



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109384712 B

(45) 授权公告日 2021.05.07

(21) 申请号 201810922093.1

(22) 申请日 2018.08.14

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109384712 A

(43) 申请公布日 2019.02.26

(66) 本国优先权数据
201710691601.5 2017.08.14 CN

(73) 专利权人 北京宽厚医药科技有限公司
地址 100176 北京市大兴区北京经济技术
开发区地盛中路3号1幢B座602-606室

(72) 发明人 崔一民 和龙 欧阳亮 苟马玲
王玲

(74) 专利代理机构 北京知元同创知识产权代理
事务所(普通合伙) 11535
代理人 刘元霞

(51) Int.Cl.

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 213/76 (2006.01)

C07D 213/87 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

审查员 张鑫松

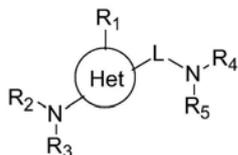
权利要求书3页 说明书29页

(54) 发明名称

靶向NK1受体拮抗剂及其在化疗所致恶心、
呕吐治疗中的应用

(57) 摘要

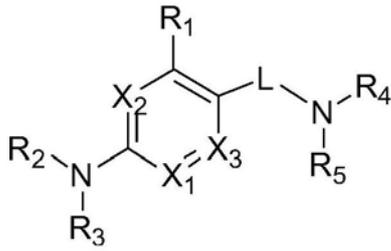
本发明涉及靶向NK1受体拮抗剂及其在化疗所致恶心、呕吐治疗中的应用,属于肿瘤化疗辅助治疗药物技术领域。本发明提供下式I所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物或其药学上可接受的盐:



I

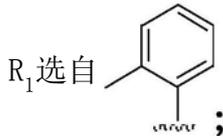
本发明还提供所述化合物的
制备方法、药物组合物和用途。

1. 如下式II所示的化合物或其药学上可接受的盐:



II

其中, X₁为N, X₂和X₃为-CH-;



L为化学键;



R₄选自甲基;

R₅选自 -C(O)Y₂R_e;

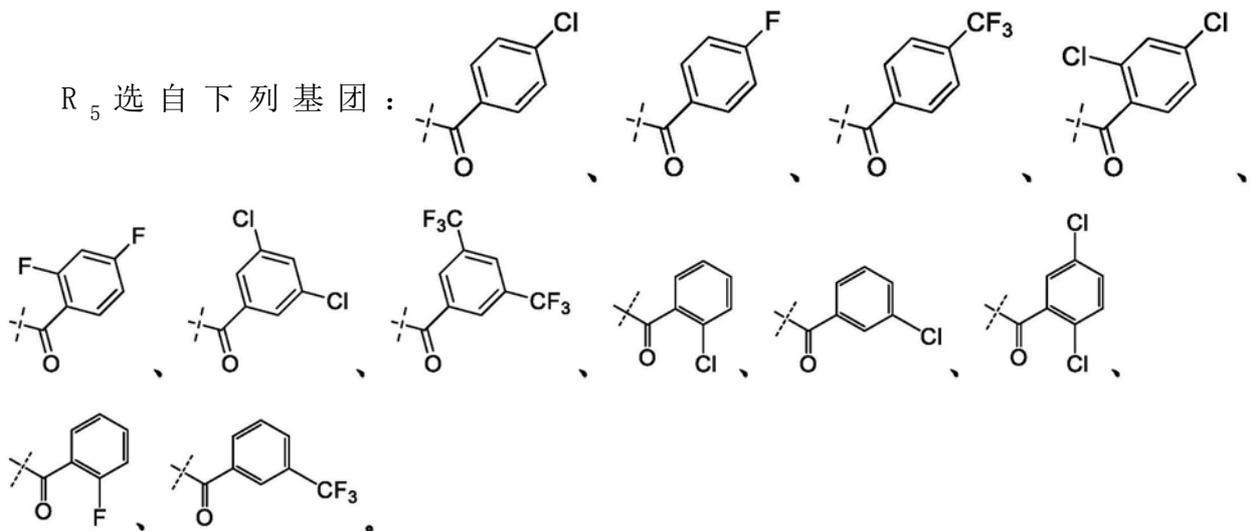
Y₂为化学键;

R_e选自被一个或多个R_b取代的苯基;

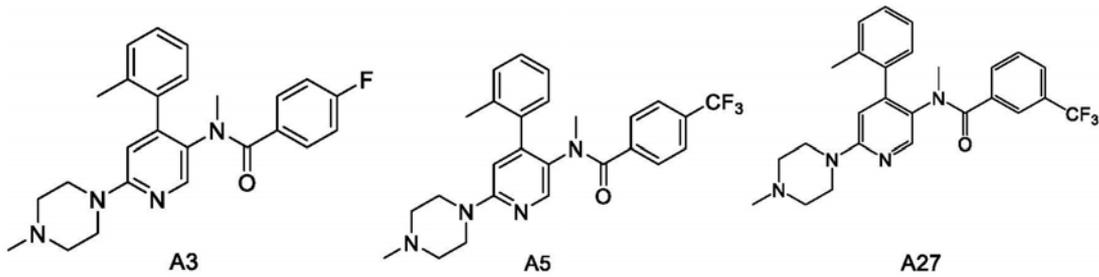
每一个R_b相同或不同,彼此独立地选自 -F、-Cl、-CN、被一个或多个R_c取代的C₁₋₆烷基;

每一个R_c相同或不同,彼此独立地选自 -F、-Cl、-CN。

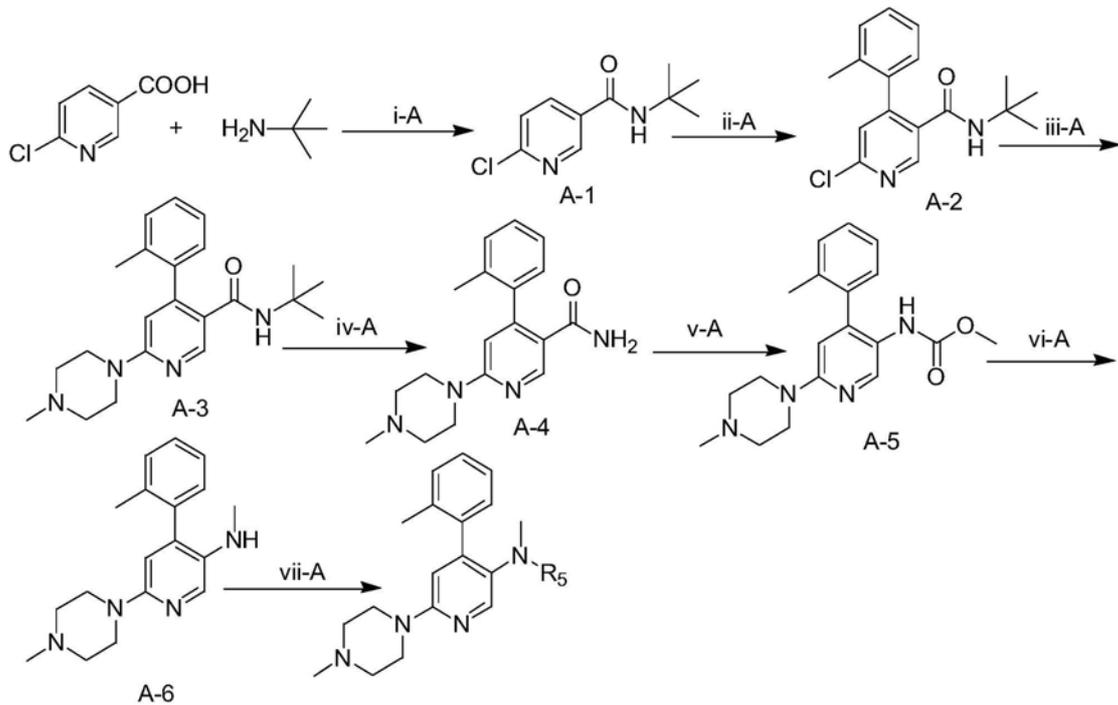
2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:



3. 选自下列的化合物或其药学上可接受的盐:



4. 如权利要求1或2所述化合物的制备方法,包括如下路线(A):



其中,步骤i-A中,上述5-羧基-2-氯吡啶先在二氯亚砷中回流反应,反应完成后,继续在二氯甲烷中和N,N-二异丙基乙胺的存在下与叔丁胺反应得到化合物A-1;

步骤ii-A中,化合物A-1在四氢呋喃中,0-甲苯基氯化镁及二氯二氟苯醌或者醋酸锰的存在下反应得到化合物A-2;

步骤iii-A中,化合物A-2在异丙醇中,氮甲基哌嗪的存在下反应得到化合物A-3;

步骤iv-A中,化合物A-3与甲磺酸反应得到化合物A-4;

步骤v-A中,化合物A-4在甲醇中,N-溴代丁二酰亚胺、甲醇钠的存在下得到化合物A-5;

步骤vi-A中,化合物A-5在甲苯中,红铝的存在下反应得到化合物A-6;

步骤vii-A中,化合物A-6在二氯甲烷中,N,N-二异丙基乙胺的存在下反应得到目标化合物,其中R₅具有权利要求1或2所述的定义。

5. 药物组合物,包含治疗有效量的如权利要求1-3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐中的一种、两种或更多种,以及任选地包含至少一种药学上可接受的辅料。

6. 如权利要求5所述的药物组合物,还包含至少另一种其他活性成分,所述其他活性成分选自具有抗恶心、呕吐活性或具有缓解恶心、呕吐症状活性的化合物。

7. 如权利要求6所述的药物组合物,其中所述其他活性成分选自5-羟色胺3受体拮抗剂。

8. 如权利要求6或7所述的药物组合物,其为片剂、胶囊剂、水性或油性溶液剂。
9. 权利要求1-3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐中的一种、两种或更多种在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗恶心呕吐或缓解恶心、呕吐症状。
10. 如权利要求9所述的用途,其中所述恶心呕吐为化疗或其相关治疗引起的恶心呕吐。

靶向NK1受体拮抗剂及其在化疗所致恶心、呕吐治疗中的应用

[0001] 本申请要求享有2017年8月14日向国家知识产权局提交的,专利申请号为2017110691601.5,发明名称为“靶向NK1受体拮抗剂及其在化疗所致恶心、呕吐治疗中的应用”的中国发明专利在先申请的优先权权益,该在先申请的全文以引用的方式结合至本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及靶向NK1受体拮抗剂及其在化疗所致恶心、呕吐治疗中的应用,属于肿瘤化疗辅助治疗药物技术领域。

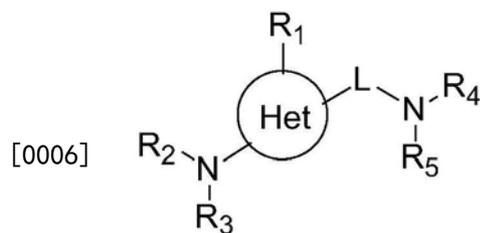
背景技术

[0003] 化疗引起的恶心、呕吐是癌症患者最常见的不良反应之一,是影响抗肿瘤药物疗效的主要因素。化疗后的恶心呕吐反应不但直接引起患者营养代谢失调,电解质紊乱,而且会导致患者情绪低落,意志消沉。严重的恶心呕吐反应直接使部分患者推迟化疗时间,加重肿瘤进程,降低药物疗效。化疗所致的恶心呕吐机制十分复杂,目前一般认为部分神经递质及其受体在恶心呕吐的发生中发挥着十分重要的作用。与恶心呕吐相关的神经递质主要有多巴胺、组胺、5-羟色胺及P物质。其中多巴胺、5-羟色胺和P物质分别与多巴胺受体2、5-羟色胺3受体及NK1受体结合刺激呕吐中枢,导致呕吐的发生。

[0004] 目前,有多种药物用于化疗引起的恶心、呕吐的控制,如吩噻嗪类、多巴胺拮抗剂、抗组胺药及5-羟色胺拮抗剂等。目前,临床上对化疗引起的急性期恶心呕吐反应的治疗随着5-羟色胺拮抗剂的发现而取得较大进展。然而,化疗引起的延迟性恶心呕吐反应仍然缺乏有效的药物,且现有药物的副作用相对较大。因此,开发具有改善活性的抗恶心呕吐药物及其复方制剂迫在眉睫。

发明内容

[0005] 为改善上述问题,本发明提供下式I所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物或其药学上可接受的盐:



I

[0007] 其中,Het选自任选被一个或多个 R_a 取代的下列环系:3-20元杂环基、5-20元杂芳基;

[0008] R_1 选自无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的下列环系: C_{3-20} 环烷基、3-20元杂环基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基;

[0009] L选自化学键、-C(O)-、-C(S)-、无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的-C(O)

$(\text{CH}_2)_{p1}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})(\text{CH}_2)_{p2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{p3}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{p4}\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{Y}_1(\text{CH}_2)_{p5}-$;

[0010] R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 相同或不同,彼此独立地选自H,无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{2-40} 烯基、 C_{2-40} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3-20元杂环基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基、 $-\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{Y}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Y}_2\text{R}_e$ 、 $\text{H}[(\text{CH}_2)_{n1}\text{O}(\text{CH}_2)_{n2}]_m-$ 、 $\text{H}[(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{CH}_2)_{n2}]_m-$ 或 $-\text{Y}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}_e$;

[0011] 或者, R_2 和 R_3 与其所连接的氮原子一起形成选自无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的下列环系:3-20元杂环基、5-20元杂芳基;

[0012] 或者, R_4 和 R_5 与其所连接的氮原子一起形成选自无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的下列环系:3-20元杂环基、5-20元杂芳基;

[0013] Y_1 、 Y_2 相同或不同,彼此独立地选自化学键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$,无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{3-20} 环烷基、3-20元杂环基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_j-$ 或 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_k-$;

[0014] 每一个 R_a 相同或不同,彼此独立地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NO}_2$,无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{1-40} 烷基氧基、 C_{1-40} 烷基硫基、 C_{2-40} 烯基、 C_{2-40} 烯基氧基、 C_{2-40} 烯基硫基、 C_{2-40} 炔基、 C_{2-40} 炔基氧基、 C_{2-40} 炔基硫基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{3-20} 环烷基氧基、 C_{3-20} 环烷基硫基、3-20元杂环基、3-20元杂环基氧基、3-20元杂环基硫基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳基氧基、 C_{6-20} 芳基硫基、5-20元杂芳基、5-20元杂芳基氧基、5-20元杂芳基硫基、 $\text{H}[(\text{CH}_2)_n\text{O}]_m-$ 、 $-\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{Y}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Y}_2\text{R}_e$ 、 $\text{H}[(\text{CH}_2)_{n1}\text{O}(\text{CH}_2)_{n2}]_m-$ 、 $\text{H}[(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{CH}_2)_{n2}]_m-$ 或 $-\text{Y}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}_e$;

[0015] 每一个 R_b 相同或不同,彼此独立地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{COOH}$ 、无取代或任选被一个或多个被 R_c 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{1-40} 烷基氧基、 C_{1-40} 烷基硫基、 C_{2-40} 烯基、 C_{2-40} 烯基氧基、 C_{2-40} 烯基硫基、 C_{2-40} 炔基、 C_{2-40} 炔基氧基、 C_{2-40} 炔基硫基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{3-20} 环烷基氧基、 C_{3-20} 环烷基硫基、3-20元杂环基、3-20元杂环基氧基、3-20元杂环基硫基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳基氧基、 C_{6-20} 芳基硫基、5-20元杂芳基、5-20元杂芳基氧基、5-20元杂芳基硫基、 $\text{H}[(\text{CH}_2)_n\text{O}]_m-$ 、 $-\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{Y}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Y}_2\text{R}_e$ 、 $\text{H}[(\text{CH}_2)_{n1}\text{O}(\text{CH}_2)_{n2}]_m-$ 、 $\text{H}[(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{CH}_2)_{n2}]_m-$ 或 $-\text{Y}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}_e$;

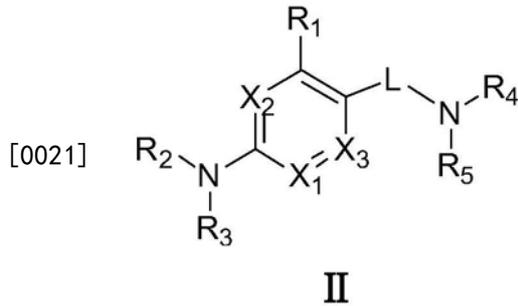
[0016] 每一个 R_c 相同或不同,彼此独立地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{COOH}$ 、无取代或任选被一个或多个被 R_a 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{1-40} 烷基氧基、 C_{1-40} 烷基硫基、 C_{2-40} 烯基、 C_{2-40} 烯基氧基、 C_{2-40} 烯基硫基、 C_{2-40} 炔基、 C_{2-40} 炔基氧基、 C_{2-40} 炔基硫基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{3-20} 环烷基氧基、 C_{3-20} 环烷基硫基、3-20元杂环基、3-20元杂环基氧基、3-20元杂环基硫基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳基氧基、 C_{6-20} 芳基硫基、5-20元杂芳基、5-20元杂芳基氧基、5-20元杂芳基硫基;

[0017] R_d 、 R_e 相同或不同,彼此独立地选自H,或无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{2-40} 烯基、 C_{2-40} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3-20元杂环基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基、 C_{6-20} 芳基 C_{1-40} 烷基、5-20元杂芳基 C_{1-40} 烷基;

[0018] 或者, R_d 和 R_e 与其所连接的氮原子一起形成选自无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的下列环系:3-20元杂环基、5-20元杂芳基;

[0019] 每一个 m 、 n 、 $n1$ 、 $n2$ 、 j 、 k 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $p3$ 、 $p4$ 、 $p5$ 可以相同或不同,彼此独立地选自0以上的整数,例如1~20的整数,如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0020] 根据示例性的实施方案,本发明化合物可以具有下式II所示的结构:

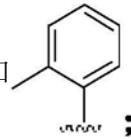


[0022] 其中, X_1 、 X_2 、 X_3 相同或不同,彼此独立地选自N、-CH-或-C(R_a)-;

[0023] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 彼此独立地具有上文所述的定义。

[0024] 根据本发明的实施方案, X_1 可以为N, X_2 和 X_3 可以为-CH-;

[0025] R_1 可以选自无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的 C_{6-20} 芳基,例如

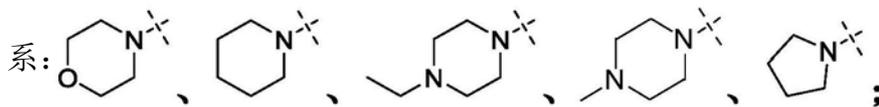


[0026] L可以为化学键或-C(O)-;

[0027] R_2 、 R_3 可以独立地选自H、无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{3-20} 环烷基、3-20元杂环基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基;

[0028] 例如, R_2 、 R_3 可以独立地选自苯基、对氯苯基、间氯苯基、邻氯苯基、对三氟甲基苯基、间三氟甲基苯基、邻三氟甲基苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二溴苯基、2,4-二氟苯基;

[0029] 或者, R_2 和 R_3 可以与其所连接的氮原子一起形成无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的3-20元杂环基或5-20元杂芳基,例如选自无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的下列环



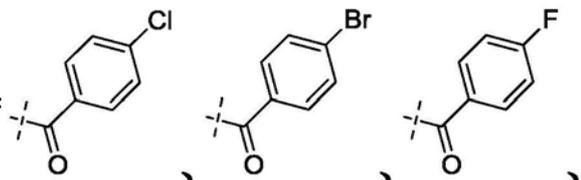
[0030] R_4 、 R_5 可以独立地选自H,无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{6-20} 芳基、-C(O) Y_2R_e 、- $Y_2S(O)_2R_e$;

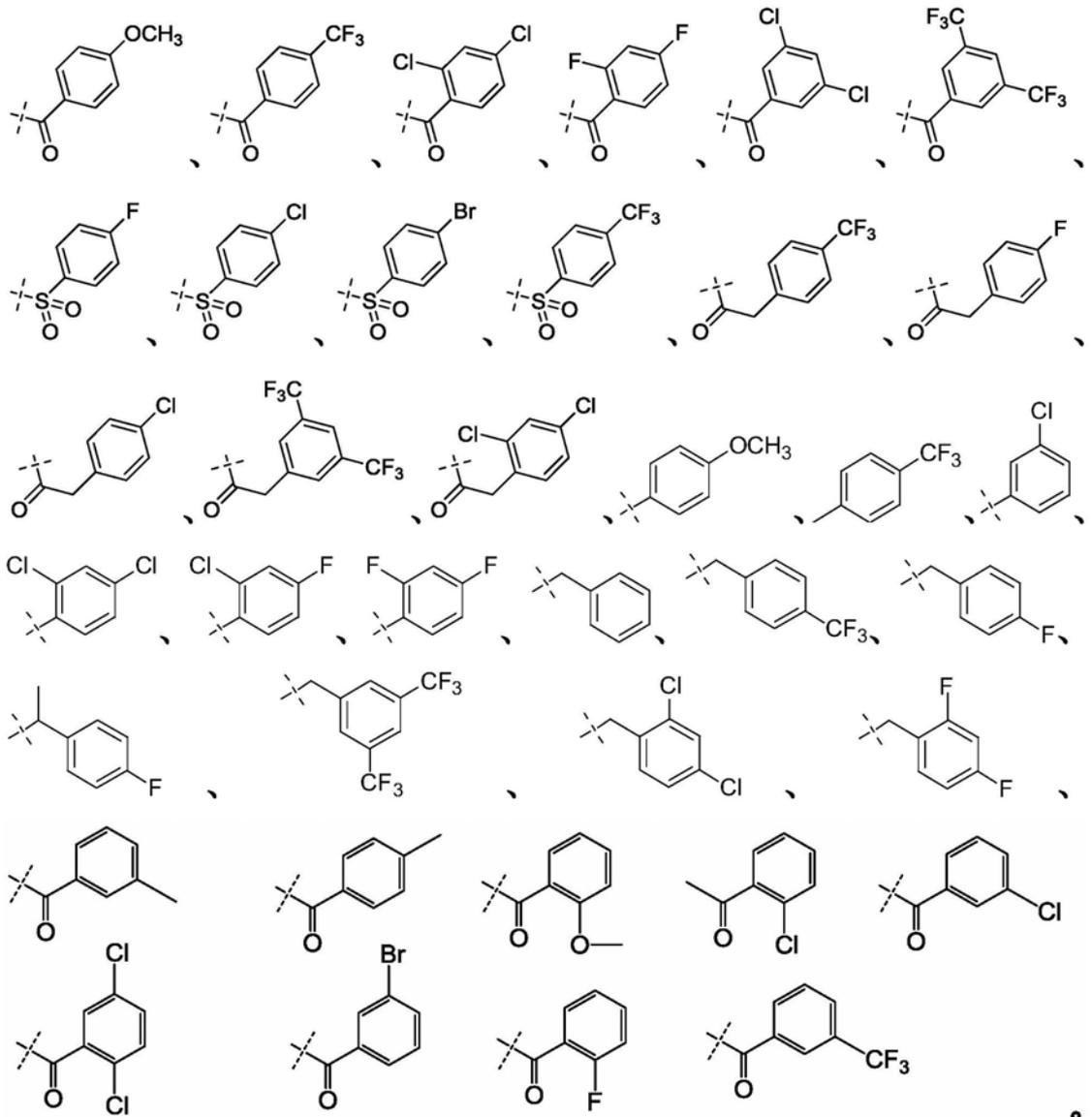
[0031] Y_2 可以为化学键或 C_{1-40} 烷基;

[0032] R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 彼此独立地具有上文所述的定义;

[0033] 作为实例, R_e 可以为无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团: C_{3-20} 环烷基、3-20元杂环基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基、 C_{6-20} 芳基 C_{1-40} 烷基、5-20元杂芳基 C_{1-40} 烷基;

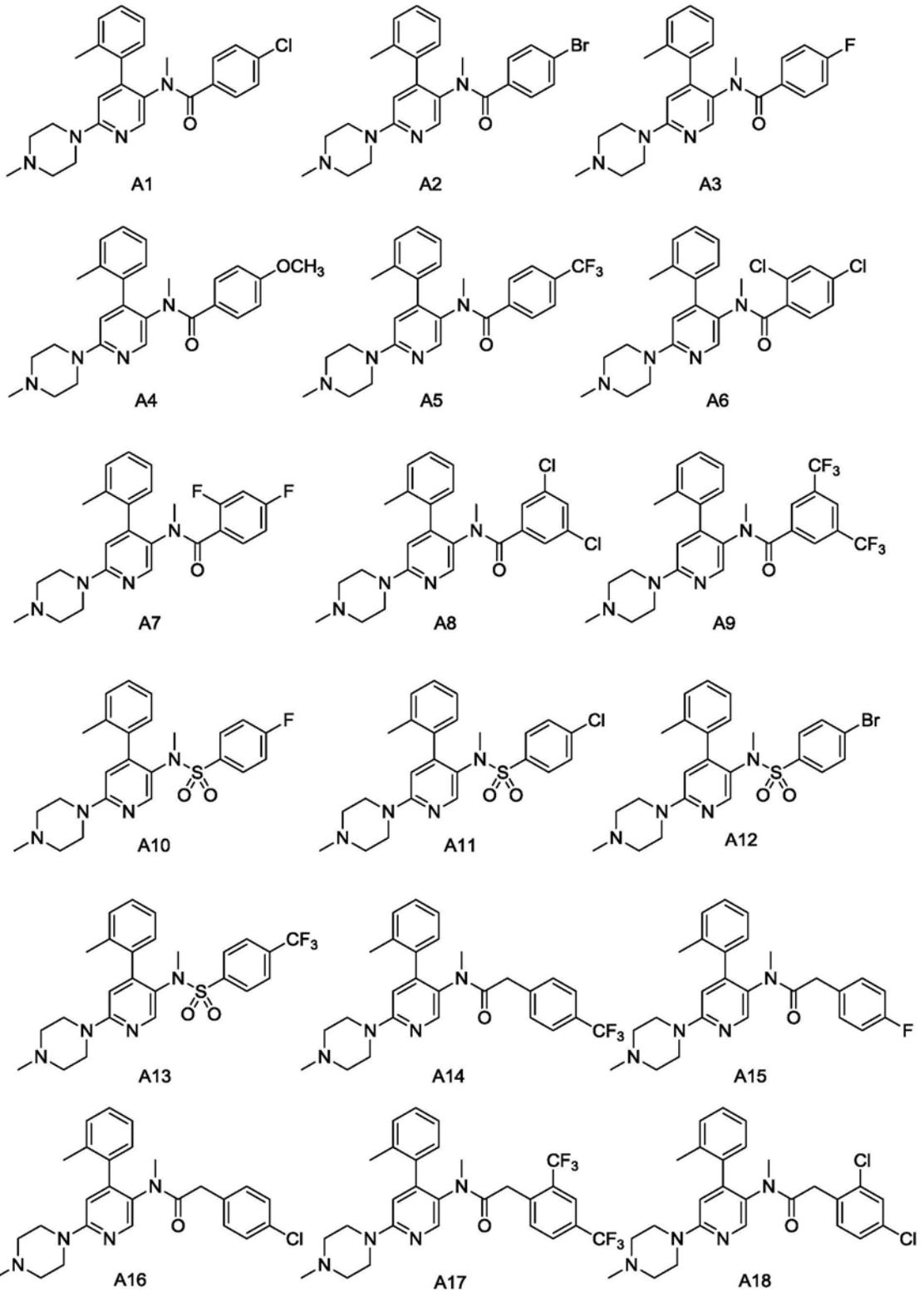
[0034] 例如, R_4 、 R_5 可以独立地选自下列基团:



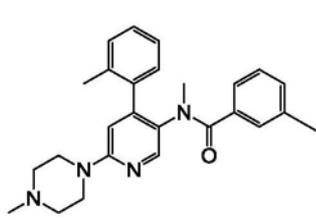


[0035]

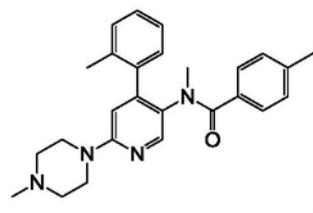
[0036] 根据示例性的实施方案,本发明化合物可以选自如下化合物:



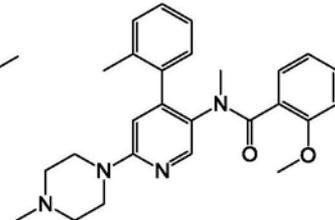
[0037]



A19

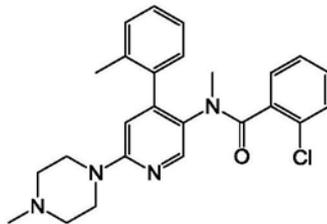


A20

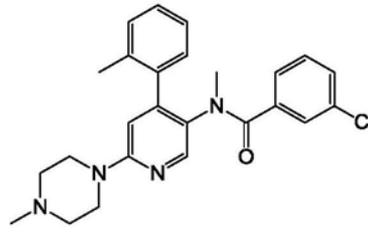


A21

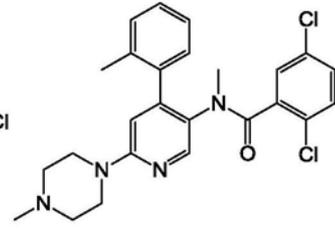
[0038]



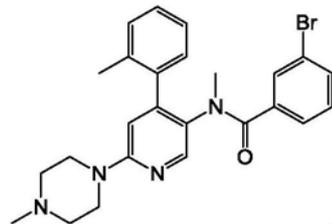
A22



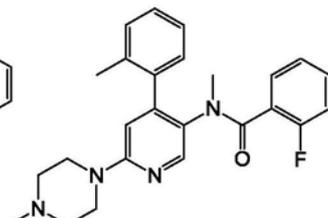
A23



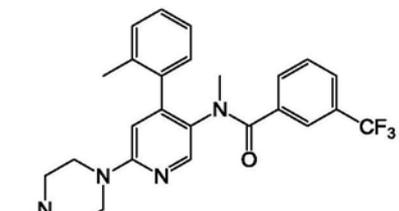
A24



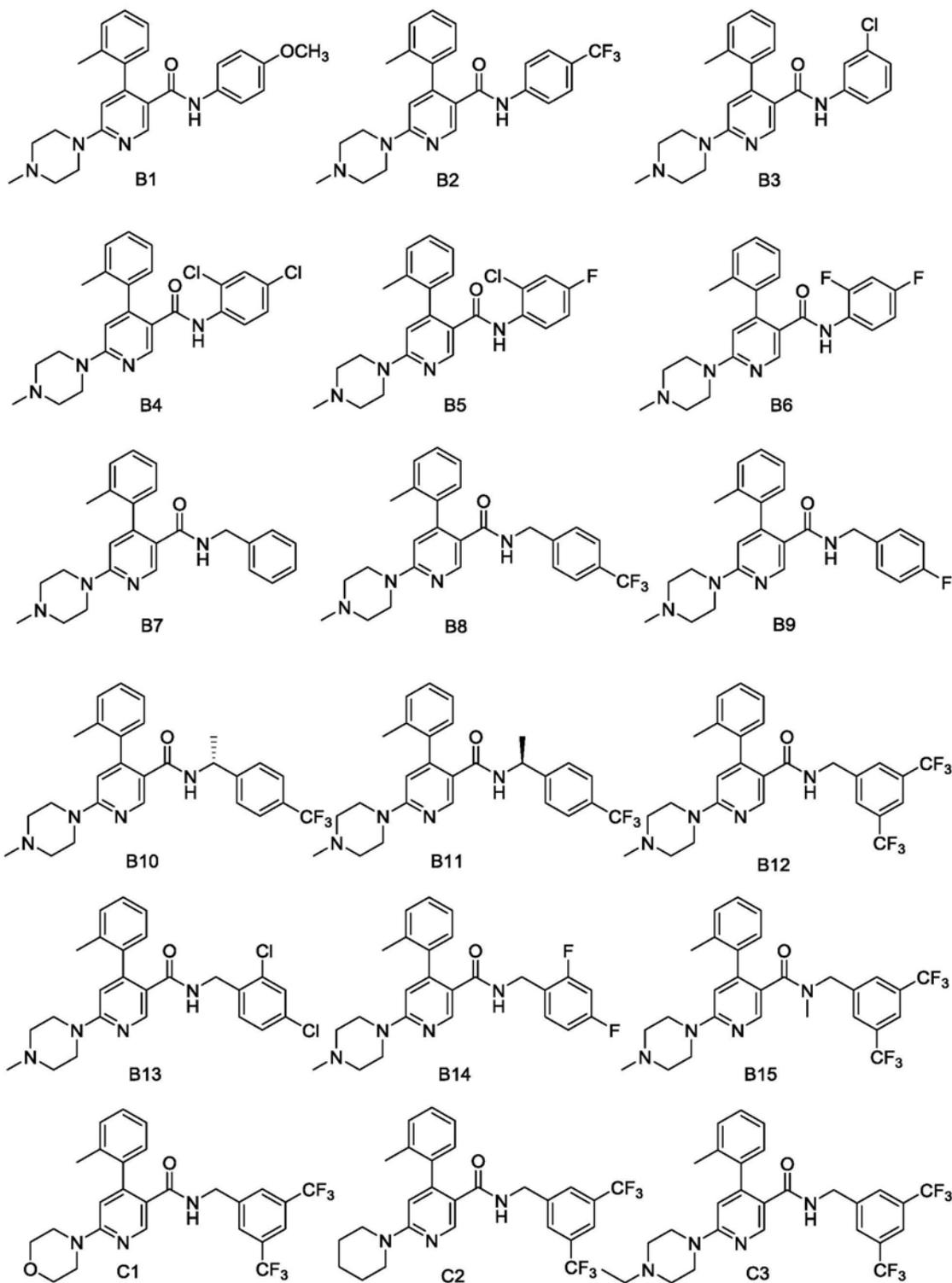
A25



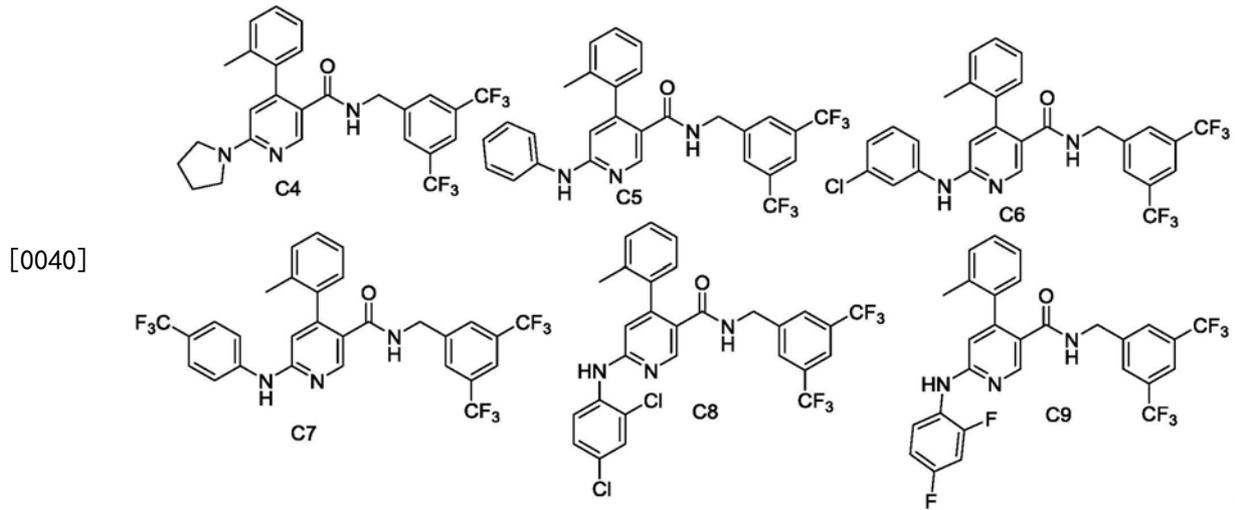
A26



A27

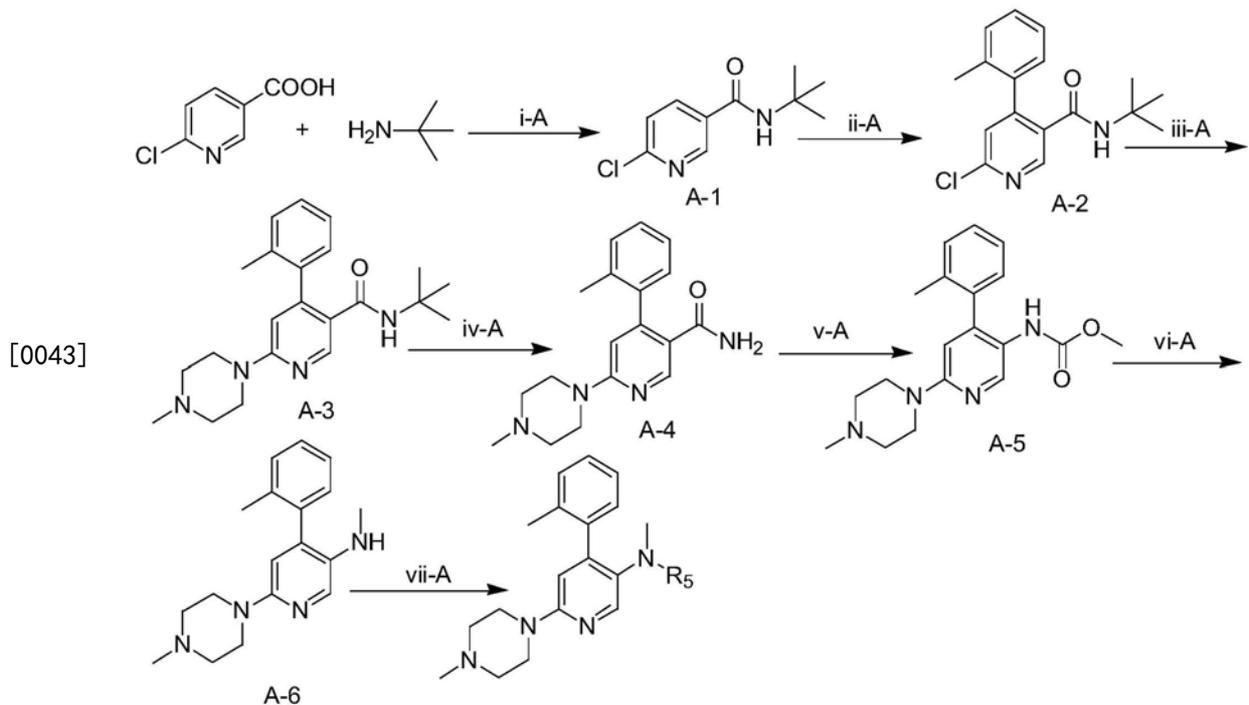


[0039]



[0041] 本发明式I化合物可通过本领域已知的制备方法和工艺参数进行制备。作为实例，本发明还提供式I化合物的制备方法，包括如下路线(A)、(B)、(C)中的一个或多个步骤：

[0042] 路线(A)：



[0044] 其中，步骤i-A中，上述反应底物可以先在二氯亚砷中回流反应，反应完成后，继续在二氯甲烷中和N,N-二异丙基乙胺的存在下反应得到化合物A-1；

[0045] 步骤ii-A中，化合物A-1可以在四氢呋喃中，0-甲苯基氯化镁及二氯二氟基苯醌或者醋酸锰的存在下反应得到化合物A-2；

[0046] 步骤iii-A中，化合物A-2可以在异丙醇中，氮甲基哌嗪的存在下反应得到化合物A-3；

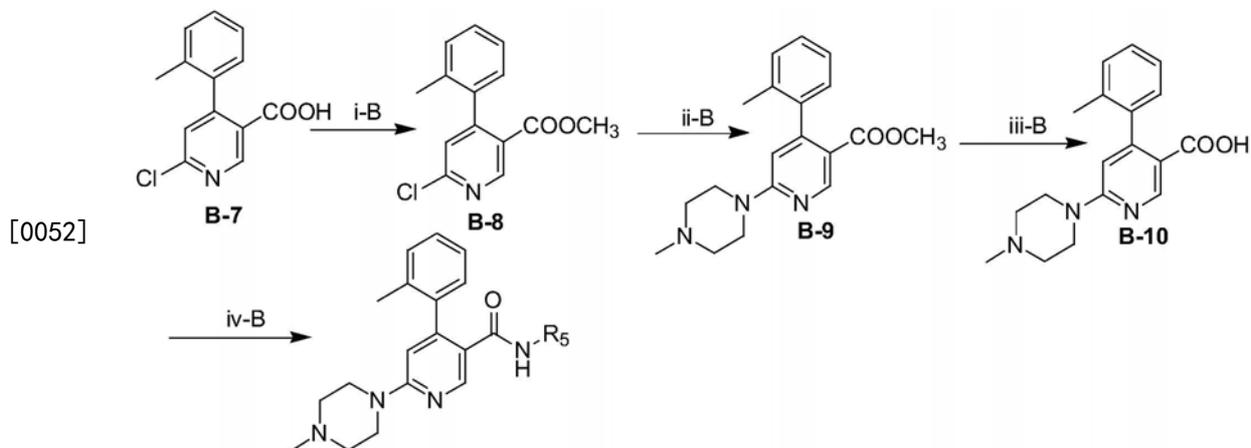
[0047] 步骤iv-A中，化合物A-3可以与甲磺酸反应得到化合物A-4；

[0048] 步骤v-A中，化合物A-4可以在甲醇中，N-溴代丁二酰亚胺、甲醇钠的存在下得到化合物A-5；

[0049] 步骤vi-A中,化合物A-5可以在甲苯中,红铝的存在下反应得到化合物A-6;

[0050] 步骤vii-A中,化合物A-6可以在二氯甲烷中,N,N-二异丙基乙胺的存在下反应得到目标化合物,其中R₅具有上文所述的定义;

[0051] 路线(B):



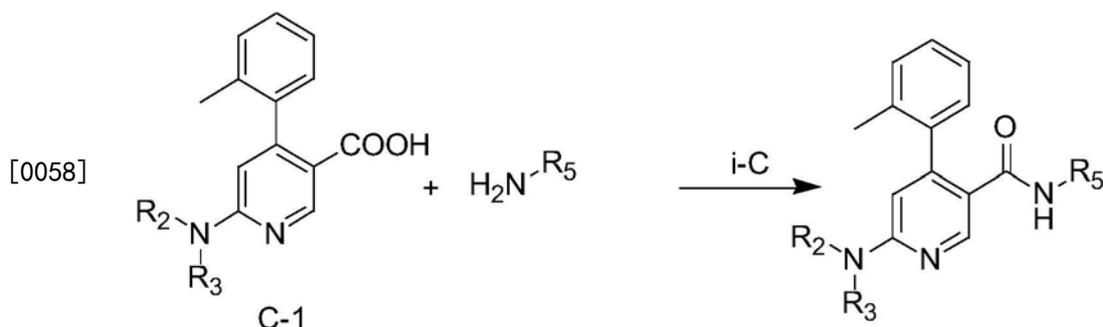
[0053] 其中,步骤i-B中,化合物B-7可以在浓硫酸及甲醇的存在下反应得到化合物B-8;

[0054] 步骤ii-B中,化合物B-8可以在异丙醇中,氮甲基哌嗪的存在下反应得到化合物B-9;

[0055] 步骤iii-B中,化合物B-9可以氢氧化锂和水的存在下水解反应得到化合物B-10;

[0056] 步骤iv-B中,化合物B-10可以在2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脲六氟磷酸酯、N,N-二异丙基乙胺及胺衍生物的存在下反应得到目标化合物,其中R₅具有上文所述的定义;

[0057] 路线(C)



[0059] 步骤i-C中,化合物C-1与胺衍生物可以在2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脲六氟磷酸酯、N,N-二异丙基乙胺的存在下反应得到目标化合物,其中R₂、R₃、R₅具有上文所述的定义;

[0060] 任选地,所述路线(A)、(B)和(C)中的一个或多个步骤可以在保护基的存在下进行。

[0061] 本发明还提供一种药物组合物,包含治疗有效量的式I化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物或其药学上可接受的盐中的一种、两种或更多种。

[0062] 根据本发明,所述药物组合物还可以任选地包含至少一种药学上可接受的辅料。

[0063] 根据本发明,所述药物组合物还可以任选地包含至少另一种其他活性成分,例如具有抗恶心、呕吐活性或具有缓解恶心、呕吐症状活性的化合物。

[0064] 根据本发明,所述至少另一种其他活性成分可以选自5-羟色胺3受体拮抗剂,例如司琼类化合物。

[0065] 优选地,当所述药物组合物还包含所述至少另一种其他活性成分时,该组合物的活性成分具有增强的协同活性。

[0066] 根据本发明,可以通过本领域已知的方法将本发明的药物组合物制成包括但不限于以下形式:片剂、胶囊剂、水性或油性溶液剂。

[0067] 根据本发明,所述药物组合物可为单位剂量形式;在这些形式中,将所述组合成分成含适量活性组分的单位剂量;该单位剂量形式可为包装制剂,包装中包括分隔量的制剂,例如盒装片剂、胶囊剂和管形瓶或安瓿中的粉剂;单位剂量形式还可为胶囊剂、扁囊剂或片剂或其可为适当数量的任何所述包装形式。

[0068] 本发明还提供所述式I化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物或其药学上可接受的盐中的一种、两种或更多种在制备药物中的用途。

[0069] 根据本发明,所述药物可以用于治疗恶心呕吐或缓解恶心、呕吐症状。

[0070] 根据本发明,所述恶心呕吐例如可以为化疗或其相关治疗引起的恶心呕吐;

[0071] 根据本发明,所述药物可以为NK1受体拮抗剂类药物。

[0072] 本发明还提供一种治疗恶心呕吐,特别是治疗或缓解化疗或其相关治疗引起的恶心、呕吐症状的方法,为将有效量的式I化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物或其药学上可接受的盐中的一种、两种或更多种施用于有此需求的个体。

[0073] 根据本发明,所述个体可以为哺乳动物,如人类。

[0074] 有益效果

[0075] 本发明化合物,特别是实施例化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物或其药学上可接受的盐,以及所述药物组合物(如上述含有其他活性成分的药物组合物)具有优异NK1受体拮抗活性,可用于治疗或缓解化疗或相关治疗导致的恶心、呕吐,并对急性期恶心呕吐和延迟性恶心呕吐的治疗均具有明显的治疗作用。

[0076] 此外,本发明化合物制备方法简便易行,具有良好的产率和纯度。

[0077] 术语定义和说明

[0078] 除非另有定义,否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明,本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义,以本章的定义为准。

[0079] 本申请说明书和权利要求书记载的数值范围,当该数值范围被定义为“整数”时,应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如,“0~10的整数”应当理解为记载了0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的每一个整数。当该数值范围被定义为“数”时,应当理解为记载了该范围的两个端点、该范围内的每一个整数以及该范围内的每一个小数。例如,“0~10的数”应当理解为不仅记载了0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的每一个整数,还至少记载了其中每一个整数分别与0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9的和。

[0080] 应当理解,可在参考文献(包括Carey and Sundberg“ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED.”Vols.A(2000) and B(2001),Plenum Press,New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明,否则采用本领域技术范围内的常规方法,如质谱、NMR、IR和UV/Vis光谱法和药理学方法。除非提出具体定义,否则本文在分析化学、有机合成化学以及

药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送,以及对患者的治疗中使用标准技术。例如,可利用厂商对试剂盒的使用说明,或者按照本领域公知的方式或本申请的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述,按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中,可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时,该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言,CH₂O等同于OCH₂。

[0081] 术语“C₁₋₄₀烷基”应理解为优选表示具有1~40个碳原子的直连或支链饱和一价烃基,优选为C₁₋₁₀烷基。“C₁₋₁₀烷基”应理解为优选表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的直连或支链饱和一价烃基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。特别地,所述基团具有1、2、3、4、5、6、个碳原子(“C₁₋₆烷基”),例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基,更特别地,所述基团具有1、2或3个碳原子(“C₁₋₃烷基”),例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0082] 术语“C₂₋₄₀烯基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基,其包含一个或多个双键并且具有2~40个碳原子,优选“C₂₋₁₀烯基”。“C₂₋₁₀烯基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基,其包含一个或多个双键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子,特别是2或3个碳原子(“C₂₋₃烯基”),应理解,在所述烯基包含多于一个双键的情况下,所述双键可相互分离或者共轭。所述烯基是例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、戊-4-烯基、(E)-戊-3-烯基、(Z)-戊-3-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-戊-1-烯基、己-5-烯基、(E)-己-4-烯基、(Z)-己-4-烯基、(E)-己-3-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、异丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、(E)-2-甲基丁-2-烯基、(Z)-2-甲基丁-2-烯基、(E)-1-甲基丁-2-烯基、(Z)-1-甲基丁-2-烯基、(E)-3-甲基丁-1-烯基、(Z)-3-甲基丁-1-烯基、(E)-2-甲基丁-1-烯基、(Z)-2-甲基丁-1-烯基、(E)-1-甲基丁-1-烯基、(Z)-1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-异丙基乙烯基。

[0083] 术语“C₂₋₄₀炔基”应理解为表示直连或支链的一价烃基,其包含一个或多个三键并且具有2~40个碳原子,优选“C_{2-C10}炔基”。术语“C_{2-C10}炔基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基,其包含一个或多个三键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子,特别是2或3个碳原子(“C_{2-C3}炔基”)。所述炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-

4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。特别地,所述炔基是乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

[0084] 术语“ C_{3-20} 环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其具有3~20个碳原子,优选“ C_{3-10} 环烷基”。术语“ C_{3-10} 环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其具有3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子。所述 C_{3-10} 环烷基可以是单环烃基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,或者是双环烃基如十氢化萘环。

[0085] 术语“3-20元杂环基”意指饱和的一价单环或双环烃环,其包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子,优选“3-10元杂环基”。术语“3-10元杂环基”意指饱和的一价单环或双环烃环,其包含1-5个,优选1-3个选自N、O和S的杂原子。所述杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。特别地,所述杂环基可以包括但不限于:4元环,如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基;5元环,如四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基;或6元环,如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噻烷基;或7元环,如二氮杂环庚烷基。任选地,所述杂环基可以是苯并稠合的。所述杂环基可以是双环的,例如但不限于5,5元环,如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环,或者5,6元双环,如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。含氮原子的环可以是部分不饱和的,即它可以包含一个或多个双键,例如但不限于2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基,或者,它可以是苯并稠合的,例如但不限于二氢异喹啉基、1,3-苯并噁唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基。根据本发明,所述杂环基是无芳香性的。

[0086] 术语“ C_{6-20} 芳基”应理解为优选表示具有6~20个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环,优选“ C_{6-14} 芳基”。术语“ C_{6-14} 芳基”应理解为优选表示具有6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环(“ C_{6-14} 芳基”),特别是具有6个碳原子的环(“ C_6 芳基”),例如苯基;或联苯基,或者是具有9个碳原子的环(“ C_9 芳基”),例如茚满基或茚基,或者是具有10个碳原子的环(“ C_{10} 芳基”),例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基,或者是具有13个碳原子的环(“ C_{13} 芳基”),例如芴基,或者是具有14个碳原子的环(“ C_{14} 芳基”),例如蒽基。

[0087] 术语“5-20元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系:其具有5~20个环原子且包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子,例如“5-14元杂芳基”。术语“5-14元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系:其具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子,特别是5或6或9或10个碳原子,且其包含1-5个,优选1-3各独立选自N、O和S的杂原子并且,另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地,杂芳基选自噁吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H-吡唑基等以及它们的苯并衍生物,例如苯并呋喃基、苯并噁吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基等;或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等,以及它们的苯并衍生物,例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等;或吡辛因基、吲哚基、嘌呤基等以及它们的苯并衍生物;或噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹

喔啉基、萘啉基、蝶啉基、咪唑基、吡啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基等。

[0088] 除非另有说明,杂环基、杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式,例如其位置异构体。因此,对于一些说明性的非限制性实例,吡啶基或亚吡啶基包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基;噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基。

[0089] 上述对术语“烷基”,如“C₁₋₄₀烷基”的定义同样适用于含有“C₁₋₄₀烷基”的其他术语,例如术语“C₁₋₄₀烷基氧基”、“C₁₋₄₀烷氧基”、“C₁₋₄₀烷基硅基”和“C₁₋₄₀烷基硅基氧基”等。同样地,上述对术语“C₂₋₄₀烯基”、“C₂₋₄₀炔基”、“C₃₋₂₀环烷基”、“C₅₋₂₀环烯基”、“3-20元杂环基”、“C₆₋₂₀芳基”和“5-20元杂芳基”的定义相应地同样适用于含有其的其他术语,如术语“C₂₋₄₀烯基氧基”、“C₂₋₄₀炔基氧基”、“C₃₋₂₀环烷基氧基”、“3-20元杂环基”、“3-20元杂环基氧基”、“C₆₋₂₀芳基氧基”、“C₆₋₂₀芳基烷基”和“5-20元杂芳基烷基”等。

[0090] 本发明使用的术语“保护基”指临时的取代基,其保护具有潜在反应性的官能团而使之不会发生不期望的化学转化。在任何用于制备本发明化合物的方法中,可能必需和/或期望保护任何有关分子上的敏感或反应性基团。这可通过已知的保护基来实现,如本领域教科书或工具书描述的保护基。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段移除保护基团。本领域技术人员将认识到,取决于具体的保护基团,可将其他试剂用于该去保护步骤,包括但不限于Pd/C、Pd(OH)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂/Et₃SiH、兰尼镍、适当选择的酸、适当选择的碱、氟化物等等。

[0091] 本文所用的有关术语“受试者”、“患者”或“个体”是指患有疾病、病症或病况等的个体,包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实施例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人,非人的灵长类动物(例如黑猩猩和其它猿类和猴);家畜,例如牛、马、绵羊、山羊、猪;家养动物,例如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿类动物,例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非人哺乳动物的实施例包括但不限于鸟类和鱼类等。在本文提供的一个有关方法和组合物的实施方式中,所述哺乳动物为人。

[0092] 本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括缓解、减轻或改善疾病或病症症状,预防其它症状,改善或预防导致症状的潜在代谢原因,抑制疾病或病症,例如阻止疾病或病症的发展,缓解疾病或病症,使疾病或病症好转,缓解由疾病或病症导致的症状,或者中止疾病或病症的症状,此外,该术语包含预防的目的。该术语还包括获得治疗效果和/或预防效果。所述治疗效果是指治愈或改善所治疗的潜在疾病。此外,对与潜在疾病相关的一种或多种生理症状的治愈或改善也是治疗效果,例如尽管患者可能仍然受到潜在疾病的影响,但观察到患者情况改善。就预防效果而言,可向具有患特定疾病风险的患者施用所述组合物,或者即便尚未做出疾病诊断,但向出现该疾病的一个或多个生理症状的患者施用所述组合物。

[0093] 本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消滅和/或缓解,或生物系统的任何其它所需变化。例如,用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

[0094] 本文所用术语“施用”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需

位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、外用和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术,例如在Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa中讨论的那些。在优选的实施方式中,本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

[0095] 本文针对制剂、组合物或成分所用术语“可接受的”是指对接受治疗的受试者的一般健康情况没有长期的有害影响。

[0096] 本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本申请化合物的生物活性或性质的物质(如辅料,例如载体或稀释剂),并且相对无毒,即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

[0097] 所述药学上可接受的辅料包括但不限于载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂。

[0098] 本文所用术语“载体”是指相对无毒的化学化合物或试剂,其有助于将化合物引入到细胞或组织中。

[0099] 本文所用术语“药学上可接受的盐”是指保留了指定化合物的游离酸和游离碱的生物效力,并且在生物学或其它方面上没有不良作用的盐。本申请化合物还包括药学上可以接受的盐,例如硝酸盐、盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐等。药学上可接受的盐是指把母体化合物中的碱基基团转换成盐的形式。药学上可接受的盐包括,但不限于,碱基基团例如胺(氨)基的无机或有机酸盐类。本申请药学上可接受的盐可以由母体化合物合成,即母体化合物中的碱性基团与1-4当量的酸在一个溶剂系统中反应。合适的盐列举在Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p.1418和*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)中,例如盐酸盐。

[0100] 除特别指示外,本申请中的盐指用有机酸/无机酸形成的酸式盐,以及用有机碱/无机碱形成的碱式盐。另外,当式I化合物的碱性官能团是吡啶或咪唑(但不限制于吡啶或咪唑),酸性官能团是羧酸(但不限制于羧酸)时就会形成两性离子(内盐),内盐也包括在本申请中的盐内。

[0101] 本文所用术语“溶剂化物”是指通过溶剂化作用形成的本申请化合物与溶剂分子,如水分子的组合。因此,本发明还包括所述化合物的溶剂化物和溶剂化物两种形式。“溶剂化物”指本申请中的一个化合物与溶剂分子形成的物理聚集体,这个物理聚集体包括离子的不同程度和共价键,例如氢键。已证实这个溶剂化物可以被分离,例如,当晶体的晶格中混有溶剂分子时。“溶剂化物”包括溶剂相和可分离的溶剂化物两部分。相应的溶剂化物例子有很多,包括乙醇溶剂化物、甲醇溶剂化物等。

[0102] 本文所用术语“多晶型物”或“多晶形”是指以不同的晶格形式存在的本申请化合物。

[0103] 本文所使用的术语“同位素标记物”是指有同位素标记的本申请化合物。

[0104] 本文使用的“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体。式I化合物含有不对称或手性中心,因此,存在不同的立体异构形式。式I的所有立体结构和混合物一样,包括外消旋混合物,作为目前申请的一部分。非对映体混合物能够分离

成单独的非对映体,基于它们不同的物理化学性质,采用众所周知的手段,例如,对映异构体的拆分可通过与适当的光学活性物质(例如手性醇或Mosher`s莫氏酰氯)反应转换为非对映异构体,将其分离并转化(如水解)为相对应的单一的异构体。式I中的一些化合物可能是阻转异构体(如取代芳基)也是本申请中的一部分。对映异构体也可利用手性色谱柱分离。式I中的化合物可能存在着不同的互变异构形式,这些形式都包含在本申请范围内。例如,酮-烯醇和亚胺-烯胺形式的化合物。

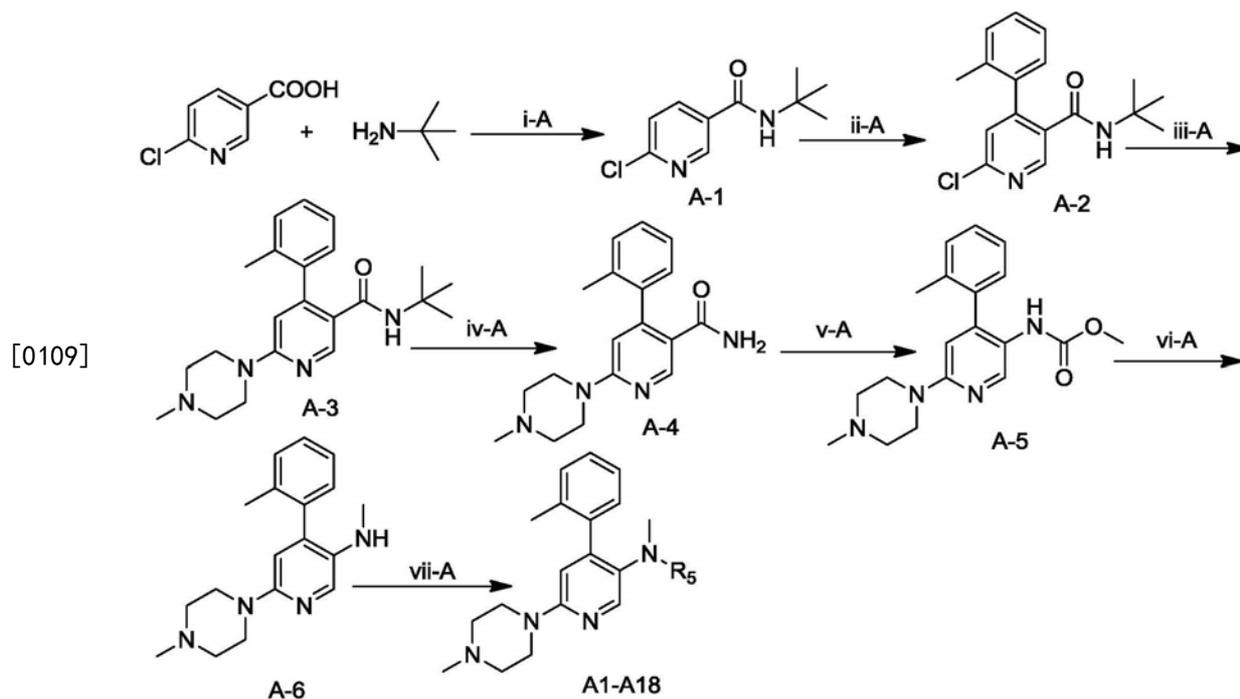
具体实施方式

[0105] 下文将结合具体实施例对本发明的通式化合物及其制备方法和应用做更进一步的详细说明。应当理解,下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明,而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

[0106] 除非另有说明,以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品,或者可以通过已知方法制备。

[0107] 实施例1化合物A1-A18的合成

[0108] 化合物A1-A18可采用如下反应式合成:



[0110] 反应试剂及条件: (i-A) a. 二氯亚砷、回流3h; b. 二氯甲烷, DIEA (N,N-二异丙基乙胺); (ii-A) o-tolylmagnesium chloride (o-甲苯基氯化镁)、四氢呋喃、二氯二氰基苯醌或者醋酸锰; (iii-A) 异丙醇、氮甲基哌嗪; (iv-A) 甲磺酸; (v-A) N-溴代丁二酰亚胺、甲醇钠、甲醇; (vi-A) 红铝、甲苯; (vii-A) N,N-二异丙基乙胺、二氯甲烷;

[0111] 中间体A-1的制备

[0112] 将原料5-羧基-2-氯吡啶 (1eq) 溶于10ml二氯亚砷中,回流2h。冷却至室温后,旋干溶剂,用适量干燥的二氯甲烷溶解制得黄色溶液待用。然后叔丁胺 (1.1eq) 和DIEA (N,N-二异丙基乙胺) (1.5eq) 溶于的二氯甲烷溶液中,0℃下将制备的酰氯缓慢滴加至反应液中,滴

加完毕后缓慢升至室温,继续反应6h。随后用乙酸乙酯萃取(3x 30ml),合并有机相,无水硫酸镁干燥得到粗产物。粗产物用硅胶色谱柱纯化得到中间体A-1(收率为86%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 8.97 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=8.4Hz), 7.53 (1H, d, J=8.4Hz), 1.51 (9H, s)。

[0113] 中间体A-2合成

[0114] 取中间体A-1 (1.0g, 4.7mmol) 溶于15ml四氢呋喃溶液中,反应液冷却至0℃。缓慢加入邻甲基苯基氯化镁(1M的四氢呋喃溶液, 14.1mL, 14.1mmol), 保温反应3h后,再升温至30℃反应18h,再冷却至0℃。缓慢滴加冰醋酸(24mmol), 然后加入DDQ(二氯二氰基苯醌或者醋酸锰)(1.6g, 7.1mmol) 室温反应1h后,将反应液倒入2M的碳酸钠溶液中,乙酸乙酯萃取,水、饱和食盐水洗涤,最后无水硫酸钠干燥。减压浓缩后用,硅胶柱层析纯化,乙酸乙酯/石油醚(1:1)作为流动相得到中间体A-2,浅黄色固体收率88%。¹H-NMR

[0115] (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 8.99 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.4Hz), 7.45 (1H, d, J=8.4Hz), 7.39 (1H, m), 7.27 (1H, m), 2.23 (3H, s), 1.51 (9H, s)。

[0116] 中间体A-3合成

[0117] 取中间体A-2 (1eq) 溶于10ml异丙醇中,加入氮甲基哌嗪(1.2eq) 和DIEA(N,N-二异丙基乙胺)(1.5eq)。升至回流继续反应6-8小时。减压蒸出溶剂,得油状粗品,硅胶柱层析分离的纯品,收率84%。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 8.79 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=8.4Hz), 7.41 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.20 (1H, m), 3.60 (4H, m), 2.23 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.51 (9H, s)。

[0118] 中间体A-4合成

[0119] 取中间体A-3 (582mg, 1.625mg) 溶于10ml甲磺酸中,升温至100℃,反应5h。反应液倒入冰水中,并用甲基叔丁基醚萃取。合并有机相后,用水洗涤两次,合并水层后用NaOH调节pH为14,再用甲基叔丁基醚萃取,合并第二次的有机层,依次用水,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。加压蒸馏,纯化得中间体A-4,收率88%。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 8.49 (1H, s), 7.84 (2H, s), 7.56 (1H, d, J=8.2Hz), 7.46 (1H, d, J=8.2Hz), 7.37 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.25 (1H, m), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s)。

[0120] 中间体A-5合成

[0121] 取NBS(N-溴代丁二酰亚胺)(4.0g, 21.6mmol) 溶于80ml二氯甲烷中,冷却至-5℃,然后加入甲醇钠(54mmol),反应液反应15h,缓慢滴加中间体A-4(15.4mmol)的二氯甲烷溶液。保温反应7h,反应液用盐酸酸化后,用二氯甲烷萃取浓缩后,用甲醇重结晶得纯品,收率78%。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 7.75 (1H, d, J=7.9Hz), 7.46 (1H, d, J=7.9Hz), 7.37 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.04 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.72 (3H, s), 2.21 (3H, s)。

[0122] 中间体A-6合成

[0123] 取中间体A-5 (2.0g, 61mmol) 溶于50ml甲苯中,缓慢滴加Red-Al(红铝)的甲苯溶液28.5mmol,黄色反应液在50℃保温反应1h,冷却至室温后,用NaOH水溶液碱化后,分离有机相,减压浓缩,硅胶柱层析的黄色粉末固体,收率85%。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 9.84 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=7.9Hz), 7.46 (1H, d, J=7.9Hz), 7.37 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.25 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.51

(9H, s)。

[0124] 化合物A1-A18合成

[0125] 取中间体A-6 (1mmol) 溶液溶于15ml四氢呋喃中,加入DIEA (N,N-二异丙基乙胺) (1.5mmol) 冷却至0℃后,缓慢滴加不同酰氯的四氢呋喃溶液,升至室温继续反应6h。反应液浓缩后直接硅胶柱层析得目标化合物。

[0126] 化合物A1-A18的表征结果如下:

[0127] 化合物A1 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 7.95 (2H, d, J=8.2Hz), 7.76 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8.2Hz), 7.46 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.10 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 168.1, 158.0, 141.8, 139.6, 139.2, 138.7, 137.8, 136.3, 131.2, 129.4, 129.4, 129.2, 128.7, 128.4, 127.3, 127.1, 125.4, 107.9, 55.6, 55.6, 48.1, 48.1, 45.6, 37.4, 21.3。

[0128] 化合物A2 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.03 (2H, d, J=7.9Hz), 7.86 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=7.9Hz), 7.49 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.17 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 167.1, 158.8, 141.03, 138.7, 137.4, 136.3, 131.6, 131.6, 131.40, 131.1, 131.1, 128.7, 128.0, 127.5, 127.1, 125.4, 124.2, 107.9, 55.0, 55.0, 48.6, 48.6, 45.2, 37.4, 21.3。

[0129] 化合物A3 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.05 (2H, d, J=8.2Hz), 7.86 (1H, s), 7.69 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8.2Hz), 7.45 (1H, m), 7.29 (2H, m), 7.14 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 167.9, 163.5, 158.1, 141.8, 138.9, 137.4, 136.3, 132.1, 132.1, 129.7, 128.4, 128.4, 127.3, 127.1, 125.4, 115.5, 115.5, 106.9, 55.6, 55.6, 48.6, 48.6, 45.7, 37.4, 21.6。

[0130] 化合物A4 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 7.95 (2H, d, J=8.2Hz), 7.56 (2H, d, J=8.2Hz), 7.76 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.10 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 167.0, 161.4, 158.1, 141.80, 138.97, 137.8, 136.3, 131.1, 131.1, 128.7, 128.5, 127.1, 127.8, 127.0, 125.4, 113.9, 113.9, 107.8, 55.5, 55.6, 55.6, 48.6, 48.6, 45.7, 37.4, 21.3。

[0131] 化合物A5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 7.99 (2H, d, J=8.0Hz), 7.88 (2H, d, J=8.0Hz), 7.79 (1H, s), 7.68 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.31 (2H, m), 7.11 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 167.6, 158.8, 143.7, 138.9, 137.8, 136.3, 131.2, 130.8, 128.5, 128.0, 127.4, 127.9, 126.9, 126.9, 126.7, 125.6, 125.6, 125.4, 107.8, 54.7, 54.7, 48.6, 48.6, 45.32, 37.4, 21.3。

[0132] 化合物A6 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 7.93 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=2.1Hz), 7.53 (1H, d, J=7.9Hz), 7.49 (1H, dd, J=7.9, 2.1Hz), 7.42 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.10 (1H, s), 3.60 (4H, m), 3.38 (3H, s), 2.65 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 167.2, 158.0, 142.5, 138.7, 137.8, 136.3, 133.7, 133.4, 131.2, 129.0, 128.7, 128.3, 127.4, 127.1, 126.3, 126.3, 125.4, 107.9, 55.6, 55.6, 48.6, 48.6, 45.6, 37.4, 21.3。

[0133] 化合物A7 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 7.86 (1H, s), 7.81 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=7.9, 2.1\text{Hz}$), 7.41 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.10 (1H, s), 3.60 (4H, m), 3.38 (3H, s), 2.65 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 166.1, 163.9, 161.3, 158.0, 140.0, 138.7, 137.8, 136.3, 133.6, 128.7, 128.6, 127.1, 125.4, 125.8, 125.3, 115.0, 107.9, 104.1, 55.6, 55.6, 48.6, 48.6, 45.6, 36.6, 21.3。

[0134] 化合物A8 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 7.86 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.46 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.10 (1H, s), 3.60 (4H, m), 3.38 (3H, s), 2.65 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 166.1, 158.0, 142.7, 138.97, 137.8, 136.3, 131.4, 131.5, 130.3, 128.7, 128.3, 127.8, 127.8, 127.5, 127.1, 125.8, 124.6, 107.9, 55.6, 55.6, 48.6, 48.6, 45.6, 37.4, 21.3。

[0135] 化合物A9 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 7.96 (1H, s), 7.87 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.46 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.14 (1H, s), 3.60 (4H, m), 3.38 (3H, s), 2.65 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 162.3, 157.5, 142.7, 138.4, 136.3, 135.5, 132.5, 132.9, 130.8, 129.2, 128.1, 127.4, 127.1, 126.7, 125.4, 125.4, 122.6, 122.6, 121.8, 107.9, 54.0, 54.0, 48.6, 48.6, 44.3, 36.6, 21.3。

[0136] 化合物A10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.03 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.75 (1H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.44 (1H, m), 7.31 (2H, m), 7.11 (1H, s), 3.66 (3H, s), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 163.7, 158.8, 138.5, 138.0, 136.5, 136.2, 136.2, 136.2, 135.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.3, 124.7, 116.0, 116.0, 110.2, 55.6, 55.6, 48.6, 48.6, 45.6, 33.3, 21.3。

[0137] 化合物A11 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 7.99 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.67 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.15 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 158.8, 138.5, 138.3, 136.8, 136.3, 135.6, 135.5, 129.5, 129.5, 128.7, 128.5, 128.8, 127.9, 127.3, 127.3, 124.7, 110.0, 55.6, 55.6, 48.6, 48.6, 45.2, 33.9, 21.3。

[0138] 化合物A12 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 7.95 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.10 (1H, s), 3.66 (3H, s), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 158.8, 138.3, 137.5, 136.9, 136.3, 135.0, 130.8, 130.8, 130.4, 130.4, 128.4, 128.7, 128.8, 127.1, 125.2, 124.1, 108.5, 55.6, 55.6, 48.6, 48.6, 45.6, 33.3, 21.3。

[0139] 化合物A13 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 7.97 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.66 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, m), 7.3 (2H, m), 7.17 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.63 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 158.8, 139.6, 137.5, 136.87, 136.3, 135.2, 132.6, 128.4, 128.3, 127.9, 127.9, 127.7, 127.19, 126.4, 126.4, 125.2, 124.1, 108.8, 54.0, 54.0, 48.6, 48.6, 45.2, 33.8, 21.3。

[0140] 化合物A14 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 7.98 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 7.81 (1H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, m), 7.45 (2H, m), 7.12 (1H, s), 3.85 (2H, s), 3.60 (4H, m), 3.38 (3H, s), 2.67 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 ,

100MHz), δ (ppm) : 171.5, 158.8, 137.4, 136.4, 136.0, 135.4, 134.7, 130.8, 128.5, 128.4, 127.5, 127.5, 127.9, 126.7, 126.1, 126.4, 125.4, 125.1, 107.9, 54.7, 54.7, 48.6, 48.6, 45.2, 41.7, 36.3, 21.3。

[0141] 化合物A15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm) : 8.01 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 7.88 (1H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.49 (1H, m), 7.45 (2H, m), 7.20 (1H, s), 3.85 (2H, s), 3.61 (4H, m), 3.38 (3H, s), 2.66 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm) : 171.7, 162.9, 158.1, 137.8, 136.4, 136.3, 134.7, 130.4, 130.4, 129.2, 128.7, 128.6, 127.1, 127.1, 125.4, 115.3, 115.3, 107.9, 55.6, 55.6, 48.6, 48.6, 45.7, 41.7, 36.3, 21.3。

[0142] 化合物A16 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm) : 7.99 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.10 (1H, s), 3.85 (2H, s), 3.60 (4H, m), 3.38 (3H, s), 2.65 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm) : 171.5, 158.8, 137.4, 136.4, 136.3, 135.4, 134.7, 130.8, 128.7, 128.4, 127.5, 127.9, 126.7, 126.7, 126.4, 125.4, 125.4, 125.8, 107.9, 54.7, 54.7, 48.6, 48.6, 45.2, 41.6, 36.3, 21.3。

[0143] 化合物A17 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm) : 7.86 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.69 (H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.49 (H, dd, $J=7.9, 2.1\text{Hz}$), 7.46 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.10 (1H, s), 3.85 (2H, s), 3.60 (4H, m), 3.38 (3H, s), 2.38 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm) : 170.9, 157.9, 137.4, 136.3, 135.5, 134.7, 132.9, 132.5, 129.1, 128.6, 127.9, 127.5, 127.4, 126.6, 126.7, 126.3, 124.0, 122.8, 120.4, 107.9, 54.7, 54.7, 48.6, 48.6, 44.3, 37.4, 36.1, 21.3。

[0144] 化合物A18 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm) : 7.93 (1H, s), 7.78 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.45 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.23 (H, dd, $J=7.9, 2.1\text{Hz}$), 7.10 (1H, s), 3.87 (2H, s), 3.62 (4H, m), 3.39 (3H, s), 2.36 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm) : 169.7, 158.8, 137.8, 136.4, 136.3, 136.2, 135.6, 132.5, 132.1, 128.7, 128.7, 128.5, 128.5, 127.4, 127.3, 127.2, 125.4, 107.9, 54.7, 54.7, 48.6, 48.6, 45.6, 37.1, 36.9, 21.3。

[0145] 化合物A19 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 6.49-6.40 (m, 1H), 3.33-3.23 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0146] 化合物A20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.27 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 3H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.33-3.23 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.41 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0147] 化合物A21 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=7.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.38 (ddd, $J=8.8, 7.4, 1.8\text{Hz}$, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.27 (dt, $J=8.8, 4.3\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.93 (td, $J=7.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.32-3.24 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0148] 化合物A22 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 (dd, $J=7.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H),

7.47-7.41 (m, 1H), 7.39 (dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 7.34 (td, J=7.3, 1.6Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.09 (dt, J=7.4, 1.1Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.33 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.54 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

[0149] 化合物A23 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.92-7.81 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.25 (dt, J=8.9, 4.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.31 (t, J=5.1Hz, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (t, J=5.1Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

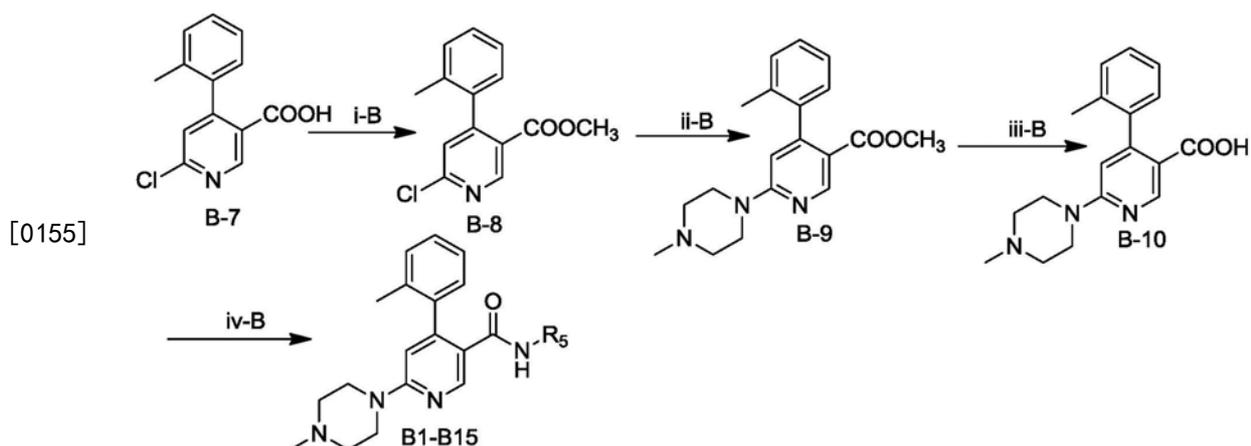
[0150] 化合物A24 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.33 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.9Hz, 2H), 7.30 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.19 (dd, J=8.6, 7.4Hz, 1H), 7.10 (dt, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.04 (t, J=5.2Hz, 4H), 2.82 (t, J=5.2Hz, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

[0151] 化合物A25 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.92 (dt, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.75 (ddd, J=7.9, 2.0, 1.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.31 (dd, J=3.9, 1.1Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.11 (dt, J=7.2, 1.1Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.41-3.27 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.54 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0152] 化合物A26 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.99-7.94 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.29 (d, J=3.9Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 3.31-3.21 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

[0153] 化合物A27 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27-8.11 (m, 1H), 7.84 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (dd, J=3.9, 1.1Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.11 (dt, J=7.3, 1.1Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.35 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.53-2.49 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0154] 实施例2化合物B1-B15合成



[0156] 反应试剂及条件: (i-B) 浓硫酸和甲醇 (ii-B) 异丙醇、氮甲基哌嗪; (iii-B) 氢氧化锂和水; (iv-B) 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脲六氟磷酸酯、N,N-二异丙基乙胺、胺衍生物;

[0157] 中间体B-8合成

[0158] 取中间体B-7 1mmol溶于15ml甲醇中,加入两滴浓硫酸,室温反应10h,浓缩后溶于

乙酸乙酯中,依次用饱和碳酸氢钠、水、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得中间体B-8,不经纯化直接备用。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 8.88 (1H, s), 7.53 (3H, m), 7.39 (1H, m), 7.23 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.61 (3H, s)。

[0159] 中间体B-9合成

[0160] 取中间体8 (1mmol) 溶于10ml 异丙醇中,加入氮甲基哌嗪 (1.2mmol) 和DIEA (N,N-二异丙基乙胺) (1.5mmol)。升至回流继续反应6-8小时。减压蒸出溶剂,得油状粗品,硅胶柱层析分离的纯品,收率89%。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 8.82 (1H, s), 7.56 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.20 (1H, m), 6.87 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.55 (4H, m), 2.75 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.37 (3H, s)。

[0161] 中间体B-10合成

[0162] 取中间体B-9 (1mmol) 溶于70%的甲醇水中,加入氢氧化锂 (2mmol), 加热至60℃反应5h,冷却至室温后,用稀盐酸调节pH=4,析出大量白色固体,过滤干燥的纯品,收率94%。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 13.11 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.56 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.20 (1H, m), 6.83 (1H, s), 3.56 (4H, m), 2.75 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.38 (3H, s)。

[0163] 化合物B1-B15合成

[0164] 取中间体B-10 (1mmol) 溶于10ml DMF (N,N-二甲基甲酰胺) 中,加入DIEA (N,N-二异丙基乙胺) (2mmol), 胺衍生物 (1mmol) 和HBTU (2-(7-偶氮苯并三氮唑)-4-甲基脒六氟磷酸酯) (1mmol) 室温反应过夜。将反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取,合并有机层,用水洗涤3次,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥。浓缩后经硅胶柱层析纯化得目标化合物。

[0165] 化合物B1 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 9.20 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.77 (m), 7.70 (m), 7.58 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.8, 1.3Hz), 7.28 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J=7.8, 1.3Hz), 7.03 (1H, m), 6.84 (1H, s), 3.55 (4H, m), 2.76 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.37 (3H, s); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100MHz), δ (ppm): 165.4, 161.7, 156.5, 153.2, 141.5, 135.3, 133.3, 132.8, 129.7, 129.4, 127.5, 125.7, 122.8, 122.8, 120.2, 114.3, 114.3, 105.5, 55.3, 55.3, 55.0, 46.1, 46.1, 45.9, 19.6。

[0166] 化合物B2 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 9.98 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=7.8), 7.66 (2H, d, J=7.8), 7.59 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.23 (1H, m), 6.85 (1H, s), 3.53 (4H, m), 2.78 (4H, m), 2.49 (3H, s), 2.35 (3H, s); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100MHz), δ (ppm): 165.1, 161.7, 153.2, 141.4, 138.9, 135.3, 132.6, 129.7, 129.6, 127.7, 126.2, 126.2, 125.7, 125.0, 124.1, 120.4, 120.3, 120.2, 105.4, 54.8, 54.8, 46.1, 46.1, 45.8, 19.6。

[0167] 化合物B3 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 9.20 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.77 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.8, 1.3Hz), 7.28 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=7.8Hz), 7.03 (1H, m), 6.84 (1H, s), 3.55 (4H, m), 2.76 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.37 (3H, s); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100MHz), δ (ppm): 165.3, 161.7, 153.2, 141.4, 139.1, 135.3, 134.5, 132.8, 130.0, 129.7, 129.4, 127.5, 125.8, 123.7, 120.2, 120.2, 119.8, 105.5, 55.0, 55.0, 46.1, 46.1, 45.9, 19.5。

[0168] 化合物B4 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ (ppm): 10.03 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (3H, m), 7.40 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J=7.6, 1.2Hz), 6.85 (1H, s), 3.53

(4H,m), 2.78 (4H,m), 2.54 (3H,s), 2.35 (3H,s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.1, 161.7, 153.2, 141.3, 135.3, 134.3, 132.8, 129.8, 129.7, 129.6, 129.6, 128.1, 127.4, 127.1, 125.7, 123.4, 120.1, 105.4, 55.0, 55.0, 46.1, 46.1, 45.8, 19.6。

[0169] 化合物B5 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 9.91 (1H,s), 8.78 (1H,s), 7.83 (1H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.58 (2H,dd, $J=8.4, 1.1\text{Hz}$), 7.37 (1H,m), 7.21 (2H,m), 7.03 (1H,m), 6.85 (1H,s), 3.53 (4H,m), 2.78 (4H,m), 2.50 (3H,s), 2.36 (3H,s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.1, 161.7, 158.6, 153.2, 141.4, 135.3, 132.8, 132.2, 129.7, 129.6, 127.6, 126.5, 125.7, 123.4, 120.1, 116.8, 115.0, 105.5, 55.0, 55.0, 46.0, 46.0, 45.8, 19.6。

[0170] 化合物B6 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 9.85 (1H,s), 8.75 (1H,s), 7.83 (1H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.58 (2H,dd, $J=8.4, 1.2\text{Hz}$), 7.37 (1H,m), 7.19 (1H,m), 7.08 (1H,d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.99 (1H,m), 6.84 (1H,s), 3.55 (4H,m), 2.76 (4H,m), 2.59 (3H,s), 2.36 (3H,s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 164.4, 161.7, 156.1, 154.5, 153.2, 141.4, 135.3, 132.8, 129.7, 129.4, 127.5, 125.7, 123.4, 123.0, 119.7, 111.8, 105.5, 103.1, 55.1, 55.1, 45.9, 45.9, 45.9, 19.6。

[0171] 化合物B7 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.91 (1H,t, $J=7.8\text{Hz}$), 8.77 (1H,s), 7.59 (1H,m), 7.49 (1H,dd, $J=7.8, 1.3\text{Hz}$), 7.33 (3H,m), 7.24 (5H,m), 6.84 (1H,s), 4.48 (2H,m), 3.55 (4H,m), 2.76 (4H,m), 2.56 (3H,d,s), 2.37 (3H,s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.2, 161.7, 152.8, 140.9, 138.0, 135.3, 132.8, 129.7, 129.4, 128.6, 128.6, 127.7, 127.6, 127.3, 127.3, 125.8, 120.7, 105.4, 55.4, 55.4, 46.0, 46.0, 45.9, 45.3, 19.5。

[0172] 化合物B8 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.86 (2H,m), 7.68 (2H,d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.57 (4H,m), 7.32 (1H,m), 7.23 (1H,m), 6.84 (1H,s), 4.50 (2H,d, $J=7.6\text{Hz}$), 3.53 (4H,m), 2.78 (4H,m), 2.52 (3H,s), 2.35 (3H,s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.1, 161.6, 152.8, 140.9, 139.6, 135.3, 132.6, 130.2, 129.7, 129.5, 128.2, 128.2, 127.5, 126.4, 126.4, 125.6, 124.5, 120.9, 105.3, 54.8, 54.8, 46.1, 46.1, 45.5, 44.8, 19.6。

[0173] 化合物B9 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.96 (1H,m), 8.79 (1H,s), 7.58 (1H,m), 7.49 (1H,m), 7.37 (2H,d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.26 (1H,m), 7.19 (1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02 (2H,m), 6.83 (1H,s), 4.49 (2H,s), 3.55 (4H,m), 2.76 (4H,m), 2.58 (3H,s), 2.36 (3H,s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.2, 162.1, 161.7, 152.8, 140.9, 136.4, 135.3, 132.8, 129.7, 129.4, 129.4, 127.5, 125.7, 120.7, 115.3, 115.3, 105.4, 55.2, 55.2, 46.1, 46.1, 45.9, 42.9, 19.6。

[0174] 化合物B10 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.86 (1H,s), 8.17 (1H,m), 7.61 (4H,m), 7.43 (2H,d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33 (1H,m), 7.20 (1H,m), 6.84 (1H,s), 5.16 (1H,m), 3.54 (4H,m), 2.77 (4H,m), 2.47 (3H,d,s), 2.35 (3H,s), 1.59 (3H,s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 164.4, 161.6, 152.2, 143.3, 141.5, 135.3, 132.6, 130.7, 129.7, 129.5, 127.4, 127.3, 127.3, 125.9, 125.9, 125.6, 124.2, 121.1, 105.3, 54.8, 54.8, 50.3, 46.1, 46.1, 45.4, 22.1, 19.6。

[0175] 化合物B11 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.86 (1H,s), 8.17 (1H,m), 7.61 (4H,m), 7.43 (2H,d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33 (1H,m), 7.20 (1H,m), 6.84 (1H,s), 5.16 (1H,m), 3.54 (4H,m), 2.77 (4H,m), 2.47 (3H,d,s), 2.35 (3H,s), 1.59 (3H,s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100MHz), δ

(ppm) : 164.4, 161.6, 152.2, 143.3, 141.5, 135.3, 132.6, 130.7, 129.7, 129.5, 127.4, 127.4, 127.3, 125.9, 125.9, 125.6, 124.2, 121.1, 105.3, 54.9, 54.8, 50.3, 46.1, 46.1, 45.4, 22.1, 19.6。

[0176] 化合物B12 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm) : 9.17 (1H, m), 8.81 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.60 (4H, m), 7.27 (2H, m), 6.85 (1H, s), 4.43 (2H, m), 3.55 (4H, m), 2.73 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.35 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), 165.3, 161.7, 152.8, 140.9, 140.2, 135.3, 132.6, 132.3, 132.3, 129.7, 129.5, 127.3, 125.6, 125.4, 125.4, 123.4, 123.4, 121.7, 121.0, 105.4, 54.7, 54.7, 46.1, 46.1, 45.2, 44.3, 19.6。

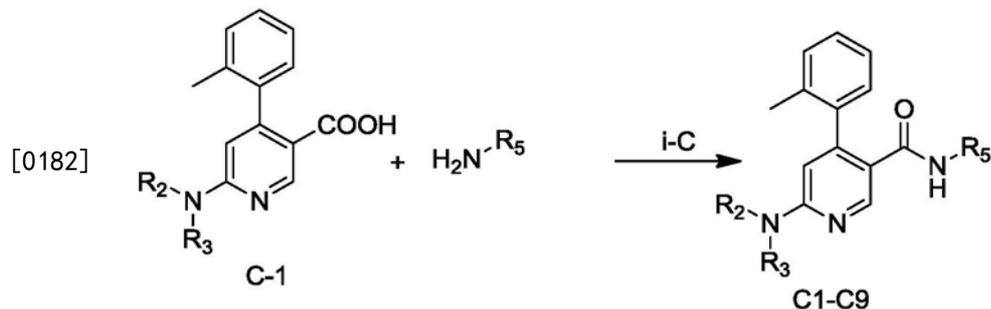
[0177] 化合物B13 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm) : 8.81 (1H, s), 8.72 (1H, m), 7.58 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.28 (3H, m), 6.84 (1H, s), 4.60 (2H, m), 3.53 (4H, m), 2.78 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.35 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm) : 165.1, 161.7, 152.8, 140.9, 135.3, 135.1, 132.9, 132.7, 132.6, 130.4, 129.7, 129.6, 128.9, 127.7, 127.4, 125.7, 120.9, 105.3, 55.3, 55.3, 46.1, 45.8, 45.8, 41.6, 19.6。

[0178] 化合物B14 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm) : 8.78 (1H, s), 8.69 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.25 (2H, m), 7.04 (2H, m), 6.84 (1H, s), 4.55 (2H, m), 3.53 (4H, m), 2.78 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.36 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm) : 165.2, 161.7, 161.6, 160.9, 152.8, 140.9, 135.3, 132.6, 130.3, 129.7, 129.6, 127.6, 125.7, 123.4, 120.9, 111.8, 105.4, 103.4, 55.0, 55.0, 46.2, 46.2, 45.8, 36.8, 19.6。

[0179] 化合物B15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm) : 8.64 (1H, s), 7.78 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.54 (2H, m), 7.27 (2H, m), 6.89 (1H, s), 4.51 (1H, m), 4.43 (1H, m), 3.55 (4H, m), 3.08 (2H, s), 2.72 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.35 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm) : 168.6, 162.1, 150.4, 142.1, 138.8, 135.7, 132.2, 132.2, 130.8, 129.7, 129.5, 127.3, 126.7, 126.7, 125.6, 123.4, 123.4, 122.5, 121.6, 109.1, 54.9, 54.9, 51.8, 46.1, 46.1, 45.2, 36.0, 19.6。

[0180] 实施例3化合物C1-C9合成

[0181] 参考实施例2的方法制备化合物C-1, 化合物C-1与不同的胺衍生物反应得到目标化合物, 反应路线如下:



[0183] 反应试剂及条件: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脲六氟磷酸酯、N,N-二异丙基乙胺、胺衍生物。

[0184] 取上式中间体C-1 (1mmol) 溶于10ml DMF (N,N-二甲基甲酰胺) 中, 加入DIEA (N,N-二异丙基乙胺) (2mmol), 不同的胺衍生物 (1mmol) 和HBTU (2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脲六氟磷酸酯) (1mmol) 室温反应过夜。将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层,

用水洗涤3次,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥。浓缩后经硅胶柱层析纯化得化合物C1-C9。

[0185] 化合物C1 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.72 (1H, m), 8.61 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.57 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.32 (3H, m), 4.11 (2H, s), 3.76 (4H, m), 3.62 (4H, m), 2.23 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.3, 161.5, 152.8, 140.9, 140.2, 135.3, 132.6, 132.3, 132.3, 129.7, 129.5, 127.3, 125.6, 125.4, 125.4, 123.4, 123.4, 121.7, 121.0, 105.4, 66.7, 66.7, 46.6, 46.6, 44.3, 19.6。

[0186] 化合物C2 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.75 (1H, m), 8.51 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.53 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.27 (1H, s), 4.11 (2H, s), 3.76 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.62 (4H, m), 1.58 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.3, 160.7, 152.8, 140.9, 140.2, 135.3, 132.6, 132.3, 132.3, 129.7, 129.5, 127.3, 125.6, 125.4, 125.4, 123.4, 123.4, 121.7, 121.0, 105.3, 47.4, 47.4, 44.3, 25.6, 25.6, 24.7, 19.6。

[0187] 化合物C3 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.68 (1H, m), 8.42 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.58 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.38 (2H, m), 7.21 (1H, s), 4.16 (2H, s), 3.78 (4H, m), 3.43 (4H, m), 2.38 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.03 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.3, 161.7, 152.8, 140.9, 140.2, 135.4, 132.6, 132.2, 132.2, 129.7, 129.5, 127.3, 125.6, 125.4, 125.4, 123.4, 123.4, 121.7, 121.0, 105.4, 52.4, 52.3, 51.5, 46.0, 46.0, 44.3, 19.6, 12.2。

[0188] 化合物C4 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.72 (1H, m), 8.52 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.29 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.76 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.90 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.3, 160.9, 152.8, 140.9, 140.2, 135.3, 132.6, 132.3, 132.3, 129.7, 129.5, 127.4, 125.6, 125.6, 125.4, 123.4, 123.4, 121.7, 121.0, 105.2, 47.7, 47.7, 44.3, 25.3, 25.3, 19.6。

[0189] 化合物C5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.74 (1H, m), 8.49 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.65 (2H, m), 7.57 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.02 (2H, m), 4.11 (2H, s), 2.23 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.3, 157.0, 152.8, 142.8, 142.4, 140.2, 136.3, 135.0, 132.3, 132.3, 129.7, 129.5, 129.2, 129.2, 127.3, 125.6, 125.4, 125.4, 123.4, 123.4, 122.9, 122.2, 121.7, 119.1, 119.1, 106.7, 44.3, 19.6。

[0190] 化合物C6 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 8.64 (1H, m), 8.49 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.40 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.20 (1H, s), 6.98 (2H, m), 4.11 (2H, s), 2.23 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.3, 157.4, 152.8, 142.8, 142.6, 140.2, 136.3, 135.0, 134.4, 132.3, 132.3, 129.9, 129.7, 129.5, 127.3, 125.6, 125.4, 125.4, 123.4, 123.4, 123.4, 122.2, 121.7, 118.2, 117.7, 106.6, 44.4, 19.6。

[0191] 化合物C7 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 9.74 (1H, s), 9.12 (1H, m), 8.70 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.66 (3H, m), 7.60 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.40 (3H, m), 7.20 (2H, m), 6.52 (1H, s), 4.43 (2H, s), 2.44 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.3, 157.0, 152.8, 142.8, 141.0, 140.2, 136.3, 134.8, 132.3, 132.3, 129.8, 129.7, 129.4, 128.6, 128.6, 127.3, 125.6, 125.4, 125.4, 123.4, 122.6, 121.7, 118.3, 106.6, 102.6, 44.4, 19.6。

[0192] 化合物C8 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz), δ (ppm): 10.01 (1H, s), 8.54 (1H, m), 8.47 (1H,

s), 7.78 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.55 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.14 (1H, m), 7.08 (1H, m), 6.64 (1H, m), 4.11 (2H, s), 2.23 (3H, s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.3, 158.0, 152.8, 142.8, 140.2, 137.8, 136.3, 134.8, 132.3, 132.3, 129.7, 129.7, 129.5, 129.0, 128.1, 127.3, 125.6, 125.4, 125.4, 125.3, 123.4, 123.4, 122.6, 121.7, 121.2, 108.3, 44.4, 19.6。

[0193] 化合物C9 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), δ (ppm): 10.08 (1H, s), 8.64 (1H, m), 8.49 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.58 (1H, m), 7.55 (2H, m), 6.84 (1H, m), 7.40 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.14 (1H, m), 6.64 (1H, m), 4.11 (2H, s), 2.23 (3H, s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100MHz), δ (ppm): 165.3, 160.2, 156.9, 152.8, 152.5, 142.8, 140.2, 136.3, 135.0, 132.3, 132.3, 129.7, 129.5, 127.4, 127.3, 125.6, 125.4, 125.4, 123.4, 123.4, 122.2, 121.7, 120.8, 112.2, 108.3, 103.4, 44.4, 19.6。

[0194] 实施例4化合物的NK1拮抗活性测试

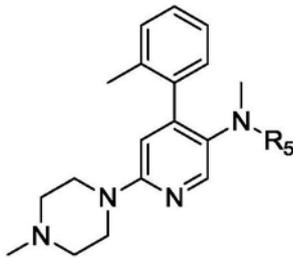
[0195] 本实施例的目的是检测如上示例性的实施例化合物对体外NK1受体拮抗活性。本发明实施例化合物优选具有 K_i 值低于50nM的NK1受体拮抗活性。更优选地, 实施例化合物的NK1受体拮抗活性 K_i 值低于10nM, 例如低于5nM, 甚至低于3nM或1nM。

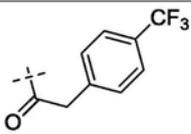
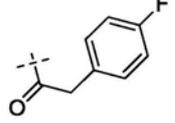
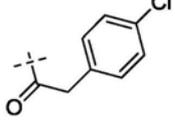
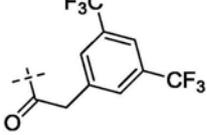
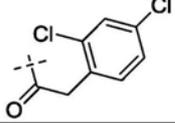
[0196] 测试方法:

[0197] 首先利用Semliki (塞姆利基病毒) 将人NK1受体转染至CHO细胞中, 并用 ^3H 放射性同位素标记P物质。配置N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-2-乙烷磺酸 (HEPES) 缓冲液 (50mM, pH7.4): 牛血清白蛋白 (BSA) (0.04%), 亮抑酶肽 (8微克/毫升), 氯化锰 (3mM), 膦酰二肽 (2 μM)。取250微升的悬浮细胞 (1.25×10^5 个/孔), 加入缓冲液 (或药物) 0.125微升, 125微升P物质, 室温下孵育1小时后, 快速用GF/C滤片真空过滤, 然后迅速进行放射性测定。每个药物测定7个浓度。结果如下表所示:

[0198] 表1示例性的实施例化合物在CHO细胞中的NK1拮抗活性

[0199]

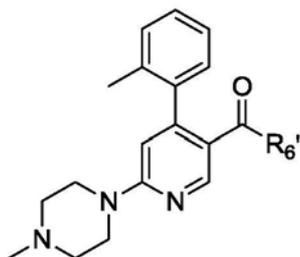


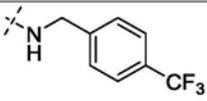
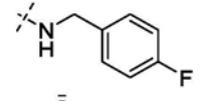
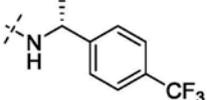
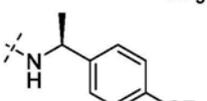
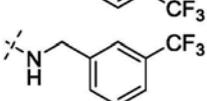
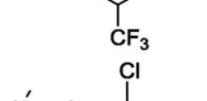
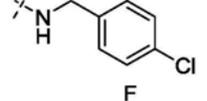
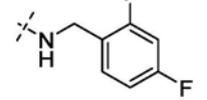
化合物	R ₅	HNK1 K _i ^a (nM)
		CHO
A14		9.1±0.19
A15		9.7±0.27
A16		11.3±0.14
A17		1.1±0.20
A18		2.5±0.11

[0201] ^a每个化合物测试3次;数据表示为平均值±标准差。

[0202] 表2示例性的实施例化合物在CHO细胞中的NK1拮抗活性

[0203]



化合物	R ₆ '	HNK1 K _i ^a (nM)	
		CHO	
B8		12.3±0.11	
B9		5.9±0.28	
B10		3.8±0.23	
B11		1.6±0.17	
[0204] B12		0.9±0.11	
B13		1.2±0.21	
B14		2.1±0.21	
B15		2.0±0.12	

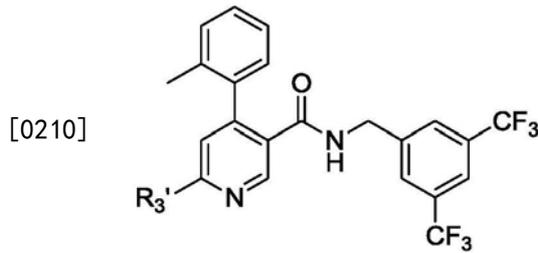
[0205] ^a每个化合物测试3次;数据表示为平均值±标准差。

[0206] 实施例5化合物的抗增殖活性测试

[0207] 本实施例的目的是检测示例性的实施例化合物的抗增殖活性。本发明实施例化合物优选具有低于10μM的IC₅₀值。更优选地,实施例化合物的IC₅₀值低于5μM,例如低于3μM。

[0208] 测试方法:将乳腺癌细胞(MCF-7,MDA-MB-231)用含10%胎牛血清的DMEM培养基,结肠癌细胞(SW480)用含10%胎牛血清的RMPI1640培养基,分别在含5%CO₂的37℃恒温培养箱中培养。将待测样品和阳性药紫杉醇用DMSO配置成50mmol/mL的储备液,临用前分别用含10%胎牛血清的培养基稀释至所需浓度。用DMEM或RMPI1640培养基分别将细胞配置成一定浓度的细胞悬浮液,以每孔100μL的体积接种到96孔板中,每孔接种细胞数目为5000~6000个。将待测样品用培养基稀释至所需浓度,向每孔中加入100μL供试品溶液,每孔终体积为200μL,每个样品设置3个复孔。将加样后的96孔板在5%CO₂的37℃恒温培养箱中培养24h,向每孔中加入20μL的MTT溶液。继续在37℃的培养箱中培养3~4小时,终止培养后小心吸出孔内的上清液,完全吸出后,向每孔中加入150μL的DMSO溶液,轻拍5~10min使孔内的甲瓚完全溶解。使用酶标仪在570nm下读取各孔的吸收度值,记录结果,之后采用SPSS Statistics软件计算化合物的IC₅₀值。结果如下表所示:

[0209] 表3为示例性的实施例化合物在MDA-MB-231细胞中的抗增殖活性



化合物	R ₃ '	抗增殖活性(IC ₅₀ , μM) ^a
		MDA-MB-231 细胞
C1		1.1±0.18
C2		2.0±0.15
C3		0.5±0.10
C4		1.9±0.28
C5		5.6±0.22
C6		3.2±0.18
C7		1.6±0.21
C8		1.8±0.13
C9		2.1±0.25

[0213] ^a每个化合物测试3次;数据表示为平均值±标准差。

[0214] 实施例6示例性的实施例化合物的体外止吐活性的测试

[0215] 体外试验采用HEK293/NK1R钙流实验测试方法,将生长汇合度达到80%的HEK293/NK1R细胞用胰酶消化后计数,按照每孔 2×10^4 的密度铺于提前包被过Matrigel基质胶的384孔黑边透明底板子中。以空白培养基做阴性对照,以奈妥吡坦(Netupitan)做阳性对照。将铺好的板子放入5%CO₂ 37℃培养箱中过夜培养。实验当天将测试刺激剂剂量依赖曲线,计算得到刺激剂EC₈₀。化合物测试时384孔板每孔加入10μl 4X免洗Fluo8染料,室温孵育45min。细胞在孵育的过程中,按照指定浓度稀释化合物,并准备EC₈₀刺激剂板。将准备好的化合物按照每孔10μl加入到孵育的细胞板中。继续室温孵育15min。将孵育好的细胞板和EC₈₀刺激剂板放入FLIPR中,进行数据记录。本发明示例性的实施例化合物对HEK293/NK1R细胞的EC₈₀值见表4。

[0216] 表4为示例性的实施例化合物的EC₈₀值

	化合物	NK1 EC ₈₀ / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
[0217]	A3	2.99
	A27	1.76
[0218]	A5	2.51
	奈妥吡坦 (Netupitant)	3.43

[0219] 以上,对本发明的实施方式进行了说明。但是,本发明不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内,所做的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。