

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04

A61K 31/55



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97199598.2

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1104427C

[22] 申请日 1997.9.11 [21] 申请号 97199598.2

[30] 优先权

[32] 1996.9.13 [33] US [31] 08/713323

[86] 国际申请 PCT/US97/15907 1997.9.11

[87] 国际公布 WO98/11093 英 1998.3.19

[85] 进入国家阶段日期 1999.5.10

[71] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·G·塔韦拉斯

A·K·马拉姆斯 A·阿福索

[56] 参考文献

WO9510515 1995.04.20 C07D401/04

J. BIO. CHEM. VOL. 270 (5) 1995 - 01 - 01 W. ROBERT. BISHOP. ET. AL.

WO9510516 1995 - 04 - 20 C07D401/04

审查员 吴顺华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

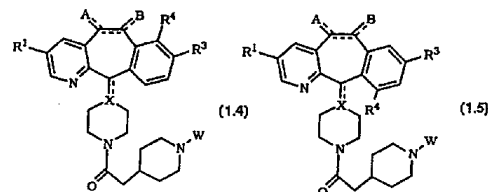
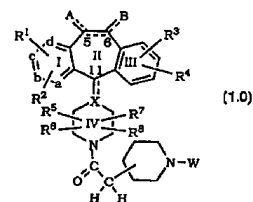
代理人 谭明胜

权利要求书 7 页 说明书 72 页

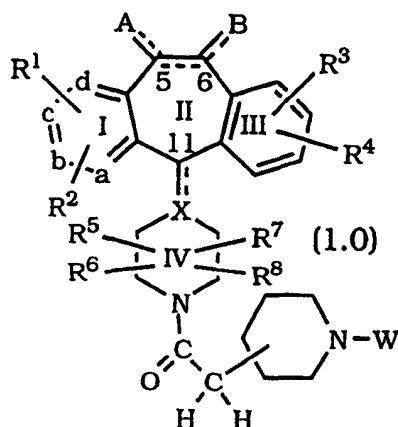
[54] 发明名称 法呢基蛋白转移酶的三环抑制剂

[57] 摘要

本发明公开新的式(1.0)化合物。式(1.0)化合物由式(1.4)或(1.5)化合物表示,其中:R¹、R³和R⁴各自独立选自卤代。还公开了抑制法呢基蛋白转移酶和异常细胞如肿瘤细胞生长的方法。



1. 下式的化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中:

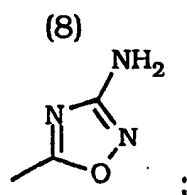
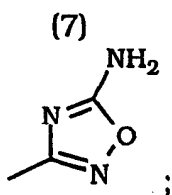
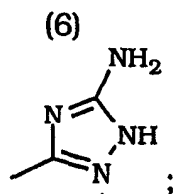
- 5 a、b、c 和 d 之一代表 N 或 NR^9 , 其中 R^9 为 O^- 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 其中 n 是 1-3, 而其余的 a、b、c 和 d 基团代表 CR^1 或 CR^2 ; 或 a、b、c 和 d 各自独立选自 CR^1 或 CR^2 ;
 R^2 为 H, R^1 、 R^3 和 R^4 为卤代,
 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立代表 H;
 10 X 代表 CH;
 碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任选的双键, 如此当存在双键时, A 和 B 独立代表 $-\text{R}^{10}$ 、卤代、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, 当碳原子 5 和 6 之间无双键存在时, A 和 B 各自独立代表 H_2 、 $-(\text{OR}^{11})_2$ 、H 和卤代、二卤代、烷基和 H、 $(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{H}$ 和 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、H 和 $-\text{OR}^{10}$ 、 $=\text{O}$ 、
 15 芳基和 H、 $=\text{NOR}^{10}$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, 其中 p 是 2、3 或 4; 和 W 代表杂芳基、芳基、杂环烷基或环烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 是 H; R^1 选自溴和氯; R^3 选自溴和氯; R^4 选自溴和氯; R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为 H; A 和 B 各自为 H_2 且不存在 C5 和 C6 间任选的键。

- 20 3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 W 选自:

(A)选自下列的杂芳基: (1) 1-苯基-1H-四唑-5-基; (2) 吡啶基; (3) 噻唑

基; (4) 苯并噁唑基; (5) 嘧啶基;



(B)选自下列的杂环烷基: (1)环脲; (2)环脘; (3)5和6元杂环烷基环和(4)吡喃糖苷基; 及

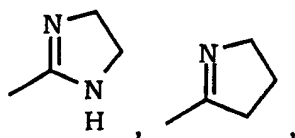
(C)选自下列的环烷基: 环丙烷、环戊烷和环己烷。

5 4. 权利要求1的化合物, 其中 R^4 选自氯或溴。

5. 权利要求1-4中任一项的化合物, 其中 W 选自以下基团:

(A)选自下列的杂芳基: (1)1-苯基-1H-四唑-5-基; (2)吡啶基; (3)噻唑基; (4)苯并噁唑基; (5)嘧啶基; 及

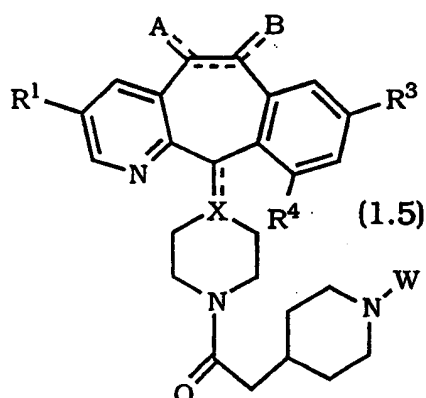
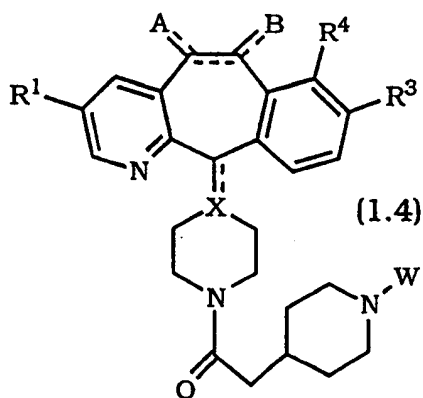
(B)选自下列的杂环烷基:



10 和

2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-β-D-吡喃葡萄糖基。

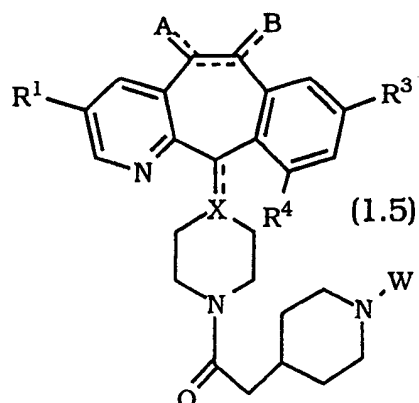
6. 权利要求1-5中任一项的化合物, 选自



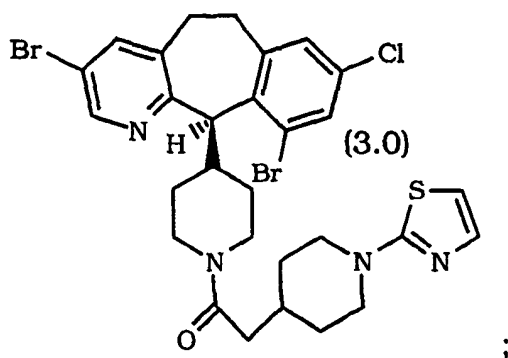
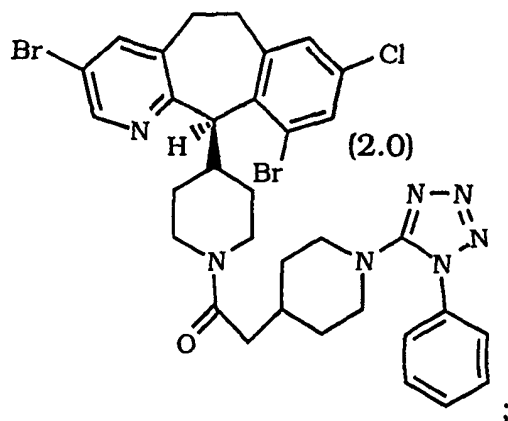
其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、A、B、X 和 W 如权利要求1所定义。

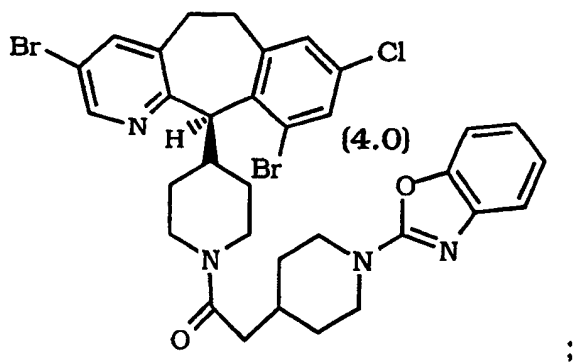
15 7. 权利要求1-6中任一项的化合物, 其中 R^1 为溴而 R^3 为氯和 R^4 为溴。

8. 权利要求 6 的化合物，其中所述化合物为下式化合物：

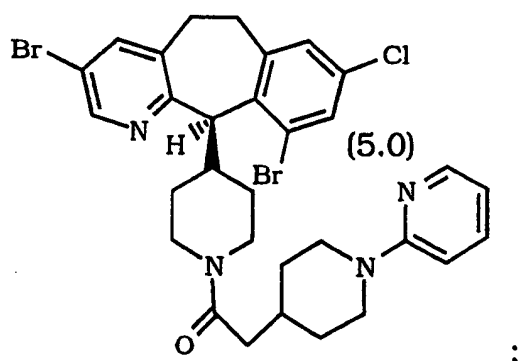


9. 权利要求 1 的化合物，选自：

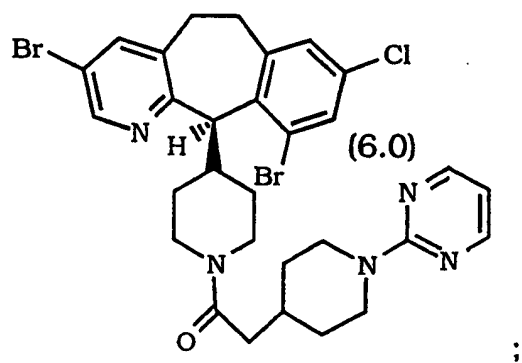




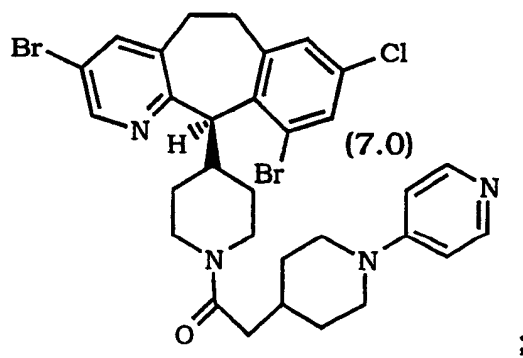
;



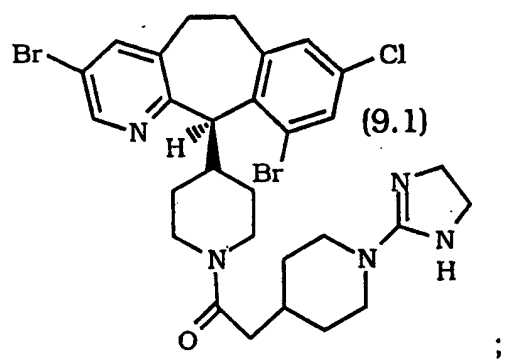
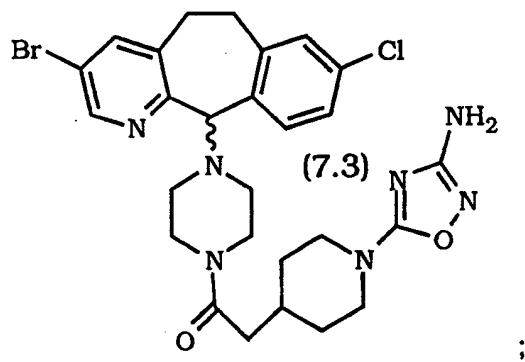
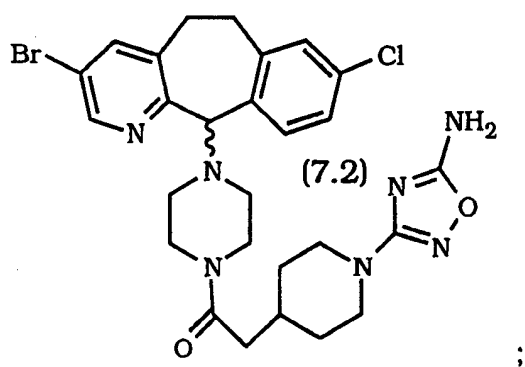
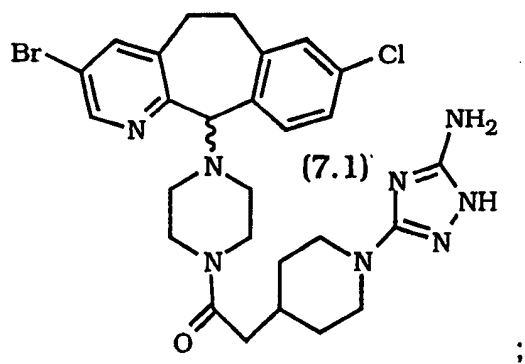
;

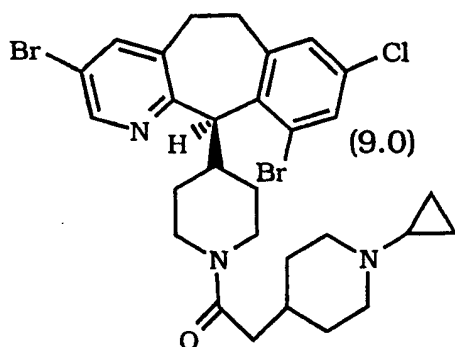
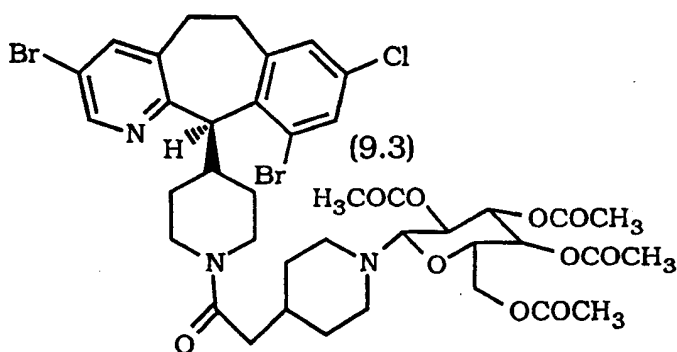
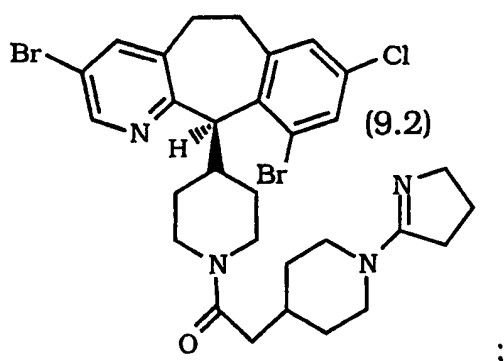


;



;





10. 权利要求 1-9 中任何一项的化合物在制备治疗肿瘤细胞的药物中的用途。

11. 权利要求 10 的用途，其中被治疗的细胞为胰肿瘤细胞、肺癌细胞、骨髓性白血病肿瘤细胞、甲状腺滤泡肿瘤细胞、脊髓发育不良肿瘤细胞、表皮癌肿瘤细胞、膀胱癌肿瘤细胞、结肠肿瘤细胞、乳腺肿瘤细胞或前列腺肿瘤细胞。

12. 权利要求 1-9 中任一项的化合物在制备抑制法呢基蛋白转移酶的药物中的用途。

13. 药用组合物，包含有效量的权利要求 1-9 中任一项的化合物与药学上可接受的载体。

法呢基蛋白转移酶的三环抑制剂

5 背景

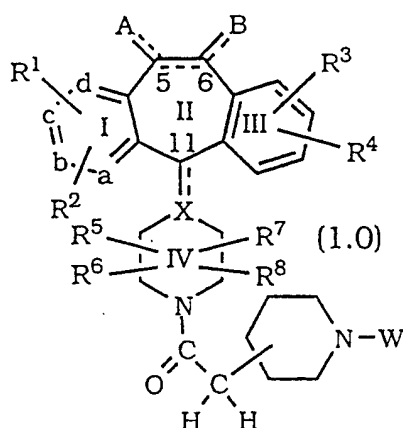
1995年4月20日公开的专利申请 WO 95/10516 公开用作抑制法呢基蛋白转移酶的三环类化合物。

鉴于对法呢基蛋白转移酶抑制剂的现实意义，对本领域的一个宝贵的贡献将是用作法呢基蛋白转移酶抑制剂的一些化合物。本发明即提供了此种贡献。

本发明概述

本发明提供用作抑制法呢基蛋白转移酶(FPT)的化合物。本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物由下式代表：

15



20

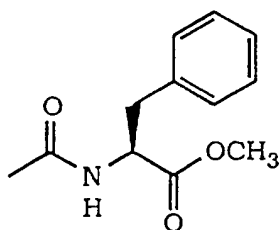
其中：

a、b、c和d之一代表N或NR⁹，其中R⁹为O⁻、-CH₃或-(CH₂)_nCO₂H(其中n是1-3)，而其余的a、b、c和d基团代表CR¹或CR²；或a、b、c和d各自独立选自CR¹或CR²；

每个R¹和每个R²独立选自H、卤代、-CF₃、-OR¹⁰(如-OCH₃)、-COR¹⁰、-SR¹⁰(如-SCH₃和-SCH₂C₆H₅)、-S(O)_tR¹¹(其中t是0、1或2，如-SOCH₃

和 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONHR}^{10}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ 、

5



10

$-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (如 $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$ 其中每个 R^{75} 独立选自 H 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (如 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -叔-丁基和 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代或取代的四唑-5-基硫代(例如, 烷基取代的四唑-5-基硫代如 1-甲基-四唑-5-基硫代)、链炔基、链烯基或烷基, 所述烷基或链烯基任选被卤代、 $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 取代;

15

R^3 和 R^4 是相同的或不同的, 且各自独立代表 H、 R^1 和 R^2 的任何一个取代基或者 R^3 和 R^4 一起代表与苯环(环 III)稠合的饱和或不饱和 C_5C_7 环;

20

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立代表 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、烷基或芳基, 所述烷基或芳基任选被下列基团取代: $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OPO}_3\text{R}^{10}$ 或 R^5 与 R^6 结合代表 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ 和/或 R^7 与 R^8 结合代表 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$;

R^{10} 代表 H、烷基、芳基或芳烷基(如苄基);

R^{11} 代表烷基或芳基;

25

X 代表 N、CH 或 C, 其中 C 可以含有任选连接于碳原子 11 上的双键(由虚线表示);

碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任选的双键, 如此当存在双键时, A 和 B 独立代表 $-\text{R}^{10}$ 、卤代、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, 当碳原子 5 和 6 之间无双键存在时, A 和 B 各自独立代表 H_2 、 $-(\text{OR}^{11})_2$ 、H 和卤

代、二卤代、烷基和 H、(烷基)₂、-H 和 -OC(O)R¹⁰、H 和 -OR¹⁰、=O、芳基和 H、=NOR¹⁰ 或 -O-(CH₂)_p-O-，其中 p 是 2、3 或 4；和 W 代表杂芳基、芳基、杂环烷基或环烷基。

5 本发明的化合物：(i) 在体外有效抑制法呢基蛋白转移酶，但不抑制香叶基香叶基蛋白转移酶 I；(ii) 阻断为法呢基受体的转化 Ras 形式诱导的表型的改变，但不阻断改造的为香叶基香叶基受体的转化 Ras 形式诱导的表型的改变；(iii) 阻断为法呢基受体的 Ras 的细胞内加工，但不阻断改造的为香叶基香叶基受体的 Ras 的细胞内加工；及(iv) 阻断由转化 Ras 诱导的异常细胞在培养基中的生长。

10 本发明的化合物抑制法呢基蛋白转移酶和致癌基因蛋白 Ras 的法呢基化。因此本发明进一步提供通过给予有效量的上述的三环类化合物抑制哺乳动物，尤其是人中的法呢基蛋白转移酶(如 ras 法呢基蛋白转移酶)的方法。给予患者本发明的化合物以抑制法呢基蛋白转移酶在下述癌症的治疗中是有用的。

15 本发明提供通过给予有效量的本发明化合物抑制或治疗细胞(包括转化细胞)异常生长的方法。细胞的异常生长指不依赖于正常调节机制(如接触抑制的丧失)的细胞生长。这包括下列的异常生长：(1) 表达激活的 Ras 癌基因的肿瘤细胞(肿瘤)；(2) 其中 Ras 蛋白因为另一种基因的致癌突变而被激活的肿瘤细胞；及(3) 其中出现异常的 Ras 激活的其它增生性疾病的良性和恶性细胞。

20 本发明也提供通过给予需要此治疗的哺乳动物(如人)有效量的本文所述的三环类化合物抑制或治疗肿瘤生长的方法。具体地说，本发明提供通过给予有效量的上述的化合物抑制或治疗表达激活的 Ras 癌基因的肿瘤生长的方法。可以抑制或治疗的肿瘤的实例包括(但不限于) 25 肺癌(如肺腺癌)、胰癌(如胰腺癌像外分泌性的胰腺癌)、结肠癌(如结肠直肠癌像结肠腺癌和结肠腺瘤)、骨髓性白血病(如急性骨髓性白血病(AML))、甲状腺滤泡癌、脊髓发育不良综合征(MDS)、膀胱癌、表皮癌、乳腺癌和前列腺癌。

相信本发明也提供通过给予需要此治疗的哺乳动物(如人) 本文所述的有有效量的三环类化合物抑制或治疗良性和恶性增生性疾病的方法, 在这些增生性疾病中, Ras 蛋白因为其它基因的致癌突变而被异常激活, 即所述 Ras 基因本身不被突变所激活而为致癌形式。例如, 5 通过本文所述的三环类化合物可以抑制或治疗良性增生性紊乱神经纤维瘤病或其中 Ras 因酪氨酸激酶癌基因(如 neu、src、abl、lck 和 fyn) 突变或过量表达而被激活的肿瘤。

用于本发明方法中的三环类化合物抑制或治疗细胞的异常生长。不希望受到理论的束缚, 相信这些化合物可以通过阻断 G-蛋白异戊二烯化而抑制 G-蛋白(如 ras p21)的功能起作用, 从而使它们用于治疗增生性疾病如肿瘤生长和癌症。不希望受到理论的束缚, 相信这些 10 化合物可以通过抑制 ras 法呢基蛋白转移酶, 从而使它们显示抑制 ras 转化细胞的抗增生活性。

本发明详述

15 除非另外指明, 用于本文的下列术语按如下定义:

MH⁺ -代表质谱中分子的分子离子加氢;

苯并三唑-1-基氧基表示



1-甲基-四唑-5-基氧基表示



酰基-代表-C(O)-烷基、-C(O)-链烯基、-C(O)-链炔基、-C(O)-环烷基、-C(O)-环烯基或-C(O)-环炔基;

链烯基-代表具有至少一个碳-碳双键且含有 2-12 个碳原子(优选 2-6 个碳原子和最优选 3-6 个碳原子)的直链和支链碳链;

链炔基-代表具有至少一个碳-碳三键且含有 2-12 个碳原子(优选 2-6 个碳原子)的直链和支链碳链;

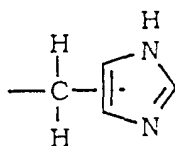
- 5 烷基-(包括烷氧基、芳烷基和杂芳烷基的烷基部分)-代表含有 1-20 个碳原子, 优选 1-6 个碳原子的直链和支链碳链;

芳烷基-代表连接于如上定义的烷基上的如下定义的芳基, 优选的烷基为-CH₂-(如苄基);

- 10 芳基(包括芳烷基、芳氧基和芳烷氧基的芳基部分)-代表含有 6-15 个碳原子并具有至少一个芳环(如芳基是苯环)的碳环基, 所述碳环基上的所有可取代的碳原子都可看作为可能的连接点, 所述碳环基任选由下列的一个或多个基团(例如 1-3 个)取代: 卤代、烷基、羟基、烷氧基、苯氧基、-CF₃、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-COOR¹⁰ 或 -NO₂;

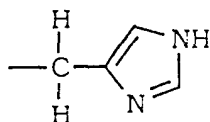
芳酰基-代表 C(O)-芳基, 其中芳基如上所定义;

- 15 -CH₂-咪唑基代表通过所述咪唑环上的任何可取代的碳原子连接到-CH₂-上咪唑基, 即



20

如-CH₂-(2-、4-或 5-)咪唑基, 例如



;

- 25 环烷基-代表 3-20 个碳原子(优选 3-7 个碳原子)的分支或未分支的饱和碳环;

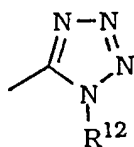
环烯基-代表具有 3-8 个碳原子且在环中至少有一个碳-碳双键的碳环;

环烷基-代表具有至少 8 个碳原子, 优选 8-15 个碳原子且在环中至少有一个碳-碳三键的碳环;

卤代-代表氟代、氯代、溴代和碘代;

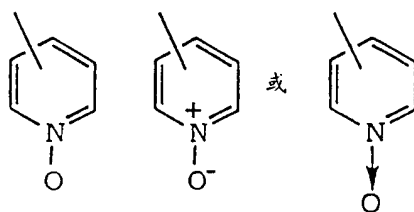
5 杂芳基-代表具有至少一个选自氧、硫或氮的杂原子的环基, 可任选由 R^3 和 R^4 取代, 所述杂原子间断碳环结构且具有足够的离域 π 电子数以提供芳族特性, 所述芳族杂环基优选含有 2-14 个碳原子, 实例包括: (1)噻吩基(如 2-或 3-噻吩基); (2)咪唑基(如(2-、 4-或 5-)咪唑基); (3)三唑基(如 3-或 5-[1,2,4-三唑基]、 3-氨基-1,2,4-三唑基); (4)四唑基; (5)取代的四唑基, 如

10



其中 R^{12} 代表: (a)芳基(如苯基), (b)芳烷基(如苄基), (c)杂芳基烷基(如杂芳烷基), (d)烷基(如甲基)或(e)其取代的衍生物(例如, 其中所述取代基选自: $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、烷基、芳基和杂芳基), 条件是所述取代基不在(d)的烷基的 α 碳原子上(即当 R^{12} 为烷基时, 所述(e)的取代基不在所述烷基的 α 碳原子上); (6)噻唑基(如 2-、 4-或 5-噻唑基); (7)嘧啶基(如 2-、 4-或嘧啶基); (8)吡嗪基(如 2-吡嗪基); (9)哒嗪基(如 3-或 4-哒嗪基); (10)三嗪基(如 2-、 4-或 6-[1,3,5-三嗪基]); (11)3-或 5-[1,2,4-噻二唑基]; (12)苯并噁唑基(如 2-苯并噁唑基); (13)N-取代的 3-吡唑基; (14) 噁唑基(如 2-、 4-或 5-噁唑基); (15)2-或 4-吡啶基或吡啶基 N-氧化物(任选由 R^3 和 R^4 取代), 其中吡啶基 N-氧化物可以表示为:

25



;

(16)异噁唑基; (17) 苯并异噁唑基 ; (18)苯并咪唑基; (19)衍生自(如

2-、6-或8-)嘌呤的基团；(20)衍生自腺嘌呤的基团(6-或8-腺嘌呤基)；
 (21)(2-或8-)异喹啉基；(22)(2-或4-)喹啉基；(23)(2-、3-、5-或7-)吡
 啶并吡嗪基；(24)(2-、4-、5-或7-)茶啶基；(25)异噻唑基；(26)呋咱
 基和(27) 噁二唑基(如，1,2,4-噁二唑基、5-氨基-1,2,4-噁二唑基和3-
 5 氨基-1,2,4-噁二唑基)。

杂芳基烷基-代表连接于如上定义的烷基上的如上定义的杂芳
 基，优选的烷基为-CH₂-(如-CH₂-(4-或5-)咪唑基)；

杂环烷基-代表含有3-15个碳原子，优选4-6个碳原子的饱和(支
 链或无支链)碳环，所述碳环可被1-3个选自-O-、-S-、-NR¹⁰-(其中R¹⁰
 10 如上所定义)或-NR³²-的杂基团间断，其中R³²选自：

(1)杂芳基，(2)杂环烷基，(3)酰基，(4)芳酰基，(5)烷氧基羰基，(6)芳
 氧基羰基，(7)芳烷氧基羰基、(8)磺酰基(例如-SO₂R¹⁴其中R¹⁴选自：
 烷基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基)和(9)膦酰基[如-P(O)(OR¹⁶)₂，其中
 R¹⁶为例如烷基(如乙基)]，

15 适当的杂环烷基包括：

(1)四氢呋喃基(如2-或3-四氢呋喃基)，

(2)四氢噻吩基(如2-或3-四氢噻吩基)，

(3)哌啶基(如2-、3-或4-哌啶基)，

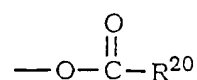
(4)吡咯烷基(如2-或3-吡咯烷基)，

20 (5)哌嗪基(如2-或3-哌嗪基)，

(6)二噁烷基(如2-二噁烷基)，

(7)四氢吡喃基，

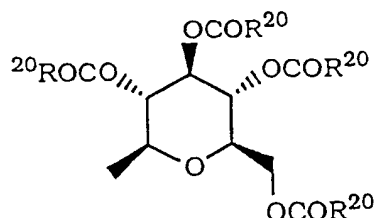
(8)吡喃糖苷基(即由吡喃糖苷衍生的基团)，例如吡喃糖(如吡喃葡萄
 糖、吡喃甘露糖和吡喃半乳糖)，其中一个或多个-OH基团被酰化而产
 25 生



(也表示为-OCOR²⁰或-OC(O)R²⁰)(如-OCOCH₃)基团，例子包括葡萄糖苷

(葡糖苷基)

5

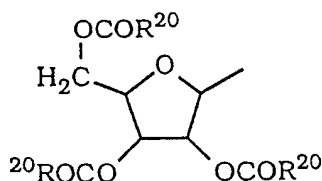


其中 R^{20} 为烷基(如甲基);

10

(9) 呋喃糖苷基(即由呋喃糖苷衍生的基团, 例如呋喃核糖和脱氧呋喃核糖), 例如呋喃糖, 其中一个或多个-OH 基团被酰化而产生-O-(O)CR²⁰(如-O-(O)CCH₃)基团, 例子包括呋喃糖苷

15



其中 R^{20} 如上定义;

(10) 来自氧杂环丁烷的基团, 如 3-氧杂环丁烷基(oxetanyl);

20

(11) 来自氮杂环丁烷的基团;

(12) 1-氮杂环庚烷基;

(13) 全氢异喹啉基;

(14) 十氢喹啉基;

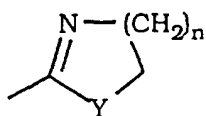
(15) 1,4-二噁烷基;

25

(16) 1,3-二噁烷基;

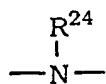
(17) 噻唑烷基和

(18) 环胍(Y 是 NR^{22})或下式的环脒(Y 是 CH_2):



其中 n 是 1 或 2; Y 是

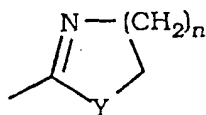
5



和

R^{24} 选自下列基团: H、烷基芳基和芳烷基, 环脒的例子包括下式的基团:

10

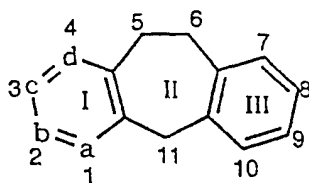


其中 Y 是 $-NR^{24}$ 而 R^{24} 是 H, 及 n 是 1; 环脒的例子包括其中 Y 是 CH_2 和 n 是 1 的化合物。

本文涉及的下列溶剂和试剂用缩写表示为: 乙醇(EtOH); 甲醇
(MeOH); 乙酸(HOAc 或 AcOH); 乙酸乙酯(EtOAc); N,N-二甲基甲酰胺(DMF); 三氟乙酸(TFA); 三氟乙酸酐(TFAA); 1-羟基苯并三唑
(HOBT); 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(DEC); 二异丁
基氢化铝(DIBAL); 4-甲基吗啉(NMM)。

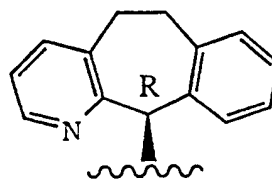
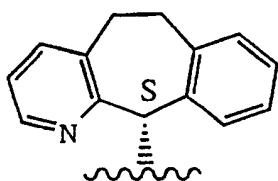
所述取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 的位置根据下面的编码环结构进行参照:

20

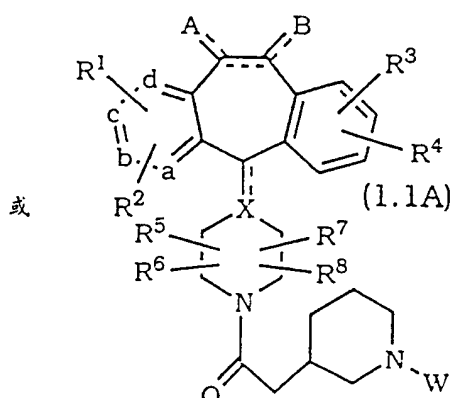
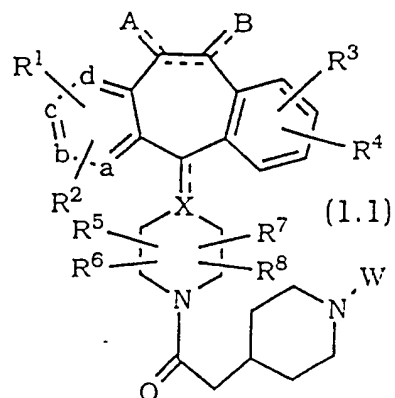


25

本领域的技术人员可以理解在 C-11 键处的 S 和 R 立体化学构型为:

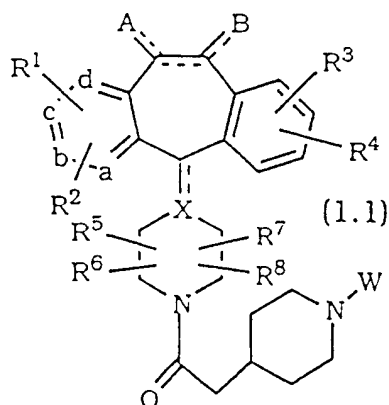


式(1.0)化合物包括其中底部吡啶基为 4-或 3-吡啶基的化合物, 即



式(1.0)化合物包括其中 R^2 和 R^4 为 H, 而 R^1 和 R^3 为卤代(优选独立选自溴或氯)的化合物。例如, R^1 为溴而 R^3 为氯。这些化合物包括其中 R^1 在 3-位而 R^3 在 8-位(如 3-Br 和 8-Cl)的化合物。式(1.0)化合物也包括其中 R^2 是 H, 而 R^1 、 R^3 和 R^4 为卤代(优选独立选自溴或氯)的化合物。

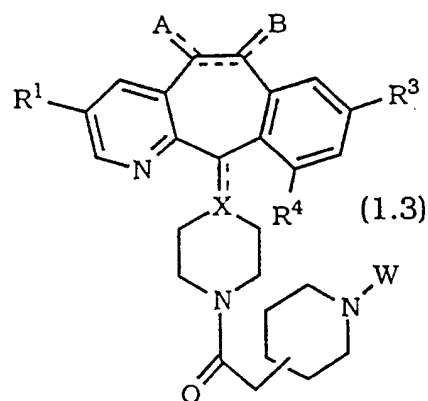
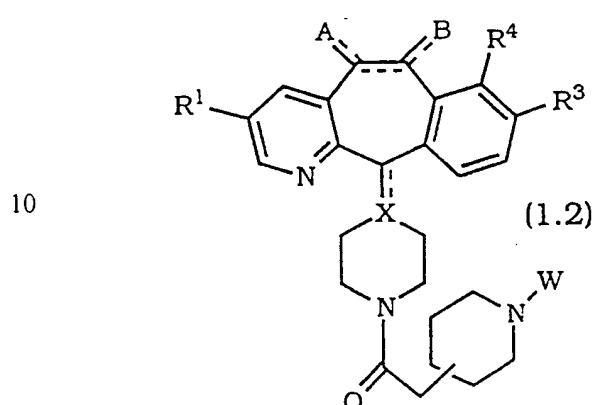
优选式(1.0)化合物由式 1.1 化合物表示:



其中所有的取代基如式 1.0 所定义。

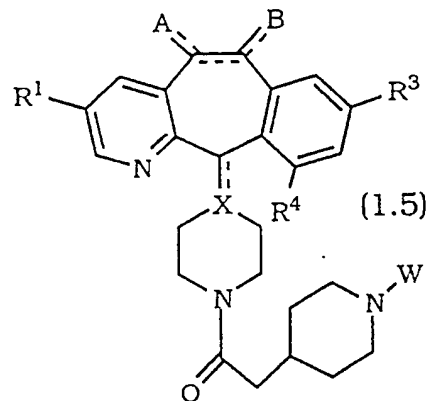
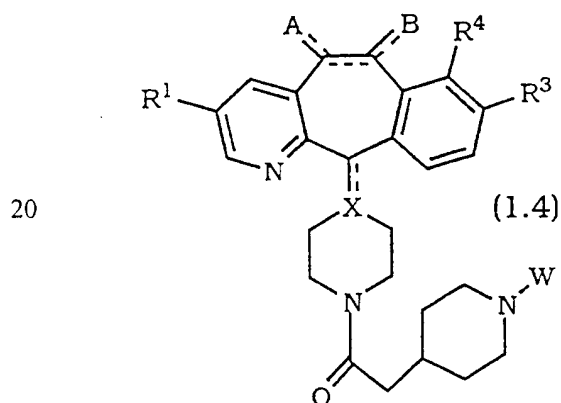
优选 R^2 为 H，而 R^1 、 R^3 和 R^4 为卤代；a 为 N 而 b、c 和 d 为碳；优选 A 和 B 各自代表 H_2 ；优选 C5 和 C6 之间的任选键不存在；X 为 CH；而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为 H。更优选 R^1 、 R^3 和 R^4 独立选自溴或氯。最优选 R^1 为溴，而 R^3 和 R^4 独立选自氯和溴。

更优选式(1.0)化合物由式 1.2 和式 1.3 化合物代表：



15

而最优选式(1.0)化合物由式 1.4 和 1.5 化合物代表：



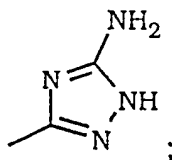
25

其中 R^1 、 R^3 和 R^4 独立选自卤代，优选溴或氯；而 A、B、X 和 W 如式(1.0)所定义。更优选 A 和 B 各自代表 H_2 ；C5 和 C6 之间的任选键不存在；X 为 CH。最优选 R^1 为溴，而 R^3 和 R^4 独立为溴或氯，还更优选 R^3 为氯而 R^4 为溴；A 和 B 各自代表 H_2 ；C5 和 C6 之间的任

选键不存在; X 为 CH; 而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为 H。

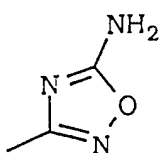
对 W 优选的杂芳基的例子包括: (1) 1-苯基-1H-四唑-5-基; (2) 吡啶基(如 2-或 4-吡啶基); (3) 噻唑基(如 2-噻唑基); (4) 苯并噁唑基(如 2-苯并噁唑基); (5) 嘧啶基(如 2-嘧啶基); (6) 3-氨基-1,2,4-三唑基

5



(7) 5-氨基-1,2,4-噁二唑基

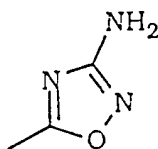
10



; 和

(8) 3-氨基-1,2,4-噁二唑基

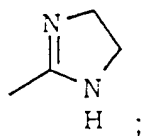
15



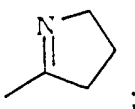
对 W 的杂环烷基的例子一般包括:

(1) 环胍, 如

20



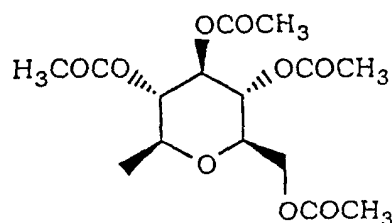
(2) 环脒, 如



25

(3) 5 和 6 元杂环烷基环; 及

(4) 吡喃糖苷基(来自吡喃糖苷), 如 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-β-D-吡喃葡萄糖基, 如

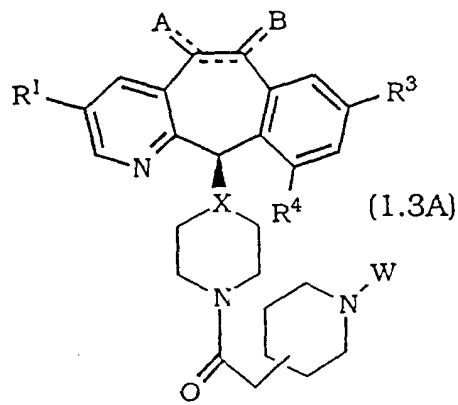
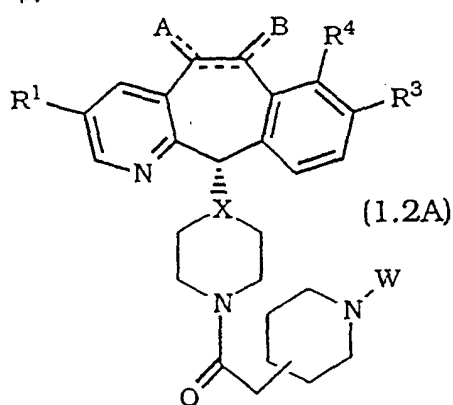


5 优选的杂环烷基包括 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-β-D-吡喃葡萄糖基。

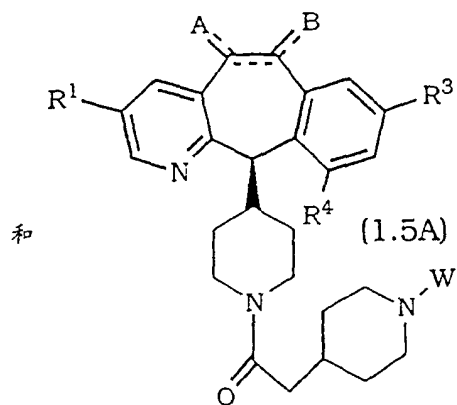
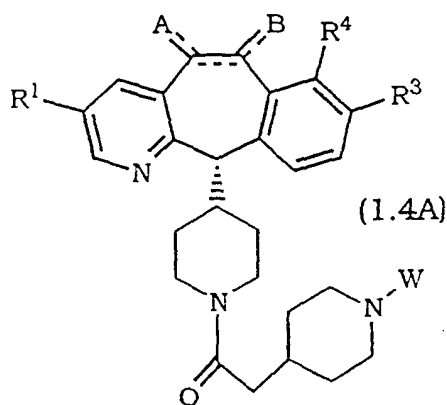
对 W 的环烷基的例子一般包括：环丙烷、环戊烷和环己烷。因此，
W 通常包括环戊烷。

对 W 的芳基的例子通常包括苯基。

10 优选 X 为 CH 或 N，而 R¹、R³ 和 R⁴ 为卤代的式 1.2A 和 1.3A 化合物：



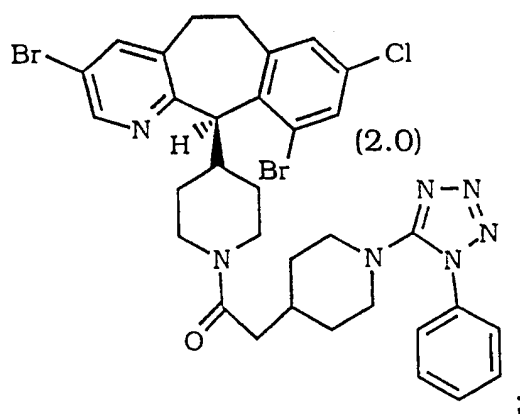
本发明的优选化合物由下式的化合物代表：



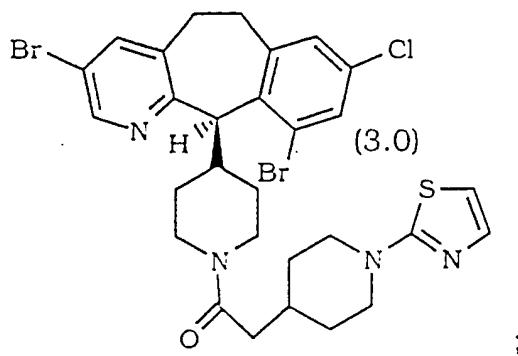
25 其中 R¹、R³ 和 R⁴ 为卤代而其余的取代基如上所定义，更优选式 1.5A 化合物。

其中 W 为杂芳基的代表性式 1.0 化合物包括:

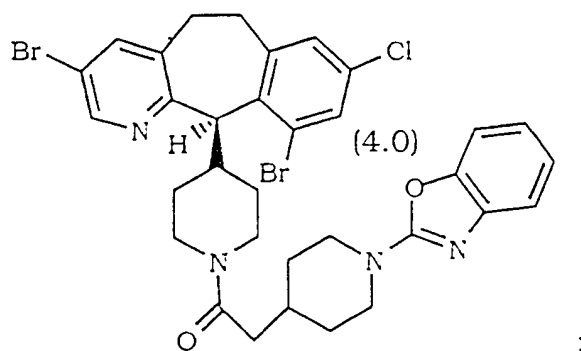
5



10

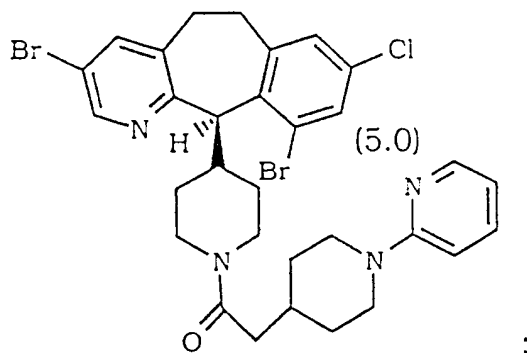


15

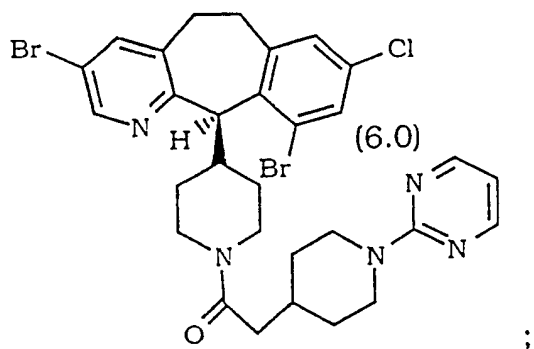


20

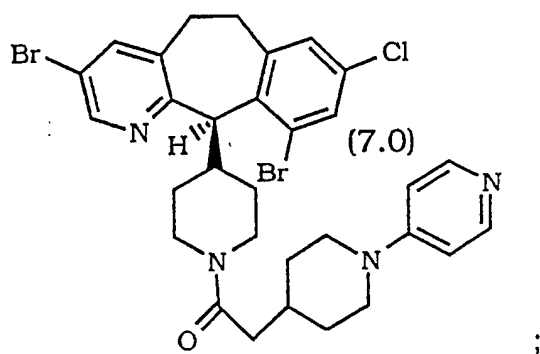
25



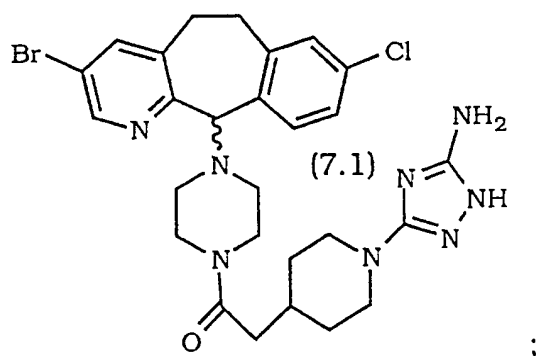
5



10

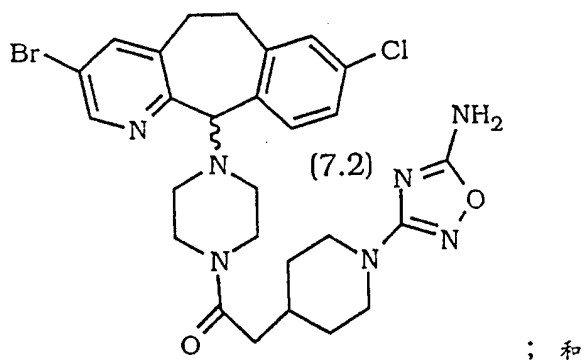


15

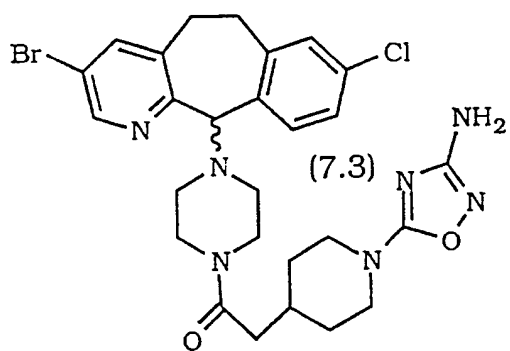


20

25



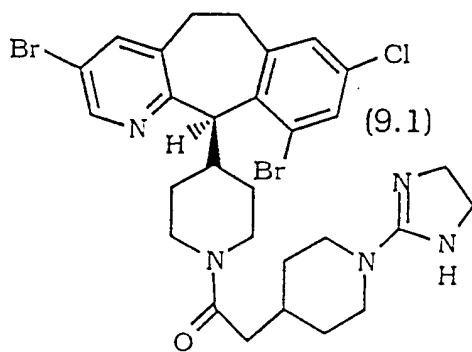
5



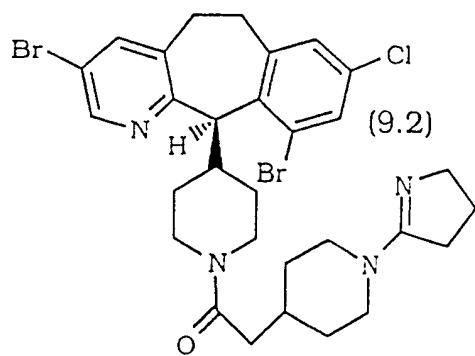
10

其中 W 为杂环烷基的代表性式 1.0 化合物包括:

15

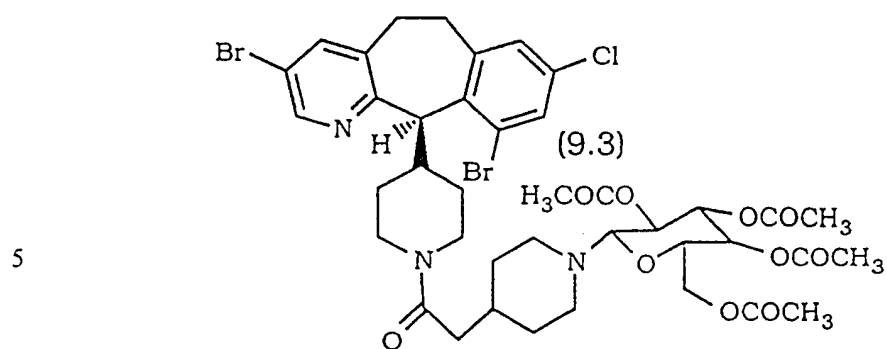


20

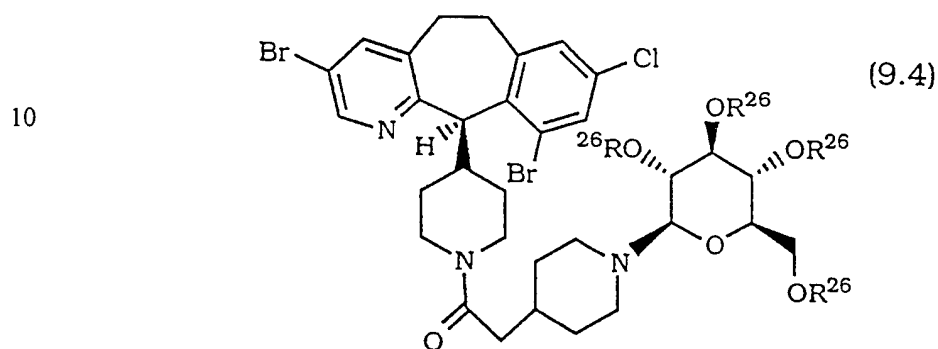


25

和

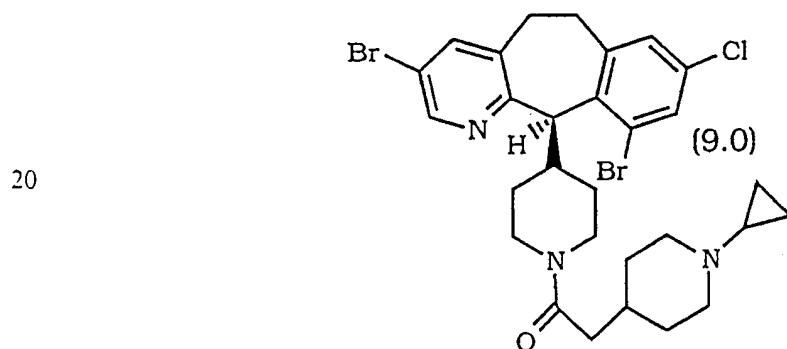


本领域的技术人员可以理解式 9.3 也可以表示为



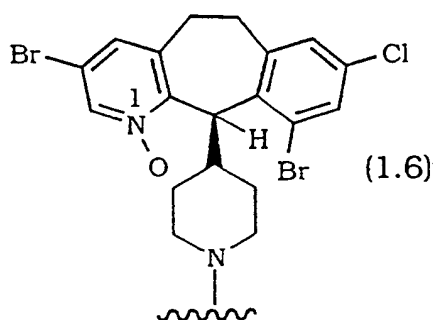
15 其中 R^{26} 表示 $-C(O)CH_3$ 。

其中 W 为环烷基的代表性式 1.0 化合物包括：



25 本发明的化合物也包括 1-N-氧化物-, 即, 例如下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

5



其中  代表所述化合物的剩余部分。

于 25 °C 在甲醇或乙醇中测定所述化合物((+)-或(-)-)的旋光性。

本发明包括无定形态或结晶态的上述化合物。

10 引入环体系的线表明已指定的键可以连接到任何可取代的环碳原子上。

本发明的一些化合物可以以不同的异构体形式(如对映体或非对映体)包括阻转异构体(即其中 7-元环为一固定构象的化合物, 如此则由于 10-位溴取代基的存在使 11-碳原子定位于稠合苯环平面的上方或下方)存在。本发明设想了所有此类纯形式和混合物的异构体, 包括外消旋混合物。也包括烯醇形式。

某些三环化合物, 例如具有羧基或酚羟基的三环化合物应具有酸性。这些化合物可以形成药学上可接受的盐。此类盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、金盐和银盐。也考虑了与药学上可接受的胺如氨、烷基胺、羟基烷基胺、N-甲基葡萄糖胺等形成的盐。

某些碱性的三环化合物也可形成药学上可接受的盐, 如酸加成盐。例如, 吡啶氮原子可与强酸形成盐, 而具有碱性取代基如氨基的化合物也可与弱酸形成盐。用于形成盐的适合酸的例子为盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸和其它本领域熟知的无机酸和羧酸。通过常规的方法使游离碱的形式与足量的所需酸接触产生盐来制备所述盐。通过用适当的碱的稀释水溶液, 如稀的氢氧化钠、碳酸钾、氨和碳酸氢钠水溶液处理所述盐可以再生成所述游离碱形式。这些游离

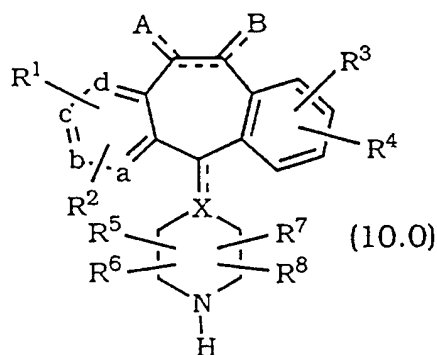
碱的形式在某些物理性质, 如在极性溶剂中的溶解度方面与它们各自的盐形式不同, 但对本发明的目的而言, 所述酸和碱的盐与它们各自的游离碱形式却是等同的。

欲成为药学上可接受的盐的所有这些酸和碱的盐都在本发明范围内, 且对本发明的目的而言, 认为所有的酸和碱的盐与相应化合物的游离形式是等同的。

根据 WO95/10516(1995 年 4 月 20 日公开)、申请系列 08/410187 号(1995 年 3 月 24 日递交)、申请系列 08/577951 号(1995 年 12 月 22 日递交)(现已放弃)、申请系列 08/615760 号(1996 年 3 月 13 日递交)(现已放弃)、WO97/23478(1997 年 7 月 3 日公开)(该专利公开申请系列 08/577951 和 08/615760 号的主体)、申请系列 08/713323 号(1996 年 9 月 13 日递交)(每件专利所公开的内容结合在此作为参考)中所述方法, 以及根据以下描述的方法可以制备本发明化合物。

本发明化合物可以通过下列反应制备即: 使下式化合物

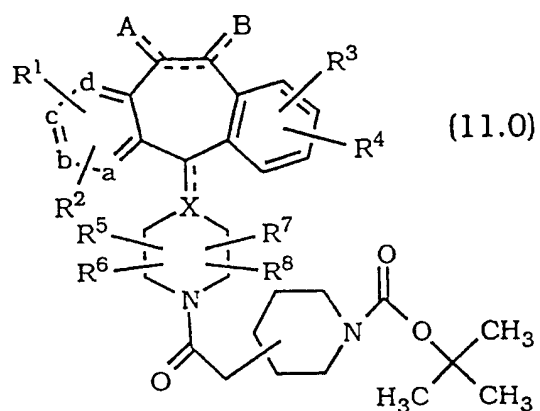
15



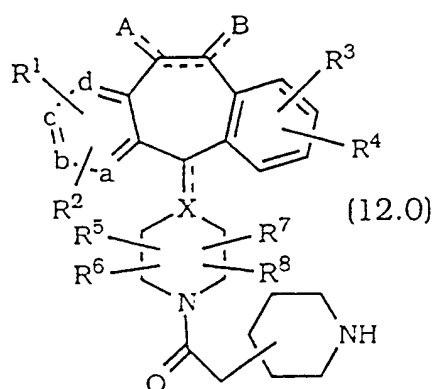
20

其中所有的取代基如式 1.0 中所定义, 在 DMF 中与适宜的保护的哌啶基乙酸(如 1-N-叔-丁氧基-羧基哌啶基乙酸)和 DEC/HOBT/NMM 于 25 °C 反应约 18 小时产生下式化合物:

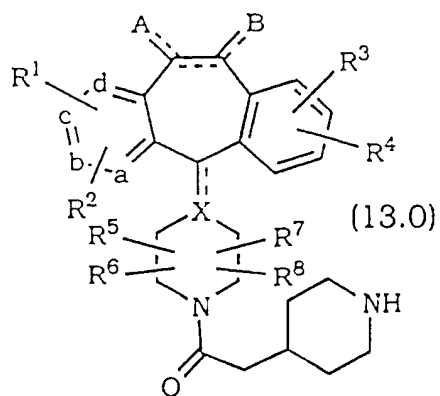
25



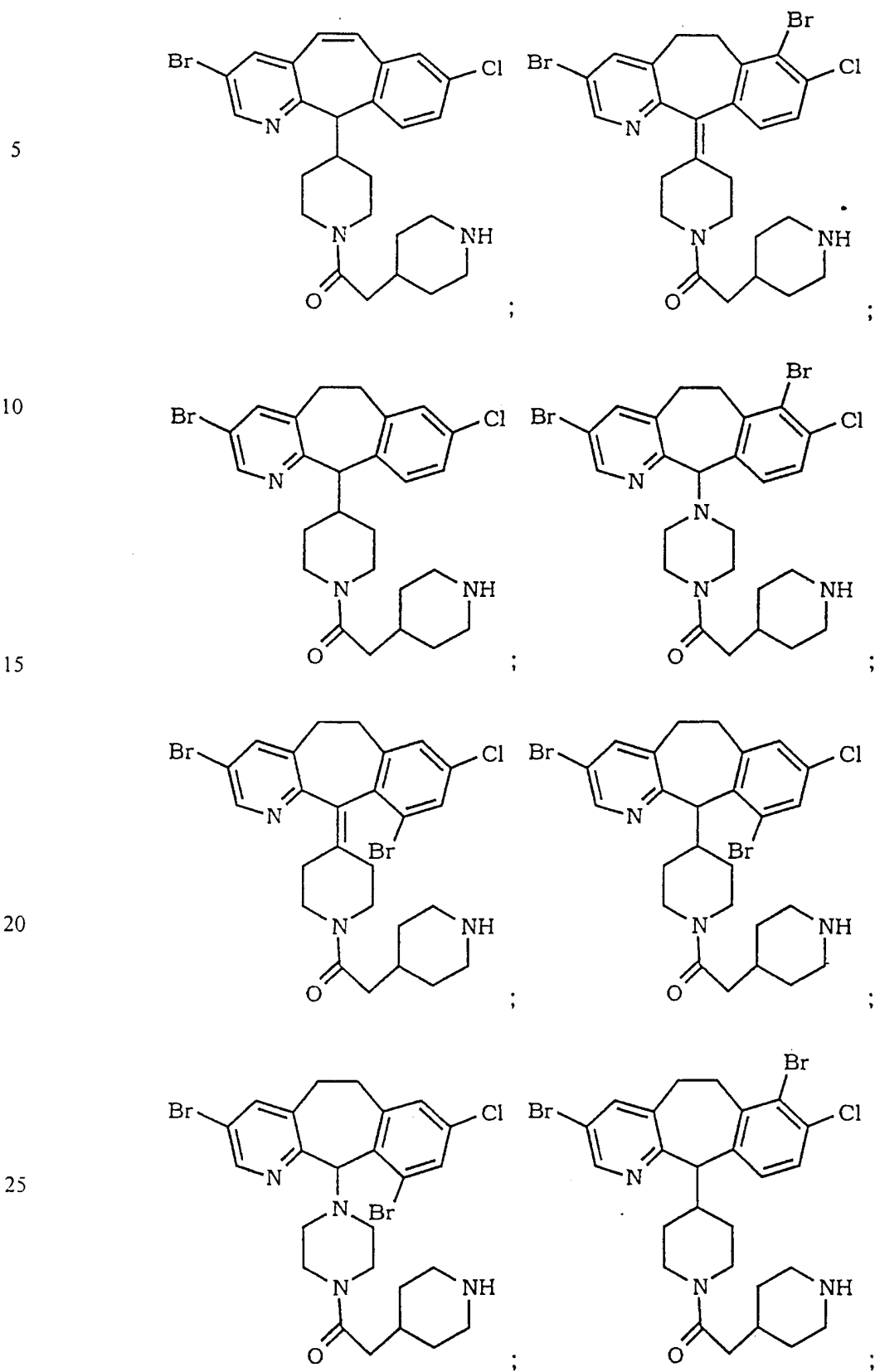
10 然后在二噁烷和甲醇中，使式 11.0 化合物与 TFA 或 10%硫酸反应，
接着与氢氧化钠反应产生式 12.0 化合物：

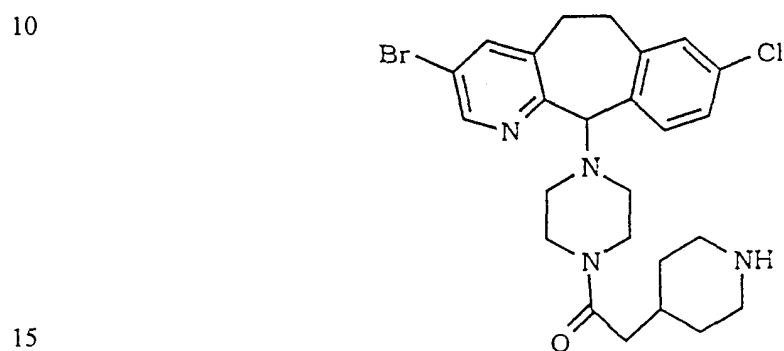
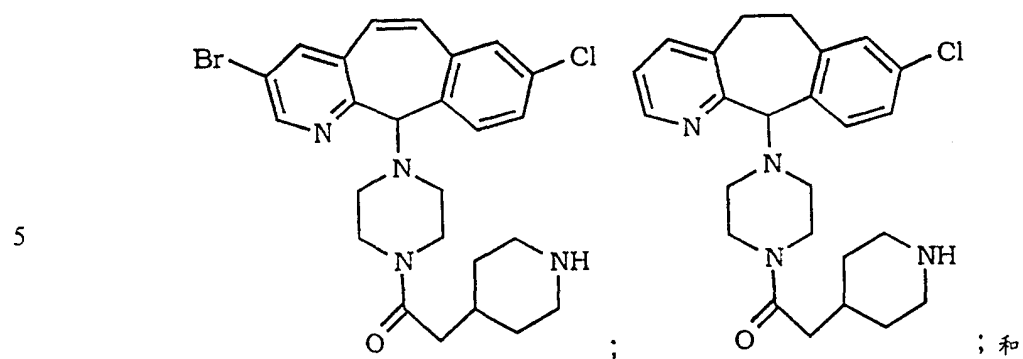


20 例如，可以通过使式 10.0 化合物与如上所述的 1-N-叔-丁氧基-羰基哌啶基-4-乙酸反应来制备下式化合物：



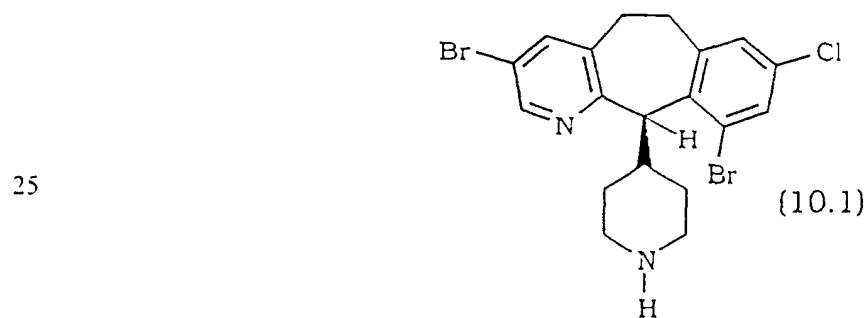
例如, 式 13.0 化合物包括:



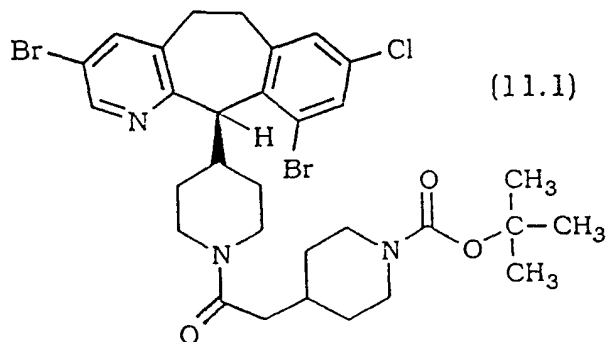


20 这些化合物的制备在以下的制备性实施例 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 和 13 中分别予以描述。

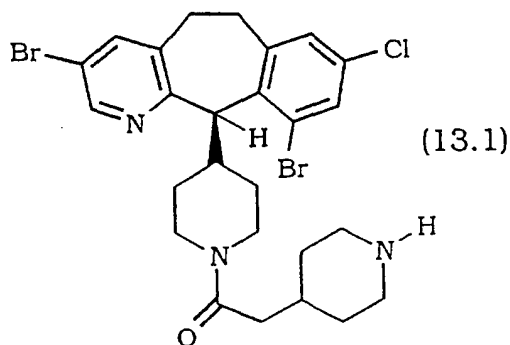
本发明化合物可以通过下列反应制备即：使下式化合物



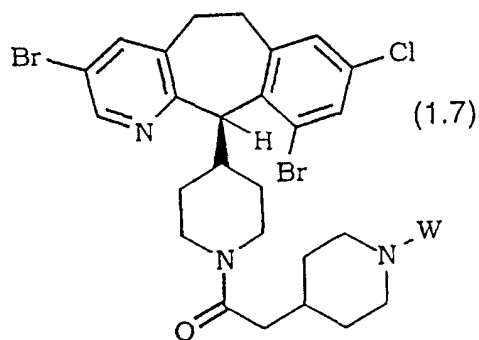
在 DMF 中与适当的保护的哌啶基乙酸(如 1-N-叔-丁氧基-羧基哌啶基乙酸)和 DEC/HOBT/NMM 于约 25 °C 反应约 18 小时产生下式化合物:



10 然后在二噁烷和甲醇中, 使式 11.1 化合物与 TFA 或 10%硫酸反应, 接着与氢氧化钠反应产生式 13.1 化合物:



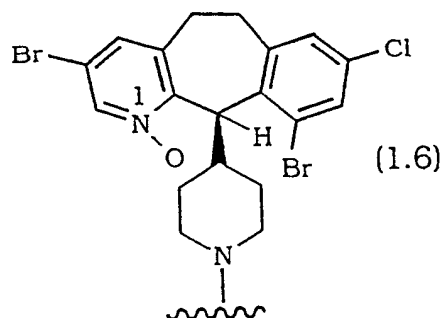
20 在偶合剂如在二甲基甲酰胺中的 DEC 和 HOBT 存在下, 使式 13.1 化合物与适当的羧酸反应可以制备由式 1.7 代表的本发明的酰胺化合物:



或者，式 13.1 化合物可以在如吡啶的溶剂中与酰氯或酸酐反应。

具有 1-N-O 基团的化合物：

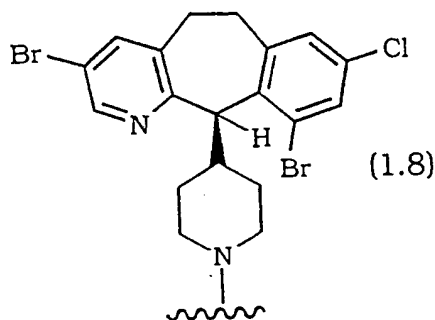
5



10

可通过用间-氯代过苯甲酸氧化下式的相应吡啶基化合物来制备

15



20

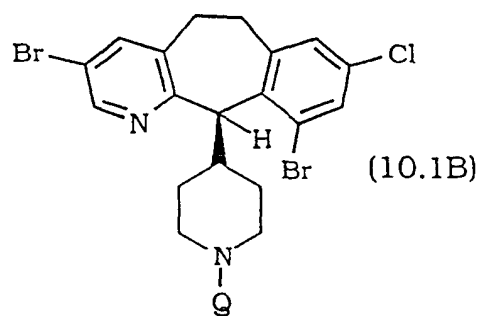
该反应在适合的有机溶剂如二氯甲烷(通常为无水的)中，在适宜的温度下进行以产生在所述三环体系的环 I 的 1 位具有 N-O 取代基的本发明化合物。

25

一般来说，在加入间-氯代过苯甲酸之前，先将原料三环反应物的有机溶剂溶液冷却至 0 °C。然后使该反应物在反应期间温热至室温，通过标准的分离方法可以回收所需产物。例如，反应混合物可以用适合的碱的水溶液如饱和碳酸氢钠水溶液或氢氧化钠(如 1N 氢氧化钠)洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。真空浓缩含有产物的溶液。通过标准方法如硅胶层析(如快速柱层析)可以纯化产物。

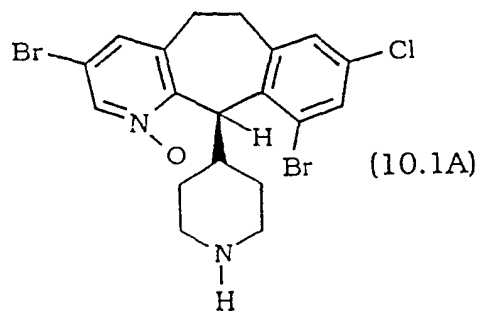
或者，通过用间-氯代过苯甲酸和

5



其中 Q 为保护基团，例如 BOC，进行以上的氧化过程，可以由以下中间体：

10

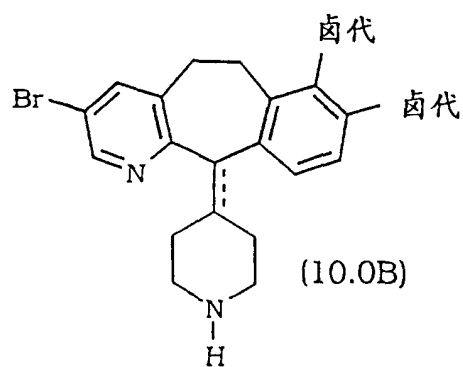
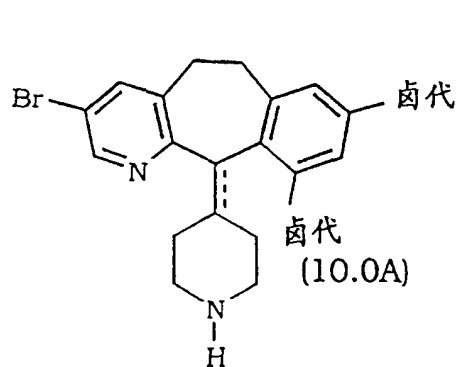


15

20 制备 N-O 化合物。氧化后，通过本领域熟知的技术除去保护基团。然后使 N-O 中间体进一步反应产生本发明化合物。

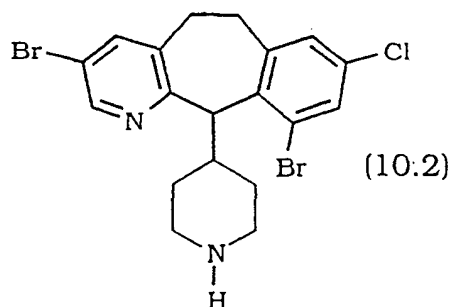
式 10.0 化合物包括下式的化合物：

25



例如, 下式的化合物

5

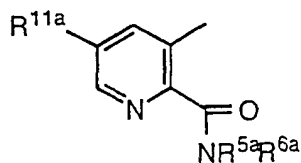


10

通过本领域熟知的方法, 例如 WO 95/10516、U.S. 5151423 公开的方法和以下叙述的那些方法可以制备式 10.0A 或 10.0B 化合物。以上中间体化合物也可以通过包含下列步骤的方法制备:

(a) 在强碱存在下使下式的酰胺:

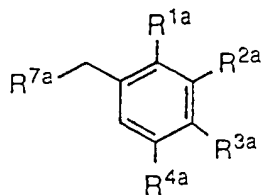
15



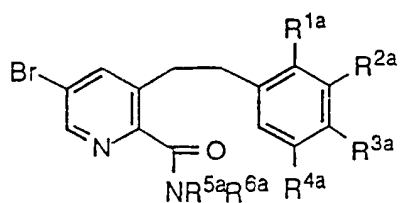
20

其中 R^{11a} 为溴, R^{5a} 为氢及 R^{6a} 为 C_1 - C_6 烷基、芳基或杂芳基; R^{5a} 为 C_1 - C_6 烷基、芳基或杂芳基及 R^{6a} 为氢; R^{5a} 和 R^{6a} 独立选自 C_1 - C_6 烷基和芳基; 或 R^{5a} 和 R^{6a} 与它们所连接的氮原子一起形成含有 4-6 个碳原子或含有 3-5 个碳原子及一个选自 -O- 和 -NR^{9a}- 的杂部分的环, 其中 R^{9a} 为氢、 C_1 - C_6 烷基或苯基, 与下式的化合物反应:

25



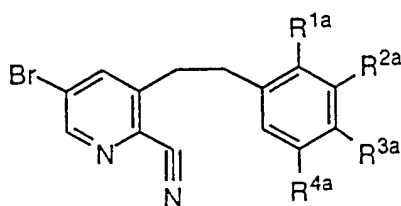
其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 独立选自氢和卤代而 R^{7a} 为氯或溴, 得到下式化合物:



;

5 (b) 使步骤(a)的化合物与

(i) POCl_3 反应获得下式的氰基化合物

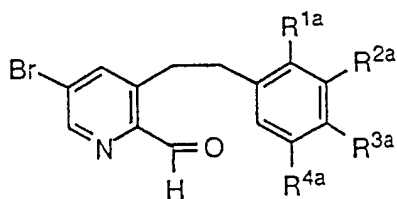


10

;

或与

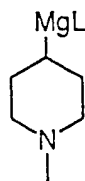
(ii) DIBALH 反应获得下式的醛化合物:



15

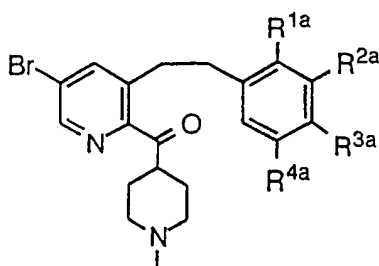
;

(c) 使该氰基化合物或该醛与下式的哌啶衍生物反应



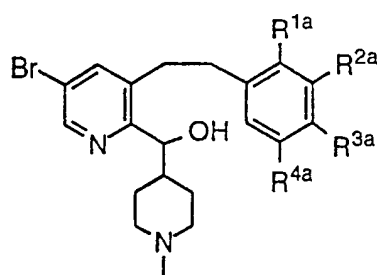
20

其中 L 为选自氯和溴的离去基团, 分别获得下式的酮或醇:



25

或

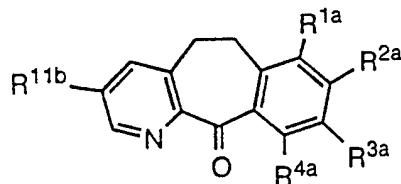


;

(d) (i) 用 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 使该酮环化获得式 10.0A 或 10.0B 化合物, 其中虚线代表双键; 或

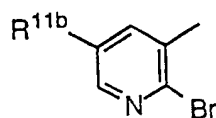
(d) (ii) 用多磷酸使该醇环化获得中间体化合物, 其中虚线代表单键。

WO 95/10516、U.S. 5151423 公开和以下叙述了使用三环酮中间体制备所述中间体化合物的方法。下式的这些中间体

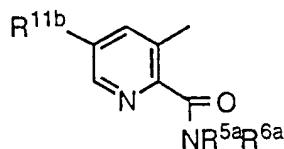


其中 R^{11b} 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 独立选自氢和卤代, 可通过以下步骤制备, 包括:

(a) 使下式的化合物

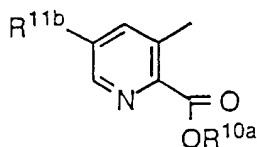


(i) 在钯催化剂和一氧化碳存在下, 与式 $\text{NHR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 的胺(其中 R^{5a} 和 R^{6a} 如上述过程所定义)反应得到下式的酰胺:



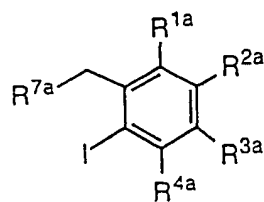
; 或

(ii) 在钯催化剂和一氧化碳存在下, 与式 R^{10a}OH 的醇(其中 R^{10a} 为 C_1 - C_6 低级烷基或 C_3 - C_6 环烷基)反应得到下式的酯:



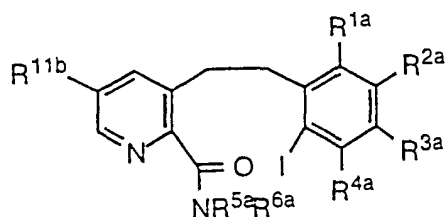
随后使该酯与式 $\text{NHR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 的胺反应得到所述酰胺;

(b) 在强碱存在下使所述酰胺与下式的碘取代的苄基化合物反应:



5

其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 和 R^{7a} 如上所定义, 获得下式化合物



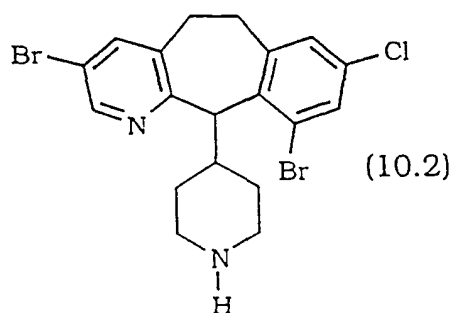
10

; 和

(c) 用式 $R^{8a}MgL$ 试剂(其中 R^{8a} 为 C_1 - C_8 烷基、芳基或杂芳基而 L 为溴或氯)使步骤(b)的化合物环合, 前提是在环合前, 其中 R^{5a} 或 R^{6a} 为氢的化合物与适宜的 N-保护基反应。

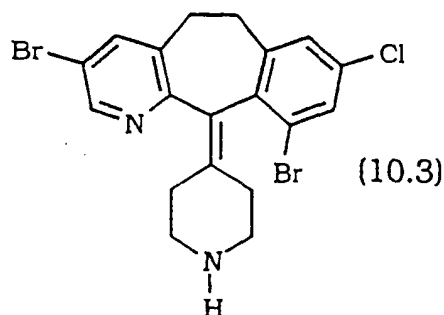
式 10.2 化合物的(+)-异构体

15



20

可采用包括酶催化的酯基转移的方法高对映体选择性地制备。优选使式 10.3 的外消旋化合物:



25

与酶如 Toyobo LIP-300 和酰化剂如异丁酸三氟乙酯反应; 然后通过本领域熟知的技术分离生成的(+)-酰胺与(-)-对映体的胺, 接着, 例如通过与酸如硫酸一起回流水解所述(+)-酰胺, 再通过本领域熟知的技术用 DIBAL 还原生成的化合物获得相应的旋光性富集的式 10.2(+)-异构体。或者, 首先将式 10.3 的外消旋化合物还原为相应的式 10.2 的外消旋化合物, 然后用酶(Toyobo LIP-300)和如上所述的酰化剂处理得到(+)-酰胺, 该酰胺经水解后得到旋光性富集的(+)-异构体。

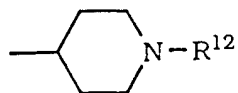
本领域技术人员将能理解, 通过上述的酶方法可以制备具有其它的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 取代基的式 1.0 化合物。

为制备式 1.0 的化合物, 使式 12.0 或 13.0 化合物与适当的卤代杂芳基、杂环烷基或环烷基在含有适当碱的适当的有机溶剂中反应以加入适当的 W 基团。这些缩合反应根据本领域熟知的方法进行。

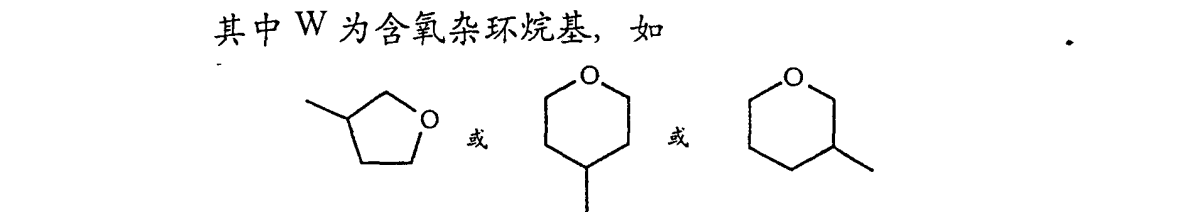
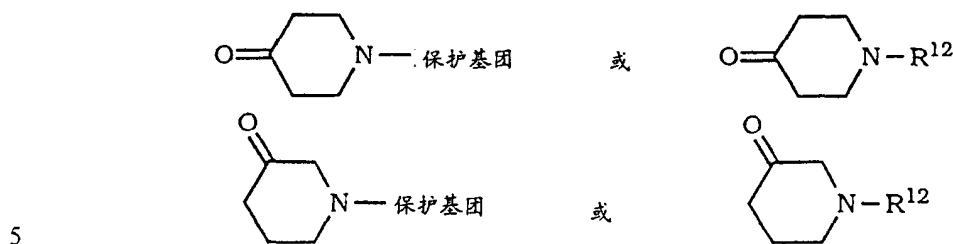
例如, 在含有适当碱(如碳酸氢钠)的适当的有机溶剂(如二甲基甲酰胺)中, 使式 12.0 或 13.0 化合物与适当的卤代杂芳基(如 Br-杂芳基或 Cl-杂芳基)反应以产生其中 W 为杂芳基的式 1.0 化合物。

例如, 也可以使式 12.0 或 13.0 化合物与适当的卤代杂环烷基或卤代环烷基(如 Br-杂环烷基或 Br-环烷基)在含有适当碱(如氢化钠)的适当的有机溶剂(如二甲基甲酰胺)中反应以产生其中 W 为杂环烷基的式 1.0 化合物。

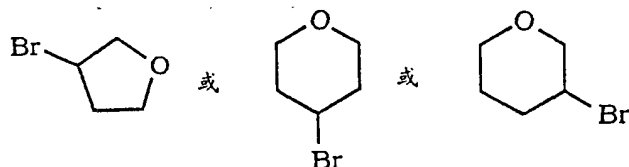
通过本领域熟知的方法可以制备其中 W 为下式基团的式 1.0 化合物:



例如, 用 $TiCl_4$ 可使式 12.0 或 13.0 化合物与适当保护的(当 R^{12} 为 H 时)或取代的 3-或 4-哌啶酮(即下式的哌啶酮)缩合, 和用 $NaCNBH_4$ 还原所述中间体:

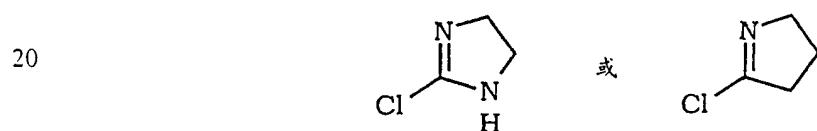


的式 1.0 化合物可以通过本领域熟知的方法, 用卤代杂环烷基, 如:



15 在适当的碱(如氢化钠)存在下和适当的溶剂(如 THF)中使式 12.0 或 13.0 化合物烷基化来制备。

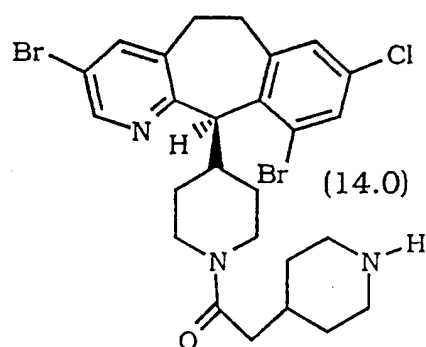
另外, 例如在含有适当的碱(如碳酸钠)的适当的溶剂(如 DMF)中, 使式 12.0 或 13.0 化合物与适宜的卤代-环脲或卤代-环脘反应产生其中 W 为环脲或环脘的化合物。例如, 使具有下式基团



25 的式 14.0 化合物(见下文)[根据 “The Chemistry of The Carbon-Nitrogen Double Bond” (Saul Patai, Ed., 第 13 章, 597-662 页, John Wiley & Sons (1970)中所述制备]在 DMF 中与碳酸钠反应分别产生式 9.1 或 9.2 化合物。

例如, 使下式化合物:

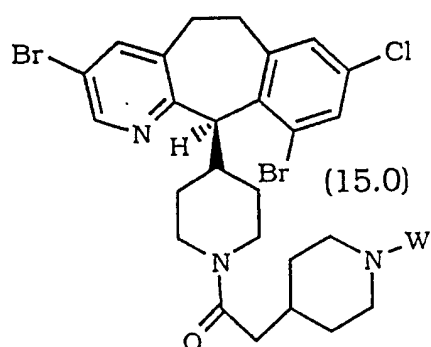
5



10

与上述的卤代杂芳基、杂环烷基或环烷基反应产生下式的化合物:

15

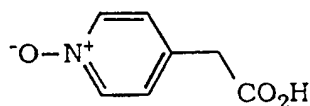


其中 W 如式 1.0 所定义。

用下面的实施例来示范说明本发明化合物, 这些不应构成对本公开范围的限制。

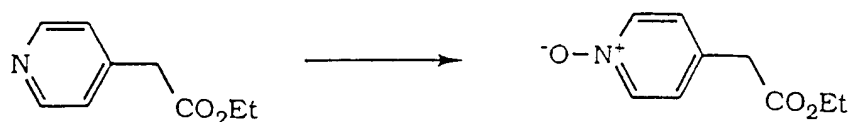
制备实施例 1

20



步骤 A.:

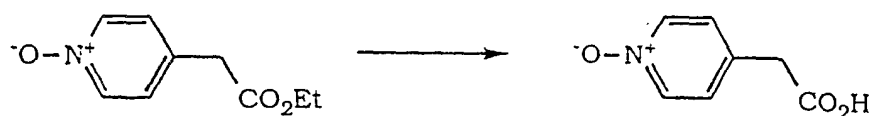
25



于-20℃将10g(60.5mmol)4-吡啶基乙酸乙酯与120ml二氯甲烷混合, 加入10.45g(60.5mmol)MCPBA并于-20℃搅拌1小时, 再于25℃搅拌67小时。加入另外的3.48g(20.2mmol)MCPBA并于25℃搅拌

24 小时。用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠(水溶液)然后用水洗涤。经硫酸镁干燥, 真空浓缩至残留物, 经层析(硅胶, 2%-5.5%(10%氢氧化铵在甲醇中)/二氯甲烷洗脱)得到 8.12g 产物化合物。质谱: $MH^+ = 182.15$

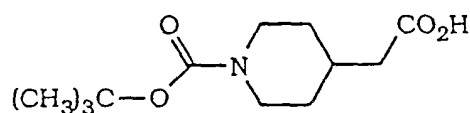
5 步骤 B



10 将 3.5g(19.3mmol)步骤 A 的产物、17.5ml 乙醇和 96.6ml 10 % 氢氧化钠(水溶液)混合, 于 67 °C 加热该混合物 2 小时。加入 2N 盐酸(水溶液)调至 pH = 2.37, 真空浓缩至残留物。加入 200ml 干燥乙醇, 通过 celite® 过滤并用干燥乙醇(2 × 50ml)洗涤滤饼。真空浓缩合并的滤液产生 2.43g 目的化合物。

制备实施例 2

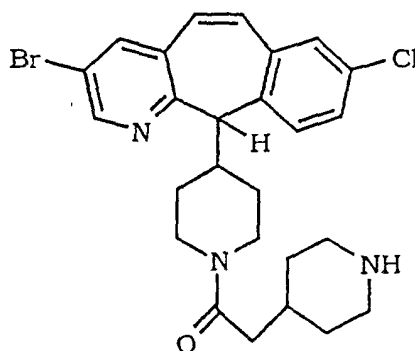
15



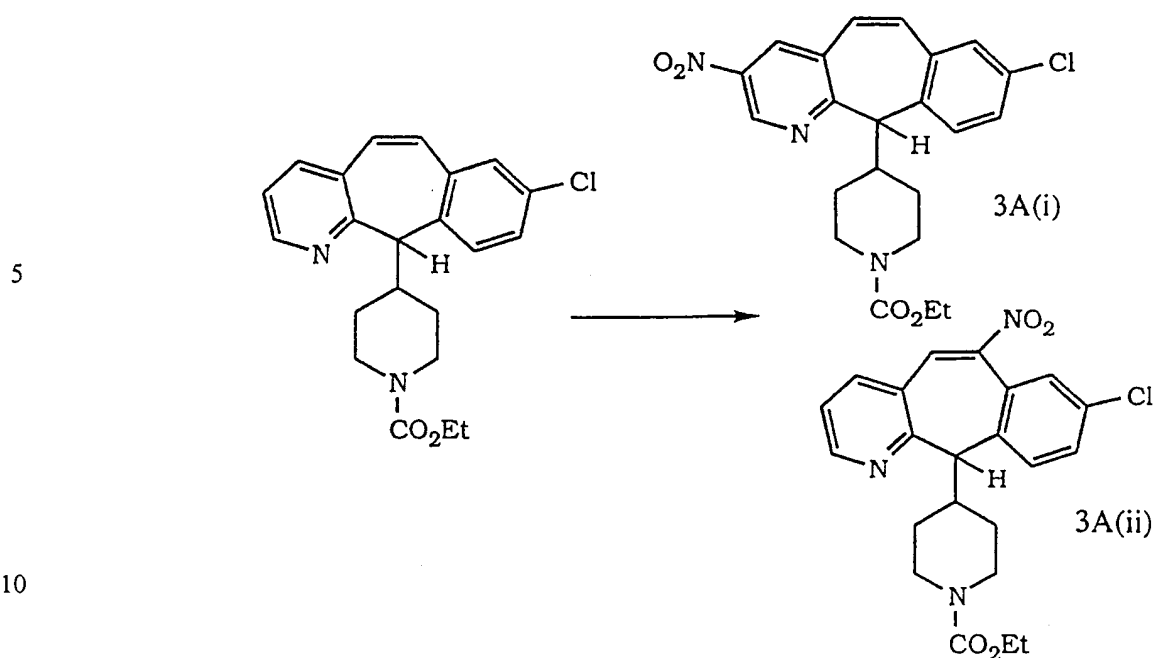
通过 PCT 国际公开号 WO95/10516 中所述方法制备该目的化合物。

20 制备实施例 3

25



步骤 A:

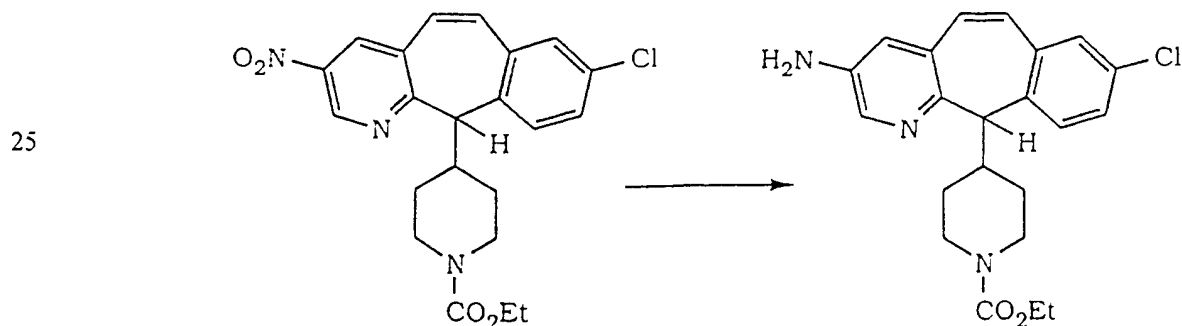


将 14.95g(39mmol)8-氯代-11-(1-乙氧基-羰基-4-哌啶基)-11H-苯并[5,6]芳庚并[1,2-b]吡啶与 150ml 二氯甲烷混合, 然后加入 13.07g (42.9mmol)的(nBu)₄NNO₃并冷却该混合物至 0℃。用 1.5 小时缓慢加入(滴加)在 20ml 二氯甲烷中的 6.09ml(42.9mmol)TFAA 溶液。使该混合物保持于 0℃过夜, 然后用饱和碳酸氢钠(水溶液)、水和盐水连续洗涤。用硫酸钠干燥有机溶液, 真空浓缩至残留物并层析该残留物(硅胶, EtOAc/己烷梯度)分别得到 4.32g 和 1.90g 的两种产物化合物 3A(i) 和 3A(ii)。

20 3A(i)化合物质谱: $MH^+ = 428.2$;

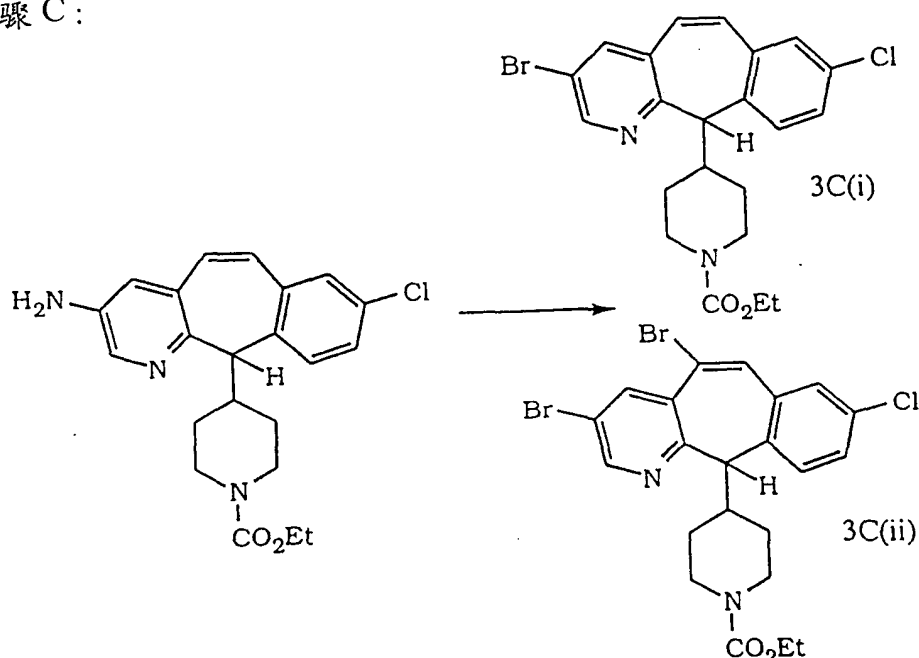
3A(ii)化合物质谱: $MH^+ = 428.3$;

步骤 B:



将得自步骤 A 的 22.0g(51.4mmol)产物 3A(i)、150ml 85%乙醇(水溶液)、25.85g(0.463mole)铁粉和 2.42g(21.8mmol)氯化钙混合,加热至回流过夜。加入 12.4g(0.222mole)铁粉和 1.2g(10.8mmol)氯化钙并于回流下加热 2 小时。加入另外的 12.4g(0.222mole)铁粉和 1.2g(10.8mmol)氯化钙并于回流下再加热 2 小时。通过 celite[®]过滤热的混合物,用 50ml 热乙醇洗涤该 celite[®],真空浓缩滤液至残留物。加入 100ml 无水乙醇,浓缩至残留物并层析该残留物(硅胶,甲醇/二氯甲烷梯度)得到 16.47g 的产物化合物。

步骤 C:

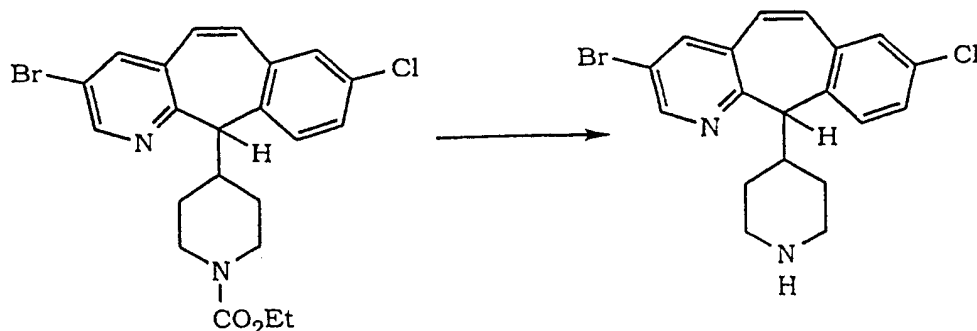


将 16.47g(41.4mmol)得自步骤 B 的产物与 150ml 48% HBr(水溶液)混合并冷却至 -3 °C。缓慢加入(滴加)18ml 溴,然后缓慢加入(滴加)在 85ml 水中的 8.55g(0.124mole)亚硝酸钠。于 -3 °C 至 0 °C 搅拌 45 分钟,然后通过加入 50%氢氧化钠(水溶液)调至 pH = 10。用乙酸乙酯提取,用盐水洗涤提取物并用硫酸钠干燥提取物。浓缩至残留物并层析该残留物(硅胶,乙酸乙酯/己烷梯度)分别得到 10.6g 和 3.28g 的两种产物化合物 3C(i)和 3C(ii)。

3C(i)化合物质谱: $MH^+ = 461.2$;

3C(ii)化合物质谱: $MH^+ = 539$;

步骤 D:

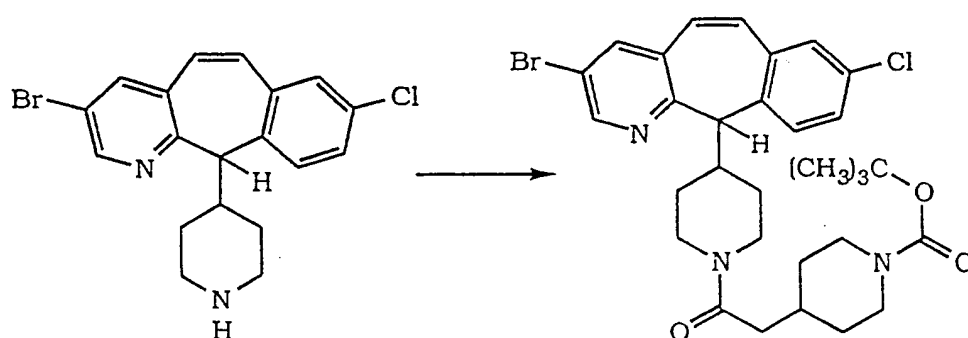


通过溶解于浓盐酸中并加热至约 100 °C 16 小时使步骤 C 的产物 3C(i)水解。冷却该混合物，用 1M 氢氧化钠(水溶液)中和。用二氯甲烷提取，硫酸镁干燥提取物，过滤和真空浓缩至目的化合物。

10

质谱: $MH^+ = 466.9$.

步骤 E



将得自步骤 D 的 1.160g(2.98mmol)目的化合物溶解于 20mlDMF 中，于室温下搅拌，加入 0.3914g(3.87mmol)4-甲基-吗啉、0.7418g (3.87mmol)DEC、0.5229g(3.87mmol)HOBT 及 0.8795g(3.87mmol)1-N-t-丁氧基羰基-哌啶基-4-乙酸。于室温下搅拌该混合物 2 天，然后真空浓缩至残留物并使该残留物在二氯甲烷和水之间分配。用饱和碳酸氢钠(水溶液)、10%磷酸二氢钠水溶液和盐水连续洗涤有机相。经硫酸镁干燥有机相，过滤并真空浓缩至残留物。层析该残留物(硅胶，2% 甲醇/二氯甲烷 + 氨)得到 1.72g 产物。m.p. = 94.0-94.5 °C，质谱: $MH^+ = 616.3$,

20

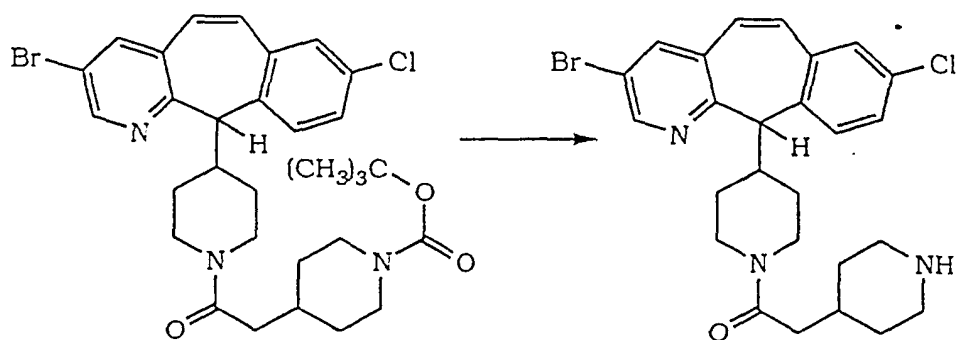
25

元素分析: 计算值 - C, 60.54; H, 6.06; N, 6.83
 实测值 - C, 59.93; H, 6.62; N, 7.45。

步骤 F:

5

10



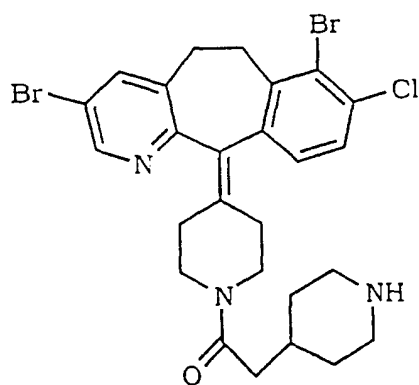
15

将得自步骤 E 的 1.67g(2.7mmol)产物与 20ml 二氯甲烷混合, 于 0 °C 搅拌, 加入 20ml TFA, 搅拌该混合物 2 小时, 然后用 1N 氢氧化钠 (水溶液) 碱化该混合物。用二氯甲烷提取, 经硫酸镁干燥有机相, 过滤并真空浓缩得到 1.16g 产物。m.p. = 140.2-140.8 °C, 质谱: MH^+ = 516.2。

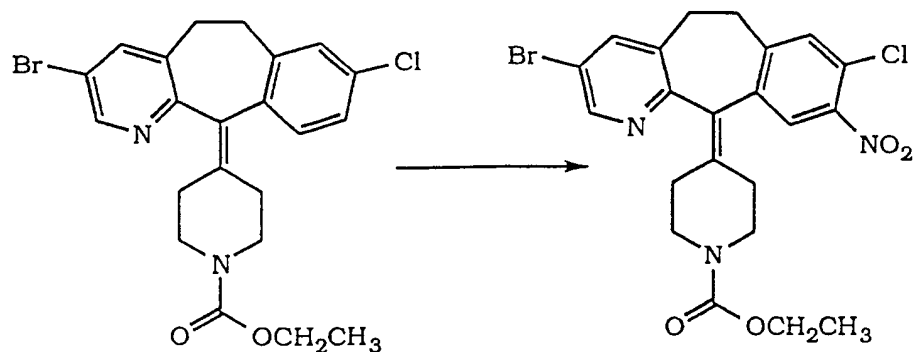
20

制备实施例 4

25



步骤 A:



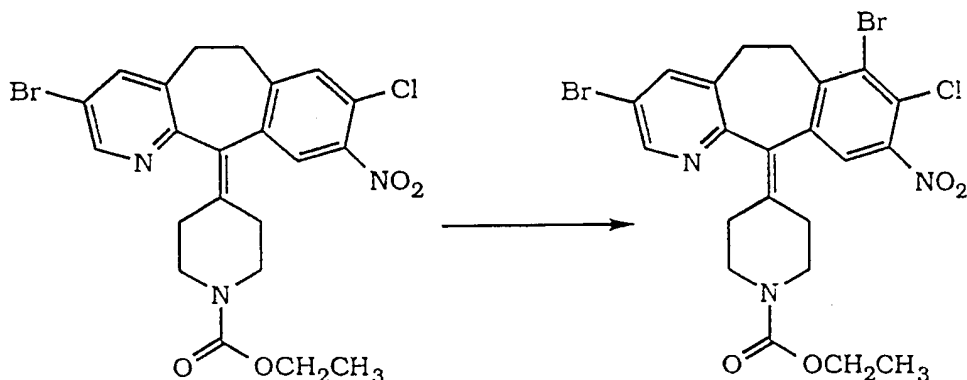
5

于-5℃, 将 25.86g(55.9mmol)的 4-(8-氯代-3-溴代-5,6-二氢-11H-
 10 苯并[5,6]芳庚并[1,2-b]吡啶-11-亚基-1-哌啶-1-甲酸乙酯与 250ml 浓硫酸混合, 然后加入 4.8g (56.4mmol)的硝酸钠并搅拌 2 小时。将该混合物倾入 600g 冰中, 用浓氢氧化铵(水溶液)碱化。过滤该混合物, 用 300ml 水洗涤, 然后用 500ml 二氯甲烷提取。用 200ml 水洗涤提取物, 用硫酸镁干燥, 然后过滤并真空浓缩至残留物。使该残留物经层析(硅胶, 10% EtOAc/二氯甲烷)得到 24.4g(产率 86%)的产物。m.p. =
 15 165-167℃, 质谱: $MH^+ = 506(Cl)$,

元素分析: 计算值 - C, 52.13; H, 4.17; N, 8.29

实测值 - C, 52.18; H, 4.51; N, 8.16。

步骤 B:



20

25

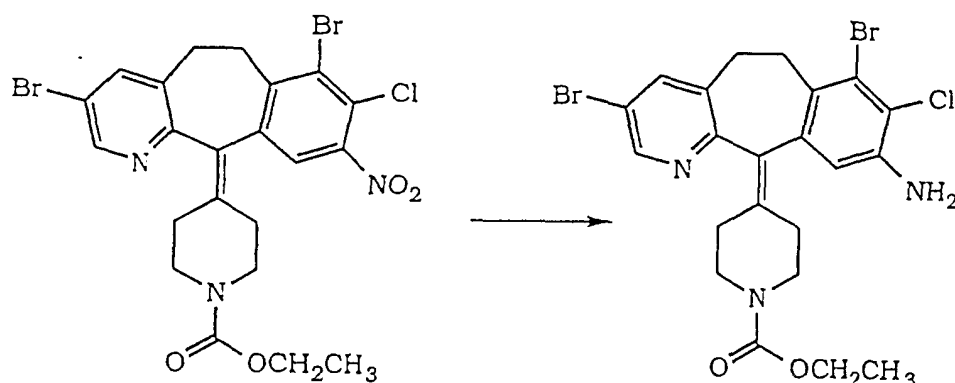
于 20℃, 将 20g(40.5mmol)步骤 A 的产物与 200ml 浓硫酸混合,

然后冷却该混合物至 0 °C。将 7.12g (24.89mmol) 的 1,3-二溴代-5,5-二甲基-海因加入该混合物中并于 20 °C 搅拌 3 小时。冷却至 0 °C，加入另外的 1.0g (3.5mmol) 二溴代海因并于 20 °C 搅拌 2 小时。将该混合物倾入 400g 冰中，于 0 °C 用浓氢氧化铵(水溶液)碱化，过滤收集生成的固体。用 300ml 水洗涤该固体，制成在 200ml 丙酮中的淤浆，过滤提供 19.79g (产率 85.6%) 的产物。m.p. = 236-237 °C，质谱：MH⁺ = 584(Cl)，

元素分析： 计算值 - C, 45.11; H, 3.44; N, 7.17

实测值 - C, 44.95; H, 3.57; N, 7.16。

步骤 C:



于 50 °C，将 25g (447mmol) 铁屑、10g (90mmol) 氯化钙和在 700ml 的 90:10 EtOH/水中的步骤 B 的 20g (34.19mmol) 产物的悬浮液混合。

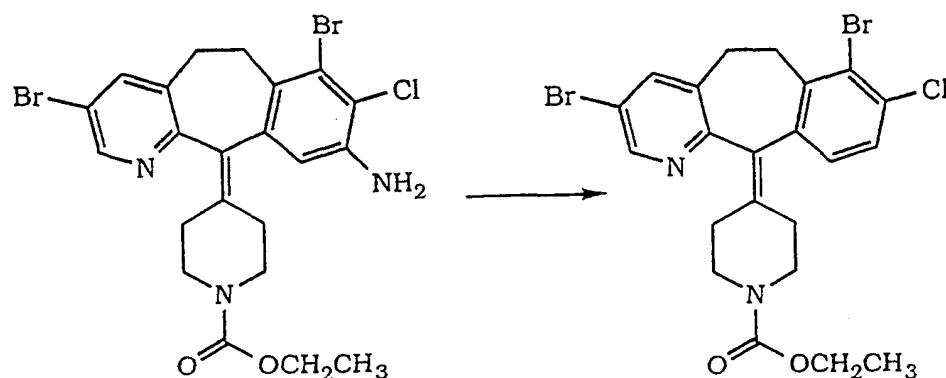
于回流下加热该混合物过夜，通过 celite[®] 过滤，用 2 × 200ml 热乙醇洗涤滤饼。合并滤液和洗液，真空浓缩至残留物。用 600ml 二氯甲烷提取残留物，用 300ml 水洗涤，硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩至残留物，然后层析(硅胶，30% 乙酸乙酯/二氯甲烷)得到 11.4g (产率 60%) 的产物。m.p. = 211-212 °C，

质谱：MH⁺ = 554(Cl)，

元素分析： 计算值 - C, 47.55; H, 3.99; N, 7.56

实测值 - C, 47.45; H, 4.31; N, 7.49。

步骤 D:



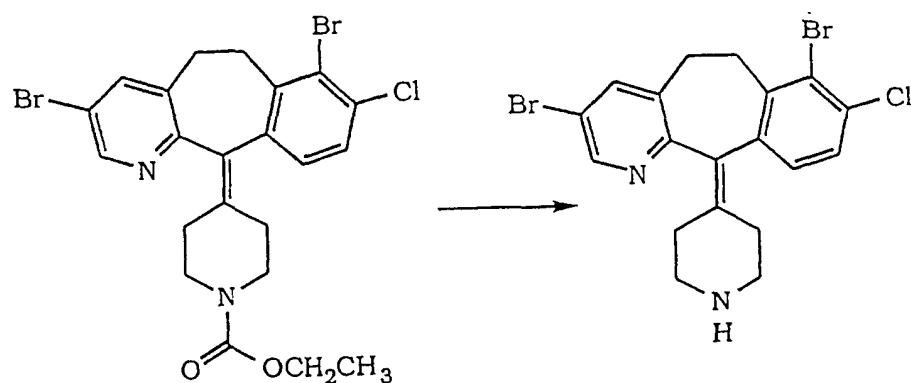
10 于-10℃, 将 20g(35.9mmol)步骤 C 的产物缓慢加入(分次)在 120ml 浓盐酸(水溶液)中的 8g(116mmol)亚硝酸钠溶液中。于 0℃ 搅拌生成的混合物 2 小时, 然后于 0℃ 用 1 小时缓慢加入(滴加) 150ml(1.44mole) 50% H_3PO_2 。于 0℃ 搅拌 3 小时, 然后倾入 600g 冰中, 用浓氢氧化铵(水溶液)碱化。用 2 × 300ml 二氯甲烷提取, 用硫酸镁干燥提取物,

15 然后过滤并真空浓缩至残留物。使该残留物经层析(硅胶, 25% EtOAc/己烷)得到 13.67g(产率 70%)的产物。m.p. = 163-165℃, 质谱: $\text{MH}^+ = 539(\text{Cl})$,

元素分析: 计算值 - C, 48.97; H, 4.05; N, 5.22

实测值 - C, 48.86; H, 3.91; N, 5.18。

步骤 E:



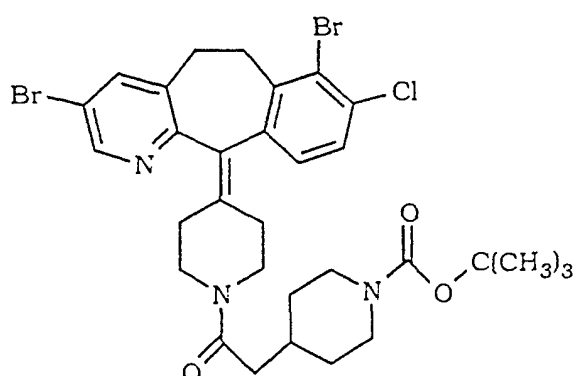
将 6.8g(12.59mmol)步骤 D 的产物与 100ml 浓盐酸(水溶液)混合, 于 85 °C 搅拌过夜。冷却该混合物, 将其倾入 300g 冰中, 用浓氢氧化铵(水溶液)碱化, 用 2 × 300ml 二氯甲烷提取, 然后用硫酸镁干燥提取物。过滤, 真空浓缩至残留物。然后层析(硅胶, 10% 甲醇/乙酸乙酯 + 2% 氢氧化铵(水溶液))得到 5.4g(产率 92%)的目的化合物。 m.p. = 172-174 °C, 质谱: $MH^+ = 467$ (FAB),

元素分析: 计算值 - C, 48.69; H, 3.65; N, 5.97

实测值 - C, 48.83; H, 3.80; N, 5.97。

步骤 F:

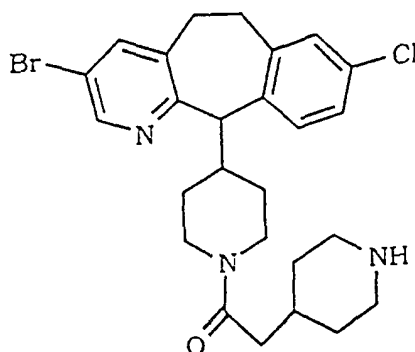
按照与以下制备实施例 5 步骤 C 基本相同的方法, 使上面步骤 E 的目的化合物与 1-N-叔-丁氧基羰基哌啶基-4-乙酸反应产生下式化合物



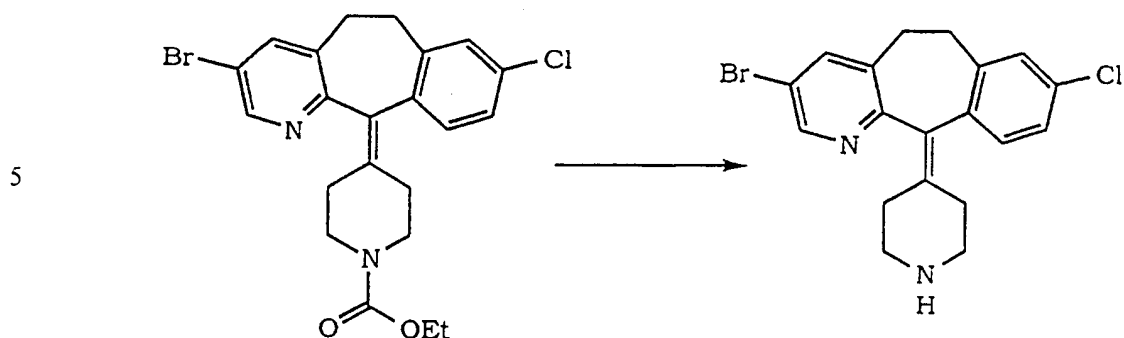
步骤 G:

按照与以下制备实施例 5 步骤 D 基本相同的方法, 使得自上面步骤 F 的目的化合物去保护产生制备实施例 4 的目的化合物。

制备实施例 5

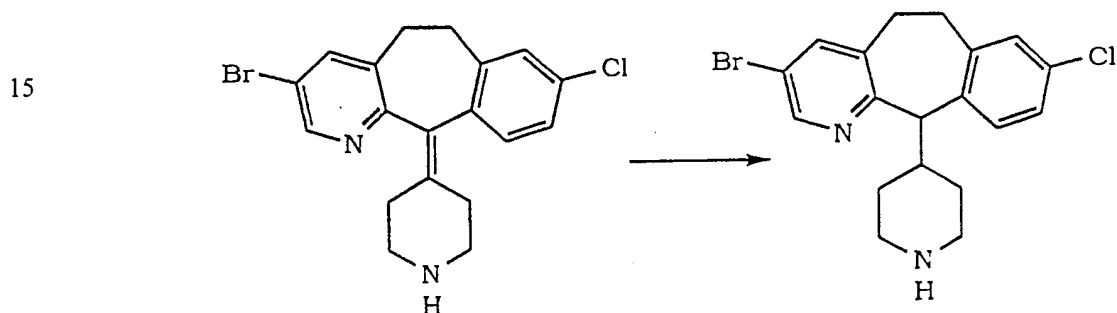


步骤 A:



10 通过与制备实施例 3 步骤 D 所述基本相同的方法, 将 2.42g 4-(8-氯代-3-溴代-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]芳庚并[1,2-b]吡啶-11-亚基)-1-哌啶-1-甲酸乙酯水解得到 1.39g(产率 69%)的该产物。

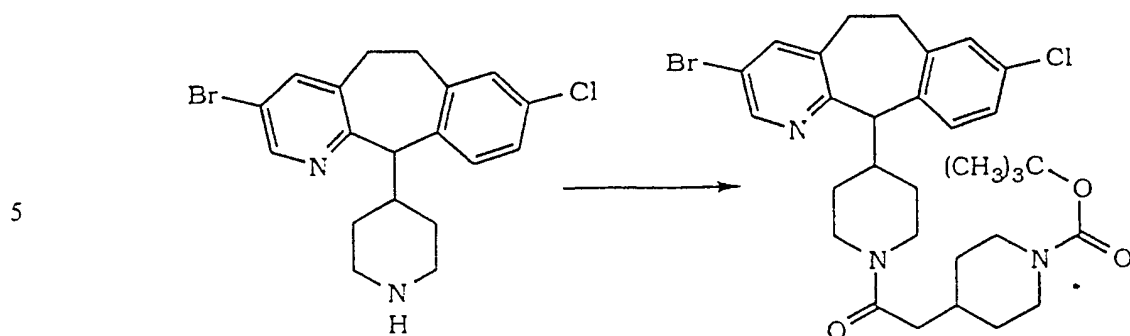
步骤 B:



20 将 1g(2.48mmol)步骤 A 的产物与 25ml 干燥甲苯混合, 加入在甲苯中的 2.5ml 的 1M DIBAL 并在回流下加热该混合物。半小时后, 加入另外的在甲苯中的 2.5ml 的 1M DIBAL 并在回流下加热 1 小时(通过 TLC 用 50%甲醇/二氯甲烷 + 氢氧化铵(水溶液)监测该反应)。冷却该混合物至室温, 加入 50ml1N 盐酸(水溶液)并搅拌 5 分钟。加入 100ml1N

25 氢氧化钠(水溶液), 然后用乙酸乙酯(3 × 150ml)提取。用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到 1.1g 的目的化合物。

步骤 C:

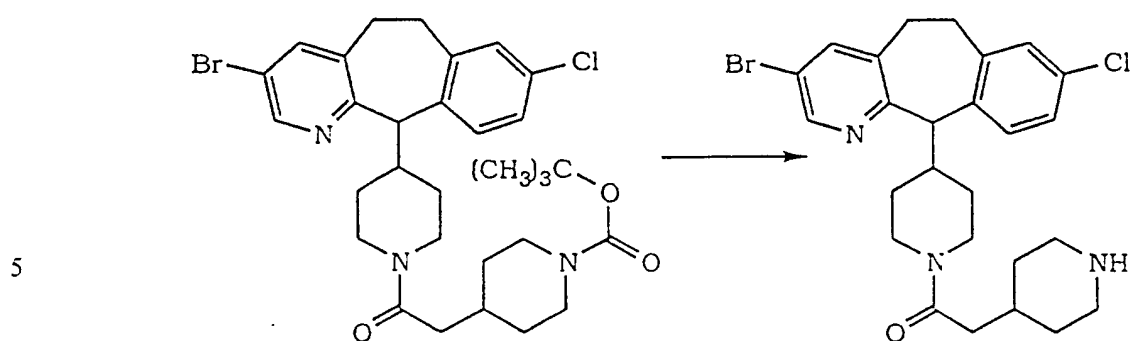


10 将 0.501g(1.28mmol)的步骤 B 的目的化合物与 20ml 干燥 DMF 混
合, 然后加入 0.405g(1.664mmol)1-N-叔-丁氧基羰基哌啶基-4-乙酸、
0.319g(1.664mmol)DEC、0.225g(1.664mmol)HOBT 和 0.168g
(1.664mmol)4-甲基吗啉, 于室温下搅拌该混合物过夜。真空浓缩该混
合物至残留物, 然后使残留物在 150ml 二氯甲烷和 150ml 饱和碳酸氢
15 钠(水溶液)之间分配。用另外的 150ml 二氯甲烷提取水相。用硫酸镁
干燥有机相, 真空浓缩至残留物。使残留物经层析(硅胶, 500ml 己
烷, 1L 1%甲醇/二氯甲烷+ 0.1%氢氧化铵(水溶液), 然后 1L 2%甲醇
/二氯甲烷+ 0.1%氢氧化铵(水溶液))得到 0.575g 的产物。m.p. = 115
℃-125℃, 质谱: $MH^+ = 616$ 。

20

步骤 D:

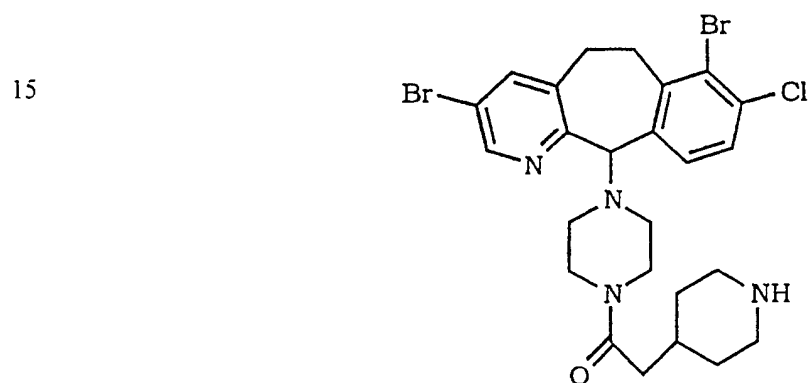
25



10 将 0.555g(0.9mmol)步骤 C 的产物与 15ml 二氯甲烷混合, 冷却该混合物至 0℃。加入 15ml 的 TFA 并于 0℃ 搅拌 2 小时。于 40-45℃ 真空浓缩至残留物, 然后使残留物在 150ml 二氯甲烷与 100ml 饱和碳酸氢钠(水溶液)之间分配。用 100ml 二氯甲烷提取水层, 合并提取物, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩得到 0.47g 的所述产物。

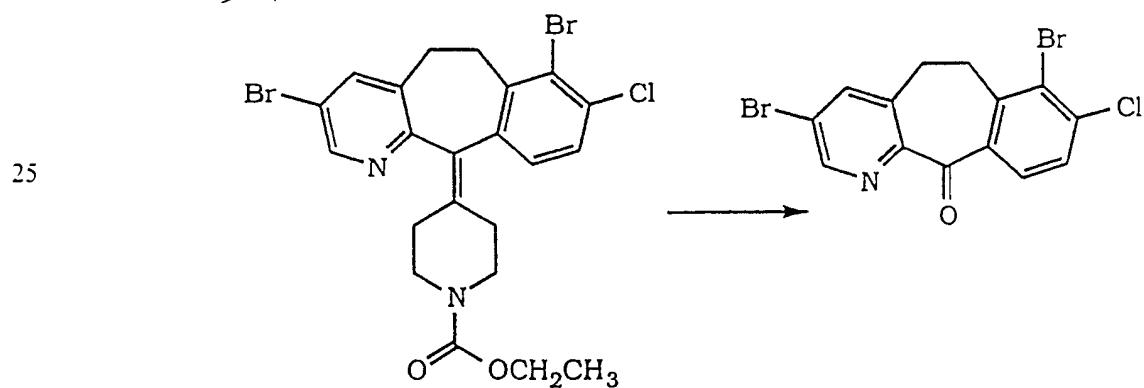
m.p. = 140℃-150℃, 质谱: $MH^+ = 516$ 。

制备实施例 6



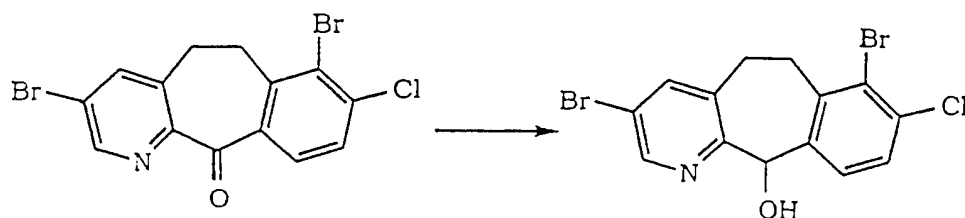
[外消旋的及(+)-和(-)-异构体]

步骤 A:



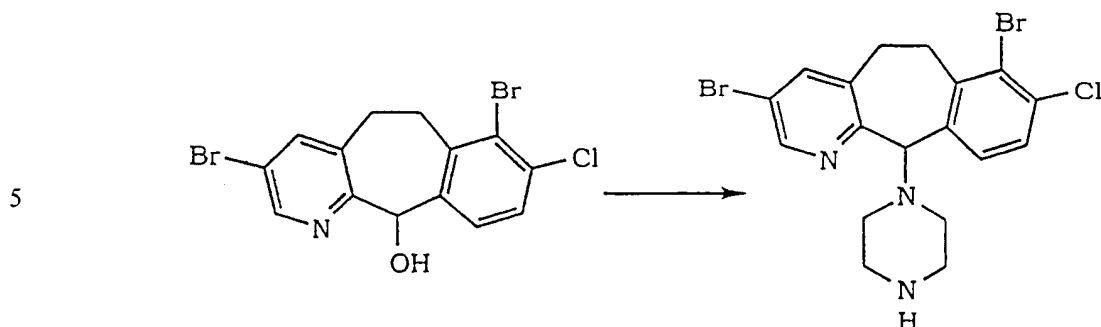
将 16.6g(0.03mol)制备实施例 4 步骤 D 的产物与乙腈和水的 3:1 溶液(212.65ml 乙腈和 70.8ml 水)混合, 于室温下搅拌生成的淤浆过夜。加入 32.833g (0.153mole)NaIO₄, 然后加入 0.31g(2.30mmol)RuO₂ 并于室温下搅拌得到 1.39g(产率 69%)的所述产物(RuO 的加入伴随放热反应, 反应温度由 20 °C 升至 30 °C)。搅拌该混合物 1.3 小时(约 30 分钟后温度回复至 25 °C), 然后过滤除去固体, 用二氯甲烷洗涤该固体。真空浓缩滤液至残留物, 使该残留物溶于二氯甲烷中。过滤除去不溶性固体, 用二氯甲烷洗涤该固体。用水洗涤滤液, 浓缩至约 200ml 体积, 用漂白剂然后用水洗涤。用 6N 盐酸(水溶液)提取。冷却该含水提取液至 0 °C, 缓慢加入 50%氢氧化钠(水溶液)以调节 pH=4, 同时保持该温度<30 °C。用二氯甲烷提取两次, 硫酸镁干燥并真空浓缩至残留物。使残留物在 20ml 乙醇中形成淤浆并冷却至 0 °C。过滤收集生成的固体, 真空干燥该固体得到 7.95g 产物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): 8.7(s, 1H), 7.85(m, 6H), 7.5(d, 2H), 3.45(m, 2H), 3.15(m, 2H)。

步骤 B:



将 21.58g(53.75mmol)步骤 A 的产物与 500ml 乙醇和甲苯的无水 1:1 混合物混合, 加入 1.43g(37.8mmol)硼氢化钠, 于回流下加热该混合物 10 分钟。冷却该混合物至 0 °C, 加入 100ml 水, 然后用 1M 盐酸(水溶液)调节 pH 至约 4-5, 同时保持该温度<10 °C。加入 250ml 乙酸乙酯并分离各层。用盐水(3 × 50ml)洗涤有机层, 然后用硫酸钠干燥。真空浓缩至残留物(24.01g), 使残留物经层析(硅胶, 30%己烷/二氯甲烷)得到所述产物。通过再层析纯化不纯的部分。共获得 18.57g 所述产物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.5(s, 1H), 7.9(s, 1H), 7.5(dd, 2H), 6.2(s, 1H), 6.1(s, 1H), 3.5(m, 1H), 3.4(m, 1H), 3.2(m, 2H)。

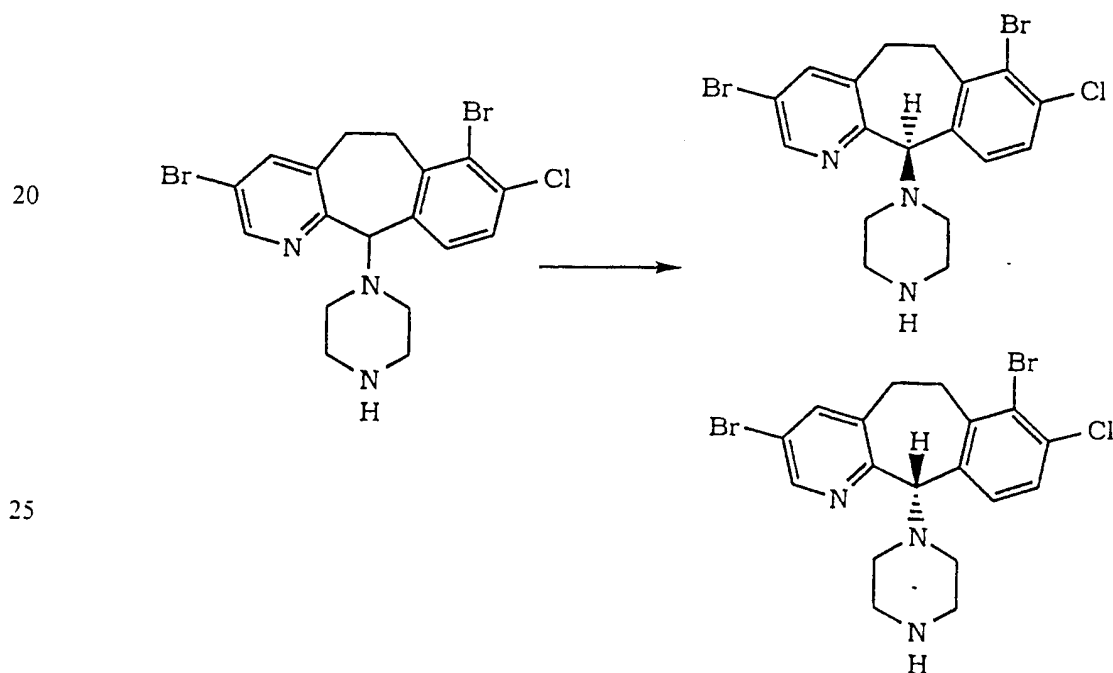
步骤 C:



将 18.57g(46.02mmol)步骤 B 的产物与 500ml 三氯甲烷混合, 然后加入 6.70ml(91.2mmol) SOCl_2 于室温下搅拌该混合物 4 小时。用 5 分钟加入在 800ml THF 中的 35.6g (0.413mole)哌嗪, 于室温下搅拌该混合物 1 小时。回流加热该混合物过夜, 然后冷却至室温, 用 1L 二氯甲烷稀释该混合物。用水(5 × 200ml)洗涤。用三氯甲烷(3 × 100ml)提取含水洗液。合并所有的有机溶液, 用盐水(3 × 200ml)洗涤, 硫酸镁干燥。真空浓缩至残留物, 层析(硅胶, 5%、7.5%、10%甲醇/二氯甲烷 + 氢氧化铵梯度)得到 18.49g 目的化合物, 为外消旋混合物。

15

步骤 D-对映体的分离:

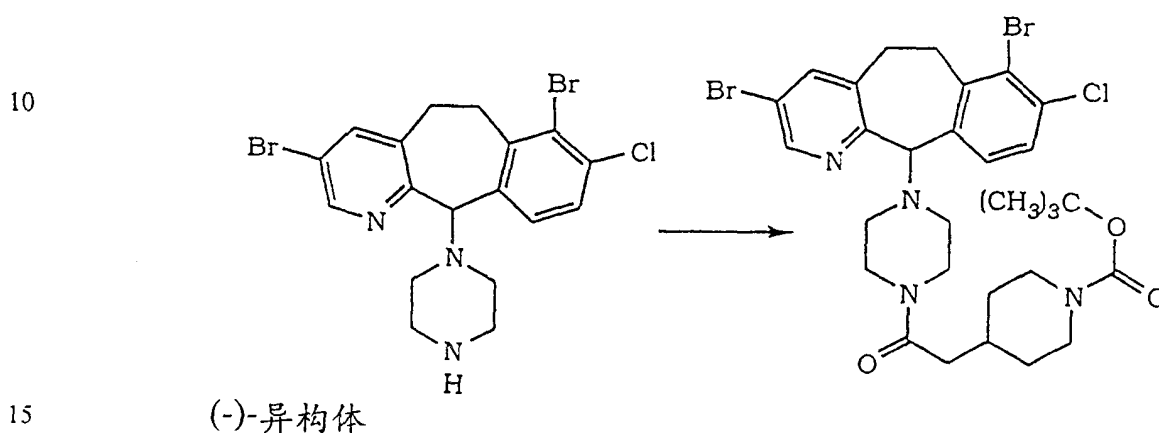


通过制备性手性层析(Chiralpack AD, 5cm × 50cm 柱, 流速 100ml/分, 20%异丙醇/己烷 + 0.2%二乙胺)分离步骤 C 的外消旋目的化合物, 得到 9.14g(+)-异构体和 9.30g(-)-异构体。

(+)-异构体的理化数据: m.p. = 74.5 °C-77.5 °C; 质谱: $MH^+ = 471.9$; $[\alpha]^{25}_D = +97.4^\circ$ (8.48mg/2ml 甲醇);

(-)-异构体的理化数据: m.p. = 82.9 °C-84.5 °C; 质谱: $MH^+ = 471.8$; $[\alpha]^{25}_D = -97.4^\circ$ (8.32mg/2ml 甲醇)。

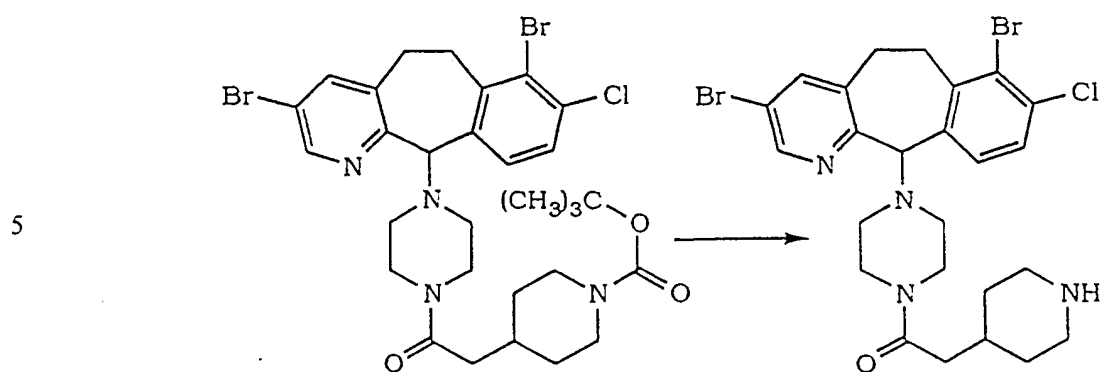
步骤 E:



将 3.21g(6.80mmol)步骤 D 的(-)-异构体产物与 150ml 无水 DMF 混合。加入 2.15g(8.8mmol)1-N-叔-丁氧基羰基哌啶基-4-乙酸、1.69g(8.8mmol)的 DEC、1.19ml(8.8mmol)HOBT 和 0.97ml(8.8mmol) N-甲基吗啉, 于室温下搅拌该混合物过夜。真空浓缩除去 DMF 并加入 50ml 饱和碳酸氢钠(水溶液)。用二氯甲烷(2 × 250ml)提取, 用 50ml 盐水洗涤提取物并经硫酸镁干燥。真空浓缩至残留物, 层析(硅胶, 2% 甲醇/二氯甲烷 + 10%氢氧化铵)得到 4.75g 产物。

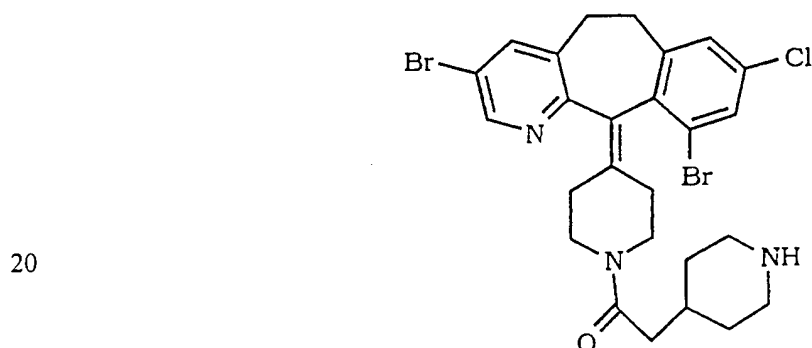
m.p. = 75.7 °C-78.5 °C; 质谱: $MH^+ = 697$; $[\alpha]^{25}_D = -5.5^\circ$ (6.6mg/2ml 甲醇)。

25 步骤 F:

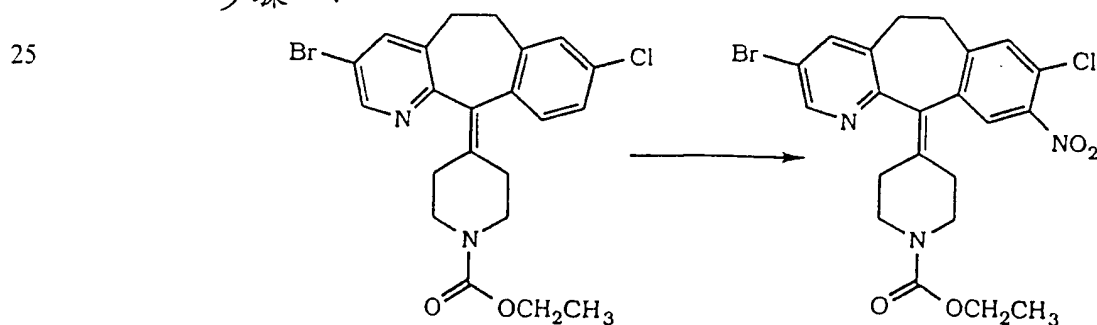


10 将 4.70g(6.74mmol)步骤 E 的产物与 30ml 甲醇混合, 然后用 1 小时以每份 10ml 分次加入 50ml 10%硫酸/二氧六环溶液。将该混合物倾入 50ml 水中, 加入 15ml 50%氢氧化钠水溶液调节至 pH 约为 10-11。过滤除去生成的固体, 用二氯甲烷(2 × 250ml)提取滤液。真空浓缩水层除去甲醇, 并再用 250ml 二氯甲烷提取。经硫酸镁干燥合并的提取物, 真空浓缩得到产物。m.p. = 128.1 °C-131.5 °C; 质谱: $MH^+ = 597$; $[\alpha]_D^{25} = -6.02^\circ$ (9.3mg/2ml 甲醇)。

15 制备实施例 7

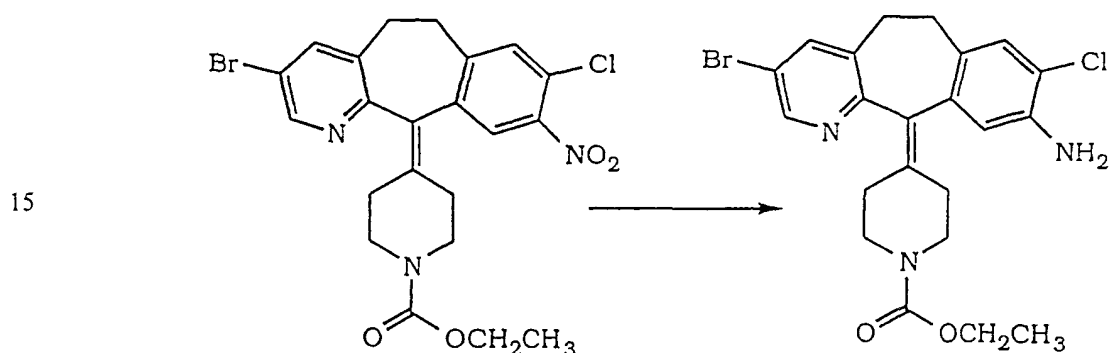


步骤 A:



于-5℃, 将 15g(38.5mmol)4-(8-氯代-3-溴代-5,6-二氢-11H-苯并
 [5,6]芳庚并[1,2-b]吡啶-11-亚基)-1-哌啶-1-甲酸乙酯与 150ml 浓硫酸混
 5 合, 然后加入 3.89g(38.5mmol)硝酸钾并搅拌 4 小时。将该混合物倾入
 3L 冰中, 用 50%氢氧化钠(水溶液)碱化。用二氯甲烷提取, 硫酸镁干
 燥, 然后过滤并真空浓缩至残留物。从丙酮中重结晶残留物得到 6.69g
 产物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): 8.5(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.6(s, 1H),
 7.35(s, 1H), 4.15(q, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.5-3.1(m, 4H), 3.0-2.8 (m, 2H),
 10 2.6-2.2(m, 4H), 1.25(t, 3H)。

步骤 B:

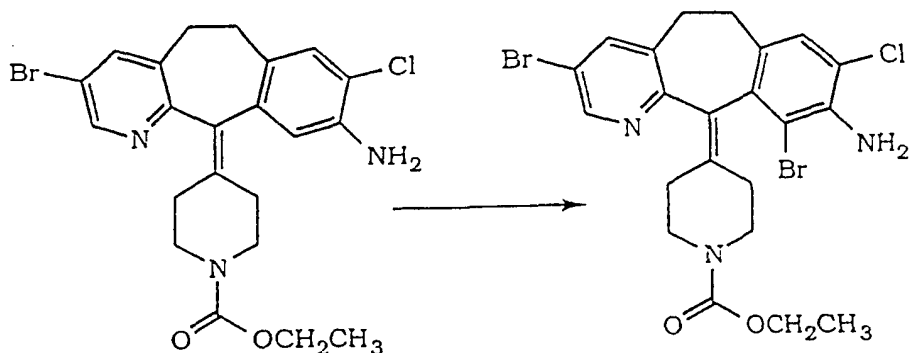


20

将 6.69g(13.1mmol)步骤 A 的产物与 100ml 85%乙醇/水混合, 然
 后加入 0.66g(5.9mmol)氯化钙和 6.56g(117.9mmol)铁, 于回流下加热
 该混合物过夜。通过硅藻土过滤热的反应混合物, 用热的乙醇冲洗滤
 25 饼。真空浓缩滤液得到 7.72g 产物。质谱: $MH^+ = 478.0$ 。

步骤 C:

5



10

将 7.70g 步骤 B 的产物与 35ml 乙酸混合, 然后加入 45ml 溴在乙酸中的溶液, 于室温下搅拌该混合物过夜。加入 300ml 1N 氢氧化钠(水溶液), 然后加入 75ml 50% 氢氧化钠(水溶液), 用乙酸乙酯提取。用硫酸镁干燥提取物, 真空浓缩至残留物。层析纯化残留物(硅胶, 20%-30% 乙酸乙酯/己烷)得到 3.47g 产物(同时还有另外 1.28g 部分纯化的产物)。质谱: $MH^+ = 555.9$ 。

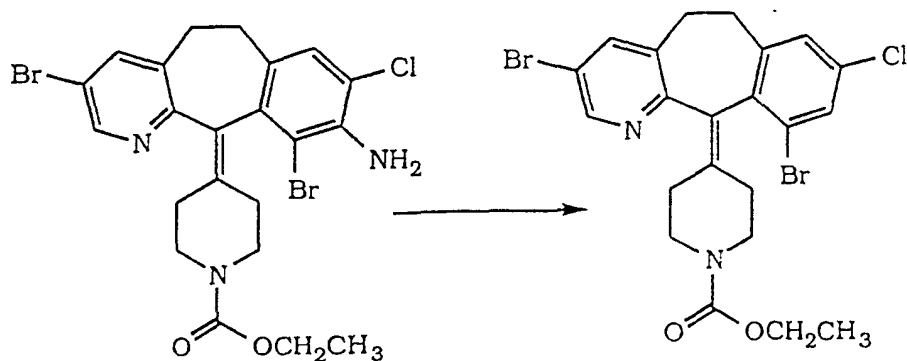
15

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 8.5(s, 1H), 7.5(s, 1H), 7.15(s, 1H), 4.5(s, 2H), 4.15(m, 3H), 3.8 (br s, 2H), 3.4-3.1(m, 4H), 9-2.75 (m, 1H), 2.7-2.5(m, 2H), 2.4-2.2(m, 2H), 1.25(m, 3H)。

20

步骤 D:

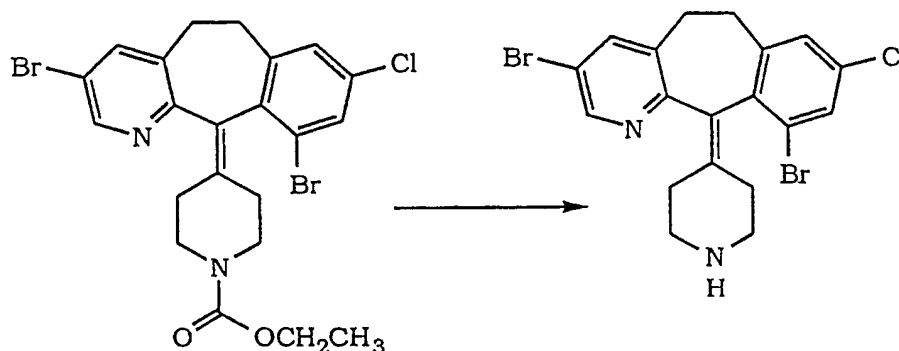
25



将 0.557g(5.4mmol)亚硝酸叔-丁酯与 3mlDMF 混合, 于 60 °C-70 °C 加热该混合物。缓慢加入(滴加)2.00g (3.6mmol)步骤 C 的产物和 4ml DMF 的混合物, 然后冷却该混合物至室温。于 40 °C 加入另外 0.64ml 亚硝酸叔-丁酯, 于 60 °C-70 °C 再加热该混合物 0.5 小时。冷却至室温, 将该混合物倾入 150ml 水中。用二氯甲烷提取, 用硫酸镁干燥提取物并真空浓缩至残留物。层析纯化残留物(硅胶, 10%-20%乙酸乙酯/己烷)得到 0.74g 产物。质谱: $MH^+ = 541.0$ 。

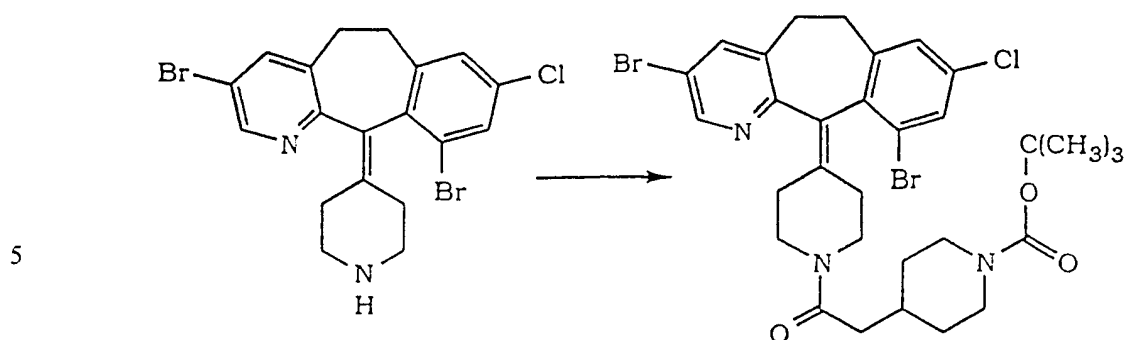
1H NMR ($CDCl_3$, 200MHz): 8.52(s, 1H), 7.5(d, 2H), 7.2(s, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.9-3.7(m, 2H), 3.5-3.1 (m, 4H), 3.0-2.5(m, 2H), 2.4-2.2(m, 2H), 2.1-1.9(m, 2H), 1.26(t, 3H)。

步骤 E:



将 0.70g(1.4mmol)步骤 D 的产物与 8ml 浓盐酸(水溶液)混合, 于回流下加热该混合物过夜。加入 30ml 1N 氢氧化钠(水溶液), 然后加入 5ml 50%氢氧化钠(水溶液), 用二氯甲烷提取。用硫酸镁干燥提取物, 真空浓缩得到 0.59g 目的化合物。质谱: $MH^+ = 468.7$; m.p. = 123.9 °C-124.2 °C。

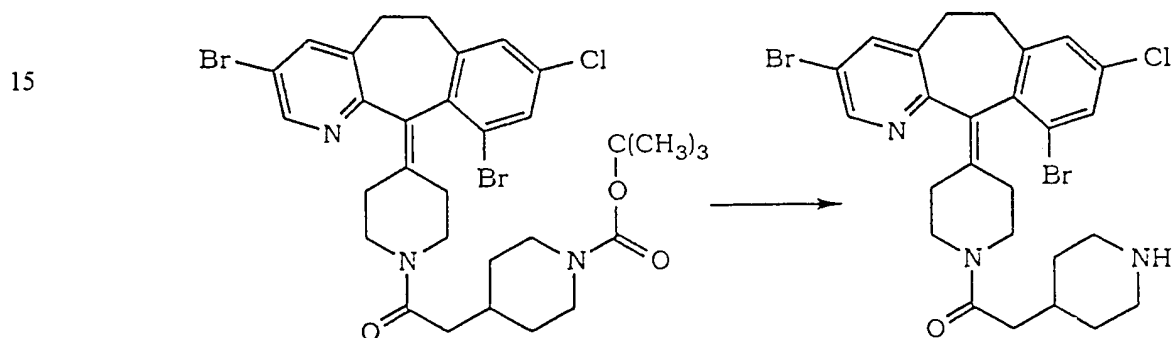
步骤 F:



采用与制备实施例 5 步骤 C 所述基本相同的方法, 使得自步骤 E 的 6.0g(12.8mmol)目的化合物与 3.78g (16.6mmol)1-N-叔-丁氧基羰基哌啶基-4-乙酸反应得到 8.52g 产物。质谱: $MH^+ = 694.0$ (FAB)。

10 1H NMR ($CDCl_3$, 200MHz): 8.5(d, 1H), 7.5(d, 2H), 7.2(d, 1H), 4.15-3.9 (m, 3H), 3.8-3.6(m, 1H), 3.5-3.15 (m, 3H), 2.9(d, 2H), 2.8-2.5(m, 4H), 2.4-1.8(m, 6H), 1.8-1.6(br d, 2H), 1.4(s, 9H), 1.25-1.0(m, 2H)。

步骤 G:



20

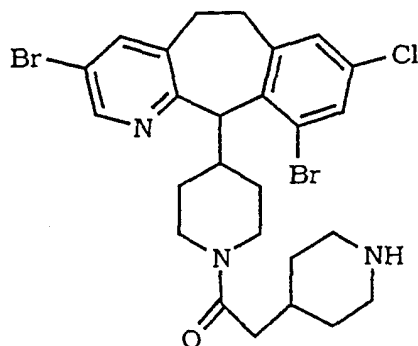
将 8.50g 步骤 F 的产物和 60ml 二氯甲烷混合, 然后冷却至 0 °C, 加入 55ml TFA。于 0 °C 搅拌该混合物 3 小时, 然后加入 500ml 1N 氢氧化钠(水溶液), 接着加入 30ml 50%氢氧化钠(水溶液)。用二氯甲烷提取, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩得到 7.86g 产物。质谱: $MH^+ =$

25 593.9(FAB)。 1H NMR ($CDCl_3$, 200MHz): 8.51(d, 1H), 7.52(dd, 2H), 7.20(d, 1H), 4.1-3.95 (m, 2H), 3.8-3.65(m, 2H), 3.5-3.05 (m, 5H), 3.0-2.5(m, 6H), 2.45-1.6(m, 6H), 1.4-1.1(m, 2H)。

5

制备实施例 8

10

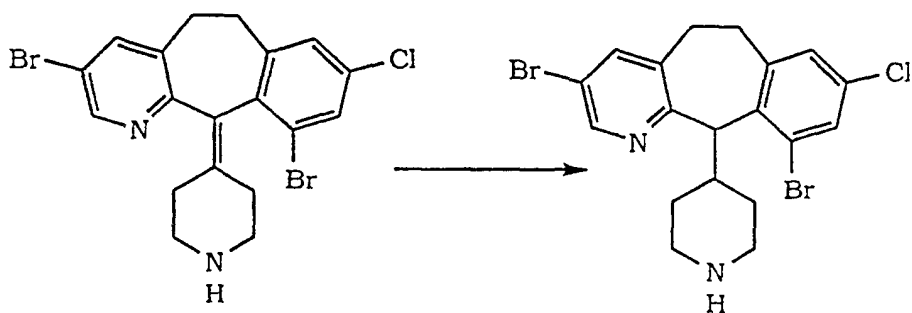


[外消旋的及(+)-和(-)-异构体]

15

步骤 A:

20



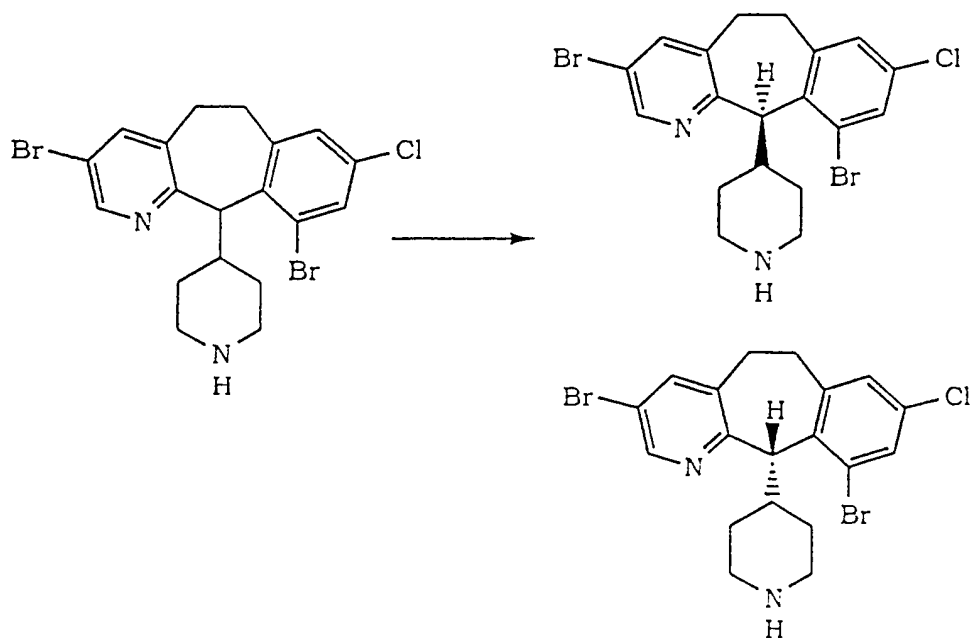
25

制备 8.1g 得自制备实施例 7 步骤 E 的目的化合物的甲苯溶液, 加入在甲苯中的 17.3ml 的 1M DIBAL 溶液。在回流下加热该混合物并用 40 分钟缓慢加入(滴加)另外的 21ml 1M DIBAL/甲苯溶液。使反应混合物冷却至约 0 °C, 加入 700ml 1M 盐酸(水溶液)。分离并弃去有机相。用二氯甲烷洗涤水相, 弃去提取物, 然后通过加入 50%氢氧化钠(水溶液)碱化水相。用二氯甲烷提取, 用硫酸镁干燥提取物, 真空浓缩得到 7.30g 目的化合物, 为对映体的外消旋混合物。

5

步骤 B-对映体的分离:

10



15

20

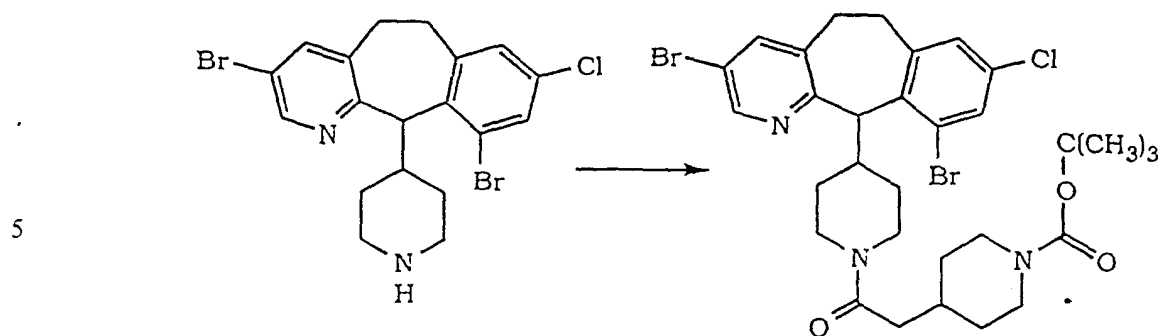
通过制备性手性层析(Chiralpack AD, 5cm × 50cm 柱, 用 20%异丙醇/己烷 + 0.2%二乙胺洗脱)分离步骤 A 的外消旋目的化合物, 得到目的化合物的(+)-异构体和(-)-异构体。

(+)-异构体的理化数据: m.p. = 148.8 °C; 质谱: $MH^+ = 469$; $[\alpha]^{25}_D = +65.6^\circ$ (12.93mg/2ml 甲醇);

25

(-)-异构体的理化数据: m.p. = 112 °C; 质谱: $MH^+ = 469$; $[\alpha]^{25}_D = -65.2^\circ$ (3.65mg/2ml 甲醇)。

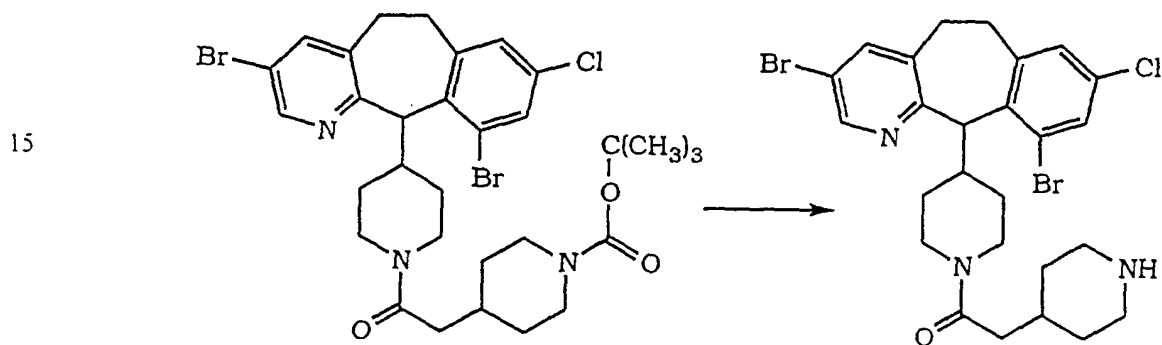
步骤 C:



(+)-异构体

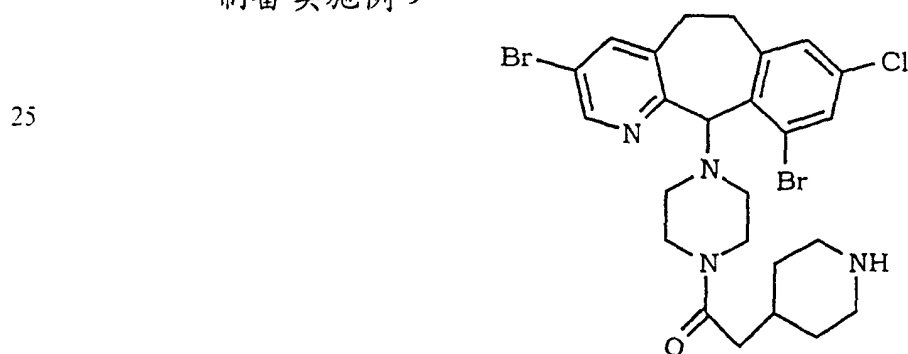
10 采用与制备实施例 5 步骤 C 所述基本相同的方法,使得自制备实施例 8 步骤 B 的 1.33g 目的化合物的(+)-异构体与 1.37g 1-N-叔-丁氧基羰基哌啶基-4-乙酸反应,得到 2.78g 产物。质谱: $MH^+ = 694.0$ (FAB); $[\alpha]^{25}_D = +34.1^\circ$ (5.45mg/2ml 甲醇)。

步骤 D:



20 通过与制备实施例 5 步骤 D 所述基本相同的方法处理 2.78g 步骤 C 的产物,得到 1.72g 产物。m.p. = 104.1 °C; 质谱: $MH^+ = 594$; $[\alpha]^{25}_D = +53.4^\circ$ (11.42mg/2ml 甲醇)。

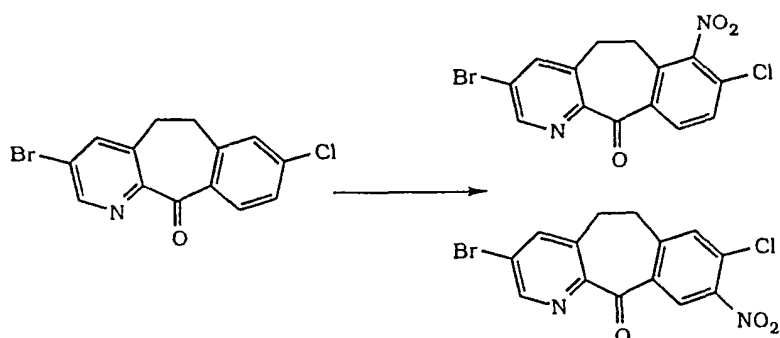
制备实施例 9



[外消旋的及(+)-和(-)-异构体]

步骤 A:

5

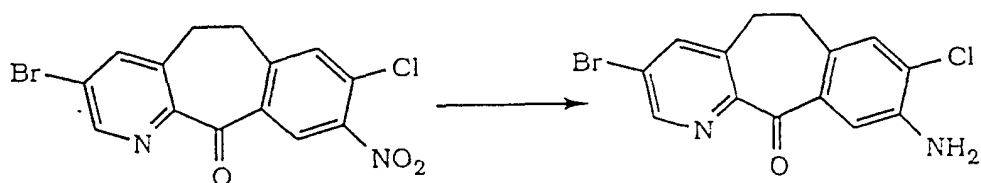


10

将 40.0g(0.124mole)的原料酮与 200ml 硫酸混合, 冷却至 0 °C。用 1.5 小时缓慢加入 13.78g(0.136mole)硝酸钾, 然后温热至室温并搅拌过夜。采用与制备实施例 4 步骤 A 所述基本相同的方法处理反应物。层析(硅胶, 20%、30%、40%、50%乙酸乙酯/己烷, 然后 100%乙酸乙酯)得到 28g 9-硝基产物, 伴有少量 7-硝基产物, 以及 19g 7-硝基化合物和 9-硝基化合物的混合物。

步骤 B:

15

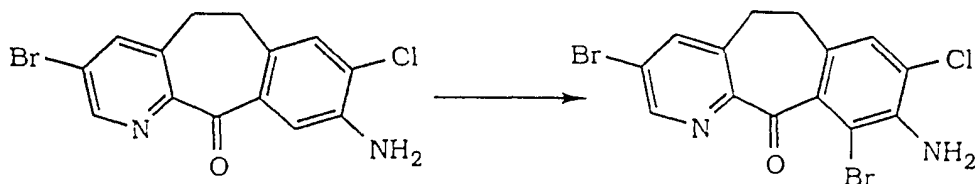


20

采用与制备实施例 4 步骤 C 所述基本相同的方法, 使步骤 A 的 28g(76.2mmol) 9-硝基产物、400ml 85%乙醇/水、3.8g(34.3mmol)氯化钙和 38.28g(0.685mole)铁反应, 得到 24g 产物。

步骤 C:

25

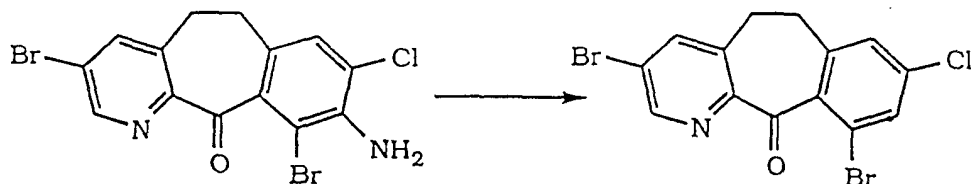


将 13g(38.5mmol)步骤 B 的产物与 140ml 乙酸混合, 用 20 分钟缓慢加入 2.95ml(57.8mmol)溴的 10ml 乙酸溶液, 于室温下搅拌反应混合

物, 然后真空浓缩至残留物。加入二氯甲烷和水, 然后用 50% 氢氧化钠(水溶液)调节至 $\text{pH} = 8.9$ 。用水洗涤有机相, 然后用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩得到 11.3g 产物。

步骤 D:

5

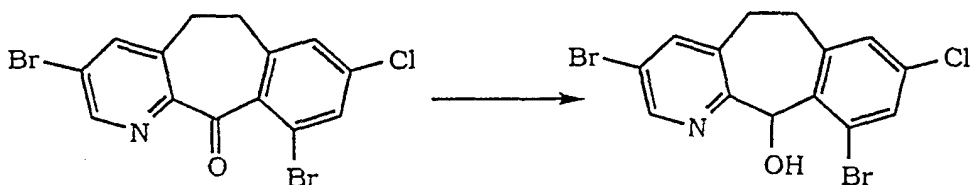


10

冷却 100ml 浓盐酸(水溶液)至 0°C , 然后加入 5.61g(81.4mmol)亚硝酸钠并搅拌 10 分钟。缓慢(分次)加入 11.3g(27.1mmol)步骤 C 的产物并于 $0^{\circ}\text{C} - 3^{\circ}\text{C}$ 搅拌该混合物 2.25 小时。缓慢加入(滴加)180ml 50% 次磷酸(水溶液), 使该混合物于 0°C 放置过夜。用 30 分钟缓慢加入(滴加)150ml 50% 氢氧化钠调节至 $\text{pH} = 9$, 然后用二氯甲烷提取。用水洗涤提取物, 然后用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。真空浓缩至残留物, 层析(硅胶, 2% 乙酸乙酯/二氯甲烷)得到 8.6g 产物。

15

步骤 E:



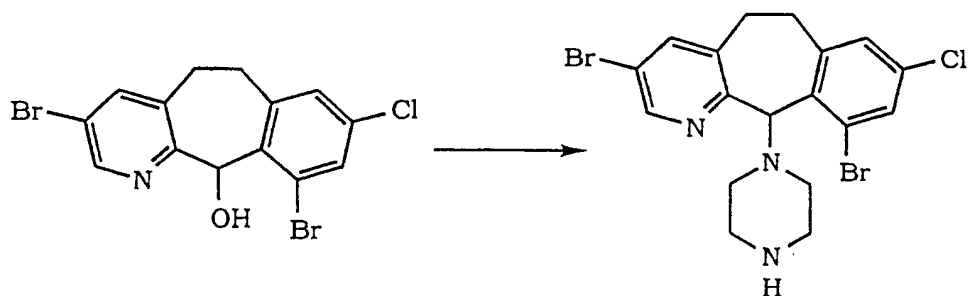
20

将 8.6g(21.4mmol)步骤 D 的产物与 300ml 甲醇混合并冷却至 $0^{\circ}\text{C} - 2^{\circ}\text{C}$ 。加入 1.21g(32.1mmol)硼氢化钠, 于约 0°C 搅拌该混合物 1 小时。再加入 0.121g(3.21mmol)硼氢化钠, 于 0°C 搅拌 2 小时。然后于 0°C 放置过夜。真空浓缩至残留物, 然后使残留物在二氯甲烷和水之间分配, 分离有机相, 真空(50°C)浓缩得到 8.2g 产物。

25

步骤 F:

5



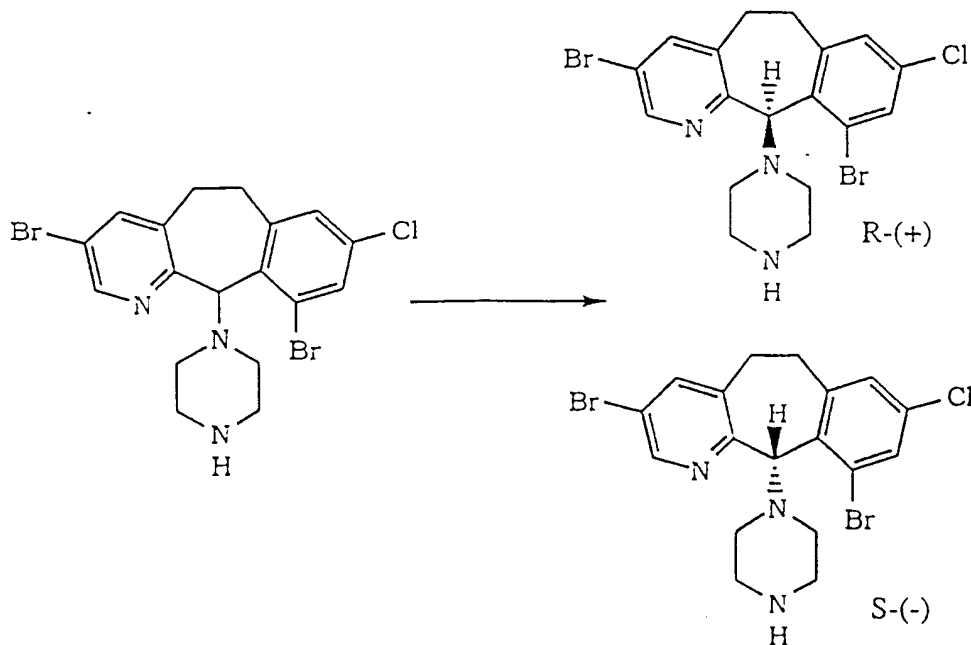
10

将 8.2g(20.3mmol)步骤 E 的产物与 160ml 二氯甲烷混合, 冷却至 0 °C, 然后用 30 分钟缓慢加入(滴加)14.8ml(203mmol)SOCl₂。将混合物温热至室温并搅拌 4.5 小时, 然后真空浓缩至残留物, 加入二氯甲烷, 用 1N 氢氧化钠(水溶液)洗涤, 然后用盐水洗涤, 硫酸钠干燥。真空浓缩至残留物, 接着加入无水 THF 和 8.7g(101mmol)哌嗪, 于室温搅拌过夜。真空浓缩至残留物, 加入二氯甲烷, 用 0.25N 氢氧化钠(水溶液)、水, 然后用盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 真空浓缩得到 9.46g 粗产物。层析(硅胶, 5%甲醇/二氯甲烷+氨)得到 3.59g 目的化合物, 为外消旋体。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): 8.43(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.11(d, 1H), 5.31(s, 1H), 4.86-4.65 (m, 1H), 3.57-3.40(m, 1H), 2.98-2.55 (m, 6H), 2.45-2.20(m, 5H)。

15

步骤 G - 对映体的分离

20



25

根据制备实施例 6 步骤 D 所述, 用 30%异丙醇/己烷 + 0.2%二乙
 5 胺层析纯化得自步骤 F 的外消旋目的化合物(5.7g), 得到 2.88g R-(+)-
 异构体和 2.77g S-(-)-异构体的目的化合物。

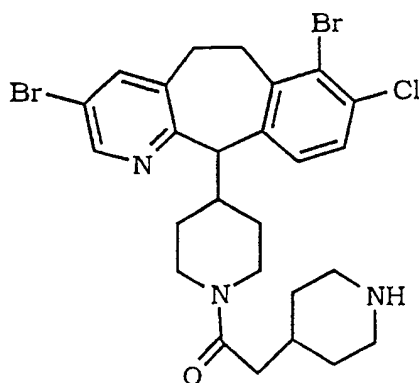
R-(+)-异构体的理化数据: 质谱: $MH^+ = 470.0$; $[\alpha]^{25}_D = +12.1^\circ$
 (10.9mg/2ml 甲醇);

S-(-)-异构体的理化数据: 质谱: $MH^+ = 470.0$; $[\alpha]^{25}_D = -13.2^\circ$
 10 (11.51mg/2ml 甲醇)。

步骤 H:

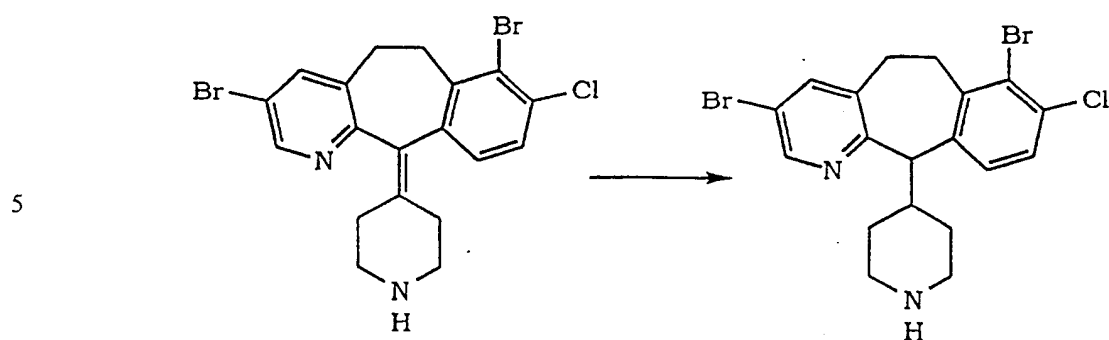
采用与制备实施例 5 步骤 C 和 D 基本相同的方法, 由步骤 F 的外
 消旋化合物获得制备实施例 9 的外消旋目的化合物。类似地, 用得自
 步骤 G 的(-)-或(+)-异构体, 可以分别获得制备实施例 9 的目的化合物的
 15 的(-)-或(+)-异构体。

制备实施例 10



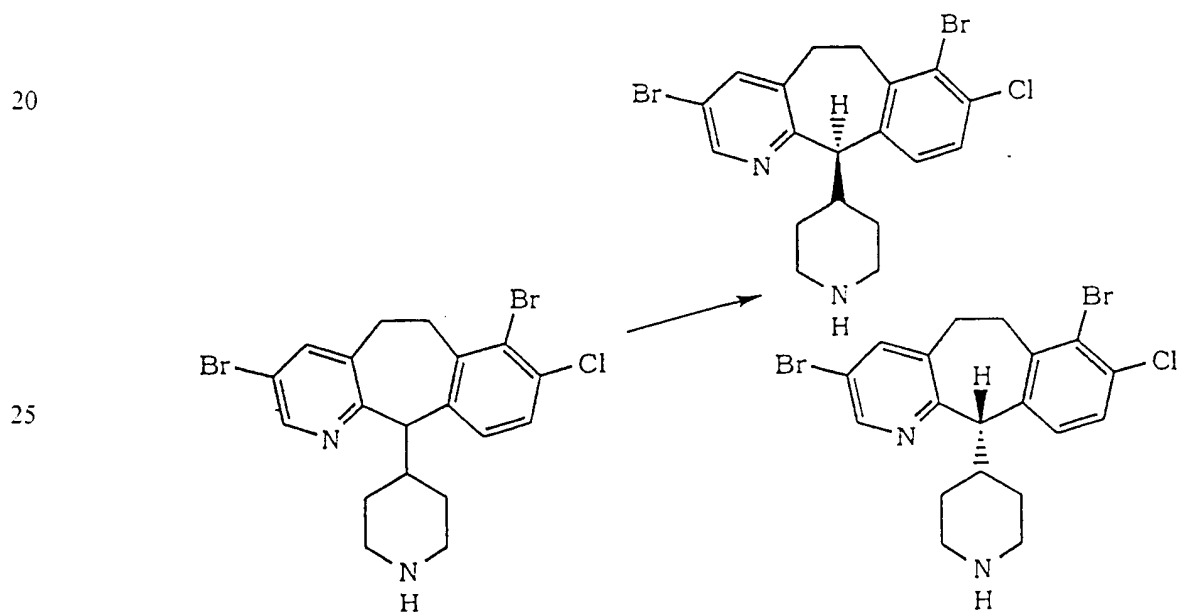
[外消旋的及(+)-和(-)-异构体]

步骤 A:



于 20 °C，将得自实施例 4 步骤 E 的 13g(33.3mmol)目的化合物与 300ml 甲苯混合，然后加入 32.5ml (32.5mmol)1M 的 DIBAL 的甲苯溶液。于回流下加热该混合物 1 小时，冷却至 20 °C 再加入 32.5ml 的 1M DIBAL 溶液，于回流下加热 1 小时。冷却该混合物至 20 °C 并将其倾入 400g 冰、500ml 乙酸乙酯和 300ml 10% 氢氧化钠(水溶液)的混合物中。用二氯甲烷(3 × 200ml)提取水层，硫酸镁干燥有机层，然后真空浓缩至残留物。层析(硅胶，12% 甲醇/二氯甲烷 + 4% 氢氧化铵)得到 10.4g 目的化合物，为外消旋体。质谱：MH⁺ = 469 (FAB)。部分 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.38(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.27(d, 1H), 7.06(d, 1H), 3.95(d, 1H)。

步骤 B-对映体的分离：



通过制备性手性层析(Chiralpack AD, 5cm × 50cm 柱, 用 5%异丙醇/己烷 + 0.2%二乙胺洗脱)分离步骤 A 的外消旋目的化合物, 得到目的化合物的(+)-异构体和(-)-异构体。

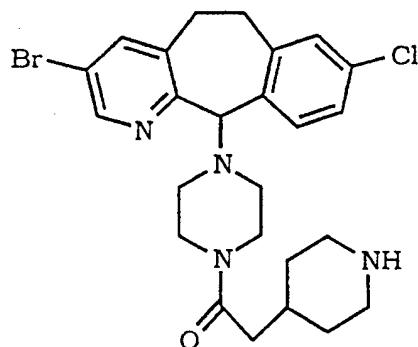
(+)-异构体的理化数据: 质谱: $MH^+ = 469$ (FAB); $[\alpha]^{25}_D = +43.5^\circ$ (c=0.402, 乙醇); 部分 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 8.38(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.27(d, 1H), 7.05(d, 1H), 3.95(d, 1H)。

(-)-异构体的理化数据: 质谱: $MH^+ = 469$ (FAB); $[\alpha]^{25}_D = -41.8^\circ$ (c=0.328 乙醇); 部分 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 8.38(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.27(d, 1H), 7.06(d, 1H), 3.95(d, 1H)。

步骤 C:

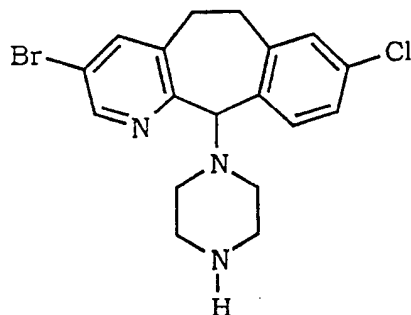
按照制备实施例 9 步骤 H 的方法, 可以获得制备实施例 10 的目的化合物的(+)-异构体或(-)-异构体。

制备实施例 11



[外消旋的及 R-(+)-和 S-(-)-异构体]

下式化合物



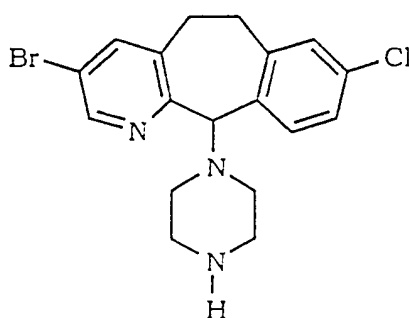
可以根据 WO 95/10516(1995 年 4 月 20 日公开)中制备实施例 40 的方法, 接着按照 WO 95/10516 中制备实施例 193 所述的方法制备

按照与制备实施例 6 步骤 D 基本相同的方法可以分离(+)-和(-)-异构体。

5 R-(+)-异构体的理化数据: ^{13}C NMR (CDCl_3): 155.8(C), 146.4(CH), 140.5(CH), 140.2(C), 136.2(C) 135.3(C), 133.4(C), 132.0 (CH), 129.9(CH), 125.6(CH), 119.3(C), 79.1(CH), 52.3(CH_2), 52.3(CH), 45.6(CH_2), 45.6(CH_2), 30.0(CH_2), 29.8(CH_2). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +25.8^\circ$ (8.46mg/2ml 甲醇)。

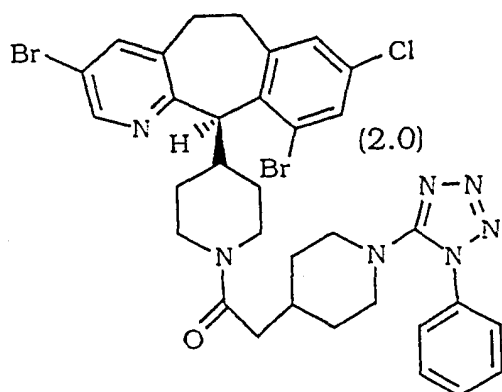
10 S-(-)-异构体的理化数据: ^{13}C NMR (CDCl_3): 155.9(C), 146.4(CH), 140.5(CH), 140.2(C), 136.2(C) 135.3(C), 133.3(C), 132.0 (CH), 129.9 (CH), 125.5(CH), 119.3(C), 79.1(CH), 52.5(CH_2), 52.5(CH), 45.7(CH_2), 45.7(CH_2), 30.0(CH_2), 29.8(CH_2). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -27.9^\circ$ (8.90mg/2ml 甲醇)。

按照与制备实施例 5 步骤 C 和 D 基本相同的方法, 可由相应的外消旋化合物, 即所述化合物的(+)-异构体或(-)-异构体获得制备实施例 11 的外消旋化合物, 即目的化合物的(+)-异构体或(-)-异构体。



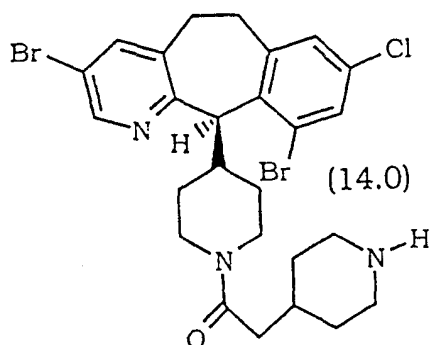
实施例 1

5



于室温下将式 14.0 化合物

10



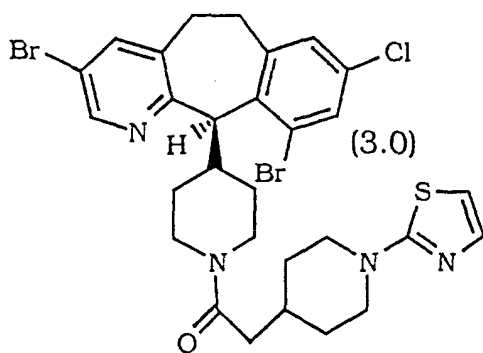
15

(制备实施例 8)(0.10g, 0.17mmol)、无水二甲基甲酰胺(5ml)、5-氯代-1-苯基-1H-四唑(0.03g, 0.19mmol)和无水碳酸钠(0.04g, 0.34mmol)的混合物搅拌过夜。真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用水洗涤并经无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩得到黄色油状物(0.10g)。经快速柱层析(硅胶)纯化, 使用 50%乙酸乙酯-己烷, 接着用 100%乙酸乙酯洗脱得到式 2.0 化合物(0.06g, 46%, mp 133 °C(分解))。

20

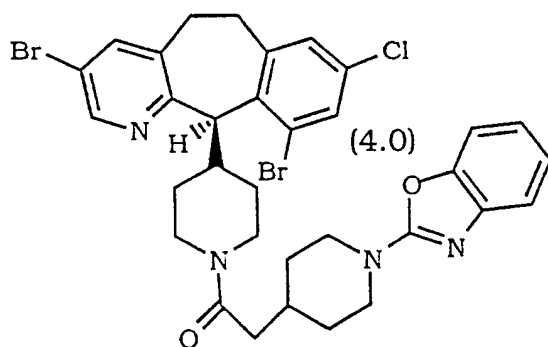
实施例 2

25



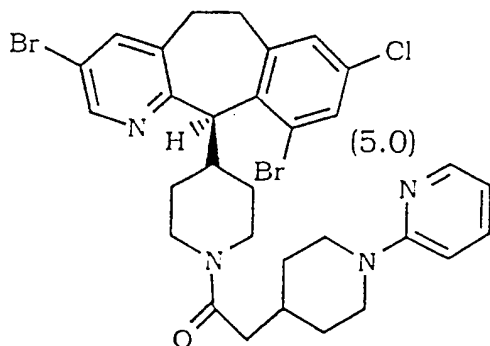
于室温下将式 14.0 化合物(制备实施例 8)(0.15g, 0.25mmol)、无水二甲基甲酰胺(5ml)、2-溴代噻唑(0.08g, 0.50mmol)和无水碳酸钠(0.05g, 0.50mmol)搅拌过夜, 然后在回流下加热 2.5 小时。真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用 1M 盐酸, 然后用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤并经无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩提供粘稠泡沫物(0.13g)。经制备性薄层层析(硅胶)纯化, 使用 2% 甲醇-二氯甲烷提供式 3.0 化合物(0.07g, 41%, mp 117.6 °C(分解))。

实施例 3



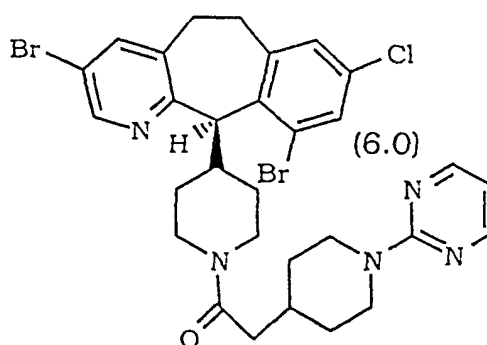
于室温下, 将式 14.0 化合物(制备实施例 8)(0.15g, 0.25mmol)、无水二甲基甲酰胺(5ml)、2-氯苯并噻唑(0.08g, 0.50mmol)和无水碳酸钠(0.05g, 0.50mmol)搅拌过夜。真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用 1M 盐酸, 然后用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤并经无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩提供泡沫物(0.17g)。经制备性薄层层析(硅胶)纯化, 使用 2% 甲醇-二氯甲烷展开, 提供式 4.0 化合物(0.08g, 44%, mp 125.6 °C)。

实施例 4



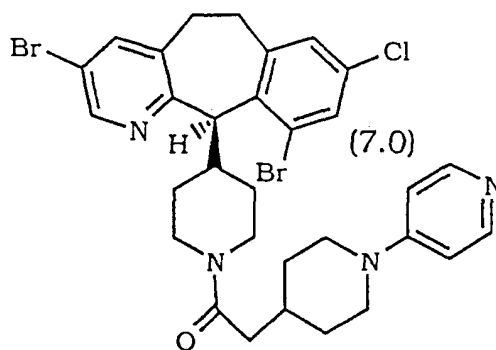
于室温下, 将式 14.0 化合物(制备实施例 8)(0.15g, 0.25mmol)、无水二甲基甲酰胺(5ml)、2-溴代吡啶(0.16g, 1.0mmol)和无水碳酸钠(0.05g, 0.50mmol)搅拌过夜, 然后回流 1 小时。真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用 1M 盐酸, 然后用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤并经无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩提供黄色油状物(0.24g)。经制备性薄层层析(硅胶)纯化, 使用 2% 甲醇-二氯甲烷展开, 提供式 5.0 化合物(0.08g, 47%, mp 91.3 °C)。

实施例 5



于室温下, 将式 14.0 化合物(制备实施例 8)(0.15g, 0.25mmol)、无水二甲基甲酰胺(5ml)、2-溴代吡啶(0.16g, 1.0mmol)和无水碳酸钠(0.05g, 0.50mmol)搅拌 48 小时。真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用 1M 盐酸, 然后用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤并经无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩提供黄色油状物(0.36g)。经制备性薄层层析(硅胶)纯化, 使用 5% 甲醇-二氯甲烷展开, 提供式 6.0 化合物(0.09g, 53%, mp 103.3 °C)。

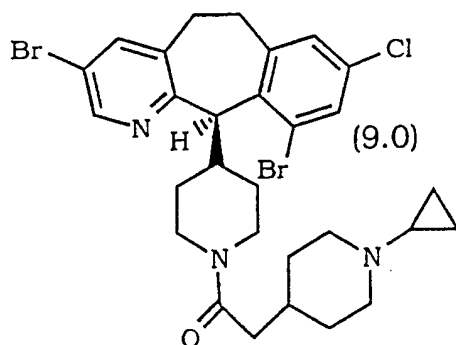
实施例 6



如果按照所述方法实施, 则可获得式 7.0 化合物。

于 115 °C, 将式 14.0 化合物(制备实施例 8)(0.15g, 0.25mmol)、无水二氧六环(2ml)、4-溴代吡啶盐酸盐(0.04g, 0.27mmol)和无水碳酸钠(0.07g, 0.62mmol)搅拌 3 天。使该混合物冷却至室温, 真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷和水稀释, 然后用 1M 盐酸(水溶液)洗涤。用 1M 氢氧化钠(水溶液)洗涤有机相, 经硫酸镁干燥, 过滤并经旋转减压蒸发浓缩, 提供式 7.0 化合物。

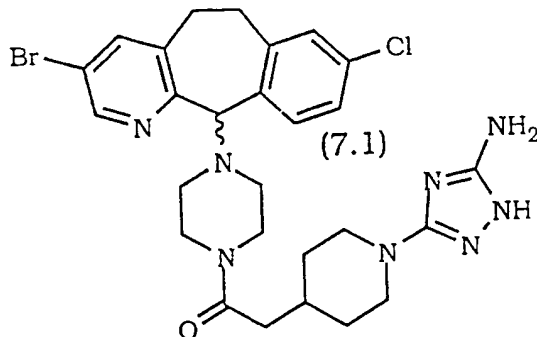
实施例 7



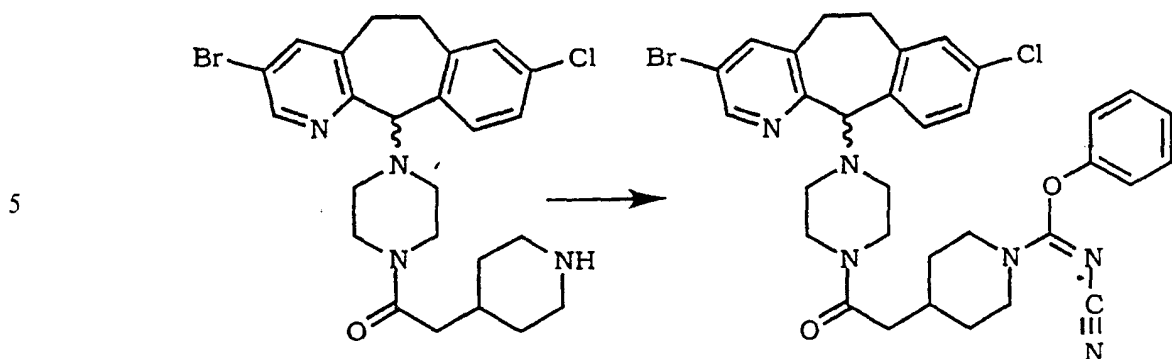
如果按照所述方法实施, 则可获得式 9.0 化合物。

将式 14.0 化合物(制备实施例 8)、无水二甲基甲酰胺、溴代环丙烷和无水氯化钠一起搅拌。使该混合物冷却至室温, 用水稀释, 过滤并用水洗涤固体。用二氯甲烷稀释该固体, 用 1M 盐酸洗涤, 然后用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥。过滤, 真空浓缩, 经制备性薄层层析(硅胶)纯化, 使用 5% 甲醇-二氯甲烷和浓氢氧化铵展开, 提供式 9.0 化合物。

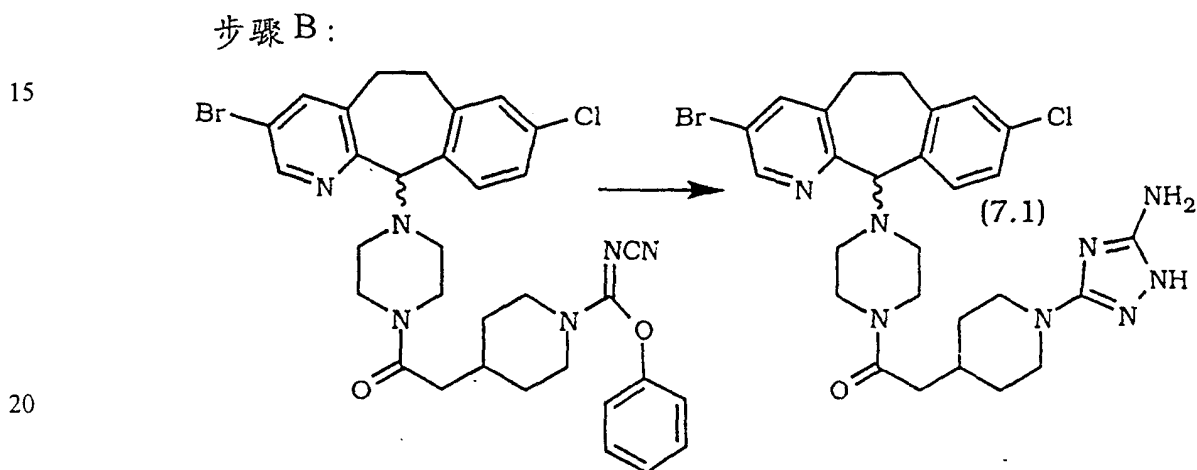
实施例 8



步骤 A:

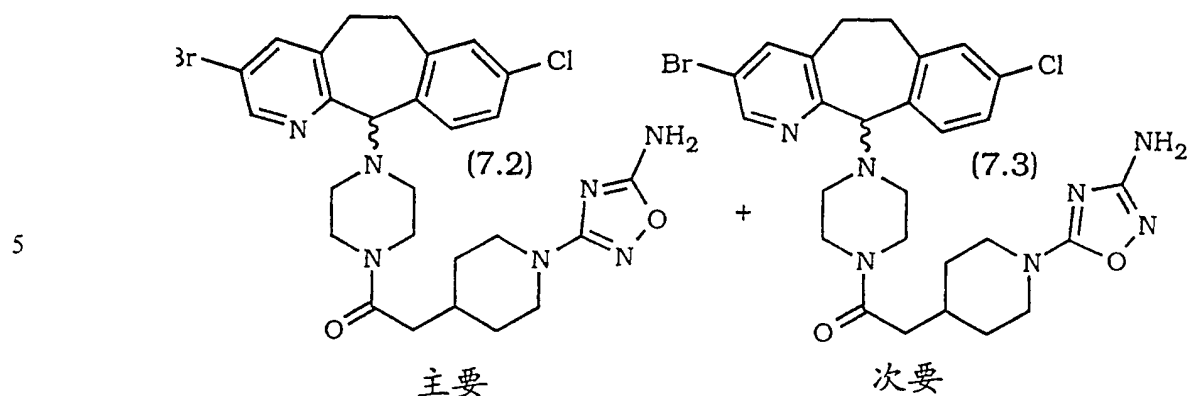


10 将 1-(3-溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]-芳庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-4-[(4-哌啶基)乙酰基]-哌嗪(制备实施例 11)(2.5g)(1 当量)和二苯基氰基碳亚胺酸酯(diphenylcyanocarbonimidate)(1.38g)(1.2 当量)溶于 2-丙醇(65ml)中, 于 80 °C、回流和氮气下加热该溶液 24 小时。蒸发该混合物至干, 产物经硅胶柱(60X2.5cm)层析, 用纯乙酸乙酯作为洗脱剂得到目的化合物(2.7921g; 87%), FABMS: m/z 661(MH⁺)。步骤 B:



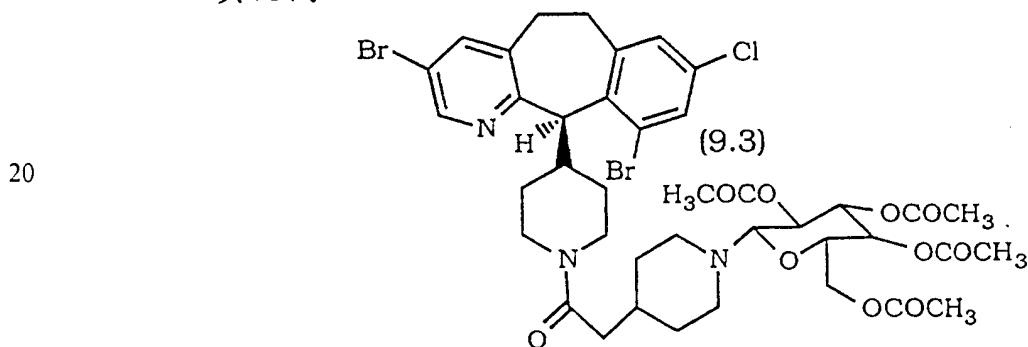
25 将 4-[2-[4-(3-溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]-芳庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-1-哌嗪基]-2-氧代乙基]-N-氟基-1-哌啶甲亚胺酸苯酯(步骤 A)(1 当量)溶于甲醇中。加入胼水合物(1 当量)并于 25 °C 搅拌该混合物 1 小时。蒸发该混合物至干, 产物经硅胶层析得到式 7.1 目的化合物((5-[4-[2-[4-(3-溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]-芳庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-1-哌嗪基]-2-氧代乙基]-1-哌啶基]-3-氨基-1,2,4-三唑)。

实施例 9



将 4-[2-[4-(3-溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]-芳庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-1-哌嗪基]-2-氧代乙基]-N-氰基-1-哌啶-甲亚胺酸苯酯(实
 10 施例 8 的步骤 A)(1 当量)溶于甲醇中。加入羟胺(1 当量)并于 25 °C 搅
 拌该混合物 1 小时。蒸发该混合物至干, 经硅胶层析得到式 7.2 的目
 的化合物((3-[4-[2-[4-(3-溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]-芳庚并
 [1,2-b]吡啶-11-基)-1-哌嗪基]-2-氧代乙基]-1-哌啶基]-5-氨基-1,2,4-噁
 二唑)和式 7.3 的目的化合物((5-[4-[2-[4-(3-溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-
 15 苯并[5,6]芳庚并-[1,2-b]吡啶-11-基)-1-哌嗪基]-2-氧代乙基]-1-哌啶基]-
 3-氨基-1,2,4-噁二唑)。

实施例 10



将无水碳酸钠(0.07g, 0.68mmol)和四-乙酰氧基溴代- α -D-葡萄糖
 25 (0.15g, 1.1 当量)加入式 14.0 化合物(制备实施例 8)(0.20g, 0.34mmol)溶
 解于 1,4-二氧六环(5ml)的溶液中。于回流下搅拌过夜后。真空浓缩该
 混合物, 用二氯甲烷稀释, 用 1M 盐酸, 然后用 1N 氢氧化钠水溶液洗
 涤并经无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩提供油状物, 经制备性薄层

层析(硅胶)纯化, 使用 2% 甲醇-二氯甲烷和浓氢氧化铵展开, 提供目的化合物(式 9.3, (+)-4-(3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]芳庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-1-[[1-[2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-β-D-吡喃葡萄糖基]-4-哌啶基]乙酰基]哌啶)(0.05g, 16%)。

5 测定

根据 WO 95/10516(1995 年 4 月 20 日公开)所述的测定方法测定 FPT IC₅₀(法呢基蛋白转移酶的抑制, 体外酶测定)和 COS 细胞 IC₅₀(细胞-基测定)。根据 WO 95/10516 所述的测定方法可以测定 GGPT IC₅₀(香叶基香叶基蛋白转移酶的抑制, 体外酶测定)、细胞垫测定和抗肿瘤活性(体内抗肿瘤研究)。WO 95/10516 的公开内容通过引用结合到本文中。

按照与上述基本相同的方法可以进行其它一些测定, 但是用另外的指示癌细胞系代替 T24-BAG 细胞。这些测定可以用表达激活的 K-ras 基因的 DLD-1-BAG 人结肠癌细胞或表达激活的 K-ras 基因的 SW620-BAG 人结肠癌细胞进行。用本领域已知的其它癌细胞系也可以证实本发明化合物抑制其它类型癌细胞的活性。

软琼脂测定:

无贴壁依赖性生长是致瘤细胞系的特征。将人癌细胞悬浮于含有 0.3% 琼脂糖和指定浓度的法呢基转移酶抑制剂的生长培养基中。将该溶液涂在用含有相同浓度的法呢基转移酶抑制剂作为上层的 0.6% 琼脂糖固化的生长培养基上。待上层固化后, 将培养板于 37 °C、5% 二氧化碳下孵育 10 - 16 天使集落生长。孵育后, 用 MTT (3-[4,5-二甲基-噻唑-2-基]-2,5-二苯基溴化四唑鎓, 噻唑兰)溶液(1mg/ml 的 PBS 溶液)涂在所述琼脂上进行集落染色。对集落进行计数并计算 IC₅₀。

化合物 2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 和 9.3 的 FPT IC₅₀ (H-ras) 在 4.6 - 140nM(纳摩尔)范围内。

化合物 4.0、5.0 和 9.3 的 FPT IC₅₀ (K-ras) 在 23 - 91nM 范围内。

化合物 4.0、5.0、6.0 和 9.3 的 Cos 细胞 IC₅₀ 在 35 - 120nM 范

围内。

化合物 5.0 和 9.3 的软琼脂 IC_{50} 在 80 至 >500nM(纳摩尔)。

本领域的技术人员可以理解，当 W 基团为吡喃糖、吡喃糖苷、呋喃糖或呋喃糖苷时，酸性条件(如胃中)可以除去该 W 基团。因此，有必要例如通过包肠溶衣保护具有这些 W 基团的化合物的口服制剂避免酸性条件。

在由本发明所述的化合物制备药用组合物时，惰性的、药学上可接受的载体可以为固体或液体。固体制剂包括粉剂、片剂、分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。粉剂和片剂可含有约 5 - 约 70% 的活性组分。适当的固体载体是本领域已知的，如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、蔗糖、乳糖。片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂为适合口服给药的固体制剂型。

制备栓剂时，首先将低熔点的蜡如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物融化，搅拌下将活性组分均匀分散其中。然后将融化的均匀混合物倾至方便大小的模中，使其冷却而固化。

液体制剂包括溶液、悬浮液和乳剂。适合胃肠外注射的实例为水或水 - 丙二醇溶液。

液体制剂也可以包括鼻内给药的溶液。

适合吸入的气溶胶制剂可包括溶液和粉末形式的固体，它们可以与药学上可接受的载体例如惰性压缩气体混合。

也包括在马上将使用前将其转化为供口服或胃肠外给药的液体形式制剂的固体形式制剂。此类液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳剂。

也可以将本发明的化合物经皮给药。透皮组合物可以为霜剂、洗剂、气溶胶和/或乳剂，包括在本领域内为此目的而常用的基质或药库型的透皮贴剂。

优选该化合物口服给药。

优选该药用制剂为单位剂型。为此类剂型时，该制剂可以分为含

有适当量(如达到所需目的的有效量)的活性组分的单位剂量。

制剂的单位剂型中活性化合物的量可以根据具体的用途在约 0.1mg-1000mg、更优选在约 1mg-300mg 之间变化或调整。

5 根据病人的需要和治疗的疾病的严重程度可以改变使用的实际剂量。确定具体情况下的合适剂量应在本领域技术人员的专业范围内。一般而言，治疗用比该化合物的最佳剂量稍低的剂量开始。此后，逐渐增加剂量至在特定情况下达到最佳效果。为方便起见，根据需要可以将每日总剂量分开，并在全天中分次给药。

10 在考虑了各种因素如病人的年龄、身体状况和身高、体重以及治疗的症状的严重程度后，根据医师的判断调整本发明的化合物及其药学上可接受的盐的用量和给药次数。口服给药的一般推荐剂量方案为每天 10mg-2000mg、优选每天 10-1000mg，每天分 2 - 4 次给药以阻断肿瘤生长。当在该剂量范围内给药时，所述化合物是无毒性的。

15 下列为含有本发明化合物的药用剂型的实施例。本发明的药用组合物方面的范围不受所提供的实施例的限制。

药物剂型实施例

实施例 A-片剂

序号	成分	mg/片	mg/片
1	活性化合物	100	500
2	乳糖 USP	122	113
3	玉米淀粉，食用级，为纯水中 10%的糊	30	40
4	玉米淀粉，食用级	45	40
5	硬脂酸镁	3	7
	合计	300	700

制备方法

20 将序号 1 和 2 的成分在适合的混合器中混合 10-15 分钟。将与序

号3成分的混合物制粒。如果需要可通过粗筛(如1/4", 0.63cm)磨碎湿颗粒。干燥湿颗粒。如果需要, 过筛干燥的颗粒并使其与序号4的成分混合10-15分钟。加入序号5的成分并混合1-3分钟。在合适的压片机上将该混合物压片成适当的大小和重量。

5

实施例 B-胶囊

序号	成分	mg/胶囊	mg/胶囊
1	活性化合物	100	500
2	乳糖 USP	106	123
3	玉米淀粉, 食用级	40	70
4	硬脂酸镁 NF	7	7
	合计	253	700

制备方法

10 将序号1、2和3的成分在适合的混合器中混合10-15分钟。加入序号4的成分并混合1-3分钟。在合适的胶囊填充机上将该混合物填入两节的硬明胶胶囊中。

尽管结合以上提出的特殊实施方案介绍了本发明, 它的许多选择方案、修改和变化对本领域普通技术人员来说应是显而易见的。所有这些选择方案、修改和变化都将认为是在本发明的精神和范围内。