

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910133447.5

[51] Int. Cl.

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 12 月 9 日

[11] 公开号 CN 101597280A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2009.4.2

[21] 申请号 200910133447.5

[30] 优先权

[32] 2008.8.19 [33] US [31] 61/090,137

[32] 2009.3.9 [33] CN [31] 200910105860.0

[71] 申请人 深圳市盛捷生物技术有限公司

地址 518000 广东省深圳市南山区高新区南区留学生创业大厦 1005 室

共同申请人 北京大学深圳研究生院

[72] 发明人 林 硕 杨 震

[74] 专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司

代理人 曾旻辉 朱晓江

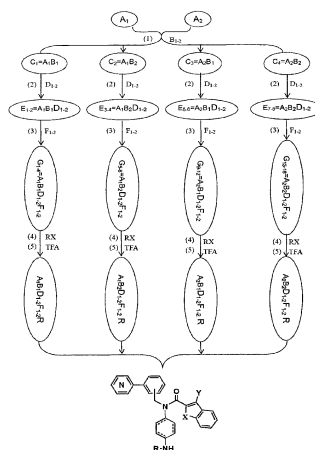
权利要求书 5 页 说明书 33 页 附图 3 页

[54] 发明名称

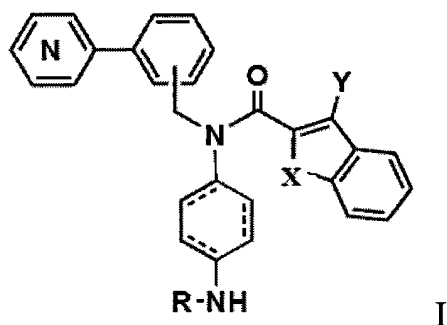
用作七次穿膜蛋白抑制剂的基于 SAG 结构的化合物

[57] 摘要

本发明提供一种用作七次穿膜蛋白抑制剂的基于 SAG 结构的化合物，其具有通式 I：式中 R、X、Y 由说明书所定义。本发明还提供了该化合物的合成路径与制备方法，以及该化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗肿瘤的药物中的应用。



1. 通式 I 的化合物:



其中,

R 是 H、甲基、乙基、丙基、烯丙基、正丁基、苄基、乙二酸基、丙二酸基、或 2,2-二甲基丙二酸基;

X 是硫、氧或氮;

Y 是 H、氟、氯或溴。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述吡啶基上苄基的取代位置相对于吡啶内 N 原子而位于间位或对位。
3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述苄基上吡啶基的取代位置相对于中心碳原子而位于间位或对位。
4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的化合物是:

N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
 N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,

N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,

N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,

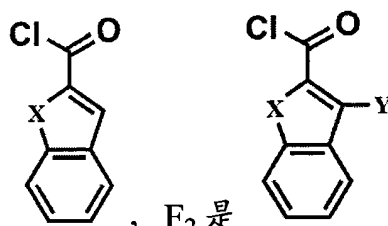
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺;


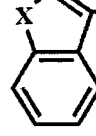
其中,所述卤原子是氟、氯或溴;所述R基是甲基、乙基、丙基、烯丙基、正丁基、苄基、乙二酸基、丙二酸基、或2,2-二甲基丙二酸基。

5. 制备权利要求1所述化合物的方法,包含以下步骤:

- S1 取3-溴吡啶或4-溴吡啶在催化剂作用下与3-甲酰基苯硼酸或4-甲酰基苯硼酸进行偶联反应,或,3-溴苯甲醛或4-溴苯甲醛在催化剂作用下与3-吡啶苯硼酸或4-吡啶苯硼酸进行偶联反应,制得中间产物吡啶基苯甲醛,即C₁₋₄;
- S2 取1,4-环己二胺或对苯二胺与C₁₋₄进行还原氨化反应,制得中间产物二级胺,即E₁₋₈;
- S3 取反应物F₁或F₂与E₁₋₈进行酰胺化反应,即制得中间产物酰胺,即G₁₋₁₆;

S4 将 G_{1-16} 在 R 基团的卤代物的作用下进行 R 基团化反应,然后将基团化后的产物采用 TFA 脱保护基,即制得通式 I 的目标化合物;



其中所述步骤 S3 中反应物 F_1 是 , F_2 是 , 式中 X 是硫、氧或氮, Y 是 H、氟、氯或溴。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 S4 中的 R 基团是甲基、乙基、丙基、烯丙基、正丁基、苄基、乙二酸基、丙二酸基或 2,2-二甲基丙二酸基。
7. 根据权利要求 5 或 6 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 S1 中的偶联反应条件是:钯或环钯催化剂,碳酸钠或碳酸钾溶液为反应介质,反应温度 80-90℃。
8. 根据权利要求 5 或 6 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 S3 中的酰胺化反应是在三乙胺和二氯甲烷为溶剂的反应体系下完成的。
9. 根据权利要求 5 或 6 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 S4 中的烷基化反应是在 DMF 为溶剂、且存在氢化钠的反应体系下完成的;所述脱保护基过程是在 TFA 的二氯甲烷溶液中进行的。
10. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐作为七次穿膜蛋白抑制剂在制备治疗肿瘤的药物中的应用。

用作七次穿膜蛋白抑制剂的基于 SAG 结构的化合物

【技术领域】

本发明涉及一种基于 SAG 结构的化合物,尤其涉及一种用作七次穿膜蛋白抑制剂的基于 SAG 结构的化合物。

【背景技术】

七次穿膜蛋白 Smoothened(Smo)是 Hedgehog 信号通路中的一个重要组分。Hedgehog (Hh) 信号通路参与正常的动物发育以及恶性肿瘤的发生。Hh 信号通路对后生动物的胚胎和成体组织的动态平衡必不可少。Hh 配体通过三个主要组分起作用: 十二次穿膜蛋白受体 Patched1(Ptch1), 七次穿膜蛋白共受体 Smo 和 Gli 家族的转录因子。Hh 信号通路在正常的胚胎发生中调节细胞增殖和分化。最近的研究表明, Hh 信号在胚后组织修复和肝细胞调节方面也起着重要作用, 由于其在调节细胞命运和增殖方面的关键作用, 过度激活的 Hh 通路可能参与了一些恶性肿瘤和癌症的发生。基底细胞癌 (Basal cell carcinoma, BCC) 是西方国家最为普遍的癌症之一, Ptch1 和 Smo 的突变参与了其发生; 在脑的发育中, Hh 是小脑颗粒神经元祖细胞 (cerebellar granule neuron progenitors) 的有丝分裂原, 并在出生后的发育中被下调。相比之下, 大于 30% 的人成神经管细胞瘤显现出 Gli1 的高表达。在人成神经管细胞瘤中也发现 Ptch1 和 Smo 的突变。

除了在胚胎发生中的作用, Hh 信号通路也参与诸如血管发生和胰腺的器官发生。在斑马鱼和小鼠中的研究表明, Hh 的缺陷会导致血管结构的丧失。而 Shh 缺陷小鼠会出现肺部脉管系统形成异常和支气管减少的表型。缺少 Hh 信号的斑马鱼胚胎表现出初级节间血管出芽缺陷。Shh 似乎可以通过调节血管生成素 1, -2 和 VEGF 的 mRNA 的水平来促进血管成熟。Hh 信号通路也在肿瘤相关血管发生中起重要作用。环巴胺 (cyclopamine) 是一种从植物中提取的甾体类生物碱, 对 Hh 信号通路有抑制作用, 当用其癌症治疗时, 肿瘤发生中的血管结构会显著降低。

由于异常活化的 Hh 与人类疾病相关, 而突变的 Ptch1 和 Smo 蛋白几乎都导致 Hh 的异常活化, 所以人们已经花费了很多精力去寻找确定作用于 Smo 或其下游的治疗型抑制剂。环巴胺就是这样一个化合物, 它通过与 Smo 直接相互

作用从而特异性地阻断 Hh 信号通路。Smo 和 Patched 中的致癌突变似乎可以被环巴胺逆转。小规模的研究发现,局部施用环巴胺可以有效减小 BCC 病灶的大小。环巴胺在鼠类肿瘤的同种异体移植模型中也可以导致髓质母细胞瘤的衰退和凋亡。用多个 Gli1 结合位点控制的荧光素报告基因和基于细胞的筛选平台,数个其它的合成的具有 Smo 结合亲和力的 Hh 抑制剂已经被确定。其中的一些 Hh 抑制剂可以抑制 BCC 和髓质母细胞瘤。

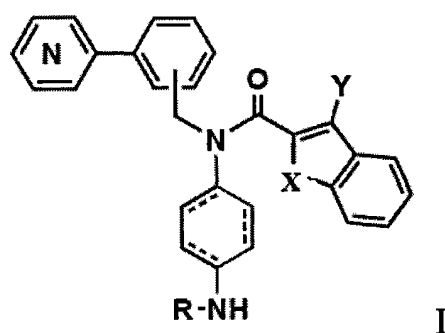
大量的数据显示, Hh 在正常生物过程和癌症中具有活性,那么开发一个高效的筛选平台去发现和确定强力并且特异的抑制剂显得非常有意义。为此,采用斑马鱼胚胎,筛选出了一个合成的基于 SAG 结构的化学库。SAG 是 Hh 通路的激活剂,它与 Smo 蛋白有亲和力,但是却以一种与环巴胺作用相反的方式。由于 SAG 在更高浓度也抑制 Hh 通路,如果修饰其结构,可能会产生别的能够靶标 Smo 的抑制剂的化合物库。

【发明内容】

本发明的发明目的是提供一种用作七次穿膜蛋白抑制剂的基于 SAG 结构的化合物。

为达到上述发明目的,本发明提出以下的技术方案:

通式 I 的化合物:



其中,

R 是 H、甲基、乙基、丙基、烯丙基、正丁基、苄基、乙二酸基、丙二酸基、或 2,2-二甲基丙二酸基;

X 是硫、氧或氮;

Y 是 H、氟、氯或溴。

上述化合物中,所述吡啶基上苄基的取代位置相对于吡啶内 N 原子而位于间位或对位。

上述化合物中，所述苄基上吡啶基的取代位置相对于中心碳原子而位于间位或对位。

上述化合物是选自：

N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基苄基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基苄基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基苄基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基苄基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基苄基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基苄基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基苄基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-氨基苄基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)苄基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)苄基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)苄基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)苄基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，
N-(4-(R基氨基)苄基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苄并[b]噻吩-2-甲酰胺，

N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,

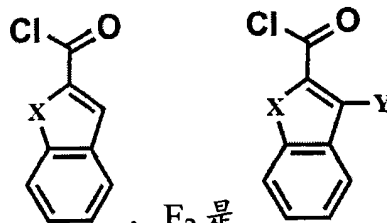
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-卤苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,



N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
 N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺,
 N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺;

其中, 所述卤原子是氟、氯或溴; 所述 R 基是甲基、乙基、丙基、烯丙基、正丁基、苄基、乙二酸基、丙二酸基、或 2,2-二甲基丙二酸基。

本发明还提供制备所述通式 I 化合物的方法, 包含以下步骤:

- S1 取 3-溴吡啶或 4-溴吡啶在催化剂作用下与 3-甲酰基苯硼酸或 4-甲酰基苯硼酸进行偶联反应, 或, 3-溴苯甲醛或 4-溴苯甲醛在催化剂作用下与 3-吡啶苯硼酸或 4-吡啶苯硼酸进行偶联反应, 制得中间产物吡啶基苯甲醛, 即 C₁₋₄;
- S2 取 1,4-环己二胺或对苯二胺与 C₁₋₄ 进行还原氨化反应, 制得中间产物二级胺, 即 E₁₋₈;
- S3 取反应物 F1 或 F2 与 E1-8 进行酰胺化反应, 即制得中间产物酰胺, 即 G1-16;
- S4 将 G1-16 在 R 基团的卤代物的作用下进行 R 基团化反应, 然后将基团化后的产物采用 TFA 脱保护基, 即制得通式 I 的目标化合物;



其中所述步骤 S3 中反应物 F₁ 是 , F₂ 是 , 式中 X 是硫、氧或氮, Y 是 H、氟、氯或溴 (F₁ 所包含的具体化合物分别是苯并噻吩酰氯、苯并呋喃酰氯、苯并吡咯酰氯, 相应地, F₂ 所包含的化合物分别是 3-氯苯并噻吩酰氯、3-氯苯并呋喃酰氯、3-氯苯并吡咯酰氯、3-氟苯并噻吩酰氯、3-氟苯并呋喃酰氯、3-氟苯并吡咯酰氯、3-溴苯并噻吩酰氯、3-溴苯并呋喃酰氯、3-溴苯并吡咯酰氯)。

上述制备方法中, 所述步骤 S4 中的 R 基团是甲基、乙基、丙基、烯丙基、正丁基、苄基、乙二酸基、丙二酸基或 2,2-二甲基丙二酸基。

上述制备方法中, 所述步骤 S1 中的偶联反应条件是: 钯或环钯催化剂, 碳酸钠或碳酸钾溶液为反应介质, 反应温度 80-90℃。

上述制备方法中, 所述步骤 S3 中的酰胺化反应是在三乙胺和二氯甲烷为

溶剂的反应体系下完成的。

上述制备方法中，所述步骤 S4 中的烷基化反应是在 DMF 为溶剂、且存在氯化钠的反应体系下完成的；所述脱保护基过程是在 TFA 的二氯甲烷溶液中进行。

本发明所提供的具有通式 I 的化合物可作为七次穿膜蛋白抑制剂，用于制备治疗肿瘤的药物。

本发明所提供的基于 SAG 结构的化合物，具有结构简单、易于制备合成的特点，且对于七次穿膜蛋白具有较好的抑制效果，适宜应用于制备治疗肿瘤的药物。

【附图说明】

图 1 所示是本发明所提供的通式化合物的合成路线图；

图 2 所示是本发明所提供的的一个具体化合物的合成路线图；

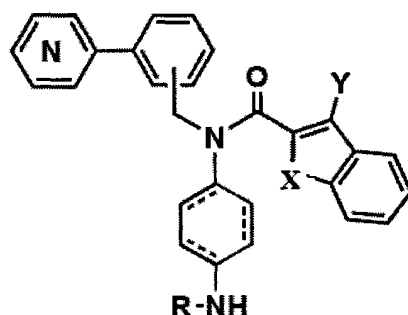
图 3 所示是本发明所提供的的一个不同浓度的具体化合物对 Gli:GFP 转基因斑马鱼的抑制结果显微镜图；

图 4 所示是本发明所提供的两种化合物对斑马鱼胚胎处理后的 Gli1 和 Ptch1 的表达水平测定结果图；

图 5 所示是本发明所提供的一种化合物对斑马鱼胚胎处理后的胚胎体节显微镜图。

【具体实施方式】

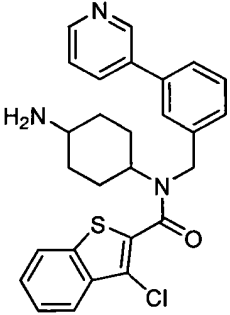
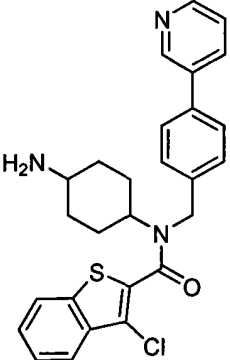
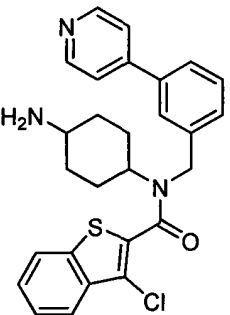
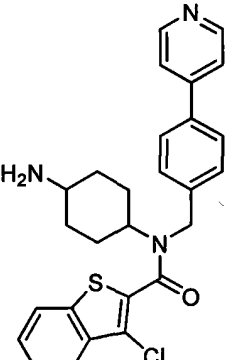
本发明所提供一种通式化合物：

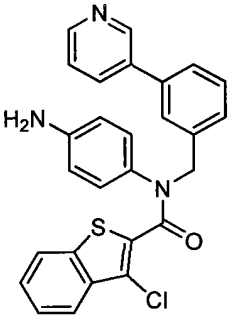
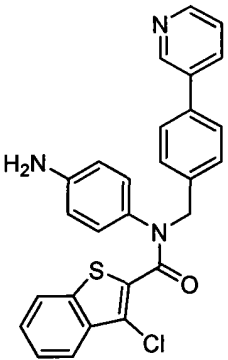
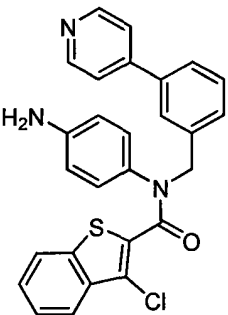
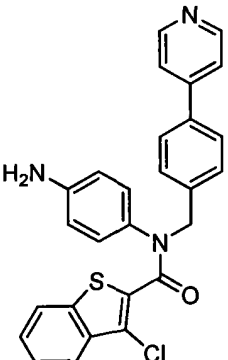
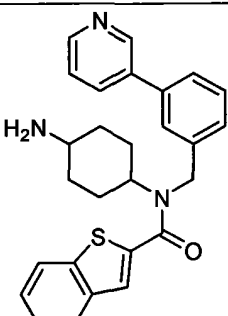


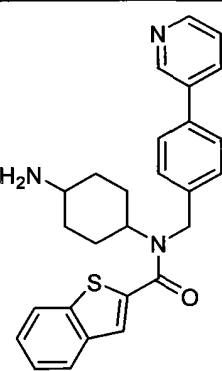
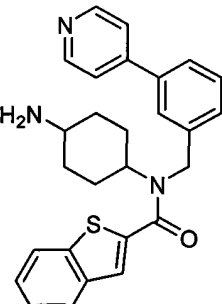
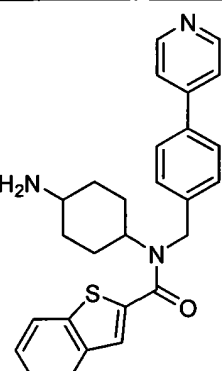
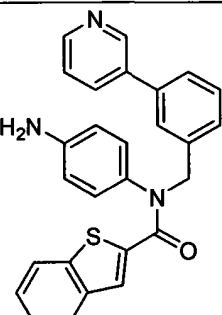
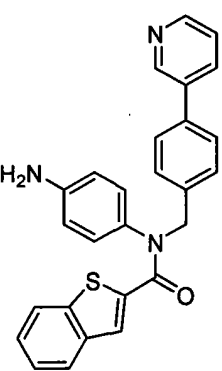
其中，R 是 H、甲基、乙基、丙基、烯丙基、正丁基、苄基、乙二酸基、丙二酸基、或 2,2-二甲基丙二酸基；R₁ 是 H 或 Cl。

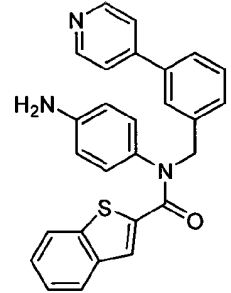
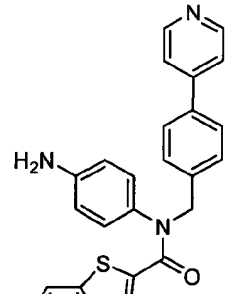
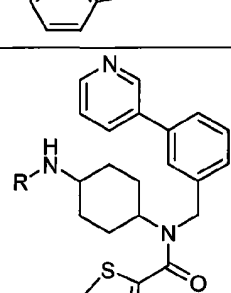
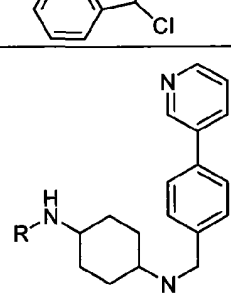
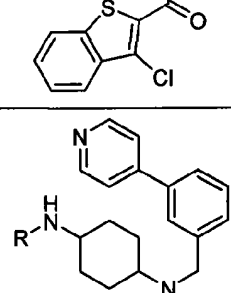
该通式化合物包含的具体化合物如下表 1 所示：

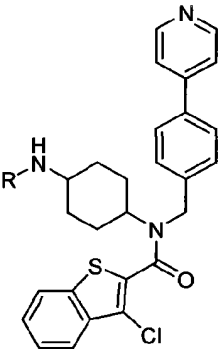
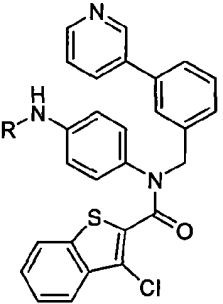
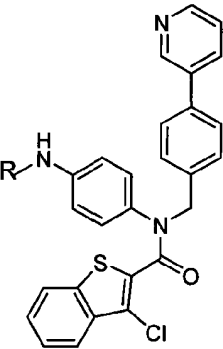
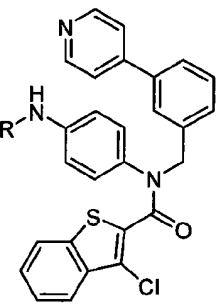
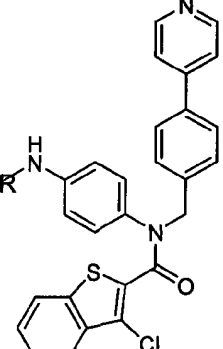
表 1 化合物结构式及其中英文名称

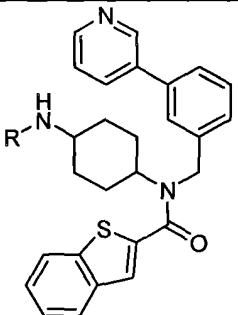
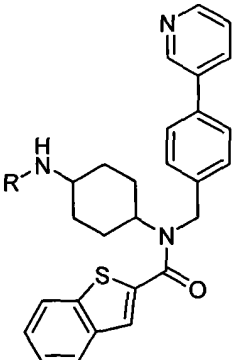
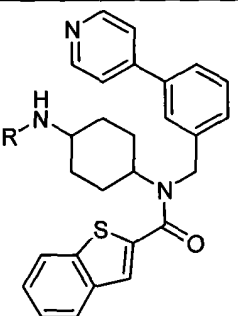
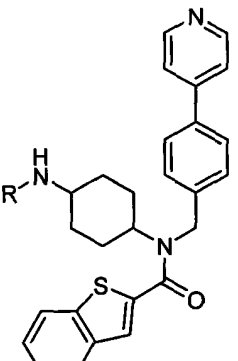
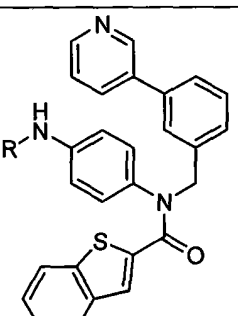
序号	结构式	英文名	中文名
1		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(3-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
2		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(4-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
3		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(3-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
4		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(4-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺

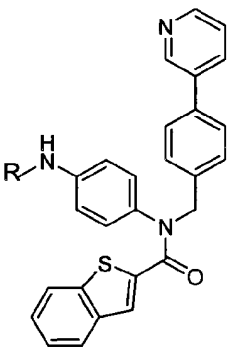
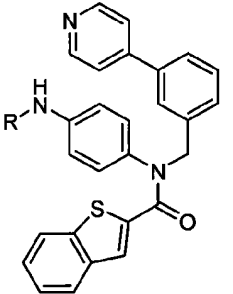
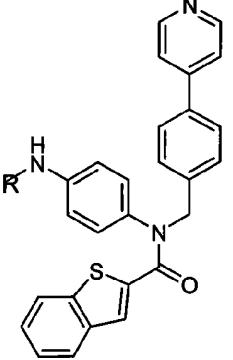
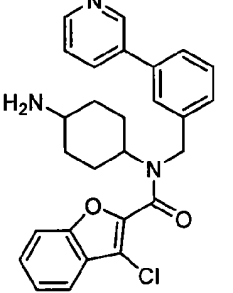
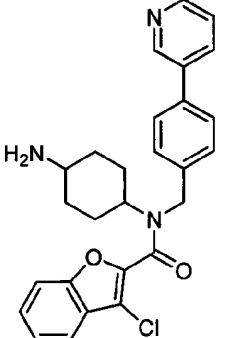
5		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
6		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
7		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
8		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
9		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺

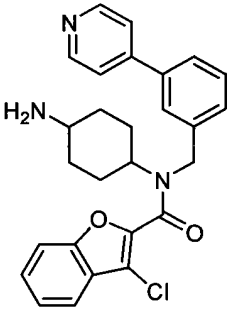
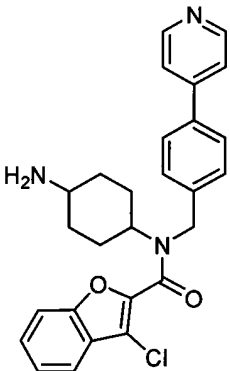
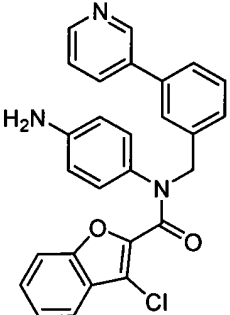
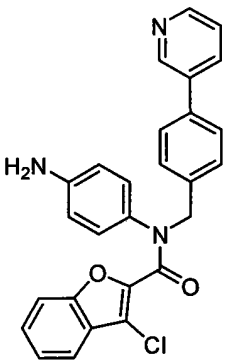
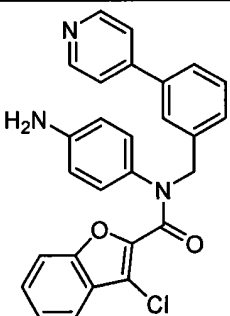
10		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
11		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
12		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
13		N-(4-aminophenyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
14		N-(4-aminophenyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺

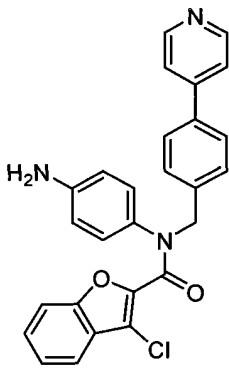
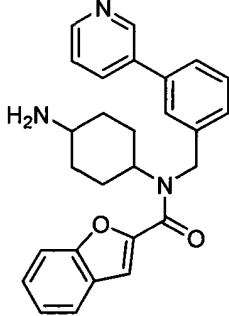
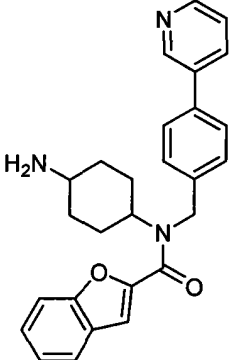
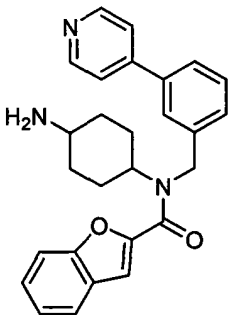
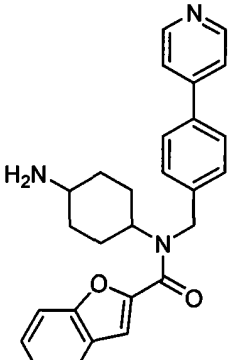
15		N-(4-aminophenyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
16		N-(4-aminophenyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
17		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
18		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
19		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺

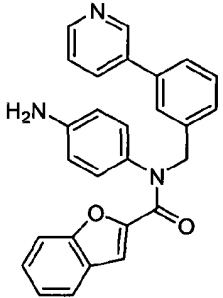
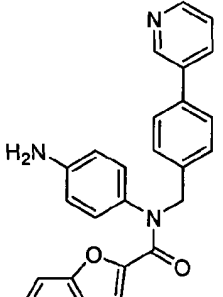
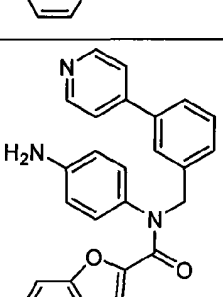
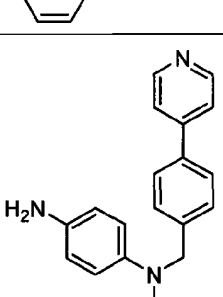
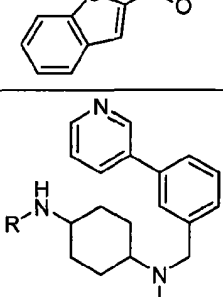
20		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
21		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
22		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
23		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
24		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺

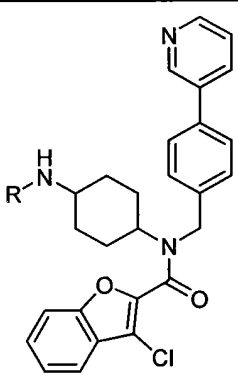
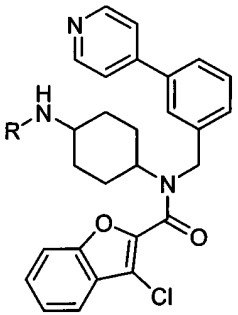
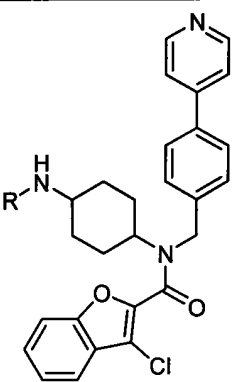
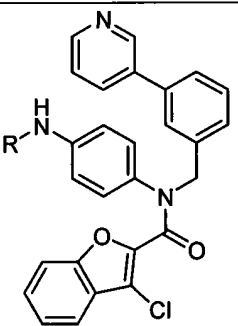
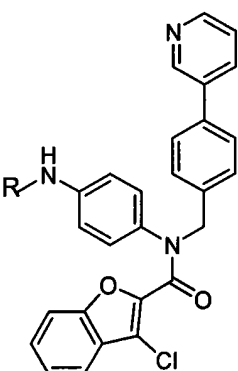
25		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
26		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
27		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
28		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
29		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺

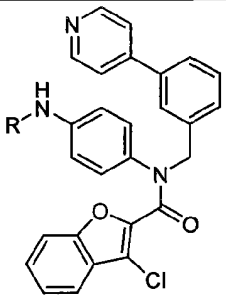
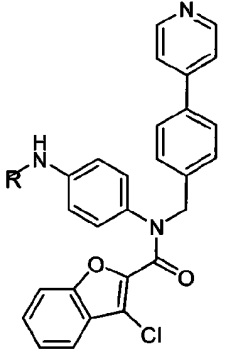
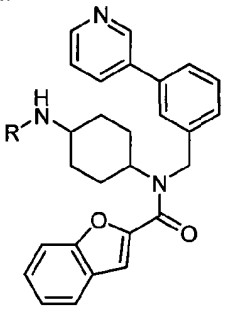
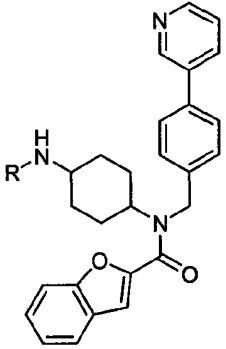
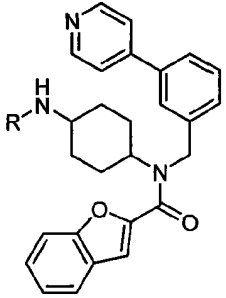
30		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
31		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
32		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
33		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
34		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺

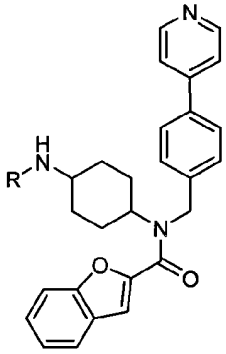
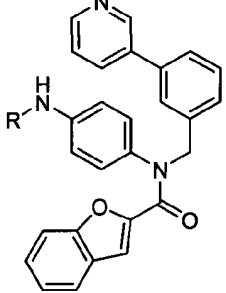
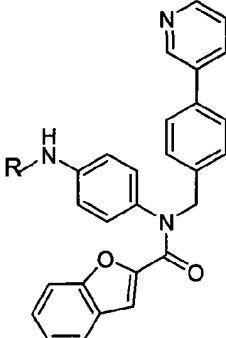
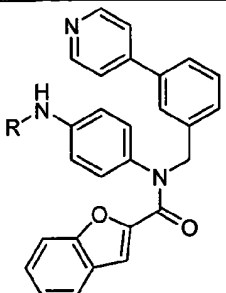
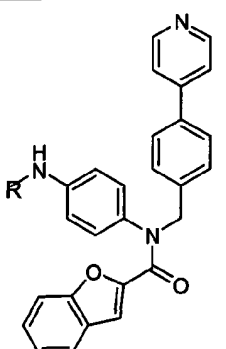
35		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(3-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
36		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(4-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
37		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(3-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
38		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(4-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
39		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(3-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺

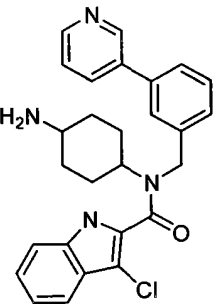
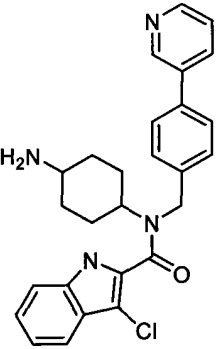
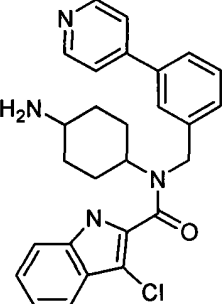
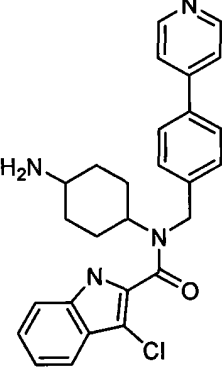
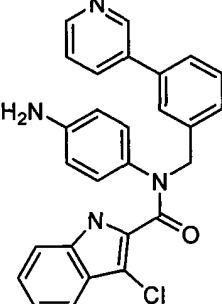
40		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基苄基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
41		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
42		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
43		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
44		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺

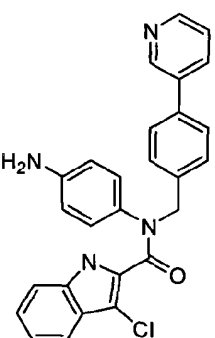
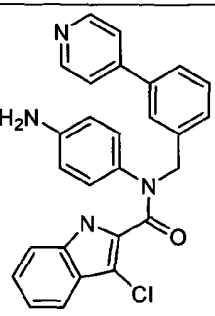
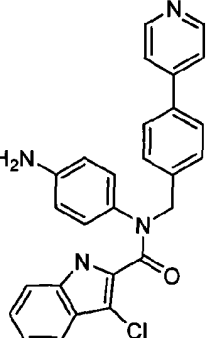
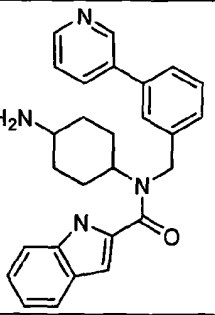
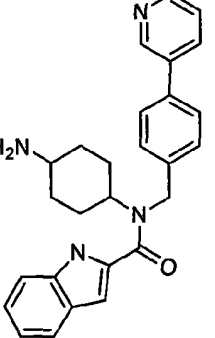
45		N-(4-aminophenyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
46		N-(4-aminophenyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
47		N-(4-aminophenyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
48		N-(4-aminophenyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
49		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R-氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺

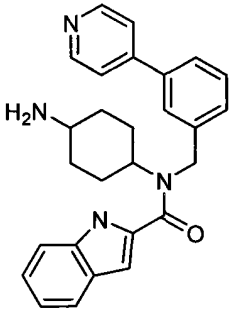
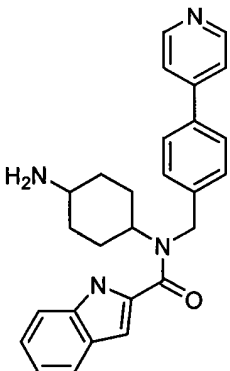
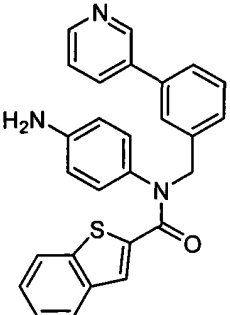
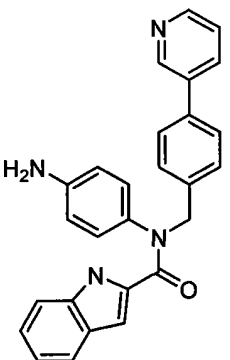
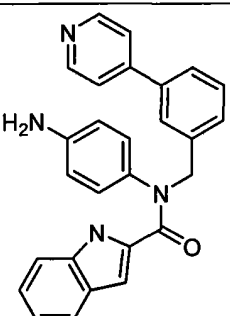
50		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
51		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
52		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
53		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
54		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺

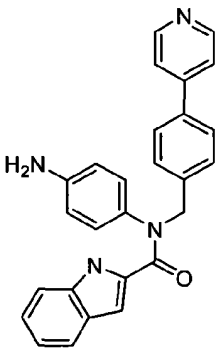
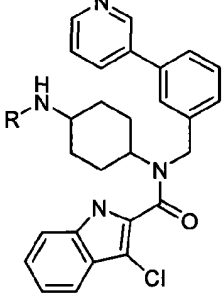
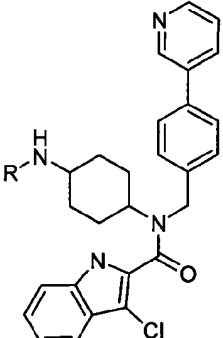
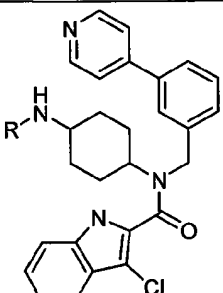
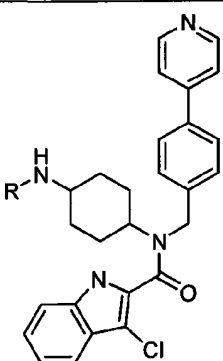
55		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
56		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
57		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
58		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
59		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺

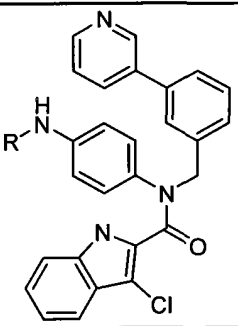
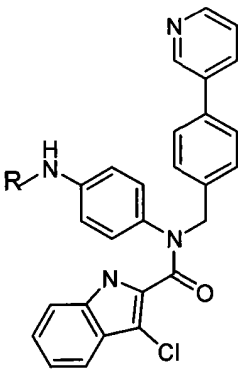
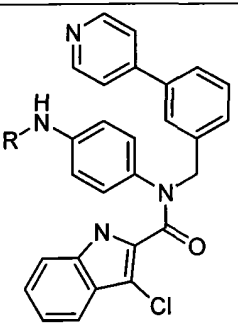
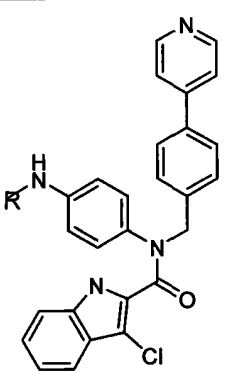
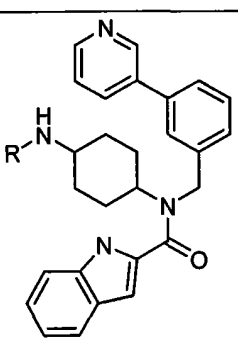
60		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
61		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
62		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
63		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺
64		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]furan-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]呋喃-2-甲酰胺

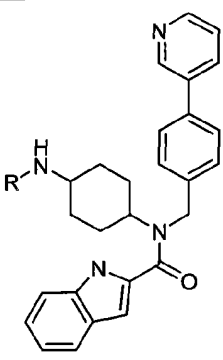
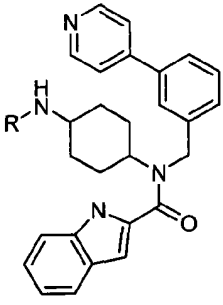
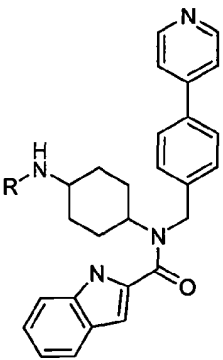
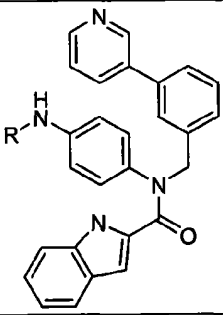
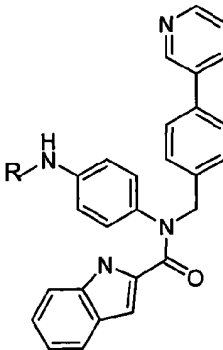
65		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(3-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
66		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(4-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
67		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(3-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
68		N-(4-aminocyclohexyl)-3-chloro-N-(4-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
69		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(3-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺

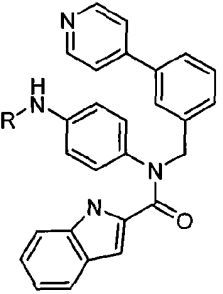
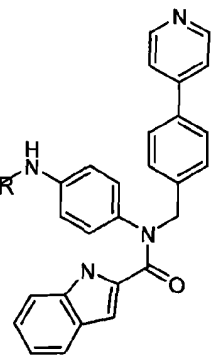
70		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
71		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
72		N-(4-aminophenyl)-3-chloro-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
73		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
74		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺

75		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
76		N-(4-aminocyclohexyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
77		N-(4-aminophenyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
78		N-(4-aminophenyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
79		N-(4-aminophenyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺

80		N-(4-aminophenyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-氨基苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
81		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
82		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
83		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
84		3-chloro-N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺

85		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
86		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
87		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
88		3-chloro-N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
89		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺

90		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
91		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
92		N-(4-(methylamino)cyclohexyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)环己基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
93		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
94		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(3-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺

95		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(3-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺
96		N-(4-(methylamino)phenyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]pyrrole-2-carboxamide	N-(4-(R 基氨基)苯基)-N-(4-(4-吡啶基)苄基)-苯并[b]吡咯-2-甲酰胺

其中, 上述化合物中的 Cl 原子可替换为 F 原子或 Br 原子; 而化合物中的 R 基是甲基、乙基、丙基、烯丙基、正丁基、苄基、乙二酸基、丙二酸基、或 2,2-二甲基丙二酸基。

参照附图 1, 本发明提供的通式化合物的通用制备方法所包含的步骤为:

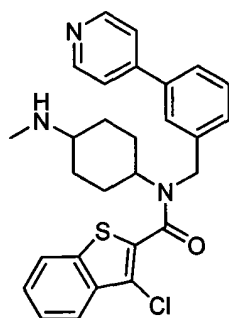
1. 将碳酸钠溶液在室温下缓慢的滴加到原材料 3-溴吡啶或 4-溴吡啶 (A_{1-2}) 的盐酸盐溶液中, 再加入原材料 3-甲酰基苯硼酸或 4-甲酰基苯硼酸 (B_{1-2}) 和催化剂 $Pd(PPh_3)_4$; 在 $85^\circ C$ 下搅拌 24 小时, 然后冷却到室温, 以二氯甲烷提取, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 所得的残渣由硅胶柱纯化 (洗脱液用: 石油醚/乙酸乙酯=1/4), 即得到中间产物吡啶基苯甲醛, 即 C_{1-4} ; 在此步骤中, 原材料 3-溴吡啶或 4-溴吡啶可更改为 3-溴苯甲醛或 4-溴苯甲醛, 相应地, 3-甲酰基苯硼酸或 4-甲酰基苯硼酸则相应地可更换为 3-吡啶基苯硼酸或 4-吡啶基苯硼酸;
2. 向吡啶基苯甲醛 (C_{1-4}) 的甲醇溶液中加入单 boc 保护的 D_1 (对苯二胺) 或 D_2 (1,4-环己二胺), 混合物室温搅拌 30 分钟后, $0^\circ C$ 下分批加入硼氢化钠, 之后又升至室温搅拌 1 小时~过夜; 反应用饱和碳酸钠淬灭, 用氯仿提取; 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥之后真空浓缩, 残渣由硅胶柱纯化 (洗脱液用: 二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到化合物 E_{1-8} ;
3. 化合物 E_{1-8} 和三乙胺的混合溶液 (二氯甲烷为溶剂) 中加入 F_1 或 F_2 , 室温搅拌 0.5 小时后, 移除溶剂, 残渣由硅胶柱纯化 (洗脱液用: 丙酮/

石油醚=5/1) 得到化合物 G_{1-16} ; 其中, 当 F_1 是苯并噻吩酰氯时, F_2 是 3-氯苯并噻吩酰氯、3-氟苯并噻吩酰氯或 3-溴苯并噻吩酰氯; 当 F_1 是苯并呋喃酰氯时, F_2 是 3-氯苯并呋喃酰氯、3-氟苯并呋喃酰氯或 3-溴苯并呋喃酰氯; 当 F_1 是苯并吡咯酰氯时, F_2 是 3-氯苯并吡咯酰氯、3-氟苯并吡咯酰氯或 3-溴苯并吡咯酰氯 (F_1 、 F_2 由相应的酸与二氯亚砷、氯化氮等反应制得);

4. 向化合物 G_{1-16} 的 DMF 溶液中加入水, 接着加入氢氧化钠, 反应在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时, 然后滴加相应的 RX (R 基团的卤代物, 该 R 基团是甲基、乙基、丙基、烯丙基、正丁基、苄基、乙二酸基、丙二酸基或 2,2-二甲基丙二酸基), 再升至室温搅拌 5 小时; 反应用饱和碳酸氢钠淬灭后, 用乙醚萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩之后残渣用半制备级 HPLC 纯化得到 R 基团化产物; 紧接着, 这些 R 基团化产物溶于二氯甲烷, 在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入三氟乙酸, 室温搅拌 1~4 小时; 然后以饱和碳酸钠淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥; 真空浓缩后, 残渣由硅胶柱纯化 (洗脱液用: 二氯甲烷/丙酮/三乙胺=40/10/1), 即得到目标化合物。

制备例:

下面参照附图 2, 以一个具体的结构式为:



的化合物 N -(4-(甲氨基)环己基)- N -(3-(4-吡啶基)苄基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺 [3-chloro- N -(4-(methylamino)cyclohexyl)- N -(3-(pyridin-4-yl)benzyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide] (简称化合物 SAG) 的合成工艺来对本发明提供的通式化合物的制备方法进行进一步的描述:

1. 原材料的预制备: 制备单 boc 保护的 1,4-环己二胺 (图 2 中化合物 1, 亦即图 1 中的单 boc 保护的 D_2): 将 Boc 酸酐(1.0 g, 4.6 mmol, 25ml 甲醇为溶剂)溶液滴加到反式 1,4-环己二胺(1.0 g, 8.8 mmol, 100ml 甲醇为溶剂)溶液中,

室温搅拌 1 小时；过滤后，滤液浓缩至大约 5ml 并冷却到 -20 °C；收集析出的晶体，母液可以继续循环利用，经过两轮结晶，得图 2 中的化合物 1 大约 1.05g，产率为 56%。

产物经测定，IR (cm⁻¹): 3365, 2933, 1686, 1520. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.90-5.02 (br, 1H), 3.30-3.42 (br, 1H), 2.58-2.66 (m, 1H), 1.92-2.00 (br, 2H), 1.85-1.97 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.10-1.25 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.0, 77.9, 48.7, 48.0, 34.2, 34.1, 31.0, 30.9, 27.3; MS (EI) 理论值为 C₁₁H₂₂N₂O₂ (M⁺) 214, 实际为 214。

2. 制备 3-(4'-吡啶基)-苯甲醛(图 2 中化合物 2, 亦即图 1 的 C₁₄ 中的一种): 将碳酸钠 (714 mg, 6.7 mmol, 以 7.0ml 水为溶剂) 溶液在室温下缓慢的滴加到 4-溴吡啶盐酸盐 (533.4 mg, 2.7 mmol, 溶剂为 4.0 ml 水和 4.8ml 甲苯) 溶液, 混合液中再加入 3-甲酰基苯硼酸 (431 mg, 2.9 mmol) 和催化剂 Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0.086 mmol); 在 85 °C 搅拌 24 小时, 然后冷却到室温, 以二氯甲烷(4 × 5 mL) 提取, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 所得的残渣由硅胶柱纯化 (洗脱液用: 石油醚/乙酸乙酯=1/4), 得到 420mg 图 2 中的化合物 2, 产率为 85%。

产物经测定, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.1 (s, 1H), 8.72-8.74 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.90-7.99 (m, 2H), 7.69 (t, J = 11.4 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 6.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 191.5, 150.3, 146.5, 138.8, 136.8, 132.5, 130.1, 129.6, 127.5, 121.3; HRMS (ESI) 理论值 C₁₂H₉NO (M+H⁺) 184.07569, 实际为 184.07538。

3. 制备图 2 中化合物 3: 将第一步中制得的单 boc 保护的环己二胺 (化合物 1, 300 mg, 1.4 mmol) 加入到第二部中制得的 3-(4'-吡啶基)-苯甲醛 (化合物 2, 205 mg, 1.1 mmol, 溶剂为 20ml 甲醇) 溶液中, 室温搅拌 30 分钟; 然后在 0 °C 分批加入硼氢化钠(0.5 g, 13.2 mmol), 并在室温中搅拌过夜; 反应用 2ml 饱和碳酸钠淬灭后, 用氯仿(3 × 6 mL)提取, 有机层合并之后用无水硫酸镁干燥, 真空浓缩后残渣由硅胶柱纯化 (洗脱液用: 二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到 398mg 化合物 3, 产率为 95%。

产物经测定, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39-7.61 (m, 6H), 4.30-4.50 (br, 1H), 3.88(s, 2H), 3.30-3.50 (br, 1H), 2.40-2.60 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 4H), 1.70-1.90(br, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.06- 1.40(m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.2, 150.0, 148.3, 141.5, 138.1, 129.1 128.7, 126.6, 125.5, 121.6,

79.0, 55.6, 51.0, 49.4, 31.9, 28.3; HRMS (ESI) 理论值 $C_{23}H_{31}N_3O_2$ ($M + H^+$) 382.24890, 实际为 382.24896。

4. 制备图 2 中化合物 5: 化合物 3 (410mg, 1.1 mmol) 和三乙胺 (280 μ L, 2.0 mmol) 的混合溶液 (二氯甲烷溶剂, 10mL) 中加入苯并呋喃酰氯 (化合物 4, 278 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌 0.5 小时后, 移除溶剂, 残渣由硅胶柱纯化 (洗脱液用: 丙酮/石油醚=5/1) 得到 587mg 化合物 5, 产率为 96%。

产物经测定, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.65 (br, 2H), 7.20-8.20 (m, 10H), 3.70-5.00 (m, 4H), 3.20-3.40 (br, 1H), 1.75-2.20 (m, 4H), 1.42-1.75 (br, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.90-1.30 (br, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 163.7, 155.1, 150.2, 148.1, 147.7, 139.2, 138.4, 137.2, 135.6, 130.0, 129.3, 127.6, 126.5, 126.2, 125.5, 122.7, 122.5, 121.6, 119.0, 79.2, 58.7, 48.5, 45.1, 32.1, 30.5, 29.7, 29.3, 28.3; HRMS (EI) 理论值 $C_{32}H_{34}ClN_3O_3S$, (M^+) 575.2009, 实际为 575.2018。

5. 制备目标化合物 SAG: 向化合物 5 的溶液 (61 mg, 0.1 mmol, 溶剂为 DMF) 中加入 2ul 水, 接着加入氢化钠 (约 60mg, 含量 60%), 反应在 0 °C 搅拌 1 小时; 然后滴加碘甲烷 (15 μ L), 再升至室温搅拌 5 小时, 反应用 10ml 饱和碳酸氢钠淬灭后, 用乙醚 (3 \times 20 mL) 萃取; 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩之后残渣用半制备级 HPLC (94 \times 250 XDB C18 柱) 纯化 (洗脱液用 100% 乙腈, 流速 3 mL/min) 得到 57mg 甲基化产物, 产率为 91%。

产物经测定, 1H NMR (300 MHz, DMSO, T = 333 K): δ 8.63 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.04-8.22 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.46-7.69 (m, 8H), 4.80 (s, 2H), 3.80-4.18 (br, 1H), 3.60-3.66 (br, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.79-1.90 (m, 4H), 1.33-1.55 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.26-1.32 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 323 K): δ 163.6, 155.9, 150.2, 147.8, 139.2, 138.4, 137.2, 135.6, 130.0, 29.3, 127.5, 126.5, 125.4, 122.7, 122.5, 121.6, 118.7, 79.4, 58.7, 52.6, 45.0, 30.8, 29.4, 28.6, 28.3。

甲基化产物的溶液 (57mg, 溶剂为 1.0ml 二氯甲烷) 在 0 °C 下加入 1.0ml 三氟乙酸, 室温搅拌 1 小时, 然后以 2ml 饱和碳酸钠淬灭反应, 用二氯甲烷 (3 \times 5 mL) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥; 真空浓缩后, 残渣由硅胶柱纯化 (洗脱液用: 二氯甲烷/丙酮/三乙胺=40/10/1) 得到 45mg 目标化合物 SAG, 产率为 95%。

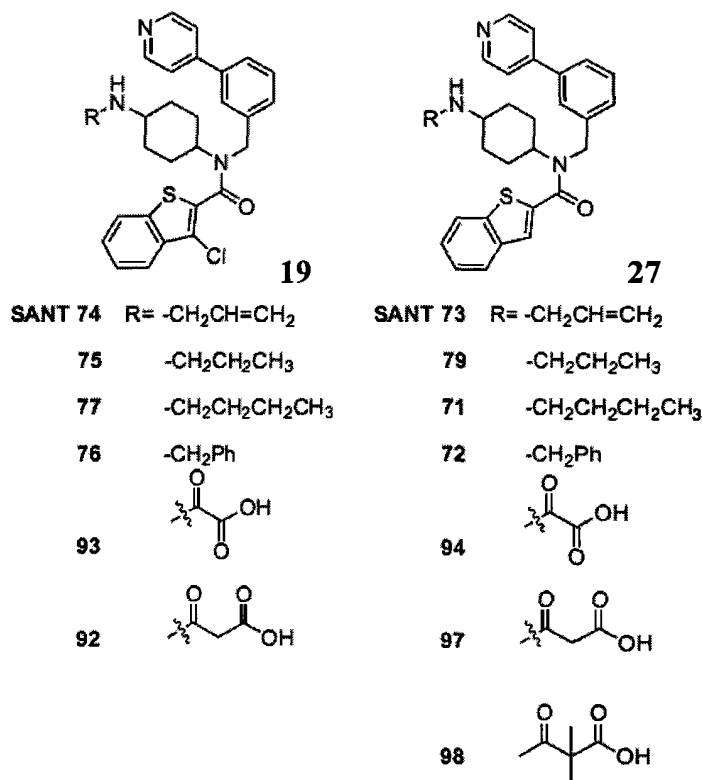
产物经测定, 1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.47-7.70 (m, 8H), 4.78 (s, 2H), 3.70-3.90 (br, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.85-1.89 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 4H), 0.8-1.0 (m, 2H); ^{13}C NMR

(75 MHz, CDCl_3): 163.7, 150.3, 148.0, 139.3, 138.5, 137.3, 135.7, 129.3, 127.6, 126.5, 125.8, 125.6, 125.5, 122.7, 122.5, 121.6, 119.0, 59.0, 57.4, 45.8, 3.4, 31.8, 29.8; HRMS (EI)理论值 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{OS}$, (M^+) 489.1642, 实际为 489.1651。

通式 I 中包含的其它化合物的制备方法和步骤与上述步骤一致, 只是针对不同的取代基团、杂原子或取代位置而分别选择不同的原料反应物, 即, 在 A_1 、 A_2 , B_1 、 B_2 , D_1 、 D_2 , F_1 、 F_2 间进行不同的选择。

性能测定 1

分别取表 1 中编号为 19 和 27 的化合物族所包含的下列化合物:



进行性能测定, 将上述化合物 (化合物的不同编号对应于不同的母体和 R 基) 作用于斑马鱼的 FLK 胚胎, 通过显微镜观察胚胎发育型态的变化: Hh 被抑制的鱼会有 U 型体节 (正常为 V 型), 并且身体弯曲, 眼睛发育异常。各化合物对 FLK 胚胎表型的最低作用浓度实验结果如表 2 所示:

表 2

化合物	最低作用浓度 (μM)	化合物	最低作用浓度 (μM)
SANT 74	5	SANT 73	>100
SANT 75	5	SANT 79	40
SANT 77	30	SANT 71	30
SANT 76	>100	SANT 72	>100

SANT 93	80	SANT 94	>100
SANT 92	40	SANT 97	>100
		SANT 98	40

性能测定 2

取不同浓度的上述化合物 SANT 75, 对 Gli:GFP 转基因斑马鱼 (构建方式为: 用引物 8gli-f (CGAGCTAGCGGATCCCCGGGAACAGATTC) and 8gli-r (GCGACGCGTTTTACCAACAGTACCGG) 从依赖 gli 的荧光素酶报告质粒中 PCR 得到含有 8 次重复序列的 GLi 结合位点和一个最小启动子, 该 PCR 产物用 NheI 和 MluI 酶切后插入 GFP 报告基因的前面, 通过显微注射到斑马鱼胚胎中得到转基因斑马鱼。) 进行抑制测定, 结果见图 3 所示。

图 3 中, A 表示受精两天后, DMSO 处理下的 Gli:GFP 表型, B、C、D 表示受精两天后分别采用 5 μ M、10 μ M、15 μ M 的 SANT 75 对 Gli:GFP 抑制的表型。

性能测定 3

将斑马鱼胚胎经 SANT 分子 SANT 75 与 SAG 处理后, 对其 Gli1 和 Ptch1 的表达水平进行测定。结果见图 4 所示。

图 4 中, 图表 A 和 B 所示是通过反转录 PCR 后实时荧光定量 PCR 显示不同浓度情况下经 SANT 74 处理后 Hh 信号通路靶基因的降低情况; A 和 B 分别显示了 Ptch1/beta-actin 和 Gli1/beta-actin 的 mRNA 比值; 图表 C 显示 Axin2 的表达在用 20 μ M SANT74 和 DMSO 处理的胚胎中没有发生改变; 图表 D 表明在用 20 μ M SAG 和 DMSO 处理的胚胎中 Pthc1 和 Gli1 的表达有明显的升高。其中, 误差线表明是三次独立的实验得到的结果。

性能测定 4

将斑马鱼胚胎在受精后的一段时间内加入 40 μ M SANT 74 并经一定时间后洗去, 在显微镜下观察胚胎的体节, 从而确定斑马鱼的 Hh 被抑制情况。结果见图 5 所示。

图 5 中, A 和 B 是在胚胎受精后 1 小时加入 40 μ M SANT 74 并在受精后 17 小时洗去; 其中, 显微镜图 A 显示了胚胎的 U 型体节, 显微镜图 B 显示了胚胎的体节间血管生长情况; C 和 D 是在胚胎受精后 17 小时加入 40 μ M SANT 74 并在受精后 24 小时洗去, 显微镜图 C 显示了胚胎的 V 型体节 (图为受精后 36 小时观察), 显微镜图 D 显示胚胎的 ISV 生长情况 (图为受精后 36 小时观察)。

上述性能测定结果表明,作为小分子化合物,SANT 74 或者 SANT 75 能够从时间上的控制 Hh 的活性。通过在不同的发育阶段添加和去除 SANT 74, 辅以表型分析,从而检测的正常体节形成和 ISV 出芽对 Hh 的时间需求。在 17hpf 之前,加入 SANT 74 并与其孵育 4 小时,将会诱导 U 型体节的形成; 当在受精过程中加入 SANT 74 并且在 17hpf 之前去除之, ISV 出芽可以正常发生 (图 5)。因而,要想特异性地影响 ISV 而不诱导 U 型体节形成,可以在 17hpf 和 24hpf 之间加入 SANT 74 或 SANT 75, 24hpf 之后,加入 SANT 74 或 SANT 75 不再对 ISV 的出芽产生任何影响。这些研究表明, ISV 出芽的关键时期介于 17hpf 和 24hpf 之间, 并且 ISV 的发育独立于体节的发育。

Ptch1 和 Gli1 是 Hh 信号通路的两个靶基因,用 SANT 74 或 SANT 75 处理则能够抑制它们的表达。实时定量 PCR 检测显示,斑马鱼胚胎中 Ptch1 和 Gli1 的 mRNA 水平由于加入 SANT 74 和 SANT 75 而以一种剂量依赖的方式得到降低。

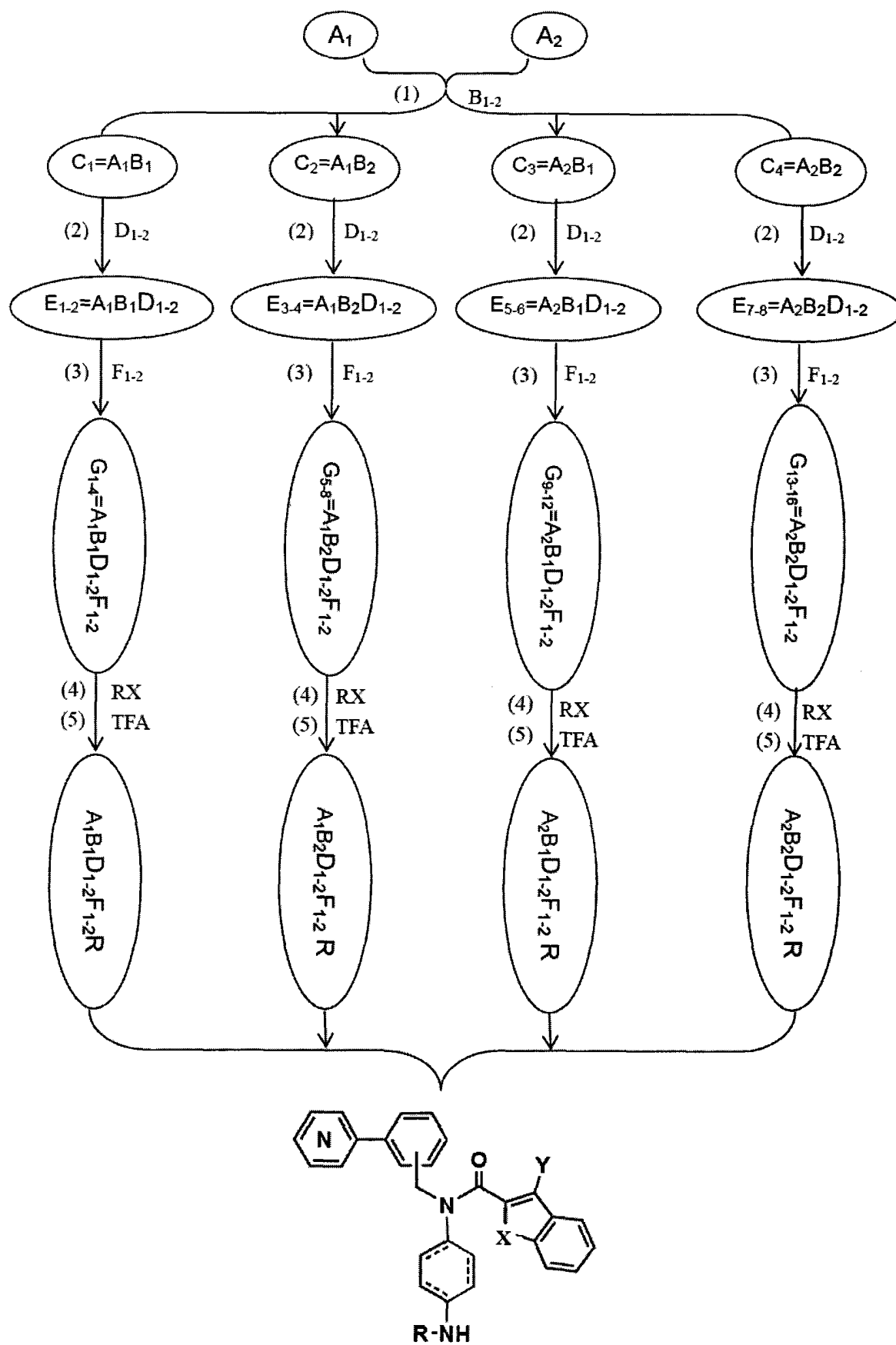


图 1

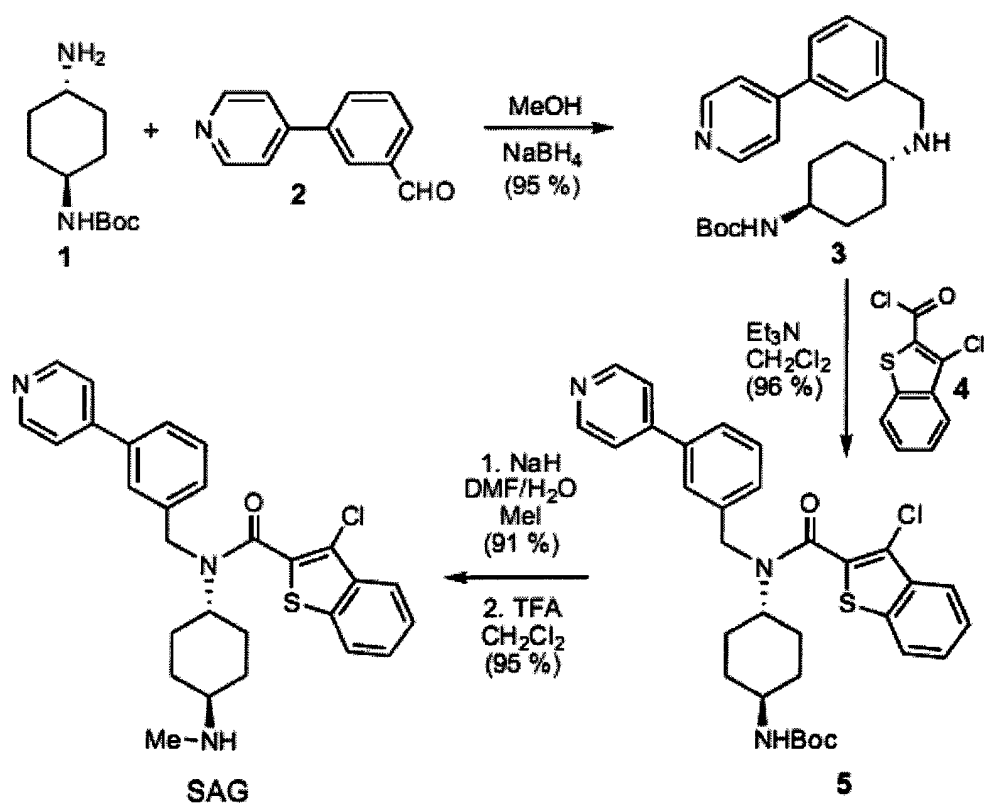


图 2

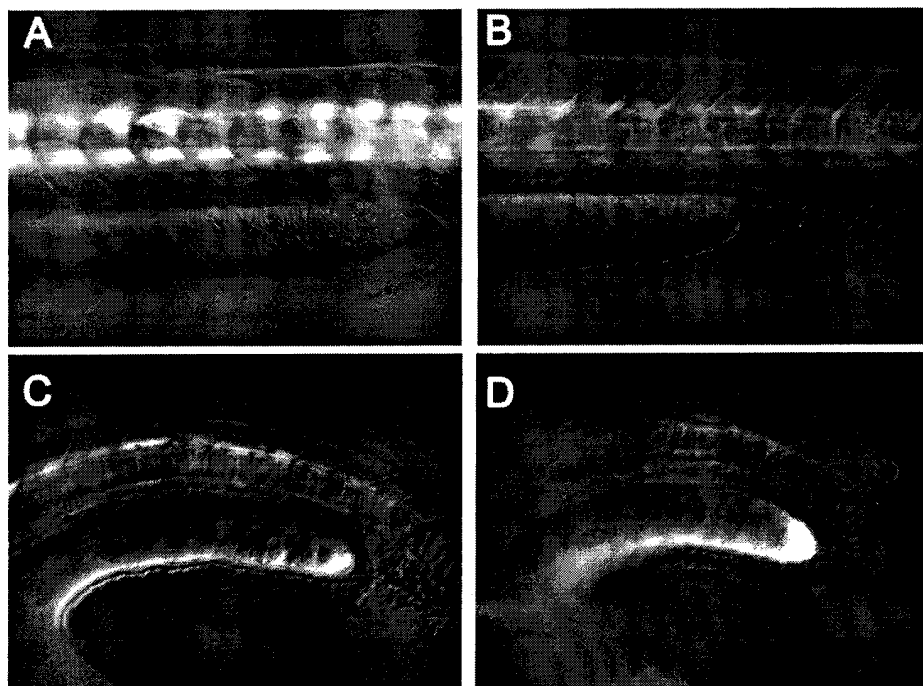


图 3

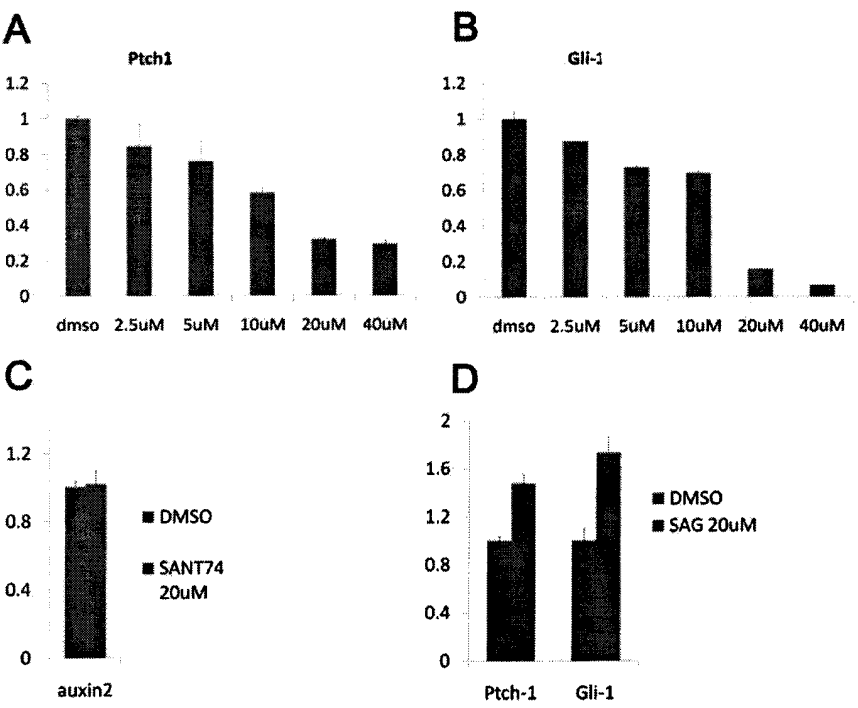


图 4

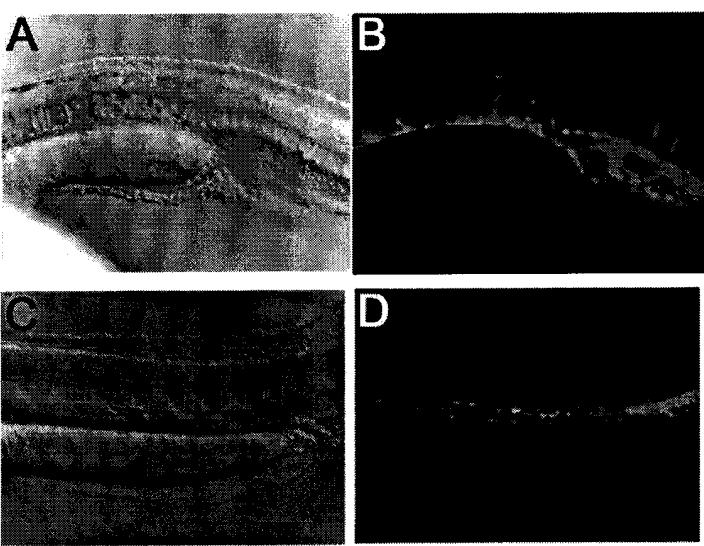


图 5