

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D401/14
A61K 31/55 C07D401/04
A61K 31/495 A61K 31/44
//(C07D401/14 241:00
221:00 213:00)

[21] 申请号 98808124.5

[43]公开日 2000年9月13日

[11]公开号 CN 1266433A

[22]申请日 1998.6.15 [21]申请号 98808124.5

[30]优先权

[32]1997.6.17 [33]US [31]08/877,741

[86]国际申请 PCT/US98/11495 1998.6.15

[87]国际公布 WO98/57960 英 1998.12.23

[85]进入国家阶段日期 2000.2.12

[71]申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 A·B·科珀 R·J·多尔

V·M·吉里杰瓦拉贝汉 A·千古利

J·C·里德 J·J·巴德温

黄嘉瑜

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

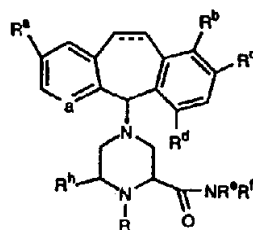
代理人 周慧敏

权利要求书 13 页 说明书 67 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用于抑制法呢基蛋白转移酶的苯并吡啶并环庚烷化合物

[57]摘要

本发明公开新的式(1.0)化合物。也公开了抑制法呢基蛋白转移酶功能,因而抑制细胞异常生长的方法。该方法包括给予生物系统式(1.0)化合物。具体地说,该方法抑制哺乳动物,例如人的细胞异常生长。

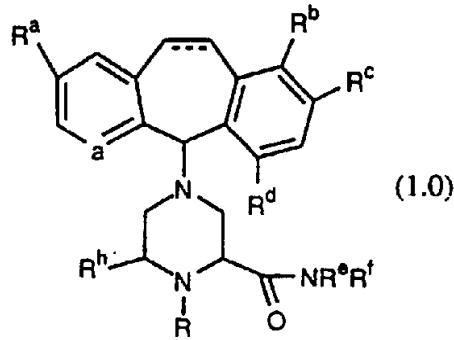


(1.0)

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权利要求书

1. 下式的化合物：



5 或药学上可接受的盐或其溶剂化物，其中：

a 代表 N 或 NO⁻；


R^a、R^b、R^c和 R^d相同或不同，且选自 H、卤代、烷基和烷氧基，前提是 R^a、R^b、R^c和 R^d中至少 1 个，但不超过 2 个为 H；

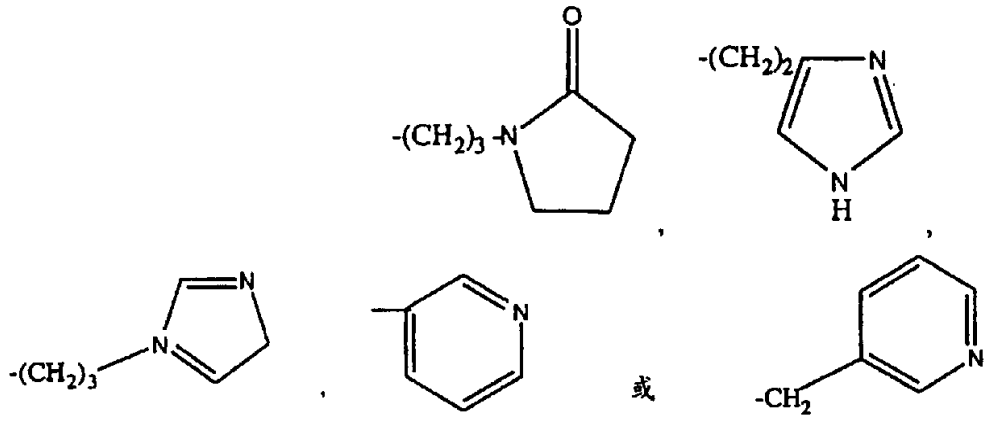
虚线(---)代表任选的双键；

10 R 选自 H、-S(O)₂R¹、-S(O)₂NR¹R²、-C(O)R¹和 -C(O)NR¹R²，其中 R¹和 R²独立选自 H、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、(C₃-C₇)环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、取代的烷基、取代的芳基、取代的芳烷基、取代的杂芳基、取代的杂芳烷基、取代的(C₃-C₇)环烷基、取代的环烷基烷基、取代的杂环烷基，其中所述取代的基团具有一个或多个选自下列的取代基：烷基、烷氧基、芳烷基、杂芳烷基、-NO₂、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、-CN、杂芳基、杂环烷基、=O、-OH、氨基、取代的氨基、硝基和卤代；

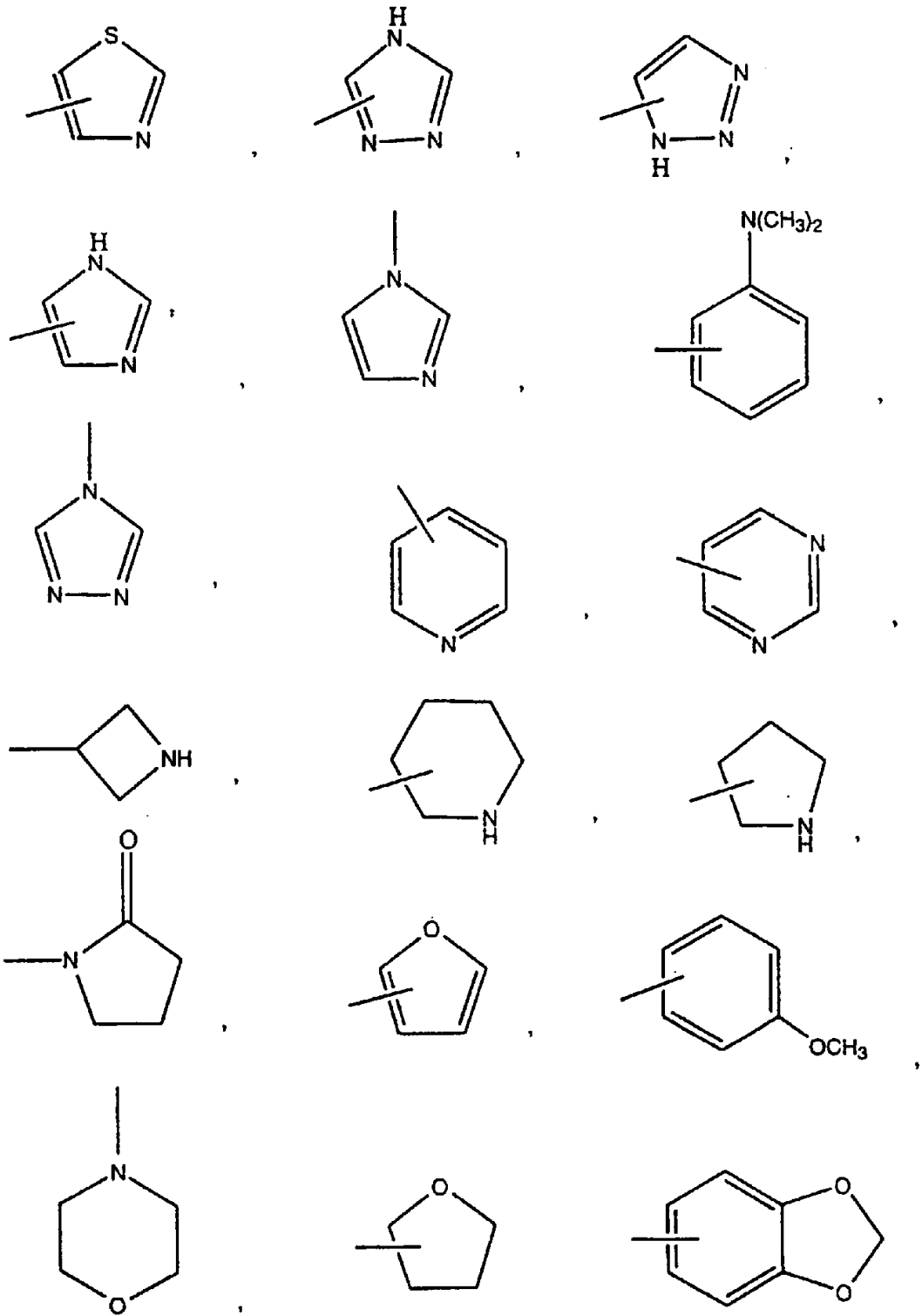
15 R^e和 R^f独立选自 H、烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、(C₃-C₇)环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、取代的烷基、取代的烷氧基烷基、取代的烷氧基烷氧基烷基、取代的芳基、取代的芳烷基、取代的杂芳基、取代的杂芳烷基、取代的(C₃-C₇)环烷基、取代的环烷基烷基、取代的杂环烷基，其中所述取代的基团具有一个或多个选自下列的取代基：烷基、烷氧基、芳烷基、杂芳

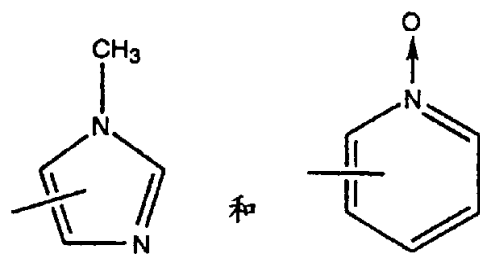
烷基、-NO₂、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、
 -CN、杂芳基、杂环烷基、=O、-OH、氨基、取代的氨基、硝基和卤
 代；或 R^e 选自 H、烷基和芳基而 R^f 由 -(CH₂)_n-R¹⁵ 表示，其中 n 为 0
 - 8 的整数而 R¹⁵ 选自 -C(O)NH₂、-SO₂NH₂、芳基、杂芳基、环烷基、
 5 杂环烷基，任选由烷基、烷氧基、芳烷基、杂芳烷基、-NO₂、烷氧基
 烷基、烷氧基烷氧基烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、-CN、杂环烷基、
 =O、-OH、氨基、取代的氨基、硝基和卤代取代，

或 R¹⁵ 为  B，其中 B 为 OH 或 NH₂ 而 A 为 NH、O、NOH
 或 NCN，或 R¹⁵ 为 NR¹⁶R¹⁷，其中 R¹⁶ 为 H 或烷基和 R¹⁷ 为 H、烷基、
 10 -SO₂CH₃ 或 C(O)NH₂，或 R^e 和 R^f 与它们所连接的氮原子一起形成 5
 或 6 元杂环烷基环，其任选由 OH、NH₂、NHR¹⁶、NHR¹⁷、NR¹⁶R¹⁷
 或 (CH₂)_nR¹⁸R¹⁹ 取代，其中 R¹⁶ 和 R¹⁷ 如上所定义，R¹⁸ 为 H 或 C₁-C₆
 烷基，而 R¹⁹ 选自 H、C₁-C₆ 烷基、取代的烷基、芳烷基、酰基(如乙
 酰基、苯甲酰基等)、甲酰胺基、烷氧基羰基(如甲氧基羰基)、芳烷氧
 15 基羰基(如苄氧基羰基)、衍生自氨基酸(如甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸等)
 的酰氨基衍生物、imidate(如苯氧基 imidate)、氰化物、亚胺酰胺基
 (imidamido)(如，C(=NH)NH₂、(C=NSO₂NH₂)NH₂ 等)、亚磺酰氨基
 (如，SO₂NH₂、SO₂N(CH₃)₂)、磺酰基(如，SO₂CH₃、SO₂C₆H₅、
 SO₂CH₂C₆H₅ 等)、phosphinate(如，P(=O)(CH₃)₂)、杂环基和亚胺酰
 20 胺基(如，(C=NC₆H₅)C₆H₅、(C=NH)C₆H₅ 等)，其中 n 如上所定义；及
 R^h 为 H 或 =O；进一步的前提是，当 R^h 为 H 及 R^b 和 R^d 均为 H 时，
 则 R^e 为 H 和 R^f 为



2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^e 为 H 和 R^f 为 $-(CH_2)_nR^{15}$ ，而 R^{15} 选自：





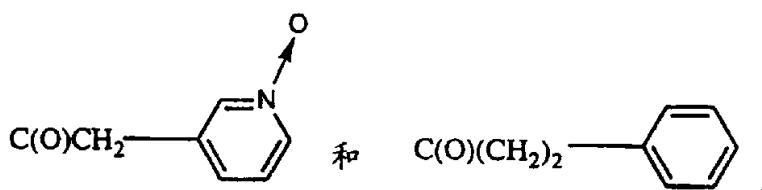
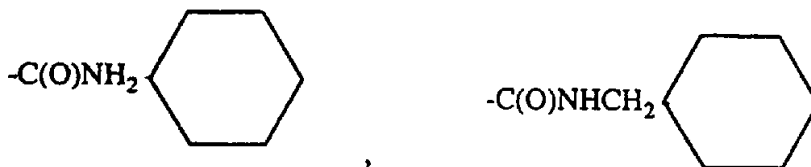
3. 权利要求 1 的化合物，其中 a 为 N 和 R^h 为 H。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R^a 、 R^c 和 R^d 为卤代，及 R^b 为 H。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 R^a 和 R^d 为溴及 R^c 为氯。

5

6. 权利要求 2 的化合物，R 选自 H、 $-C(O)(CH_2)_3CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2-OCH_3$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_3CH_3$ 、



7. 权利要求 1 的化合物，其中 R^h 为 O=。

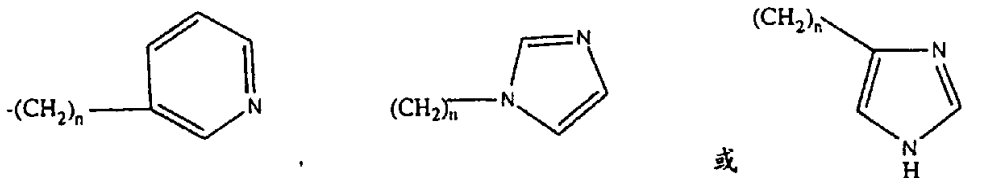
10

8. 权利要求 7 的化合物，其中 R^b 和 R^d 为 H，而 R^a 和 R^c 为卤代。

9. 权利要求 8 的化合物，其中 R^a 为溴及 R^c 为氯。

10. 权利要求 9 的化合物，其中 R^e 为 H 和 R^f 为 $-(CH_2)_n-R^{15}$ 。

11. 权利要求 10 的化合物，其中 R^f 为



15

12. 抑制细胞异常生长的方法，它包括给予有效量的权利要求 1 的化合物。

13. 抑制细胞异常生长的方法，它包括给予有效量的权利要求 6 的化合物。

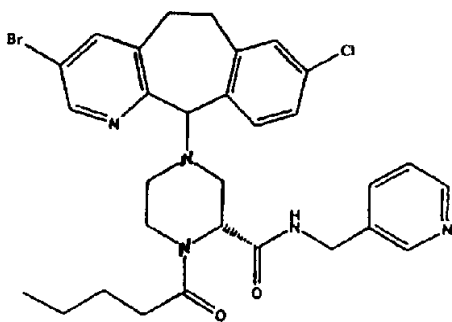
14. 抑制细胞异常生长的方法，它包括给予有效量的权利要求 7 的化合物。

5 15. 抑制细胞异常生长的方法，它包括给予有效量的权利要求 11 的化合物。

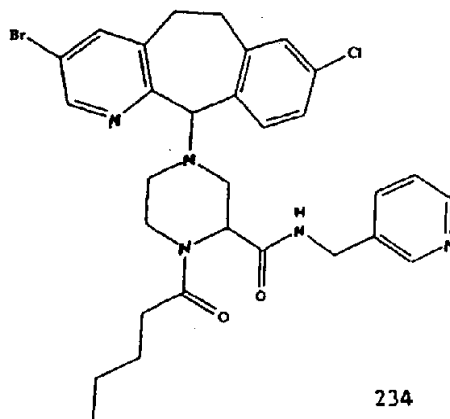
16. 权利要求 12 的方法，其中所抑制的细胞为表达被激活的 ras 致癌基因的肿瘤细胞。

10 17. 权利要求 16 的方法，其中所抑制的细胞为胰肿瘤细胞、肺癌细胞、骨髓性白血病肿瘤细胞、甲状腺滤泡肿瘤细胞、脊髓发育不良肿瘤细胞、表皮癌肿瘤细胞、膀胱癌肿瘤细胞或结肠肿瘤细胞。

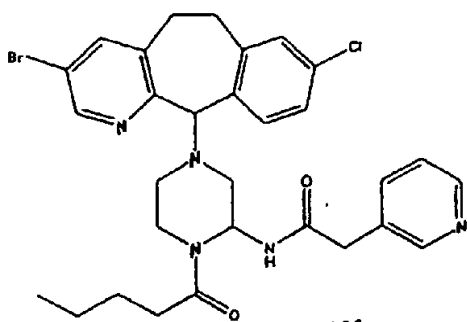
18. 选自下列的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



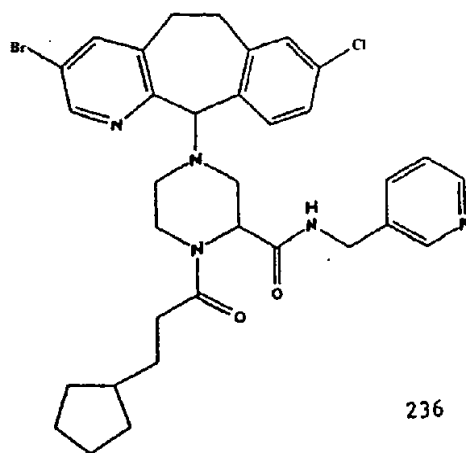
233



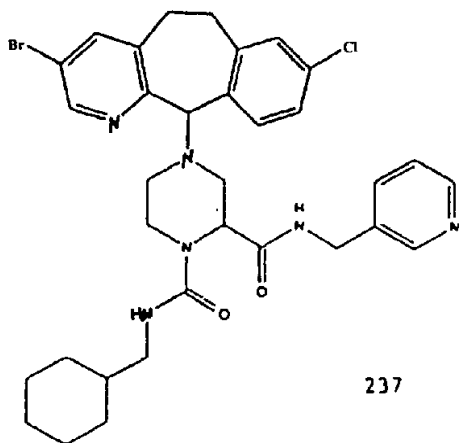
234



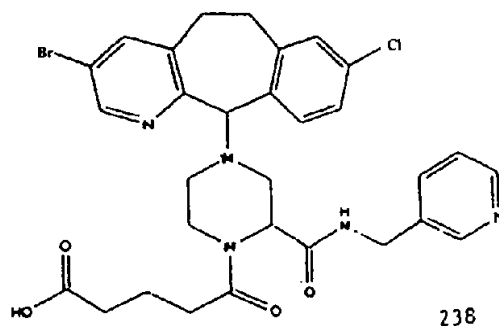
235



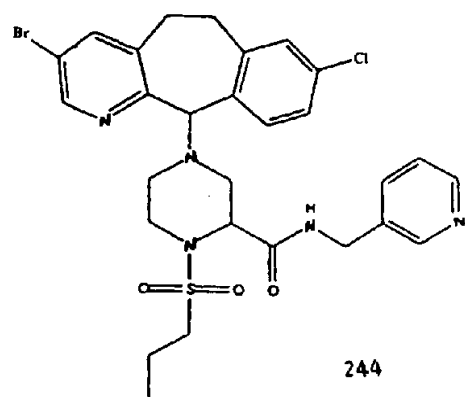
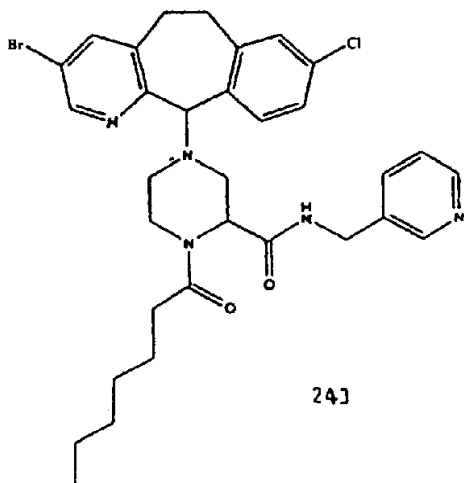
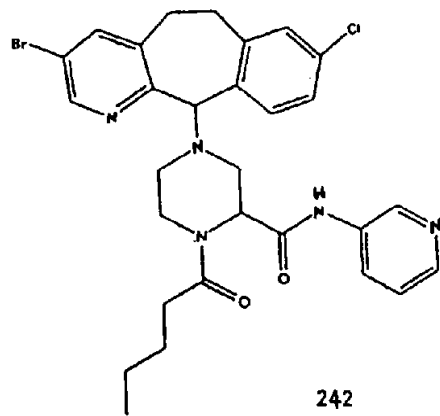
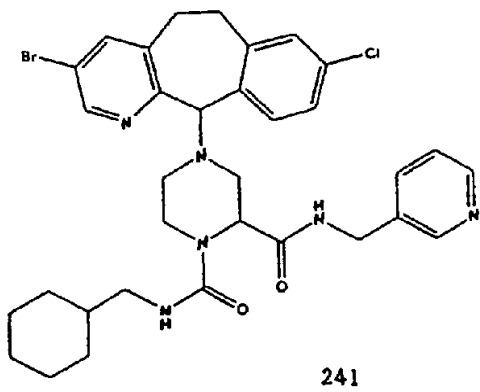
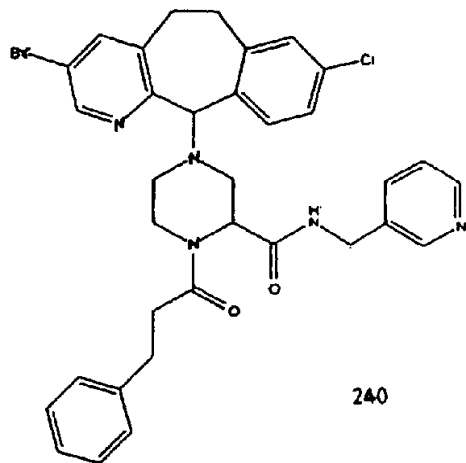
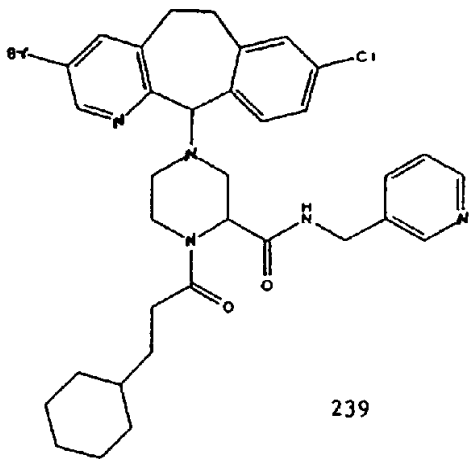
236

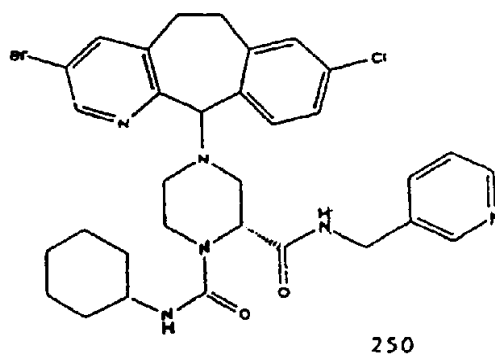
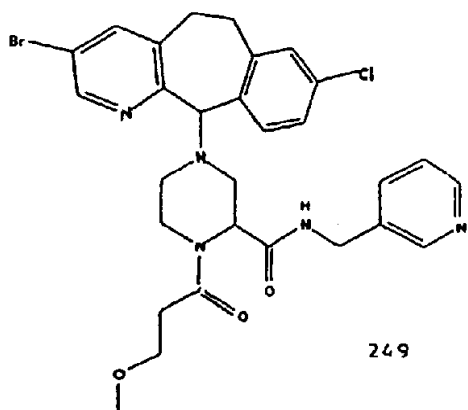
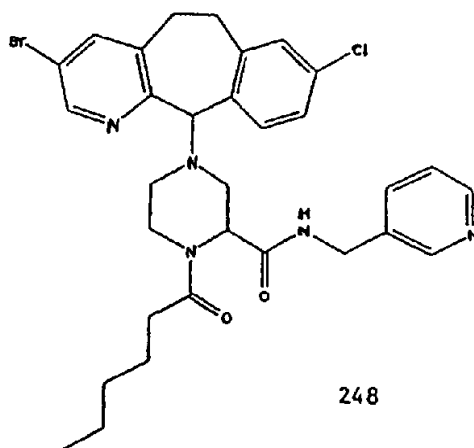
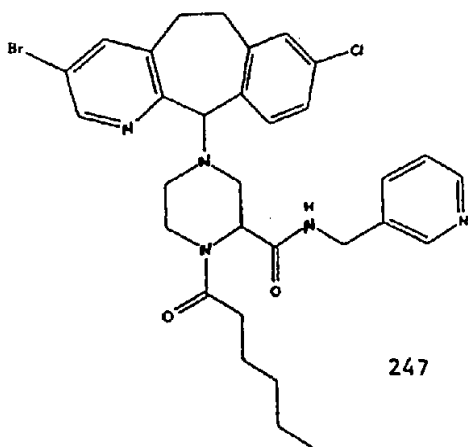
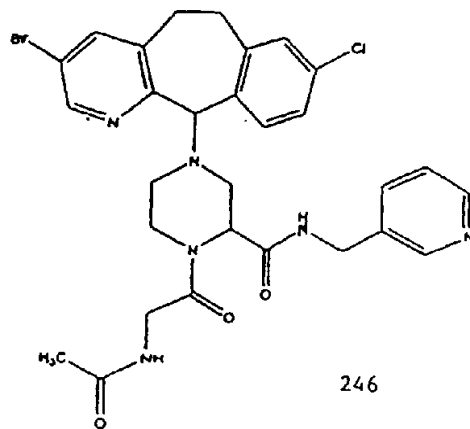
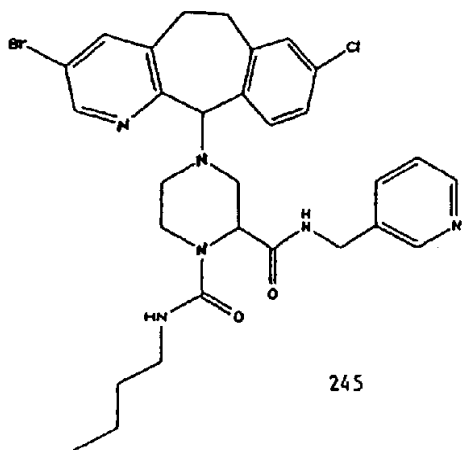


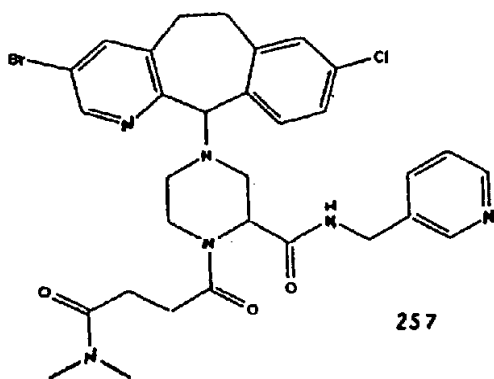
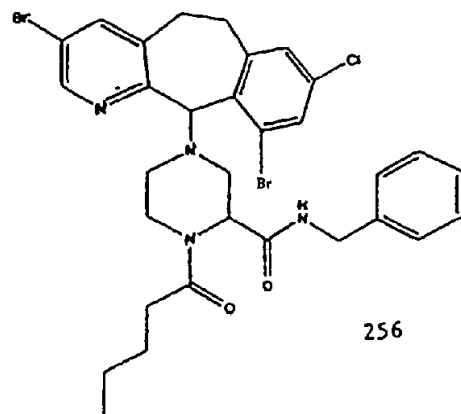
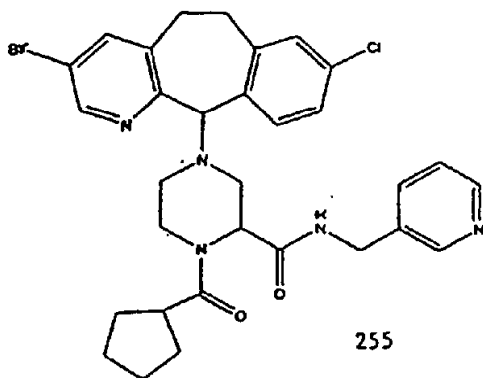
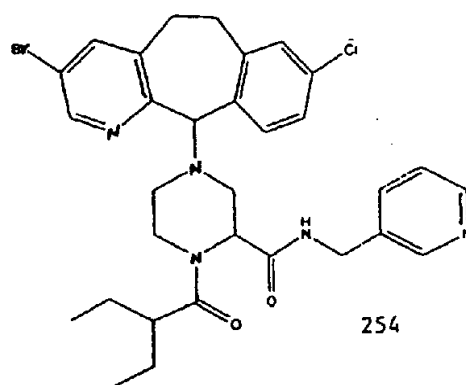
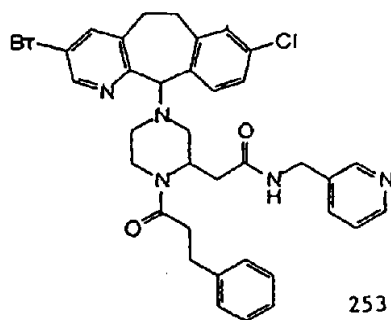
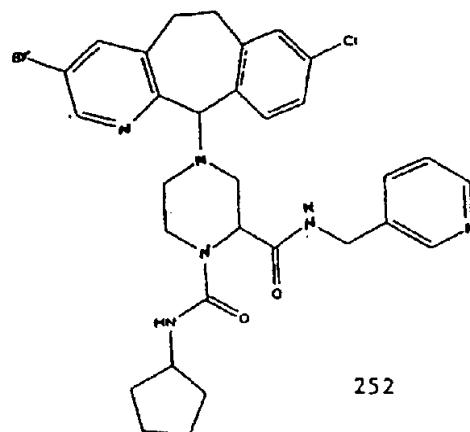
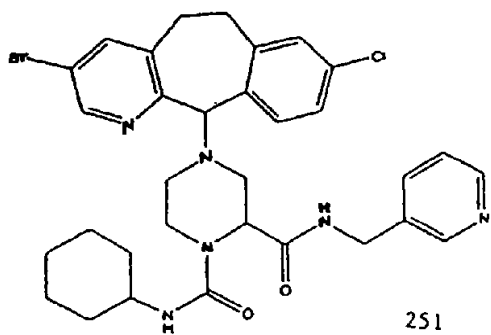
237

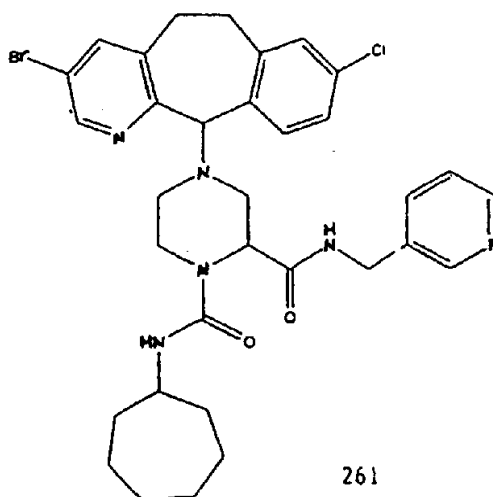
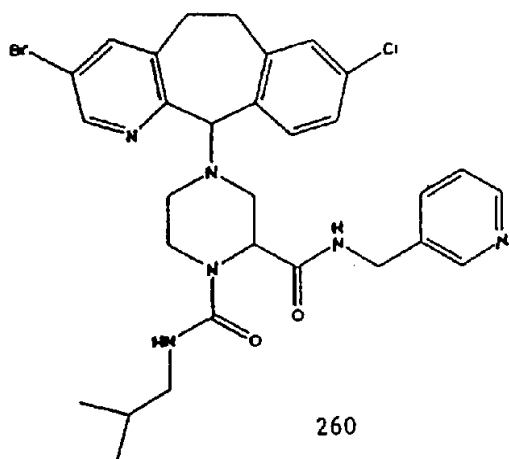
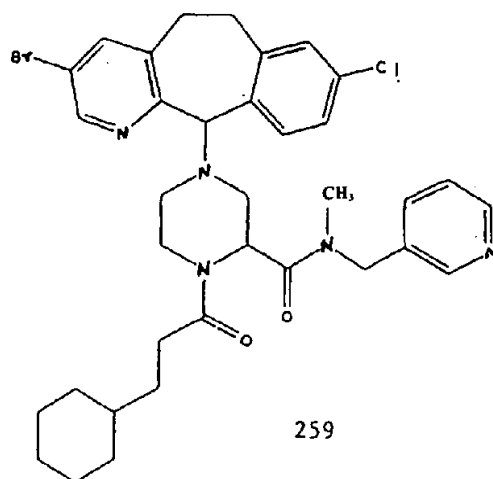
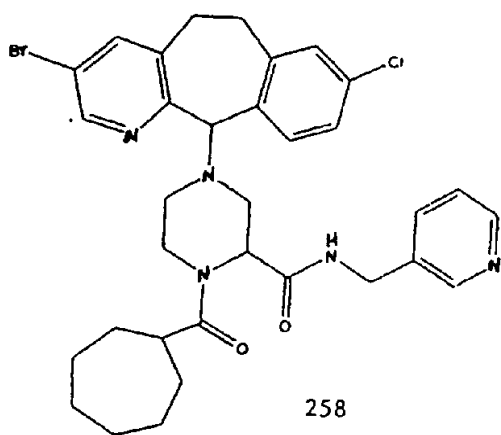


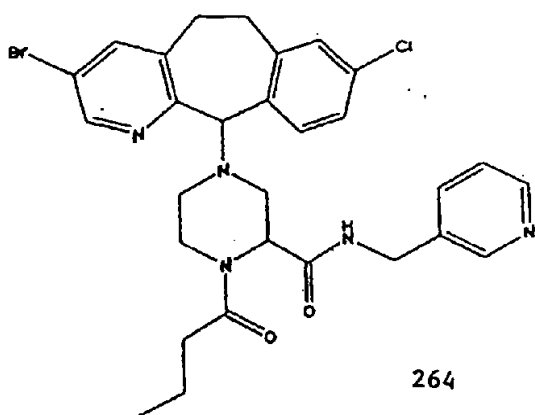
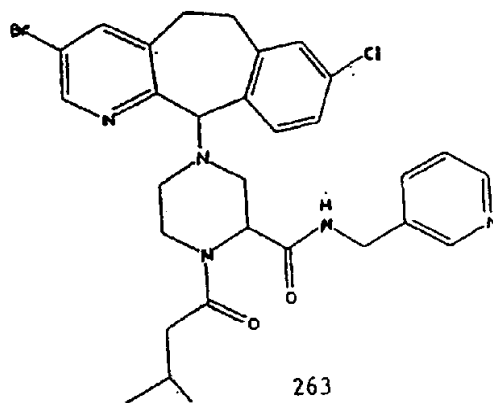
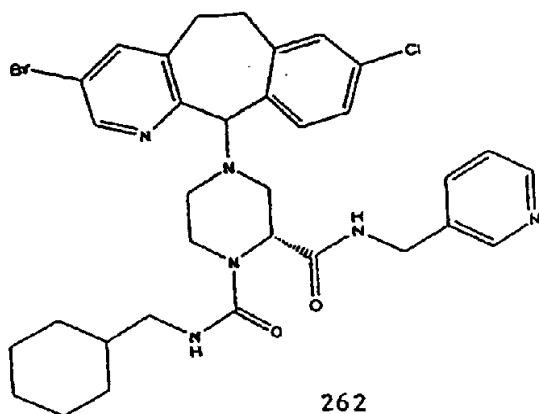
238

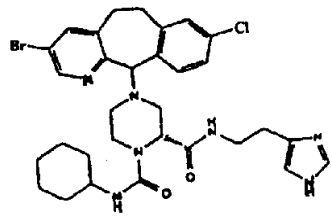




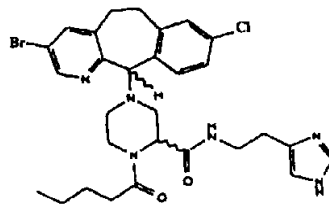




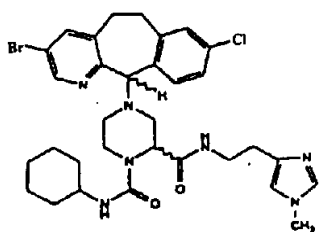




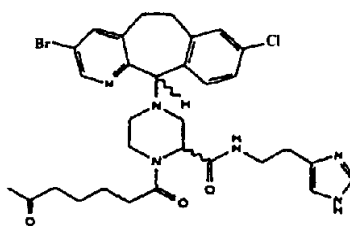
265



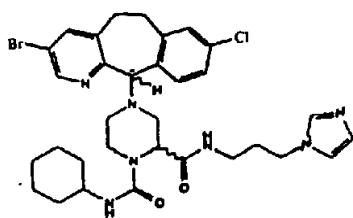
266



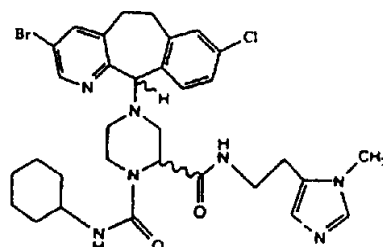
267



268



269



270

说明书

用于抑制法呢基蛋白转移酶的苯并吡啶并环庚烷化合物

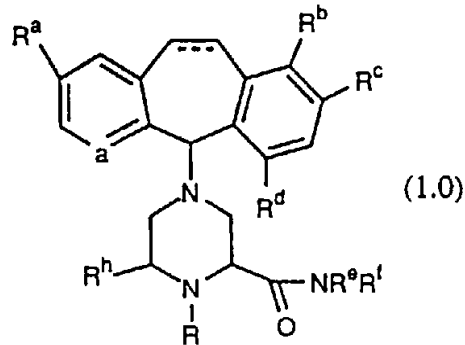
5 背景

1995年4月20日公开的国际专利公布号 WO 95/10516 公开用于抑制法呢基蛋白转移酶的三环类化合物。

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

本发明概述

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



其中：

a 代表 N 或 NO⁻；

R^a、R^b、R^c和 R^d相同或不同，且选自 H、卤代、烷基和烷氧基，前提是 R^a、R^b、R^c和 R^d中至少 1 个，但不超过 2 个为 H；

虚线(---)代表任选的双键；


R 选自 H、-S(O)₂R¹、-S(O)₂NR¹R²、-C(O)R¹和 -C(O)NR¹R²，其中 R¹和 R²独立选自 H、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、(C₃-C₇)环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、取代的烷基、取代的芳基、取代的

芳烷基、取代的杂芳基、取代的杂芳烷基、取代的(C₃-C₇)环烷基、取代的环烷基烷基、取代的杂环烷基，其中所述取代的基团具有一个或多个选自下列的取代基：烷基、烷氧基、芳烷基、杂芳烷基、-NO₂、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、-CN、杂芳基、杂环烷基、=O、-OH、氨基、取代的氨基、硝基和卤代；

5 R^e和R^f独立选自H、烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、(C₃-C₇)环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、取代的烷基、取代的烷氧基烷基、取代的烷氧基烷氧基烷基、取代的芳基、取代的芳烷基、取代的杂芳基、取代的杂芳烷基、取代的(C₃-

10 C₇)环烷基、取代的环烷基烷基、取代的杂环烷基，其中所述取代的基团具有一个或多个选自下列的取代基：烷基、烷氧基、芳烷基、杂芳烷基、-NO₂、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、-CN、杂芳基、杂环烷基、=O、-OH、氨基、取代的氨基、硝基和卤代；或R^e选自H、烷基和芳基而R^f由-(CH₂)_n-R¹⁵表示，其中n为0

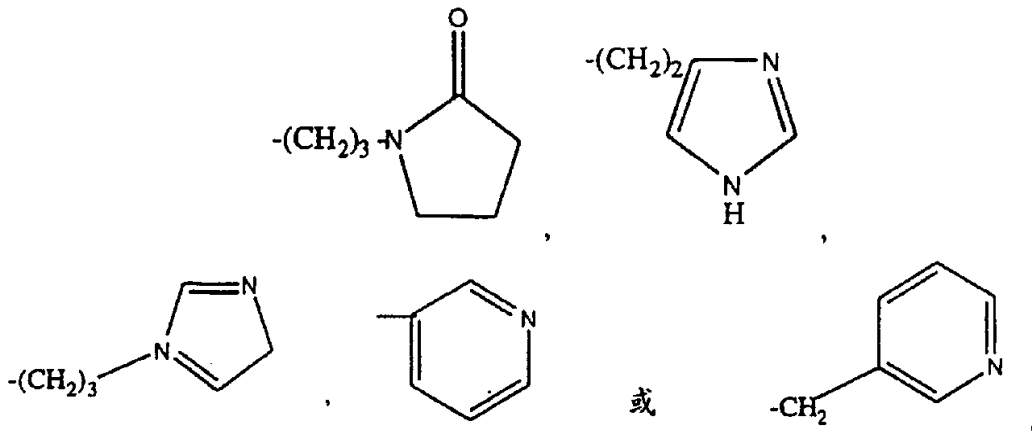
15 - 8的整数而R¹⁵选自-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基，任选由烷基、烷氧基、芳烷基、杂芳烷基、-NO₂、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、-CN、杂环烷基、=O、-OH、氨基、取代的氨基、硝基和卤代所取代，

或R¹⁵为 ，其中B为OH或NH₂而A为NH、O、NOH或NOH或NCN，或R¹⁵为NR¹⁶R¹⁷，其中R¹⁶为H或烷基和R¹⁷为H、烷基、SO₂CH₃或C(O)NH₂，或R^e和R^f与它们所连接的氮原子一起形成5或6元杂环烷基环，其任选由OH、NH₂、NHR¹⁶、NHR¹⁷、NR¹⁶R¹⁷或(CH₂)_nR¹⁸R¹⁹取代，其中R¹⁶和R¹⁷如上所定义，R¹⁸为H或C₁-C₆烷基，而R¹⁹选自H、C₁-C₆烷基、取代的烷基、芳烷基、酰基(如乙酰基、苯甲酰基等)、甲酰胺基、烷氧基羰基(如甲氧基羰基)、芳烷氧基羰基(如苄氧基羰基)、衍生自氨基酸(如甘氨酸、丙氨酸、丝氨

20

25

酸等)的酰氨基衍生物、imidate (如苯氧基 imidate)、氰化物、亚胺酰
 胺基(imidamido) (如, $(C=NH)NH_2$ 、 $(C=NSO_2NH_2)NH_2$ 等)、亚磺酰氨基
 基(如, SO_2NH_2 、 $SO_2N(CH_3)_2$)、磺酰基 (如, SO_2CH_3 、 $SO_2C_6H_5$ 、
 5 $SO_2CH_2C_6H_5$ 等)、phosphinate (如, $P(=O)(CH_3)_2$)、杂环基和亚胺酰
 胺基(如, $(C=NC_6H_5)C_6H_5$ 、 $(C=NH)C_6H_5$ 等), 其中 n 如上所定义; 及
 R^h 为 H 或 =O; 进一步的前提是, 当 R^h 为 H 及 R^b 和 R^d 均为 H 时,
 则 R^c 为 H 和 R^f 为



本发明的化合物: (i) 体外可有效地抑制法呢基蛋白转移酶, 但不
 10 抑制香叶基香叶基蛋白转移酶 I; (ii) 阻断为法呢基受体的转化 Ras
 形式诱导的表型的改变, 但不阻断改造为香叶基香叶基受体的转化
 Ras 形式诱导的表型的改变; (iii) 阻断为法呢基受体的 Ras 的细胞内
 加工, 但不阻断改造为香叶基香叶基受体的 Ras 的细胞内加工; 及(iv)
 阻断由转化 Ras 诱导的在培养物中的异常细胞生长。

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

20 本发明提供通过给予有效量的本发明化合物抑制或治疗细胞(包
 括转化的细胞)异常生长的方法。细胞的异常生长指不依赖于正常调节

和的、分支的或未分支的碳环，该碳环可由 1 - 3 个选自-O-、-S-或-NR¹⁰-的杂基团所间断，其中 R¹⁰ 为 H、烷基、芳基或芳烷基(合适的杂环烷基基团包括 2-或 3-四氢呋喃基、2-或 3-四氢噻吩基、2-、3-或 4-哌啶基、2-或 3-吡咯烷基、1-、2-或 3-哌嗪基、2-或 4-二氧六环基等)；

5

链烯基-代表具有至少一个碳-碳双键且含有 2-12 个碳原子(优选 2-6 个碳原子，最优选 3-6 个碳原子)的直和分支碳链；

链炔基-代表具有至少一个碳-碳三键且含有 2-12 个碳原子(优选 2-6 个碳原子)的直和分支碳链；

10

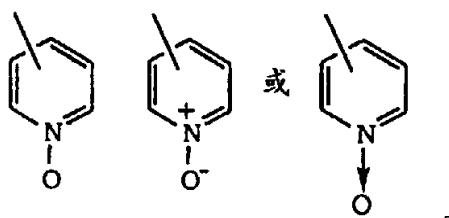
芳基(包括芳氧基和芳烷基的芳基部分)表示含有 6 - 15 个碳原子且具有至少一个芳环的碳环基团(如，芳基为苯环)，所述碳环基团的所有可被取代的碳原子可视为可能的连接点，所述碳环基团可任选被一个或多个(例如 1 - 3 个)下列的基团取代：卤代、烷基、羟基、烷氧基、苯氧基、CF₃、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-COOR¹⁰ 或 -NO₂；及

15

卤代-代表氟代、氯代、溴代和碘代；和

杂芳基-代表任选取代的并具有至少一个选自氧、硫或氮的杂原子的环基，所述杂原子间断碳环结构且具有足够的离域 pi 电子以提供芳族特性，所述芳族杂环基优选含有 2-14 个碳原子，例如，三唑基、2-、3-或 4-吡啶基或吡啶基 N-氧化物(任选由 R³ 和 R⁴ 取代)，其中吡啶基 N-氧化物可以表示为：

20

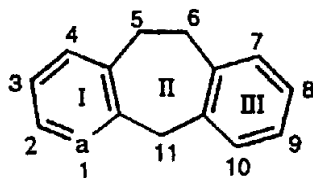


下列溶剂和试剂在此用缩写表示：四氢呋喃(THF)；CDI(羰基二咪唑)；乙醇(EtOH)；甲醇(MeOH)；乙酸(HOAc 或 AcOH)；乙酸乙酯(EtOAc)；N,N-二甲基甲酰胺(DMF)；三氟乙酸(TFA)；三氟乙酸酐

25

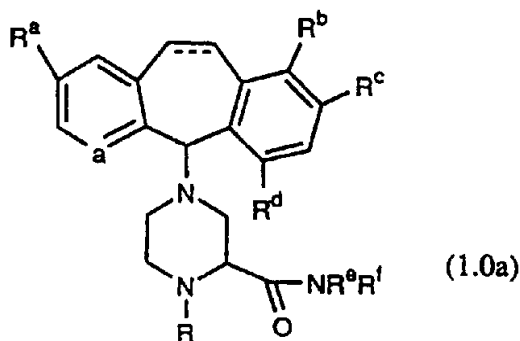
(TFAA); 1-羟基苯并三唑(HOBT); 间-氯代过苯甲酸(MCPBA); 三乙胺(Et₃N); 乙醚(Et₂O); 氯代甲酸乙酯(ClCO₂Et); 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(DEC); 二异丁基氢化铝(DIABL); 及 4-甲基吗啉(NMM)。

5 所述三环体系中的位置为：



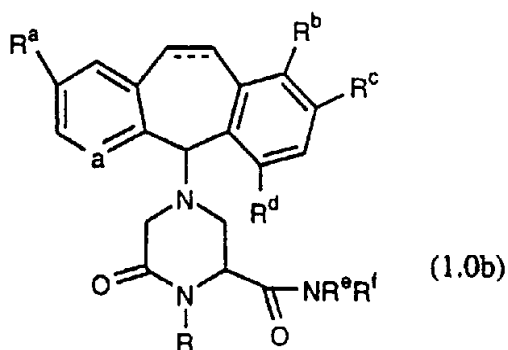
对于式 1.0 中的 R^a、R^b、R^c 和 R^d 而言, 优选的卤原子选自: 溴、氯或碘, 更优选溴和氯。

式 1.0 化合物包括下式的化合物:



10

式 1.0 化合物包括下式的化合物:



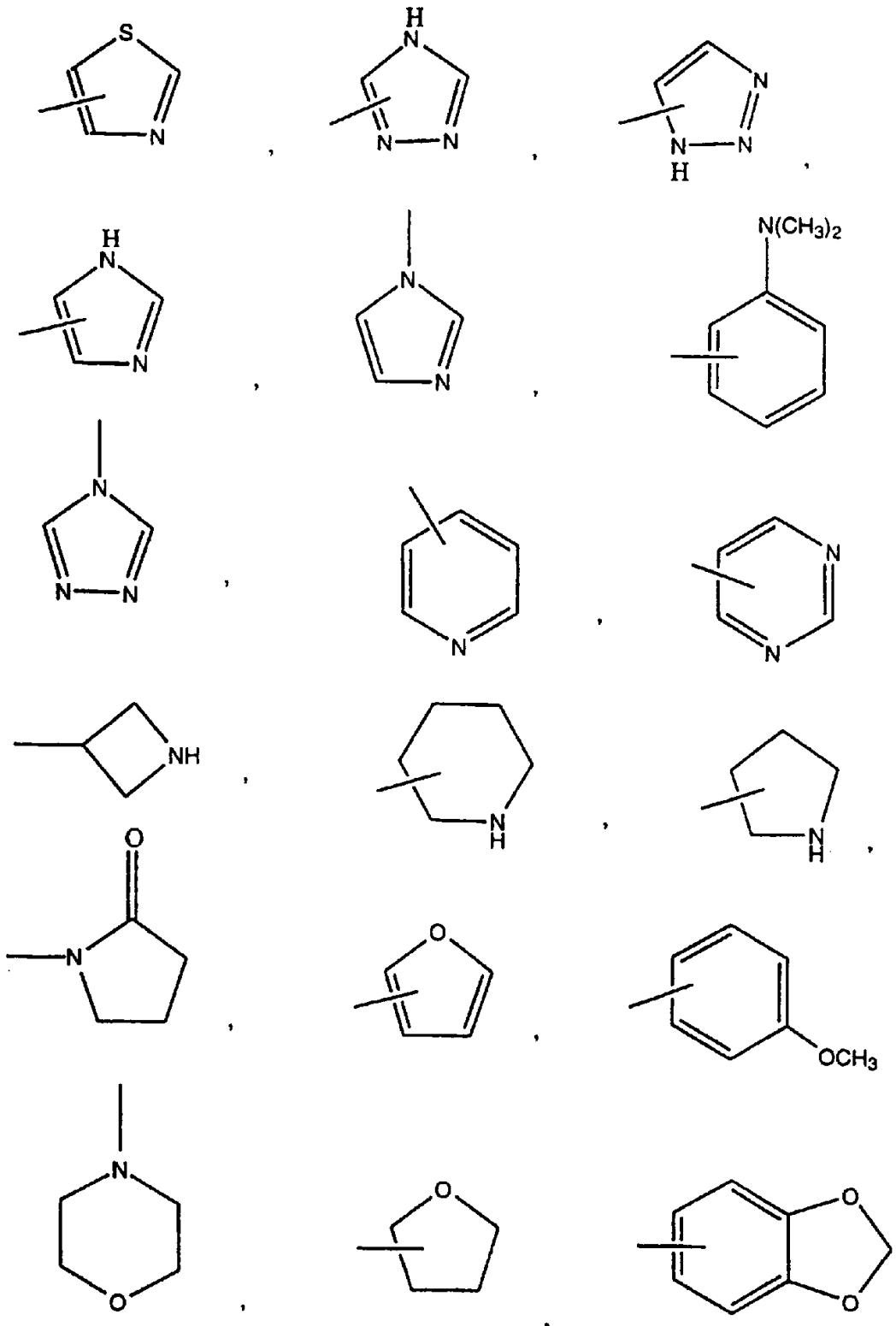
对于本发明的化合物而言, 优选 R^a、R^b、R^c 和 R^d 选自卤代, 优选溴或氯, 更优选 R^a 为溴和 R^c 为氯。优选 R^a、R^b、R^c 和 R^d 中只有一个为 H。

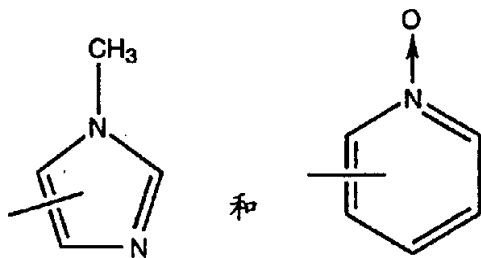
15

在式(1.0a)中，优选 R^a 为溴，R^c 为氯，及 R^b 或 R^d 为卤代。在式(1.0a)中，更优选 R^a 为溴，R^c 为氯，及 R^b 或 R^d 为溴。

对于本发明的化合物而言，优选 R^e 或 R^f 中的一个为 H，而另一个为 -(CH₂)_n-R¹⁵，其中 R¹⁵ 选自：烷氧基烷基、NHBoc、

QUESTION



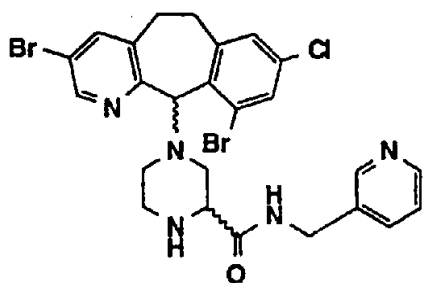


对于本发明的化合物而言，优选在三环体系的5和6位之间(即C5-C6)不存在任意的双键。

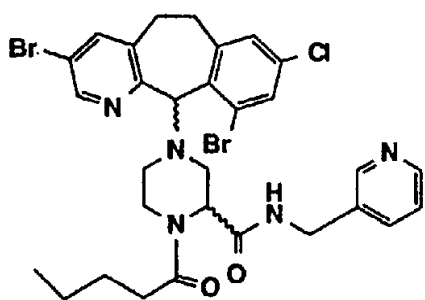
对于本发明的化合物而言，还优选环I上的取代基a表示N。

5

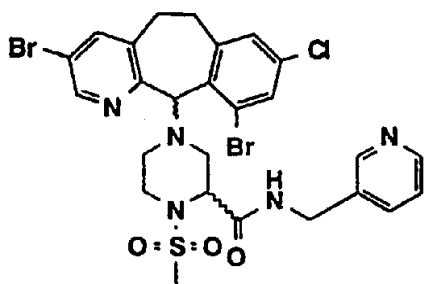
因此，本发明的化合物包括下式化合物：



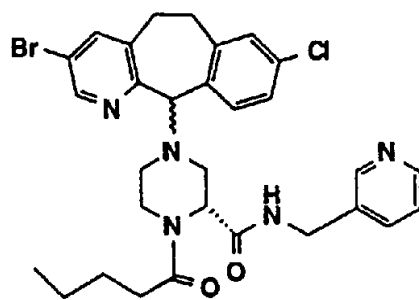
(200)



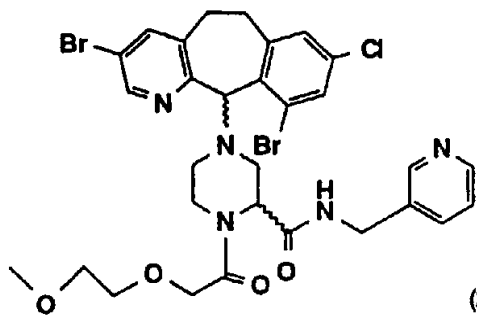
(201)



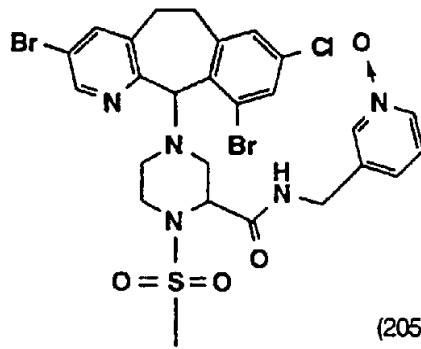
(202)



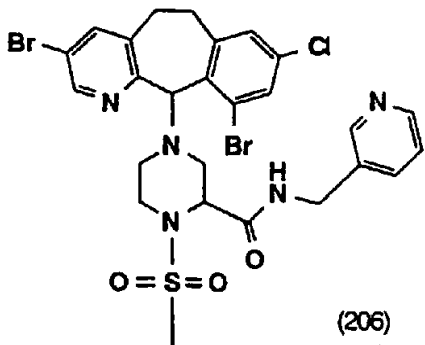
(203)



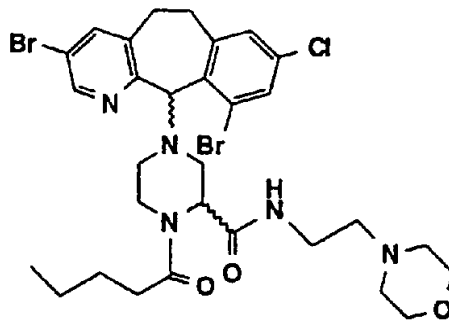
(204)



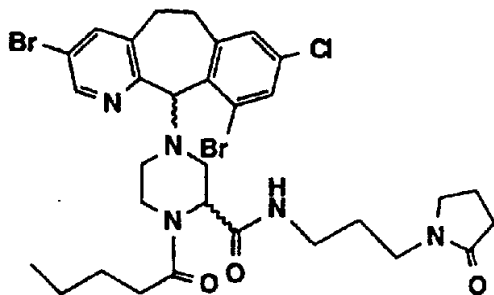
(205)



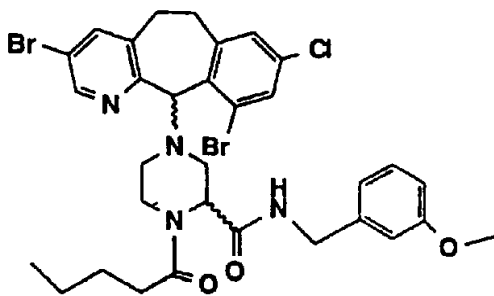
(206)



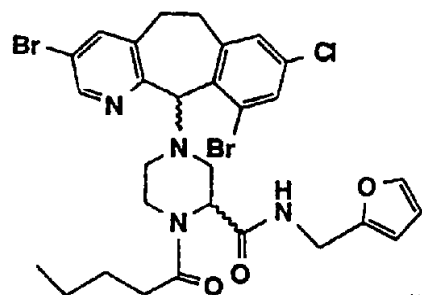
(207)



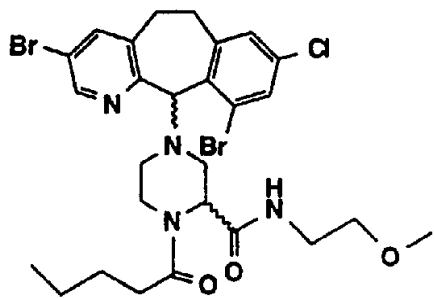
(208)



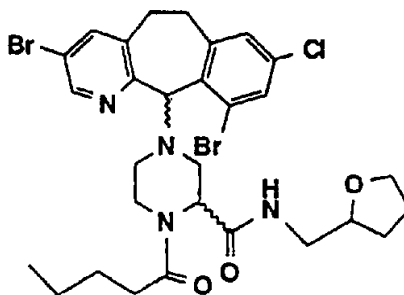
(209)



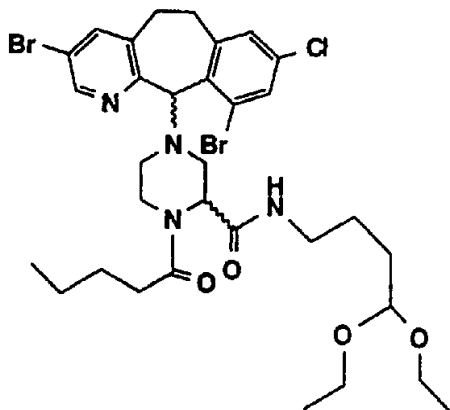
(210)



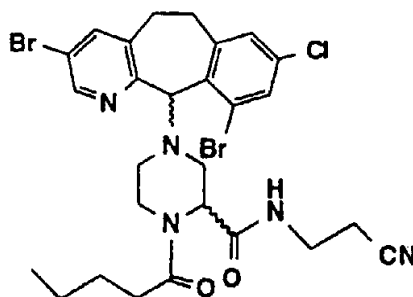
(211)



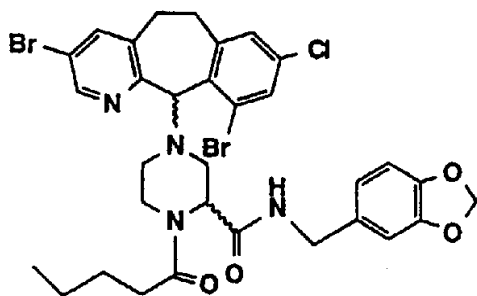
(212)



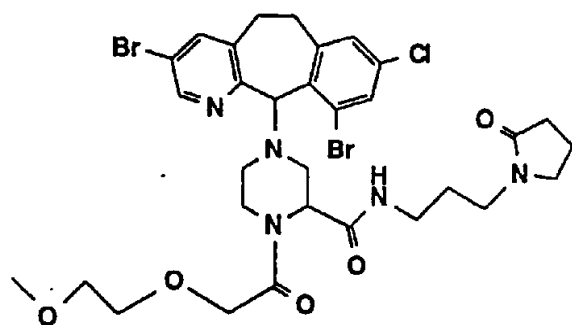
(213)



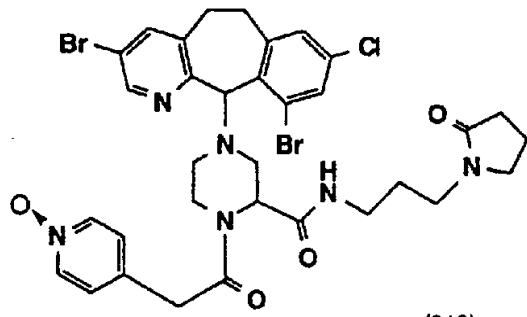
(214)



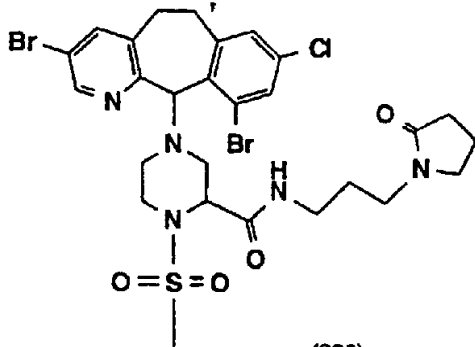
(215)



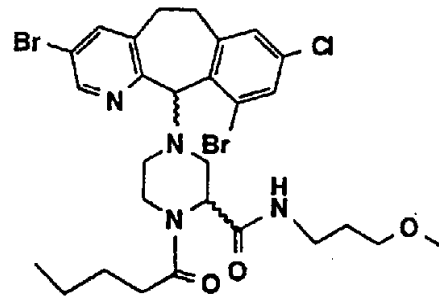
(217)



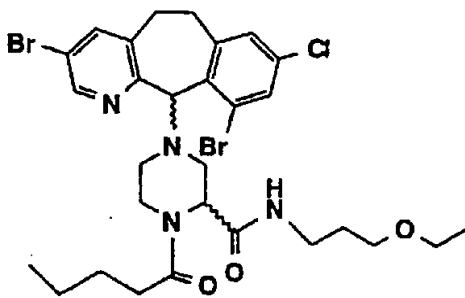
(219)



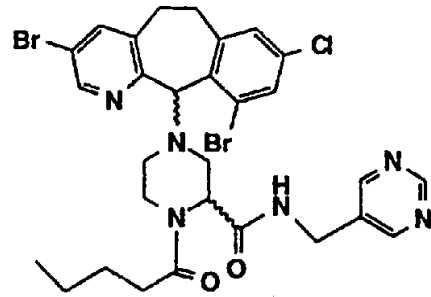
(220)



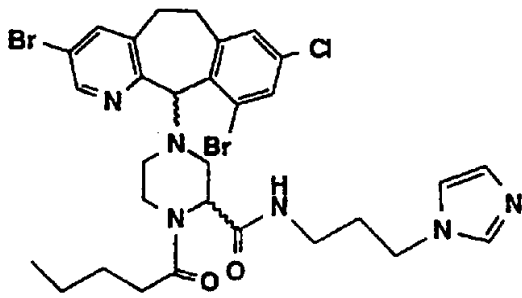
(221)



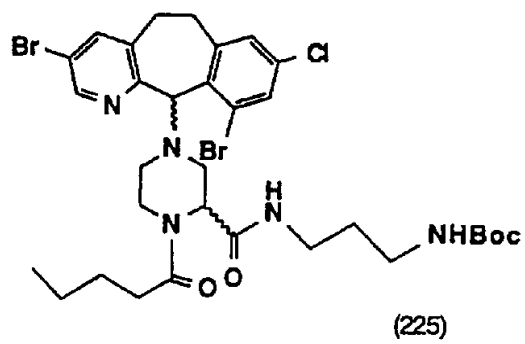
(222)

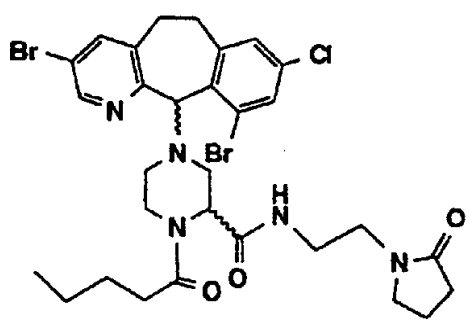


(223)

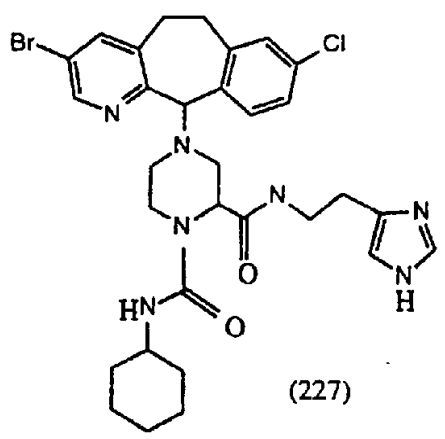


(224)

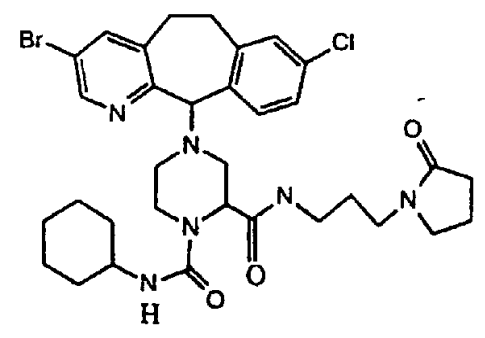




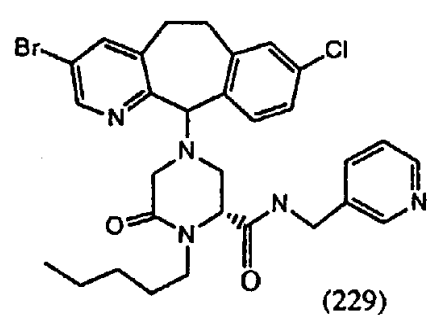
(226)



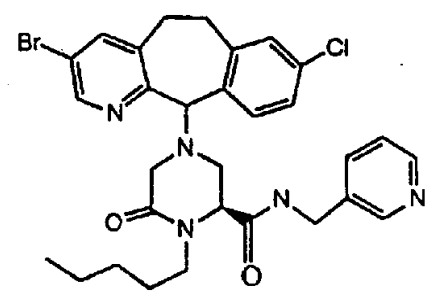
(227)



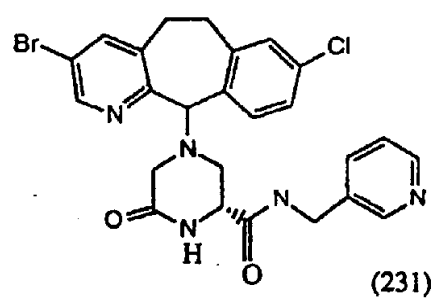
(228)



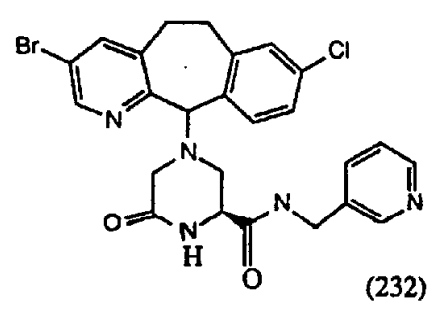
(229)



(230)

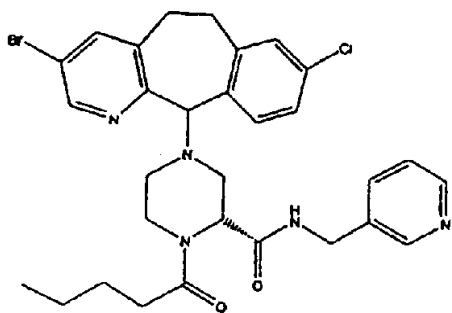


(231)

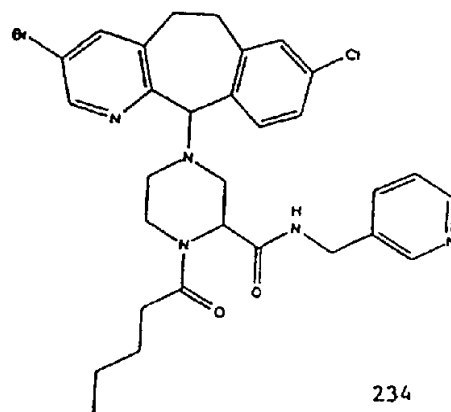


(232)

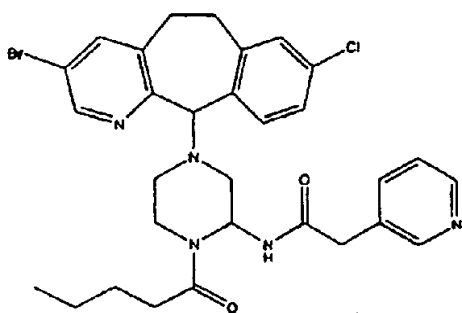
下列化合物可以根据 WO96/31478 和/或 WO95/15016 中所述的方法制备，它们均包括在本发明范围内：



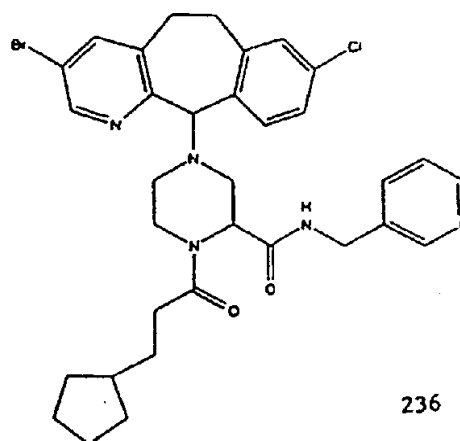
233



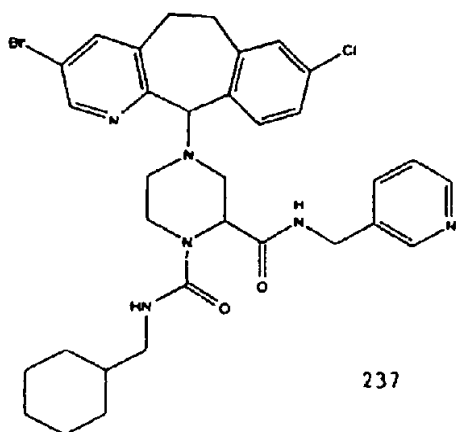
234



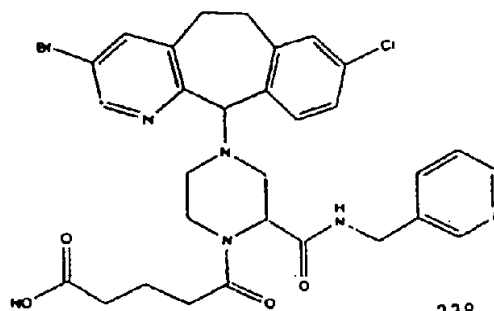
235



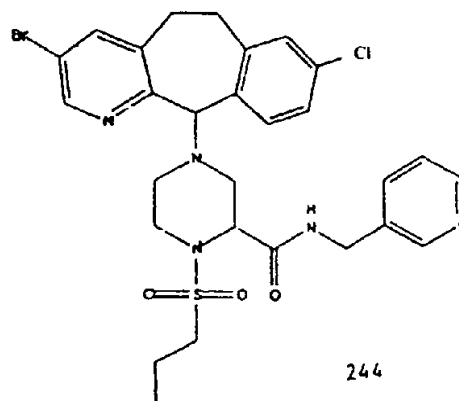
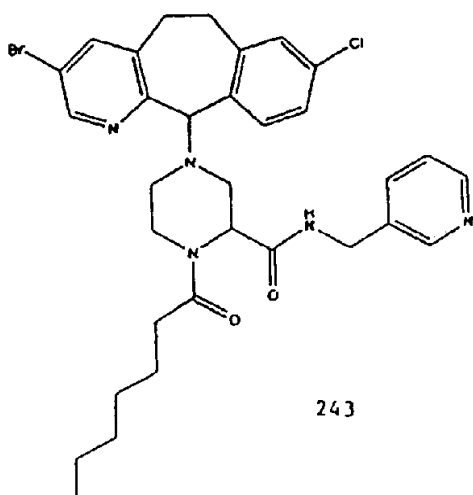
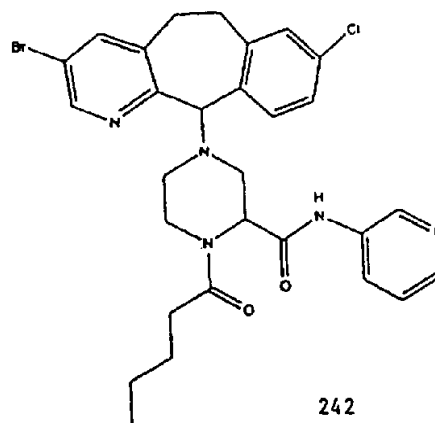
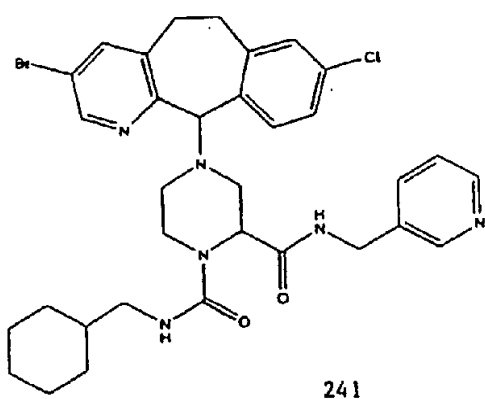
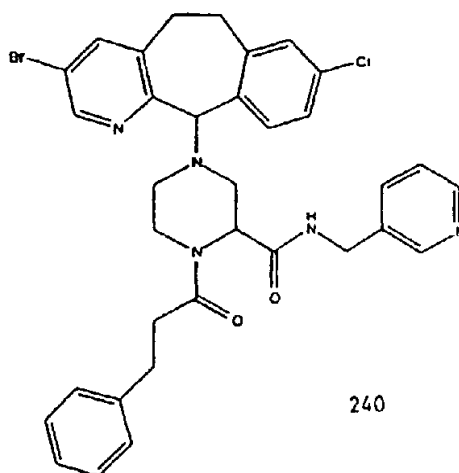
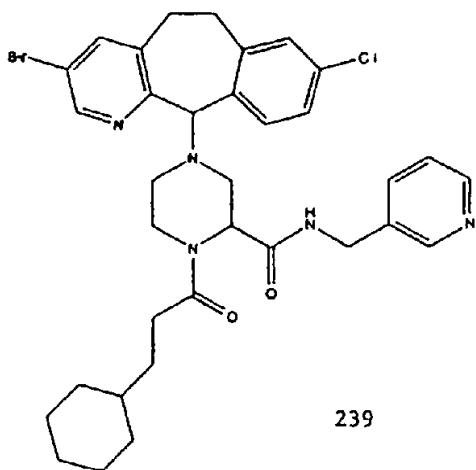
236

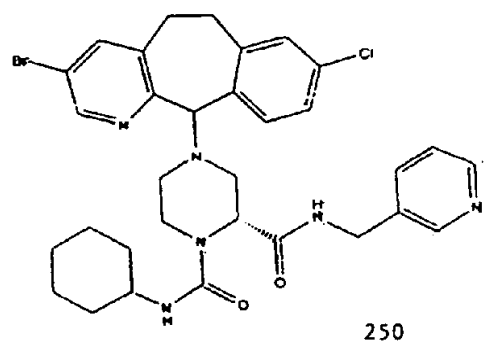
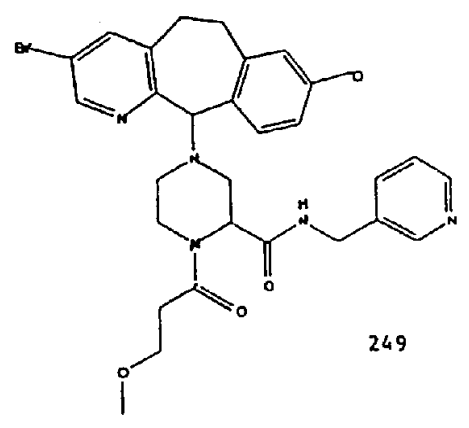
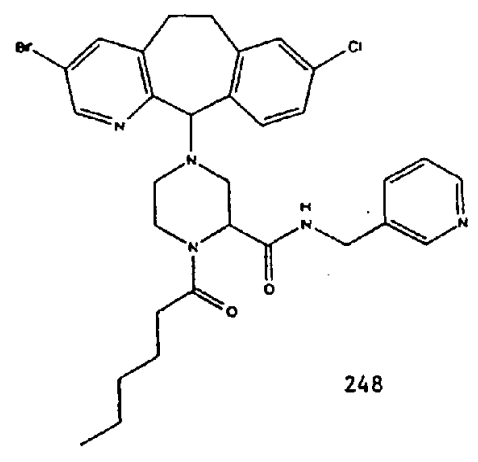
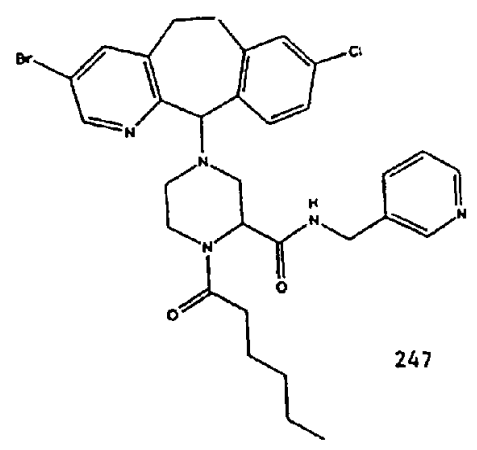
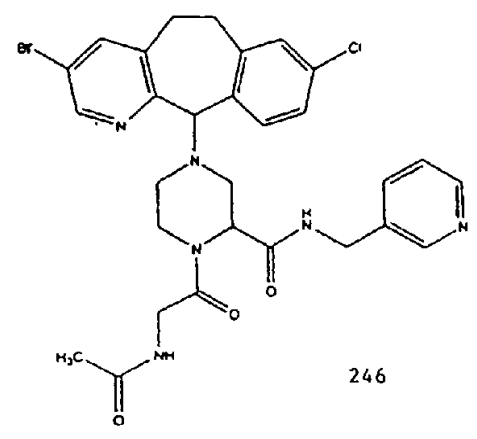
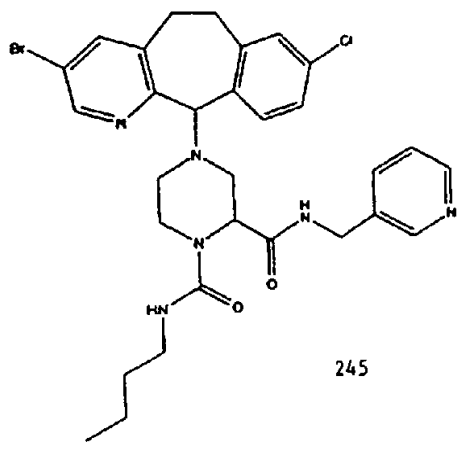


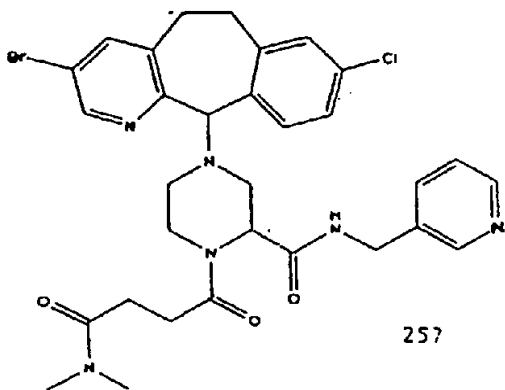
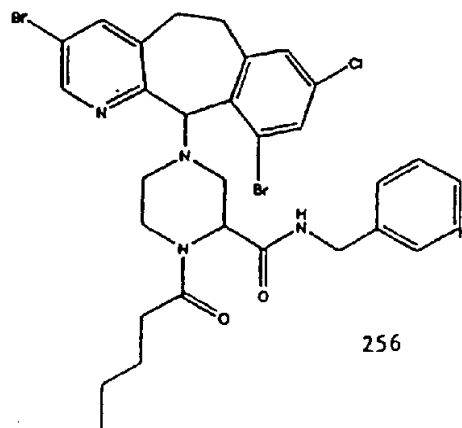
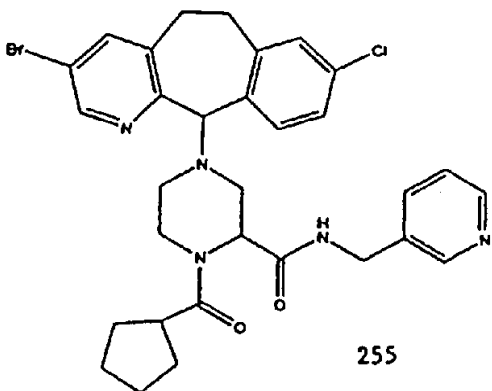
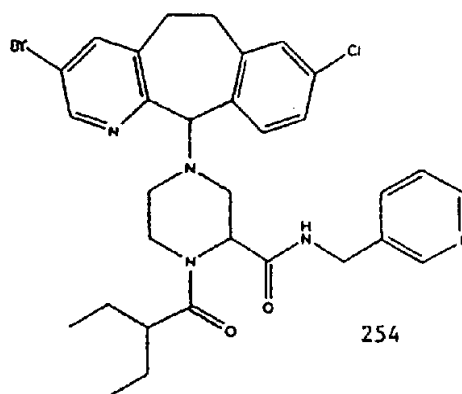
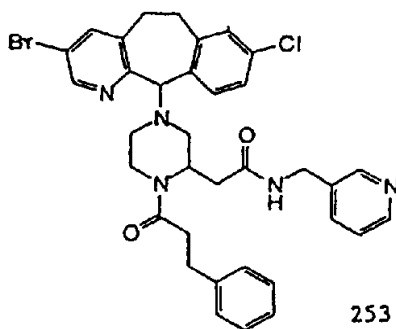
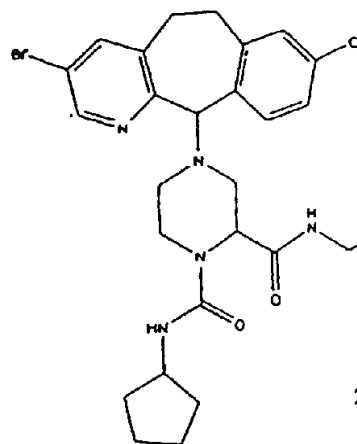
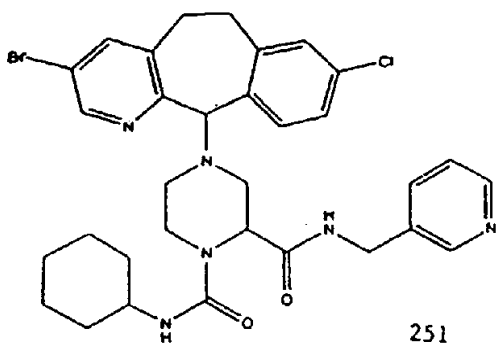
237

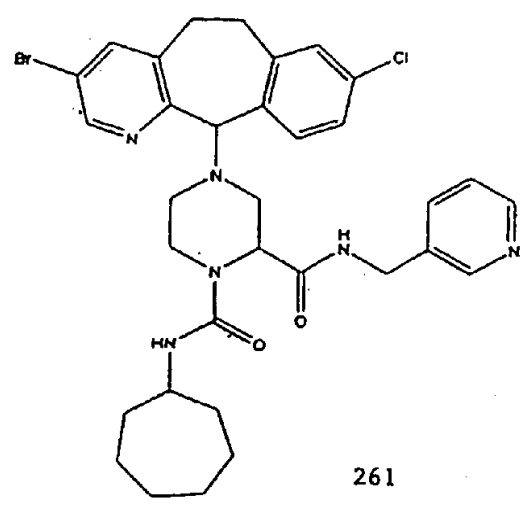
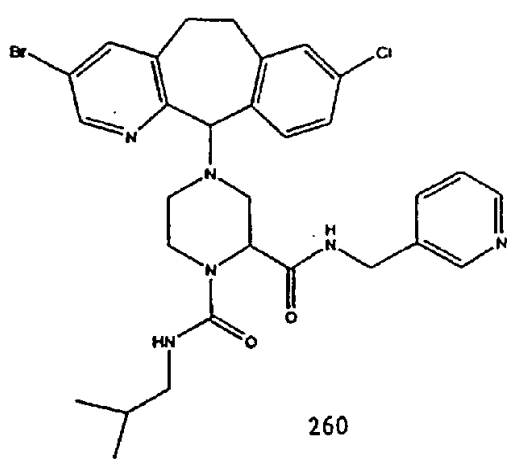
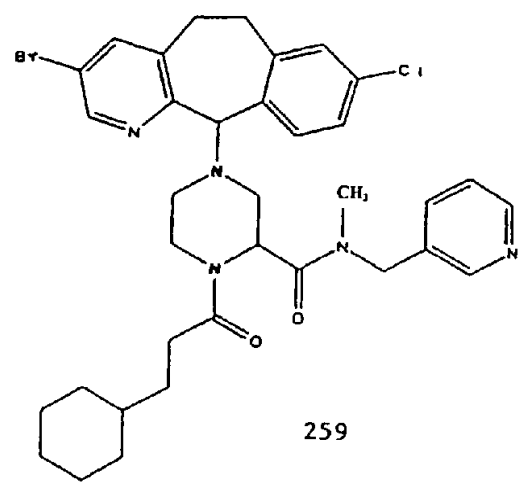
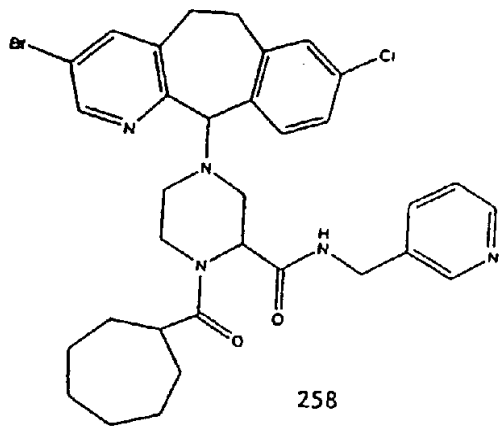


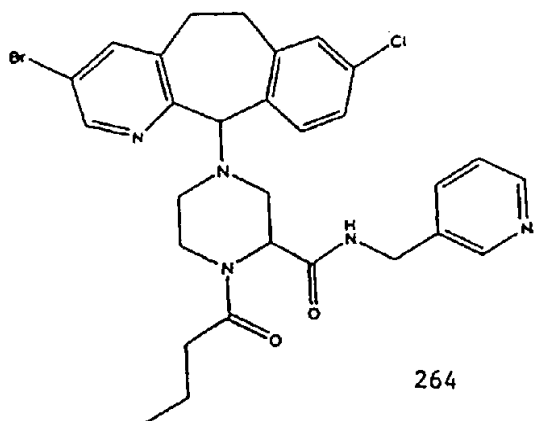
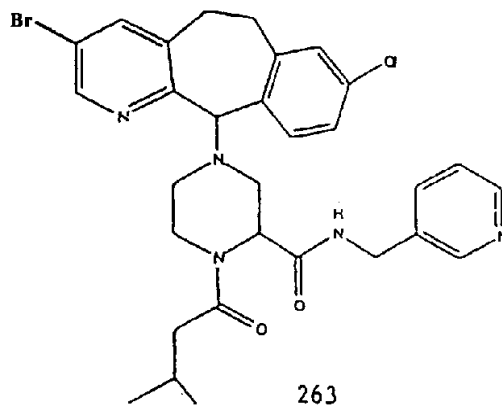
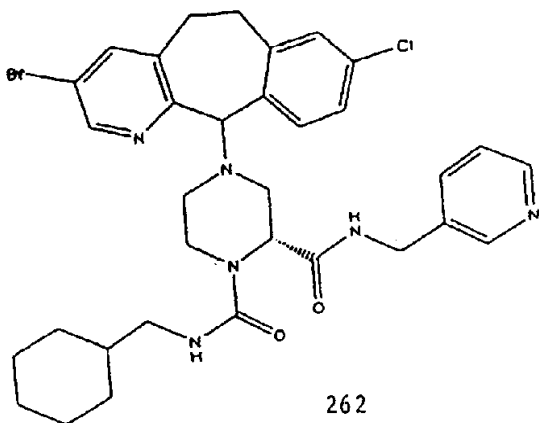
238

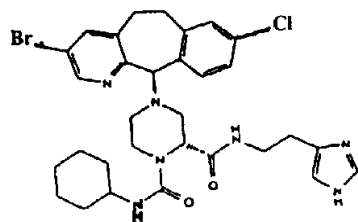




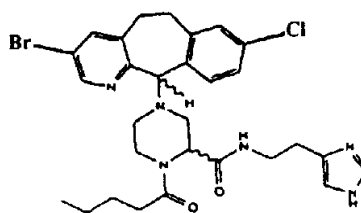




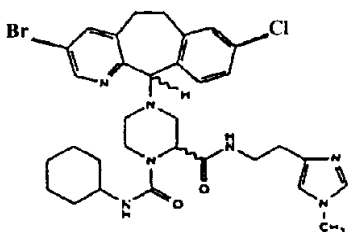




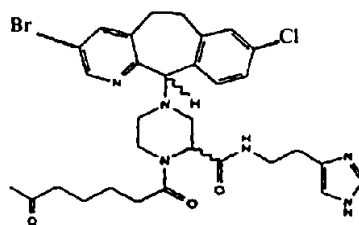
265



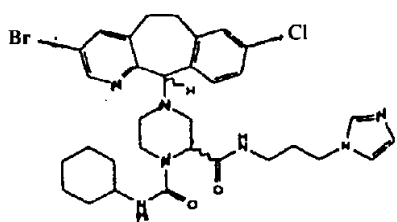
266



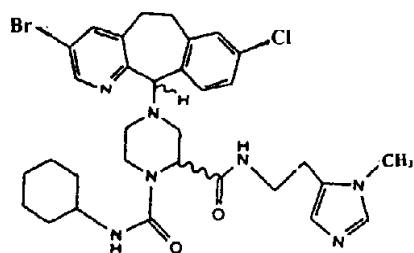
267



268



269



270

画入环体系的线表明已指定的键可以连接到任何可取代的环碳原子上。

本发明的一些化合物可以以不同的异构体形式(如对映体和非对

映体)存在。本发明意欲包括所有此类纯形式和混合物的异构体, 包括外消旋混合物。也包括烯醇形式。

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

10 某些碱性的三环化合物也可形成药学上可接受的盐, 如酸加成盐。例如, 吡啶-氮原子可与强酸形成盐, 而具有碱性取代基如氨基的化合物也可与弱酸形成盐。用于形成盐的适合酸的例子为盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸和其它本领域熟知的无机酸和羧酸。常规的方法为使游离碱的形式与足量的所需酸接触产生盐来制备所述盐。通过用适当的稀碱水溶液, 如稀氢氧化钠、碳酸钾、氨和碳酸氢钠水溶液处理所述盐可以再生所述游离碱形式。这些游离碱形式在某些物理性质, 如在极性溶剂中的溶解度方面与它们各自的盐形式有些不同, 但对于本发明的目的而言, 所述酸和碱的盐与它们各自的游离碱形式却是等同的。

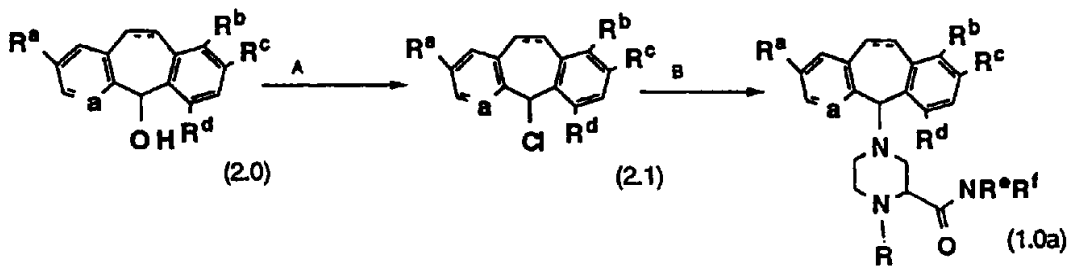
15 所有这些酸和碱的盐都在本发明药学上可接受的盐的范围内, 且对本发明的目的而言, 认为所有的酸和碱的盐与相应化合物的游离碱形式是等同的。

20 根据 WO96/30363 (1996 年 10 月 3 日公开)、WO96/31478 (1996 年 10 月 10 日公开)、WO95/10516 (1995 年 4 月 20 日公开)、同时待审的申请序列号 08/410187 号(1995 年 3 月 24 日递交)、同时待审的申请序列号 08/577951 号(1995 年 12 月 22 日递交)和同时待审的申请序列号 08/615760 号(1996 年 3 月 13 日递交)(每一公开的内容通过引用结合于本文中)中所述方法以及根据以下描述的方法可以制备本发明化合物。

25 式 1.0a 化合物可以如反应流程 1 所示由三环羟基化合物(2.0)制

备。

反应流程 1



5 化合物(2.0)(可如 WO95/10516 (1995 年 4 月 20 日公开)和 U.S.
 5151423 中所述制备)如在此所述用氯化剂, 例如亚硫酸氯氯化形成化
 合物(2.1)。然后使化合物(2.1)与合适的取代的哌嗪反应形成化合物
 (1.0a)。与哌嗪的反应可在合适的溶剂, 例如 DMF 或 THF 中, 在碱如
 三乙胺存在下, 于 0 - 80 °C 温度下进行 1 - 24 小时, 然后加入水中,
 用合适的溶剂, 例如乙酸乙酯提取并经硅胶层析纯化。

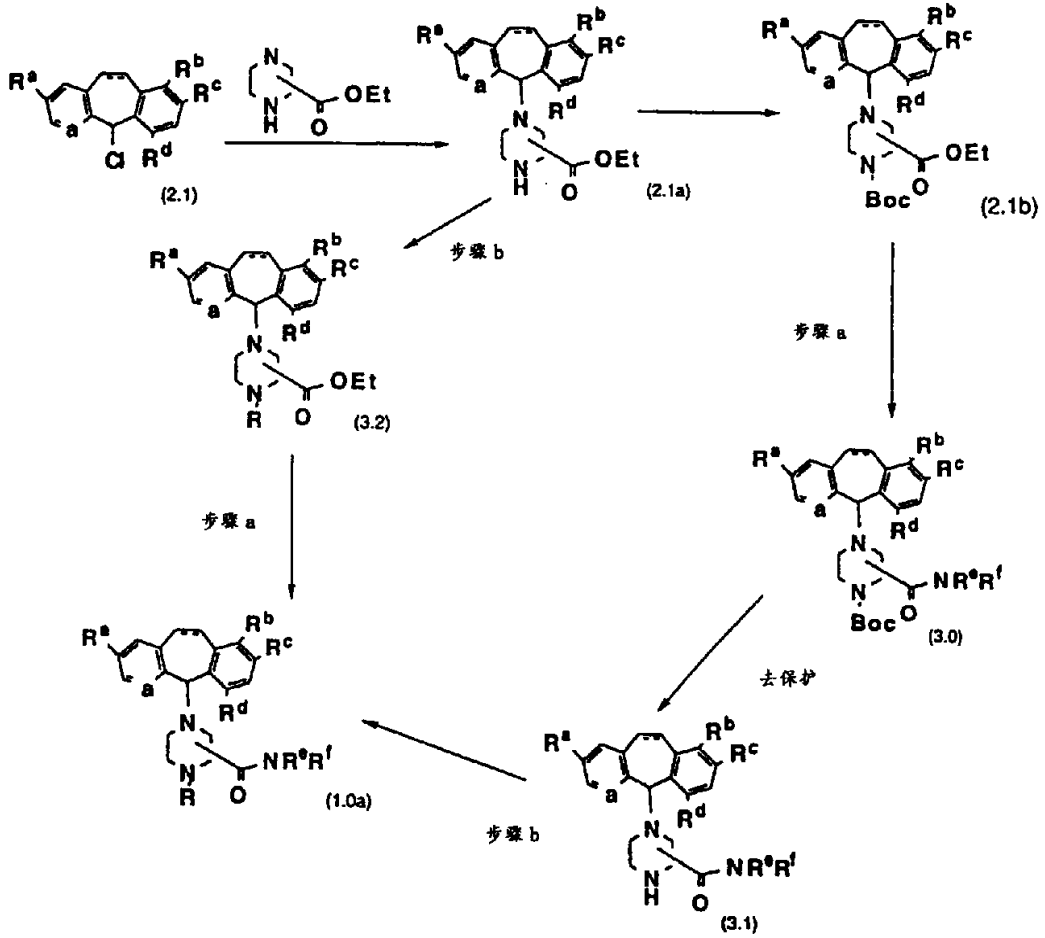
10 或者, 化合物(1.0a)一般可如反应流程 2 所示制备。

15

20

25

反应流程 2



5 化合物(2.1)与哌嗪-3-甲酸乙酯反应以形成化合物(2.1a)。与哌嗪的反应在合适的溶剂，例如 DMF 或 THF 中，在碱如三乙胺存在下，于 0 - 80 °C 温度下进行 1 - 24 小时，然后加入水中，用合适的溶剂，例如乙酸乙酯提取并经硅胶层析纯化。然后，使用二碳酸二叔丁酯，可使化合物(2.1a)与合适的保护基团，例如 Boc 基团反应形成化合物(2.1b)。使化合物(2.1b)经下文讨论的步骤(用 NR^eR^f 替换 OEt)，形成化合物(3.0)。然后，使化合物(3.0)经标准的去保护反应除去 Boc 基团，由此形成化合物(3.1)。如果需要 R 不是 H，可使化合物(3.1)任选经历反应步骤(b) (用 R 取代哌嗪上的氮)。步骤(a)和(b)可以任何顺序进行。当化合物(2.1a)首先经历反应步骤(b) (即形成化合物(3.2))时，通常不需要使用保护基团。

10 步骤(a)通过使化合物(2.1b)或化合物(3.2)与氢氧化锂在水和合适

的助溶剂，例如甲醇中反应将 $-C(O)ORt$ 基团转化为 $-C(O)OH$ 来进行。然后，在HOBt和N-甲基吗啉以及偶合剂，例如DEC或DCC存在下，在合适的溶剂，例如DMF中，该羧酸中间体可与合适的 NHR^eR^f 胺化合物(其中 R^e 和 R^f 定义如上)在 $0 - 80\text{ }^\circ\text{C}$ 的温度下反应1 - 24小时，

5 然后加入水中，用合适的溶剂，例如乙酸乙酯提取并经硅胶层析纯化。

步骤(b)可以下列方式进行，这取决于R取代基的情况而定：

对于式(1.0a)化合物而言(其中R与其所连接的氮原子一起组成酰胺，例如，其中R为 $-C(O)$ -烷基)，步骤(b)可通过胺(2.1a或3.1)与式 $R^A-C(O)-OH$ 的羧酸(其中 $R^A-C(O)$ 为R)在偶合剂，例如DEC、CDI或DCC存在下的反应而进行。该反应通常在适合的有机溶剂，例如DMF、THF或二氯甲烷中，在 $-10\text{ }^\circ\text{C} - 100\text{ }^\circ\text{C}$ ，优选在 $0\text{ }^\circ\text{C} - 50\text{ }^\circ\text{C}$ ，且最优选在约室温下进行。当偶合剂为DCC或DEC时，该反应优选在HOBT和N-甲基吗啉存在下进行。

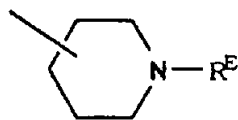
10

或者，可以使所述胺(2.1a或3.1)与式R-L，其中R定义如上和L为离去基团如氯、溴、碘、 $-O-C(O)-R^B$ 其中 R^B 为 C_1-C_6 烷基或苯基或式 $-OSO_2-R^C$ 的磺酸酯基团，其中 R^C 选自 C_1-C_6 烷基、苯基、三氟甲基、甲苯基和对-溴代苯基，反应形成式(1.0a)化合物。该反应在碱(优选叔胺碱，例如三乙胺、DMAP、吡啶或Hünigs碱)存在下进行。

15

对于式(1.0a)化合物而言，其中R为 $-C(O)-CH_2-R^D$ ，其中 R^D 为下式的哌啶

20



和 R^E 表示 $-C(O)NH_2$ (即甲酰胺)，步骤(b)可通过胺(2.1a或3.1)与保护的哌啶，即 $C(O)CH_2$ -哌啶-N-Boc，在偶合剂，例如DEC、CDI或DCC存在下的反应而进行。该反应通常在适合的有机溶剂，例如DMF、THF或二氯甲烷中，在 $-10\text{ }^\circ\text{C} - 100\text{ }^\circ\text{C}$ ，优选在 $0\text{ }^\circ\text{C} - 50\text{ }^\circ\text{C}$ ，且最优选在约室温下进行。当偶合剂为DCC或DEC时，该反应优选

25

在 HOBt 和 N-甲基吗啉存在下进行。然后，用适当的酸，例如三氟乙酸使上述的 Boc-哌啶化合物去保护，得到其中氮未取代的哌啶。使上述未取代的哌啶在水中与过量的脲反应。该反应可用相对于未取代的哌啶原料反应物为约 4 - 约 10 当量的脲进行。通常，使用约 10 当量的脲。该反应进行约 3 - 约 68 小时。通常，该反应可进行约 60 - 70 小时。该反应通常在反应混合物的回流温度下进行。所述温度范围可在约 98 - 约 100 °C。未取代的哌啶原料反应物相对于水的量一般可在约 0.025g/ml - 约 0.6g/ml 之间变化，且通常可为约 0.1g/ml。

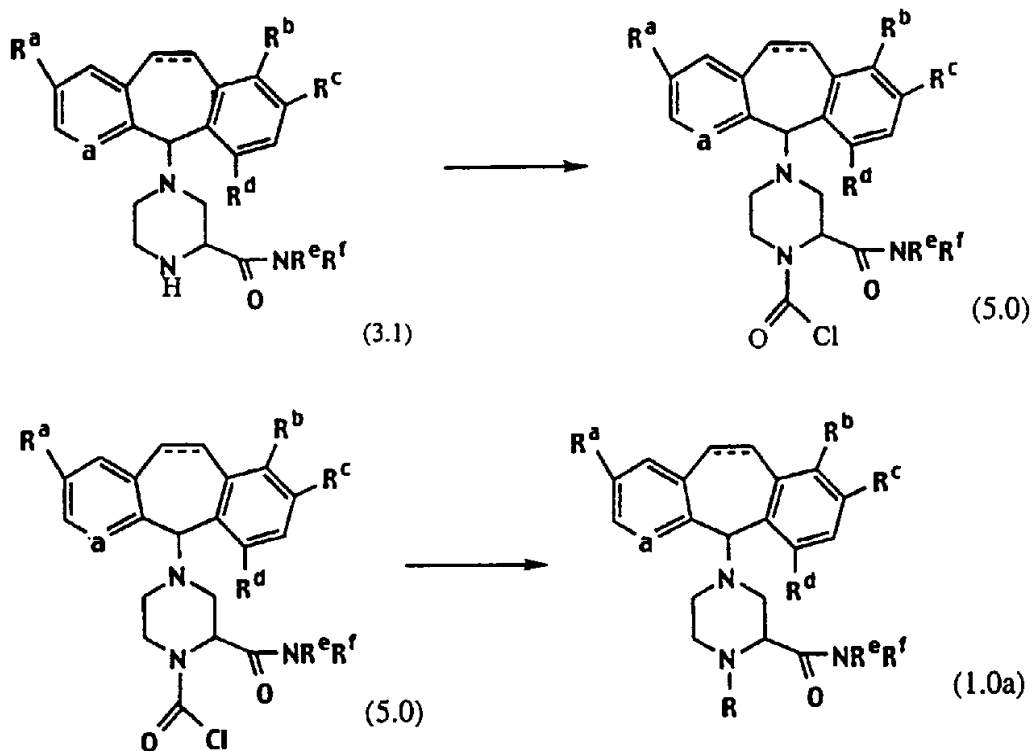
对于制备式(1.0a)化合物而言，其中 R 为 -C(O)-NH-R^G，其中 R^G 为烷基、环烷基或杂环烷基，步骤(b)可采用本领域已知的方法，通过式(2.1a 或 3.1)的化合物与式 R^G-N=C=O 的异氰酸酯在适合的溶剂，例如 DMF、THF 或二氯甲烷中的反应而进行。

或者，可如反应流程 4 所示，使所述胺(2.1a 或 3.1)与光气反应形成式(5.0)的氯代甲酸酯中间体。所述氯代甲酸酯(5.0)一般不用分离而与式 R^G-NH₂ 的胺反应，其中 R^G 定义如上，形成式(1.0a)化合物，其中 R 为 -C(O)-NH-R^G。

20

25

反应流程 4

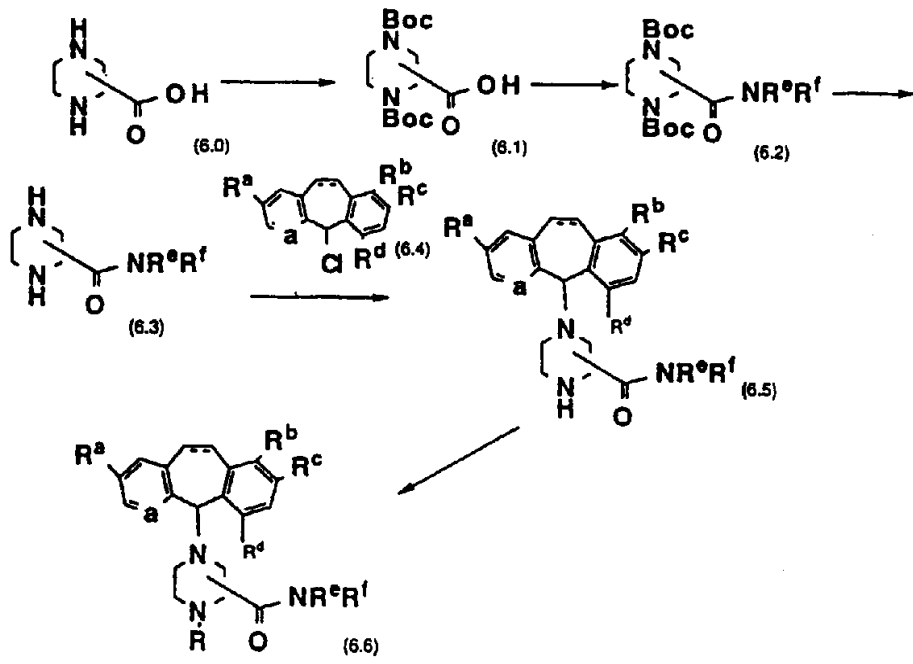


5 当 R 为 $S(O)_2R^1$ 时，步骤(b)可通过将化合物(3.1)溶解于适合的溶剂，例如 DMF 或 THF 中进行。加入碱如三乙胺，并于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 至室温及搅拌下，将通过本领域已知的方法制备的合适的烷基磺酰氯($R^1-S(O)_2Cl$)加入该反应混合物中。1 - 24 小时后，将该反应混合物加入水中并用合适的溶剂，例如乙酸乙酯提取该产物。然后可经硅胶柱层析纯化粗的反应产物。

10 当 R 为 $S(O)_2NR^1R^2$ 时，步骤 b 可通过将化合物 3.1 溶解于适合的溶剂，例如 DMF 或 THF 中进行。加入碱如三乙胺，并于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 至室温及搅拌下，将通过本领域已知的方法制备的合适的烷基氨基磺酰氯($R^1R^2N-S(O)_2Cl$)加入该反应混合物中。1 - 24 小时后，将该反应混合物加入水中并用合适的溶剂，例如乙酸乙酯提取该产物。然后可经硅胶柱层析纯化粗的反应产物。

15 或者，式(1.0a)化合物通常可如反应流程 5 所示制备。

反应流程 5



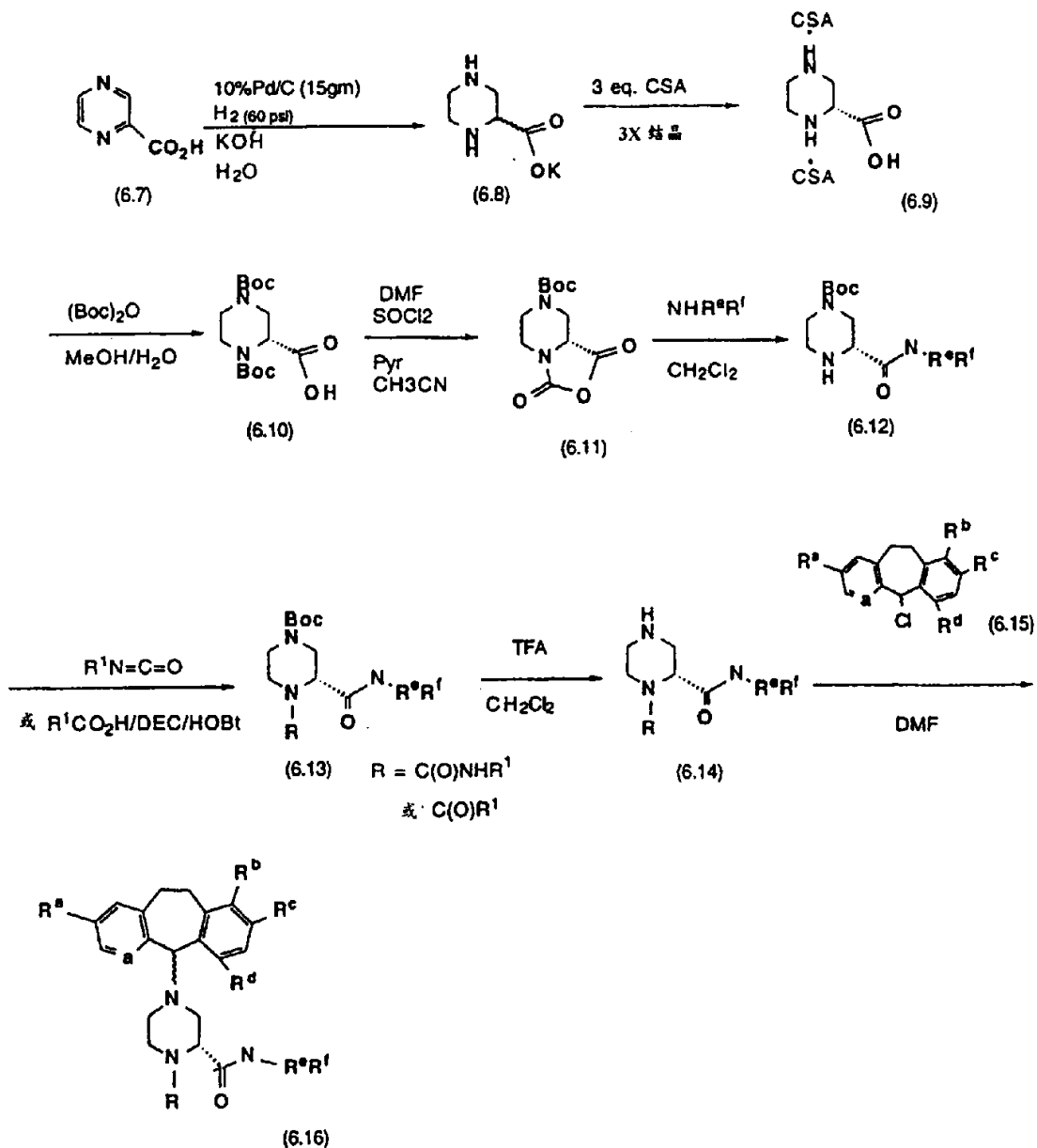
使化合物(6.0)与二碳酸二叔丁酯反应形成化合物(6.1)。在 DEC 和 HOBt 存在下，使化合物(6.1)与 NHR^f 反应形成化合物(6.2)。用 TFA 处理化合物(6.2)形成化合物(6.3)。使化合物(6.3)与三环化合物(6.4)反应形成化合物(6.5)。使化合物(6.5)经历上面步骤(b)中所述的处理得到化合物(6.6)。

R-对映体形式的式(1.0a)化合物通常可如以下反应流程 6 和 7 所示制备。

10

15

反应流程 6



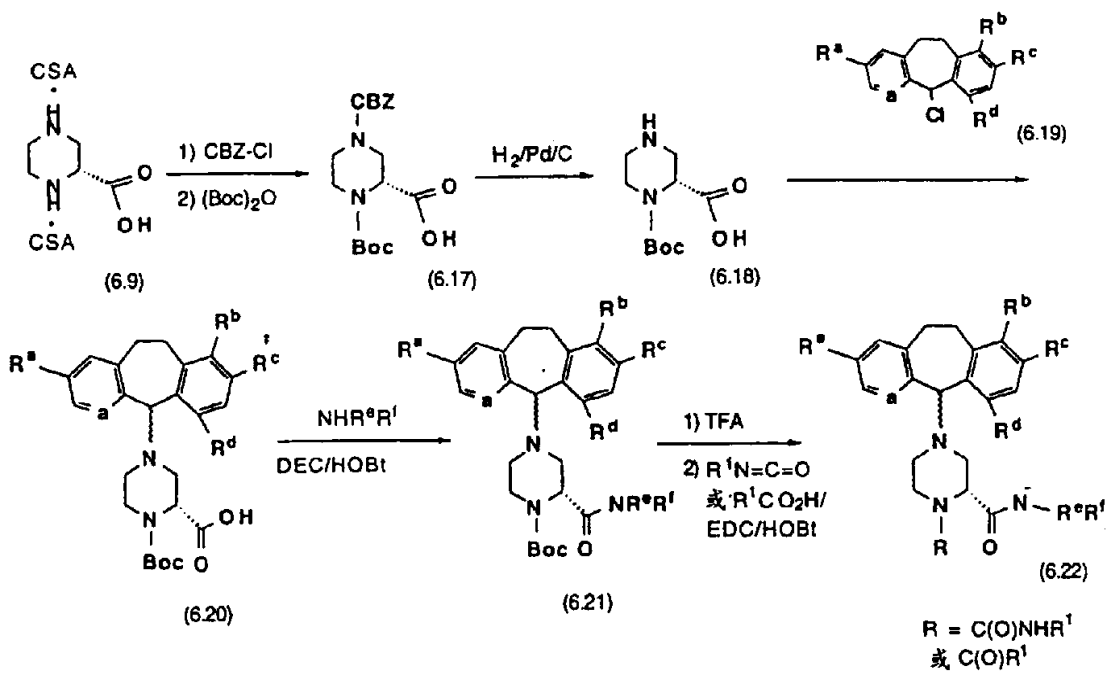
5 在 Pd/C 催化剂, 例如 10% Pd/C 的存在下, 在例如 30 - 100 psi (优选 50 psi) 压力下, 将化合物(6.7)氢化。所述氢化作用在 20 °C - 30 °C 温度下, 在乙醇中进行。随后于室温下, 使氢化的产物与氢氧化钾在水中反应得到化合物(6.8)。于室温下使化合物(6.8)与 3 当量 R(-)樟脑磺酸(“ CSA ”)反应并在水中重结晶数次得到二樟脑磺酸盐, 化合物(6.9)。于室温下, 使化合物(6.9)与(Boc)₂O(二碳酸二叔丁酯)在甲醇/水溶液中反应得到化合物(6.10)。于 0 °C 使化合物(6.10)与磺酰氯在

DMF 中反应, 随后于 0 °C 在吡啶中与乙腈反应并使之温热至室温得到化合物(6.11)。于室温下, 使化合物(6.11)与 NHR^eR^f 在二氯甲烷中反应形成化合物(6.12)。使化合物(6.12)与异氰酸酯, $\text{R}^1\text{-N=C=O}$, 或者与羧酸, $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ (其中 R^1 与上面式(1.0)定义相同)反应得到化合物

5 (6.13), 其中 $\text{R}=\text{-C(O)NHR}^1$ 或 C(O)R^1 。与 $\text{R}^1\text{-N=C=O}$ 或 $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ 的反应于室温下在 DMF 或二氯甲烷中进行。当使用 $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ 时, 该反应优选在偶合剂, 例如 DEC 存在下进行。将化合物(6.11)转化为化合物(6.12)及将化合物(6.12)转化为化合物(6.13)的反应可作为一步合成法进行。

10 于室温下, 在二氯甲烷中, 用 TFA 使化合物(6.13)去保护形成化合物(6.14)。于室温下, 使化合物(6.14)与化合物(6.15)在 DMF 中反应形成化合物(6.16)。

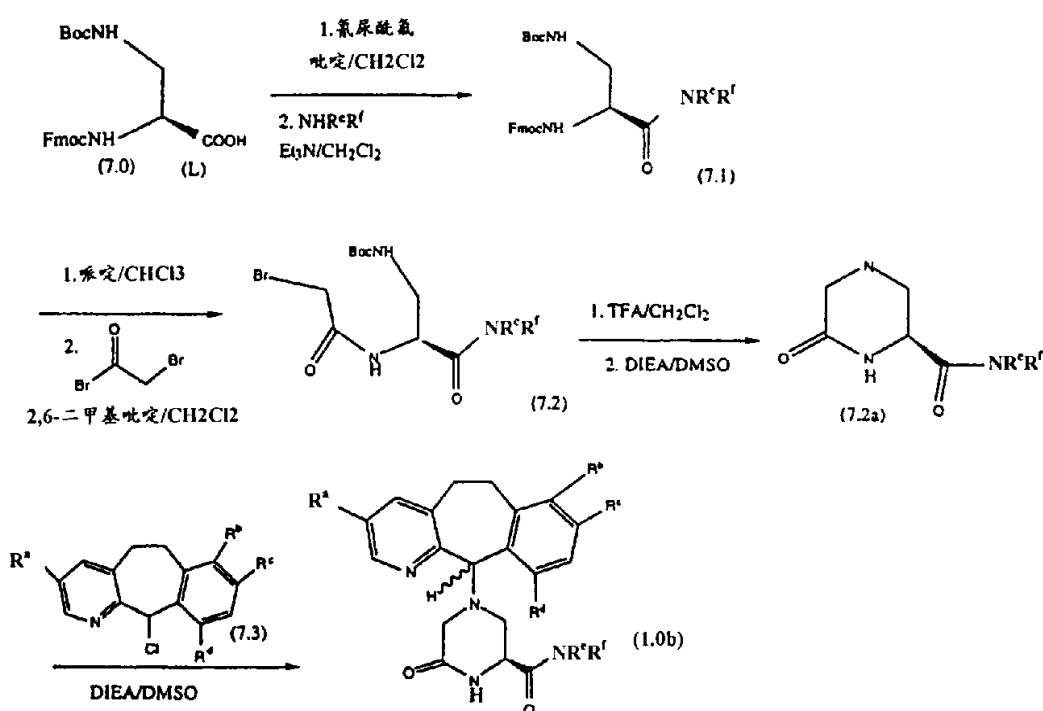
反应流程 7



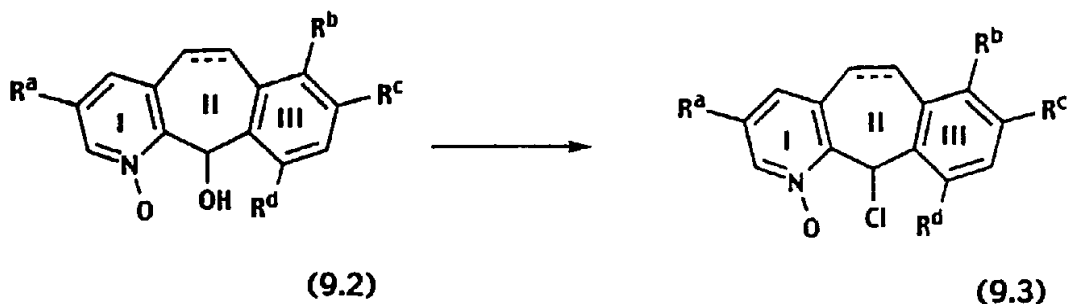
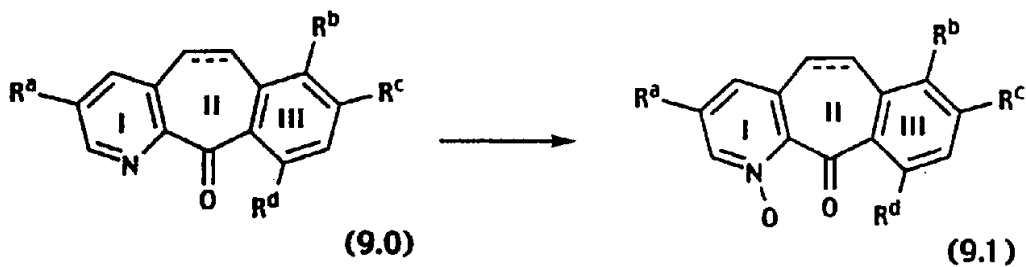
15 于室温下, 使根据如上流程 6 所示制备的化合物(6.9)与氯代甲酸苄酯(CBZ-Cl)在 50%二氧六环水溶液中反应形成苄氧基羰基化合物, 随后使其与 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 反应形成化合物(6.17)。于室温下, 在 Pd/C 催化剂存在下, 在例如 30 - 100 psi (优选 50 psi)压力下, 将化合物(6.17)氢

化形成化合物(6.18)。于室温下使化合物(6.18)与化合物(6.19)在 DMF 中反应形成化合物(6.20)。于室温下，使化合物(6.20)与 NHR^eR^f 及 DEC/HOBt 在 DMF 中反应形成化合物(6.21)。于室温下，用 TFA 使化合物(6.21)去保护，然后与异氰酸酯， $\text{R}^1\text{-N=C=O}$ ，或者与羧酸， $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ (其中 R^1 与上面式(1.0)定义相同)反应形成化合物(6.22)，其中 R 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 。与 $\text{R}^1\text{-N=C=O}$ 或 $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ 的反应于室温下在 DMF 或二氯甲烷中进行。当使用 $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ 时，该反应优选在偶合剂，例如 DEC 存在下进行。将化合物(6.20)转化为化合物(6.21)及将化合物(6.21)转化为化合物(6.22)的反应可作为一种合成法进行。

10 根据以下反应流程可以制备其中 R 为 H 的化合物(1.0b):



15 用氯尿酰氟和吡啶在二氯甲烷中处理化合物(7.0)。随后在三乙胺存在下，使生成的酰氟与 NHR^eR^f 在二氯甲烷中反应得到化合物(7.1)。使化合物(7.1)与哌啶在氯仿中反应得到胺，随后使该胺与溴代乙酰溴和 2,6-二甲基吡啶在二氯甲烷中反应形成化合物(7.2)。用三氟乙酸在二氯甲烷中处理化合物(7.2)，接着在 DMSO 中用二异丙基乙胺处理形成酮基-取代的哌嗪化合物，化合物(7.2a)。使化合物(7.2a)与三环化合

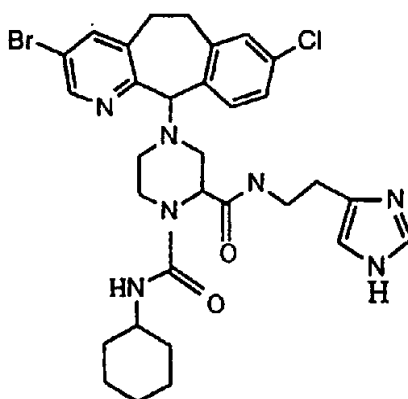


例如，在适宜的温度下，在合适的有机溶剂，例如二氯甲烷(通常为无水的)中，可使酮化合物(9.0)与间-氯代过苯甲酸反应，得到 NO-取代的化合物(9.1)。通常在加入间-氯代过苯甲酸之前，将酮(9.0)的有机溶剂溶液冷却至约 0 °C。然后，在反应期间使该反应物温热至室温。通过标准分离方法回收化合物(9.1)。例如，可用合适的碱，如饱和碳酸氢钠或氢氧化钠(如 1N 氢氧化钠)水溶液洗涤该反应混合物，然后经无水硫酸镁干燥。真空浓缩含有产物的溶液。通过标准方法，例如，通过硅胶层析(如快速柱层析)可以纯化该产物。通过常规方法，例如，使化合物(9.1)与硼氢化钠在甲醇中反应可将化合物(9.1)转化为羟基化合物(9.2)。通过常规方法，例如使化合物(9.2)与亚硫酸氯反应，将化合物(9.2)转化为相应的氯代化合物(9.3)。然后，使化合物(9.3)与上述的合适取代的哌嗪反应得到所需化合物。

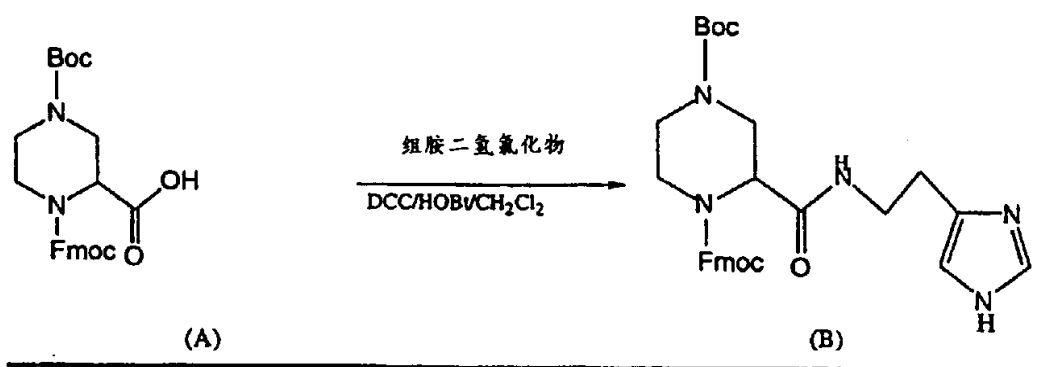
本发明所用的化合物通过下列实施例示范说明，它们并不构成对本公开范围的限制。

实施例 1

根据下述方法制备下列化合物



步骤 1A



5

化合物 A 按如下制备：

10 将 5.25g (52.85mmol) 2-哌嗪羧酸·2HCl 溶于 160ml 的 1:1 二氧六环/水中，用 50% 氢氧化钠(水溶液)调节 pH 至 11。缓慢加入(分次)7.21g (29.28mmol) BOC-ON 在 40ml 二氧六环中的溶液中，同时在加入过程中用 50% 氢氧化钠(水溶液)维持 pH 在 11。于室温下搅拌 5 小时，然后冷却至 0℃ 并用 50% 氢氧化钠(水溶液)调节至 pH/9.5。缓慢加入(分次)7.34g (28.37mmol) FMOC-Cl 在 40ml 二氧六环中的溶液，在加入过程中用 50% 氢氧化钠维持 pH 9.5。将该混合物温热至室温并搅拌 20 小时。用 Et₂O (3 × 150ml) 洗涤。经硫酸钠干燥合并的萃取物并真空浓缩至 150ml 的体积。冷却至 -20℃ 过夜，过滤收集生成的固体，用乙烷洗涤并真空干燥固体，得到 5.4g 产物化合物。

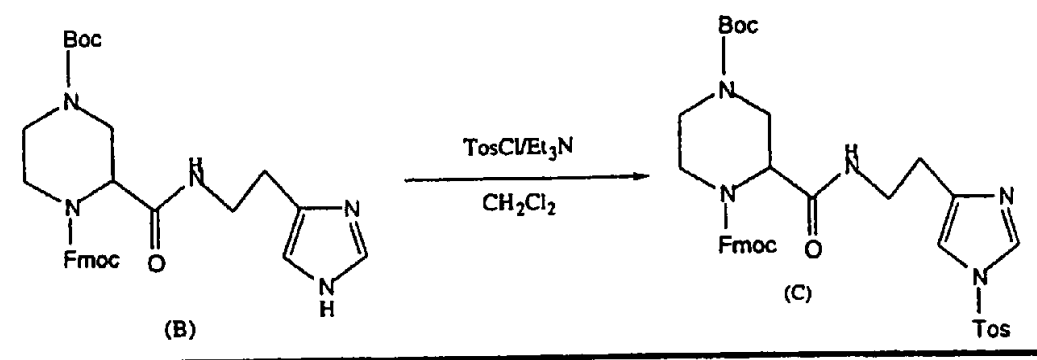
15

制备化合物 B。向哌嗪羧酸衍生物(A) (150mg, 0.33mmol)和组胺

二氯化物(73mg, 0.39mmol)的二氯甲烷的搅拌溶液中加入 DCC (81mg, 0.39mmol)和 HOBt (53mg, 0.39mmol)。将该混合物搅拌过夜。真空除去溶剂, 残留物经柱层析纯化(用 4-7% 甲醇的二氯甲烷液), 得到 98mg 所需产物, 收率 55%。MS : m/z 546 (MH⁺)。

5

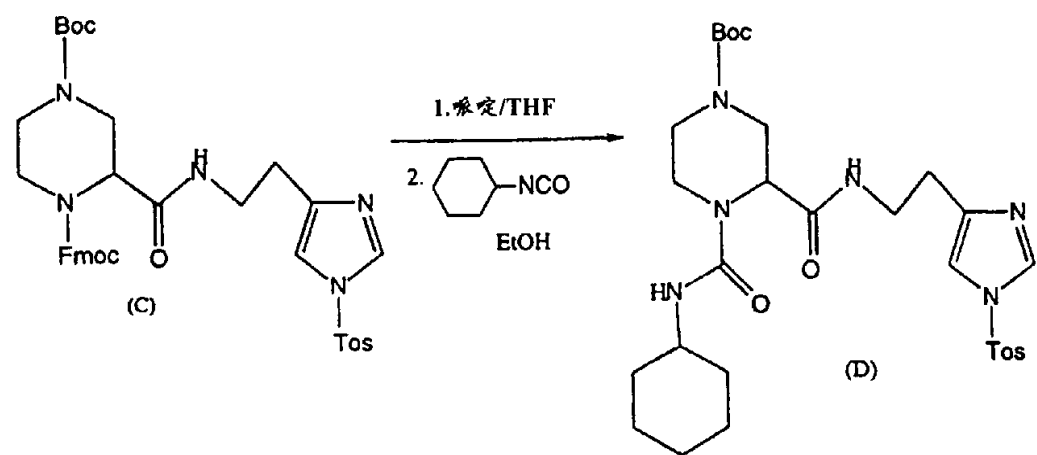
步骤 1B



制备化合物 C。向酰胺(B) (54mg, 0.098mmol)的二氯甲烷(2ml)的搅拌溶液中加入三乙胺(14ul, 0.098mmol)和 p-甲苯磺酰氯(19mg, 0.098mmol)。将该反应物搅拌过夜。用二氯甲烷(20ml)稀释该反应物并用水(20ml)洗涤。干燥(硫酸钠)有机层并真空除去溶剂, 得到 50mg 所需产物, 收率 73%。MS : m/z 700 (MH⁺)。

10

步骤 1C



制备化合物 D。向化合物(C) (50mg, 0.072mmol)的 THF (2ml)的搅拌溶液中加入哌啶(1ml)。将该反应物搅拌 2 小时, 并真空除去溶剂, 残留物经柱层析纯化(用 5% 甲醇的二氯甲烷液), 得到 18mg 胺, 收率

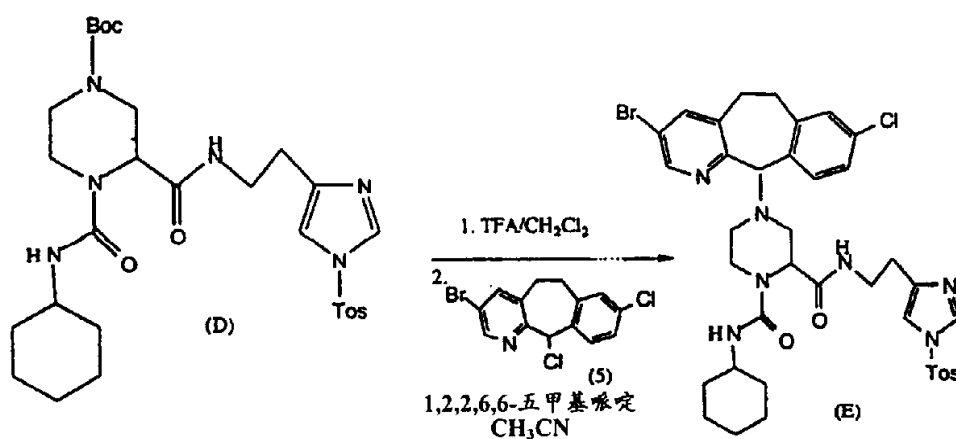
15

53%。MS : m/z 478(MH^+)。将该胺溶于乙醇(2ml)并加入异氰酸环己酯(54ul, 0.37mmol)。将该反应物搅拌过夜。真空除去溶剂, 残留物经快速柱层析纯化(用 4% 甲醇的二氯甲烷液), 得到定量的所需产物。

MS : m/z 603 (MH^+)。

5

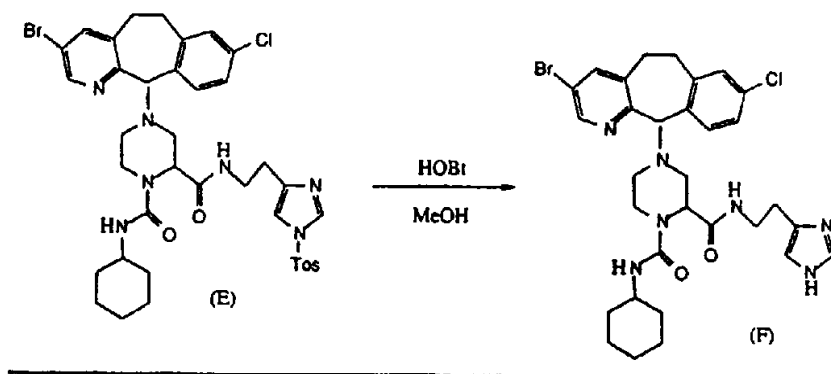
步骤 1D



4. 制备化合物 E。向脲(D) (23mg, 0.038mmol)的二氯甲烷(2ml)的搅拌溶液中加入三氟乙酸(0.5ml)。将该混合物搅拌 20 分钟, 并真空除去溶剂, 在高真空管中抽吸该残留物 2 小时并使之溶于乙腈(1ml)中。向该溶液中加入 1,2,2,6,6-五甲基哌啶(34ul, 0.19mmol)和三环烷基氯(5) (13mg, 0.038mmol)。将该反应物搅拌过夜。形成白色沉淀。将该混合物溶于水(10ml)并用二氯甲烷(15ml \times 2)提取。干燥(硫酸钠)有机层并真空除去溶剂, 残留物经快速柱层析纯化(用 4% 甲醇的二氯甲烷液), 得到 15.9mg 所需产物, 收率 52%。MS : m/z 810 (MH^+)。

15

步骤 1E

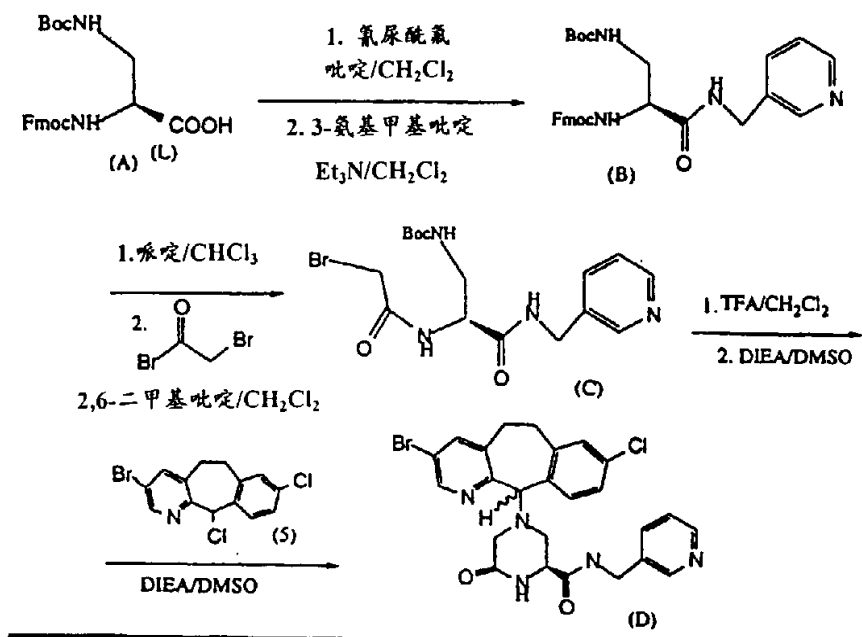




5. 制备化合物 F。向化合物 E (9.5mg, 0.012mmol) 的甲醇(1ml) 的搅拌溶液中加入 HOBt (5mg, 0.035mmol)。将该反应物搅拌过夜。真空除去溶剂。残留物经快速柱层析纯化(用 5-7% 甲醇的二氯甲烷液), 得到 4.5mg 所需产物, 收率 58%。MS : m/z 656 (MH^+)。

5

实施例 2



1. 制备化合物 B。向酸(A) (1.69g, 3.97mmol) 的二氯甲烷(5ml) 的搅拌溶液中加入吡啶(32ul, 3.97mmol) 和 氰尿酸氟(669ul, 7.93mmol)。将该反应物搅拌过夜并加入水(10ml)。用二氯甲烷(15ml \times 2) 提取该混合物。干燥(硫酸钠) 有机层并真空蒸发溶剂。将得到的酰氟溶于二氯甲烷(5ml) 中。向该溶液中加入三乙胺(732ul, 5.25mmol) 和 3-氨基-甲基吡啶(428ul, 4.2mmol)。搅拌该混合物 3 小时, 然后用二氯甲烷(10ml) 稀释。用饱和氯化铵溶液(5ml) 洗涤该溶液。干燥(硫酸钠) 有机层并真空除去溶剂。残留物经快速柱层析纯化(用 2% 甲醇的二氯甲烷液), 得到 1.4g 所需产物, 收率 68%。MS : m/z 517 (MH^+)。

10

15

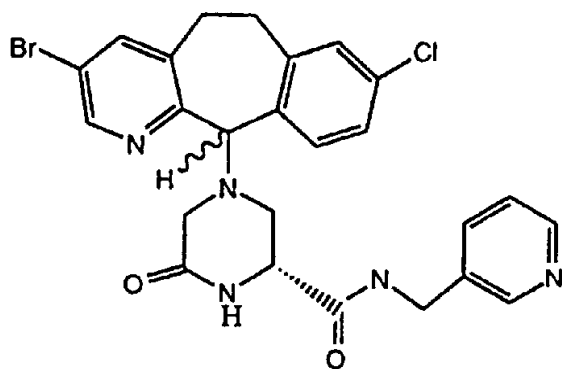
2. 制备化合物 C。向化合物(B) (581mg, 1.13mmol) 的氯仿(4ml) 的搅拌溶液中加入哌啶(2ml)。将该混合物搅拌 1 小时并真空除去溶

剂。残留物经快速柱层析纯化(用 5-10% 甲醇的二氯甲烷液), 得到 320mg 胺, 收率 90%。将该胺(68mg, 0.231mmol)溶于二氯甲烷(3ml)。向该溶液中加入 2,6-二甲基吡啶(46ul, 0.39mmol)和溴代乙酰溴(30ul, 0.35mmol)。搅拌该反应物 15 分钟。用 2% 氯化铵溶液洗涤该反应物。用碳酸氢钠碱化水相并用二氯甲烷提取。干燥(硫酸钠)有机层并蒸发得到 27mg 产物, 收率 28%。MS : m/z 415 (M⁺)。

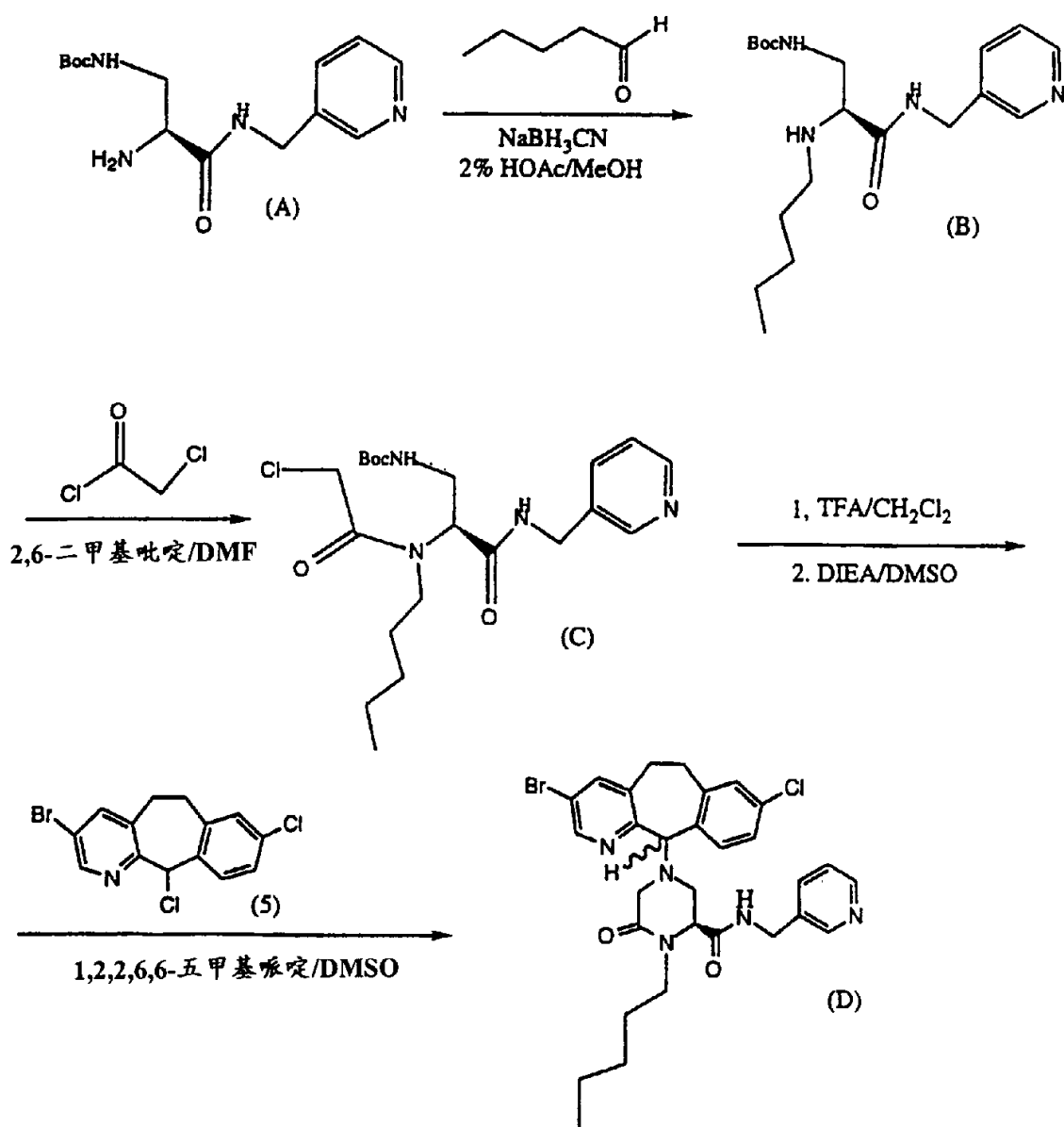
3. 制备化合物 D。向化合物 C (27mg, 0.066mmol)的二氯甲烷(2ml)的搅拌溶液中加入三氟乙酸(1ml)。将该反应物搅拌 1 小时并真空除去溶剂, 在高真空管中抽吸该残留物 3 小时, 然后使之溶于 DMSO(1ml)中。向该溶液中加入二异丙基乙胺(69ul, 0.39mmol)。将该反应物搅拌 2 小时, 然后加入三环烷基氟 5 (27mg, 0.079mmol)和二异丙基乙胺(23ul, 0.13mmol)。搅拌该混合物过夜。真空除去溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯(10ml)中并用水(5ml)洗涤。干燥(硫酸钠)有机层并真空除去溶剂。残留物经快速柱层析纯化(用 1% 甲醇的二氯甲烷液), 得到 4mg 产物, 收率 13%。MS : m/z 542 (MH⁺)。

实施例 3

采用如同实施例 2 的方法, 除了使用实施例 2 的化合物 A 的 R-异构体外, 制备下列化合物:



实施例 4

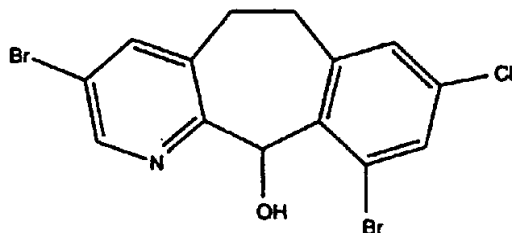


1. 制备化合物 B。向胺(A) (276mg, 0.939mmol)的 2%乙酸/甲醇 (2ml)的搅拌溶液中加入戊醛(110ul, 1mmol)和 NaBH_3CN 。将该混合物
5 搅拌过夜。真空除去溶剂并加入 15%氢氧化钠溶液。用二氯甲烷(10ml \times 2)提取该混合物。干燥(硫酸钠)有机层并真空蒸发除去溶剂。残留物经快速柱层析纯化(用 2%甲醇的二氯甲烷液), 得到 220mg 产物, 收率 65%。MS : m/z 365 (MH^+)。

2. 制备化合物 C。向胺(B) (101mg, 0.28mmol)的 DMF(2ml)的搅
10 拌溶液中加入 2,6-二甲基吡啶(43ul, 0.37mmol)和氯代乙酰氯(27ul,

实施例 6

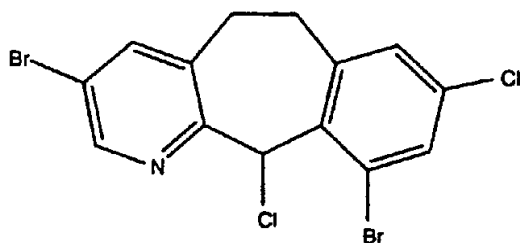
方法 1. 3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-醇的制备



5 将 3,10-二溴代-8-氯代-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-酮(2g, 5mm)溶于 20ml 甲醇中。加入硼氢化钠(0.6g)并于室温下搅拌该反应混合物。1 小时后，将该反应混合物加入 20ml 1N 盐酸中并搅拌 5 分钟。加入 30ml 1N 氢氧化钠并用二氯甲烷提取该产物 3 次。经硫酸镁干燥二氯甲烷层，过滤并真空蒸发至干，得到 1.98g 标题产物。

10 FABMS (M/e+1) = 402

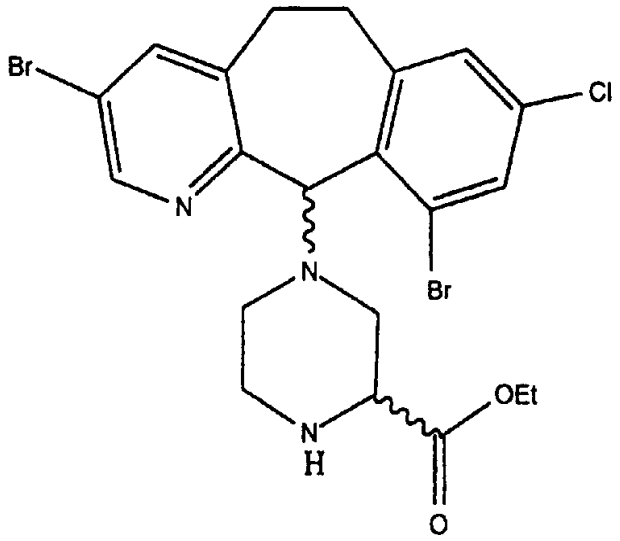
方法 2. 3,10-二溴代-8,11-二氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶的制备



15 在干燥氮气下，将 3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-醇(1g, 2.48mm)悬浮于 20ml 二氯甲烷中。加入亚硫酸酐(1.63g, 13.71mm)并搅拌该反应混合物 2 小时。真空蒸发该粗反应混合物至干，得到 1.1g 产物，为盐酸盐。FABMS (M/e+1) = 420

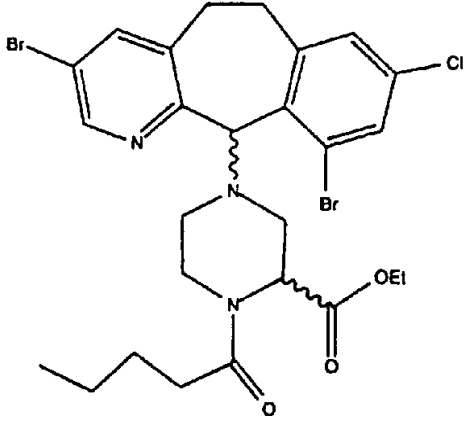
20

方法 3. 1-(3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-3-哌嗪甲酸乙酯的制备



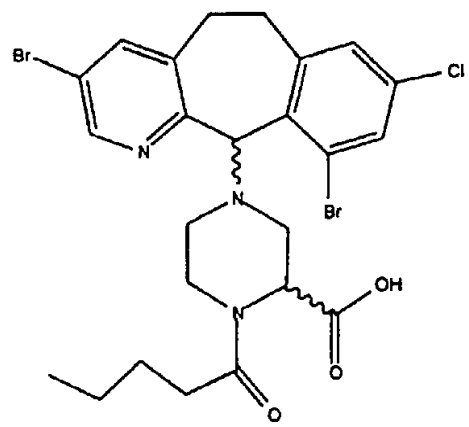
在干燥氮气下，将 3,10-二溴代-8,11-二氯代-6,11-二氢-5H-苯并
 5 [5,6]环庚并[1,2-b]吡啶(1.05g, 2.48mm)溶于 20ml 干燥 N,N-二甲基甲酰胺中。加入哌嗪-3-甲酸乙酯(1.177g, 7.44mm)和二异丙基乙胺(1.28g, 9.92mm)并于室温下搅拌该反应混合物 18 小时。将反应混合物加入 100ml 盐水中并用 3 × 150ml 二氯甲烷提取。真空除去溶剂得到固体，将其经 100g 快速硅胶层析(用 50%乙酸乙酯/己烷)，得到 0.895g 标题
 10 化合物。FABMS (M/e+1) = 542

方法 4. 4-(3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-1-(1-氧代戊基)-2-哌嗪甲酸乙酯的制备



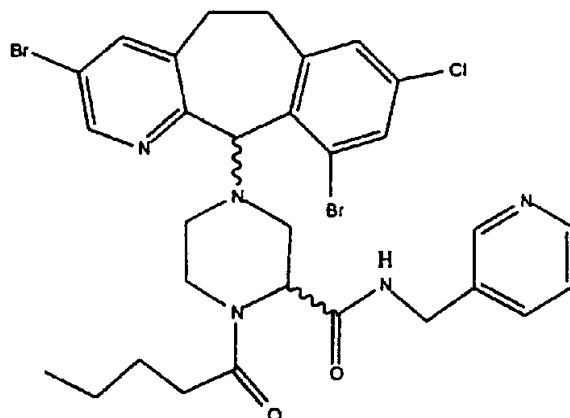
将 1-(3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-3-哌嗪甲酸乙酯(0.46g, 0.85mm)溶于 10ml 干燥 N,N-二甲基甲酰胺中。加入戊酸(0.153g, 1.5mm)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(DEC) (0.288g, 1.5mm)、1-羟基苯并三唑(HOBT) (0.203g, 1.5mm)和 N-甲基吗啉(0.5g, 5mm)并于室温下搅拌该反应混合物。48 小时后，将该反应混合物加入盐水中并用 3 × 150ml 乙酸乙酯提取。合并乙酸乙酯洗液并真空蒸发溶剂得到一胶状物。将该胶状物经 75g 快速硅胶层析，用 25%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂，得到 0.45g 标题产物。FABMS (M/e+1) = 626

方法 5.4-(3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-1-(1-氧代戊基)-2-哌嗪羧酸的制备



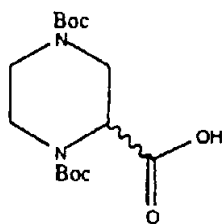
将 4-(3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-1-(1-氧代戊基)-2-哌嗪甲酸乙酯 (0.4g, 0.64mm)溶于 10ml 乙醇中。加入 5ml 1M 氢氧化锂并搅拌该反应混合物 24 小时。用 10%柠檬酸调节 pH 至 4.5，用 50ml 水稀释并用 2 × 100ml 二氯甲烷提取。经硫酸镁干燥二氯甲烷提取物，过滤并蒸发至干，得到 0.385g 标题产物。FABMS (M/e+1) = 598

方法 6. 4-(3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-N-(3-吡啶基甲基)-1-(1-氧代戊基)-2-哌嗪甲酰胺的制备



5 将 4-(3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-1-(1-氧代戊基)-2-哌嗪羧酸(0.353g, 0.59mm)溶于干燥 N,N-二甲基甲酰胺中。加入 3-氨基甲基吡啶(0.127g, 1.18mm)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(DEC) (0.266g, 1.18mm)、1-羟基苯并三唑(HOBT) (0.16g, 1.18mm)和 N-甲基吗啉(0.59g, 5.9mm)并于室
10 温下, 在干燥氮气中搅拌该反应混合物 18 小时。将该反应混合物加入盐水中并用 3 × 159ml 乙酸乙酯提取产物。经硫酸镁干燥乙酸乙酯层并真空蒸发。粗产物经 50g 硅胶柱层析(用 2.5% 甲醇-2M 氨/二氯甲烷并增加至 10% 洗脱), 得到 0.387g 标题产物。FABMS (M/e+1) = 691

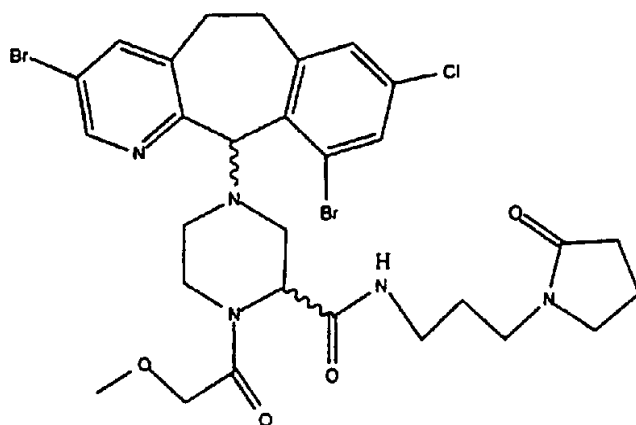
方法 7. N,N-二-叔丁氧基羰基-3-羧基哌嗪的制备



15 将 3-羧基哌嗪(10g, 49.2mm)溶于 200ml 50% 甲醇/水中并用 50% 氢氧化钠将 pH 调至 9.5。加入二碳酸二叔丁基酯(21g)并用 1N 氢氧化钠将 pH 维持在 9.5。通过 tlc 监测该反应, 如果需要, 可以加入更多的二碳酸二叔丁基酯。用浓盐酸将该反应混合物酸化至 pH=7, 然后

啉 (1g, 2.48mm) 在 30ml N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吗啉(3.47ml) 的溶液中并搅拌 24 小时。将该反应混合物加入 100ml 盐水中并用 3 × 150ml 二氯甲烷提取。真空除去溶剂得到固体。将其经快速硅胶层析(用 2.5-7.5% 甲醇/二氯甲烷), 得到 0.4g 标题产物。FABMS (M/e+1) = 641

5 方法 10. 4-(3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-1-[(2-甲氧基乙氧基)乙酰基]-N-[3-(2-氧代-1-吡咯烷基)丙基]-2-哌嗪甲酰胺的制备



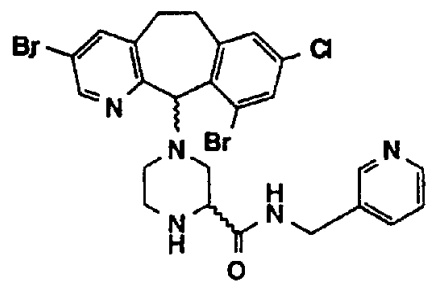
10 将 4-(3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-N-[3-(2-氧代-1-吡咯烷基)丙基]-2-哌嗪甲酰胺(0.064g)溶于 2ml N,N-二甲基甲酰胺中。加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(DEC) (0.038g)、1-羟基苯并三唑(HOBT) (0.027g) 和 N-甲基吗啉(0.11ml) 并于室温下, 在干燥氮气中搅拌该反应混合物 18 小时。将该反应混合物加入盐水中并用乙酸乙酯提取产物。经硫酸镁干燥乙酸乙酯层并真空蒸发。粗产物经硅胶柱层析, 用 5% 甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 0.059g 标题产物。FABMS (M/e+1) = 713

15

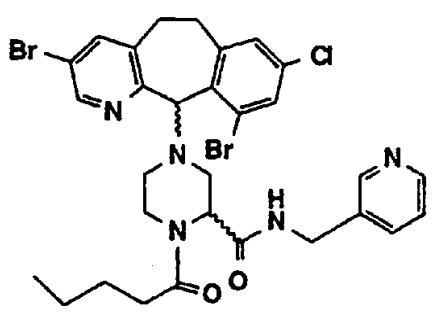
20

实施例 7

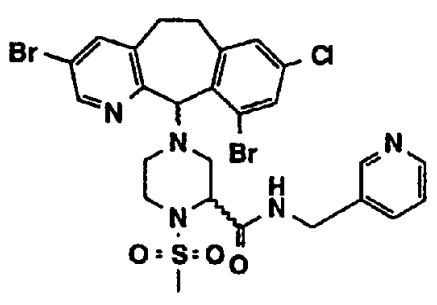
采用基本与实施例 1 或 6 的相同的反应程序, 和/或以上说明书中所述反应流程来制备下列化合物:



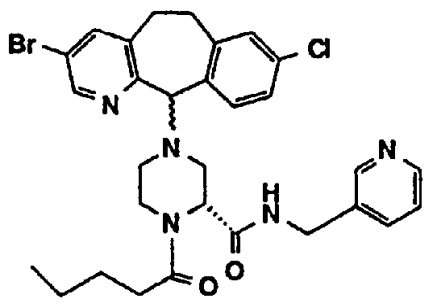
(200)



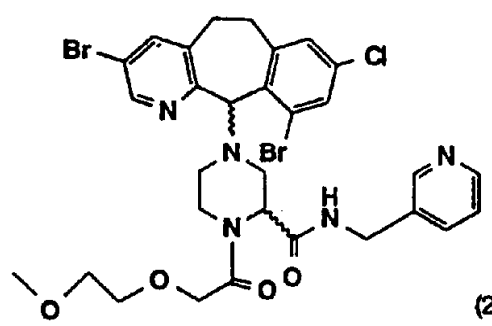
(201)



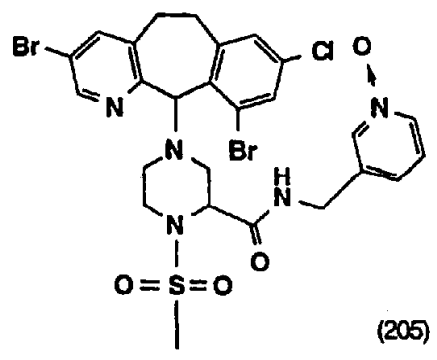
(202)



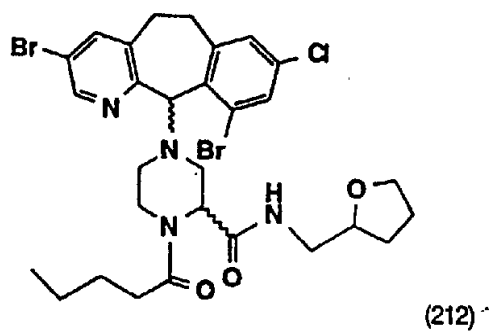
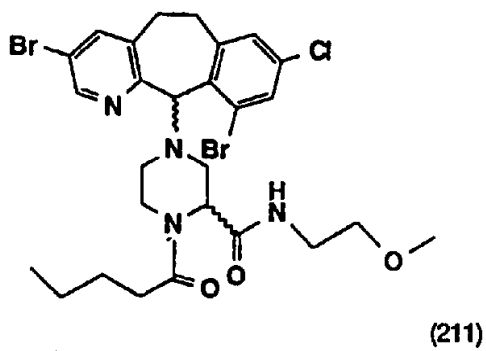
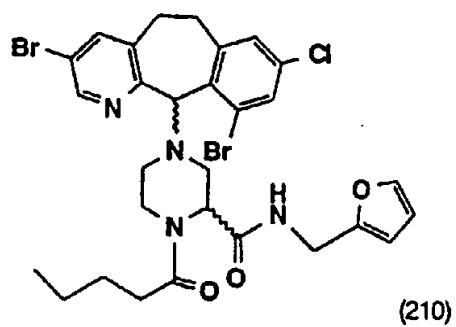
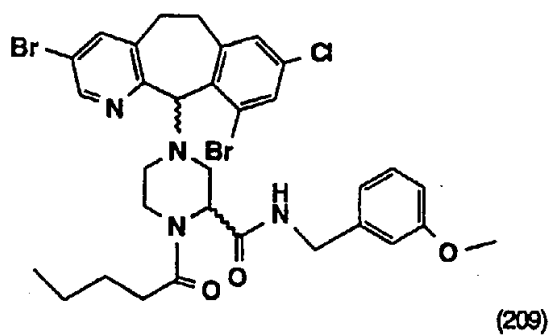
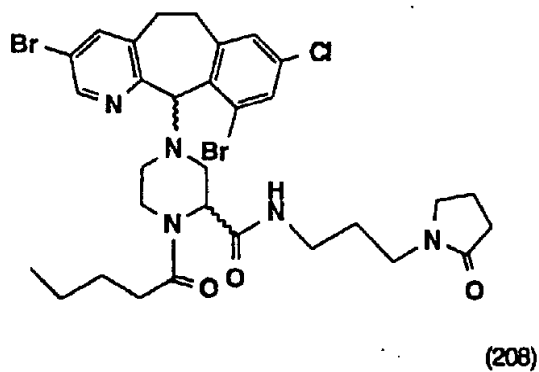
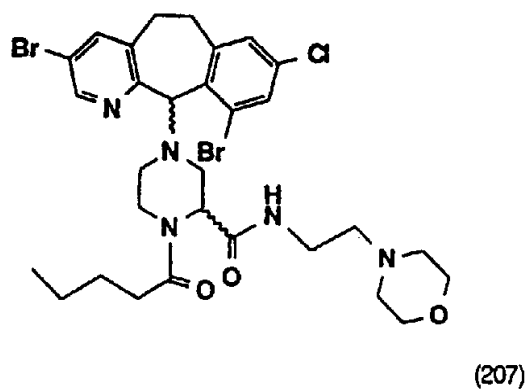
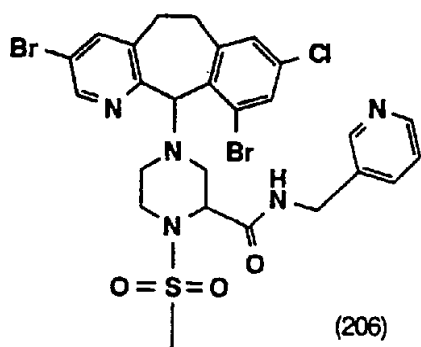
(203)

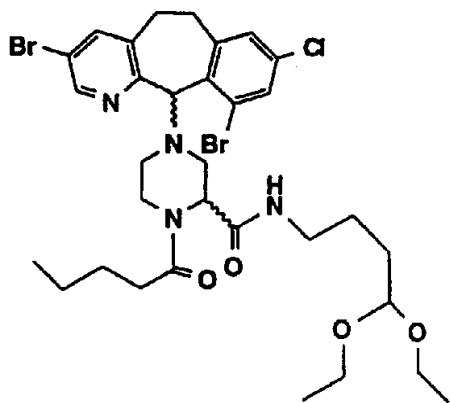


(204)

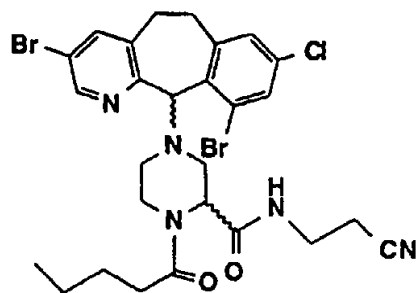


(205)

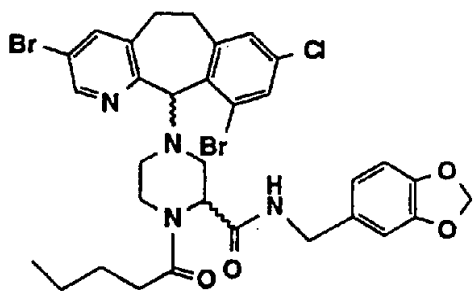




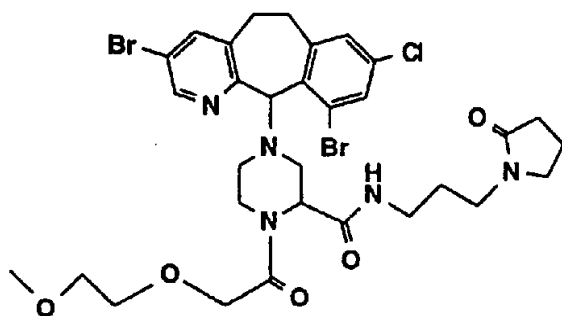
(213)



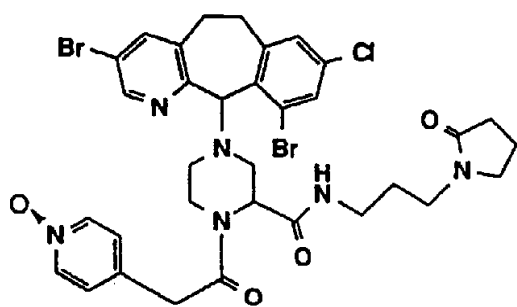
(214)



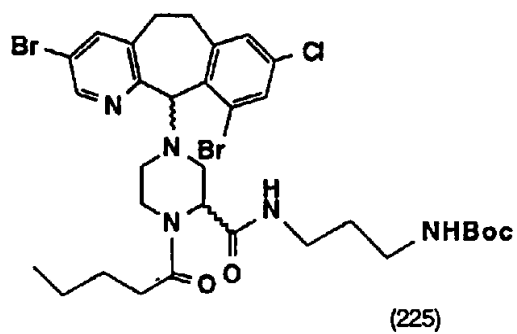
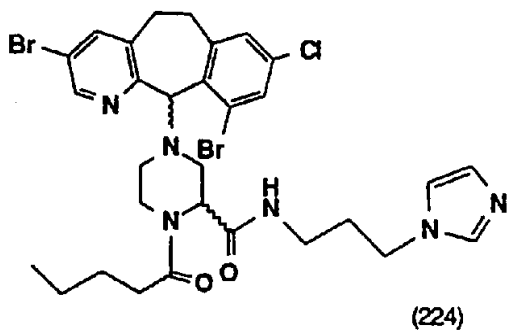
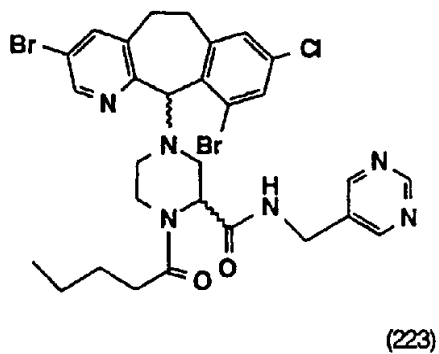
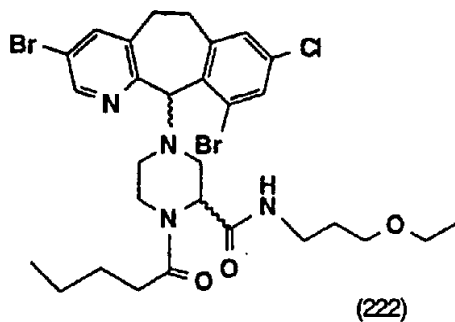
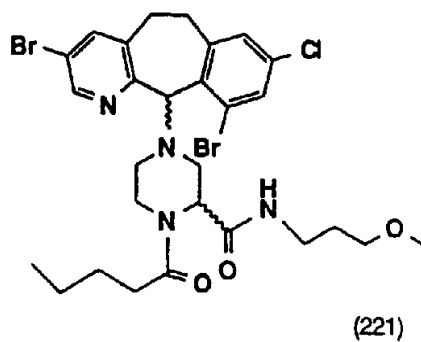
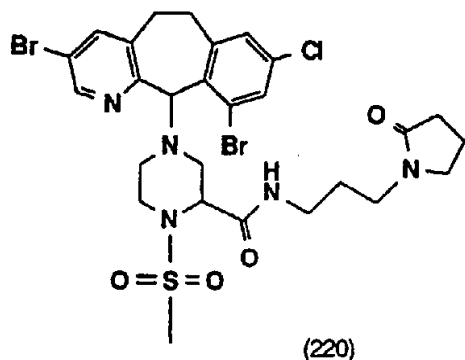
(215)

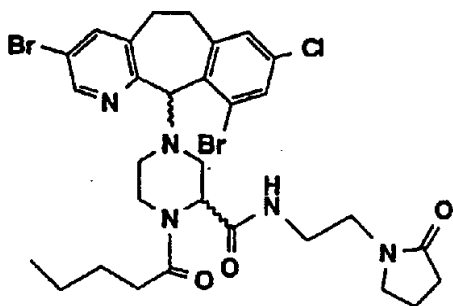


(217)

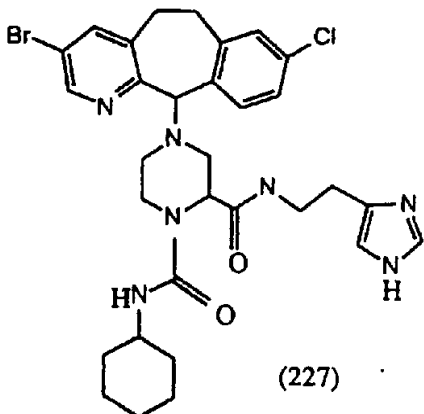


(219)

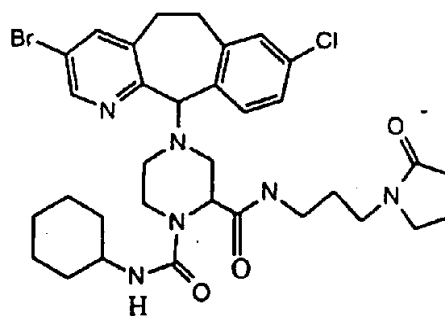




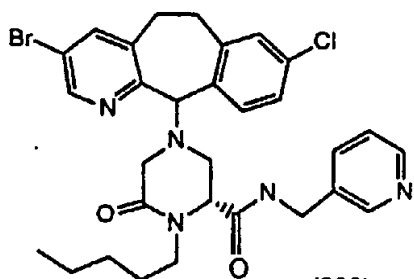
(226)



(227)



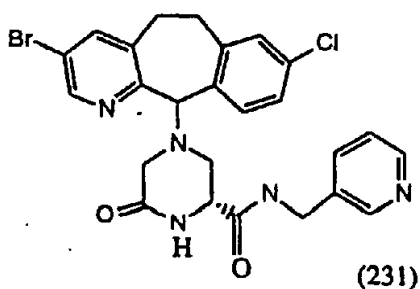
(228)



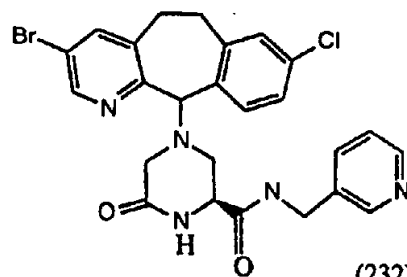
(229)



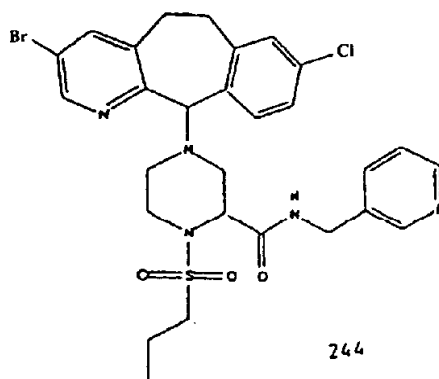
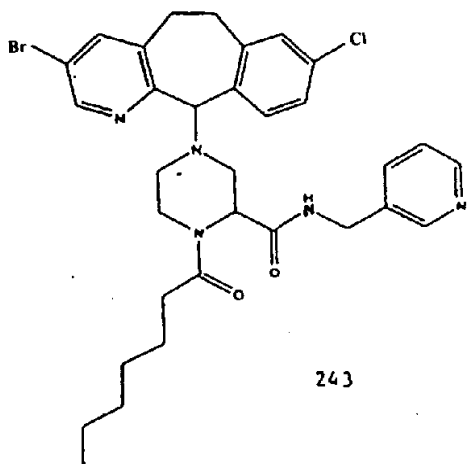
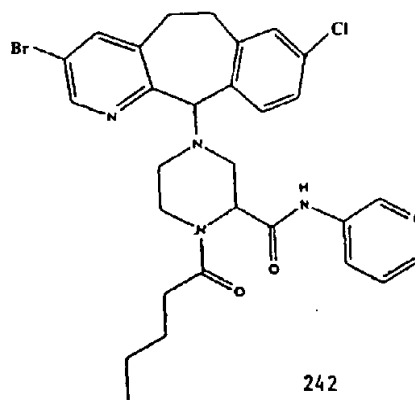
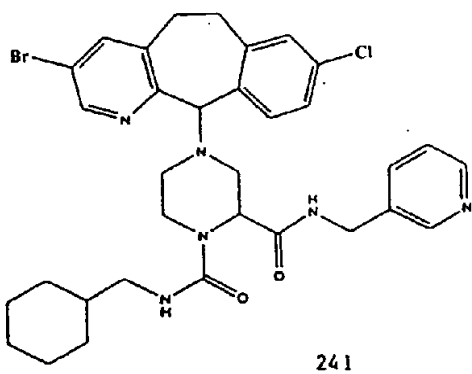
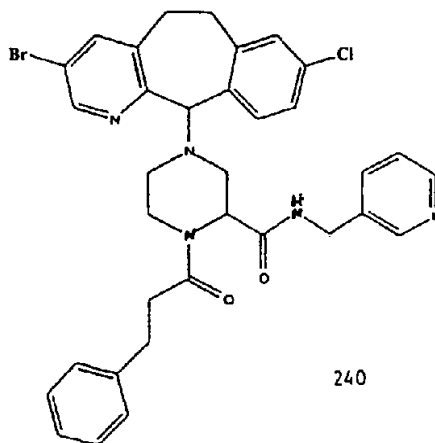
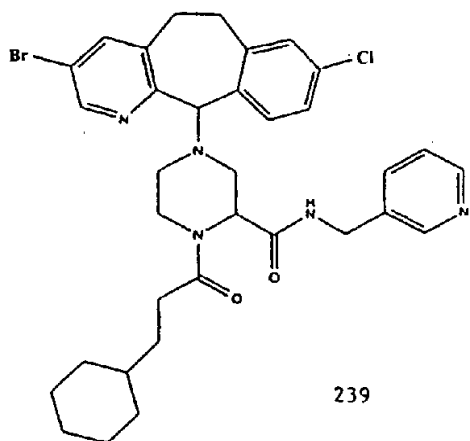
(230)

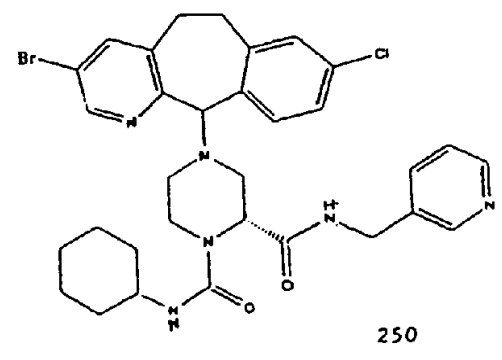
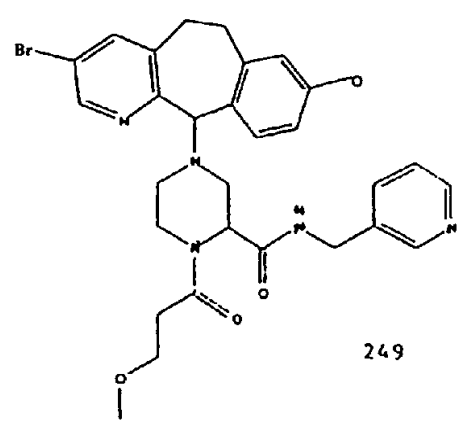
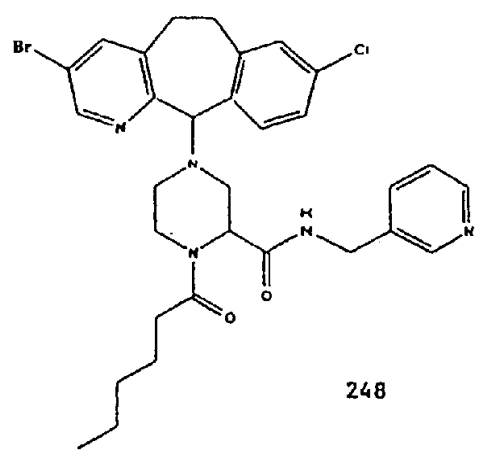
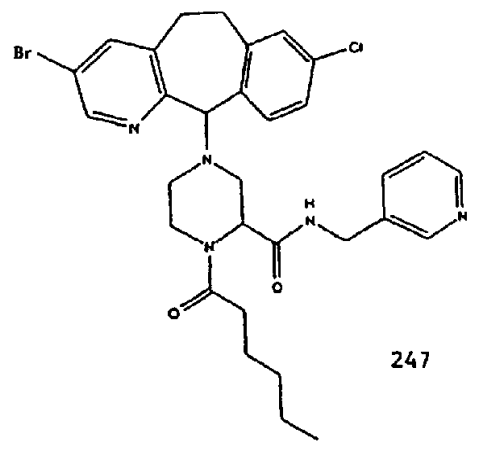
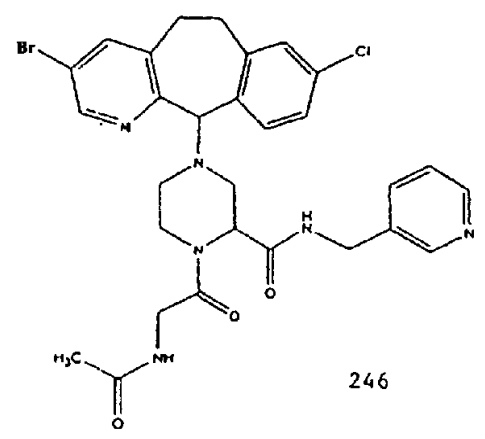
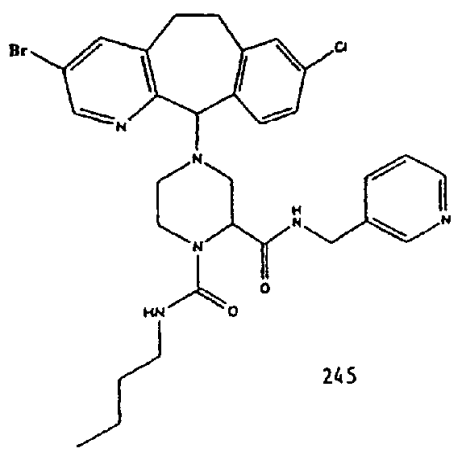


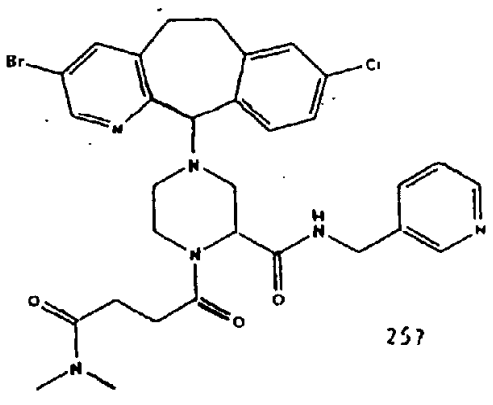
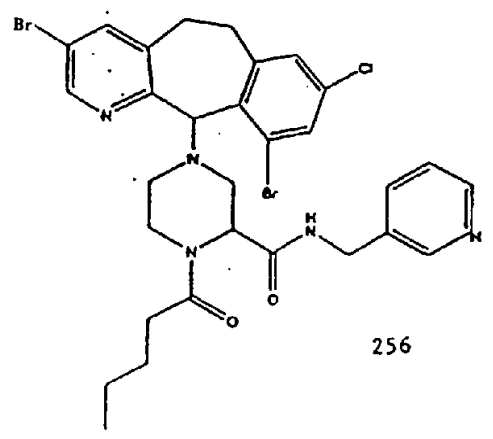
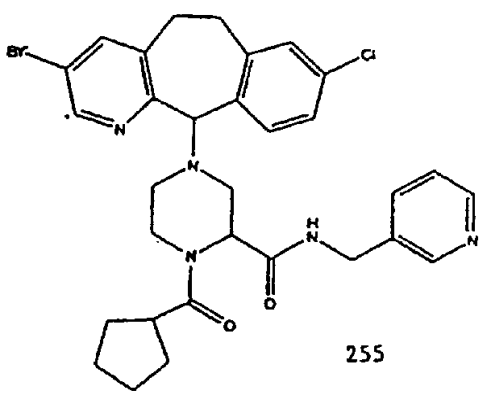
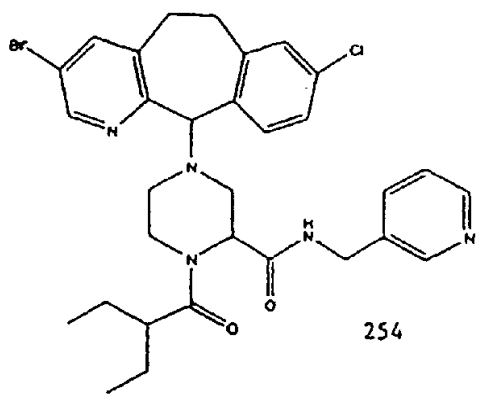
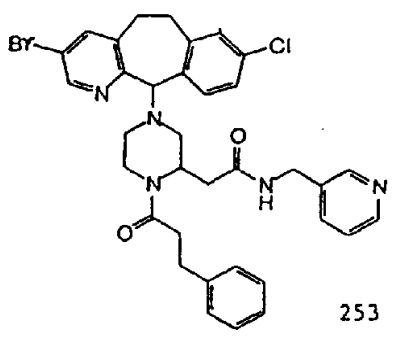
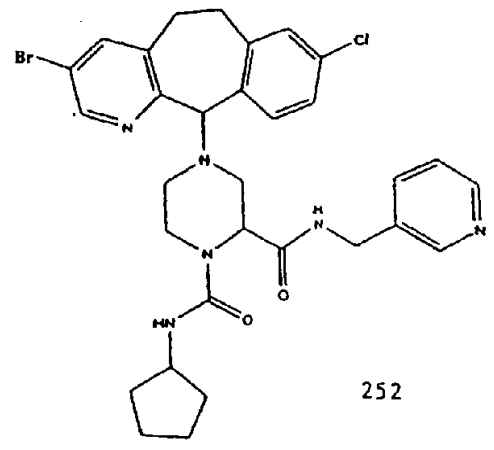
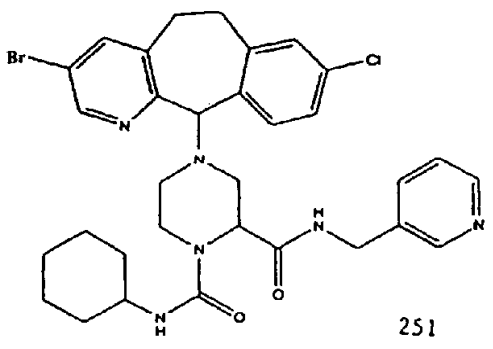
(231)

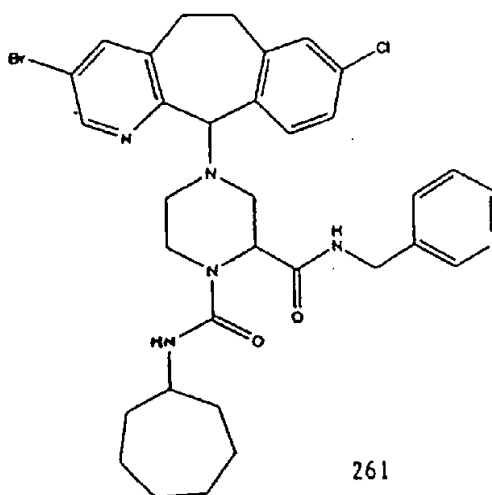
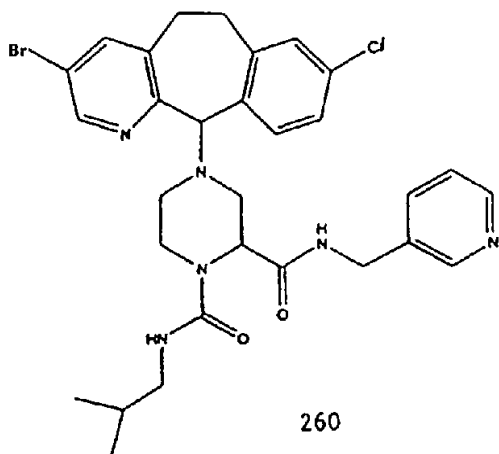
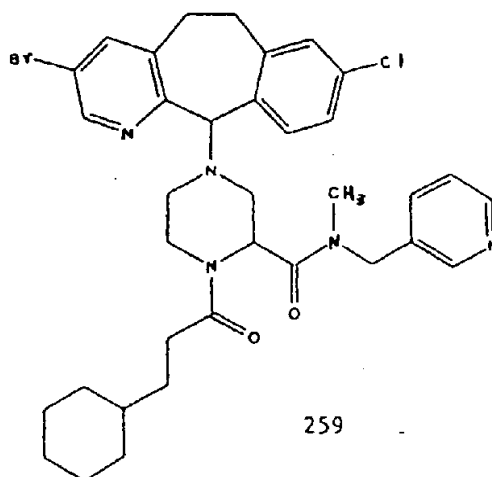
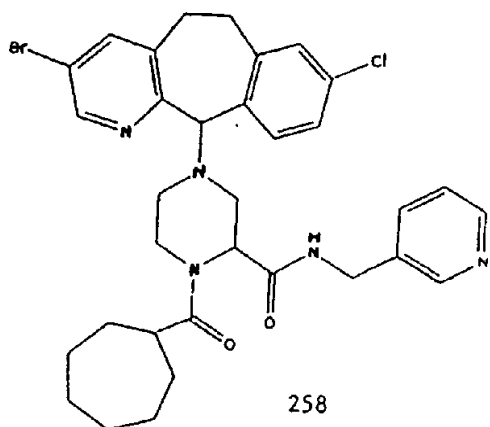


(232)









化合物号	FPT IC ₅₀ (nM)	COS 细胞 IC ₅₀ (nM)	软琼脂 IC ₅₀	GGPT 酶 IC ₅₀
200	29			
201	3.2			
202	2.9			
203	3.3			
204	5.5			
205	77			
206	34			
207	55			
208	5.5			
209	47			
210	62			
211	17			
212	31			
213	180			
214	39			
215	140			
216 (实施例 6 的方法 9)	>150			
217	17			
218 (实施例 6 的方法 10)	48			
219	11			
220	12			
221	50			
222	72			
223	12			
224	10			
225	>130			

化合物号	FPT IC ₅₀ (nM)	COS 细胞 IC ₅₀ (nM)	软琼脂 IC ₅₀	GGPT 酶 IC ₅₀
226	16			
227 (实施例 1)	7.2 6.7	10-50 30		
228	14, 12, 15	19.6±0.3	18	
229	11.5	59.5	140	
230	1200			
231	2200			
232	>100,000			
233	4.2, 5.0	37±5	57±3	
234	33, 20			
235	93, 101	1100	>1000	
236	26, 28			
237	216, 138			
238	7.4, 6.5	>200	>500	
239	22, 12, 28, 16	10-100 25-50 25-50	100-500 100	
240	35, 21	150-200	>1000	>50,000
241	11.5 9.5 9.0	53.5±8.5	83.5 ±2.5	

化合物号	FPT IC ₅₀ (nM)	COS 细胞 IC ₅₀ (nM)	软琼脂 IC ₅₀	GGPT 酶 IC ₅₀
242	19 16	50-100 127	168±8	31,000
243	250 183			
244	35, 51, 49, 26	250-500	213±40	
245	314, 186			
246	1300 970			
247	8.2 6.7 9.0	75±2.5	87	
248	17 19 21			
249	19, 22, 23, 11, 24	<100, 100	50-100	13000 79000
250	4.2 3.0	6.4±0.2	10-50 11	
251	6.3, 5.1, 4.8 5.7	8.6±0.2	38±14	
252	23 11 7.6	28.5±1.5		

化合物号	FPT IC ₅₀ (nM)	COS 细胞 IC ₅₀ (nM)	软琼脂 IC ₅₀	GGPT 酶 IC ₅₀
253	1000 910	2000		>500,000
254	870 1100			
255	23 12 15	49 94		
256	6.7, 7.2, 2.9	5.3±0	15.5±3.5	
257	12 14	9.5 12.5	52.5±14.5	
258	10 14	94		
259	211 156	1000 100		
260	7.1 8.9	25	64±14	
261	9.4 8.7	81		
262	4.5 5.2	15.4 25	74.5±4.5	
263	7.8 6.8	10-100 50	50-100 50-100 174	>100,000
264	415 290			
265	7.0 3.6	16 4	52 5.4	

化合物号	FPT IC ₅₀ (nM)	COS 细胞 IC ₅₀ (nM)	软琼脂 IC ₅₀	GGPT 酶 IC ₅₀
266	13.5 9.5		41 47	
267	27.3	108	307	
268	13.6	145		
269	4.5±1.4	4		
270	7.3±3nM	0.4	1.5	

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

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

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

液体制剂也可以包括供鼻内给药的溶液。

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

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

也可以将本发明的化合物透皮给药。透皮组合物可以为霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂，包括为此目的的本领域常用的基质型或储库型的透皮贴剂。

优选该化合物口服给药。

优选该药用制剂为单位剂型。为此类剂型时，该制剂可以分成含有适当量(如达到所需目的的有效量)的活性组分的单位剂量。

5 制剂的单位剂量中活性化合物的量可以根据具体的使用情况在约 0.1mg-1000mg、更优选在约 1mg-300mg 之间变化或调整。

10 根据病人的需要和待治疗疾病的严重程度可以改变使用的实际剂量。本领域技术人员可以容易地决定具体情况下的合适剂量。一般而言，治疗以比该化合物的最佳剂量稍低的较低剂量开始。此后，逐渐增加剂量至在特定情况下达到最佳效果。为方便起见，可以将每日总剂量分开，并根据需要在全天中分次给药。

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

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

药物剂型实施例

实施例 A

片剂

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

制备方法

5 将序号 1 和 2 的成分在适合的混合器中混合 10-15 分钟。将该混合物与序号 3 成分一起制粒。如果需要可通过粗筛(如 1/4", 0.63cm)磨碎湿颗粒。干燥湿颗粒。如果需要, 过筛干燥的颗粒并使其与序号 4 的成分混合 10-15 分钟。加入序号 5 的成分并混合 1-3 分钟。在合适的压片机上将该混合物压片成适当的大小和重量。

实施例 B

胶囊

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

制备方法

10 将序号 1、2 和 3 的成分在适合的混合器中混合 10-15 分钟。加入序号 4 的成分并混合 1-3 分钟。在合适的装胶囊机上将该混合物填入合适的两节-硬明胶胶囊中。

15 尽管结合以上提出的具体的实施方案介绍了本发明, 它的许多另外的改变、修改和变化对本领域普通技术人员来说应是显而易见的。所有这些改变、修改和变化都将认为是在本发明的精神和范围内。