



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101486682 B

(45) 授权公告日 2013.08.14

(21) 申请号 200810190342.9

(22) 申请日 2003.03.13

(30) 优先权数据

60/364,007 2002.03.13 US

(62) 分案原申请数据

03810754.6 2003.03.13

(73) 专利权人 阵列生物制药公司

地址 美国科罗拉多

(72) 发明人 伊莱·M·华莱士

约瑟夫·P·里斯西凯托斯

布赖恩·T·赫尔利

阿莉森·L·马洛

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王磊 过晓东

(51) Int. Cl.

C07D 235/04 (2006.01)

C07D 235/06 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1333754 A, 2002.01.30,

CN 1358094 A, 2002.07.10,

审查员 夏凤娟

权利要求书2页 说明书71页

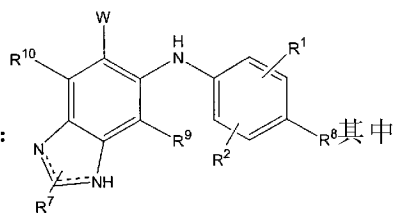
(54) 发明名称

作为MEK抑制剂的N3烷基化苯并咪唑衍生物

(57) 摘要

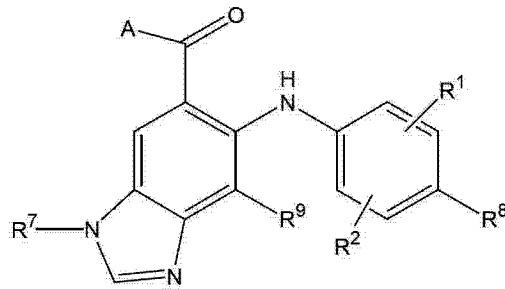
本发明涉及式 I 的化合物及其药物学上可接

受的盐和前药:



W、R¹、R²、R⁷、R⁸、R⁹和 R¹⁰如说明书中所定义。此等化合物是 MEK 抑制剂,并且可用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病,如癌症和炎症。本发明还公开了使用所述化合物治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的方法以及包含所述化合物的药物组合物。

1. 以下式的苯并咪唑化合物及其药物学上可接受的盐：



其中：

R^1 是 F、Cl 或甲基；

R^2 是 H；

R^9 是 F；

R^3 选自于 C_1-C_{10} 烷基和 $(C_3-C_{10}$ 环烷基) CH_2- ，其中所述烷基被 $-OR'$ 取代；

R' 是氢；

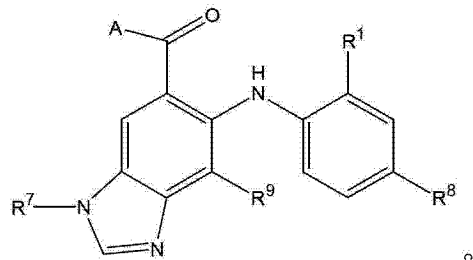
R^4 是氢；

R^7 选自于氢、 C_1-C_{10} 烷基、芳基 C_1-C_{10} 烷基和杂环基 C_1-C_{10} 烷基，其中所述芳基任选地被卤素取代，其中所述芳基是苯基且所述杂环基部分是哌啶基或四氢吡喃基；

A 是 NR^4OR^3 ；且

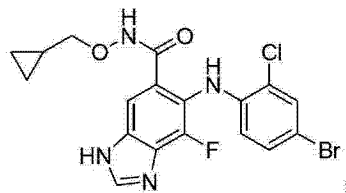
R^8 是溴。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其是



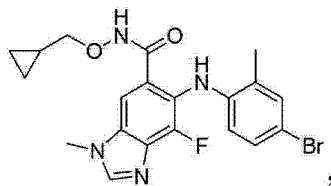
3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是甲基或氯。

4. 苯并咪唑化合物，其是



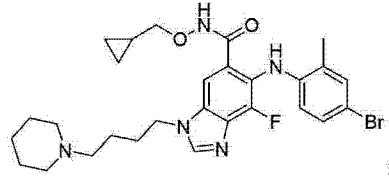
或其药理学上可接受的盐。

5. 苯并咪唑化合物，其是



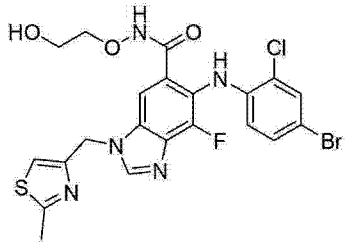
或其药理学上可接受的盐。

6. 苯并咪唑化合物, 其是



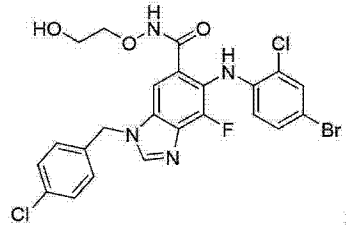
或其药学上可接受的盐。

7. 苯并咪唑化合物, 其是



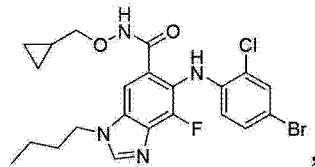
或其药学上可接受的盐。

8. 苯并咪唑化合物, 其是



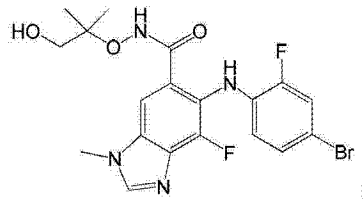
或其药学上可接受的盐。

9. 苯并咪唑化合物, 其是



或其药学上可接受的盐。

10. 苯并咪唑化合物, 其是



或其药学上可接受的盐。

11. 一种组合物, 其包含如权利要求 1-10 之一所述的化合物以及药物学上可接受的载体。

12. 如权利要求 1-10 之一所述的化合物在制备用于抑制哺乳动物中 MEK 活性的药物中的应用。

13. 如权利要求 1-10 之一所述的化合物在制备用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的药物中的应用。

作为 MEK 抑制剂的 N3 烷基化苯并咪唑衍生物

[0001] 本申请是 2003 年 3 月 13 日提交的第 03810754.6 号发明名称为“作为 MEK 抑制剂的 N3 烷基化苯并咪唑衍生物”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及一系列烷基化的 (1H-苯并咪唑-5-基)-(4-取代的苯基)-胺衍生物,其可用于治疗哺乳动物中的过度增殖性疾病,如癌症和炎症。本发明还涉及在治疗哺乳动物、特别是人中的过度增殖性疾病时使用所述化合物的方法,还涉及包含这些化合物的药物组合物。

背景技术

[0003] 通过生长因子受体和蛋白质激酶进行细胞信号传递是细胞生长、增殖和分化中的重要调节剂。在正常的细胞生长中,通过受体活化,生长因子(如 PDGF 或 EGF 等)激活 MAP 激酶通道。在正常和非受控细胞生长中最重要而且也是最被了解的 MAP 激酶通道之一是 Ras/Raf 激酶通道。活性 GTP 所结合的 Ras 导致 Raf 激酶的活化和间接磷酸化。Raf 接着使两个丝氨酸残基上的 MEK1 和 2 磷酸化(对于 MEK1 是 S218 和 S222,而对于 MEK2 是 S222 和 S226(Ahn 等人, *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431)。经活化的 MEK 然后使其已知的底物——MAP 激酶 (ERK1 和 2) 磷酸化。由 MEK 产生的 ERK 磷酸化对于 ERK1 是发生在 Y204 和 T202 上,而对于 ERK2 是发生在 Y185 和 T183 上(Ahn 等人, *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431)。被磷酸化的 ERK 发生二聚合,然后移位至细胞核中,并在此累积(Khokhlatchev 等人, *Cell* 1998, 93, 605-615)。在该细胞核中, ERK 参与数种重要的细胞功能中,包括但不限于核转运、信号传导、DNA 修复、核小体组装和移位、以及 mRNA 加工和翻译(Ahn 等人, *Molecular Cell* 2000, 6, 1343-1354)。总之,用生长因子处理细胞导致 ERK1 和 2 的活化,这又导致增殖,而且在某些情况下导致分化(Lewis 等人, *Adv. Cancer Res.* 1998, 74, 49-139)。

[0004] 在增殖性疾病中,ERK 激酶通道所涉及的生长因子受体、下游信号蛋白或蛋白激酶的基因突变和/或过度表达导致非受控的细胞增殖,并最终导致肿瘤形成。例如,一些癌症所包含的突变由于连续形成生长因子而导致该通道的连续活化。其他突变可在已活化的结合 GTP 的 Ras 复合物的去活化中导致缺陷产生,这又导致 MAP 激酶通道的活化。在 50% 的结肠和 90% 以上的胰腺癌,以及许多其他类型的癌症中都发现了突变、致癌性的 Ras(Kohl 等人, *Science* 1993, 260, 1834-1837)。最近,在 60% 以上的恶性黑素瘤中鉴别出 bRaf 突变(Davies, H. 等人, *Nature* 2002, 417, 949-954)。bRaf 中的这些突变导致组成性的活性 MAP 激酶级联。原生肿瘤样品和细胞系的研究也已表明胰腺、结肠、肺、卵巢和肾的癌症中 MAP 激酶通道的组成性或过度活化(Hoshino, R. 等人, *Oncogene* 1999, 18, 813-822)。由此,在癌症和由于基因突变导致的过度活性的 MAP 激酶通道之间存在强烈的关联性。

[0005] 因为 MAP 激酶级联的组成性或过度活化在细胞增殖和分化中起着重要的作用,相信抑制该通道在过度增殖性疾病中是有益的。因为在 Ras 和 Raf 的下游, MEK 在该通道中

是一个关键的因素。另外,其是一个具有吸引力的治疗目标,因为对于 MEK 磷酸化已知的底物是 MAP 激酶——ERK1 和 2。在多个研究中已表明抑制 MEK 具有潜在的治疗作用。例如,已表明小分子的 MEK 抑制剂在无毛鼠异种移植中抑制人肿瘤生长 (Sebolt-Leopold 等人, Nature-Medicine 1999,5(7),810-816;Trachet 等人, AACR April 6-10,2002, Poster#5426;Tecle, H. IBC 2ndInternational Conference of Protein kinases, September 9-10,2002)、在动物中阻断静态异常性疼痛 (2001 年 1 月 25 日公布的 WO 01/05390)、以及抑制极性髓性白血病细胞的生长 (Milella 等人, J Clin Invest 2001, 108(6), 851-859)。

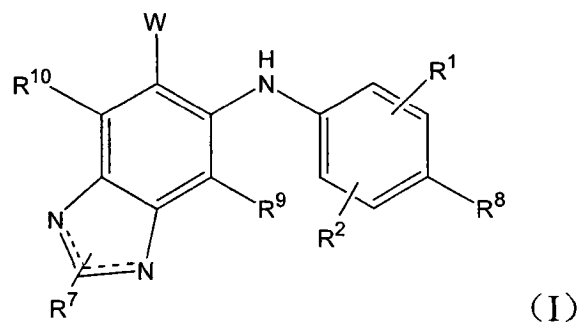
[0006] 已公开了 MEK 的小分子抑制剂。在过去的数年中,至少有 13 个专利申请:1995 年 1 月 24 日申请的 US 5,525,625;1998 年 10 月 8 日公布的 WO 98/43960;1999 年 1 月 14 日公布的 WO 99/01421;1999 年 1 月 14 日公布的 WO 99/0142;2000 年 7 月 20 日公布的 WO 00/41505;2000 年 7 月 20 日公布的 WO 00/42002,2000;2000 年 7 月 20 日公布的 W000/42003,2000 年 7 月 20 日公布的 WO 00/41994;2000 年 7 月 20 日公布的 WO 00/42022;2000 年 7 月 20 日公布的 WO 00/42029;2000 年 11 月 16 日公布的 WO 00/68201;2001 年 9 月 20 日公布的 WO 01/68619;以及 2002 年 1 月 24 日公布的 WO 02/06213。

发明内容

[0007] 本发明提供式 I 的烷基化 (1H- 苯并咪唑 -5- 基)-(4- 取代的苯基)-胺化合物及其药学上可接受的盐和前药,它们可用于治疗过度增殖性疾病。具体而言,本发明涉及用作 MEK 抑制剂的式 I 化合物。本发明还提供治疗癌症的方法。本发明还提供包含式 I 的化合物的制剂以及使用该化合物治疗患者的方法。另外,本发明还描述了制备式 I 的抑制剂化合物的方法。

[0008] 因此,本发明提供式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物:

[0009]



[0010] 其中:

[0011] ———— 是任选的键,条件是:环中有且仅有一个氮是双键的;

[0012] R¹、R²、R⁹ 和 R¹⁰ 独立地选自于氢、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-OR³、-C(O)R³、-C(O)OR³、-NR⁴C(O)OR⁶、-OC(O)R³、-NR⁴SO₂R⁶、-SO₂NR³R⁴、-NR⁴C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(NCN)NR³R⁴、-NR³R⁴, 以及

[0013] C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₀ 环烷基烷基、-S(O)_j(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)_j(CR⁴R⁵)_m- 芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环

基烷基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -芳基、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -芳基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -杂芳基、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -杂芳基、 $-O(CR^4R^5)_m$ -杂环基以及 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -杂环基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1-5 个独立地选自于以下组中的基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基;

[0014] R^3 选自于氢、三氟甲基、以及

[0015] C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1-5 个独立地选自于以下组中的基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR' SO_2R''$ 、 $-SO_2NR' R''$ 、 $-C(O)R' R''$ 、 $-C(O)OR' R''$ 、 $-OC(O)R' R''$ 、 $-NR' C(O)OR''$ 、 $-NR' C(O)R''$ 、 $-C(O)NR' R''$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-NR' R''$ 、 $-NR' C(O)NR'' R''$ 、 $-NR' C(NCN)NR'' R''$ 、 $-OR'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基;

[0016] R' 、 R'' 和 R''' 独立地选自于氢、低级烷基、低级烯基、芳基和芳基烷基;

[0017] R'''' 选自于低级烷基、低级烯基、芳基和芳基烷基;或者

[0018] R' 、 R'' 、 R''' 或 R'''' 中的任意两个可与它们所连接的原子一起形成 4-10 元碳环、杂芳基或杂环,这些基团中每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代:卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基;或者

[0019] R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成 4-10 元碳环、杂芳基或杂环,这些基团中每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代:卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR' SO_2R''$ 、 $-SO_2NR' R''$ 、 $-C(O)R' R''$ 、 $-C(O)OR' R''$ 、 $-OC(O)R' R''$ 、 $-NR' C(O)OR''$ 、 $-NR' C(O)R''$ 、 $-C(O)NR' R''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-NR' R''$ 、 $-NR' C(O)NR'' R''$ 、 $-NR' C(NCN)NR'' R''$ 、 $-OR'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基;或者

[0020] R^4 和 R^5 独立地代表氢或 C_1 - C_6 烷基;或者

[0021] R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 4-10 元碳环、杂芳基或杂环,这些基团中每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代:卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR' SO_2R''$ 、 $-SO_2NR' R''$ 、 $-C(O)R' R''$ 、 $-C(O)OR' R''$ 、 $-OC(O)R' R''$ 、 $-NR' C(O)OR''$ 、 $-NR' C(O)R''$ 、 $-C(O)NR' R''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-NR' R''$ 、 $-NR' C(O)NR'' R''$ 、 $-NR' C(NCN)NR'' R''$ 、 $-OR'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基;

[0022] R^6 选自于三氟甲基、以及

[0023] C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基,其中每个烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1-5 个独立地选自于以下组中的基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR' SO_2R''$ 、 $-SO_2NR' R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR' C(O)OR''$ 、 $-NR' C(O)R''$ 、 $-C(O)NR' R''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-NR' R''$ 、 $-NR' C(O)$

NR'' R'' '、-NR' C(NCN)NR'' R'' '、-OR'、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

[0024] R⁷选自于氢、以及

[0025] C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₀ 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1-5 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR⁴SO₂R⁶、-SO₂NR³R⁴、-C(O)R³、-C(O)OR³、-OC(O)R³、-NR⁴C(O)OR⁶、-NR⁴C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-SO₂R⁶、-NR³R⁴、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(NCN)NR³R⁴、-OR³、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

[0026] W 选自于杂芳基、杂环基、-C(O)OR³、-C(O)NR³R⁴、-C(O)NR⁴OR³、-C(O)R⁴OR³、-C(O)(C₃-C₁₀ 环烷基)、-C(O)(C₁-C₁₀ 烷基)、-C(O)(芳基)、-C(O)(杂芳基)和 -C(O)(杂环基)，这些基团中的每一个都可任选地被 1-5 个独立地选自于以下组中的基团取代：

[0027] -NR³R⁴、-OR³、-R²、以及

[0028] C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、和 C₂-C₁₀ 炔基，它们中的每一个都任选地被 1 或 2 个选自于 -NR³R⁴ 和 -OR³ 中的基团取代；

[0029] R⁸ 选自于氢、-SCF₃、-Cl、-Br、-F、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-OR³、-C(O)R³、-C(O)OR³、-NR⁴C(O)OR⁶、-OC(O)R³、-NR⁴SO₂R⁶、-SO₂NR³R⁴、-NR⁴C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、以及

[0030] C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₀ 环烷基烷基、-S(O)_j(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)_j(CR⁴R⁵)_m-芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、-O(CR⁴R⁵)_m-芳基、-NR⁴(CR⁴R⁵)_m-芳基、-O(CR⁴R⁵)_m-杂芳基、-NR⁴(CR⁴R⁵)_m-杂芳基、-O(CR⁴R⁵)_m-杂环基和 -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-杂环基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分可任选地被 1-5 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR⁴SO₂R⁶、-SO₂NR³R⁴、-C(O)R³、-C(O)OR³、-OC(O)R³、-NR⁴C(O)OR⁶、-NR⁴C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(NCN)NR³R⁴、-OR³、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

[0031] m 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

[0032] j 是 1 或 2。

具体实施方式

[0033] 本发明中包括的新化合物是那些如上述通式 I 所描述的化合物、及其药物学上可接受的盐和前药。

[0034] 本发明还提供式 I 的化合物，其中 R⁷ 是 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₇ 环烷基、C₃-C₇ 环烷基烷基、C₃-C₇ 杂环烷基或 C₃-C₇ 杂环烷基烷基，它们中的每一个可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR⁴SO₂R⁶、-SO₂NR³R⁴、-C(O)R³、-C(O)OR³、-OC(O)R³、-SO₂R⁶、-NR⁴C(O)OR⁶、-NR⁴C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(NCN)NR³R⁴、-OR³、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基。

[0035] 本发明还提供式 I 的化合物其中 R⁸ 是 -OCF₃、-Br 或 -Cl，R² 是氢，而 R¹ 是低级烷

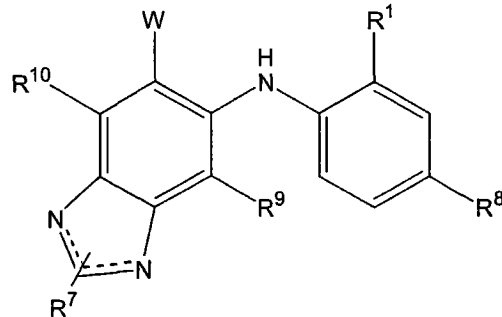
基或卤素。

[0036] 本发明还提供式 I 的化合物,其中 R^9 是氢或卤素,而 R^{10} 是氢。

[0037] 本发明还提供式 I 的化合物,其中 W 是 $-C(O)OR^3$ 或 $-C(O)NR^4OR^3$ 。

[0038] 本发明还提供式 II 的化合物:

[0039]



II

[0040] 其中 W、 R^1 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如以上式 I 所述。

[0041] 本发明还提供式 II 的化合物,其中 R^7 是 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 环烷基或 C_3-C_7 环烷基烷基,这些基团中的每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基。

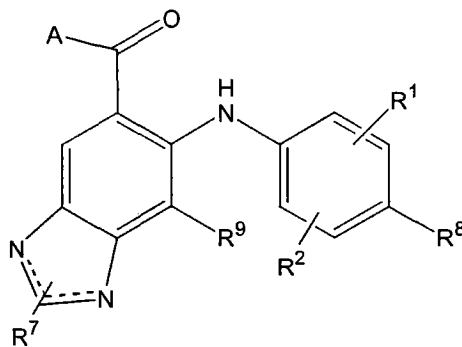
[0042] 本发明还提供式 II 的化合物,其中 R^8 是 $-OCF_3$ 、 $-Br$ 或 $-Cl$,而 R^1 是低级烷基或卤素。

[0043] 本发明还提供式 II 的化合物,其中 R^9 是氢或卤素,而 R^{10} 是氢。

[0044] 本发明还提供式 II 的化合物,其中 W 是 $-C(O)OR^3$ 或 $-C(O)NR^4OR^3$ 。

[0045] 本发明还提供式 III 的化合物:

[0046]



III

[0047] 其中 W、 R^1 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如以上式 I 所述,而 A 是 $-OR^3$ 或 $-NR^4OR^3$,其中 R^3 和 R^4 如以上式 I 所述。

[0048] 本发明还提供式 III 的化合物,其中 R^7 是 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 环烷基或 C_3-C_7 环烷基烷基,这些基团中的每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基。

NR^3R^4 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基。

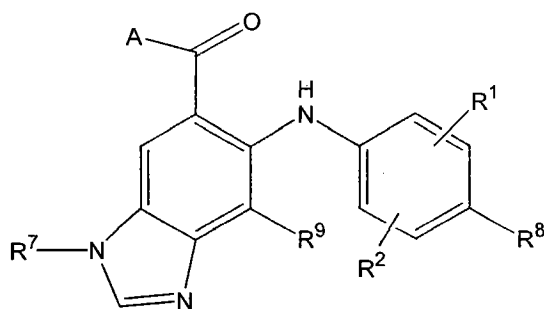
[0049] 本发明还提供式 III 的化合物,其中 R^8 是 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{Cl}$, R^2 是氢,而 R^1 是低级烷基或卤素。

[0050] 本发明还提供式 III 的化合物,其中 R^9 是氢或卤素。

[0051] 本发明还提供式 III 的化合物,其中当 A 是 $-\text{OR}^3$ 时, R^3 是氢或低级烷基;以及当 A 是 $-\text{NR}^4\text{OR}^3$ 时, R^4 是氢。

[0052] 本发明还提供式 IIIa 的化合物:

[0053]



IIIa

[0054] 其中 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如以上式 I 所述,而 A 是 $-\text{OR}^3$ 或 NR^4OR^3 ,其中 R^3 和 R^4 如以上式 I 所述。

[0055] 本发明还提供式 IIIa 的化合物,其中 R^7 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或 C_3 - C_7 环烷基烷基,这些基团中的每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基。

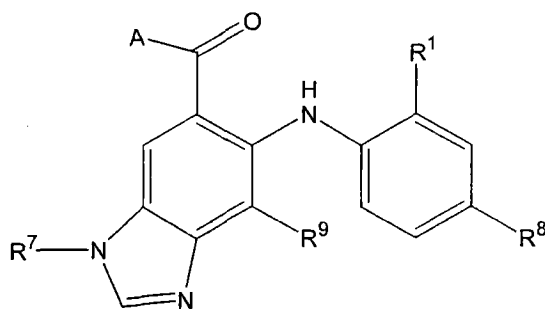
[0056] 本发明还提供式 IIIa 的化合物,其中 R^8 是 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{Cl}$, R^2 是氢,而 R^1 是低级烷基或卤素。

[0057] 本发明还提供式 IIIa 的化合物,其中 R^9 是氢或卤素。

[0058] 本发明还提供式 IIIa 的化合物,其中当 A 是 $-\text{OR}^3$ 时, R^3 是氢或低级烷基;以及当 A 是 $-\text{NR}^4\text{OR}^3$ 时, R^4 是氢。

[0059] 本发明还提供式 IIIb 的化合物:

[0060]



IIIb

[0061] 其中 R^1 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如以上式 I 所述,而 A 是 $-\text{OR}^3$ 或 NR^4OR^3 ,其中 R^3 和 R^4 如以上式 I 所述。

[0062] 本发明还提供式 IIIb 的化合物,其中 R^7 是 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 环烷基或 C_3-C_7 环烷基烷基,这些基团中的每一个都可任选地被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基。

[0063] 本发明还提供式 IIIb 的化合物,其中 R^8 是 $-OCF_3$ 、 $-Br$ 或 $-Cl$,而 R^1 是低级烷基或卤素。

[0064] 本发明还提供式 IIIb 的化合物,其中 R^9 是氟或氯。

[0065] 本发明还提供式 IIIb 的化合物,其中当 A 是 $-OR^3$ 时, R^3 是氢或低级烷基;以及当 A 是 $-NR^4OR^3$ 时, R^4 是氢。

[0066] 除非另有明确定义外,在本发明的说明书中使用的术语采用以下定义。

[0067] 本发明中术语“ C_1-C_{10} 烷基”、“烷基”和“低级烷基”是指具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、n-丁基、sec-丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基、庚基、辛基等。优选的烷基是 C_{1-6} 烷基。更优选的烷基是 C_{1-3} 烷基。

[0068] 术语“ C_2-C_{10} 烯基”、“低级烯基”和“烯基”是指具有 2-10 个碳原子以及至少一个双键的烃基,并且包括乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基等。更优选的是具有 3-5 个碳原子的低级烯基。

[0069] 术语“ C_2-C_{10} 炔基”、“低级炔基”和“炔基”是指具有 2-10 个碳原子以及至少一个叁键的烃基,并且包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基等。更优选的是具有 3-5 个碳原子的炔基。

[0070] 在本发明中术语“卤素”是指氟、溴、氯和碘。

[0071] 术语“芳基”是指具有单环(如苯基)、多环(如联苯基)或其中至少一个是芳香环的多个稠合环(如 1,2,3,4-四氢萘基、萘基)的芳香碳环基,其任选被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、芳基、杂芳基、和羟基单、二或三取代。

[0072] 术语“杂芳基”是指 5-、6- 或 7-元环的一个或多个芳香环系,其包括稠合环系(其中至少一个是芳香性的),具有 5-10 个原子,其中有至少一个并最多 4 个选自于氮、氧或硫的杂原子。杂芳基的例子有吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、中氮茛基、2,3-二氮杂萘基、哒嗪基、三嗪基、异吲唑基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹啉基、1,5-二氮杂萘基、以及呋喃并吡啶基。螺环部分也包括在该定义的范围之内。杂芳基任选地被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、卤代烷基、芳基、杂芳基、和羟基单、二或三取代。

[0073] 在此所用术语“碳环”、“碳环基”、“环烷基”或“ C_3-C_{10} 环烷基”是指具有 3-10 个碳原子的饱和碳环基团。该环烷基可以是单环或者多环稠合系统,而且可以稠合在芳香环上。此等基团的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。该环烷基在此可以是未取代的,或者如详细说明,可在一个或者多个合适的位置处被各种基团取代。例如,此等环烷基可任选地被例如以下基团取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单(C_1-C_6)

烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、单(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基或二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基。

[0074] 术语“杂环”或“杂环基”是指5-、6-或7-元环的一个或者多个碳环环系,其包括稠合环系,具有4-10个原子,其中包含至少1个至最多4个选自于氮、氧或硫的杂原子,其条件是:该基团的环不包含两个相邻的O或S原子。稠合环系可以是稠合在芳香基团上的杂环。优选的杂环包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环戊烷基(oxepanyl)、硫杂环戊烷基(thiepanyl)、氧氮杂卓(oxazepinyl)、二氮杂卓、硫氮杂卓(thiazepinyl)、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基咪唑啉基、咪唑啉基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、氮杂二环[2.2.2]己烷基、3H-吡啶基和喹啉基。螺环部分也包括在该定义的范围之内。如有可能,衍生于上述基团的基团可以是C-连接的或N-连接的。例如,衍生于吡咯基的基团可以吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。另外,衍生于咪唑的基团可以是咪唑-1-基(N-连接的)或咪唑-3-基(C-连接的)。其中2个环碳原子被氧代基团(=O)取代杂环基的例子是1,1-二氧代-卤代吗啉基。杂环基在此可以是未取代的,或者如详细说明,可在一个或者多个合适的位置处被各种基团取代。例如,此等杂环基可任选地被例如以下基团取代:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、单(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基或二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基。

[0075] 术语“芳基烷基”是指被一个或者多个(如上定义的)芳基取代的(如上定义的)烷基。更优选的芳基烷基是芳基-C₁₋₃-烷基。其例子包括苄基、苯基乙基等。

[0076] 术语“杂芳基烷基”是指被一个或者多个(如上定义的)杂芳基取代的(如上定义的)烷基。更优选的杂芳基烷基是5-或6-元杂芳基-C₁₋₃-烷基。其例子包括噁唑基甲基、吡啶基乙基等。

[0077] 术语“杂环基烷基”是指被一个或者多个(如上定义的)杂环基取代的(如上定义的)烷基。更优选的杂环基烷基是5或6元杂环基-C₁₋₃-烷基。其例子包括四氢呋喃基甲基。

[0078] 术语“环烷基烷基”是指被一个或者多个(如上定义的)环烷基取代的(如上定义的)烷基。更优选的环烷基烷基是5或6元环烷基-C₁₋₃-烷基。其例子包括环丙基甲基。

[0079] 术语“Me”代表甲基,“Et”代表乙基,“Bu”代表丁基,而“Ac”代表乙酰基。

[0080] 除非另有说明,在此所用术语“药物学上可接受的盐”包括在本发明化合物中存在的酸性和碱性基团的盐。本身为碱性的本发明化合物能够与各种无机和有机酸形成各种盐。可用于制备本发明碱性化合物的药物学上可接受的酸加成盐的酸是那些能够形成无毒性酸加成盐的酸,即、包含药物学上可接受的阴离子的盐,如乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、钙、樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、氯化物、clavulanate、柠檬酸盐、二盐酸盐、edislyate、estolate、乙磺酸盐、乙基琥珀酸盐、富马酸盐、gluceptate、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰阿散酸盐、己基resorcinate、

hydrabamine、氢溴酸盐、盐酸盐、碘化物、isothionate、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、pamoate (embonate)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐 / 磷酸氢盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、teoclate、甲苯磺酸盐、triethiodode、以及戊酸盐。因为本发明的单个化合物可包括一个以上的酸性或碱性基团，所以本发明的化合物在单个化合物中有可能包括单、二或三盐。

[0081] 如果在本发明的化合物中存在酸性基团，则可通过用碱性化合物处理本发明的化合物来形成盐，特别是用无机碱。优选的无机盐是那些用碱金属和碱土金属形成的盐，如锂、钠、钾、钡和钙。优选的有机碱盐包括例如铵、二苄基铵、苄基铵、2-羟基乙基铵、二(2-羟基乙基)铵、苄基乙基苄基胺、二苄基-亚乙基二胺等盐。酸性基团的其他盐包括例如那些用以下物质形成的盐：普鲁卡因、奎宁和 N-甲基葡萄糖胺，以及与碱性氨基酸形成的盐，如甘氨酸、鸟氨酸、组氨酸、苄基甘氨酸、赖氨酸和精氨酸。特别优选的盐是本发明化合物的钠或钾盐。

[0082] 对于碱性基团，所述盐是用酸性化合物、特别是无机酸处理本发明的化合物而形成的盐。优选的该类型的无机盐包括例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐等。优选的该类型的有机盐包括例如与以下有机酸形成的盐：甲酸、乙酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、富马酸、棕榈酸、胆酸、粘酸、D-谷氨酸、D-樟脑酸、戊二酸、乙醇酸盐、邻苯二甲酸、酒石酸、月桂酸、硬脂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、山梨酸、puric、苯甲酸、肉桂酸等。特别优选的该类型的盐是本发明化合物的盐酸盐或硫酸盐。

[0083] 在本发明的化合物中，在使用诸如 $(CR^4R^5)_m$ 或 $(CR^4R^5)_t$ 的术语时， R^4 和 R^5 可随着 1 以上的 m 或 t 而变化。例如，如果 m 或 t 是 2，术语 $(CR^4R^5)_m$ 或 $(CR^4R^5)_t$ 可等于 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ 或任意数量的在 R^4 和 R^5 定义范围内的类似基团。

[0084] 本发明的某些化合物可具有不对称中心，并且因此以不同对映体的形式存在。本发明化合物所有可能的异构体和立体异构体、以及它们的混合物也被认为是在本发明的范围之内。对于本发明的化合物，本发明包括外消旋体、一种或多种对映体、一种或多种非对映异构体、或者它们的混合物的应用。本发明的化合物也可为互变异构体的形式。本发明涉及所有此等互变异构体及其混合物的应用。

[0085] 本发明还包括经同位素标记的化合物，该化合物与本发明的化合物是相同的，但是其中一个或者多个原子被具有与天然原子量或原子数不同的原子量或原子数的原子置换。可掺入在本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，如分别是 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、和 ^{36}Cl 。本发明的化合物、其前药、以及包含上述同位素和 / 或其他原子的同位素的所述化合物或所述前药的药理学上可接受的盐也在本发明的范围内。某些经同位素标记的本发明的化合物，例如那些掺入放射性同位素如 3H 和 ^{14}C 的化合物，可用于药物和 / 或底物组织分布分析中。氘化的（即 3H ）以及碳-14（即 ^{14}C ）同位素对于制备和可检测性是特别优选的。另外，用更重的同位素如氙（即 2H ）取代，由于具有更高的代谢稳定性，可提供某些有利的治疗价值，如增加体内半衰期或降低所需的剂量，并因此在某些情况下是优选的。经同位素标记的本发明的化合物及其前药通常可通过用易于得到的经同位素标记的试剂替代未被同位素标记的试剂按照以下合成路线和 /

或实施例和制备例中描述的方法来制备。

[0086] 本发明还包括包含式 I-IIIb 化合物的药物组合物以及通过给药本发明的化合物的前药来治疗增殖性疾病或异常细胞生长的方法。具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基的本发明化合物可转化为前药。该前药包括以下化合物：氨基酸残基或由一个或多个（如 2、3 或 4 个）氨基酸残基组成的多肽链通过酰胺或酯键共价连接在本发明化合物的游离氨基、羟基或羧基上。氨基酸残基包括但不限于 20 个通常用 3 个字母符号表示的天然氨基酸，而且还包括 4- 羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、demosine、isodemosine、3- 甲基组氨酸、正缬氨酸、 β - 丙氨酸、 γ - 氨基丁酸、cirtulline、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和氮氨酸砒。也包括其他类型的前药。例如，游离羧基可衍生为酰胺或烷基酯。如 *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115 中所述，游离羟基通过使用以下基团来进行衍生化，所述基团包括但不限于半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰基氧基甲基氧基羰基。羟基和氨基的氨基甲酸酯前药，以及羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯，也包括在内。还包括羟基的衍生化如（酰基氧基）甲基和（酰基氧基）乙基醚，其中所述酰基可以是烷基酯，任选被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代，或者其中所述酰基是如上所述的氨基酸酯。该类型的前药描述在以下文献中：J. Med. Chem. 1996, 39, 10。游离胺也可被衍生为酰胺、磺酰胺或膦酰胺。所有这些其他部分可掺入包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。

[0087] 应理解的是，如果两个或者更多的基团被连续地用于限定连接在结构上的取代基，则第一个命名的基团被认为是端基，而最后命名的基团被认为是连接在所需的结构上。因此，例如，芳基烷基是通过烷基连接在所需的结构上。

[0088] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的药物组合物，该组合物包括治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物，以及药学上可接受的载体。在一个实施方案中，所述药物组合物是用于治疗癌症，如脑、肺、鳞状细胞、膀胱、胃、胰腺、乳腺、头、颈、肾、卵巢、前列腺、结肠直肠、食管、睾丸、妇科或甲状腺癌。在另一个实施方案中，所述药物组合物是用于治疗非癌症性的过度增殖性疾病，如良性的皮肤（如牛皮癣）、再狭窄、或前列腺（如良性的前列腺肥大（BPH））增生。

[0089] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物中胰腺炎或肾疾病（包括增殖性肾小球肾炎和糖尿病诱发的肾疾病）或者治疗哺乳动物疼痛的药物组合物，其包括治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物，以及药学上可接受的载体。

[0090] 本发明还涉及用于预防哺乳动物中胚细胞移植的药物组合物，其包括治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物，以及药学上可接受的载体。

[0091] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物中与血管发生或血管形成有关的疾病的药物组合物，其包括治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物，以及药学上可接受的载体。在一个实施方案中，所述药物组合物是用于治疗选自于以下组中的疾病：肿瘤血管发生，慢性炎性疾病如类风湿性关节炎，动脉硬化，炎性肠疾病，皮肤疾病如牛皮癣、疹、和硬皮病，糖尿病，糖尿病性视网膜炎，早熟性视网膜炎，与年龄有关的肌肉减退，血管瘤，神经胶质瘤，黑素瘤，卡波济肉瘤，以及卵巢、乳腺、肺、胰腺、前列腺、结肠和表皮癌。

[0092] 本发明还涉及治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。在一个实施方

案中,所述方法涉及治疗以下疾病:癌症,如脑、肺、鳞状细胞、膀胱、胃、胰腺、乳腺、头、颈、肾、卵巢、前列腺、结肠直肠、食管、睾丸、妇科或甲状腺癌。在另一个实施方案中,所述方法是用于治疗非癌症性的过度增殖性疾病,如良性的皮肤(如牛皮癣)、再狭窄、或前列腺(如良性的前列腺肥大(BPH))增生。

[0093] 本发明还涉及治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的方法,其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药理学上可接受的盐、前药或水合物以及选自于以下组中的抗肿瘤剂:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢药物、插入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素药、血管发生抑制剂、以及抗雄激素。

[0094] 本发明还涉及治疗哺乳动物中胰腺炎和肾疾病的方法,其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药理学上可接受的盐、前药或水合物。

[0095] 本发明还涉及预防哺乳动物中胚细胞移植的方法,其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药理学上可接受的盐、前药或水合物。

[0096] 本发明还涉及治疗哺乳动物中与血管发生或血管形成有关的疾病的方法,其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药理学上可接受的盐、前药或水合物。在一个实施方案中,所述方法是用于治疗选自于以下组中的疾病:肿瘤血管发生,慢性炎症性疾病如类风湿性关节炎,动脉硬化,炎性肠疾病,皮肤疾病如牛皮癣、疹、和硬皮病,糖尿病,糖尿病性视网膜炎,早熟性视网膜炎,与年龄有关的肌肉减退,血管瘤,神经胶质瘤,黑素瘤,卡波济肉瘤,以及卵巢、乳腺、肺、胰腺、前列腺、结肠和表皮癌。

[0097] 根据本发明的方法,可用本发明的化合物或其药理学上可接受的盐、前药和水合物治疗的患者包括例如已被诊断患有以下疾病的患者:牛皮癣,再狭窄,动脉粥样硬化,BPH,肺癌,骨癌,CML,胰腺癌,皮肤癌,头和颈的,皮肤或眼内黑素瘤,子宫癌,卵巢癌,直肠癌,肛门区域的癌症,胃癌,结肠癌,乳腺癌,睾丸癌,妇科肿瘤(如子宫肌瘤、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌或外阴癌),何杰金(Hodgkin)氏病,食管癌,小肠癌,内分泌系统的癌症(如甲状腺癌、甲状旁腺癌或肾上腺癌),软组织的肉瘤,尿道癌,阴茎癌,前列腺癌,慢性或急性白血病,儿童实体瘤,淋巴细胞的淋巴瘤,膀胱癌,肾或输尿管癌(如肾细胞癌、肾盂癌),或者中枢神经系统的癌症(如原发性CNS淋巴瘤、脊椎轴肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺癌)。

[0098] 本发明还涉及用于抑制哺乳动物中异常细胞生长的药物组合物,其包括本发明的化合物或其药理学上可接受的盐、前药或水合物以及化疗剂,其中本发明化合物、其盐、溶剂化物或前药的量以及所述化疗剂的量在一起能够有效地抑制异常细胞生长。目前在本领域中已知许多的化疗剂。在一个实施方案中,所述化疗剂选自于以下组中:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢药物、插入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素药、血管发生抑制剂、以及抗雄激素。

[0099] 本发明还涉及用于抑制哺乳动物中异常细胞生长或者治疗过度增殖性疾病的方法,其包括向所述哺乳动物给药一定量的本发明的化合物或其药理学上可接受的盐、前药或水合物并联合放射疗法,其中本发明化合物、其盐、溶剂化物或前药的量以及放射疗法在一起能够在哺乳动物中有效地抑制异常细胞生长或者治疗过度增殖性疾病。给药放射治疗剂的技术在本领域中是已知的,而且这些技术都可用于以上联合疗法中。在该组合疗法中

本发明化合物的给药量可如下所述进行确定。

[0100] 据信,本发明的化合物能够使异常细胞对于用于杀死和 / 或抑制此等细胞生长的放射治疗更为敏感。因此,本发明还涉及用于使哺乳动物中的异常细胞对于放射治疗更加敏感的方法,其包括向所述哺乳动物给药一定量的本发明化合物或其药物学上可接受的盐或溶剂化物或前药,其中所述量对于增加异常细胞对放射治疗的敏感性是有效的。在该方法中,本发明化合物、其盐或溶剂化物的量可根据如下所述的用于测定这些化合物的有效量的方法来确定。

[0101] 本发明还涉及抑制哺乳动物中异常细胞生长的方法和药物组合物,其包括一定量的本发明的化合物或其药物学上可接受的盐或溶剂化物、前药、或同位素标记的衍生物,以及定量的一种或多种选自于抗血管发生剂、信号传导抑制剂、和抗增殖剂的物质。

[0102] 抗血管发生剂如 MMP-2(基质-金属蛋白酶 2) 抑制剂、MMP-9(基质-金属蛋白酶 9) 抑制剂和 COX-II(环加氧酶 II) 抑制剂可与本发明的化合物以及药物组合物联合使用。有用的 COX-II 抑制剂的例子包括 CELEBREX™(alecoxib)、伐地考昔、和罗非考昔。有用的基质金属蛋白酶抑制剂的例子描述在以下文献中:WO 96/33172(1996年10月24日公开)、WO 96/27583(1996年3月7日公开)、第 97304971.1 号欧洲专利申请(1997年7月8日申请)、第 99308617.2 号欧洲专利申请(1999年10月29日申请)、WO 98/07697(1998年2月26日公开)、WO 98/03516(1998年1月29日公开)、WO98/34918(1998年8月13日公开)、WO 98/34915(1998年8月13日公开)、WO 98/33768(1998年8月16日公开)、第 606,046 号欧洲专利公布(1994年7月13日公开)、第 931,788 号欧洲专利公布(1999年7月28日公开)、WO 90/05719(1990年5月31日公开)、WO99/52910(1999年10月21日公开)、WO 99/52889(1999年10月21日公开)、WO 99/29667(1999年6月17日公开)、第 PCT/IB98/01113 号 PCT 国际申请(1998年7月21日申请)、第 99302232.1 号欧洲专利申请(1999年3月25日申请)、第 9912961.1 号英国专利申请(1999年6月3日申请)、第 60/148,464 号美国临时专利申请(1999年8月12日申请)、第 5,863,949 号美国专利(1999年1月26日授权)、第 5,861,510 号美国专利(1999年1月19日授权)、以及第号欧洲专利公布 780,386(1997年6月25日公开),所有以上文献的内容在此全部并入作为参考。优选的 MMP-2 和 MMP-9 抑制剂是那些在抑制 MMP-1 方面几乎没有或者根本没有活性的抑制剂。更优选的是那些相对于其他基质-金属蛋白酶(即、MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、和 MMP-13) 选择性抑制 MMP-2 和 / 或 MMP-9 的抑制剂。

[0103] 一些可用于本发明中的 MMP 抑制剂的具体例子是 AG-3340、R032-3555、和 RS 13-0830。

[0104] 术语“异常细胞生长”和“过度增殖性疾病”在本申请是可以相互交换使用的。

[0105] 除非另有说明,在此所用术语“异常细胞生长”是指独立于正常细胞调节机制(如接触抑制作用丢失)的细胞生长。这例如包括以下的异常生长:(1) 通过表达突变的酪氨酸激酶或者受体酪氨酸激酶的过度表达而增殖的肿瘤细胞(肿瘤);(2) 其中发生异常酪氨酸激酶活化的其他增殖性疾病的良性和恶性细胞;(3) 任何通过受体酪氨酸激酶增殖的肿瘤;(4) 任何通过异常丝氨酸 / 苏氨酸激酶活化而增殖的肿瘤;以及(5) 其中发生异常丝氨酸 / 苏氨酸激酶活化的其他增殖性疾病的良性和恶性细胞。

[0106] 除非另有说明,在此所用术语“治疗”是指反转、缓解、抑制该术语所适用的疾病或病症、或者所述疾病或病症的一种或多种症状。

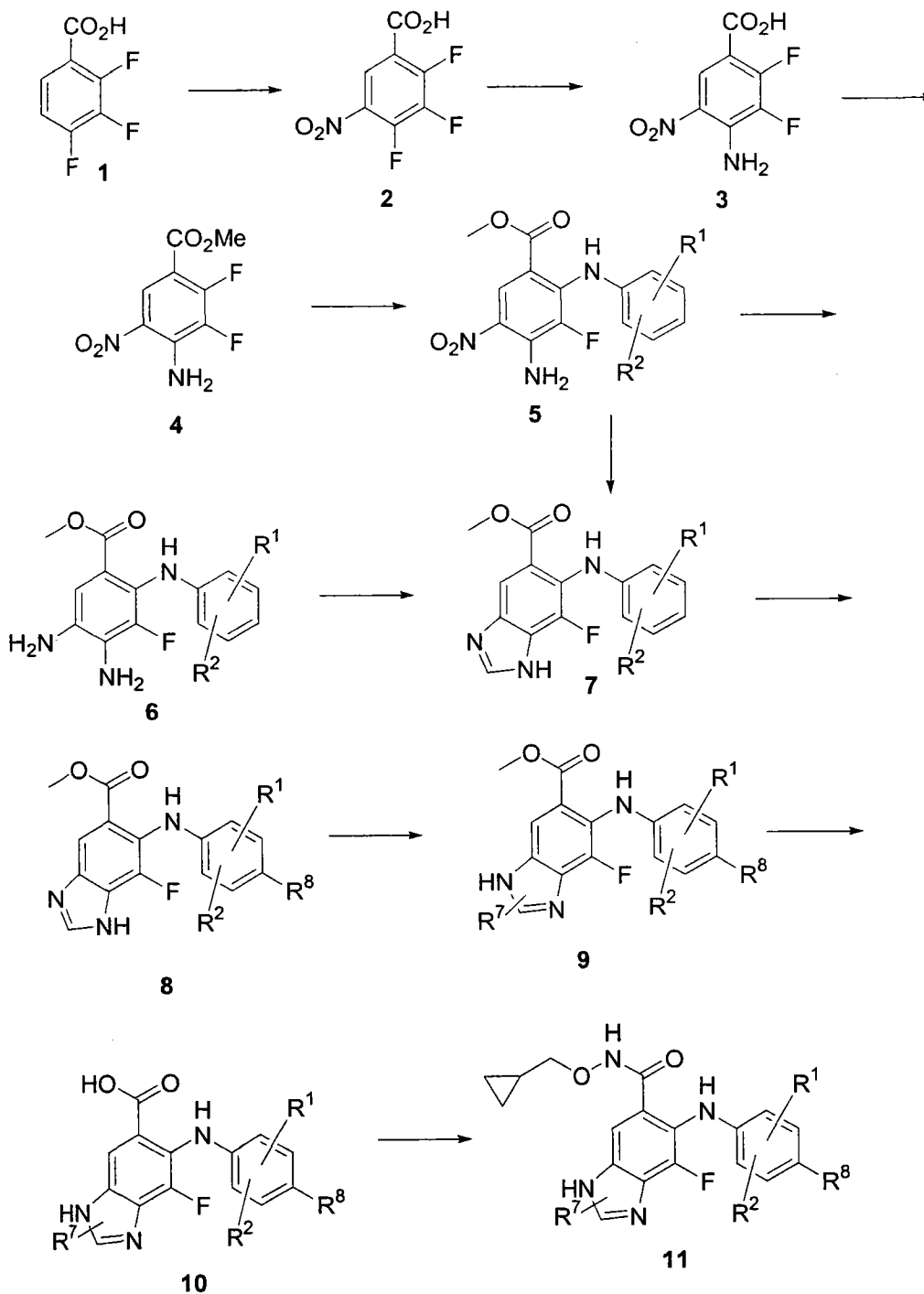
[0107] 包括在本发明中的代表性的本发明化合物包括但不限于实施例中的化合物及其药学上可接受的酸或碱加成盐或前药。

[0108] 以下实施例仅是用于说明本发明的具体实施方案,而绝不是用于限制本发明说明书以及所附权利要求书的范围。

[0109] 本发明的化合物的制备显示在以下合成路线 1-4 中。

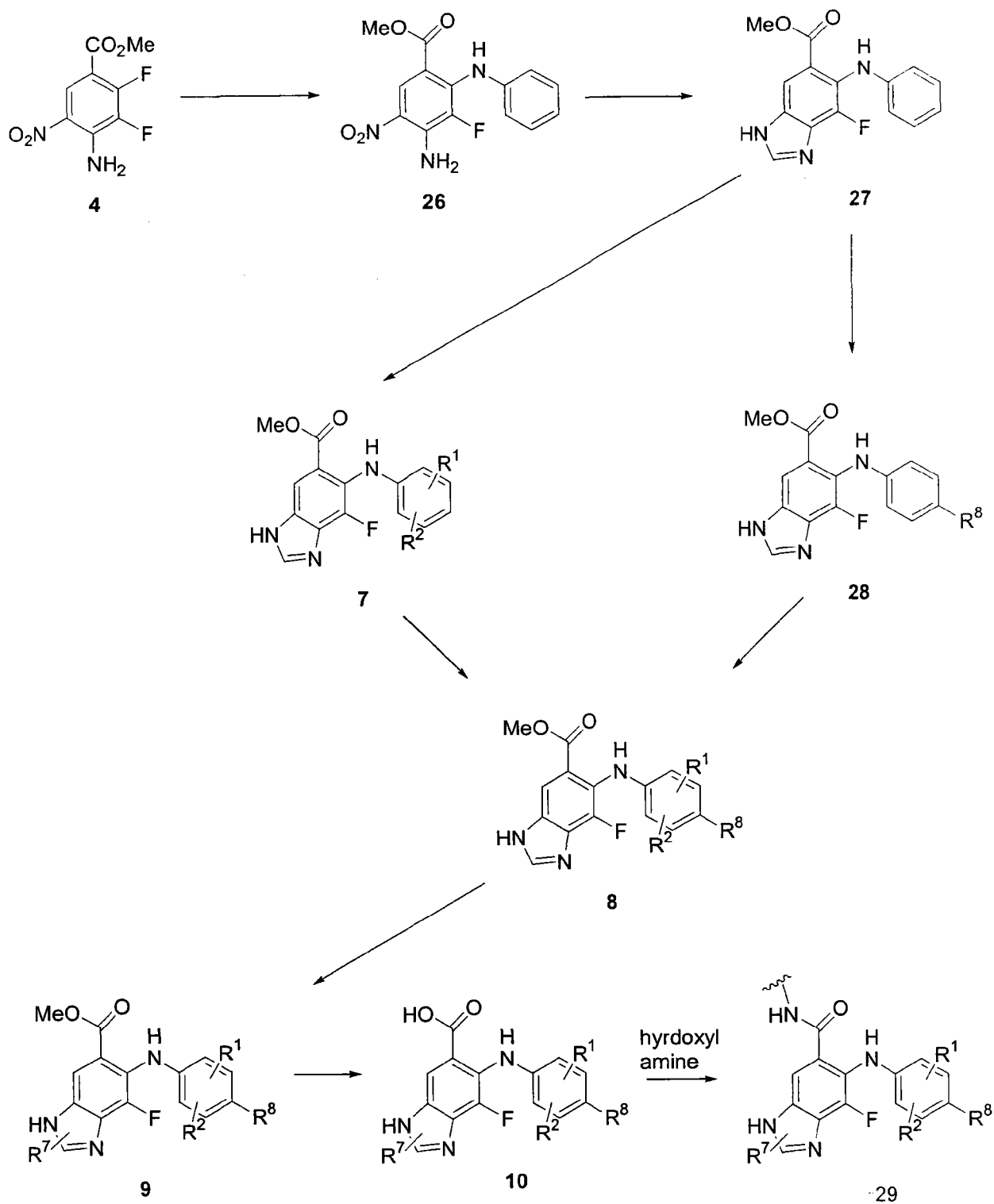
[0110] 合成路线 1

[0111]



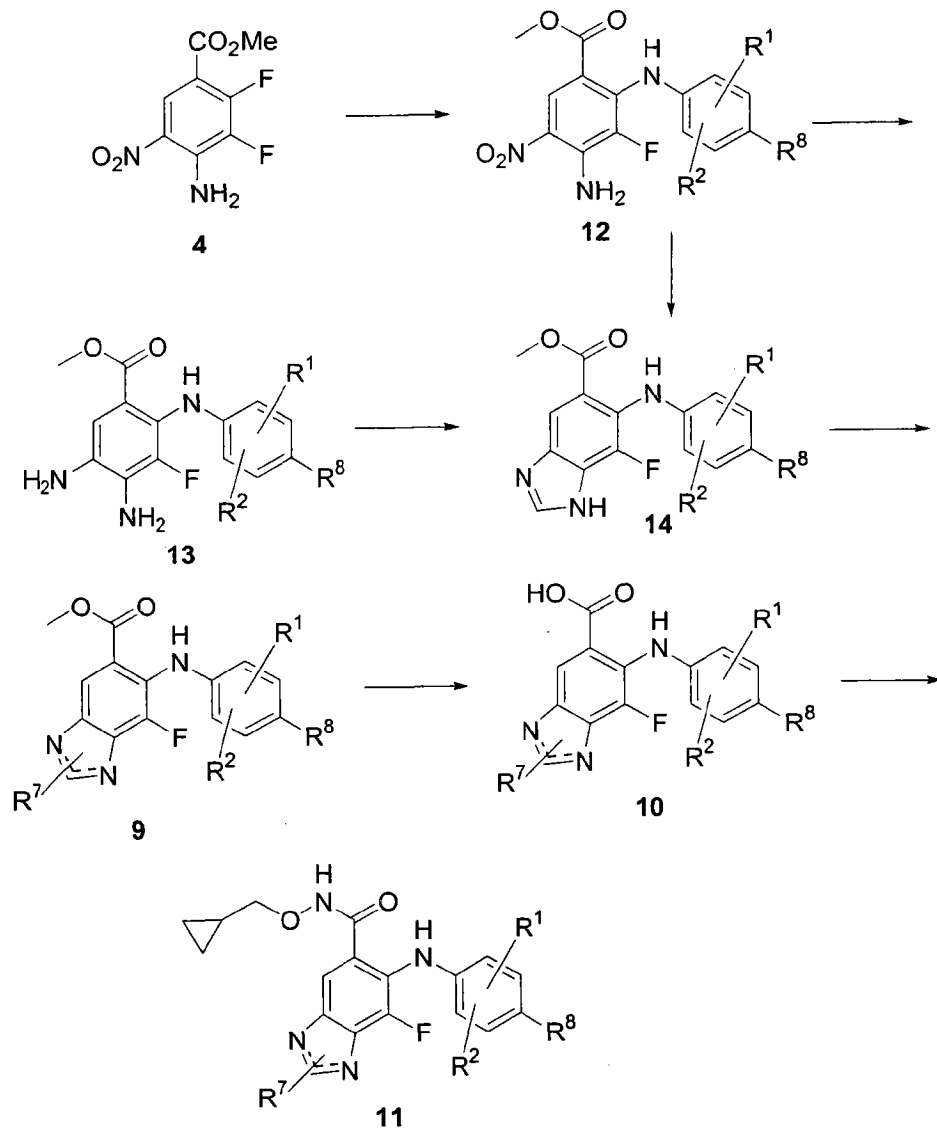
[0112] 合成路线 1a

[0113]



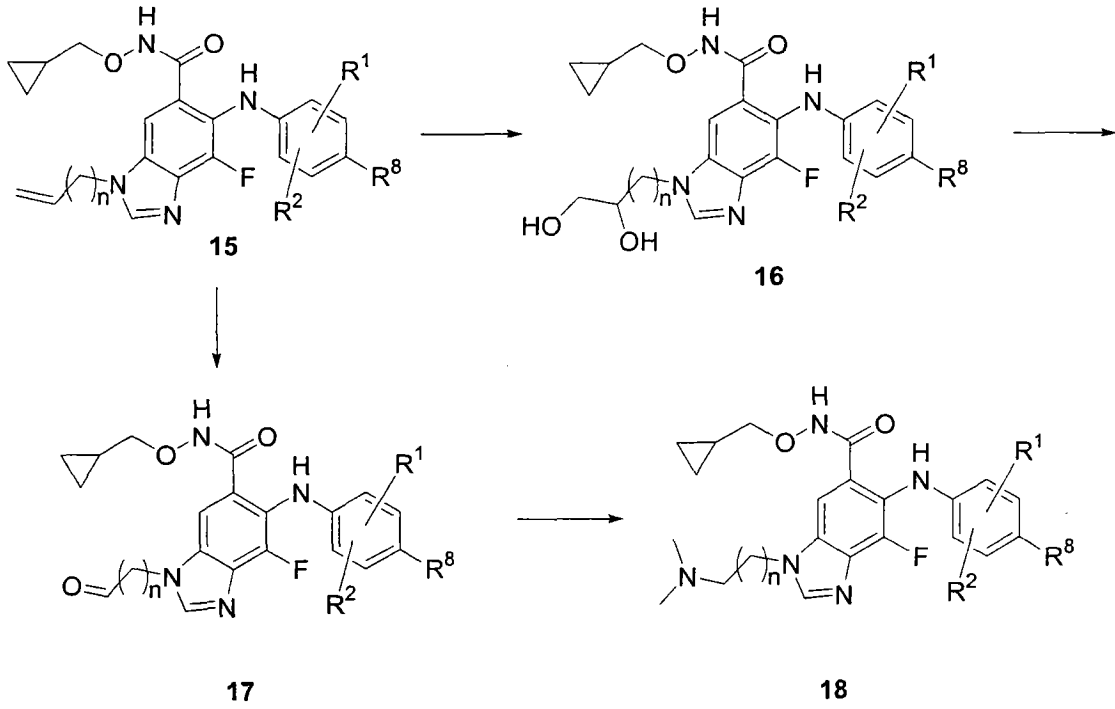
[0114] 合成路线 2

[0115]



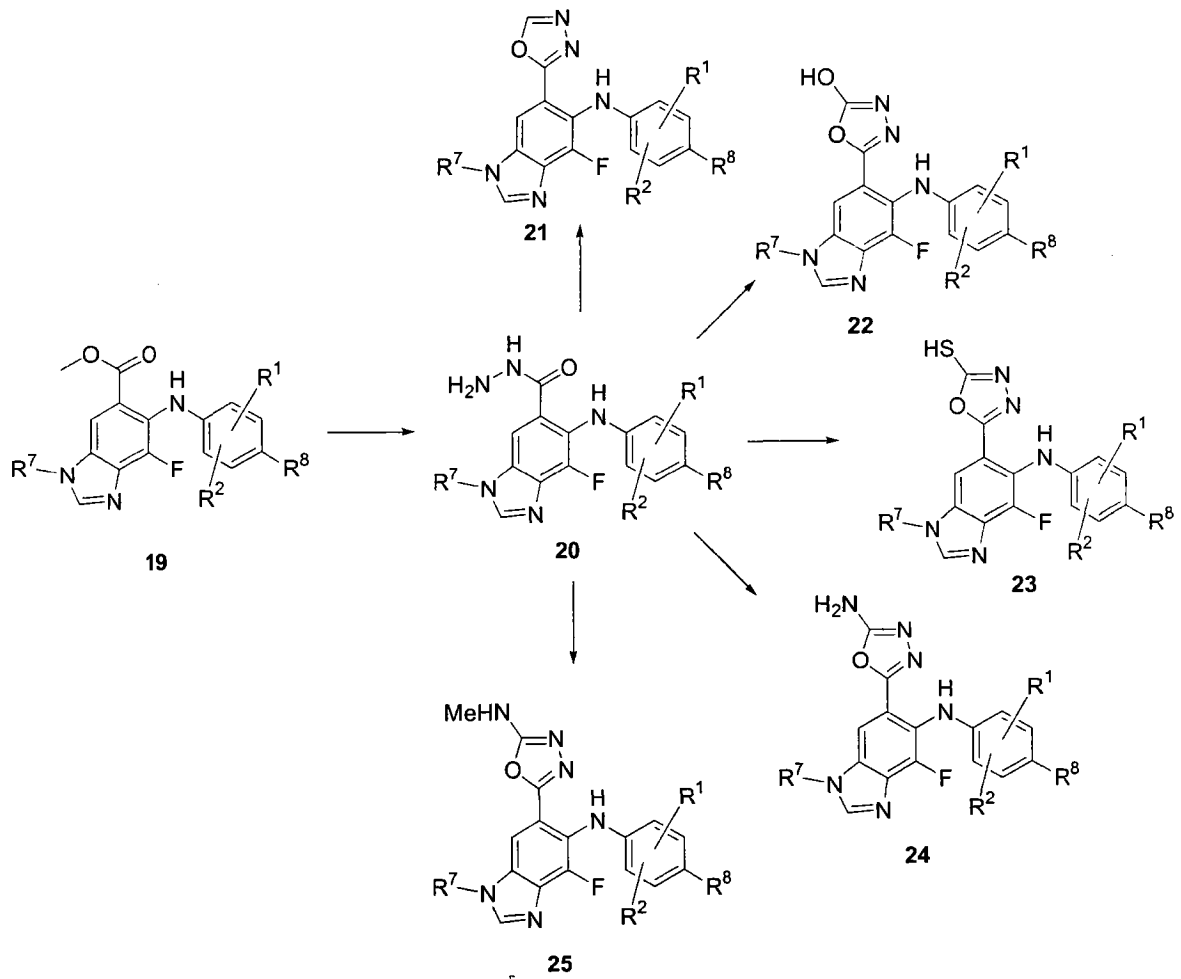
[0116] 合成路线 3

[0117]



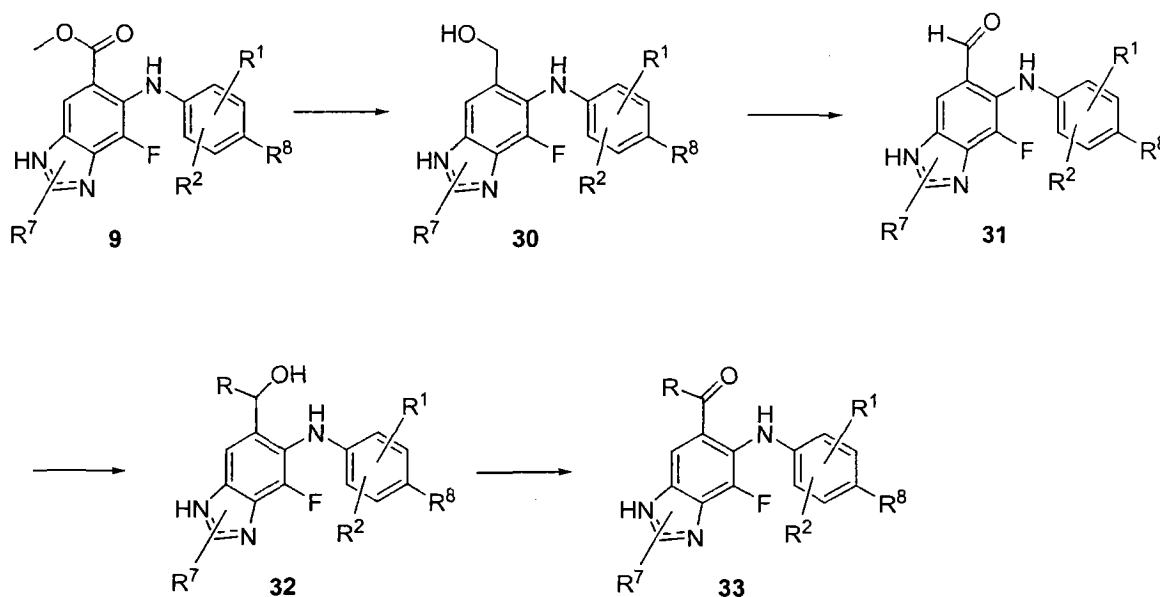
[0118] 合成路线 4

[0119]



[0120] 合成路线 5

[0121]



[0122] PCT 专利申请 WO 00/42022 (2000 年 7 月 20 日公开) 提供了制备一些本发明化合物的总合成方法。上述专利申请的整个内容在此并入作为参考。

[0123] 仅是用于说明本发明的具体实施方案, 而绝不是用于限制本发明说明书以及所附权利要求书的范围。

[0124] 本发明的化合物的制备方法示于以下合成路线 1-4 中。

[0125] 合成路线 1 显示了本发明化合物的合成。在步骤 1 中, 使用标准的条件, 优选在 H_2SO_4 中的发烟硝酸, 是所述酸硝化。在步骤 2 中, 在室温下于水中用 NH_4OH 置换氟, 然后小心地用浓的无机酸酸化至 pH 接近 0, 由此制备所述苯胺。在步骤 3 中, 通过标准的方法, 包括但不限于 Fisher 酯化 (MeOH 、 H_2SO_4), 然后在合适的有机溶剂如 PhMe/MeOH 或 THF/MeOH 中与 TMSCHN_2 反应, 由此制备所述酯。在步骤 4 中, 使所述酯与过滤的合适苯胺或者在有机溶剂如二甲苯中进行加热 ($60\text{--}200^\circ\text{C}$), 由此制备二苯胺基衍生物。例如, 如果 $\text{R}^1 = \text{Me}$ 且 $\text{R}^2 = \text{H}$, 优选的方法是在二甲苯中于回流下搅拌所述酯和 10 当量的苯胺, 直至反应完全。在步骤 5 中, 通过标准反应条件, 包括但不限于在有机溶剂如 EtOH 或 THF 中用 H_2 、或 Pd/C 或 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 或 Raney 镍, 在 AcOH 中用 Fe , 在 AcOH 中用 Zn , 或者在 MeOH 中用 Zn 、 NH_4Cl (aq), 还原所述硝基芳烃, 以产生二胺。在步骤 6 中, 仅与甲酸一起加热或者在合适的溶剂如 EtOH 中与甲酰乙酸盐一起加热, 由此使所述二胺环化。或者, 当 R^1 或 R^2 不是卤素时, 在甲酸中与 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 或其他钯源如 Pd/C 一起加热, 由此将硝基芳烃直接转化为苯并咪唑。在步骤 8 中, 通过标准方法, 包括但不限于在有机辅助溶剂如 THF 和 MeOH 中使用 NBS 或 NCS 和 pTsOH , 可加入卤化物。在步骤 9 中, 使苯并咪唑烷基化, 以形成 N1 和 N3 产物接近相同的混合物, 它们可通过标准技术分离, 包括例如色谱法和研磨。烷基化反应是在合适的有机溶剂如 DMF 或 THF 中于 $0\text{--}80^\circ\text{C}$ 的温度下使用烷基化剂如烷基卤和碱如 NaH 或 K_2CO_3 而完成的。 R^7 可通过本领域已知的如下所述的各种合成方法进行改性。在步骤 10 中, 所述酯通过标准的皂化方法进行水解。接着在步骤 11 中通过标准的偶联方法将酸转化为所希望的异羟肟酸盐, 所述偶联方法包括但不限于在合适的有机溶剂如 DMF 、 THF 或二氯甲烷中使用 EDCI 、 HOBt 或

PyBOP 以及合适的羟胺。

[0126] 合成路线 2 显示了其中在与硝基酯偶联之前 R⁸ 取代基在苯胺上的实施例。反应描述与合成路线 1 相同,区别在于不需要加入 R⁸ 取代基,因为其在开始时就已存在于苯胺上。

[0127] 在合成路线 3 中显示了 N3 烷基氨基苯并咪唑衍生物的制备。在步骤 1 中,使用合适的氧化剂如在合适溶剂中的 OsO₄ 或者 KMnO₄ 或 I₂、AgOAc、AcOH、水,使 N3 烷基化苯并咪唑异羟肟酸盐的端烯烃二羟基化。该二醇在步骤 2 中在合适的二相混合物中用 NaIO₄ 或 Pb(OAc)₄ 进一步氧化,形成醛。或者(步骤 3),所述烯烃可通过标准方法直接转化为醛,所述方法包括但不限于臭氧/Me₂S、NaIO₄/OsO₄ 或 KMnO₄。在步骤 4 中,在有或没有 AcOH 的情况下,在合适的溶剂如二氯甲烷、乙腈或 THF 中,使用标准方法如 Na(CN)BH₃、Na(OAc)₃BH、NMe₄BH(OAc)₃,通过还原性胺化反应制备胺。优选的还原胺化反应是用胺、Me₄NBH(OAc)₃ 和乙酸在 MeCN 中于室温下处理所述醛。

[0128] 合成路线 4 显示了其中 W 是杂环的本发明化合物的制备。在步骤 1 中,在合适的溶剂如 EtOH 中于 50-100°C 的温度下与肼一起搅拌,由此将甲基酯转化为酰肼。通过与合适的试剂环化制备所希望的杂环衍生物。对于噁二唑 21,所述酰肼在合适的有机溶剂如 EtOH 中于升高的温度(50-100°C)下用原甲酸酯如原甲酸三乙酯、以及酸催化剂如 pTsOH 处理。对于羟基噁二唑 22,所述酰肼可在合适的溶剂如甲苯中于 50-120°C 的温度下与光气或光气等价物如三光气或羰基二咪唑环化。巯基噁二唑 23 可通过在合适的有机溶剂如 EtOH 中于升高的温度(50-100°C)下与二硫化碳、和碱如 KOH 反应来制备。氨基噁二唑 24 可通过在两相溶剂系统如二噁烷和水中于室温下与 BrCN 和碱如 NaHCO₃ 的反应来制备。最后,取代的氨基噁二唑 25 可如下制备:首先使所述酰肼与合适的异硫氰酸酯在合适的有机溶剂 DMF 或 THF 中于 25-100°C 的温度下反应。中间产物可分离或者通过在合适的有机溶剂如 THF 和 DMF 中于室温-80°C 的温度下用 EDCI 或其他碳二亚胺处理而进行环化。

[0129] 在合成路线 5 中描述了酮基苯并咪唑衍生物的制备。在步骤 1 中,通过标准的还原方法,优选 0°C 下在 THF 中的 LAH 或者室温下在 EtOH:THF 中的 NaBH₄,将甲基酯转化为苄基醇。在步骤 2 中,在丙酮:THF 中于 50°C 下用 MnO₂ 进行氧化,形成醛。在步骤 3 中,在 THF 中于低温(如 -78°C)下向所述醛中添加有机金属试剂如有机锂试剂和格氏试剂,形成取代的苄基醇。在步骤 4 中,在标准的条件下,如 Swern 或 Dess-Martin 氧化反应,氧化所述苄基醇,由此制备所述酮基衍生物。

[0130] 本发明的化合物有可能具有不对称的碳原子。基于它们的物理活性性质的差异,通过本领域技术人员已知的方法,例如色谱法或分级结晶法,可将非对映异构体混合物分离为单个非对映异构体。通过与合适旋光化合物(如醇)的反应,将对映体混合物转化为非对映异构体混合物,分离所述非对映异构体并转化(例如水解)所述单个非对映异构体为相应纯的对映体。所有此等异构体,包括非对映异构体混合物和纯的对映体,都被认为是本发明的一部分。

[0131] 本发明化合物的活性可通过以下方法进行测定。在 *E. coli* 中表达 N-端 6His 标记的、组成性活性 MEK1(2-393),然后通过常规方法纯制该蛋白(Ahn 等人, *Science* 1994, 265, 966-970)。MEK1 的活性通过以下方法进行评估:在 MEK1 存在下,测量来源于 γ -³³P-ATP 中的 γ -³³P-磷酸酯在 N-端 His 标记的 ERK2 上的掺入,该 N-端 His 标记的 ERK2 是在 *E. coli* 中表达的并通过常规方法纯制的。该实验是在 96 孔聚丙烯板上进行的。温育混合

物 (100 μ L) 包括 25mM HEPES, pH 7.4、10mM $MgCl_2$ 、5mM β -甘油磷酸盐、100 μ M 原钒酸钠、5mM DTT、5nM MEK1、和 1 μ M ERK2。将抑制剂悬浮在 DMSO 中,然后所有的反应(包括对照)都是在 1% DMSO 的最终浓度下进行的。添加 10 μ M ATP (0.5 μ Ci γ - ^{33}P -ATP/孔),由此使反应开始,然后在室温下温育 45 分钟。添加等体积的 25% TCA,以使反应停止,并使蛋白沉淀。沉淀出的蛋白收集在玻璃纤维 B 过滤板上,并用 Tomtec MACH III 收集器洗除过量的经标记的 ATP。在添加 30 μ L/孔的 Packard Microscint 20 之前,使所述板进行空气干燥,然后使用 Packard TopCount 对这些板进行计数。在该实验中,本发明的化合物表现出不超过 50 μ M 的 IC_{50} 。

[0132] 以下化合物代表了具有此等活性的化合物。

[0133]

化合物 #
8n
11b
11c
11p
18i
29c
29i
29s
29t
29bb
29111
29mmm

[0134] 本发明的化合物(以下称为“活性化合物”)的给药可通过任何能够将该化合物转运至作用部位的方法来实现。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、非胃肠道注射(包括静脉、皮下、肌肉内、血管内或输注)、局部和直肠给药。

[0135] 活性化合物的给药量将取决于所治疗的患者、疾病或病症的严重程度、给药率、化合物的处置、处方医生的感觉。但是,有效剂量范围是约 0.001-100mg/kg 体重/天,优选约 1-35mg/kg/day,可在单个剂量中或者分为多个剂量。对于 70kg 的人,该剂量相当于约 0.05-7g/天,优选为约 0.05-2.5g/天。在某些情况下,低于上述剂量范围下限的剂量水平有可能已是足够的,而在其他情况下,在不产生任何有害副作用的情况下可使用更高的剂

量,其条件是此等更大的剂量首先被分为数个小的剂量,用于整天的给药。

[0136] 活性化合物可以单独给药或者与一种或多种其他抗肿瘤物质组合使用,这些其他的抗肿瘤物质例如选自于有丝分裂抑制剂,如长春碱;烷基化剂,如顺铂、卡铂和环磷酰胺;抗代谢药,如5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、和羟基脲,或者例如在第239362号欧洲专利申请中公开的优选抗代谢药之一,如N-(5-[N-(3,4-二氢-2-甲基-4-氧代喹啉-6-基甲基)-N-甲基氨基]-2-噻吩甲酰基)-L-谷氨酸;生长因子抑制剂;细胞周期抑制剂;插入抗生素,如阿霉素和博来霉素;酶,如干扰素;以及抗激素,例如,抗雌激素,如NoIvadex™(他莫昔芬),或者例如,抗雄激素如Casodex™(4'-氰基-3-(4-氟苯基磺酰基)-2-羟基-2-甲基-3'-(三氟甲基)-N-丙酰苯胺)。此等组合治疗可通过同时、顺序或分开给药各单独治疗成分来实现。

[0137] 本发明的组合物例如可为使用口服给药的形式,如片剂、胶囊、丸剂、缓释制剂、溶液、混悬液,用于非胃肠道注射的形式,如无菌溶液、混悬液或乳液,用于局部给药的形式,如软膏或乳膏,或者是用于直肠给药的形式,如栓剂。该药物组合物可以是适用于单独给药精确剂量的单元剂量剂型。该药物组合物将包括常规的药物载体或赋形剂以及作为活性成分的本发明化合物。另外,其还可包含其他的药物或药剂、载体、辅剂等。

[0138] 示例性的非胃肠道给药剂型包括活性化合物在无菌水溶液(例如丙二醇水溶液或葡萄糖水溶液)中的溶液或混悬液。如果需要,此等进行可进行合适的缓冲。

[0139] 合适的药物载体包括惰性稀释剂或填料、水和各种有机溶剂。如果需要,该药物组合物可包含其他成分,如调味剂、粘合剂、赋形剂等。因此,对于口服给药,可使用包含各种赋形剂如柠檬酸、各种崩解剂如淀粉、藻酸和某些复合硅酸盐、以及粘合剂如蔗糖、明胶和阿拉伯胶的片剂。另外,对于成片,润滑剂通常是非常有用的,例如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石。类似类型的固体组合物也可以软和硬填充明胶胶囊的形式使用。因此,优选的材料包括乳糖和高分子量聚乙二醇。如果需要口服给药含水混悬液或酞剂时,其中的活性化合物可与甜味剂或调味剂、着色剂或染料组合使用,而且,如果需要,还可添加乳化剂或悬浮剂、以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油和它们的混合物。

[0140] 制备各种具有特定含量的活性化合物的药物组合物的方法是已知的,或者对于本领域技术人员是显而易见的。例如可参见:Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15th Edition(1975)。

[0141] 以下提供的实施例和制备方法进一步说明本发明的化合物以及制备这些化合物的方法。应理解的是,本发明的范围不仅局限于这些实施例和制备方法中。在以下实施例中,除非另有说明,具有单个手性中心的分子是以外消旋混合物的形式存在。除非另有说明,那些具有两个或者更多个手性中心的分子则以非对映异构体的外消旋混合物的形式存在。单个的对映体/非对映异构体可通过本领域技术人员已知的方法得到。

[0142] 所有文章和参考文献(包括专利)的内容都并入本申请中作为参考。

[0143] 将通过以下实施例进一步说明本发明,但是这些实施例绝不意味着是对本发明范围或精神的限制。

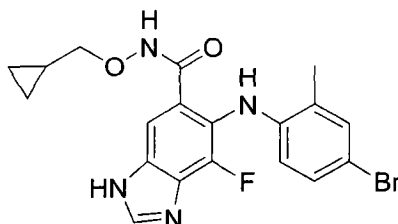
[0144] 起始物和各种中间体可市售得到、由市售得到的化合物制备、或者使用已知的合成方法进行制备。

[0145] 以下是制备本发明的中间体的方法的代表性例子。

[0146] 实施例

[0147] 实施例 1

[0148]



[0149] 7-氟-6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (11a)

[0150] 步骤 A :2,3,4-三氟-5-硝基-苯甲酸 2

[0151] 在一个 3 升三口圆底烧瓶中加入 125ml H_2SO_4 。添加发烟硝酸 (8.4ml, 199mmol)，然后轻柔地搅拌混合物。在 90 分钟的时间内，按照每次 5g 的量添加 2,3,4-三氟苯甲酸 1 (25g, 142mmol)。暗棕黄色的溶液在反应完成时搅拌 60 分钟。将反应混合物倾倒在 1 升的冰:水混合物中，并用乙醚 (3×600ml) 萃取。合并的有机萃取液进行干燥 ($MgSO_4$)，然后减压浓缩，得到黄色固体。将该固体悬浮在己烷中并搅拌 30 分钟，之后过滤，得到 29g (92%) 纯净的所希望的产物，其为淡黄色固体；经检测 MS APCI(-)m/z 220 (M-1)。

[0152] 步骤 B :4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸 3

[0153] 在 0°C 下将氢氧化铵溶液 (~ 30% 水溶液) (35ml, 271mmol) 添加至 2,3,4-三氟-5-硝基-苯甲酸 2 (15g, 67.8mmol) 在 30ml 水中的溶液内，同时进行搅拌。氢氧化铵添加完成后，将反应混合物温热至室温，同时进行搅拌。2.5 小时后，将反应混合物冷却至 0°C，然后小心地添加浓盐酸，直至反应混合物的 pH 接近 0。反应混合物用水 (30ml) 稀释，然后用乙醚 (3×50ml) 萃取。合并的有机萃取液进行干燥 ($MgSO_4$)，然后减压浓缩，得到 14g (95%) 纯的标题化合物；经检测为 MS APCI(-)m/z 217 (M-1)。

[0154] 步骤 C :4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯 4

[0155] 于 0°C 和氮气氛下将 2M 的 TMS 重氮甲烷己烷溶液 (6.88ml, 13.75mmol) 添加至 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸 3 (2.00g, 9.17mmol) 在 25ml 4 : 1 THF : MeOH 内的悬浮液中。添加完成后，反应混合物温热至室温。0.5 小时后，通过小心地添加乙酸破坏过量的 TMS 重氮甲烷。减压浓缩反应混合物，然后真空干燥，得到 1.95g (92%) 纯的标题化合物；经检测 MS APCI(-)m/z 231 (M-1)。

[0156] 步骤 D :4-氨基-3-氟-5-硝基-2-o-甲苯基氨基-苯甲酸甲基酯 5a

[0157] 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯 4 (12.0g, 51.7mmol) 悬浮在二甲苯 (60ml) 中，然后添加 ortho-甲胺苯 (55.2ml, 517mmol)。在氮气氛下将反应混合物加热至回流，同时进行搅拌。36 小时后，将反应混合物冷却至室温，用乙醚稀释，然后用 10% 盐酸水溶液洗涤。含水洗涤液用乙醚萃取。合并的有机萃取液减压浓缩。残留物溶解在二氯甲烷中，然后通过玻璃漏斗中的硅胶过滤，用二氯甲烷洗涤。回收三该部分。第一个部分 (2 升) 通过 HPLC 纯制。第二个部分 (1 升) 和第三个部分 (1 升) 仅是部分纯的。第一个部分减压浓缩并用乙醚研磨，得到 11.2g (68%) 纯净的所希望的产物，其是亮黄色的固体；经检测 MSAPCI(-)m/z 318 (M-1)。

[0158] 步骤 E :7- 氟 -6-*o*- 甲苯基氨基 -1H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 7a

[0159] 4- 氨基 -3- 氟 -5- 硝基 -2-*o*- 甲苯基氨基 - 苯甲酸甲基酯 5a(1.57g, 4.92mmol)、甲酸 (25ml, 26.5mmol) 和 20% Pd(OH)₂/C(1.57g, 2.95mmol) 在 25ml EtOH 中加热至 95°C, 并同时搅拌。16 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 然后添加 0.5g 20% Pd(OH)₂/C 和 10ml 甲酸。将反应混合物加热至 95°C, 同时进行搅拌。16 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 通过 Celite 过滤, 并用 EtOH 洗涤。减压浓缩滤液, 直至沉淀出所希望的产物。过滤收集所希望的产物。重新浓缩滤液, 直至沉淀出更多的所希望的产物。过滤收集产物。重复 EtOH 浓缩、产物过滤数次。回收 1.09g (74%) 纯的所希望的产物: 经检测 MS APCI(+)m/z 300(M+1); 经检测 MS APCI(-)m/z 298(M-1)。

[0160] 步骤 F :7- 氟 -6-(4- 溴 -2- 甲基 - 苯基氨基)-1H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 8a

[0161] 在氮气氛下将 7- 氟 -6-*o*- 甲苯基氨基 -1H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 7a(2.00g, 6.68mmol) 悬浮在 1 : 1 THF : MeOH 混合物 (60ml) 中并冷却至 -78°C。添加 NBS(1.20g, 6.75mmol) 在 1 : 1 THF/MeOH(5ml) 中的溶液, 然后添加 TsOH · H₂O(1.9g, 10.0mmol) 的 MeOH(5ml) 溶液。30 分钟, 使反应混合物温热至 0°C, 并在 1 小时后温热至室温。16 小时后, 进一步添加 NBS(0.12g, 0.67mmol), 并搅拌反应混合物 3 小时。添加 10% Na₂S₂O₄ 溶液, 由此淬灭反应混合物。30 分钟后, 反应混合物用水和乙酸乙酯稀释, 然后分层。含水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液进行干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩。回收的固体用二氯甲烷研磨, 得到 2.00g (79%) 纯的所希望的产物: 经检测 MS APCI(+)m/z 380, 378(M+1Br 图形)。

[0162] 步骤 G :7- 氟 -6-(4- 溴 -2- 甲基 - 苯基氨基)-1H- 苯并咪唑 -5- 羧酸 10a

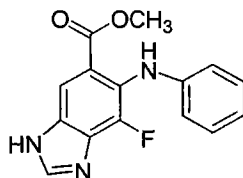
[0163] 将 7- 氟 -6-(4- 溴 -2- 甲基 - 苯基氨基)-1H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 8a(63mg, 0.167mmol) 悬浮在 MeOH(1.5ml) 中, 然后添加 20% NaOH(400 μ l) 溶液。16 小时后, 反应混合物冷却至 0°C, 然后滴加 1N HCl 溶液直至 pH 为 2-3。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释, 然后分层。有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩, 得到 58mg (95%) 所希望的产物: 经检测 MS APCI(+)m/z 366, 364(M+1Br 图形); 经检测 MS APCI(-)m/z 364, 362(M-1Br 图形)。

[0164] 步骤 H :7- 氟 -6-(4- 溴 -2- 甲基 - 苯基氨基)-1H- 苯并咪唑 -5- 羧酸环丙基甲氧基 - 酰胺 11a

[0165] 将 7- 氟 -6-(4- 溴 -2- 甲基 - 苯基氨基)-1H- 苯并咪唑 -5- 羧酸 10a(48mg, 0.132mmol) 溶解在 1 : 1 THF : 二氯甲烷 (1ml) 中, 添加 Hunig 碱 (0.23 μ l, 1.32mmol), 然后再添加 PyBOP(82mg, 0.158mmol)。数分钟后, 添加环丙基甲基羟胺盐酸盐 (20mg, 0.158mmol) (WO 0042022)。反应完成后, 混合物在二氯甲烷和饱和 NaHCO₃ 溶液之间分配。分层, 并用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤有机层。有机层进行干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩。通过 FCC(用洗脱 20 : 1 二氯甲烷 : MeOH) 纯制后, 分离出 25mg (45%) 纯的标题化合物: 经检测 MS ESI(+)m/z 435, 433(M+1 Br 图形); 经检测 MS ESI(-)m/z 433, 431(M-1 Br 图形); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.15(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.43(d, 1H), 7.07(dd, 1H), 6.36(m, 1H), 3.70(d, 2H), 2.38(s, 3H), 0.86(m, 1H), 0.41(m, 2H), 0.13(m, 2H); ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃)-134.05(s)。

[0166] 实施例 2

[0167]



[0168] 7-氟-6-苯基氨基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (27a)

[0169] 步骤 A :4-氨基-3-氟-5-硝基-2-苯基氨基-苯甲酸甲基酯 26a

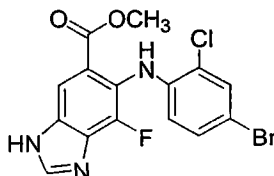
[0170] 将4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯 4 (23.48g, 101.1mmol)——实施例1步骤C的产物悬浮在中二甲苯 (125mL) 中,然后添加苯胺 (92mL, 1011mmol)。反应混合物在125℃和氮气氛下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,并从溶液中沉淀出固体。过滤收集该固体,并先后用二甲苯和乙醚洗涤。回收的22.22g (72.78mmol) 黄色固体是纯的所希望的产物。减压浓缩滤液,重新溶解在二氯甲烷中,并由硅胶柱中用二氯甲烷洗脱。减压浓缩所希望的部分,得到棕色固体,其用乙醚研磨,得到5.47g (17.91mmol) 黄色固体,其是纯的所希望的产物。合并产物的产量为27.69g (90%)。经检测MS APCI(-)m/z 304(M-1)。

[0171] 步骤 B :7-氟-6-苯基氨基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 27a

[0172] 在乙醇 (250mL) 中于40℃和氮气氛下搅拌4-氨基-3-氟-5-硝基-2-苯基氨基-苯甲酸甲基酯 26a (16.70g, 54.71mmol)、甲酸 (250mL, 6.63mol) 和20% Pd(OH)₂/C (9.00g, 16.91mmol) 共2小时,然后在95℃下16小时。将反应混合物冷却至室温,并通过Celite过滤,用乙酸乙酯洗涤。滤液减压浓缩,得到黄色固体。该固体用乙醚研磨,得到13.47g (86%) 棕黄色固体状的所希望的产物。经检测MS APCI(+)m/z 286(M+1);经检测MS APCI(-)m/z 284(M-1)。

[0173] 实施例3

[0174]



[0175] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (8b)

[0176] 步骤 A :6-(4-溴-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 28a

[0177] 将7-氟-6-苯基氨基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 27a (4.99g, 17.51mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (275mL) 中。在室温和氮气氛下添加固体状的N-溴代琥珀酰亚胺 (3.15g, 17.70mmol),并搅拌反应混合物。30分钟后,添加饱和亚硫酸氢钠水溶液,由此淬灭反应混合物。将反应混合物倾倒在分离漏斗中,用水和乙酸乙酯稀释,然后分层。含水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用水洗涤3次,用盐水洗涤1次,接着干燥 (Na₂SO₄),然后减压浓缩,产生6.38g (100%) 纯的所希望的产物,其为棕黄色固体。经检测MS ESI(+)m/z 364, 366(M+Br 图形)。

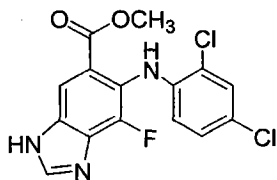
[0178] 步骤 B :6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8b

[0179] 将6-(4-溴-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 28a (6.38g, 17.51mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (275mL)。在室温和氮气氛下添加固体状的N-氯琥珀酰亚胺 (2.36g, 17.70mmol),并搅拌反应混合物,直至反应完全 (5-6天)。添加饱和亚硫

酸氢钠水溶液,由此淬灭反应混合物,得到一悬浮液。过滤收集所得的固体,用水和乙醚洗涤,然后在减压下干燥,产生 6.07g(87%) 纯的所希望的产物,其为米黄色固体。经检测 MS ESI(+) m/z 398,400(M+Br 图形)。

[0180] 实施例 4

[0181]

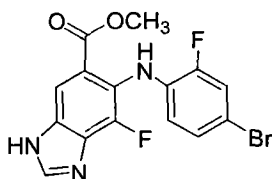


[0182] 6-(2,4-二氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (8c)

[0183] 在氮气氛下将 7-氟-6-苯基氨基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 27a(1.00g, 3.51mmol) 悬浮在 1 : 1 四氢呋喃 / 甲醇 (20mL) 中并冷却至 -78°C 。先后添加 $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.00g, 10.50mmol) 和 N-氯琥珀酰亚胺 (0.95g, 7.08mmol)。10 分钟后,将反应混合物温热至 0°C ,得到一溶液,并在 30 分钟后温热至室温。搅拌 16 小时后,反应完全。添加饱和亚硫酸氢钠水溶液,由此淬灭反应混合物,用乙酸乙酯和水稀释,然后分层。含水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),然后减压浓缩。所得固体残留物用二氯甲烷研磨,产生的白色固体通过过滤收集,得到 1.05g(85%) 纯的所希望的产物。经检测 MS ESI(+) m/z 355,357(M+Cl 图形)。

[0184] 实施例 5

[0185]



[0186] 6-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (8d)

[0187] 步骤 A :4-氨基-3-氟-2-(2-氟-苯基氨基)-5-硝基-苯甲酸甲基酯 5b

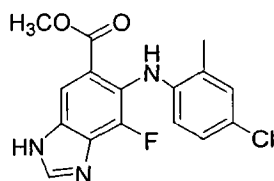
[0188] 将 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯 4(1.50g, 6.46mmol) 悬浮在二甲苯 (7.5mL) 中,然后添加 2-氟-苯基胺 (6.24mL, 64.6mmol)。反应混合物在 140°C 和氮气氛下搅拌。搅拌 6 天后,反应完全。将反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷稀释,在硅胶柱上用二氯甲烷 (1L) 洗脱过滤,得到橙色滤液。该滤液浓缩至干,然后用乙醚研磨,产生亮黄色固体。重复进行研磨。收集黄色固体,得到 1.08g(52%) 纯的所希望的产物。经检测 MS APCI(-) m/z 322(M-1)。

[0189] 步骤 B :6-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8d

[0190] 通过已描述的还原 / 环化和溴化步骤,转化 4-氨基-3-氟-2-(2-氟-苯基氨基)-5-硝基-苯甲酸甲基酯 5b,得到所希望的产物。经检测 MS ESI(+) m/z 382,384(M+, Br 图形)。

[0191] 实施例 6

[0192]

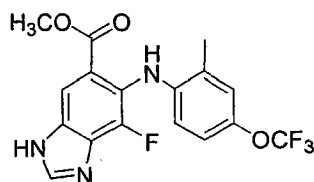


[0193] 6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (8e)

[0194] 通过已描述的溴化反应步骤,转化 7-氟-6-甲氧基-2-甲基-苯基氨基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 7a,不同之处在于使用 N-氯琥珀酰亚胺替代 N-溴代琥珀酰亚胺,得到所希望的产物。经检测 MS ESI(+)m/z 334,336(M⁺, Cl 图形)。

[0195] 实施例 7

[0196]



[0197] 7-氟-6-(2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (8f)

[0198] 步骤 A. 4-氨基-3-氟-2-(2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-5-硝基-苯甲酸甲基酯 12a

[0199] 将 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯 4(0.50g, 2.15mmol) 悬浮在二甲苯 (3mL) 中,然后添加 2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基胺 (1.00g, 5.23mmol)。反应混合物在 140°C 和氮气氛下搅拌。搅拌 7 天后,反应产物是起始物和产物的混合物。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物倾倒在分离漏斗中,添加乙醚和 10% 盐酸水溶液,然后分层。含水相用三份乙醚萃取。合并的乙醚层干燥 (MgSO₄),然后减压浓缩。残留物重新溶解在二氯甲烷中,然后在硅胶柱上用二氯甲烷进行洗脱过滤。滤液减压浓缩,得到亮黄色固体。该固体用乙醚洗涤,而滤液减压浓缩,残留物通过 FCC(用 100% 二氯甲烷洗脱)进一步纯制,得到 0.39g(45%) 黄色固体状所希望的纯产物。经检测 MS APCI(-)m/z 402(M-1)。

[0200] 步骤 B. 7-氟-6-(2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8f

[0201] 通过已描述的还原/环化步骤转化 4-氨基-3-氟-2-(2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-5-硝基-苯甲酸甲基酯 12a,产生所希望的产物。经检测 MS APCI(+)m/z 384(M+1);经检测 MS APCI(-)m/z 382(M-1)。

[0202] 实施例 8

[0203] 羟胺的制备

[0204] 用于合成本发明化合物的羟胺可如下制备。

[0205] (i) O-(2-甲氧基-乙基)-羟胺

[0206] 步骤 A :2-(2-甲氧基-乙氧基)-异吲哚-1,3-二酮

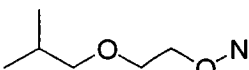
[0207] 将 DEAD(10mL, 63mmol) 添加至 2-甲氧基乙醇 (5.0mL, 63mmol)、PPh₃(17g, 63mmol)、和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (10g, 62mmol) 在 THF(170mL) 中的混合物内。所得的橙色溶液在室温下搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物,过滤出固体并用 CHCl₃ 洗涤。浓缩

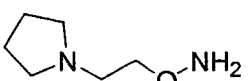
滤液, 过滤出固体并用 CHCl_3 洗涤。重复该辅助, 直至没有沉淀物形成。最终的黄色固体由乙醇中重结晶, 得到所希望的产物 (7.7g, 55%)。

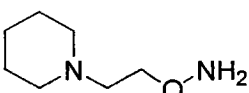
[0208] 步骤 B: 0-(2-甲氧基-乙基)-羟胺

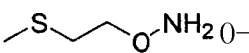
[0209] 在室温下向 2-(2-甲氧基-乙氧基)-异吲哚-1,3-二酮 (7.7g, 35mmol) 在 CH_2Cl_2 (30mL) 中的溶液内添加甲基胍 (2.0mL, 36mmol)。所得的溶液在室温下搅拌 16 小时。过滤出白色的固体。在减压下小心地蒸馏出溶剂, 浓缩物进行真空蒸馏 (20torr, 57-58°C), 得到所希望的产物 (2.2g, 68%)。

[0210] (ii) 使用合适的醇如上所述制备以下羟胺。异吲哚-1,3-二酮中间体通过快速色谱纯制。

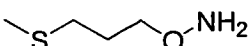
[0211]  0-(2-异丁氧基-乙基)-羟胺无需纯制直接使用。

[0212]  0-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-羟胺无需纯制直接使用。

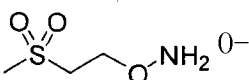
[0213]  0-(2-哌啶-1-基-乙基)-羟胺通过 Kugelrohr 蒸馏 (腔室温度 140°C, 1torr) 进行纯制。

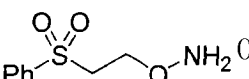
[0214]  0-(2-甲基硫烷基-乙基)-羟胺通过真空蒸馏 (76-78°C, 20torr) 进行纯制。

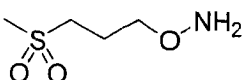
[0215]  0-(2-苯基硫烷基-乙基)-羟胺无需纯制直接使用。

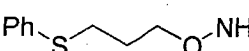
[0216]  0-(3-甲基硫烷基-丙基)-羟胺无需纯制直接使用。

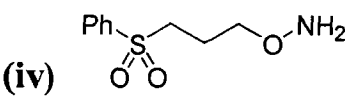
[0217] (iii) 由合适的异吲哚-1,3-二酮用臭氧进行氧化 (Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1287), 然后如上所述脱保护, 由此制备以下羟胺。

[0218]  0-(2-甲磺酰基-乙基)-羟胺无需纯制直接使用。

[0219]  0-(2-苯磺酰基-乙基)-羟胺通过快速色谱 (1% MeOH, 在 CH_2Cl_2 中) 进行纯制。

[0220]  0-(3-甲磺酰基-丙基)-羟胺无需纯制直接使用。

[0221]  通过 WO 0018790 中的专利方法, 然后如上所述脱保护由 $\text{PhSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺制备 0-(3-苯基硫烷基-丙基)-羟胺, 无需纯制直接使用。

[0222] (iv)  由异吲哚-1,3-二酮通过臭氧氧化, 然后如上所述脱保护, 通过快速色谱 (100% CH_2Cl_2 至 2% MeOH, 在 CH_2Cl_2 中) 进行纯制, 得到 0-(3-苯磺酰基-丙基)-羟胺。

[0223] (v) 0-(2-吗啉-4-基-乙基)-羟胺二盐酸盐

[0224] 步骤 A: 0-(2-溴-乙基)-羟胺氢溴酸盐

[0225] 如 WO 0018790 所述,由 1,2-二溴乙烷和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺制备 2-(2-溴-乙氧基)-异吲哚-1,3-二酮,然后进行文献 J. Org. Chem. 1963, 28, 1604 中描述的方法,产生所希望的产物。

[0226] 步骤 B:(2-溴-乙氧基)-氨基甲酸叔丁基酯

[0227] 在室温下向 0-(2-溴-乙基)-羟胺氢溴酸盐 (100mg, 0.45mmol) 和二 t-丁基二碳酸酯 (110mg, 0.49mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液内添加 Et_3N (0.08mL, 0.56mmol)。所得的悬浮液在室温下搅拌 16 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释,用 1N aq HCl 和盐水洗涤,在 MgSO_4 上干燥,过滤,浓缩,然后通过快速色谱 (100% CH_2Cl_2) 进行纯制,得到所希望的产物 (81mg, 75%)。

[0228] 步骤 C:(2-吗啉-4-基-乙氧基)-氨基甲酸叔丁基酯

[0229] 在室温下向 (2-溴-乙氧基)-氨基甲酸叔丁基酯 (252mg, 1.05mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液内添加吗啉 (0.14mL, 1.6mmol)。反应混合物在 50°C 下搅拌 7 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释,然后用水洗涤。有机层在 MgSO_4 上干燥,过滤,浓缩,然后通过快速色谱 (2% MeOH, 在 CH_2Cl_2) 中进行纯制,得到所希望的产物 (118mg, 46%);经检测 MSAPCI(+)m/z 247。

[0230] 步骤 D:0-(2-吗啉-4-基-乙基)-羟胺二盐酸盐

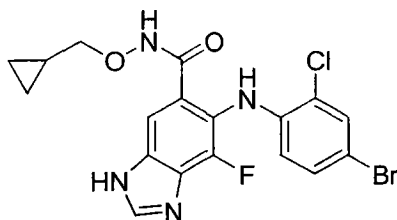
[0231] 在室温下向 (2-吗啉-4-基-乙氧基)-氨基甲酸叔丁基酯 (118mg, 0.48mmol) 在 MeOH (1mL) 中的溶液内添加 4M 盐酸的二噁烷溶液 (2.4mL, 9.60mmol)。所得的溶液在室温下搅拌 16 小时。添加额外的 HCl (2.4mL) 并搅拌 4 小时后,真空浓缩反应混合物,得到黄色固体 (82mg, 78%)。

[0232] (vi) 按照 J. Heterocyclic Chem. 2000, 37, 827-830 中描述的方法,由合适的烷基卤化物和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺制备以下羟胺的异吲哚-1,3-二酮中间体。这些异吲哚-1,3-二酮通过如上所述的步骤脱保护:0-丁-3-烯基-羟胺、0-(四氢呋喃-2-基甲基)-羟胺、0-(3-甲氧基-丙基)-羟胺、和 0-(3-苄氧基-丙基)-羟胺。

[0233] (vii) 如 WO 0206213 中所述制备以下羟胺:0-(2-乙烯基氧基-乙基)-羟胺、2-氨基氧基-2-甲基-丙烷-1-醇、1-氨基氧基-2-甲基-丙烷-2-醇、3-氨基氧基-丙烷-1-醇、和 (2-氨基氧基-乙基)-甲基-氨基甲酸叔丁基酯。

[0234] 实施例 9

[0235]



[0236] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (11b)

[0237] 步骤 A:4-氨基-2-(2-氯-苯基氨基)-3-氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯 5b

[0238] 将 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯 4 (2.00g, 8.62mmol) 悬浮在二甲苯 (15ml) 中,然后添加 2-氯苯胺 (9.06ml, 86.15mmol)。在氮气氛下将反应混合物加热

至 140℃。6 天后,将反应混合物冷却至室温,并用乙酸乙酯稀释。反应混合物用水、10% HCl 溶液和盐水洗涤。有机层干燥 (MgSO₄),然后减压浓缩。粗产物用乙醚研磨两次,得到 0.35g (12%) 纯的所希望的产物,其为棕色固体。

[0239] 步骤 B :4,5-二氨基-2-(2-氯-苯基氨基)-3-氟-苯甲酸甲基酯 6a

[0240] 将 4-氨基-2-(2-氯-苯基氨基)-3-氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯 5b (0.30g, 0.88mmol) 悬浮在 AcOH (5ml) 中,然后添加锌粉 (0.29g, 4.42mmol)。15 分钟后,反应完全。反应混合物用乙酸乙酯稀释,然后通过 Celite 过滤。滤液用水、饱和 NaHCO₃、10% K₂CO₃ 和盐水洗涤。有机层干燥 (MgSO₄),然后减压浓缩,得到 0.13g (48%) 纯的所希望的产物,其为发白的棕色泡沫。

[0241] 步骤 C :6-(2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 7b

[0242] 将 4,5-二氨基-2-(2-氯-苯基氨基)-3-氟-苯甲酸甲基酯 6a (0.125g, 0.404mmol) 悬浮在 EtOH (2ml) 中,然后添加甲脒乙酸盐 (63mg, 0.605mmol)。将反应混合物加热至回流。16 小时后,反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。有机层用水、饱和 NaHCO₃、10% K₂CO₃ 和盐水洗涤。有机层干燥 (MgSO₄),然后减压浓缩,得到 0.109g (85%) 纯的所希望的产物。

[0243] 步骤 D :6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8b

[0244] 在氮气氛下将 6-(2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 7b (55mg, 0.172mmol) 溶解在 1 : 1 THF : MeOH (2ml) 中并冷却至 -78℃。先后添加 TsOH·H₂O (49mg, 0.258mmol) 和 NBS (31mg, 0.174mmol)。10 分钟后,反应混合物温热至 0℃,并在 2 小时后温热至室温。16 小时后,添加 10% Na₂S₂O₃,由此淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯和水稀释。分层,而含水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液进行干燥 (MgSO₄),然后减压浓缩。粗产物用二氯甲烷研磨,得到 58mg (85%) 纯的标题化合物,其为棕黄色固体。

[0245] 步骤 E :6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸 10b

[0246] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8b (58mg, 0.146mmol) 悬浮在 EtOH (2ml) 中,然后添加 1ml 2N NaOH。16 小时后,反应混合物用乙酸乙酯、水、和 10% HCl 溶液稀释。分层,而有机层用盐水洗涤。有机层干燥 (MgSO₄),然后减压浓缩。用 MeOH 研磨,得到 22mg (39%) 纯的所希望的产物。

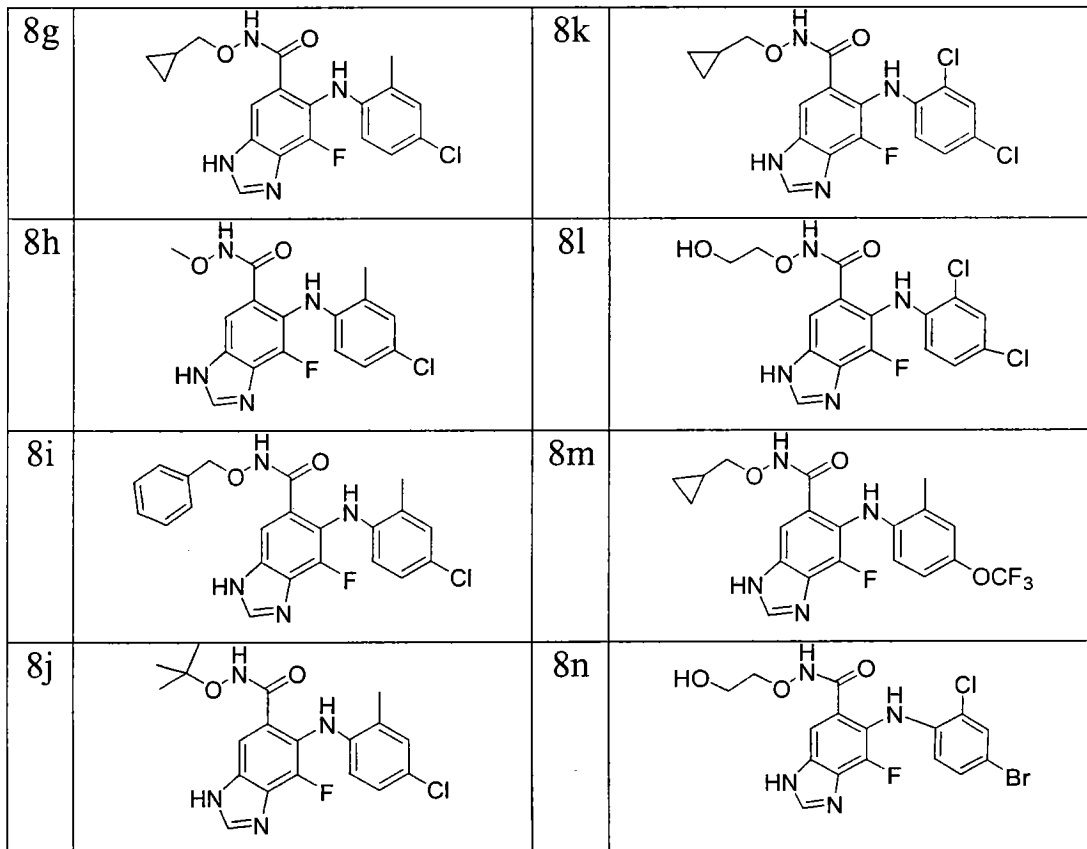
[0247] 步骤 F :6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (11b)

[0248] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸 10b (22mg, 0.057mmol) 溶解在 DMF (1ml), 并先后添加 HOBt (9mg, 0.062mmol) 和三乙基胺 (18 μ l, 0.132mmol)。先后添加环丙基甲基羟胺盐酸盐 (8mg, 0.062mmol) 和 EDCI (14mg, 0.074mmol)。16 小时后,反应混合物用乙酸乙酯和水稀释,然后分层。有机层用饱和 NH₄Cl、盐水、饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤。有机层干燥 (MgSO₄),然后减压浓缩,得到 23mg (89%) 纯的所希望的产物。经检测 MS APCI (+) m/z 455, 453 (M+Br 图形); 经检测 MS APCI (-) m/z 453, 451 (M-Br 图形); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.42 (m, 1H), 3.63 (d, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.19 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) -132.95 (s)。

[0249] 类似于实施例 1 和实施例 9 中描述的方法,使用合适的羧酸和羟胺制备以下化合

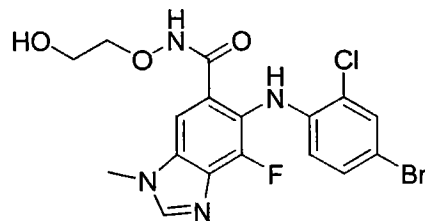
物：

[0250]



[0251] 实施例 10

[0252]



[0253] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺(29c)

[0254] 步骤A. 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯9a和6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯

[0255] 在75℃下搅拌6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯8b(150mg, 0.38mmol)、碘甲烷(28μL, 0.45mmol)和碳酸钾(78mg, 0.56mmol)在二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液1小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸钾水溶液(2x)、盐水洗涤,然后干燥(Na₂SO₄)。进行快速色谱(20:1二氯甲烷/乙酸乙酯)纯制,得到56mg(36%)更易于移动的6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯9a,其为白色固体。¹⁹F NMR(376MHz, CD₃OD)-133.5(s)。经检测MS APCI(+)/m/z 412, 414(M⁺, Br图形)。还分离出54mg(35%)的6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯,其为白色固体。¹⁹F NMR(376MHz, CD₃OD)-139.9(s)。经

检测 MSAPCI (+) m/z 412, 414 (M+, Br 图形)。

[0256] 步骤 B: 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 10c

[0257] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 9a (56mg, 0.14mmol) 溶解在 2 : 1 THF/水 (3mL) 中, 然后添加 NaOH (0.55mL, 1.0M 水溶液, 0.55mmol)。搅拌 2 小时后, 通过旋转蒸发使溶液物减少至初始体积的斯分之一, 残留物用水稀释至 50mL。该水溶液通过添加 1.0M 盐水水溶液而被酸化至 pH 2, 用 1 : 1 四氢呋喃/乙酸乙酯 (3x) 萃取, 干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩, 得到 43mg (79%) 浅白色固体状的纯羧酸。经检测 MS ESI (+) m/z 397, 398 (M+, Br 图形)。

[0258] 步骤 C: 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 (2-乙烯基氧基-乙氧基)-酰胺 29a

[0259] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 10c (2.00g, 5.0mmol)、0-(2-乙烯基氧基-乙基)-羟胺 (0.776g, 7.5mmol)、HOBt (0.88g, 6.5mmol)、三乙基胺 (1.61mL, 2.3mmol) 和 EDCI (1.3g, 6.5mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (52mL) 中, 然后在室温下搅拌 48 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水 (3x)、饱和碳酸钾 (2x)、饱和氯化铵 (2x)、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩, 得到浅白色固体。用乙醚研磨该固体, 得到 2.18g (90%) 浅白色固体状的希望产物。经检测 MS ESI (+) m/z 483, 485 (M+Br 图形)。

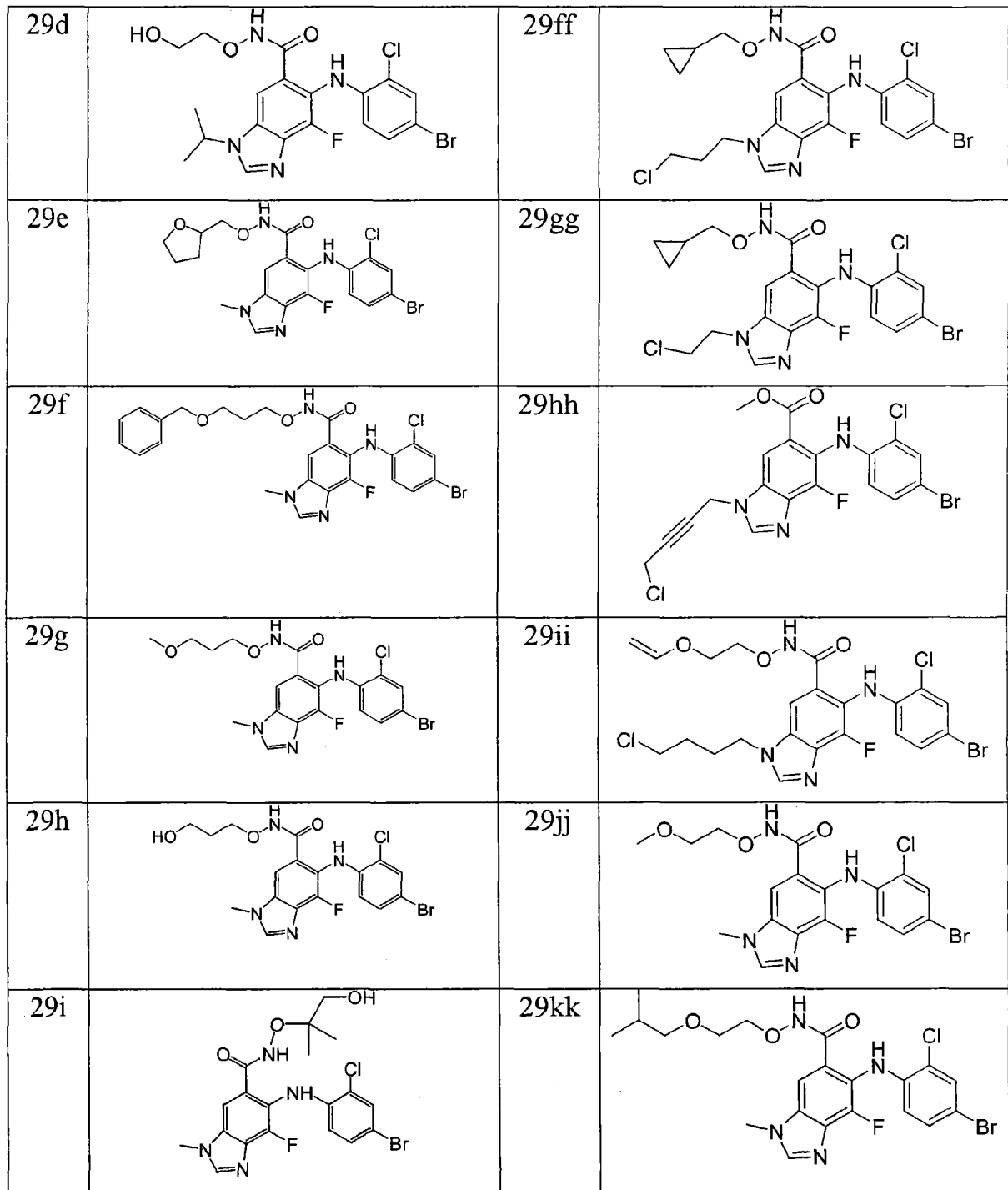
[0260] 步骤 D: 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 (2-羟基-乙氧基)-酰胺 29c

[0261] 将盐酸 (14mL, 1.0M 水溶液, 14mmol) 添加至 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 (2-乙烯基氧基-乙氧基)-酰胺 29a (2.18g, 4.50mmol) 在乙醇 (50mL) 中的悬浮液内, 搅拌反应混合物 24 小时。通过旋转蒸发浓缩反应混合物至干, 固体在 3 : 1 乙酸乙酯/四氢呋喃和饱和碳酸钾之间分配。含水相用 3 : 1 乙酸乙酯/四氢呋喃 (3x) 萃取, 合并的有机物干燥 (Na₂SO₄), 然后浓缩, 得到 2.11g (100%) 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 (2-羟基-乙氧基)-酰胺, 其为浅白色固体。经检测 MS ESI (+) m/z 457, 459 (M+, Br 图形)。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.49 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, MeOH-d₄) -133.68 (s)。

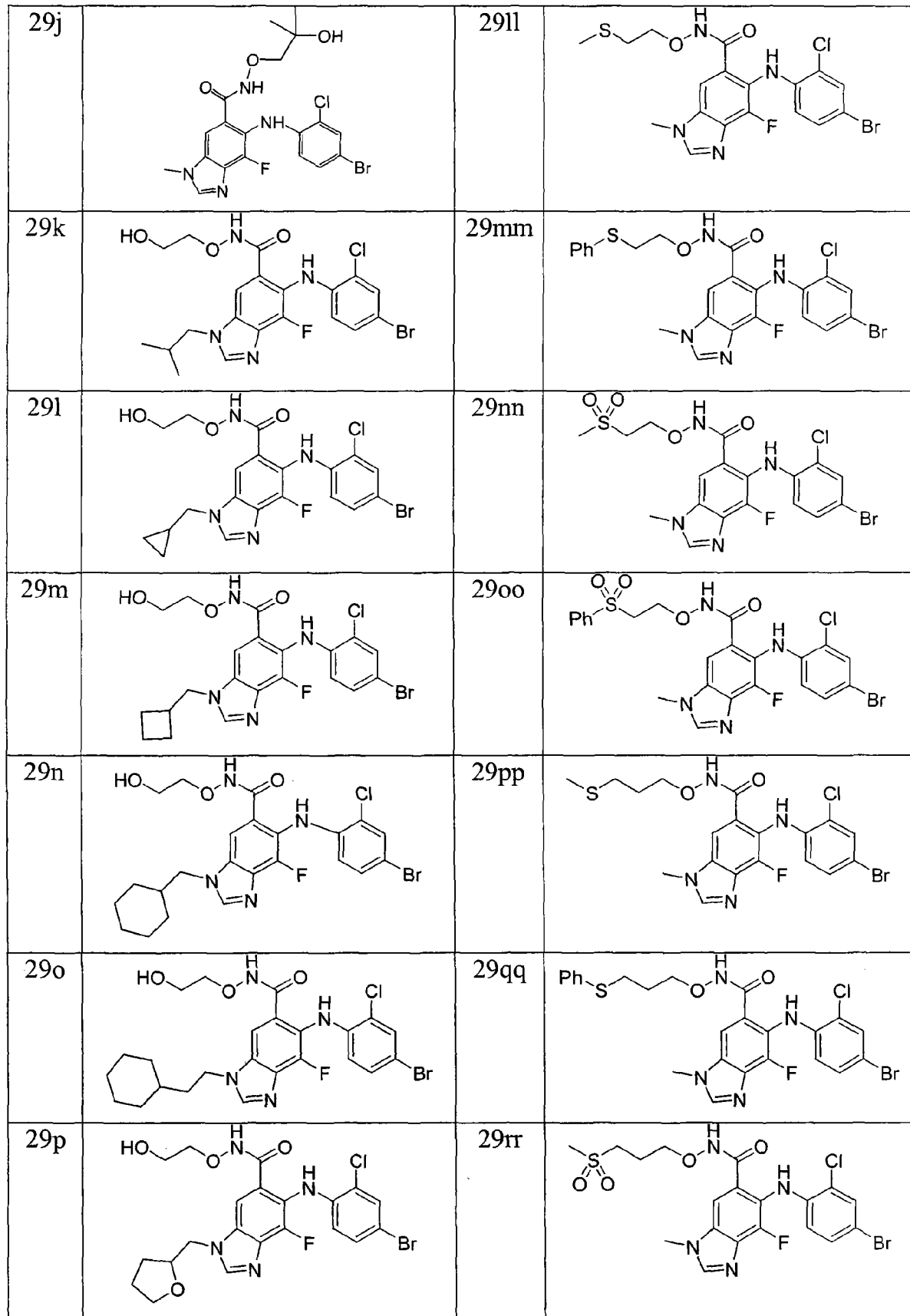
[0262] 实施例 11

[0263] 类似于实施例 10 中描述的方法, 使用甲基酯 8b 以及合适的烷基化剂 (步骤 A) 和合适的羟胺 (步骤 C) 制备以下化合物:

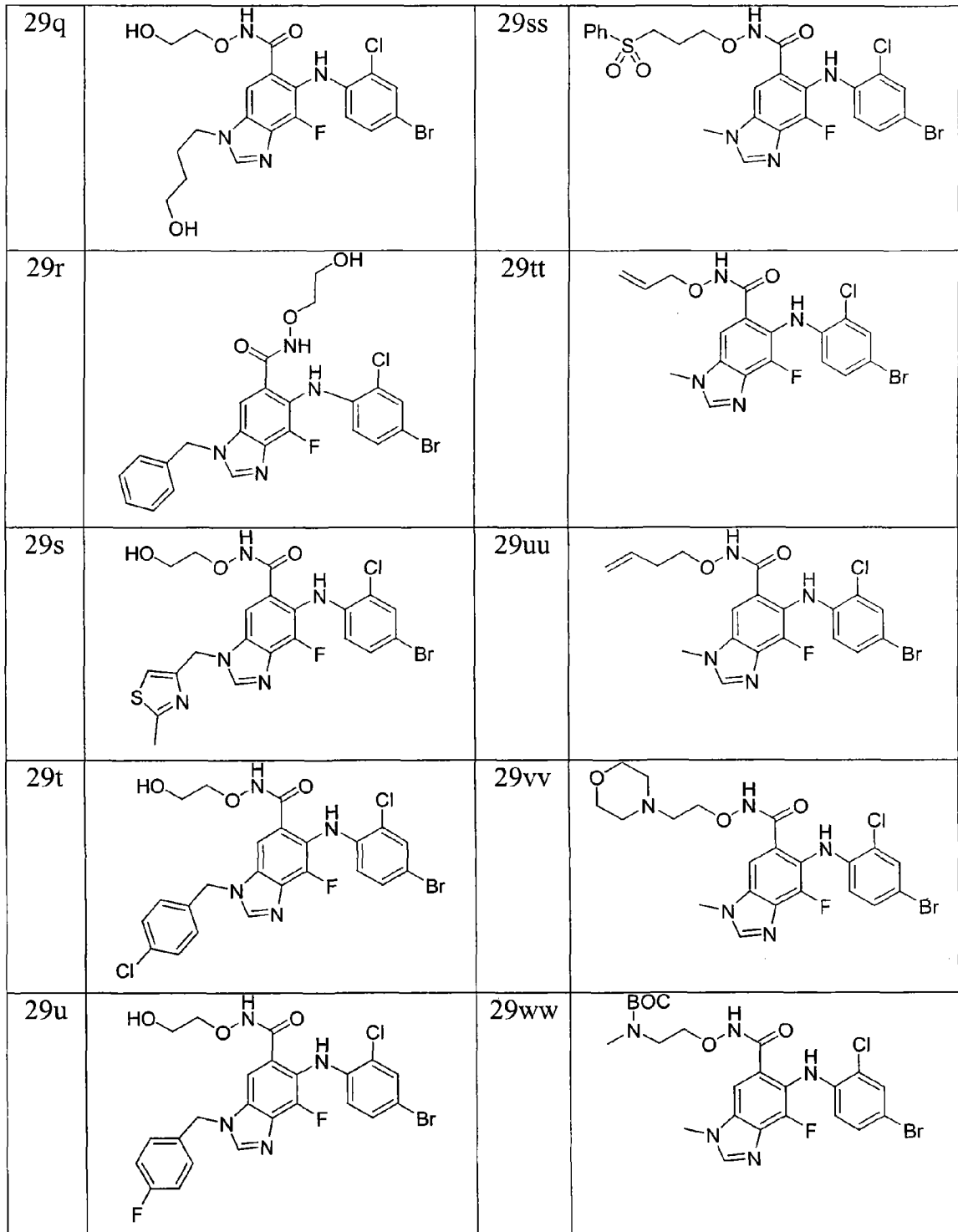
[0264]



[0265]



[0266]



[0267]

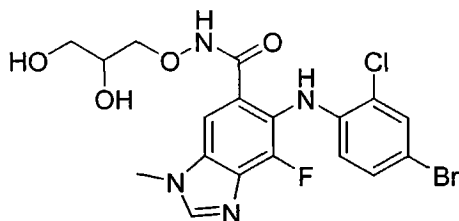
29v		29xx	
29w		29yy	
29x		29zz	
29y		29aaa	
29z		29bbb	
29aa		29ccc	

[0268]

29bb		29ddd	
29cc		29eee	
29dd		29fff	
29ee		29ggg	

[0269] 实施例 12

[0270]

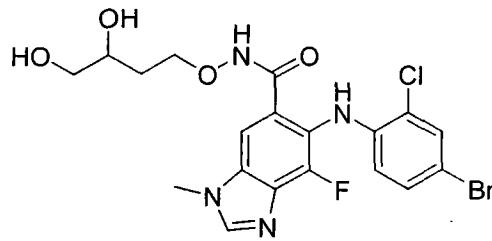


[0271] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2,3-二羟基-丙氧基)-酰胺(29hhh)

[0272] 向 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸烯丙基氧基-酰胺 29tt(20mg, 0.04mmol) 在 0.50mL 4 : 1 四氢呋喃 / 水中的溶液内先后添加 OsO_4 (41 μL , 0.054M 的 *t*-BuOH 溶液, 0.002mmol) 和 NMO (7mg, 0.06mmol)。溶液在室温下搅拌 8 小时, 之后 HPLC 分析显示完全转化为产物。该溶液接着与饱和 NaHSO_3 一起搅拌, 并用乙酸乙酯稀释。有机相干燥 (Na_2SO_4)。通过 FCC (DCM- > 20 : 1 DCM/MeOH) 纯制, 得到 16mg 所希望的产物, 其为浅白色固体。经检测 MS ESI(+) m/z 487, 489 (M^+ , Br 图形)。

[0273] 实施例 13

[0274]

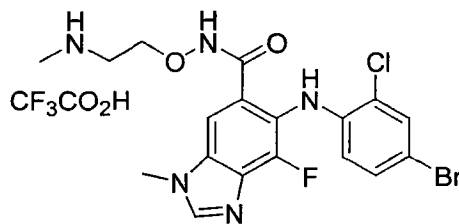


[0275] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(3,4-二羟基-丁氧基)-酰胺(29iii)

[0276] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸丁-3-烯基氧基-酰胺 29uu 进行如实施例 12 中描述的二羟基化方法。经检测 MSAPCI (+)m/z 501, 503(M+Br 图形)。

[0277] 实施例 14

[0278]



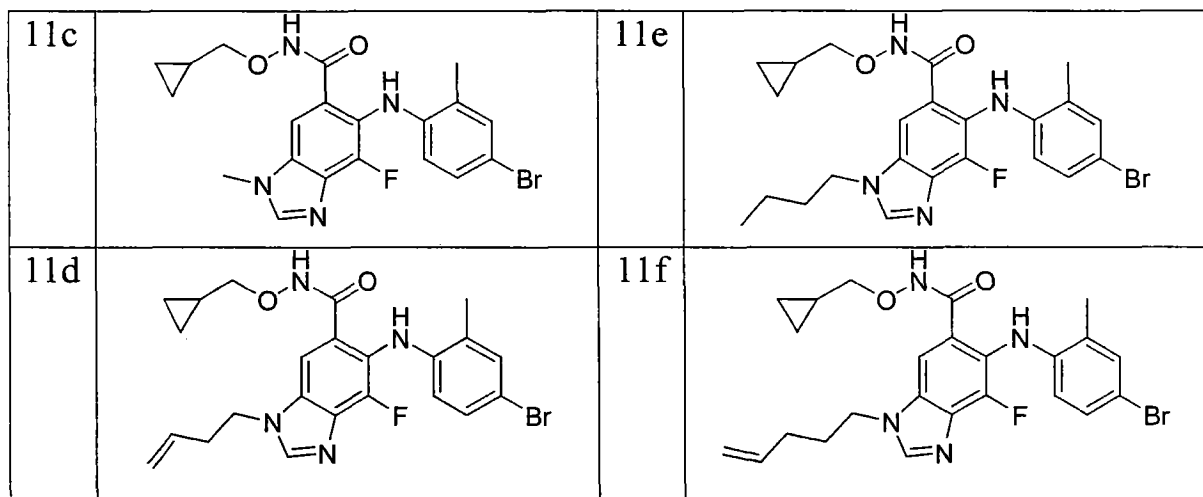
[0279] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-甲基氨基-乙氧基)-酰胺 TFA 盐(29jjj)

[0280] 由(2-[[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羰基]-氨基基]-乙基)-甲基-氨基甲酸叔丁基酯 29ww 起始,在二氯甲烷中进行三氟乙酸脱保护,由此制得标题化合物。经检测 MS APCI (+)m/z470, 472(M+, Br 图形); ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.31(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 6.39(dd, 1H), 4.11(m, 2H), 3.97(s, 3H), 3.12(m, 2H), 2.72(s, 3H); ¹⁹F NMR(376MHz, CD₃OD)-77.41(s, 3F), -134.79(s, 1F)。

[0281] 实施例 15

[0282] 类似于实施例 10 中描述的方法,使用甲基酯 8a 以及合适的烷基化剂(步骤 A)和合适的羟胺(步骤 C)制备以下化合物:

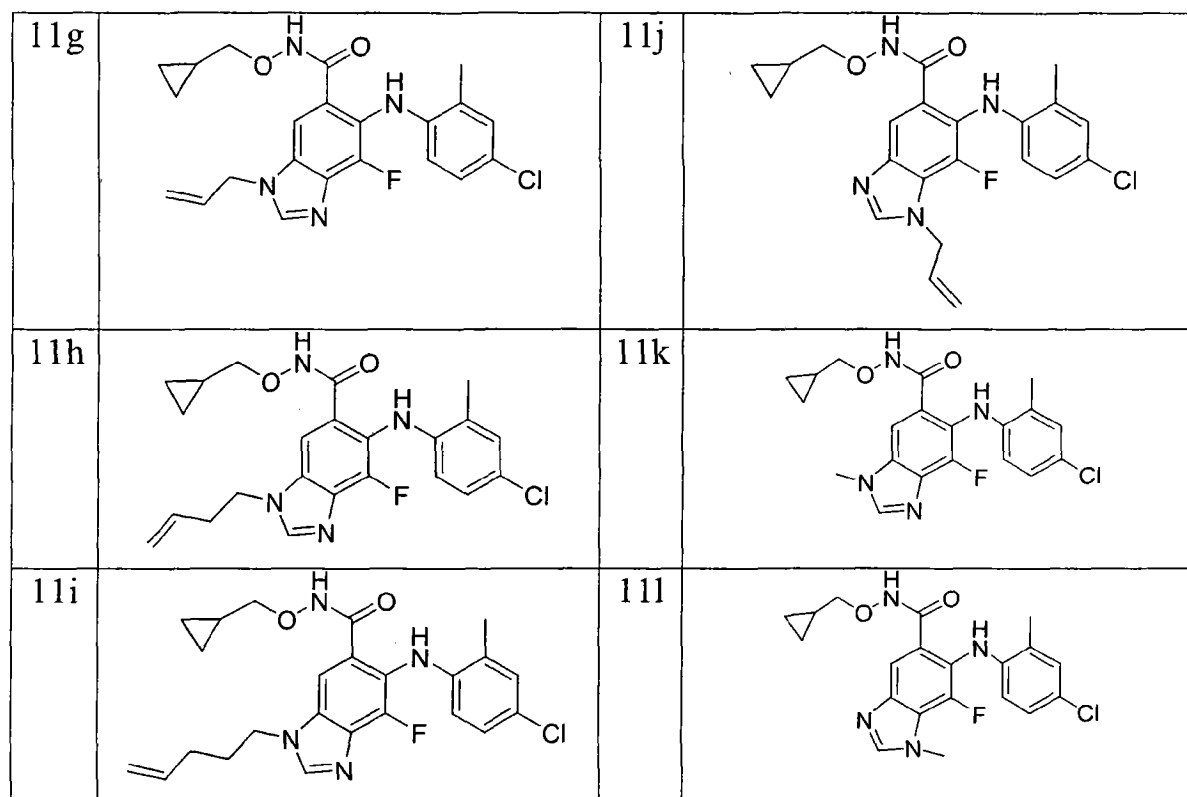
[0283]



[0284] 实施例 16

[0285] 类似于实施例 10 中描述的方法,使用甲基酯 8e 以及合适的烷基化剂(步骤 A)和合适的羟胺(步骤 C)制备以下化合物:

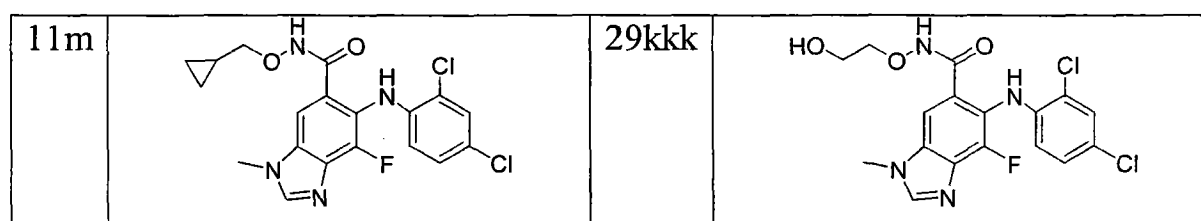
[0286]



[0287] 实施例 17

[0288] 类似于实施例 10 中描述的方法,使用甲基酯 8c 以及合适的烷基化剂(步骤 A)和合适的羟胺(步骤 C)制备以下化合物:

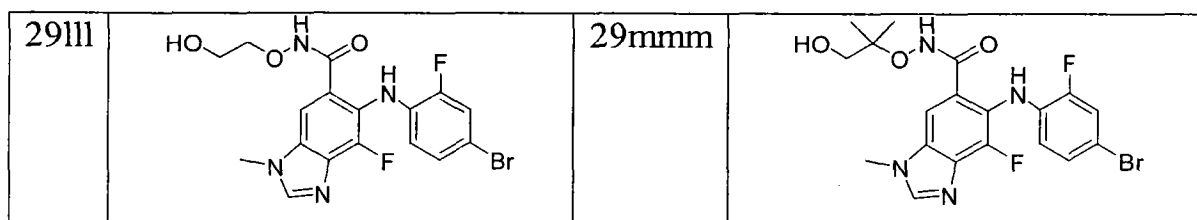
[0289]



[0290] 实施例 18

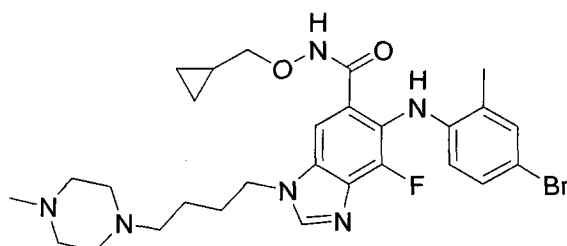
[0291] 类似于实施例 10 中描述的方法,使用甲基酯 8d 以及合适的烷基化剂(步骤 A)和合适的羟胺(步骤 C)制备以下化合物:

[0292]



[0293] 实施例 19

[0294]



[0295] 6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (11o)

[0296] 步骤 A :6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-戊-4-烯基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 9b

[0297] 在氮气氛下将 7-氟-6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8a (0.915g, 2.419mmol) 悬浮在 DMF (18ml) 中。添加溴戊烯 (0.430ml, 3.629mmol) 和 K_2CO_3 (0.502g, 3.629mmol), 然后将反应混合物温热至 $80^\circ C$ 。1 后, 将反应混合物冷却至室温, 然后倾倒在 100ml 的 1 : 1 乙酸乙酯 : 乙醚中。有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 然后减压浓缩。N3 和 N1 烷基化产物通过快速柱色谱分离, 用 20 : 1 二氯甲烷 : 乙酸乙酯洗脱。进行两次色谱分离, 由此得到完全分离的异构体。更高 R_f 的产物是 N3 产物 9b, 而较低 R_f 的产物是 N1 产物。回收得到的 N3 产物 9b 为 0.415g (38%) ; 经检测 LC/MS ESI (+) m/z 448, 446 (M+1Br 图形)。回收得到的 N1 产物是 0.486g (45%) ; 经检测 LC/MS ESI (+) m/z 448, 446 (M+1Br 图形)。

[0298] 步骤 B :6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-戊-4-烯基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 10d

[0299] 将 6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-戊-4-烯基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 9b 溶解在 1 : 1 THF : MeOH (10ml) 中, 然后添加 1N NaOH 溶液 (2.3ml)。5 小时后, 减压除去有机溶剂, 而残留物用水和 100ml 1 : 1 THF : 乙酸乙酯稀释。分层, 而含水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液进行干燥 (Na_2SO_4), 然后减压浓缩, 得到 0.39g (100%) 纯净的希望产物, 其为亮黄色固体。

[0300] 步骤 C :6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-戊-4-烯基-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11f

[0301] 将 6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-戊-4-烯基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 10d (0.390g, 0.902mmol) 溶解在 1 : 1 THF : 二氯甲烷 (6ml) 中, 并先后添加 Hunig 碱 (0.346ml, 1.985mmol) 和 PyBOP (0.563g, 1.083mmol)。10 分钟后, 添加环丙基甲基羟胺盐酸盐 (0.134g, 1.083mmol)。16 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并用 0.1N HCl、饱和

NaHCO₃和盐水洗涤。有机层干燥 (Na₂SO₄)，然后减压浓缩。粗的黄色残留物通过 FCC 纯制，其中用乙酸乙酯洗脱，得到 0.315g (70%) 纯的所希望的产物，其为黄色固体；经检测 MS APCI (+) m/z 503, 501 (M+1Br 图形)。

[0302] 步骤 D: 6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-3-(4,5-二羟基-戊基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11m

[0303] 将 6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-戊-4-烯基-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11f (0.307g, 0.612mmol) 溶解在 4:1 THF:水 (8ml) 中，并先后添加 1.134ml (0.061mmol) 0.054M OsO₄ 在 t-BuOH 中的溶液和 NMO (0.093g, 0.796mmol)。5 小时后，添加 10% NaHS₂O₃ 溶液，由此淬灭反应混合物。10 分钟后，反应混合物通过 Celite 过滤并用乙酸乙酯和二氯甲烷洗涤。滤液用稀释乙酸乙酯并用 0.01N HCl 和盐水洗涤。有机层干燥 (Na₂SO₄)，然后减压浓缩。粗产物通过 FCC 纯制，其中用 9:1 乙酸乙酯:MeOH 洗脱，得到 0.244g (74%) 纯的所希望的产物。

[0304] 步骤 E: 6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-(4-氧代-丁基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11n

[0305] 向 6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-3-(4,5-二羟基-戊基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11m (0.244g, 0.456mmol)、THF (5ml) 和 pH 7 磷酸盐缓冲液 (3ml) 的混合物中添加高碘酸钠 (0.195g, 0.911mmol)。16 小时后，反应混合物用乙酸乙酯稀释并用 NaHCO₃ 和盐水洗涤。有机层干燥 (Na₂SO₄)，然后减压浓缩，得到橙色固体。通过 FCC 纯制，其中用 4:1 二氯甲烷:MeOH 洗脱，得到 0.189g (82%) 纯的所希望的产物，其为黄色固体；经检测 MS APCI (+) m/z 505, 503 (M+1Br 图形)；经检测 MS APCI (-) m/z 503, 501 (M-1Br 图形)。

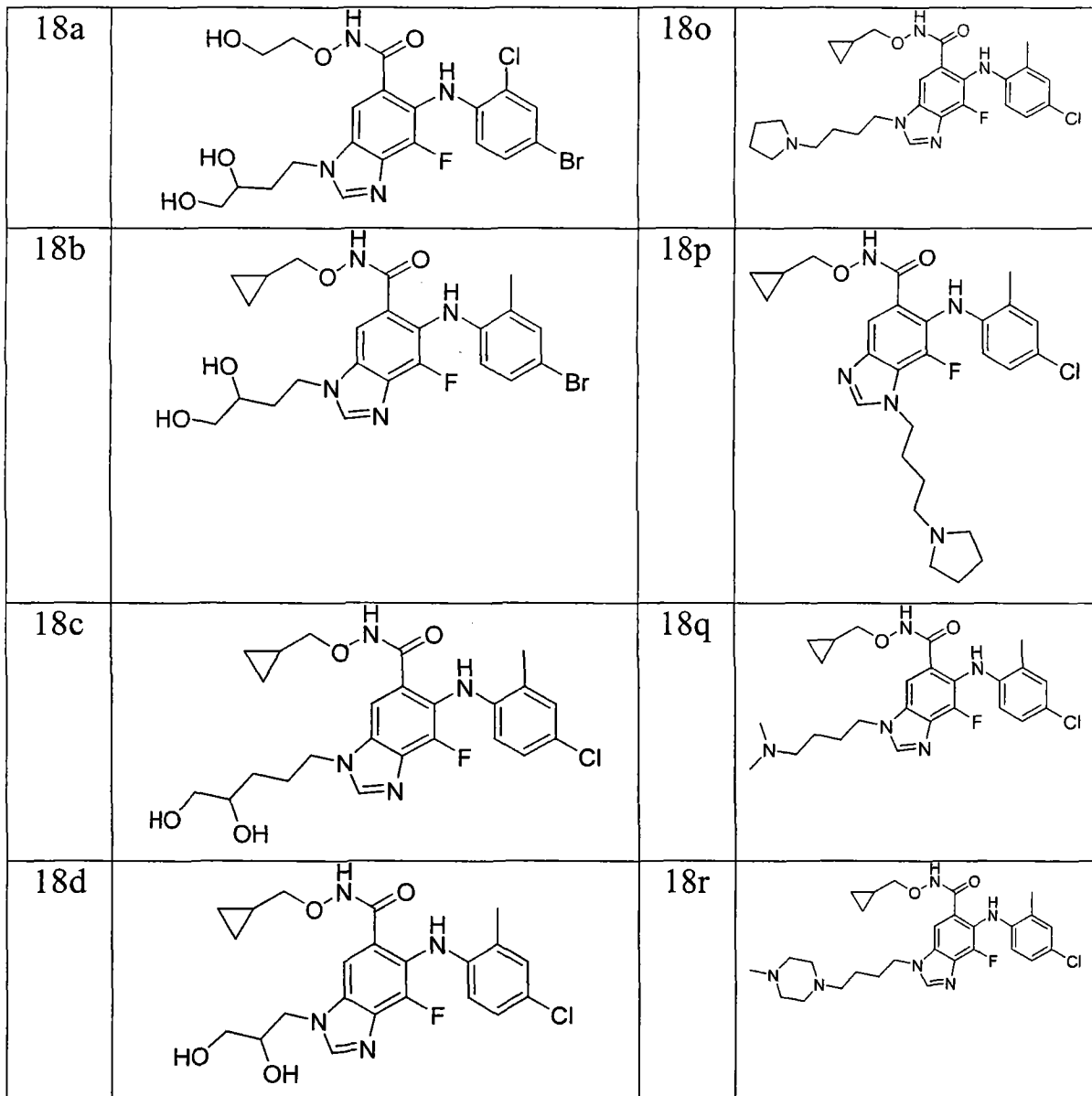
[0306] 步骤 F: 6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11o

[0307] 将 6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-(4-氧代-丁基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11n (15mg, 0.030mmol) 溶解在 MeCN (500 μl) 中，并先后添加甲基哌嗪 (10 μl, 0.089mmol) 和 AcOH (5 μl, 0.089mmol)。5 分钟后，添加四甲基三乙酰氧基硼氢化铵 (12mg, 0.045mmol)。5 分钟后，反应混合物用乙酸乙酯稀释并用 NaHCO₃ 和盐水洗涤。有机层干燥 (Na₂SO₄)，然后减压浓缩，得到 12mg (69%) 纯的标题化合物，其为白色固体。经检测 MS APCI (-) m/z 587, 585 (M-1Br 图形)；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.1 (broad singlet, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.64 (d, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.45 (br, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95 (quin, 2H), 1.55 (quin, 2H), 0.98 (m, 1H), 0.50 (qt, 2H), 0.22 (qt, 2H)。

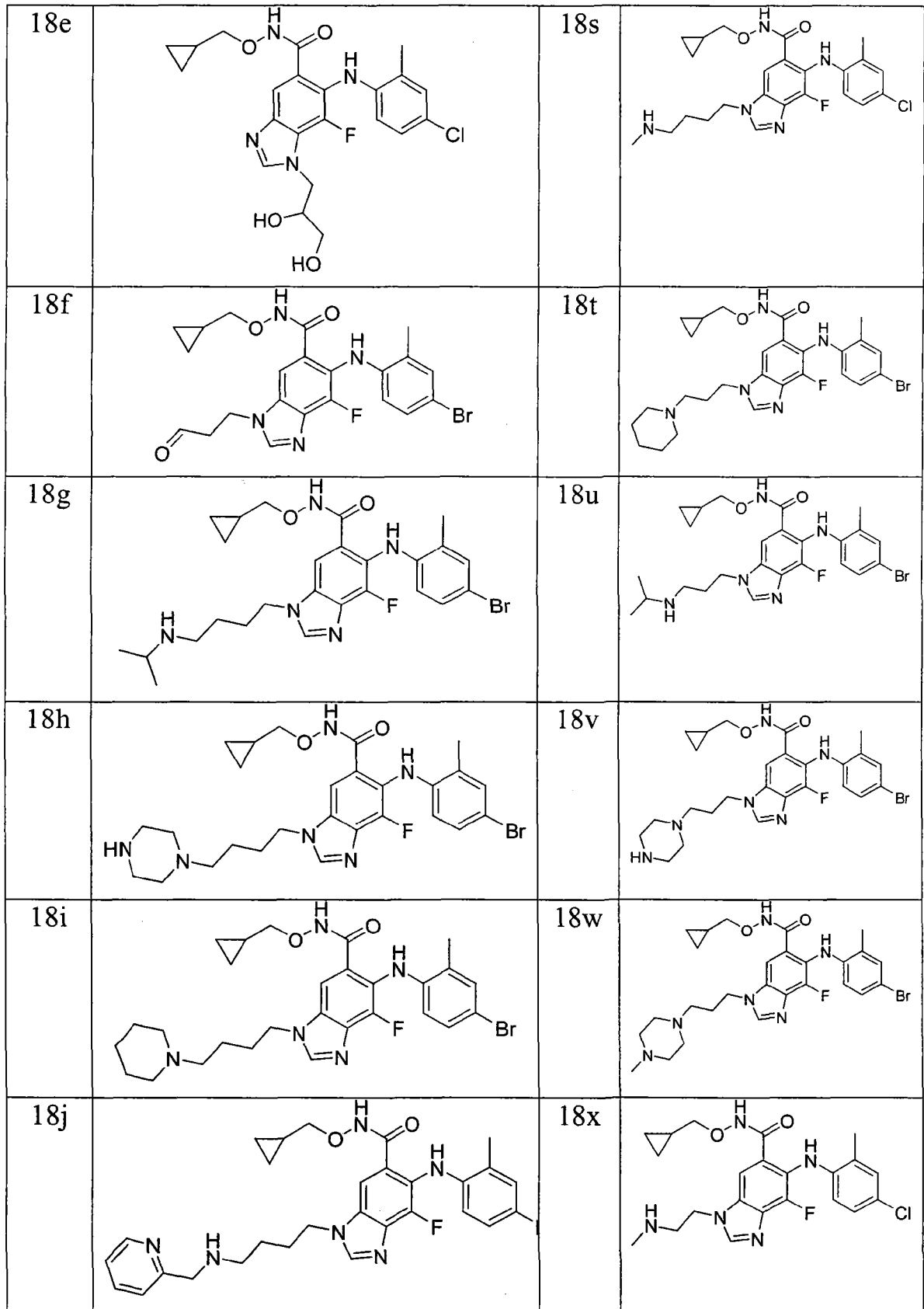
[0308] 实施例 20

[0309] 类似于实施例 19 中描述的方法，在还原胺化 (步骤 F) 中使用合适的烯基取代的苯并咪唑以及合适的胺，制备以下化合物：

[0310]



[0311]

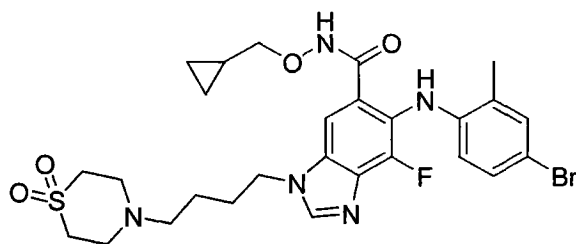


[0312]

18k		18y	
18l		18z	
18m		18aa	
18n		18bb	

[0313] 实施例 21

[0314]

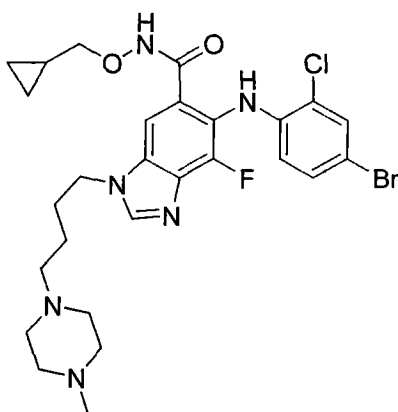


[0315] 6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-3-[4-(1,1-二氧化-1 λ ⁶-硫代吗啉-4-基)-丁基]-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (18cc)

[0316] 向 6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-(4-硫代吗啉-4-基-丁基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 18l (8mg, 0.014mmol) 在 1 : 1 : 1 水 / 丙酮 / MeOH (1mL) 中的溶液内添加 NMO (1.6mg, 0.014mmol) 和四氧化钨 (250 μ L, 0.054M 的 t-BuOH 溶液, 0.014mmol)。搅拌 24 小时后, 溶液用饱和硫代硫酸钠溶液稀释, 搅拌 10 分钟并用乙酸乙酯稀释。溶液用盐水 (2x) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 然后减压浓缩, 得到灰色固体。FCC (10 : 1 二氯甲烷 / 甲醇) 产生 6mg (71%) 所希望的产物, 其为浅白色固体。经检测 MS ESI (+) m/z 622, 624 (M^+ , Br 图形)。

[0317] 实施例 22

[0318]



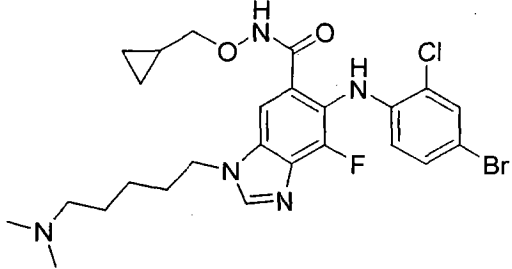
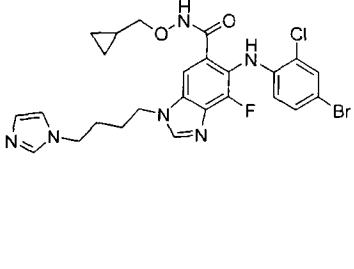
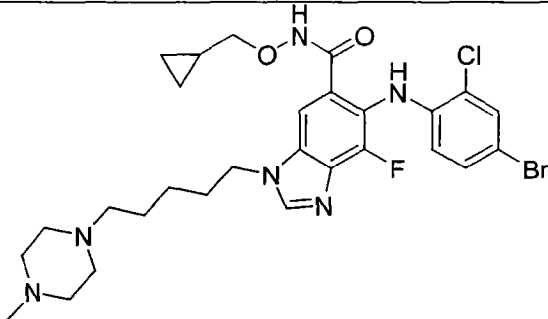
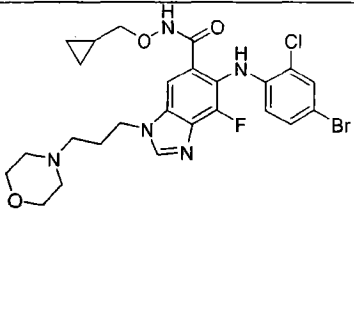
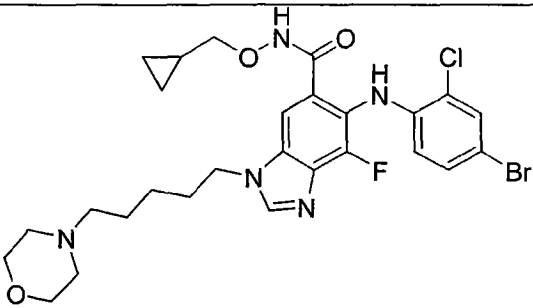
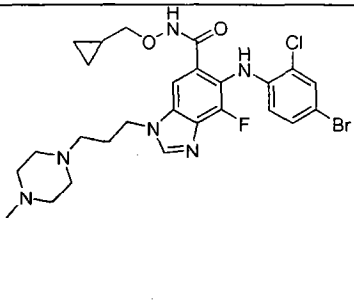
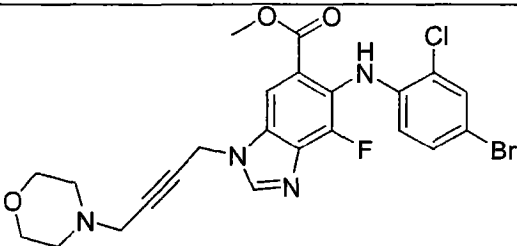
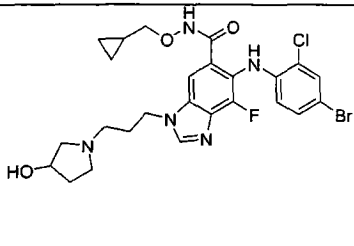
[0319] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (18dd)

[0320] 在 85°C 下搅拌 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-3-(4-氯-丁基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 18ee (10mg, 0.018mmol)、碘化钠 (14mg, 0.092mmol)、以及 1-甲基-哌嗪 (10 μ L, 0.092mmol) 共 3 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并用水洗涤 3 次, 用饱和碳酸钾水溶液洗涤 2 次, 干燥 (Na_2SO_4), 然后减压浓缩, 得到黄色油。快速色谱纯制 (1 : 1 二氯甲烷 / 甲醇, 接着甲醇, 然后 20 : 1 甲醇 / 三乙基胺), 得到纯净的产物 (8mg, 72%), 其为浅白色泡沫。经检测 MS ESI (+) m/z 607, 609 (M^+ , Br 图形)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.45 (br, 8H), 2.41 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.50 (d, 2H), 0.22 (d, 2H).

[0321] 实施例 23

[0322] 类似于实施例 22 中描述的方法, 使用合适的胺和伯烷基氯化物制备以下化合物。

[0323]

18 ff		18 tt	
18 gg		18 uu	
18 hh		18 vv	
18 ii		18 ww	

[0324]

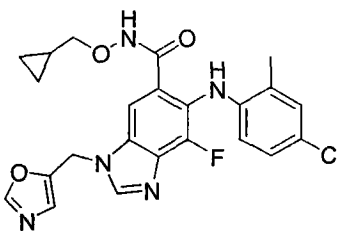
18 jj		18 xx	
18 kk		18 yy	
18 ll		18 zz	
18 mm		18 aaa	
18 nn		18 bbb	
18 oo		18 ccc	

[0325]

18 pp		18 ddd	
18 qq		18 eee	
18 rr		18 fff	
18 ss			

[0326] 实施例 24

[0327]



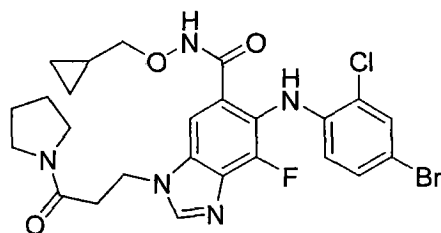
[0328] 6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-噁唑-5-基甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (18ggg)

[0329] 将6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3-(2-氧代-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (0.020g, 0.046mmol) 溶解在甲醇 (2mL) 中。添加碳酸钾 (0.013g, 0.093mmol) 和 1-异氰基甲磺酰基-4-甲基-苯 (0.010g, 0.051mmol)。反应混合物在回流和氮气氛下搅拌 16 小时, 然后减压浓缩。残留物溶解在乙酸乙酯中, 然后倾倒在分离漏斗中并用水和盐水洗涤。合并的含水层重新用乙酸乙酯 (2x) 萃取。合并的乙酸乙酯层干燥 (Na_2SO_4), 然后减压浓缩。所得的固体通过快速柱色谱进行纯制 (用 15 : 1 二氯甲烷 : 甲醇洗脱), 得到 0.011g (50%) 所希望的产物。经检测 MS APCI(+) m/z 470, 472 (M^+ , C1 图形); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.51 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.23 (s, 1H),

7.15(d, 1H), 6.92(dd, 1H), 6.31(d, 1H), 6.11(br s, 1H), 5.45(s, 2H), 3.62(d, 2H), 2.40(s, 3H), 0.87(m, 1H), 0.49(m, 2H), 0.20(m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) -134.54(s).

[0330] 实施例 25

[0331]



[0332] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(3-氧代-3-吡咯烷-1-基-丙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 (18hhh)

[0333] 步骤 A :6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-3-(2-叔丁氧基羰基-乙基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯

[0334] 在氮气氛下将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8b (0.50g, 1.25mmol) 溶解在 DMF (8ml), 并先后添加 K_2CO_3 (0.26g, 1.88mmol) 和丙烯酸 t-丁基酯 (1.84ml, 12.54mmol)。将反应混合物加热至 90°C , 同时进行搅拌。4 小时后, 反应混合物冷却至室温, 并用乙酸乙酯稀释。有机层用水 (3x) 和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 然后减压浓缩。通过柱色谱纯制, 其中用 19 : 1 二氯甲烷 : 乙酸乙酯洗脱, 得到 0.41g (62%) 希望的产物。

[0335] 步骤 B :6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-3-(2-羧基-乙基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 TFA 盐

[0336] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-3-(2-叔丁氧基羰基-乙基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (0.050g, 0.095mmol) 溶解在二氯甲烷 (0.5ml) 中, 然后添加 TFA (0.5ml)。45 分钟后, 浓缩反应混合物至干, 得到 0.49g (88%) 所希望的产物 : 经检测 LC/MS ESI (+) m/z 472, 470 (M+Br 图形); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.64(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 6.45(dd, 1H), 4.55(t, 2H), 2.89(t, 2H)。

[0337] 步骤 C :6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(3-氧代-3-吡咯烷-1-基-丙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯

[0338] 在室温下向 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-3-(2-羧基-乙基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (60mg, 0.13mmol) 在 DMF (1.8mL) 中的溶液内添加 HOBt- H_2O (24mg, 0.16mmol)、 Et_3N (0.043mL, 0.31mmol)、吡咯烷 (0.011mL, 0.13mmol)、和 EDCI (34mg, 0.18mmol)。所得的黄色溶液在室温下搅拌 16 小时。反应混合物用 EtOAc 和水稀释, 用饱和 NH_4Cl 水溶液、盐水、饱和 NaHCO_3 水溶液、和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 上干燥, 过滤, 然后真空浓缩, 得到的粗产物通过快速色谱纯制 (3% MeOH, 在 CH_2Cl_2 中), 得到 45mg (67%) 所希望的产物 : 经检测 MSAPCI (+) m/z 523, 525 (M+, Br 图形)。

[0339] 步骤 D :6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(3-氧代-3-吡咯烷-1-基-丙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸

[0340] 在室温下向 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(3-氧代-3-吡咯烷-1-基-丙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 (41mg, 0.079mmol) 在 THF/ H_2O (1.5mL/0.75mL) 中的溶液

内添加 0.20mL (0.20mmol) 1N LiOH 水溶液。所得的溶液搅拌 16 小时。反应混合物用 1N aq HCl 酸化 (pH ~ 2-3), 然后用 EtOAc 稀释。有机层在 MgSO₄ 上干燥, 过滤, 然后真空浓缩, 粗产物 (42mg), 其无需进一步纯制就直接使用。

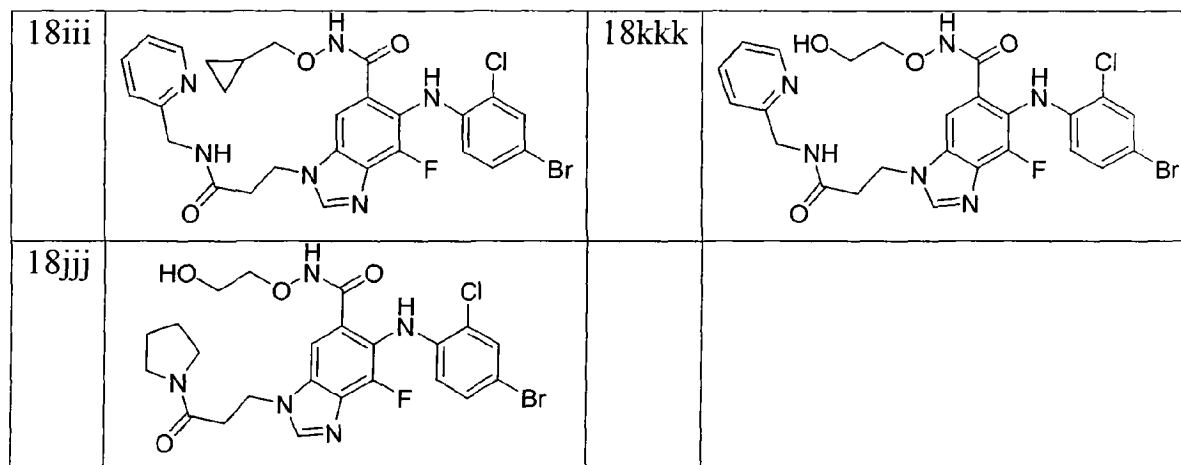
[0341] 步骤 E: 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(3-氧代-3-吡咯烷-1-基-丙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 18hhh

[0342] 按照步骤 A 中描述的标准偶联步骤, 由 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(3-氧代-3-吡咯烷-1-基-丙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸和 O-环丙基甲基-羟胺盐酸盐制备标题化合物: 经检测 MS APCI(+)m/z 578, 580 (M⁺, Br 图形); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.39 (m, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.66 (d, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.22 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) -132.94 (s, 1F).

[0343] 实施例 26

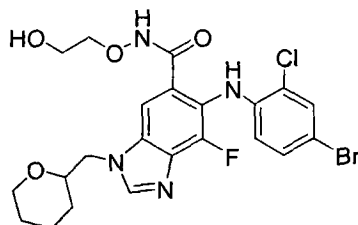
[0344] 按照类似于实施例 25 中描述的方法, 使用甲基酯 8b 以及合适的胺制备以下化合物:

[0345]



[0346] 实施例 27

[0347]



[0348] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(四氢吡喃-2-基甲基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺 (11p)

[0349] 步骤 A: 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(四氢吡喃-2-基甲基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 11q

[0350] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8b (0.25g,

0.63mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中。添加 2-溴甲基-四氢吡喃 (0.34g, 1.88mmol) 和碳酸钾 (0.26g, 1.88mmol), 并在 60°C 和氮气气氛下搅拌反应混合物 12 小时。将反应混合物倾倒在分液漏斗中, 用乙酸乙酯和水稀释, 然后分层。乙酸乙酯层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩。所得固体残留物用研磨乙醚, 得到淡黄色固体 (通过 NMR 确定为 N3 区域异构体) 和黄色滤液 (通过 NMR 确定为 N1 和 N3 区域异构体的混合物)。收集这些固体并用乙醚洗涤, 得到 0.12g (37%) 所希望的纯的 N3 区域异构体产物, 其为淡黄色固体。经检测 MS ESI(+) m/z 496, 498 (M⁺, Br 图形)。

[0351] 步骤 B: 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(四氢吡喃-2-基甲基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸 11r

[0352] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(四氢吡喃-2-基甲基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 11q 悬浮在 4 : 1 四氢呋喃 / 水 (2.5mL) 中, 然后添加 1MLiOH 水溶液 (2.5mL)。在室温下搅拌 16 小时后, 反应混合物为均相的, 而且反应完全。反应混合物冷却至 0°C, 用水稀释, 然后滴加 2MHCl 水溶液, 直至该溶液的 pH 为 1-2, 此时变为悬浮液。将反应混合物倾倒在分液漏斗并用乙酸乙酯 / 四氢呋喃和水稀释, 然后分层。含水层用萃取乙酸乙酯。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩, 得到 0.11g (100%) 纯的所希望的产物, 其为白色固体。经检测 MS ESI(+) m/z 482, 484 (M⁺, Br 图形)。

[0353] 步骤 C: 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(四氢吡喃-2-基甲基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸 (2-乙烯基氧基-乙氧基)-酰胺 11s

[0354] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(四氢吡喃-2-基甲基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸 11r (0.11g, 0.23mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中。添加 HOBT (0.037g, 0.27mmol) 和三乙基胺 (0.094mL, 0.68mmol)。接着在室温和氮气气氛下添加 O-(2-乙烯基氧基-乙基)-羟胺 (0.028g, 0.27mmol) 和 EDCI (0.056g, 0.29mmol), 并搅拌反应混合物, 直至 HPLC 显示反应完全 (2-天)。将反应混合物倾倒在分液漏斗, 用乙酸乙酯和水稀释, 然后分层。乙酸乙酯层顺序地用饱和 NH₄Cl 水溶液 (2x)、盐水 (1x)、饱和碳酸氢钠水溶液 (2x)、水 (1x)、和盐水 (1x) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩。所得的固体通过 FCC 纯制 (用 15 : 1 二氯甲烷 : 甲醇洗脱), 得到 0.039g (79%) 纯的所希望的产物, 其为浅白色固体。经检测 MS ESI(+) m/z 567, 569 (M⁺, Br 图形)。

[0355] 步骤 D: 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(四氢吡喃-2-基甲基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸 (2-羟基-乙氧基)-酰胺 11p

[0356] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(四氢吡喃-2-基甲基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸 (2-乙烯基氧基-乙氧基)-酰胺 11s (0.039g, 0.068mmol) 溶解在乙醇 (2mL) 中, 然后添加 2M HCl 水溶液 (200 μL)。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。反应混合物用水稀释, 并用 2M NaOH 水溶液 (~ 200 μL) 中和至 pH 7, 然后减压浓缩。在分液漏斗中, 残留物在乙酸乙酯和盐水之间分配, 然后分层。乙酸乙酯层干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩, 得到 0.034g (91%) 纯的所希望的产物, 其为浅白色固体。经检测 MSESI(+) m/z 541, 543 (M⁺, Br 图形); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 4.40 (dd, A of ABX 图形, 1H), 4.28 (dd, B of ABX 图形, 1H), 3.92 (m, X of ABX 图形, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.35 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.54 (m, 3H), 1.30 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) -134.87 (s).

[0357] 实施例 28

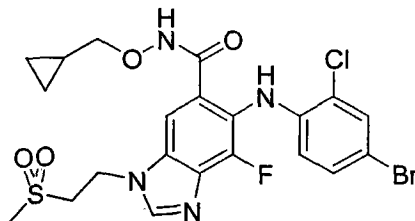
[0358] 按照类似于实施例 27 中描述的方法,使用合适的甲基酯和烷基化剂(步骤 A)以及合适的羟胺(步骤 C)制备以下化合物。

[0359]

11t		11x	
11u		11y	
11v		11z	
11w		11aa	

[0360] 实施例 29

[0361]



[0362] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺(11bb)

[0363] 步骤 A:6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 11cc

[0364] 在氮气氛下将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯

8b(1.55g, 3.89mmol) 溶解在 15ml DMF 中。先后添加 K_2CO_3 (0.70g, 5.06mmol) 和甲基乙烯基砒(0.41ml, 4.67mmol)。在室温下搅拌 16 小时后,反应混合物用稀释乙酸乙酯和水。分层,有机层用水(3x)和盐水洗涤。合并的含水洗涤液用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液溶解在二氯甲烷中并用乙醚沉淀,重复数次,由此进行纯制,得到 1.16g(59%) 纯的所希望的产物,其为黄色固体:MS APCI(+) m/z 506, 504(M+Br 图形)和 400, 398(M-甲基乙烯基砒 Br 图形)。

[0365] 步骤 B:6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11bb

[0366] 使 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 11cc 进行如上所述的方法,得到 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺:经检测 MS APCI(+) m/z 561, 559(M+Br 图形)和 MS APCI(-) m/z 559, 557(M-Br 图形); 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.75(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 6.40(dd, 1H), 4.78(t, 2H), 3.82(t, 2H), 3.62(d, 2H), 3.07(s, 3H), 1.02(m, 1H), 0.49(m, 2H), 0.21(m, 2H); ^{19}F NMR(376MHz, DMSO- d_6)-132.66(s)。

[0367] 实施例 30

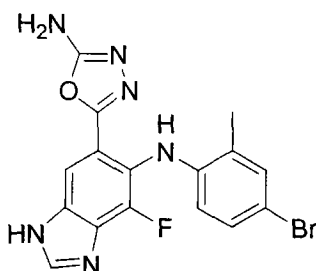
[0368] 使用合适的甲基酯和 Michael 受体以及如上所述的方法制备以下化合物。

[0369]

11dd		11jj	
11ee		11kk	
11ff		11ll	
11gg		11mm	
11hh		11nn	
11ii			

[0370] 实施例 31

[0371]



[0372] [6-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-4-氟-1H-苯并咪唑-5-基]-(4-溴-2-甲基-苯基)-胺 (24a)

[0373] 步骤 A :6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸酞肼 20a

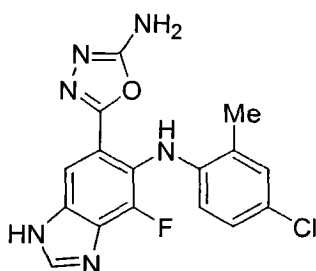
[0374] 将6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8a(0.051g, 0.135mmol) 悬浮在 EtOH(5ml) 中, 然后添加水合肼 (0.118g, 2.023mmol)。反应混合物在回流下加热 16 小时。反应混合物减压浓缩并通过 FCC 进行纯制, 其中用 97 : 3 乙酸乙酯 : MeOH 洗脱, 得到 0.041g(81%) 纯净的希望产物 : 经检测 LC/MS ESI(+) m/z 378, 380(M+Br 图形)。

[0375] 步骤 B : [6-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-4-氟-1H-苯并咪唑-5-基]-(4-溴-2-甲基-苯基)-胺 24a

[0376] 将6-(4-溴-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸酞肼 20a(0.041g, 0.109mmol) 悬浮在 1,4-二噁烷 (1.5ml) 中, 然后添加 36 μ l 3M 溴化氰在二氯甲烷中的溶液。接着添加 NaHCO₃(9mg, 0.109mmol) 在水 (1.5ml) 中的溶液。16 小时后, 反应混合物用水和盐水稀释, 然后用 THF 萃取。合并的有机萃取液进行干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩。通过 FCC 进行纯制, 其中用 98 : 2 乙酸乙酯 : MeOH 洗脱, 得到 24mg(55%) 纯的标题化合物, 其为黄色固体 : 经检测 LC/MS ESI(+) m/z 403, 405(M+Br 图形); ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.97(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.36(s, 2H), 7.33(d, 1H), 7.15(d, 1H), 6.40(bs, 1H), 2.34(s, 3H)。

[0377] 实施例 32

[0378]

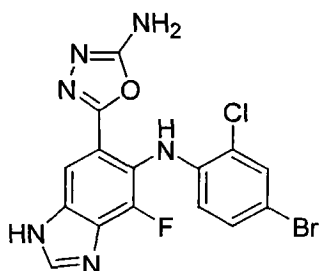


[0379] [6-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-4-氟-1H-苯并咪唑-5-基]-(4-氯-2-甲基-苯基)-胺 (24b)

[0380] 如实施例 31 所述, 由 6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8e 起始, 制备 [6-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-4-氟-1H-苯并咪唑-5-基]-(4-氯-2-甲基-苯基)-胺 24b。经检测 LC/MS ESI(+) m/z 359, 361(M+Cl 图形); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.42(s, 1H), 8.00(bs, 1H), 7.78(bs, 1H) 7.48(s, 2H), 7.22(s, 1H), 7.04(d, 1H), 6.48(bs, 1H), 2.37(s, 3H)。

[0381] 实施例 33

[0382]

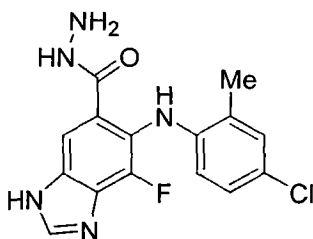


[0383] [6-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-4-氟-1H-苯并咪唑-5-基)-(4-溴-2-氯-苯基)-胺 (24c)

[0384] 如实施例 31 所述,由 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8b 起始,制备 [6-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-4-氟-1H-苯并咪唑-5-基)-(4-溴-2-氯-苯基)-胺 24c。经检测 MS APCI(+) m/z 425,423(M+Br 图形)和 MS APCI(-) m/z 423,421(M-Br 图形)。

[0385] 实施例 34

[0386]

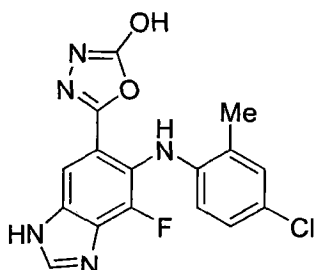


[0387] 6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸酰肼 (20b)

[0388] 如实施例 31 之步骤 A 所述,由 6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8e 起始,制备 6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸酰肼 20b。经检测 LC/MS ESI(+) m/z 334,336(M+Cl 图形); ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 13.09(bs, 1H), 9.98(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.17(bs, 1H), 7.64(bs, 1H), 7.20(s, 1H), 7.03(d, 1H), 6.41(bs, 1H), 4.49(s, 2H), 2.23(s, 3H)。

[0389] 实施例 35

[0390]



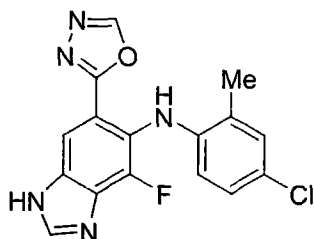
[0391] 5-[6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-醇 (22a)

[0392] 将 6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸酰肼 20b(0.050g, 0.150mmol) 悬浮在 PhMe(2ml) 中,然后添加 20% 光气在 PhMe 中的溶液(0.24ml,

0.45mmol)。反应混合物在回流和氮气氛下搅拌 1 小时,然后冷却至室温。添加 THF 和 10% HCl 的 1 : 1 混合物 (20ml),由此淬灭反应混合物。分层,而含水层用 THF (3x) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),然后减压浓缩,得到 54mg (99%) 所希望的产物,其为黄色固体:经检测 LC/MS ESI (+)m/z 360,362 (M+Cl 图形); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H).

[0393] 实施例 36

[0394]

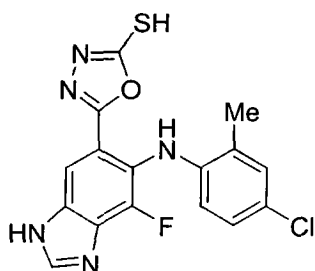


[0395] (4-氯-2-甲基-苯基)-(4-氟-6-[1,3,4]噁二唑-2-基-1H-苯并咪唑-5-基)-胺 (21a)

[0396] 将 6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸酞肼 20b (0.048g, 0.144mmol) 悬浮在 3ml 无水 EtOH 中,并先后添加 $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (0.60ml, 3.54mmol) 和催化剂 pTsOH \cdot H $_2$ O。在氮气氛下将反应混合物加热至回流。2 小时后,将反应混合物冷却至室温,然后减压浓缩。通过快速柱色谱纯制 (97 : 3 乙酸乙酯 : MeOH),得到 36mg (73%) 所希望的产物,其为亮黄色固体。经检测 LC/MS ESI (+)m/z 344,346 (M+Cl 图形); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (bs, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.41 (bs, 1H), 2.18 (s, 3H).

[0397] 实施例 37

[0398]



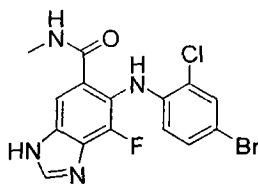
[0399] 5-[6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-硫醇 (23a)

[0400] 在氮气氛下将 6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸酞肼 20b (0.050g, 0.150mmol) 悬浮在 3ml 无水 EtOH 中,然后冷却至 0 $^\circ\text{C}$ 。先后添加 CS_2 (26mg, 0.346mmol) 和 KOH 粉末 (8mg, 0.150mmol)。在 0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 30 分钟后,将反应混合物加热至回流。3.5 小时后,添加水,然后添加乙酸乙酯和 1N HCl,由此淬灭反应混合物。分层,而含水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液进行干燥 (Na_2SO_4),然后减压浓缩,得到所希望的产物,其为黄色固体:经检测 LC/MS ESI (+)m/z 376,378 (M+Cl 图形); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.29 (d, 1H),

2. 28 (s, 3H).

[0401] 实施例 38

[0402]



[0403] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酰胺 (1100)

[0404] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸 10c (0.029g, 0.076mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (1.1mL) 中。在室温下向反应混合物中顺序地添加 HOBT (0.016g, 0.10mmol)、三乙基胺 (0.028mL, 0.20mmol)、甲基胺 (0.059mL, 0.12mmol, 2M 四氢呋喃溶液)、以及 EDCI (0.019g, 0.10mmol)。溶液在室温和氮气氛下搅拌 16 小时。反应混合物将倾倒在分液漏斗并用乙酸乙酯和水稀释, 然后分层。乙酸乙酯层顺序地用饱和 NH₄Cl 水溶液 (2x)、盐水 (1x)、饱和碳酸氢钠水溶液 (2x)、水 (1x)、和盐水 (1x) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 然后减压浓缩。所得的固体通过 FCC 纯制 (用 19 : 1 二氯甲烷 : 甲醇洗脱), 得到 0.013g (42%) 纯的所希望的产物。经检测 MS APCI(+)m/z 397, 399 (M+, Br 图形); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (br s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.50 (dd, 1H), 2.76 和 2.75 (s 和 s, 总共 3H, 酰胺 rotamers). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) -132.69 (s).

[0405] 实施例 39

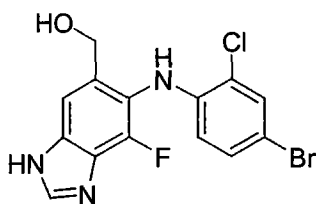
[0406] 按照类似于实施例 38 中描述的方法, 使用合适的羧酸和酰胺, 制备以下化合物。如果包含两个胺官能团, 则在偶联反应中使用合适的单 Boc 保护的胺, 而 Boc 基团在最终的步骤中在标准的 TFA 脱保护条件下除去。

[0407]

11pp		11uu	
11qq		11vv	
11rr		11ww	
11ss		11xx	
11tt			

[0408] 实施例 40

[0409]



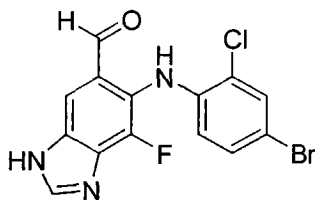
[0410] [6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-甲醇 (10e)

[0411] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 8b (1.06g, 2.65mmol) 悬浮在四氢呋喃 (25mL) 中, 然后冷却至 -78°C 。向反应混合物中滴加氢化铝锂 (8.03mL, 8.03mmol, 1M 四氢呋喃溶液)。在 -78°C 下搅拌 10 分钟后, 将反应混合物温热至 0°C , 并变为均匀的溶液。反应混合物在 0°C 下搅拌 5 分钟, 然后冷却至 -77°C 。用 MeOH 淬灭反应混合物, 用 Rochelle's 盐稀释, 温热至室温并搅拌 1 小时。将反应混合物倾倒在分离漏斗中, 用乙酸乙酯稀释, 然后分层。含水相用乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯层干燥 (Na_2SO_4), 然后减压浓缩, 得到 0.98g (100%) 纯的所希望的产物, 其为淡黄色固体。经检测

MS ESI(+) m/z 370, 372 (M^+ , Br 图形)。

[0412] 实施例 41

[0413]

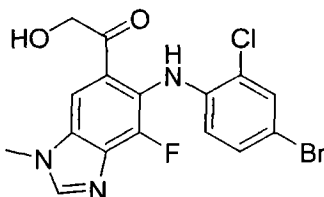


[0414] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-甲醛 (10f)

[0415] 将 [6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-甲醇 10e (0.96g, 2.58mmol) 溶解在四氢呋喃/丙酮 (1 : 1, 15mL) 中, 然后添加 MnO_2 (2.24g, 25.8mmol)。反应混合物在 50°C 和氮气氛下搅拌 10 小时。通过硅胶过滤反应混合物, 并用二氯甲烷/甲醇 (10 : 1, 1L) 洗脱。滤液减压浓缩至小的体积, 通过 Acrodisc 注射过滤器进行过滤, 除去少量的由硅胶中通过的 MnO_2 。滤液减压浓缩, 而残留物通过快速柱色谱纯制 (用 20 : 1 二氯甲烷: 甲醇洗脱), 得到 0.81g (85%) 纯的所希望的产物, 其为亮黄色固体。经检测 MS ESI(+) m/z 368, 370 (M^+ , Br 图形)。

[0416] 实施例 42

[0417]



[0418] 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-2-羟基-乙烷酮 (10g)

[0419] 步骤 A: 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基甲氧基-乙醇 10i

[0420] 在 -78°C 下向三丁基-甲氧基甲氧基甲基-锡烷 (864mg, 2.37mmol, 根据 J. Org. Chem. 1988, 53, 4131 中描述的方法制备的) 在 THF (8mL) 中的溶液内添加 n-BuLi (0.94mL, 2.35mmol, 2.5M 己烷溶液)。搅拌 3 分钟后, 在 -78°C 下添加 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲醛 10h (59mg, 0.15mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液。在 -78°C 下搅拌 40 分钟后, 反应溶液在 -78°C 下用饱和氯化铵水溶液淬灭, 温热至室温, 并用 EtOAc 稀释。有机层用盐水洗涤, 在 $MgSO_4$ 上干燥, 过滤, 浓缩, 然后通过快速色谱纯制 (1.5% MeOH 在 CH_2Cl_2 中), 得到所希望的产物 (45mg, 64%); 经检测 MS APCI(+) m/z 458, 460 (M^+ , Br 图形)。

[0421] 步骤 B: 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基甲氧基-乙烷酮 10j

[0422] 在室温下搅拌 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基甲氧基-乙醇 10i (44mg, 0.096mmol) 和 Dess-Martin periodinane (49mg, 0.12mmol) 在 CH_2Cl_2 (1.5mL) 中的混合物共 1.5 小时。反应混合物用醚 (3mL) 稀释。添加饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液 (1mL), 其中包含硫代硫酸钠五水合物

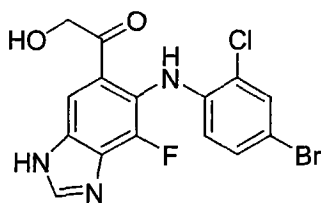
(74mg)。所得的混合物搅拌 10 分钟,并用 EtOAc 稀释。有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤,在 MgSO₄ 上干燥,过滤,然后真空浓缩,得到的粗产物通过快速色谱纯制 (1.5% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中),得到所希望的产物 (31mg, 71%) :经检测 MSAPCI (+)m/z 456, 458 (M+, Br 图形)。

[0423] 步骤 C :1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-2-羟基-乙烷酮 10g

[0424] 在室温下搅拌 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基甲氧基-乙烷酮 10j (15mg, 0.033mmol)、10% HCl 水溶液 (0.3mL)、甲醇 (0.01mL)、和水 (0.05mL) 的混合物共 3 天。用饱和 NaHCO₃ 水溶液中中和反应混合物,用 EtOAc 稀释。有机层用盐水洗涤,在 MgSO₄ 上干燥,过滤,真空浓缩,然后通过快速色谱纯制 (1.5% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中),得到所希望的产物 (7.3mg, 54%) :经检测 MSAPCI (+)m/z 412, 414 (M+, Br 图形); ¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.06 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, 丙酮-d₆) -132.45 (s, 1F)。

[0425] 实施例 43

[0426]



[0427] 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-羟基-乙烷酮 (10k)

[0428] 步骤 A :1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基甲氧基-乙醇 10l

[0429] 根据实施例 42 之步骤 A 中描述的方法用三丁基-甲氧基甲氧基甲基-锡烷处理 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-甲醛 10f, 得到化合物 10l。经检测 MS APCI (+)m/z 444, 446 (M+, Br 图形)。

[0430] 步骤 B :1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基甲氧基-乙烷酮 10m

[0431] 在 -78 °C 下向草酰氯 (0.11mL, 0.22mmol) 在 CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液内添加 DMSO (0.016mL, 0.22mmol)。搅拌 3 分钟后,添加 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基甲氧基-乙醇 10l (25mg, 0.056mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液。所得的溶液在 -78 °C 下搅拌 30 分钟。添加 TEA (0.1mL, 0.71mmol)。反应混合物缓慢温热至室温,在室温搅拌 5 分钟,然后用水和 CH₂Cl₂ 稀释。分离有机层,在 MgSO₄ 上干燥,过滤并浓缩,得到的粗产物无需进一步纯制即直接使用。

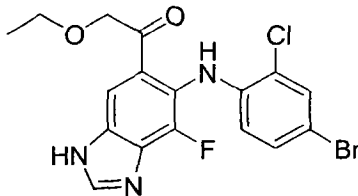
[0432] 步骤 C :1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-羟基-乙烷酮 10k

[0433] 根据实施例 42 之步骤 C 中描述的方法,使 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基甲氧基-乙烷酮 10m 脱保护,得到化合物

10k。经检测 MS APCI(+)m/z 398,400 (M+, Br 图形) ;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.38(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.52(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 6.53(dd, 1H), 4.90(m, 2H) ;¹⁹F NMR(376MHz, CD₃OD)-133.96(s, 1F).

[0434] 实施例 44

[0435]



[0436] 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-乙氧基-乙烷酮 (10n)

[0437] 步骤 A :1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-乙氧基-乙醇 10o

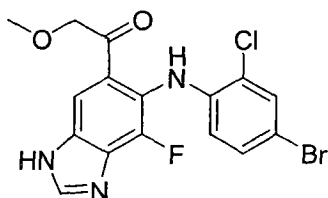
[0438] 在-78℃下向锂甲基乙基醚在 THF(6mL) 中的溶液(根据 Tetrahedron 1996, 52,1643 中的方法由 4,4'-二叔丁基联苯(585mg, 2.20mmol)、Li(18mg, 2.59mmol)、和 EtOCH₂Cl(0.20mL, 2.05mmol) 制得的)内添加 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-甲醛 10f(29mg, 0.080mmol) 在 THF(1mL) 中的溶液。所得的溶液在-78℃下搅拌 1 小时,然后用饱和氯化铵水溶液淬灭,温热至室温,并用 EtOAc 萃取。有机层用洗涤盐水,在 MgSO₄ 上干燥,过滤,真空浓缩,然后通过快速色谱纯制(100% CH₂Cl₂-3% -5% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中),得到所希望的产物(15mg, 44%) :经检测 MS APCI(+)m/z 428,430 (M+, Br 图形)。

[0439] 步骤 B :1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-乙氧基-乙烷酮 10n

[0440] 根据实施例 42 之步骤 B 中描述的方法,由 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-乙氧基-乙醇 10o 制备标题化合物,不同之处在于,反应混合物不用包含硫代硫酸钠五水合物的饱和碳酸氢钠水溶液处理。经检测 MS APCI(+) m/z 426,428 (M+, Br 图形) ;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.36(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 6.51(dd, 1H), 4.76(s, 2H), 3.57(q, 2H), 1.19(t, 3H) ;¹⁹F NMR(376MHz, CD₃OD)-133.96(s).

[0441] 实施例 45

[0442]



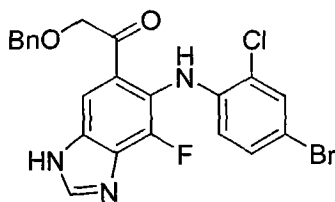
[0443] 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基-乙烷酮 (10p)

[0444] 按照实施例 44 中描述的方法,由 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-甲醛 10f 和锂甲基甲基醚制备 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪

唑-5-基]-2-甲氧基-乙烷酮 10p。经检测 MS APCI(+)m/z412,414(M+, Br 图形)。

[0445] 实施例 46

[0446]



[0447] 2-苄氧基-1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-乙烷酮 (10q)

[0448] 步骤 A:2-苄氧基-1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-乙醇 10r

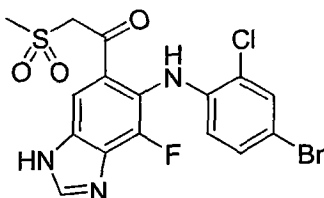
[0449] 在-78℃下向苄氧基甲基锂在 THF 中的水溶液 (2mL, 根据 J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 1481 中描述的方法, 由 n-Bu₃SnCH₂OBN (505mg, 1.23mmol) 和 n-BuLi (0.49mL, 1.22mmol, 2.5M 己烷溶液) 制备的) 内添加 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-甲酰 10f (51mg, 0.14mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液。所得的溶液在-78℃下搅拌 1 小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 并用 EtOAc 萃取。有机层在 MgSO₄ 上干燥, 过滤, 真空浓缩, 然后通过快速色谱纯制 (100% CH₂Cl₂-3% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中), 得到所希望的产物 (46mg, 68%): 经检测 MSAPCI(+)m/z 490, 492(M+, Br 图形)。

[0450] 步骤 B:2-苄氧基-1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-乙烷酮 10q

[0451] 根据实施例 42 之步骤 B 中描述的方法, 由 2-苄氧基-1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-乙醇 10r 制备标题化合物, 不同之处在于, 反应混合物不用包含硫代硫酸钠五水合物的饱和碳酸氢钠水溶液处理。经检测 MS APCI(+)m/z 488, 490(M+, Br 图形); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.37(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.26(m, 5H), 7.19(dd, 1H), 6.46(dd, 1H), 4.77(s, 2H), 4.58(s, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) -134.52(s).

[0452] 实施例 47

[0453]



[0454] 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲磺酰基-乙烷酮 (10s)

[0455] 步骤 A:1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲磺酰基-乙醇 10t

[0456] 在-78℃下向甲基砜 (65mg, 0.68mmol) 在 THF (1.5mL) 中的溶液内添加 n-BuLi 溶液 (0.27mL, 0.68mmol, 2.5M 己烷溶液)。搅拌 5 分钟后, 添加 HMPA (0.1mL)。另外搅拌 10 分钟后, 添加 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-甲酰 10f (26mg, 0.069mmol)

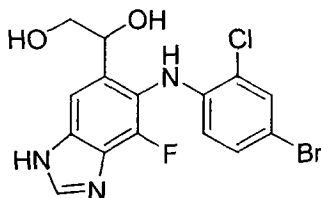
在 THF (1mL) 中的溶液。所得的溶液在 -78°C 下搅拌 1.5 小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 温热至室温, 并用 EtOAc 稀释。有机层用水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤, 真空浓缩, 然后通过快速色谱纯制 (3% MeOH 在 CH_2Cl_2 中), 得到粗的希望产物 (31mg, 96%), 其未经进一步纯制直接使用; 经检测 MS APCI (+) m/z 462, 464 (M+, Br 图形)。

[0457] 步骤 B: 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲磺酰基-乙烷酮 10s

[0458] 根据实施例 42 之步骤 B 中描述的方法, 由 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲磺酰基-乙醇 10t 制备标题化合物, 不同之处在于, 反应混合物不用包含硫代硫酸钠五水合物的饱和碳酸氢钠水溶液处理。经检测 MS APCI (+) m/z 460, 462 (M+, Br 图形); ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.15 (s, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 丙酮- d_6) -132.97 (s)。

[0459] 实施例 48

[0460]



[0461] 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-乙烷-1,2-二醇 (10u)

[0462] 步骤 A: 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-(异丙氧基-二甲基-硅烷基)-乙醇 10v

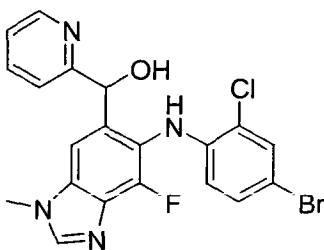
[0463] 在 -78°C 下向由 Mg 和氯甲基二甲基异丙氧基硅烷制得的格氏试剂 (Org. Synth. 1992, 69, 96) [4.4mL, 3.26mmol, 0.74M 溶液 (基于 90% 纯度)] 在 THF 中的溶液内添加 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-甲醛 10f (200mg, 0.54mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液。 -78°C 下搅拌 1 小时后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 并用 EtOAc 萃取。有机层在 MgSO_4 上干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到粗的希望产物, 其未经纯制即直接使用。

[0464] 步骤 B: 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-乙烷-1,2-二醇 10u

[0465] 在室温下向粗的 1-[6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-基]-2-(异丙氧基-二甲基-硅烷基)-乙醇 10v 在 MeOH-THF (5mL-5mL) 中的溶液内添加 KHCO_3 (54mg, 0.54mmol)、KF (74mg, 1.27mmol)、以及 30% H_2O_2 水溶液 (0.20mL)。在室温下搅拌 3.5 小时后, 反应混合物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。有机层在 MgSO_4 上干燥, 过滤, 真空浓缩, 然后通过快速色谱纯制 (8% -10% MeOH, 在 CH_2Cl_2 中), 得到所希望的产物 (74mg, 34%); 经检测 MS APCI (+) m/z 400, 402 (M+, Br 图形); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.62 (broad s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 3.64 (m, 2H); ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) -136.87 (s)。

[0466] 实施例 49

[0467]

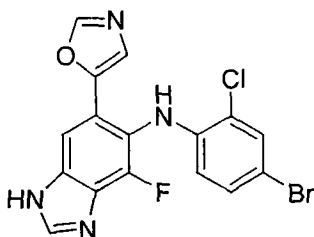


[0468] [6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-吡啶-2-基-甲醇 (10w)

[0469] 在 -78°C 下向 2-溴吡啶 (0.10mL, 1.04mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液内添加 *n*-BuLi (0.39mL, 0.98mmol, 2.5M 己烷溶液)。在 -78°C 下搅拌 10 分钟后, 添加 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲醛 10h (25mg, 0.064mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液。所得的反应混合物在 -78°C 下搅拌 1.5 小时, 用饱和氯化铵水溶液淬灭, 并用 EtOAc 萃取。有机层在 MgSO_4 上干燥, 过滤, 真空浓缩, 然后通过快速色谱纯制 (2.5% MeOH, 在 CH_2Cl_2 中), 得到所希望的产物 (18mg, 62%) : 经检测 MSAPCI (+) m/z 461, 463 (M^+ , Br 图形) ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.31 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.11 (dd, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.94 (s, 3H) ; ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) -135.79 (s).

[0470] 实施例 50

[0471]



[0472] (4-溴-2-氯-苯基)-(4-氟-6-噁唑-5-基-1H-苯并咪唑-5-基)-胺 (10x)

[0473] 步骤 A : [6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-基]-甲醇 10y

[0474] 在氮气氛下将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 11cc (0.300g, 0.594mmol) 悬浮在 EtOH (6ml) 和 THF (4ml) 的混合物中。添加 NaBH_4 (0.112g, 2.97mmol)。搅拌约 4 天后, 添加 AcOH 直至反应混合物达到 pH 为 7, 由此淬灭反应混合物。反应混合物减压浓缩至干, 而残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分层, 而有机层用水 (3x)、盐水、和干燥 (Na_2SO_4) 洗涤。有机层减压浓缩, 直至形成白色沉淀物, 其通过过滤收集, 得到 0.225g (79%) 纯净的希望产物 : 经检测 LC/MS ESI (+) m/z 478, 476 (M^+ Br 图形)。

[0475] 步骤 B : 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-甲醛 10z

[0476] 在氮气氛下将 [6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-基]-甲醇 10y (0.050, 0.105mmol) 溶解在 1 : 1 THF : 丙酮 (2ml) 中, 然后添加 MnO_2 (0.046g, 0.524mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后在 55°C 下加热 5 小时。添加额外的 MnO_2 (0.046g, 0.524mmol), 并且反应混合物在 55°C 下搅拌 2 小时。

反应混合物浓缩至干,而残留物溶解在 10 : 1 二氯甲烷 : MeOH 中。溶液通过硅胶柱过滤,其中用 10 : 1 二氯甲烷 : MeOH 洗脱。所得的滤液减压浓缩,得到 41mg (82%) 所希望的产物,其为亮黄色固体。

[0477] 步骤 C : (4-溴-2-氯-苯基)-(4-氟-6-噁唑-5-基-1H-苯并咪唑-5-基)-胺 10x

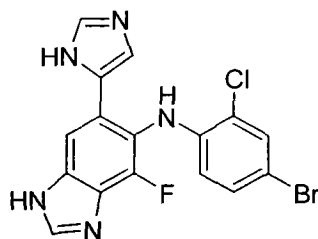
[0478] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-甲醛 10z (0.025g, 0.053mmol) 悬浮在 MeOH (2ml) 和 K_2CO_3 (0.015g, 0.105mmol) 中,然后添加甲苯磺酰基甲基异氰化物 (0.011g, 0.058mmol)。在氮气氛下将反应混合物加热至回流 16 小时。冷却后,添加额外的甲苯磺酰基甲基异氰化物 (0.011g, 0.058mmol),并在氮气氛下加热反应混合物至回流 16 小时。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,然后溶解在乙酸乙酯中。有机溶液用水和盐水洗涤。合并的含水洗涤液用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液进行干燥 (Na_2SO_4),然后减压浓缩。通过快速柱色谱纯制,其中用 20 : 1 二氯甲烷 : MeOH 洗脱,得到 4mg (18%) 所希望的产物 10x 和 1mg (4%) (4-溴-2-氯-苯基)-[4-氟-1-(2-甲磺酰基-乙基)-6-噁唑-5-基-1H-苯并咪唑-5-基]-胺。

[0479] (4-溴-2-氯-苯基)-(4-氟-6-噁唑-5-基-1H-苯并咪唑-5-基)-胺 10x. 经检测 LC/MS ESI (+) m/z 409, 407 (M+Br 图形); 1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H).

[0480] (4-溴-2-氯-苯基)-[4-氟-1-(2-甲磺酰基-乙基)-6-噁唑-5-基-1H-苯并咪唑-5-基]-胺。经检测 LC/MS ESI (+) m/z 515, 513 (M+Br 图形); 1HNMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.14 (dd, 1H), 3.83 (t, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.18 (t, 2H).

[0481] 实施例 51

[0482]



[0483] (4-溴-2-氯-苯基)-[4-氟-6-(3H-咪唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-胺 (10aa)

[0484] 步骤 A : (4-溴-2-氯-苯基)-{4-氟-1-(2-甲磺酰基-乙基)-6-[4-(甲苯-4-磺酰基)-4,5-二氢-噁唑-5-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-胺 10bb

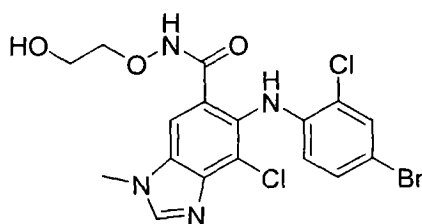
[0485] 在氮气氛下将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-(2-甲磺酰基-乙基)-3H-苯并咪唑-5-甲醛 10z (0.050g, 0.107mmol) 悬浮在 EtOH (0.5ml) 中,并先后添加甲苯磺酰基甲基异氰化物 (0.020g, 0.105mmol) 和催化量的 NaCN (~1mg)。2 小时后,添加 2ml THF,以有助于溶解。在室温下搅拌 16 小时后,添加第二个当量的甲苯磺酰基甲基异氰化物 (0.020g, 0.105mmol)。8 小时后,反应混合物减压浓缩并用于下一步反应中;经检测 LC/MS ESI (+) m/z 671, 669 (M+Br 图形)。

[0486] 步骤 B:(4-溴-2-氯-苯基)-[4-氟-6-(3H-咪唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-胺 10aa

[0487] 在密封的压力管中(4-溴-2-氯-苯基)-{4-氟-1-(2-甲磺酰基-乙基)-6-[4-(甲苯-4-磺酰基)-4,5-二氢-噁唑-5-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-胺 10bb(0.072g,0.107mmol)用2.4ml的2.0M NH₃ MeOH溶液处理。将反应混合物加热至90℃,同时进行搅拌20小时,然后在室温下继续搅拌3天。将反应混合物转移至圆底烧瓶中,然后减压浓缩。通过快速色谱纯制两次,其中用10:1二氯甲烷:MeOH洗脱,然后顺序地用二氯甲烷和乙醚研磨,得到3mg(7%)所希望的产物:经检测LC/MS ESI(+)*m/z* 408,406(M+Br图形);¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 8.23(s,1H),7.87(s,1H),7.74(s,1H),7.46(m,1H),7.32(d,1H),7.05(m,1H),6.20(dd,1H).

[0488] 实施例 52

[0489]



[0490] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氯-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺(10cc)

[0491] 步骤 A:3-氯-2,4-二氟-5-硝基-苯甲酸 2a

[0492] 将3-氯-2,4-二氟-苯甲酸 1a(3.00g,15.6mmol)添加至浓 H₂SO₄(16mL)和发烟硝酸(0.85mL,20.3mmol)的搅拌溶液中。3小时后形成沉淀。将黄色浆液倾倒在冰水(100mL)上。含水混合物用乙醚(3x)萃取。有机萃取液干燥(Na₂SO₄),然后减压浓缩,得到3.50g(95%)纯净的希望产物,其为淡黄色固体。

[0493] 步骤 B:4-氨基-3-氯-2-氟-5-硝基-苯甲酸 3a

[0494] 在0℃下将氢氧化铵溶液(6.88g,~30% in 水,58.9mmol)添加至3-氯-2,4-二氟-5-硝基-苯甲酸 2a(3.5g,14.7mmol)在水(16mL)中的溶液内,同时进行搅拌。氢氧化铵添加完全后,将反应混合物温热至室温。5小时后,将反应混合物冷却至0℃,并小心地添加浓 HCl,直至反应混合物的 pH 接近 0。过滤收集固体,并用水和乙醚洗涤。将固体溶解在 MeOH 和 EtOAc 中,转移至圆底烧瓶中,然后减压浓缩,得到 2.96g 的黄色固体。滤液在乙醚和水之间分配,而有机层用洗涤盐水。合并的有机萃取液进行干燥(Na₂SO₄),然后减压浓缩,得到 0.65g 的产物。总共回收到 3.61g(104%)纯的标题化合物,其没有进一步纯制就继续使用。

[0495] 步骤 C:4-氨基-3-氯-2-氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯 4a

[0496] 向4-氨基-3-氯-2-氟-5-硝基-苯甲酸 3a(3.61g,15.4mmol)在 THF(30mL)和 MeOH(10mL)中的搅拌溶液内添加 TMS 重氮甲烷(9.23mL,2.0M 己烷溶液,18.5mmol)。反应完全后,通过旋转蒸发浓缩反应混合物,而乙酸保留在阱中。回收的油状固体用乙醚研磨,得到 1.51g 的黄色固体。滤液浓缩并用乙醚研磨,得到另外 0.69g 的黄色固体。总共回收 2.20g(57%)纯的标题化合物。

[0497] 步骤 D :4-氨基 -3- 氯 -5- 硝基 -2- 苯基氨基 - 苯甲酸甲基酯 5c

[0498] 将 4-氨基 -3- 氯 -2- 氟 -5- 硝基 - 苯甲酸甲基酯 4a(2.20g, 8.84mmol) 悬浮在 MeOH(9.4mL) 中, 然后添加苯胺 (3.22mL, 35.4mmol)。在氮气氛下将反应混合物加热至回流, 同时进行搅拌。19 小时后, 反应完全。将蒸馏水 (3.22mL) 添加至反应混合物中并继续回流 1 小时。在冰浴中将反应混合物冷却至 0°C 共 20 分钟。反应混合物过滤, 并用 3 : 10 蒸馏水 /MeOH(总共 65mL) 洗涤, 然后用 MeOH 洗涤。将固体溶解在 CH₂Cl₂ 中, 然后减压浓缩, 得到 2.40g(84%) 纯的标题化合物。经检测 MS APCI(-)m/z 320.3(M-1)。

[0499] 步骤 E :4,5- 二氨基 -3- 氯 -2- 苯基氨基 - 苯甲酸甲基酯 6b

[0500] 将 4-氨基 -3- 氯 -5- 硝基 -2- 苯基氨基 - 苯甲酸甲基酯 5c(0.50g, 1.55mmol) 溶解在 2 : 1 EtOH/MeOH(15.5mL) 中。饱和的 NH₄Cl 水溶液 (15mL)、Zn 粉 (1.02g, 15.6mmol)、和 THF (10mL)。搅拌 20 小时后, 反应混合物用 CH₂Cl₂/THF 和水稀释。有机层用水 (3x) 洗涤。合并的有机萃取液进行干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩。该固体用醚研磨, 得到 0.32g(70%) 纯净的希望产物。

[0501] 步骤 F :7- 氯 -6- 苯基氨基 -3H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 7c

[0502] 使 4,5- 二氨基 -3- 氯 -2- 苯基氨基 - 苯甲酸甲基酯 6b(0.32g, 1.09mmol) 和甲脒乙酸盐 (72mg, 1.64mmol) 在 EtOH(36mL) 中加热至 80°C, 同时进行搅拌。44 小时后, 将反应混合物冷却至室温并用 EtOAc 稀释, 然后用水 (3x)、饱和 NaHCO₃、以及盐水洗涤。合并的有机萃取液进行干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩, 得到 0.33g(99%) 纯净的希望产物, 其为固体。经检测 MS APCI(+)m/z 302.3(M+1)。

[0503] 步骤 G :6-(4- 溴 - 苯基氨基)-7- 氯 -3H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 8g

[0504] 将 7- 氯 -6- 苯基氨基 -3H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 7c(0.327g, 1.08mmol) 溶解在 DMF(16mL) 中, 然后添加 NBS(0.193g, 1.08mmol)。1 小时后, 添加饱和 NaHSO₃ 水溶液, 由此淬灭反应混合物。使反应混合物在 EtOAc/THF 和水之间分配。有机层用水和盐水洗涤。合并的有机萃取液进行干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩。回收的固体用醚研磨, 得到 0.225g(54%) 纯的所希望的产物。经检测 MS ESI(+)m/z 382, 384(M+, Br 图形)。

[0505] 步骤 H :6-(4- 溴 -2- 氯 - 苯基氨基)-7- 氯 -3H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 10dd

[0506] 将 6-(4- 溴 - 苯基氨基)-7- 氯 -3H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 8g(0.225g, 0.591mmol) 溶解在 DMF(2mL) 中, 然后添加 NCS(79mg, 0.591mmol)。NCS 溶解后, 添加浓 HCl(0.005mL, 0.059mmol)。2 小时后, 将碳酸氢钠、水和 NaHSO₃ 添加至反应混合物中。过滤固体, 并用水和醚洗涤, 得到 0.141g(57%) 纯净的希望产物, 其为棕黄色固体。经检测 MS APCI(-)m/z 414, 416(M-, Br 图形)。

[0507] 步骤 I :6-(4- 溴 -2- 氯 - 苯基氨基)-7- 氯 -3- 甲基 -3H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 10ee

[0508] 将 6-(4- 溴 -2- 氯 - 苯基氨基)-7- 氯 -3H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 10dd(0.141g, 0.34mmol)、碳酸钾 (0.141g, 1.02mmol)、和碘甲烷 (0.063mL, 1.02mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (3mL) 中。20 小时后, 反应混合物用 EtOAc 稀释, 然后用水 (3x)、碳酸钾、和盐水洗涤。有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 形成棕色油。通过快速色谱 (EtOAc) 分离 N3 和 N1 烷基化区域异构体。回收到的 N3 烷基化区域异构体为 20.4mg(28%)。经检测 MS ESI(+)m/z 428, 430(M+, Br 图形)。

[0509] 步骤 J:6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氯-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 10ff
 [0510] 将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氯-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 10ee (21mg, 0.048mmol) 溶解在 2 : 1THF/水 (1.2mL) 中, 然后添加 NaOH (0.190mL, 1.0M 水溶液, 0.190mmol)。搅拌 4 小时后, 反应物用水稀释, 然后通过添加 1.0M HCl 而酸化至 pH 2。混合物用 3 : 1EtOAc/THF (3x) 萃取, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 得到定量产量的希望产物, 其为白色固体。经检测 MS APCI (+) m/z 414, 416 (M+, Br 图形)。

[0511] 步骤 K:6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氯-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 (2-乙烯基氧基-乙氧基)-酰胺 10gg

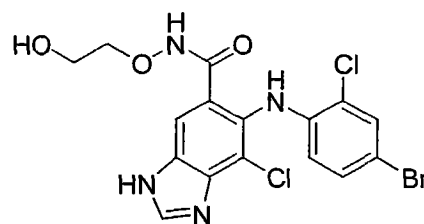
[0512] 在室温和氮气氛下将 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氯-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 10ff (32mg, 0.077mmol)、0-(2-乙烯基氧基-乙基)-羟胺 (0.010mL, 0.092mmol)、HOBt (13mg, 0.093mmol)、三乙基胺 (0.011mL, 0.077mmol)、和 EDCI (19mg, 0.10mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (1.0mL) 中, 然后搅拌 24 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用水 (3x)、10% 碳酸钾 (2x)、饱和氯化铵、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩, 得到 39mg 的 85% 纯物质。经检测 MS APCI (-) m/z 497, 501 (M-, Br 图形)。

[0513] 步骤 L:6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氯-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 (2-羟基-乙氧基)-酰胺 10cc

[0514] 将盐酸 (0.78mL, 1.0M 水溶液, 0.78mmol) 添加至 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氯-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸 10gg (2-乙烯基氧基-乙氧基)-酰胺 (39mg, 0.078mmol) 在 MeOH (1mL) 中的悬浮液内。1 小时后, 将反应混合物中和至 pH 7, 然后减压浓缩。将固体溶解在 EtOAc 中, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩。进行快速色谱纯制 (20 : 1CH₂Cl₂/MeOH), 得到 9mg (23%) 的纯产物: 经检测 MS APCI (+) m/z 473, 475 (M+, Br 图形); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.97 (s, 3H) 3.86 (m, 2H), 3.57 (m, 2H)。

[0515] 实施例 53

[0516]

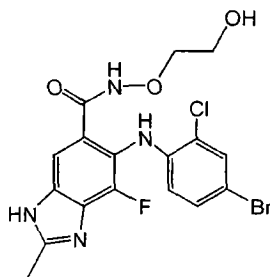


[0517] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸 (2-羟基-乙氧基)-酰胺 (10hh)

[0518] 类似于实施例 52 的方法制备以上化合物, 但消除步骤 I。经检测 MS APCI (-) m/z 457, 461 (M-, Br 图形); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.61 (m, 2H)。

[0519] 实施例 54

[0520]



[0521] 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-2-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺(10ii)

[0522] 步骤A:4,5-二氨基-3-氟-2-苯基氨基-苯甲酸甲基酯6c

[0523] 将4-氨基-3-氟-5-硝基-2-苯基氨基-苯甲酸甲基酯26a(11.44g,37.48mmol)悬浮在乙醇(400mL)中,然后添加甲酸铵(11.80g,187.0mmol)和20% Pd(OH)₂/C(10.00g,18.79mmol)。反应混合物在95°C和氮气氛下搅拌30分钟。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤,用乙醇洗涤。滤液减压浓缩,得到9.63g(93%)纯的所希望的产物,其为紫色/红色固体。经检测MS ESI(+)m/z 276(M+1)。

[0524] 步骤B:7-氟-2-甲基-6-苯基氨基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯31a

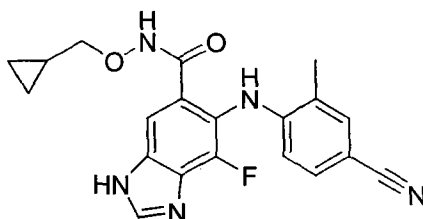
[0525] 将4,5-二氨基-3-氟-2-苯基氨基-苯甲酸甲基酯6c(0.20g,0.73mmol)悬浮在乙醇(3mL)中,并添加5M HCl水溶液(1mL,5.00mmol)。反应混合物在氮气氛下回流,然后添加2,4-戊烷二酮(0.150mL,1.45mmol)。反应混合物在回流下搅拌60分钟。将反应混合物冷却至室温,然后用饱和碳酸氢钠水溶液处理,直至反应混合物的pH为7,并接着减压浓缩至干。残留物用乙酸乙酯和水稀释,倾倒在分离漏斗中,然后分层。乙酸乙酯层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),然后减压浓缩。红色的固体残留物用乙醚研磨,得到亮棕色的固体和红色滤液。收集固体并用乙醚洗涤,得到0.20g(91%)纯的所希望的产物,其为亮棕色固体。经检测MS ESI(+)m/z 300(M+1)。

[0526] 步骤C:6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-2-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺10ii

[0527] 按照以上描述的溴化、氯化、水解、偶联、和水解方法,转化7-氟-2-甲基-6-苯基氨基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯31a,得到纯的所希望的产物,其为浅白色固体。经检测MS ESI(+)m/z 457,459(M+, Br图形);¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.58(s, 1H), 7.49(d, 1H), 7.18(dd, 1H), 6.41(m, 1H), 3.91(t, 2H), 3.65(t, 2H), 2.61(s, 3H);¹⁹F NMR(376MHz, CD₃OD)-135.84(s)。

[0528] 实施例55

[0529]



[0530] 6-(4-氰基-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺(11yy)

[0531] 步骤 A :7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 10jj

[0532] 在氮气氛下将 7-氟-6-*o*-甲苯基氨基-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 7a(1.47g, 4.92mmol) 悬浮在 1 : 1 THF : MeOH 混合物 (44ml) 中, 然后冷却至 -78 °C。先后添加 NIS(1.66g, 7.39mmol) 在 THF(2ml) 中的溶液和 TsOH·H₂O(1.87g, 9.84mmol) 的 MeOH(2ml) 溶液。30 分钟, 反应混合物温热至 0 °C 并添加 1ml 二氯甲烷。在 16 小时的时间内缓慢使反应混合物温热至室温, 同时进行搅拌。添加 10% Na₂S₂O₄ 溶液, 由此淬灭反应混合物。反应混合物用水和乙酸乙酯稀释, 然后分层。含水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液进行干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩。回收的固体用 MeOH 研磨, 得到 1.45g (69%) 纯的所希望的产物: 经检测 MS ESI(+) m/z 426 (M+1); 经检测 MS ESI(-) m/z 424 (M-1)。

[0533] 步骤 B :7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 10kk

[0534] 在氮气氛下将 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 10jj(0.200g, 0.470mmol) 悬浮在 DMF(2ml) 中, 然后在冰水浴中冷却至 0 °C。添加 NaH(60% 油分散液, 0.018g, 0.470mmol)。10 分钟后, 反应混合物温热至室温并搅拌 30 分钟。冷却至 0 °C 后, 添加 SEMCl(0.087ml, 0.494mmol), 然后使反应物温热至室温, 同时进行搅拌过夜。添加水和盐水, 由此淬灭反应混合物。反应混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用水和盐水洗涤, 并干燥 (MgSO₄), 然后减压浓缩。通过快速柱色谱纯制, 其中用 1 : 1 己烷 : 乙酸乙酯洗脱, 得到 0.182g (70%) 所希望的白色泡沫状产物, 其是 N1 和 N3 异构体的 1 : 1 混合物。

[0535] 步骤 C :6-(4-氰基-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 1011

[0536] 在室温和氮气氛下向 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 10jj(0.060g, 0.108mmol) 的 N1 : N3 异构体 1 : 1 混合物在 1ml DMF 中的搅拌溶液内添加 dppf(2mg, 0.004mmol), 然后添加 Pd₂dba₃(2mg, 0.002mmol) 和 Zn(CN)₂(8mg, 0.065mmol) (Tetrahedron Lett. 1999, 40, 8193-8195)。将反应混合物加热至 120 °C 共 45 分钟。将反应混合物冷却至室温, 然后通过添加 5ml 的饱和 NH₄Cl 溶液 : 浓 NH₄OH 溶液 : 水的 4 : 1 : 5 混合物进行淬灭。含水层用萃取乙酸乙酯。合并的有机萃取液用水 (3x)、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 然后减压浓缩。通过快速柱色谱纯制, 其中用 1 : 1 己烷 : 乙酸乙酯洗脱, 得到 38mg (77%) 所希望的产物, 其是 N1 和 N3 异构体的 1 : 1 混合物: 经检测 APCI MS(+) m/z 455 (M+1)。

[0537] 步骤 D :6-(4-氰基-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-苯并咪唑-5-羧酸 10mm

[0538] 如前所述用氢氧化钠水溶液使 6-(4-氰基-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯 1011(31mg, 0.068mmol) 的 N1 : N3 异构体的 1 : 1 混合物水解, 得到 26mg (87%) 所希望的产物。

[0539] 步骤 E :6-(4-氰基-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11zz

[0540] 如前所述, 使 6-(4-氰基-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-苯并咪唑-5-羧酸 10mm(26mg, 0.059mmol) 的 N1 : N3 异构体的 1 : 1 混合物与

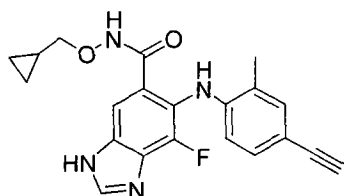
EDCI 和环丙基甲基羟胺盐酸盐偶联,得到 28mg(93%) 所希望的产物:经检测 APCI MS(+) m/z 510(M+1)。

[0541] 步骤 F:6-(4-氰基-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11yy

[0542] 向 6-(4-氰基-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11zz(28mg,0.055mmol) 的 N1 : N3 异构体的 1 : 1 混合物在 0.5ml EtOH 中的浆液内添加 0.5ml 10% HCl。将反应混合物加热至 50℃,同时进行搅拌过夜(Whitten 等人, JOC 1986, 51, 1891-1894)。添加另外的 0.5ml 10% HCl,并在 70℃ 下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物冷却至室温,然后用 1.5ml 1N NaOH 中和至 pH ~ 8。反应混合物用萃取乙酸乙酯,干燥(MgSO₄),然后减压浓缩,得到 14mg(60%) 90% 纯的产物,其是 rotatomer 的混合物:经检测 MS APCI(+)m/z 380(M+1);经检测 MS APCI(-) m/z 378(M-1);¹HNMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 8.41(bs, 1H), 7.75(m, 1H), 7.50(s, 1H), 7.38(d, 1H), 6.51(m, 1H), 3.72(d, 0.5H), 3.65(d, 1.5H), 2.41(s, 3H), 0.98(1H, m), 0.58(d, 1.5H), 0.40(d, 0.5H), 0.25(d, 1.5H), 0.19(d, 0.5H)。

[0543] 实施例 56

[0544]



[0545] 6-(4-乙炔基-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11aaa

[0546] 步骤 A:7-氟-6-(2-甲基-4-三甲基硅烷基乙炔基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11bbb

[0547] 将 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11ccc(0.025g,0.052mmol) 溶解在 1 : 1 乙腈 / 三乙基胺(0.50mL) 中。在 60℃ 和氮气氛下连续地添加乙炔基-三甲基硅烷(0.013mL,0.092mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.004g, 0.006mmol)、和 CuI(0.002g,0.011mmol),并搅拌反应混合物 1 小时。将反应混合物冷却至室温,然后减压浓缩。残留物通过 FCC 纯制(用 20 : 1 二氯甲烷 : 甲醇洗脱),得到 0.020g(87%) 所希望的产物。

[0548] 步骤 B:6-(4-乙炔基-2-甲基-苯基氨基)-7-氟-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11aaa

[0549] 将 7-氟-6-(2-甲基-4-三甲基硅烷基乙炔基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环丙基甲氧基-酰胺 11bbb(0.020g,0.044mmol) 溶解在四氢呋喃(0.50mL) 中,然后使反应溶液冷却至 0℃。添加 TBAF(50uL,0.050mmol,1M 四氢呋喃溶液)。将反应混合物温热至室温,并添加另外的 TBAF(25uL,0.025mmol,1M 四氢呋喃溶液)。反应混合物在 50℃ 和氮气氛下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温,添加几滴 H₂O,然后减压浓缩。残留物通过 FCC 纯制(用洗脱 20 : 1 二氯甲烷 : 甲醇),得到 0.011g(65%) 纯的所希望的产物。经检测 MS APCI(-)m/z 377(M-1);¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.56(broad s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.99(s,

1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.42 (broad, 1H), 3.70 (br s, 2H), 2.96 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.22 (m, 2H).

[0550] 现已完全、清楚、简明和准确地描述了本发明以及制备和使用方式和方法,以是本领域技术人员能够实施本发明。应理解的是,本发明以上部分描述了优选实施方案,而且在不偏离如权利要求书限定的本发明的精神和范围的情况下还可进行许多改进。为具体地指出以及明确地要求保护,以下权利要求书包括该说明书。