

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01809865.7

[51] Int. Cl.

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 217/22 (2006.01)

C07D 209/40 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年2月1日

[11] 授权公告号 CN 1239485C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.5.18 [21] 申请号 01809865.7

[30] 优先权

[32] 2000. 5. 22 [33] US [31] 60/205,579

[86] 国际申请 PCT/DK2001/000346 2001.5.18

[87] 国际公布 WO2001/090074 英 2001.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2002.11.21

[71] 专利权人 里奥制药有限公司

地址 丹麦巴勒鲁普

[72] 发明人 A·M·霍尼曼

审查员 欧 存

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商

标事务所

代理人 李华英

权利要求书 9 页 说明书 74 页

[54] 发明名称

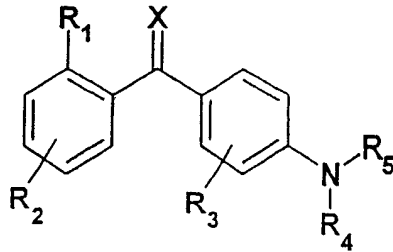
作为 IL-1 β 和 TNF- α 抑制剂的二苯酮类

[57] 摘要

通式(I)的杂芳基氨基二苯酮类抑制白细胞介素-1 β 和 TNF- α 且由此可以用于炎症疾病和疾患的治疗。

1. 下列通式 I 的化合物及其与可药用酸形成的盐、水合物和溶剂合物，以及任选地其杂环 R_5 取代基的氮原子被氧化的 N-氧化物：

(I)



其中

R_1 选自卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、羟基烷氧基、巯基、氰基、羧基、硝基、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、烷氧基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、烷基磺酰氧基、烷氧基磺酰基、烷基羰基氨基、氨基羰氨基烷基、氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、烷酰基、烷基羰基、 $-NR_9R_{10}$ 或 $-CONR_9R_{10}$ ，其中 R_9 和 R_{10} 相同或不同且各自代表氢、烷基或芳基；

R_2 代表一个或多个相同或不同的取代基，它们选自氢、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、羟基烷氧基、巯基、氰基、羧基、硝基、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、烷氧基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、烷基磺酰氧基、烷氧基磺酰基、烷基羰基氨基、氨基羰氨基烷基、氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、烷酰基、烷基羰基、 $-NR_9R_{10}$ 或 $-CONR_9R_{10}$ ，其中 R_9 和 R_{10} 相同或不同且各自代表氢、烷基或芳基；

R_3 代表一个在 $C=X$ 邻位的取代基，它们选自卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、巯基、氰基、硝基、烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、烷氧基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、烷基羰基、 $-NR_9R_{10}$ 或

-CONR₉R₁₀, 其中 R₉和 R₁₀相同或不同且各自代表氢、烷基或芳基;

R₄代表氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、羧基或芳基;

R₅代表含有 1-4 个杂原子的杂芳香单环或双环系统, 除了三嗪, 所述的环系可以任选被氢、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、羟基烷氧基、巯基、氰基、羧基、硝基、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、烷氧基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、烷基磺酰氧基、烷氧基磺酰基、烷基羰基氨基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、烷酰基、烷基羰基、-NR₉R₁₀或-CONR₉R₁₀取代, 其中 R₉和 R₁₀相同或不同且各自代表氢、烷基或芳基;

X代表氧、硫、N-OH或NR₁₁, 其中 R₁₁是氢或烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₁选自卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₁-C₆)烷氨基、(C₁-C₆)烷氧羰基、氰基、-CONH₂、苯基和硝基。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₁选自氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₃)链烯基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷氧羰基、氰基和-CONH₂。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₂代表一个或多个相同或不同的取代基, 它们选自氢、卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₁-C₆)烷氨基、(C₁-C₆)烷氧羰基、氰基、-CONH₂、苯基和硝基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₂代表一个或多个相同或不同的取代基, 它们选自氢、氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₃)链烯基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷氧羰基、氰基和-CONH₂。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_3 代表一个取代基, 它们选自卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷氨基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、氰基、 $-CONH_2$ 、苯基和硝基。

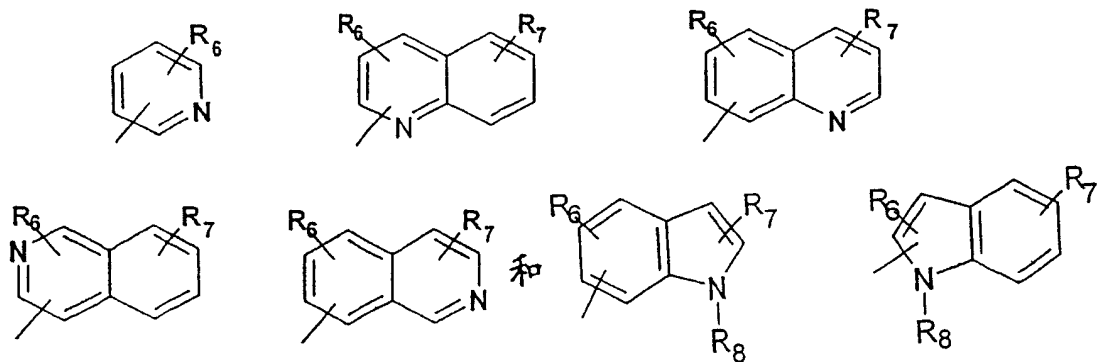
7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_3 代表一个取代基, 其选自氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、氨基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 链烯基和 (C_1-C_3) 烷氧基。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_4 代表氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基或 (C_3-C_6) 环烷基或-环烯基。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_4 代表氢、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_2-C_4) 链烯基。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_5 代表含 1 个或 2 个稠合的 5 个或 6 个环原子的环并含有 1 个或 2 个氮原子的杂芳环系, 该杂芳环系任选被权利要求 1 中所定义的取代基取代。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R_5 选自下列基团:



其中 R_6 和 R_7 代表一个或多个相同或不同的取代基, 它们选自氢、卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、氨基、硝

基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)链烯基、(C₃-C₈)环烷基或-环烯基、(C₁-C₁₀)烷氧基、(C₁-C₁₀)烷硫基、(C₁-C₁₀)烷氧羰基和苯基；且 R₈ 代表氢、苄基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基或(C₃-C₆)环烷基或-环烯基；且其中 R₅ 环系的氮原子被非必需地氧化成相应的 N-氧化物。

12. 权利要求 1 的化合物，其中 X 代表氧、硫或 NH。

13. 权利要求 11 的化合物，其中 R₆ 和 R₇ 代表一个或多个相同或不同的取代基，它们选自氢、氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、氰基、羧基和-CONH₂。

14. 权利要求 11 的化合物，其中 R₈ 代表氢、(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₆)链烯基。

15. 权利要求 11 的化合物，其中 R₈ 代表氢、(C₁-C₄)烷基或烯丙基。

16. 权利要求 11 的化合物，其中 R₈ 代表氢、甲基、乙基、烯丙基、丙基、苄基或叔丁基。

17. 权利要求 1-16 中任意一项的化合物，其中 R₁ 代表选自氟、氯、溴、羟基、甲基和甲氧基的取代基。

18. 权利要求 1-16 中任意一项的化合物，其中 R₂ 代表一个或多个相同或不同的取代基，它们选自氢、氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、甲基、乙基和甲氧基。

19. 权利要求 1-16 中任意一项的化合物，其中 R₃ 代表一个取代基，

它们选自氢、氟、氯、溴、羟基、甲基和甲氧基。

20. 权利要求 1-16 中任意一项的化合物，其中 R_4 代表氢、甲基或乙基。

21. 权利要求 1-16 中任意一项的化合物，其中 R_5 选自取代的或未取代的 3-吡啶基、2-吡啶基、3-喹啉基、4-异喹啉基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基或 7-吡啶基和相应的 N-氧化物。

22. 权利要求 11 的化合物，其中 R_6 和 R_7 代表一个或多个相同或不同的取代基，它们选自氢、氟、氯、溴、羟基、甲基、甲氧基、氨基和羧基。

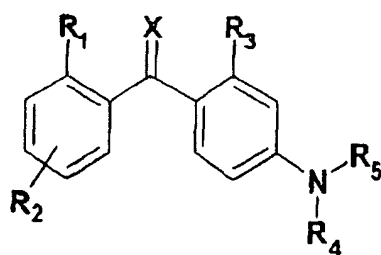
23. 权利要求 1-16 中任意一项的化合物，其中 X 代表氧。

24. 权利要求 11 的化合物，其特征在于 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 和 R_7 中的至少一个代表苯基。

25. 权利要求 1-16 中任意一项的化合物，其中所述卤素选自氟、氯和溴。

26. 根据权利要求 1 的通式 Ic 的化合物，

(Ic)



其中 R_2 、 R_4 、 R_5 和 X 具有式 I 中说明的含义，且其中 R_1 代表甲基或卤素，且 R_3 代表甲基、甲氧基或氯。

27. 权利要求 1 的通式 Ic 的化合物，其中 R_1 代表 F 或 Cl， R_2 代表氢、 (C_1-C_3) 烷基、甲氧基或乙氧基，且 R_3 代表甲基、甲氧基或氯。

28. 权利要求 1 的化合物，其中 R_3 代表卤原子。

29. 权利要求 28 的化合物，其中 R_3 代表氯。

30. 式 I 的化合物，选自下列化合物组成的组：

2-氯-2'-甲基-4-(4-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 101)；

2-氯-2'-甲基-4-(2-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 102)；

2-氯-2'-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 103)；

4-(6-氨基-5-硝基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 104)；

6-氯-2-(3-氯-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基氨基)异烟酸(化合物 105)；

4-(6-腈-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 106)；

2-氯-2'-甲基-4-(3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 107)；

2-氯-4-(5,6-二氨基-2-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 108)；

2-氯-2'-甲基-4-(3-硝基-2-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 109)；

4-(3-氨基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 110)；

4-(5-氨基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 111)；

2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2-甲基二苯酮(化合物 114)；

5-(3-氯-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基氨基)烟酸叔丁酯(化合物 115)；

2-氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 116)；

2-氯-2'-甲基-4-(6-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 117)；

4-(5-溴-3-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 118)；

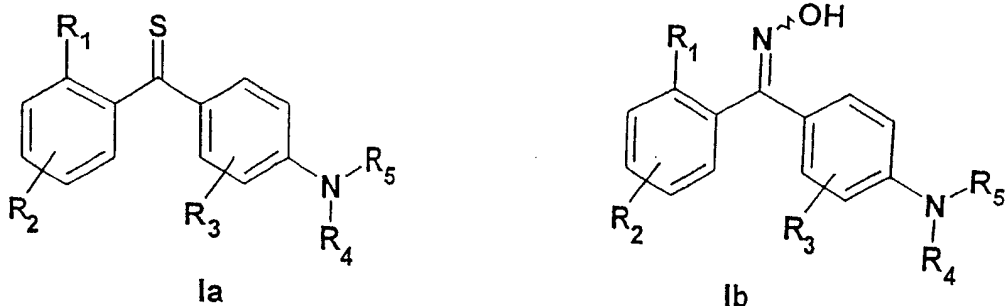
- 4-(5-脞-3-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 119);
4-(3-溴-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 120);
2-氯-2'-甲基-4-(8-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 121);
2-氯-4-(6-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 122);
4-(4-溴-1-异喹啉基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 123);
2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-5-三氟甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 124);
2-氯-2'-甲基-4-(3-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 125);
2-氯-4-(4-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 126);
2-氯-4-(2-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 127);
2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-6-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 129);
2-氯-4-(7-氯-4-喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 130);
2-氯-2'-甲基-4-(2-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 131);
2-氯-2'-甲基-4-(4-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 132);
2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-7-吲哚基氨基)二苯酮(化合物 133);
2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-5-吲哚基氨基)二苯酮(化合物 134);
2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 135);
2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-异喹啉基氨基)二苯酮(化合物 136);
2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2',4',5'-三甲基二苯酮(化合物 137);
2,3'-二氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 138);
2-氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 139);
2,4'-二氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 140);
2-氯-4'-氟-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 141);
4'-正丁基-2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 142);
2-氯-4-(5-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 143);
2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮(化合物 144);
2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮(化合物 145);
2,4'-二氯-2'-甲基-4-(1-甲基-7-吲哚基氨基)二苯酮(化合物 146);
2-氯-4-(1-甲基-7-吲哚基氨基)-2',4',5'-三甲基二苯酮(化合物 147);

2-氯-2',5'-二甲基-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 148);
 2-氯-4-(3-乙氧基-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 149);
 2-氯-4-(1-乙氧基-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 150);
 4-(2-苯并噁唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 151);
 4-(1-甲基-2-苯并咪唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 152);
 4-(2-苯并噻唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 153);
 2-氯-2'-甲基-4-(2-嘧啶基氨基)二苯酮(化合物 154);
 2-氯-2'-甲基-4-(7-甲基-嘌呤-6-基氨基)二苯酮(化合物 155);
 2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-5-苯并噻唑基氨基)二苯酮(化合物 156);
 2-氯-2'-甲基-4-(吡嗪-2-基氨基)二苯酮 (化合物 157);
 2-氯-2'-甲基-4-(5-嘧啶基氨基)二苯酮(化合物 158);
 2-氯-2'-甲基-4-(5-硝基-2-噻唑基氨基)二苯酮(化合物 159);
 2-氯-2'-甲基-4-((4-甲基-3-硝基-(1,2,4-三唑-5-基氨基))二苯酮(化合物 160);

及其杂环 R₅ 取代基中的氮原子被特别氧化的 N-氧化物, 包括下列 N-氧化物:

2-氯-2'-甲基-4((2-吡啶基-N-氧化物)氨基)二苯酮(化合物 112);
 2-氯-2'-甲基-4-((3-吡啶基-N-氧化物)氨基)二苯酮(化合物 113);
 2-氯-4-((4-异喹啉基-N-氧化物)氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 128);
 及其与可药用酸形成的盐、水合物和溶剂合物。

31. 根据权利要求 1 的通式 Ia 或 Ib 的化合物及其与可药用酸形成的盐、水合物和溶剂合物:



其中 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 具有通式 I 中特定的含义。

32. 含有权利要求 1-31 中任意一项的化合物作为活性成分和可药用赋形剂或载体的药物组合物。

33. 权利要求 32 的组合物, 进一步包括第二种活性组分, 该活性组分可任选自糖皮质激素、维生素 D 或维生素 D 类似物、抗组胺药、血小板活化因子(PAF)拮抗剂、抗胆碱能药、甲基黄嘌呤、 β -肾上腺素能药、水杨酸盐类、吲哚美辛、氟芬那酸、萘普生、替美加定、金盐、青霉胺、降血清胆固醇药、类维生素 A、锌盐和柳氮磺胺吡啶。

34. 权利要求 32 或 33 的组合物, 它取含有 0.05 - 1000 mg 所述活性组分的单位剂型。

35. 权利要求 1-31 中任意一项的化合物在制备用于治疗或预防炎症性疾病或疾患的药物中的用途。

36. 权利要求 35 所述的用途, 其中所述的疾病或疾患是: 哮喘; 过敏反应; 关节炎; 痛风; 动脉粥样硬化; 炎性肠病; 局限性回肠炎; 增殖性和炎性皮肤病。

37. 权利要求 36 所述的用途, 其中所述关节炎选自类风湿性关节炎、骨关节炎和脊椎关节炎。

38. 权利要求 35 所述的用途, 其中所述疾病或疾患是银屑病、特应性皮炎和寻常痤疮; 眼色素层炎; 脓毒病; 败血症性休克; 与 AIDS 相关的疾病和骨质疏松。

作为 IL-1 β 和 TNF- α 抑制剂的二苯酮类

发明领域

本发明涉及包括杂芳基氨基二苯酮衍生物在内的表现出抗炎作用的一类新化合物，涉及含有这些化合物的药物组合物并涉及它们在治疗和预防炎性疾病中的用途。

发明背景

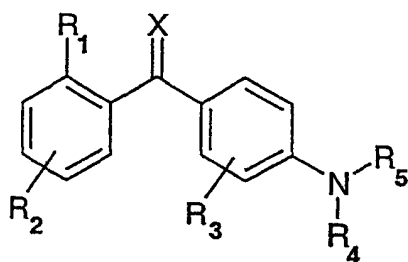
先前已经描述了一系列氨基二苯酮类(例如 4-(2-氨基-4-硝基苯基氨基)二苯酮)(Hussein, F. A. 等, 《伊拉克科学杂志》(Iraqi J. Sci.), 22, 54-66 (1981))。然而, 在该公开文献中, 没有记载这类化合物的任何潜在治疗用途。WO 98/32730 中公开了白细胞介素 1 β (IL1-1 β)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)体外分泌的氨基二苯酮抑制剂并表明了这些化合物在治疗炎性疾病中的潜在用途, 在所述的炎性疾病中, 促炎细胞因子的产生与发病机制有关, 例如哮喘、类风湿性关节炎、银屑病、接触性皮炎和特应性皮炎。此外, 在 12-O-十四酰佛波醇-13-乙酸酯(TPA)诱发的鼠慢性皮肤炎症模型中测试了 WO 98/32730 中公开的化合物的体内抗炎特性(De Young, L. M. 等, 《活性剂作用》(Agents Actions)26, 335-341 (1989); Carlson, R. P. 等, 《活性剂作用》(Agents Actions)17, 197-204 (1985); Alford, J. G. 等, 《活性剂作用》(Agents Actions)37, (1992); Stanley, P. L. 等, 《皮肤药理学》(Skin Pharmacol.) 4, 262-271 (1991))。在这种慢性皮肤炎症模型中, 所述的化合物与参比化合物氢化可的松相比具有相同的功效。

本发明的目的是进一步提供在结构上不同于 WO 98/32730 中公开的那些化合物的具药理活性的二苯酮衍生物。

发明概述

已经令人惊奇地发现新型二苯酮衍生物是白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 体外分泌的有效抑制剂, 从而使得它们能够用于治疗 and/或预防炎症性疾病和其它疾病, 其中细胞因子或更具体地说是白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的分泌和调节与发病机制有关。对细胞因子的抑制作用或减量调节可能是由于对 MAP 激酶、更具体地说是 p38 MAP 激酶的抑制作用所导致的, 其中所述的 p38 MAP 激酶是一种应激活化蛋白, 它是导致促炎细胞因子产生的信号转导途径中的重要成分。

因此, 本发明涉及具有通式 I 的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂合物或酯类以及 R₅ 取代基的氮原子被氧化的 N-氧化物:



(I)

其中 R₁ 选自卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、羟基烷氧基、巯基、氰基、羧基、硝基、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、烷氧基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、烷基磺酰氧基、烷氧基磺酰基、烷基羰基氨基、氨基羰氨基烷基 (aminocarboaminoalkyl)、氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、烷酰基、烷基羰基、-NR₉R₁₀ 或 -CONR₉R₁₀, 其中 R₉ 和 R₁₀ 相同或不同且各自代表氢、烷基或芳基;

R₂ 代表一个或多个相同或不同的取代基, 它们选自氢、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、羟基烷氧基、巯基、氰基、羧基、硝基、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、烷氧基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、烷基羰基氧基、烷

氧基羰基氧基、烷基磺酰氧基、烷氧基磺酰基、烷基羰基氨基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、烷酰基、烷基羰基、 $-NR_9R_{10}$ 或 $-CONR_9R_{10}$ ，其中 R_9 和 R_{10} 相同或不同且各自代表氢、烷基或芳基；

R_3 代表一个或多个相同或不同的取代基，它们选自氢、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、巯基、氰基、硝基、烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、烷氧基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、烷基羰基、 $-NR_9R_{10}$ 或 $-CONR_9R_{10}$ ，其中 R_9 和 R_{10} 相同或不同且各自代表氢、烷基或芳基；

R_4 代表氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、羧基或芳基；

R_5 代表含有 1-4 个杂原子的杂芳香单环或双环系统，除了三嗪，所述的环系可以任选被氢、卤素、卤代烷基、羟基、羟基烷基、羟基烷氧基、巯基、氰基、羧基、硝基、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、烷氧基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、烷基磺酰氧基、烷氧基磺酰基、烷基羰基氨基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、烷酰基、烷基羰基、 $-NR_9R_{10}$ 或 $-CONR_9R_{10}$ 取代，其中 R_9 和 R_{10} 相同或不同且各自代表氢、烷基或芳基；

X 代表氧、硫、N-OH 或 NR_{11} ，其中 R_{11} 是氢或烷基。

发明详述

定义

在本文的上下文中，术语“烷基”用以指通过从任意碳原子上除去一个氢而来源于直链或支链烷烃的单价基团。烷基链一般含有 1-10 个碳原子，特别是 1-6 个碳原子。该术语包括亚类：正烷基、仲烷基和叔烷基，诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基和异己基。

术语“卤代烷基”用以指被一个或多个诸如氯、氟、溴或碘这样的卤素取代的如上所定义的烷基。

术语“羟烷基”用以指被一个或多个羟基取代的如上所定义的烷基。

术语“烷氧基”用以指式 OR' 的基团，其中 R' 是如上所定义的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

术语“羟基烷氧基”用以指被一个或多个羟基取代的如上所定义的烷氧基。

术语“链烯基”用以指一般含有 2-10 个碳原子、特别是 2-6 个碳原子的一-、二-、三-、四-或五不饱和的烷基，例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基。术语“炔基”用以指含有 1-5 个 C-C 三键的烷基，该烷烃链一般含有 2-10 个碳原子、特别是 2-6 个碳原子，诸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基。

术语“烷氧羰基”用以指式 $-COOR'$ 的基团，其中 R' 是如上所定义的烷基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、异丙氧羰基等。

术语“环烷基”用以指一般含有 3-10 个碳原子、特别是 3-8 个碳原子的饱和环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。术语“环烯基”用以指一-、二-、三-或四不饱和的环烷基，例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基或环己烯基。术语“杂环烷基”用以指含有一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子的如上所定义环烷基。

术语“芳基”用以包括碳环芳香环、特别是 5-或 6-元环、任选稠合的双环的基团，例如苯基或萘基。术语“杂芳基”用以包括杂环芳香环、特别是含有 1-4 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-或 6-元环或含有 1-4 个杂原子的任选稠合的双环的基团，例如吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、四唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、吡嗪基、异噻唑基、苯并咪唑基和苯并咪唑基。

术语“烷基羰基氧基”指的是式 $R'-COO-$ 的基团，其中 R' 是如上所述的烷基。术语“烷氧基羰基氧基”指的是式 $R'O-COO-$ 的基团，其中 R' 是如上所定义的烷基。术语“烷基磺酰氧基”指的是式 $R'-(SO_2)-O-$ 的基团，其中 R' 是如上所定义的烷基。术语“烷氧基磺酰基”指的是式 $R'O-(SO_2)-$ 的基团，其中 R' 是如上所定义的烷基。

术语“芳烷基”用以指含有如上所定义的烷基侧链的芳环，例如苄基。术语“烷芳基”用以指含有芳族侧链的如上所定义的烷基。

术语“卤素”用以指氟、氯、溴或碘。

术语“烷硫基”用以指式-SR 的基团，其中 R 是如上所定义的烷基，且包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基和 2-丙硫基。

术语“烷氨基”用以指式-NHR 或-NR₂的基团，其中 R 是含有 1-6 个碳原子的如上所定义的烷基，且包括例如甲氨基、二甲氨基、二(正丙基)氨基和正丁基(乙基)氨基。

术语“氨基甲酰基”用以指基团-CONH₂、-CONHR 和 OCONRR'，其中 R 和 R' 代表如上所定义的烷基。

术语“可药用盐”用以指碱金属盐或碱土金属盐，例如钠、钾、镁或钙的盐以及银盐和与合适的无机酸或有机酸形成的盐，所述的无机酸或有机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、乳酸、马来酸、苯二甲酸、柠檬酸、丙酸、苯甲酸、戊二酸、葡糖酸、甲磺酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、甲苯磺酸、氨基磺酸或富马酸。

术语“可药用酯类”用以指：易于水解的酯类，诸如烷酰氧基烷基酯类、芳烷酰氧基烷基酯类、芳酰氧基烷基酯类，例如乙酰氧基甲酯、新戊酰氧基甲酯、苯甲酰氧基甲酯和相应的 1'-乙氧基衍生物；或烷氧羰基氧基烷基酯类，例如甲氧羰基氧基甲基酯类和乙氧羰基氧基甲酯类和相应的 1'-乙氧基衍生物；或内酯基酯类，例如 2-苯并[c]咪喃酮基酯类或二烷氨基烷基酯类，例如二甲氨基乙酯类。易于水解的酯类包括式 I 化合物的在体内可水解的酯类。这类酯可以通过本领域技术人员所公知的常规方法来制备，如 GB 专利 1 490 852 中公开的方法，将该文献引入本文作为参考。

“p38 MAP 激酶”是一种以几种同种型形式 (p38 α 、p38 β 、p38 β 2、p38 γ 和 p38 δ) 存在的应激活化蛋白。p38 MAP 激酶被不同的刺激激活，所述的刺激包括加热、化学品、渗透压、pH 和氧化性应激反应、生长因子撤退、高或低葡萄糖和紫外线照射。p38 也受到介导对外伤、感染和炎症的初期生理反应的活性剂刺激，诸如 LPS 和促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、FasL、CD40L 和 TGF- β 。与其它 MAP 激酶相似，p38 在邻近 ATP 和底物结合位点的活化环(Thr-Xaa-Tyr)中的苏氨酸和酪氨酸上被包括 MKK3、MEK6 和 MKK6 在内的激酶磷酸化。p38 依次使丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 MAPKAP 激酶-2、MAPKAP 激酶-3、MAPKAP 激酶-5、

MNK-1 和 MSK-1 磷酸化和活化。已经确定 p38 的活化直接通过使涉及细胞因子表达的转录因子磷酸化和活化或间接例如通过使在被激活时激活转录因子 CREB 的 MSK-1 磷酸化而调节许多细胞类型中细胞因子的生物合成。还显示某些吡啶基咪唑类例如 SB203580 抑制 IL-1 β 和 TNF- α 从 LPS-处理的人单核细胞中产生, 这些化合物是 p38 激酶的抑制剂。由此推断 p38 为开发抗炎化合物提供了可能非常有意义的靶物 (参见 JC Lee 等, 《免疫药理学》(Immunopharmacology) 47, 2000, 第 185-201 页和其中回顾的参考文献; PR Young, “信号传输网络和细胞周期控制中的 “p38 MAP 激酶的特异性抑制剂” (“Specific Inhibitors of p38 MAP kinase” in Signaling Networks and Cell Cycle Control”) : 《癌症和其它疾病的分子学基础》(The Molecular Basis of Cancer and Other Diseases), JS Gutkind (编辑), Humana Press, Inc., Totowa, NJ 及其中综述的参考文献)。

本发明的优选实施方案

在式 I 的化合物中:

R₁ 优选代表选自卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 链烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷硫基、(C₁-C₆) 烷氨基、(C₁-C₆) 烷氧羰基、氰基、-CONH₂、苯基和硝基的取代基; 特别是氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₃) 烷基、(C₂-C₃) 链烯基、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 烷氧羰基、氰基或 -CONH₂;

R₂ 代表一个或多个相同或不同的取代基, 它们选自氢、卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 链烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷硫基、(C₁-C₆) 烷氨基、(C₁-C₆) 烷氧羰基、氰基、-CONH₂、苯基和硝基; 特别是氢、氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₃) 烷基、(C₂-C₃) 链烯基、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 烷氧羰基、氰基或 -CONH₂;

R₃ 代表一个或多个相同或不同的取代基, 它们选自氢、卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 链烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷硫基、(C₁-C₆) 烷氨基、(C₁-C₆) 烷氧羰基、氰基、-CONH₂、苯基和硝基; 特别是氢、氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、氨基、(C₁-C₃)

烷基、(C₂-C₃)链烯基和(C₁-C₃)烷氧基;

R₄代表氢、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基或(C₃-C₆)环烷基或环烯基;
特别是氢、(C₁-C₄)烷基或(C₂-C₄)链烯基;

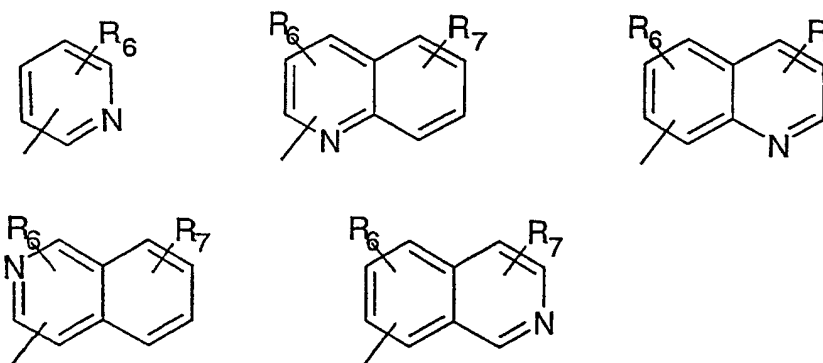
X代表氧或NH;

在R₅代表的单环-或双环杂芳环系统中,杂原子可以选自N、S或O。各环优选含有5个或6个环原子。合适的杂芳环系的实例选自吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、哒嗪基、2,3-二氮杂萘基、嘌呤基、喹喔啉基、异嘌呤基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、别苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、中氮茛基、异吲哚基、吲哚基、吲唑基、三唑基、噁唑基、噻二唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基或异噁唑基。

R₅优选选自含有1个或2个氮原子的杂芳环系,例如下列结构的环:

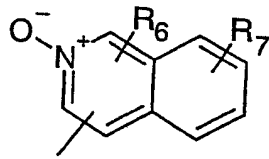


R₅环系可以任选被氧化成相应的N-氧化物,如以下所列举的异喹啉环系:



R₆和R₇代表一个或多个相同或不同的取代基,它们选自氢、卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、氨基、硝基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)链烯基、(C₃-C₈)环烷基或环烯基、(C₁-C₁₀)烷氧基、(C₁-C₁₀)烷硫基、(C₁-C₁₀)烷氧羰基和苯基;R₆和R₇特别代表一个或多个相同或不同的取代基,它们选自氢、氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、氨基、

(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、氰基、羧基和-CONH₂；并且



R₈代表氢、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基或(C₃-C₆)环烷基或环烯基。在式 I 的化合物中更优选：

R₁代表选自氟、氯、溴、羟基、甲基和甲氧基的取代基；

R₂代表一个或多个相同或不同的取代基，它们选自氢、氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、甲基、乙基和甲氧基；

R₃代表一个或多个相同或不同的取代基，它们选自氢、氟、氯、溴、羟基、甲基和甲氧基；

R₄代表氢、甲基或乙基；

R₅是选自取代的或未取代的 3-吡啶基、2-吡啶基、3-喹啉基、4-异喹啉基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基和 7-吡啶基和相应的 N-氧化物；

R₆和 R₇代表一个或多个相同或不同的取代基，它们选自氢、氟、氯、溴、羟基、甲基、甲氧基、氰基和羧基；

R₈代表氢、(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₆)链烯基、如烯丙基；且更优选 R₈代表氢、甲基、乙基、烯丙基、丙基或叔丁基；和/或

X 代表氧。

R₁、R₂、R₃、R₆和 R₇的苯基可以任选被例如羟基、氨基、硝基、氰基或卤素、优选氟或氯取代。

本发明的特定化合物是：

2-氯-2'-甲基-4-(4-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 101)；

2-氯-2'-甲基-4-(2-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 102)；

2-氯-2'-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 103)；

4-(6-氨基-5-硝基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 104)；

6-氯-2-(3-氯-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基氨基)异烟酸(化合物

105);

4-(6-脞-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 106);

2-氯-2'-甲基-4-(3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 107);

2-氯-4-(5,6-二氨基-2-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 108);

2-氯-2'-甲基-4-(3-硝基-2-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 109);

4-(3-氨基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 110);

4-(5-氨基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 111);

2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2-甲基二苯酮(化合物 114);

5-(3-氯-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基氨基)烟酸叔丁酯(化合物 115);

2-氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 116);

2-氯-2'-甲基-4-(6-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 117);

4-(5-溴-3-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 118);

4-(5-脞-3-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 119);

4-(3-溴-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 120);

2-氯-2'-甲基-4-(8-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 121);

2-氯-4-(6-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 122);

4-(4-溴-1-异喹啉基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 123);

2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-5-三氟甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 124);

2-氯-2'-甲基-4-(3-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 125);

2-氯-4-(4-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 126);

2-氯-4-(2-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 127);

2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-6-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 129);

2-氯-4-(7-氯-4-喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 130);

2-氯-2'-甲基-4-(2-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 131);

- 2-氯-2'-甲基-4-(4-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 132);
- 2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 133);
- 2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-5-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 134);
- 2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 135);
- 2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-异喹啉基氨基)二苯酮(化合物 136);
- 2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2',4',5'-三甲基二苯酮(化合物 137);
- 2,3'-二氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 138);
- 2-氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 139);
- 2,4'-二氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 140);
- 2-氯-4'-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 141);
- 4'-正丁基-2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 142);
- 2-氯-4-(5-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 143);
- 2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮(化合物 144);
- 2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮(化合物 145);
- 2,4'-二氯-2'-甲基-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 146);
- 2-氯-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)-2',4',5'-三甲基二苯酮(化合物 147);
- 2-氯-2',5'-二甲基-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 148);
- 2-氯-4-(3-乙氧基-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 149);
- 2-氯-4-(1-乙氧基-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物

150);

4-(2-苯并噁唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 151);

4-(1-甲基-2-苯并咪唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 152);

4-(2-苯并噻唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 153);

2-氯-2'-甲基-4-(2-嘧啶基氨基)二苯酮(化合物 154);

2-氯-2'-甲基-4-(7-甲基-嘌呤-6-基氨基)二苯酮(化合物 155);

2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-5-苯并噻唑基氨基)二苯酮(化合物 156);

2-氯-2'-甲基-4-(吡嗪-2-基氨基)二苯酮(化合物 157);

2-氯-2'-甲基-4-(5-嘧啶基氨基)二苯酮(化合物 158);

2-氯-2'-甲基-4-(5-硝基-2-噻唑基氨基)二苯酮(化合物 159);

2-氯-2'-甲基-4-((4-甲基-3-硝基-(1,2,4-三唑-5-基氨基))二苯酮(化合物 160);

及其杂环 R₅取代基中的氮原子被特别氧化的 N-氧化物。

更优选的化合物是:

2-氯-2'-甲基-4-(3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 107);

4-(3-氨基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 110);

2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2-甲基二苯酮(化合物 114);

2-氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 116);

2-氯-2'-甲基-4-(6-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 117);

4-(5-溴-3-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 118);

2-氯-2'-甲基-4-(8-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 121);

2-氯-4-(6-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 122);

2-氯-2'-甲基-4-(3-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 125);

2-氯-4-(4-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 126);

2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-7-咪唑基氨基)二苯酮(化合物 133);

2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-5-咪唑基氨基)二苯酮(化合物 134);

2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 135);

2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-异喹啉基氨基)二苯酮(化合物 136);

2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2',4',5'-三甲基二苯酮(化合物 137);

2-氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 139);

2,4'-二氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 140);

2-氯-4'-氟-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 141);

2-氯-4-(5-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 143);

2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮(化合物 144);

2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮(化合物 145);

2-氯-4-((3-乙氧基)-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 149);

2-氯-4-((1-乙氧基)-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 150);

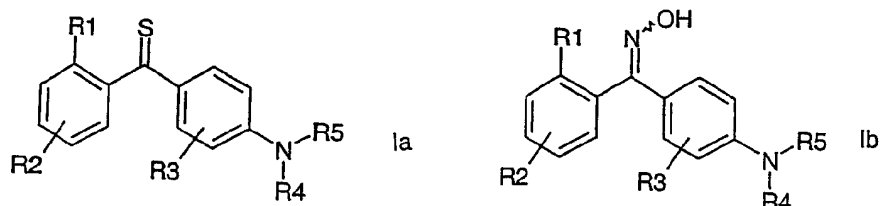
和 N-氧化物:

2-氯-2'-甲基-4((2-吡啶基-N-氧化物)氨基)二苯酮(化合物 112);

2-氯-2'-甲基-4-((3-吡啶基-N-氧化物)氨基)二苯酮(化合物 113);

2-氯-4-((4-异喹啉基-N-氧化物)氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 128)。

一般还优选式 Ia 的化合物和式 Ib 的化合物, 在式 Ia 中, X=S 且其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 如上所述; 且在式 Ib 中, X=N-OH 且其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 如上所述。



式 Ia 的特定化合物是：

- 2-氯-2'-甲基-4-(4-吡啶基氨基)硫代二苯酮；
- 2-氯-2'-甲基-4-(2-吡啶基氨基)硫代二苯酮；
- 2-氯-2'-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶基氨基)硫代二苯酮；
- 4-(6-氨基-5-硝基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 6-氯-2-(3-氯-4-(2-甲硫基苯甲酰基)苯基氨基)异烟酸；
- 4-(6-脞-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 2-氯-2'-甲基-4-(3-吡啶基氨基)硫代二苯酮；
- 2-氯-4-(5,6-二氨基-2-吡啶基氨基)-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 2-氯-2'-甲基-4-(3-硝基-2-吡啶基氨基)硫代二苯酮；
- 4-(3-氨基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 4-(5-氨基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 5-(3-氯-4-(2-甲硫基苯甲酰基)苯基氨基)烟酸叔丁酯；
- 2-氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)硫代二苯酮；
- 2-氯-2'-甲基-4-(6-甲基-3-吡啶基氨基)硫代二苯酮；
- 4-(5-溴-3-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 4-(5-脞-3-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 4-(3-溴-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 2-氯-2'-甲基-4-(8-喹啉基氨基)硫代二苯酮；
- 2-氯-4-(6-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 4-(4-溴-1-异喹啉基氨基)-2-氯-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-5-三氟甲基-3-吡啶基氨基)硫代二苯酮；
- 2-氯-2'-甲基-4-(3-喹啉基氨基)硫代二苯酮；
- 2-氯-4-(4-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基(硫代二苯酮)；
- 2-氯-4-(2-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基(硫代二苯酮)；

- 2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-6-喹啉基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-2'-甲基-4-(2-喹啉基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-4-(7-氯-4-喹啉基氨基)-2'-甲基(硫代二苯酮);
 2-氯-2'-甲基-4-(4-喹啉基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)硫代二苯酮; 和
 2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-5-吡啶基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-异喹啉基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2',4',5'-三甲基(硫代二苯酮);
 2,3'-二氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)硫代二苯酮;
 2,4'-二氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-4'-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基(硫代二苯酮);
 4'-正丁基-2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基(硫代二苯酮);
 2-氯-4-(5-异喹啉基氨基)-2'-甲基(硫代二苯酮);
 2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基(硫代二苯酮);
 2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基(硫代二苯酮);
 2,4'-二氯-2'-甲基-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)-2',4',5'-三甲基(硫代二苯酮);
 2-氯-2',5'-二甲基-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-4-(3-乙氧基-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基(硫代二苯酮);
 2-氯-4-(1-乙氧基-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基(硫代二苯酮);
 4-(2-苯并噁唑基氨基)-2-氯-2'-甲基(硫代二苯酮);
 4-(1-甲基-2-苯并咪唑基氨基)-2-氯-2'-甲基(硫代二苯酮);
 4-(2-苯并噻唑基氨基)-2-氯-2'-甲基(硫代二苯酮);
 2-氯-2'-甲基-4-(2-噻唑基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-嘌呤-6-基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-5-苯并噻唑基氨基)硫代二苯酮;
 2-氯-2'-甲基-4-(吡嗪-2-基氨基)硫代二苯酮;

2-氯-2'-甲基-4-(5-噻啉基氨基)硫代二苯酮;
及其与可药用酸形成的盐、水合物和溶剂合物。

式 Ib 的特定化合物是:

2-氯-2'-甲基-4-(4-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(2-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶基氨基)二苯酮脞;
4-(6-氨基-5-硝基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮脞;
6-氯-2-((3-氯-4-((羟基亚氨基)(2-甲基苯基)甲基))苯基氨基)

异烟酸;

4-(6-腈-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(3-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-4-(5,6-二氨基-2-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(3-硝基-2-吡啶基氨基)二苯酮脞;
4-(3-氨基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮脞;
4-(5-氨基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮脞;
5-((3-氯-4-((羟基亚氨基)(2-甲基苯基)甲基))苯基氨基)烟酸

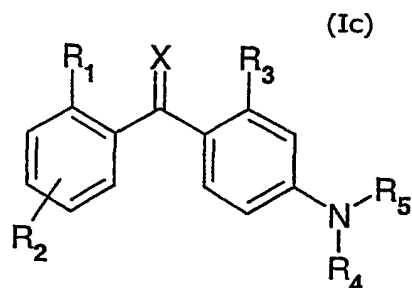
叔丁酯;

2-氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(6-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮脞;
4-(5-溴-3-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮脞;
4-(5-腈-3-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮脞;
4-(3-溴-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(8-喹啉基氨基)二苯酮脞;
2-氯-4-(6-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮脞;
4-(4-溴-1-异喹啉基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-5-三氟甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(3-喹啉基氨基)二苯酮脞;
2-氯-4-(4-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-4-(2-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮脞;

2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-6-喹啉基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(2-喹啉基氨基)二苯酮脞;
2-氯-4-(7-氯-4-喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(4-喹啉基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)二苯酮脞; 和
2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-5-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-异喹啉基氨基)二苯酮脞;
2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2',4',5'-三甲基二苯酮脞;
2,3'-二氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2,4'-二氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-4'-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮脞;
4'-正丁基-2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-4-(5-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮脞;
2,4'-二氯-2'-甲基-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)-2',4',5'-三甲基二苯酮脞;
2-氯-2',5'-二甲基-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-4-(3-乙氧基-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-4-(1-乙氧基-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮脞;
4-(2-苯并噁唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮脞;
4-(1-甲基-2-苯并咪唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮脞;
4-(2-苯并噻唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(2-嘧啶基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(7-甲基-嘌呤-6-基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-5-苯并噻唑基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(吡嗪-2-基氨基)二苯酮脞;
2-氯-2'-甲基-4-(5-嘧啶基氨基)二苯酮脞;

及其与可药用酸形成的盐、水合物和溶剂合物。

一般优选通式 Ic 的化合物及其与可药用酸形成的盐、水合物和溶剂合物：



其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 X 如上所述且 R_3 代表 (C_1-C_3) 烷基、氟、氯、溴、甲氧基和羟基。

在通式 Ic 中， R_1 优选代表甲基或卤素，更优选 F 或 Cl； R_2 代表一个或多个取代基，优选氢、卤素、 (C_1-C_3) 烷基、甲氧基或乙氧基；且 R_3 代表甲基、甲氧基或氯。

药理学方法

为了研究本发明化合物在体外的作用，使用下列步骤测定对 IL-1 β 和 TNF- α 分泌的抑制作用：

在培养基中测定从脂多糖 (LPS) 刺激的外周血单核的细胞中产生的细胞因子。通过 Lymphoprep[®] (Nycomed, Norway) 分级分离从人外周血中分离单核的细胞并将其悬浮于含有胎牛血清 (FCS, 2%) 的 RPMI 1640 (生长培养基) 中，浓度为 5×10^5 个细胞/ml。以 1 mL 等份将细胞在 24 孔组织培养板中培养。将测试化合物溶于二甲亚砜 (DMSO, 10 mM) 并用所述培养基稀释。将化合物加入到细胞中 30 分钟，然后加入 LPS (终浓度为 1 mg/mL)。将板温育 18 小时并通过酶联免疫吸附测定法测定培养基中 IL-1 β 和 TNF- α 的浓度。计算所述化合物的半数抑制浓度 (IC₅₀)。结果如表 1 中所示。

本发明的化合物还在抑制 PMN (多形核白细胞) 超氧化物分泌能力方面表现出相似的活性，也表明它们是潜在有效的抗炎药物。使用下列步骤测试所述的化合物：

通过对污染红细胞进行葡聚糖沉降、Lymphoprep[®] 分级分离和低

渗裂解而从人血中分离人多形核(PMN)粒细胞。

将超氧阴离子的产生测定为可被超氧化物歧化酶抑制的高铁细胞色素 C 的还原(Madhu, S. B. 等, 《炎症》(Inflammation), 16, 241, (1992))。将细胞悬浮于 Hanks' 平衡盐溶液中并在 37°C 下与测试化合物一起温育 10 分钟。通过添加 TNF- α (终浓度为 3 ng/mL) 使细胞致敏 10 分钟, 然后添加高铁细胞色素 C (终浓度为 750 μ g/mL)、牛血清白蛋白 (BSA, 终浓度为 1 mg/mL) 和甲酰甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸 (fMLP, 终浓度为 10⁻⁷M) 3 分钟。将细胞在冰上冷却并旋转沉降。用分光光度计测定不含细胞的上清液中的光密度。计算化合物的半数抑制浓度 (IC₅₀)。结果与测试化合物的 log P 一起如表 1 中所示。

表 1. 本发明化合物在体外对细胞因子和 PMN-超氧 本发明化合物
化物产生的抑制作用。半数抑制浓度 (IC₅₀, 的 Log P
nM)

化合物序号	IL-1 β	TNF- α	PMN-超氧化物	
化合物 114	31	5.0	15	4.2
化合物 128	15.8	3.1	12.6	4.4
参比化合物	13	7.1	5.0	4.9

参比化合物: (4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮 WO 98/32730 中公开的化合物 156。

这些结果表明本发明的化合物能够抑制 IL-1 β 、TNF- α 和 PMN-超氧化物的产生, 且显示了与参比化合物类似的药理活性, 由此使得它们能够用于治疗炎性疾病。本发明的化合物较低的 log P 值反映出了较低的亲脂性, 这一结果表明化合物与参比化合物相比具有改善的生物利用度。

p38 α MAP 激酶测定

细胞培养

COS-1 细胞 (来源于含有在 SV40 启动子控制下的野生型 T 抗原的非洲绿猴肾成纤维细胞样细胞) 获自 ATCC (ATCC 号 CRL-1650) 并使之在

37℃和 5% CO₂ 下生长在生长培养基中(不含酚红的 DMEM、10% FCS、2 mM L-谷氨酰胺、100U 青霉素和 100 μg 链霉素/ml)。使细胞通过胰蛋白酶消化(0.25%胰蛋白酶、1 mM EDTA 的 PBS 溶液)每周传代两次并按 1:10 分裂。隔天或每隔 2 天换一次培养基。定期用支原体 PCR 引物组(Stratagene)测试细胞系并发现不含支原体。组织培养基、FCS、L-谷氨酰胺以及青霉素和链霉素来自 Bribco BRL, Gaithersburg, MD, USA。

COS-1 细胞的瞬时表达

在第 1 天将 COS-1 细胞接种在 143 cm² 的培养皿内的生长培养基中、密度为 2 × 10⁴ 个细胞/cm²。在第 2 天将细胞用 5μg(总计)表达 FLAG-p38α 和 FLAG-MKK6 (EE) 的实验质粒 DNA 一起共转染。使用 DOTAP™(Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany) 将质粒导入在不含血清的培养基中的 COS-1 细胞中。使用 QIAGEN 不含内毒素的 Maxiprep-500 试剂盒(Hilden, Germany) 制备质粒 DNA 并纯化。简单地说, 在 37℃ 下 CO₂ 培养箱中将 DNA 和 DOTAP™ 混合恰好 15 分钟。此后将转染混合物转入 15-mL falcon-管并向该转染混合物中加入转染培养基(含有 L-谷氨酰胺和青霉素/链霉素、但不含血清的 DMEM), 随后将其加入细胞单层。在与 DOTAP™ 和质粒一起温育 4 小时后, 向细胞中加入含有双倍量血清的培养基, 从而使血清终浓度达到 10%。然后在激酶反应前将细胞培养 24 小时。

免疫沉淀

温育 24 小时后, 通过将培养皿置于冰浴上终止该反应。吸出培养基并用冰冷 PBS (137 mM NaCl、1.5 mM KH₂PO₄、2.7 mM KCl、8.1 mM Na₂HPO₄·2H₂O) 将细胞单层洗涤 1 次且此后加入 1.5 mL 裂解缓冲液(50 mM HEPES, pH 7.5、150 mM NaCl、10 mM EDTA、10 mM Na₄P₂O₇、100 mM NaF、2 mM Na₃VO₄、1% Triton-X-100、Pefabloc 500μM、亮抑蛋白酶肽 10μg/μl、抑酶肽 10 μg/μl) 溶解 10 分钟。用胶乳刮刷刷取细胞

单层并转入微量离心管。通过在 4℃ 下以 10,000 x g 离心 10 分钟使溶解的细胞澄清。将上清液转到 50 μ l HNT-缓冲液(30 mM HEPES, pH 7.5、30 mM NaCl、0.1% Triton X-100)中的预洗涤的蛋白质 G 琼脂糖珠并在室温下与 2 μ g/样本的单克隆抗-FLAG™ M2 抗体(针对 FLAG-表位 NH₂-Asp-Tyr-Lys-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys-COOH 产生)一起温育 1 小时。抗-FLAG M2 单克隆抗体获自 Sigma (目录号 F-3165)。将约 60 μ g 澄清细胞裂解物的蛋白质加入预吸附在蛋白质 G 琼脂糖珠上的抗-FLAG 抗体中,并在 4℃ 下血样混合器中温育 90 分钟。在免疫沉淀期后,在裂解缓冲液中将琼脂糖珠洗涤 2 次并在激酶反应缓冲液(25 mM HEPES, pH 7.5、10 mM 乙酸镁、50 μ M ATP)中洗涤 2 次。

化合物与纯化的 p38 α 激酶的温育

将预洗涤的免疫沉淀的吸附在蛋白质 G 琼脂糖珠上的抗 FLAG-p38 在 1 x 激酶缓冲液(25 mM HEPES pH 7.5、10 mM 乙酸镁、50 μ M ATP)中洗涤 2 次并吸出上清液。将化合物用 1 x 激酶缓冲液稀释至适宜浓度。在 30℃ 下 100 μ l 体积中将该化合物加入到洗涤的免疫沉淀的和活化的吸附在蛋白质 G 琼脂糖珠上的 FLAG-p38 中 30 分钟。每 10 分钟轻拍微量离心管以确保所述珠和所述化合物处于溶液中。30 分钟温育后,使所述珠旋转沉降并吸出上清液。

p38 α MAP 激酶反应

通过添加 1 μ g GST-ATF-2 底物(Santa Cruz, LaJolla, CA, USA, 目录号 sc-4114)与在 1x 激酶缓冲液中的 2 μ Ci γ -³²P-ATP/样本来启动激酶反应。在 30℃ 下使该反应进行 30 分钟并通过向激酶反应体系中添加 40 μ l 的 2 x SDS-样本缓冲液来终止该反应。使样本沸腾、旋转沉降并在 15% SDS-PAGE 上分离。使干的 SDS-PAGE 凝胶暴露于 Phospho-Imager 屏幕并通过应用 ImageQuaNT 软件用 STORM860 Phospho-Imager(Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA, USA)对放射性 PHAS-1 条带进行定量。

在本试验中化合物 114 表现出的抑制作用如下表 2 中所示:

表 2

化合物序号	抑制 p38 α MAP 激酶的 IC ₅₀ 值, 平均浓度 (nM)
化合物 114	12.8
参比化合物 SB203580	1056.6

参比化合物 SB203580 是用于 p38 α MAP 激酶抑制的广泛使用的参比化合物。该化合物商购自 Calbiochem (Calbiochem-Novabiochem LaJolla, CA, USA)。

这些结果表明: 本发明的化合物与参比化合物相比是具有改善的生理活性的有效的 p38 α MAP 激酶抑制剂, 由此使得它们能够用于治疗炎症疾病。

为了在体内研究本发明化合物, 可以使用 12-O-十四酰佛波醇-13-乙酸酯 (TPA) 诱发的鼠慢性皮肤炎症模型 (De Young,

L. M. 等, 《活性剂作用》(Agents Actions)26, 335-341 (1989); Carlson, R. P. 等, 《活性剂作用》(Agents Actions)17, 197-204 (1985); Alford, J. G. 等, 《活性剂作用》(Agents Actions)37, (1992); Stanley, P. L 等, 《皮肤药理学》(Skin

Pharmacol.) 4, 262-271 (1991)), 参见 WO 98/32730 中描述的方法, 将该文献引入本文作为参考。这些结果表明本发明的化合物与已知的参比化合物例如具有公知副作用的氢化可的松相比具有相同的功效, 而本发明的化合物可充分耐受且无毒性。本类化合物中的某些成员表现出吸收量极低, 由此使得它们可特别用于治疗各种皮肤病。一般来说, 它们可以通过例如口服、静脉内、鼻内、局部或经皮途径施用。

式 I 化合物的制备方法

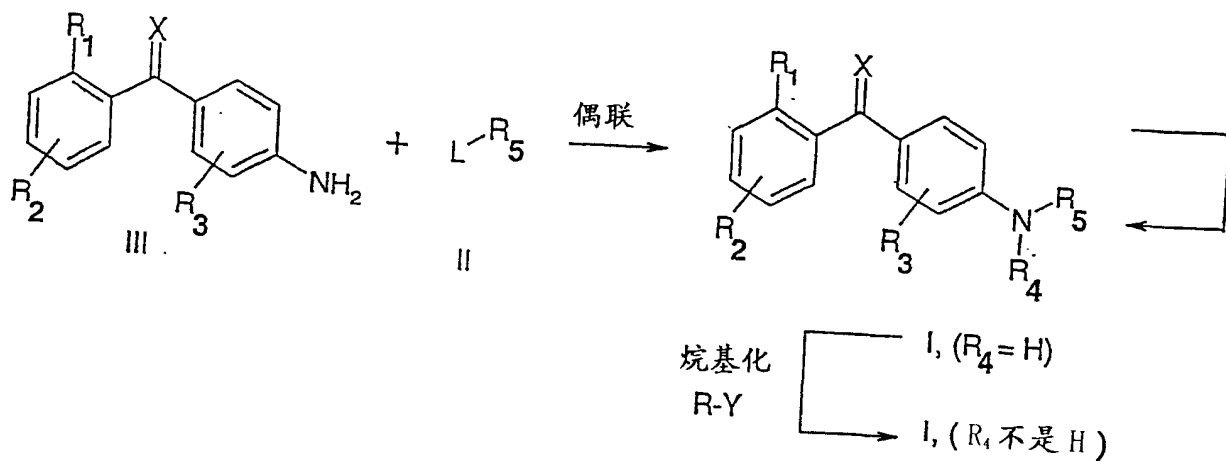
可以通过有机合成技术领域普通技术人员所公知的许多方式来制备本发明的化合物。可以使用下述方法和合成有机化学领域中公知的

方法或其如本领域技术人员所理解的变化形式来合成本发明的化合物。优选的方法包括但不限于下述的那些方法。

可以使用该部分中所述的反应和技术来制备式 I、Ia 和 Ib 的新型化合物。反应在适于所用试剂和物质的溶剂中进行且该反应适合于完成转化。此外，在下述合成反应中，可以理解的是将包括溶剂选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和操作步骤在内的所有提出的反应条件选作应由本领域技术人员易于认可的该反应的标准条件。有机合成领域的普通技术人员应理解离析物分子中各部分上存在的官能团必须与所提出的试剂和反应相容。并非所有属于指定类型的式 I 的化合物都可以与某些所述方法中所需的反应条件相容。这类对与反应条件相容的取代基的限制对本领域技术人员而言是显而易见的且可以使用可选择的其它方法。

在本说明书中使用下列缩写：BINAP=外消旋的或非外消旋的 2, 2'-双(二苯膦基)-1, 1'-联萘；CDCl₃=氘氯仿；DMF=N,N-二甲基甲酰胺；DMSO-d₆=六氘二甲亚砜；DMSO=二甲亚砜；EtOAc = 乙酸乙酯；Et₂O = 乙醚；Pd₂(dba)₃= 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)；mCPBA = 间氯过苯甲酸；MeOH = 甲醇；NaOt-Bu = 叔丁醇钠；KOt-Bu=叔丁醇钾；THF= 四氢呋喃；TLC=薄层层析法。

反应流程 1



L: F、Cl、Br、I 或 OSO_2CF_3

Y: Cl、Br、I、 $\text{OSO}_2\text{R}'$

FGI: 官能团互变

可以通过一种方法来制备本发明的化合物, 该方法包括下列步骤: 如反应流程 1 中所示使式 III 的胺与式 II 的溴化物、碘化物、氟化物、氯化物或三氟甲磺酸盐偶联, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 X 如通式 I 中所定义, 但除外下列情况: 在该偶联反应中可能起反应的任意取代基或官能基在进行偶联反应前本身可以被保护且随后被除去。

使用有机合成领域普通技术人员所公知的用于形成二苯胺类的任意方法来进行偶联反应。

优选的方法是钯催化的氨基化方法, 该方法包括下列步骤: 在有碱、合适的 Pd 源和合适的膦配体存在的情况下在惰性溶剂中使胺与杂芳基卤化物(或杂芳基三氟甲磺酸盐)偶联。(参考文献: Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L.; 《美国化学协会杂志》(J. Am. Chem. Soc.), (1996), 118, 7215-16; Wagaw, S.; Buchwald, S. L.; 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.), (1996), 61, 7240-41; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L.; 《四面体通讯》(Tetrahedron Lett.), (1997), 38, 6359-62; Hong. Y. 等, 《四面体通讯》(Tetrahedron Lett.), (1997), 38, 5607-10)。

对在本方法中所用的钯化合物没有特别限定, 且作为特定的实例是乙酸钯(II)、氯化钯(II)、溴化钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)。优选的配体包括但不限于外消旋的或非外消旋的 2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(下文称作 BINAP)、三-o-甲苯基膦、三叔丁基膦、1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁、双[(2-二苯膦基)苯基]醚(DPEphos)、2-二环己基苯膦基-2'-二甲氨基联苯、2-(二叔丁基膦基)联苯和 9,9-二甲基-4,6-双(二苯膦基)咕吨(Xantphos)。在本方法中所用的钯和配体的量一般占所用芳香卤化物(或三氟甲磺酸盐)用量的 0.1-10% (摩尔)。

特别是已经证实 NaOt-Bu 和碳酸钯(Cs_2CO_3)是本方法中最佳的碱,

但也可以使用其它的碱。

该反应一般在升温(80-120℃)条件下和如1,4-二噁烷、甲苯、苯和四氢呋喃这样的惰性溶剂中以及如氩气和氮气这样的惰性气体环境中进行。

该偶联反应还可以在有碱存在的情况下在极性非质子溶剂中或不使用溶剂,通过用胺亲核取代杂芳基卤化物来进行。优选的碱是KOt-Bu或NaH,但也可以使用其它碱。优选的溶剂是二甲亚砜,但也可以使用诸如DMF这样的其它溶剂。该反应在升温(120℃-150℃)下进行12-24小时。

可以通过一种方法来制备其中 R_4 不是氢的本发明化合物,该方法包括下列步骤:如反应流程1中所示使式I($R_4 = H$)的胺与烷基化剂偶联,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 和X如通式I中所定义,但除外下列情况:在该偶联反应中可能起反应的任意取代基或官能基在进行偶联反应前本身可以被保护且随后被除去。

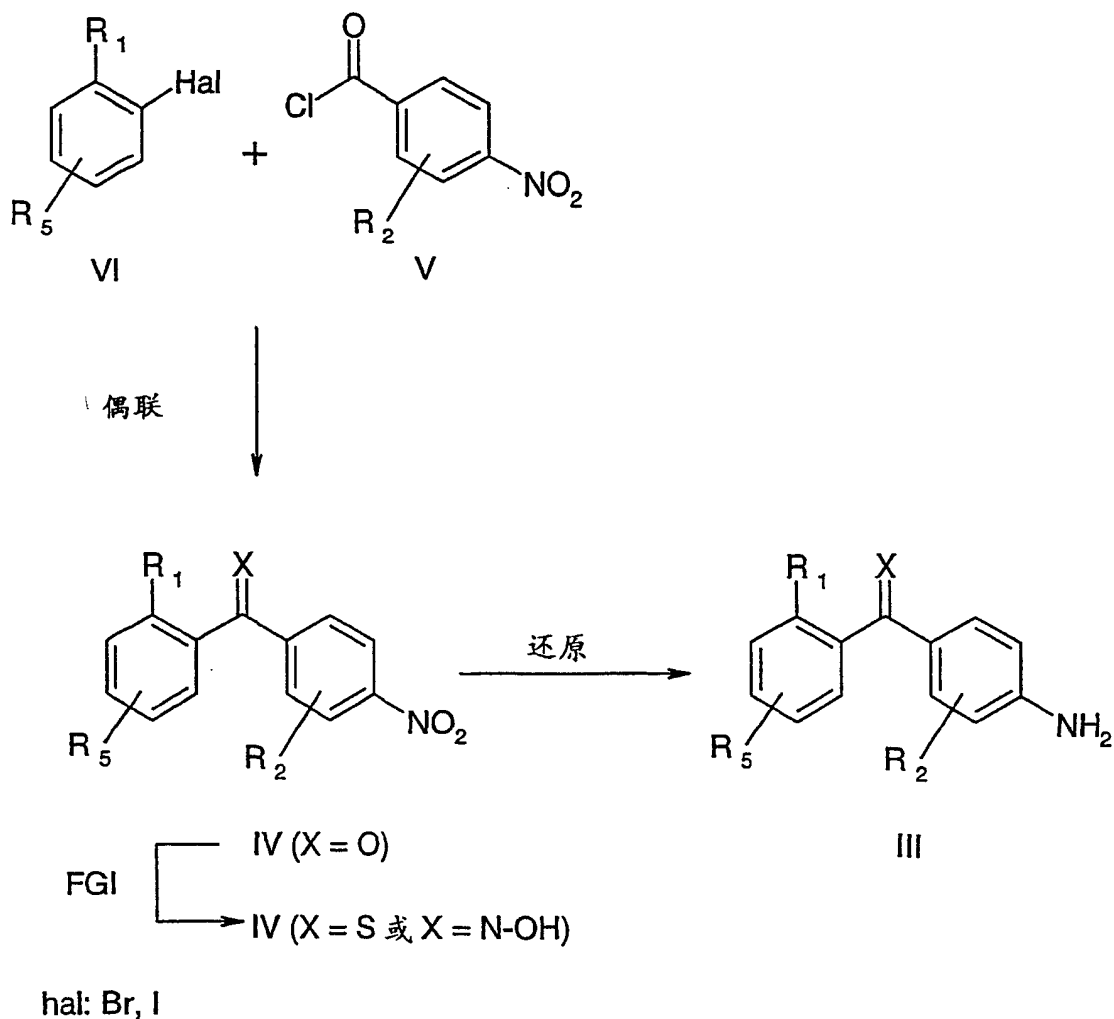
通式R-Y的烷基化剂一般包括但不限于碘化物($Y = I$)、溴化物($Y = Br$)、氯化物($Y = Cl$)和磺酸酯($Y = OSO_2R'$,其中 R' 代表甲基、三氟甲基或4-甲基苯基)。

在特定的情况中,可以通过简单的官能基互变(FGI)来制备本发明的化合物,即一种有机合成领域普通技术人员所公知的标准方法,其中在一个或多个合成步骤中将具有通式I的化合物上的官能基转化成不同的官能基,从而产生具有通式I的新化合物。这类方法的实例有,但不限于在碱性条件下将酯水解产生酸;通过用例如三溴化硼(BBr_3)处理而使甲基醚去保护而得到苯酚;对烯烃催化氢化而得到饱和烃和将硝基还原得到胺。

可以通过这类FGI法、通过使用有机合成领域普通技术人员所公知的许多硫代羰基化试剂之一而由酮(具有通式I, $C = O$)来制备 $X = S$ 的通式I的本发明化合物。这类硫代羰基化试剂的实例包括但不限于五硫化二磷(P_4S_{10})或Lawesson's试剂(2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-dithiaphosphetane-2,4-二硫化物)等。

相应地，可以在类似于例如吡啶或甲醇这样的适宜溶剂中通过用羟胺处理或用其保护的衍生物处理、随后去保护而由酮(具有通式 I, C=O)来制备 X = N-OH 的通式 I 的本发明化合物。

反应流程 2



可以通过几种有机合成领域普通技术人员所公知的方法来制备具有通式 III 的本发明化合物。一种可用的程序如反应流程 2 中所示。关键步骤包括使通式 VI 的溴化物(或碘化物)与通式 V 的酰基氯偶联而得到具有通式 IV 的二苯酮。然后通过用标准还原剂处理而将该化合物 IV 还原成相应的具有通式 III 的胺。这类还原剂的实例包括但不限于氯化亚锡二水合物、氢、甲酸铵或水合肼和催化量的钨/碳。通过

将所述的溴化物(VI)转化成活性有机金属中间体、例如通过用丁基锂处理而得到锂衍生物或通过用镁处理而得到镁衍生物来完成该偶联反应。然后通过金属转移成例如锌(通过用 $ZnCl_2$ 、 $ZnBr_2$ 或 ZnI_2 处理)来调节这种中间体的反应性。接着在催化量的钨(0)复合物的影响下使这种有机锌化合物与通式 V 的酰基氯偶联。这类催化剂的实例包括但不限于特别限于四(三苯膦)钨(0)、四(三苯胂)钨(0)、二氯双(三苯膦)钨(II)或苄基氯双(三苯膦)钨(II)。

正如反应流程 2 中所示, 可以通过 FGI 法将具有通式 IV ($X = O$) 的化合物转化成具有如上所述的通式 IV ($X = S$ 或 $X = N-OH$) 的化合物。这只是为了举例说明合成中的灵活性且一般来说所述的反应顺序仅是合成本发明化合物的许多可能的策略之一。也就是说, 在某些情况中, 更有利的是改变上述反应顺序。并不将所述的反应顺序看作是对于制备具有通式 I 的本发明化合物的限制, 且对反应顺序的改变对有机合成领域的普通技术人员而言显然是可选择的。

药物组合物

本发明在另一个方面中涉及包含式 I、Ia、Ib 或 Ic 的化合物作为活性成分和可药用赋形剂或载体的药物组合物。术语“可药用”用以指在该组合物中包括的赋形剂或载体与其它成分相容且对施用组合物的患者而言是无毒性或是无害的。

本发明的药物组合物可以是诸如片剂、丸剂、胶囊、粉剂、颗粒、酏剂、糖浆剂、乳剂、安瓿、栓剂或非肠道用溶液或混悬液这样的单位剂型用于口服、非肠道、眼部、经皮、关节内、局部、肺部、鼻部、口含或直肠给药或适于抗炎化合物制剂和符合认可的实践操作的任意其它形式, 诸如那些公开在 Remington 的《制药学科学与实践》(The Science and Practice of Pharmacy.) 第 19 版, Mack Publishing Company, 1995 中。术语“单位剂量”用以指一个单元, 即能够施用于患者的且易于操作和包装的单一剂量, 保持作为包含所述的活性成分或其与固体或液体药物赋形剂或载体的混合物的物理和化学稳定的单

位剂量。在本发明的组合物中，活性成分的含量约为该组合物重量的0.1-100%。

就以片剂或胶囊形式口服而言，可以将式 I 的化合物适当与诸如乙醇、甘油、水等这样口服无毒性的可药用载体混合。此外，如果合适，可以向该混合物中加入合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂、调味剂和着色剂。合适的粘合剂包括例如乳糖、葡萄糖、淀粉、明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。润滑剂包括例如油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括例如淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

就制备诸如片剂这样的固体组合物而言，将式 I 的活性化合物与一种或多种诸如上述的赋形剂和其它诸如水这样的药物稀释剂混合来制备含有式 I 化合物的均匀混合物的固体预制组合物（preformulation composition）。将术语“均匀的”理解为将通式 I 的化合物均匀分散在整个组合物中，使得可以易于将该组合物再分成等效的诸如片剂或胶囊这样的单位剂型。然后将预制组合物再分成含有约 0.05 至约 1000 mg、特别是约 0.1 至约 500 mg 本发明活性化合物的单位剂型。

用于口服或非肠道施用本发明化合物的液体制剂包括例如水溶液、糖浆剂、含水混悬液或油混悬液和含有诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油这样的可食用油的乳剂。含水混悬液用的合适分散剂或混悬剂包括诸如黄蓍胶、藻酸盐、阿拉伯胶、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、明胶、甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮这样的合成或天然树胶。

就例如肌内、腹膜内、皮下或静脉内注射或输注这样的非肠道给药而言，所述的药物组合物优选包含溶于或溶解于适宜的可药用溶剂的式 I 的化合物。就非肠道给药而言，本发明的组合物可以包括无菌含水溶剂或非水溶剂、特别是水、等渗盐水、等渗葡萄糖溶液、缓冲溶液或通常用于治疗活性物质、特别是抗增殖药的非肠道给药的其它溶剂。可以通过例如截留细菌的滤器过滤、向该组合物添加灭菌剂、照射该组合物或加热该组合物来令组合物灭菌。或者，可以将本发明的化合物制成无

菌的固体制剂，例如在应用前立即溶于无菌溶剂的冻干粉。

非肠道给药用的组合物可以另外包括诸如稳定剂、缓冲剂或防腐剂这样的常用添加剂，例如诸如甲基羟基苯甲酸酯等这样的抗氧化剂。

直肠给药用组合物可以是混有活性成分和诸如可可脂这样的载体的栓剂的形式或灌肠剂的形式。

适于关节内给药的组合物可以是活性成分的无菌含水制剂形式，其可以为微晶形式、例如含水的微晶混悬液形式。还可以将脂质体制剂或可生物降解的聚合物系统用于活性成分关节内或眼部给药。

适于局部给药包括眼部治疗在内的组合物包括：液体或半液体制剂，诸如搽剂、洗剂、凝胶、涂敷剂（applicants）、水包油或油包水型乳剂，诸如霜剂、软膏剂或糊剂；或溶液或混悬液，诸如滴剂。就局部给药而言，活性成分优选占组合物重量的 1% - 20%，不过，活性成分可以占到达 50% w/w。

适于对鼻部或口腔给药或用于吸入的组合物包括粉末、诸如气雾剂和喷雾剂这样的自推进喷雾剂。适于鼻部或口腔给药的组合物可以包括 0.1% - 20% w/w、例如约 2% w/w 的活性组分。

所述的组合物可以另外包括一种或多种通常用于治疗各种炎性疾病和疾患的活性成分。这类其它活性成分的实例可以选自糖皮质激素、维生素 D 和维生素 D 类似物、抗组胺药、血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂、抗胆碱能药、甲基黄嘌呤、 β -肾上腺素能药、COX-2 抑制剂、水杨酸盐类、吲哚美辛、氟芬那酸、萘普生、替美加定、金盐、青霉胺、降血清胆固醇药、类维生素 A、锌盐和柳氮磺胺吡啶。

本发明在另一个方面中涉及式 I 的化合物在制备用于治疗或预防炎性疾病或疾患的药物中的用途。本发明的另一个方面中涉及一种炎性疾病或疾患的治疗方法，该方法包括对需要治疗的患者施用有效量的式 I 的化合物。

本发明化合物的合适剂量特别取决于选择用于治疗的特定化合物、给药途径、患者年龄和一般健康情况、所治疗疾病的严重程度和有经验临床医师众所周知的其它因素。可以按照例如每天或每周间隔

这样的不同给药方案经口腔或经肠道外给予所述的化合物。一般来说，单剂量可以在 0.01 - 400 mg/kg 体重、诸如 0.1 - 100 mg/kg 体重的范围。可以将所述化合物作为大丸给药(即一次给予全部日剂量)或每天分剂量给予 2 次或多次。

预计用本发明化合物治疗的炎性疾病或疾患是可以由 MAP 激酶诸如如上所述 p38 MAP 激酶介导对细胞因子表达和分泌的调节的炎性疾病。认为由 p38 MAP 激酶介导的炎性疾病或疾患的实例选自下列疾病组成的组：哮喘；过敏反应；关节炎，包括类风湿性关节炎、骨关节炎和脊椎关节炎；痛风；动脉粥样硬化；炎性肠病；局限性回肠炎；增殖性和炎性皮肤病，诸如银屑病、特应性皮炎和寻常痤疮；眼色素层炎；脓毒病；败血症性休克；与 AIDS 相关的疾病；和骨质疏松。

所述治疗可以另外包括给予一种或多种其它抗炎活性成分诸如糖皮质激素、维生素 D 或维生素 D 类似物、抗组胺药、血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂、抗胆碱能药、甲基黄嘌呤、 β -肾上腺素能药、COX-2 抑制剂、水杨酸盐类、吲哚美辛、氟芬那酸、萘普生、替美加定、金盐、青霉胺、降血清胆固醇药、类维生素 A、锌盐和柳氮磺胺吡啶。

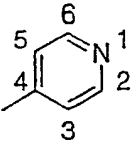
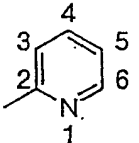
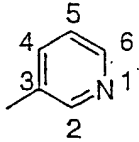
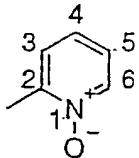
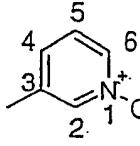
本发明进一步通过下列通用步骤、制备和实施例来描述，但这些通用步骤、制备和实施例不以任何方式来限定所要求保护的本发明范围。

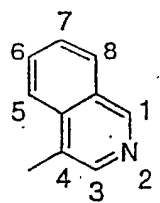
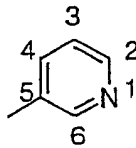
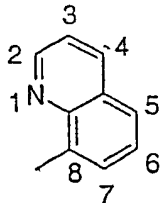
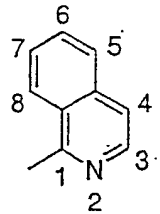
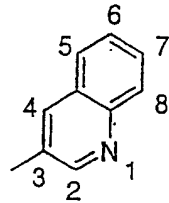
实施例

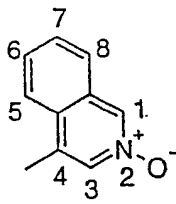
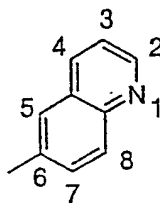
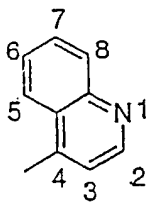
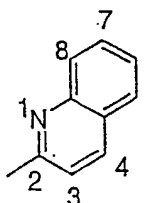
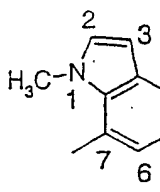
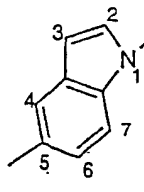
通用步骤、制备和实施例

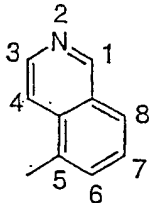
式 I 化合物的特定实例列在表 3 中。所有的熔点均未作校正。除非另有说明，使用以内标四甲基硅烷(δ 0.00)或氯仿($^1\text{H NMR}$ δ 7.25, $^{13}\text{C NMR}$ δ 76.81)为基准的氘代氯仿和六氘代二甲亚砜溶液，就 ^1H 和 ^{13}C 核磁共振(NMR)光谱(对 ^1H 为 300 MHz)而言，引用化学位移值(δ)(按 ppm 计)。将最终定义为双峰(d)、三重峰(t)或四重峰(q)的多峰(m)值指定在近似中间的点上，否则另外例举。还将信号定义为单峰(s)或宽峰(b)。所用的有机溶剂是无水的。术语“层析法”指的是使用急骤技术的柱层析法且在硅胶上进行。

表 3 通式 I 的化合物

化合物序号 实施例序号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
化合物 101 实施例 1	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	-
化合物 102 实施例 2	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	-
化合物 103 实施例 3	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 2 相同	5-NO ₂	-
化合物 104 实施例 4	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 2 相同	5-NO ₂ ,6-NH ₂	-
化合物 105 实施例 5	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 2 相同	4-COOH,6-Cl	-
化合物 106 实施例 6	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 2 相同	3-CN	-
化合物 107 实施例 7	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	-
化合物 108 实施例 8	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 2 相同	5,6-di-NH ₂	-
化合物 109 实施例 9	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 2 相同	3-NO ₂	-
化合物 110 实施例 10	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 2 相同	3-NH ₂	-
化合物 111 实施例 11	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 2 相同	5-NH ₂	-
化合物 112 实施例 12	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	-
化合物 113 实施例 13	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	-

化合物序号 实施例序号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
化合物 114 实施例 14	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	H
化合物 115 实施例 15	O	CH ₃	H	2-Cl	H		3-COOC ₄ H ₉	-
化合物 116 实施例 16	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 7 相同	4-CH ₃	-
化合物 117 实施例 17	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 7 相同	6-CH ₃	-
化合物 118 实施例 18	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 7 相同	5-Br	-
化合物 119 实施例 19	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 7 相同	5-CN	-
化合物 120 实施例 20	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 2 相同	3-Br	-
化合物 121 实施例 21	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	H
化合物 122 实施例 22	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 7 相同	6-OC ₂ H ₅	-
化合物 123 实施例 23	O	CH ₃	H	2-Cl	H		4-Br	H
化合物 124 实施例 24	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 7 相同	2-CH ₃ , 5-CF ₃	-
化合物 125 实施例 25	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	H

化合物序号 实施例序号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
化合物 126 实施例 26	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 7 相同	4-OC ₂ H ₅	-
化合物 127 实施例 27	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 7 相同	2-OC ₂ H ₅	-
化合物 128 实施例 28	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	H
化合物 129 实施例 29	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	2-CH ₃
化合物 130 实施例 30	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	7-Cl
化合物 131 实施例 31	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	H
化合物 132 实施例 32	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 30 相同	H	H
化合物 133 实施例 33	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	H
化合物 134 实施例 34	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	H
化合物 135 实施例 35	O	CH ₃	5-CH ₃	2-Cl	H	与实施例 7 相同	4-CH ₃	-

化合物序号 实施例序号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
化合物 136 实施例 36	O	CH ₃	5- CH ₃	2-Cl	H	与实施例 14 相同	H	H
化合物 137 实施例 37	O	CH ₃	4- CH ₃ , 5- CH ₃	2-Cl	H	与实施例 14 相同	H	H
化合物 138 化合物 38	O	CH ₃	3-Cl	2-Cl	H	与实施例 7 相同	4-CH ₃	-
化合物 139 实施例 39	O	CH ₃	H	2-F	H	与实施例 7 相同	4-CH ₃	-
化合物 140 实施例 40	O	CH ₃	4-Cl	2-Cl	H	与实施例 7 相同	4-CH ₃	-
化合物 141 实施例 41	O	CH ₃	4-F	2-Cl	H	与实施例 14 相同	H	H
化合物 142 实施例 42	O	CH ₃	4- 正丁基	2-Cl	H	与实施例 14 相同	H	H
化合物 143 实施例 43	O	CH ₃	H	2-Cl	H		H	H
化合物 144 实施例 44	O	CH ₃	4- OC H ₃	2-Cl	H	与实施例 14 相同	H	H
化合物 145 实施例 45	O	CH ₃	4- OC H ₃	2-F	H	与实施例 14 相同	H	H
化合物 146 实施例 46	O	CH ₃	4-Cl	2-Cl	H	与实施例 33 相同	H	H
化合物 147 实施例 47	O	CH ₃	4- CH ₃ , 5- CH ₃	2-Cl	H	与实施例 33 相同	H	H
化合物 148 实施例 48	O	CH ₃	5- CH ₃	2-Cl	H	与实施例 33 相同	H	H
化合物 149 实施例 49	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例 14 相同	3-OC ₂ H ₅	H

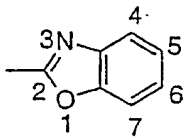
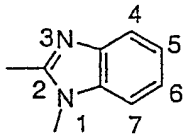
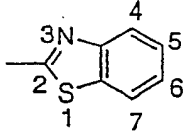
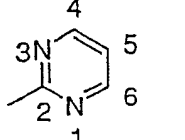
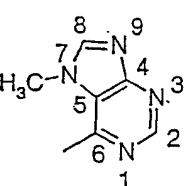
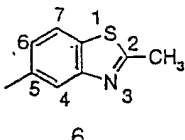
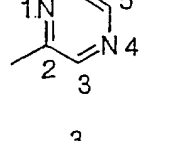
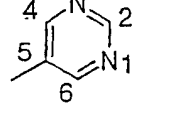
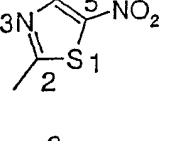
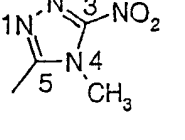
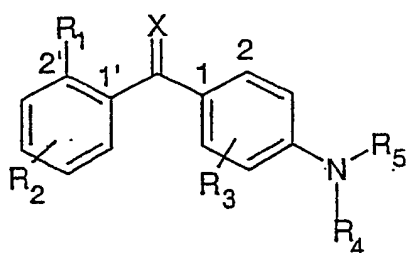
化合物序号 实施例序号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
化合物150 实施例50	O	CH ₃	H	2-Cl	H	与实施例14相同	1-OC ₂ H ₅	H
化合物151 实施例51	O	CH ₃	H	2-Cl	H		-	-
化合物152 实施例52	O	CH ₃	H	2-Cl	H		-	-
化合物153 实施例53	O	CH ₃	H	2-Cl	H		-	-
化合物154 实施例54	O	CH ₃	H	2-Cl	H		-	-
化合物155 实施例55	O	CH ₃	H	2-Cl	H		-	-
化合物156 实施例56	O	CH ₃	H	2-Cl	H		-	-
化合物157 实施例57	O	CH ₃	H	2-Cl	H		-	-
化合物158 实施例58	O	CH ₃	H	2-Cl	H		-	-
化合物159 实施例59	O	CH ₃	H	2-Cl	H		-	-
化合物160 实施例60	O	CH ₃	H	2-Cl	H		-	-

表 3 中的编号方式指的是下列通式中的编号方式, R_6 和 R_7 如通式 I 所定义:



通用步骤 1

通式 II 的化合物与通式 III 的化合物偶联得到通式 I 的化合物或其被护衍生物。

在螺丝帽容器中, 将具有通式 III 的胺 (1.0 eq.) 溶于 1,4-二噁烷或甲苯, 并加入具有通式 II 的卤化物 (1.0-1.1 eq.)。将该容器用氩气吹洗并加入碱 (Cs_2CO_3 或 NaOt-Bu , 1.4 eq.)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.02 eq.) 和 BINAP (0.04 eq.)。将该容器再次用氩气吹洗并密封。首先将所得混悬液在室温下剧烈振摇 5 分钟, 然后在 100°C - 110°C 下剧烈振摇 4-20 小时或直到在 TLC 上观察到卤化物 II 消失为止。使该反应混合物冷却至室温。将该反应混合物倾入 EtOAc 和水的混合物。分离有机相并用 EtOAc 将水相提取 3 次。将合并的有机相用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。将残余物通过层析法和/或结晶法纯化而得到具有通式 I 的偶联产物或其被护衍生物。

通用步骤 2

通式 II 的化合物与通式 III 的化合物偶联得到通式 I 的化合物或其被护衍生物。

将具有通式 (III) 的胺 (1 eq.) 溶于 DMSO (0.1-0.2M) 并加入通式 (II) 的杂芳基氯化物或杂芳基氟化物 (1 eq.)。如果将化合物 II 制成盐酸盐, 那么将 2 eq. 或 3 eq. 的叔丁醇钾溶于 DMSO (0.2-0.4M) 并逐滴向上述反应混合物中加入该溶液。在 120 - 150°C 氩气环境中将该反应混合物搅拌 12-24 小时。将该反应混合物倾入水并用 EtOAc 提取 3

次。将合并的有机相用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩，且将粗产物通过急骤层析法纯化而得到具有通式 I 的偶联产物或其被护衍生物。

通用步骤 (3)

通式 VI 的化合物与通式 V 的化合物偶联得到通式 IV 的化合物或其护衍生物。

将具有通式 VI 的溴化物(80 mmol)溶于干 THF (65 mL)并在氩气环境中通过搅拌冷却至-78℃。然后逐滴加入正丁基锂(80 mmol, 1.6M 己烷溶液)，保持内部温度低于-65℃并再将所得混合物搅拌 15 分钟。逐滴加入 ZnCl₂的 THF 溶液(100 mmol, 1.0 M)并将该反应混合物温至室温。2 小时后将该反应混合物冷却至 0℃并加入四(三苯膦)钯(0)(4.0 mmol)，随后逐滴添加具有通式 V 的酰基氯(84 mmol)的 THF 溶液。将该反应混合物温至 20℃并搅拌约 16 小时。过滤所得黄色溶液并将滤液倾入 EtOAc/水的 1 : 1 混合物、振摇并分离。将水相再用两部分的 EtOAc 提取。将有机相合并、干燥(MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩而得到粗产物。通过急骤层析法和/或结晶法进一步纯化而得到标题化合物 IV 或其被护衍生物。

通用步骤 (4)

用氯化亚锡二水合物将通式 IV 的化合物还原成通式 III 的化合物或其被护衍生物。

在氩气环境中将具有通式 IV 的化合物(5 mmol)与氯化亚锡二水合物(5.64 g, 25 mmol)在无水乙醇(50 mL)中的混合物加热至 70℃。1 小时后，或在 TLC 上观察到原料消失为止，将该溶液冷却至室温且然后倾入冰/水。通过添加饱和氢氧化钠(50 mL)使 pH 呈碱性，此后用乙酸乙酯(3x100 mL)提取。将有机相干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发以得到粗产物。通过结晶法或急骤层析法进一步纯化粗产物而得到标题化合物或其被护衍生物。

通用步骤 (5)

用 mCPBA 将通式 I 的化合物氧化得到相应的 N-氧化物

将通式 I 的化合物(1 eq.)溶于 CH_2Cl_2 并加入 mCPBA (1.2 eq.) 且将该反应混合物在室温下搅拌 1-3 小时。加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1.5 eq.) 并将该混悬液搅拌并过滤。向滤液中加入 K_2CO_3 (3 eq.) 并搅拌 0.5-1 小时。加入 MgSO_4 、过滤该混悬液并在真空中浓缩滤液。通过急骤层析法和/或通过结晶法进行纯化。

制备 1:

2-氯-4-硝基-2'-甲基二苯酮, (化合物 1)

通用步骤: 3

原料化合物 VI: 2-溴甲苯

原料化合物 V: 2-氯-4-硝基-苯甲酰氯

纯化: 使用 EtOAc/戊烷 1 : 9 作为洗脱剂的层析法

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.1, 148.9, 145.5, 140.6, 135.0, 133.1, 132.7, 132.4, 131.9, 130.0, 125.9, 125.4, 121.9, 21.5

制备 2:

4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮, (化合物 2)

通用步骤: 4

原料化合物 IV: 2-氯-4-硝基-2'-甲基二苯酮 (化合物 1)

纯化: 使用 EtOAc/戊烷 1 : 9、随后是 EtOAc/戊烷 1: 4 作为洗脱剂的层析法

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.7, 150.5, 139.5, 137.6, 135.1, 133.9, 131.2, 130.7, 129.5, 127.5, 125.3, 116.0, 112.2, 20.3

制备 3:

2-氯-4'-甲氧基-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 3)

通用步骤: 3

原料化合物 VI: 2-溴-5-甲氧基甲苯

原料化合物 V: 2-氯-4-硝基-苯甲酰氯

纯化: 从 MeOH/环己烷 10: 1 中结晶

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.3, 163.3, 148.6, 146.3, 144.3, 135.5, 132.4, 129.6, 127.5, 125.3, 121.9, 118.1, 110.9, 55.5, 22.4

制备 4:

4-氨基-2-氯-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮 (化合物 4)

通用步骤: 4

原料化合物 IV: 2-氯-4'-甲氧基-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 3)

纯化: 通过硅胶短柱过滤

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.7, 161.7, 149.6, 141.6, 134.2, 133.3, 132.8, 131.4, 129.1, 117.0, 115.8, 112.4, 110.3, 55.3, 21.3

制备 5:

2, 4'-二氯-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 5)

通用步骤: 3

原料化合物 VI: 2-溴-5-氯甲苯

原料化合物 V: 2-氯-4-硝基-苯甲酰氯

纯化: 使用 EtOAc/戊烷 1: 15、随后是 EtOAc/戊烷 1: 10 作为洗脱剂的层析法

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.1, 149.0, 145.0, 142.6, 139.4, 133.5, 133.1, 132.7, 132.5, 130.1, 126.1, 125.5, 122.0, 21.4

制备 6:

4-氨基-2, 4'-二氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 6)

通用步骤: 4

原料化合物 IV: 2, 4'-二氯-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 5)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.4, 150.5, 139.8, 137.9, 136.5, 135.1, 133.7, 131.2, 130.9, 127.5, 125.6, 115.9, 112.3, 20.2

制备 7:

2-氯-4'-氯-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 7)

通用步骤：3

原料化合物 VI：2-溴-5-氟甲苯

原料化合物 V：2-氯-4-硝基-苯甲酰氯

纯化：使用 EtOAc/戊烷 1 : 20 作为洗脱剂的层析法

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.7, 165.1, 148.9, 145.3, 144.6, 134.7, 132.6, 131.4, 129.9, 125.5, 122.0, 119.5, 113.0, 21.8

制备 8:

4-氨基-2-氯-4'-氟-2'-甲基二苯酮 (化合物 8)

通用步骤：4

原料化合物 IV：2-氯-4'-氟-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 7)

纯化：通过硅胶短柱过滤

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.4, 163.9, 150.3, 141.5, 135.5, 134.9, 133.5, 132.2, 128.0, 118.1, 115.9, 112.4, 112.3, 20.6

制备 9:

2-氯-4-硝基-2'-甲基二苯酮 (化合物 9)

通用步骤：3

原料化合物 VI：2-溴甲苯

原料化合物 V：2-氯-4-硝基-苯甲酰氯

纯化：从 MeOH/环己烷 6: 1 混合物中结晶

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.1, 159.9, 150.3, 139.3, 136.4, 133.8, 132.6, 132.1, 131.7, 130.8, 125.8, 119.4, 112.4, 21.0

制备 10 :

4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 10)

通用步骤：4

原料化合物 IV：2-氯-4-硝基-2'-甲基二苯酮 (化合物 9)

纯化：通过硅胶短柱过滤

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.3, 163.8, 153.0, 140.7, 136.1, 134.0, 130.8, 129.9, 127.9, 125.3, 116.8, 110.1, 101.3, 19.8

制备 11:

2-氯-2', 5'-二甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 11)

通用步骤: 3

原料化合物 VI: 2-溴-1,4-二甲苯

原料化合物 V: 2-氯-4-硝基-苯甲酰氯

纯化: 通过硅胶短柱过滤

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.3, 148.9, 145.6, 137.4, 135.5, 135.0, 133.9, 132.8, 132.3, 132.2, 130.0, 125.5, 121.9, 21.1, 20.8

制备 12:

4-氨基-2-氯-2', 5'-二甲基二苯酮 (化合物 12)

通用步骤: 4

原料化合物 IV: 2-氯-2', 5'-二甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 11)

纯化: 通过硅胶短柱过滤

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.8, 150.2, 139.3, 135.1, 134.9, 134.5, 133.8, 131.4, 131.1, 130.0, 128.0, 116.0, 112.2, 20.8, 19.9

制备 13:

2, 3'-二氯-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 13)

通用步骤: 3

原料化合物 VI: 2-溴-3-氯甲苯

原料化合物 V: 2-氯-4-硝基-苯甲酰氯

纯化: 从 MeOH/环己烷 9: 1 混合物中结晶

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.6, 149.2, 144.5, 138.2, 137.3, 137.0, 133.5, 133.2, 130.7, 129.0, 126.5, 125.7, 122.0, 17.3

制备 14:

4-氨基-2, 3'-二氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 14)

通用步骤: 4

原料化合物 IV: 2, 3'-二氯-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 13)

纯化：通过硅胶短柱过滤

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.3, 150.9, 142.4, 135.8, 135.8, 134.8, 134.6, 131.0, 126.8, 126.7, 126.4, 116.2, 112.2, 17.1

制备 15:

2-氯-4'-甲氧基-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 15)

通用步骤：3

原料化合物 VI: 2-溴-5-甲氧基甲苯

原料化合物 V: 2-氯-4-硝基-苯甲酰氯

纯化：从 MeOH/环己烷/ CH_2Cl_2 混合物中重结晶

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 191.3, 163.1, 159.3, 143.6, 135.0, 134.8, 131.2, 128.5, 119.4, 117.8, 112.2, 110.8, 55.5, 22.1

制备 16:

4-氨基-2-氯-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮 (化合物 16)

通用步骤：4

原料化合物 IV : 2-氯-4'-甲氧基-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 15)

纯化：通过硅胶短柱过滤

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.4, 163.1, 161.2, 152.2, 140.1, 133.7, 132.6, 131.7, 117.8, 116.6, 110.3, 110.1, 101.3, 55.3, 20.7

制备 17 :

2-氯-4-硝基-2', 4', 5'-三甲基二苯酮 (化合物 17)

通用步骤：3

原料化合物 VI: 5-溴-1, 2, 4-三甲基苯

原料化合物 V: 2-氯-4-硝基-苯甲酰氯

纯化：从 EtOAc 中重结晶

EO 01720-000 (CDCl_3)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.8, 148.7, 146.1, 143.0, 138.3, 134.1, 134.0, 133.4, 132.6, 132.5, 129.8, 125.4, 121.9, 21.2, 19.9, 19.2

制备 18:

4-氨基-2-氯-2', 4', 5'-三甲基二苯酮 (化合物 18)

通用步骤: 4

原料化合物 IV: 2-氯-4-硝基-2', 4', 5'-三甲基二苯酮 (化合物 17)

纯化: 通过硅胶短柱过滤

 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 149.9, 140.0, 136.6, 135.5, 134.7, 133.4, 132.7, 131.4, 128.5, 115.9, 112.2, 20.0, 19.7, 19.1**制备 19:**

4'-正丁基-2-氯-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 19)

通用步骤: 3

原料化合物 VI: 4-正丁基-2-甲基碘苯

原料化合物 V: 2-氯-4-硝基-苯甲酰氯

纯化: 层析法, 洗脱剂 EtOAc:石油醚 1: 15

 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.6, 149.2, 148.7, 146.0, 141.1, 132.7, 132.7, 132.6, 132.3, 129.8, 125.9, 125.3, 121.8, 35.7, 33.1, 22.4, 21.8, 13.9**制备 20:**

4-氨基-4'-正丁基-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 20)

通用步骤: 4

原料化合物 IV: 4'-正丁基-2-氯-2'-甲基-4-硝基二苯酮 (化合物 19)

纯化: 通过硅胶短柱过滤

 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 150.0, 146.3, 138.3, 136.5, 134.7, 133.4, 131.5, 130.4, 128.4, 125.3, 115.9, 112.2, 35.6, 33.3, 22.4, 20.6, 13.9**实施例 1:** 2-氯-2'-甲基-4-(4-吡啶基氨基)二苯酮 (化合物 101),

通用步骤: 2

原料化合物 II: 4-氯-吡啶盐酸盐 (0.30g, 2.0 mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 2) (0.49g, 2.0 mmol)

溶剂：DMSO (15 mL)

碱：叔丁醇钾 (0.67g, 6.0mmol)的 DMSO (10 mL)溶液

反应时间：22 小时

反应温度：150℃

纯化：使用 EtOAc: MeOH 15: 1 的层析法

产物：化合物 101, 0.20g 油状物

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.39(d,1H), 7.43(d,1H), 7.40-7.20(m,5H), 7.08(dd,1H), 6.97(d,3H), 2.50(s,3H)

实施例 2: 2-氯-2'-甲基-4-(2-吡啶基氨基)二苯酮 (化合物 102),

通用步骤：2

原料化合物 II: 2-氯-吡啶(0.19 mL, 2.0mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 2) (0.49g, 2.0mmol)

溶剂：DMSO (15mL)

碱：叔丁醇钾 (0.45g, 4.0 mmol)的 DMSO (10 mL)溶液

反应时间：22 小时

反应温度：150℃

纯化：使用 EtOAc: 石油醚 1: 5 的层析法

产物：化合物 102, 0.21g 油状物

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.28(d,1H), 7.65(d,1H), 7.58(t,1H), 7.41(d,1H), 7.40-7.25(m,4H), 7.19(t,1H), 6.95(s,1H), 6.86(m,2H), 2.47(s,3H)

实施例 3: 2-氯-2'-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶基氨基)二苯酮 (化合物 103)

通用步骤：2

原料化合物 II : 2-氯-5-硝基-吡啶(0.32g, 2.0 mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (0.49g, 2.0mmol)

溶剂 : DMSO (10mL)

碱：叔丁醇钾 (0.45g, 4.0mmol) 的 DMSO (20 mL) 溶液

反应时间：18 小时

反应温度：150℃

纯化：使用 EtOAc：石油醚 2：7-1：3 的层析法

产物：化合物 103, 0.09g 结晶化合物

^{13}C NMR (丙酮 d-6): δ 196.7, 159.4, 146.2, 144.2, 139.2, 139.0, 138.8, 133.8, 133.6, 133.5, 132.4, 132.4, 132.3, 131.0, 126.5, 121.0, 118.3, 112.1, 20.8

实施例 4：4-(6-氨基-5-硝基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 104),

通用步骤：2

原料化合物 II：2-氨基-6-氯-3-硝基-吡啶(0.69g, 4.0mmol)

原料化合物 III：4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (0.98g, 4.0mmol)

溶剂：DMSO (15mL)

碱：叔丁醇钾 (0.90g, 8.0mmol) 的 DMSO (25mL) 溶液

反应时间：48 小时

反应温度：150℃

纯化：使用 CH_2Cl_2 ：EtOAc 50：1-30：1 的层析法

产物：化合物 104, 0.58g 结晶化合物

^{13}C NMR (DMSO): δ 195.9, 157.7, 154.7, 143.5, 138.0, 137.4, 135.7, 131.9, 131.8, 131.5, 131.4, 129.9, 125.8, 119.9, 119.5, 117.5, 103.2, 20.2

实施例 5：6-氯-2-(3-氯-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基氨基)异烟酸 (化合物 105),

通用步骤：2

原料化合物 II：2,6-二氯-4-氨基-吡啶(0.70g, 4.0mmol)

原料化合物 III：4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (0.98g, 4.0mmol)

溶剂：DMSO (15 mL)

碱：叔丁醇钾 (0.90g, 8.0mmol) 的 DMSO (25 mL) 溶液

反应时间：48 小时

反应温度：150℃

纯化：使用 EtOAc: MeOH 5: 1 的层析法

产物：化合物 105, 0.52g 油状物，在反应或操作过程中氰基取代基已经水解。

^{13}C NMR (DMSO): δ 195.7, 166.6, 154.8, 150.5, 147.2, 145.0, 138.4, 137.0, 132.3, 132.1, 131.2, 131.1, 129.5, 129.4, 125.7, 118.0, 115.6, 114.8, 111.3, 20.0

实施例 6: 4-(6-脞-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 106),

通用步骤：2

原料化合物 II: 2-氯-3-氰基-吡啶 (0.28g, 2.0 mmol)

原料化合物 III : 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 2) (0.49g, 2.0 mmol)

溶剂 : DMSO (10 mL)

碱: 叔丁醇钾 (0.45g, 4.0mmol) 的 DMSO (20 mL) 溶液

反应时间：18 小时

反应温度：150℃

纯化：使用 EtOAc:石油醚 1 : 1-1 : 0 的层析法

产物：化合物 106, 0.07g 结晶化合物

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.9, 155.5, 144.3, 142.9, 142.1, 140.3, 140.0, 136.0, 133.2, 132.6, 132.1, 131.8, 131.1, 128.8, 125.7, 125.3, 115.7, 105.7, 102.4, 21.3

实施例 7: 2-氯-2'-甲基-4-(3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 107),

通用步骤：1

原料化合物 II: 3-氯-吡啶 (1.18 mL, 12.0mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (2.95g, 12.0mmol)

溶剂 : 甲苯 (60 mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间：45 小时

反应时间：45 小时

反应温度：110℃

纯化：使用 CH₂Cl₂ : 丙酮 4: 1 的层析法

产物：化合物 107, 2.05g 结晶化合物

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.5, 146.8, 144.4, 142.7, 138.7, 138.1, 137.3, 134.9, 133.3, 131.4, 131.1, 130.4, 129.9, 127.1, 125.4, 124.0, 117.0, 113.4, 20.5

实施例 8: 2-氯-4-(5,6-二氨基-2-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮 (化合物 108),

将化合物 104 (0.38g, 1.0mmol) 溶于 EtOH (10mL) 和 DMF (10mL)。加入 SnCl₂·H₂O (1.12g, 5.0mmol) 并在 90℃ 下将该溶液搅拌 20 小时。将该反应混合物倾入冰水 (100mL), 加入 2 N NaOH (50mL) 并用 EtOAc (50mL) 和 Et₂O (2 x 50 mL) 提取水相。将合并的有机相用饱和 NaCl 水溶液 (50 mL) 洗涤、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过急骤层析法 (EtOAc: 石油醚 2:1-1:0) 纯化残余物。

产物：化合物 108, 0.05g 油状物

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.7, 148.9, 146.2, 145.6, 139.2, 137.9, 134.6, 133.1, 131.2, 130.8, 129.7, 129.2, 126.7, 125.4, 122.5, 117.4, 114.0, 102.1, 20.4

实施例 9: 2-氯-2'-甲基-4-(3-硝基-2-吡啶基氨基)二苯酮 (化合物 109),

将 2-氯-3-硝基-吡啶 (0.32g, 2.0mmol) 和 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 2) (0.49g, 2.0mmol) 充分混合。在 100℃ 下将该反应混合物温热 0.5 小时且然后在 160℃ 下温热 0.5 小时。将该反应混合物冷却至室温并溶于饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 和 EtOAc (30 mL)。分离出各相, 并用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 洗涤有机相、干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过使用 EtOAc: 石油醚 1: 7 的急骤层析法进行纯化。

产物：化合物 109, 0.26g 从 Et₂O 中重结晶得到的结晶化合物

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.6, 154.8, 149.2, 141.4, 138.9, 137.9, 135.6, 134.2, 133.4, 131.6, 131.6, 131.5, 130.6, 129.4, 125.5, 122.5, 119.0, 115.3, 20.9

实施例 10: 4-(3-氨基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 110),

将化合物 109 (0.15g, 0.4mmol) 悬浮于 EtOH(10mL) 中并加入 SnCl₂·H₂O(0.46g, 2.0mmol)。在 70℃ 下将该反应混合物搅拌 1 小时, 此后将其倾入冰水(50mL)。加入 2N NaOH (50mL) 并用 EtOAc (3 x 20mL) 提取水相。将合并的有机相干燥(MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过使用 EtOAc: 石油醚 2: 3 的急骤层析法进行纯化。

产物: 化合物 110, 0.12g 油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.9, 145.3, 143.9, 139.2, 138.9, 138.1, 134.2, 132.7, 131.7, 131.3, 131.0, 130.3, 130.0, 125.4, 124.6, 118.8, 118.5, 114.9, 20.5

实施例 11: 4-(5-氨基-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 111),

将化合物 103 (0.07g, 0.19mmol) 悬浮于 EtOH(5mL) 并加入 SnCl₂·H₂O(0.21g, 1.0mmol)。在 70℃ 下将该反应混合物搅拌 3 小时并如化合物 110 所述操作处理该反应混合物。通过使用 EtOAc: 石油醚 3: 2 的急骤层析法进行纯化。

产物: 化合物 111, 0.038g 油状物

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.7, 146.3, 146.0, 139.1, 137.9, 137.6, 135.1, 134.6, 133.1, 131.3, 130.9, 129.8, 129.6, 125.5, 125.4, 117.3, 113.9, 112.7, 20.5

实施例 12: 2-氯-2'-甲基-4((2-吡啶基-N-氧化物)氨基)二苯酮(化合物 112)

通用步骤: 5

原料化合物 I: 化合物 102 (0.16g, 0.5mmol)

反应时间: 1 小时

通过使用 EtOAc: MeOH 8: 1 的层析法进行纯化

产物: 化合物 112, 0.098g 可以从 MeOH 中重结晶的结晶化合物

¹³C NMR (DMSO): δ 195.8, 146.0, 142.8, 137.7, 137.5, 132.2, 132.0, 131.8, 131.6, 131.4, 130.0, 127.0, 125.8, 121.0, 117.7, 116.1, 109.8, 20.2

实施例 13: 2-氯-2'-甲基-4((3-吡啶基-N-氧化物)氨基)二苯酮

(化合物 113)

通用步骤：5

原料化合物 I：化合物 107 (0.18g, 0.54 mmol)

反应时间：2 小时

通过使用 EtOAc: MeOH 7: 1 的层析法进行纯化

产物：化合物 113, 0.12g 结晶化合物

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 198.5, 146.6, 143.7, 139.7, 139.4, 135.4, 134.0, 133.2, 133.0, 132.7, 132.6, 131.2, 130.4, 128.1, 126.8, 120.0, 119.6, 116.5, 20.8

实施例 14: 2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 114),

通用步骤：1

原料化合物 II：4-溴-异喹啉(0.42g, 2.0 mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (0.49, 2.0 mmol)

溶剂：1,4-二噁烷 (6mL)

碱：叔丁醇钠

反应时间：18 小时

反应温度：100℃

纯化：使用 CH_2Cl_2 : 丙酮 10: 1 的层析法

产物：化合物 114, 0.64g 非晶形化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 150.1, 149.3, 139.0, 138.6, 137.9, 135.1, 133.5, 132.1, 131.3, 131.1, 130.9, 130.8, 129.7, 129.3, 129.3, 128.2, 127.9, 125.4, 121.6, 116.3, 112.6, 20.5

实施例 15: 5-(3-氯-4-(2-甲基苯甲酰基)苯基氨基)烟酸叔丁酯(化合物 115,)

将 5-溴烟酸(4.7g, 23mmol)加入到 7 mL 冷凝的异丁烯的 CH_2Cl_2 (15mL) 溶液中, 且此后加入浓 H_2SO_4 (0.75mL)。在室温下将该反应混合物在带有螺丝帽的容器中搅拌 24 小时, 此后将该体系倾入饱和 NaHCO_3

水溶液(100mL)。将水相用 EtOAc (100mL)提取,将有机相用 NaHCO_3 洗涤、干燥(MgSO_4)、过滤并浓缩。通过使用洗脱剂 EtOAc: 石油醚 1: 10 的层析法来纯化粗产物。

产物: 5-溴烟酸叔丁酯, 结晶化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 163.06, 154.02, 148.85, 139.38, 129.10, 120.48, 82.82, 28.12

通用步骤: 1

原料化合物 II: 5-溴烟酸叔丁酯, (0.12g, 0.45mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (0.13g, 0.53mmol)

溶剂: 甲苯 (3mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 12 小时

反应温度: 100 $^\circ\text{C}$

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 2 的层析法

产物: 化合物 115, 0.035g 油状物

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.7, 164.1, 146.1, 145.1, 144.8, 138.5, 138.2, 137.4, 134.8, 133.2, 131.5, 131.3, 131.0, 130.1, 128.4, 126.9, 125.5, 117.7, 113.7, 82.5, 28.1, 20.6

实施例 16: 2-氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 116),

通用步骤: 1

原料化合物 II: 3-溴-4-甲基吡啶 (0.172g, 1.0mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (0.25g, 1.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 18 小时

反应温度: 110 $^\circ\text{C}$

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1:3-1:1 的层析法

产物：化合物 116, 0.08g 油状物

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 148.5, 146.5, 146.1, 142.1, 139.0, 138.0, 135.4, 135.1, 133.5, 131.3, 131.0, 129.8, 129.3, 125.9, 125.4, 116.0, 112.3, 20.5, 17.5

实施例 17: 2-氯-2'-甲基-4-(6-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 117),

通用步骤: 1

原料化合物 II: 5-溴-2-甲基吡啶 (0.172g, 1.0mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (0.25g, 1.0 mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 18 小时

反应温度: 110℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 4-1: 2 的层析法

产物: 化合物 117, 0.15g 油状物

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.37(d,1H), 7.45(dd,1H), 7.4-7.15(m,6H), 6.93(d,1H), 6.78(dd,1H), 6.29(s,1H), 2.54(s,3H), 2.44(s,3H)

实施例 18: 4-(5-溴-3-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 118),

通用步骤: 1

原料化合物 II: 3,5-二溴-吡啶(0.237g, 1.0 mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (0.25g, 1.0 mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 5 小时

反应温度: 110℃

纯化: 使用丙酮: CH_2Cl_2 1: 10 的层析法

产物: 化合物 118, 0.05g 油状物

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 145.4, 144.7, 139.9, 138.6, 138.4, 138.3, 134.8, 133.0, 131.6, 131.6, 131.4, 130.2, 128.3, 125.5, 120.8, 118.1, 114.3, 20.7

实施例 19: 4-(5-脞-3-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 119),

通用步骤: 1

原料化合物 II: 5-溴烟酰胺(0.22g, 1.2mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.25g, 1.0 mmol)

溶剂: 甲苯 (5mL)

碱: Cs_2CO_3

反应时间: 18 小时

反应温度: 100 $^\circ\text{C}$

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 2 的层析法

产物: 化合物 119, 0.11g 油状物

^{13}C NMR (DMSO): δ 195.6, 145.8, 144.5, 144.5, 138.4, 138.1, 137.1, 133.0, 131.3, 131.3, 129.8, 129.5, 126.6, 125.8, 117.3, 116.9, 114.2, 109.3, 20.1

实施例 20: 4-(3-溴-2-吡啶基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 120),

通用步骤: 1

原料化合物 II: 3-溴-2-氯-吡啶(0.23g, 1.2mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.25g, 1.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 18 小时

反应温度: 100 $^\circ\text{C}$

纯化: 反相 HPLC, (0.1% TFA 的 H_2O 溶液): (0.1% TFA 的 90% CH_3CN + 10% H_2O 溶液) 1: 1-0: 1

产物: 化合物 120

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.7, 150.8, 146.5, 143.3, 140.6, 138.5, 133.8, 132.1, 131.5, 131.3, 130.3, 125.4, 119.9, 117.2, 116.4, 107.0, 20.7

实施例 21: 2-氯-2'-甲基-4-(8-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 121),

通用步骤: 1

原料化合物 II: 8-溴-喹啉(0.16mL, 1.25mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.28g, 1.14mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 18 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 Et_2O : 石油醚 1: 3 的急骤层析法

产物: 化合物 121, 0.28g 从 Et_2O 中重结晶的结晶化合物

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 147.9, 145.9, 139.0, 138.9, 138.1, 137.7, 136.4, 134.7, 133.1, 131.4, 131.0, 130.6, 129.9, 128.8, 127.0, 125.4, 121.9, 119.1, 118.7, 115.3, 110.7, 20.6

实施例 22: 2-氯-4-(6-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮
(化合物 122),

通用步骤: 1

原料化合物 II: 5-溴-2-乙氧基-吡啶(0.24g, 1.2mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 2)
(0.25g, 1.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 18 小时

反应温度: 100℃

纯化：反相 HPLC

产物：化合物 122

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.09(d,1H), 7.54(dd,1H), 7.40-7.20(m,5H), 6.80(m,2H), 6.66(dd,1H), 4.35(q,2H), 2.43(s,3H), 1.42(t,3H)

实施例 23: 4-(4-溴-1-异喹啉基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 123),

通用步骤：1

原料化合物 II: 4-溴-1-氯异喹啉(0.14g, 0.5mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.13g, 0.56mmol)

溶剂：1,4-二噁烷(3mL)

碱：叔丁醇钠

反应时间：18 小时

反应温度：100℃

纯化：反相 HPLC

产物：化合物 123

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.24(s,1H), 8.18(d,1H), 8.00(d,1H), 7.85(t,1H), 7.77(d,1H), 7.65(t,1H), 7.45-7.35(m,4H), 7.28(d,1H), 7.20(t,1H), 2.52(s,3H)

实施例 24: 2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-5-三氟甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 124),

通用步骤：1, 不使用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 BINAP

原料化合物 II: 3-氯-2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(0.20, 1.0mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.25g, 1.0mmol)

溶剂：1,4-二噁烷(5mL)

碱：叔丁醇钠

催化剂： $\text{Pd}(\text{P}(\text{环己基})_3)_2\text{Cl}_2$ (30 mg, 0.04mmol)

反应时间：18 小时

反应温度：110℃

纯化：反相 HPLC

产物：化合物 124

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 152.6, 144.5, 138.8, 137.9, 137.5, 137.2, 134.8, 133.0, 132.9, 131.7, 130.4, 125.6, 123.8, 119.4, 115.4, 20.8, 19.5

实施例 25: 2-氯-2'-甲基-4-(3-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 125),

通用步骤：1

原料化合物 II: 3-溴-喹啉(0.23g, 1.1mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.25g, 1.0mmol)

溶剂：1,4-二噁烷(5mL)

碱：叔丁醇钠

反应时间：18小时

反应温度：100℃

通过使用 EtOAc: 石油醚 2: 3 的急骤层析法进行纯化

产物：化合物 125, 0.23g 非晶形化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 146.6, 146.1, 144.9, 138.7, 138.2, 135.0, 134.2, 133.3, 131.4, 131.2, 130.7, 130.0, 129.2, 128.4, 128.0, 127.5, 126.9, 125.5, 122.4, 117.2, 113.6, 20.6

实施例 26: 2-氯-4-(4-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 126),

通用步骤：1

原料化合物 II: 3-溴-4-乙氧基吡啶(0.22 g, 1.1mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.25g, 1.0mmol)

溶剂：1,4-二噁烷(6mL)

碱：叔丁醇钠

反应时间：7 小时

反应温度：100℃

通过使用 EtOAc: 石油醚 1: 3-1: 0 的急骤层析法、随后使用反相 HPLC 进行纯化。

产物：化合物 126, 油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.3, 158.5, 142.6, 138.9, 137.5, 136.5, 134.3, 134.1, 132.5, 131.9, 131.8, 131.6, 130.7, 126.8, 125.7, 120.8, 116.8, 107.7, 66.9, 20.9, 14.2

实施例 27: 2-氯-4-(2-乙氧基-3-吡啶基氨基)-2'-甲基二苯酮 (化合物 127),

通用步骤：1

原料化合物 II: 3-溴-2-乙氧基吡啶 (0.22 g, 1.1mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 2) (0.25g, 1.0mmol)

溶剂：1,4-二噁烷 (6mL)

碱：叔丁醇钠

反应时间：3 小时

反应温度：100℃

通过使用 EtOAc:石油醚 1: 5 的急骤层析法进行纯化

产物：化合物 127, 0.20g 油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 154.1, 145.9, 138.8, 138.7, 138.2, 134.8, 133.1, 131.4, 131.1, 130.5, 129.9, 125.4, 125.2, 122.8, 117.8, 116.6, 114.3, 62.2, 20.5, 14.7

实施例 28: 2-氯-4((4-异喹啉基-N-氧化物)氨基)-2'-甲基二苯酮 (化合物 128)

通用步骤：5

原料化合物 I : 化合物 114 (0.37g, 1.0mmol)

反应时间：2 小时

通过使用 EtOAc: MeOH 8: 1 的层析法进行纯化

产物：化合物 128, 0.22g 结晶化合物

^{13}C NMR (DMSO): δ 195.5, 147.5, 138.3, 137.0, 136.0, 132.9, 131.2, 131.2, 130.9, 129.9, 129.7, 129.5, 127.9, 125.7, 125.3, 123.4, 122.1, 117.7, 114.6, 20.0

实施例 29: 2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-6-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 129),

通用步骤: 1

原料化合物 II: 6-溴喹啉(0.24 g, 1.1mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.25g, 1.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(6mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 18 小时

反应温度: 100℃

通过使用 EtOAc:石油醚 1:1 的急骤层析法进行纯化

产物: 化合物 129, 0.27g 油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 157.7, 147.3, 144.9, 139.0, 138.0, 137.9, 135.2, 135.0, 133.4, 131.3, 131.0, 130.2, 129.9, 129.8, 127.3, 125.4, 124.6, 122.7, 117.1, 115.2, 113.5, 25.1, 20.5

实施例 30: 2-氯-4-(7-氯-4-喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 130),

将 4,7-二氯喹啉(0.20 g, 1.0mmol)溶于 i-PrOH (10 mL)并加入 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (0.27g, 1.1mmol)。将该反应混合物在回流状态下搅拌 2 小时, 此后将该体系倾入饱和 NaHCO_3 水溶液(30 mL)。将水相用 EtOAc (3 x 30 mL)提取, 将合并的有机相用盐水洗涤、干燥(MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过使用 EtOAc:石油醚 1:3-1:1 的急骤层析法进行纯化。

产物: 化合物 130, 0.28g 结晶化合物。

^{13}C NMR (DMSO): δ 195.67, 152.08, 149.58, 145.60, 145.01, 137.84, 137.39, 134.19, 132.34, 132.26, 131.50, 131.39, 129.82, 127.78, 125.76, 125.65, 124.51, 120.52, 119.25, 117.52, 105.38, 20.13

实施例 31: 2-氯-2'-甲基-4-(2-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 131),

将 2-氯喹啉(0.16 g, 1.0mmol)溶于 i-PrOH (10 mL)并加入 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)(0.27g, 1.1mmol)。将该反应混合物在回流状态下搅拌 18 小时并如对合成化合物 130 所述操作该反应混合物。

通过使用 EtOAc: 石油醚 1: 4 的急骤层析法进行纯化。

产物: 化合物 131, 0.24g 油状物

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.9, 152.6, 147.1, 144.1, 138.6, 138.4, 138.1, 134.0, 132.4, 131.6, 131.4, 131.2, 130.2, 130.1, 127.4, 127.3, 125.5, 124.5, 124.1, 119.8, 116.1, 112.9, 20.7

实施例 32: 2-氯-2'-甲基-4-(4-喹啉基氨基)二苯酮(化合物 132),

将 4-氯喹啉(0.16g, 1.0mmol)溶于 I-PrOH (10 mL)并加入 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)(0.27g, 1.1mmol)。将该反应混合物在回流状态下搅拌 18 小时, 此后将该体系倾入饱和 NaHCO_3 水溶液(30 mL)。将水相用 EtOAc (3 x 30 mL)提取, 将合并的有机相用盐水洗涤、干燥(MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过使用 EtOAc: 石油醚 1:3-1:1 的急骤层析法进行纯化。

产物: 化合物 132, 0.16g 非晶形化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.58, 150.79, 149.37, 145.25, 144.37, 138.74, 137.98, 134.30, 133.22, 132.51, 131.67, 131.61, 130.45, 130.28, 129.84, 126.10, 125.54, 121.10, 120.75, 120.07, 117.54, 105.43, 20.80

实施例 33: 2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-7-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 133),

将 7-溴吡啶(0.37g, 1.9mmol)溶于干 DMF。加入 K_2CO_3 (0.52g,

3.8mmol)和甲基碘(0.13mL, 2.08mmol)。将该反应体系在室温下搅拌5天,此后加入H₂O(20mL),将水相用Et₂O(3 x 20mL)提取并将合并的有机相用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过层析法纯化粗产物,使用的洗脱剂为EtOAc:石油醚1:20,从而得到7-溴-1-甲基吲哚,为一种结晶化合物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 133.07, 131.75, 126.54, 120.46, 120.34, 103.89, 101.18, 36.84

如下制备化合物 133:

通用步骤: 1

原料化合物 II: 7-溴-1-甲基吲哚(0.23g, 1.1mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)(0.25g, 1.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(6mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 18 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 3 的层析法

产物: 化合物 133, 0.23g 非晶形化合物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.55, 151.82, 139.37, 137.71, 135.36, 133.85, 132.97, 131.62, 131.19, 131.05, 130.68, 129.50, 127.92, 125.30, 123.76, 121.83, 120.53, 120.19, 115.06, 111.34, 101.50, 35.49, 20.35

实施例 34: 2-氯-2'-甲基-4-(1-甲基-5-吲哚基氨基)二苯酮(化合物 134),

如对由7-溴吲哚制备7-溴-1-甲基吲哚所述而由5-溴吲哚制备5-溴-1-甲基吲哚。通过使用EtOAc:石油醚1:10的层析法进行纯化。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 135.37, 130.12, 129.94, 124.30, 123.27, 112.66, 110.63, 100.53, 32.96

如下制备化合物 134:

通用步骤：1

原料化合物 II：5-溴-1-甲基咪唑(0.23g, 1.1mmol)

原料化合物 III：4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.25g, 1.0mmol)

溶剂：1,4-二噁烷(6mL)

碱：叔丁醇钠

反应时间：18小时

反应温度：100℃

纯化：使用 EtOAc：石油醚 1：3 的层析法

产物：化合物 134, 0.12g 结晶化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 7.45(d,1H), 7.36-7.18(m,6H), 7.08(d,1H), 7.06(dd,1H), 6.82(d,1H), 6.66(dd,1H), 6.45(dd,1H), 6.01(s,1H), 3.80(s,3H), 2.41(s,3H)

实施例 35：2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮(化合物 135)

通用步骤：1

原料化合物 II：3-溴-4-甲基吡啶(0.092 g, 0.5mmol)

原料化合物 III：4-氨基-2-氯-2',5'-二甲基二苯酮(0.134 g, 0.5mmol)

溶剂：1,4-二噁烷(5mL)

碱：叔丁醇钠

反应时间：6小时

反应温度：100℃

纯化：使用 CH_2Cl_2 ：丙酮 9：1 的急骤层析法

产物：化合物 135, 0.078g 油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.7, 148.4, 146.5, 146.0, 142.1, 138.9, 135.5, 135.1, 134.9, 134.8, 133.5, 131.7, 131.2, 130.1, 129.4, 125.9, 116.0, 112.3, 20.8, 19.9, 17.5

实施例 36：2-氯-2',5'-二甲基-4-(4-异喹啉基氨基)二苯酮(化合物 136)

通用步骤：1

原料化合物 II: 4-溴异喹啉(0.103g, 0.49mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2',5'-二甲基二苯酮(0.131g, 0.5mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 4小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1:1 的急骤层析法

产物: 化合物 136, 0.18g 结晶化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.8, 150.1, 149.2, 139.0, 138.6, 135.1, 134.9, 134.8, 133.5, 132.1, 131.7, 131.2, 131.1, 130.8, 130.1, 129.4, 129.3, 128.2, 127.9, 121.6, 116.4, 112.6, 20.8, 20.0

实施例 37 2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2',4',5'-三甲基二苯酮
(化合物 137)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 4-溴异喹啉(0.103g, 0.49mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2',4',5'-三甲基二苯酮
(0.148g, 0.5mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 CH_2Cl_2 : 丙酮 9:1 的急骤层析法

产物: 化合物 137, 0.16g 结晶化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 149.9, 148.9, 140.3, 138.3, 136.2, 135.8, 134.6, 133.5, 133.0, 132.8, 132.0, 131.5, 131.3, 130.7, 130.0, 129.3, 128.1, 127.8, 121.6, 116.4, 112.7, 20.1, 19.7, 19.1

实施例 38: 2,3'-二氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮 (化合物 138)

通用步骤: 1

原料化合物 II : 3-溴-4-甲基吡啶 (0.095 g, 0.5mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2,3'-二氯-2'-甲基二苯酮 (0.144 g, 0.5mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷 (5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 CH₂Cl₂ : 丙酮 9: 1 的急骤层析法

产物: 化合物 138, 0.09g 油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 195.3, 149.2, 146.8, 146.4, 142.5, 142.0, 135.9, 135.8, 135.1, 134.9, 134.3, 131.2, 127.9, 126.9, 126.4, 126.0, 116.0, 112.1, 17.5, 17.1

实施例 39: 2-氟-2-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯酮 (化合物 139)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 3-溴-4-甲基吡啶 (0.092 g, 0.5mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氟-2'-甲基二苯酮 (0.120 g, 0.5mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷 (5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 1 的急骤层析法

产物: 化合物 139, 0.02g 油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 194.3, 163.7, 151.3, 146.8, 146.6, 142.8, 140.3, 136.3, 135.2, 134.0, 130.9, 130.2, 128.1, 126.0, 125.3, 117.9, 109.9, 101.1, 19.9, 17.4

实施例 40: 2,4'-二氯-2'-甲基-4-(4-甲基-3-吡啶基氨基)二苯

酮 (化合物 140)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 3-溴-4-甲基吡啶(0.086 g, 0.5mmol)

原料化合物 III : 4-氨基-2,4'-二氯-2'-甲基二苯酮(0.132g, 0.47mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 CH₂Cl₂ : 丙酮 9: 1 的急骤层析法

产物: 化合物 140, 0.12g 油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 195.4, 148.7, 146.7, 146.2, 142.2, 140.1, 137.4, 136.8, 135.3, 135.2, 133.4, 131.3, 131.1, 128.9, 125.9, 125.6, 115.8, 112.4, 20.4, 17.5

实施例 41: 2-氯-4'-氟-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮(化合物 141)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 4-溴异喹啉 (0.104g, 0.5mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-4'-氟-2'-甲基二苯酮(0.140g, 0.53mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 CH₂Cl₂ : 丙酮 9: 1 的急骤层析法

产物: 化合物 141, 0.13g 结晶化合物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 195.4, 164.0, 150.3, 149.3, 141.8, 138.7, 135.0, 134.9, 133.1, 132.4, 132.4, 131.0, 130.8, 129.4, 129.3, 128.2, 127.9, 121.6, 118.2, 116.2, 112.7, 112.3, 20.8

实施例 42: 4'-正丁基-2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮 (化合物 142)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 4-溴异喹啉(0.104g, 0.5mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2'-正丁基-2-氯-2'-甲基二苯酮 (0.150g, 0.5mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 CH₂Cl₂ : 丙酮 9: 1 的急骤层析法

产物: 化合物 142, 0.17g 油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.4, 150.0, 148.8, 146.7, 138.6, 138.5, 136.0, 134.7, 133.0, 132.1, 131.7, 131.2, 130.8, 130.7, 130.1, 129.3, 128.2, 127.9, 125.4, 121.6, 116.3, 112.7, 35.6, 33.3, 22.4, 20.8, 13.9

实施例 43: 2-氯-4-(5-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮 (化合物 143)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 5-溴异喹啉(0.104g, 0.5mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 2) (0.122g, 0.5mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 CH₂Cl₂ : 丙酮 9: 1 的急骤层析法

产物: 化合物 143, 0.16g 油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 153.0, 148.7, 143.4, 138.9, 138.0, 135.5, 135.0, 133.5, 131.6, 131.3, 131.0, 129.8, 129.5, 127.4, 125.4, 124.8, 123.8, 116.6, 115.1, 113.0, 20.5

实施例 44: 2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮 (化合物 144)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 4-溴异喹啉(0.104g, 0.5mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮 (0.136g, 0.5mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 CH_2Cl_2 : 丙酮 9: 1 的急骤层析法

产物: 化合物 144, 0.19g 结晶化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.5, 161.9, 149.9, 148.5, 142.0, 138.3, 134.2, 133.7, 132.4, 132.0, 131.4, 130.9, 130.7, 129.3, 128.2, 127.8, 121.6, 117.1, 116.3, 112.9, 110.4, 55.3, 21.5

实施例 45: 2-氯-4-(4-异喹啉基氨基)-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮 (化合物 145)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 4-溴异喹啉(0.103g, 0.5mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-4'-甲氧基-2'-甲基二苯酮 (0.130g, 0.5mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc:石油醚 1:1 的急骤层析法, 随后从 EtOAc 中重

结晶。

产物：化合物 145, 0.07g 结晶化合物。

^1H NMR (DMSO- D_6): δ 9.18 (s,1H), 9.13 (s,1H), 8.54 (s,1H), 8.20 (d,1H), 8.03 (d,1H), 7.83 (t,1H), 7.75 (t,1H), 7.42 (t,1H), 7.30 (d,1H), 6.87 (d,1H), 6.81 (dd,1H), 6.77 (dd,1H), 6.58 (dd,1H), 3.80 (s,3H), 2.34 (s,3H)

实施例 46: 2,4'-二氯-2'-甲基-4-(1-甲基-7-咪唑基氨基)二苯酮 (化合物 146)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 如实施例 33 中所述制备 7-溴-1-甲基咪唑 (0.115g, 0.55mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2,4'-二氯-2'-甲基二苯酮 (0.140g, 0.5mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷 (5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6 小时

反应温度: 100 $^{\circ}\text{C}$

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 3 的急骤层析法

产物: 化合物 146, 0.08g 结晶化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.5, 152.1, 139.8, 137.8, 136.5, 135.4, 133.8, 132.9, 131.6, 131.2, 131.1, 130.8, 127.5, 125.5, 123.6, 121.8, 120.6, 120.2, 115.0, 111.4, 101.5, 35.5, 20.2

实施例 47: 2-氯-4-(1-甲基-7-咪唑基氨基)-2',4',5'-三甲基二苯酮 (化合物 147)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 如实施例 33 中所述制备的 7-溴-1-甲基咪唑 (0.115g, 0.55mmol)。

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2',4',5'-三甲基二苯酮

(0.137g, 0.5mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 3 的急骤层析法

产物: 化合物 147, 0.097g 结晶化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 151.5, 140.0, 136.6, 135.5, 135.0, 133.5, 133.4, 133.0, 132.7, 131.6, 131.3, 131.0, 128.6, 124.0, 121.8, 120.4, 120.2, 115.0, 111.3, 101.5, 35.5, 20.0, 19.7, 19.1

实施例 48: 2-氯-2', 5'-二甲基-4-(1-甲基-7-咪唑基氨基)二苯酮 (化合物 148)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 如实施例 33 中所述制备的 7-溴-1-甲基咪唑 (0.115g, 0.55mmol)。

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2', 5'-二甲基二苯酮 (0.148 g, 0.5mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 3 的急骤层析法

产物: 化合物 148, 0.30g 结晶化合物。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.56 (d,1H), 7.28 (d,1H), 7.17-7.02 (m,4H), 6.98 (d,1H), 6.95 (d,1H), 6.61 (d,1H), 6.50 (d,1H), 6.42 (dd,1H), 5.93 (s,Br,1H), 3.81 (s,3H), 2.32 (s,3H), 2.27 (s,3H)

实施例 49: 2-氯-4-(3-乙氧基-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮

(化合物 149)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 4-溴-3-乙氧基异喹啉(0.097g, 0.39mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.095g, 0.39mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 3 的急骤层析法

产物: 化合物 149, 0.11g 结晶化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 155.1, 149.9, 147.4, 139.3, 137.8, 134.8, 133.3, 131.2, 130.7, 130.5, 129.6, 128.7, 128.1, 125.6, 125.3, 124.5, 121.9, 116.2, 113.9, 112.4, 62.7, 20.4, 15.0

实施例 50: 2-氯-4-(1-乙氧基-4-异喹啉基氨基)-2'-甲基二苯酮
(化合物 150)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 4-溴-1-乙氧基异喹啉(0.097g, 0.39mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.095g, 0.39mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 3 的急骤层析法

产物: 化合物 150, 0.11g 结晶化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 159.7, 151.2, 139.4, 138.5, 137.7, 135.5, 135.3, 133.8, 131.2, 131.0, 130.7, 129.5, 128.0, 127.1, 125.3, 125.0, 124.6, 121.8, 120.3, 115.1, 111.4, 62.4, 20.4, 14.6

实施例 51 4-(2-苯并咪唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 151)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 2-氯苯并咪唑(0.35mL, 3.0mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)(0.49g, 2.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 16 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 4 的急骤层析法

产物: 化合物 151, 0.17g 结晶化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.9, 157.3, 147.8, 141.4, 141.3, 138.7, 138.0, 134.0, 133.1, 132.2, 131.6, 130.6, 125.5, 124.7, 124.5, 122.6, 119.3, 117.4, 115.7, 109.5, 20.8

实施例 52 4-(1-甲基-2-苯并咪唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 152)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 2-氯-1-甲基苯并咪唑(0.33g, 2.0mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)(0.49 g, 2.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 24 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 2 的急骤层析法

产物: 化合物 152, 0.27g 结晶化合物

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.0, 147.0, 140.4, 139.0, 137.1, 135.4, 133.9, 132.0, 131.8, 130.9, 129.8, 125.6, 125.4, 124.6, 121.1, 117.6, 113.7, 110.1, 31.3, 20.9

实施例 53 4-(2-苯并噻唑基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 153)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 2-氯苯并噻唑(0.26mL, 2.0mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)
(0.49g, 2.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 20 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用丙酮: CH₂Cl₂ 1: 100 的急骤层析法

产物: 化合物 153, 0.24g 结晶化合物

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.9, 161.5, 151.1, 143.1, 138.7, 138.0, 134.1, 133.1, 132.3, 131.6, 130.5, 130.3, 126.5, 125.5, 123.4, 121.0, 120.3, 119.6, 116.0, 20.8

实施例 54 2-氯-2'-甲基-4-(2-嘧啶基氨基)二苯酮(化合物 154)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 2-溴嘧啶(0.18g, 1.1mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (0.25g, 1.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 18 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用丙酮: CH₂Cl₂ 2: 100 的急骤层析法

产物: 化合物 154, 0.14g 结晶化合物

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.8, 159.4, 158.1, 143.0, 138.4, 133.9, 132.1, 132.0, 131.5, 131.3, 130.3, 125.4, 119.8, 116.2, 113.8, 20.7

实施例 55 2-氯-2'-甲基-4-(7-甲基-嘌呤-6-基氨基)二苯酮(化合物 155)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 6-溴-7-甲基嘌呤(0.18g, 0.84mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)(0.19g, 0.77mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 18 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1:3→1:0 的急骤层析法, 随后从 Et₂O 中重结晶。

产物: 化合物 155, 0.06g 结晶化合物

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.7, 152.7, 151.4, 150.4, 142.3, 141.8, 138.7, 138.2, 133.7, 133.1, 131.9, 131.6, 131.4, 130.5, 125.5, 120.7, 120.6, 117.1, 30.0, 20.8

实施例 56 2-氯-2'-甲基-4-(2-甲基-5-苯并噻唑基氨基)二苯酮(化合物 156)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 5-溴-2-甲基苯并噻唑(0.25g, 1.1mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)(0.25g, 1.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(6mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 18 小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1:3→1:2 的急骤层析法

产物: 化合物 156, 0.21g 油状物。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.5, 168.7, 154.6, 147.8, 139.1, 138.8, 138.0, 135.1, 133.4, 131.3, 130.9, 130.8, 129.8, 129.5, 125.4, 122.2, 119.3, 116.5, 114.3, 113.0, 20.5, 20.2

实施例 57 2-氯-2'-甲基-4-(吡嗪-2-基氨基)二苯酮(化合物 157)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 2-碘吡嗪(0.23g, 1.1mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)(0.25g, 1.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(6mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1:1 的急骤层析法, 随后在 RP HPLC 上纯化

产物: 化合物 157, 油状物

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.8, 151.0, 143.2, 141.6, 138.6, 138.3, 136.3, 134.5, 134.0, 132.4, 132.2, 131.6, 131.4, 130.4, 125.5, 119.7, 116.1, 20.7

实施例 58 2-氯-2'-甲基-4-(5-嘧啶基氨基)二苯酮(化合物 158)

通用步骤: 1

原料化合物 II: 5-溴嘧啶(0.18g, 1.1mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2)(0.25g, 1.0mmol)

溶剂: 1,4-二噁烷(5mL)

碱: 叔丁醇钠

反应时间: 6小时

反应温度: 100℃

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1:1→1:0 的急骤层析法, 随后在 RP HPLC 上纯化

产物: 化合物 158, 油状物

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.3, 153.3, 148.0, 145.0, 138.6, 138.2, 134.9, 133.0, 132.2, 131.6, 131.5, 130.2, 125.5, 117.7, 114.2, 20.7

物 159)

将 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 2) (0.246g, 1.0mmol)、2-溴-5-硝基噻唑(0.209g, 1.0mmol)和 N, N-二异丙基乙胺(0.18mL, 1.0mmol)在 4 mL 带螺丝帽的容器中混合并在 60℃下保持 18 小时。使该反应混合物分配在 EtOAc 与水之间并用 H₂O(3 x 10 mL)和盐水(10mL)洗涤有机相、干燥(MgSO₄)并在真空中蒸发。通过使用 EtOAc: CH₂Cl₂ 1:50 作为洗脱剂的急骤层析法纯化粗化合物。

产物: 化合物 159, 0.12g 结晶化合物。

¹³C NMR (DMSO-D-6): δ 195.8, 166.5, 145.2, 142.1, 138.6, 137.8, 137.4, 133.1, 131.9, 131.8, 131.6, 130.3, 125.9, 119.3, 117.0, 54.9, 20.3

实施例 60 2-氯-2'-甲基-4-((4-甲基-3-硝基-(1,2,4-三唑-5-基氨基)) 二苯酮(化合物 160)

5-溴-4-甲基-3-硝基-1,2,4-三唑的制备:

将 5-溴-3-硝基-1,2,4-三唑(0.78g, 4.0 mmol)溶于 DMF (20mL)。加入 K₂CO₃(1.11g, 8.0mmol)和 CH₃I (0.28mL, 4.4mmol)并在室温下将该混合物搅拌 18 小时。加入 H₂O 并用 Et₂O 将水相提取 3 次。将合并的有机用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)并蒸发,且通过使用 EtOAc: 石油醚 1:1 作为洗脱剂的急骤层析法纯化粗产物。

产物: 2-溴-1-甲基-5-硝基-1,2,4-三唑, 0.44g

¹³C NMR (CDCl₃): δ 131.3, 80.6, 38.0

化合物 160 的制备:

通用步骤: 1

原料化合物 II: 5-溴-4-甲基-3-硝基-1,2,4-三唑(0.22g, 1.1mmol)

原料化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 2) (0.24 g, 1.0mmol)

溶剂: 甲苯 (5mL)

碱: Cs₂CO₃

碱: Cs_2CO_3

反应时间: 18 小时

反应温度: 100°C

18 小时后, 加入额外部分的 BINAP (24mg) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17mg), 并在 100°C 下将该反应混合物再振摇 24 小时。

如通用步骤 1 中所述操作。

纯化: 使用 EtOAc: 石油醚 1: 1 的急骤层析法, 随后在反相 HPLC 上纯化

产物: 化合物 160, 油状物

^{13}C NMR (DMSO- D_6): δ 195.8, 158.3, 151.0, 142.8, 137.8, 137.4, 131.9, 131.6, 131.4, 131.4, 129.9, 125.8, 117.9, 115.6, 35.6, 20.1

实施例 61

含有化合物 116 的片剂

化合物 116 (活性物质)	50 mg
乳糖	125 mg
淀粉	12 mg
甲基纤维素	2 mg
羧甲基纤维素钠	10 mg
硬脂酸镁	1 mg

将活性物质、乳糖和淀粉在合适的混合器中混合至均匀状态并用 15 cps 甲基纤维素的 5% 水溶液润湿。将混合步骤持续至形成颗粒为止。如果必要, 使湿颗粒通过合适的筛并在例如流化床或干燥箱这样合适的干燥器中干燥至水分小于 1%。使干颗粒通过 1mm 筛并与羧甲基纤维素钠混合至均匀状态。加入硬脂酸镁并将混合步骤持续短暂时间。使用合适的制片机将所述颗粒制成具有 200mg 重量的片剂。

实施例 62: 含有化合物 116 的注射剂

化合物 116 (活性物质)	1%
氯化钠	适量

注射用水 至 100%

将活性物质溶于乙醇(10%)，然后加入用氯化钠使其等渗的注射用水而制成 100%。将该混合物灌入安瓿并灭菌。

实施例 63 含有化合物 116 的霜剂

将化合物 116 (10 g)溶于肉豆蔻酸辛基十二醇酯(250g)而形成 A 部分。将羟苯甲酸甲酯(1g)和对羟苯甲酸丙酯(0.2 g)溶于苯氧基乙醇(6 g)并与 0.025 M 磷酸盐缓冲液 pH = 7.5 (632, 8 g)混合成 B 部分。在 70℃ - 80℃ 下将十六醇十八醇混合物(50 g)和 ARLACEL 165[®](50 g)在容器中融化。加入 A 部分并加热至 60-70℃。同样将水相加热至 60-70℃ 并将其在高速搅拌条件下缓慢加入到熔化的油相中。将匀化的成分冷却至室温。