



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102164887 A

(43) 申请公布日 2011.08.24

(21) 申请号 200880122153.6 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2008.12.19 C07C 235/38 (2006.01)
(30) 优先权数据 A61P 17/02 (2006.01)
61/016,134 2007.12.21 US C07C 231/10 (2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 A61P 35/00 (2006.01)
2010.06.21 A61K 31/167 (2006.01)
(86) PCT申请的申请数据 C07C 23/02 (2006.01)
PCT/AU2008/001868 2008.12.19 A61P 29/00 (2006.01)
(87) PCT申请的公布数据
W02009/079692 EN 2009.07.02
(71) 申请人 法博太科制药有限公司
地址 澳大利亚维多利亚
(72) 发明人 达伦·詹姆斯·凯利
斯彭切尔·约翰·威廉斯
史蒂文·扎米特
(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限
公司 11227
代理人 顾晋伟 韩宏星

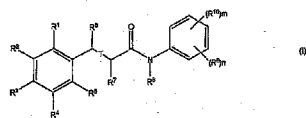
权利要求书 9 页 说明书 34 页

(54) 发明名称

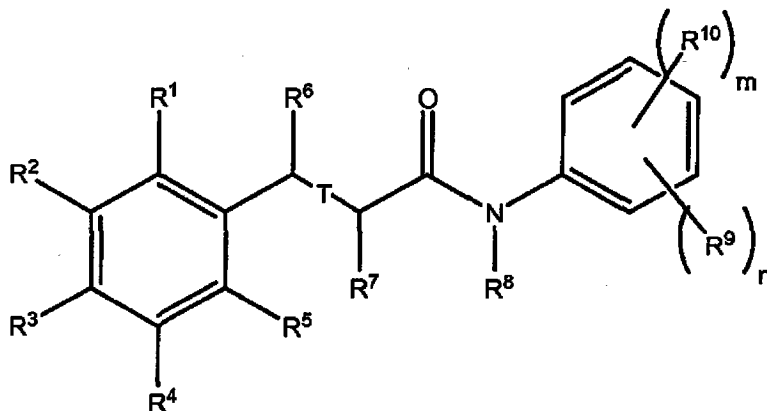
抗纤维化剂的卤代类似物

(57) 摘要

本发明涉及具有说明书中所述取代基的式 (I) 的卤代化合物。所述化合物可用作抗纤维化剂。本发明还涉及它们的制备方法。



1. 式 (I) 化合物



式 (I)

或其可药用盐或前药, 其中:

-T 为单键、双键或三键;

-R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 H、卤素、OH、NO₂、CN、NH₂、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烯基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔氧基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烷氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烯氧基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基氨基、SR¹¹、SO₃H、SO₂NR¹¹R¹²、SO₂R¹¹、SONR¹¹R¹²、SOR¹¹、COR¹¹、COOH、COOR¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹COR¹²、NR¹¹COOR¹²、NR¹¹SO₂R¹²、NR¹¹CONR¹²R¹³、NR¹¹R¹² 和酰基; 前提是 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中至少一个含有卤素;

-当 T 为单键或双键时, R⁶ 和 R⁷ 存在, 但是当 T 为三键时则不存在, R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自 H、NO₂、CN、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烯基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔氧基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烷氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烯氧基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基氨基、SR¹¹、SO₃H、SO₂NR¹¹R¹²、SO₂R¹¹、SONR¹¹R¹²、SOR¹¹、COR¹¹、COOH、COOR¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹COR¹²、NR¹¹COOR¹²、NR¹¹SO₂R¹²、NR¹¹CONR¹²R¹³、NR¹¹R¹² 和酰基;

-R⁸ 选自 H、N- 保护基团、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烯基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基以及任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基;

-R⁹ 选自 H、COOR¹¹、CONR¹¹R¹²、COSR¹¹、OR¹¹、NR¹¹R¹² 和 SR¹¹;

-R¹⁰ 选自 H、卤素、OH、NO₂、CN、NH₂、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任选

取代的 C₂-C₁₂ 炔基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烯基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔氧基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烷氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烯氧基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基氨基、SR¹¹、SO₃H、SO₂NR¹¹R¹²、SO₂R¹¹、SONR¹¹R¹²、SOR¹¹、COR¹¹、COOH、COOR¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹COR¹²、NR¹¹COOR¹²、NR¹¹SO₂R¹²、NR¹¹CONR¹²R¹³、NR¹¹R¹² 和酰基；

-R¹¹、R¹² 和 R¹³ 各自独立地选自 H、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烯基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基和任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基；

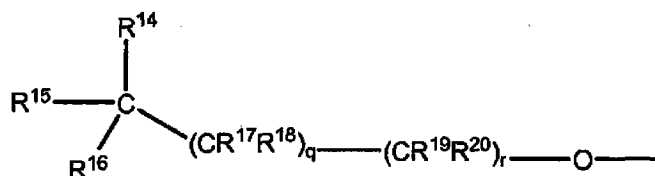
-m 为选自 0、1、2、3 和 4 的整数；

-n 为选自 1、2、3、4 和 5 的整数；以及

-m+n 为选自 1、2、3、4 和 5 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中至少一个选自含有至少一个卤素原子的 C₁-C₁₂ 烷氧基、含有至少一个卤素原子的 C₁-C₁₂ 烯氧基和含有至少一个卤素原子的 C₁-C₁₂ 炔氧基。

3. 权利要求 2 的化合物，其中所述 C₁-C₁₂ 烷氧基具有式 (II) 的结构：



式 (II)

其中：

-R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 各自独立地选自 H、卤素、OH、NO₂、CN、NH₂、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基和任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基；

-R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹ 和 R²⁰ 各自独立地选自 H、卤素、OH、NO₂、CN 和 NH₂；

-R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹ 和 R²⁰ 中至少一个为卤素原子或含有卤素原子；

-q 为选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10 的整数；以及

-r 为选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10 的整数。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 q 和 r 为 0，R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 中至少两个为卤素。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物，其中所述卤素为氟。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中至少一个为 -O-CHF₂ 基团。

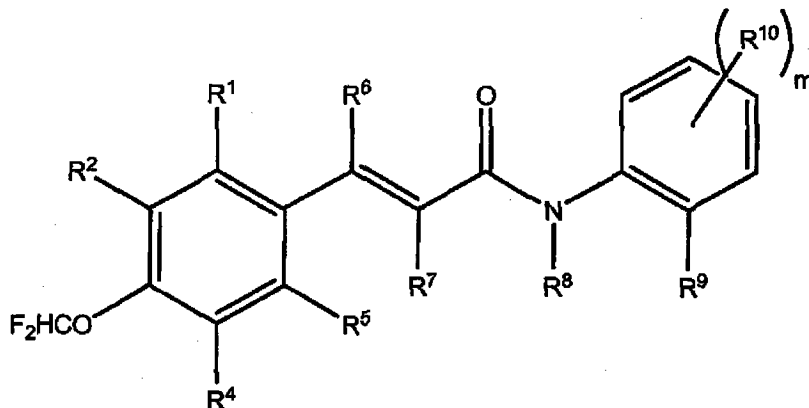
7. 权利要求 6 的化合物，其中至少 R² 和 R³ 为 -O-CHF₂ 基团。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物，其中 T 为双键或三键。

9. 权利要求 1-8 中任一项的化合物，其中 R⁹ 选自 COOR¹¹ 和 CONR¹¹R¹²。

10. 权利要求 9 的化合物，其中 R⁹ 选自 COOH、CONH₂ 和 CONHCH₃。

11. 权利要求 1-8 中任一项的化合物,其中 R^9 为 $NR^{11}R^{12}$ 。
12. 权利要求 11 的化合物,其中 R^9 为 NH_2 。
13. 权利要求 1-12 中任一项的化合物,其中 n 为 1。
14. 权利要求 1-13 中任一项的化合物,其中 R^{10} 为卤素。
15. 式 (III) 化合物



式 (III)

或其可药用盐或前药,其中:

$-R^1$ 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自 H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $SONR^{11}R^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 $COOH$ 、 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}COR^{12}$ 、 $NR^{11}COOR^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和酰基;前提是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个含有卤素原子;

$-R^6$ 和 R^7 各自独立地选自 H、 NO_2 、CN、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $SONR^{11}R^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 $COOH$ 、 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}COR^{12}$ 、 $NR^{11}COOR^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和酰基;

$-R^8$ 选自 H、N-保护基团、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基和任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基;

$-R^9$ 选自 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 和 $NR^{11}R^{12}$ ；

$-R^{10}$ 选自 H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $SONR^{11}R^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 $COOH$ 、 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}COR^{12}$ 、 $NR^{11}COOR^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和酰基；

$-R^{11}$ 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自 H、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；以及

$-m$ 为选自 0、1、2、3 和 4 的整数。

16. 权利要求 15 的化合物，其中 R^2 为 $-O-CHF_2$ 基团。

17. 权利要求 15 的化合物，其中 R^2 选自任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基和任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基。

18. 权利要求 15-17 中任一项的化合物，其中 R^1 为 $-O-CHF_2$ 基团。

19. 权利要求 15-18 中任一项的化合物，其中 R^4 为 $-O-CHF_2$ 基团。

20. 权利要求 15-19 中任一项的化合物，其中 R^5 为 $-O-CHF_2$ 基团。

21. 权利要求 15-17 和 19-20 中任一项的化合物，其中 R^1 选自任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基和任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基。

22. 权利要求 15-18 和 20-21 中任一项的化合物，其中 R^4 选自任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基和任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基。

23. 权利要求 15-19 和 21-22 中任一项的化合物，其中 R^5 选自任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基和任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基。

24. 权利要求 15-23 中任一项的化合物，其中 R^6 和 R^7 各自独立地选自 H 和任选取代的 C_1-C_{12} 烷基。

25. 权利要求 15-24 中任一项的化合物，其中 R^6 为 CH_3 。

26. 权利要求 15-25 中任一项的化合物，其中 R^7 为 CH_3 。

27. 权利要求 15-26 中任一项的化合物，其中 R^8 为 H。

28. 权利要求 15-27 中任一项的化合物，其中 R^9 选自 $COOR^{11}$ 和 $CONR^{11}R^{12}$ 。

29. 权利要求 28 的化合物，其中 R^9 选自 $COOH$ 、 $CONH_2$ 和 $CONHCH_3$ 。

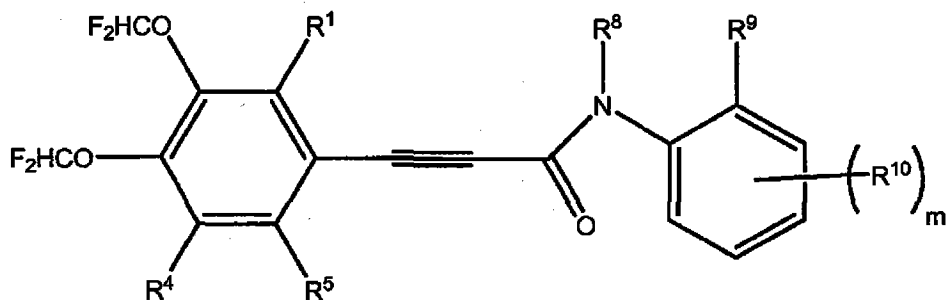
30. 权利要求 15-27 中任一项的化合物，其中 R^9 为 $NR^{11}R^{12}$ 。

31. 权利要求 30 的化合物，其中 R^9 为 NH_2 。

32. 权利要求 15-31 中任一项的化合物，其中 R^{10} 为卤素。

33. 权利要求 32 的化合物，其中 m 为 1。

34. 式 (V) 化合物



式 (V)

或其可药用盐或前药,其中:

$-R^1$ 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自 H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $SONR^{11}R^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 $COOH$ 、 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}COR^{12}$ 、 $NR^{11}COOR^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和酰基;前提是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个含有卤素原子;

$-R^8$ 选自 H、N-保护基团、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基和任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基;

$-R^9$ 选自 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 和 $NR^{11}R^{12}$;

$-R^{10}$ 选自 H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $SONR^{11}R^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 $COOH$ 、 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}COR^{12}$ 、 $NR^{11}COOR^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和酰基;

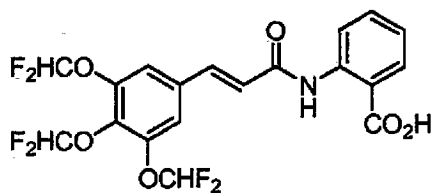
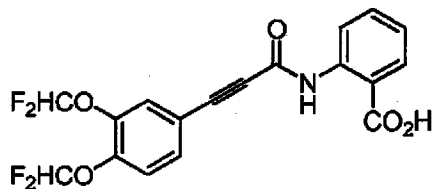
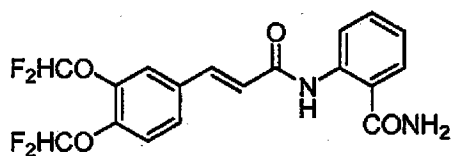
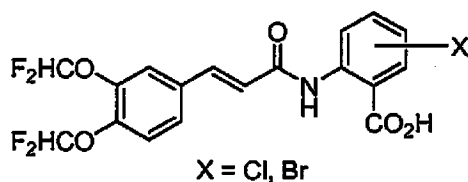
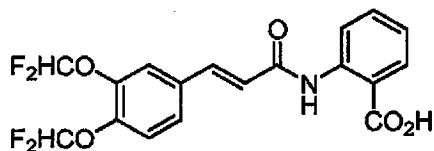
$-R^{11}$ 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自 H、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基;以及

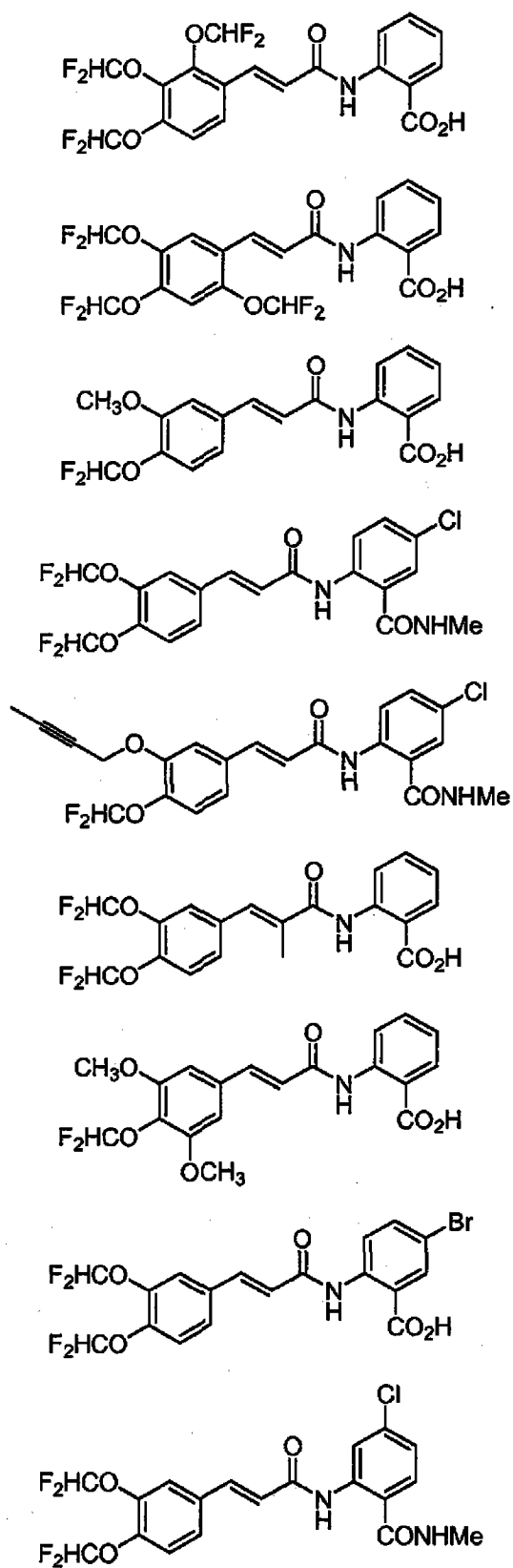
$-m$ 为选自 0、1、2、3 和 4 的整数。

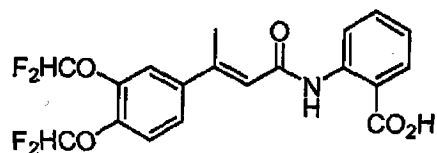
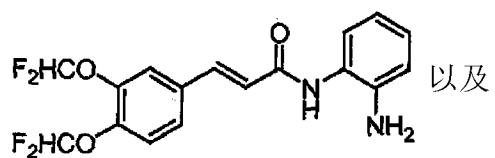
35. 权利要求 34 的化合物,其中 R^1 为 $-O-CHF_2$ 基团, R^4 和 R^5 为 H。

36. 权利要求 34 的化合物,其中 R^4 为 $-O-CHF_2$ 基团, R^1 和 R^5 为 H。

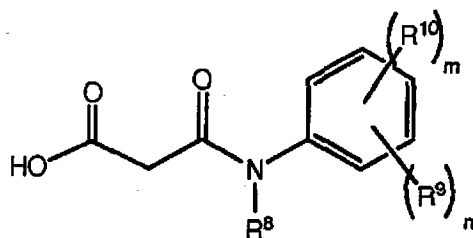
37. 权利要求 34 的化合物, 其中 R^5 为 $-O-CHF_2$ 基团, R^1 和 R^4 为 H。
38. 权利要求 34-37 中任一项的化合物, 其中 R^8 为 H。
39. 权利要求 34-38 中任一项的化合物, 其中 R^9 选自 $COOR^{11}$ 和 $CONR^{11}R^{12}$ 。
40. 权利要求 39 的化合物, 其中 R^9 选自 $COOH$ 、 $CONH_2$ 和 $CONHCH_3$ 。
41. 权利要求 34-38 中任一项的化合物, 其中 R^9 为 $NR^{11}R^{12}$ 。
42. 权利要求 41 的化合物, 其中 R^9 为 NH_2 。
43. 权利要求 34-42 中任一项的化合物, 其中 R^{10} 为卤素。
44. 权利要求 43 的化合物, 其中 m 为 1。
45. 选自下述物质的化合物、其可药用盐或前药:



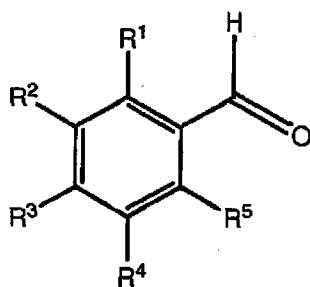




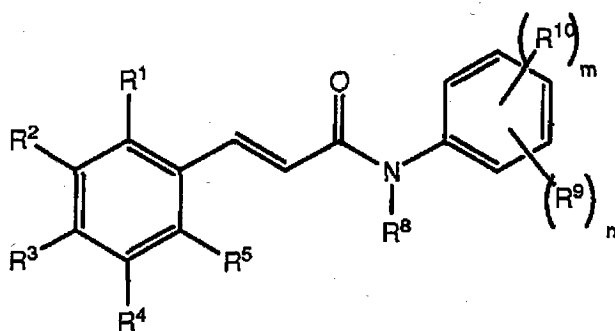
46. 制备权利要求 1 至 45 中任一项的化合物的方法,所述方法包括使下式化合物



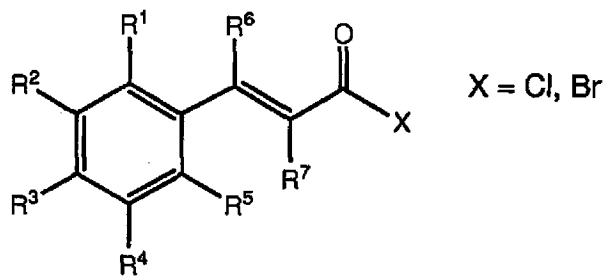
与下式化合物



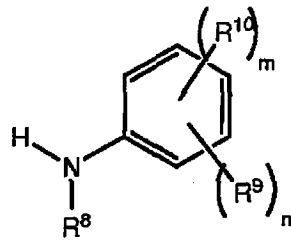
在生成下式化合物的条件下反应



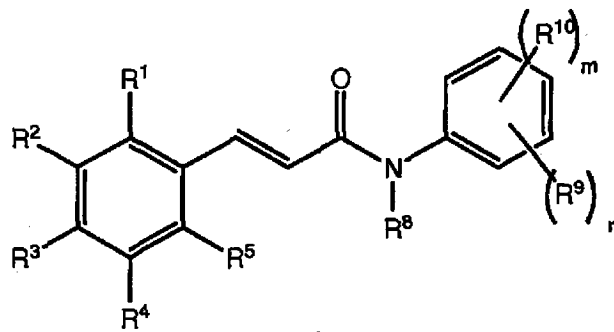
47. 制备权利要求 1 至 45 中任一项的化合物的方法,所述方法包括使下式化合物



与下式化合物



在生成下式化合物的条件下反应



48. 制备权利要求 1 至 45 中任一项化合物的方法,基本上如下文所述并参考任何一个或更多个实施例。

抗纤维化剂的卤代类似物

[0001] 该国际专利申请要求于 2007 年 12 月 21 日提交的美国临时专利申请 No. 61/016, 134 的优先权, 其每一项内容将被视为在此通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及抗纤维化药物曲尼司特 (trnilast) 的衍生物。更具体地, 本发明涉及卤代肉桂酰苯甲酰胺的衍生物。

背景技术

[0003] 抗纤维化药剂已被用于治疗其目的在于抑制慢性感染纤维化, 但是这些治疗在功效以及副作用方面并不令人满意。已经进行了大量的研究以获得那些抑制认为参与纤维化的细胞因子的生成或活性的物质。曲尼司特 (n-[3, 4-二甲氧基肉桂酰] 邻氨基苯甲酸; 产品名为 Rizaben™) 是一种抗纤维化药物, 在日本用于治疗皮肤纤维疾病如疤肿和硬皮病。虽然曲尼司特准确的作用机制和方式没有被完全了解, 但其抑制 ERK 磷酸化 (在 TGF- β 信号转导通路中的一个主要中间体) 的能力可能是其抗纤维化作用的基础, 曲尼司特的已知作用包括在多种细胞类型中抑制 TGF- β 诱导的细胞外基质的产生。曲尼司特还显示在糖尿病性心脏病的实验模型中减弱心脏成纤维细胞中的 TGF- β 诱导的胶原合成以及减少过敏性疾病的炎症, 所述过敏性疾病比如为过敏性鼻炎和支气管哮喘等。另外, 曲尼司特还表明具有抗增殖活性。

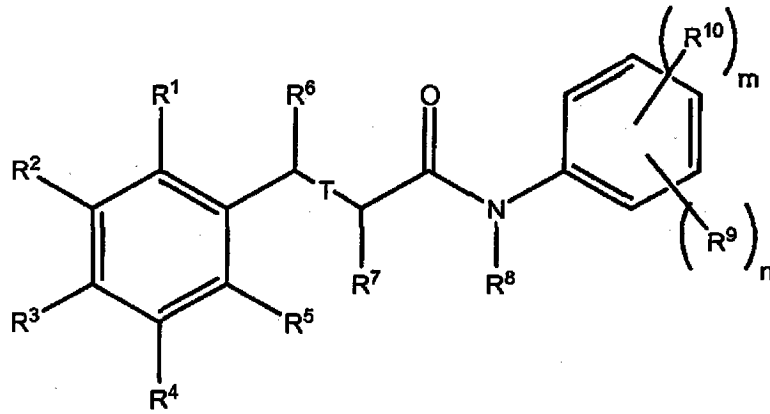
[0004] 但是, 最近研究表明某些患者中的遗传因子可能导致易于患上曲尼司特诱导的高胆红素血症。造成这种情况的一种可能原因是葡萄糖醛酸转移酶 UGT1A1 的吉尔伯特氏综合征的多态性, 其导致曲尼司特诱导的高胆红素血症敏感性增加。这种高胆红素血症可源于此综合征个体中存在的葡萄糖醛酸转移酶 UGT1A1 的水平低。已表明, 曲尼司特本身及其主要代谢产物 N3 (4-去甲基曲尼司特) 是 UGT1A1 的抑制剂, 潜在地导致胆红素的异常代谢及其累积。

[0005] 因此, 基于曲尼司特的化合物有可能提供可具有如下药学特性的化合物: 抗纤维化、抗炎和抗增生或抗肿瘤活性, 以及作为曲尼司特的替代品 / 佐剂。这些化合物还可以调节和 / 或改善曲尼司特相关的代谢。

[0006] 概述

[0007] 本发明提供式 (I) 化合物

[0008]



[0009] 式 (I)

[0010] 或其可药用盐或前药,其中:

[0011] -T 为单键、双键或三键;

[0012] $-R^1$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自 H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $\text{SONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 COOH 、 COOR^{11} 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{COOR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 和酰基;前提是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个含有卤素;

[0013] -当 T 为单键或双键时, R^6 和 R^7 存在,但是当 T 为三键时则不存在, R^6 和 R^7 各自独立地选自 H、 NO_2 、CN、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $\text{SONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 COOH 、 COOR^{11} 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{COOR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 和酰基;

[0014] $-R^8$ 选自 H、N-保护基团、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_1 - C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基以及任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基;

[0015] $-R^9$ 选自 H、 COOR^{11} 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 COSR^{11} 、 OR^{11} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 和 SR^{11} ;

[0016] $-R^{10}$ 选自 H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{12} 炔基、任选取代的 C_1 - C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取

代的 C₃-C₁₂ 环烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烯基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔氧基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烷氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烯氧基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基氨基、SR¹¹、SO₃H、SO₂NR¹¹R¹²、SO₂R¹¹、SONR¹¹R¹²、SOR¹¹、COR¹¹、COOH、COOR¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹COR¹²、NR¹¹COOR¹²、NR¹¹SO₂R¹²、NR¹¹CONR¹²R¹³、NR¹¹R¹² 和酰基；

[0017] -R¹¹、R¹² 和 R¹³ 各自独立地选自 H、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烯基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基和任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基；

[0018] -m 为选自 0、1、2、3 和 4 的整数；

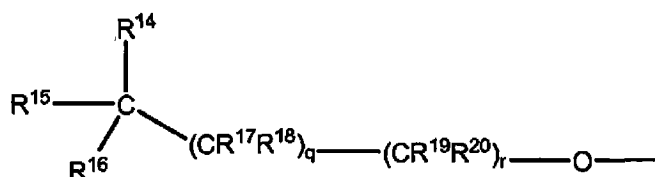
[0019] -n 为选自 1、2、3、4 和 5 的整数；以及

[0020] -m+n 为选自 1、2、3、4 和 5 的整数。

[0021] 与具有特定用途之结构相关化合物的任意基团一样，式 (I) 化合物的变量的某些实施方案可特别用于其最终应用中。

[0022] 在一些实施方案中，R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中至少一个选自含有至少一个卤素原子的 C₁-C₁₂ 烷氧基、含有至少一个卤素原子的 C₁-C₁₂ 烯氧基和含有至少一个卤素原子的 C₁-C₁₂ 炔氧基。在一些实施方案中，所述 C₁-C₁₂ 烷氧基为式 (II) 化合物：

[0023]



[0024] 式 (II)

[0025] 其中：

[0026] -R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 各自独立地选自 H、卤素、OH、NO₂、CN、NH₂、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基；

[0027] -R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹ 和 R²⁰ 各自独立地选自 H、卤素、OH、NO₂、CN 和 NH₂；

[0028] -R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹ 和 R²⁰ 中至少一个为卤素原子或含有卤素原子；

[0029] -q 为选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10 的整数；以及

[0030] -r 为选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10 的整数。

[0031] 在一些实施方案中，q 和 r 为 0，R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 中至少两个为卤素。

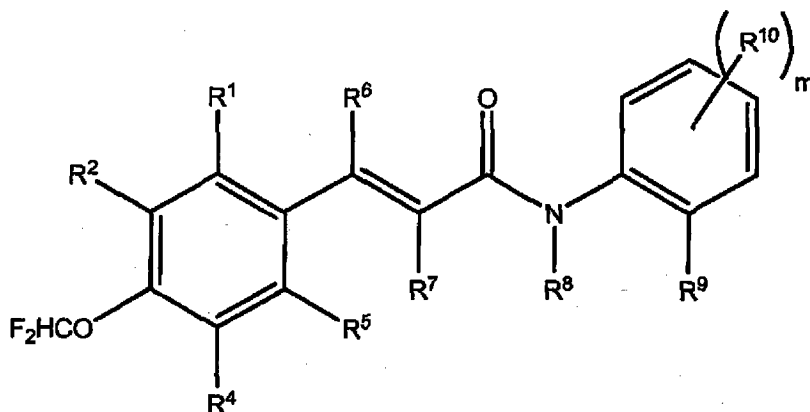
[0032] 所述卤素可选自氟、氯、溴和碘。在一些实施方案中，所述卤素为氟。

[0033] 在一些实施方案中，R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中至少一个为 -O-CHF₂ 基团。在一些实施方案中，R³ 为 -O-CHF₂ 基团。在一些实施方案中 R² 和 R³ 均为 -O-CHF₂ 基团。

[0034] 在一些实施方案中，T 为双键或三键。

[0035] 在一些实施方案中，R⁹ 选自 COOR¹¹ 和 CONR¹¹R¹²。在一些实施方案中，R⁹ 选自 COOH、CONH₂ 和 CONHCH₃。

- [0036] 在一些实施方案中, R^9 为 $NR^{11}R^{12}$ 。在一些实施方案中, R^9 为 NH_2 。
- [0037] 在一些实施方案中, n 为 1。
- [0038] 在一些实施方案中, R^{10} 为卤素。
- [0039] 在另一个方面, 本发明提供式 (III) 化合物
- [0040]



[0041] 式 (III)

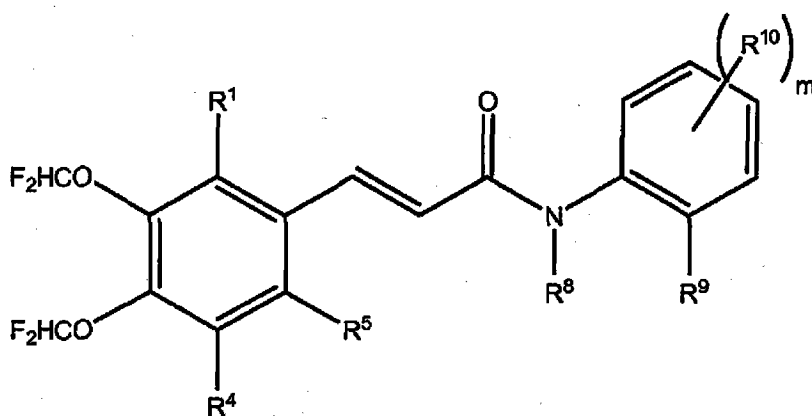
[0042] 或其可药用盐或前药, 其中:

[0043] $-R^1, R^2, R^4$ 和 R^5 各自独立地选自 H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $SONR^{11}R^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 $COOH$ 、 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}COR^{12}$ 、 $NR^{11}COOR^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和酰基; 前提是 R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 中至少一个含有卤素原子;

[0044] $-R^6$ 和 R^7 各自独立地选自 H、 NO_2 、CN、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $SONR^{11}R^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 $COOH$ 、 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}COR^{12}$ 、 $NR^{11}COOR^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和酰基;

[0045] $-R^8$ 选自 H、N-保护基团、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基;

- [0046] $-R^9$ 选自 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 和 $NR^{11}R^{12}$ ；
- [0047] $-R^{10}$ 选自 H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $SONR^{11}R^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 $COOH$ 、 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}COR^{12}$ 、 $NR^{11}COOR^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和酰基；
- [0048] $-R^{11}$ 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自 H、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；以及
- [0049] $-m$ 为选自 0、1、2、3 和 4 的整数。
- [0050] 在一些实施方案中， R^2 为 $-O-CHF_2$ 基团。
- [0051] 在一些实施方案中， R^2 选自任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基和任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基。
- [0052] 在一些实施方案中， R^1 为 $-O-CHF_2$ 基团。
- [0053] 在一些实施方案中， R^4 为 $-O-CHF_2$ 基团。
- [0054] 在一些实施方案中， R^5 为 $-O-CHF_2$ 基团。
- [0055] 在一些实施方案中， R^1 选自任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基和任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基。
- [0056] 在一些实施方案中， R^4 选自任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基和任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基。
- [0057] 在一些实施方案中， R^5 选自任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基和任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基。
- [0058] 在一些实施方案中， R^6 和 R^7 各自独立地选自 H 和任选取代的 C_1-C_{12} 烷基。
- [0059] 在一些实施方案中， R^6 为 CH_3 。
- [0060] 在一些实施方案中， R^7 为 CH_3 。
- [0061] 在一些实施方案中， R^8 为 H。
- [0062] 在一些实施方案中， R^9 选自 $COOR^{11}$ 和 $CONR^{11}R^{12}$ 。在一些实施方案中， R^9 选自 $COOH$ 、 $CONH_2$ 和 $CONHCH_3$ 。
- [0063] 在一些实施方案中， R^9 为 $NR^{11}R^{12}$ 。在一些实施方案中， R^9 为 NH_2 。
- [0064] 在一些实施方案中， R^{10} 为卤素。
- [0065] 在一些实施方案中， m 为 1。
- [0066] 在另一个方面，本发明提供式 (IV) 化合物
- [0067]



[0068] 式 (IV)

[0069] 或其可药用盐或前药,其中:

[0070] $-\text{R}^1, \text{R}^4$ 和 R^5 各自独立地选自 H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 杂烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂环烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂环烯基、任选取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷氧基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯氧基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 杂烷氧基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷氧基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂环烷氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂环烯氧基、任选取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $\text{SONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 COOH 、 COOR^{11} 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{COOR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 和酰基;前提是 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 和 R^5 中至少一个含有卤素原子;

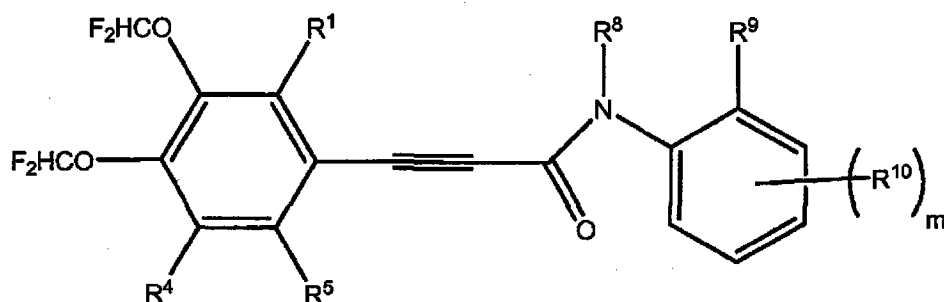
[0071] $-\text{R}^8$ 选自 H、N-保护基团、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 杂烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂环烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂环烯基、任选取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳基和任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳基;

[0072] $-\text{R}^9$ 选自 COOR^{11} 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 和 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

[0073] $-\text{R}^{10}$ 选自 H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 杂烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂环烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂环烯基、任选取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷氧基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯氧基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 杂烷氧基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷氧基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂环烷氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂环烯氧基、任选取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $\text{SONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 COOH 、 COOR^{11} 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{COOR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 和酰基;

[0074] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自 H、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 杂烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂环烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂环烯基、任选取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳基和任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳基;以及

- [0075] -m 为选自 0、1、2、3 和 4 的整数。
- [0076] 在一些实施方案中, R¹ 为 -O-CHF₂ 基团。
- [0077] 在一些实施方案中, R⁴ 为 -O-CHF₂ 基团。
- [0078] 在一些实施方案中, R⁵ 为 -O-CHF₂ 基团。
- [0079] 在一些实施方案中, R¹ 选自任选取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基和任选取代的 C₂-C₁₂ 炔氧基。
- [0080] 在一些实施方案中, R⁴ 选自任选取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基和任选取代的 C₂-C₁₂ 炔氧基。
- [0081] 在一些实施方案中, R⁵ 选自任选取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基和任选取代的 C₂-C₁₂ 炔氧基。
- [0082] 在一些实施方案中, R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自 H 和任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基。
- [0083] 在一些实施方案中, R⁶ 为 CH₃。
- [0084] 在一些实施方案中, R⁷ 为 CH₃。
- [0085] 在一些实施方案中, R⁸ 为 H。
- [0086] 在一些实施方案中, R⁹ 选自 COOR¹¹ 和 CONR¹¹R¹²。在一些实施方案中, R⁹ 选自 COOH、CONH₂ 和 CONHCH₃。
- [0087] 在一些实施方案中, R⁹ 为 NR¹¹R¹²。在一些实施方案中, R⁹ 为 NH₂。
- [0088] 在一些实施方案中, R¹⁰ 为卤素。
- [0089] 在一些实施方案中, m 为 1。
- [0090] 在另一个方面, 本发明提供式 (V) 化合物
- [0091]



[0092] 式 (V)

[0093] 或其可药用盐或前药, 其中:

[0094] -R¹、R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 H、卤素、OH、NO₂、CN、NH₂、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烯基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔氧基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烷氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烯氧基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基氨基、SR¹¹、SO₃H、SO₂NR¹¹R¹²、SO₂R¹¹、SONR¹¹R¹²、SOR¹¹、COR¹¹、COOH、COOR¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹COR¹²、NR¹¹COOR¹²、NR¹¹SO₂R¹²、NR¹¹CONR¹²R¹³、NR¹¹R¹² 和酰基; 前提是 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中至少一个含有卤素原子;

[0095] -R⁸ 选自 H、N- 保护基团、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环

烯基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；

[0096] $-R^9$ 选自 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 和 $NR^{11}R^{12}$ ；

[0097] $-R^{10}$ 选自 H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基氨基、 SR^{11} 、 SO_3H 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 SO_2R^{11} 、 $SONR^{11}R^{12}$ 、 SOR^{11} 、 COR^{11} 、 $COOH$ 、 $COOR^{11}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}COR^{12}$ 、 $NR^{11}COOR^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和酰基；

[0098] $-R^{11}$ 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自 H、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_1-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_1-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；以及

[0099] $-m$ 为选自 0、1、2、3 和 4 的整数。

[0100] 在一些实施方案中， R^1 为 $-O-CHF_2$ 基团， R^4 和 R^5 为 H；而在另一些实施方案中， R^4 为 $-O-CHF_2$ 基团， R^1 和 R^5 为 H。在另一些实施方案中， R^5 为 $-O-CHF_2$ 基团， R^1 和 R^4 为 H。

[0101] 在一些实施方案中， R^8 为 H。

[0102] 在一些实施方案中， R^9 选自 $COOR^{11}$ 和 $CONR^{11}R^{12}$ 。在一些实施方案中 R^9 选自 $COOH$ 、 $CONH_2$ 和 $CONHCH_3$ 。

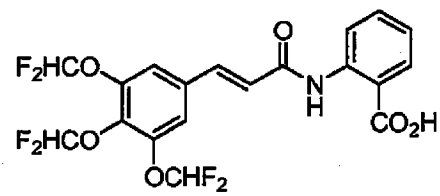
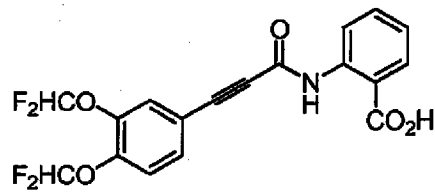
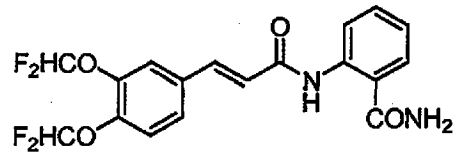
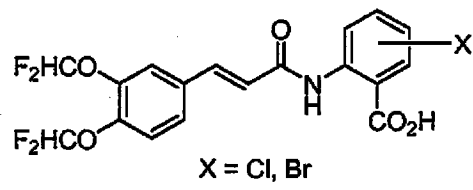
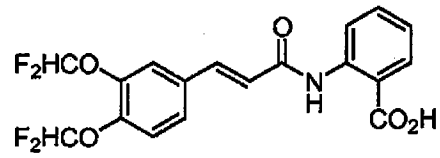
[0103] 在一些实施方案中， R^9 为 $NR^{11}R^{12}$ 。在一些实施方案中， R^9 为 NH_2 。

[0104] 在一些实施方案中， R^{10} 为卤素。

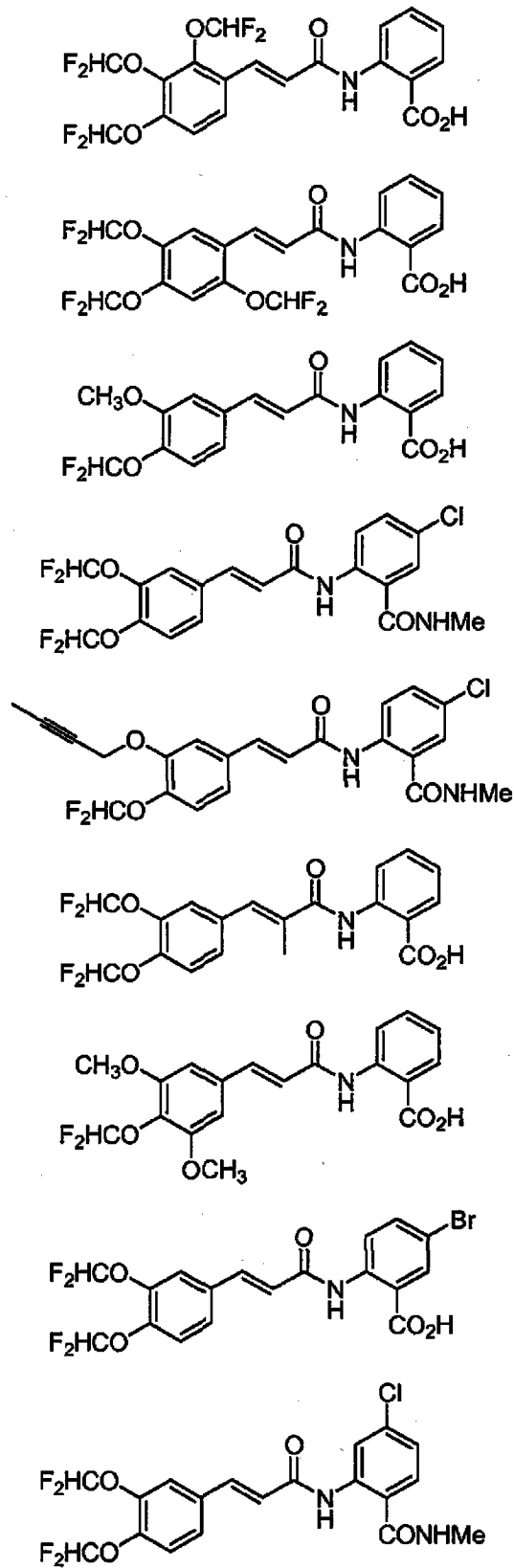
[0105] 在一些实施方案中， m 为 1。

[0106] 本发明的具体实施方案提供选自下述物质的化合物、其可药用盐或前药：

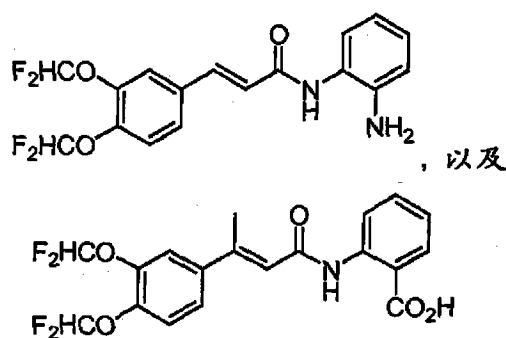
[0107]



[0108]



[0109]



[0110] 除了式 I、III 和 IV 的化合物之外,所公开的实施方案还涉及可药用盐、可药用 N-氧化物、可药用前药以及这些化合物的可药用代谢物和这些代谢物的可药用盐。

[0111] 本发明的化合物可具有抗纤维化、抗炎、抗增殖或抗肿瘤活性,因此,可用作曲尼司特的替代物和 / 或佐剂。

[0112] 发明详述

[0113] 在本说明书中,使用了大量的技术人员众所周知的术语。尽管如此,为了清楚的目的,将对大量的术语进行定义。

[0114] 本文所用的术语“未取代的”指没有取代基或仅有的取代基为氢。

[0115] 本说明书通篇使用的术语“任选取代的”指可以或可以不被进一步取代或稠合(以形成多环体系)并具有一个或多个非氢取代基的基团。在某些实施方案中,所述取代基是独立地选自下述的一个或多个基团:卤素、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、环烷基烯基、杂环烷基烯基、芳基烯基、杂芳基烯基、环烷基杂烷基、杂环烷基杂烷基、芳基杂烷基、杂芳基杂烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、杂环烷氧基、杂环烯氧基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、氨基亚磺酰基氨基烷基、-COOH、-COR¹¹、-C(O)OR¹¹、CONHR¹¹、NHCOR¹¹、NHCOOR¹¹、NHCONHR¹¹、C(=NOH)R¹¹、-SH、-SR¹¹、-OR¹¹ 和酰基,其中 R¹¹ 为 H、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烯基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基和酰基。

[0116] 除非另外说明,否则作为基团或基团一部分的“烷基”指直链或支链的脂肪族烃基,比如 C₁-C₁₄ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基或 C₁-C₆。合适的直链和支链 C₁-C₆ 烷基取代基的实例包括甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、己基等。所述基团可为末端基团或桥连基。

[0117] 除非另外说明,否则“烷基氨基”包括单烷基氨基和二烷基氨基两者。“单烷基氨基”指 -NH- 烷基基团,其中烷基如本文所定义。“二烷基氨基”指 -N(烷基)₂ 基团,其中每个烷基可相同或不同并且每个烷基如本文所定义。所述烷基基团可以为 C₁-C₆ 烷基。所述

基团可以为末端基团或桥连基。

[0118] 除非另外说明,否则“芳基氨基”包括单芳基氨基和二芳基氨基两者。“单芳基氨基”指式芳基 NH-,其中烷基如本文所定义。“二芳基氨基”指式(芳基)₂N-的基团,其中每个芳基可以相同或不同,每个芳基如本文所定义。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0119] “酰基”指烷基-CO-基团,其中所述烷基如本文所定义。酰基的实例包括乙酰基和苯甲酰基。所述烷基基团可以为 C₁-C₆ 烷基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0120] 作为基团或基团一部分的“烯基”指包含至少一个碳碳双键并且可以为直链或支链的脂肪族烃基,比如直链中含有 2-14 个、2-12 个或 2-6 个碳原子的基团。所述基团可以在正链(normal chain)中包含多个双键同时每个的取向独立地为 E 或 Z。示例性烯基基团包括但是不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基和壬烯基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0121] “烷氧基”指-O-烷基基团,其中烷基如本文所定义。所述烷氧基可以为 C₁-C₆ 烷氧基。实例包括但不限于甲氧基和乙氧基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0122] “烯氧基”指-O-烯基基团,其中烯基如本文所定义。优选的烯氧基为 C₂-C₆ 烯氧基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0123] “炔氧基”指-O-炔基基团,其中炔基如本文所定义。优选的炔氧基为 C₂-C₆ 炔氧基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0124] “烷氧基羰基”指-C(O)-O-烷基基团,其中烷基如本文所定义。所述烷基可以为 C₁-C₆ 烷基。实例包括但不限于甲氧基羰基和乙氧基羰基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0125] “烷基亚磺酰基”指-S(O)-烷基基团,其中烷基如本文所定义。所述烷基优选 C₁-C₆ 烷基。示例性烷基亚磺酰基包括但不限于甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0126] “烷基磺酰基”指-S(O)₂-烷基基团,其中烷基如上所定义。所述烷基可为 C₁-C₆ 烷基,实例包括但不限于甲基磺酰基和乙基磺酰基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0127] 作为基团或基团一部分的“炔基”指含有碳碳三键的脂肪族烃基,其可以为直链或支链的并且可在正链中含有 2-14 个、2-12 个或 2-6 个碳原子的基团。示例性结构包括但不限于乙炔基和丙炔基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0128] “烷基氨基羰基”指烷基氨基-羰基基团,其中烷基氨基如本文所定义。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0129] “环烷基”指饱和或部分饱和的、单环或稠合的或螺多环的碳环,其每个环可含有 3-9 个碳,比如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等,除非另外说明。它包含单环体系比如环丙基和环己基,双环体系例如萘烷和多环体系比如金刚烷。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0130] “环烯基”指非芳香族的单环或多环体系,其含有至少一个碳碳双键并且每个环可含有 5-10 个碳原子。示例性单环环烯基环包括环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。所述环烯基基团可被一个或多个取代基团取代。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0131] 对于烷基和环烷基取代基的上述讨论也适用于其他取代基的烷基部分,例如但不限于烷氧基、烷基胺、烷基酮、芳基烷基、杂芳基烷基、烷基磺酰基和烷基酯等取代基。

[0132] “环烷基烷基”指环烷基-烷基基团,其中环烷基和烷基部分如前所述。示例性单环烷基烷基基团包括环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基和环庚基甲基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0133] “卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0134] “杂环烷基”指饱和或部分饱和的单环、双环或多环,其含有至少一个选自氮、硫、氧的杂原子。所述杂环烷基基团可在至少一个环中具有 1 至 3 个杂原子。每个环可以为 3 至 10 元环,例如 4 至 7 元环。合适的杂环烷基取代基的实例包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉代基 (morpholino)、1,3-diazapane、1,4-diazapane、1,4-oxazepane 和 1,4-oxathiapane。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0135] “杂环烯基”指上文所述的杂环烷基,但是包含至少一个双键。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0136] “杂环烷基烷基”指杂环烷基-烷基基团,其中杂环烷基和烷基部分如前所述。示例性杂环烷基烷基基团包括(2-四氢呋喃基)甲基和(2-四氢硫代呋喃基)甲基。

[0137] “杂烷基”指直链或支链的烷基基团,其链中可含有 2 至 14 个碳,例如 2 至 10 个碳原子,其中的一个或多个碳原子被选自 S、O、P 和 N 的杂原子所取代。示例性杂烷基包括烷基醚、烷基胺仲和烷基叔胺、酰胺、烷基硫化物等。所述基团可以为末端基团或桥连基。当在桥连基的情形下使用时,本文所用的针对直链的参考指连接所述桥连基的两个末端位置的原子的直接链。

[0138] 作为基团或基团中一部分的“芳基”指:(i) 任选取代的单环或稠合多环、芳香族碳环(环原子都是碳的环结构),每个环可含有 5-12 个原子。芳基基团的实例包括苯基、萘基等;(ii) 任选取代的部分饱和的双环芳香族碳环部分,其中苯基和 C₅₋₇ 环烷基或 C₅₋₇ 环烯基稠合在一起形成环状结构,例如四氢萘基、茚基或茚满基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0139] “芳基烯基”指芳基-烯基基团,其中芳基和烯基部分如前所述。示例性芳基烯基基团包括苯基烯丙基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0140] “芳基烷基”指芳基-烷基基团,其中芳基和烷基部分如前所述。优选的芳基烷基基团包含 C₁₋₅ 烷基部分。示例性芳基烷基基团包括苄基、苯乙基和萘甲基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0141] 单独或作为基团一部分的“杂芳基”指这样的基团,其含有芳香环(例如 5 或 6 元芳香环),且在芳香环中含有一个或多个杂原子作为环原子,而其余的环原子为碳原子。合适的杂原子包括氮、氧和硫。杂芳基的实例包括噻吩、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、萘并 [2,3-b] 噻吩、呋喃、异吲哚啉、xantholene、phenoxatine、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚、异吲哚、1H-吲哚、嘌呤、喹啉、异喹啉、酞嗪、萘啶、喹啉、噌啉、咪唑、菲啶、吡啶、吩嗪、噻唑、异噻唑、吩噻嗪、噁唑、异噁唑、furazane、吩噁嗪、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基或 8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基或 5-异喹啉基、1-吲哚基、2-吲哚基或 3-吲哚基、2-噻吩基或 3-噻吩基。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0142] “杂芳基烷基”指杂芳基-烷基基团,其中杂芳基和烷基部分如前所述。杂芳基烷基基团可包含低级烷基部分。示例性杂芳基烷基基团包括吡啶基甲基。所述基团可以为末

端基团或桥连基。

[0143] 除非另外说明,否则“低级烷基”指可含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链脂肪族烃基,例如 1 至 4 个碳原子,比如甲基、乙基、丙基(正丙基或异丙基)或丁基(正丁基、仲丁基或叔丁基)。所述基团可以为末端基团或桥连基。

[0144] 正如技术人员所理解的,在式(I)化合物的整个合成中,可能必需在氨基基团和/或羰基上使用保护基以在与化合物上其他官能团反应时可逆性保护反应活性氨基或羰基的功能。在这种情况下,式(I)化合物的游离氨基基团和/或游离羰基基团可通过氨基脱保护并且然后酸部分脱保护而释放出来,或反之亦然。

[0145] 可使用的合适的氨基保护基的实例包括甲酰基,三苯甲基,邻苯二甲酰亚胺基,三氯乙酰基,氯乙酰基,溴乙酰基,碘乙酰基和氨基甲酸乙酯型阻隔基(blocking group),比如苄氧基羰基(' CBz'),4-苯基苄氧基羰基、2-甲基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、4-氟苄氧基羰基、4-氯苄氧基羰基、3-氯苄氧基羰基、2-氯苄氧基羰基、2,4-二氯苄氧基羰基、4-溴苄氧基羰基、3-溴苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、4-氰基苄氧基羰基、叔丁氧基羰基(' tBoc'),2-(4-联苯基)-异丙氧基羰基、1,1-二苯基乙-1-基氧基羰基、1,1-二苯基丙-1-基氧基羰基、2-苯基丙-2-基氧基羰基、2-(对甲苯甲酰基)-丙-2-基氧基羰基、环戊烷氧基-羰基、1-甲基环戊烷氧基羰基、环己烷氧基-羰基、1-甲基环己烷氧基羰基、2-甲基环己烷氧基羰基、2-(4-甲苯甲酰基磺酰基)-乙氧羰基、2-(甲基磺酰基)乙氧羰基、2-(三苯基膦基)-乙氧羰基、苄基甲氧羰基(" Fmoc"),2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基、烯丙氧羰基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙-1-烯基氧基羰基、5-苯并异噁唑基甲氧基羰基、4-乙酰氧基苄氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-乙炔基-2-丙氧羰基、环丙基甲氧羰基、4-(癸氧基)苄氧基羰基、异龙脑基氧基羰基、1-哌啶氧基羰基等;苯甲酰基甲基磺酰基、2-硝基苯基亚磺酰基、二苯基氧化膦等。所使用的实际氨基保护基并不是关键性的,只要该衍生化氨基基团在后续的反应条件下稳定并且在需要时可选择性地除去而基本上不破坏分子的剩余部分(包括任何其他氨基保护基)即可。优选的氨基保护基是叔丁氧羰基(Boc)和苄氧基羰基(Cbz)。这些基团的其他实例见于:Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition; Wiley-Interscience: 1991; Chapter 7; McOmie, J. F. W. (ed.), *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973 以及 Kocienski, P. J., *Protecting Groups*, Second Edition, Theime Medical Pub., 2000。

[0146] 可使用的羰基保护基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、对硝基苄基、对甲基苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、五甲基苄基、3,4-亚甲二氧基苄基、二苯甲基、4,4'-二甲氧基二苯甲基、2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基、叔丁基、叔戊基、三苯甲基、4-甲氧基三苯甲基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、4,4',4''-三甲氧基三苯甲基、2-苯基丙-2-基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苯乙酰基、2,2,2-三氯乙基、 β -(二(正丁基)甲基甲硅烷基)乙基、对甲苯磺酰基乙基、4-硝基苄基磺酰基乙基、烯丙基、肉桂基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙-1-烯-3-基等等。优选的羰基保护基是甲基和叔丁基。这些基团的其它实例可见于:Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition; Wiley-Interscience: 1991; McOmie, J. F. W. (ed.), *Protective Groups*

in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973 和 Kocienski, P. J., Protecting Groups, Second Edition, Theime Medical Pub., 2000。

[0147] 应当理解的是,式(I)化合物家族包括异构体形式,包括非对映异构体、对映异构体、互变异构体和几何异构体,所述几何异构体表示为“E”或“Z”构型异构体或E和Z异构体混合物。还应当理解的是,一些异构体形式比如非对映异构体、对映异构体和几何异构体可通过物理和/或化学方法由本领域技术人员分离出来。

[0148] 所公开实施方案中的一些化合物可以以单一的立体异构体、外消旋体和/或对映异构体和/或非对映异构体的混合物存在。所有的这些单一的立体异构体、外消旋体和其混合物旨在包括在说明书和权利要求书的主题的范围内。

[0149] 另外,合适时,式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)化合物旨在涵盖所述化合物的溶剂化以及非溶剂化形式。因此,每个式包括具有所示结构的化合物,包括水合形式以及非水合形式。

[0150] 除了式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)化合物之外,各个实施方案中的化合物均包括可药用盐、前药、N氧化物以及这些化合物的活性代谢物和这些代谢物的可药用盐。

[0151] 术语“可药用盐”指保留上述化合物的所期望生物学活性的盐,包括可药用酸加成盐和碱加成盐。式(I)化合物的合适的可药用酸加成盐可通过无机酸或有机酸来制备。这些无机酸的实例是盐酸、硫酸和磷酸。合适的有机酸可选自脂肪族、环脂肪族、芳香族、杂环羧酸和磺酸类有机酸,其实例是甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、烷基磺酸、芳基磺酸。式(I)化合物的合适的可药用碱加成盐包括由锂、钠、钾、镁、钙、铝和锌制备的金属盐,以及由有机碱如胆碱、二乙醇胺、吗啉制备的有机盐。有机盐的其他实例是铵盐、季盐例如四甲基铵盐;氨基酸加成盐例如与甘氨酸和精氨酸所成的盐。可药用盐的其它信息可见于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995。在这些物质为固体的情形下,本领域技术人员应当理解的是,本发明化合物、药剂和盐可以不同的晶体或多晶型存在,所有这些形式都旨在落在本发明和具体式的范围之内。

[0152] “前药”指可在体内通过代谢方式(例如水解、还原或氧化)转化成式(I)化合物的化合物。例如含有羟基基团的式(I)化合物的酯前药可以在体内水解转化为母体分子。含有羟基基团的式(I)化合物的合适的酯例如为醋酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基-二-β-羟基萘甲酸酯、龙胆酸酯(gestisate)、羟乙磺酸酯、二对甲苯甲酰基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯和奎尼酸酯。作为另一个实例,含有羧基基团的式(I)化合物的酯前药可以在体内水解转化为母体分子。(酯前药的实例描述于 F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987 中)。

[0153] 术语“可药用”通常指物质或组合物在化学和/或毒理学上与其它成分(包括制剂和/或待治疗对象)相容。

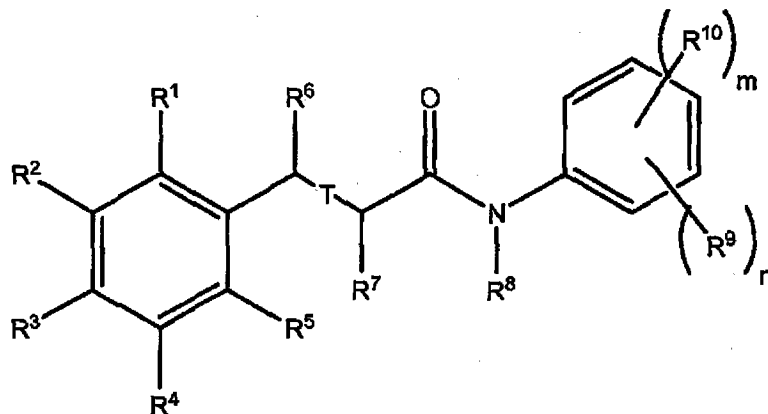
[0154] 术语“本发明化合物”(除非另外说明)通常指化合物,其前药,所述化合物和/或前药的可药用盐,以及所述化合物、盐和/或前药的水合物或溶剂化物,以及所有的立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、互变异构体和同位素标记化合物。本发明化合物可以非溶剂化形式以及与可药用溶剂(例如水、乙醇等)的溶剂化形式存在,本发明旨在包

括溶剂化和非溶剂化形式。

[0155] 当用在本发明化合物中时,术语“其衍生物”通常指前药,所述化合物和 / 或前药的可药用盐、以及所述化合物、盐和 / 或前药的水合物或溶剂化物。

[0156] 本发明的化合物是式 (I) 化合物

[0157]



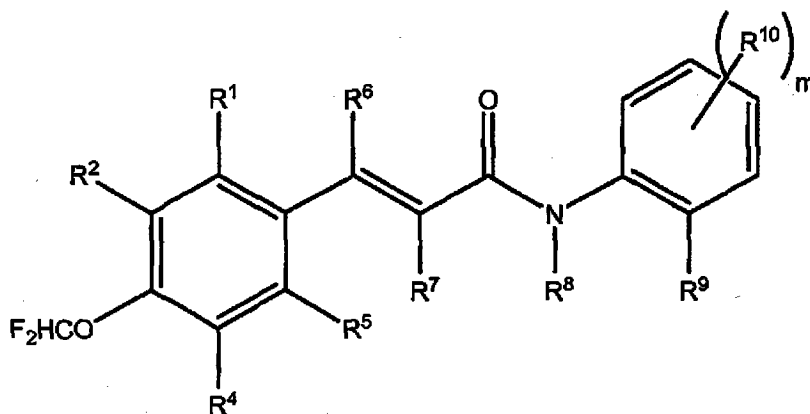
[0158] 式 (I)

[0159] 其中 T、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、m 和 n 如前所定义。基团 R¹、R²、R³、R⁴ 或 R⁵ 中至少一个含有卤素原子。

[0160] 在一些实施方案中, R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中一个或多个为氟烷氧基。氟取代的 C₁₋₄ 烷氧基的实例包括 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙氧基、2-三氟甲基-2-丙氧基、1,1,1-三氟-2-丙氧基、全氟叔丁氧基、2,2,3,3,4,4,4-七氟-1-丁氧基、4,4,4-三氟-1-丁氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基、全氟乙氧基、1,2,2-三氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、单氟甲氧基、三氟甲氧基和二氟甲氧基。在一些特定的实施方案中, R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中至少一个为二氟甲氧基基团。

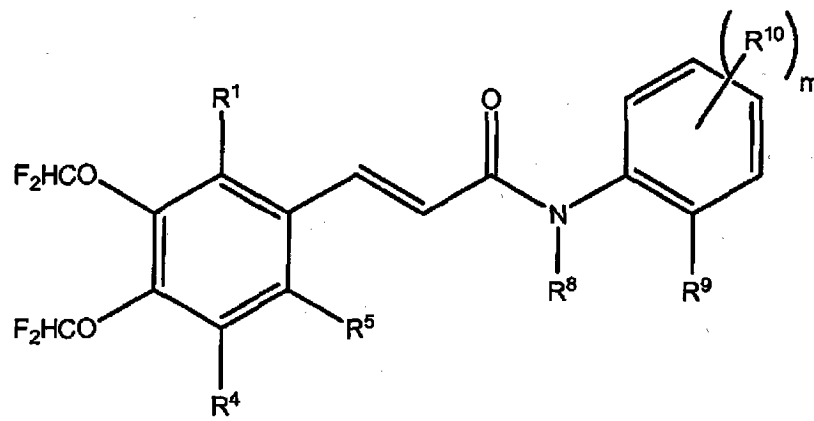
[0161] 本发明的具体化合物包括式 (III)、(IV) 或 (V) 中任何一个的化合物:

[0162]



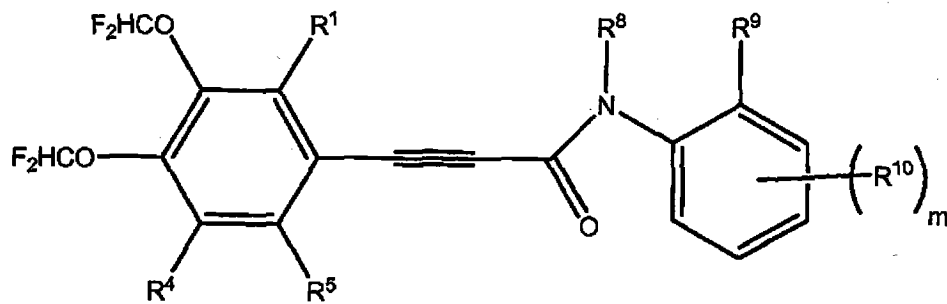
[0163] 式 (III)

[0164]



[0165] 式 (IV)

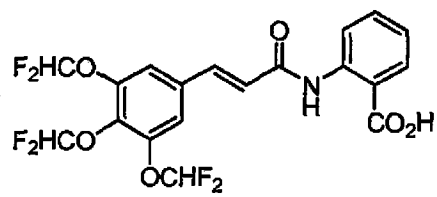
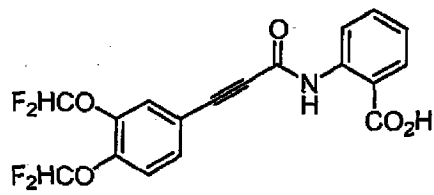
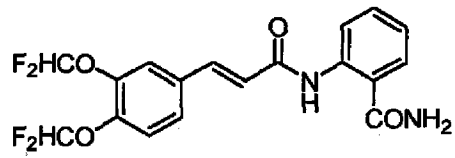
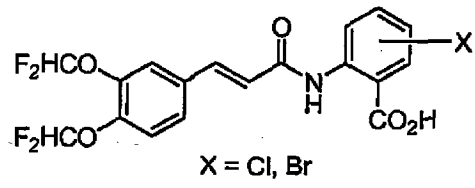
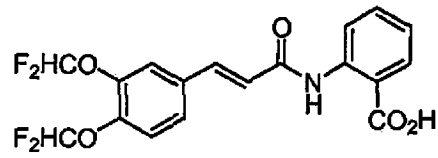
[0166]



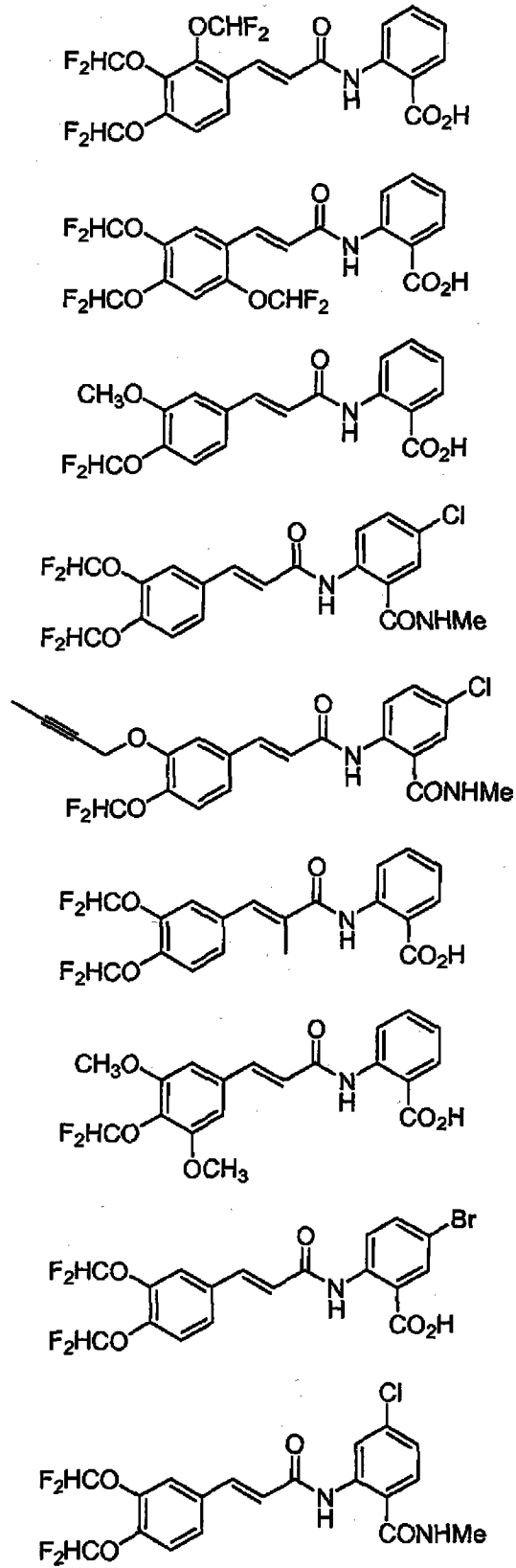
[0167] 式 (V)

[0168] 本发明中的甚至更具体的化合物包括如下化合物或其可药用盐或前药：

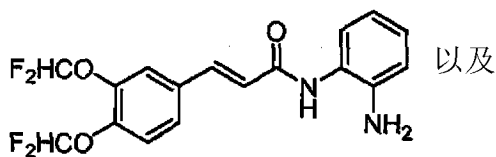
[0169]



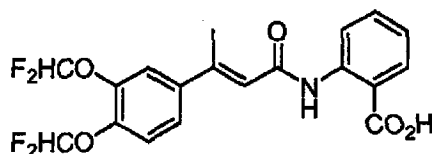
[0170]



[0171]



[0172]



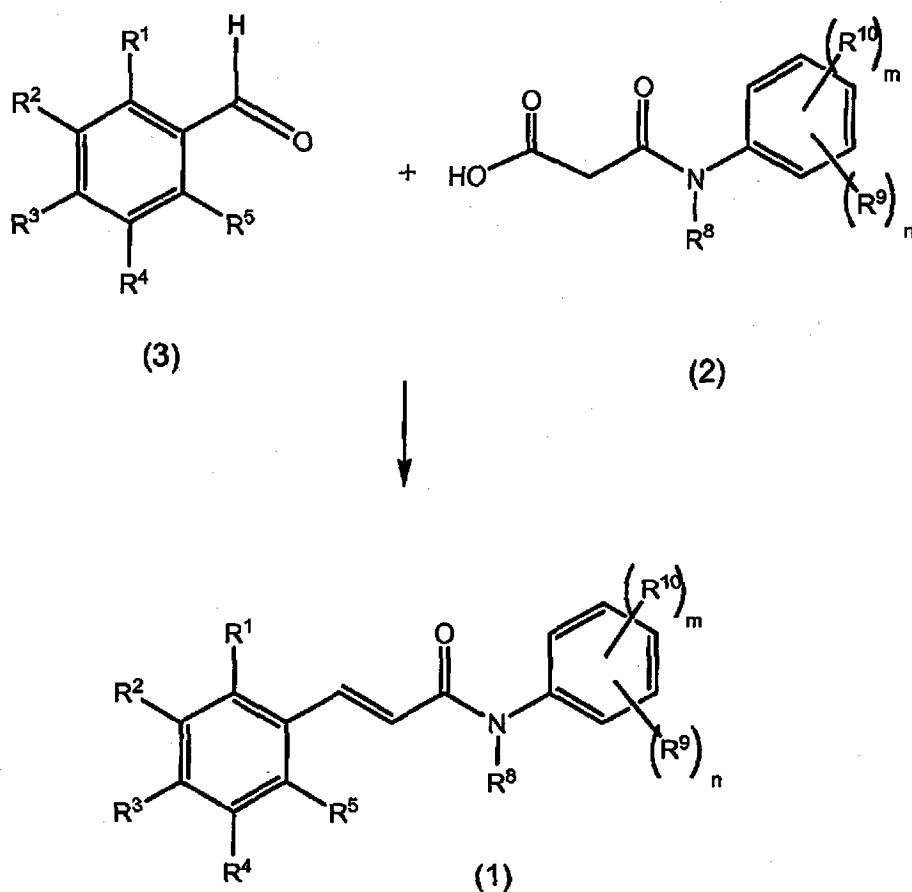
[0173] 根据前文所述显而易见的是,本发明化合物为曲尼司特的类似物。因而,本发明化合物可具有治疗性用途和 / 或可用于诊断或用于筛选目的。

[0174] 利用如下所述的反应路线和合成方案可制备本发明化合物,采用本领域中可用的方法,使用可商业购买或能采用已知的步骤或其改变的方法来合成起始物质。虽然具体化合物的制备如下所述,但是本领域技术人员还公认可以容易地对所述化学反应进行调整以制备多个实施方案中的许多其他物质。例如,可通过本领域技术人员显而易见的修改来成功地进行非示例性化合物的合成,例如通过适当地保护干扰性基团、通过改变成本领域已知的其他合适的试剂,或通过对反应条件进行常规修改。有机合成中的合适的保护基列举可见于 T. W. Greene's *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, 1991。

[0175] 用于合成化合物的试剂可通过技术领域中已知的方法获得或制备。

[0176] 可适用于制备式 (I) 化合物的合成路线显示于方案 1 中。在该路线中,取代的肉桂酰苯甲酰胺 (1) 是通过适当取代的羧基乙酰氨基苯甲酸衍生物 (2) 和适当取代的苯甲醛衍生物 (3) 的哌啶催化的 Knoevenagel 缩合反应来制得的。

[0177]



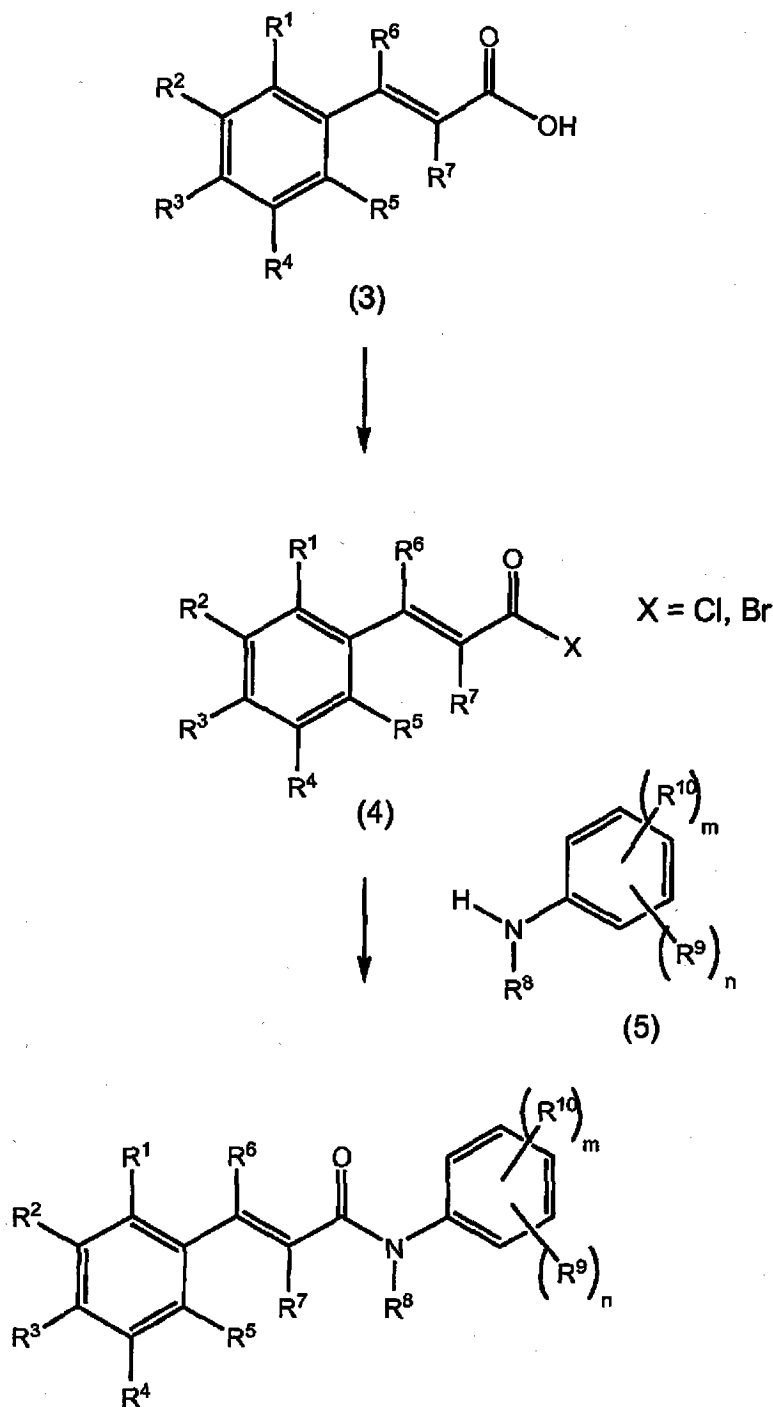
[0178] 方案 1

[0179] 上述反应所需的苯甲醛前体 (3) 可通过商业来源获得或可通过前体酚性苯甲醛和合适的烷基卤化物、对甲苯磺酸卤代烷基酯 (从相应的醇衍生而得)、卤代乙酸酯或盐或氨二氟甲基砜类的烷基化作用而合成得到。例如,所述烷基化可通过使用 CHF_2X ($\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}, \text{OTs}$ 等)、 $\text{ClF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ 或 $\text{ClF}_2\text{CC}(\text{O})\text{OMe}$ 实施。所述烷基化反应可利用合适的碱 (例如碳酸钾) 在合适的溶剂 (例如丙酮或 DMF) 中进行。

[0180] 羧基乙酰氨基苯甲酸衍生物 (2) 可通过邻氨基苯甲酸衍生物和米氏酸 (Meldrum's acid) 缩合而得。

[0181] 可适于制备式 (I) 化合物的另一种合成路线示于方案 2 中。在该路线中,将取代的肉桂酸 (3) 转化成相应的酰氯 (4) (或酰溴),然后与氨基苯甲酰胺衍生物或邻苯二胺衍生物 (5) 反应。

[0182]



[0183] 方案 2

[0184] 肉桂酸衍生物 (3) 可通过苯甲醛和丙二酸的 Knoevenagel 缩合来制得。氨基苯甲酰胺衍生物 (5) 可通过伯胺和靛红酸酐反应来合成。

[0185] 为了制备 T 为单键的式 (I) 化合物, 可使肉桂酰苯甲酰胺 (1) 与合适的催化剂 (例如碳钨、 $RhCl(PPh_3)_3$) 进行氢化还原, 或通过本领域公知的任何其它方法 (参见 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York 1985, pp. 694) 制得。

[0186] 式 (I) 化合物和其合成中的中间体可通过使用标准的操作步骤和纯化方法从反应混合物中分离出来。合适的方法包括溶剂萃取、色谱法 (薄层或厚层色谱法、HPLC、快速

色谱法、MPLC 等)、重结晶等。

[0187] 本发明包括式 (I) 化合物的盐。所述盐可用作化合物纯化或制备其他物质 (例如可药用酸加成盐) 的中间体, 或它们可用于鉴定、表征或纯化。所述盐可与分子的酸性或碱性部分一起存在, 并且可以酸加成盐、伯铵盐、仲铵盐、叔铵盐、或季铵盐、碱金属盐或碱土金属盐形式存在。通常, 酸加成盐通过酸和式 (I) 化合物反应来制备。所述碱金属盐和碱土金属盐通常通过所期望金属盐的氢氧化物形式与式 (I) 化合物反应来制备。

[0188] 酸加成盐优选为与合适酸形成的可药用无毒盐, 例如与无机酸 (例如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸或磷酸) 形成的盐, 或与有机酸 (例如有机羧酸, 如羟基乙酸、马来酸、羟基马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、水杨酸、邻乙酰氧基苯甲酸, 或有机磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸或萘-2-磺酸) 形成的盐。

[0189] 本发明还包括式 (I) 化合物的酯, 这些酯例如为脂肪族酯比如烷基酯。所述式 (I) 化合物的酯可为可药用的易代谢的酯。存在在体内水解成式 (I) 化合物和可药用醇的式 (I) 化合物的酯衍生物。易代谢的酯的实例包括与链烷醇形的酯, 其中所述链烷醇部分任选地被烷氧基取代, 例如甲醇、乙醇、丙醇和甲氧基乙醇。

[0190] 利用如下所述的反应路线和合成方案可制备各实施方案的化合物, 采用本领域中可用的方法, 使用可容易获得的起始物质。本领域技术人员会认识到可以容易地对所述化学反应进行调整以制备许多其他化合物。例如, 可通过本领域技术人员显而易见的修改来成功地进行非示例性化合物的合成, 例如通过适当地保护干扰性基团、通过改变成本领域已知的其他合适的试剂, 或通过改变反应条件进行常规修改。有机合成中的合适的保护基列举可见于 T. W. Greene's *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, 1991。可根据本领域公知的技术获得或制备用于合成化合物的试剂。

[0191] 式 (I) 化合物的效用可使用下述方法中的任意一种来测试:

[0192] (i) 在肾细胞系中测定转化生长因子- β 刺激后的脯氨酸掺入;

[0193] (ii) 基质合成可被血小板衍生生长因子 (PDGF) 所刺激。因此, 可使用与 PDGF 一起孵育的系膜细胞来论证脯氨酸掺入, 其为基质合成的指示剂并因此是纤维化模型; 或者

[0194] (iii) 基质合成可被血管紧张素 II 或转化生长因子- β (TGF- β) 所刺激。因此, 与血管紧张素 II 或 TGF- β 一起孵育的新生儿心脏成纤维细胞来论证脯氨酸掺入, 其为基质合成的指示剂并因此是纤维化模型。

[0195] 下面提供用于本发明化合物的材料和方法的实施例。在提供的这些实施例中, 应当理解的是下述描述的具体性质不应限制上述描述的一般性。

实施例

[0196] 实验

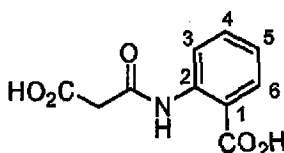
[0197] 电喷雾电离 (ESI) 高分辨质谱 (HRMS) 是在 Finnigan hybrid LTQ-FT 质谱仪 (Thermo Electron Corp.) 上获得的。质子核磁共振 (^1H NMR) 和质子去偶碳核磁共振 (^{13}C NMR) 谱是在 Unity 400 型 Innova 400 或 Innova500 仪器 (Melbourne, Australia) 上获得的, 对于 ^1H 而言, 在 400 或 500MHz 下操作, 对于 ^{13}C 而言, 在 100 或 125MHz 下操作。所有信号参照溶剂峰 (CDCl_3 : 对于 ^1H 而言为 7.26ppm, 对于 ^{13}C 而言为 77.0ppm; $\text{DMSO}-d_6$: 对于 ^1H 而言为 2.49ppm, 对于 ^{13}C 而言为 39.5ppm)。红外 (IR) 光谱是利用 PerkinElmer Spectrum One

FT-IR 光谱仪以硒化锌 / 钻石通用衰减全反射附件 (Universal ATR Sampling Accessory) 获得的。熔点是利用 Reichert-Jung 热台仪获得和校准的。分析性薄层色谱 (TLC) 是在 2mm 厚的硅胶 GF₂₅₄ 上进行的。用 20% w/w 磷钼酸乙醇溶液、20% w/w 高锰酸钾水溶液或在 UV(365nm) 下使化合物显色。通过 Still 等人¹的方法利用 Merck Silica Gel 60 进行快速色谱。汽油指在 40-60°C 沸腾的级分, 所有其它试剂均直接使用。

[0198] 实施例 1- 式 (I) 化合物的合成

[0199] 2-[(羧基乙酰基) 氨基] 苯甲酸

[0200]

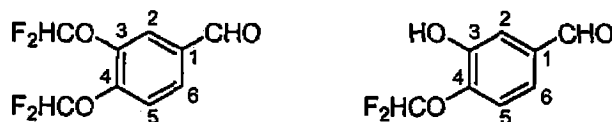


[0201] 将邻氨基苯甲酸 (300g, 2.08mol) 加至米氏酸 (272g, 1.98mol) 在甲苯中的溶液 (2.0L) 中。反应烧瓶上装上 Dean-Stark 装置, 将悬浮液加热回流 3 小时。冷却该悬浮液, 过滤, 用甲苯清洗并干燥。得到无色固体的 2-[(羧基乙酰基) 氨基] 苯甲酸 (381g, 86%) ;

[0202] mp 171-173 °C ; δ_{H} (500MHz, DMSO-*d*₆) 3.45 (br s, 2H, CH₂), 7.16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0$ Hz, 1H, H4), 7.59 (td, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0$, $J_{3,5} = 1.5$ Hz, 1H, H5), 7.97 (dd, $J_{3,4} = 8.0$, $J_{3,5} = 1.5$ Hz, 1H, H3), 8.44 (d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H6), 11.27 (s, 1H, NH), 12.83 (br s, 1H, CO₂H), 13.57 (br s, 1H, CO₂H) ; δ_{C} (125MHz, DMSO-*d*₆) 45.0, 117.0, 120.3, 123.1, 131.2, 134.1, 140.4, 164.9, 169.1, 169.3 ; ν_{max} 760, 1234, 1385, 1544, 1684, 1712, 2653, 2964, 3119 cm^{-1} 。

[0203] 3,4- 双 (二氟甲氧基) 苯甲醛和 4- 二氟甲氧基 -3- 羟基苯甲醛

[0204]



[0205] 将氯二氟乙酸甲酯 (15.3mL, 145mmol) 加至 3,4- 二羟基苯甲醛 (5.0g, 36mmol) 和碳酸钾 (20.0g, 145mmol) 在 DMF (10mL) 中的悬浮液中。将该悬浮液加热至 60°C 16 小时, 然后加水稀释。用 EtOAc 萃取水相, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水、盐水清洗合并的有机级分, 干燥并浓缩。通过柱色谱纯化残留物, 用 10% EtOAc / 汽油洗脱得到无色油状的 3,4- 双 (二氟甲氧基) 苯甲醛 (1.1g, 13%) ;

[0206] δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 6.60 (t, $J = 72$ Hz, 1H, OCHF₂), 6.64 (t, $J = 72$ Hz, 1H, OCHF₂), 7.42 (d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H5), 7.76-7.78 (m, 2H, H2, H6), 9.96 (s, 1H, CHO) ; δ_{C} (125MHz, CDCl₃) 115.2 (t, $J = 259$ Hz), 115.4 (t, $J = 259$ Hz), 121.5, 122.2, 128.5, 134.2, 142.4, 147.0, 189.7 ; ν_{max} 794, 1038, 1381, 1509, 1698, cm^{-1} 。

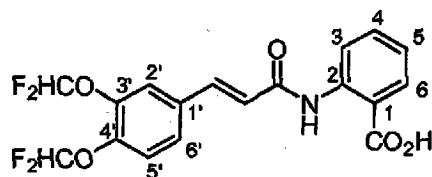
[0207] 进一步洗脱得到无色晶体固体的 4- 二氟甲氧基 -3- 羟基苯甲醛 (1.43g, 21%) ;

[0208] mp 94-95 °C (用 EtOAc 重结晶) ; δ_{H} (500MHz, CDCl₃) 5.82 (s, 1H, OH), 8.65 (t, $J = 72.0$ Hz, 1H, CHF₂), 7.27 (d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H5), 7.44 (dd, $J_{5,6} = 8.0$, $J_{2,6} = 2.0$ Hz, 1H, H6), 7.54 (d, $J_{2,6} = 2.0$ Hz, 1H, H2), 9.92 (s, 1H, CHO) ; δ_{C} (125MHz, CDCl₃) 115.6 (t, $J = 259$ Hz), 117.1, 119.2, 123.1, 134.6, 142.9, 147.8, 190.9 ; ν_{max} 1087, 1237, 1508, 1592, 1686, 2859,

3313cm⁻¹。

[0209] (E)-2-[[3,4-双(二氟甲氧基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸

[0210]

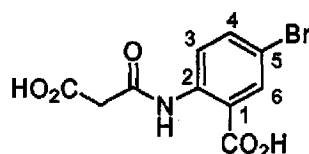


[0211] 将哌啶(100 μl, 1.01mmol)加至3,4-双(二氟甲氧基)苯甲醛(240mg, 1.01mmol)和2-[(羧基乙酰基)氨基]苯甲酸(204mg, 0.92mmol)在甲苯(5.0mL)中的悬浮液中。反应烧瓶装上 Dean-Stark 装置并加热回流 30 分钟。然后将反应冷却至室温,过滤所得的悬浮液并用甲苯清洗。将哌啶鎓盐溶于甲醇(5ml)和水(2ml)中,用 50%醋酸水溶液酸化所述溶液。过滤收集粗产物并在乙醇/水中重结晶,过滤并用水清洗得到无色晶体固体的(E)-2-[[3,4-双(二氟甲氧基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸(259mg, 71%) ;

[0212] mp 190-193°C; δ_H(400MHz, DMSO-d₆) 6.96(d, J = 15.6Hz, 1H, CH = CHCO), 7.18(t, J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0Hz, 1H, H4), 7.27(t, J = 7.3Hz, 1H, OCHF₂), 7.38(d, J_{5',6'} = 8.0Hz, 1H, H5'), 7.61(d, J = 15.6Hz, 1H, CH = CHCO), 7.62(t, J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0Hz, 1H, H5), 7.78(d, J_{2',6'} = 1.6Hz, 1H, H2'), 7.68(dd, J_{5',6'} = 8.0, J_{2',6'} = 1.6Hz, 1H, H6'), 8.00(d, J_{3,4} = 8.0Hz, 1H, H3), 8.69(d, J_{5,6} = 8.0Hz, 1H, H6), 11.35(s, 1H, NH), 13.56(br s, 1H, CO₂H); δ_C(100MHz, DMSO-d₆) 116.3(t, J = 258Hz), 116.5(t, J = 258Hz), 117.0, 120.1, 120.5, 120.8, 123.0, 123.8, 126.7, 131.1, 132.8, 133.9, 139.3, 140.7, 141.9, 142.7, 163.5, 169.4; HRMS(ESI) C₁₈H₁₃F₄NO₅[M-H]⁻ 计算值 398.0646, 实测值 398.0652; ν_{max} 1034, 1217, 1513, 1604, 1683, 2892, 3466cm⁻¹。

[0213] 5-溴-2-[(羧基乙酰基)氨基]苯甲酸

[0214]

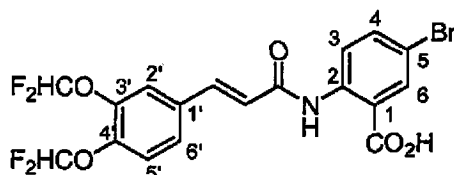


[0215] 将5-溴邻氨基苯甲酸(0.30g, 1.4mmol)加至米氏酸(0.24g, 1.7mmol)在甲苯(5.0ml)中的溶液中。反应烧瓶装上 Dean-Stark 装置,将悬浮液加热回流 3 小时。冷却所述悬浮液,过滤,用甲苯清洗并干燥。得到无色固体的粗制5-溴-2-[(羧基乙酰基)氨基]苯甲酸(0.34g, 81%) ;

[0216] mp 203-206°C; δ_H(500MHz, DMSO-d₆) 3.48(s, 2H, CH₂), 7.78(d, J_{3,4} = 8.4Hz, 1H, H4), 8.04(s, 1H, H6), 8.40(d, J_{3,4} = 8.4Hz, 1H, H3), 11.20(s, 1H, NH), 12.80(brs, 1H, CO₂H); δ_C(125MHz, DMSO-d₆) 44.7, 114.5, 119.4, 122.5, 133.1, 136.4, 139.4, 164.7, 167.8, 168.9; ν_{max} 1224, 1373, 1520, 1683, 2985cm⁻¹。

[0217] (E)-2-[[3,4-双(二氟甲氧基)苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]-5-溴苯甲酸

[0218]

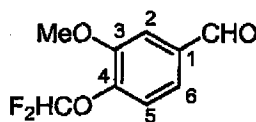


[0219] 将哌啶 (100 μ l, 1.01mmol) 加至 3,4-双(二氟甲氧基)苯甲醛 (240mg, 1.01mmol) 和 2-[(羧基乙酰基)氨基]-5-溴苯甲酸 (277mg, 0.92mmol) 在甲苯 (5.0mL) 中的悬浮液中。反应烧瓶装上 Dean-Stark 装置, 加热回流 30 分钟。然后将反应冷却至室温, 过滤所得悬浮液并用甲苯清洗。将哌啶鎓盐溶于甲醇 (5ml) 和水 (2ml) 中, 用 50% 醋酸水溶液酸化所述溶液。过滤收集粗产物并在乙醇 / 水中重结晶, 过滤得到无色晶体固体状的 (E)-2-[[3,4-双(二氟甲氧基)苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]-5-溴苯甲酸 (198mg, 45%) ;

[0220] mp 223-226 $^{\circ}$ C; δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 6.96 (d, J = 15.6Hz, 1H, CH = CHCO), 7.26 (t, J = 73Hz, 1H, OCHF₂), 7.27 (t, J = 73Hz, 1H, OCHF₂), 7.38 (d, $J_{5',6'} = 8.0$ Hz, 1H, H5'), 7.61 (d, J = 15.6Hz, 1H, CH = CHCO), 7.68 (dd, $J_{5',6'} = 8.0$, $J_{2',6'} = 1.6$ Hz, 1H, H6'), 7.78 (d, $J_{2',6'} = 1.6$ Hz, 1H, H2'), 7.80 (dd, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,6} = 2.8$ Hz, 1H, H4), 8.08 (d, $J_{4,6} = 2.8$ Hz, 1H, H6), 8.55 (d, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, 1H, H3), 11.28 (s, 1H, NH) ; δ_{C} (100MHz, DMSO- d_6) 116.3 (t, J = 259Hz), 116.5 (t, J = 259Hz), 116.5, 119.3, 120.1, 120.8, 122.6, 123.5, 126.7, 132.7, 133.2, 136.4, 139.7, 139.8, 141.9, 142.8, 163.6, 168.0 ; HRMS (ESI⁻) C₁₈H₁₂BrF₄NO₅ [M-H]⁻ 计算值 475.9751, 实测值 475.9752 ; ν_{max} 1102, 1152, 1509, 1595, 1673, 1694, 3128 cm⁻¹。

[0221] 4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛

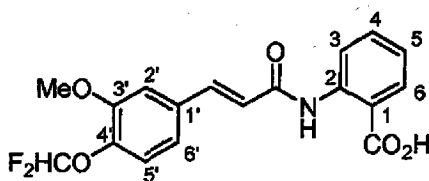
[0222]



[0223] 将氯二氟乙酸甲酯 (1.4ml, 13mmol) 加至香草醛 (1.0g, 6.6mmol) 和碳酸钾 (2.0g, 14mmol) 在 DMF (10ml) 中的悬浮液中。将所述悬浮液加热至 65-70 $^{\circ}$ C 16 小时并用水稀释所述悬浮液。用乙酸乙酯萃取水相, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水、盐水清洗合并的有机级分, 干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化残留物, 用 10% 乙酸乙酯 / 汽油洗脱得到无色油状的 4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛 (0.54g, 41%) ;

[0224] δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 3.95 (s, 3H, OCH₃), 6.60 (t, J = 74Hz, 1H, OCHF₂), 7.30 (d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H5), 7.45 (dd, $J_{5,6} = 8.0$, $J_{2,6} = 2.0$ Hz, 1H, H6), 7.50 (d, $J_{2,6} = 2.0$ Hz, 1H, H2), 9.93 (s, 1H, CHO) ; δ_{C} (100MHz, CDCl₃) 56.2, 110.9, 115.5 (t, J = 256Hz), 121.5, 125.0, 134.5, 144.9, 151.5, 190.8。

[0225] (E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸
[0226]



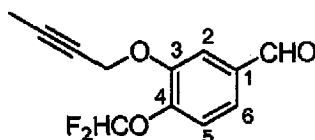
[0227] 将哌啶 (0.25ml, 2.6mmol) 加至 4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛 (0.52g,

2.6mmol) 和 2-[(羧基乙酰基)氨基]苯甲酸 (0.52g, 2.6mmol) 在甲苯 (5.0ml) 中的悬浮液中。反应烧瓶装上 Dean-Stark 装置, 加热回流 30 分钟。然后将所述反应物冷却至室温, 过滤所得悬浮液并用甲苯清洗。将哌啶鎓盐溶于甲醇 (5ml) 和水 (2ml) 中, 用 50% 醋酸水溶液酸化所述溶液。过滤收集粗产物并在乙醇 / 水中重结晶, 过滤并用水清洗得到无色晶体固体的 (E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸 (259mg, 71%) ;

[0228] mp 172-174°C; δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 3.90 (s, 3H, OCH₃), 6.94 (d, J = 15.6Hz, 1H, CH = CHCO), 7.12 (t, J = 75Hz, 1H, OCHF₂), 7.17 (t, J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0Hz, 1H, H4), 7.20 (d, J_{5',6'} = 8.0Hz, 1H, H5'), 7.32 (dd, J_{5',6'} = 8.0, J_{2',6'} = 2.0Hz, 1H, H6'), 7.56 (d, J_{2',6'} = 2.0Hz, 1H, H2'), 7.61 (d, J = 15.6Hz, 1H, CH = CHCO), 7.62 (dt, J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0, J_{3,5} = 1.5Hz, 1H, H5), 8.00 (dd, J_{3,4} = 8.0, J_{3,5} = 1.5Hz, 1H, H3), 8.61 (d, J_{5,6} = 8.0Hz, 1H, H6), 11.33 (s, 1H, NH), 13.60 (br s, 1H, CO₂H); δ_{C} (125MHz, DMSO- d_6) 56.1, 112.3, 114.5, 116.5 (t, J = 256Hz), 116.8, 120.4, 120.8, 121.4, 122.7, 122.9, 131.1, 132.9, 134.0, 140.6, 140.8, 150.7, 163.7, 169.4; HRMS (ESI⁻) C₁₈H₁₅F₂NO₅ [M-H]⁻ 计算值 362.0835, 实测值 362.0839; ν_{max} 1032, 1260, 1586, 1604, 1661, 2988, 3509 cm⁻¹。

[0229] 3-(丁-2-炔氧基)-4-二氟甲氧基苯甲醛

[0230]

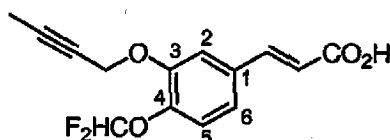


[0231] 将丁-2-炔基溴 (0.29ml, 3.4mmol) 加至 4-二氟甲氧基-3-羟基苯甲醛 (0.43g, 2.3mmol) 和碳酸钾 (0.95g, 6.9mmol) 在乙腈 (5ml) 中的悬浮液中。加热回流所述悬浮液 16 小时, 然后减压浓缩。加水, 用乙酸乙酯萃取水相。用水、盐水清洗合并的有机级分, 干燥。在减压条件下浓缩所述产物得到黄色晶体固体的 3-(丁-2-炔氧基)-4-二氟甲氧基苯甲醛 (0.53g, 97%) ;

[0232] mp 46-47°C; δ_{H} (500MHz, CDCl₃) 1.86 (t, J = 2.5Hz, 3H, C ≡ CCH₃), 4.81 (q, J = 2.5Hz, 2H, OCH₂), 6.68 (t, J = 72.0Hz, 1H, CHF₂), 7.33 (d, J_{5,6} = 8.0Hz, 1H, H5), 7.50 (dd, J_{5,6} = 8.0, J_{2,6} = 2.0Hz, 1H, H6), 7.63 (d, J_{2,6} = 2.0Hz, 1H, H2), 9.96 (s, 1H, CHO); δ_{C} (125MHz, CDCl₃) 3.7, 57.5, 72.7, 85.3, 113.4, 115.6 (t, J = 256Hz), 121.8, 125.1, 134.4, 145.3, 149.7, 190.7; ν_{max} 1123, 1268, 1435, 1505, 1597, 1698, 2858 cm⁻¹。

[0233] (E)-3-(3-(丁-2-炔氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-2-丙烯酸

[0234]



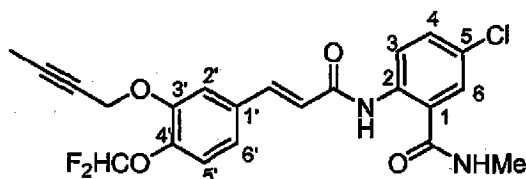
[0235] 将 3-(丁-2-炔氧基)-4-二氟甲氧基苯甲醛 (0.53g, 2.2mmol) 和丙二酸 (0.34g, 3.3mmol) 在哌啶 (0.2ml) 和吡啶 (5.0ml) 的混合物中的溶液加热至 120°C 并搅拌 16 小时。将所述混合物冷却至室温并用 1M 盐酸酸化。通过过滤收集所述粗产物并从乙腈中重结晶, 得到无色晶体固体状的 (E)-3-(3-(丁-2-炔氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-2-丙烯酸

(0.38g, 61%) ;

[0236] mp 206-208°C ; δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 1.84 (t, $J = 2.2\text{Hz}$, 3H, $\text{C} \equiv \text{CH}_3$), 4.87 (q, $J = 2.2\text{Hz}$, 2H, OCH_2), 6.55 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}_2\text{H}$), 7.13 (t, $J = 72.0\text{Hz}$, 1H, CHF_2), 7.19 (d, $J_{5,6} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H5), 7.30 (dd, $J_{5,6} = 8.0$, $J_{2,6} = 2.0\text{Hz}$, 1H, H6), 7.52 (d, $J_{2,6} = 2.0\text{Hz}$, 1H, H2), 7.54 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}_2\text{H}$), 12.41 (br s, 1H, CO_2H) ; δ_{C} (125MHz, DMSO- d_6) 3.1, 56.8, 74.1, 84.1, 113.6, 116.4 (t, $J = 256\text{Hz}$), 119.7, 120.6, 122.0, 132.4, 141.2, 142.9, 148.6, 167.4 ; ν_{max} 1011, 1113, 1267, 1516, 1629, 1686, 2578, 2924 cm^{-1} .

[0237] (E)-2-[[3-(3-(丁-2-炔氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]-5-氯-N-甲基苯甲酰胺

[0238]



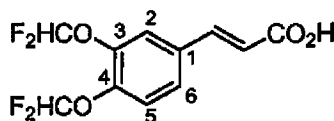
[0239] 将(E)-3-(3-(丁-2-炔氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-2-丙烯酸(0.32g, 1.1mmol)在 CH_2Cl_2 (5ml)中的溶液用草酰氯(0.38ml, 6.8mmol)和催化量的DMF(1滴)处理。室温下搅拌所述溶液2小时,减压下除去溶剂,得到黄色固体状的酰氯。在0°C下将所述酰氯(1.1mmol)在哌啶(3.0ml)中的溶液加至已冷却的2-氨基-5-氯-N-甲基苯甲酰胺(0.47g, 2.5mmol)在哌啶(2.0ml)中的溶液中。在0°C搅拌所述悬浮液1小时,温热至室温并搅拌16小时,然后用1M盐酸酸化。通过过滤收集沉淀并从乙腈中重结晶得到无色晶体固体的(E)-2-[[3-(3-(丁-2-炔氧基)-4-甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]-4-氯-N-甲基苯甲酰胺(0.10g, 20%) ;

[0240] mp 172-173°C ; δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 1.83 (t, $J = 2.5\text{Hz}$, 3H, $\text{C} \equiv \text{CCH}_3$), 2.77 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 3H, NHCH_3), 4.87 (q, $J = 2.5\text{Hz}$, 2H, OCH_2), 6.84 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7.11 (t, $J = 72.0\text{Hz}$, 1H, CHF_2), 7.18 (d, $J_{5',6'} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H5'), 7.31 (dd, $J_{3,4'} = 8.0$, $J_{4,6'} = 2.0\text{Hz}$, 1H, H4'), 7.54-7.57 (m, 2H, H2', H6'), 7.53 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7.77 (d, $J_{5,6} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H6), 8.53 (d, $J_{3,5} = 2.0\text{Hz}$, 1H, H3), 8.83 (m, 1H, NHCH_3), 11.52 (s, 1H, NH) ; δ_{C} (125MHz, DMSO- d_6) 3.1, 26.3, 56.9, 74.2, 84.1, 113.7, 116.4 (t, $J = 256\text{Hz}$), 120.6, 122.1, 122.5, 122.6, 126.6, 127.6, 131.4, 132.5, 137.8, 140.5, 141.1, 148.6, 163.5, 167.3 ; HRMS (ESI⁺) $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4$

[0241] $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 471.0894, 实测值 471.0894 ; ν_{max} 1122, 1260, 1505, 1596, 1620, 1662, 3294 cm^{-1} .

[0242] (E)-3,4-双(二氟甲氧基)苯基-2-丙烯酸

[0243]



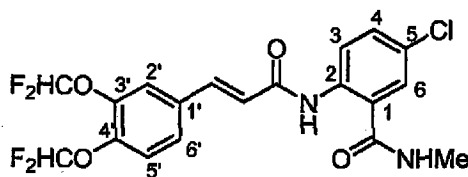
[0244] 将3,4-双(二氟甲氧基)苯甲酰胺(0.41g, 1.7mmol)和丙二酸(0.27g, 2.6mmol)在哌啶(0.2ml)和吡啶(5.0ml)中的混合物中的溶液加热至120°C并搅拌16小时。将所述

混合物冷却至室温并用 1M 盐酸酸化。通过过滤收集粗产物并在乙醇中重结晶得到无色晶体固体的 (E)-3,4-双(二氟甲氧基)苯基-2-丙烯酸 (0.38g, 79%) ;

[0245] mp 152-154 °C ; δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 6.57 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H, CH = CHCO₂H), 7.24 (t, $J = 72.0\text{Hz}$, 1H, CHF₂), 7.25 (t, $J = 72.0\text{Hz}$, 1H, CHF₂), 7.36 (d, $J_{5,6} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H5), 7.57 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H, CH = CHCO₂H), 7.63 (dd, $J_{5,6} = 8.0$, $J_{2,6} = 2.0\text{Hz}$, 1H, H6), 7.72 (d, $J_{2,6} = 2.0\text{Hz}$, 1H, H2), 12.48 (br s, 1H, CO₂H) ; δ_{C} (125MHz, DMSO- d_6) ; 117.0 (t, $J = 256\text{Hz}$), 117.1 (t, $J = 256\text{Hz}$), 120.7, 121.4, 121.5, 127.2, 133.4, 142.5, 142.6, 143.5, 167.9 ; ν_{max} 1037, 1266, 1519, 1632, 1692, 2596, 2971 cm^{-1} 。

[0246] (E)-2-[[3,4-双(二氟甲氧基)苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]-5-氯-N-甲基苯甲酰胺

[0247]

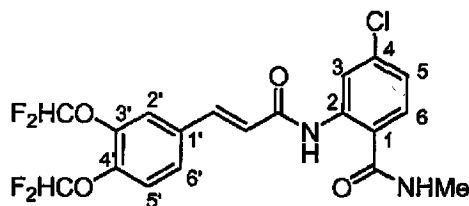


[0248] 将 (E)-3,4-双(二氟甲氧基)苯基-2-丙烯酸 (0.10g, 0.42mmol) 在 CH₂Cl₂ (5ml) 中的悬浮液用草酰氯 (0.14ml, 1.7mmol) 和催化量的 DMF (1 滴) 处理。室温下搅拌所述溶液 1 小时, 减压下除去溶剂, 得到黄色固体状的酰氯。在 0°C 下将所述酰氯 (0.42mmol) 在吡啶 (2.0ml) 中的溶液加至已冷却的 2-氨基-5-氯-N-甲基苯甲酰胺 (0.12g, 0.63mmol) 在吡啶 (2.0ml) 中的溶液中。在 0°C 下搅拌所述悬浮液 1 小时, 温热至室温并搅拌 16 小时, 然后用 1M 盐酸酸化。通过过滤收集沉淀物, 从乙醇 / 水中重结晶得到浅褐色晶体固体的 (E)-2-[[3,4-双(二氟甲氧基)苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]-5-氯-N-甲基苯甲酰胺 (80mg, 43%) ;

[0249] mp 185.5-187.5 °C ; δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 2.81 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 3H, NHCH₃), 6.93 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H, CH = CHCO), 7.26 (t, $J = 73\text{Hz}$, 1H, OCHF₂), 7.27 (t, $J = 73\text{Hz}$, 1H, OCHF₂), 7.37 (d, $J_{5',6'} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H5'), 7.57 (dd, $J_{5',6'} = 8.0$, $J_{2',6'} = 1.6\text{Hz}$, 1H, H6'), 7.59 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H, CH = CHCO), 7.66 (dd, $J_{3,4} = 8.5$, $J_{4,6} = 2.0\text{Hz}$, 1H, H4), 7.80 (m, 2H, H2', H6), 8.56 (d, $J_{3,4} = 8.5\text{Hz}$, 1H, H3), 8.85 (m, 1H, NHCH₃), 11.54 (s, 1H, NH) ; δ_{C} (125MHz, DMSO- d_6) 26.3, 116.3 (t, $J = 259\text{Hz}$), 116.5 (t, $J = 259\text{Hz}$), 119.9, 120.7, 122.5, 122.6, 123.5, 126.6, 126.7, 127.7, 131.4, 132.8, 137.7, 139.4, 141.9, 142.7, 163.3, 167.3 ; HRMS (ESI⁺) C₁₉H₁₅ClF₄N₂O₄ [M+Na]⁺ 计算值 469.0549, 实测值 469.0549 ; ν_{max} 1052, 1267, 1508, 1633, 1684, 3303 cm^{-1} 。

[0250] (E)-2-[[3,4-双(二氟甲氧基)苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]-4-氯-N-甲基苯甲酰胺

[0251]

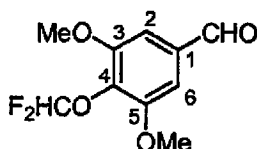


[0252] 将(E)-3,4-双(二氟甲氧基)苯基-2-丙烯酸(0.10g,0.42mmol)在 CH_2Cl_2 (5ml)中的悬浮液用草酰氯(0.14ml,1.7mmol)和催化量的DMF(1滴)处理。室温下搅拌所述溶液1小时,减压下除去溶剂,得到黄色固体状的酰氯。在 0°C 下将所述酰氯(0.42mmol)在吡啶(2.0ml)中的溶液加至已冷却的2-氨基-4-氯-N-甲基苯甲酰胺(0.12g,0.63mmol)在吡啶(2.0ml)中的溶液中。在 0°C 下搅拌所述悬浮液1小时,温热至室温并搅拌16小时,然后用1M盐酸酸化。通过过滤收集沉淀物并从乙醇/水中重结晶,得到浅褐色晶体固体的(E)-2-[[3,4-双(二氟甲氧基)苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]-5-氯-N-甲基苯甲酰胺(95mg,51%);

[0253] mp $191.5\text{--}195.5^\circ\text{C}$; δ_{H} (500MHz, DMSO-d_6) 2.82(d, $J = 4.5\text{Hz}$, 3H, NHCH_3), 6.94(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7.27(t, $J = 73\text{Hz}$, 1H, OCHF_2), 7.28(t, $J = 73\text{Hz}$, 1H, OCHF_2), 7.26(dd, $J_{5,6} = 8.0$, $J_{3,5} = 1.6\text{Hz}$, 1H, H5), 7.39(d, $J_{5',6'} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H5'), 7.59(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7.69(dd, $J_{5',6'} = 8.5$, $J_{2',6'} = 2.5\text{Hz}$, 1H, H6'), 7.77(d, $J_{5,6} = 2.5\text{Hz}$, 1H, H6), 7.80(d, $J_{2',6'} = 2.5\text{Hz}$, 1H, H2'), 8.67(d, $J_{3,5} = 2.5\text{Hz}$, 1H, H3), 8.84(m, 1H, NHCH_3), 11.82(s, 1H, NH); δ_{C} (125MHz, DMSO-d_6) 26.3, 116.3(t, $J = 259\text{Hz}$), 116.5(t, $J = 259\text{Hz}$), 119.2, 119.9, 119.9, 120.7, 122.6, 123.4, 126.8, 129.6, 132.7, 136.2, 139.7, 140.2, 141.9, 142.8, 163.5, 167.8; HRMS(ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 计算值 469.0549, 实测值 469.0546; ν_{max} 1038, 1113, 1260, 1505, 1578, 1626, 3025, 3382 cm^{-1} 。

[0254] 4-(二氟甲氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺

[0255]

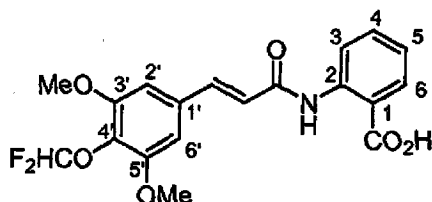


[0256] 将氯二氟乙酸甲酯(0.58ml,5.5mmol)加至4-羟基-3,4-二甲氧基苯甲醛(0.50g,2.7mmol)和碳酸钾(0.76g,5.5mmol)在DMF(5.0ml)中的溶液中。将所述悬浮液加热至 $65\text{--}70^\circ\text{C}$ 16小时,用水稀释所述悬浮液。用乙酸乙酯萃取水相,用饱和碳酸氢钠水溶液、水、盐水清洗合并的有机级分,干燥和浓缩。从乙酸乙酯/汽油中重结晶粗产物得到无色晶体固体的4-(二氟甲氧基)-3,5-二甲氧基苯甲醛(0.25g,39%);

[0257] mp $113\text{--}115^\circ\text{C}$; δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 3.95(s, 6H, OCH_3), 6.65(t, $J = 74\text{Hz}$, 1H, OCHF_2), 7.15(s, 2H, H2, H6), 9.91(s, 1H, CHO); δ_{C} (100MHz, CDCl_3) 56.5, 106.3, 116.2(t, $J = 256\text{Hz}$), 134.1, 153.5, 190.8; ν_{max} 831, 1048, 1099, 1330, 1600, 1699, 2854 cm^{-1} 。

[0258] (E)-2-[[4-(二氟甲氧基)-3,5-二甲氧基苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸

[0259]

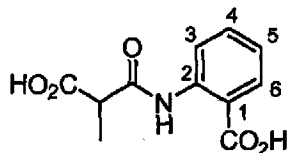


[0260] 将哌啶 (110 μ l, 1.10mmol) 加至 4-(二氟甲氧基)-3,5-二甲氧基苯甲醛 (200mg, 1.10mmol) 和 2-[(羧基乙酰基)氨基]苯甲酸 (233mg, 1.05mmol) 在甲苯 (5.0ml) 中的悬浮液中。反应烧瓶装上 Dean-Stark 装置, 加热回流 30 分钟。然后将所述反应物冷却至室温, 过滤所得悬浮液并用甲苯清洗。将哌啶鎓盐溶于甲醇 (4ml) 和水 (2ml) 中, 用 20% 乙酸水溶液酸化所述溶液。通过过滤收集粗产物, 从乙醇 / 水中重结晶并过滤得到浅黄色晶体固体的 (E)-2-[[4-(二氟甲氧基)-3,5-二甲氧基苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸 (210mg, 51%) ;

[0261] mp 211-215 $^{\circ}$ C ; δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 3.87 (s, 6H, OCH₃), 6.87 (t, J = 75Hz, 1H, OCHF₂), 6.98 (d, J = 15.6Hz, 1H, CH = CHCO), 7.17 (s, 2H, H2', H6'), 7.18 (t, J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0Hz, 1H, H5), 7.61 (d, J = 15.6Hz, 1H, CH = CHCO), 7.62 (t, J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0Hz, 1H, H4), 8.00 (d, J_{5,6} = 8.0Hz, 1H, H6), 8.61 (d, J_{3,4} = 8.0Hz, 1H, H3), 11.33 (s, 1H, NH), 13.60 (s, 1H, CO₂H) ; δ_{C} (100MHz, DMSO- d_6) 56.4, 105.5, 116.8, 117.2 (t, J = 259Hz), 120.4, 122.9, 123.1, 129.6, 131.1, 132.9, 134.0, 140.8, 141.1, 152.6, 163.7, 169.4 ; ν_{max} 1153, 1113, 1224, 1506, 1593, 1694, 2602, 2946 cm^{-1} 。

[0262] 2-[(2-羧基-1-氧代丙基)氨基]苯甲酸

[0263]

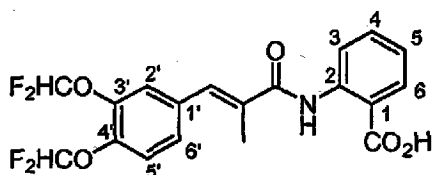


[0264] 将邻氨基苯甲酸 (1.00g, 7.29mmol) 加至 2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (1.27g, 8.02mmol) 在甲苯 (10ml) 中的溶液中。反应烧瓶装上 Dean-Stark 装置, 加热回流所述悬浮液 3 小时。将所述悬浮液冷却, 过滤, 用甲苯清洗和干燥。得到无色固体的 2-[(2-羧基-1-氧代丙基)氨基]苯甲酸 (1.46g, 85%) ;

[0265] δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 1.31 (d, J = 7.2Hz, 3H, CH₃), 3.52 (q, J = 7.2Hz, 1H, CH), 7.16 (t, J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0Hz, 1H, H4), 7.59 (td, J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0, J_{3,5} = 1.5Hz, 1H, H5), 7.98 (dd, J_{3,4} = 8.0, J_{3,5} = 1.5Hz, 1H, H3), 8.46 (d, J_{5,6} = 8.0Hz, 1H, H6), 11.36 (s, 1H, NH), 12.87 (br s, 1H, CO₂H), 13.52 (br s, 1H, CO₂H) ; δ_{C} (125MHz, DMSO- d_6) 13.6, 48.4, 116.7, 120.0, 122.9, 131.1, 134.1, 140.5, 168.2, 169.4, 171.6. ν_{max} 1172, 1251, 1587, 1679, 2553, 2941, 2990, 3332 cm^{-1} 。

[0266] (E)-2-[[3-(3,4-双(二氟甲氧基)苯基)-2-甲基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸

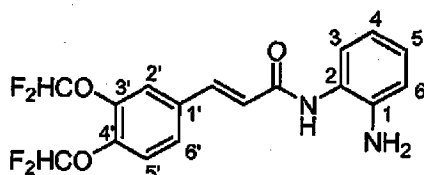
[0267]



[0268] 将哌啶 (87 μ l, 0.88mmol) 加至 3,4-双(二氟甲氧基)苯甲醛 (210mg, 0.88mmol) 和 2-[(2-羧基-1-氧代丙基)氨基]苯甲酸 (199mg, 0.84mmol) 在甲苯 (5.0ml) 中的悬浮液中。反应烧瓶装上 Dean-Stark 装置, 加热回流 30 分钟。然后将所述反应冷却至室温, 过滤所得悬浮液并用甲苯清洗。将哌啶鎓盐溶于甲醇 (3ml) 和水 (2ml) 中, 用 20% 乙酸水溶液酸化所述溶液。通过过滤收集粗产物, 从乙醇 / 水中重结晶并过滤得到淡黄色晶体固体状的 (E)-2-[[3-(3,4-双(二氟甲氧基)苯基)-2-甲基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸 (130mg, 37%) ;

[0269] mp 151-153 $^{\circ}$ C ; δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 3.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, CH₃), 7.18 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H₅), 7.25 (t, $J = 75$ Hz, 1H, OCHF₂), 7.26 (t, $J = 75$ Hz, 1H, OCHF₂), 7.41-7.48 (m, 3H, H_{2'}, H_{5'}, H_{6'}), 7.63 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0$ Hz, 1H, H₄), 8.03 (d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H₆), 8.66 (d, $J_{3,4} = 8.0$ Hz, 1H, H₃), 11.82 (s, 1H, NH), 13.72 (s, 1H, CO₂H) ; δ_{C} (125MHz, DMSO- d_6) 13.9, 116.3 (t, $J = 259$ Hz), 116.4 (t, $J = 259$ Hz), 119.8, 120.8, 121.9, 122.8, 127.5, 131.2, 132.5, 133.7, 133.8, 134.2, 141.1, 141.3, 141.4, 166.5, 169.8 ; ν_{max} 1028, 1128, 1382, 1514, 1579, 1679, 3040 cm^{-1} 6.94 (d, $J_{5',6'} = 8.0$ Hz, 1H, H_{5'}), 7.19 (dd, $J_{5',6'} = 8.0$, $J_{2',6'} = 2.0$ Hz, 1H, H_{6'}), 7.35 (d, $J_{2',6'} = 2.0$ Hz, 1H, H_{2'})。

[0270] (E)-N-(2-氨基苯基)-[3-(3,4-双(二氟甲氧基)苯基)]-2-烯丙酰胺
[0271]

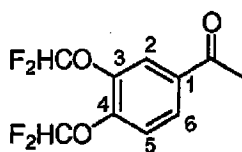


[0272] 将 (E)-3,4-双(二氟甲氧基)苯基-2-丙烯酸 (0.16g, 0.57mmol) 在 CH₂Cl₂ (5ml) 中的悬浮液用草酰氯 (0.19ml, 2.3mmol) 和催化量的 DMF (1 滴) 处理。搅拌所述溶液 1 小时, 减压下除去溶剂, 得到淡黄色固体状的酰氯。在 0 $^{\circ}$ C 下将所述酰氯 (0.57mmol) 在 CH₂Cl₂ (10ml) 中的溶液加至已冷却的邻苯二胺 (0.62g, 0.63mmol) 在吡啶 (5.0ml) 中的溶液中。在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌所述悬浮液 1 小时, 温热至室温并搅拌 16 小时, 然后用 1M 盐酸酸化。通过过滤收集沉淀物, 得到褐色晶体固体的 (E)-2-[[3,4-双(二氟甲氧基)苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]-5-氯-N-甲基苯甲酰胺 (10mg, 5%) ;

[0273] mp 140-142 $^{\circ}$ C ; δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 5.03 (br s, 2H, NH₂), 6.56 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H₄), 6.74 (d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H₆), 6.89-6.92 (m, 3H, H₅, CH = CHCO), 7.25 (t, $J = 74$ Hz, 1H, OCHF₂), 7.26 (t, $J = 74$ Hz, 1H, OCHF₂), 7.34 (d, $J_{5',6'} = 8.0$ Hz, 1H, H_{5'}), 7.40 (s, 1H, H_{2'}), 7.52-7.59 (m, H₃, H_{6'}, CH = CHCO), 9.41 (s, 1H, NH) ; δ_{C} (125MHz, DMSO- d_6) 116.1, 116.3, 116.3 (t, $J = 259$ Hz), 116.4 (t, $J = 259$ Hz), 119.6, 121.1, 123.4, 123.7, 124.6, 125.8, 125.9, 133.3, 137.5, 141.4, 141.8, 142.4, 163.1 ; ν_{max} 755, 1036, 1261, 1502, 1615, 1656, 3221, 3371 cm^{-1} 。

[0274] 3,4-双(二氟甲氧基)苯乙酮

[0275]

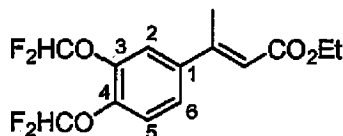


[0276] 在0℃下将甲基氯化镁(3M,在THF中,0.95ml,2.8mmol)加至3,4-双(二氟甲氧基)苯甲醛(0.45g,1.9mmol)在无水THF(30ml)中的冷却溶液中。0℃下搅拌所述溶液1小时,温热至室温并再搅拌1小时。将所述溶液加至饱和NH₄Cl水溶液中,用乙酸乙酯萃取所述水相。用水、盐水清洗合并的有机级分,干燥和浓缩。将粗醇溶于CH₂Cl₂(25ml)中并且加入4埃筛子(0.95g)和PCC(0.61g,2.8mmol)。室温下搅拌所述悬浮液16小时,用硅藻土过滤。通过柱色谱纯化所述粗产物,用10%乙酸乙酯/汽油洗脱,得到无色油状的3,4-双(二氟甲氧基)苯乙酮(0.41g,86%);

[0277] δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 2.58(s, 3H, CH₃), 6.58(t, J = 73Hz, 1H, OCHF₂), 6.61(t, J = 73Hz, 1H, OCHF₂), 7.32(d, J_{5,6} = 8.0Hz, 1H, H₅), 7.80-7.84(m, 2H, H₂, H₆); δ_{C} (100MHz, CDCl₃) 26.40, 115.3(t, J = 262Hz), 115.5(t, J = 262Hz), 121.1, 122.0, 126.9, 135.1, 141.9, 146.0 195.6; ν_{max} 1038, 1270, 1383, 1508, 1686, 2921, cm⁻¹。

[0278] (E)-3-(3,4-双(二氟甲氧基)苯基)-2-丁烯酸乙酯

[0279]

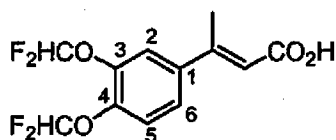


[0280] 将膦酰基乙酸三乙酯(0.50ml, 2.5mmol)加至60% w/w NaH(0.10g, 2.4mmol)在无水THF(5.0ml)中的搅拌的悬浮液中。室温下搅拌所述悬浮液30分钟,将3,4-双(二氟甲氧基)苯乙酮(0.40g, 1.5mmol)在无水THF(5.0ml)中的溶液加至反应混合物中。室温下搅拌所述溶液16小时,用饱和NH₄Cl水溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取所述水相,用水、盐水清洗,干燥和浓缩。通过柱色谱纯化所述粗产物,用5%乙酸乙酯/汽油洗脱,得到无色油状的(E)-3-(3,4-双(二氟甲氧基)苯基)-2-丁烯酸乙酯(0.36g, 70%);

[0281] δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.31(t, J = 7.2Hz, 3H, CH₃), 2.54(s, 3H, CH₃), 4.21(q, J = 7.2Hz, 2H, CH₂), 6.09(m, 1H, C = CH), 6.54(t, J = 73Hz, 2H, OCHF₂), 7.25(d, J_{5,6} = 8.0Hz, 1H, H₅), 7.32-7.35(m, 2H, H₂, H₆); δ_{C} (100MHz, CDCl₃) 14.3, 17.8, 60.1, 115.6(t, J = 262Hz), 115.7(t, J = 262Hz), 118.4, 120.7, 122.0, 124.6, 140.9, 142.0, 142.7, 152.7, 166.3; ν_{max} 1036, 1379, 1508, 1709, 2987cm⁻¹。

[0282] (E)-3-(3,4-双(二氟甲氧基)苯基)-2-丁烯酸

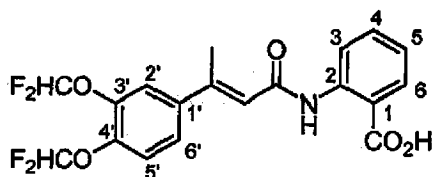
[0283]



[0284] 将 1.0M NaOH 水溶液 (20ml) 加至 (E)-3-(3,4-双(二氟甲氧基)苯基)-2-丁烯酸乙酯 (0.36g, 1.1mmol) 在乙醇 (20ml) 中的溶液中。在室温下搅拌所述溶液 16 小时, 然后在减压下浓缩除去乙醇。用 1M 盐酸酸化所述水相并用乙酸乙酯萃取, 用水、盐水清洗, 干燥和浓缩。从乙醇 / 水中重结晶所述粗产物得到无色晶体固体的 (E)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-丁烯酸 (0.28g, 85%) ;

[0285] mp 73-74°C ; δ_{H} (500MHz, CDCl_3) 2.60 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 3H, CH_3), 6.15 (q, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H, C = CH), 6.55 (t, $J = 73\text{Hz}$, 2H, OCHF_2), 7.28 (d, $J_{5,6} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H5), 7.36-7.38 (m, 2H, H2, H6) ; δ_{C} (125MHz, CDCl_3) 18.2, 115.6 (t, $J = 262\text{Hz}$), 115.7 (t, $J = 262\text{Hz}$), 117.2, 120.9, 122.1, 124.7, 140.6, 142.1, 143.1, 155.7, 170.1 ; ν_{max} 1042, 1254, 1621, 1692, 2926 cm^{-1} 。

[0286] (E)-2-[[3-(3,4-双(二氟甲氧基)苯基)-1-氧代-2-丁烯基]氨基]苯甲酸
[0287]



[0288] 用草酰氯 (0.14ml, 1.6mmol) 和催化量的 DMF (1 滴) 处理 (E)-3-(3,4-双(二氟甲氧基)苯基)-2-丁烯酸 (0.12g, 0.41mmol) 在 CH_2Cl_2 (5ml) 中的悬浮液。室温下搅拌所述溶液 16 小时, 减压下除去溶剂, 得到黄色固体的酰氯。将所述酰氯 (0.41mmol) 在吡啶 (2.0ml) 中的溶液在 0°C 下加至邻氨基苯甲酸 (0.12g, 0.63mmol) 在吡啶 (1.0ml) 中的冷却溶液中。将所述悬浮液在 0°C 下搅拌 1 小时, 温热至室温并且搅拌 16 小时, 然后用 1M 盐酸酸化。通过过滤收集沉淀物并从乙醇 / 水中重结晶得到淡褐色晶体固体的 (E)-2-[[3-(3,4-双(二氟甲氧基)苯基)-1-氧代-2-丁烯基]氨基]苯甲酸 (35mg, 21%) ;

[0289] mp 170-173°C ; δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6) 7.17 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H4), 7.25 (t, $J = 74\text{Hz}$, 1H, OCHF_2), 7.29 (t, $J = 74\text{Hz}$, 1H, OCHF_2), 7.39 (d, $J_{5',6'} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H5'), 7.54 (d, $J_{5',6'} = 8.0$, 1H, H6'), 7.56 (s, 1H, H2'), 7.60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H5), 7.98 (d, $J_{3,4} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H3), 8.50 (d, $J_{5,6} = 8.0\text{Hz}$, 1H, H6), 11.19 (s, 1H, NH) ; δ_{C} (100MHz, DMSO-d_6) 17.0, 116.4 (t, $J = 258\text{Hz}$), 116.6 (t, $J = 258\text{Hz}$), 117.2, 119.0, 120.4, 120.8, 121.7, 122.9, 124.4, 131.1, 133.9, 139.9, 140.6, 141.6, 142.1, 149.1, 164.3, 169.3 ; ν_{max} 768, 1058, 1116, 1379, 1508, 1585, 1683, 3175 cm^{-1} 。

[0290] 本发明中描述的具体实施方案中的细节不应当解释为限制。可在不背离本发明的精神和范围的情形下进行各种等同替代和修改, 应当理解的是, 这些等同的实施方案的是本发明的一部分。