

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01808600.4

[51] Int. Cl.

C07D 213/56 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 11 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1285578C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

C07C 235/42 (2006.01)

C07D 217/22 (2006.01)

[22] 申请日 2001.4.24 [21] 申请号 01808600.4

[30] 优先权

[32] 2000. 4. 25 [33] DE [31] 10021246.8

[86] 国际申请 PCT/EP2001/004627 2001.4.24

[87] 国际公布 WO2001/081311 德 2001.11.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.10.25

[71] 专利权人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 安德烈亚斯·胡特 迪特尔·塞德曼
卡尔-海因茨·蒂尔奥赫

审查员 李 捷

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

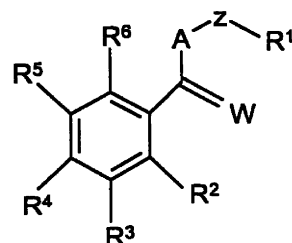
权利要求书 4 页 说明书 36 页

[54] 发明名称

取代苯甲酸酰胺及其在抑制血管生成中的应用

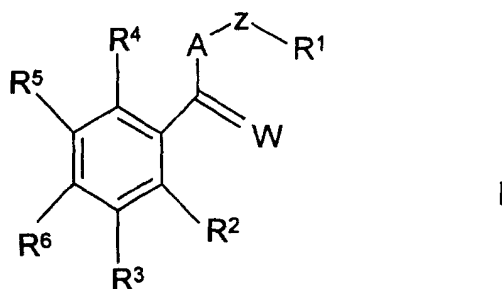
[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的化合物及其异构体和盐及其作为治疗持续性血管生成所导致的疾病的药物的应用, 以及制备本发明之苯甲酸酰胺的中间体。



(I)

1、通式 I 的化合物及其异构体和盐：

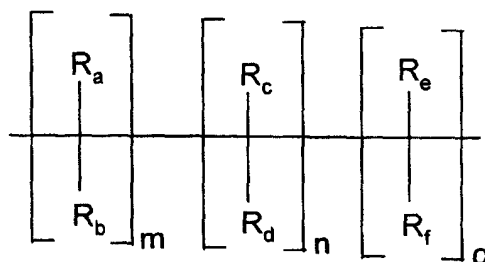


其中：

A 代表基团 $>NR^7$ ，

W 代表氧，

Z 代表一个键、基团 $>NR^{10}$ 、直链或者支链 C_{1-12} 烷基或者以下基团：



m、n 和 o 代表 0—3，

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 分别独立地代表氢、氟、 C_{1-4} 烷基，和/或 R_a 和/或 R_b 与 R_c 和/或 R_d 形成一个键或者 R_c 与 R_e 和/或 R_f 形成一个键，或者基团 R_a-R_f 中最多两个可闭合带有最多 3 个碳原子的桥分别形成 R^1 或者形成 R^7 ，

R^1 代表任选在一个或者多个位置处被卤素或者 C_{1-6} 烷基取代的直链或者支链 C_{1-6} 烷基、 C_{2-12} 烯基或者 C_{3-12} 炔基，或者代表任选在一个或者多个位置处被卤素或者 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-10} 环烷基或者 C_{3-10} 环烯基，或者代表未经取代或任选在一个或者多个位置处被卤素、

C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或者在一个或者多个位置处被卤素取代的
 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的芳基或者杂芳基，
 R^2 和 R^3 分别代表氢、OH 基团或者基团 XR^{11} ，
X 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基，
 R^{11} 代表单环芳基或者杂芳基，它们可未经取代或任选在一个或者多个位置处被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者羟基取代，
 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 分别代表氢，
 R^8 和 R^{10} 代表氢或者 C_{1-6} 烷基，其中 R^2 和 R^3 代表氢，但不同时代表氢，
而且如果 R^2 代表 OH 基团，则 R^3 不代表氢，而如果 R^3 代表 OH 基团，则 R^2 不代表氢，并且 R^1 不必须是噻唑。

2、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其中：

A 代表基团 $>NR^7$ ，

W 代表氧，

Z 代表一个键、基团 $>NR^{10}$ 或者直链或者支链 C_{1-12} 烷基，

R^1 代表任选在一个或者多个位置处被卤素或者 C_{1-6} 烷基取代的直链或者支链 C_{1-6} 烷基，或者代表任选在一个或者多个位置处被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-10} 环烷基，或者代表未经取代或任选在一个或者多个位置处被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或者在一个或者多个位置处被卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、吡啶基、萘基、喹啉基、异喹啉基、茚满基、1, 2, 3, 4-四氢化萘基、吲哚基、噻吩基、吡唑基、或者苯并噻唑基，

R^2 和 R^3 分别代表氢、OH 基团或者基团 XR^{11} ，

X 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基，

R^{11} 代表未取代或者任选在一个或者多个位置处被卤素、 C_{1-6} 烷氧基或者羟基取代的苯基、噻啶基或吡啶基，

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 分别代表氢，

R^8 和 R^{10} 代表氢或者 C_{1-6} 烷基，其中 R^2 和 R^3 代表氢，但不同时代表氢，而且如果 R^2 代表OH基团，则 R^3 不代表氢，而如果 R^3 代表OH基团，则 R^2 不代表氢。

3、如权利要求1或2所述的通式I化合物及其异构体和盐，其中：

A代表基团 $>NR^7$ ，

W代表氧，

Z代表一个键、基团 $>NR^{10}$ 或者直链或者支链 C_{1-12} 烷基，

R^1 代表直链或者支链 C_{1-6} 烷基，或者代表任选在一个或者多个位置处被卤素或者 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-10} 环烷基，或者代表未经取代或任选在一个或者多个位置处被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或者在一个或者多个位置处被卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、吡啶基、萘基、喹啉基、异喹啉基、茛基、1, 2, 3, 4-四氢化萘基、吲哚基、噻吩基、吡唑基、或者苯并噻唑基，

R^2 和 R^3 分别代表氢、OH基团或者基团 XR^{11} ，

X代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基，

R^{11} 代表未取代或者任选在一个或者多个位置处被卤素、 C_{1-6} 烷氧基或者羟基取代的苯基、噻啶基或吡啶基，

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 分别代表氢，

R^8 和 R^{10} 代表氢或者 C_{1-6} 烷基，其中 R^2 和 R^3 代表氢，但不同时代表氢，而且如果 R^2 代表OH基团，则 R^3 不代表氢，而如果 R^3 代表OH基团，则 R^2 不代表氢。

4、如权利要求1-3之一所述的通式I化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的应用：肿瘤，牛皮癣，关节炎，血管瘤，血管纤维瘤，

眼疾病，肾病，纤维变性疾病，肾小球膜细胞增殖性疾病，动脉硬化，以及神经组织的损伤。

5、如权利要求4所述的应用，其中所述关节炎包括类风湿关节炎，所述眼疾病包括糖尿病视网膜病和新血管性青光眼，所述肾病包括肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾坏死、栓塞性微血管病综合症、移植物排异反应和肾小球病，而所述纤维变性疾病包括肝硬化。

6、一种药物，其包含至少一种如权利要求1-3之一所述的化合物。

7、如权利要求6所述的药物，其是用于治疗肿瘤，牛皮癣，关节炎，血管瘤，血管纤维瘤，眼疾病，肾病，纤维变性疾病，肾小球膜细胞增殖性疾病，动脉硬化，以及神经组织的损伤。

8、如权利要求7所述的药物，其中所述关节炎包括类风湿关节炎，所述眼疾病包括糖尿病视网膜病和新血管性青光眼，所述肾病包括肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾坏死、栓塞性微血管病综合症、移植物排异反应和肾小球病，而所述纤维变性疾病包括肝硬化。

9、一种药物制剂，其包含如权利要求1-3之一所述的化合物和载体。

10、如权利要求1-3之一所述的通式I化合物在制备作为酪氨酸激酶 KDR 和 FLT 之抑制剂的药物中的应用。

11、如权利要求1-3之一所述的通式I化合物在制备用于肠道、非胃肠道及口服给药的药物制剂中的应用。

取代苯甲酸酰胺及其在抑制血管生成中的应用

技术领域

本发明涉及取代苯甲酸酰胺及其作为治疗由持续性血管生成引发的疾病的药物的应用，还涉及用于制备苯甲酸酰胺的中间产物。

背景技术

持续性血管生成可以是各种疾病的诱因，例如牛皮癣，关节炎如类风湿关节炎，血管瘤、血管纤维瘤，眼疾病如糖尿病视网膜病、新血管性青光眼，肾病如肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾坏死、栓塞性微血管病综合症、移植物排异反应和肾小球病，纤维变性疾病如肝硬化、肾小球膜细胞增殖性疾病和动脉硬化，或者可导致上述疾病的恶化。

直接或者间接抑制 VEGF 受体（VEGF=血管内皮生长因子）可诱引治疗此等疾病以及其他由 VEGF 诱发的病理性血管生成和血管渗透性病症如肿瘤血管生成。例如，已知肿瘤的生长可用可溶性受体以及抗 VEGF 的抗体来抑制。

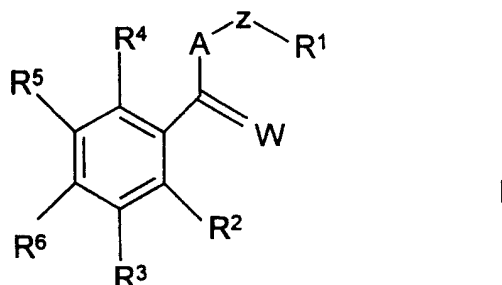
持续性血管生成是由因子 VEGF 通过其受体诱发的。为使 VEGF 可发挥该作用，VEGF 必须结合至受体上，并诱发酪氨酸磷酸化。

不包括在本发明范围内的化合物的衍生物已被描述为需钙蛋白酶抑制剂（WO 9823581，WO 9825883）、磷脂酶 A2 抑制剂（WO9700583）、前列腺素 D2 拮抗剂（WO 9700853）、神经激肽 A 拮抗剂（WO 95 16682）、安定药（US 3892752）或者减食欲剂（FR 1600541）。

这些已知化合物与 VEGF 相关的作用以前未被描述过。

发明内容

现已发现通式 I 的化合物及其异构体和盐能够使酪氨酸磷酸化或者持续性血管生成停止，并由此防止肿瘤的生长和繁殖：

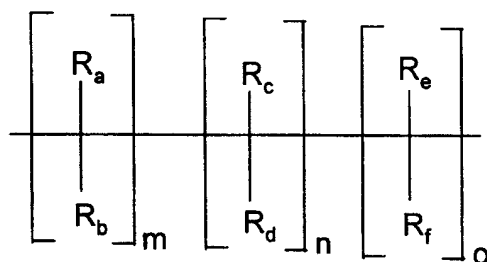


其中：

A 代表基团 $>NR^7$ ，

W 代表氧、硫、两个氢原子或者基团 $=NR^8$ ，

Z 代表一个键、基团 $>NR^{10}$ 、直链或者支链 C_{1-12} 烷基或者以下基团：

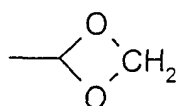


m、n 和 o 代表 0—3，

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 分别独立地代表氢、氟、 C_{1-4} 烷基，和/或 R_a 和/或 R_b 与 R_c 和/或 R_d 形成一个键或者 R_c 与 R_e 和/或 R_f 形成一个键，或者基团 R_a-R_f 中最多两个可闭合带有最多 3 个碳原子的桥分别形成 R^1 或者形成 R^7 ，

R^1 代表任选在一个或者多个位置处被卤素或者 C_{1-6} 烷基取代的直链或者支链 C_{1-6} 烷基、 C_{2-12} 烯基或者 C_{3-12} 炔基，或者代表任选在一个或者多个位置处被卤素或者 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-10} 环烷基或者 C_{3-10} 环烯基，或者代表任选在一个或者多个位置处被卤素、 C_{1-6} 烷基、

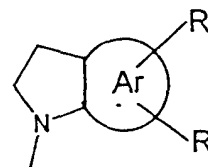
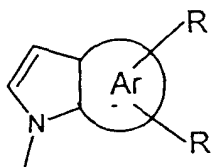
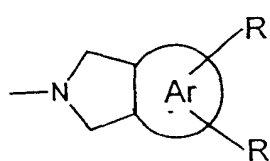
C_{1-6} 烷氧基、或者在一个或者多个位置处被卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的芳基或者杂芳基，
 R^2 和 R^3 代表氢、OH 基团或者基团 XR^{11} ，
 X 代表 C_{2-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基，
 R^{11} 代表单环芳基、二环芳基或者杂芳基，它们可未经取代或任选在一个或者多个位置处被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者羟基取代，
 R^4 、 R^5 和 R^6 代表氢、卤素、或者未取代或在一个或者多个位置处被卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-6} 羧基烷基，或者 R^4 和 R^5 一起形成以下基团：

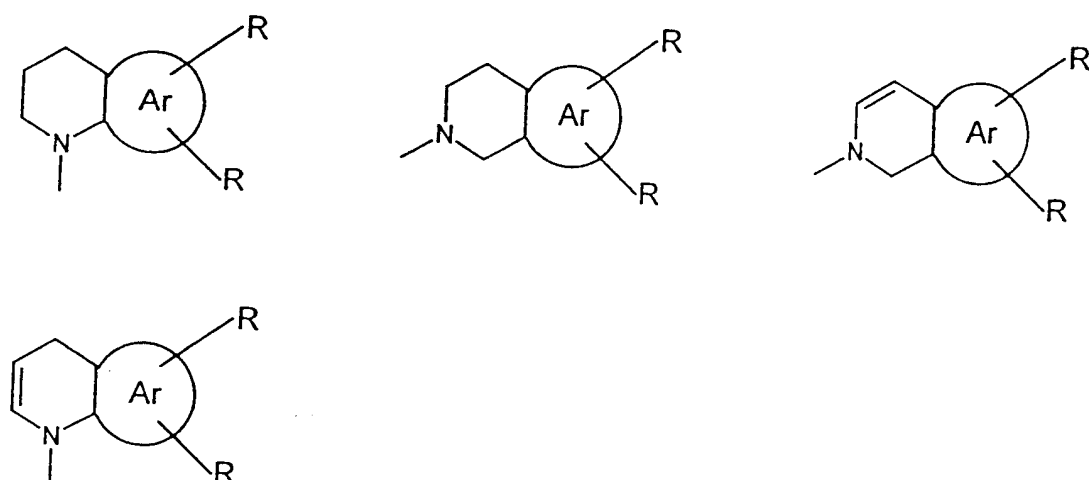


R^7 代表氢或者 C_{1-6} 烷基或者与 Z 中的 R_a-R_f 或者至 R^1 形成含有最多 3 个环原子的桥，
 R^8 和 R^{10} 代表氢或者 C_{1-6} 烷基，其中 R^2 和 R^3 代表氢，但不同时代表氢，而且如果 R^2 代表 OH 基团，则 R^3 不代表氢，而如果 R^3 代表 OH 基团，则 R^2 不代表氢，并且 R^1 不必须是噻唑。

具体实施方式

如果 R^7 形成至 R^1 的桥，则产生 R^1 稠合于其上的杂环化合物。例如，它们可以是：





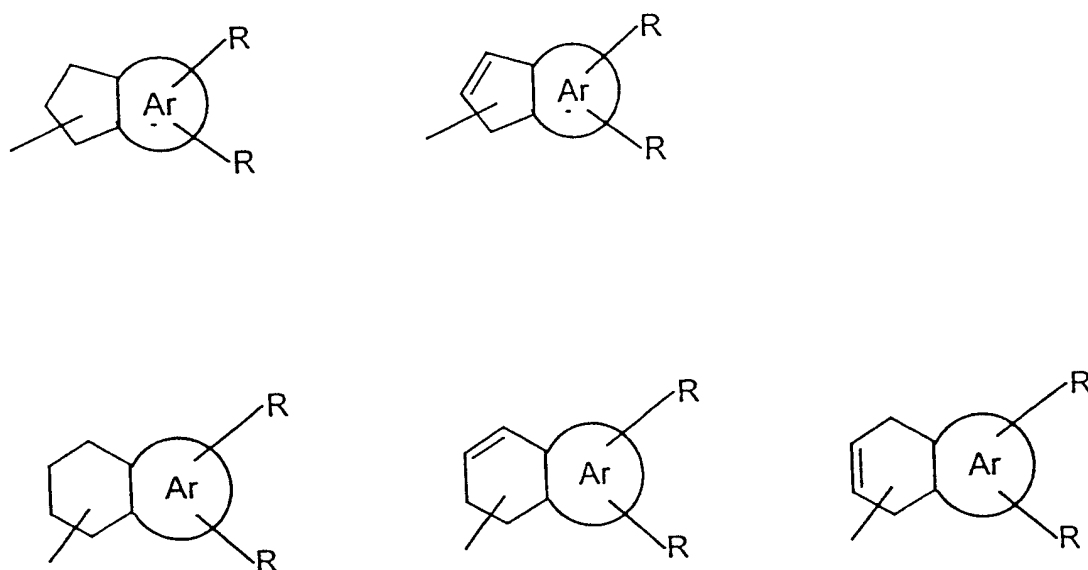
如果 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 分别独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基，则 Z 形成烷基链。

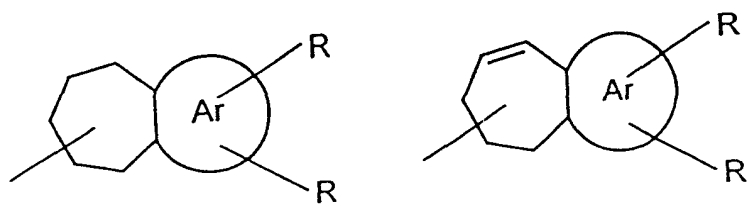
如果 R_a 和/或 R_b 与 R_c 和/或 R_d 或者 R_c 和/或 R_d 与 R_e 和/或 R_f 形成一个键，则 Z 代表烯基或者炔基。

R_a-R_f 与其本身形成一个桥，则 Z 代表环烷基或者环烯基。

如果 R_a-R_f 中最多两个形成带有最多 3 个碳原子的桥形成 R^1 ，则 Z 与 R^1 一起是苯并稠合或者杂芳香稠合 (Ar) 环烷基。

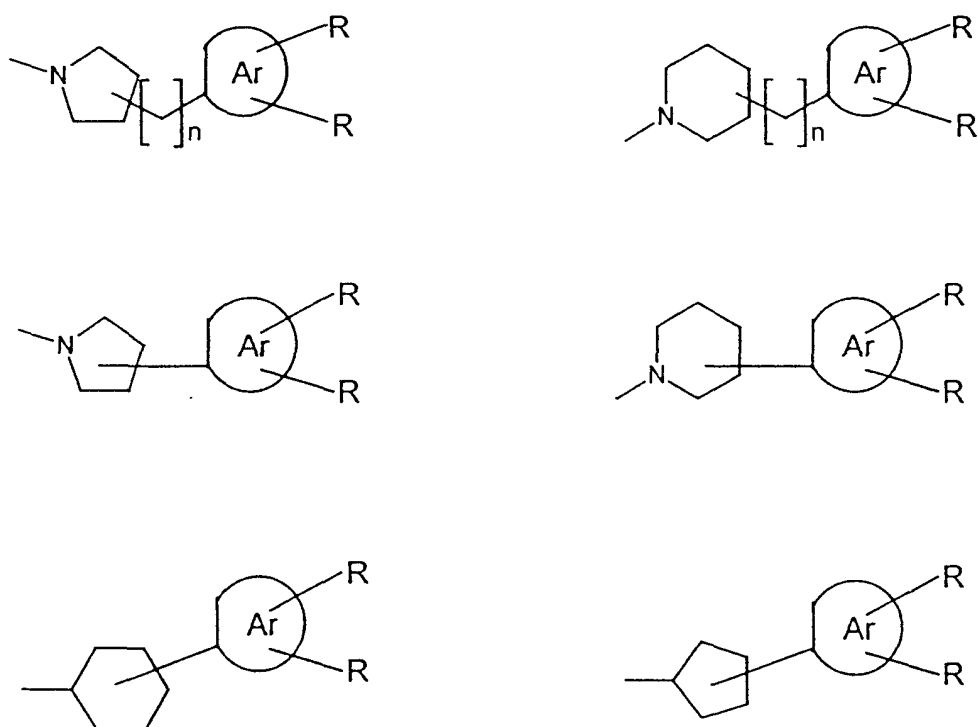
例如可以是以下基团：





如果基团 R_a-R_f 中之一闭合桥形成 R^7 , 则形成通过一个基团与 R^1 分开的氮杂环化合物。

例如可以是以下基团:



烷基定义为直链或者支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、或者己基, 其中优选 C_{1-4} 烷基。

环烷基定义为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或者环庚基、环辛基、环壬基或者环癸基。

环烯基定义为环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯

基、环壬烯基或者环癸烯基，其中可键连至双键和单键上。

卤素定义为氟、氯、溴或碘。

烯基和炔基取代基各为直链或者支链的，并包含 2—6 个、优选 2—4 个碳原子。例如，可以是以下基团：乙烯基、丙烯—1—基、丙烯—2—基、丁—1—烯—1—基、丁—1—烯—2—基、丁—2—烯—1—基、丁—2—烯—2—基、2—甲基—丙—2—烯—1—基、2—甲基—丙—1—烯—1—基、丁—1—烯—3—基、乙炔基、丙—1—炔—1—基、丁—1—炔—1—基、丁—2—炔—1—基、丁—3—烯—1—基、和烯丙基。

芳基具有 6—12 个碳原子，例如萘基、联苯基、以及特别优选的苯基。

杂芳基可为苯并稠合的。例如，作为 5 元杂芳香化合物，可以是噻吩、呋喃、恶唑、噻唑、咪唑、及其苯并衍生物，而作为 6 元杂芳香化合物，可以是吡啶、嘧啶、三嗪、喹啉、异喹啉、及其苯并衍生物。

芳基和杂芳基可在 1、2 或 3 个位置处以相同或者不同的方式被卤素、C₁₋₄ 烷氧基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、SO_qR⁵ 或 C₁₋₄ 烷基取代，其中 q 代表 0—2。

如果包括酸基，有机和无机碱的生理相容盐是合适的盐，例如易于溶解的碱金属盐和碱土金属盐以及 N—甲基—葡萄糖胺、二甲基—葡萄糖胺、乙基—葡萄糖胺、赖氨酸、1, 6—己二胺、乙醇胺、葡萄糖胺、肌氨酸、丝氨酸、三羟甲基—氨基—甲烷、氨基丙烷二醇、Sovak 碱、和 1—氨基—2, 3, 4—丁烷三醇。

如果包括碱基，有机和无机酸的生理相容盐是合适的，例如盐酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸、富马酸等。

证明以下的式 I 化合物及其异构体和盐是特别有效的，其中：

A 代表基团 >NR⁷，

W 代表氧、硫、或者两个氢原子，

Z 代表一个键、基团 >NR^{10} 或者直链或支链 C_{1-12} 烷基，

R^1 代表任选在一个或者多个位置处被卤素或者 C_{1-6} 烷基取代的直链或者支链 C_{1-6} 烷基，或者代表任选在一个或者多个位置处被卤素或者 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-10} 环烷基，或者代表未经取代或任选在一个或者多个位置处被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或者在一个或者多个位置处被卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、吡啶基、萘基、喹啉基、异喹啉基、茛满基、1, 2, 3, 4-四氢化萘基、吲哚基、噻吩基、吡唑基、或者苯并噻唑基，

R^2 和 R^3 代表氢、OH 基团或者基团 XR^{11} ，

X 代表 C_{2-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基，

R^{11} 代表未取代或者任选在一个或者多个位置处被卤素、 C_{1-6} 烷氧基或者羟基取代的苯基、嘧啶基或吡啶基，

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 代表氢，

R^8 和 R^{10} 代表氢或者 C_{1-6} 烷基，其中 R^2 和 R^3 代表氢，但不同时代表氢，而且如果 R^2 代表 OH 基团，则 R^3 不代表氢，而如果 R^3 代表 OH 基团，则 R^2 不代表氢。

还证明以下的式 I 化合物及其异构体和盐是特别有效的，其中：

A 代表基团 >NR^7 ，

W 代表氧、或者一个或两个氢原子，

Z 代表一个键、基团 >NR^{10} 或者直链或者支链 C_{1-12} 烷基

R^1 代表直链或者支链 C_{1-6} 烷基，或者代表任选在一个或者多个位置处被卤素或者 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-10} 环烷基，或者代表未经取代或任选在一个或者多个位置处被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或者在一个或者多个位置处被卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、吡啶基、萘基、喹啉基、异喹啉基、茛基、1, 2, 3, 4-四

氢化萘基、吲哚基、噻吩基、吡啶基、或者苯并噻唑基，
 R^2 和 R^3 代表氢、OH 基团或者基团 XR^{11} ，
X 代表 C_{2-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基，
 R^{11} 代表未取代或者任选在一个或者多个位置处被卤素、 C_{1-6} 烷氧基或者羟基取代的苯基、嘧啶基或吡啶基，
 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 代表氢，
 R^8 和 R^{10} 代表氢或者 C_{1-6} 烷基，其中 R^2 和 R^3 代表氢，但不同时代表氢，而且如果 R^2 代表 OH 基团，则 R^3 不代表氢，而如果 R^3 代表 OH 基团，则 R^2 不代表氢。

根据本发明的化合物可防止磷酸化，也就是说，某些酪氨酸激酶可被选择性地抑制，由此可使持续性血管生成停止。因此，例如可防止肿瘤的生长和繁殖。

根据本发明的通式 I 化合物还可包括可能的互变异构体并包含 E-或 Z-异构体，或者如果存在手性中心，也可包括消旋体和对映体。

式 I 的化合物及其生理相容盐，由于相对于 VEGF 受体的磷酸化具有抑制活性，可用作药物。基于其作用模式，根据本发明的化合物适合于治疗由持续性血管生成导致的疾病。

因为已确定式 I 的化合物是酪氨酸激酶 KDR 和 FLT 的抑制剂，所以它们特别适合治疗那些经由 VEGF 受体引发的持续性血管生成或者血管渗透性增加所导致的疾病。

本发明还包括根据本发明的化合物作为酪氨酸激酶 KDR 和 FLT 之抑制剂的用途。

因此，本发明还提供用于治疗肿瘤的药物或其用途。

根据本发明的化合物可单独使用或者用于制剂中，作为治疗以下疾病的药剂：牛皮癣，关节炎如类风湿关节炎，血管瘤、血管纤维瘤，眼

疾病如糖尿病视网膜病、新血管性青光眼，肾病如肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾坏死、栓塞性微血管病综合症、移植物排异反应和肾小球病，纤维变性疾病如肝硬化、肾小球膜细胞增殖性疾病和动脉硬化，以及神经组织损伤。

在治疗神经组织损伤时，用本发明的化合物可防止损伤部位上的快速疤痕形成，也就是说，在轴突重新连接之前防止疤痕形成的发生。因此有利于神经成分的重建。

用根据本发明的化合物还可抑制患者中腹水的形成。也可抑制 VEGF 诱发的浮肿。

此等药物、其制剂和用途也包括在本发明的范围内。

因此，本发明还涉及通式 I 的化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的应用：肿瘤，牛皮癣，关节炎如类风湿关节炎，血管瘤、血管纤维瘤，眼疾病如糖尿病视网膜病、新血管性青光眼，肾病如肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾坏死、栓塞性微血管病综合症、移植物排异反应和肾小球病，纤维变性疾病如肝硬化、肾小球膜细胞增殖性疾病和动脉硬化，以及神经组织的损伤。

在使用通式 I 的化合物作为药物时，可将其制成药物制剂，除活性成分外，该制剂在用于肠道或非胃肠道给药时还可包含合适的药用有机或者无机惰性材料，如水、明胶、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、蔬菜油、聚亚烷基二醇等。药物制剂可为固体剂型，例如片剂、包衣片剂、栓剂、胶囊剂，或者为液体剂型，例如溶液剂、混悬剂或者乳剂。它们可任选包含佐剂如防腐剂、稳定剂、湿润剂或者乳化剂、改变渗透压的盐或者缓冲剂。

在非胃肠道给药时，活性化合物在聚羟基乙氧基化蓖麻油中的注射液或者混悬液、尤其是水溶液是合适的。

作为载体系统，还可使用表面活性佐剂如胆酸的盐或者动物或植物

磷脂，也包括它们的混合物以及脂质体或组分。

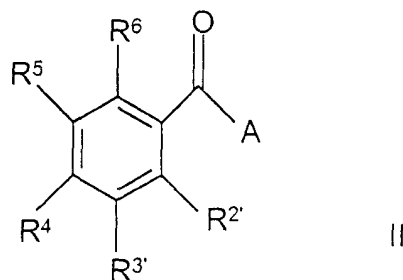
在口服给药时，含有滑石和/或烃载体或粘合剂如乳糖、玉米淀粉或者马铃薯淀粉的片剂、包衣片剂或者胶囊剂是合适的。给药也可用液体剂型进行，如任选添加有甜味剂的汁液。

活性成分的剂量可根据给药方法、患者的年龄和体重、待治疗疾病的类型和严重程度等类似因素来确定。每日剂量为 0.5—1000 mg，优选为 50—200 mg，该剂量可以单个剂量一次性给药或者分成 2 个或者更多个日剂量给药。

上述制剂和给药剂型也在本发明的范围内。

制备本发明的化合物可根据本领域技术人员已知的方法进行。例如，式 I 的化合物如下制得：

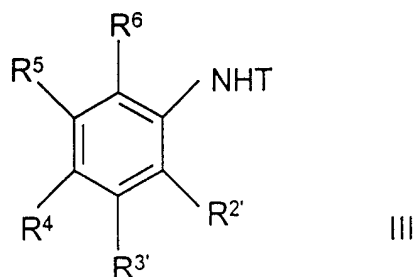
(a) 在通式 II 化合物中，



其中 R^1-R^6 与以上定义相同，A 是卤素或者 OR^{11} ，而 R^{11} 代表氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 酰基， R^2 和 R^3 代表氢、醛、卤素或 OH、O—三氟甲磺酸酯 (triflate)、O—甲苯磺酸酯或者 O—甲磺酸酯，首先将 R^2 和 R^3 转化为烯基或炔基，任选饱和为相应的烷烃，然后将 COA 转化为酰胺，

或者

(b) 将通式 III 的化合物酰基化，然后任选地将酮基还原为醇或烷烃，脱除保护基，将胺转化为脒，接着将脒皂化并转化为酰胺，



其中 R^4-R^6 与以上定义相同，T 代表保护基。

反应步骤的顺序可相互交换。

酰胺的形成可根据文献中已知的方法进行。

对于酰胺的形成，可由相应的酯起始。根据 J. Org. Chem. 1995, 8414 的方法，使所述酯与三甲基铝和相应的胺在 0°C —溶剂沸点的温度下在溶剂如甲苯中反应。如果分子包含两个酯基，则可将它们都转化为相同的酰胺。

在使用腈替代酯时，在类似的条件下得到脒。

但是，对于酰胺的形成，也可使用肽化学中所有已知的方法。例如，相应的酸可与胺在非质子极性溶剂如二甲基甲酰胺中反应，其中经过活化酸衍生物，该衍生物可例如用羟基苯并三唑和碳化二亚胺如二异丙基碳化二亚胺得到，或者用预先形成的试剂如 HATU (Chem. Comm. 1994, 201) 或者 BTU 得到，反应温度为 0°C —溶剂的沸点温度，优选为 80°C 。对于酰胺的形成，方法中也可使用混合酸酐、咪唑烷 (imidazolidine) 或者叠氮化物。

如果在 Friedel-Crafts 催化剂如三氯化硼存在下，使相应的苯酚与异氰酸酯或者异硫氰酸酯在溶剂如甲苯中反应，温度为 0°C —溶剂的沸点温度，则得到水杨酰胺。

如果要在分子中引入各种酰胺基，例如，可在制备第一个酰胺基后向分子中引入第二个酯基然后酰胺化，或者分子中一个基团为酯而另一个基团为酸，然后根据各种方法顺序地使这两个基团酰胺化。

根据 Bull Soc. Chim. Belg. 87, 229, 1978，与 diphosphadithianes 反

应，或者在诸如吡啶的溶剂中或者甚至没有溶剂的情况下，于 0—200℃下与五硫化磷反应，由此可制得硫代酰胺。

产物也可进行亲电芳香取代。该取代反应发生在式 III 化合物的邻或对位中，转化为氨基（在间位则转化为式 II 化合物），形成羰基。这样，可在 Friedel-Crafts 催化剂如三氯化铝存在下，在溶剂如硝基甲烷、二硫化碳、二氯甲烷或者硝基苯中，在 0℃—溶剂的沸点温度、优选室温下，用酰氯进行 Friedel-Crafts 酰基化。根据文献中已知的方法，在不用溶剂的情况下，例如通过硝基化酸、各种浓度的硝酸，或者通过金属硝酸盐如硝酸铜（II）或者硝酸铁（III），在极性溶剂如乙醇或者冰乙酸或者乙酸酐中，可引入一个或者多个硝基。

可根据文献中已知的方法引入卤素，例如在极性溶剂如四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷、冰乙酸、或者二甲基甲酰胺中与溴、N—溴代或者 N—碘代琥珀酰亚胺或者 utropin hydrotribromide 反应。

硝基的还原可在极性溶剂中于室温或者高温下进行。作为还原反应的催化剂，合适的有金属如 Raney 镍或者贵金属催化剂如任选在载体上的钯或铂或氢氧化钯。替代氢气，例如也可按照已知的方式使用甲酸铵、环己烯或肼。也可使用还原剂如氯化亚锡（II）或者氯化钛（III），如复合金属氢化物，任选存在重金属盐。也可使用铁作为还原剂。在酸如乙酸或者氯化铵存在下，任选添加溶剂如水、甲醇、铁/氨水等，进行反应。在反应时间延长时，可按该变化方式进行氨基的酰基化。

如果希望对氨基进行烷基化，则可根据通常使用的方法例如用烷基卤化物，或者根据 Mitsunobu 的方法通过在例如三苯基膦和偶氮二羧酸酯存在下与醇反应，进行烷基化。胺也可用醛或酮进行还原性烷基化，其中在还原剂如氰基硼氢化钠存在下，在合适的惰性溶剂如乙醇中，于 0℃—溶剂的沸点温度下，进行所述反应。如果由伯氨基起始，则任选顺序地用两种不同的羰基化合物进行反应，由此得到混合衍生物（参考

文献：Verardo 等人, Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Mocovic 等人, Synthesis (1991), 1043)。有利的是首先在溶剂中通过醛与胺的反应形成 Schiff 碱，其中溶剂例如是乙醇或甲醇，并任选添加辅剂如冰乙酸，然后仅添加还原剂如氰基硼氢化钠。

分子中烯基或炔基的氢化可按照通常的方法例如通过催化活化氢化来进行。对于催化剂，可使用重金属如任选在载体上的钯或铂，或者 Raney 镍。溶剂可醇如乙醇。反应的温度为 0℃—溶剂的沸点，压力最高至 20 bar，但优选在室温和常压下。通过使用催化剂例如 Lindlar 催化剂，可将三键部分地氢化为双键，由此优选地制备 Z-形式。该氢化反应优选在作为溶剂的吡啶中用在碳酸钙上的钯作为催化剂来进行。按照相同的方法，用例如根据 R. M. Moriarty 等人, Synth. Comm. 17, 703, 1987 制得的二亚胺进行还原，可由三键制备 Z-双键。

氨基的酰基化可根据 Schotten-Baumann 法在弱碱性 pH 的水溶液中，按照通常的方式用例如酰卤或者酸酐进行，其中任选存在碱如二甲基氨基吡啶，溶剂例如为二氯甲烷、四氢呋喃或吡啶，或者在冰乙酸中通过与酸酐的反应。

酮基的还原可根据本领域已知的方法来进行。由此，用复合金属氢化物如硼氢化钠，在溶剂如甲醇或异丙醇中，除酰胺基或者酯基，可选择性地将酮基还原为醇。根据 Clemmensen 法，在盐酸中用锌，或者例如在三氟乙酸中用硅烷，可将酮基还原为亚甲基。

通过氨基引入卤素例如氯、溴、碘或叠氨基也可例如根据 Sandmeyer 法用重氮盐进行，该重氮盐是通过脒与氯化亚铜 (I) 或者溴化亚铜 (I) 的反应中间形成的，其中存在相应的酸，如盐酸或者氢溴酸，或者用碘化钾。

如果使用有机亚硝酸盐，通过例如添加二碘甲烷或者四硼甲烷，在

溶剂如二甲基甲酰胺中可引入卤素。氨基的脱除可通过以下方法实现：在四氢呋喃中与有机亚硝酸盐反应，或者用例如磷酸进行重氮化并还原性蒸煮重氮盐，任选添加氧化亚铜（I）。

氟的引入可例如如下实现：通过四氟硼酸重氮盐的 Balz-Schiemann 反应，或者根据 J. Fluor. Chem. 76, 1996, 59-62，在 HF-吡啶存在下进行重氮化，随后在任选存在氟离子源如四丁基氟化铵时进行蒸煮。

叠氮基的引入可在重氮化后通过室温下与叠氮化钠的反应来实现。

醚裂开可根据文献中已知的方法来进行。在此情况下，也可在分子中存在的几个基团中实现选择性的裂开。此时，例如在溶剂如二氯甲烷中，于-100℃至溶剂沸点、优选-78℃的温度下，用三溴化硼处理醚。但是，也可在溶剂如二甲基甲酰胺中用硫代甲醇钠进行醚裂开。反应温度可在室温-溶剂沸点的温度之间，优选在 150℃。

烯基的引入可在 Heck 反应条件下用相应的乙烯基化合物进行。在引入乙炔基时，使用 Songashira 反应。

对于离去基团 R^2 ，合适的有卤素如氟、氯、溴、碘或 O-甲磺酸基、O-甲苯磺酸基、O-三氟甲磺酸基或 O-nonaflate。过渡金属复合物的催化下，根据本领域文献中已知的方法，在任选存在碱以及任选盐如碘化亚铜（I）或者氯化锂的共同催化下，进行引入乙炔基或乙烯基的亲核取代反应，其中所述过渡金属例如是 Pd(O)，如四（三苯基膦）钯，或者 Pd(2+)，如二（三甲苯基膦）二氯化钯，镍（II）或镍（O）。

作为亲核剂，合适的例如有乙烯基或者乙炔基化合物、有机锡化合物或者有机锌化合物。反应可在极性溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈中，在烃如甲苯或者醚如四氢呋喃、二甲氧基乙烷或者二乙基醚中，进行所述反应。作为碱，合适的有无机碱如碱金属或者碱土金属氢氧化物或者碳酸氢盐、碳酸盐、磷酸盐，或者有机碱如环状、非环状和芳香胺，如吡啶、三乙基胺、DBU 和 Huenig 碱，

在许多情况下，诸如二乙基胺和哌啶的碱也可同时作为溶剂。施加压力有利于反应的进行。

如果引入三甲基甲硅烷基乙炔基，可在溶剂如四氢呋喃、二氯甲烷或者乙腈中，于 0℃—溶剂的沸点温度下，通过与氟化物如氟化钾或四丁基氟化铵的反应来引入三甲基甲硅烷基。

然而，也可通过烯化反应如 Peterson 烯化反应、Wittig 反应或者 Wittig-Horner 反应，引入烯基。为此目的，在溶剂中使醛与已预先制得的阴离子反应，如相应取代的磷盐或者膦酸酯，溶剂例如是甲苯、四氢呋喃、二乙醚或者二甲氧基乙烷。作为碱，合适的有碱金属氢化物、碱金属酰胺、碱金属醇盐如叔丁醇钾、碱金属和碱土金属碳酸盐或者氢氧化物，其中存在相转移催化剂如冠醚，或者是有机碱如三乙胺、二异丙基乙基胺或者二氮杂二环十一烷，并任选存在盐如溴化锂。

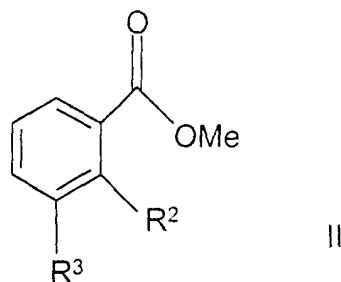
可根据常规使用的方法如结晶法、色谱法或者盐形成法，将异构体混合物分离为对映体或者 E/Z 异构体。

盐的制备可按照常规方法进行，使式 I 化合物的溶液与等量或者过量的碱或酸混合，这些碱或酸可任选在溶液中，然后分离沉淀物或者按照常规方法处理溶液。

虽然没有描述中间化合物的制备，但可使用已知的化合物或者按照类似于已知化合物的方法制备，或者按照在此描述的方法制备。

已描述的中间化合物特别适合于制备根据本发明的苯甲酸酰胺。

特别合适的是通式 II 的中间化合物及其异构体和盐：



其中：

R^2 和 R^3 代表氢或者基团 XR^{11} ，

X 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，

R^{11} 代表任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基和吡啶基，在此 R^2 和 R^3 代表氢，但不同时为氢。

这些中间化合物也包括在本发明的范围内。

中间产物本身是部分活性的，因此也可用于制备治疗以下疾病的药物：肿瘤，牛皮癣，关节炎如类风湿关节炎，血管瘤、血管纤维瘤，眼疾病如糖尿病视网膜病、新血管性青光眼，肾病如肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾坏死、栓塞性微血管病综合症、移植物排异反应和肾小球病，纤维变性疾病如肝硬化、肾小球膜细胞增殖性疾病和动脉硬化，以及神经组织的损伤。

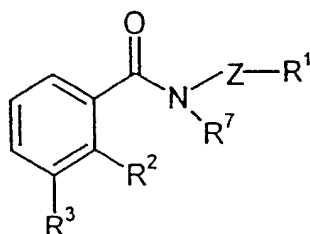
以下实施例是对制备本发明化合物的解释，但本发明的范围绝不仅限于这些实施例。

实施例 1.0

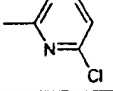
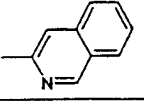
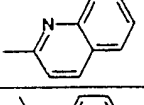
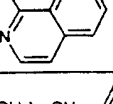
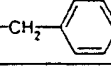
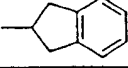
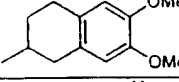
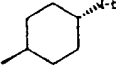
制备 (N-4-氯苯基)-2-(4-吡啶基乙基)苯甲酸酰胺

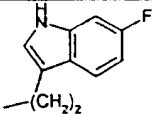
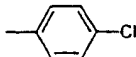
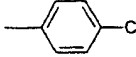
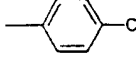
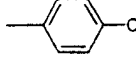
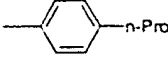
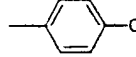
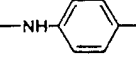
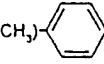
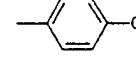
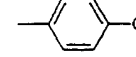
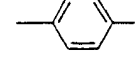
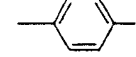
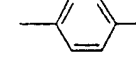
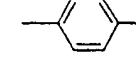
105 mg 的 2-(4-吡啶基乙基)苯甲酸甲酯在 7.5 ml 甲苯中与 56 mg 的 4-氯苯胺混合，冷却至 4°C，然后在氩气和无湿气的环境中与 0.22 ml 的三甲基铝 (2 M 己烷溶液) 混合。在 120°C 的浴温下加热混合物 2 小时。冷却后，与 30 ml 的碳酸氢钠稀溶液混合，并分别用 25 ml 的乙酸乙酯萃取两次。有机相用水洗涤，干燥，过滤，然后蒸发浓缩。残留物在硅胶上进行色谱分离，其中使用乙酸乙酯：环己烷=1：1 作为洗脱剂。得到油状 133 mg (理论值的 89%) 的 (N-4-氯苯基)-2-(4-吡啶基乙基)苯甲酸酰胺。

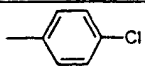
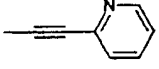
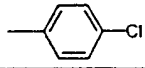
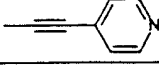
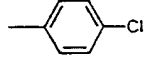
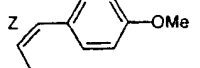
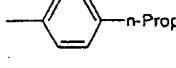
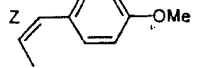
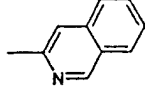
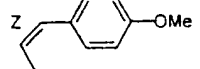
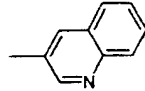
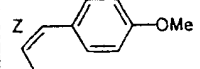
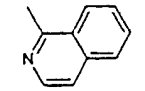
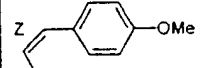
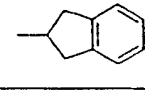
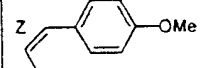
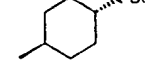
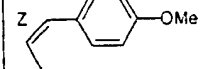
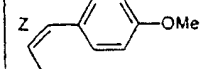
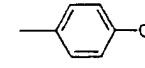
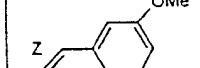
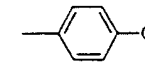
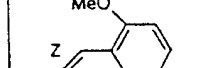
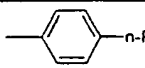
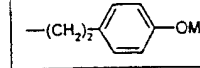
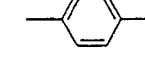
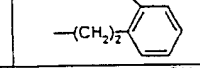
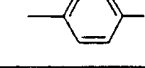
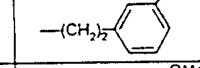
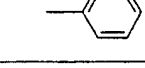
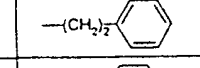
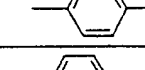
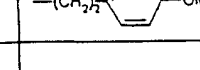
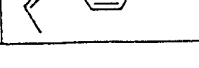
类似于实施例 1.0 制备以下化合物:



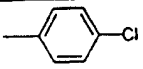
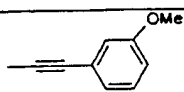
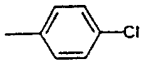
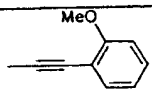
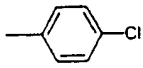
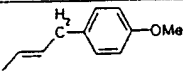
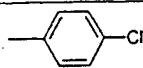
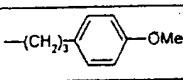
实施例	-Z-R ¹	R ⁷	R ²	R ³	熔点 °C
1.1		H		H	
1.2		H		H	
1.3		H		H	98-99
1.4		H		H	Oil
1.5		H		H	Oil
1.6		H		H	Oil
1.7		H		H	
1.8		H		H	Oil
1.9		H		H	
1.10		H		H	
1.11		H		H	Oil
1.12		H		H	
1.13		H		H	

实施例	-Z-R ¹	R ⁷	R ²	R ³	熔点℃
1.14		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.15		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.16		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.17		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	Oil
1.18		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.19	$-C(CH_3)_2-CH_2-$ 	H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.20		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	121-122
1.21		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.22		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.23		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.24		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	130-131
1.25		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.26		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.27		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.28		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.29		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.30		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
1.31		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	105-107
1.32	$-(CH_2)_{11}-Me$	H	$-(CH_2)_2-$ 	H	

实施例	-Z-R ¹	R ⁷	R ²	R ³	熔点℃
1.33	$-(CH_2)_6-Me$	H	$-(CH_2)_2$ - 	H	
1.34	$-C(H)(CF_2)_{16}-CF_3$	H	$-(CH_2)_2$ - 	H	
1.35	$-(CH_2)_3-CF_3$	H	$-(CH_2)_2$ - 	H	
1.36	$-(CH_2)_2-t-Bu$	H	$-(CH_2)_2$ - 	H	
1.37	$-(CH_2)_2-i-Prop$	H	$-(CH_2)_2$ - 	H	
1.38		H	$-(CH_2)_2$ - 	H	
1.39		H	$-(CH_2)_2$ - 	H	105,5
1.40		H	$-(CH_2)_2$ - 	H	136,2
1.41		H	E -  - 	H	Oil
1.42		H	E -  - 	H	181,2
1.43		H	E -  - 	H	Oil
1.44		H	E -  - 	H	
1.45		H	$\equiv$ - 	H	156,4
1.46	$-NH-$ 	H	$-(CH_2)_2$ - 	H	
1.47	$-CH_2-$ 	H	$-(CH_2)_2$ - 	H	
1.48	$-N(CH_3)-$ 	H	$-(CH_2)_2$ - 	H	
1.49		H	H	$-(CH_2)_2$ - 	191,6
1.50		H	H	$-(CH_2)_2$ - 	106,5
1.51		H	H	$-(CH_2)_2$ - 	128,5
1.52		H	H	E -  - 	191,5
1.53		H	H	E -  - 	212,7
1.54		H	H	$\equiv$ - 	179

实施例	-Z-R ¹	R ⁷	R ²	R ³	熔点℃
1.55		H	H		>300
1.56		H	H		163,5
1.57		H		H	137,9
1.58		H		H	115-118
1.59		H		H	151-153
1.60		H		H	
1.61		H		H	
1.62		H		H	
1.63		H		H	
1.64	n-庚基	H		H	Oil
1.65		H		H	120,2
1.66		H		H	108,6
1.67		H		H	113,7
1.68		H		H	
1.69		H		H	
1.70		H		H	
1.71		H		H	
1.72		H	H		

实施例	-Z-R ¹	R ⁷	R ²	R ³	熔点℃
1.73		H	H		
1.74		H	H		204,7
1.75		H	H		>300
1.76		H	H		
1.77		H	H		126,6
1.78		H	H		133,2
1.79		H	H		139,5
1.80		H	H		126,3
1.81		H		H	
1.82		H		H	163,4
1.83		H		H	185,4
1.84		H		H	Oil
1.85		H		H	
1.86		H		H	136,8
1.87		H		H	131,1
1.88		H		H	140,6
1.89		H		H	Oil
1.90		H	H		194,6

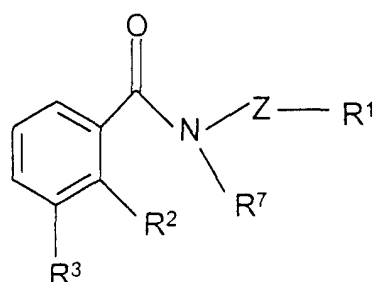
实施例	$-Z-R^1$	R^7	R^2	R^3	熔点 $^{\circ}\text{C}$
1.91		H	H		188,9
1.92		H	H		
1.93		H		H	146,4
1.94		H		H	

实施例 2.0

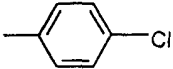
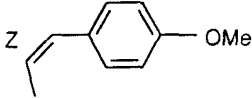
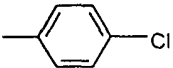
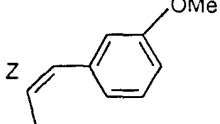
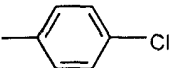
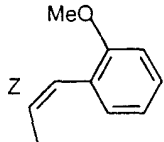
制备 N-4-氯苯基-3-(2-吡啶基乙烯基)苯甲酸酰胺

179 mg 的 N-4-氯苯基-3-(2-吡啶基乙炔基)苯甲酸酰胺在 7 ml 吡啶中与 20 mg 在碳酸钙上的钯 (5%) 混合, 然后在正常氢压和室温下氢化 1.5 小时。在硅藻土上抽滤催化剂后, 蒸发浓缩滤液。残留物在硅胶上进行色谱分离, 其中使用乙酸乙酯: 己烷=1: 1 作为洗脱剂。得到 123 mg (理论值的 68%) 油状的 (Z)-N-4-氯苯基-3-(2-吡啶基乙烯基)苯甲酸酰胺。

类似于实施例 2.0 制备以下化合物:



实施例	-Z-R ¹	R ⁷	R ²	R ³	熔点 °C
2.1		H	H		
2.2		H	H		
2.3		H	H		120.1
2.4		H	H		157.9

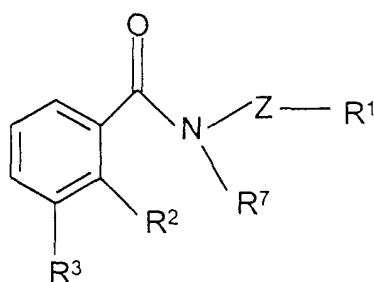
实施例	$-Z-R^1$	R^7	R^2	R^3	熔点 $^{\circ}C$
2.5		H	H		95.2
2.6		H	H		116.2
2.7		H	H		123

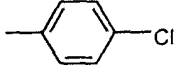
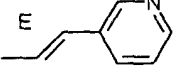
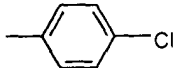
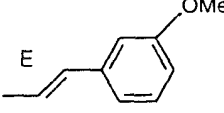
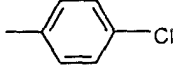
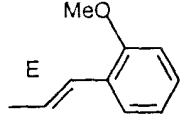
实施例 3.0

制备 (E)-N-4-氯苯基-3-(2-吡啶基乙烯基) 苯甲酸酰胺

120 mg 的 (Z)-N-4-氯苯基-3-(2-吡啶基乙烯基) 苯甲酸酰胺在甲苯中与碘混合, 然后回流 7 小时。蒸发浓缩后, 残留物在硅胶上进行色谱分离, 其中用乙酸乙酯: 己烷=1:1 作为洗脱剂。得到 60 mg (理论值的 50%) 的 (E)-N-4-氯苯基-3-(2-吡啶基乙烯基) 苯甲酸酰胺, 其熔点为 212.7 $^{\circ}C$ 。

类似的制备以下化合物:



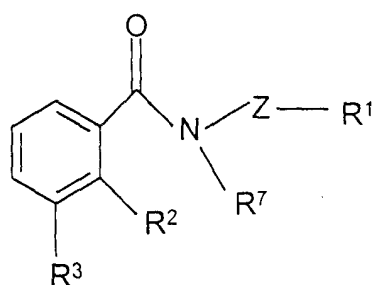
实施例	$-Z-R^1$	R^7	R^2	R^3	熔点 $^{\circ}\text{C}$
3.1		H	H		173.2
3.2		H	H		146.9
3.3		H	H		178

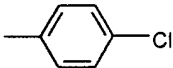
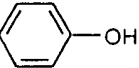
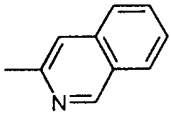
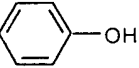
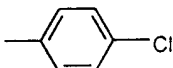
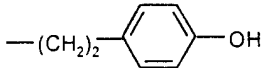
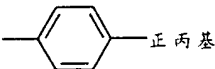
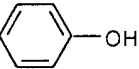
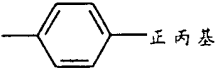
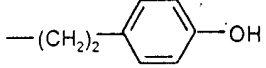
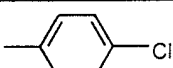
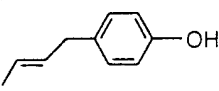
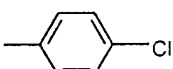
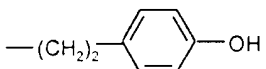
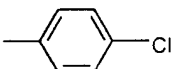
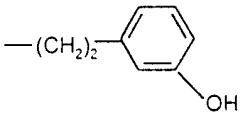
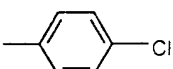
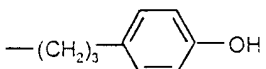
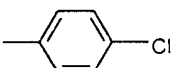
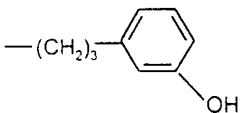
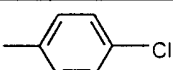
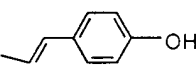
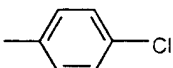
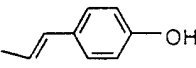
实施例 4.0

制备 N-(4-氯苯基)-2-[3-(4-羟基苯基)丙基]苯甲酸酰胺

90 mg 的 N-(4-氯苯基)-2-[3-(4-甲氧基苯基)丙基]苯甲酸酰胺在 8 ml 的二氯甲烷中于 -78°C 下逐滴地与 1.2 ml 的三溴化硼混合。添加完毕后，在室温下搅拌过夜。然后与水混合，真空蒸馏出二氯甲烷，然后用乙酸乙酯振摇出水。乙酸乙酯相进行蒸发浓缩，然后在硅胶上对残留物进行色谱分离，其中用己烷：乙酸乙酯=8：2 作为洗脱剂。得到 24 mg（理论值的 28%）的 N-(4-氯苯基)-2-[3-(4-羟基苯基)丙基]苯甲酸酰胺。

类似地制备以下化合物：



实施例	$-Z-R^1$	R^7	R^2	R^3	熔点 ℃
4.1		H	$-(CH_2)_3-$ 	H	
4.2		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
4.3		H	H	$-(CH_2)_2-$ 	
4.4		H	$-(CH_2)_2-$ 	H	
4.5		H	H	$-(CH_2)_2-$ 	
4.6		H		H	
4.7		H	OH	$-(CH_2)_2-$ 	164.1
4.8		H	OH	$-(CH_2)_2-$ 	115.3
4.9		H	OH	$-(CH_2)_3-$ 	137.4
4.10		H	OH	$-(CH_2)_3-$ 	油状
4.11		H	OH		203.7
4.12		H	OH		

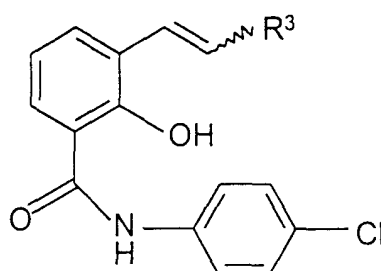
实施例 5.0

制备 N-(4-氯苯基)-3-(4-甲氧基苯乙烯基)水杨酸酰胺

将 904 mg 的 4-甲氧基-2'-羟基苯乙烯引入至 40 ml 的甲苯中，然后在 4℃ 下与 4 ml 的三氯化硼溶液（1 mol 己烷溶液）混合。在室温下搅拌 1 小时，与 614 mg 的 4-氯苯基异氰酸酯混合，然后在 120℃ 下

加热 1.5 小时。接着与 5 ml 的甲醇混合，然后蒸发浓缩。残留物在硅胶上进行两次色谱分离，第一次用乙酸乙酯：己烷=1：1 洗脱，而第二次用甲苯：乙酸乙酯=100：3.5 洗脱。得到 150 mg（理论值的 10%）油状的 N-（4-氯苯基）-3-（4-甲氧基苯乙烯基）水杨酸酰胺。

类似地制备以下化合物：



实施例	R ³	熔点 (°C)
5.1	3-MeO-Ph	116.3
5.2	3-MeO-Ph-CH ₂	
5.3	4-MeO-Ph-CH ₂	163.6

制备中间化合物

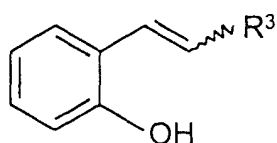
实施例 Z-5.0

制备 4-甲氧基-2'-羟基苯乙烯

2.44 g 水杨醛在 200 ml 甲苯中先与 12.5 g 的 4-甲氧基-苄基三苯基氯化磷混合。然后添加 2.24 g 的叔丁醇钾，并同时用冰冷却。在该温度下搅拌 1 小时，然后在室温下搅拌 3.5 小时。与 100 ml 水混合并用 1 N 盐酸进行酸化后，用 50 ml 的乙酸乙酯萃取。收集的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，干燥，过滤并蒸发浓缩。残留物在硅胶上进行色谱分离，其中用乙酸乙酯：己烷=2：8 作为洗脱剂。得到 3.1 g（理论值的 68%）

的 4-甲氧基-2'-羟基苯乙烯。

类似地制备以下化合物：



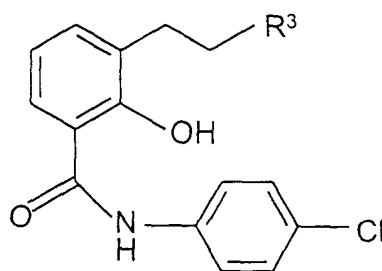
实施例	R ³	熔点 (°C)
Z-5.1	3-MeO-Ph	油状
Z-5.2	3-MeO-Ph-CH ₂	油状
Z-5.3	4-MeO-Ph-CH ₂	油状

实施例 6.0

制备 N-(4-氯苯基)-3-(4-甲氧基苯乙基)水杨酸酰胺

813 mg 的 4-甲氧基-2'-羟基-1, 2-二苯基乙烷类似于实施例 Z-5.0 进行反应。如上所述进行处理后得到的残留物在硅胶上进行色谱分离，其中使用乙酸乙酯：己烷=1：1 作为洗脱剂，蒸发浓缩相应的馏分，并用乙酸乙酯/己烷搅拌，得到结晶形式的物质。得到 375 mg（理论值的 27.6%）的 N-(4-氯苯基)-3-(4-甲氧基苯乙基)水杨酸酰胺，其熔点为 141°C。

类似地制备以下化合物：



实施例	R ³	熔点 (°C)
6.1	3-MeO-Ph	130.2
6.2	3-MeO-Ph-CH ₂	油状
6.3	4-MeO-Ph-CH ₂	158

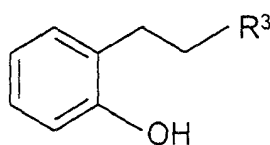
制备中间化合物

实施例 Z-6.0

制备 4-甲氧基-2'-羟基-1, 2-二苯基乙烷

905 mg 的 4-甲氧基-2'-羟基苯乙烯在 50 ml 的乙醇中与 1.3 g 在碳上的钯 (10) 混合, 然后在室温和正常氢压下氢化 70 分钟。抽滤出催化剂并蒸发浓缩后, 得到 880 mg 的 4-甲氧基-2'-羟基-1, 2-二苯基乙烷。

类似地制备以下化合物:



实施例	R ³	熔点 (°C)
Z-6.1	3-MeO-Ph	油状
Z-6.2	3-MeO-Ph-CH ₂	油状
Z-6.3	4-MeO-Ph-CH ₂	

实施例 7.0

制备中间产物

以下实施例是说明根据本发明的中间产物的制备, 这些中间产物特别适合于制备根据本发明的通式 I 化合物, 但不仅限于这些实施例。

方法 A

制备 2—(4—吡啶基乙烯基) 苯甲酸甲酯

2.10 g 的 2—碘苯甲酸甲酯和 0.97 g 的 4—乙烯基吡啶在 24 ml 二甲基甲酰胺中的混合物与 1.04 g 的三乙胺和 40 mg 的乙酸钯(II)以及 24 mg 的三邻甲苯基膦在氩气中混合, 然后在玻璃压力容器中于 100℃加热 5 小时。真空蒸发浓缩后, 残留物在硅胶上进行色谱分离, 其中用己烷: 乙酸乙酯=1: 1 作为洗脱剂。得到 1.8 g (理论值的 94%) 的 2—(4—吡啶基乙烯基) 苯甲酸甲酯。

方法 B

制备 2—(4—吡啶基乙炔基) 苯甲酸甲酯

2.10 g 的 2—碘苯甲酸甲酯在 25 ml 的二甲基甲酰胺中于氩气下与 2.94 g 的三乙胺、179 mg 的二(三苯基膦)氯化钯(II)、111 mg 的碘化亚铜(I)和 900 mg 的 4—乙炔基吡啶混合, 然后在玻璃压力容器中于 80℃的浴温下加热 3.5 小时。真空蒸发浓缩后, 残留物在硅胶上进行色谱分离, 其中使用己烷: 丙酮=1: 1 作为洗脱剂。得到 1.08 g (理论值的 45%) 的 2—(4—吡啶基乙炔基) 苯甲酸甲酯。

方法 C

制备 2—(4—吡啶基乙基) 苯甲酸甲酯

237 mg 的 2—(4—吡啶基乙炔基) 苯甲酸甲酯在 30 ml 的乙醇中与 200 mg 在炭上的钯(10%)混合, 然后在正常氢压和室温下氢化 20 分钟。在硅藻土上抽滤出催化剂, 然后蒸发浓缩滤液。得到 220 mg 的 2—(4—吡啶基乙基) 苯甲酸甲酯。

替代乙炔基化合物, 也可使用相应的乙烯基化合物。

方法 D

根据实施例 2.0 中描述的方法，也可将相应的酯转化为 Z 化合物。

方法 E

根据实施例 3.0 中描述的方法，在酯时，由相应的 Z 化合物也可制得 E 化合物。

方法 F

根据方法 B 中描述的方法，由 2-碘苯甲酸乙酯和乙炔基三甲基硅烷也可制得 2-三甲基甲硅烷基乙炔基苯甲酸甲酯，收率为 83%。

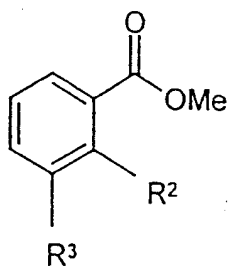
方法 G

464 mg 的 2-三甲基甲硅烷基乙炔基苯甲酸甲酯在 15 ml 无水二氯甲烷中与 2.75 ml 的四丁基氟化铵（1 M 四氢呋喃溶液）混合，然后在室温下搅拌 2.5 小时。用稀氨水洗涤后，干燥有机相，过滤并蒸发浓缩。未进一步纯制即用于下一步反应中。

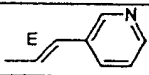
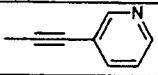
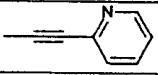
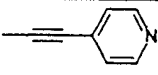
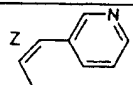
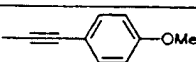
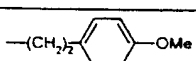
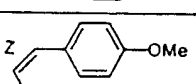
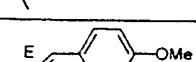
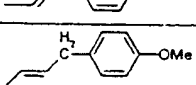
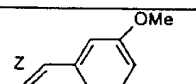
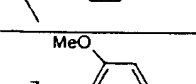
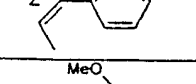
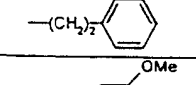
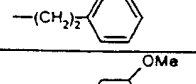
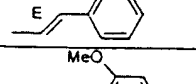
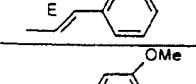
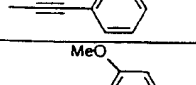
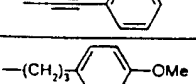
方法 H

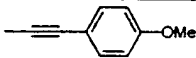
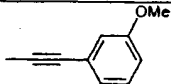
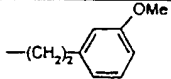
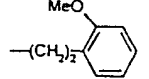
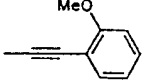
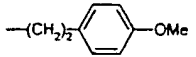
根据方法 B 使 440 mg 的 2-乙炔基苯甲酸甲酯与 1.94 g 的 3-碘茴香醚反应，在硅胶上用乙酸乙酯：己烷=2.8 作为洗脱剂进行柱色谱纯制后制得 680 mg（理论值的 55.3%）的 2-乙酯基甲基-3'-甲氧基二苯基乙炔。

类似地制备以下化合物：



实施例	R^2	R^3	方法
7.0		H	C
7.1		H	C
7.2		H	C
7.3		H	A
7.4		H	A
7.5		H	E
7.6		H	B
7.7		H	B
7.8		H	B
7.9	H		C
7.10	H		C
7.11	H		C
7.12	H		A
7.13	H		A

实施例	R ²	R ³	方法
7.14	H		E
7.15	H		B
7.16	H		B
7.17	H		B
7.18	H		D
7.19		H	B
7.20		H	C
7.21		H	D
7.22		H	A
7.23		H	A
7.24		H	D
7.25		H	D
7.26		H	C
7.27		H	C
7.28		H	E
7.29		H	A
7.30		H	F-H
7.31		H	B
7.32		H	C

实施例	R ²	R ³	方法
7.33	H		B
7.34	H		F-H
7.35	H		C
7.36	H		C
7.37	H		F-H
7.38	H		C

以下的应用例用于说明根据本发明的化合物的生理作用和用途，但本发明的范围不限于这些实施例中。

测试用溶液

原料溶液

原料溶液 A: 3 mM ATP, 在水中, pH 7.0 (-70°C)

原料溶液 B: g-33P-ATP 1 mCi/100 μl

原料溶液 C: poly-(Glu4Tyr)mg/ml, 在水中

稀释用溶液

底物溶液: 100 mM 的 DTT, 10 mM 氯化锰, 100 mM 氯化镁

酶溶液: 120 mM Tris/HCl, pH 7.5, 10 μM 氧化钒钠

应用例 1

在根据本发明的化合物存在时对 **KDR**-1 和 **FLT**-1 激酶活性的抑制作用

在向下变尖的微滴定板（没有蛋白结合）中，添加 10 μl 的底物混合物（10 μl 体积的 ATP 原料溶液 A+25 μCi 的 g-33P-ATP（约 2.5 μl 的原料溶液 B）+30 μl 的 poly-(Glu4Tyr)原料溶液 C+1.21 ml 的底物溶剂）、10 μl 的抑制剂溶液（相应于稀释液的物质，3%DMSO 在底物溶剂中，作为对照）、和 10 μl 的酶溶液（11.25 μg 的酶原料溶液(KDR 或者 FLT-1 激酶) 于 4°C 下稀释在 1.25 ml 酶溶液中)。充分混合，然后在室温下温育 10 分钟。接着添加终止溶液（250 mM 的 EDTA, pH 7.0），混合，然后将 10 μl 的溶液转移至 P 81 磷酸纤维素过滤器上。用 0.1 M 的磷酸洗涤多次。干燥滤纸，用 Meltilex 涂敷，然后在 microbeta 计数器中测量。

由抑制剂浓度确定 IC50 值，其是在除去空白读数（EDTA 终止的

反应) 后将磷酸掺入抑制为未掺入的 50%所需要的抑制剂浓度。

激酶抑制作用 IC₅₀ 的结果 (μM) 示于以下表中。

实施例	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
1.60	2	0.5
1.31	0.2	0.4
1.89	2	0.3
1.54	0.05	0.5
1.57	0.2	0.2
1.64	0.2	0.3
1.67	KH	5
1.1	0.2	0.2

KH=没有抑制