧啶), 8.34 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 14.7 (s, 1H, OH)。

“酮” (25%) δ = 2.52 (s, 3H, SCH₃), 4.35 (s, 2H, CH₂), 6.97 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 8.46 (d, 1H, 6-H-嘧啶)。

实施例 C2

1-(3-氯苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮(C2)

进行类似于实施例 C1 中所述的反应，但是开始于 B2，得到 C2。

MS: 279 (API+).

实施例 C3

1-(4-氯苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮(C3)

进行类似于实施例 C1 中所述的反应，但是开始于 B3，得到 C3。

MS: 279 (API+).

实施例 C4

1-(3-碘苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮(C4)

进行类似于实施例 C1 中所述的反应，但是开始于 B4，得到 C4。

MS: 371 (API+).

实施例 C5

1-(3-三甲代甲硅烷基-乙炔基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮(C5)

在氮气下向 10°C 的 16.3 g (44.0 mmol) C4 的 260 ml 无水 THF 溶液中

加入 1.5 g (2.2 mmol) 双-(三苯膦)钯-II-氯化物、900 mg (4.7 mmol) 铜-I-碘化物、12 ml (85 mmol) 三甲代甲硅烷基乙炔和 30 ml 二异丙胺，搅拌混合物，并且继续让其升温温热到室温。在室温搅拌过夜后，加入 260ml 水，并且用乙醚萃取混合物两次。分离有机层，干燥并且蒸发至干。残余物的硅胶柱色谱(异己烷/乙酸乙酯 3:1)得到 12.5 g (83%) C5。

MS: 341 (API+).

D “酮肟”的合成

实施例 D1

10 1-(3-溴苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基-乙酮(D1)

将 12.75 g (39.5 mmol) C1 溶解在 173 ml 冰醋酸(glacial acid)、136ml 四氢呋喃和 17 ml 水的混合物中。在冷却至 5°C 后，在保持温度在 5°C~10°C 之间的情况下加入 3.24 g (47.0 mmol)亚硝酸钠的 25 ml 水溶液。撤去冷却，在室温下搅拌混合物 6 小时。在真空除去溶剂后，加入 320 ml 水和 320 ml 乙酸乙酯。用 3 N NaOH 将 pH 调节到 8。进行相分离，水层用 50 ml 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥，并且真空除去溶剂。残余物用乙醚处理，滤出并且干燥。产量：8.33 g (60%) D1, m.p. 156-158°C。

MS: M = 352 (ESI+), M = 340 (ESI-).

20 **¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO):** δ = 2.20 (s, 3H, SCH₃), 7.54 (t, 1H, 5-H-BrPh), 7.66 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.81(m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.70 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 12.9 (s, 1H, OH)。

实施例 D2

25 1-(3-氯苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基-乙酮(D2)

进行类似于实施例 D1 中所述的反应，但是开始于 C2，以 88%的产率得到 D2。

MS: 308 (API+).

实施例 D3

1-(4-氯苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基-乙酮(D3)

进行类似于实施例 D1 中所述的反应，但是开始于 C3，以 76%的产率得到 D3。

5 MS: 308 (API+)。

实施例 D4

1-(3-三甲代甲硅烷基乙炔基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基-乙酮(D4)

10 进行类似于实施例 D1 中所述的反应，但是开始于 C5，得到 D4，产率 54%，m.p. 140-145°C。

MS: 370 (API+), 368 (API-)。

E “N-羟基咪唑”的合成

实施例 E1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑(E1.1)

20 将 27.9 g (79.3 mmol) D1、14.6 g (83.2 mmol) 2,6-二氯苯甲醛和 61.0 g (793 mmol)乙酸铵溶解在 550 ml 冰醋酸中，在 100°C 搅拌 150 分钟。真空蒸馏除去冰醋酸，残余物用乙酸乙酯/水处理，并且用浓氨水调节到 pH 8。滤出沉淀，用乙酸乙酯洗涤并且干燥，得到 24.8 g (62%) E1，m.p. 251-253°C。水层用乙酸乙酯萃取，合并的有机层用硫酸钠干燥。真空除去溶剂，并且用乙醚处理，得到另外的 8.9 g (22%) E1.1。

MS: M = 509 (API+), 507 (API-)。

25

实施例 E2.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑(E2.1)

30 进行类似于实施例 E1.1 中所述的反应，但是开始于 D2，以 85%的产率得到 E2.1。

MS: M = 465 (API+), 463 (API-).

实施例 E2.2

5 2-(2,6-二氯-4-羟甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑(E2.2)

进行类似于实施例 E1.1 中所述的反应, 但是开始于 D2 和 A2, 以 67% 的产率得到 E2.2。

MS: M = 495 (API+), 493 (API-).

10 实施例 E2.3

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑(E2.3)

进行类似于实施例 E1.1 中所述的反应, 但是开始于 D2 和 A4, 以 98% 的产率得到 E2.3。

15 **MS:** M = 553 (ESI+), 551 (ESI-).

实施例 E3.1

20 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑(E3.1)

进行类似于实施例 E1.1 中所述的反应, 但是开始于 D3, 以 96% 的产率得到 E3.1。

MS: M = 465 (API+), 463 (API-).

实施例 E4.1

25 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-三甲代甲硅烷基乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑(E4.1)

进行类似于实施例 E1.1 中所述的反应, 但是开始于 D4, 以 61% 的产率得到 E4.1。

MS: M = 525 (API+), 523 (API-).

30

实施例 E4.2

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-三甲代甲硅烷基乙炔基-苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑(E4.2)

进行类似于实施例 E1.1 中所述的反应,但是开始于 D4 和 A4,以 80%
5 的产率得到 E4.2。

MS: M = 541 (ESI+), 539 (ESI-).

F “N-H 咪唑”的合成

实施例 F1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(F1.1)

10 将 78.1 g (130 mmol) E1.1、59.8 g (391 mmol)溴乙酸甲酯和 181.6 ml
(1.3 mol)三乙胺溶解在 3.35 l 甲醇中,在 60°C 搅拌过夜。在真空除去溶
剂后,将残余物在乙酸乙酯/水之间分配。有机层用硫酸钠干燥,并且蒸
发至干。残余物用二异丙基醚处理,滤出并且干燥。产量: 44.1 g (69%) F1,
15 m.p. 183-186°C。

MS: M = 493 (ESI+), M = 491 (ESI-)

¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO): δ = 2.18 (s, 3H, SCH₃), 7.43 (t, 1H, Ar-
H), 7.5-7.8 (m, 5H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, 2-H-BrPh), 8.56 (d, 1H, 6-H-嘧啶),
13.4 (s, 1H, OH)。

20

实施例 F2.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(F2.1)

进行类似于实施例 F1.1 中所述的反应,但是开始于 E2.1,以 64%的
产率得到 F2.1。

25 **MS:** M = 449 (API+), 447 (API-).

实施例 F2.2

2-(2,6-二氯-4-羟甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(F2.2)

30 进行类似于实施例 F1.1 中所述的反应,但是开始于 E2.2,以 98%的

产率得到 F2.2。

MS: M = 479 (API+), 477 (API-).

实施例 F2.3

5 2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(F2.3)

进行类似于实施例 F1.1 中所述的反应，但是开始于 E2.3，以定量的产率得到 F2.3。

MS: M = 535 (ESI+).

10

实施例 F2.4

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(F2.4)

15 于 0°C 向在氮气下的 2.30 g (4.3 mmol) F2.3 的 50 ml 无水 THF 溶液中加入 LiAlH₄ (1M THF 溶液)，直至用 HPLC 检测不到 F2.3。在用 0.4 ml 水进行水解并除去溶剂后，将残余物用碱性 ALOX 柱色谱(乙酸乙酯)纯化，得到 52%的 F2.4。

MS: M = 507 (API+).

20 实施例 F3.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(F3.1)

进行类似于实施例 F1.1 中所述的反应，但是开始于 E3.1，以 80%的产率得到 F3.1。

MS: M = 449 (API+), 447 (API-).

25

实施例 F4.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(F4.1)

30 进行类似于实施例 F1.1 中所述的反应，但是开始于 E4.1，以 99%的产率得到 F4.1。

MS: M = 437 (API+), 435 (API-).

实施例 F4.2

5 2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(F4.1)

进行类似于实施例 F1.1 中所述的反应，但是开始于 E4.2，以定量的产率得到 F4.2。

MS: M = 523 (ESI-).

10 实施例 F4.3

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(F4.3)

进行类似于实施例 F2.4 中所述的反应，但是开始于 F4.2，以 55%的产率得到 F4.3。

15 **MS:** M = 495 (ESI-).

G “N-H-咪唑砒”的合成

实施例 G1.1

20 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G1.1)

向 44.3 g (90.0 mmol) F1.1 的 2.15 l 甲醇溶液中加入 116.2 g (189 mmol) 过硫酸氢钾制剂™的 1.7 l 水溶液。室温搅拌 5 小时后，蒸馏除去甲醇，残余物置于乙酸乙酯中，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，硫酸钠干燥并且蒸发至干。残余物经硅胶色谱(正庚烷/乙酸乙酯梯度 3:1~1:1)，得到 34.1 g
25 (72%) G1.1, m.p. 231-233°C。

MS: M = 525 (ESI+), M = 523 (ESI-).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 主要互变异构体(57%) δ = 3.35 (s, 3H, CH₃), 7.3 -7.7 (m, 6H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, 2-H-Br-Ph), 8.64 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 11.2 (s, 1H, NH).

30 第二互变异构体(43%) δ = 2.92 (s, 3H, CH₃), 7.3 -7.7 (m, 5H, Ar-H),

7.74 (t, 1H, 2-H-Br-Ph), 8.23 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 8.81 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.4 (s, 1H, NH)。

实施例 G2.1

5 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G2.1)

进行类似于实施例 G1.1 中所述的反应，但是开始于 F2.1，以 89% 的产率得到 G2.1。

MS: M = 481 (API+), 479 (API-)。

10

实施例 G2.2

2-(2,6-二氯-4-羟甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲烷-磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(G2.2)

15 进行类似于实施例 G1.1 中所述的反应，但是开始于 F2.2，以 62% 的产率得到 G2.2。

MS: M = 511 (API+), 509 (API-)。

实施例 G2.3

20 2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲烷-磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(G2.3)

进行类似于实施例 G1.1 中所述的反应，但是开始于 F2.4，以 78% 的产率得到 G2.3。

MS: M = 539 (ESI-)。

实施例 G3.1

25 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G3.1)

进行类似于实施例 G1.1 中所述的反应，但是开始于 F3.1，以 87% 的产率得到 G3.1。

30 **MS:** M = 481 (API+), 479 (API-)。

实施例 G4.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(G4.1)

5 进行类似于实施例 G1.1 中所述的反应，但是开始于 F4.1，以 98%的产率得到 G4.1。

MS: M = 469 (API+).

实施例 G4.2

10 2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲烷-磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(G4.2)

进行类似于实施例 G1.1 中所述的反应，但是开始于 F4.3，以 65%的产率得到 G4.2。

MS: M = 529 (ESI+), 527 (ESI-).

15

H “N-H-咪唑苯基氨基嘧啶”的合成

实施例 H1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H1.1)

20 将 117 mg (0.22 mmol) G1.1、140 mg (0.67 mmol) 4-(2-二乙基氨基乙氧基)苯胺和 60 μ l (0.78 mmol)三氟乙酸的 1.0 ml 无水 N-甲基吡咯烷酮溶液加热到 140°C 18 小时。采用制备型 HPLC/MS，在 RP18 (甲醇-水-梯度)上纯化，得到 39 mg (27%)纯的 H1.1。

MS: M = 653 (API+), 651 (API-).

25

实施例 H2.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H2.1.1)

30 进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G2.1，以 51%的产率得到 H2.1.1。

MS: M = 609 (API+), 607 (API-).

实施例 H2.1.2

5 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-羟基乙氧基)苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H2.1.2)

进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G2.1 和 4-(2-羟基-乙氧基)苯胺，以 26%的产率得到 H2.1.2。

MS: M = 554 (API+), 552 (API-).

10 实施例 H2.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-二甲基氨基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H2.1.3)

进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G2.1 和 4-二甲基氨基-苯胺，以 14%的产率得到 H2.1.3。

15 **MS:** M = 537 (API+), 535 (API-).

实施例 H2.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-吗啉基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H2.1.4)

20 进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G2.1 和 4-吗啉基-苯胺，以 22%的产率得到 H2.1.4。

MS: M = 579 (API+), 577 (API-).

实施例 H2.1.5

25 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(N-(2-羟基乙基)-氨磺酰基)苯基-氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H2.1.5)

将 150 mg (0.31 mmol) G2.1、135 mg (0.62 mmol) 4-氨基-N-(2-羟基乙基)苯-磺酰胺和 156 μ l (0.62 mmol) HCl 的二噁烷溶液(4 M)在 0.2 ml N-甲基吡咯烷酮中的溶液在氮气下于 100°C 加热 17 小时。反应混合物用水和
30 Na_2CO_3 处理，并且用乙酸乙酯萃取。柱色谱纯化(二氧化硅，氯仿/甲醇 95:5)

得到 6% H2.1.5。

MS: M =617 (ESI+), 615 (ESI-)。

实施例 H2.2.1

5 2-(2,6-二氯-4-羟甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H2.2.1)

进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G2.2，以 30%的产率得到 H2.2.1。

MS: M = 637 (API+), 635 (API-)。

10

实施例 H2.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H2.2.2)

15 将 50 mg (0.1 mmol) G2.2 和 23 mg (0.15 mmol) 4-(2-羟基乙氧基)苯胺的 0.1 ml 无水 N-甲基-吡咯烷酮溶液在氮气下于 140°C 加热 1 天。反应混合物用水处理，并且用乙酸乙酯萃取。采用制备型 HPLC/MS，在 RP18 (甲醇-水-梯度) 上纯化，得到 5%的 H2.2.2。

MS: M =580 (API-)。

20

实施例 H2.3.1

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H2.3.1)

进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G2.3，以 62%的产率得到 H2.3.1。

25 **MS:** M = 669 (ESI+)。

实施例 H2.3.2

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-甲基亚磺酰基-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H2.3.2)

30 将 80 mg (0.15 mmol) G2.3、47 mg (0.3 mmol) 4-(甲基亚磺酰基)苯胺

和 152 μl (0.3 mmol) HCl 的乙醚溶液(2 M)在 0.1 ml 无水 N-甲基-吡咯烷酮中的溶液在氮气下于 140°C 加热过夜。将反应混合物用水、饱和 Na_2CO_3 水溶液处理, 并且用乙酸乙酯萃取。柱色谱纯化(二氧化硅, 正庚烷/乙酸乙酯梯度), 得到 6% 的 H2.3.2。

5 MS: M = 618 (ESI+).

实施例 H2.3.3

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[4-(N-(2-羟基乙基)-氨磺酰基(ulfamoyl))苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H2.3.3)

10 进行类似于实施例 H2.1.5 中所述的反应, 但是开始于 G2.3, 以 4% 的产率得到 H2.3.3。

MS: M = 677 (ESI+), 675 (ESI-).

实施例 H3.1.1

15 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H3.1.1)

进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应, 但是开始于 G3.1, 以 45% 的产率得到 H3.1.1。

MS: M = 609 (API+), 607 (API-).

20

实施例 H3.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-吗啉基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H3.1.2)

25 进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应, 但是开始于 G3.1 和 4-吗啉基苯胺, 以 31% 的产率得到 H3.1.2。

MS: M = 579 (API+), 577 (API-).

实施例 H3.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-羟基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H3.1.3)

5 进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G3.1 和 4-羟基苯胺，以 59%的产率得到 H3.1.3。

MS: M = 510 (API+), 508 (API-)。

实施例 H3.1.4

10 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-甲氧基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H3.1.4)

进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G3.1 和 4-甲氧基苯胺，以 7%的产率得到 H3.1.4。

MS: M = 524 (API+), 522 (API-)。

实施例 H3.1.5

15 2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-乙氧基苯基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H3.1.5)

进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G3.1 和 4-乙氧基苯胺，以 34%的产率得到 H3.1.5。

20 MS: M = 538 (API+), 536 (API-)。

实施例 H3.1.6

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-吡啶基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H3.1.6)

25 进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G3.1 和 4-氨基吡啶，并且在微波反应器中加热到 240°C 10 分钟，得到 H3.1.6，产率 33%。

MS: M = 493 (API+)。

实施例 H4.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H4.1.1)

5 进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G4.1，以 37%的产率得到 H4.1.1。

MS: M = 597 (API+), 595 (API-).

实施例 H4.1.2

10 2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H4.1.2)

进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G4.1 和 4-(2-羟基-乙氧基)苯胺，以 29%的产率得到 H4.1.2。

MS: M = 542 (API+), 540 (API-).

15 实施例 H4.2

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑(H4.2)

进行类似于实施例 H1.1 中所述的反应，但是开始于 G4.2，以 23%的产率得到 H4.2。

20 **MS:** M = 657 (ESI+).

参考文献目录

- Abounader, R., et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 91 (1999) 1548-1556
- Ansel, H., et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6th ed., (1995), pp. 196 and 1456-1457
- 5 Biscardi, J.S., et al., *Adv. Cancer Res.* 76 (2000) 61-119
- Laterra, J., et al., *Lab. Invest.* 76 (1997) 565-577
- Merrifield, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 21 (1962) 412
- Somei, M., and Tsuchiya, M., *Chem. Pharm. Bull.* 29 (1981) 3145-3157
- Susva, M., et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 21 (2000) 489-495
- 10 Tomioka, D., *Cancer Res.* 61 (2001) 7518-7524
- Wang, R., et al., *J. Cell Biol.* 153 (2001) 1023-1033
- WO 96/18626