

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D417/14

C07D417/04 C07D413/14



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01810301.4

[43] 公开日 2003 年 7 月 23 日

[11] 公开号 CN 1432015A

[22] 申请日 2001.5.10 [21] 申请号 01810301.4

[30] 优先权

[32] 2000.5.10 [33] KR [31] 2000/24861

[86] 国际申请 PCT/KR01/00759 2001.5.10

[87] 国际公布 WO01/85726 英 2001.11.15

[85] 进入国家阶段日期 2002.11.28

[71] 申请人 株式会社 LG 生命科学

地址 韩国汉城

[72] 发明人 李辰浩 洪昌容 朴泰植 金钟玄

崔世铉 尹淑卿 郑贤镐 郑辛雨

黄光渊 申东奎

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 郭建新

权利要求书 11 页 说明书 56 页

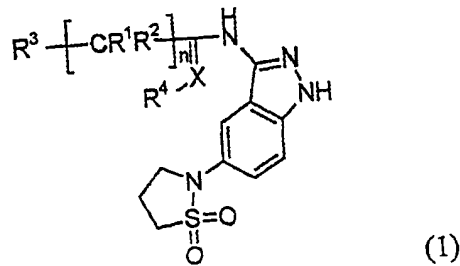
[54] 发明名称 可用作细胞增殖抑制剂的被 1,1 - 二  
氧代异噻唑烷取代的吡唑

[57] 摘要

本发明涉及被 1,1 - 二氧代异噻唑烷取代的吡唑衍生物、其药学上可接受的盐、溶剂化产物和异构体，它们可用作细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 的抑制剂。本发明还涉及药物，用于抑制和治疗牵涉细胞增殖的疾病，例如癌症、炎症、再狭窄、血管生成等，该药物包含吡唑衍生物作为活性成分，以及药学上可接受的载体。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、由下式(1)代表的化合物:



其中

$n$  代表 0、1、2 或 3,

$X$  代表氧、硫或氮原子,

$R^1$  和  $R^2$  各自独立地代表氢、氨基、羟基、低级烷基或环烷基, 或者一起构成环烷基,

$R^3$  代表氢; 低级烷基; 苯基、苄基或萘基, 它们可以是未取代的或者被一至三个取代基取代, 取代基选自由羟基、卤素、硝基、酰胺、酯、羧基、氰基、咪基、 $-O-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、苯基、烷硫基、 $R^8-SO_2-$ 、低级烷基、被  $R^9$  取代的低级烷基、吡啶基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、噻吩基和呋喃基组成的组; 芳族与二环芳族化合物, 携带至少一个选自氮、氧或硫原子的杂原子;  $C_{3-7}$ -环烷基, 携带至少一个选自氮、氧或硫原子的杂原子; 哌嗪基、咪唑基、吗啉基或哌啶基, 它们可以是未取代的或者被一或两个取代基取代, 取代基选自由低级烷基、苯基、被卤素取代的苯基、被烷氧基取代的苯基、被烷基羰基取代的苯基、联苯和萘基组成的组; 噻唑, 它可以是未取代的或者被氨基、单-或二-低级烷基氨基、烷基羰基氨基、苄氨基、苄氧羰基氨基、苄氧基苄氨基或烷氧羰基氨基取代; 苯并二氧杂环戊烯; 异喹啉; 吡啶基; 或苯并咪唑, 其中  $R^5$  代表苯基、苄基、低级烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷氧基烷基、氨基烷基或单-或二-烷基氨基烷基,  $R^6$  和  $R^7$  是彼此

相同或不同的，代表氢、低级烷基、氧或苄基，或者联合构成一个环， $R^8$  和  $R^9$  各自独立地代表低级烷基、氨基、吗啉基、哌嗪基、N-烷基哌嗪基或咪唑基，

若 X 是氧或硫原子，则  $R^4$  代表无，若 X 是氮原子，则  $R^4$  代表羟基或烷氧基，

其药学上可接受的盐、溶剂化产物或异构体。

2、根据权利要求 1 的式(1)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化产物或异构体，其中

n 代表 1 或 2，

X 代表氧、硫或氮原子，

$R^1$  和  $R^2$  各自独立地代表氢、氨基、羟基、低级烷基或环烷基，或者一起构成环烷基，

$R^3$  代表氢；低级烷基；苯基，它可以是未取代的或者被一至三个取代基取代，取代基选自由羟基、卤素、硝基、酰胺、氰基、咪基、 $-O-R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、苯基、低级烷硫基、 $R^8-SO_2-$ 、低级烷基、被  $R^9$  取代的低级烷基、吡啶基、哌啶基、吗啉基、噻吩基和咪唑基组成的组；萘基；哌嗪基或咪唑基，它们可以是未取代的或者被一或两个取代基取代，取代基选自由低级烷基、苯基、被卤素取代的苯基、被低级烷氧基取代的苯基、被乙酰基取代的苯基、联苯和萘基组成的组；吗啉基；哌啶基；噻唑，它可以是未取代的或者被氨基、单-或二-低级烷基氨基、乙酰氨基、苄氨基、苄氧基氨基、苄氧基苄氨基或低级烷氧羰基氨基取代；苯并二氧杂环戊烯；3,4-二氢异喹啉；或苯并咪唑，其中  $R^5$  代表苯基、苄基、低级烷基、低级烷氧基烷基、聚乙二醇基、氨基烷基或单-或二-低级烷基氨基烷基， $R^6$  和  $R^7$  是彼此相同或不同的，代表氢、低级烷基、氧或苄基，或者联合构成一个环， $R^8$  和  $R^9$  各自独立地代表低级烷基、氨基、吗啉基、哌嗪基、N-烷基哌嗪基或咪唑基，

若 X 是氧或硫原子，则  $R^4$  代表无，若 X 是氮原子，则  $R^4$  代表羟基或烷氧基。

3、根据权利要求 1 的式(1)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化

产物或异构体，其中该化合物选自下组：

1. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-苯基乙酰胺，
2. 2-(3-氯苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺，
3. 2-[4-(苄氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺，
4. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-羟基-苯基)乙酰胺，
5. 2-[4-(二苄基氨基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺，
6. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(甲氨基)-苯基]乙酰胺，
7. 2-(4-氨基苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺，
8. 2-(4-氯苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺，
9. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-氟苯基)-乙酰胺，
10. 2-[1,1'-联苯]-4-基-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺，
11. 2-(3-溴苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺，
12. 2-(4-溴苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-乙酰胺，
13. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-苯基乙烷硫代酰胺，
14. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-N'-羟基-2-苯基乙烷亚氨基酰胺，

15. 2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
16. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(1-萘基)乙酰胺,
17. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(2-萘基)乙酰胺,
18. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(3-硝基苯基)乙酰胺,
19. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
20. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(甲硫基)苯基]乙酰胺,
21. 2-(3-氨基苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
22. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙烷硫代酰胺,
23. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-N'-羟基乙烷亚氨基酰胺,
24. 2-(3,4-二氯苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
25. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-3-苯基丙酰胺,
26. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(4-异丙基苯基)乙酰胺,
27. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(3-甲基苯基)-乙酰胺,
28. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(4-甲基苯基)-乙酰胺,
29. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-

基]-2-[4-(甲磺酰基)苯基]乙酰胺,

30. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酰胺,

31. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(4-吗啉基)-乙酰胺,

32. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(1-哌啶基)-乙酰胺,

33. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(4-吡啶基)-苯基]乙酰胺,

34. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(1-哌啶基)苯基]乙酰胺,

35. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(1-吗啉基)-苯基]乙酰胺,

36. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(3-噻吩基)苯基]乙酰胺,

37. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(4-吗啉基磺酰基)苯基]乙酰胺,

38. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺,

39. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-咪唑基)苯基]乙酰胺,

40. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-4-[(4-甲基-1-哌嗪基)磺酰基]苯基乙酰胺,

41. 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,

42. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(4-乙氧基苯基)-乙酰胺,

43. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]乙酰胺,

44. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]苯基乙酰胺,
45. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-硝基苯基)-乙酰胺,
46. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]乙酰胺,
47. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺,
48. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-苯基-1-哌嗪基)乙酰胺,
49. 2-[3,4-二氢-2(1H)-异喹啉基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,
50. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(4-氯苯基)-1-哌嗪基]乙酰胺,
51. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(4-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙酰胺,
52. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-乙氧基苯基)-1-哌嗪基]乙酰胺,
53. 2-[4-(4-乙酰基苯基)-1-哌嗪基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,
54. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-苯氧基苯基)乙酰胺,
55. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-1-苯基环戊烷甲酰胺,
56. 2-环戊基-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-苯基乙酰胺,
57. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-苯基丁酰胺,
58. 4-(2-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基])

氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯,

59. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[2-(2-乙氧基-乙氧基)乙氧基]苯基乙酰胺,

60. 2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

61. 2-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-1-基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

62. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-萘基)-1H-咪唑-1-基]乙酰胺,

63. 2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-1-基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

64. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[2-(乙氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙酰胺,

65. 2-[2-(二乙氨基)-1,3-噻唑-4-基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

66. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基苯基)乙酰胺,

67. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-乙氧基-3-硝基-苯基)乙酰胺,

68. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(2-甲基苯基)-乙酰胺,

69. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[3-(乙氨基)-苯基]乙酰胺,

70. 2-[3-(二乙氨基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

71. 2-(3,5-二甲氧基苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

72. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(乙氨基)-苯基]乙酰胺,

73. 2-[4-(二乙氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,

74. 2-(3-氯-4-乙氧基苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,

75. 2-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,

76. 2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,

77. 2-(2-[4-(苄氧基)苄基]氨基-1,3-噻唑-4-基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,

78. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(3-乙氧基苯基)-乙酰胺,

79. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-乙氧基-3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]乙酰胺,

80. 2-[3-(氨基磺酰基)-4-乙氧基苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,

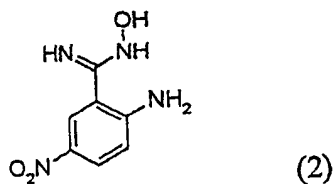
81. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-4-乙氧基-3-[(4-甲基-1-哌嗪基)磺酰基]苯基乙酰胺, 和

82. 2-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺。

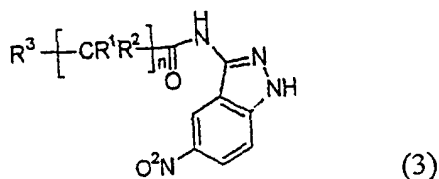
4、抗癌剂组合物, 包含如权利要求1所定义的式(1)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化产物或异构体作为活性成分, 以及药学上可接受的载体。

5、用于制备如权利要求1所定义的式(1)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化产物或异构体的方法, 包含

a) 使氨基苯甲腈与羟胺反应, 生成下式(2)偕胺脒:

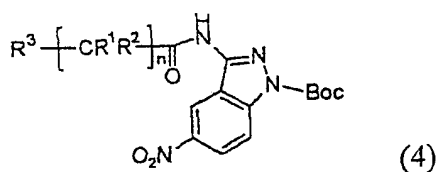


b) 使脒胺与酯反应，生成下式(3) 3-氨基吡唑：



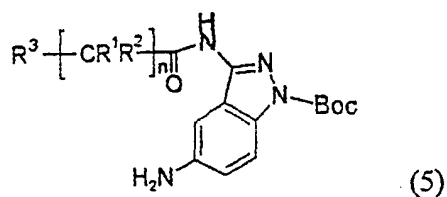
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如权利要求 1 所定义的，

c) 用氨基甲酸叔丁酯保护 3-氨基吡唑的 1-位，生成下式(4)化合物：



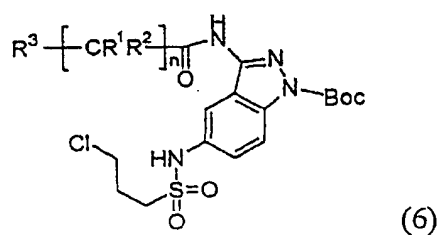
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如上所述的，Boc 代表叔丁氧羰基，

d) 还原式(4) C-5 上的硝基，生成下式(5)胺：



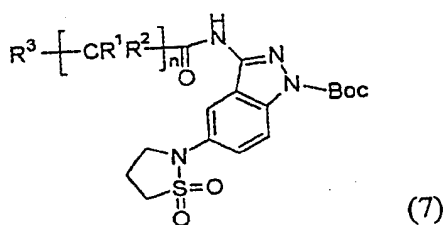
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如上所述的，Boc 代表叔丁氧羰基，

e) 使式(5)胺与磺酰氯反应，生成下式(6)磺酰胺：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如上所述的，Boc 代表叔丁氧羰基，

e) 通过分子内环闭合作用环化式(6)化合物，合成下式(7)二氧代异噻唑烷：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如上所述的，Boc 代表叔丁氧羰基，

f) 去保护式(7)化合物。

6、根据权利要求 5 的用于制备式(1)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化产物或异构体的方法，包含

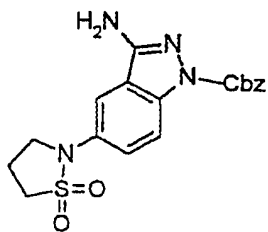
a) 使其中 X 是氧原子的式(1)化合物与 Lawesson 氏试剂反应，生成其中 X 是硫原子的式(1)化合物；或者

b) 使其中 X 是硫原子的式(1)化合物与下式(8)化合物反应：



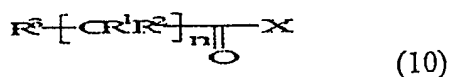
其中  $R^4$  是如权利要求 1 所定义的，生成其中 X 是氮原子的式(1)化合物。

7、用于制备式(1)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化产物或异构体的方法，它包含使下式(9)吡唑中间体：



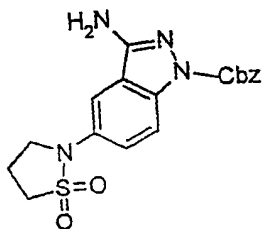
(9)

其中 Cbz 代表苄氧羰基，与下式 (10) 酰卤反应：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如权利要求 1 所定义的， $X'$  代表卤素。

8、作为中间体的式 (9) 化合物：



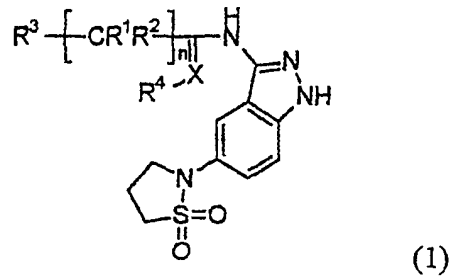
(9)

其中 Cbz 代表苄氧羰基，用于制备如权利要求 1 所定义的式 (1) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化产物或异构体。

可用作细胞增殖抑制剂的  
被 1,1-二氧化代异噻唑烷取代的吲唑

技术领域

本发明涉及由下式(1)代表的新颖的吲唑衍生物:



其中

n 代表 0、1、2 或 3,

X 代表氧、硫或氮原子,

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自独立地代表氢、氨基、羟基、低级烷基或环烷基, 或者一起构成环烷基,

R<sup>3</sup> 代表氢; 低级烷基; 苯基、苄基或萘基, 它们可以是未取代的或者被一至三个取代基取代, 取代基选自由羟基、卤素、硝基、酰胺、酯、羧基、氰基、咪基、-O-R<sup>5</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、苯基、烷硫基、R<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-、低级烷基、被 R<sup>9</sup> 取代的低级烷基、吡啶基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、噻吩基和呋喃基组成的组; 芳族与二环芳族化合物, 携带至少一个选自氮、氧或硫原子的杂原子; C<sub>3-7</sub>-环烷基, 携带至少一个选自氮、氧或硫原子的杂原子; 哌嗪基、咪唑基、吗啉基或哌啶基, 它们可以是未取代的或者被一或两个取代基取代, 取代基选自由低级烷基、苯基、被卤素取代的苯基、被烷氧基取代的苯基、被烷基羰基取代的苯基、联苯和萘基组成的组; 噻唑, 它可以是未取代的或者被氨基、单-或二-低级烷基氨基、烷基羰基氨基、苄氨基、苄氧羰基氨基、苄氧基苄氨基或烷氧羰基氨基

取代；苯并二氧杂环戊烯；异喹啉；吲哚基；或苯并咪唑，其中  $R^5$  代表苯基、苄基、低级烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷氧基烷基、氨基烷基或单-或二-烷基氨基烷基， $R^6$  和  $R^7$  是彼此相同或不同的，代表氢、低级烷基、氧或苄基，或者联合构成一个环， $R^8$  和  $R^9$  各自独立地代表低级烷基、氨基、吗啉基、哌嗪基、N-烷基哌嗪基或咪唑基，和

若 X 是氧或硫原子，则  $R^4$  代表无，若 X 是氮原子，则  $R^4$  代表羟基或烷氧基，

其药学上可接受的盐、溶剂化产物和异构体，它们可用作细胞周期蛋白依赖性激酶（以下称为“CDK”）的抑制剂，以及用于制备它们的方法。

本发明还涉及药物，用于抑制和治疗牵涉细胞增殖的疾病，例如癌症、炎症、再狭窄和血管生成，该药物包含作为活性成分的式(1)化合物以及药学上可接受的载体。

### 背景技术

从 20 世纪 80 年代后期已经在分子水平上广泛进行了细胞分裂过程研究，包括研究蛙卵母细胞的分裂、分析若干酵母细胞生长或鉴别辐射诱导突变体和研究肿瘤抑制基因 Rb。在 90 年代，发现小分子细胞生长调节物通过其自身的调节功能控制细胞分裂过程（也就是生长、分化、细胞发生、老化和细胞程序死亡等）。这些结果对更准确地理解若干疾病的病理学来说是非常有用的。

代表性实例是癌症。在正常细胞向癌细胞转化的过程中，经常观察到细胞生长调节物丧失其自身功能。也就是说，在癌细胞中，细胞生长调节物显示异常活性，这与发病/转移密切相关，后者在癌病理学中是决定性的。特别是细胞周期解调节作用被视为癌症的直接原因，因为当利用转化动物诱导细胞生长调节物过度表达或删除时，在实验动物中发生癌症。

细胞生长处于正或负调节的方式与其他生物调节作用相同。迄今已

知的细胞周期调节作用的主要途径是基于 CDK 活性的,对很多癌细胞和癌发生机理的研究结果确认,对 CDK 活性的正或负调节作用的问题在很多情况下导致癌发生。也就是说,当正或负调节作用和对细胞生长调节来说重要的适时调节作用被破坏时,可以发生癌症。

代表性哺乳动物 CDKs 是在细胞周期的 G1-S 期显示其活性的 CDK4 (细胞周期蛋白依赖性激酶 4)和 CDK2、在 G2-M 期显示其活性的 CDC2 (CDK1)等。已知 CDK4 和 CDK2 活性受 G1-S 细胞周期关卡的调节, CDC2 活性受 G2-M 关卡的调节。在很多癌细胞中,异常出现在 CDK4、CDK2 和 CDC2 (CDK1)的调节机理中,事实上确认所诱导的异常导致转化动物的癌症。因此, CDK4、CDK2 和 CDC2 (CDK1)在若干种类的 CDKs 中适合作为抗癌剂的目标。

下面将更加详细地解释对这些 CDKs 与癌发生之间的关系的调查结果。

在若干癌组织中观察到 CDK4 活性的异常调节作用与癌发生之间的关系。在若干种类的癌症中观察到生成抑制 CDK4 活性的蛋白质的 p16 与 p15 基因的缺失和对 CDK4 活性来说不可缺少的细胞周期蛋白 D1 的过度表达,这提示当 CDK4 活性被解调节时,可以表达恶性表型。此外,据报道剔除 p16 的小鼠与剔除 p53 的小鼠具有同样高的癌发生率,这提示 p16 对 CDK4 调节的不起作用是癌发生的原因。从这些实验结果看出, CDK4 活性的解调节作用可能是癌发生的一个原因,并且在癌细胞表型的维持中扮演角色。因此, CDK4 抑制剂可能具有抗癌作用。

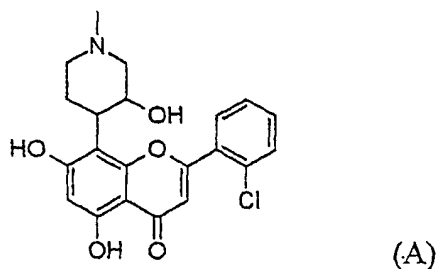
据报道在一些乳腺癌中观察到对 CDK2 活性来说不可缺少的细胞周期蛋白 E 的过度表达,这与乳腺癌的转移密切相关,在低血清条件下抑制细胞程序死亡,诱导贴壁独立性生长;在 MMTV 启动子过度表达 CDK2 的转化动物中观察到哺乳动物上皮细胞的过度增殖和瘤形成,这提示 CDK2 活性与细胞转化的进程或维持有关, CDK2 抑制剂也可能具有抗癌作用。

此外,还发现 CDC2 (CDK1)、CDK3、CDK5、CDK6 和 CDK7 在每个细胞分裂期都扮演重要角色。它们归入 CDKs 家族。除了细胞周期蛋白

D1 和 E 以外，细胞周期蛋白 A、B、C、D2、D3、D4、F 和 G 也归入同一家族。

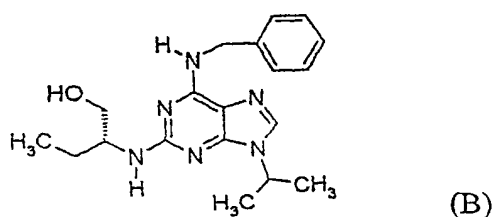
在上述研究的基础上，这些 CDKs 的有效抑制剂可以用作抗癌剂。因此，最近已经开发了这些抑制剂。

作为迄今开发的有效 CDK 抑制剂，有 Flavopiridol，即式(A)化合物：



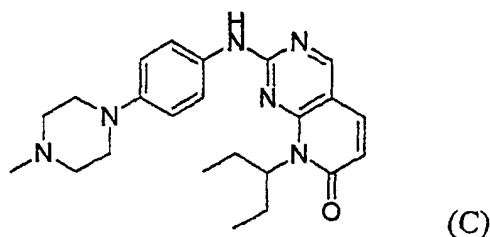
[参见 EP 0, 241, 003 (1987) 和 0, 336, 061 (1990)]

另外，最近已经开发了式(B)嘌呤衍生物：



[参见 WO 97/20842]

最近，WO 98/33798 公开了具有式(C)氨基吡啶结构的 CDK 抑制剂：



不过，迄今所开发的 CDK 抑制剂不能具有令人满意的效果。

因此，本发明人已经对 CDK 抑制剂、特别是吡唑类化合物进行了广泛和集中的研究，结果发现式(1)组分具有完全不同于任何其他已知

CDK 抑制剂的结构，有效抑制 CDKs 酶，从而完成了本发明。

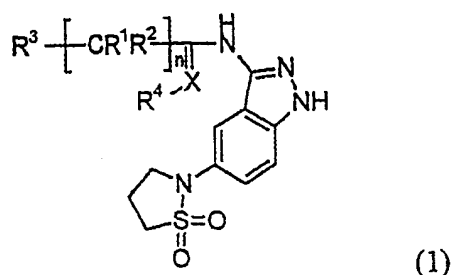
### 发明的公开

本发明的目的是提供新颖的式(1)吡唑衍生物、用于制备它们的方法、以及组合物，用于抑制和治疗牵涉细胞增殖的疾病，例如癌症、炎症、再狭窄和血管生成，它包含式(1)化合物作为活性成分。本说明书中，CDKs 包括所有的 CDK2、CDK4、CDC2 (CDK1)、CDK3、CDK5、CDK6、CDK7 等，细胞周期蛋白包括细胞周期蛋白 D1、E、A、B、C、D2、D3、D4、F 和 G。

### 发明的详细说明

以下详细地解释本发明。

本发明涉及由下式(1)代表的新颖的吡唑衍生物：



其中

n 代表 0、1、2 或 3，

X 代表氧、硫或氮原子，

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自独立地代表氢、氨基、羟基、低级烷基或环烷基，或者一起构成环烷基，

R<sup>3</sup> 代表氢；低级烷基；苯基、苄基或萘基，它们可以是未取代的或者被一至三个取代基取代，取代基选自由羟基、卤素、硝基、酰胺、酯、羧基、氰基、脒基、-O-R<sup>5</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、苯基、烷硫基、R<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-、低级烷基、被 R<sup>9</sup> 取代的低级烷基、吡啶基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、噻吩基和咪唑基组成的组；芳族与二环芳族化合物，携带至少一个选自氮、

氧或硫原子的杂原子；C<sub>3-7</sub>-环烷基，携带至少一个选自氮、氧或硫原子的杂原子；哌嗪基、咪唑基、吗啉基或哌啶基，它们可以是未取代的或者被一或两个取代基取代，取代基选自由低级烷基、苯基、被卤素取代的苯基、被烷氧基取代的苯基、被烷基羰基取代的苯基、联苯和萘基组成的组；噻唑，它可以是未取代的或者被氨基、单-或二-低级烷基氨基、烷基羰基氨基、苄氨基、苄氧羰基氨基、苄氧基苄氨基或烷氧羰基氨基取代；苯并二氧杂环戊烯；异喹啉；吲哚基；或苯并咪唑，其中 R<sup>5</sup> 代表苯基、苄基、低级烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷氧基烷基、氨基烷基或单-或二-烷基氨基烷基，R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 是彼此相同或不同的，代表氢、低级烷基、氧或苄基，或者联合构成一个环，R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 各自独立地代表低级烷基、氨基、吗啉基、哌嗪基、N-烷基哌嗪基或咪唑基，和

若 X 是氧或硫原子，则 R<sup>4</sup> 代表无，若 X 是氮原子，则 R<sup>4</sup> 代表羟基或烷氧基，

其药学上可接受的盐、溶剂化产物和异构体，它们通过抑制 CDK 活性的机理，对抑制和治疗牵涉细胞增殖的疾病有效，例如癌症、炎症、再狭窄和血管生成。

在根据本发明的式 (1) 吲唑衍生物中，优选的化合物包括这些，其中

n 代表 1 或 2，

X 代表氧、硫或氮原子，

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自独立地代表氢、氨基、羟基、低级烷基或环烷基，或者一起构成环烷基，

R<sup>3</sup> 代表氢；低级烷基；苯基，它可以是未取代的或者被一至三个取代基取代，取代基选自由羟基、卤素、硝基、酰胺、氰基、脒基、-O-R<sup>5</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、苯基、低级烷硫基、R<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-、低级烷基、被 R<sup>9</sup> 取代的低级烷基、吡啶基、哌啶基、吗啉基、噻吩基和咪唑基组成的组；萘基；哌嗪基或咪唑基，它们可以是未取代的或者被一或两个取代基取代，取代基选自由低级烷基、苯基、被卤素取代的苯基、被低级烷氧基取代的苯基、

被乙酰基取代的苯基、联苯和萘基组成的组；吗啉基；哌啶基；噻唑，它可以是未取代的或者被氨基、单-或二-低级烷基氨基、乙酰氨基、苄氨基、苄氧基氨基、苄氧基苄氨基或低级烷氧羰基氨基取代；苯并二氧杂环戊烯；3,4-二氢异喹啉；或苯并咪唑，其中  $R^5$  代表苯基、苄基、低级烷基、低级烷氧基烷基、聚乙二醇基、氨基烷基或单-或二-低级烷基氨基烷基， $R^6$  和  $R^7$  是彼此相同或不同的，代表氢、低级烷基、氧或苄基，或者联合构成一个环， $R^8$  和  $R^9$  各自独立地代表低级烷基、氨基、吗啉基、哌啶基、N-烷基哌啶基或咪唑基，和

若 X 是氧或硫原子，则  $R^4$  代表无，若 X 是氮原子，则  $R^4$  代表羟基或烷氧基。

式(1)化合物取代基中的术语“低级烷基”表示 1 至 6 个 C 原子的直链或支链饱和原子团，例如甲基、乙基、异丙基、异丁基和叔丁基。术语“低级烷氧基”表示 1 至 6 个 C 原子的直链或支链原子团，例如甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

由于根据本发明的式(1)化合物可以具有不对称的碳原子，它们可以存在对映异构体或非对映异构体的形式，及其混合物，包括外消旋物。

因此，本发明还包括所有这些异构体和它们的混合物。

根据本发明的式(1)化合物还可以形成药学上可接受的盐。这样一种盐包括含有药学上可接受的阴离子的无毒酸加成盐，例如无机酸的盐，无机酸例如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢溴酸、氢碘酸等，有机羧酸的盐，有机羧酸例如酒石酸、甲酸、柠檬酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、癸酸、异丁酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、邻苯二甲酸、葡萄糖酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、马来酸等，或磺酸的盐，磺酸例如甲磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、萘磺酸等。

根据本发明的式(1)化合物的代表性实例是

1. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-苯基乙酰胺，

2. 2-(3-氯苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺，

3. 2-[4-(苄氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
4. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(4-羟基-苯基)乙酰胺,
5. 2-[4-(二苄基氨基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
6. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(甲氨基)-苯基]乙酰胺,
7. 2-(4-氨基苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
8. 2-(4-氯苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
9. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(4-氟苯基)-乙酰胺,
10. 2-[1,1'-联苯]-4-基-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
11. 2-(3-溴苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
12. 2-(4-溴苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-乙酰胺,
13. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-苯基乙烷硫代酰胺,
14. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-N'-羟基-2-苯基乙烷亚氨基酰胺,
15. 2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
16. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(1-萘基)乙酰胺,
17. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-

基]-2-(2-萘基)乙酰胺,

18. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(3-硝基苯基)乙酰胺,

19. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

20. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(甲硫基)苯基]乙酰胺,

21. 2-(3-氨基苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

22. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙烷硫代酰胺,

23. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-N'-羟基乙烷亚氨基酰胺,

24. 2-(3,4-二氯苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

25. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-3-苯基丙酰胺,

26. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-异丙基苯基)乙酰胺,

27. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(3-甲基苯基)-乙酰胺,

28. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-甲基苯基)-乙酰胺,

29. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(甲磺酰基)苯基]乙酰胺,

30. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酰胺,

31. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-吗啉基)-乙酰胺,

32. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(1-哌啶基)-乙酰胺,
33. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(4-吡啶基)-苯基]乙酰胺,
34. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(1-哌啶基)苯基]乙酰胺,
35. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(1-吗啉基)-苯基]乙酰胺,
36. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(3-噻吩基)苯基]乙酰胺,
37. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(4-吗啉基磺酰基)苯基]乙酰胺,
38. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺,
39. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-咪唑基)苯基]乙酰胺,
40. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-4-[(4-甲基-1-哌嗪基)磺酰基]苯基乙酰胺,
41. 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺,
42. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(4-乙氧基苯基)-乙酰胺,
43. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]乙酰胺,
44. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]苯基乙酰胺,
45. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(4-硝基苯基)-乙酰胺,
46. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-

基]-2-[4-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]乙酰胺,

47. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺,

48. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-(4-苯基-1-哌嗪基)乙酰胺,

49. 2-[3,4-二氢-2(1H)-异喹啉基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺,

50. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-[4-(4-氯苯基)-1-哌嗪基]乙酰胺,

51. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-[4-(4-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙酰胺,

52. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-[4-(2-乙氧基苯基)-1-哌嗪基]乙酰胺,

53. 2-[4-(4-乙酰基苯基)-1-哌嗪基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺,

54. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-(4-苯氧基苯基)乙酰胺,

55. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-1-苯基环戊烷甲酰胺,

56. 2-环戊基-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-苯基乙酰胺,

57. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-苯基丁酰胺,

58. 4-(2-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯,

59. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-4-[2-(2-乙氧基-乙氧基)乙氧基]苯基乙酰胺,

60. 2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺,

61. 2-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-1-基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺,
62. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-[4-(2-萘基)-1H-咪唑-1-基]乙酰胺,
63. 2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-1-基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺,
64. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-[2-(乙氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙酰胺,
65. 2-[2-(二乙氨基)-1,3-噻唑-4-基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺,
66. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-(4-2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基苯基)乙酰胺,
67. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-(4-乙氧基-3-硝基-苯基)乙酰胺,
68. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-(2-甲基苯基)-乙酰胺,
69. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-[3-(乙氨基)-苯基]乙酰胺,
70. 2-[3-(二乙氨基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺,
71. 2-(3,5-二甲氧基苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺,
72. N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]-2-[4-(乙氨基)-苯基]乙酰胺,
73. 2-[4-(二乙氨基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺,
74. 2-(3-氯-4-乙氧基苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺,
75. 2-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑

烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

76. 2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

77. 2-(2-[4-(苄氧基)苄基]氨基-1,3-噻唑-4-基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

78. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(3-乙氧基苯基)-乙酰胺,

79. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-乙氧基-3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]乙酰胺,

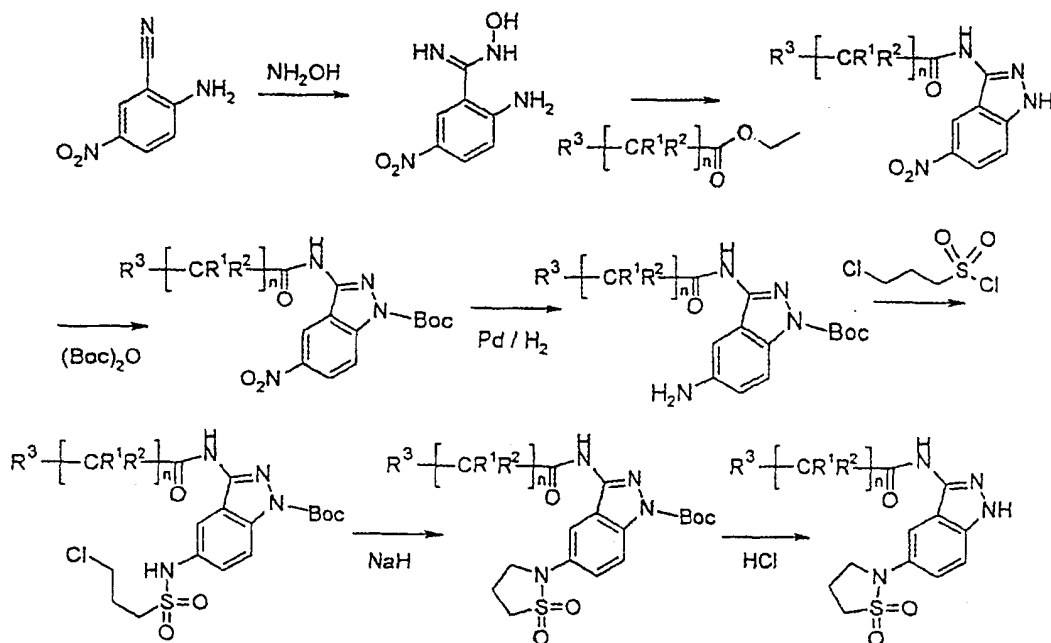
80. 2-[3-(氨基磺酰基)-4-乙氧基苯基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺,

81. N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-4-乙氧基-3-[(4-甲基-1-哌嗪基)磺酰基]苯基乙酰胺, 和

82. 2-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺.

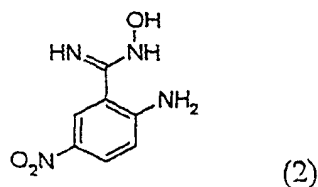
用于制备如上所定义的式(1)化合物的方法描绘在下列流程(1)中:

[流程 1]

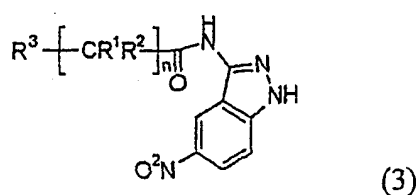


其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如上所述的，Boc 代表叔丁氧羰基。

也就是说，如上流程(1)所示，使氨基苯甲腈与羟胺反应，生成下式(2)偕胺肟：

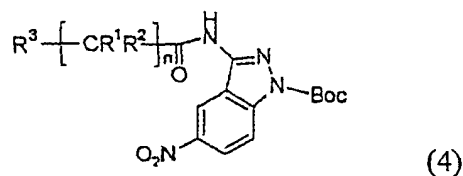


然后使所生成的偕胺肟与酯反应，生成下式(3) 3-氨基吡唑：

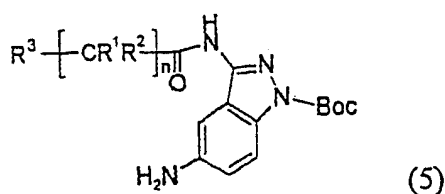


其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  是如上所述的。

用氨基甲酸叔丁酯保护 3-氨基吡唑的 1-位，生成下式(4)化合物：

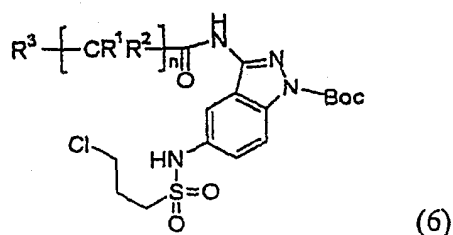


其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如上所述的，Boc 代表叔丁氧羰基，然后还原 C-5 上的硝基，生成下式(5)胺：

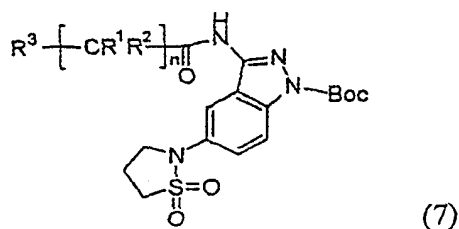


其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如上所述的，Boc 代表叔丁氧羰基。

使式(5)化合物与磺酰氯反应所得下式(6)磺酰胺：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如上所述的，Boc 代表叔丁氧羰基，通过分子内环闭合作用环化，合成下式 (7) 二氧代异噻唑烷：



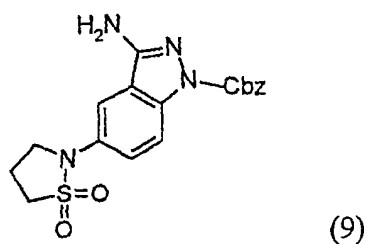
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如上所述的，Boc 代表叔丁氧羰基。

最后，去保护式 (7) 化合物，得到式 (1) 化合物。使其中 X 是氧原子的式 (1) 化合物与 Lawesson 氏试剂 (2,4-双-(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-diphosphethane-2,4-二硫化物) 反应，生成其中 X 是硫原子的式 (1) 化合物，或者使其中 X 是硫原子的式 (1) 化合物与下式 (8) 化合物反应：



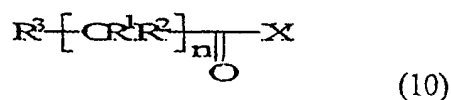
其中  $R^4$  是如上所述的，生成其中 X 是氮原子的式 (1) 化合物。

根据本发明的式 (1) 吡唑衍生物还可以这样合成，进行酰胺化作用，然后去保护下式 (9) 吡唑中间体：



其中 Cbz 代表苄氧羰基。

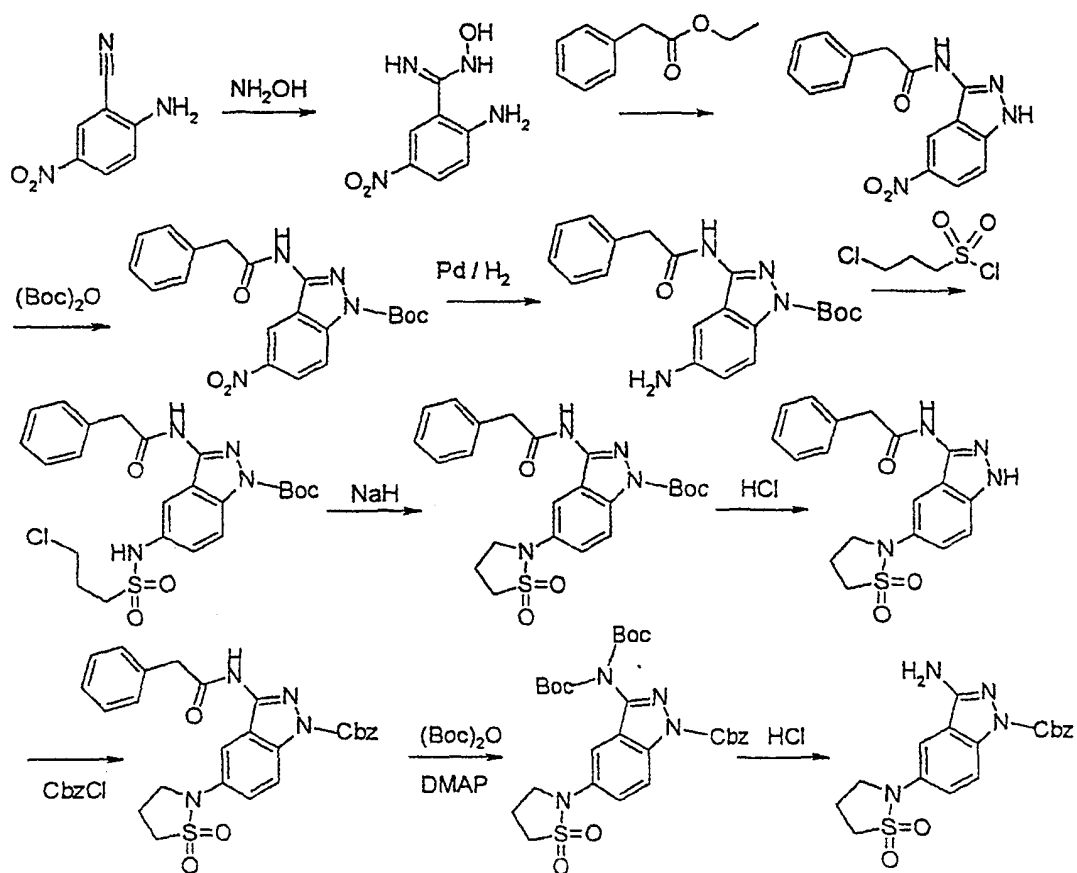
具体而言，使式(9)吡唑中间体与下式(10)酰卤反应：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如上式(1)所述的， $X'$  代表卤素，例如 Cl 或 Br，然后进行去保护作用，得到式(1)化合物，对此下列实施例 2 将有描述。

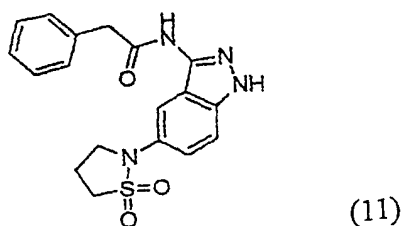
同时，使用氨基苯甲腈作为原料制备式(9)吡唑衍生物，这描绘在下列流程(2)中：

[流程 2]



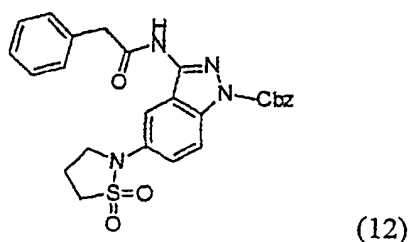
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  是如上所述的，Boc 代表叔丁氧羰基，Cbz 代表苄氧羰基。

具体而言，如上流程(2)所示，按照上述流程(1)使氨基苯甲腈的偕胺肟与苯乙酸乙酯反应制备式(9)吡唑衍生物，生成下式(11)吡唑衍生物：



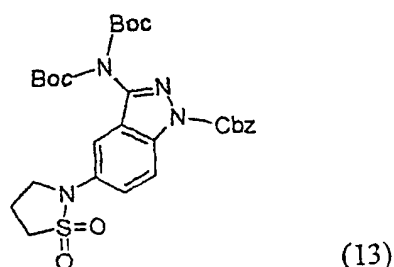
它相当于式(1)化合物，

用氨基甲酸苄基酯保护吡唑衍生物 1-位氮，生成下式(12)化合物：



其中 Cbz 代表苄氧羰基，

使用二叔丁基碳酸酯裂解式(12)化合物中的酰胺键，生成下式(13)化合物：



其中 Boc 代表叔丁氧羰基，Cbz 代表苄氧羰基，再除去叔丁氧羰基。不过，出于举例说明的目的已经详细描述了用于制备根据本发明的

化合物的方法，但是不应被解释为限制发明。本发明的化合物容易通过现有技术所述常规的有机合成方法或其组合加以制备，这样的组合是本领域技术人员熟知的。

根据本发明的式(1)化合物对 CDK 具有抑制活性，因此可以用作良好的药物，用于抑制和治疗牵涉细胞增殖的疾病，例如癌症、炎症、再狭窄和血管生成。因此，本发明的另一个目的是提供组合物，用于抑制和治疗牵涉细胞增殖的疾病，例如癌症、炎症、再狭窄和血管生成，它包含式(1)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化产物或异构体作为活性成分，以及药学上可接受的载体。

本发明的化合物在用于临床给药时，给药量优选从 1.0 至 50mg/kg 体重每天。总的每日剂量可以分一次或若干次给药。不过，对具体患者的具体剂量可以因所用具体化合物、受治疗患者的体重、性别、卫生条件、饮食、给药时间或方法、排泄速率、药物的混合比例、所治疗疾病的严重性等而异。

本发明的化合物可以以注射剂或口服制剂的形式给药。

注射剂例如灭菌的水性或油性注射用悬液，按照已知方法可以使用适合的分散剂、表面活性剂或悬浮剂制备。作为用于制备注射剂的溶剂，可以提到水、林格氏液和等渗 NaCl 溶液，灭菌的不挥发油也可用作溶剂或悬浮介质。为此可以使用任何无刺激性不挥发油，包括单-或二-甘油酯，还可以使用脂肪酸进行注射剂配制，例如油酸。

作为口服给药的固体制剂，可以提到胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂，特别是胶囊剂和片剂。对片剂和丸剂来说需要配制成肠溶衣制剂。固体制剂可以这样制备，将根据本发明的式(1)活性化合物与至少一种载体混合，载体选自由惰性稀释剂（例如蔗糖、乳糖、淀粉等）、润滑剂（例如硬脂酸镁）、崩解剂和粘合剂组成的组。

当打算通过临床给以本发明化合物产生所需的抗癌作用时，式(1)活性化合物可以与至少一种选自己知抗癌剂的药物一起给药。在这种方式中，作为与本发明化合物一起给药的抗癌剂，可以提到 5-氟尿嘧啶、顺铂、阿霉素、紫杉酚、吉西他滨等。

不过, 针对抗癌作用的含有根据本发明的化合物的制剂并不限于上述那些, 任何可用于治疗和抑制癌症的制剂都可以包括在内。

借助下列制备例和实施例更加具体地解释本发明。不过应当理解, 本发明决不以任何方式限于这些实例。

制备例 1 5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-3-[(2-苯基乙酰基)氨基]-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的合成

1-1) 2-氨基-N-羟基-5-硝基苯亚氨代甲酰胺的合成

将 27.8g (400mmol) 盐酸羟胺和 33.6g (400mmol) 碳酸氢钠溶于 140ml 水, 然后向其中加入 33.6g (200mmol) 氨基苯甲腈的 520ml 乙醇溶液。将混合物在回流下加热 12 小时, 然后冷却至室温。过滤所得沉淀, 用水和二乙醚洗涤, 得到 37.2g 标题化合物, 收率 95%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  6.02(2H, s), 7.78(1H, d), 7.80(2H, s), 7.92(1H, dd), 8.35(1H, d), 9.98(1H, s)

FAB MS(m/e) = 197[M+1]

1-2) N-(5-硝基-1H-吡唑-3-基)-2-苯基乙酰胺的合成

将 29.4g (150mmol) 制备例 1-1) 所得化合物溶于 500ml 四氢呋喃, 向其中加入 9.0g (60%, 225mmol) 氢化钠。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。向其中加入 36.9g (225mmol) 苯乙酸乙酯, 将混合物搅拌 1 小时, 然后向其中加入 200ml N,N-二甲基甲酰胺。将混合物在轻微加热下进一步搅拌 4 小时。在减压下除去溶剂, 然后将残余物用乙酸乙酯和水处理。过滤所得沉淀, 用水和二乙醚洗涤, 得到 20.3g 标题化合物, 收率 48%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  3.79(2H, s), 7.28(1H, t), 7.30-7.43(4H, m), 7.60(1H, d), 8.12(1H, dd), 9.00(1H, s)

FAB MS(m/e) = 283 [M+1]

1-3) 5-硝基-3-[(2-苯基乙酰基)氨基]-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的合成

将 8.0g (28mmol) 制备例 1-2) 所得化合物溶于 130ml 四氢呋喃,

向其中加入 3.2g (80mmol) 氢氧化钠的 20ml 水溶液和 7.1g (33mmol) 二叔丁基碳酸酯。将混合物搅拌 1 小时。在减压下除去溶剂后，将残余物用乙酸乙酯和己烷重结晶，定量得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): \delta$  1.69(9H, s), 3.65(2H, s), 7.24-7.30(5H, m), 7.68(1H, dd), 7.91(1H, s), 8.00(1H, d), 8.73(1H, s)

1-4) 5-氨基-3-[(2-苯基乙酰基)氨基]-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的合成

将 11g (28mmol) 制备例 1-3) 所得化合物溶于甲醇，向其中加入吸附钨的活性炭(10%)。将混合物在氢气氛下搅拌 2 小时。通过 C 盐过滤所得悬液，然后浓缩滤液，定量得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): \delta$  1.68(9H, s), 3.68(2H, s), 7.25-7.31(5H, m), 7.45(1H, dd), 7.71(1H, s), 7.94(1H, d), 8.64(1H, s)

1-5) 5-[[ (3-氯丙基) 磺酰基 ] 氨基 ]-3-[(2-苯基乙酰基) 氨基]-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的合成

将 6.3g (17mmol) 制备例 1-4) 所得化合物溶于 120ml 二氯甲烷，向其中加入 13ml (170mmol) 吡啶和 27ml (22mmol) 3-氯丙磺酰氯。将混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压下除去溶剂，残余物然后经过硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯 = 1/1 (v/v))，定量得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \text{ppm}): \delta$  1.69(9H, s), 2.20(2H, m), 3.17(2H, t), 3.65(4H, m), 7.29(5H, m), 7.30(1H, m), 7.40(1H, d), 7.60(1H, s)

ESI MS(m/e) = 507 [M+1]

1-6) 5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-3-[(2-苯基乙酰基)氨基]-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的合成

将 8.6g (17mmol) 制备例 1-5) 所得化合物溶于 150ml N,N-二甲基甲酰胺，向其中加入 1.43g (34mmol) 氯化钠。将混合物搅拌 30 分钟。在减压下除去溶剂。残余物用乙酸乙酯萃取，所萃取的乙酸乙酯溶液然后用水洗涤三次。在减压下除去溶剂，残余物然后经过硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯 = 1/2 (v/v))，定量得到 8.0g 标题化合

物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1.70(9H, s), 2.50(2H, m), 3.28(2H, t), 3.80(4H, m), 7.30(5H, m), 7.68(1H, m), 7.91(1H, s), 8.00(1H, d), 8.73(1H, s)

ESI MS(m/e) = 471 [M+1]

实施例 1 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-苯基乙酰胺(1)的合成

将 5.2g (11mmol) 制备例 1-6) 所得化合物加入到用氯化氢饱和的乙酸乙酯中, 将混合物搅拌 6 小时。在减压下除去溶剂, 定量得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  2.39(2H, m), 3.46(2H, t), 3.69(2H, t), 3.74(2H, s), 7.26(1H, t), 7.34(3H, t), 7.39(2H, d), 7.46(1H, d), 7.58(1H, s), 10.69(1H, s)

ESI MS(m/e) = 371 [M+1]

制备例 2 3-氨基-5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸苄基酯(式(9)吡唑中间体)的合成

2-1) 5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-3-[(2-苯基乙酰基)氨基]-1H-吡唑-1-羧酸苄基酯的合成

将 4.1g (11mmol) 实施例 1 所得化合物溶于 150ml 二氯甲烷后, 加入 10ml (7.9mmol) 三乙胺和 2.25ml (17mmol) 氯甲酸苄基酯。将混合物搅拌 2 小时。在减压下除去溶剂后, 残余物经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯= 2/1 (v/v)), 得到 5.2g 标题化合物, 收率 94%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  2.34(2H, m), 3.52(2H, t), 3.74(2H, t), 3.78(2H, s), 5.48(2H, s), 7.25(1H, m), 7.36(4H, m), 7.44(3H, m), 7.53(2H, d), 7.58(1H, dd), 7.82(1H, s), 8.12(1H, d)

ESI MS(m/e) = 505 [M+1]

2-2) 3-[双(叔丁氧羰基)氨基]-5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸苄基酯的合成

将 5.2g (11mmol) 制备例 2-1) 所得化合物溶于 100ml 二氯甲烷后, 加入 1.36g (11mmol) N,N-二甲氨基吡啶、1.55ml (11mmol) 三乙胺

和 4.85g (22mmol) 二叔丁基碳酸酯。将混合物搅拌 30 分钟。在减压下除去溶剂后，残余物经过硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯 = 1/2 (v/v)），定量得到 6.4g 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  1.36(9H, s), 1.44(9H, s), 2.51(2H, m), 3.45(2H, t), 3.83(2H, t), 5.53(2H, s), 7.34(3H, m), 7.48(1H, d), 7.54(2H, d), 7.56(1H, dd), 8.15(1H, dd)

ESI MS(m/e) = 587 [M+1]

2-3) 3-氨基-5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸苄基酯的合成

将 6.4g (11mmol) 制备例 2-2) 所得化合物加入到用氯化氢饱和的乙酸乙酯中，将混合物搅拌 3 小时。混合物用 1N 氢氧化钠水溶液中和，在减压下过滤所得沉淀，得到 2g 标题化合物，收率 47%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  2.45(2H, m), 3.53(2H, t), 3.77(2H, t), 5.38(2H, s), 6.42(2H, s), 7.37(1H, m), 7.42(2H, m), 7.49(3H, m), 7.71(1H, d), 7.98(1H, d)

ESI MS(m/e) = 505 [M+1]

实施例 2 2-(3-氯苯基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺 (2) 的合成

将 50mg (0.13mmol) 制备例 2 所得化合物加入到 10ml 四氢呋喃中，加入 3.7mg (0.2mmol) 3-氯苯乙酰氯。将混合物在回流下加热 2 小时。将混合物冷却至室温后，加入 2ml 2N 氢氧化钠水溶液。将混合物搅拌 2 小时。所得物用乙酸乙酯萃取，所萃取的乙酸乙酯溶液然后用水洗涤三次。在减压下除去溶剂后，残余物经过硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯 = 1/4 (v/v)），得到 21mg 标题化合物，收率 40%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.49(2H, m), 3.41(2H, t), 3.77(2H, t), 3.79(2H, s), 7.28(1H, m), 7.34(2H, m), 7.45(3H, m), 7.60(1H, s)

ESI MS(m/e) = 405 [M+1]

实施例 3 2-[4-(苄氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺 (3) 的合成

使用 4-苄氧基苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯，按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物，收率 42%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.48(2H, m), 3.87(2H, t), 3.71(2H, s), 3.75(2H, t), 5.05(2H, s), 6.95(2H, d), 7.32(5H, m), 7.42(4H, m), 7.59(1H, s)

API MS(m/e) = 477 [M+1]

**实施例 4 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-羟基苯基)乙酰胺(4)的合成**

使用实施例 3 所得化合物代替制备例 1-3) 所得化合物, 按照与制备例 1-4) 相同的程序得到标题化合物, 收率 35%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.49(2H, m), 3.41(2H, t), 3.68(2H, s), 3.75(2H, t), 6.77(2H, d), 7.24(2H, d), 7.44(2H, m), 7.53(1H, s)

ESI MS(m/e) = 387 [M+1]

**实施例 5 2-[4-(二苄基氨基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(5)的合成**

使用 4-(N,N-二苄基氨基)苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 55%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.45(2H, m), 3.37(2H, t), 3.62(2H, s), 3.72(2H, t), 4.62(4H, s), 7.18(4H, m), 7.23(4H, m), 7.27(4H, m), 7.43(2H, m), 7.56(1H, s)

ESI MS(m/e) = 566 [M+1]

**实施例 6 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(甲氨基)苯基]乙酰胺(6)的合成**

使用实施例 5 所得化合物代替制备例 1-3) 所得化合物, 按照与制备例 1-4) 相同的程序进行操作。然后, 残余物经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯 = 1/3 (v/v)), 得到标题化合物, 收率 10%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.51(2H, m), 2.76(3H, s), 3.41(2H, t), 3.64(2H, s), 3.76(2H, t), 6.63(2H, d), 7.19(2H, d), 7.43(2H, m), 7.55(1H, s)

ESI MS(m/e) = 400 [M+1]

**实施例 7 2-(4-氨基苯基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(7)的合成**

按照与实施例 6 相同的程序得到标题化合物, 收率 20%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.51(2H, m), 3.43(2H, t), 3.65(2H, s), 3.76(2H, t), 6.72(2H, d), 7.17(2H, d), 7.46(2H, br s), 7.52(1H, br s)

ESI MS(m/e) = 386 [M+1]

**实施例 8 2-(4-氯苯基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺 (8) 的合成**

使用 4-氯苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 60%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.47(2H, m), 3.40(2H, t), 3.73(2H, t), 3.77(2H, s), 7.33(2H, d), 7.38(2H, d), 7.43(2H, s), 7.56(1H, s)

ESI MS(m/e) = 405 [M+1]

**实施例 9 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-氯苯基)乙酰胺 (9) 的合成**

使用 4-氯苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 60%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  2.18(2H, m), 3.07(2H, t), 3.45(4H, m), 6.69(2H, m), 6.88(1H, m), 7.07(3H, m), 7.31(1H, s)

API MS(m/e) = 389 [M+1]

**实施例 10 2-[1,1'-联苯]-4-基-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺 (10) 的合成**

使用 1,1'-联苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 40%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.45(2H, m), 3.38(2H, t), 3.73(2H, t), 3.82(2H, s), 7.30(1H, t), 7.41(4H, m), 7.48(2H, d), 7.58(6H, m)

ESI MS(m/e) = 447 [M+1]

**实施例 11 2-(3-溴苯基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺 (11) 的合成**

使用 3-溴苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 50%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.47(2H, m), 3.40(2H, t), 3.76(4H, m), 7.25(1H, t), 7.35(2H, m), 7.44(2H, m), 7.59(2H, d)

ESI MS(m/e) = 450 [M+1]

**实施例 12 2-(4-溴苯基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺 (12) 的合成**

使用 4-溴苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 46%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.48(2H, m), 3.41(2H, t), 3.75(4H, m), 7.33(2H, d), 7.44(2H, s), 7.49(dH, d), 7.56(1H, s)

ESI MS(m/e) = 450 [M+1]

**实施例 13 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-苯基乙烷硫代酰胺 (13) 的合成**

将 100mg (0.3mmol) 实施例 1 所得化合物溶于四氢呋喃, 然后向其中加入 72mg (0.18mmol) Lawesson 氏试剂 (2,4-双-(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-diphosphethane-2,4-二硫化物)。将混合物在回流下加热 2 小时。在减压下除去溶剂, 残余物然后用乙酸乙酯和己烷处理。所得沉淀经过硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷= 5/95 (v/v)), 得到 80mg 标题化合物, 收率 69%。

API MS(m/e) = 387 [M+1]

**实施例 14 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-N'-羟基-2-苯基乙烷亚氨基酰胺 (14) 的合成**

将 20mg (0.052mmol) 实施例 13 所得化合物溶于甲醇, 然后向其中加入 9mg (0.1mmol) 碳酸氢钠和 7mg (0.1mmol) 羟胺盐酸盐。将混合物在回流下加热 2 小时。在减压下蒸发除去溶剂, 残余物然后经过硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷= 5/95 (v/v)), 得到 4mg 标题化合物, 收率 20%。

API MS(m/e) = 386 [M+1]

**实施例 15 2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺 (15) 的合成**

使用 1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基-乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按

照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 36%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  2.41(2H, m), 3.42(2H, t), 3.62(2H, s), 3.68(2H, t), 5.95(2H, s), 6.82(2H, s), 6.93(1H, s), 7.34(1H, d), 7.42(1H, d), 7.58(1H, s)

ESI MS(m/e) = 415 [M+1]

实施例 16 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(1-萘基)乙酰胺(16)的合成

使用 1-萘乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 60%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  2.47(2H, m), 3.34(2H, t), 3.69(2H, t), 4.24(2H, s), 7.35(1H, d), 7.40(1H, dd), 7.47(2H, m), 7.55(3H, m), 7.80(1H, d), 7.85(1H, d), 8.11(1H, d)

ESI MS(m/e) = 421 [M+1]

实施例 17 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(2-萘基)乙酰胺(17)的合成

使用 2-萘乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 57%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  2.43(2H, m), 3.33(2H, t), 3.66(2H, t), 3.92(2H, s), 7.39(4H, m), 7.49(1H, d), 7.57(1H, s), 7.79(3H, m), 7.84(1H, s)

ESI MS(m/e) = 421 [M+1]

实施例 18 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(3-硝基苯基)乙酰胺(18)的合成

使用 3-硝基苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 30%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  2.42(2H, m), 3.41(2H, t), 3.68(2H, t), 3.91(2H, s), 7.28(1H, d), 7.34(1H, d), 7.42(1H, d), 7.62(1H, s), 7.82(1H, d), 8.12(1H, d), 8.29(1H, s)

ESI MS(m/e) = 415 [M+1]

实施例 19 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺(19)的合成

使用乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯,按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物,收率 70%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  2.44(2H, m), 3.53(2H, t), 3.77(2H, t), 6.48(1H, s), 7.49(1H, dd), 7.72(1H, d), 8.18(1H, d)

API MS(m/e) = 295 [M+1]

实施例 20 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(甲硫基)苯基]乙酰胺(20)的合成

使用 4-(甲硫基)苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯,按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物,收率 58%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  2.44(3H, s), 2.51(2H, m), 3.38(2H, t), 3.72(2H, s), 3.76(2H, t), 7.22(2H, d), 7.32(2H, d), 7.40(2H, m), 7.60(1H, s)

API MS(m/e) = 417 [M+1]

实施例 21 2-(3-氨基苯基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺(21)的合成

使用实施例 18 所得化合物代替制备例 1-3) 所得化合物,按照与制备例 1-4) 相同的程序进行操作。然后,残余物经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=1/4 (v/v)),得到标题化合物,收率 28%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  2.39(2H, m), 3.47(2H, t), 3.54(2H, s), 3.68(2H, t), 5.11(1H, s), 6.44(1H, d), 6.52(1H, d), 6.58(1H, s), 6.96(1H, t), 7.34(1H, d), 7.45(1H, d), 7.57(1H, s), 10.53(1H, s)

ESI MS(m/e) = 386 [M+1]

实施例 22 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙烷硫代酰胺(22)的合成

使用实施例 19 所得化合物代替实施例 1 所得化合物,按照与实施例 13 相同的程序进行操作。然后,残余物经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=1/4 (v/v)),得到标题化合物,收率 34%。

ESI MS(m/e) = 311 [M+1]

实施例 23 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-N'-羟基乙烷亚氨基酰胺(23)的合成

将 20mg (0.05mmol) 实施例 22 所得化合物溶于甲醇, 然后向其中加入 9mg (0.1mmol) 碳酸氢钠和 7mg (0.1mmol) 盐酸羟胺。将混合物在回流下加热 2 小时。在减压下除去溶剂, 残余物然后经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=5/95 (v/v)), 得到 4mg 标题化合物, 收率 20%。

ESI MS(m/e) = 310 [M+1]

实施例 24 2-(3,4-二氯苯基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(24)的合成

使用 3,4-二氯苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 67%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  2.39(2H, p), 3.46(2H, t), 3.68(2H, t), 3.78(2H, s), 7.36(2H, m), 7.46(1H, d), 7.56(1H, m), 7.61(1H, d), 7.65(1H, s)

ESI MS(m/e) = 439 [M+1]

实施例 25 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-3-苯基丙酰胺(25)的合成

使用 3-苯基丙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 21%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  2.50(2H, m), 2.76(2H, t), 3.04(2H, t), 3.40(2H, t), 3.76(2H, t), 7.16(1H, m), 7.26(4H, d), 7.40(2H, m), 7.53(1H, s)

ESI MS(m/e) = 385 [M+1]

实施例 26 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-异丙基苯基)乙酰胺(26)的合成

使用 4-异丙基苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物, 收率 32%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1.20(6H, d), 2.44(2H, m), 2.85(1H, m), 3.41(2H, t), 3.72(4H, m), 7.17(2H, d), 7.30(3H, m), 7.38(1H, dd), 7.64(1H, s)

ESI MS(m/e) = 413 [M+1]

实施例 27 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(3-甲基苯基)乙酰胺 (27) 的合成

使用 3-甲基苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯，按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物，收率 67%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  2.30(3H, s), 2.40(2H, m), 3.45(2H, t), 3.67(4H, m), 7.20(3H, m), 7.36(2H, m), 7.45(1H, d), 7.58(1H, s)

ESI MS(m/e) = 4385 [M+1]

实施例 28 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-甲基苯基)乙酰胺 (28)

使用 4-甲基苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯，按照与实施例 2 相同的程序得到标题化合物，收率 69%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  2.26(3H, s), 2.40(2H, m), 3.38(2H, t), 3.67(4H, m), 7.10(1H, d), 7.17(1H, m), 7.27(2H, m), 7.33(1H, m), 7.40(1H, d), 7.57(1H, s)

ESI MS(m/e) = 385 [M+1]

实施例 29 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(甲磺酰基)苯基]乙酰胺 (29) 的合成

将 100mg (0.26mmol) 实施例 1 所得化合物溶于四氢呋喃，然后向其中加入 100mg (0.50mmol) 4-甲磺基苯乙酰氯。将混合物在回流下加热 2 小时。在减压下除去溶剂，向其中加入乙酸乙酯，有机相然后用水洗涤。在减压下除去溶剂，将所得固体溶于二氯甲烷，然后向其中加入 60mg (0.36mmol) 间氯过苯甲酸。将混合物在室温下搅拌 1 小时。向其中加入 10% 硫代硫酸钠，然后将混合物进一步搅拌 1 小时。分离有机相，用水洗涤。除去二氯甲烷，向固体加入 10ml 四氢呋喃和 3ml 2N 氢氧化钠水溶液。将混合物搅拌 2 小时。所得物用乙酸乙酯萃取，所萃取的乙酸乙酯溶液然后用水洗涤三次。在减压下除去溶剂，残余物然后经过硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷 = 5/95 (v/v)），得到 60mg 标题化合物，收率 51%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  2.39(2H, p), 3.21(3H, s), 3.46(2H, t), 3.68(2H, t), 3.89(2H, s), 7.34(2H, dd), 7.46(2H, d), 7.57(2H, m), 7.65(2H, d), 7.91(2H, d)

API MS(m/e) = 449 [M+1]

### 实施例 30 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酰胺(30)的合成

使用 2-溴乙酰溴代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序进行操作。然后, 向其中加入 N,N-二甲基甲酰胺, 形成溶液。向溶液中加入无水碳酸钾和 4-甲基哌嗪。将混合物搅拌 2 小时。在减压下蒸发除去溶剂, 残余物然后经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷 = 5/95 (v/v)), 得到标题化合物, 收率 21%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.48(5H, m), 2.82(8H, br s), 3.34(2H, s), 3.42(2H, t), 3.80(2H, t), 7.46(2H, m), 7.72(1H, s)

API MS(m/e) = 393 [M+1]

### 实施例 31 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-吗啉基)乙酰胺(31)的合成

使用吗啉代替 4-甲基哌嗪, 按照与实施例 30 相同的程序得到标题化合物, 收率 31%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.48(2H, m), 2.64(4H, br s), 3.41(2H, t), 3.77(8H, m), 7.45(2H, m), 7.71(1H, s)

API MS(m/e) = 380 [M+1]

### 实施例 32 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(1-哌啶基)乙酰胺(32)的合成

使用哌啶代替 4-甲基哌嗪, 按照与实施例 30 相同的程序得到标题化合物, 收率 33%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1.45(2H, br s), 1.68(4H, m), 2.52(2H, m), 2.61(4H, br s), 3.20(2H, s), 3.41(2H, t), 3.81(2H, t), 7.45(2H, m), 7.77(1H, s)

ESI MS(m/e) = 378 [M+1]

### 实施例 33 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(4-吡啶基)苯基]乙酰胺(33)的合成

将 150mg (0.373mmol) 制备例 1 所得化合物溶于 10ml 四氢呋喃, 然后向其中加入 100mg (0.373mmol) 4-吡啶基苯乙酰氯。将混合物在回流下加热 2 小时。在减压下除去溶剂后, 将残余物用乙酸乙酯和水处理, 得到 16mg 标题化合物, 为固体, 收率 10%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  2.38(2H, m), 3.45(2H, t), 3.67(2H, t), 3.81(2H, s), 7.35(1H, d), 7.46(2H, d), 7.56(3H, m), 7.72(2H, d), 7.80(2H, d), 8.63(3H, d), 10.69(1H, s)

API MS(m/e) = 448 [M+1]

实施例 34 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(4-吡啶基)苯基]乙酰胺(34)的合成

将 130mg (0.337mmol) 制备例 1 所得化合物加入到 10ml 四氢呋喃中, 然后向其中加入 109mg (0.502mmol) 4-硝基苯乙酰氯。将混合物在回流下加热 2 小时。在减压下除去溶剂, 残余物然后经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯=1:4 (v/v)), 得到 30mg 标题化合物, 收率 20%。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ + CD $_3$ OD, ppm):  $\delta$  1.55(2H, m), 1.69(4H, m), 2.51(2H, m), 3.09(4H, m), 3.38(2H, t), 3.70(2H, s), 3.78(2H, t), 6.95(2H, d), 7.26(2H, d), 7.40(2H, m), 7.63(1H, s)

API MS(m/e) = 454 [M+1]

实施例 35 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(4-吗啉基)苯基]乙酰胺(35)的合成

35-1) 2-[4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代乙酸乙酯的合成

将 0.25g (1.53mmol) 4-苯基吗啉溶于 20ml 二氯甲烷, 在-10 $^{\circ}\text{C}$  下加入 0.19ml (1.68mmol) 二乙基草酰氯。在-10 $^{\circ}\text{C}$  下滴加 3.4ml (3.37mmol) 1.0M 氯化钛溶液(二氯甲烷中), 然后将混合物搅拌 4 小时, 同时保持温度在-10 $^{\circ}\text{C}$ 。将混合物倒入冰水中, 然后用二乙醚萃取三次。在减压下浓缩所得产物, 然后经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯=2/1 (v/v)), 得到 0.15mg 标题化合物, 收率 38%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1.40(3H, t), 3.37(4H, t), 3.84(4H, t), 4.41(2H, q), 6.85(2H, d), 7.92(2H, d)

### 35-2) 2-[4-(4-吗啉基)苯基]乙酸乙酯的合成

将 0.5g (1.901mmol) 实施例 35-1) 所得化合物加入到溶剂混合物(二噁烷/水=10ml/0.5ml)中, 然后向其中加入 1.007g (9.505mmol) 次磷酸钠水合物和 0.05g 吸附钨的活性炭(10%)。将混合物在回流下加热 5 小时, 然后冷却至室温。向混合物加入另外的 1.007g (9.505mmol) 次磷酸钠水合物和 0.05g 吸附钨的活性炭(10%)。将混合物搅拌另外 5 小时。通过 C 盐过滤所得悬液, 在减压下除去溶剂。残余物经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯=2:1 (v/v)), 得到 0.37g 标题化合物, 收率 78%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  1.25(3H, t), 3.14(4H, m), 3.52(2H, s), 3.85(4H, m), 4.14(2H, m), 6.88(2H, d), 7.18(2H, d)

### 35-3) 2-[4-(4-吗啉基)苯基]乙酰氯的合成

将 0.35g (1.41mmol) 实施例 35-2) 所得化合物溶于 12ml 四氢呋喃, 然后向其中加入 0.18g (4.23mmol) 氢氧化锂的 4ml 水溶液。将混合物搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂。将残余物溶于 15ml 二氯甲烷, 然后向其中加入 5 摩尔当量亚硫酸氯。将混合物在室温下搅拌 4 小时。在减压下蒸发除去溶剂, 得到 0.44g 标题化合物。该化合物用于随后的反应无需进一步纯化。

### 35-4) N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(4-吗啉基)苯基]乙酰胺的合成

将 0.2g (0.518mmol) 制备例 1 所得化合物加入到 40ml 四氢呋喃中, 然后向其中加入 0.316g (1.2mmol) 4-吗啉基苯乙酰氯。将混合物在回流下加热 7 小时。随后, 在减压下除去溶剂。残余物经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=19:1 (v/v)), 得到 10mg 标题化合物, 收率 4%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.47(2H, m), 3.10(4H, m), 3.34(2H, t), 3.67(2H, s), 3.75(2H, t), 3.81(4H, 4H), 6.87(2H, d), 7.25(2H, d), 7.31(1H, d), 7.39(1H, d), 7.67(1H, s)

API MS(m/e) = 456 [M+1]

实施例 36 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(3-噻吩基)苯基]乙酰胺(36)的合成

将 106mg (0.28mmol) 制备例 1 所得化合物加入到 10ml 四氢呋喃中, 然后向其中加入 97mg (0.41mmol) 4-(3-噻吩基)苯乙酰氯。将混合物在回流下加热 2 小时。所得混合物冷却至室温后, 向其中加入 5ml 1N 氢氧化钠水溶液。将混合物搅拌 2 小时。所得物用乙酸乙酯萃取, 然后用水洗涤三次。在减压下除去溶剂, 残余物然后用甲醇处理, 得到 51mg 标题化合物, 收率 41%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  2.37(2H, m), 3.45(2H, t), 3.66(2H, t), 3.74(2H, s), 7.35(1H, d) 7.43(2H, d), 7.46(1H, d), 7.54(1H, d), 7.56(1H, d), 7.63(1H, dd), 7.70(2H, d), 7.85(1H, s), 10.63(1H, s)

ESI MS(m/e) = 453 [M+1]

实施例 37 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(4-吗啉基磺酰基)苯基]乙酰胺(38)的合成

将 81mg (0.21mmol) 制备例 1 所得化合物加入到 10ml 四氢呋喃中, 然后向其中加入 91mg (0.32mmol) 4-(4-吗啉基磺酰基)苯乙酰氯。将混合物在回流下加热 2 小时。所得混合物冷却至室温后, 向其中加入 5ml 1N 氢氧化钠水溶液。将混合物搅拌 2 小时。所得物用乙酸乙酯萃取, 然后用水洗涤三次。在减压下除去溶剂, 残余物然后用二乙醚处理, 得到 69mg 标题化合物, 收率 63%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  2.39(2H, m), 2.87(4H, br), 3.45(2H, t), 3.62(4H, br), 3.68(2H, t), 3.90(2H, s), 7.35(1H, d), 7.47(1H, d), 7.56(1H, s), 7.67(2H, d), 7.73(2H, d), 10.73(1H, s)

ESI MS(m/e) = 520 [M+1]

实施例 38 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺(37)的合成

使用 4-甲氧基苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到 60mg 标题化合物, 收率 58%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ OD, ppm):  $\delta$  2.39(2H, m), 3.46(2H, t), 3.68(4H, m), 3.74(3H, s), 6.91(2H, d), 7.31(3H, m), 7.45(1H, d), 7.55(1H, s)

API MS(m/e) = 401 [M+1]

**实施例 39** N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-咪喃基)苯基]乙酰胺(39)的合成

将24mg (0.06mmol)制备例1所得化合物加入到10ml四氢咪喃中,然后向其中加入21mg (0.09mmol) 4-(2-咪喃基)苯乙酰氯。将混合物在回流下加热2小时。所得混合物冷却至室温后,向其中加入5ml 1N氢氧化钠水溶液。将混合物搅拌2小时。所得物用乙酸乙酯萃取,然后用水洗涤三次。在减压下除去溶剂,残余物然后用二氯甲烷处理,得到13mg标题化合物,收率48%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  2.38(2H, m), 3.45(2H, t), 3.69(2H, t), 3.75(2H, s), 6.58(1H, s), 6.91(1H, s), 7.35(1H, d), 7.45(3H, m), 7.55(1H, s), 7.68(2H, d), 7.73(1H, s), 10.63(1H, s)

ESI MS(m/e) = 437 [M+1]

**实施例 40** N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-4-[(4-甲基-1-咪唑基)磺酰基]苯基乙酰胺(40)的合成

将69mg (0.178mmol)制备例1所得化合物加入到10ml四氢咪喃中,然后向其中加入112mg (0.355mmol) 4-[(4-甲基-1-咪唑基)磺酰基]苯乙酰氯。将混合物在回流下加热2小时。所得混合物冷却至室温后,向其中加入5ml 1N氢氧化钠水溶液。将混合物搅拌2小时。所得物用乙酸乙酯萃取,然后用水洗涤三次。在减压下除去溶剂,残余物然后经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=9/1 (v/v)),得到12mg标题化合物,收率13%。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ , ppm):  $\delta$  2.26(3H, s), 2.48(4H, br), 2.51(2H, m), 3.08(4H, br), 3.39(2H, t), 3.47(2H, s), 3.79(2H, t), 7.30(1H, d), 7.43(1H, d), 7.80(2H, d), 7.90(1H, s), 8.43(2H, d), 8.72(1H, s)

ESI MS(m/e) = 533 [M+1]

**实施例 41** 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻

### 唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(41)的合成

41-1) 3-[(2-溴乙酰基)氨基]-5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸苄基酯的合成

将 0.5g (1.404mmol) 制备例 1 所得化合物加入到 25ml 四氢呋喃中, 然后向其中加入 0.147ml (1.2eq) 溴乙酰溴。将混合物在回流下加热 1 小时。在减压下蒸发除去溶剂后, 残余物经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷= 4/1 (v/v)), 得到 0.47g 标题化合物, 收率 66%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.53(2H, m), 3.42(2H, t), 3.82(2H, t), 4.04(2H, s), 5.47(2H, s), 7.34(3H, m), 7.45(2H, m), 7.57(1H, dd), 7.79(1H, s), 8.00(1H, s).

41-2) 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺的合成

将 20mg (0.169mmol) 苯并咪唑溶于 10ml N,N-二甲基甲酰胺, 然后向其中加入 20mg (0.5mmol) 氢氧化钠。5 分钟后, 向其中加入 70mg (0.38mmol) 实施例 41-1 化合物。将混合物搅拌 1 小时。在减压下除去溶剂, 残余物然后用乙酸乙酯处理, 得到 20mg 标题化合物, 收率 35%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.36(2H, m), 3.44(2H, t), 5.29(2H, s), 7.25(2H, m), 7.35(1H, d), 7.48(1H, d), 7.59(2H, m), 7.70(1H, d), 8.28(1H, s)

ESI MS(m/e) = 411 [M+1]

实施例 42 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-乙氧基苯基)乙酰胺(42)的合成

使用 4-乙氧基苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到 22mg 标题化合物, 收率 41%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  1.32(3H, t), 2.40(2H, m), 3.46(2H, t), 3.67(4H, m), 4.01(2H, m), 6.90(2H, d), 7.30(3H, m), 7.45(1H, d), 7.55(1H, s), 10.53(1H, s)

API MS(m/e) = 413 [M+1]

实施例 43 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]乙酰胺(43)的合成

将 1g (2.591mmol) 制备例 1 所得化合物加入到 80ml 四氢呋喃中,

然后向其中加入 0.8g (1.2eq) 4-(溴甲基)苯乙酰溴。将混合物在回流下加热 2 小时。在减压下除去溶剂, 残余物然后经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯=1/4 (v/v)), 得到 0.9g 标题化合物, 收率 58%。

将 0.1g (0.168mmol) 所得化合物溶于 15ml N,N-二甲基甲酰胺, 然后向其中加入 0.03ml (2.0eq) 吗啉和 50mg (2.0eq) 无水碳酸钾。将混合物在 60°C 下搅拌 2 小时。在减压下除去溶剂, 残余物然后经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=19/1 (v/v)), 得到 55mg 标题化合物, 收率 65%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ OD, ppm):  $\delta$  2.34(4H, br s), 2.39(2H, m), 3.46(4H, m), 3.57(4H, m), 3.73(4H, m) 7.27(2H, d), 7.34(2H, m), 7.36(3H, m), 7.46(1H, d), 7.57(1H, s)

API MS(m/e) = 456 [M+1]

实施例 44 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-4-[(4-甲基-1-咪唑基)甲基]苯基乙酰胺(44)的合成

使用 4-甲基咪唑代替吗啉, 按照与实施例 43 相同的程序得到 44mg 标题化合物, 收率 54%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  1.99(3H, s), 2.24(8H, m), 3.04(2H, m), 3.11(2H, t), 3.22(2H, s), 3.51(4H, m), 7.01(2H, d), 7.11(4H, m), 7.40(1H, s)

ESI MS(m/e) = 482 [M+1]

实施例 45 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-硝基苯基)乙酰胺(45)的合成

将 386mg (1.0mmol) 制备例 1 所得化合物加入到 10ml 四氢呋喃中, 然后向其中加入 299mg (1.5mmol) 4-硝基苯乙酰氯。将混合物在回流下加热 2 小时。将混合物冷却至室温后, 向其中加入 5ml 1N 氢氧化钠水溶液。将混合物搅拌 2 小时。所得物用乙酸乙酯萃取, 然后用水洗涤萃取的乙酸乙酯溶液三次。在减压下除去溶剂后, 残余物用甲醇处理, 得到 151mg 标题化合物, 为固体, 收率 36%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  2.39(2H, m), 3.54(2H, t), 3.68(2H, t), 3.93(2H, s), 7.34(1H, d), 7.47(1H, d), 7.57(1H, s), 7.67(2H, d), 8.22(2H, d), 10.72(1H, s)

ESI MS(m/e) = 416 [M+1]

实施例 46 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]乙酰胺(46)的合成

使用咪唑代替吗啉,按照与实施例 43 相同的程序得到 50mg 标题化合物,收率 66%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.28(2H, m), 3.05(2H, s), 3.16(2H, t), 3.53(4H, m), 6.70(2H, d), 6.89(2H, d), 7.12(2H, m), 7.22(2H, d) 7.55(1H, s), 7.79(1H, d)

ESI MS(m/e) = 451 [M+1]

实施例 47 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺(47)的合成

使用 4-苯基咪唑代替苯并咪唑,按照与实施例 41 相同的程序得到 10mg 标题化合物,收率 17%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.25(2H, m), 3.13(2H, t), 3.53(2H, t), 4.71(2H, s), 7.00(1H, m), 7.11(2H, m), 7.19(3H, m), 7.46(4H, m)

ESI MS(m/e) = 437 [M+1]

实施例 48 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-苯基-1-哌嗪基)乙酰胺(48)的合成

使用 4-苯基哌嗪代替苯并咪唑,按照与实施例 41 相同的程序得到 20mg 标题化合物,收率 32%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} + \text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  2.42(2H, m), 2.74(4H, m), 3.21(4H, m), 3.38(2H, t), 3.72(4H, m), 6.75(1H, t), 6.90(2H, d), 7.17(2H, m) 7.37(2H, dd), 7.42(1H, d), 7.67(1H, s)

ESI MS(m/e) = 456 [M+1]

实施例 49 2-[3,4-二氢-2(1H)-异喹啉基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(49)的合成

使用 3,4-二氢-2(1H)-异喹啉代替苯并咪唑,按照与实施例 41 相同的程序得到 57mg 标题化合物,收率 68%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.56(2H, m), 3.03(4H, m), 3.43(4H, m), 3.85(4H, m), 7.08(4H, m), 7.45(2H, m), 7.83(1H, s)

ESI MS(m/e) = 426 [M+1]

实施例 50 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(4-氯苯基)-1-哌嗪基]乙酰胺(50)的合成

使用 4-(4-氯苯基)哌嗪代替苯并咪唑,按照与实施例 41 相同的程序得到 20mg 标题化合物,收率 41%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.55(2H, m), 2.86(4H, m), 3.36(6H, m), 3.44(2H, t), 3.87(2H, t) 6.87(3H, m), 7.19(1H, t), 7.47(2H, m), 7.82(1H, s)

ESI MS(m/e) = 490 [M+1]

实施例 51 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(4-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙酰胺(51)的合成

使用 4-(4-甲氧基苯基)哌嗪代替苯并咪唑,按照与实施例 41 相同的程序得到 25mg 标题化合物,收率 53%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.56(2H, m), 3.44(10H, m), 3.83(5H, m), 4.16(2H, s), 6.92(4H, m), 7.46(2H, m), 7.85(1H, s)

ESI MS(m/e) = 485 [M+1]

实施例 52 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-乙氧基苯基)-1-哌嗪基]乙酰胺(52)的合成

使用 4-(2-乙氧基苯基)哌嗪代替苯并咪唑,按照与实施例 41 相同的程序得到 15mg 标题化合物,收率 20%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  1.48(3H, t), 2.56(2H, m), 2.91(4H, m), 3.22(4H, m), 3.34(2H, m), 3.43(2H, t), 3.85(2H, t), 4.11(2H, m), 7.00(4H, m), 7.45(2H, m), 7.85(1H, s)

API MS(m/e) = 499 [M+1]

实施例 53 2-[4-(4-乙酰基苯基)-1-哌嗪基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(53)的合成

使用 4-(4-乙酰基苯基)哌嗪代替苯并咪唑,按照与实施例 41 相同的程序得到 25mg 标题化合物,收率 51%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.55(4H, m), 2.86(2H, m), 3.43(8H, m), 3.84(2H, t), 4.06(3H, s), 6.93(2H, m), 7.46(2H, m), 7.86(1H, s), 7.90(2H, m)

API MS(m/e) = 498 [M+1]

实施例 54 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-苯氧基苯基)乙酰胺 (54) 的合成

使用 (4-苯氧基苯基) 乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到 25mg 标题化合物, 收率 30%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.44(2H, m), 3.39(2H, t), 3.72(4H, m), 7.02(5H, m), 7.34(6H, m), 7.68(1H, s)

ESI MS(m/e) = 463 [M+1]

实施例 55 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-1-苯基环戊烷甲酰胺 (55) 的合成

使用 1-苯基环戊烷碳酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到 24mg 标题化合物, 收率 31%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  1.74(4H, m), 2.04(2H, m), 2.49(4H, m), 3.38(2H, t), 3.68(2H, t), 7.20(5H, m), 7.38(2H, m), 7.48(1H, s)

ESI MS(m/e) = 425 [M+1]

实施例 56 2-环戊基-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-苯基乙酰胺 (56) 的合成

使用 2-环戊基-2-苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到 30mg 标题化合物, 收率 38%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  1.61(6H, m), 2.11(1H, m), 2.51(2H, m), 2.79(1H, m), 3.45(4H, m), 3.78(2H, t), 7.32(5H, m), 7.54(2H, m), (1H, s)

ESI MS(m/e) = 439 [M+1]

实施例 57 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-苯基丁酰胺 (57) 的合成

使用 2-苯基丁酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到 35mg 标题化合物, 收率 48%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  0.94(3H, t), 1.84(1H, m), 2.17(1H, m), 2.46(2H, m), 3.34(2H, t), 3.57(1H, t), 3.72(2H, t), 7.23(5H, m), 7.38(2H, m), 7.56(1H, s)

ESI MS(m/e) = 399 [M+1]

实施例 58 4-(2-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(58)的合成

58-1) 4-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-氧代乙基-1,3-噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯的合成

将 2.0g (10.204mmol) 氨基-N-羟基-5-硝基苯亚氨代甲酰胺溶于 120ml 四氢呋喃, 然后向其中加入 0.82g (60%, 2.0eq) 氯化钠。在室温下搅拌 5 分钟后, 加入 3.5g (1.2eq) 2-2-[(叔丁氧羰基)氨基]-1,3-噻唑-4-基乙酸乙酯, 搅拌 1 小时。加入 20ml N,N-二甲基甲酰胺后, 进一步在轻微加热下搅拌 4 小时。在减压下除去溶剂, 残余物然后用乙酸乙酯和水处理。过滤所得沉淀, 用水和二乙醚洗涤, 得到 1.9g 标题化合物, 收率 42%。

58-2) 4-2-[(5-氨基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-氧代乙基-1,3-噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯的合成

将 1.9g (4.24mmol) 制备例 58-1) 所得化合物溶于甲醇, 向其中加入吸附钯的活性炭(10%)。将混合物在氢气氛下搅拌 2 小时。通过 C 盐过滤所得悬液, 然后浓缩滤液, 干燥, 得到 1.7g 标题化合物, 收率 96%。

58-3) 4-2-[(5-[(3-氯丙基)磺酰基]氨基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-氧代乙基-1,3-噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯的合成

将 1.7g (4.07mmol) 制备例 58-2) 所得化合物溶于 100ml 二氯甲烷, 向其中加入 1.53ml (5.0eq) 吡啶和 0.49ml (1.0eq) 3-氯丙磺酰氯。将混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压下除去溶剂后, 残余物用乙酸乙酯和水处理, 得到 0.8g 标题化合物, 为固体, 收率 37%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  1.35(9H, s), 2.07(2H, m), 3.02(2H, t), 3.45(2H, t), 3.69(2H, s), 6.60(1H, s), 7.20(2H, m), 7.60(1H, s)

API MS(m/e) = 529 [M+1]

58-4) 4-(2-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯的合成

将 0.7g (1.33mmol) 制备例 58-3) 所得化合物溶于 50ml N,N-二甲基甲酰胺, 向其中加入 0.16g (3.0eq) 氯化钠。将混合物搅拌 3 小时。

在减压下除去溶剂，残余物然后经过硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯= 1/4 (v/v)），得到 0.1g 标题化合物，收率 15%。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 1.53(9H, s), 2.49(2H, m), 3.42(2H, t), 3.80(4H, m), 6.90(1H, s), 7.44(2H, m), 7.67(1H, s)  
API MS(m/e) = 493 [M+1]

实施例 59 N-[5-(1,1-二氧化-1λ<sup>6</sup>-异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-4-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]苯基乙酰胺(59)的合成

59-1) 2-(2-乙氧基乙氧基)乙基 4-甲基苯磺酸酯的合成

将 432mg (3.22mmol) 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶于 40ml 二氯甲烷，向其中加入 0.6ml (4.19mmol) 三乙胺和 614mg (3.22mmol) 对-甲苯磺酰氯。将混合物在室温下搅拌 15 小时。在减压下除去溶剂后，向其中加入 40ml 水。混合物用 30ml 乙酸乙酯萃取。在减压下除去溶剂，得到 760mg (2.64mmol) 标题化合物，收率 82%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.20(3H, t), 2.35(3H, s), 3.35(2H, q), 3.52(2H, t), 3.57-3.60(4H, m), 4.08(2H, t), 7.33(2H, d), 7.78(2H, d)  
FAB MS(m/e) = 289 [M+1]

59-2) 2-4-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]苯乙酸的合成

将 281mg (0.97mmol) 实施例 59-1) 所得化合物和 162mg (0.971mmol) 4-羟基苯乙酸甲酯溶于 30ml N,N-二甲基甲酰胺，然后向其中加入 58mg (1.44mmol) 氯化钠(60%)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后，向其中加入 3ml 甲醇。在减压下除去溶剂，向其中加入 40ml 水。混合物用 30ml 乙酸乙酯萃取。在减压下除去溶剂，残余物然后经过硅胶柱色谱纯化，得到 64mg (0.239mmol) 标题化合物，收率 24%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.21(3H, t), 3.34(2H, q), 3.51(2H, t), 3.57-3.61(4H, m), 3.82(2H, s), 4.06(2H, t), 6.86(2H, d), 7.17(2H, d)  
FAB MS(m/e) = 269 [M+1]

59-3) N-[5-(1,1-二氧化-1λ<sup>6</sup>-异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-

## 基]-2-4-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]苯基乙酰胺的合成

将60mg (0.224mmol) 实施例59-2所得化合物溶于15ml 二氯甲烷, 然后向其中加入0.005ml N,N-二甲基甲酰胺和0.05ml (0.685mmol) 亚硫酸氯。将混合物搅拌1小时。在减压下除去溶剂和未反应的亚硫酸氯。将残余物溶于15ml 四氢呋喃, 向其中加入79mg (0.203mmol) 制备例1所得化合物。将混合物加热至回流2小时。冷却至室温后, 加入1ml (2mmol) 2N 氢氧化钠水溶液, 将混合物在室温下搅拌10小时。反应完成后, 浓缩混合物, 加入30ml 水。混合物用20ml 乙酸乙酯萃取, 然后再次浓缩。经过硅胶柱色谱分离37mg (0.074mmol, 收率36%) 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1.20(3H, t), 2.51(2H, t), 3.32(2H, q), 3.52(2H, t), 3.62-3.87(10H, m), 4.15(2H, t), 6.90(2H, d), 7.27(2H, d), 7.50(1H, d), 7.76(1H, d), 7.82(1H, s), 9.80(1H, s)

FAB MS(m/e) = 503 [M+1]

实施例60 2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(60)的合成

将0.1g (0.203mmol) 实施例58所得化合物溶于15ml 二氯甲烷, 然后向其中加入6ml 三氟乙酸。将混合物在室温下搅拌2小时。在减压下除去溶剂, 得到40mg 标题化合物, 收率50%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.50(2H, m), 3.42(2H, t), 3.70(2H, s), 3.80(2H, t), 6.45(1H, s), 7.46(2H, m), 7.70(1H, s)

ESI MS(m/e) = 393 [M+1]

实施例61 2-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-1-基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(61)的合成

使用4-(4-溴苯基)咪唑代替苯并咪唑, 按照与实施例41相同的程序得到10mg 标题化合物, 收率10%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.47(2H, m), 3.39(2H, t), 3.77(2H, t), 5.05(2H, s), 7.43(2H, s), 7.46(2H, d), 7.52(1H, s), 7.60(2H, d), 7.69(1H, s), 7.75(1H, s)

ESI MS(m/e) = 515 [M+1]

实施例 62 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-萘基)-1H-咪唑-1-基]乙酰胺 (62) 的合成

使用 4-(2-萘基)咪唑代替苯并咪唑,按照与实施例 41 相同的程序得到 20mg 标题化合物,收率 21%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.42(2H, m), 3.34(2H, t), 3.72(2H, t), 4.96(2H, s), 7.38(4H, m), 7.51(1H, m), 7.77(6H, m), 8.16(1H, s)

ESI MS(m/e) = 487 [M+1]

实施例 63 2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-1-基)-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺 (63) 的合成

使用 4-([1,1'-联苯]-4-基)咪唑代替苯并咪唑,按照与实施例 41 相同的程序得到 15mg 标题化合物,收率 10%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.48(2H, m), 3.36(2H, t), 3.76(2H, t), 4.95(2H, s), 7.29(1H, m), 7.39(3H, m), 7.45(1H, d), 7.59(5H, m), 7.70(2H, d), 7.77(2H, d)

ESI MS(m/e) = 513 [M+1]

实施例 64 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[2-(乙氧基)-1,3-噻唑-4-基]乙酰胺 (64) 的合成

实施例 65 2-[2-(二乙氧基)-1,3-噻唑-4-基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺 (65) 的合成

将 36mg (0.092mmol) 实施例 60 所得化合物溶于 15ml N,N-二甲基甲酰胺,然后向其中加入 0.016ml (3.0eq) 乙醛和 40mg 三乙酰氧基硼氢化钠 40mg。将混合物搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂,残余物然后经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=19/1 (v/v)),得到 2mg 实施例 64 化合物,收率 5%,和 3mg 实施例 65 化合物,收率 7%。

实施例 64 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[2-(乙氧基)-1,3-噻唑-4-基]乙酰胺

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  1.25(3H, t), 2.52(2H, m), 3.29(2H, m), 3.40(2H, t), 3.66(2H, s), 3.81(2H, t), 6.36(1H, s), 7.42(2H, m), 7.73(1H, s)

API MS(m/e) = 421 [M+1]

实施例 65 2-[2-(二乙氧基)-1,3-噻唑-4-基]-N-[5-(1,1-二氧代

### -1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+ CD<sub>3</sub>OD, ppm):  $\delta$  1.24(6H, m), 2.53(2H, m), 3.30(2H, m), 3.40(2H, t) 3.40(2H, m), 3.81(2H, t), 4.39(2H, s), 6.38(1H, d), 7.43(2H, m), 7.71(1H, d)

ESI MS(m/e) = 449 [M+1]

实施例 66 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基苯基)乙酰胺 (66) 的合成

使用 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙醇代替 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇, 按照与实施例 59 相同的程序得到 68mg (0.128mmol) 标题化合物, 收率 34%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$  2.51(2H, t), 3.22(3H, s), 3.32-3.81(16H, m), 4.15(2H, t), 6.91(2H, d), 7.29(2H, d), 7.40(1H, d), 7.44(1H, d), 7.53(1H, s), 10.50(1H, s)

FAB MS(m/e) = 533 [M+1]

实施例 67 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-乙氧基-3-硝基苯基)乙酰胺 (67) 的合成

#### 67-1) 4-乙氧基-3-硝基苯乙酸的合成

将 1.08g (6.0mmol) 4-乙氧基苯乙酸溶于 12ml 乙酸酐, 然后向其中加入 1.45g (6.0mmol) 硝酸铜。将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。所得混合物用乙酸乙酯萃取, 然后用水洗涤三次。在减压下除去溶剂, 残余物然后经过硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 95/5 (v/v)), 得到 1.30mg 标题化合物, 收率 94%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  1.44(3H, t), 3.62(2H, s), 4.16(2H, q), 7.02(1H, d), 7.41(1H, d) 7.73(1H, s)

ESI MS(m/e) = 224 [M+1]

#### 67-2) 4-乙氧基-3-硝基苯乙酰氯的合成

将 153mg (0.68mmol) 实施例 67-1 所得化合物溶于二氯甲烷, 然后向其中加入 0.15ml (2.04mmol) 亚硫酸氯。将混合物搅拌 2 小时。在减压下除去溶剂, 定量得到标题化合物。

67-3) N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(4-乙氧基-3-硝基苯基)乙酰胺的合成

使用实施例 67-2 所得化合物代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到 190mg 标题化合物, 收率 79%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  1.34(3H, t), 2.39(2H, m), 2.04(2H, t), 3.46(2H, t), 3.68(2H, t), 3.78(2H, s), 4.21(2H, q), 7.34(1H, d), 7.35(1H, d), 7.47(1H, d), 7.56(1H, s), 7.63(1H, d), 7.87(1H, s), 10.65(1H, s)

ESI MS(m/e) = 460 [M+1]

实施例 68 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-(2-甲基苯基)乙酰胺 (68) 的合成

使用 (2-甲基苯基) 乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到 32mg 标题化合物, 收率 64%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  2.23(3H, s), 2.39(2H, m), 3.46(2H, t), 3.68(2H, t), 3.77(2H, s), 7.17(3H, m), 7.31(2H, m), 7.34(1H, d), 7.46(1H, d), 7.58(1H, s), 10.58(1H, s)

ESI MS(m/e) = 385 [M+1]

实施例 69 N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-[3-(乙氧基)苯基]乙酰胺 (69) 的合成

将 30mg (0.78mmol) 实施例 21 所得化合物加入到 5ml N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 10mg (0.234mmol) 乙醛、50mg (0.234mmol) 三乙氧基硼氢化钠和 14mg (0.234mmol) 冰乙酸。将混合物搅拌 15 小时。在减压下除去溶剂后, 加入乙酸乙酯和水。用 1N 氢氧化钠水溶液碱化后, 收集乙酸乙酯层, 用水洗涤三次。在减压下除去溶剂, 残余物然后经过硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到 10mg 标题化合物, 收率 31%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1.18(3H, t), 2.39(2H, m), 3.04(2H, q), 3.61(2H, t), 3.64(2H, s), 6.47(1H, d), 6.54(1H, s), 6.63(1H, d), 7.03(1H, d), 7.10(1H, t), 7.25(1H, s), 7.60(1H, s), 8.58(1H, s)

ESI MS(m/e) = 414 [M+1]

实施例 70 2-[3-(二乙氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻

### 噻烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺(70)的合成

在实施例 69 中用乙酸乙酯萃取的化合物经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到 3mg 标题化合物, 收率 9%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1.15(6H, t), 2.48(2H, m), 3.35(6H, m), 3.74(2H, s), 3.76(2H, t), 6.62(3H, m), 7.21(2H, d), 7.42(1H, d), 7.76(1H, s), 8.07(1H, s)

ESI MS(m/e) = 442 [M+1]

### 实施例 71 2-(3,5-二甲氧基苯基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻噻烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺(71)的合成

使用 3,5-二甲氧基苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到 50mg 标题化合物, 收率 89%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  2.40(2H, m), 3.46(2H, t), 3.64(2H, s), 3.68(2H, t), 3.74(6H, s), 5.75(1H, s), 6.40(1H, s), 6.57(1H, s), 7.35(1H, d), 7.46(1H, d), 7.55(1H, s), 10.57(1H, s)

ESI MS(m/e) = 431 [M+1]

### 实施例 72 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻噻烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-(乙氨基)苯基]乙酰胺(72)的合成

将 15mg (0.039mmol) 实施例 21 所得化合物溶于 5ml N,N-二甲基甲酰胺, 加入 5mg (0.117mmol) 乙醛、25mg (0.117mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠和 7mg (0.117mmol) 冰乙酸。搅拌 15 小时后, 在减压下除去溶剂, 向残余物加入乙酸乙酯和水。用 1N 氢氧化钠水溶液碱化后, 收集乙酸乙酯层, 用水洗涤三次。在减压下除去溶剂, 残余物然后经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到 5mg 标题化合物, 收率 31%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  1.14(3H, t), 2.39(2H, m), 3.01(2H, m), 3.46(2H, t), 3.52(2H, s), 3.67(2H, t), 5.39(1H, s), 6.52(2H, d), 7.09(2H, d), 7.34(1H, d), 7.45(1H, d), 7.54(1H, s), 10.44(1H, s)

ESI MS(m/e) = 414 [M+1]

### 实施例 73 2-[4-(二乙氨基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻噻烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺(73)的合成

在实施例 73 中用乙酸乙酯萃取的化合物经过硅胶柱色谱纯化(洗

脱剂：乙酸乙酯），得到 1mg 标题化合物，收率 6%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  1.11(6H, t), 2.58(2H, m), 3.31(4H, q), 3.35(2H, t), 3.65(2H, s), 3.79(2H, t), 6.65(2H, d), 7.16(2H, d), 7.32(1H, d), 7.44(1H, d), 7.75(1H, s)

ESI MS(m/e) = 442 [M+1]

实施例 74 2-(3-氯-4-乙氧基苯基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(74)的合成

使用 3-氯-4-乙氧基苯乙酰氯代替 3-氯苯乙酰氯，按照与实施例 2 相同的程序得到 47mg 标题化合物，收率 81%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm):  $\delta$  1.35(3H, t), 2.40(2H, m), 3.46(2H, t), 3.67(2H, s), 3.68(2H, t), 4.10(2H, q), 7.11(1H, d), 7.35(1H, d), 7.43(1H, s), 7.46(2H, d), 7.55(1H, s), 10.59(1H, s)

ESI MS(m/e) = 449 [M+1]

实施例 75 2-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(75)的合成

75-1) 2-羟基乙基氨基甲酸苄基酯的合成

将 944mg (15.46mmol) 2-氨基乙醇溶于 50ml 二氯甲烷，然后向其中加入 1.8ml (12.88mmol) 氯甲酸苄基酯和 2.7ml (19.32mmol) 三乙胺。反应完成后，浓缩混合物，加入 50ml 水，得到白色固体。过滤所得白色固体，干燥，得到 1.94g (9.93mmol) 标题化合物，收率 77%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  3.34(2H, t), 3.71(2H, t), 5.10(2H, s), 7.35-7.39(5H, m)

FAB MS(m/e) = 196 [M+1]

75-2) 2-[4-(2-[(苄氧基)羰基]氨基乙氧基)苯基]乙酸甲酯的合成

将 950mg (4.87mmol) 实施例 75-1 所得化合物和 809mg (4.87mmol) 4-羟基苯乙酸甲酯溶于 70ml 四氢呋喃，然后向其中加入 0.84ml (5.35mmol) 偶氮二羧酸二乙酯和 1.4g (5.35mmol) 三苯膦。将混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后，在减压下除去溶剂。向残余物加入

40ml 二乙醚生成沉淀。将混合物搅拌 30 分钟，过滤。滤液经过硅胶柱色谱纯化，得到 1.28g (3.73mmol) 标题化合物，收率 77%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  3.54(3H, s), 3.59(2H, t), 3.67(2H, s), 4.01(2H, t), 5.10(2H, s), 6.82(2H, d), 7.17(2H, d), 7.35-7.39(5H, m)

FAB MS(m/e) = 344 [M+1]

#### 75-3) 2-[4-(2-[(苄氧基)羰基]氨基乙氧基)苯基]乙酸的合成

将 1.27g (3.70mmol) 实施例 75-2 所得化合物溶于由 30ml 四氢呋喃、10ml 甲醇与 10ml 水组成的溶液，然后向其中加入 233mg (5.55mmol) 氢氧化锂。将混合物在室温下搅拌 15 小时。反应完成后，浓缩混合物，向其中加入 70ml 水。用 1N 盐酸水溶液调节混合物的 pH 为 3，得到白色固体。过滤所得固体，用水洗涤，干燥，得到 730mg (2.22mmol) 标题化合物，收率 60%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  3.60(2H, t), 3.71(2H, s), 4.05(2H, t), 5.10(2H, s), 6.82(2H, d), 7.17(2H, d), 7.35-7.39(5H, m)

FAB MS(m/e) = 330 [M+1]

#### 75-4) 3-(2-[4-(2-[(苄氧基)羰基]氨基乙氧基)苯基]乙酰氨基)-5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸苄基酯的合成

将 127mg (0.386mmol) 实施例 75-3 所得化合物溶于 20ml 二氯甲烷，然后向其中加入 0.001ml N,N-二甲基甲酰胺和 0.05ml (0.685mmol) 亚硫酸氯。将混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后，浓缩混合物，溶于 20ml 四氢呋喃。向其中加入 99mg (0.257mmol) 制备例 1 所得化合物，将所形成的混合物加热至回流 2 小时。反应完成后，加入 30ml 水，混合物用 20ml 乙酸乙酯萃取。除去溶剂后，浓缩，残余物经过硅胶柱色谱纯化，得到 170mg (0.243mmol) 标题化合物，收率 95%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  2.53(2H, t), 3.39(2H, t), 3.60(2H, t), 3.71(2H, s), 3.83(2H, t), 4.05(2H, t), 5.11(2H, s), 5.47(2H, s), 6.85(2H, d), 7.20(2H, d), 7.31-7.40(10H, m), 7.38-7.40(2H, m), 7.66(1H, d), 8.11(1H, s)

FAB MS(m/e) = 698 [M+1]

75-5) 2-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺的合成

将 82mg (0.118mmol) 实施例 75-4 所得化合物溶于 20ml 甲醇与 10ml 二氯甲烷的溶液, 向其中加入催化量的吸附钯的活性炭(10%)。将混合物在氢气氛下搅拌 2 小时。反应完成后, 通过 C 盐过滤产物。在减压下除去溶剂, 得到 32mg (0.075mmol) 标题化合物, 收率 63%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.50(2H, t), 3.30(2H, t), 3.34(2H, t), 3.43(2H, t), 3.78(2H, s), 4.05(2H, t), 6.95(2H, d), 7.34(2H, d), 7.40-7.52(2H, m), 7.66(1H, d)

FAB MS(m/e) = 430 [M+1]

实施例 76 2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺(76)的合成

将 40mg (0.102mmol) 实施例 60 所得化合物溶于 5ml N,N-二甲基甲酰胺后, 加入 0.01ml (1.5eq) 乙酸、33mg (1.7eq) 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 32mg (2.3eq) 羟基苯并三唑。将混合物搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂, 残余物然后经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇= 93/7 (v/v)), 得到 5mg 标题化合物, 收率 11%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.53(2H, m), 2.66(3H, s), 3.42(2H, t), 3.67(2H, s), 3.83(2H, t), 6.35(1H, s), 7.52(1H, dd), 7.84(1H, s), 8.32(1H, d)

ESI MS(m/e) = 435 [M+1]

实施例 77 2-(2-[4-(苄氧基)苄基]氨基-1,3-噻唑-4-基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺(77)的合成

77-1) 2-[2-([4-(苄氧基)苄基]亚甲氨基)-1,3-噻唑-4-基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-咪唑-3-基]乙酰胺的合成

将 50mg (0.128mmol) 实施例 60 所得化合物溶于 8ml N,N-二甲基甲酰胺后, 加入 81mg (3.0eq) 4-苄氧基苯甲醛、0.1g (4eq) 三乙酰氧基硼氢化钠和 0.4ml (5eq) 乙酸。将混合物搅拌 12 小时。在减压下

除去溶剂，残余物然后经过硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=93/7 (v/v)），得到 20mg 标题化合物，收率 26%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.16(2H, m), 3.03(2H, t), 3.49(2H, t), 3.64(2H, s), 4.87(2H, s), 6.79(1H, d), 6.91(1H, s), 7.11(6H, m), 7.40(1H, s), 7.64(1H, d), 8.59(1H, s)

API MS(m/e) = 587 [M+1]

77-2) 2-(2-[4-(苄氧基)苄基]氨基-1,3-噻唑-4-基)-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺的合成

将 20mg (0.034mmol) 实施例 77-1 所得化合物溶于 20ml 甲醇，然后向其中加入 60mg 硼氢化钠。搅拌 3.5 小时后，在减压下除去溶剂。过滤因除去溶剂而生成的沉淀，定量得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.45(2H, m), 3.35(2H, t), 3.68(2H, s), 3.75(2H, t), 4.08(2H, m), 4.40(2H, s), 4.94(2H, s), 6.38(1H, s), 6.83(2H, d), 7.25(3H, m), 7.32(2H, m), 7.36(2H, m), 7.44(2H, m), 7.66(1H, s)

API MS(m/e) = 589 [M+1]

实施例 78 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-(3-乙氧基苄基)乙酰胺 (78) 的合成

使用 3-乙氧基苄乙酰氯代替 3-氯苄乙酰氯，按照与实施例 2 相同的程序得到 40mg 标题化合物，收率 48%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  1.32(3H, t), 2.40(2H, m), 3.46(2H, t), 3.68(4H, m), 4.03(2H, q), 6.81(1H, d), 6.94(1H, d), 6.95(1H, s), 7.24(1H, t), 7.35(1H, d), 7.46(1H, d), 7.55(1H, s), 10.59(1H, s)

ESI MS(m/e) = 415 [M+1]

实施例 79 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡啶-3-基]-2-[4-乙氧基-3-(4-吗啉基磺酰基)苄基]乙酰胺 (79) 的合成

79-1) 2-[3-(氯磺酰基)-4-乙氧基苄基]乙酸乙酯的合成

在 0°C 下向 0.2ml (3.0mmol) 氯硫酸滴加 208mg (1.0mmol) 2-(4-乙氧基苄基)乙酸乙酯后，使混合物温热至室温，搅拌 1 小时，然后倒

入冰水中。所得物用乙酸乙酯萃取后，所萃取的乙酸乙酯溶液用水洗涤三次。在减压下除去溶剂，得到 110mg 标题化合物，收率 34%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1.26(3H, t), 1.53(3H, t), 3.60(2H, s), 4.16(2H, q), 4.27(2H, q), 7.05(1H, d), 7.58(1H, d), 7.84(1H, s)

#### 79-2) 2-[4-乙氧基-3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]乙酸乙酯的合成

将 107mg (0.35mmol) 实施例 79-1 所得化合物溶于二氯甲烷，然后向其中加入 61mg (0.7mmol) 吗啉和 71mg (0.7mmol) 三乙胺。将混合物搅拌 1 小时。在减压下除去溶剂。残余物用乙酸乙酯萃取后，所萃取的乙酸乙酯溶液用水洗涤三次。在减压下除去溶剂，残余物然后经过硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：己烷/乙酸乙酯=1/1 (v/v)），得到 106mg 标题化合物，收率 85%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1.24(3H, t), 1.46(3H, t), 3.24(4H, t), 3.57(2H, s), 3.71(4H, t), 4.14(4H, q), 6.95(1H, d), 7.42(1H, d), 7.77(1H, s)

ESI MS(m/e) = 358 [M+1]

#### 79-3) 2-[4-乙氧基-3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]乙酸乙酯的合成

将 103mg (0.288mmol) 实施例 79-2 所得化合物溶于 3ml 四氢呋喃/1ml 甲醇/1ml 水的溶液，然后向其中加入 35mg (0.864mmol) 氢氧化锂。将混合物在室温下搅拌 1 小时。在减压下除去溶剂后，向其中加入 1N HCl 水溶液，调节 pH 为 3。所得混合物用乙酸乙酯萃取后，所萃取的乙酸乙酯溶液用水洗涤三次。在减压下除去溶剂，得到 94mg 标题化合物，收率 99%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1.45(3H, t), 3.24(4H, t), 3.61(2H, s), 3.70(4H, t), 4.14(2H, q), 6.96(1H, d), 7.42(1H, d), 7.76(1H, s)

ESI MS(m/e) = 330 [M+1]

#### 79-4) 乙基 2-[4-乙氧基-3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]乙酰氯的合成

将 94mg (0.28mmol) 实施例 79-3 所得化合物溶于二氯甲烷，然后向其中加入 100mg (0.84mmol) 亚硫酸氯。将混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压下除去溶剂，定量得到标题化合物。

#### 79-5) N-[5-(1,1-二氧代- $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-

### 基]-2-[4-乙氧基-3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]乙酰胺的合成

使用实施例 79-4 所得化合物代替 3-氯苯乙酰氯, 按照与实施例 2 相同的程序得到 80mg 标题化合物, 收率 70%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  1.36(3H, t), 2.39(2H, m), 3.09(4H, t), 3.46(2H, t), 3.59(4H, t), 3.68(2H, t), 3.74(2H, s), 4.16(2H, q), 7.24(1H, d), 7.35(1H, d), 7.46(1H, d), 7.54(1H, s), 7.62(1H, d), 7.79(1H, s), 10.66(1H, s)

ESI MS(m/e) = 564 [M+1]

### 实施例 80 2-[3-(氨基磺酰基)-4-乙氧基苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺 (80) 的合成

80-1) 5-(2-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]氨基-2-氧代乙基)-2-乙氧基苯磺酰氯

在 0°C 下向 0.2ml 氯硫酸滴加 20mg (0.048mmol) 实施例 42 所得化合物。搅拌 10 分钟后, 将混合物倒入冰水中。所得物用乙酸乙酯萃取, 所萃取的乙酸乙酯溶液然后用水洗涤三次。在减压下蒸发除去溶剂, 残余物然后经过硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到 3mg 标题化合物, 收率 12%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  1.30(3H, t), 2.39(2H, m), 3.45(2H, t), 3.68(2H, t), 3.72(2H, s), 4.02(2H, q), 6.93(2H, d), 7.28(1H, d), 7.35(1H, d), 7.45(1H, d), 7.49(1H, s), 7.76(1H, s), 10.61(1H, s)

### 80-2) 2-[3-(氨基磺酰基)-4-乙氧基苯基]-N-[5-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺的合成

将 10mg (0.019mmol) 实施例 80-1 所得化合物溶于 5ml 乙腈, 然后向其中加入 0.1ml 氨水。将混合物搅拌 2 小时。所得物用乙酸乙酯萃取, 所萃取的乙酸乙酯溶液然后用水洗涤三次。在减压下蒸发除去溶剂后, 残余物用二乙醚处理, 得到 5mg 标题化合物, 为固体, 收率 56%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  1.37(3H, t), 2.39(2H, m), 3.45(2H, t), 3.68(2H, t), 3.72(2H, s), 4.20(2H, q), 6.90(2H, s), 7.19(1H, d), 7.35(1H, d), 7.46(1H, d), 7.54(1H, d), 7.55(1H, s), 7.80(1H, s), 10.67(1H, s)

ESI MS(m/e) = 494 [M+1]

实施例 81 N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-2-4-乙氧基-3-[(4-甲基-1-哌嗪基)磺酰基]苯基乙酰胺(81)的合成

将 7mg (0.014mmol) 实施例 80-1 所得化合物溶于 5ml 二氯甲烷, 然后向其中加入 0.1ml N-甲基哌嗪。将混合物搅拌 15 小时。所得物用乙酸乙酯萃取, 所萃取的乙酸乙酯溶液然后用水洗涤三次。在减压下蒸发除去溶剂后, 残余物经过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲烷=9:1), 得到 2mg 标题化合物, 收率 25%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1.42(3H, t), 2.28(3H, s), 2.44(4H, br), 2.49(2H, m), 3.28(4H, br), 3.39(2H, t), 3.72(2H, s), 3.74(2H, t), 4.05(2H, q), 6.90(1H, d), 7.19(1H, d), 7.38(1H, d), 7.47(1H, d), 7.57(1H, s), 7.89(1H, s), 8.66(1H, s)

ESI MS(m/e) = 577 [M+1]

实施例 82 2-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(82)的合成

82-1) 2-羟基乙基氨基甲酸苄基酯的合成

将 944mg (15.46mmol) 2-氨基乙醇溶于 50ml 二氯甲烷, 然后向其中加入 1.8ml (12.88mmol) 氯甲酸苄基酯和 2.7ml (19.32mmol) 三乙胺。将混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后, 浓缩混合物, 向其中加入 50ml 水, 得到白色固体。过滤所得白色固体, 干燥, 得到 1.94g (9.93mmol) 标题化合物, 收率 77%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  3.34(2H, t), 3.71(2H, t), 5.10(2H, s), 7.35-7.39(5H, m)

FAB MS(m/e) = 196 [M+1]

82-2) 2-[4-(2-[(苄氧基)羰基]氨基乙氧基)苯基]乙酸甲酯的合成

将 950mg (4.87mmol) 实施例 82-1 所得化合物和 809mg (4.87mmol) 4-羟基苯乙酸甲酯溶于 70ml 四氢呋喃, 然后向其中加入 0.84ml (5.35mmol) 偶氮二羧酸二乙酯和 1.4g (5.35mmol) 三苯膦。将混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后, 浓缩混合物, 向其中加入 40ml 二乙醚。将混合物搅拌 30 分钟, 过滤所得沉淀。滤液经过硅胶柱色谱纯

化, 得到 1.28g (3.73mmol) 标题化合物, 收率 77%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  3.54(3H, s), 3.59(2H, t), 3.67(2H, s), 4.01(2H, t), 5.10(2H, s), 6.82(2H, d), 7.17(2H, d), 7.35-7.39(5H, m)

FAB MS(m/e) = 344 [M+1]

### 82-3) 2-[4-(2-[(苄氧基)羰基]氨基乙氧基)苯基]乙酸的合成

将 1.27g (3.70mmol) 实施例 82-2 所得化合物溶于由 30ml 四氢呋喃、10ml 甲醇与 10ml 水组成的溶液, 然后向其中加入 233mg (5.55mmol) 氢氧化锂。将混合物在室温下搅拌 15 小时。反应完成后, 浓缩混合物, 向其中加入 70ml 水。用 1N 盐酸水溶液调节混合物的 pH 为 3, 得到白色固体。过滤所得固体, 用水洗涤, 得到 730mg (2.22mmol) 标题化合物, 收率 60%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  3.60(2H, t), 3.71(2H, s), 4.05(2H, t), 5.10(2H, s), 6.82(2H, d), 7.17(2H, d), 7.35-7.39(5H, m)

FAB MS(m/e) = 330 [M+1]

### 82-4) 3-(2-[4-(2-[(苄氧基)羰基]氨基乙氧基)苯基]乙酰氨基)-5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸苄基酯的合成

将 127mg (0.386mmol) 实施例 82-3 所得化合物溶于 20ml 二氯甲烷, 然后向其中加入 0.001ml N,N-二甲基甲酰胺和 0.05ml (0.685mmol) 亚硫酸氯。将混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后, 浓缩混合物, 将残余物溶于 20ml 四氢呋喃。向其中加入 99mg (0.257mmol) 制备例 1 所得化合物, 将所形成的混合物加热至回流 2 小时。在减压下除去溶剂后, 向其中加入 30ml 水, 混合物然后用乙酸乙酯萃取。在减压下除去溶剂后, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 得到 170mg (0.243mmol) 标题化合物, 收率 95%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  2.53(2H, t), 3.39(2H, t), 3.60(2H, t), 3.71(2H, s), 3.83(2H, t), 4.05(2H, t), 5.11(2H, s), 5.47(2H, s), 6.85(2H, d), 7.20(2H, d), 7.31-7.40(10H, m), 7.38-7.40(2H, m), 7.66(1H, d), 8.11(1H, s)

FAB MS(m/e) = 698 [M+1]

82-5) 2-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-N-[5-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -异噻唑烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺的合成

将 82mg (0.118mmol) 实施例 82-4 所得化合物溶于 20ml 甲醇与 10ml 二氯甲烷的溶液, 向其中加入催化量的吸附钨的活性炭(10%)。将混合物在氢气氛下搅拌 2 小时。反应完成后, 通过 C 盐过滤混合物。在减压下除去溶剂, 得到 32mg (0.075mmol) 标题化合物, 收率 63%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  2.50(2H, t), 3.30(2H, t), 3.34(2H, t), 3.43(2H, t), 3.78(2H, s), 4.05(2H, t), 6.95(2H, d), 7.34(2H, d), 7.40-7.52(2H, m), 7.66(1H, d)

FAB MS(m/e) = 430 [M+1]

实验例: CDK 2 和 CDK 4 抑制活性

关于 CDK 2 和 CDK 4 蛋白质的抑制作用, 分别按照 Kitagawa 的方法 (Kitagawa, M. 等, *Oncogene* (致癌基因), 9: 2549, 1994) 和 Carlson 的方法 (Carlson, B. A. 等, *Cancer Research* (癌症研究), 56: 2473, 1996) 进行分析实验。从用表达 CDK2 基因的杆状病毒和表达细胞周期蛋白 A 基因的杆状病毒共同感染的蠕虫细胞提取物或从中纯化的活性酶得到 CDK2 酶。还从用表达 CDK4 基因的杆状病毒和表达细胞周期蛋白 D1 基因的杆状病毒共同感染的蠕虫细胞提取物得到 CDK4。使用组蛋白 H1 或 Rb 蛋白作为 CDK2 的底物, 使用 Rb 蛋白作为 CDK4 的底物。使用适量 CDK2/细胞周期蛋白 A 或 CDK4/细胞周期蛋白 D1 稀释的每种浓度化合物与底物蛋白和 [ $\gamma$ - $^{32}\text{P}$  标记的]ATP 反应, 然后分离底物, 测定底物中的放射活性。

根据本发明的抑制剂对每种酶活性的抑制能力以  $\text{IC}_{50}$  值表示, 这是按照上述方法测定的。结果显示在下表 1 中。

[表 1]

化合物号	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物号	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物号	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	<0.05	<10	29	<0.05	<10	57	<100	<1000
2	<0.05	<10	30	<10	<10	58	<0.1	<10
3	<0.1	<10	31	<10	<10	59	<0.1	<10
4	<0.05	<10	32	<10	<10	60	<0.5	<100
5	<0.5	>10	33	<0.05	<10	61	<0.1	<10
6	<0.05	<10	34	<0.05	<10	62	<0.05	<10
7	<0.05	<10	35	<0.1	<10	63	<0.5	<100
8	<0.05	<10	36	<0.05	<10	64	<0.5	<100
9	<0.05	<10	37	<0.1	<10	65	<0.5	<100
10	<0.05	<10	38	<0.1	<10	66	<0.1	<10
11	<0.05	<10	39	<0.05	<10	67	<0.05	<10
12	<0.05	<10	40	<1.0	<100	68	<0.1	<10
13	<10	<100	41	<0.05	<100	69	<0.5	<50
14	<10	<100	42	<0.05	<10	70	<0.5	<50
15	<0.05	<10	43	<0.1	<10	71	<0.05	<10
16	<0.05	<10	44	<0.1	<10	72	<0.05	<10
17	<0.05	<10	45	<0.05	<10	73	<0.05	<10
18	<0.05	<10	46	<1.0	<100	74	<0.1	<50
19	>100	>100	47	<0.05	<10	75	<0.1	<50
20	<0.05	<10	48	<0.5	<10	76	<10	<100
21	<0.05	<10	49	<1.0	<100	77	<10	<100
22	<50	<50	50	<10	<100	78	<0.05	<10
23	<100	>100	51	<10	<100	79	<1.0	<100
24	<0.05	<10	52	<10	<100	80	<1.0	<100
25	<1	<10	53	<10	<100	81	<1.0	<100
26	<0.05	<10	54	<0.1	<10	82	<1.0	<100
27	<0.05	<10	55	<100	<1000			
28	<0.05	<10	56	<100	<1000			