



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101589024 B

(45) 授权公告日 2014. 01. 01

(21) 申请号 200780043350. 4

(22) 申请日 2007. 09. 28

(30) 优先权数据

0619325. 4 2006. 09. 30 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 05. 22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2007/003698 2007. 09. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/038018 EN 2008. 04. 03

(73) 专利权人 斯特拉斯克莱德大学

地址 英国格拉斯哥

(72) 发明人 A·哈拉夫 C·萨克林 R·韦

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

11314

代理人 程伟

(56) 对比文件

W0 03/059881 A2, 2003. 07. 24,

Zhi-Fu Tao et al. Highly Cooperative DNA Dialkylation by the Homodimer of Imidazole-Pyrrole Diamide-CPI Conjugate with Vinyl Linker. 《J. Am. Chem. Soc. 》. 2000, 第 122 卷

Toshikaza Bando et al. Highly Efficient Sequence-Specific DNA interstrand Cross-Linking by Pyrrole/imidazole CPI Conjugates. 《J. AM. CHEM. SOC. 》. 2003, 第 125 卷

审查员 宋增锋

(51) Int. Cl.

C07D 207/34 (2006. 01)

C07D 403/12 (2006. 01)

C07D 403/14 (2006. 01)

C07D 409/14 (2006. 01)

A61K 31/4025 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

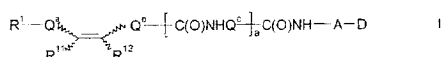
权利要求书5页 说明书56页

(54) 发明名称

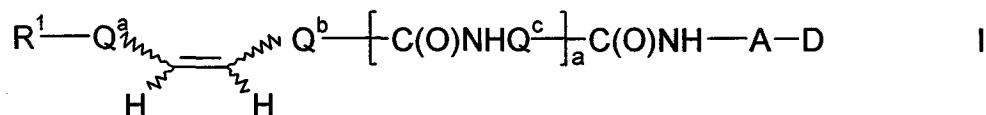
小沟结合物

(57) 摘要

本发明提供通式 I 的化合物, 或它的药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R¹、R¹¹、R¹²、Q^a、X、Q^b、Q^c、A 和 D 如说明书中定义, 该化合物、盐或溶剂化物结合到 DNA 的小沟。



1. 通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐：



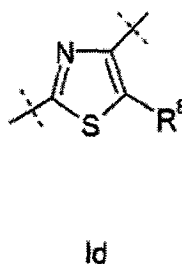
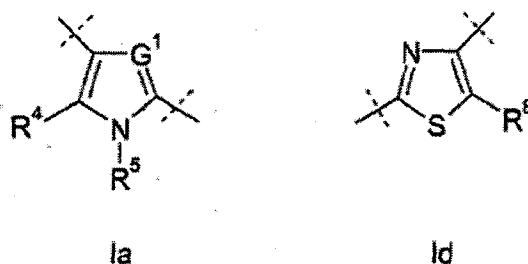
其中

波形线表示反式立体化学；

R¹-Q^a 代表甲氧苯基、喹啉基、1- 甲基 -2- 吡咯基、吡啶基、萘基、1,2,3- 苯并三唑氧基、喹啉基、甲硫苯基、硝基苯基或氯喹啉基；

Q^b 代表苯基、吡啶基、喹啉基或者 Ia 或 Id 的结构片段,其中 G¹ 代表 CH,R⁴ 代表 H,R⁵ 代表甲基,以及 R⁸ 代表 H;

Q^c 代表 Ia 或 Id 的结构片段,其中 G¹ 代表 CH, R⁴ 代表 H, R⁵ 代表甲基,以及 R⁸ 代表 C₁₋₁₂ 烷基;



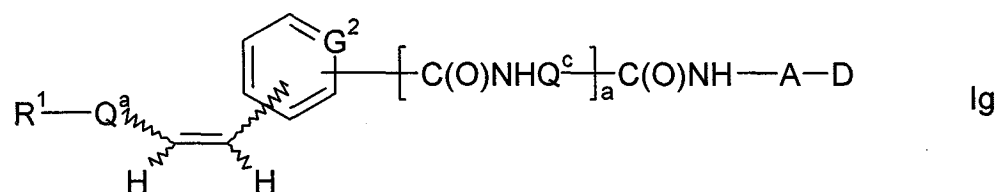
a 代表 2；

A 代表 C_{2-6} 亚烷基 ; 以及

D 代表 4-吗啉基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

条件是当 R^1-Q^a 代表 1- 甲基 -2- 吡咯基时, Q^b 不为 Ia 的结构片段 ; 以及当 Q^b 代表 Ia 的结构片段时, R^1-Q^a 不为 1- 甲基 -2- 吡咯基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其是通式 Ig 的化合物:

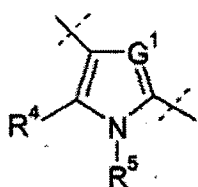


其中

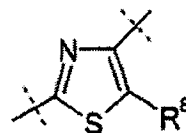
波形线表示反式立体化学；

R¹-Q^a 代表甲氧苯基、喹啉基、1- 甲基 -2- 吡咯基、吡啶基、萘基、1,2,3- 苯并三唑氧基、喹啉基、甲硫苯基、硝基苯基或氯喹啉基；

Q^c 代表 Ia 或 Id 的结构片段, 其中 G¹ 代表 CH, R⁴ 代表 H, R⁵ 代表甲基, 以及 R⁸ 代表 C₁₋₁₂ 烷基;



Ia



Id

a 代表 2；

G² 代表 CH 或 N；

A 代表 C₂₋₆ 亚烷基；以及

D 代表 4- 吗啉基、-N(CH₃)₂。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中化合物是：

(i) 4-({[4-({4-[(E)-2-(3- 甲氧苯基) 乙烯基] 苯甲酰} 氨基)-1- 甲基-1H- 吡咯-2- 基] 羰基} 氨基)-1- 甲基-N-[2-(4- 吗啉基) 乙基]-1H- 吡咯-2- 酰胺；

(ii) 1- 甲基-4-({[1- 甲基-4-({4-[(E)-2-(3- 喹啉基) 乙烯基] 苯甲酰} 氨基)-1H- 吡咯-2- 基] 羰基} 氨基)-N-[2-(4- 吗啉基) 乙基]-1H- 吡咯-2- 酰胺；

(iii) 1- 甲基-N-[1- 甲基-5-({[2-(4- 吗啉基) 乙基] 氨基} 羰基)-1H- 吡咯-3- 基]-4-({4-[(E)-2-(1- 甲基-1H- 吡咯-2- 基) 乙烯基] 苯甲酰} 氨基)-1H- 吡咯-2- 酰胺；

(iv) N-[5-({[3-(二甲氨基) 丙基] 氨基} 羰基)-1- 甲基-1H- 吡咯-3- 基]-4-({4-[(E)-2-(3- 甲氧苯基) 乙烯基] 苯甲酰} 氨基)-1- 甲基-1H- 吡咯-2- 酰胺；

(v) N-[5-({[3-(二甲氨基) 丙基] 氨基} 羰基)-1- 甲基-1H- 吡咯-3- 基]-1- 甲基-4-({4-[(E)-2-(3- 喹啉基) 乙烯基] 苯甲酰} 氨基)-1H- 吡咯-2- 酰胺；

(vi) N-[5-({[3-(二甲氨基) 丙基] 氨基} 羰基)-1- 甲基-1H- 吡咯-3- 基]-4-({3-[(E)-2-(3- 甲氧苯基) 乙烯基] 苯甲酰} 氨基)-1- 甲基-1H- 吡咯-2- 酰胺；

(vii) N-[5-({[3-(二甲氨基) 丙基] 氨基} 羰基)-1- 甲基-1H- 吡咯-3- 基]-1- 甲基-4-({4-[(E)-2-(4- 吡啶基) 乙烯基] 苯甲酰} 氨基)-1H- 吡咯-2- 酰胺；

(viii) N-[5-({[5-({[3-(二甲氨基) 丙基] 氨基} 羰基)-1- 甲基-1H- 吡咯-3- 基] 氨基} 羰基)-1- 甲基-1H- 吡咯-3- 基]-1- 甲基-4-[(E)-2-(4- 硝基苯基) 乙烯基]-1H- 吡咯-2- 酰胺；

(ix) N-[3-(二甲氨基) 丙基]-5- 异戊基-2-({[1- 甲基-4-({4-[(E)-2-(3- 喹啉基) 乙烯基] 苯甲酰} 氨基)-1H- 吡咯-2- 基] 羰基} 氨基)-1,3- 噻唑-4- 酰胺；

(x) 1- 甲基-N-[1- 甲基-5-({[1- 甲基-5-({[2-(4- 吗啉基) 乙基] 氨基} 羰基)-1H- 吡咯-3- 基] 氨基} 羰基)-1H- 吡咯-3- 基]-4-[(E)-2-(3- 喹啉基) 乙烯基]-1H- 吡咯-2- 酰胺；

(xi) 1- 甲基-N-[1- 甲基-5-({[2-(4- 吗啉基) 乙基] 氨基} 羰基)-1H- 吡咯-3- 基]-4-({[1- 甲基-4-[(E)-2-(2- 喹啉基) 乙烯基]-1H- 吡咯-2- 基] 羰基} 氨基)-1H- 吡咯-2- 酰胺；

(xii)N-[1-甲基-5-([1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]-2-[(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]-1,3-噻唑-4-酰胺;

(xiii)1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]-4-([4-(E)-2-(2-萘基)乙烯基]苯甲酰)氨基)-1H-吡咯-2-酰胺;

(xiv)4-[(4-{(E)-2-[2-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)-3-喹啉基]乙烯基}-苯甲酰)氨基]-1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)-羰基)-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2-酰胺;

(xv)1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]-4-([4-(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]苯甲酰)氨基)-1H-吡咯-2-酰胺;

(xvi)5-异戊基-2-([1-甲基-4-([4-(E)-2-(3-喹啉基)乙烯基]苯甲酰)-氨基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-N'-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺;

(xvii)2-([4-([4-(E)-2-(2-氯-3-喹啉基)乙烯基]苯甲酰)氨基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-5-异戊基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺;

(xviii)2-([4-([4-[(E)-2-[2-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)-3-喹啉基]-乙烯基]苯甲酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-5-异戊基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺;

(xix)5-异戊基-2-([1-甲基-4-([4-(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]苯甲酰)-氨基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺;

(xx)5-异戊基-2-([1-甲基-4-([4-(E)-2-(2-萘基)乙烯基]苯甲酰)氨基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺;

(xxi)5-异戊基-2-([1-甲基-4-([1-甲基-4-(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺;

(xxii)6-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]-N-[1-甲基-5-([1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]烟酰胺;

(xxiii)2-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]-N-[1-甲基-5-([1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]-6-喹啉酰胺;

(xxiv)N-[1-甲基-5-([1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]-2-[(E)-2-[4-(甲基硫基)-苯基]乙烯基]-6-喹啉酰胺;

(xxv)N-[1-甲基-5-([1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]-6-[(E)-2-[4-(甲基硫基)-苯基]乙烯基]烟酰胺,

或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中化合物是4-([4-([4-(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酰)氨基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-1-甲基-N-[2-(4-吗

啉基)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中化合物是1-甲基-4-([1-甲基-4-([4-[(E)-2-(3-啉基)乙烯基]苯甲酰]氨基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中化合物是6-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]-N-[1-甲基-5-([1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]烟酰胺或其药学上可接受的盐。

7. 一种制剂,包括与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合的如权利要求1所述的化合物。

8. 一种用于治疗细菌、真菌或寄生虫感染的疾病的制剂,包括与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合的如权利要求1所述的化合物。

9. 根据权利要求8所述的制剂,其中所述的疾病是疟疾。

10. 一种用作药物的如权利要求1所述的化合物。

11. 一种用于治疗细菌、真菌或寄生虫感染的疾病的如权利要求1所述的化合物。

12. 根据权利要求11所述的化合物,其中所述的疾病是疟疾。

13. 权利要求1所述的化合物作为活性成分在制备治疗细菌、真菌或寄生虫感染的疾病的药物的应用。

14. 根据权利要求13所述的应用,其中所述的疾病是疟疾。

15. 一种包括以下组分的组合产物:

(A) 包括如权利要求1所述的化合物的组合物,和

(B) 包括已知对治疗依赖DNA复制而传播的疾病有效的一种或多种化学试剂的组合物。

16. 根据权利要求15所述的组合产物,其中(A)和(B)每个组分是混合了药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体配制而成的。

17. 一种包括以下组分的组合试剂盒:

(A) 包括如权利要求1所述的化合物的组合物,和

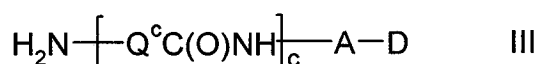
(B) 包括已知对治疗依赖DNA复制而传播的疾病有效的一种或多种化学试剂的组合物,

其中(A)和(B)作为单独组分存在。

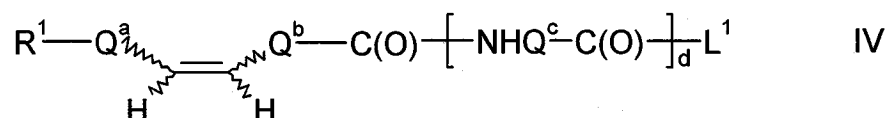
18. 根据权利要求15或16所述的组合产物,其中(A)和(B)作为单一组合物存在。

19. 一种制备权利要求1所述的通式I的化合物的方法,该方法包括:

(a) 通式III的化合物与通式IV的化合物的反应:



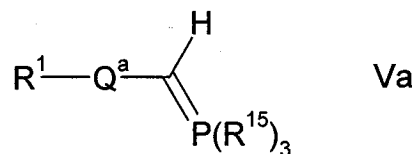
其中 Q^{c} 、D和A如权利要求1中定义并且c如下定义,



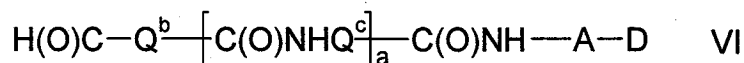
其中 L^1 代表离去基团,c和d都代表0到4的整数,其中c和d的总和为2并且 R^1 和

Q^a 至 Q^e 如权利要求 1 中定义；

(b) 通式 Va 的化合物与通式 VI 的化合物的反应：

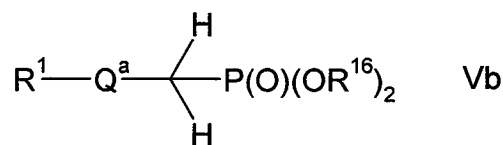


其中 R^{15} 代表芳基,在后基团由选自卤、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代,或 R^{15} 代表 C_{1-6} 烷基,并且 R^1 和 Q^a 如权利要求 1 中定义,



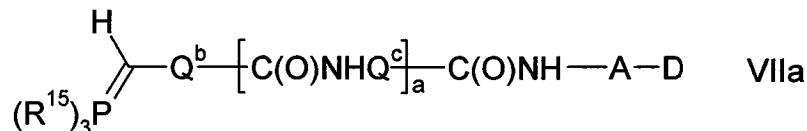
其中 A、a、D、 Q^b 和 Q^c 如权利要求 1 中定义；

(c) 通式 Vb 的化合物与合适的碱的反应,随后与如上定义的通式 VI 的化合物反应：

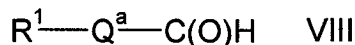


其中 R^{16} 代表 C_{1-6} 烷基,并且 R^1 和 Q^a 如权利要求 1 中定义,

(d) 通式 VIIa 化合物与通式 VIII 化合物反应：

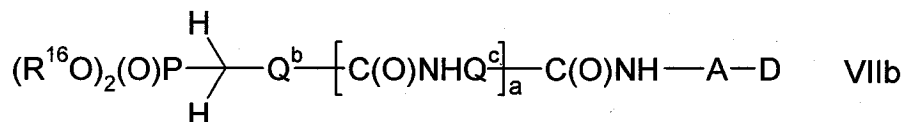


其中 Q^b 、 Q^c 、a、A 和 D 如权利要求 1 中定义并且 R^{15} 如上定义,



其中 R^1 和 Q^a 如权利要求 1 中定义；或

(e) 通式 VIIb 化合物与合适的碱的反应,随后和如上定义的通式 VIII 的化合物反应：



其中 Q^b 、 Q^c 、a、A 和 D 如权利要求 1 中定义并且 R^{16} 如上 (c) 中定义。

小沟结合物

技术领域

[0001] 本发明涉及到对核酸具有亲和力的合成化合物,特别是结合到 DNA 小沟的化合物。

背景技术

[0002] 本说明书中所列出或讨论的在先发表的文献不应被必然地视为承认本文献是已有技术或公知常识。

[0003] 由于在分子生物过程中的基本角色,DNA 代表药物作用的重要靶点。可以识别 DNA 被定义序列的化合物有多种潜在用途,如调节基因表达。

[0004] 双螺旋 DNA 的外表面具有两个沟,称为大沟和小沟。这些沟均包括经由氢 - 结合给体和受体、静电荷、偶极子、疏水区等等的排列表示的化学信息。

[0005] 根据潜在氢 - 结合的接触数量,大沟包括的信息量约为小沟的两倍。从这一点上,大沟是细胞蛋白,如调控蛋白、启动子和阻遏物的优选识别位点。

[0006] 相反地,小沟通常(和一些例外)相对未被占据。小沟的这一弱点使其对于靶向与 DNA 结合的化合物特别有用。事实上,也许出于这个原因,小沟是某些自然产生的抗生素的结合位点(如纺锤霉素和偏端霉素)。

[0007] 纺锤霉素和偏端霉素是基于吡咯氨基酸单体的寡肽。这些化合物都以 10^{-5}M 的解离常数与 DNA 结合。它们也倾向于结合 DNA 的 AT 丰富区。虽然它们有内在的生物活性,纺锤霉素和偏端霉素也有许多局限性,包括毒性,中度的亲和力和有限的选择性。一些工作人员因此制备了纺锤霉素和偏端霉素的合成类似物,以克服这些缺点。许多这些化合物由 Sondhi 等人综述 (Curr. Med. Chem. 4,313(1997)), Reddy 等人 (Pharmacology & Therapeutics 84,1(1999)), Wemmer (Biopolymers 52,197(2001)) 和 Dervan (Bioorg. Med. Chem. 9,2215(2001))。

[0008] 旨在与 DNA 含 GC 碱基对的区域结合的化合物描述如下,例如:Anti-Cancer Drug Design 5,3(1990);Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89,7586(1992);Biochemistry 32,4237(1993);Science 266,647(1994);Anti-Cancer Drug Design 10,155(1995);Bioorg. Med. Chem. 8,985(2000);及 Mol. Biol. 34,357(2000)。其他各种纺锤霉素和偏端霉素的类似物描述如下:J. Am. Chem. Soc. 114(15),5911(1992);Biochemistry 31,8349(1992);Bioconjugate Chem. 5,475(1994);Biochem. Biophys. Res. Commun. 222,764(1996);J. Med. Chem. 43,3257(2000);和 Tetrahedron 56,5225(2000)。此外,使用某些纺锤霉素和偏端霉素类似物作为抗菌,抗病毒和/或抗肿瘤试剂描述如下:Molecular Pharmacology 54,280(1998), Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(18),2169(1996), J. Med. Chem. 45,805(2002), Bioorg. Med. Chem. Lett. 12,2007(2002), 国际专利申请 WO 97/28123, WO 98/21202, WO 01/74898 和 WO 02/00650, 及美国专利号 4,912,199, 5,273,991, 5,637,621, 5,698,674 和 5,753,629。合成纺锤霉素和偏端霉素类似物的方法在美国 6,090,947 中被描述。

[0009] 偏端霉素类似物的细胞摄取在 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11,769(2001) 中被描述。

[0010] 旨在进一步结合 DNA 的化合物在美国 6,143,901 中所描述,其中揭示 6 至 30 杂环基团之间的低聚物,其中该连接杂环的基团可以是亚甲基氨基、氨基、硫代氨基、iminydyl 或亚乙烯基。氨基(和其异质类似物)被描述为优选的连接基团。如果这些基团出现,与亚乙烯基连接基团的数量或位置在美国 6,143,901 没有偏向性。此外,没有显示说明含亚乙烯基的化合物可能比含有其他连接(如氨基)的化合物有任何的优势。

[0011] 偏端霉素的类似物在 Tet. Lett. 37(43), 7801-7804(1996) 中被描述, 其中连接寡聚吡咯化合物的两个吡咯基的氨基基团由二酮或亚链烯基连接子所取代。由此产生的化合物, 被描述为与类似氨基连接的化合物相比, 对 DNA 具有显著降低的结合亲和力。

[0012] 2 位吡咯基和末端碱基之间含有丙烯酰胺型连接子的小沟结合化合物描述如下:J. Am. Chem. Soc. 122,1602-1608(2000), *ibid.* 123,5158-5159(2001), *ibid.* 125, 3471-3485(2003), *ibid.* 126,3406-3407(2004), Chem. Eur. J. 8,4781-4790(2002), Chem. & Biol. 10,751-758(2003) 和 Bioconjugate Chem. 17,715-720(2006)。

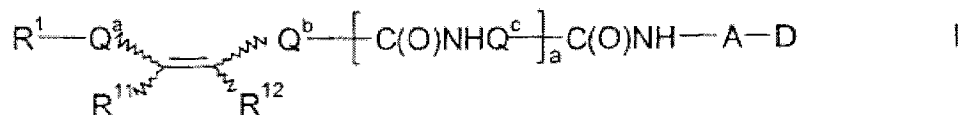
[0013] 另外的 3 位吡咯基和末端碱基之间含有丙烯酰胺型连接子的小沟结合化合物在 J. Med. Chem. 47, 2133-2156 (2004) 中被描述。

[0014] 上述文献均未透露或暗示具有 DNA 亲和力的化合物, 其中化合物包括环状基团的低聚物, 其中亚链烯基在“氨基”末端直接连接一个环状基团到毗邻的环状基团并且至少其中一个经亚链烯基部分连接的环状基团不是吡咯 (或 5 元杂环)。

发明内容

[0015] 根据本发明,提供通式 I 的化合物,或其药学上可接受的衍生物,

[0016]



[0017] 其中波浪线表明任选地的顺或反式立体化学；

[0018] R^1 代表 H、 $R^{1a}C(O)-NH-$ 、 NO_2 或 $-N(R^{2a})R^{2b}$;

[0019] R^{1a} 代表芳基 (其在后基团由选自 OH、卤基、氰基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的一个或多个取代基任选取代),

[0020] 芳香或部分芳香 C₁₃₋₁₄ 三环碳环（其在后基团由选自 OH、卤基、氰基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的一个或多个取代基任选取代，并且这在后基团，如果是部分芳香，在非芳香部分由一个或两个含氧基团任选取代）或

[0021] C₁₋₁₂ 烷基（其在前基团由选自卤基或芳基（其在前基团由选自 OH、卤基、氰基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的一个或多个取代基任选取代）的一个或多个取代基任选取代和 / 或封端）；

[0022] a 代表 1、2、3 或 4：

[0023] A 代表 C_{2-6} 亚烷基或 $A^1-C(O)N(H)-A^2$, 其中 A^2 与 D 基团连接;

[0024] A¹ 代表 C₁₋₄ 烯烷基；

[0025] A^2 代表 C_{2-5} 烯烷基；

[0026] D 代表 Het^1 、 $-\text{N}(\text{R}^{3a})\text{R}^{3b}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{3c})\text{N}(\text{R}^{3d})\text{R}^{3e}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{3f})\text{C}(=\text{NR}^{3g})\text{N}(\text{H})\text{R}^{3h}$;

[0027] Het¹代表了含有至少一个N原子和选自N、O和S的任选地的一个或多个杂原子的4至12元杂环基团,该杂环基团由选自=O、OH、卤基、氰基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

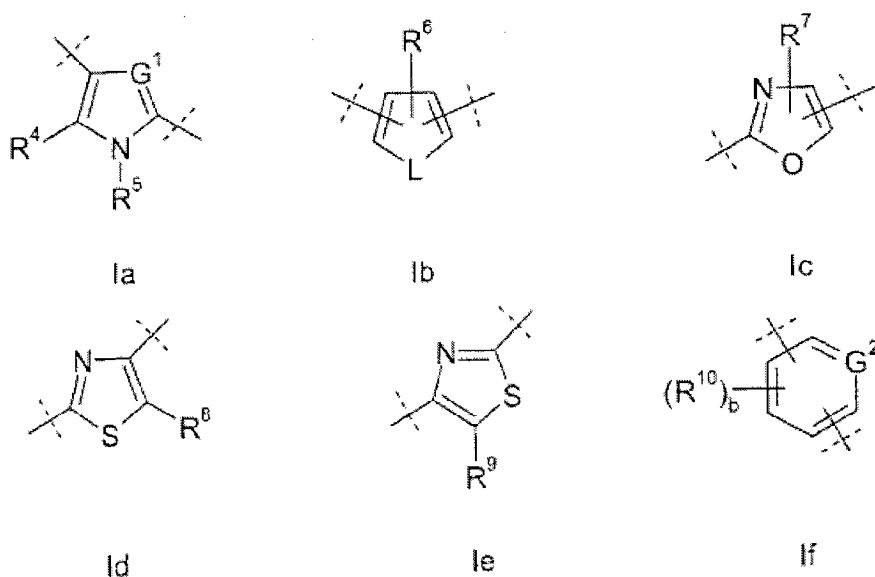
[0028] R^{3a}和R^{3b}独立代表H、C₁₋₆烷基或Het²;

[0029] R^{3c}至R^{3h}独立代表H或C₁₋₆烷基;

[0030] Het²独立代表含有选自N、O或S的一个或多个杂原子的4至12元杂环基,该杂环取代基由选自=O、OH、卤基、氰基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

[0031] 在用于此处时,每个Q^a到Q^e在每一处独立代表萘(被选自OH、卤基、氰基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的一个或多个取代基任选取代)、Het³、或通式为Ia、Ib、Ic、Id、Ie或If的结构片段,

[0032]



[0033] 其中虚线表明片段的连接位置;

[0034] R⁴代表H或C₁₋₆烷基;

[0035] R⁵代表C₁₋₁₂烷基;

[0036] R⁶、R⁷、R⁸和R⁹独立代表H或C₁₋₁₂烷基;

[0037] R¹⁰在每一处独立代表OH、卤基、氰基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基;

[0038] b代表0、1、2或3;

[0039] G¹和G²独立代表CH或N,或G²选择地代表C-R¹⁰;

[0040] L代表O或S;

[0041] Het³代表包含选自N、O或S的一个或多个杂原子的9或10元双环杂环基团,该基团由选自=O、卤基、氰基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、Het^a、C₁₋₄烷基或OR^a的一个或多个取代基任选取代;

[0042] R^a代表H、C₁₋₄烷基、芳基(其在后基团由选自OH、卤基、氰基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的一个或多个取代基任选取代)或Het^b;

[0043] Het^a和Het^b独立代表含有选自N、O或S的一个或多个杂原子的4至12元杂环基

团,该杂环基团由选自=O、OH、卤基、氰基、硝基、 $N(R^{2a})R^{2b}$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基任选地取代;

[0044] 在用于此处时, R^{11} 和 R^{12} 在每一处独立代表H、 C_{1-6} 烷基或芳基(其在后基团由选自OH、卤基、氰基、硝基、 $N(R^{2a})R^{2b}$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代);

[0045] 在此处使用时, R^{2a} 和 R^{2b} 独立代表H或 C_{1-4} 烷基,或 R^{2a} 代表 $-C(O)R^{13}$;

[0046] R^{13} 代表H或 C_{1-4} 烷基;

[0047] 并且除非另有说明,烷基、亚烷基、亚链烯基、环炔、亚苯基和亚萘基、以及烷氧基的烷基部分,可以由一个或多个卤原子取代;

[0048] 条件是该化合物含有至少一个 Q^a 或 Q^b 基团,该基团不同于其中 G^1 代表CH的通式Ia的结构片段,

[0049] 这些化合物在下文被称为“本发明的化合物”。

[0050] 除另有规定外,此处定义的烷基和烷氧基基团可以是直链或,当有足够数量(即至少为3)的碳原子时,可以是支链和/或环状。此外,当有足够数量(即至少为4)的碳原子,例如烷基和烷氧基基团也可以是部分环状/无环的。这样的烷基和烷氧基基团也可是饱和的,或者当有足够数量(即至少为2)的碳原子,是不饱和的和/或被一个或多个氧和/或硫原子所中断。除另有规定外,烷基和烷氧基基团也可由一个或多个卤原子,特别是氟原子,所取代。

[0051] 除另有规定外,此处定义的亚烷基基团可以是直链或,当有足够数量(即至少为2)的碳原子,可以是支链。这种亚烷基链也可以是饱和的,或者当有足够数量(即至少为2)的碳原子时,是不饱和的和/或被一个或多个氧和/或硫原子所中断。除另有规定外,亚烷基基团也可由一个或多个卤原子所取代。

[0052] 术语“芳基”,在此处使用时,包括 C_{6-10} 芳基基团,如苯基、萘基等。当被取代时,芳基优选是在1和3取代基之间被取代。

[0053] 在此处使用的术语“杂环基团”包括含有选自N、O或S一个或多个杂原子的4至12元(如5至10元)杂环基团。这一术语因此包括单-或双环,并可能是饱和的,部分不饱和的,芳香的,或在适当情况下,部分芳香的这样的基团。优选的杂环基团包括芳香族或部分芳香基团,如吡咯基、咪唑基、噻唑基、呋唑基、苯并唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基和香豆素基。尤其优选的杂环基团包括吡咯基,咪唑基,噻唑基和呋唑基。

[0054] “在杂环部分被取代”,是指每一个重要的支链,环状或部分环状 C_{3-5} 烷基基团是在每个具有这样一个基团的杂环单体的杂环环上的直接取代基(无论是通过杂原子或其他方式连接到环上)。

[0055] 术语“芳香或部分芳香 C_{13-14} 三环碳环”,当在此使用时包括茛基,蒽基,9,10-二氢蒽基,菲酚基,9,10-二氢菲酚基等。

[0056] 术语“卤基”,在此处使用时,包括氟,氯,溴和碘。

[0057] 被提到的Het(Het^1 至 Het^3 , Het^a 和 Het^b)基团包括那些含有1至4个杂原子(选自氧、氮和/或硫基团)并且其中在环系统中的原子总数在5和12之间的基团。 Het (Het^1 至 Het^3 , Het^a 和 Het^b)基团可能会是性质上完全饱和的,部分不饱和的,全芳香的,部分芳香的和/或双环。被提到的杂环基团包括1-氮杂双环[2.2.2]八烷基,苯并咪唑基,苯并[c]异唑烷基,苯并异噻唑基,苯并二氧杂环己烷基,benzodioxepanyl,苯并二氧基,苯并呋

喃基, benzofurazanyl, 苯并吗啉基, 2,1,3-benzoxadiazolyl, 苯并噁唑烷基, 苯并噁唑基, 苯并吡唑基, 苯并 [e] 噻啉基, 2,1,3-benzothiadiazolyl, 苯并噻啉基, benzothienyl, 苯并硫苯基, 苯并三唑基, 苯并唑基, 原烷基, chromenyl, 肉碱基, 香豆素基, 2,3-二氢苯咪唑基, 2,3-二氢苯并 [b] 呋喃基, 1,3-二氢苯并 [c]-呋喃基, 1,3-二氢-2,1-苯并噁唑基, 2,3-二氢吡咯 [2,3-b] 吡啉基, 二噁英基, 呋喃基, 六氢噻啉基, 乙内酰脲基, 咪唑, 咪唑 [1,2-a] 吡啉基, 咪唑 [2,3-b] 噻唑基, 吡啉基, 异喹啉基, 异噻唑烷基, 异噻唑基, maleimido, 吗啉基, 噁二唑基, 1,2-或 1,3-噁嗪基, 噁唑基, 酞嗪基, 哌嗪基, 哌啉基, 嘌呤基, 吡喃基, 吡嗪基, 吡唑基, 吡啉基, 噻啉基, pyrrolidinonyl, 吡咯烷基, 吡咯啉基, 吡咯并 [2,3-b] 噻啉基, 吡咯并 [5,1-b] 吡啉基, 吡咯并 [2,3-c] 吡啉基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 二氧噻吩烷基, 3-二氧噻吩烯基, 4,5,6,7-四氢苯咪唑基, 4,5,6,7-四氢苯并吡唑基, 5,6,7,8-四氢苯并 [e]-噻啉基, 四氢呋喃基, 吡喃基, 3,4,5,6-四氢吡啉基, 1,2,3,4-四氢噻啉基, 3,4,5,6-四氢噻啉基, thiadiazolyl, 噻唑烷基, 噻唑基, 噻吩基, 噻吩并 [5,1-c] 吡啉基, 硫色素基, 三唑基, 1,3,4-三唑 [2,3-b] 噻啉基, 吨基等。

[0058] 被提到的 Het¹ 的涵义包括 pyrrolidin-1-基或, 特别是, 吗啉-4-基。

[0059] 被提到的 Het³ 的涵义包括异喹啉基或, 特别是, 喹啉基 (如当 Q^a 代表 Het³ 时, 被提到的 Het³ 的涵义包括喹啉-2-基或喹啉-3-基, 其中连接位置的编号是相对于 -C(R¹¹) 的连接位置确定的)。

[0060] 被提到的 Het^b 的涵义包括苯并三唑基 (如苯并-1-基)。

[0061] 药学上可接受的衍生物包括盐和溶剂化物。被提到的盐包括酸加成盐。

[0062] 通式 I 的化合物呈现互变异构。所有互变异构的形式及其混合物包括在本发明的范围内。

[0063] 通式 I 的化合物还可以含有一个或多个不对称碳原子并且可能因此呈现光学和/或非对映异构。非对映异构体可以使用传统技术分离, 例如色谱法或分式结晶。各种立体异构体可以通过使用传统技术, 如分式结晶或高效液相色谱法, 分离化合物的外消旋物或其他混合物而进行分离。或者所需的光学异构体可以在不会造成外消旋或差向异构的条件下, 通过适当的光学活性起始原料的反应, 或通过衍生作用, 例如用手性酸然后用常规方法 (如高效液相色谱法, 色谱法优于硅石法) 分离非对映异构体的酯。所有立体异构体包括在本发明的范围内。

[0064] 本发明的化合物可以以生物可利用的形式被提供。在此处使用时, 术语“生物可利用”包括, 经过使用, 成为可与生物系统相互作用的形 式, 从而提供可测量的治疗响应的化合物。这个术语可以由此被理解为包括以足以提供可测量的所需或所要求的治疗响应的形式和/或水平提供给 DNA 的化合物。

[0065] 一种化合物的生物利用度通过多种本领域技术人员所熟知的方法进行预测, 包括该化合物在水 (例如在 pH 值 5 至 9 之间) 和有机的, 不溶于水的溶剂 (如辛醇) 之间分配系数的测量, 该测量可用于预测正被讨论的化合物在人体组织中的行为 (讨论请看 J. Med. Chem. 43, 3257-3266 (2000))。

[0066] 生物利用度通过以在适当的浓度下呈递给 DNA 的形式 (如药物配方) 提供本发明的化合物, 以提供可测量的治疗响应而实现。生物利用度还可通过改变活性中心的理化性质而实现, 如通过利用本领域技术人员所熟知的技术增加水溶性 (如通过引发入附加的碱

性基团,如 J. Med. Chem. 43, 3257-3266 (2000) 中所描述)。

[0067] 本发明的化合物可以对至少一个 DNA 序列有高亲和力。在此处使用时,术语“对至少一个 DNA 序列有高亲和力”包括,当结合到至少一个 DNA 低聚物或聚合物的小沟时,具有在 10^{-5} M 以下的解离常数,最好在 10^{-6} M (如 10^{-7} M) 以下,特别是在 10^{-8} M 以下的化合物。在这方面,离解常数可以在已知技术条件下测量,例如室温 (如在或约 20°C) 在缓冲液 (例如稳定 pH 值在 7.5 的缓冲液,如硼酸盐 (例如 0.02M) 或 Tris/ 盐酸 (例如在 0.01M) 缓冲液) 在水中并且在 DNA 浓度为 10 到 30 μ M (如 20 μ M) 存在下时。另外,可以比较一个化合物对一组 DNA 序列的结合亲和力和一个众所周知的化合物 (如偏端霉素) 对同样序列的结合亲和力来估计离解常数。

[0068] 除另有规定外,术语“DNA”是指双链 DNA。此外,在此处使用时,术语“DNA 序列”包括任何部分 (或全部) 跨越三个或三个以上的碱基对的 DNA 低聚物或聚合物。

[0069] 被提到的本发明的具体实施方式涉及通式 I 的化合物,其中:

[0070] 当此处使用时, R^{11} 和 R^{12} 在每一处独立代表 H 或 C_{1-6} 烷基 (如 R^{11} 和 R^{12} 都代表 H)。

[0071] 本发明的特别具体实施方式涉及通式 I 的化合物,其中:

[0072] (a) 通式 I 的化合物含有至少一个不同于通式 Ia 的结构片段的 Q^a 或 Q^b 基;

[0073] (b) 通式 I 的化合物含有代表萘基 (可任选被选自 OH、卤基、氰基、硝基、 $N(R^{2a})R^{2b}$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基取代), Het^3 , 或通式 Id 的结构片段,或特别是通式 If 的结构片段的至少一个 Q^a 或 Q^b 基。

[0074] 本发明的其他特别具体实施方式涉及通式 I 的化合物,其中:

[0075] (i) Q^a 代表通式 Ia 或 If 的结构片段 (如通式 If 的结构片段), Het^3 或萘基 (除了特别的非取代萘基,其在后基团可任选被选自 OH、卤基、氰基、硝基、 $N(R^{2a})R^{2b}$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基取代);

[0076] (ii) Q^b 代表 Het^3 或,特别是通式 Ia、Id 或 If 的一个结构片段。

[0077] 本发明的其他特别具体实施方式涉及通式 I 的化合物,其中:

[0078] (I) 当 Q^a 代表通式 Ia 的结构片段, Q^b 代表 Het^3 或,特别是通式 Id 或 If 的结构片段 (如通式 If 的结构片段);

[0079] (II) Q^a 和 Q^b 中的一个代表通式 If 的结构片段,并且 Q^a 和 Q^b 的另一个代表萘基 (任选被选自 OH、卤基、氰基、硝基、 $N(R^{2a})R^{2b}$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基取代), Het^3 或,特别是通式 Ia、Ib、Ic、Id 或 If 的结构片段,

[0080] 或 Q^a 代表 Het^3 , 和 Q^b 代表萘基 (任选被选自 OH、卤基、氰基、硝基、 $N(R^{2a})R^{2b}$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基取代), Het^3 或通式 Ia、Ib、Ic、Id、Ie 或 If 的结构片段;

[0081] (III) Q^b 代表 Het^3 , 通式 Id 或特别是 If 的一个结构片段。

[0082] 更进一步地,发明的特别具体实施方式涉及通式 I 的化合物,其中:

[0083] R^1 代表 NO_2 、 $-N(R^{2a})R^{2b}$ 或,特别是 H;

[0084] R^{1a} 代表 H 或 C_{1-8} 烷基;

[0085] a 代表 1、2 或 3 (如 1 或 2);

[0086] A 代表 C_{2-6} 亚烃基 (如 C_{2-3} 正亚烃基);

[0087] D 代表 Het^1 或 $-N(R^{3a})R^{3b}$;

[0088] Het¹ 代表含有至少一个 N 原子和任选的选自 N、O 或 S 的一个或多个杂原子的五到七元杂环基团,该杂环基团由选自 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基(如 Het¹ 代表含有一个 N 原子和 O 或 S 原子的六元杂环,从而形成,例如硫吗啉,或特别是,吗啉环)的一个或多个取代基任选取代;

[0089] R^{3a} 和 R^{3b} 代表 C₁₋₄ 烷基(如甲基);

[0090] Q^a 和 Q^b 独立代表

[0091] 萘基(任选由选自卤基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基的一个或多个取代基任选取代)(例如未取代的萘基,如未取代的萘-2-基),

[0092] Het³,

[0093] 或通式 Ia、Id 或 If 的结构片段,

[0094] Q^c 代表通式 Ia、Ib、Ic、Id 或 If 的结构片段(如通式 Ia 或 Id 的结构片段);

[0095] R⁴ 代表 H;

[0096] R⁵ 代表 C₁₋₆ 烷基(如甲基);

[0097] R⁸ 代表 H 或,特别是 C₁₋₈ 烷基(如 C₃₋₇ 烷基,如异丙基或,特别是 3-甲基丁-1-基);

[0098] R¹⁰ 在每一处独立代表 OH、卤基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基(例如硝基或 C₁₋₂ 烷氧基,如甲氧基);

[0099] b 代表 0、1 或 2(例如 0 或 1,当 G² 代表 N 时为 0 or G² 代表 CH 或 C-R¹⁰ 时为 1);

[0100] G¹ 代表 CH;

[0101] G² 代表 CH 或 N;

[0102] Het³ 代表含有氮原子和任选地含有选自 N、O 或 S 的一个或多个杂原子的十元二环杂环基团,该基团由选自卤基(如氯)、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、Het^a、C₁₋₃ 烷基或 OR^a(如含有一个或两个 N 原子的十元二环杂环基团,该基团由选自卤基(如氯)、硝基、C₁₋₂ 烷基或 OR^a 的一个至三个取代基任选地取代)的一个或多个取代基任选取代;

[0103] R^a 代表 C₁₋₂ 烷基或,特别是 Het^b;

[0104] Het^a 和 Het^b 独立代表十元或,特别是含有选自 N、O 或 S 的一个或多个(如一到三)杂原子的九元杂环基团,该杂环基团由选自卤基、硝基、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 氧烷基(如含有一个,两个特别是三个 N 原子的九元二环杂环基团,该基团由选自卤基、甲基或甲氧基的一个至三个取代基任选取代)的一个或多个取代基任选取代。

[0105] R¹¹ 和 R¹² 都代表 H;

[0106] 当用于此处时,R^{2a} 和 R^{2b} 在每一处独立代表 H 或 C₁₋₂ 烷基。

[0107] 本发明的特别具体实施方式涉及通式 I 的化合物,其中:

[0108] (a) Q^a 代表 Het³(例如喹啉基,如喹啉-2-基或喹啉-3-基);

[0109] (b) Q^a 代表萘基(由选自 OH、卤基、氰基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的一个或多个取代基任选取代)(例如未取代的萘基,如未取代的萘-2-基);

[0110] (c) Q^a 代表通式 If 的结构片段;

[0111] (d) Q^a 代表通式 If 的结构片段,其中 G² 代表 CH(例如苯基任选地在 3 或 4 位被 R¹⁰ 替代,其中 R¹⁰ 如上文中定义(例如,硝基或特别是甲氧基));

[0112] (e) Q^a 代表通式 If 的结构片段,其中 G² 代表 N(例如 3- 或 4- 吡啶);

[0113] (f) Q^a 代表通式 Ia 的结构片段,其中 G¹ 代表 CH, R⁴ 和 R⁵ 如上文中定义(例如 R⁴ 代

表 H, R⁵ 代表甲基)。

[0114] 本发明的其他特别具体实施方式涉及通式 I 的化合物, 其中:

[0115] (i) Q^b 代表通式 If 的结构片段 (例如, 其中 G² 代表 CH 或 N, b 代表 0 的通式 If 的结构片段, 如吡啶基 (如 2,5-pyridinylene, 例如, 其中吡啶环的 2 位结合到具有取代基 R¹² 的 C 原子上) 或亚苯基 (如 1,4- 亚苯基));

[0116] (ii) Q^b 代表 (如当 Q^a 代表 Het³ 或 If 通式的结构片段) 通式 Ia 的结构片段 (如 G¹ 代表 CH, R⁴ 和 R⁵ 在上文中定义 (例如 R⁴ 代表 H 并且 R⁵ 代表甲基) 的通式 Ia 的结构片段);

[0117] (iii) Q^b 代表 (如当 Q^a 代表 If 通式结构片段, 尤其是 Het³) 通式 Id 的结构片段 (例如, 其中 R⁸ 代表 C₁₋₈ 烷基或, 特别是, H 的通式 Id 的结构片段);

[0118] (iv) Q^b 代表 (如 Q^a 代表通式 If 的结构片段) Het³ (例如 quinolinylene, 如 2,6-quinolinylene, 例如, 其中喹啉环的 2 位结合到具有取代基 R¹² 的 C 原子上)。

[0119] 本发明进一步特殊的具体实施方式涉及到通式 I 的化合物, 其中:

[0120] Q^a 和 Q^b 彼此反式连接,

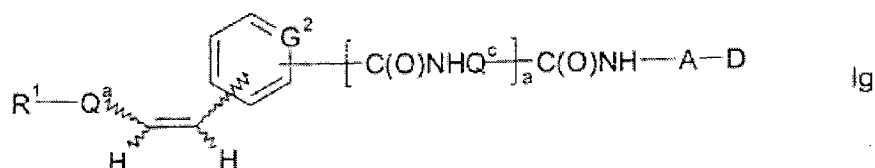
[0121] R¹¹ 和 R¹² 都代表 H,

[0122] a 代表 2;

[0123] 每个 Q^c 独立代表上文定义的通式 Ia 或 Id 的结构片段。

[0124] 因此, 被提到的本发明的具体实施方式包括那些其中通式 I 的化合物是通式 Ig 的化合物;

[0125]



[0126] 其中

[0127] 波浪线表示任选的顺式或反式立体化学;

[0128] R¹ 代表 NO₂、-N(R^{2a})R^{2b} 或, 特别是 H;

[0129] a 代表 1 或, 特别是 2;

[0130] Q^a 代表蔡基 (由选自 OH、卤基、氰基、硝基、N(R^{2a})R^{2b}、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的一个或多个取代基任选取代) 或特别是 Het³ (例如对苯二酚基, 如苯二酚 -2- 基或苯二酚 -3- 基) 或通式 If 的结构片段;

[0131] G² 代表 CH 或 N; 并且

[0132] R^{2a}、R^{2b}、Het³、Q^c、A 和 D 如上文定义。

[0133] 被提到的本发明的更进一步的具体实施方式包括如下那些, 其中, 在通式 Ig 的化合物中:

[0134] R¹ 代表 H;

[0135] a 代表 2;

[0136] Q^a 和含有 G² 的六元环彼此是反式连接;

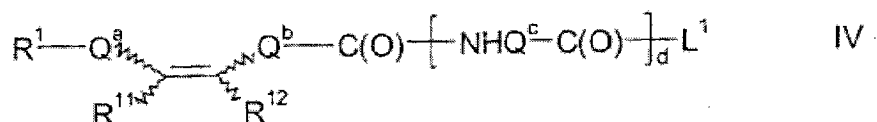
[0137] Q^a 代表

- [0138] Het³ (例如对苯二酚基, 如对苯二酚 -2- 基或对苯二酚 -3- 基) 或
- [0139] 通式 If 的结构片段 (例如苯基由 R¹⁰ 在 3- 或 4- 位任选取代, 其中 R¹⁰ 如上文定义 (例如硝基或, 特别是甲氧基));
- [0140] G² 代表 CH (例如当 Q^a 代表 Het³ 时) 或 N (例如当 Q^a 代表通式 If 的结构片段);
- [0141] 每个 Q^e 代表通式 Ia 的结构片段;
- [0142] G¹ 代表 CH;
- [0143] R⁴ 代表 H;
- [0144] R⁵ 代表 C₁₋₆ 烷基 (例如甲基);
- [0145] A 代表 C₃ 正亚烃基或, 特别是 C₂ 正亚烃基;
- [0146] D 代表 -N(R^{3a})R^{3b} 或, 特别是 Het¹;
- [0147] Het¹ 代表含有一个 N 原子和 O 或 S 原子的六元杂环, 因此形成, 例如, 一个硫吗啉或, 特别是吗啉环;
- [0148] R^{3a} 和 R^{3b} 代表 C₁₋₄ 烷基 (例如甲基)。
- [0149] 被提到的本发明的特殊具体实施方式包括下文揭示的具体实施例化合物。
- [0150] 本发明的另外具体实施方式涉及到上文定义的通式 I 的化合物, 但其中:
- [0151] a 代表 0、1、2、3 或 4; 或
- [0152] a 代表 0。
- [0153] 通式 I 的优选的化合物包括那些结合到 DNA 小沟的化合物。
- [0154] DNA 的亲合力可以用本领域技术人员公知的技术进行测量, 如毛细管电泳。此外, 某段 DNA 的亲合力可以用本领域技术人员公知的技术进行测量, 如 DNA 足迹法。
- [0155] 制备
- [0156] 本发明的化合物可以用本领域技术人员公知的技术 (例如多肽合成), 使用从文献中熟知的可商购的起始原料, 或通过根据下文描述类似的加工方法得到的起始原料, 或通过符合标准技术并使用适当的试剂和反应条件的传统合成过程得到的起始原料而进行制备。
- [0157] 根据本发明, 还提供一种制备通式 I 的化合物的方法, 该方法包括:
- [0158] (a) 通式 III 的化合物与通式 IV 的化合物反应:
- [0159]



[0160] 其中 Q^c、D 和 A 如上文定义且, c 如下定义,

[0161]

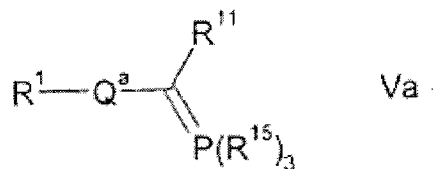


[0162] 其中 L¹ 代表离去基团 (例如 OH、卤基 (如 Cl 或 Br) 或 -OC(O)R¹⁴, 其中 R¹⁴ 代表 C₁₋₆ 烷基, Q₁₋₆ 烯基, C₅₋₆ 环烷基或芳基 (其在后基团由选自卤基、氰基、硝基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的一个或多个取代基任选取代), c 和 d 都是 0-4 的整数, 其中 c 和 d 的总和为 1-4 且, 例如在本领域技术人员公知的条件下 (如: (i) 当 L¹ 代表 OH, 在偶合剂 (例如 DMF、EDC、DCC、HBTU、HATU、PyBOP 或 TBTU 中的乙二酰氯), 合适的碱 (例如嘧啶、DMAP、TEA、2, 4, 6- 三

甲基吡啶或 DIPEA) 和合适的有机溶剂 (例如 DCM、MeCN、EtOAc 或 DMF) 存在下; 或 (ii) 当 L^1 代表卤或 $OC(O)R^{14}$, 在合适的碱 (如咪啉、DMAP、TEA、2,4,6-三甲基咪啉或 DIPEA) 和合适的有机溶剂 (如 DCM、MeCN、EtOAc 或 DMF) 存在下) R^1 、 R^{11} 、 R^{12} 、 Q^a 到 Q^c 和芳基如上文定义;

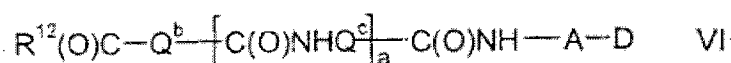
[0163] (b) 通式 Va 的化合物与通式 VI 的化合物反应

[0164]



[0165] 其中 R^{15} 代表芳基 (其在后基团由选自卤基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基) 或 C_{1-6} 烷基的一个或多个取代基任选取代), 且 R^1 、 R^{11} 、 Q^a 和芳基如上定义,

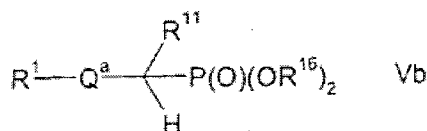
[0166]



[0167] 其中 A、a、D、 $R^{12}Q^b$ 和 Q^c 如上定义, 例如在本领域技术人员公知的条件下 (如在合适的有机溶剂 (例如二乙醚、THF、甲苯) 存在下);

[0168] (c) 通式 Vb 的化合物与合适的碱 (如氢化钠) 反应,

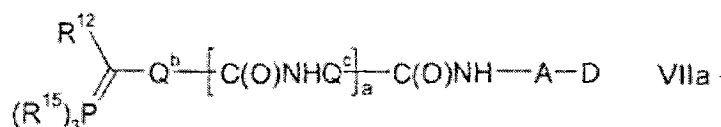
[0169]



[0170] 其中 R^{16} 代表 C_{1-6} 烷基, 且 R^1 、 R^{11} 、 Q^a 和芳基如上定义, 例如在本领域技术人员公知的条件下 (如在合适的溶剂 (例如二乙醚、THF、甲苯) 存在下), 随后与如上定义的通式 VI 的化合物反应, 例如在本领域技术人员公知的条件下 (如在合适的溶剂 (例如二乙醚、THF、甲苯) 存在下);

[0171] (d) 通式 VIIa 的化合物与通式 VIII 的化合物反应,

[0172]



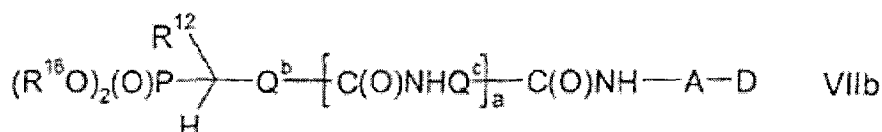
[0173] 其中 R^{12} 、 R^{15} 、 Q^b 、 Q^c 、a、A 和 D 如上定义,

[0174] $R^1-Q^a-C(O)R^{11} \quad VIII$

[0175] 其中 R^1 、 R^{11} 和 Q^a 如上定义; 例如在例如在本领域技术人员公知的条件下 (如在以上方法 (b) 中所述的), 或

[0176] (e) 通式 VIIb 的化合物与合适的碱反应,

[0177]



[0178] 其中 R^{12} 、 R^{16} 、 Q^b 、 Q^c 、a、A 和 D 如上定义, 例如在本领域技术人员公知的条件下 (如在以上方法 (c) 中所述的), 随后与如上定义的通式 VIII 的化合物的反应, 例如在本领域技

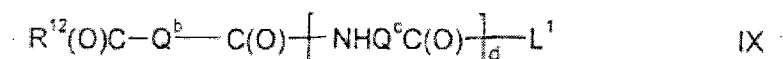
术人员公知的条件下（如在以上方法（c）中所述的）。

[0179] 在根据以上方法（a）制备通式 I 的化合物的另一具体实施方式中，上述通式 III 的化合物的整数 c 和上述通式 IV 的化合物的整数 d 都是 0-4 的整数，其中 c 和 d 的和为 0-4。

[0180] 通式 IV 的化合物可以如下制备：

[0181] (i) 如上定义的通式 Va 的化合物与通式 IX 的化合物：

[0182]

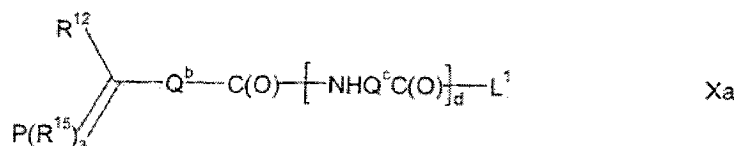


[0183] 或其被保护的衍生物的反应，其中 L^1 、 Q^b 、 Q^c 、d 和 R^{12} 如上定义，例如在本领域技术人员公知的条件下（如在以上方法（b）中所述的），随后（如需要）通过将一个 L^1 基团转换成另一个（例如 OH 到卤等）；

[0184] (ii) 如上定义的通式 Vb 的化合物与合适的碱（例如氢化钠）反应，例如在本领域技术人员公知的条件下（如在以上方法（c）中所述的），随后与如上定义的通式 IX 的化合物的反应（例如在本领域技术人员公知的条件下如在以上方法（c）中所述的）；

[0185] (iii) 通式 Xa 的化合物，

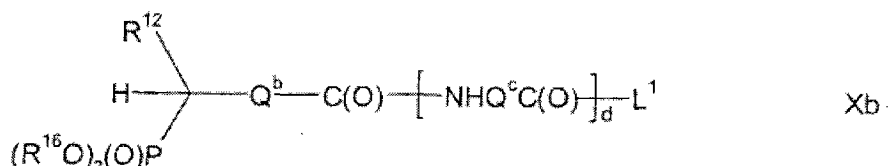
[0186]



[0187] 或其被保护衍生物，与如上定义的通式 VIII 的化合物反应，其中 L^1 、 R^{12} 、 R^{15} 、 Q^b 、 Q^c 和 d 如上定义，例如在本领域技术人员公知的条件下（如在以上方法（b）中所述的）；或

[0188] (iv) 通式 Xb 的化合物，

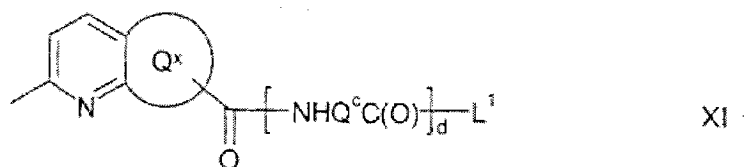
[0189]



[0190] 或其被保护衍生物，与合适的碱（例如氢化钠）反应，其中 L^1 、 R^{12} 、 R^{16} 、 Q^b 、 Q^c 和 d 如上定义，例如在本领域技术人员公知的条件下（如当合适的溶剂存在下（如在以上方法（c）中所述的）），随后同如上定义的通式 VIII 的化合物反应，例如在本领域技术人员公知的条件下（如在以上方法（c）中所述的）。

[0191] 其中 Q^b 代表喹啉 (Het³) 或嘧啶（通式 If 的结构片段），通过环系统的 2 位连接到 C(R^{12}) 且 R^{11} 和 R^{12} 都代表 H 的通式 IV 的化合物，可以通过通式 XI 的化合物，

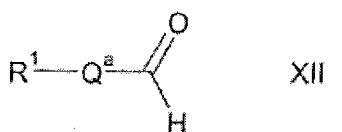
[0192]



[0193] 或其被保护衍生物，其中 Q^x 代表任选的稠合苯环且 L^1 、 Q^c 、d 和芳基如上定义，与通式

XII 的化合物的反应进行制备,

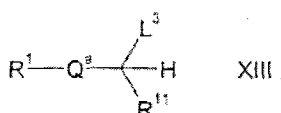
[0194]



[0195] 其中 R^1 和 Q^a 如上定义,例如在本领域技术人员公知的条件下(例如 US 4,009,174 中所述的条件,如在乙酸酐和合适的催化剂(例如氯化锌)存在下,且任选地,在适当的溶剂存在下(例如芳烃如二甲苯))。

[0196] 通式 Va 的化合物可以通过通式 XIII 的化合物,

[0197]



[0198] 其中 L^3 是卤基(例如 Br、Cl)和 Q^a 、 R^1 和 R^{11} 如上定义,与通式 XIV 的化合物的反应进行制备,

[0199] $\text{P}(\text{R}^{15})_3$ XIV

[0200] 其中 R^{15} 如上定义,例如在本领域技术人员公知的条件下(如在合适的溶剂存在下(例如二乙酯、THF、甲苯)和合适的碱(例如甲醇钠、正丁基锂、氢化钠)),其中所获得的通式 Va 的化合物无需分离而被使用(例如在选自通式 XIII 化合物的通式 I 化合物的“一次”制备中),或另外,在使用前分离。

[0201] 通式 Vb 的化合物可以通过如上定义的通式 XIII 的化合物与通式 XV 的化合物的反应进行制备,

[0202] $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{16})_3$ XV

[0203] 其中 R^{16} 如上定义,例如在本领域技术人员公知的条件下(如在合适的溶剂存在下(例如二乙醚、THF、甲苯))。

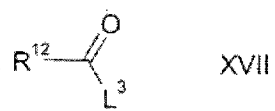
[0204] 通式 VI 的化合物可以通过通式 XVI 的化合物,

[0205]



[0206] 其中 Q^b 、 Q^c 、a、A 和 D 如上定义,与通式 XVII 的化合物的反应进行制备,

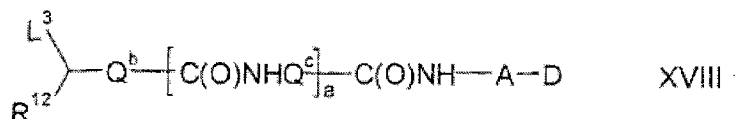
[0207]



[0208] 其中 L^3 和 R^{12} 如上定义,例如在本领域技术人员公知的条件下(如在合适的催化剂(例如 FeCl_3 或 AlCl_3)和合适的溶剂(例如硝基苯、二氯甲烷)存在下。

[0209] 通式 VIIa 的化合物可以通过通式 XVIII 的化合物

[0210]

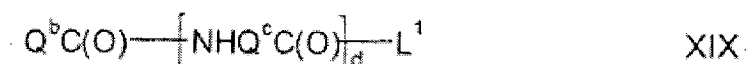


[0211] 其中 L^3 、 Q^b 、 Q^c 、 A 、 D 、 a 和 R^{12} 如上定义,和如上定义的通式 XIV 的化合物的反应进行制备,例如在本领域技术人员公知的条件下(如在合适的溶剂(例如二乙醚、THF、甲苯)和合适的碱(例如甲醇钠、正丁基锂、氢化钠)存在下),其中所获得的通式 VIIa 的化合物可以无需分离而被使用(例如选自通式 XVIII 的化合物的通式 I 的化合物的“一次”制备中)或另外,在使用前分离。

[0212] 通式 VIIb 的化合物可以通过如上定义的通式 XVIII 的化合物和如上定义的 XV 的化合物的反应进行制备,例如在本领域技术人员公知的条件下(如在合适的溶剂(如二乙醚、THF 和甲苯)存在下)。

[0213] 通式 IX 的化合物可以通过通式 XIX 的化合物,

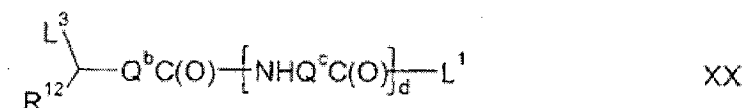
[0214]



[0215] 或其被护衍生物,其中 Q^b 、 Q^c 、 d 和 L^1 如上定义,和如上定义的通式 XVII 的化合物的反应进行制备,例如在本领域技术人员公知的条件下(如上述的与通式 VI 的化合物合成相关的那些条件)。

[0216] 通式 Xa 的化合物可以通过通式 XX 的化合物,

[0217]

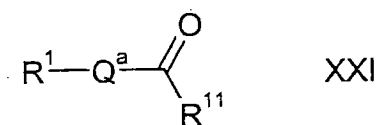


[0218] 或其被护衍生物,其中 Q^b 、 Q^c 、 L^1 、 L^3 、 d 和 R^{12} 如上定义,和如上定义的通式 XIV 化合物的反应进行制备,例如在本领域技术人员公知的条件下(如在合适的溶剂(例如二乙醚、THF、甲苯)和合适的碱(例如甲醇钠、正丁基锂、氢化钠)存在下,其中所获得的通式 Xa 的化合物无需分离而被使用(例如在来自通式 XX 的化合物的通式 IV 的化合物的“一次”制备中)或另外,在使用前分离)。

[0219] 通式 Xb 的化合物可以通过如上定义的通式 XX 的化合物和如上定义的通式 XV 的化合物的反应进行制备,例如在本领域技术人员公知的条件下(如在合适的溶剂(例如二乙醚、THF、甲苯)存在下))。

[0220] 通式 XIII 的化合物可以通过通式 XXI 的化合物,

[0221]



[0222] 其中 R^1 、 Q^a 和 R^{11} 如上定义,和还原剂(例如 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$)的反应,例如在本领域技术人员公知的条件下(例如在合适的溶剂(例如二乙醚、THF、甲苯)存在下,随后通过由此产生的中间醇和适于实现卤素原子(例如结合合适的催化剂(例如 $ZrCl_4$)的亚硫酰(二)氯或碘化钠)对 $-OH$ 的替换的试剂,例如在本领域技术人员公知的条件下(如在合适的溶剂(例如二乙醚、THF 或乙腈)存在下)的反应进行制备。

[0223] 通式 XVIII 的化合物可以通过如上定义的通式 VI 的化合物和还原试剂(例如 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$)的反应,例如在本领域技术人员公知的条件下(如在合适的溶剂(例如二

乙醚、THF、甲苯)存在下),随后通过由此产生的中间醇和适于实现卤素原子(如上述的)对-OH的替换的试剂的反应进行制备。

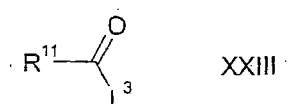
[0224] 通式 XX 的化合物可以通过如上定义的通式 IX 的相应化合物和还原试剂(例如 LiAlH_4 、 NaBH_4)的反应,例如在本领域技术人员公知的条件下(如在合适的溶剂(例如二乙醚、THF、甲苯)存在下),随后通过由此产生的中间醇和适于实现卤素原子(如上述的)对-OH的替换的试剂的反应进行制备。

[0225] 通式 XXI 的化合物可以通过通式 XXII 的化合物,

[0226] $\text{R}^1\text{-Q}^a\text{-H}$ XXII

[0227] 其中 R^1 和 Q^a 如上定义,和通式 XXIII 的化合物的反应进行制备,

[0228]



[0229] 其中 L^3 和 R^1 如上定义,例如在本领域技术人员公知的条件下(如在合适的催化剂(例如 FeCl_3 或 AlCl_3)和合适的溶剂(例如硝基苯、二氯甲烷)存在下)。

[0230] 通式 III、VIII、XI、XII、XIV 到 XVII、XIX、XXI、XXIII 化合物及其衍生物,或者是从文献中已知可商购的,或者从此处表述的类似方法中获得的或从 WO 2003/059881,或通过用合适的试剂和反应条件从易获得的起始原料,根据标准技术,用传统合成方法而获得。

[0231] 此处定义的化合物的在芳基(例如苯基)和杂环基团上的取代基可以用本领域技术人员公知的方法转换成其他所要求的取代基。例如,羟基可以被转换为烷氧基,苯基可以被卤化用来提供卤苯基,氮可以被还原生成氨基,卤基可以被氰基替代等等。

[0232] 本领域技术人员也会理解在通式 I 的某些化合物内互相转换和转化的不同标准取代基或官能团会产生通式 I 的其他化合物。例如氯可以被烷氧基、芳氧基或杂芳氧基替代,羰基可以被还原成羟基或亚甲基且羟基可以被转换为卤基。

[0233] 本发明的化合物可以通过常规技术从他们的反应混合物中被分离出来。

[0234] 在上述过程,对于本领域技术人员而言,中间化合物的官能团也许或也许需要被保护基团所保护。

[0235] 需要被保护的官能团包括羟基,氨基和羧酸。适合羟基的保护基团包括三烷基甲硅烷基和二芳基烷基甲硅烷基基团(如叔丁基二甲硅烷基,叔丁基联苯硅烷基或三甲基硅烷基),四氢吡喃基和烷基羰基(例如甲基和乙烷羰基)。适合氨基的保护基团包括苯甲基,叔丁氧羰基,9-氟甲氧羰基或苄氧羰基。适合羧酸的保护基团包括 C_{1-6} 烷基或苄基酯。

[0236] 官能团的保护或去保护可以在任何上述描述的反应步骤之前或之后进行。

[0237] 保护基团也可以根据本领域技术人员公知的方法和下文描述的技术除去。

[0238] 保护基团的使用在 J. W. F. McOmie, Plenum Press(1973) 编辑的“Protective Groups in Organic Chemistry”和“protective Groups in Organic Synthesis”, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience(1999) 中被详细描述。

[0239] 本领域技术人员会理解,为了通过其他途径和在某种场合更方便的方法获得本发明的化合物,这里提到的每一个步骤可以按照不同顺序来完成,和/或每一个反应也可以在整体途径中在不同的阶段来完成(即,取代基可以被加到上文与特定反应相关的不同中间物上,和/或化学转化可以在其上进行)。这将特别依赖于以下因素,例如在特定底物中

存在的其他官能团的性质,主要中间产物和采用保护基团的策略(如果有的话)的可获性。很清楚地,涉及到的化学类型将会影响用于上述合成步骤的试剂的选择,采用保护基团的需要和类别,以及完成合成的顺序。

[0240] 用途和药学制备

[0241] 本发明的化合物因为拥有药物活性而有价值。它们因此可以用作医药品。

[0242] 因此,根据本发明的又一方面,本发明的化合物可被用作医药品。

[0243] 特别的是,本发明的化合物与 DNA 相结合,因此可以取代或抑制酶或其他调节蛋白对 DNA 的结合。在这方面被提及的酶包括复制所必要的酶(因此提供抑制 DNA 复制的作用),参与转录的酶(因此提供抑制某些肽(蛋白,酶等)表达的作用)。

[0244] 因此,本发明的又一方面提供了抑制 DNA 复制的方法,此方法包括以抑制剂量的本发明化合物与 DNA 接触。

[0245] 由于该化合物抑制 DNA 复制的能力(例如通过阻碍调控蛋白或 DNA-酶复合物的结合或替代,比如逆转录酶或拓扑异构酶,而抑制转录),本发明化合物可以用来治疗依赖 DNA 复制来传播的疾病。这样的疾病包括癌症和涉及到病毒、细菌、真菌或其他微生物(例如寄生虫病,如疟疾)的疾病。

[0246] 因此从又一方面上讲,本发明提供一种治疗依赖于 DNA 复制来传播的疾病(比如癌症或病毒、细菌、真菌或其他微生物感染)的方法,此方法包含将发明的化合物以有效治疗剂量来施用于患有该疾病的病人。此类治疗对患有免疫缺损的病人会特别有用。

[0247] 因为它们对许多常规的抗病毒、抗细菌、抗真菌或其他抗微生物(如抗寄生虫)药剂有不同的作用方式,当感染原对一种或多种有不同作用方式的抗病毒、抗细菌、抗真菌或抗微生物(如抗寄生虫)药物耐受时,本发明的化合物在病毒、细菌、真菌或其他微生物(如寄生虫)的感染治疗中特别有用。从此方面,根据又一方面,本发明提供一种治疗病毒、细菌、真菌或其他微生物(如寄生虫)感染的方法,其中病毒、细菌、真菌或其他微生物(如寄生虫)的感染源分别对一种或多种不通过抑制 DNA 复制起作用的抗病毒、抗细菌、抗真菌或抗微生物(如抗寄生虫)药物耐受,本方法包括以治疗有效剂量的本发明化合物使用于患此类感染的人。

[0248] 除了自身可以用来治疗依赖 DNA 复制来传播的疾病,本发明化合物可以与用于治疗这样的疾病的一种或更多其它的化合物或治疗方案联合使用。因此,根据本发明的进一步意义,本发明提供治疗依赖 DNA 复制来传播的疾病的方法(如癌症或病毒、细菌、真菌或其他微生物感染),该方法包括给病人联合使用治疗有效剂量的本发明的化合物和已知对该疾病有效的一种或多种其他治疗药物。

[0249] 用在此处时,术语“联合使用”包括了在使用本发明化合物之前,之中和/或之后,使用其他已知的对治疗该疾病有效的药物。当使用超过一种的药剂时,这一术语也包括了在不同于使用本发明化合物的时间使用不同的其他药物。

[0250] 已知治疗依赖 DNA 复制来传播的疾病(如抗肿瘤、抗病毒、抗细菌,抗真菌或抗其它微生物(如抗寄生虫)的药物包括在“Martindale: The Complete Drug Reference”32 版, the Pharmaceutical Press, London(1999) 相关标题下列出的药物,该文献并入本文作为参考。

[0251] 抗癌症药物还包括了非化学试剂,如电离放射(如亚原子颗粒放射,如 α 颗粒、 β

颗粒、中子、质子、介子和重离子或电磁放射如高频 X 射线或 γ 射线)。被提及的化学抗癌试剂包括：

[0252] (a) 烷基化试剂, 包括：

[0253] (i) 氮芥, 如双氯乙基甲胺 (HN_2)、环磷酰胺、异磷酰胺、苯丙氨酰氮芥 (L- 丙苯氨酰氮芥) 和苯丁酸氮芥；

[0254] (ii) 氮丙啶和安乃近, 如六甲密胺、硫替派；

[0255] (iii) 烷基磺酸盐和硫代硫酸, 如白消安、甲硫酸甲酯 (MMS) 和甲基甲烷硫代硫酸盐 (methyl methanethiosulfonate)；

[0256] (iv) 亚硝基脲和亚硝基胍, 如卡氮芥 (BCNU)、罗氮芥 (CCNU)、甲环亚硝脲 (methyl-CCNU)、链脲霉素 (streptozotocin) 和 N- 甲基 -N' - 硝基 -N- 亚硝基胍 (MNNG)；和

[0257] (v) 三氮烯, 如氮烯咪胺 (DTIC、二甲基三嗪基咪唑 - 酰胺)。

[0258] (b) 抗代谢药, 包括：

[0259] (i) 叶酸类似物, 如氨甲喋呤 (amethopterin)；

[0260] (ii) 嘧啶类似物, 如氟尿嘧啶 (5- 氟尿嘧啶; 5-FU)、氟尿嘧啶脱氧核苷 (fluorodeoxyuridine; FdR) 和阿糖胞苷 (cytosine arabinoside)；和

[0261] (iii) 嘌呤类似物和相关抑制剂, 如巯嘌呤 (6-mercaptopurine; 6-MP), 硫鸟嘌呤 (6-thioguanine; TG) 和喷司他丁 (2' - 脱氧柯福霉素)。

[0262] (c) 天然产物, 包括：

[0263] (i) 长春花碱如长春碱 (VLB) 和长春新碱；

[0264] (ii) 鬼臼乙叉甙, 如依托泊苷和替尼泊苷；

[0265] (iii) 抗生素, 包括更生霉素 (放线菌素 A、C、D 或 F), 柔红霉素 (道诺霉素; 柔毛霉素)、阿霉素、博来霉素、光辉霉素 (米拉霉素) 和丝裂霉素 (丝裂霉素 A、B 或 C)；

[0266] (iv) 酶例, 如左旋天冬酰胺酶；和

[0267] (v) 生物应答调节剂例如干扰素 α phenomes。

[0268] (d) 各种试剂, 包括：

[0269] (i) 铂配位络合物, 如顺铂 (cis-DDP) 和碳铂；

[0270] (ii) 蒽二酮, 如米托蒽醌和蒽环类抗生素；

[0271] (iii) 取代的脲, 如羟基脲；

[0272] (iv) 甲基胍衍生物, 如甲基苄胍 (N- 丙卡巴胍、MIH)；

[0273] (v) 肾上腺皮质抑制剂, 如米托坦 (o, p' -DDD) 和氨苯吡酮；

[0274] (vi) 红杉醇和类似物 / 衍生物；

[0275] (vii) 激素激动剂和拮抗剂, 包括氟他胺和三苯氧胺；

[0276] (viii) 光敏化化合物 (例如补骨脂素)；

[0277] (ix) DNA 拓扑异构酶抑制剂 (例如间安吡啶和喜树碱)；

[0278] (x) 抗血管生成药 (例如 SU6668、SU5416、combretastatin A4、血管他丁和内皮他丁)；和

[0279] (xi) 免疫治疗药 (例如放射标记的抗体如 BexxarTM 和 TheragynTM (PemtumomabTM))。

[0280] 被提及的抗病毒类药物包括无环鸟苷, gancyclovir, AZT, ddI, 盐酸金刚胺, 异丙肌酐, 阿糖腺苷等。

[0281] 被提及的抗菌类药物包括天然和合成的青霉素类和头孢菌素类, 磺胺类, 红霉素, 卡纳霉素, 四环素, 氯霉素, 利福平和包括庆大霉素, 氨基青霉素, 苯甲青霉素, 苄明青霉素, 苄星青霉素, 苄氧乙基青霉素, 苄氧甲基青霉素, 普鲁卡因青霉素, 邻氯青霉素, 氟氯青霉素, 甲氧苄青霉素钠, 阿莫西林, 盐酸巴氨西林, 环己西林, 美洛西林, 匹氨西林, 氨基青霉素肽脂盐盐酸, 羧苄青霉素苯脂钠, 哌拉西林, 替卡西林, 美西林, pimecillinan, 头孢克洛, 头孢羟氨苄, 头孢噻肟, 头孢西丁, 头孢磺啉, 头孢他丁, 头孢唑肟, 头孢呋辛, 头孢氨苄, 头孢噻吩, 头孢孟多脂钠, 头孢唑啉, 头孢霉定, 拉氧头孢二钠, 氨曲南, 盐酸金霉素, 羟甲金霉素钠, demeclocyclinehydrochloride, 多西环素, 赖甲环素, 米诺环素, oxyt 土霉素, 阿米卡星, 新霉素 B, 新霉素, 奈替米星, 妥布霉素, 多粘菌素 E, 夫西地酸钠, 多粘菌素 B, 大观霉素, 万古霉素, 硫酸酞酸钙, 磺胺林, 磺胺嘧啶钠, 磺胺二甲嘧啶, 磺胺脒, 磺胺酰脲, 卷曲霉素, 灭滴灵, 替硝唑, 西诺沙星, 环丙沙星, 呋喃妥因, 乌洛托品, 链霉素, 羟苄西林, 多粘菌素 M, 多粘菌素 B, 呋喃唑酮, 萘啶酸, 甲氧苄啶-磺胺甲恶唑, 克林霉素, 林可霉素, 环丝氨酸, 异烟肼, 乙胺丁醇, 乙硫异烟胺, 吡嗪酰胺等。

[0282] 被提及的抗真菌类药物包括咪康唑, 酮康唑, 伊曲康唑, 氟康唑, 夫西地酸, 两性霉素, 氟胞嘧啶, 灰黄霉素, 那他霉素, 制霉菌素等。

[0283] 被提及的抗寄生虫类药物(抗疟疾药)包括乙胺嘧啶, 氯胍, 氯喹, 伯氨喹, 甲氟喹, 奎宁, 四环素, 阿托伐醌, 青蒿素, 二氢青蒿素, 青蒿素甲醚, 蒿甲醚, 青蒿琥酯及其盐和磺胺类药物。

[0284] 当本发明的化合物与已知有效治疗依赖 DNA 复制来传播疾病的一种或多种药物联合给病人使用时, 本发明的化合物和其他药物可以方便的作为单一组分分开使用。因此根据本发明的另一方面意义, 可以提供的组合产物, 包括如下成份:

[0285] (A) 包括本发明化合物的配方; 和

[0286] (B) 包括已知对治疗依赖 DNA 复制来传播疾病有效的一种或多种的其他化学试剂配方。

[0287] 根据本发明的这一方面, 组合产物提供本发明的化合物和其他一种或多种有效治疗依赖 DNA 复制来传播疾病的药物的联合使用, 因此可以以独立的组分出现(即(A)和(B)单独使用), 或者作为复合制备(也就是本发明的化合物与一种或多种其他已知有效治疗依赖 DNA 复制来传播疾病的药物所组成的单一配方)出现(即配制)。当组分(A)和(B)作为相互独立的组分时, 组合产物或被称为“组合试剂盒”。

[0288] 就本发明这一方面而言, 已知有效治疗依赖 DNA 复制来传播疾病的其他药物包括上述提及的药物。因此, 本发明的优选的具体实施方案中, 其他有效治疗依赖 DNA 复制来传播疾病的化学试剂包括一种或多种化学的抗肿瘤药、抗病毒药、抗菌药、抗真菌药和/或抗寄生虫试剂(例如上述提及的试剂)。

[0289] 在本发明的进一步优选的具体实施方案中, 组分(A)和(B)中的每一个都与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合而进行制备。

[0290] 本发明的化合物通常可以通过含游离基或非有毒有机或无机酸加成盐的活性成分的药物制备形式, 并通过药学上可接受剂量的形式, 通过口服, 皮下, 静脉, 动脉, 跨皮, 鼻

内,吸入或其他任何非肠道途径来给予。根据病症,需治疗的病人和给药途径,组分可以以不同剂量给予。

[0291] 根据本发明的又一方面,可以提供包含本发明的化合物和药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合的制药配方。这样的配方可以用于治疗依赖 DNA 复制而传播的疾病。因此,本发明的一个具体实施方案中提供了包括和药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合的本发明化合物和已知有效治疗依赖 DNA 复制来传播疾病的一种或多种其他化学试剂(例如一种或多种化学抗肿瘤、抗病毒、抗细菌、抗真菌和/或抗寄生虫试剂,比如上述提及的试剂)的制药配方。

[0292] 本发明化合物用于治疗人类的合适的每日剂量为大约 1 到 2000mg/m²。

[0293] 本发明的化合物最有效的给予方式和剂量依赖于几个因素,包括治疗的特定条件,被治疗病人条件的程度和定位,及被治疗病人的健康情况和对给予化合物的反应。因此,给予本发明的化合物剂量应该因人而异。针对个体决定合适剂量的方法对于本领域技术人员而言是公知的。

[0294] 除了可以应用于治疗疾病,本发明的化合物还在依靠 DNA 结合的多种分析中 useful。例如,目前已知可以结合到 DNA 小沟的化合物可以稳定 DNA 双链体,同错配的 DNA 双链体相比,它可以更加稳定匹配的 DNA 双链体,因此能够方便地辨别匹配与错配的 DNA 双链体(例如从双链体解链温度来讲)。

[0295] 因此,根据本发明的又一方面,本发明提供了一种以 DNA 双链体接触本发明化合物,稳定在第一条和第二条 DNA 单链间形成的 DNA 双链体的方法。

[0296] 另外,本发明提供了一种增加 DNA 第一条链和第二条链解链温度间差别的方法,其中每个 DNA 双链体由每个 DNA 双链体中相同的第一单链和每个 DNA 双链体中不同的第二单链组成,该方法包括以本发明化合物接触每个 DNA 双链体。在优选的具体实施方案中,第一个 DNA 双链体比含至少一个碱基对错配的第二个 DNA 双链体具有更高程度的碱基对匹配性(例如完全匹配)。

[0297] 比错配的 DNA 双链体更高程度地稳定完全匹配的 DNA 双链体的化合物可以用于减少 DNA 杂交分析技术中的“假阳性”水平,例如在 US 6,221,589 中描述的技术,该文献并入本文作为参考。减少“假阳性”结果可以通过使用更严格的条件,随后在存在而非不存在稳定双链体的化合物的杂交条件(例如高的漂洗温度)下而获得。因此,本发明提供了一种增加洗涤随后 DNA 杂交反应的最高温度的方法,该方法包括向杂交反应混合物供应本发明化合物的方法。在此处使用时,术语“洗涤随后 DNA 杂交反应的最高温度”指不造成大量丢失“真正阳性”结果(即完全或最高匹配的 DNA 双链体)的最高可能的洗涤温度。

[0298] 当在此处使用涉及 DNA 双链体的上述方法,术语“接触”包括将本发明化合物和 DNA 双链体混合。但是,该术语还包括连接(例如共价结合)本发明化合物(例如带有卤烷基的本发明化合物),或其带有可以用于形成合适连接的官能团(例如羰基,氨基或羧酸基)的衍生物(例如通式 V 化合物)到形成双链体的一条或两条单链 DNA 上。所述的“标记的”单链 DNA 可以用作引物,捕获性探针,或用在多种不同的分析中(例如捕获检测分析,5' 核酸酶分析和指示标分析)。

[0299] 本发明化合物还具有荧光性质。本发明荧光化合物可以在涉及或需要荧光的依靠 DNA 结合的各种分析中起作用。

[0300] 因此,根据本发明的又一方面,本发明提供一种在样品中检测 dsDNA 的方法,该方法包括以样品接触本发明化合物并比较与所述样品接触的所述化合物的荧光和独立的所述化合物的荧光,荧光的变化表示样品中 DNA 的存在。

[0301] 本发明化合物的具体实施方案中,荧光的变化可以是,例如由本发明化合物发出的光波长的变化,所述化合物吸收的光波长的变化或所述化合物发出的光强的变化。另外,在特定的具体实施方案中,dsDNA 可以用荧光标记。当用这种方法标记时(并且甚至当不这样标记时),dsDNA 可以在检测 dsDNA 的存在的“FRET”类分析中作为供体或受体。

[0302] 在本发明的另一具体实施方案中提供一种在含 dsDNA 的样品中检测和观看 dsDNA 的方法,该方法包括以本发明化合物接触样品并通过用紫外灯照射样品然后观看 dsDNA。在本发明的具体实施方案中,样品可能选自琼脂糖凝胶电泳实验或 DNA 微阵列。

[0303] 本发明化合物可能具有的特殊优势是,一旦结合到 dsDNA 小沟,它们的解离相对很小(例如对于从 DNA 小沟解离的解离系数在 0.1 到 10nM 的范围内),表明化合物的药动力效果可能维持比体内血浆浓度提示的要显著地长。对于这种效果的讨论,参见 *Nucleic Acid Res.* 26,3053-3058(1998); 和 Chapter 2 of *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*, Smith et al., Mannhold et al. Eds, Wiley-VCH, Weinheim, 2001。

[0304] 关于上述,从 dsDNA 的小沟的解离常数可以,例如,通过测定各种本发明化合物和 DNA 的混合物的溶解温度,或通过微量量热法测定进行测定。

[0305] 和已知的化合物相比,本发明化合物具有如下优势:它们更有效,毒性小,有更广泛的活性,更有能力,作用时间更长,产生更小的副作用,更易吸收,或更有其他有用的药理性质。

[0306] 生物学试验

[0307] 本发明的化合物与抑制各种微生物生长的效果用对本领域技术人员而言公知的方法,例如在 *J. Med. Chem.* 47,2133-2156(2004) 中描述的体外方法和在 *J. Med. Microbiol.* 46,208-213(1997) 中描述的体内方法测定,这些文献的公开并入本文作为参考。

[0308] 体外试验

[0309] 特别的,本发明的化合物对微生物(例如金黄色葡萄球菌 (*S. Aureus*),粪链球菌 (*Streptococcus faecalis*),黑曲霉 (*Aspergillus niger*),白色念珠菌 (*Candida albicans*) 或偶发分枝杆菌 (*Mycobacterium fortuitum*) 的最小抑制浓度 (MICs) 可以用如 A. J. Drummond 和 R. D. Waigh “The development of microbiological methods for phytochemical screening” *Recent Res. Devel. Phytochem.* 4,143-152(2000) 中描述的方法测定,这些文献的公开并入本文作为参考。

[0310] 样品浓度一般通过无菌水中溶解测试样品 (2mg) 以提供 200 μ g/mL 的工作浓度。在 96 孔微浓度测定板上的测试孔先用 Mueller-Hinton 培养基接种培养基 (100 μ L) 用于抗细菌分析,再用 Sabouraud 培养基用于抗真菌分析。每个测试样品的溶液 (100 μ L) 加到每个板的一排并且对相继几排做一系列的二倍稀释。对于抗细菌分析孵育是在 37°C,抗真菌分析是在 25°C。板经目测检查生长并且 7-羟-3H-吩噻嗪-3-酮-10-氧加到每个孔中;从蓝到红的明显颜色变化表明在每个单独的孔中生长的发生。从观察到的颜色式样确定 MIC。所有的测试包括无菌和生长对照。

[0311] 体内测试

[0312] 本发明的化合物的毒性可以通过本领域技术人员公知技术中的直接和间接方法测定,如在 J. Immunol. Methods 94,57-63(1986) 中描述的那些方法,这些文献的公开并入本文作为参考。

[0313] 有关 J. Med. Microbiol. 46,208-213(1997) 中描述的方法,化合物可以在体内用金黄色葡萄球菌 LS-1 品系的模型评估,当将它静脉注射到小鼠中,通过 3-4 天关节固定一贯的造成暂时性菌血症。正常的对照小鼠在 3-4 天内 50-60% 的关节显示出炎症。关节败血症的严重程度用测径器测定受累关节的直径来决定。通常平均体重在 18-28g(每组 5 只小鼠) 之间的五组小鼠用于每个被测化合物,其中每组用金黄色葡萄球菌感染然后提供一定计量的被测试化合物(一组作为对照)。

[0314] 实施例

[0315] 常规实验过程

[0316] 电喷质谱 (ES-MS) 在 Fisons® VG 工作平台 LC-MS 上获得。电子冲击 (EI-MS) 和快原子轰击 (FAB-MS) 质谱在 Jeol® JMS-AX505HA 质谱仪上获得。精确的质量在 Glasgow 大学 Jeol JMS-700 Mstation 高分辨率扇形磁场质谱仪上记录。

[0317] NMR 光谱在操作于对 ^1H 为 400MHz 的 Bruker® AMX 400 光谱仪上获得。在 ^1H NMR 光谱中,缩写 'exch' 意味有关的共振在用 D_2O 处理溶液时消失。

[0318] 最终产物的 HPLC 纯化是用梯度洗脱系统上的 Vydac 蛋白和肽 C18 柱实现的。溶剂是 A:水 +0.1% 三氟乙酸 (TFA),和 B:乙腈 +0.1% TFA。HPLC 纯化后获得的所有最终产物冻干并以 TFA 盐的形式获得。

[0319] IR 光谱:用 Nicolet® Impact 400D,以 KBr 压片和液体以膜的方法运转固体。

[0320] 柱色谱用 Prolabo® 硅胶 (200-400 目) 完成。

[0321] 制备 1

[0322] 4-氨基-1-甲基-N-[1-甲基-5-({[2-(4-吗啉基)乙基]氨基}羰基)-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2-酰胺

[0323] (i) 1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-羧酸

[0324] (参见,例如,Suckling, C. J., Khalaf, A. I., Pitt A. R., Scobie, M., Tetrahedron, 2000, 56, 5225.)

[0325] HNO_3 (70%) (8.4mL) 于 -25°C 逐滴加入无水乙酸 (40mL) 中,并搅拌另外 20 分钟。在 -25°C 下,将这个溶液在无水乙酸 (60mL) 中逐滴加入到可购得的 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸 (Aldrich) (7.74g, 61.9mmol) 并在 2 小时以上的时间中回到室温。将溶液冷却到 -40°C , 在这一点上沉淀形成。在减压干燥得到所需产物 (2.21g, 21%) 前,收集并用己烷清洗。

[0326] m. p. = $199-201^\circ\text{C}$, (lit. = $199-199.5^\circ\text{C}$)。

[0327] IR(KBr): 3500-2500 ν (O-H), 3141 ν (N-Me), 2920 ν (C-H), 1702 ν (C=O), 1422, 1399 ν (N-O), 1269 ν (C-O) cm^{-1} 。

[0328] ^1H NMR(CDCl_3): 4.04 (3H, s, CH_3), 7.51 (1H, d, Ar-H, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, Ar-H, $J = 1.6\text{Hz}$)。

[0329] (ii) 1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-碳酰氯

[0330] (参见,如 Suckling, C. J., Khalaf, A. I., Pitt A. R., Scobie, M., Tetrahedron,

2000, 56, 5225.)

[0331] 将 1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-羧酸 (0.510g, 3.02mmol; 见上述步骤 (i)) 和亚硫酸氯 (7mL) 放在圆底烧杯中且使溶液在 N_2 下回流 2 小时。在减压条件下移出溶液以产生白色至灰白色固体形式的产物 (0.556g, 98%)。

[0332] m. p. = 91-92°C (lit. = 91-92°C)。

[0333] IR(KBr): 3126 ν (N-Me), 2974 ν (Ar-H), 1744 ν (C = O), 1511, 1314 ν (N = O), 592 δ (C-Cl) cm^{-1} 。

[0334] 1H NMR(DMSO): 3.91 (3H, s, CH_3), 7.25 (1H, d, Ar-H, $J = 1.6Hz$), 8.22 (1H, d, Ar-H, $J = 1.6Hz$)。

[0335] (iii) 1-甲基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-硝基-1H-吡咯-2-酰胺

[0336] (参见, 如 Kaizerman, J. A., Gross, M. I., Ge, Y, White, S Hu, W, Duan, J, Baird, E. E., Johnson, K. W., Tanaka, R. D., Moser, H. E., Berli, R. W., J. Med. Chem., 2003, 46, 3914.)

[0337] DCM(10mL) 中的 1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-碳酰氯 (0.585g, 4.70mmol; 见上述步骤 (ii)), 用 15 分钟以上的时间逐滴加入到 DCM(10mL) 的 2-(4-吗啉基)乙胺 (0.673g, 5.17mmol) 和 NEt_3 (0.735 μL , 9.42mmol) 的溶液。所获得的溶液搅拌过夜且反应应用 5% NaOH 溶液 (20mL) 淬灭。分层且收集 DCM 部分, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤且在减压条件下移出溶液以产生白色 / 淡黄色固体 (1.166g, 88%) 的副标题化合物。

[0338] m. p. = 141-143°C, (lit = 143-145°C)。

[0339] ν_{max} KBr/ cm^{-1} : 3325 ν (N-H), 3118, 3023 ν (Ar-H), 2967, 2865, ν (C-H), 1638 ν (C = O), 1539, 1311 ν (N = O), 1146 ν (C-O-C)。

[0340] δ_H 1H (DMSO): 2.40 (4H, m, 2(CH_2)), 3.31 (4H, q, (CH_2)-N-(CH_2) ($J = 6.8Hz$)), 3.56 (4H, t, (CH_2)-O-(CH_2) ($J = 4.6Hz$)), 3.89 (3H, s, N-Me), 7.39 (1H, d, Ar-H ($J = 1.6Hz$)), 8.10 (1H, d, Ar-H ($J = 1.6Hz$)), 8.33 (1H, tNH ($J = 5.6Hz$))。

[0341] LREIMS: 发现 283.08 (M+H) 计算值 $C_{12}H_{18}N_4O_4$, 282.13。

[0342] (iv) 1-甲基-4-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺

[0343] (参见, 如 Kaizerman, J. A., Gross, M. I., Ge, Y, White, S Hu, W, Duan, J, Baird, E. E., Johnson, K. W., Tanaka, R. D., Moser, H. E., Berli, R. W., J. Med. Chem., 2003, 46, 3914.)

[0344] 将 1-甲基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-硝基-1H-吡咯-2-酰胺 (1.42g, 3.41mmol; 见上述步骤 (iii)) 溶于甲醇 (10mL) 并冷却到 0°C, Pd/C (0.055g) 以小部分加入, 溶液在 H_2 下搅拌 3 小时。然后过滤溶液, 在减压条件下移出溶剂。加入溶于 DCM (10mL) 的 1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-碳酰氯 (0.642g, 3.42mmol), 混合物在室温搅拌 1 小时。在减压条件下移出溶剂, 在碱化的二氧化硅上用 1 : 1 甲醇乙酸乙酯分离粗产物以产生副标题产物。

[0345] 产量 = 0.923g, 67%, m. p. > 230°C。

[0346] ν_{max} KBr/ cm^{-1} : 3339, 3284 ν (N-H), 3135, 3068 ν (Ar-H), 2929, 2867, ν (C-H), 1666, 1635 ν (C = O), 1537, 1306 ν (N = O), 1112 δ (C-O)。

[0347] δ_{H} ^1H (DMSO) :2.42(4H, m, 2(CH₂)), 3.30(4H, q, (CH₂)-N-(CH₂) (J = 6.8Hz)), 3.57(4H, t, (CH₂)-O-(CH₂) (J = 4.6Hz)), 3.80(3H, s, N-Me), 3.94(3H, s, N-Me), 6.82(1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 7.20(1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 7.57(1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 7.93(1H, t, NH(J = 5.6Hz)), 8.16(1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 10.2(1H, s, NH)。

[0348] LREIMS :发现 405.29(M+H) 计算值 C₁₈H₂₄N₆O₅, 404.18。

[0349] (v) 4-氨基-1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)-羰基]-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2-酰胺

[0350] 将 1-甲基-4-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺 (150mg, 0.371mmol ;见上述步骤 (iv)) 悬浮于甲醇 (25mL), 向其中在氮气下搅拌加入 Pd/C-10% (108mg)。在室温常压氢化反应混合物 5 小时。从硅藻土上移出催化剂, 在减压条件下移出甲醇以产生标题化合物, 该化合物无需进一步纯化而进行使用。

[0351] 制备 2

[0352] 4-[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-N-[3-(二甲基氨基)-丙基]-1-甲基-1H-吡咯-2-酰胺

[0353] (i) N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-酰胺

[0354] (参见, 如 Abrescia, N. G. A., Malinina, L., Subirana, J. A., J. Mol. Biol, 1999, 294, 657.)

[0355] 将 DCM(10mL) 的 1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-碳酰氯 (0.254g, 1.35mmol ;见上述制备 1(ii)) 溶液在超过 15 分钟逐滴加入到 DMPA(0.153g, .5.05mmol) (Aldrich), NEt₃(0.152g, 1.5mmol) 的 DCM(10mL) 溶液。在用 5% NaOH 溶液 (20mL) 淬灭反应前, 所获得的溶液搅拌过夜。DCM 部分然后经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 在减压条件下移出溶剂以产生副标题产物 (0.254g, 74%)。

[0356] m. p. = 127-129°C, (lit. = 125-127°C)。

[0357] IR(KBr) :1498 ν (C = C), 1306, 1532 ν (N = O), 1657 ν (C = O), 2794 ν (CH₂), 2947 ν (Ar-H), 3126 ν (N-Me), 3284 ν (N-H) cm⁻¹。

[0358] ^1H NMR(DMSO) :1.62(2H, m, CH₂), 2.13(6H, s, 2(CH₃)), 2.24(2H, m, CH₂), 3.21(2H, m, CH₂), 3.90(3H, s, CH₃), 7.40(1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 8.12(1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 8.39(1H, t, NH(J = 5.6Hz))。

[0359] (ii) 1-甲基-4-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1H-吡咯-2-酰胺

[0360] (参见, 如 Abrescia, N. G. A., Malinina, L., Subirana, J. A., J. Mol. Biol, 1999, 294, 657.)

[0361] 将 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-酰胺 (0.241g, 0.95mmol ;见上述步骤 (i)) 溶于甲醇 (10mL) 并冷却到 0°C, 将 Pd/C(55mg) 以小部分加入, 溶液在 H₂ 下搅拌 3 小时。然后过滤溶液, 在减压条件下移出溶剂。然后加入 DCM(10mL) 中的 1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-碳酰氯 (0.179g, 0.95mmol ;见上述制备 1(ii)) 溶液并在室温搅拌 1 小时, 在减压条件下移出溶剂, 在碱化的二氧化硅上用 1 : 1 的甲醇乙酸乙酯溶液分离获得的粗产物以产生副标题产物 (0.239g, 67%)。

[0362] m. p. = 191-193°C, (lit. = 190-191°C)。

[0363] $\nu_{\max}$ KBr/cm⁻¹, 1498 ν (C = C), 1537, 1308 ν (N = O), 1621, 1663 ν (C = O), 2821 ν (CH₂), 2944 ν (Ar-H), 3140 ν (N-Me), 3287 ν (N-H)。

[0364] δ_{H} ¹H(DMSO), 1.61 (2H, m, CH₂), 2.14 (6H, s, N(CH₃)₂), 2.25 (2H, m, CH₂), 3.18 (2H, m, CH₂), 6.81 (1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 7.20 (1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 7.56 (1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 8.11 (1H, t, NH(J = 5.6Hz)), 8.18 (1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 10.22 (1H, s, NH)。

[0365] (iii) 4-[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-甲基-1H-吡咯-2-酰胺

[0366] 将 1-甲基-4-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺 (150mg, 0.371mmol; 见上述步骤 (ii)) 悬浮于甲醇 (25mL) 中, 向其中在 0°C、氮气下搅拌加入 Pd/C-10% (108mg)。在室温常压下氢化反应混合物 5 小时。在硅藻土上移出催化剂, 在减压条件下移出甲醇以产生标题化合物, 该化合物无需进一步纯化而进行使用。

[0367] 制备 3

[0368] 2-[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基-N-[3-(二甲基氨基)-丙基]-5-异戊基-1,3-噻唑-4-酰胺

[0369] (i) 4-甲基戊醛

[0370] 向剧烈搅拌的 DCM (250mL) 的氯铬酸吡啶 (Aldrich) (50g, 0.489mol) 悬浮液在 45 分钟内加入 DCM (30mL) 中的 4-甲基戊醇 (10g, 97.8mmol) (Aldrich) 溶液。温度升到 35°C, 反应混合物变深棕色。在进行 6 小时的总反应时间之后, 加入醚 (300mL)。得到的棕色溶液通过 Florisil® (50g, 30-60 目, Aldrich), 并且用额外量的醚 (3×30mL) 清洗来自醚的沉淀, 同样过滤溶液。浓缩得到的 4-甲基戊醛棕色溶液到体积 (350mL) 并无需进一步纯化或分离在下一步使用。

[0371] (ii) 甲基 2-氨基-5-异戊基-1,3-噻唑-4-羧酸盐

[0372] (参见, 如 Wasserman, H. H.; Petersen, A. K. and Xia, M., Tetrahedron, 2003, 59, 6771-6784)。

[0373] 由 Na (3g) 和甲醇 (50mL, 干燥) 制备的溶液在 45 分钟内加入二氯乙酸甲酯 (20g, 0.139mmol) 和 4-甲基戊醛 (见上述步骤 (i)) 的溶液, 在 0°C 下剧烈搅拌。0°C 下 1 小时后加入醚 (50mL) 和盐水, 收集各层, 干燥 (MgSO₄), 在减压条件下移出挥发性溶剂以产生溶于含硫脲 (8.50g) 的甲醇 (60mL, 干燥) 的绿色液体 (16.40g)。溶液回流加热 4 小时, 在减压下浓缩并用 18M NH₄OH 中和。用 DCM 萃取产生所需的淡棕色固体形式的产物 (13.50g, 粗)。这个原料用乙酸乙酯/己烷 (1/1 R_F = 0.15) 通过色谱柱。产物从丙酮/己烷重结晶产生淡黄色晶体 (7.15g, 32%), m. p. = 108-110°C。从石油醚 (60-80) 中重结晶产生白色晶体形式的副标题化合物。

[0374] ¹H NMR (DMSO-d₆): 6.95 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.97 (2H, t, J = 7.7Hz), 1.53 (1H, 七重峰, J = 6.6Hz), 1.41 (2H, q, J = 7.6Hz), 0.89 (6H, d, J = 6.6Hz)。

[0375] (iii) 甲基 5-异戊基-2-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-1,3-噻唑-4-羧酸盐

[0376] 将 1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-羧酸 (500mg, 2.94mmol) 悬浮于亚硫酸氯 (5mL),

然后将反应混合物在回流下加热 4 小时。在 50℃减压条件下移出多余的亚硫酸氯,形成的酰基氯溶于 DCM(5mL,干燥)中。甲基 2-氨基-5-异戊基-1,3-噻唑-4-羧酸盐(728mg, 3.19mmol;见上述步骤(ii))溶于 DCM(5mL,干燥),在室温搅拌加入 NMM(0.5mL,干燥)。酰基氯溶液在室温下逐滴搅拌加到胺溶液中并搅拌过夜。反应混合物用 KOH 溶液(840mg,在 10mL 水中)萃取。有机层用盐水萃取,干燥(MgSO₄),在减压下移出溶剂。将粗产物用硅胶和乙酸/正己烷为洗脱剂(1/4), $R_f = 0.20$ 置于色谱柱上。副标题产物从乙酸乙酯/正己烷结晶后以白色固体形式获得(667mg,60%),m.p. = 173-175℃。

[0377] ¹H NMR(DMSO-d₆): 12.81(1H, s), 8.30(1H, d, J = 1.6Hz), 7.99(1H, d, J = 1.6Hz), 3.97(3H, s), 3.80(3H, s), 3.31(2H, t, J = 7.7Hz), 1.58(1H, 七重峰, J = 6.6Hz), 1.53(2H, q, J = 7.6Hz), 0.92(6H, d, J = 6.6Hz)。

[0378] IR(KBr): 1720, 1677, 1561, 1510, 1423, 1313, 1230, 1200, 1112cm⁻¹。

[0379] HRFABMS:发现:381.1223 计算值 C₁₆H₂₁O₅N₄S 381.1233。

[0380] (iv) 5-异戊基-2-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-1,3-噻唑-4-羧酸

[0381] 将甲基 5-异戊基-2-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-1,3-噻唑-4-羧酸盐(660mg,1.74mmol;见上述步骤(iii))悬浮于水(25mL)和含氢氧化铝(125mg,5.21mmol)的甲醇(5mL)的混合物中。反应混合物在室温剧烈搅拌 48 小时。一些甲醇在 50℃部分减压下移出。用醚萃取冷却的溶液,弃去含醚层。水层冷却到 0℃并逐滴搅拌加入 HCl(浓)酸化。滤掉淡黄色固体,用水洗并在 45℃减压下干燥过夜产生副标题化合物(584mg,92%产量),m.p. = 296-300℃。

[0382] ¹H NMR(DMSO-d₆): 12.79(2H, br), 8.29(1H, d, J = 1.6Hz), 7.99(1H, d, J = 1.6Hz), 3.97(3H, s), 3.13(2H, t, J = 7.7Hz), 1.56(1H, 七重峰, J = 6.6Hz), 1.53(2H, q, J = 7.6Hz), 0.92(6H, d, J = 6.6Hz)。

[0383] IR(KBr): 1669, 1563, 1514, 1424, 1315, 1231, 1200, 1115cm⁻¹。

[0384] HRFABMS:发现:367.1068 计算值 C₁₅H₁₉O₅N₄S 367.1076。

[0385] (v) N-[3-(二甲氨基)丙基]-5-异戊基-2-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-1,3-噻唑-4-酰胺

[0386] 将 5-异戊基-2-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-1,3-噻唑-4-羧酸(570mg,1.56mmol;见上述步骤(iv))溶于 DMF(2.5mL,干燥),向其中在室温下搅拌加入 NMM(0.5mL,干燥),HBTU(1.18g,3.12mmol)和二甲氨基丙胺(318mg,3.12mmol, Aldrich)。在标准的处理和纯化后,副标题化合物以黄色固体形式获得(660mg,94%),m.p. > 230℃。

[0387] ¹H NMR(DMSO-d₆): 8.31(1H, d, J = 1.6Hz), 7.96(1H, d, J = 1.6Hz), 3.98(3H, s), 3.33(2H, q, J = 6.4Hz), 3.19(2H, t, J = 7.7Hz), 2.62(3H, s), 1.84(2H, 五重峰, J = 7.7Hz), 1.57(1H, 七重峰, J = 6.7Hz), 1.51(2H, q, J = 6.5Hz), 0.91(6H, d, J = 6.3)。

[0388] IR(KBr): 1674, 1642, 1561, 1502, 1421, 1310, 1120cm⁻¹。

[0389] HRFABMS:发现:451.2125 计算值 C₂₀H₃₁O₄N₆S 451.2127。

[0390] (vi) 2-[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-N-(3-(二甲氨基)丙基)-5-异戊基-1,3-噻唑-4-酰胺

[0391] 将 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-5-异戊基-2-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-1,3-噻唑-4-酰胺 (265mg, 0.588mmol; 见上述步骤 (v)) 悬浮于甲醇 (25mL) 中, 向其中在 0℃ 氮气下搅拌加入 Pd/C-10% (300mg)。在室温常压氢化反应混合物 3 小时。在硅藻土上移出催化剂, 在减压下移出甲醇以产生标题化合物, 该化合物无需进一步纯化而进行使用。

[0392] 制备 4

[0393] 4-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酸

[0394] (i) 甲基 4-[(二乙氧磷酰基)甲基]苯甲酸酯

[0395] (参见, 如 Tetrahedron, 2002, 58, 1425-1432.)

[0396] 将甲基 4-(溴代甲基)苯甲酸酯 (2.50g, 10.9mmol) 和三乙基亚磷酸盐 (3.62g, 21.8mmol, 2 摩尔当量) 的混合物在 160℃ 的氮气下加热 2 小时。在真空中移出多余的三乙基亚磷酸盐以产生无色油状副标题化合物 (3.03g, 97%)。

[0397] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.91 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.44 (2H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$ & $J = 8.4\text{Hz}$), 4.00 (4H, 五重峰, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 3.36 (2H, d, $J = 22.0\text{Hz}$), 1.16 (6H, t, $J = 6.8\text{Hz}$)。

[0398] (ii) 甲基 4-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酸酯

[0399] 将氢化钠 (0.678g, 60%, 18.8mmol) 在氮气下加入到甲基 4-[(二乙氧磷酰基)甲基]苯甲酸酯 (3.03g, 10.6mmol; 见上述步骤 (i)) 的 THF (10mL, 干燥) 溶液。在冷却反应混合物到 0℃ 后, 小心地逐滴搅拌加入间茴香醛 (1.54g, 11.3mmol 在 THF 20mL 中, 干燥)。在室温搅拌反应混合物 1 小时, 然后用水淬灭。在用稀释的 HCl 中和后, 分离两层。水层用乙酸乙酯萃取, 有机层混合, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 溶剂在减压下去除产生白色固体。TLC 显示有两点 ($R_f = 0.80$ 和 $R_f = 0.10$, 20% 乙酸乙酯 / 正己烷)。这两个化合物用硅胶色谱柱分离 (20% 乙酸乙酯 / 正己烷)。

[0400] 第一部分是白色固体形式分离的甲基 4-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]-苯甲酸酯 (1.57g, 55%), m. p. = 92-94℃。

[0401] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.96 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.42-7.21 (4H, m), 6.88 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.80 (3H, s)。

[0402] IR (KBr): 1708, 1595, 1438, 1280, 1244, 1174, 1105, 1033, 965, 865, 784, 697 cm^{-1} 。

[0403] HREIMS: 发现 268.1100 计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 268.1099。

[0404] (iii) 4-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酸

[0405] 和上述步骤 (ii) 一致, 用硅胶色谱 (20% 乙酸乙酯 / 正己烷) 以白色固体形式分离的第二部分是 4-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酸 (0.250g, 9%), m. p. = 200-205℃。

[0406] ^1H NMR (DMSO- d_6): 12.88 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.72 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.22 (2H, m), 6.88 (1H, m), 3.80 (3H, s)。

[0407] IR (KBr): 1674, 1596, 1429, 1317, 1280, 1242, 1180, 1036, 948, 849, 770 cm^{-1} 。

[0408] HREIMS: 254.0945 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 254.0977。

[0409] 制备 5

[0410] 4-[(E)-2-(3-喹啉基)乙烯基]苯甲酸

[0411] (i) 甲基 4-[(E)-2-(3-喹啉基) 乙烯基] 苯甲酸盐

[0412] 将氢化钠 (0.678g, 60%, 18.8mmol) 在氮气下加入到甲基 4-[(二乙氧磷酰基) 甲基] 苯甲酸盐 (0.911g, 3.18mmol; 见上述制备 4(i)) 的 THF (10mL, 干燥) 溶液。在冷却反应混合物到 0℃ 后, 小心地逐滴搅拌加入 THF (10mL, 干燥) 中喹啉-3-醛 (0.500g, 3.18mmol)。反应混合物在室温搅拌 1 小时并用水淬灭。在稀释的 HCl 中和后, 分离两层, 水层用乙酸乙酯萃取, 有机层合并, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 在减压下移出溶剂产生白色固体。产物用 25% 乙酸乙酯 / 正己烷 (R_f = 0.50) 硅胶色谱柱纯化产生白色固体形式的副标题化合物 (0.900g, 98%), m. p. = 92-94℃。

[0413] ¹H NMR (DMSO-d₆) : 9.25 (2H, d, J = 2.0Hz), 8.54 (2H, d, J = 2.0Hz), 8.01 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.75 (1H, t, J = 6.8Hz), 7.64 (2H, d, J = 3.6Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.1Hz), 3.87 (3H, s)。

[0414] IR (KBr) : 1716, 1598, 1460, 1273, 1173, 750cm⁻¹。

[0415] HREIMS : 发现 : 289.1104 计算值 C₁₉H₁₅NO₂ 289.1103。

[0416] (ii) 4-[(E)-2-(3-喹啉基) 乙烯基] 苯甲酸

[0417] 将甲基 4-[(E)-2-(3-喹啉基) 乙烯基] 苯甲酸盐 (0.840mg, 3.36mmol; 将上述步骤 (i)) 悬浮于甲醇 (10mL) 和水 (20mL), 向其中搅拌加入氢氧化钠溶液 (NaOH 0.580g, 14.5mmol 在 10mL 水中)。反应混合物回流加热 2 小时。开始时, 起始原料溶解然后白色沉淀出现。反应混合物在冰浴中冷却然后剧烈搅拌逐滴加入稀释的 HCl 直到 pH 等于 2。标题化合物形成黄色固体物质, 过滤, 水洗并在 60℃ (0.640g, 69%) 真空干燥, m. p. = 287-290℃。

[0418] ¹H NMR (DMSO-d₆) : 12.91 (1H, br), 9.25 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.03-7.97 (4H, m), 7.69-7.59 (3H, m)。

[0419] IR (KBr) : 1694, 1586, 1541, 1423, 1310, 1272, 1172, 962, 767, 687cm⁻¹。

[0420] HREIMS : 发现 : 275.0948 计算值 C₁₈H₁₃NO₂ 275.0946。

[0421] 制备 6

[0422] 4-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基) 乙烯基] 苯甲酸, 锂盐

[0423] (i) 甲基 4-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基) 乙烯基] 苯甲酸酯

[0424] 向 THF (10mL, 干燥) 中的甲基 4-[(二乙氧磷酰基) 甲基] 苯甲酸酯 (0.820g, 2.86mmol; 见上述制备 4(i)) 溶液中在氮气下加入氢化钠 (0.573g, 60%, 14.3mmol)。在冷却反应混合物到 0℃ 后, 小心搅拌逐滴加入 THF (10mL, 干燥) 中的 N-甲基吡咯-2-醛 (0.312g, 2.86mmol)。反应混合物在室温搅拌 1 小时并用水淬灭。在用稀释的 HCl 中和后, 分离两层, 水层用乙酸乙酯萃取, 有机层合并, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 在减压下移出溶剂以产生黄色固体。产品用 2% 并逐渐增加到 10% 的乙酸乙酯 / 正己烷 (R_f = 0.20) 通过过氧化铝色谱柱纯化以产生黄色固体形式的副标题化合物 (0.140g, 20%), m. p. = 95-98℃。

[0425] ¹H NMR (DMSO-d₆) : 7.91 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.35 (1H, d, J = 16.4Hz), 6.95 (1H, d, J = 16.4Hz), 6.83 (1H, t, J = 2.0Hz), 6.56 (1H, dd, J = 1.5Hz & J = 3.7Hz), 6.06 (1H, t, J = 3.1Hz), 3.84 (3H, s), 3.71 (3H, s)。

[0426] IR (KBr) : 1704, 1597, 1420, 1270, 1175, 1107, 955, 767, 745cm⁻¹。

[0427] HREIMS : 发现 : 241.1106 计算值 C₁₆H₁₅NO₂ 241.1103。

[0428] (ii) 4-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基) 乙烯基] 苯甲酸, 锂盐

[0429] 将甲基 4-[(E)-2-(1-甲基-1H-吡咯-2)乙烯基]苯甲酸盐 (40mg, 0.166mmol; 见上述步骤 (i)) 悬浮于甲醇 (1mL) 和氢氧化锂溶液 (16mgLiOH 在 2mL 水中) 的混合物中。反应混合物在 60℃ 加热搅拌过夜。将这个溶液冻干, 标题化合物无需在下一步纯化而进行使用。

[0430] 制备 7

[0431] 3-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酸

[0432] (i) 3-[(二乙氧磷酰基)甲基]苯甲酸盐

[0433] 将甲基 3-(溴代甲基)苯甲酸盐 (2.51g, 10.9mmol) 和三乙基亚磷酸盐 (3.62g, 21.8mmol, 2 摩尔当量) 的混合物在 160℃ 氮气下加热 2 小时。在真空中移出多余的三乙基亚磷酸盐以产生无色油状副标题化合物 (3.03g, 97%)。

[0434] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.91 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 7.46 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.00 (4H, 五重峰, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 3.36 (2H, d, $J = 22.0\text{Hz}$), 1.16 (6H, t, $J = 6.8\text{Hz}$)。

[0435] IR (KBr) : 1722, 1590, 1442, 1289, 1251, 1197, 1103, 1035, 966, 847, 803, 753 cm^{-1} 。

[0436] HREIMS : 发现 : 296.1179 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$ 296.1177。

[0437] (ii) 甲基-3-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酸盐

[0438] 向甲基 3-[(二乙氧磷酰基)甲基]苯甲酸盐 (1.02g, 3.56mmol; 见上述步骤 (i)) 的 THF (5mL, 干燥) 溶液中加入在氮气下加入氢化钠 (0.212g, 60%, 18.8mmol)。当冷却反应混合物到 0℃ 后, 小心搅拌逐滴加入溶于 THF (10mL, 干燥) 的间茴香醛 (0.485g, 3.56mmol)。反应混合物在室温搅拌 1 小时然后用水淬灭。在用稀释的 HCl 中和后, 分离两层, 水层用乙酸乙酯萃取, 有机层合并, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 在减压下移出溶剂。产品用硅胶色谱柱 ($R_f = 0.80$ 20% 乙酸乙酯 / 正己烷) 纯化产生白色固体形式的副标题化合物 (0.747g, 78%), m. p. = 92-94℃。

[0439] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 8.16 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.55-7.20 (6H, m), 6.87 (1H, dd, $J = 1.7\text{Hz}$ & $J = 8.0\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.80 (3H, s)。

[0440] IR (KBr) : 1710, 158, 1467, 1440, 1267, 1161, 792, 744, 686 cm^{-1} 。

[0441] HREIMS : 发现 : 268.1101 计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 268.1099。

[0442] (iii) 3-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酸

[0443] 将甲基-3-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酸盐 (0.740mg, 2.75mmol; 见上述步骤 (ii)) 悬浮于甲醇 (10mL) 和水 (20mL) 中, 向其中搅拌加入氢氧化锂溶液 (LiOH 0.199g, 8.27mmol 在 10mL 水中)。反应混合物回流加热 4 小时。反应混合物在冰浴中冷却然后剧烈搅拌逐滴加入稀释的 HCl 直到 pH 等于 2。产品以白色固体物质的形式过滤, 水洗, 在 60℃ 真空干燥而产生标题化合物 (0.235g, 34%), m. p. = 195-198℃。

[0444] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 8.12 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.37-7.18 (7H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 1.7\text{Hz}$ & $J = 8.0\text{Hz}$), 3.80 (3H, s)。

[0445] IR (KBr) : 1684, 1586, 1541, 1423, 1310, 1272, 961, 767, 687 cm^{-1} 。

[0446] HREIMS : 发现 : 254.0935 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 254.0943。

[0447] 制备 8

[0448] 1-甲基-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1H-吡咯-2-羧酸

[0449] (i) 二乙基 4-硝基苄基磷酸盐

[0450] 将 4-硝基苄基溴 (2.05g, 0.949mmol) 和三乙基亚磷酸盐 (2.23g, 1.34mmol) 的混合物在 160℃ 氮气下加热 2 小时。

[0451] 真空移出多余的三乙基亚磷酸盐以产生棕色油状 (2.50g, 96%) 副标题产物。

[0452] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 8.20 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.57 (2H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$ & $J = 8.8\text{Hz}$), 3.97 (4H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.48 (2H, d, $J = 22.4\text{Hz}$), 1.18 (6H, t, $J = 7.0\text{Hz}$)。

[0453] IR (KBr) : 2982, 2910, 1601, 1521, 1392, 1347, 1254, 1028, 959, 864, 777, 695 cm^{-1} 。

[0454] HREIMS : 发现 : 273.0765 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{NP}$ 273.0766。

[0455] (ii) 乙基 -1-甲基 4-[(E)-2-(4-硝基苯基) 乙烯基]-1H-吡咯-2-羧酸盐

[0456] 向二乙基 4-硝基苄基磷酸盐 (0.525g, 1.92mmol ; 见上述步骤 (i)) 的 THF (5mL, 干燥) 的溶液在氮气下加入氢化钠 (0.115g, 60%, 2.88mmol)。在冷却反应混合物到 0℃ 后, 小心搅拌逐滴加入溶于 THF (10mL, 干燥) 的乙基 4-甲酰 -1-甲基 -1H-吡咯-2-羧酸盐 (0.348g, 1.92mmol)。反应混合物在室温搅拌 1 小时然后用水淬灭。在用稀释的 HCl 中和后, 分离两层。水层用乙酸乙酯萃取, 有机层合并, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 在减压下移出溶剂。收集黄色固体并用湿的甲醇磨碎产生黄色固体 (288mg)。收集母液并用硅胶色谱柱 ($R_f = 0.50$ 50% 乙酸乙酯 / 正己烷) 纯化以产生额外的物质 (100mg)。副标题化合物以黄色固体的形式被分离 (0.388g, 40%), m. p. = 165-168℃。

[0457] NMR (DMSO- d_6) : 8.19 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 16.3\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 16.3\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$)。

[0458] IR (KBr) : 1680, 1632, 1588, 1546, 1508, 1338, 1249, 1142, 1101, 980, 849, 760 cm^{-1} 。

[0459] HREIMS : 发现 : 300.1111 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2$ 300.1110。

[0460] (iii) 1-甲基-4-[(E)-2-(4-硝基苯基) 乙烯基]-1H-吡咯-2-羧酸

[0461] 将乙基 -1-甲基 -4-[(E)-2-(4-硝基苯基) 乙烯基]-1H-吡咯-2-羧酸盐 (0.100mg, 0.333mmol ; 见上述步骤 (ii)) 悬浮于乙醇 (4mL), THF (8mL) 和水 (20mL), 向其中搅拌加入氢氧化钠溶液 (NaOH 0.190g, 4.75mmol 在 10mL 水中)。反应混合物回流 4 小时加热。反应混合物冷却到室温然后剧烈搅拌逐滴加入 $\text{HCl}_{(\text{浓})}$ 直到 pH 等于 2。黄色固体物质过滤, 水洗, 60℃ 真空干燥以产生标题化合物 (50mg, 55%), m. p. = 212-215℃ (分解)。

[0462] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 12.37 (1H, br), 8.18 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.72 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 16.3\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 16.3\text{Hz}$), 3.86 (3H, s)。

[0463] IR (KBr) : 1671, 1634, 1588, 1505, 1449, 1337, 1281, 1255, 1184, 1145, 1105, 833, 802, 742, 688 cm^{-1} 。

[0464] HREIMS : 发现 : 272.0795 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2$ 272.0797。

[0465] 制备 9

[0466] 4-[(E)-2-(4-吡啶基) 乙烯基] 苯甲酸

[0467] 将 4-羰基苯甲醛 (2.03g, 13.3mmol, Aldrich) 和 4-甲基吡啶 (1.24g, 13.3mmol, Aldrich) 置于圆底烧瓶中, 向其中加入 20mL 无水乙酸。反应混合物回流加热 24 小时。固体过滤, 在 50℃ 真空干燥过夜前, 用乙酸洗然后用水洗以产生灰白固体状的标题化合物

(426mg, 14%)。

[0468] ^1H NMR(DMSO- d_6) : 7.40 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.97 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 8.57 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$), 10.10 (1H, s)。

[0469] IR(KBr) : 1606, 1690, 2995 cm^{-1} 。

[0470] HRFABMS : 发现 : 226.2424 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ 225.2426。

[0471] 制备 10

[0472] 二乙基 (1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基) 甲基磷酸盐

[0473] (i) 1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-甲醛

[0474] (参见, 如 Suckling, C. J., Khalaf, A. I., Pitt A. R., Scobie, M., Tetrahedron, 2000, 56, 5225.)

[0475] 将 HNO_3 (70%) (1.6mL) 在 -25°C 逐滴加入到无水乙酸 (8mL) 并进一步搅拌 20 分钟。将这个溶液逐滴加入在 -25°C 无水乙酸 (12mL) 中的 1-甲基吡咯-2-甲醛 (Aldrich) (1.74g, 15.96mmol) 并用 2 小时以上回到室温。溶液冷却到 -40°C , 在这一温度下形成沉淀。收集沉淀, 用己烷洗涤, 然后在减压下干燥得到副标题化合物 (0.540g, 22%)。

[0476] m. p. = $157-159^\circ\text{C}$, (Lit = $158-160^\circ\text{C}$)。

[0477] ^1H NMR(CDCl_3) : 4.04 (3H, s, CH_3), 7.43 (1H, d, Ar-H, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, Ar-H, $J = 1.6\text{Hz}$)。

[0478] IR(KBr) : 3139 ν (N-Me), 3125 ν (Ar-H), 2958 ν (C-H(COH)), 1671 ν (C = O), 1504, 1311 ν (N = O) cm^{-1} 。

[0479] 分析计算值 $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2$ C, 46.76 ; H, 3.92 ; N, 18.18 ; O, 31.14, 发现 : C, 46.29 ; H, 3.68 ; N, 17.47。

[0480] (ii) (1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基) 甲醇

[0481] 将 1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-甲醛 (0.400g, 2.08mmol ; 见上述步骤 (i)) 在氮气下置于 50mL 无水乙醇中。用 5 分钟以上少量加入 NaBH_4 (0.040g, 1.04mmol), 搅拌溶液 20 分钟。缓慢加入水 (10mL) 淬灭反应。有机物用乙酸乙酯 ($2 \times 20\text{mL}$) 萃取, 将得到的有机部分干燥 (MgSO_4), 过滤, 在减压下移出溶剂以产生淡棕色固体状的副标题化合物 (0.318g, 98%)。m. p. = $89-90^\circ\text{C}$, (Lit = $90.5-91.5^\circ\text{C}$)。

[0482] IR(KBr) : 3521 ν (O-H), 3131 ν (N-Me), 2934, 2888 ν (Ar-H), 1490, 1412 ν (C = C), 1520, 1337 ν (N = O) cm^{-1} 。

[0483] ^1H NMR(CDCl_3) : 3.67 (3H, s, N-Me), 4.40 (2H, d, CH_2 , $J = 5.4\text{Hz}$), 5.18 (1H, t, OH, $J = 3.0\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, Ar-H, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, Ar-H, $J = 1.6\text{Hz}$)。

[0484] (iii) 二乙基 (1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基) 甲基磷酸酯

[0485] 将 (1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基) 甲醇 (0.100g, 0.64mmol ; 见上述步骤 (ii)) 在 DCM (5mL) 中处理, 缓慢加入 SOCl_2 (5mL), 然后回流溶液 15 分钟, 在减压下移出多余的 SOCl_2 。残渣在 160°C $\text{P}(\text{OEt})_3$ (3mL) 中加热 1 小时, 在高真空下 (1.5mmHg, 在 70°C) 移出多余的 $\text{P}(\text{OEt})_3$ 而提供开始为棕色油状, 在 $0-4^\circ\text{C}$ 下 48 小时后固化为棕色晶状固体的标题化合物 (0.173g, 98%)。

[0486] IR(NaCl) : 3137 ν (N-Me), 2985 ν (Ar-H), 1556, 1438 ν (C = C), 1519, 1346 ν (N = O), 1308 ν (P = O), 1163 δ (P-O-C) cm^{-1} 。

[0487] ^1H NMR(CDCl_3) :1.20 (6H, t, CH_3 , $J = 6.8\text{Hz}$), 3.08 (2H, d, $(\text{CH}_2)\text{P}$, $J = 20.4\text{Hz}$), 3.65 (3H, s, N-Me), 4.01 (4H, q, $(\text{CH}_2)\text{CH}_3$, $J = 6.8\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, Ar-H, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, Ar-H, $J = 1.6\text{Hz}$), δ_{P} $\delta^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$, 23.44.。

[0488] HRFABMS :发现 276.0875 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ 276.0873。

[0489] 制备 11

[0490] 乙基 4- 甲酰 -1- 甲基 -1H- 吡咯 -2- 羧酸盐

[0491] (i) 2- 三氯乙酰 -N- 甲基吡咯

[0492] (参见, 如 Suckling, C. J., Khalaf, A. I., Pitt A. R., Scobie, M., Tetrahedron, 2000, 56, 5225.)

[0493] 将 DCM(130mL) 中的三氯乙酰 (36.2g, 200.65mmol) 在氮气室温置于圆底烧瓶中。用 2.5 小时以上逐滴加入 N- 甲基吡咯 (16.2g, 200.32mmol) (Aldrich) 的 DCM(70mL) 溶液, 溶液搅拌过夜。在减压下移出溶剂以产生粗产物, 用 DCM 为洗脱液通过硅胶柱过滤产生黄色固体状的副标题产物 (31.690g, 70%)。

[0494] m. p. = 62-64°C, (Lit = 64-65°C)。

[0495] IR(KBr) :3137, 3119 ν (N-Me), 3005, 2952 ν (C-H), 1655 ν (C = O), 1238, 1124 ν (C-O), 742 δ (C-H) cm^{-1} 。

[0496] ^1H NMR(CDCl_3) :3.98 (3H, s, CH_3), 6.23 (1H, dd, Ar-H, $J = 2.6\text{Hz}$ & $J = 3.9\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, Ar-H, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.51 (1H, q, Ar-H, $J = 7.2\text{Hz}$), $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$:38.68 (CH_3), 96.52 (CCl_3), 109.07 (C), 122.02 (C-H), 124.18 (C-H), 133.80 (C-H), 173.04 (C = O)。

[0497] (ii) 乙基 1- 甲基 -1H- 吡咯 -2- 羧酸盐

[0498] (参见, 如 Suckling, C. J., Khalaf, A. I., Pitt A. R., Scobie, M., Tetrahedron, 2000, 56, 5225.)

[0499] 将 2- 三氯乙酰 -N- 甲基吡咯 (1.47g, 6.51mmol; 见上述步骤 (i)) 和 EtOH(20mL) 置于圆底烧瓶中, 向其中加入 NaOEt (0.33g, 6.52mmol), 得到的混合物回流并搅拌加热 1 小时。反应用水 (10mL) 淬灭并用 DCM(2×20mL) 萃取。DCM 部分合并, 干燥 (MgSO_4), 在真空下还原而产生黄色油状的副标题化合物 (0.926g, 93%)。

[0500] IR(KBr), 3136 ν (N-Me), 2980 ν (C-H), 1713 ν (C = O), 1244, 1114 ν (C-O), 599 δ (C-H) cm^{-1} 。

[0501] ^1H NMR(CDCl_3) :1.35 (3H, t, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.93 (3H, s, CH_3), 4.27 (2H, q, CH_2 , $J = 7.2\text{Hz}$), 6.11 (1H, dd, Ar-H, $J = 2.6\text{Hz}$ & $J = 4.0\text{Hz}$), 6.78 (1H, t, CH_2 , $J = 2.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, dd, Ar-H, $J = 2.6\text{Hz}$ & $J = 4.0\text{Hz}$)。

[0502] (iii) 乙基 4- 甲酰基 -1- 甲基 -1H- 吡咯 -2- 羧酸盐

[0503] 将乙基 1- 甲基 -1H- 吡咯 -2- 羧酸盐 (3.69g, 28.24mmol; 见上述步骤 (ii)) 和 AlCl_3 (8.02g, 60.11mmol) 在 -30°C 加入到硝基甲烷 (40mL) 和 1,2- 二氯乙烷 (40mL) 的溶液中。1,2- 二氯乙烷 (10mL) 中的二氯甲烷甲醚 (2.5mL, 28mmol) 快速加入到溶液中, 混合物在 -30°C 搅拌 16 小时。溶液在冰上 (50g) 倾倒, 分离各层。水层然后用醚 (50mL) 萃取。合并的有机部分干燥 (MgSO_4), 过滤, 在减压下移出溶剂以产生晶状棕色 / 黑色固体状的标题化合物 (4.77g, 94%)。

[0504] m. p. = 69-71°C, (Lit = 66-68°C)。

[0505] IR(NaCl): 3129 ν (N-Me), 2981 ν (Ar-H), 2767, 2719 ν (C-H(CHO)), 1676 ν (C=O), 1541, 1500, 1471 ν (C=C) 1260, 1210 ν (C-O), 1437 δ (CH_3 , CH_2) cm^{-1} 。

[0506] ^1H NMR(CDCl_3): 1.36 (3H, t, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.98 (3H, s, N-Me), 4.32 (2H, q, $(\text{CH}_2)\text{CH}_3$, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.37 (2H, m, 2(Ar-H)), 9.76 (1H, s, CO(H))。

[0507] 制备 12

[0508] 1-甲基-4-[(E)-2-(3-喹啉基)乙烯基]-1H-吡咯-2-羧酸

[0509] (i) 3-喹啉基甲醇

[0510] 3-喹啉甲醛 (Aldrich) (1.04g, 6.64mmol) 溶于无水乙醇 (20mL) 中, 用 10 分钟以上以少量加入 NaBH_4 (0.250g, 3.95mmol), 得到的溶液额外搅拌 30 分钟。然后加入水 (20mL), 得到的溶液用乙酸乙酯 ($2 \times 30\text{mL}$) 萃取。合并的有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 在减压下移出溶剂而产生副标题化合物。

[0511] (ii) 3-(氯甲基)喹啉氯

[0512] 3-喹啉甲醇 (用上述步骤 (i) 制备) 溶于 DCM (2mL), 溶液中加入 (开始是逐滴) SOCl_2 (5mL), 然后回流 1 小时。然后在减压下移出 DCM 和多余的 SOCl_2 而产生副标题化合物, 在下一步中无需纯化直接使用。

[0513] (iii) 二乙基 3-喹啉甲基碳磷酸盐

[0514] 3-(氯甲基)喹啉氯 (上述步骤 (ii) 中制备) 溶于水 (5mL) 并用 NaCO_3 (1M) 洗涤, 水相用乙酸乙酯 ($2 \times 15\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用 MgSO_4 干燥, 在减压下移出溶剂。残渣然后溶于 POEt_3 (3mL), 溶液回流 1 小时。在高真空中移出多余的 POEt_3 而产生粘稠橙色油状的副标题化合物 (1.816g, 98%)。

[0515] ν_{max} KBr/ cm^{-1} , 3056, 2982, 2931, 2907 ν (C-H), 1606 ν (C=N), 1571, 1495, 1443 ν (C=C), 1253 ν (P=O), 1052 δ (P-O-C)。

[0516] δ_{H} ^1H (CDCl_3), 1.25 (6H, m, 2(CH_3)), 3.30 (2H, d, CH_2 ($J = 21.9\text{Hz}$)), 4.06 (4H, m, 2(CH_2)), 7.55 (1H, t, Ar-H ($J = 7.2\text{Hz}$)), 7.70 (1H, t, Ar-H ($J = 7.2\text{Hz}$)), 7.81 (1H, d, Ar-H ($J = 8.0\text{Hz}$)), 8.09 (1H, d, Ar-H ($J = 8.0\text{Hz}$)), 8.12 (1H, s, Ar-H), 8.81 (1H, s, Ar-H), δ_{P} δ ^{31}P (CDCl_3), 25.77。

[0517] LREIMS: 发现 280.10 (M+H) 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P}$ 279.10。

[0518] (iv) 乙基 1-甲基-4-[(E)-2-(3-喹啉基)乙烯基]-1H-吡咯-2-羧酸盐

[0519] 将 3-喹啉甲基碳磷酸盐 (0.503g, 1.93mmol; 见上述步骤 (iii)) 溶于无水 THF (2mL), 以少量加入 NaH (0.273g, 11.37mmol) 到溶液中, 得到的混合物额外老化 10 分钟。溶于无水 THF (3mL) 的乙基 4-甲酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸盐 (0.313g, 1.92mmol; 见上述制备 11) 逐滴加入到溶液中搅拌 16 小时。加水 (5mL) 到混合物中 (开始是逐滴), 在这段时间副标题化合物以黄色固体形式沉淀 (0.201g, 34%)。

[0520] m. p. = 134-137°C。

[0521] ν_{max} KBr/ cm^{-1} , 3001, 2924 ν (C-H), 2854 ν (N-Me) 1699 ν (C=O), 1636 ν (C=C 烯烃), 1600 1546, 1494, 1436 ν (C=C), 1367 δ (C-H)。

[0522] δ_{H} ^1H (CDCl_3), 1.30 (3H, t, CH_3 ($J = 7.2\text{Hz}$)), 3.88 (3H, s, N- CH_3), 4.25 (2H, q, CH_2 ($J = 7.0\text{Hz}$)), 7.08 (1H, d, C=C ($J = 16.4\text{Hz}$)), 7.19 (1H, d, Ar-H ($J = 1.6\text{Hz}$)), 7.35 (2H, m, Ar-H), 7.58 (1H, t, Ar-H ($J = 7.2\text{Hz}$)), 7.68 (1H, t, Ar-H ($J = 7.2\text{Hz}$)), 7.92 (1H, d,

Ar-H(J = 8.0Hz)), 7.97(1H, d, Ar-H(J = 8.0Hz)), 8.32(1H, s, Ar-H), 9.10(1H, d, Ar-H(J = 2.0Hz))。

[0523] HRFABMS:发现 306.1371 计算值 $C_{19}H_{18}N_2O_2$ 306.1368。

[0524] (v) 1-甲基-4-[(E)-2-(3-喹啉基)乙烯基]-1H-吡咯-2-羧酸

[0525] 乙基 1-甲基-4-[(E)-2-(3-喹啉基)乙烯基]-1H-吡咯-2-羧酸盐 (0.137g, 0.44mmol; 见上述步骤 (iv)) 悬浮于乙醇 (2mL) 中, 溶于水 (5mL) 的 NaOH (0.052g, 1.32mmol) 加到溶液中, 得到的混合物回流 2 小时。反应物趁热过滤然后冷却到 0℃。逐滴加入稀释的 HCl 直到标题化合物以黄色固体状沉淀 (0.076g, 62%)。

[0526] m. p. > 230℃.

[0527] $\nu_{\max}$ KBr/cm⁻¹: 3462 ν (O-H), 2982 ν (N-Me), 2824 ν (Ar-H), 2854 ν (N-Me) 1685 ν (C=O), 1639 ν (C=C 烯烃), 1603 1552, 1494 ν (C=C)。

[0528] δ_H ¹H(DMSO): 3.86(3H, s, N-CH₃), 6.78(1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 6.88(1H, d, C=C 烯烃 (J = 16.4Hz)), 6.97(1H, d, Ar-H(J = 1.6Hz)), 7.30(1H, d, C=C 烯烃 (J = 16.4Hz)), 7.56(1H, t, Ar-H(J = 7.2Hz)), 7.65(1H, d, Ar-H(J = 7.2Hz)), 7.90(1H, d, Ar-H(J = 8.0Hz)), 7.95(1H, d, Ar-H(J = 8.0Hz)), 8.28(1H, s, Ar-H), 9.08(1H, s, Ar-H)。

[0529] HRFABMS:发现 278.1054 计算值 $C_{17}H_{14}N_2O_2$ 278.1055。

[0530] 制备 13

[0531] 1-甲基-4-[(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]-1H-吡咯-2-羧酸

[0532] (i) 二乙基 2-喹啉甲基碳磷酸盐

[0533] 副标题化合物根据上述制备 12(iii) 中描述的类似过程制备, 使用 2-(氯甲基)喹啉氯而不是 3-(氯甲基)喹啉氯。

[0534] 产量 = 1.790g, 97%。

[0535] $\nu_{\max}$ KBr/cm⁻¹, 3059, 2982, 2930, 2907 ν (C-H), 1618 ν (C=N), 1599, 1562, 1478, 1442 ν (C=C), 1254 ν (P=O), 1027 δ (P-O-C)。

[0536] δ_H ¹H(CDCl₃), 1.26(6H, m, 2(CH₃)), 3.67(2H, d, CH₂ (J = 22.4Hz)), 4.11(4H, m, 2(CH₂)), 7.52(2H, m, Ar-H), 7.70(1H, t, Ar-H(J = 7.2Hz)), 7.81(1H, d, Ar-H(J = 8.0Hz)), 8.05(1H, d, Ar-H(J = 8.0Hz)), 8.12(1H, d, Ar-H(J = 8.0Hz)), δ_P $\delta^{31}P$ (CDCl₃), 25.35。

[0537] HRFABMS:发现 280.1098(M+H) 计算值 $C_{14}H_{18}NO_3P$ 279.1024。

[0538] (ii) 三苯基 (2-喹啉基甲基) 磷酰氯

[0539] 2-(氯甲基)磷酰氯 (0.669g, 1.52mmol) (Aldrich) 溶于水 (5mL) 并用 Na₂CO₃ (1M) 洗涤。然后用乙酸乙酯 (2×15mL) 萃取水相。干燥乙酸乙酯萃取物 (MgSO₄), 在减压下移出乙酸乙酯。残渣溶于甲苯 (10mL) 和 PPh₃ (0.324g, 1.52mmol) 获得的溶液在冷却到 0℃之前回流 18 小时。形成的沉淀过滤, 干燥产生白色固体状的副标题化合物。

[0540] 产量 = 0.468g, 31.3%, m. p. > 230℃

[0541] $\nu_{\max}$ KBr/cm⁻¹, 3053, 2990, 2964, 2903 ν (C-H), 1615 ν (C=N), 1591, 1561, 1485, 1473 ν (P-C), 1436 ν (C=C)。

[0542] δ_H ¹H(DMSO), 5.76(2H, d, CH₂ (J = 15.1Hz)), 7.5(1H, d, Ar-H, J = 8.4), 7.55(2H, t, Ar-H(J = 7.0Hz)), 7.71(6H, m, Ar-H), 7.83(10H, m, Ar-H), 8.35(1H, d, Ar-H(J = 8.5Hz)), δ_P $\delta^{31}P$ (CDCl₃), 25.35。

[0543] HRFABMS :发现 404. 1570 (M^+) 计算值 $C_{28}H_{23}NP^+$ 404. 1563。

[0544] (iii) 乙基 1- 甲基 -4-[(E)-2-(2- 喹啉基) 乙烯基]-1H- 吡咯 -2- 羧酸盐

[0545] 替换物 I

[0546] 用二乙基 2- 喹啉基甲基磷酸酯 (见上述步骤 (i)) 代替 3- 喹啉基甲基磷酸酯, 副标题化合物根据上述制备 12(iv) 中描述的类似过程制备。

[0547] 产量 = 0. 248g, 42%, m. p. = 140-142°C。

[0548] 替代物 II

[0549] 将溶于 THF (10mL) 的三苯基 (2- 喹啉基甲基) 磷酰氯 (0. 40g, 0. 9mmol ; 见上述步骤 (ii)) 在室温氮气下置于圆底烧瓶中。在高搅拌下逐滴加入 BuLi (325 μ L 2. 5M 在己烷中, 0. 8mmol), 溶液搅拌另外 1 小时。然后用 10 分钟以上逐滴加入溶于 THF (10mL) 的乙基 4- 甲酰 -1- 甲基 -1H- 吡咯 -2- 羧酸盐 (0. 175g, 0. 9mmol), 溶液搅拌过夜。在减压下移出溶剂, 残渣干加载到二氧化硅上, 产物用 1 : 2 乙酸乙酯 : 己烷洗脱。

[0550] 产量 = 0. 062g, 22%, m. p. = 138-140°C。

[0551] $\nu_{\max}$ KBr/ cm^{-1} : 2997, 2894 ν (C-H), 2854 ν (N-Me) 1689 ν (C = O), 1629 ν (C = C 烯烃) 1552, 1488, 1428 ν (C = C), 1359 δ (C-H)。

[0552] δ_{H} ^1H (CDCl₃) : 1. 38 (3H, t, 2(CH₃) (J = 7. 2Hz)), 3. 95 (3H, s, N-CH₃), 4. 31 (2H, q, CH₂ J = 7. 0Hz), 7. 02 (1H, d, Ar-H (J = 1. 6Hz)), 7. 11 (1H, d, (H)C = CH (J = 16. 4Hz)), 7. 28 (1H, d, Ar-H (J = 1. 6Hz)), 7. 48 (1H, t, Ar-H (J = 7. 2Hz)), 7. 55 (2H, m, Ar-H), 7. 72 (1H, m, Ar-H), 7. 88 (1H, d, Ar-H (J = 8. 0Hz)), 8. 08 (2H, m, Ar-H)。

[0553] HRFABMS :发现 306. 1370 计算值 $C_{19}H_{18}N_2O_2$ 306. 1368。

[0554] (iv) 1- 甲基 -4-[(E)-2-(2- 喹啉基) 乙烯基]-1H- 吡咯 -2- 羧酸

[0555] 用乙基 1- 甲基 -4-[(E)-2-(2- 喹啉基) 乙烯基]-1H- 吡咯 -2- 羧酸盐 (见上述步骤 (ii)) 代替乙基 1- 甲基 -4-[(E)-2-(3- 喹啉基) 乙烯基]-1H- 吡咯 -2- 羧酸盐, 标题化合物根据上述制备 12(v) 中描述的类似过程制备。

[0556] 产量 = 0. 095g, 78%, m. p. > 230°C。

[0557] $\nu_{\max}$ KBr/ cm^{-1} : 3423 ν (O-H) 2978 ν (N-Me), 2822 ν (Ar-H), 2864 ν (N-Me) 1680 ν (C = O), 1628 ν (C = C 烯烃), 1598 1554, 1489 ν (C = C)。

[0558] δ_{H} ^1H (CDCl₃) : 3. 87 (3H, s, N-CH₃), 6. 84 (1H, d, Ar-H (J = 1. 6Hz)), 6. 92 (1H, d, C = C 烯烃 (J = 16. 4Hz)), 7. 13 (1H, d, Ar-H (J = 1. 6Hz)), 7. 48 (1H, t, Ar-H (J = 7. 2Hz)), 7. 62 (1H, d, C = C 烯烃 (J = 16. 4Hz)), 7. 70 (2H, m, Ar-H), 7. 89 (2H, m, Ar-H), 8. 22 (1H, d, Ar-H (J = 8. 0Hz))。

[0559] HRFABMS :发现 278. 1054 计算值 $C_{17}H_{14}N_2O_2$ 278. 1055。

[0560] 制备 14

[0561] 2-[(E)-2-(2- 喹啉基) 乙烯基]-1, 3- 噻唑 -4- 羧酸

[0562] (i) 2, 2- 二乙氧乙酰胺

[0563] (参见, 如 Inami, K., Shiba, T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1985, 58, 352.)

[0564] 将二乙氧基乙酸乙酯 (Aldrich) (10mL, 56. 41mmol) 加入到浓缩的 NH₄OH (50mL) 中, 搅拌混合物直至均质溶液 (40 小时)。在减压下移出溶剂以产生细的白色针状副标题化合物 (8. 209g, 99%)。

[0565] m. p. = 47–51°C。

[0566] $\nu_{\max}$ KBr/cm⁻¹: 3495, 3298 ν (N-H), 2898 ν (C-H), ν (N-Me) 1673 ν (C = O), 1317 δ (C-O)。

[0567] δ_{H} ¹H(CDCl₃): 1.11 (6H, t, 2(CH₃) (J = 8.0Hz)), 4.55 (4H, m, 2(CH₂)), 4.64 (1H, s, C-H), 7.25 (2H, d, NH₂ (J = 188.0Hz))。

[0568] LREIMS: 发现 148.00 (M+H) 计算值 C₆H₁₃NO₃ 147.09。

[0569] (ii) 二乙氧乙腈

[0570] (参见, 如 Inami, K., Shiba, T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1985, 58, 352.)

[0571] 将 2,2-二甲氧乙酰胺 (7.13g, 49.04mmol; 见上述步骤 (i)) 溶于甲苯 (50mL), 加入 NEt₃ (10.4mL) 然后 P₂O₅ (9.04g, 64.32mmol), 混合物搅拌 1 小时。在常压下馏出溶剂, 然后将蒸馏器置于低压下, 继续蒸馏, 以透明无色液体形式收集副标题化合物 (4.049g, 64%)。

[0572] 在 12–15mmHg 时 B. P. = 100°C。

[0573] $\nu_{\max}$ KBr/cm⁻¹: 2983, 2937, 2896 ν (C-H), 2247 ν (N $\equiv$ C), 1067 δ (C-O)。

[0574] δ_{H} ¹H(CDCl₃): 1.27 (6H, t, 2(CH₃) (J = 8.0Hz)), 3.73 (4H, m, 2(CH₂)), 5.31 (1H, s, C-H)。

[0575] LREIMS: 发现 130.13 (M+H) 计算值 C₆H₁₁NO₂ 129.08。

[0576] (iii) 2,2-二乙氧乙硫醇胺

[0577] (参见, 如 Inami, K., Shiba, T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1985, 58, 352.)

[0578] 将二乙氧乙腈 (0.050g, 0.5mmol; 见上述步骤 (ii)) 置于 10mL 微波炉用小瓶中, 然后加入甲醇 (5mL) 和 (NH₄)₂S (54 μ L, 0.5mmol (40% wt 水溶液))。小瓶在 100W、80°C 加热 15 分钟, 然后冷却反应到室温。然后在减压下移出溶剂, 残渣溶于乙酸乙酯 (15mL) 并用水 (2 $\times$ 10mL) 和盐水 (2 $\times$ 5mL) 萃取。有机层然后干燥 (MgSO₄), 过滤并在减压下浓缩而产生白色 / 灰白色固体状的副标题化合物 (0.081g, 99%)。

[0579] m. p. = 92–94°C。

[0580] $\nu_{\max}$ KBr/cm⁻¹: 3335, 3171 ν (N-H), 2976, 2885 ν (C-H), 2247 ν (N $\equiv$ C), 1645, 1449 ν (C = S), 1019 δ (C-O)。

[0581] δ_{H} ¹H(CDCl₃): 1.26 (6H, t, 2(CH₃) (J = 8.0Hz)), 3.71 (4H, m, 2(CH₂)), 5.05 (1H, s, C-H), 7.70 (2H, d, N-H)。

[0582] (iv) 乙基 2-(二乙氧甲基)-1,3-噻唑-4-羧酸盐

[0583] (参见, 如 Inami, K., Shiba, T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1985, 58, 352.)

[0584] 2,2-二乙氧乙基硫代胺 (0.654g, 6.03mmol; 见上述步骤 (iii)) 和乙基溴代丙酮酸盐 (Aldrich) (1.28g, 6.10mmol) 在 4 Å 分子筛存在时溶于乙醇 (10mL)。混合物回流 45 分钟, 在减压下移出溶剂。残渣溶于乙酸乙酯 (20mL) 并用饱和的 NaHCO₃ 溶液 (2 $\times$ 20mL) 和盐水 (2 $\times$ 20mL) 萃取。然后干燥 (MgSO₄) 有机部分, 过滤, 在减压下移出溶剂而产生副标题化合物 (1.452g, 93%)。

[0585] $\nu_{\max}$ KBr/cm⁻¹: 3108 ν (Ar-H), 2981, 2885, 2856 ν (C-H), 1735 ν (C = O), 1505 ν (C = N), 1042 δ (C-O)。

[0586] δ_{H} ¹H(CDCl₃): 1.29 (9H, m, 2(CH₃)), 3.71 (4H, m, 2(CH₂)), 4.47 (2H, q, CH₂ (J = 7.8Hz)), 5.70 (1H, s, C-H), 8.19 (1H, s, Ar-H)。

[0587] HRFABMS :发现 260.0956 (M+H) 计算值 $C_{11}H_{17}NO_4S$ 259.0878。

[0588] (v) 乙基 2-甲酰基-1,3-噻唑-4-羧酸盐

[0589] (参见,如 Inami, K., Shiba, T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1985, 58, 352.)

[0590] 乙基 2-(二乙氧甲基)-1,3-噻唑-4-羧酸盐 (1.34g, 5.17mmol ;见上述步骤 (iv)) 处理 (take up) 在丙酮 (100mL) 中, 然后加入 1N HCl (12.8mL)。溶液回流 45 分钟, 在减压下移出溶剂。残渣然后溶于乙酸乙酯 (40mL) 并用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液 ($2 \times 40mL$) 和盐水 ($2 \times 40mL$) 萃取。然后干燥 ($MgSO_4$) 有机部分, 过滤, 在减压下移出溶剂而产生淡棕色固体状副标题化合物 (0.937g, 98%)。

[0591] m. p. = 65-67°C (Lit = 67-68°C)。

[0592] ν_{max} KBr/ cm^{-1} : 3116 ν (Ar-H), 2983, 2910, 2814 ν (C-H), 173 ν (C = O), 1513 ν (C = N), 1060 δ (C-O)。

[0593] δ_H $^1H(CDCl_3)$: 1.47 (3H, t, CH_3 (J = 8.0Hz)), 4.50 (2H, q, CH_2 (J = 8.0Hz)), 8.52 (1H, d, Ar-H (J = 1.2Hz)), 10.08 (1H, d, Ar-COH (J = 1.2Hz))。

[0594] HRFABMS :发现 186.0228 (M+H) 计算值 $C_7H_7NO_3S$ 185.0147。

[0595] (vi) 乙基 2-[(E)-2-(2-噻唑基) 乙烯基]-1,3-噻唑-4-羧酸盐

[0596] 将二乙基 2-噻唑甲基磷酸盐 (0.580g, 2.08mmol ;见上述制备 13(i)) 溶于无水 THF (2mL), 然后以少量加入 NaH (0.273g, 11mmol), 得到的溶液搅拌 10 分钟。逐滴加入无水 THF (3mL) 中的乙基 2-甲酰基-1,3-噻唑-4-羧酸盐 (0.387g, 2.08mmol ;见上述步骤 (v)), 溶液搅拌 16 小时。然后加入 (开始是逐滴) 水 (5mL), 在这个时间里副标题化合物以淡棕色 / 黄色固体形式沉淀。

[0597] 产量 = 0.232g, 36%, m. p. = 183-186°C。

[0598] ν_{max} KBr/ cm^{-1} : 3124, 3043 ν (Ar-H), 2955, 2925, 2899, 2853 ν (C-H), 1730 ν (C = O), 1612, 1627 ν (C = C 烯烃), 1592 1553, 1479 ν (C = C)。

[0599] δ_H $^1H(CDCl_3)$: 1.34 (3H, t, CH_3 (J = 8.0Hz)), 4.34 (2H, q, CH_2 (J = 8.0Hz)), 7.62 (1H, t, Ar-H (J = 7.2Hz)), 7.74 (1H, d, C = C 烯烃 (J = 16.1Hz)), 7.79 (1H, t, Ar-H (J = 6.8Hz)), 7.98 (3H, m, Ar-H), 8.05 (1H, d, C = C 烯烃 (J = 16.1Hz)), 8.42 (1H, d, Ar-H (J = 8.5Hz)), 8.56 (1H, s, Ar-H)。

[0600] HRFABMS :发现 310.0772 计算值 $C_{17}H_{14}N_2O_2S$ 310.0776。

[0601] (vii) 2-[(E)-2-(2-噻唑基) 乙烯基]-1,3-噻唑-4-羧酸

[0602] 将 2-[(E)-2-(2-噻唑基) 乙烯基]-1,3-噻唑-4-羧酸盐 (0.137g, 0.44mmol ;见上述步骤 (vi)) 悬浮于乙醇 (2mL), 加入溶于水 (5mL) 的 NaOH (0.052g, 1.32mmol), 溶液回流 2 小时。然后趁热过滤反应随后冷却到 0°C。然后逐滴加入稀释的 HCl 直到标题化合物以黄色固体的形式沉淀 (0.103g, 83%)。

[0603] m. p. = 218-220°C。

[0604] ν_{max} KBr/ cm^{-1} : 3469 ν (O-H), 3105, 3068 ν (Ar-H), 2923, 2853, ν (C-H), 1715 ν (C = O), 1640, 1632 ν (C = C 烯烃), 1599 1541, 1493 ν (C = C), 1320 δ (C-O)。

[0605] δ_H $^1H(CDCl_3)$: 7.74 (1H, t, Ar-H (J = 7.2Hz)), 7.76 (1H, d, C = C 烯烃 (J = 16.1Hz)), 7.93 (1H, t, Ar-H (J = 7.2Hz)), 8.11 (1H, d, Ar-H (J = 8.5Hz)), 8.05 (1H, d, Ar-H (J = 8.5Hz)), 8.19 (2H, m, Ar-H), 8.24 (1H, d, C = C 烯烃 (J = 16.1Hz)), 8.58 (1H, s,

Ar-H), 8.65 (1H, d, Ar-H (J = 8.5 Hz))。

[0606] HRFABMS :发现 282.0465 计算值 $C_{17}H_{14}N_2O_2$ 282.0463。

[0607] 制备 15

[0608] 4-[(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]苯甲酸

[0609] 向溶于 THF (20mL, 干燥) 甲基 4-[(二乙氧磷酰基)甲基]苯甲酸盐 (910mg, 3.18mmol; 见上述制备 4(i)) 在 0℃ 氮气下加入氢化钠 (520mg, 油中 60% 分散相, 13.00mmol)。然后将 2-喹啉甲醛 (500mg, 3.18mmol) 溶于 THF (10mL, 干燥) 在 0℃ 氮气下逐滴加入反应混合物中。反应混合物在室温搅拌 1 小时然后用水淬灭。混合物的 pH 水平通过在 0℃ 搅拌逐滴加入 $HCl_{(浓)}$ 调到 pH 为 4。经过滤收集形成的黄色固体物质并悬浮于甲醇 (5mL), 向其中加入氢氧化钠 (572mg, 10mL 水)。反应混合物回流加热 3 小时, 黄色固体形成。反应混合物用醚 (100mL) 萃取, 固体物溶解。收集水层并冷却到 0℃, 逐滴搅拌加入浓 HCl 直到 pH 为 4, 此时沉淀形成。收集黄色沉淀, 水洗并干燥而获得标题化合物 (403mg, 46%, 羧酸), m. p. = 265-268℃ (分解)。

[0610] 1H NMR ($DMSO-d_6$) :13.01 (1H, br), 8.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.02-7.96 (5H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.67-7.61 (d, J = 16.5 Hz & t, J = 6.5 Hz)。

[0611] IR (KBr) :3383, 2593, 1716, 1628, 1603, 1416, 1324, 1209, 1105, 970, 845, 747 cm^{-1} 。

[0612] HRCIMS :发现 :276.1022 计算值 $C_{18}H_{14}O_2N$ 276.1025。

[0613] 制备 16

[0614] 4-[(E)-2-(2-氯-3-喹啉基)乙烯基]苯甲酸

[0615] 根据上述制备 15 中描述的类似过程制备标题化合物, 用 2-氯-3-喹啉甲醛代替 2-喹啉甲醛以产生白色固体状标题化合物 (495mg, 61%), m. p. = 190℃ (软化) 然后在约 270℃ 升华。

[0616] 1H NMR ($DMSO-d_6$) :13.00 (1H, br), 8.92 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.03-7.95 (3H, m), 7.84-7.77 (3H, m), 7.70-7.55 (3H, m)。

[0617] IR (KBr) :3383, 2593, 1716, 1628, 1603, 1416, 1324, 1209, 747 cm^{-1} 。

[0618] HREIMS :发现 309.0558 计算值 $C_{18}H_{12}^{35}ClNO_2$ 309.0556。

[0619] 制备 17

[0620] 4-[(E)-2-(2-萘基)乙烯基]苯甲酸钠盐或钠 4-[(E)-2-(萘-6-基)乙烯基]苯甲酸盐

[0621] (i) 甲基 4-[(E)-2-(2-萘基)乙烯基]苯甲酸盐

[0622] 向甲基 4-[(二乙氧磷酰基)甲基]苯甲酸盐 (916mg, 3.20mmol; 见上述制备 4(i)) 的 THF (20mL, 干燥) 溶液中加入在氮气 0℃ 下加入氢化钠 (520mg, 油中 60% 分散相, 13.00mmol)。2-萘醛 (500mg, 3.20mmol) 溶于 THF (10mL, 干燥) 然后在 0℃ 氮气下逐滴加入反应混合物, 反应混合物室温搅拌 1 小时接着用水淬灭。混合物的 pH 水平通过在 0℃ 搅拌逐滴加入 $HCl_{(浓)}$ 调到 pH 为 4。TLC 分析表明它是所需产物 (282mg)。用乙酸乙酯萃取水层接着干燥 ($MgSO_4$) 产生副标题化合物 (总量 846mg, 92%), m. p. = 195-198℃。

[0623] 1H NMR ($DMSO-d_6$) :8.07 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.95-7.90 (3H, d & m, J = 6.3 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.55-7.48 (3H, d & m, J =

16.4Hz), 3.87(3H, s)。

[0624] IR(KBr): 1718, 1601, 1455, 1439, 1411, 1284, 1193, 1179, 1110, 962, 869, 819, 748, 700 cm^{-1} 。

[0625] HREIMS: 发现 288.1151 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 288.1150。

[0626] (ii) 4-[(E)-2-(2-萘基)乙烯基]苯甲酸钠盐或钠 4-((E)-2-(萘-6-基)乙烯基)苯甲酸盐

[0627] 将甲基 4-[(E)-2-(2-萘基)乙烯基]苯甲酸盐 (280mg, 0.972mmol; 见上述步骤 (i)) 悬浮于甲醇 (2mL) 中, 加入氢氧化钠溶液 (NaOH 550mg, 13.75mmol 于 10mL 水中)。反应混合物搅拌回流过夜加热。在减压下移出溶剂, 得到的白色固体用水磨碎, 过滤而产生标题化合物 (285mg, 99%)。

[0628] m. p. > 230°C。

[0629] ^1H NMR(DMSO- d_6): 8.15-7.75(8H, m), 7.60-7.35(5H, m)。

[0630] IR(KBr): 3393, 1717, 1583, 1535, 1418, 1283, 1102, 957, 865, 824, 741 cm^{-1} 。

[0631] HREIMS: 发现 229.1015 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}$ 229.1017 (在探测器中发生脱羧)。

[0632] 制备 18

[0633] 2-{[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-5-异戊基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺

[0634] (i) 5-异戊基-2-{[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺

[0635] 将 5-异戊基-2-{[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-1,3-噻唑-4-羧酸 (330mg, 0.90mmol; 见上述制备 3(iv)) 溶于 DMF (2.5mL, 干燥), 向其中在室温搅拌下加入 NMM (0.1mL, 干燥), 2-(4-吗啉基)乙胺 (117mg, 0.90mmol) 和 HBTU (682mg, 1.80mmol)。搅拌在室温持续 24 小时, 然后反应混合物用氢氧化钠溶液 (381mg, 9.52mmol 在 10mL 水中) 和乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。收集有机层, 干燥 (MgSO_4), 在减压下移出溶剂。粗产物用含 1% TEA 的乙酸乙酯/甲醇为洗脱液 ($R_f = 0.15$) 通过色谱柱纯化。副标题化合物以淡黄色固体形式获得 (400mg, 93%)。

[0636] m. p. = 189-192°C。

[0637] ^1H NMR(DMSO- d_6): 12.48(1H, br), 8.30(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.66(1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.98(3H, s), 3.59(4H, t, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.40(2H, q, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.20(2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 2.69(3H, s), 2.45-2.40(4H, m), 1.61-1.48(3H, m), 0.92(6H, d, $J = 6.4\text{Hz}$)。

[0638] IR(KBr): 3404, 1661, 1559, 1474, 1310, 1292, 1110, 841 cm^{-1} 。

[0639] HRFABMS: 发现: 479.2074 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_6\text{S}$ 479.2077。

[0640] (ii) 2-{[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-5-异戊基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺

[0641] 将 5-异戊基-2-{[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺 (400mg, 0.836mmol; 见上述步骤 (i)) 溶于甲醇 (25mL), 向其中在 0°C 氮气下搅拌加入 Pd/C-10% (300mg)。反应混合物在室温常压下氢化 4 小时而得到标题化合物, 无需进一步纯化而进行使用。

[0642] 制备 19

[0643] 6-((E)-2-[4-(甲基硫基)苯基]乙基)烟酸

[0644] (i) 甲基 6-((E)-2-[4-(甲基硫基)苯基]乙基)} 烟酸盐

[0645] 将 4-(甲基硫基)苯甲醛 (250mg, 1.52mmol), 甲基 6-甲基烟酸盐 (230mg, 1.52mmol), 无水乙酸 (310mg, 3.04mmol) 的混合物和催化量的氯化锌在回流下加热 12 小时。反应混合物在碎冰然后是氢氧化钠溶液 10% (搅拌滴加) 加入前冷却到室温, 直到混合物为碱性 (pH 为 8)。加入二氯甲烷冰分层。收集合并的有机层, 干燥 (MgSO₄), 在减压下浓缩产生棕色固体粗产物。粗混合物用色谱柱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷, 1 : 1, R_F = 0.80), 接着从甲醇中再结晶而产生淡黄色结晶的副标题化合物 (251mg, 58%)。

[0646] m. p. = 157-159°C。

[0647] ¹H NMR (DMSO-d₆) : 9.04 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.26 (1H, dd, J = 2.2Hz & J = 8.2Hz), 7.81 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.65 (3H, d, J = 8.3Hz), 7.38 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4Hz), 3.15 (3H, s), 2.49 (3H, s)。

[0648] IR (KBr) : 1712, 1586, 1435, 1280, 1114, 978, 849, 813, 774, 733cm⁻¹。

[0649] HRCIMS : 发现 : 286.0899 计算值 C₁₆H₁₆O₂NS 286.0902。

[0650] (ii) 6-((E)-2-[4-(甲基硫基)苯基]乙烯基)烟酸

[0651] 将甲基 6-((E)-2-[4-(甲基硫基)苯基]乙烯基)烟酸盐 (80mg, 0.280mmol ; 见上述步骤 (i)) 悬浮于甲醇 (4mL) 和氢氧化钠溶液 (250mg, 在 10mL 水中) 中, 反应混合物回流加热 4 小时。在减压下 移出溶剂, 用 DCM 萃取水层。水层用冰冷却到 0°C 然后逐滴搅拌加入 HCl_(浓) 直到 pH 为 4, 形成沉淀。固体物过滤, 水洗并在减压下干燥而产生淡黄色固体状的标题化合物 (75mg, 99%)。

[0652] m. p. = 250-253°C。

[0653] ¹H NMR (DMSO-d₆) : 9.02 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.23 (1H, dd, J = 2.2Hz & J = 8.2Hz), 7.79 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.63 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4Hz), 4.49 (3H, s)。

[0654] IR (KBr) : 3419, 2920, 2500, 1698, 1565, 1493, 1381, 1287, 1142, 1090, 967, 809, 775, 786cm⁻¹。

[0655] HRFABMS 发现 : 272.0739 计算值 C₁₅H₁₄O₂NS 272.0745。

[0656] 制备 20

[0657] 2-((E)-2-[4-(甲基硫基)苯基]乙基)-6-喹啉羧酸

[0658] 将 4-(甲基硫基)苯甲醛 (220mg, 1.33mmol), 2-甲基-6-喹啉羧酸 (250mg, 1.33mmol), 无水乙酸 (310mg, 3.04mmol), 氯化锌 (催化量) 和二甲苯 (1mL) 的混合物在 140°C 加热过夜。黄色固体物沉淀并通水和含 5% 甲醇的乙酸乙酯磨碎后过滤。标题化合物在 50°C 减压下干燥过夜并产生黄色固体 (270mg, 63%)。

[0659] m. p. = 294-297°C (分解), R_F = 0.50 (乙酸乙酯, 在 UV 灯下有荧光)。

[0660] ¹H NMR (DMSO-d₆) : 13.12 (1H, br), 8.61 (1H, d, J = 1.8Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.19 (1H, dd, J = 1.8Hz & J = 8.7Hz), 8.03 (8.7Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.90 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.49 (1H, d, J = 16.3Hz), 7.33 (2H, J = 8.4Hz), 2.52 (3H, s)。

[0661] IR(KBr) :3422, 2918, 2534, 1681, 1615, 1586, 1493, 1472, 1290, 1185, 1089, 960, 820, 756 cm^{-1} 。

[0662] HRCIMS :发现 :322. 0905 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NS}$ 322. 0902。

[0663] 制备 21

[0664] 6-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]烟酸

[0665] (i) 甲基 6-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]烟酸盐

[0666] 将 4-甲氧苯甲醛 (210mg, 1.52mmol), 甲基 6-甲基烟酸盐 (230mg, 1.52mmol), 无水乙酸 (310mg, 3.04mmol) 和催化量的氯化锌在 140℃ 搅拌加热 12 小时。向冷却的反应混合物加入乙酸乙酯和盐水, 萃取产物。合并有机层, 干燥 (MgSO_4), 在减压下移出溶剂。粗产物置于硅胶柱上, 且产物由乙酸乙酯/正己烷洗脱 (1 : 1 R_f = 0.60 在 UV 灯下有荧光)。收集含所需化合物的部分, 在减压下移出溶剂而产生黄色固体状的副标题化合物 (87mg, 21%)。

[0667] m. p. = 170–173℃ [参考 m. p. = 170℃: Cluzan, R. and Katz, L. The Boots Company Ltd. 美国专利号 4, 009, 174, 1977]。

[0668] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) :9.04 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.25 (1H, dd, J = 2.2Hz & J = 8.2Hz), 7.81 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.67–7.62 (3H, m), 7.28 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8Hz), 3.88 (3H, s), 3.80 (3H, s)。

[0669] IR(KBr) :1717, 1606, 1591, 1511, 1433, 1290, 1254, 1175, 1111, 1020, 844, 818, 760, 734 cm^{-1} 。

[0670] HRCIMS :发现 :270. 1127 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$ 270. 1130。

[0671] (ii) 6-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]烟酸

[0672] 将甲基 6-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]烟酸盐 (80mg, 0.297mmol; 见上述步骤 (i)) 溶于甲醇 (5mL), 向其中加入氢氧化钠溶液 (145mg 在 10mL 水中)。反应混合物回流加热 3 小时。在减压下移出溶剂, 剩余溶液冷却到 0℃。剧烈搅拌逐滴加入盐酸 (浓) 直到 pH 为 4, 沉淀形成。通过过滤, 水洗和 50℃ 减压干燥收集黄色固体物而产生标题化合物 (59mg, 78%)。

[0673] m. p. = 230–233℃ (约 200℃ 升华)。

[0674] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) :9.03 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.29 (1H, dd, J = 2.1Hz & J = 8.2Hz), 7.90–7.65 (4H, m), 7.29 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.01 (2H, m), 3.80 (3H, s)。

[0675] IR(KBr) :1717, 1681, 1635, 1595, 1513, 1292, 1250, 1173, 1023, 825 cm^{-1} 。

[0676] HRFABMS :发现 :256. 0972 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}$ 256. 0974。

[0677] 制备 22

[0678] 2-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]-6-喹啉羧酸

[0679] 将 2-甲基-6-喹啉羧酸 (200mg, 0.936mmol), 4-甲氧苯甲醛 (228mg, 0.936mmol), 无水乙酸 (630mg, 6.18mmol) 和催化量的氯化锌的混合物在 140℃ 搅拌加热 12 小时。冷却的反应混合物用水和乙酸乙酯萃取。收集有机层, 干燥 (MgSO_4), 在减压下移出溶剂而产生深棕色的固体。该物质置于硅胶柱上, 产物用乙酸乙酯/正己烷 (1/4) 洗脱。收集含所需产物的部分 (R_f = 0.20 乙酸乙酯/正己烷 2/1, 在 UV 灯下有荧光), 在减压下移出溶剂。黄色固体状的残渣用正己烷磨碎并过滤而得到标题化合物 (71mg, 25%), m. p. = 274–277℃ (约

240℃升华)。

[0680] ^1H NMR(DMSO- d_6) :13.11(1H, br), 8.60(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 8.51(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.19(1H, dd, $J = 1.9\text{Hz}$ & $J = 8.8\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J = 16.4\text{Hz}$), 7.72(2H, d, 8.8Hz), 7.38(1H, d, $J = 16.3\text{Hz}$), 7.02(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 3.81(3H, s)。

[0681] IR(KBr) :1682, 1615, 1593, 1510, 1467, 1289, 1252, 1170, 1030, 968, 830 cm^{-1} 。

[0682] HREIMS. 发现 :305.1055 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 305.1052。

[0683] 制备 23

[0684] 1-甲基-N-[1-甲基-5-({[1-甲基-5-({[2-(4-吗啉基)乙基]氨基)-羰基]-1H-吡咯-3-基]氨基}羰基)-1H-吡咯-3-基]-4-氨基-1H-吡咯-2-酰胺

[0685] (i) 1-甲基-N-[1-甲基-5-({[1-甲基-5-({[2-(4-吗啉基)乙基]氨基)-羰基]-1H-吡咯-3-基]氨基}羰基)-1H-吡咯-3-基]-4-硝基-1H-吡咯-2-酰胺

[0686] 将 1-甲基-4-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺 (0.343g, 0.85mmol; 见上述制备 1(iv)) 溶于甲醇 (10mL) 并冷却到 0℃, 以小量加入 Pd/C(200mg), 溶液在 H_2 下搅拌 3 小时。然后过滤溶液, 在减压下移出溶剂。加入 1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-碳酰氯 (160g, 0.85mmol) 的 DCM(10mL) 溶液, 在室温搅拌 1 小时, 在减压下移出溶剂, 获得的粗产物用 1 : 1 甲醇乙酸乙酯的溶液在碱化的二氧化硅上分离而产生副标题化合物。

[0687] 产量 = 0.259g, 58%, M. P. > 230℃。

[0688] ν_{max} KBr/ cm^{-1} :3334, 3279 ν (N-H), 3135, 3068 ν (Ar-H), 2929, 2867, ν (C-H), 1671, 1633 ν (C=O), 1535, 1308 ν (N=O), 1115 δ (C-O)。

[0689] δ_{H} ^1H (DMSO) :3.13(2H, m, CH_2), 3.25(2H, m, CH_2), 3.58(4H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$), 3.74(2H, m, CH_2), 3.82(3H, s, N-Me), 3.86(3H, s, N-Me), 3.96(3H, s, N-Me), 6.98(1H, d, Ar-H($J = 1.6\text{Hz}$)), 7.05(1H, d, Ar-H($J = 1.6\text{Hz}$)), 7.22(1H, d, Ar-H($J = 1.6\text{Hz}$)), 7.26(1H, d, Ar-H($J = 1.6\text{Hz}$)), 7.60(1H, d, Ar-H($J = 1.6\text{Hz}$)), 8.18(1H, d, Ar-H($J = 1.6\text{Hz}$)), 8.28(1H, t, N-H($J = 5.6\text{Hz}$)), 9.97(1H, s, NH), 10.12(1H, s, NH)。

[0690] LREIMS :发现 527.42(M+H) 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_6$ 526.25。

[0691] (ii) 1-甲基-N-[1-甲基-5-({[1-甲基-5-({[2-(4-吗啉基)乙基]氨基}羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基}羰基)-1H-吡咯-3-基]-4-氨基-1H-吡咯-2-酰胺

[0692] 将 1-甲基-N-[1-甲基-5-({[1-甲基-5-({[2-(4-吗啉基)乙基]氨基}羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基}羰基)-1H-吡咯-3-基]-4-硝基-1H-吡咯-2-酰胺 (156mg, 0.33mmol; 见上述步骤 (i)) 悬浮于甲醇 (25mL), 向其中在 0℃氮气下搅拌加入 Pd/C-10% (108mg)。反应混合物在室温常压下氢化 5 小时。在硅藻土上除去催化剂并在减压下除去甲醇而得到标题化合物, 化合物无需进一步纯化而进行使用。

[0693] 实施例 1

[0694] 4-({[4-({[4-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酰基}氨基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]羧基}氨基)-1-甲基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺, 三氟醋酸盐

[0695] 向溶于 DMF(1mL) 的 4-氨基-1-甲基-N-[1-甲基-5-({[2-(4-吗啉基)乙基]氨基}羰基)-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2-酰胺 (46mg, 0.124mmol; 见上述制备 1) 室

温搅拌加入 HBTU(100mg, 0.264mmol), 4-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酸(32mg, 0.124mmol; 见上述制备 4)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC 纯化(无需处理)而获得淡黄色无明显熔点的固体状标题化合物(26mg, 29%)。

[0696] ^1H NMR(DMSO- d_6): 10.32(1H, s), 9.97(1H, s), 9.68(1H, br), 8.23(1H, t, 5.6Hz), 7.97(2H, d, 8.4Hz), 7.75(2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.3-7.29(4H, m), 7.22(2H, m), 7.12(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 6.90(1H, dd, $J = 1.5\text{Hz}$ & $J = 3.7\text{Hz}$), 3.99(2H, m), 3.88(3H, s), 3.83(3H, s), 3.81(3H, s), 3.67-3.55(6H, m), 3.27(2H, m), 3.14(2H, m)。

[0697] IR(KBr): 1681, 1642, 1577, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} 。

[0698] HRFABMS: 发现: 611.2971 计算值 $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_5$ 611.2982。

[0699] 实施例 2

[0700] 1-甲基-4-([1-甲基-4-{4-[(E)-2-(3-喹啉)乙烯基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡咯-2-}羰基)氨基)-N-[2-(4-吗啉)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺, 三氟醋酸盐

[0701] 向溶于 DMF(1mL) 的 4-氨基-1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)-羰基]-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2-酰胺(46mg, 0.124mmol; 见上述制备 1) 中在室温搅拌加入 HBTU(100mg, 0.264mmol), 4-[(E)-2-(3-喹啉)乙烯基]苯甲酸(34mg, 0.123mmol; 见上述制备 5)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC(无需处理)纯化而获得淡黄色无明显熔点的固体状标题化合物(36mg, 39%)。

[0702] ^1H NMR(DMSO- d_6): 10.35(1H, s), 9.98(1H, s), 9.55(1H, br), 9.28(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.59(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.23(1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.05-7.97(5H, m), 7.83-7.75(4H; m), 7.70-7.60(4H, m), 7.34(1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 4.03-3.99(2H, m), 3.88(3H, s), 3.83(3H, s), 3.69-3.63(2H, m), 3.59-3.54(4H, m), 3.28(2H, m), 3.15(2H, m)。

[0703] IR(KBr): 1681, 1642, 1577, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} 。

[0704] HRFABMS: 发现: 632.2982 计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ 632.2985。

[0705] 实施例 3

[0706] 1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基]-1H-吡咯-3-基]-4-([4-(E)-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙烯基]苯甲酰基)氨基)-1H-吡咯-2-酰胺, 三氟醋酸盐

[0707] (i) 1-甲基-4-([1-甲基-4-氨基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺

[0708] 将 1-甲基-4-([1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺(86mg, 0.212mmol; 见上述制备 1(iv)) 悬浮于甲醇(25mL)中, 向其中在 0°C 氮气下搅拌加入 Pd/C-10% (80mg)。反应混合物在室温常压下氢化 4 小时。催化剂在硅藻土上除去并在减压下除去甲醇而产生胺, 溶于 DMF(1mL, 干燥)。得到的胺无需纯化在下一步进行使用。

[0709] (ii) 1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基]-1H-吡咯-3-基]-4-([4-(E)-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙烯基]苯甲酰基)氨基)-1H-吡咯-2-酰胺, 三氟醋酸盐

[0710] 将 4-(E)-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙烯基]苯甲酸, 锂盐(39mg, 0.166mmol; 见上述制备 1(v)) 溶于 DMF(1mL) 中, 加入 1-甲基-4-氨基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺(86mg, 0.212mmol; 见上述制备 1(iv)) 悬浮于甲醇(25mL)中, 向其中在 0°C 氮气下搅拌加入 Pd/C-10% (80mg)。反应混合物在室温常压下氢化 4 小时。催化剂在硅藻土上除去并在减压下除去甲醇而产生胺, 溶于 DMF(1mL, 干燥)。得到的胺无需纯化在下一步进行使用。

见上述制备 6) 悬浮于 DMF(1mL, 干燥), 向其中加入 HBTU(315mg, 0.830mmol) 接着是上述步骤 (i) 的胺溶液。反应混合物置于室温静置搅拌过夜。产物用 HPLC(无需处理) 纯化而得到淡黄色固体状无明显熔点的标题化合物 (23mg, 16%)。

[0711] ^1H NMR(DMSO- d_6): 10.26(1H, s), 9.96(1H, s), 9.55(1H, br), 8.22(1H, br), 7.93(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.32(2H, m), 7.20(1H, s), 7.11(1H, s), 7.00(1H, s), 6.95(1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$), 6.82(1H, s), 6.53(1H, s), 6.06(1H, t, $J = 3.1\text{Hz}$), 4.02(2H, m), 3.87(3H, s), 3.83(3H, s), 3.72(3H, s), 3.69-3.66(2H, m), 3.63-3.53(4H, m), 3.26-3.23(2H, m), 3.14-3.11(2H, m)。

[0712] IR(KBr): 1681, 1642, 1577, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} 。

[0713] HRFABMS: 发现: 584.2984 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ 584.2985。

[0714] 实施例 4

[0715] N-[5-({[3-(二甲氨基)丙基]氨基}羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-4-({4-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酰基}氨基)-1-甲基-1H-吡咯-2-酰胺, 三氟醋酸盐

[0716] 向溶于 DMF(1mL) 的 4-{{[4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基}氨基}-N-[3-(二甲氨基)丙基]-1-甲基-1H-吡咯-2-酰胺 (41mg, 0.124mmol; 见上述制备 2) 中在室温搅拌加入 HBTU(141mg, 0.372mmol), 4-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酸 (47mg, 0.186mmol; 见上述制备 4)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC(无需处理) 纯化而得到淡黄色固体状无明显熔点的标题化合物 (66mg, 51%)。

[0717] ^1H NMR(DMSO- d_6): 10.32(1H, s), 9.94(1H, s), 9.38(1H, s), 8.15(1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 7.98(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.37(2H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.33(2H, m), 7.21(2H, m), 7.19(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 8.89(1H, m), 3.87(3H, s), 3.82(3H, s), 3.81(3H, s), 3.25(2H, q, $J = 6.1\text{Hz}$), 3.06(2H, m), 2.79(6H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 1.84(2H, 五重峰, $J = 6.7\text{Hz}$)。

[0718] IR(KBr): 1681, 1642, 1581, 1540, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} 。

[0719] HRFABMS: 发现 583.3036 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}_6$ 583.3033。

[0720] 实施例 5

[0721] N-[5-({[3-(二甲氨基)丙基]氨基}羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-1-甲基-4-({4-[(E)-2-(3-喹啉基)乙烯基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡咯-2-酰胺, 三氟醋酸盐

[0722] 向溶于 DMF(1mL) 的 4-{{[4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基}氨基}-N-[3-(二甲氨基)丙基]-1-甲基-1H-吡咯-2-酰胺 (41mg, 0.124mmol; 见上述制备 2) 在室温搅拌加入 HBTU(141mg, 0.372mmol), 4-[(E)-2-(3-喹啉)乙烯基]苯甲酸 (51mg, 0.186mmol; 见上述制备 5)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC(无需处理) 纯化而得到淡黄色固体状无明显熔点的标题化合物 (15mg, 19%)。

[0723] ^1H NMR(DMSO- d_6): 10.35(1H, s), 9.95(1H, s), 9.34(1H, br), 9.27(1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 8.15(1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.02(2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.83(2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.76(1H, dt, $J = 1.4\text{Hz}$ & $J = 6.9\text{Hz}$), 7.66(3H, m), 7.34(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 3.88(3H, s),

3.82(3H, s), 3.26(2H, q, $J = 6.4\text{Hz}$), 3.10(2H, m), 2.79(6H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 1.84(2H, 五重峰, $J = 7.9\text{Hz}$)。

[0724] IR(KBr): 1681, 1642, 1577, 1464, 1436, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} 。

[0725] HRFABMS: 发现 604.3038 计算值 $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{N}_7$ 604.3036。

[0726] 实施例 6

[0727] N-[5-({[3-(二甲氨基)丙基]氨基}羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-4-({[3-(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酰基}氨基)-1-甲基-1H-吡咯-2-酰胺, 三氟醋酸盐

[0728] 向溶于 DMF(1mL) 的 4-({[4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基}氨基)-N-[3-(二甲氨基)丙基]-1-甲基-1H-吡咯-2-酰胺 (41mg, 0.124mmol; 见上述制备 2) 中室温搅拌加入 HBTU(141mg, 0.372mmol), 3-[(E)-2-(3-甲氧苯基)乙烯基]苯甲酸 (47mg, 0.186mmol; 见上述制备 7)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC(无需处理) 纯化而得到淡黄色固体状无明显熔点的标题化合物 (67mg, 52%)。

[0729] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$): 10.37(1H, s), 9.95(1H, s), 9.40(1H, br), 8.17(2H, m), 7.83(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.52(1H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.36-7.29(4H, m), 7.22(2H, m), 7.19(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 6.89(1H, m), 3.88(3H, s), 3.82(3H, s), 3.81(3H, s), 3.25(2H, q, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.06(2H, m), 2.79(6H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 1.84(2H, 五重峰, $J = 7.9\text{Hz}$)。

[0730] IR(KBr): 1682, 1641, 1578, 1464, 1436, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} 。

[0731] HRFABMS: 发现 583.3029 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}_6$ 583.3033。

[0732] 实施例 7

[0733] N-[5-({[3-(二甲氨基)丙基]氨基}羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-1-甲基-4-({[4-(E)-2-(4-吡啶基)乙烯基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡咯-2-酰胺, 三氟醋酸盐

[0734] (i) 1-甲基-4-({[1-甲基-4-氨基-1H-吡咯-2-基]羰基}氨基)-N-[3-(二甲氨基)丙基]-1H-吡咯-2-酰胺

[0735] 将 1-甲基-4-({[1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基]羰基}氨基)-N-[3-(二甲氨基)丙基]-1H-吡咯-2-酰胺 (59mg, 0.156mmol; 见上述制备 2(ii)) 悬浮于甲醇 (25mL), 向其中在 0°C 氮气在搅拌加入 Pd/C-10% (59mg)。反应混合物在室温常压下氢化 3 小时。催化剂在硅藻土上除去并在减压下除去甲醇而得到胺, 溶于 DMF (1.5mL, 干燥), 无需进一步纯化而进行使用。

[0736] (ii) N-[5-({[3-(二甲氨基)丙基]氨基}羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-1-甲基-4-({[4-(E)-2-(4-吡啶基)乙烯基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡咯-2-酰胺, 三氟醋酸盐

[0737] 向胺溶液 (自上述步骤 (i)) 中在室温搅拌下加入 HBTU(121mg, 0.32mmol), 4-[(E)-2-(4-吡啶基)乙烯基]苯甲酸 (36mg, 0.16mmol; 见上述制备 9) 和 NMM(0.30mL, 干燥)。反应混合物置于室温搅拌过夜。产物用 HPLC(无需处理) 纯化而得到淡黄色固体状无明显熔点的标题化合物 (33mg, 34%)。

[0738] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$): 10.38(1H, s), 9.94(1H, s), 9.28(1H, br, TFA), 8.15(1H, t, J

= 5.8Hz), 8.03(2H, d, J = 8.4Hz), 7.89(1H, d, J = 4.9Hz), 7.85(2H, d, J = 11.6Hz), 7.53(2H, d, J = 16.4Hz), 7.33(1H, d, J = 1.5Hz), 7.18(1H, d, J = 1.5Hz), 7.12(1H, d, J = 1.5Hz), 6.96(1H, d, J = 1.5Hz), 3.87(3H, s), 3.82(3H, s), 3.25(2H, q, J = 6.1Hz), 3.06(2H, m), 2.79(6H, d, J = 4.8Hz), 1.84(2H, 五重峰, J = 6.7Hz)。

[0739] IR(KBr): 1623, 1638, 1679, 3000, 3430 cm⁻¹。

[0740] HRFABMS: 发现: 554.2882 计算值 C₃₁H₃₆N₇O₃ 554.2880。

[0741] 实施例 8

[0742] N-[5-({[5-({[3-(二甲氨基)丙基]氨基}羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]氨基}羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-1-甲基-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)-乙烯基]-1H-吡咯-2-酰胺, 三氟醋酸盐

[0743] 向 1-甲基-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1H-吡咯-2-羧酸 (40mg, 0.146mmol; 见上述制备 8) 和 HBTU (111mg, 0.292mmol) 中在室温搅拌加入 4-[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-N-[3-(二甲氨基)丙基]-1-甲基-1H-吡咯-2-酰胺 (41mg, 0.146mmol; 见上述制备 2) 的 DMF (1.5mL) 溶液。反应混合物置于室温过夜然后无需处理用 HPLC 纯化。收集含所需物质的部分, 冻干而得到橙色固体状无明显熔点的标题化合物 (15.1mg, 15%)。

[0744] ¹H NMR(DMSO-d₆): 10.03(1H, s), 9.91(1H, s), 9.21(1H, br), 8.19(2H, d, J = 8.8Hz), 8.14(1H, t, J = 5.5Hz), 7.75(2H, d, J = 8.8Hz), 7.41(1H, d, J = 16.2Hz), 7.31(1H, d, J = 1.5Hz), 7.23(2H, d, J = 1.5Hz), 7.17(1H, d, J = 1.5Hz), 7.07(1H, d, J = 1.5Hz), 6.95(1H, d, J = 1.5Hz), 6.94(1H, d, J = 16.2Hz), 3.90(3H, s), 3.86(3H, s), 3.82(3H, s), 3.25(2H, q, 5.9Hz), 3.06(2H, m), 2.79(6H, d, J = 4.5Hz), 1.90(2H, 五重峰, J = 7.7Hz)。

[0745] IR(KBr): 1663, 1551, 1401, 1288, 1202, 750 cm⁻¹。

[0746] HRFABMS: 发现: 601.2888 计算值 C₃₁H₃₇N₈O₅ 601.2887。

[0747] 实施例 9

[0748] N-[3-(二甲氨基)丙基]-5-异戊基-2-((1-甲基-4-({4-(E)-2-(3-喹啉基)乙烯基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡咯-2-基]羰基}氨基)-1,3-噁唑-4-酰胺, 三氟醋酸盐

[0749] 向溶于 DMF (1mL) 的 4-[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-N-[3-(二甲氨基)丙基]-1-甲基-1H-吡咯-2-酰胺 (49mg, 0.118mmol; 见上述制备 2) 在室温搅拌加入 HBTU (90mg, 0.188mmol), 4-[(E)-2-(3-喹啉基)乙烯基]苯甲酸 (33mg, 0.188mmol; 见制备 5)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC (无需处理) 纯化而得到黄色固体状无明显熔点的标题化合物 (21mg, 31%)。

[0750] ¹H NMR(DMSO-d₆): 12.11(1H, s), 10.45(1H, s), 9.33(1H, br), 9.28(1H, d, J = 2.0Hz), 8.59(1H, d, J = 2.0Hz), 8.03(4H, m), 7.96(1H, t, J = 6.2Hz), 7.83(2H, d, J = 8.4Hz), 7.77(1H, t, J = 7.1Hz), 7.65(3H, m), 7.54(1H, d, J = 1.5Hz), 7.46(1H, d, J = 1.5Hz), 3.92(3H, s), 3.36(2H, q, J = 6.4Hz), 3.19(2H, t, J = 7.7Hz), 3.06(2H, m), 2.80(6H, d, J = 4.8Hz), 1.84(2H, 五重峰, J = 6.7Hz), 1.63-1.50(3H, m), 0.93(6H, d, J = 6.3Hz)。

[0751] IR(KBr) :1681, 1642, 1581, 1540, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} 。

[0752] HRFABMS :发现 :678. 3228 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 678. 3226。

[0753] 实施例 10

[0754] 1- 甲基 -N-[1- 甲基 -5-([2-(4- 吗啉基) 乙基] 氨基)- 羰基)-1H- 吡咯 -3- 基] 氨基) 羰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-4-[(E)-2-(3- 喹啉基) 乙烯基]-1H- 吡咯 -2- 酰胺, 三氟醋酸盐

[0755] 向溶于 DMF (1mL) 的 4- 氨基 -1- 甲基 -N-[1- 甲基 -5-([2-(4- 吗啉基) 乙基] 氨基)- 羰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-1H- 吡咯 -2- 酰胺 (46mg, 0. 124mmol ;见上述制备 1) 加入 HBTU (83mg, 0. 22mmol), 1- 甲基 -4-[(E)-2-(3- 喹啉基) 乙烯基]-1H- 吡咯 -2- 羧酸 (31mg, 0. 11mmol ;见上述制备 12) 和 4- 甲基吗啉 (25 μL , 0. 22mmol), 得到的溶液在 HPLC 纯化前搅拌 16 小时, 产物部分冻干产生橙色固体状标题化合物 (0. 023g, 26%)。

[0756] m. p. = 无明显的 m. p.

[0757] ν_{max} NaCl/ cm^{-1} :3404 ν (N-H), 3118 ν (N-Me), 2926 ν (Ar-H), 1676, 1616 ν (C=O), 1553, 1465 ν (C=C), 1257 ν (C-N) 1132 ν (C-O-C), 720 δ (C-H)。

[0758] δ_{H} ^1H (CDCl_3) :3. 18 (2H, m, CH_2), 3. 38 (2H, m, CH_2), 3. 56 (4H, m, CH_2), 3. 83 (3H, s, NMe), 3. 87 (3H, s, NMe), 3. 91 (3H, s, NMe), 4. 00 (2H, m, CH_2), 7. 00 (2H, m, Ar-H 和 (CH=CH)), 7. 08 (1H, d, Ar-H($J=1.6\text{Hz}$)), 7. 21 (1H, d, Ar-H($J=1.6\text{Hz}$)), 7. 25 (3H, m, Ar-H), 7. 42 (1H, d, (CH=CH) ($J=16.4\text{Hz}$)), 7. 62 (1H, t, Ar-H($J=7.2\text{Hz}$)), 7. 72 (1H, t, Ar-H($J=7.2\text{Hz}$)), 7. 98 (2H, m, Ar-H), 8. 25 (1H, t, NH($J=5.6\text{Hz}$)), 8. 43 (1H, s, Ar-H), 9. 16 (1H, s, Ar-H), 9. 86 (1H, s (H) N^+), 9. 96 (1H, s, NH), 10. 04 (1H, s, NH)。

[0759] HRFABMS :发现 635. 3083 计算值 $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{O}_4$ 635. 3094。

[0760] 实施例 11

[0761] 1- 甲基 -N-[1- 甲基 -5-([2-(4- 吗啉基) 乙基] 氨基) 羰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-4-[(1- 甲基 -4-[(E)-2-(2- 喹啉基) 乙烯基]-1H- 吡咯 -2- 基) 羰基 -氨基]-1H- 吡咯 -2- 酰胺, 三氟醋酸盐

[0762] 向溶于 DMF (1mL) 的 4- 氨基 -1- 甲基 -N-[1- 甲基 -5-([2-(4- 吗啉基) 乙基] 氨基)- 羰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-1H- 吡咯 -2- 酰胺 (46mg, 0. 124mmol ;见上述制备 1) 加入 HBTU (83mg, 0. 22mmol), 1- 甲基 -4-[(E)-2-(2- 喹啉基) 乙烯基]-1H- 吡咯 -2- 羧酸 (31mg, 0. 11mmol ;见上述制备 13) 和 4- 甲基吗啉 (25 μL , 0. 22mmol), 所得溶液在 HPLC 纯化前搅拌 16 小时并且产物部分冻干, 产生标题化合物 (0. 027g, 26%)。

[0763] m. p. = 无明显 m. p.

[0764] ν_{max} NaCl/ cm^{-1} :3407 ν (N-H), 3122 ν (N-Me), 2924 ν (Ar-H), 1678, 1619 ν (C=O), 155, 1464 ν (C=C), 1247 ν (C-N) 1131 ν (C-O-C), 722 δ (C-H)。

[0765] δ_{H} ^1H (CDCl_3) :3. 17 (2H, m, CH_2), 3. 39 (2H, m, CH_2), 3. 57 (4H, m, CH_2), 3. 82 (3H, s, NMe), 3. 85 (3H, s, NMe), 3. 90 (3H, s, NMe), 4. 00 (2H, m, CH_2), 7. 00 (1H, d, Ar-H($J=1.6\text{Hz}$)), 7. 10 (2H, m, Ar-H 和 (H)C=CH), 7. 21 (1H, d, Ar-H($J=1.6\text{Hz}$)), 7. 27 (1H, d, Ar-H($J=1.6\text{Hz}$)), 7. 34 (1H, d, Ar-H($J=1.6\text{Hz}$)), 7. 45 (1H, d, Ar-H($J=1.6\text{Hz}$)), 7. 62 (2H, m, Ar-H), 7. 83 (2H, m, Ar-H), 8. 02 (3H, m, Ar-H), 8. 25 (1H, t, N-H($J=5.6\text{Hz}$)), 8. 50 (1H, s, NH^+), 9. 89 (1H, s, NH^+), 9. 97 (1H, s, NH), 10. 12 (1H, s, NH)。

[0766] LREIMS:发现 635.27 计算值 $C_{35}H_{41}N_8O_4$ 635.31。

[0767] 实施例 12

[0768] N-[1-甲基-5-((1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]-2-[(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]-1,3-噻唑-4-酰胺,三氟醋酸盐

[0769] 向溶于 DMF (1mL) 的 4-氨基-1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)-羰基)-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2-酰胺 (50mg, 0.12mmol; 见上述制备 1) 加入 HBTU (83mg, 0.22mmol), 2-[(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]-1,3-噻唑-4-羧酸 (35mg, 0.12mmol; 见上述制备 14) 和 4-甲基吗啉 (25 μ L, 0.22mmol), 所得溶液在 HPLC 纯化前搅拌 16 小时, 产物部分冻干, 产生标题化合物 (0.020g, 21%)。

[0770] m. p. = 无明显 m. p.

[0771] $\nu_{\max}$ NaCl/cm⁻¹: 3421 ν (N-H), 3116 ν (N-Me), 2928 ν (Ar-H), 1677, 1647, 1638 ν (C=O), 1556, 1465 ν (C=C), 1241 ν (C-N) 1204, 1131 ν (C-O-C), 722 δ (C-H)。

[0772] δ_H 1H (CDCl₃): 3.17 (2H, m, CH₂), 3.39 (2H, m, CH₂), 3.57 (4H, m, CH₂), 3.84 (3H, s, NMe), 3.88 (3H, s, NMe), 4.00 (2H, m, CH₂), 7.00 (1H, d, Ar-H (J = 1.6Hz)), 7.22 (2H, m, Ar-H), 7.35 (1H, d, Ar-H (J = 1.6Hz)), 7.63 (1H, t, Ar-H (J = 6.9Hz)), 7.80 (1H, t, Ar-H (J = 6.9Hz)), 7.90 (1H, d, (H)C=CH (J = 16.2Hz)), 7.96 (1H, d, Ar-H (J = 8.6Hz)), 8.01 (2H, m, Ar-H), 8.09 (1H, d, (H)C=CH (J = 16.2Hz)), 8.24 (1H, t N-H (J = 5.6Hz)), 8.40 (1H, s, Ar-H), 8.45 (1H, d, Ar-H (J = 8.6Hz)), 9.66 (1H, s, NH⁺), 9.98 (1H, s, N-H), 10.39 (1H, s, N-H), MS m/z M 的计算值 634.30, 发现 635.27 (M+H)。

[0773] LREIMS:发现 639.20 计算值 $C_{33}H_{35}N_8O_4S$ 639.25。

[0774] 实施例 13

[0775] 1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基]-1H-吡咯-3-基]-4-([4-(E)-2-(2-萘基)乙烯基]苯甲酰基)氨基)-1H-吡咯-2-酰胺,三氟醋酸盐

[0776] 向溶于 DMF (1mL) 的 4-氨基-1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)-羰基)-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2-酰胺 (46mg, 0.124mmol; 见上述制备 1) 在室温搅拌加入 4-[(E)-2-(2-萘基)乙烯基]苯甲酸钠盐 (37mg, 0.124mmol; 见上述制备 17) 和 HBTU (94mg, 0.248mmol)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC 纯化 (无需处理) 冻干后而得到淡黄色固体状无明显熔点的标题化合物 (20mg, 22%)。

[0777] 1H NMR (DMSO-d₆): 10.33 (1H, s), 9.97 (1H, s), 9.5 (1H, br), 8.22 (1H, t, J = 4.5Hz), 8.06 (1H, s), 8.00-7.92 (6H, m), 7.81 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.60-7.47 (4H, m), 7.34 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.01 (1H, d, J = 1.6Hz), 4.02 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.72-3.54 (6, m), 3.28-3.12 (4H, m)。

[0778] IR (KBr): 1681, 1642, 1581, 1540, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134cm⁻¹。

[0779] HRFABMS:发现 ;631.3030 计算值 $C_{37}H_{39}N_6O_4$ 631.3028。

[0780] 实施例 14

[0781] 4-[(4-[(E)-2-[2-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)-3-喹啉基]乙烯基]苯甲酰基)-氨基]-1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基]-1H-吡

咯-3-基]-1H-吡咯-2-酰胺,三氟醋酸盐

[0782] 向溶于 DMF (1mL) 的 4-氨基-1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)-羰基]-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2-酰胺 (46mg, 0.124mmol; 见上述制备 1) 在室温搅拌加入 4-[(E)-2-(2-氯-3-喹啉基)乙烯基]苯甲酸 (38mg, 0.124mmol; 见上述制备 16) 和 HBTU (94mg, 0.248mmol)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC 纯化 (无需处理) 得到冻干后的淡黄色固体状无明显熔点的标题化合物 (19mg, 17%)。

[0783] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 10.39 (1H, s), 9.97 (1H, s), 9.55 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.24 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.08-8.02 (3H, m), 7.93-7.89 (2H, m), 7.85-7.77 (3H, m), 7.66-7.54 (4H, m), 7.37 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 4.02 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.69-3.53 (6H, m), 3.27-3.14 (4H, m)。

[0784] IR (KBr) : 1681, 1642, 1581, 1540, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} 。

[0785] HRFABMS : 发现 : 765.3267 计算值 $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{N}_{10}\text{O}_5$ 765.3261。

[0786] 实施例 15

[0787] 1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)-羰基]-1H-吡咯-3-基]-4-[(4-[(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]苯甲酰基)氨基]-1H-吡咯-2-酰胺,三氟醋酸盐

[0788] 向溶于 DMF (1mL) 的 4-氨基-1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)-羰基]-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2-酰胺 (46mg, 0.124mmol; 见上述制备 1), 在室温搅拌加入 4-[(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]苯甲酸 (34mg, 0.124mmol; 见上述制备 15) 和 HBTU (94mg, 0.248mmol)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC 纯化 (无需处理) 得到冻干后的淡黄色固体状无明显熔点的标题化合物 (16mg, 20%)。

[0789] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 10.39 (1H, s), 10.08 (1H, br), 9.99 (1H, s), 8.42 (1H, d, 8.7Hz), 8.27 (1H, t, 未分辨的), 8.03-7.88 (8H, m), 7.78 (1H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.65-7.57 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 4.01 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.75-3.69 (4H, m), 3.60-3.40 (6H, m)。

[0790] IR (KBr) : 1681, 1642, 1581, 1540, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} 。

[0791] HRFABMS : 发现 632.2996 计算值 $\text{C}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ 632.2985。

[0792] 实施例 16

[0793] 5-异戊基-2-([1-甲基-4-[(4-[(E)-2-(3-喹啉基)乙烯基]苯甲酰基)氨基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺,三氟醋酸盐

[0794] 向溶于 DMF (1mL) 的 2-[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-5-异戊基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺 (75mg, 0.167mmol; 见上述制备 18) 在室温搅拌加入 4-[(E)-2-(3-喹啉基)乙烯基]苯甲酸 (46mg, 0.167mmol; 见上述制备 5) 和 HBTU (126mg, 0.334mmol)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC 纯化 (无需处理) 得到冻干后的淡黄色固体状无明显熔点的标题化合物 (33mg, 24%)。

[0795] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 12.09 (1H, s), 10.46 (1H, s), 9.71 (1H, br), 9.28 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 8.58 (1H, s), 8.10 (1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 8.03 (4H, m), 7.83 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.77 (1H,

dt, $J = 8.2\text{Hz}$ & $J = 1.4\text{Hz}$), 7.71-7.60 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 4.02 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.70-3.54 (6H, m), 3.31-3.15 (6H, m), 1.64-1.51 (3H, m), 0.93 (6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)。

[0796] IR(KBr): 1671, 1552, 1288, 1202, 1134, 834, 799, 721 cm^{-1} 。

[0797] HRFABMS: 发现: 706.3179 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_7\text{S}$ 706.3176。

[0798] 实施例 17

[0799] 2-[(4-[(4-[(E)-2-(2-氯-3-喹啉基)乙烯基]苯甲酰基)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-5-异戊基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺, 三氟醋酸盐

[0800] 向溶于 DMF (1mL) 的 2-[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-5-异戊基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺 (75mg, 0.167mmol; 见上述制备 18) 在室温搅拌加入 4-[(E)-2-(2-萘基)乙烯基]苯甲酸钠盐 (46mg, 0.167mmol; 见上述制备 16) 和 HBTU (126mg, 0.334mmol)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC 纯化 (无需处理) 得到冻干后的淡黄色固体状无明显熔点的标题化合物 (12mg, 9%)。

[0801] ^1H NMR(DMSO- d_6): 12.08 (1H, s), 10.49 (1H, s), 9.72 (1H, br), 9.03 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.08-7.99 (3H, m), 7.94-7.88 (1H, m), 7.85-7.79 (2H, m), 7.66-7.56 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.02 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.70-3.54 (6H, m), 3.31-3.15 (6H, m), 1.64-1.51 (3H, m), 0.93 (6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)。

[0802] IR(KBr): 1663, 1551, 1502, 1401, 1288, 1202, 1137, 778, 750 cm^{-1} 。

[0803] HRFABMS: 发现: 740.2786 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{N}_7^{35}\text{ClS}$ 740.2737。

[0804] 实施例 18

[0805] 2-[(4-(4-[(E)-2-[2-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)-3-喹啉基]乙烯基)-苯甲酰基)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-5-异戊基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺, 三氟醋酸盐

[0806] 通过 HPLC 纯化分离上述实施例 17 所述的反应混合物, 分离得到黄色无明显熔点的固体状标题化合物 (19mg, 12%)。

[0807] ^1H NMR(DMSO- d_6): 12.09 (1H, s), 10.49 (1H, s), 9.68 (1H, br), 9.03 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.09-7.95 (6H, m), 7.90-7.77 (6H, m), 7.70 (1H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.65-7.57 (4H, m), 7.55 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 12.08 (1H, s), 10.49 (1H, s), 9.72 (1H, br), 9.03 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.08-7.99 (3H, m), 7.94-7.88 (1H, m), 7.85-7.79 (2H, m), 7.66-7.56 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.02 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.70-3.54 (6H, m), 3.31-3.15 (6H, m), 1.64-1.51 (3H, m), 0.93 (6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)。

[0808] IR(KBr): 1663, 1551, 1502, 1401, 1288, 1202, 1137, 778, 750 cm^{-1} 。

[0809] HRFABMS: 发现: 839.3455 计算值 $\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{O}_5\text{N}_{10}\text{S}$ 839.3452。

[0810] 实施例 19

[0811] 5-异戊基-2-[(1-甲基-4-[(4-[(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]苯甲酰基)氨基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺, 三氟

醋酸盐

[0812] 向溶于 DMF (1mL) 的 2-[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-5-异戊基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺 (75mg, 0.167mmol; 见上述制备 18) 在室温搅拌加入 4-[(E)-2-(2-氯-3-噻啉基)乙烯基]苯甲酸 (46mg, 0.167mmol; 见上述制备 15) 和 HBTU (126mg, 0.334mmol)。反应混合物置于室温静置过夜。标题化合物用 HPLC 纯化 (无需处理) 得到冻干后橙色固体状无明显熔点的所需产物 (25mg, 18%)。

[0813] ^1H NMR (DMSO- d_6): 12.09 (1H, s), 10.49 (1H, s), 9.82 (1H, br), 8.45 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.11 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.00-7.93 (4H, m), 7.92 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J = 8.3$ & $J = 1.3\text{Hz}$), 7.62 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 4.02 (3H, m), 3.93 (3H, s), 3.71 (3H, m), 3.56 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.22-3.14 (4H, m), 1.63-1.51 (3H, m), 0.93 (6H, d, $J = 6.4\text{Hz}$)。

[0814] IR (KBr): 1663, 1551, 1502, 1401, 1288, 1202, 1137, 778, 750 cm^{-1} 。

[0815] HRFABMS: 发现: 706.3180 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_7\text{S}$ 706.3175。

[0816] 实施例 20

[0817] 5-异戊基-2-([1-甲基-4-([4-[(E)-2-(2-萘基)乙烯基]苯甲酰基]氨基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺, 三氟醋酸盐

[0818] 向溶于 DMF (1mL) 的 2-[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-5-异戊基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺 (75mg, 0.167mmol; 见上述制备 18) 在室温搅拌加入 4-[(E)-2-(2-萘基)乙烯基]苯甲酸钠盐 (50mg, 0.167mmol; 见上述制备 17) 和 HBTU (126mg, 0.334mmol)。反应混合物置于室温静置过夜。标题化合物用 HPLC 纯化 (无需处理) 得到冻干后的浅色固体状无明显熔点的所需产物 (19mg, 14%)。

[0819] ^1H NMR (DMSO- d_6): 12.08 (1H, s), 10.43 (1H, s), 9.59 (1H, br), 8.10-8.07 (2H, m), 8.01 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.94-7.91 (4H, m), 7.81 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.55-7.45 (6H, m), 4.02 (3H, m), 3.93 (3H, s), 3.66 (3H, m), 3.57 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.22-3.15 (4H, m), 1.63-1.51 (3H, m), 0.93 (6H, d, $J = 6.4\text{Hz}$)。

[0820] IR (KBr): 1663, 1551, 1502, 1401, 1288, 1202, 1137, 778, 750 cm^{-1} 。

[0821] HRFABMS: 发现: 705.3221 计算值 $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{N}_6\text{S}$ 705.3223。

[0822] 实施例 21

[0823] 5-异戊基-2-([1-甲基-4-([1-甲基-4-[(E)-2-(4-吗啉基)乙烯基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基)-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺, 三氟醋酸盐

[0824] 向溶于 DMF (1mL) 的 2-[(4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-5-异戊基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-噻唑-4-酰胺 (75mg, 0.167mmol; 见上述制备 18) 在室温搅拌加入 1-甲基-4-[(E)-2-(4-萘基)乙烯基]-1H-吡咯-2-羧酸 (46mg, 0.167mmol; 见上述制备 8) 和 HBTU (126mg, 0.334mmol)。反应混合物置于室温静置过夜。产物用 HPLC 纯化 (无需处理) 得到冻干后的橙色固体状无明显熔点的标题化合物 (19mg, 14%)。

[0825] ^1H NMR (DMSO- d_6): 12.05 (1H, s), 10.15 (1H, s), 9.78 (1H, br), 8.20 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.09 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.41 (1H,

d, $J = 16.3\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.27 (1H, $J = 1.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 16.3\text{Hz}$), 4.02 (3H, m), 3.90 (6H, s), 3.66 (3H, m), 3.57 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.22-3.15 (4H, m), 1.63-1.51 (3H, m), 0.93 (6H, d, $J = 6.4\text{Hz}$)。

[0826] IR(KBr): 1663, 1551, 1502, 1401, 1288, 1202, 1137, 778, 750cm^{-1} 。

[0827] HRFABMS: 发现 702.2950 计算值 $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_8\text{S}$ 702.2948。

[0828] 实施例 22

[0829] 6-(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]-N-[1-甲基-5-([1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]烟酰胺, 三氟醋酸盐

[0830] (i) 4-氨基-1-甲基-N-[1-甲基-5-([3-(4-吗啉基)乙基]氨基)-羰基)-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2-酰胺

[0831] 将 1-甲基-4-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯-2-酰胺 (200mg, 0.495mmol; 见上述制备 1(iv)) 在 0°C 氮气下溶于甲醇 (25mL)。Pd/C-10% (170mg) 在 0°C 氮气下分部分搅拌加入。反应混合物在室温常压下氢化 4 小时。催化剂在硅藻土上除并且在减压下除去溶剂而产生副标题化合物。它溶于 DMF (1mL, 干燥), 分成被使用而无需进一步纯化的四等份以制备实施例 22 至 25 中的化合物。

[0832] (ii) 6-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]-N-[1-甲基-5-([1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]烟酰胺, 三氟醋酸盐

[0833] 向上述步骤 (i) 获得的第一部分 DMF 溶液, 在室温搅拌加入以下物质: HBTU (94mg, 0.248mmol) 和 6-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]烟酸 (32mg, 0.124mmol; 见上述制备 21)。反应混合物置于室温搅拌过夜, 然后产物用 HPLC 纯化而得到橙色固体状无明显熔点的标题化合物 (29mg, 32%)。

[0834] IR(KBr): 3427, 1673, 1588, 1402, 1253, 1202, 1174, 832, 720cm^{-1} 。

[0835] ^1H NMR(DMSO- d_6): 10.48 (1H, s), 9.98 (2H, s & br), 9.07 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J = 16.0\text{Hz}$), 7.67 (3H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J = 16.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.01 (3H, m), 4.01 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.73 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.27 (2H, m), 2.99 (2H, m)。

[0836] HRFABMS: 发现 611.2990 计算值 $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}_6$ 611.2982。

[0837] 实施例 23

[0838] 2-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]-N-[1-甲基-5-([1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]-6-喹啉酰胺, 三氟醋酸盐

[0839] 向上述实施例 22 的步骤 (i) 中获得的第二部分 DMF 溶液, 在室温搅拌加入以下物质: HBTU (94mg, 0.248mmol) 和 2-[(E)-2-(4-甲氧苯基)乙烯基]-6-喹啉羧酸 (38mg, 0.124mmol; 见上述制备 22)。反应混合物置于室温搅拌过夜, 然后产物用 HPLC 纯化而得到橙色固体状无明显熔点的标题化合物 (60mg, 63%)。

[0840] IR(KBr) :3422,1672,1583,1514,1249,1203,1173,1133,833,720 cm^{-1} 。

[0841] ^1H NMR(DMSO- d_6) :10.58(1H, s),10.00(1H, s),9.84(1H, br),8.55(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$),8.53(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$),8.28(2H, m),8.09(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$),7.98(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$),7.94(1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$),7.73(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$),7.41(1H, t, $J = 4.6\text{Hz}$),7.38(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$),7.23(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$),7.16(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$),7.04(3H, m),4.02(2H, m),3.89(3H, s),3.84(3H, s),3.82(3H, s),3.73(2H, m),3.56(4H, m),3.27(2H, m),3.14(2H, m)。

[0842] HRFABMS :发现 662.3089 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{N}_7$ 662.3091。

[0843] 实施例 24

[0844] N-[1-甲基-5-([1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]-2-((E)-2-[4-(甲基硫基)-苯基]乙烯基)-6-喹啉酰胺,三氟醋酸盐

[0845] 向上述实施例 22 的步骤 (i) 中获得的第三部分 DMF 溶液,在室温搅拌加入以下物质: HBTU(94mg,0.248mmol) 和 2-((E)-2-[4-(甲基硫基)苯基]乙烯基)-6-喹啉-羧酸(40mg,0.124mmol;见上述制备 20)。反应混合物置于室温搅拌过夜,然后产物用 HPLC 纯化而得到橙色固体状无明显熔点的标题化合物(43mg,43%)。

[0846] IR(KBr) :3424,1673,1581,1514,1250,1203,1173,1133,833,720 cm^{-1} 。

[0847] ^1H NMR(DMSO- d_6) : ^1H NMR(DMSO- d_6) :10.57(1H, s),10.00(1H, s),9.67(1H, br),8.55(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$),8.50(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$),8.28(2H, m),8.09(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$),7.96(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$),7.91(1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$),7.72(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$),7.50(1H, t, $J = 4.6\text{Hz}$),7.38(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$),7.34(2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$),7.22(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$),7.16(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$),7.01(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$),4.02(2H, m),3.89(3H, s),3.84(3H, s),3.73(2H, m),3.56(4H, m),3.27(2H, m),3.14(2H, m),3.53(3H, s)。

[0848] HRFABMS :发现 :677.2788 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ 677.2784。

[0849] 实施例 25

[0850] N-[1-甲基-5-([1-甲基-5-([2-(4-吗啉基)乙基]氨基)羰基)-1H-吡咯-3-基]氨基]羰基)-1H-吡咯-3-基]-6-((E)-2-[4-(甲基硫基)-苯基]乙烯基)烟酰胺,三氟醋酸盐

[0851] 向上述实施例 22 的步骤 (i) 中获得的第四部分 DMF 溶液,在室温搅拌加入以下物质: HBTU(94mg,0.248mmol) 和 6-((E)-2-[4-(甲基硫基)苯基]乙烯基)烟酸(34mg,0.124mmol;见上述制备 19)。反应混合物置于室温搅拌过夜,然后产物用 HPLC 纯化而得到橙色固体状无明显熔点的标题化合物(39mg,42%)。

[0852] IR(KBr) :3424,1673,1581,1514,1250,1203,1173,1133,833,720 cm^{-1} 。

[0853] ^1H NMR(DMSO- d_6) :10.49(1H, s),9.99(1H, s),9.76(1H, br),9.08(1H, s),8.29-8.24(2H, m),7.78(1H, d, $J = 16\text{Hz}$),7.68(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$),7.66(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$),7.36-7.29(4H, m),7.21(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$),7.11(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$),6.99(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$),4.02(2H, m),3.89(3H, s),3.84(3H, s),3.73(2H, m),3.56(4H, m),3.27(2H, m),3.14(2H, m),2.52(3H, s)。

[0854] HRFABMS :发现 :628.2710 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_7\text{S}$ 628.2706。

[0855] 实施例 26

[0856] 实施例中的标题化合物对许多不同的微生物显示出杀菌活性,如下表 1 中详述。

[0857] 有机体

[0858] 细菌

[0859] 金黄色葡萄球菌 品系 1 (BSAC04(1)) (临床从格拉斯哥

[0860] 皇家医院分离)

[0861] 金黄色葡萄球菌 品系 2 (NCTC 6571)

[0862] 粪链球菌 (NCTC 775)

[0863] 偶发分枝杆菌 (NCTC 10394)

[0864] 真菌

[0865] 白色念珠菌 (NCPF3179)

[0866] 黑曲霉 (IMI 1745)

[0867] 表 1 :用 μM 和 ($\mu\text{g/mL}$) 表示的实施例中标题化合物的最小抑菌浓度 (MICs)。

[0868]

实施例	金黄色葡萄球菌1	金黄色葡萄球菌2	粪链球菌	偶发分枝杆菌	白色念珠菌	黑曲霉
1	2.7(2.0)	11.0(8.0)	69(50)	na	na	138(100)
2	0.16(0.12)	0.32(0.25)	33.5(25)	67(50)	33.5(25)	67(50)
3	5.7(4.0)	22.9(16.0)	16.4(12.5)	na	na	143(100)
4	8.9(6.25)	17.9(12.5)	na	na	143(100)	72(50)
5	35(25)	35(25)	70(50)	na	na	70(50)
6	nt	72(50)	72(50)	na	na	143(100)
7	24(16)	75(50)	37(25)	na	na	na
8	na	70(50)	70(50)	na	na	140(100)
9	na	63(50)	na	126(100)	126(100)	126(100)
10	5.3(4)	na	15(12.5)	116(100)	116(100)	na
11	4.6(4)	na	na	na	134(100)	na
12	10(8)	na	na	na	na	na
13	nt	68(50)	136(100)	na	na	136(100)
14	nt	57(50)	114(100)	na	114(100)	57(50)
15	nt	134(100)	na	na	134(100)	134(100)
16	nt	na	na	122(100)	61(50)	122(100)
17	nt	na	na	117(100)	117(100)	na
18	nt	na	na	169(100)	169(100)	na
19	nt	na	na	na	na	122(100)
22	0.69(0.5)	17.2(12.5)	8.6(6.3)	69(50)	34(25)	69(50)
23	5.2(4)	na	32(25)	129(100)	129(100)	64(50)
24	5.1(4)	126(100)	26(100)	na	126(100)	126(100)
25	0.67(0.5)	67(50)	34(25)	135(100)	67(50)	135(100)

[0869] 关键词

[0870] na = 在 100mg/mL 时不活跃 (即 MIC > 100mg/mL)

[0871] nt = 未测试

[0872] 实施例 27

[0873] 实施例 2 和 22 的标题化合物如下表 2 中详述的对许多不同品系的金黄色葡萄球菌显示杀菌活性。BSAC03/04/05(1)-(10) 表示在苏格兰临床分离收集的金黄色葡萄球菌临床品系。

[0874] 表 2 : 用 $\mu\text{g/mL}$ 表示的实施例 2 和 22 的标题化合物的最小抑菌浓度 (MICs)。

[0875]

BSAC培养		药物	
年	数值	实施例22	实施例2
2003	1	0.5	0.25
2003	2	4	0.25
2003	3	0.5	0.25
2003	4	0.5	0.12
2003	5	0.5	0.12
2003	6	1	0.12
2003	7	0.5	0.12
2003	8	0.5	0.06
2003	9	2	0.25
2003	10	0.5	0.25
2004	1	0.5	0.25
2004	2	4	0.5
2004	3	2	0.5
2004	4	2	0.25
2004	5	0.5	0.12
2004	6	0.5	0.25
2004	7	1	0.12
2004	8	1	0.25
2004	9	2	0.12
2004	10	1	0.12
2005	1	2	0.25
2005	2	8	1
2005	3	2	0.12
2005	4	0.5	0.25
2005	5	4	0.25
2005	6	0.5	0.12
2005	7	0.5	0.25
2005	8	4	0.5
2005	9	2	0.25
2005	10	1	0.12

[0876] 实施例 28

[0877] 在金黄色葡萄球菌感染模型中实施例 2 的标题化合物的最小有效浓度的测定。

[0878] 小鼠用金黄色葡萄球菌 LS-1 (静脉注射 5 千万 cfu) 感染并用定量的实施例 2 的化合物 (在 30 分钟内静脉注射) 治疗。每组包括 5 只小鼠并含下列物质。

[0879] 第一组:只有金黄色葡萄球菌 LS-1

[0880] 第二组:金黄色葡萄球菌 LS-1 加 60mg/kg 的实施例 2 的化合物

[0881] 第三组:金黄色葡萄球菌 LS-1 加 40mg/kg 的实施例 2 的化合物

[0882] 第四组:金黄色葡萄球菌 LS-1 加 20mg/kg 的实施例 2 的化合物

[0883] 第五组:金黄色葡萄球菌 LS-1 加 10mg/kg 的实施例 2 的化合物

[0884] 每天评估小鼠的体重减少,关节肿大的发展和发病率/死亡率。结果在表 3 至 5 中总结。

[0885] 表 3:感染后关节肿大的发展

[0886]

	感染后天数					
	2	3	4	5	6	7
组1	4/20 (20)	4/20 (20)	6/16 (37.5)	7/16 (44.5)	6/16 (37.5)	6/16 (37.5)
组2	0/20 (0)	0/20 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)
组3	0/20 (0)	0/20 (0)	2/20 (10)	3/20 (15)	3/20 (15)	3/20 (15)
组4	1/20 (5)	1/20 (5)	2/20 (10)	1/16 (6.3)	6/20 (30)	4/12 (33)
组5	1/20 (5)	1/20 (5)	2/20 (10)	2/20 (10)	5/16 (31)	4/12 (33)

[0887] 表 4 :感染后小鼠的死亡率

[0888]

	感染后天数					
	2	3	4	5	6	7
组1	0/5	0/5	1/5	1/5	2/5	2/5
组2	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5
组3	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
组4	0/5	0/5	0/5	1/5	2/5	3/5
组5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	2/5

[0889] 表 5 :感染后小鼠的体重减少

[0890]

	之后的小鼠平均体重 (g)		
	第2天	第5天	第7天
组1	27.4	24.0	23.5
组2	27.1	26.3	26.1
组3	27.0	26.4	26.0
组4	27.6	25.4	25.1
组5	26.9	23.0	22.6

[0891] 缩写 :

[0892] br =广 (涉及到 NMR)

[0893] CE =毛细管电泳

[0894] cfu =克隆形成单位

[0895] d =双峰 (涉及到 NMR)

[0896] DCM =二氯甲烷

[0897] DMF =N, N- 二甲基酰胺

[0898] DMSO =二甲基亚砷

[0899] DNA =脱氧核糖核酸

[0900] dsDNA =双链脱氧核糖核酸

[0901] eq. =当量

[0902] FRET =荧光共振能转移

[0903] h =小时

[0904] HBTU =0- 苯并三唑 -1- 基 -N, N, N' , N' - 四甲基脲六氟磷酸盐

[0905] HCl =盐酸

- [0906] HOBT = 1- 羟基苯并三唑
- [0907] HPLC = 高效液相色谱
- [0908] HRIMS = 高分辨电子电离质谱
- [0909] HRFABMS = 高分辨快原子轰击质谱
- [0910] IR = 红外 (涉及光谱)
- [0911] iv = 静脉注射
- [0912] LRESMS = 低分辨电喷质谱
- [0913] m = 多重谱线 (涉及 NMR)
- [0914] Me = 甲基
- [0915] min. = 分钟
- [0916] MIC = 最小抑菌浓度
- [0917] m. p. = 熔点
- [0918] MS = 质谱
- [0919] Vmax = 波数 (涉及红外光谱)
- [0920] NMM = N- 甲基吗啉
- [0921] NMR = 核磁共振
- [0922] Pd/C = 负载在碳的钯
- [0923] q = 四重峰 (涉及 NMR)
- [0924] rt/RT = 室温
- [0925] s = 单峰 (涉及 NMR)
- [0926] t = 三峰 (涉及 NMR)
- [0927] TEA = 三乙胺
- [0928] THF = 四氢呋喃
- [0929] TFA = 三氟醋酸
- [0930] 前缀 n-、s-、i-、t- 和 tert- 具有通常的意思 : 正, 仲, 异和叔。