



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102137592 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 28

(21) 申请号 200980131946. 9

(22) 申请日 2009. 06. 16

(30) 优先权数据

61/061, 875 2008. 06. 16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 02. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/047572 2009. 06. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/074776 EN 2010. 07. 01

(73) 专利权人 田纳西大学研究基金会

地址 美国田纳西

专利权人 俄亥俄州立大学研究基金会

(72) 发明人 杜安·D·米勒 李伟 王昭 陆燕

陈建军 詹姆斯·T·道尔顿

李建民

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int. Cl.

C07D 277/22(2006. 01)

(56) 对比文件

EP 0513387 A1, 1992. 11. 19, 说明书第 200 页表格.

W0 03/027085 A2, 2003. 04. 03, 权利要求 5、说明书第 141 页表格.

Sheppard GS 等. 3-(2-(3-Pyridinyl)thiazolidin-4-oyl)indoles, a Novel Series of Platelet Activating Factor Antagonists. 《JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY》. 1994, 第 37 卷第 2011-2032 页.

Tucker JA 等. Structure-Activity Relationships of Acyloxyamide Cytomegalovirus DNA Polymerase Inhibitors. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry》. 2000, 第 8 卷第 601-615 页.

审查员 刘军政

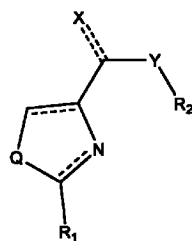
权利要求书2页 说明书45页 附图4页

(54) 发明名称

用于治疗癌症的化合物

(57) 摘要

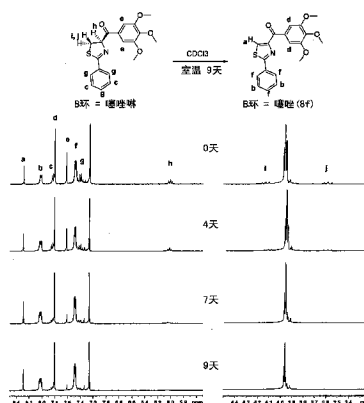
本发明公开了式 (I) 的化合物,



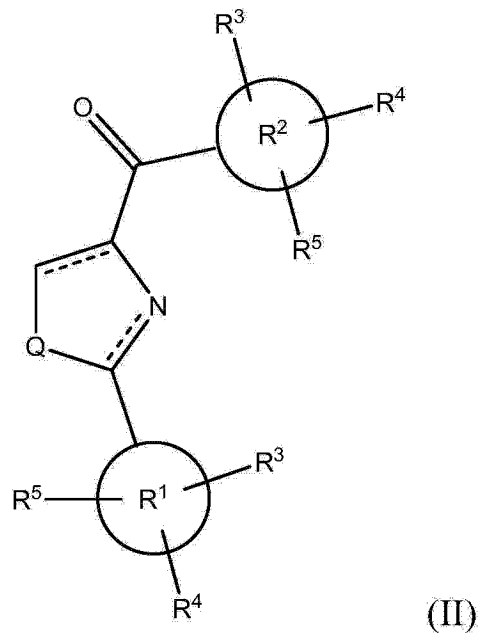
其中Q为S、N或O;X是任选的,

(I),

并且可以为 O =、S =、= N-NH<sub>2</sub>、= N-OH 或 -OH; Y 是任选的, 并且可以为 -N(H)-、O 或 C<sub>1</sub>至 C<sub>20</sub>烃; 并且 R<sub>1</sub>和 R<sub>2</sub>各自独立地是取代或未取代的单环、稠环或多环芳基或(杂)环体系。本发明还公开了制备这些化合物的方法、包含所述化合物的药物组合物以及它们的用途, 特别是用于治疗或预防癌症的用途。



## 1. 式 (II) 的化合物



其中，

Q 为 S；

-----表示双键；

R<sup>1</sup> 是被 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 取代的咪唑基、苯基、噻吩基或嘧啶基，其中 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地选自氢、甲基、乙基、氟、溴、氰基、硝基、三氟甲基和氨基；并且

R<sup>2</sup> 是被 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 取代的苯基，其中 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 为 OCH<sub>3</sub>；

或者其药学可接受的盐。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中被 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 取代的 R<sup>2</sup> 是 3, 4, 5-三甲氧基苯基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是苯基、噻吩基或者咪唑基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是苯基。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物选自：

(3, 4, 5-三甲氧基苯基)(2-苯基噻唑-4-基)甲酮；

(2-对甲苯基噻唑-4-基)(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲酮；

(2-(4-氟苯基)-噻唑-4-基)(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲酮；

(2-(4-硝基苯基)-噻唑-4-基)(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲酮；

(2-(4-氰基苯基)-噻唑-4-基)(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲酮；

(2-(4-(三氟甲基)-苯基)-噻唑-4-基)(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲酮；

(2-(4-溴苯基)-噻唑-4-基)-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲酮；

(2-(4-乙基苯基)-噻唑-4-基)-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲酮；

(2-(4-氨基苯基)-噻唑-4-基)-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲酮；

(2-(噻吩-2-基)-噻唑-4-基)-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲酮；

(2-(1H-咪唑-5-基)噻唑-4-基)(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲酮；

(2-(1H-咪唑-2-基)噻唑-4-基)(3, 4, 5-三甲氧基苯基)甲酮；

- (2-(1H-吡啶-1-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;
- (2-(1H-吡啶-3-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;
- (2-(1H-吡啶-4-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;
- (2-(1H-吡啶-6-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;以及
- (2-(1H-吡啶-7-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮。

6. 药物组合物,其包含如权利要求1所述的化合物和药学可接受的载体。

7. 如权利要求1所述的化合物在制备用于在个体中治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症选自前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、皮肤癌、肺癌、结肠癌、白血病、肾癌、中枢神经系统癌症以及它们的组合。

8. 如权利要求7所述的用途,其中所述药物以全身性方式给药。

9. 如权利要求7所述的用途,其中所述药物以口服、透皮、肠胃外、皮下、静脉内、肌肉、腹膜内、经鼻内滴注、经腔内或膀胱内滴注、眼内、动脉内、病灶内、或经施加至粘膜的方式给药。

10. 如权利要求7所述的用途,其中所述药物以局部的方式给药。

11. 如权利要求7所述的用途,其中所述药物以0.01mg/kg体重至100mg/kg体重的如权利要求1所述的化合物的剂量率给药。

12. 如权利要求7所述的用途,其中所述药物定期给药。

13. 如权利要求7所述的用途,其中所述药物与用于治疗癌症的其它治疗剂联合给药。

## 用于治疗癌症的化合物

[0001] 本申请要求于 2008 年 6 月 16 日提交的美国临时专利申请 61/061,875 的优先权，其整体援引加入本文。

[0002] 本发明是在如下基金的资助下完成的：美国国防部 (U. S. Department of Defense) 的基金 DAMD 17-01-1-0830、美国公共卫生署 (U. S. Public Health Service) 的基金 CA-125623 以及美国国立卫生研究院 (the National Institutes of Health) 的核心基金 21765。美国政府对本发明享有某些权利。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及具有抗癌活性的新型化合物、制备这些化合物的方法以及其在治疗多种形式的癌症中的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 癌症是美国第二大常见死因，仅逊于心脏疾病。在美国，每 4 例死亡中有 1 例是癌症造成的。1996-2003 年诊断的所有癌症患者的 5 年相对存活率为 66%，较 1975-1977 年的 50% 有所上升 (Cancer Facts & Figures American Cancer Society :Atlanta, GA (2008))。存活率的这一改善反映了在早期诊断方面的进步和治疗的改善。发现具有低毒性的高效抗癌剂是癌症研究的首要目标。

[0006] 2-芳基-噻唑烷-4-羧酰胺 (2-aryl-thiazolidine-4-carboxylic acid amides) 已被描述为用于前列腺癌和黑色素瘤二者的强效细胞毒素剂 (Li 等人, "Synthesis and Antiproliferative Activity of Thiazolidine Analogs for Melanoma," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 :4113-7 (2007) ;Li 等人, "Structure-Activity Relationship Studies of Arylthiazolidine Amides as Selective Cytotoxic Agents for Melanoma," *Anticancer Res.* 27 :883-888 (2007) ;Lu 等人, "Synthesis and Biological Evaluation of 2-Arylthiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides for Melanoma and Prostate Cancer", 论文摘要, 第 234 届 ACS 国际会议, Boston, MA, United States, 2007 年 8 月 19-23 日, MEDI-304 ;Gududuru 等人, "SAR Studies of 2-Arylthiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides :A Novel Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 :4010-4013 (2005) ;Gududuru 等人, "Discovery of 2-Arylthiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides as a New Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer," *J. Med. Chem.* 48 :2584-2588 (2005))。这些 2-芳基-噻唑烷-4-羧酰胺是从具有脂质链的溶血磷脂酸 (LPA) 结构设计而来的。该设计选择旨在抑制涉及前列腺癌的增殖和存活的 GPCR (鸟嘌呤结合蛋白偶联受体) 信号传导 (Raj 等人, "Guanosine Phosphate Binding Protein Coupled Receptors in Prostate Cancer : A Review," *J. Urol.* 167 :1458-1463 (2002) ;Kue 等人, "Essential Role for G Proteins in Prostate Cancer Cell Growth and Signaling," *J. Urol.* 164 :2162-7 (2000) ;Guo 等人, "Expression and Function of Lysophosphatidic Acid LPA1 Receptor in Prostate Cancer Cells," *Endocrinology* 147 :4883-4892 (2006) ;Qi 等人, "Lysophosphatidic

Acid Stimulates Phospholipase D Activity and Cell Proliferation in PC-3 Human Prostate Cancer Cells,” J. Cell. Physiol. 174 :261-272(1998))。

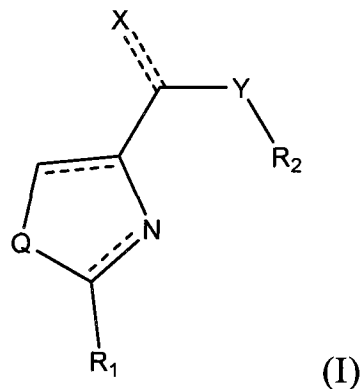
[0007] 2-芳基-噻唑烷-4-羧酰胺的最高效力可以  $0.7\ \mu\text{M}$  至  $1.0\ \mu\text{M}$  的平均  $\text{IC}_{50}$  值抑制前列腺癌细胞,并且对黑色素瘤细胞的平均  $\text{IC}_{50}$  值为  $1.8\text{--}2.6\ \mu\text{M}$  (Li 等人,“Synthesis and Antiproliferative Activity of Thiazolidine Analogs for Melanoma,” Bioorg. Med. Chem. Lett. 17 :4113-7(2007))。一种优选的化合物即 (2RS,4R)-2-苯基-噻唑烷-4-羧酸十六酰胺已送至美国国家癌症研究所 60 种人肿瘤细胞系抗癌药物筛选项目 (United States National Cancer Institute 60 human tumor cell line anticancer drug screen, NCI-60)。来自 NCI-60 测定的结果显示,该化合物可以  $0.124\ \mu\text{M}$  (白血病, CCRF-CEM) 至  $3.81\ \mu\text{M}$  (非小细胞肺癌, NCI-H522) 的  $\text{IC}_{50}$  值抑制全部九种类型的癌细胞的生长。这些化合物的抗癌活性的进一步改善 (就其  $\text{IC}_{50}$  值而言) 会是令人期望的。

[0008] 本发明旨在克服现有技术中的这些不足及其它不足。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明的第一方面涉及式 (I) 的化合物

[0011]



[0012] 其中,

[0013] Q 为 S、N 或 O;

[0014] X 是任选的,并且可以为  $\text{O}=\text{}$ 、 $\text{S}=\text{}$ 、 $=\text{N-NH}_2$ 、 $=\text{N-OH}$  或  $-\text{OH}$ ;

[0015] Y 是任选的,并且可以为  $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{O}$  或  $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{20}$  烃;并且

[0016]  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  各自独立地是取代或未取代的单环、稠环或多环芳基或 (杂) 环体系,包括饱和的和饱和的 N-杂环、饱和的和饱和的 S-杂环以及饱和的和饱和的 O-杂环、饱和的或不饱和的环烃、饱和的或不饱和的混合杂环、以及脂族直链或支链  $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{30}$  烃。化合物可以它们的药学可接受的盐、水合物或其前药的形式提供。

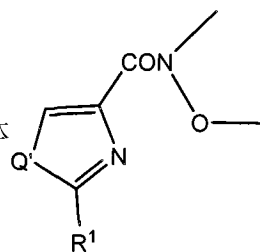
[0017] 本发明的第二方面涉及包含药学可接受的载体和本发明第一方面的化合物的药物组合物。

[0018] 本发明的第三方面涉及治疗癌症的方法,所述方法包括:选择需要进行癌症治疗的个体,以及在有效治疗癌症的条件下将包含根据本发明第一方面的化合物的药物组合物向所述个体给药。

[0019] 本发明的第四方面涉及消灭癌细胞的方法,所述方法包括:提供本发明的化合物,然后在有效消灭所接触的癌细胞的条件下使所述癌细胞与所述化合物接触。

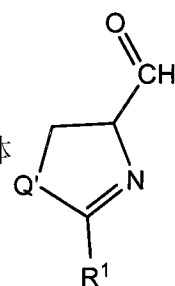
[0020] 本发明的第五方面涉及制备式 (I) 的化合物的方法。

[0021] 根据一实施方案,所述方法包括如下步骤:使中间体



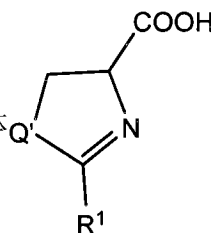
的格氏试剂或  $\text{Br-R}^2$  在有效形成具有甲酮连接基的式 (I) 的化合物的条件下反应,其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  如式 (I) 中所定义,并且除了当 Q 为 N 时  $\text{Q}'$  包括保护基之外,  $\text{Q}'$  与 Q 相同,以及当 Q 为 N 时任选地将所述化合物脱保护。本发明也包括使甲酮连接基转换成亚肼 (hydrazono) 连接基、甲酮肟连接基和亚甲基连接基。

[0022] 根据另一优选实施方案,所述方法包括如下步骤:使中间体



的格氏试剂在有效形成具有  $-\text{CH}(\text{OH})-$  连接基的式 (I) 的化合物的条件下反应,其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  如式 (I) 中所定义,并且除了当 Q 为 N 时  $\text{Q}'$  包括保护基之外,  $\text{Q}'$  与 Q 相同,以及当 Q 为 N 时任选地将所述化合物脱保护。还包括进行脱氢以形成噻唑、噁唑或咪唑中心环。

[0023] 根据另一优选实施方案,该方法包括:使中间体



成具有酯或酰胺连接基团的式 (I) 的化合物的条件下反应,其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  如式 (I) 中所定义,并且除了当 Q 为 N 时  $\text{Q}'$  包括保护基之外,  $\text{Q}'$  与 Q 相同,以及当 Q 为 N 时任选地将所述化合物脱保护。还包括进行脱氢反应以形成噻唑、噁唑或咪唑中心环。

[0024] 本发明提供了一类新的化合物,所述化合物在针对几种不同的癌细胞系(包括前列腺癌细胞和黑色素瘤癌细胞)的体外研究中具有改善的效力和选择性(与现有技术中的脂肪酸噻唑烷羧酰胺比较而言)。使用该类型的一个优选的成员,在所附实施例中还证明这些化合物是微管蛋白聚合作用的抑制剂。在小鼠黑色素瘤的体内异种移植研究过程中证明这些化合物中的一种具有显著的抗癌活性。基于这些数据以及它们作用模式的阐明,相信本发明的化合物对多种形式的癌症具有显著活性。

#### 附图说明

[0025] 图 1 是化合物 8f 的 ORTEP 图,其中以 50% 的概率平准绘出热椭圆柱体。该图是随 X- 射线晶体学研究产生的。

[0026] 图 2 显示测量从噻唑啉到噻唑化合物 8f 的自发脱氢 (auto-dehydrogenation) 的 NMR 研究。在第 0 天, NMR 样品在  $\text{CDCl}_3$  中含有噻唑啉和噻唑混合物;比率为约 3 : 2。在第 9 天,噻唑啉化合物几乎完全转化为噻唑化合物 8f。

[0027] 图 3A-B 显示化合物 8f 对 LNCaP 前列腺癌细胞的细胞周期分布的影响。图 3A 显示多种剂量 (10nM、50nM、200nM 和 500nM) 的化合物 8f 相对于对照的效果。超过  $IC_{50}$  值的量表明细胞周期分布的显著改变。图 3B 图示 G2/M 对 G1 的细胞周期分布的改变。

[0028] 图 4 是显示化合物 8f 对微管蛋白组装 (tubulin assembly) 的影响的图。

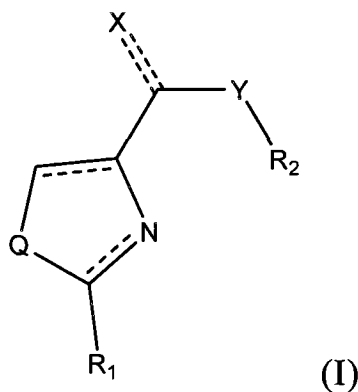
[0029] 图 5A-B 是显示在体外测定中化合物 8f 和 8n 显著抑制 A375 黑色素瘤集落 (melanoma colony) 形成的能力的图。在  $0.3 \mu M$  或  $0.3 \mu M$  以上时, 集落形成被完全抑制。

[0030] 图 6 是显示化合物 8n (6mg/kg, 每日腹膜内注射) 抑制体内 B16 黑色素瘤肿瘤生长的能力的图。

[0031] 发明详述

[0032] 本发明的第一方面涉及式 (I) 的化合物

[0033]



[0034] 其中,

[0035] Q 为 S、N 或 O;

[0036] X 是任选的, 并且可以为 S =、O =、= N-NH<sub>2</sub>、= N-OH 或 -OH;

[0037] Y 是任选的, 并且可以为 -N(H)-、O 或 C<sub>1</sub> 至 C<sub>20</sub> 烃; 并且

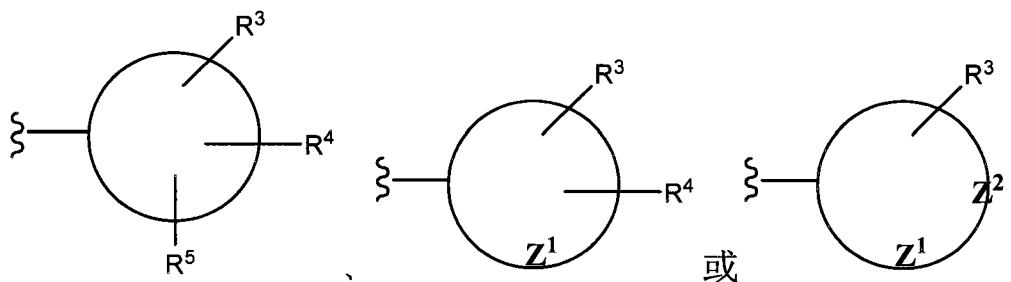
[0038] R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地是取代或未取代的单环、稠环或多环芳基或 (杂) 环体系, 包括饱和的和饱和的 N- 杂环、饱和的和饱和的 S- 杂环以及饱和的和饱和的 O- 杂环、饱和的或不饱和的环烃、饱和的或不饱和的混合杂环、脂族直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>30</sub> 烃。

[0039] 如本文所用, “饱和的或不饱和的环烃” 可以是任何这样的环烃, 其包括但不限于苯基、联苯基、三苯基、萘基、环烷基、环烯基、环二烯基、茱、金刚烷等; “饱和的或不饱和的 N- 杂环” 可以是任何这样的含 N 杂环, 其包括但不限于氮杂 - 环烷基和二氮杂 - 环烷基, 例如氮丙啶基、氮杂环丁基、二氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和氮杂环辛基 (azocanyl)、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、吡咯嗪基 (pyrrolizinylyl)、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉基 (quinalolinyl)、酞嗪基、萘啶基 (naphthyridinyl)、喹啉基等; “饱和的或不饱和的 O- 杂环” 可以是任何这样的含 O 杂环, 其包括但不限于环氧乙基 (oxiranyl)、氧杂环丁基 (oxetanyl)、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧杂环己基、呋喃基、吡喃基、苯并呋喃基、苯并二氧杂环戊基 (benzodioxolyl) 等; “饱和的或不饱和的 S- 杂环” 可以是任何这样的含 S 杂环, 其包括但不限于环硫乙基 (thiiranyl)、硫杂环丁基 (thietanyl)、四氢噻吩基 (tetrahydrothiophenyl)、二硫杂环戊基 (dithiolanyl)、四氢硫代吡喃基、噻吩基 (thiophenyl)、噻庚英基 (thiepinyl)、硫茱基等; “饱和的或不饱和的混合杂环” 可

以是任何含有两个或更多个 S-、N- 或 O- 杂原子的杂环,其包括但不限于氧硫杂环戊基 (oxathiolane)、吗啉基、噻噁烷基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基等。

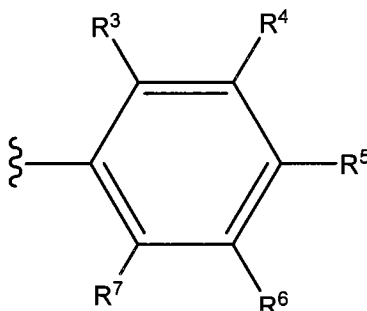
[0040] 如上文所指出的,  $R^1$  和  $R^2$  基团可以是取代或未取代的。因而,尽管前面段落中所列的示例性基团是未取代的,但本领域技术人员应理解这些基团可以被一个或多个、两个或更多个、三个或更多个甚至多达五个取代基 (除氢之外) 所取代。优选的  $R^1$  和  $R^2$  基团一般可由如下结构表示:

[0041]



[0042] 其中  $Z^1$  和  $Z^2$  表示存在于环结构中的一个或多个 S-、N- 或 O- 杂原子,并且所述环为五元或六元环。在一实施方案中,  $R^1$  和  $R^2$  基团可具有如下结构:

[0043]



[0044] 这些环成员的取代基 (如  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ ) 独立地选自氢 (如在特定位置没有取代)、羟基、脂族直链或支链  $C_1$  至  $C_{10}$  烃、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、卤素 (如氯、氟、溴或碘)、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、氨基、烷基氨基、甲磺酰氨基、二烷基氨基、芳基氨基、酰氨基、脲、烷基-脲、烷基酰氨基 (如乙酰胺)、卤代烷基酰氨基、芳基酰氨基、芳基和  $C_5$  至  $C_7$  环烷基、芳烷基以及它们的组合。单个取代基可以存在于邻位、间位或对位。当存在两个或更多个取代基时,其中一个优选 (但并非必须地) 处于对位。

[0045] 如本文所用,“脂族直链或支链烃”指含有单个至所限定的上限的碳的亚烷基以及含有两个至上限的碳的烯基和炔基,而无论所述碳是存在于单链中还是支链中。除非另外指明,烃可包含至多约 30 个碳或至多约 20 个碳或至多约 10 个碳。烯基和炔基可以是单不饱和的或多不饱和的。

[0046] 如本文所用,除非另外指明,术语“烷基”可以是含有至多约 30 个碳的任何直链或支链烷基。所述烷基可以是单独的取代基,或者其可以是较大取代基的一部分,例如烷氧基、卤代烷基、芳烷基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰氨基、烷基脲等中的一部分。优选的烷基是甲基、乙基和丙基,并从而是卤代甲基、二卤代甲基、三卤代甲基、卤代乙基、二卤代乙基、三卤代乙基、卤代丙基、二卤代丙基、三卤代丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、芳基甲基、芳基乙基、芳基丙基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲基酰氨基、



乙酰氨基、丙基酰氨基、卤代甲基酰氨基、卤代乙基酰氨基、卤代丙基酰氨基、甲基-脲、乙基-脲、丙基-脲等。

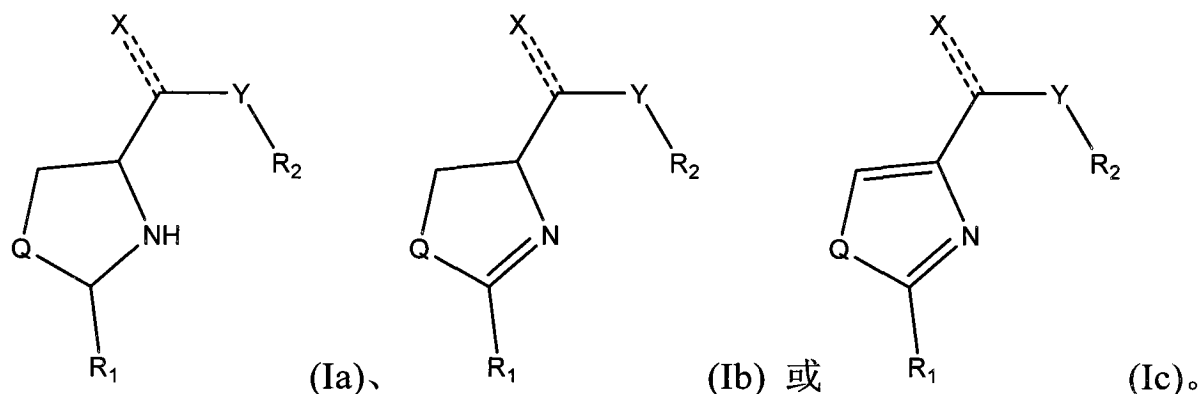
[0047] 如本文所用,术语“芳基”指直接与 $R^1$ 或 $R^2$ 环成员键合的任何芳族环取代基。所述芳基可以是单独的取代基,或者所述芳基可以是较大取代基的一部分,例如芳烷基、芳基氨基、芳基酰氨基等中的一部分。示例性的芳基包括但不限于苯基、甲苯基、二甲苯基、呋喃基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、噁唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、苯甲基、苯乙基、苯氨基、苯基酰氨基等。

[0048] 优选的 $R^1$ 和 $R^2$ 基团包括(用如上所定义的 $R^3$ - $R^7$ )取代的和未取代的呋喃基、吡啶基、吡啶基、苯基、联苯基、三苯基、二苯甲烷、金刚烷基(adamantane-yl)、茱基(fluorine-yl)以及诸如上文所指明的那些基团的其它杂环类似物(如吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、吡咯嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、酞嗪基、萘啶基、喹噁啉基、环氧乙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧杂环己基、呋喃基、吡喃基、苯并呋喃基、苯并二氧杂环戊基、环硫乙基、硫杂环丁基、四氢噻吩基、二硫杂环戊基、四氢硫代吡喃基、噻吩基、噻庚英基、硫茛基、氧硫杂环戊基、吗啉基、噻噁烷基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基)。

[0049] 最优的 $R^2$ 基团是3,4,5-三甲氧基苯基,并且最优的 $R^1$ 基团包括取代和未取代的苯基、取代和未取代的噻吩基以及取代和未取代的吡啶基。这些优选的 $R^1$ 基团的优选取代基是甲基、乙基、氟、溴、氰基、硝基、三氟和氨基。

[0050] 在某些实施方案中,式(I)化合物是

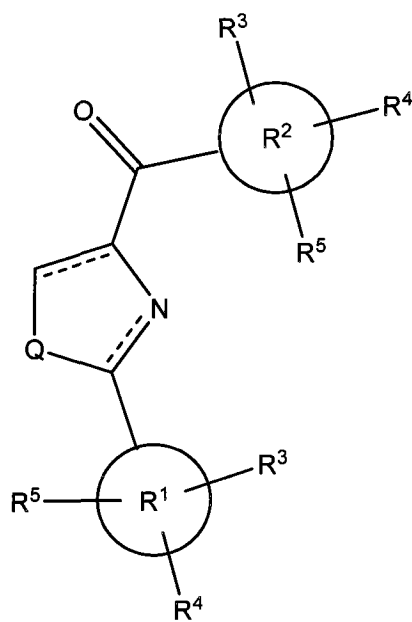
[0051]



[0052] 因而,取决于Q的定义,本发明的化合物包括噻唑、二氢噻唑、噻唑烷、噁唑、二氢噁唑、噁唑烷、咪唑、二氢咪唑和咪唑烷。

[0053] 根据一优选实施方案,该类化合物具有式(II)的结构:

[0054]



[0055] 其中 X 是 O =, Y 不存在, 并且 Q 和 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 如上文的式 (I) 中所定义。

[0056] 式 (II) 的示例性化合物包括但不限于: 苯基 (2- 苯基噻唑 -4- 基) 甲酮 (化合物 8a); 苯基 (2- 苯基噻唑烷 -4- 基) 甲酮; 苯基 (2- 苯基噻唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基噻唑 -4- 基) (苯基) 甲酮; 苯基 (2- 苯基噻唑 -4- 基) 甲酮; (4- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑 -4- 基) 甲酮 (化合物 8b); (4- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基噻唑 -4- 基) (4- 甲氧基苯基) 甲酮; (4- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑 -4- 基) 甲酮; (4- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基噻唑 -4- 基) (4- 甲氧基苯基) 甲酮; (4- 甲氧基苯基) (2- 苯基 -1H- 咪唑 -4- 基) 甲酮; (4- 甲氧基苯基) (2- 苯基咪唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基 -1H- 咪唑 -4- 基) (4- 甲氧基苯基) 甲酮; (3- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑 -4- 基) 甲酮 (化合物 8c); (3- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基噻唑 -4- 基) (3- 甲氧基苯基) 甲酮; (3- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑 -4- 基) 甲酮; (3- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基噻唑 -4- 基) (3- 甲氧基苯基) 甲酮; (3- 甲氧基苯基) (2- 苯基 -1H- 咪唑 -4- 基) 甲酮; (3- 甲氧基苯基) (2- 苯基咪唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基 -1H- 咪唑 -4- 基) (3- 甲氧基苯基) 甲酮; (2- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑 -4- 基) 甲酮 (化合物 8d); (2- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基噻唑 -4- 基) (2- 甲氧基苯基) 甲酮; (2- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑 -4- 基) 甲酮; (2- 甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基噻唑 -4- 基) (2- 甲氧基苯基) 甲酮; (2- 甲氧基苯基) (2- 苯基 -1H- 咪唑 -4- 基) 甲酮; (2- 甲氧基苯基) (2- 苯基咪唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基 -1H- 咪唑 -4- 基) (2- 甲氧基苯基) 甲酮; (3,4- 二甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑 -4- 基) 甲酮 (化合物 8e); (3,4- 二甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基噻唑 -4- 基) (3,4- 二甲氧基苯基) 甲酮; (3,4- 二甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑 -4- 基) 甲酮; (3,4- 二甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基噻唑 -4- 基) (3,4- 二甲氧基苯基) 甲酮; (3,4- 二甲氧基苯基) (2- 苯基 -1H- 咪唑 -4- 基) 甲酮; (3,4- 二甲氧基苯基) (2- 苯基咪唑烷 -4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢 -2- 苯基 -1H- 咪唑 -4- 基) (3,4- 二甲氧基苯基) 甲酮; (3,4,5- 三甲氧基苯基)

(2- 苯基噻唑-4- 基) 甲酮 (化合物 8f); (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷-4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 苯基噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮, 其容易转化为化合物 8f; (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷-4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 苯基噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑-4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 苯基-1H- 咪唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- 苯基-1H- 咪唑-4- 基) 甲酮; (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- 苯基咪唑烷-4- 基) 甲酮; (3,5- 二甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑-4- 基) 甲酮 (化合物 8g); (3,5- 二甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷-4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 苯基噻唑-4- 基) (3,5- 二甲氧基苯基) 甲酮; (3,5- 二甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑-4- 基) 甲酮; (3,5- 二甲氧基苯基) (2- 苯基噻唑烷-4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 苯基噻唑-4- 基) (3,5- 二甲氧基苯基) 甲酮; (3,5- 二甲氧基苯基) (2- 苯基-1H- 咪唑-4- 基) 甲酮; (3,5- 二甲氧基苯基) (2- 苯基咪唑烷-4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 苯基-1H- 咪唑-4- 基) (3,5- 二甲氧基苯基) 甲酮; (2- 氟苯基) (2- 苯基噻唑-4- 基) 甲酮 (化合物 8h); (2- 氟苯基) (2- 苯基噻唑烷-4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 苯基噻唑-4- 基) (2- 氟苯基) 甲酮; (2- 氟苯基) (2- 苯基噻唑-4- 基) 甲酮; (2- 氟苯基) (2- 苯基噻唑烷-4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 苯基噻唑-4- 基) (2- 氟苯基) 甲酮; (2- 氟苯基) (2- 苯基-1H- 咪唑-4- 基) 甲酮; (2- 氟苯基) (2- 苯基咪唑烷-4- 基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 苯基-1H- 咪唑-4- 基) (2- 氟苯基) 甲酮; (2- 苯基噻唑-4- 基) (吡啶-2- 基) 甲酮 (化合物 8i); (4,5- 二氢-2- 苯基噻唑-4- 基) (吡啶-2- 基) 甲酮; (2- 苯基噻唑烷-4- 基) (吡啶-2- 基) 甲酮; (2- 苯基噻唑-4- 基) (吡啶-2- 基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 苯基噻唑-4- 基) (吡啶-2- 基) 甲酮; (2- 苯基噻唑烷-4- 基) (吡啶-2- 基) 甲酮; (2- 苯基-1H- 咪唑-4- 基) (吡啶-2- 基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 苯基-1H- 咪唑-4- 基) (吡啶-2- 基) 甲酮; (2- 苯基咪唑烷-4- 基) (吡啶-2- 基) 甲酮; (2- 对甲苯基噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮 (化合物 8k); (4,5- 二氢-2- 对甲苯基噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- 对甲苯基噻唑烷-4- 基) 甲酮; (2- 对甲苯基噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 对甲苯基噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- 对甲苯基噻唑烷-4- 基) 甲酮; (2- 对甲苯基-1H- 咪唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- 对甲苯基-1H- 咪唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- 对甲苯基咪唑烷-4- 基) 甲酮; (2- (2- 氟苯基)- 噻唑-4- 基)- (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮 (化合物 8l); (4,5- 二氢-2- (2- 氟苯基) 噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- (2- 氟苯基) 噻唑烷-4- 基) 甲酮; (2- (2- 氟苯基) 噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- (2- 氟苯基) 噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- (2- 氟苯基) 噻唑烷-4- 基) 甲酮; (2- (2- 氟苯基)-1H- 咪唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- (2- 氟苯基)-1H- 咪唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- (2- 氟苯基) 咪唑烷-4- 基) 甲酮; (2- (3- 氟苯基)- 噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮 (化合物 8m); (4,5- 二氢-2- (3- 氟苯基) 噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (3,4,5- 三甲氧基苯基) (2- (3- 氟苯基) 噻唑烷-4- 基) 甲酮; (2- (3- 氟苯基) 噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲酮; (4,5- 二氢-2- (3- 氟苯基) 噻唑-4- 基) (3,4,5- 三甲氧基

苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(3-氟苯基)噁唑烷-4-基)甲酮;(2-(3-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(3-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(3-氟苯基)咪唑烷-4-基)甲酮;(2-(4-氟苯基)-噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物8n);(4,5-二氢-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-氟苯基)噁唑烷-4-基)甲酮;(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-氟苯基)噁唑烷-4-基)甲酮;(2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-氟苯基)咪唑烷-4-基)甲酮;(2-(3,4-二甲氧基苯基)-噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物8o);(4,5-二氢-2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑烷-4-基)甲酮;(2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑烷-4-基)甲酮;(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑烷-4-基)甲酮;(2-(4-硝基苯基)-噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物8p);(4,5-二氢-2-(4-硝基苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-硝基苯基)噁唑烷-4-基)甲酮;(2-(4-硝基苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(4-硝基苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-硝基苯基)噁唑烷-4-基)甲酮;(2-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-硝基苯基)咪唑烷-4-基)甲酮;(2-(4-氰基苯基)-噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物8q);(4,5-二氢-2-(4-氰基苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-氰基苯基)噁唑烷-4-基)甲酮;(2-(4-氰基苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(4-氰基苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-氰基苯基)噁唑烷-4-基)甲酮;(2-(4-氰基苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(4-氰基苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-氰基苯基)咪唑烷-4-基)甲酮;4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-噁唑-2-基)-苯甲酸(化合物8r);4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-(1,3-二氢)噁唑-2-基)-苯甲酸;4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-噁唑烷-2-基)-苯甲酸;4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-噁唑-2-基)-苯甲酸;4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-(1,3-二氢)噁唑-2-基)-苯甲酸;4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-噁唑烷-2-基)-苯甲酸;4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-1H-咪唑-2-基)-苯甲酸;4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-(1,3-二氢)-1H-咪唑-2-基)-苯甲酸;4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-咪唑烷-2-基)-苯甲酸;4-(4-(3,4,5-三甲氧基

基苯甲酰基)-噻唑-2-基)-苯甲酸甲酯 (methyl-4-(4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-thiazol-2-yl)-benzoate) (化合物 8s); 4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-(1,3-二氢)噻唑-2-基)-苯甲酸甲酯; 4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-噻唑烷-2-基)-苯甲酸甲酯; 4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-噁唑-2-基)-苯甲酸甲酯; 4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-(1,3-二氢)噁唑-2-基)-苯甲酸甲酯; 4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-噁唑烷-2-基)-苯甲酸甲酯; 4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-1H-咪唑-2-基)-苯甲酸甲酯; 4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-(1,3-二氢)-1H-咪唑-2-基)-苯甲酸甲酯; 4-(4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-咪唑烷-2-基)-苯甲酸甲酯; (2-(4-(三氟甲基)-苯基)-噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8t); (4,5-二氢-2-(4-(三氟甲基)-苯基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-氰基苯基)噻唑烷-4-基)甲酮; (2-(4-(三氟甲基)-苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (4,5-二氢-2-(4-(三氟甲基)-苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-(三氟甲基)-苯基)噁唑烷-4-基)甲酮; (2-(4-(三氟甲基)-苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (4,5-二氢-2-(4-(三氟甲基)-苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-(三氟甲基)-苯基)咪唑烷-4-基)甲酮; (2-(4-溴苯基)-噻唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8u); (4,5-二氢-2-(4-溴苯基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-溴苯基)噻唑烷-4-基)甲酮; (2-(4-溴苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (4,5-二氢-2-(4-溴苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-溴苯基)噁唑烷-4-基)甲酮; (2-(4-溴苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (4,5-二氢-2-(4-溴苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-溴苯基)咪唑烷-4-基)甲酮; (2-(4-乙基苯基)-噻唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)甲酮(化合物 8v); (4,5-二氢-2-(4-乙基苯基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-乙基苯基)噻唑烷-4-基)甲酮; (2-(4-乙基苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (4,5-二氢-2-(4-乙基苯基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-乙基苯基)噁唑烷-4-基)甲酮; (2-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (4,5-二氢-2-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(4-乙基苯基)咪唑烷-4-基)甲酮; (2-(4-氨基苯基)-噻唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)甲酮(化合物 8w); (2-(4-氨基苯基)噻唑烷-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (2-(4-氨基苯基)-4,5-二氢噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (2-(4-氨基苯基)-噁唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)甲酮; (2-(4-氨基苯基)噁唑烷-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (2-(4-氨基苯基)-4,5-二氢噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (2-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)甲酮; (2-(4-氨基苯基)-1H-咪唑烷-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (2-(4-氨基苯基)-4,5-二氢咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (2-(4-乙酰氨基苯基)噻唑烷-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮; (2-(4-乙酰氨基苯基)-4,5-二氢噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;

(2-(4-乙酰氨基苯基)-噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-基)甲酮;(4,5-二氢-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑烷-4-基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(3,4-二甲氧基苯基)噻唑-4-基)甲酮;(4,5-二氢-2-(3,4-二甲氧基苯基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(3,4-二甲氧基苯基)噻唑烷-4-基)甲酮;(2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(2-(4-氟苯基)-4,5-二氢噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(2-(4-氟苯基)-噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(2-甲氧基苯基)噻唑-4-基)甲酮;(4,5-二氢-2-(2-甲氧基苯基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(2-甲氧基苯基)噻唑烷-4-基)甲酮;(2-(吡啶-4-基)-噻唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8x);(4,5-二氢-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(吡啶-4-基)噻唑烷-4-基)甲酮;(2-(吡啶-4-基)-噻唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(吡啶-4-基)噻唑烷-4-基)甲酮;(2-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(吡啶-4-基)咪唑烷-4-基)甲酮;(2-(嘧啶-2-基)-噻唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8y);(4,5-二氢-2-(嘧啶-4-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(嘧啶-4-基)噻唑烷-4-基)甲酮;(2-(嘧啶-4-基)-噻唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(嘧啶-4-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(嘧啶-4-基)噻唑烷-4-基)甲酮;(2-(嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(嘧啶-4-基)咪唑烷-4-基)甲酮;(2-(噻吩-2-基)-噻唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8z);(4,5-二氢-2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(噻吩-2-基)噻唑烷-4-基)甲酮;(2-(噻吩-2-基)-噻唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(噻吩-2-基)噻唑烷-4-基)甲酮;(2-(噻吩-2-基)-1H-咪唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(噻吩-2-基)-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-(噻吩-2-基)咪唑烷-4-基)甲酮;(2-(1H-吡啶-5-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 31);(2-(1H-吡啶-5-基)噻唑烷-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(1H)吡啶-5-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(2-(1H-吡啶-5-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(2-(1H-吡啶-5-基)噻唑烷-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮;(4,5-二氢-2-(1H)吡啶-5-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基

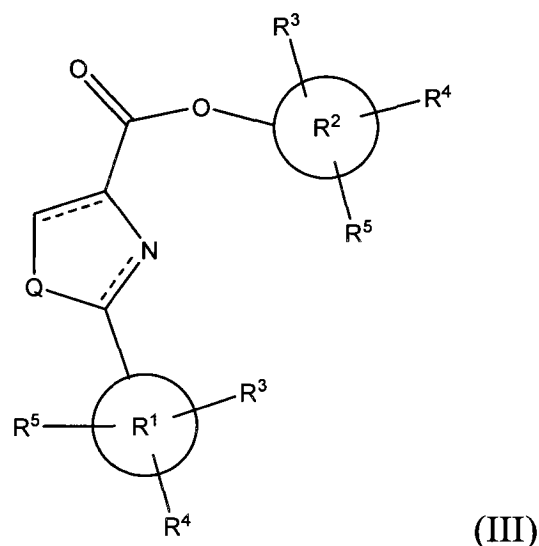


甲酮；(4,5-二氢-2-(1H-吡啶-7-基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；(2-(1H-吡啶-7-基)噁唑烷-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；(2-(1H-吡啶-7-基)咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；(4,5-二氢-2-(1H-吡啶-7-基)咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；以及(2-(1H-吡啶-7-基)咪唑烷-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮。

[0057] 优选地， $R^1$  基团为取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基或者取代或未取代的吡啶基；并且  $R^2$  基团为 3,4,5-三甲氧基苯基。因此，在以上所列的化合物中，优选 (3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噁唑-4-基)甲酮(化合物 8f)；(2-对甲苯基噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8k)；(2-(4-氟苯基)-噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8n)；(2-(4-硝基苯基)-噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8p)；(2-(4-氰基苯基)-噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8q)；(2-(4-(三氟甲基)-苯基)-噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8t)；(2-(4-溴苯基)-噁唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8u)；(2-(4-乙基苯基)-噁唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8v)；(2-(4-氨基苯基)-噁唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8w)；(2-(噻吩-2-基)-噁唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 8z)；(2-(1H-吡啶-5-基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 31)；(2-(1H-吡啶-2-基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 32)；(2-(1H-吡啶-1-基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；(2-(1H-吡啶-3-基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；(2-(1H-吡啶-4-基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；(2-(1H-吡啶-6-基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；以及(2-(1H-吡啶-7-基)噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮。

[0058] 根据另一实施方案，该类型的化合物具有式 (III) 的结构：

[0059]



[0060] 其中 X 是 O =, Y 是 O, 且 Q 和  $R^1$ - $R^5$  如上文的式 (I) 中所定义。

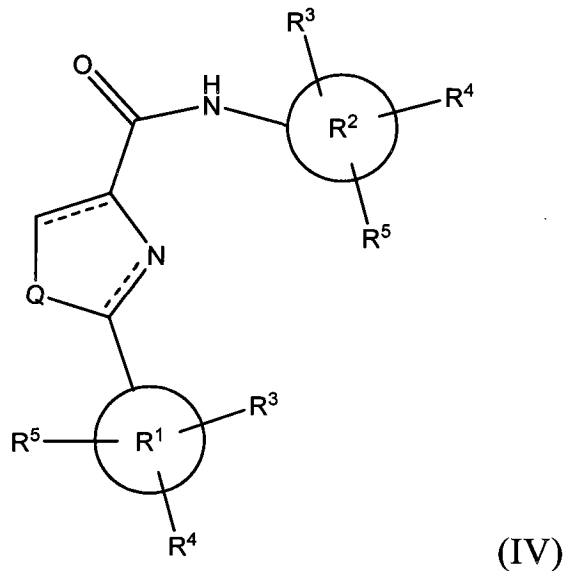
[0061] 式 (III) 的示例性化合物包括但不限于：4,5-二氢-2-苯基噁唑-4-羧酸 3,4,5-三甲氧基苯酯；2-苯基噁唑-4-羧酸 3,4,5-三甲氧基苯酯；2-苯基噁唑烷-4-羧酸 3,4,5-三甲氧基苯酯；2-苯基噁唑烷-4-羧酸 3,4,5-三甲氧基苯酯；4,5-二氢-2-苯基噁



唑-4-羧酸 3,4,5-三甲氧基苯酯;2-苯基噁唑-4-羧酸 3,4,5-三甲氧基苯酯;2-苯基咪唑烷-4-羧酸 3,4,5-三甲氧基苯酯;4,5-二氢-2-苯基-1H-咪唑-4-羧酸 3,4,5-三甲氧基苯酯;以及 2-苯基-1H-咪唑-4-羧酸 3,4,5-三甲氧基苯酯。

[0062] 根据另一实施方案,该类型的化合物具有式 (IV) 的结构:

[0063]

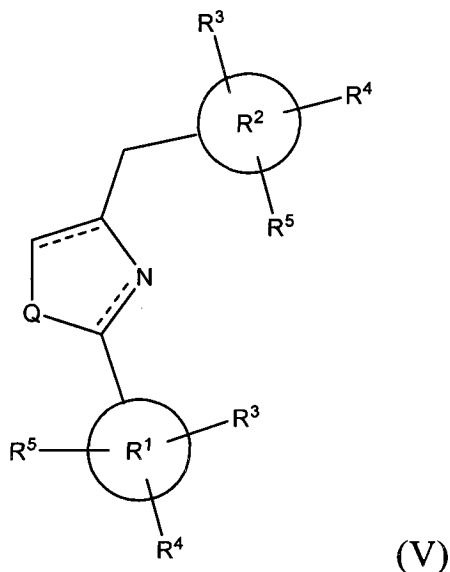


[0064] 其中 X 是 O =, Y 是 -NH-, 且 Q 和 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 如上文的式 (I) 中所定义。

[0065] 式 (IV) 的示例性化合物包括但不限于: N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-苯基噁唑烷-4-羧酰胺; 4,5-二氢-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-苯基噁唑-4-羧酰胺; N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-苯基噁唑-4-羧酰胺; N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-苯基-1H-咪唑-4-羧酰胺; 4,5-二氢-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-苯基-1H-咪唑-4-羧酰胺; N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-苯基咪唑烷-4-羧酰胺; 4,5-二氢-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-苯基噻唑-4-羧酰胺; N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-苯基噻唑-4-羧酰胺; 以及 N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-苯基噻唑烷-4-羧酰胺。

[0066] 根据另一实施方案,该类型的化合物具有式 (V) 的结构:

[0067]

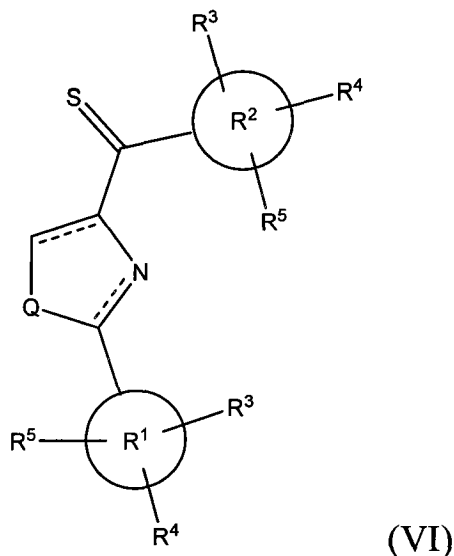


[0068] 其中 X 和 Y 不存在,且 Q 和 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 如上文的式 (I) 中所定义。

[0069] 式 (V) 的示例性化合物包括但不限于:4-(3,4,5-三甲氧基苄基)-2-苯基噻唑烷;4-(3,4,5-三甲氧基苄基)-4,5-二氢-2-苯基噻唑;4-(3,4,5-三甲氧基苄基)-2-苯基噻唑;4-(3,4,5-三甲氧基苄基)-2-苯基噁唑;4-(3,4,5-三甲氧基苄基)-4,5-二氢-2-苯基噁唑;4-(3,4,5-三甲氧基苄基)-2-苯基噁唑烷;4-(3,4,5-三甲氧基苄基)-4,5-二氢-2-苯基-1H-咪唑;以及4-(3,4,5-三甲氧基苄基)-2-苯基-1H-咪唑。

[0070] 根据另一实施方案,该类型的化合物具有式 (VI) 的结构:

[0071]

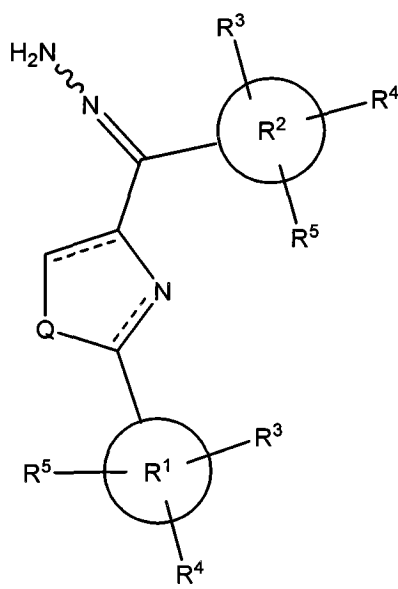


[0072] 其中 X 是 S =, Y 不存在,且 Q 和 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 如上文的式 (I) 中所定义。

[0073] 式 (VI) 的示例性化合物包括但不限于:苯基(2-苯基噻唑烷-4-基)甲硫酮;苯基(2-苯基噁唑烷-4-基)甲硫酮;(4,5-二氢-2-苯基噁唑-4-基)(苯基)甲硫酮;苯基(2-苯基噁唑-4-基)甲硫酮;(3,4,5-三甲氧基苄基)(2-苯基噻唑-4-基)甲硫酮;(3,4,5-三甲氧基苄基)(2-苯基噻唑烷-4-基)甲硫酮;(3,4,5-三甲氧基苄基)(2-苯基噁唑烷-4-基)甲硫酮;(4,5-二氢-2-苯基噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苄基)甲硫酮;(3,4,5-三甲氧基苄基)(2-苯基噁唑-4-基)甲硫酮;(4,5-二氢-2-苯基-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苄基)甲硫酮;(3,4,5-三甲氧基苄基)(2-苯基-1H-咪唑-4-基)甲硫酮;以及(3,4,5-三甲氧基苄基)(2-苯基咪唑烷-4-基)甲硫酮。

[0074] 根据另一优选实施方案,该类型的化合物具有式 (VII) 的结构:

[0075]

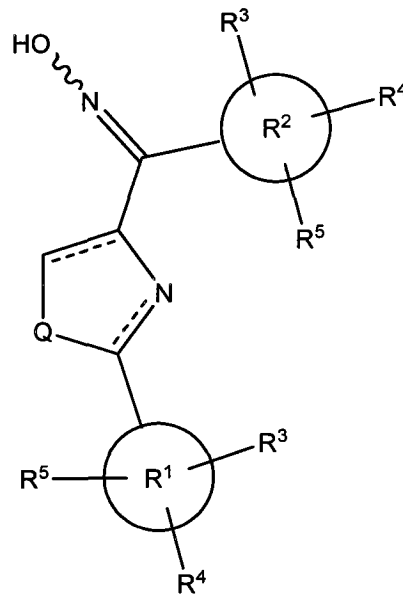


[0076] 其中 X 是 =N-NH<sub>2</sub>, Y 不存在, 且 Q 和 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 如上文的式 (I) 中所定义。

[0077] 式 (VII) 的示例性化合物包括但不限于: (Z)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噻唑-4-基)亚甲基)肼(化合物 33); (E)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噻唑-4-基)亚甲基)肼(化合物 34); (24Z)-1-((4,5-二氢-2-苯基噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)亚甲基)肼; (24E)-1-((4,5-二氢-2-苯基噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)亚甲基)肼; (Z)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噻唑烷-4-基)亚甲基)肼; (E)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噻唑烷-4-基)亚甲基)肼; (Z)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噁唑-4-基)亚甲基)肼; (E)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噁唑-4-基)亚甲基)肼; (24Z)-1-((4,5-二氢-2-苯基噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)亚甲基)肼; (24E)-1-((4,5-二氢-2-苯基噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)亚甲基)肼; (Z)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噁唑烷-4-基)亚甲基)肼; (E)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噁唑烷-4-基)亚甲基)肼; (Z)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)肼; (E)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)肼; (24Z)-1-((4,5-二氢-2-苯基-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)亚甲基)肼; (24E)-1-((4,5-二氢-2-苯基-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)亚甲基)肼; (Z)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基咪唑烷-4-基)亚甲基)肼; 以及 (E)-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基咪唑烷-4-基)亚甲基)肼。

[0078] 根据另一优选实施方案, 该类型的化合物具有式 (VIII) 的结构:

[0079]



(VIII)

[0080] 其中 X 是 =N-OH, Y 不存在, 且 Q 和 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 如上文的式 (I) 中所定义。

[0081] 式 (VIII) 的示例性化合物包括但不限于: (Z)-(2-苯基噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮肟(化合物 35); (E)-(2-苯基噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮肟(化合物 36); (24Z)-1-(4,5-二氢-2-苯基噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮肟; (24E)-1-(4,5-二氢-2-苯基噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮肟; (Z)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噁唑烷-4-基)甲酮肟; (E)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噁唑烷-4-基)甲酮肟; (Z)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噁唑-4-基)甲酮肟; (E)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噁唑-4-基)甲酮肟; (24Z)-1-(4,5-二氢-2-苯基噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮肟; (24E)-1-(4,5-二氢-2-苯基噁唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮肟; (Z)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噁唑烷-4-基)甲酮肟; (E)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基噁唑烷-4-基)甲酮肟; (Z)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基-1H-咪唑-4-基)甲酮肟; (E)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基-1H-咪唑-4-基)甲酮肟; (24Z)-1-(4,5-二氢-2-苯基-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮肟; (24E)-1-(4,5-二氢-2-苯基-1H-咪唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮肟; (Z)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基咪唑烷-4-基)甲酮肟; 以及 (E)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)(2-苯基咪唑烷-4-基)甲酮肟。

[0082] 某些化合物(特别是那些具有酸性或碱性基团的化合物)还可以为盐的形式, 优选为药学可接受的盐。术语“药学可接受的盐”指那些保留游离碱或游离酸的生物有效性和性质的盐, 其不是在生物学上或其它方面不良的。所述盐是由无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)以及有机酸(例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、肉铁质酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰半胱氨酸等)形成。其它盐是本领域技术人员已知的, 并且可容易地改变以适用于本发明。

[0083] 本发明的化合物还可以以前药形式给药。因而, 其本身可能具有极小或没有药理学活性的某些衍生物在给药至体内或给药至身体上时, 可(例如通过水解裂解(hydrolytic cleavage))转换成具有期望活性的本发明化合物。关于前药的使用

的其它信息可参见 Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 第 14 卷, ACS Symposium Series(Higuchi 和 Stella); 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press(E B Roche 编辑, American Pharmaceutical Association)(1987), 其各自整体援引加入本文。

[0084] 例如, 可以通过用本领域技术人员已知为前药基团 (pro-moiety) 的某些基团置换本发明化合物中存在的适当官能团来制备前药。这样的前药的实例包括但不限于: 用 C1 至 C6 烷基置换醇官能团 (-OH) 中的氢而形成醚; 以及 (ii) 用 C1 至 C10 烷酰基置换仲氨基官能团中的氢而形成酰胺。

[0085] 本发明的化合物还可以为水合物的形式, 所述水合物意指化合物还包含通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的水。

[0086] 本发明的化合物还可以以外消旋混合物的形式存在, 所述外消旋混合物含有基本等量的立体异构体。在另一实施方案中, 可以利用已知操作制备或者分离本发明的化合物, 以获得基本不含其对应立体异构体 (即基本上纯的) 的立体异构体。所谓基本上纯的, 其意指立体异构体的纯度为至少约 95%, 更优选为至少约 98%, 最优选为至少约 99%。

[0087] 本发明的另一方面涉及制备式 (I) 的化合物的方法。此外, 本发明公开了制备噻唑烷、噻唑啉、噻唑、咪唑啉、咪唑、噁唑烷、噁唑啉和噁唑的酰胺、烷氧基酰胺、酮、肼和脞衍生物的合成方法。

[0088] 为了合成噻唑啉和噻唑类化合物, 可以在环境温度下使 L-半胱氨酸或 D-半胱氨酸与取代或未取代的苄腈在甲醇和 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中反应数天 (Bergeron 等人, "Evaluation of Desferrithiocin and its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators," J. Med. Chem. 34:2072-8(1991); Bergeron 等人, "Desazadesmethyldesferrithiocin Analogues as Orally Effective Iron Chelators," J. Med. Chem. 42:95-108(1999); Zamri 等人, "An Improved Stereocontrolled Synthesis of Pyochelin, Siderophore of Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia," Tetrahedron 56:249-256(2000), 其各自整体援引加入本文)。可以利用 EDCI/HOBt 作为偶联剂将所得的羧酸中间体容易地转化成相应的 Weinreb 酰胺 (Nahm 等人, "N-Methoxy-N-methylamides as Effective Acylating Agents," Tetrahedron Lett. 22:3815-18(1981), 其整体援引加入本文)。可以从 Weinreb 酰胺的  $\text{BrCCl}_3/\text{DBU}$  脱氢获得噻唑中间体。可以使该噻唑中间体与适当的锂试剂或格氏试剂 (即带有相应的 "C" 环, 参见下文的路线 3) 在无水 THF 中反应以得到最终的噻唑 (Nahm 等人, "N-Methoxy-N-methylamides as Effective Acylating Agents," Tetrahedron Lett. 22:3815-18(1981), 其整体援引加入本文)。或者, 可以在用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液终止后使该噻唑啉 Weinreb 酰胺直接与适当的锂试剂或格氏试剂反应, 获得噻唑啉化合物和相应的噻唑化合物的混合物。

[0089] 当将噻唑啉 / 噻唑混合物置于溶剂中并在环境气氛下暴露于空气持续一定时间 (过夜或数天) 时, 噻唑啉环自发脱氢为噻唑。例如, 在具有氘代氯仿的溶液中, 噻唑啉 / 噻唑化合物的混合物在大约 9 天后可缓慢转化为几乎纯的噻唑化合物 (参见例如图 2)。

[0090] 噻唑烷化合物的形成在美国专利 7, 307, 093(Miller 等人) 和美国专利申请公开 2007/0155807(Miller 等人) 中有述, 其各自整体援引加入本文。

[0091] 通过在使用三乙胺作为碱的情况下使亚胺衍生物(苄腈和1-苯基-2-甲氧基-乙亚胺)与对映体(L或D)或外消旋半胱氨酸或丝氨酸酯缩合,从而制备本发明的噁唑啉衍生物(羧酸、羧酰胺、甲酮)(Meyer等人, *Tetrahedron :Asymmetry* 14 :2229-2238(2003), 其整体援引加入本文)。

[0092] 用L-酒石酸与取代或未取代的芳基醛发生缩合反应以形成咪唑啉环体系,从而制备咪唑啉衍生物(Anderson等人, *J. Med. Chem.* 32(1), 119-127(1989), 其整体援引加入本文)。

[0093] 可以通过使相应的噻唑啉、噁唑啉和咪唑啉脱氢来进行噻唑、噁唑和咪唑的合成。可以通过以下方式来实现本发明的脱氢:先使这些核心环体系(噻唑啉、咪唑啉和噁唑啉)卤化,然后进行消除反应以产生期望的噻唑、噁唑和咪唑衍生物。

[0094] 可以利用劳森试剂(Lawesson's reagent)(Jesberger等人, *Synthesis*1929-1958(2003), 其整体援引加入本文)进行硫代羰基连接基(源自羰基)的形成。具有共轭芳环的硫酮结构相对于无阻(unhindered)硫酮是稳定的。

[0095] 还可以用相应的格氏试剂,利用醛中间体的格氏反应使羰基连接基还原成醇。或者,可以利用克莱门森还原完全消除羰基以形成相应的烃(如亚甲基)。当将羰基还原成醇或亚甲基时,强氢受体C=O转变成完全丧失氢键效应的强氢供体O-H或烃。

[0096] 可以从用于形成酮键的相同的酸中间体来制备酯和羧酰胺键,不同的是使反应物(酸和“C”环前体)暴露于适于形成各自的酯键的条件(DCC、NMM)或适于形成各自的酰胺键的条件(EDCl、HOBT、Et<sub>3</sub>N)。羧酰胺键也在美国专利7,307,093(Miller等人)和美国专利申请公开2007/0155807(Miller等人)中有所教导,其各自整体援引加入本文。

[0097] 还应理解,可以通过本领域技术人员已知的合成工艺来制备本发明的化合物和合成中间体。本发明的中间体和化合物的官能团可能需要用合适的保护基加以保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。适用于羟基的保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。适用于氨基、脞基和胍基的保护基包括叔丁氧羰基(t-Boc或Boc)、苄氧羰基等。适用于巯基的保护基包括-C(O)-R(其中R是烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。适用于羧酸的保护基包括烷基酯、芳基酯或芳烷基酯。

[0098] 可以根据本领域技术人员所熟知以及如本文所述的标准技术添加或去除保护基。保护基的使用在Green等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版, Wiley-Interscience(1991)中有详细描述,其整体援引加入本文。

[0099] 本发明的另一方面涉及包含药学可接受的载体和根据本发明多个方面的化合物的药物组合物。该药物组合物可包含一种或多种上文指明的本发明化合物。通常,本发明的药物组合物会包含本发明的化合物或其药学可接受的盐以及药学可接受的载体。术语“药学可接受的载体”指任何合适的辅剂、载体、赋形剂或稳定剂,并且可以是固体或液体形式,例如片剂、胶囊剂、散剂、溶液剂、混悬剂或乳剂。

[0100] 通常,该组合物会包含约0.01%至99%、优选约20%至75%的活性化合物,以及辅剂、载体和/或赋形剂。虽然个体需要可能有差异,但确定各组分的有效量的最佳范围是在本领域技术之内。典型的剂量包括约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重。优选的剂量包括约0.1mg/kg体重至约100mg/kg体重。最优选的剂量包括约1mg/kg体重至约100mg/

kg 体重。本领域技术人员也可容易地确定给药本发明化合物的治疗方案。也就是说,可通过常规优化法来确定给药频率和剂量大小,优选同时使任何副作用降至最低。

[0101] 固体单位剂型可以是常规类型。固体剂型可以是胶囊剂等,例如包含本发明化合物和载体(例如润滑剂和惰性填料如乳糖、蔗糖或玉米淀粉)的普通明胶型。在另一实施方案中,可以将这些化合物与常规片剂基质(如乳糖、蔗糖或玉米淀粉)以及粘合剂(如阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶)、崩解剂(如玉米淀粉、马铃薯淀粉或藻酸)和润滑剂(如硬脂酸或硬脂酸镁)进行压片。

[0102] 片剂、胶囊剂等还可以包含:粘合剂,例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,例如磷酸二钙;崩解剂,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸;润滑剂,例如硬脂酸镁;以及甜味剂,例如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式为胶囊剂时,其除了上述类型的材料外还可以包含液体载体,例如脂肪油。

[0103] 可以存在多种其它材料作为包衣或者以改变剂量单位的物理形式。例如,可以用紫胶、糖或两者对片剂进行包衣。除了活性成分外,糖浆剂还可以包含作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的羟苯甲酸甲酯和羟苯甲酸丙酯、染料以及调味剂(例如樱桃味或橙味调味剂)。

[0104] 对于口服治疗剂给药,可以向这些活性化合物中掺入赋形剂,并以片剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂等形式使用。这样的组合物和制剂应包含至少 0.1% 的活性化合物。该化合物在这些组合物中的百分比当然可以变化,并可以方便地为该单位重量的约 2% 至约 60%。在这样的治疗上有用的组合物中的活性化合物的量使得能够获得合适的剂量。制备本发明的优选组合物,使得口服剂量单位包含约 1mg 至 800mg 的活性化合物。

[0105] 例如,本发明的活性化合物可以与惰性稀释剂或与可吸收的 (assimilable) 可食用载体一起口服给药,或者可以将它们包封在硬胶囊或软胶囊中,或者可以将它们压片,或者可以将它们直接掺入膳食食品中。

[0106] 适于注射用的药物形式包括无菌水溶液或分散体以及用于临时配制无菌注射液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,所述形式应当是无菌的,并且应当是达到易于注射的程度的流体。其在制备和储存条件下应当是稳定的,并且应当防腐以抵抗微生物(例如细菌和真菌)的污染作用。所述载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)、它们的合适混合物以及植物油的溶剂或分散介质。

[0107] 本发明的化合物或药物组合物还可以以注射剂型给药,所述注射剂型是这些材料与药物辅剂、载体或赋形剂在生理上可接受的稀释剂中的溶液剂或混悬剂。这样的辅剂、载体和/或赋形剂包括但不限于添加有或未添加有表面活性剂及其它药理学和生理学上可接受的组分的无菌液体,例如水和油。示例性的油是石油、动物、植物或合成来源的那些油,例如花生油、大豆油或矿物油。一般而言,水、盐水、葡萄糖及相关糖的水溶液以及二醇(例如丙二醇或聚乙二醇)是优选的液体载体,特别是用于注射溶液的液体载体。

[0108] 这些活性化合物还可以肠胃外给药。可以在与表面活性剂(例如羟丙基纤维素)适当混合的水中制备这些活性化合物的溶液剂或混悬剂。还可以在甘油、液态聚乙二醇以及它们在油中的混合物中制备分散体。示例性的油是石油、动物、植物或合成来源的那些,例如花生油、大豆油或矿物油。一般而言,水、盐水、葡萄糖及相关糖的水溶液以及二醇(例如丙二醇或聚乙二醇)是优选的液体载体,特别是用于注射溶液的液体载体。在普通储存

和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0109] 对于以气雾剂形式使用,可以将溶液或悬浮液中的本发明化合物与合适的抛射剂(例如含常规辅剂的烃抛射剂,如丙烷、丁烷或异丁烷)一起包装进加压气雾剂容器中。还可以将本发明的材料以非加压形式(例如在喷雾器或雾化器中)给药。

[0110] 本发明的另一方面涉及治疗癌症的方法,所述方法包括:选择需要进行癌症治疗的个体,以及在有效治疗癌症的条件下将包含根据本发明第一个方面的化合物和药学可接受的载体的药物组合物向所述个体给药。

[0111] 当给药本发明的化合物时,可将它们全身性给药,或者可以将它们直接给药至存在癌细胞或癌前细胞的具体位点。因而,可以以任何有效地将所述化合物或药物组合物递送至癌细胞或癌前细胞的方式实现给药。示例性的给药模式包括但不限于将所述化合物或组合物以口服、局部、透皮、肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、经鼻内滴注、经腔内或膀胱内滴注、眼内、动脉内、病灶内、或经施加至粘膜(例如鼻、喉以及支气管的粘膜)的方式给药。

[0112] 本发明的化合物用于治疗或预防多种形式的癌症,特别是前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、皮肤癌(如黑色素瘤)、肺癌、结肠癌、白血病、肾癌、中枢神经系统癌症(如神经胶质瘤、胶质母细胞瘤)。对这些不同癌症的治疗由本文的实施例进行支持。此外,基于它们作为微管蛋白抑制剂的确信的作用模式,相信当向患者给药本发明的化合物或组合物时同样可以治疗或预防其它形式的癌症。本发明的优选化合物选择性地破坏癌细胞,引起癌细胞的消融(优选无正常细胞消融)。重要的是,由于癌细胞在本发明化合物的很低浓度下易受破坏,故而对正常细胞的伤害程度降至最低。

[0113] 因而,本发明的另一方面涉及消灭癌细胞的方法,所述方法包括:提供本发明的化合物,然后在有效消灭所接触的癌细胞的条件下使所述癌细胞与所述化合物接触。根据消灭癌细胞的多种实施方案,待消灭的细胞可以位于体内或离体(即在培养物中)。

[0114] 本发明的另一方面涉及治疗或预防癌性病况(cancerous condition)的方法,所述方法包括:提供本发明的化合物,然后以有效治疗或预防癌性病况的方式将有效量的所述化合物向患者给药。

[0115] 根据一实施方案,待治疗患者的特征为存在癌前病症,并且给药所述化合物有效预防所述癌前病症发展成癌性病况。这可以通过在癌前细胞进一步发展成癌性状态之前或与同时将其消灭来进行。

[0116] 根据另一实施方案,待治疗患者的特征为存在癌性病况,并且给药所述化合物有效引起癌性病况的消退或有效抑制癌性病况的发展(即完全终止其发展或降低其发展速率)。这优选通过消灭癌细胞来进行,而无论其在患者体内的位置在何处。也就是说,无论癌细胞是位于原发性肿瘤部位还是癌细胞已转移并在患者体内产生继发性肿瘤。

[0117] 如本文所用,个体或患者指任何哺乳动物患者,包括但不限于人和其它灵长类动物、狗、猫、马、牛、绵羊、猪、大鼠、小鼠及其它啮齿类动物。

[0118] 当给药本发明的化合物或药物组合物来治疗或预防癌性病况时,所述药物组合物还可以包含目前已知或此后开发用于治疗多种类型的癌症的其它治疗剂或治疗法,或者可以与其联合给药。其它治疗剂或治疗法的实例包括但不限于:放射疗法、免疫疗法、化学疗法、外科手术以及其组合。



## 实施例

[0119] 以下所列的实施例仅用于例示目的, 而非意图以任何方式限制本发明的范围。

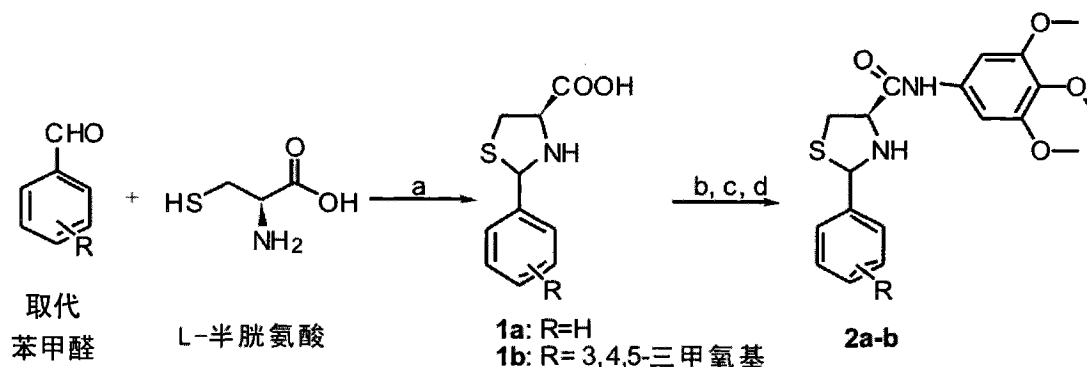
[0120] 所有试剂均购自 Sigma-Aldrich Chemical Co.、Fisher Scientific (Pittsburgh, PA)、AK Scientific (Mountain View, CA)、Oakwood Products (West Columbia, SC) 等, 并且在未进行进一步纯化的情况下使用。对水分敏感的 (moisture-sensitive) 反应在氩气氛下进行。在铝底 Uniplate 板 (aluminum backed uniplate) (Analtech, Newark, DE) 上进行常规薄层色谱法 (TLC)。用 Fisher-Johns 熔点仪 (未校正) 测量熔点。在 Bruker ARX 300 (Billerica, MA) 光谱仪或 Varian Inova-500 光谱仪上获得 NMR 谱。将化学位移记录为相对于  $\text{CDCl}_3$  中的 TMS 的百万分率 (ppm)。在采用正离子和负离子模式的 Bruker ESQUIRE 电喷雾 / 离子阱仪上收集质谱数据。由 Atlantic Microlab Inc., (Norcross, GA) 进行元素分析。

[0121] 实施例 1- 噻唑、噻唑啉或噻唑烷羧酰胺的合成

[0122] 美国专利 7, 307, 093 (Miller 等人) 和美国专利申请公开 2007/0155807 (Miller 等人) 中一般性公开了噻唑和噻唑烷羧酰胺的合成, 其各自整体援引加入本文。在以下路线 1 中也显示了本发明的多种噻唑、二氢噻唑和噻唑烷羧酰胺的合成。

[0123]

### 路线 1



[0124] 试剂和条件: (a)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 室温; (b)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , 1N  $\text{NaOH}$ , 1, 4- 二噁烷,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (c)  $\text{EDCI}$ ,  $\text{HOBT}$ ,  $\text{TEA}$ , 3, 4, 5- 三甲氧基苯胺; (d)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。

[0125] 制备 (2RS, 4R)-2- 芳基 - 噻唑烷 -4- 羧酸 1 的一般操作: 将 L- 半胱氨酸 (3.16g, 26.11mmol) 和适合的醛 (26.15mmol) 在乙醇 (300mL) 和水 (30mL) 中的混合物在室温下搅拌 6-15h, 并收集析出的固体, 用乙醚洗涤, 并干燥, 以 70-99% 的产率得到相应的 (2RS, 4R)-2- 芳基 - 噻唑烷 -4- 羧酸 1。在  $0^\circ\text{C}$  下, 将 1 (5.95mmol) 溶于 1N  $\text{NaOH}$  (6mL) 和 1, 4- 二噁烷 (15mL) 中, 然后缓慢添加二碳酸二叔丁酯 (2.80g, 12.80mmol), 并在室温下搅拌 1h。将反应混合物真空浓缩并用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤。通过添加 1N  $\text{HCl}$  或 5%  $\text{KHSO}_4$  而将水相调节至  $\text{pH} = 4$ , 然后用乙酸乙酯萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩以得到作为白色泡沫状固体的相应的 BOC 保护的酸, 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0126] 制备 (2RS, 4R)-2- 芳基 -N-(3, 4, 5- 三甲氧基苯基) 噻唑烷 -4- 羧酰胺 2a, 2b 的一般操作: 将适合的 BOC 保护的羧酸 (0.3-0.5g)、 $\text{EDCI}$  (1.2 当量) 和  $\text{HOBT}$  (1.05 当量) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 中的混合物在室温下搅拌 10min。向该溶液添加 3, 4, 5- 三甲氧基苯胺 (1.05

当量) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.2 当量), 并在室温下持续搅拌 6-8h。将该反应混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30mL) 稀释, 并依次用水、饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤, 并用  $\text{MgSO}_4$  干燥。减压除去溶剂以产生粗油状物, 在室温下将其与 TFA (0.6-1mL) 在 20mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中搅拌 1-8h 以脱除 BOC 基团。将该反应混合物浓缩, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤并用  $\text{MgSO}_4$  干燥。除去溶剂以产生粗油状物, 并通过柱层析来纯化化合物 2a-2b。产率记录为 2 个步骤的产率。

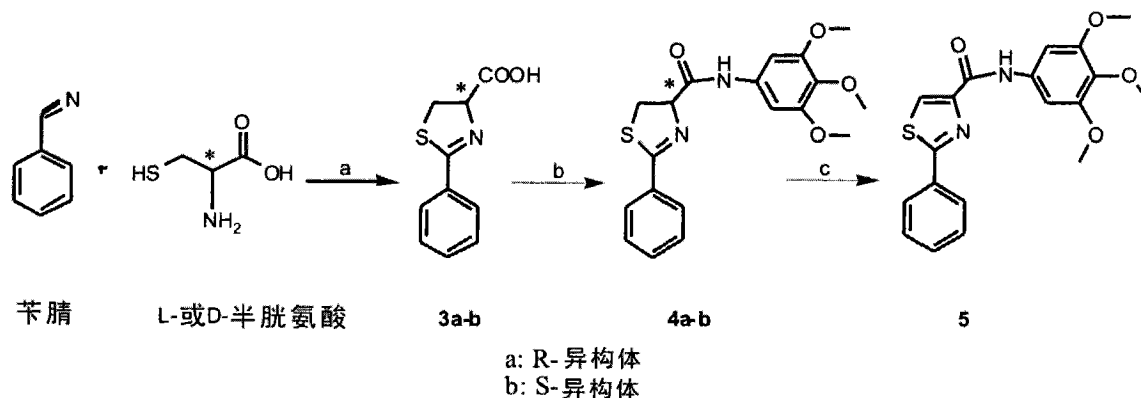
[0127] (2RS,4R)-2-苯基-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑烷-4-羧酰胺(化合物 2a): 产率:69.5%。熔点:158-159°C。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.14(s, 0.8H), 8.61(s, 0.2H), 7.58-7.32(m, 5H), 6.90(s, 1.6H), 6.71(s, 0.4H), 5.71(dd, 0.2H,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 5.42(dd, 0.8H,  $J = 11.7\text{Hz}$ ), 4.53(dt, 0.8H), 4.19(m, 0.2H), 3.87, 3.80(s, s, 6H), 3.82, 3.78(s, s, 3H), 3.80-3.78(m, 0.4H), 3.62-3.42(m, 1.6H), 2.96(t, 0.2H,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 2.74(dd, 0.8H,  $J = 11.7\text{Hz}$ )。MS(ESI)m/z 375.1[M+H] $^+$ , 397.1[M+Na] $^+$ 。元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ )C, H, N。

[0128] (2RS,4R)-N,2-双(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑烷-4-羧酰胺(化合物 2b): 产率:34.5%。熔点:147-149°C。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.10(s, 0.7H), 8.59(s, 0.3H), 6.90(s, 1.4H), 6.80(s, 0.6H), 6.74(s, 1.4H), 6.71(s, 0.6H), 5.66(br, 0.3H), 5.35(d, br, 0.7H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 4.52(br, 0.7H), 4.21(br, 0.3H), 3.90, 3.87, 3.86, 3.84, 3.82, 3.81, 3.79, 3.78(全部为 s, 18H), 3.66-3.61, 3.54-3.38(m, 1.6H), 2.98, 2.72(br, 1H)。MS(ESI) m/z 465.1[M+H] $^+$ , 487.1[M+Na] $^+$ 。元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ )C, H, N。

[0129] 为了增强活性以及开发更具选择性的药剂, 对该合成进行延伸, 并如后续实施例中所述, 进行生物学研究以检验与 4 位上的羧基相连的取代基的性质。在以下路线 2 中显示了这些其它化合物的合成。

[0130]

## 路线 2



[0131] 试剂和条件:(a)MeOH/pH = 6.4 磷酸盐缓冲液, 室温;(b)EDCI, HOBT, TEA, 3,4,5-三甲氧基苯胺;(c)CBrCl<sub>3</sub>, DBU。

[0132] 2-苯基-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺 4a-4b、5 的合成: 将取代苄腈 (40mmol) 与 L-半胱氨酸或 D-半胱氨酸 (45mmol) 在 100mL 的 1:1 MeOH/pH 6.4 磷酸盐缓冲液中结合。将反应在 40°C 下搅拌 3 天 (Bergeron 等人, "Evaluation of Desferrithiocin and its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators," J. Med. Chem. 34:2072-8(1991), 其整体援引加入本文)。经过滤除去沉淀, 并利用旋转蒸发除去 MeOH。在 0°C 下向剩余的溶液中添加 1M HCl 以调节至 pH = 4。将

所得的沉淀萃取到  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中,干燥并浓缩(路线 2)。利用与化合物 2a、2b 的制备所述的相同操作,使羧酸 3a、3b 与 3,4,5-三甲氧基苯胺反应,从而形成化合物 4a、4b。通过用  $\text{BrCCl}_3/\text{DBU}$  氧化进行二氢噻唑 4a、4b 向噻唑烷 5 的转化(Williams 等人,“Studies of Mild Dehydrogenations in Heterocyclic Systems,”*Tetrahedron Lett.* 38 :331-334(1997),其整体援引加入本文)。

[0133] (4R)-2-苯基-4,5-二氢噻唑-4-羧酸(化合物 3a):产率:58.3%。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.31(br, 1H), 7.88-7.85(m, 2H), 7.55-7.41(m, 3H), 5.38(t, 1H,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 3.75(dt, 2H,  $J = 9.6\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$ )。MS(ESI)m/z 162.0[M-COOH] $^-$ 。

[0134] (4S)-2-苯基-4,5-二氢噻唑-4-羧酸(化合物 3b):产率:53.9%。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89-7.85(m, 2H), 7.55-7.41(m, 3H), 5.38(t, 1H,  $J = 9.3\text{Hz}$ ), 3.75(dt, 2H,  $J = 9.3\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$ )。MS(ESI)m/z 162.0[M-COOH] $^-$ 。

[0135] (4R)-2-苯基-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 4a):产率:98.7%。熔点:121-122 $^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98(s, 1H), 8.02-7.94, 7.62-7.48(m, 5H), 6.93(s, 2H), 5.38(t, 1H,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 3.92-3.85(m, 2H), 3.87(s, 6H), 3.82(s, 3H)。MS(ESI)m/z 373.1[M+H] $^+$ 。元素分析( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ )C, H, N。

[0136] (4R)-2-苯基-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 4b):产率:70.7%。熔点:122-123 $^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62(s, 1H), 7.93-7.90(m, 2H), 7.55-7.45(m, 3H), 6.88(s, 2H), 5.31(t, 1H,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 3.86(s, 6H), 3.79(s, 3H), 3.83-3.70(m, 2H)。MS(ESI)m/z 395.1[M+Na] $^+$ , 370.9[M-1] $^-$ 。元素分析( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ )C, H, N。

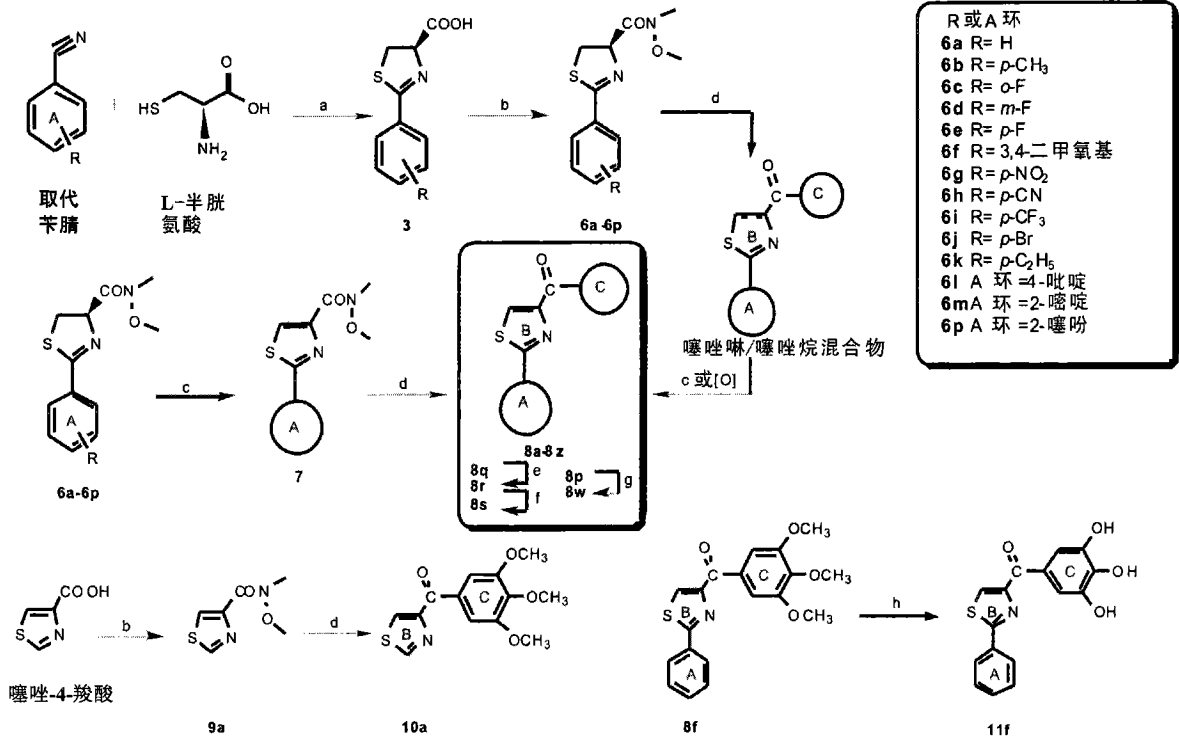
[0137] 2-苯基-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-羧酰胺(化合物 5):产率:89.7%。熔点:157-158 $^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.30(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.04-8.01(m, 2H), 7.53-7.51(m, 3H), 7.08(s, 2H), 3.92(s, 6H), 3.86(s, 3H)。MS(ESI)m/z 393.1[M+Na] $^+$ 。元素分析( $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ )C, H, N。

[0138] 实施例 2-噻唑和噻唑烷甲酮衍生物的合成

[0139] 2-(取代苯基)-4,5-二氢噻唑-4-羧酸甲氧基甲基酰胺中间体:如以下路线 3 所示,如上所述从适当的脒(如苄脒、吡啶基脒、咪啶基脒、噻吩基脒)和 L-半胱氨酸制备 2-(取代苯基)-和未取代的 2-苯基-4,5-二氢噻唑-4-羧酸 3。然后将获得的羧酸用于合成甲氧基甲基酰胺中间体。将适当的所述适合的羧酸 3(5mmol)、EDCI(6mmol)和 HOBt(5mmol)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL)中的混合物搅拌 10 分钟。向该溶液中添加 NMM(5mmol)和  $\text{HNCH}_3\text{OCH}_3$ (5mmol),并在室温下持续搅拌 6-8 小时。将该反应混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mL)稀释,并依次用水、饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤,并用  $\text{MgSO}_4$  干燥。减压除去溶剂以产生粗产物 2,将其用柱层析纯化。

[0140]

路线 3



|      | A: | C:  |     | A: | C: |     | A: | C: |
|------|----|---|-----|----|----|-----|----|----|
| 8a:  | Ph | Ph  | 8k: |    | R  | 8s: |    | R  |
| 8b:  | Ph |   | 8l: |    | R  | 8t: |    | R  |
| 8c:  | Ph |   | 8m: |    | R  | 8u: |    | R  |
| 8d:  | Ph |   | 8n: |    | R  | 8v: |    | R  |
| 8e:  | Ph |   | 8o: |    | R  | 8w: |    | R  |
| 8f:  | Ph | R**                                       | 8p: |    | R  | 8x: |    | R  |
| 8g:  | Ph |   | 8q: |    | R  | 8y: |    | R  |
| 8h:  | Ph |   | 8r: |    | R  | 8z: |    | R  |
| 8i:  | Ph |   |     |    |    |     |    |    |
| 8j*: | Ph | <i>n</i> -C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> |     |    |    |     |    |    |

\*化合物8j在“C”位置含有脂肪链  
\*\*R=3,4,5-三甲氧基苯基

[0141] 试剂和反应条件:(a)MeOH/pH = 6.4 磷酸盐缓冲液, 室温;(b)EDCI, HOBT, NMM, HNCH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>;(c)CBrCl<sub>3</sub>, DBU;(d)ArBr/BuLi 或 ArMgBr, THF;(e)HCl/HOAc;(f)MeOH/CH<sub>3</sub>COCl;

(g) Fe/HOAc ; (h) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。

[0142] (R)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 6a)。产率:92.0%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85-7.83(m, 2H), 7.48-7.36(m, 3H), 5.66(t, 1H, J = 9.0Hz), 3.90(s, 3H), 3.88-3.80(br, 1H), 3.55-3.47(dd, 1H, J = 10.8Hz, 9.0Hz), 3.30(s, 3H)。MS(ESI)m/z 251.0[M+H]<sup>+</sup>, 273.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0143] (R)-N-甲氧基-N-甲基-2-对甲苯基-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 6b)。产率:55.8%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79(d, 2H, J = 7.8Hz), 7.22(d, 2H, J = 7.8Hz), 5.68(t, 1H, J = 8.7Hz), 3.91(s, 3H), 3.80(t, 1H, J = 9.3Hz), 3.55(t, 1H, J = 9.3Hz), 3.30(s, 3H), 2.93(s, 3H)。MS(ESI)m/z 265.0[M+H]<sup>+</sup>, 287.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0144] (R)-2-(2-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 6c)。产率:39.6%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91(dt, 1H, J = 7.5Hz, 1.8Hz), 7.43(m, 1H), 7.19-7.09(m, 2H), 5.63(t, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(br, 1H), 3.48(dd, 1H, J = 11.1Hz, 9.6Hz), 3.30(s, 3H)。MS(ESI)m/z 291.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0145] (R)-2-(3-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 6d)。产率:84.3%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.56(m, 2H), 7.38(dt, 1H, J = 8.1Hz, 6.0Hz), 7.16(dt, 1H, J = 8.1Hz, 2.4Hz), 5.67(t, 1H), 3.90(s, 3H), 3.86-3.83(br, 1H), 3.52(dd, 1H, J = 10.8Hz, 9.3Hz), 3.30(s, 3H)。MS(ESI)m/z 291.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0146] (R)-2-(4-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 6e)。产率:66.0%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90(d, 2H), 7.13(d, 2H), 5.63(t, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(br, 1H), 3.46(dd, 1H), 3.31(s, 3H)。MS(ESI)m/z 269.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0147] (R)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲氧基-N-甲基-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 6f)。产率:36.7%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11(d, 1H), 7.93(s, 1H), 7.19-7.09(d, 1H), 5.41(t, 1H), 3.97(s, 6H), 3.89(s, 3H), 3.73(br, 1H), 3.39(dd, 1H), 3.31(s, 3H)。MS(ESI)m/z 333.1[M+Na]<sup>+</sup>。

[0148] (R)-N-甲氧基-N-甲基-2-(4-硝基苯基)-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 6g)。产率:53.7%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25(d, 2H, J = 9.0Hz), 8.01(d, 2H, J = 9.0Hz), 5.73(t, 1H), 3.90(s, 3H), 3.87(br, 1H), 3.59(dd, 1H, J = 11.1Hz, 9.3Hz), 3.31(s, 3H)。MS(ESI)m/z 318.1[M+Na]<sup>+</sup>。

[0149] (R)-2-(4-氰基苯基)-N-甲氧基-N-甲-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 6h)。产率:26.7%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94(d, 2H, J = 8.1Hz), 7.69(d, 2H, J = 8.1Hz), 5.71(t, 1H, J = 9.3Hz), 3.89(s, 3H), 3.87(br, 1H), 3.56(dd, 1H, J = 10.8Hz, 9.3Hz), 3.30(s, 3H)。MS(ESI)m/z 298.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0150] (R)-N-甲氧基-N-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 6i)。产率:62.0%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95(d, 2H, J = 8.1Hz), 7.65(d, 2H, J = 8.1Hz), 5.70(t, 1H, J = 9.6Hz), 3.89(s, 3H), 3.85(br, 1H), 3.55(dd, 1H, J = 10.8Hz, 9.6Hz), 3.30(s, 3H)。MS(ESI)m/z 341.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0151] (R)-2-(4-溴苯基)-N-甲氧基-N-甲基-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物 6j)。产率:20.0%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71, 7.53(d, d, 4H, J = 8.4Hz), 5.63(t, 1H, J =

9.6Hz), 3.88(s, 3H), 3.84(t, 1H, J = 9.6Hz), 3.52(dd, 1H, J = 10.8Hz, 9.6Hz), 3.30(s, 3H)。MS(ESI)m/z 351.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0152] (R)-N-甲氧基-N-甲基-2-(4-乙基)-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物6k)。产率:77.7%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.21(d, 2H, J = 8.4Hz), 5.64(t, 1H), 3.89(s, 3H), 3.81(m, 1H), 3.48(dd, 1H, J = 10.8Hz, 9.3Hz), 3.29(s, 3H), 2.67(q, 2H), 1.24(t, 3H)。MS(ESI)m/z 301.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0153] (R)-N-甲氧基-N-甲基-2-(吡啶-4-基)-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物6l)。产率:66.6%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70(d, 2H, J = 9.0Hz), 7.67(d, 2H, J = 9.0Hz), 5.71(t, 1H, J = 9.6Hz), 3.90(s, 3H), 3.73(t, 1H), 3.55(dd, 1H, J = 10.8Hz, 9.6Hz), 3.30(s, 3H)。MS(ESI)m/z 252.1[M+H]<sup>+</sup>, 274.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0154] (R)-N-甲氧基-N-甲基-2-(噻啶-2-基)-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物6m)。产率:32.5%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88(d, 2H, J = 4.8Hz), 7.38(t, 1H, J = 4.8Hz), 5.83(t, 1H, J = 9.0Hz), 3.87(s, 3H), 3.56(dd, 2H, J = 9.0Hz), 3.30(s, 3H)。MS(ESI)m/z 275.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0155] (R)-N-甲氧基-N-甲基-2-(噻吩-2-基)-4,5-二氢噻唑-4-羧酰胺(化合物6p)。产率:58.5%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57(br, 1H), 7.49(d, 1H, J = 4.8Hz), 7.09(dd, 1H, J = 3.6Hz, 4.8Hz), 5.64(t, 1H, J = 9.0Hz), 3.90(s, 3H), 3.85(br, 1H), 3.57(dd, 1H, J = 9.9, 9.0Hz), 3.29(s, 3H)。MS(ESI)m/z 279.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0156] N-甲氧基-N-甲基噻唑-4-羧酰胺(化合物9a):产率:58.7%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82(d, 1H, J = 2.1Hz), 8.10(d, 1H, J = 2.1Hz), 3.79(s, 3H), 3.45(s, 3H)。MS(ESI) m/z 194.9[M+Na]<sup>+</sup>。

[0157] 2-(取代苯基)-噻唑-4-羧酸甲氧基甲基酰胺 7a-p:将所得的二氢噻唑-4-羧酸甲氧基甲基酰胺 6a-6p(1当量)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的溶液冷却至0℃,并添加蒸馏过的DBU(2当量)。然后在10min内将三氯溴甲烷(1.7当量)经注射器逐滴引入。使该反应混合物升温至室温,并搅拌过夜。在用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(2×50mL)洗涤时,用EtOAc(3×50mL)萃取水相。将合并的有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。视需要将残余物经快速色谱纯化,从而得到化合物7a-p。

[0158] 2-苯基-噻唑-4-羧酸甲氧基甲基酰胺(化合物7a):产率:73.6%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01(s, 1H), 7.99-7.96(m, 2H), 7.47-7.44(m, 3H), 3.88(s, 3H), 3.49(s, 3H)。MS(ESI)m/z 271.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0159] (2-(取代苯基)-噻唑-4-基)-(取代苯基)-甲酮:如以上路线3所示,利用三种不同的方法来合成甲酮8a-8z。

[0160] 方法1:在-78℃下,向n-BuLi(1.6M, 0.713mL)在8mL THF中的溶液中添加3,4,5-三甲氧基溴苯(1.09mmol)在3mL THF中的溶液。将混合物搅拌2h,并加入酰胺6或7(1.14mmol)在3mL THF中的溶液。使该混合物升温至室温并搅拌过夜。用饱和NH<sub>4</sub>Cl终止反应混合物,用乙醚萃取,用MgSO<sub>4</sub>干燥,并暴露于空气气氛中过夜。减压除去溶剂以产生粗产物,将其经柱层析纯化而获得纯化合物8a-8z。

[0161] 方法2:在0℃下向相应格氏试剂(0.5M, 3mL)在2mL THF中的溶液中加入酰胺6或7(1mmol)在3mL THF中的溶液。将该混合物搅拌30min至2h直至在TLC板上看不到酰

胺。用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 终止反应混合物,用乙醚萃取,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥并静置于空气气氛中过夜以产生作为原料的6。减压除去溶剂以产生粗产物,将其经柱层析纯化而获得纯化合物8a-8z。

[0162] 还制备了化合物8i、8x和8w的盐酸盐。在 $0^\circ\text{C}$ 下,向10mL HCl在乙醚(2M)中的溶液中添加在5mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的8i、8x或8w(100mg)(5mL),并搅拌过夜。过滤盐酸盐沉淀并用乙醚洗涤。在高真空下干燥(drying)得到相应的盐。

[0163] 苯基(2-苯基噻唑-4-基)-甲酮(化合物8a):产率:76.3%。熔点: $65-66^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32-8.29(m, 2H), 8.24(s, 1H), 8.04-8.00(m, 2H), 7.64-7.52(m, 3H), 7.50-7.46(m, 3H)。MS(ESI)m/z 288.0[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析( $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NOS}$ )C, H, N。

[0164] (4-甲氧基苯基)(2-苯基噻唑-4-基)-甲酮(化合物8b):产率:74.8%。熔点: $105-106^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41(d, 2H), 8.22(s, 1H), 8.02(dd, 2H), 7.47(m, 3H), 7.01(d, 2H), 3.80(s, 3H)。MS(ESI)m/z 318.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析( $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ )C, H, N。

[0165] (3-甲氧基苯基)(2-苯基噻唑-4-基)-甲酮(化合物8c):产率:58.8%。熔点: $43-44^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23(s, 1H), 8.05-8.01(m, 2H), 7.93(d, 1H), 7.84(m, 1H), 7.49-7.40(m, 4H), 7.16-7.15(m, 1H), 3.89(s, 3H)。MS(ESI)m/z 318.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析( $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ )C, H, N。

[0166] (2-甲氧基苯基)(2-苯基噻唑-4-基)-甲酮(化合物8d):产率:57.4%。无色油状物。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03(s, 1H), 7.98-7.95(m, 2H), 7.57-7.47(m, 2H), 7.47-7.42(m, 3H), 7.08-7.01(m, 2H), 3.78(s, 3H)。MS(ESI)m/z 318.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析( $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ )C, H, N。

[0167] (3,4-二甲氧基苯基)(2-苯基噻唑-4-基)-甲酮(化合物8e):产率:15.3%。熔点: $89-91^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24(s, 1H), 8.22(dd, 1H, J = 8.5Hz, 2.0Hz), 8.04-8.02(m, 2H), 7.99(d, 1H, J = 2.0Hz), 7.49-7.47(m, 3H), 6.98(d, 1H, J = 8.5Hz), 3.99(s, 6H)。MS(ESI)m/z 348.0[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析( $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ )C, H, N。

[0168] (2-苯基-噻唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮(化合物8f):产率:27.3%。熔点: $133-135^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29(s, 1H), 8.03(q, 2H), 7.80(s, 2H), 7.49-7.47(m, 3H), 3.96(s, 6H), 3.97(s, 3H)。MS(ESI)m/z 378.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析( $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ )C, H, N。

[0169] (3,5-二甲氧基苯基)(2-苯基噻唑-4-基)-甲酮(化合物8g):产率:41.5%。熔点: $84-85^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23(s, 1H), 8.04-8.01(m, 2H), 7.99(d, 2H, J = 2.4Hz), 7.49-7.43(m, 3H), 6.72(t, 1H, J = 2.4Hz), 3.87(s, 6H)。MS(ESI)m/z 348.3[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析( $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ )C, H, N。

[0170] (2-氟苯基)(2-苯基噻唑-4-基)-甲酮(化合物8h):产率:66.4%。熔点: $77-79^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48-8.41(m, 2H), 8.28(s, 2H), 8.04-7.98(m, 2H), 7.50-7.46(m, 3H), 7.26-7.16(m, 2H)。MS(ESI)m/z 306.0[M+Na]<sup>+</sup>, 283.9[M-H]<sup>-</sup>。元素分析( $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNOS}$ )C, H, N。

[0171] (2-苯基噻唑-4-基)-(吡啶-2-基)-甲酮(化合物8i):产率:20.7%。熔点: $95-97^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.01(s, 1H), 8.77(d, 1H, J = 4.8Hz), 8.28(d, 1H, J = 7.8Hz), 8.08-8.05(m, 2H), 7.92(dt, 1H, J = 7.8Hz, 1.2Hz), 7.52(ddd, 1H, J = 7.8Hz,

4.8Hz, 1.2Hz), 7.48-7.46(m, 3H)。(化合物 8i·HCl 盐):产率:70.6%。熔点:105-107℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.03(s, 1H), 8.79(d, 1H, J = 4.8Hz), 8.10(br, 1H), 8.08(br, 1H), 8.03-8.00(m, 2H), 7.73-7.69(m, 1H), 7.56-7.54(m, 3H)。MS(ESI)m/z 267.0[M+H]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS, C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS·HCl)C, H, N。

[0172] 1-(2-苯基噻唑-4-基)-十七烷-1-酮(化合物 8j):产率:66.4%。熔点:63-64℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12(s, 1H), 8.02-7.99(m, 2H), 7.49-7.47(m, 3H), 3.16(t, 2H, J = 7.5Hz), 1.82-1.72(m, 2H), 1.26(s, 26H), 0.88(t, 3H, J = 6.9Hz)。MS(ESI)m/z 414.4[M+H]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NOS)C, H, N。

[0173] (2-对甲苯基噻唑-4-基)-(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲酮(化合物 8k):产率:53.2%。熔点:116-119℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25(s, 1H), 7.91(d, 2H, J = 8.1Hz), 7.80(s, 2H), 7.28(d, 2H, J = 8.1Hz), 3.96(s, 3H), 3.95(s, 6H)。MS(ESI)m/z 392.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S)C, H, N。

[0174] [2-(2-氟苯基)-噻唑-4-基]-(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲酮(化合物 8l):产率:39.6%。熔点:90-102℃。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40(s, 1H), 8.33(dt, 1H, J = 1.5Hz, 8.0Hz), 7.78(s, 2H), 7.49-7.44(m, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 3.97(s, 3H), 3.95(s, 6H)。MS(ESI)m/z 396.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S)C, H, N。

[0175] [2-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲酮(化合物 8m):产率:14.1%。熔点:122-124℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31(s, 1H), 7.79(s, 2H), 7.76-7.74(m, 2H), 7.45(dt, 1H, J = 6.0Hz, 8.4Hz), 7.18(dt, 1H, J = 1.8Hz, 8.4Hz), 3.97(s, 3H), 3.96(s, 6H)。MS(ESI)m/z 396.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S)C, H, N。

[0176] [2-(4-氟苯基)-噻唑-4-基]-(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲酮(化合物 8n):产率:40.2%。熔点:153-155℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27(s, 1H), 8.04-8.00(dd, 2H, J = 8.4Hz, 5.7Hz), 7.75(s, 2H), 7.21-7.15(t, 3H, J = 8.4Hz), 3.97(s, 3H), 3.95(s, 6H)。MS(ESI)m/z 396.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S)C, H, N。

[0177] [2-(3,4-二甲氧基苯基)-噻唑-4-基]-(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲酮(化合物 8o):产率:46.6%。熔点:145-147℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20(s, 1H), 7.76(s, 2H), 7.58-7.54(m, 2H), 6.94(d, 2H, J = 8.1Hz), 3.96(s, 6H), 3.95(s, s, 9H)。MS(ESI)m/z 438.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S·1/4H<sub>2</sub>O)C, H, N。

[0178] [2-(4-硝基苯基)-噻唑-4-基]-(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲酮(化合物 8p):产率:46.4%。熔点:199-200℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38(d, 2H, J = 8.7Hz), 8.34(s, 1H), 8.20(d, 2H, J = 8.7Hz), 7.73(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.95(s, 6H)。MS(ESI)m/z 423.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S)C, H, N。

[0179] 4-[4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-噻唑-2-基]-苄腈(化合物 8q):产率:45.9%。熔点:181-182℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37(s, 1H), 8.13(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.78(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.72(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.94(s, 6H)。MS(ESI)m/z 403.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S)C, H, N。

[0180] 4-[4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-噻唑-2-基]-苯甲酸(化合物 8r):产率:61.9%。熔点:>220℃(分解)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65(s, 1H), 8.00(d, d, 4H),



7.65(s, 2H), 3.88(s, 6H), 3.80(s, 3H)。MS(ESI)m/z 397.9[M-H]<sup>-</sup>, 353.9[M-COOH]<sup>-</sup>。元素分析(C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>S)C, H, N。

[0181] 4-[4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-噻唑-2-基]-苯甲酸甲酯(化合物8s): 产率:72.5%。熔点:172-174℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35(s, 1H), 8.12(dd, 4H, J = 8.4Hz), 7.78(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.95(s, 6H)。MS(ESI)m/z 436.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>S)C, H, N。

[0182] (2-(4-(三氟甲基)-苯基)-噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲酮(化合物8t): 产率:45.5%。熔点:144-145℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35(s, 1H), 8.14, 7.65(d, d, 4H, J = 8.1Hz), 7.76(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.95(s, 6H)。MS(ESI)m/z 446.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S)C, H, N。

[0183] [2-(4-溴苯基)-噻唑-4-基]-(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲酮(化合物8u): 产率:51.8%。熔点:149-150℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28(s, 1H), 7.89, 7.62(d, d, 4H, J = 8.1Hz), 7.75(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.94(s, 6H)。MS(ESI)m/z 456.0, 458.0[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub>S)C, H, N。

[0184] [2-(4-乙基-苯基)-噻唑-4-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮(化合物8v): 产率:40.0%。熔点:86-87℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25(s, 1H), 7.93, 7.31(d, d, 4H, J = 8.4Hz), 7.81(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.95(s, 6H)。MS(ESI)m/z 406.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S)C, H, N。

[0185] [2-(4-氨基-苯基)-噻唑-4-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮(化合物8w): 产率:61.8%。熔点:177-179℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14(s, 1H), 7.82, 7.65(d, d, 4H, J = 8.4Hz), 7.78(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.94(s, 6H)。(化合物8w·HCl盐): 产率:50.1%。熔点:166-169℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49(s, 1H), 7.84, 6.94(d, d, 4H, J = 8.4Hz), 7.62(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.79(s, 6H)。MS(ESI)m/z 393.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·HCl)C, H, N。

[0186] [2-(吡啶-4-基)-噻唑-4-基]-(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲酮(化合物8x): 产率:29.3%。熔点:178-180℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77(dd, 2H, J = 6.0Hz, 1.5Hz), 8.40(s, 1H), 7.87(dd, 2H, J = 6.0Hz, 1.8Hz), 7.75(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.95(s, 6H)。(化合物8x·HCl盐): 产率:92.7%。熔点:182-184℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85(br, 2H), 8.52(s, 1H), 8.22(br, 2H), 7.66(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.94(s, 6H)。MS(ESI)m/z 379.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·HCl)C, H, N。

[0187] [2-(嘧啶-2-基)-噻唑-4-基]-(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲酮(化合物8y): 产率:51.9%。熔点:190-191℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88(d, 2H, J = 4.8Hz), 8.44(s, 1H), 7.73(s, 2H), 7.37(t, 1H, J = 4.8Hz), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 6H)。MS(ESI)m/z 380.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S)C, H, N。

[0188] [2-(噻吩-2-基)-噻唑-4-基]-(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲酮(化合物8z): 产率:30.5%。熔点:111-113℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25(s, 1H), 7.90(s, 2H), 7.58(dd, 1H, J = 3.6, 0.9Hz), 7.46(dd, 1H, J = 5.4, 0.9Hz), 7.12(dd, 1H, J = 5.4, 3.6Hz), 3.98(s, 6H), 3.97(s, 3H)。MS(ESI)m/z 384.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>)C, H, N。

[0189] 噻唑-4-基-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮(化合物 10a):产率:49.4%。熔点:106-108°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92(d, 1H, J = 2.1Hz), 8.34(d, 1H, J = 2.1Hz), 7.61(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.93(s, 6H)。MS(ESI)m/z 302.0[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) C, H, N。

[0190] 方法 3:以化合物 8f 为原料合成(2-苯基-噻唑-4-基)-(3,4,5-三羟基-苯基)-甲酮(11f)。在-78°C下向化合物 8f(123mg, 0.35mmol)在 5mL 无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液中添加 BBr<sub>3</sub>(在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 1M 溶液, 1.75mL, 5mmol)。将混合物搅拌 2 小时,并加入酰胺 7(1.14mmol)在 3mL THF 中的溶液。使该混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 终止反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。减压除去溶剂以产生粗产物,将其经柱层析纯化而获得作为红色结晶固体的纯化合物。产率:50.9%。熔点:175-176°C。

[0191] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44(d, 1H), 8.07-8.04(m, 2H), 7.57-7.55(m, 3H), 7.33(s, 2H)。MS(ESI)m/z 336.1[M+Na]<sup>+</sup>。元素分析(C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) C, H, N。

[0192] 实施例 3-化合物 8f 的 X-射线晶体结构测定

[0193] 使化合物 8f 在己烷和乙酸乙酯中重结晶,并获得适于 X-射线衍射法的无色单晶。从用 paratone 油(paratone oil)固定在尼龙冷冻环上的单晶中采集 8f 的 X-射线晶体学数据。利用旋转阳极发生器和钨镜(osmic mirror)产生 Cu 辐射( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ),在由 Proteum2 软件控制的 Bruker Proteum CCD 平面检测器(Bruker Proteum CCD area detector)(Proteum2, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA(2005))上在 100K 下采集数据。利用 SAINT(SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. (1998))简化(reduce)数据,其中基于冗余反射(redundant reflection)用 SADABS(SADABS, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. (2000))施以吸收校正;该校正包括球形分量(spherical component)。利用显示全部重原子的直接方法对结构(SHELXS<sup>4</sup>)进行解析(solve)。利用基于 F<sup>2</sup> 的全矩阵(full-matrix)方法,用 SHELXL(SHELXL-97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany(1997))进行结构精修,并顺利地进行。假定理想的 C-H 距离以及各向同性 ADP 限定为与所键合的碳原子的相似,将氢原子添加至结构模型中。在最终模型中,对所有重原子的各向异性 ADP 进行精修,并将化学相似氢原子(如甲基 H)的各向同性 ADP 限定为相同。最终的精修参数为:对 228 个参数和 3066 次独立观察的 wR2 = 0.084, R1 = 0.031, S(适合度) = 1.057。

[0194] 图 1 中显示了具有原子编号(atom labeling scheme)的 8f 的 ORTEP 图。该 X 射线结构显示,与预计的一样,8f 分子含有由三个芳环以及“B”和“C”环之间的羰基构成的共轭体系(“A”环=苯基;“B”环=噻唑;“C”环=3,4,5-三甲氧基苯基)。因此,与 C=O 相邻的两个 C-C 键以及“A”苯基和“B”噻唑环之间的 C-C 键(C1-C7 = 1.496(2) Å; C7-C8 = 1.492(2) Å; C10-C11 = 1.471(2) Å)显示出比正常 C-C 单键(1.54 Å)短而比正常 C=C 双键(1.34 Å)长的键长(参见下表 1)。因而,π 体系的共轭对“A”、“B”、“C”环和羰基来说是可能的。该羰基与相邻的“B”噻唑环几乎是共面的(O-C7-C1-C6 16.2(2)°, O-C7-C8-C9 9.7(2)°)。

[0195] 表 1:所选择的化合物 8f 的几何参数(Å, °)

[0196]

|        |          |          |             |          |
|--------|----------|----------|-------------|----------|
| [0197] | C1-C7    | 1.496(2) | 0-C7-C1     | 120.1(2) |
| [0198] | C7-0     | 1.224(2) | C8-C7-C1    | 121.9(2) |
| [0199] | C7-C8    | 1.492(2) | C9-C8-N     | 115.1(2) |
| [0200] | C8-C9    | 1.371(2) | C9-C8-C7    | 121.7(2) |
| [0201] | C8-N     | 1.380(2) | N-C8-C7     | 123.0(2) |
| [0202] | C9-S     | 1.711(2) | C8-C9-S     | 110.0(1) |
| [0203] | S-C10    | 1.747(2) | C9-S-C10    | 89.6(1)  |
| [0204] | C10-N    | 1.303(2) | N-C10-C11   | 123.5(2) |
| [0205] | C10-C11  | 1.471(2) | N-C10-S     | 113.9(1) |
| [0206] | C2-C1-C6 | 121.2(2) | C11-C10-S   | 122.6(1) |
| [0207] | C2-C1-C7 | 122.3(2) | C10-N-C8    | 111.4(2) |
| [0208] | C6-C1-C7 | 116.4(2) | C12-C11-C10 | 122.3(2) |
| [0209] | 0-C7-C8  | 118.0(2) | C16-C11-C10 | 118.5(2) |
| [0210] |          |          |             |          |

#### [0211] 实施例 4- 抗癌细胞毒性的体外测定

[0212] 对黑色素瘤细胞系和前列腺癌细胞系两者进行体外测定。在每种情形中,采用标准磺酰罗丹明 B(sulforhodamine B) 测定。取决于生长速率,将细胞以 1000 至 5000 个细胞 / 孔接种到 96 孔板中。在 12 个小时后,更换培养基,并添加化合物的系列稀释物。将细胞用每种化合物孵育 48 小时。每 24 小时更换含有测试化合物的新鲜培养基。此后,根据生产商 (Sigma-Aldrich, Inc.) 的规定用磺酰罗丹明 B(SRB) 测定来测量与细胞数 (活细胞和非活细胞两者) 对应的细胞总蛋白 (Rubinstein 等人,“Comparison of in vitro Anticancer Drug-screening Data Generated with a Tetrazolium Assay Versus a Protein Assay Against a Diverse Panel of Human Tumor Cell Lines,”J. Natl. Cancer Inst. 82 :1113-1118(1990);Dothager 等人,“Synthesis and Identification of Small Molecules that Potently Induce Apoptosis in Melanoma Cells Through G1Cell Cycle Arrest,”J. Am. Chem. Soc. 127 :8686-8696(2005),其各自整体援引加入本文)。

[0213] 对于黑色素瘤测定,使用一种人黑色素瘤细胞系 (A375) 和一种小鼠黑色素瘤细胞系 (B16-F1)。A375 细胞和 B16-F1 细胞购自 ATCC(American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)。将成纤维细胞用作对照来测定这些化合物对黑色素瘤的选择性。人表皮成纤维细胞购自 Cascade Biologics, Inc., Portland, OR, USA。将所有细胞系在补充有 5% FBS(Cellgro Mediatech)、1% 抗生素 / 抗真菌混合物 (Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, MO, USA) 和牛胰岛素 (5  $\mu$ g/ml;Sigma-Aldrich) 的 DMEM(Cellgro Mediatech, Inc., Herndon, VA, USA) 中培养。在 37°C 下将培养物保持在含有 5% CO<sub>2</sub> 的潮湿气氛中。使细胞在圆底 96 孔板中暴露于大范围的浓度,持续 48 小时。将细胞用 10% 三氯乙酸固定,并用水洗涤五次。将细胞风干过夜并用 SRB 溶液染色,然后用读板器在 560nm 下测量总蛋白。通过用 GraphPad Prism(GraphPad Software, San Diego, CA) 进行非线性回归分析获得 IC<sub>50</sub> (即抑制细胞生长达未治疗对照的 50% 的浓度) 值。

[0214] 对于前列腺癌测定,选择四种人前列腺癌细胞系 (LNCaP、DU 145、PC-3 和 PPC-1)。LNCaP、PC-3 和 DU 145 细胞购自 ATCC(American Type Culture Collection, Manassas,

VA, USA)。PPC-1 细胞由 University of Tennessee Health Science Center (田纳西大学健康科学中心) 的 Mitchell Steiner 博士提供。将所有前列腺癌细胞在补充有 10% FBS (Cellgro Mediatech) 的 RPMI 1640 (Cellgro Mediatech, Inc., Herndon, VA, USA) 中培养。在 37°C 下将培养物保持在含有 5% CO<sub>2</sub> 的潮湿气氛中。取决于生长速率, 将 1000 至 5000 个细胞铺到 96 孔板的各孔中, 并暴露于不同浓度的测试化合物, 持续 96 小时, 重复三至五次。通过 SRB 测定测量药物治疗结束时的细胞数。简言之, 将细胞用 10% 三氯乙酸固定并用 0.4% SRB 染色, 并用读板器 (DYNEX Technologies, Chantilly, VA) 测量 540nm 下的吸光度。绘制细胞存活百分比对药物浓度的曲线, 并用 WinNonlin (Pharsight Corporation, Mountain View, CA) 进行非线性回归分析获得 IC<sub>50</sub> (即抑制细胞生长达非处理对照的 50% 的浓度) 值。

[0215] 下表 2-4 提供了这些测定的结果。

[0216] 将“B”环由噻唑烷变为噻唑体系, 并将连接基由酰胺变为酮。在现有技术中的 ATCAA 化合物中, 证明在其 3- 位含有游离 NH 的噻唑烷环对细胞毒性很重要。一旦“B”环噻唑烷基团被噻唑啉环替换, 对 WM-164 细胞系的抗增殖活性从 0.6 μM 急剧下降至超过 50 μM (Li 等人, “Synthesis and Antiproliferative Activity of Thiazolidine Analogs for Melanoma,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:4113-7 (2007), 其整体援引加入本文)。检验了对黑色素瘤和前列腺癌细胞系最为有效的 ATCAA-1 脂肪酰胺衍生物, 并证明其 IC<sub>50</sub> 为 0.4-2.2 μM (参见表 2)。用某些芳族大体积取代基 (例如苄) 替换长脂肪链 (ATCAA-2) 显示出对这两种癌细胞系的抑制活性 (IC<sub>50</sub> = 1.6-3.9 μM)。还用 3,4,5- 三甲氧基苯基替换 4- 羧酰胺位的苄基团 (2a 和 2b), 但丧失了对这两种癌细胞系的效力。之后的将“B”环由饱和噻唑烷化合物 2a 变为非饱和噻唑 5 未显示出任何对所测试的任一种癌细胞系的细胞毒性。但是噻唑啉对映体 4a 和 4b (R- 异构体和 S- 异构体, 具有相似的抗增殖活性) 较 2a、2b 和 5 显示出改善的活性 (IC<sub>50</sub> = 3.4-38.3 μM)。当用羰基连接基替换“B”环和“C”环之间的酰胺 CONH 键时, 获得噻唑啉 / 噻唑酮的混合物 8f 而不是期望的噻唑啉酮, 这是因为噻唑啉和噻唑之间所发生的自发脱氢 (图 2 显示了这一转化)。令人惊讶的是, 引入羰基链接基和噻唑“B”环导致在低纳摩尔水平下对所检验的癌细胞系的生长抑制有显著增强 (8f, IC<sub>50</sub> = 0.021-0.071 μM), 其相当于天然抗癌剂秋水仙碱。因此, 基于 8f 的发现, 设计并合成了一系列“B”为噻唑环的相关化合物。还对它们对黑色素瘤和前列腺癌的抗癌活性加以评价。

[0217] 对“C”环的修饰也具有显著效果。苯基取代基的改变在对效力的影响方面具有显著的变化。表 3 中所示的体外测定结果提供了引人关注的结果, 但仅 3,4,5- 三甲氧基苯基“C”环 (8f) 对所有癌细胞显示出优异的抑制作用 (IC<sub>50</sub> = 21-71nM, 平均 IC<sub>50</sub> = 41nM)。具有 3,5- 二甲氧基苯基的化合物 8g 对六种不同细胞系显示出比 8f 低 6 倍的平均细胞毒性 (IC<sub>50</sub> = 170-424nM, 理论平均 IC<sub>50</sub> = 261nM)。通过从 8f 中脱除间位的一个甲氧基 (8e) 或两个甲氧基 (8b、8c 和 8d) 来对 8f 进行修饰, 导致活性显著损失 (IC<sub>50</sub> > 20 μM)。尽管与间 - / 对 -MeO 取代的 8c/8b 和二甲氧基苯基化合物 8e 相比, 邻位取代的单甲氧基化合物 8d 对某些细胞系表现出弱的活性, 但与 8f 相比则它们均未表现出显著的抑制效力。在用 2- 氟苯基和十六烷基修饰“C”环的 8h 和 8j 中也可看出类似的趋势。

[0218] 用不同的对位取代的吸电子基团 (EWG) 和给电子基团 (EDG) 对“A”环进行修饰并

未对抗增殖活性显示出明显影响。与 8f 相比,引入弱 EWG (8n 中的 4-F,  $IC_{50}$  值 :6-43nM) 或弱 EDG (8k 中的 4-CH<sub>3</sub>,  $IC_{50}$  :5-21nM) 两者均增强了效力 (参见表 4)。用强 EWG (例如 NO<sub>2</sub> (8p)、CN (8q)、CF<sub>3</sub> (8t)) 替换对位或将强 EDG (3,4-二甲氧基) 引入至“A”苯环 (8o) 表现出相当的抗增殖活性。

[0219] 为了比较邻位、间位和对位取代,将氟原子引入至“A”苯环的不同位置 (8l、8m 和 8n)。多种邻位、间位、对位取代基未表现出相同的活性。对所检验的前列腺癌细胞而言,对-氟取代的 8n 具有最佳的活性 (6-13nM),而邻-氟取代的 8l 则对黑色素瘤细胞表现出最低  $IC_{50}$  值 (27-30nM)。与 8l 相比,8n 对黑色素瘤具有类似的平均  $IC_{50}$  值 (33-43nM)。但是在三种取代的化合物中,邻-氟取代的 8l 对前列腺癌细胞具有最低的效力 ( $IC_{50}$  值 :52-114nM)。间位取代的化合物 8m 对黑色素瘤细胞表现出最低的活性 ( $IC_{50}$  值 :287-304nM),但对前列腺癌细胞表现出适中的抑制 ( $IC_{50}$  值 :23-46nM)。

[0220] 下面来看立体位阻基团对“A”苯环取代基的影响,发现相对于对-氟代位 (8n、 $IC_{50}$  值 :6-12nM) 而言,对-溴代 (8u、 $IC_{50}$  值 :18-44nM) 引起抗增殖活性降低,但仅仅针对前列腺癌细胞。当将对-甲基 (8k、 $IC_{50}$  值 :5-21nM) 替换为对-乙基 (8v、 $IC_{50}$  值 :17-70nM) 时,对两种癌细胞系的活性降低。

[0221] 为了研究苯环是否在“A”环位起到重要的作用,脱除 2-噻唑位的苯基而得到化合物 10。与 8f 相比,这一修饰引起活性全部丧失。用吡啶替换“A”环 (化合物 8x) 具有相同的效果。此外,用 2-噻唑取代“A”环 (化合物 8y) 也引起活性显著丧失 ( $IC_{50}$  :11.8-41.0  $\mu$ M)。然而,与 8f ( $IC_{50}$  :21-71nM) 相比,向“A”位引入噻吩替换苯基 (8z) 则对检验的所有细胞系的理论效力改善了 1-3 倍 ( $IC_{50}$  :9-38nM)。

[0222] 因为这些化合物中的许多显示出较差的水溶性,所以在将亲水性基团 (例如 NH<sub>2</sub> (8w) 和 COOH (8r)) 引入“A”环后制备了三种水溶性盐,从而形成 HCl 盐或钠盐。另一种修饰是用吡啶环 (8i、8x、8y) 或噻唑环替换 8a 中的“A”/“C”环,所述吡啶环或噻唑环也可转化为 HCl 盐。与 8a 和 8f (LogP = 4.46 和 4.08 ;参见表 5) 相比,这些修饰降低了 LogP 理论值 (LogP = 2.74-3.90)。与 8f 相比,将对-氨基引入至“A”苯基 (8w) 是仅有的增加对所有细胞系的抗增殖活性 (HCl 盐,  $IC_{50}$  值 :11-29nM) 的情形。尽管用噻唑替换苯基 (8y) 保持了对这两种癌细胞的部分活性,但与 8f 相比,效力范围由 nM 明显降低至  $\mu$ M。不幸的是,将 COOH 引入对-苯基“A”环以及将吡啶引入“A”或“C”环 (8i、8r、8x) 均导致抗癌活性完全丧失。在酸 8r 的甲酯 8s 对抗这两种癌细胞系中可以看出效力的完全丧失。化合物 8f 的脱甲基提供了在“C”环具有 3,4,5-三羟基苯基的水溶性化合物 11f,但是该脱甲基导致对所有测试的癌细胞的抗增殖活性完全丧失,这也指出了所述甲酮的“C”位的 3,4,5-三甲氧基苯基的重要性。

[0223] 在提供这些结果的情况下,还在 NCI-60 筛选测定中使化合物 8f 接受体外测试,该测试测量了所述化合物作用于六种白血病细胞系、八种非小细胞肺癌细胞系、七种结肠癌细胞系、六种中枢神经系统癌症 (如神经胶质瘤 / 胶质母细胞瘤) 细胞系、八种黑色素瘤细胞系、六种卵巢癌细胞系、七种肾癌细胞系、两种前列腺癌细胞系以及八种乳腺癌细胞系的能力。NCI-60 测定的结果显示了对所有这些癌症的广泛活性,其中对大多数细胞系的  $GI_{50}$  值处于纳摩尔范围 ( $< 1.0 \times 10^{-8}$ ),并且对大多数细胞系的 TGI 值处于微摩尔范围内。获得了处于纳摩尔范围内的对数种白血病细胞系、一种肺癌细胞系、数种结肠癌细胞系、数种

卵巢癌细胞系和数种乳腺癌细胞系的 TGI 值。

[0224]

表 2: 修饰的 ATCAA 化合物对黑色素瘤(A375、B16-F1)和前列腺癌细胞 (DU145、PC-3、LNCaP、PPC-1)的增殖的体外抑制作用

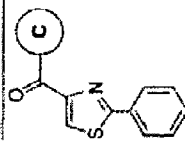
|         | A 环           | B 环 <sup>a</sup> | C 环 <sup>b</sup>                | X    | IC <sub>50</sub> ± SEM (μM) |             |             |             |             |             |
|---------|---------------|------------------|---------------------------------|------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|         |               |                  |                                 |      | B16-F1                      | A375        | DU 145      | PC-3        | LNCaP       | PPC-1       |
| ATCAA-1 | p-NHAc-Ph     | TZD              | C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> | CONH | 2.2±0.3                     | 2.1±0.2     | 1.7±0.1     | 1.2±0.1     | 1.0±0.1     | 0.4±0.1     |
| ATCAA-2 | p-NHAc-Ph     | TZD              | 9H-苄-1-基                        | CONH | 3.9±0.3                     | 2.1±0.1     | 1.9±0.3     | 2.1±0.1     | 3.5±0.7     | 1.6±0.1     |
| 2a      | Ph            | TZD              | 3,4,5-三甲氧基-Ph                   | CONH | >100                        | >100        | >20         | >20         | >20         | >20         |
| 2b      | 3,4,5-三甲氧基-Ph | TZD              | 3,4,5-三甲氧基-Ph                   | CONH | >100                        | >100        | >20         | >20         | >20         | >20         |
| 4a(4R)  | Ph            | TZL              | 3,4,5-三甲氧基-Ph                   | CONH | 38.3±3.2                    | 22.8±1.6    | >20         | >20         | >20         | 5.3±0.3     |
| 4b(4S)  | Ph            | TZL              | 3,4,5-三甲氧基-Ph                   | CONH | 30.4±2.8                    | 13.6±1.2    | >20         | 13.2±2.1    | 16.8±1.8    | 3.4±0.2     |
| 5       | Ph            | TZ               | 3,4,5-三甲氧基-Ph                   | CONH | >100                        | >100        | >20         | >20         | >20         | >20         |
| 8f      | Ph            | TZ               | 3,4,5-三甲氧基-Ph                   | CO   | 0.055±0.005                 | 0.028±0.005 | 0.071±0.004 | 0.021±0.001 | 0.028±0.004 | 0.043±0.005 |
| 秋水仙碱    |               |                  |                                 |      | 0.029±0.005                 | 0.020±0.003 | 0.010±0.002 | 0.011±0.001 | 0.016±0.004 | 0.020±0.001 |

<sup>a</sup>. TZD = 噻唑啉, TZL = 噻唑啉, TZ = 噻唑; <sup>b</sup>. 对于 ATCAA-1, “C”位含有脂肪链。根据实施例 1 的路线 1, 用合适的原料制备 ATCAA-1 和 ATCAA-2 (还参见 Li 等人, “Synthesis and Antiproliferative Activity of Thiazolidine Analogs for Melanoma,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:4113-7 (2007); Guduru 等人, “Discovery of 2-Arylthiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides as a New Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer,” *J. Med. Chem.* 48:2584-2588 (2005), 其各自整体援引加入本文)。

[0225]

表 3: 具有不同“C”环的化合物 8a-8j 对黑色素瘤细胞(A 375、B16-F1)和前列腺癌细胞(DU145、PC-3、LNCaP、PPC-1)的增殖的体外生长抑制作用

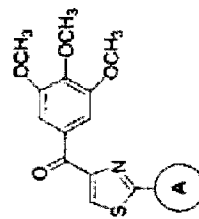
| 化合物 8 | C 环               | IC <sub>50</sub> ± SEM (μM) |               |               |               |               |               |
|-------|-------------------|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|       |                   | B16-F1                      | A375          | DU 145        | PC-3          | LNCaP         | PPC-1         |
| 8a    | Ph                | >100                        | >100          | >20           | >20           | >20           | >20           |
| 8b    | 4-MeO-Ph          | >100                        | >100          | >20           | >20           | >20           | >20           |
| 8c    | 3-MeO-Ph          | >100                        | >100          | >20           | >20           | >20           | >20           |
| 8d    | 2-MeO-Ph          | 59.4 ± 21.2                 | 70.3 ± 32.5   | >20           | >20           | >20           | >20           |
| 8e    | 3,4-二甲氧基-Ph       | >100                        | >100          | >20           | >20           | >20           | >20           |
| 8f    | 3,4,5-三甲氧基-Ph     | 0.055 ± 0.005               | 0.028 ± 0.005 | 0.071 ± 0.004 | 0.021 ± 0.001 | 0.028 ± 0.004 | 0.043 ± 0.005 |
| 8g    | 3,5-二甲氧基-Ph       | 0.350 ± 0.2                 | 0.170 ± 0.1   | 0.424 ± 0.098 | 0.301 ± 0.030 | 0.323 ± 0.041 | 0.242 ± 0.014 |
| 8h    | 2-氟-Ph            | >100                        | >100          | >20           | >20           | >20           | >20           |
| 8j    | 十六烷基 <sup>a</sup> | 18.6 ± 17.5                 | 16.0 ± 15.2   | >20           | >20           | >20           | >20           |

<sup>a</sup> 化合物 8j 在“C”环位具有脂肪链。

[0226]

表 4: 具有不同“A”环的化合物 8f、8k-8q、8t-v、8x-z 和 10 对黑色素瘤细胞(A375、B16-F1) 和前列腺癌细胞(DU145、PC-3、LNCaP、PPC-1)的体外生长抑制作用

| 化合物 8 | A 环            | IC <sub>50</sub> ± SEM (nM) |            |           |           |           |           |
|-------|----------------|-----------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|       |                | B16-F1                      | A375       | DU 145    | PC-3      | LNCaP     | PPC-1     |
| 8f    | Ph             | 55 ± 5                      | 28 ± 5     | 71 ± 4    | 21 ± 1    | 28 ± 4    | 43 ± 5    |
| 8k    | 4-甲基-Ph        | 21 ± 10                     | 11 ± 5     | 7 ± 1     | 5 ± 1     | 6 ± 1     | 6 ± 1     |
| 8l    | 2-氟-Ph         | 27 ± 11                     | 30 ± 9     | 114 ± 3   | 82 ± 9    | 53 ± 4    | 52 ± 3    |
| 8m    | 3-氟-Ph         | 287 ± 36                    | 304 ± 25   | 35 ± 3    | 24 ± 2    | 11 ± 2    | 21 ± 1    |
| 8n    | 4-氟-Ph         | 43 ± 21                     | 33 ± 14    | 12 ± 1    | 13 ± 1    | 6 ± 1     | 8 ± 1     |
| 8o    | 3,4-二甲氧基-Ph    | 161 ± 29                    | 34 ± 10    | 102 ± 2   | 69 ± 3    | 38 ± 6    | 56 ± 2    |
| 8p    | 4-硝基-Ph        | 56 ± 12                     | 38 ± 9     | 95 ± 5    | 56 ± 1    | 39 ± 4    | 34 ± 1    |
| 8q    | 4-氰基-Ph        | 53 ± 16                     | 59 ± 24    | 52 ± 2    | 30 ± 7    | 15 ± 4    | 19 ± 2    |
| 8t    | 4-三氟甲基-Ph      | 92 ± 16                     | 23 ± 5     | 50 ± 5    | 58 ± 4    | 94 ± 1    | 76 ± 1    |
| 8u    | 4-溴-Ph         | 32 ± 5                      | 13 ± 2     | 21 ± 4    | 18 ± 3    | 44 ± 3    | 21 ± 5    |
| 8v    | 4-乙基-Ph        | 70 ± 8                      | 17 ± 2     | 31 ± 4    | 27 ± 4    | 60 ± 5    | 22 ± 3    |
| 8x    | 4-吡啶           | >100000                     | >100000    | >20000    | >20000    | >20000    | >20000    |
| 8y    | 2-噻啶           | 2300 ± 860                  | 4100 ± 740 | 2813 ± 92 | 2657 ± 40 | 2370 ± 85 | 1186 ± 22 |
| 8z    | 2-噻吩基          | 38 ± 15                     | 20 ± 7     | 22 ± 1    | 17 ± 2    | 9 ± 1     | 13 ± 1    |
| 10    | H <sup>+</sup> | >100000                     | >100000    | >20000    | >20000    | >20000    | >20000    |



。化合物 10 在“A”环位具有质子。

[0227] 实施例 5- 其它甲酮化合物的合成和体外细胞毒性

[0228] 利用与以上路线 3 中所述的 8f 相同的方法由 1H- 吡啶 -5- 腈或 1H- 吡啶 -2- 腈



作为原料合成化合物 31 和 32 的 A 环吲哚。经柱层析纯化粗产物。

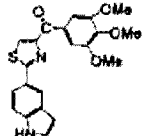
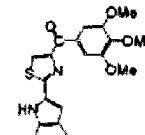
[0229] (2-(1H-吲哚-5-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 31): 产率:36.3%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36(br, 1H), 8.31(br, 1H), 8.21(s, 1H), 7.92-7.89(dd, 1H), 7.83(s, 2H), 7.47(d, 1H), 7.29(t, 1H), 6.64(t, br, 1H), 3.98(s, 3H), 3.97(m, 6H)。MS(ESI)m/z 417.1[M+Na]<sup>+</sup>, 392.9[M-H]<sup>-</sup>。

[0230] (2-(1H-吲哚-2-基)噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮(化合物 32): 产率:45.8%。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.26(br, 1H), 8.11(s, 1H), 7.67(d, 2H), 7.46(s, 2H), 7.42(d, 1H), 7.29(t, 1H), 7.16(t, 1H), 7.10(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.93(m, 6H)。MS(ESI)m/z 417.1[M+Na]<sup>+</sup>, 392.9[M-H]<sup>-</sup>。

[0231] 通过如以上实施例 4 中所述的体外细胞毒性测定对化合物 31 的活性进行评价。据测定化合物 31 对 PC-3、A375 和 B16 细胞系表现出增强的活性。

[0232] 表 5: 化合物 31-32 对前列腺和黑色素瘤细胞的增殖的体外生长抑制作用

[0233]

| 化合物 | 结构  | IC <sub>50</sub> (nM) |        |      |       |       |      |     |
|-----|---|-----------------------|--------|------|-------|-------|------|-----|
|     |   | RH7777                | DU 145 | PC-3 | LNCaP | PPC-I | A375 | B16 |
| 31  |  <p>C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<br/>Mol. Wt. 394.44<br/>C, 63.94, H, 4.60, N, 7.10, O, 16.22, S, 11.13</p>  | ND                    | ND     | 7.6  | ND    | ND    | 25.0 | 8.3 |
| 32  |  <p>C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<br/>Mol. Wt. 394.44<br/>C, 63.94, H, 4.60, N, 7.10, O, 16.22, S, 11.13</p> | ND                    | ND     | ND   | ND    | ND    | ND   | ND  |

[0234] 实施例 6- 确定化合物 8f 的作用机理

[0235] 为了了解这些高效化合物的靶点, 采用化合物 8f 进行细胞周期分析。LNCaP 前列腺癌细胞对化合物 8f 极度灵敏 (IC<sub>50</sub> = 29nM)。将 LNCaP 细胞用化合物 8f (10nM 至 500nM) 处理 24 小时, 然后用碘化丙啶染色并进行细胞周期分析。尽管化合物 8f 在 10nM (低于 IC<sub>50</sub>) 下对细胞周期分布没有影响, 但在较高浓度下, 处于 G2/M 期的细胞比例与化合物 8f 的浓度成比例增加。观察到约 10% 的未处理细胞处于 G2/M 期, 而用超过 50nM 处理过的细胞则显示出更高比例的细胞处于 G2/M 期 (对于 50nM、200nM 和 500nM 分别是 57%、63% 和 49%)。结果显示于图 3A-B 中。相对于对照, G2/M 期细胞的增加伴随着 G1 群体的减少。这些数据表明, 化合物 8f 可能以与紫杉醇、长春花生物碱和秋水仙碱类似的方式抑制微管蛋白作用 (Margolis 等人, "Addition of Colchicine--Tubulin Complex to Microtubule Ends: The Mechanism of Substoichiometric Colchicine Poisoning," Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 74 :3466-70 (1977), 其整体援引加入本文)。

[0236] 根据这些结果进行体外微管聚合测定。将牛脑微管蛋白 (0.4mg) (Cytoskeleton, Denver, CO) 与多种浓度 (0.625-20 μ M) 的化合物 8f 混合, 并在 120 μ l 通用微管蛋白缓冲

液 (80mM PIPES, 2.0mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5mM EGTA, pH 6.9 和 1mM GTP) 中孵育。每 60s 通过 SYNERGY 4 微板读数器 (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT) 对 340nm 波长下的吸光度进行监测, 持续 20 分钟。将分光光度计设定在 37°C 用于微管蛋白聚合。将 IC<sub>50</sub> 值定义为可抑制 50% 的微管聚合的浓度。结果显示于图 4 中。相较于非处理对照, 化合物 8f 抑制微管蛋白聚合。在 0.625 μM 至 20 μM 的浓度下检验 8f 对微管蛋白组装的影响。所观察到的结果证明, 化合物 8f 以剂量依赖的方式抑制微管蛋白聚合, IC<sub>50</sub> 值为 4.23 μM。

[0237] 实施例 7- 化合物 8f 和 8n 对 A375 黑色素瘤细胞系的体外细胞毒性

[0238] 将人 A375 恶性黑色素瘤细胞在集落形成密度 (colony-forming density) (六孔板板上每孔 200 个细胞) 下铺板。在补充有炭吸附 (charcoal-stripped) 的胎牛血清 (HyClone, Logan, UT) 和抗生素-抗真菌溶液 (Sigma, St. Louis, MO) 的 DMEM 培养基 (GIBCO, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) 中, 将细胞在 37°C 下于 95% 空气和 5% CO<sub>2</sub> 的气氛中培养。用不同浓度 (0 μM、0.03 μM、0.3 μM 和 3 μM) 的化合物 8f 和 8n 处理细胞。使细胞生长 10 天, 并在 4°C 下将集落用 PBS 中的 4% 低聚甲醛固定。用蒸馏水洗涤固定的集落, 用 0.1% 结晶蓝 (crystalline blue) 染色 30 分钟, 并用蒸馏水冲洗以除去过量的染料。对板进行照相, 并用肉眼以及在显微镜下检验集落形成。化合物 8f 和 8n 两者在 0.03 μM 下均显著抑制了黑色素瘤集落形成。在两种较高测试浓度 (0.3 μM 和 3 μM) 下, 集落形成完全被抑制, 在显微镜下不可见集落 (图 5A-B)。

[0239] 实施例 8- 化合物 8n 对黑色素瘤异种移植肿瘤的体内细胞毒性

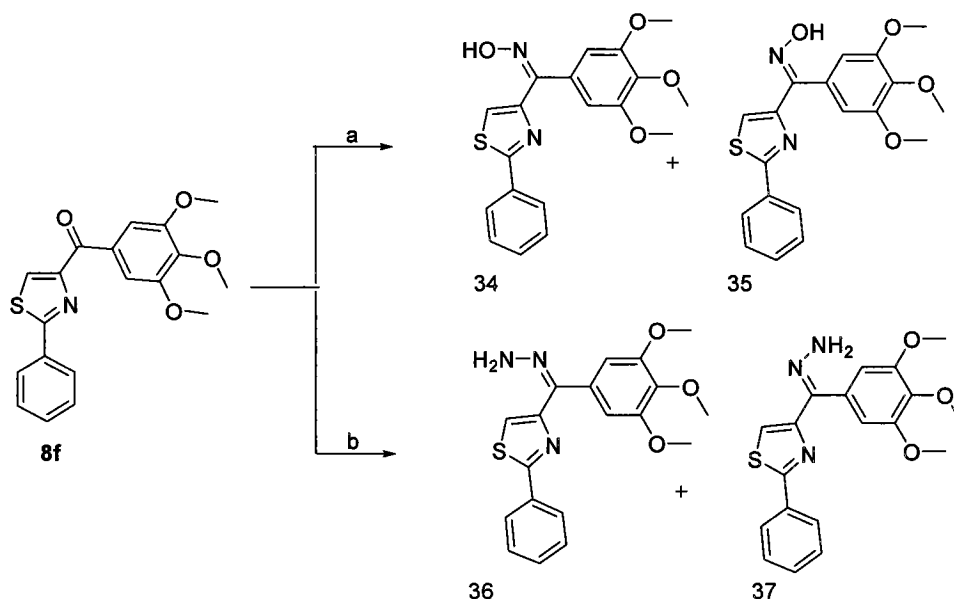
[0240] 使用注射进 C57 黑色小鼠的 B16-F1 小鼠黑色素瘤细胞评价化合物 8n 的效力。B16 肿瘤会在全免疫活性宿主中生长, 在该情形中肿瘤发展可能更为精确地模拟黑色素瘤生长。将对数生长期 B16-F1 ( $3.8 \times 10^5$ ) 细胞皮下注射进 C57BL/6 小鼠的右背侧。当肿瘤可触知时, 将小鼠随机分成对照组和治疗组 (n = 9)。每日通过腹膜内注射 30 μl 媒介物 (对照组) 或 8n 溶液 (治疗组, 6mg/kg) 向小鼠给药。每天用 Traceable<sup>®</sup> 电子数字卡尺测量一次肿瘤体积, 并通过使用如下公式进行计算:  $a \times b^2 \times 0.5$ , 其中 a 和 b 分别表示较大和较小的直径。还对体重进行记录。以立方毫米表示肿瘤体积。以平均值 ± SE 表示每组的数据, 并作为时间函数作图。在治疗结束时, 通过先后进行 CO<sub>2</sub> 吸入和颈椎脱臼对所有小鼠实施安乐死。如图 6 所示, 化合物 8n 在该相对较低的剂量 (6mg/kg) 下表现出显著的肿瘤生长抑制。在该实验期间, 没有显著的体重减轻 (< 5%), 并且全部小鼠具有正常的活力。

[0241] 实施例 9- 具有胍或脒的化合物 8f 衍生物的合成

[0242] 如路线 4 中所示, 将羰基连接基变为胍和胍连接基 (化合物 33-36)。将化合物 8f 用作原料。

[0243] 路线 4

[0244]



[0245] 试剂 (a)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaOH}$ ，51%；(b)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ，57%。

[0246] 向 50mg 8f 在 2mL 乙醇中的悬浮液中添加 34mg 盐酸羟胺的 0.5mL 水溶液。然后添加在 0.5mL  $\text{H}_2\text{O}$  中的 13mg 氢氧化钠，并在室温下搅拌 10min。然后加热至  $60^\circ\text{C}$ ，并搅拌 3h。经快速色谱从反应混合物中分离作为白色结晶异构体 33 和 34，总产率为 50%。

[0247] (Z)-(2-苯基噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮肟(化合物 33):熔点:  $150\text{--}153^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.94(br, 1H), 8.35(br, 1H), 7.91-7.89(m, 2H), 7.81-7.75(d, 1H), 7.50-7.49(m, 3H), 6.85(s, 2H), 3.73(s, 6H), 3.71(s, 3H)。MS(ESI)m/z 393.3[M+Na]<sup>+</sup>, 368.9[M-H]<sup>-</sup>。

[0248] (E)-(2-苯基噻唑-4-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮肟(化合物 34):熔点:  $176\text{--}177^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11.48(br, 1H), 7.92-7.90(m, 2H), 7.64(br, 1H), 7.52-7.48(d, 1H), 7.52-7.48(m, 3H), 6.75(s, 2H), 3.75(s, 6H), 3.72(s, 3H)。MS(ESI)m/z 393.1[M+Na]<sup>+</sup>, 368.9[M-H]<sup>-</sup>。

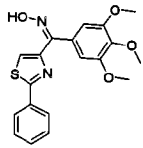
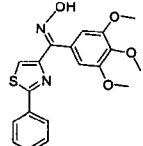
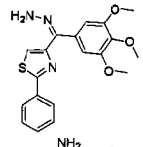
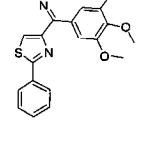
[0249] 向 2mL 肼在 6mL 乙醇中的溶液中添加 230mg 8f 在 2mL 二氯甲烷中的溶液。使该混合物回流过夜，并吸收于硅胶上。经快速色谱分离作为白色晶体的肼异构体 35 和 36，总产率为 56.9%。

[0250] (Z)-4-(亚肼基(3,4,5-三甲氧基苯基)甲基)-2-苯基噻唑(化合物 35):熔点:  $117\text{--}119^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.01-7.98(m, 2H), 7.49-7.46(m, 5H), 7.33(s, 1H), 6.82(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.85(s, 6H)。MS(ESI)m/z 370.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0251] (E)-4-(亚肼基(3,4,5-三甲氧基苯基)甲基)-2-苯基噻唑(化合物 36):熔点:  $65\text{--}66^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.04-8.00(m, 2H), 7.44-7.40(m, 3H), 6.95(s, 1H), 6.62(s, 2H), 5.62(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.87(s, 6H)。MS(ESI)m/z 370.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0252] 表 6: 化合物 33-36 的抗增殖作用

[0253]

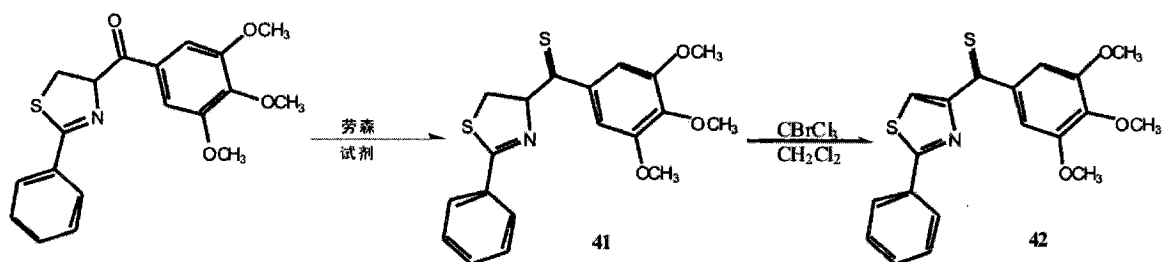
| 化合物   | IC <sub>50</sub> (μM) |      |       |       |      |       |       |
|---|-----------------------|------|-------|-------|------|-------|-------|
|   | B16                   | A375 | 成纤维细胞 | DU145 | PC-3 | LNCaP | PPC-1 |
| <br>33 | 0.32                  | 0.18 | 0.36  | 0.10  | 0.12 | 0.19  | 0.16  |
| <br>34 | 11.4                  | 7.8  | 10.1  | >1    | >1   | >1    | >1    |
| <br>35 | 2.0                   | 0.9  | 1.9   | 1.21  | 1.12 | 1.80  | 0.87  |
| <br>36 | 1.8                   | 0.6  | 1.0   | 1.21  | 1.04 | 1.30  | 0.97  |

[0254] 实施例 10- 其它衍生物的设计

[0255] 将化合物 8f 进一步修饰为硫酮类似物 41 和 42 (以下路线 5)。对化合物 8a-z 进行类似修饰。可通过劳森试剂的作用将羰基转化成硫代羰基 (Jesberger 等人, *Synthesis* 1929-1958 (2003), 其整体援引加入本文)。具有共轭芳环的硫酮结构相对于无阻硫酮是稳定的。可以在脱氢 (dehydration) 后获得噻唑化合物 (Riedrich 等人, *Angewandte Chemie, International Edition*, 46 (15) :2701-2703 (2007), 其整体援引加入本文)。这一转化会将氢键受体能力从酮中的  $O \cdots H$  降低至硫酮中的  $S \cdots H$ 。这会有助于检验这些分子中的氢受体位置的重要性。

[0256]

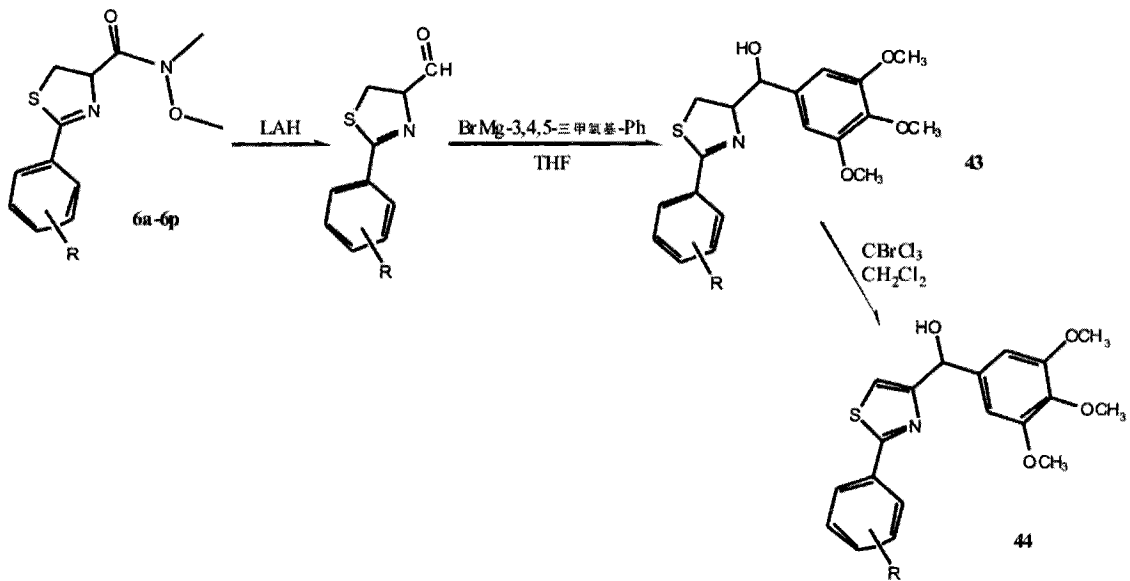
### 路线 5



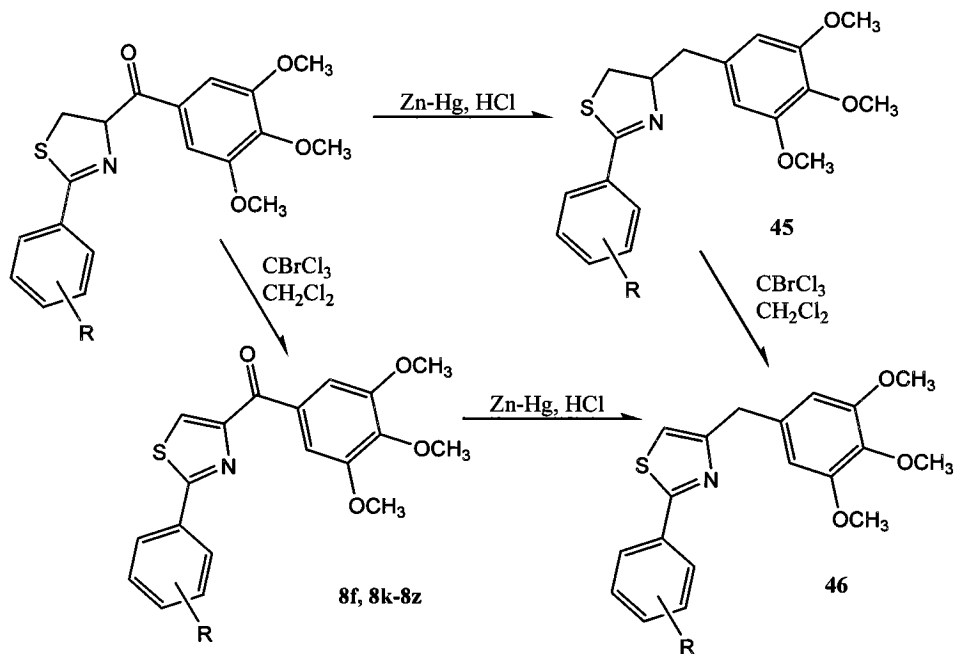
[0257] 合成其中羰基已还原成醇的新类似物 (43 和 44, 以下路线 6A) 或其中羰基已还原成亚甲基的新类似物 (45 和 46, 以下路线 6B)。可以利用醛中间体与相应格氏试剂的格氏反应获得醇 43 和 44。可以通过对酮官能团的克莱门森还原产生相应的烃, 从而制备类似物 45 和 46。当将羰基还原成醇或亚甲基时, 强氢受体  $C=O$  转变成完全丧失氢键效应的强氢供体  $O-H$  或烃。这一修饰使得能够洞察羰基的重要性以及其是否在抗癌活性中具有特定功能。

[0258]

## 路线 6A



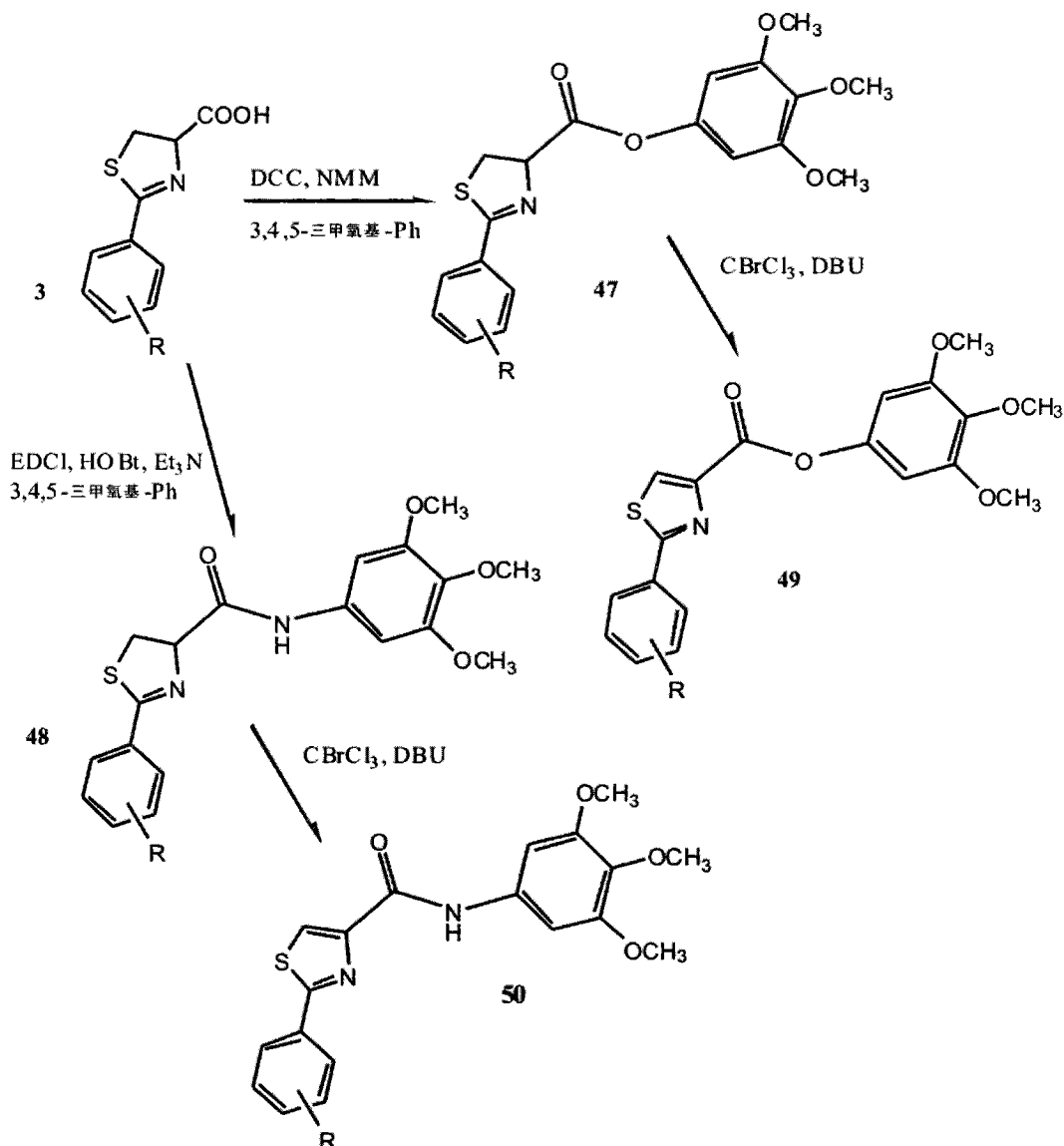
## 路线 6B



[0259] 为了检验酮对抗癌细胞增殖的重要性，将该连接基转化成酰胺和酯类似物 (47-50, 以下路线 7)。如果在任意这些系列的类似物中发现活性，则优化所述环之间的不同键以增强活性和代谢稳定性。如以下路线 7 所示，与前述实施例中所示结果一致，从苄腈 (包括取代苄腈) 和半胱氨酸的反应获得噻唑啉和噻唑环 (Bergeron 等人, J. Med. Chem. 48 : 821-831 (2005), 其整体援引加入本文)。所得的酸中间体会用于制备所述酯和酰胺键。就对前列腺癌细胞和 / 或黑色素瘤细胞以及对照细胞的抗增殖活性而言将这些类似物进行比较，并与化合物 8f 和 8n 相比较。

[0260]

## 路线 7

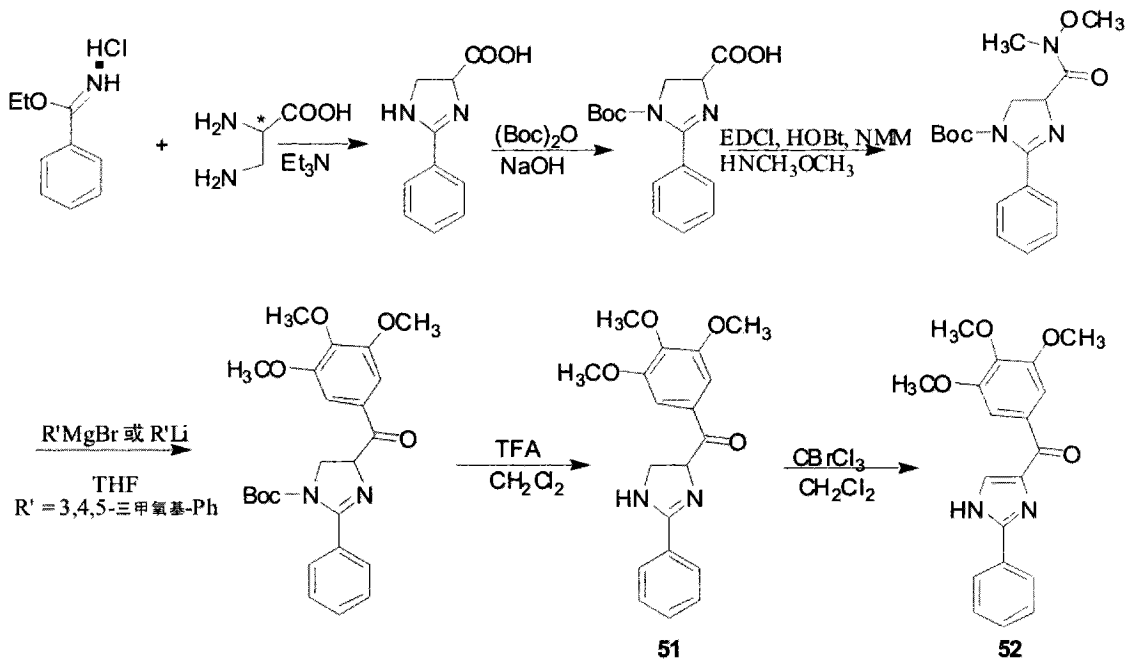


[0261] 还制备了这样的化合物,其中用如上所限定的不同的取代芳环、饱和的或不饱和的烷基以及多种杂环基团替换三甲氧基苯基。这可以通过使用不同的格氏试剂来实现。这些类似物使得能够对“C”环进行优化,对前列腺癌、黑色素瘤及其它癌症具有最好的活性、最低的毒性和最好的代谢稳定性。

[0262] 还用相应的咪唑啉 (51)、咪唑 (52)、噁唑啉 (53) 和噁唑 (54) 环体系替换中心的噻唑啉和噻唑环。使苯甲亚胺酸乙酯盐酸盐 (ethyl benzimidate hydrochloride salt) 与 2,3-二氨基丙酸反应而得到咪唑啉环系 (参见以下路线 8A)。(Hsu 等人, J. Med. Chem. 23(11), 1232-1235 (1980), 其整体援引加入本文)。将咪唑啉脱氢提供期望的咪唑化合物。可以利用三乙胺作为碱,根据苯基亚氨基醚 (phenyl imino ether) 与丝氨酸酯的经典缩合来制备噁唑啉 (参见以下路线 8B) (Meyer 等人, Tetrahedron: Asymmetry 14: 2229-2238 (2003), 其整体援引加入本文)。将噁唑啉脱氢产生期望的噁唑化合物。

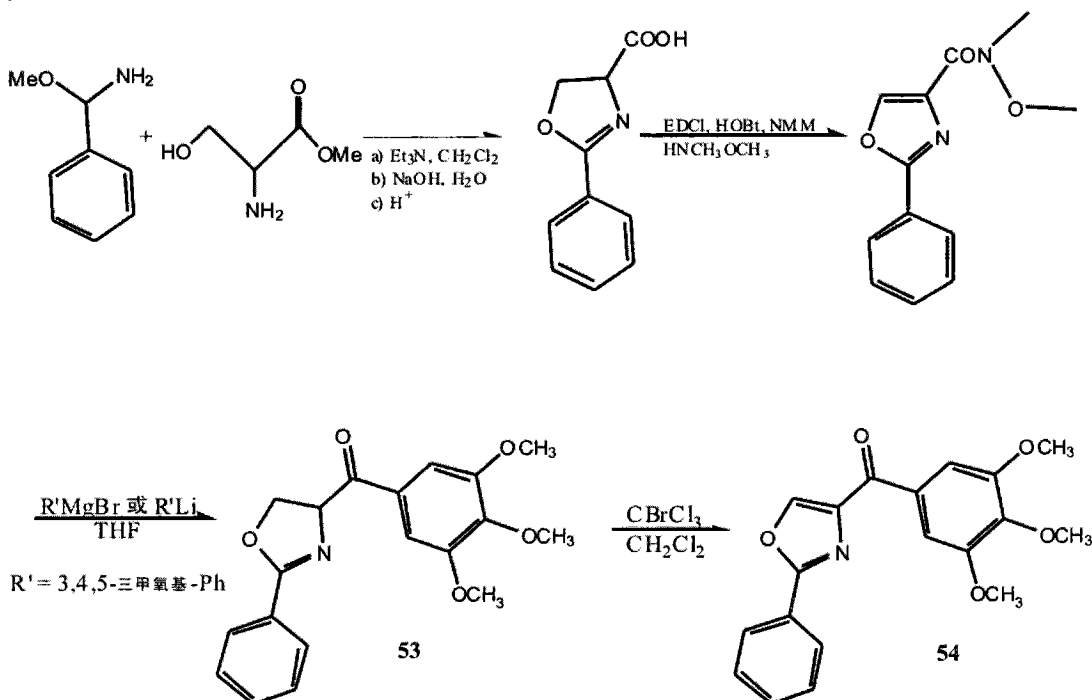
[0263]

## 路线 8A



[0264]

## 路线 8B



[0265] 还制备了化合物 8a-8z 的光学纯异构体来研究噻唑啉 4-位上的手性的重要性。这可以利用 D-半胱氨酸或 L-半胱氨酸来进行,从经保护的 D-半胱氨酸或 L-半胱氨酸合成手性酮中间体。酮中间体与苄脒的缩合会提供 R-噻唑啉或 S-噻唑啉异构体。可以通过脱氢反应制备噻唑。

[0266] 根据此前对噻唑烷酰胺的构效关系研究,噻唑烷环 C-2 位中的苯基上的取代基的相反电子效应导致对前列腺癌细胞系的活性显著不同。还从多种取代苄脒反应物制备了具有不同芳环取代的衍生物(如 4-二甲基氨基-苄脒、3-羟基苄脒、4-甲氧基苄脒、3,4-二

甲氧基苜蓿、3,4,5-三甲氧基苜蓿、4-乙酰氨基苜蓿、4-氟苜蓿、4-溴苜蓿、4-硝基苜蓿、4-氰基苜蓿、3,5-二氟苜蓿、4-甲基苜蓿、3-溴-4-氟苜蓿、2,6-二氯苜蓿、苯基苜蓿、吡啶基和取代吡啶基、咪唑基和取代咪唑基、呋喃基和取代呋喃基)以在噻唑啉环 C-2 位的环取代基中诱导吸电子取代基和供电子取代基两者。相信可以在筛选所得的类似物后发现 C-2 苯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基和吡啶基的最佳取代基。

[0267] 本文(包括任意所附权利要求、说明书摘要和附图)所述的所有特征和/或所公开的任何方法或工艺的所有步骤可与任意上述方面以任意组合方式进行组合,其中这样的特征和/或步骤的至少某些互斥的组合除外。尽管本文已详细叙述和描述了优选的实施方案,但对相关领域技术人员而言显而易见的是,可在不背离本发明的精神的情况下作出多种修改、添加、替代等,因而这些可视为是在所附权利要求所限定的本发明范围之内。



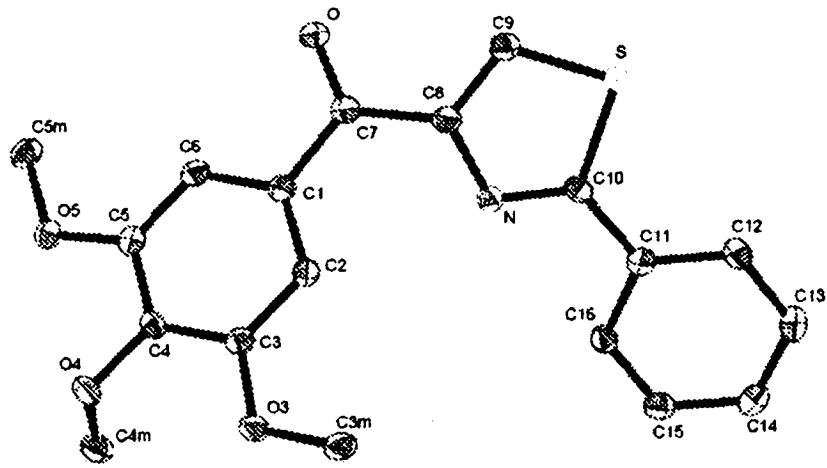


图 1

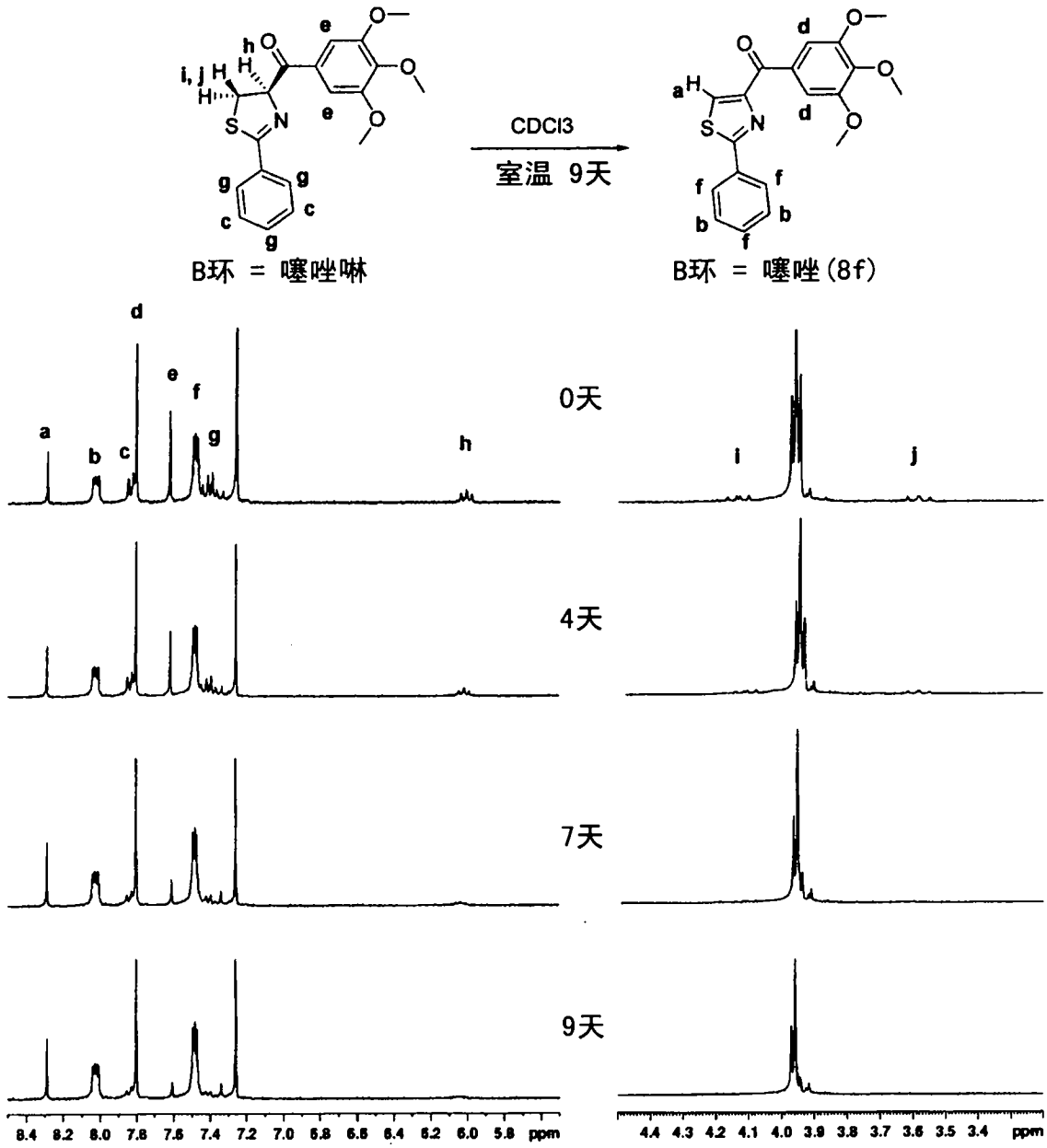


图 2

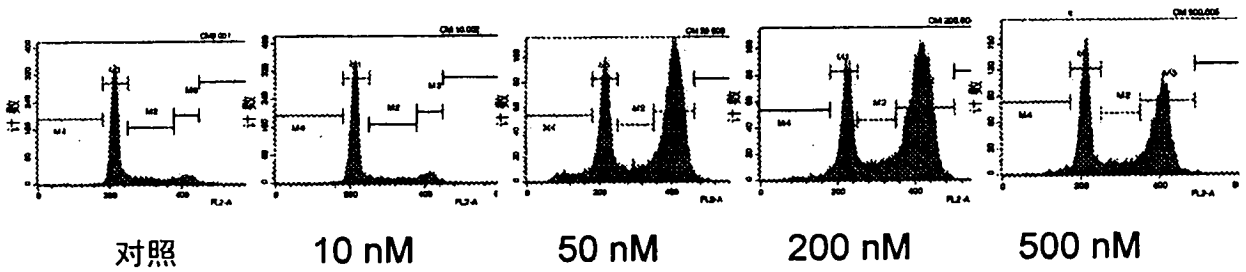


图 3A

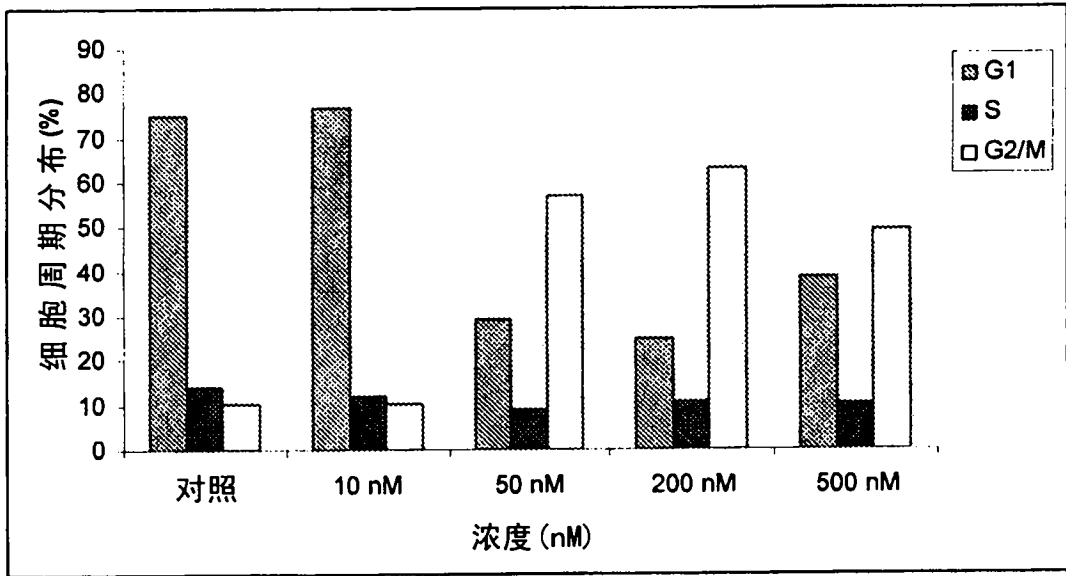


图 3B

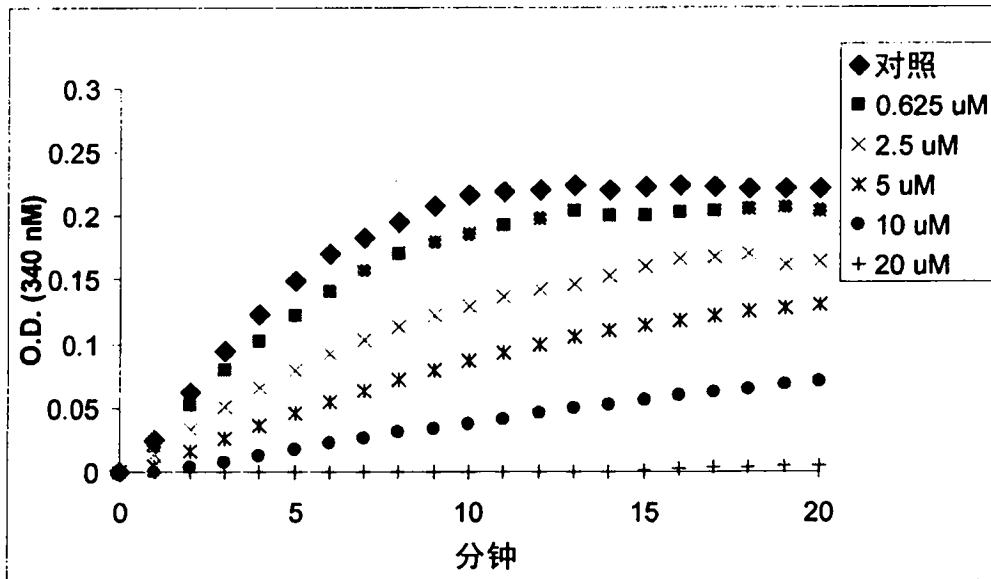


图 4

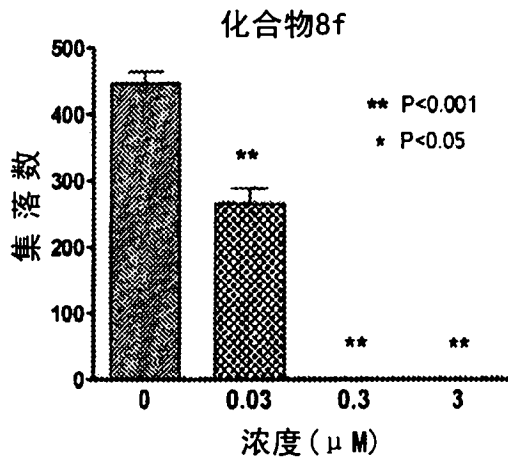


图 5A

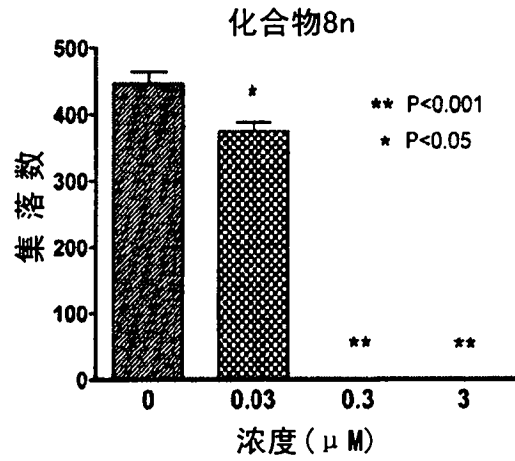


图 5B

8n对B16/C57BL小鼠黑色素瘤模型的体内抗肿瘤效力

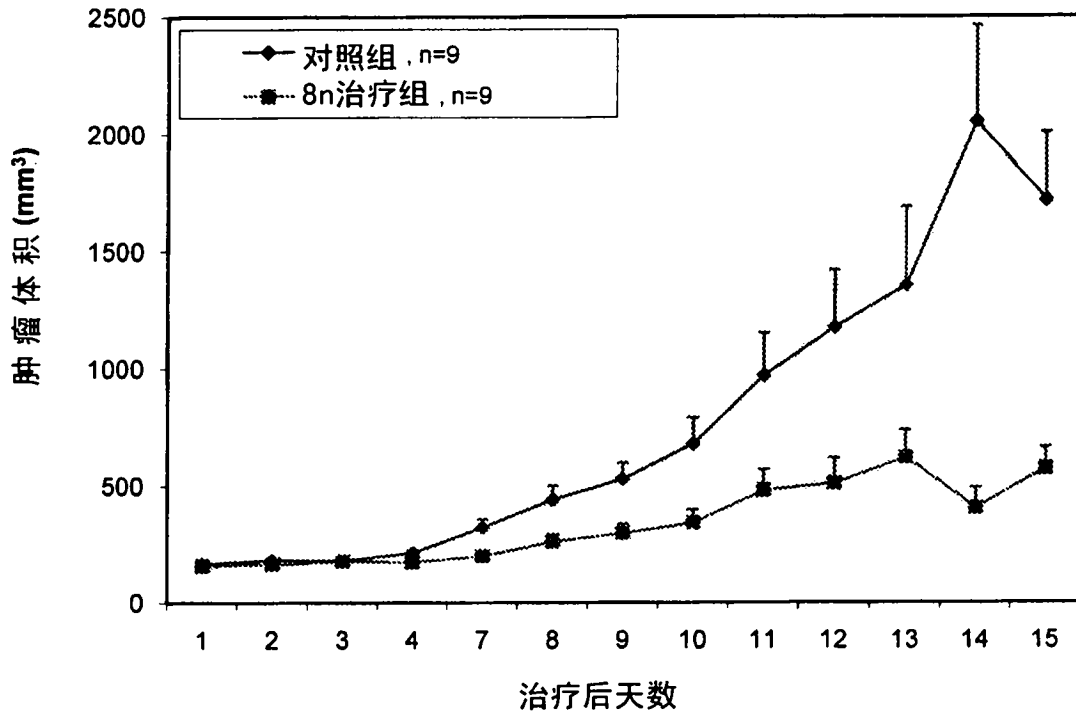


图 6