



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104812382 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 29

(21) 申请号 201380056016. 8

(22) 申请日 2013. 09. 18

(30) 优先权数据

61/703, 368 2012. 09. 20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 04. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/060294 2013. 09. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/047110 EN 2014. 03. 27

(71) 申请人 坦普尔大学

地址 美国宾夕法尼亚

(72) 发明人 M·V·R·雷迪 E·P·雷迪

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 徐达

(51) Int. Cl.

A61K 31/10(2006. 01)

权利要求书9页 说明书65页

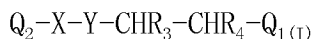
(54) 发明名称

取代的烷基二芳基衍生物、制备方法和用途

(57) 摘要

提 供 根 据 式 I 的 化 合 物：
 $Q_2-X-Y-CHR_3-CHR_4-Q_{1(I)}$ 及其盐，其中 Q_1 , Q_2 , R_3 , R_4 ,
X, 和 Y 如本文所定义。也提供制备式 I 化合物的
方法，以及用式 I 化合物治疗细胞增殖障碍比如
癌症的方法。

1. 式 I 化合物或其盐：



其中：

Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基，其中多至 5 个取代基选自：

氟；氯；溴；硝基； $-NR_{10}R_{11}$ ；芳酰基氨基；氰基；羧基；羧酰胺基；三氟甲基； $-O-R_{10}$ ； $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ ；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团，其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换；

Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基，其中多至 5 个取代基选自：

氟；氯；溴；硝基； $-NR_{10}R_{11}$ ；芳酰基氨基；氰基；羧基；羧酰胺基；三氟甲基； $-O-SO_2-OH$ ； $-O-P(=O)(OR_8)_2$ ； $-O-R_{10}$ ； $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ ；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团，其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换；

其中 Q_1 和 Q_2 中至少一个用除未经取代的苯基以外的取代基取代；

X 选自 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH(R_2)-$ 、 $-C(=O)-$ 、和 $-N(-R_1)-$ ；

Y 选自 $-N(-R_1)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$ ；

R_1 和 R_2 各自独立地选自 H 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团，其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换；

R_3 和 R_4 各自独立地选自 H； C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团，其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状的手性或非手性烃基基团；

或

R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 4 个碳原子的碳环，其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 或 $-S-$ 替换以形成杂环，或 R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 5 至 6 个碳原子的碳环，其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换；

或

R_4 和 Q_2 可以组合以形成碳环；

R_5 和 R_6 各自独立地选自 H；卤代；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团，任选用下述中的一个或多个取代：卤素， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基，羟基，羧基，羧酰胺基，氨基， (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) 二烷基氨基，或酰基氨基；

或

R_5 和 R_6 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 6 个碳原子的碳环，其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换；

R_7 选自 H；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团；和形成盐的无机阳离子或有机阳离子；

R_8 选自 H 和 (C_1-C_7) 烃基；

R_9 选自 H 和 $-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7$;

R_{10} 选自 H, 支化的或未支化的 (C_1-C_6) 烷基, 和 (C_2-C_8) 酰基;

R_{11} 选自 H, 支化的或未支化的 (C_1-C_6) 烷基, 和 (C_2-C_8) 酰基;

m 和 n 各自独立地是 0-2;

z 是 1-2;

条件是如果 Q_1 用羟基或 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团取代, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换, 那么 Q_2 不能在 2- 位被溴取代; 和

条件是如果 X 是 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$, 那么 Y 是 $-N(-R_1)-$ 。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 Q_1 和 Q_2 是经取代的。

3. 根据权利要求 2 的化合物或其盐, 其中 X 是 $-N(-R_1)-$ 或 $-CH(R_2)-$; 和 Y 是 $-S(=O)_2-$ 。

4. 根据权利要求 2 的化合物或其盐, 其中 X 是 $-N(-R_1)-$ 和 Y 是 $-C(=O)-$ 。

5. 根据权利要求 3 或 4 的化合物或其盐, 其中 R_3 是 H 和 R_4 是 H。

6. 根据权利要求 5 的化合物或其盐, 其中 Q_1 具有至少一个选自下述的取代基: 羧基; $-O-R_{10}$; 和氟。

7. 根据权利要求 5 的化合物或其盐, 其中 Q_2 具有至少一个选自下述的取代基: 氯; $-O-R_{10}$; $-NR_{10}R_{11}$; 和 $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ 。

8. 根据权利要求 6 的化合物或其盐, 其中 Q_2 具有至少一个选自下述的取代基: 氯; $-O-R_{10}$; $-NR_{10}R_{11}$; 和 $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ 。

9. 根据权利要求 8 的化合物或其盐, 其中 Q_1 是在其 4- 位具有取代基的苯基, 和 Q_2 是在其 4- 位具有取代基的苯基。

10. 根据权利要求 9 的化合物或其盐, 其中 Q_1 是在 2-、4- 和 6- 位被 (C_1-C_3) 烷氧基取代的苯基, 和 Q_2 是在至少 4- 位被 $-O-R_{10}$ 或 $-NR_{10}R_{11}$ 取代的苯基。

11. 根据权利要求 10 的化合物或其盐, 其中 Q_2 是在 4- 位被 $-O-R_{10}$ 或 $-NR_{10}R_{11}$ 取代的和在 3- 位被 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-O-R_{10}$ 或 $-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ 取代的苯基。

12. 根据权利要求 1 的化合物, 选自:

4- 氯苄基-4- 氟苄基硫烷;

1- 氯-4-(((4- 氟苄基) 磺酰基) 甲基) 苯;

2- 甲氧基-5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苄基) 磺酰基) 甲基) 苯胺;

2-((2- 甲氧基-5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苄基) 磺酰基) 乙基) 苯基) 氨基) 乙酸;

2- 甲氧基-5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苄基) 磺酰基) 甲基) 苯酚;

4-(2-((4- 氯苄基) 磺酰基) 乙基) 苯甲酸;

N-(3- 氨基-4- 甲氧基苄基)-3-(2, 4, 6- 三甲氧基苄基) 丙酰胺;

2-((2- 甲氧基-5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苄基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) 乙酸甲酯;

2, 2'-((2- 甲氧基-5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苄基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氮烷二基) 二乙酸二甲酯;

2-((2- 甲氧基-5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苄基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) 乙酸;

2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)丙酸;
2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)-2-甲基
丙酸;

2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)-2-苯乙
酸;

2-(4-氟苯基)-2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)
氨基)乙酸;

2-(4-氯苯基)-2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)
氨基)乙酸;

2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)-3-苯基
丙酸;

2-环丙基-2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨
基)乙酸;

2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)-2-(1H-吡
咯-3-基)乙酸;

N-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烷磺酰胺;

1,3,5-三甲氧基-2-(2-((4-甲氧基苄基)磺酰基)乙基)苯;

及其盐。

13. 根据权利要求10的化合物,其中所述化合物选自:

4-(2-((4-氯苄基)磺酰基)乙基)苯甲酸;

2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸;

2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯胺;

2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯酚;

4-(2-((4-氯苄基)磺酰基)乙基)苯甲酸;

N-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙酰胺;

2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸甲
酯;

1,3,5-三甲氧基-2-(2-((4-甲氧基苄基)磺酰基)乙基)苯;

及其盐。

14. 根据权利要求13的化合物,其中所述化合物是2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲
氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸钠或其盐。

15. 根据权利要求1的化合物,选自:

N-(4-甲氧基苯乙基)-4-甲基苯磺酰胺;

4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)-3-硝基苯磺酰胺;

3-氨基-4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;

4-甲氧基-3-硝基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;

3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;

4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;

4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;

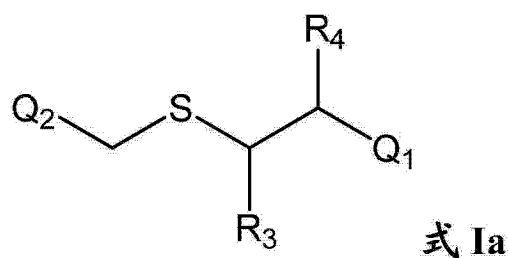
4- 甲基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺 ;
 4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺 ;
 4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺 ;
 4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基)-3- 硝基苯甲酰胺 ;
 3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺 ;
 4- 甲氧基 -3- 硝基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺 ;
 3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺 ;
 2-(4- 甲氧基苯基) -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯基) 乙烷磺酰胺 ;
 4-(((3, 4- 二甲氧基苯乙基) 硫基) 甲基)-2- 甲氧基苯酚 ;
 4-(((3, 4- 二甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基)-2- 甲氧基苯酚 ;
 及其盐。

16. 根据权利要求 15 的化合物, 其中所述化合物选自 :

3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺 ;
 3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺 ;
 及其盐。

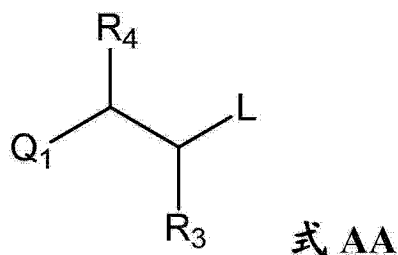
17. 根据权利要求 16 的化合物, 其中所述化合物是 3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺钠盐或 3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺钠盐。

18. 制备根据权利要求 1 的式 I 化合物或其盐的方法, 所述化合物具有式 Ia :



所述方法包括 :

将式 AA 化合物 :



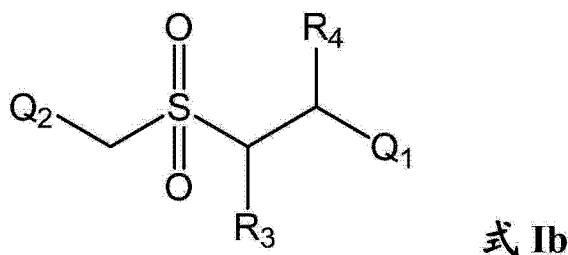
与式 BB 化合物反应 :



以产生在反应混合物中的式 Ia 化合物或其盐, 和任选地从反应混合物分离式 Ia 化合物或其盐, 其中 Q₁, Q₂, R₃, 和 R₄如权利要求 1 中所定义, 和 L 是选自 Cl、Br 和 I 离去基团。

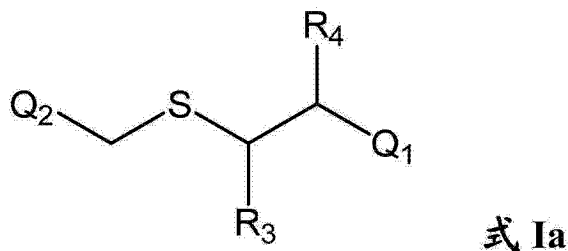
19. 权利要求 18 的方法, 其中反应在碱存在下发生。

20. 制备根据权利要求 1 的式 I 化合物或其盐的方法, 所述化合物具有式 Ib :



所述方法包括 :

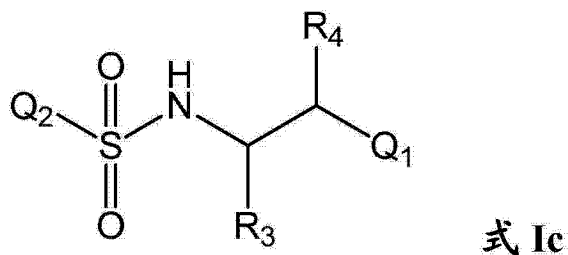
氧化式 Ia 化合物 :



以产生在反应混合物中的式 Ib 化合物或其盐, 和任选地从反应混合物分离化合物式 Ib 或其盐, 其中 Q_1 , Q_2 , R_3 , 和 R_4 如权利要求 1 中所定义。

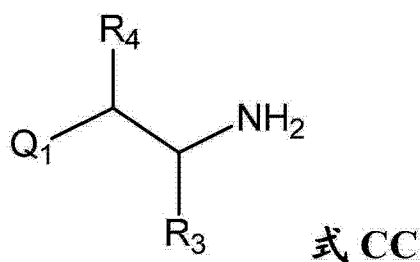
21. 权利要求 20 的方法, 其中反应在酸和过氧化物存在下发生。

22. 制备根据权利要求 1 的式 I 化合物或其盐, 所述化合物具有式 Ic :

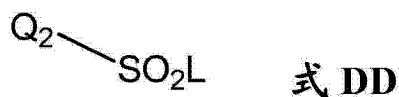


所述方法包括 :

将式 CC 化合物 :



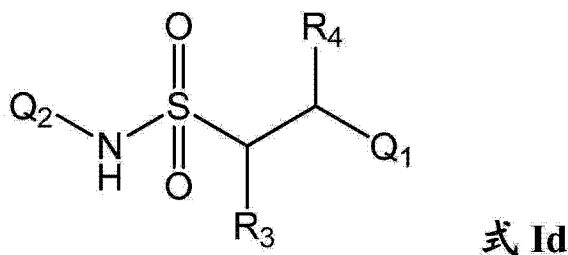
与式 DD 化合物反应 :



以产生在反应混合物中的式 Ic 化合物或其盐, 和任选地从反应混合物分离式 Ic 化合物或其盐, 其中 Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如权利要求 1 中所定义, 和 L 是选自 Cl, Br 和 I 的离去基团。

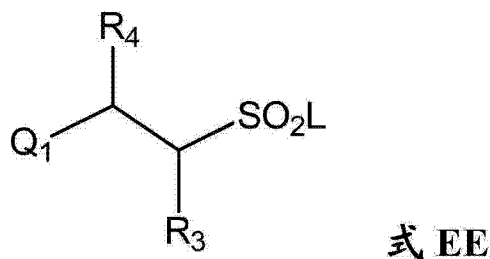
23. 权利要求 21 的方法, 其中前述反应在碱存在下发生。

24. 制备根据权利要求 1 的式 I 化合物或其盐的方法, 所述化合物具有式 Id :

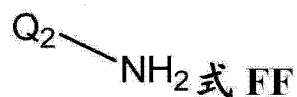


所述方法包括：

将式 EE 化合物：



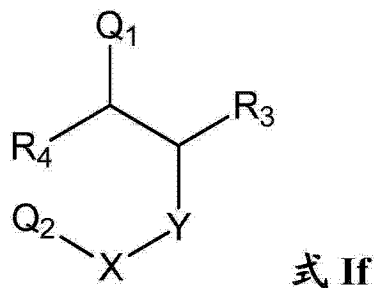
与式 FF 化合物反应：



以产生在反应混合物中的式 Id 化合物或其盐,和任选地从反应混合物分离式 Id 化合物或其盐,其中 Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如权利要求 1 中所定义,和 L 是选自 Cl, Br 和 I 的离去基团。

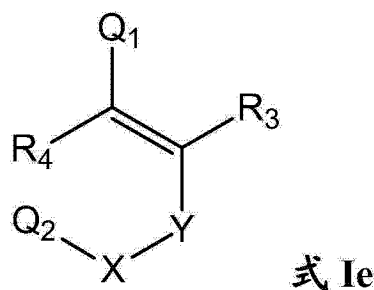
25. 权利要求 23 的方法,其中反应在碱存在下发生。

26. 制备根据权利要求 1 的式 I 化合物或其盐的方法,所述化合物具有式 If；



所述方法包括：

反应式 Ie 化合物：

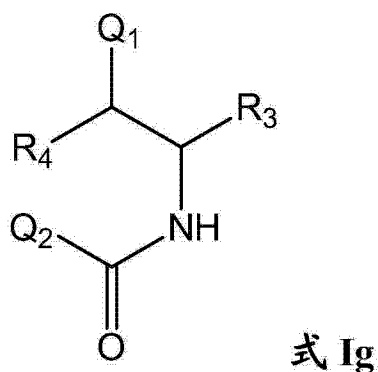


以产生在反应混合物中的式 If 化合物或其盐,和任选地从反应混合物分离式 If 化合物或其盐,其中 X, Y, Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如权利要求 1 中所定义。

27. 权利要求 26 的方法,其中反应在铂、铑、拉尼镍或钨催化剂中至少一种存在下发

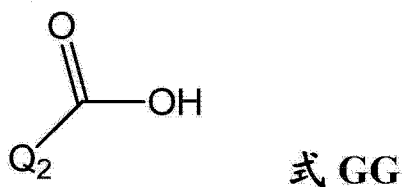
生。

28. 制备根据权利要求 1 的式 I 化合物或其盐的方法, 所述化合物具有式 Ig :

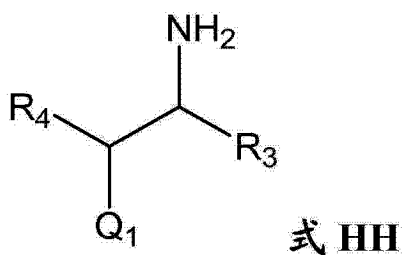


所述方法包括 :

将式 GG 化合物 :



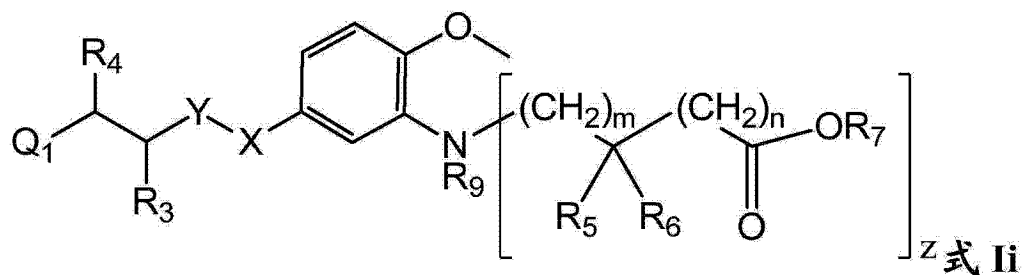
与式 HH 化合物反应 :



以产生在反应混合物中的式 Ig 化合物或其盐, 和任选地从反应混合物分离式 Ig 化合物或其盐, 其中 Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如权利要求 1 中所定义。

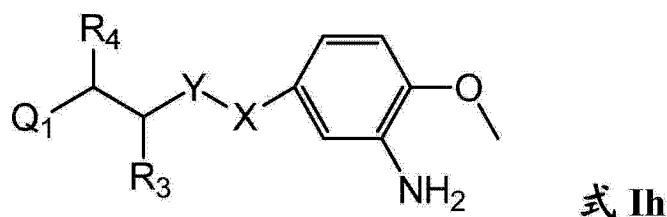
29. 权利要求 28 的方法, 其中所述反应在碳二亚胺存在下发生。

30. 制备根据权利要求 1 的式 I 化合物或其盐的方法, 所述化合物具有式 Ii :



所述方法包括 :

反应式 Ih 化合物 :



以产生在反应混合物中的式 Ii 化合物或其盐,和任选地从反应混合物分离化合物式 Ii 或其盐,其中 X, Y, Q₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, m, n 和 z 如权利要求 1 中所定义。

31. 权利要求 30 的方法,其中反应在碱和化合物 L-CH₂-(C=O)-O-(C₁-C₆-烷基)存在下发生,其中 L 是卤素。

32. 药物组合物,包含药学上可接受的载体和根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

33. 根据权利要求 32 的药物组合物,其中所述化合物选自:

N-(4-甲氧基苯乙基)-4-甲基苯磺酰胺;
 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)-3-硝基苯磺酰胺;
 3-氨基-4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
 4-甲氧基-3-硝基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
 3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
 4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
 4-甲基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
 4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)-3-硝基苯甲酰胺;
 3-氨基-4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
 4-甲氧基-3-硝基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
 3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
 2-(4-甲氧基苯基)-N-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烷磺酰胺;
 4-(((3,4-二甲氧基苯乙基)硫基)甲基)-2-甲氧基苯酚;
 4-(((3,4-二甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)-2-甲氧基苯酚;
 及其药学上可接受的盐。

34. 药物组合物,包含药学上可接受的载体和根据权利要求 15 的化合物或其药学上可接受的盐。

35. 根据权利要求 34 的药物组合物,其中所述化合物选自:

3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
 3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
 及其药学上可接受的盐。

36. 治疗罹患细胞增殖障碍的个体的方法,包括向个体给予有效量的至少一种根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

37. 根据权利要求 36 的方法,其中所述化合物选自:

N-(4- 甲氧基苯乙基)-4- 甲基苯磺酰胺；
4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基)-3- 硝基苯磺酰胺；
3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺；
4- 甲氧基 -3- 硝基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺；
3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺；
4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺；
4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺；
4- 甲基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺；
4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺；
4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺；
4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基)-3- 硝基苯甲酰胺；
3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺；
4- 甲氧基 -3- 硝基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺；
3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺；
2-(4- 甲氧基苯基)-N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯基) 乙烷磺酰胺；
4-(((3, 4- 二甲氧基苯乙基) 硫基) 甲基)-2- 甲氧基苯酚；
4-(((3, 4- 二甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基)-2- 甲氧基苯酚；
及其药学上可接受的盐。

38. 根据权利要求 36 的方法, 其中所述化合物选自：

3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺；
3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯甲酰胺；
及其药学上可接受的盐。

39. 根据权利要求 36 的方法, 其中所述细胞增殖障碍是癌症。

40. 根据权利要求 39 的方法, 其中所述细胞增殖障碍是选自下述的癌症：卵巢癌；宫颈癌；乳腺癌；前列腺癌；睾丸癌，肺癌，肾癌；结直肠癌；皮肤癌；脑癌；和白血病。

取代的烷基二芳基衍生物、制备方法和用途

[0001] 与有关申请的交叉引用

[0002] 本文要求 2012 年 9 月 20 日提交的 U. S. 临时专利申请 No. 61/703, 368 的提交日的权益。前述申请的全部公开通过援引并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及化合物,用于它们制备的方法,和包括它们的组合物。本发明还提供用于治疗细胞增殖障碍包括但不限于癌症的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 细胞增殖障碍比如癌症属于发达国家中最常见的死因。即时如此,许多细胞增殖障碍没有可获得的治愈方法或者很少(如果具有)的治疗选择来减缓疾病进展。对于存在治疗的细胞增殖疾病,不希望的副作用和有限的效力常常给使用所述治疗带来问题。在可获得的治疗选择可能不明显地延长寿命但对剩余时间的品质具有确定不良作用时尤其如此。从而,为细胞增殖障碍和尤其是癌症鉴定新的有效药物是医学研究的长期焦点。

发明概要

[0006] 已发现某些化合物和组合物可用于治疗癌症和其它细胞增殖障碍。本发明的生物学活性化合物是取代的烷基二芳基衍生物及其有关的衍生物。

[0007] 本文提供式 I 化合物或其盐:

[0008] $Q_2-X-Y-CHR_3-CHR_4-Q_{1(I)}$

[0009] 其中:

[0010] Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基,其中多至 5 个取代基选自:

[0011] 氟;氯;溴;硝基; $-NR_{10}R_{11}$;芳酰基氨基;氰基;羧基;羧酰胺基;三氟甲基; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$;和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团,其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0012] Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基,其中多至 5 个取代基选自:

[0013] 氟;氯;溴;硝基; $-NR_{10}R_{11}$;芳酰基氨基;氰基;羧基;羧酰胺基;三氟甲基; $-O-SO_2-OH$; $-O-P(=O)(OR_8)_2$; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$;和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团,其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0014] 其中 Q_1 和 Q_2 中至少一个用除未经取代的苯基以外的取代基取代;

[0015] X 选自 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH(R_2)-$ 、 $-C(=O)-$ 、和 $-N(-R_1)-$;

[0016] Y 选自 $-N(-R_1)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$;

[0017] R_1 和 R_2 各自独立地选自 H;和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、

环状或无环的手性或非手性烃基基团,其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0018] R_3 和 R_4 各自独立地选自 H ; C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团,其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状的手性或非手性烃基基团;

[0019] 或

[0020] R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 4 个碳原子的碳环,其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 或 $-S-$ 替换以形成杂环,或者 R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 5 至 6 个碳原子的碳环,其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0021] 或

[0022] R_4 和 Q_2 可以组合以形成碳环;

[0023] R_5 和 R_6 各自独立地选自 H ; 卤代; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团,任选用下述中的一个或多个取代: 卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 羟基, 羧基, 羧酰胺基, 氨基, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 二烷基氨基, 或酰基氨基;

[0024] 或

[0025] R_5 和 R_6 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 6 个碳原子的碳环,其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0026] R_7 选自 H ; C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团; 和形成盐的无机阳离子或有机阳离子;

[0027] R_8 各自独立地选自 H 和 (C_1-C_7) 烃基;

[0028] R_9 选自 H 和 $-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7$;

[0029] R_{10} 选自 H , 支化的或未支化的 (C_1-C_6) 烷基, 和 (C_2-C_8) 酰基;

[0030] R_{11} 选自 H , 支化的或未支化的 (C_1-C_6) 烷基, 和 (C_2-C_8) 酰基;

[0031] m 和 n 各自独立地是 0-2;

[0032] z 是 1-2;

[0033] 条件是如果 Q_1 用羟基或 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团取代,其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换,那么 Q_2 不能在 2- 位被溴取代; 和

[0034] 条件是如果 X 是 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$, 那么 Y 是 $-N(-R_1)-$ 。

[0035] 本公开还提供药物组合物, 包含药学上可接受的载体和式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0036] 本公开还提供治疗罹患细胞增殖障碍的个体的方法, 包括向个体给药有效量的至少一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0037] 在特别的实施方式中, 细胞增殖障碍选自癌症, 恶性和良性肿瘤, 血管增殖障碍, 自身免疫障碍, 和纤维化障碍。

[0038] 在特别的实施方式中, 细胞增殖障碍选自新生儿血管瘤病, 继发性进行性多发性硬化, 动脉粥样硬化, 神经纤维瘤病, 节细胞性神经瘤病, 瘢痕疙瘩形成, 骨佩吉特病, 乳腺的纤维囊性疾病, 子宫肌瘤, 阴茎硬结症, 迪皮特朗病, 再狭窄, 良性增殖性乳腺疾病, 良性

前列腺增生, X 连接性淋巴细胞增殖障碍, 移植后淋巴细胞增殖障碍, 黄斑变性, 视网膜病, 增殖性玻璃体视网膜病, 非癌性淋巴细胞增殖障碍, 和癌症。

[0039] 在特别的实施方式中, 细胞增殖障碍是癌症。在某些实施方式中, 癌症选自卵巢癌; 宫颈癌; 乳腺癌; 前列腺癌; 睾丸癌, 肺癌, 肾癌; 结直肠癌; 皮肤癌; 脑癌; 白血病, 包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴样白血病和慢性淋巴样白血病。

[0040] 本公开还提供在患癌症的个体中诱导癌细胞的细胞凋亡的方法, 包括向个体给药有效量的至少一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0041] 在某些实施方式中, 癌细胞肿瘤细胞。在特别的实施方式中, 肿瘤细胞选自卵巢, 宫颈, 乳腺, 前列腺, 睾丸, 肺, 肾, 结直肠, 皮肤和脑肿瘤细胞。

[0042] 在某些实施方式中, 本发明是式 I 化合物或其盐, 用于医疗中。在其它实施方式中, 本发明是式 I 化合物或其盐, 用于治疗细胞增殖障碍。在其它实施方式中, 本发明提供根据式 I 的化合物或其盐用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗细胞增殖障碍。本发明还提供用于治疗细胞增殖障碍的药物, 含有式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0043] 如在本发明中关于公开物质和方法的组合的预想, 在本发明实施方式的一个方面中包括本文公开的组分和 / 或步骤。在又一方面, 本发明的实施方式基本上由本文公开的组分和 / 或步骤组成。在又一方面, 本发明的实施方式由本文公开的组分和 / 或步骤组成。

[0044] 发明详述

[0045] 本发明的化合物和组合物据信选择性地抑制癌细胞的增殖, 和杀死各种肿瘤细胞类型而不杀死 (或更少地杀死) 正常细胞。在普通细胞可以暂时停止生长但不被杀死的浓度, 癌细胞被杀死。

[0046] 本发明化合物据信抑制肿瘤细胞的增殖, 并且对于某些化合物来说诱导细胞死亡。细胞凋亡的诱导导致细胞死亡。据信化合物对宽范围的肿瘤类型有效, 包括但不限于下述: 卵巢癌, 乳腺癌, 前列腺癌, 肺癌, 肾癌, 结直肠癌, 脑癌和白血病。

[0047] 还据信化合物用于治疗非癌细胞增殖障碍, 包括但不限于下述: 新生儿血管瘤病, 继发性进行性多发性硬化, 动脉粥样硬化, 神经纤维瘤病, 节细胞性神经瘤病, 瘢痕疙瘩形成, 骨佩吉特病, 乳腺的纤维囊性疾病, 子宫肌瘤, 阴茎硬结症, 迪皮特朗病, 再狭窄, 良性增殖性乳腺疾病, 良性前列腺增生, X 连接性淋巴细胞增殖障碍, 移植后淋巴细胞增殖障碍, 黄斑变性, 视网膜病, 增殖性玻璃体视网膜病, 非癌性淋巴细胞增殖障碍, 和癌症。

[0048] I. 定义

[0049] 1. 一般

[0050] 如说明书和所附权利要求中所用, 单数形式 “一”、“一个” 和 “一种” 包括复数含义, 除非上下文清楚地另有指明。

[0051] 如本文所用, 术语 “治疗” 和 “处理” 可互换地使用, 并且意指障碍发展的延缓和 / 或将要或期望发展的症状严重性的降低。术语还包括改善现有症状, 预防进一步症状, 和改善或预防症状潜在的代谢性原因。

[0052] 如本文所用, “个体” (如治疗主题中) 意指哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括例如人类; 非人灵长类例如猩猩和猴子; 牛; 马; 绵羊; 和山羊。非哺乳动物包括例如鱼和鸟类。

[0053] 措辞 “有效量”, 在用来描述罹患癌症或其它细胞增殖障碍的个体的治疗时, 是指

抑制癌细胞优选肿瘤细胞的异常生长或增殖,或另选地诱导癌细胞优选肿瘤细胞的细胞凋亡的根据式 I 的化合物的量引起对增殖细胞治疗上有用的和选择性的细胞毒性效果。

[0054] 术语“细胞增殖障碍”意指障碍,其中在多细胞有机体中发生细胞的一个或多个子类的不希望细胞增殖。在某些所述障碍中,有机体以非典型地加速的速率产生细胞。

[0055] 2. 化学

[0056] 在下述段落中,某些定义包括实例。实例期望是示例性的,而非限制。

[0057] 术语“烷基”本身或作为其它取代基的一部分意指,除非另有说明,直链或支化的链烃,具有指定的碳原子数(也即 C_1-C_6 意指 1 至 6 个碳)和包括直链、支化的链或环状基团。实例包括:甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,叔丁基,戊基,新戊基,和己基。最优选的是 (C_1-C_6) 烷基,特别是乙基,甲基和异丙基。

[0058] 术语“烷氧基”单独或与其它术语组合使用意指,除非另有说明,经由氧原子连接至分子其余部分的如前文所定义的烷基,例如甲氧基,乙氧基,1-丙氧基,2-丙氧基(异丙氧基)和更高级的同系物(homologs)和异构体。烷氧基基团的烷基部分能够具有指定的碳原子数,如上文对烷基的定义。优选的是 (C_1-C_3) 烷氧基,特别是乙氧基和甲氧基。

[0059] 术语“羧基”意指 $-C(=O)-O-J$, 其中 J 能够是 H、无机或有机平衡离子,包括碱土金属和与有机碱例如三甲胺形成的季铵离子。例如,羧基包括羧酸 $-(C=O)-OH$ 和金属羧酸盐比如 $-(C=O)-O-Na^+$ 。

[0060] 术语“烷基氨基”意指 $-NH-$ 烷基,优选 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基。

[0061] 术语“酰基氨基”意指 $-NH-(C=O)-$ 烷基,优选 $-NH-(C=O)-(C_1-C_6)$ 烷基。

[0062] 术语“二烷基氨基”意指 $-N[烷基]_2$, 优选 $-N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 。

[0063] 术语“芳酰基氨基”意指 $-NH-(C=O)-$ 芳基。

[0064] 术语“羧酰胺基”意指 $-(C=O)-NH_2$ 。

[0065] 术语“碳环”是指通过组合连接至不同碳原子的取代基形成的环烷烃环。优选, R_4 和 Q_2 能够组合以形成环己基环。

[0066] 术语“卤代”或“卤素”本身或作为其它取代基的一部分意指,除非另有说明,氟,氯,溴,或碘原子。优选,卤素包括氟、氯或溴,更优选氟或氯。

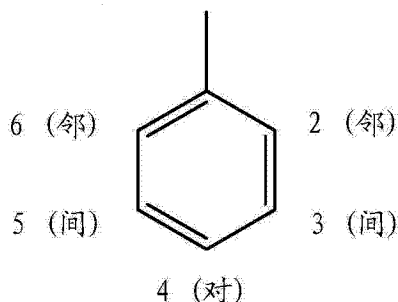
[0067] 术语“芳族”是指具有一个或多个多不饱和环的碳环或杂环,其具有芳族特征(也即具有 $(4n+2)$ 个离域 π (pi) 电子,其中 n 是整数)。

[0068] 术语“芳基”单独或与其它术语组合使用意指,除非另有说明,含有一个或多个环(一般一、二或三个环)的碳环芳族系统,其中所述环可以以悬挂方式连接在一起比如联苯基,或可以稠合比如萘。实例包括苯基;蒽基;和萘基。优选的是苯基和萘基,最优选的是苯基。

[0069] “取代的芳基”意指被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代的如前文所定义的芳基。在某些实施方式中,取代基选自由下述组成的组:卤素,氟;氯;溴;硝基; $-NR_{10}R_{11}$;芳酰基氨基;氰基;羧基;羧酰胺基;三氟甲基; $-O-R_{10}$; $[-N(R_1)-(CH_2)_m-C(R_5)(R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; $[-N(R_9)-(CH_2)_m-C(R_5)(R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团,其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。优选,取代的芳基含有 1 至 3 个选自下述的取代基:甲氧基,羟基,氨基,和氯,和氟,更优选选自氨基,羟基,和甲氧基。

[0070] 在某些实施方式中,在指明取代基位于芳基基团的 2、3、4 或 5 位和 / 或是邻、间或对位取代的,那么芳基基团是如下编号的苯基基团:

[0071]



[0072] 术语“未经取代的芳基”是指不具取代基的如前文所定义的芳基。

[0073] 术语“杂芳基”或“杂芳族”是指具有芳族特征的杂环。多环杂芳基可以包括一个或多个部分饱和的环。杂芳基基团的实例包括:吡啶基,吡嗪基,嘧啶基,特别是 2- 和 4- 嘧啶基,哒嗪基,𫔇唑基 (2-,3-,4-,5-,6- 和 7-),噻吩基,呋喃基,和吡咯基,优选 2-,3- 和 4- 吡啶基。

[0074] 术语“取代的杂芳基”是指被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代的如前文所定义的杂芳基。在某些实施方式中,取代基选自由下述组成的组:氟;氯;溴;硝基;氨基;酰基氨基;芳酰基氨基;氰基;羧基;羧酰胺基;三氟甲基; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; $-OR_{10}$; $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团,其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。优选,取代的杂芳基含有 1 至 3 个选自下述的取代基:甲氧基,羟基,氨基,氯和氟,更优选选自氨基和甲氧基。

[0075] 术语“未经取代的杂芳基”是指不具取代基的如前文所定义的杂芳基。

[0076] 术语“杂环”或“杂环基”或“杂环”本身或作为其它取代基的一部分意指,除非另有说明,未经取代的或取代的、稳定的单环或多环状杂环系统,其由碳原子和至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子组成,并且其中氮和硫杂原子可以任选被氧化,并且氮原子可以任选被季铵化。除非另有说明,杂环系统可以连接在提供稳定结构的任意杂原子或碳原子处。

[0077] 杂环基(非芳族)的实例包括单环基团比如:氮丙啶基,环氧乙烷基,硫杂环丙烷基,氮杂环丁烷基,氧杂环丁烷基,硫杂环丁烷基,吡咯烷基,吡咯啉基,咪唑啉基,吡唑烷基,二氧杂环戊烷基,环丁砜基,2,3- 二氢呋喃基,2,5- 二氢呋喃基,四氢呋喃基,四氢噻吩基(thiophanyl),哌啶基,1,2,3,6- 四氢吡啶基,1,4- 二氢吡啶基,哌嗪基,吗啉基,硫吗啉基,吡喃基,2,3- 二氢吡喃基,四氢吡喃基,1,4- 二噁烷基,1,3- 二噁烷基,高哌嗪基,高哌啶基,1,3- 二氧杂环庚烷基,4,7- 二氢 -1,3- 二氧杂**葎**基和六亚甲基氧基(hexamethyleneoxidyl),优选哌啶基,哌嗪基和吗啉基。

[0078] 多环杂环的实例包括:𫔇唑基,特别是 3-,4-,5-,6- 和 7- 𫔇唑基,𫔇唑啉基,喹啉基,四氢喹啉基,异喹啉基,特别是 1- 和 5- 异喹啉基,1,2,3,4- 四氢异喹啉基,噌啉基,喹喔啉基,特别是 2- 和 5- 喹喔啉基,喹唑啉基,酞嗪基,1,8- 萘啶基,1,4- 苯并二噁烷基,香豆素基,二氢香豆素基,苯并呋喃基,特别是 3-,4-,1,5- 萘啶基,5-,6- 和 7- 苯并呋喃基,2,3- 二氢苯并呋喃基,1,2- 苯并异噻唑基,苯并噻吩基,特别是 3-,4-,5-,6- 和 7- 苯并噻

吩基, 苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 特别是 2- 苯并噻唑基和 5- 苯并噻唑基, 嘌呤基, 苯并咪唑基, 特别是 2- 苯并咪唑基, 苯并三唑基, 硫代黄嘌呤, 咪唑基, 咪啉基, 吡啶基, 吡咯烷士定基 (pyrrolizidinyl) 和八氢 -2H- 喹啉基。

[0079] 杂环基和杂芳基部分的前述列表期望是代表性而非限制性的。

[0080] 术语 “烃基” 是指包含仅氢和碳原子的任意部分, 除非另外明确指出。烃基还能够形成非芳族比如环己烷, 或芳族环比如取代的或未经取代的 (C_6-C_{10}) 芳基基团。优选的烃基基团是 (C_1-C_{12}) 烃基, 更优选的是 (C_1-C_7) 烃基, 和最优选的是苄基和 (C_1-C_6) 烷基。例如, 被氧取代的烃基基团包括醚比如 $-CH_2-O-CH_3$ 。

[0081] 术语 “取代的” 意指原子或原子的基团在该取代基连接至又一基团时替换氢。对于芳基和杂芳基基团, 术语 “取代的” 是指任意水平的取代, 亦即 1、2、3、4 或 5 取代, 只要允许所述取代。取代基独立地选择, 并且取代可以位于任意化学上可接触的位置。

[0082] 在取代基是烷基或烷氧基基团的情况下, 碳链可以是支化、直链或环状的, 优选直链。

[0083] II. 本发明化合物

[0084] 在一个方面, 本发明涉及式 I 化合物或其盐:

[0085] $Q_2-X-Y-CHR_3-CHR_4-Q_{1(I)}$

[0086] 其中:

[0087] Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0088] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0089] Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0090] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-SO_2-OH$; $-O-P(=O)(OR_8)_2$; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0091] 其中 Q_1 和 Q_2 中至少一个用除未经取代的苯基以外的取代基取代;

[0092] X 选自 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH(R_2)-$ 、 $-C(=O)-$ 、和 $-N(-R_1)-$;

[0093] Y 选自 $-N(-R_1)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$;

[0094] R_1 和 R_2 各自独立地选自 H; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0095] R_3 和 R_4 各自独立地选自 H; C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状的手性或非手性烃基基团;

[0096] 或

[0097] R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有3至4个碳原子的碳环,其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 或 $-S-$ 替换以形成杂环,或者 R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有5至6个碳原子的碳环,其中一个或多个碳原子任选地被 $-N(-R_1)-$, $-O-$,或 $-S-$ 替换;

[0098] 或

[0099] R_4 和 Q_2 可以组合以形成碳环;

[0100] R_5 和 R_6 各自独立地选自H;卤代;和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团,任选用下述中的一个或多个取代:卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,羟基,羧基,羧酰胺基,氨基,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)二烷基氨基或酰基氨基;

[0101] 或

[0102] R_5 和 R_6 可以组合以形成饱和或不饱和的具有3至6个碳原子的碳环,其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0103] R_7 选自H;和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团;和形成盐的无机阳离子或有机阳离子;

[0104] R_8 各自独立地选自H和(C_1-C_7)烷基;

[0105] R_9 选自H和 $-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7$;

[0106] R_{10} 选自H,支化的或未支化的(C_1-C_6)烷基,和(C_2-C_8)酰基;

[0107] R_{11} 选自H,支化的或未支化的(C_1-C_6)烷基,和(C_2-C_8)酰基;

[0108] m和n各自独立地是0-2;

[0109] z是1-2;

[0110] 条件是如果 Q_1 是用羟基或 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团取代,其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换,那么 Q_2 不能在2-位被溴取代;和

[0111] 条件是如果X是 $-S-$, $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$,那么Y是 $-N(-R_1)-$ 。

[0112] 在某些实施方式中,式I化合物的盐是药学上可接受的盐。

[0113] 在某些实施方式中, Q_1 是取代的苯基并且在至少4-位被取代。在某些实施方式中, Q_1 是二取代的苯基并且在2-和4-位被取代。在某些实施方式中, Q_1 是三取代的苯基并且在2-、4-和6-位被取代。

[0114] 在某些实施方式中, Q_2 是取代的苯基并且在至少4-位被取代。在某些实施方式中, Q_2 是二取代的苯基并且在3-和4-位被取代。

[0115] 本发明的又一具体实施方式包含式I化合物或其盐,其中 R_3 是H和 R_4 是H。

[0116] 本发明的又一具体实施方式包含式I化合物或其盐,其中 Q_1 是取代的或未经取代的芳基,其中多至5个取代基选自氟;氯;溴;硝基; $-NR_{10}R_{11}$;芳酰基氨基;氰基;羧基;羧酰胺基;三氟甲基; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$;和 $-O-R_{10}$ 。本发明的又一具体实施方式包含式I化合物或其盐,其中 Q_1 是取代的或未经取代的杂芳基,其中多至5个取代基选自氟;氯;溴;硝基; $-NR_{10}R_{11}$;芳酰基氨基;氰基;羧基;羧酰胺基;三氟甲基; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$;和 $-O-R_{10}$ 。

[0117] 本发明的又一具体实施方式包含式I化合物或其盐,其中 Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基,其中多至5个取代基选自硝基; $-NR_{10}R_{11}$;芳酰

基氨基；氰基；羧基；羧酰胺基；三氟甲基； $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ ；和 $-O-R_{10}$ 。

[0118] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 Q_1 选自取代的或未经取代的芳基，其中多至 5 个取代基选自氟；氯；溴； (C_1-C_3) 烷氧基；硝基； $-NR_{10}R_{11}$ ；和 $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ 。

[0119] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 Q_1 是取代的芳基，其中多至 5 氟取代基。

[0120] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 Q_1 是取代的芳基，具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基。在 (C_1-C_3) 烷氧基取代的某些实施方式中，芳基是苯基，和苯基在至少 4- 位用 (C_1-C_3) 烷氧基取代。在某些实施方式中，苯基在 2-、4- 和 6- 位用 (C_1-C_3) 烷氧基三取代。

[0121] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 Q_1 选自取代的或未经取代的芳基，其中多至 5 个取代基选自 (C_1-C_3) 烷氧基；和羧基。

[0122] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 Q_1 选自取代的或未经取代的芳基，其中多至 5 个取代基选自 (C_1-C_3) 烷氧基；和 $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ 。

[0123] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基，其中多至 5 个取代基选自：

[0124] 氟；氯；溴；硝基； $-NR_{10}R_{11}$ ；芳酰基氨基；氰基；羧基；羧酰胺基；三氟甲基； $-O-R_{10}$ ； $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ ；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团，其中烃基基团的一个或两个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0125] 在某些实施方式中， Q_1 是取代的芳基，其上的 1、2、3、4 或 5 个取代基是芳基和 / 或杂芳基。

[0126] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 Q_2 是取代的或未经取代的芳基，其中多至 5 个取代基选自氟；氯；溴；硝基； $-NR_{10}R_{11}$ ；芳酰基氨基；氰基；羧基；羧酰胺基；三氟甲基； $-O-SO_2-OH$ ； $-O-P(=O)(OR_8)_2$ ； $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ ；和 $-O-R_{10}$ 。

[0127] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 Q_2 是取代的或未经取代的杂芳基，其中多至 5 个取代基选自氟；氯；溴；硝基； $-NR_{10}R_{11}$ ；芳酰基氨基；氰基；羧基；羧酰胺基；三氟甲基； $-O-SO_2-OH$ ； $-O-P(=O)(OR_8)_2$ ； $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ ；和 $-O-R_{10}$ 。

[0128] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 Q_2 是取代的或未经取代的杂芳基，其中多至 5 个取代基选自氟；氯；硝基； $-NR_{10}R_{11}$ ；芳酰基氨基；氰基；羧基；羧酰胺基；三氟甲基； $-O-SO_2-OH$ ； $-O-P(=O)(OR_8)_2$ ； $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ ；和 $-O-R_{10}$ 。

[0129] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基，其中多至 5 个取代基选自硝基； $-NR_{10}R_{11}$ ；芳酰基氨基；氰基；羧基；羧酰胺基；三氟甲基； $-O-SO_2-OH$ ； $-O-P(=O)(OR_8)_2$ ； $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ ；和 $-O-R_{10}$ 。

$_{\text{m}}-\text{C}(-\text{R}_5)(-\text{R}_6)-(\text{CH}_2)_{\text{n}}-\text{COOR}_7]_{\text{z}}$;和 $-\text{O}-\text{R}_{10}$ 。

[0130] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Q_2 选自取代的或未经取代的芳基,其中多至 5 个取代基选自氯; (C_1-C_3) 烷氧基;硝基; $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;羟基; $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{OH}$; $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_8)_2$;和 $[-\text{N}(-\text{R}_9)-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{C}(-\text{R}_5)(-\text{R}_6)-(\text{CH}_2)_{\text{n}}-\text{COOR}_7]_{\text{z}}$ 。

[0131] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Q_2 选自取代的或未经取代的芳基,其中多至 5 个取代基选自氟; (C_1-C_3) 烷氧基;氰基;羧基;羧酰胺基;和羟基。

[0132] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Q_2 选自取代的或未经取代的芳基,其中多至 5 个取代基选自 (C_1-C_3) 烷氧基和氯。

[0133] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Q_2 选自取代的或未经取代的芳基,其中多至 5 个取代基选自 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;和羟基。

[0134] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Q_2 选自:取代的或未经取代的芳基,其中多至 5 个取代基选自 (C_1-C_3) 烷氧基;和 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 。

[0135] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Q_2 选自:取代的或未经取代的芳基,其中多至 5 个取代基选自 (C_1-C_3) 烷氧基;和 $[-\text{N}(-\text{R}_9)-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{C}(-\text{R}_5)(-\text{R}_6)-(\text{CH}_2)_{\text{n}}-\text{COOR}_7]_{\text{z}}$ 。

[0136] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Q_2 选自取代的或未经取代的芳基,其中多至 5 个取代基选自 (C_1-C_3) 烷氧基;和羟基。

[0137] 在定义 Q_2 的前述实施方式任意种中,在优选子实施方式中 Q_2 是取代的苯基,其中取代基在至少 4- 位。在某些实施方式中, Q_2 是二取代的苯基并且在 3- 和 4- 位被取代。

[0138] 在某些实施方式中, Q_2 是取代的芳基,其上 1、2、3、4 或 5 个取代基是芳基和 / 或杂芳基。

[0139] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 X 选自 $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{CH}(\text{R}_2)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, 和 $-\text{N}(-\text{R}_1)-$ 。

[0140] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 X 是 $-\text{CH}(\text{R}_2)-$ 。

[0141] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 X 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

[0142] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 X 是 $-\text{N}(-\text{R}_1)-$ 。

[0143] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 X 是 $-\text{S}-$ 。

[0144] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 X 是 $-\text{S}(=\text{O})-$ 。

[0145] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 X 是 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 。

[0146] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Y 是 $-\text{N}(-\text{R}_1)-$ 。

[0147] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Y 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

[0148] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Y 是 $-\text{S}-$ 。

[0149] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Y 是 $-\text{S}(=\text{O})-$ 。

[0150] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 Y 是 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 。

[0151] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 X 是 $-\text{CH}(\text{R}_2)-$ 或 $-\text{N}(-\text{R}_1)-$;和 Y 是 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 。

[0152] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 X 是 $-\text{N}(-\text{R}_1)-$;和 Y 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

[0153] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐,其中 X 是 $-\text{N}(-\text{R}_1)-$;和 Y

是 $-S(=O)_2-$ 。

[0154] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_1 选自 H 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0155] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_1 选自 H 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0156] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_1 选自 H 和 C_1-C_{10} 饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0157] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_1 是 H。

[0158] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_1 选自 H 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的一个或两个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0159] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_2 选自 H 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0160] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_2 选自 H 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0161] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_2 选自 H 和 C_1-C_{10} 饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0162] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_2 是 H。

[0163] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_2 选自 H 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的一个或两个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0164] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_3 选自 H; C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状的手性或非手性烃基基团。

[0165] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_3 选自 H; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状的手性或非手性烃基基团。

[0166] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_3 选自 H; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0167] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_3 是 H。

[0168] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_3 选自 H; C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的一个或两个碳原

子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状的手性或非手性烃基基团。

[0169] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_4 选自 H； C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团，其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状的手性或非手性烃基基团。

[0170] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_4 选自 H；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状的手性或非手性烃基基团。

[0171] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_4 选自 H；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团，其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0172] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_4 是 H。

[0173] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_4 选自 H； C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团，其中烃基基团的一个或两个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状的手性或非手性烃基基团。

[0174] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 4 个碳原子的碳环，其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 或 $-S-$ 替换以形成杂环，或者 R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 5 至 6 个碳原子的碳环，其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0175] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 4 个碳原子的碳环，其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 或 $-S-$ 替换以形成杂环。在子实施方式中，一个或两个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 或 $-S-$ 替换以形成杂环。

[0176] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 5 至 6 个碳原子的碳环，其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0177] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_4 和 Q_2 组合以形成碳环。

[0178] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_5 选自 H；卤代；和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团，任选用下述中的一个或多个取代：卤素， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基，羟基，羧基，羧酰胺基，氨基， (C_1-C_3) 二烷基氨基，或酰基氨基。

[0179] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_5 是 H。

[0180] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_5 是卤代。

[0181] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐，其中 R_5 是 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团，任选用下述中的一个或多个取代：卤素， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基，羟基，羧基，羧酰胺基，氨基， (C_1-C_3) 二烷基氨基，或酰基氨基。

[0182] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_5 是 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团。

[0183] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_5 是 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团用卤素取代。

[0184] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_5 是含有氮原子的 (C_1-C_5) 杂环基环。

[0185] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_6 选自 H ; 卤代 ; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 任选用下述中的一个或多个取代 : 卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 羟基, 羧基, 羧酰胺基, 氨基, (C_1-C_3) 二烷基氨基, 或酰基氨基。

[0186] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_6 是 H。

[0187] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_6 是卤代。

[0188] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_6 是 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 任选用下述中的一个或多个取代 : 卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 羟基, 羧基, 羧酰胺基, 氨基, (C_1-C_3) 二烷基氨基, 或酰基氨基。

[0189] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_6 是 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团。

[0190] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_6 是 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团用卤素取代。

[0191] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_6 是含有一个 (on) 氮原子的 (C_1-C_5) 杂环基环。

[0192] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_5 和 R_6 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 6 个碳原子的碳环, 其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。在子实施方式中, 一个或两个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 或 $-S-$ 替换以形成杂环。

[0193] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_5 和 R_6 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 6 个碳原子的碳环。

[0194] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_7 选自 H ; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团 ; 和以形成盐的无机阳离子或有机阳离子。

[0195] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_7 是 H。

[0196] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_7 是 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团。

[0197] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_7 是形成盐的无机阳离子。

[0198] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_7 是形成盐的 Na^+ 。

[0199] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_7 是形成盐的有机阳离子。

[0200] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_8 是 H。

[0201] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_8 是 (C_1-C_7) 烷基。

[0202] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_9 是 $-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7$ 。

[0203] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 R_9 是 $-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7$ 和 z 是 1。

[0204] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 m 是 0、1 或 2。

[0205] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 n 是 0、1 或 2。

[0206] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 其中 z 是 1 或 2。

[0207] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 如果 Q_1 是用羟基或烷氧基取代, 那么 Q_2 不能在 2- 位被溴取代。

[0208] 本发明的又一具体实施方式包含式 I 化合物或其盐, 如果 X 是 $-S-$, $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$, 那么 Y 是 $-N(-R_1)-$ 。

[0209] 在一个方面, 本发明是式 I 化合物或其盐:

[0210] $Q_2-X-Y-CHR_3-CHR_4-Q_{1(I)}$

[0211] 其中:

[0212] Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0213] 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0214] Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0215] 氯; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-SO_2-OH$; $-O-P(=O)(OR_8)_2$; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0216] 其中 Q_1 和 Q_2 中至少一个是取代的;

[0217] X 选自 $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-CH(R_2)-$, $-C(=O)-$ 和 $-N(-R_1)-$;

[0218] Y 选自 $-N(-R_1)-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$;

[0219] R_1 和 R_2 各自独立地选自 H 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0220] R_3 和 R_4 各自独立地选自 H; C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状的手性或非手性烃基基团;

[0221] 或

[0222] R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 4 个碳原子的碳环, 其中

一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 或 $-S-$ 替换以形成杂环, 或者 R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 5 至 6 个碳原子的碳环, 其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0223] 或

[0224] R_4 和 Q_2 可以组合以形成碳环;

[0225] R_5 和 R_6 各自独立地选自 H; 卤代; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 任选用下述中的一个或多个取代: 卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 羟基, 羧基, 羧酰胺基, 氨基, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 二烷基氨基, 或酰基氨基;

[0226] 或

[0227] R_5 和 R_6 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 6 个碳原子的碳环, 其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0228] R_7 选自 H; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团; 和形成盐的无机阳离子或有机阳离子;

[0229] R_8 各自独立地选自 H 和 (C_1-C_7) 烃基;

[0230] R_9 选自 H 和 $-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7$;

[0231] R_{10} 选自 H, 支化的或未支化的 (C_1-C_6) 烷基, 和 (C_2-C_8) 酰基;

[0232] R_{11} 选自 H, 支化的或未支化的 (C_1-C_6) 烷基, 和 (C_2-C_8) 酰基;

[0233] m 和 n 各自独立地是 0-2;

[0234] z 是 1-2; 和

[0235] 条件是如果 X 是 $-S-$, $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$, 那么 Y 是 $-N(-R_1)-$ 。

[0236] 在一个方面, 本发明是式 I 化合物或其盐:

[0237] $Q_2-X-Y-CHR_3-CHR_4-Q_{1(I)}$

[0238] 其中:

[0239] Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0240] 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0241] Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0242] 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-SO_2-OH$; $-O-P(=O)(OR_8)_2$; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0243] 其中 Q_1 和 Q_2 中至少一个是取代的;

[0244] X 选自: $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-CH(R_2)-$, $-C(=O)-$, 和 $-N(-R_1)-$;

[0245] Y 选自: $-N(-R_1)-$, 和 $-C(=O)-$;

[0246] R_1 和 R_2 各自独立地选自 H 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的

手性或非手性烃基基团,其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0247] R_3 和 R_4 各自独立地选自 H ; C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、无环的手性或非手性烃基基团,其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状的手性或非手性烃基基团;

[0248] 或

[0249] R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 4 个碳原子的碳环,其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 或 $-S-$ 替换以形成杂环,或者 R_3 和 R_4 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 5 至 6 个碳原子的碳环,其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0250] 或

[0251] R_4 和 Q_2 可以组合以形成碳环;

[0252] R_5 和 R_6 各自独立地选自 H ; 卤代; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团,任选用下述中的一个或多个取代: 卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 羟基, 羧基, 羧酰胺基, 氨基, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 二烷基氨基, 或酰基氨基;

[0253] 或

[0254] R_5 和 R_6 可以组合以形成饱和或不饱和的具有 3 至 6 个碳原子的碳环,其中一个或多个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0255] R_7 选自 H ; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团; 和形成盐的无机阳离子或有机阳离子;

[0256] R_8 各自独立地选自 H 和 (C_1-C_7) 烃基;

[0257] R_9 选自 H 和 $-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7$;

[0258] R_{10} 选自 H , 支化的或未支化的 (C_1-C_6) 烷基, 和 (C_2-C_8) 酰基;

[0259] R_{11} 选自 H , 支化的或未支化的 (C_1-C_6) 烷基, 和 (C_2-C_8) 酰基;

[0260] m 和 n 各自独立地是 0-2; 和

[0261] z 是 1-2。

[0262] 在一个方面, 本发明是式 I 化合物或其盐, 其中:

[0263] Q_1 是取代的苯基, 其中多至 5 个取代基选自氟; (C_1-C_3) 烷氧基; 和羧基;

[0264] Q_2 是取代的苯基, 其中多至 5 个取代基选自氯; $-NR_{10}R_{11}$; 羧基; $-O-R_{10}$; 和 $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$;

[0265] 其中 Q_1 和 Q_2 中至少一个是取代的;

[0266] X 选自 $-CH(R_2)-$ 和 $-N(-R_1)-$;

[0267] Y 选自 $-C(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$;

[0268] R_1 是 H ;

[0269] R_2 是 H ;

[0270] R_3 和 R_4 是各 H ;

[0271] R_5 和 R_6 各自独立地选自 H ; C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团,任选用溴、氯或氮原子取代;

[0272] R_7 选自 H ; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性

烃基基团；和形成盐的无机阳离子或有机阳离子；

[0273] R_8 选自 H 和 (C_1-C_7) 烃基；

[0274] R_9 选自 H 和 $-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7$ ；

[0275] m 和 n 各自独立地是 0-2；

[0276] z 是 1-2。

[0277] 在本发明前述方面的优选实施方式中， Q_1 和 Q_2 定义如下。 Q_1 是苯基，在至少 4- 位被氟、 (C_1-C_3) 烷氧基或羧基取代。在某些实施方式中，4- 位取代基是 (C_1-C_3) 烷氧基。在某些实施方式中，苯基在 2-、4- 和 6- 位被 (C_1-C_3) 烷氧基、最优选甲氧基取代。 Q_2 是苯基，其在至少 4- 位被氯； $-NR_{10}R_{11}$ ；羧基； $-O-R_{10}$ ；和 $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ 取代。在某些实施方式中，4- 位取代基选自 $NR_{10}R_{11}$ ， $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ 和 $-O-R_{10}$ ，优选 $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ 基团包含 $-NHCH_2COOH$ 和 $-NHCH_2COOCH_3$ 和优选 $-O-R_{10}$ 基团包含 $-OH$ 和 (C_1-C_3) 烷氧基、最优选甲氧基。在某些实施方式中， Q_2 是二取代的苯基，在 4- 位被 $NR_{10}R_{11}$ ， $-O-R_{10}$ 或 $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ 取代和在 3- 位被 $NR_{10}R_{11}$ ，羧基， $-O-R_{10}$ 或 $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ 取代。在所述 3-, 4- 二取代的苯基的特别实施方式中，4- 位取代基是 $-O-R_{10}$ 而 3- 位取代基是 $NR_{10}R_{11}$ ， $-O-R_{10}$ 或 $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$ 。

[0278] 在一个方面，式 I 化合物是：

[0279] 4- 氯苄基 -4- 氟苯乙基硫烷；

[0280] 1- 氯 -4-(((4- 氟苯乙基) 磺酰基) 甲基) 苯；

[0281] 2- 甲氧基 -5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基) 苯胺；

[0282] 2-((2- 甲氧基 -5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 磺酰基) 乙基) 苯基) 氨基) 乙酸；

[0283] 2- 甲氧基 -5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基) 苯酚；

[0284] 4-(2-((4- 氯苄基) 磺酰基) 乙基) 苯甲酸；

[0285] N -(3- 氨基 -4- 甲氧基苯基) -3-(2, 4, 6- 三甲氧基苯基) 丙酰胺；

[0286] 2-((2- 甲氧基 -5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) 乙酸甲酯；

[0287] 2, 2'-((2- 甲氧基 -5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氮烷二基) 二乙酸二甲酯；

[0288] 2-((2- 甲氧基 -5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) 乙酸；

[0289] 2-((2- 甲氧基 -5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) 丙酸；

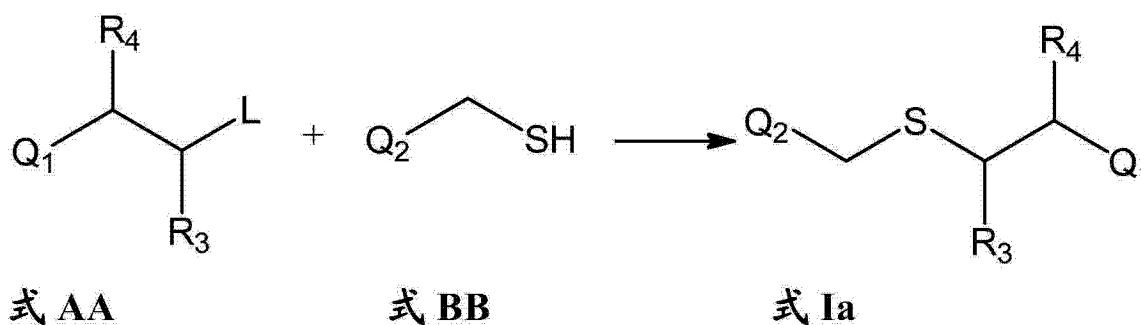
[0290] 2-((2- 甲氧基 -5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) -2- 甲基丙酸；

[0291] 2-((2- 甲氧基 -5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) -2- 苯乙酸；

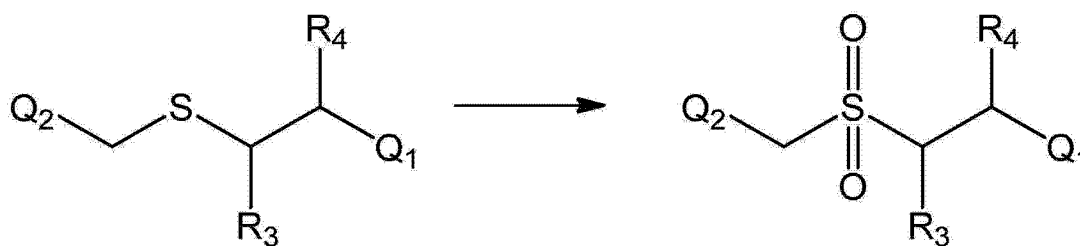
[0292] 2-(4- 氟苄基) -2-((2- 甲氧基 -5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) 乙酸；

- [0293] 2-(4-氯苯基)-2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸;
- [0294] 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)-3-苯基丙酸;
- [0295] 2-环丙基-2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸;
- [0296] 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)-2-(1H-吡咯-3-基)乙酸;
- [0297] N-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烷磺酰胺;
- [0298] 1,3,5-三甲氧基-2-((2-((4-甲氧基苄基)磺酰基)乙基)苯);
- [0299] N-(4-甲氧基苯乙基)-4-甲基苯磺酰胺;
- [0300] 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)-3-硝基苯磺酰胺;
- [0301] 3-氨基-4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0302] 4-甲氧基-3-硝基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0303] 3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0304] 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0305] 4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0306] 4-甲基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0307] 4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
- [0308] 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
- [0309] 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)-3-硝基苯甲酰胺;
- [0310] 3-氨基-4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
- [0311] 4-甲氧基-3-硝基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
- [0312] 3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
- [0313] 2-(4-甲氧基苯基)-N-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烷磺酰胺;
- [0314] 4-(((3,4-二甲氧基苯乙基)硫基)甲基)-2-甲氧基苯酚;
- [0315] 4-(((3,4-二甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)-2-甲氧基苯酚;
- [0316] N-(4-甲氧基苯乙基)-4-甲基苯磺酰胺;
- [0317] 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)-3-硝基苯磺酰胺;
- [0318] 3-氨基-4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0319] 4-甲氧基-3-硝基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0320] 3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0321] 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0322] 4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0323] 4-甲基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺;
- [0324] 4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
- [0325] 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;
- [0326] 4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)-3-硝基苯甲酰胺;
- [0327] 3-氨基-4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯甲酰胺;

- [0328] 4-甲氧基-3-硝基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺；
- [0329] 3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺；
- [0330] 2-(4-甲氧基苯基)-N-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烷磺酰胺；
- [0331] 4-(((3,4-二甲氧基苯乙基)硫基)甲基)-2-甲氧基苯酚；
- [0332] 4-(((3,4-二甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)-2-甲氧基苯酚；
- [0333] 或其盐。
- [0334] 特别优选的化合物包括下述及其药学上可接受的盐：
- [0335] 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸；
- [0336] 4-(2-((4-氯苄基)磺酰基)乙基)苯甲酸；
- [0337] 3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺；和
- [0338] 3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺。
- [0339] 优选的盐包括，例如钠盐。优选的钠盐是 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸钠。
- [0340] III. 制备本发明化合物和用于合成本发明化合物的中间体的方法
- [0341] 本文提供制备根据式 I 的化合物的方法，用于制备所述化合物的中间体，和制备所述中间体的方法。
- [0342] 本文公开产生式 I 实施方式的方法，其中式 I 实施方式确认为式 Ia，式 Ib，式 Ic，式 Id，式 Ie，式 If，式 Ig，式 Ih 和式 Ii。在下述式和方案中，除非另有指定， Q_1 ， Q_2 ，X，Y， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_5 ， R_6 ， R_7 ， R_8 ， R_9 ，m，n 和 z 如前文对式 I 所定义。
- [0343] 在实施方式中，提供用于制备式 Ia 化合物或其盐的方法，其中式 Ia 是式 I 硫化物化合物。所述方法包括：
- [0344] 将式 AA 化合物与式 BB 化合物反应，产生在反应混合物中的式 Ia 化合物：
- [0345]



- [0346] 其中 Q_1 ， Q_2 ， R_3 和 R_4 如前文所定义；L 是选自 Cl、Br 和 I 的离去基团；和任选地，从反应混合物分离式 Ia 化合物或其盐。
- [0347] 在实施方式中，前述反应在碱存在下发生。
- [0348] 在实施方式中，提供制备式 Ib 化合物或其盐的方法，其中式 Ib 是式 I 碲化合物。所述方法包括：
- [0349] 氧化式 Ia 化合物，产生在反应混合物中的式 Ib 化合物，
- [0350]



式 Ia

式 Ib

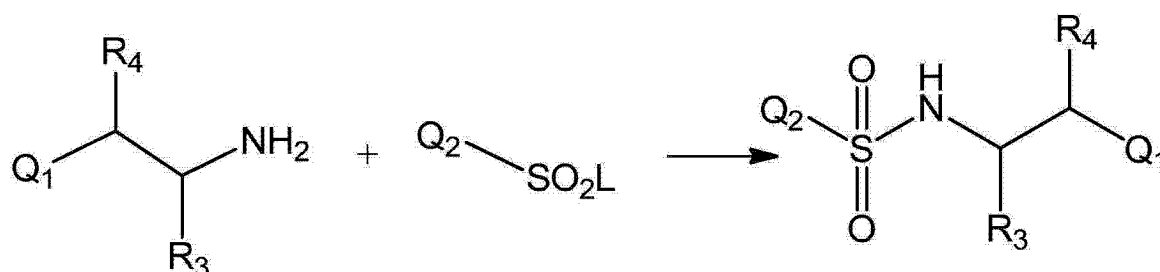
[0351] 其中 Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义 ; 和任选地, 从反应混合物分离式 Ib 化合物或其盐。

[0352] 在实施方式中, 前述反应在酸和过氧化物存在下发生。

[0353] 在实施方式中, 提供制备式 Ic 化合物或其盐的方法, 其中式 Ic 是式 I 磺酰胺化合物。所述方法包括下述反应步骤:

[0354] 将式 CC 化合物与式 DD 化合物反应, 产生在反应混合物中的式 Ic 化合物,

[0355]



[0356]

式 CC

式 DD

式 Ic

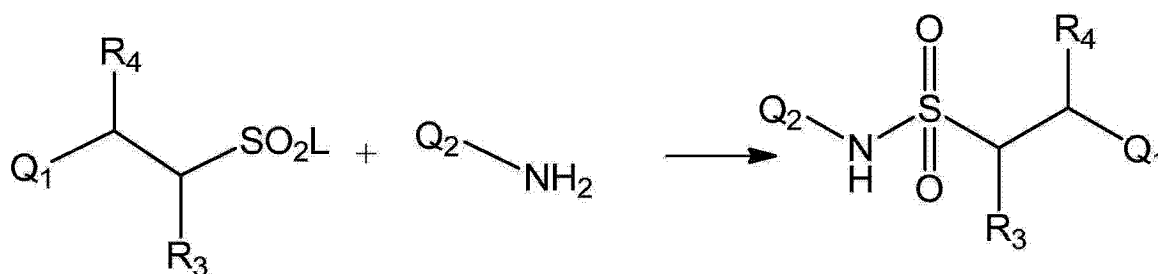
[0357] 其中 Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义 ; 和任选地, 从反应混合物分离式 Ic 化合物或其盐。

[0358] 在实施方式中, 前述反应在碱存在下发生。

[0359] 在实施方式中, 提供制备式 Id 化合物或其盐的方法, 其中式 Id 是式 I 磺酰胺化合物。所述方法包括下述反应步骤:

[0360] 将式 EE 化合物与式 FF 化合物反应, 产生在反应混合物中的式 Id 化合物,

[0361]



式 EE

式 FF

式 Id

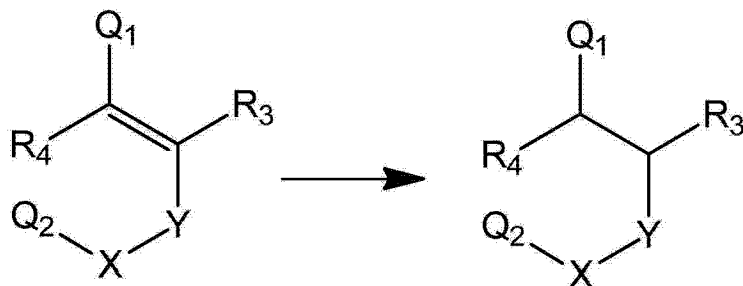
[0362] 其中 Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义 ; 和任选地, 从反应混合物分离式 Id 化合物或其

盐。

[0363] 在实施方式中,提供制备式 If 化合物或其盐的方法,其中式 If 是式 I 的子类。所述方法包括下述反应步骤:

[0364] 还原式 Ie 化合物,产生在反应混合物中的式 If 化合物,

[0365]



式 Ie

式 If

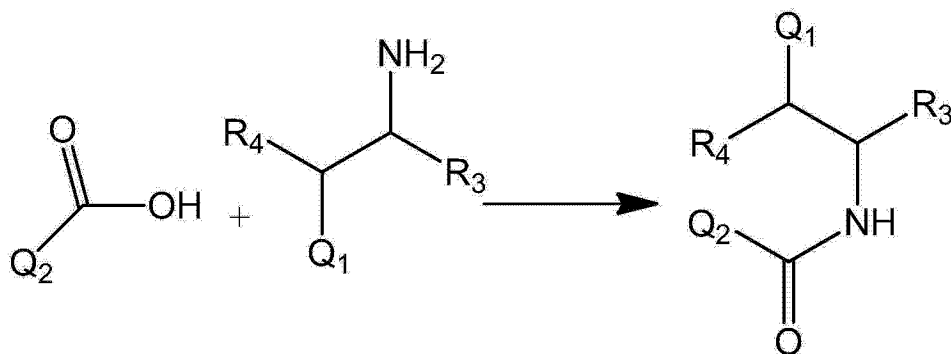
[0366] 其中 X, Y, Q₁, Q₂, R₃和 R₄如前文所定义;和任选地,从反应混合物分离式 If 化合物或其盐。

[0367] 在实施方式中,前述反应在铂、铑、拉尼镍或钯催化剂、优选钯催化剂存在下发生。

[0368] 在实施方式中,提供制备式 Ig 化合物或其盐的方法,其中式 Ig 是式 I 酰胺化合物。所述方法包括下述反应步骤:

[0369] 将式 GG 化合物与式 HH 化合物反应,产生在反应混合物中的式 Ig 化合物,

[0370]



式 GG

式 HH

式 Ig

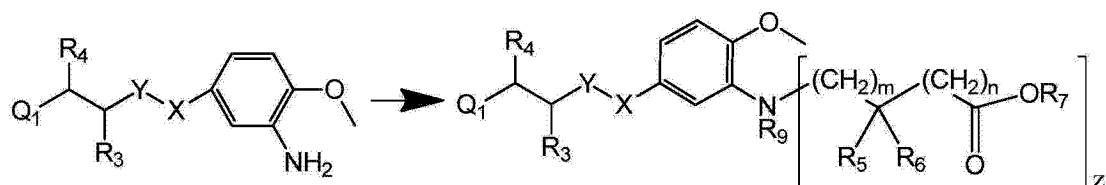
[0371] 其中 Q₁, Q₂, R₃和 R₄如前文所定义;和任选地,从反应混合物分离式 Ig 化合物或其盐。

[0372] 在实施方式中,前述反应在碳二亚胺存在下发生。

[0373] 在实施方式中,提供制备式 Ii 或其盐的方法,其中式 Ii 是式 I 化合物的子类。所述方法包括下述反应步骤:

[0374] 反应式 Ih 化合物,产生在反应混合物中的式 Ii 化合物,

[0375]



式 Ih

式 Ii

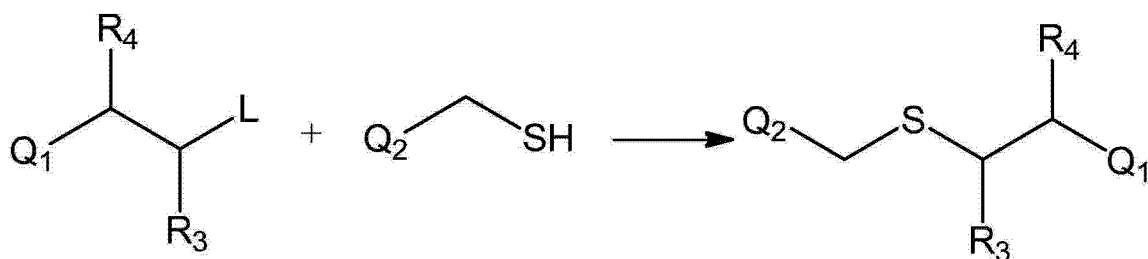
[0376] 其中 X, Y, Q_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , 和 R_9 , m, n 和 z 如前文所定义, 和任选地, 其中 R_7 不是 H, 然后能够进行第二反应以将 R_7 转化为 H。从前述反应, 式 Ii 化合物或其盐可以自反应混合物分离出来。

[0377] 在下述段落中, 更详细地讨论产生式 I 实施方式的方法, 以及优选实施方式和反应详细条件。式 I 的实施方式确认为式 Ia, 式 Ib, 式 Ic, 式 Id, 式 Ie, 式 If, 式 Ig, 式 Ih 和式 Ii。

[0378] 在实施方式中, 还提供制备式 Ia 或其盐的详细方法, 其中式 Ia 是式 I 硫化物化合物。

[0379] 方案 Ia

[0380]



式 AA

式 BB

式 Ia

[0381] 在方案 Ia 中, Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义; 和 L 是选自 Cl, Br 和 I 的离去基团。

[0382] 方案 Ia 中方法的具体实施方式包括那些, 其中:

[0383] R_3 是 H;

[0384] R_4 是 H;

[0385] Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0386] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-OR_{10}$; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换; 和

[0387] Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0388] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-SO_2-OH$; $-O-P(=O)(OR_8)_2$; $-OR_{10}$; $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

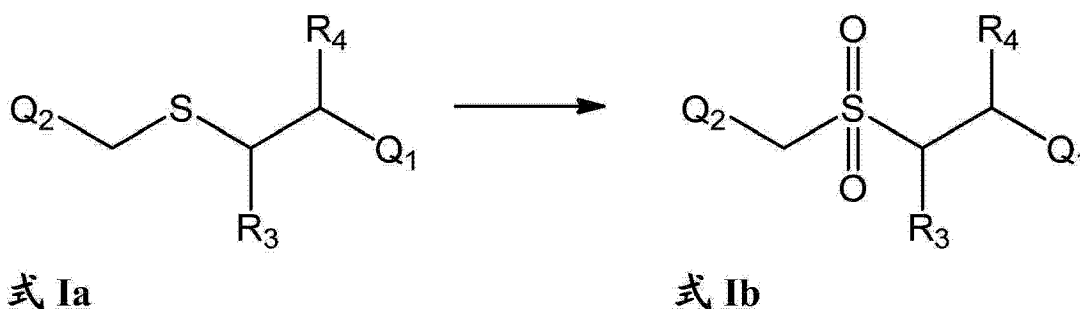
[0389] 在方案 Ia 的又一实施方式中, R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是 F; 和 Q_2 是 Cl。

[0390] 方案 Ia 中的反应能够在碱催化剂或试剂存在下实现。优选, 碱是 K_2CO_3 或 NaOH 中的至少一种。方案 Ia 中的反应优选在适当溶剂、优选甲醇中进行。方案 Ia 中的反应一般在 20°C 至溶剂回流温度的温度进行, 其一般是约 $50-100^\circ\text{C}$ 。方案 Ia 中反应期间的温度优选是室温, 持续 3 小时。反应优选在惰性气氛、比如氮气下发生。

[0391] 在实施方式中, 还提供制备式 Ib 或其盐的详细方法, 其中式 Ib 是式 I 砷化合物。

[0392] 方案 Ib

[0393]



[0394] 在方案 Ib 中, Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义。

[0395] 方案 Ib 方法的具体实施方式包括那些, 其中:

[0396] R_3 是 H; R_4 是 H; 和 Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0397] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换; 和

[0398] Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0399] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-SO_2-OH$; $-O-P(=O)(OR_8)_2$; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

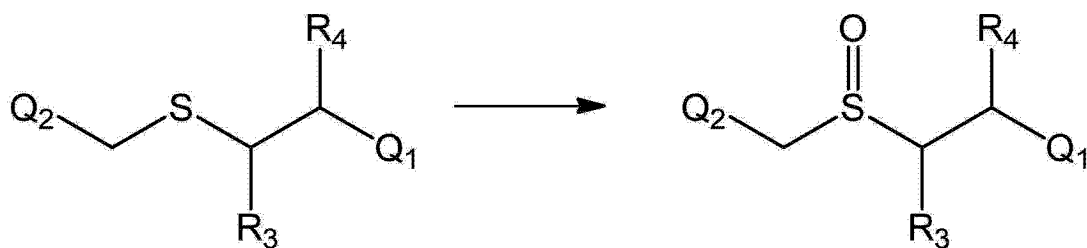
[0400] 在方案 Ib 的又一实施方式中, R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是 F; 和 Q_2 是 Cl。

[0401] 方案 Ib 中的反应能够在酸如冰乙酸、和过氧化物比如过氧化氢存在下进行。方案 Ib 中的反应优选在适当溶剂中进行, 但是能够在液体酸中进行而不加入溶剂。方案 Ib 中的反应一般在环境条件下进行。方案 Ib 中的反应优选在室温下在惰性气氛下进行 24 小时。

[0402] 在又一实施方式中, 过氧化物是间-氯过氧苯甲酸 (mCPBA), 其可以选择性氧化硫化物以形成亚砷, 如方案 Ib-2 所示。

[0403] 方案 Ib-2

[0404]



式 Ia

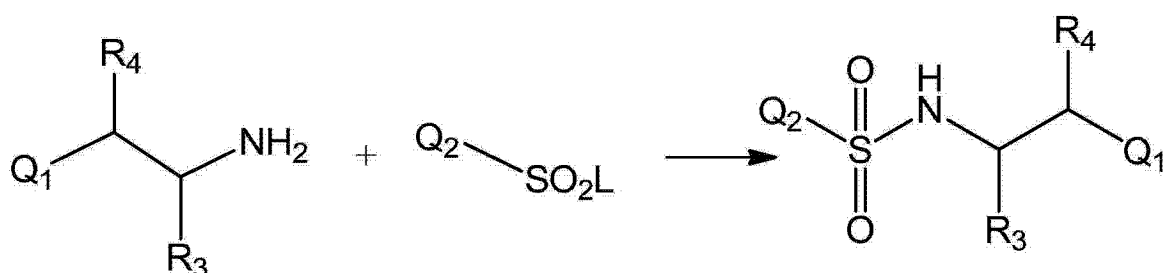
式 Ib-2

[0405] 在方案 Ib 中, Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义。

[0406] 在实施方式中, 还提供制备式 Ic 或其盐的详细方法, 其中式 Ic 是式 I 磺酰胺化合物。

[0407] 方案 Ic

[0408]



式 CC

式 DD

式 Ic

[0409] 在方案 Ic 中, Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义, 和 L 是选自 Cl、Br 和 I 的离去基团。

[0410] 方案 Ic 中方法的具体实施方式包括那些, 其中:

[0411] R_3 是 H; R_4 是 H; 和 Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0412] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换; 和

[0413] Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0414] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-SO_2-OH$; $-O-P(=O)(OR_8)_2$; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

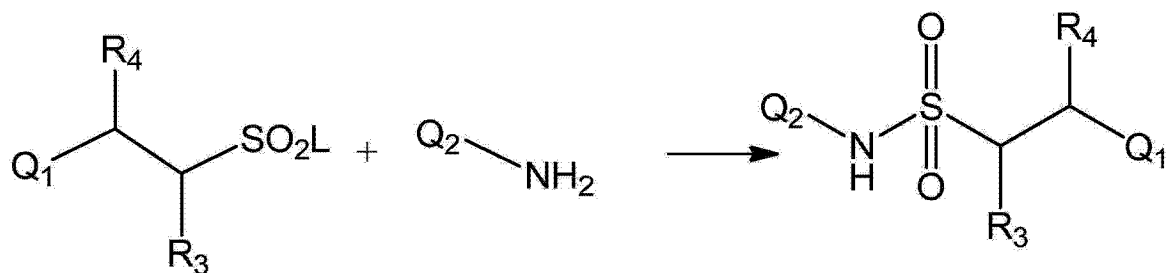
[0415] 方案 Ic 中的反应能够在碱催化剂或试剂存在下实现。优选, 碱是吡啶或 Et_3N 中至少一种。方案 Ic 中的反应优选在适当溶剂、优选无水丙酮或二氯甲烷中进行。方案 Ic 中的反应一般在室温至溶剂回流温度的温度进行, 其一般是约 $50-100^\circ C$ 。在方案 Ic 中的反应期间的温度优选是室温, 持续 3 小时。反应优选发生在惰性气氛比如氮气下。

[0416] 在实施方式中, 还提供制备式 Id 或其盐的详细方法, 其中式 Id 是式 I 磺酰胺化合

物。

[0417] 方案 Id

[0418]



式 EE

式 FF

式 Id

[0419] 在方案 Id 中, Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义和 L 是选自 Cl, Br 和 I 的离去基团。

[0420] 方案 Id 中方法的具体实施方式包括那些, 其中:

[0421] R_3 是 H; R_4 是 H; 和 Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0422] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换; 和

[0423] Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

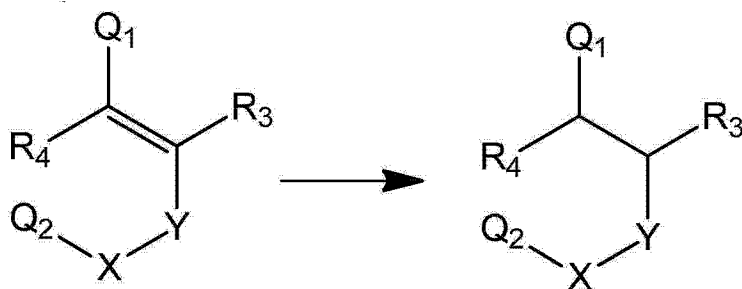
[0424] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-SO_2-OH$; $-O-P(=O)(OR_8)_2$; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。

[0425] 方案 Id 中的反应能够在碱催化剂或试剂存在下实现。优选, 碱是吡啶、 K_2CO_3 或 NaOH 中至少一种。方案 Id 中的反应优选在适当溶剂、优选无水丙酮中进行。方案 Id 中的反应一般在 $20^\circ C$ 至溶剂回流温度的温度进行, 其一般是约 $50-100^\circ C$ 。在方案 Id 中的反应期间的温度优选是室温, 持续 3 小时。反应优选在惰性气氛比如氮气下发生。

[0426] 在实施方式中, 还提供制备式 Ie 或其盐的详细方法, 其中式 Ie 是式 I 化合物的子类。

[0427] 方案 Ie

[0428]



[0429]

式 Ie**式 If**

[0430] 在方案 Ie 中, X, Y, Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义。

[0431] 方案 Ie 中方法的具体实施方式包括那些, 其中:

[0432] X 选自 $-\text{CH}(\text{R}_2)-$ 和 $-\text{N}(\text{R}_1)-$; Y 选自 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 和 $-\text{C}(=\text{O})-$; R_1 是 H; R_2 是 H; R_3 是 H; R_4 是 H; 和 Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0433] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-\text{O}-\text{R}_{10}$; $[-\text{N}(\text{R}_1)-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-\text{N}(\text{R}_1)-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 替换; 和

[0434] Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0435] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{OH}$; $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_8)_2$; $-\text{O}-\text{R}_{10}$; $[-\text{N}(\text{R}_9)-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-\text{N}(\text{R}_1)-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 替换。

[0436] 在方案 Ie 的又一实施方式中, X 是 $-\text{CH}(\text{R}_2)-$; Y 是 $-\text{S}(=\text{O})_2-$; R_2 是 H; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 Q_2 是芳基, 具有多至 5 个选自下述的取代基: (C_1-C_3) 烷氧基, 和 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 。

[0437] 在方案 Ie 的又一实施方式中, X 是 $-\text{CH}(\text{R}_2)-$; Y 是 $-\text{S}(=\text{O})_2-$; R_2 是 H; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 Q_2 是芳基, 其中多至 5 个选自下述的取代基: (C_1-C_3) 烷氧基, $[-\text{N}(\text{R}_9)-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_7]_z$; R_9 是 H; 和 z 是 1。

[0438] 在方案 Ie 的又一实施方式中, X 是 $-\text{CH}(\text{R}_2)-$; Y 是 $-\text{S}(=\text{O})_2-$; R_2 是 H; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 Q_2 是芳基, 具有多至 5 个选自下述的取代基: (C_1-C_3) 烷氧基, 和羟基。

[0439] 在方案 Ie 的又一实施方式中, X 是 $-\text{CH}(\text{R}_2)-$; Y 是 $-\text{S}(=\text{O})_2-$; R_2 是 H; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个和 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 取代基; 和 Q_2 是芳基, 具有多至 5 个氯取代基。

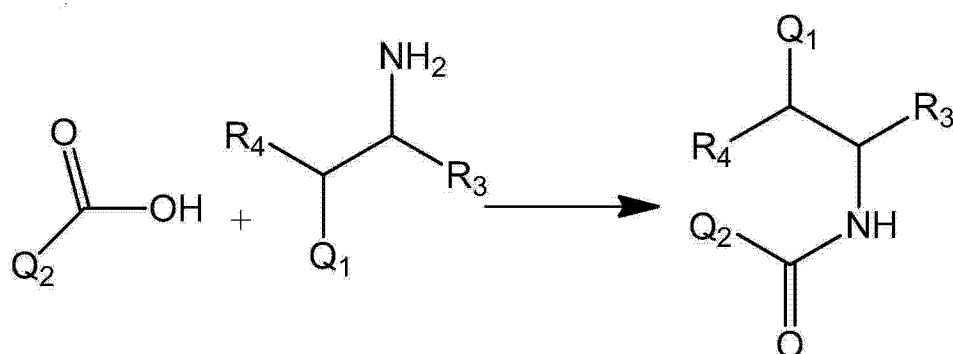
[0440] 在方案 Ie 的又一实施方式中, X 是 $-\text{N}(\text{R}_1)-$; Y 是 $-\text{C}(=\text{O})-$; R_1 是 H; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 Q_2 是芳基, 具有多至 5 个选自下述的取代基: (C_1-C_3) 烷氧基, 和氨基。

[0441] 方案 Ie 中的反应能够在包含铂、铑、拉尼镍或钯的催化剂存在下发生。优选, 催化剂是钯催化剂, 包括 10% 钯 / 碳 (Pd-C) 和氢气氛。优选, 反应在一种或多种适宜溶剂比如甲醇和 MeOH/EtOAc (1:1) 中发生。反应能够于 1 个大气压在 5-10% Pd-C 上发生。优选, 前述反应能够在 ≤ 48 小时内发生。

[0442] 在实施方式中, 还提供制备式 If 或其盐的详细方法, 其中式 If 是式 I 酰胺化合物。

[0443] 方案 If

[0444]



式 GG

式 HH

式 Ig

[0445] 在方案 If 中, Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义。

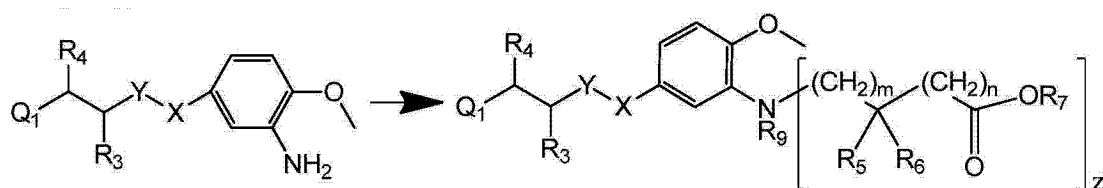
[0446] 方案 If 中方法的具体实施方式包括那些, 其中:

[0447] R_3 是 H; R_4 是 H; X 是 $-C(=O)-$; Y 是 $-N(-R_1)-$; Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:[0448] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换; 和[0449] Q_2 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:[0450] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-SO_2-OH$; $-O-P(=O)(OR_8)_2$; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_9)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换。[0451] 方案 If 中的反应能够在碱比如 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 和偶联剂比如碳二亚胺存在下实现。优选, 碳二亚胺是 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺。方案 If 中的反应优选在适当溶剂优选二甲基甲酰胺 (DMF) 中进行。方案 If 中的反应一般在室温下进行 ≤ 24 小时。

[0452] 在实施方式中, 还提供制备式 Ig 或其盐的详细方法, 其中式 Ig 是式 I 化合物的子类。

[0453] 方案 Ig

[0454]



式 Ih

式 Ii

[0455] 在方案 Ig 中, X, Y, Q_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , m, n 和 z 如前文所定义。

[0456] 方案 Ig 中方法的具体实施方式包括那些, 其中:

[0457] X 选自 $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-CH(R_2)-$, $-C(=O)-$ 和 $-N(-R_1)-$; Y 选自 $-N(-R_1)-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$; R_1 是 H, R_3 是 H, R_4 是 H; 和

[0458] Q_1 选自取代的或未经取代的芳基和取代的或未经取代的杂芳基, 其中多至 5 个取代基选自:

[0459] 氟; 氯; 溴; 硝基; $-NR_{10}R_{11}$; 芳酰基氨基; 氰基; 羧基; 羧酰胺基; 三氟甲基; $-O-R_{10}$; $[-N(-R_1)-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]_z$; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 其中烃基基团的至少一个碳原子任选地用 $-N(-R_1)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替换;

[0460] R_5 和 R_6 各自独立地选自: H; 卤代; 和 C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团, 任选用下述中的一个或多个取代: 卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 羟基, 羧基, 羧酰胺基, 氨基, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 二烷基氨基或酰基氨基; 和 R_7 选自: H; C_1-C_{10} 饱和或不饱和的、直链或支化的、环状或无环的手性或非手性烃基基团; 和形成盐的无机阳离子,

[0461] 条件是如果 X 是 $-S-$, $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$, 那么 Y 是 $-N(-R_1)-$ 。

[0462] 在方案 Ig 的又一实施方式中, X 是 $-CH(R_2)-$; Y 是 $-S(=O)_2-$; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 R_5 是 H, R_6 是 H, R_7 是甲基; R_9 是 H; 和 m 是 0, n 是 0, 和 z 是 1。

[0463] 在方案 Ig 的又一实施方式中, X 是 $-CH(R_2)-$; Y 是 $-S(=O)_2-$; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 R_5 是 H, R_6 是 H, R_7 是甲基; R_9 是 $[-(CH_2)_m-C(-R_5)(-R_6)-(CH_2)_n-COOR_7]$; 和 m 是 0, n 是 0, 和 z 是 1。

[0464] 在方案 Ig 的又一实施方式中, X 是 $-CH(R_2)-$; Y 是 $-S(=O)_2-$; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 R_5 是甲基; R_6 是 H; R_7 是 H; R_9 是 H; 和 m 是 0, n 是 0, 和 z 是 1。

[0465] 在方案 Ig 的又一实施方式中, X 是 $-CH(R_2)-$; Y 是 $-S(=O)_2-$; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 R_5 是甲基; R_6 是甲基; R_7 是 H; R_9 是 H; 和 m 是 0, n 是 0, 和 z 是 1。

[0466] 在方案 Ig 的又一实施方式中, X 是 $-CH(R_2)-$; Y 是 $-S(=O)_2-$; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 R_5 是苯基; R_6 是 H; R_7 是 H; R_9 是 H; 和 m 是 0, n 是 0, 和 z 是 1。

[0467] 在方案 Ig 的又一实施方式中, X 是 $-CH(R_2)-$; Y 是 $-S(=O)_2-$; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 R_5 是 4-F-苯基; R_6 是 H; R_7 是 H; R_9 是 H; 和 m 是 0, n 是 0, 和 z 是 1。

[0468] 在方案 Ig 的又一实施方式中, X 是 $-CH(R_2)-$; Y 是 $-S(=O)_2-$; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 R_5 是 4-Cl-苯基; R_6 是 H; R_7 是 H; R_9 是 H; 和 m 是 0, n 是 0, 和 z 是 1。

[0469] 在方案 Ig 的又一实施方式中, X 是 $-CH(R_2)-$; Y 是 $-S(=O)_2-$; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 R_5 是 $-CH_2-$ 苯基; R_6 是 H; R_7 是 H; R_9 是

H;和 m 是 0, n 是 0, 和 z 是 1。

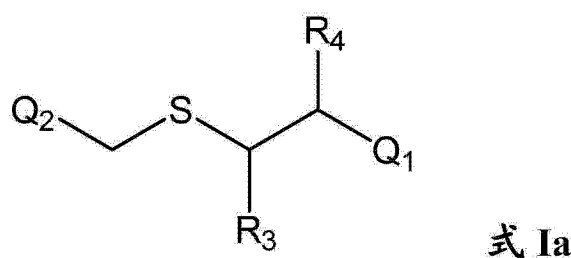
[0470] 在方案 Ig 的又一实施方式中, X 是 $-\text{CH}(\text{R}_2)-$; Y 是 $-\text{S}(=\text{O})_2-$; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 R_5 是 $-\text{CH}_2-$ 苯基; R_6 是 H; R_7 是 H; R_9 是 H; 和 m 是 0, n 是 0, 和 z 是 1。

[0471] 在方案 Ig 的又一实施方式中, X 是 $-\text{CH}(\text{R}_2)-$; Y 是 $-\text{S}(=\text{O})_2-$; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 R_5 是环丙基; R_6 是 H; R_7 是 H; R_9 是 H; 和 m 是 0, n 是 0, 和 z 是 1。

[0472] 在方案 Ig 的又一实施方式中, X 是 $-\text{CH}(\text{R}_2)-$; Y 是 $-\text{S}(=\text{O})_2-$; R_3 是 H; R_4 是 H; Q_1 是取代的芳基, 具有多至 5 个 (C_1-C_3) 烷氧基取代基; 和 R_5 是 H; R_6 是 H; R_7 是 Na^+ ; R_9 是 H; 和 m 是 0, n 是 0, 和 z 是 1。

[0473] 提供制备作为式 I 的子类的式 Ia 化合物或其盐的方法

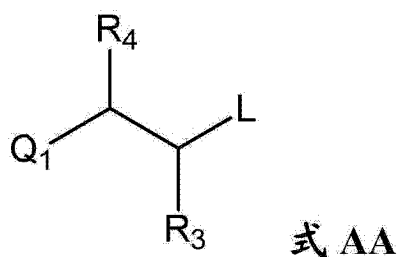
[0474]



[0475] 所述方法包括下述反应步骤:

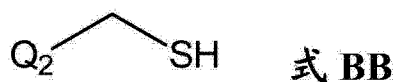
[0476] 将式 AA 化合物;

[0477]



[0478] 与式 BB 化合物反应;

[0479]

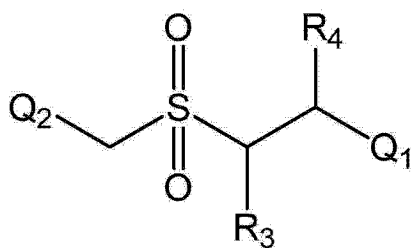


[0480] 以产生在反应混合物中的式 Ia 化合物, 和任选地从反应混合物分离式 Ia 化合物, 其中 Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义, 和 L 是选自 Cl, Br 和 I 的离去基团。

[0481] 在实施方式中, 前述反应在碱存在下发生。

[0482] 提供制备作为式 I 的子类的式 Ib 化合物或其盐。

[0483]

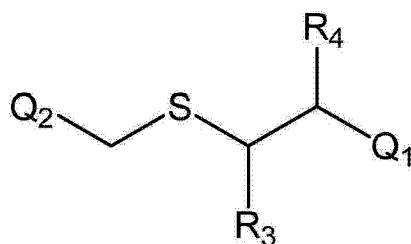


式 Ib

[0484] 所述方法包括下述反应步骤：

[0485] 氧化式 Ia 化合物：

[0486]



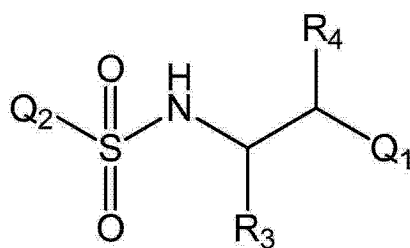
式 Ia

[0487] 产生在反应混合物中的式 Ib 化合物,和任选地从反应混合物分离式 Ib 化合物,其中 Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义。

[0488] 在实施方式中,前述反应在酸和过氧化物存在下发生。

[0489] 提供制备作为式 I 的子类的式 Ic 化合物或其盐。

[0490]

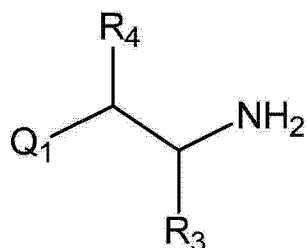


式 Ic

[0491] 所述方法包括下述反应步骤：

[0492] 将式 CC 化合物；

[0493]



式 CC

[0494] 与式 DD 化合物反应；

[0495]



式 DD

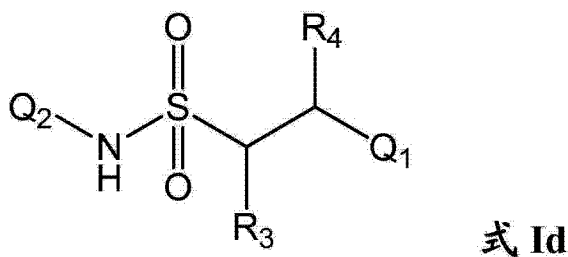
[0496] 产生在反应混合物中的式 Ic 化合物,和任选地从反应混合物分离式 Ic 化合物,其

中 Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如上文所定义, 和 L 是选自 Cl , Br 和 I 的离去基团。

[0497] 在实施方式中, 前述反应在碱存在下发生。

[0498] 提供制备作为式 I 的子类的式 Id 化合物或其盐。

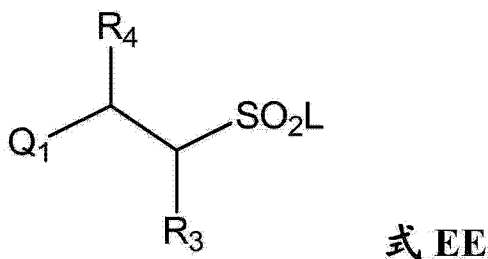
[0499]



[0500] 所述方法包括下述反应步骤：

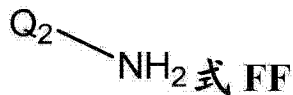
[0501] 将式 EE 化合物：

[0502]



[0503] 与式 FF 化合物反应；

[0504]

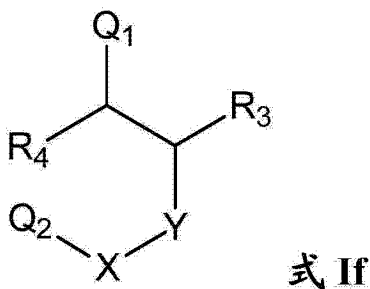


[0505] 产生在反应混合物中的式 Id 化合物, 和任选地从反应混合物分离式 Id 化合物, 其中 Q_1 , Q_2 , R_3 和 R_4 如前文所定义, 和 L 是选自 Cl , Br 和 I 的离去基团。

[0506] 在实施方式中, 前述反应在碱存在下发生。

[0507] 提供制备作为式 I 的子类的式 If 化合物或其盐。

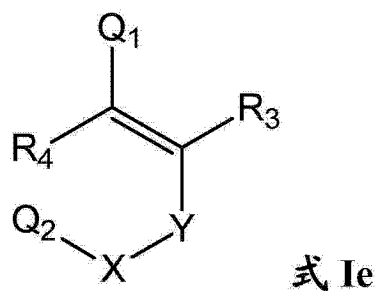
[0508]



[0509] 所述方法包括下述反应步骤：

[0510] 还原式 Ie 化合物；

[0511]

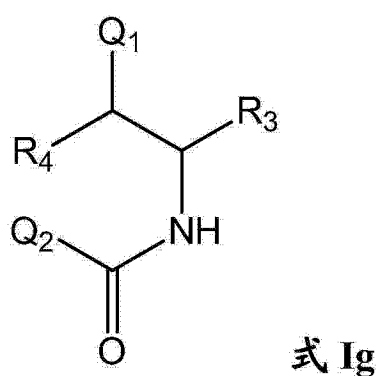


[0512] 产生在反应混合物中的式 If 化合物,和任选地从反应混合物分离式 Ie 化合物,其中 X, Y, Q₁, Q₂, R₃和 R₄如前文所定义。

[0513] 在实施方式中,前述反应在钨催化剂存在下发生。

[0514] 提供制备作为式 I 的子类的式 Ig 化合物或其盐。

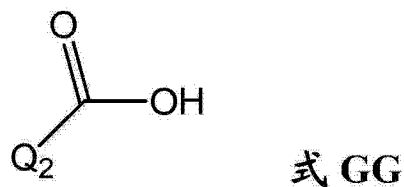
[0515]



[0516] 所述方法包括：

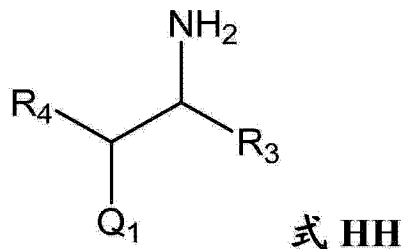
[0517] 将式 GG 化合物；

[0518]



[0519] 与式 HH 化合物反应；

[0520]

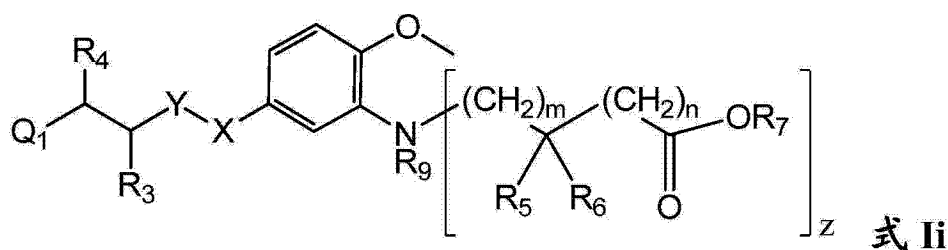


[0521] 产生在反应混合物中的式 Ig 化合物,和任选地从反应混合物分离式 Ig 化合物,其中 Q₁, Q₂, R₃和 R₄如前文所定义。

[0522] 在实施方式中,前述反应在碳二亚胺存在下发生。

[0523] 提供制备作为式 I 的子类的式 Ii 化合物或其盐。

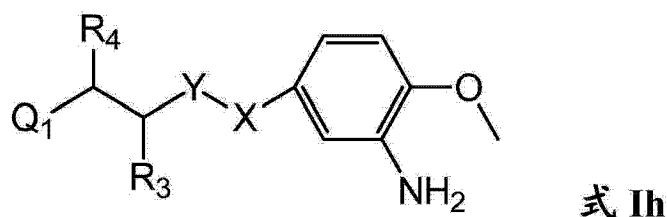
[0524]



[0525] 所述方法包括反应步骤,包括:

[0526] 反应式 Ih 化合物:

[0527]



[0528] 产生在反应混合物中的式 Ii 化合物,和任选地从反应混合物分离式 Ii 化合物,其中 X, Y, Q₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, m, n 和 z 如前文所定义。

[0529] 在实施方式中,前述反应在碱和化合物 L-CH₂-(C=O)-O-(C₁-C₆-烷基)存在下发生,其中 L 是卤素。

[0530] IV. 用本发明化合物治疗细胞增殖障碍

[0531] 根据本发明的又一实施方式,提供治疗罹患细胞增殖障碍、特别是癌的个体的方法,包括向所述个体给予有效量的至少一种根据式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,单独或与药学上可接受的载体组合。

[0532] 根据本发明的又一实施方式,提供在患癌症的个体中诱导癌细胞、优选肿瘤细胞的细胞凋亡的方法,包括向所述个体给予有效量的至少一种根据式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,单独或与药学上可接受的载体组合。

[0533] 根据本发明的化合物可以给予至患细胞增殖障碍比如癌症,恶性和良性肿瘤,血管增殖障碍,自身免疫障碍和纤维化障碍的个体(哺乳动物包括动物和人类)。在本发明的特别实施方式中,治疗的个体是人类。

[0534] 据信化合物对宽范围肿瘤类型有效,包括但不限于下述:卵巢癌;宫颈癌;乳腺癌;前列腺癌;睾丸癌,肺癌,肾癌;结直肠癌;皮肤癌;脑癌;白血病,包括急性髓性白血病,慢性髓性白血病,急性淋巴样白血病,和慢性淋巴样白血病。

[0535] 更特别地,可以提供本发明化合物、组合物和方法治疗的癌症包括但不限于下述:

[0536] 心脏性癌(cardiac cancer),包括例如肉瘤,例如血管肉瘤,纤维肉瘤,横纹肌肉瘤和脂肪肉瘤;粘液瘤;横纹肌瘤;纤维瘤;脂肪瘤和畸胎瘤;

[0537] 肺癌,包括例如支气管原性癌,例如鳞状细胞,未分化的小细胞,未分化的大细胞和腺癌;肺泡和细支气管癌;支气管腺瘤;肉瘤;淋巴瘤;软骨错构瘤;和间皮瘤;

[0538] 胃肠道癌,包括例如食管癌,例如鳞状细胞癌,腺癌,平滑肌肉瘤和淋巴瘤;胃癌,例如癌瘤,淋巴瘤和平滑肌肉瘤;胰癌,例如导管腺癌,胰岛素瘤,胰高血糖素瘤,胃泌素瘤,类癌瘤和血管活性肠肽瘤;小肠癌,例如腺癌,淋巴瘤,类癌瘤,卡波西肉瘤,平滑肌瘤,血管

瘤,脂肪瘤,神经纤维瘤和纤维瘤;大肠癌,例如腺癌,管状腺瘤,绒毛状腺瘤,错构瘤和平滑肌瘤;

[0539] 泌尿生殖道癌,包括例如肾癌,例如腺癌,维尔姆斯肿瘤(肾母细胞瘤),淋巴瘤和白血病;膀胱和尿道癌,例如鳞状细胞癌,移行细胞癌和腺癌;前列腺癌,例如腺癌和肉瘤;睾丸癌,例如精原细胞瘤,畸胎瘤,胚胎癌,畸胎瘤,绒毛膜癌,肉瘤,间质细胞癌,纤维瘤,纤维腺瘤,腺瘤样肿瘤和脂肪瘤;

[0540] 肝癌,包括例如肝瘤,例如肝细胞癌;胆管上皮癌;肝胚细胞瘤;血管肉瘤;肝细胞腺瘤;和血管瘤;

[0541] 骨癌,包括例如骨肉瘤(骨肉瘤),纤维肉瘤,恶性纤维组织细胞瘤,软骨肉瘤,尤因肉瘤,恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤),多发性骨髓瘤,恶性巨细胞瘤脊索瘤,骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣),良性软骨瘤,软骨母细胞瘤,软骨粘液纤维瘤,骨样骨瘤和巨细胞瘤;

[0542] 神经系统癌,包括例如颅骨癌,例如骨瘤,血管瘤,肉芽肿,黄瘤和畸形性骨炎;脑膜癌,例如脑膜瘤,脑膜肉瘤和神经胶质瘤病;脑癌,例如星形细胞瘤,成神经管细胞瘤,神经胶质瘤,室管膜瘤,生殖细胞瘤(松果体瘤),成胶质细胞瘤多形,少突神经胶质瘤,许旺细胞瘤,成视网膜细胞瘤和先天肿瘤;和脊髓癌,例如神经纤维瘤,脑膜瘤,神经胶质瘤和肉瘤;

[0543] 妇科癌,包括例如子宫癌,例如,子宫内膜癌;宫颈的癌症,例如宫颈癌,和前肿瘤宫颈发育不良;卵巢的癌症,例如卵巢癌,包括浆液囊腺癌,粘液囊腺癌,未经分类癌,粒膜-膜细胞肿瘤,Sertoli-Leydig 细胞肿瘤,无性细胞瘤,和恶性畸胎瘤;外阴癌,例如,鳞状细胞癌,上皮内癌,腺癌,纤维肉瘤和黑色素瘤;阴道癌,例如透明细胞癌,鳞状细胞癌,葡萄状肉瘤和胚胎横纹肌肉瘤;和输卵管癌,例如癌瘤;

[0544] 血液学癌,包括,例如血液癌,例如急性髓性白血病,慢性髓性白血病,急性成淋巴细胞白血病,慢性淋巴细胞白血病,骨髓增殖疾病,多发性骨髓瘤,和骨髓增生异常综合征,霍奇金淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤)和 **Waldenström** 巨球蛋白血症;

[0545] 皮肤癌,包括例如,恶性黑色素瘤,基底细胞癌,鳞状细胞癌,卡波西肉瘤,发育异常痣的痣,脂肪瘤,血管瘤,皮肤纤维瘤,瘢痕疙瘩,牛皮癣;和

[0546] 肾上腺癌,包括,例如成神经细胞瘤。

[0547] 癌可以是是可以或不转移的实体肿瘤。癌还可以如白血病中作为扩散组织发生。从而,术语“肿瘤细胞”,如本文提供,包括患上上述鉴定的障碍中任一种的细胞。

[0548] 还据信化合物用于治疗非癌细胞增殖障碍,即表征为良性指征的细胞增殖障碍。上述障碍还可以称为“细胞增殖”或“过增殖”,原因在于身体以非典型地升高的速率产生细胞。据信根据本发明的化合物能够治疗的非癌细胞增殖障碍包括,例如:新生儿血管瘤病,继发性进行性多发性硬化,动脉粥样硬化,神经纤维瘤病,节细胞性神经瘤病,瘢痕疙瘩形成,骨佩吉特病,乳腺的纤维囊性疾病,子宫肌瘤,阴茎硬结症,迪皮特朗病,再狭窄,良性增殖性乳腺疾病,良性前列腺增生,X-连接性淋巴细胞增殖障碍(Duncan 病),移植后淋巴细胞增殖障碍(PTLD),黄斑变性,和视网膜病,比如糖尿病性视网膜病和增殖性玻璃体视网膜病(PVR)

[0549] 据信根据本发明的化合物能够治疗的其它非癌细胞增殖障碍包括与进展为癌性障碍的升高风险有关的前癌性淋巴组织增生细胞的出现。许多非癌性淋巴细胞增殖障碍与

潜在的病毒感染比如爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV) 和丙肝有关。这些障碍常常作为良性病理开始但是随时间进展为淋巴样瘤形成。

[0550] 在方法的一个方面中,治疗罹患细胞增殖障碍的个体的方法包括向个体给予有效量的至少一种根据式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0551] 在方法的特别方面中,式 I 化合物选自 4-(2-((4-氯苄基)磺酰基)乙基)苯甲酸,及其药学上可接受的盐;和 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸,及其药学上可接受的盐。

[0552] 用于治疗方法的式 I 化合物的钠盐的优选实施方式是 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸钠。

[0553] 在方法的又一方面中,细胞增殖障碍选自:癌症,恶性和良性肿瘤,血管增殖障碍,自身免疫障碍,和纤维化障碍。

[0554] 在方法的又一方面中,细胞增殖障碍是选自下述的癌症:卵巢癌;宫颈癌;乳腺癌;前列腺癌;睾丸癌,肺癌,肾癌;结直肠癌;皮肤癌;脑癌;和白血病。

[0555] 在方法的又一方面中,白血病选自:急性髓性白血病,慢性髓性白血病,急性淋巴样白血病,和慢性淋巴样白血病。

[0556] 诱导患癌个体中癌细胞的细胞凋亡的方法,包括向个体给予有效量的至少一种根据式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0557] 在又一方面,本发明涉及根据式 I 的化合物或其盐用于治疗的用途。在又一方面,本发明涉及根据式 I 的化合物或其盐用于医药中的用途。

[0558] 在又一方面,本发明涉及根据式 I 的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗罹患细胞增殖障碍的个体的用途。

[0559] 在又一方面,本发明涉及根据式 I 的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗罹患细胞增殖障碍的个体的用途,其中细胞增殖障碍选自癌症,恶性和良性肿瘤,血管增殖障碍,自身免疫障碍和纤维化障碍。

[0560] 在又一方面,本发明涉及根据式 I 的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗罹患细胞增殖障碍的个体的用途,其中细胞增殖障碍是选自下述的癌症:卵巢癌;宫颈癌;乳腺癌;前列腺癌;睾丸癌,肺癌,肾癌;结直肠癌;皮肤癌;脑癌;和白血病。

[0561] 在又一方面,本发明涉及根据式 I 的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗罹患细胞增殖障碍的个体的用途,其中细胞增殖障碍是选自下述的白血病:急性髓性白血病,慢性髓性白血病,急性淋巴样白血病,和慢性淋巴样白血病。

[0562] 本发明的又一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗细胞增殖障碍。

[0563] 本发明的又一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗细胞增殖障碍,其中细胞增殖障碍选自癌症,恶性和良性肿瘤,血管增殖障碍,自身免疫障碍和纤维化障碍。

[0564] 本发明的又一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗细胞增殖障碍,其中细胞增殖障碍是选自下述的癌症:卵巢癌;宫颈癌;乳腺癌;前列腺癌;睾丸癌,肺癌,肾癌;结直肠癌;皮肤癌;脑癌;和白血病。

[0565] 本发明的又一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗细胞增殖障

碍,其中细胞增殖障碍是选自下述的白血病:急性髓性白血病,慢性髓性白血病,急性淋巴样白血病,和慢性淋巴样白血病。

[0566] V. 根据本发明的化合物的盐

[0567] 在用能够成盐的基团或原子适当取代的情况下,本发明化合物可以呈盐形式。所述基团和原子是有机化学领域普通技术人员熟知的。术语“盐”包涵作为本发明化合物的游离酸或游离碱的加成盐。术语“药学上可接受的盐”是指盐,其具有在药物应用中提供效用范围内的毒性特征。但是,药学上无法接受的盐可以具有可用于实施本发明的特性比如高结晶度,比如用于本发明化合物的合成方法、纯化或配制。

[0568] 适宜的药学上可接受的酸加成盐可以制备自无机酸或形成自有机酸。无机酸的实例包括盐酸,氢溴酸,氢碘酸,硝酸,碳酸,硫酸和磷酸。适当的有机酸可以选自脂族,环脂族,芳族,芳基脂族,杂环,羧酸和磺酸类的有机酸,其实例包括甲酸,乙酸,新戊酸,丙酸,琥珀酸,羟基乙酸,葡萄糖酸,乳酸,苹果酸,酒石酸,柠檬酸,抗坏血酸,葡萄糖醛酸,马来酸,富马酸,丙酮酸,天冬氨酸,谷氨酸,苯甲酸,邻氨基苯甲酸,4-羟基苯甲酸,苯基乙酸,杏仁酸,扑酸(双羟萘酸),甲磺酸,乙磺酸,苯磺酸,泛酸,三氟甲磺酸,2-羟基乙磺酸,对-甲苯磺酸,对氨基苯磺酸,环己基氨基磺酸,硬脂酸,藻酸, β -羟基丁酸,水杨酸,半乳糖二酸和半乳糖醛酸。药学上无法接受的酸加成盐的实例包括,例如高氯酸盐和四氟硼酸盐。

[0569] 适宜的药学上可接受的本发明化合物的碱加成盐包括,例如金属盐包括碱金属,碱土金属和过渡金属盐比如钙、镁、钾、钠和锌盐。药学上可接受的碱加成盐也包括制备自碱性胺的有机盐,例如N,N'-二苄基乙二胺,氯普鲁卡因,胆碱,二乙醇胺,乙二胺,氨丁三醇,葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因。药学上无法接受的碱加成盐的实例包括锂盐和氰酸盐。

[0570] 全部这些盐可以通过常规手段制备自相应的式I化合物:例如将适当的酸或碱与式I化合物反应。优选盐呈晶型,和优选通过从适宜溶剂结晶盐来制备。本领域技术人员知晓如何制备和选择适宜盐形式,例如Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use By P.H. Stahl and C.G. Wermuth (Wiley-VCH 2002) 中的描述。

[0571] VI. 药物组合物

[0572] 药物组合物包含药学上可接受的载体和根据任意式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0573] 本发明化合物可以以药物组合物形式与药学上可接受的载体组合给予。在配制剂中的活性成分或试剂(也即式I化合物)可以占0.1至99.99重量百分比的配制剂。“药学上可接受的载体”意指与配制剂其它成分相容且对接受者无害的任何载体、稀释剂或赋形剂。

[0574] 活性剂优选与基于所选给药途径和标准药物实践选择的药学上可接受的载体给予。活性剂可以配制成根据药物制剂领域标准实践的剂型。参见Alphonso Gennaro, ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA。适宜剂型可以包含,例如片剂,胶囊,溶液,肠胃外溶液,含锭,栓剂或悬浮液。

[0575] 对于肠胃外给药,活性剂可以与适宜载体或稀释剂混合,比如水,油(特别是植物

油),乙醇,盐水溶液,右旋糖(葡萄糖)和有关的糖水溶液,甘油,或二醇比如丙二醇或聚乙二醇。用于肠胃外给药的溶液优选含有活性剂的水可溶的盐。还可以加入稳定剂、抗氧化剂和防腐剂。适宜的抗氧化剂包括亚硫酸盐,维生素 C,柠檬酸及其盐,和 EDTA 钠。适宜的防腐剂包括苯扎氯铵,羟苯甲酯或羟苯丙酯,和氯丁醇。用于肠胃外给药的组合物可以呈水或非水溶液、分散液、悬浮液或乳液。

[0576] 为了口服给药,活性剂可以与一种或多种固体非活性成分相组合,用于制备片剂,胶囊,丸剂,粉末,颗粒剂或其它适宜的口服剂型。例如,活性剂可以与至少一种赋形剂比如填料,粘合剂,保湿剂,崩解剂,溶液阻滞剂,吸收加速剂,润湿剂吸收剂或润滑剂相组合。根据一种片剂实施方式,活性剂可以与羧甲基纤维素钙,硬脂酸镁,甘露醇和淀粉相组合,然后通过常规压片方法形成片剂。

[0577] 当然,为了获得治疗细胞增殖障碍的治疗益处的根据本发明的化合物的特定剂量取决于个体患者的具体情况,包括患者的体型、重量、年龄和性别,细胞增殖障碍的性质和阶段,细胞增殖障碍的攻击性,和化合物的给药途径。

[0578] 例如,可以使用约 0.05 至约 50mg/kg/天,更优选约 0.1 至约 10mg/kg/天的日剂量。还预期更高或更低的剂量,原因在于在某些情况下可能需要使用这些范围以外的剂量。日剂量可以进行分割,比如平均分为 2 至 4 次每天的日剂量。组合物优选配制为单元剂型,各剂量含有约 1 至约 500mg,更一般地,约 10 至约 100mg 的活性剂每单元剂量。术语“单元剂型”是指适于用作人类受试者和其它哺乳动物的单元剂量的物理离散的单元,各单元含有预先确定量的经计算产生所希望治疗效果的活性物质,以及适宜的药物赋形剂。

[0579] 本发明的药物组合物还可以加以配制以提供其中活性成分的缓慢或受控释放,用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素来提供所希望的释放特征,其它聚合物基质,凝胶,可渗透膜,渗透系统,多层包衣,微粒,脂质体和/或微球。

[0580] 通常,受控释放制剂是药物组合物,其能够以在希望时间段内保持恒定药理学活性所需速率释放活性成分。所述剂型在预先确定的时间段期间向身体提供药物供给,从而使得药物水平在治疗范围内保持比常规非受控配制剂更长的时间段。

[0581] 美国专利 No. 5,674,533 公开受控释放药物组合物,呈给药莫吉司坦即一种有效外周止咳药的液体剂型。美国专利 No. 5,059,595 描述活性剂的受控释放,其通过使用抗胃酸性片剂用于器质性精神障碍治疗。美国专利 No. 5,591,767 描述液体储库透皮贴剂,用于受控给药酮咯酸即一种具有有效镇痛特性的非甾族抗炎剂。美国专利 No. 5,120,548 公开受控释放药物递送装置,其包括可膨胀的聚合物。美国专利 No. 5,073,543 描述受控释放配制剂,含有通过神经节苷脂-脂质体媒介物包埋的营养因子。美国专利 No. 5,639,476 公开稳定的固体受控释放配制剂,具有衍生自疏水丙烯酸类聚合物的含水分散液的包衣。生物可降解微粒已知用于受控释放配制剂中。美国专利 No. 5,733,566 描述释放抗寄生物组合物的聚合物微粒的用途。

[0582] 活性成分的受控释放可以受各种诱导因素刺激,例如 pH,温度,酶,水或其它生理学条件或化合物。存在药物释放的各种机理。例如,在一种实施方式中,受控释放组分可以膨胀,形成大到在给药至患者之后足够释放活性成分的多孔开口。术语“受控释放组分”在本发明的上下文中定义为一种或多种化合物(复合物),比如聚合物,聚合物基质,凝胶,可渗透膜,脂质体和/或微球,其促进活性成分在药物组合物中的受控释放。在又一实施方式

中,受控释放组分是通过暴露于含水环境, pH, 温度或体内酶受到诱导而生物可降解的。在又一实施方式中,可以使用溶胶-凝胶,其中将活性成分掺入在室温下是固体的溶胶-凝胶基质。将该基质植入患者优选哺乳动物中,其具有高到足够诱导溶胶-凝胶基质形成凝胶的体温,由此将活性成分释放入患者。

[0583] 用来配制药物组合物的组分具有高纯度和基本上不含潜在有害的污染物(例如,至少为国家食品级(National Food grade),一般至少为分析级,和更一般至少为药物级)。特别对于人类服用,组合物优选在如美国食品和药物局可行规章中所定义的良好制备实践(Good Manufacturing Practice)标准下制备或配制。例如,适宜的配制剂可以是无菌和/或基本上等渗的和/或完全遵守美国食品和药物局的全部良好制备实践规章。

[0584] VII. 本发明化合物和组合物的给药途径

[0585] 式 I 化合物,包括其药学上可接受的盐,可以通过任意途径给予,包括口服、直肠、舌下和肠胃外给药。肠胃外给药包括,例如静脉内,肌内,动脉内,腹腔内,鼻内,阴道内,膀胱内(例如至膀胱),真皮内,透皮,局部或皮下给药。在本发明范围内也预期在患者体内以受控配制剂滴注药物,其中药物的全身性或局部释放在随后的时间发生。例如,药物可以局部化于贮库制剂中用于受控释放至循环,或用于释放至肿瘤生长的局部场所。

[0586] 用于实施本发明的一种或多种化合物可以同时通过相同或不同途径给予,或者在治疗期间于不同时间给予。化合物可以在其它药物、包括其它抗增殖化合物之前,与其它药物、包括其它抗增殖化合物一起,或在其它药物、包括其它抗增殖化合物之后给予。

[0587] 治疗可以视需要进行一定时间段,以单次不受干扰的方案,或以分开的方案。治疗医师知晓如何基于患者应答增加、减少或中断治疗。根据一种实施方式,治疗进行约 4 至约 16 周。治疗计划可以视需要重复。

[0588] VIII. 本发明化合物中的异构现象

[0589] A. 旋光异构现象

[0590] 应理解当或如果本发明化合物含有一个或多个手性中心,则化合物可以存在为和可以分离为纯对映体或非对映体形式或作为外消旋混合物。因此,本发明包括本发明化合物的任意可能的对映体,非对映体,外消旋体或其混合物。

[0591] 手性中心的存在所导致的异构体包含一对非可重叠的异构体,称为“对映体。”纯化合物的单个对映体是光学活性,即它们能够旋转偏振光平面。单个对映体根据 Cahn-Ingold-Prelog 系统指定。一旦确定四个基团的优先极,将分子取向使得最低级别的基团背向观察者。然后,如果其它基团的降序排列为顺时针,则分子指定为(R)和如果其它基团的降序排列为逆时针,则分子指定为(S)。在下述实例中,Cahn-Ingold-Prelog 级别是 $A > B > C > D$ 。最低级别原子 D 是背向观察者。

[0592]



[0593] 本发明意在涵盖非对映体以及它们的外消旋和拆分的、非对映体和对映体地纯形

式及其盐。非对映体对可以通过已知分离技术包括正相和反相色谱和结晶来拆分。

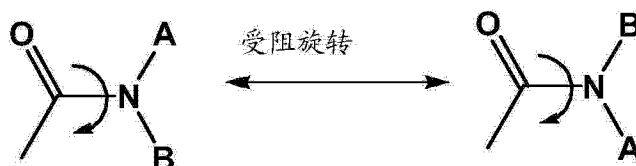
[0594] “分离的旋光异构体”意指化合物,其已基本上纯化自相应的相同式的旋光异构体。优选,分离的异构体为至少约 80%,更优选至少 90% 纯的,甚至更优选至少 98% 纯的,最优选至少约 99% 纯的,按重量计。

[0595] 分离的旋光异构体可以通过熟知的手性分离技术纯化自外消旋混合物。根据一种所述方法,具有式 I 结构的化合物或其手性中间体的外消旋混合物通过 HPLC 用适宜手性柱,比如 **DAICEL® CHIRALPAK®** 系列成员的柱 (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan) 分离为 99% 重量纯的旋光异构体。柱根据生产商的指导操作。

[0596] B. 旋转异构现象

[0597] 应理解由于围绕酰胺键连接的受限旋转的化学特性 (即共振使得 C-N 键具有双键特征) (如下文说明),可能观察到分开的旋转异构体种类和甚至在某些环境下分离出所述种类。还应理解某些结构要素,包括立体构造或酰胺氮上的取代基,可以增强旋转异构体的稳定性,其程度使得化合物可以作为单一稳定旋转异构体分离出来并清楚地存在。因此,本发明包括式 I 的任意可能的稳定旋转异构体。

[0598]



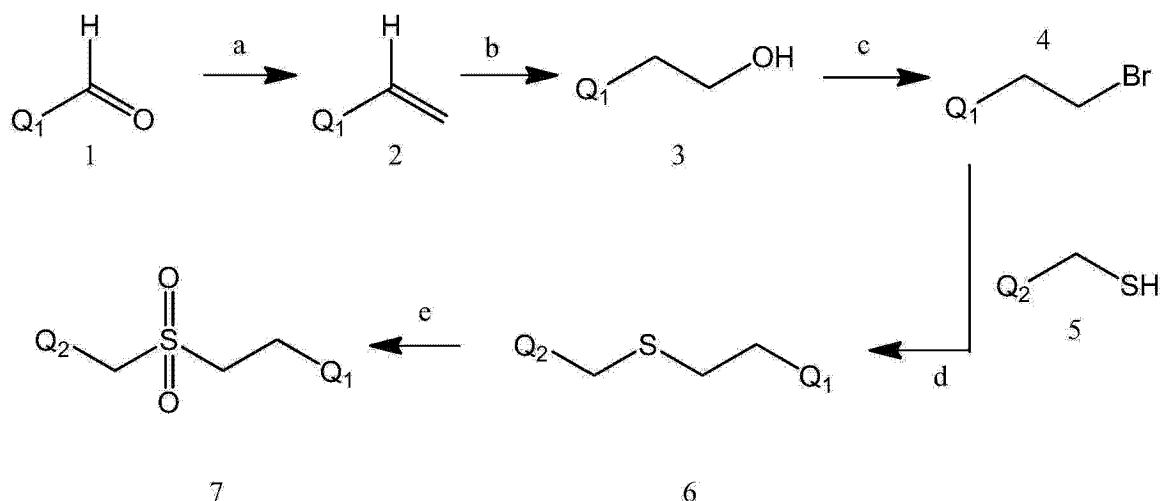
[0599] IX. 实施例

[0600] 提供下述非限制性实施例以阐释本发明。描述为“一般方法”的合成程序描述据信一般有效地进行所述合成的那些。然而,本领域技术人员应理解可能需要随本发明的任意给定实施方式而改变程序。例如,反应监测比如用薄层色谱法,或 HPLC 可以用来确定最佳反应时间。产品可以通过常规技术纯化,其例如根据产生的副产品量和化合物的物理特性而变化。在实验室规模,从适宜溶剂重结晶,柱色谱法,正相或反相 HPLC,或蒸馏都是可以采用的技术。本领域技术人员应理解如何改变反应条件来合成在本发明范围内的任意给定化合物,而不进行过度实验。参见例如 Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, by A. I. Vogel, et al., Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale, by L. M. Harwood et al. (2nd Ed., Blackwell Scientific Publications, 1998), 和 Advanced Practical Organic Chemistry, by J. Leonard, et al. (2nd Edition, CRC Press 1994)。

[0601] 方案 1

[0602] 一般程序 I-VI 用于方案 1 中的制备化合物 1-7。

[0603]



[0604] 方案 1

[0605] 对于各步骤的反应条件的非限制性实施方式可以包括：a) $[\text{Ph}_3\text{PCH}_3]^+\text{Br}^-$, 叔-BuOK, THF, 0°C - r. t., 2.5 小时；b) i. 9-硼杂二环 (3.3.1) 壬烷, THF, 0° - r. t., 18 小时；ii. H_2O_2 , 3N NaOH, 3 小时；c) CBr_4 , PPh_3 , 2 小时；d) NaOH, MeOH, 2 小时；和 e) H_2O_2 , AcOH, 24 小时。

[0606] 一般程序 I：

[0607] 制备方案 1 的化合物 2：取代的苯乙烯。

[0608] 在室温下在氮下，向甲基三苯基磷溴化物 (47.0mmol) 和叔丁醇钾 (53.0mmol) 的混合物，加入无水四氢呋喃 (“THF”) (36mL)。在冷却下在冰浴中将适当量的取代的苯甲醛 1 (45.0mmol) 溶于无水 THF (18mL)，向反应混合物滴加 90 分钟。然后保持搅拌反应 60 分钟。将反应混合物倾入冷水，分离有机层。含水混合物用二乙醚萃取三次。经合并的有机层在无水 MgSO_4 上干燥。在蒸发之后，将层倾入大量正己烷以沉淀三苯基磷氧化物。在过滤之后，蒸发滤液。在真空下蒸馏浓缩的液体，提供取代的苯乙烯 2 的无色液体 (74-86%)。

[0609] 一般程序 II：

[0610] 制备方案 1 的化合物 3：取代的 2-苯基乙醇。

[0611] 向冰冷的取代的苯乙烯 2 (12.7mmol) 的 THF (40mL) 溶液加入 9-硼杂二环 (3.3.1) 壬烷 (“9-BBN”) (0.5M, 在 THF 中, 25mmol)。在环境温度进行反应 18 小时，通过加入 MeOH (40mL) 猝灭。在 30 分钟搅拌之后，缓慢地加入 3N NaOH (40mL, 120mmol) 和 35% H_2O_2 (75mmol)。所得混合物在室温下搅拌 3 小时，倾至 H_2O 中。产品用乙醚萃取两次。经合并的有机层用盐水洗涤，在 MgSO_4 上干燥，浓缩，提供残余的油状物，将其通过色谱法在硅胶上纯化，用己烷/EtOAc (5:1 至 1:2)，提供取代的 2-苯基乙醇 3 (85-90%)，是无色固体。

[0612] 一般程序 III

[0613] 制备方案 1 的化合物 4：取代的 (2-溴乙基) 苯。

[0614] 向冰冷的 2-苯基乙醇 3 (11.1mmol) 和 PPh_3 (13.3mmol) 的 CH_2Cl_2 (20mL) 溶液加入 CBr_4 (12.2mmol)。混合物在室温下搅拌 2 小时，浓缩，提供残余的油状物，将其通过色谱法在硅胶上纯化，采用己烷/EtOAc (10:1)，提供取代的 (2-溴乙基) 苯 4 (80-94%)。

[0615] 一般程序 IV

[0616] 制备方案 1 的化合物 5：取代的苯基甲硫醇。

[0617] 将取代的苄基溴化物 (41mmol) 和硫脲 (55mmol) 的 50mL 水溶液在回流下加热 2 小时。冷却反应混合物, 在室温搅拌 2 小时, 过滤固体, 干燥, 所得干燥中间体, 异硫代脲鎓盐, 不加进一步纯化地用于后续步骤。该反应的收率是 90%。

[0618] 上述异硫代脲鎓盐 (10g) 通过与氢氧化铵和己烷 (100mL, 15:85) 沸腾三次, 随后与氢氧化铵, 乙酸乙酯和己烷 (100mL, 15:5:80) 沸腾三次而分解。经合并的提取物的浓度提供粗制的取代的苄基甲硫醇 5, 将其通过硅胶快速柱色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯, 4:1) 纯化。该反应的收率是 25%。

[0619] 一般程序 V

[0620] 制备方案 1 的化合物 6: 取代的苄基 (取代的苄乙基) 硫烷。

[0621] 向冷却的氢氧化钠 (100mmol) 的绝对甲醇 (50mL) 溶液缓慢加入芳基甲硫醇 5 (100mmol), 反应混合物搅拌 5 分钟。将适当的取代的 (2- 溴乙基) 苯 4 (100mmol) 分批加入烧瓶的内容物, 搅拌混合物 2 小时。在完成反应之后 (通过薄层色谱法 ("TLC") 监测, 将烧瓶内容物倾至碎冰中, 搅拌, 过滤形成的化合物, 用冰冷水洗涤, 干燥, 获得方案 1 的化合物 6, 是白色固体 (82-95%)。

[0622] 一般程序 VI

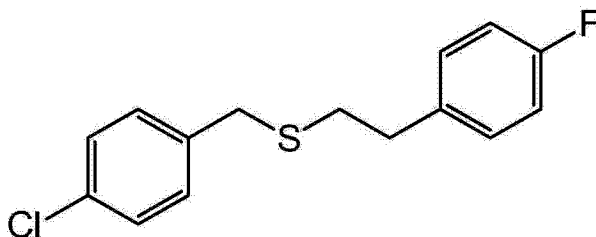
[0623] 制备方案 1 的化合物 7: (2-(取代的苄基磺酰基) 乙基) 取代的苯。

[0624] 以频繁间隔, 向冰乙酸 (100mL) 中的取代的苄基 (取代的苄乙基) 硫烷 6 (50mmol) 分批加入 30% 过氧化氢 (60mL)。然后将反应混合物保持在室温下 24 小时。通过过滤分离如果形成的固体, 将滤液倾至碎冰。过滤分离的化合物, 用水洗涤, 干燥, 加至第一批 (如果任意)。从甲醇重结晶的总产品提供纯的 (2-(取代的苄基磺酰基) 乙基) 取代的苯 7, (72-76%), 是白色固体。

[0625] 实施例 1

[0626] 4- 氯苄基 -4- 氟苄基硫烷

[0627]

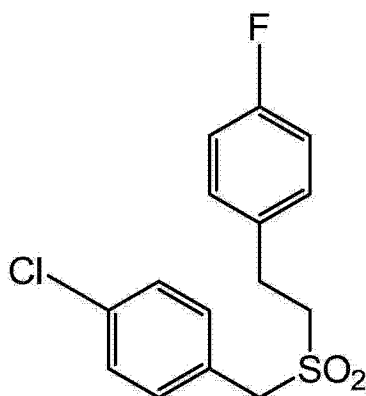


[0628] 根据方案 1 制备标题化合物。将 0.01 摩尔氢氧化钠的甲醇 30mL 溶液加至 100mL 圆底烧瓶, 在 10°C 冷却。向冷却的溶液, 将 0.01 摩尔 4- 氯苄基硫醇缓慢加入烧瓶内容物。立即发生激烈反应。在加入完成和当反应不再放热时, 分批加入 1-(2- 氯乙基)-4- 氟苯 (0.01 摩尔), 在室温下搅拌反应混合物 3 小时。通过 TLC (薄层色谱法) 检查反应是否完成。在完成之后, 将反应混合物倾至碎冰中。过滤形成的化合物, 用冰冷的水洗涤, 干燥。根据一般程序 V 的程序产生标题化合物, 收率 90% 和熔点 36-38°C。

[0629] 实施例 2

[0630] 1- 氯 -4-(((4- 氟苄基) 磺酰基) 甲基) 苯

[0631]



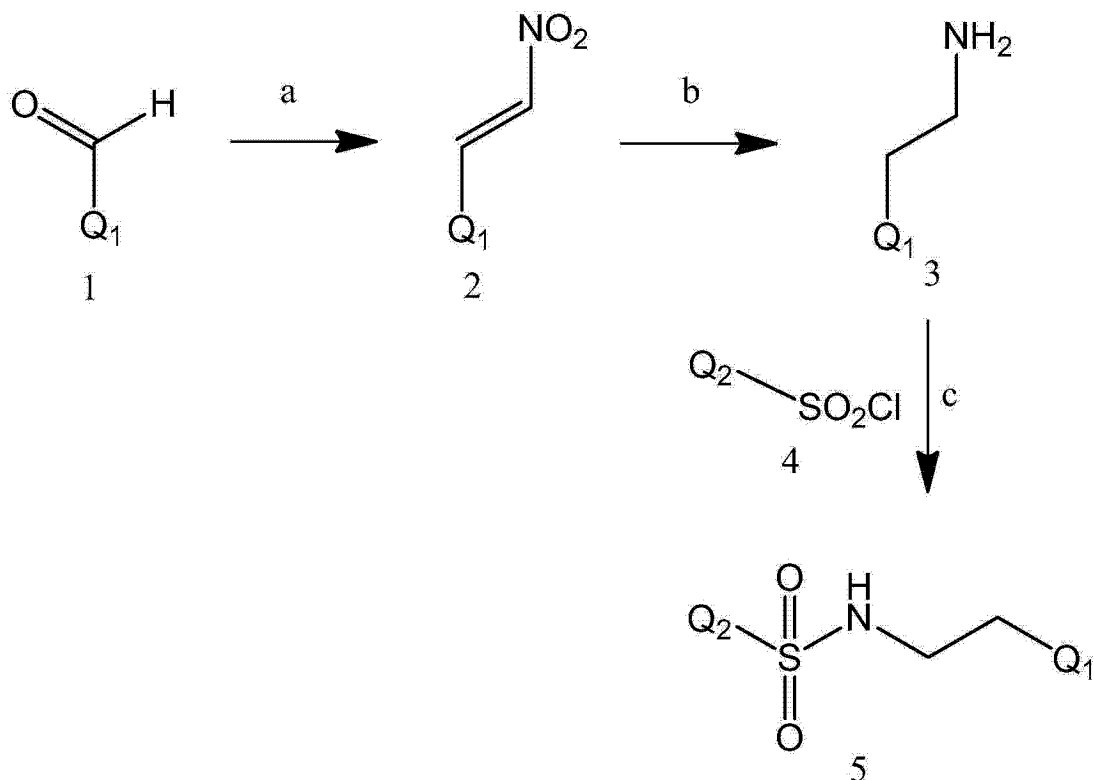
[0632] 根据方案 1 制备标题化合物。将 4-氯苄基-4-氟苄基硫烷 (4.0g) 的冰乙酸 (25mL) 冰冷溶液加至 100mL 圆底烧瓶。以频繁的间隔将 30% 过氧化氢 (8.0mL) 加至混合物。然后, 将反应混合物保持在室温下 24 小时。将混合物倾倒至碎冰。过滤形成的固体, 用冰冷的水洗涤, 干燥。根据反应 VI 的程序产生标题化合物, 收率 80% 和熔点 142-144℃。

[0633] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 3.55-3.60 (m, 2H, CH_2), 3.75-3.82 (m, 2H, CH_2), 4.30 (s, 2H, CH_2), 6.92-7.10 (m, 6H, Ar-H), 7.15 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H)。) HRMS : m/z 计算 $[\text{M}+\text{H}]$ 313.69 ; 实测 313.40。

[0634] 方案 2

[0635] 用一般程序 VII-XI 来制备方案 2 的化合物 1-5。

[0636]



[0637] 方案 2

[0638] 用于各步骤的反应条件的非限制性实施方式可以包括 : a) CH_3NO_2 , NH_4OAc , AcOH , EtOH , 回流 ; b) LiAlH_4 , Et_2O , THF ; 和 c) 无水的丙酮 / 吡啶, 过夜或 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N}$, rt。

[0639] 一般程序 VII

[0640] 制备方案 2 化合物 1 :取代的苯甲醛。

[0641] 500mL 多颈烧瓶配有回流冷凝器,搅拌器,气体入口,和温度计。0.425mol 的取代苯,0.625mol 的氰化锌,和 200mL 的 1,1,2,2-四氯乙烷置于烧瓶中,搅拌混合物,同时将快速流动的无水氯化氢自其通过,直至氰化锌分解。将烧瓶浸入碎冰浴中,除去入口管,在 10 分钟期间内加入 197g 的细磨的、无水氯化铝。很激烈地搅拌混合物,在加入之后从冰浴除去,继续通过氯化氢气体 3.5 小时,同时加热反应物至约 70℃。温度保持在 67-72℃直至反应完成。在完成反应之后,冷却反应混合物,倾至碎冰和 50mL 浓盐酸的混合物中。放置反应混合物过夜,然后回流 3 小时。让反应混合物冷却,分离进入有机层,用四氯乙烷萃取水层。有机层用 10%碳酸钠溶液洗涤,蒸发,获得粗制的取代苯甲醛,其在纯化后获得引起纯的取代苯甲醛 1。收率约 79%。

[0642] 一般程序 VIII

[0643] 制备方案 2 化合物 2 :取代的 (E)-(2-硝基乙烯基)苯。

[0644] 将 (0.50mol) 取代苯甲醛 1, (1.55mol) 硝基甲烷,和 (0.50mol) 乙酸铵的 400mL 冰乙酸溶液回流 2 小时,然后倾至冰-水混合物中。这提供固体,提供过滤收集,自乙醇重结晶,提供纯的取代的 (E)-(2-硝基乙烯基)苯 2, (80-82%)。

[0645] 一般程序 IX

[0646] 制备方案 2 化合物 3 :取代的 2-苯基乙胺。

[0647] 在氮气氛下,将 (0.421mol) 取代的 (E)-(2-硝基乙烯基)苯 2 的 500mL THF 溶液缓慢加入 (0.782mol) LiAlH_4 的 400mL Et_2O 浆料。在加入完成之后,混合物回流 1.5 小时,然后加入 140mL 1N NaOH,过滤混合物。固体用 200mL 沸腾 THF 萃取。用 THF 萃取,合并滤液,减压浓缩。将残余物溶于 Et_2O ,在 K_2CO_3 上干燥,然后浓缩,以提供粗制取代的 2-苯基乙胺 3,在纯化后提供 55%的希望产品。

[0648] 一般程序 X

[0649] 制备方案 2 化合物 4 :取代的苯磺酰氯。

[0650] 在 0℃磁力搅拌取代苯 (1.09mol) 在氯仿 (500mL) 中的混合物,同时在冷却和排除水分下加入氯磺酸 (3.44mol) 持续 15 分钟。在室温下继续搅拌 45 分钟,将混合物倾倒入碎冰。产品用氯仿萃取,在无水硫酸钠上干燥,在 30℃减压除去溶剂。将残余物溶于温热的戊烷,过滤溶液,浓缩至 2/3 并放置。结晶出取代的苯磺酰氯 4,过滤,用 -30℃冷却的戊烷洗涤,然后在五氧化二磷下干燥,提供 86%收率。

[0651] 一般程序 XI

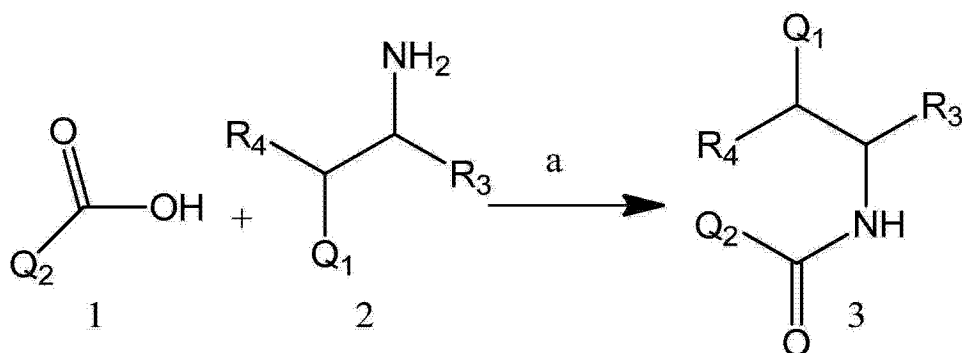
[0652] 制备方案 2 化合物 5 :N-取代的苯乙基取代的苯磺酰胺。

[0653] 将 0.05mol 的取代的 2-苯基乙胺 3 溶于 40mL 无水丙酮和 6mL 无水吡啶的混合物。向混合物,加入 0.05mol 的取代的苯磺酰氯 4。放置反应混合物过夜,过滤形成的固体,提供粗制 N-取代的苯乙基取代的苯磺酰胺 5。重结晶后获得纯的取代的苯乙基取代的苯磺酰胺 5,获得 55%收率。

[0654] 方案 3

[0655] 用一般程序 XII-XIV 来制备方案 3 的化合物 1-3 :

[0656]



[0657] 方案 3

[0658] 用于各步骤的反应条件的非限制性实施方式可以包括 :a)EDCI, DMAP, DMF, rt, 20h。

[0659] 一般程序 XII

[0660] 制备方案 3 化合物 1 :取代的苯甲酸。

[0661] 将 312.5mL 水, 18.75g 的纯高锰酸钾, 和 0.1mol 的取代甲苯置于三颈烧瓶中。搅拌混合物, 轻柔回流, 直至实际上全部高锰酸盐颜色已消失。在该时刻, 加入 10g 的额外高锰酸钾, 再次回流混合物直至高锰酸盐颜色消失, 停止回流。再加入 10g 高锰酸钾, 再次回流混合物直至高锰酸盐颜色消失。蒸馏除去未反应的取代甲苯。抽滤烧瓶热内容物除去二氧化锰, 用水洗涤两次。浓缩滤液, 在搅拌下加入 18.75mL 浓盐酸。过滤形成的固体, 用冷水洗涤, 在 100℃干燥。收率是 68%取代的苯甲酸 1。

[0662] 一般程序 XIII

[0663] 制备方案 3 化合物 2 :取代的 2- 苯基乙胺。

[0664] 将 (0.50mol) 取代的苯甲醛, (1.55mol) 硝基甲烷, 和 (0.50mol) 乙酸铵的 400mL 冰乙酸溶液回流 2 小时, 然后倾至冰 - 水混合物中。这提供固体, 提供过滤收集, 自乙醇重结晶, 提供纯的取代的

[0665] (E)-(2- 硝基乙烯基) 苯 2(80-82%)。

[0666] 在氮气氛下, 将 (0.421mol) 取代的 (E)-(2- 硝基乙烯基) 苯的 500mLTHF 溶液缓慢加入 (0.782mol) LiAlH₄在 400mL Et₂O 中的浆料。在加入完成之后, 回流混合物 1.5 小时, 然后加入 140mL 1N NaOH。过滤混合物, 固体用 200mL 沸腾 THF 萃取。THF 萃取, 合并滤液, 减压浓缩。将残余物溶于 Et₂O, 在 K₂CO₃上干燥, 然后浓缩, 提供粗制品 2, 在纯化后提供 55%的希望产品。

[0667] 一般程序 XIV

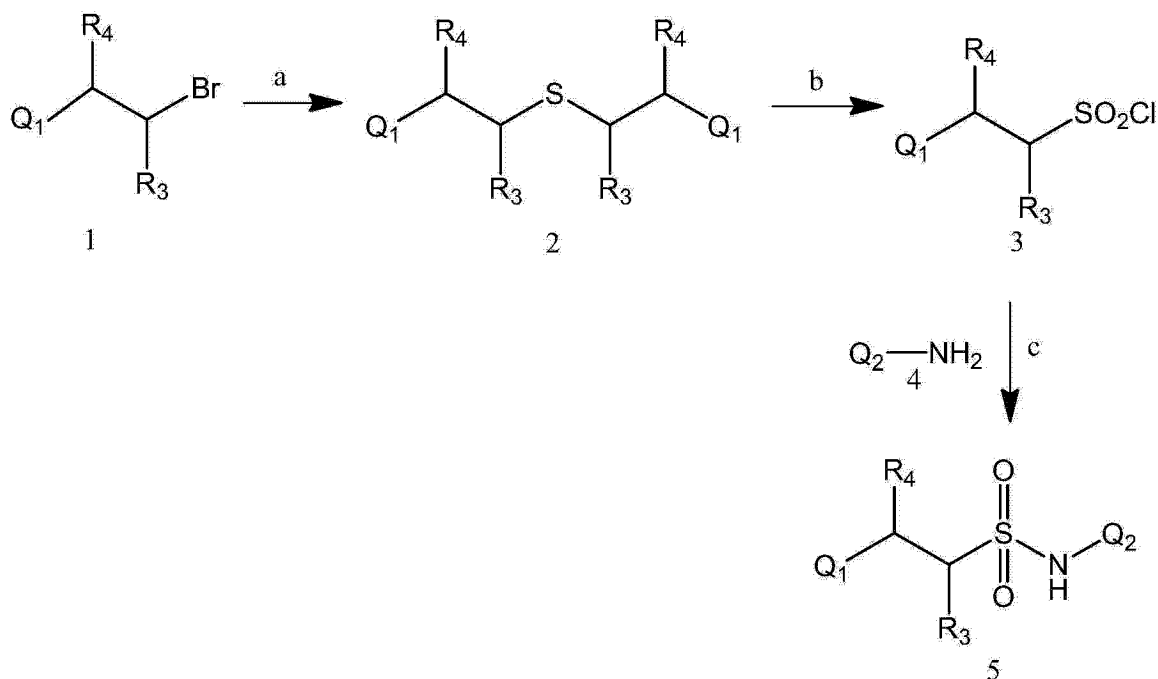
[0668] 制备方案 3 化合物 3 :N- 取代的苯乙基取代的苯甲酰胺。

[0669] 在 10mL N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 将取代的苯甲酸 1(1.0mmol) 和 EDCI(1.0mmol) (1- 乙基 -3-(3'- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐) 混合。在室温下搅拌该混合物 1 小时, 然后加入 4- 二甲基氨基吡啶 (DMAP) (2.0mmol) 和取代的 2- 苯基乙胺 2(1.0mmol)。在 rt 搅拌混合物 20 小时。反应混合物用 10% HCl 酸化, 用乙酸乙酯或氯仿萃取。有机相用 10% HCl、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。有机相在 MgSO₄上干燥和真空蒸发。粗制化合物通过柱色谱法 (硅胶, 己烷 / 乙酸乙酯或甲醇 / 氯仿) 纯化, 获得纯的产品 3。

[0670] 方案 4

[0671] 用一般程序 XV-XVIII 来制备方案 4 化合物 1-5。

[0672]



[0673] 方案 4

[0674] 用于各步骤的反应条件的非限制性实施方式可以包括 :a) Na_2S , EtOH, 和 2 小时 ; b) 亚碘酰苯和氯化氢处理的硅胶 ;和 c) 吡啶, 无水的丙酮。

[0675] 一般程序 XV

[0676] 制备方案 4 化合物 1 : (2- 溴乙基) 取代的苯。

[0677] 方案 4 化合物 1 能够通过按照上述一般程序 I-III 制备。

[0678] 一般程序 XVI

[0679] 制备方案 4 化合物 2 : 取代的二苯乙基硫烷。

[0680] 将硫化钠 (0.5 摩尔) 置于 500mL 乙醇中。在水浴上加热混合物直至硫化物溶解。加入 0.5 摩尔的细粉化硫, 继续加热直至全部硫溶解。制备 0.66 摩尔的取代的 2- 溴乙基苯的溶液, 并加至 175mL 乙醇。向该混合物缓慢加入二硫化钠溶液, 加入速率使得反应得到控制。在水浴上温和加热混合物, 然后使水激烈沸腾 2 小时。冷却反应混合物, 过滤, 用乙醇洗涤, 干燥以产生取代的二苯乙基硫烷 2, 收率是 68%。

[0681] 一般程序 XVII

[0682] 制备方案 4 化合物 3 : 取代的 2- 苯基乙烷磺酰氯。

[0683] 取代的二苯乙基硫烷 2 与亚碘酰苯和氯化氢处理的硅胶 (HCl- 硅胶) 一起粉化, 通过同时氧化和氯化产生取代的 -2- 苯基乙烷磺酰氯 3。

[0684] 一般程序 XVIII

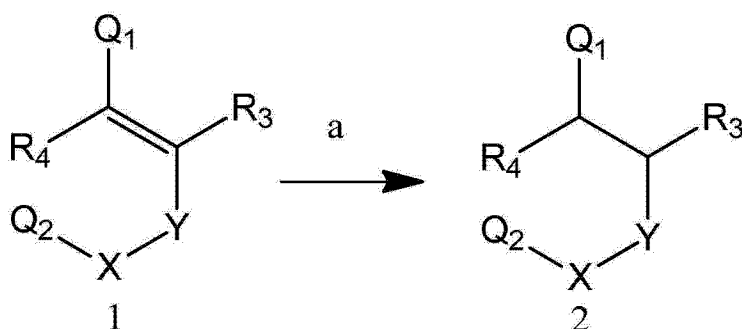
[0685] 制备方案 4 化合物 5 : 取代的 N, 2- 二苯基乙烷磺酰胺。

[0686] 将取代的苯胺 4 (0.05mol) 溶于 40mL 无水丙酮和 6mL 无水吡啶的混合物。加入 0.05mol 的取代的 2- 苯基乙烷磺酰氯 3。放置反应混合物过夜, 过滤形成的固体, 获得粗制品 5, 其在重结晶后获得纯的取代的 N-2- 二苯基乙烷磺酰胺, 收率 55%。

[0687] 方案 5

[0688] 用一般程序 XIX 来制备方案 5 化合物 1 和 2。

[0689]



[0690] 方案 5

[0691] 用于各步骤的反应条件的非限制性实施方式可以包括：10% Pd-C, H₂, EtOAc/MeOH, 24-48 小时。

[0692] 一般程序 XIX

[0693] 用 10% Pd-C/H₂还原方案 5 的不饱和化合物 1, 进行如下：将化合物 1 (1.5 mmol) 的 MeOH/EtOAc (40 mL) 混合物溶液用润湿的 10% 钯 / 碳 (50 mg) 处理, 然后通过使用氢化设备暴露于氢气气氛。在完成反应之后 (通过 TLC 监测), 反应混合物过滤通过 C 盐, 用甲醇和氯仿 (50%) 的混合物彻底洗涤 C 盐垫, 减压蒸发滤液。过滤的固体用乙醚洗涤, 减压干燥, 获得纯的方案 5 化合物 2。

[0694] 方案 5 化合物 1 的砜 [Y = -S(=O)₂-; X = -CH(-R₂)- 或 X = -S(=O)₂-; Y = -CH(-R₂)-] 能够按美国专利 6,201,154; 6,359,013; 7,598,232; 6,762,207; 6,541,475; 6,486,210; 和 7,161,031 的公开制备, 通过援引将其全部并入本文, 除了在存在矛盾的情况下则适用本文的定义。方案 5 化合物 1 的砜 [Y = -S(=O)₂-; X = -CH(-R₂)- 或 X = -S(=O)₂-; Y = -CH(-R₂)-], 亚砜 [Y = -S(=O)-; X = -CH(-R₂)- 或 X = -S(=O)-; Y = -CH(-R₂)-], 硫化物 [Y = -S-; X = -CH(-R₂)- 或 X = -S-; Y = -CH(-R₂)-], 和磺酰胺类 [Y = -S(=O)₂-; X = -N(-R₁)- 或 X = -S(=O)₂-; Y = -N(-R₁)-] 能够按美国专利申请公开 2009/0124828 和 2008/058290 的公开制备, 通过援引将其全部并入本文, 除了存在矛盾的情况下则适用本文的定义。方案 5 化合物 1 的亚砜 [Y = -S(=O)-; X = -CH(-R₂)- 或 X = -S(=O)-; Y = -CH(-R₂)-] 能够按美国专利申请公开 2006/0280746 的公开制备, 通过援引将其全部并入本文, 除了在存在矛盾的情况下则适用本文的定义。方案 5 化合物 1 [Y = -N(-R₁)-; X = -C(=O)₂- 或 X = -N(-R₁)-; Y = -C(=O)₂-] 酰胺能够按照美国专利申请公开 2006/0167317 的制备, 通过援引将其全部并入本文, 除了在存在矛盾的情况下则适用本文的定义。方案 5 化合物 1 [Y = -S(=O)₂-; X = -N(-R₁)- 或 X = -S(=O)₂-; Y = -N(-R₁)-] 的磺酰胺类能够按照美国专利申请公开 2002/0165412 制备, 通过援引将其全部并入本文, 除了在存在矛盾的情况下则适用本文的定义。

[0695] 实施例 3

[0696] 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯胺

[0697]

COC1=CC=C(C(=C1)CSC(=O)CC2=CC=C(C=C2)N)C(=C3C(=C(C=C3)OC)OC)OC

[0698] 根据方案 5 制备标题化合物。将 (E)-2- 甲氧基 -5-((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙烯基磺酰基) 甲基) 苯胺 (1.5mmol) 的 MeOH(60mL) 混合物溶液用润湿的 5% 钨 / 碳 (50mg) 处理, 然后通过使用氢化设备暴露于氢气氛。在完成反应之后 (通过 TLC 监测), 将反应混合物过滤通过 C 盐, C 盐垫用甲醇彻底洗涤, 减压蒸发滤液, 减压干燥, 根据一般程序 XIX 获得标题化合物, 收率 95% 和熔点 128-130°C。

[0699] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 2.98-3.04(m, 2H, CH_2), 3.08-3.15(m, 2H, CH_2), 3.80(s, 2H, NH_2), 3.81(s, 6H, 2X OCH_3), 3.82(s, 3H, OCH_3), 3.86(s, 3H, OCH_3), 4.13(s, 2H, CH_2), 6.13(s, 2H, Ar-H), 6.76(s, 3H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 $[\text{M}+\text{H}]$ 396.14 ;实测 396.12。

[0700] 实施例 4

[0701] 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)乙基)苯基)氨基)乙酸

[0702]

COc1cc(CSC(=O)Cc2ccc(NCC(=O)O)c(OC)c2)cc(OC)c1OC

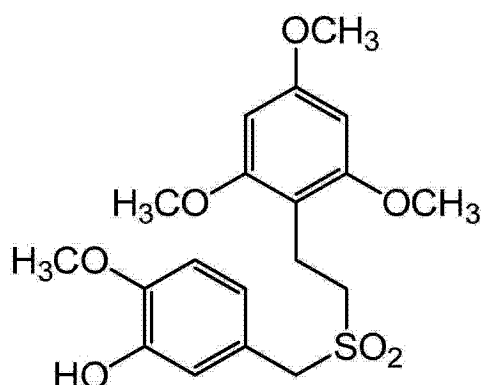
[0703] 根据方案 5 制备标题化合物。将 (E)-2-((2- 甲氧基 -5-(((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙炔基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) 乙酸 (1.5mmol) 的 MeOH/EtOAc (40mL) 混合物溶液用润湿的 10% 钯 / 碳 (50mg) 处理, 然后通过使用氢化设备暴露于氢气氛。在完成反应之后 (通过 TLC 监测), 将反应混合物过滤通过 C 盐, 用甲醇和氯仿 (50%) 混合物彻底洗涤 C 盐垫, 减压蒸发滤液。过滤固体, 用乙醚洗涤, 减压干燥, 根据一般程序 XIX 获得标题化合物。

收率 (96-98%)。

[0704] 实施例 5

[0705] 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯酚

[0706]



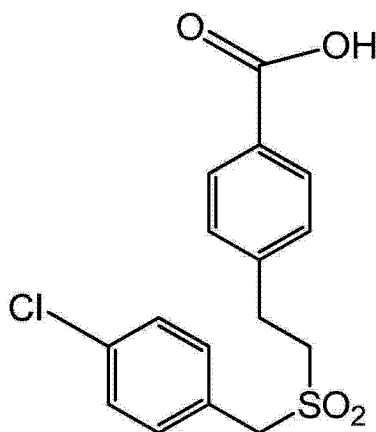
[0707] 根据方案 5 制备标题化合物。将 (E)-2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯酚 (1.5mmol) 的 MeOH (60mL) 混合物溶液用润湿的 5% 钯 / 碳 (50mg) 处理, 然后通过使用氢化设备暴露于氢气氛。在完成反应之后 (通过 TLC 监测), 将反应混合物过滤通过 C 盐, 用甲醇彻底洗涤 C 盐垫, 减压蒸发滤液, 减压干燥, 根据一般程序 XIX 获得标题化合物, 收率 95% 和熔点 136-138°C。

[0708] ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 2.97-3.04 (m, 2H, CH₂), 3.09-3.15 (m, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 6H, 2x OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (s, 2H, CH₂), 5.63 (s, 1H, OH), 6.13 (s, 2H, Ar-H), 6.86 (d, J = 8.1Hz, 1H, Ar-H), 6.93-7.00 (m, 2H, Ar-H)。HRMS : m/z 计算 [M+H] 397.47 ; 实测 397.20。

[0709] 实施例 6

[0710] 4-(2-((4-氯苄基)磺酰基)乙基)苯甲酸

[0711]



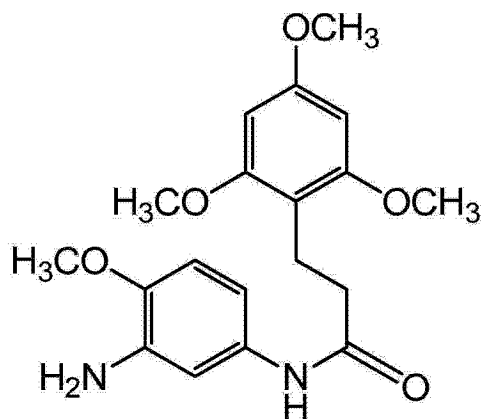
[0712] 根据方案 5 制备标题化合物。于 1atm 在 10% Pd-C 上将 (E)-4-(2-((4-氯苄基)磺酰基)乙基)苯甲酸 (500mg, 1.48mmol) 的 MeOH/EtOAc (1:1, 40mL) 溶液氢化 48 小时, 然后过滤通过 C 盐。C 盐垫彻底用甲醇 / 氯仿 (1:5) 混合物洗涤。减压除去经合并的溶剂。粗制产品用甲醇处理, 过滤, 用甲醇洗涤, 干燥, 根据一般程序 XIX 获得分析纯的标题化合物, 其产量为 480mg 和熔点为 265-267°C。

[0713] ^1H NMR : 3.12-3.10 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-SO₂), 3.43-3.41 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-SO₂), 4.58 (s, 2H, Ar-CH₂), 7.43 (d, 2H, Ar-H, J = 6.0Hz), 7.47 (d, 2H, Ar-H, J = 6.0Hz), 7.52 (d, 2H, Ar-H, J = 6.0Hz), 7.91 (d, 2H, Ar-H, J = 6.0Hz)。HRMS : (M+Na) : 360.99。

[0714] 实施例 7

[0715] N-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙酰胺

[0716]



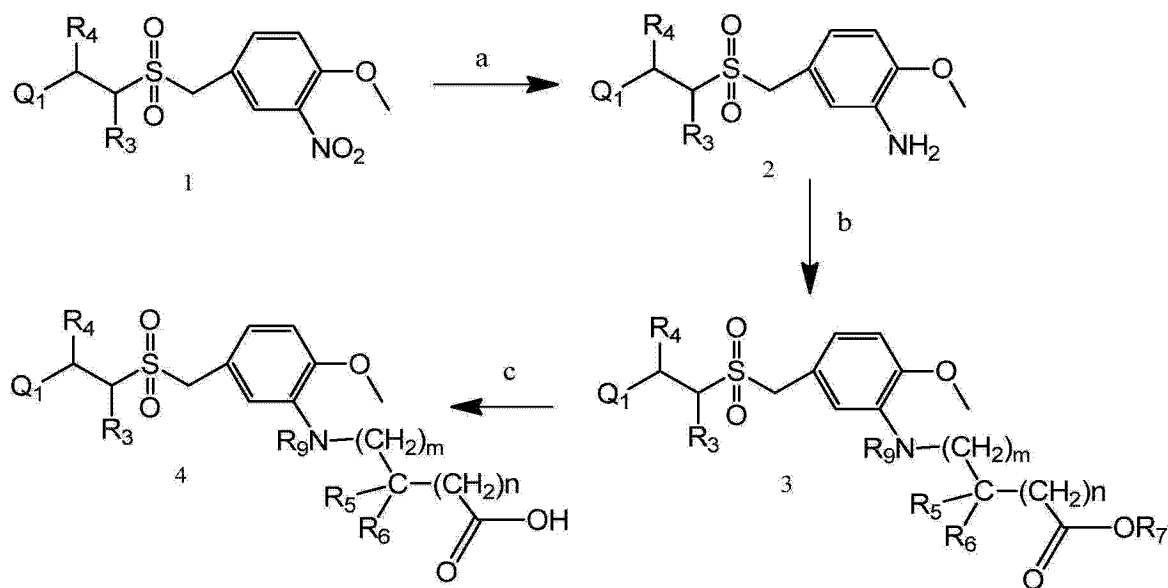
[0717] 根据方案 5 制备标题化合物。将 (E)-N-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙酰胺 (1.5mmol) 的 MeOH(60mL) 混合物溶液,用润湿的 5% 钯 / 碳 (50mg) 处理,然后通过使用氢化设备暴露于氢气氛。在完成反应之后 (通过 TLC 监测),将反应混合物过滤通过 C 盐,用甲醇彻底洗涤 C 盐垫,减压蒸发滤液,减压干燥,根据一般程序 XIX 获得纯的标题化合物,收率为 96-98% 和熔点为 154-156°C。

[0718] ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 2.55-2.60 (m, 2H, CH₂), 2.95-3.00 (m, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 6H, 2x OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.15 (s, 2H, Ar-H), 6.60-6.74 (m, 2H, Ar-H), 7.09 (d, J = 8.1Hz, 1H, Ar-H)。

[0719] 方案 6

[0720] 用一般程序 XX-XXIII 来制备方案 6 化合物 1-4。

[0721]



[0722] 方案 6

[0723] 用于各步骤的反应条件的非限制性实施方式可以包括 :a) Fe, MeOH, :AcOH (2:1), 回流, 3 小时 ;b) i) ($R = H$) $BrCR_4R_5CO_2CH_3$, NaOAc, EtOH, 回流, 48 小时 ;或 ii) ($Z = (CH_2CO_2CH_3)ICH_2CO_2CH_3$, NaOAc, EtOH, 回流, 48 小时 ;和 c) 20% aq. NaOH, EtOH, 2.5 小时。

[0724] 一般程序 XX

[0725] 制备方案 6 化合物 1 :取代的 1- 甲氧基 -2- 硝基 -4-((苯乙基磺酰基) 甲基) 苯。

[0726] 方案 6 化合物 1 能够通过按照对方案 1 化合物 7 描述的程序制备。

[0727] 一般程序 XXI

[0728] 制备方案 6 化合物 2 :2- 甲氧基 -5-((苯乙基磺酰基) 甲基) 苯胺。

[0729] 向方案 6 化合物 1 (2.4mmol) 的甲醇 / 冰乙酸混合物 (2:1, 120mL) 溶液, 加入铁粉 (12.0mmol), 回流 3 小时。在完成反应之后, 冷却反应混合物至 25°C, 加入 80mL 冷水。用 4N 氨溶液中和内容物, 然后加入 100mL 二氯甲烷 ("DCM"), 搅拌 30 分钟。内容物分离于有机层中, 用水、饱和碳酸氢钠溶液和最终用盐水洗涤。浓缩干燥的有机层至 2/3, 用环己烷或石油醚结晶。过滤固体, 干燥, 获得纯的方案 6 化合物 2 (90%)。

[0730] 一般程序 XXII

[0731] 制备方案 6 化合物 3 :取代的 2-((2- 甲氧基 -5-((苯乙基磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) 乙酸甲酯。

[0732] 将乙酸钠 (40.0mmol) 溶于乙醇 (20mL)。将溴乙酸甲酯 (40.0mmol) (或碘乙酸甲酯) 加至上述溶液, 回流 10 分钟。加入方案 6 化合物 2 (10.0mmol), 然后回流 48 小时。在完成反应之后, 通过 TLC 监测, 减压浓缩反应混合物, 倾至冰 - 水中。过滤形成的固体, 用水洗涤, 减压干燥。粗制产品用乙醇处理, 引起分析纯的方案 6 产品 3 (70%)。

[0733] 一般程序 XXIII

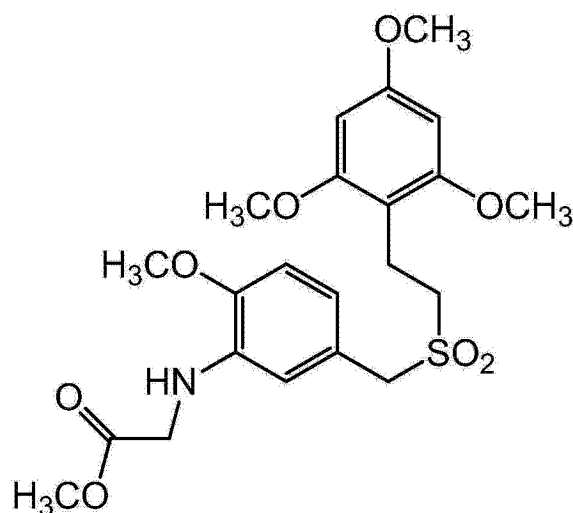
[0734] 制备方案 6 化合物 4 :取代的 2-((2- 甲氧基 -5-((苯乙基磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) 乙酸。

[0735] 向方案 6 化合物 3 (10.0mmol) 的乙醇 (20mL) 溶液, 加入 20% 氢氧化钠水溶液 (20mL)。回流反应混合物 2.5 小时。在完成反应之后 (通过 TLC 监测), 减压除去溶剂, 通过乙酸酸化剩余水层至 pH 4。过滤形成的固体, 干燥, 获得粗制的方案 6 氨基酸 4, 从丙酮 (2x5mL) 结晶, 获得分析纯的方案 6 化合物 4, 是白色晶体。

[0736] 实施例 8

[0737] 2-((2- 甲氧基 -5-((2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 磺酰基) 甲基) 苯基) 氨基) 乙酸甲酯

[0738]



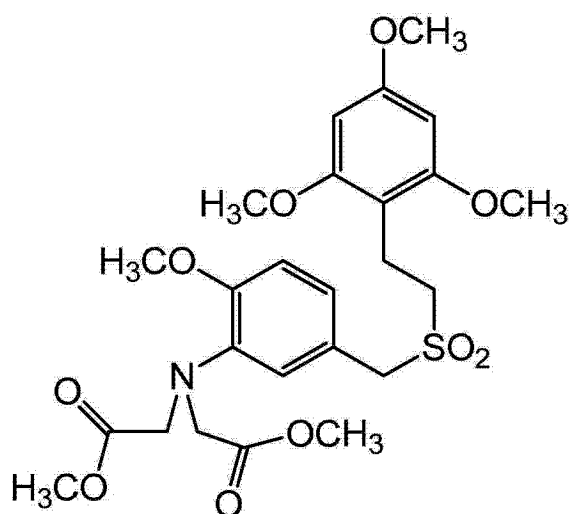
[0739] 根据方案6制备标题化合物。将乙酸钠 (3.28g, 39mmol) 溶于甲醇 (20mL)。将 2-溴乙酸甲酯 (6.11g, 40mmol) 加至上述溶液, 回流 10 分钟。向冷却的反应混合物加入 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯胺 (3.95g, 10mmol), 然后将反应回流 4-6 小时。减压浓缩反应混合物, 倾至冰水中。过滤形成的沉淀, 用水洗涤, 减压干燥。粗制产品自乙醇重结晶, 根据一般程序 XXII 产生纯的标题化合物产品, 收率是 70%, 是白色固体, 熔点 156-158°C。

[0740] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 2.98-3.04 (m, 2H, CH_2), 3.08-3.15 (m, 2H, CH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 6H, 2x OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 2H, CH_2), 4.17 (s, 2H, CH_2), 4.88 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H, NH), 6.13 (s, 2H, Ar-H), 6.53 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.74-6.78 (m, 2H, Ar-H)。HRMS: m/z 计算 $[\text{M}+\text{H}]$ 468.14; 实测 468.1446。

[0741] 实施例 9

[0742] 2,2'-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氮烷二基)二乙酸二甲酯

[0743]



[0744] 根据方案6制备标题化合物。将碳酸钾 (80mmol) 溶于丙酮 (40mL)。2-碘乙酸甲酯 (80mmol) 加至上述溶液, 回流 10 分钟。向冷却的反应混合物加入 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基磺酰基)甲基)苯胺 (10mmol), 然后回流 60 小时。减压浓缩反应混合物, 倾

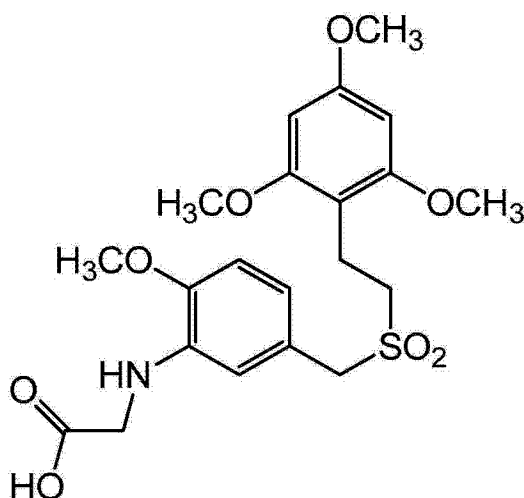
至冰水中。过滤形成的沉淀,用水洗涤,减压干燥。根据一般程序 XXII 的粗制产品通过柱色谱法纯化,产生纯的产品:收率,70%;白色固体,mp 86-88℃。

[0745] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 2.95-3.01 (m, 2H, CH_2), 3.06-3.13 (m, 2H, CH_2), 3.72 (s, 6H, 2X OCH_3), 3.81 (s, 6H, 2X OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.15 (s, 6H, CH_2), 6.12 (s, 2H, Ar-H), 6.82 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.91-6.97 (m, 2H, Ar-H)。)HRMS :m/z 计算 $[\text{M}+\text{H}]$ 539.68;实测 539.58。

[0746] 实施例 10

[0747] 备择合成 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸

[0748]



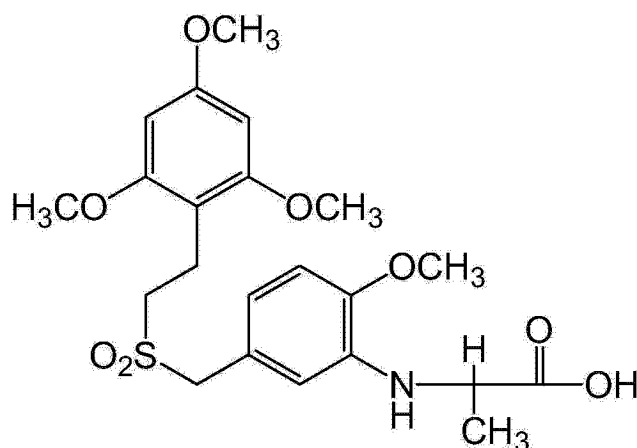
[0749] 根据方案 6 制备标题化合物。向胺酯 (46.5g, 100mmol) 的乙醇 (200mL) 溶液加入 20% 氢氧化钠水溶液 (200mL)。回流反应混合物 2.5 小时。在完成反应之后 (TLC 监测, 氯仿 / 甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压除去溶剂, 通过乙酸酸化残余物至 pH 4。根据一般程序 XXIII, 过滤形成的固体, 干燥, 获得粗制氨基酸, 自丙酮 (2X 25mL) 结晶, 获得分析纯的标题化合物晶体。该反应收率是 55%。熔点: 146-150℃。

[0750] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 2.96-3.01 (m, 2H, CH_2), 3.09-3.15 (m, 2H, CH_2), 3.82 (s, 9H, 3X OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 2H, CH_2), 4.17 (s, 2H, CH_2), 6.14 (s, 2H, Ar-H), 6.55 (s, 1H, Ar-H), 6.78 (s, 2H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 $[\text{M}+\text{H}]$ 454.52;实测 454.20。

[0751] 实施例 11

[0752] 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)丙酸

[0753]



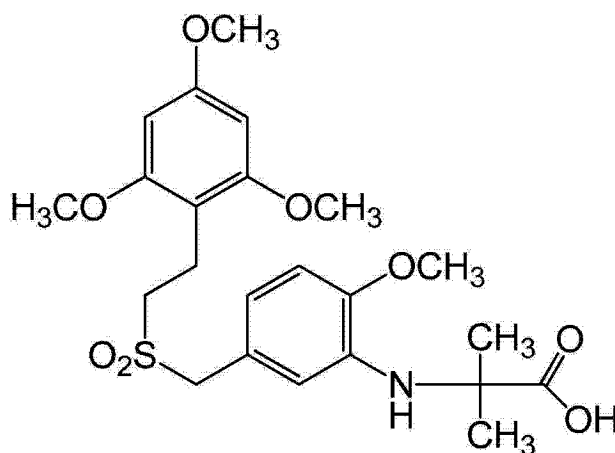
[0754] 根据方案 6 制备标题化合物。将乙酸钠 (32.8g, 400mmol) 溶于乙醇 (200mL)。将 2-溴丙酸酯 (400mmol) 加至上述溶液, 回流 10 分钟。向冷却的反应混合物加入化合物 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苄基)磺酰基)甲基)苯胺 (39.35g, 100mmol), 然后回流 48 小时。在完成反应之后, 通过 TLC 监测 (氯仿 / 甲醇, 9:1, 在硅胶板上), 减压浓缩反应混合物, 倾至冰-水中。过滤固体形式, 用水洗涤, 减压干燥。根据一般程序 XXII, 从乙醇纯化粗制产品, 获得分析纯的产品。

[0755] 向上述胺酯 (46.5g, 100mmol) 的乙醇 (200mL) 溶液加入 20% 氢氧化钠水溶液 (200mL)。回流反应混合物 2.5 小时。在完成反应之后 (TLC, 监测, 氯仿 / 甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压除去溶剂, 通过乙酸酸化残余物至 pH 4。根据一般程序 XXIII, 过滤形成的固体, 干燥以获得粗制氨基酸, 从丙酮 (2-25mL) 结晶, 获得分析纯的标题化合物, 是白色晶体。

[0756] 实施例 12

[0757] 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苄基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)-2-甲基丙酸

[0758]



[0759] 根据方案 6 制备标题化合物。将乙酸钠 (32.8g, 400mmol) 溶于乙醇 (200mL)。将 2-溴-2-甲基丙酸甲酯 (400mmol) 加至上述溶液, 回流 10 分钟。向冷却的反应混合物加入化合物 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苄基)磺酰基)甲基)苯胺 (39.35g, 100mmol), 然后回流 48 小时。在完成反应之后, 通过 TLC 监测 (氯仿 / 甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压浓缩反应混合物, 倾至冰-水中。过滤形成的固体, 用水洗涤, 减压干燥。从乙醇纯化粗制

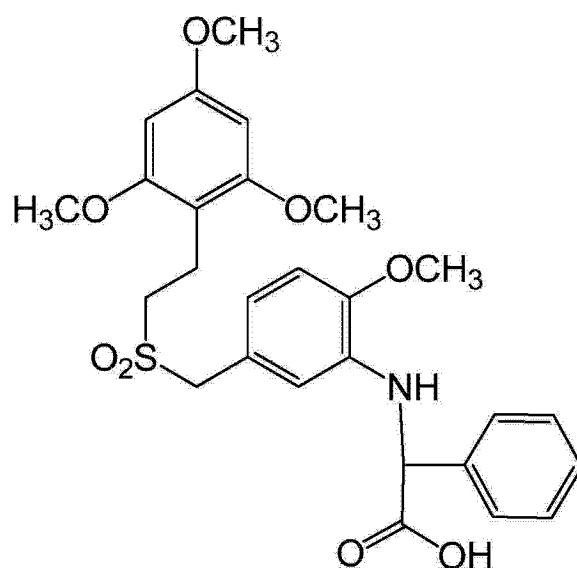
产品,引起分析纯的产品。

[0760] 向上述胺酯 (46.5g, 100mmol) 的乙醇 (200mL) 溶液加入 20% 氢氧化钠水溶液 (200mL)。回流反应混合物 2.5 小时。在完成反应之后 (TLC, 监测, 氯仿 / 甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压除去溶剂, 通过乙酸酸化残余物至 pH 4。根据一般程序 XXII 和 XXIII, 过滤形成的固体, 干燥, 获得粗制氨基酸, 从丙酮 (2-25mL) 结晶, 获得分析纯的标题化合物氨基酸, 是白色晶体。

[0761] 实施例 13

[0762] 2-((2-甲氧基-5-(((2, 4, 6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)-2-苯乙酸

[0763]



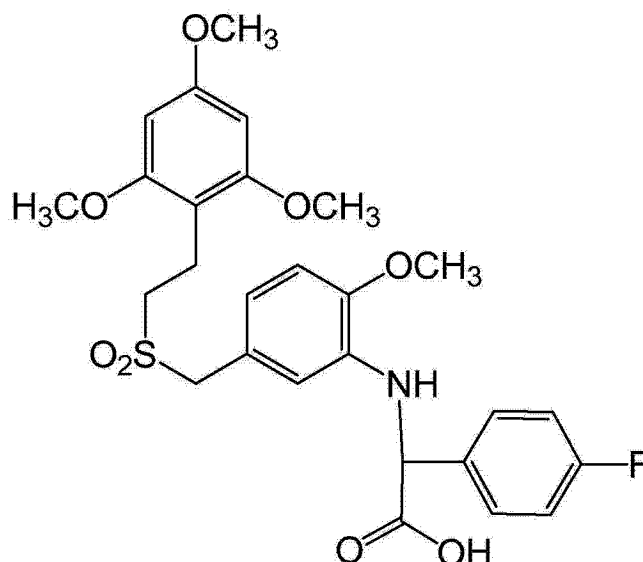
[0764] 根据方案 6 制备标题化合物。将乙酸钠 (32.8g, 400mmol) 溶于乙醇 (200mL)。将 α -溴苯基乙酸甲酯 (400mmol) 加至上述溶液, 回流 10 分钟。向冷却的反应混合物加入化合物 2-甲氧基-5-(((2, 4, 6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯胺 (39.35g, 100mmol), 然后回流 48 小时。在完成反应之后, 通过 TLC 监测 (氯仿 / 甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压浓缩反应混合物, 倾至冰-水中。过滤形成的固体, 用水洗涤, 减压干燥。从乙醇纯化粗制产品, 获得分析纯的产品。

[0765] 向上述胺酯 (46.5g, 100mmol) 的乙醇 (200mL) 溶液加入 20% 氢氧化钠水溶液 (200mL)。回流反应混合物 2.5 小时。在完成反应之后 (TLC, 监测, 氯仿 / 甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压除去溶剂, 通过乙酸酸化残余物至 pH 4。根据一般程序 XXII 和 XXIII, 过滤形成的固体, 干燥, 获得粗制氨基酸, 从丙酮 (2-25mL) 结晶, 引起分析纯的标题化合物氨基酸, 是白色晶体。

[0766] 实施例 14

[0767] 2-(4-氟苯基)-2-((2-甲氧基-5-(((2, 4, 6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸

[0768]



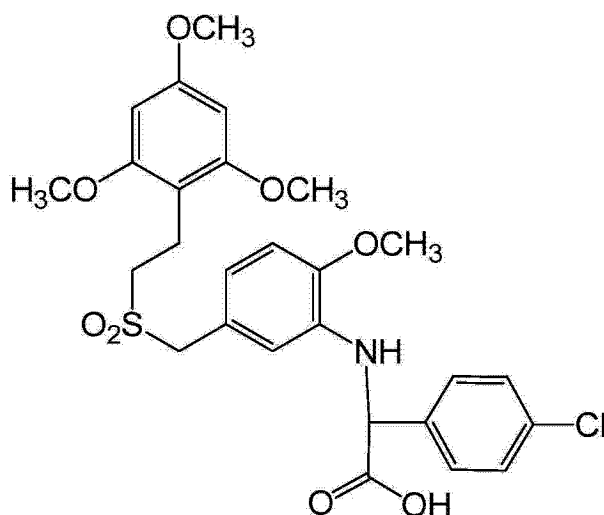
[0769] 根据方案 6 制备标题化合物。将乙酸钠 (32.8g, 400mmol) 溶于乙醇 (200mL)。将 2-溴-2-(4-氟苯基)乙酸酯 (400mmol) 加至上述溶液, 回流 10 分钟。向冷却的反应混合物加入化合物 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯胺 (39.35g, 100mmol), 然后回流 48 小时。在完成反应之后通过 TLC 监测 (氯仿 / 甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压浓缩反应混合物, 倾至冰-水中。过滤形成的固体, 用水洗涤, 减压干燥。从乙醇纯化粗制产品, 获得分析纯的产品。

[0770] 向上述胺酯 (46.5g, 100mmol) 的乙醇 (200mL) 溶液加入 20% 氢氧化钠水溶液 (200mL)。回流反应混合物 2.5 小时。在完成反应之后 (TLC, 监测, 氯仿 / 甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压除去溶剂, 通过乙酸酸化残余物至 pH 4。根据一般程序 XXII 和 XXIII, 过滤形成的固体, 干燥, 获得粗制氨基酸, 从丙酮 (2-25mL) 结晶, 获得分析纯的标题化合物氨基酸, 是白色晶体。

[0771] 实施例 15

[0772] 2-(4-氯苯基)-2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸

[0773]



[0774] 根据方案 6 制备标题化合物。将乙酸钠 (32.8g, 400mmol) 溶于乙醇 (200mL)。将

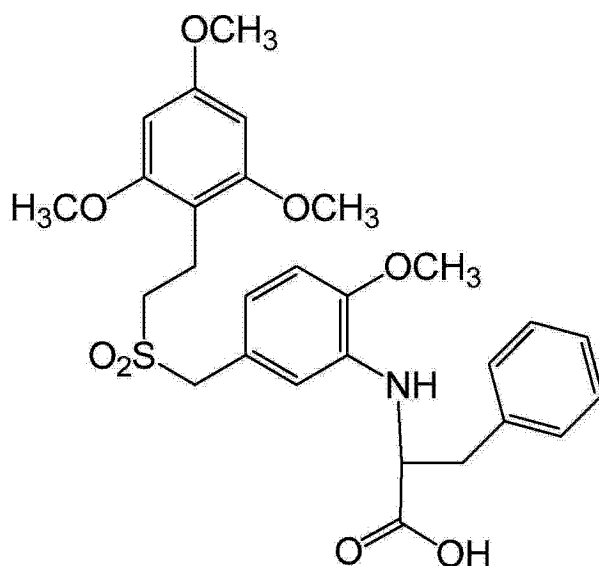
2-溴-2-(4-氯苯基)乙酸酯(400mmol)加至上述溶液,回流 10 分钟。向冷却的反应混合物加入化合物 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯胺(39.35g, 100mmol),然后回流 48 小时。在完成反应之后通过 TLC 监测(氯仿/甲醇 9:1,在硅胶板上),减压浓缩反应混合物,倾至冰-水中。过滤形成的固体,用水洗涤,减压干燥。从乙醇纯化粗制产品,获得分析纯的产品。

[0775] 向上述胺酯(46.5g, 100mmol)的乙醇(200mL)溶液加入 20%氢氧化钠水溶液(200mL)。回流反应混合物 2.5 小时。在完成反应之后(TLC, 监测, 氯仿/甲醇 9:1, 在硅胶板上),减压除去溶剂,通过乙酸酸化残余物至 pH 4。根据一般程序 XXII 和 XXIII,过滤形成的固体,干燥,获得粗制的氨基酸,从丙酮(2-25mL)结晶,引起分析纯的标题化合物氨基酸,是白色晶体。

[0776] 实施例 16

[0777] 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)-3-苯基丙酸

[0778]



[0779] 根据方案 6 制备标题化合物。将乙酸钠(32.8g, 400mmol)溶于乙醇(200mL)。将 2-溴-3-苯基丙酸甲酯(400mmol)加至上述溶液,回流 10 分钟。向冷却的反应混合物加入化合物 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯胺(39.35g, 100mmol),然后回流 48 小时。在完成反应之后通过 TLC 监测(氯仿/甲醇 9:1,在硅胶板上),减压浓缩反应混合物,倾至冰-水中。过滤形成的固体,用水洗涤,减压干燥。从乙醇纯化粗制产品,获得分析纯的产品。

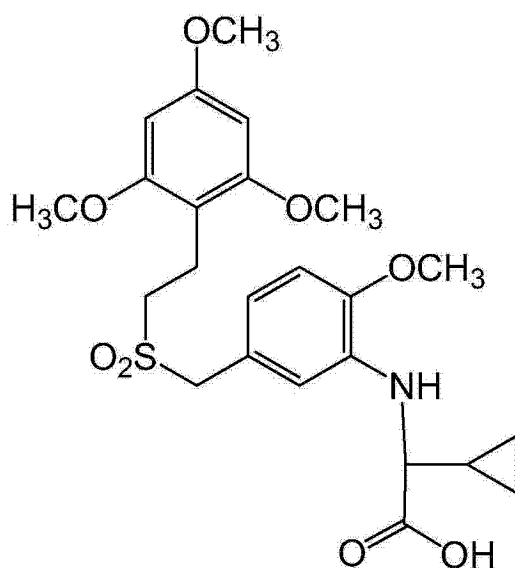
[0780] 向上述胺酯(46.5g, 100mmol)的乙醇(200mL)溶液加入 20%氢氧化钠水溶液(200mL)。回流反应混合物 2.5 小时。在完成反应之后(TLC, 监测, 氯仿/甲醇 9:1, 在硅胶板上),减压除去溶剂,通过乙酸酸化残余物至 pH 4。根据一般程序 XXII 和 XXIII,过滤形成的固体,干燥,获得粗制氨基酸,从丙酮(2-25mL)结晶,获得分析纯的标题化合物氨基酸,是白色晶体。

[0781] 实施例 17

[0782] 2-环丙基-2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)

氨基)乙酸

[0783]



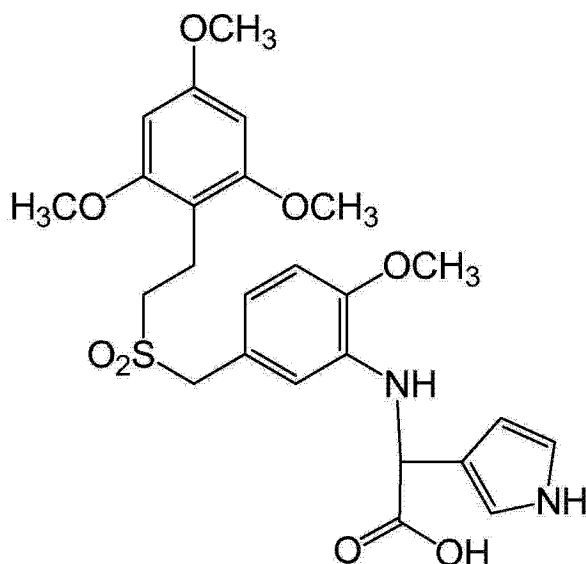
[0784] 根据方案 6 制备标题化合物。将乙酸钠 (32.8g, 400mmol) 溶于乙醇 (200mL)。将 2-溴-2-环丙基乙酸甲酯 (400mmol) 加至上述溶液, 回流 10 分钟。向冷却的反应混合物加入化合物 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯胺 (39.35g, 100mmol), 然后回流 48 小时。在完成反应之后通过 TLC 监测 (氯仿 / 甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压浓缩反应混合物, 倾至冰-水中。过滤形成的固体, 用水洗涤, 减压干燥。从乙醇纯化粗制产品, 获得分析纯的产品。

[0785] 向上述胺酯 (46.5g, 100mmol) 的乙醇 (200mL) 溶液加入 20% 氢氧化钠水溶液 (200mL)。回流反应混合物 2.5 小时。在完成反应之后 (TLC, 监测, 氯仿 / 甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压除去溶剂, 通过乙酸酸化残余物至 pH 4。根据一般程序 XXII 和 XXIII, 过滤形成的固体, 干燥, 获得粗制的氨基酸, 从丙酮 (2-25mL) 结晶, 获得分析纯的标题化合物氨基酸, 是白色晶体。

[0786] 实施例 18

[0787] 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)-2-(1H-吡咯-3-基)乙酸

[0788]



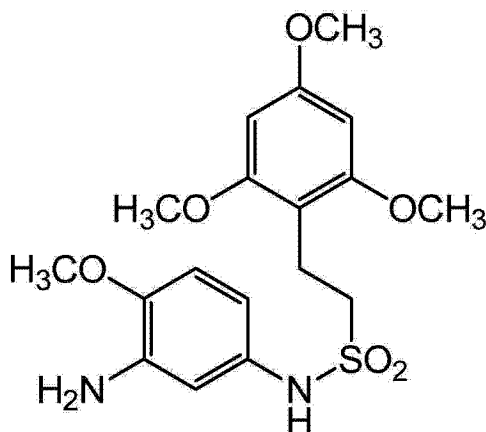
[0789] 根据方案 6 制备标题化合物。将乙酸钠 (32.8g, 400mmol) 溶于乙醇 (200mL)。将 2-溴-2-(1H-吡咯-3-基) 乙酸甲酯 (400mmol) 加至上述溶液, 回流 10 分钟。向冷却的反应混合物加入化合物 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)苯胺 (39.35g, 100mmol), 然后回流 48 小时。在完成反应之后通过 TLC 监测 (氯仿/甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压浓缩反应混合物, 倾至冰-水中。过滤形成的固体, 用水洗涤, 减压干燥。从乙醇纯化粗制产品, 获得分析纯的产品。

[0790] 向上述胺酯 (46.5g, 100mmol) 的乙醇 (200mL) 溶液加入 20% 氢氧化钠水溶液 (200mL)。回流反应混合物 2.5 小时。在完成反应之后 (TLC, 监测, 氯仿/甲醇 9:1, 在硅胶板上), 减压除去溶剂, 通过乙酸酸化残余物至 pH 4。根据一般程序 XXII 和 XXIII, 过滤形成的固体, 干燥, 获得粗制氨基酸, 从丙酮 (2-25mL) 结晶, 获得分析纯的标题化合物氨基酸, 是白色晶体。

[0791] 实施例 19

[0792] N-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烷磺酰胺

[0793]



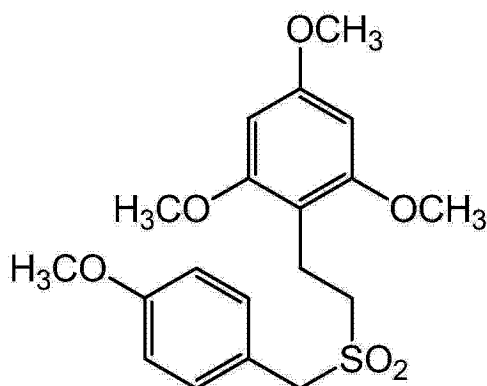
[0794] 根据方案 5 制备标题化合物。将 2-(2,4,6-三甲氧基苯基) 乙烯磺酸 (3-氨基-4-甲氧基苯基) 酰胺 (1.5mmol) 的 MeOH (60mL) 混合物溶液用润湿的 5% 钯/碳 (50mg) 处理, 然后通过使用氢化设备暴露于氢气氛。根据一般程序 XIX, 在完成反应之后 (通过 TLC 监测), 将反应混合物过滤通过 C 盐, 用甲醇彻底洗涤 C 盐垫, 减压蒸发滤液, 减压干燥, 获得

纯的 N-(3-氨基-4-甲氧基苄基)-2-(2,4,6-三甲氧基苄基)-乙烷磺酰胺 (95%)。

[0795] 实施例 20

[0796] 1,3,5-三甲氧基-2-(2-((4-甲氧基苄基)磺酰基)乙基)苯

[0797]

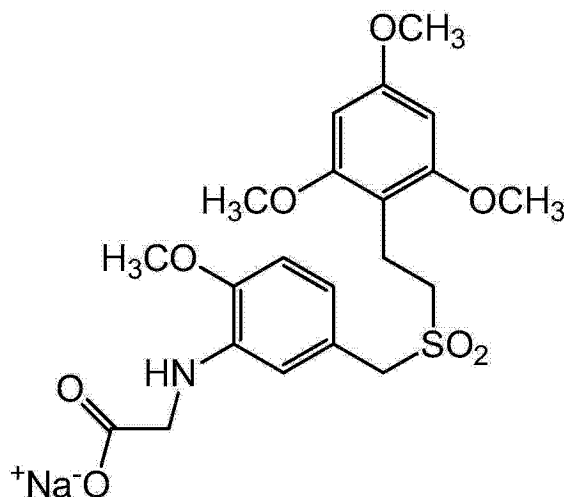


[0798] 根据方案 5 制备标题化合物。将 (E)-2,4,6-三甲氧基苯乙烯基-4-甲氧基苄基砜 (1.5mmol) 的 MeOH(60mL) 混合物溶液用润湿的 5% 钨 / 碳 (50mg) 处理, 然后通过使用氢化设备暴露于氢气氛。根据一般程序 XIX, 在完成反应之后 (通过 TLC 监测), 将反应混合物过滤通过 C 盐, 用甲醇彻底洗涤 C 盐垫, 减压蒸发滤液, 减压干燥, 获得纯的 1,3,5-三甲氧基-2-(2-((4-甲氧基苄基)磺酰基)乙基)苯 (95%)。

[0799] 实施例 21

[0800] 2-((2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基(rimethoxy)苯乙基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)乙酸钠

[0801]



[0802] 根据方案 6 制备标题化合物。将乙酸钠 (3.28g, 39mmol) 溶于甲醇 (20mL)。将 2-溴乙酸甲酯 (6.11g, 40mmol) 加至上述溶液和回流 10 分钟。向冷却的反应混合物加入化合物 2-甲氧基-5-(((2,4,6-三甲氧基苄基)磺酰基)甲基)苯胺 (3.99g, 10mmol), 然后回流混合物 4-6 小时。减压浓缩反应混合物, 倾至冰-水中。过滤形成的沉淀, 用水洗涤, 减压干燥。从乙醇重结晶粗制产品, 获得纯的产品。

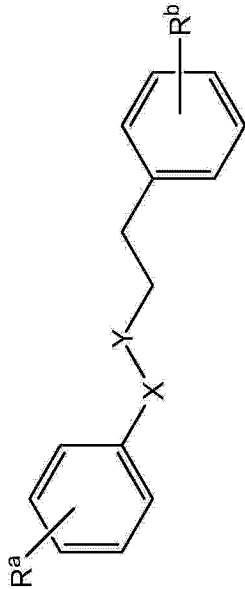
[0803] 在 20°C, 向氢氧化钠 (3.95g, 99mmol) 的水 (11.5mL) 溶液加入乙醇 (40mL)、上述纯化产品 (99mmol) 和二氯甲烷 (200mL)。所得混合物在室温下搅拌 3-4 小时。在完成反应

之后通过 TLC 监测（氯仿 / 甲醇 9:1, 在硅胶板上），加入炭，搅拌混合物 30 分钟。将反应混合物过滤通过 C 盐，用乙醇（2X20mL）洗涤。在 50℃ 蒸馏经合并的滤液直至除去大部分溶剂。将甲基乙基酮（70mL）加至残余物，在 50℃ 蒸馏甲基乙基酮。向残余物加水（10mL）。将所得混合物加热至 70℃，保持 30 分钟。将反应混合物冷却至室温，在室温下搅拌 2 小时。根据一般程序 XXII 和 XXIII，过滤形成的固体，用甲基乙基酮（2X 20mL）洗涤，干燥，获得纯化的标题化合物。

[0804] 表 1 化合物根据实施例 22-38 制备如下：

[0805]

表 1
[0806]



Ex.	化合物	R ^a	R ^b	X	Y
22	N-(4-甲氧基苯乙基)-4-甲基苯磺酰胺	4-CH ₃	4-OCH ₃	SO ₂	NH
23	4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)-3-硝基苯磺酰胺	3-NO ₂ 4-OCH ₃	4-OCH ₃	SO ₂	NH
24	3-氨基-4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺	3-NH ₂ 4-OCH ₃	4-OCH ₃	SO ₂	NH
25	4-甲氧基-3-硝基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺	3-NO ₂ 4-OCH ₃	2,4,6-(CH ₃ O) ₃	SO ₂	NH
26	3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺	3-NH ₂ 4-OCH ₃	2,4,6-(CH ₃ O) ₃	SO ₂	NH
27	4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺	4-OCH ₃	4-OCH ₃	SO ₂	NH
28	4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺	4-OCH ₃	2,4,6-(CH ₃ O) ₃	SO ₂	NH
29	4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯磺酰胺	4-CH ₃	2,4,6-(CH ₃ O) ₃	SO ₂	NH
30	4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺	4-OCH ₃	2,4,6-(CH ₃ O) ₃	CO	NH
31	4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯甲酰胺	4-OCH ₃	4-OCH ₃	CO	NH
32	4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)-3-硝基苯甲酰胺	3-NO ₂ 4-OCH ₃	4-OCH ₃	CO	NH
33	3-氨基-4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯甲酰胺	3-NH ₂ 4-OCH ₃	4-OCH ₃	CO	NH

34	4-甲氧基-3-硝基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺	3-NO ₂ 4-OCH ₃	2,4,6-(CH ₃ O) ₃	CO	NH
35	3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺	3-NH ₂ 4-OCH ₃	2,4,6-(CH ₃ O) ₃	CO	NH
36	2-(4-甲氧基苯基)-N-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烷磺酰胺	2,4,6-(CH ₃ O) ₃	4-OCH ₃	NH	SO ₂
37	4-(((3,4-二甲氧基苯乙基)硫基)甲基)-2-甲氧基苯酚	3-OCH ₃ 4-OH	3,4-(CH ₃ O) ₂	CH ₂	S
38	4-(((3,4-二甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)-2-甲氧基苯酚	3-OCH ₃ 4-OH	3,4-(CH ₃ O) ₂	CH ₂	SO ₂

[0807] 实施例 22 :N-(4-甲氧基苯乙基)-4-甲基苯磺酰胺

[0808] 根据方案 2 和一般程序 VII-XI, 标题化合物制备自 2-(4-甲氧基苯基)乙胺和对-甲苯磺酰氯。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.33(s, 3H, CH₃), 2.60(t, J = 7.2Hz, 2H, CH₂), 3.03-3.10(m, 2H, CH₂), 3.68(s, 3H, OCH₃), 4.71(s, 1H, NH), 6.81(d, J = 8.4Hz, 2H, Ar-H), 6.90(d, J = 8.4Hz, 2H, Ar-H), 7.19(d, J = 8.1Hz, 2H, Ar-H), 7.61(d, J = 8.4Hz, 2H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H] 306.11 ;实测 306.10。

[0809] 实施例 23 :4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基)-3- 硝基苯磺酰胺

[0810] 根据方案 2 和一般程序 VII-XI, 标题化合物制备自 2-(4- 甲氧基苯基) 乙胺和 4- 甲氧基 -3- 硝基苯基磺酰氯。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.75(t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂), 3.24-3.27(m, 2H, CH₂), 3.80(s, 3H, OCH₃), 4.06(s, 3H, OCH₃), 4.45(t, J = 6.3Hz, 1H, NH), 6.70(d, J = 8.4Hz, 2H, Ar-H), 7.02(d, J = 8.4Hz, 2H, Ar-H), 7.15(d, J = 8.7Hz, 1H, Ar-H), 7.94(dd, J = 2.4, 9.0Hz, 1H, Ar-H), 8.25(d, J = 2.4Hz, 1H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H]⁺ 367.09 ;实测 367.10。

[0811] 实施例 24 :3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺

[0812] 根据方案 5 和一般程序 XIX, 标题化合物制备自实施例 23 化合物。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.63(t, J = 6.9Hz, 2H, CH₂), 3.07-3.10(m, 2H, CH₂), 3.72(s, 3H, OCH₃), 3.84(s, 3H, OCH₃), 4.13(t, J = 6.3Hz, 1H, NH), 6.74(dd, J = 2.1, 8.4Hz, 3H, Ar-H), 6.93(d, J = 8.7Hz, 2H, Ar-H), 6.99(d, J = 2.4Hz, 1H, Ar-H), 7.13(dd, J = 2.1, 8.4Hz, 1H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H]⁺ 337.11 ;实测 337.20。

[0813] 实施例 25 :4- 甲氧基 -3- 硝基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺

[0814] 根据方案 2 和一般程序 VII-XI, 标题化合物制备自 2-(2, 4, 6- 三甲氧基苯基) 乙胺和 4- 甲氧基 -3- 硝基苯基磺酰氯。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.71(t, J = 6.3Hz, 2H, CH₂), 3.19-3.25(m, 2H, CH₂), 3.75(s, 6H, 2X OCH₃), 3.80(s, 3H, OCH₃), 4.03(s, 3H, OCH₃), 4.90(t, J = 4.5Hz, 1H, NH), 5.98(s, 2H, Ar-H), 6.97(d, J = 8.7Hz, 1H, Ar-H), 6.75(dd, J = 2.4, 9.0Hz, 1H, Ar-H), 8.09(d, J = 2.4Hz, 1H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H]⁺ 427.11 ;实测 427.20。

[0815] 实施例 26 :3- 氨基 -4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺

[0816] 根据方案 5 和一般程序 XIX, 标题化合物制备自实施例 25 化合物。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.73(t, J = 6.3Hz, 2H, CH₂), 3.10-3.14(m, 2H, CH₂), 3.76(s, 6H, 2X OCH₃), 3.82(s, 3H, OCH₃), 3.93(s, 3H, OCH₃), 4.63(t, J = 4.8Hz, 1H, NH), 6.07(s, 2H, Ar-H), 6.72(d, J = 8.4Hz, 1H, Ar-H), 6.98(s, 1H, Ar-H), 7.13(dd, J = 2.1, 8.4Hz, 1H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H]⁺ 397.14 ;实测 397.10。

[0817] 实施例 27 :4- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺

[0818] 根据方案 2 和一般程序 VII-XI, 标题化合物制备自 2-(4- 甲氧基苯基) 乙胺和 4- 甲氧基苯基磺酰氯。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.72(t, J = 6.3Hz, 2H, CH₂), 3.18(dd, J = 6.9, 13.2Hz, 2H, CH₂), 3.80(s, 3H, OCH₃), 3.89(s, 3H, OCH₃), 4.38(t, J = 6.3Hz, 1H, NH), 6.82(d, J = 8.4Hz, 2H, Ar-H), 6.97(d, J = 9.0Hz, 2H, Ar-H), 7.01(d, J = 8.7Hz, 2H, Ar-H), 7.75(d, J = 8.7Hz, 2H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H]⁺ 332.10 ;实测 332.10。

[0819] 实施例 28 :4- 甲氧基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺

[0820] 根据方案 2 和一般程序 VII-XI, 标题化合物制备自 2-(2, 4, 6- 三甲氧基苯基) 乙胺和 4- 甲氧基苯基磺酰氯。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.63(t, J = 6.3Hz, 2H, CH₂), 3.02-3.04(m, 2H, CH₂), 3.65(s, 6H, 2X OCH₃), 3.73(s, 3H, OCH₃), 3.79(s, 3H, OCH₃), 4.58(t, J = 4.8Hz, 1H, NH), 5.95(s, 2H, Ar-H), 6.76(d, J = 9.0Hz, 2H, Ar-H), 7.52(d, J = 9.0Hz, 2H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H]⁺ 382.12 ;实测 382.10。

[0821] 实施例 29 :4- 甲基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯乙基) 苯磺酰胺

[0822] 根据方案 2 和一般程序 VII-XI, 标题化合物制备自 2-(2, 4, 6- 三甲氧基苯基) 乙

胺和对-甲苯磺酰氯。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.32(s, 3H, CH₃), 2.62(t, J = 6.3Hz, 2H, CH₂), 3.00-3.04(m, 2H, CH₂), 3.65(s, 6H, 2X OCH₃), 3.73(s, 3H, OCH₃), 4.59(t, J = 4.5Hz, 1H, NH), 5.96(s, 2H, Ar-H), 7.10(d, J = 8.1Hz, 2H, Ar-H), 7.49(d, J = 8.1Hz, 2H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H] 366.13 ;实测 366.10。

[0823] 实施例 30 :4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺

[0824] 根据方案 3 和一般程序 XII-XIV, 标题化合物制备自 2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙胺和 4-甲氧基苯甲酸。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.94(t, J = 6.3Hz, 2H, CH₂), 3.55-3.59(m, 2H, CH₂), 3.83(s, 3H, OCH₃), 3.84(s, 6H, 2X OCH₃), 3.85(s, 3H, OCH₃), 6.17(s, 2H, Ar-H), 6.60(br s, 1H, NH), 6.90(d, J = 9.0Hz, 2H, Ar-H), 7.66(d, J = 8.7Hz, 2H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H] 346.10 ;实测 346.20。

[0825] 实施例 31 :4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯甲酰胺

[0826] 根据方案 3 和一般程序 XII-XIV, 标题化合物制备自 2-(4-甲氧基苯基)乙胺和 4-甲氧基苯甲酸。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.79(t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂), 3.55-3.63(m, 2H, CH₂), 3.73(s, 3H, OCH₃), 3.77(s, 3H, OCH₃), 5.97(br s, 1H, NH), 6.75-6.87(m, 4H, Ar-H), 7.08(d, J = 8.7Hz, 2H, Ar-H), 7.59(d, J = 9.0Hz, 2H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H] 386.14 ;实测 286.10。

[0827] 实施例 32 :4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)-3-硝基苯甲酰胺

[0828] 根据方案 3 和一般程序 XII-XIV, 标题化合物制备自 2-(4-甲氧基苯基)乙胺和 4-甲氧基-3-硝基苯甲酸。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.90(t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂), 3.65-3.74(m, 2H, CH₂), 3.82(s, 3H, OCH₃), 4.03(s, 3H, OCH₃), 6.11(br s, 1H, NH), 6.90(d, J = 8.7Hz, 2H, Ar-H), 7.16(d, J = 1.8Hz, 1H, Ar-H), 7.18(d, J = 9.0Hz, 2H, Ar-H), 7.99(dd, J = 2.1, 8.7Hz, 1H, Ar-H), 8.17(d, J = 2.4Hz, 1H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H] 331.12 ;实测 331.10。

[0829] 实施例 33 :3-氨基-4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯乙基)苯甲酰胺

[0830] 根据方案 5 和一般程序 XIX, 标题化合物制备自实施例 32 化合物。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.87(t, J = 6.9Hz, 2H, CH₂), 3.64-3.70(m, 2H, CH₂), 3.82(s, 3H, OCH₃), 3.90(s, 3H, OCH₃), 6.00(br s, 1H, NH), 6.77(d, J = 8.4Hz, 1H, Ar-H), 6.88(d, J = 8.7Hz, 2H, Ar-H), 7.03(dd, J = 2.1, 8.4Hz, 1H, Ar-H), 7.14(d, J = 2.1Hz, 1H, Ar-H), 7.17(d, J = 8.4Hz, 2H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H] 301.15 ;实测 301.20。

[0831] 实施例 34 :4-甲氧基-3-硝基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺

[0832] 根据方案 3 和一般程序 XII-XIV, 标题化合物制备自 2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙胺和 4-甲氧基-3-硝基苯甲酸。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.96(t, J = 6.3Hz, 2H, CH₂), 3.55-3.60(m, 2H, CH₂), 3.83(s, 3H, OCH₃), 3.88(s, 6H, 2X OCH₃), 4.03(s, 3H, OCH₃), 6.20(s, 2H, Ar-H), 6.82(br s, 1H, NH), 7.15(d, J = 9.3Hz, 1H, Ar-H), 8.08(d, J = 2.4Hz, 1H, Ar-H), 8.11(d, J = 1.8Hz, 1H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H] 391.14 ;实测 391.20。

[0833] 实施例 35 :3-氨基-4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲氧基苯乙基)苯甲酰胺

[0834] 根据方案 5 和一般程序 XIX, 标题化合物制备自实施例 34 化合物。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.92(t, J = 6.3Hz, 2H, CH₂), 3.52-3.57(m, 2H, CH₂), 3.83(s, 3H, OCH₃), 3.84(s, 6H, 2X OCH₃), 3.90(s, 3H, OCH₃), 6.17(s, 2H, Ar-H), 6.55(br s, 1H, NH), 6.76(d, J = 8.4Hz,

1H, Ar-H), 7.02 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H] 361.17 ;实测 361.20。

[0835] 实施例 36 :2-(4-甲氧基苯基)-N-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烷磺酰胺

[0836] 根据方案 2 和一般程序 VII-XI, 标题化合物制备自 2,4,6-三甲氧基苯胺和 2-(4-甲氧基苯基)乙烷磺酰氯。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 3.09-3.15 (m, 2H, CH₂), 3.38-3.44 (m, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 6H, 2x OCH₃), 5.66 (s, 1H, NH), 6.08 (s, 2H, Ar-H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H] 382.12 ;实测 382.10。

[0837] 实施例 37 :4-(((3,4-二甲氧基苯乙基)硫基)甲基)-2-甲氧基苯酚

[0838] 根据方案 1 和一般程序 V, 标题化合物制备自 4-(2-溴乙基)-1,2-二甲氧基苯和 4-(硫基甲基)-2-甲氧基苯酚。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.62-2.68 (m, 2H, -CH₂), 2.77-2.95 (m, 2H, -CH₂), 3.68 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.87 (s, 6H, 2x OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 5.57 (br s, 1H, OH), 6.66-6.88 (m, 6H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H] 335.13 ;实测 335.10。

[0839] 实施例 38 :4-(((3,4-二甲氧基苯乙基)磺酰基)甲基)-2-甲氧基苯酚

[0840] 根据方案 1 和一般程序 VI, 标题化合物制备自实施例 37 化合物。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 2.95-3.01 (m, 2H, -CH₂), 3.04-3.10 (m, 2H, -CH₂), 3.79 (s, 6H, 2x OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 2H, Ar-CH₂), 6.17 (br s, 1H, OH), 6.64-6.69 (m, 2H, Ar-H), 6.71-6.77 (m, 2H, Ar-H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar-H)。HRMS :m/z 计算 [M+H] 367.12 ;实测 367.20。

[0841] 实施例 39 :癌细胞测试

[0842] 本发明化合物对肿瘤细胞的效果通过 Latham 等人, Oncogene 12:827-837 (1996) 描述的测试来确定。将肿瘤细胞 K562 (慢性髓性白血病 ;白血病细胞系, 对 Bcr-Abl 为 +ve) 或 DU145 (前列腺癌) 铺板于 12-孔皿中, 细胞密度为 2.5×10^4 细胞每孔。随后, 用本发明化合物处理铺板细胞 24 小时, 上述化合物以 0.01 μM 至 100 μM 的多个浓度溶于 DMSO。96 小时之后, 在倒置显微镜 Olympus CK-2 下用 10x 物镜检查各板, 通过物理观察标记化合物活性。在需要时, 有活力细胞的总数如下确定 :对孔进行受胰蛋白酶作用并计数有活力细胞的数目, 如通过锥虫蓝排除用血细胞计数器确定。这些测试的结果提供在下表 2 中。

[0843] 表 2

[0844]

实施例#	IC ₅₀ (μM) K562	IC ₅₀ (μM) DU145
2	1.5	1.5
3	0.0025	0.003
4	0.5	0.25
5	0.003	0.0075
6	10	10
7	0.15	5
8	0.15	0.15
9	2	2
19	0.003	0.005
20	0.05	0.15
21	0.04	0.15
22	60	60
23	35	35
25	35	35
26	0.75	5
27	75	75
28	>10	>10
29	>10	>10
30	5	15
31	100	75
32	75	75
33	75	75
34	75	75
35	0.5	5
36	2.5	15

[0845]

37	5	15
38	>10	>10

[0846] 引用的全部参考文献通过援引并入本文。本发明可以以其它特定形式体现而不背离其主旨或必需特质,并且相应地在指示本发明范围时应参考所附权利要求,而不是前述说明书。