



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102718702 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 07

(21) 申请号 201110079612. 0

A61K 31/443(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 03. 31

A61K 31/4436(2006. 01)

(73) 专利权人 中国人民解放军军事医学科学院  
毒物药物研究所

A61K 31/5377(2006. 01)

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号

A61K 31/4545(2006. 01)

(72) 发明人 李松 郑志兵 樊士勇 王莉莉  
钟武 刘洪英 肖军海 谢云德  
周辛波 陈伟 李行舟

A61K 31/4439(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

A61P 35/02(2006. 01)

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

(56) 对比文件

CN 1538836 A, 2004. 10. 20, 说明书第 4-7  
页、权利要求 1、35-36.

代理人 程泳

CN 101065358 A, 2007. 10. 31, 全文.

WO 2008041088 A2, 2008. 04. 10, 权利要求  
1、13、15-17、第 26-33 页表 1、第 13 页制备例 1a、  
第 36-37 页实施例 3.

(51) Int. Cl.

C07D 213/74(2006. 01)

C07F 7/18(2006. 01)

C07D 405/12(2006. 01)

C07D 409/12(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 409/14(2006. 01)

C07D 401/14(2006. 01)

A61K 31/44(2006. 01)

A61K 31/695(2006. 01)

审查员 刘健颖

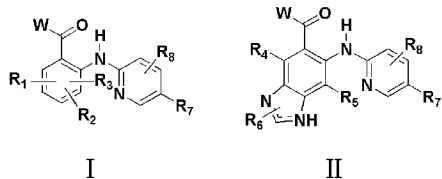
权利要求书2页 说明书18页

(54) 发明名称

氨基吡啶类衍生物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及氨基吡啶类衍生物,具体涉  
及如式 I 或式 II 所示的化合物、其制备方法  
以及其用于制备抑制细胞过度增殖的药物的  
用途。本发明还涉及包含本发明化合物的药  
物组合物。本发明的化合物可用于治疗过  
度增殖性疾病,如癌症、神经性疼痛、炎症等。



1. 以下化合物,其选自:

N-{3-[(叔丁基-二甲基)硅氧基]丙氧基}-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

N-[2-(噻吩-2-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

N-(2-吗啉乙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

N-苯甲氧基-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

N-苯甲氧基-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

N-(3-苯丙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

(R)-N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

(R)-N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

N-(2-吗啉乙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

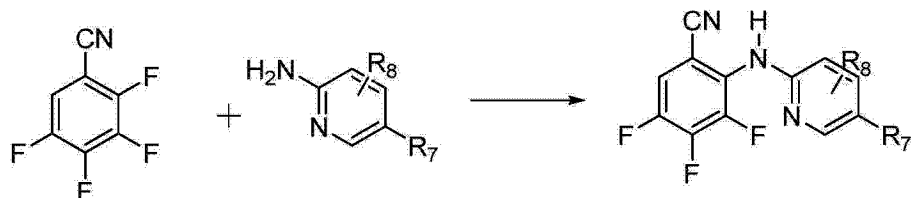
N-(3-苯丙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

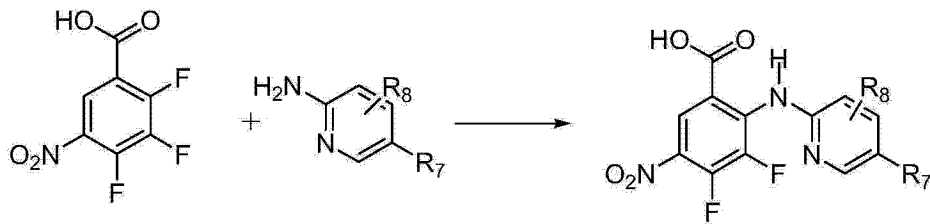
或其药学可接受的盐。

2. 制备权利要求1所述化合物的方法,其包括以下关键中间体的合成:

1) 四氟苯腈与取代2-氨基吡啶类化合物在氨基锂存在条件下,以二甲苯为反应溶剂,在125°C条件下反应得到中间体3,4,5-三氟-2-[(取代-2-吡啶基)氨基]苯甲腈;

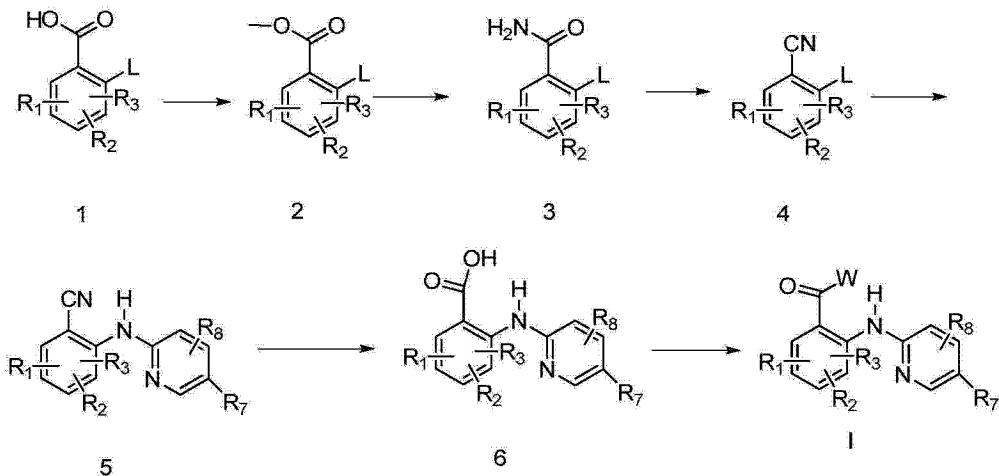


2) 2,3,4-三氟-5-硝基苯甲酸与取代2-氨基吡啶类化合物在LDA存在条件下,在-70°C条件下,反应得到中间体3,4-二氟-5-硝基-2-[(取代-2-吡啶基)氨基]苯甲酸;



式 I 化合物合成方案如下：

以取代的含离去集团 L 的苯甲酸为起始原料，经过与甲基化试剂反应，将羧基甲基化；再通过与氨水反应，将甲酯转化为酰胺基；在  $\text{POCl}_3$  作用下脱去一份子水，将酰胺键转化为氰基；取代的含离去集团 L 的苯甲酰在碱作用下，离去集团离去与取代的氨基吡啶类化合物进行缩合反应；在将氰基水解得到羧基，羧基与相应的侧链反应，得到式 I 化合物；



L 表示离去集团，为卤素；

其中 R1、R2、R3 为氟，R7 为溴或碘，R8 为甲基或氯，

W 选自 N-{3-[(叔丁基-二甲基)硅氧基]丙氧基}、N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]、(R)-N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]、N-[2-(噻吩-2-基)乙基]、N-(2-吗啉乙基)、N-[2-(哌啶-1-基)乙基]、N-苯甲氧基、N-(3-苯丙基)，

其中各取代基根据权利要求 1 的化合物进行组合。

3. 权利要求 2 的方法，其中所述的碱为氨基锂。

4. 一种药物组合物，其包含权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，以及可药用载体。

5. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐用于制备抑制细胞过度增殖的药物的用途。

6. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐用于制备抗肿瘤药物的用途。

## 氨基吡啶类衍生物及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及氨基吡啶类衍生物,具体涉及如式 I 或式 II 所示的化合物、其制备方法以及其用于制备抑制细胞过度增殖的药物的用途。

### 背景技术

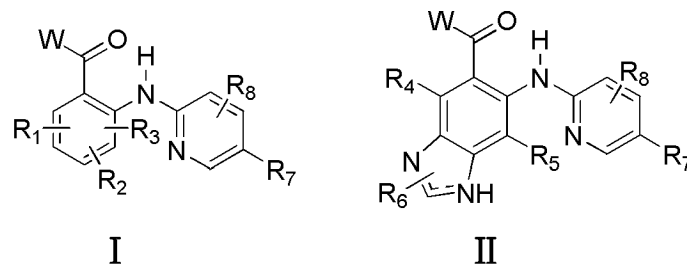
[0002] 癌症是严重威胁人类健康的疾病。自上世纪 40 年代第一个抗癌药物——氮芥问世以来,科学家从植物中分离提取出若干具有潜在细胞毒活性的天然产物,在此基础上通过结构修饰获得了多种显示明确抗肿瘤活性的化合物,其中长春碱、依托泊苷、紫杉醇等相继被批准用于临床治疗癌症。然而,这些天然产物药物的资源有限,其分子结构复杂,化学合成困难,不易规模化生产。因此,需要寻找结构简单的小分子抗肿瘤药物。

### 发明内容

[0003] 本发明旨在提供一种具有抑制细胞过度增殖活性的氨基吡啶类衍生物。

[0004] 本发明的一个方面提供了式 I、式 II 所示的化合物,或其可药用的盐、溶剂化物或 N-氧化物。

[0005]



[0006] 其中：

[0007] 在式 II 中, --- 代表任选的键,条件为环中有且仅有一个氮原子是双键；

[0008]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$  或  $R_8$  各自独立地选自氢、羟基、卤素、氨基、硝基、腈基、三氟甲基、 $-OR_9$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_9$ 、 $-NR_{10}C(O)OR_9$ 、 $-OC(O)R_9$ 、 $-NR_{10}SO_2R_9$ 、 $-SO_2NR_{10}R_9$ 、 $-NR_{10}C(O)R_9$ 、 $NR_{10}R_9$ 、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_{10}$  环烷基、 $C_3-C_{10}$  环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基；

[0009]  $R_6$  独立地选自氢、三氟甲基、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_{10}$  环烷基、 $C_3-C_{10}$  环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基；

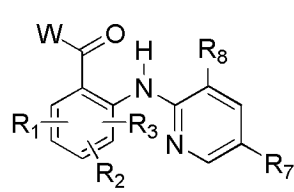
[0010]  $W$  独立地选自  $-OR_9$ 、 $-NR_{10}OR_9$ 、 $-NR_{10}SO_2R_9$  和  $-NR_{10}R_9$ ；

[0011]  $R_9$ 、 $R_{10}$  各自独立选自氢、羟基、卤素、三氟甲基、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_{10}$  环烷基、 $C_3-C_{10}$  环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基；

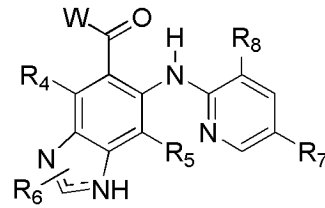
[0012] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分任选地被 1-5 个独立地选自以下的基团取代：羟基、卤素、氨基、硝基和三氟甲基；

[0013] 优选的化合物具有式 III、IV 的结构

[0014]



III

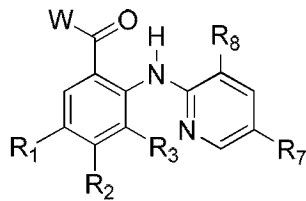


IV

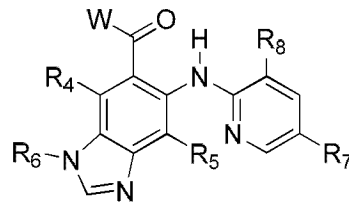
[0015] 其中,各个取代基团如上所定义;

[0016] 优选的化合物具有式 V、VI 的结构

[0017]



V



VI

[0018] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $W$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$  如上所定义。[0019] 优选的化合物为  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  为氢、卤素、硝基、腈基、三氟甲基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基;[0020] 优选的化合物为  $W$  为  $-OR_9$ 、 $-NR_{10}OR_9$  或  $-NR_{10}R_9$ 。

[0021] 在本发明的实施方案中,所述化合物选自以下化合物:

[0022] 3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酸;

[0023] N-{3-[(叔丁基-二甲基)硅氧基]丙氧基}-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0024] N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0025] N-[2-(噻吩-2-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0026] N-(2-吗啉乙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0027] N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0028] N-苯甲氧基-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0029] N-苯甲氧基-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0030] N-(3-苯丙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0031] N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0032] (R)-N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0033] (R)-N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0034] N-(环丙甲氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0035] N-(3-羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0036] N-(3-羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0037] (R)-N-(2,3-二羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0038] (R)-N-(2,3-二羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0039] N-(环己基甲基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0040] N-(2-吗啉乙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0041] N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0042] N-(3-苯丙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0043] N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺;

[0044] 5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酸;

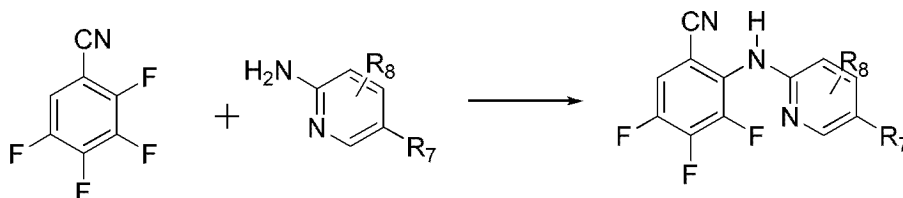
[0045] N-[2-(噻吩-2-基)乙基]-5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺;

[0046] N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺。

[0047] 另一方面,本发明还涉及式 I、II 化合物或其可药用的盐、溶剂化物或 N-氧化物的合成方法,其包括以下关键中间体的合成:

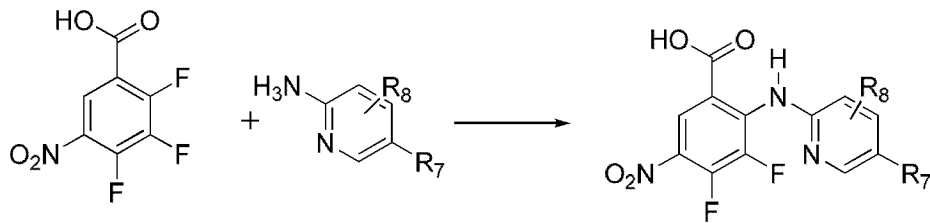
[0048] 1) 四氟苯腈与取代 2-氨基吡啶类化合物在氨基锂存在条件下,以二甲苯为反应溶剂,在 125°C 条件下反应得到中间体 3,4,5-三氟-2-[(取代-2-吡啶基)氨基]苯甲腈;

[0049]



[0050] 2) 2,3,4-三氟-5-硝基苯甲酸与取代 2-氨基吡啶类化合物在 LDA 存在条件下,在 -70°C 条件下,反应得到中间体 3,4-二氟-5-硝基-2-[(取代-2-吡啶基)氨基]苯甲酸;

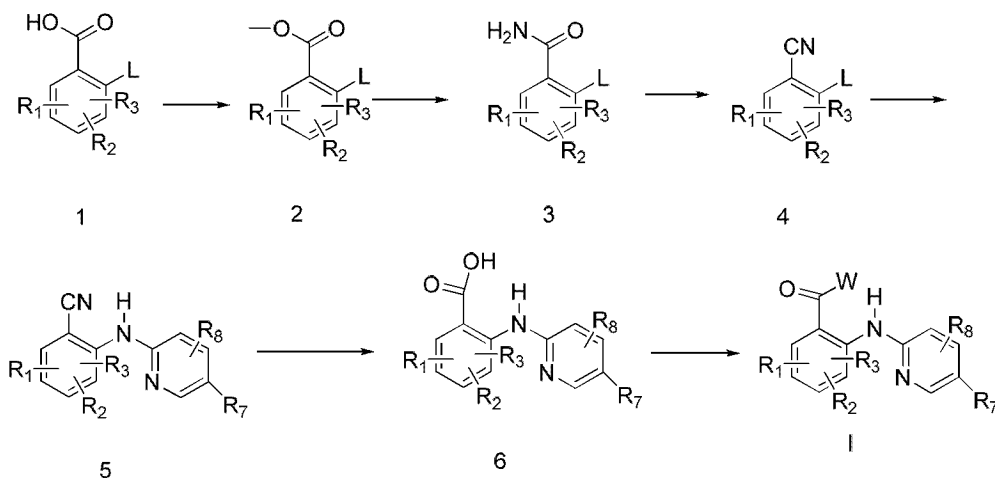
[0051]



[0052] 式 I 化合物合成方案如下：

[0053] 以取代的含离去集团 L 的苯甲酸为起始原料，经过与甲基化试剂反应，将羧基甲基化；再通过与氨水反应，将甲酯转化为酰胺基；在  $\text{POCl}_3$  作用下脱去一份子水，将酰胺键转化为氰基；取代的含离去集团 L 的苯甲酰在碱（例如氨基锂）作用下，离去集团离去与取代的氨基吡啶类化合物进行缩合反应；在将氰基水解得到羧基，羧基与相应的侧链反应，得到式 I 化合物；

[0054]

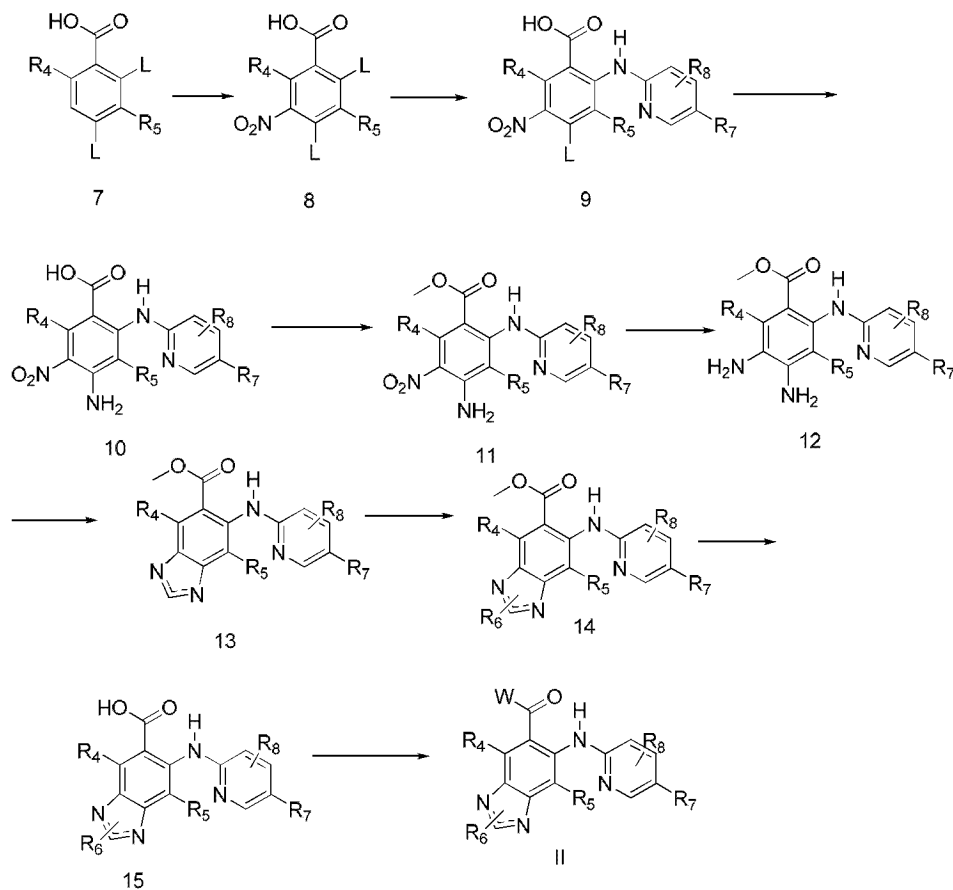


[0055] L 表示离去集团，可以为卤素；

[0056] 式 II 化合物合成方案如下：

[0057] 以取代的含离去集团 L 的苯甲酸为起始原料，经过硝基化反应，在苯环上引入硝基；在碱（例如氨基锂）作用下，离去集团离去与取代的氨基吡啶类化合物进行缩合反应；在氨水作用下，苯环上引入氨基；经过与甲基化试剂反应，将羧基甲基化；将硝基还原为氨基以后，进行成环反应，脱甲酯得到含羧基的关键中间体，羧基与相应的侧链部分反应，得到式 II 化合物；

[0058]



[0059] L 表示离去集团, 可以为卤素。

[0060] 本发明还提供含有本发明的式 I、式 II 化合物或其可药用的盐、溶剂化物或 N-氧化物和可药用载体的药物组合物。

[0061] 本发明中的  $C_1-C_{10}$  烷基、烷基是指具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基、庚基、辛基等。优选的烷基是  $C_1-C_6$  烷基。更优选的烷基是  $C_1-C_3$  烷基。

[0062]  $C_2-C_{10}$  烯基是指具有 2-10 个碳原子以及至少一个双键的烯基, 并且包括乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基等。更优选的是具有 3-5 个碳原子的低级烯基;

[0063]  $C_2-C_{10}$  炔基是指具有 2-10 个碳原子以及至少一个叁键的烃基, 例如包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基等。更优选的是具有 3-5 个碳原子的炔基;

[0064] 卤素是指氟、氯、溴以及碘原子;

[0065] 芳基是指具有单环 (如苯基)、多环 (如联苯基) 或其中至少一个环是芳香性的多个稠合环 (如 1,2,3,4-四氢萘基、萘基) 的芳族碳环基, 其任选被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、芳基、杂芳基和羟基单、二或三取代。

[0066] 杂芳基是指 5,6 或 7 元环的一个或多个芳族环系, 其包括 5-10 个原子的稠合环系 (其中至少一个环是芳香性的), 所述环系含有至少一个和最多四个选自氮、氧或硫的杂原子。杂芳基的实例为吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯环、喹啉环、异喹啉环、吲哚环、苯并咪唑、苯



并咪喃环、苯并噻吩环、苯并噻唑环、哒嗪环等。其任选被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、芳基、杂芳基和羟基单、二或三取代。

[0067] 碳环、碳环基、环烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基是指具有 3-10 个碳原子的饱和碳环基团。该环烷基可以是单环或者多环稠合系统，而且可以稠合在芳环上。这些基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。本文的环烷基可以是未取代的或者如详细说明，在一个或多个可取代的位置被各种基团取代。例如，这些环烷基可任选被以下基团取代： $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、腈基、卤素、羟基、氨基、硝基、单 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基、二 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基；

[0068] 杂环或杂环基是指 5、6 或 7 元环的一个或者多个碳环环系，其包括 4-10 个原子的稠合环系，所述环系含有至少一个和最多四个选自氮、氧或硫的杂原子，条件是该基团的环不含两个相邻的 O 或 S 原子。稠合环系可以是稠合在芳组基团上的杂环。优选的杂环包括但不限于吡咯烷基、四氢咪喃基、二氢咪喃基、四氢噻吩、哌啶基、吗啉环、环己环、哌嗪环等，它们可以被以下基团取代： $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、腈基、卤素、羟基、氨基、硝基、单 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基、二 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基；

[0069] 芳基烷基是指被一个或多个（如上定义的）芳基取代的（如上定义的）烷基。更优选的芳基烷基是芳基- $C_1$ - $C_3$  烷基。实例包括苄基、苯基乙基等；

[0070] 杂芳基烷基是指被（如上定义的）杂芳基取代的（如上定义的）烷基。更优选的杂芳基烷基是 5- 或 6- 元杂芳基- $C_1$ - $C_3$ - 烷基。实例包括吡啶基乙基等；

[0071] 杂环基烷基是指被（如上定义的）杂环基取代的（如上定义的）烷基。更优选的杂环基烷基是 5- 或 6- 元杂环基- $C_1$ - $C_3$ - 烷基。实例包括四氢吡喃基甲基；

[0072] 环烷基烷基是指被（如上定义的）环烷基取代的（如上定义的）烷基。更优选的杂环基是 5- 或 6- 元环烷基- $C_1$ - $C_3$ - 烷基。实例包括环丙基甲基；

[0073] 本发明化合物也可以以其药学上可接受的盐或溶剂化物的形式使用。式 I 或式 II 化合物的生理学上可接受的盐包括由药学上可接受的无机酸或有机酸或者无机碱或有机碱形成的常规的盐以及季铵的酸加成盐。合适的酸盐的更具体的例子包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、高氯酸、富马酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、甲酸、乳酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、扑酸、丙二酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟基萘甲酸、氢碘酸、苹果酸、steroidic、鞣酸等的盐。其它的酸，如草酸，虽然其本身并非药学上可接受的，但可以用于制备用作中间体的盐，以获得本发明化合物及其药学上可接受的盐。合适的碱盐的更具体的例子包括钠、锂、钾、镁、铝、钙、锌、N, N' - 二苄基乙二胺、氯代普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N- 甲基葡糖胺和普鲁卡因盐。

[0074] 本发明中的某些化合物可能用水或各种有机溶剂结晶或重结晶，在这种情况下，可能形成各种溶剂合物。本发明包括那些化学计量的溶剂合物，例如水合物，也包括在用低压升华干燥法制备时形成的包含可变量水的化合物。

[0075] 因此当涉及到本发明的化合物时，包括式 I 或式 II 化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0076] 本发明还包括本发明化合物的前药，该前药一经给药，即通过代谢过程进行化学

转化,之后变成具有活性的药物。通常,这类前药是本发明化合物的功能性衍生物,其在体内.容易转化成所需的式 I 或式 II 化合物。例如,在“Design Of Prodrugs”,H Bund Saard, Elsevier 编辑,1985 中描述了选择和制备适宜前药衍生物的常规方法。

[0077] 本发明也包括本发明化合物的活性代谢物。

[0078] 本发明的另一个方面涉及药物组合物,其含有本发明化合物的消旋体或旋光异构体和至少一种药学上可接受的载体,其可用于体内治疗并具有生物相容性。所述药物组合物可以根据不同给药途径而制备成各种形式。本发明所提及的化合物也可以被制备成各种药学可接受的盐。

[0079] 本发明的药物组合物包括有效剂量的本发明式 I 或式 II 化合物或其可药用盐或水合物和一种或多种适宜的可药用载体。这里的药用载体包括但不限于:离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白如人血白蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘油,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶态氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,纤维物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜂蜡,羊毛脂。

[0080] 本发明化合物的药物组合物可以以下面的任意方式施用:口服,喷雾吸入,直肠用药,鼻腔用药,颊部用药,局部用药,非肠道用药,如皮下,静脉,肌内,腹膜内,鞘内,心室内,胸骨内和颅内注射或输入,或借助一种外植储器用药。其中优选口服、腹膜内或静脉内给药方式。

[0081] 当口服用药时,本发明化合物可制成任意口服可接受的制剂形式,包括但不限于片剂、胶囊、水溶液或水悬浮液。其中,片剂使用的载体一般包括乳糖和玉米淀粉,另外也可加入润滑剂如硬脂酸镁。胶囊制剂使用的稀释剂一般包括乳糖和干燥玉米淀粉。水悬浮液制剂则通常是将活性成分与适宜的乳化剂和悬浮剂混合使用。如果需要,以上口服制剂形式中还可加入一些甜味剂、芳香剂或着色剂。

[0082] 当局部用药时,特别是治疗局部外敷容易达到的患面或器官,如眼睛、皮肤或下肠道神经性疾病时,可根据不同的患面或器官将本发明化合物制成不同的局部用药制剂形式,具体说明如下:

[0083] 当眼部局部施用时,本发明化合物可配制成一种微粉化悬浮液或溶液的制剂形式,所使用载体为等渗的一定 pH 的无菌盐水,其中可加入也可不加防腐剂如氯化苄基乙醇盐。对于眼用,也可将化合物制成膏剂形式如凡士林膏。

[0084] 当皮肤局部施用时,本发明化合物可制成适当的软膏、洗剂或霜剂制剂形式,其中将活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。软膏制剂可使用的载体包括但不限于:矿物油,液体凡士林,白凡士林,丙二醇,聚氧化乙烯,聚氧化丙烯,乳化蜡和水;洗剂或霜剂可使用的载体包括但不限于:矿物油,脱水山梨糖醇单硬脂酸酯,吐温 60,十六烷酯蜡,十六碳烯芳醇,2-辛基十二烷醇,苄醇和水。

[0085] 本发明化合物还可以无菌注射制剂形式用药,包括无菌注射水或油悬浮液或无菌注射溶液。其中,可使用的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质,如单甘油酯或二甘油酯。

[0086] 本发明还涉及本发明的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或 N-氧化物用于制备抑制细胞过度增殖的药物的用途。

[0087] 所述细胞过度增殖包括白血病、成胶质细胞瘤、淋巴瘤、黑色素瘤、癌症、神经性疼痛、炎症等疾病。在本发明的一个实施方案中,所述抑制细胞过度增殖是指抑制肿瘤细胞增殖。

[0088] 本发明还涉及本发明的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或 N-氧化物用于制备抗肿瘤药物的用途。

[0089] 发明的有益效果

[0090] 本发明的化合物能够有效抑制细胞的过度增殖,可用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病,如癌症、神经性疼痛、炎症等。

### 具体实施方式

[0091] 下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述,但是本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本发明,而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。

[0092] 化合物熔点由 RY-1 型熔点仪测定,温度未经校正。<sup>1</sup>H NMR 光谱由 Bruker ARX 400 型核磁仪测定。

[0093] 实施例 13,4,5-三氟-2[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酸

[0094] 步骤 1、2,3,4,5-四氟苯甲酸甲酯

[0095] 将 2,3,4,5-四氟苯甲酸 (48.5g, 0.25mol) 溶于 130mL 无水甲醇中,缓慢滴加三甲基氯硅烷 (63mL, 0.50mol)。滴加完毕,回流 12h。水泵减压蒸除溶剂以及过量的三甲基氯硅烷,得淡黄色液体,加入二氯甲烷 200mL,并用 10%的氢氧化钠水溶液洗涤,二氯甲烷反提水层,合并有机层,有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤,减压蒸除溶剂,得无色液体 2,3,4,5-四氟苯甲酸甲酯 (30.52g, 97.8%),<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 7.65-7.60 (m, 1H), 3.97 (s, 1H)。

[0096] 步骤 2、2,3,4,5-四氟苯甲酰胺

[0097] 将 2,3,4,5-四氟苯甲酸甲酯 (29.5g, 0.147mol) 和浓氨水 (244mL, 3.24mol) 加入到茄形瓶中,体系为两相体系,随着反应进行,有白色不溶物出现,机械搅拌过夜,过滤得白色固体 2,3,4,5-四氟苯甲酰胺 (21.2g, 74.7%),<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm : 7.93 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), ESI-MS m/z : 194.0 [M+1]<sup>+</sup>。

[0098] 步骤 3、2,3,4,5-四氟苯腈

[0099] 将 2,3,4,5-四氟苯甲酰胺 (5g, 0.026mol) 加入到 20mL 无水乙腈中,加入三氯氧磷 (16.6g, 0.11mol),升温到 70℃,反应 1.5h。将反应液缓慢滴加到 200mL 冰水混合物中,该过程强烈放热,通过控制滴加速度来控制温度不高于 30℃,滴加完毕后室温搅拌 0.5h,乙酸乙酯萃取,有机层干燥过夜,次日减压蒸除溶剂,得无色液体 2,3,4,5-四氟苯腈 (4.21g, 92.5%)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm : 10.01 (brs, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H),<sup>19</sup>F-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : -130.04. ~ -130.06 (m, 1H), -134.62 ~ -134.66 (m, 1H), -143.48 ~ -143.60 (m, 1H), -150.60 ~ -150.62 (m, 1H), ESI-MS m/z : 176.0 [M+1]<sup>+</sup>。

[0100] 步骤 4、2-氨基-3-甲基-5-碘吡啶

[0101] 将 2-氨基-3-甲基吡啶 (5.5g, 0.05mol)、碘 (5.1g, 0.02mol)、高碘酸二水合物

(2.28g, 0.01mol) 加入到反应瓶中, 依次加入醋酸 (30mL)、水 (60mL) 和浓硫酸 (0.9mL), 体系放热, 体系内温度由室温上升到 25℃, 得到深棕色溶液, 加热到 80℃, 反应 4h。体系自然冷却到室温, 向其中加入 10% 的  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  水溶液 (150mL) 中, 搅拌 30min, 二氯甲烷提取水层, 用 10% 的氢氧化钠水溶液洗涤有机层, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 得淡黄色固体 2-氨基-3-甲基-5-碘吡啶 (10.76g, 92.0%),  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.85-4.80 (br s, 2H), 2.01 (s, 3H), ESI-MS  $m/z$ : 235.8  $[\text{M}+1]^+$ 。

[0102] 步骤 5、3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲腈

[0103] 氮气保护条件下, 将 2-氨基-3-甲基-5-碘吡啶 (23.10g, 0.0986mol) 和氨基锂 (7.89g, 0.343mol) 加入到 170mL 二甲苯中, 加热到 100℃, 搅拌反应 2h。自然降温到室温, 加入 2,3,4,5-四氟苯腈 (15g, 0.0857mol), 加热到 126℃, 反应 3.5h。将反应过程得到的黑色固体过滤, 黑色固体中包夹有产物, 用乙酸乙酯少量多次洗涤, 并用超声波超声 5min。用 1N 盐酸水溶液洗涤得到的乙酸乙酯层和反应液, 合并有机层, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得淡黄色固体 3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲腈 (8.9g, 27%),  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.24-8.23 (m, 1H), 7.76-7.75 (br s, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.31 (s, 3H),  $^{19}\text{F-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: -122.29 (s, 1H), -133.63 ~ -133.72 (m, 1H), -135.71 ~ -135.76 (m, 1H), ESI-MS  $m/z$ : 390.0  $[\text{M}+1]^+$ 。

[0104] 步骤 6、3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酸

[0105] 将 3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲腈 (8.90g, 0.023mol) 溶于无水乙醇: 蒸馏水: THF = 150mL : 75mL : 22.5mL 的混合溶剂中, 加入氢氧化钾 (6.44g, 0.115mol), 加热回流, 反应 30h。减压蒸除溶剂, 得油状物, 用 10% 盐酸水溶液调节 pH 值到 1, 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 得淡黄色固体 3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酸 (8.72g, 产率 92.9%), mp 103-105℃。  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm: 13.61 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, 1H), 7.85-7.84 (d, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).  $^{19}\text{F-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm: -121.93 ~ -121.99 (m, 1H), -133.82 ~ -133.88 (m, 1H), -139.86 ~ -139.97 (m, 1H), ESI-MS  $m/z$ : 409.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

[0106] 实施例 2N-{3-[(叔丁基-二甲基)硅氧基]丙氧基}-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0107] 将实施例 1 中制得的 3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酸 (0.29g, 0.71mmol)、O-{3-[(叔丁基-二甲基硅)氧基]丙基}羟胺 (0.27g, 1.303mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) (0.15mL, 0.855mmol) 溶于 20mL 二氯甲烷中, 加入六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷 (PyBOP) (0.43g, 0.82mmol), 室温搅拌反应 1.5h。向反应体系中加入无水乙醚 40mL, 分别用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得白色固体 N-{3-[(叔丁基-二甲基)硅氧基]丙氧基}-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺 (0.18g, 42.6%)。  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.31-9.29 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 5.94 (br s, 1H), 4.18-4.15 (t, 2H, J = 6.3Hz), 3.81-3.78 (t, 2H, J =

6.3Hz), 2.30(s, 3H), 1.97-1.91(m, 2H), 0.89(s, 9H), 0.088(s, 6H),  $^{19}\text{F-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.03 ~ -0.03(t, 1H), -13.39 ~ -13.45(d, 1H), -14.71 ~ -14.90(m, 1H), ESI-MS  $m/z$ : 596.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0108] 实施例 3 N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0109] 将实施例 1 中制得的 3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酸 (0.43g, 1.06mmol), 溶于无水 THF 20mL 中, 体系冷却到 -15℃, 加入二苯磷酰氯 (0.27mL, 1.38mmol), -15℃ 反应 30min。加入 N-甲基吗啉 (0.12mL, 1.06mmol), -15℃ 反应 30min。加入 O-[(2,2-二甲基-1,3-二酮-4-基)甲基]羟胺 (0.19g, 1.27mmol), -15℃ 反应 30min。加入 N-甲基吗啉 (0.18mL, 1.59mmol), 恢复至室温, 室温搅拌过夜。反应液中加入乙酸乙酯 60mL, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液液、饱和氯化钠水溶液洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得淡黄色固体 N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺 (0.21g, 37.1%)。  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.70-9.68(m, 1H), 8.23(s, 1H), 7.75-7.74(m, 1H), 7.69-7.676(m, 1H), 6.00(br s, 1H), 4.47-4.45(m, 1H), 4.18-4.13(m, 2H), 3.88-3.86(m, 1H), 3.51-3.46(m, 1H), 2.30(s, 3H), 1.50(s, 3H), 1.39(s, 3H), ESI-MS  $m/z$ : 538.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0110] 实施例 4 N-[2-(噻吩-2-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0111] 将实施例 1 中制得的 3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酸 (0.23g, 0.57mol)、2-(噻吩-2-基)乙胺 (0.13g, 1.03mmol)、DIEA (0.12mL, 0.68mmol) 溶于 20mL 二氯甲烷中, 加入 PyBOP (0.34g, 0.65mmol) 室温搅拌过夜。向反应体系中加入无水乙醚 40mL, 分别用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得淡黄色固体 N-[2-(噻吩-2-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺 (0.21g, 72.1%)。  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.22(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.71-7.68(m, 1H), 7.20-7.19(m, 1H), 6.98-6.96(m, 2H), 6.89-6.88(m, 1H), 6.75-6.78(m, 1H), 5.84(br s, 1H), 3.78-3.75(m, 2H), 3.18-3.15(t, 2H, J = 6.7Hz), ESI-MS  $m/z$ : 518.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0112] 实施例 5 N-(2-吗啉乙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0113] 方法同实施例 4, 得白色固体 N-(2-吗啉乙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺。  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.23(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.71-7.68(m, 1H), 7.67-7.64(m, 1H), 5.81(br s, 1H), 3.78(br s, 4H), 3.61(br s, 2H), 2.62(br s, 2H), 2.54(br s, 2H), 2.30(s, 3H), 1.59(br s, 2H), ESI-MS  $m/z$ : 521.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0114] 实施例 6 N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0115] 方法同实施例 4, 得白色固体 N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺。  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.23(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.68-7.64(m, 1H), 7.59(br s, 1H), 5.80(br s, 1H), 3.61-3.59(m, 2H), 2.63(br s, 2H), 2.53(br s, 4H), 2.30(s, 3H), 1.66(br s, 4H), 1.50(br s, 2H), ESI-MS  $m/z$ : 519.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0116] 实施例 7 N- 苯甲氧基 -3,4,5- 三氟 -2-[(3- 氯 -5- 溴 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲酰胺

[0117] 步骤 1、2- 氨基 -3- 氯 -5- 溴吡啶

[0118] 将 2- 氨基 -5- 溴吡啶 (3.0g, 17.34mmol), 溶于 DMF (10mL) 中, 得深黄色溶液。冰浴冷却到 0℃, 加入 NCS (2.40g, 18.03mmol), 0℃ 反应 1h。向反应体系中加入 30mL 水, 用无水乙醚萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 得黑色固体 (2.72g, 75.6%), ESI-MS  $m/z$ : 207.9[M+1]<sup>+</sup>。

[0119] 步骤 2、3,4,5- 三氟 -2-[(3- 氯 -5- 溴 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲腈

[0120] 氮气保护条件下, 将 2- 氨基 -3- 氯 -5- 溴吡啶 (10.30g, 0.050mol) 和氨基锂 (4.58g, 0.20mol) 加入到 150mL 二甲苯中, 加热到 100℃, 搅拌反应 2h。自然降温到室温, 加入 2,3,4,5- 四氟苯腈 (7.33g, 0.042mol), 加热到 126℃, 反应 3.5h。将反应液加入到 100mL 乙酸乙酯中, 搅拌 10min, 产生大量的黑色固体, 过滤。黑色固体中包夹有产物, 用乙酸乙酯少量多次洗涤, 并用超声波超声 5min。用 1N 盐酸水溶液洗涤得到的乙酸乙酯层和反应液, 合并有机层, 有机层干燥过夜, 次日减压蒸除溶剂, 柱层析得淡黄色固体 3,4,5- 三氟 -2-[(3- 氯 -5- 溴 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲腈 (4.5g, 29.6%), <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.16-8.13 (m, 1H), 7.82-7.81 (m, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 6.57 (br s, 1H), ESI-MS  $m/z$ : 363.9[M+1]<sup>+</sup>。

[0121] 步骤 3、3,4,5- 三氟 -2-[(3- 氯 -5- 溴 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲酸

[0122] 将 3,4,5- 三氟 -2-[(3- 氯 -5- 溴 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲腈 (4.50g, 12.4mmol) 溶于无水乙醇: 蒸馏水: THF = 100mL: 50mL: 15mL 的混合溶剂中, 加入氢氧化钾 (3.48g), 加热回流, 反应 30h。减压蒸除溶剂, 得油状物, 用 10% 盐酸水溶液调节 pH 值到 1, 乙酸乙酯萃取, 有机层干燥过夜, 次日减压蒸除溶剂, 得淡黄色固体 3,4,5- 三氟 -2-[(3- 氯 -5- 溴 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲酸 (4.27g, 90.2%)。

[0123] 步骤 4、N- 苯甲氧基 -3,4,5- 三氟 -2-[(3- 氯 -5- 溴 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲酰胺

[0124] 将 3,4,5- 三氟 -2-[(3- 氯 -5- 溴 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲酸 (0.22g, 0.57mmol)、O- 苯甲基羟胺 (0.13g, 1.03mmol)、DIEA (0.12mL, 0.68mmol) 溶于 20mL 二氯甲烷中, 加入 PyBOP (0.34g, 0.65mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中加入无水乙醚 40mL, 分别用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得白色固体 N- 苯甲氧基 -3,4,5- 三氟 -2-[(3- 氯 -5- 溴 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲酰胺 (0.16g, 57.6%)。 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.98-8.96 (d, 1H, J = 10.9Hz), 8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 5.06 (s, 2H). ESI-MS  $m/z$ : 488.0[M+1]<sup>+</sup>

[0125] 实施例 8、N- 苯甲氧基 -3,4,5- 三氟 -2-[(3- 甲基 -5- 碘 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲酰胺

[0126] 方法同实施例 4, 得淡黄色固体 N- 苯甲氧基 -3,4,5- 三氟 -2-[(3- 甲基 -5- 碘 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲酰胺。 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 9.01-8.98 (d, 1H, J = 10.2Hz), 8.22 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 5H), 5.97 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). ESI-MS  $m/z$ : 514.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0127] 实施例 9、N-(3-苯丙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0128] 方法同实施例 7, 得淡黄色固体 N-(3-苯丙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.12-8.11(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.71-7.67(m, 1H), 7.32-7.19(m, 5H), 6.64-6.61(m, 1H), 6.50(s, 1H), 3.53-3.47(m, 2H), 2.75-2.71(t, 2H, J = 13.2Hz), 2.00-1.96(m, 2H), ESI-MS m/z :498.1[M-1]<sup>+</sup>。

[0129] 实施例 10、N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0130] 将 3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酸 (0.40g, 1.06mmol), 溶于无水 THF 20mL 中, 体系冷却到 -15℃, 加入二苯膦酰氯 (0.27mL, 1.38mmol), -15℃ 反应 30min。加入 N-甲基吗啉 (0.12mL, 1.06mmol), -15℃ 反应 30min。加入 O-[(2,2-二甲基-1,3-二酮-4-基)甲基]羟胺 (0.19g, 1.27mmol), -15℃ 反应 30min。加入 N-甲基吗啉 (0.18mL, 1.59mmol), 恢复至室温, 室温搅拌过夜。反应液中加入乙酸乙酯 60mL, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液液、饱和氯化钠水溶液洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析的白色固体 (0.38g, 71.1%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm :11.90(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.17-8.16(m, 1H), 8.12-8.11(m, 1H), 7.45-7.42(m, 1H), 4.36-4.33(m, 1H), 4.08-4.06(m, 1H), 3.95-3.94(m, 2H), 3.77-3.75(m, 1H), 1.35(s, 3H), 1.29(s, 3H). ESI-MS m/z :512.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0131] 实施例 11、(R)-N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0132] 氮气保护条件下, 将 3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酸 (0.40g, 1.06mmol) 溶于无水 THF 10mL 中, 加入 (R)-O-{3[(叔丁基-二甲基硅)氧基]丙基}羟胺 (0.16g, 1.06mmol)、N-甲基吗啉 (0.30mL, 2.65mmol), 将上述体系冰浴冷却到 0℃, 冰浴条件下滴加二苯膦酰氯 (0.24mL, 1.27mmol), 滴加完毕, 恢复至室温, 室温搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 向剩余物中加入乙酸乙酯 20mL、水 20mL, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 有机层干燥过夜, 次日减压蒸除溶剂, 柱层析得淡黄色固体 (R)-N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺 (0.41g, 77.4%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm :11.90(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.17-8.16(m, 1H), 8.12-8.11(m, 1H), 7.43-7.42(m, 1H), 4.36-4.33(m, 1H), 4.08-4.06(m, 1H), 3.95-3.94(m, 2H), 3.77-3.75(m, 1H), 1.35(s, 3H), 1.29(s, 3H), ESI-MS m/z :512.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0133] 实施例 12、(R)-N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0134] 氮气保护条件下, 将 3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酸 (0.43g, 1.06mmol) 溶于无水 THF 10mL 中, 加入 (R)-O-{3[(叔丁基-二甲基硅)氧基]丙基}羟胺 (0.16g, 1.06mmol)、N-甲基吗啉 (0.30mL, 2.65mmol), 将上述体系冰浴冷却到 0℃, 冰浴条件下滴加二苯膦酰氯 (0.24mL, 1.27mmol), 滴加完毕, 恢复至室温, 室温搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 向剩余物中加入乙酸乙酯 20mL、水 20mL, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱

和氯化钠水溶液洗涤有机相,有机层干燥过夜,次日减压蒸除溶剂,柱层析得淡黄色固体(R)-N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺(0.35g,61.8%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm:11.85(s,1H), 8.28(s,1H), 8.07-8.06(m,1H), 7.82-7.81(m,1H), 7.40-7.37(m,1H), 4.36-4.33(m,1H), 4.08-4.06(m,1H), 3.95-3.94(m,2H), 3.78-3.75(m,1H), 2.26(s,3H), 1.35(s,3H), 1.29(s,3H), ESI-MS m/z :538.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0135] 实施例 13-N-(环丙甲氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0136] 将 3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酸(0.22g,0.58mmol)溶于无水 THF 15mL 中,加入 N-甲基吗啉(0.16mL,1.44mmol),将该体系冷却到-15℃。同时将二苯基次膦酰氯(0.13mL,0.69mmol)溶于无水 THF 3mL 的混合体系冷却到-15℃。用蠕动泵将二苯基次膦酰氯的无水 THF 溶液加入到反应体系中。加入完毕,-15℃反应 0.5h。将冷却到-15℃的 22(0.086g,0.069mmol)的 THF : DMF = 1 : 1 溶液也加入到反应体系中。加入完毕,-15℃反应 1.5h。体系恢复到室温,室温搅拌过夜。减压蒸除溶剂,得到深黄色油状物,加入乙酸乙酯溶解,依次用 1M 硫酸氢钠溶液、饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤,减压蒸除溶剂,柱层析得淡黄色固体 N-(环丙甲氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺(0.11g,42.3%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm:11.71(s,1H), 9.87(s,1H), 8.83(s,1H), 8.16-8.08(m,1H), 7.42-7.39(m,1H), 3.74-3.73(m,2H), 1.08-1.04(m,1H), 0.60-0.58(m,2H), 0.29-0.27(m,2H), ESI-MS m/z :451.9[M+1]<sup>+</sup>。

[0137] 实施例 14N-(3-羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0138] 将实施例 2 中制得的 N-{3-[(叔丁基-二甲基)硅氧基]丙氧基}-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺(0.40g,0.67mmol)溶于 5mL 的无水甲醇中,加入 5M 的硫酸的甲醇溶液 0.10mL,室温搅拌 1h,补加 5M 的硫酸的甲醇溶液 0.05mL,室温搅拌 2h。饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 值到 7,加入蒸馏水 10mL,乙酸乙酯萃取,饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤,减压蒸除溶剂,柱层析得淡黄色固体 N-(3-羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺(0.32g,71.2%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm:11.77(s,1H), 8.27(s,1H), 8.06-8.05(m,1H), 7.82-7.81(m,1H), 7.39-7.35(m,1H), 4.87-4.86(d,1H, J = 4.8Hz), 4.64-4.61(t,1H, J = 5.3Hz), 3.99-3.96(m,1H), 3.81-3.76(m,2H), 3.41-3.39(m,2H), 2.25(s,3H). ESI-MS m/z :481.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0139] 实施例 15 N-(3-羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0140] 方法同实施例 14,得白色固体 N-(3-羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm:11.82(s,1H), 8.84(s,1H), 8.17-8.12(m,2H), 7.44-7.41(m,1H), 3.81-3.76(m,2H), 3.41-3.39(m,4H)。ESI-MS m/z :454.6[M+1]<sup>+</sup>。

[0141] 实施例 16 (R)-N-(2,3-二羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡



啶基)氨基]苯甲酰胺

[0142] 将实施例 3 中制得的 N-[(2,2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺 (0.21g, 0.39mmol) 加入到甲醇 (5mL) 和水 (0.5mL) 的混合溶剂中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.037g, 0.196mmol), 室温搅拌 18h。浓缩反应液, 加入水 10mL, 乙酸乙酯萃取, 依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得深黄色颗粒状固体 (R)-N-(2,3-二羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺 (0.14g, 72.2%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm: 8.23(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.49-7.48(m, 1H), 7.32-7.29(m, 1H), 6.28-6.26(m, 1H), 4.86(br s, 1H), 4.65(br s, 1H), 4.19-4.16(m, 1H), 4.03-3.99(m, 1H), 3.72-3.70(m, 2H), 3.35-3.34(m, 2H), 2.25(s, 3H), ESI-MS m/z: 498.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0143] 实施例 17 (R)-N-(2,3-二羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0144] 方法同实施例 16, 得淡黄色固体 (R)-N-(2,3-二羟基丙氧基)-3,4,5-三氟-2-[(3-氯-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm: 11.77(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.06-8.05(m, 1H), 7.83-7.82(m, 1H), 7.38-7.36(m, 1H), 3.98-3.96(m, 1H), 3.81-3.75(m, 2H), 3.45-3.36(m, 2H), 2.25(s, 3H), ESI-MS m/z: 498.1[M+1]<sup>+</sup>。

[0145] 实施例 18 N-(环己基甲基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0146] 方法同实施例 4, 得淡黄色固体 N-(环己基甲基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm: 8.56-8.53(t, 1H, J = 5.6Hz), 8.28(s, 1H), 7.96-7.95(m, 1H), 7.73-7.72(m, 1H), 7.33-7.31(m, 1H), 3.13-3.08(m, 2H), 2.28(s, 3H), 1.74-1.50(m, 8H), 1.30-1.09(m, 3H). ESI-MS m/z: 458.1[M+1]<sup>+</sup>。

[0147] 实施例 19 N-(2-吗啉乙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0148] 方法同实施例 4, 得淡黄色固体 N-(2-吗啉乙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm: 8.42(m, 1H), 8.27(s, 1H), 7.96(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.35-7.32(m, 1H), 3.59-3.57(m, 4H), 3.40-3.37(m, 2H), 2.49-2.42(m, 6H), 2.28(s, 3H), ESI-MS m/z: 473.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0149] 实施例 20 N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺

[0150] 方法同实施例 4, 得淡黄色固体 N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-溴-2-吡啶基)氨基]苯甲酰胺。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm: 8.39(m, 1H), 8.27(s, 1H), 7.96(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.34-7.33(m, 1H), 3.37-3.34(m, 2H), 2.45-2.40(m, 6H), 2.28(s, 3H), 1.51-1.50(m, 4H), 1.39-1.38(m, 2H), ESI-MS m/z: 471.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0151] 实施例 21 N-(3-苯丙基)-3,4,5-三氟-2-[(3-甲基-5-碘-2-吡啶基)氨基]

苯甲酰胺

[0152] 方法同实施例 4, 得深黄色固体 N-(3- 苯丙基)-3,4,5- 三氟 -2-[(3- 甲基 -5- 碘 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲酰胺。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :8. 23(s, 1H), 7. 76(s, 1H), 7. 67-7. 64(m, 1H), 7. 28-7. 20(m, 5H), 6. 66(br s, 1H), 6. 17(br s, 1H), 3. 52-3. 49(m, 2H), 2. 74-2. 71(t, 2H, J = 7. 6Hz), 2. 29(s, 3H), 1. 99-1. 96(m, 2H)。ESI-MS m/z :526. 3[M+1]<sup>+</sup>。

[0153] 实施例 22 N-[2-( 哌啶 -1- 基) 乙基]-3,4,5- 三氟 -2-[(3- 氯 -5- 溴 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲酰胺

[0154] 方法同实施例 4, 得深黄色固体 N-[2-( 哌啶 -1- 基) 乙基]-3,4,5- 三氟 -2-[(3- 氯 -5- 溴 -2- 吡啶基) 氨基] 苯甲酰胺。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm : 8. 81(s, 1H), 8. 15-8. 11(s, 2H), 7. 39-7. 36(m, 1H), 3. 36-3. 34(m, 2H), 2. 43-2. 38(m, 6H), 1. 51-1. 49(m, 6H)。ESI-MS m/z :493. 1[M+1]<sup>+</sup>。

[0155] 实施例 23,5-[(5- 碘 -3- 甲基 2- 吡啶基) 氨基]-4- 氟 -1H- 苯并咪唑 -6- 甲酸

[0156] 步骤 1,5- 硝基 -2,3,4- 三氟苯甲酸

[0157] 将发烟硝酸 (37mL, 0. 78mol) 冰浴条件下缓慢滴加到浓硫酸 (200mL) 中, 在另外一个反应体系中, 加入 2,3,4- 三氟苯甲酸 (109. 4g, 0. 62mol) 以及浓硫酸 330mL。冰浴条件下将发烟硝酸的浓硫酸溶液缓慢滴加到反应原料的浓硫酸溶液中。撤掉冰浴, 自然升温至室温, 搅拌反应 5h。搅拌条件下将反应溶液缓慢滴加到 2000mL 的冰水溶液中, 室温搅拌 2h, 静置过夜, 过滤得到白色固体 5- 硝基 -2,3,4- 三氟苯甲酸 (123. 7g, 90. 3%), ESI-MS m/z : 222. 0[M+1]<sup>+</sup>

[0158] 步骤 2,5- 硝基 -3,4- 二氟 -2-[(5- 碘 -3- 甲基 2- 吡啶基) 氨基]- 苯甲酸

[0159] 氮气保护条件下, 将 2- 氨基 -3- 甲基 -5- 碘吡啶 (10. 61g, 0. 045mol), 溶于 70mL 无水四氢呋喃 (THF) 中, 降温到 -70℃。将 2M 的二异丙基氨基锂 (LDA) 的 THF 溶液滴 (34mL, 0. 068mol) 加到反应体系中, -70℃ 条件下反应 1h。向反应体系中滴加 5- 硝基 -2,3,4- 三氟苯甲酸 (5. 01g, 0. 023mol) 的 THF 溶液, 滴加完毕, -70℃ 反应 1h。自然升温到室温, 室温搅拌过夜。依次饱和氯化铵水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤, 乙酸乙酯提取水层, 有机层干燥过夜, 柱层析得到黄色固体 5- 硝基 -3,4- 二氟 -2-[(5- 碘 -3- 甲基 2- 吡啶基) 氨基]- 苯甲酸 (4. 78g, 47. 8%), <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :8. 26-8. 25(m, 1H), 7. 76-7-75(br s, 1H), 7. 21-7. 19(m, 1H), 5. 99(s, 1H), 2. 31(s, 3H), ESI-MS m/z :436. 0[M+1]<sup>+</sup>。

[0160] 步骤 3,5- 硝基 -4- 氨基 -3- 氟 -2-[(5- 碘 -3- 甲基 2- 吡啶基) 氨基]- 苯甲酸

[0161] 将 5- 硝基 -3,4- 二氟 -2-[(5- 碘 -3- 甲基 2- 吡啶基) 氨基]- 苯甲酸 (2. 30g, 5. 29mmol) 加入到 100mL 蒸馏水中, 降温到 0℃。向反应体系中逐滴加入浓氨水 (2. 21mL, 29. 6mmol), 0℃ 反应 1h。自然恢复至室温, 反应 4h, 过滤得黄色固体 5- 硝基 -4- 氨基 -3- 氟 -2-[(5- 碘 -3- 甲基 2- 吡啶基) 氨基]- 苯甲酸 (1. 82g, 79. 5%), <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :8. 26-8. 25(m, 1H), 7. 76-7-75(br s, 1H), 7. 21-7. 19(m, 1H), 6. 27(s, 2H), 5. 99(s, 1H), 2. 31(s, 3H), ESI-MS m/z :433. 1[M+1]<sup>+</sup>。

[0162] 步骤 4,5- 硝基 -4- 氨基 -3- 氟 -2-[(5- 碘 -3- 甲基 2- 吡啶基) 氨基]- 苯甲酸甲酯

[0163] 将 5- 硝基 -4- 氨基 -3- 氟 -2-[(5- 碘 -3- 甲基 2- 吡啶基) 氨基]- 苯甲酸

(1.82g, 4.21mmol) 溶于 20mL 无水甲醇中, 缓慢滴加三甲基氯硅烷 (1.06mL, 8.42mmol)。滴加完毕, 回流 12h。水泵减压蒸除溶剂以及过量的三甲基氯硅烷, 得淡黄色液体, 加入二氯甲烷 20mL, 并用 10% 的氢氧化钠水溶液洗涤, 二氯甲烷反提水层, 合并有机层, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 得黄色固体 5-硝基-4-氨基-3-氟-2-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-苯甲酸甲酯 (1.84g, 97.9%),  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 8.26-8.25 (m, 1H), 7.76-7.75 (br s, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), ESI-MS  $m/z$  : 447.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

[0164] 步骤 5、5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯

[0165] 将 5-硝基-4-氨基-3-氟-2-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-苯甲酸甲酯 (1.84g, 4.12mmol)、甲酸 (25mL) 以及 20% Pd(OH)/C (1.57g, 2.95mmol) 在 25mL 乙醇中加热至 95°C。16 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 并添加 0.5g 20% Pd(OH)2/C 和 10mL 甲酸。将反应混合物加热至 95°C。16 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 并通过硅藻土过滤, 用乙醇洗涤。减压浓缩滤液, 有固体析出, 过滤得到深黄色固体 5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯 (1.35g, 76.7%),  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 8.41-8.39 (m, 1H), 8.19 ((s, 1H), 7.76-7.75 (br s, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), ESI-MS  $m/z$  : 427.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

[0166] 步骤 6、5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酸

[0167] 将 5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯 (1.35g 3.17mmol) 悬浮在甲醇中 (30mL) 中, 加入 20% NaOH (8mL), 16h 后, 将反应混合物冷却至 0°C, 并滴加 1N HCl 溶液, 直至 pH 为 2-3。将反应混合物用乙酸乙酯和水稀释, 并分离各层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得深黄色固体 5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酸 (0.68g, 52.3%),  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 8.41-8.39 (m, 1H), 8.19 ((s, 1H), 7.76-7.75 (br s, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), ESI-MS  $m/z$  : 413.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

[0168] 实施例 24、N-[2-(噻吩-2-基)乙基]-5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺

[0169] 将实施例 23 中制得的 35-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酸 (0.23g, 0.57mmol)、2-(噻吩-2-基)乙胺 (0.13g, 1.03mmol)、DIEA (0.12mL, 0.68mmol) 溶于 20mL 二氯甲烷中, 加入 PyBOP (0.34g, 0.65mmol) 室温搅拌过夜。向反应体系中加入无水乙醚 40mL, 分别用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 有机层用无水硫酸钠干燥过夜。次日过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得淡黄色固体 N-[2-(噻吩-2-基)乙基]-5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺 (0.17g, 56.7%),  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 8.41-8.39 (m, 1H), 8.19 ((s, 1H), 7.76-7.75 (br s, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.18-3.15 (t, 2H,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 2.31 (s, 3H), ESI-MS  $m/z$  : 522.0  $[\text{M}+1]^+$ 。

[0170] 实施例 25、N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺

[0171] 方法同实施例 24, 得得黄色固体 N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-5-[(5-碘-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺,  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm: 8.41-8.39 (m, 1H), 8.19 ((s, 1H), 7.76-7.75 (brs, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.51-1.49 (m, 6H), ESI-MS  $m/z$ : 523.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

[0172] 实施例 26、活性测试

[0173] 对实施例 1-25 中的部分化合物进行了初步活性测试, 评价了化合物在体外抑制骨髓性白血病细胞 (K562) 和人大肠癌细胞 (HT-29) 肿瘤细胞增殖的活性。

[0174] 培养的肿瘤细胞生长至一定密度后, 贴壁细胞用 0.25% 胰蛋白酶消化 2-5min, 悬浮细胞离心 (1000rpm/min), 用细胞相应培养液制备单细胞悬液, 调整细胞浓度至相应密度 ( $1 \times 10^5$  个/mL), 接种于 96 孔培养板,  $100 \mu\text{L}$ /孔,  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  下培养 24h 后先加入  $80 \mu\text{L}$ /孔相应细胞的全培养基, 再加入不同浓度的受试化合物  $20 \mu\text{L}$ /孔, 每种处理设 3 个重复,  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  下继续培养 72h 后, 每孔吸出上清  $100 \mu\text{L}$ , 再加入 5mg/mL 的噻唑蓝 (MTT) 溶液  $10 \mu\text{L}$ ,  $37^\circ\text{C}$  继续孵育 4h, 最后每孔加入  $100 \mu\text{L}$  10% 的 SDS,  $37^\circ\text{C}$  5%  $\text{CO}_2$  下孵育 24h, 使 MTT 结晶完全溶解。酶联免疫检测仪 570nm 波长测定每孔吸光度。按公式:

[0175] 抑制率 (%) =  $(1 - \text{受试孔 OD 值} / \text{溶剂对照孔平均 OD 值}) \times 100\%$

[0176] 计算抑制率, 并以受试化合物浓度的对数为横坐标, 细胞抑制率平均值为纵坐标绘制剂量效应曲线, 并用 Origin 分析软件求半数细胞抑制剂量值 ( $\text{IC}_{50}$ )。

[0177] 其中 K562 细胞的培养基为 1640+10% FBS, HT-29 的培养基为 DMEM(Hg)+F12+5% FBS。

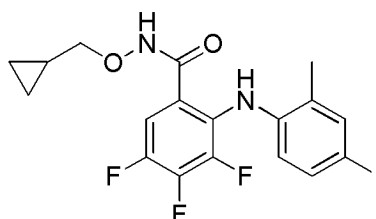
[0178] 测试前用 DMSO (Sigma) 将药物配至母液浓度, 用不含因子的全培养基稀释至所需应用浓度。初步评价化合物对于肿瘤细胞的生长抑制作用时, 选用化合物浓度为 3、30、300  $\mu\text{M}$  三个剂量组、空白对照组 (不加肿瘤细胞和受试化合物, 只加培养液)、溶剂对照组 (只加溶剂不加受试化合物); 进一步求其半数细胞抑制剂量值 ( $\text{IC}_{50}$ ) 时, 根据初筛结果选用化合物浓度为 1、3、10、30、100、200、300  $\mu\text{M}$  的六个剂量组、空白对照组 (同前)、溶剂对照组 (同前)。具体结果见表 1。

[0179] 表 1 部分化合物对 K562 和 HT-29 的抑制活性

编号	IC <sub>50</sub> 平均值(μM)		编号	IC <sub>50</sub> 平均值(μM)	
	K562	HT-29		K562	HT-29
实施例 1	139.35	≈300	实施例 13	35.91	27.31
实施例 2	89.73	63.48	实施例 16	181.69	253.83
实施例 3	114.49	122.68	实施例 17	206.73	>300
实施例 4	28.66	13.74	实施例 18	41.76	23.70
[0180] 实施例 5	50.53	75.44	实施例 19	70.52	97.93
实施例 6	11.31	10.05	实施例 20	11.68	14.54
实施例 7	43.37	23.64	实施例 21	75.79	57.25
实施例 8	49.06	26.02	实施例 22	10.35	9.24
实施例 10	129.11	123.66	实施例 24	112.36	137.59
实施例 11	103.63	97.71	实施例 25	14.47	12.65
实施例 12	131.14	129.09	Pd198306	9.62	1.53

[0181] 其中 Pd198306 为阳性对照,其结构式如下:

[0182]



[0183] 实验结果表明,本发明的化合物对肿瘤细胞具有显著的抑制效果。

[0184] 尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述,本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导,可以对那些细节进行各种修改和替换,这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。