

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/165



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00812829.4

A61K 31/192 A61K 31/18

A61K 31/343 A61K 31/352

A61K 31/36 A61K 31/381

A61K 31/40 A61K 31/41

A61K 31/4164 A61K 31/415

A61K 31/44 A61K 31/4453

[11] 公开号 CN 1414849A

[43] 公开日 2003 年 4 月 30 日

[22] 申请日 2000.7.22 [21] 申请号 00812829.4

[30] 优先权

[32] 1999.7.27 [33] DE [31] 19935219.4

[86] 国际申请 PCT/EP00/07057 2000.7.22

[87] 国际公布 WO01/07020 德 2001.2.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.13

[71] 申请人 贝林格尔英格海姆法玛公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 诺伯特·豪尔 亨宁·普里克

克劳斯·达姆 安德烈亚斯·施纳普

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 黄益芬 巫肖南

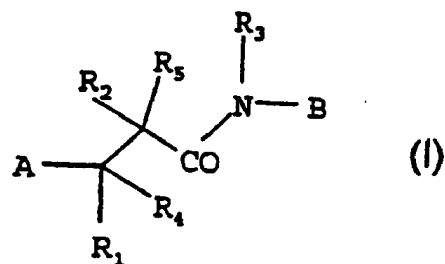
A61K 31/495 A61K 31/535

权利要求书 13 页 说明书 101 页

[54] 发明名称 羧酸酰胺, 包含该化合物的药物组合物, 其用途及制备

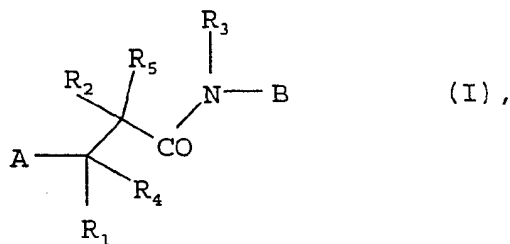
[57] 摘要

本发明是关于下式的羧酸酰胺在抑制端粒酶中的用途, 式中 A、B 与 R₁ 至 R₅ 如权利要求 1 中的定义。本发明还涉及权利要求 2 的式 I 新颖羧酸酰胺, 其制法, 含该化合物的药物组合物及其用途与制法。



1. 以下通式(I)的羧酸酰胺, 其异构体及其盐类, 特别是生理上可接受的盐, 用于抑制端粒酶用途,

5



10 其中:

R_1 代表氢原子、 C_{1-3} 烷基或三氟甲基,

R_2 代表氢、氟、氯或溴原子, C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 或若 R_4 与 R_5 各自代表氢原子时, R_1 与 R_2 共同代表正- C_{1-3} 亚烷基, 其可视需要被 C_{1-3} 烷基取代,

15 R_3 代表氢原子或 C_{1-5} 烷基,

R_4 与 R_5 各自代表氢原子或共同代表另一个碳-碳键,

A 代表苯基、萘基或四氢萘基, 其被氟、氯、溴或碘原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、 C_{1-3} 烷氧基、氟基、三氟甲基或硝基取代, 而上述单取代的苯基及萘基可再被氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代, 且上述二取代的苯基可再被 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代,

20 萘基,

色满或色烯基, 其中亚甲基可被羰基置换,

5 或 6 员杂芳基, 其碳骨架上可视需要被氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代, 而 6 员杂芳基含有 1、2 或 3 个氮原子, 且 5 员杂芳基含有亚氨基, 其可视需要被 C_{1-3} 烷基、氧或硫原子取代, 或亚氨基可视需要被 C_{1-3} 烷基及氧或硫原子或 1 或 2 个氮原子取代, 此外, 苯基环可利用二个相邻碳原子与上述单环杂芳基稠合, 而该苯基环亦可在碳骨架上被氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代,

25 苯乙基或

苯乙基或

30 R_1 与 A 及它们之间的碳原子一起代表 C_{5-7} 环亚烷基, 其利用二个相邻碳原子与苯基环稠合, 而该苯基环可再被 1 或 2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代,

而取代基可相同或相异，且

B 代表经羧基或经可于活体内转化成羧基的基团取代的 5 或 6 员杂芳基，

5 苯基或萘基，其各自可经羧基、可于活体内转化成羧基的基团或于生理条件下带负电价的基团取代，而上述苯基可再经下列基团取代：

氟、氯、溴或碘原子，

10 C_{1-3} 烷基、三氟甲基、苯基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷磺酰氧基、苯磺酰氧基、羧基、 C_{1-3} 烷氧羰基、甲酰基、 C_{1-3} 烷羰基、 C_{1-3} 烷磺酰基、苯磺酰基、硝基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、N-(C_{1-3} 烷基)-哌嗪基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷氨基磺酰基或二(C_{1-3} 烷基)-氨基磺酰基，

C_{1-3} 烷基，其是经羟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{3-7} 环烷氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、哌嗪基或 N-(C_{1-3} 烷基)-哌嗪基取代，

15 正- C_{2-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、或 C_{2-3} -炔基，其 2 或 3 位置上经二(C_{1-3} -烷基)氨基取代，

20 氨基、N-(C_{1-3} -烷基)氨基或 N,N-二(C_{1-3} 烷基)-氨基，其中各烷基部分可在相对于氮原子的 2 或 3 位置上经 C_{1-3} 烷氧基取代，N-苯氨基、N-(苯基- C_{1-3} 烷基)氨基或 N-(吡啶基- C_{1-3} 烷基)氨基，其中上述各氨基的氢原子可经 C_{1-3} 烷磺酰基、苯基- C_{1-3} 烷磺酰基或苯磺酰基或经 C_{1-7} 烷基取代，其 2-至 5 位置可经 C_{1-3} -烷氧基、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基或四唑基置换，氨基羰基或 C_{1-3} -烷氨基羰基，可各自在其氨基氮原子上：

25 经 C_{1-4} 烷基取代，后者可经乙烯基、乙炔基、苯基、吡啶基、咪唑基、羧基或三氟甲基取代，或除了相对于氨基羰基的氮原子的 2 位置以外，经羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、氨基、 C_{1-3} 烷氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷酰氨基或 C_{1-5} 烷氧羰氨基取代，

经 C_{3-7} 环烷基、 C_{5-9} 吡双环烷基、苯基、吡啶基、 C_{1-3} 烷氧基或二-(C_{1-3} 烷基)氨基取代，

经 C_{1-3} 烷基取代，其是经哌啶-3-基或哌啶-4-基取代，后二者的 1-位置可视需要被 C_{1-3} 烷基或 C_{1-5} 烷氧羰基取代，或

30 经氨基、 C_{1-3} 烷氨基或苯基- C_{1-3} 烷氨基取代，其可视需要在氨基态氮原子上经 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-5} 烷氧羰基、苯甲酰基、哌啶子基、吡咯烷

基、吗啉基或 N-(C₁₋₃ 烷基)哌嗪基取代，

羰基，其是经吡咯烷基、吡咯啉基、哌啶子基、吗啉基或 N-(C₁₋₃ 烷基)哌嗪基取代，

磺酰基，其是经氨基、C₁₋₃ 烷基氨基、二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、吡咯烷基、
5 哌啶子基、吗啉基或 N-(C₁₋₃ 烷基)哌嗪基取代，

氨基或 N-(C₁₋₃ 烷基)氨基，其各自在氨基氮原子上经氨基羰基、C₁₋₃ 烷基羰基、苯基-C₁₋₃ 烷基羰基、苯氨基羰基、苯氧苯氨基羰基、吡啶基氨基羰基、吡咯烷基羰基、哌啶子基羰基、吗啉基羰基或 N-(C₁₋₃ 烷基)-哌嗪基羰基取代，而上述氨基羰基中的任何氢原子可再经 C₁₋₃ 烷基取代，

10 5 或 6 员杂芳基，

二氢噁唑基、二氢咪唑基、2-氧基-吡咯烷基、2-氧基-哌啶子基或 2-氧基-六亚甲基亚氨基，其可利用二个相邻碳原子与苯基环稠合，

乙炔基，其经苯基、羟甲基或二甲氨基取代，其中

上述单或二取代的苯基可再经另一个氟、氯或溴原子取代或经 1 或 2 个
15 其他 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代，且在邻位上二个 C₁₋₃ 烷氧基可经亚甲二氧基置换，

且上述 6 员杂芳基含有 1、2 或 3 个氮原子且上述 5 员杂芳基含有一个亚氨基，其可视需要被 C₁₋₃ 烷基、一个氧或硫原子取代，或可视需要被 C₁₋₃ 烷基与一个氧或硫原子或二个氮原子取代，且此外苯基环可利用二个相邻碳
20 原子与上述单环系杂芳基稠合，而该苯基环的碳骨架上可经氟、氯或溴原子或经 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代，而上述 5 员单环系杂芳基的碳骨架可再经 C₁₋₄ 烷基、三氟甲基、苯基或呋喃基取代且再经另一个 C₁₋₃ 烷基取代，

上述基团的定义中述及的氨基与亚氨基可再被活体内可裂解的基团取代。

25 2. 根据权利要求 1 的通式 I 羧酸酰胺，其中

R₁ 代表氢原子、C₁₋₃ 烷基或三氟甲基

R₂ 代表氢、氟、氯或溴原子，C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 环烷基或 C₁₋₃ 烷氧基，或若 R₄ 与 R₅ 各自代表氢原子时，R₁ 与 R₂ 共同代表正-C₁₋₃ 亚烷基，其可视需要被 C₁₋₃ 烷基取代，

30 R₃ 代表氢原子或 C₁₋₅ 烷基，

R₄ 与 R₅ 各自代表氢原子或共同代表另一个碳-碳键，

A 代表苯基、萘基或四氢萘基，其是经氟、氯、溴或碘原子或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、 C_{1-3} 烷氧基、氰基、三氟甲基或硝基取代，其中上述单取代的苯基及萘基可再经氟、氯或溴原子， C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，且上述二取代的苯基可再经 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，但其限制条件为，若

5 R_3 代表氢原子，

R_4 与 R_5 各自代表氢原子，或

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且

B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时，则

10 A 不代表经卤原子、甲基、戊基、 C_{1-3} 烷氧基或苯基或经二个 C_{1-3} 烷氧基取代的苯基，且若

R_1 与 R_2 各自代表氢原子，

R_3 代表氢原子，

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且

B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时，则

15 A 不代表经甲基或苯基取代的苯基，
代表萘基，

色满或色烯基，其中亚甲基可经羰基置换，

20 5 或 6 员杂芳基，其碳骨架上可视需要被氟、氯或溴原子或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，而 6 员杂芳基含有 1、2 或 3 个氮原子，且 5 员杂芳基含有亚氨基，其可视需要被 C_{1-3} 烷基、一个氧或硫原子取代，或亚氨基可视需要被 C_{1-3} 烷基及一个氧或硫原子或 1 或 2 个氮原子取代，此外，苯基环可利用二个相邻碳原子与上述单环系杂芳基稠合，而该苯基环亦可于碳骨架上经氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，

苯乙烯基，或

25 R_1 与 A 及它们之间碳原子一起代表 C_{5-7} 环亚烷基，其利用二个相邻碳原子与苯基环稠合，而该苯基环可再经 1 或 2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，而取代基可相同或相异，且

30 B 代表经羧基或经可于活体内转化成羧基的基团取代的 5 或 6 员杂芳基，代表苯基或萘基，其各自可经羧基、可于活体内转化成羧基或在生理条件下带负电价的基团取代，而上述苯基可再经下列基团取代：

氟、氯、溴或碘原子，

C_{1-3} 烷基、三氟甲基、苯基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷磺酰氧基、苯磺酰氧基、羧基、 C_{1-3} 烷氧羰基、甲酰基、 C_{1-3} 烷羰基、 C_{1-3} 烷磺酰基、苯磺酰基、硝基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、N-(C_{1-3} 烷基)-哌嗪基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷氨基磺酰基或二(C_{1-3} 烷基)-氨基磺酰基，

- 5 C_{1-3} 烷基，其是经羟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{3-7} 环烷氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、哌嗪基或 N-(C_{1-3} 烷基)-哌嗪基取代，

正- C_{2-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、或 C_{2-3} -炔基，其 2 或 3 位置上经二(C_{1-3} -烷基)氨基取代，

- 10 氨基、N-(C_{1-3} -烷基)氨基或 N，N-二(C_{1-3} 烷基)-氨基，其中各烷基部分可在相对于氮原子的 2 或 3 位置上经 C_{1-3} 烷氧基取代，N-苯氨基、N-(苯基- C_{1-3} 烷基)氨基或 N-(吡啶基- C_{1-3} 烷基)氨基，其中上述各氨基的氢原子可经 C_{1-3} 烷磺酰基、苯基- C_{1-3} 烷磺酰基或苯磺酰基或经 C_{1-7} 烷基取代，其 2-至 5 位置可经 C_{1-3} -烷氧基、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基或四唑基
15 置换，

氨基羰基或 C_{1-3} -烷氨基羰基，可各自在其氨基氮原子上：

- 经 C_{1-4} 烷基取代，后者可经乙烯基、乙炔基、苯基、吡啶基、咪唑基、羧基或三氟甲基取代，或除了相对于氨基羰基的氮原子的 2 位置以外，经羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、氨基、 C_{1-3} 烷氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷酰氨基或 C_{1-5} 烷氧羰氨基取代，
20

经 C_{3-7} 环烷基、 C_{5-9} 吡双环烷基、苯基、吡啶基、 C_{1-3} 烷氧基或二-(C_{1-3} 烷基)氨基取代，

经 C_{1-3} 烷基取代，其是经哌啶-3-基或哌啶-4-基取代，后二者的 1-位置可视需要被 C_{1-3} 烷基或 C_{1-5} 烷氧羰基取代，或

- 25 经氨基、 C_{1-3} 烷氨基或苯基- C_{1-3} 烷氨基取代，其可视需要在氨基态氮原子上经 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-5} 烷氧羰基、苯甲酰基、哌啶子基、吡咯烷基、吗啉基或 N-(C_{1-3} 烷基)哌嗪基取代，

羰基，其是经吡咯烷基、吡咯啉基、哌啶子基、吗啉基或 N-(C_{1-3} 烷基)哌嗪基取代，

- 30 磺酰基，其是经氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二-(C_{1-3} 烷基)氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基或 N-(C_{1-3} 烷基)哌嗪基取代，

氨基或 N-(C₁₋₃ 烷基)氨基, 其各自在氨基氮原子上经氨基羰基、C₁₋₃ 烷基羰基、苯基-C₁₋₃ 烷基羰基、苯氨基羰基、苯氧苯氨基羰基、吡啶基氨基羰基、吡咯烷基羰基、哌啶子基羰基、吗啉基羰基或 N-(C₁₋₃ 烷基)-哌嗪基羰基取代, 而上述氨基羰基中的任何氢原子可再经 C₁₋₃ 烷基取代,

5 5 或 6 员杂芳基,

二氢噁唑基、二氢咪唑基、2-氧基-吡咯烷基、2-氧基-哌啶子基或 2-氧基-六亚甲基亚氨基, 其可利用二个相邻碳原子与苯基环稠合,

乙炔基, 其经苯基、羟甲基或二甲氨基取代, 其中

10 上述单或二取代的苯基可再经另一个氟、氯或溴原子取代或经 1 或 2 个其他 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代, 且在邻位上二个 C₁₋₃ 烷氧基可经亚甲二氧基置换,

15 且上述 6 员杂芳基含有 1、2 或 3 个氮原子且上述 5 员杂芳基含有一个亚氨基, 其可视需要被 C₁₋₃ 烷基、一个氧或硫原子取代, 或亚氨基可视需要被 C₁₋₃ 烷基与一个氧或硫原子或二个氮原子取代, 此外苯基环可利用二个相邻碳原子与上述单环系杂芳基稠合, 该苯基环的碳骨架上可经氟、氯或溴原子或经 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代, 而上述 5 员单环系杂芳基的碳骨架可再经 C₁₋₄ 烷基、三氟甲基、苯基或呋喃基取代且再经另一个 C₁₋₃ 烷基取代,

上述基团的定义中述及的氨基与亚氨基可再经于活体内可裂解的基团取代,

20 其异构体及盐类。

3. 根据权利要求 1 的通式 I 羧酸酰胺, 其中

B 与 R₂ 至 R₅ 如根据权利要求 2 的定义,

R₁ 代表氢原子或 C₁₋₃ 烷基且

25 A 代表苯基、萘基或四氢萘基, 其是经氟、氯、溴或碘原子、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、苯基、C₁₋₃ 烷氧基、三氟甲基或硝基取代, 而上述单取代的苯基与萘基可再经氟、氯或溴原子, C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代, 但其限制条件为若

R₁ 与 R₂ 各自代表氢原子或 C₁₋₄ 烷基,

R₃ 代表氢原子,

30 R₄ 与 R₅ 各自代表氢原子或

R₄ 与 R₅ 共同代表另一个碳-碳键, 且

B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时, 则

A 不代表可经卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基单取代或二取代的苯基, 其中取代基可相同或相异, 且不代表 4-联苯基或戊苯基,

代表萘基,

5 色满或色烯基, 其中亚甲基可经羰基置换,

5 或 6 员杂芳基, 其碳骨架上可视需要被氟、氯或溴原子或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代, 而 6 员杂芳基可含有 1、2 或 3 个氮原子, 且 5 员杂芳基含有亚氨基, 其可视需要被 C_{1-3} 烷基、一个氧或硫原子取代, 或亚氨基可视需要被 C_{1-3} 烷基及一个氧或硫原子或 1 或 2 个氮原子取代, 此外, 苯基环可利用二个相邻碳原子与上述单环系杂芳基稠合, 而该苯基环亦可于碳骨架上经氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代,

其异构体与盐类。

4. 根据权利要求 1 的通式 I 羧酸酰胺, 其中

R_1 代表氢原子或 C_{1-3} 烷基,

15 R_2 代表氢原子或甲基, 或若 R_4 与 R_5 各自代表氢原子时, R_1 与 R_2 共同代表亚甲基桥链,

R_3 代表氢原子或 C_{1-5} 烷基,

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键,

20 A 代表苯基, 其是经氟、氯、溴或碘原子或 C_{1-5} 烷基、环己基、苯基、甲氧基、氰基或三氟甲基取代,

苯基, 其是经氟、氯或溴原子、甲基或甲氧基取代, 其中取代基可相同或相异, 或

C_{1-3} 烷苯基, 其是经氟、氯或溴原子二取代, 其中取代基可相同或相异, 但其限制条件为, 若

25 R_3 代表氢原子

R_4 与 R_5 各自代表氢原子或

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且

B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时, 则

30 A 不代表经卤原子、甲基、戊基、 C_{1-3} 烷氧基或苯基取代或经二个 C_{1-3} 烷氧基取代的苯基,

且若

R_1 与 R_2 各自代表氢原子,

R_3 代表氢原子,

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且

B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时, 则

5 A 不代表经甲基或苯基取代的苯基,

代表萘基, 其可视需要被氟、氯或溴原子或经甲基或甲氧基取代,
四氢萘基,

色烯基, 其中亚甲基经羰基置换,

吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基或异喹啉基, 其可视需要被

10 甲基取代, 且

B 代表环己基、三甲氧苯基、亚甲二氧苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、
吡唑基、喹啉基或异喹啉基, 其是经羧基取代,

苯基, 其是经羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、羟甲基、磺基、四唑基、甲
磺酰氨基羰基或苯磺酰氨基羰基取代, 其可再经下列基团取代:

15 氟、氯、溴或碘原子,

甲基、三氟甲基、苯基、羟甲基、羟基、甲氧基、甲磺酰氧基、2-二甲
胺乙氧基、羧基、硝基、甲磺酰氨基、苯磺酰氨基、氨基磺酰基、吡咯烷基、
哌啶子基或吗啉基,

甲基, 其是经氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、环戊氨基、吡咯烷基或哌啶子基取代,

20 氨基, N-甲基氨基或 N-(2-甲氧基乙基)-氨基, 其各自可在氨基氮原子上
经下列基团取代:

经 C_{1-7} 烷基或苯基取代,

经乙基取代, 其 1 或 2 位置经苯基或吡啶基取代,

经 C_{2-4} 烷基取代, 其末端经甲氧基、氰基、二甲氨基或四唑基取代,

25 经乙酰基、苯甲酰基、 C_{1-5} 烷氧羰基、氨基羰基或甲氨基羰基取
代, 其中上述基团的氨基羰基部分各自可再经视需要经苯基取代的
 C_{1-3} 烷基取代, 经苯基、苯氧苯基或吡啶基取代,

经甲磺酰基、苯磺酰基或苄磺酰基取代,

氨基羰基或甲氨基羰基, 其可各自在氨基氮原子上:

30 经 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、苄基、吡啶基、吡啶甲基或甲氧
基取代,

- 经甲基取代, 该甲基是经乙烯基、乙炔基、三氟甲基、 C_{7-9} 呋双环烷基、羧基或咪唑基取代或经哌啶-4-基取代, 其可视需要于 1-位置上经甲基或 C_{1-5} 烷氧羰氨基取代,
- 5 经直链或支链 C_{2-3} 烷基取代, 其 2 或 3 位置上经羟基、甲氧基、甲硫基、氨基、乙酰氨基、 C_{1-5} 烷氧羰氨基、羧基、 C_{1-5} 烷氧羰基或二甲氨基取代,
- 经吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、4-甲基哌嗪基、氨基或甲氨基取代, 其中上述氨基与甲氨基可各自再于氨基氮原子上经甲基、乙酰基、苯甲酰基或 C_{1-5} 烷氧羰基取代,
- 10 二氢噁唑基、二氢咪唑基、2-氧基-吡咯烷基、2-氧基-哌啶子基或 2-氧基-六亚甲基亚氨基, 其利用二个相邻碳原子与苯基环稠合,
- 咪唑基或 4-甲基咪唑基, 其可视需要被甲基、乙基或苯基取代, 其利用二个相邻碳原子再与苯基环稠合,
- 吡唑基, 其可视需要被 C_{1-4} 烷基或呋喃基取代, 其可再经甲基或三氟甲
- 15 基取代,
- 乙炔基, 其是经苯基、羟甲基或二甲氨基取代, 其中
- 上述单取代或二取代的苯基可再经另一个氟、氯或溴原子或经一或二个其他甲基或甲氧基取代,
- 其异构体与盐类。
- 20 5. 根据权利要求 1 的通式 I 羧酸酰胺, 其中
- R_1 代表氢原子或 C_{1-3} 烷基,
- R_2 代表氢原子或 R_4 与 R_5 各自同时代表氢原子时, R_1 与 R_2 共同代表亚甲基,
- R_3 代表氢原子,
- 25 R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键,
- A 代表苯基或萘基, 其是经氟、氯、溴或碘原子或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或三氟甲基单或二取代, 其中取代基可相同或相异, 但其限制条件为, 若
- R_1 代表氢原子或 C_{1-3} 烷基,
- R_2 代表氢原子,
- 30 R_3 代表氢原子,
- R_4 与 R_5 各自代表氢原子或

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且

B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时, 则

A 不代表可经卤原子或 C_{1-4} 烷基单取代或二取代的苯基, 其中取代基可相同或相异, 且不代表 4-联苯基或戊苯基,

5 代表萘基,

色烯基, 其中亚甲基经羰基置换,

苯并噻吩基, 且

B 代表苯基、萘基、噻吩基或吡啶基, 其各自经羧基取代, 其中上述苯基可再经下列基团取代:

10 氟、氯或溴原子,

C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷磺酰氧基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基或 N-(C_{1-3} 烷基)哌嗪基,

正- C_{2-3} 烷氧基, 其 2 或 3 位置上经二-(C_{1-3} 烷基)氨基取代,

N-甲基-N-(正- C_{2-3} 烷基)氨基, 其 2 或 3 位置上经二-(C_{1-3} 烷基)氨基取代,

15 二-(C_{1-3} 烷基)氨基,

咪唑基或吡唑基, 其可视需要被 C_{1-4} 烷基取代,

C_{1-4} 烷氨基羰基、N-(吡啶甲基)氨基羰基、吡咯啉氨基羰基、或哌啶羰基且

可视需要再经另一个氟原子、另一个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代,

20 其异构体与盐类。

6. 根据权利要求 1 的通式 I 羧酸酰胺, 其中

R_1 代表甲基,

R_2 代表氢原子,

R_3 代表氢原子,

25 R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键,

A 代表苯基, 其是经 2 个氯或溴原子或经一个氯原子与一个溴原子取代, 萘基、2-氧基-色烯或苯并噻吩基, 但其限制条件为, 若

R_1 代表甲基,

R_2 代表氢原子,

30 R_3 代表氢原子,

R_4 与 R_5 各自代表氢原子或

R₄与R₅共同代表另一个碳-碳键,且

B代表羧苯基或甲氧羰苯基时,则

A不代表经卤原子取代的苯基,

且B代表2-羧基-苯基、2-羧基-噻吩基或2-羧基-吡啶基,其中上述2-

5 羧基-苯基的苯基核心可再经下列基团取代:

氟、氯或溴原子,

C₁₋₃烷基、羟基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷磺酰氧基或吗啉基,

正-C₂₋₃烷氧基,其2或3位置上经二-(C₁₋₃-烷基)氨基取代,

N-甲基-N-(正-C₂₋₃烷基)氨基,其2或3位置上经二(C₁₋₃烷基)氨基取代,

10 咪唑基或吡唑基,其可视需要被C₁₋₄烷基取代,

C₁₋₄烷氨基羰基、N-(吡啶甲基)氨基羰基、吡咯啉氨基羰基、或哌啶氨基羰基且

可再经另一个氟原子或另一个甲氧基取代,

其异构体与盐类。

15 7. 根据权利要求2的通式I化合物,该化合物是:

(1) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)酰胺,

(2) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)酰胺,

(3) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)酰胺,

(4) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二氟-苯基)酰胺,

20 (5) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-氟-苯基)酰胺,

(6) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-甲氧基-5-甲基-苯基)酰胺,

(7) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(吗啉-4-基)-苯基]酰胺,

(8) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-二甲氨基-苯基)酰胺,

(9) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-羟基-苯基)酰胺,

25 (10) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(3-羧基-噻吩-4-基)酰胺,

(11) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(咪唑-1-基)-苯基]酰胺,

(12) 反式-3-(2-氧基-2H-色烯-3-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)酰胺,

(13) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-[2-羧基-4-(咪唑-1-基)-5-氟-苯基]酰胺,

(14) 反式-3-(苯并噻吩-2-基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-苯基)酰胺,

30 (15) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-4-甲磺酰氧基-苯基)酰胺,

(16) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-[2-羧基-4-(2-N,N-二甲氨基-乙氧

基)-苯基]酰胺,

(17) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-(4-羧基-吡啶-3-基)酰胺,

(18) 反式-3-(3, 4-二氯苯基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-4, 5-二甲氧基-苯基)酰胺,

5 (19) 反式-3-(3-氯-4-溴苯基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-苯基)酰胺,

(20) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-6-甲基-苯基)酰胺,

(21) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-6-氟-苯基)酰胺,

(22) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-[2-羧基-5-(丙基氨基-羰基)-苯基]酰胺,

10 (23) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-[2-羧基-5-(吡咯烷-1-基-氨基羰基)-苯基]酰胺,

(24) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-[2-羧基-5-(N-吡啶-3-基-甲基)氨基羰基-苯基]酰胺,

(25) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-6-氯-苯基)酰胺,

15 及其盐类。

8. 根据权利要求2至7化合物的生理上可接受的盐。

9. 一种药物组合物,其包含权利要求2至7中至少一种化合物或权利要求8的盐,并可视需要共同包含一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

10. 权利要求2至7中任一项的化合物或其生理上可接受的盐,用于制备对端粒酶具有抑制作用的药物组合物。

11. 一种制备权利要求9的药物组合物的方法,其特征在于利用非化学方法将权利要求2至7中至少一种化合物或其生理上可接受的盐加至一种或多种惰性载体和/或稀释剂中。

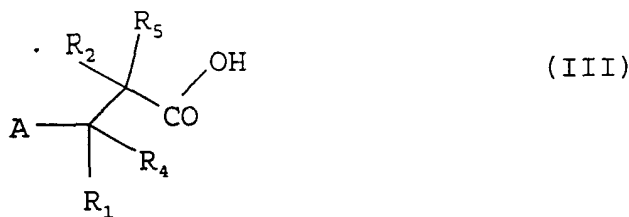
12. 一种制备权利要求2至8中任一项的化合物的方法,其特征在于:

25 a. 将如下通式胺



其中

30 R_3 与 B 如权利要求2至7中的定义,
用如下通式羧酸或其反应性衍生物酰化,



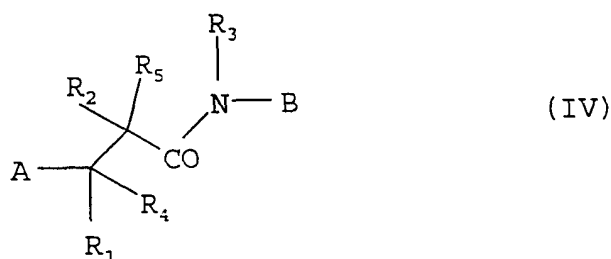
5

其中

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 与A如权利要求2至7中的定义，或

b. 为了制得含羧基的通式I羧酸酰胺，将如下通式化合物：

10



其中

15 R_1 至 R_5 ，A与B如权利要求2至7中的定义，但其限制条件为A或B或A与B含有可转化成羧基的基团，

转化成含有羧基的通式I化合物，且

随后若需要时，采用磺酰基卤化物，使所得到含羟基的通式I化合物转化成相应的磺酰氧基化合物，和/或

20 利用叠氮酸，使所得含有氰基的通式I化合物转化成相应的四唑基化合物的，和/或

利用酰化或磺酸化法，使所得到含有具碱性氢原子的氨基或亚氨基的通式I化合物转化成相应的酰化化合物或转化成相应的前药化合物，和/或

25 使所得到含有羧基的通式I化合物转化成含有可于活体内转化成羧基的基团的化合物，和/或

利用还原法，使所得到含有一或二个羧基的通式I化合物转化成含有一或二个羟甲基的化合物，和/或

若必要时，裂解在反应期间用来保护反应性基团的保护基团，和/或

使所得到通式I化合物解析成其异构体，和/或

30 使所得到通式I化合物转化成其盐，特别是转化成供医药用的生理上可接受的盐。

羧酸酰胺，包含该化合物的药物
组合物，其用途及制备

5

过去十年来，肿瘤学研究已首次在分子层次上了解到涉及肿瘤形成的调节机理。其包括例如：致癌基因、肿瘤抑制物基因、生长因子、受体、讯号转导连串反应、促细胞凋亡基因与抗细胞凋亡基因于控制细胞生长、分化、移动及细胞死亡上的功能。然而这些新发现亦显示癌症为分子层次上的多因子疾病，发病期间，组织可能因不同机理造成恶性变性。这种恶性细胞的异质性进一步解释肿瘤疗法的临床问题。

回溯 1965 年海菲力克(Hayflick)的假设(Hayflick, Exp.Cell Res. 37, 614-636(1965))，他指出正常体细胞的有限增殖生命期中，复制性衰老可能具有抑制肿瘤机理的作用。这个假说受到实验工作的支持，该实验曾显示，克服复制性衰老为细胞的恶性转形作用的前提(纽伯特(Newbold)等人，Nature, 299, 633-636(1989); 纽伯特与欧瑞尔(Overell), Nature, 304, 648-651(1983))。

然而，直到过去几年才了解到体细胞实现复制性衰老状态的分子机理。

真核生物染色体的末端即端粒，是由简单的重覆序列组成，其完整性为染色体的功能与结构的必要条件。然而，线性染色体在每次 DNA 复制作用时均丧失其端粒某一段长度，此现象已由华森(Watson)在 1972 年中证实(华森，Nature New Biol. 239, 197-201(1972))。经过多次细胞分裂后累积损失端粒 DNA 的结果造成体细胞有限的复制潜力，而人体内 85 % 以上所有肿瘤会再活化一种酵素，端粒酶，以补偿端粒的损失，而变成不会死亡的(见谢(Shay)与巴契狄(Bacchetti), European Journal of Cancer, 33, 787-791(1997))。

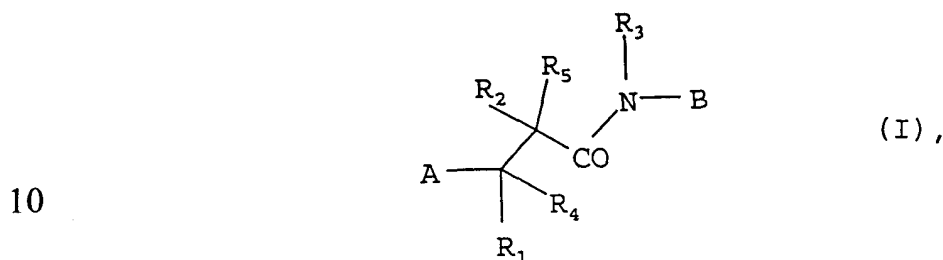
人体的端粒酶为一种核糖核蛋白(RNP)，由至少一个催化副单位(hTERT)及一个 RNA(hTR)组成。二种成份均经过分子克隆及确认。在生化学上，端粒酶为一种逆转录酶，其利用 hTR 的序列片段作为母质，以合成一个端粒 DNA 链(莫林(Morin), Cell 59, 521-529(1989))。已有文献说明判别端粒酶活性的方法及经由修饰端粒及端粒酶来诊断及治疗复制性衰老与细胞永生的方法(莫林等人，Cell, 59, 521-529(1989); 金(Kim)等人，Science 266, 2011-

2014(1944))。

由于体细胞不同于肿瘤细胞，并不依赖端粒酶，因此端粒酶抑制剂可用于肿瘤疗法。

此外，美国专利案 No. 3, 940, 422 特别说明化合物反式-3, 4-二甲氧基肉桂酸-N-邻氨基苯甲酸-酰胺具有抗过敏的特性。

现已发现，如下通式羧酸酰胺



其异构体，特别是其反式异构体，及其盐，特别是其生理上可接受的盐惊人地具有抑制端粒酶的效应。

上述通式 I 中：

- 15 R_1 代表氢原子、 C_{1-3} 烷基或三氟甲基；
 R_2 代表氢、氟、氯或溴原子， C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-3} 烷氧基，或若 R_4 与 R_5 各自代表氢原子时， R_1 与 R_2 共同代表正- C_{1-3} 亚烷基，其可视需要被 C_{1-3} 烷基取代；
 R_3 代表氢原子或 C_{1-5} 烷基；
20 R_4 与 R_5 各自代表氢原子或共同代表另一个碳-碳键；
A 代表：苯基、萘基或四氢萘基，其经氟、氯、溴或碘原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、 C_{1-3} 烷氧基、氰基、三氟甲基或硝基取代，而上述单取代的苯基及萘基可再经氟、氯或溴原子， C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，且上述二取代的苯基可再经 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；
25 萘基；
色满或色烯基，其中亚甲基可经羰基置换；
5 或 6 员杂芳基，其碳骨架上可视需要被氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，而 6 员杂芳基含有 1、2 或 3 个氮原子，且 5 员杂芳基含有亚氨基其可视需要被 C_{1-3} 烷基、一个氧或硫原子取代，或亚氨基可视需要被 C_{1-3} 烷基及一个氧或硫原子或 1 或 2 个氮原子取代，此外，苯基环可利用二个相邻碳原子与上述单环系杂芳基稠合，而该苯基环亦可于碳骨架上经氟、氯或

溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；

苯乙烯基；或

R_1 与A及它们之间碳原子一起代表 C_{5-7} 环亚烷基，其利用二个相邻碳原子与苯基环稠合，而该苯基环可再经1或2个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，而取

5 代基可相同或相异；以及

B代表：经羧基或经可于活体内转化成羧基的基团取代的5或6员杂芳基；苯基或萘基，其各自可经羧基、可于活体内转化成羧基的基团或于生理条件下带负电价的基团取代，而上述苯基可再被下列基团取代：

氟、氯、溴或碘原子；

10 C_{1-3} 烷基、三氟甲基、苯基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷磺酰氧基、苯磺酰氧基、羧基、 C_{1-3} 烷氧羰基、甲酰基、 C_{1-3} 烷羰基、 C_{1-3} 烷磺酰基、苯磺酰基、硝基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、N-(C_{1-3} 烷基)-哌嗪基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷氨基磺酰基或二(C_{1-3} 烷基)-氨基磺酰基；

15 C_{1-3} 烷基，其是经羟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{3-7} 环烷氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、哌嗪或N-(C_{1-3} 烷基)-哌嗪基取代；

正- C_{2-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、或 C_{2-3} -炔基，其2或3位置上经二(C_{1-3} -烷基)氨基取代；

20 氨基、N-(C_{1-3} -烷基)氨基或N,N-二(C_{1-3} 烷基)-氨基其中各烷基部分可在相对于氮原子的2或3位置上经 C_{1-3} 烷氧基取代，N-苯氨基、N-(苯基- C_{1-3} 烷基)氨基或N-(吡啶基- C_{1-3} 烷基)氨基其中上述各氨基的氢原子可经 C_{1-3} 烷磺酰基、苯基- C_{1-3} 烷磺酰基或苯磺酰基或经 C_{1-7} 烷基取代，其2-至5位置可经 C_{1-3} -烷氧基、氟基、氨基、 C_{1-3} 烷氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基或四唑基置换；

25 氨基羰基或 C_{1-3} -烷氨基羰基，其各自可在其氨基氮原子上：

经 C_{1-4} 烷基取代，后者可经乙烯基、乙炔基、苯基、吡啶基、咪唑基、羧基或三氟甲基取代，或除了相对于氨基羰基的氮原子的2位置以外，经羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、氨基、 C_{1-3} 烷氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷酰氨基或 C_{1-5} 烷氧羰氨基取代；

30 经 C_{3-7} 环烷基、 C_{5-9} 吡双环烷基、苯基、吡啶基、 C_{1-3} 烷氧基或二-(C_{1-3} 烷基)氨基取代；

- 经 C_{1-3} 烷基其是经哌啶-3-基或哌啶-4-基取代，后二者的 1-位置可视需要被 C_{1-3} 烷基或 C_{1-5} 烷氧羰基取代；或
- 经氨基、 C_{1-3} 烷基氨基或苯基- C_{1-3} 烷基氨基取代，其可视需要在氨基氮原子上经 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-5} 烷氧羰基、苯甲酰基、哌啶子基、吡咯烷基、吗啉基或 N-(C_{1-3} 烷基)哌嗪基取代；
- 5 羰基，其是经吡咯烷基、吡咯啉基、哌啶子基、吗啉基或 N-(C_{1-3} 烷基)哌嗪基取代；
- 磺酰基，其是经氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二-(C_{1-3} 烷基)氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基或 N-(C_{1-3} 烷基)哌嗪基取代；
- 10 氨基或 N-(C_{1-3} 烷基)氨基，其各自在氨基氮原子上经氨基羰基、 C_{1-3} 烷基羰基、苯基- C_{1-3} 烷基羰基、苯氨基羰基、苯氧苯氨基羰基、吡啶基氨基羰基、吡咯烷基羰基、哌啶子基羰基、吗林基羰基或 N-(C_{1-3} 烷基)-哌嗪基羰基取代，而上述氨基羰基中的任何氢原子可再经 C_{1-3} 烷基取代；
- 15 5 或 6 员杂芳基；
- 二氢噁唑基、二氢咪唑基、2-氧基-吡咯烷基、2-氧基-哌啶子基或 2-氧基-六亚甲基亚氨基，其可利用二个相邻碳原子与苯基环稠合；
- 乙炔基，其经苯基、羟甲基或二甲氨基取代；其中
- 上述单或二取代的苯基可再经另一个氟、氯或溴原子取代或经 1 或 2 个
- 20 其他 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，且在邻位上二个 C_{1-3} 烷氧基可经亚甲二氧基置换。

特别是上述通式 I 中：

- R_1 代表氢原子、 C_{1-3} 烷基或三氟甲基；
- 25 R_2 代表氢、氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-3} 烷氧基，或若 R_4 与 R_5 各自代表氢原子时， R_1 与 R_2 共同代表正- C_{1-3} 亚烷基其可视需要被 C_{1-3} 烷基取代；
- R_3 代表氢原子或 C_{1-5} 烷基；
- R_4 与 R_5 各自代表氢原子或共同代表另一个碳-碳键；
- A 代表：苯基、萘基或四氢萘基，其经氟、氯、溴或碘原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7}
- 30 环烷基、苯基、 C_{1-3} 烷氧基、三氟甲基或硝基取代，而上述单取代的苯基及萘基可再经氟、氯或溴原子或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；

萘基；

色满或色烯基，其中亚甲基可经羰基置换；

5 或 6 员杂芳基，其碳骨架上可视需要被氟、氯或溴原子或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，而 6 员杂芳基含有 1、2 或 3 个氮原子，且 5 员杂芳基含有亚

- 5 氨基，其可视需要被 C_{1-3} 烷基、一个氧或硫原子取代，或亚氨基可视需要被 C_{1-3} 烷基及一个氧或硫原子或 1 或 2 个氮原子取代，此外，苯基环可利用二个相邻碳原子与上述单环系杂芳基稠合，而该苯基环亦可于碳骨架上经氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；

苯乙烯基；或

- 10 R_1 与 A 及它们之间碳原子一起代表 C_{5-7} 环亚烷基，其利用二个相邻碳原子与苯基环稠合，而该苯基环可再经 1 或 2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，而取代基可相同或相异；以及

B 代表苯基、萘基或杂芳基，其各可经羧基、可于活体内转化成羧基的基团或于生理条件下带负电价的基团取代，而上述苯基可再经下列基团取代：

- 15 氟、氯、溴或碘原子；

C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷磺酰氧基、苯磺酰氧基、羧基、 C_{1-3} 烷氧羰基、甲酰基、 C_{1-3} 烷羰基、 C_{1-3} 烷磺酰基、苯磺酰基、硝基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、N-(C_{1-3} 烷基)-哌嗪基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷氨基磺酰基或二(C_{1-3} 烷基)-氨基磺酰基；

- 20 正- C_{2-3} 烷氧基，其 2 或 3 位置上经二-(C_{1-3} -烷基)-氨基取代；

氨基、N-(C_{1-3} -烷基)氨基，N-(苯基- C_{1-3} 烷基)氨基或 N-(吡啶基- C_{1-3} 烷基)氨基，其中上述各氨基的氢原子可经 C_{1-3} 烷磺酰基、或苯磺酰基或经 C_{1-7} 烷基取代，其 2-至 5 位置可经 C_{1-3} -烷氧基、氟基、氨基、 C_{1-3} 烷氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基或四唑基置换；

- 25 羰基或磺酰基，其是经氨基、 C_{1-3} 烷氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基或 N-(C_{1-3} 烷基)哌嗪基取代；

咪唑基或吡唑基，其可视需要被 C_{1-4} 烷基取代，其可再经 C_{1-3} 烷基、苯基、三氟甲基或呋喃基取代；以及

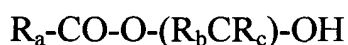
可再经另一个氟、氯或溴原子，另一个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；

- 30 且上述 6 员杂芳基含有 1、2 或 3 个氮原子且上述 5 员杂芳基含有一个亚氨基，其可视需要被 C_{1-3} 烷基、一个氧或硫原子取代，或可视需要被 C_{1-3} 烷基

与一个氧或硫原子或二个氮原子取代，且此外苯基环可利用二个相邻碳原子与上述单环系杂芳基稠合，而该苯基环的碳骨架上可经氟、氯或溴原子或经 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，而上述 5 员单环系杂芳基的碳骨架可再经 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、苯基或呋喃基取代且再经另一个 C_{1-3} 烷基取代；

- 5 而上述基团的定义中述及的氨基与亚氨基可再经于活体内可裂解的基团取代。

- 可于活体内转化成羧基的基团是指例如：羟甲基、经醇酯化的羧基，其中醇部分优选代表 C_{1-6} 烷醇、苯基- C_{1-3} 烷醇、 C_{3-9} 环烷醇，而 C_{5-8} 环烷醇可再经一或二个 C_{1-3} 烷基取代， C_{5-8} 环烷醇的 3 或 4 位置的亚甲基可经氧原子或亚氨基置换，该亚氨基可视需要被 C_{1-3} 烷基、苯基- C_{1-3} 烷基、苯基- C_{1-3} 烷氧羰基或 C_{2-6} 烷酰基取代，且环烷醇部分可再经一或二个 C_{1-3} 烷基取代，或代表 C_{4-7} 环烯醇、 C_{3-5} 烯醇、苯基- C_{3-5} 烯醇、 C_{3-5} 炔醇或苯基- C_{3-5} 炔醇，但其限制条件为带着双键或三键的碳原子没有键与氧原子结合，或代表 C_{3-8} 环烷基- C_{1-3} 烷醇，共含 8 至 10 个碳原子的双环烷醇，其环烷基部分可再经一或二个 C_{1-3} 烷基取代，或代表 1,3-二氢-3-氧-1-异苯并呋喃醇或如下式的醇



其中

R_a 代表 C_{1-8} 烷基、 C_{5-7} 环烷基、苯基或苯基- C_{1-3} 烷基，

R_b 代表氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{5-7} 环烷基或苯基且

- 20 R_c 代表氢原子或 C_{1-3} 烷基，

于生理条件下带负电价的基团指羧基、羟磺酰基、亚磷羧基、四唑-5-基、苯羰氨基羰基、三氟甲羰氨基羰基、 C_{1-6} 烷磺酰氨基、苯磺酰氨基、苄磺酰氨基、三氟甲磺酰氨基、 C_{1-6} 烷磺酰氨基羰基、苯磺酰氨基羰基、苄磺酰氨基羰基或全氟- C_{1-6} 烷磺酰氨基羰基，且

- 25 可于活体内由亚氨基或氨基裂解的基团指例如：羟基，酰基如：苯甲酰基或吡啶酰基或 C_{1-16} 烷酰基如：甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基或己酰基，烯丙氧羰基， C_{1-16} 烷氧羰基如：甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基、辛氧羰基、壬氧羰基、癸氧羰基、十一碳烷氧羰基、十二碳烷氧羰基或十六碳氧羰基，苯基- C_{1-6} 烷氧羰基如：苄氧羰基、苯乙氧羰基或苯丙氧羰基， C_{1-3} 烷磺酰基- C_{2-4} 烷氧羰基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧羰基或 $R_a-CO-O-(R_bCR_c)-O-CO$
- 30

基团，其中 R_a 至 R_c 如上述定义。

此外，上述定义中述及含有 2 个以上碳原子的饱和烷基与烷氧基部分亦包括其支化异构体，如：异丙基、叔丁基、异丁基、等等。

5 因此，本发明涉及上述通式 I 羧酸酰胺在抑制端粒酶上的用途及相应药物组合物的制剂。

本发明涉及上述通式 I 的新颖羧酸酰胺及其盐，特别是其生理上可接受的盐，它们对端粒酶具有抑制效应，并涉及其制法、含这些化合物的药物组合物及其用途。

10 上述通式 I 的新颖羧酸酰胺、其异构体及盐，其中：

R_1 代表氢原子、 C_{1-3} 烷基或三氟甲基；

R_2 代表氢、氟、氯或溴原子， C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-3} 烷氧基，或若 R_4 与 R_5 各自代表氢原子时， R_1 与 R_2 共同代表正- C_{1-3} 亚烷基，其可视需要被 C_{1-3} 烷基取代；

15 R_3 代表氢原子或 C_{1-5} 烷基；

R_4 与 R_5 各自代表氢原子或共同代表另一个碳-碳键；

A 代表：苯基、萘基或四氢萘基，其经氟、氯、溴或碘原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、 C_{1-3} 烷氧基、氰基、三氟甲基或硝基取代，而上述单取代的苯基与萘基可再经氟、氯或溴原子， C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，且上述二

20 取代的苯基可再经 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，但其限制条件为，若

R_3 代表氢原子，

R_4 与 R_5 各自代表氢原子，或

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且

B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时，则

25 A 不代表经卤原子、甲基、戊基、 C_{1-3} 烷氧基或苯基或经二个 C_{1-3} 烷氧基取代的苯基，且若

R_1 与 R_2 各自代表氢原子，

R_3 代表氢原子，

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且

30 B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时，则

A 不代表经甲基或苯基取代的苯基；

代表萘基；

色满或色烯基，其中亚甲基可经羰基置换；

5 或 6 员杂芳基，其碳骨架上可视需要被氟、氯或溴原子或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，而 6 员杂芳基可含有 1、2 或 3 个氮原子，且 5 员杂芳基含有

- 5 亚氨基，其可视需要被 C_{1-3} 烷基、一个氧或硫原子取代，或亚氨基可视需要被 C_{1-3} 烷基及一个氧或硫原子或 1 或 2 个氮原子取代，且此外，苯基环可利用二个相邻碳原子与上述单环系杂芳基稠合，而该苯基环亦可于碳骨架上经氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；

苯乙烯基；或

- 10 R_1 与 A 及它们之间碳原子一起代表 C_{5-7} 环亚烷基，其利用二个相邻碳原子与苯基环稠合，而该苯基环可再经 1 或 2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，而取代基可相同或相异；以及

B 代表：经羧基或经可于活体内转化成羧基的基团取代的 5 或 6 员杂芳基；

苯基或萘基，其各自可经羧基、可于活体内转化成羧基的基团或于生理条件

- 15 下带负电价的基团取代，而上述苯基可再被下列基团取代：

氟、氯、溴或碘原子；

C_{1-3} 烷基、三氟甲基、苯基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷磺酰氧基、苯磺酰氧基、羧基、 C_{1-3} 烷氧羰基、甲酰基、 C_{1-3} 烷羰基、 C_{1-3} 烷磺酰基、苯磺酰基、硝基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、N-(C_{1-3} 烷基)-哌嗪基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷氨基磺酰基或二(C_{1-3} 烷基)-氨基磺酰基，

- 20 C_{1-3} 烷基，其是经羟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{3-7} 环烷氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、哌嗪或 N-(C_{1-3} 烷基)-哌嗪基取代；

正- C_{2-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、或 C_{2-3} -炔基，其 2 或 3 位置上经二-(C_{1-3} -烷基)氨基取代；

- 25 氨基、N-(C_{1-3} -烷基)氨基或 N, N-二(C_{1-3} 烷基)-氨基其中各烷基部分可在相对于氮原子的 2 或 3 位置上经 C_{1-3} 烷氧基取代，N-苯氨基、N-(苯基- C_{1-3} 烷基)氨基或 N-(吡啶基- C_{1-3} 烷基)氨基其中上述各氨基的氢原子可经 C_{1-3} 烷磺酰基、苯基- C_{1-3} 烷磺酰基或苯磺酰基或经 C_{1-7} 烷基取代，
- 30 其 2-至 5 位置可经 C_{1-3} -烷氧基、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基或四唑基置换；

氨基羰基或 C_{1-3} -烷基羰基其各自可在其氨基氮原子上：

- 经 C_{1-4} 烷基取代，后者可经乙烯基、乙炔基、苯基、吡啶基、咪唑基、羧基或三氟甲基取代，或除了相对于氨基羰基的氮原子的 2 位置以外，经羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、氨基、 C_{1-3} 烷氨基、
 5 二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷酰氨基或 C_{1-5} 烷氧羰氨基取代；
 经 C_{3-7} 环烷基、 C_{5-9} 呋双环烷基、苯基、吡啶基、 C_{1-3} 烷氧基或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；
 经 C_{1-3} 烷基取代，其是经吡啶-3-基或吡啶-4-基取代，后二者的 1-位置可视需要被 C_{1-3} 烷基或 C_{1-5} 烷氧羰基取代；或
 10 经氨基、 C_{1-3} 烷氨基或苯基- C_{1-3} 烷氨基取代，其可视需要在氨基氮原子上经 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-5} 烷氧羰基、苯甲酰基、吡啶子基、吡咯烷基、吗啉基或 $N-(C_{1-3}$ 烷基)哌嗪基取代；
 羰基，其是经吡咯烷基、吡咯啉基、吡啶子基、吗啉基或 $N-(C_{1-3}$ 烷基)哌嗪基取代；
 15 磺酰基，其是经氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、吡咯烷基、吡啶子基、吗啉基或 $N-(C_{1-3}$ 烷基)哌嗪基取代；
 氨基或 $N-(C_{1-3}$ 烷基)氨基，其各自在氨基氮原子上经氨基羰基、 C_{1-3} 烷氨基羰基、苯基- C_{1-3} 烷氨基羰基、苯氨基羰基、苯氧苯氨基羰基、吡啶基氨基羰基、吡咯烷基羰基、吡啶子基羰基、吗啉基羰基或 $N-(C_{1-3}$ 烷基)-哌嗪基羰基取代，而上述氨基羰基中的任何氢原子可再经 C_{1-3} 烷基取代；
 20 5 或 6 员杂芳基；
 二氢噁唑基、二氢咪唑基、2-氧基-吡咯烷基、2-氧基-吡啶子基或 2-氧基-六亚甲基亚氨基，其可利用二个相邻碳原子与苯基环稠合；
 乙炔基，其经苯基、羟甲基或二甲氨基取代；其中
 25 上述单或二取代的苯基可再经另一个氟、氯或溴原子取代或经 1 或 2 个其他 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，且在邻位上二个 C_{1-3} 烷氧基可经亚甲二氧基置换。

特别是上述通式 I 中：

- 30 R_1 代表氢原子、 C_{1-3} 烷基或三氟甲基；
 R_2 代表氢、氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-3} 烷氧基，或若 R_4

与 R_5 各自代表氢原子时, R_1 与 R_2 共同代表正- C_{1-3} 亚烷基, 其可视需要被 C_{1-3} 烷基取代;

R_3 代表氢原子或 C_{1-5} 烷基;

R_4 与 R_5 各自代表氢原子或共同代表另一个碳-碳键;

- 5 A 代表: 苯基、萘基或四氢萘基, 其是经氟、氯、溴或碘原子或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、 C_{1-3} 烷氧基、三氟甲基或硝基取代, 而上述单取代的苯基与萘基可再经氟、氯或溴原子或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代, 但其限制条件为, 若

R_3 代表氢原子,

- 10 R_4 与 R_5 各自代表氢原子, 或

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且

B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时, 则

A 不代表经卤原子、甲基、戊基、 C_{1-3} 烷氧基或苯基或经二个 C_{1-3} 烷氧基取代的苯基, 且若

- 15 R_1 与 R_2 各自代表氢原子,

R_3 代表氢原子,

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且

B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时, 则

A 不代表经甲基或苯基取代的苯基;

- 20 萘基;

色满或色烯基, 其中亚甲基可经羰基置换;

5 或 6 员杂芳基, 其碳骨架上可视需要被氟、氯或溴原子或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代, 而 6 员杂芳基可含有 1、2 或 3 个氮原子, 且 5 员杂芳基含有亚氨基, 其可视需要被 C_{1-3} 烷基、一个氧或硫原子取代, 或亚氨基可视需要
25 被 C_{1-3} 烷基及一个氧或硫原子或 1 或 2 个氮原子取代, 且此外, 苯基环可利用二个相邻碳原子与上述单环系杂芳基稠合, 而该苯基环亦可于碳骨架上经氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代;

苯乙烯基; 或

- 30 R_1 与 A 及它们之间碳原子一起代表 C_{5-7} 环亚烷基, 其利用二个相邻碳原子与苯基环稠合, 而该苯基环可再经 1 或 2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代, 而取代基可相同或相异; 且

B 代表苯基、萘基或杂芳基，其各自可经羧基、可于活体内转化成羧基或生理条件下带负电价的基团取代，而上述苯基可再经下列基团取代：

氟、氯、溴或碘原子；

- 5 C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷磺酰氧基、苯磺酰氧基、羧基、 C_{1-3} 烷氧羰基、甲酰基、 C_{1-3} 烷羰基、 C_{1-3} 烷磺酰基、苯磺酰基、硝基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、N-(C_{1-3} 烷基)-哌嗪基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷氨基磺酰基或二(C_{1-3} 烷基)-氨基磺酰基；
- 正- C_{2-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、或 C_{2-3} -炔基，其 2 或 3 位置上经二(C_{1-3} -烷基)氨基取代；
- 10 氨基、N-(C_{1-3} -烷基)氨基或 N，N-二(C_{1-3} 烷基)-氨基或 N-(吡啶基- C_{1-3} 烷基)氨基取代，其中上述各氨基的氢原子可经 C_{1-3} 烷磺酰基或苯磺酰基或经 C_{1-7} 烷基取代，其 2-至 5 位置可经 C_{1-3} -烷氧基、氟基、氨基、 C_{1-3} 烷氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基或四唑基置换；
- 羰基或磺酰基，其是经氨基、 C_{1-3} 烷氨基、二(C_{1-3} 烷基)氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基或 N-(C_{1-3} 烷基)哌嗪基取代；
- 15 咪唑基或吡唑基，其可视需要被 C_{1-4} 烷基取代，其可再经 C_{1-3} 烷基、苯基、三氟甲基或呋喃基取代，且可再经另一个氟、氯或溴原子或经另一个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；
- 且上述 6 员杂芳基含有 1、2 或 3 个氮原子且上述 5 员杂芳基含有一个亚氨基，其可视需要被 C_{1-3} 烷基、一个氧或硫原子取代，或可视需要被 C_{1-3} 烷基与一个氧或硫原子或二个氮原子取代，且此外苯基环可利用二个相邻碳原子与上述单环系杂芳基稠合，该苯基环的碳骨架上可视需要被氟、氯或溴原子或经 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，而上述 5 员单环系杂芳基的碳骨架可再经 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、苯基或呋喃基取代且再经另一个 C_{1-3} 烷基取代，
- 25 且上述基团的定义中述及的氨基与亚氨基可再经于活体内可裂解的基团取代。

优选的上述通式 I 化合物为那些式中：

B 与 R_2 至 R_5 如上述定义；

R_1 代表氢原子或 C_{1-3} 烷基且

- 30 A 代表苯基、萘基或四氢萘基，其经氟、氯、溴或碘原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、 C_{1-3} 烷氧基、三氟甲基或硝基取代，而上述单取代的苯基与

萘基可再经氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；但其限制条件为若

R_1 与 R_2 各自代表氢原子或 C_{1-4} 烷基，

R_3 代表氢原子，

5 R_4 与 R_5 各自代表氢原子或

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键，且

B代表羧苯基或甲氧羰苯基时，则

A不代表可经卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基单取代或二取代的苯基；
其中取代基可相同或相异，且不代表4-联苯基或戊苯基；

10 萘基；

色满或色烯基，其中亚甲基可经羰基置换；

5或6员杂芳基，其碳骨架上可视需要被氟、氯或溴原子或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，而6员杂芳基含有1、2或3个氮原子，且5员杂芳基含有亚氨基，其可视需要被 C_{1-3} 烷基、一个氧或硫原子取代，或亚氨基可视需要被

15 C_{1-3} 烷基及一个氧或硫原子或1或2个氮原子取代，且此外，苯基环可利用二个相邻碳原子与上述单环系杂芳基稠合，而该苯基环亦可于碳骨架上经氟、氯或溴原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；
其异构体与盐类。

20 特别优选的上述通式I新颖化合物为那些式中：

R_1 代表氢原子或 C_{1-3} 烷基；

R_2 代表氢原子或甲基，或若 R_4 与 R_5 各自代表氢原子时， R_1 与 R_2 共同代表亚甲基桥链；

R_3 代表氢原子或 C_{1-5} 烷基；

25 R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键；

A代表：苯基，其是经氟、氯、溴或碘原子或 C_{1-5} 烷基、环己基、苯基、甲氧基、氰基或三氟甲基取代；

苯基，其是经氟、氯或溴原子、甲基或甲氧基取代，其中取代基可相同或相异；或

30 C_{1-3} 烷苯基，其是经氟、氯或溴原子二取代，其中取代基可相同或相异，但其限制条件为若

- R_3 代表氢原子
 R_4 与 R_5 各自代表氢原子或
 R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且
 B 代表羧苯基或甲氧羧苯基时, 则
- 5 A 不代表经卤原子、甲基、戊基、 C_{1-3} 烷氧基或苯基取代或经二个 C_{1-3} 烷氧基取代的苯基, 且若
 R_1 与 R_2 各自代表氢原子,
 R_3 代表氢原子,
 R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且
- 10 B 代表羧苯基或甲氧羧苯基时, 则
 A 不代表经甲基或苯基取代的苯基;
 萘基, 其可视需要被氟、氯或溴原子或经甲基或甲氧基取代;
 四氢萘基;
 色烯基, 其中亚甲基经羰基置换;
- 15 吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基或异喹啉基, 其可视需要被甲基取代且
 B 代表经羧基取代的环己基、三甲氧苯基、亚甲二氧苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、吡唑基、喹啉基或异喹啉基;
 苯基, 其是经羧基、甲氧羧基、乙氧羧基、羟甲基、磺基、四唑基、甲磺酰氨基羰基或苯磺酰氨基羰基取代, 其可再经下列基团取代:
- 20 氟、氯、溴或碘原子;
 甲基、三氟甲基、苯基、羟甲基、羟基、甲氧基、甲磺酰氧基、2-二甲胺乙氧基、羧基、硝基、甲磺酰氨基、苯磺酰氨基、氨基磺酰基、吡咯烷基、哌啶子基或吗啉基;
- 25 甲基, 其是经氨基、 C_{1-3} 烷氨基、环戊氨基、吡咯烷基或哌啶子基取代;
 氨基, N -甲氨基或 N -(2-甲氧基乙基)-氨基, 其各自可在氨基氮原子上经下列基团取代:
 经 C_{1-7} 烷基或苯基取代,
 经乙基取代, 其 1 或 2 位置经苯基或吡啶基取代,
- 30 经 C_{2-4} 烷基取代, 其末端经甲氧基、氰基、二甲氨基或四唑基取代,
 经乙酰基、苯甲酰基、 C_{1-5} 烷氧羰基、氨基羰基或甲氨基羰基取

代,其中上述基团的氨基羰基部分各自可再经视需要经苯基取代的
 C_{1-3} 烷基取代,经苯基、苯氧苯基或吡啶基取代,

经甲磺酰基、苯磺酰基或苄磺酰基取代;

氨基羰基或甲氨基羰基,其可各自在氨基氮原子上:

- 5 经 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、苄基、吡啶基、吡啶甲基或甲氧基取代,

经甲基取代,其是经乙烯基、乙炔基、三氟甲基、 C_{7-9} 吡双环烷基、羧基或咪唑基取代或经哌啶-4-基取代,其可视需要于 1-位置上经甲基或 C_{1-5} 烷氧羰基取代,

- 10 经直链或支链 C_{2-3} 烷基取代,其 2 或 3 位置上经羟基、甲氧基、甲硫基、氨基、乙酰氨基、 C_{1-5} 烷氧羰氨基、羧基、 C_{1-5} 烷氧羰基或二甲氨基取代,

经吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、4-甲基哌嗪基、氨基或甲氨基取代,其中上述氨基与甲氨基可各自再于氨基氮原子上经甲基、乙酰

- 15 基、苯甲酰基或 C_{1-5} 烷氧羰基取代;

二氢呋唑基、二氢咪唑基、2-氧基-吡咯烷基、2-氧基-哌啶子基或 2-氧基-六亚甲基亚氨基,其利用二个相邻碳原子与苯基环稠合;

咪唑基或 4-甲基咪唑基,其可视需要被甲基、乙基或苯基取代,其利用二个相邻碳原子再与苯基环稠合;

- 20 吡唑基,其可视需要被 C_{1-4} 烷基或呋喃基取代,其可再经甲基或三氟甲基取代;

乙炔基,其是经苯基、羟甲基或二甲氨基取代;其中

上述单取代或二取代的苯基可再经另一个氟、氯或溴原子或经一或二个其他甲基或甲氧基取代。

25

特别是那些化合物,式 I 中:

R_1 代表氢原子或 C_{1-3} 烷基;

R_2 代表氢原子或若 R_4 与 R_5 各自代表氢原子时, R_1 与 R_2 共同代表亚甲基;

R_3 代表氢原子;

- 30 R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键;

A 代表苯基或萘基,其是经氟、氯、溴或碘原子或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或

三氟甲基单或二取代，其中取代基可相同或相异，但其限制条件为：若

R_1 代表氢原子或 C_{1-3} 烷基，

R_2 代表氢原子，

R_3 代表氢原子，

5 R_4 与 R_5 各自代表氢原子或

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且

B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时，则

A 不代表可经卤原子或 C_{1-4} 烷基单取代或二取代的苯基，其中取代基可相同或相异，且不代表 4-联苯基或戊苯基；

10 萘基；

色烯基，其中亚甲基经羰基置换；

苯并噻吩基；且

B 代表苯基、萘基、噻吩基或吡啶基，其各自经羧基取代，其中上述苯基可再经下列基团取代：

15 氟、氯或溴原子，

C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷磺酰氧基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基或 $N-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 哌嗪基，

正- C_{2-3} 烷氧基，其 2 或 3 位置上经二- $(C_{1-3}$ -烷基)氨基取代，

N-甲基-N-(正- C_{2-3} 烷基)氨基，其 2 或 3 位置上经二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代，

20 二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基，

咪唑基或吡唑基，其可视需要被 C_{1-4} 烷基取代，

C_{1-4} 烷氨基羰基、N-(吡啶甲基)氨基羰基、吡咯啉氨基羰基、或哌啶氨基羰基且

可视需要再经另一个氟原子、另一个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代，

25 其异构体与盐类。

最特别优选的通式 I 化合物为那些式中：

R_1 代表甲基；

R_2 代表氢原子；

30 R_3 代表氢原子；

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键；

A 代表苯基，其是经 2 个氯或溴原子或经一个氯原子与一个溴原子取代，萘基、2-氧基-色烯或苯并噻吩基取代，但其限制条件为：若

R_1 代表甲基，

R_2 代表氢原子，

5 R_3 代表氢原子，

R_4 与 R_5 各自代表氢原子或

R_4 与 R_5 共同代表另一个碳-碳键且

B 代表羧苯基或甲氧羰苯基时，则

A 不代表经卤原子取代的苯基；且

10 B 代表 2-羧基-苯基、2-羧基-噻吩基或 2-羧基-吡啶基，其中上述 2-羧基-苯基的苯核可再经下列基团取代：

氟、氯或溴原子，

C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷磺酰氧基或吗啉基，

正- C_{2-3} 烷氧基，其 2 或 3 位置上经二- $(C_{1-3}$ -烷基)氨基取代，

15 N-甲基-N-(正- C_{2-3} 烷基)氨基，其 2 或 3 位置上经二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代，咪唑基或吡唑基，其可视需要被 C_{1-4} 烷基取代，

C_{1-4} 烷氨基羰基、N-(吡啶甲基)氨基羰基、吡咯啉氨基羰基、或哌啶氨基羰基且

可再经另一个氟原子或另一个甲氧基取代；

20 其异构体与盐类。

特别优选化合物可述及下列实例：

(1) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)酰胺，

(2) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)酰胺，

(3) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)酰胺，

25 (4) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二氟-苯基)酰胺，

(5) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-氟-苯基)酰胺，

(6) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-甲氧基-5-甲基-苯基)酰胺，

(7) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(吗啉-4-基)-苯基]酰胺，

(8) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-二甲氨基-苯基)酰胺，

30 (9) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-羟基-苯基)酰胺，

(10) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(3-羧基-噻吩-4-基)酰胺，

(11) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(咪唑-1-基)-苯基]酰胺，

- (12) 反式-3-(2-氧基-2H-色烯-3-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)酰胺,
 (13) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-[2-羧基-4-(咪唑-1-基)-5-氟-苯基]酰胺,
 (14) 反式-3-(苯并噻吩-2-基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-苯基)酰胺,
 (15) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-4-甲磺酰氧基-苯基)酰胺,
 5 (16) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-[2-羧基-4-(2-N,N-二甲氨基-乙氧基)-苯基]酰胺,
 (17) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-(4-羧基-吡啶-3-基)酰胺,
 (18) 反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)酰胺,
 (19) 反式-3-(3-氯-4-溴苯基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-苯基)酰胺,
 10 (20) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-6-甲基-苯基)酰胺,
 (21) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-6-氟-苯基)酰胺,
 (22) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-[2-羧基-5-(丙基氨基羰基)-苯基]酰胺,
 (23) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-[2-羧基-5-(吡咯烷-1-基-氨基羰基)-苯基]酰胺,
 15 (24) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-[2-羧基-5-(N-吡啶-3-基-甲基)氨基羰基-苯基]酰胺,
 (25) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-羧酸-N-(2-羧基-6-氯-苯基)酰胺,
 及其盐类。

上述通式 I 羧酸酰胺的制法是已知的下列方法:

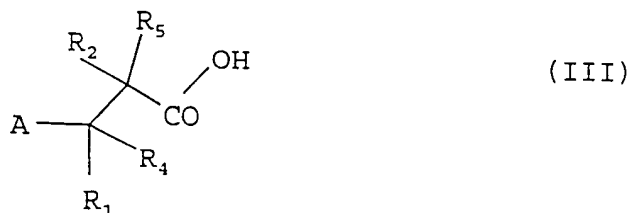
- 20 a. 将如下通式的胺



其中

- 25 R_3 与 B 如上述定义,

用如下通式羧酸或其反应性衍生物酰化



30

其中

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 与A如上述定义。

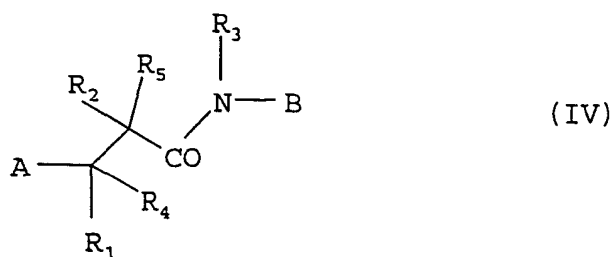
该酰化反应宜使用相应的卤化物或酸酐，于溶剂中如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、醚、四氢呋喃、二噁烷、苯、甲苯、乙腈或环丁砜中，可视需要于无机或有机碱如三乙胺、N-乙基-二异丙胺、N-甲基吗啉或吡啶的存在下，于-20至200℃的温度下，但最好在-10至160℃的温度间进行。

然而，酰化反应亦可使用游离酸，可视需要于酸活化剂或脱水剂的存在下，例如于氯甲酸异丁酯、亚硫酸氯、三甲基氯硅烷、盐酸、硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、三氯化磷、五氧化磷、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二环己基碳化二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺或1-羟基-苯并三唑、N,N'-羰基二咪唑或N,N'-亚硫酸基二咪唑或三苯基磷/四氯化碳，于-20至200℃的温度下，但最好在-10至160℃的温度间进行。

b. 为了制备包含羧基的通式I羧酸酰胺

由如下通式化合物：

15



20

其中

R_1 至 R_5 、A和B均如上述定义，但其限制条件为A或B或A与B含有可转化成羧基的基团，转化成含有羧基的通式I化合物。

可转化成羧基的基团的实例包括受保护基团保护的羧基，保护基团如其官能性衍生物，例如其未取代或经取代的酰胺、酯、硫酯、三甲硅烷基酯、原酸酯或亚氨基酯，其宜经水解反应转化成羧基；

其与三级醇形成的酯，例如叔丁酯，其宜经酸处理或经热解反应转化成羧基；及

其与芳烷醇形成的酯，例如苄酯，其宜经水解反应转化成羧基。

该水解反应宜在酸如盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸或其混合物的存在下或于碱如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾的存在下，于合适溶剂如水、水/甲醇、水/乙醇、水/异丙醇、甲醇、乙醇、水/四氢呋喃或水

/二噁烷中，于-10至120℃的温度间，例如：于周温至反应混合物的沸点间进行。

叔丁基或叔丁氧羰基转化成羧基的反应亦可使用酸如三氟乙酸、甲酸、对甲苯磺酸、硫酸、盐酸、磷酸或聚磷酸处理，可视需要于惰性溶剂中如二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、乙醚、四氢呋喃或二噁烷中，最好在-10至120℃的温度间，例如在0至60℃的温度间处理，或加热处理，可视需要于惰性溶剂中如二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、四氢呋喃或二噁烷中，但最好在触媒量的酸如对甲苯磺酸、硫酸、磷酸或聚磷酸的存在下，最好在所使用溶剂的沸点下，例如在40至120℃的温度间进行。

- 10 苄氧基或苄氧羰基转化成羧基的反应亦可于氢化反应触媒如Pd/C的存在下，于合适溶剂如甲醇、乙醇、乙醇/水、冰醋酸、乙酸乙酯、二噁烷或二甲基甲酰胺中，于0至50℃的温度间，例如在周温下，于1至5巴的氢气压下进行。

- 15 若得到含有羟基的本发明通式I化合物的时，可利用磺酰基卤化物转化成相应的磺酰氧基化合物，或

若得到含有氰基的通式I化合物时，可利用叠氮酸转化成相应的四唑基化合物，或

若得到含有具碱性氢原子的氨基或亚氨基的通式I化合物时，可利用酰化或磺酸化反应转化成相应的酰化化合物或转化成相应的前药化合物，或

- 20 若得到含有羧基的通式I化合物时，可转化成含有可于活体内转化成羧基的基团的化合物，或

若得到含有一或二个羧基的通式I化合物时，可利用复合金属氢化物转化成含有一或二个羟甲基的化合物。

- 25 接续的磺酸化反应宜使用相应卤化物，于溶剂中如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、醚、四氢呋喃、二噁烷、苯、甲苯、乙腈或环丁砜中，可视需要于无机或有机碱如三乙胺、N-乙基-2-异丙胺、N-甲基吗啉或吡啶的存在下，于-20至200℃的温度间，但最好在-10至160℃的温度间进行。

随后制备含有四唑基的通式I化合物的方法最好在溶剂中如苯、甲苯或二甲基甲酰胺，于80至150℃的温度间，最好在120至130℃之间进行。

- 30 所需的叠氮酸宜在反应期间，于弱酸如氯化铵的存在下，自碱金属叠氮化物，例如叠氮化钠中释出。该反应亦可使用另一种叠氮酸的盐或衍生物进

行, 最好使用叠氮化铝或三丁基锡叠氮化物, 且视需要依此方式得到的四唑化合物则可利用烯酸如 2N 盐酸或 2N 硫酸酸化, 自反应混合物所含的盐中释出。

随后的酰化或磺酸化反应或随后转化成相应前药化合物的反应则最好使相应的酰基卤化物, 于溶剂中如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、醚、四氢呋喃、二噁烷、苯、甲苯、乙腈或环丁砜中, 可视需要于无机或有机碱如三乙胺、N-乙基-二异丙胺、N-甲基吗啉或吡啶的存在下, 于-20 至 200 °C 的温度间, 但最好在-10 至 160 °C 的温度间进行。

随后转化羧基形成可于活体内转化成羧基的基团的反应最好使用相应醇进行酯化反应或羧基烷化。该酯化反应宜在溶剂中或溶剂的混合物中如二氯甲烷、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷, 但最好在过量醇反应物中, 于脱水剂的存在下, 例如于盐酸、硫酸、氯甲酸异丁酯、亚硫酸酐、三甲基氯硅烷、盐酸、硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、三氯化磷、五氧化磷、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基糖醛脲-四氟硼酸盐、N, N'-二环己基碳化二亚胺、N, N'-二环己基碳化二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺、N, N'-羰基二咪唑或 N, N'-亚硫酸基二咪唑、三苯基膦/四氯化碳或三苯基膦/偶氮二羧酸二乙酯, 可视需要于碱的存在下如碳酸钾、N-乙基二异丙胺或 N, N-二甲氨基吡啶, 宜于 0 至 150 °C 的温度间, 最好在 0 至 80 °C 的温度间进行, 且该烷化反应宜使用相应卤化物, 于溶剂中如二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷、二甲亚砜、二甲基甲酰胺或丙酮中, 可视需要于反应加速剂如碘化钠或钾的存在下, 且最好在碱如碳酸钠或碳酸钾的存在下, 或于三级有机碱如 N-乙基-二异丙胺或 N-甲基吗啉的存在下, 其可同时作为溶剂, 或可视需要于碳酸银或氧化银的存在下, 于-30 至 100 °C 的温度间, 最好在-10 至 80 °C 的温度间进行。

25 接续的反应最好在复合金属氢化物如氢化锂铝或三乙基氢硼化锂的存在下, 于溶剂如四氢呋喃中, 宜在所使用溶剂的沸点下进行。

前述反应中, 出现的任何反应性基团如羟基、羧基、氨基、烷氨基或亚氨基可在反应期间, 利用常用的保护基团保护, 反应后再裂解。

例如: 羟基的保护基团可为三甲硅烷基、乙酰基、苯甲酰基、甲基、乙基、叔丁基、三苯甲基、苄基或四氢吡喃基,

羧基的保护基团可为三甲硅烷基、甲基、乙基、叔丁基、苄基或四氢吡

喃基，且

氨基、烷氨基或亚氨基的保护基团可为甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄基、甲氧苄基或 2,4-二甲氧苄基，且氨基可另使用酞酰基。

- 5 任何使用的保护基团随后可视需要裂解，例如于水性溶剂中，例如于水、异丙醇/水、乙酸/水、四氢呋喃/水或二噁烷/水中，于酸如三氟乙酸、盐酸或硫酸的存在下，或于碱金属碱如氢氧化钠或氢氧化钾的存在下，或于非质子性下，例如于碘三甲硅烷的存在下，于 0 至 120 °C 的温度间，最好在 10 至 100 °C 的温度间进行水解。

- 10 然而，苄基、甲氧苄基或苄氧羰基是利用例如：氢解方式裂解，例如于触媒如 Pd/活性碳的存在下，于合适溶剂如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或冰醋酸中，可视需要添加酸如盐酸，于 0 至 100 °C 的温度间，最好在 20 至 60 °C 的温度间，于 1 至 7 巴的氢气压下，但最好在 3 至 5 巴下，使用氢裂解。然而，2,4-二甲氧苄基最好于三氟乙酸中，于苯甲醚的存在下裂解。

- 15 叔丁基或叔丁氧羰基的裂解法最好使用酸如三氟乙酸或盐酸处理，或使用碘三甲硅烷，可视需要使用溶剂如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙醚处理。

三氟乙酰基的裂解法最好使用酸如盐酸，可视需要于溶剂如乙酸的存在下，于 50 至 120 °C 的温度间处理，或使用氢氧化钠溶液，可视需要于溶剂如四氢呋喃的存在下，于 0 至 50 °C 的温度间处理。

- 20 裂解酞酰基时，最好在胍或一级胺如甲胺、乙胺或正丁胺的存在下，于溶剂中如甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯/水或二噁烷，于 20 至 50 °C 的温度间进行。

用作起始物的通式 II 至 IV 化合物有些是自文献中已知的，但亦可依文献已知的方法制备(参见例如：弗顿(Fulton)等人，J. Chem. Soc. 1939, p. 200,

- 25 S. 山诺(Sano)等人，Chem. Commun. 6, p. 539 (1997)及 D. H. 克劳伯(Klaubert)等人，J. Med. Chem. 24, 742-748 (1981))。

此外，所得的通式 I 化合物可如上述，拆分成其对映异构体和/或非对映异构体。因此例如具有至少一个光学活性碳原子的化合物可分离成其对映异构体。

- 30 因此例如：得到呈消旋物的通式 I 化合物时，可依本身已知方法分离(参见 N. L. 艾林格(Allinger)及 E. L. 艾利尔(Eliel)，“立体化学”(Topics in

Stereochemistry), Vol. 6, 威利科际公司(Wiley Interscience) 1971), 形成其光学对映异构体, 且具有至少 2 个立体中心的通式 I 化合物可采用本身已知方法例如层析法和/或分段结晶法, 根据其物理-化学性差异, 拆分成其非对映异构体, 且若得到这些化合物的消旋型时, 可继续如上述拆分成对映异构体。

- 5 此外, 所得到的式 I 化合物可转化成其盐, 特别是经无机或有机酸转化成的医药用的生理上可接受的盐。此目的可使用的酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、磷酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸或马来酸。

- 此外, 若新颖的式 I 化合物含有酸性基团如羧基时, 若需要时, 可使用无机或有机碱转化成其盐, 特别是, 为了医药用途而转化成其生理上可接受的盐。适合此目的的碱包括例如氢氧化钠、氢氧化钾、精胺酸、环己胺、乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺。

如上已述, 通式 I 羧酸酰胺及基盐, 特别是其生理上可接受的盐对端粒酶具有抑制效应。

通式 I 羧酸酰胺对端粒酶的抑制效应可依下列方法探讨:

15 材料与方法:

1. 来自 HeLa 细胞的核萃取液制法: 根据狄南(Dignam)(狄南等人, Nucleic Acids Res. 11, 1475-1489 (1983))制备核萃取液。所有步骤均于 4 °C 下进行, 所有设备及溶液均于 4 °C 下预先冷却。于 1000xg 下离心 5 分钟, 收集于悬浮培养物中生长的至少 1×10^9 个 HeLa-S3 细胞(ATCC 目录编号 CCL-2.2), 以 PBS 缓冲液(140 mM KCl; 2.7 mM KCl; 8.1 mM Na_2HPO_4 ; 1.5 mM KH_2PO_4)洗涤一次。测得细胞体积后, 细胞悬浮在 5 倍体积的低渗缓冲液(10 mM HEPES/KOH, pH 7.8; 10 mM KCl; 1.5 mM MgCl_2)中, 于 4 °C 下静置 10 分钟。于 1000xg 下离心 5 分钟后, 取细胞块于 2 倍体积的低渗缓冲液中, 于 1 mM DTE 及 1 mM PMSF 的存在下悬浮, 并以丹斯(Dounce)均质器打破细胞。均质化物质经 0.1 倍体积的 10 倍食盐水溶液缓冲液(300 mM HEPES/KOH, pH 7.8; 1.4 M KCl; 30 mM MgCl_2)调成等渗性。利用离心法, 使细胞核与细胞质的成份分离, 然后再悬浮于 2 倍体积的核萃取缓冲液(20 mM HEPES/KOH, pH 7.9; 420mM KCl; 1.5 mM MgCl_2 ; 0.2 mM EDTA; 0.5 mM DTE; 25 % 甘油)中, 使用丹斯均质器打破细胞核, 于 4 °C 下, 以温和搅拌下培养 30 分钟。
- 25 于 10,000 rpm(SS-34 离心机)离心 30 分钟, 排除任何不可溶的成份。然后取核萃取液相对于 AM-100 缓冲液(20 mM Tris/HCl, pH 7.9; 100 mM KCl; 0.1 mM EDTA; 0.5 mM DTE; 20 % 甘油)透析 4-5 小时。所得核萃取液于液态氮中冷冻,
- 30

保存在-80℃下。

2. 端粒酶试验：采用莫林所述的方法(莫林, Cell 59, 521-529 (1989)), 测定来自 HeLa 细胞的核萃液中端粒酶活性。核萃液(每次反应至多 20 微升)于 30℃下, 于 40 微升体积中, 在 25 mM Tris/HCl pH 8.2, 1.25 mM dATP, 1.25 mM TTP, 6.35 μM dGTP, 15 μCi α-³²P-d GTP(3000 Ci/毫摩尔), 1 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 1.25 mM 精胺酸、0.25 单位 RNasin 及 2.5 μM 寡核苷酸引物(例如: TEA-fw[CAT ACT GGC GAG CAG AGT T]或 TTA GGG TTA GGG TTA GGG)的存在下培养 120 分钟(=端粒酶反应)。若要测定有潜力的端粒酶抑制剂的抑制常数时, 则亦将这些抑制剂加至端粒酶反应中, 浓度范围为 1 mM 至 100 μM。然后添加 50 微升 RNase 中止缓冲液(10 mM Tris/HCl, pH 8.0, 20 mM EDTA; 0.1 毫克/毫升 RNase A 100 单位/毫升 RNase T1; 1000 cpm 有标记的 α-³²P-d GTP, 430 bp DNA 片段)中止反应, 续于 37℃下培养 15 分钟。添加 50 微升蛋白酶 K 缓冲液(10 mM tris/HCl, pH 8.0; 0.5 % SDS ; 0.3 毫克/毫升蛋白酶原 K)裂解反应混合物中的蛋白质, 续于 37℃下培养 15 分钟。
- 15 DNA 的纯化法为使用苯酚-氯仿萃取 2 次, 添加 2.4M 乙酸铵; 3 微克 tRNA 及 750 微升乙醇使之沉淀。然后以 500 微升 70 % 乙醇洗涤沉淀的 DNA, 于室温下干燥, 溶于 4 微升甲酰胺探测缓冲液(80 % (v/v)甲酰胺; 50 mM tris-硼酸盐; pH 8.3; 1 mM EDTA; 0.1 (w/v)氰基二甲苯; 0.1 % (w/v)溴酚蓝)中, 并于序列分析凝胶(8 % 聚丙烯酰胺, 7M 尿素, 1 × TBE 缓冲液)上电泳分离。由端粒酶于含或不含有潜力的抑制剂下合成的 DNA 是利用 Phospho-Imager 分析法(分子动力学公司(Molecular Dynamics))判别及定量, 依此方式测定抑制端粒酶活性 50 % 时的抑制剂浓度(IC₅₀)。采用已添加 RNase 中止缓冲液的放射性标记的 DNA 片段作为收率的内部对照组。

下表出示一些抑制剂实施例的 IC₅₀ 值:

实施例 No.	IC ₅₀ [μM]
10	5.0
17	1.0
18	0.04
28	0.035
29	0.55
31	0.10

25

上文中采用下列缩写:

	bp	碱基对
	DNA	去氧核糖核酸
	DTE	1,4-二硫代赤藓糖醇
	dATP	去氧腺嘌呤核苷三磷酸
5	dGTP	去氧鸟嘌呤核苷三磷酸
	EDTA	乙二胺四乙酸
	EGTA	乙二醇-双(2-胺乙基)-四乙酸
	HEPES	4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-乙磺酸
	PMSF	苯甲磺酰氟
10	RNase	核糖核酸酶
	RNasin [®]	核糖核酸酶抑制剂(普美加公司(Promega GmbH, Mannheim))
	tRNA	转移核糖核酸
	TTP	胸苷三磷酸
	TRIS	叁(羟甲基)氨基甲烷
15	TBE	TRIS-硼酸盐-EDTA
	rpm	每分钟转数

就其生物性质而言，通式 I 羧酸酰胺适合治疗出现端粒酶活性提高的特征的病理生理过程。这些过程例如：肿瘤疾病如：癌瘤、肉瘤及白血病包括皮肤癌(例如：板状表皮癌瘤、基底细胞癌瘤、黑色素瘤)、小细胞支气管癌瘤、非小细胞支气管癌瘤、唾液腺癌瘤、食道癌瘤、喉癌瘤、咽癌瘤、甲状腺癌瘤、胃癌瘤、结肠直肠癌瘤、胰癌瘤、肝癌瘤、乳房癌瘤、子宫癌瘤、阴道癌瘤、卵巢癌瘤、摄护腺癌瘤、睾丸癌瘤、膀胱癌瘤、肾癌瘤、威氏肿瘤(Wilms'tumor)、视网膜胚细胞瘤、星细胞瘤、间胶质瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤、骨髓瘤、神经管胚细胞瘤、神经纤维肉瘤、胸腺瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、欧文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、纤维肉瘤、组织细胞瘤、皮肤纤维肉瘤、滑膜瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪瘤、赫金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非赫金氏肉瘤、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴性白血病、急性前骨髓细胞性白血病、急性类淋巴母细胞白血病及急性骨髓性白血病。

此外，这些化合物亦可用于治疗其他出现细胞分化速率提高或端粒酶活性提高的疾病，如，例如：表皮过高增生(牛皮癣)、发炎(类风湿关节炎)、免疫系统疾病，等等。

该类化合物亦适用于治疗人类及动物的寄生性疾病如，例如：寄生虫或真菌疾病，及由原虫病原引起的疾病，该原虫例如：动鞭毛虫(Zooflagellata)[锥体虫(Trypanosoma)、利士曼原虫(Leishmania)、贾第虫(Giardia)]、根足虫(Rhizopoda)(内变形虫数(Entamoeba spp.))、孢子虫(Sporozoa)(虐原虫属(Plasmodium spp.))、弓浆虫属(Toxoplasma spp.))、纤毛虫(Ciliata)，等等。

为了此目的，通式 I 羧酸酰胺可视需要与其他医药活性化合物及可缩小肿瘤大小的医药制剂组合，并加在常用的盖伦氏制剂。其可用于例如：肿瘤疗法，作为单一疗法或并用照射法、手术干预法或其他抗肿瘤疗法，例如：结合拓扑异构酶抑制剂(例如：伊普赛(etoposide))，有丝分裂抑制剂(例如：帕克力塔(paclitaxel)、芬布拉斯丁(Ninblastin))、细胞循环抑制剂(例如：弗吡哆醇(flavopyridol))、讯号转导抑制剂(例如：法呢基转移酶抑制剂)、与核酸交互作用的化合物(例如：希普拉丁(cis-platin)、环磷酰胺、亚德里亚霉素(adriamycin))、激素拮抗剂(例如：塔莫希芬(tamoxifen))、代谢过程的抑制剂(例如：5-FU，等等)，细胞素(例如：干扰素)、肿瘤疫苗、抗体，等等。这些组合可同时或顺序使用。

每日剂量为经口或静脉内途径用 20 至 600 毫克，一天分成 1 至 4 个小剂量。为了此目的，通式 I 化合物可视需要组合上述其他活性物质，使用一种或多种常用惰性载体和/或稀释剂共用调配，例如：使用玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、聚丙二醇、鲸蜡硬脂醇、羧甲基纤维素或脂肪物质如：硬性脂肪或其合适混合物，以产生常用的盖伦氏制剂，如：普通药片或包衣药片、胶囊、粉末、悬浮液或栓剂。

下列实施例更详细说明本发明。

实施例 1

25 反式-3-硝基肉桂酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺

取 965 毫克(5.0 毫摩尔)反式-3-硝基肉桂酸于 3 毫升亚硫酸氯中，添加一滴二甲基甲酰胺后，回流 20 分钟。混合物真空蒸发至干，所得酰基氯溶于 10 毫升二噁烷中。于室温搅拌下缓缓滴加此溶液至含 756 毫克(5.0 毫摩尔)邻氨基苯甲酸甲酯与 1.5 毫升三乙胺及 10 毫升二噁烷溶液中。1 小时后，真空蒸发排除溶剂，残渣搅拌加至约 10 毫升水中后，过滤，所得粗产物经硅胶柱层析法纯化(洗脱液：二氯甲烷/石油醚=2:1)。

收率：990 毫克(理论值的 61 %)

$C_{17}H_{14}N_2O_5$ (326.32)

R_f 值：0.20(硅胶；二氯甲烷/石油醚=2:1)

R_f 值：0.88(硅胶；二氯甲烷/乙醇=9:1)

5 质谱： $M^+=326$

实施例 2

反式-3-硝基肉桂酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

10 搅拌添加 500 毫克(1.53 毫摩尔)反式-3-硝基肉桂酸-N-(2-甲氧羧基-苯基)-酰胺至含 20 毫升甲醇与 8 毫升 2N 氢氧化钠溶液的混合物中，于 50 °C 下搅拌 2 小时。真空蒸馏排除甲醇，以约 150 毫升水稀释残质，搅拌调至 pH 约 2.5。抽吸过滤沉淀产物，以约 10 毫升水洗涤，干燥。

收率：420 毫克(理论值的 88 %)

$C_{16}H_{12}N_2O_5$ (312.29)

R_f 值：0.39(硅胶；二氯甲烷/乙醇=9:1)

15 质谱： $(M-H)^-=311$

实施例 3

反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(3-乙氧羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 1 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸与 3-氨基-苯甲酸乙酯制备。

20 收率：理论值的 29 %

$C_{19}H_{17}Cl_2NO_3$ (378.27)

R_f 值：0.84(硅胶；石油醚/乙酸乙酯=2:1)

质谱： $M^+=377/379/381$

实施例 4

25 反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(3-羧基苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(3-乙氧羧基-苯基)酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 69 %

$C_{17}H_{13}Cl_2NO_3$ (350.21)

30 R_f 值：0.21(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： $M^+=349/351/353$

实施例 5反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(4-乙氧羰基-苯基)-酰胺

类似实施例 1 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸与 4-氨基-苯甲酸乙酯制备。

5 收率：理论值的 16 %

$C_{19}H_{17}Cl_2NO_3(378.27)$

R_f 值：0.46(硅胶；石油醚/乙酸乙酯=2:1)

质谱： $M^+=377/379/381$

实施例 6

10 反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(4-羧基苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(4-乙氧羰基-苯基)酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 78 %

$C_{17}H_{13}Cl_2NO_3(350.21)$

15 R_f 值：0.24(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： $M^+=349/351/353$

实施例 7反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(5-氯-2-甲氧羰基-苯基)-酰胺

类似实施例 1 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸与 2-氨基-4-氯-苯甲酸甲酯制备。

20 收率：理论值的 33 %

$C_{18}H_{14}Cl_3NO_3(398.69)$

R_f 值：0.43(硅胶；石油醚/乙酸乙酯=2:1)

质谱： $M^+=397/399/401$

25 实施例 8

反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-氯-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(5-氯-2-甲氧羰基-苯基)酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 69 %

30 $C_{17}H_{12}Cl_3NO_3(384.66)$

R_f 值：0.27(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=383/385/387$

实施例 9

反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺

- 5 类似实施例 1 的方法, 由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸与 2-氨基-苯甲酸甲酯制备。

收率: 理论值的 73 %

$C_{18}H_{15}Cl_2NO_3(364.23)$

R_f 值: 0.39(硅胶; 石油醚/乙酸乙酯=2:1)

质谱: $M^+=363/365/367$

10 实施例 10

反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 76 %

- 15 $C_{17}H_{13}Cl_2NO_3(350.20)$

R_f 值: 0.25(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=349/351/353$

实施例 11

反式-4-正戊基肉桂酸-N-(2-羧基-5-氯苯基)-酰胺

- 20 类似实施例 2 的方法, 由反式-4-正戊基肉桂酸-N-(5-氯-2-甲氧羰基-苯基)酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 71 %

$C_{21}H_{22}ClNO_3(371.86)$

R_f 值: 0.33(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

- 25 质谱: $M^+=371/373$

实施例 12

反式-4-正戊基肉桂酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-4-正戊基肉桂酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

- 30 收率: 理论值的 77 %

$C_{21}H_{23}NO_3(337.42)$

R_f 值：0.30(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： $M^+=337$

实施例 13

反式-3-(4-三氟甲基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

- 5 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(4-三氟甲基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 31 %

$C_{18}H_{14}F_3NO_3$ (349.32)

R_f 值：0.25(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

- 10 质谱： $M^+=349$

实施例 14

反式-3-(联苯-4-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(联苯-4-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

- 15 收率：理论值的 11 %

$C_{23}H_{19}NO_3$ (357.41)

R_f 值：0.38(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： $M^+=357$

实施例 15

- 20 反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-甲基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4-甲基-苯基)酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 20 %

$C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$ (364.24)

- 25 R_f 值：0.30(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： $M^+=363/365/367$

实施例 16

反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

- 30 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(4,5-二甲氧基-2-甲氧羰基-苯基)酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 54 %



R_f 值: 0.31(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=409/411/413$

实施例 17

5 反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-甲氧基-5-甲基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(4-甲氧基-2-甲氧羰基-5-甲基-苯基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 44 %



10 R_f 值: 0.32(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

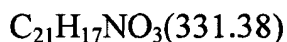
质谱: $M^+=393/395/397$

实施例 18

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 18 %



R_f 值: 0.30(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=331$

20 实施例 19

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(甲氧氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(甲氧氨基羰基)-苯基]酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

收率: 理论值的 52 %

25 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5(404.42)$

质谱: $(M-N)^-=403$

$(M+Na)^+=427$

实施例 20

反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(4-溴-2-羧基-6-甲基-苯基)-酰胺

30 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(4-溴-2-甲氧羰基-6-甲基-苯基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

基-萘-2-基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 14 %

$C_{21}H_{15}Cl_2NO_3$ (400.27)

R_f 值：0.29(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

5 质谱： M^+ =399/401/403

实施例 25

反式-4-氯肉桂酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-4-氯肉桂酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

10 收率：理论值的 53 %

$C_{16}H_{12}ClNO_3$ (301.73)

R_f 值：0.26(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： M^+ =301/303

实施例 26

15 反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-碘-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4-碘-苯基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 23 %

$C_{17}H_{12}Cl_2INO_3$ (476.11)

20 R_f 值：0.23(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： M^+ =475/477/479

实施例 27

反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氯-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4-氯-苯基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

25 收率：理论值的 18 %

$C_{17}H_{12}Cl_3NO_3$ (384.66)

R_f 值：0.31(硅胶；二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱： M^+ =383/385/387

30 实施例 28

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

收率：理论值的 43 %

$C_{18}H_{14}BrCl_2NO_3$ (443.15)

R_f 值：0.31(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： M^+ =441/443/445

5 实施例 21

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(2-乙酰基-胍基-羧基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羧基-5-(2-乙酰胍基-羧基)-苯基]酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

收率：理论值的 35 %

10 $C_{24}H_{21}N_3O_5$ (431.45)

R_f 值：0.18(硅胶；二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱： $(M-H)^-=430$

$(M+Na)^+=454$

实施例 22

15 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-吡啶-3-基-氨基-羧基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羧基-5-(N-吡啶-3-基-氨基-羧基)-苯基]酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

收率：理论值的 62 %

$C_{27}H_{21}N_3O_4$ (451.48)

20 质谱： $(M-H)^-=450$

实施例 23

反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-硝基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羧基-5-硝基-苯基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

25 收率：理论值的 16 %

$C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_5$ (395.21)

R_f 值：0.24(硅胶；二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱： M^+ =394/396/398

实施例 24

30 反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(3-羧基-萘-2-基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羧

类似实施例 2 的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4,5-二甲氧基-苯基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 59 %

$C_{23}H_{21}N_2O_5(391.43)$

5 R_f 值: 0.30(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=391$

实施例 29

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-氯-苯基)-酰胺

10 类似实施例 2 的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-氯-苯基)酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 13 %

$C_{21}H_{16}Cl_2NO_3(365.82)$

R_f 值: 0.26(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=365/367$

15 实施例 30

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-甲氧苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4-甲氧基-苯基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 56 %

20 $C_{22}H_{19}NO_4(361.40)$

R_f 值: 0.25(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=361$

实施例 31

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

25 取 577 毫克(2.5 毫摩尔)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯溶于 10 毫升四氢呋喃中,于室温及搅拌下,缓缓滴加至含 388 毫克(2.5 毫摩尔)2-氨基-5-氟-苯甲酸与 303 毫克三乙胺的 20 毫升四氢呋喃溶液中。混合物于室温下再搅拌 17 小时后,真空蒸发溶剂,所得粗产物经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: 含 1 至 2 % 乙醇的二氯甲烷)。

30 收率: 180 毫克(理论值的 21 %)

$C_{21}H_{16}FNO_3(349.37)$

R_f 值：0.21(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： $M^+=349$

实施例 32

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(3-羧基-萘-2-基)-酰胺

- 5 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(3-甲氧羰基-萘-2-基)酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 50 %

$C_{25}H_{19}NO_3$ (381.44)

R_f 值：0.31(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

- 10 质谱： $M^+=381$

实施例 33

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氯-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4-氯-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

- 15 收率：理论值的 27 %

$C_{21}H_{16}ClNO_3$ (365.82)

R_f 值：0.24(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： $M^+=365/367$

实施例 34

- 20 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-甲基-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-甲基-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 34 %

$C_{22}H_{19}NO_3$ (345.40)

- 25 R_f 值：0.34(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

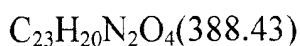
质谱： $M^+=345$

实施例 35

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-乙酰氨基-苯基)-酰胺

- 30 类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-乙酰氨基-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 29 %



R_f 值: 0.14(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=388$

实施例 36

5 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-溴-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4-溴-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 10 %



10 R_f 值: 0.27(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=409/411$

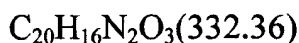
$(M-H)^-=408/410$

实施例 37

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(3-羧基-吡啶-2-基)-酰胺

15 类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基烟酸的四氢呋喃与 N,N'-二甲基-咪唑啉酮混合物溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 18 %



R_f 值: 0.17(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

20 质谱: $M^+=332$

实施例 38

反式-3-(3,4-二氯苯基)-戊-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3,4-二氯苯基)-戊-2-烯酸-N-(4,5-二甲氧基-2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

25 收率: 理论值的 12 %



R_f 值: 0.33(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=423/425/427$

实施例 39

30 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-4,5-

二氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 11 %

$C_{21}H_{15}F_2NO_3(367.36)$

R_f 值：0.24(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

5 质谱： $M^+=367$

实施例 40

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(23-羧基-3-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-6-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

10 收率：理论值的 16 %

$C_{21}H_{16}FNO_3(349.37)$

R_f 值：0.23(硅胶；乙酸乙酯)

质谱： $M^+=349$

实施例 41

15 反式-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 8 %

$C_{22}H_{18}FNO_4(379.39)$

20 R_f 值：0.25(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： $M^+=379$

实施例 42

反式-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(6-甲氧基-萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(4,5-二甲氧基-2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

25 收率：理论值的 10 %

$C_{24}H_{23}NO_6(421.46)$

R_f 值：0.27(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： $M^+=421$

30 实施例 43

反式-3-(苯并呋喃-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(苯并呋喃-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 19 %

$C_{19}H_{14}FNO_4$ (339.33)

5 R_f 值: 0.21(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=339$

实施例 44

反式-3-(苯并呋喃-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4, 5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(苯并呋喃-2-基)-丁-2-烯酸-N-(4, 5-二甲氧基-苯基-2-甲氧羰基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 27 %

$C_{21}H_{19}NO_6$ (381.39)

R_f 值: 0.29(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=381$

15 实施例 45

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-(四唑-5-基)-苯基]-酰胺

a) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-氟苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-苯基氟的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

20 收率: 理论值的 21 %

$C_{21}H_{16}N_2O$ (312.38)

R_f 值: 0.49(硅胶; 石油醚/乙酸乙酯=4:1)

b) 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-(四唑-5-基)-苯基]-酰胺

取 312 毫克(1.0 毫摩尔)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-氟苯基)-酰胺与 25 0.98 克(15 毫摩尔)叠氮化钠及 0.8 氯化铵于 20 毫升二甲基甲酰胺中, 于 120 °C 下共同搅拌 16 小时。冷却后, 后应混合物搅拌加至约 300 毫升水中, 以氯化钠饱和溶液。抽吸过滤结晶的产物, 以约 10 毫升水洗涤, 干燥。

收率: 300 毫克(理论值的 84 %)

$C_{21}H_{17}N_5O$ (355.41)

30 R_f 值: 0.18(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=355$

实施例 46反式-3-(6, 7, 8, 9-四氢-萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(6, 7, 8, 9-四氢-萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

5 收率: 理论值的 16 %

$C_{21}H_{20}FNO_3(353.40)$

R_f 值: 0.26(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=353$

实施例 47

10 反式-2-甲基-3-(萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-2-甲基-3-(萘-2-基)-丙烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 17 %

$C_{21}H_{16}FNO_3(349.37)$

15 R_f 值: 0.26(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=349$

实施例 48反式-3-(3-溴-苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

20 类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(3-溴-苯基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 35 %

$C_{17}H_{31}BrFNO_3(378.20)$

R_f 值: 0.20(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=377/379$

25 实施例 49

反式-3-(3, 4-二甲基-苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(3, 4-二甲基-苯基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 52 %

30 $C_{19}H_{18}FNO_3(327.36)$

R_f 值: 0.25(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=327$

实施例 50

反式-3-(3-吡啶基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

- 类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(3-吡啶基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 8 %

$C_{16}H_{13}FN_2O_3(300.29)$

R_f 值: 0.12(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $(M-H)^-=299$

10 实施例 51

反式-3-(4-溴苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(4-溴-苯基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 35 %

15 $C_{17}H_{13}BrFNO_3(378.20)$

R_f 值: 0.45(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $M^+=377/379$

实施例 52

反式-3-(2, 4-二甲基-苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

- 20 类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(2, 4-二甲基-苯基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 22 %

$C_{19}H_{18}FNO_3(327.36)$

R_f 值: 0.40(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

25 质谱: $M^+=327$

实施例 53

反式-3-(萘-1-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(萘-1-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

- 30 收率: 理论值的 24 %

$C_{21}H_{16}FNO_3(349.37)$

R_f 值: 0.15(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=349$

实施例 54

反式-2-甲基-3-(萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

- 5 类似实施例 2 的方法, 由反式-2-甲基-3-(萘-2-基)-丙烯酸-N-(4,5-二甲氧基-2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 47 %

$C_{23}H_{21}NO_5(391.43)$

R_f 值: 0.21(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

- 10 质谱: $M^+=391$

实施例 55

反式-3-(4-环己基-苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(4-环己基-苯基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

- 15 收率: 理论值的 22 %

$C_{23}H_{24}FNO_3(381.45)$

R_f 值: 0.19(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=381$

实施例 56

- 20 反式-3-(4-环己基-苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(4-环己基-苯基)-丁-2-烯酸-(4,5-二甲氧基-苯基-2-甲氧羰基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 38 %

$C_{25}H_{29}NO_5(423.50)$

- 25 R_f 值: 0.42(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

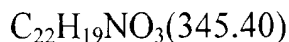
质谱: $M^+=423$

实施例 57

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-甲基-(2-羧基-苯基)-酰胺

- 30 类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-甲基-邻氨基苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 14 %



R_f 值: 0.20(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=345$

实施例 58

5 反式-3-(萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丙烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 26 %



10 R_f 值: 0.18(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=335$

实施例 59

反式-3-(萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-4, 5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丙烯酸-(4, 5-二甲氧基-2-甲氧羰基-2-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 34 %



R_f 值: 0.23(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=377$

20 实施例 60

反式-(4-甲基-亚苄满基)-乙酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

a) 反式-(4-甲基-亚苄满基)-乙酸乙酯

取 6.73 克(30 毫摩尔)亚磷羧基乙酸三乙酯溶于 60 毫升二甲基甲酰胺中, 然后添加 3.37 克(30 毫摩尔)叔丁醇钾, 混合物于周温下搅拌 15 分钟。
25 然后添加 4.39 克(30 毫摩尔)4-甲基苄满, 续于周温下再搅拌 2 天。反应混合物倒至约 200 毫升水上, 经氯化钠饱和, 以乙酸乙酯萃取 3 次。以水洗涤萃取液, 以硫酸钠脱水, 蒸发至干。所得粗产物经硅胶柱层析纯化(洗脱液: 含 2 % 乙酸乙酯的石油醚)。

收率: 1.7 克(理论值的 26 %)

30 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2(216.28)$

R_f 值: 0.78(硅胶; 石油醚/乙酸乙酯=4:1)

b) 反式-(4-甲基-亚茛满基)-乙酸

类似实施例 2 的方法，由反式-(4-甲基-茛满基)-乙酸乙酯与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 91 %

5 $C_{12}H_{12}O_2(188.23)$

R_f 值：0.22(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

c) 反式-(4-甲基-亚茛满基)-乙酸氯

取 941 毫克(5 毫摩尔)反式-(4-甲基-亚茛满基)-乙酸于 10 毫升亚硫酸氯中，添加 1 滴二甲基甲酰胺后，回流 15 分钟。然后蒸发混合物至干，所得酰基氯再以粗产物形式反应。

d) 反式-(4-甲基-亚茛满基)-乙酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-(4-甲基-亚茛满基)-乙酸氯 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 28 %

15 $C_{19}H_{16}FNO_3(325.35)$

R_f 值：0.24(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱： $M^+=325$

实施例 61反式-(4-甲基-亚茛满基)-乙酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

20 类似实施例 2 的方法，由反式-(4-甲基-亚茛满基)-乙酸-N-(4,5-二甲氧基-苯基-2-甲氧基羧基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 64 %

$C_{21}H_{21}NO_5(367.41)$

R_f 值：0.27(硅胶；石油醚/乙酸乙酯=19:1)

25 质谱： $M^+=367$

实施例 62反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-4-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

30 收率：理论值的 11 %

$C_{21}H_{16}FNO_3(349.37)$

R_f 值: 0.22(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=349$

实施例 63

反式-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

- 5 类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 27 %

$C_{19}H_{18}FNO_5(359.36)$

R_f 值: 0.20(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

- 10 质谱: $M^+=359$

实施例 64

反式-3-(4-异丁基-苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(4-异丁基-苯基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

- 15 收率: 理论值的 38 %

$C_{21}H_{22}FNO_3(355.42)$

R_f 值: 0.31(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=355$

实施例 65

- 20 反式-3-(4-异丁基-苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(4-异丁基-苯基)-丁-2-烯酸-N-(4,5-二甲氧基-2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 22 %

$C_{23}H_{27}NO_5(397.48)$

- 25 R_f 值: 0.30(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

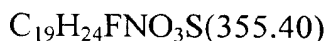
质谱: $M^+=397$

实施例 66

反式-3-(苯并噻吩-3-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

- 30 类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(苯并噻吩-3-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 19 %



R_f 值: 0.24(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=355$

实施例 67

5 反式-3-(苯并噻吩-3-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(苯并噻吩-3-基)-丁-2-烯酸-N-(4,5-二甲氧基-2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 27 %



10 R_f 值: 0.24(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=397$

实施例 68

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-甲氧基-5-甲基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4-甲氧基-5-甲基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 40 %



R_f 值: 0.37(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $M^+=375$

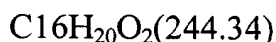
20 实施例 69

反式-(5,7-二甲基-3,4-二氢-2H-亚萘-1-基)-乙酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

a) 反式-(5,7-二甲基-3,4-二氢-2H-亚萘-1-基)-乙基乙酸酯

类似实施例 60a 的方法, 由亚磷羧基乙酸三乙酯与 5,7-二甲基-1-四氢萘酮制备。

25 收率: 理论值的 22 %



R_f 值: 0.70(硅胶; 石油醚/乙酸乙酯=19:1)

b) 反式-(5,7-二甲基-3,4-二氢-2H-亚萘-1-基)-乙酸

类似实施例 2 的方法, 由反式-(5,7-二甲基-3,4-二氢-2H-亚萘-1-基)-乙酸乙酯与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 96 %

$C_{14}H_{16}O_2$ (216.28)

R_f 值: 0.30(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

c) 反式-(5, 7-二甲基-3, 4-二氢-2H-亚萘-1-基)-乙酸氯

类似实施例 60c 的方法, 由反式-(5, 7-二甲基-3, 4-二氢-2H-亚萘-1-基)-
5 乙酸与亚硫酸氯制备。

$C_{14}H_{15}ClO$ (234.73)

d) 反式-(5, 7-二甲基-3, 4-二氢-2H-亚萘-1-基)-乙酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-(5, 7-二甲基-3, 4-二氢-2H-亚萘-1-基)-乙
10 酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 12 %

$C_{21}H_{20}FNO_3$ (353.40)

R_f 值: 0.28(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱: $M^+=353$

15 实施例 70

反式-3-(喹啉-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(喹啉-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-
氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 13 %

20 $C_{20}H_{15}FN_2O_3$ (350.35)

R_f 值: 0.14(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $M^+=350$

$(M+H)^+=351$

$(N-H)^-=349$

25 实施例 71

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-
(吗啉-4-基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 64 %

30 $C_{25}H_{24}N_2O_4$ (416.48)

R_f 值: 0.32(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $M^+=416$

实施例 72

反式-3-(3,4-二氯-苯基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3,4-二氯-苯基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(吗啉-4-基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 73 %

$C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_4$ (435.31)

R_f 值: 0.46(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $M^+=434/436$

10 $(M+H)^+=435/437$

$(N-H)^-=433/435$

实施例 73

反式-3-(6-甲基-萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(6-甲基-萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与邻氨基苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 23 %

$C_{22}H_{19}NO_3$ (345.40)

R_f 值: 0.18(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $M^+=345$

20 $(M+N)^+=346$

$(N-H)^-=344$

实施例 74

反式-3-(6-甲基-萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(6-甲基-萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 18 %

$C_{22}H_{18}FNO_3$ (363.39)

R_f 值: 0.20(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $M^+=363$

30 实施例 75

反式-3-(6-甲基-萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(6-甲基-萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-4-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 32 %



5 R_f 值：0.22(硅胶；二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱： $M^+=363$

实施例 76

反式-3-(6-甲基-萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(6-甲基-萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(4,5-二甲氧基-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 67 %



R_f 值：0.21(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=405$

15 $(M^+H)^+=428$

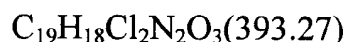
$(M-H)^-=404$

实施例 77

反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-二甲氨基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-乙氧羰基-4-二甲氨基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 47 %



R_f 值：0.55(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=392/394$

25 $(M+H)^+=393/395$

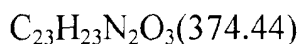
$(M-H)^-=391/393$

实施例 78

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-二甲氨基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-乙氧羰基-4-二甲氨基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 84 %



R_f 值: 0.59(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $M^+=374$

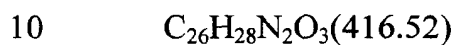
$(M-H)^-=373$

5 实施例 79

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(正戊基)-N-(3-羧基-4-氨基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(正戊基)-N-(3-乙氧羰基-4-氨基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 65 %



R_f 值: 0.51(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $M^+=416$

$(M+H)^+=417$

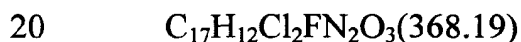
$(M-H)^-=415$

15 实施例 80

反式-3-(2,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(2,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 16 %



R_f 值: 0.21(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $M^+=367/369/371$

实施例 81

反式-3-(2,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

25 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(2,4-二氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 97 %



R_f 值: 0.25(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

30 质谱: $M^+=409/411/413$

实施例 82

反式-2-甲基-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-2-甲基-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 12 %

5 $C_{22}H_{18}FNO_3(363.39)$

R_f 值：0.21(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=363$

$(M-H)^-=362$

实施例 83

10 反式-2-氟-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由顺式-2-氟-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 9 %

$C_{21}H_{15}F_2NO_3(367.36)$

15 R_f 值：0.18(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=367$

$(M^+H)^+=368$

$(M-H)^-=366$

实施例 84

20 反式-2-甲基-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-2-甲基-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 48 %

$C_{24}H_{23}NO_5(405.45)$

25 R_f 值：0.32(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=406$

$(M+Na)^+=428$

$(M-H)^-=404$

实施例 85

30 反式-2-甲氧基-3-(萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-2-甲氧基-3-(萘-2-基)-丙烯酸氯与 2-氨基

-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 29 %



R_f 值：0.19(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

5 质谱： $M^+=365$

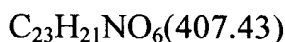
$(M-H)^-=364$

实施例 86

反式-2-甲氧基-3-(萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-2-甲氧基-3-(萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-甲氧羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 75 %



R_f 值：0.46(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=407$

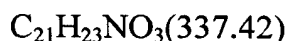
15 $(M-H)^-=406$

实施例 87

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(顺式-2-羧基-环己基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(顺式-2-乙氧羧基-环己基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

20 收率：理论值的 96 %



R_f 值：0.31(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=337$

$(M+\text{Na})^+=360$

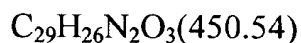
25 $(M-H)^-=336$

实施例 88

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N'-甲基-N'-苄基-氨基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羧基-4-(N'-甲基-N'-苄基-氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

30 收率：理论值的 74 %



R_f 值: 0.32(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $M^+ = 450$

$(M-H)^- = 449$

实施例 89

5 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-4-[N-甲基-N-(2-(N', N'-二甲氨基)乙基)-氨基]-苯基}-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-乙氧羰基-4-[N-甲基-N-(2-(N', N'-二甲氨基)乙基)-氨基]-苯基}-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

10 收率: 理论值的 69 %

$C_{26}H_{29}N_3O_3$ (431.54)

R_f 值: 0.13(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

质谱: $M^+ = 431$

$(M+H)^+ = 432$

15 $(M+Na)^+ = 454$

$(M-H)^- = 430$

实施例 90

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N'-甲基-N'-(2-苯乙基)-氨基)-苯基]-酰胺

20 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N'-甲基-N'-(2-苯乙基)-氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 49 %

$C_{30}H_{28}N_2O_3$ (464.57)

R_f 值: 0.31(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

25 质谱: $M^+ = 464$

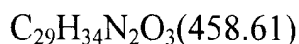
$(M-H)^- = 463$

实施例 91

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N'-甲基-N'-正庚基-氨基)-苯基]-酰胺

30 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N'-甲基-N'-正庚基-氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 39 %



R_f 值：0.39(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=459$

5 $(M+H)^+=459$

$(M+Na)^+=481$

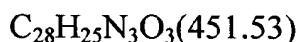
$(M-H)^-=457$

实施例 92

10 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N'-甲基-N'-(3-吡啶基甲基)-氨基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N'-甲基-N'-(3-吡啶基甲基)-氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 41 %



15 R_f 值：0.58(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=451$

$(M+H)^+=452$

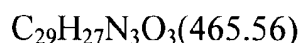
$(M-H)^-=450$

实施例 93

20 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N'-甲基-N'-(2-(吡啶-2-基)-乙基)-氨基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N'-甲基-N'-(2-(吡啶-2-基)-乙基)-氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

25 收率：理论值的 75 %



R_f 值：0.52(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=465$

$(M+H)^+=466$

30 $(M-H)^-=464$

实施例 94

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N-甲基-N-(3-(N', N'-二甲氨基)-丙基)-氨基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N-甲基-N-(3-(N', N'-二甲氨基)-丙基)-氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 56 %

$C_{27}H_{31}N_3O_3(445.57)$

R_f 值：0.11(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=445$

10 $(M+H)^+=446$

$(M+Na)^+=468$

实施例 95

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-硝基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-硝基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 48 %

$C_{21}H_{16}N_2O_5(376.37)$

R_f 值：0.19(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=376$

20 $(M-H)^-=375$

实施例 96

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-甲磺酰氨基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-甲磺酰氨基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

25 收率：理论值的 87 %

$C_{22}H_{20}N_2O_5S(424.48)$

R_f 值：0.22(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=424$

$(M-H)^-=423$

30 实施例 97

5-苯基-戊-2, 4-二烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由 5-苯基-戊-2, 4-二烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 27 %

$C_{18}H_{24}FNO_3(311.32)$

5 R_f 值：0.24(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=311$

$(M-H)^-=310$

实施例 98

反式-3-(3, 4-二氯-苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

10 类似实施例 31 的方法，由反式-3-(3, 4-二氯-苯基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 16 %

$C_{17}H_{12}Cl_2FNO_3(368.19)$

R_f 值：0.21(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

15 质谱： $(M-H)^-=366/368/370$

实施例 99

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N'-甲基-N'-(2-甲氧乙基)-氨基)-苯基]-酰胺

20 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N'-甲基-N'-(2-甲氧乙基)-氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 80 %

$C_{25}H_{26}N_2O_4(418.50)$

R_f 值：0.51(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=418$

25 $(M+H)^+=419$

$(M+Na)^+=441$

$(M-H)^-=417$

实施例 100

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-苯磺酰氨基-苯基)-酰胺

30 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-苯磺酰氨基)-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 92 %

$C_{27}H_{22}N_2O_5$ (486.55)

R_f 值：0.31(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+ = 486$

5 $(M-H)^- = 485$

实施例 101

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-氨基磺酰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

10 收率：理论值的 15 %

$C_{21}H_{18}N_2O_5S$ (410.45)

R_f 值：0.11(硅胶；二乙酸乙酯/石油醚 = 1:1)

质谱： $M^+ = 410$

$(M-H)^- = 409$

15 实施例 102

3-(萘-2-基)-丁酸-N-(2-羧基-5-乙酰氨基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁酸-N-(2-甲氧羰基-5-乙酰氨基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 46 %

20 $C_{23}H_{22}N_2O_4$ (390.44)

R_f 值：0.20(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 50:1)

质谱： $M^+ = 390$

$(M+Na)^+ = 413$

$(M-H)^- = 389$

25 实施例 103

3-(萘-2-基)-丁酸-N-(2-羧基-5-苯甲酰氨基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁酸-N-(2-甲氧羰基-5-苯甲酰氨基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 96 %

30 $C_{28}H_{24}N_2O_4$ (452.51)

R_f 值：0.24(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $M^+=452$

$(M+Na)^+=475$

$(M-H)^-=451$

实施例 104

5 反式-3-(喹啉-3-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(喹啉-3-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 19 %

$C_{20}H_{15}FN_2O_3(350.35)$

10 R_f 值: 0.22(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $(M^+Na)^+=373$

$(M-H)^-=349$

实施例 105

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2,5-二羧基-苯基)-酰胺

15 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2,5-二甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 88 %

$C_{22}H_{17}NO_5(375.38)$

R_f 值: 0.11(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

20 质谱: $M^+=375$

$(M-H)^-=374$

实施例 106

反式-3-(1-甲氧基-萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

25 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(1-甲氧基-萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 96 %

$C_{22}H_{19}NO_4(361.40)$

R_f 值: 0.56(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $M^+=361$

30 $(M+Na)^+=384$

$(M-H)^-=360$

实施例 107反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-噻吩-3-基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-噻吩-3-基)-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

5 收率：理论值的 93 %

$C_{19}H_{15}NO_3(337.40)$

R_f 值：0.53(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=337$

$(M+Na)^+=360$

10 $(M-H)^-=336$

实施例 108反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N'-甲基-N'-(2-氰乙基)氨基)-苯基]-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-(N-甲基-N-(2-氰乙基)-氨基)-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

15 收率：理论值的 16 %

$C_{25}H_{23}N_3O_3(413.48)$

R_f 值：0.50(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=413$

20 $(M+Na)^+=436$

$(M-H)^-=412$

实施例 109反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-羟基-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 5-羟基-邻氨基苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

25 收率：理论值的 34 %

$C_{21}H_{17}NO_4(347.37)$

R_f 值：0.19(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=347$

30 $(M+Na)^+=370$

$(M-H)^-=346$

实施例 110反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-磺基-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-苯磺酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

5 收率：理论值的 43 %

$C_{20}H_{17}NO_4S(367.43)$

R_f 值：0.28(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=367$

$(M-H)^-=366$

10 实施例 111反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(3-羧基-噻吩-4-基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(3-甲氧羰基-噻吩-4-基)-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 88 %

15 $C_{19}H_{15}NO_3S(337.40)$

R_f 值：0.41(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=337$

$(M+Na)^+=360$

$(M-H)^-=336$

20 实施例 112反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N'-甲基-N'-(4-氰丁基)氨基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N'-甲基-N'-(4-氰丁基)氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

25 收率：理论值的 90 %

$C_{27}H_{27}N_3O_3(441.54)$

R_f 值：0.68(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=441$

$(M-H)^-=440$

30 实施例 113反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-氨基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-氨基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 76 %

$C_{21}H_{18}N_2O_3$ (346.39)

5 R_f 值：0.37(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+ = 346$

$(M-H)^- = 345$

实施例 114

10 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N'-甲基-N'-(4-(四唑-5-基)-丁基)-氨基)-苯基]-酰胺

a)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N'-甲基-N'-(4-四唑-5-基)-丁基)氨基)-苯基]-酰胺

15 取含 3.90 克(8.3 毫摩尔)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N'-甲基-N'-(4-氨基丁基)氨基)-苯基]-酰胺、9.75 克(150 毫摩尔)叠氮化钠与 8.02 克(150 毫摩尔)氯化铵的 70 毫升二甲基甲酰胺溶液于 130 °C 下搅拌 6 小时。冷却后，以约 150 毫升水稀释反应混合物，然后以乙酸乙酯萃取。自萃液中得到的粗产物经硅胶柱层析纯化(洗脱液：含 1 至 5 % 乙醇的二氯甲烷)。

收率：2.30 克(理论值的 54 %)

$C_{29}H_{32}N_6O_3$ (512.62)

20 R_f 值：0.48(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+ = 512$

$(M-H)^- = 511$

b)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N'-甲基-N'-(4-四唑-5-基)-丁基)-氨基)-苯基]-酰胺

25 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N'-甲基-N'-(4-(四唑-5-基)-丁基)-氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 87 %

$C_{27}H_{28}N_6O_3$ (484.56)

30 R_f 值：0.22(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $(M-H)^- = 483$

实施例 115反式-3-(1-溴-萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(1-溴-萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

5 收率：理论值的 87 %

$C_{20}H_{14}BrNO_3$ (396.24)

R_f 值：0.18(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 50:1)

质谱： $M^+=395/397$

$(M-H)^-=394/396$

10 实施例 116反式-3-(3,4-二氟苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3,4-二氟苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 54 %

15 $C_{17}H_{13}F_2NO_3$ (317.30)

R_f 值：0.41(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=317$

$(M-H)^-=316$

实施例 11720 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(2-乙基-4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-4-(2-乙基-4-甲基-咪唑-1-基)苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 89 %

25 $C_{27}H_{25}N_3O_3$ (439.52)

R_f 值：0.13(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=439$

$(M-H)^-=438$

实施例 11830 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(咪唑-1-基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-4-

(咪唑-1-基)苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 69 %

$C_{24}H_{19}N_3O_3$ (397.44)

R_f 值：0.12(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

5 质谱： $M^+ = 397$

$(M^+H)^+ = 398$

$(M-H)^- = 396$

实施例 119

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-苯基]-酰胺

10 a)2-硝基-5-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯

取含 2.84 克(10 毫摩尔)3-甲氧羰基-4-硝苯基胍、1.0 克(10 毫摩尔)乙酰基丙酮及 3.0 毫升三乙胺的 40 毫升甲醇溶液于室温下搅拌一夜。然后蒸发至干，残质溶于约 50 毫升二氯甲烷中，溶液经 5 % 碳酸氢钠溶液洗涤，脱水，再蒸发至干。所得粗产物经硅胶柱层析法纯化(洗脱液：二氯甲烷)。

15 收率：1.50 克(理论值的 55 %)

$C_{13}H_{13}N_3O_4$ (275.27)

R_f 值：0.68(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $(M+Na)^+ = 298$

b)2-氨基-5-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯

20 由 2-硝基-5-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯于甲醇中进行催化性还原反应制备(10 % Pd/C)。

收率：理论值的 80 %

$C_{13}H_{15}N_3O_2$ (245.28)

R_f 值：0.48(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

25 c)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-苯基]-酰胺

类似实施例 1 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-苯甲酸甲酯制备。

收率：理论值的 62 %

30 $C_{27}H_{25}N_3O_3$ (439.52)

R_f 值：0.55(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $M^+=439$

d)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(3, 5-二甲基-吡唑-1-基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-4-(3, 5-二甲基-吡唑-1-基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 80 %

$C_{26}H_{23}N_3O_3(425.49)$

R_f 值: 0.19(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $M^+=425$

10 (M-H) $^-=424$

实施例 120

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(3-甲基-5-苯基-吡唑-1-基)-苯基]-酰胺

类似实施例 119 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-4-(3-甲基-5-苯基-吡唑-1-基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 84 %

$C_{31}H_{25}N_3O_3(487.56)$

R_f 值: 0.20(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $M^+=487$

20 (M-H) $^-=486$

实施例 121

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(3-三氟甲基-5-(呋喃-1-基)-吡唑-1-基)-苯基]-酰胺

类似实施例 119 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-4-(3-三氟甲基-5-(呋喃-1-基)-吡唑-1-基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 81 %

$C_{29}H_{28}F_3N_3O_4(531.50)$

R_f 值: 0.21(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

30 质谱: $M^+=531$

(M-H) $^-=530$

实施例 122反式-3-(2-氧基-2H-色烯-3-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(2-氧基-2H-色烯-3-基)-丙烯酸氯与邻氨基苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

5 收率：理论值的 30 %

$C_{19}H_{13}NO_5(335.31)$

R_f 值：0.33(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=335$

$(M-H)^-=334$

10 实施例 123反式-3-(2-氧基-2H-色烯-3-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(2-氧基-2H-色烯-3-基)-丁-2-烯酸氯与邻氨基苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 13 %

15 $C_{20}H_{15}NO_5(349.35)$

R_f 值：0.35(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=349$

$(M+Na)^+=372$

$(M-H)^-=348$

20 实施例 124反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(3-甲基-5-叔丁基-吡唑-1-基)-苯基]-酰胺

类似实施例 119 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-4-(3-甲基-5-叔丁基-吡唑-1-基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

25 收率：理论值的 66 %

$C_{29}H_{29}N_3O_3(467.57)$

R_f 值：0.20(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $(M-H)^-=466$

实施例 12530 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(3-羧基-1H-吡唑-4-基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 4-氨基-1H-

吡唑-3-羧酸的二甲基甲酰胺溶液，并添加吡啶制备。

收率：理论值的 19 %

$C_{18}H_{15}N_3O_3$ (321.34)

R_f 值：0.21(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

5 质谱： $M^+=321$

$(M-H)^-=320$

实施例 126

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-苯磺酰氨基-羰基-苯基)-酰胺

10 类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-苯磺酰氨基羰基苯胺的四氢呋喃溶液，并添加吡啶制备。

收率：理论值的 85 %

$C_{27}H_{22}N_2O_4S$ (470.55)

R_f 值：0.22(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=470$

15 $(M-H)^-=496$

实施例 127

反式-3-(3-甲基-苯并噻吩-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3-甲基-苯并噻吩-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺所与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

20 收率：理论值的 71 %

$C_{20}H_{17}NO_3S$ (351.43)

R_f 值：0.34(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+=351$

$(M-H)^-=350$

25 实施例 128

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲磺酰氨基-苯基)-酰胺

类似实施例 126 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-甲磺酰氨基羰基苯胺的四氢呋喃溶液，并添加吡啶制备。

收率：理论值的 68 %

30 $C_{22}H_{20}N_2O_4S$ (408.48)

R_f 值：0.20(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $M^+ = 408$

$(M+Na)^+ = 431$

$(M-H)^- = 407$

实施例 129

5 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(2-苯基-咪唑-1-基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-4-(2-苯基-咪唑-1-基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 89 %

$C_{30}H_{23}N_3O_3$ (473.54)

10 R_f 值: 0.23(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(M+H)^+ = 474$

$(M+Na)^+ = 496$

$(M-H)^- = 472$

实施例 130

15 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-4-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 87 %

$C_{29}H_{23}N_3O_3$ (461.52)

20 R_f 值: 0.22(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(M+H)^+ = 462$

$(M+Na)^+ = 484$

$(M-H)^- = 460$

实施例 131

25 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2,3-二羧基-苯基)-酰胺

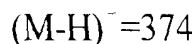
类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2,3-二甲氧羰基-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 80 %

$C_{22}H_{17}NO_5$ (375.38)

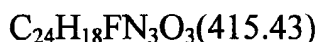
30 R_f 值: 0.09(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(M+Na)^+ = 398$

实施例 132反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(咪唑-1-基)-5-氟-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-4-(咪唑-1-基)-5-氟-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 62 %



R_f 值：0.17(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $M^+ = 415$

实施例 133反式-3-(苯并噻吩-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

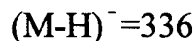
类似实施例 2 的方法，由反式-3-(苯并噻吩-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

15 收率：理论值的 89 %



R_f 值：0.43(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱： $(M+Na)^+ = 360$

20 实施例 134反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-甲磺酰氧基-苯基)-酰胺

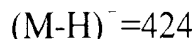
于室温及搅拌下，缓缓滴加 0.5 毫升(4.37 毫摩尔)甲磺酰氯至含 0.21 克(0.605 毫摩尔)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-羟基-苯基)酰胺的 15 毫升 1N 氢氧化钠溶液中，同时添加氢氧化钠溶液保持溶液在恒定 pH。反应结束后，以 2N 盐酸酸化混合物，以 20 毫升乙酸乙酯萃取 3 次，萃取液经硫酸钠脱水，及真空蒸发至干。所得粗产物经柱层析法纯化(硅胶；洗脱液：含 2 至 3 % 乙醇的二氯甲烷)。

收率：理论值的 35 %



30 R_f 值：0.27(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+ = 425$

实施例 135反式-3-(6-氟-萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

- 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(6-氟-萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

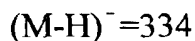
收率：理论值的 91 %



R_f 值：0.19(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $(M^+H)^+ = 336$

$$10 \quad (M+Na)^+ = 358$$

实施例 136反式-2-甲基-3-(6-氟-萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

- 类似实施例 2 的方法，由反式-2-甲基-3-(6-氟-萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 82 %



R_f 值：0.24(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+ = 349$

$$20 \quad (M-H)^- = 348$$

实施例 137反式-3-(6-氟-萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

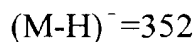
类似实施例 31 的方法，由反式-3-(6-氟-萘-2-基)-丙烯酸氯与 4-氟邻氨基苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加吡啶制备。

- 25 收率：理论值的 14 %



R_f 值：0.19(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+ = 353$

30 实施例 138反式-2-甲基-3-(6-氟-萘-2-基)-丙烯酸-N-(2-羧基-4-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-2-甲基-3-(6-氟-萘-2-基)-丙烯酸氯与 4-氟邻氨基苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加吡啶制备。

收率：理论值的 20 %

$C_{21}H_{15}F_2NO_3(367.36)$

5 R_f 值：0.20(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=367$

$(M-H)^-=366$

实施例 139

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(2-N, N-二甲氨基-乙基氧)-苯基]-酰胺

10 胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(2-N, N-二甲氨基-乙基氧)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 20 %

$C_{25}H_{26}N_2O_4(418.50)$

15 质谱： $M^+=418$

$(M-H)^-=417$

实施例 140

3-(萘-2-基)-丁酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

20 类似实施例 2 的方法，由 3-(萘-2-基)-丁酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 83 %

$C_{21}H_{19}NO_3(333.39)$

R_f 值：0.24(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $(M^+H)^+=334$

25 $(M^+Na)^+=456$

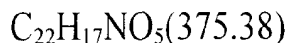
$(M-H)^-=332$

实施例 141

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4, 5-亚甲二氧基-苯基)-酰胺

30 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4, 5-亚甲二氧基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 95 %



R_f 值: 0.21(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 374$

实施例 142

5 反式-3-(萘-2-基)-环丙烷羧酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-环丙烷羧酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 59 %



10 R_f 值: 0.18(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

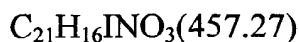
质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 330$

实施例 143

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-碘苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与-4-碘-邻氨基苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 32 %



R_f 值: 0.19(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 50:1)

质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 456$

20 实施例 144

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(4-羧基-吡啶-3-基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(4-甲氧羰基-吡啶-3-基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 26 %

25 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3(332.36)$

R_f 值: 0.18(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(\text{M}+\text{Na})^+ = 355$

$(\text{M}-\text{H})^- = 331$

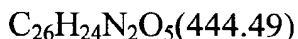
实施例 145

30 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(吗啉-1-基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-

(吗啉-1-基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 90 %



R_f 值：0.27(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

5 质谱： $M^+=444$

$(M-H)^-=443$

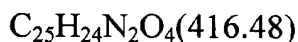
$(M+Na)^+=467$

实施例 146

10 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-乙基-N-甲基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-乙基-N-甲基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 71 %



15 R_f 值：0.22(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱： $M^+=416$

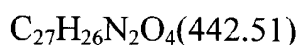
$(M-H)^-=415$

实施例 147

20 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(哌啶-1-基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(哌啶-1-基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 77 %



R_f 值：0.22(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

25 质谱： $M^+=442$

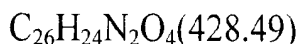
$(M-H)^-=441$

实施例 148

30 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(吡咯啶-1-基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(吡咯啶-1-基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 80 %



R_f 值: 0.22(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 427$

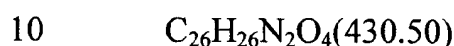
$(\text{M}+\text{Na})^+ = 451$

5 实施例 149

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-异丙基-N-甲基-羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-异丙基-N-甲基-羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 69 %



R_f 值: 0.24(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 429$

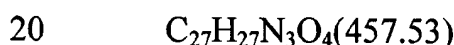
$(\text{M}+\text{Na})^+ = 453$

实施例 150

15 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(4-甲基-六氢吡啶-1-基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(4-甲基-六氢吡啶-1-基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 40 %



R_f 值: 0.19(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $\text{M}^+ = 457$

$(\text{M}-\text{H})^- = 456$

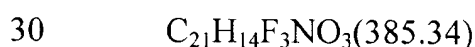
$(\text{M}+\text{Na})^+ = 480$

25 实施例 151

反式-3-(萘-2-基)-4, 4, 4-三氟-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-4, 4, 4-三氟-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺溶液制备。

收率: 理论值的 76 %



R_f 值: 0.22(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $(M-H)^- = 384$

$(M+Na)^+ = 408$

实施例 152

反式-3-(3,4-二溴苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

- 5 类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(3,4-二溴苯基)-丁-2-烯酸氯与-2-氨基苯甲酸的二甲基甲酰胺与氢氧化钾的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 16 %

$C_{17}H_{13}Br_2NO_3(439.10)$

R_f 值: 0.15(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 50:1)

- 10 质谱: $(M-H)^- = 438$

实施例 153

反式-3-(4-乙炔基苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(4-三甲硅烷基乙炔基苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钾的甲醇溶液制备。

- 15 收率: 理论值的 53 %

$C_{19}H_{15}NO_3(305.34)$

R_f 值: 0.6(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(M-H)^- = 304$

实施例 154

- 20 反式-3-(3-乙炔基苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3-三甲硅烷基乙炔基苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 60 %

$C_{19}H_{15}NO_3(305.34)$

- 25 R_f 值: 0.5(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(M-H)^- = 304$

实施例 155

反式-3-(3,4-二溴苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

- 30 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3,4-二溴苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇/二氯甲烷溶液制备。

收率: 理论值的 40 %



R_f 值: 0.3(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $M^+ = 497/499/501$ (溴同位素)

实施例 156

5 反式-3-(3,4-二溴苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-甲氧基-5-甲基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3,4-二溴苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羧基-4-甲氧基-5-甲基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇/二氯甲烷溶液制备。

收率: 理论值的 59 %



10 R_f 值: 0.3(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $M^+ = 481/83/85$ (溴同位素)

实施例 157

反式-3-(3,5-二溴-4-乙苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3,5-二溴-4-乙苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羧基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 49 %



R_f 值: 0.5(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $M^+ = 465/67/69$ (溴同位素)

20 实施例 158

反式-3-(3-溴-4-氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3-溴-4-氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羧基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 36 %

25 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrClNO}_3(394.65)$

R_f 值: 0.3(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $(M-H)^- = 392/94/96$ (氯-溴同位素)

实施例 159

反式-3-(3-氯-4-溴苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

30 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3-氯-4-溴-苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羧基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 36 %

$C_{17}H_{13}BrClNO_3$ (394.65)

R_f 值：0.4(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱：(M-H)⁻=392/94/96(氯-溴同位素)

5 实施例 160

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-6-甲基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-6-甲基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 76 %

10 $C_{22}H_{19}NO_3$ (345.41)

R_f 值：0.4(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱：(M-H)⁻=344

(M+Na)⁺=368

实施例 161

15 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-6-甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-6-甲氧基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 80 %

$C_{22}H_{19}NO_4$ (361.40)

20 R_f 值：0.3(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱：(M-H)⁻=360

(M+Na)⁺=384

实施例 162

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-6-氯-苯基)-酰胺

25 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-6-氯-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 67 %

$C_{21}H_{16}ClNO_3$ (365.81)

R_f 值：0.15(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

30 质谱：(M-H)⁻=364/366(氯同位素)

实施例 163

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-甲氨基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

取含 650 毫克(1.4 毫摩尔)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N-甲基-N-叔丁氧羰基-氨基-苯基)-酰胺]于 10 毫升二氯甲烷与 2 毫升三氟乙酸中搅拌 18 小时。蒸馏排除溶剂,残质经硅胶柱层析法纯化(洗脱液:含 1 至 5 % 乙醇的二氯甲烷)。

收率:理论值的 79 %

$C_{22}H_{20}N_2O_3 \times CF_3COOH(360.42/474.44)$

R_f 值: 0.7(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(M-H)^- = 359$

10 $M^+ = 360$

实施例 164反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(双-2-甲氧基-乙基-氨基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-4-(双-2-甲氧基-乙基-氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

15 收率:理论值的 79 %

$C_{27}H_{30}N_2O_5(462.55)$

R_f 值: 0.3(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $(M^+H)^+ = 463$

实施例 16520 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5,6-三甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4,5,6-三甲氧基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率:理论值的 46 %

$C_{24}H_{23}NO_6(421.45)$

25 R_f 值: 0.2(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $(M-H)^- = 420$

实施例 166反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-氨基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

类似实施例 163 的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-叔丁氧羰基-氨基-苯基)-酰胺与三氟乙酸的二氯甲烷溶液制备。

收率:理论值的 81 %



R_f 值: 0.3(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

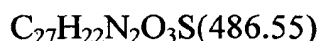
质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 345$

实施例 167

5 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-苯磺酰氨基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-乙氧羰基-4-苯磺酰氨基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 82 %



10 R_f 值: 0.4(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 485$

实施例 168

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-6-氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-3-氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 33 %



R_f 值: 0.2(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 348$

20 实施例 169

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4-甲磺酰氨基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-乙氧羰基-4-甲磺酰氨基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 80 %

25 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}(424.48)$

R_f 值: 0.15(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 423$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 447$

实施例 170

30 反式-3-(3-溴-4-氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4, 5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(3-溴-4-氯苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰

基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺与氢氧化钾的甲醇/二氯甲烷溶液制备。

收率：理论值的 15 %

$C_{19}H_{17}BrClNO_5(454.70)$

R_f 值：0.2(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

5 质谱：(M-H)⁻=452/54/56(溴-氯同位素)

实施例 171

反式-3-(3-氯-4-溴苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(3-氯-4-溴苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4,5-二甲氧基-苯基)-酰胺与氢氧化钾的甲醇溶液制备。

10 收率：理论值的 45 %

$C_{19}H_{17}BrClNO_5(454.70)$

R_f 值：0.2(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱：(M-H)⁻=452/54/56(溴-氯同位素)

实施例 172

15 反式-3-(4-碘苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(4-碘苯基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钠的甲醇/水溶液制备。

收率：理论值的 16 %

$C_{17}H_{14}INO_3(407.21)$

20 质谱：(M-H)⁻=406

实施例 173

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-甲基-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-4-甲基-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

25 收率：理论值的 4 %

$C_{22}H_{19}NO_3(345.40)$

R_f 值：0.2(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

质谱：(M-H)⁻=344

实施例 174

30 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-4,6-二氟-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-3,5-

二氟-苯甲酸的四氢呋喃溶液，并添加三乙胺制备。

收率：理论值的 8 %

$C_{21}H_{15}F_2NO_3(367.36)$

R_f 值：0.1(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

5 质谱： $(M-H)^- = 366$

实施例 175

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(异丙氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(异丙氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的甲醇溶液制备。

10 收率：理论值的 5 %

$C_{25}H_{24}N_2O_4(416.48)$

R_f 值：0.3(硅胶；石油醚/乙酸乙酯 = 1:9)

质谱： $(M-H)^- = 415$

$(M+H)^+ = 417$

15 $(M+Na)^+ = 439$

$M^+ = 416$

实施例 176

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(乙氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(乙氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

20 收率：理论值的 33 %

$C_{24}H_{22}N_2O_4(402.45)$

R_f 值：0.4(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

质谱： $(M-H)^- = 401$

25 $(M+Na)^+ = 425$

实施例 177

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-硝基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-4-硝基-苯基)-酰胺与氢氧化锂的水/四氢呋喃溶液制备。

30 收率：理论值的 93 %

$C_{21}H_{16}N_2O_5(376.37)$

R_f 值: 0.2(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(M-H)^- = 375$

实施例 178

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(丙氨基羰基)-苯基]-酰胺

- 5 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(丙氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 58 %

$C_{25}H_{24}N_2O_4$ (416.41)

R_f 值: 0.15(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

- 10 质谱: $(M-H)^- = 415$

实施例 179

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-, 5-双-羟甲基-苯基)-酰胺

- 15 取 1.0 克(2.5 毫摩尔)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-, 5-双-甲氧羰基-苯基)-酰胺溶于 70 毫升四氢呋喃中, 于 -70°C 下添加 10 毫升(10 毫摩尔)三乙基氢硼化锂(1M 四氢呋喃溶液), 并缓缓回升至室温。滴加 100 毫升水, 以乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液脱水, 蒸发至干。残质经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯=7:3)。

收率: 理论值的 25 %

$C_{22}H_{21}NO_3$ (347.41)

- 20 R_f 值: 0.2(硅胶; 石油醚/乙酸乙酯 = 4:6)

质谱: $(M-H)^- = 346$

$(M+Na)^+ = 370$

实施例 180

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(甲氨基羰基)-苯基]-酰胺

- 25 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(甲氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

收率: 理论值的 30 %

$C_{23}H_{20}N_2O_4$ (388.42)

R_f 值: 0.36(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 3:1)

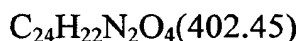
- 30 质谱: $(M-H)^- = 387$

$(M+Na)^+ = 411$

实施例 181反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(二甲氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(二甲氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

5 收率：理论值的 41 %



R_f 值：0.43(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 3:1)

质谱：(M-H)⁻=401

(M+Na)⁺=425

10 实施例 182反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-溴-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-4-溴-苯甲酸的吡啶溶液制备。

收率：理论值的 58 %

15 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3(410.27)$

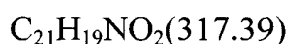
R_f 值：0.65(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 3:1)

质谱：(M-H)⁻=408/410

实施例 183反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羟甲基-苯基)-酰胺

20 取 1.0 克(1.8 毫摩尔)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-(叔丁基-二苯基硅烷氧甲基)-苯基]酰胺搅拌加至 30 毫升四氢呋喃与 2 毫升(2 毫摩尔)四丁基铵化氟(1M 四氢呋喃溶液)中 6 小时。蒸馏排除溶剂，残质分布于乙酸乙酯/水中，合并有机萃液，脱水及蒸发至干。粗产物经硅胶柱层析法纯化(洗脱液：二氯甲烷/乙醇 0 至 2 %)。

25 收率：理论值的 67 %



R_f 值：0.7(硅胶；甲苯/乙酸乙酯/冰醋酸 = 50:45:5)

质谱：(M-H)⁻=316

(M+Na)⁺=340

30 实施例 184反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-羟甲基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-羟甲基-苯基)-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 33 %

$C_{22}H_{19}NO_4$ (316.39)

5 R_f 值：0.5(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱：(M-H)⁻=360

(M+Na)⁺=384

实施例 185

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N-甲基-N-叔丁氧羰氨基)-苯基]-酰胺

10 胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N-甲基-N-叔丁氧羰氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 77 %

$C_{27}H_{28}N_2O_5$ (460.53)

15 R_f 值：0.7(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱：(M-H)⁻=459

(M+Na)⁺=483

实施例 186

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(N-叔丁氧羰氨基)-苯基]-酰胺

20 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(N-叔丁氧羰氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 96 %

$C_{26}H_{26}N_2O_5$ (446.50)

R_f 值：0.6(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

25 质谱：(M-H)⁻=445

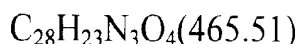
(M+Na)⁺=469

实施例 187

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(苯氨基-羧氨基)-苯基]-酰胺

30 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(苯氨基-羧氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 97 %



R_f 值: 0.3(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 464$

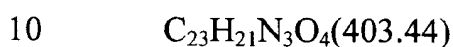
$(\text{M}+\text{Na})^+ = 488$

5 实施例 188

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(甲氨基-羧氨基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(甲氨基-羧氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 91 %



R_f 值: 0.15(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 402$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 426$

实施例 189

15 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-三氟甲基-苯基)-酰胺

类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 2-氨基-5-三氟甲基-苯甲酸的四氢呋喃溶液, 并添加三乙胺制备。

收率: 理论值的 13 %



20 R_f 值: 0.2(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 19:1)

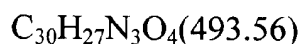
质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 398$

实施例 190

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(苯乙基氨基-羧氨基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(苯乙基氨基-羧氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

25 收率: 理论值的 95 %



R_f 值: 0.2(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(\text{M}-\text{H})^- = 492$

30 实施例 191

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(4-苯氧苯基氨基-羧氨基)-苯基]-酰胺

胺

类似实施例 2 的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(4-苯氧苯基氨基-羰氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率:理论值的 98 %

5 $C_{34}H_{27}N_3O_5(557.61)$

R_f 值: 0.2(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱: $(M-H)^- = 556$

实施例 192

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(苄磺酰氨基)-苯基]-酰胺

10 类似实施例 2 的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(苄磺酰氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

收率:理论值的 100 %

$C_{28}H_{24}N_2O_5(500.58)$

R_f 值: 0.4(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

15 质谱: $(M-H)^- = 499$

实施例 193

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-4-(吡啶-3-基-氨基-羰氨基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-乙氧羰基-4-(吡啶-3-基-氨基-羰氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化钠的甲醇溶液制备。

20 收率:理论值的 53 %

$C_{27}H_{22}N_4O_4(466.50)$

R_f 值: 0.25(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

质谱: $(M-H)^- = 465$

实施例 194

25 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(羧甲基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(甲氧羰甲基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率:理论值的 37 %

$C_{24}H_{20}N_2O_6(432.43)$

30 R_f 值: 0.4(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 1:4)

质谱: $(M-H)^- = 431$

实施例 195反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-甲基-N-羧甲基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

- 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-甲基-N-甲氧羰甲基-氨基羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 6 %

$C_{25}H_{22}N_2O_6(446.46)$

R_f 值：0.35(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 1:4)

质谱：(M-H)⁻=445

10 实施例 196反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-苄基-氨基羰基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-苄基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 100 %

15 $C_{29}H_{24}N_2O_4(464.52)$

R_f 值：0.3(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱：(M-H)⁻=463

(M+Na)⁺=487

实施例 19720 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(吡咯啉-1-基-氨基羰基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(吡咯啉-1-基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 58 %

$C_{26}H_{25}N_3O_4(443.50)$

25 R_f 值：0.3(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

质谱：(M-H)⁻=442

(M+Na)⁺=466

实施例 198反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(2-氨基乙基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

- 30 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(2-氨基乙基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 58 %

$C_{24}H_{23}N_3O_4$ (417.46)

R_f 值：0.15(硅胶；二氯甲烷/乙醇/氨 = 50:45:5)

质谱：(M-H)⁻=416

5 (M+Na)⁺=440

实施例 199

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(2-叔丁氧羰氧乙基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

10 添加 60 毫克(0.27 毫摩尔)二碳酸二-叔丁酯至含 0.1 克(0.24 毫摩尔)反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(2-氨基乙基-氨基羰基)-苯基]-酰胺的 0.25 毫升 1M 氢氧化钠溶液及 1 毫升四氢呋喃溶液中，搅拌 2 小时。真空蒸馏排除四氢呋喃。残质加水稀释，以柠檬酸酸化，以乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液脱水及蒸发至干。

收率：理论值的 64 %

15 $C_{29}H_{31}N_3O_6$ (517.58)

R_f 值：0.8(硅胶；二氯甲烷/乙醇/氨 = 50:45:5)

质谱：(M-H)⁻=516

(M+Na)⁺=540

实施例 200

20 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-苯基-氨基羰基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-苯基-氨基羰基-苯基)-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 83 %

$C_{28}H_{22}N_2O_4$ (450.49)

25 R_f 值：0.15(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

质谱：(M-H)⁻=449

实施例 201

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺

30 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-甲氧羰基-5-[N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制

备。

收率：理论值的 69 %

$C_{26}H_{26}N_2O_5(446.50)$

R_f 值：0.15(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

5 质谱：(M-H)⁻=445

实施例 202

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-哌啶-1-基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-哌啶-1-基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

10 收率：理论值的 51 %

$C_{27}H_{27}N_3O_4(457.53)$

R_f 值：0.2(硅胶；甲苯/乙酸乙酯/冰醋酸 = 50:45:5)

质谱：(M-H)⁻=456

$M^+=457$

15 实施例 203

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-环戊基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-环戊基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 58 %

20 $C_{27}H_{26}N_2O_4(442.52)$

R_f 值：0.6(硅胶；甲苯/乙酸乙酯/冰醋酸 = 50:45:5)

质谱：(M-H)⁻=441

$M^+=457$

实施例 204

25 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-环己基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-环己基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 81 %

$C_{28}H_{28}N_2O_4(456.54)$

30 R_f 值：0.42(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

质谱：(M-H)⁻=455

实施例 205反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-环丙基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-环丙基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

5 收率：理论值的 59 %

$C_{25}H_{22}N_2O_4$ (414.46)

R_f 值：0.35(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

质谱：(M-H)⁻=413

实施例 206

10 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[N-(2, 2, 2-三氟乙基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-[N-(2, 2, 2-三氟乙基)-氨基羰基]-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 65 %

15 $C_{24}H_{19}F_3N_2O_4$ (456.42)

R_f 值：0.35(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

质谱：(M-H)⁻=455

实施例 207

20 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[N-(2-二甲胺乙基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-[N-(2-二甲胺乙基)-氨基羰基]-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 37 %

$C_{26}H_{27}N_3O_4$ (445.52)

25 R_f 值：0.1(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

质谱：(M-H)⁻=444

实施例 208

30 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[N-(3-二甲氨基丙基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-[N-(3-二甲氨基丙基)-氨基羰基]-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 29 %

$C_{27}H_{29}N_3O_4$ (459.55)

R_f 值：0.1(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

质谱：(M-H)⁻=458

5 实施例 209

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-[N-(2-甲氧乙基)-氨基羰基]-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-[N-(2-甲氧乙基)-氨基羰基]-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

10 收率：理论值的 71 %

$C_{25}H_{24}N_2O_5$ (432.48)

R_f 值：0.35(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

质谱：(M-H)⁻=431

实施例 210

15 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-吗啉-4-基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-吗啉-4-基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 69 %

$C_{26}H_{25}N_3O_5$ (459.50)

20 R_f 值：0.2(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

质谱：(M-H)⁻=458

(M+Na)⁺=482

实施例 211

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-环丁基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

25 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-环丁基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 87 %

$C_{26}H_{24}N_2O_4$ (428.49)

R_f 值：0.47(硅胶；二氯甲烷/乙醇 = 4:1)

30 质谱：(M-H)⁻=427

实施例 212

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[N-(4-甲基六氢吡啶-1-基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-[N-(4-甲基六氢吡啶-1-基)-氨基羰基]-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 36 %

$C_{27}H_{28}N_4O_4$ (472.55)

R_f 值: 0.3(硅胶; 二氯甲烷/乙醇 = 3:7)

质谱: $(M-H)^- = 471$

10 $(M+Na)^+ = 495$

$(M+H)^+ = 473$

实施例 213

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-[2-甲基-胍基-羰基]-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-[2-甲基-胍基-羰基]-苯基]-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

收率: 理论值的 62 %

$C_{23}H_{21}N_3O_4$ (403.44)

质谱: $(M-H)^- = 402$

$(M+Na)^+ = 426$

20 实施例 214

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(2-苯甲酰基-胍基-羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(2-苯甲酰基胍基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率: 理论值的 21 %

25 $C_{29}H_{23}N_3O_5$ (493.52)

R_f 值: 0.55(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱: $(M-H)^- = 492$

实施例 215

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(2,2-二甲基-胍基-羰基)-苯基]-酰胺

30 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N,N-二甲基-胍基-羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

收率：理论值的 77 %

$C_{24}H_{23}N_3O_4$ (417.46)

R_f 值：0.2(硅胶；二氯甲烷/乙醇=4:1)

质谱：(M-H)⁻=416

5 (M⁺Na)⁺=440

实施例 216

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(1, 2-二甲基-胍基-羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(1, 2-二甲基-胍基-羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

10 收率：理论值的 77 %

$C_{24}H_{23}N_3O_4$ (417.46)

R_f 值：0.3(硅胶；二氯甲烷/乙醇=4:1)

质谱：(M-H)⁻=416

(M+Na)⁺=440

15 实施例 217

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-丙-2-炔基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-丙-2-炔基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化钾的甲醇/水溶液制备。

收率：理论值的 65 %

20 $C_{25}H_{20}N_2O_4$ (412.44)

R_f 值：0.46(硅胶；二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱：(M-H)⁻=411

(M+Na)⁺=435

实施例 218

25 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-异丁基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

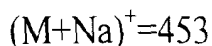
类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-异丁基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

收率：理论值的 58 %

$C_{26}H_{26}N_2O_4$ (430.50)

30 R_f 值：0.41(硅胶；二氯甲烷/乙醇=3:1)

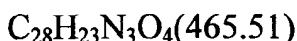
质谱：(M-H)⁻=429

实施例 219

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-(吡啶-3-基-甲基)-氨基羰基)-苯基]-酰胺

- 5 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-(吡啶-3-基-甲基)-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

收率：理论值的 39 %



R_f 值：0.21(硅胶；二氯甲烷/乙醇=3:1)

- 10 质谱：(M-H)⁻=464

实施例 220

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-(2-甲硫基-乙基)-氨基羰基)-苯基]-酰胺

- 15 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-(2-甲硫基-乙基)-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

收率：理论值的 45 %



R_f 值：0.41(硅胶；二氯甲烷/乙醇=3:1)

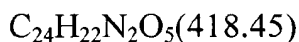
质谱：(M-H)⁻=447

- 20 实施例 221

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-(2-羟基-乙基)-氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-(2-羟基-乙基)-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

- 25 收率：理论值的 68 %



R_f 值：0.20(硅胶；二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱：(M-H)⁻=417

实施例 222

- 30 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(2-叔丁氧羰基胍基-羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例2的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(2-叔丁氧羰基肼基-羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

收率:理论值的48%

$C_{27}H_{27}N_3O_6(489.53)$

5 R_f 值:0.38(硅胶;二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱: $(M-H)^- = 488$

实施例 223

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-苯基]-酰胺

10 类似实施例2的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

收率:理论值的73%

$C_{26}H_{22}N_2O_4(426.47)$

R_f 值:0.48(硅胶;二氯甲烷/乙醇=3:1)

15 质谱: $(M-H)^- = 425$

$(M^+Na)^+ = 449$

实施例 224

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(烯丙氨基羰基)-苯基]-酰胺

20 类似实施例2的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(烯丙氨基-羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的甲醇/水溶液制备。

收率:理论值的68%

$C_{25}H_{22}N_2O_4(414.46)$

R_f 值:0.44(硅胶;二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱: $(M-H)^- = 413$

25 $(M+Na)^+ = 437$

实施例 225

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(3-羟基-1-丙炔基)-苯基]-酰胺

类似实施例2的方法,由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(3-羟基-丙炔基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

30 收率:理论值的27%

$C_{24}H_{19}NO_4(385.42)$

R_f 值: 0.3(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $(M-H)^- = 384$

实施例 226

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-苄基-氨基-苯基]-酰胺

- 5 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-苄基-氨基-苯基]-酰胺与氢氧化钾的甲醇/水溶液制备。

收率: 理论值的 87 %

$C_{28}H_{24}N_2O(436.51)$

R_f 值: 0.25(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=49:1)

- 10 质谱: $(M-H)^- = 435$

实施例 227

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-(2-二甲氨基-乙基)-氨基)-苯基]-酰胺

- 15 类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-(2-二甲氨基-乙基)-氨基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

收率: 理论值的 86 %

$C_{25}H_{27}N_3O_3(417.51)$

R_f 值: 0.15(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=1:1)

- 20 质谱: $(M-H)^- = 416$

实施例 228

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(6-羧基-喹啉-5-基)-酰胺

- 25 类似实施例 31 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 5-氨基-6-羧基喹啉的二甲基甲酰胺溶液, 并添加三乙胺制备, 随后类似实施例 2 的方法, 与氢氧化锂的甲醇/水溶液反应。

收率: 理论值的 71 %

$C_{24}H_{18}N_2O_3(382.42)$

R_f 值: 0.7(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $(M-H)^- = 381$

- 30 实施例 229

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(4-羧基-3-联苯基)-酰胺

R_f 值: 0.2(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱: $(M-H)^- = 464$

实施例 233

5 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[N-(吡啶-3-基-甲基)-N-甲基-氨基]-羧基]-苯基}-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-甲氧羰基-5-[N-(吡啶-3-基-甲基)-N-甲基-氨基]-苯基}-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

收率: 理论值的 51 %

10 $C_{29}H_{25}N_3O_4(479.54)$

R_f 值: 0.3(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱: $(M-H)^- = 478$

实施例 234

15 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-(吡啶-4-基)-氨基羧基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-(吡啶-4-基)-氨基羧基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

收率: 理论值的 44 %

$C_{27}H_{21}N_3O_4(451.48)$

20 R_f 值: 0.2(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱: $(M-H)^- = 450$

$M^+ = 451$

实施例 235

25 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[(1-甲基-哌啶-4-基-甲基)-氨基羧基]-苯基}-酰胺盐酸盐

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-甲氧羰基-5-[(1-甲基-哌啶-4-基-甲基)-氨基羧基]-苯基}-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备, 随后以 HCl 处理。

收率: 理论值的 52 %

30 $C_{29}H_{31}N_3O_4 \cdot xHCl(485.58/522.05)$

R_f 值: 0.2(逆相 RP 8; 甲醇/5 % 氯化钠=6:4)

类似实施例 31 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸氯与 3-氨基-联苯基-4-羧酸的吡啶溶液，并添加 2-二甲氨基-吡啶制备。

收率：理论值的 29 %

$C_{27}H_{21}NO_3(407.47)$

5 R_f 值：0.7(硅胶；二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱：(M-H)⁻=406

实施例 230

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-异丙基-氨基羰基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-异丙基-氨基羰基氨基)-酰胺与氢氧化钾的乙醇溶液制备。

收率：理论值的 31 %

$C_{25}H_{25}N_3O_4(431.49)$

质谱：(M-H)⁻=430

实施例 231

15 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-(吡啶-2-基-甲基)-氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-(吡啶-2-基-甲基)氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

20 收率：理论值的 34 %

$C_{28}H_{23}N_3O_4(465.51)$

R_f 值：0.35(硅胶；二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱：(M-H)⁻=464

实施例 232

25 反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(N-(吡啶-4-基-甲基)-氨基羰基)-苯基]-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(N-(吡啶-4-基-甲基)氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

30 收率：理论值的 31 %

$C_{28}H_{23}N_3O_4(465.51)$

质谱: $(M-H)^- = 484$

$(M+H)^+ = 486$

实施例 236

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[(1-叔丁氧羰基-哌啶-4-基-甲基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺

5

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-甲氧羰基-5-[(1-叔丁氧羰基-哌啶-4-基-甲基)氨基羰基]-苯基}-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

收率: 理论值的 39 %

10 $C_{33}H_{37}N_3O_6(571.67)$

R_f 值: 0.5(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱: $(M-H)^- = 570$

实施例 237

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[(1-吡二环[2.2.2]辛-3-基-氨基)羰基]-苯基}-酰胺

15

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-甲氧羰基-5-[(1-吡二环[2.2.2]辛-3-基-氨基)羰基]-苯基}-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

收率: 理论值的 31 %

20 $C_{29}H_{29}N_3O_4(483.57)$

R_f 值: 0.2(逆相 RP 8; 甲醇/5 % 氯化钠=6:4)

质谱: $(M+H)^+ = 484$

实施例 238

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-羧基-5-(2-羧基-乙基-氨基羰基)-苯基]-酰胺

25

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-(2-甲氧羰基-乙基-氨基羰基)-苯基]-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液制备。

收率: 理论值的 80 %

$C_{25}H_{22}N_2O_6(446.46)$

R_f 值: 0.2(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=3:1)

30 质谱: $(M-H)^- = 445$

实施例 239

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[(1H-咪唑-4-基-甲基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-[2-甲氧羰基-5-[(1H-咪唑-4-基-甲基)-氨基羰基]-苯基]-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液

5 制备。

收率：理论值的 26 %

$C_{26}H_{22}N_4O_4(454.48)$

R_f 值：0.7(硅胶；乙酸乙酯/乙醇/氨=10:9:1)

质谱：(M-H)⁻=453

10 实施例 240

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[N-(2-乙酰氨基乙基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-甲氧羰基-5-[N-(2-乙酰氨基乙基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃/水溶液

15 制备。

收率：理论值的 100 %

$C_{26}H_{25}N_3O_5(459.50)$

R_f 值：0.2(硅胶；二氯甲烷/乙醇=3:1)

质谱：(M-H)⁻=458

20 实施例 241

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[(哌啶-4-基-甲基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺

类似实施例 163 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-{2-羧基-5-[N-(1-叔丁氧羰基-哌啶-4-基-甲基)-氨基羰基]-苯基}-酰胺与三氟乙酸的二氯

25 甲烷溶液制备。

收率：理论值的 98 %

$C_{28}H_{29}N_3O_4 \cdot xCF_3COOH(471.58/585.58)$

R_f 值：0.3(硅胶；二氯甲烷/乙醇=4:1)

质谱：(M-H)⁻=470

30 (M+H)⁺=472

实施例 242

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-吡咯烷基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-吡咯烷基-苯基)-酰胺与氢氧化钾的四氢呋喃溶液制备。

收率：理论值的 41 %

5 $C_{25}H_{24}N_2O_3$ (400.48)

R_f 值：0.3(硅胶；二氯甲烷/乙醇=49:1)

质谱：(M-H)⁻=399

实施例 243反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-异丙氨基苯基)-酰胺

10 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-异丙氨基苯基)-酰胺与氢氧化钾的四氢呋喃溶液制备。

收率：理论值的 83 %

$C_{24}H_{24}N_2O_3$ (388.47)

R_f 值：0.4(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

15 质谱：(M-H)⁻=387

M^+ =388

实施例 244反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-丙氨基苯基)-酰胺

20 类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-丙氨基-苯基)-酰胺与氢氧化钾的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 74 %

$C_{24}H_{24}N_2O_3$ (388.47)

R_f 值：0.4(硅胶；二氯甲烷/乙醇=19:1)

质谱：(M-H)⁻=387

25 实施例 245

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-吗啉基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法，由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-吗啉基苯基)-酰胺与氢氧化钾的甲醇溶液制备。

收率：理论值的 71 %

30 $C_{25}H_{24}N_2O_3$ (416.48)

R_f 值：0.6(硅胶；二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $(M-H)^- = 415$

实施例 246

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-苯氨基-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-苯氨基-苯基)-酰胺与氢氧化钾的甲醇溶液制备。

收率: 理论值的 97 %

$C_{27}H_{22}N_2O_3$ (422.49)

R_f 值: 0.79(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $(M-H)^- = 421$

10 实施例 247

反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基-5-(3-二甲氨基-丙-1-炔基)-苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(萘-2-基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-5-(3-二甲氨基-丙-1-炔基)-苯基)-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃与水的混合物溶液制备。

15 收率: 理论值的 82 %

$C_{26}H_{24}N_2O_3$ (412.49)

R_f 值: 0.22(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=4:1)

质谱: $(M-H)^- = 411$

$(M+H)^+ = 413$

20 $M^+ = 412$

实施例 248

反式-3-(异喹啉基)-丁-2-烯酸-N-(2-羧基苯基)-酰胺

类似实施例 2 的方法, 由反式-3-(异喹啉基)-丁-2-烯酸-N-(2-甲氧羰基-苯基)-酰胺与氢氧化锂的四氢呋喃与水的混合物溶液制备。

25 收率: 理论值的 69 %

$C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332.36)

R_f 值: 0.48(硅胶; 二氯甲烷/乙醇=9:1)

质谱: $(M-H)^- = 331$

$(M+H)^+ = 333$

30 $(M+Na)^+ = 355$

实施例 249

含 50 毫克活性物质的药片

活性物质	50.0 毫克
磷酸钙	70.0 毫克
乳糖	40.0 毫克
玉米淀粉	35.0 毫克
聚乙烯吡咯烷酮	3.5 毫克
硬脂酸镁	1.5 毫克
	200.0 毫克

制法：

取活性物质、 CaHPO_4 、乳糖及玉米淀粉，使用 PVP 水溶液均匀湿化。此物质通过 2 毫米筛网，于 50 °C 的循环风干燥机中干燥，再过筛一次。

添加润滑剂混合后，颗粒于压片机上压缩。

5 实施例 250

含 50 毫克活性物质的包衣药片

活性物质	50.0 毫克
离胺酸	25.0 毫克
乳糖	60.0 毫克
玉米淀粉	34.0 毫克
明胶	10.0 毫克
硬脂酸镁	1.0 毫克
	180.0 毫克

制法：

混合活性物质与赋形剂，使用明胶水溶液湿化。过筛及干燥后，颗粒与硬脂酸镁混合，并压缩成药片核心。

采用已知方法，以包衣包覆所产生的核心。包衣悬浮液或溶液中可添加

10 色素。

实施例 251

含 100 毫克活性物质的包衣药片

活性物质	100.0 毫克
离胺酸	50.0 毫克
乳糖	86.0 毫克

玉米淀粉	50.0 毫克
聚乙烯吡咯烷酮	2.8 毫克
微晶纤维素	60.0 毫克
硬脂酸镁	1.2 毫克
	350.0 毫克

制法：

混合活性物质与赋形剂，使用 PVP 水溶液湿化。湿物质通过 1.5 毫米筛网，于 45 °C 下干燥。干燥后，物质再过筛一次，添加硬脂酸镁。混合物压缩成药片核心。

- 5 采用已知方法，以包衣包覆所产生的核心。包衣悬浮液或溶液中可添加色素。

实施例 252

含 250 毫克活性物质的胶囊

活性物质	250.0 毫克
玉米淀粉	68.5 毫克
硬脂酸镁	1.5 毫克
	320.0 毫克

制法：

- 共同混合活性物质与玉米淀粉。加水湿化。湿物质过筛及干燥。干颗粒
10 过筛，与硬脂酸镁混合。最终混合物填入 1 号硬明胶囊中。