

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利说明书

C07D471/04

C07D487/04 A61K 31/4365

A61K 31/519 A61P 35/00

C07D401/06 C07D403/06

/(C07D471/04, 257 : 00,

221 : 00), (C07D471/04,

235 : 00, 221 : 00),

[21] ZL 专利号 99814763.X

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1178938C

[22] 申请日 1999. 12. 17 [21] 申请号 99814763. X

[30] 优先权

[32] 1998. 12. 23 [33] EP [31] 98204444. 8

[86] 国际申请 PCT/EP1999/010214 1999. 12. 17

[87] 国际公布 WO2000/039082 英 2000. 7. 6

[85] 进入国家阶段日期 2001. 6. 19

[71] 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 P·R·安吉鲍德 M·G·维内特

X·M·布尔德雷兹

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 谭明胜

(C07D471/04, 249 : 00,

221 : 00)

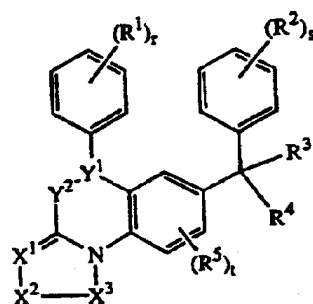
权利要求书 10 页 说明书 47 页

[54] 发明名称 1,2-稠合的喹啉衍生物

[57] 摘要

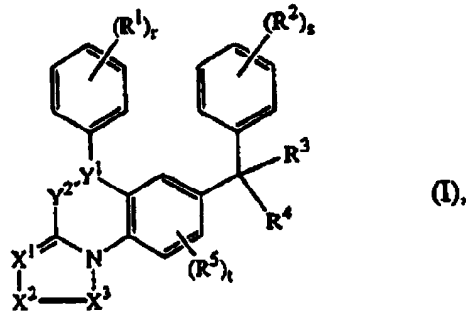
本发明涉及式(I)化合物、其医药上可接受的酸加成盐类以及立体化学上异构体形式,其中 = X<sup>1</sup> - X<sup>2</sup> - X<sup>3</sup> - 为三价基团; > Y<sup>1</sup> - Y<sup>2</sup> - 为三价基团; r 和 s 各自独立地是 0、1、2、3、4 或 5; t 为 0、1、2 或 3; R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自独立地为羟基、卤基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、三卤甲基、三卤甲氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷硫基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧羰基、氨基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)胺基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)胺基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、芳基、芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基、芳氧基或芳基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羟基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基; 或位于相邻位置之二 R<sup>1</sup> 或 R<sup>2</sup> 一起形成二价基团; R<sup>3</sup> 为氢、卤基、C<sub>1-6</sub> 烷基、氰基、卤基 C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基、氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷硫基 C<sub>1-6</sub> 烷基、氨基羰基 C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基羰基、羟基羰基 C<sub>1-6</sub> 烷

基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、芳基、芳基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)胺基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 或式 -O-R<sup>10</sup>、-S-R<sup>10</sup> 或 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 基团; R<sup>4</sup> 是任选取代的咪唑基; 芳基是任选取代的苯基或萘基; 具有法呢基转移酶以及香叶基香叶基转移酶抑制活性; 其制剂、含有该化合物的组合物及其作为药品的用途。

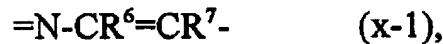


(I),

## 1. 一种式 (I) 化合物

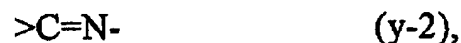


5 或其医药上可接受的酸加成盐或立体化学上异构形式, 其中  
 $=X^1 - X^2 - X^3 -$  是下式的三价基团



其中  $R^6$ 、 $R^7$  各自独立地是氢、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、氨基或  
 苯基;

$>Y^1 - Y^2 -$  是下式的三价基团



10 其中各  $R^9$  独立地是氢、卤基、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$   
 烷氧基羰基;

$r$  和  $s$  各自独立地是 0、1、2;

$t$  为 0、1;

$R^1$  和  $R^2$  各自独立地是卤基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基;

15  $R^3$  是氢、卤基或下式所示的基团

-O-R<sup>10</sup> (b-1),

-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> (b-3),

其中 R<sup>10</sup> 为氢、C<sub>1-6</sub> 烷基或式 -Alk-OR<sup>13</sup> 所示的基团;

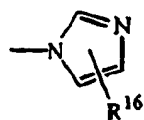
R<sup>11</sup> 为氢、C<sub>1-6</sub> 烷基;

R<sup>12</sup> 为氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、单或二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、卤基 C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、  
5 C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、单或二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 胺基羰基, 其中烷基部分可任选地被独立地选自芳基或 C<sub>1-3</sub> 烷氧基羰基中的一个或多个取代基所取代, 或者为式 -Alk-OR<sup>13</sup> 所示的基团;

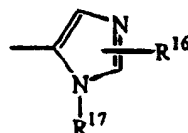
其中 Alk 为 C<sub>1-6</sub> 烷二基;

R<sup>13</sup> 为氢、C<sub>1-6</sub> 烷基;

10 R<sup>4</sup> 为下式基团



(c-1),



(c-2),

其中 R<sup>16</sup> 为氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、单或二 (C<sub>1-4</sub> 烷基) 胺基;

R<sup>16</sup> 也可结合至式 (c-1) 或 (c-2) 的咪唑环中的氮原子之一上,  
15 在此情形下当结合至氮时, R<sup>16</sup> 的意义则限制为氢、C<sub>1-6</sub> 烷基;

R<sup>17</sup> 为氢、C<sub>1-6</sub> 烷基;

R<sup>5</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基;

芳基为苯基、萘基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 =X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>- 为式 (x-1)、  
20 (x-2)、(x-3)、(x-4)、或 (x-9) 所示的三价基团, 其中各 R<sup>6</sup> 独立地是氢、C<sub>1-4</sub> 烷基, 以及 R<sup>7</sup> 为氢;

>Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>- 为式 (y-1)、(y-2)、(y-3)、或 (y-4) 所示的三价基团,  
其中各 R<sup>9</sup> 独立地是氢、卤基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基;

r 为 0、1;

25 s 为 0、或 1;

t 为 0;

R<sup>1</sup> 为卤基、C<sub>1-6</sub> 烷基;

$R^2$  为卤基;

$R^3$  为卤基、或式 (b-1) 或 (b-3) 所示的基团, 其中

$R^{10}$  为氢、或式  $-Alk-OR^{13}$  所示的基团;

$R^{11}$  为氢;

5  $R^{12}$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基;

Alk 为  $C_{1-6}$  烷二基, 且  $R^{13}$  为氢;

$R^4$  为式 (c-1) 或 (c-2) 所示的基团, 其中

$R^{16}$  为氢、卤基、芳基、或单或二 ( $C_{1-4}$  烷基) 胺基;

$R^{17}$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基;

10 芳基为苯基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $=X^1-X^2-X^3$  为式 (x-1) 所示的三价基团,  $>Y^1-Y^2$  为式 (y-4) 所示的三价基团, r 为 0 或 1, s 为 1, t 为 0,  $R^1$  为 3-氯,  $R^2$  为 4-氯或 4-氟,  $R^3$  为氢或式 (b-1) 或 (b-3) 所示的基团,  $R^4$  为式 (c-1) 或 (c-2) 所示的基团,  $R^6$  为氢, 15  $R^7$  为氢,  $R^9$  为氢,  $R^{10}$  为氢,  $R^{11}$  为氢以及  $R^{12}$  为氢。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $=X^1-X^2-X^3$  为式 (x-2) 或 (x-3) 所示的三价基团,  $>Y^1-Y^2$  为式 (y-2)、(y-3) 或 (y-4) 所示的三价基团, r 与 s 为 1, t 为 0,  $R^1$  为 3-氯, 或 3-甲基,  $R^2$  为 4-氯,  $R^3$  为式 (b-1) 或 (b-3) 所示的基团,  $R^4$  为式 (c-2) 所示的基团, 20  $R^6$  为  $C_{1-4}$  烷基,  $R^9$  为氢,  $R^{10}$  与  $R^{11}$  为氢以及  $R^{12}$  为氢或羟基。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 该化合物选自:

7-[(4-氟苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基]-5-苯基咪唑并[1,2-a]喹啉;

25  $\alpha$ -(4-氯苯基)- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-苯基咪唑并[1,2-a]喹啉-7-甲醇;

5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]喹啉-7-甲醇;

5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]喹啉-7-甲胺;

30 5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]喹啉-7-甲胺;

5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)-1-甲基- $\alpha$ -(1-甲

基-1H-咪唑-5-基)-1,24-三唑并[4,3-a]喹啉-7-甲醇;

5- (3-氯苯基)- $\alpha$ - (4-氯苯基)- $\alpha$ - (1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]喹啉-7-甲胺;

5- (3-氯苯基)- $\alpha$ - (4-氯苯基)- $\alpha$ - (1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]喹啉-7-甲醇;

5- (3-氯苯基)- $\alpha$ - (4-氯苯基)-4,5-二氢- $\alpha$ - (1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]喹啉-7-甲醇;

5- (3-氯苯基)- $\alpha$ - (4-氯苯基)-N-羟基- $\alpha$ - (1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]喹啉-7-甲胺;

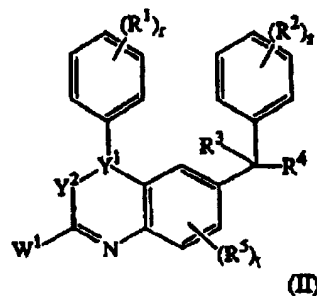
10  $\alpha$ - (4-氯苯基)- $\alpha$ - (1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5- (3-甲基苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-7-甲胺; 其医药上可接受的酸加成盐类以及立体化学上异构体形式。

6. 根据权利要求1的化合物, 该化合物是5- (3-氯苯基)- $\alpha$ - (4-氯苯基)- $\alpha$ - (1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]喹啉-7-甲胺; 其医药上可接受的酸加成盐类以及立体化学上异构体形式。

7. 一种医药组合物, 其中包含医药上可接受的载体, 以及作为活性成分的根据权利要求1至6中任一项所述的治疗有效量的化合物。

8. 一种制备如权利要求7所述的医药组合物的方法, 其中将根据权利要求1至6中任一项所述的治疗有效量的化合物直接与医药上可接受的载体混合。

9. 一式(II)化合物



25 其酸加成盐或立体化学上异构形式, 其中 W<sup>1</sup> 为氯基团、r、s、t、> Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、以及 R<sup>5</sup> 如权利要求1所定义。

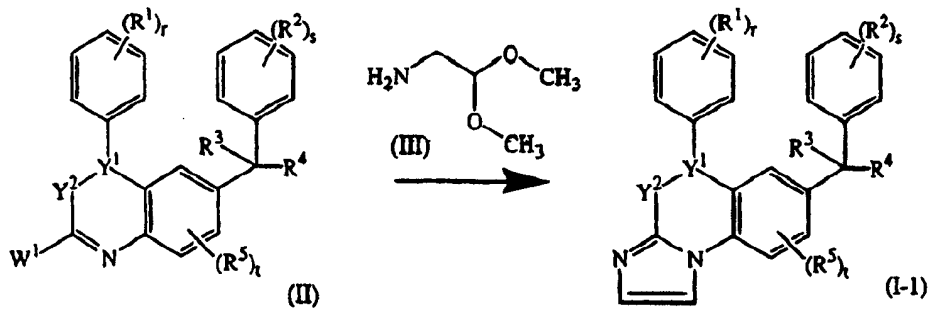
10. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物在制备用于抑制细胞异常生长的药物组合物中的用途。

11. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物在制备用于抑制肿瘤生长的药物组合物中的用途。

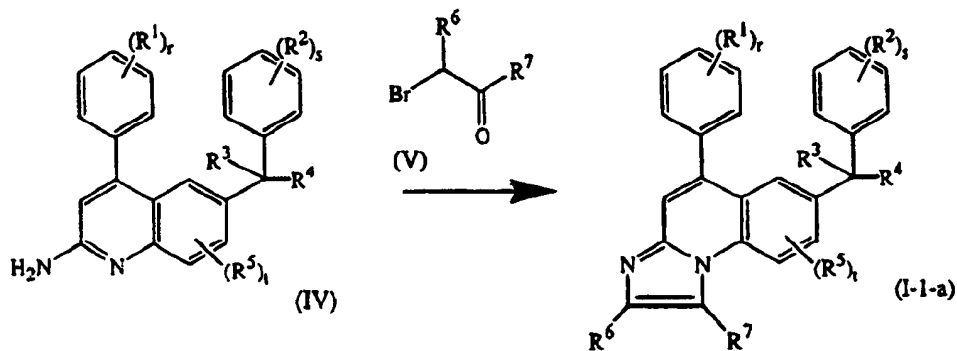
5 12. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物在制备用于抑制增生性疾病的药物组合物中的用途。

13. 一种制备如权利要求 1 所述的化合物的方法，其中

a)  $=X^1 - X^2 - X^3$  为式 (x-1) 所示的三价基团，且  $R^6$  与  $R^7$  为氢，系以式 (I-1) 表示，可通过使式 (II) 中间体与式 (III) 试剂或其官能基衍生物反应，其中  $W^1$  为离去基团，随后通过分子内环化作用制得；

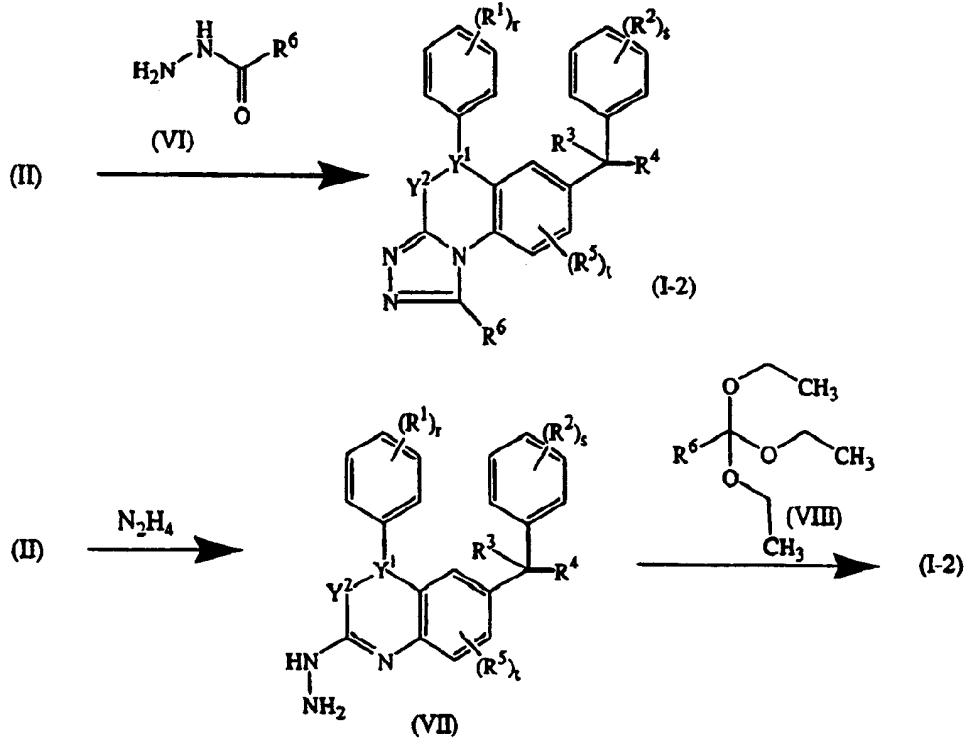


b)  $=X^1 - X^2 - X^3$  为式 (x-1) 所示的三价基团， $>Y^1 - Y^2$  为式 (y-4) 所示的三价基团， $R^9$  为氢，且  $R^6$  和/或  $R^7$  不是氢，系以式 (I-1-a) 表示，可通过使式 (IV) 化合物与式 (V) 试剂反应，随后通过分子内环化作用制得；

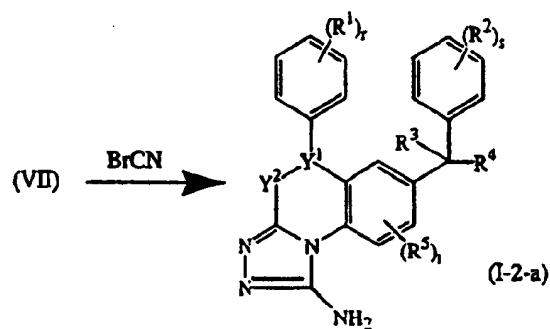


c)  $=X^1 - X^2 - X^3$  为式 (x-2) 所示的三价基团，系以式 (I-2) 化合物表示，可通过使式 (II) 化合物与式 (VI) 的中间体反应或通过

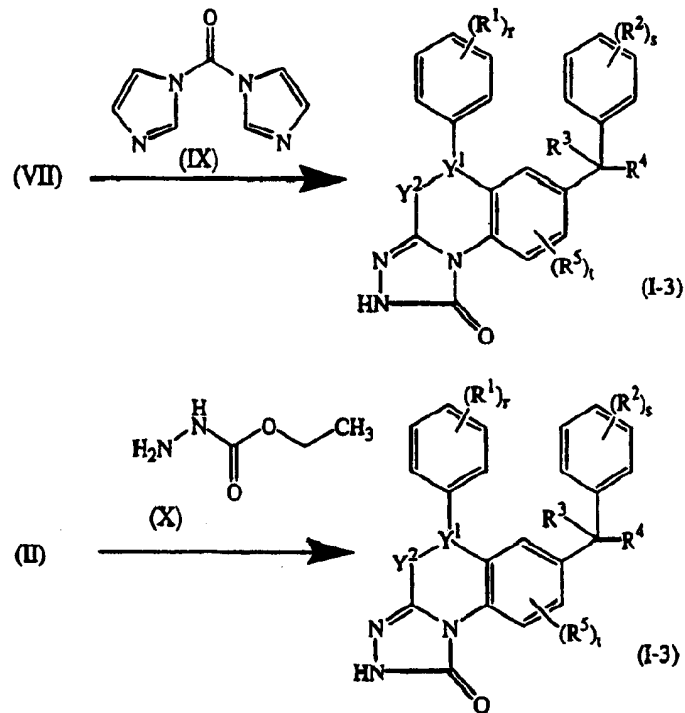
使式 (VIII) 化合物与式 (VII) 的中间体反应;



- 5 d) 式 (I-2) 化合物, 其中  $\text{R}^6$  为胺, 系以式 (I-2-a) 化合物表示, 可通过使式 (VII) 中间体与  $\text{BrCN}$  反应而制得;

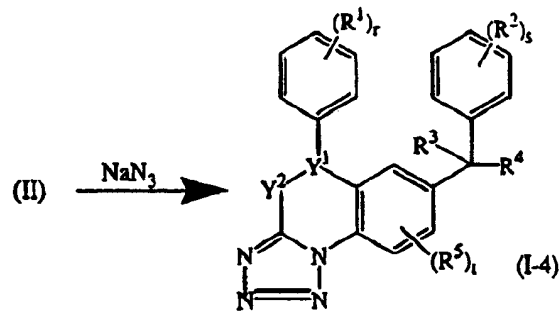


- 10 e)  $=\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3$  为式 (x-3) 所示的三价基团, 系以式 (I-3) 化合物表示, 可通过使式 (VII) 中间体与式 (IX) 化合物反应, 或可通过使式 (X) 化合物与式 (II) 中间体反应制得;



f)  $=X^1 - X^2 - X^3$  为式 (x-4) 所示的三价基团, 系以式 (I-4) 化合物表示, 可通过使式 (II) 中间体与  $\text{NaN}_3$  反应制得;

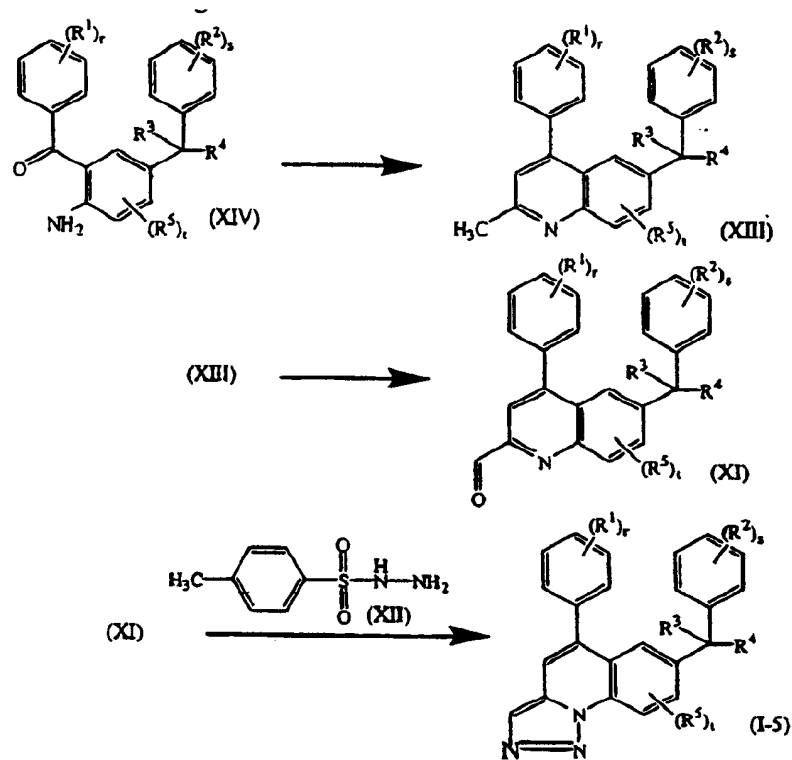
5



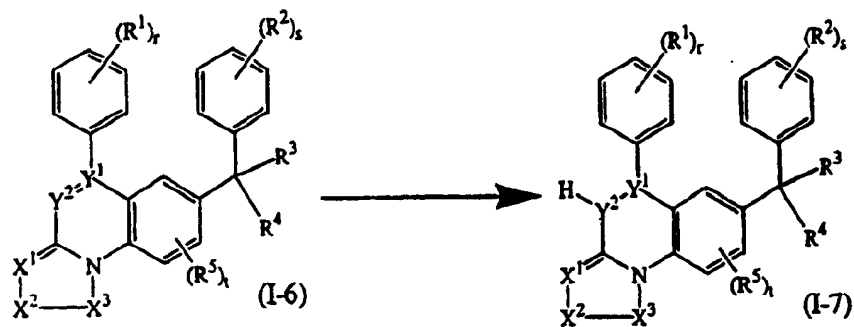
g)  $=X^1 - X^2 - X^3$  为式 (x-9) 所示的三价基团,  $>Y^1 - Y^2$  为式 (y-4) 所示的三价基团, 且  $R^9$  为氢, 系以式 (I-5) 化合物表示, 可通过使式 (XI) 中间体与式 (XII) 化合物反应;

10

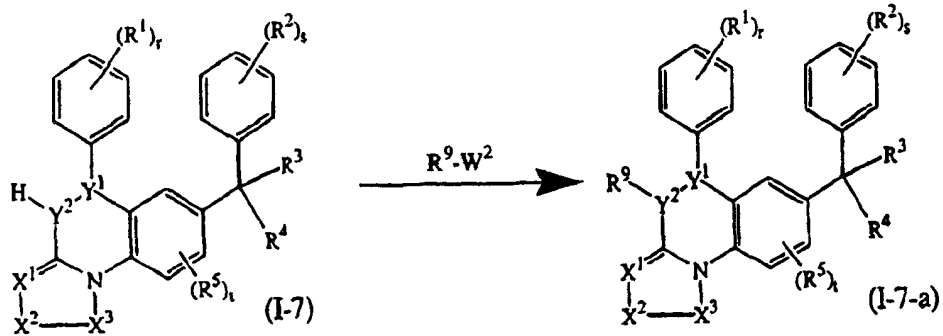




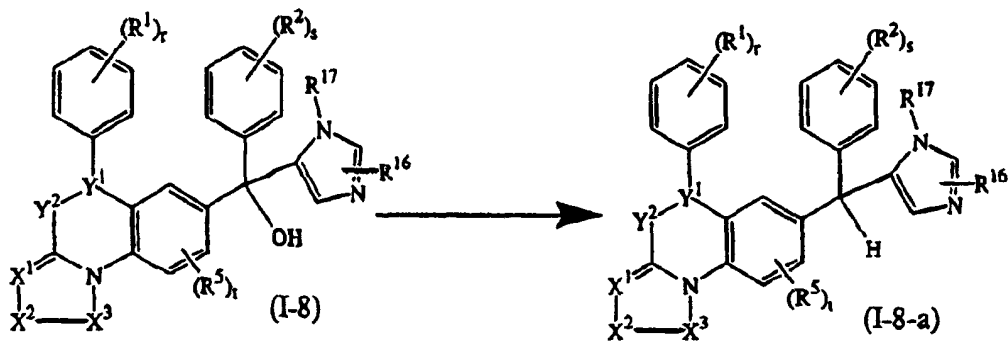
- h) 将如式 (I) 化合物, 其中  $>Y^1-Y^2$  为式 (y-2) 或 (y-4) 所示的三价基团所定义的式 (I-6) 化合物转换成相应的式 (I-7) 化合物, 其中  $>Y^1-Y^2$  为式 (y-3) 或 (y-1) 所示的三价基团且  $R^9$  为氢, 其方法是使它们与  $NaBH_4$  或  $LiAlH_4$  反应; 相反, 用  $MnO_2$  氧化, 可使式 (I-7) 化合物转换成相应的式 (I-6) 化合物;



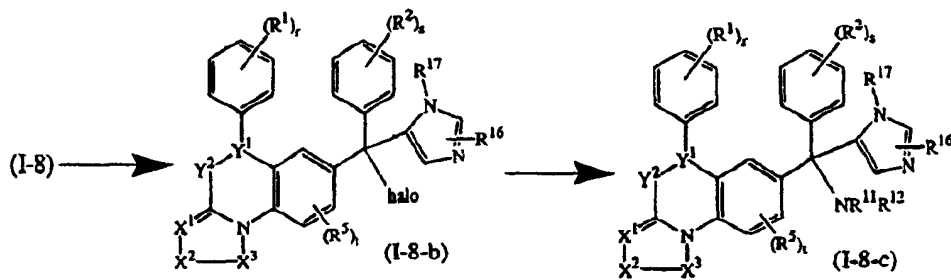
- i) 将式 (I-7) 化合物转换成式 (I-7-a) 化合物, 其中  $>Y^1-Y^2$  为式 (y-3) 或 (y-1) 所示有三价基团, 且  $R^9$  为氢以外者, 可使式 (I-7) 化合物与式  $R^9-W^2$  的试剂反应, 其中  $W^2$  为离去基团;



j)  $R^3$  为式 (c-2) 基团且  $R^4$  为羟基，以式 (I-8) 所示的化合物，其中  $R^4$  为氢，可通过在甲酰胺存在下搅拌溶于乙酸中的式 (I-8) 化合物使之转换成式 (I-8-a)；



k) 将式 (I-8) 化合物转换成式 (I-8-b) 化合物，其中  $R^4$  为卤基，其方法是使式 (I-8) 化合物与卤化剂反应；继而，将式 (I-8-b) 化合物用式  $H-NR^{11}R^{12}$  试剂处理，因而得到式 (I-8-c) 化合物；

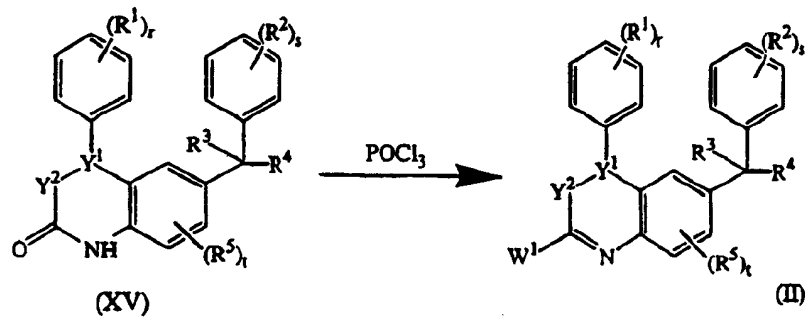


其中上面反应流程图中  $=X^1-X^2-X^3$ 、 $>Y^1-Y^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$  如权利要求 1 中所定义，以及  $W^1$  与  $W^2$  为离去基团；

- 1) 或，根据技术上已知的转化反应，将式 (I) 化合物互相转换；  
 或若需要；将式 (I) 化合物转换成医药上可接受的酸加成盐，或者相反，用碱将式 (I) 化合物的酸加成盐转换成游离碱形式；并且，若需要，制备其立体化学上的异构形式。

14. 一种制备如权利要求 9 所述的式 (II) 中间体的方法，其中使式 (XV) 中间体与卤化剂反应；



10

其中基团  $>Y^1 - Y^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  如权利要求 1 中所定义，且  $W^1$  为氟基团。

## 1,2-稠合的喹啉衍生物

5 本发明涉及新颖的 1,2-稠合的喹啉衍生物，其制造方法，含有该新颖化合物的医药组成物，以及此等化合物作为医药品的用途与经由所述化合物给药的治疗方法。

10 致癌基因经常编码讯号传导途径中的蛋白质成分，可导致细胞生长刺激与细胞分裂发生。在经培养细胞中，致癌基因表达可导致细胞转化，其特征在于细胞在软琼脂上生长的能力以及细胞的生长如稠密点，缺乏非转化细胞所展示的接触性抑制。特定致癌基因的突变和/或过度表达通常是与人类癌症相关。ras 是熟知特定一群的致癌基因，其经证实存在于哺乳动物、鸟类、昆虫、软体动物、植物、真菌以及酶菌中。哺乳动物 ras 家族是由三个主要的成员（“同种型”）所组成：H-ras、K-ras、以及 N-ras 致癌基因。此等 ras 致癌基因系编码遗传上高度相关的蛋白质，称为 p21<sup>ras</sup>。一旦附着在细胞膜上时，p21<sup>ras</sup> 致癌基因型的突变型将会提供转化的讯号并使恶性肿瘤细胞不受控制地生长。为获得此转化的潜力，p21<sup>ras</sup> 致癌蛋白质的前体必须对位于羧基端四肽上的半胱氨酸残基进行酶催化法呢基化作用。因此，催化这种改性作用的酶，如法呢基转移酶的抑制剂将可防止 p21<sup>ras</sup> 的细胞膜附着并  
15 20 阻断经 ras 转化的肿瘤的异常生长。因此，在本技术中普遍接受法呢基转移酶抑制剂作为对抗由 ras 所造成转化的肿瘤的抗癌试剂是非常有用的。

25 现已观察到 K-ras B 同种型是在人类癌症，特别是在直肠癌（50%发生率）及胰脏癌（90%发生率）中突变的主要的同种型。然而，也发现 ras 蛋白质在 K-ras B 同种型转化癌症中的活化作用对法呢基转移酶的抑制作用有抗性。此同种型对法呢基转移酶可产生拮抗性，但也使此同种型成为香叶基香叶基转移酶 I 的受质。因此，香叶基香叶基转移酶的抑制剂可抑制经 K-ras 转化的肿瘤的异常生长，它对法呢基转移酶抑制剂是有拮抗性的。

30 因为 ras 突变致癌基因型经常可在人类癌症，最显著系于超过 50% 的直肠癌以及胰脏癌中发现到（科勒等人，科学，260 卷，1834-1837，1993），所以有人认为法呢基转移酶抑制剂特别可用于对抗此类型的

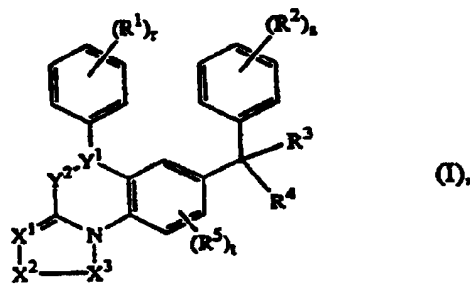
癌症。

于 EP-0, 371, 564 中, 叙述了经 (1H-吡咯-1-基甲基) 取代的噻啉及噻啉衍生物可抑制视磺酸的细胞质排除作用。部分此等化合物也具有抑制从黄体酮形成雄激素和/或抑制芳香酶复合物作用的能力。

于 WO 97/16443、WO 97/21701、WO 98/40383、以及 WO 98/49157 中, 叙述了具有法呢基转移酶抑制活性的 2-噻诺酮衍生物。

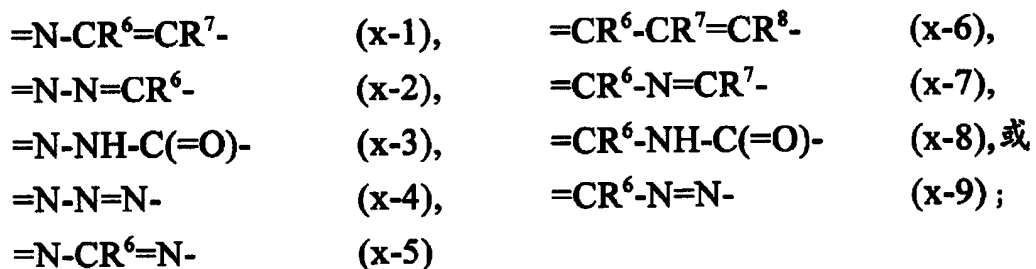
现已意外地发现新颖的 1, 2-稠合的噻啉化合物, 带有经氮或碳连接的咪唑, 显示出抑制法呢基蛋白质转移酶以及, 香叶基香叶基转移酶的活性。

本发明涉及下式化合物



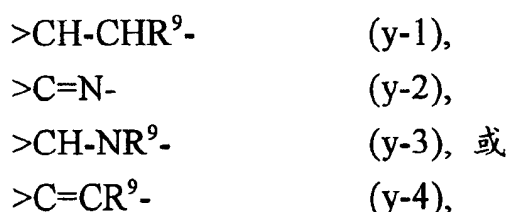
或其医药上可接受的酸加成盐以及其立体化学上异构形式, 其中

15  $=X^1-X^2-X^3-$  是下式的三价基团



其中  $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  各自独立地是氢、 $C_{1-4}$  烷基、羟基、 $C_{1-4}$  烷氧基、芳氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、羟基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-4}$  烷基、单或二 ( $C_{1-4}$  烷基) 胺基  $C_{1-4}$  烷基、氟基、氨基、硫基、 $C_{1-4}$  烷硫基、芳硫基或芳基;

20  $>Y^1-Y^2-$  是下式的三价基团

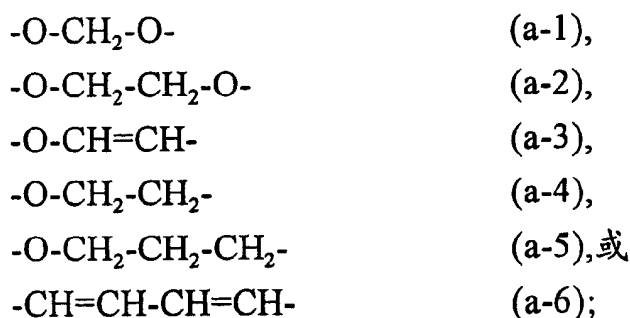


其中各  $R^9$  独立地是氢、卤基、卤基羰基、氨基羰基、羟基  $C_{1-4}$  烷基、氰基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、单或二 ( $C_{1-4}$  烷基) 胺基、单或二 ( $C_{1-4}$  烷基) 胺基  $C_{1-4}$  烷基、芳基;

- 5  $r$  和  $s$  各自独立地是 0、1、2、3、4 或 5;  
 $t$  为 0、1、2 或 3;

- $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢、卤基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、三卤甲基、三卤甲氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基  $C_{1-6}$  烷氧基、单或二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基、单或二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基  $C_{1-6}$  烷氧基、芳基、芳基  $C_{1-6}$  烷基、芳氧基或芳基  $C_{1-6}$  烷氧基、羟基羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基羰基、氨基  $C_{1-6}$  烷基、单或二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基羰基、单或二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基  $C_{1-6}$  烷基; 或

- 15 苯环上相互邻接的二个  $R^1$  或  $R^2$  取代基, 可独立地一起形成下式所示的二价基团



- $R^3$  是氢、卤基、 $C_{1-6}$  烷基、氰基、卤基  $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、氰基  $C_{1-6}$  烷基、氨基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷硫基  $C_{1-6}$  烷基、氨基羰基  $C_{1-6}$  烷基、羟基羰基、羟基羰基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、芳基、芳基  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、单或二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基  $C_{1-6}$  烷基;

或下式所示的基团



其中  $\text{R}^{10}$  为氢、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基羰基、芳基、芳基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基羰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，或式  $-\text{Alk}-\text{OR}^{13}$  或  $-\text{Alk}-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  所示的基团；

$\text{R}^{11}$  为氢、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基或芳基  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^{12}$  为氢、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基、羟基、氨基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基羰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基羰基胺基、单或二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基羰基、氨基羰基、芳基羰基、卤基  $\text{C}_{1-6}$  烷基羰基、芳基  $\text{C}_{1-6}$  烷基羰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基羰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基羰基、单或二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 胺基羰基，其中烷基部分可任选地被独立地选自芳基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基羰基、氨基羰基羰基、单或二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 胺基  $\text{C}_{1-6}$  烷基羰基中的一个或更多个取代基所取代，或者为式  $-\text{Alk}-\text{OR}^{13}$  或  $-\text{Alk}-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  所示的基团；

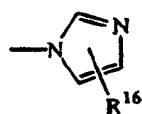
其中  $\text{Alk}$  为  $\text{C}_{1-6}$  烷二基；

$\text{R}^{13}$  为氢、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基羰基、羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基或芳基  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

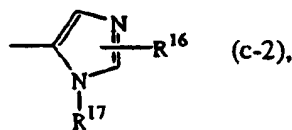
$\text{R}^{14}$  为氢、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基或芳基  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^{15}$  为氢、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基羰基、芳基或芳基  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^4$  为下式基团



(c-1).



(c-2).

其中  $\text{R}^{16}$  为氢、卤基、芳基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷硫基、氨基、单或二 ( $\text{C}_{1-4}$  烷基) 胺基、羟基羰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基羰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷硫基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基  $\text{S}(\text{O})$   $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $\text{C}_{1-6}$  烷基  $\text{S}(\text{O})_2$   $\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^{16}$  也可结合至式 (c-1) 或 (c-2) 的咪唑环中的氮原子之一上，在此情形下当结合至氮时， $\text{R}^{16}$  的意义则限制为氢、芳基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基羰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基  $\text{S}(\text{O})$   $\text{C}_{1-6}$

烷基或  $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_2 C_{1-6}$  烷基;

$R^{17}$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、芳基  $C_{1-6}$  烷基、三氟甲基或二( $C_{1-4}$  烷基)胺基磺酰基;

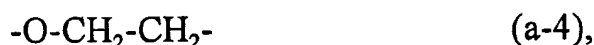
$R^5$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或卤基;

- 5 芳基为苯基、萘基或被独立地选自卤基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或三氟甲基中的一个或多个取代基所取代的苯基。

一组特定的化合物含有此种式 (I) 化合物, 其中

- 10  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是羟基、卤基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、三卤甲基、三卤甲氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基  $C_{1-6}$  烷氧基、单或二( $C_{1-6}$  烷基)胺基、单或二( $C_{1-6}$  烷基)胺基  $C_{1-6}$  烷氧基、芳基、芳基  $C_{1-6}$  烷基、芳氧基或芳基  $C_{1-6}$  烷氧基、羟基羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基; 或

苯环上相互邻接的二个  $R^1$  或  $R^2$  取代基可独立地一起形成下式所示的二价基团



- 15  $R^{16}$  为氢、卤基、芳基、 $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、氨基、单或二( $C_{1-4}$  烷基)胺基、羟基羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $C_{1-6}$  烷硫基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O) C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_2 C_{1-6}$  烷基;

- 20  $R^{16}$  也可结合至式 (c-1) 所示的咪唑环中的氮原子之一上, 在此情形中结合至氮时,  $R^{16}$  的意义则限制为氢、芳基、 $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O) C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_2 C_{1-6}$  烷基;

$R^{17}$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、三氟甲基或二( $C_{1-4}$  烷基)胺基磺酰基。

- 25 如前面定义或下文中所使用的, 卤基一般指氟、氯、溴、碘;  $C_{1-4}$  烷基定义成具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链饱和烃基团, 例如, 诸如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基等;  $C_{1-6}$  烷基



系包括  $C_{1-4}$  烷基以及其具有 5 至 6 个碳原子的较高级的同系物，例如，诸如戊基、2-甲基丁基、己基、2-甲基戊基等； $C_{1-6}$  烷二基系定义成具有 1 至 6 个碳原子的二价直链或支链饱和烃基团，例如，诸如亚甲基、1,2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,5-戊二基、1,6-己二基及其支链异构体； $C_{2-6}$  烯基系定义成含有一个双键以及具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链烃基团，例如，诸如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基等。术语“S(O)”意指亚砷，而“S(O)<sub>2</sub>”则指砷。

如上所指的医药上可接受的酸加成盐类系指包含治疗上活性、非毒性酸加成盐形式，其系式 (I) 化合物得以形成者。具有碱性性质的式 (I) 化合物可经将该碱形式用适当的酸处理而转换成其医药上可接受的酸加成盐类。适当的酸系包含，例如无机酸类，诸如氢卤酸，如氢氟酸或氢溴酸；硫酸；硝酸；磷酸等；或有机酸类，例如，诸如醋酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、羟基丁二酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-苯甲磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸 (pamoic) 等酸类。

术语酸加成盐也包含式 (I) 化合物可形成的水合物及溶剂加成形式。各形式的实例为，例如水合物、醇化物等。

本文前面所使用的，术语式 (I) 化合物的立体化学上异构体形式，定义为相同原子经由相同结合顺序但具有不同三维空间结构所组成的所有可能的化合物，它们不能互换，系由式 (I) 化合物所具有。除非另有所述或所指，化合物的化学名称系包括该化合物所具有的所有可能立体化学上异构体形式的混合物。所述混合物包含该化合物基本分子结构的非对映异构体和/或对映异构体。皆为纯品形式或互相混合的式 (I) 化合物的所有立体化学上异构体形式系意欲包含在本发明范围之内。

部分式 (I) 化合物的也可以其互变异构体形式存在。虽然上式未能明确表示，但这种形式也意欲包含在本发明范围之内。

以下文中每当使用术语“式 (I) 化合物”时，系意指亦包括医药上可接受的酸加成盐类以及所有立体异构体形式。

一组有价值的化合物系由如下定义的式 (I) 化合物所组成，其中

适用以下一项或更多项的限制:

·  $= X^1 - X^2 - X^3$  - 为式 (x-1)、(x-2)、(x-3)、(x-4)、或 (x-9) 所示的三价基团, 其中各  $R^6$  独立地是氢、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、氨基或芳基, 以及  $R^7$  为氢;

5       ·  $>Y^1 - Y^2$  - 为式 (y-1)、(y-2)、(y-3)、或 (y-4) 所示的三价基团, 其中各  $R^9$  独立地是氢、卤基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、或  $C_{1-4}$  烷氧基羰基;

· r 为 0、1、或 2;

· s 为 0、或 1;

10       · t 为 0;

·  $R^1$  为卤基、 $C_{1-6}$  烷基, 或苯环上相互邻接的二个  $R^1$  取代基可独立地一起形成式 (a-1) 所示的二价基团;

·  $R^2$  为卤基;

·  $R^3$  为卤基、或式 (b-1) 或 (b-3) 所示的基团, 其中

15        $R^{10}$  为氢、或式  $-Alk - OR^{13}$  所示的基团;

$R^{11}$  为氢;

$R^{12}$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或单或二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基  $C_{1-6}$  烷基羰基;

Alk 为  $C_{1-6}$  烷二基, 且  $R^{13}$  为氢;

20       ·  $R^4$  为式 (c-1) 或 (c-2) 所示的基团, 其中

$R^{16}$  为氢、卤基、芳基、或单或二 ( $C_{1-4}$  烷基) 胺基;

$R^{17}$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基;

· 芳基为苯基。

25       一组特别的化合物系由式 (I) 化合物所组成, 其中  $= X^1 - X^2 - X^3$  为式 (x-1)、(x-2)、(x-3)、或 (x-9) 所示的三价基团,  $>Y^1 - Y^2$  为式 (y-2)、(y-3) 或 (y-4) 所示的三价基团, r 为 0 或 1, s 为 1, t 为 0,  $R^1$  为卤素、 $C_{1-4}$  烷基, 或形成式 (a-1) 的二价基团,  $R^2$  为卤基或  $C_{1-4}$  烷基,  $R^3$  为氢或式 (b-1) 或 (b-3) 的基团,  $R^4$  为式 (c-1) 或 (c-2) 的基团,  $R^6$  为氢、 $C_{1-4}$  烷基、或苯基,  $R^7$  为氢,  $R^9$  为氢或  $C_{1-4}$  烷基,  $R^{10}$  为氢或  $-Alk - OR^{13}$ ,  $R^{11}$  为氢以及  $R^{12}$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基羰基以及  $R^{13}$  为氢。

30       优选的化合物是如下定义的式 (I) 化合物, 其中  $= X^1 - X^2 - X^3$  为

式 (x-1) 的三价基团,  $>Y^1 - Y^2$  为式 (y-4) 的三价基团,  $r$  为 0 或 1,  $s$  为 1,  $t$  为 0,  $R^1$  为卤基, 较佳为氯, 且最佳为 3-氯,  $R^2$  为卤基, 较佳为 4-氯或 4-氟,  $R^3$  为氢或式 (b-1) 或 (b-3) 的基团,  $R^4$  为式 (c-1) 或 (c-2) 的基团,  $R^6$  为氢,  $R^7$  为氢,  $R^9$  为氢,  $R^{10}$  为氢,  $R^{11}$  为氢以及  
5  $R^{12}$  为氢。

其它较佳化合物是如下定义的式 (I) 化合物, 其中  $X^1 - X^2 - X^3$  为式 (x-2) 或 (x-3) 的三价基团,  $>Y^1 - Y^2$  为式 (y-2)、(y-3) 或 (y-4) 的三价基团,  $r$  与  $s$  为 1,  $t$  为 0,  $R^1$  为卤基, 较佳为氯, 且最佳为 3-氯, 或  $R^1$  为  $C_{1-4}$  烷基, 较佳为 3-甲基,  $R^2$  为卤基, 较佳为  
10 氯, 且最佳为 4-氯,  $R^3$  为氢或式 (b-1) 或 (b-3) 的基团,  $R^4$  为式 (c-2) 的基团,  $R^6$  为  $C_{1-4}$  烷基,  $R^9$  为氢,  $R^{10}$  与  $R^{11}$  为氢以及  $R^{12}$  为氢或羟基。

最佳式 (I) 化合物是

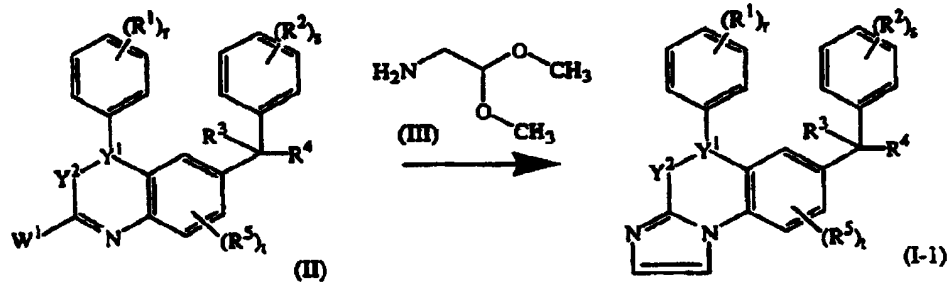
- 7-[(4-氯苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基]-5-苯基咪唑并[1,2-a]噻啉;  
15  $\alpha$ -(4-氯苯基)- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-苯基咪唑并[1,2-a]噻啉-7-甲醇;  
5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]噻啉-7-甲醇;  
5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]噻啉-7-甲胺;  
20 5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]噻啉-7-甲胺;  
5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)-1-甲基- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,2,4-三唑并[4,3-a]噻啉-7-甲醇;  
25 5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]噻啉-7-甲胺;  
5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]噻啉-7-甲醇;  
5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)-4,5-二氢- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]噻啉-7-甲醇;  
30 5-(3-氯苯基)- $\alpha$ -(4-氯苯基)- $\alpha$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]噻啉-7-甲胺;

5- (3-氯苯基) - $\alpha$ - (4-氯苯基) -N-羟基 - $\alpha$ - (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 四唑并[1,5-a]喹啉-7-甲胺;

$\alpha$ - (4-氯苯基) - $\alpha$ - (1-甲基-1H-咪唑-5-基) -5- (3-甲基苯基) 四唑并[1,5-a]喹啉-7-甲胺; 其医药上可接受的酸加成盐类以及立体化学上异构体形式。

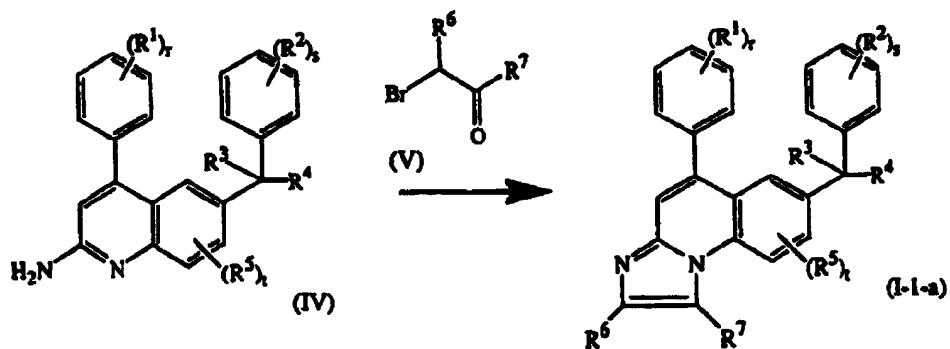
式 (I) 化合物, 其中  $=X^1-X^2-X^3$  为式 (x-1) 的三价基团, 且  $R^6$  与  $R^7$  为氢, 系以式 (I-1) 表示, 其制备方法一般可使式 (II) 中间体与式 (III) 试剂或其官能基衍生物反应, 其中  $W^1$  为适当的离去基团, 如氟, 随后经由分子内环化作用, 其系可在反应惰性溶剂, 如二甲苯中及在适当的酸, 如乙酸存在下进行。此反应可便利地在升温范围从 80

10  $^{\circ}\text{C}$  至回流温度完成,



另外, 式 (I) 化合物, 其中  $=X^1-X^2-X^3$  为式 (x-1) 的三价基团,  $>Y^1-Y^2$  为式 (y-4) 的三价基团, 且  $R^9$  为氢, 以及  $R^6$  和/或  $R^7$  非为氢, 系以式 (I-1-a) 表示, 可通过使式 (IV) 化合物与式 (V) 试剂反应, 随后经由分子内环化作用, 其系可在反应惰性溶剂, 如乙醇中进行而制得。此反应可便利地在温度范围从室温至  $80^{\circ}\text{C}$  下完成。

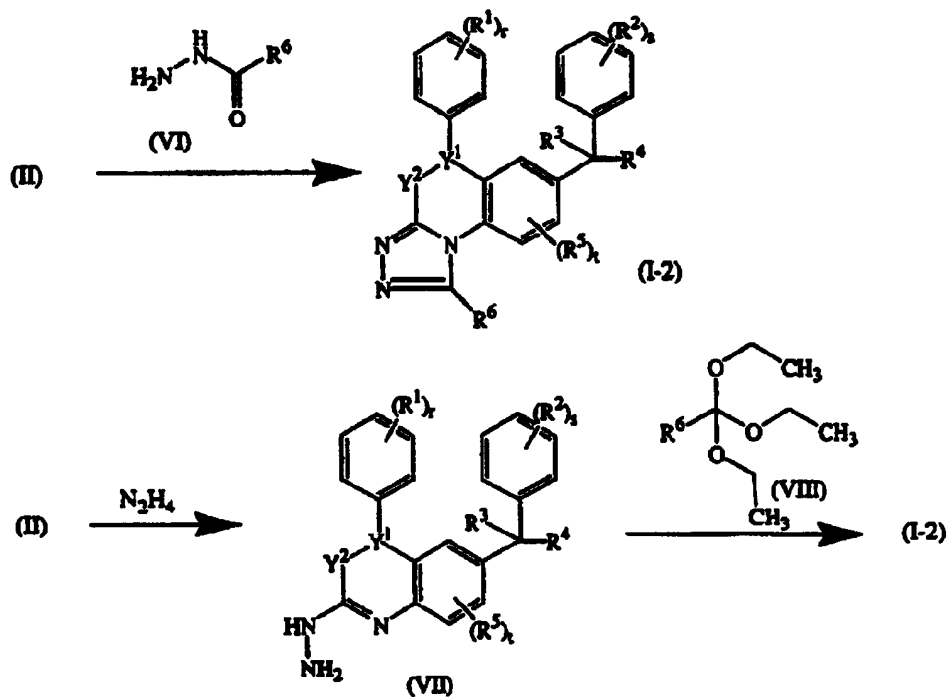
15



式 (I) 化合物, 其中  $=X^1-X^2-X^3$  为式 (x-2) 的三价基团, 系以式 (I-2) 表示, 其一般可通过使式 (II) 化合物与式 (VI) 中间体反应而制得。该反应可在适当的溶剂, 如 1-丁醇中于升温范围从 80 °C 至回流温度下进行。

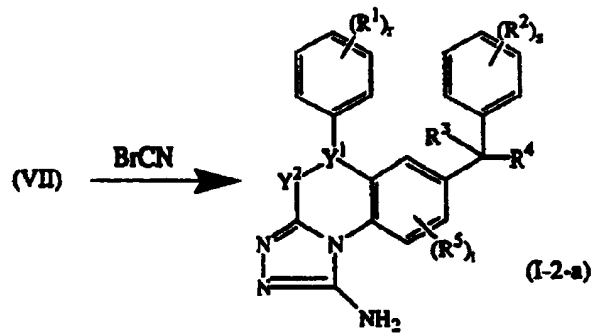
- 5 另外, 式 (I-2) 化合物可通过使式 (VIII) 化合物与式 (VII) 的中间体反应而制得。该反应可在适当的溶剂, 如正丁醇中于温度从室温至回流温度的范围内进行。式 (VII) 中间体可通过使式 (II) 中间体与  $N_2H_4$  反应制得。该反应可在反应惰性的溶剂, 如二噁烷中进行。此反应可便利地在温度介于室温至 100 °C 范围内完成。

10



式 (I-2) 化合物, 其中  $R^6$  为胺, 系以式 (I-2-a) 化合物表示, 可通过使式 (VII) 中间体与  $BrCN$  在反应惰性溶剂, 如甲醇中反应而制得。此反应可便利地在温度介于 0 °C 至 100 °C 范围内完成。

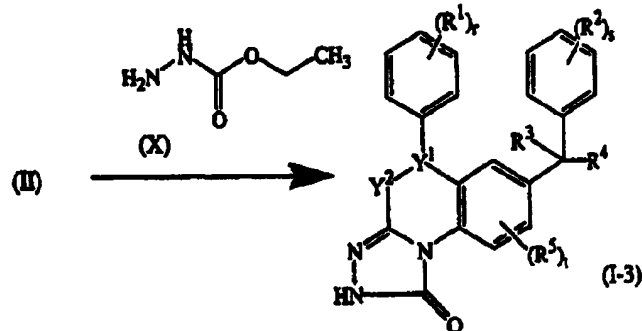
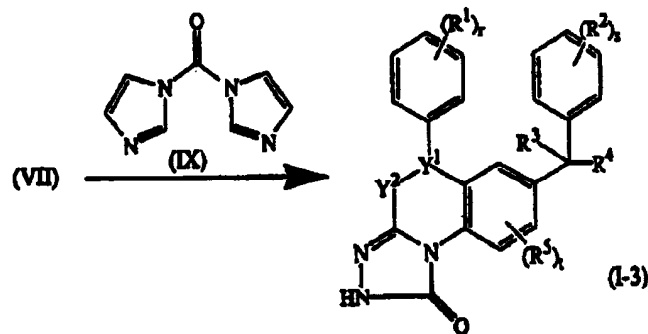
15



式 (I) 化合物, 其中  $=X^1-X^2-X^3$  为式 (X-3) 的三价基团, 系以式 (I-3) 表示, 一般可通过使式 (VII) 中间体与式 (IX) 化合物在反应惰性的溶剂, 如四氢呋喃中反应而制得。此反应可便利地在温度介于  $0^\circ\text{C}$  至  $50^\circ\text{C}$  范围内完成。

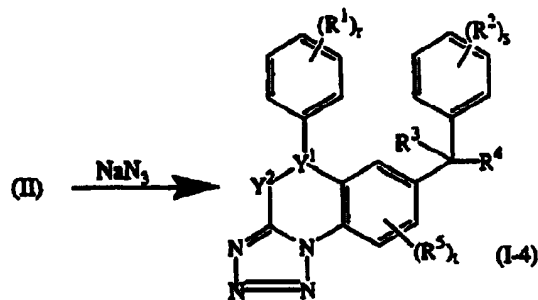
另外, 式 (I-3) 化合物可通过使式 (X) 化合物与式 (II) 中间体反应而制得。该反应可在适当的溶剂, 如 1-丁醇中于升温范围从  $80^\circ\text{C}$  至回流温度下进行。

10

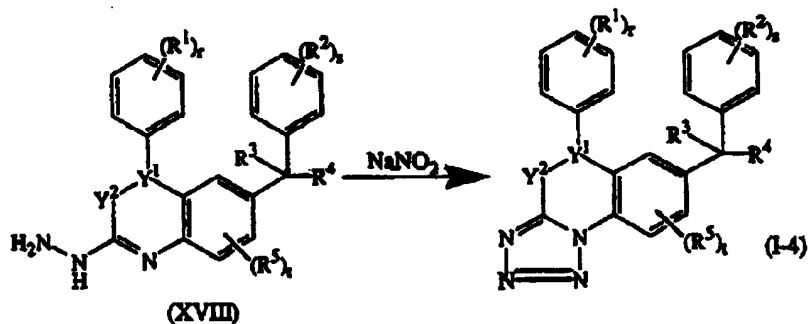


式 (I) 化合物, 其中  $=X^1-X^2-X^3$  为式 (x-4) 的三价基团, 系以式 (I-4) 表示, 一般可通过使式 (II) 中间体与  $\text{NaN}_3$  在反应惰性的溶剂, 如 N, N-二甲基甲酰胺中反应而制得。此反应可便利地在升温范围从  $60^\circ\text{C}$  至  $150^\circ\text{C}$  范围内完成。

5



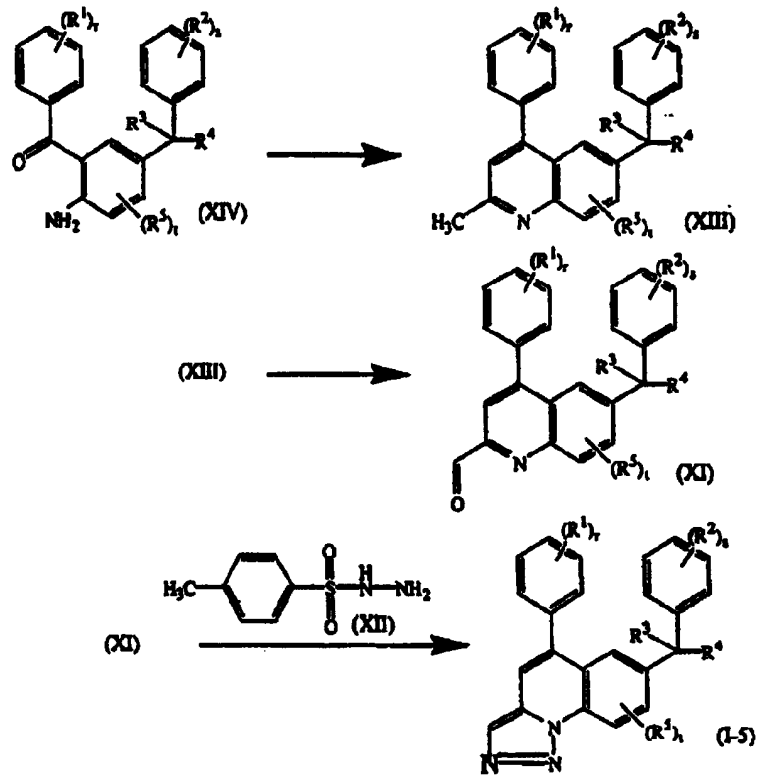
式 (I-4) 化合物也可通过使式 (XVIII) 中间体与  $\text{NaNO}_2$  在酸性水性介质, 如溶于水中的  $\text{HCl}$  中反应而制得。



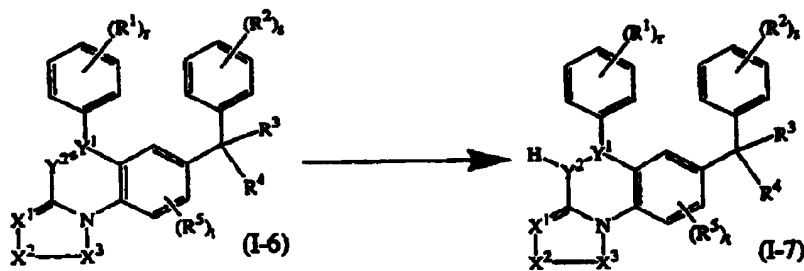
10

式 (I) 化合物, 其中  $=X^1-X^2-X^3$  为式 (x-9) 的三价基团,  $>Y^1-Y^2$  为式 (y-4) 的三价基团, 且  $R^9$  为氢, 系以式 (I-5) 表示, 一般可通过使式 (XI) 中间体与式 (XII) 化合物在反应惰性溶剂, 如甲醇中反应而制得。便利的反应温度范围系介于室温至  $80^\circ\text{C}$  之间。式 (XI) 中间体可通过使式 (XIII) 中间体与  $\text{SeO}_2$  在反应惰性溶剂, 如二噁烷中反应而制得。此反应可便利地在升温范围从室温至回流温度下完成。式 (XIII) 中间体一般可通过使式 (XIV) 中间体与 2-丙烷在酸性溶液, 如乙酸与  $\text{H}_2\text{SO}_4$  的混合物中反应而制得。此反应可便利地在升温范围从室温至回流温度下完成。

20



使用技术上已知的还原方法，如以  $\text{NaBH}_4$  或  $\text{LiAlH}_4$ ，于适当的溶剂，如甲醇或四氢呋喃中处理，将定义成式 (I) 化合物，其中  $>Y^1 - Y^2$  为式 (y-2) 或 (y-4) 的三价基团的式 (I-6) 化合物转换成相应的式 (I-7) 化合物，其中  $>Y^1 - Y^2$  为式 (y-3) 或 (y-1) 的三价基团，且  $R^9$  为氢。

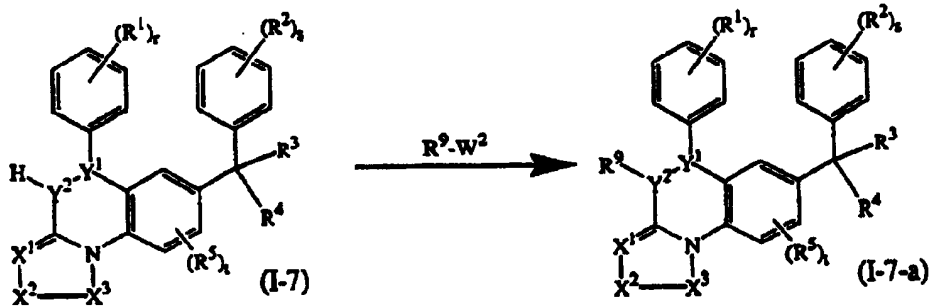


10 另一方面，通过技术上已知的氧化方法，如以  $\text{MnO}_2$ ，于反应惰性溶剂，如二氯甲烷中氧化，将式 (I-7) 化合物转换成相应的式 (I-6) 化合物。



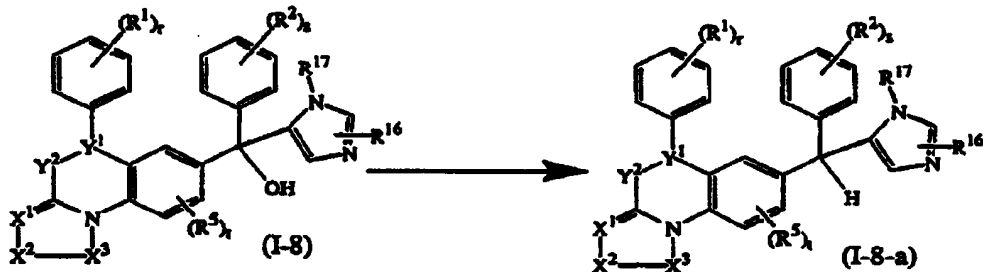
同样地，通过使式 (I-7) 化合物与式  $R^9-W^2$  试剂，其中  $W^2$  为适当的离去基团，如碘，在反应惰性溶剂，如二甲基甲酰胺中以及在 NaH 的存在下反应，使式 (I-7) 化合物转换成式 (I-7-a) 化合物，其中  $>Y^1-Y^2$  为式 (y-3) 或 (y-1) 的三价基团，且  $R^9$  为氢以外者。此

5 反应可便利地在温度介于  $0^\circ\text{C}$  至室温范围下完成。



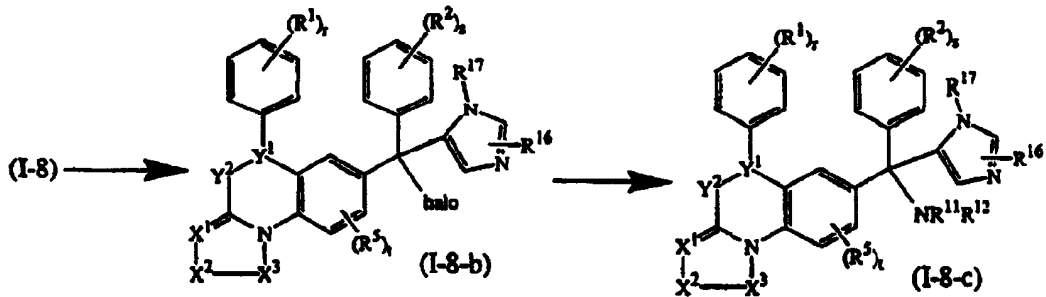
通过使式 (I-8) 化合物经受适当的还原条件中，如在乙酸中在甲酰胺的存在下进行搅拌，将以式 (I-8) 化合物表示的式 (I) 化合物，

10 其中  $R^3$  为式 (c-2) 的基团以及  $R^4$  为羟基，转换成式 (I-8-a) 化合物



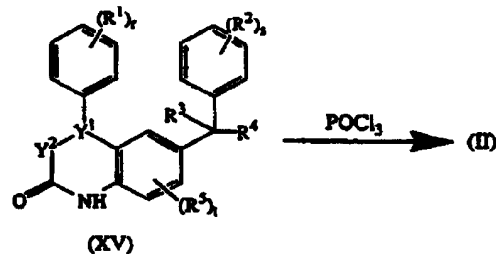
此外，通过使式 (I-8) 与适当的卤化试剂，如亚硫酸酐或三溴化磷反应，可使式 (I-8) 化合物转换成式 (I-8-b) 化合物，其中  $R^4$  为卤基。接着在反应惰性溶剂中，将式 (I-8-b) 化合物以式  $H-NR^{11}R^{12}$  试剂处理，因而获得式 (I-8-c) 化合物。

15



式 (II) 中间体可通过使式 (XV) 中间体与适当的卤化试剂, 如  $\text{POCl}_3$  反应而制得。

5



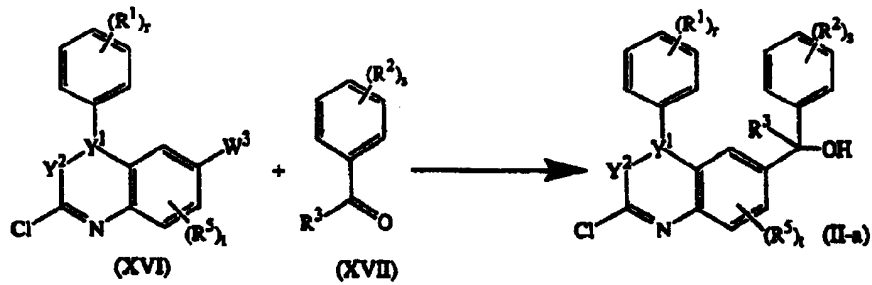
式 (XV) 中间体, 其中  $>Y^1 - Y^2$  为式 (y-1) 或 (y-4), 且  $R^4$  为式 (c-1), 系可按 WO 97/16443, 从第 6 页第 16 行至第 16 页第 3 行中所述方法制得。

10 式 (XV) 中间体, 其中  $>Y^1 - Y^2$  为式 (y-1) 或 (y-4), 且  $R^4$  为式 (c-2), 系可按 WO 97/21701, 从第 7 页第 28 行至第 16 页第 3 行中所述方法制得。

15 式 (XV) 中间体, 其中  $>Y^1 - Y^2$  为式 (y-2) 或 (y-3), 且  $R^4$  为式 (c-1) 或 (c-2), 系可按 WO 98/49157, 从第 6 页第 27 行至第 13 页第 14 行中所述方法制得。

另外, 式 (II) 中间体, 其中  $W^1$  为氯, 且  $R^3$  为羟基, 系以式 (II-a) 表示, 可通过使式 (XVI) 中间体, 其中  $W^3$  为离去基团, 如 Br, 与中间体式 (XVII) 酮反应。此反应进行系通过将其与强碱, 如丁基锂一起搅拌, 并随后将中间体式 (XVII) 酮加入。随后可将羟基衍生物转换成其它中间体, 其中  $R^4$  可经进行技术所知官能基转换而有另外的定义。

20



式 (IV) 中间体可通过在 NaH 以及适当的碱, 如吡啶的存在下, 使式 (XIV) 中间体与  $\text{CH}_3\text{CN}$  反应而制得。此反应便利地可在升温范围介于  $50^\circ\text{C}$  与  $100^\circ\text{C}$  间完成。

式 (XIV) 中间体可根据 WO 97/16443 与 WO 97/21701 中所述的方法制得。

式 (I) 化合物与某些中间体在其结构中有至少一个立体源中心。此立体源中心可以 R 或 S 构形存在。

10 如上文所述方法制得的式 (I) 化合物一般是对映异构体的外消旋混合物, 其可根据技术上已知的拆分方法彼此分离。通过与适当的手性酸反应而将式 (I) 的外消旋化合物转换成相应的非对映异构体盐形式。随后, 通过, 如选择性或分步结晶将该非对映异构体盐形式分离, 通过碱从其中将对映异构体释放出。另一种分离式 (I) 化合物的对映异构形式的方法, 系涉及使用手性固定相进行液体色层分析术。该纯立体化学上异构形式也可由适当起始物质的相应纯立体化学上异构形式所衍生, 只要该反应以立体有择方式发生。较佳地, 若需要特定的立体异构体时, 则该化合物将经由立体有择制备方法合成。此种方法可有利地使用在对映异构上纯的起始物质。

20 式 (I) 化合物, 其医药上可接受的酸加成盐类, 以及其立体化学上异构形式所具有的重要性在于它们令人惊奇的法呢基蛋白质转移酶 (FPT 酶) 与香叶基香叶基转移酶 (GGT 酶) 抑制作用。

此外, 式 (I) 化合物, 特别是这样的式 (I) 化合物, 其中  $=\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3$  为式 (x-4) 三价基团, 显示出强的 GGT 酶抑制作用。

25 其他的式 (I) 化合物则发现对 FPT 酶活性的抑制作用特别有用。

本发明提供一种通过给予有效含量的本发明化合物以抑制细胞，包括转化细胞异常生长的方法。细胞异常生长意指细胞生长无关于正常调节机制（即丧失接触抑制）。此系包括：（1）表达活化 ras 致癌基因的肿瘤细胞（肿瘤）；（2）另外基因致癌性突变使其内 ras 蛋白质活化的肿瘤细胞；（3）其内发生异常 ras 活化的其他增生性疾病的良性与恶性细胞的异常生长。此外，文献中有人提议 ras 致癌基因不仅经由直接作用于肿瘤细胞的生长而导致活体内肿瘤的生长同时也间接地，即经由促进肿瘤诱发血管的生成（拉克，J. 等人，癌症研究，55，4575-4580，1995）。因此，药理上以突变 ras 致癌基因作标靶可在活体内得到抑制固体肿瘤生长，部分地，系经由抑制肿瘤诱发血管生成。

本发明也提供一种经由给予有需要此种治疗对象，如哺乳动物（且更特别是人类）有效含量的本发明化合物以抑制肿瘤生长的方法。尤其是，本发明在于提供一种经由给予有效含量的本发明化合物以抑制表现活化 ras 致癌基因的肿瘤生长的方法。可经抑制的肿瘤的实例有，但不限制于肺癌（如腺癌）、胰脏癌（如胰脏癌，诸如，譬如外分泌胰脏癌）、结肠癌（如结肠直肠癌，例如，诸如结肠腺癌与直肠腺癌）、淋巴组织样谱系细胞生成肿瘤（如急性淋巴细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤）、髓样细胞白血病（例如急性骨髓性白血病（AML））、甲状腺滤泡癌、骨髓发育不良症候群（MDS）、间充质源肿瘤（如纤维肉瘤与横纹肌肉瘤）、黑素瘤。成神经细胞瘤。神经胶质瘤、皮肤良性肿瘤（如角化棘皮瘤）、乳癌、肾脏癌、卵巢癌、膀胱癌以及上皮细胞癌。

本发明提供一种抑制增生性疾病，包括良性与恶性两者的方法，其中 ras 蛋白质因基因中致癌基因突变而异常活化。通过给予需要这种治疗的对象本文中所述有效含量的化合物，以实行该抑制作用。例如，良性增生性障碍、多发性神经纤维瘤、或因酪氨酸激酶的突变或过度表现而活化 ras 的肿瘤，均可通过本发明化合物来抑制。

本发明化合物特别可用于增生性疾病，包括良性与恶性两者的治疗，其中 K-ras B 同种型因致癌基因突变而活化。

因此，本发明公开了作为医药品的式（I）化合物以及这些式（I）化合物用于制造治疗一种或多种上述疾病的医药品的用途。

由于其有用的药理性质，该主题化合物可依照给药途径而调配成

各种药剂形式。

为制备本发明的医药组合物，将作为活性成分的有效含量特定化合物的碱或酸加成盐形式，最初与医药上可接受的载体（其可视所需给药的制剂形式而有广大的变化形式）混合。这些医药组合物最好是单位剂型，适合于经口、直肠、经皮给药或非经肠道注射。例如，在制备口服剂型的组合物中，可使用任何习用的医药介质，例如，诸如水、乙二醇、油类、醇类等，在口服液体剂型的情况中，如悬浮剂、糖浆剂、酏剂以及溶液；或固体载体，如淀粉、糖、陶土、润滑剂、结合剂、崩解剂等，在散剂的情况下，丸剂、胶囊以及锭剂。由于其易于给药，锭剂与胶囊代表最佳口服剂量单位形式，在此情形中，很明显地可使用固体医药载体。就非经肠道而言，载体通常包括，虽有其他的成分，例如，无菌水至少占大部分以助于溶解度。可制备，例如，可注射溶液，其中该载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水与葡萄糖溶液的混合物。也可制备可注射悬浮液，在此情况中，可使用适当的液体载体、悬浮试剂等。在适合于经皮给药的组合物中，根据需要载体可包括增强渗透试剂和/或适当的润湿剂，根据需要可与较少比例的任何性质的添加剂组合，其中该添加剂对皮肤将不会引起显著的有害的作用。这种添加剂可促进对皮肤给药和/或有助于制备所需的组合物。此组合物可以各种方式给药，例如经皮贴片，如点滴、如软膏。将上述医药组合物调配成易于给药及剂量均匀的剂量单位形式是特别有利。此说明书与本权利要求范围中所使用的剂量单位形式意指适合于单位给药的物理上的各个的单位，各个单位系含有经计算能产生所需治疗作用的预定含量的活性成分以及所需的医药载体。这种剂量单位形式的实例为片剂（包括标记片或包衣片）、胶囊、丸剂、散剂包装、封包、可注射溶液或悬浮剂、茶匙、汤匙等，以及其分隔倍数。

熟悉该项技术的人士可从下文中所表现的试验结果轻易地测定有效含量。通常，意欲有效含量系从 0.01 毫克/公斤至 100 毫克/公斤体重，且较佳是从 0.05 毫克/公斤至 10 毫克/公斤体重。一天中，于适当的间隔下，将所需剂量按二、三、四或更多的分剂量给药是适宜的。可将该分剂量调配成单位剂型，例如每单位剂型含有 0.5 至 500 毫克，并且特别是 1 毫克至 200 毫克活性成分。

下面实施例是以说明为目的。

## 实验部分

在下文中，“THF”指四氢呋喃，“DIPE”指二异丙醚，“DME”指1,2-二甲氧基乙烷，以及“EtOAc”指乙酸乙酯。

### A. 中间体制备

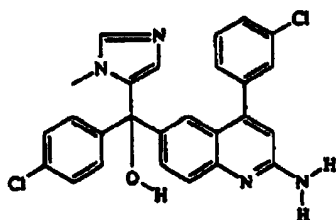
#### 5 实施例 A1

a) 将溶于三氯化磷 (30 毫升) 的 (±)-6-[(4-氯苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基-2(1H)-喹诺酮 (0.0253 摩尔) 混合物回流 1 小时。将此混合物蒸发至干并使用此产物而无进一步纯化，获得 10.4 克 (99%) (±)-2-氯-6-[(4-氯苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基-喹啉 (中间体 1)。

b) 将溶于 2,2-二甲氧基乙烷 (20 毫升) 的中间体 (1) (0.0251 摩尔) 混合物于 120°C 搅拌 12 小时。将此混合物浇入冰水中并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并蒸发至干。将油状残余物 (21 克) 用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并蒸发，获得 10 克 (83%) (±)-N-(2,2-甲氧基乙基)-6-[(4-氯苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基-2-喹啉胺 (中间体 2)。

### 实施例 2A

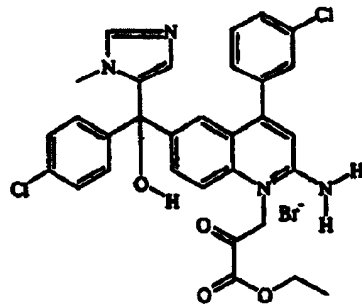
a) 中间体 (3) 的制备



20

将氢氧化钠 (0.0384 摩尔) 逐份加入到溶于吡啶 (30 毫升) 的 (±)-[2-氨基-5-[(4-氯苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]苯基](3-氯苯基)甲酮 (0.00961 摩尔) 与乙腈 (0.058 摩尔) 的混合物中。将此混合物于 90°C 下搅拌 6 小时，然后冷却。加入 H<sub>2</sub>O。使溶剂蒸发。将残余物吸收于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中。将此有机溶液用 H<sub>2</sub>O 洗涤，干燥 (MgSO<sub>4</sub>)，过滤并将溶剂蒸发。将残余物 (6.1 克) 用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发，获得 2.9 克 (63%) 的中间体 3。

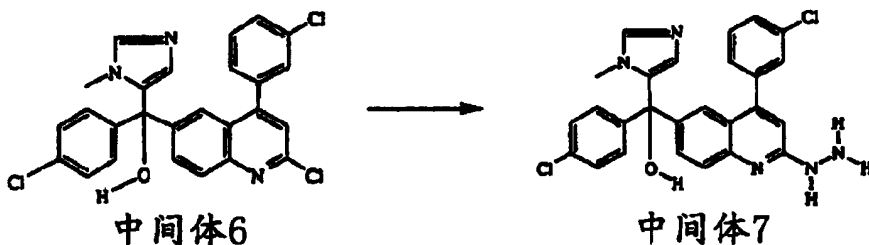
## b) 中间体 (4) 的制备



将溴丙酮酸乙酯 (0.0023 摩尔) 加入到溶于 DME (5 毫升) 的中间  
5 体 (3) (0.0019 摩尔) 的混合物中。将此混合物于室温下搅拌 19 小时。滤出树脂，以二乙醚洗涤，并使用而无进一步纯化，获得中间体 (4)。

实施例 3A

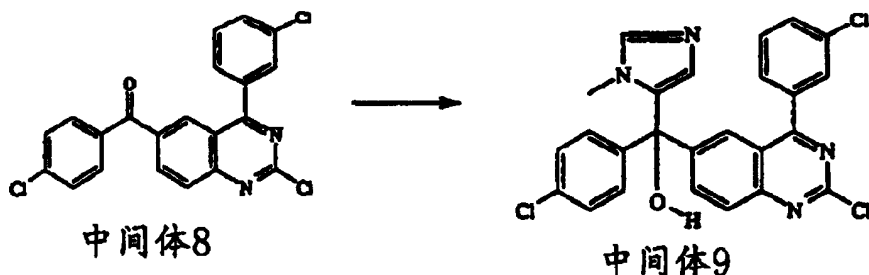
将溶于三氯化磷 (100 毫升) 的 (±) -6-[(4-氯苯基) (1H  
10 -咪唑-1-基) 甲基]-4-苯基-2(1H)-噻诺酮 (0.022 摩尔) 的混合物搅拌并回流 2 小时。将此混合物于真空中蒸发，并将残余物吸收于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中，且用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10%) 碱化。将有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、滤出并蒸发。使用该产物而无进一步纯化，获得 8 克 (85%) (±) -  
15 2-氯-6-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-4-苯基噻啉 (中间体 5)。

实施例 4A

将溶于水合肼 (120 毫升) 与二噁烷 (240 毫升) 的中间体 (6)  
20 (0.0242 摩尔) 的混合物于 70°C 下搅拌过夜，然后降至室温。加入水，并以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取该混合物。将该有机层分离，以饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤、

干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、过滤并将溶剂蒸发, 获得 11.8 克中间体 7。

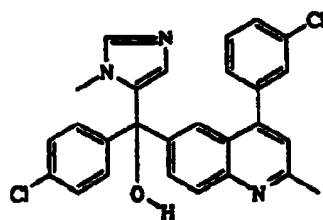
### 实施例 5A



- 5 将溶于己烷 (1.6M) (74.4 毫升) 中的丁基锂溶液于  $-70^\circ\text{C}$  下  $\text{N}_2$  气流中逐滴加至溶于 THF (200 毫升) 中的 1-甲基咪唑 (0.119 摩尔) 混合物中。将此混合物于  $-70^\circ\text{C}$  下搅拌 30 分钟。将三乙基氯硅烷 (0.119 摩尔) 加入。使此混合物缓慢回至  $10^\circ\text{C}$ , 并再次冷却至  $-70^\circ\text{C}$ 。将溶于己烷 (1.6M) (74.4 毫升) 的丁基锂溶液逐滴加入。并将此混合物
- 10 于  $-70^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时, 回至  $-15^\circ\text{C}$  并再次冷却至  $-70^\circ\text{C}$ 。将溶于 THF (200 毫升) 的中间体 (8) (0.052 摩尔) 的混合物逐滴加入。将此混合物于  $-70^\circ\text{C}$  下搅拌 30 分钟, 水解、用 EtOAc 萃取并倾析。将有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发, 获得 12 克 (46.5%) 的中间体 (9)。

### 15 实施例 A6

a) 中间体 (10) 的制备

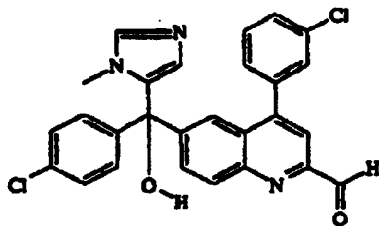


- 20 将溶于硫酸 (0.6 毫升) 与醋酸 (55 毫升) 的 (±)-[2-氨基-5-[ (4-氯苯基) 羟基 (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基] 苯基] (3-氯苯基) 甲酮 (0.0415 摩尔) 与 2-丙酮 (0.124 摩尔) 的混合物搅拌并回流过夜, 回至室温, 浇入冰中, 用  $\text{NH}_4\text{OH}$  碱化, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$



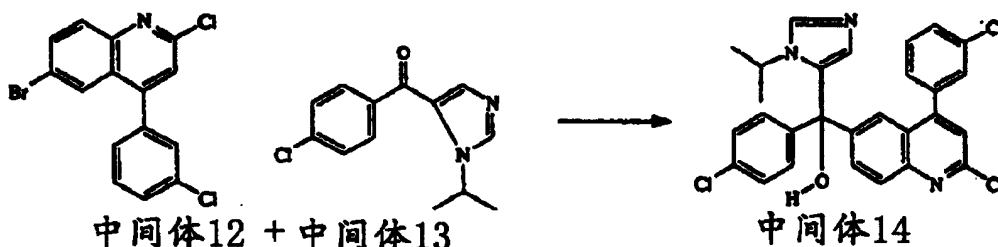
萃取。分离有机层，干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤并将溶剂蒸发。将残余物 (30 克) 用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发，获得 12 克 (60%) 产物。将部分级分 (2 克) 从  $\text{CH}_3\text{CN}$  中结晶。滤出沉淀物并干燥，获得 1.25 克 (37.5%) 的中间体 (10)。

5 b) 中间体 (11) 的制备



10 将溶于二噁烷 (55 毫升) 与水 (5.5 毫升) 的中间体 (10) (0.0116 摩尔) 与二氧化硒 (0.0116 摩尔) 的混合物搅拌回流 3 小时。冷却此混合物，于硅藻土上过滤，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗涤，干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤并将溶剂蒸发，获得 5.66 克中间体 (11)。

实施例 A7

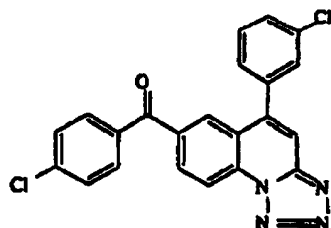


15 将溶于己烷 (1.6M) (5.3 毫升) 的丁基锂于  $-70^\circ\text{C}$  下逐滴加至溶于四氢呋喃 (25 毫升) 的中间体 (12) (0.0071 摩尔) 的混合物中。将此混合物于  $-70^\circ\text{C}$  下搅拌 30 分钟。将溶于 THF (30 毫升) 的中间体 (13) (0.0078 摩尔) 溶液逐滴加入。将此混合物搅拌 1 小时，水解并用  $\text{EtOAc}$  萃取。分离有机层，干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤并将溶剂蒸发至干。残留物 (3.9g) 用硅胶柱色谱法精制。收集二纯级分并将其溶剂蒸发，获得 1.3 克 (65%；起始物质 (中间体 13)) 与 0.71 克 (19%) 的中间体 (14)。

20

**实施例 A8**

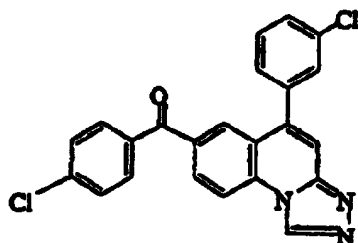
## 中间体 (15) 的制备



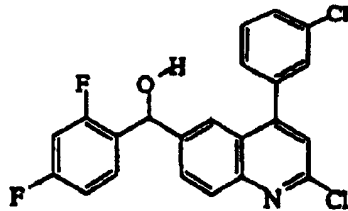
- 5 将溶于 DMF (50 毫升) 的 (4-氯苯基) [2-氯-4-(3-氯苯基)-6-咪唑基]甲酮 (0.016 摩尔) 与  $\text{NaN}_3$  (0.024 摩尔) 的混合物于  $100^\circ\text{C}$  下搅拌 8 小时, 回至室温, 并浇入冰上。滤出沉淀物, 以  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤并吸收至  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中。分离有机层, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物吸收至  $\text{CH}_3\text{CN}$  中。滤出沉淀物并干燥, 获得 5.1 克中间体 (15)
- 10 (76%)。

**实施例 A9**

## 中间体 (16) 的制备



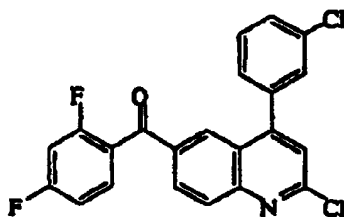
- 15 将溶于 1-丁醇 (180 毫升) 的 (4-氯苯基) [2-氯-4-(3-氯苯基)-6-咪唑基]甲酮单盐酸盐 (0.0349 摩尔) 与羧醛肼 (0.0524 摩尔) 的混合物于周末休假中搅拌并回流。将溶剂蒸发。加入 THF (100 毫升) 与  $\text{HCl}$  3N (200 毫升)。搅拌并回流此混合物 3 小时。将该混合物冷却, 浇入冰中, 用  $\text{NH}_4\text{OH}$  碱化, 于硅藻土上过滤, 用 EtOAc
- 20 洗涤并倾析。将有机层干燥 ( $\text{MgOS}_4$ ), 过滤并将溶剂蒸发。将残余物 (11.8 克) 用硅胶柱色谱法 (洗脱液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0.1; 20-45 微米) 纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。产量: 5 克中间体 16 (34%)。

**实施例 A10****a) 中间体 (17) 的制备**

5 将溶于 THF (30 毫升) 的 6-溴-2-氯-4-(3-氯苯基)喹啉 (0.0276 摩尔) 混合物于  $N_2$  气流中冷却至  $-70^\circ C$ 。于  $-70^\circ C$  下将溶于己烷 (0.033 摩尔) 的 1.6N BuLi 逐滴加入。将此混合物于  $-70^\circ C$  下搅拌 1 小时。于  $-70^\circ C$  下将溶于 THF (100 毫升) 的 2,4-二氟苯甲醛 (0.0276 摩尔) 的溶液逐滴加入。将此混合物于  $-70^\circ C$  下搅拌 1 小时，  
 10 水解冷却，并用 EtOAc 萃取。分离有机层，用  $H_2O$  洗涤，干燥 ( $MgSO_4$ )，过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  99.5/0.5; 20-45 微米) 纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。产量: 5.2 克中间体 (17) (46%)。

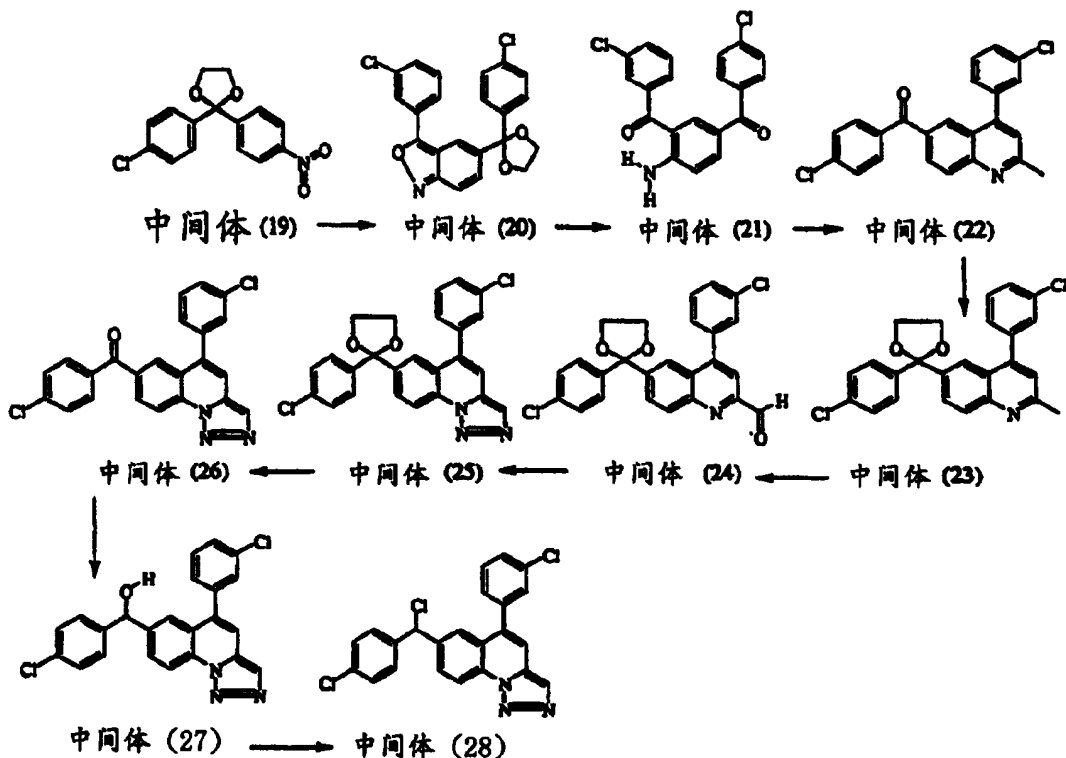
**b) 中间体 (18) 的制备**

15



将  $MnO_2$  (0.0374 摩尔) 加至溶于二噁烷 (50 毫升) 中的中间体 (17) (0.0125 摩尔) 的混合物中。将此混合物于  $80^\circ C$  下搅拌过液，回至室温，用硅藻土过滤并用  $CH_2Cl_2$  洗涤。将滤液蒸发。产量: 5 克  
 20 中间体 (18) (96%)。

### 实施例 A11



a) 将溶于甲苯 (150 毫升) 的 (4-氯苯基) (4-硝基苯基) - 甲酮 (0.0382 摩尔)、1, 2-乙二醇 (0.0764 摩尔) 以及对-甲苯磺酸 (0.19 摩尔) 的混合物于迪安-斯达克装置中搅拌并回流 24 小时。先用 10%  $K_2CO_3$ ，然后再用水洗涤该混合物。将有机层干燥，滤出并蒸发，获得中间体 19 (98%)。

b) 先将中间体 19，然后将 3-氯-苯乙腈 (0.147 摩尔) 加至溶于甲醇 (100 毫升) 的 NaOH (0.409 摩尔) 混合物中。搅拌此混合物并回流。先将冰，然后将乙醇加入。让此混合物结晶出来。滤出沉淀物，以乙醇洗涤并干燥，获得中间体 20。

c) 于室温下将  $TiCl_3$  (15% 于  $H_2O$ ; 308 毫升) 加至溶于 THF (308 毫升) 的中间体 20 (0.124 摩尔) 混合物中。将此混合物于室温下搅拌 48 小时。加入水并用  $CH_2Cl_2$  萃取该混合物。分离有机层，用 10%  $K_2CO_3$  洗涤，干燥，过滤并将溶剂蒸发，获得中间体 21。

d) 将溶于  $H_2SO_4$  (1 毫升) 的中间体 21 (0.097 摩尔) 与 2-丙酮 (0.291 摩尔) 的混合物搅拌并回流 24 小时。将此混合物浇入冰及

NH<sub>4</sub>OH 中，并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取两次。将合并的有机层分离，干燥，过滤并将溶剂蒸发。将残余物吸收至 CH<sub>3</sub>CN 中，滤出并干燥，获得 24 克 (63%) 中间体 22。

5 e) 将溶于甲苯 (200 毫升) 的中间体 22 (0.0255 摩尔)、1, 2-乙二醇 (0.102 摩尔) 以及对-甲苯磺酸 (0.0305 摩尔) 的混合物搅拌并回流 16 小时。将此混合物浇入冰上。加入 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，并将此混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取两次。将合并的有机层干燥，过滤并将溶剂蒸发。将残余物从 DIPE 与戊烷中结晶。将沉淀物滤出并干燥，获得 9 克 (80%) 中间体 23。

10 f) 将溶于二噁烷 (100 毫升) 与 H<sub>2</sub>O (10 毫升) 的中间体 23 (0.0206 摩尔) 与 SeO<sub>2</sub> (0.0206 摩尔) 的混合物搅拌并回流 3 小时。将该混合物用温硅藻土趁热过滤，用 H<sub>2</sub>O 以及用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗涤并倾析。将有机层干燥，过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液: 环己烷/EtOAc 80/20) 纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发，获得 4.68 克 (50%) 中间体 24。

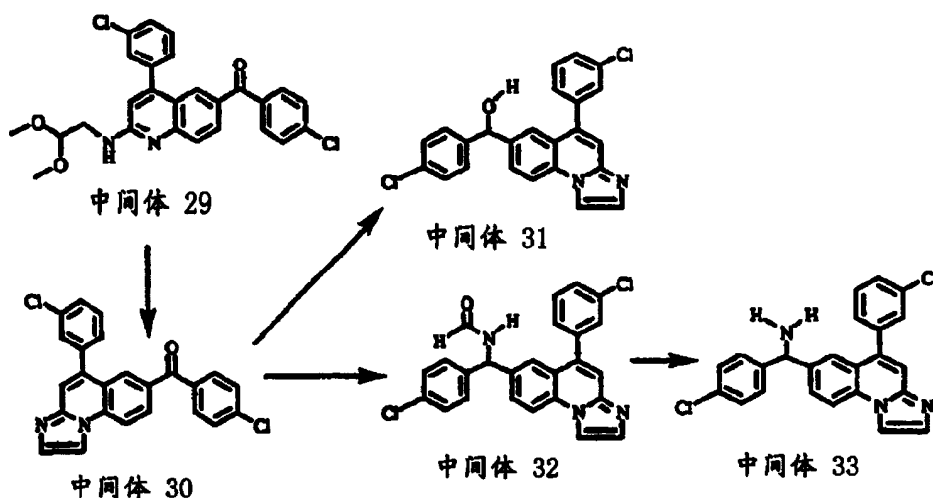
15 g) 将溶于甲醇 (60 毫升) 的中间体 24 (0.0104 摩尔) 和 4-甲基-苯磺酸酰肼 (0.0114 摩尔) 的混合物于 50℃ 搅拌过夜。让此混合物冷却至室温。将沉淀物滤出，用乙醇洗涤并干燥，获得 4.09 克 (85%) 中间体 25。

20 h) 将溶于 6N HCl (40 毫升) 与 THF (140 毫升) 的中间体 25 (0.00865 摩尔) 混合物于室温下搅拌 48 小时。将此混合物浇入冰上，用 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 碱化，并用 EtOAc 萃取。将有机层分离，干燥，过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 95/5) 纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发，获得 1.2 克 (33%) 中间体 26。

25 i) 于室温下将 NaBH<sub>4</sub> (0.00344 摩尔) 加至溶于 THF (10 毫升) 与甲醇 (10 毫升) 的中间体 26 (0.00286 摩尔) 溶液中。在室温下搅拌此混合物 15 分钟。加入 H<sub>2</sub>O 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取该混合物。将有机层分离，干燥，过滤并将溶剂蒸发，获得 1.2 克中间体 27。

30 j) 将溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 毫升) 的中间体 27 (0.00286 摩尔) 混合物于 0℃ 下 N<sub>2</sub> 中搅拌。加入 SOCl<sub>2</sub> (5 毫升)。将此混合物在 10℃ 下搅拌 1 小时，蒸发溶剂，获得中间体 28。

### 实施例 A12



5 a) 将溶于醋酸 (90 毫升) 与二甲苯 (300 毫升), 而用类似于实  
 5 施例 A1 (0.0727 摩尔) 所制得的中间体 29 的混合物搅拌 72 小时。将  
 溶剂蒸发。使残余物吸收于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 加入 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 并用硅藻土过  
 滤。将有机层倾析, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色  
 谱法 (洗脱液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1) 纯化。收集该纯级分并将溶剂  
 蒸发。使残余物从  $\text{CH}_3\text{CN}$  中重结晶。将沉淀物滤出并干燥, 获得 6.7  
 10 克 (56%) 中间体 30。

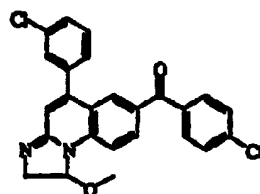
b) 于  $10^\circ\text{C}$  下将  $\text{NaBH}_4$  (0.0086 摩尔) 逐份加至溶于甲醇 (30 毫  
 升) 与 THF (20 毫升) 的中间体 30 (0.00719 摩尔) 溶液中。于  $10^\circ\text{C}$  下  
 搅拌此混合物 15 分钟。加入水并浓缩此混合物。将浓缩物吸收至  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 15 中。将有机层分离, 用水洗涤, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物  
 从 2-丙酮中结晶。滤出并干燥沉淀物, 获得 1.45 克 (48%) 中间体 31。

c) 于  $160^\circ\text{C}$  下将溶于甲酰胺 (19 毫升) 与乙酸 (20 毫升) 的中间  
 体 30 (0.0096 摩尔) 混合物搅拌 48 小时。将此混合物冷却。加入冰。  
 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取该混合物并倾析。将有机层干燥, 过滤并将溶剂蒸发,  
 获得 4.2 克中间体 32。

20 d) 于  $80^\circ\text{C}$  下将溶于 3N  $\text{HCl}$  (60 毫升) 与 2-丙醇 (60 毫升)  
 的中间体 32 (0.0096 摩尔) 混合物搅拌 2.5 小时。将此混合物浇入冰  
 上, 用  $\text{NH}_4\text{OH}$  碱化, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机层分离, 干燥, 过滤

并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法（洗脱液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98/2/0.1）纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。使残余物从 $\text{CH}_3\text{CN}$ 与DIPE中结晶。将沉淀物滤出并干燥，获得1.15克（29%）中间体33。

### 5 实施例 A13



中间体 34

将溶于醋酸（30毫升）与二甲苯（200毫升）的中间体29（0.0472摩尔）混合物搅拌并回流48小时。将溶剂蒸发。使残余物吸收于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，用10% $\text{K}_2\text{CO}_3$ 洗涤，干燥并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法（洗脱液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  99/1/0.1）纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发，获得15.6克（75%）中间体34。

### B. 终产物制备

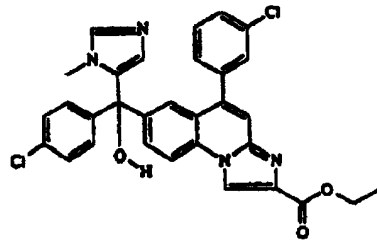
#### 实施例 B1

15 将溶于醋酸（10毫升）的中间体（2）（0.0207摩尔）与混合二甲苯（100毫升）的混合物搅拌并回流12小时并冷却。将此混合物蒸发，并将残余物吸收至水中，用 $\text{NaOH}$ （2N）碱化，并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。将残余物转换成溶于 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/2$ -丙酮中的乙二酸盐（2:3），获得3.5克（30%）（±）-7-[（4-氟苯基）（1H-咪唑-1-基）甲基]-5-苯基咪唑并[1,2-a]喹啉乙二酸盐（2:3）半水合物；熔点 $204.3^\circ\text{C}$ （化合物3）。

#### 实施例 B2

化合物（95）的制备

25



于 80℃ 下将溶于乙醇 (5 毫升) 的中间体 (4) (0.0019 摩尔) 混合物搅拌 5 小时, 然后冷却, 并吸收于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中。将有机溶液用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10%) 洗涤, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。使残余物从 2-丙酮与 DIPE 中结晶。将沉淀物滤出并干燥, 获得 0.14 克 (12%) 化合物 (95); 熔点 143℃。

#### 实施例 B3

10 将溶于 1-丁醇 (150 毫升) 的中间体 (5) (0.029 摩尔) 与甲酰胺 (0.043 摩尔) 的混合物搅拌并回流 48 小时。将此混合物蒸发, 并将残余物吸收于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中并用水洗涤。将有机层干燥, 滤出并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。使残余物溶解于 2-丙酮中并转换成乙二酸盐 (2:3), 获得 4.4 克 (26.1%)

15 (±) - 7 - [ (4-氯苯基) - 1H-咪唑 - 1-基甲基] - 5-苯基 [1, 2, 4] - 三唑并 [4, 3-a] 喹啉乙二酸盐 (2:3) 半水合物 (化合物 5)。

#### 实施例 B4

将溶于正丁醇 (35 毫升) 的中间体 (7) (0.0071 摩尔) 与原乙酸三乙酯 (0.0086 摩尔) 的混合物于 100℃ 下搅拌过夜。将溶剂蒸发。

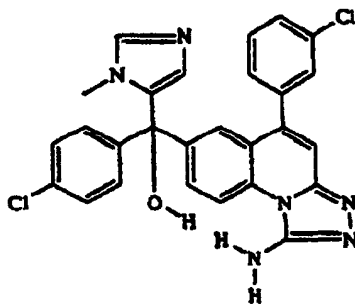
20 将残余物吸收于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 并用  $\text{H}_2\text{O}$  及饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。使残余物从 2-丙酮中结晶。滤出并干燥沉淀物, 获得 1.95 克 (53%) (±) - 5 - (3-氯苯基) -  $\alpha$  - (4-氯苯基) - 1-甲基 -  $\alpha$  - (1-甲基-1H-咪唑-5-基) - 1, 2, 4-三唑并 [4, 3-a] 喹啉

25 - 7-甲醇 (化合物 19)。

#### 实施例 B5

化合物 (20) 的制备

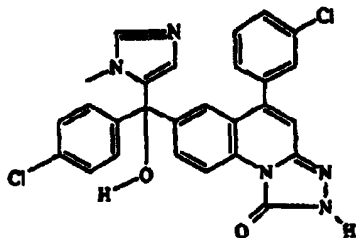




于 5℃ 下将溴化氰 (0.00815 摩尔) 逐份加至溶于甲醇 (80 毫升) 的中间体 (7) (0.00815 摩尔) 溶液中。将此混合物于 60℃ 下搅拌 10 分钟, 然后降至室温。将溶剂蒸发。使残余物吸收于 10%  $K_2CO_3$  中, 滤出, 用  $K_2CO_3$  (10%) 及用  $H_2O$  洗涤并干燥。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。使残余物从 THF/DIPE 中结晶。将沉淀物滤出并干燥, 获得 1.45 克 (34%) 化合物 (20)。

#### 实施例 B6

10 化合物 (22) 的制备



于室温下将 1,1'-羰基二-1H-咪唑 (0.0055 摩尔) 加至溶于 THF (30 毫升) 的中间体 (7) (0.00367 摩尔) 溶液中, 并将此混合物于 15 室温下搅拌 30 分钟。将冰然后是水加入, 并将此混合物用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机层分离, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。使残余物吸收于  $CH_2Cl_2$  中。将沉淀物滤出并干燥。使残余物从 THF/二乙醚中结晶。滤出并干燥沉淀物, 获得 0.85 克 (45%) 化合物 (22)。

#### 实施例 B7

20 将溶于 1-丁醇 (150 毫升) 的中间体 (5) (0.029 摩尔) 与胍基甲酸乙酯 (0.0436 摩尔) 混合物搅拌并回流一夜。于真空中将混合物

蒸发，使残余物吸收于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中，并用水洗涤。将有机层干燥，过滤并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。使残余物溶解在 2-丙酮中并转换成乙二酸盐 (1:1)，获得 1 克 (6.3%) (±) - 7 - [(4-氯苯基) - 1H-咪唑 - 1-基甲基] - 5-苯基[1, 2, 4] - 三唑并[4, 3-a]喹啉 - 1(2H) - 酮乙二酸盐 (1:1) 半水合物；熔点  $198.3^\circ\text{C}$  (化合物 7)。

#### 5 实施例 B8

将溶于 DMF (20 毫升) 的中间体 (9) (0.006 摩尔) 与叠氮化钠 (0.018 摩尔) 的混合物在  $140^\circ\text{C}$  下搅拌 4 小时。将此混合物冷却至室温，并浇入冰水中。滤出沉淀物，用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤并吸收至  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中。将有机层干燥，过滤，并将溶剂蒸发。使残余物从  $\text{CH}_3\text{CN}$  与 2-丙酮中结晶。滤出并干燥沉淀物，获得 1.2 克 (38.2%) (±) - 5 - (3-氯苯基) -  $\alpha$  - (4-氯苯基) -  $\alpha$  - (1-甲基-1H-咪唑-5-基) - 四唑并[1, 5-a]喹啉 - 7-甲醇；熔点  $139^\circ\text{C}$  (化合物 29)。

#### 15 实施例 B9

将溶于  $\text{CH}_3\text{OH}$  (60 毫升) 的中间体 (11) (0.0116 摩尔) 与对-甲苯磺酰基胍 (0.0128 摩尔) 的混合物于  $60^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小时，然后降回至室温。加入  $\text{H}_2\text{O}$ 。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取该混合物。将有机层干燥，过滤，并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集二纯级分并将其溶剂蒸发。从 2-丙酮与  $\text{CH}_3\text{CN}$  中将所欲之级分结晶。滤出沉淀物并干燥，获得 1.25 克 (21%) (±) - 5 - (3-氯苯基) -  $\alpha$  - (4-氯苯基) -  $\alpha$  - (1-甲基-1H-咪唑-5-基) - [1, 2, 3]三唑并[1, 5-a]喹啉 - 7-甲醇；熔点  $222^\circ\text{C}$  (化合物 26)。

#### 20 实施例 B10

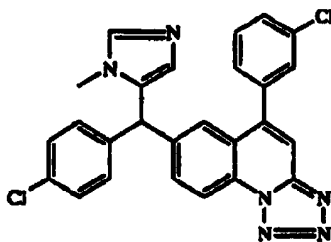
将溶于甲醇 (60 毫升) 的中间体 (29) (0.008 摩尔) 混合物冷却至  $5^\circ\text{C}$ 。将四氢硼酸钠 (0.008 摩尔) 逐份加入。将此混合物于  $5^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时，水解，用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取并倾析。将有机层干燥，过滤并将溶剂蒸发。将残余物从 2-丙酮中结晶。滤出沉淀物并干燥，获得 1.8 克 (44.6%) (±) - 5 - (3-氯苯基) -  $\alpha$  - (4-氯苯基) - 4, 5-二氢 -  $\alpha$  - (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 四唑并[1, 5-a]喹啉 - 7-甲醇；熔点  $212^\circ\text{C}$  (化合物 30)。

**实施例 B11**

将存于矿物油 (0.0083 摩尔) 的氯化钠分散体于 5℃ 下 N<sub>2</sub> 气流中加至溶于 DMF (33 毫升) 的中间体 (10) (0.007 摩尔) 混合物中。将此混合物于 5℃ 下搅拌 30 分钟。将甲基碘 (0.008 摩尔) 加入。将此混合物于 5℃ 下搅拌 30 分钟。然后水解。将该沉淀物滤出, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤并吸收至 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中。将此有机溶液干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。将残余物从 CH<sub>3</sub>CN 与 DIPE 中结晶。滤出并干燥沉淀物, 获得 0.8 克 (22%) (±) -5-(3-氯苯基)-α-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-甲基-α-(1-甲基-1H-咪唑-5-基) 四唑并[1,5-a]噻唑啉-7-甲醇; 熔点 235℃ (化合物 33)。

**实施例 B12**

化合物 (94) 的制备



15

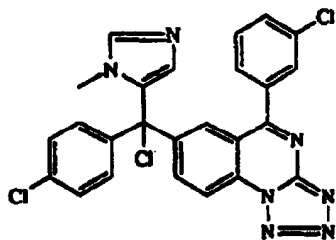
将 (±) -5-(3-氯苯基)-α-(4-氯苯基)-α-(1-甲基-1H-咪唑-5-基) 四唑并[1,5-a]噻唑啉-7-甲醇 (0.005 摩尔) 甲酰胺 (10 毫升) 与乙酸 (20 毫升) 中的混合物于 160℃ 下搅拌 5 小时, 浇入冰上, 用 NH<sub>4</sub>OH 碱化, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。将有机层分离, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。将残余物从 CH<sub>3</sub>CN 与二乙醚中结晶。滤出并干燥沉淀物, 获得 0.84 克 (35%) 化合物 (94); 熔点 166℃。

20

**实施例 B13**

化合物 (31) 的制备

25



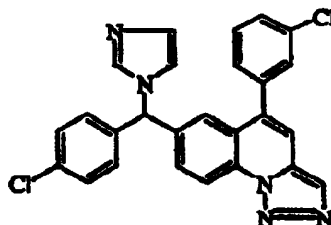
将化合物 (29) (0.006 摩尔) 于低温下加至亚硫酸氯 (30 毫升) 中。将此混合物于 40℃ 下搅拌 2 小时。蒸发溶剂, 获得化合物 (31)。

#### 5 实施例 B14

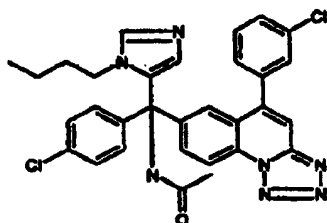
将 2-丙醇与 NH<sub>3</sub> (35 毫升) 的混合物于 0℃ 下迅速逐滴加入到溶于 THF (35 毫升) 的化合物 (31) (0.006 摩尔) 混合物中。将此混合物于 5℃ 下搅拌 30 分钟, 然后回至室温。将溶剂蒸发。将残余物吸收于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 H<sub>2</sub>O 中, 并将此混合物倾析。将有机层干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。将残余物从 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 DIPE 中结晶。滤出并干燥沉淀物, 获得 0.6 克 (20%) (±) - 5 - (3-氯苯基) - α - (4-氯苯基) - α - (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 四唑并[1,5-a]噻唑啉-7-甲胺; 熔点 159℃ (化合物 32)。

#### 15 实施例 B15

将正丁基锂 (0.0129 摩尔) 在 -70℃ 下 N<sub>2</sub> 气流中缓慢加至溶于 THF (25 毫升) 的 1-甲基咪唑 (0.0129 摩尔) 溶液中。将此混合物搅拌 30 分钟。加入三乙基氯硅烷 (0.0129 摩尔)。让此混合物温热至室温, 然后冷却至 -70℃。将正丁基锂 (0.0129 摩尔) 加入。并将此混合物于 -70℃ 下搅拌 1 小时, 然后让其温热至 -15℃ 并再次冷却至 -70℃。加入溶于 THF (12 毫升) 的 (±) - α - (4-氯苯基) - 5-苯基咪唑并[1,2-a]噻唑啉-7-甲酮 (0.0107 摩尔) 溶液。将此混合物 -70℃ 下搅拌 1 小时。用 EtOAc 萃取该混合物。将有机层分离, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。将残余物从 2-丙酮中结晶。滤出并干燥沉淀物, 获得 0.9 克 (18%) (±) - α - (4-氯苯基) - α - (1-甲基-1H-咪唑-5-基) - 5-苯基咪唑并[1,2-a]噻唑啉-7-甲醇 (化合物 11)。

**实施例 B16****化合物 (25) 的制备**

- 5 将溶于  $\text{CH}_2\text{CN}$  (20 毫升) 的中间体 28 (0.00286 摩尔) 与 1H-咪唑 (0.017 摩尔) 的混合物搅拌并回流 48 小时, 然后降回至室温。将  $\text{H}_2\text{O}$  加入。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取该混合物。将有机层分离, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98/2/0.1) 纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。将残余物从  $\text{CH}_3\text{CN}$  与
- 10  $\text{DIPE}$  中结晶。滤出并干燥沉淀物, 获得 0.55 克化合物 25 (40%)。

**实施例 B17****化合物 (144) 的制备**

- 15 将浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.1 毫升) 逐滴加至  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 毫升) 中。然后将化合物 (142) (0.00042 摩尔) 逐份加入。将此混合物于  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小时, 回至室温后洗入冰水中。将  $\text{EtOAc}$  加入。用 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  碱化该混合物并用  $\text{EtOAc}$  萃取。将有机层分离, 用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  96/4/0.1; 15-40 微米) 纯化。收集纯级分并将溶剂蒸发。将残余物从  $\text{CH}_3\text{CN}$  与  $\text{DIPE}$  中结晶。滤出并干燥沉淀物, 获得 0.11 克化合物 (144)
- 20 (44%)。

### 实施例 B18

将溶于  $\text{SOCl}_2$  (30 毫升) 的化合物 53 (0.00464 摩尔) 混合物于 60 °C 下搅拌 6 小时。将溶剂蒸发, 获得化合物 76。

### 实施例 B19

- 5 将溶于 1, 2-乙二醇 (15 毫升) 与  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (浓) (5 滴) 的化合物 16 (0.0022 摩尔) 的混合物于 125 °C 搅拌并回流 6 小时。将 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  加入, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取该混合物。将有机层分离, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液: 甲苯/2-丙醇/ $\text{NH}_4\text{OH}$  88/12/0.8) 纯化。收集该纯级分并将溶剂蒸发。将残余物转换成溶于 2-丙酮中的乙二酸盐 (1 : 1), 并使其从  $\text{CH}_3\text{CN}$ /2-丙酮中结晶。将沉淀物滤出并干燥, 获得 0.5 克化合物 41 (35%); 熔点 150 °C。

### 实施例 B20

- 15 将 4-(3-氯苯基)- $\alpha^6$ -(4-氯苯基)-2-胍基- $\alpha^6$ -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3,6-噻啉二甲醇 (0.00371 摩尔) 加至 1N  $\text{HCl}$  (25 毫升) 中, 并于室温下搅拌。将溶于  $\text{H}_2\text{O}$  (5 毫升) 的  $\text{NaNO}_2$  (0.00408 摩尔) 溶液逐滴加入, 并将所得反应混合物搅拌并回流一小时。让此混合物冷却至室温, 然后浇入冰水中并将沉淀滤出, 用水洗涤, 再用二乙醚洗涤并干燥, 获得 1.95 克化合物 82 (92%; 熔点 >280 °C)。

### 20 实施例 B21

将 3N  $\text{HCl}$  (20 毫升) 逐滴加至溶于  $\text{H}_2\text{O}$  (80 毫升) 的化合物 51 (0.0123 摩尔) 溶液中 (直至  $\text{pH}=2$ )。搅拌此混合物 1 小时, 将沉淀物滤出并干燥, 获得 5g 化合物 53 (70%); 熔点 >260 °C。

### 实施例 B22

- 25 将  $\text{NH}_2\text{CH}_3$  (2.5 毫升) 于室温下逐滴加至溶于 THF (45ml) 的化合物 25 与化合物 47 (0.0086 摩尔) 的混合物中。将此混合物于 40 °C 下搅拌 30 分钟, 水解并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机层分离, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液: 甲苯/2-丙醇/ $\text{NH}_4\text{OH}$  85/15/1) 纯化。收集三份纯级分并将其溶剂蒸发。将级分 1 从  $\text{CH}_3\text{CN}$  与 DIPE 中结晶。将沉淀物滤出并干燥, 获得 0.4 克化合物 48 (9%); 熔点 167 °C。将级分 2 从  $\text{CH}_3\text{CN}$  与二乙醚中结晶。将沉淀物滤出并干燥, 获得 0.6 克化合物 49 (13%); 熔点 206 °C。

### 实施例 B23

将 (R) -1- (1-异氰酸酯基乙基) 萘 (0.0039 摩尔) 加至溶于 THF (10 毫升) 的化合物 18 (0.00196 摩尔) 混合物中。将此混合物搅拌并回流 18 小时, 水解后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机层分离, 干燥, 5 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液: 环己烷/2-丙醇/ $\text{NH}_4\text{OH}$  70/30/1) 纯化。收集纯级分并将溶剂蒸发。将残余物从  $\text{CH}_3\text{CN}$  与 DIPE 中结晶。将沉淀物滤出并干燥, 获得 0.55 克化合物 135 (40%)。

### 实施例 B24

将化合物 18 (0.008 摩尔) 于 Chiralcel OD 上, 通过手性柱色谱 10 分析 (洗脱液: 乙醇 100%) 纯化并分离成其对映异构体。收集二份纯级分并将其溶剂蒸发。将级分 1 转换成乙二酸盐 (1:1)。将沉淀物滤出并干燥, 获得 1.59 克化合物 28 (34%); 熔点  $180^\circ\text{C}$ 。将级分 2 转换成乙二酸盐 (1:1) 并从乙醇中结晶。将沉淀物滤出并干燥, 获得 1.85 克化合物 27 (39%); 熔点  $172^\circ\text{C}$ 。

### 15 实施例 B25

将  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.096 摩尔) 于  $5^\circ\text{C}$  下加至溶于  $\text{H}_2\text{O}$  (10 毫升) 的羧基 胺盐酸盐 (0.09 摩尔) 混合物中。将此混合物搅拌 15 分钟。将溶于 THF (15 毫升) 的化合物 69 (0.003 摩尔) 溶液逐滴加入。将此混合物于  $5^\circ\text{C}$  下搅拌 30 分钟。将冰水加入并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取该混合物。将有机层 20 分离, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0.3) 纯化。收集纯级分并将溶剂蒸发。将残余物从 EtOAc 中结晶。将沉淀物滤出并干燥, 获得 0.17 克化合物 98 (11%); 熔点  $191^\circ\text{C}$ 。

### 实施例 B26

25 将浓  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10 毫升) 于  $5^\circ\text{C}$  下逐滴加至溶于 THF (20 毫升) 的化合物 76 (0.00464 摩尔) 混合物中。将此混合物于室温下搅拌 2 小时, 浇至冰上并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机层分离, 干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0.1) 纯化。收集二份纯级分并将其溶剂蒸发。将级分 1 从  $\text{CH}_3\text{CN}$  30 与 DIPE 中结晶。将沉淀物滤出并干燥, 获得 0.55 克化合物 77 (21%); 熔点  $>250^\circ\text{C}$ 。级分 2 用硅胶柱色谱法 (洗脱液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0.5; 20-45 微米) 纯化。将残余物从  $\text{CH}_3\text{CN}$  中结晶。将沉淀物滤

出并干燥，获得 0.17 克化合物 80 (6%)；熔点 >250°C。

#### 实施例 B27

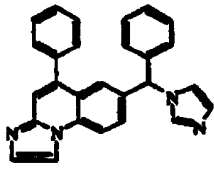
将甲胺 (30 毫升；40% 水溶液) 加至溶于 THF (20 毫升) 的化合物 119 (0.004 摩尔) 混合物中。将此混合物搅拌 1 小时。将 10%  $K_2CO_3$  加入并用  $CH_2Cl_2$  萃取该混合物。将有机层分离，干燥，过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液： $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  90/10/0.1 与 80/20/0.1) 纯化。收集纯级分并将溶剂蒸发。将残余物从 THF 与二乙醚中结晶。将沉淀物滤出并干燥，获得 1.1 克化合物 121 (48%)；熔点 224°C。

#### 10 实施例 B28

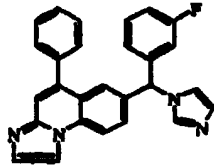
将  $LiAlH_4$  (0.00663 摩尔) 于 5°C 下  $N_2$  气流中加至 THF (30 毫升) 中。然后将化合物 52 (0.00331 摩尔) 逐份加入。将此混合物于室温下搅拌 1 小时。加入 EtOAc。使此混合物冷中水解，用硅藻土过滤并用 EtOAc 洗涤。用 EtOAc 萃取滤液。将有机层分离，用  $H_2O$  洗涤，干燥，过滤并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液：环己烷/2-丙醇/ $NH_4OH$  80/20/1) 纯化。收集纯级分并将溶剂蒸发。将此级分从 2-丙酮与二乙醚中结晶。将沉淀物滤出并干燥，获得 0.98 克化合物 75 (51%)。

下面化合物是按类似于上述实施例 (所类似的实施例号码示于化合物号码后方的括弧内) 中之一的方法制得的。

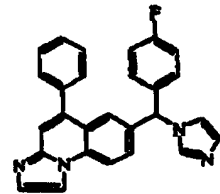




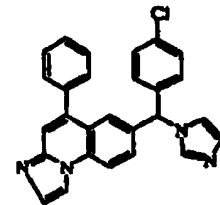
二乙酸盐 (2:3) 水合物  
(2:1) 化合物 1[B1]; mp.  
225°C



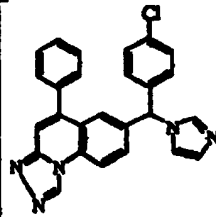
二乙酸盐 (2:3) 水合物  
(1:1) 化合物 2[B1]; mp.  
203°C



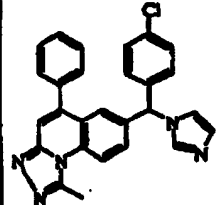
二乙酸盐 (2:3) 水合物  
(2:1) 化合物 3[B1]; mp.  
204°C



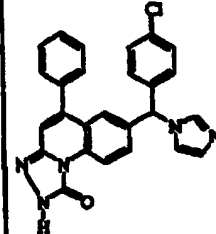
二乙酸盐 (2:3) 水合物  
(2:1) 化合物 4[B1]; mp.  
202°C



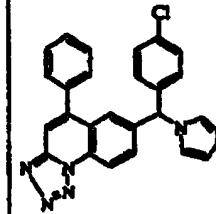
二乙酸盐 (2:3) 水合物  
(2:1) 化合物 5[B3]



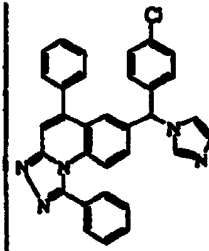
化合物 6[B3]; mp. 259°C



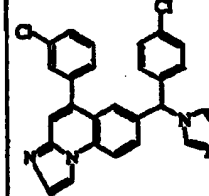
二乙酸盐 (1:1) 水合物  
(2:1) 化合物 7[B7]; mp.  
198°C



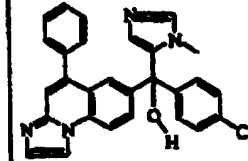
二乙酸盐 (1:1) 化合物  
8[B20]



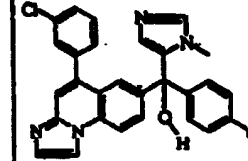
二乙酸盐 (2:3) 化合物  
9[B3]; mp. 194°C



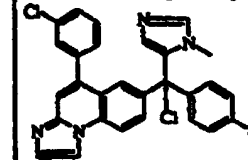
化合物 10[B1]; mp. 131°C



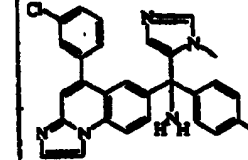
化合物 11[B15]



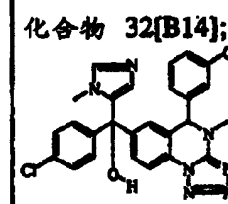
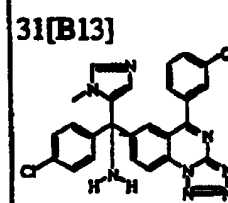
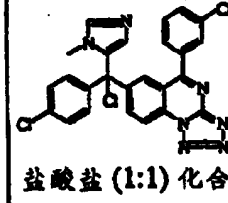
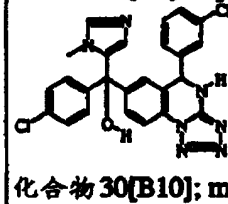
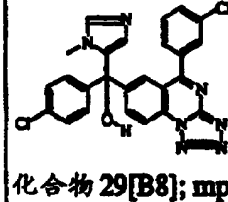
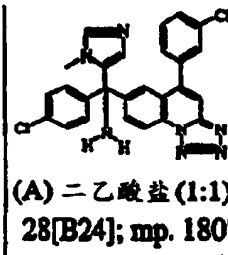
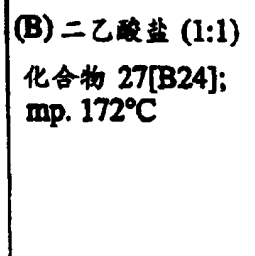
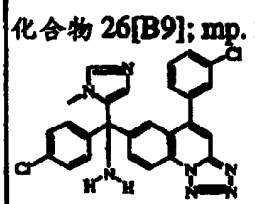
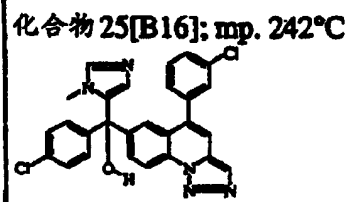
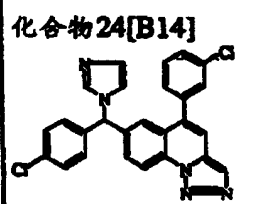
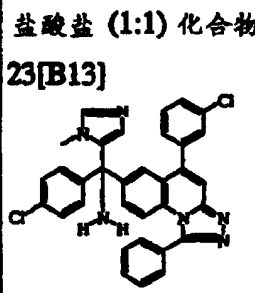
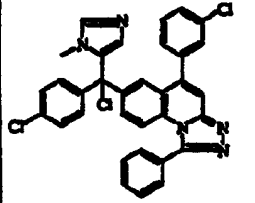
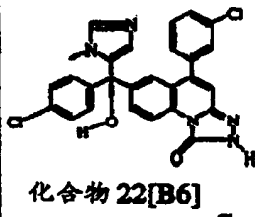
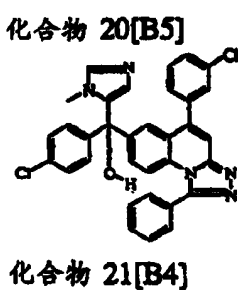
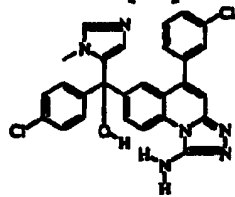
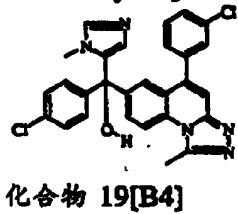
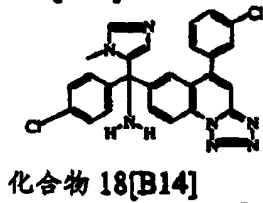
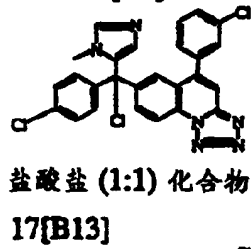
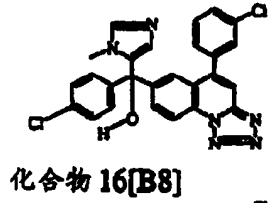
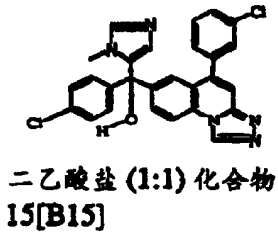
化合物 12[B15]

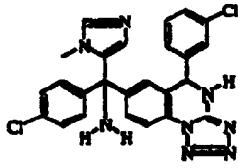


盐酸盐 (1:2) 化合物  
13[B13]

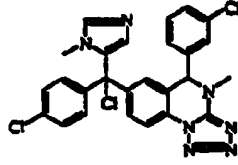


二乙酸盐 (1:2) 水合物  
(2:3) 化合物 14[B14]

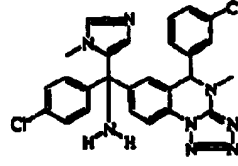




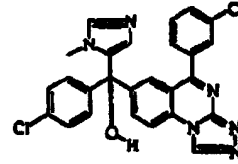
化合物 35[B14]



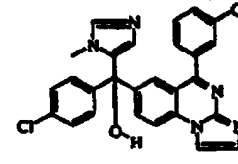
盐酸盐(1:1) 化合物  
36[B13]



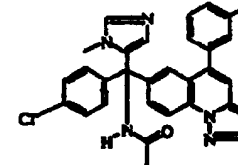
化合物 37; mp. 237°C[B14]



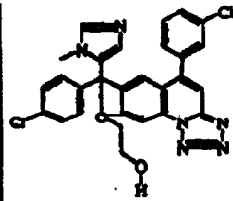
化合物 38[B3]; mp. >260°C



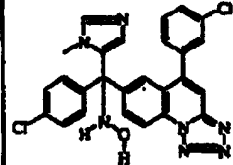
化合物 39[B1]; mp. 200°C



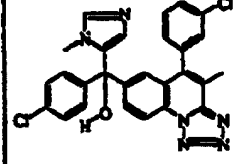
化合物 40[B17]; mp.  
>260°C



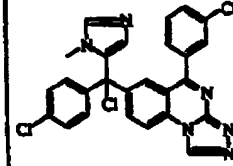
二乙酸盐 (1:1) 水合物  
(1:1) 化合物 41[B19];  
mp. 150°C



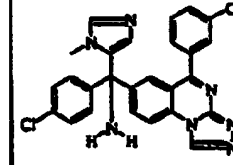
化合物 42[B25]; mp. 205°C



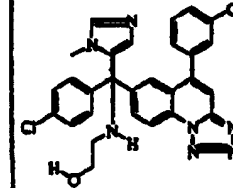
化合物 43[B8]; mp. >260°C



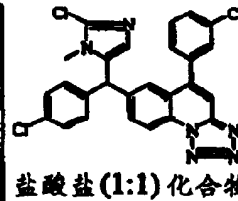
盐酸盐 (1:1) 化合物  
44[B13]



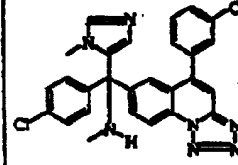
化合物 45[B14]; mp. 217°C



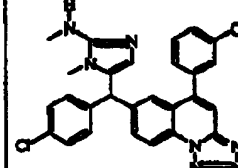
化合物 46[B25]; mp. 214°C



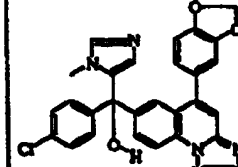
盐酸盐 (1:1) 化合物  
47[B13]



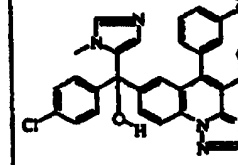
化合物 48[B14]; mp. 167°C



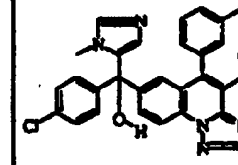
化合物 49[B22]; mp. 206°C



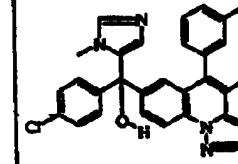
化合物 50[B8]; mp. 255°C



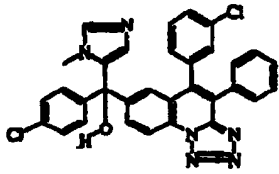
化合物 51[B8]



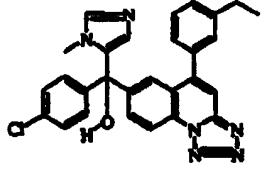
化合物 52[B8]; mp. >260°C



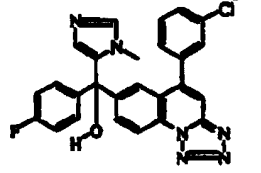
盐酸盐 (1:1) 化合物  
53[B21]; mp. >260°C



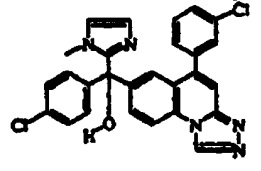
化合物 54[B8]



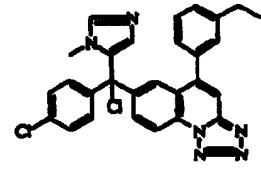
化合物 55[B8]; mp. 245°C



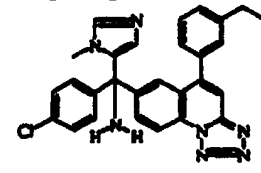
化合物 56[B8]; mp. 204°C



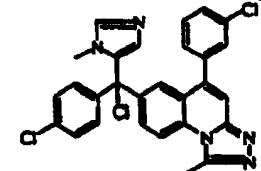
水合物 (1:1) 化合物 57[B3]



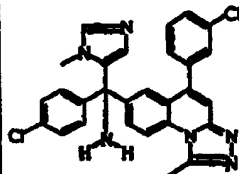
盐酸盐 (1:1) 化合物  
58[B13]



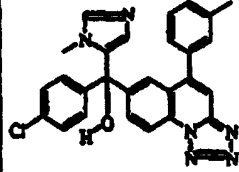
化合物 59[B14]; mp. 131°C



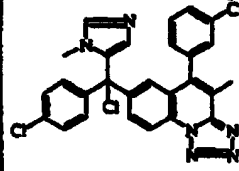
盐酸盐 (1:1) 化合物  
60[B13]



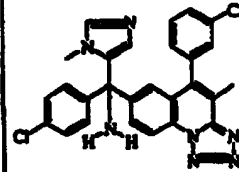
水合物 (1:1) 化合物  
61[B14]; mp. 199°C



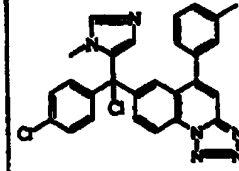
化合物 62[B8]; mp. 218°C



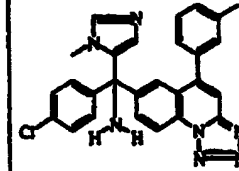
盐酸盐 (1:1) 化合物  
63[B13]



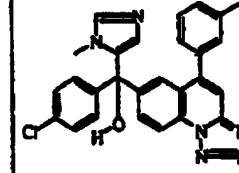
化合物 64[B14]; mp.  
>260°C



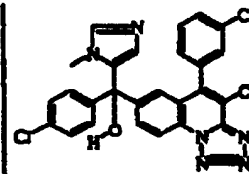
盐酸盐 (1:1) 化合物  
65[B13]



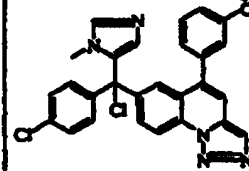
化合物 66[B14]; mp. 213°C



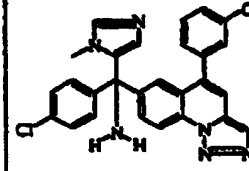
化合物 67[B8]; mp. 222°C



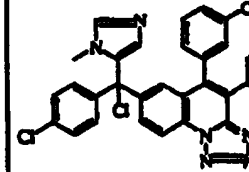
化合物 68[B8]; mp. >260°C



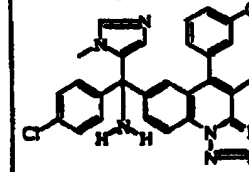
盐酸盐 (1:1) 化合物  
69[B13]



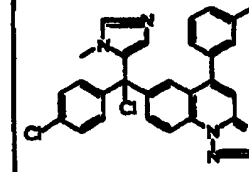
化合物 70[B14]; mp. 231°C



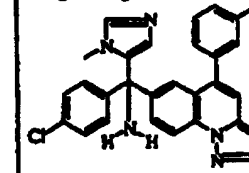
盐酸盐 (1:1) 化合物  
71[B13]



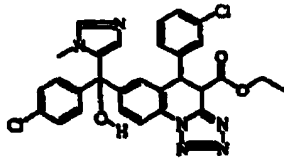
化合物 72[B14]; mp.  
>260°C



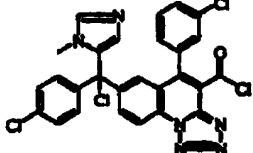
盐酸盐 (1:1) 化合物  
73[B13]



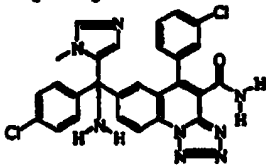
化合物 74[B14]; mp. 163°C



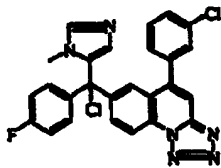
化合物 75[B28]; mp. 215°C



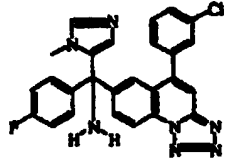
盐酸盐 (1:1) 化合物  
76[B18]



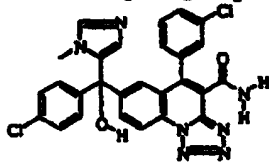
化合物 77[B26]; mp.  
>250°C



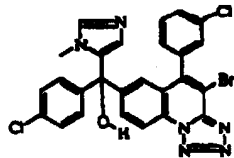
盐酸盐 (1:1) 化合物  
78[B13]



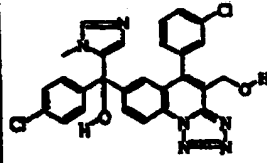
化合物 79[B14]; mp. 216°C



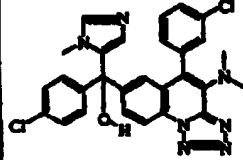
化合物 80[B26]; mp.  
>250°C



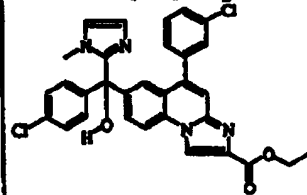
化合物 81[B20]; mp. 280°C



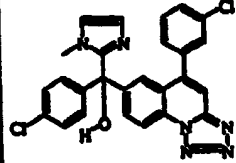
盐酸盐 (1:1) 化合物  
82[B20]; mp. >280°C



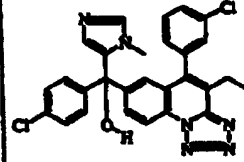
化合物 83[B8]; mp. 270°C



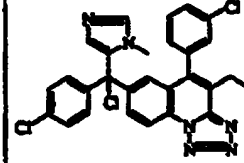
水合物 (1:1) Comp 84[B2]



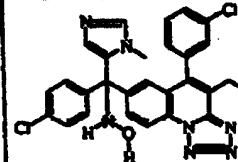
化合物 85[B15]



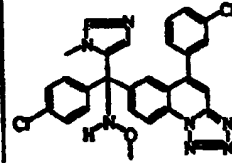
化合物 86[B8]; mp. 260°C



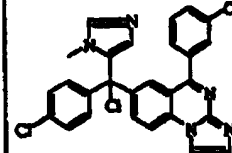
盐酸盐 (1:1) 化合物  
87[B13]



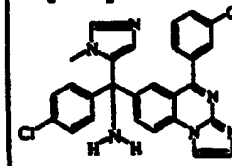
化合物 88[B25]; mp. 220°C



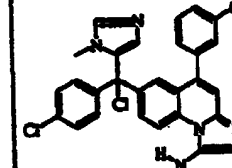
化合物 89[B25]; mp. 157°C



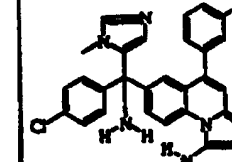
盐酸盐 (1:2) 化合物  
90[B13]



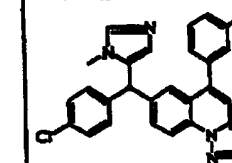
水合物 (1:1) 化合物  
91[B14]; mp. 173°C



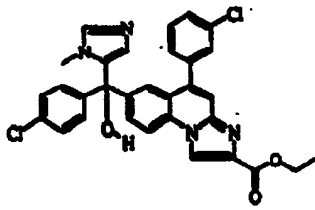
盐酸盐 (1:2) 化合物  
92[B13]



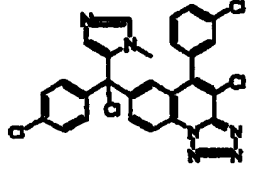
二乙酸盐 (2:5) 水合物  
(1:2) 化合物 93[B14];  
mp. 208°C



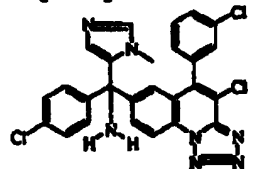
化合物 94[B12]; mp. 166°C



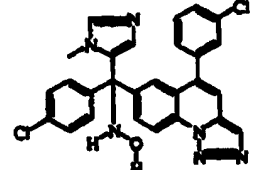
化合物 95[B2]; mp. 243°C



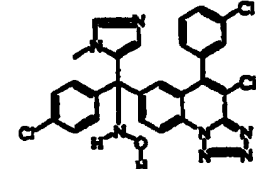
盐酸盐 (1:1) 化合物  
96[B13]



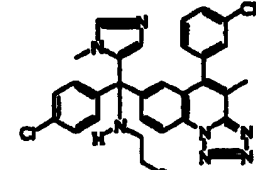
化合物 97[B14]; mp. 281°C



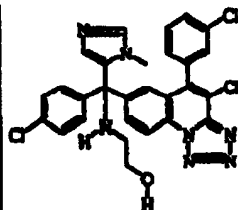
化合物 98[B25]; mp. 191°C



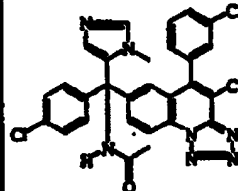
化合物 99[B25]; mp. 280°C



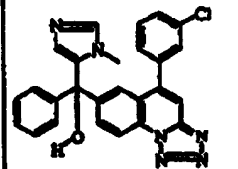
化合物 100[B25]; mp.  
215°C



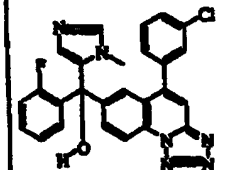
化合物 101[B25];  
mp. 218°C



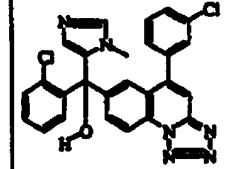
化合物 102[B17];  
mp. 241°C



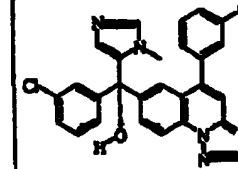
化合物 103[B20];  
mp. 233°C



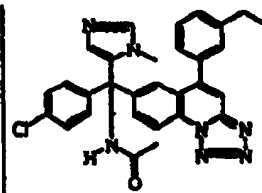
化合物 104[B8]; mp. 255°C



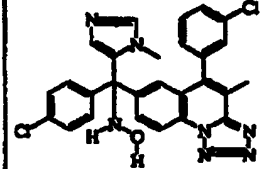
化合物 105[B20];  
mp. 239°C



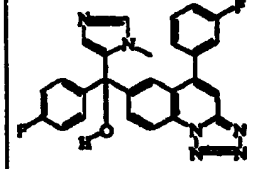
化合物 106[B8];  
mp. 263°C



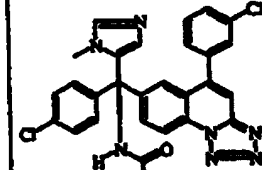
化合物 107[B17]; mp.  
207°C



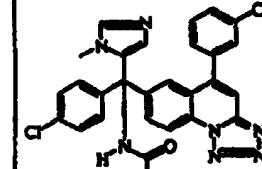
化合物 108[B25]; mp.  
290°C



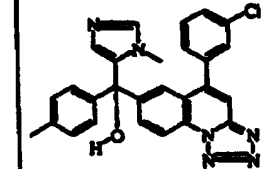
化合物 109[B8]; mp. 232°C



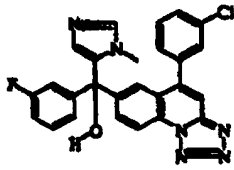
化合物 110[B17]; mp.  
232°C



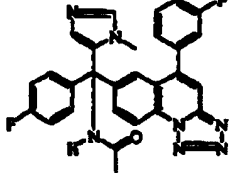
化合物 111[B17]; mp.  
197°C



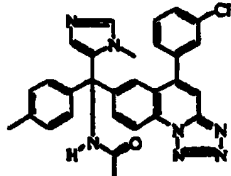
化合物 112[B8]; mp. 220°C



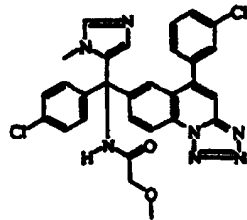
化合物 113[B8]; mp. 246°C



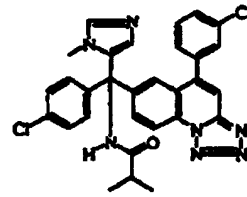
化合物 114[B17]; mp. 236°C



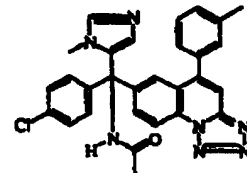
化合物 115[B17]; mp. 245°C



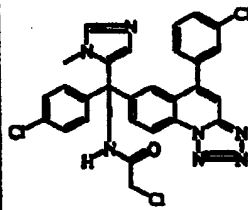
化合物 116[B17]; mp. 210°C



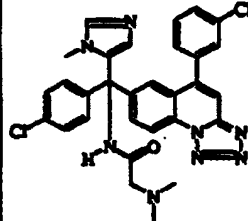
化合物 117[B17]; mp. 238°C



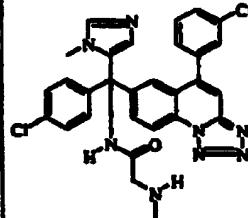
化合物 118[B17]; mp. 223°C



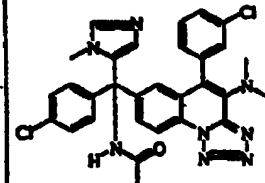
硫酸盐 (2:1) 化合物 119[B17]



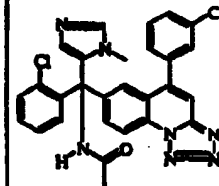
化合物 120[B27]; mp. 206°C



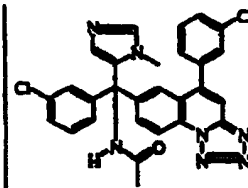
化合物 121[B27]; mp. 224°C



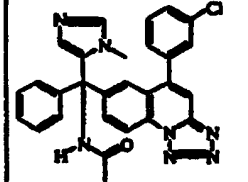
化合物 122[B17]; mp. >300°C



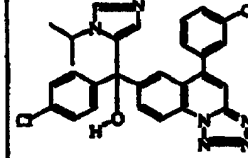
化合物 123[B17]; mp. 243°C



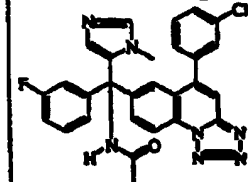
化合物 124[B17]; mp. 286°C



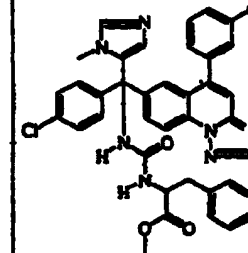
水合物 (1:1) 化合物 125[B17]; mp. 235°C



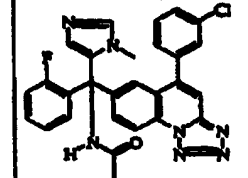
化合物 126; mp. 270°C



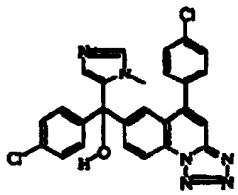
化合物 127[B17]; mp. 259°C



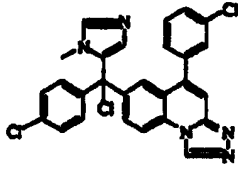
[R(R\*,S\*)]+[S(R\*,R\*)] 化合物 128[B23]; mp. 187°C



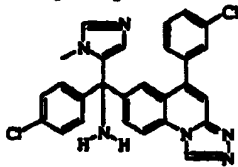
化合物 129[B17]; mp. 241°C



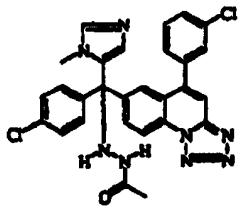
化合物 130[B8]; mp. 198°C



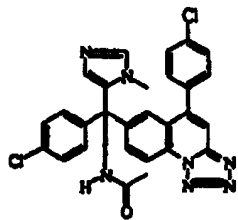
盐酸盐 (1:1) 化合物  
131[B13]



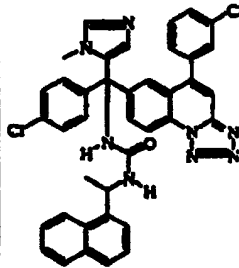
化合物 132[B14]; mp.  
260°C



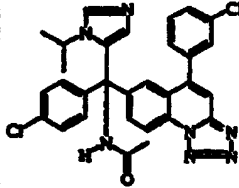
化合物 133[B25]; mp.  
228°C



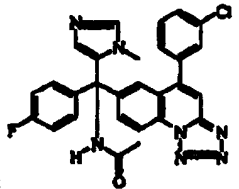
化合物 134[B17]; mp.  
260°C



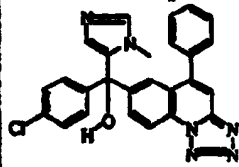
[R(R\*,R\*)]+[S(R\*,S\*)]  
化合物 135[B23]; mp. 230°C



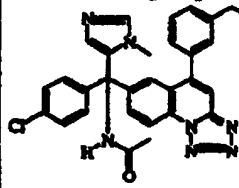
化合物 136[B17]; mp.  
210°C



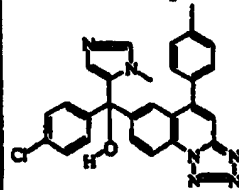
水合物 (1:1) 化合物  
137[B17]; mp. 217°C



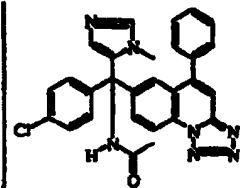
化合物 138[B8]; mp. 270°C



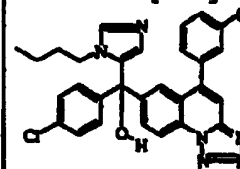
水合物 (1:1) 化合物  
139[B17]; mp. 185 °C



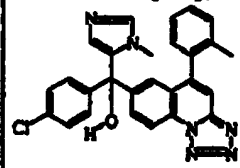
化合物 140[B8]



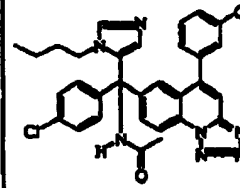
化合物 141[B17]



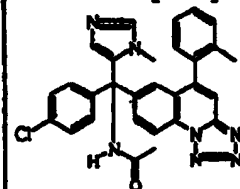
化合物 142[B8]; mp. 212°C



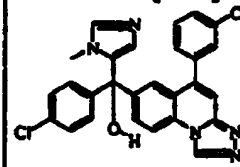
化合物 143[B8]; mp.  
>260°C



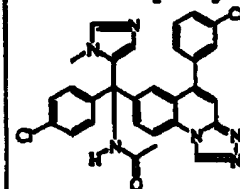
化合物 144[B17]



化合物 145[B17]

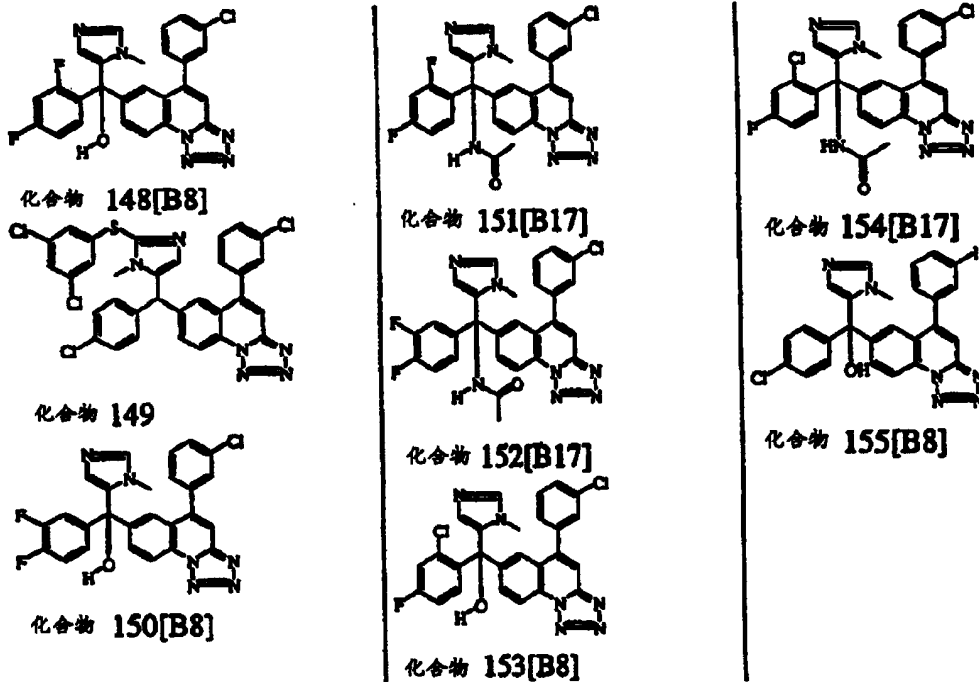


化合物 146[B15]



化合物 147[B17]





### C. 药理实施例

#### 实施例 C1: “法呢基蛋白质转移酶抑制的活体外分析”

- 5 一种用于法呢基蛋白质转换酶抑制的活体外分析,基本上系如 WO 98/40383, 第 33-34 页中所述方法进行。

#### 实施例 C2: “ras-转化细胞表型回复分析”

ras-转化细胞表型回复分析,基本上系如 WO 98/40383, 第 34-36 页中所述方法进行。

- 10 实施例 C3: “法呢基蛋白质转移酶抑制剂次级肿瘤模型”

使用如 WO 98/40383, 第 37 页中所述的法呢基蛋白质转移酶抑制剂次级肿瘤模型。

#### 实施例 C4: “香叶基香叶基转移酶第 I 型分析”

- 15 背景: 酶 GGT 酶 I 催化衍生自香叶基香叶基焦磷酸酯的 C-20 香叶基香叶基部分共价结合至 K-ras 致癌基因产物 p21<sup>k-ras</sup>。香叶基香叶基化作用系通过将硫醚键合至 Cys-A-A-X 基序中所含单一、特定半胱氨酸残基上而进行, 其中 A 代表中性氨基酸且 X 代表 C-终端亮氨酸或甲硫氨酸。使 p21<sup>ras</sup> 活化并结合至血清膜上系需要通过由法呢基蛋白质

转移酶对 H、N 和 K - ras 同种型进行法呢基化作用。然而，K - ras 同种型（其是人类肿瘤中 ras 的主要同种型）也可通过 GGT 酶 I 进行异戊二烯化。因此，GGT 酶 I 的抑制剂可抑制经 K - ras 转化的人类肿瘤的畸变生长，它对蛋白质法呢基转移酶抑制剂有抗性。

- 5 方法：使用从科尔斯顿病毒转化人类骨肉瘤（KHOS）细胞制备的 GGT 酶于活体外筛选化合物。此分析在于测定从<sup>[3H]</sup>-香叶基香叶基焦磷酸酯对 K - ras 肽受质生物素 KKKKKKSKTLCVIM 或生物素 YRASNRSCAIL 受质放射活性的共价结合。

测量：对照 GGT 酶 I 活性百分率

- 10 衍生变数：对照酶活性 = [载体溶剂存在下 CPM <sup>3</sup>H - 香叶基香叶基肽产物]

试验化合物浓度 = 10 $\mu$ M。试验化合物 % 对照活性 = (在试验化合物/对照酶活性存在下 CPM <sup>3</sup>H - 香叶基香叶基肽产物)  $\times$  100 %。

- 15 标准条件：在 20mM 浓度下将化合物溶解于 DMSO 中。另外的稀释液亦在 DMSO 中制备。在分析介质中 DMSO 最终浓度为 10 %。试验用于筛选的化合物浓度为 10 $\mu$ M。

D. 组合物实施例：膜衣片剂

片剂核心制备

- 20 将 100 克式 (I) 化合物、570 克乳糖以及 200 克淀粉的混合物混合均匀，然后用溶于约 200 毫升水的 5 克十二烷基硫酸钠与 10 克聚乙烯吡咯烷酮溶液增湿。将湿粉末混合物过筛，干燥并再次过筛。然后，加入 100 克微晶纤维素与 15 克氢化植物油。将全部混合均匀并压成片，获得 10,000 片剂，各含有 10 毫克式 (I) 化合物。

包衣

- 25 将溶于 150 毫升二氯甲烷中的 5 克乙基纤维素溶液加至溶于 75 毫升变性酒精中的 10 克甲基纤维素溶液中。然后，加入 75 毫升二氯甲烷与 2.5 毫升 1, 2, 3 - 丙三醇。将 10 克聚乙二醇融化并溶解于 75 毫升二氯甲烷中。将后者溶液加至前者，然后加入 2.5 克硬脂酸镁、5 克聚乙烯吡咯烷酮以及 30 毫升浓显色悬浮液并使全体匀化。将该片剂核  
30 心于涂布装置中用如此所获得的混合物进行涂布。