

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

A61K 31/404

A61P 35/00



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99805923.4

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1148183C

[22] 申请日 1999.3.22 [21] 申请号 99805923.4

[30] 优先权

[32] 1998.4.2 [33] DE [31] 19814838.0

[86] 国际申请 PCT/EP1999/001918 1999.3.22

[87] 国际公布 WO99/051224 德 1999.10.14

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.7

[71] 专利权人 ASTA 药物股份公司

地址 德国德累斯顿

[72] 发明人 B·尼科尔 I·采兰伊

J·史密德特 P·艾米格

D·莱彻特 E·昆瑟尔

K·布鲁恩

审查员 任 怡

[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

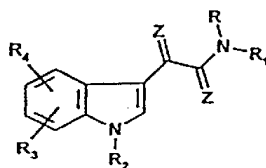
代理人 刘明海

权利要求书 5 页 说明书 20 页 附图 14 页

[54] 发明名称 具有抗肿瘤作用的吲哚基-3-乙醛酸衍生物

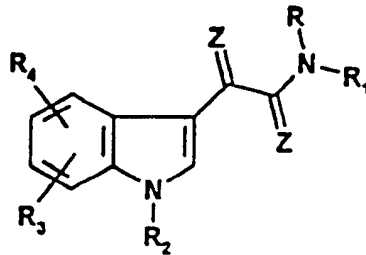
[57] 摘要

本发明涉及通式(1)的N-取代的吲哚-3-乙醛酰胺作为抗肿瘤剂的用途和具有抗肿瘤作用的药物组合物,其特征是含有一定量的至少一种通式(1)的化合物,可选为它们的生理学上可耐受的酸加成盐或其N-氧化物。本发明还包括抗肿瘤剂,包含根据通式1的一种或多种N-取代的吲哚-3-乙醛酰胺作为活性试剂,和可选它们的生理学上可耐受的酸加成盐,如果可能的话,和其N-氧化物,还包含药学上可利用的赋形剂和/或稀释剂或助剂,剂型为片剂、包衣片、胶囊、输注或安瓿溶液、栓剂、贴剂、可以吸入的粉末制剂、悬浮液、霜剂和软膏。



(1)

1、通式 1 的 N-取代的吲哚-3-乙醛酰胺和其生理学上可耐受的酸加成盐或其 N-氧化物的用途，用于制备治疗肿瘤疾病的药物，



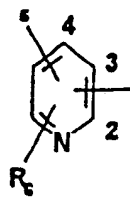
式 1

其中各原子团 R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 Z 具有下列含义：

R = 氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中的烷基可以被苯环单取代或多取代，就该苯环来说，它可以被卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、羧基、用 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>链烷醇酯化的羧基、三氟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、苄氧基和苄基单取代或多取代，该苄基在苯基部分被 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、卤原子或三氟甲基单取代或多取代，

R 进一步是苄氧羰基 (Z 基) 和叔丁氧羰基 (BOC 原子团)，进而是乙酰基。

R<sub>1</sub> 可以是苯环，该苯环被 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、卤素、三氟甲基、羟基、苄氧基、硝基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧羰基氨基和羧基或用 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>链烷醇酯化的羧基单取代或多取代，或者可以是式 2 的吡啶结构及其 N-氧化物



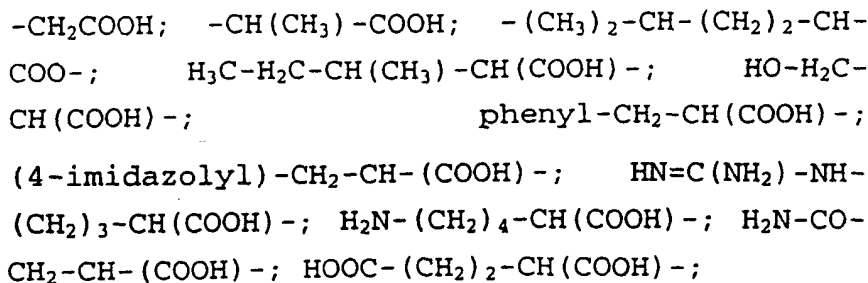
式 2

及其 N-氧化物，其中的吡啶结构选择性地键合到环碳原子 2、3 和 4 上，并且可以被取代基 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 取代；原子团 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 可以是相同或不同的，具有 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基的含义和 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、硝

基、氨基、羟基、卤素和三氟甲基的含义，进一步是乙氧羰基氨基和羧基烷氧基，其中的烷基可以具有 1-4 个 C 原子；

$R_1$  进一步可以是 2-或 4-咪唑基杂环，其中的 2-咪唑基杂环可以被甲基单取代或多取代，进而是被  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、硝基、氨基和  $(C_1-C_6)$  烷基氨基取代的 2-、3-、4-和 8-喹啉基结构，是 2-、3-和 4-喹啉甲基，其中喹啉基和喹啉甲基的吡啶甲基部分的环碳原子可以被  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、硝基、氨基和  $(C_1-C_6)$  烷氧羰基氨基取代；

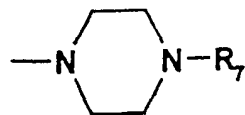
$R_1$  在  $R$ =氢、甲基或苄基和苄氧羰基 ( $Z$  原子团)、叔丁氧羰基 (BOC 原子团) 和乙酰基的情况下，进而可以是下列原子团：



$R_1$  在  $R$  是氢、 $Z$  基、BOC 原子团、乙酰基或苄基的情况下，进而可以是天然或非天然氨基酸的酸根，例如  $\alpha$ -甘氨酸、 $\alpha$ -肌氨酸、 $\alpha$ -丙氨酸、 $\alpha$ -亮氨酸、 $\alpha$ -异亮氨酸、 $\alpha$ -丝氨酸、 $\alpha$ -苯丙氨酸、 $\alpha$ -组氨酸、 $\alpha$ -脯氨酸、 $\alpha$ -精氨酸、 $\alpha$ -赖氨酸、 $\alpha$ -天冬氨酸和  $\alpha$ -谷氨酸，其中各氨基酸的氨基可以是未保护的或被保护的；氨基官能的可能的保护基团是苄酯基 ( $Z$  原子团) 和叔丁氧羰基 (BOC 原子团) 以及乙酰基；在  $R_1$  要求保护天冬氨酸和谷氨酸的情况下，第二、未键合的羧基以游离羧基或  $C_1-C_6$  链烷醇酯的形式存在，例如甲基、乙基或叔丁基的酯；

进而， $R_1$  可以是烯丙基氨基羰基-2-甲基丙-1-基；

$R$  和  $R_1$  进一步可以与它们所键合的氮原子共同形成式 3 的哌嗪环或高哌嗪环，只要  $R_1$  是氨基亚烷基，其中



## 式 3

$R_7$  是烷基、苯环，该苯环可以被  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤素、硝基、氨基官能和  $(C_1-C_6)$  烷基氨基单取代或多取代， $R_7$  进而是二苯甲基和双对氟二苯甲基；

$R_2$  可以是氢和  $(C_1-C_6)$  烷基，其中的烷基被卤素和苯基单取代或多取代，就该苯基来说，它可以被卤素、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、羧基、用  $C_1-C_6$  链烷醇酯化的羧基、三氟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基或苄氧基单取代或多取代，视为  $R_2$  的  $(C_1-C_6)$  烷基可以进一步被 2-喹啉基和 2-、3-和 4-吡啶基结构取代，它们又都可以被卤素、 $(C_1-C_4)$  烷基或  $(C_1-C_4)$  烷氧基单取代或多取代； $R_2$  进一步是芳酰基，其中该原子团上的芳基部分是苯环，它可以被卤素、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、羧基、用  $C_1-C_6$  链烷醇酯化的羧基、三氟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基或苄氧基单取代或多取代；

$R_3$  和  $R_4$  可以是相同或不同的，是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷酰基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤素和苄氧基； $R_3$  和  $R_4$  进而可以是硝基、氨基、 $(C_1-C_4)$  单或二烷基取代的氨基和  $(C_1-C_6)$  烷氧羰基氨基官能或  $(C_1-C_6)$  烷氧羰基氨基- $(C_1-C_6)$  烷基官能；

$Z$  是 O 和 S。

2、根据权利要求 1 的用途，其中在式 1 中各基团具有下述含义：

$R$  = 氢，

$R_1$  = 4-吡啶基、4-氟苯基，

$R_2$  = 苄基、4-氯苄基、4-氟苄基、3-吡啶甲基、4-溴苄基，

$R_3$  和  $R_4$  = 氢，和

$Z$  是氧。

3、根据权利要求 1 的用途，其中所述酸加成盐为选自盐酸、硫酸、磷酸的无机酸的盐或选自乙酸、乳酸、丙二酸、马来酸、富马酸、葡

糖酸、葡糖醛酸、柠檬酸、扑酸、甲磺酸、三氟乙酸、琥珀酸和 2-羟基乙磺酸的有机酸的盐。

4、根据权利要求 1 的用途，其中所述 N-取代的吡啶-3-乙醛酰胺选自下列化合物：

D 24241 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺

D 24843 N-(吡啶-4-基)-(1-苄基吡啶-3-基)乙醛酰胺

D 24850 N-(4-氟苄基)-[1-(3-吡啶甲基)吡啶-3-基]乙醛酰胺

D 24851 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氯苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺

D 25505 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺

HCl.

5、根据权利要求 1 的用途，其中所述 N-取代的吡啶-3-乙醛酰胺或其酸加成盐是 D 24241 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺或其盐酸盐。

6、根据权利要求 1 的用途，其中所述 N-取代的吡啶-3-乙醛酰胺是 D 24843 N-(吡啶-4-基)-(1-苄基吡啶-3-基)乙醛酰胺。

7、根据权利要求 1 的用途，其中所述 N-取代的吡啶-3-乙醛酰胺是 D 24850 N-(4-氟苄基)-[1-(3-吡啶甲基)吡啶-3-基]乙醛酰胺。

8、根据权利要求 1 的用途，其中所述 N-取代的吡啶-3-乙醛酰胺是 D 24851 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氯苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺。

9、根据权利要求 1 的用途，其中所述 N-取代的吡啶-3-乙醛酰胺或它们的生理学上可耐受的酸加成盐或 N-氧化物与药学上可利用的赋形剂和/或稀释剂或助剂结合使用，剂型为片剂、包衣片、胶囊、输注

---

或安瓿溶液、栓剂、贴剂、可以吸入的粉末制剂、悬浮液、霜剂和软膏。

## 具有抗肿瘤作用的吲哚基-3-乙醛酸衍生物

## 技术领域

吲哚-3-乙醛酰胺具有多种用途，可作为药效学上的活性化合物和药物化学中的合成原料。

## 背景技术

荷兰专利申请 6502481 描述了具有抗炎与退热活性和止痛活性的化合物。

英国申请 GB-B 1028812 使用吲哚基-3-乙醛酸及其酰胺的衍生物作为止痛剂、抗惊厥剂和 $\beta$ -肾上腺素能化合物。

G. Domschke 等(Ber. 94, 2353 (1961))描述了 3-吲哚基乙醛酰胺(原文如此)，它们不具有药理学特征。

E. Walton 在《医药化学杂志》11, 1252 (1968)中报道了吲哚-3-基乙醛酸衍生物，它们对磷酸甘油脱氢酶和乳酸脱氢酶具有抑制作用。

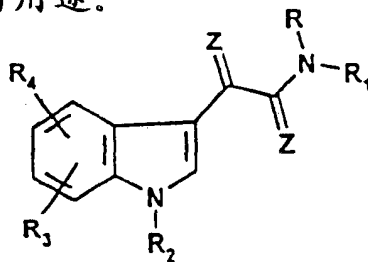
欧洲专利说明书 EP 675110 描述了 1H-吲哚-3-乙醛酰胺，它们是 sPLA2 抑制剂，用于脓毒性休克、胰腺炎的治疗和变应性鼻炎、类风湿性关节炎的治疗。

本发明的目的是提供具有有效抗肿瘤作用的 N-取代的吲哚-3-乙醛酰胺，从而赋予有效的药物价值。

所述化合物作为药物已经公开在 DE-A 19636150 A1 中，具有平喘、抗变态反应和免疫抑制/免疫调节作用。

## 发明内容

本发明因此涉及通式 1 的 N-取代的吲哚-3-乙醛酰胺(原文如此)在抗肿瘤剂制备中的用途，具有根据式 1 的活性物质成分的抗肿瘤剂，还涉及它们在肿瘤病治疗中的用途。



式 1

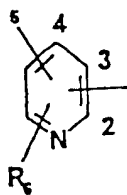
## 式 1

其中各原子团 R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 Z 具有下列含义：

R = 氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中的烷基可以被苯环单取代或多取代，就该苯环来说，它可以被卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、羧基、用 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>链烷醇酯化的羧基、三氟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、苄氧基和苄基单取代或多取代，该苄基在苯基部分被(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、卤原子或三氟甲基单取代或多取代，

R 进一步是苄氧羰基(Z基)和叔丁氧羰基(BOC原子团)，进而是乙酰基。

R<sub>1</sub> 可以是苯环，该苯环被(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、卤素、三氟甲基、羟基、苄氧基、硝基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧羰基氨基和羧基或用 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>链烷醇酯化的羧基单取代或多取代，或者可以是式 2 的吡啶结构及其 N-氧化物(原文如此)



式 2

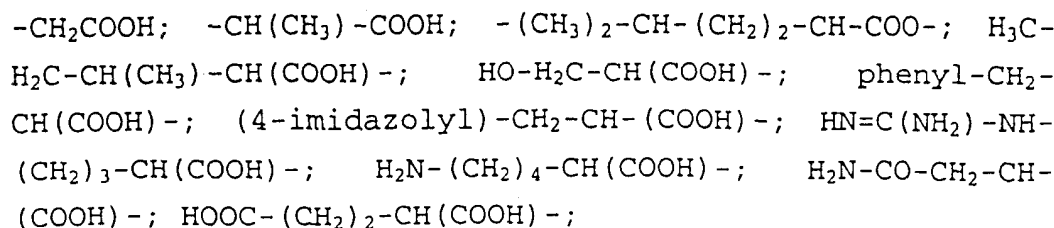
及其 N-氧化物，其中的吡啶结构选择性地键合到环碳原子 2、3 和 4 上，并且可以被取代基 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 取代。原子团 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 可以是相同或不同的，具有(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基的含义和(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、硝基、氨基、羟基、卤素和三氟甲基的含义，进一步是乙氧羰基氨基和羧基烷氧基，其中的烷基可以具有 1-4 个 C 原子。

R<sub>1</sub> 进一步可以是 2-或 4-嘧啶基杂环，其中的 2-嘧啶基杂环可以被甲基单取代或多取代，进而是被(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、卤素、硝基、氨基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基取代的 2-、3-、4-和 8-喹啉基结构，是(原文如此) 2-、3-和 4-喹啉甲基，其中喹啉基和喹啉甲基的吡啶甲基部分的环碳原子可以被(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、硝基、氨基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧羰基氨基取代。

R<sub>1</sub> 在 R=氢、甲基或苄基和苄氧羰基(Z原子团)、叔丁氧羰基(BOC



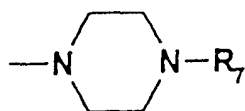
原子团)和乙酰基的情况下,进而可以是下列原子团:



$R_1$ 在R是氢、Z基、BOC原子团、乙酰基或苄基的情况下,进而可以是天然或非天然氨基酸的酸根,例如 $\alpha$ -甘氨酸、 $\alpha$ -肌氨酸、 $\alpha$ -丙氨酸、 $\alpha$ -亮氨酸、 $\alpha$ -异亮氨酸、 $\alpha$ -丝氨酸、 $\alpha$ -苯丙氨酸、 $\alpha$ -组氨酸、 $\alpha$ -脯氨酸、 $\alpha$ -精氨酸、 $\alpha$ -赖氨酸、 $\alpha$ -天冬氨酸和 $\alpha$ -谷氨酸,其中各氨基酸的氨基可以是未保护的或被保护的。氨基官能的可能的保护基团是苄酯基(Z原子团)和叔丁氧羰基(BOC原子团)以及乙酰基。在 $R_1$ 要求保护天冬氨酸和谷氨酸的情况下,第二、未键合的羧基以游离羧基或 $C_1$ - $C_6$ 链烷醇酯的形式存在,例如甲基、乙基或叔丁基的酯。

进而, $R_1$ 可以是烯丙基氨基羧基-2-甲基丙-1-基。

R和 $R_1$ 进一步可以与它们所键合的氮原子共同形成式III的哌嗪环或高哌嗪环,只要 $R_1$ 是氨基亚烷基,其中



式 3

$R_7$ 是烷基、苯环,该苯环可以被( $C_1$ - $C_6$ )烷基、( $C_1$ - $C_6$ )烷氧基、卤素、硝基、氨基官能和( $C_1$ - $C_6$ )烷基氨基单取代或多取代。 $R_7$ 进而是二苯甲基和双对氟二苯甲基(原文如此)。

$R_2$ 可以是氢和( $C_1$ - $C_6$ )烷基,其中的烷基被卤素和苯基单取代或多取代,就该苯基来说,它可以被卤素、( $C_1$ - $C_6$ )烷基、( $C_3$ - $C_7$ )环烷基、羧基、用 $C_1$ - $C_6$ 链烷醇酯化的羧基、三氟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基或苄氧基单取代或多取代。视为 $R_2$ 的( $C_1$ - $C_6$ )烷基可以进一步被2-喹啉基和2-、3-和4-吡啶基结构取代,它们又都可以被卤素、( $C_1$ - $C_4$ )烷基

或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基单取代或多取代。R<sub>2</sub>进一步是芳酰基，其中该原子团上的芳基部分是苯环，它可以被卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、羧基、用C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>链烷醇酯化的羧基、三氟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基或苄氧基单取代或多取代。

R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>可以是相同或不同的，是氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、卤素和苄氧基。R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>进而可以是硝基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)单或二烷基取代的氨基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧羰基氨基官能或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基官能。

Z是O和S。

### 具体实施方式

关于原子团R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>的定义烷基、烷酰基、烷氧基或烷基氨基在正常情况下被理解为既有“直链”也有“支链”烷基的含义，其中的“直链烷基”例如可以是甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基，“支链烷基”例如定义了异丙基或叔丁基。

“环烷基”被理解为例如是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基等原子团。

定义“卤素”代表氟、氯、溴或碘。定义“烷氧基”代表例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、异丁氧基或戊氧基等原子团。

化合物也可以使用酸加成盐的形式，例如无机酸的盐，酸例如盐酸、硫酸、磷酸，有机酸的盐，酸例如乙酸、乳酸、丙二酸、马来酸、富马酸、葡糖酸、葡糖醛酸、柠檬酸、扑酸、甲磺酸、三氟乙酸、琥珀酸和2-羟基乙磺酸。

化合物优选是下列的化合物：

- D 24241 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺
- D 24843 N-(吡啶-4-基)-(1-苄基吡啶-3-基)乙醛酰胺
- D 24850 N-(4-氟苄基)-[1-(3-吡啶甲基)吡啶-3-基]乙醛酰胺
- D 24851 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺
- D 25505 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺

HCl。

式 1 化合物和它们的盐都是生物学上有活性的。

式 1 化合物可以以游离形式或生理学上可耐受的酸的形式给药。

给药可以通过口服、肠胃外、静脉内、透皮或吸入进行。

本发明进而涉及药物制剂，含有至少一种式 1 化合物或它们与生理学上可耐受的无机或有机酸的盐，适当情况下还含有药学上可利用的赋形剂和/或稀释剂或助剂。

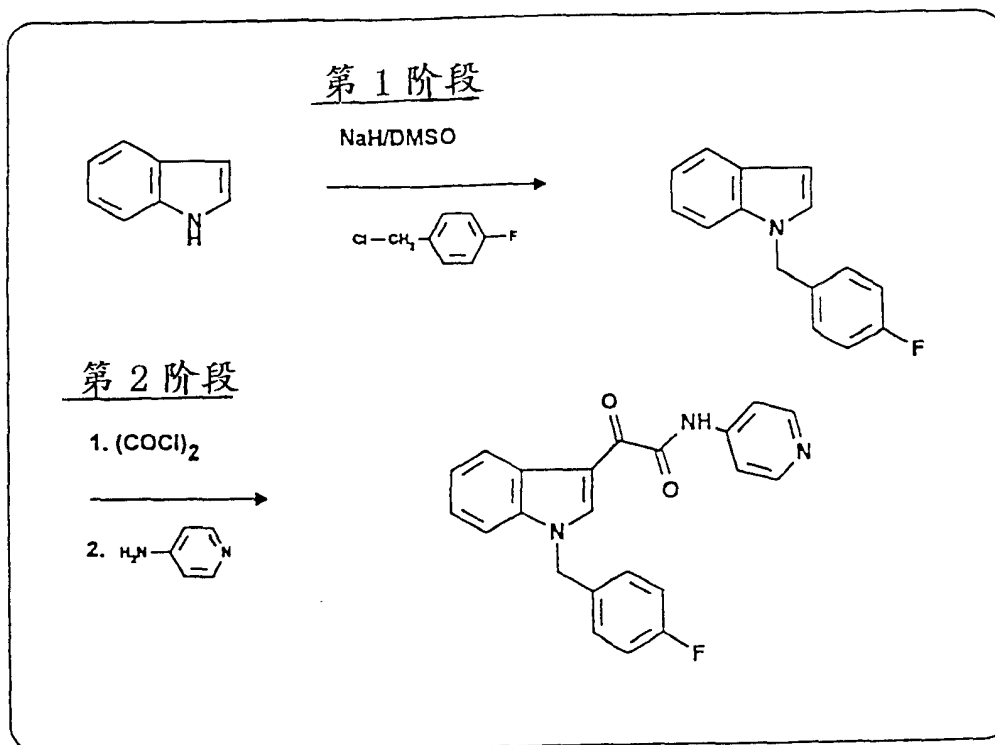
适当的给药剂型例如片剂、包衣片、胶囊、输注或安瓿溶液、栓

剂、贴剂、可以吸入的粉末制剂、悬浮液、霜剂和软膏。

下列反应流程 1 和 2 和一般操作描述根据本发明的化合物的制备方法。所有化合物都是按照所述方法或相似方法制备的。

按照下列流程 1 可以得到这样的通式 1 化合物，其中  $Z=0$ ， $R_1$ =芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基， $R_2$ =烷基、芳烷基和杂芳烷基：

### 流程 1



### 第 1 阶段:

吲哚衍生物可以是未取代的，或者在 C-2 上或苯基结构中可以是单取代或多取代的，将其溶于一种质子、两性非质子传递或非极性有机溶剂，例如异丙醇、四氢呋喃、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二噁烷、甲苯或二氯甲烷，滴加到一种碱在适当溶剂中的悬浮液中，该悬浮液是在三颈烧瓶中、在  $\text{N}_2$  气氛下制得的或者以摩尔量或过量使用的，碱例如氯化钠、氢氧化钾粉末、叔丁醇钾、二甲氨基吡啶或氨基钠。然后，加入所需的烷基、芳烷基

或杂芳烷基卤化物，适当时候加入一种催化剂，例如铜，使混合物反应一定时间，例如30分钟至12小时，使温度保持在0℃与120℃之间的范围内，优选为30℃至80℃，特别是在50℃与65℃之间。反应完成后，将反应混合物加入到水中，溶液例如用二乙醚、二氯甲烷、氯仿、甲基叔丁基醚或四氢呋喃萃取，在每种情况下所得有机相用无水硫酸钠干燥。有机相在真空中浓缩，残余物通过研制法结晶，或者油性残余物通过重结晶法、蒸馏法或硅胶或矾土的柱色谱法或快速色谱法纯化。所用洗脱剂例如二氯甲烷与二乙醚的8:2 (vol/vol)混合物或二氯甲烷与乙醇的9:1 (vol/vol)混合物。

### 第2阶段:

将按照上述第1阶段操作得到的N-取代的吡啶在氮气氛下溶于一种非质子传递或非极性有机溶剂，例如二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷或氯仿，加入到单摩尔高达60%过量的草酰氯在非质子传递或非极性溶剂中的溶液中，该溶液是在氮气氛下制得的，溶剂例如二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷，温度保持在-5℃与20℃之间。反应溶液然后在10℃与130℃之间的温度下加热30分钟至5小时，优选在20℃与80℃之间，特别是在30℃与50℃之间，溶剂然后蒸发。将以这种方式生成的“吡啶基-3-乙醛酰氯”残余物溶于一种非质子传递溶剂，例如四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、甲苯，或者溶于一种两性非质子传递溶剂，例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基亚砷，冷却至10℃与-15℃之间的温度，优选在-5℃与0℃之间，在一种酸清除剂的存在下，用伯胺或仲胺在一种稀释剂中的溶液处理。可行的稀释剂是上面用于溶解吡啶基-3-乙醛酰氯的溶剂。所用酸清除剂是三乙胺、吡啶、二甲氨基吡啶、碱性离子交换剂、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钾粉末和过量的反应所用伯胺或仲胺。反应发生在0℃至120℃的温度下，优选在20-80℃下，特别是在40℃与60℃之间。反应1-3小时并在室温下放置24小时后，过滤酸清除剂的盐酸盐，滤液在真空中浓缩，残余物从有机溶剂中重结晶或者通过硅胶或矾土柱色谱法纯化。所用洗

脱剂例如二氯甲烷与乙醇的混合物(95:5, vol/vol)。

### 操作例

按照基于流程1的第1和第2阶段的一般操作,合成了下列化合物,下表详细给出了各自的化学名称。在第A-J页上的表1a-j中,这些化合物的结构和熔点可以从通式1和取代基 $R_1$ - $R_4$ 及Z找到。

### 实施例1

N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺(D 24241)

#### 第1阶段

##### 1-(4-氟苄基)吡啶

向2.64g 氢氧化钠(0.11mol, 矿物油悬浮液)在100ml 二甲基亚砜中的混合物中加入11.72g (0.1mol)吡啶的50ml 二甲基亚砜溶液。混合物在60℃下加热1.5小时,然后冷却,滴加15.9g (0.11mol) 4-氟苄基氯。溶液加热至60℃,放置过夜,然后倒入400ml水中,搅拌。混合物用总量为150ml的二氯甲烷萃取几次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液在真空中浓缩。残余物在高真空中蒸馏:21.0g (理论产率96%)熔点(0.5mm): 140℃

#### 第2阶段

N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺(D 24241)

在0℃和 $N_2$ 下,向2.25ml 草酰氯的25ml 乙醚溶液中滴加4.75g (21.1mmol) 1-(4-氟苄基)吡啶的25ml 乙醚溶液。混合物加热回流2小时,然后蒸发溶剂。然后向残余物中加入50ml 四氢呋喃,溶液冷却至-5℃,滴加4.66g (49.5mmol) 4-氨基吡啶的200ml THF溶液进行处理。混合物加热回流3小时,在室温下放置过夜。用吸滤法滤出盐酸4-氨基吡啶,沉淀用THF洗涤,滤液在真空中浓缩,残余物从乙酸乙酯中重结晶。

产量: 7.09g (理论产率90%)

熔点: 225-226℃

元素分析:

计算值    C 70.77    H 4.32    N 11.25

实测值	C 71.09	H 4.36	N 11.26
实施例 2, D24242	N-(吡啶-4-基)-(1-甲基吲哚-3-基)乙醛酰胺		
实施例 3, D24834	N-(吡啶-3-基)-[1-(4-氟苄基)吲哚-3-基]乙醛酰胺		
实施例 4, D24835	N-(吡啶-3-基)-(1-苄基吲哚-3-基)乙醛酰胺		
实施例 5, D24836	N-(吡啶-3-基)-[1-(2-氯苄基)吲哚-3-基]乙醛酰胺		
实施例 6, D24840	N-(4-氟苄基)-[1-(4-氟苄基)吲哚-3-基]乙醛酰胺		
实施例 7, D24841	N-(4-硝基苄基)-[1-(4-氟苄基)吲哚-3-基]乙醛酰胺		
实施例 8, D24842	N-(2-氯吡啶-3-基)-[1-(4-氟苄基)吲哚-3-基]乙醛酰胺		
实施例 9, D24843	N-(吡啶-4-基)-(1-苄基吲哚-3-基)乙醛酰胺		
实施例 10, D24848	N-(吡啶-4-基)-[1-(3-吡啶甲基)吲哚-3-基]乙醛酰胺		
实施例 11, D24849	N-(4-氟苄基)-[1-(2-吡啶甲基)吲哚-3-基]乙醛酰胺		
实施例 12, D24850	N-(4-氟苄基)-[1-(3-吡啶甲基)吲哚-3-基]乙醛酰胺		
实施例 13, D24851	N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)吲哚-3-基]乙醛酰胺		
实施例 14, D24852	N-(吡啶-4-基)-[1-(2-氯苄基)吲哚-3-基]乙醛酰胺		
实施例 15, D24853	N-(吡啶-2-基)-[1-(4-氟苄基)吲哚-3-基]乙醛酰胺		

实施例 16, D24847 N-(吡啶-4-基)-[1-(2-吡啶甲基)吡啶-3-基]乙醛酰胺

实施例 17, D24858 (4-苯基哌嗪-1-基)-[1-(4-氟苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺

实施例 18, D24854 N-(吡啶-2-基)-(1-苄基吡啶-3-基)乙醛酰胺

实施例 19, D25421 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)-6-乙氧羰基氨基吡啶-3-基]乙醛酰胺

实施例 20, D25422 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)-5-乙氧羰基氨基吡啶-3-基]乙醛酰胺

实施例 21, D25423 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)-6-环戊氧羰基氨基吡啶-3-基]乙醛酰胺

实施例 22, D25420 4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-[1-(4-氟苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺

实施例 23, D24866 N-(3,4,5-三甲氧基苄基)-N-(烯丙氨基羰基-2-甲基丙-1-基)-[1-(4-氟苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺

实施例 24 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)-5-甲氧基吡啶-3-基]乙醛酰胺

实施例 25 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)-5-乙氧羰基氨基甲基吡啶-3-基]乙醛酰胺

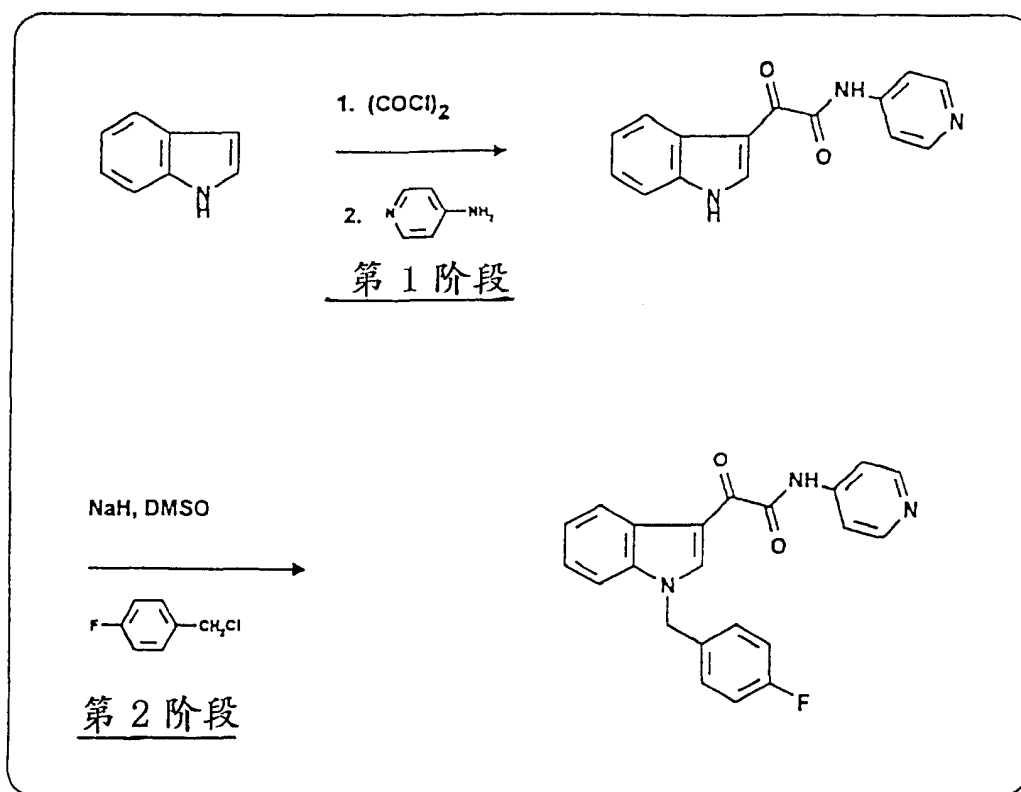
按照合成流程 1 制备的通式 1 化合物的原料详见表 1。

用于合成最终产物 D24241、D24242、D24834、D24835、D24836、D24840、D24841、D24842、D24843、D24848、D24849、D24850、D24851、D24852、D24853、D24847、D24858、D24854、D25420、D25422、D25421、D25423 的全部前体都是商业上可得到的。

进而，其中 Z=0、R<sub>1</sub>=芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基和烯丙氨基羰基-2-甲基丙-1-基，R<sub>2</sub>=烷基、芳烷基和杂芳烷基的通式 1 化合物也是可以按照流程 2 的合成途径得到的：

流程 2





化合物 D24241、D24841、D24840 和 D24834（反应流程 2 的第 2 阶段，另见表 1）和它们的反应性前体 D24825、D24831、D24832 和 D24833（反应流程 2 的第 1 阶段，另见第 K 页上的表 2）是按照目前的流程 2 得到的。

N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)吲哚-3-基]乙醛酰胺 (D24241)

第 1 阶段

N-(吡啶-4-基)-(吲哚-3-基)乙醛酰胺

在 0℃ 下，向 9ml 草酰氯的 100ml 无水乙醚溶液中滴加 10g (85.3mmol) 吲哚的 100ml 乙醚溶液。混合物在回流下保持 3 小时。然后在 -5℃ 下加入 12g (127.9mmol) 4-氨基吡啶的 500ml 四氢呋喃悬浮液，反应混合物在搅拌下加热回流 3 小时，在室温下放置过夜。过滤，

沉淀用水处理，干燥后的化合物在硅胶柱(硅胶 60, Merck AG, Darmstadt)上纯化，所用洗脱剂为二氯甲烷/乙醇(10:1, v/v)。

产量: 9.8g (理论产率 43.3%)

熔点: 250℃以上

### 第 2 阶段

#### N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)咪唑-3-基]乙醛酰胺(D24241)

使按照第 1 阶段得到的 N-(吡啶-4-基)-(咪唑-3-基)乙醛酰胺与 4-氟苄基氯按照“苄基化操作”(第 5 页)反应, 分离所得化合物 D24241。

产率: 理论上的 41%

熔点: 224-225℃

元素分析:

计算 C 70.77 H 4.32 N 11.25

实测 C 70.98 H 4.40 N 11.49

#### 通式 1 化合物按照流程 2 制备的一般操作

##### 第 1 阶段:

咪唑衍生物可以是未取代的，或者在 C-2 上或苯环中可以是取代的，将其溶于一种溶剂，例如上述用于溶解草酰氯的溶剂，在-5℃与+5℃之间的温度下滴加到单摩尔高达 60%过量的草酰氯在一种非质子传递或非极性溶剂中的溶液中，该溶液是在氮气氛下制备的，溶剂例如二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、二噁烷或二氯甲烷。反应溶液然后在 10℃与 120℃之间的温度下加热 1 至 5 小时，优选为 20℃与 80℃之间，特别是在 30℃与 60℃之间，然后蒸发溶剂。将(咪唑-3-基)乙醛酰氯残余物溶解或悬浮在一种非质子传递溶剂中，例如四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、甲苯，或者是一种两性非质子传递溶剂，例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基亚砷，冷却至-10℃与+10℃之间的温度，优选为-5℃至 0℃，在一种酸清除剂的存在下，用伯胺或仲胺在一种稀释剂中的溶液处理。可行的稀释剂是上面用于溶解“咪唑基-3-乙醛酰氯”的溶剂。所用酸清除剂是三乙胺、吡啶、二甲氨基吡啶、碱性离子交换剂、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钾粉末和过量的反应

所用伯胺或仲胺。反应发生在 0℃ 至 120℃ 的温度下，优选在 20-80℃ 下，特别是在 40℃ 与 60℃ 之间。反应 1-4 小时并在室温下放置 24 小时后，混合物过滤，沉淀用水消化，用吸滤法滤出，在真空中干燥。所需化合物通过有机溶剂重结晶法或者通过硅胶或矾土柱色谱法纯化。所用洗脱剂例如二氯甲烷与乙醇的混合物 (10:1, vol/vol)。

### 第 2 阶段:

将按照上述第 1 阶段操作得到的“吡啶-3-基乙醛酰胺”溶于一种质子、两性非质子传递或非极性有机溶剂，例如异丙醇、四氢呋喃、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二噁烷、甲苯或二氯甲烷，滴加到一种碱在适当溶剂中的悬浮液中，该悬浮液是在三颈烧瓶中、在 N<sub>2</sub> 气氛下制得的或者以摩尔量或过量使用的，碱例如氢氧化钠、氢氧化钾粉末、叔丁醇钾、二甲氨基吡啶或氨基钠。然后，加入所需的烷基、芳烷基或杂芳烷基卤化物，该卤化物是未经稀释的或用一种稀释剂稀释过，该稀释剂例如也用于溶解“吡啶-3-基乙醛酰胺”；适当时候加入一种催化剂，例如铜，使混合物反应一定时间，例如 30 分钟至 12 小时，使温度保持在 0℃ 与 120℃ 之间的范围内，优选在 30℃ 与 80℃ 之间，特别是在 50℃ 与 70℃ 之间。反应完成后，将反应混合物加入到水中，溶液例如用二乙醚、二氯甲烷、氯仿、甲基叔丁基醚、四氢呋喃或正丁醇萃取，在每种情况下所得有机相用无水硫酸钠干燥。有机相在真空中浓缩，残余物通过研制法结晶，或者油性残余物通过蒸馏法或硅胶或矾土的柱色谱法或快速色谱法纯化。所用洗脱剂例如二氯甲烷与二乙醚的 8:2 (vol/vol) 混合物或二氯甲烷与乙醇的 9:1 (v/v) 混合物。

按照基于合成流程 2 的第 1 和第 2 阶段的这种一般操作，合成了化合物 D24241、D24841、D24840 和 D24834，它们也已经按照反应流程 1 的合成操作制备过，详见表 1。这些化合物的有关前体可以从第 K 和 L 页上的表 2 找到。

化合物在下列药理模型中显示出良好的、依赖于剂量的抗肿瘤作用：

吡啶、特别是 D-24851 和 D-24241 首先在 XTT 增殖试验/细胞毒性试验中是清晰可见的 (表 3 和表 3a)。在该试验系统中, 研究了物质对肿瘤细胞系增殖行为的作用。在此过程中, 测定了这些物质的细胞毒性。试验方法描述在 Scudiero 等 1988 《癌症研究》48, 4827 中。

研究当中使用下列肿瘤细胞系:

KB 细胞系: 口腔上皮癌,

L1210 细胞系: 小鼠淋巴性白血病,

LNCAP 细胞系: 前列腺癌, 和

SK-OV-3 细胞系: 卵巢癌。

大量不同的吡啶在全部四种肿瘤细胞系中都是活性的。D-24851 和 D-24241 显示出最强的作用, D-24851 更强于 D-24241 (表 3 和 4)。

利用 D-24851 和 D-24241 在裸鼠中空纤维和 L1210 (小鼠) 测定中进行了进一步的对比研究, 两种化合物都观察到了依赖于剂量的强抗肿瘤作用 (表 3 和 5)。在中空纤维测定中, 两种化合物的活性几乎是同样强的, 而对于 L1210, D-24851 的活性在口服和腹膜内给药后明显强于 D-24241。与市场上可得到的抗肿瘤物质相比, D-24851 在多数情况下, 在白血病模型中的活性都明显强于已知的对比物 (表 5)。

D-24851 与市场上可得到的抗肿瘤物质相比更大的优点是化合物的低毒性 (表 3 和 5)。LD 50 值为 1000mg/kg p. o. 和 >1000mg/kg i. p., 因此化合物具有更宽的治疗范围。进而, 在 D-24851 给药后, 没有观察到 DNA 的断裂。在血细胞生成试验中, D-24851 的腹膜内给药也没有改变任何所研究的血液指标。

在大鼠 Dunning 肿瘤的进一步的化疗模型中, 在 D-24851 反复口服给药后, 观察到肿瘤生长的停滞, 在某些动物中甚至观察到肿瘤消退。

在裸鼠的 KB 试验中, 在两种吡啶 D-24851 和 D-24241 给药后同样观察到了抗肿瘤作用 (表 3、3a 和 4)。

在利用肿瘤细胞系 L1210、即小鼠淋巴性白血病所进行的研究中, 在 D-24851 腹膜内或口服给药后, 见到存活时间明显地、依赖于剂量地延长了, 剂量为 100 和 147mg/kg 多次 (图 1a 和图 1b)。

---

实验证明治疗范围更宽，因此，活性物质可以以高于商业上可得到的肿瘤药物的剂量给药。

本发明的范围不希望受到下列细节的限制，不过据说，每日大约20mg至500mg的剂量是口服可行的。在以注射剂或输液方式静脉内给药的情况下，可以给以250mg/天或以上，这因患者的体重和各自的耐受性而异。

表 3

根据实施例 13 的组合物 D-24851

D-24851: N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氯苄基)吡啶-3-基]乙醛酰胺

模型	Result.	SK-OV-3	KB	L1210	LNCaP	MCF-7	Tox
XTT (µg/ml)	EC <sub>50</sub>	≈ 0.03	≈ 0.017	≈ 0.017	≈ 0.03		
1 x ip (mg/kg)	LD <sub>50</sub>						= 1000
1 x per os (mg/kg)	LD <sub>50</sub>						> 1000
腹膜内中空纤维	% INH		无作用	56		38	
4 x 46 mg/kg ip							
腹膜内中空纤维	% INH		12	60		68	
4 x 147 mg/kg ip							
皮下中空纤维	% INH		44	无作用		47	
4 x 46 mg/kg ip							
皮下中空纤维	% INH		35	67		68	
4 x 147 mg/kg ip							
体内							
1 x 681 mg/kg ip	% ILS			0			
1 x 464 mg/kg ip				18			
4 x 215 mg/kg ip	% ILS			13			
4 x 147 mg/kg ip				94			
7 x 100 mg/kg ip	% ILS			35			
7 x 147 mg/kg ip				59			
1 x 681 mg/kg po	% ILS			22			
4 x 215 mg/kg po				31			
7 x 100 mg/kg po				63			
7 x 147 mg/kg po				75			
7 x 46 mg/kg ip	% WHI	33					
2 x 215 mg/kg po		18					

表 3a

实施例物质 (D-数字)	肿瘤细胞 XTT			
	KB	L 1210	LNCAp	SK-OV-3
	EC <sub>50</sub> [μg/ml]	EC <sub>50</sub> [μg/ml]	EC <sub>50</sub> [μg/ml]	EC <sub>50</sub> [μg/ml]
1 (D 24241)	0.020	0.170	> 31.600	0.170
3 (D 24834)	1.75	1.75	9.250	1.750
4 (D 24835)	17.5	1.750	> 31.6	9.200
6 (D 24840)	3.100	1.750	> 31.6	17.5
9 (D 24843)	0.050	0.090	3.240	1.750
10 (D 24848)	4.060	1.75	> 31.6	7.220
11 (D 24849)	4.590	1.750	17.500	4.250
12 (D 24850)	> 31.6	0.017	> 31.6	> 31.6
13 (D 24851)	0.017	0.017	0.030	0.030
14 (D 24852)	1.75	1.75	17.5	2.58
15 (D 24853)	> 31.6	3.1	> 31.6	> 31.6
16 (D 24847)	4.59	1.75	17.500	4.250
表 2 (D 24831)	17.5	17.5	17.5	17.5

进一步的动物实验结果:

在 D-24851 以 7 x 100mg/kg 和 7 x 147mg/kg p. o. 给药后, 观察到肿瘤生长停滞, 在某些动物中甚至观察到肿瘤消退。

结晶形式经过试验与原始形式相比没有差异。

D-24851 不导致 DNA 的断裂。

在血细胞生成试验中, D-24851 的腹膜内给药没有改变任何所研究的血液指标。

表 4  
根据实施例 1 的 D-24241: N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基) 咪唑-3-基] 乙醛酰胺

模型	Result.	SK-OV-3	KB	L1210	LNCaP	MCF-7	Tox
XTT ( $\mu\text{g/ml}$ )	EC <sub>50</sub>	$\approx 0.17$	$\approx 0.02$	$\approx 0.17$	$> 31.6$		
1 x ip (mg/kg)	LD <sub>50</sub>						$\approx 158$
1 x per os (mg/kg)	LD <sub>50</sub>						$> 1000$
腹膜内中空纤维	% INH		46	43		无作用	
4 x 15.8 mg/kg ip	% INH		81	68		33	
皮下中空纤维							
4 x 15.8 mg/kg ip							
In vivo:							
1 x 14.7 mg/kg ip	% ILS			无作用			
1 x 30 mg/kg per os	% ILS			无作用			
1 x 464 mg/kg per os	% ILS			44			
4 x 30 mg/kg per os	% ILS			无作用			
6 x 30 mg/kg per os	% ILS			无作用			
14 x 30 mg/kg per os	% ILS			无作用			
19 x 50 mg/kg per os	% ILS			50			
2 x 46.4 mg/kg ip	% WHI		22				
4 x 21.5 mg/kg ip	% WHI		无作用				
2 x 215 mg/kg po	% WHI		47				



表 5

## D-24851 及 D-24241 与标准化化合物的抗肿瘤作用比较

物质	Tox. mg/kg	L1210 mg/kg	XTT EC 50 ( $\mu\text{g/ml}$ )
D-24851	$\approx 1000$ i.p.	4 $\times$ 147 i.p. 94% ILS	KB $\approx 0.017$ L1210 $\approx 0.017$ SKOV3 $\approx 0.03$ LNCAP $\approx 0.03$
D-24241	$\approx 158$ i.p.	19 $\times$ 50 p.o. 50% ILS	KB $\approx 0.02$ L1210 $\approx 0.07$ SKOV3 $\approx 0.17$ LNCAP $> 31.6$
米托蒽醌	16 i.v.	1 $\times$ 4.64 i.v. 144% ILS	KB $\sim 0.174$ L1210 $< 0.0003$ SKOV3 $\sim 0.174$ LNCAP $\sim 0.017$
5-氟尿嘧啶	----	1 $\times$ 147 i.p. 72% ILS 4 $\times$ 68.1 i.p. 83% ILS	----
甲氨蝶呤	----	1 $\times$ 53.7 i.p. 39% ILS	KB $\sim 0.007$ L1210 n.d. SKOV3 $> 31.6$ LNCAP n.d.
依托泊苷	$\approx 158.0$ i.p. $> 68.1$ i.v.	1 $\times$ 46.4 i.p. 56% ILS	----
Ratjadone	$\sim 16.0$ i.p. $\sim 30.0$ i.v.	1 $\times$ 1.47 i.p. 22% ILS	KB $< 0.003$ L1210 $< 0.003$ SKOV3 $< 0.003$ LNCAP $< 0.003$
Epothilone B	$\approx 100.0$ i.p.	1 $\times$ 10 i.p. 44% ILS	KB $\sim 0.0002$ L1210-0.0017 SKOV3-0.0031 LNCAP-0.014
紫杉酚	$\approx 158$ i.p.	1 $\times$ 14.7 i.v. 22% ILS 1 $\times$ 46.4 i.v. 61% ILS	KB $< 0.003$ L1210 $< 0.003$ SKOV3 $< 0.003$ LNCAP $< 0.003$
长春新碱	$\approx 3.0$ i.v.	1 $\times$ 1.0 i.p. 29% ILS	KB $< 0.001$ L1210 0.004 SKOV3 0.003 LNCAP 0.004
阿霉素	$\approx 27.0$ i.v.	1 $\times$ 14.7 i.v. 111% ILS	KB 0.15 L1210 0.174 SKOV3 0.089 LNCAP 0.17
顺铂	$\approx 16.0$ i.p. $\approx 73.0$ p.o.	1 $\times$ 3.16 i.p. 38.9% ILS	L1210 0.30

---

卡铂	≈ 158.0 i.p.	1 × 100 i.p. 41% ILS	----
洛铂	≈ 841.0 p.o. ≈ 34.0 i.p.	1 × 14.7 i.p. 55.0% ILS	----
环磷酰胺	≈ 340.7 i.v.	1 × 46.4 i.v. 40% ILS	----
异环磷酰胺	≈ 732 i.p.	1 × 316 i.p. 89% ILS	----
米替福新	≈ 46.4 i.p. ≈ 464-1000 p.o.	no action	----

图 1a

小鼠白血病 L 1210: D-24851 i.p.

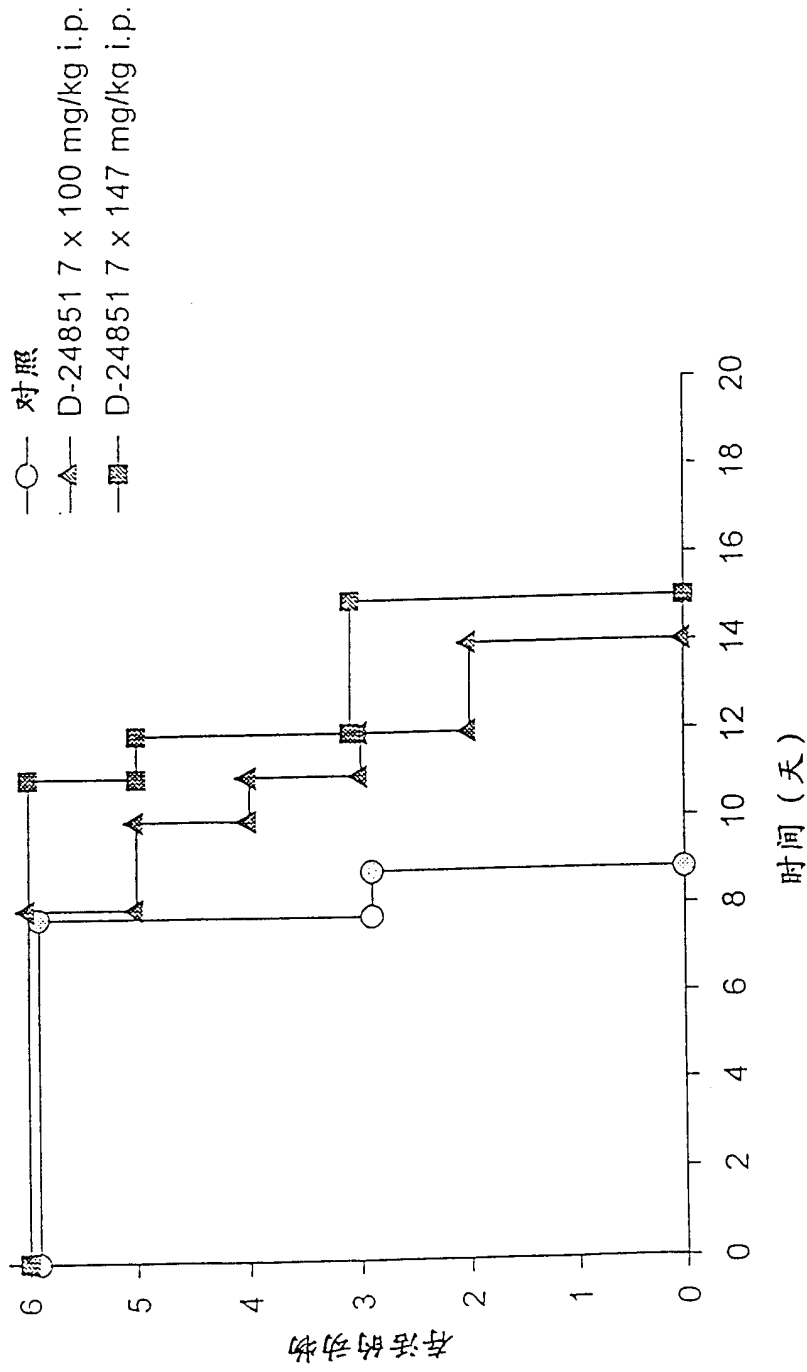
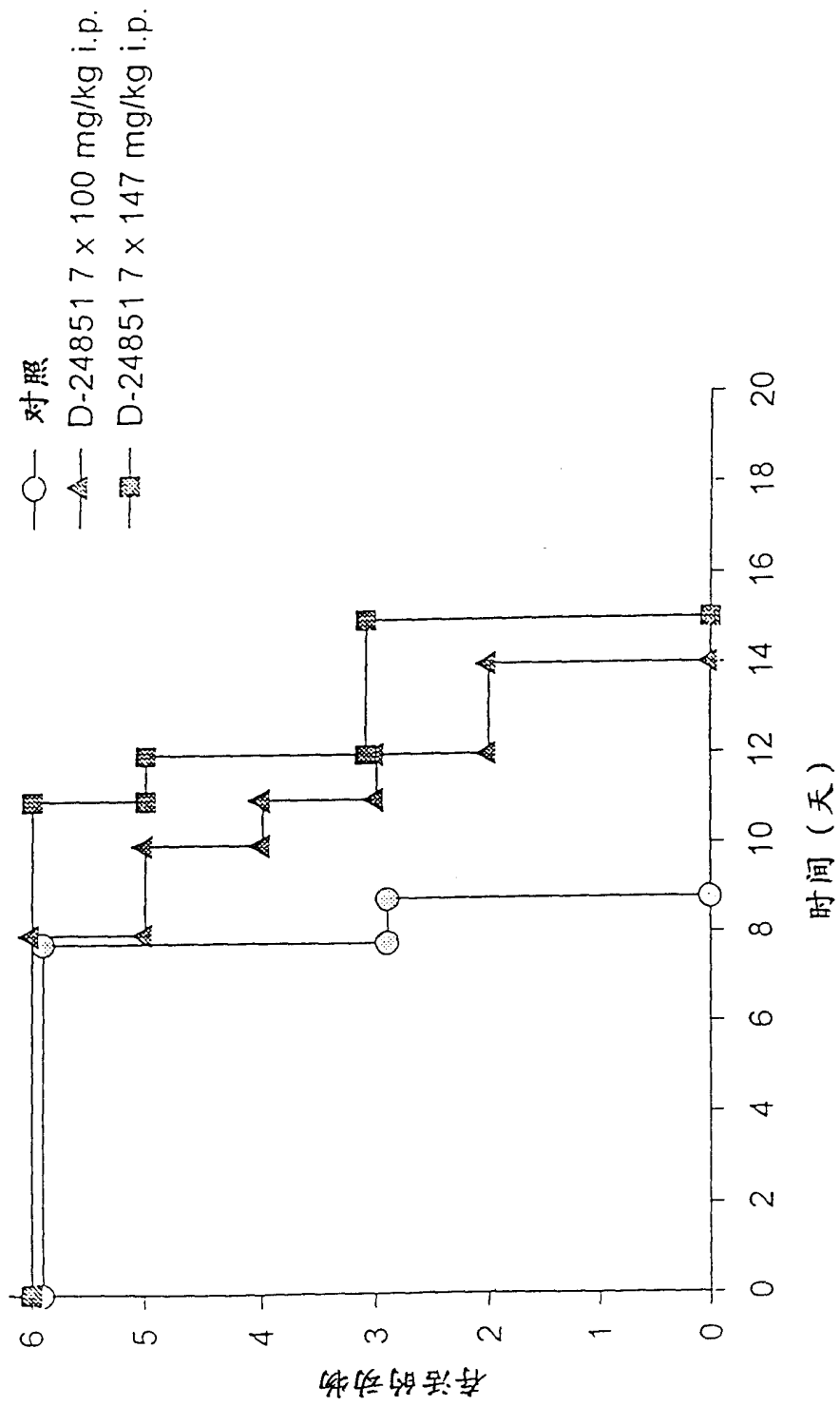
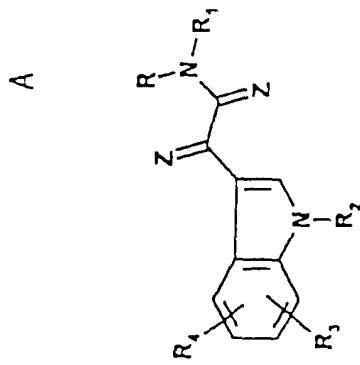


图 1b

小鼠白血病 L 1210: D-24851 p. o.






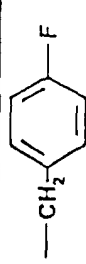
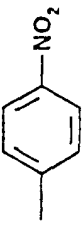
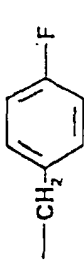
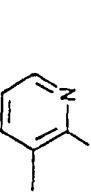


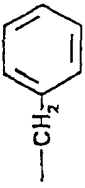
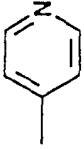
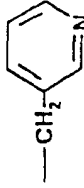
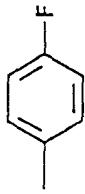
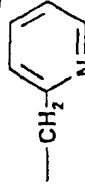
式 I

表 1a: 根据反应流程 1 的吡啶基乙醛酰胺

实施例 D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M.p.
1 D-24241	H			H	H	O	225-6°C
2 D-24242	H		CH <sub>3</sub>	H	H	O	176°C
3 D-24834	H			H	H	O	173°C
4 D-24835	H			H	H	O	140°C
5 D-24836	H			H	H	O	185°C

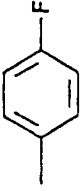
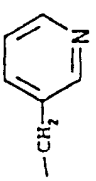

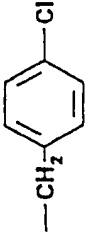
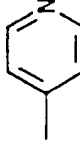
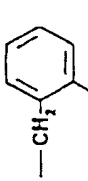
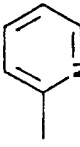
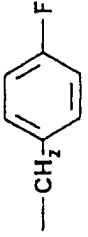
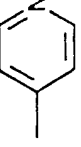
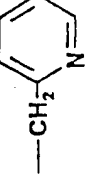
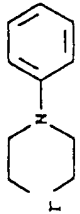
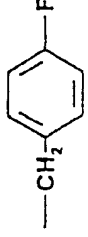
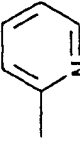
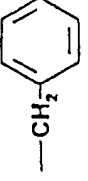
B

表 1b: 根据反应流程 1 的吡啶基乙醛酰胺

实施例	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M.p.
6 D-24840	H			H	H	O	199°C
7 D-24841	H			H	H	O	>250°C
8 D-24842	H			H	H	O	149°C
9 D-24843	H			H	H	O	178-180°C
10 D-24848	H			H	H	O	179°C
11 D-24849	H			H	H	O	132°C

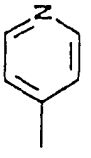
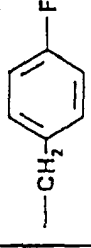
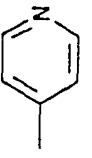
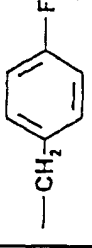
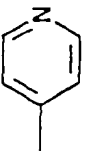
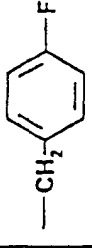
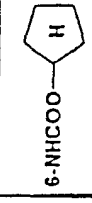
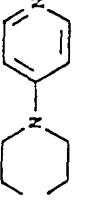
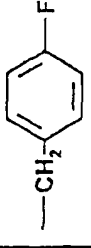
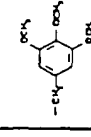
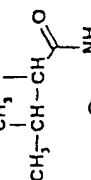
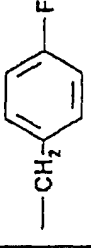
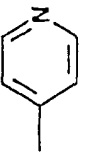
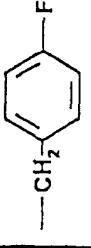
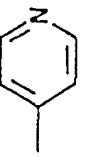
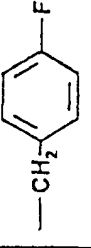
C

表 1c: 根据反应流程 1 的吡啶基乙醛酰胺

实施例 D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M.P.
12 D- 24850	H			H	H	O	144°C
13 D- 24851	H			H	H	O	262°C
14 D- 24852	H			H	H	O	184°C
15 D- 24853	H			H	H	O	141°C
16 D- 24847	H			H	H	O	202°C
17 D- 24858	R+R <sub>1</sub> together			H	H	O	115°C
18 D- 24854	H			H	H	O	112-3°C

D

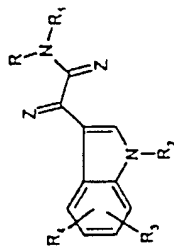
表 1d: 根据反应流程 1 的吡啶基乙醛酰胺

实施例 D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M.p.
19 D 25421	H			6-NHCOOEt	H	O	>250°C
20 D 25422	H			5-NHCOOEt	H	O	183°C
21 D 25423	H				H	O	
22 D 25420	R+R <sub>1</sub> together			H	H	O	160-62°C
23 D- 24866				H	H	O	139-141°C
24 D- 25561	H			5-OCH <sub>3</sub>	H	O	188°C
25 D- 25559	H			5-CH <sub>2</sub> -NHCOOEt	H	O	175-176°C



E

表 1e: 根据反应流程 1 的吡啶-3-乙醛酸衍生物

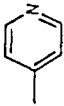
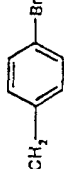
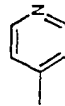
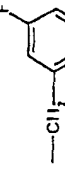
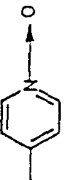

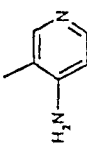

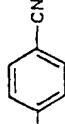
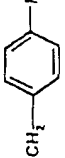
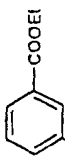
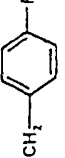
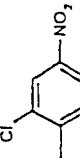
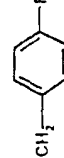
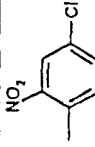
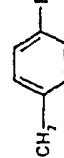


式 1

实施例, D --	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M. P.
26 D-50570	H			H	H	O	
27 D-51076	H			H	H	O	
28 D-49404	H			5-F	H	O	205-207°C
29 D-44073	H			H	H	O	192-194°C
30 D-44072	H			H	H	O	198-198°C
31 D-44067	H			H	H	O	219-221°C

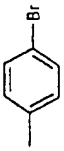
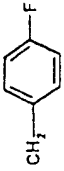
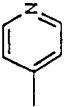
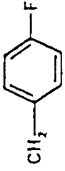
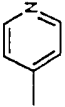
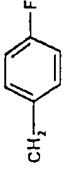

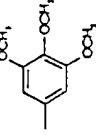
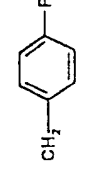



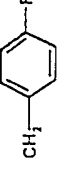
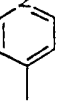
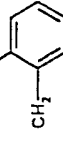
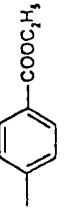
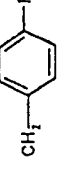
F

表 1f: 根据反应流程 1 的吡啶-3-乙醛衍生物

实施例, D -	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M.P.
32 D-44061	H			H	H	O	238-240°C
33 D-43163	H			H	H	O	203-205°C
34 D-51273	H			H	H	O	305-307°C
35 D-44070	H			H	H	O	>250°C
36 D-49405	H			H	H	O	237-239°C
37 D-44071	H			H	H	O	154-156°C
38 D-44069	H			H	H	O	213-215°C
39 D-44068	H			H	H	O	183-185°C

G

表 1g: 根据反应流程 1 的吡啶-3-乙醛酸衍生物

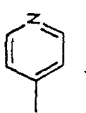
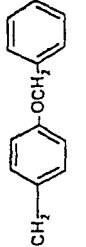
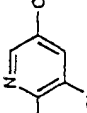
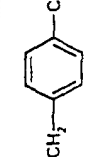
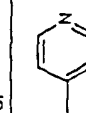
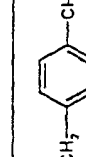
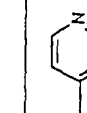
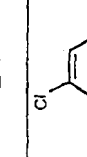
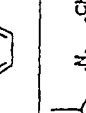
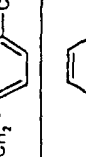
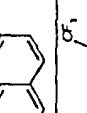
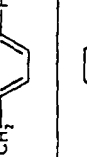
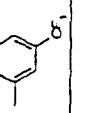
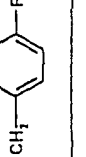
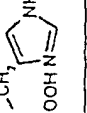
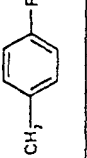
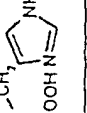
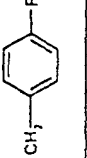
实施例, D -	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M.P.
40 D-44066	H			H	H	O	187-189°C
41 D-49406	H			$s\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOCH}_3$	H	O	191-193°C
42 D-49403	H				H	O	193-195°C
43 D-44064	H			H	H	O	104-106°C
44 D-43156	H			6-NO <sub>2</sub>	H	O	238-240°C
45 D-43155	H			5-NO <sub>2</sub>	H	O	203-205°C
46 D-43152	H			H	H	O	196-198°C
47 D-43151	H			H	H	O	141-143°C

H

表 1h: 根据反应流程 1 的吡啶-3-乙醛酸衍生物

实施例, D -	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M.P.
48 D-43149	H			H	H	O	202-204°C
49 D-43148	H			H	H	O	183-185°C
50 D-25505 盐酸盐	H			H	H	O	盐酸盐
51 D-51133 三氟乙酸盐	H			H	H	O	251-253°C 三氟乙酸盐
52 D-51128	H			H	H	O	173-174°C
53 D-51077	H			H	H	O	244-245°C
54 D-51195	H				H	O	228-230°C
55 D-51391	H			H	H	O	270-271°C

表 1i: 根据反应流程 1 的咪唑-3-乙醛酸衍生物

实施例, D -	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M.P.
56	H			H	H	O	油
D-51393	H			H	H	O	216-218°C
57	H			H	H	O	215-217°C
D-51184	H			H	H	O	241-242°C
59	H			H	H	O	°C
D-25463	H			H	H	O	°C
61	H			H	H	O	°C
D-24584	H			H	H	O	145-147°C
62	H			H	H	O	145-147°C

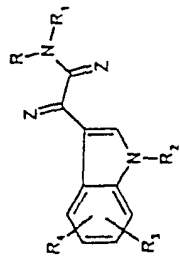
J

表 1j: 根据反应流程 1 的吡啶-3-乙醛衍生物

实施例, D -	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M.p.
63 D-51396	R,R together: 			H	H	O	137°C
64 D-44065	R,R together: 			H	H	O	205-207°C
65 D-43146	R,R together: 			H	H	O	89-91°C
66 D-43145	R,R together: 			H	H	O	68-70°C
67 D-25558	R,R together: 			6-NHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	O	oil

K

表 2: 根据反应流程 2 的吡啶基乙醛酰胺



式 1

实施例, D -	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M. p.
1 D-24825	H		H	H	H	O	>250°C
2 D-24831	H		H	H	H	O	>250°C
3 D-24832	H		H	H	H	O	233-5°C
4 D-24833	H		H	H	H	O	235°C

L

表 2a: 根据反应流程 2 的吡啶基乙酰酰胺

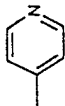
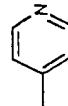
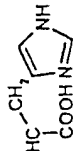
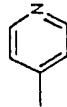
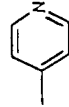
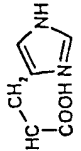
实施例, D -	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M. p.
5 D-43154	H		H	6-NO <sub>2</sub>	H	O	250°C(dec.)
6 D-43153	H		H	5-NO <sub>2</sub>	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C

表 2b: 根据反应流程 1 的吡啶-3-乙醛酸衍生物

实施例, D -	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	M. p.
5 D-43154	H		H	6-NO <sub>2</sub>	H	O	250°C(dec.)
6 D-43153	H		H	5-NO <sub>2</sub>	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C