



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1732154 B

(45) 授权公告日 2010.09.08

(21) 申请号 200380102635.2

(22) 申请日 2003.10.25

(30) 优先权数据

10250708.2 2002.10.31 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.04.30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2003/011887 2003.10.25

(87) PCT申请的公布数据

W02004/039780 DE 2004.05.13

(73) 专利权人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 斯蒂芬-乔治·米勒

德克·施滕坎普 克尔斯滕·阿恩特

杰拉尔德·J·罗思

拉尔夫·R·H·洛茨

索尔斯滕·莱曼-林茨 马丁·伦特

菲利普·勒斯滕伯格

克劳斯·鲁道夫

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元 赵仁临

(51) Int. Cl.

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 213/40 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 213/55 (2006.01)

C07D 213/56 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 213/53 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 0182925 A, 2001.11.08, 全文, 特别是实施例和权利要求.

W0 0121577 A, 2001.03.29, 全文, 特别是权利要求书和实施例.

W0 0204433 A, 2002.01.17, 全文, 特别是权利要求书和实施例.

审查员 李捷

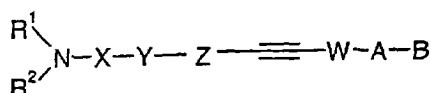
权利要求书 4 页 说明书 229 页

(54) 发明名称

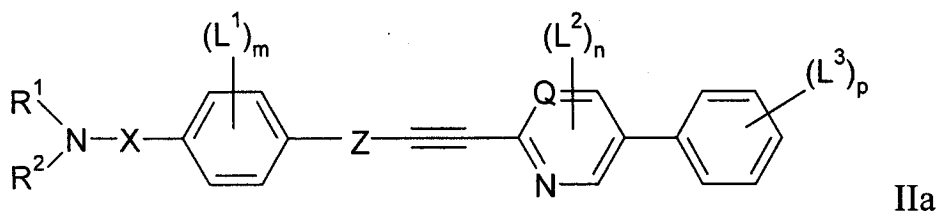
具有 MCH 拮抗作用的炔类化合物及包括这些化合物的药物

(57) 摘要

本发明涉及通式 (I) 的炔类化合物, 其中基团与残基 A、B、W、X、Y、Z、R¹ 及 R² 具有在权利要求 1 中给定的意义。本发明还涉及含有至少一种根据本发明的炔类的药物。由于 MCH 受体拮抗作用, 使得本发明药物适用于治疗代谢病症和 / 或进食病症, 特别是肥胖、善饥、食欲缺乏、饮食过多及糖尿病。



1. 通式 IIa 炔类化合物, 或其盐,



其中

Q 表示 CH;

R¹, R² 彼此独立表示 H 或 C₁₋₆-烷基, 或 R¹R²N- 表示选自如下的基团: 吡咯烷、哌啶、哌嗪, 其中游离态亚胺官能团可被 R¹³ 取代, 以及吗啉, 其中吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉的一或多个 H 原子可被 R¹⁴ 置换,

X 表示 -CH₂-CH₂-O-; 且

Z 彼此独立表示单键,

R¹³ 表示 H 或 C₁₋₄-烷基,

R¹⁴ 表示 C₁₋₆-烷基, 以及

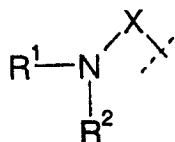
L¹、L²、L³ 表示 F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基,

m、n、p 独立地表示 0、1 或 2, 并且 p 也可以为 3。

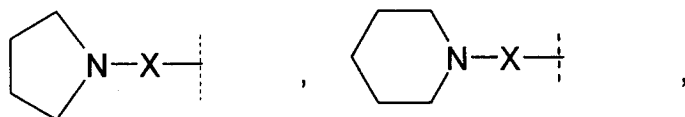
2. 根据权利要求 1 的炔类化合物, 其特征在于 R¹、R² 彼此独立表示 C₁₋₄-烷基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的炔类化合物, 其特征在于使 R¹R²N- 表示选自吡咯烷、哌啶的基团, 同时根据权利要求 1 的一或多个 H 原子可被 R¹⁴ 置换, 同时 R¹⁴ 如权利要求 1 中所定义。

4. 根据权利要求 3 的炔类化合物, 其特征在于基团



是根据下列部分化学式之一定义



其中由 R¹R²N- 形成的杂环的一或多个 H 原子可被 R¹⁴ 置换, 同时 R¹⁴ 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据前述权利要求中任一项的炔类化合物, 其特征在于 L¹、L²、L³ 表示 F、Cl 或 Br。

6. 根据前述权利要求中任一项的炔类化合物, 其特征在于

m 表示 0,

n 表示 0, 以及

p 表示 0、1 或 2。

7. 根据权利要求 1 的炔类化合物, 其选自下式

实施例 编号	化合物名称
1. 3	(2-{4-[5-(3,4-二氟苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-二乙基-胺
1. 6	5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
1. 8	5-(4-溴-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
3. 1	5-(4-氯-苯基)-2-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
3. 3	5-(4-氯-苯基)-2-[3-氟-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
3. 5	5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
3. 65	5-(4-氯-苯基)-3-氟-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶
3. 7	2-[3-溴-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯-苯基)-吡啶
4. 1	5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
4. 11	1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-4-甲基-哌嗪
4. 14	5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶
4. 25	5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶
4. 26	5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-乙基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶
4. 28	5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2,4,6-三甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶
4. 34	5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

实施例 编号	化合物名称
4. 43	5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-丙基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶
5	5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
5. 32	5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶
5. 33	5-(4-氯-苯基)-2-{3-甲基-4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶
5. 43	5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲基-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
5. 48	(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-二异丙基-胺
5. 55	5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶

或其盐。

8. 根据权利要求 1-7 中一个或多个的炔类化合物与选自盐酸、硫酸、磷酸、磺酸的药学上可使用的无机酸,或与选自马来酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸或乙酸的药学上可使用的有机酸,或与选自碱金属或碱土金属氢氧化物或碳酸盐、锌或铵氢氧化物、二乙胺、三乙胺或三乙醇胺的药学上可使用的碱形成的生理学上可接受的盐。

9. 药物组合物,其含有根据权利要求 1-7 中任一项的炔类化合物,和/或根据权利要求 8 的盐,任选与一或多种惰性载体和/或稀释剂一起。

10. 根据权利要求 1-7 任一项的炔类化合物或根据权利要求 8 的盐在制备适于影响哺乳动物进食行为的药物组合物中的用途。

11. 根据权利要求 1-7 任一项的炔类化合物或根据权利要求 8 的盐在制备适于降低哺乳动物体重和/或预防体重增加的药物组合物中的用途。

12. 根据权利要求 1-7 任一项的炔类化合物或根据权利要求 8 的盐在制备药物组合物中的用途,该组合物具有 MCH 受体拮抗活性。

13. 根据权利要求 1-7 中任一项的炔类化合物或根据权利要求 8 的盐在制备药物组合物中的用途,该组合物适用于预防和/或治疗代谢病症,和/或进食病症。

14. 根据权利要求 13 的用途,其中的进食病症选自肥胖、善饥、神经性贪食症、恶病质、食欲缺乏、神经性厌食症及饮食过多。

15. 根据权利要求 1-7 任一项的炔类化合物或根据权利要求 8 的盐在制备药物组合物

中的用途,该组合物适用于预防和 / 或治疗伴随有肥胖的疾病和 / 或病症。

16. 根据权利要求 15 的用途,其中所述的疾病或者病症为糖尿病,糖尿病并发症、胰岛素耐受性、病理学葡萄糖耐量、脑出血、心功能不全、心血管疾病,关节炎及膝关节炎。

17. 根据权利要求 16 的用途,其中所述的糖尿病是 II 型糖尿病。

18. 根据权利要求 16 的用途,其中所述的糖尿病并发症选自糖尿病视网膜病、糖尿病神经病变、糖尿病肾病。

19. 根据权利要求 16 的用途,其中心血管疾病为动脉硬化与高血压。

20. 根据权利要求 1-7 任一项的炔类化合物或根据权利要求 8 的盐在制备药物组合物中的用途,该组合物适合用于预防和 / 或治疗高脂血症、蜂窝织炎、脂肪蓄积、恶性肥大细胞增多症、系统性肥大细胞增多症、情绪紊乱、情感病症、抑郁、焦虑、睡眠病症、生殖病症、性病症、记忆病症、癫痫、痴呆症形式及激素病症。

21. 根据权利要求 1-7 任一项的炔类化合物或根据权利要求 8 的盐在制备药物组合物中的用途,该组合物适合用于预防和 / 或治疗泌尿问题。

22. 根据权利要求 21 的用途,其中所述的泌尿问题选自尿失禁、膀胱活动过度、尿急、夜尿及遗尿。

具有 MCH 拮抗作用的炔类化合物及包括这些化合物的药物

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖炔类化合物,其生理学上可接受的盐,以及其作为 MCH 拮抗剂的用途,及它们在制备医药制剂上的用途,该制剂是适用于预防和/或治疗因 MCH 所引起或以某种其他方式与 MCH 有原因地相关的病症和/或疾病。本发明还涉及根据本发明的化合物在哺乳动物中影响进食行为与降低体重和/或预防任何体重增加的用途。其进一步涉及含有根据本发明化合物的组合物与药物,及其制法。

[0002] 背景技术

[0003] 食物的摄取及其在身体中的转化,对所有有生命的生物而言,是生命的一个必要部分。因此,食物摄取与转化上的偏差一般会导致问题以及病症。人类生活方式与营养的改变,特别是在已工业化国家中,于最近数十年来已促进肥胖。在受影响的人们中,肥胖直接导致受限的灵活性与生命品质的降低。其他因素是肥胖经常会导致其他疾病,例如糖尿病、脂血症障碍、高血压、动脉硬化及冠状心脏疾病。再者,单独的高体重会对支撑与移动装置施加增加的劳损,其可能会导致慢性疼痛与疾病,例如关节炎或骨关节炎。因此,肥胖对社会而言是一个很严重的健康问题。

[0004] 肥胖一词是指脂肪组织过量。就此而论,肥胖基本上被视为增加脂肪含量,其会导致健康风险。在过去的分析中,并不能够精确地描绘出正常人与患有肥胖者间的差异,但当脂肪含量增加时,伴随着肥胖的健康风险被假设会连续地上升。为简化起见,在本发明中,个人具有体重指数 (BMI),其是被定义为以千克度量的体重除以高度 (以米表示) 平方,高于数值 25,且更特定是高于 30 优先地被认为是患有肥胖。

[0005] 除了体力活动与营养上的改变以外,目前对有效降低体重仍无令人信服的治疗选择。但是,由于肥胖在严重且甚至威胁生命的疾病发展上为主要风险因素,故最重要的是获取预防和/或治疗肥胖的医药活性物质。一项已在极最近被提出的途径是 MCH 拮抗剂的治疗用途 (参阅,尤其是 W001/21577、WO 01/82925)。

[0006] 黑色素浓缩激素 (MCH) 为环状神经肽,其包含 19 个氨基酸。其主要是在哺乳动物的下丘脑中合成,并通过下丘脑神经元的凸出部分,从该处运行至脑的其他部分。其生物学活性是在人类中经过两种不同 G-蛋白质偶合受体 (GPCR) 调节,该受体是来自视紫质相关的 GPCR 族群,即 MCH 受体 1 与 2 (MCH-1R、MCH-2R)。

[0007] 在动物模式中,对 MCH 功能上的研究,已提供关于肽在调节能量平衡,即改变代谢活性与食物摄取方面的作用的良好指标 [1,2]。例如,在大白鼠中,MCH 的心室内给药后,与对照动物比较,食物摄取增加。此外,比起对照动物产生更多 MCH 的转基因大白鼠,当给予高脂肪饮食时,是通过比未经实验上改变 MCH 含量的动物,显著地增进更多体重来作回应。也已发现在大白鼠下丘脑中,对食物的增加需求阶段与 MCH mRNA 量之间有正相关。但是,使用 MCH 剔除老鼠的实验,在说明 MCH 的功能上,是特别重要的。神经肽的损失会造成具有降低的脂肪质量的瘦动物,其会比对照动物显著地食用较少食物。

[0008] 在啮齿动物中,MCH 的减食欲作用是通过 $G_{\alpha s}$ -偶合的 MCH-1R 调节的 [3-6]。与灵长类动物、雪貂及狗不同,迄今在啮齿动物中未发现第二种受体。在失去 MCH-1R 后,与对

照动物比较,剔除老鼠具有较低脂肪质量,增加的能量转换,且当饮食高脂肪饮食时不会增加体重。MCH-MCH-1R 系统在调节能量平衡上的重要性的另一个指标,是来自使用受体拮抗剂 (SNAP-7941) 的实验的结果 [3]。在长期试验中,用拮抗剂处理的动物会损失显著量的体重。

[0009] 除了其减食欲作用以外,MCH-1R 拮抗剂 SANP-7941 也在施行于大白鼠的行为实验中,实现附加的抗焦虑与抗抑郁作用 [3]。因此,明显地显示出 MCH-MCH-1R 系统不仅涉及调节能量平衡,也涉及易感性。

[0010] 文献:

[0011] 1. Qu, D., 等人, A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature*, 1996. 380 (6571): 第 243-7 页。

[0012] 2. Shimada, M., 等人, Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature*, 1998. 396 (6712): 第 670-4 页。

[0013] 3. Borowsky, B., 等人, Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nat Med*, 2002. 8 (8): 第 825-30 页。

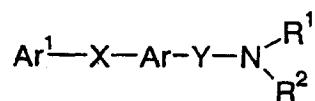
[0014] 4. Chen, Y., 等人, Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity. *Endocrinology*, 2002. 143 (7): 第 2469-77 页。

[0015] 5. Marsh, D. J., 等人, Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002. 99 (5): 第 3240-5 页。

[0016] 6. Takekawa, S., 等人, T-226296: A novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*, 2002. 438 (3): 第 129-35 页。

[0017] 在专利文献中,某些胺化合物是被提出作为 MCH 拮抗剂。因此, W001/21577 (Takeda) 是描述下式化合物,

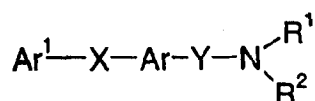
[0018]



[0019] 其中 Ar^1 表示环状基团, X 表示间隔基 (spacer), Y 表示化学键 (bond) 或间隔基, Ar 表示芳族环,其可与非芳族环稠合, R^1 与 R^2 彼此独立表示 H 或烃基,同时 R^1 与 R^2 和相邻的 N 原子一起,可形成含 N 杂环,且 R^2 与 Ar 也可形成螺环状环, R 与相邻的 N 原子及 Y 一起,可形成含 N 杂环,其是作为治疗肥胖的 MCH 拮抗剂。

[0020] 此外, W0 01/82925 (Takeda) 也描述了下式化合物,

[0021]



[0022] 其中 Ar^1 表示环状基团, X 与 Y 表示间隔基, Ar 表示任选取代的稠合多环状芳族环, R^1 与 R^2 彼此独立表示 H 或烃基,同时 R^1 与 R^2 和相邻的 N 原子一起,可形成含 N 杂环,且 R^2

与相邻的 N 原子及 Y 一起,可形成含 N 杂环,其是作为尤其是治疗肥胖的 MCH 拮抗剂。

发明内容

[0023] 发明目的

[0024] 本发明的目的是为发现新颖炔类化合物,特别是具有作为 MCH 拮抗剂的活性的那些。

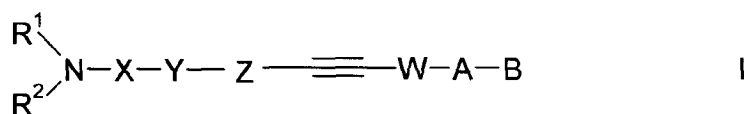
[0025] 本发明的进一步目的是为提供新颖炔类化合物,其使得能够影响哺乳动物的进食行为,且特别是在哺乳动物中实现体重降低,和 / 或预防体重增加。

[0026] 本发明进一步提供了新颖的药物组合物,其适用于预防和 / 或治疗因 MCH 所引起的或以其他方式有原因与 MCH 有关的病症和 / 或疾病。具体地讲,本发明的目的是为提供治疗代谢病症的药物组合物,例如肥胖和 / 或糖尿病,以及和肥胖与糖尿病有关联的疾病和 / 或病症。本发明的其他目的涉及证实根据本发明化合物的有利用途。本发明也提供了制备根据本发明的炔类化合物的方法。本发明的其他目的将为一般技术人员自前文及后文陈述中显而易见的得出。

[0027] 本发明的主题事项

[0028] 本发明的第一个目的是包括通式 I 炔类化合物,其互变异构体、非对映异构体、对映异构体、混合物及其盐,

[0029]



[0030] 其中

[0031] R^1 , R^2 彼此独立表示 H、 C_{1-8} -烷基或 C_{3-7} -环烷基,任选被基团 R^{11} 取代,同时在 5-、6- 或 7- 员环烷基的位置 3 或 4 上的 $-\text{CH}_2-$ 基团可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}^{13}-$ 置换,或苯基或吡啶基,任选被基团 R^{12} 单或多取代,和 / 或被硝基单取代,或

[0032] R^1 与 R^2 形成 C_{2-8} -亚烷基桥基,其中

[0033] $-\text{CH}_2-$ 基团可彼此独立被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-(\text{SO}_2)-$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{R}^{18}-$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{18}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{NR}^{13}-$ 置换,其方式是使杂原子不会彼此直接相连,

[0034] 同时在上文定义的亚烷基桥基中,一或多个 H 原子可被 R^{14} 置换,且

[0035] 同时上文定义的亚烷基桥基可被一或两个相同或不同碳环基或杂环基 Cy 取代,其方式是使亚烷基桥基与基团 Cy 间的键结以下述方式形成

[0036] $-\text{CH}_2-$ 基团可被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 置换,和 / 或

[0037] $-\text{CH}_2-$ 基团可彼此独立被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-(\text{SO}_2)-$ 、 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{NR}^{14}-$ 置换,其方式是使在各情况下,两个 O、S 或 N 原子或一个 O 与一个 S 原子不会彼此直接相连,

[0038] 同时桥基 X 可连接至 R^1 , 包括连接至 R^1 与 X 的 N 原子,形成杂环基团,同时桥基 X

[0039] 同时桥基 X 可连接至 R^1 , 包括连接至 R^1 与 X 的 N 原子,形成杂环基团,同时桥基 X

[0040] X 表示单键或 C_{1-6} -亚烷基桥基,其中

[0041] $-\text{CH}_2-$ 基团可被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 置换,和 / 或

[0042] $-\text{CH}_2-$ 基团可彼此独立被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-(\text{SO}_2)-$ 、 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{NR}^{14}-$ 置换,其方式是使在各情况下,两个 O、S 或 N 原子或一个 O 与一个 S 原子不会彼此直接相连,

[0043] 同时桥基 X 可连接至 R^1 , 包括连接至 R^1 与 X 的 N 原子,形成杂环基团,同时桥基 X

也可另外连接至 R^2 , 包括连接至 R^2 与 X 的 N 原子, 形成杂环基团, 而亚烷基桥基的两个 C 原子或一个 C 与一个 N 原子, 可通过另一个 C_{1-4} - 亚烷基桥基连接在一起, 且一个 C 原子可被 R^{10} 取代, 和 / 或一或两个 C 原子在各情况下可被一或两个相同或不同取代基取代, 取代基选自 C_{1-6} - 烷基、 C_{2-6} - 烯基、 C_{2-6} - 炔基、 C_{3-7} - 环烷基、 C_{3-7} - 环烷基 - C_{1-3} - 烷基、 C_{4-7} - 环烯基及 C_{4-7} - 环烯基 - C_{1-3} - 烷基, 同时两个烷基和 / 或烯基取代基可连接在一起, 形成碳环系统, 且

[0044] W、Z 彼此独立表示单键或 C_{1-4} - 亚烷基桥基,

[0045] 同时在基团 W 和 / 或 Z 中, 未与 $-C \equiv C-$ 基团相邻的 $-CH_2-$ 基团可被 $-O-$ 或 $-NR^5-$ 置换, 且

[0046] 两个相邻 C 原子或一个 C 原子与一个相邻 N 原子, 可通过另一个 C_{1-4} - 亚烷基桥基连接在一起, 且

[0047] 在此亚烷基桥基中和 / 或在另外的亚烷基桥基中, C 原子可被 R^{10} 取代, 和 / 或一或两个 C 原子可彼此独立被一或两个相同或不同 C_{1-6} - 烷基取代, 同时两个烷基可连接在一起形成碳环, 且

[0048] Y 表示给定的 Cy 的含义之一,

[0049] 同时 R^1 可连接至 Y, 包括基团 X 及连接至 R^1 与 X 的 N 原子, 形成稠合至 Y 的杂环基团, 和 / 或

[0050] X 可连接至 Y, 形成稠合至 Y 的碳环基或杂环基, 且

[0051] A 表示给定的 Cy 的含义之一, 且

[0052] B 表示给定的 Cy 的含义之一, 或

[0053] C_{1-6} - 烷基、 C_{1-6} - 烯基、 C_{1-6} - 炔基、 C_{3-7} - 环烷基 - C_{1-3} - 烷基、 C_{3-7} - 环烯基 - C_{1-3} - 烷基、 C_{3-7} - 环烷基 - C_{1-3} - 烯基或 C_{3-7} - 环烷基 - C_{1-3} - 炔基, 其中一或多个 C 原子可被卤素单或多取代, 和 / 或可被羟基或氰基单取代, 和 / 或环状基团可被 R^{20} 单或多取代,

[0054] Cy 表示碳环基或杂环基, 选自下列含义之一

[0055] - 饱和 3- 至 7- 员碳环基团,

[0056] - 不饱和 4- 至 7- 员碳环基团,

[0057] - 苯基,

[0058] - 饱和 4- 至 7- 员或不饱和 5- 至 7- 员杂环基团, 具有 N、O 或 S 原子作为杂原子,

[0059] - 饱和或不饱和 5- 至 7- 员杂环基团, 具有两个或多个 N 原子, 或具有一或两个 N 原子与 O 或 S 原子作为杂原子,

[0060] - 芳族杂环族 5- 或 6- 员基团, 具有一或多个相同或不同选自 N、O 和 / 或 S 的杂原子,

[0061] 同时上文所提及的 4-、5-、6- 或 7- 员基团, 可通过两个稠合至苯基或吡啶环的共用、相邻 C 原子连接, 且在上文所提及的 5-、6- 或 7- 员基团中, 一或两个非相邻 $-CH_2-$ 基团可彼此独立被 $-CO-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-(SO)-$ 或 $-(SO_2)-$ 基团置换, 且

[0062] 上文所提及的饱和 6- 或 7- 员基团也可以桥接环系统存在, 具有亚胺基、 $(C_{1-4}$ - 烷基)- 亚胺基、亚甲基、 $(C_{1-4}$ - 烷基)- 亚甲基或二- $(C_{1-4}$ - 烷基)- 亚甲桥, 且

[0063] 上文所提及的环状基团可在一或多个 C 原子处被 R^{20} 单- 或多取代, 在苯基的情况下, 其也可另外被硝基单取代, 和 / 或一或多个 NH 基团可被 R^{21} 取代,

[0064] R^4 , R^5 彼此独立具有给定的 R^{17} 的含义之一,

[0065] R^{10} 表示羟基、 ω -羟基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{1-3} -烷基、羧基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、氨基、 C_{1-4} -烷基-氨基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基、环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基、氨基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基-氨基- C_{1-3} -烷基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基- C_{1-3} -烷基、环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基- C_{1-3} -烷基、氨基- C_{2-3} -烷氧基、 C_{1-4} -烷基-氨基- C_{2-3} -烷氧基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基- C_{2-3} -烷氧基、环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基- C_{2-3} -烷氧基、氨基羰基、 C_{1-4} -烷基-氨基羰基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基羰基、环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基-羰基，

[0066] R^{11} 表示 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 R^{15} -O、 R^{15} -O-CO、 R^{15} -CO-O、 $R^{16}R^{17}N$ 、 $R^{18}R^{19}N$ -CO 或 Cy，

[0067] R^{12} 具有给定的 R^{20} 的含义之一，

[0068] R^{13} 具有给定的 R^{17} 的含义之一，除羧基外，

[0069] R^{14} 表示卤素、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 R^{15} -O、 R^{15} -O-CO、 R^{15} -CO、 R^{15} -CO-O、 $R^{16}R^{17}N$ 、 $R^{18}R^{19}N$ -CO、 R^{15} -O- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -O-CO- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -O-CO-NH、 R^{15} -SO₂-NH、 R^{15} -O-CO-NH- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -SO₂-NH- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -CO- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -CO-O- C_{1-3} -烷基、 $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -烷基、 $R^{18}R^{19}N$ -CO- C_{1-3} -烷基或 Cy- C_{1-3} -烷基，

[0070] R^{15} 表示 H、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -烷基、苯基、苯基- C_{1-3} -烷基、吡啶基或吡啶基- C_{1-3} -烷基，

[0071] R^{16} 表示 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{4-7} -环烯基、 C_{4-7} -环烯基- C_{1-3} -烷基、 ω -羟基- C_{2-3} -烷基、 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{2-3} -烷基、氨基- C_{2-6} -烷基、 C_{1-4} -烷基-氨基- C_{2-6} -烷基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基- C_{2-6} -烷基或环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基- C_{2-6} -烷基，

[0072] R^{17} 具有给定的 R^{16} 的含义之一，或表示苯基、苯基- C_{1-3} -烷基、吡啶基、二氧戊环-2-基、-CHO、 C_{1-4} -烷基羰基、羧基、羟基羰基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、 C_{1-4} -烷氧基羰基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基羰基氨基- C_{2-3} -烷基、N-(C_{1-4} -烷基羰基)-N-(C_{1-4} -烷基)-氨基- C_{2-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基磺酰基、 C_{1-4} -烷基磺酰基氨基- C_{2-3} -烷基或 N-(C_{1-4} -烷基磺酰基)-N-(C_{1-4} -烷基)-氨基- C_{2-3} -烷基，

[0073] R^{18} 、 R^{19} 彼此独立表示 H 或 C_{1-6} -烷基，

[0074] R^{20} 表示卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -烷基、羟基- C_{1-3} -烷基、 R^{22} - C_{1-3} -烷基或具有给定的 R^{22} 的含义之一，

[0075] R^{21} 表示 C_{1-4} -烷基、 ω -羟基- C_{2-6} -烷基、 ω - C_{1-4} -烷氧基- C_{2-6} -烷基、 ω - C_{1-4} -烷基-氨基- C_{2-6} -烷基、 ω -二-(C_{1-4} -烷基)-氨基- C_{2-6} -烷基、 ω -环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基- C_{2-6} -烷基、苯基、苯基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基-羰基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基、 C_{1-4} -烷基磺酰基、苯基羰基或苯基- C_{1-3} -烷基-羰基，

[0076] R^{22} 表示吡啶基、苯基、苯基- C_{1-3} -烷氧基、OHC、HO-N=HC、 C_{1-4} -烷氧基-N=HC、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷硫基、羧基、 C_{1-4} -烷基羰基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-4} -烷基氨基羰基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基羰基、环- C_{3-6} -烷基-氨基-羰基、环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基-羰基、环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基- C_{2-4} -烷基-氨基羰基、 C_{1-4} -烷基-磺酰基、 C_{1-4} -烷基-亚磺酰基、 C_{1-4} -烷基-磺酰基氨基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基、 C_{1-4} -烷基-羰基-氨基、环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基、苯基- C_{1-3} -烷基氨基、N-(C_{1-4} -烷基)-苯基- C_{1-3} -烷基氨基、乙酰基氨基、丙酰基氨基、苯基羰基、苯基羰基氨基、苯基羰基甲基氨基、羟基- C_{2-3} -烷基氨基羰基、(4-吗啉基)羰基、(1-吡咯烷基)羰基、(1-哌啶基)羰基、(六氢-1-氮杂

苄基 azepinyl) 羰基、(4- 甲基 -1- 哌嗪基) 羰基、亚甲二氧基、氨基羰基氨基或烷基氨基羰基氨基，

[0077] 同时在上文所提及的基团与残基中，特别是在 A, B, W, X, Y, Z, R^1 至 R^5 及 R^{10} 至 R^{22} 中，在各情况下，一或多个 C 原子可另外被 F 单或多取代，和 / 或在各情况下，一或两个 C 原子可彼此独立另外被 Cl 或 Br 单取代，和 / 或在各情况下，一或多个苯环彼此独立另外具有一、二或三个取代基，该取代基选自 F、Cl、Br、I、氰基、 C_{1-4} - 烷基、 C_{1-4} - 烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、氨基、 C_{1-3} - 烷基氨基、二- (C_{1-3} - 烷基)- 氨基、乙酰基氨基、氨基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氨基- C_{1-3} - 烷基、 C_{1-3} - 烷基氨基- C_{1-3} - 烷基- 及二- (C_{1-3} - 烷基)- 氨基- C_{1-3} - 烷基-，和 / 或可被硝基单取代，且任何存在羧基的 H 原子或结合至 N 原子的 H 原子可各被一种可在活体内分裂的基团置换。

[0078] 本发明还涉及一些化合物，其是呈个别光学异构体，个别对映异构体或外消旋物的混合物形式，呈互变异构体形式，及呈游离碱或与药理学上安全酸的相应酸加成盐形式。本发明的主题还包括根据本发明的化合物，包括其盐，其中一或多个氢原子是被氘置换。

[0079] 本发明还包括如前文与后文所述的根据本发明炔类化合物的生理学上可接受盐。

[0080] 本发明还涉及组合物，其含有至少一种根据本发明的炔类化合物和 / 或根据本发明的盐，任选和一或多种生理学上可接受的赋形剂一起。

[0081] 本发明还包括药物组合物，其含有至少一种根据本发明的炔类化合物和 / 或根据本发明的盐，任选和一或多种惰性载体和 / 或稀释剂一起。

[0082] 本发明还涉及至少一种根据本发明的炔类化合物和 / 或根据本发明的盐在影响哺乳动物进食行为中的用途。

[0083] 本发明进一步涉及至少一种根据本发明的炔类化合物和 / 或根据本发明的盐在降低哺乳动物体重和 / 或预防体重增加中的用途。

[0084] 本发明还涉及至少一种根据本发明的炔类化合物和 / 或根据本发明的盐在制备药物组合物中的用途，该组合物具有 MCH 受体-拮抗活性，特别是具有 MCH-1 受体-拮抗活性。

[0085] 本发明还涉及至少一种根据本发明的炔类化合物和 / 或根据本发明的盐在制备药物组合物中的用途，该组合物适合用于预防和 / 或治疗因 MCH 所引起的或以其他方式有原因地与 MCH 相关的病症和 / 或疾病。

[0086] 本发明的进一步目的为至少一种根据本发明的炔类化合物和 / 或根据本发明的盐在制备药物组合物中的用途，该组合物适合用于预防和 / 或治疗代谢病症和 / 或进食病症，特别是肥胖、善饥、神经性贪食症、恶病质、食欲缺乏、神经性厌食症及饮食过多。

[0087] 本发明还涉及至少一种根据本发明的炔类化合物和 / 或根据本发明的盐在制备药物组合物中的用途，该组合物适合用于预防和 / 或治疗与肥胖有关的疾病和 / 或病症，特别是糖尿病，尤其是第 II 型糖尿病，糖尿病并发症，包括糖尿病视网膜病、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、胰岛素耐受性、病理学葡萄糖耐量、脑出血、心功能不全、心血管疾病，特别是动脉硬化与高血压，关节炎及膝关节炎。

[0088] 此外，本发明涉及至少一种根据本发明的炔类化合物和 / 或根据本发明的盐在制备药物组合物中的用途，该组合物适合用于预防和 / 或治疗高脂血症、蜂窝织炎、脂肪蓄积、恶性肥大细胞增多症、系统性肥大细胞增多症、情绪紊乱、情感病症、抑郁、焦虑、睡眠病

症、生殖病症、性病症、记忆病症、癫痫、痴呆症形式及激素病症。

[0089] 本发明还涉及至少一种根据本发明的炔类化合物和 / 或根据本发明的盐在制备药物组合物中的用途,该组合物适合用于预防和 / 或治疗泌尿问题,例如尿失禁、膀胱活动过度、尿急、夜尿及遗尿。

[0090] 本发明进一步涉及制备根据本发明药物组合物的方法,其特征在于通过非化学方法,将至少一种根据本发明的炔类化合物和 / 或根据本发明的盐,混合到一或多种惰性载体和 / 或稀释剂中。

[0091] 本发明还涉及药物组合物,其含有第一种活性物质,其是选自根据本发明的炔类化合物和 / 或其相应的盐,以及第二种活性物质,其选自治疗糖尿病的活性物质、治疗糖尿病并发症的活性物质,治疗肥胖的活性物质,优选不是 MCH 拮抗剂,治疗高血压的活性物质、治疗高脂血症包括动脉硬化的活性物质、治疗关节炎的活性物质、治疗焦虑状态的活性物质及治疗抑郁的活性物质,任选与一或多种惰性载体和 / 或稀释剂在一起。

[0092] 本发明进一步涉及制备式 A. 5 炔类化合物的方法

[0093] $R^1R^2N-X-Y-C \equiv C-W-A-B$ (A. 5)

[0094] 同时在式 A. 1, A. 2, A. 3, A. 4 及 A. 5 中, R^1 , R^2 , X, Y, W, A 及 B 均具有前文与后文的含义之一,且 Y 表示芳基或杂芳基,

[0095] 其中是使式 A. 1 的卤素化合物

[0096] $HO-X-Y-Hal$ (A. 1)

[0097] 其中 Hal 表示氯、溴或碘,优选为溴或碘,与式 A. 2 的炔类化合物

[0098] $H-C \equiv C-W-A-B$ (A. 2)

[0099] 于适当钯催化剂、适当碱及碘化铜 (I) 存在下,在适当溶剂中反应,并使所形成的式 A. 3 化合物

[0100] $HO-X-Y-C \equiv C-W-A-B$ (A. 3)

[0101] 与甲磺酰氯 (MsCl) 反应,以形成甲磺酸酯衍生物 A. 4,

[0102] $MsO-X-Y-C \equiv C-W-A-B$ (A. 4)

[0103] 使其进一步与式 $H-NR^1R^2$ 胺反应,以获得最终产物 A. 5。

[0104] 本发明进一步涉及制备式 B. 5 炔类化合物的方法

[0105] $R^1R^2N-X-Y-Z-C \equiv C-A-B$ (B. 5)

[0106] 同时在式 B. 1, B. 2, B. 3, B. 4 及 B. 5 中, R^1 , R^2 , X, Y, Z, A 及 B 均具有前文与后文的含义之一,且 A 特别表示芳基或杂芳基,

[0107] 其中是使式 B. 1 的卤素化合物

[0108] $Hal-A-B$ (B. 1)

[0109] 其中 Hal 表示氯、溴或碘,优选为溴或碘,

[0110] 与式 B. 2 炔类化合物

[0111] $HO-X-Y-Z-C \equiv C-H$ (B. 2)

[0112] 于适当钯催化剂、适当碱及碘化铜 (I) 存在下,在适当溶剂中反应,并使所形成的式 B. 3 化合物

[0113] $HO-X-Y-Z-C \equiv C-A-B$ (B. 3)

[0114] 与甲磺酰氯 (MsCl) 反应,以形成甲烷磺酰酸衍生物 B. 4,

- [0115] $\text{MsO}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{A}-\text{B}$ (B. 4)
- [0116] 使其进一步与式 $\text{H}-\text{NR}^1\text{R}^2$ 胺反应, 以获得最终产物 B. 5。
- [0117] 此外, 本发明涉及制备式 C. 3 炔类化合物的方法
- [0118] $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{X}-\text{Y}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{W}-\text{A}-\text{B}$ (C. 3)
- [0119] 同时在式 C. 1, C. 2 及 C. 3 中, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{X}, \text{Y}, \text{W}, \text{A}$ 及 B 均具有前文与后文的含义之一, 且 Y 表示芳基或杂芳基,
- [0120] 其中是使式 C. 1 卤素化合物
- [0121] $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{X}-\text{Y}-\text{Hal}$ (C. 1)
- [0122] 其中 Hal 表示氯、溴或碘, 优选为溴或碘,
- [0123] 进一步与式 C. 2 炔类化合物
- [0124] $\text{H}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{W}-\text{A}-\text{B}$ (C. 2)
- [0125] 于适当钯催化剂、适当碱及碘化铜 (I) 存在下, 在适当溶剂中反应, 以获得最终产物 C. 3。
- [0126] 本发明进一步涉及制备式 D. 3 炔类化合物的方法
- [0127] $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{A}-\text{B}$ (D. 3)
- [0128] 同时在式 D. 1, D. 2 及 D. 3 中, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{X}, \text{Y}, \text{Z}, \text{A}$ 及 B 均具有前文与后文的含义之一, 且 A 特别表示芳基或杂芳基,
- [0129] 其中是使式 D. 2 卤素化合物
- [0130] $\text{Hal}-\text{A}-\text{B}$ (D. 2)
- [0131] 其中 Hal 表示氯、溴或碘, 优选为溴或碘,
- [0132] 与式 D. 1 炔类化合物
- [0133] $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{H}$ (D. 1)
- [0134] 于适当钯催化剂、适当碱及碘化铜 (I) 存在下, 在适当溶剂中反应, 以获得最终产物 D. 3。
- [0135] 发明详述
- [0136] 除非另有指明, 否则基团、残基及取代基, 特别是 $\text{A}, \text{B}, \text{W}, \text{X}, \text{Y}, \text{Z}, \text{R}^1$ 至 R^5 及 R^{10} 至 R^{22} , 均具有前文与后文给定的含义。
- [0137] 根据本发明的一项具体实施例, 基团 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{X}, \text{W}, \text{Z}, \text{B}, \text{R}^{10}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{17}, \text{R}^{20}, \text{R}^{22}$ 具有下述意义:
- [0138] R^1, R^2 彼此独立表示 H, C_{1-8} -烷基或 C_{3-7} -环烷基, 任选被基团 R^{11} 取代, 或苯基, 任选被基团 R^{12} 单或多取代, 和 / 或被硝基单取代, 或
- [0139] R^1 与 R^2 形成 C_{2-8} -亚烷基桥基, 其中
- [0140] - 一或两个 $-\text{CH}_2-$ 基团可彼此独立被 $-\text{CH}=\text{N}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 置换, 和 / 或
- [0141] - 一或两个 $-\text{CH}_2-$ 基团可彼此独立被 $-\text{O}-, -\text{S}-, -\text{CO}-, -\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{NR}^{13}-$ 置换, 其方式是使杂原子不会直接连接在一起,
- [0142] 同时在前文定义的亚烷基桥基中, 一或多个 H 原子可被 R^{14} 置换, 且
- [0143] 前文定义的亚烷基桥基可被一或两个相同或不同碳环基或杂环基 Cy 取代, 其方式是使亚烷基桥基与基团 Cy 间的键结以下述方式形成
- [0144] - 通过单或双键,

- [0145] - 通过共用 C 原子, 形成螺环状环系统,
- [0146] - 通过两个共用相邻 C- 和 / 或 N 原子, 形成稠合的双环状环系统, 或
- [0147] - 通过三个或更多个 C- 和 / 或 N 原子, 形成桥接环系统,
- [0148] X 表示单键或 C₁₋₆- 亚烷基桥基, 其中
- [0149] -CH₂- 基团可被 -CH = CH- 或 -C ≡ C- 置换, 和 / 或
- [0150] - 一或两个 -CH₂- 基团可彼此独立被 -O-、-S-、-(SO)-、-(SO₂)-、-CO- 或 -NR⁴- 置换, 其方式是使在各情况下, 两个 O、S 或 N 原子或一个 O 与一个 S 原子不会直接连接在一起,
- [0151] 同时桥基 X 可连接至 R¹, 包括连接至 R¹ 与 X 的 N 原子, 形成杂环基团, 且
- [0152] 同时亚烷基桥基的两个 C 原子或一个 C 与一个 N 原子, 可通过另一个 C₁₋₄- 亚烷基桥基连接在一起, 且
- [0153] C 原子可被 R¹⁰ 取代, 和 / 或一或两个 C 原子在各情况下可被一或两个相同或不同 C₁₋₆- 烷基取代, 且
- [0154] W, Z 彼此独立表示单键或 C₁₋₄- 亚烷基桥基,
- [0155] 同时在基团 W 和 / 或 Z 中, 未与 -C ≡ C- 基团相邻的 -CH₂- 基团可被 -O- 或 -NR⁵- 置换, 且
- [0156] 两个相邻 C 原子或一个 C 原子与一个相邻 N 原子可通过另一个 C₁₋₄- 亚烷基桥基连接在一起, 且
- [0157] 在该亚烷基桥基中和 / 或在另外的亚烷基桥基中, C 原子可被 R¹⁰ 取代, 和 / 或一或两个 C 原子可彼此独立被一或两个相同或不同 C₁₋₆- 烷基取代, 且
- [0158] B 具有给定的 Cy 的含义之一, 或
- [0159] 表示 C₁₋₆- 烷基、C₁₋₆- 烯基、C₁₋₆- 炔基、C₃₋₇- 环烷基 -C₁₋₃- 烷基、C₃₋₇- 环烯基 -C₁₋₃- 烷基、C₃₋₇- 环烷基 -C₁₋₃- 烯基或 C₃₋₇- 环烷基 -C₁₋₃- 炔基, 其中一或多个 C 原子可被氟单或多取代, 且环状基团可被 R²⁰ 单或多取代,
- [0160] R¹⁰ 表示羟基、ω- 羟基 -C₁₋₃- 烷基、C₁₋₄- 烷氧基、ω-(C₁₋₄- 烷氧基) -C₁₋₃- 烷基、氨基、C₁₋₄- 烷基 - 氨基、二-(C₁₋₄- 烷基) - 氨基、环 -C₃₋₆- 亚烷基亚胺基、氨基 -C₁₋₃- 烷基、C₁₋₄- 烷基 - 氨基 -C₁₋₃- 烷基、二-(C₁₋₄- 烷基) - 氨基 -C₁₋₃- 烷基、环 -C₃₋₆- 亚烷基亚胺基 -C₁₋₃- 烷基、氨基 -C₂₋₃- 烷氧基、C₁₋₄- 烷基 - 氨基 -C₂₋₃- 烷氧基、二-(C₁₋₄- 烷基) - 氨基 -C₂₋₃- 烷氧基或环 -C₃₋₆- 亚烷基亚胺基 -C₂₋₃- 烷氧基,
- [0161] R¹³ 具有给定的 R¹⁷ 的含义之一,
- [0162] R¹⁴ 表示卤素、C₁₋₆- 烷基、R¹⁵-O、R¹⁵-O-CO、R¹⁵-CO、R¹⁵-CO-O、R¹⁶R¹⁷N、R¹⁸R¹⁹N-CO、R¹⁵-O-C₁₋₃- 烷基、R¹⁵-O-CO-C₁₋₃- 烷基、R¹⁵-CO-C₁₋₃- 烷基、R¹⁵-CO-O-C₁₋₃- 烷基、R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃- 烷基、R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃- 烷基或 Cy-C₁₋₃- 烷基,
- [0163] R¹⁵ 表示 H、C₁₋₄- 烷基、C₃₋₇- 环烷基、C₃₋₇- 环烷基 -C₁₋₃- 烷基、苯基或苯基 -C₁₋₃- 烷基,
- [0164] R¹⁷ 具有给定的 R¹⁶ 的含义之一, 或表示苯基、苯基 -C₁₋₃- 烷基、C₁₋₄- 烷基羰基、羟基羰基 -C₁₋₃- 烷基、C₁₋₄- 烷基羰基氨基 -C₂₋₃- 烷基、N-(C₁₋₄- 烷基羰基) -N-(C₁₋₄- 烷基) - 氨基 -C₂₋₃- 烷基、C₁₋₄- 烷基磺酰基、C₁₋₄- 烷基磺酰基氨基 -C₂₋₃- 烷基或 N-(C₁₋₄- 烷基磺酰基) -N-(C₁₋₄- 烷基) - 氨基 -C₂₋₃- 烷基,

[0165] R^{20} 表示卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -烷基、羟基- C_{1-3} -烷基、 R^{22} - C_{1-3} -烷基或具有给定的 R^{22} 的含义之一，

[0166] R^{22} 表示苯基、苯基- C_{1-3} -烷氧基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷硫基、羧基、 C_{1-4} -烷基羰基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-4} -烷基氨基羰基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基羰基、环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基-羰基、 C_{1-4} -烷基-磺酰基、 C_{1-4} -烷基-亚磺酰基、 C_{1-4} -烷基-磺酰基氨基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基、环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基、苯基- C_{1-3} -烷基氨基、N- $(C_{1-4}$ -烷基)-苯基- C_{1-3} -烷基氨基、乙酰基氨基、丙酰基氨基、苯基羰基、苯基羰基氨基、苯基羰基甲基氨基、羟基-烷基氨基羰基、(4-吗啉基)羰基、(1-吡咯烷基)羰基、(1-哌啶基)羰基、(六氢-1-氮杂萘基)羰基、(4-甲基-1-哌嗪基)羰基、亚甲二氧基、氨基羰基氨基或烷基氨基羰基氨基，

[0167] 同时 R^4 , R^{11} , R^{12} , R^{16} , R^{18} , R^{19} 及 Cy 均如前文定义。

[0168] 若 R^1 与 R^2 并未通过亚烷基桥基连接在一起，则 R^1 与 R^2 优选是彼此独立表示 C_{1-8} -烷基或 C_{3-7} -环烷基，任选被基团 R^{11} 取代，同时在 5-、6- 或 7- 员环烷基的位置 3 或 4 上的 $-CH_2-$ 基团可被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}-烷基)-$ 或 $-N(CO-O-C_{1-4}-烷基)-$ 置换，或苯基或吡啶基，任选被基团 R^{12} 单或多取代，和 / 或被硝基单取代，且基团 R^1 与 R^2 之一也可表示 H。

[0169] 基团 R^1 、 R^2 优选是彼此独立表示 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -烷基、 ω -羟基- C_{2-3} -烷基、 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{2-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基- C_{1-4} -烷基、羧基- C_{1-4} -烷基、氨基- C_{2-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-氨基- C_{2-4} -烷基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基- C_{2-4} -烷基、环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基- C_{2-4} -烷基、吡咯烷-3-基、N- $(C_{1-4}$ -烷基)-吡咯烷基、吡咯烷基- C_{1-3} -烷基、N- $(C_{1-4}$ -烷基)-吡咯烷基- C_{1-3} -烷基、哌啶基、N- $(C_{1-4}$ -烷基)-哌啶基、哌啶基- C_{1-3} -烷基、N- $(C_{1-4}$ -烷基)-哌啶基- C_{1-3} -烷基、苯基、苯基- C_{1-3} -烷基、吡啶基或吡啶基- C_{1-3} -烷基，同时在上文所提及的基团与残基中，一或多个 C 原子可被 F 单或多取代，和 / 或一或两个 C 原子可彼此独立被 Cl 或 Br 单取代，且苯基或吡啶基可被上文定义的基团 R^{12} 单或多取代，和 / 或可被硝基单取代。上文所提及的苯基或吡啶基的优选取代基是选自 F、Cl、Br、I、氰基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、氨基、 C_{1-3} -烷基氨基、二- $(C_{1-3}$ -烷基)-氨基、乙酰基氨基、氨基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氨基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基氨基- C_{1-3} -烷基-及二- $(C_{1-3}$ -烷基)-氨基- C_{1-3} -烷基之中，同时苯基也可被硝基单取代。

[0170] 特别优选为至少一个基团 R^1 、 R^2 ，且最特别优选为两个基团具有 H 以外的意义。

[0171] 若 R^1 与 R^2 形成亚烷基桥基，则其优选为 C_{3-7} -亚烷基桥基，其中

[0172] - 未与 R^1R^2N 基团的 N 原子相邻的 $-CH_2-$ 基团可被 $-CH=N-$ 或 $-CH=CH-$ 置换，和 / 或

[0173] - 优选未与 R^1R^2N 基团的 N 原子相邻的 $-CH_2-$ 基团，可被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=N-R^{18})-$ 、 $-C-O-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $NR^{13}-$ 置换，其方式是使杂原子不会直接连接在一起，

[0174] 同时在前文定义的亚烷基桥基中，一或多个 H 原子可被 R^{14} 置换，且前文定义的亚烷基桥基可被碳环基或杂环基 Cy 取代，其方式是使亚烷基桥基与基团 Cy 间的键结以下述方式形成

[0175] - 通过单键，

[0176] - 通过共用 C 原子, 形成螺环状环系统,

[0177] - 通过两个共用、相邻 C 和 / 或 N 原子, 形成稠合的双环状环系统, 或

[0178] - 通过三个或更多个 C 和 / 或 N 原子, 形成桥接环系统。

[0179] R^1 与 R^2 也优选是形成亚烷基桥基, 其方式是使 R^1R^2N- 表示一种基团, 该基团选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷 (azepan)、2,5-二氢-1H-吡咯、1,2,3,6-四氢-吡啶、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂茛 (azepine)、2,3,6,7-四氢-1H-氮杂茛、哌嗪, 其中游离态亚胺官能团是被 R^{13} 取代, 哌啶-4-酮、哌啶-4-酮-肟、哌啶-4-酮-O- C_{1-4} -烷基-肟、吗啉及硫代吗啉, 同时根据 R^1 与 R^2 的一般定义, 一或多个 H 原子可被 R^{14} 置换, 和 / 或上文所提及的基团可被一或两个相同或不同碳环基或杂环基 Cy 取代, 以一种根据 R^1 与 R^2 一般定义所指定的方式。特别优选基团 Cy 为 C_{3-7} -环烷基、氮杂- C_{4-7} -环烷基, 特别是环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基以及 1- C_{1-4} -烷基-氮杂- C_{4-7} -环烷基。

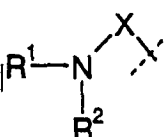
[0180] 通过 R^1 与 R^2 形成的 C_{2-8} -亚烷基桥基, 其中 $-CH_2-$ 基团可按所说明的被置换, 可被一或两个相同或不同碳环或杂环基团 Cy 按所述被取代。

[0181] 若亚烷基桥基是通过单键连接至基团 Cy, 则 Cy 优选是选自 C_{3-7} -环烷基、环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基、1H-咪唑、噻吩基及苯基。

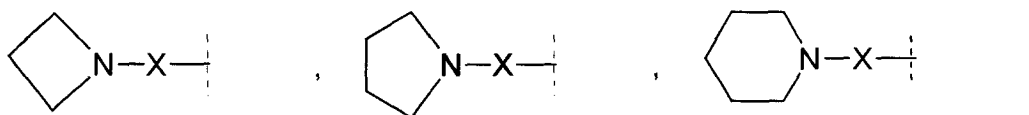
[0182] 在亚烷基桥基是通过共用 C 原子连接至基团 Cy 形成螺环状环系统的情况中, Cy 优选是选自 C_{3-7} -环烷基、氮杂- C_{4-8} -环烷基、氧杂- C_{4-8} -环烷基、2,3-二氢-1H-喹唑啉-4-酮。

[0183] 在亚烷基桥基是通过两个共用、相邻 C 和 / 或 N 原子连接至基团 Cy 形成稠合的双环状环系统的情况中, Cy 优选选自 C_{4-7} -环烷基、苯基、噻吩基。

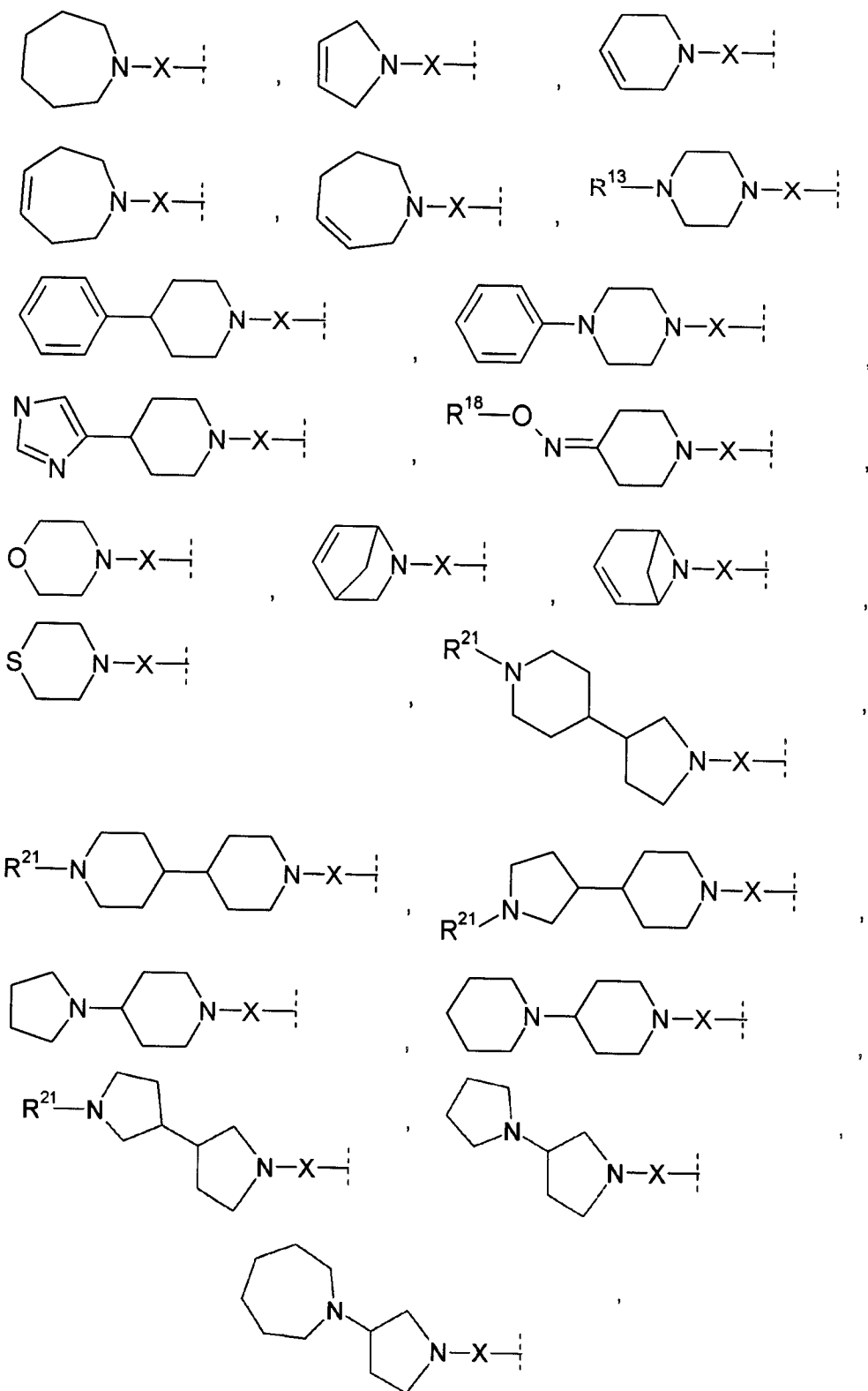
[0184] 在亚烷基桥基是通过三个或更多个 C 和 / 或 N 原子连接至基团 Cy 形成桥接环系统的情况中, Cy 优选是表示 C_{4-8} -环烷基或氮杂- C_{4-8} -环烷基。

[0185] 特别优选地, 基团  是根据下列部分化学式之一定义

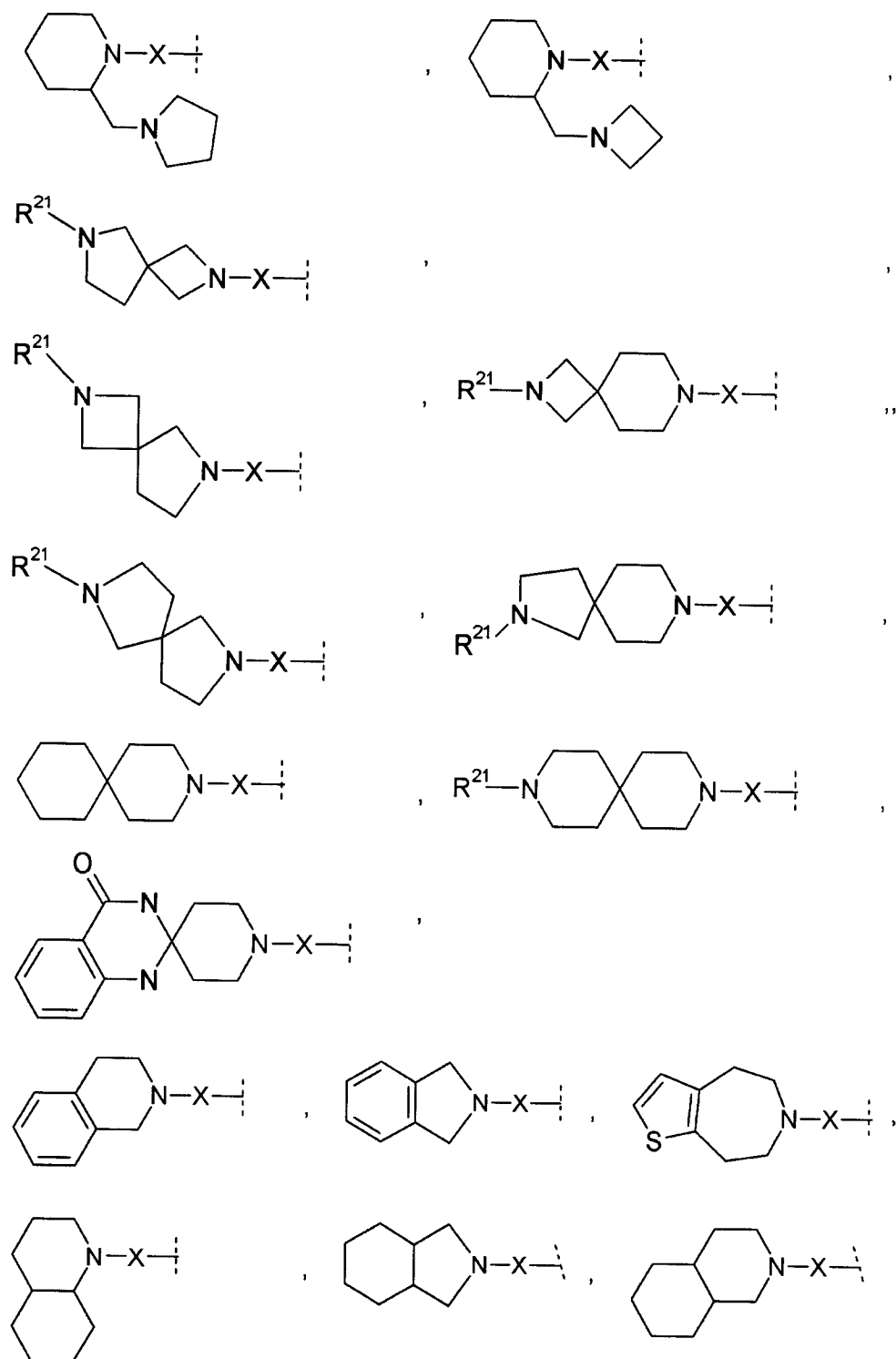
[0186]



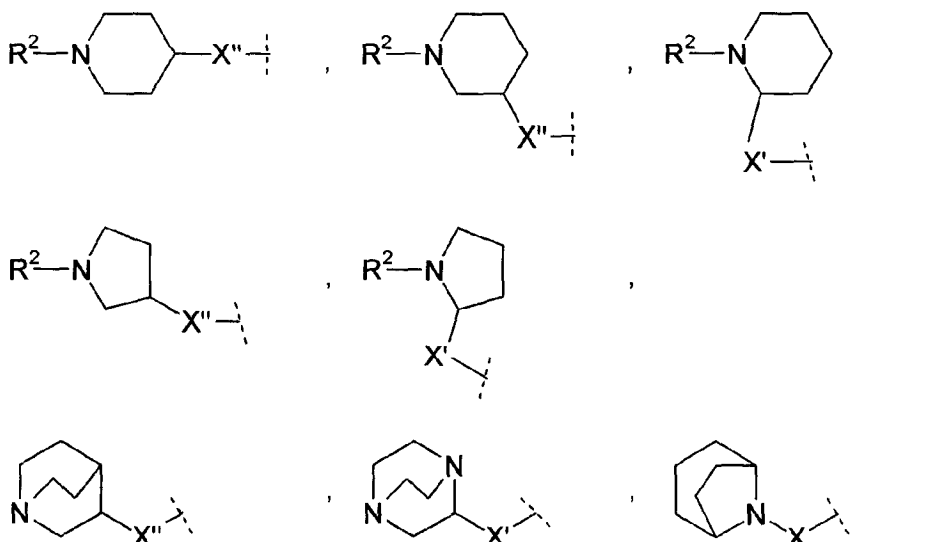
[0187]



[0188]



[0189]



[0190] 其中由基团 R^1R^2N - 形成的杂环的一或多个 H 原子可被 R^{14} 置换, 且连接至由基团 R^1R^2N - 形成的杂环的环, 可在一或多个 C 原子处被 R^{20} 单或多取代, 在苯环的情况中, 也可另外被硝基单取代, 且

[0191] X' , X'' 彼此独立表示单键或 C_{1-3} -亚烷基, 且

[0192] 在基团 Y 是通过 C 原子连接至 X' 或 X'' 的情况中, 也表示 $-C_{1-3}$ -亚烷基 $-O-$ 、 $-C_{1-3}$ -亚烷基 $-NH-$ 或 $-C_{1-3}$ -亚烷基 $-N(C_{1-3}-烷基)-$, 且

[0193] X'' 也另外表示 $-O-C_{1-3}$ -亚烷基 $-$ 、 $-NH-C_{1-3}$ -亚烷基 $-$ 或 $-N(C_{1-3}-烷基)-C_{1-3}$ -亚烷基 $-$, 且

[0194] 在基团 Y 是通过 C 原子连接至 X'' 的情况中, 也表示 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-3}-烷基)-$ 或 $-O-$,

[0195] 同时在前文关于 X' , X'' 所给定的意义中, 在各情况下 C 原子可被 R^{10} 取代, 优选是被羟基、 ω -羟基 $-C_{1-3}$ -烷基、 $\omega-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}$ -烷基和 / 或 C_{1-4} -烷氧基取代, 和 / 或一或两个 C 原子在各情况下可被一或两个相同或不同取代基取代, 取代基选自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基 $-C_{1-3}$ -烷基、 C_{4-7} -环烯基及 C_{4-7} -环烯基 $-C_{1-3}$ -烷基, 同时两个烷基和 / 或烯基取代基可连接在一起, 形成碳环系统, 且

[0196] 在 X' , X'' 中, 在各情况下, 一或多个 C 原子可彼此独立被 F 单或多取代, 和 / 或在各情况下, 一或两个 C 原子可彼此独立被 Cl 或 Br 单取代, 且

[0197] 其中 R^2 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{20} , R^{21} 及 X 均具有前文与后文给定的含义。

[0198] 在上文所列的 R^1R^2N 的优选与特别优选意义中, 取代基 R^{14} 的下述定义是为优选: C_{1-4} -烷基、 C_{2-4} -烯基、 C_{2-4} -炔基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基 $-C_{1-3}$ -烷基、羟基、 ω -羟基 $-C_{1-3}$ -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 $\omega-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}$ -烷基、 $-C_{1-4}$ -烷基-羰基、羧基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、羟基-羰基 $-C_{1-3}$ -烷基、 C_{1-4} -烷氧基羰基 $-C_{1-3}$ -烷基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基氨基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基氨基 $-C_{1-3}$ -烷基、氨基、 C_{1-4} -烷基-氨基、 C_{3-7} -环烷基-氨基、 $N-(C_{3-7}-环烷基)-N-(C_{1-4}-烷基)-$ 氨基、二 $-(C_{1-4}-烷基)-$ 氨基、氨基 $-C_{1-3}$ -烷基、 C_{1-4} -烷基-氨基 $-C_{1-3}$ -烷基、 C_{3-7} -环烷基-氨基 $-C_{1-3}$ -烷基、 $N-(C_{3-7}-环烷基)-N-(C_{1-4}-烷基)-$ 氨基 $-C_{1-3}$ -烷基、二 $-(C_{1-4}-烷基)-$ 氨基 $-C_{1-3}$ -烷基、环 $-C_{3-6}$ -亚烷基亚胺基 $-C_{1-3}$ -烷基、氨基羰基、 C_{1-4} -烷基-氨基-羰基、 C_{3-7} -环烷基-氨基-羰基、 $N-(C_{3-7}-环烷基)-N-(C_{1-4}-烷基)-$ 氨基-羰基、二 $-(C_{1-4}-烷基)-$ 氨基-羰基、吡啶基-氧基、吡啶基-氨基、吡啶基 $-C_{1-3}$ -烷基-氨基。

[0199] 取代基 R^{14} 的最特别优选意义为 C_{1-4} -烷基、羟基、 ω -羟基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基及 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{1-3} -烷基。

[0200] X 优选是表示单键或 C_{1-4} -亚烷基桥基, 其中

[0201] $-\text{CH}_2-$ 基团可被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 置换, 和 / 或

[0202] $-\text{CH}_2-$ 基团可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{NR}^4-$ 置换, 其方式是使各情况下, 两个 O、S 或 N 原子或一个 O 与一个 S 原子不会直接连接在一起,

[0203] 同时桥基 X 可连接至 R^1 , 包括连接至 R^1 与 X 的 N 原子, 形成杂环基团,

[0204] 同时桥基 X 也可另外连结至 R^2 , 包括连接至 R^2 与 X 的 N 原子, 形成杂环基团, 且

[0205] 同时亚烷基桥基的两个 C 原子或一个 C 与一个 N 原子, 可通过另一个 C_{1-4} -亚烷基桥基连接在一起, 且

[0206] C 原子可被 R^{10} 取代, 和 / 或一或两个 C 原子在各情况下可被一或两个相同或不同取代基取代, 取代基选自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{4-7} -环烯基及 C_{4-7} -环烯基- C_{1-3} -烷基, 同时两个烷基和 / 或烯基取代基可连接在一起, 形成碳环系统, 特别是环丙基、环丁基或环戊基。

[0207] 若在基团 X 中, 亚烷基桥基的 $-\text{CH}_2-$ 基团是根据本发明被置换, 则此 $-\text{CH}_2-$ 基团优选并未直接连接至杂原子、双或三键。

[0208] 亚烷基桥基 X、X' 或 X'' 优选是未具有或具有不超过一个亚胺基。亚胺基在亚烷基桥基 X、X' 或 X'' 内的位置, 优选是使没有任何缩醛胺 (aminal) 官能团与氨基 NR^1R^2 一起形成, 或另一个相邻氨基或两个 N 原子彼此不相邻。

[0209] X 优选是表示单键或 C_{1-4} -亚烷基, 且在基团 Y 是通过 C 原子连接至 X 的情况中, 其也表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 C_{2-4} -亚烷氧基 (alkyleneoxy)、 C_{2-4} -亚烷基- NR^4 、 C_{2-4} -亚烷基- NR^4 - C_{2-4} -亚烷基- $-\text{O}$ 、1,2- 或 1,3- 亚吡咯烷基 (pyrrolidinylene) 或 1,2-、1,3- 或 1,4- 亚哌啶基 (piperidinylene), 同时亚吡咯烷基与亚哌啶基是通过亚胺基结合至 Y, 同时桥基 X 可连接至 R^1 , 包括连接至 R^1 与 X 的 N 原子, 形成杂环基团, 且桥基 X 也可另外连接至 R^2 , 包括连接至 R^2 与 X 的 N 原子, 形成杂环基团, 且在 X 中, C 原子可被 R^{10} 取代, 优选被羟基、 ω -羟基- C_{1-3} -烷基、 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{1-3} -烷基-和 / 或 C_{1-4} -烷氧基取代, 和 / 或一或两个 C 原子在各情况下可被一或两个相同或不同取代基取代, 取代基选自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{4-7} -环烯基及 C_{4-7} -环烯基- C_{1-3} -烷基, 同时两个烷基和 / 或烯基取代基可连接在一起, 形成碳环系统, 且在上文所提及的基团与残基中, 一或多个 C 原子可被 F 单或多取代, 和 / 或一或两个 C 原子可彼此独立被 Cl 或 Br 单取代, 且 R^1 、 R^4 及 R^{10} 均如前文定义。

[0210] X 特别优选是表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 且在基团 Y 是通过 C 原子结合至 X 的情况中, 其也表示 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 或 1,3- 亚吡咯烷基, 同时亚吡咯烷基是通过亚胺基连接至 Y, 且

[0211] 桥基 X 可连接至 R^1 , 包括连接至 R^1 与 X 的 N 原子, 形成杂环基团, 且桥基 X 也可另外连接至 R^2 , 包括连接至 R^2 与 X 的 N 原子, 形成杂环基团, 且

[0212] 在 X 中, C 原子可被 R^{10} 取代, 优选为羟基、 ω -羟基- C_{1-3} -烷基、 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{1-3} -烷基和 / 或 C_{1-4} -烷氧基, 和 / 或一或两个 C 原子在各情况下可被一或两个相同或不同取代基取代, 取代基选自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基

基 $-C_{1-3}-$ 烷基、 $C_{4-7}-$ 环烯基及 $C_{4-7}-$ 环烯基 $-C_{1-3}-$ 烷基,同时两个烷基和 / 或烯基取代基可连接在一起,形成碳环系统,且在各情况下,一或多个 C 原子可被 F 单或多取代,和 / 或在各情况下,一或两个 C 原子可彼此独立被 Cl 或 Br 单取代。

[0213] 若在基团 X、X' 或 X'' 中,一或多个 C 原子是被羟基和 / 或 $C_{1-4}-$ 烷氧基取代,则被取代的 C 原子优选不直接邻近另一个杂原子。

[0214] 若在 X、X' 或 X'' 中,C 原子是被取代的,则优选取代基选自 $C_{1-4}-$ 烷基、 $C_{2-4}-$ 烯基、 $C_{2-4}-$ 炔基、 $C_{3-7}-$ 环烷基、 $C_{3-7}-$ 环烷基 $-C_{1-3}-$ 烷基、羟基、 $\omega-$ 羟基 $-C_{1-3}-$ 烷基、 $\omega-(C_{1-4}-$ 烷氧基) $-C_{1-3}-$ 烷基及 $C_{1-4}-$ 烷氧基。此外,在 X、X' 或 X'' 中,C 原子可被二取代,和 / 或一或两个 C 原子可被单 - 或二 - 取代,同时优选取代基是选自 $C_{1-4}-$ 烷基、 $C_{2-4}-$ 烯基、 $C_{2-4}-$ 炔基、 $C_{3-7}-$ 环烷基及 $C_{3-7}-$ 环烷基 $-C_{1-3}-$ 烷基,且两个 $C_{1-4}-$ 烷基和 / 或 $C_{2-4}-$ 烯基取代基也可连接在一起,形成饱和或单不饱和碳环。

[0215] 在 X、X' 或 X'' 中,一或两个 C 原子的最特别优选取代基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丙基甲基,同时两个烷基取代基也可在 C 原子处连接在一起,形成碳环。

[0216] 若 X 表示亚烷基桥基,则与 R^1R^2N- 基团相邻的 $-CH_2-$ 基团优选是未被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(S O)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^4-$ 置换。

[0217] X 最特别优选是表示 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$,且在基团 Y 是通过 C 原子连接至 X 的情况中,其也表示 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$ 。在 R^1 和 / 或 R^2 具有胺官能团的情况中,该官能团也可被取代,X 的另一种特别优选的意义为单键。

[0218] 根据本发明的第一项优选具体实施例,Z 表示单键。

[0219] 在根据本发明的第二项优选具体实施例中,Z 为 $C_{1-4}-$ 亚烷基桥基,其可被取代,和 / 或其中 $-CH_2-$ 基团可按所说明的被置换。

[0220] 基团 W 和 / 或 Z,特别是基团 Z 的优选定义是彼此独立为单键或桥基,其选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、亚环丙基 (cyclopropylene)、 $-CH_2-CH(R^{10})-$ 及 $CH(R^{10})-CH_2-$ 。基团 W 的其他特别优选的定义也为 $-CH_2-O-$ 或 $-CH_2-NR^4-$ 。Z 的其他特别优选定义也为 $-O-CH_2-$ 或 $-NR^4-CH_2-$ 。

[0221] 根据本发明的一项优选具体实施例,W 表示单键。

[0222] W 和 / 或 Z 优选彼此独立表示单键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、1,1- 亚环丙基或 1,2- 亚环丙基。

[0223] W 优选也可另外表示 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-NR^4-$ 或 $-CH_2-CH_2-NR^4-$ 。

[0224] 除了上文给定的定义以外,Z 优选也可表示 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-NR^4-CH_2-$ 或 $-NR^4-CH_2-CH_2-$ 。

[0225] 在基团 W 与 Z 的上文所提及的定义中,C 原子可被 R^{10} 取代,优选是被羟基、 $\omega-$ 羟基 $-C_{1-3}-$ 烷基、 $\omega-(C_{1-4}-$ 烷氧基) $-C_{1-3}-$ 烷基和 / 或 $C_{1-4}-$ 烷氧基取代,和 / 或一或两个 C 原子可各彼此独立地被一或两个相同或不同 $C_{1-4}-$ 烷基取代,同时两个烷基可连接在一起形成碳环基团,特别是环丙基、环丁基或环戊基。此外,在各情况下,在基团 W 与 Z 中的一或多个 C 原子可被 F 单或多取代,和 / 或在各情况下,一或两个 C 原子可各彼此独立地被 Cl 或 Br 单取代。

[0226] 在桥基 X 包含羰基的情况中,W 与 Z 优选不含 $-O-$ 桥基。

[0227] 在基团 W 和 / 或 Z 的定义中, R^4 具有上文给定的意义, 优选为 -H、甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0228] 在基团 W 和 / 或 Z 的定义中, R^{10} 具有上文给定的意义, 优选为 -OH、N- 吡咯烷基、氨基 - 乙氧基、 C_{1-4} - 烷基 - 氨基 - 乙氧基或二 - (C_{1-4} - 烷基) - 氨基 - 乙氧基。

[0229] 在基团 W 和 / 或 Z 的上文所提及的定义中, 在各情况下, 一或多个 C 原子可被 F 单或多取代, 和 / 或在各情况下, 一或两个 C 原子可彼此独立被 Cl 或 Br 单取代。

[0230] 若在基团 W 和 / 或 Z 中, 一或两个 C 原子是被羟基和 / 或 C_{1-3} - 烷氧基取代, 则被取代的 C 原子优选不与另一个杂原子直接相邻。

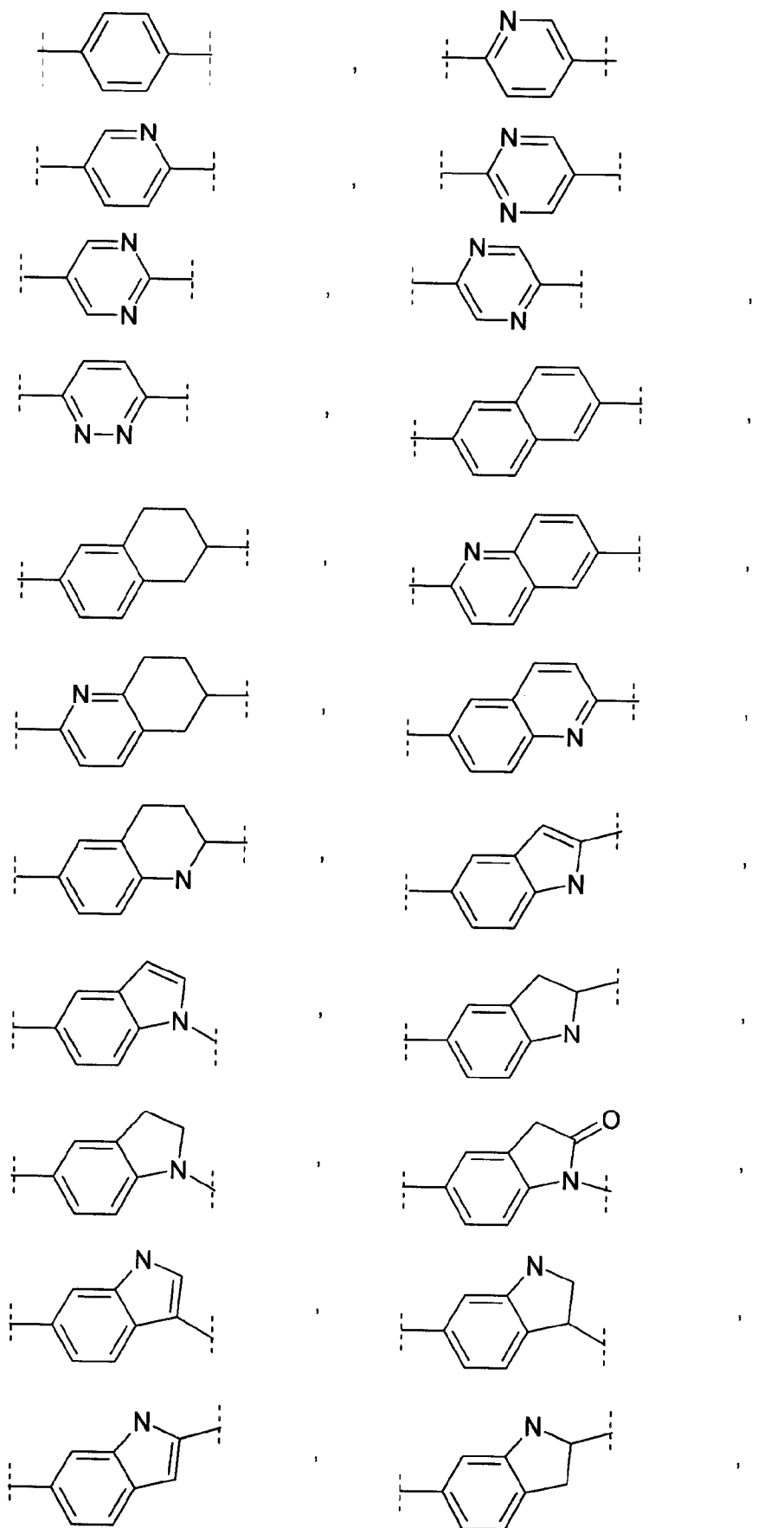
[0231] 根据一项具体实施例, 根据本发明的式 I 化合物具有 W 与 Z 桥基, 同时恰好桥基 W 与 Z 的一或两者表示单键。

[0232] 基团 Y 的优选定义为芳基或杂芳基。

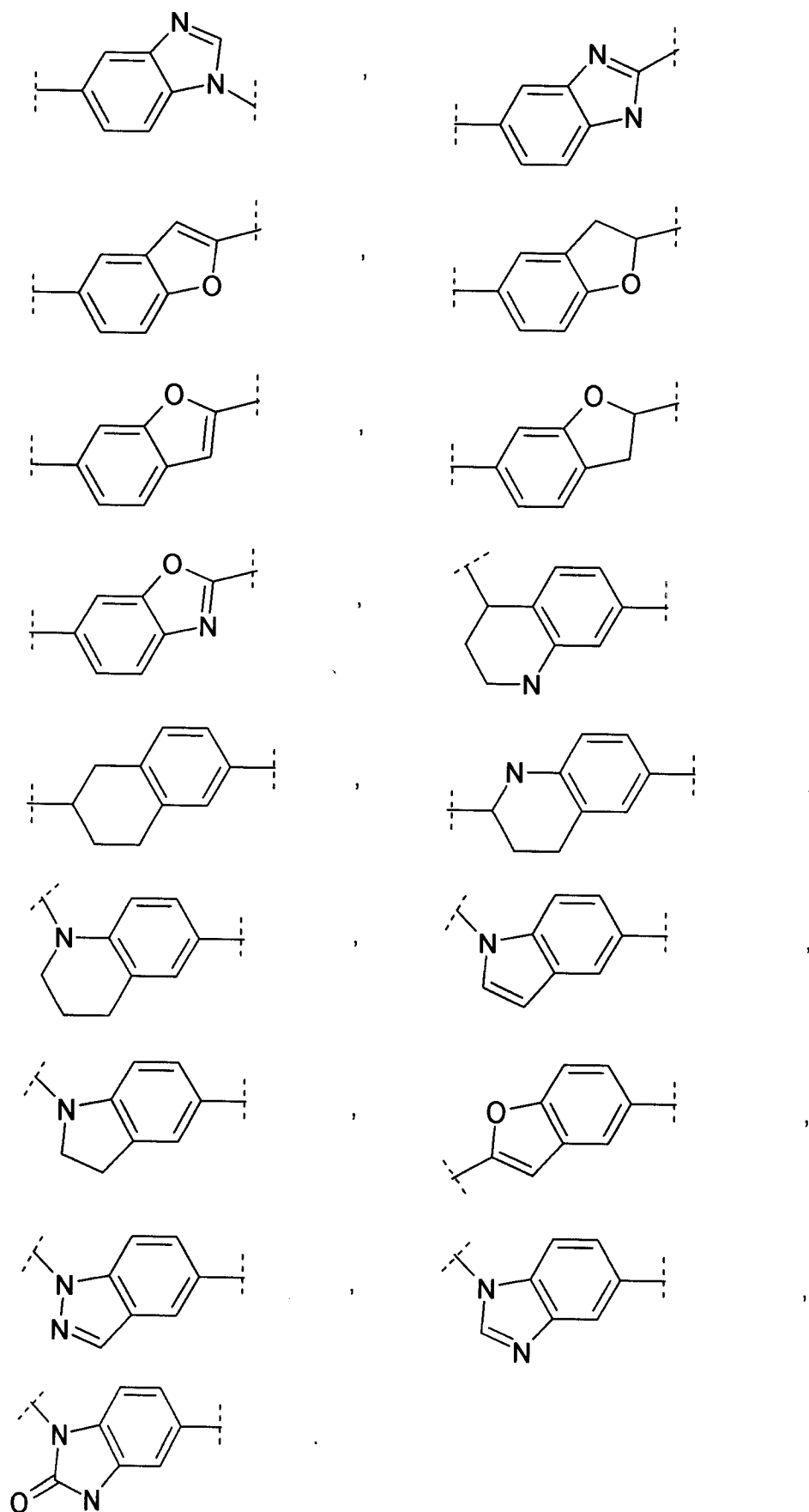
[0233] 基团 Y 优选是具有选自以下二价环状基团的意义, 苯基、萘基、噻吩基、苯并噻吩基、四氢萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚基、二氢吲哚基、二氢吲哚酮基 (dihydroindolonyl)、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基或苯并噁唑基, 同时上文所提及的环状基团可在一或多个 C 原子处被 R^{20} 单-或多取代, 或在苯基的情况中, 也可另外被硝基单取代, 和 / 或在一或多个 N 原子处被 R^{21} 取代。 R^1 可连接至 Y, 和 / 或 X 可连接至如前文定义的 Y。

[0234] 基团 Y 的定义特别优选选自二价环状基团,

[0235]



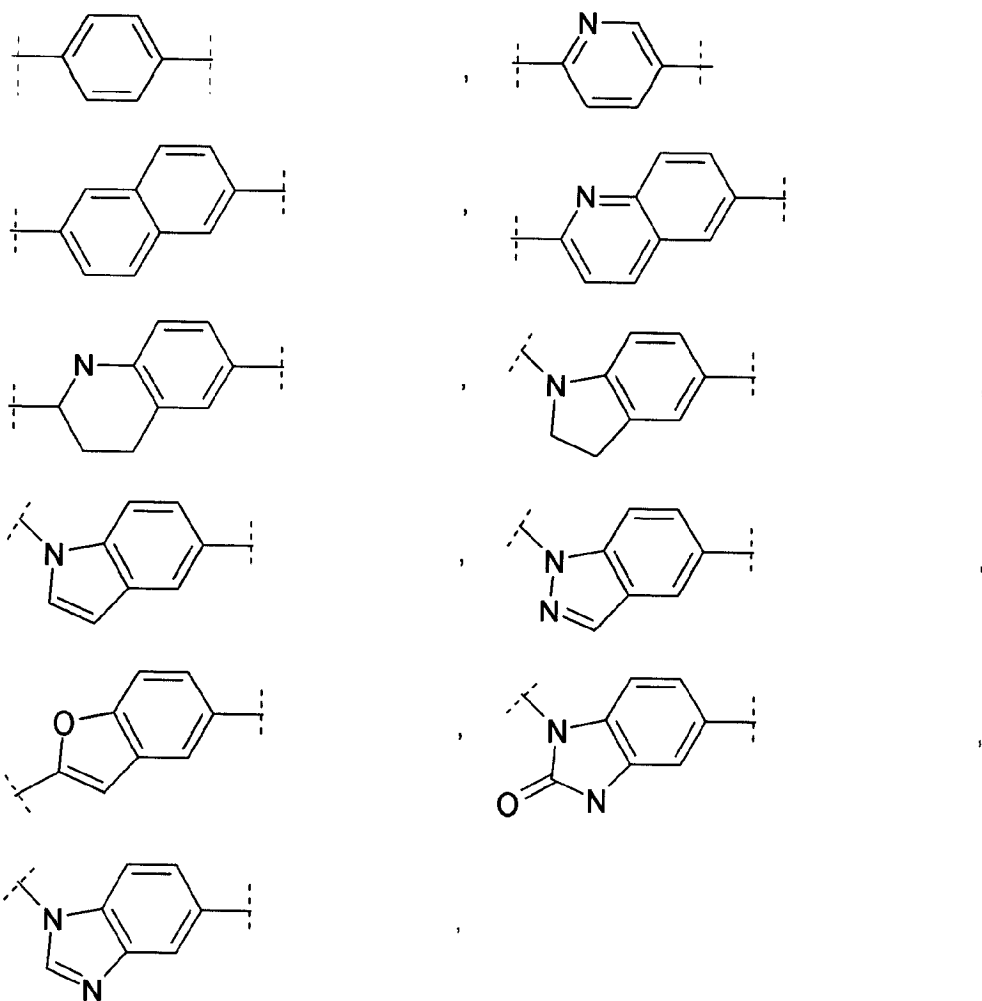
[0236]



[0237] 上文所列的环状基团可在一或多个 C 原子处被 R^{20} 单或多取代,且在苯基的情况下,也可另外被硝基单取代,和 / 或一或多个 NH 基团可被 R^{21} 取代。

[0238] Y 最特别优选如下所列的基团之一，

[0239]



[0240] 特别是 1,4-亚苯基,同时所列的基团可按所说明的被取代。

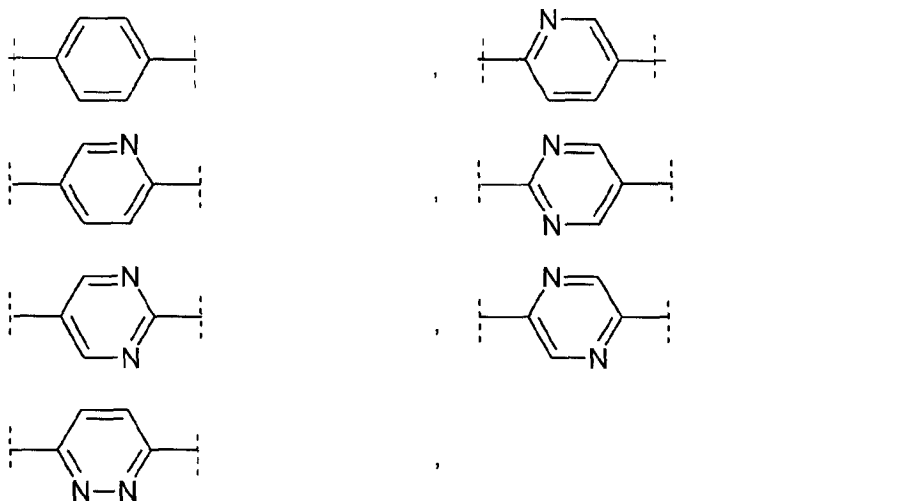
[0241] 基团 Y 的特别优选的取代基 R^{20} 选自氟、氯、溴、 C_{1-4} -烷基、 C_{2-6} -烯基、-CHO、羟基、 ω -羟基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{2-4} -炔基、羧基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基氨基、氨基、 C_{1-4} -烷基-氨基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基、氨基羰基、 C_{1-4} -烷基-氨基-羰基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基-羰基、-CH=N-OH 及 -CH=N-O- C_{1-4} -烷基。

[0242] 基团 A 的优选定义为芳基或杂芳基。

[0243] 基团 A 优选选自以下二价环状基团,苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,其可在一或多个 C 原子处被 R^{20} 单-或多取代,且在苯环的情况中,也可另外被硝基单取代。

[0244] A 最特别优选如下所列的基团之一，

[0245]



[0246] 特别是 或 。

[0247] 同时所列的基团可按前文说明的被取代。

[0248] 基团 A 的特别优选的取代基 R^{20} 为氟、氯、溴、甲氧基及 C_{1-3} -烷基。

[0249] 基团 A 和 / 或 Y 优选为未被取代, 或按所说明的被 R^{20} 单取代。基团 A 优选为未被取代或单氟化。

[0250] 根据第一项具体实施例, 基团 B 的定义优选是选自不饱和碳环与杂环苯基、噻吩基及呋喃基。基团 B 特别优选是表示苯基。在所提供的定义中, 基团 B 可被 R^{20} 单或多取代, 苯基也可另外被硝基单取代。基团 B 优选为单 -、二 - 或三取代, 特别是单 - 或二 - 取代。在单取代的情况下, 取代基优选是在基团 A 的对位。

[0251] 基团 B 的特别优选的取代基 R^{20} 选自氟、氯、溴、氰基、硝基、 C_{1-4} -烷基、羟基、 ω -羟基 - C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{2-4} -炔基、羧基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基 - 羰基氨基、氨基、 C_{1-4} -烷基 - 氨基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基、氨基羰基、 C_{1-4} -烷基 - 氨基 - 羰基及二-(C_{1-4} -烷基)-氨基 - 羰基。

[0252] 基团 B 的最特别优选的取代基 R^{20} 选自氟、氯、溴、 CF_3 、 C_{1-3} -烷基及 C_{1-4} -烷氧基。

[0253] 根据第二项具体实施例, 基团 B 的定义优选选自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -环烷基 - C_{1-3} -烷基、 C_{3-7} -环烯基 - C_{1-3} -烷基、 C_{3-7} -环烷基 - C_{1-3} -烯基、 C_{3-7} -环烷基 - C_{1-3} -炔基, 同时在前文提及关于 B 的基团中, 一或多个 C 原子可被氟单或多取代。

[0254] 在根据前文所提及的具体实施例的环状基团中, 一或多个 C 原子可被 R^{20} 取代。

[0255] 根据此项具体实施例, 特别优选者为基团 C_{3-6} -烷基、 C_{3-6} -烯基、 C_{3-6} -炔基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环戊基 - C_{1-3} -烷基、环戊烯基 - C_{1-3} -烷基、环己基 - C_{1-3} -烷基、环己烯基 - C_{1-3} -烷基、环庚基 - C_{1-3} -烷基、环庚烯基 - C_{1-3} -烷基, 同时在前文提及关于 B 的基团中, 一或多个 C 原子可被氟单或多取代。

[0256] R^4 和 / 或 R^5 具有给定的 R^{17} , 优选为给定的 R^{16} 的含义之一。

[0257] R^4 和 / 或 R^5 的特别优选意义为 H、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-7} -环烷基及 C_{3-7} -环烷基 - C_{1-3} -烷基。

[0258] 若 R^{11} 为 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基, 则意义 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$

与 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv C-CH_3$ 为优选。

[0259] 基团 R^{20} 的优选定义为卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{3-7} -环烷基及 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-3} -烷基,同时 C 原子可被氟单或多取代,且被 Cl 或 Br 单取代。 R^{20} 特别优选是表示 F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。

[0260] 基团 R^{21} 的优选定义为 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基羰基、 C_{1-4} -烷基磺酰基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-3}$ -烷基、 $-SO_2-N(C_{1-3}-烷基)_2$ 及环- C_{3-6} -亚烷基亚胺基-磺酰基。

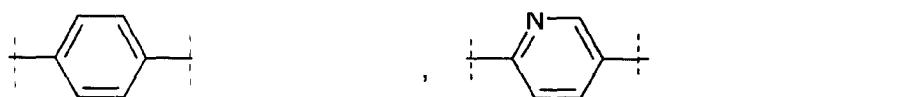
[0261] Cy 优选是表示 C_{3-7} -环烷基,特别是 C_{5-7} -环烷基、 C_{5-7} -环烯基、芳基或杂芳基,同时芳基或杂芳基优选是表示单环状或稠合的双环状环系统,且上文所提及的环状基团可在一个或多个 C 原子处被 R^{20} 单或多取代,且在苯基的情况下,也可另外被硝基单取代,和/或一个或多个 NH 基团可被 R^{21} 取代。

[0262] 根据本发明的优选化合物为其中一或多个基团、残基、取代基和/或下标(indices) 具有上文所提及为优选的意义之一。

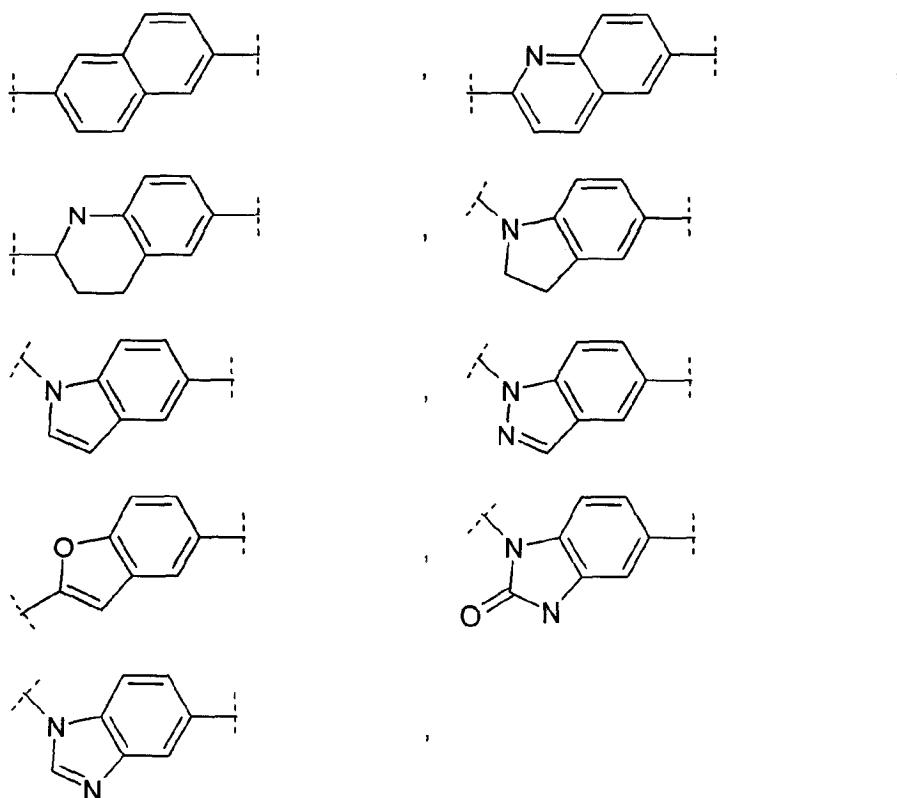
[0263] 根据本发明的特别优选化合物为那些化合物,其中

[0264] Y 具有上文所提及的作为优选的意义之一,最优选为选自以下的基团

[0265]

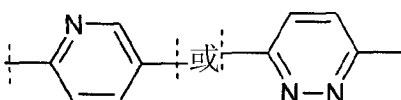
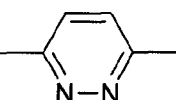


[0266]



[0267] 和/或

[0268] A 具有上文所提及的作为优选的意义之一,且最优选是表示

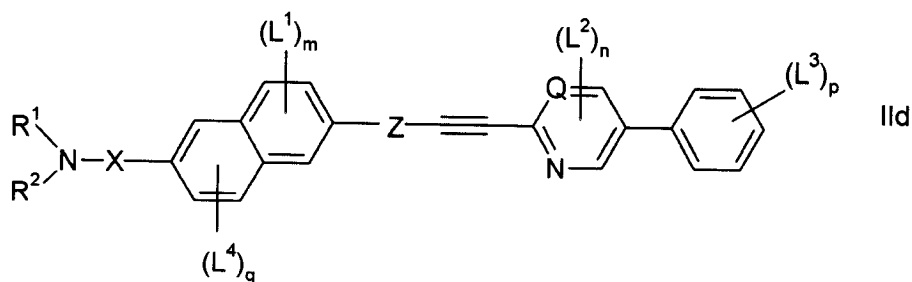
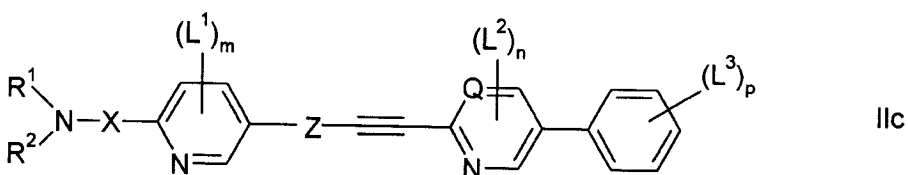
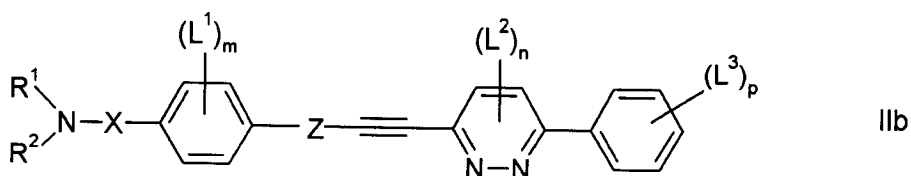
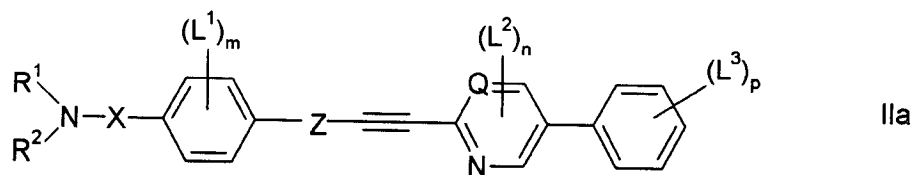
[0269]  或  及 / 或

[0270] B 具有上文所提及的作为优选的意义之一, 最优选为苯基, 然而 A、B 和 / 或 Y 可被单 - 或二 - 取代, B 也可在一或多个 C 原子处被 R^{20} 三取代或取代, 且在苯环的情况中, 也可另外被硝基单取代。

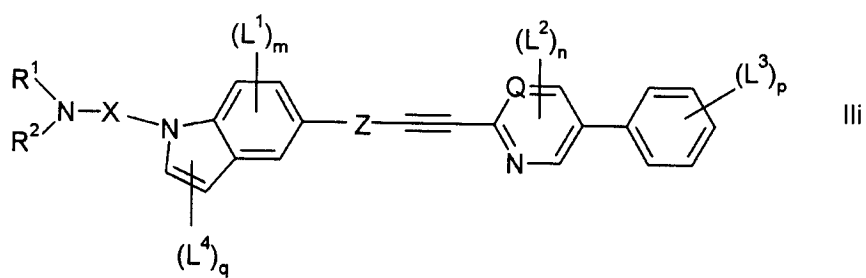
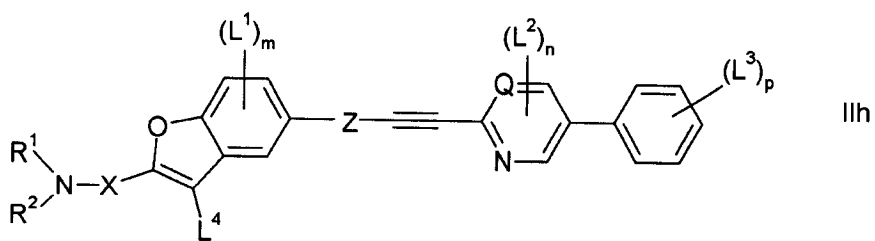
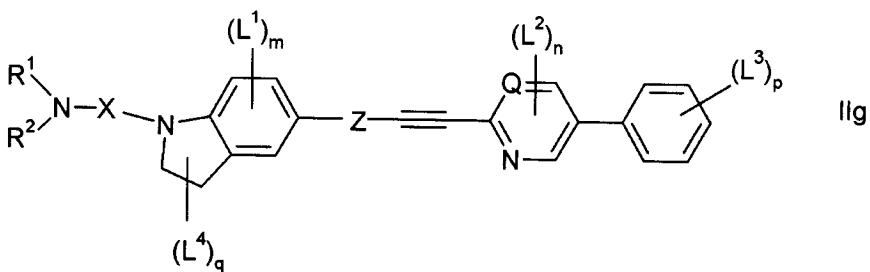
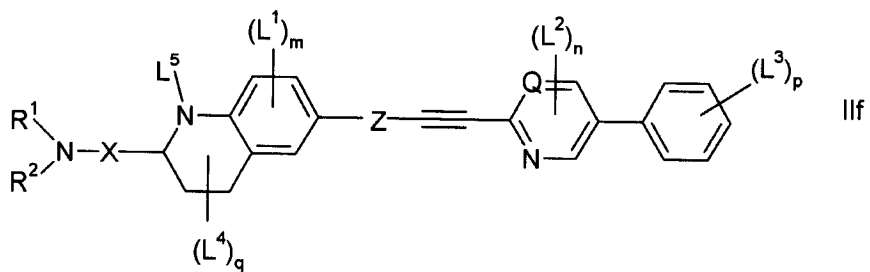
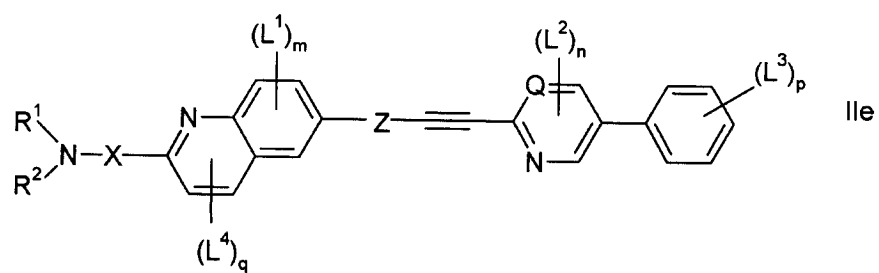
[0271] 根据本发明的最特别优选化合物为其中 A, B, X, Y, Z, R^1 , R^2 及 W 均彼此独立地具有上文所予的优选意义的那些化合物。

[0272] 因此, 根据本发明的特别优选化合物是由通式 IIa 至 IIL 之一所描述的化合物,

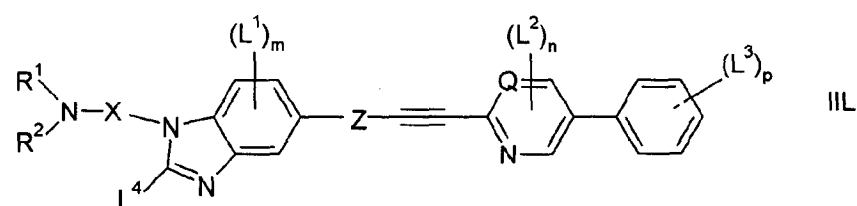
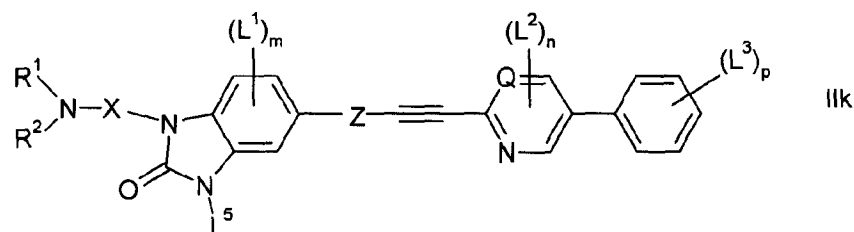
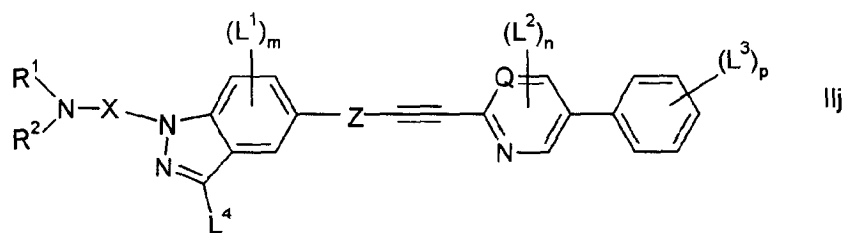
[0273]



[0274]



[0275]



[0276] 其中

[0277] R^1 , R^2 , X 及 Z 均具有上文所提及的意义, 且

[0278] Q 表示 $-\text{CH}-$ 或 N, 优选为 $-\text{CH}-$, 且

[0279] L^1 , L^2 ,

[0280] L^3 , L^4 表示 H 或具有给定的 R^{20} 的含义之一, 且

[0281] L^5 表示 H 或具有给定的 R^{21} 的含义之一, 且

[0282] m, n

[0283] p, q 彼此独立表示数值 0、1 或 2, 且 p 也可具有数值 3。

[0284] 一组最特别优选化合物可由式 IIa 描述, 其中基团 Q 表示 $-\text{CH}-$ 。

[0285] 优选情况是, 特别是在式 IIa 至 IIl 中, 上文所提及的基团具有下述意义:

[0286] X 表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0287] 在式 IIa 至 IIe 中, 其也表示 $-\text{CH}_2-\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 或 1,3- 亚吡咯烷基, 同时亚吡咯烷基是通过亚胺基连接至 Y,

[0288] 同时在前文所予的定义中, 一或两个 $-\text{CH}_2-$ 基团可被一或两个甲基取代,

[0289] 同时桥基 X 可连接至 R^1 , 包括连接至 R^1 与 X 的 N 原子, 形成杂环基团, 且

[0290] Z 表示单键或桥基, 其选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ 、亚环丙基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})-$ 与 $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{NR}^4-\text{CH}_2-$ 。

[0291] 在前文所提供的 X 与 Z 定义中, 在各情况下, C 原子可被羟基、 ω -羟基- C_{1-3} -烷基、 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{1-3} -烷基和 / 或 C_{1-4} -烷氧基取代, 和 / 或一或两个 C 原子可彼此独立各被一或两个相同或不同 C_{1-4} -烷基取代, 同时烷基可连接在一起, 形成碳环。此外, 在基团 X 与 Z 中, 在各情况下, 一或多个 C 原子可被 F 单或多取代, 和 / 或在各情况下, 一或两个 C 原子可彼此独立被 Cl 或 Br 单取代。

[0292] 在 X 与 Z 的定义中, R^4 具有前文给定的含义, 优选为 $-\text{H}$ 、甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0293] 在 X 与 Z 的定义中, R^{10} 具有前文给定的含义, 优选为 -OH、N-吡咯烷基、氨基-乙氧基、 C_{1-4} -烷基-氨基-乙氧基或二-(C_{1-4} -烷基)-氨基-乙氧基。

[0294] 最特别优选情况是,

[0295] X 表示 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$, 且在式 IIa 至 IIe 中, 其也表示 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-O-$ 或 $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, 和 / 或

[0296] Z 表示单键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-O-CH_2-$, 特别是单键或 $-CH_2-CH_2-$, 和 / 或

[0297] L^1, L^2 ,

[0298] L^3, L^4 , 彼此独立表示 F、Cl、Br、I、OH、氰基、 C_{1-4} -烷基、 C_{2-4} -炔基、 C_{1-4} -烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基、乙酰基氨基、氨基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氨基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基氨基- C_{1-3} -烷基或二-(C_{1-4} -烷基)-氨基- C_{1-3} -烷基或硝基, 其附带条件是, 苯基仅可被硝基单取代, 和 / 或

[0299] L^1 也另外表示 $-CH=N-OH$ 或 $-CH=N-O-C_{1-4}$ -烷基,

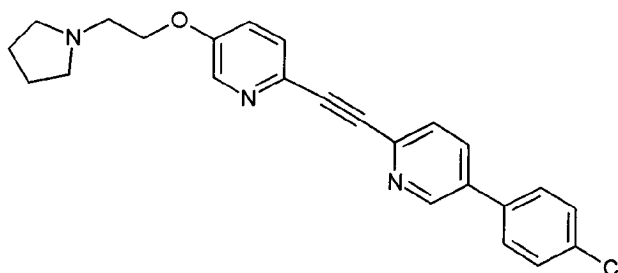
[0300] m, n, q 表示 0 或 1, 和 / 或

[0301] p 表示 1、2 或 3, 特别是 1 或 2。

[0302] 下列个别化合物, 包括其互变异构体、非对映异构体、对映异构体、混合物及其盐为特别优选:

[0303]

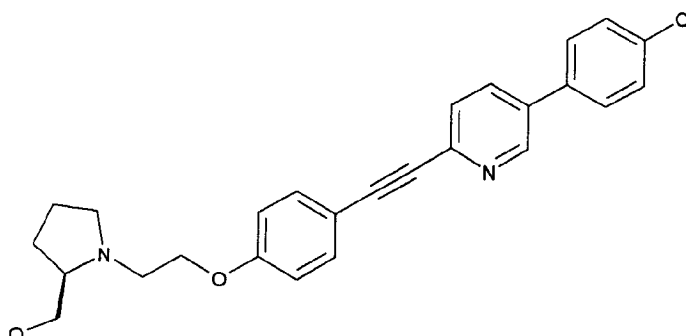
(1)



[0304] 5-(4-氯-苯基)-2-[5-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-吡啶-2-基-乙炔基]-吡啶

[0305]

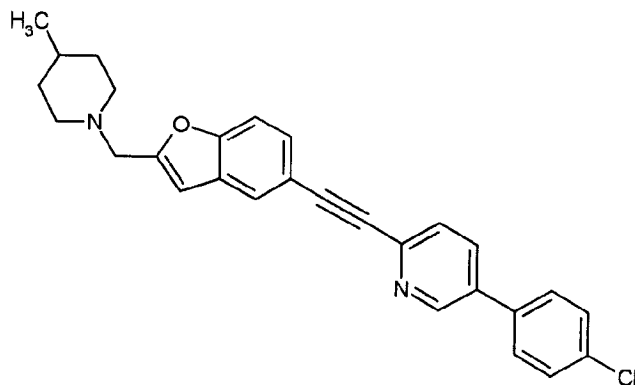
(2)



[0306] [(R)-1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷-2-基]-甲醇

[0307]

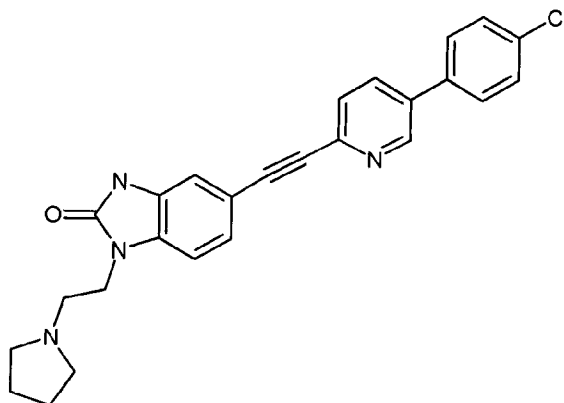
(3)



[0308] 5-(4-氯-苯基)-2-[2-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯并呋喃-5-基乙炔基]-吡啶

[0309]

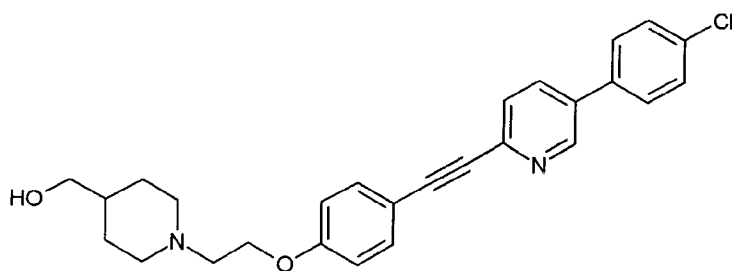
(4)



[0310] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮

[0311]

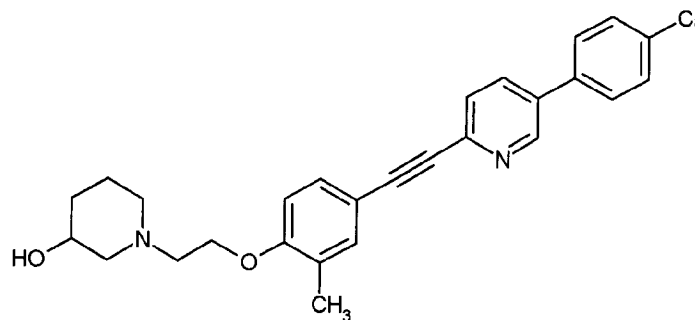
(5)



[0312] [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基]-甲醇

[0313]

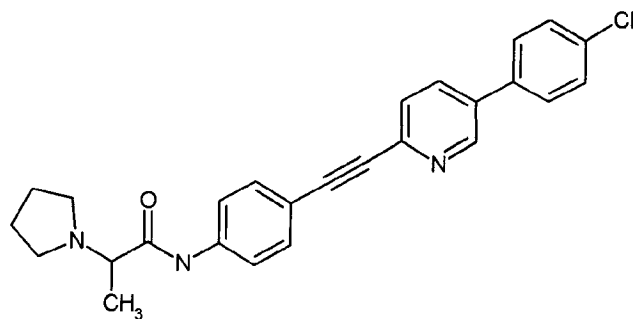
(6)



[0314] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]乙炔基}-2-甲基-苯氧基)-乙基)-哌啶-3-醇

[0315]

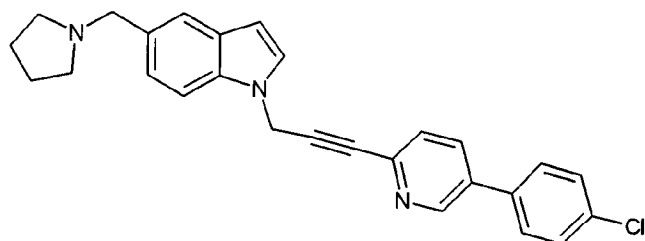
(7)



[0316] N-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]乙炔基}-N-(2-吡咯烷-1-基)-丙酰胺

[0317]

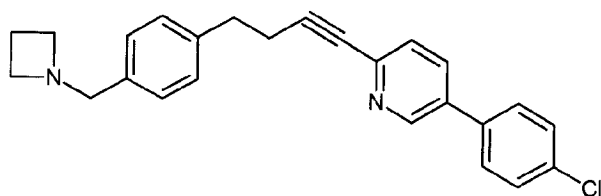
(8)



[0318] 1-{3-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丙-2-炔基}-5H-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡啶

[0319]

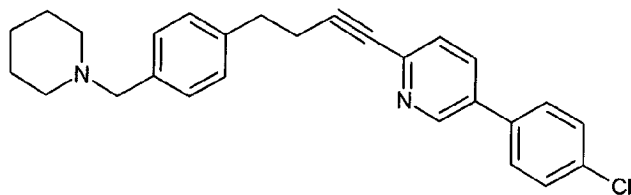
(9)



[0320] 2-[4-(4-氮杂环丁-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-5-(4-氯-苯基)-吡啶

[0321]

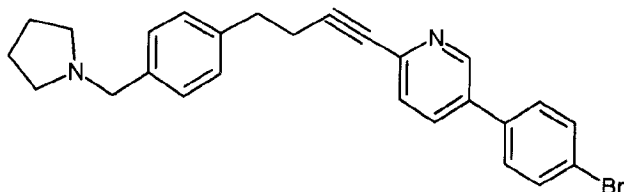
(10)



[0322] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0323]

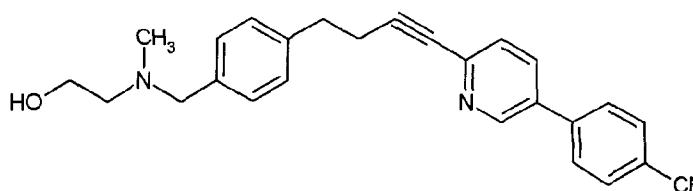
(11)



[0324] 5-(4-溴-苯基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0325]

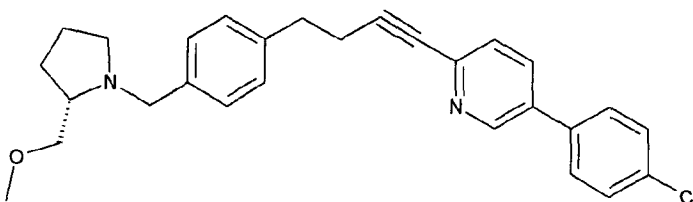
(12)



[0326] 2-[(4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-氨基]-乙醇

[0327]

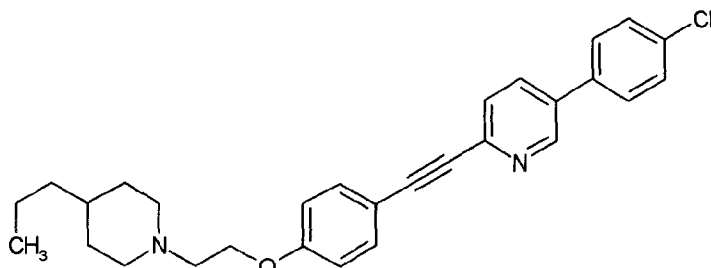
(13)



[0328] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[4-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

[0329]

(14)

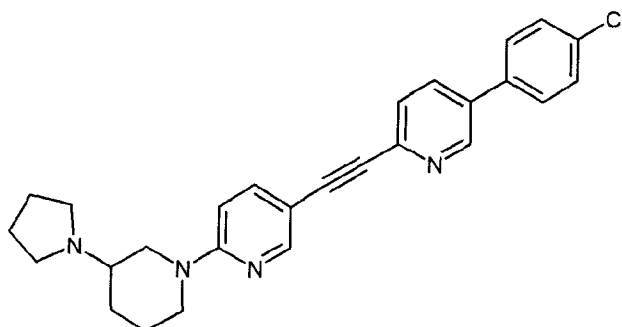


[0330] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-丙基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡

啶

[0331]

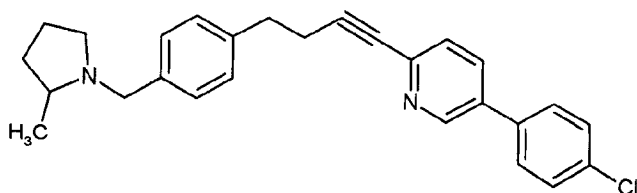
(15)



[0332] 5'-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-吡咯烷-1-基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶

[0333]

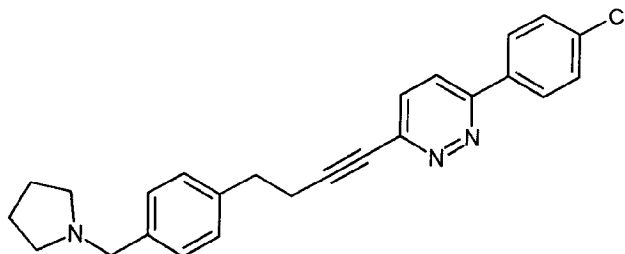
(16)



[0334] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-[4-(2-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基]-吡啶

[0335]

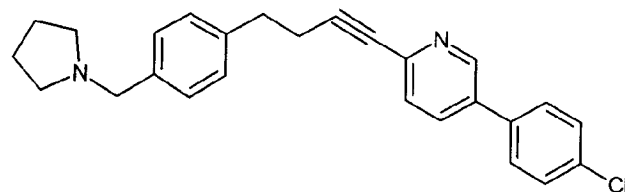
(17)



[0336] 3-(4-氯-苯基)-6-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-哒嗪

[0337]

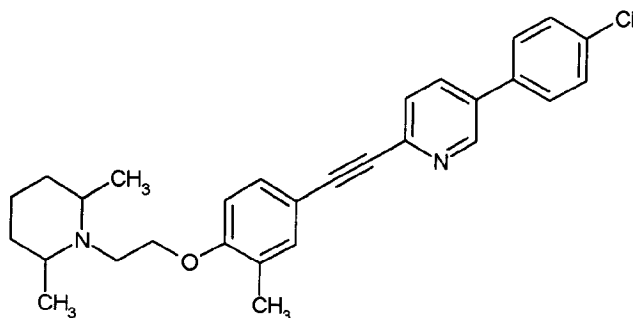
(18)



[0338] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0339]

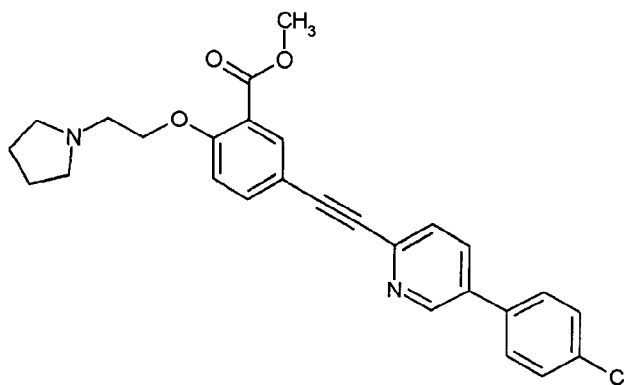
(19)



[0340] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶

[0341]

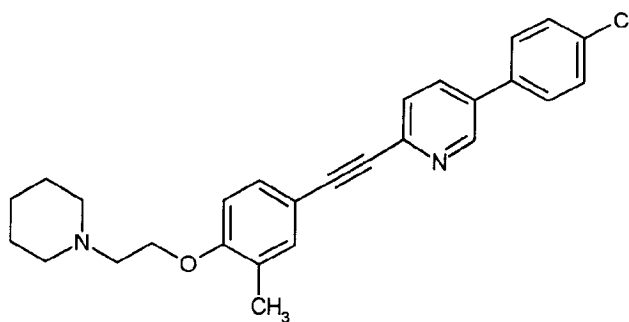
(20)



[0342] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

[0343]

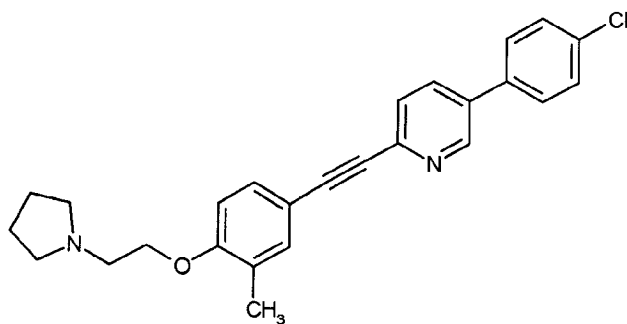
(21)



[0344] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲基-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[0345]

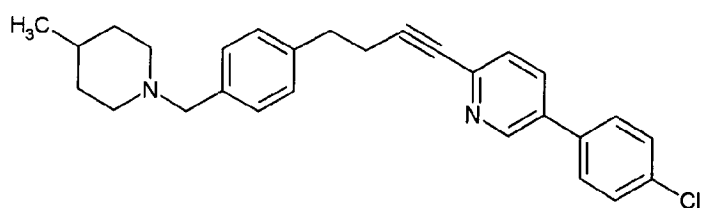
(22)



[0346] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[0347]

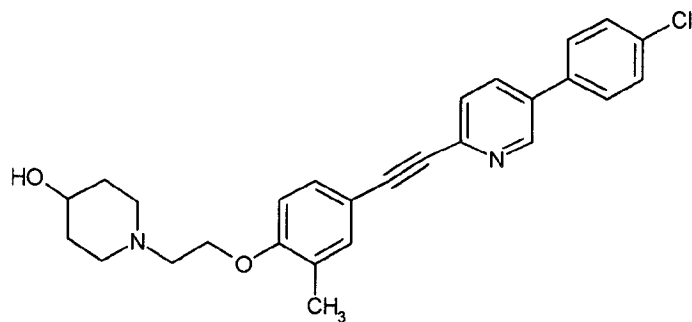
(23)



[0348] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[4-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

[0349]

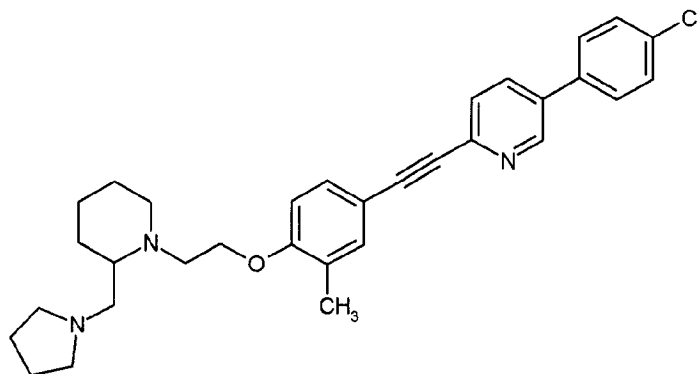
(24)



[0350] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-醇

[0351]

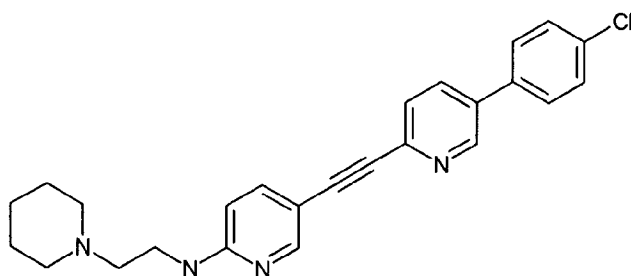
(25)



[0352] 5-(4-氯-苯基)-2-{3-甲基-4-[2-(2-吡咯烷-1-基甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[0353]

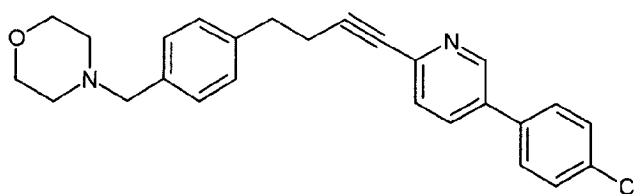
(26)



[0354] {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺

[0355]

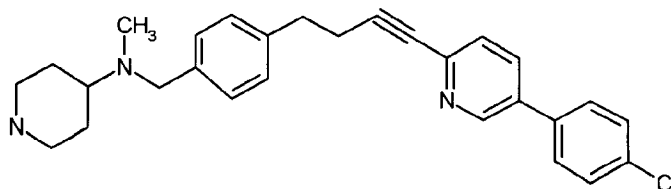
(27)



[0356] 4-(4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-吗啉

[0357]

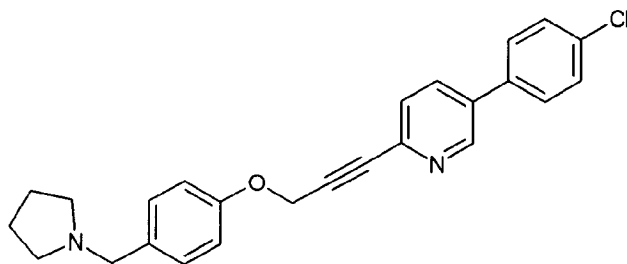
(28)



[0358] (4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-哌啶-4-基-胺

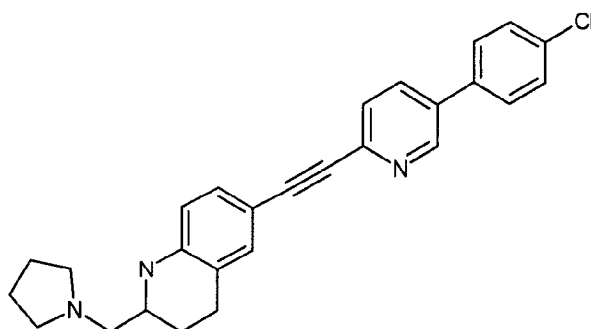
[0359]

(29)



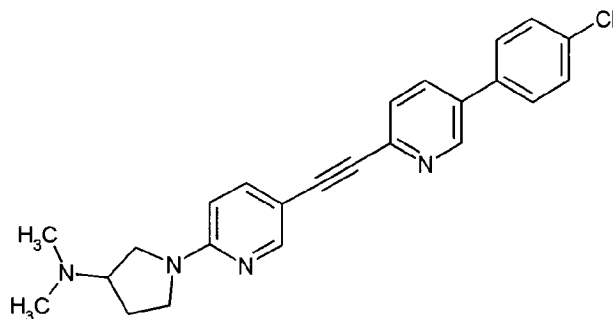
[0360] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯氧基)-丙-1-炔基]-吡啶
[0361]

(30)



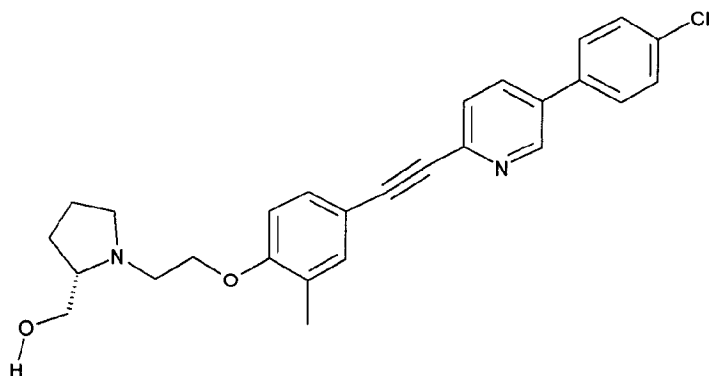
[0362] 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉
[0363]

(31)



[0364] (1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-吡咯烷-3-基)-N,N-二甲基-胺
[0365]

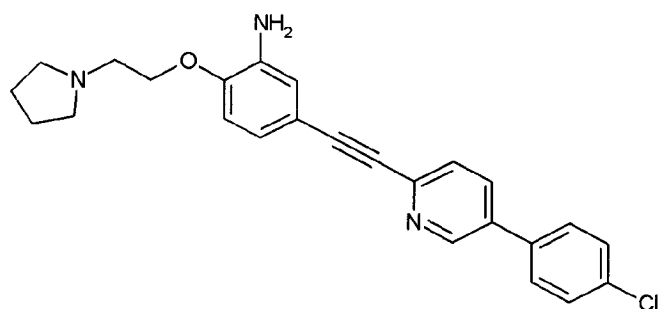
(32)



[0366] [(S)-1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-吡咯烷-2-基]-甲醇

[0367]

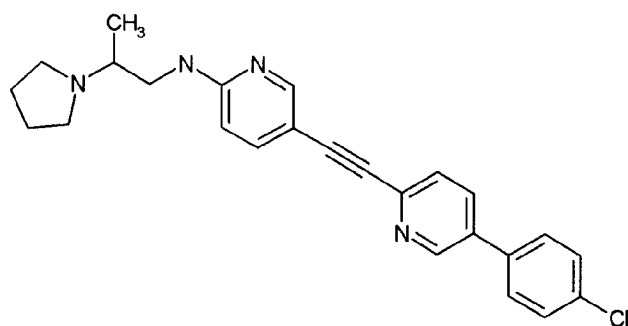
(33)



[0368] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯胺

[0369]

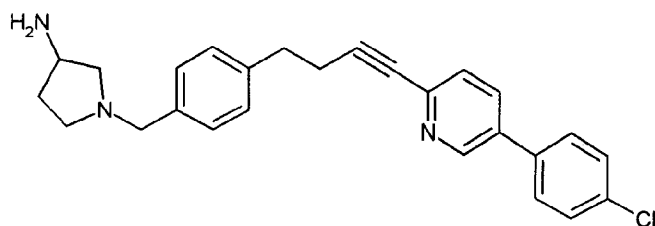
(34)



[0370] {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-吡咯烷-1-基-丙基)-胺

[0371]

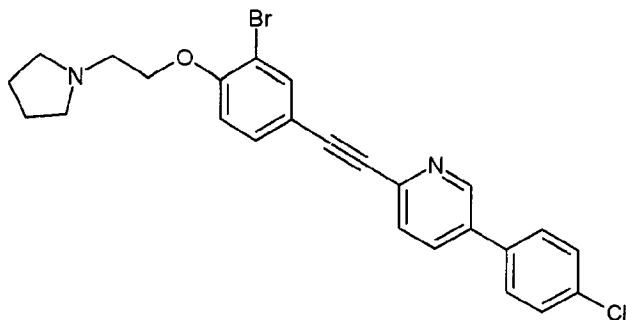
(35)



[0372] 1-(4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-吡咯烷-3-基胺

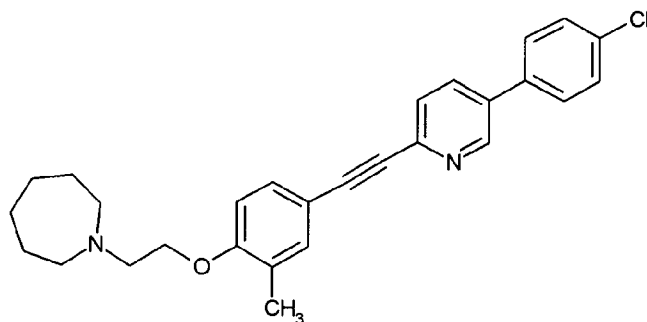
[0373]

(36)



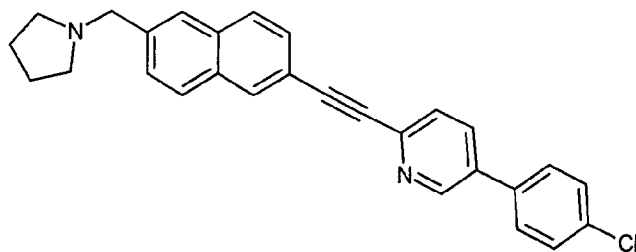
[0374] 2-[3-溴-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯-苯基)-吡啶
[0375]

(37)



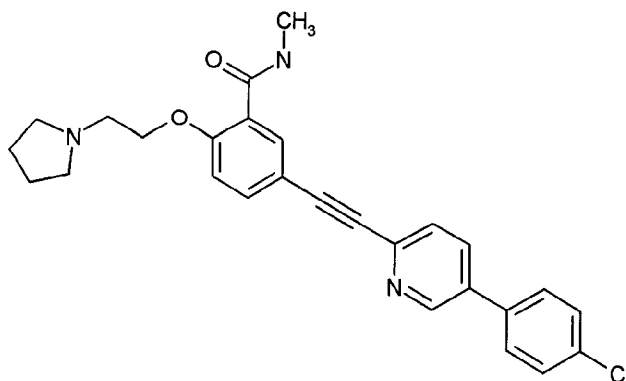
[0376] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-氮杂环庚烷
[0377]

(38)



[0378] 5-(4-氯-苯基)-2-(6-吡咯烷-1-基甲基-萘-2-基乙炔基)-吡啶
[0379]

(39)

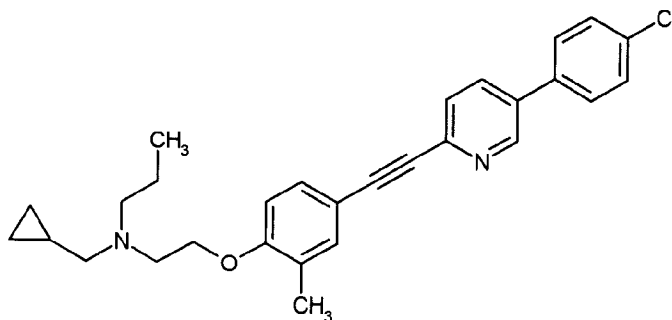


[0380] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-N-甲基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)

基)-苯甲酰胺

[0381]

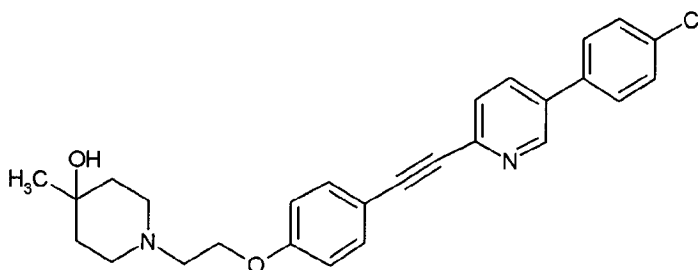
(40)



[0382] (2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-环丙基甲基-丙基-胺

[0383]

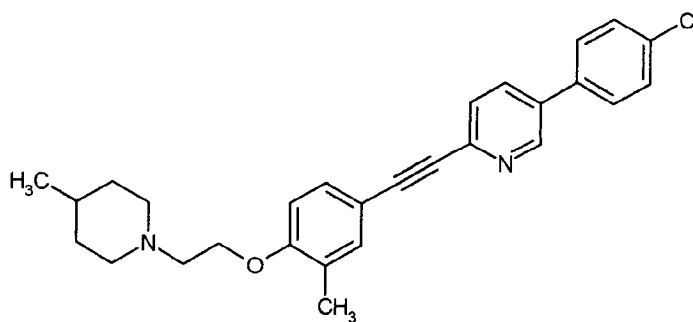
(41)



[0384] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-4-甲基-哌啶-4-醇

[0385]

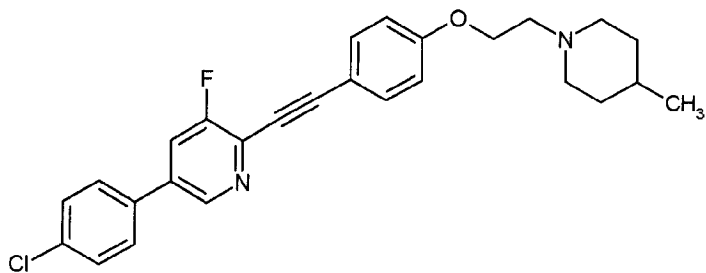
(42)



[0386] 5-(4-氯-苯基)-2-{3-甲基-4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[0387]

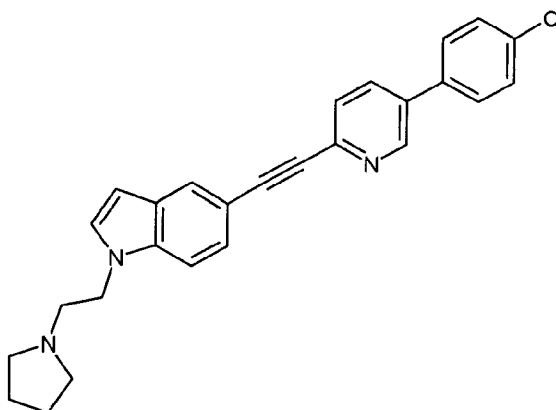
(43)



[0388] 5-(4-氯-苯基)-3-氟-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[0389]

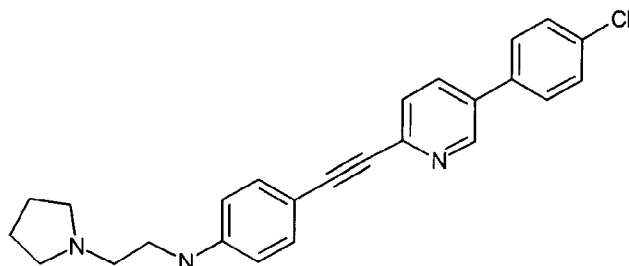
(44)



[0390] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡
啶

[0391]

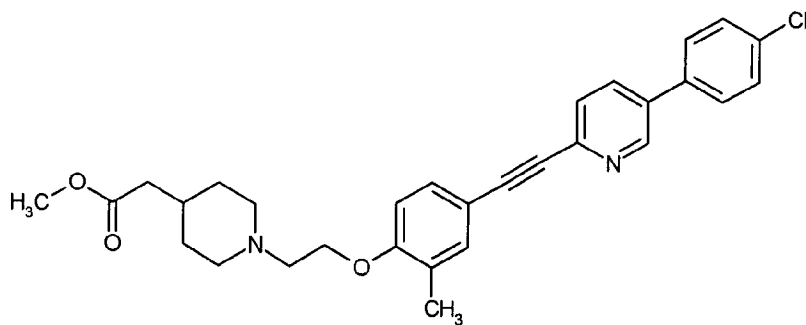
(45)



[0392] {4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[0393]

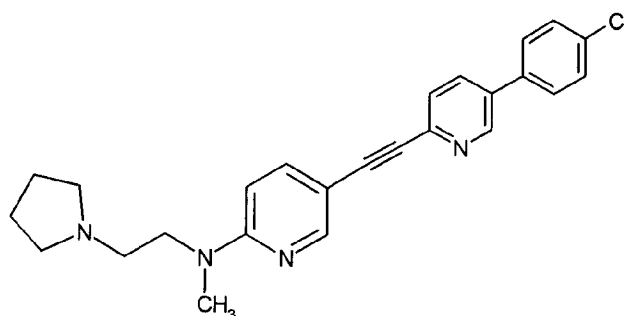
(46)



[0394] [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙酸甲酯

[0395]

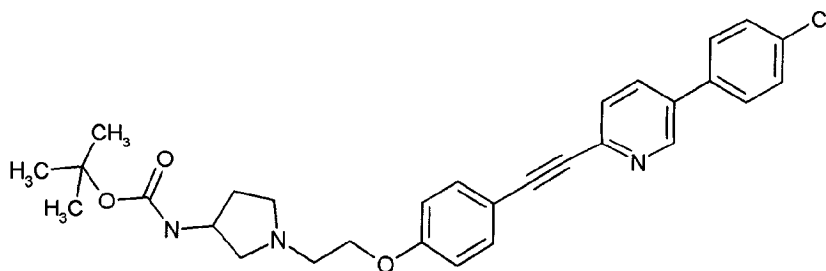
(47)



[0396] {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-甲基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[0397]

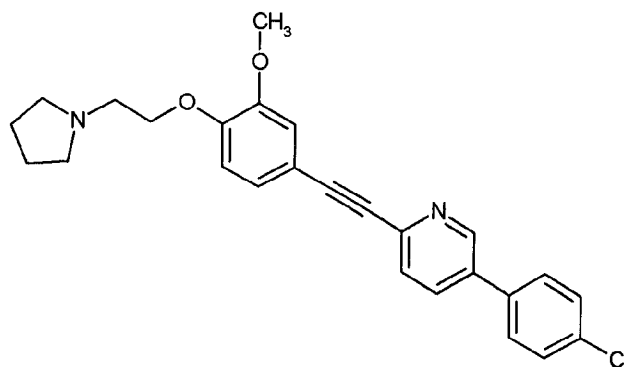
(48)



[0398] [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

[0399]

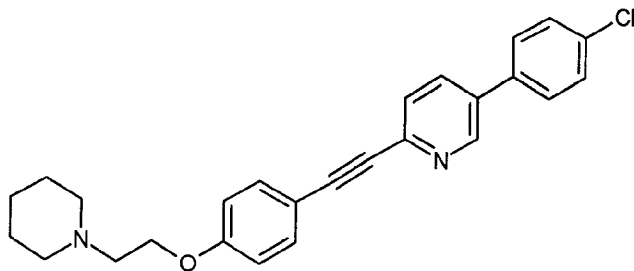
(49)



[0400] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[0401]

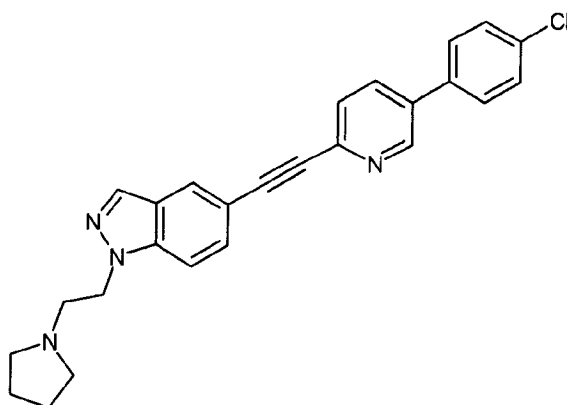
(50)



[0402] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[0403]

(51)

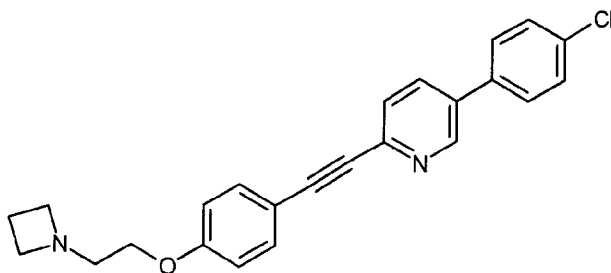


[0404] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡

啶

[0405]

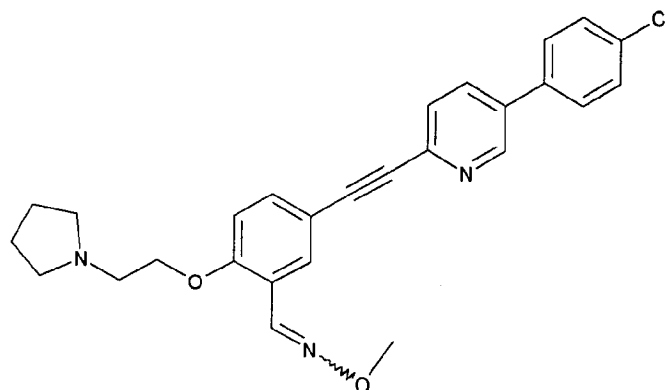
(52)



[0406] 2-[4-(2-氮杂环丁-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯-苯基)-吡啶

[0407]

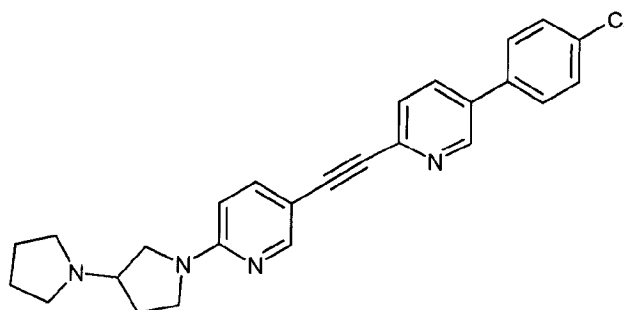
(53)



[0408] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醛 O-甲基-肟

[0409]

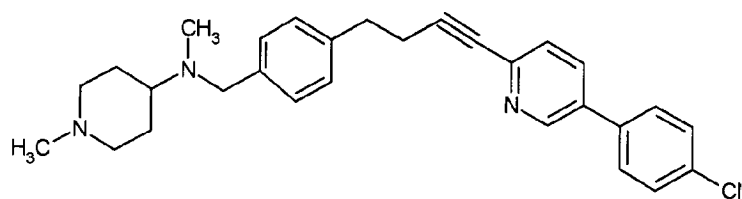
(54)



[0410] 1'-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-[1,3']联吡咯烷

[0411]

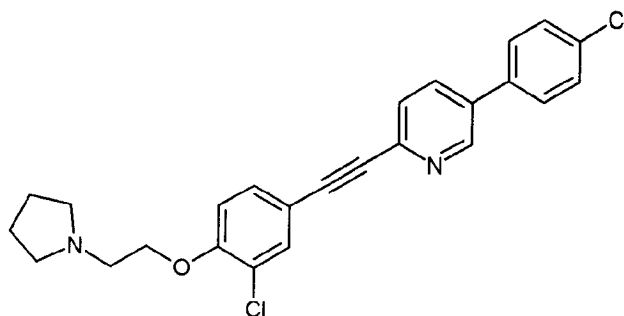
(55)



[0412] (4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺

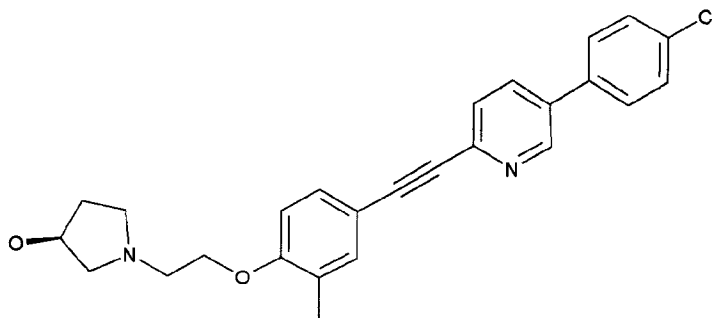
[0413]

(56)



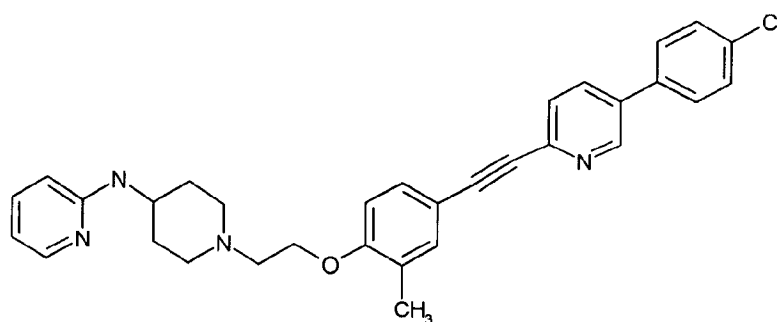
[0414] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
[0415]

(57)



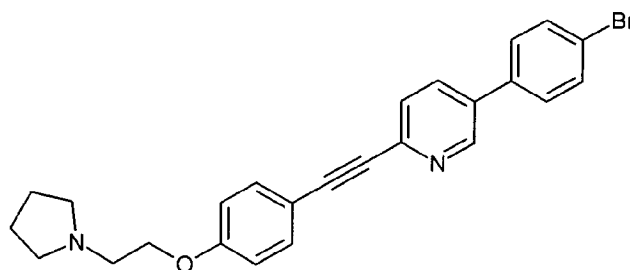
[0416] (S)-1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-吡咯烷-3-醇
[0417]

(58)



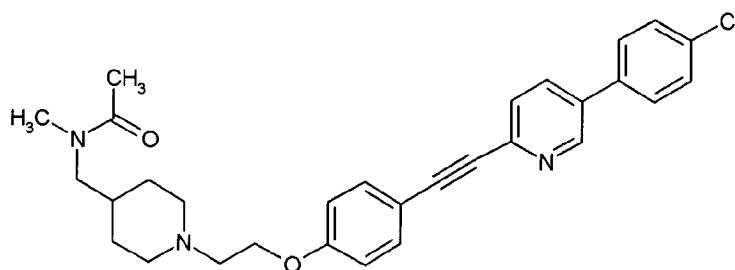
[0418] [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基]-吡啶-2-基-胺
[0419]

(59)



[0420] 5-(4-溴-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
[0421]

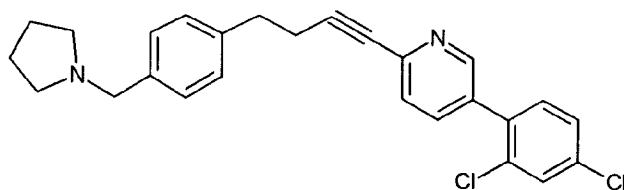
(60)



[0422] N-[1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基甲基]-N-甲基-乙酰胺

[0423]

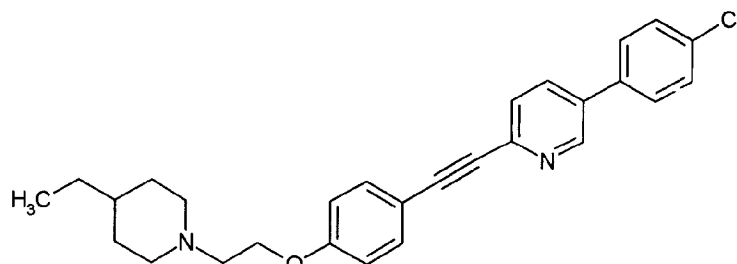
(61)



[0424] 5-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0425]

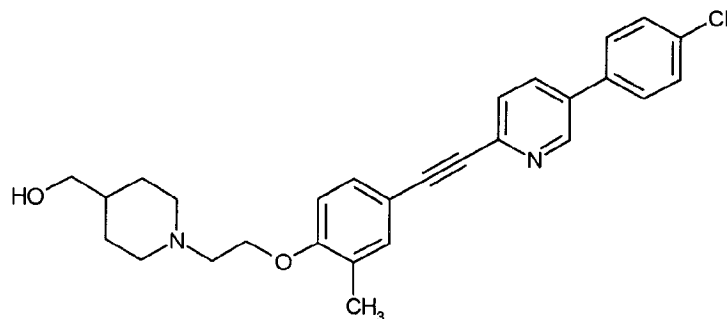
(62)



[0426] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-乙基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[0427]

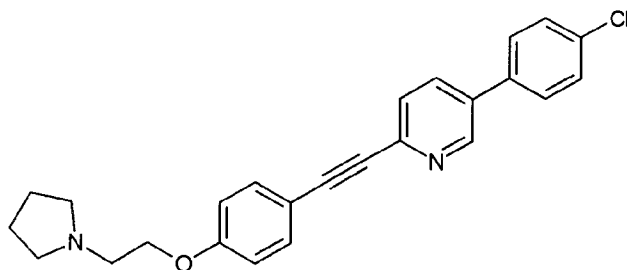
(63)



[0428] [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基]-甲醇

[0429]

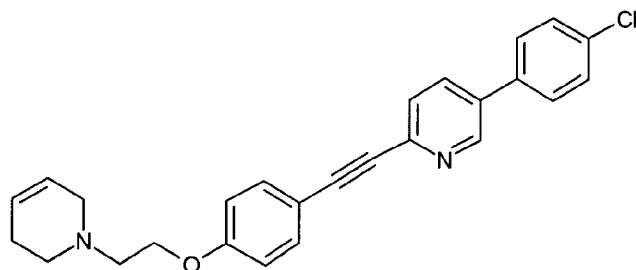
(64)



[0430] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[0431]

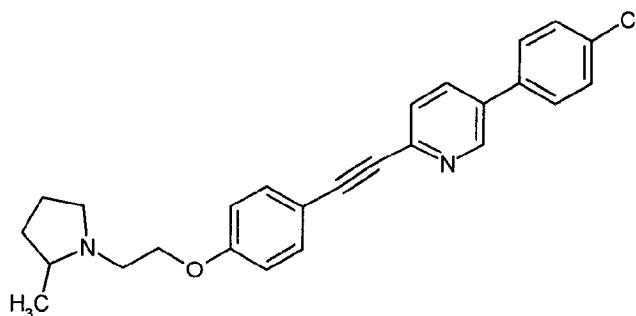
(65)



[0432] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[0433]

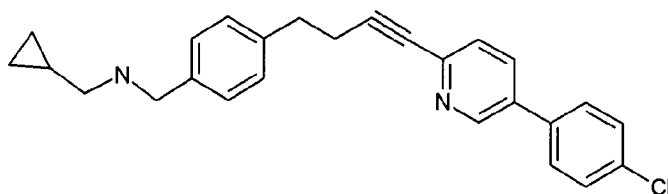
(66)



[0434] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[0435]

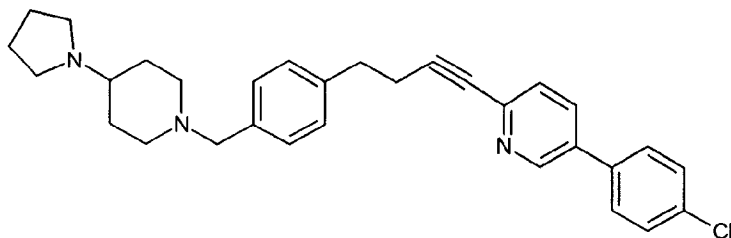
(67)



[0436] (4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-环丙基甲基-胺

[0437]

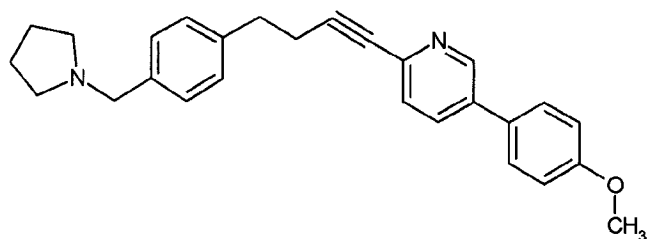
(68)



[0438] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[4-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基甲基)-苄基]-丁-1-炔基}-吡啶

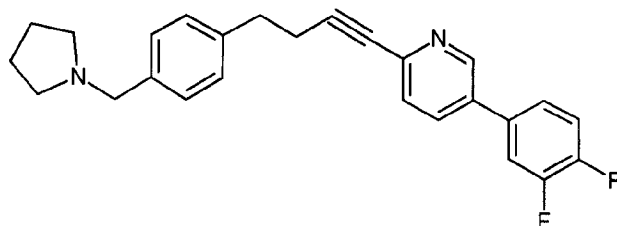
[0439]

(69)



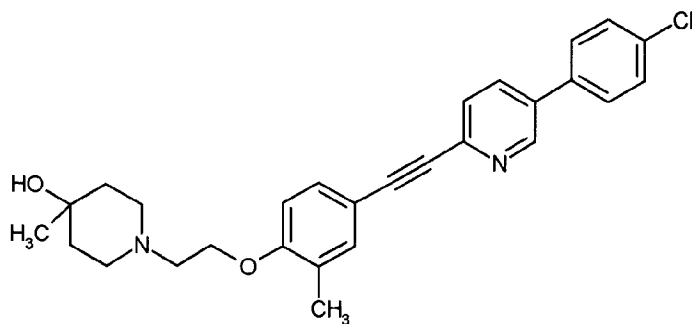
[0440] 5-(4-甲氧基-苯基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶
[0441]

(70)



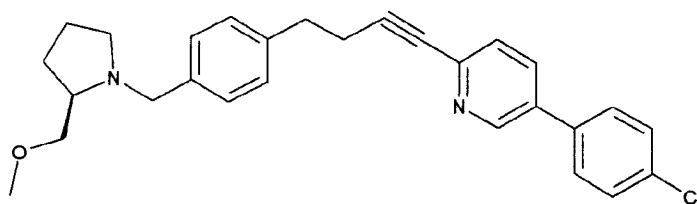
[0442] 5-(3,4-二氟-苯基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶
[0443]

(71)



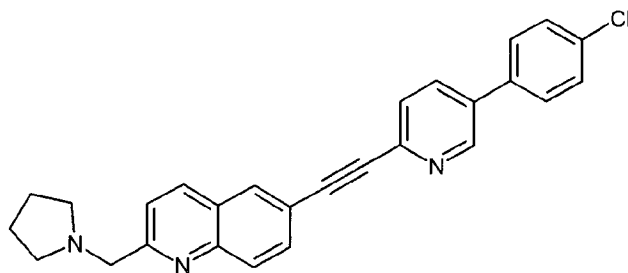
[0444] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-甲基-哌啶-4-醇
[0445]

(72)



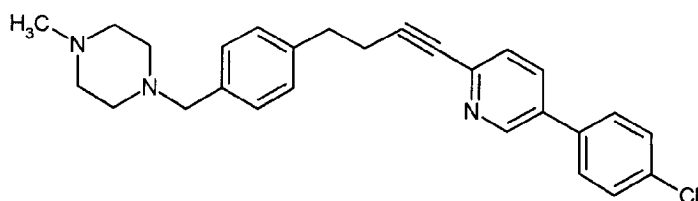
[0446] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[4-((R)-2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶
[0447]

(73)



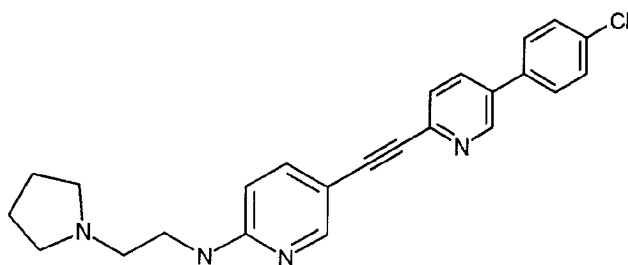
[0448] 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]乙基-2-甲基-哌啶
[0449]

(74)



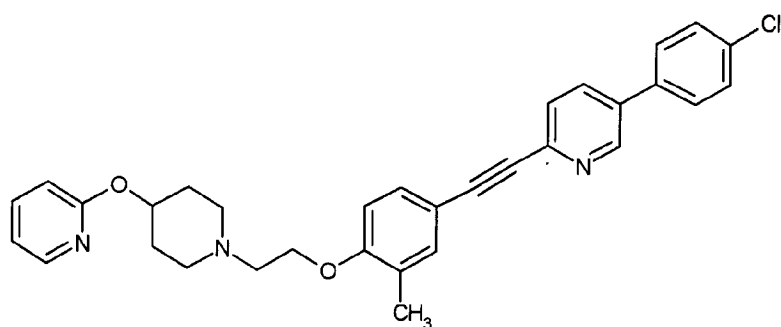
[0450] 1-(4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-4-甲基-哌嗪
[0451]

(75)



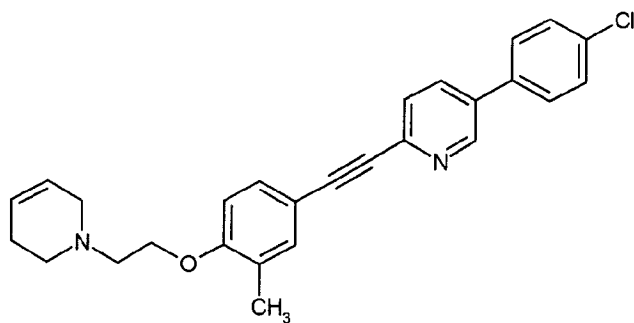
[0452] {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]乙基}-吡啶-2-基-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙基)-胺
[0453]

(76)



[0454] 5-(4-氯-苯基)-2-(3-甲基-4-{2-[4-(吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-苄基乙炔基)-吡啶
[0455]

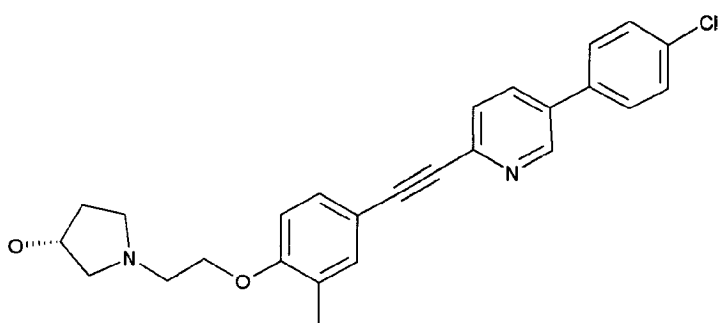
(77)



[0456] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶

[0457]

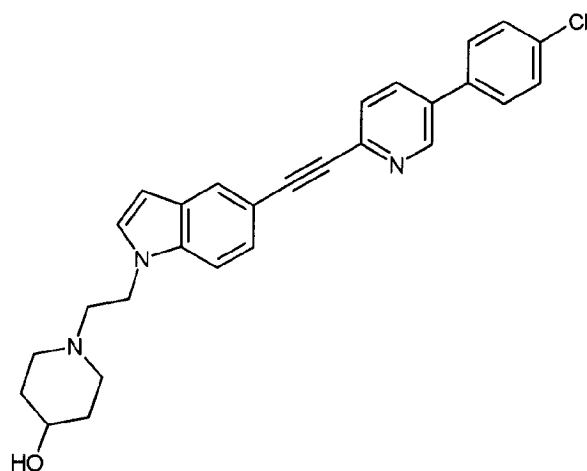
(78)



[0458] (R)-1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-吡咯烷-3-醇

[0459]

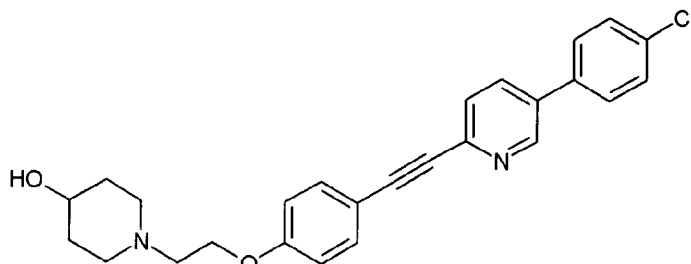
(79)



[0460] 1-(2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-哌啶-4-醇

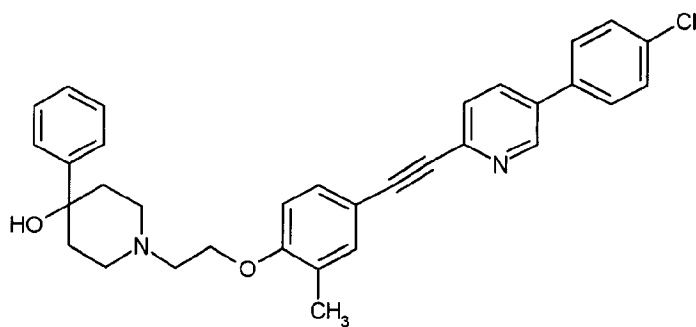
[0461]

(80)



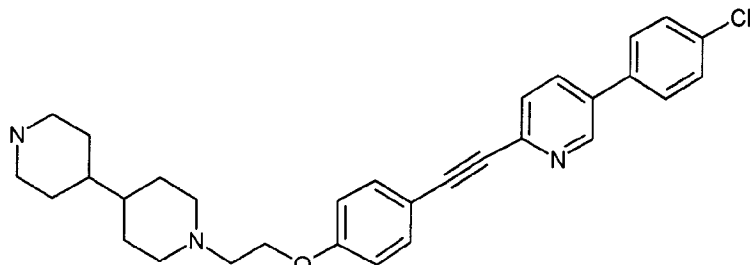
[0462] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-醇
[0463]

(81)



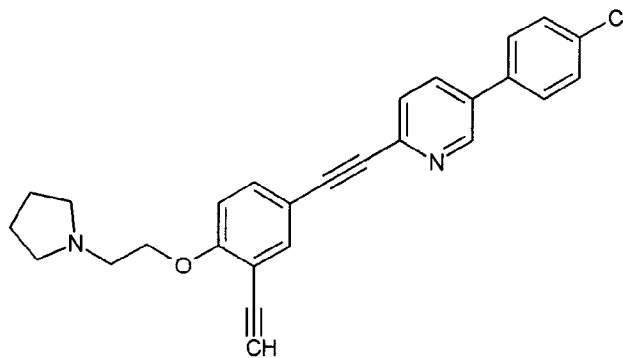
[0464] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-苯基-哌啶-4-醇
[0465]

(82)



[0466] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-[4,4']联哌啶
[0467]

(83)

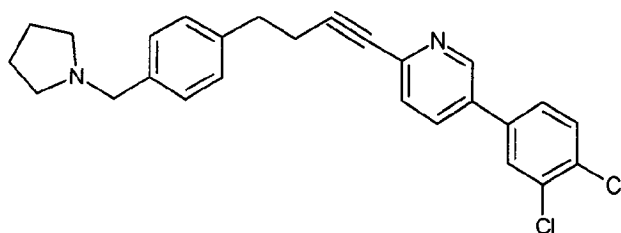


[0468] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-乙炔基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡

啉

[0469]

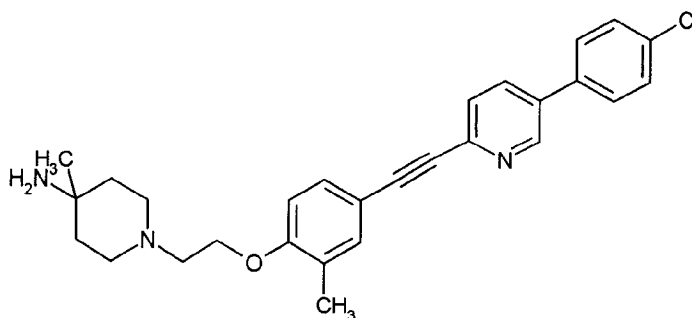
(84)



[0470] 5-(3,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0471]

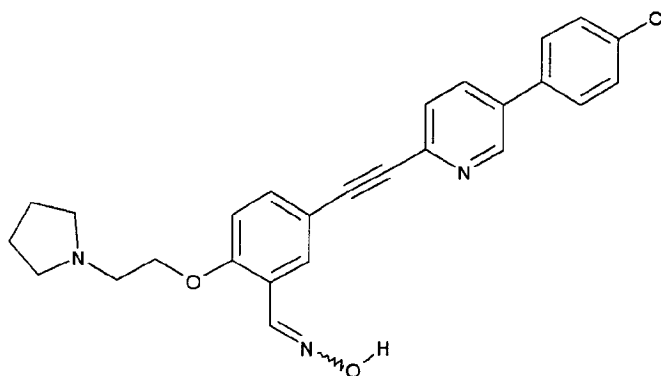
(85)



[0472] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-甲基-哌啶-4-基胺

[0473]

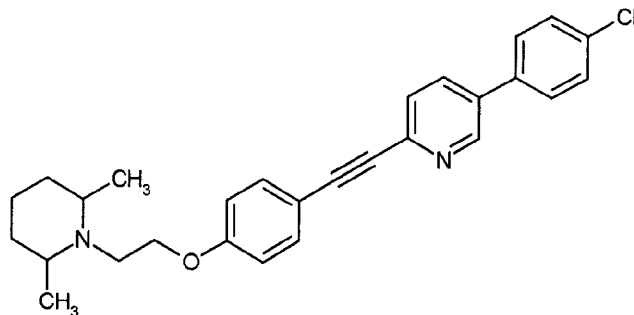
(86)



[0474] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醛-肟

[0475]

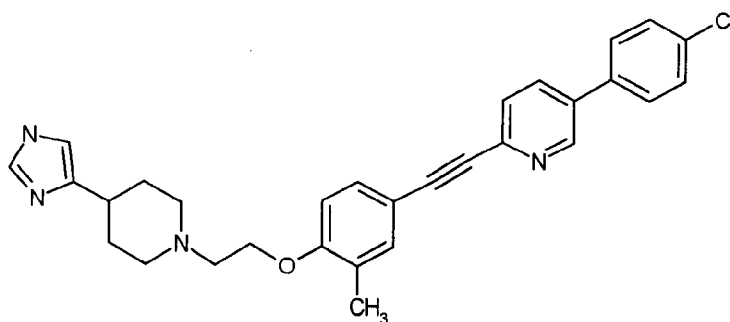
(87)



[0476] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-[2-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基]-吡啶

[0477]

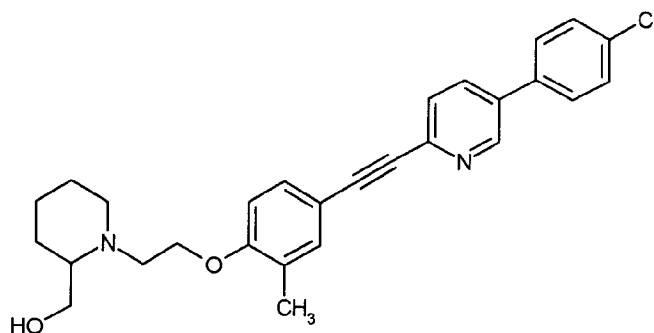
(88)



[0478] 5-(4-氯-苯基)-2-(4-{2-[4-(1H-咪唑-4-基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基乙炔基)-吡啶

[0479]

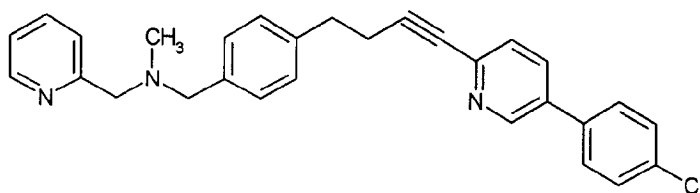
(89)



[0480] [1-(2-[4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基]-乙基)-哌啶-2-基]-甲醇

[0481]

(90)

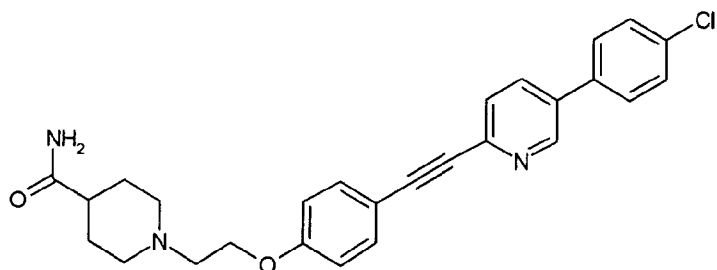


[0482] (4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-吡啶-2-基

甲基-胺

[0483]

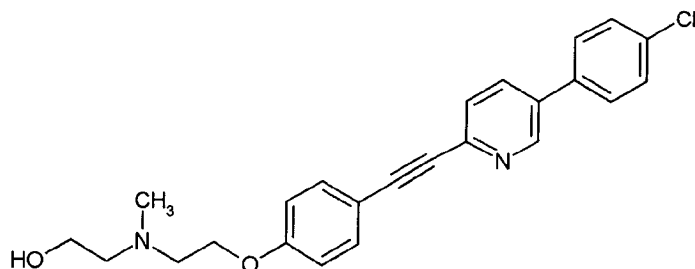
(91)



[0484] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-羧酸酰胺

[0485]

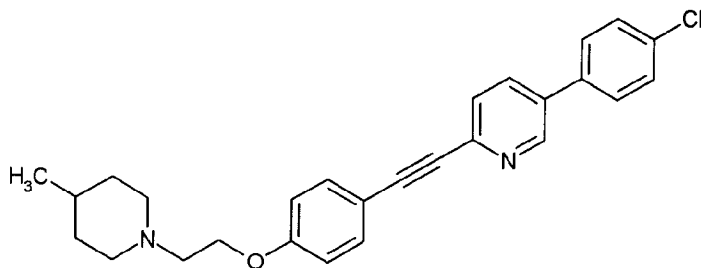
(92)



[0486] 2-[(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-甲基-氨基]-乙醇

[0487]

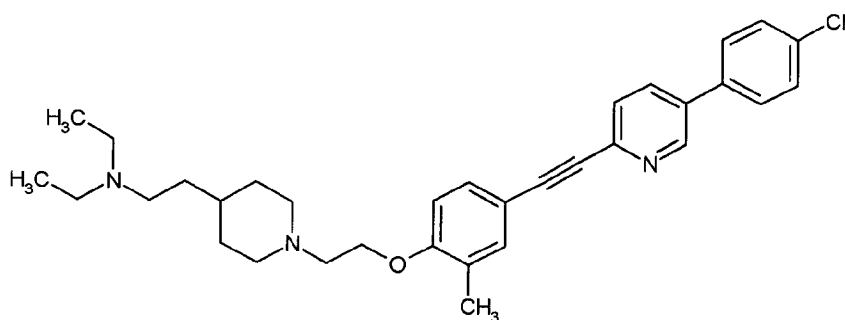
(93)



[0488] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[0489]

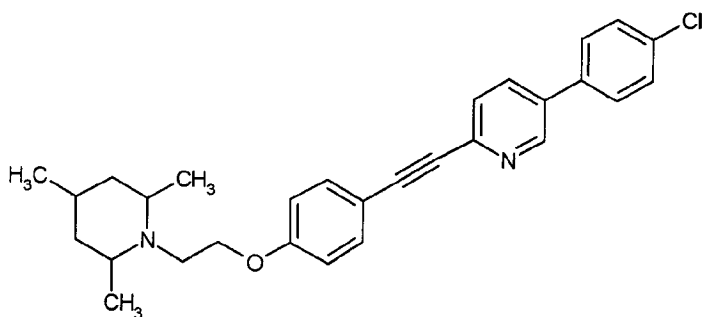
(94)



[0490] {2-[1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙基}-二乙基-胺

[0491]

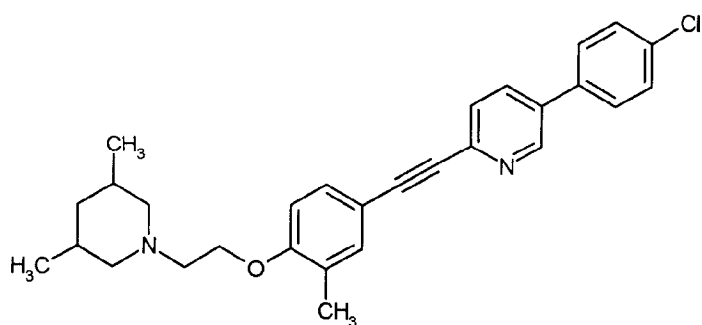
(95)



[0492] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2,4,6-三甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[0493]

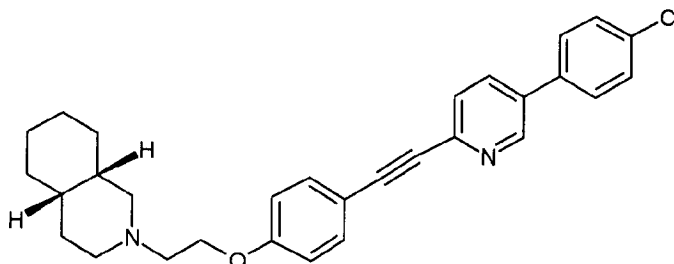
(96)



[0494] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶

[0495]

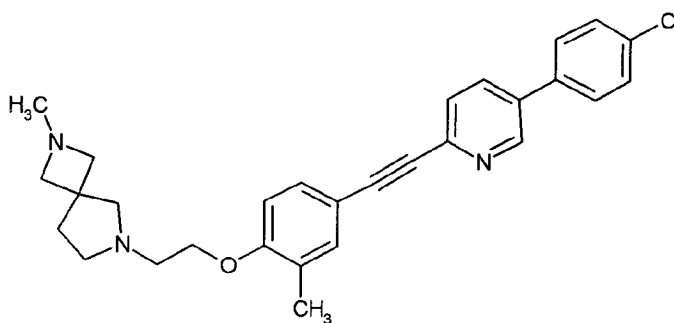
(97)



[0496] 顺式-2-(2-(4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基)-乙基)-十氢-异喹啉

[0497]

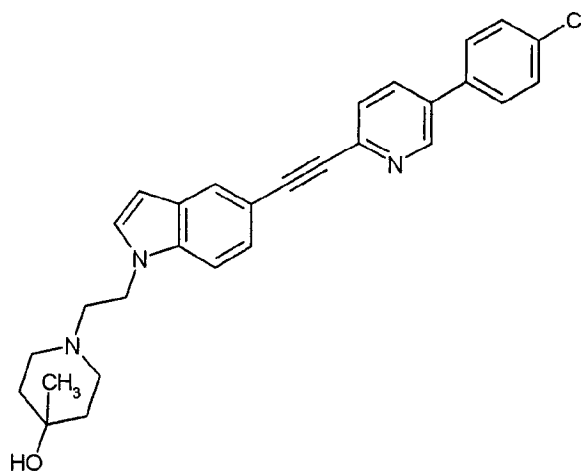
(98)



[0498] 6-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-2-甲基-2,6-二氮杂-螺[3.4]辛烷

[0499]

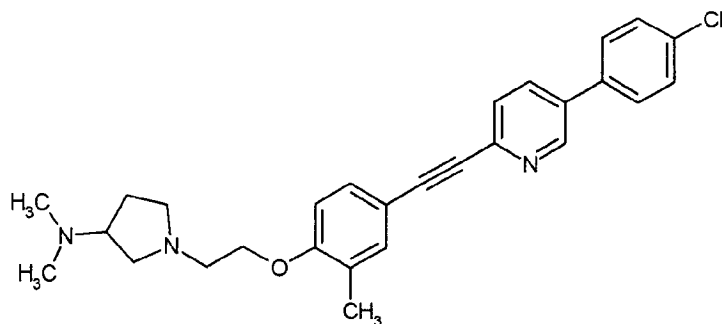
(99)



[0500] 1-(2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡唑-1-基}-乙基)-4-甲基-哌啶-4-醇

[0501]

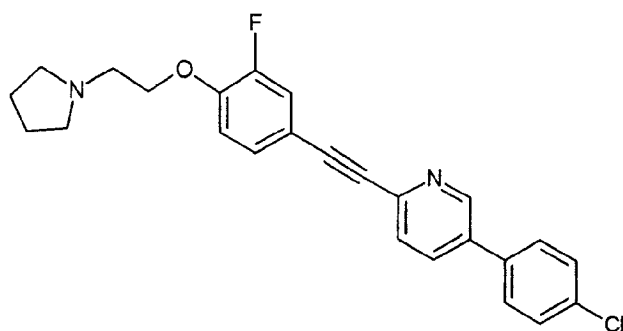
(100)



[0502] [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-吡咯烷-3-基]-二甲基-胺

[0503]

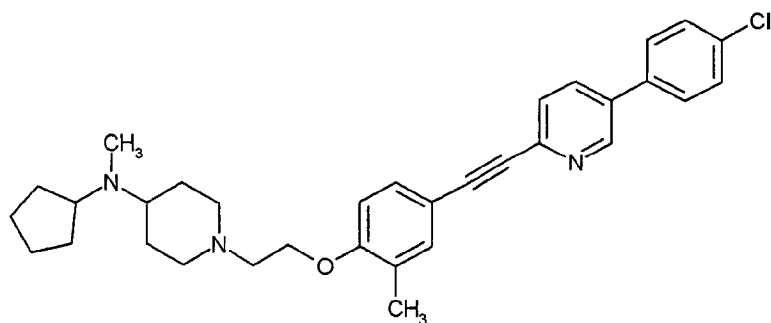
(101)



[0504] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-氟-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[0505]

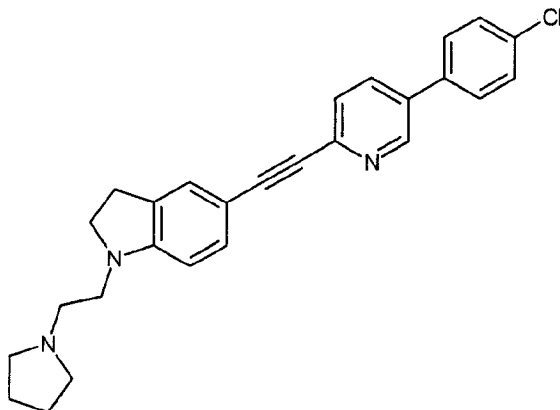
(102)



[0506] [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基]-环戊基-甲基-胺

[0507]

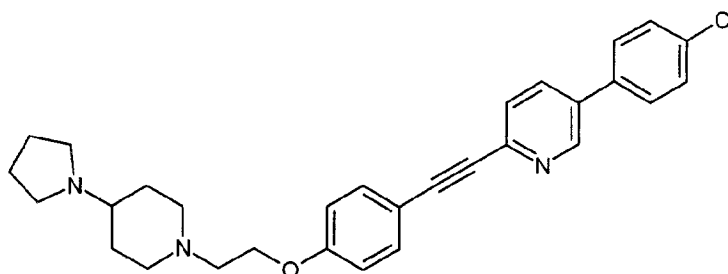
(103)



[0508] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2,3-二氢-1H-吲哚

[0509]

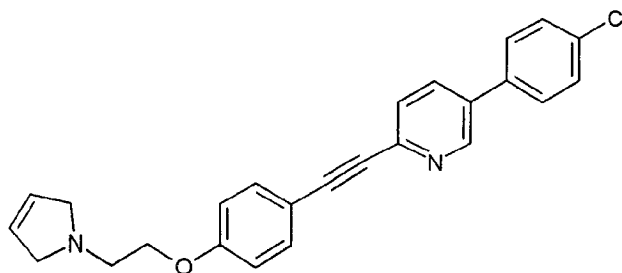
(104)



[0510] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[0511]

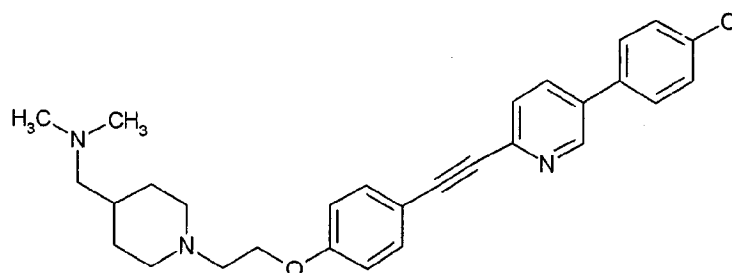
(105)



[0512] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2,5-二氢-吡咯-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[0513]

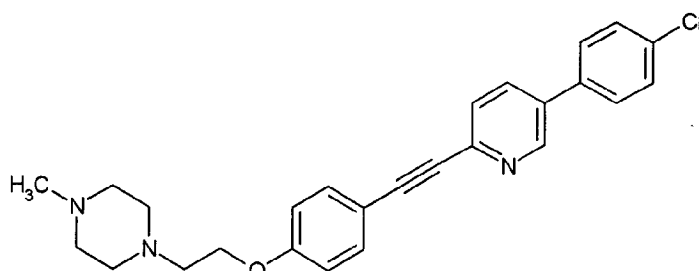
(106)



[0514] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基甲基]-二甲基-胺

[0515]

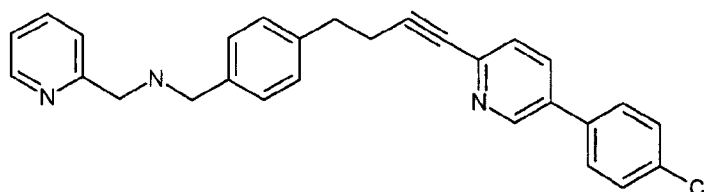
(107)



[0516] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-4-甲基-哌啶

[0517]

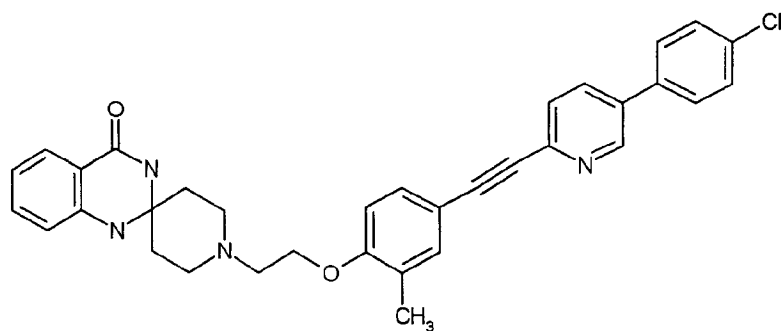
(108)



[0518] (4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-吡啶-2-基甲基-胺

[0519]

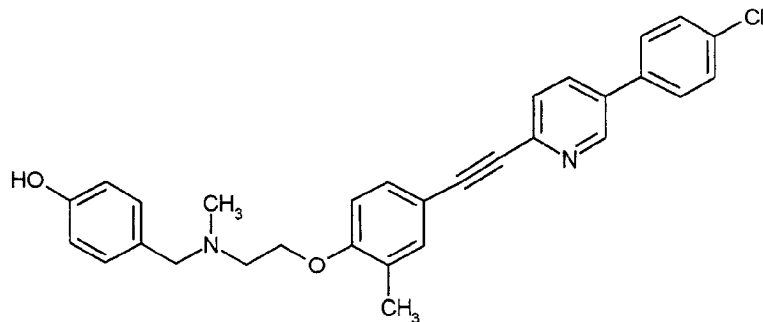
(109)



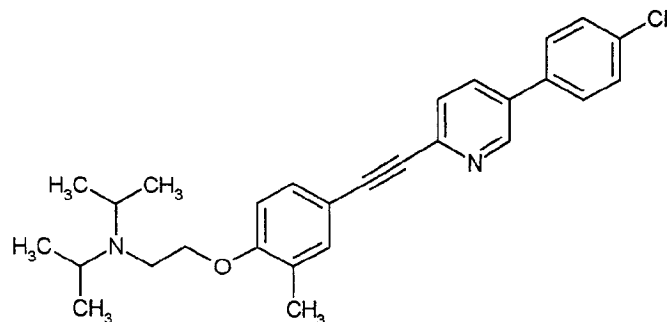
[0520] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-螺[哌啶-4,2'-(1H')-喹唑啉]-4'-(3'H)酮

[0521]

(110)



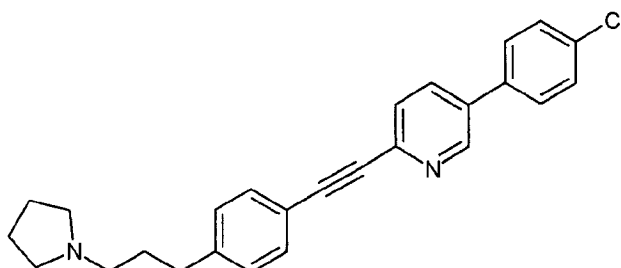
(114)



[0530] (2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-二异丙基-胺

[0531]

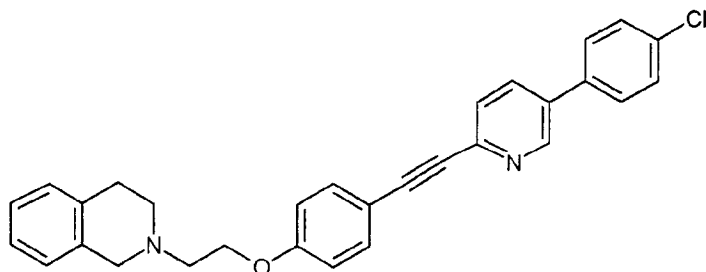
(115)



[0532] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基乙炔基]-吡啶

[0533]

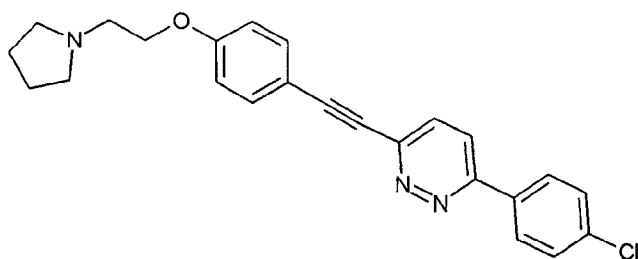
(116)



[0534] 2-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉

[0535]

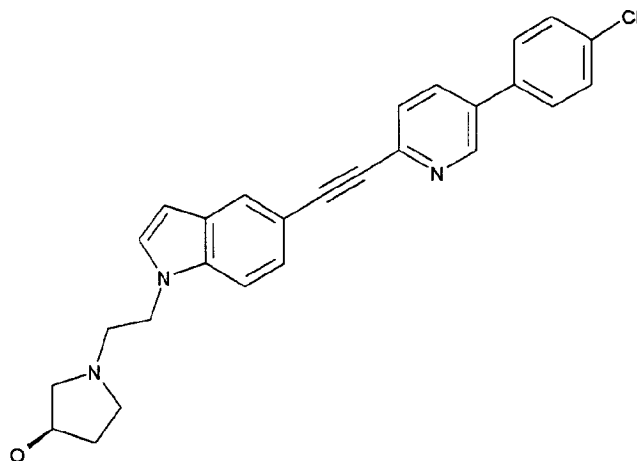
(117)



[0536] 3-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-哒嗪

[0537]

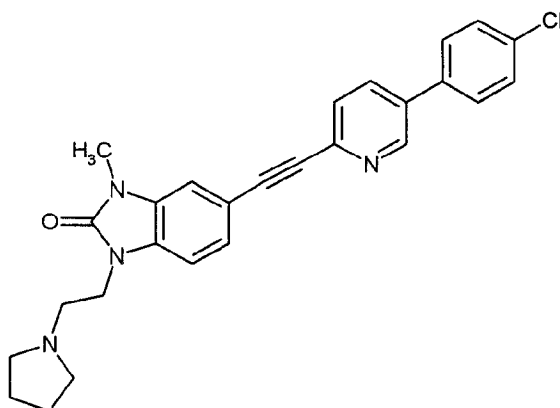
(118)



[0538] (R)-1-(2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡咯-1-基}-乙基)-吡咯烷-3-醇

[0539]

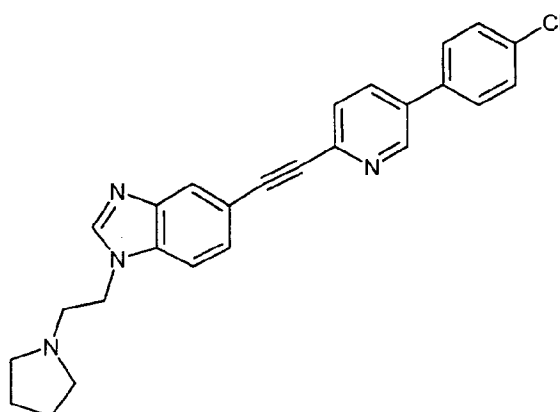
(119)



[0540] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮

[0541]

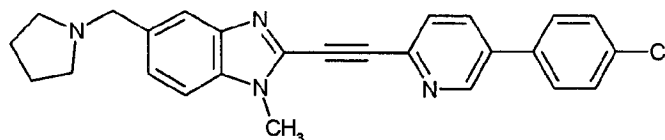
(120)



[0542] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑

[0543]

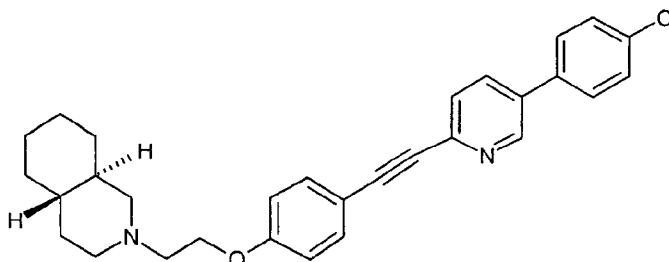
(121)



[0544] 2-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-甲基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑

[0545]

(122)



[0546] 反式-2-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-十氢-异喹啉。

[0547] 一些于前文与下文用以说明根据本发明化合物的术语,现在将更详细地定义。

[0548] 卤素一词表示选自 F、Cl、Br 及 I 中的原子,特别是 F、Cl 及 Br。

[0549] C_{1-n} -烷基一词,其中 n 具有 3 至 8 的数值,表示具有 1 至 n 个 C 原子的饱和的、支链或直链的烃基。此种基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、正己基、异己基等。

[0550] C_{1-n} -亚烷基一词,其中 n 可具有 1 至 8 的数值,表示具有 1 至 n 个 C 原子的饱和的、支链或直链的烃基。此种基团的实例包括亚甲基 ($-CH_2-$)、亚乙基 ($-CH_2-CH_2-$)、1-甲基-亚乙基 ($-CH(CH_3)-CH_2-$)、1,1-二甲基-亚乙基 ($-C(CH_3)_2-CH_2-$)、正亚丙-1,3-基 ($-CH_2-CH_2-CH_2-$)、1-甲基亚丙-1,3-基 ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$)、2-甲基亚丙-1,3-基 ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$) 等,以及其相应的镜像对称形式。

[0551] C_{2-n} -烯基一词,其中 n 具有 3 至 6 的数值,表示具有 2 至 n 个 C 原子并至少一个 $C=C$ 双键的支链或直链的烃基。此种基团的实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基等。

[0552] C_{2-n} -炔基一词,其中 n 具有 3 至 6 的数值,表示具有 2 至 n 个 C 原子和 $C\equiv C$ 三键的支链或直链的烃基。此种基团的实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、异丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-甲基-1-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-2-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。

[0553] C_{1-n} -烷氧基一词表示 C_{1-n} -烷基-O-基团,其中 C_{1-n} -烷基是如上文定义。此种基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、正己氧基、异己氧基等。

[0554] C_{1-n} -烷硫基一词表示 C_{1-n} -烷基-S-基团,其中 C_{1-n} -烷基是如上文定义。此种基团的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、异丁基硫基、仲丁基

硫基、叔丁基硫基、正戊基硫基、异戊基硫基、新戊基硫基、叔戊基硫基、正己基硫基、异己基硫基等。

[0555] C_{1-n} -烷基羰基一词表示 C_{1-n} -烷基 $-C(=O)-$ 基团, 其中 C_{1-n} -烷基是如上文定义。此种基团的实例包括甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基、正戊基羰基、异戊基羰基、新戊基羰基、叔戊基羰基、正己基羰基、异己基羰基等。

[0556] C_{3-n} -环烷基一词表示具有 3 至 n 个 C 原子的饱和的单-、二-、三-或螺碳环基团。此种基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环十二烷基、二环 [3.2.1.] 辛基、螺 [4.5] 癸基、norpinyl、norbornyl、norcaryl、金刚烷基等。 C_{3-7} -环烷基一词优选是包括饱和单环状基团。

[0557] C_{5-n} -环烯基一词表示具有 5 至 n 个 C 原子的单不饱和单-、二-、三-或螺碳环基团。此种基团的实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基等。

[0558] C_{3-n} -环烷基羰基一词表示 C_{3-n} -环烷基 $-C(=O)-$ 基团, 其中 C_{3-n} -环烷基是如上文定义。

[0559] 芳基一词表示碳环芳族环系统, 例如苯基、联苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、茚基、并环戊二烯基、萘基、亚联苯基等。“芳基”的特别优选意义为苯基。

[0560] 环- C_{3-7} -亚烷基亚胺基一词表示 4-至 7-员环, 其具有 3 至 7 个亚甲基单元, 以及亚胺基, 对分子其余部分的键结是通过亚胺基形成。

[0561] 环- C_{3-7} -亚烷基亚胺基-羰基一词表示如前文定义的环- C_{3-7} -亚烷基亚胺基环, 其是通过亚胺基连结至羰基。

[0562] 于本申请案中使用的杂芳基一词, 表示杂环芳族环系统, 其除了至少一个 C 原子以外, 包含一或多个选自 N、O 和 / 或 S 的杂原子。此种基团的实例为呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,5-三唑基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、四唑基、噻二嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(硫萘基)、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、喹啉基(quinazolinyl)、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、萘基、蝶啶基、呋唑基、氮杂萘基、二氮杂萘基、吡啶基等。杂芳基一词也包含部分氢化的杂环芳族环系统, 特别是上文所列的基团。此种部分氢化的环系统的实例为 2,3-二氢苯并呋喃基、二氢吡咯基(pyrolinyl)、吡啶基、二氢吡啶基、噁唑基、噁唑基、氧杂氮杂萘基(oxazepinyl)等。杂芳基特别优选是表示杂芳族单-或双环状环系统。

[0563] 一些术语, 例如芳基- C_{1-n} -烷基、杂芳基- C_{1-n} -烷基等, 是指如上文定义的 C_{1-n} -烷基, 其是被芳基或杂芳基取代。

[0564] 许多上文给出的术语可在化学式或基团的定义中重复使用, 且在各情况下, 彼此独立地具有上文的含义之一。

[0565] “不饱和碳环基团”或“不饱和杂环基团”术语, 当特别使用于基团 Cy 的定义中时, 除了完全不饱和基团以外, 包括其相应的仅部分不饱和基团, 特别是单-与二不饱和基团。

[0566] 于本申请案中使用的“任选取代”一词表示这样指定的基团, 其为未被取代, 或被

特定取代基单或多取代。若于讨论中的基团是被多取代,则取代基可为相同或不同。

[0567] 任何存在羧基的 H 原子或结合至 N 原子的 H 原子(亚胺基或氨基),可在各情况下被可在活体内分裂的基团置换。所谓可在活体内自 N 原子分裂的基团,是指例如羟基、酰基,例如苯甲酰基或吡啶酰基,或 C_{1-16} -烷酰基,例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基或己酰基,烯丙氧基羰基, C_{1-16} -烷氧基羰基,例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基、辛氧羰基、壬氧羰基、癸氧羰基、十一烷氧基羰基、十二烷氧基羰基或十六烷氧基羰基,苯基- C_{1-6} -烷氧基羰基,例如苄氧羰基、苯基乙氧羰基或苯基丙氧羰基, C_{1-3} -烷基磺酰基- C_{2-4} -烷氧基羰基、 C_{1-3} -烷氧基- C_{2-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷氧基羰基或 $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ 基团,其中 R_e 表示 C_{1-8} -烷基、 C_{5-7} -环烷基、苯基或苯基- C_{1-3} -烷基, R_f 表示氢原子、 C_{1-3} -烷基、 C_{5-7} -环烷基或苯基,且 R_g 表示氢原子、 C_{1-3} -烷基或 $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ 基团,其中 R_e 至 R_g 均如前文定义,同时,另外,苯二甲酰亚氨基可能作为氨基,且上文所提及的酯基也可作为可在活体内被转化成羧基的基团使用。

[0568] 上述残基与取代基可按所述被氟单或多取代。优选的氟化烷基为氟代甲基、二氟甲基及三氟甲基。优选的氟化烷氧基为氟代甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基。优选的氟化烷基亚磺酰基与烷基磺酰基为三氟甲基亚磺酰基与三氟甲基磺酰基。

[0569] 根据本发明的通式 I 化合物可具有酸基,主要为羧基,和/或碱性基团,例如氨基官能团。因此,通式 I 化合物可以内盐,与药学上可使用的无机酸类例如盐酸、硫酸、磷酸、磺酸或有机酸类(例如马来酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸或乙酸)的盐,或与药学上可使用的碱类例如碱金属或碱土金属氢氧化物或碳酸盐、锌或铵氢氧化物或有机胺类尤其是例如二乙胺、三乙胺、三乙醇胺的盐形式存在。

[0570] 根据本发明的化合物可使用原则上已知的合成方法获得。这些化合物优选是通过根据本发明的制备方法获得,其更完整地描述于后文。

[0571] 后文的两种反应方法 A 与 B 是说明根据本发明 A.5 与 B.5 化合物的合成,其中 R^1 , R^2 , X, Y, Z, W, A 及 B 均具有前文所述意义之一。在反应方法 A 中,基团 Y 表示芳基或杂芳基,而在反应方法 B 中,基团 A 表示芳基或杂芳基。Hal 表示氯、溴或碘,特别是溴或碘,特别优选为碘。

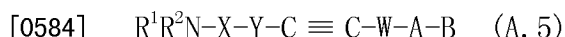
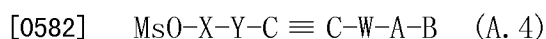
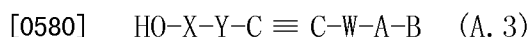
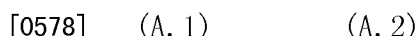
[0572] 根据反应方法 A,使卤素化合物 A.1 与炔类化合物 A.2,以约 1.5 : 1 至 1 : 1.5 的摩尔比,在保护气体下,于适当钯催化剂、适当碱及碘化铜(I)存在下,在适当溶剂中反应。碘化铜(I)的优选量是在 1 至 15 摩尔%的范围内,特别是 5 至 10 摩尔%,以离析物 A.1 为基准。适当的钯催化剂例如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 。钯催化剂优选是以 1 至 15 摩尔%,特别是 5 至 10 摩尔%的量使用,以离析物 A.1 为基准。

[0573] 适当的碱是为特别是胺类,例如三乙胺或乙基二异丙基胺,以及 Cs_2CO_3 。以离析物 A.1 为基准,碱优选是以至少等摩尔量,以过量使用或也作为溶剂。其他适当溶剂为二甲基甲酰胺,或醚类,例如四氢呋喃,包括其混合物。反应历经约 2 至 24 小时,在约 20 至 90°C 的温度范围中进行。

[0574] 使所获得的炔类化合物 A-3 直接或在预先纯化后与甲磺酰氯反应,以形成甲磺酸酯衍生物 A.4。所需要的反应条件是本领域一般技术人员已知的。有利的溶剂为卤化烃类,例如二氯甲烷。适当的反应温度通常是在 0 至 30°C 的范围内。

[0575] 使含有已溶于适当溶剂中的甲磺酸酯衍生物 A. 4 或经纯化的甲磺酸酯衍生物 A. 4 的反应溶液,与胺 $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ 反应,以获得最终产物 A. 5,然后任选纯化。若胺 $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ 具有另外的一级或二级胺官能团,则其是有利地预先被保护基保护,该保护基可在反应结束后,使用文献上已知的方法再次分开。可使如此获得的产物通过例如与相应酸的反应,转化成盐形式。衍生物 A. 4 对胺化合物的优选摩尔比是在 1.5 : 1 至 1 : 1.5 的范围内。适当的溶剂为二甲基甲酰胺或醚类,例如四氢呋喃,包括其混合物。获得产物 A. 5 的反应,可有利地在约 20 至 90°C 的温度范围中进行。

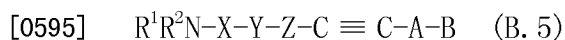
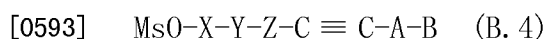
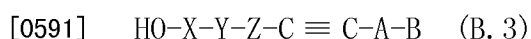
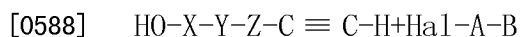
[0576] 反应方法 A :



[0585] 根据反应方法 B,使卤素化合物 B. 2 与炔类化合物 B. 1,以约 1.5 : 1 至 1 : 1.5 的摩尔比,在保护气体下,于适当钯催化剂、适当碱及碘化铜 (I) 存在下,在适当溶剂中反应。适当反应条件的细节,包括催化剂、碱及溶剂,可参阅反应方法 A 的说明。

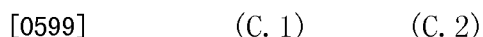
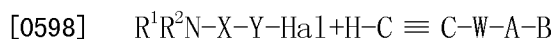
[0586] 使所获得的炔类化合物 B. 3 与甲磺酰氯,直接或在预先纯化后反应,以形成甲磺酸酯衍生物 B. 4。所需要的反应条件可再次参阅关于反应方法 A 的说明。

[0587] 使含有已溶于适当溶剂中的甲磺酸酯衍生物 B. 4 或经纯化的甲磺酸酯衍生物 B. 4 的反应溶液,与胺 $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ 反应,以获得最终产物 B. 5,然后任选纯化。再次应用关于反应方法 A 的陈述。反应方法 B :



[0596] 根据另外的反应方法 C,使卤素化合物 C. 1 与炔类化合物 C. 2,以约 1.5 : 1 至 1 : 1.5 的摩尔比,在保护气体下,于适当钯催化剂、适当碱及碘化铜 (I) 存在下,在适当溶剂中直接反应,以获得产物 C. 3。适当反应条件的细节,包括催化剂、碱及溶剂,可参阅反应方法 A 的说明。

[0597] 反应方法 C :



[0600] $\text{CuI} \downarrow [\text{Pd}]$

[0601] $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-X-Y-C} \equiv \text{C-W-A-B (C. 3)}$

[0602] 一种替代的合成方法示于反应方法 D 中。根据该方法,使卤素化合物 D. 2 与炔类化合物 D. 1,以约 1.5 : 1 至 1 : 1.5 的摩尔比,在保护气体下,于适当钯催化剂、适当碱及碘化铜 (I) 存在下,在适当溶剂中直接反应,以形成产物 D. 3。适当反应条件的细节,包括催化剂、碱及溶剂,可再次参阅反应方法 A 的说明。

[0603] 反应方法 D :

[0604] $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-X-Y-Z-C} \equiv \text{C-H+Hal-A-B}$

[0605] (D. 1) (D. 2)

[0606] $\text{CuI} \downarrow [\text{Pd}]$

[0607] $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-X-Y-Z-C} \equiv \text{C-A-B (D. 3)}$

[0608] 根据方法 A、B、C 及 D 的反应,可与其相应的碘化合物 A. 1、B. 2、C. 1 及 D. 2 进行,以达特定利益。于 Hal 在化合物 A. 1、B. 2、C. 1 及 D. 2 中表示溴的情况中,预先使其转化成其相应的碘化合物是有利的。一种特别有利的方法为芳基 -Finkelstein 反应 (Klapars, Artis ;Buchwald,Stephen L.,Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides :An Aromatic Finkelstein Reaction. Journal of the American Chemical Society (2002), 124 (50), 14844-14845)。因此,例如可使卤素化合物 A. 1, B. 2, C. 1 bzw. D. 2 与碘化钠,于 N, N' - 二甲基 - 乙二胺与碘化铜 (I) 存在下,在适当溶剂中反应,以获得其相应的碘化合物。卤素化合物对碘化钠的有利摩尔比为 1 : 1.8 至 1 : 2.3。N, N' - 二甲基 - 乙二胺是有利地以 10 至 30 摩尔%的摩尔比使用,以卤素化合物 A. 1、B. 2、C. 1 或 D. 2 为基准。碘化铜 (I) 的优选量是在 5 至 20 摩尔%的范围内,以卤素化合物 A. 1、B. 2、C. 1 或 D. 2 为基准。适当溶剂例如 1,4- 二噁烷。适当反应温度是在约 20 至 110°C 的范围内。反应实质上在 2 至 72 小时后完成。

[0609] 根据本发明的化合物也可有利地使用下文实例中所述的方法获得,该方法也可与例如本领域一般技术人员由文献得知的方法相结合。

[0610] 式 (I) 的立体异构化合物原则上可通过常规方法分离。非对映异构体可根据其不同物理 - 化学性质分离,例如从适当溶剂中通过分级结晶,通过高压液相或柱色谱,使用手性或优选为非手性固定相。

[0611] 通式 (I) 所包括的外消旋物,可例如在适当手性固定相 (例如 Chiral AGP, ChiralpakAD) 上,通过 HPLC 分离。含有碱性或酸性官能团的外消旋物也可通过非对映异构的、光学活性盐分离,该盐是在与光学活性酸例如 (+) 或 (-) - 酒石酸、(+) 或 (-) - 二乙酰基酒石酸、(+) 或 (-) - 单酒石酸甲酯或 (+) - 樟脑磺酸,或光学活性碱,例如与 (R) - (+) - 1- 苯基乙胺、(S) - (-) - 1- 苯基乙胺或 (S) - 马钱子碱反应时产生。

[0612] 根据分离异构体的常用方法,使通式 (I) 化合物的外消旋物与上文所提及光学活性酸或碱之一,以等摩尔量,在溶剂中反应,并将其所形成的结晶的、非对映异构的光学活性盐,利用其不同溶解度分离。此反应可在任何类型的溶剂中进行,其条件是根据盐的溶解度,它们显示出足够的差异性。优选是使用甲醇、乙醇或其混合物,例如使用体积比为 50 : 50。然后,使各光学活性盐溶于水中,以碱例如碳酸钠或碳酸钾,或以适当酸,例如以稀盐酸或甲磺酸水溶液,小心地中和,且依此方式,制备得到 (+) 或 (-) 形式的其相应游离

化合物。

[0613] 通式 I 所包括的单独 (R) 或 (S) 对映异构体,或两种光学活性非对映异构化合物的混合物,也可通过以呈 (R) 或 (S) 构型的适当反应成分,进行上述合成而获得。

[0614] 如上所述,可使式 (I) 化合物转化成其盐,特别是用于医药用途转化为其生理学上与药理学上可接受的盐。这些盐一方面可以式 (I) 化合物与无机或有机酸类的生理学上与药理学上可接受的酸加成盐存在。另一方面,在以酸性方式结合氢的情况中,也可通过与无机碱反应,使式 (I) 化合物转化成与作为抗衡离子的碱金属或碱土金属阳离子的生理学上与药理学上可接受的盐。酸加成盐可例如使用盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸或马来酸制备。而且,可使用上文所提及酸的混合物。为制备具有以酸性方式结合氢的式 (I) 化合物的碱金属与碱土金属盐,优选是使用碱金属与碱土金属氢氧化物与氢化物,而碱金属的氢氧化物与氢化物,特别是钠与钾为优选,且氢氧化钠与氢氧化钾为最优选。

[0615] 根据本发明的化合物,包括生理学上可接受的盐,作为 MCH 受体特别是 MCH-1 受体的拮抗剂是有效的,并在 MCH 受体结合研究中显示良好亲和力。MCH- 拮抗性质的药理学试验系统描述于下文实验部分中。

[0616] 作为 MCH 受体的拮抗剂,根据本发明的化合物可有利地适合作为医药活性物质,以预防和 / 或治疗因 MCH 所引起或以某种其他方式与 MCH 有原因地相关病症和 / 或疾病。一般而言,根据本发明的化合物具有低毒性,其可经口途径良好地被吸收,并具有大脑内转移性,特别是脑部可及性 (accessibility)。

[0617] 因此,含有至少一种根据本发明化合物的 MCH 拮抗剂,是特别适用于哺乳动物,例如大白鼠、老鼠、豚鼠、野兔、狗、猫、绵羊、马、猪、牛、猴子以及人类,用于治疗 and / 或预防因 MCH 所引起或以其他方式有原因地与 MCH 相关的病症和 / 或疾病。

[0618] 因 MCH 所引起或以其他方式有原因地与 MCH 相关的疾病,特别是代谢病症,例如肥胖,以及进食病症,例如善饥,包括神经性贪食症。肥胖的适应症特别包括外因肥胖、胰岛素过多肥胖、原生质增生性肥胖症、原生质过多性肥胖症 (hyperphyseal adiposity)、原生质减少性肥胖症、甲状腺机能减退性肥胖症、丘脑下部性肥胖、征候肥胖 (symptomatic obesity)、幼儿肥胖、上身肥胖、饮食性肥胖、性腺功能减退性肥胖及向心性肥胖。适应症的范围还包括恶病质、食欲缺乏及饮食过多。

[0619] 根据本发明的化合物可特别适用于降低饥饿、遏制食欲、控制进食行为和 / 或促进饱足感。

[0620] 此外,因 MCH 所引起或以其他方式有原因地与 MCH 相关的疾病,还包括高脂血症、蜂窝织炎、脂肪蓄积、恶性肥大细胞增多症、系统性肥大细胞增多症、情绪紊乱、情感病症、抑郁、焦虑状态、睡眠病症、生殖病症、性病症、记忆病症、癫痫、痴呆症形式及激素病症。

[0621] 根据本发明的化合物也适合作为预防和 / 或治疗其他疾病和 / 或病症的活性物质,特别是伴随肥胖的疾病,例如多尿症,糖尿病,尤其是第 II 型糖尿病,高血糖,特别是慢性高血糖,糖尿病并发症,包括糖尿病视网膜病、糖尿病神经病变、糖尿病肾病等,胰岛素耐受性、病理学葡萄糖耐量、脑出血、心功能不全,心血管疾病,特别是动脉硬化与高血压,关节炎及膝关节炎。

[0622] 根据本发明的 MCH 拮抗剂与制剂可有利地并用饮食疗法,例如饮食性糖尿病治疗

和运动。

[0623] 根据本发明化合物可有利适合的另一范围适应症,为预防和/或治疗泌尿病症,例如尿失禁、膀胱活动过度、尿急、夜尿及遗尿,而膀胱活动过度与尿急可以或可以不与良性前列腺增生相关。

[0624] 为达到此种作用所需要的剂量,通过静脉内或皮下途径,适宜为 0.001 至 30 毫克/公斤体重,优选为 0.01 至 5 毫克/公斤体重,而通过口服或鼻途径或通过吸入,为 0.01 至 50 毫克/公斤体重,优选为 0.1 至 30 毫克/公斤体重,在各情况下,一天一至三次。

[0625] 为了此目的,可配置根据本发明制成的式 I 化合物,任选与后文所述的其他活性物质一起,与一或多种惰性常规载体和/或稀释剂一起,例如与玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶性纤维素、硬脂酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、柠檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨醇、水/聚乙二醇、丙二醇、鲸蜡基十八醇、羧甲基纤维素,或脂肪物质,例如硬脂,或其适当混合物,以制备常规的盖伦制剂,例如纯的或被涂布的片剂、胶囊、粉末、颗粒、溶液、乳化液、糖浆、吸入用气雾剂、软膏或栓剂。

[0626] 除了药物组合物以外,本发明还包括一些组合物,其含有至少一种根据本发明的炔类化合物和/或根据本发明的盐,任选与一或多种生理学上可接受的赋形剂一起。此种组合物也可作为食品,例如其可为固体或液体,其中是掺入根据本发明的化合物。

[0627] 对上文所提及的组合而言,其可使用一些物质作为其他活性物质,特别是例如根据上文所提及的适应症之一,会加强根据本发明 MCH 拮抗剂的治疗作用的物质,和/或使得能够降低根据本发明 MCH 拮抗剂的剂量的物质。一或多种其他活性物质优选是选自以下之中

[0628] - 治疗糖尿病的活性物质,

[0629] - 治疗糖尿病并发症的活性物质,

[0630] - 治疗肥胖的活性物质,优选不为 MCH 拮抗剂,

[0631] - 治疗高血压的活性物质,

[0632] - 治疗高脂血症包括动脉硬化的活性物质,

[0633] - 治疗关节炎的活性物质,

[0634] - 治疗焦虑状态的活性物质,

[0635] - 治疗抑郁的活性物质。

[0636] 现在,上文所提及的活性物质种类将利用实例更详细地解释。

[0637] 治疗糖尿病的活性物质实例为胰岛素敏化剂、胰岛素分泌加速剂、双胍、胰岛素、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、 β_3 肾上腺素-受体激动剂。

[0638] 胰岛素敏化剂包括匹格列酮及其盐类(优选为盐酸盐)、曲格列酮、罗格列酮及其盐类(优选为马来酸盐)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702、GW-1929。

[0639] 胰岛素分泌加速剂包括磺酰基脲类,例如甲苯磺丁脲、氯丙酰胺(chloropropamide)、tolzamide、醋磺环己脲、格列吡脲及其铵盐、格列本脲、格列齐特、格列美脲。胰岛素分泌加速剂的其他实例为瑞格列奈、那格列奈、米格列奈(KAD-1229)及 JTT-608。

[0640] 双胍包括二甲双胍、丁二胍及苯乙双胍。

[0641] 胰岛素包括由动物者,特别是牛或猪获得的那些胰岛素,半合成人类胰岛素,其以酶方式由得自动物的胰岛素合成,通过基因工程学所获得的人类胰岛素,例如得自大肠杆菌或酵母。再者,胰岛素一词还包括胰岛素-锌(含有0.45至0.9重量%锌)与鱼精蛋白-胰岛素-锌,其可得自氯化锌、鱼精蛋白硫酸盐及胰岛素。绝缘体也可得自胰岛素片段或衍生物(例如INS-1等)。

[0642] 胰岛素也可包括不同种类,例如关于作用的开始时间与延续时间(“超立即作用型”、“立即作用型”、“两阶段型”、“中间型”、“长期作用型”等),其是依病患的病理学症状作选择。

[0643] α -葡萄糖苷酶抑制剂包括阿卡玻糖、伏格列波糖、米格列醇、乙格列酯。

[0644] β_3 肾上腺素受体激动剂包括AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140。

[0645] 用于治疗糖尿病而不为上文所提及的活性物质,包括溴隐亭速释制剂(ergoset)、普兰林肽、来普汀、BAY-27-9955,以及糖原磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶1B抑制剂、二肽基蛋白酶抑制剂、格列吡嗪(glipizid)、格列本脲。

[0646] 用于治疗糖尿病并发症的活性物质,包括例如醛糖还原酶抑制剂、糖化作用抑制剂及蛋白质激酶C抑制剂。

[0647] 醛糖还原酶抑制剂为例如托瑞司他、依帕司他、咪瑞司他、折那司他、SNK-860、唑泊司他、ARI-50i、AS-3201。

[0648] 糖化作用抑制剂的实例为匹马吉定。

[0649] 蛋白质激酶C抑制剂为例如NGF、LY-333531。

[0650] 上文所提及者以外,用于治疗糖尿病并发症的活性物质,包括前列地尔、噻普来得(thiapride)盐酸盐、西洛他唑、美西律盐酸盐、二十五碳酸乙酯(ethyl eicosapentate)、美金刚、匹马吉定(ALT-711)。

[0651] 治疗肥胖的活性物质,优选是不为MCH拮抗剂,包括脂肪酶抑制剂与减食欲药。

[0652] 脂肪酶抑制剂的优选实例为奥利斯特。

[0653] 优选减食欲药的实例为芬特明、氯苯咪唑啉、右旋酚氟拉明、氟西汀、西布曲明、baiamine、(S)-西布曲明、SR-141716、NGD-95-1。

[0654] 除了上文所提及的,用于治疗肥胖的活性物质,包括泥泊司他汀(lipstatin)。

[0655] 此外,为了本申请案的目的,抗肥胖活性物质的活性物质组还包括减食欲药,其中应强调 β_3 激动剂、拟甲状腺活性物质及NPY拮抗剂。此处优选的抗肥胖或减食欲活性物质的范围,是通过下列附加清单显示作为实例:苯丙醇胺、麻黄碱、假麻黄碱、芬特明、胆囊收缩素-A(于后文称为CCK-A)激动剂、单胺再摄取抑制剂(例如西布曲明)、拟交感活性物质、5-羟色胺能活性物质(例如右旋酚氟拉明或芬氟拉明)、多巴胺拮抗剂(例如溴麦角环肽)、促黑色素细胞激素受体激动剂或拟态物、促黑色素细胞激素的类似物、大麻素受体拮抗剂、MCH拮抗剂、OB蛋白质(于后文称为来普汀)、来普汀类似物、来普汀受体激动剂、galanin拮抗剂、GI脂肪酶抑制剂或减少剂(例如奥利斯特)。其他减食欲药包括铃蟾素(bombesin)激动剂、脱氢表雄甾酮等、糖皮质激素受体激动剂与拮抗剂、阿立新(orexin)受体拮抗剂、优洛可定(urocortin)结合蛋白质拮抗剂、胰高血糖素样肽-1受体的激动剂,例如exendin,及睫状节神经细胞营养因子,例如阿索开(axokine)。

[0656] 治疗高血压的活性物质,包括血管紧张素转换酶的抑制剂、钙拮抗剂、钾通道开放

剂及血管紧张素 II 拮抗剂。

[0657] 血管紧张素转换酶的抑制剂,包括卡托普利、恩纳普利、阿拉普利、地拉普利(盐酸盐)、赖诺普利、咪达普利、贝那普利、西拉普利、替莫普利、群多普利、马尼地平(盐酸盐)。

[0658] 钙拮抗剂的实例为硝苯地平、氨氯地平、依福地平、尼卡地平。

[0659] 钾通道开放剂包括左色满卡林、L-27152、AL0671、NIP-121。

[0660] 血管紧张素 II 拮抗剂包括替米沙坦、氯沙坦、坎地沙坦西酯(candesartancilexetil)、缬沙坦、依贝沙坦、CS-866、E4177。

[0661] 治疗高脂血症包括动脉硬化的活性物质,包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂、纤维酸酯化合物。

[0662] HMG-CoA 还原酶抑制剂包括普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿伐他汀、氟伐他汀、微粒化非诺贝特(lipantil)、西立伐他汀、伊伐他汀、ZD-4522 及其盐。

[0663] 纤维酸酯化合物包括苯扎贝特、克利贝特、氯贝特及双贝特。

[0664] 治疗关节炎的活性物质,包括布洛芬。

[0665] 治疗焦虑状态的活性物质,包括甲氨二氮草、苯甲二氮草、噁唑仑、去氧安定、氯唑安定、溴吡二氮草、劳拉西泮、阿普唑仑、氟安定。

[0666] 治疗抑郁的活性物质,包括氟西汀、氟伏沙明、丙咪嗪、帕罗西汀、舍曲林。

[0667] 关于这些活性物质的剂量可合宜地为最低正常建议剂量的 1/5,至高达正常建议剂量的 1/1。

[0668] 在另一项具体实施例中,本发明还涉及至少一种根据本发明的炔类化合物和/或根据本发明的盐在影响哺乳动物进食行为中的用途。此项用途是特别以下列事实为基础,根据本发明的化合物可适用于降低饥饿、遏制食欲、控制进食行为和/或促进饱足感。进食行为是有利地以一种减少食物摄取的方式被影响。因此,根据本发明的化合物是有利地用于降低体重。根据本发明的进一步用途为预防体重增加,例如在先前已采取步骤以降低其体重的人们中,然后对保持其已降低的体重感兴趣。根据此项具体实施例,其优选为非治疗用途。此种非治疗用途可为美容用途,例如改变外观,或用于改善一般健康感觉的应用。根据本发明的化合物优选是以非治疗能力用于哺乳动物,特别是人类,其未被诊断出进食行为病症,未诊断出肥胖、善饥、糖尿病,和/或未诊断出泌尿问题,特别是尿失禁。根据本发明的化合物优选是适合非治疗使用于人类中,其体重指数(BMI = 体重指数)是低于 30,特别是低于 25,该指数是被定义为以千克度量的体重除以高度(以米表示)的平方。

[0669] 以下实施例将用于解释本发明:

[0670] 预先的标注:

[0671] 通常,已获得对所制成化合物的 IR、¹H-NMR 和/或质谱。除非另有说明,否则 R_f 值是使用现成的硅胶 60TLC 板 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, 项目编号 1.05714) 测得,无需展开槽饱和。以 Alox 为名所获得的 R_f 值,是使用现成的氧化铝 60F₂₅₄ TLC 板 (E. Merck, Darmstadt, 项目编号 1.05713) 测得,无需展开槽饱和。对于洗脱剂给定的比例涉及讨论中的溶剂按体积计的单元。NH₃ 按体积计的单元涉及 NH₃ 在水中的浓溶液。由 Millipore 制造的硅胶 (MATREX™, 35-70μm) 是用于色谱纯化。Alox (E. Merck, Darmstadt, 经氧化铝 90 标准化, 63-200 微米, 项目编号 1.01097.9050) 是用于色谱纯化。得到的 HPLC 数据是在下列参数下

测定的：

[0672] 分析管柱：Zorbax 管柱 (Agilent 技术)，SB(Stable Bond)-C18；3.5 微米；4.6×75 毫米；柱温：30℃；流量：0.8 毫升/分钟；注射体积：5 微升；在 254nm 下测定（方法 A 与 B）

[0673] Symmetry 300（水），3.5 微米；4.6×75 毫米；柱温：30℃；流量：0.8 毫升/分钟；注射体积：5 微升；在 254nm 下测定（方法 C）

[0674] 方法 A：水：乙腈：甲酸 9：1：0.01 至 1：9：0.01，历经 9 分钟

[0675] 方法 B：水：乙腈：甲酸 9：1：0.01 至 1：9：0.01，历经 4 分钟，然后 1：9：0.01，6 分钟

[0676] 方法 C：水：乙腈：甲酸 9：1：0.01 至 1：9：0.01，历经 4 分钟，然后 1：9：0.01，6 分钟

[0677] 预备管柱：Zorbax 管柱 (Agilent 技术)，SB(Stable Bond)-C18；3.5 微米；30×100 毫米；柱温：环境温度；流量：30 毫升/分钟；在 254nm 下测定。

[0678] 在预备型 HPLC 纯化中，通常是使用与用来获取分析型 HPLC 数据相同的梯度液。

[0679] 产物是在质量控制下收集，将含有产物的部分合并，并冻干。

[0680] 若没有关于构型的具体信息，则不清楚是否有纯对映异构体，或是否部分或甚至全部已发生外消旋作用。

[0681] 下列缩写是用于上文与后文：

[0682]	CDI	羰基二咪唑
[0683]	cyc	环己烷
[0684]	DCM	二氯甲烷
[0685]	DMF	二甲基甲酰胺
[0686]	DMSO	二甲亚砜
[0687]	dppf	1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁
[0688]	EtOAc	乙酸乙酯
[0689]	EtOH	乙醇
[0690]	Fp	熔点
[0691]	i. vac.	在真空中
[0692]	MeOH	甲醇
[0693]	PE	石油醚
[0694]	PPh ₃	三苯基膦烷
[0695]	RT	环境温度
[0696]	TBAF	氟化四丁基铵三水合物
[0697]	THF	四氢呋喃

[0698] 一般实验方法 I (Sonogashira 偶合)

[0699] 于氩气下，将适当钯催化剂（例如 Pd(PPh₃)₄ (5 摩尔%)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 摩尔%)、Pd(CH₃CN)Cl₂ (5 摩尔%) 或 Pd(dppf)Cl₂ (5 或 10 摩尔%)）、适当碱（例如碳酸铯 (1.5 当量) 或三乙胺 (1.5 当量)）及 CuI (5 或 10 摩尔%)，依次添加至芳基或杂芳基碘化物或溴化物 (1.0 当量) 与炔类 (1.05 当量) 在 THF 或 DMF 中的溶液内。将反应溶液于室温至

90℃下,搅拌 2-24 小时,过滤,并在真空中脱除溶剂。进一步纯化是通过柱色谱或通过使用 HPLC-MS 的纯化进行。

[0700] 一般实验方法 II(溴-碘交换)

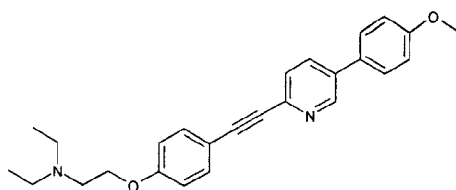
[0701] 于氩气下,将 NaI (2.0 当量)、N,N'-二甲基-乙二胺 (0.2 当量) 及 CuI (0.1 当量) 依次添加至芳基或杂芳基溴化物 (1.0 当量) 在 1,4-二噁烷中的溶液内。将反应物于室温至 110℃下搅拌 2-72 小时,然后以 NH₃ 稀释。以 DCM 萃取水相,以 MgSO₄ 使有机相干燥,并在真空中脱除溶剂。若心要,则通过柱色谱进行进一步纯化。

[0702] 实施方式

[0703] 实施例 1

[0704] 二乙基-[2-(4-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基)-乙基]-胺

[0705]



[0706] 1a[2-(4-溴-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺

[0707] 将 31.4 克 (178 毫摩尔) 4-溴酚、30.6 克 (178 毫摩尔) (2-氯-乙基)-二乙基-胺 (以其盐酸盐使用) 及 61.5 克 (445 毫摩尔) K₂CO₃ 在 300 毫升 DMF 中的悬浮液于 80℃加热 8 小时。于真空中蒸干溶剂,将残留物与水混合,以 EtOAc 彻底萃取水相,将合并的有机相再一次以水洗涤,并以 MgSO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1) 纯化。

[0708] 产量:28.0 克 (理论值的 58%)

[0709] C₁₂H₁₈BrNO (M = 272.187)

[0710] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:272/274 实测值:分子峰 (M+H)⁺:272/274

[0711] R_f 值:0.25 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)

[0712] 1b 二乙基-[2-(4-三甲基硅烷基乙炔基-苯氧基)-乙基]-胺

[0713] 于氮气氛下,将 5.44 克 (20 毫摩尔) [2-(4-溴-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺、3.11 毫升 (22 毫摩尔) 乙炔基-三甲基-硅烷、462 毫克 (0.4 毫摩尔) 四-三苯基磷烷-钼、76 毫克 (0.4 毫摩尔) CuI 在 50 毫升哌啶中的混合物于 70℃加热 21 小时。在真空中蒸馏出溶剂,使残留物溶于水中,以 EtOAc 彻底萃取,并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于硅胶 (EtOAc/MeOH/NH₃ 95 : 5 : 0.5) 上纯化。

[0714] 产量:1.4 克 (理论值的 24%)

[0715] C₁₇H₂₇NOSi (M = 289.497)

[0716] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:290 实测值:分子峰 (M+H)⁺:290

[0717] R_f 值:0.67 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 95 : 5 : 0.5)

[0718] 1c 二乙基-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-胺

[0719] 于氮气氛下,将 1.4 克 (4.8 毫摩尔) 二乙基-[2-(4-三甲基硅烷基乙炔基-苯氧基)-乙基]-胺在 50 毫升 THF 中的溶液与 1.68 克 (5.3 毫摩尔) TBAF 混合,并在室温下搅拌过夜。在真空中蒸馏出溶剂,使残留物溶于水中,以 EtOAc 彻底萃取,并以 Na₂SO₄ 干燥。

在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于硅胶 (EtOAc/MeOH 95 : 5) 上纯化。

[0720] 产量 :0.5 克 (理论值的 47%)

[0721] $C_{14}H_{19}NO$ ($M = 217.314$)

[0722] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:218 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:218

[0723] R_f 值 :0.46 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5)

[0724] 1d {2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺

[0725] 将 500 毫克 (2.30 毫摩尔) 二乙基-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-胺、545 毫克 (2.30 毫摩尔) 2,5-二溴吡啶、161 毫克 (0.23 毫摩尔) 四-三苯基磷烷-钯、13 毫克 (0.07 毫摩尔) CuI 、2 毫升乙基二异丙基胺及 2 毫升二异丙基胺在 50 毫升 DMF 中的混合物,于 100°C 及氮气氛下加热 20 小时。在真空中蒸馏出溶剂,使残留物溶于水中,以 EtOAc 彻底萃取,并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于硅胶 (EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5) 上纯化。

[0726] 产量 :200 毫克 (理论值的 23%)

[0727] $C_{19}H_{21}BrN_2O$ ($M = 373.296$)

[0728] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:373/375 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:373/375

[0729] R_f 值 :0.50 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 90 : 10 : 1)

[0730] 1e 二乙基-(2-{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-胺

[0731] 将 200 毫克 (0.54 毫摩尔) {2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺、163 毫克 (1.07 毫摩尔) 4-甲氧基-苯基硼酸、31 毫克 (0.03 毫摩尔) 四-三苯基磷烷-钯及 0.27 毫升 2M Na_2CO_3 溶液在 5 毫升 1,4-二噁烷中的混合物,于 110°C 及氮气氛下加热 20 小时。在真空中蒸馏出溶剂,使残留物溶于水中,以 EtOAc 彻底萃取,并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于硅胶 (EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5) 上纯化。蒸干产物部分,将残留物以乙醚研磨,抽气过滤,并以二异丙基醚洗涤。

[0732] 产量 :30 毫克 (理论值的 14%)

[0733] $C_{26}H_{28}N_2O_2$ ($M = 400.525$)

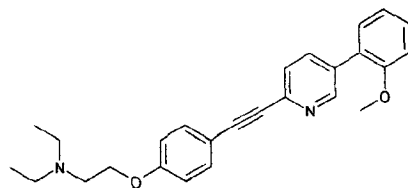
[0734] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:401 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:401

[0735] R_f 值 :0.46 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5)

[0736] 实施例 1.1

[0737] 二乙基-(2-{4-[5-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-胺

[0738]



[0739] 产物是以类似实施例 1e 的方式,自 200 毫克 (0.54 毫摩尔) {2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺与 163 毫克 (1.07 毫摩尔) 2-甲氧基-苯基硼酸制备得到。

[0740] 产量:40 毫克(理论值的 14%)

[0741] $C_{26}H_{28}N_2O_2$ ($M = 400.525$)

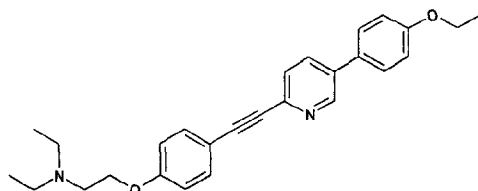
[0742] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:401 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:401

[0743] R_f 值:0.23(硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5)

[0744] 实施例 1.2

[0745] 2-{4-[5-(4-乙氧基-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基}-二乙基-胺

[0746]



[0747] 产物是以类似实施例 1e 的方式,自 200 毫克(0.54 毫摩尔){2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺与 178 毫克(1.07 毫摩尔)4-乙氧基苯基硼酸制备得到。

[0748] 产量:83 毫克(理论值的 37%)

[0749] $C_{27}H_{30}N_2O_2$ ($M = 414.552$)

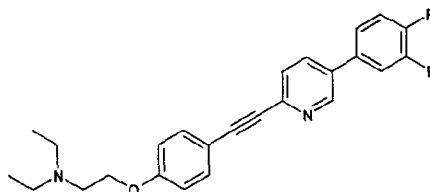
[0750] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:414 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:414

[0751] R_f 值:0.26(硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5)

[0752] 实施例 1.3

[0753] (2-{4-[5-(3,4-二氟-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-二乙基-胺

[0754]



[0755] 产物是以类似实施例 1e 的方式,自 200 毫克(0.54 毫摩尔){2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺与 169 毫克(1.07 毫摩尔)3,4-二氟-苯基硼酸制备得到。

[0756] 产量:35 毫克(理论值的 16%)

[0757] $C_{25}H_{24}F_2N_2O$ ($M = 406.480$)

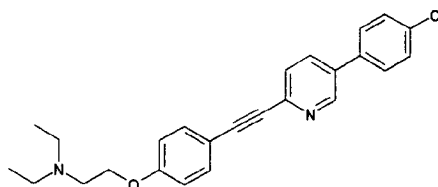
[0758] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:407 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:407

[0759] R_f 值:0.34(硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5)

[0760] 实施例 1.4

[0761] (2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-二乙基-胺

[0762]



[0763] 产物是以类似实施例 1e 的方式, 自 200 毫克 (0.54 毫摩尔) {2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺与 167 毫克 (1.07 毫摩尔) 4-氯-苯基硼酸制备得到。

[0764] 产量: 51 毫克 (理论值的 24%)

[0765] $C_{25}H_{25}ClN_2O$ ($M = 404.944$)

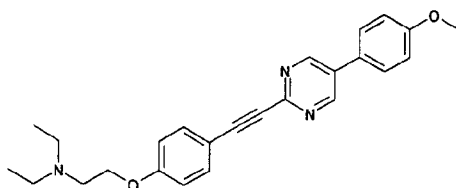
[0766] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 405/407 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 405/407

[0767] R_f 值: 0.26 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 95 : 5 : 0.5)

[0768] 实施例 1.5

[0769] 二乙基-(2-{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-胺

[0770]



[0771] 产物是以类似实施例 1d 的方式, 自 434 毫克 (2.0 毫摩尔) 二乙基-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-胺与 441 毫克 (2.0 毫摩尔) 2-氯-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶制备得到。

[0772] 产量: 100 毫克 (理论值的 13%)

[0773] $C_{25}H_{27}N_3O_2$ ($M = 401.513$)

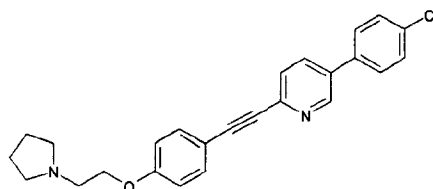
[0774] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 402 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 402

[0775] R_f 值: 0.65 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)

[0776] 实施例 1.6

[0777] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[0778]



[0779] 1.6a 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[0780] 将 22 克 (100 毫摩尔) 4-碘酚、17 克 (100 毫摩尔) 1-(2-氯-乙基)-吡咯烷 (以其盐酸盐使用) 及 55.3 克 (400 毫摩尔) K_2CO_3 在 400 毫升 DMF 中的悬浮液, 于室温下搅拌 48 小时。于真空中蒸干溶剂, 将残留物与水混合, 以 EtOAc 彻底萃取水相, 将合并的有机相以饱和 NaCl 水溶液洗涤, 并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物于硅胶 (EtOAc/MeOH/NH₃ 85 : 15 : 1.5) 上纯化。

[0781] 产量: 18.0 克 (理论值的 57%)

[0782] $C_{12}H_{16}INO$ ($M = 317.172$)

[0783] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 318 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 318

[0784] R_f 值: 0.59 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 80 : 20 : 2)

[0785] 1.6b 1-[2-(4-三甲基硅烷基乙炔基)-苯氧基]-乙基]-吡咯烷

[0786] 于氮气氛下,将 7.0 毫升 (49.5 毫摩尔) 乙炔基 - 三甲基 - 硅烷慢慢添加至 14.3 克 (45 毫摩尔) 1-[2-(4- 碘 - 苯氧基) - 乙基] - 吡咯烷、1.04 克 (0.9 毫摩尔) 四 - 三苯基磷烷 - 钯及 171 毫克 (0.4 毫摩尔) CuI 在 140 毫升哌啶中的混合物内 (放热反应), 并搅拌 30 分钟。在真空中蒸馏出溶剂, 使残留物溶于水中, 以 EtOAc 彻底萃取, 并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物于硅胶 (EtOAc/MeOH/NH₃ 95 : 5 : 05) 上纯化。

[0787] 产量 : 12.8 毫克 (理论值的 99%)

[0788] C₁₇H₂₅NOSi (M = 287.481)

[0789] 计算值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 288 实测值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 288

[0790] R_f 值 : 0.42 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)

[0791] 1.6c 1-[2-(4- 乙炔基 - 苯氧基) - 乙基] - 吡咯烷

[0792] 于氮气氛下, 将 12.8 克 (44.5 毫摩尔) 1-[2-(4- 三甲基硅烷基乙炔基 - 苯氧基) - 乙基] - 吡咯烷在 200 毫升 THF 中的溶液, 与 15.5 克 (49.0 毫摩尔) TBAF 混合, 并在室温下搅拌 3 小时。于真空中蒸馏出溶剂, 使残留物溶于 EtOAc 中, 将有机相以饱和 NaCl 溶液洗涤, 并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使产物无需任何纯化进一步反应。

[0793] 产量 : 9.6 克 (理论值的 100%)

[0794] C₁₄H₁₇NO (M = 215.298)

[0795] 计算值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 216 实测值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 216

[0796] R_f 值 : 0.76 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 80 : 20 : 2)

[0797] 1.6d 5- 溴 - 2-[4-(2- 吡咯烷 - 1- 基 - 乙氧基) - 苯基乙炔基] - 吡啶

[0798] 将 9.6 克 (44.6 毫摩尔) 1-[2-(4- 乙炔基 - 苯氧基) - 乙基] - 吡咯烷、10.6 克 (44.6 毫摩尔) 2,5- 二溴吡啶、626 毫克 (0.9 毫摩尔) 四 - 三苯基磷烷 - 钯、170 毫克 (0.9 毫摩尔) CuCl 及 12.6 毫升二异丙基胺在 500 毫升 THF 中的混合物, 于 40°C 及氩大气下加热 3 小时。于真空中蒸馏出溶剂, 使残留物溶于 EtOAc 中, 将有机相以水与饱和 NaCl 溶液洗涤, 并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物于硅胶 (EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1) 上纯化。

[0799] 产量 : 8.9 克 (理论值的 54%)

[0800] C₁₉H₁₉BrN₂O (M = 371.280)

[0801] 计算值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 371/373 实测值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 371/373

[0802] R_f 值 : 0.47 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)

[0803] 1.6e 5-(4- 氯 - 苯基) - 2-[4-(2- 吡咯烷 - 1- 基 - 乙氧基) - 苯基乙炔基] - 吡啶

[0804] 将 2.97 克 (8.0 毫摩尔) 5- 溴 - 2-[4-(2- 吡咯烷 - 1- 基 - 乙氧基) - 苯基乙炔基] - 吡啶、2.50 克 (16.0 毫摩尔) 4- 氯 - 苯基硼酸、462 毫克 (0.4 毫摩尔) 四 - 三苯基磷烷 - 钯及 8.0 毫升 2M Na₂CO₃ 溶液在 100 毫升 1,4- 二噁烷中的混合物, 于 100°C 及氩大气下加热 4 小时。于真空中蒸馏出溶剂, 将残留物与水 /EtOAc (1/1, v/v) 一起搅拌, 经过玻璃纤维过滤器抽气过滤, 将有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (Alox, cyc/EtOAc 2 : 1) 纯化。蒸干产物部分, 将残留物以乙醚研磨, 抽气过滤, 并以乙醚洗涤。

[0805] 产量 : 1.95 克 (理论值的 60%)

[0806] C₂₅H₂₃ClN₂O (M = 402.928)

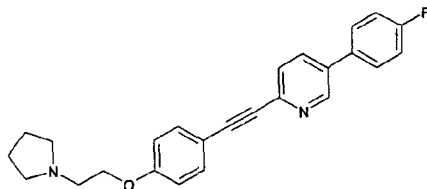
[0807] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:403/405 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:403/405

[0808] R_f 值:0.47 (Alox, cyc/EtOAc 2 : 1)

[0809] 实施例 1.7

[0810] 5-(4-氟-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[0811]



[0812] 产物是以类似实施例 1.6e 的方式,自 297 毫克 (0.8 毫摩尔)5-溴-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶与 224 毫克 (1.6 毫摩尔)4-氟-苯基硼酸制备得到。

[0813] 产量:37 毫克 (理论值的 12%)

[0814] $C_{25}H_{23}FN_2O$ ($M = 386.473$)

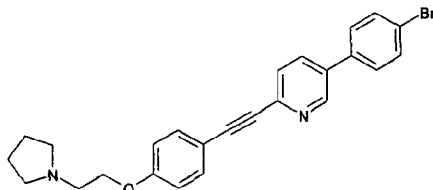
[0815] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:387 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:387

[0816] R_f 值:0.41 (Alox, cyc/EtOAc 2 : 1)

[0817] 实施例 1.8

[0818] 5-(4-溴-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[0819]



[0820] 产物是以类似实施例 1.6e 的方式,自 297 毫克 (0.8 毫摩尔)5-溴-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶与 321 毫克 (1.6 毫摩尔)4-溴-苯基硼酸制备得到。使用中性 Alox (经标准化的 Merck 氧化铝 90,63-200 μ m;cyc/EtOAc 4 : 1) 进行纯化。使如此获得的产物自 EtOH 重结晶。

[0821] 产量:40 毫克 (理论值的 11%)

[0822] $C_{25}H_{23}BrN_2O$ ($M = 447.379$)

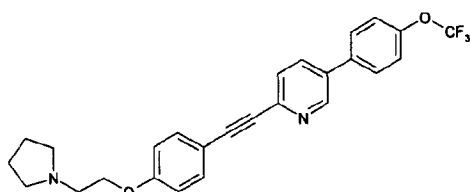
[0823] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:447/449 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:447/449

[0824] R_f 值:0.45 (Alox, cyc/EtOAc 2 : 1)

[0825] 实施例 1.9

[0826] 2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶

[0827]



[0828] 产物是以类似实施例 1.6e 的方式,自 297 毫克 (0.8 毫摩尔)5-溴-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶与 329 毫克 (1.6 毫摩尔)4-三氟甲氧基-苯基硼酸制备得到。使用中性 Al₂O₃ (经标准化的 Merck 氧化铝 90,63-200 μ m;cyc/EtOAc 4:1) 进行纯化。将如此获得的产物与正己烷一起搅拌,并抽气过滤。

[0829] 产量:190 毫克 (理论值的 53%)

[0830] C₂₆H₂₃F₃N₂O₂ (M = 452.481)

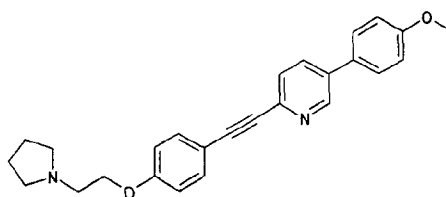
[0831] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:453 实测值:分子峰 (M+H)⁺:453

[0832] R_f 值:0.46 (Al₂O₃, cyc/EtOAc 2:1)

[0833] 实施例 1.10

[0834] 2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶

[0835]



[0836] 产物是以类似实施例 1.9 的方式,自 297 毫克 (0.8 毫摩尔)5-溴-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶与 243 毫克 (1.6 毫摩尔)4-甲氧基-苯基硼酸制备得到。

[0837] 产量:115 毫克 (理论值的 53%)

[0838] C₂₆H₂₆N₂O₂ (M = 398.509)

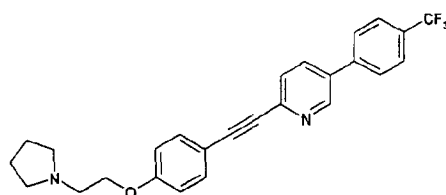
[0839] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:399 实测值:分子峰 (M+H)⁺:399

[0840] R_f 值:0.30 (Al₂O₃, cyc/EtOAc 2:1)

[0841] 实施例 1.11

[0842] 2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶

[0843]



[0844] 产物是以类似实施例 1.9 的方式,自 297 毫克 (0.8 毫摩尔)5-溴-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶与 304 毫克 (1.6 毫摩尔)4-三氟甲基-苯基硼酸制备得到。

[0845] 产量:150 毫克 (理论值的 43%)

[0846] C₂₆H₂₃F₃N₂O (M = 436.481)

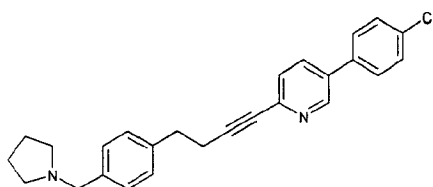
[0847] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:437 实测值:分子峰 (M+H)⁺:437

[0848] R_f 值:0.45 (Al₂O₃, cyc/EtOAc 2:1)

[0849] 实施例 2

[0850] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0851]



[0852] 2a 1-(4-溴-苄基)-吡咯烷

[0853] 将 12.5 克 (50 毫摩尔) 4-溴基苄基溴的溶液慢慢逐滴添加至 4.52 毫升 (55 毫摩尔) 吡咯烷与 10.3 毫升 (60 毫摩尔) 乙基二异丙基胺在 100 毫升 THF 中的溶液内, 并于室温下搅拌过夜。滤出沉淀物, 并于真空中脱除溶剂。产物是以淡褐色液体获得, 使其进一步反应, 无需纯化。

[0854] 产量:9.0 克 (理论值的 75%)

[0855] $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}$ ($M = 240.145$)

[0856] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:241/243 实测值:分子峰 (M+H)⁺:241/243

[0857] R_f 值 :0.74 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)

[0858] 2b 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丙-2-炔-1-醇

[0859] 将 4.8 克 (20.0 毫摩尔) 1-(4-溴-苄基)-吡咯烷、1.75 毫升 (30.0 毫摩尔) 烯丙醇、2.31 克 (2.0 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钼、381 毫克 (2.0 毫摩尔) CuI 及 7.07 毫升二异丙基胺在 100 毫升乙腈中的混合物, 于 60°C 及氩大气下加热 14 小时。在真空中蒸馏出溶剂, 使残留物溶于水中, 以 EtOAc 彻底萃取, 并使有机相以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物于硅胶 (EtOAc/MeOH/NH₃ 95 : 5 : 0.5) 上纯化。

[0860] 产量:1.55 克 (理论值的 36%)

[0861] $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ ($M = 215.298$)

[0862] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:216 实测值:分子峰 (M+H)⁺:216

[0863] R_f 值 :0.48 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)

[0864] 2c 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丙-1-醇

[0865] 将 1.65 克 (7.66 毫摩尔) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丙-2-炔-1-醇在 20 毫升 EtOH 中的溶液与 200 毫克 10% Pd/C 混合,并在加压釜中,于室温及 30psi H₂ 下氢化,直到达到氢的理论吸收为止。抽气过滤催化剂,通过蒸发浓缩滤液,并使残留物于硅胶 (EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1) 上纯化。

[0866] 产量:0.81 克 (理论值的 48%)

[0867] $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ ($M = 219.330$)

[0868] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:220 实测值:分子峰 (M+H)⁺:220

[0869] R^f 值 :0.2 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)

[0870] 2d 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丙醛

[0871] 将 2.87 毫升 (35.56 毫摩尔) 吡啶与 2.11 克 (4.98 毫摩尔) Dess-Martin 过碘烷添加至 780 毫克 (3.56 毫摩尔) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丙-1-醇在 30 毫升 DCM 中的溶液内。将反应混合物于室温下搅拌 4 小时, 然后添加至 100 毫升饱和 NaHCO_3 水溶液中, 以叔丁基甲基醚彻底萃取, 将有机相以饱和 NaCl 溶液洗涤, 并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使粗产物进一步反应, 无需纯化。

[0872] 产量:750 毫克 (理论值的 97%)

[0873] 2e 1-(4-丁-3-炔基-苄基)-吡咯烷

[0874] 于氩气下,将 815 毫克 (4.2 毫摩尔) (1-重氮基-2-氧代-丙基)-膦酸二甲酯添加至 760 毫克 (3.5 毫摩尔) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丙醛与 970 毫克 (7.0 毫摩尔) K_2CO_3 在 100 毫升无水 MeOH 中的混合物内,并在室温下搅拌过夜。以乙醚稀释反应混合物,将有机相以饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤,并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于硅胶 (EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5) 上纯化。

[0875] 产量:200 毫克 (理论值的 27%)

[0876] $C_{15}H_{19}N$ ($M = 213.325$)

[0877] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:214 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:214

[0878] R_f 值:0.74 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5)

[0879] 2f 5-溴-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0880] 将 200 毫克 (0.94 毫摩尔) 1-(4-丁-3-炔基-苄基)-吡咯烷、222 毫克 (0.94 毫摩尔) 2,5-二溴吡啶、13.2 毫克 (0.02 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钯、3.6 毫克 (0.02 毫摩尔) CuI 及 0.27 毫升二异丙基胺在 10 毫升 THF 中的混合物,于 40℃ 及氩大气下加热 4 小时。将反应混合物以水稀释,以 EtOAc 彻底萃取,将有机相以饱和 NaCl 溶液洗涤,并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于硅胶 (EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5) 上纯化。

[0881] 产量:110 毫克 (理论值的 32%)

[0882] $C_{20}H_{21}BrN_2$ ($M = 369.308$)

[0883] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:369/371 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:369/371

[0884] R_f 值:0.44 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5)

[0885] 2g 5-(4-氯-苄基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0886] 将 100 毫克 (0.27 毫摩尔) 5-溴-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶、85 毫克 (0.54 毫摩尔) 4-氯-苄基硼酸、15.7 毫克 (0.014 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钯、0.28 毫升 2M Na_2CO_3 溶液在 10 毫升 1,4-二噁烷中的混合物,于 100℃ 及氩大气下加热 8 小时。在真空中蒸馏出溶剂,使残留物溶于水,以 EtOAc 彻底萃取,并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于中性 Al₂O₃ (ICN 氧化铝 N+5% H_2O ; cyc/EtOAc 7 : 3) 上纯化。蒸干产物部分,将残留物以 PE 研磨,并抽气过滤。

[0887] 产量:12 毫克 (理论值的 11%)

[0888] $C_{26}H_{25}ClN_2$ ($M = 400.956$)

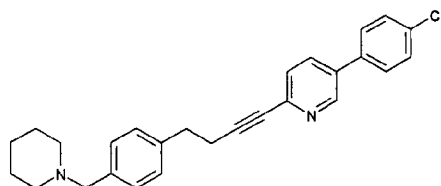
[0889] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:401/403 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:401/403

[0890] R_f 值:0.41 (Al₂O₃, cyc/EtOAc 7 : 3)

[0891] 实施例 2.1

[0892] 5-(4-氯-苄基)-2-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0893]



[0894] 2.1a 3-(4-羟甲基-苄基)-丙醛

[0895] 于室温及 N_2 大气下, 将 10.5 毫升 (152.8 毫摩尔) 烯丙醇、18.8 克 (62.2 毫摩尔) 氯化四丁基铵单水合物、12.8 克 (152.8 毫摩尔) $NaHCO_3$ 及 0.75 克 (3.1 毫摩尔) $Pd(OAc)_2$ 添加至 15.0 克 (62.2 毫摩尔) 4-碘苄醇在 100 毫升 DMF 中的溶液内, 并将反应溶液于 $60^\circ C$ 加热 3 小时。于真空中脱除溶剂, 将残留物与 250 毫升 EtOAc 及 80 毫升水混合, 并经过玻璃纤维过滤器抽气过滤。将 80 毫升 NaCl 溶液添加至滤液中, 分离两相, 并以 $MgSO_4$ 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物于硅胶上通过色谱 (梯度液: 于 cyc/EtOAc 1 : 1 后, cyc/EtOAc 3 : 1) 纯化。

[0896] 产量: 7.43 克 (理论值的 72.7%)

[0897] $C_{10}H_{12}O_2$ ($M = 164.206$)

[0898] 计算值: 分子峰 $(M+H-H_2O)^+$: 147 实测值: 分子峰 $(M+H-H_2O)^+$: 147

[0899] HPLC 滞留时间: 5.26 分钟 (方法 A)

[0900] 2.1b (4-丁-3-炔基-苯基)-甲醇

[0901] 将 8.5 克 (61.5 毫摩尔) K_2CO_3 添加至 5.0 克 (30.4 毫摩尔) 3-(4-羟基甲基-苯基)-丙醛在 100 毫升 MeOH 中的溶液内, 然后逐滴添加 7.0 克 (36.4 毫摩尔) (1-重氮基-2-氧代-丙基)-磷酸二甲酯在 50 毫升 MeOH 中的溶液, 并于室温下搅拌 3 小时。将反应混合物以 200 毫升 EtOAc 稀释, 以 80 毫升饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤, 以 100 毫升 EtOAc 萃取水相, 并使合并的有机相以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 残留物于硅胶上通过色谱 (cyc/EtOAc 3 : 1) 纯化。

[0902] 产量: 3.42 克 (理论值的 70.1%)

[0903] $C_{11}H_{12}O$ ($M = 160.218$)

[0904] 计算值: 分子峰 $(M+H-H_2O)^+$: 143 实测值: 分子峰 $(M+H-H_2O)^+$: 143

[0905] R_f 值: 0.36 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)

[0906] 2.1c (4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苯基)-甲醇

[0907] 于氮气氛下, 将 76 毫克 (0.4 毫摩尔) CuI 与 281 毫克 (0.4 毫摩尔) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 添加至 1.27 克 (7.92 毫摩尔) (4-丁-3-炔基-苯基)-甲醇与 2.5 克 (7.92 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-碘-吡啶在 40 毫升三乙胺与 20 毫升 DMF 中的溶液内, 并将反应混合物在 $65^\circ C$ 下搅拌 2 小时。在真空中脱除溶剂, 使残留物溶于少量 EtOAc 与 MeOH 中, 并在硅胶上通过色谱 (梯度液: cyc/EtOAc 3 : 1 至 cyc/EtOAc 1 : 1) 纯化。

[0908] 产量: 1.48 克 (理论值的 53.6%)

[0909] $C_{22}H_{18}ClNO$ ($M = 347.848$)

[0910] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 348/350 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 348/350

[0911] R_f 值: 0.23 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)

[0912] 2.1d 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0913] 将 20 微升 (0.26 毫摩尔) 甲磺酰氯与 45 微升 (0.26 毫摩尔) 乙基二异丙基胺添加至 75 毫克 (0.22 毫摩尔) 4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苯基)-甲醇在 5 毫升 DCM 中经冷却至 $0^\circ C$ 的溶液内, 并于此温度下搅拌 30 分钟。然后添加 108 微升 (1.09 毫摩尔) 哌啶, 并将反应混合物于室温下搅拌 72 小时。于真空中蒸干反应溶液, 并使残留物通过 HPLC 纯化。

[0914] 产量: 9.3 毫克 (理论值的 53.6%)

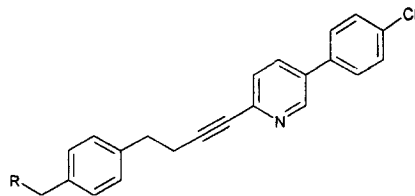
[0915] $C_{27}H_{27}ClN_2$ ($M = 414.983$)

[0916] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 415/417 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 415/417

[0917] HPLC 滞留时间 : 7.62 分钟 (方法 A)

[0918] 下列化合物是按实施例 2.1d 中所述制成 :

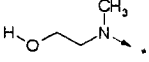
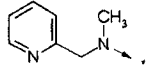
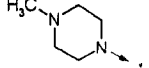
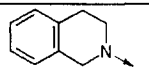
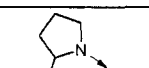
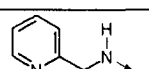
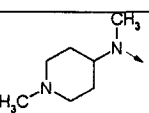
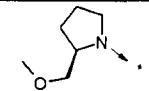
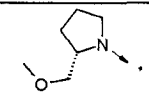
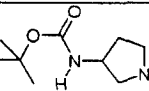
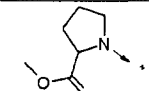
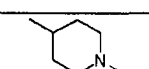
[0919]



[0920]

实施 例	R	产率 (%)	实验式	质谱	HPLC 滞留时间(以 分钟表示)(方法)
2.2		19.3	$C_{25}H_{23}ClN_2$	387/389 $[M+H]^+$	7.04 (A)
2.3		24.4	$C_{31}H_{34}ClN_3$	484/486 $[M+H]^+$	5.96 (A)

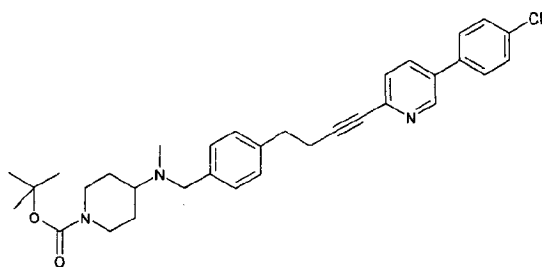
[0921]

2.4		13.1	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₂ O	405/407 [M+H] ⁺	6.95 (A)
2.5		22.4	C ₂₉ H ₂₆ ClN ₃	452/454 [M+H] ⁺	7.71 (A)
2.6		11.4	C ₂₇ H ₂₈ ClN ₃	430/432 [M+H] ⁺	6.87 (A)
2.7		25.9	C ₃₁ H ₂₇ ClN ₂	463/465 [M+H] ⁺	8.26 (A)
2.8		24.7	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂	415/417 [M+H] ⁺	7.53 (A)
2.9		28.1	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃	438/440 [M+H] ⁺	7.47 (A)
2.10		15.7	C ₂₉ H ₃₂ ClN ₃	458/460 [M+H] ⁺	5.82 (A)
2.11		19.7	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	7.81 (A)
2.12		10.1	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	7.83 (A)
2.13		21.4	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₃ O ₂	516/518 [M+H] ⁺	8.18 (A)
2.14		25.1	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	459/461 [M+H] ⁺	7.56 (A)
2.15		23.8	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂	429/431 [M+H] ⁺	8.18 (A)

[0922] 实施例 2.16

[0923] 4-[(4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0924]



[0925] 类似实施例 2.1d, 自 75 毫克 (0.22 毫摩尔) 4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲醇与 20 微升 (1.09 毫摩尔) 4-甲基氨基-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 于室温下搅拌 7 天制备得到。为完成反应, 使用相同量试剂再一次重复所述的反应顺序, 并于 24 小时后, 处理反应混合物。

[0926] 产量: 8.5 毫克 (理论值的 7.2%)

[0927] $C_{33}H_{36}ClN_3O_2$ ($M = 544.143$)

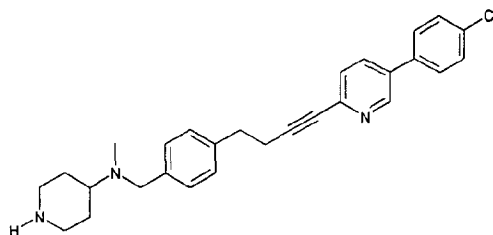
[0928] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 544/546 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 544/546

[0929] HPLC 滞留时间: 8.46 分钟 (方法 A)

[0930] 实施例 2.17

[0931] 4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-哌啶-4-基-胺

[0932]



[0933] 将 0.5 毫升三氟乙酸添加至 35 毫克 (0.06 毫摩尔) 4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯在 3 毫升 DCM 中的溶液内, 并将反应混合物于室温下搅拌 3 小时。于真空中蒸干混合物, 将残留物与 10 毫升 $NaHCO_3$ 溶液混合, 以 20 毫升 DCM 萃取, 并以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 获得所要的产物。

[0934] 产量: 8.0 毫克 (理论值的 28.2%)

[0935] $C_{28}H_{30}ClN_3$ ($M = 444.024$)

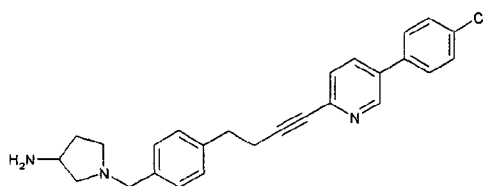
[0936] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 444/446 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 444/446

[0937] HPLC 滞留时间: 5.83 分钟 (方法 A)

[0938] 实施例 2.18

[0939] 1-(4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-吡咯烷-3-基胺

[0940]



[0941] 类似实施例 2.17, 自 17 毫克 (0.03 毫摩尔) [1-(4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯 (实施例 2.13) 制备得到。

[0942] 产量: 12.0 毫克 (理论值的 87.4%)

[0943] $C_{26}H_{26}ClN_3$ ($M = 415.970$)

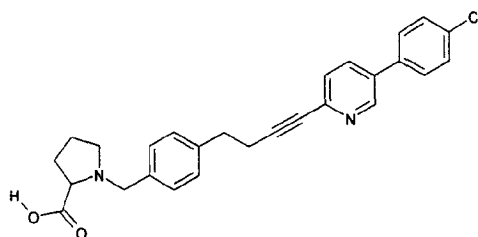
[0944] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 416/418 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 416/418

[0945] HPLC 滞留时间: 5.83 分钟 (方法 A)

[0946] 实施例 2.19

[0947] 1-(4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-吡咯烷-2-羧酸

[0948]



[0949] 将 0.5 毫升 1M NaOH 溶液添加至 33 毫克 (0.07 毫摩尔) 1-(4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-吡咯烷-2-羧酸甲酯 (实施例 2.14) 在 5 毫升 MeOH 中的溶液内, 并将反应混合物于室温下搅拌 4 小时。于真空中蒸干混合物, 与 5 毫升水混合, 以 10 毫升 EtOAc 萃取, 并以 NaCl 使水相饱和, 在此过程中产物沉淀。使其在真空中再一次蒸干, 将残留物与 EtOH 混合, 过滤, 并脱除溶剂。

[0950] 产量: 30.0 毫克 (理论值的 93.6%)

[0951] $C_{27}H_{25}ClN_2O_2$ ($M = 444.966$)

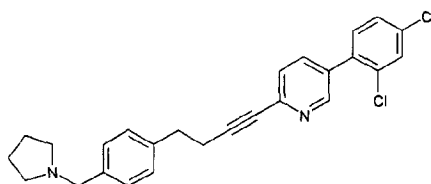
[0952] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 445/447 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 445/447

[0953] HPLC 滞留时间: 7.28 分钟 (方法 A)

[0954] 实施例 2.20

[0955] 5-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0956]



[0957] 2.20a {4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苄基}-甲醇

[0958] 于 N_2 大气下, 将 130 毫克 (0.67 毫摩尔) CuI 与 300 毫克 (0.42 毫摩尔) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 添加至 2.0 克 (12.48 毫摩尔) (4-丁-3-炔基-苄基)-甲醇与 3.2 克 (13.1 毫摩尔) 2,5-二溴吡啶在 80 毫升三乙胺中的溶液内, 并将反应混合物在 50℃ 下搅拌 1.5 小时。在真空中脱除溶剂, 使残留物溶于少量 DCM 中, 并在硅胶上通过色谱 (梯度液: cyc/EtOAc 4:1 至 cyc/EtOAc 3:1) 纯化。

[0959] 产量: 2.76 克 (理论值的 66.6%)

[0960] $C_{16}H_{14}BrNO$ ($M = 316.20$)

[0961] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 316/318 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 316/318

[0962] R_f 值 : 0.28 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)

[0963] 2.20b 5-溴-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0964] 将 0.24 毫升 (3.04 毫摩尔) 甲磺酰氯添加至 800 毫克 (2.53 毫摩尔) {4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苯基}-甲醇在 17 毫升 DCM 中经冷却至 0°C 的溶液内, 然后逐滴添加 0.52 毫升乙基二异丙基胺在 3 毫升 DCM 中的溶液。将混合物于 0°C 下再搅拌 30 分钟, 添加 0.51 毫升 (6.08 毫摩尔) 吡咯烷, 将反应混合物加热至室温, 并在此温度下保持 5 小时。为完成反应, 添加另外 0.26 毫升 (3 毫摩尔) 吡咯烷, 并于室温下搅拌 1 小时。于真空中蒸干混合物, 与 10 毫升水及 20 毫升 EtOAc 混合, 以 1M HCl 酸化, 及分离有机相。以 2M Na_2CO_3 溶液使水相呈碱性, 以 20 毫升 EtOAc 萃取, 分离有机相, 并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 获得所要的产物。

[0965] 产量 : 630.0 毫克 (理论值的 67.4%)

[0966] $C_{20}H_{21}BrN_2$ ($M = 369.308$)

[0967] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 369/371 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 369/371

[0968] HPLC 滞留时间 : 6.08 分钟 (方法 A)

[0969] 2.20c 5-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0970] 将 10 毫克 (0.01 毫摩尔) 四-三苯基磷烷-钯添加至 60 毫克 (0.16 毫摩尔) 5-溴-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶与 63 毫克 (0.32 毫摩尔) 2,4-二氯苯基硼酸在 4 毫升 1,4-二噁烷与 1 毫升 2M Na_2CO_3 溶液中的悬浮液内, 并将反应混合物于 110°C 下搅拌 1 小时。于真空中蒸干混合物, 并将残留物在各情况下以 15 毫升 EtOH 萃取两次。移除溶剂, 并通过 HPLC 纯化残留物。

[0971] 产量 : 22.7 毫克 (理论值的 32.2%)

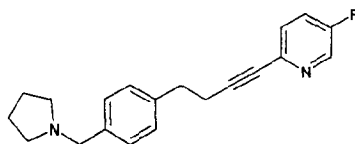
[0972] $C_{26}H_{24}Cl_2N_2$ ($M = 435.401$)

[0973] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 435/437/439 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 435/437/439

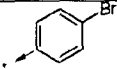
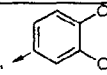
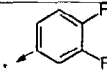
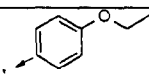
[0974] HPLC 滞留时间 : 5.53 分钟 (方法 C)

[0975] 下列化合物是按实施例 2.20c 中所述制成 :

[0976]



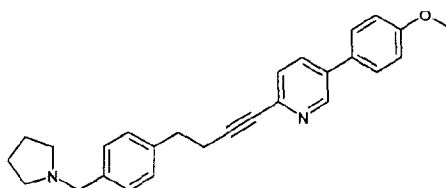
[0977]

实施例	R	产率 (%)	实验式	质谱	HPLC 滞留 时间(以分钟表示) (方法)
2.21		13.0	$C_{26}H_{25}BrN_2$	445/447 [M+H] ⁺	5.53 (C)
2.22		41.4	$C_{27}H_{28}N_2O$	397 [M+H] ⁺	3.39 (C)
2.23		30.8	$C_{26}H_{24}Cl_2N_2$	435/437/439 [M+H] ⁺	3.70 (A)
2.24		21.8	$C_{26}H_{24}F_2N_2$	403 [M+H] ⁺	7.21 (A)
2.25		7.5	$C_{28}H_{30}N_2O$	411 [M+H] ⁺	7.30 (A)

[0978] 实施例 2.26

[0979] 5-(4-甲氧基-苯基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

[0980]



[0981] 类似实施例 2.20c 制备,在反应已结束后,将反应混合物与 10 毫升水与 20 毫升 EtOAc 混合,经过玻璃纤维过滤器过滤,分离有机相,并以 Na_2SO_4 干燥。移除溶剂,并通过 HPLC 纯化残留物。

[0982] 产量:17.4 毫克(理论值的 23.1%)

[0983] $C_{27}H_{28}N_2O_2$ (M = 396.537)

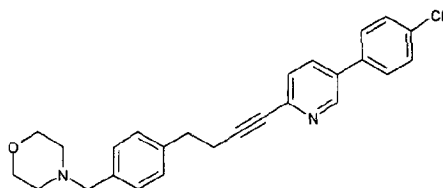
[0984] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:397 实测值:分子峰 (M+H)⁺:397

[0985] HPLC 滞留时间:8.15 分钟(方法 A)

[0986] 实施例 2.27

[0987] 4-(4-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-吗啉

[0988]



[0989] 2.27a 4-{4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苄基}-吗啉

[0990] 将 36 微升 (0.46 毫摩尔) 甲磺酰氯添加至 120 毫克 (0.38 毫摩尔) {4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苄基}-甲醇 (实施例 2.20a) 在 5 毫升 DCM 中经冷却至 0°C 的溶液内。慢慢逐滴添加 78 微升 (0.46 毫摩尔) 乙基二异丙基胺在 1 毫升 DCM 中的溶液, 将混合物于 0°C 下再搅拌 30 分钟, 然后添加 80 微升 (0.92 毫摩尔) 吗啉, 使混合物升温至室温, 及在室温下保持 2 小时。于真空中蒸干混合物, 将残留物与 20 毫升 EtOAc 与 10 毫升水合并, 以 1M HCl 酸化, 及分离两相。将水相与 2M Na₂CO₃ 溶液混合, 用 20 毫升 EtOAc 萃取, 并以 Na₂SO₄ 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 获得产物。产量: 146 毫克 (理论值的 100%)

[0991] C₂₀H₂₁BrN₂O (M = 385.307)

[0992] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 385/387 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 385/387

[0993] HPLC 滞留时间: 5.92 分钟 (方法 A)

[0994] 2.27b 4-(4-{4-[5-(4-氯-苄基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-吗啉

[0995] 类似实施例 2.20c, 自 90 毫克 (0.23 毫摩尔) 4-{4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苄基}-吗啉与 73 毫克 (0.47 毫摩尔) 4-氯-苄基硼酸制备得到。产量: 17.5 毫克 (理论值的 17.9%)

[0996] C₂₆H₂₅ClN₂O (M = 416.955)

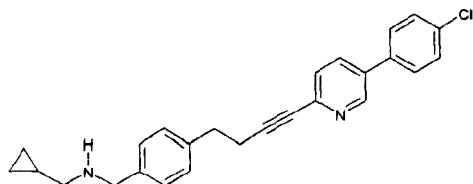
[0997] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 417/419 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 417/419

[0998] HPLC 滞留时间: 7.51 分钟 (方法 A)

[0999] 实施例 2.28

[1000] (4-{4-[5-(4-氯-苄基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-环丙基甲基-胺

[1001]



[1002] 2.28a (4-{4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苄基}-环丙基甲基-胺

[1003] 将 36 微升 (0.46 毫摩尔) 甲磺酰氯添加至 120 毫克 (0.38 毫摩尔) {4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苄基}-甲醇 (实施例 2.20a) 在 5 毫升 DCM 中经冷却至 0°C 的溶液内。慢慢逐滴添加 78 微升 (0.46 毫摩尔) 乙基二异丙基胺在 1 毫升 DCM 中的溶液, 于 0°C 下再搅拌 30 分钟, 然后添加 70 微升 (0.92 毫摩尔) C-环丙基-甲基胺, 使反应混合物升温至室温, 并在室温下保持 21 小时。为完成反应, 添加另外 78 微升 C-环丙基-甲基胺, 并于室温下再搅拌 5.5 小时。于真空中蒸干反应混合物, 并使残留物在硅胶上通过色谱 (梯度液: cyc/EtOAc 2:1 至 cyc/EtOAc 1:1) 纯化。

[1004] 产量: 70.0 毫克 (理论值的 49.9%)

[1005] C₂₀H₂₁BrN₂ (M = 369.308)

[1006] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 369/371 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 369/371

[1007] HPLC 滞留时间: 6.55 分钟 (方法 A)

[1008] 2.28b (4-{4-[5-(4-氯-苄基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-环丙基甲基-胺

[1009] 类似实施例 2.20c, 自 65 毫克 (0.18 毫摩尔) (4-{4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苄基}-环丙基甲基-胺与 55 毫克 (0.35 毫摩尔) 4-氯-苯基硼酸制备得到。

[1010] 产量: 15.4 毫克 (理论值的 21.8%)

[1011] $C_{26}H_{25}ClN_2$ ($M = 400.956$)

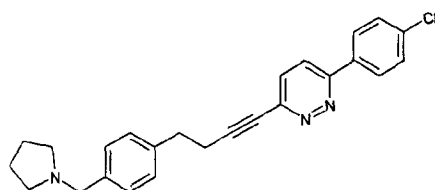
[1012] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 401/403 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 401/403

[1013] HPLC 滞留时间: 7.63 分钟 (方法 A)

[1014] 实施例 2.29

[1015] 3-(4-氯-苯基)-6-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-哒嗪

[1016]



[1017] 2.29a 3-氯-6-(4-氯-苯基)-哒嗪

[1018] 于氩气下, 将 1.08 克 (7.05 毫摩尔) 3,6-二氯-哒嗪、10 毫升 2M Na_2CO_3 溶液及 80 毫克 (0.14 毫摩尔) 氯(二-2-冰片基磷基 norbornylphosphino) (2'-二甲氨基基-1-1'-联苯-2-基) 钯 (II) 在 150 毫升 1,4-二噁烷中的溶液, 加热至 110°C。于此温度下, 在 2 小时内, 逐滴添加 1.13 克 (7.05 毫摩尔) 4-氯苯基-硼酸在 50 毫升 1,4-二噁烷中的溶液, 并将反应混合物再加热一小时。于冷却后, 将其与 100 毫升水混合, 以 100 毫升 EtOAc 萃取, 并以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, cyc/EtOAc 8 : 2) 纯化。

[1019] 产量: 567 毫克 (理论值的 35.7%)

[1020] $C_{10}H_6Cl_2N_2$ ($M = 225.079$)

[1021] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 225/227 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 225/227

[1022] R_f 值: 0.29 (硅胶, cyc/EtOAc 8 : 2)

[1023] 2.29b 3-(4-氯-苯基)-6-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-哒嗪

[1024] 于氩气下, 将 0.1 毫升 (0.72 毫摩尔) 三乙胺、3 毫克 (0.02 毫摩尔) CuI 及 8 毫克 (0.01 毫摩尔) 氯化双-三苯基膦烷-钯 (II), 添加至 77 毫克 (0.34 毫摩尔) 3-氯-6-(4-氯-苯基)-哒嗪与 73 毫克 (0.34 毫摩尔) 1-(4-丁-3-炔基-苄基)-吡咯烷 (实施例 2e) 在 4 毫升 DMF 中的溶液内, 并将反应混合物于 100°C 下, 及在 300W 的微波中搅拌 20 分钟。将反应混合物与 10 毫升水混合, 以 10 毫升 EtOAc 萃取, 并将有机相以水洗涤, 及以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 90 : 10 : 1) 纯化。

[1025] 产量: 6 毫克 (理论值的 4.4%)

[1026] $C_{25}H_{24}BrN_3$ ($M = 401.943$)

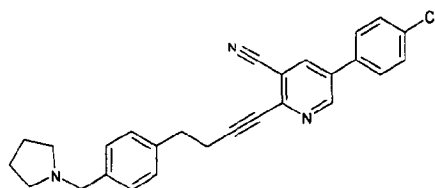
[1027] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 402/404 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 402/404

[1028] R_f 值: 0.66 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 90 : 10 : 1)

[1029] 实施例 2.30

[1030] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-烟酸腈
(nicotinonitrile)

[1031]



[1032] 于氩气下,将 1.9 毫克 (0.1 毫摩尔) CuI 与 7 毫克 (0.1 毫摩尔) Pd(PPh₃)₂Cl₂ 添加至 50 毫克 (0.2 毫摩尔) 2-氯-5-(4-氯-苯基)-烟酸腈与 43 毫克 (0.2 毫摩尔) 1-(4-丁-3-炔基-苄基)-吡咯烷在 2 毫升 DMF 与 5 毫升 (20 毫摩尔) 三乙胺中的溶液内,并将反应混合物于 50℃ 下搅拌 18 小时。在真空中蒸干混合物,使残留物溶于水中,以 EtOAc 彻底萃取,并以 Na₂SO₄ 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,通过 HPLC 纯化残留物。

[1033] 产量:6.5 毫克 (理论值的 7.6%)

[1034] C₂₇H₂₄BrN₃ (M = 425.965)

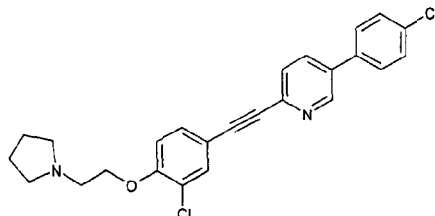
[1035] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:425 实测值:分子峰 (M+H)⁺:425

[1036] HPLC 滞留时间:6.80 分钟 (方法 A)

[1037] 实施例 3.1

[1038] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1039]



[1040] 3.1a 5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基胺

[1041] 于氩气下,将 300 毫升 (600 毫摩尔) 2M Na₂CO₃ 溶液与 3.45 克 (3.0 毫摩尔) 四-三苯基磷烷-钯,依次添加至 53.5 克 (300 毫摩尔) 2-氨基-5-溴吡啶与 50.0 克 (313 毫摩尔) 4-氯-苯基硼酸在 1.0 升 1,4-二噁烷与 250 毫升甲醇中的溶液内。将反应混合物于 110℃ 下搅拌 2.5 小时。在真空中脱除溶剂,使残留物溶于 EtOAc 与水中。使有机相以 Na₂SO₄ 干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (梯度液:DCM 至 DCM/MeOH 20:1) 进行进一步纯化。

[1042] 产量:47 克 (理论值的 76.5%)

[1043] C₁₁H₉ClN₂ (M = 204.661)

[1044] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:205/207 实测值:分子峰 (M+H)⁺:205/207

[1045] HPLC 滞留时间:5.15 分钟 (方法 A)

[1046] 3.1b 5-(4-氯-苯基)-2-碘-吡啶

[1047] 将 40.5 毫升 (33 毫摩尔) 亚硝酸叔丁酯与 54 克 (210 毫摩尔) 碘添加至被保护

隔离光线的烧瓶中的 38 克 (190 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基胺在 400 毫升四氯化碳中的溶液内, 并将混合物于室温下搅拌 72 小时。添加另外 40.5 毫升 (33 毫摩尔) 亚硝酸叔丁酯、54 克 (210 毫摩尔) 碘及 100 毫升 DCM。将反应溶液于室温下再搅拌 24 小时。在真空中脱除溶剂, 并使残留物溶于 125 毫升 EtOAc 与 50 毫升水中。将水相以 EtOAc 萃取一次。使有机相以 Na_2SO_4 干燥, 并于活性炭上搅拌一夜。过滤后, 于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (PE/EtOAc 9 : 1) 进行进一步纯化。

[1048] 产量 : 35 克 (理论值的 58.4%)

[1049] $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClIN}$ ($M = 315.543$)

[1050] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 316/318 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 316/318

[1051] R_f 值 : 0.87 (硅胶, PE/EtOAc 6 : 4)

[1052] 3.1c 5-(4-氯-苯基)-2-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶

[1053] 于氩气下, 将 34.9 毫升 (250 毫摩尔) 三乙胺与 20.8 毫升 (150.0 毫摩尔) 乙炔基-三甲基-硅烷, 依次添加至 34 克 (110 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-碘-吡啶在 300 毫升乙腈与 150 毫升 THF 中的溶液内。然后, 添加 803 毫克 (1.10 毫摩尔) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 与 209 毫克 (1.10 毫摩尔) CuI 。将反应溶液于室温下搅拌过夜。于真空中脱除溶剂, 并在硅胶上通过柱色谱 (PE/EtOAc 8 : 2) 进行进一步纯化。

[1054] 产量 : 15.3 克 (理论值的 48.7%)

[1055] $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNSi}$ ($M = 285.852$)

[1056] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 286/288 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 286/288

[1057] HPLC 滞留时间 : 7.10 分钟 (方法 A)

[1058] 3.1d 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶

[1059] 于氩大气及 0 °C 下, 将 6.6 克 (21.0 毫摩尔) TBAF 添加至 5.8 克 (20.3 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶在 200 毫升 DCM 中的溶液内。将反应溶液搅拌 3 小时, 同时使反应温度慢慢地上升至室温。将其添加至 50 毫升水中, 并将有机相以 50 毫升水萃取四次, 以 MgSO_4 干燥, 及在活性炭上过滤。于真空中脱除溶剂, 并在硅胶上通过柱色谱 (PE/EtOAc 1 : 1) 进行进一步纯化。

[1060] 产量 : 3.9 克 (理论值的 90.0%)

[1061] $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClIN}$ ($M = 213.668$)

[1062] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 214/216 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 214/216

[1063] R_f 值 : 0.87 (硅胶, cyc/EtOAc 8 : 2)

[1064] 3.1e 1-[2-(4-溴-2-氯-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1065] 将 415 毫克 (3.00 毫摩尔) K_2CO_3 与 170 毫克 (1.00 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐添加至 207 毫克 (1.00 毫摩尔) 4-溴-2-氯-酚在 5 毫升 DMF 中的溶液内, 并将混合物于室温下搅拌 24 小时。将反应混合物以 50 毫升 EtOAc 稀释, 以 30 毫升水萃取一次, 并以 30 毫升半饱和 NaHCO_3 溶液萃取两次。以 MgSO_4 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (梯度液 : DCM 至 DCM/MeOH 9 : 1) 进行进一步纯化。

[1066] 产量 : 100 毫克 (理论值的 32.8%)

[1067] $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrClNO}$ ($M = 304.616$)

[1068] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 304/306/308 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 304/306/308

[1069] HPLC 滞留时间 :5.59 分钟 (方法 A)

[1070] 3.1f 5-(4-氯-苯基)-2-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1071] 于氩气下,将 0.14 毫升 (1.00 毫摩尔) 三乙胺、11 毫克 (0.02 毫摩尔) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 及 2.9 毫克 (0.015 毫摩尔) CuI 依次添加至 71 毫克 (0.33 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶与 100 毫克 (0.33 毫摩尔) 1-[2-(4-溴-2-氯-苯氧基)-乙基]-吡咯烷在 3.0 毫升 DMF 中的溶液内。将混合物于 100°C 下,及在 200 瓦特的微波中搅拌 10 分钟。将反应溶液以 30 毫升 EtOAc 稀释,以半饱和 NaCl 溶液洗涤两次,并以 MgSO_4 使有机相干燥。于真空中脱除溶剂,并通过柱色谱,以 HPLC-MS 进行进一步纯化。

[1072] 产量 :12 毫克 (理论值的 8.3%)

[1073] $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 437.373$)

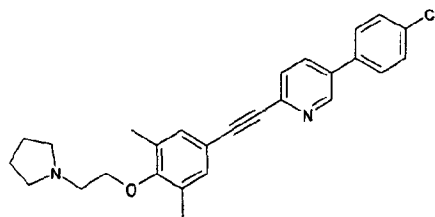
[1074] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:437/439/441 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:437/439/441

[1075] R_f 值 :0.28 (硅胶, DCM/MeOH 9 : 1)

[1076] 实施例 3.2

[1077] 5-(4-氯-苯基)-2-[3,5-二甲基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1078]



[1079] 3.2a 1-[2-(4-溴-2,6-二甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1080] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式,自 201 毫克 (1.00 毫摩尔) 4-溴-2,6-二甲基-酚与 170 毫克 (1.00 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得到。

[1081] 产量 :200 毫克 (理论值的 67.1%)

[1082] $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrNO}$ ($M = 298.226$)

[1083] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:298/300 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:298/300

[1084] HPLC 滞留时间 :5.76 分钟 (方法 A)

[1085] 3.2b 5-(4-氯-苯基)-2-[3,5-二甲基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1086] 产物是以类似实施例 3.1f 的方式,自 200 毫克 (0.67 毫摩尔) 1-[2-(4-溴-2,6-二甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷与 143 毫克 (0.67 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶制备得到。

[1087] 产量 :5 毫克 (理论值的 1.7%)

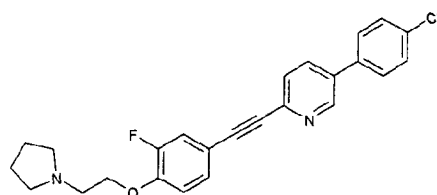
[1088] $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 430.982$)

[1089] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:431/433 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:431/433

[1090] R_f 值 :0.29 (硅胶, DCM/MeOH 9 : 1)

[1091] 实施例 3.3

[1092] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-氟-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
[1093]



[1094] 3.3a 1-[2-(4-溴-2-氟-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1095] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式(乙腈代替 DMF),自 0.57 毫升(5.24 毫摩尔)4-溴-2-氟-酚与 1.02 克(6.00 毫摩尔)N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得到。

[1096] 产量:1.16 克(理论值的 76.6%)

[1097] $C_{12}H_{15}BrFNO$ ($M = 288.162$)

[1098] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:288/290 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:288/290

[1099] R_f 值:0.21(硅胶, EtOAc/MeOH 9:1)

[1100] 3.3b 1-[2-(2-氟-4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1101] 根据一般处理方法 II,自 1-[2-(4-溴-2-氟-苯氧基)-乙基]-吡咯烷(1.10 克,3.82 毫摩尔)制备得到。

[1102] 产量:1.13 克(理论值的 88.3%)

[1103] $C_{12}H_{15}FINO$ ($M = 335.162$)

[1104] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:336 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:336

[1105] HPLC 滞留时间:4.79 分钟(方法 A)

[1106] 3.3c 5-(4-氯-苯基)-2-[3-氟-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1107] 根据一般处理方法 I,自 1-[2-(2-氟-4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷(300 毫克,0.90 毫摩尔)与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶(201 毫克,0.94 毫摩尔)制备得到。

[1108] 产量:150 毫克(理论值的 39.8%)

[1109] $C_{25}H_{22}ClFIN_2O$ ($M = 420.918$)

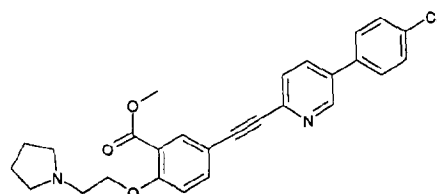
[1110] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:421/423 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:421/423

[1111] HPLC 滞留时间:7.18 分钟(方法 A)

[1112] 实施例 3.4

[1113] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

[1114]



[1115] 3.4a 5-碘-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

[1116] 产物是以类似实施例 3.1.e 的方式(乙腈代替 DMF),自 10.0 克(36.0 毫摩

尔)5-碘-水杨酸甲酯与 6.12 克 (36.0 毫摩尔)N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得到。

[1117] 产量:12.0 克 (理论值的 88.8%)

[1118] $C_{14}H_{18}INO_3$ ($M = 375.209$)

[1119] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:376 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:376

[1120] R_f 值:0.40 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[1121] 3.4b 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

[1122] 根据一般处理方法 I, 自 5-碘-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯 (3.0 克, 8.0 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (1.76 克, 8.24 毫摩尔) 制备得到。

[1123] 产量:1.02 克 (理论值的 26.9%)

[1124] $C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ ($M = 460.965$)

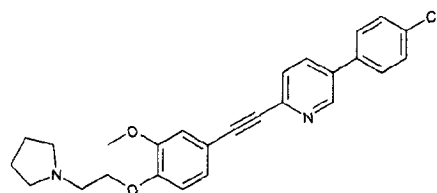
[1125] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:461/463 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:461/463

[1126] FPLC 滞留时间:7.49 分钟 (方法 A)

[1127] 实施例 3.5

[1128] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1129]



[1130] 3.5a 1-[2-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1131] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式 (乙腈代替 DMF), 自 6.0 克 (29.6 毫摩尔)4-溴-2-甲氧基-酚与 5.63 克 (33.1 毫摩尔)N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得到。

[1132] 产量:3.96 克 (理论值的 44.6%)

[1133] $C_{13}H_{18}BrNO_2$ ($M = 300.198$)

[1134] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:300/302 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:300/302

[1135] HPLC 滞留时间:4.67 分钟 (方法 A)

[1136] 3.5b 1-[2-(4-碘-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1137] 根据一般处理方法 II, 自 1-[2-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 (3.90 克, 13.0 毫摩尔) 制备得到。

[1138] 产量:4.19 克 (理论值的 92.9%)

[1139] $C_{13}H_{18}INO_2$ ($M = 347.198$)

[1140] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:348 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:348

[1141] HPLC 滞留时间:4.65 分钟 (方法 A)

[1142] 3.5c 5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(2-四氢吡啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1143] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(4-碘-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 (300 毫克, 0.86 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (194 毫克, 0.91 毫摩尔) 制备得到。

[1144] 产量: 106 毫克 (理论值的 28.3%)

[1145] $C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ ($M = 432.954$)

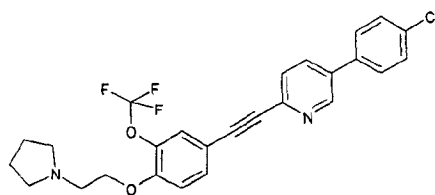
[1146] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 433/435 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 433/435

[1147] HPLC 滞留时间: 7.44 分钟 (方法 A)

[1148] 实施例 3.6

[1149] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-3-三氟甲氧基-苯基乙炔基]-吡啶

[1150]



[1151] 3.6a 4-溴-2-三氟甲氧基-酚

[1152] 于 -78°C 下, 将 50 毫升 DCM 中的 1.55 毫升 (30.3 毫摩尔) 溴逐滴添加至 5.0 克 (28.1 毫摩尔) 2-三氟甲氧基-酚在 70 毫升 DCM 中的溶液内。将反应溶液加热至室温, 并再搅拌 48 小时。然后添加 70 毫升 Na_2SO_3 溶液, 并搅拌混合物, 直到橘色消失为止。以 DCM 稀释溶液, 将有机相以 NaCl 溶液洗涤, 以 MgSO_4 干燥, 及在真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (梯度液: PE 至 PE : EtOAc 4 : 1) 进行纯化。

[1153] 产量: 5.36 克 (理论值的 74.3%)

[1154] $C_7H_4BrF_3O_2$ ($M = 257.008$)

[1155] 计算值: 分子峰 $(M-H)^-$: 255/257 实测值: 分子峰 $(M-H)^-$: 255/257

[1156] HPLC 滞留时间: 8.18 分钟 (方法 A)

[1157] 3.6b 1-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1158] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式 (乙腈代替 DMF), 自 2.0 克 (7.78 毫摩尔) 4-溴-2-三氟甲氧基-酚与 1.53 克 (33.1 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得到。

[1159] 产量: 0.49 克 (理论值的 17.8%)

[1160] $C_{13}H_{15}BrF_3NO_2$ ($M = 354.169$)

[1161] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 354/356 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 354/356

[1162] HPLC 滞留时间: 5.82 分钟 (方法 A)

[1163] 3.6c 1-[2-(4-碘-2-三氟甲氧基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1164] 根据一般处理方法 II, 自 1-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 (476 毫克, 1.34 毫摩尔) 制备得到。

[1165] 产量: 540 毫克 (理论值的 100.0%)

[1166] $C_{13}H_{15}F_3INO_2$ ($M = 401.170$)

[1167] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 402 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 402

[1168] HPLC 滞留时间 :6.07 分钟 (方法 A)

[1169] 3.6d 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-3-三氟甲氧基-苯基乙炔基]-吡啶

[1170] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(4-碘-2-三氟甲氧基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 (250 毫克, 0.62 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (140 毫克, 0.65 毫摩尔) 制备得到。

[1171] 产量 :116 毫克 (理论值的 38.5%)

[1172] $C_{26}H_{22}ClF_3N_2O_2$ ($M = 486.926$)

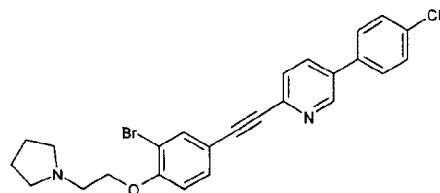
[1173] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:487/489 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:487/489

[1174] HPLC 滞留时间 :8.09 分钟 (方法 A)

[1175] 实施例 3.7

[1176] 2-[3-溴-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯-苯基)-吡啶

[1177]



[1178] 3.7a 2-溴-4-碘-酚

[1179] 于室温下, 将 1.55 毫升 (30.3 毫摩尔) 溴的 15 毫升 EtOAc 溶液逐滴添加至 4.0 克 (18.2 毫摩尔) 4-碘-酚在 35 毫升 EtOAc 中的溶液内。将反应溶液于室温下搅拌 2 小时。然后添加 75 毫升 Na_2SO_3 溶液, 并搅拌, 直到橘色消失为止。以 DCM 稀释溶液, 将有机相以 NaCl 溶液洗涤, 以 $MgSO_4$ 干燥, 及在真空中脱除溶剂。获得 2-溴-4-碘-酚 : 2,4-二溴-酚 : 4-溴-酚的 3.4 : 1.4 : 1.0 混合物, 使其进一步反应, 无需任何再纯化。

[1180] 2-溴-4-碘-酚的产量 :2.60 克 (理论值的 47.9%)

[1181] C_6H_4BrIO ($M = 298.907$)

[1182] 计算值 :分子峰 $(M-H)^-$:297/299 实测值 :分子峰 $(M-H)^-$:297/299

[1183] R_f 值 :0.40 (硅胶, EtOAc/MeOH 9 : 1)

[1184] 3.7b 1-[2-(2-溴-4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1185] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式, 自 1.0 克 (1.15 毫摩尔, 59%) 2-溴-4-碘-酚与 626 毫克 (3.68 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得到。获得 1-[2-(2-溴-4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 : 1-[2-(2,4-二溴-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 : 1-[2-(2-溴-苯氧基)-乙基]-吡咯烷的 4.7 : 1.0 : 1.0 混合物, 使其进一步反应, 无需任何再纯化。

[1186] 1-[2-(2-溴-4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷的产量 :0.37 克 (理论值的 47.7%)

[1187] $C_{12}H_{15}BrINO$ ($M = 396.068$)

[1188] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:397/399 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:397/399

[1189] R_f 值 :0.25 (硅胶, EtOAc/MeOH 9 : 1)

[1190] 3.7c 2-[3-溴-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯-苯基)-吡啶

[1191] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(2-溴-4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 (278 毫克, 0.34 毫摩尔, 70%) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (110 毫克, 0.52 毫摩尔) 制备得到。

[1192] 产量: 152 毫克 (理论值的 64.3%)

[1193] $C_{25}H_{22}BrClN_2O$ ($M = 481.824$)

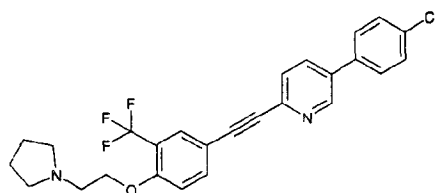
[1194] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 481/483/485 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 481/483/485

[1195] R_f 值: 0.25 (硅胶, DCM/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[1196] 实施例 3.8

[1197] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基乙炔基]-吡啶

[1198]



[1199] 3.8a 4-溴-2-三氟甲基-酚

[1200] 将 3.0 克 (11.8 毫摩尔) 4-溴-1-甲氧基-2-三氟甲基-苯在 20 毫升 1M HBr 中的溶液, 在冰醋酸中, 于 90°C 下搅拌 60 小时。将反应溶液以 300 毫升水稀释, 以 K₂CO₃ 调整至 pH 值 7。以 EtOAc 萃取水相, 将合并的有机萃取液以 40 毫升四分之一饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 并以 MgSO₄ 干燥。于真空中脱除溶剂, 并使产物进一步反应, 无需任何再纯化。

[1201] 产量: 1.20 克 (理论值的 42.3%)

[1202] $C_7H_4BrF_3O$ ($M = 241.009$)

[1203] 计算值: 分子峰 $(M-H)^-$: 239/241 实测值: 分子峰 $(M-H)^-$: 239/241

[1204] HPLC 滞留时间: 8.37 分钟 (方法 A)

[1205] 3.8b 1-[2-(4-溴-2-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1206] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式, 自 1.20 克 (4.98 毫摩尔) 4-溴-2-三氟甲基-酚与 850 毫克 (5.00 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得到。

[1207] 产量: 400 毫克 (理论值的 23.8%)

[1208] $C_{13}H_{15}BrF_3NO$ ($M = 338.170$)

[1209] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 338/340 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 338/340

[1210] HPLC 滞留时间: 5.91 分钟 (方法 A)

[1211] 3.8c 1-[2-(4-碘-2-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1212] 根据一般处理方法 II, 自 1-[2-(4-溴-2-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 (400 毫克, 1.18 毫摩尔) 制备得到。

[1213] 产量: 350 毫克 (理论值的 76.8%)

[1214] $C_{13}H_{15}F_3INO$ ($M = 385.170$)

[1215] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 386 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 386

[1216] HPLC 滞留时间: 6.01 分钟 (方法 A)

[1217] 3.8d 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基乙

炔基]-吡啶

[1218] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(4-碘-2-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 (180 毫克, 0.47 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (83 毫克, 0.39 毫摩尔) 制备得到。

[1219] 产量: 35 毫克 (理论值的 19.1%)

[1220] $C_{26}H_{22}ClF_3N_2O$ ($M = 470.926$)

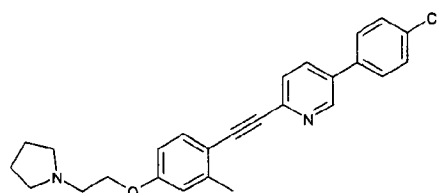
[1221] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 471/473 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 471/473

[1222] HPLC 滞留时间: 8.23 分钟 (方法 A)

[1223] 实施例 3.9

[1224] 5-(4-氯-苯基)-2-[2-甲基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1225]



[1226] 3.9a 1-[2-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1227] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式 (乙腈代替 DMF), 自 1.0 克 (5.35 毫摩尔) 4-溴-3-甲基-酚与 909 毫克 (5.35 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得到。

[1228] 产量: 1.20 克 (理论值的 79.0%)

[1229] $C_{13}H_{18}BrNO$ ($M = 284.199$)

[1230] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 284/286 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 284/286

[1231] HPLC 滞留时间: 3.64 分钟 (方法 B)

[1232] 3.9b 5-(4-氯-苯基)-2-[2-甲基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1233] 于氩气下, 将 0.13 毫升 (1.00 毫摩尔) 三乙胺、22 毫克 (0.02 毫摩尔) 四-三苯基磷烷-钯及 3.7 毫克 (0.02 毫摩尔) CuI, 依次添加至 80 毫克 (0.37 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶与 106 毫克 (0.37 毫摩尔) 1-[2-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷在 3.0 毫升 DMF 中的溶液内。将混合物于 100°C 下, 及在 200 瓦特的微波中搅拌 15 分钟。将反应溶液以 30 毫升 EtOAc 稀释, 以半饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤, 并以 $MgSO_4$ 使有机相干燥。于真空中脱除溶剂, 并以叔丁基甲基醚研磨残留物。于真空中脱除溶剂, 并通过 HPLC-MS 进一步纯化。

[1234] 产量: 5.0 毫克 (理论值的 3.2%)

[1235] $C_{26}H_{25}ClN_2O$ ($M = 416.955$)

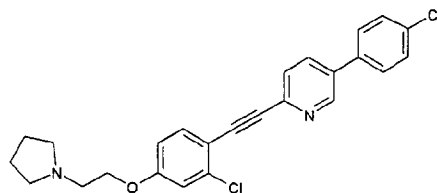
[1236] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 417/419 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 417/419

[1237] R_f 值: 0.38 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1238] 实施例 3.10

[1239] 5-(4-氯-苯基)-2-[2-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1240]



[1241] 3.10a 1-[2-(4-溴-3-氯-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1242] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式(乙腈代替 DMF),自 820 毫克(4.82 毫摩尔)4-溴-3-氯-酚与 1.0 克(4.82 毫摩尔)N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得到。

[1243] 产量:1.20 克(理论值的 81.7%)

[1244] $C_{12}H_{15}BrClNO$ ($M = 304.616$)[1245] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:304/306/308 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:304/306/308

[1246] HPLC 滞留时间:3.69 分钟(方法 B)

[1247] 3.10b 5-(4-氯-苯基)-2-[2-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1248] 于氩气下,将 0.13 毫升(1.00 毫摩尔)三乙胺、22 毫克(0.02 毫摩尔)四-三苯基磷烷-钯及 3.7 毫克(0.02 毫摩尔)CuI,依次添加至 80 毫克(0.37 毫摩尔)5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶与 114 毫克(0.37 毫摩尔)1-[2-(4-溴-3-氯-苯氧基)-乙基]-吡咯烷在 3.0 毫升 DMF 中的溶液内。将混合物于 100℃ 下,及在 200W 的微波中搅拌 15 分钟。将反应溶液以 40 毫升 EtOAc 稀释,以半饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤两次,并以 $MgSO_4$ 使有机相干燥。于真空中脱除溶剂,并以叔丁基甲基醚研磨残留物。于真空中脱除溶剂,并通过柱色谱,以 HPLC-MS 进行进一步纯化。

[1249] 产量:12.0 毫克(理论值的 7.3%)

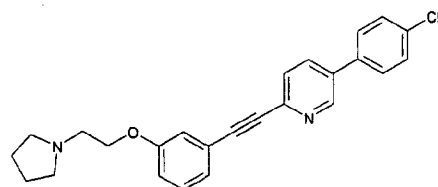
[1250] $C_{25}H_{22}ClN_2O$ ($M = 437.373$)[1251] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:437/439/441 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:437/439/441

[1252] HPLC 滞留时间:4.91 分钟(方法 B)

[1253] 实施例 3.11

[1254] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1255]



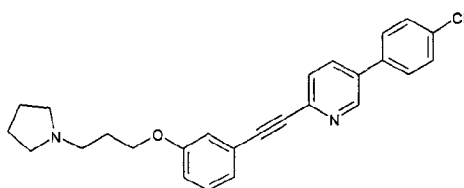
[1256] 3.11a 1-[2-(3-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1257] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式(乙腈代替 DMF),自 1.06 克(4.82 毫摩尔)3-碘-酚与 820 毫克(4.82 毫摩尔)N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得到。产量:1.20 毫克(理论值的 78.5%)

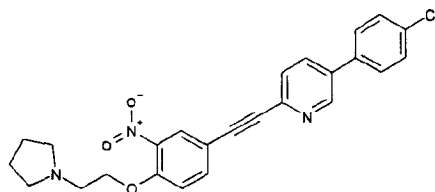
[1258] $C_{12}H_{16}INO$ ($M = 317.172$)[1259] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:318 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:318

[1260] HPLC 滞留时间:5.01 分钟(方法 A)

- [1261] 3.11b 5-(4-氯-苯基)-2-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
 [1262] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(3-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 (119 毫克, 0.37 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (80 毫克, 0.37 毫摩尔) 制备得到。
 [1263] 产量: 14 毫克 (理论值的 9.3%)
 [1264] $C_{25}H_{23}ClN_2O$ ($M = 402.928$)
 [1265] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 403/405 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 403/405
 [1266] HPLC 滞留时间: 4.07 分钟 (方法 A)
 [1267] 实施例 3.12
 [1268] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
 [1269]



- [1270] 3.12a 1-[3-(3-碘-苯氧基)-丙基]-吡咯烷
 [1271] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式 (乙腈代替 DMF), 自 2.7 克 (12.2 毫摩尔) 3-碘-酚与 1.80 毫克 (12.2 毫摩尔) N-(3-氯丙基)-吡咯烷制备得到。
 [1272] 产量: 3.60 克 (理论值的 89.2%)
 [1273] $C_{13}H_{18}INO$ ($M = 331.199$)
 [1274] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 332 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 332
 [1275] HPLC 滞留时间: 5.42 分钟 (方法 A)
 [1276] 3.12b 5-(4-氯-苯基)-2-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
 [1277] 根据一般处理方法 I, 自 1-[3-(3-碘-苯氧基)-丙基]-吡咯烷 (124 毫克, 0.37 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (80 毫克, 0.37 毫摩尔) 制备得到。
 [1278] 产量: 54 毫克 (理论值的 34.6%)
 [1279] $C_{26}H_{25}ClN_2O$ ($M = 416.955$)
 [1280] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 416/418 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 416/418
 [1281] HPLC 滞留时间: 4.99 分钟 (方法 B)
 [1282] 实施例 3.13
 [1283] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-硝基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶
 [1284]



- [1285] 3.13a 1-[2-(4-溴-2-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷
 [1286] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式 (乙腈代替 DMF), 自 10.5 克 (48.2 毫摩尔) 4-溴-3-硝基-酚与 8.2 毫克 (48.2 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得

到。

[1287] 产量:1.0 克(理论值的 6.6%)

[1288] $C_{12}H_{15}BrN_2O_3$ ($M = 315.17$)

[1289] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:315/317 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:315/317

[1290] R_f 值:0.30(硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[1291] 3.13b 1-[2-(4-碘-2-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1292] 根据一般处理方法 II, 自 1-[2-(4-溴-2-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷(1.0 毫克, 2.22 毫摩尔) 制备得到。

[1293] 产量:600 毫克(理论值的 74.6%)

[1294] $C_{12}H_{15}IN_2O_3$ ($M = 362.17$)

[1295] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:363 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:363

[1296] R_f 值:0.35(硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[1297] 3.13c 5-(4-氯-苯基)-2-[3-硝基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1298] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(4-碘-2-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷(600 毫克, 1.66 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶(363 毫克, 1.70 毫摩尔) 制备得到。

[1299] 产量:100 毫克(理论值的 13.1%)

[1300] $C_{25}H_{22}ClN_3O_3$ ($M = 447.93$)

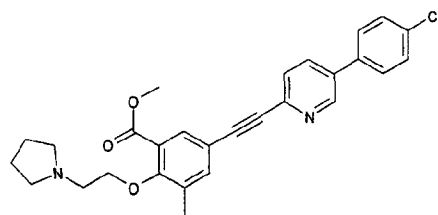
[1301] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:448/450 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:448/450

[1302] R_f 值:0.35(硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[1303] 实施例 3.14

[1304] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

[1305]



[1306] 3.14a 2-羟基-5-碘-3-甲基-苯甲酸

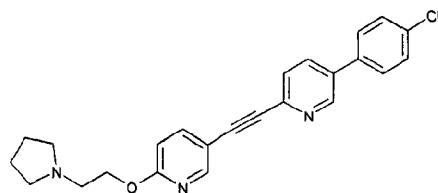
[1307] 于 $-5^{\circ}C$ 下, 将 14.9 毫升(24.1 毫摩尔) 次氯酸钠溶液(10 重量%的水溶液) 在 40 分钟内, 逐滴添加至 4.0 克(24.1 毫摩尔) 2-羟基-3-甲基-苯甲酸甲酯、3.6 克(24.1 毫摩尔) NaI、0.96 克(24.1 毫摩尔) NaOH 在 100 毫升 MeOH 中的溶液内。将反应物于 $-5^{\circ}C$ 下搅拌 30 分钟, 及在室温下搅拌 5 天。在真空中脱除溶剂, 并使残留物溶于 80 毫升水与 50 毫升 DCM 中。在已使有机相以 NaCl 饱和后, 将其以 DCM 萃取两次。过滤合并的有机萃取液, 并于真空中脱除溶剂。使产物进一步反应, 无需任何再纯化。

[1308] 产量:7.25 克(理论值的 108%)

[1309] $C_8H_7IO_3$ ($M = 278.048$)

[1310] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:279 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:279

- [1311] HPLC 滞留时间 :8.41 分钟 (方法 A)
- [1312] 3.14b 2-羟基-5-碘-3-甲基-苯甲酸甲酯
- [1313] 将 2.0 克 (7.19 毫摩尔) 2-羟基-5-碘-3-甲基-苯甲酸在 5.0 毫升亚硫酸二氯 (69.0 毫摩尔) 中的溶液, 于 80℃ 下搅拌 20 分钟。于真空中脱除亚硫酸二氯, 并将残留物与 20 毫升 MeOH 混合, 及在室温下搅拌 20 分钟。自反应物中沉淀出产物。使 MeOH 于真空中脱除降至 5 毫升, 并抽气过滤残留物。使产物进一步反应, 无需任何再纯化。
- [1314] 产量 :1.14 克 (理论值的 54.3%)
- [1315] $C_9H_9IO_3$ ($M = 292.075$)
- [1316] 计算值 :分子峰 $(M-H)^- :291$ 实测值 :分子峰 $(M-H)^- :291$
- [1317] R_f 值 :0.96 (硅胶, EtOAc)
- [1318] 3.14c 5-碘-3-甲基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯
- [1319] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式, 自 1.1 克 (3.77 毫摩尔) 2-羟基-5-碘-3-甲基-苯甲酸甲酯与 641 毫克 (3.77 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷-盐酸盐制备得到。
- [1320] 产量 :347 毫克 (理论值的 23.7%)
- [1321] $C_{15}H_{20}INO_3$ ($M = 389.236$)
- [1322] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+ :390$ 实测值 :分子峰 $(M+H)^+ :390$
- [1323] HPLC 滞留时间 :6.20 分钟 (方法 A)
- [1324] 3.14d 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基-乙炔基]-3-甲基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯
- [1325] 根据一般处理方法 I, 自 5-碘-3-甲基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯 (150 毫克, 0.39 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (112 毫克, 0.53 毫摩尔) 制备得到。
- [1326] 产量 :31 毫克 (理论值的 17.1%)
- [1327] $C_{28}H_{27}ClN_2O_3$ ($M = 474.992$)
- [1328] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+ :475/477$ 实测值 :分子峰 $(M+H)^+ :475/477$
- [1329] HPLC 滞留时间 :8.11 分钟 (方法 A)
- [1330] 实施例 3.15
- [1331] 5-(4-氯-苯基)-2-[2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-吡啶-5-基-乙炔基]-吡啶
- [1332]



- [1333] 3.15a 5-溴-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-吡啶
- [1334] 于室温下, 将 280 毫克 (7.00 毫摩尔, 60%) NaH 添加至 0.76 毫升 (6.14 毫摩尔) N-(2-羟乙基)吡咯烷在 20 毫升 DMF 中的溶液内。将反应溶液于室温下搅拌 45 分钟, 然后添加 1.35 克 (5.53 毫摩尔) 2,5-二溴吡啶。将溶液于 70℃ 下搅拌 16 小时, 并在真空中脱除溶剂。使残留物溶于 100 毫升 EtOAc 与 50 毫升水中, 并以 40 毫升饱和 NaCl 溶液萃取有

机相。使有机相以 Na_2SO_4 干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱(梯度液:cyc/EtOAc 1:1 至 EtOAc)进行进一步纯化。

[1335] 产量:926 毫克(理论值的 61.8%)

[1336] $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ ($M = 271.159$)

[1337] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:271/273 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:271/273

[1338] R_f 值:0.05(硅胶, cyc/EtOAc 2:1)

[1339] 3.15b 5-(4-氯-苯基)-2-[2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-吡啶-5-基-乙炔基]-吡啶

[1340] 根据一般处理方法 I,自 5-溴-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-吡啶(90 毫克, 0.33 毫摩尔)与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶(80 毫克,0.37 毫摩尔)制备得到。

[1341] 产量:19 毫克(理论值的 13.8%)

[1342] $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 403.915$)

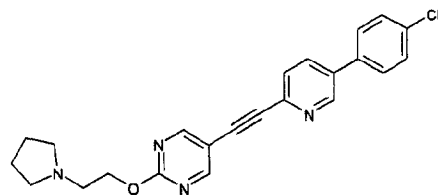
[1343] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:404/406 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:404/406

[1344] R_f 值:0.38(硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[1345] 实施例 3.16

[1346] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-嘧啶

[1347]



[1348] 3.16a 5-溴-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-嘧啶

[1349] 于室温下,将 50 毫克(1.15 毫摩尔,60%)NaH 添加至 0.17 毫升(1.38 毫摩尔)N-(2-羟乙基)吡咯烷在 10 毫升 THF 中的溶液内。将反应溶液于室温下搅拌 15 分钟,然后添加 200 毫克(1.03 毫摩尔)5-溴-2-氯嘧啶。将溶液于室温下搅拌 16 小时。添加 10 毫升水,并以 20 毫升 EtOAc 萃取水相。使有机相以 Na_2SO_4 干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱(DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)进行进一步纯化。

[1350] 产量:200 毫克(理论值的 71.1%)

[1351] $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}$ ($M = 272.147$)

[1352] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:272/274 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:272/274

[1353] R_f 值:0.47(硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[1354] 3.16b 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-嘧啶

[1355] 于氩气下,将 0.11 毫升(0.79 毫摩尔)三乙胺、7 毫克(0.01 毫摩尔)四-三苯基磷烷-钯及 1.3 毫克(0.01 毫摩尔)CuI,依次添加至 56 毫克(0.26 毫摩尔)5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶与 71 毫克(0.26 毫摩尔)5-溴-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-嘧啶在 3.0 毫升 DMF 中的溶液内。将混合物于 100℃下,及在 300 瓦特的微波中搅拌 20 分钟。以 10 毫升水稀释反应溶液,并以 20 毫升 EtOAc 萃取水相。将有机相以饱和 NaCl 溶液萃取,并以 Na_2SO_4 干燥。于真空中脱除溶剂,并通过柱色谱以 HPLC-MS 进行进一步纯化。

[1356] 产量:7 毫克(理论值的 6.6%)

[1357] $C_{23}H_{21}ClN_4O$ ($M = 404.903$)

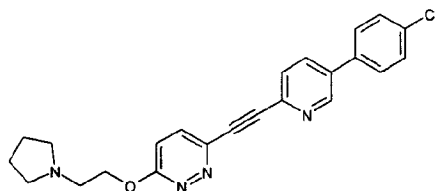
[1358] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:405/407 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:405/407

[1359] R_f 值:0.39(硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[1360] 实施例 3.17

[1361] 3-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-6-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-哒嗪

[1362]



[1363] 3.17a 3-氯-6-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-哒嗪

[1364] 于 0℃ 下,将 175 毫克(4.01 毫摩尔,55%)NaH 添加至 0.50 毫升(4.04 毫摩尔)N-(2-羟乙基)吡咯烷在 50 毫升 THF 中的溶液内。将反应溶液搅拌 60 分钟。并加热至室温。添加 500 毫克(3.26 毫摩尔)3,6-二氯-哒嗪。将溶液于室温下搅拌 5 小时。添加 50 毫升水,并以 100 毫升 EtOAc 萃取水相。将有机相以饱和 NaCl 溶液萃取一次,并以 Na_2SO_4 干燥。于真空中脱除溶剂,并在硅胶上通过柱色谱(梯度液:EtOAc 至 EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)进行进一步纯化。

[1365] 产量:652 毫克(理论值的 87.9%)

[1366] $C_{10}H_{14}ClN_3O$ ($M = 227.696$)

[1367] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:228/230 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:228/230

[1368] R_f 值:0.45(硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[1369] 3.17b 3-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-6-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-哒嗪

[1370] 于氩气下,将 0.11 毫升(0.79 毫摩尔)三乙胺、4 毫克(0.01 毫摩尔)氯(二-2-冰片基膦基)(2'-二甲基氨基-1-1'-联苯-2-基)钯(II)及 1.2 毫克(0.01 毫摩尔)CuI,依次添加至 57 毫克(0.27 毫摩尔)5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶与 61 毫克(0.26 毫摩尔)3-氯-6-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-哒嗪在 3.0 毫升 DMF 中的溶液内。将混合物于 100℃ 下,及 300 瓦特的微波中搅拌 20 分钟。以 10 毫升水稀释反应溶液,并以 20 毫升 EtOAc 萃取水相。将有机相以饱和 NaCl 溶液萃取,并以 Na_2SO_4 干燥。于真空中脱除溶剂,并通过柱色谱以 HPLC-MS 进行进一步纯化。

[1371] 产量:3 毫克(理论值的 2.9%)

[1372] $C_{23}H_{21}ClN_4O$ ($M = 404.903$)

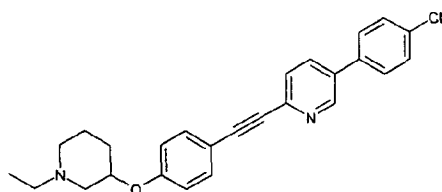
[1373] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:405/407 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:405/407

[1374] HPLC 滞留时间:6.39 分钟(方法 A)

[1375] 实施例 3.18

[1376] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(1-乙基-哌啶-3-基氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1377]



[1378] 3.18a 3-(4-溴-苯氧基)-1-乙基-哌啶

[1379] 将 652 毫克 (2.00 毫摩尔) 碳酸铯、36 毫克 (0.20 毫摩尔) 1,10-菲咯啉及 19 毫克 (0.10 毫摩尔) CuI, 添加至 289 毫克 (1.00 毫摩尔) 1-溴-4-碘苯与 0.27 毫升 (2.00 毫摩尔) N-乙基-3-羟基哌啶在 1.0 毫升甲苯中的溶液内。将反应混合物于 110℃ 下搅拌 36 小时, 然后与 10 毫升水及 10 毫升 EtOAc 混合。于过滤后, 以 10 毫升 EtOAc 萃取水相, 并将合并的有机萃取液以饱和 NaCl 溶液洗涤, 及以 Na₂SO₄ 干燥。于真空中脱除溶剂, 并在硅胶上通过柱色谱 (EtOAc) 进行进一步纯化。

[1380] 产量: 100 毫克 (理论值的 35.2%)

[1381] C₁₃H₁₈BrNO (M = 284.199)

[1382] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 284/286 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 284/286

[1383] R_f 值: 0.50 (硅胶, EtOAc)

[1384] 3.18b 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(1-乙基-哌啶-3-基氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1385] 根据一般处理方法 I, 自 3-(4-溴-苯氧基)-1-乙基-哌啶 (90 毫克, 0.32 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (68 毫克, 0.32 毫摩尔) 制备得到。产量: 24 毫克 (理论值的 18.1%)

[1386] C₂₆H₂₅ClN₂O (M = 416.955)

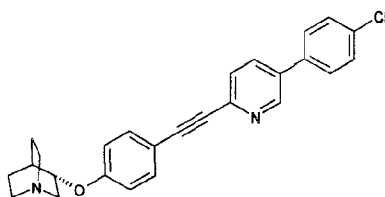
[1387] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 417/419 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 417/419

[1388] R_f 值: 0.69 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[1389] 实施例 3.19

[1390] (S)-3-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷

[1391]



[1392] 3.19a (S)-3-(4-溴-苯氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷

[1393] 产物是以类似实施例 3.18a 的方式, 自 577 毫克 (2.00 毫摩尔) 1-溴-4-碘苯与 254 毫克 (2.00 毫摩尔) (S)-(+)-3-羟基奎宁环制备得到。

[1394] 产量: 170 毫克 (理论值的 30.1%)

[1395] C₁₃H₁₆BrNO (M = 282.183)

[1396] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 282/284 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 282/284

[1397] R_f 值: 0.28 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[1398] 3.19b (S)-3-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷

[1399] 根据一般处理方法 I, 自 (S)-3-(4-溴-苯氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷 (170 毫克, 0.62 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (100 毫克, 0.47 毫摩尔) 制备得到。

[1400] 产量: 3.4 毫克 (理论值的 1.8%)

[1401] $C_{26}H_{23}ClN_2O$ ($M = 414.939$)

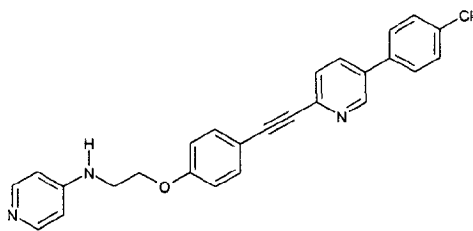
[1402] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 415/417 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 415/417

[1403] R_f 值: 0.11 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[1404] 实施例 3.20

[1405] (2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-吡啶-4-基-胺

[1406]



[1407] 3.20a 吡啶-4-基-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

[1408] 于 0℃ 下, 将 309 毫克 (7.72 毫摩尔, 60%) NaH 添加至 1.50g (7.72 毫摩尔) 吡啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯在 80 毫升 DMF 中的溶液内。将反应搅拌 1 小时, 同时加热至室温。于 10 分钟内, 添加 2.09 克 (10.00 毫摩尔) 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃的 20 毫升 DMF 溶液。将反应混合物于室温下搅拌 16 小时, 并与 50 毫升水及 100 毫升 EtOAc 混合。使有机相以 Na₂SO₄ 干燥, 并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (cyc/EtOAc 7 : 3) 进行进一步纯化。

[1409] 产量: 1.08 克 (理论值的 43.4%)

[1410] $C_{17}H_{26}BrN_2O_4$ ($M = 322.408$)

[1411] R_f 值: 0.25 (硅胶, EtOAc/cyc 8 : 2)

[1412] 3.20b 2-(吡啶-4-基氨基)-乙醇

[1413] 于 0℃ 下, 将三氟乙酸添加至 1.08 克 (3.35 毫摩尔) 吡啶-4-基-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯在 DCM 的溶液内, 加热至室温, 并搅拌 16 小时。使反应混合物冷却至 0℃, 并以饱和 K₂CO₃ 溶液使其呈碱性。以 50 毫升 EtOAc 萃取水相, 使有机相以 Na₂SO₄ 干燥, 及在真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1) 进行进一步纯化。产量: 120 毫克 (理论值的 25.9%)

[1414] $C_7H_{10}N_2O$ ($M = 138.171$)

[1415] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 139 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 139

[1416] R_f 值: 0.18 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

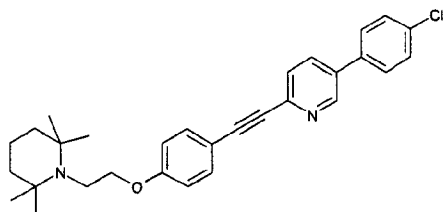
[1417] 3.20c [2-(4-溴-苯氧基)-乙基]-吡啶-4-基-胺

[1418] 产物是以类似实施例 3.18a 的方式, 自 251 毫克 (0.87 毫摩尔) 1-溴-4-碘苯与 120 毫克 (0.86 毫摩尔) 2-(吡啶-4-基氨基)-乙醇制备得到。

[1419] 产量: 90 毫克 (理论值的 35.4%)

[1420] $C_{13}H_{13}BrN_2O$ ($M = 293.165$)

- [1421] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:293/295 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:293/295
- [1422] R_f 值:0.50(硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)
- [1423] 3.20d[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-吡啶-4-基-胺
- [1424] 根据一般处理方法 II, 自 [2-(4-溴-苯氧基)-乙基]-吡啶-4-基-胺 (90 毫克, 0.31 毫摩尔) 制备得到。
- [1425] 产量:95 毫克 (理论值的 91.0%)
- [1426] $C_{13}H_{13}IN_2O$ ($M = 340.166$)
- [1427] HPLC 滞留时间:5.86 分钟 (方法 A)
- [1428] 3.20e(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-吡啶-4-基-胺
- [1429] 根据一般处理方法 I, 自 [2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-吡啶-4-基-胺 (95 毫克, 0.28 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (70 毫克, 0.33 毫摩尔) 制备得到。产量:30 毫克 (理论值的 25.2%)
- [1430] $C_{26}H_{20}ClN_3O$ ($M = 425.922$)
- [1431] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:426/428 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:426/428
- [1432] R_f 值:0.38(硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)
- [1433] 实施例 3.21
- [1434] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶
- [1435]



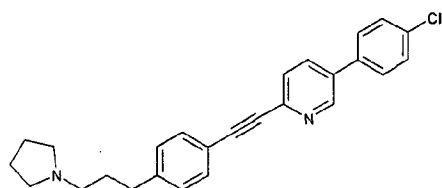
- [1436] 3.21a 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-2,2,6,6-四甲基-哌啶
- [1437] 产物是以类似实施例 3.1e 的方法, 自 500 毫克 (2.27 毫摩尔) 4-碘-酚与 500 毫克 (2.08 毫摩尔) 1-(2-氯-乙基)-2,2,6,6-四甲基-哌啶制备得到。
- [1438] 产量:673 毫克 (理论值的 83.5%)
- [1439] $C_{17}H_{26}INO$ ($M = 387.307$)
- [1440] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:388 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:388
- [1441] R_f 值:0.79(硅胶, cyc/EtOAc 4:1)
- [1442] 3.21b 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶
- [1443] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-2,2,6,6-四甲基-哌啶 (260 毫克, 0.67 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (155 毫克, 0.73 毫摩尔) 制备得到。
- [1444] 产量:31 毫克 (理论值的 9.8%)
- [1445] $C_{30}H_{33}ClN_2O$ ($M = 473.063$)
- [1446] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:473/475 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:473/475

[1447] R_f 值 :0.21 (硅胶, cyc/EtOAc 3 : 1)

[1448] 实施例 3.22

[1449] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1450]



[1451] 3.22a 3-(4-溴-苯基)-丙醛

[1452] 将 210 毫克 (0.86 毫摩尔) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、5.23 克 (17.32 毫摩尔) 氯化四-正丁基铵及 3.6 克 NaHCO_3 添加至 5.0 克 (17.32 毫摩尔) 4-溴-碘-苯与 3.0 毫升 (43.67 毫摩尔) 烯丙醇在 30 毫升 DMF 中的溶液内。将反应溶液于 60°C 下搅拌 2 小时,并以 50 毫升水稀释。以 50 毫升 EtOAc 萃取水相,并将合并的有机萃取液以 50 毫升饱和 NaCl 溶液洗涤。使有机相以 Na_2SO_4 干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (cyc/EtOAc 3 : 1) 进行进一步纯化。产量 :2.48 克 (理论值的 67.2%)

[1453] $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ ($M = 213.075$)

[1454] 计算值 :分子峰 $(M-H)^- : 211/213$ 实测值 :分子峰 $(M-H)^- : 211/213$

[1455] R_f 值 :0.43 (硅胶, cyc/EtOAc 4 : 1)

[1456] 3.22b 1-[3-(4-溴-苯基)-丙基]-吡咯烷

[1457] 将 1.03 克 (4.82 毫摩尔) 3-(4-溴-苯基)-丙醛与 0.41 毫升 (4.82 毫摩尔) 吡咯烷在 50 毫升 MeOH 中的溶液,以冰醋酸调整至 pH 值 4-5。然后,分批添加 400 毫克 (6.05 毫摩尔) NaBH_3CN ,并将反应物于室温下搅拌 3 天。以 30 毫升水稀释反应溶液,并以 50 毫升 EtOAc 萃取水相。以 Na_2SO_4 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1) 进行进一步纯化。

[1458] 产量 :1.06 克 (理论值的 82.1%)

[1459] $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}$ ($M = 268.199$)

[1460] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+ : 268/270$ 实测值 :分子峰 $(M+H)^+ : 268/270$

[1461] R_f 值 :0.50 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1462] 3.22c 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1463] 产物是以类似实施例 3.16b 的方式,以 $(\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2)$ 代替四-三苯基膦烷-钯,自 72 毫克 (0.27 毫摩尔) 1-[3-(4-溴-苯基)-丙基]-吡咯烷与 57 毫克 (0.27 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶制备得到。

[1464] 产量 :10 毫克 (理论值的 9.6%)

[1465] $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$ ($M = 400.956$)

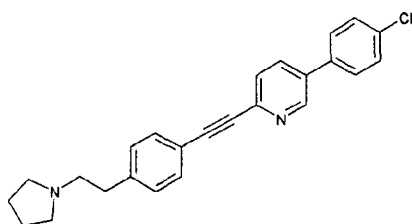
[1466] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+ : 401/403$ 实测值 :分子峰 $(M+H)^+ : 401/403$

[1467] HPLC 滞留时间 :6.94 分钟 (方法 A)

[1468] 实施例 3.23

[1469] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1470]



[1471] 3.23a 1-[2-(4-溴-苯基)-乙基]-吡咯烷

[1472] 于 75℃ 下, 将 0.51 毫升 (4.23 毫摩尔) 1,4-二溴丁烷的 20 毫升乙腈溶液慢慢添加至 1.0 克 (4.23 毫摩尔) 4-溴-苯乙胺盐酸盐、1.8 克 (13.0 毫摩尔) K_2CO_3 及 200 毫克 (1.20 毫摩尔) KI 在 100 毫升乙腈中的溶液内, 并将反应混合物于 75℃ 下再搅拌 4 小时。以 100 毫升水稀释反应溶液, 并以 100 毫升 EtOAc 萃取水相。将合并的有机萃取液以饱和 NaCl 溶液洗涤, 以 Na_2SO_4 使有机相干燥, 及在真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1) 进行进一步纯化。

[1473] 产量 : 540 毫克 (理论值的 50.2%)

[1474] $C_{12}H_{16}BrN$ ($M = 254.172$)

[1475] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 254/256 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 254/256

[1476] R_f 值 : 0.54 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1477] 3.23b 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1478] 产物是以类似实施例 3.16b 的方式, 自 60 毫克 (0.23 毫摩尔) 1-[2-(4-溴-苯基)-乙基]-吡咯烷与 50 毫克 (0.23 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶制备得到。

[1479] 产量 : 8 毫克 (理论值的 8.7%)

[1480] $C_{25}H_{23}ClN_2$ ($M = 386.928$)

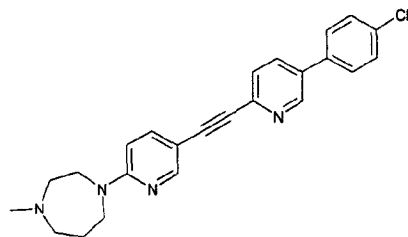
[1481] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 387/389 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 387/389

[1482] HPLC 滞留时间 : 6.45 分钟 (方法 A)

[1483] 实施例 3.24

[1484] 1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-4-甲基-[1,4]二氮杂庚烷

[1485]

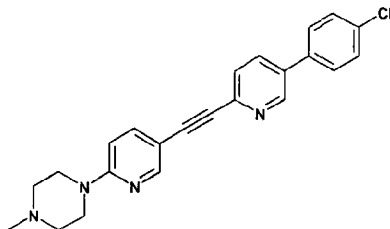


[1486] 3.24a 1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-[1,4]二氮杂庚烷

[1487] 将 1.5 克 (5.29 毫摩尔) 5-溴-2-碘苯与 1.5 毫升 (11.7 毫摩尔) 1-甲基高哌嗪于 170℃ 加热 1.5 小时。于反应混合物冷却后, 添加 40 毫升半饱和 $NaHCO_3$ 溶液与 100 毫升 EtOAc。以 Na_2SO_4 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (EtOAc/MeOH/ NH_3 85 : 15 : 1) 进行进一步纯化。

[1488] 产量 : 1.10 克 (理论值的 77.1%)

- [1489] $C_{11}H_{16}BrN_3$ ($M = 270.174$)
 [1490] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 270/272 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 270/272
 [1491] R_f 值 : 0.57 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 8 : 2 : 0.2)
 [1492] 3.24b 1-(5-碘-吡啶-2-基)-4-甲基-[1,4]二氮杂庚烷
 [1493] 根据一般处理方法 II, 自 1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-[1,4]二氮杂庚烷 (472 毫克, 1.75 毫摩尔) 制备得到。
 [1494] 产量 : 546 毫克 (理论值的 98.5%)
 [1495] $C_{11}H_{16}IN_3$ ($M = 317.175$)
 [1496] HPLC 滞留时间 : 4.56 分钟 (方法 A)
 [1497] 3.24c 1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-4-甲基-[1,4]二氮杂庚烷
 [1498] 根据一般处理方法 I, 自 1-(5-碘-吡啶-2-基)-4-甲基-[1,4]二氮杂庚烷 (237 毫克, 0.75 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (161 毫克, 0.75 毫摩尔) 制备得到。
 [1499] 产量 : 54 毫克 (理论值的 17.9%)
 [1500] $C_{24}H_{23}ClN_4$ ($M = 402.931$)
 [1501] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 403/405 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 403/405
 [1502] HPLC 滞留时间 : 6.79 分钟 (方法 A)
 [1503] 实施例 3.25
 [1504] 1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-4-甲基-哌嗪
 [1505]



- [1506] 3.25a 1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-哌嗪
 [1507] 产物是以类似实施例 3.24a 的方式, 自 1.5 克 (5.28 毫摩尔) 5-溴-2-碘吡啶与 1.3 毫升 (11.7 毫摩尔) N-甲基哌嗪制备得到。
 [1508] 产量 : 1.15 克 (理论值的 85.1%)
 [1509] $C_{10}H_{14}BrN_3$ ($M = 256.147$)
 [1510] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 256/258 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 256/258
 [1511] R_f 值 : 0.50 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)
 [1512] 3.25b 1-(5-碘-吡啶-2-基)-4-甲基-哌嗪
 [1513] 根据一般处理方法 II, 自 1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-哌嗪 (500 毫克, 1.95 毫摩尔) 制备得到。
 [1514] 产量 : 532 毫克 (理论值的 89.9%)
 [1515] $C_{10}H_{14}IN_3$ ($M = 303.148$)
 [1516] HPLC 滞留时间 : 4.59 分钟 (方法 A)

[1517] 3. 25c 1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-4-甲基-哌嗪

[1518] 根据一般处理方法 I, 自 1-(5-碘-吡啶-2-基)-4-甲基-哌嗪 (235 毫克, 0.78 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (167 毫克, 0.78 毫摩尔) 制备得到。

[1519] 产量: 15 毫克 (理论值的 5.0%)

[1520] $C_{23}H_{21}ClN_4$ ($M = 388.904$)

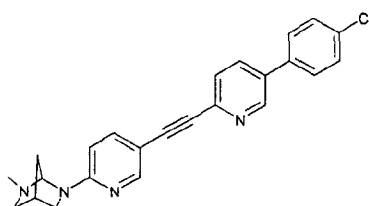
[1521] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 389/391 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 389/391

[1522] HPLC 滞留时间: 6.79 分钟 (方法 A)

[1523] 实施例 3. 26

[1524] (1S, 4S)-2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-6-甲基-2,6-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷

[1525]



[1526] 3. 26a (1S, 4S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-6-甲基-2,6-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷

[1527] 将 300 毫克 (1.10 毫摩尔) (1S, 4S)-2-甲基-2,5-二氮杂二环 [2.2.1] 庚烷二氢溴酸盐、0.75 毫升 (4.40 毫摩尔) 乙基二异丙基胺及 270 毫克 (1.11 毫摩尔) 2,5-二溴吡啶在 1.5 毫升正丁醇中的溶液, 于 115°C 下搅拌 18 小时。于真空中脱除溶剂, 将残留物与 10 毫升 EtOAc 混合, 并以 1M HCl 酸化。以 2M K_2CO_3 溶液使水相呈碱性两次, 并以 30 毫升 EtOAc 萃取。使合并的有机萃取液以 Na_2SO_4 干燥, 并于真空中脱除溶剂。

[1528] 产量: 70 毫克 (理论值的 23.8%)

[1529] $C_{11}H_{14}BrN_3$ ($M = 268.158$)

[1530] HPLC 滞留时间: 4.07 分钟 (方法 A)

[1531] R_f 值: 0.05 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1532] 3. 26b (1S, 4S)-2-(5-碘-吡啶-2-基)-6-甲基-2,6-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷

[1533] 根据一般处理方法 II, 自 (1S, 4S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-6-甲基-2,6-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷 (70 毫克, 0.26 毫摩尔) 制备得到。

[1534] 产量: 45 毫克 (理论值的 54.7%)

[1535] $C_{11}H_{14}IN_3$ ($M = 315.159$)

[1536] HPLC 滞留时间: 4.18 分钟 (方法 A)

[1537] R_f 值: 0.06 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1538] 3. 26c (1S, 4S)-2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-6-甲基-2,6-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷

[1539] 根据一般处理方法 I, 自 (1S, 4S)-2-(5-碘-吡啶-2-基)-6-甲基-2,6-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷 (45 毫克, 0.14 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (51

毫克, 0.24 毫摩尔) 制备得到。

[1540] 产量: 6 毫克 (理论值的 10.3%)

[1541] $C_{24}H_{21}ClN_4$ ($M = 400.915$)

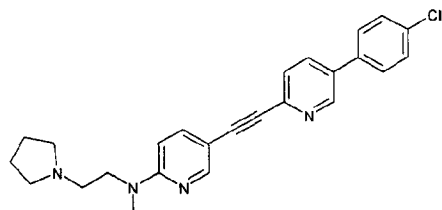
[1542] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 401/403 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 401/403

[1543] HPLC 滞留时间: 6.44 分钟 (方法 A)

[1544] 实施例 3.27

[1545] {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-甲基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[1546]



[1547] 3.27a(5-溴-吡啶-2-基)-甲基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[1548] 产物是以类似实施例 3.24a 的方式 (反应时间 2.5 小时), 自 11.5 克 (40.5 毫摩尔) 5-溴-2-碘吡啶与 6.3 毫升 (11.7 毫摩尔) 甲基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺制备得到。

[1549] 产量: 4.0 毫克 (理论值的 34.8%)

[1550] $C_{12}H_{18}BrN_3$ ($M = 284.201$)

[1551] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 284/286 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 284/286

[1552] R_f 值: 0.37 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1553] HPLC 滞留时间: 5.09 分钟 (方法 A)

[1554] 3.27b(5-碘-吡啶-2-基)-甲基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[1555] 根据一般处理方法 II, 自 (5-溴-吡啶-2-基)-甲基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺 (1.1 克, 3.87 毫摩尔) 制备得到。

[1556] 产量: 1.0 克 (理论值的 81.1%)

[1557] $C_{12}H_{18}IN_3$ ($M = 331.202$)

[1558] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 332 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 332

[1559] HPLC 滞留时间: 5.19 分钟 (方法 A)

[1560] 3.27c {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-甲基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[1561] 根据一般处理方法 I, 自 (5-碘-吡啶-2-基)-甲基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺 (100 毫克, 0.30 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (65 毫克, 0.30 毫摩尔) 制备得到。

[1562] 产量: 43 毫克 (理论值的 34.2%)

[1563] $C_{25}H_{25}ClN_4$ ($M = 416.958$)

[1564] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 417/419 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 417/419

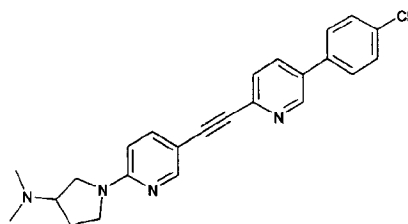
[1565] R_f 值: 0.25 (Alox, cyc/EtOAc 2 : 1)

[1566] HPLC 滞留时间: 7.57 分钟 (方法 A)

[1567] 实施例 3.28

[1568] (1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-吡咯烷-3-基)-二甲基-胺

[1569]



[1570] 3.28a[1-(5-溴-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基]-二甲基-胺

[1571] 将 215 毫克 (0.88 毫摩尔) 2,5-二溴苯、100 毫克 (0.88 毫摩尔) 3-(二甲基氨基)-吡咯烷及 0.60 毫升 (3.51 毫摩尔) 乙基二异丙基胺在 0.5 毫升正丁醇中的溶液,在微波中,于 150℃ 下搅拌 30 分钟。在真空中脱除溶剂,并使残留物溶于 20 毫升 EtOAc 与 10 毫升水中。以 1M HCl 使水相酸化。分离两相,然后以 2M Na₂CO₃ 溶液使水相呈碱性,并以 40 毫升 EtOAc 萃取。以 Na₂SO₄ 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。

[1572] 产量:179 毫克(理论值的 75.6%)

[1573] C₁₁H₁₆BrN₃ (M = 270.174)

[1574] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:270/272 实测值:分子峰 (M+H)⁺:270/272

[1575] R_f 值:0.30(硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

[1576] 3.28b[1-(5-碘-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基]-二甲基-胺

[1577] 根据一般处理方法 II, 自 [1-(5-溴-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基]-二甲基-胺 (160 毫克, 0.59 毫摩尔) 制备得到。

[1578] 产量:168 毫克(理论值的 89.5%)

[1579] C₁₁H₁₆IN₃ (M = 317.175)

[1580] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:318 实测值:分子峰 (M+H)⁺:318

[1581] HPLC 滞留时间:3.56 分钟(方法 A)

[1582] 3.28c(1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-吡咯烷-3-基)-二甲基-胺

[1583] 根据一般处理方法 I, 自 [1-(5-碘-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基]-二甲基-胺 (160 毫克, 0.50 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (108 毫克, 0.50 毫摩尔) 制备得到。

[1584] 产量:8 毫克(理论值的 3.9%)

[1585] C₂₄H₂₃ClN₄ (M = 402.931)

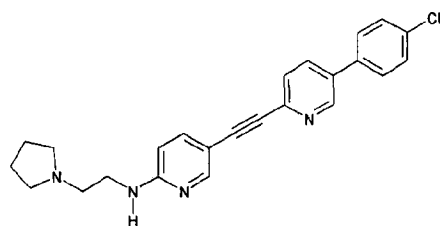
[1586] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:403/405 实测值:分子峰 (M+H)⁺:403/405

[1587] HPLC 滞留时间:6.37 分钟(方法 A)

[1588] 实施例 3.29

[1589] {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[1590]



[1591] 3.29a(5-溴-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[1592] 将 13.8 克 (100.0 毫摩尔) K_2CO_3 、79 毫克 (0.12 毫摩尔) 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘及 28 毫克 (0.12 毫摩尔) $Pd(OAc)_2$, 依次添加至 1.5 克 (6.33 毫摩尔) 2,5-二溴吡啶与 0.98 毫升 (7.60 毫摩尔) 1-(2-氨基乙基)-吡咯烷在 60 毫升甲苯中的溶液内。使反应物回流 40 小时。在真空中脱除溶剂,并使残留物溶于 150 毫升 EtOAc 与 100 毫升水中。以 Na_2SO_4 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱(梯度液: EtOAc/MeOH/ NH_3 19 : 1 : 0.1 至 EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1) 进行纯化。

[1593] 产量:145 毫克(理论值的 8.5%)

[1594] $C_{11}H_{16}BrN_3$ ($M = 270.174$)

[1595] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:270/272 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:270/272

[1596] R_f 值:0.05(硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1597] 3.29b{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[1598] 产物是以类似实施例 3.16b 的方式,自 90 毫克 (0.33 毫摩尔) (5-溴-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺与 88 毫克 (0.41 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶制备得到。

[1599] 产量:4 毫克(理论值的 5.8%)

[1600] $C_{24}H_{23}ClN_4$ ($M = 402.931$)

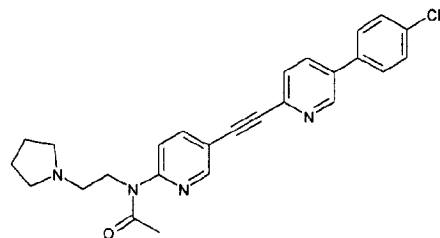
[1601] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:403/405 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:403/405

[1602] HPLC 滞留时间:6.71 分钟(方法 A)

[1603] 实施例 3.30

[1604] N-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-乙酰胺

[1605]



[1606] 将 45 微升 (0.48 毫摩尔) 乙酸酐添加至 89 毫克 (0.22 毫摩尔) {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺在 2 毫升 DCM 中的溶液内。将反应溶液于室温下搅拌 16 小时。于真空中脱除溶剂,并通过 HPLC-MS 进行进一步纯化。

[1607] 产量:62 毫克(理论值的 63.0%)

[1608] $C_{26}H_{25}ClN_4O$ ($M = 444.968$)

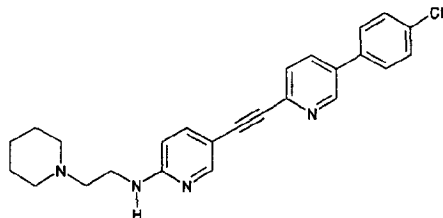
[1609] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 445/447 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 445/447

[1610] R_f 值 : 0.38 (Alox, cyc/EtOAc 1 : 1)

[1611] 实施例 3.31

[1612] {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺

[1613]



[1614] 3.31a(5-溴-吡啶-2-基)-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺

[1615] 将 800 毫克 (3.38 毫摩尔) 2,5-二溴苯与 1.0 克 (7.80 毫摩尔) N-(2-氨基乙基)哌啶于 170°C 加热 45 分钟。在反应混合物已冷却后, 添加 80 毫升 EtOAc, 并过滤。将滤液以 40 毫升饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤两次, 并以 $MgSO_4$ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 85 : 15 : 2) 纯化。

[1616] 产量 : 720 毫克 (理论值的 75.0%)

[1617] $C_{12}H_{18}BrN_3$ ($M = 284.201$)

[1618] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 284/286 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 284/286

[1619] R_f 值 : 0.30 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1620] 3.31b(5-碘-吡啶-2-基)-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺

[1621] 根据一般处理方法 II, 自 (5-溴-吡啶-2-基)-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺 (720 毫克, 2.53 毫摩尔) 制备得到。

[1622] 产量 : 750 毫克 (理论值的 89.4%)

[1623] $C_{12}H_{18}IN_3$ ($M = 331.202$)

[1624] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 332 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 332

[1625] HPLC 滞留时间 : 4.32 分钟 (方法 A)

[1626] 3.31c {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺

[1627] 根据一般处理方法 I, 自 (5-碘-吡啶-2-基)-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺 (397 毫克, 1.20 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (256 毫克, 1.20 毫摩尔) 制备得到。

[1628] 产量 : 230 毫克 (理论值的 46.0%)

[1629] $C_{25}H_{25}ClN_4$ ($M = 416.958$)

[1630] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 417/419 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 417/419

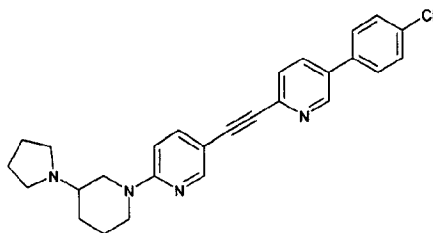
[1631] R_f 值 : 0.55 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1632] HPLC 滞留时间 : 7.26 分钟 (方法 A)

[1633] 实施例 3.32

[1634] 5'-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-吡咯烷-1-基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶

[1635]



[1636] 3.32a 5'-溴-3-吡咯烷-1-基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶

[1637] 产物是以类似实施例 3.31a 的方式(反应时间:在 160℃下 35 分钟),自 2.37 克(10.0 毫摩尔)2,5-二溴吡啶与 1.6 克(10.4 毫摩尔)3-吡咯烷-1-基-哌啶制备得到。

[1638] 产量:700 毫克(理论值的 21.8%)

[1639] $C_{14}H_{20}BrN_3$ ($M = 310.240$)

[1640] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:310/312 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:310/312

[1641] HPLC 滞留时间:5.06 分钟(方法 B)

[1642] 3.32b 5'-碘-3-吡咯烷-1-基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶

[1643] 根据一般处理方法 II,自 5'-溴-3-吡咯烷-1-基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶(700 毫克,2.26 毫摩尔)制备得到。

[1644] 产量:700 毫克(理论值的 86.9%)

[1645] $C_{14}H_{20}IN_3$ ($M = 357.240$)

[1646] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:358 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:358

[1647] HPLC 滞留时间:5.20 分钟(方法 A)

[1648] 3.32c 5'-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-吡咯烷-1-基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶

[1649] 根据一般处理方法 I,自 5'-碘-3-吡咯烷-1-基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶(179 毫克,0.50 毫摩尔)与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶(107 毫克,0.50 毫摩尔)制备得到。

[1650] 产量:120 毫克(理论值的 54.2%)

[1651] $C_{27}H_{27}ClN_4$ ($M = 442.996$)

[1652] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:443/445 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:443/445

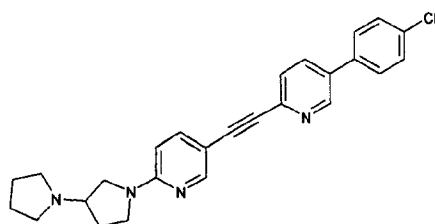
[1653] R_f 值:0.38(硅胶,DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[1654] HPLC 滞留时间:7.40 分钟(方法 A)

[1655] 实施例 3.33

[1656] 1'-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-[1,3']联吡咯烷

[1657]



[1658] 3.33a 1'-苄基-[1,3']联吡咯烷

[1659] 将 3.82 克 (18.0 毫摩尔) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 添加至 1.23 毫升 (15.0 毫摩尔) 吡咯烷与 2.41 毫升 (15.0 毫摩尔) N-苄基吡咯烷酮在 100 毫升 THF 中的溶液内,并以 2 毫升乙酸酸化。将反应物于室温下搅拌过夜。将反应溶液与 200 毫升饱和 NaHCO_3 溶液混合,并以 200 毫升 EtOAc 萃取两次。以 MgSO_4 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (EtOAc/MeOH/ NH_3 8 : 2 : 0.2) 进行纯化。

[1660] 产量:1.80 克 (理论值的 52.1%)

[1661] $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2$ ($M = 230.356$)

[1662] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:231 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:231

[1663] R_f 值:0.05 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1664] 3.33b [1,3'] 联吡咯烷

[1665] 将 180 毫克 10% Pd/C 添加至 1.80 克 (7.42 毫摩尔) 1'-苄基-[1,3']联吡咯烷在 80 毫升 MeOH 中的溶液内。将反应溶液于室温及 3 巴 H_2 下搅拌 5 小时。添加另外的 180 毫克 10% Pd/C,并于 4 小时后,添加 100 毫克氢氧化钡。将反应物于室温下及 3 巴 H_2 下再搅拌 6 小时。抽气过滤催化剂,并于真空中脱除溶剂。

[1666] 产量:900 毫克 (理论值的 86.5%)

[1667] $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2$ ($M = 140.230$)

[1668] R_f 值:0.05 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 8 : 2 : 0.2)

[1669] 3.33c 1'-(5-溴-吡啶-2-基)-[1,3']联吡咯烷

[1670] 产物是以类似实施例 3.31a 的方式 (反应时间:在 170°C 下 60 分钟),自 1.52 克 (6.40 毫摩尔) 2,5-二溴吡啶与 0.90 克 (6.42 毫摩尔) [1,3']联吡咯烷制备得到。

[1671] 产量:700 毫克 (理论值的 36.8%)

[1672] $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}_3$ ($M = 296.213$)

[1673] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:296/298 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:296/298

[1674] R_f 值:0.42 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1675] 3.33d 1'-(5-碘-吡啶-2-基)-[1,3']联吡咯烷

[1676] 根据一般处理方法 II,自 1'-(5-溴-吡啶-2-基)-[1,3']联吡咯烷 (700 毫克, 2.36 毫摩尔) 制备得到。

[1677] 产量:650 毫克 (理论值的 80.1%)

[1678] $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{IN}_3$ ($M = 343.213$)

[1679] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:344 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:344

[1680] HPLC 滞留时间:3.95 分钟 (方法 A)

[1681] 3.33e 1'-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-[1,3']联吡咯烷

[1682] 根据一般处理方法 I, 自 1'-(5-碘-吡啶-2-基)-[1,3'] 联吡咯烷 (172 毫克, 0.50 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (107 毫克, 0.50 毫摩尔) 制备得到。

[1683] 产量: 65 毫克 (理论值的 30.3%)

[1684] $C_{26}H_{25}ClN_4$ ($M = 428.969$)

[1685] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 429/431 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 429/431

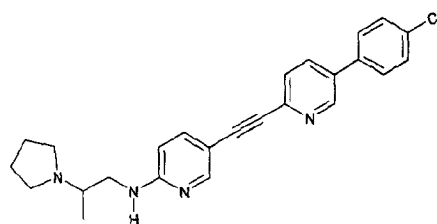
[1686] R_f 值: 0.50 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[1687] HPLC 滞留时间: 6.71 分钟 (方法 A)

[1688] 实施例 3.34

[1689] {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-吡咯烷-1-基-丙基)-胺

[1690]



[1691] 3.34a N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-氯-丙酰胺

[1692] 于 0 °C 下, 将 2.14 毫升 (22.0 毫摩尔) 2-氯丙酰氯 (2-chloropropionic acid chloride) 的 5 毫升 DCM 溶液, 逐滴添加至 3.46 克 (20.0 毫摩尔) 2-氨基-5-溴吡啶与 6.12 毫升 (44.0 毫摩尔) 三乙胺在 80 毫升 DCM 中的溶液内。移除冰浴, 并将反应溶液于室温下再搅拌 1.5 小时。添加另外 0.40 毫升 (4.12 毫摩尔) 2-氯丙酰氯, 并将溶液于室温下再搅拌一小时。将反应混合物与 80 毫升水混合, 以 80 毫升饱和 NaCl 溶液洗涤一次, 并以 MgSO₄ 干燥。于真空中脱除溶剂, 并将残留物以少量 EtOAc 研磨, 抽气过滤, 及干燥。产量: 3.50 克 (理论值的 66.4%)

[1693] $C_8H_8BrClN_2O$ ($M = 263.523$)

[1694] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 263/265/267 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 263/265/267

[1695] R_f 值: 0.85 (硅胶, PE/EtOAc 6 : 4)

[1696] 3.34b N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-吡咯烷-1-基-丙酰胺

[1697] 将 4.01 克 (29.0 毫摩尔) K₂CO₃ 与 1.19 毫升 (1.45 毫摩尔) 吡咯烷依次添加至 3.5 克 (13.3 毫摩尔) N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-氯-丙酰胺在 50 毫升 DMF 中的溶液内。将反应物于室温下搅拌 3 天, 并与 150 毫升水混合。以 EtOAc 将水相萃取两次, 并以 MgSO₄ 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, 梯度液: EtOAc 后 PE/EtOAc 4 : 6) 纯化。

[1698] 产量: 1.80 克 (理论值的 45.4%)

[1699] $C_{12}H_{16}BrN_3O_3$ ($M = 298.185$)

[1700] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 298/300 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 298/300

[1701] HPLC 滞留时间: 4.21 分钟 (方法 A)

[1702] 3.34c (5-溴-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-丙基)-胺

[1703] 于氮气氛下,将 6.00 毫升 (6.00 毫摩尔) 1M 氢化锂铝在 THF 中的溶液,添加至 1.8 克 (6.04 毫摩尔) N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-吡咯烷-1-基-丙酰胺在 30 毫升 THF 中经冷却至 0℃ 的溶液内,其方式是使内部温度不超过 4℃。将反应溶液于 0℃ 下再搅拌 20 分钟。小心添加 EtOAc,使铝络合物以 0.2 毫升水,然后以 0.2 毫升 15% 氢氧化钠溶液,及最后以 0.6 毫升水分解。抽气过滤所形成的沉淀物,并以 50 毫升 EtOAc 稀释滤液。将有机相以 30 毫升饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤,并以 MgSO₄ 干燥。于真空中脱除溶剂,并在硅胶上通过柱色谱 (EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1) 进行进一步纯化。

[1704] 产量:700 毫克 (理论值的 40.8%)

[1705] C₁₂H₁₈BrN₃ (M = 284.201)

[1706] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:284/286 实测值:分子峰 (M+H)⁺:284/286

[1707] R_f 值:0.32 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[1708] HPLC 滞留时间:4.63 分钟 (方法 A)

[1709] 3.34d (5-碘-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-丙基)-胺

[1710] 根据一般处理方法 II,自 (5-溴-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-丙基)-胺 (600 毫克,2.11 毫摩尔) 制备得到。

[1711] 产量:560 毫克 (理论值的 80.1%)

[1712] 3.34e {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-吡咯烷-1-基-丙基)-胺

[1713] 根据一般处理方法 I,自 (5-碘-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-丙基)-胺 (250 毫克,0.76 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (165 毫克,0.77 毫摩尔) 制备得到。

[1714] 产量:95 毫克 (理论值的 29.5%)

[1715] C₂₅H₂₅ClN₄ (M = 416.958)

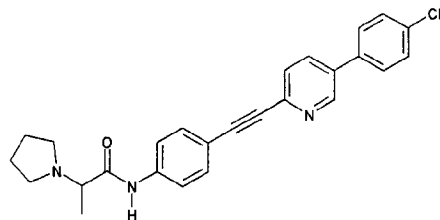
[1716] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:417/419 实测值:分子峰 (M+H)⁺:417/419

[1717] HPLC 滞留时间:7.19 分钟 (方法 A)

[1718] 实施例 3.35

[1719] N-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-2-吡咯烷-1-基-丙酰胺

[1720]



[1721] 3.35a 4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯胺

[1722] 根据一般处理方法 I,自 4-碘苯胺 (732 毫克,3.28 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (700 毫克,3.28 毫摩尔) 制备得到。

[1723] 产量:440 毫克 (理论值的 44.1%)

[1724] C₁₉H₁₃ClN₂ (M = 304.782)

[1725] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:305/307 实测值:分子峰 (M+H)⁺:305/307

[1726] HPLC 滞留时间 :5.70 分钟 (方法 A)

[1727] 3.35b N-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-2-吡咯烷-1-基-丙酰胺

[1728] 将 0.18 毫升 (1.31 毫摩尔) 三乙胺与 269 毫克 (0.84 毫摩尔) TBTU 依次添加至 100 毫克 (0.70 毫摩尔) 2-吡咯烷-1-基-丙酸在 10 毫升 THF 中的溶液内。将溶液于室温下搅拌 1 小时, 然后添加 200 毫克 (0.66 毫摩尔) 4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯胺。将反应溶液于室温下搅拌过夜。反应不完全。因此, 将 100 毫克 (0.70 毫摩尔) 2-吡咯烷-1-基-丙酸的 10 毫升 THF 溶液添加至反应混合物 (通过与 0.18 毫升 (1.31 毫摩尔) 三乙胺及 269 毫克 (0.84 毫摩尔) TBTU 一起搅拌而活化 1 小时) 中。将反应溶液再搅拌 16 小时, 并以 NaHCO_3 溶液稀释。以 EtOAc 萃取水相, 并以 MgSO_4 使有机相干燥。于真空中脱除溶剂, 并在硅胶上通过柱色谱 (EtOAc/MeOH/ NH_3 8 : 2 : 0.2) 进行进一步纯化。

[1729] 产量 :40 毫克 (理论值的 14.2%)

[1730] $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 429.954$)

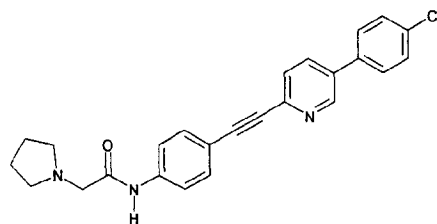
[1731] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:430/432 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:430/432

[1732] HPLC 滞留时间 :7.29 分钟 (方法 A)

[1733] 实施例 3.36

[1734] N-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺

[1735]



[1736] 产物是以类似实施例 3.35b 的方式, 自 200 毫克 (0.66 毫摩尔) 4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯胺与 100 毫克 (0.77 毫摩尔) 吡咯烷-1-基-乙酸制备得到。

[1737] 产量 :5 毫克 (理论值的 1.8%)

[1738] $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 415.927$)

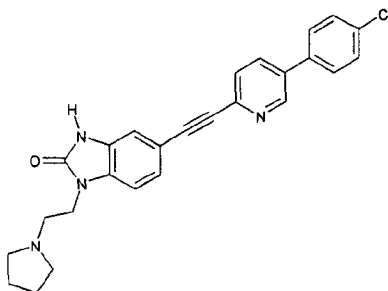
[1739] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:416/418 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:416/418

[1740] HPLC 滞留时间 :6.75 分钟 (方法 B)

[1741] 实施例 3.37

[1742] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮

[1743]



[1744] 3. 37a (4- 溴 -2- 硝基 - 苯基) - (2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基) - 胺

[1745] 将 4.42 克 (32.0 毫摩尔) K_2CO_3 添加至 5.00 克 (22.7 毫摩尔) 2- 溴 -5- 氟硝基苯与 2.59 克 (22.7 毫摩尔) 1-(2- 氨基) - 吡咯烷在 20 毫升乙腈中的溶液内。将反应溶液于室温下搅拌过夜。过滤溶液, 并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (梯度液: DCM 至 DCM/MeOH 9 : 1) 进行纯化。

[1746] 产量: 5.90 毫克 (理论值的 82.6%)

[1747] $C_{12}H_{16}BrN_3O_2$ (M = 314.184)

[1748] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 314/316 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 314/316

[1749] R_f 值: 0.40 (硅胶, DCM/MeOH 9 : 1)

[1750] 3. 37b 4- 溴 -N¹-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基) - 苯 -1,2- 二胺

[1751] 将 100 毫克阮内镍添加至 1.00 克 (3.18 毫摩尔) (4- 溴 -2- 硝基 - 苯基) - (2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基) - 胺在 100 毫升 MeOH 中的溶液内。将反应溶液于 3 巴 H_2 及室温下搅拌 15 分钟。于过滤后, 在真空中脱除溶剂, 并使产物进一步反应, 无需纯化。

[1752] 产量: 850 毫克 (理论值的 94.0%)

[1753] $C_{12}H_{16}BrN_3$ (M = 284.201)

[1754] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 284/286 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 284/286

[1755] HPLC 滞留时间: 4.56 分钟 (方法 A)

[1756] 3. 37c 5- 溴 -1-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基) -1,3- 二氢 - 苯并咪唑 -2- 酮

[1757] 于室温下, 将 600 毫克 (3.70 毫摩尔) CDI 添加至 853 毫克 (3.00 毫摩尔) 4- 溴 -N¹-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基) - 苯 -1,2- 二胺在 20 毫升 THF 中的溶液内。将反应溶液加热至 40°C, 并于此温度下搅拌 30 分钟。添加另外 600 毫克 (3.70 毫摩尔) CDI, 并将反应物于 40°C 下再搅拌 30 分钟。以半饱和 $NaHCO_3$ 溶液稀释溶液, 并将水相以 EtOAc 萃取两次。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。以乙腈研磨残留物, 过滤沉淀物, 并在空气中干燥。

[1758] 产量: 500 毫克 (理论值的 53.7%)

[1759] $C_{13}H_{16}BrN_3O$ (M = 310.196)

[1760] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 310/312 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 310/312

[1761] HPLC 滞留时间: 4.30 分钟 (方法 A)

[1762] 3. 37d 5- 碘 -1-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基) -1,3- 二氢 - 苯并咪唑 -2- 酮

[1763] 根据一般处理方法 II, 自 5- 溴 -1-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基) -1,3- 二氢 - 苯并咪唑 -2- 酮 (150 毫克, 0.48 毫摩尔) 制备得到。

[1764] 产量: 140 毫克 (理论值的 81.0%)

[1765] $C_{13}H_{16}IN_3O$ (M = 357.196)

[1766] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 358 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 358

[1767] HPLC 滞留时间: 4.53 分钟 (方法 A)

[1768] 3. 37e 5-[5-(4- 氯 - 苯基) - 吡啶 -2- 基乙炔基] -1-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基) -1,3- 二氢 - 苯并咪唑 -2- 酮

[1769] 根据一般处理方法 I, 自 5- 碘 -1-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基) -1,3- 二氢 - 苯并咪唑 -2- 酮 (140 毫克, 0.39 毫摩尔) 与 5-(4- 氯 - 苯基) -2- 乙炔基 - 吡啶 (83 毫克, 0.39

毫摩尔) 制备得到。

[1770] 产量:7 毫克(理论值的 3.7%)

[1771] $C_{26}H_{23}ClN_4O$ ($M = 442.952$)

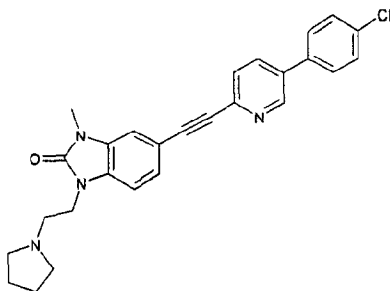
[1772] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:443/445 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:443/445

[1773] HPLC 滞留时间:6.78 分钟(方法 A)

[1774] 实施例 3.38

[1775] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮

[1776]



[1777] 3.38a 5-溴-3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮

[1778] 于室温下,将 73 毫克(0.65 毫摩尔)叔丁醇钾添加至 200 毫克(0.65 毫摩尔)5-溴-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮在 4 毫升 DMSO 中的溶液内。将反应溶液搅拌 30 分钟,然后添加 40 微升(0.65 毫摩尔)碘甲烷,并再搅拌 30 分钟。将混合物与半饱和 $NaHCO_3$ 溶液混合,并以 30 毫升 EtOAc 将水相萃取两次。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。

[1779] 产量:180 毫克(理论值的 86.1%)

[1780] $C_{14}H_{18}BrN_3O$ ($M = 324.223$)

[1781] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:324/326 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:324/326

[1782] HPLC 滞留时间:4.69 分钟(方法 B)

[1783] 3.38b 5-碘-3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮

[1784] 根据一般处理方法 II,自 5-溴-3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮(160 毫克,0.49 毫摩尔)制备得到。

[1785] 产量:120 毫克(理论值的 65.6%)

[1786] $C_{14}H_{18}IN_3O$ ($M = 371.223$)

[1787] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:372 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:372

[1788] HPLC 滞留时间:5.02 分钟(方法 A)

[1789] 3.38c 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮

[1790] 根据一般处理方法 I,自 5-碘-3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮(120 毫克,0.32 毫摩尔)与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶(68 毫克,0.32 毫摩尔)制备得到。

[1791] 产量:15 毫克(理论值的 9.8%)

[1792] $C_{27}H_{25}ClN_4O$ ($M = 456.980$)

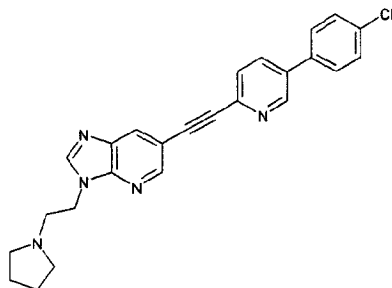
[1793] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 457/459 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 457/459

[1794] HPLC 滞留时间 : 7.11 分钟 (方法 A)

[1795] 实施例 3.39

[1796] 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1797]



[1798] 3.39a 5-溴-3-硝基-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[1799] 将 0.86 毫升 (5.05 毫摩尔) 乙基二异丙胺添加至 600 毫克 (2.53 毫摩尔) 5-溴-2-氯-3-硝基吡啶与 0.32 毫升 (2.53 毫摩尔) 1-(2-氨基乙基)-吡咯烷在 3 毫升正丁醇中的溶液内。将反应物加热至 50°C, 并于此温度下搅拌一小时。于真空中脱除溶剂, 并将残留物与 40 毫升水混合, 及以 1M HCl 酸化。以 20 毫升 EtOAc 萃取水相, 然后以饱和 K_2CO_3 溶液使水相呈碱性。将水相以 40 毫升 EtOAc 萃取。以 Na_2SO_4 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。

[1800] 产量 : 692 毫克 (理论值的 86.9%)

[1801] $C_{11}H_{15}BrN_4O_2$ ($M = 315.172$)

[1802] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 315/317 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 315/317

[1803] HPLC 滞留时间 : 5.00 分钟 (方法 A)

[1804] R_f 值 : 0.08 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)

[1805] 3.39b 5-溴-N²-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-吡啶-2,3-二胺

[1806] 于室温下, 将 2.44 克 (10.8 毫摩尔) 氯化锌(II) 二水合物与 2.20 克 (26.2 毫摩尔) $NaHCO_3$ 添加至 680 毫克 (2.16 毫摩尔) (5-溴-3-硝基-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺在 40 毫升 EtOAc 中的溶液内。使反应物回流 1.5 小时, 然后以 20 毫升水稀释。以 1M HCl 使水相酸化, 并分离出有机相。以饱和 K_2CO_3 溶液使水相呈碱性, 并以 40 毫升 EtOAc 萃取两次。以 Na_2SO_4 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。

[1807] 产量 : 479 毫克 (理论值的 77.8%)

[1808] $C_{11}H_{17}BrN_4$ ($M = 285.189$)

[1809] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 285/287 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 285/287

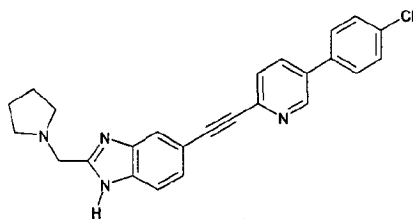
[1810] HPLC 滞留时间 : 3.9 分钟 (方法 A)

[1811] 3.39c 6-溴-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1812] 使 470 毫克 (1.65 毫摩尔) 5-溴-N²-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-吡啶-2,3-二胺在 10 毫升甲酸中的溶液回流 1.5 小时。以饱和 K_2CO_3 溶液使混合物呈碱性, 并以 40 毫升 EtOAc 萃取。以 Na_2SO_4 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。

[1813] 产量 : 466 毫克 (理论值的 95.8%)

- [1814] $C_{12}H_{15}BrN_4$ ($M = 295.184$)
- [1815] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 295/297 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 295/297
- [1816] HPLC 滞留时间 : 4.0 分钟 (方法 A)
- [1817] 3.39d 6-碘-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [1818] 根据一般处理方法 II, 自 6-溴-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (450 毫克, 1.52 毫摩尔) 制备得到。
- [1819] 产量 : 510 毫克 (理论值的 97.8%)
- [1820] $C_{12}H_{15}IN_4$ ($M = 342.185$)
- [1821] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 343 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 343
- [1822] HPLC 滞留时间 : 4.08 分钟 (方法 A)
- [1823] R_f 值 : 0.09 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)
- [1824] 3.39e 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [1825] 根据一般处理方法 I, 自 6-碘-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (300 毫克, 0.88 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (187 毫克, 0.88 毫摩尔) 制备得到。
- [1826] 产量 : 67 毫克 (理论值的 17.9%)
- [1827] $C_{25}H_{22}ClN_5$ ($M = 427.941$)
- [1828] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 428/430 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 428/430
- [1829] R_f 值 : 0.41 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)
- [1830] HPLC 滞留时间 : 6.52 分钟 (方法 A)
- [1831] 实施例 3.40
- [1832] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑
- [1833]



- [1834] 3.40a (5-硝基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲醇
- [1835] 将 6.2 克 (81.5 毫摩尔) 乙醇酸添加至 6.24 克 (40.8 毫摩尔) 4-硝基-邻-苯二胺在 80 毫升半浓的 HCl 中的溶液内。使反应溶液回流 4 小时, 并于真空中脱除溶剂。使残留物溶于水, 并以 2N NaOH 呈碱性。析出产物沉淀, 并于冰浴中再搅拌 1 小时。抽气过滤沉淀物, 并依次以水与 PE 洗涤。使产物于 40°C 下干燥。其仍然含有 40% 4-硝基-邻-苯二胺。使其再一次溶于半浓的 HCl 中, 并于添加 6.5 毫升乙醇酸 (57% 的水溶液) 后, 使其回流 3 小时, 并于 80°C 下再加热 12 小时。在真空中脱除溶剂, 并使残留物溶于水, 并以 6N NaOH 使其呈碱性, 于此段时间内, 产物沉淀。抽气过滤沉淀物, 并依次以水与 PE 洗涤。使产物在循环空气干燥器中于 50°C 下干燥。
- [1836] 产量 : 6.40 克 (理论值的 81.3%)

- [1837] $C_8H_7N_3O_3$ ($M = 193.163$)
- [1838] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 194 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 194
- [1839] R_f 值 : 0.13 (硅胶, DCM/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)
- [1840] 3.40b 2-氯甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑
- [1841] 于 10℃ 下, 将 20 毫升 (275 毫摩尔) 亚硫酸二氯慢慢添加至 6.4 克 (33.1 毫摩尔) (5-硝基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲醇在 100 毫升 DCM 中的溶液内。将反应于室温下搅拌 1 小时, 并在真空中脱除溶剂。将残留物以 DCM 研磨, 抽气过滤, 以 DCM 与醚洗涤, 及在循环空气干燥器中于 35℃ 下干燥。
- [1842] 产量 : 7.01 克 (理论值的 100%)
- [1843] $C_8H_6ClN_3O_3$ ($M = 211.609$)
- [1844] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 212/214 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 212/214
- [1845] HPLC 滞留时间 : 4.1 分钟 (方法 B)
- [1846] 3.40c 5-硝基-2-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑
- [1847] 将 9.47 毫升 (113 毫摩尔) 吡咯烷添加至 6.00 克 (28.4 毫摩尔) 2-氯甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑在 100 毫升 DCM 中的溶液内。将反应物于室温下搅拌过夜。以水将反应溶液洗涤四次。以 MgSO₄ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。
- [1848] 产量 : 5.50 克 (理论值的 78.8%)
- [1849] $C_{12}H_{14}N_4O_2$ ($M = 246.271$)
- [1850] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 247 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 247
- [1851] R_f 值 : 0.22 (硅胶, EtOAc/MeOH 9 : 1)
- [1852] 3.40d 2-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑-5-基胺
- [1853] 将 1.00 克阮内镍添加至 5.50 克 (22.3 毫摩尔) 5-硝基-2-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑在 50 毫升 MeOH 中的溶液内。将反应溶液于 3 巴 H₂ 及室温下搅拌 30 小时。在过滤后, 于真空中脱除溶剂, 并在硅胶上通过柱色谱 (EtOAc/MeOH/NH₃ 8 : 2 : 0.2) 进行进一步纯化。
- [1854] 产量 : 3.10 克 (理论值的 64.2%)
- [1855] $C_{12}H_{16}N_4$ ($M = 216.288$)
- [1856] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 217 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 217
- [1857] 3.40e 5-溴-2-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑
- [1858] 使 3.10 克 (14.3 毫摩尔) 2-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑-5-基胺悬浮于 32.2 毫升 48% 氢溴酸与 32.2 毫升水中, 并使溶液冷却至 0℃。慢慢逐滴添加 2.5M 亚硝酸钠溶液 (1.68 克, 在 9.7 毫升水中), 以致使内部温度不超过 5℃。将反应物于 0℃ 下搅拌 10 分钟, 然后逐滴添加 3.50 克 (24.37 毫摩尔) CuBr 在 11.3 毫升 48% 氢溴酸中的溶液。将反应物加热至 60℃, 并于此温度下搅拌一小时。于真空中脱除溶剂, 并以异丙醇研磨残留物。抽气过滤沉淀物, 并以异丙醇洗涤。于硅胶上通过柱色谱 (MeOH/NH₃ 9 : 1) 进行纯化。
- [1859] 产量 : 2.20 克 (理论值的 54.8%)
- [1860] $C_{12}H_{14}BrN_3$ ($M = 280.169$)
- [1861] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 280/282 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 280/282
- [1862] HPLC 滞留时间 : 4.47 分钟 (方法 A)

[1863] 3.40f 5-碘-2-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑

[1864] 根据一般处理方法 II, 自 5-溴-2-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑 (700 毫克, 2.50 毫摩尔) 制备得到。

[1865] 产量: 200 毫克 (理论值的 24.5%)

[1866] $C_{12}H_{14}IN_3$ ($M = 327.170$)

[1867] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 328 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 328

[1868] HPLC 滞留时间: 4.55 分钟 (方法 A)

[1869] 3.40g 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑

[1870] 根据一般处理方法 I, 自 5-碘-2-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑 (200 毫克, 0.61 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (131 毫克, 0.61 毫摩尔) 制备得到。

[1871] 产量: 5 毫克 (理论值的 2.0%)

[1872] $C_{25}H_{21}ClN_4$ ($M = 412.926$)

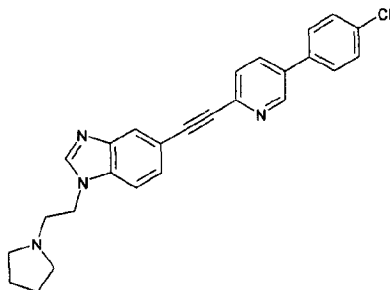
[1873] 计算值: 分子峰 $(M-H)^-$: 411/413 实测值: 分子峰 $(M-H)^-$: 411/413

[1874] HPLC 滞留时间: 3.94 分钟 (方法 A)

[1875] 实施例 3.41

[1876] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑

[1877]



[1878] 3.41a 5-溴-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑

[1879] 使 904 毫克 (3.18 毫摩尔) 4-溴-N¹-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯-1,2-二胺在 5 毫升甲酸中的溶液回流 1.5 小时。以半饱和 $NaHCO_3$ 溶液使其呈碱性, 并以 70 毫升 EtOAc 萃取两次。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。

[1880] 产量: 750 毫克 (理论值的 80.2%)

[1881] $C_{13}H_{16}BrN_3$ ($M = 294.197$)

[1882] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 294/296 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 294/296

[1883] HPLC 滞留时间: 3.78 分钟 (方法 A)

[1884] 3.41b 5-碘-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑

[1885] 根据一般处理方法 II, 自 5-溴-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑 (750 毫克, 2.55 毫摩尔) 制备得到。

[1886] 产量: 680 毫克 (理论值的 78.2%)

[1887] $C_{13}H_{16}IN_3$ ($M = 341.197$)

[1888] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 342 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 342

[1889] HPLC 滞留时间 :4.04 分钟 (方法 A)

[1890] 3.41c 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑

[1891] 根据一般处理方法 I, 自 5-碘-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑 (150 毫克, 0.44 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (94 毫克, 0.44 毫摩尔) 制备得到。

[1892] 产量 :26 毫克 (理论值的 13.7%)

[1893] $C_{26}H_{23}ClN_4$ ($M = 426.953$)

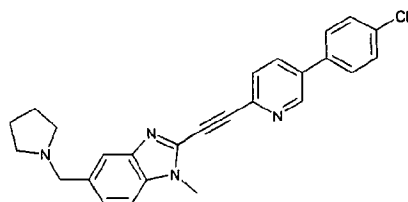
[1894] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:427/429 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:427/429

[1895] HPLC 滞留时间 :6.51 分钟 (方法 A)

[1896] 实施例 3.42

[1897] 2-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-甲基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑

[1898]



[1899] 3.42a 甲基-(2-硝基-4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-胺

[1900] 将 5.55 克 (78.0 毫摩尔) 吡咯烷添加至 4.70 克 (26.1 毫摩尔) 4-甲基氨基-3-硝基-苯甲醛在 100 毫升 THF 中的溶液内, 并以冰醋酸使反应混合物酸化。添加 6.36 克 (30.0 毫摩尔) $NaBH(OAc)_3$, 并将反应混合物于室温下搅拌过夜。将混合物与饱和 $NaHCO_3$ 溶液合并, 并以 EtOAc 将水相萃取两次。将合并的有机萃取液以 200 毫升半饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤, 并以 $MgSO_4$ 干燥。于真空中脱除溶剂, 并在硅胶上通过柱色谱 (梯度液 :DCM 至 DCM/MeOH 9 : 1) 进行进一步纯化。

[1901] 产量 :2.00 克 (理论值的 32.6%)

[1902] $C_{12}H_{17}N_3O_2$ ($M = 235.288$)

[1903] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:236 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:236

[1904] R_f 值 :0.15 (硅胶, DCM/MeOH 9 : 1)

[1905] 3.42b N¹-甲基-4-吡咯烷-1-基甲基-苯-1,2-二胺

[1906] 于室温下, 将 4.85 克 (21.5 毫摩尔) 氯化锡 (II) 二水合物与 4.45 克 (53.0 毫摩尔) $NaHCO_3$ 添加至 1.00 克 (4.25 毫摩尔) 甲基-(2-硝基-4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-胺在 60 毫升 EtOAc 中的溶液内。使反应物回流 2 小时, 然后以 100 毫升 1M $KHSO_4$ 溶液与一些水稀释。过滤此混合物。将水相与 K_2CO_3 混合, 并以 80 毫升 EtOAc 萃取两次。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。

[1907] 产量 :850 毫克 (理论值的 97.4%)

[1908] $C_{12}H_{19}N_3$ ($M = 205.305$)

[1909] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:206 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:206

[1910] R_f 值 :0.15 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[1911] 3.42c 1-甲基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑

[1912] 使 850 毫克 (4.14 毫摩尔) N¹-甲基-4-吡咯烷-1-基甲基-苯-1,2-二胺在 4 毫升甲酸中的溶液回流 1.5 小时。以 250 毫升半饱和 NaHCO₃ 溶液使其呈碱性,并以 70 毫升 EtOAc 萃取两次。以 MgSO₄ 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。

[1913] 产量:650 毫克(理论值的 72.9%)

[1914] C₁₃H₁₇N₃ (M = 215.301)

[1915] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:216 实测值:分子峰 (M+H)⁺:216

[1916] R_f 值:0.25 (硅胶, DCM/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[1917] 3.42d 2-碘-1-甲基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑

[1918] 将 0.80 毫升 (1.28 毫摩尔) 1.6M 正丁基锂在己烷中的溶液,添加至 250 毫克 (1.16 毫摩尔) 1-甲基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑在 8 毫升 THF 中经冷却至 -75℃ 的溶液内。将反应混合物于此温度下搅拌 10 分钟,然后添加 288 毫克 (1.28 毫摩尔) N-碘琥珀酰亚胺的 5 毫升 THF 溶液。移除冷却浴,并将反应物在室温下搅拌 1 小时。添加 12 毫升 0.1M HCl,并以 EtOAc 萃取水相。以 MgSO₄ 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱(梯度液:DCM 至 DCM/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)进行纯化。

[1919] 产量:140 毫克(理论值的 22.2%)

[1920] C₁₃H₁₆IN₃ (M = 341.197)

[1921] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:342 实测值:分子峰 (M+H)⁺:342

[1922] R_f 值:0.20 (硅胶, DCM/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[1923] HPLC 滞留时间:3.89 分钟(方法 A)

[1924] 3.42e 2-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-甲基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑

[1925] 根据一般处理方法 I,自 2-碘-1-甲基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-苯并咪唑(100 毫克,0.29 毫摩尔)与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶(68 毫克,0.32 毫摩尔)制备得到。

[1926] 产量:9 毫克(理论值的 7.2%)

[1927] C₂₆H₂₃ClN₄ (M = 426.953)

[1928] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:427/429 实测值:分子峰 (M+H)⁺:427/429

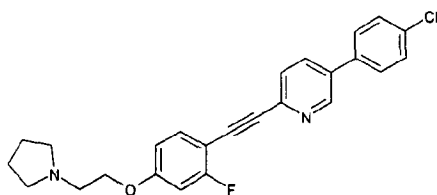
[1929] R_f 值:0.20 (硅胶, DCM/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[1930] HPLC 滞留时间:6.69 分钟(方法 A)

[1931] 实施例 3.43

[1932] 5-(4-氯-苯基)-2-[2-氟-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1933]



[1934] 3.43a 1-[2-(3-氟-4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[1935] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式,自 13.6 克 (57.0 毫摩尔) 3-氟-4-碘-酚与

9.69 克 (57.0 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐制备得到。

[1936] 产量:17.1 克 (理论值的 89.6%)

[1937] $C_{12}H_{15}FINO$ ($M = 335.162$)

[1938] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:336 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:336

[1939] R_f 值:0.57 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 95 : 5 : 0.5)

[1940] 3.43b 5-(4-氯-苯基)-2-[2-氟-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[1941] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(3-氟-4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 (500 毫克, 0.75 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (159 毫克, 0.75 毫摩尔) 制备得到。

[1942] 产量:48 毫克 (理论值的 15.4%)

[1943] $C_{25}H_{22}ClFN_2O$ ($M = 420.918$)

[1944] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:421/423 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:421/423

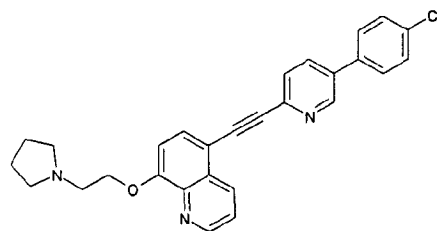
[1945] R_f 值:0.65 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[1946] HPLC 滞留时间:7.74 分钟 (方法 A)

[1947] 实施例 3.44

[1948] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-8-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-喹啉

[1949]



[1950] 3.44a 5-碘-8-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-喹啉

[1951] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式, 自 700 毫克 (2.58 毫摩尔) 5-碘-喹啉-8-醇与 450 毫克 (2.59 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐制备得到。

[1952] 产量:829 毫克 (理论值的 87.2%)

[1953] $C_{15}H_{17}IN_2O$ ($M = 368.220$)

[1954] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:369 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:369

[1955] HPLC 滞留时间:5.56 分钟 (方法 B)

[1956] 3.44b 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-8-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-喹啉

[1957] 根据一般处理方法 I, 自 5-碘-8-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-喹啉 (200 毫克, 0.54 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (116 毫克, 0.54 毫摩尔) 制备得到。

[1958] 产量:23 毫克 (理论值的 9.4%)

[1959] $C_{28}H_{24}ClN_3O$ ($M = 453.967$)

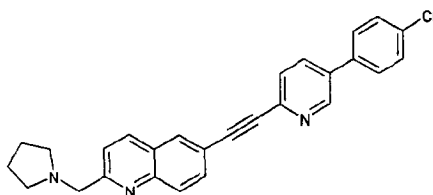
[1960] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:454/456 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:454/456

[1961] HPLC 滞留时间:7.40 分钟 (方法 A)

[1962] 实施例 3.45

[1963] 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-喹啉

[1964]



[1965] 3.45a 6-溴-2-溴甲基-喹啉

[1966] 将 148 毫克 (1.00 毫摩尔) α , α -偶氮异丁腈与 8.01 克 (45.0 毫摩尔) N-溴琥珀酰亚胺依次添加至 10.0g (45.0 毫摩尔) 6-溴-2-甲基-喹啉在 60 毫升四氯化碳中的溶液内。使反应混合物回流 8 小时。将其过滤,并以水将滤液洗涤两次。以 MgSO_4 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (PE/EtOAc 4 : 1) 进行纯化。

[1967] 产量:5.10 克 (理论值的 37.7%)

[1968] $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}$ ($M = 300.982$)

[1969] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:300/302/304 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:300/302/304

[1970] HPLC 滞留时间:5.75 分钟 (方法 B)

[1971] 3.45b 6-溴-2-吡咯烷-1-基甲基-喹啉

[1972] 将 4.60 克 (15.28 毫摩尔) 6-溴-2-溴甲基-喹啉添加至 1.40 毫升 (16.8 毫摩尔) 吡咯烷与 6.34 克 (45.9 毫摩尔) K_2CO_3 在 50 毫升乙腈中的溶液内。将反应物于室温下搅拌过夜,然后滤出无机盐。将有机相以水洗涤,并以 EtOAc 萃取水相。以 MgSO_4 使合并的有机萃取液干燥,并于真空中脱除溶剂。

[1973] 产量:4.45 克 (理论值的 100%)

[1974] $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$ ($M = 291.193$)

[1975] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:291/293 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:291/293

[1976] R_f 值:0.27 (硅胶, DCM/MeOH 9 : 1)

[1977] 3.45c 6-碘-2-吡咯烷-1-基甲基-喹啉

[1978] 根据一般处理方法 II,自 6-溴-2-吡咯烷-1-基甲基-喹啉 (500 毫克,1.72 毫摩尔) 制备得到。

[1979] 产量:400 毫克 (理论值的 59.9%)

[1980] $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{IN}_2$ ($M = 338.193$)

[1981] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:339 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:339

[1982] HPLC 滞留时间:5.16 分钟 (方法 A)

[1983] 3.45d 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-喹啉

[1984] 根据一般处理方法 I,自 6-碘-2-吡咯烷-1-基甲基-喹啉 (151 毫克,0.45 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (80 毫克,0.37 毫摩尔) 制备得到。

[1985] 产量:18 毫克 (理论值的 11.4%)

[1986] $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_3$ ($M = 423.949$)

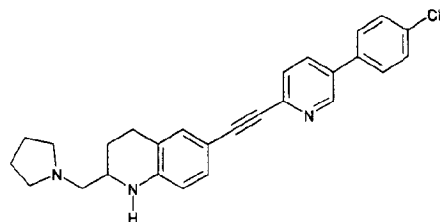
[1987] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:424/426 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:424/426

[1988] HPLC 滞留时间:4.78 分钟 (方法 B)

[1989] 实施例 3.46

[1990] 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉

[1991]



[1992] 3.46a 6-溴-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉

[1993] 于氩大气及室温下,将 0.69 毫升 (6.87 毫摩尔) 硼烷-吡啶络合物添加至 500 毫克 (1.72 毫摩尔) 6-溴-2-吡咯烷-1-基甲基-喹啉 (参阅 3.45b) 在 10 毫升乙酸中的溶液内。将混合物在室温下搅拌 7 小时,与 0.35 毫升 (3.46 毫摩尔) 硼烷-吡啶络合物再次混合,并于室温下再搅拌一小时。使其冷却至 0℃,并以 8% NaOH 溶液使此溶液呈碱性。以 EtOAc 萃取水相,并于真空中脱除溶剂。使残留物溶于水中,并以 12% HCl 酸化。将水相以 EtOAc 萃取,然后以 20% NaOH 溶液使其呈碱性,同时以冰冷却。以 EtOAc 萃取水相。以 MgSO₄ 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。

[1994] 产量:420 毫克 (理论值的 82.9%)

[1995] C₁₄H₁₉BrN₂ (M = 295.25)

[1996] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:295/297 实测值:分子峰 (M+H)⁺:295/297

[1997] HPLC 滞留时间:5.01 分钟 (方法 B)

[1998] 3.46b 6-碘-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉

[1999] 根据一般处理方法 II,自 6-溴-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉 (280 毫克,0.95 毫摩尔) 制备得到。

[2000] 产量:260 毫克 (理论值的 80.1%)

[2001] C₁₄H₁₉IN₂ (M = 342.225)

[2002] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:343 实测值:分子峰 (M+H)⁺:343

[2003] HPLC 滞留时间:5.34 分钟 (方法 A)

[2004] 3.46c 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉

[2005] 根据一般处理方法 I,自 6-碘-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉 (260 毫克,0.76 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (162 毫克,0.76 毫摩尔) 制备得到。

[2006] 产量:72 毫克 (理论值的 22.1%)

[2007] C₂₇H₂₆ClN₃ (M = 427.981)

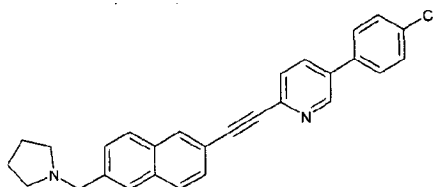
[2008] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:428 实测值:分子峰 (M+H)⁺:428

[2009] HPLC 滞留时间:4.66 分钟 (方法 B)

[2010] 实施例 3.47

[2011] 5-(4-氯-苯基)-2-(6-吡咯烷-1-基甲基-萘-2-基乙炔基)-吡啶

[2012]



[2013] 3.47a(6-碘-萘-2-基)-甲醇

[2014] 根据一般处理方法 II, 自(6-溴-萘-2-基)-甲醇(500 毫克, 2.11 毫摩尔)制备得到。

[2015] 产量: 450 毫克(理论值的 75.1%)

[2016] $C_{11}H_9IO$ ($M = 284.10$)

[2017] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 284 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 284

[2018] HPLC 滞留时间: 8.30 分钟(方法 A)

[2019] 3.47b{6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-萘-2-基}-甲醇

[2020] 根据一般处理方法 I, 自(6-碘-萘-2-基)-甲醇(450 毫克, 1.58 毫摩尔)与 5-[4-氯-苯基]-2-乙炔基-吡啶(342 毫克, 1.60 毫摩尔)制备得到。

[2021] 产量: 250 毫克(理论值的 42.8%)

[2022] $C_{24}H_{16}ClNO$ ($M = 369.85$)

[2023] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 370/372 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 370/372

[2024] R_f 值: 0.25(硅胶, DCM/MeOH 19 : 1)

[2025] 3.47c 5-(4-氯-苯基)-2-(6-吡咯烷-1-基甲基-萘-2-基乙炔基)-吡啶

[2026] 于 0℃ 下, 将 58 微升(0.80 毫摩尔)亚硫酸二氯添加至 148 毫克(0.40 毫摩尔){6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-萘-2-基}-甲醇在 5 毫升 DCM 中的溶液内。将溶液加热至室温, 并于此温度下搅拌 1 小时。将反应混合物以 30 毫升 DCM 稀释, 与冰水混合, 以饱和 $NaHCO_3$ 溶液使其呈碱性, 及以水洗涤有机相。使有机相以 $MgSO_4$ 干燥, 并过滤。将 0.10 毫升(1.20 毫摩尔)吡咯烷添加至滤液中, 将其在室温下搅拌 2 小时, 并于 40℃ 下搅拌 1 小时。于真空中脱除溶剂, 并在硅胶上通过柱色谱(梯度液: DCM 至 DCM/MeOH/ NH_3 5 : 1 : 0.1)进行纯化。

[2027] 产量: 40 毫克(理论值的 23.6%)

[2028] $C_{28}H_{23}ClN_2$ ($M = 422.96$)

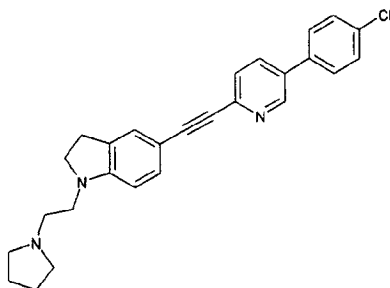
[2029] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 423/425 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 423/425

[2030] R_f 值: 0.10(硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 19 : 1 : 0.1)

[2031] 实施例 3.48

[2032] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶

[2033]



[2034] 3.48a 5-溴-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2,3-二氢-1H-吲哚

[2035] 于氮气氛围下,将700毫克(3.46毫摩尔)5-溴二氢吲哚添加至722毫克(4.16毫摩尔)N-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐与1.19毫升(6.93毫摩尔)乙基二异丙基胺在10毫升DMF中的溶液内。将反应溶液于室温下搅拌21小时,并与N-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐再次混合。将反应溶液加热至70℃,并于此温度下搅拌4小时。在真空中脱除溶剂,并使残留物溶于50毫升半饱和NaCl溶液与50毫升EtOAc中。以50毫升DCM将水相萃取两次,以Na₂SO₄使合并的有机萃取液干燥,并于真空中脱除溶剂。

[2036] 产量:226毫克(理论值的22.1%)

[2037] C₁₄H₁₉BrN₂(M = 295.225)

[2038] 计算值:分子峰(M+H)⁺:295/297 实测值:分子峰(M+H)⁺:295/297

[2039] HPLC 滞留时间:5.93分钟(方法A)

[2040] 3.48b 5-碘-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2,3-二氢-1H-吲哚

[2041] 根据一般处理方法II,自5-溴-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2,3-二氢-1H-吲哚(226毫克,0.77毫摩尔)制备得到。

[2042] 产量:142毫克(理论值的54.2%)

[2043] C₁₄H₁₉IN₂(M = 342.225)

[2044] HPLC 滞留时间:6.10分钟(方法A)

[2045] 3.48c 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2,3-二氢-1H-吲哚

[2046] 根据一般处理方法I,自5-碘-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2,3-二氢-1H-吲哚(142毫克,0.42毫摩尔)与5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶(89毫克,0.42毫摩尔)制备得到。

[2047] 产量:39毫克(理论值的22.1%)

[2048] C₂₇H₂₆ClN₃(M = 427.981)

[2049] 计算值:分子峰(M+H)⁺:428/430 实测值:分子峰(M+H)⁺:428/430

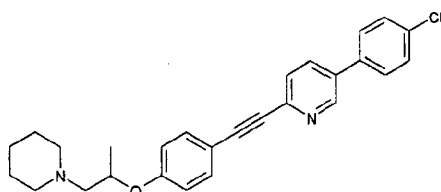
[2050] R_f 值:0.55(Alox, cyc/EtOAc 2:1)

[2051] HPLC 滞留时间:7.98分钟(方法A)

[2052] 实施例3.49

[2053] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2054]



[2055] 3.49a 1-[2-(4-碘-苯氧基)-丙基]-哌啶

[2056] 将 1.54 克 (7.00 毫摩尔) 碘苯与 2.75 克 (10.5 毫摩尔) 三苯基膦依次添加至 1.00 克 (6.98 毫摩尔) 1-哌啶-1-基-丙-2-醇在 20 毫升 DCM 中的溶液内。于室温下, 逐滴添加 2.19 毫升 (10.5 毫摩尔, 95%) 偶氮二羧酸二异丙酯, 并将反应物在室温下搅拌 2 小时。将其以水稀释, 将有机相以水洗涤, 并以 MgSO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, DCM/MeOH 9 : 1) 纯化。将油状残留物以二异丙基醚研磨, 自不溶残渣中滤出, 并使滤液在真空中蒸发至干。

[2057] 产量: 500 毫克 (理论值的 20.7%)

[2058] $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{INO}$ ($M = 345.226$)

[2059] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 346 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 346

[2060] R_f 值: 0.32 (硅胶, DCM/MeOH 9 : 1)

[2061] 3.49b 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2062] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(4-碘-苯氧基)-丙基]-哌啶 (173 毫克, 0.50 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (107 毫克, 0.50 毫摩尔) 制备得到。

[2063] 产量: 80 毫克 (理论值的 37.1%)

[2064] $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 430.982$)

[2065] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 431/433 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 431/433

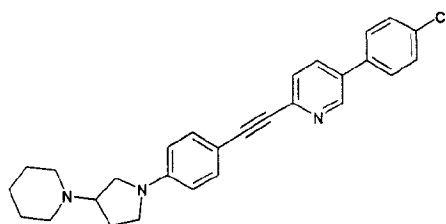
[2066] R_f 值: 0.25 (硅胶, EtOAc/MeOH 9 : 1)

[2067] HPLC 滞留时间: 5.03 分钟 (方法 A)

[2068] 实施例 3.50

[2069] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(3-哌啶-1-基-吡咯烷-1-基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2070]



[2071] 3.50a 1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-哌啶

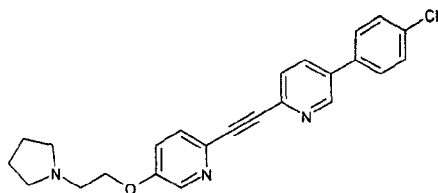
[2072] 将 12.7 克 (60.0 毫摩尔) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 与 2.3 毫升乙酸添加至 4.94 毫升 (50.0 毫摩尔) 哌啶与 8.03 毫升 (50.0 毫摩尔) N-苄基吡咯烷酮在 200 毫升 THF 中的溶液内。将反应物于室温下搅拌过夜。将反应溶液与 200 毫升饱和 NaHCO_3 溶液混合, 并以 200 毫升 EtOAc 萃取两次。以 MgSO_4 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (EtOAc/MeOH/ NH_3 8 : 2 : 0.2) 进行纯化。

[2073] 产量: 5.50 克 (理论值的 45.0%)

- [2074] $C_{16}H_{24}N_2$ ($M = 244.383$)
- [2075] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:245 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:245
- [2076] R_f 值:0.25 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)
- [2077] 3.50b 1-吡咯烷-3-基-哌啶
- [2078] 将 550 毫克 10 % Pd/C 添加至 5.50 克 (22.5 毫摩尔) 1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-哌啶在 200 毫升 MeOH 中的溶液内。将反应溶液于室温及 3 巴 H_2 下搅拌 5 小时。添加 550 毫克氢氧化钯, 并将反应物于室温及 3 巴 H_2 下再搅拌 6 小时。抽气过滤催化剂, 并于真空中脱除溶剂。
- [2079] 产量:900 毫克 (理论值的 86.5 %)
- [2080] $C_9H_{18}N_2$ ($M = 154.257$)
- [2081] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:155 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:155
- [2082] R_f 值:0.05 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 8 : 2 : 0.2)
- [2083] 3.50c 1-[1-(4-溴-苯基)-吡咯烷-3-基]-哌啶
- [2084] 将 283 毫克 (1.00 毫摩尔) 4-溴-碘苯、10 毫克 (0.05 毫摩尔) CuI、124 毫克 (2.00 毫摩尔) 乙二醇及 424 毫克 (2.00 毫摩尔) 磷酸钾, 添加至经抽气并以氩冲洗数次的反应容器中。然后添加 154 毫克 (1.00 毫摩尔) 1-吡咯烷-3-基-哌啶的 1 毫升异丙醇溶液, 并使反应物于 80°C 下振荡 15 小时。将反应溶液以 EtOAc 稀释, 并以 5% 氨溶液萃取两次。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。
- [2085] 产量:230 毫克 (理论值的 74.4 %)
- [2086] $C_{15}H_{21}BrN_2$ ($M = 309.252$)
- [2087] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:309/311 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:309/311
- [2088] R_f 值:0.73 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)
- [2089] 3.50d 1-[1-(4-碘-苯基)-吡咯烷-3-基]-哌啶
- [2090] 根据一般处理方法 II, 自 1-[1-(4-溴-苯基)-吡咯烷-3-基]-哌啶 (200 毫克, 0-65 毫摩尔) 制备得到。
- [2091] 产量:120 毫克 (理论值的 52.1 %)
- [2092] $C_{15}H_{21}IN_2$ ($M = 356.252$)
- [2093] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:357 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:357
- [2094] HPLC 滞留时间:6.13 分钟 (方法 A)
- [2095] 3.50e 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(3-哌啶-1-基-吡咯烷-1-基)-苯基乙炔基]-吡啶
- [2096] 根据一般处理方法 I, 自 1-[1-(4-碘-苯基)-吡咯烷-3-基]-哌啶 (120 毫克, 0.34 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (73 毫克, 0.34 毫摩尔) 制备得到。
- [2097] 产量:75 毫克 (理论值的 50.4 %)
- [2098] $C_{28}H_{28}ClN_3$ ($M = 442.008$)
- [2099] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:442/444 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:442/444
- [2100] R_f 值:0.30 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)
- [2101] HPLC 滞留时间:4.94 分钟 (方法 B)
- [2102] 实施例 3.51

[2103] 5-(4-氯-苯基)-2-[5-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-吡啶-2-基-乙炔基]-吡啶

[2104]



[2105] 3.51a 2-溴-5-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-吡啶

[2106] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式(丙酮:乙腈的 1:1 混合物代替 DMF),自 3.90 克(22.4 毫摩尔)6-溴-吡啶-3-醇与 4.25 克(25.0 毫摩尔)N-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐制备得到。

[2107] 产量:4.70 克(理论值的 69.3%)

[2108] $C_{11}H_{15}BrN_2O$ ($M = 271.159$)

[2109] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:271/273 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:271/273

[2110] R_f 值:0.27(硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

[2111] 3.51b 5-(4-氯-苯基)-2-[5-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-吡啶-2-基-乙炔基]-吡啶

[2112] 根据一般处理方法 I,自 2-溴-5-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-吡啶(271 毫克, 0.50 毫摩尔)与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶(106 毫克,0.50 毫摩尔)制备得到。

[2113] 产量:22 毫克(理论值的 10.9%)

[2114] $C_{24}H_{22}ClN_3O$ ($M = 403.915$)

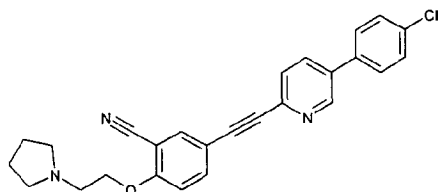
[2115] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:404/406 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:404/406

[2116] R_f 值:0.20(硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

[2117] 实施例 3.52

[2118] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苕腈

[2119]



[2120] 3.52a 5-溴-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苕腈

[2121] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式(乙腈代替 DMF),自 2.00 克(10.1 毫摩尔)5-溴-2-羟基-苕腈与 2.00 克(11.8 毫摩尔)N-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐制备得到。

[2122] 产量:1.32 克(理论值的 44.3%)

[2123] $C_{13}H_{15}BrN_2O$ ($M = 295.181$)

[2124] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:295/297 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:295/297

[2125] HPLC 滞留时间:4.91 分钟(方法 A)

[2126] 3.52b 5-碘-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苕腈

[2127] 根据一般处理方法 II, 自 5-溴-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苄腈 (350 毫克, 1.19 毫摩尔) 制备得到。

[2128] 产量: 324 毫克 (理论值的 79.8%)

[2129] $C_{13}H_{15}IN_2O$ ($M = 342.182$)

[2130] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 343 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 343

[2131] HPLC 滞留时间: 5.14 分钟 (方法 A)

[2132] 3.52c 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苄腈

[2133] 根据一般处理方法 I, 自 5-碘-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苄腈 (300 毫克, 0.88 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (206 毫克, 0.97 毫摩尔) 制备得到。

[2134] 产量: 76 毫克 (理论值的 20.3%)

[2135] $C_{26}H_{22}ClN_3O$ ($M = 427.938$)

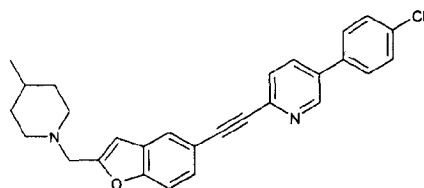
[2136] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 428/430 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 428/430

[2137] HPLC 滞留时间: 7.31 分钟 (方法 A)

[2138] 实施例 3.53

[2139] 5-(4-氯-苯基)-2-[2-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯并呋喃-5-基乙炔基]-吡啶

[2140]



[2141] 3.53a 5-溴-苯并呋喃-2-羧酸乙酯

[2142] 将 13.8 克 (100 毫摩尔) Na_2CO_3 添加至 4.02 克 (20.0 毫摩尔) 5-溴-水杨醛与 2.26 毫升 (20.0 毫摩尔, 98%) 溴乙酸乙酯在 50 毫升 DMF 中的溶液内。将反应混合物加热至 80°C, 并于此温度下搅拌 2 小时。将其以 200 毫升水稀释, 将水相以 100 毫升叔丁基甲基醚萃取三次, 并以 50 毫升水将合并的有机萃取液洗涤两次。使有机相以 $MgSO_4$ 干燥, 经过活性炭过滤, 及在真空中脱除溶剂。

[2143] 产量: 3.80 克 (理论值的 70.6%)

[2144] $C_{11}H_9BrO_3$ ($M = 269.097$)

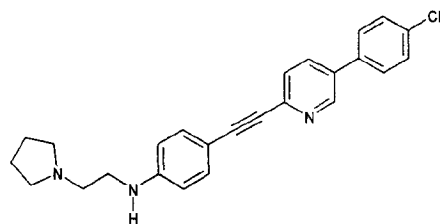
[2145] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 269/271 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 269/271

[2146] R_f 值: 0.75 (硅胶, PE/EtOAc 8 : 2)

[2147] 3.53b (5-溴-苯并呋喃-2-基)-甲醇

[2148] 于 -5°C 下, 将 7.0 毫升 (7.00 毫摩尔) 1M 氢化锂铝在 THF 中的溶液慢慢逐滴添加至 3.70 克 (13.8 毫摩尔) 5-溴-苯并呋喃-2-羧酸乙酯在 50 毫升 THF 中的溶液内。将反应溶液加热至室温, 然后再次冷却至 10°C。逐滴添加另外 0.7 毫升 (0.70 毫摩尔) 1M 氢化锂铝在 THF 中的溶液, 并将反应物于室温下搅拌 1 小时。将 1.0 毫升水、1.0 毫升 15% NaOH 及最后是 3.0 毫升水, 依次添加至反应混合物中, 并滤出不溶性沉淀物。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 经过活性炭过滤, 及在真空中脱除溶剂。

- [2149] 产量 :2.10 克 (理论值的 67.3%)
- [2150] $C_9H_7BrO_2$ ($M = 227.059$)
- [2151] 计算值 :分子峰 (M)⁺ :226/228 实测值 :分子峰 (M)⁺ :226/228
- [2152] R_f 值 :0.15 (硅胶, PE/EtOAc 8 : 2)
- [2153] 3.53c (5-碘-苯并呋喃-2-基)-甲醇
- [2154] 根据一般处理方法 II, 自 (5-溴-苯并呋喃-2-基)-甲醇 (2.10 克, 9.25 毫摩尔) 制备得到。
- [2155] 产量 :2.53 克 (理论值的 100%)
- [2156] $C_9H_7IO_2$ ($M = 274.059$)
- [2157] 计算值 :分子峰 (M)⁺ :274 实测值 :分子峰 (M)⁺ :274
- [2158] R_f 值 :0.26 (硅胶, PE/EtOAc 8 : 2)
- [2159] 3.53d {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯并呋喃-2-基}-甲醇
- [2160] 根据一般处理方法 I, 自 (5-碘-苯并呋喃-2-基)-甲醇 (685 毫克, 2.50 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (534 毫克, 2.50 毫摩尔) 制备得到。
- [2161] 产量 :400 毫克 (理论值的 44.5%)
- [2162] $C_{22}H_{14}ClNO_2$ ($M = 359.815$)
- [2163] 计算值 :分子峰 ($M+H$)⁺ :360/362 实测值 :分子峰 ($M+H$)⁺ :360/362
- [2164] R_f 值 :0.58 (硅胶, DCM/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)
- [2165] 3.53e 5-(4-氯-苯基)-2-[2-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯并呋喃-5-基乙炔基]-吡啶
- [2166] 于 0℃ 下, 将 32 微升 (0.40 毫摩尔) 甲磺酰氯添加至 100 毫克 (0.28 毫摩尔) {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯并呋喃-2-基}-甲醇与 69 微升 (0.50 毫摩尔) 三乙胺在 5 毫升 DCM 中的溶液内, 并将反应物在此温度下搅拌 1 小时。添加另外 70 微升 (0.89 毫摩尔) 甲磺酰氯, 并将反应物于室温下搅拌过夜。然后添加 0.24 毫升 (2.00 毫摩尔) 4-甲基哌啶, 并将反应物于室温下搅拌 2 小时。以水稀释反应溶液, 并以 DCM 将水相萃取两次。以 MgSO₄ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (DCM/ 甲醇 9 : 1) 进行纯化。
- [2167] 产量 :10 毫克 (理论值的 8.1%)
- [2168] $C_{28}H_{25}ClN_2O$ ($M = 440.977$)
- [2169] 计算值 :分子峰 ($M+H$)⁺ :441/443 实测值 :分子峰 ($M+H$)⁺ :441/443
- [2170] R_f 值 :0.27 (硅胶, DCM/MeOH 9 : 1)
- [2171] 实施例 3.54
- [2172] {4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺
- [2173]



[2174] 3.54a 2-氯 N-(4-碘-苯基)-乙酰胺

[2175] 于 0℃下,将 2.0 毫升 (25.1 毫摩尔) 氯乙酰氯的 5 毫升 DCM 溶液添加至 5.00 克 (22.83 毫摩尔) 4-碘-苯基胺与 7.0 毫升 (50.2 毫摩尔) 三乙胺在 100 毫升 DCM 中的溶液内。移除冰浴,并将反应物于室温下再搅拌 1.5 小时。将反应溶液以 80 毫升水稀释,并以饱和 NaCl 溶液洗涤有机相。以 MgSO_4 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。将残留物以 EtOAc 研磨,抽气过滤,并在空气中干燥。

[2176] 产量:2.25 克 (理论值的 33.4%)

[2177] $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClINO}$ ($M = 295.508$)

[2178] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:296/298 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:296/298

[2179] HPLC 滞留时间:7.91 分钟 (方法 A)

[2180] 3.54b N-(4-碘-苯基)-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺

[2181] 将 1.53 毫升 (18.6 毫摩尔) 吡咯烷添加至 2.20 克 (7.45 毫摩尔) 2-氯-N-(4-碘-苯基)-乙酰胺在 50 毫升 DCM 中的溶液内。将反应溶液于室温下搅拌过夜。过滤此混合物,使滤液以 MgSO_4 干燥,及在真空中脱除溶剂。

[2182] 产量:1.65 克 (理论值的 67.1%)

[2183] $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}$ ($M = 330.171$)

[2184] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:331 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:331

[2185] HPLC 滞留时间:5.10 分钟 (方法 A)

[2186] 3.54c (4-碘-苯基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[2187] 于 0℃下,将 2.25 毫升 (2.25 毫摩尔) 1M 氢化锂铝溶液添加至 500 毫克 (1.51 毫摩尔) N-(4-碘-苯基)-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺在 10 毫升 THF 中的溶液内,并将反应物在此温度下搅拌 20 分钟。添加 EtOAc,然后添加 85 微升水、85 微升 15% NaOH 溶液及最后是 256 微升水。通过抽气过滤移除沉淀物,并以 50 毫升 EtOAc 稀释滤液。将有机相以 30 毫升饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。以 MgSO_4 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。

[2188] 产量:450 毫克 (理论值的 94.0%)

[2189] $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{IN}_2$ ($M = 316.187$)

[2190] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:317 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:317

[2191] R_f 值:0.17 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[2192] 3.54d {4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[2193] 根据一般处理方法 I,自 (4-碘-苯基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺 (450 毫克, 1.42 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (450 毫克, 2.11 毫摩尔) 制备得到。

[2194] 产量:98 毫克 (理论值的 17.1%)

[2195] $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ ($M = 401.943$)

[2196] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:402/404 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:402/404

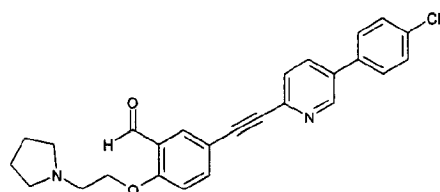
[2197] HPLC 滞留时间:7.08 分钟 (方法 A)

[2198] 实施例 3.55

[2199] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲

醛

[2200]



[2201] 3.55a 5-碘-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醛

[2202] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式 (乙腈代替 DMF), 自 8.93 克 (36.0 毫摩尔) 2-羟基-5-碘-苯甲醛与 7.14 克 (42.0 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐制备得到。

[2203] 产量: 4.80 克 (理论值的 38.6%)

[2204] $C_{13}H_{16}INO_2$ ($M = 345.182$)[2205] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 346 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 346

[2206] HPLC 滞留时间: 5.27 分钟 (方法 A)

[2207] 3.55b 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醛

[2208] 根据一般处理方法 I, 自 5-碘-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醛 (1.50 克, 4.35 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (214 毫克, 5.00 毫摩尔) 制备得到。

[2209] 产量: 320 毫克 (理论值的 17.1%)

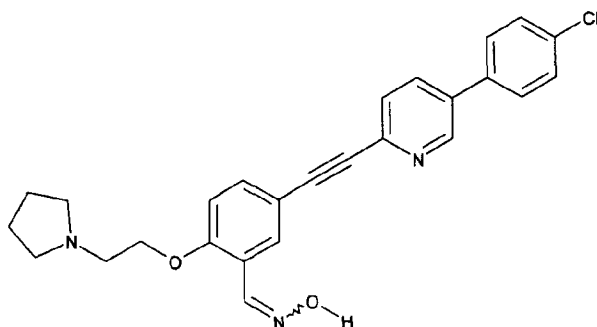
[2210] $C_{26}H_{23}ClN_2O_2$ ($M = 430.938$)[2211] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 431/433 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 431/433

[2212] HPLC 滞留时间: 7.31 分钟 (方法 A)

[2213] 实施例 3.56

[2214] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醛-肟

[2215]



[2216] 将 27 毫克 (0.38 毫摩尔) 肟胺与 53 微升 (0.38 毫摩尔) 三乙胺添加至 200 毫克 (0.35 毫摩尔) 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醛 (实施例 3.55b) 在 2 毫升的乙腈与 MeOH 1:1 混合物中的溶液内。将反应溶液加热至 85°C。在反应完成后, 以水与饱和 $NaHCO_3$ 溶液稀释混合物, 并以 DCM 萃取有机相, 以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。使用 HPLC-MS, 通过柱色谱进行纯化。

[2217] 产量: 5 毫克 (理论值的 3.2%)

[2218] $C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ ($M = 445.953$)

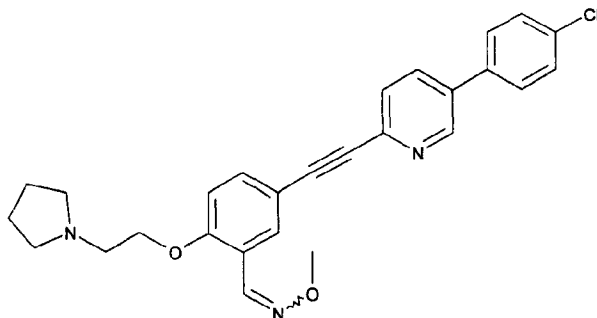
[2219] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 446/448 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 446/448

[2220] HPLC 滞留时间 : 5.25 分钟 (方法 A)

[2221] 实施例 3.57

[2222] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醛 O-甲基-肟

[2223]



[2224] 产物是以类似实施例 3.56a 的方式, 自 250 毫克 (0.44 毫摩尔) 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醛 (实施例 3.55b) 与 50 毫克 (0.60 毫摩尔) O-甲基-羟胺制备得到。

[2225] 产量 : 40 毫克 (理论值的 20.1%)

[2226] $C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ ($M = 459.980$)

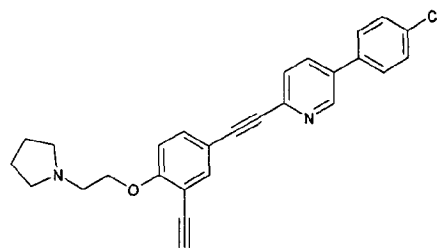
[2227] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 460/462 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 460/462

[2228] HPLC 滞留时间 : 8.11 分钟 (方法 A)

[2229] 实施例 3.58

[2230] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-乙炔基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2231]



[2232] 将 152 毫克 (0.79 毫摩尔) (1-重氮基-2-氧代-丙基)-磷酸二甲酯的 2 毫升 MeOH 溶液, 添加至 300 毫克 (0.66 毫摩尔) 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醛 (实施例 3.55b) 与 183 毫克 (1.32 毫摩尔) K_2CO_3 在 9 毫升 MeOH 中的溶液内。将反应溶液于室温下搅拌 3 小时, 并以 20 毫升 DCM 稀释。将有机相以饱和 $NaHCO_3$ 溶液萃取两次。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。通过 HPLC-MS 进行纯化。

[2233] 产量 : 104 毫克 (理论值的 37.0%)

[2234] $C_{27}H_{23}ClN_2O$ ($M = 426.950$)

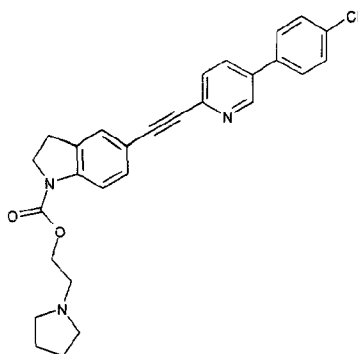
[2235] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 427/429 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 427/429

[2236] HPLC 滞留时间 : 7.69 分钟 (方法 A)

[2237] 实施例 3.59

[2238] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸 2-吡咯烷-1-基-乙酯

[2239]



[2240] 3.59a 5-溴-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸 2-吡咯烷-1-基-乙酯

[2241] 将 1.00 克 (4.95 毫摩尔) 5-溴二氢吡啶添加至 868 毫克 (5.00 毫摩尔) N-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐与 1.70 克 (12.2 毫摩尔) K_2CO_3 在 15 毫升 DMF 中的溶液内。将反应溶液于 70℃ 下搅拌 4 小时,并添加更多 N-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐。将反应溶液于 70℃ 下再搅拌 3 小时,然后以 25 毫升水稀释。以 30 毫升 EtOAc 将水相萃取两次。将有机相以饱和 NaCl 溶液洗涤,以 Na_2SO_4 干燥,及在真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱(梯度液: EtOAc/MeOH 9 : 1 至 EtOAc/MeOH 4 : 1)进行纯化。

[2242] 产量:687 毫克(理论值的 47.0%)

[2243] $C_{15}H_{19}BrN_2O_2$ ($M = 339.235$)

[2244] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:339/341 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:339/341

[2245] R_f 值:0.62(硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[2246] 3.59b 5-碘-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸 2-吡咯烷-1-基-乙酯

[2247] 根据一般处理方法 II,自 5-溴-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸 2-吡咯烷-1-基-乙酯(700 毫克,2.37 毫摩尔)制备得到。

[2248] 产量:590 毫克(理论值的 64.4%)

[2249] $C_{15}H_{19}IN_2O_2$ ($M = 386.235$)

[2250] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:387 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:387

[2251] R_f 值:0.37(硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)

[2252] 3.59c 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸 2-吡咯烷-1-基-乙酯

[2253] 根据一般处理方法 I,自 5-碘-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸 2-吡咯烷-1-基-乙酯(120 毫克,0.31 毫摩尔)与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶(80 毫克,0.37 毫摩尔)制备得到。

[2254] 产量:48 毫克(理论值的 32.8%)

[2255] $C_{28}H_{26}ClN_3O_2$ ($M = 471.991$)

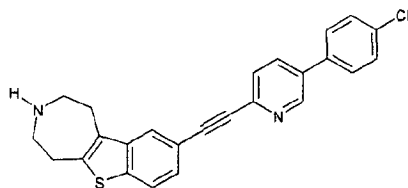
[2256] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:472/474 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:472/474

[2257] HPLC 滞留时间:7.66 分钟(方法 A)

[2258] 实施例 3.60

[2259] 3-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-6,7,8,9-四氢-5H-10-硫代-7-氮杂-苯并[a]萘

[2260]



[2261] 3.60a 4-溴-5-氧代-氮杂环庚-1-羧酸乙酯

[2262] 将 79.9 克 (500 毫摩尔) 溴添加至 92.7 克 (500 毫摩尔) 4-氧代-氮杂环庚-1-羧酸乙酯在 350 毫升氯仿中的溶液内,并将反应物搅拌过夜。将反应溶液以饱和 NaHCO_3 溶液洗涤三次,以 Na_2SO_4 使有机相干燥,及在真空中脱除溶剂。使产物进一步反应,无需纯化。

[2263] 产量:118 克(理论值的 89.3%)

[2264] $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ ($M = 264.135$)

[2265] 3.60b 4-(4-溴-苯硫基 phenylsulphonyl)-5-氧代-氮杂环庚-1-羧酸乙酯

[2266] 于 45 分钟内,将 60.5 克 (320 毫摩尔) 4-溴苯硫酚的 300 毫升氯仿溶液添加至 84.5 克 (320 毫摩尔) 4-溴-5-氧代-氮杂环庚-1-羧酸乙酯与 32.4 克 (320 毫摩尔) 三乙胺在 80 毫升氯仿中的溶液内,以致使内部温度不超过 40°C 。将反应溶液于室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物以稀氨水溶液洗涤两次,并以水洗涤两次。使有机相以 Na_2SO_4 与 K_2CO_3 干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过重复的柱色谱进行纯化。

[2267] 产量:44.4 克(理论值的 37.2%)

[2268] $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3\text{S}$ ($M = 372.30$)

[2269] R_f 值:0.33(硅胶,氯仿/丙酮 19:1)

[2270] 3.60c 3-溴-5,6,8,9-四氢-10-硫代-7-氮杂-苯并[a]萘-7-羧酸乙酯

[2271] 将 44.3 克 (119 毫摩尔) 4-(4-溴-苯基硫基 sulphonyl)-5-氧代-氮杂环庚-1-羧酸乙酯在 443 克多磷酸中的溶液于 80°C 加热 45 分钟,然后以 1000 毫升水稀释。以氯仿将水相萃取三次。将有机相以水洗涤,以 Na_2SO_4 干燥,及在真空中脱除溶剂。于硅胶上通过重复的柱色谱(氯仿/ EtOAc 19:1),并通过自 MeOH /丙酮的重结晶作用,进行纯化。

[2272] 产量:22.4 克(理论值的 52.8%)

[2273] $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2\text{S}$ ($M = 354.28$)

[2274] 熔点: 109°C

[2275] 3.60d 3-溴-6,7,8,9-四氢-5H-10-硫代-7-氮杂-苯并[a]萘

[2276] 将 30.0 克 (53.5 毫摩尔) KOH 的 700 毫升 EtOH 溶液添加至 19.0 克 (53.5 毫摩尔) 3-溴-5,6,8,9-四氢-10-硫代-7-氮杂-苯并[a]萘-7-羧酸乙酯的溶液中。于常压下蒸馏出 EtOH ,并使残留物溶于水中,以 HCl 使溶液酸化。然后,以 NaOH 使其呈碱性,并将水相以氯仿萃取四次。使有机相以 Na_2SO_4 与 K_2CO_3 干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过重复的柱色谱进行纯化。产量:12.6 克(理论值的 83.0%)

[2277] $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNS}$ ($M = 282.22$)

[2278] 熔点: 89°C

[2279] 3.60e 3-碘-6,7,8,9-四氢-5H-10-硫代-7-氮杂-苯并[a]萘

[2280] 根据一般处理方法 II, 自 3-溴-6,7,8,9-四氢-5H-10-硫代-7-氮杂-苯并[a]萘 (1.80 克, 6.38 毫摩尔) 制备得到。

[2281] 产量: 1.80 克 (理论值的 85.7%)

[2282] $C_{12}H_{12}INS$ ($M = 329.205$)

[2283] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 330 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 330

[2284] HPLC 滞留时间: 5.45 分钟 (方法 A)

[2285] 3.60f 3-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-6,7,8,9-四氢-5H-10-硫代-7-氮杂-苯并[a]萘

[2286] 根据一般处理方法 I, 自 3-碘-6,7,8,9-四氢-5H-10-硫代-7-氮杂-苯并[a]萘 (770 毫克, 2.34 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (500 毫克, 2.34 毫摩尔) 制备得到。

[2287] 产量: 350 毫克 (理论值的 36.0%)

[2288] $C_{25}H_{19}ClN_2S$ ($M = 414.961$)

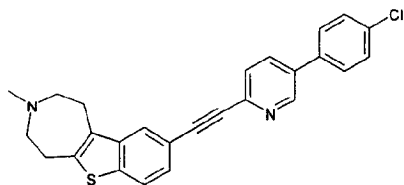
[2289] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 415/417 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 415/417

[2290] HPLC 滞留时间: 7.41 分钟 (方法 A)

[2291] 实施例 3.61

[2292] 3-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-10-硫代-7-氮杂-苯并[a]萘

[2293]



[2294] 将 0.18 毫升 (2.41 毫摩尔) 37% 福尔马林在水中的溶液添加至 100 毫克 (0.24 毫摩尔) 3-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-6,7,8,9-四氢-5H-10-硫代-7-氮杂-苯并[a]萘 (参阅 3.60f) 在 5 毫升乙腈中的溶液内。然后, 添加 60 毫克 (0.96 毫摩尔) $NaBH_3CN$ 与 56 微升 (0.96 毫摩尔) 乙酸, 并将反应混合物搅拌过夜。将溶液与 2M $NaOH$ 混合, 并以 $EtOAc$ 萃取。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。通过柱色谱, 通过 HPLC-MS 进行纯化。

[2295] 产量: 3 毫克 (理论值的 2.9%)

[2296] $C_{26}H_{21}ClN_2S$ ($M = 428.988$)

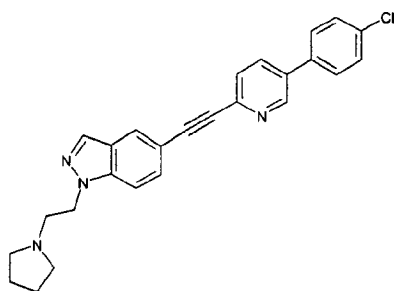
[2297] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 429/431 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 429/431

[2298] HPLC 滞留时间: 4.97 分钟 (方法 B)

[2299] 实施例 3.62

[2300] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑

[2301]



[2302] 3.62a 5-硝基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑与5-硝基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-吡唑

[2303] 将10.5克(62.0毫摩尔)1-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐与12.9克(93.0毫摩尔) K_2CO_3 依次添加至5.00克(31.0毫摩尔)5-硝基吡唑在100毫升乙腈中的溶液内。将反应溶液于室温下搅拌2小时,并再回流5小时。在溶液已冷却后,滤出不溶性盐,并于真空中脱除溶剂。使残留物溶于EtOAc与水中。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。获得5-硝基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑与5-硝基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-吡唑的4:1混合物。于 $AlOx$ 上通过柱色谱(PE/EtOAc 3:2)进行纯化。

[2304] 5-硝基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑

[2305] 产量:4.00克(理论值的49.6%)

[2306] $C_{13}H_{16}N_4O_2$ ($M = 260.298$)

[2307] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:261 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:261

[2308] R_f 值:0.78($AlOx$, PE/EtOAc 1:1)

[2309] 5-硝基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-吡唑

[2310] 产量:1.00克(理论值的12.4%)

[2311] $C_{13}H_{16}N_4O_2$ ($M = 260.298$)

[2312] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:261 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:261

[2313] R_f 值:0.61($AlOx$, PE/EtOAc 1:1)

[2314] 3.62b 1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑-5-基胺

[2315] 将0.50克阮内镍添加至3.50克(13.4毫摩尔)5-硝基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑在50毫升EtOAc中的溶液内,并将反应混合物于室温及1.4巴 H_2 下搅拌20小时。在过滤后,于真空中脱除溶剂。使产物进一步反应,无需任何进一步纯化。

[2316] 产量:2.90克(理论值的93.6%)

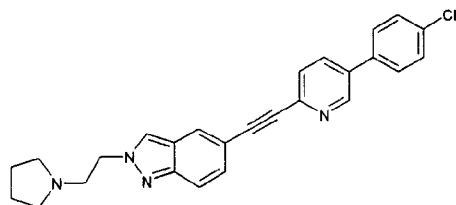
[2317] $C_{13}H_{18}N_4$ ($M = 230.315$)

[2318] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:231 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:231

[2319] 3.62c 5-溴-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑

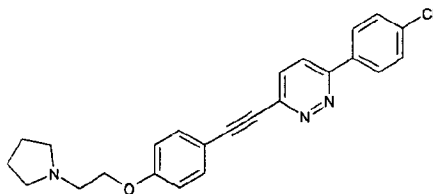
[2320] 使1.00克(4.34毫摩尔)1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑-5-基胺溶于9.76毫升48%氢溴酸与9.76毫升水中,并使溶液冷却至0℃。慢慢逐滴添加2.5M亚硝酸钠溶液(300毫克,在1.74毫升水中)。将反应物于0℃下搅拌10分钟,然后逐滴添加935毫克(6.51毫摩尔) $CuBr$ 在3.42毫升48%氢溴酸中的溶液。将反应物加热至60℃,并于此温度下搅拌一小时。以水稀释混合物,并以EtOAc萃取水相。抛弃有机相,并以饱和 $NaHCO_3$ 溶液使水相呈碱性。以EtOAc萃取水相,并以水洗涤有机相。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。

- [2321] 产量 :500 毫克 (理论值的 39.1%)
- [2322] $C_{13}H_{16}BrN_3$ ($M = 294.197$)
- [2323] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:294/296 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:294/296
- [2324] R_f 值 :0.59 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1)
- [2325] 3.62d 5-碘 -1-(2-吡咯烷 -1-基 -乙基) -1H- 吡唑
- [2326] 根据一般处理方法 II, 自 5-溴 -1-(2-吡咯烷 -1-基 -乙基) -1H- 吡唑 (500 毫克, 1.70 毫摩尔) 制备得到。
- [2327] 产量 :230 毫克 (理论值的 39.7%)
- [2328] $C_{13}H_{16}IN_3$ ($M = 341.197$)
- [2329] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:342 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:342
- [2330] R_f 值 :0.55 (硅胶, DCM/MeOH 4 : 1)
- [2331] 3.62e 5-[5-(4-氯 -苯基) -吡啶 -2-基 乙炔基] -1-(2-吡咯烷 -1-基 -乙基) -1H- 吡唑氢碘酸盐
- [2332] 根据一般处理方法 I, 自 5-碘 -1-(2-吡咯烷 -1-基 -乙基) -1H- 吡唑 (230 毫克, 0.67 毫摩尔) 与 5-(4-氯 -苯基) -2-乙炔基 -吡啶 (144 毫克, 0.67 毫摩尔) 制备得到。
- [2333] 产量 :90 毫克 (理论值的 24.1%)
- [2334] $C_{26}H_{23}ClN_4 \cdot HI$ ($M = 554.865$)
- [2335] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:427/429 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:427/429
- [2336] HPLC 滞留时间 :4.59 分钟 (方法 B)
- [2337] 实施例 3.63
- [2338] 5-[5-(4-氯 -苯基) -吡啶 -2-基 乙炔基] -2-(2-吡咯烷 -1-基 -乙基) -2H- 吡唑
- [2339]



- [2340] 3.63a 2-(2-吡咯烷 -1-基 -乙基) -2H- 吡唑 -5-基胺
- [2341] 产物是以类似实施例 3.62b 的方式, 自 1.0 克 (3.84 毫摩尔) 5-硝基 -2-(2-吡咯烷 -1-基 -乙基) -2H- 吡唑 (参阅 3.62a) 制备得到。
- [2342] 产量 :840 毫克 (理论值的 94.9%)
- [2343] $C_{13}H_{18}N_4$ ($M = 230.315$)
- [2344] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:231 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:231
- [2345] 3.63b 5-溴 -2-(2-吡咯烷 -1-基 -乙基) -2H- 吡唑
- [2346] 产物是以类似实施例 3.62c 的方式, 自 840 毫克 (3.65 毫摩尔) 2-(2-吡咯烷 -1-基 -乙基) -2H- 吡唑 -5-基胺制备得到。
- [2347] 产量 :440 毫克 (理论值的 41.0%)
- [2348] $C_{13}H_{16}BrN_3$ ($M = 294.197$)
- [2349] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:294/296 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:294/296

- [2350] HPLC 滞留时间 :5.04 分钟 (方法 A)
- [2351] 3.63c 5-碘-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-吡唑
- [2352] 根据一般处理方法 II, 自 5-溴-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-吡唑 (440 毫克, 1.50 毫摩尔) 制备得到。
- [2353] 产量 :170 毫克 (理论值的 33.3%)
- [2354] $C_{13}H_{16}IN_3$ ($M = 341.197$)
- [2355] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:342 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:342
- [2356] R_f 值 :0.40 (硅胶, DCM/MeOH 4 : 1)
- [2357] 3.63d 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-吡唑
- [2358] 根据一般处理方法 I, 自 5-碘-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-吡唑 (170 毫克, 0.50 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (106 毫克, 0.50 毫摩尔) 制备得到。
- [2359] 产量 :100 毫克 (理论值的 42.3%)
- [2360] $C_{26}H_{23}ClN_4$ ($M = 426.953$)
- [2361] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:427/429 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:427/429
- [2362] HPLC 滞留时间 :4.61 分钟 (方法 B)
- [2363] 实施例 3.64
- [2364] 3-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-哒嗪
- [2365]



- [2366] 3.64a 3-氯-6-(4-氯-苯基)-哒嗪
- [2367] 于氩大气及 110℃ 下, 在 2 小时内, 将 11.3 克 (70.5 毫摩尔) 4-氯-苯基硼酸在 50 毫升 1,4-二噁烷中的溶液, 添加至 10.8 克 (70.5 毫摩尔) 3,6-二氯哒嗪、10 毫升 (20 毫摩尔) 2M Na_2CO_3 溶液及 600 毫克 (0.73 毫摩尔) $Pd(dppf)Cl_2$ 在 150 毫升 1,4-二噁烷中的溶液内。将反应混合物于 110℃ 下搅拌 1 小时。添加 100 毫升水, 并以 100 毫升 EtOAc 萃取水相。以 Na_2SO_4 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (cyc/EtOAc 4 : 1) 进行纯化。
- [2368] 产量 :8.00 克 (理论值的 50.4%)
- [2369] $C_{10}H_6Cl_2N_2$ ($M = 225.079$)
- [2370] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:225/227/229 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:225/227/229
- [2371] HPLC 滞留时间 :5.20 分钟 (方法 A)
- [2372] 3.64b 3-(4-氯-苯基)-6-三甲基硅烷基乙炔基-哒嗪
- [2373] 于氩气下, 将 3.48 毫升 (25.0 毫摩尔) 三乙胺与 2.08 毫升 (15.0 毫摩尔) 乙炔基-三甲基-硅烷依次添加至 2.25 克 (10.0 毫摩尔) 3-氯-6-(4-氯-苯基)-哒嗪在 50 毫升乙腈与 20 毫升 THF 中的溶液内。然后, 添加 292 毫克 (0.40 毫摩尔) $Pd(dppf)Cl_2$ 与 76 毫克 (0.40 毫摩尔) CuI 。将反应溶液于室温下搅拌过夜。于真空中脱除溶剂, 并在硅胶

上通过柱色谱 (PE/EtOAc 1 : 1) 进行进一步纯化。产量 :1.00 克 (理论值的 34.9%)

[2374] $C_{15}H_{15}ClN_2Si$ ($M = 286.839$)

[2375] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:287/289 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:287/289

[2376] R_f 值 :0.45 (硅胶, DCM)

[2377] 3.64c 3-(4-氯-苯基)-6-乙炔基-哒嗪

[2378] 于 0 °C 下, 将 1.10 克 (3.49 毫摩尔) TBAF 添加至 1.00 克 (3.49 毫摩尔) 3-(4-氯-苯基)-6-三甲基硅烷基乙炔基-哒嗪在 10 毫升 DCM 中的溶液内。移除冰浴, 并将反应溶液搅拌 30 分钟。添加水, 并以 EtOAc 萃取水相。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。使产物反应, 未进行任何进一步纯化。

[2379] 产量 :700 毫克 (理论值的 93.5%)

[2380] $C_{12}H_7ClN_2$ ($M = 214.656$)

[2381] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:215/217 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:215/217

[2382] HPLC 滞留时间 :5.16 分钟 (方法 B)

[2383] 3.64d 3-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-哒嗪

[2384] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 (200 毫克, 0.63 毫摩尔) 与 3-(4-氯-苯基)-6-乙炔基-哒嗪 (135 毫克, 0.63 毫摩尔) 制备得到。产量 :15 毫克 (理论值的 5.9%)

[2385] $C_{24}H_{22}ClN_3O$ ($M = 403.915$)

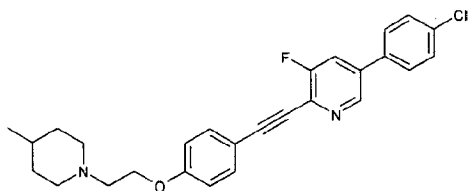
[2386] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:404/406 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:404/406

[2387] HPLC 滞留时间 :5.01 分钟 (方法 A)

[2388] 实施例 3.65

[2389] 5-(4-氯-苯基)-3-氟-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[2390]



[2391] 3.65a 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-4-甲基-哌啶

[2392] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式, 自 5.72 克 (26.0 毫摩尔) 4-碘-酚与 4.20 克 (26.0 毫摩尔) 1-(2-氯-乙基)-4-甲基-哌啶制备得到。

[2393] 产量 :2.60 克 (理论值的 29.0%)

[2394] $C_{14}H_{20}INO$ ($M = 345.226$)

[2395] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:346 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:346

[2396] HPLC 滞留时间 :5.70 分钟 (方法 A)

[2397] 3.65b 5-(4-氯-苯基)-3-硝基-吡啶-2-醇

[2398] 于氩气下, 将 23.5 克 (150 毫摩尔) 4-氯-苯基-硼酸添加至 22.1 克 (101 毫摩尔) 5-溴-3-硝基-吡啶-2-醇、200 毫升 (400 毫摩尔) 2M Na_2CO_3 溶液及 731 毫克 (1.00 毫摩尔) $Pd(dppf)Cl_2$ 在 400 毫升丙酮与 80 毫升水中的溶液内。将反应混合物于 60 °C 下搅

拌 18 小时。于真空中脱除丙酮,并以 160 毫升 1M 柠檬酸将残留物调整至 pH 值 7。将水相以 EtOAc 萃取三次,并以 MeOH 萃取一次。以 MgSO_4 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。将残留物以 EtOAc 研磨。

[2399] 产量:9.70 克(理论值的 22.0%)

[2400] $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($M = 250.643$)

[2401] 计算值:分子峰 $(M-H)^- : 249/251$ 实测值:分子峰 $(M-H)^- : 249/251$

[2402] HPLC 滞留时间:6.83 分钟(方法 A)

[2403] 3.65c 2-溴-5-(4-氯-苯基)-3-硝基-吡啶

[2404] 将 13.2 克(93.0 毫摩尔)五氧化二磷添加至 9.70 克(38.7 毫摩尔)5-(4-氯-苯基)-3-硝基-吡啶-2-醇与 14.5 毫摩尔(45.0 毫摩尔)溴化四丁基铵在 100 毫升甲苯中的溶液内。将反应混合物于 95℃ 下搅拌 1.5 小时。于冷却后,倾倒甲苯相,并将残留物与甲苯合并两次,并倾倒。将合并的有机相以饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。以 MgSO_4 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。使产物进一步反应,无需任何再纯化。

[2405] 产量:4.90 克(理论值的 40.4%)

[2406] $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrClN}_2\text{O}_2$ ($M = 313.540$)

[2407] 计算值:分子峰 $(M+H)^+ : 313/315/317$ 实测值:分子峰 $(M+H)^+ : 313/315/317$

[2408] HPLC 滞留时间:6.01 分钟(方法 B)

[2409] 3.65d 2-溴-5-(4-氯-苯基)-吡啶-3-基胺

[2410] 使 5.60 克(17.9 毫摩尔)2-溴-5-(4-氯-苯基)-3-硝基-吡啶、20.3 克(90.0 毫摩尔)氯化锡(II)及 18.9 克(225 毫摩尔) NaHCO_3 在 300 毫升 EtOAc 中的溶液回流 30 小时。在过滤后,于真空中脱除溶剂。将残留物以 DCM 研磨,并于过滤后,使滤渣在空气中干燥。

[2411] 产量:3.50 克(理论值的 69.1%)

[2412] $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrClN}_2$ ($M = 283.557$)

[2413] 计算值:分子峰 $(M+H)^+ : 283/285/287$ 实测值:分子峰 $(M+H)^+ : 283/285/287$

[2414] HPLC 滞留时间:5.45 分钟(方法 B)

[2415] 3.65e 2-溴-5-(4-氯-苯基)-3-氟-吡啶

[2416] 于 -5℃ 下,将 243 毫克(3.53 毫摩尔)亚硝酸钠的 0.5 毫升水溶液逐滴添加至 1.00 克(3.53 毫摩尔)2-溴-5-(4-氯-苯基)-吡啶-3-基胺在 2 毫升水与 2.04 毫升浓 HCl 中的溶液内。然后,在 0℃ 下添加 1.56 毫升(10.6 毫摩尔)60%六氟磷酸的水溶液,并将反应物于 0℃ 下再搅拌一小时。抽气过滤重氮盐,以冷水、异丙醇及醚洗涤,并在干燥器中,于室温及 7 毫巴下干燥过夜。接着,于 90℃ 下,将其分批添加至 50 毫升 PE(沸点 100-140℃)中。于反应溶液已冷却后,以饱和 Na_2CO_3 溶液使混合物呈碱性。以 EtOAc 萃取水相,并将有机相以饱和 Na_2CO_3 溶液与水依次洗涤。以 MgSO_4 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱(PE)进行纯化。

[2417] 产量:460 毫克(理论值的 45.5%)

[2418] $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrClFN}$ ($M = 286.533$)

[2419] 计算值:分子峰 $(M+H)^+ : 286/288/290$ 实测值:分子峰 $(M+H)^+ : 286/288/290$

[2420] HPLC 滞留时间:6.24 分钟(方法 B)

[2421] 3.65f 5-(4-氯-苯基)-3-氟-2-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶

[2422] 产物是以类似实施例 3.64b 的方式,自 460 毫克 (1.61 毫摩尔) 2-溴-5-(4-氯-苯基)-3-氟-吡啶与 0.33 毫升 (2.41 毫摩尔) 乙炔基-三甲基-硅烷制备得到。产量:490 毫克 (理论值的 100%)

[2423] $C_{16}H_{15}ClFNSi$ ($M = 303.842$)

[2424] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:304/306 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:304/306

[2425] 3.65g 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-3-氟-吡啶

[2426] 产物是以类似实施例 3.64c 的方式,自 490 毫克 (1.61 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-3-氟-2-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶制备得到。

[2427] 产量:300 毫克 (理论值的 57.4%)

[2428] $C_{13}H_7ClFN$ ($M = 231.659$)

[2429] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:232/234 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:232/234

[2430] 3.65h 5-(4-氯-苯基)-3-氟-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[2431] 根据一般处理方法 I,自 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-4-甲基-哌啶 (164 毫克,0.48 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-3-氟-吡啶 (110 毫克,0.48 毫摩尔) 制备得到。

[2432] 产量:14 毫克 (理论值的 6.6%)

[2433] $C_{27}H_{26}ClFN_2O$ ($M = 448.972$)

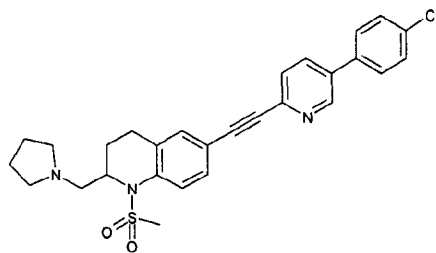
[2434] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:449/451 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:449/451

[2435] HPLC 滞留时间:5.16 分钟 (方法 B)

[2436] 实施例 3.66

[2437] 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉

[2438]



[2439] 将 0.13 毫升 (0.93 毫摩尔) 三乙胺与 36 微升 (0.47 毫摩尔) 甲磺酰氯于 0℃ 下,依次添加至 200 毫克 (0.47 毫摩尔) 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉 (参阅实施例 3.46) 在 5 毫升 DCM 中的溶液内。将反应混合物加热至室温,并于此温度下再搅拌一小时。添加另外 36 微升 (0.47 毫摩尔) 甲磺酰氯,并将混合物于室温下再搅拌一小时。将反应混合物倾倒在水上,并以 DCM 彻底萃取。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥,并于真空中脱除溶剂。使用 HPLC-MS,通过柱色谱进行纯化。

[2440] 产量:9 毫克 (理论值的 3.8%)

[2441] $C_{28}H_{28}ClN_3O_2S$ ($M = 506.071$)

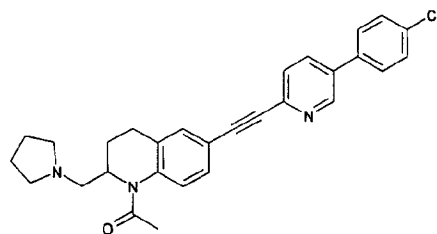
[2442] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:506/508 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:506/508

[2443] HPLC 滞留时间 :5.26 分钟 (自方法 A 的管柱制备得到 ;恒定组成 (isocratic) :30% 乙腈)

[2444] 实施例 3.67

[2445] 1-{6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基}-乙酮

[2446]



[2447] 将 74 微升 (0.77 毫摩尔) 乙酸酐添加至 220 毫克 (0.51 毫摩尔) 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉 (参阅实施例 3.46) 在 5 毫升 DCM 中的溶液内,并将混合物于室温下搅拌 2 小时。添加另外 0.37 毫升 (3.85 毫摩尔) 乙酸酐,并将反应物于室温下再搅拌 4 天。于真空中脱除溶剂。使用 HPLC-MS,通过柱色谱进行纯化。

[2448] 产量 :105 毫克 (理论值的 43.5%)

[2449] $C_{29}H_{28}ClN_3O$ ($M = 470.019$)

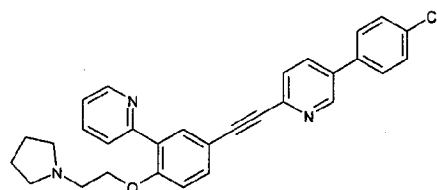
[2450] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:470/472 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:470/472

[2451] HPLC 滞留时间 :7.08 分钟 (方法 A)

[2452] 实施例 3.68

[2453] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-吡啶-2-基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2454]



[2455] 将 30 毫克 (0.24 毫摩尔) 吡啶-3-硼酸添加至 115 毫克 (0.24 毫摩尔) 2-[3-溴-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯-苯基)-吡啶 (参阅实施例 3.7)、0.5 毫升 (1.00 毫摩尔) $2M Na_2CO_3$ 溶液及 15 毫克 (0.24 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钯在 1 毫升 1,4-二噁烷与 0.3 毫升甲醇中的溶液内。使反应混合物回流 6 小时。在过滤后,于真空中脱除溶剂。于硅胶上通过柱色谱 (梯度液 :DCM 至 DCM/MeOH/ NH_3 1 : 1 : 0.1) 进行纯化。

[2456] 产量 :1.8 毫克 (理论值的 1.6%)

[2457] $C_{30}H_{26}ClN_3O$ ($M = 480.01$)

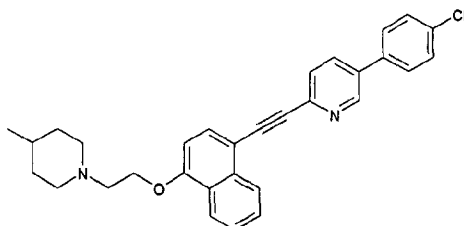
[2458] 计算值 :分子峰 $(M-H)^-$:480/482 实测值 :分子峰 $(M-H)^-$:480/482

[2459] HPLC 滞留时间 :6.50 分钟 (方法 A)

[2460] 实施例 3.69

[2461] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-萘基-1-基乙炔基}-吡啶

[2462]



[2463] 3. 69a 1-[2-(4-溴-萘基-1-基氧基)-乙基]-4-甲基-哌啶

[2464] 产物是以类似实施例 3. 1e 的方式, 自 1.0 克 (5.35 毫摩尔) 4-溴-萘基-1-醇与 323 毫克 (2.00 毫摩尔) 1-(2-氯-乙基)-4-甲基-哌啶制备得到。

[2465] 产量: 530 毫克 (理论值的 97.0%)

[2466] $C_{18}H_{22}BrNO$ ($M = 348.286$)

[2467] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 348/350 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 348/350

[2468] HPLC 滞留时间: 7.10 分钟 (方法 A)

[2469] 3. 69b 1-[2-(4-碘-萘基-1-基氧基)-乙基]-4-甲基-哌啶

[2470] 根据一般处理方法 II, 自 1-[2-(4-溴-萘基-1-基氧基)-乙基]-4-甲基-哌啶 (530 毫克, 1.52 毫摩尔) 制备得到。

[2471] 产量: 500 毫克 (理论值的 83.1%)

[2472] $C_{18}H_{22}INO$ ($M = 395.287$)

[2473] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 396 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 396

[2474] HPLC 滞留时间: 6.74 分钟 (方法 A)

[2475] 3. 69c 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-萘基-1-基乙炔基}-吡啶

[2476] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(4-碘-萘基-1-基氧基)-乙基]-4-甲基-哌啶 (277 毫克, 0.70 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (150 毫克, 0.70 毫摩尔) 制备得到。

[2477] 产量: 66 毫克 (理论值的 19.6%)

[2478] $C_{31}H_{29}ClN_2O$ ($M = 481.043$)

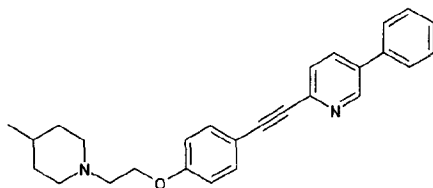
[2479] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 481/483 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 481/483

[2480] R_f 值: 0.60 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 95 : 5 : 0.5)

[2481] 实施例 3. 70

[2482] 2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-5-苯基-吡啶

[2483]



[2484] 3. 70a 5-溴-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[2485] 根据一般处理方法 I, 自 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-4-甲基-哌啶 (345 毫克, 1.00 毫摩尔) 与 5-溴-2-乙炔基-吡啶 (83 毫克, 0.39 毫摩尔) 制备得到。

[2486] 产量: 100 毫克 (理论值的 25.0%)

[2487] $C_{21}H_{23}BrN_2O$ ($M = 399.334$)

[2488] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 399/401 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 399/401

[2489] R_f 值: 0.83 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5)

[2490] 3.70b 2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-5-苯基-吡啶

[2491] 于氩气下, 将 30 毫克 (0.25 毫摩尔) 苯基硼酸添加至 100 毫克 (0.25 毫摩尔) 5-溴-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶、0.25 毫升 (0.50 毫摩尔) $2M Na_2CO_3$ 溶液及 4 毫克 (0.01 毫摩尔) $Pd(dppf)Cl_2$ 在 5 毫升 1,4-二噁烷与 2 毫升 MeOH 中的溶液内。将反应混合物于 $90^\circ C$ 下搅拌 3 天。以 EtOAc 稀释反应混合物, 并将有机相以 40 毫升水, 且最后以饱和 NaCl 溶液洗涤。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。使用 HPLC-MS, 并于硅胶上通过柱色谱 (梯度液: DCM/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5 至 DCM/MeOH/ NH_3 9 : 1 : 0.1) 进行纯化。

[2492] 产量: 27 毫克 (理论值的 27.2%)

[2493] $C_{27}H_{28}N_2O$ ($M = 396.537$)

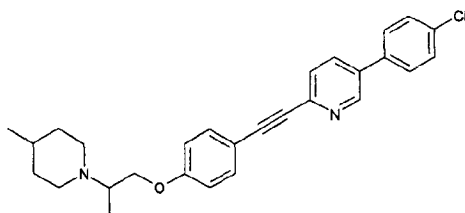
[2494] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 397 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 397

[2495] HPLC 滞留时间: 7.61 分钟 (方法 A)

[2496] 实施例 3.71

[2497] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[2498]



[2499] 3.71a 1-(4-碘-苯氧基)-丙-2-醇

[2500] 产物是以类似实施例 3.1e 的方式, 自 1.39 克 (10.0 毫摩尔) 1-溴-2-丙醇与 2.20 克 (10.0 毫摩尔) 4-碘酚制备得到。

[2501] 产量: 2.00 克 (理论值的 71.9%)

[2502] $C_9H_{11}IO_2$ ($M = 278.091$)

[2503] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 301 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 301

[2504] R_f 值: 0.20 (硅胶, PE/EtOAc 4 : 1)

[2505] 3.71 1-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-丙-2-醇

[2506] 根据一般处理方法 I, 自 1-(4-碘-苯氧基)-丙-2-醇 (2.00 克, 7.19 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (1.54 克, 7.20 毫摩尔) 制备得到。

[2507] 产量: 1.50 克 (理论值的 57.3%)

[2508] $C_{22}H_{18}ClNO_2$ ($M = 363.847$)

[2509] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 364/366 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 364/366

[2510] R_f 值 :0.25 (硅胶, PE/EtOAc/DCM 1 : 1 : 8)

[2511] 3.71c 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-1-甲基-乙基甲磺酸酯

[2512] 于室温下, 将 0.35 毫升 (4.50 毫摩尔) 甲磺酰氯添加至 1.50 克 (4.12 毫摩尔) 1-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-丙-2-醇与 1.14 毫升 (8.20 毫摩尔) 三乙胺在 80 毫升 THF 中的溶液内, 并将反应物在此温度下搅拌 3 小时。于真空中脱除溶剂, 并将残留物与 40 毫升叔丁基甲基醚及 60 毫升水混合。抽气过滤沉淀物, 并于硅胶上通过柱色谱 (EtOAc) 进行进一步纯化。产量 :1.00 克 (理论值的 54.9%)

[2513] $C_{23}H_{20}ClNO_4S$ ($M = 441.937$)

[2514] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:442/444 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:442/444

[2515] R_f 值 :0.78 (硅胶, PE/EtOAc/DCM 1 : 1 : 8)

[2516] 3.71d 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[2517] 将 0.21 毫升 (1.80 毫摩尔) 4-甲基哌啶添加至 133 毫克 (0.30 毫摩尔) 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-1-甲基-乙基甲磺酸酯在 2 毫升 DMF 中的溶液内, 并将混合物于 60°C 下搅拌 16 小时, 并在 80°C 下搅拌 6 小时。于真空中脱除溶剂, 将残留物以异丙醇研磨, 抽气过滤, 及在 30°C 下, 于循环空气干燥器中干燥。

[2518] 产量 :65 毫克 (理论值的 48.7%)

[2519] $C_{28}H_{29}ClN_2O$ ($M = 445.009$)

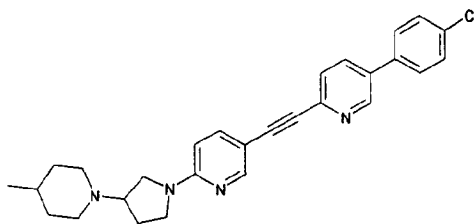
[2520] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:445/447 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:445/447

[2521] HPLC 滞留时间 :5.37 分钟 (方法 B)

[2522] 实施例 3.72

[2523] (1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-吡咯烷-3-基)-4-甲基哌啶

[2524]



[2525] 3.72a(R)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-醇

[2526] 产物是以类似实施例 3.31a 的方式 (反应时间 :在 140°C 下 60 分钟), 自 2.72 克 (11.5 毫摩尔) 2,5-二溴吡啶与 1.00 克 (11.5 毫摩尔) (R)-3-吡咯烷醇 (pyrrolidinole) 制备得到。

[2527] 产量 :1.20 克 (理论值的 43.0%)

[2528] $C_9H_{11}BrN_2O$ ($M = 243.105$)

[2529] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:242/244 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:242/244

[2530] HPLC 滞留时间 :3.43 分钟 (方法 A)

[2531] 3.72b(R)-1-(5-碘-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-醇

[2532] 根据一般处理方法 II, 自 (R)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-醇 (1.20 克, 4.94 毫摩尔) 制备得到。

[2533] 产量: 1.30 克 (理论值的 90.8%)

[2534] $C_9H_{11}N_2O$ ($M = 290.105$)

[2535] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 291 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 291

[2536] HPLC 滞留时间: 3.48 分钟 (方法 A)

[2537] 3.72c (R)-1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-吡咯烷-3-醇

[2538] 根据一般处理方法 I, 自 (R)-1-(5-碘-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-醇 (1.30 克, 4.48 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (957 毫克, 4.48 毫摩尔) 制备得到。

[2539] 产量: 1.36 克 (理论值的 80.7%)

[2540] $C_{22}H_{18}ClN_3O$ ($M = 375.861$)

[2541] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 376/378 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 376/378

[2542] HPLC 滞留时间: 6.76 分钟 (方法 A)

[2543] 3.72d 1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-吡咯烷-3-酮

[2544] 将 0.43 毫升 (5.32 毫摩尔) 吡啶与 2.26 克 (0.80 毫摩尔, 15 重量%) Dess-Martin-过碘烷的 DCM 溶液, 添加至 200 毫克 (0.53 毫摩尔) (R)-1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-吡咯烷-3-醇在 10 毫升 DCM 中的溶液内。将反应混合物于室温下搅拌 3 小时, 并添加至半饱和 $NaHCO_3$ 溶液与叔丁基甲基醚的溶液中。将水相以 EtOAc 萃取两次。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。使产物进一步反应, 无需纯化。

[2545] 产量: 100 毫克 (理论值的 35.2%)

[2546] $C_{22}H_{16}ClN_3O$ ($M = 373.845$)

[2547] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 374/376 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 374/376

[2548] 3.72e (1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-吡咯烷-3-基)-4-甲基哌啶

[2549] 将 48 毫克 (0.22 毫摩尔) $NaBH(OAc)_3$ 与 27 微升 (0.47 毫摩尔) 乙酸添加至 100 毫克 (0.19 毫摩尔, 70% 纯度) 1-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-吡咯烷-3-酮与 22 微升 4-甲基哌啶 (0.19 毫摩尔) 在 5 毫升 THF 中的溶液内。将反应混合物搅拌过夜, 并与饱和 $NaHCO_3$ 溶液混合。将有机相以 EtOAc 萃取两次。以 $MgSO_4$ 使有机相干燥, 并于真空中脱除溶剂。进一步使用 HPLC-MS, 通过柱色谱进行纯化。

[2550] 产量: 11 毫克 (理论值的 12.9%)

[2551] $C_{28}H_{29}ClN_4$ ($M = 457.023$)

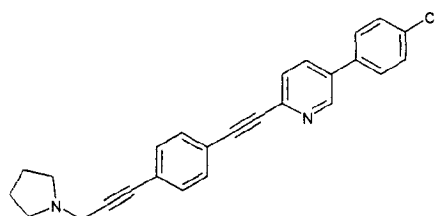
[2552] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 457/459 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 457/459

[2553] HPLC 滞留时间: 5.19 分钟 (方法 A)

[2554] 实施例 3.73

[2555] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙-1-炔基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2556]



[2557] 3. 73a 1-[3-(4-溴苯基)-丙-2-炔基]-吡咯烷

[2558] 根据一般处理方法 I, 自 4-溴-碘苯 (10.9 克, 38.5 毫摩尔) 与 1-丙-2-炔基-吡咯烷 (4-20 克, 71% 纯度, 27.3 毫摩尔) 制备得到。

[2559] 产量: 6.40 克 (理论值的 88.7%)

[2560] $C_{13}H_{14}BrN$ ($M = 264.167$)

[2561] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 264/266 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 264/266

[2562] 3. 73b 1-[3-(4-碘-苯基)-丙-2-炔基]-吡咯烷

[2563] 根据一般处理方法 II, 自 1-[3-(4-溴-苯基)-丙-2-炔基]-吡咯烷 (3.2 克, 12.1 毫摩尔) 制备得到。

[2564] 产量: 230 毫克 (理论值的 4.6%)

[2565] $C_{13}H_{14}IN$ ($M = 311.168$)

[2566] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 312 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 312

[2567] 3. 73c 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙-1-炔基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2568] 根据一般处理方法 I, 自 1-[3-(4-碘-苯基)-丙-2-炔基]-吡咯烷 (230 毫克, 75%, 0.55 毫摩尔) 与 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶 (118 毫克, 0.55 毫摩尔) 制备得到。

[2569] 产量: 96 毫克 (理论值的 43.7%)

[2570] $C_{26}H_{21}ClN_2$ ($M = 396.924$)

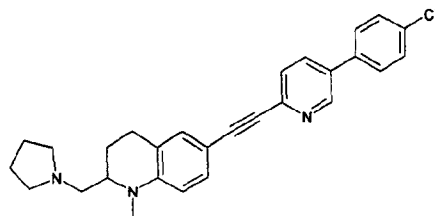
[2571] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 397/399 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 397/399

[2572] HPLC 滞留时间: 5.03 分钟 (方法 B)

[2573] 实施例 3. 74

[2574] 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-甲基-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉

[2575]



[2576] 将 37 毫克 (1.23 毫摩尔) 多聚甲醛的 1.8 毫升 THF 溶液添加至 350 毫克 (0.82 毫摩尔) 6-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉 (参阅实施例 3.46) 在 1.6 毫升 THF 中的溶液内。将 0.24 毫升乙酸与 1.2 毫升 THF 添加至此混合物中。最后, 添加 1.00 克 (2.05 毫摩尔) 氰基硼氢化树脂 (巨多孔聚苯乙烯, 装填量: 2.04 毫摩尔/克), 并将混合物于室温下搅拌 16 小时。于过滤后, 将滤液与

1.50 克 (2.15 毫摩尔) 甲苯磺酸树脂 (巨多孔聚苯乙烯, 装填量: 1.43 毫摩尔 / 克) 混合, 振荡 30 分钟, 并抽气过滤。于真空中脱除溶剂, 并使用 HPLC-MS, 通过柱色谱进行纯化。

[2577] 产量: 33 毫克 (理论值的 9.1%)

[2578] $C_{28}H_{28}ClN_3$ ($M = 442.008$)

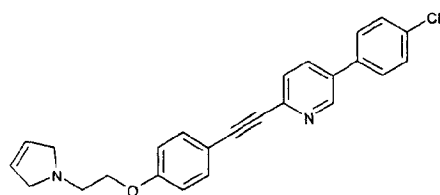
[2579] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 442/444 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 442/444

[2580] HPLC 滞留时间: 5.22 分钟 (方法 B)

[2581] 实施例 4

[2582] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2,5-二氢-吡咯-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[2583]



[2584] 4a 2-(4-碘-苯氧基)-乙醇

[2585] 使 11 克 (50 毫摩尔) 4-碘酚、3.88 毫升 (55 毫摩尔) 2-溴乙醇及 8.3 克 (60 毫摩尔) K_2CO_3 在 60 毫升丙酮中的悬浮液回流 24 小时。于真空中脱除溶剂, 将残留物与水混合, 以 EtOAc 彻底萃取, 并以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物于硅胶上通过色谱 (cyc/EtOAc 7 : 3) 纯化。产量: 2.9 克 (理论值的 22.0%)

[2586] $C_8H_9IO_2$ ($M = 264.064$)

[2587] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 264 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 264

[2588] R_f 值: 0.24 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)

[2589] 4b 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙醇

[2590] 于氩气下, 将 253 毫克 (0.22 毫摩尔) 四-三苯基磷烷-钯与 42 毫克 (0.22 毫摩尔) CuI 添加至 2.9 克 (11 毫摩尔) 2-(4-碘-苯氧基)-乙醇与 2.35 克 (11 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶在 50 毫升吡啶中的溶液内, 并将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。于真空中脱除溶剂, 将残留物与水混合, 并与 EtOAc 一起搅拌。抽气过滤已沉淀的产物, 并干燥。

[2591] 产量: 2.1 克 (理论值的 54.7%)

[2592] $C_{21}H_{16}ClNO_2$ ($M = 349.820$)

[2593] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 350 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 350

[2594] R_f 值: 0.42 (硅胶, cyc/EtOAc 1 : 1)

[2595] 4c 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2,5-二氢-吡咯-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

[2596] 将 23 微升 (0.29 毫摩尔) 甲磺酰氯逐滴添加至 85 毫克 (0.24 毫摩尔) 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙醇与 41 微升 (0.29 毫摩尔) 三乙胺在 10 毫升 DCM 中且冷却至 0°C 的溶液内, 并将反应混合物于此温度下搅拌 1 小时。逐滴添加 46 微升 (0.58 毫摩尔) 2,5-二氢-1H-吡咯, 将混合物加热至室温, 并搅拌过夜。添加 1 毫升 DMF, 并将混合物于 70°C 加热 8 小时。于真空中蒸干混合物, 将残留物与水

混合,以 EtOAc 彻底萃取,并以 Na₂SO₄ 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于硅胶上通过色谱 (EtOAc/MeOH/NH₃ 95 : 5 : 0.5) 纯化。

[2597] 产量 :16 毫克 (理论值的 16.4%)

[2598] C₂₅H₂₁ClN₂O (M = 400.912)

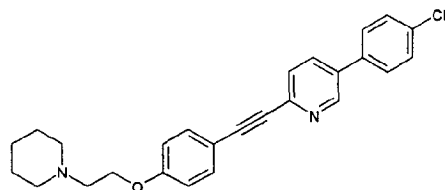
[2599] 计算值 :分子峰 (M+H)⁺ :401/403 实测值 :分子峰 (M+H)⁺ :401/403

[2600] R_f 值 :0.16 (硅胶, DCM/MeOH 95 : 5)

[2601] 实施例 4.1

[2602] 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2603]



[2604] 4.1a 甲磺酸 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙酯

[2605] 将 0.59 毫升 (7.55 毫摩尔) 甲磺酰氯逐滴添加至 2.2 克 (6.29 毫摩尔) 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙醇与 1.74 毫升 (12.58 毫摩尔) 三乙胺在 25 毫升 THF 中冷却至 0℃ 的溶液内。将反应混合物加热至室温,并搅拌 2 小时。为完成反应,添加 5 毫升吡啶,并于室温下再保持 18 小时。于真空中脱除溶剂,将残留物与水混合,并以乙醚研磨。抽气过滤已沉淀的产物,并干燥。

[2606] 产量 :2.4 克 (理论值的 89.2%)

[2607] C₂₂H₁₈ClNO₄S (M = 427.910)

[2608] 计算值 :分子峰 (M+H)⁺ :428/430 实测值 :分子峰 (M+H)⁺ :428/430

[2609] R_f 值 :0.42 (硅胶, cyc/EtOAc 1 : 1)

[2610] 4.1b 5-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2611] 将 99 微升 (1.0 毫摩尔) 哌啶添加至 85.6 毫克 (0.2 毫摩尔) 甲磺酸 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙酯在 2 毫升 DMF 中的溶液内,并将反应混合物于室温下搅拌 18 小时。于真空中蒸馏出溶剂,将残留物与 5 毫升水及 40 毫升 DCM 一起搅拌,分离有机相,并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,将残留物以 20 毫升乙醚研磨,并抽气过滤。产量 :62 毫克 (理论值的 74.3%)

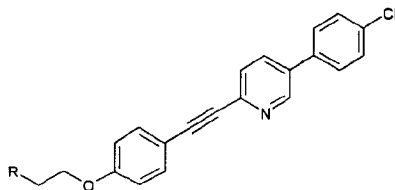
[2612] C₂₆H₂₅ClN₂O (M = 416.955)

[2613] 计算值 :分子峰 (M+H)⁺ :417/419 实测值 :分子峰 (M+H)⁺ :417/419

[2614] HPLC 滞留时间 :6.51 分钟 (方法 A)

[2615] 下列化合物是按实施例 4.1b 中所述制成 :

[2616]

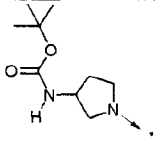
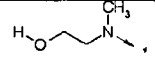
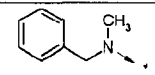


[2617]

实施 例	R	产率 (%)	实验式	质谱	HPLC 滞留 时间(以分钟表示) (方法)
4.2		48.9	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₂ O	389/391 [M+H] ⁺	6.15 (A)
4.3		27.5	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O	454/456 [M+H] ⁺	7.25 (A)
4.4		28.4	C ₂₇ H ₂₂ ClN ₃ O	440/442 [M+H] ⁺	7.46 (A)
4.5		50.3	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	7.46 (A)
4.6		27.2	C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O	460/462 [M+H] ⁺	5.86 (A)
4.7		69.9	C ₃₀ H ₂₅ ClN ₂ O	465/467 [M+H] ⁺	7.98 (A)
4.8		55.8	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O	403/405 [M+H] ⁺	6.24 (A)
4.9		72.0	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O	486/488 [M+H] ⁺	5.54 (A)
4.10		65.6	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	418/420 [M+H] ⁺	6.38 (A)
4.11		48.6	C ₂₆ H ₂₆ ClN ₃ O	432/434 [M+H] ⁺	5.78 (A)
4.12		50.3	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	0.80 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)
4.13		33.0	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O ₃	546/548 [M+H] ⁺	0.75 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)
4.14		54.0	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O	417/419 [M+H] ⁺	0.78 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)

[2618] 下列化合物是按实施例 4.1b 中所述制成, 同时在脱除溶剂后, 将反应混合物与 5 毫升饱和 NaHCO₃ 溶液混合, 以 40 毫升 DCM 萃取, 并于移除有机相后, 以 Na₂SO₄ 使其干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物于硅胶上通过色谱纯化。

[2619]

实施 例	R	产率 (%)	实验式	质谱	HPLC 滞留 时间(以分钟表示) (方法)
4.15		57.9	$C_{30}H_{32}ClN_3O_3$	518/520 [M+H] ⁺	7.94 (A)
4.16		73.7	$C_{24}H_{23}ClN_2O_2$	407/409 [M+H] ⁺	6.29 (A)
4.17		61.8	$C_{29}H_{25}ClN_2O$	453/455 [M+H] ⁺	7.81 (A)

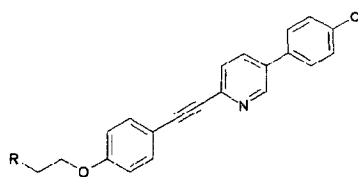
[2620] 将 3 当量的相应胺添加至 1 当量的甲磺酸 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙酯在 DMF 中的溶液 (2 毫升 / 0.25 毫摩尔) 内, 并将反应混合物于 60-70℃ 下搅拌 16-72 小时。处理是通过 2 种替代方法完成:

[2621] 替代方式 A: 使反应混合物通过 HPLC 直接纯化。

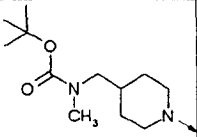
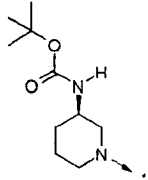
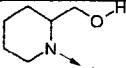
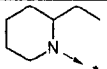
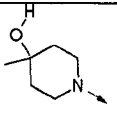
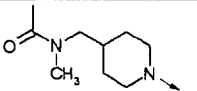
[2622] 替代方式 B: 在反应混合物已冷却后, 将所形成的沉淀物与 1.5 毫升异丙醇混合, 抽气过滤, 以少量异丙醇洗涤, 并于 30℃ 下, 在循环空气干燥器中干燥过夜。

[2623] 下列化合物是通过此方法获得:

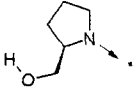
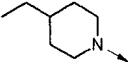
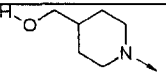
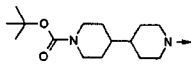
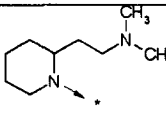
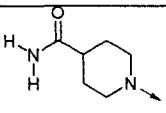
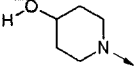
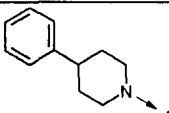
[2624]



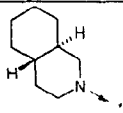
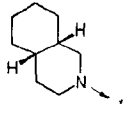
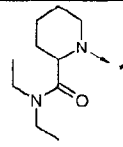
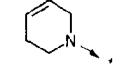
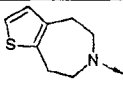
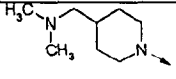
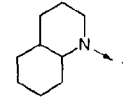
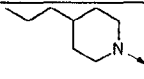
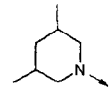
[2625]

实施例	R	产率(%) (变体 variant)	实验式	质谱	HPLC 滞留时间 (以分钟表示)(方法)
4.18		53.6 (A)	C ₃₃ H ₃₈ ClN ₃ O ₃	560/562 [M+H] ⁺	5.44 (B)
4.19		37.6 (A)	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₃ O ₃	532/534 [M+H] ⁺	5.24 (B)
4.20		42.1 (A)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	7.19 (A)
4.21		41.3 (A)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	7.95 (A)
4.22		40.3 (A)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	4.68 (B)
4.23		69.3 (A)	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	502/504 [M+H] ⁺	6.86 (A)

[2626]

4.24		70.2 (A)	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	4.68 (A)
4.25		27.0 (A)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	5.30 (B)
4.26		23.4 (A)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	8.09 (A)
4.27		70.7 (A)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	6.79 (A)
4.28		20.0 (B)	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	5.49 (B)
4.29		66.6 (B)	C ₃₆ H ₄₂ ClN ₃ O ₃	600/602 [M+H] ⁺	5.70 (B)
4.30		9.2 (A)	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O	433/435 [M+H] ⁺	5.20 (B)
4.31		22.9 (A)	C ₃₀ H ₃₄ ClN ₃ O	488/490 [M+H] ⁺	5.60 (A)
4.32		87.0 (B)	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	460/462 [M+H] ⁺	0.12 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.33		48.0 (B)	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	0.13 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.34		39.0 (B)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O	431/433 [M+H] ⁺	0.28 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.35		61.7 (B)	C ₃₁ H ₂₉ ClN ₂ O	493/495 [M+H] ⁺	0.35 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)

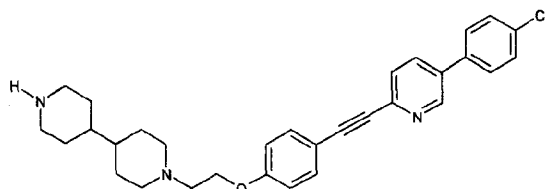
[2627]

4.36		20.4 (B)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₂ O	471/473 [M+H] ⁺	0.25 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.37		75.6 (B)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₂ O	471/473 [M+H] ⁺	0.23 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.38		69.0 (B)	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₃ O ₂	516/518 [M+H] ⁺	0.20 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.39		40.5 (B)	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₂ O	415/417 [M+H] ⁺	0.22 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.40		63.5 (B)	C ₂₉ H ₂₅ ClN ₂ O S	485/487 [M+H] ⁺	0.18 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0.1)
4.41		38.8 (B)	C ₂₉ H ₃₂ ClN ₃ O	474/476 [M+H] ⁺	0.09 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.42		41.7 (B)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₂ O	471/473 [M+H] ⁺	0.30 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.43		55.8 (B)	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	0.23 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.44		29.7 (B)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	0.32 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)

[2628] 实施例 4.45

[2629] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-[4,4'] 联哌啶

[2630]



[2631] 将 3 毫升 5N HCl 的异丙醇溶液添加至 200 毫克 (0.33 毫摩尔) 1'-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-[4,4'] 联哌啶基-1-羧酸叔丁酯 (实施例 4.29) 在 5 毫升 DCM 中的溶液内, 并将反应混合物于室温下

搅拌 4 小时。将其以 30 毫升 DCM 稀释,以饱和 NaHCO_3 溶液中和,与 30 毫升水混合,将水相以 DCM 彻底萃取,并使合并的有机相以 MgSO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,获得所要的产物。

[2632] 产量:127 毫克(理论值的 76.3%)

[2633] $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 500.089$)

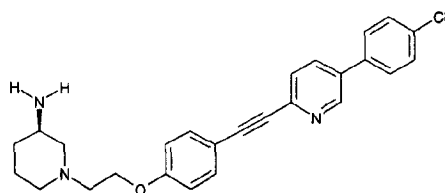
[2634] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:500/502 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:500/502

[2635] R_f 值:0.10(硅胶,DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[2636] 实施例 4.46

[2637] (R)-1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-3-基胺

[2638]



[2639] 将 1.5 毫升 5N HCl 的异丙醇溶液添加至 110 毫克(0.21 毫摩尔) [(R)-1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(实施例 4.19)在 5 毫升 DCM 中的溶液内,并将反应混合物于室温下搅拌 4 小时。将所形成的沉淀物与少量叔丁基甲基醚混合,过滤,以叔丁基甲基醚洗涤,及在 30°C 下干燥。

[2640] 产量:104 毫克(理论值的 99.5%)

[2641] $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ ($M = 504.892$)

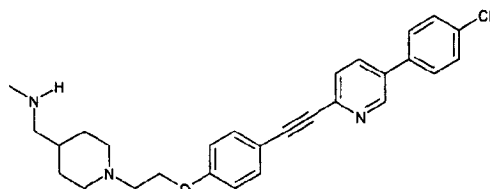
[2642] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:432/434 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:432/434

[2643] R_f 值:0.27(硅胶,DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[2644] 实施例 4.47

[2645] [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基甲基]-甲基-胺

[2646]



[2647] 类似实施例 4.46,自 160 毫克(0.29 毫摩尔) [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基甲基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯(实施例 4.18)制备得到。

[2648] 产量:156 毫克(理论值的 100%)

[2649] $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ ($M = 532.946$)

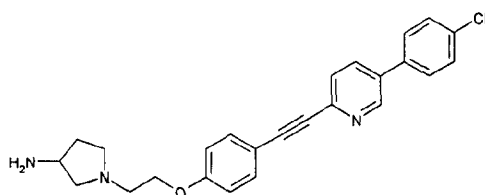
[2650] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:460/462 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:460/462

[2651] R_f 值:0.13(硅胶,DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[2652] 实施例 4.48

[2653] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷-3-基胺

[2654]



[2655] 将 1 毫升三氟乙酸添加至 45 毫克 (0.09 毫摩尔) [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯 (实施例 4.15) 在 5 毫升 DCM 中的溶液内, 并将反应混合物于室温下搅拌 24 小时。于真空中蒸干混合物, 将残留物与 20 毫升 DCM 混合, 将有机相以饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 获得所要的产物。

[2656] 产量: 15 毫克 (理论值的 41.3%)

[2657] $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 417.943$)

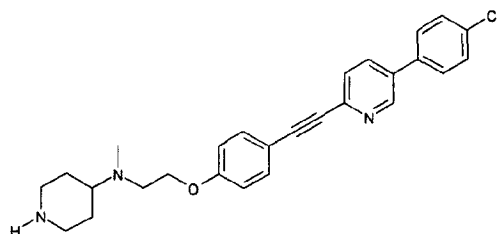
[2658] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 418/420 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 418/420

[2659] HPLC 滞留时间: 5.86 分钟 (方法 A)

[2660] 实施例 4.49

[2661] (2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-甲基-哌啶-4-基-胺

[2662]



[2663] 将 60 微升 (0.8 毫摩尔) 三氟乙酸添加至 22 毫克 (0.04 毫摩尔) 4-[2-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-甲基-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯在 5 毫升 DCM 中的溶液内, 并将反应混合物于室温下搅拌 24 小时。于真空中蒸干混合物, 并将残留物与乙醚一起搅拌。抽气过滤沉淀物, 以乙醚洗涤, 并干燥。

[2664] 产量: 12 毫克 (理论值的 67.3%)

[2665] $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$ ($M = 560.017$)

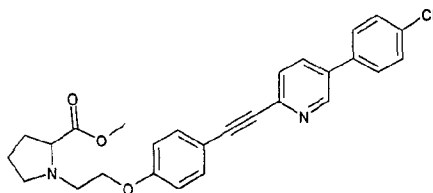
[2666] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 445/447 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 445/447

[2667] R_f 值: 0.07 (硅胶, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 80 : 20 : 2)

[2668] 实施例 4.50

[2669] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷-2-羧酸甲酯

[2670]



[2671] 将 0.15 毫升乙基二异丙基胺与 73 毫克 (0.44 毫摩尔) 脯氨酸-甲酯 (以其盐酸盐使用) 添加至 171 毫克 (0.4 毫摩尔) 甲磺酸 2-[4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基]-乙酯在 2 毫升 DMF 中的溶液内, 并将反应混合物于室温下搅拌 18 小时。于真空中蒸干混合物, 并通过 HPLC 使残留物纯化。

[2672] 产量: 10 毫克 (理论值的 5.4%)

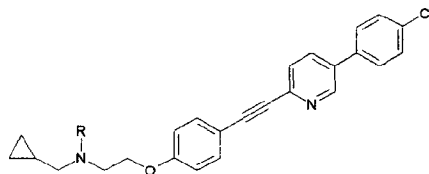
[2673] $C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ ($M = 460.965$)

[2674] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 461/463 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 461/463

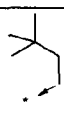
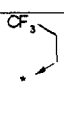
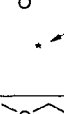
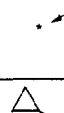
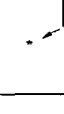
[2675] R_f 值: 0.79 (硅胶, cyc/EtOAc 1 : 1)

[2676] 下列化合物可通过上述方法制成:

[2677]



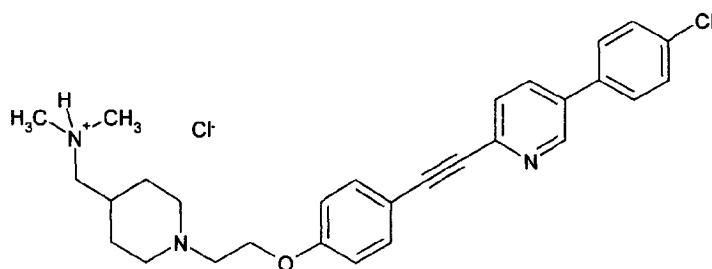
[2678]

实施 例	R
4.51	
4.52	
4.53	
4.54	
4.55	
4.56	
4.57	

[2679] 实施例 4. 58

[2680] [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基甲基]-二甲基-胺盐酸盐

[2681]



[2682] 将饱和含醚 HCl 溶液添加至 15 毫克 (0.03 毫摩尔) [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基甲基]-二甲基-胺 (实施例 4. 41) 在 6 毫升 DCM 与 4 毫升丙酮中的溶液内, 直到在添加期间不再形成沉淀物为止。于氮气流下抽气过滤所形成的盐, 并干燥。

[2683] 产量: 10 毫克 (理论值的 61.2%)

[2684] $C_{29}H_{32}ClN_3O \cdot HCl$ ($M = 510.512$)

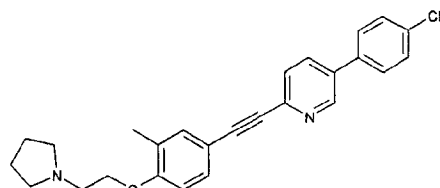
[2685] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 474/476 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 474/476

[2686] 熔点: $> 250^\circ C$

[2687] 实施例 5

[2688] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2689]



[2690] 5a 2-(4-碘-2-甲基-苯氧基)-乙醇

[2691] 于 N_2 大气下,将 2.34 克 (10 毫摩尔) 4-碘-2-甲基-酚分批添加至 0.48 克 (11 毫摩尔) NaH 在 50 毫升 THF 中经冷却至 0°C 的悬浮液内,并于此温度下再搅拌 30 分钟。然后,逐滴添加已溶于 5 毫升 THF 中的 0.85 毫升 (12 毫摩尔) 2-溴基乙醇,并将混合物在室温下搅拌 18 小时。添加 5 毫升 DMF,并将反应混合物于 70°C 加热 8 小时。在真空中蒸干混合物,使残留物溶于水中,以 EtOAc 彻底萃取,并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于硅胶上通过色谱 (cyc/EtOAc 7 : 3) 纯化。

[2692] 产量 :0.39 克 (理论值的 14.0%)

[2693] $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IO}_2$ ($M = 278.091$)

[2694] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:279 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:279

[2695] R_f 值 :0.28 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)

[2696] 5b 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙醇

[2697] 类似实施例 4b,自 380 毫克 (1.37 毫摩尔) 2-(4-碘-2-甲基-苯氧基)-乙醇与 292 毫克 (1.37 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶的 38 毫升哌啶的溶液制备得到。

[2698] 产量 :340 毫克 (理论值的 68.4%)

[2699] $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ ($M = 363.847$)

[2700] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:364 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:364

[2701] R_f 值 :0.26 (硅胶, cyc/EtOAc 1 : 1)

[2702] 5c 甲磺酸 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙酯

[2703] 类似实施例 4.1a,自 310 毫克 (0.93 毫摩尔) 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙醇与 88 微升 (1.12 毫摩尔) 甲磺酰氯制备得到。产量 :300 毫克 (理论值的 72.7%)

[2704] $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{S}$ ($M = 441.937$)

[2705] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:442/444 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:442/444

[2706] R_f 值 :0.35 (硅胶, cyc/EtOAc 1 : 1)

[2707] 5d 5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2708] 将 110 毫克 (0.25 毫摩尔) 甲磺酸 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙酯在 2.11 毫升 (25 毫摩尔) 吡咯烷中的溶液于 70°C 加热 3 小

时。于真空中蒸干混合物,将残留物与水混合,以 DCM 彻底萃取,并以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,并自 EtOH 重结晶后,获得所要的产物。

[2709] 产量:55 毫克(理论值的 52.8%)

[2710] $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 416.955$)

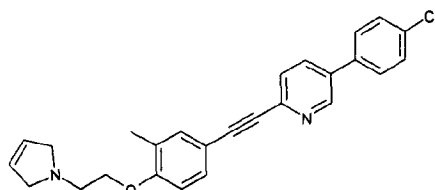
[2711] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:417/419 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:417/419

[2712] HPLC 滞留时间:7.19 分钟(方法 A)

[2713] 实施例 5.1

[2714] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(2,5-二氢-吡咯-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶

[2715]



[2716] 类似实施例 5d,自 110 毫克(0.25 毫摩尔)甲磺酸 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙酯与 1.92 毫升(25 毫摩尔)2,5-二氢-1H-吡咯制备得到。

[2717] 产量:10 毫克(理论值的 9.6%)

[2718] $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 414.939$)

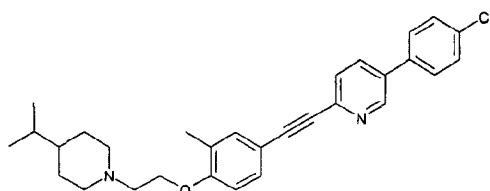
[2719] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:415/417 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:415/417

[2720] R_f 值:0.50(硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5)

[2721] 实施例 5.2

[2722] 5-(4-氯-苯基)-2-{4-[2-(4-异丙基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶

[2723]



[2724] 将 164 毫克(1.0 毫摩尔)4-异丙基-哌啶(以其盐酸盐使用)添加至 88 毫克(0.2 毫摩尔)甲磺酸 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙酯与 0.34 毫升(2 毫摩尔)乙基二异丙基胺在 1.8 毫升 DMF 中的溶液内,并将反应混合物于室温下搅拌 24 小时。将其使用注射过滤器过滤,并通过 HPLC 纯化反应混合物。

[2725] 产量:18 毫克(理论值的 19.4%)

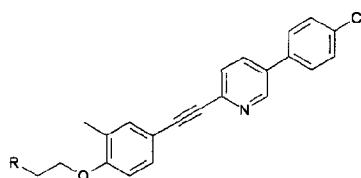
[2726] $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 473.063$)

[2727] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:473/475 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:473/475

[2728] HPLC 滞留时间:5.70 分钟(方法 B)

[2729] 下列化合物是按实施例 5.2 中所述制成:

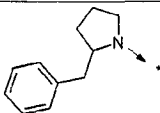
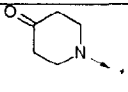
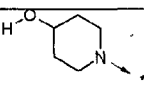
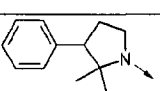
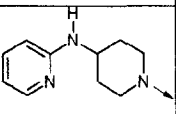
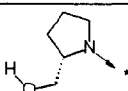
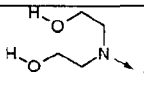
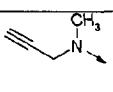
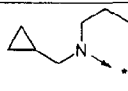
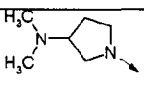
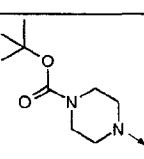
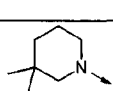
[2730]



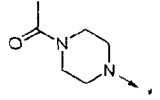
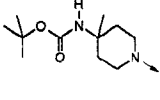
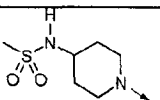
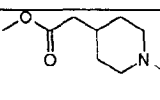
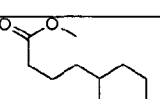
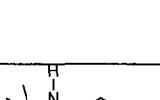
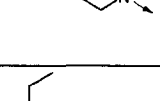
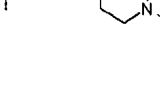
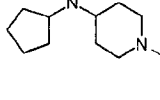
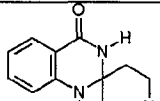
[2731]

实施 例	R	产率(%)	实验式	质谱	HPLC 滞留时间 (以分钟表示)(方法)
5.3		18.3	C ₃₂ H ₂₉ ClN ₂ O	493/495 [M+H] ⁺	5.70 (B)
5.4		48.9	C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O	460/462 [M+H] ⁺	4.22 (B)
5.5		10.9	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	5.49 (B)

[2732]

5.6		25.6	$C_{33}H_{31}ClN_2O$	507/509 [M+H] ⁺	5.73 (B)
5.7		20.2	$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$	445/447 [M+H] ⁺	4.82 (B)
5.8		24.6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	4.69 (B)
5.9		17.3	$C_{34}H_{33}ClN_2O$	521/523 [M+H] ⁺	5.83 (B)
5.10		40.1	$C_{32}H_{31}ClN_4O$	523/525 [M+H] ⁺	4.25 (B)
5.11		12.3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	4.89 (B)
5.12		31.0	$C_{26}H_{27}ClN_2O_3$	451/453 [M+H] ⁺	4.62 (B)
5.13		17.7	$C_{26}H_{23}ClN_2O$	415/417 [M+H] ⁺	5.03 (B)
5.14		29.8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5.46 (B)
5.15		52.9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 [M+H] ⁺	4.15 (B)
5.16		21.4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 [M+H] ⁺	5.43 (B)
5.17		19.8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5.43 (B)

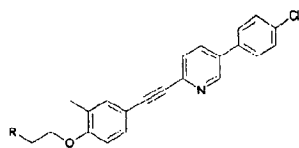
[2733]

5.18		28.1	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 [M+H] ⁺	4.66 (B)
5.19		11.4	$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$	560/562 [M+H] ⁺	5.60 (B)
5.20		7.4	$C_{28}H_{30}ClN_3O_3S$	524/526 [M+H] ⁺	4.79 (B)
5.21		13.5	$C_{30}H_{31}ClN_2O_3$	503/505 [M+H] ⁺	5.16 (B)
5.22		14.0	$C_{32}H_{35}ClN_2O_3$	531/533 [M+H] ⁺	5.39 (B)
5.23		16.6	$C_{31}H_{36}ClN_3O$	502/504 [M+H] ⁺	4.15 (B)
5.24		24.5	$C_{33}H_{40}ClN_3O$	530/532 [M+H] ⁺	4.19 (B)
5.25		4.8	$C_{33}H_{38}ClN_3O$	528/530 [M+H] ⁺	4.22 (B)
5.26		24.0	$C_{34}H_{31}ClN_4O_2$	563/565 [M+H] ⁺	4.92 (B)
5.27		36.8	$C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$	612/614 [M+H] ⁺	5.43 (B)

[2734] 下列化合物是按实施例 5.2 中所述制成,同时在反应已结束后,于真空中蒸干反应混合物,将残留物与水混合,将水相以 DCM 彻底萃取,并以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱

除干燥剂与溶剂后,使残留物于硅胶上通过色谱 (DCM/MeOH 95 : 5 或 8 : 2) 纯化。

[2735]

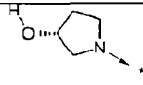
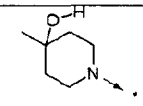
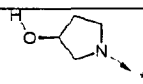
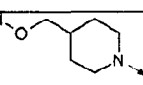
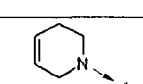


[2736]

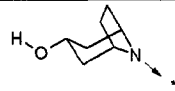
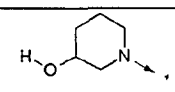
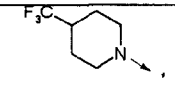
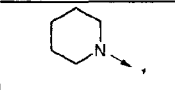
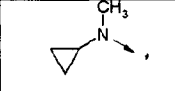
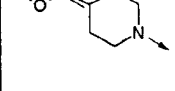
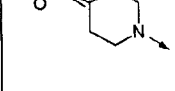
实施 例	R	产率(%)	实验式	质谱	HPLC 滞留时间 (以分钟表示)(方法)
5.28		37.6	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O	472/474 [M+H] ⁺	4.05 (B)
5.29		35.8	C ₃₂ H ₃₀ ClN ₃ O ₂	524/526 [M+H] ⁺	5.43 (B)
5.30		60.7	C ₂₆ H ₂₉ ClN ₂ O	446/448 [M+H] ⁺	5.26 (B)
5.31		37.1	C ₃₃ H ₃₁ ClN ₂ O ₂	523/525 [M+H] ⁺	5.33 (B)
5.32		53.2	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	5.53 (B)
5.33		48.8	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	5.26 (B)
5.34		46.1	C ₃₀ H ₂₅ ClN ₂ O	465/467 [M+H] ⁺	5.33 (B)

[2737] 下列化合物是按实施例 5.2 中所述制成,同时若需要将反应混合物于 60℃ 加热 4-18 小时。在反应已结束,于真空中蒸干反应混合物,将残留物与水混合,以 DCM 彻底萃取水相,并以 Na₂SO₄ 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于 Al₂O₃ 上通过色谱纯化。

[2738]

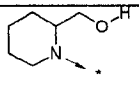
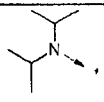
实施例	R	产率(%)	实验式	质谱	于 Alox 上的 R _f 值 (洗脱剂)
5.35		64.7	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	0.52 (EtOAc)
5.36		74.8	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0.31 (cyc/EtOAc 1:1)
5.37		48.5	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	0.52 (cyc/EtOAc 1:2)
5.38		78.1	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0.38 (cyc/EtOAc 1:3)
5.39		65.3	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₂ O	429/431 [M+H] ⁺	0.70 (cyc/EtOAc 2:1)

[2739]

5.40		49.7	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	0.34 (cyc/EtOAc 1:1)
5.41		52.6	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	0.21 (cyc/EtOAc 1:1)
5.42		81.8	C ₂₈ H ₂₆ ClF ₃ N ₂ O ₂	499/501 [M+H] ⁺	0.57 (cyc/EtOAc 3:1)
5.43		47.0	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O	431/433 [M+H] ⁺	0.72 (cyc/EtOAc 2:1)
5.44		12.0	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O	417/419 [M+H] ⁺	0.52 (cyc/EtOAc 4:1)
5.45		32.6	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0.27 (cyc/EtOAc 1:1)
5.46		44.3	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	474/476 [M+H] ⁺	0.25 (cyc/EtOAc 4:1)

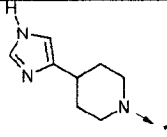
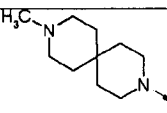
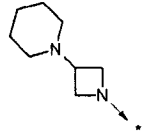
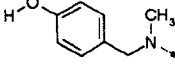
[2740] 下列化合物是按实施例 5.2 中所述制成,同时将反应混合物于 60℃加热 18 小时。

[2741]

实施例	R	产率(%)	实验式	质谱	于 Alox 上的 R _f 值 (洗脱剂)
5.47		28.2	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0.40 (cyc/EtOAc 1:1)
5.48		6.7	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O	447/449 [M+H] ⁺	0.63 (cyc/EtOAc 4:1)

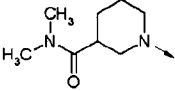
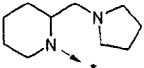
[2742] 下列化合物是按实施例 5.2 中所述制成,若需要将反应混合物于 60℃ 加热 6-14 小时。在反应已结束后,于真空中蒸干反应混合物,将残留物与饱和 K₂CO₃ 溶液混合,以 DCM 彻底萃取水相,并以 Na₂SO₄ 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于 Alox 上通过色谱纯化。

[2743]

实施例	R	产率(%)	实验式	质谱	于 Alox 上的 R _f 值 (洗脱剂),或 HPLC 滞留时间(以分钟 表示)(方法)
5.49		5.5	C ₃₀ H ₂₉ ClN ₄ O	497/499 [M+H] ⁺	0.36 (cyc/EtOAc 1:1)
5.50		8.3	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O	514/516 [M+H] ⁺	4.12 (B)
5.51		3.9	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O	486/488 [M+H] ⁺	4.46 (B)
5.52		36.2	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	483/485 [M+H] ⁺	0.54 (cyc/EtOAc 1:1)

[2744] 下列化合物是按实施例 5.2 中所述制成,将反应混合物加热至 100℃,按需要 3 与 18 小时之间。在反应已结束后,于真空中蒸干反应混合物,将残留物与饱和 K₂CO₃ 溶液混合,以 DCM 彻底萃取水相,并以 Na₂SO₄ 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于 Alox 上通过色谱纯化。

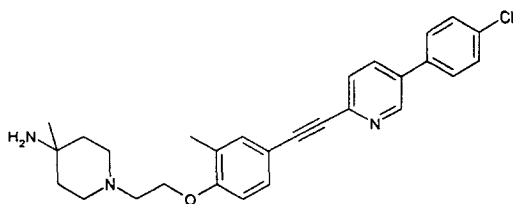
[2745]

实施例	R	产率(%)	实验式	质谱	于 Alox 上的 R _f 值 (洗脱剂), 或 HPLC 滞留时间(以分钟 表示)(方法)
5.53		75.7	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	502/504 [M+H] ⁺	0.31 (cyc/EtOAc 1:1)
5.54		23.3	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O	514/516 [M+H] ⁺	4.22 (B)
5.55		15.2	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	5.39 (B)

[2746] 实施例 5.56

[2747] 1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-甲基-哌啶-4-基胺

[2748]



[2749] 将 1 毫升三氟乙酸添加至 130 毫克 (0.23 毫摩尔) [1-(2-{4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-甲基-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯 (实施例 5.19) 在 10 毫升 DCM 中的溶液内, 并将反应混合物于室温下搅拌 14 小时。于真空中蒸干混合物 (水浴温度最高 30℃), 将残留物与稀 K₂CO₃ 溶液混合, 以 DCM 彻底萃取, 并使有机相以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 以二异丙基醚研磨残留物, 抽气过滤沉淀物, 及在空气中干燥。

[2750] 产量: 65 毫克 (理论值的 60.9%)

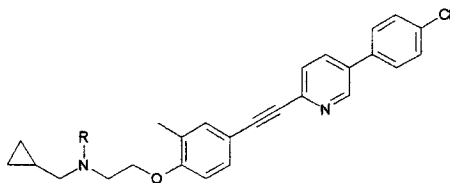
[2751] C₂₈H₃₀ClN₃O (M = 460.024)

[2752] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 460/462 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 460/462

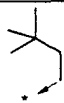
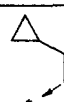
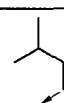
[2753] HPLC 滞留时间: 4.09 分钟 (方法 B)

[2754] 下列化合物可通过上述方法制成:

[2755]



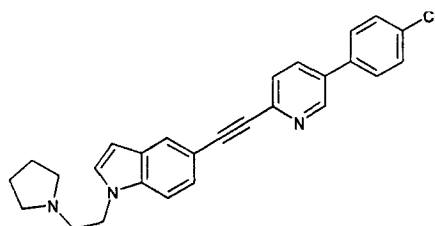
[2756]

实施 例	R
5.57	
5.58	
5.59	
5.60	
5.61	
5.62	
5.63	

[2757] 实施例 6

[2758] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶

[2759]



[2760] 6a 2-(5-碘-吡啶-1-基)-乙醇

[2761] 于 N_2 大气下,将 30 克 (121 毫摩尔) 5-碘吡啶添加至 27.1 克 (484 毫摩尔) KOH 在 150 毫升 DMSO 中的悬浮液内。将反应混合物于室温下保持 1 小时,以冰水冷却至 0°C ,慢慢逐滴添加 9.7 毫升 (145 毫摩尔) 2-氯乙醇的 30 毫升 DMSO 溶液,并在室温下搅拌 4.5 小时。将反应混合物与 1 升 EtOAc 混合,在各情况下,以 800 毫升水洗涤四次,并以 400 毫升饱和 NaCl 溶液洗涤一次,且以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱(硅胶, cyc/EtOAc 3 : 1)纯化。

[2762] 产量:20.5 克(理论值的 59.1%)

- [2763] $C_{10}H_{10}INO$ ($M = 287.102$)
- [2764] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 288 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 288
- [2765] HPLC 滞留时间 : 7.98 分钟 (方法 A)
- [2766] 6b 2-(5-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶-1-基)-乙醇
- [2767] 将 398 毫克 (2.1 毫摩尔) CuI 与 1.47 克 (2.1 毫摩尔) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 添加至 30 克 (104 毫摩尔) 2-(5-碘-吡啶-1-基)-乙醇与 18 毫升 (125 毫摩尔) 乙炔基-三甲基-硅烷在 480 毫升三乙胺与 120 毫升 THF 中经冷却至 $0^{\circ}C$ 的溶液内, 并于 $0^{\circ}C$ 下搅拌 30 分钟, 及在室温下搅拌 2 小时。在真空中蒸干混合物, 使残留物溶于 300 毫升 EtOAc 中, 将有机相以 150 毫升水洗涤, 并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, 梯度液 : cyc/EtOAc 4 : 1 至 2 : 1) 纯化。
- [2768] 产量 : 26.85 克 (理论值的 100%)
- [2769] $C_{15}H_{19}NOSi$ ($M = 257.411$)
- [2770] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 258 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 258
- [2771] R_f 值 : 0.25 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)
- [2772] 6c 2-(5-乙炔基-吡啶-1-基)-乙醇
- [2773] 于 N_2 大气下, 将 29 克 (91.8 毫摩尔) TBAF 添加至 21.5 克 (83.5 毫摩尔) 2-(5-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶-1-基)-乙醇在 500 毫升 THF 中的溶液内, 并将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。在真空中蒸干混合物, 使残留物溶于 300 毫升 EtOAc 中, 在各情况下, 将有机相以 200 毫升水洗涤两次, 并以 200 毫升饱和 $NaCl$ 溶液洗涤一次, 且以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 获得所要的产物, 呈褐色油形式。
- [2774] 产量 : 15.46 克 (理论值的 100%)
- [2775] $C_{12}H_{11}NO$ ($M = 185.228$)
- [2776] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 186 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 186
- [2777] HPLC 滞留时间 : 7.04 分钟 (方法 A)
- [2778] 6d 2-[5-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-吡啶-1-基]-乙醇
- [2779] 于 N_2 大气下, 将 29.4 克 (124 毫摩尔) 2,5-二溴-吡啶、241 毫克 (1.3 毫摩尔) CuI 及 888 毫克 (1.3 毫摩尔) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 添加至 23.0 克 (124 毫摩尔) 2-(5-乙炔基-吡啶-1-基)-乙醇与 35 毫升 (248 毫摩尔) 二异丙基胺在 1150 毫升 THF 中的溶液内, 并将反应混合物于 $50^{\circ}C$ 加热 3.5 小时。添加另外 241 毫克 CuI 与 888 毫克 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 及 9 克 (38 毫摩尔) 2,5-二溴-吡啶, 将混合物于 $50^{\circ}C$ 下再搅拌 2.5 小时, 在室温下搅拌 64 小时, 并于 $60^{\circ}C$ 下再搅拌 8 小时。于真空中蒸干混合物, 将残留物与 500 毫升 3% NH_3 溶液及 800 毫升 EtOAc 混合。滤出所形成的沉淀物, 以水洗涤, 及在 $50^{\circ}C$ 下干燥。分离滤液的两相, 并于真空中蒸干有机相。将残留物与 500 毫升 PE/二异丙基醚 (1 : 1) 一起激烈搅拌, 并抽气过滤。然后, 将两种产物部分合并。
- [2780] 产量 : 24.96 克 (理论值的 58.9%)
- [2781] $C_{17}H_{13}BrN_2O$ ($M = 341.210$)
- [2782] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 340/342 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 340/342
- [2783] R_f 值 : 0.39 (硅胶, cyc/EtOAc 1 : 1)
- [2784] 6e 2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-1-基}-乙醇

[2785] 于 N_2 大气下,将 56 毫升 2M Na_2CO_3 溶液与 1.29 克 (1.1 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钼,添加至 19.0 克 (55.7 毫摩尔) 2-[5-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-吡啶-1-基]-乙醇与 11.55 克 (72.4 毫摩尔) 4-氯-苯基-硼酸在 320 毫升 1,4-二噁烷与 80 毫升 MeOH 中的溶液内,并将反应混合物于 110°C 加热 16 小时。于真空中蒸干混合物,将残留物与 300 毫升水混合,并激烈搅拌此悬浮液。滤出沉淀物,并以 200 毫升水洗涤。使沉淀物悬浮三次,每次使用 600 毫升 PE/DCM (5 : 1),抽气过滤,及最后在空气中干燥,直到获得恒重为止。

[2786] 产量:17.11 克 (理论值的 82.4%)

[2787] $C_{23}H_{17}ClN_2O$ ($M = 372.858$)

[2788] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:373/375 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:373/375

[2789] R_f 值:0.42 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 19 : 1 : 0.1)

[2790] 6f 甲磺酸 2-5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-1-基}-乙酯

[2791] 于氩气下,将 7.1 毫升 (51.5 毫摩尔) 三乙胺添加至 16.0 克 (42.9 毫摩尔) 2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-1-基}-乙醇在 480 毫升 THF 与 30 毫升吡啶中的溶液内,并使其冷却至 0°C。然后,慢慢逐滴添加 4 毫升 (51.5 毫摩尔) 甲磺酰氯在 20 毫升 THF 中的溶液,使混合物温热至室温,并于室温下再搅拌 2 小时。将反应溶液过滤,并于真空中蒸干。将残留物与 1 升 DCM 混合,以 400 毫升水洗涤,并以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,以 600 毫升 PE/DCM (5 : 1) 使残留物悬浮,抽气过滤,及最后在空气中干燥,直到获得恒重为止。

[2792] 产量:17.10 克 (理论值的 88.4%)

[2793] $C_{24}H_{19}ClN_2O_3S$ ($M = 450.948$)

[2794] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:451/453 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:451/453

[2795] R_f 值:0.9 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 19 : 1 : 0.1)

[2796] 6g 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶

[2797] 将 1.1 毫升 (13.3 毫摩尔) 吡咯烷添加至 600 毫克 (1.33 毫摩尔) 甲磺酸 2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-1-基}-乙酯在 12 毫升 DMF 中的溶液内,并将反应混合物于室温下搅拌 24 小时。在真空中蒸干混合物,使残留物溶于少量 DCM 中,并使产物通过色谱 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1) 纯化。产量:301 毫克 (理论值的 53.1%)

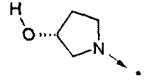
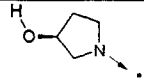
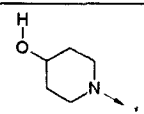
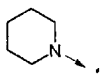
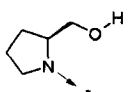
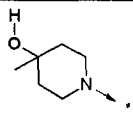
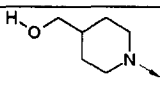
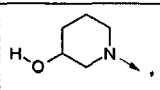
[2798] $C_{27}H_{24}ClN_3$ ($M = 425.965$)

[2799] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:426/428 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:426/428

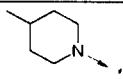
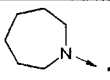
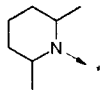
[2800] R_f 值:0.44 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)

[2801] 下列化合物是按实施例 6g 中所述制成,在各情况下,使用 5-20 当量的胺,并将反应混合物于室温下搅拌 24 小时 (方法 A),或在室温下搅拌 24 小时及在 60°C 下搅拌 24 小时 (方法 B),或于 80°C 下搅拌 7.5 小时 (方法 C),或在 80°C 下搅拌 48 小时 (方法 D)。添加 DCM 与水,分离两相,并以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物于 $AlOx$ 上通过色谱纯化。

[2802]

实施 例	R	产率 (%)	实验式	质谱	于 Alox 上的 R _f 值 (洗脱剂), 或 HPLC 滞留时间 (以分钟表示)(方法)
6.1 (A)		33.1	C ₂₇ H ₂₄ ClN ₃ O	442/444 [M+H] ⁺	0.24 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.2 (B)		35.2	C ₂₇ H ₂₄ ClN ₃ O	442/444 [M+H] ⁺	0.46 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0.1)
6.3 (B)		34.7	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O	456/458 [M+H] ⁺	0.32 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0.1)
6.4 (B)		22.1	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃	440/442 [M+H] ⁺	0.85 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0.1)
6.5 (B)		26.3	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O	456/458 [M+H] ⁺	0.42 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.6 (B)		21.9	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O	470/472 [M+H] ⁺	0.21 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.7 (B)		27.0	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O	470/472 [M+H] ⁺	0.07 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.8 (B)		21.1	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O	456/458 [M+H] ⁺	0.28 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)

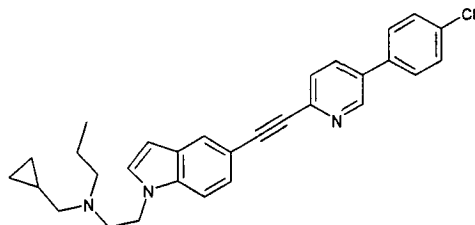
[2803]

6.9 (B)		17.2	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃	454/456 [M+H] ⁺	0.33 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.10 (C)		55.7	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃	454/456 [M+H] ⁺	0.16 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.11 (D)		11.6	C ₃₀ H ₃₀ ClN ₃	468/470 [M+H] ⁺	0.18 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)

[2804] 实施例 6.12

[2805] (2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-咪唑-1-基}-乙基)-环丙基甲基-丙基-胺

[2806]



[2807] 将 63 微升 (0.44 毫摩尔) 环丙基甲基-丙基-胺添加至 100 毫升 (0.22 毫摩尔) 甲磺酸 2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-咪唑-1-基}-乙酯在 2 毫升 DMF 中的溶液内,并将反应混合物于 60℃ 下搅拌 16 小时。在真空中蒸干混合物,使残留物溶于 DCM 中,将有机相以水与稀 K₂CO₃ 溶液洗涤,并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱 (Alox, cyc/EtOAc 8 : 2 与 cyc/DCM 1 : 1) 纯化两次。

[2808] 产量:21 毫克 (理论值的 20.2%)

[2809] C₃₀H₃₀ClN₃ (M = 468.047)

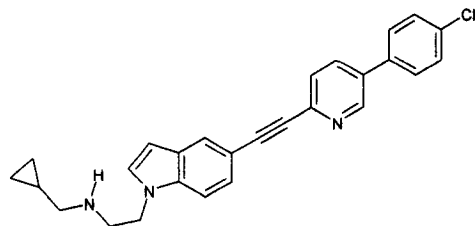
[2810] 计算值:分子峰 (M+H)⁺:468/470 实测值:分子峰 (M+H)⁺:468/470

[2811] R_f 值:0.37 (Alox, cyc/EtOAc 8 : 2)

[2812] 实施例 6.13

[2813] (2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-咪唑-1-基}-乙基)-环丙基甲基-胺

[2814]



[2815] 将 0.46 毫升 (5.4 毫摩尔) C-环丙基-甲基胺添加至 2.03 克 (4.5 毫摩尔) 甲磺酸 2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-咪唑-1-基}-乙酯在 20 毫升 DMF 中的

溶液内,并将反应混合物于 60℃下搅拌 4 小时。于真空中蒸干混合物,将残留物与 DCM 一起搅拌,抽气过滤沉淀物,并在空气干燥中。产物是以甲磺酸盐沉淀。

[2816] 产量:600 毫克(理论值的 25.5%)

[2817] $C_{27}H_{24}ClN_3 \cdot CH_4O_3S$ ($M = 522.07$)

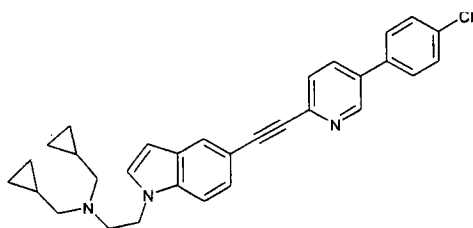
[2818] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:426/428 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:426/428

[2819] HPLC 滞留时间:5.23 分钟(方法 B)

[2820] 实施例 6.14

[2821] (2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-1-基}-乙基)-双-环丙基甲基-胺

[2822]



[2823] 于室温下,将 36 微升(0.47 毫摩尔)环丙烷羧甲醛添加至 100 毫克(0.24 毫摩尔)(2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-1-基}-乙基)-环丙基甲基-胺在 20 毫升 MeOH 中的溶液内,并在 15 分钟后,添加 59 毫克(0.94 毫摩尔)NaBH₄ 与一滴冰醋酸。将混合物于室温下搅拌 1 小时,在真空中蒸干,使残留物溶于稀 K₂CO₃ 溶液中,以 EtOAc 彻底萃取,并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,将残留物以 PE 研磨,抽气过滤,及干燥。

[2824] 产量:105 毫克(理论值的 93.1%)

[2825] $C_{31}H_{30}ClN_3$ ($M = 480.058$)

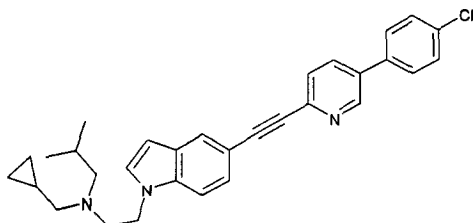
[2826] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:480/482 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:480/482

[2827] HPLC 滞留时间:5.53 分钟(方法 B)

[2828] 实施例 6.15

[2829] (2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-1-基}-乙基)-环丙基甲基-异丁基-胺

[2830]



[2831] 类似实施例 6.14 制成;在所述的处理后,使粗产物通过色谱(Alox, cyc/EtOAc 4:1)纯化。

[2832] 产量:35 毫克(理论值的 41.5%)

[2833] $C_{31}H_{32}ClN_3$ ($M = 482.074$)

[2834] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:482/484 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:482/484

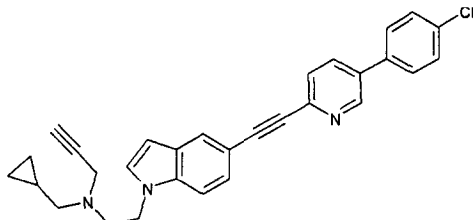
[2835] R_f 值:0.83(Alox, cyc/EtOAc 4:1)

[2836] HPLC 滞留时间 :5.7 分钟 (方法 B)

[2837] 实施例 6.16

[2838] (2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-1-基}-乙基)-环丙基甲基-丙-2-炔基-胺

[2839]



[2840] 于室温下,将 45 毫克 (0.33 毫摩尔) K_2CO_3 与 13 微升 (0.18 毫摩尔) 3-溴-丙炔添加至 70 毫克 (0.16 毫摩尔) (2-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-1-基}-乙基)-环丙基甲基-胺在 2 毫升 DMF 中的溶液内,并将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。在真空中蒸干混合物,使残留物溶于水中,以 DCM 彻底萃取,并以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱 (Alox, cyc/EtOAc 4 : 1) 纯化。

[2841] 产量 :32 毫克 (理论值的 42.1%)

[2842] $C_{30}H_{26}ClN_3$ ($M = 464.015$)

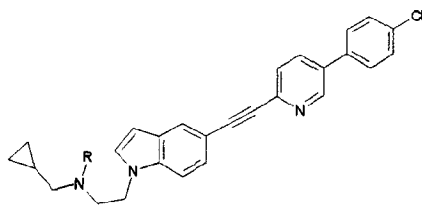
[2843] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:464/466 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:464/466

[2844] R_f 值 :0.35 (Alox, cyc/EtOAc 4 : 1)

[2845] HPLC 滞留时间 :5.86 分钟 (方法 B)

[2846] 下列化合物可通过实施例 6.14 与 6.16 中所述的方法制成 :

[2847]



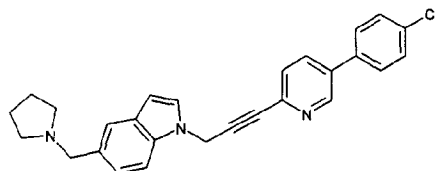
[2848]

实施例	R	产率(%)	实验式	质谱	HPLC 滞留时间(以分钟表示)(方法)
6.17					
6.18					
6.19		30.1	C ₃₀ H ₂₈ ClN ₃	466/468 [M+H] ⁺	5.5 (B)
6.20					
6.21					

[2849] 实施例 7

[2850] 1-{3-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丙-2-炔基}-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡啶

[2851]



[2852] 7a 1-丙-2-炔基-1H-吡啶-5-羧甲醛

[2853] 将 0.65 克 (在矿物油中 50%, 13.5 毫摩尔) NaH 分批添加至 2.0 克 (13.5 毫摩尔) 1H-吡啶-5-羧甲醛在 80 毫升 THF 中经冷却至 0°C 的溶液内, 并加热至室温后, 搅拌 15 分钟。然后, 慢慢逐滴添加 1.6 毫升 (80% 的甲苯溶液, 15 毫摩尔) 炔丙基溴化物在 20 毫升 THF 中的溶液, 并将反应混合物于室温下搅拌过夜。于真空中蒸干混合物, 将残留物与水混合, 以 EtOAc 彻底萃取水相, 并以 Na₂SO₄ 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, 梯度液: cyc/EtOAc 4 : 1 至 2 : 1) 纯化。

[2854] 产量: 0.65 克 (理论值的 26.4%)

[2855] C₁₂H₉NO (M = 183.212)

[2856] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 184 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 184

[2857] R_f 值: 0.34 (硅胶, cyc/EtOAc 3 : 1)

[2858] 7b 1-丙-2-炔基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡啶

[2859] 将 250 毫克 (1.37 毫摩尔) 1-丙-2-炔基-1H-吡啶-5-羧甲醛与 200 微升 (2-37 毫摩尔) 吡咯烷在 50 毫升 THF 中的溶液, 以冰醋酸调整至 pH 值 5, 与 550 毫克 (2.47 毫摩尔) NaBH(OAc)₃ 混合, 并于室温下搅拌 24 小时。添加 20 毫升饱和 K₂CO₃ 溶液, 将混合物以

50 毫升 EtOAc 萃取,并以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱(硅胶,EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5)纯化。

[2860] 产量:325 毫克(理论值的 100%)

[2861] $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2$ ($M = 238.335$)

[2862] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:239 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:239

[2863] R_f 值:0.38(硅胶,EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5)

[2864] 7c 1-[3-(5-溴-吡啶-2-基)-丙-2-炔基]-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡啶

[2865] 于氩气下,将 5 毫克(0.03 毫摩尔)CuI 与 18 毫克(0.03 毫摩尔)Pd(PPh_3) $_2\text{Cl}_2$ 添加至 337 毫克(1.41 毫摩尔)1-丙-2-炔基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡啶与 345 毫克(1.41 毫摩尔)2,5-二溴-吡啶在 50 毫升 THF 与 0.4 毫升二异丙基胺中的溶液内,并将反应混合物在室温下搅拌 17 小时。在真空中蒸干混合物,使残留物溶于 30 毫升 EtOAc 中,将有机相以 30 毫升水与 30 毫升饱和 NaCl 溶液洗涤,并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱(硅胶,EtOAc/MeOH/ NH_3 95 : 5 : 0.5)纯化。

[2866] 产量:145 毫克(理论值的 26.0%)

[2867] $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_3$ ($M = 394.318$)

[2868] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:394/396 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:394/396

[2869] R_f 值:0.62(硅胶,EtOAc/MeOH/ NH_3 90 : 10 : 1)

[2870] 7d 1-{3-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丙-2-炔基}-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡啶

[2871] 于氩气下,将 0.5 毫升 2M Na_2CO_3 溶液与 10 毫克(0.01 毫摩尔)四-三苯基膦烷-钯添加至 59 毫克(0.15 毫摩尔)1-[3-(5-溴-吡啶-2-基)-丙-2-炔基]-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡啶与 50 毫克(0.32 毫摩尔)4-氯-苯基-硼酸在 5 毫升 1,4-二噁烷中的溶液内,并将反应混合物在 110°C 下搅拌 2.5 小时。于真空中蒸干混合物,将残留物与 3 毫升水混合,以 5 毫升 EtOAc 萃取,将有机相以饱和 NaCl 溶液洗涤,并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,通过 HPLC 纯化残留物。

[2872] 产量:21.8 毫克(理论值的 34.1%)

[2873] $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ ($M = 425.965$)

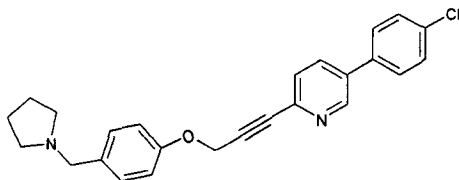
[2874] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:426/428 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:426/428

[2875] HPLC 滞留时间:6.75 分钟(方法 A)

[2876] 实施例 8

[2877] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯氧基)-丙-1-炔基]-吡啶

[2878]



[2879] 8a 3-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丙-2-炔-1-醇

[2880] 于 N_2 大气下,将 1 毫升(7.22 毫摩尔)三乙胺、23 毫克(0.1 毫摩尔)Pd(OAc) $_2$ 及 57.5 毫克(0.19 毫摩尔)联苯-2-基-二-叔丁基-膦烷,添加至 500 毫克(2.36 毫摩

尔)3-(5-溴-吡啶-2-基)-丙-2-炔-1-醇与600毫克(3.72毫摩尔)4-氯-苯基-硼酸在10毫升DMF与2.5毫升水中的溶液内,并将反应混合物在60℃下搅拌8小时。然后添加400毫克(2.48毫摩尔)4-氯-苯基-硼酸,并将混合物于60℃下再搅拌19小时。于真空中蒸干混合物,将残留物与10毫升水与10毫升EtOAc混合,以NaCl使水相饱和,分离有机相,并以Na₂SO₄干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱(硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)纯化。

[2881] 产量:228毫克(理论值的39.6%)

[2882] C₁₄H₁₀ClNO(M = 243.695)

[2883] 计算值:分子峰(M+H)⁺:244/246 实测值:分子峰(M+H)⁺:244/246

[2884] R_f值:0.23(硅胶, cyc/EtOAc 1 : 1)

[2885] 8b 5-(4-氯-苯基)-2-[3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯氧基)-丙-1-炔基]-吡啶

[2886] 将131毫克(0.5毫摩尔)三苯基膦烷添加至100毫克(0.41毫摩尔)3-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-丙-2-炔-1-醇与88毫克(0.5毫摩尔)4-吡咯烷-1-基甲基-酚在4毫升THF中的溶液内。然后,慢慢逐滴添加0.1毫升(0.5毫摩尔)偶氮基-二羧酸二异丙酯,并将反应混合物于室温下搅拌3小时。在真空中蒸干混合物,使残留物溶于1毫升DMF中,并通过HPLC纯化。使仍然含有三苯基膦烷氧化物的所得产物,通过色谱(硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1 后 EtOAc)再一次纯化。

[2887] 产量:6.5毫克(理论值的3.9%)

[2888] C₂₅H₂₃ClN₂O(M = 402.928)

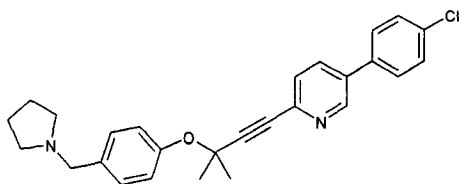
[2889] 计算值:分子峰(M+H)⁺:403/405 实测值:分子峰(M+H)⁺:403/405

[2890] R_f值:0.72(硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[2891] 实施例9

[2892] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲基-3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯氧基)-丁-1-炔基]-吡啶

[2893]



[2894] 9a 4-(5-溴-吡啶-2-基)-2-甲基-丁-3-炔-2-醇

[2895] 于氩气下,将38毫克(0.2毫摩尔)CuI与143毫克(0.2毫摩尔)Pd(PPh₃)₂Cl₂添加至0.99毫升(10.0毫摩尔)2-甲基-丁-3-炔-2-醇与2.44克(10.0毫摩尔)2,5-二溴-吡啶在50毫升THF与2.8毫升(20毫摩尔)二异丙基胺中的溶液内,并将反应混合物在室温下搅拌15分钟。将反应混合物与水混合,以EtOAc彻底萃取,并以Na₂SO₄使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱(硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)纯化。

[2896] 产量:2.0克(理论值的83.3%)

[2897] C₁₀H₁₀BrNO(M = 240.101)

[2898] 计算值:分子峰(M+H)⁺:240/242 实测值:分子峰(M+H)⁺:240/242

[2899] R_f 值:0.29(硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)

[2900] 9b 4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇

[2901] 于氩气下,将3毫升2M Na_2CO_3 溶液与173毫克(0.15毫摩尔)四-三苯基膦烷-钯添加至720毫克(3.0毫摩尔)4-(5-溴-吡啶-2-基)-2-甲基-丁-3-炔-2-醇与593毫克(3.6毫摩尔)4-氯-苯基-硼酸在60毫升1,4-二噁烷中的溶液内,并在85℃下将反应混合物搅拌18小时。于真空中蒸干混合物,将残留物与水混合,以EtOAc彻底萃取,将有机相以水洗涤,并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱(硅胶, PE/EtOAc 1 : 1)纯化。产量:420毫克(理论值的51.5%)

[2902] $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ ($M = 271.749$)

[2903] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:272/274 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:272/274

[2904] R_f 值:0.42(硅胶, PE/EtOAc 1 : 1)

[2905] 9c 5-(4-氯-苯基)-2-[3-甲基-3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯氧基)-丁-1-炔基]-吡啶

[2906] 将131毫克(0.5毫摩尔)三苯基膦烷添加至136毫克(0.5毫摩尔)4-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇与88毫克(0.5毫摩尔)4-吡咯烷-1-基甲基-酚在20毫升THF中的溶液内。然后,慢慢逐滴添加0.1毫升(0.5毫摩尔)偶氮基-二羧酸二异丙酯,并将反应混合物于室温下搅拌24小时。在真空中蒸干混合物,使残留物溶于水中,以EtOAc彻底萃取,将有机相以饱和NaCl溶液洗涤,并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,通过HPLC纯化残留物。

[2907] 产量:3毫克(理论值的1.4%)

[2908] $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 430.982$)

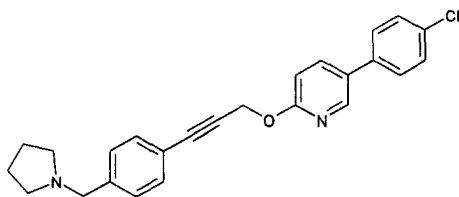
[2909] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:431/433 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:431/433

[2910] HPLC 滞留时间:7.78分钟(方法A)

[2911] 实施例10

[2912] 5-(4-氯-苯基)-2-[3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丙-2-炔基氧基]-吡啶

[2913]



[2914] 10a 5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-醇

[2915] 于 N_2 大气下,将21.7毫升2M Na_2CO_3 溶液与250毫克(0.22毫摩尔)四-三苯基膦烷-钯添加至8.0克(21.7毫摩尔)5-碘-吡啶-2-醇与3.81克(23.9毫摩尔)4-氯-苯基-硼酸在120毫升1,4-二噁烷与30毫升无水MeOH中的溶液内,并将反应混合物在110℃下搅拌19小时。于真空中蒸干混合物,将残留物与水混合,滤出沉淀物,以水洗涤,及在循环空气干燥器中,于40℃下干燥,直到获得恒重为止。

[2916] 产量:3.8克(理论值的85.1%)

[2917] $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}$ ($M = 205.646$)

[2918] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:206/208 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:206/208

[2919] R_f 值 :0.56 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[2920] 10b 5-(4-氯-苯基)-2-丙-2-炔基氧基-吡啶

[2921] 将 2 毫升 (80% 的甲苯溶液, 18.5 毫摩尔) 3-溴-丙炔添加至 3.8 克 (18.5 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-醇与 5.1 克 (37 毫摩尔) K₂CO₃ 在 50 毫升 DMF 中的悬浮液内, 并将反应混合物于室温下搅拌 64 小时。于真空中蒸干混合物, 将残留物与 80 毫升水混合, 以 150 毫升 EtOAc 萃取, 并以 Na₂SO₄ 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1) 纯化。

[2922] 产量 :216 毫克 (理论值的 4.8%)

[2923] C₁₄H₁₀ClNO (M = 243.695)

[2924] 计算值 :分子峰 (M+H)⁺ :244/246 实测值 :分子峰 (M+H)⁺ :244/246

[2925] R_f 值 :0.16 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)

[2926] 10c 5-(4-氯-苯基)-2-[3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丙-2-炔基氧基]-吡啶

[2927] 于 N₂ 大气下, 将 221 毫克 (0.68 毫摩尔) Cs₂CO₃、4 毫克 (0.02 毫摩尔) CuI 及 23 毫克 (0.02 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钯, 添加至 110 毫克 (0.45 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-丙-2-炔基氧基-吡啶与 129 毫克 (0.45 毫摩尔) 1-(4-碘-苄基)-吡咯烷在 9 毫升 THF 中的溶液内, 并在室温下将反应混合物搅拌 4.5 小时。于真空中蒸干混合物, 将残留物与 20 毫升 3% NH₃ 溶液与 40 毫升 EtOAc 混合, 分离有机相, 并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物首先通过 HPLC, 然后通过色谱 (硅胶, DCM/MeOH/NH₃ 19 : 1 : 0.1) 纯化。

[2928] 产量 :28 毫克 (理论值的 15.5%)

[2929] C₂₅H₂₃ClN₂O (M = 402.928)

[2930] 计算值 :分子峰 (M+H)⁺ :403/405 实测值 :分子峰 (M+H)⁺ :403/405

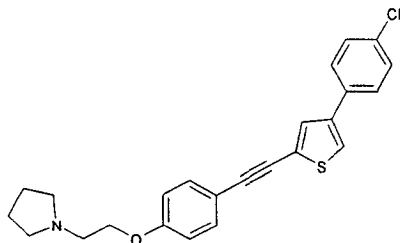
[2931] R_f 值 :0.33 (硅胶, DCM/MeOH/NH₃ 19 : 1 : 0.1)

[2932] HPLC 滞留时间 :6.43 分钟 (方法 A)

[2933] 实施例 11

[2934] 1-(2-{4-[4-(4-氯-苯基)-噻吩-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷

[2935]



[2936] 11a(4-溴-噻吩-2-基乙炔基)-三甲基-硅烷

[2937] 于氩气下, 将 0.37 克 (1.94 毫摩尔) CuI、2.24 克 (1.94 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钯及 16.2 毫升三乙胺, 添加至 10.0 克 (38.85 毫摩尔) 2,4-二溴噻吩在 300 毫升 THF 中的溶液内, 使反应混合物冷却至 -78°C, 然后在此温度下, 慢慢逐滴添加 5.6 毫升 (38.85 毫摩尔) 乙炔基-三甲基-硅烷在 250 毫升 THF 中的溶液。在已结束添加后, 将混合物慢慢加热至室温, 并搅拌过夜。于真空中蒸干混合物, 将残留物与水混合, 以 DCM 彻底萃取, 且

使合并的有机相以 MgSO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,将残留物以 PE 研磨,过滤以移除不溶性成份,及蒸干溶剂。使残留物通过色谱(硅胶,PE)纯化。

[2938] 产量:9.5 克(理论值的 56.6%)

[2939] $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrSSi}$ ($M = 259.242$)

[2940] R_f 值:0.77(硅胶,PE)

[2941] 11b 4-溴-2-乙炔基-噻吩

[2942] 将 4.6 克(14.58 毫摩尔)TBAF 添加至 6.3 克(14.58 毫摩尔)(4-溴-噻吩-2-基乙炔基)-三甲基-硅烷在 60 毫升 THF 中经冷却至 0°C 的溶液内。移除冷却浴,并将混合物再搅拌 30 分钟。将反应混合物与 EtOAc 混合,以水洗涤,并以 MgSO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱(硅胶,PE)纯化。

[2943] 产量:1.9 克(理论值的 69.7%)

[2944] $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrS}$ ($M = 187.059$)

[2945] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:186/188 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:186/188

[2946] 11c 1-{2-[4-(4-溴-噻吩-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷

[2947] 于氩气下,将 0.3 毫升(3.13 毫摩尔)哌啶、14.9 毫克(0.08 毫摩尔)CuI 及 90.3 毫克(0.08 毫摩尔)四-三苯基磷烷-钯,添加至 293 毫克(1.56 毫摩尔)4-溴-2-乙炔基-噻吩与 620 毫克(1.56 毫摩尔)1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷在 10 毫升 THF 中的溶液内,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。为完成反应,添加另外 150 毫克(0.8 毫摩尔)4-溴-2-乙炔基-噻吩,并将混合物于室温下再搅拌 24 小时。于真空中蒸干混合物,以 EtOAc 研磨残留物,并滤出不溶性成分。在已脱除溶剂后,使残留物通过色谱(硅胶,EtOAc/MeOH/ NH_3 2:0.2)纯化。

[2948] 产量:300 毫克(理论值的 51.0%)

[2949] $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNOS}$ ($M = 376.318$)

[2950] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:376/378 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:376/378

[2951] R_f 值:0.52(硅胶,EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

[2952] 11d 1-(2-{4-[4-(4-氯-苯基)-噻吩-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷

[2953] 于 N_2 大气下,将 5 毫升 2M Na_2CO_3 溶液与 47 毫克(0.41 毫摩尔)四-三苯基磷烷-钯添加至 310 毫克(0.82 毫摩尔)1-{2-[4-(4-溴-噻吩-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷与 129 毫克(0.82 毫摩尔)4-氯-苯基-硼酸在 10 毫升 1,4-二噁烷中的溶液内,并使反应混合物回流 1 小时。经过玻璃纤维过滤器过滤热溶液,将滤液以 EtOAc 萃取,将有机相以水洗涤,并以 MgSO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱(硅胶,EtOAc/MeOH/ NH_3 8:2:0.2)纯化。

[2954] 产量:23 毫克(理论值的 6.8%)

[2955] $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNOS}$ ($M = 407.966$)

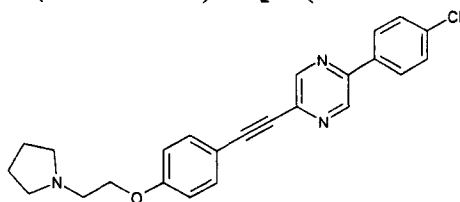
[2956] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:408/410 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:408/410

[2957] HPLC 滞留时间:5.35 分钟(方法 B)

[2958] 实施例 12

[2959] 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡嗪

[2960]



[2961] 12a 5-(4-氯-苯基)-吡嗪-2-基胺

[2962] 于氩气下,将 50 毫升 2M Na_2CO_3 溶液与 1.2 克 (1.0 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钼添加至 8.7 克 (50.0 毫摩尔) 5-溴-吡嗪-2-基胺与 8.0 克 (50.0 毫摩尔) 4-氯-苯基-硼酸在 150 毫升 1,4-二噁烷与 50 毫升 MeOH 中的溶液内,并将反应混合物于 110°C 加热 2.5 小时。于真空中蒸干混合物,将残留物与水混合,以 EtOAc 彻底萃取,并以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱(硅胶,梯度液:DCM 至 DCM/MeOH 20 : 1)纯化。

[2963] 产量:8.3 克(理论值的 80.7%)

[2964] $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3$ ($M = 205.648$)

[2965] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:206/208 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:206/208

[2966] HPLC 滞留时间:7.15 分钟(方法 A)

[2967] 12b 2-(4-氯-苯基)-5-碘-吡嗪

[2968] 在排除光线下,将 4.9 毫升 (40.0 毫摩尔) 亚硝酸叔丁酯与 7.6 克 (30 毫摩尔) 碘添加至 4.8 克 (23.3 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-吡嗪-2-基胺在 100 毫升 CCl_4 与 50 毫升 DCM 中的溶液内,并将反应混合物于室温下搅拌过夜。将其与 100 毫升水及 50 毫升 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液混合,分离有机相,以 50 毫升 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液再一次洗涤,并以 50 毫升水洗涤两次,且以 MgSO_4 干燥。使其经过活性炭过滤,于真空中蒸干,并使残留物通过色谱(硅胶,梯度液:PE 至 PE/EtOAc 8 : 2)纯化。

[2969] 产量:3.4 克(理论值的 46.0%)

[2970] $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClIN}_2$ ($M = 316.530$)

[2971] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:317/319 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:317/319

[2972] R_f 值:0.55(硅胶,PE/EtOAc 9 : 1)

[2973] 12c 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡嗪

[2974] 于 N_2 大气下,将 19 毫克 (0.1 毫摩尔) CuI 、82 毫克 (0.1 毫摩尔) [1,1'-双-(二苯膦)-二茂铁]-钯(II)-氯化物添加至 316 毫克 (1.0 毫摩尔) 2-(4-氯-苯基)-5-碘-吡嗪与 215 毫克 (1.0 毫摩尔) 1-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷在 50 毫升 THF 与 0.4 毫升 (3 毫摩尔) 三乙胺中的溶液内,并将反应混合物于室温下搅拌过夜。为完成反应,添加另外 100 毫克 (0.32 毫摩尔) 2-(4-氯-苯基)-5-碘-吡嗪,并将混合物再一次搅拌过夜。使其在真空中蒸干,将残留物与 10% Na_2CO_3 溶液混合,以 DCM 彻底萃取,将合并的有机相以水洗涤三次,并以 MgSO_4 干燥。使其经过活性炭过滤,于真空中蒸干,并使残留物通过色谱(硅胶,梯度液:EtOAc 至 EtOAc/MeOH/ NH_3 9 : 9 : 1)纯化。

[2975] 产量:170 毫克(理论值的 42.1%)

[2976] $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 403.915$)

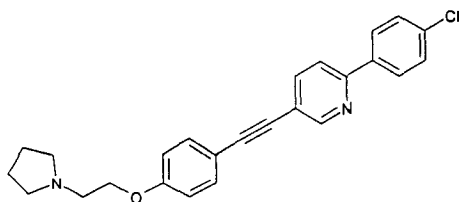
[2977] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:404/406 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:404/406

[2978] R_f 值 :0.58 (硅胶, DCM/MeOH/NH₃ 9 : 1 : 0.1)

[2979] 实施例 13

[2980] 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2981]



[2982] 13a 5-溴-2-(4-氯-苯基)-吡啶

[2983] 于 N₂ 大气下, 将 11 毫升 2M Na₂CO₃ 溶液与 240 毫克 (0.21 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钯添加至 3.00 克 (10.6 毫摩尔) 5-溴-2-碘-吡啶与 3.37 克 (21.1 毫摩尔) 4-氯-苯基-硼酸在 60 毫升 1,4-二噁烷与 15 毫升 MeOH 中的溶液内, 并将反应混合物于 110℃ 加热 3 小时。于真空中蒸干混合物, 将残留物与 50 毫升水、10 毫升 3% NH₃ 溶液及 150 毫升 EtOAc 混合, 分离有机相, 并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, cyc) 纯化。

[2984] 产量 :1.52 克 (理论值的 53.6%)

[2985] C₁₁H₇BrClN (M = 268.542)

[2986] 计算值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 268/270/272 实测值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 268/270/272

[2987] R_f 值 :0.1 (硅胶, cyc)

[2988] 13b 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

[2989] 于 N₂ 大气下, 将 773 毫克 (2.25 毫摩尔) Cs₂CO₃、14 毫克 (0.08 毫摩尔) CuI 及 87 毫克 (0.08 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钯, 添加至 403 毫克 (1.5 毫摩尔) 5-溴-2-(4-氯-苯基)-吡啶与 322 毫克 (1.5 毫摩尔) 1-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷在 10 毫升 THF 中的溶液内, 并将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。然后将其于 60℃ 加热 16 小时。于真空中蒸干混合物, 将残留物与 30 毫升水、5 毫升 3% NH₃ 溶液及 60 毫升 EtOAc 混合, 分离有机相, 并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物首先通过色谱 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 19 : 1 : 0.1), 然后通过 HPLC 纯化。

[2990] 产量 :9 毫克 (理论值的 2.2%)

[2991] C₂₅H₂₃ClN₂O (M = 402.928)

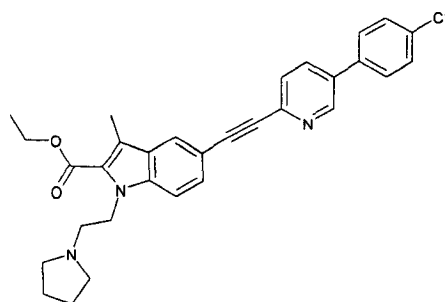
[2992] 计算值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 403/405 实测值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 403/405

[2993] HPLC 滞留时间 :8.11 分钟 (方法 A)

[2994] 实施例 14

[2995] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[2996]



[2997] 14a 3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-5-三甲基硅烷基乙炔基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[2998] 于氩气下,将 577 毫克 (0.5 毫摩尔) 四-三苯基磷烷-钼与 95 毫克 (0.5 毫摩尔) CuI 添加至 2.82 克 (10 毫摩尔) 5-溴-3-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯与 1.52 毫升 (11 毫摩尔) 乙炔基-三甲基-硅烷在 3 毫升 (30 毫摩尔) 哌啶与 30 毫升 THF 中的溶液内,并将反应混合物在 60℃ 下搅拌 14 小时。将其以水稀释,以 EtOAc 彻底萃取,将合并的有机相以饱和 NaCl 溶液洗涤,并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱 (硅胶, cyc/EtOAc 9 : 1) 纯化。

[2999] 产量 :1.3 克 (理论值的 43.4%)

[3000] C₁₇H₂₁N₂O₂Si (M = 299.448)

[3001] 计算值 :分子峰 (M+H)⁺ :300 实测值 :分子峰 (M+H)⁺ :300

[3002] R_f 值 :0.61 (硅胶, cyc/EtOAc 7 : 3)

[3003] 14b 5-乙炔基-3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[3004] 于氩气下,将 562 毫克 (3.3 毫摩尔) 1-(2-氯-乙基)-吡咯烷 (以其盐酸盐使用) 添加至 900 毫克 (3.0 毫摩尔) 3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-5-三甲基硅烷基乙炔基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯与 457 毫克 (3.3 毫摩尔) K₂CO₃ 在 10 毫升 DMF 中的悬浮液内,并将反应混合物在 60℃ 下搅拌 42 小时。将其以水稀释,以 EtOAc 彻底萃取,将合并的有机相以水洗涤,并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物通过色谱 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1) 纯化。

[3005] 产量 :250 毫克 (理论值的 25.6%)

[3006] C₂₀H₂₄N₂O₂ (M = 324.426)

[3007] 计算值 :分子峰 (M+H)⁺ :325 实测值 :分子峰 (M+H)⁺ :325

[3008] HPLC 滞留时间 :4.59 分钟 (方法 B)

[3009] 14c 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[3010] 于氩气下,将 11 毫克 (0.02 毫摩尔) Pd(PPh₃)₂Cl₂ 与 3 毫克 (0.02 毫摩尔) CuI 添加至 250 毫克 (0.77 毫摩尔) 5-乙炔基-3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯与 243 毫克 (0.77 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-碘-吡啶在 1.52 毫升 (15.4 毫摩尔) 哌啶与 25 毫升 THF 中的溶液内,并将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。将其以水稀释,以 EtOAc 彻底萃取,将合并的有机相以水与饱和 NaCl 溶液洗涤,并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后,使残留物首先通过色谱 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1),然后通过 HPLC 纯化。

[3011] 产量 :7 毫克 (理论值的 1.8%)

[3012] $C_{31}H_{30}ClN_3O_2$ ($M = 512.057$)

[3013] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 512/514 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 512/514

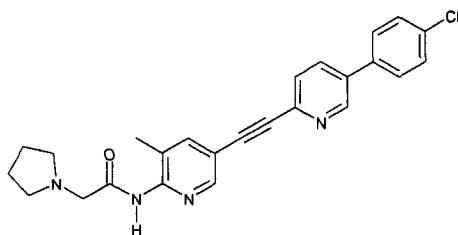
[3014] R_f 值 : 0.67 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1)

[3015] HPLC 滞留时间 : 5.96 分钟 (方法 B)

[3016] 实施例 15

[3017] N-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-吡啶-2-基}-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺

[3018]



[3019] 15a N-(5-溴-3-甲基-吡啶-2-基)-2-氯-乙酰胺

[3020] 将 1.75 毫升 (22 毫摩尔) 氯乙酰氯添加至 3.74 克 (20 毫摩尔) 2-氨基-5-溴-3-甲基吡啶在 50 毫升 DCM 中经冷却至 0℃ 的溶液内, 然后慢慢逐滴添加 6.1 毫升 (44 毫摩尔) 三乙胺。在已结束添加后, 移除冰浴, 并将反应混合物于室温下搅拌 4 小时。将其倾倒在 水上, 以 DCM 彻底萃取, 将合并的有机相以水与饱和 NaCl 溶液洗涤, 并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, cyc/EtOAc 2 : 1) 纯化。

[3021] 产量 : 2.7 克 (理论值的 51.2%)

[3022] $C_8H_8BrClN_2O$ ($M = 263.523$)

[3023] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 263/265/267 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 263/265/267

[3024] R_f 值 : 0.48 (硅胶, cyc/EtOAc 1 : 1)

[3025] 15b N-(5-溴-3-甲基-吡啶-2-基)-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺

[3026] 将 0.81 毫升 (9.9 毫摩尔) 吡咯烷添加至 2.37 克 (9.0 毫摩尔) N-(5-溴-3-甲基-吡啶-2-基)-2-氯-乙酰胺与 2.49 克 (18 毫摩尔) K_2CO_3 在 22.5 毫升 DMF 中的悬浮液内, 并将反应混合物于室温下搅拌 20 小时。将其以水稀释, 以 EtOAc 彻底萃取, 将合并的有机相用水洗涤, 并以 Na_2SO_4 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物溶于少量二异丙基醚中, 冷却至 0℃, 抽气过滤已沉淀的结晶, 并在空气中干燥。

[3027] 产量 : 1.4 克 (理论值的 52.2%)

[3028] $C_{12}H_{16}BrN_3O$ ($M = 298.185$)

[3029] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 298/300 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 298/300

[3030] R_f 值 : 0.48 (硅胶, EtOAc/MeOH/ NH_3 90 : 10 : 1)

[3031] 15c N-(3-甲基-5-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶-2-基)-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺

[3032] 于氩气下, 将 35 毫克 (0.03 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钯与 5.7 毫克 (0.03 毫摩尔) CuI 添加至 447 毫克 (1.5 毫摩尔) N-(5-溴-3-甲基-吡啶-2-基)-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺与 0.23 毫升 (1.65 毫摩尔) 乙炔基-三甲基-硅烷在 0.45 毫升 (4.5 毫摩尔) 吡啶与 10 毫升 THF 中的溶液内, 并在室温下将反应混合物搅拌 14 小时。为完成反应, 添加另外

35 毫克四 - 三苯基膦烷 - 钯, 并将反应混合物于 50℃ 加热 4 小时。将其以水稀释, 以 EtOAc 彻底萃取, 将合并的有机相以饱和 NaCl 溶液洗涤, 并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1) 纯化。

[3033] 产量 : 210 毫克 (理论值的 44.4%)

[3034] C₁₇H₂₅N₃O₃Si (M = 315.494)

[3035] 计算值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 316 实测值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 316

[3036] R_f 值 : 0.65 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)

[3037] 15d N-(5-乙炔基-3-甲基-吡啶-2-基)-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺

[3038] 于氩气下, 将 132 毫克 (0.48 毫摩尔) TBAF 添加至 150 毫克 (0.48 毫摩尔) N-(3-甲基-5-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶-2-基)-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺在 10 毫升 THF 中的溶液内, 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空中蒸干混合物, 使残留物溶于 EtOAc 中, 将有机相以水与饱和 NaCl 溶液洗涤, 并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 获得所要的产物。

[3039] 产量 : 110 毫克 (理论值的 95.2%)

[3040] C₁₄H₁₇N₃O (M = 243.311)

[3041] 计算值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 244 实测值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 244

[3042] R_f 值 : 0.48 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)

[3043] 15e N-{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-吡啶-2-基}-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺

[3044] 于氩气下, 将 4 毫克 (0.01 毫摩尔) Pd(PPh₃)₂Cl₂ 与 1 毫克 (0.01 毫摩尔) CuI 添加至 73 毫克 (0.3 毫摩尔) N-(5-乙炔基-3-甲基-吡啶-2-基)-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺与 95 毫克 (0.3 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-碘-吡啶在 59 微升 (0.6 毫摩尔) 哌啶与 10 毫升 THF 中的溶液内, 并将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。使其在真空中蒸干, 使残留物溶于 EtOAc 中, 将有机相以水与饱和 NaCl 溶液洗涤, 并以 Na₂SO₄ 干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物首先通过色谱 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 95 : 5 : 0.5), 然后通过 HPLC 纯化。

[3045] 产量 : 22 毫克 (理论值的 17.0%)

[3046] C₂₅H₂₃ClN₄O (M = 430.941)

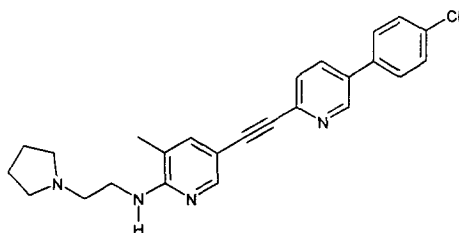
[3047] 计算值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 431/433 实测值 : 分子峰 (M+H)⁺ : 431/433

[3048] R_f 值 : 0.39 (硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)

[3049] 实施例 16

[3050] {5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-吡啶-2-基}-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[3051]



[3052] 16a(5-溴-3-甲基-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[3053] 于氩气下,将2毫升LiAlH₄在THF中的1M溶液慢慢逐滴添加至800毫克(2.68毫摩尔)N-(5-溴-3-甲基-吡啶-2-基)-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺(实施例15b)在10毫升THF中经冷却至0℃的溶液内,并将反应混合物在此温度下搅拌3小时。慢慢逐滴添加20% NaOH,将固体K₂CO₃添加至此悬浮液中,并将其激烈搅拌。滤出沉淀物,蒸干滤液,并使残留物通过色谱(硅胶,EtOAc/MeOH/NH₃ 80 : 20 : 2)纯化。

[3054] 产量:500毫克(理论值的65.6%)

[3055] C₁₂H₁₈BrN₃(M = 284.201)

[3056] 计算值:分子峰(M+H)⁺:284/286 实测值:分子峰(M+H)⁺:284/286

[3057] R_f值:0.25(硅胶,EtOAc/MeOH/NH₃ 80 : 20 : 2)

[3058] 16b(3-甲基-5-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[3059] 类似实施例15c,自500毫克(1.76毫摩尔)(5-溴-3-甲基-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺与0.29毫升(2.11毫摩尔)乙炔基-三甲基-硅烷,同时将反应混合物于50℃加热12小时制备得到。

[3060] 产量:400毫克(理论值的75.4%)

[3061] C₁₇H₂₇N₃Si(M = 301.511)

[3062] 计算值:分子峰(M+H)⁺:302 实测值:分子峰(M+H)⁺:302

[3063] R_f值:0.27(硅胶,EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)

[3064] 16c(5-乙炔基-3-甲基-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[3065] 类似实施例15d,自400毫克(1.33毫摩尔)(3-甲基-5-三甲基硅烷基-乙炔基-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺制备得到。

[3066] 产量:250毫克(理论值的82.2%)

[3067] C₁₄H₁₉N₃(M = 229.328)

[3068] R_f值:0.51(硅胶,EtOAc/MeOH/NH₃ 80 : 20 : 2)

[3069] 16d{5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-吡啶-2-基}-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

[3070] 类似实施例15e,自69毫克(0.3毫摩尔)(5-乙炔基-3-甲基-吡啶-2-基)-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺与95毫克(0.3毫摩尔)5-(4-氯-苯基)-2-碘-吡啶制备得到,同时在处理,使粗产物于Al₂O₃上通过色谱(cyc/EtOAc 6 : 4)纯化。

[3071] 产量:12毫克(理论值的9.6%)

[3072] C₂₅H₂₅ClN₄(M = 416.958)

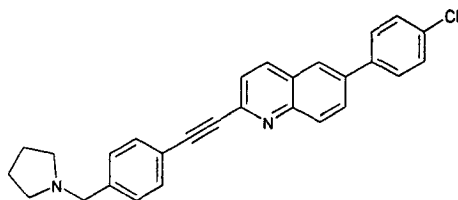
[3073] 计算值:分子峰(M+H)⁺:417/419 实测值:分子峰(M+H)⁺:417/419

[3074] R_f值:0.42(Al₂O₃, cyc/EtOAc 1 : 1)

[3075] 实施例17

[3076] 6-(4-氯-苯基)-2-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基乙炔基)-喹啉

[3077]



[3078] 17a(E)-3-乙氧基-丙烯酰氯

[3079] 于室温下,将 20 克 (0.172 摩尔) (E)-3-乙氧基-丙烯酸分批添加至 14.99 毫升 (0.206 摩尔) 亚硫酸氯在 300 毫升甲苯中的溶液内,并于 90℃ 加热 2 小时。使反应混合物蒸发至干,并将残留的黄色油进一步反应,无需任何再纯化。

[3080] 17b(E)-N-(4-溴-苯基)-3-乙氧基-丙烯酰胺

[3081] 使 26.63 克 (0.155 摩尔) 4-溴基苯胺溶于 120 毫升吡啶中,并在温度 0℃ 与 5℃ 之间,逐滴添加 23.14 克 (0.172 摩尔) (E)-3-乙氧基-丙烯酰氯,且将混合物于 0℃ 下搅拌一小时。然后使反应混合物温热至室温,并搅拌 14 小时。将反应混合物与水混合,滤出所形成的沉淀物,并以水洗涤。使固体于 65℃ 下,在干燥橱中干燥。

[3082] 产量:37.84 克 (理论值的 90.4%)

[3083] $C_{11}H_{12}BrNO_2$ ($M = 270.12$)

[3084] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:270/272 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:270/272

[3085] R_f 值:0.7 (硅胶, cyc/EtOAc 1 : 1)

[3086] 17c 6-溴-1H-喹啉-2-酮

[3087] 将 37.8 克 (0.14 摩尔) (E)-N-(4-溴-苯基)-3-乙氧基-丙烯酰胺分批添加至 200 毫升浓硫酸中,并于室温下搅拌 2 小时。然后,将反应混合物倒入冰水中,滤出沉淀物,并以水洗涤。使固体于 70℃ 下,在干燥橱中干燥。

[3088] 产量:28.6 克 (理论值的 91.2%)

[3089] C_9H_6BrNO ($M = 224.05$)

[3090] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:224/226 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:224/226

[3091] R_f 值:0.6 (硅胶, EtOAc)

[3092] 17d 6-(4-氯-苯基)-1H-喹啉-2-酮

[3093] 将 22.7 克 (0.101 摩尔) 6-溴-1H-喹啉-2-酮在 380 毫升 1,4-二噁烷与 380 毫升 MeOH 中的溶液,与 141.5 毫升 (0.283 摩尔) 2M Na_2CO_3 溶液混合,并以氩饱和。然后依次添加 3.735 克 (3.23 毫摩尔) 四-三苯基-磷烷-钯与 4-氯-苯基硼酸。将反应混合物于 110℃ 加热四小时,接着蒸干至体积 300 毫升。添加 1.2 升水,并滤出沉淀物。使固体于 55℃ 下,在干燥橱中干燥,以二异丙基醚洗涤,并再一次干燥。

[3094] 产量:25.4 (理论值的 89.5%)

[3095] $C_{15}H_{10}ClNO$ ($M = 255.70$)

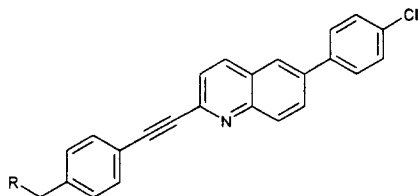
[3096] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:256/258 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:256/258

[3097] R_f 值:0.6 (硅胶, EtOAc/PE 3 : 1)

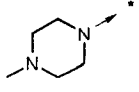
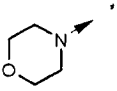
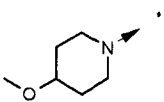
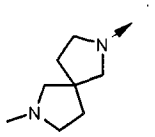
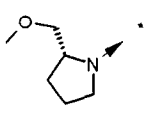
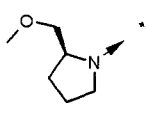
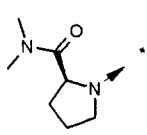
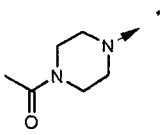
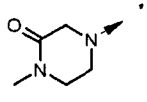
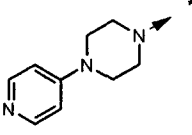
[3098] 17e 2-溴-6-(4-氯-苯基)-喹啉

[3099] 将 50 克 (0.174 摩尔) 三溴氧磷加热至 65℃,与 10 克 (0.039 摩尔) 6-(4-氯-苯基)-1H-喹啉-2-酮混合,并于 110℃ 加热 3 小时。然后,将反应混合物倾倒在冰水上,并以氨溶液使其呈碱性。滤出沉淀物,并在干燥橱中,于 60℃ 下干燥。

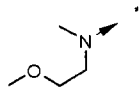
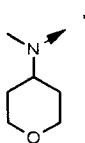
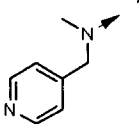
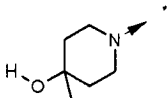
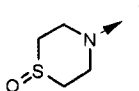
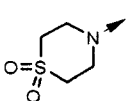
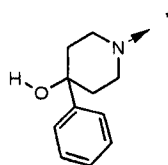
- [3100] 产量:12.28 克(理论值的 98.8%)
- [3101] $C_{15}H_9BrClN$ ($M = 318.60$)
- [3102] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:318/320/322 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:318/320/322
- [3103] R_f 值:0.8(硅胶, cyc/EtOAc 3 : 1)
- [3104] 17f 4-[6-(4-氯-苯基)-喹啉-2-基乙炔基]-苯甲醛
- [3105] 于氮气氛下,将 0.6 毫克 CuI、9.3 毫克 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 及 318 毫克(1 毫摩尔)2-溴-6-(4-氯-苯基)-喹啉依次添加至 85 毫克(0.66 毫摩尔)4-乙炔基-苯甲醛与 2.6 毫升(18.67 毫摩尔)三乙胺在 5 毫升无水 DMF 与 10 毫升乙腈中的溶液内。将反应混合物于室温下搅拌 14 小时,并蒸干。于硅胶上通过柱色谱(PE/EtOAc 1 : 1)进行纯化。
- [3106] 产量:290 毫克(理论值的 78.8%)
- [3107] $C_{24}H_{14}ClNO$ ($M = 367.83$)
- [3108] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:368/370 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:368/370
- [3109] R_f 值:0.84(硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 90 : 10 : 1)
- [3110] 17g 6-(4-氯-苯基)-2-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基乙炔基)-喹啉
- [3111] 将 3 毫克对-甲苯磺酸与 100 微升冰醋酸于室温下添加至 290 毫克(0.78 毫摩尔)4-[6-(4-氯-苯基)-喹啉-2-基乙炔基]-苯甲醛与 56 毫克(0.78 毫摩尔)吡咯烷在 10 毫升 THF 中的溶液内,并搅拌 30 分钟。然后分批添加 334 毫克(1.57 毫摩尔) $NaBH(OAc)_3$, 并将反应混合物搅拌 14 小时。将数滴水逐滴添加至反应混合物中,并将其搅拌 15 分钟。接着,将反应混合物与 K_2CO_3 混合,并过滤。蒸干滤液。于硅胶上通过柱色谱(DCM/MeOH/ NH_3 90 : 10 : 1)进行纯化。
- [3112] 产量:150 毫克(理论值的 45%)
- [3113] 熔点:170-193°C
- [3114] $C_{28}H_{23}ClN_2$ ($M = 422.96$)
- [3115] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:423/425 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:423/425
- [3116] R_f 值:0.49(硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 90 : 10 : 1)
- [3117] 下列化合物是类似实施例 17g,以 17f 作为离析物而制成:
- [3118]



[3119]

实施例	R	实验式	质谱	mp [°C]	R _f 值
17.1		C ₂₉ H ₂₆ ClN ₃	452/54 [M+H] ⁺	176- 182	0.33
17.2		C ₂₈ H ₂₃ ClN ₂ O	439/41 [M+H] ⁺	170- 174	0.45
17.3		C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/69 [M+H] ⁺	159- 165	0.52
17.4		C ₃₂ H ₃₀ ClN ₃	492/94 [M+H] ⁺	140- 148	0.21
17.5		C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/69 [M+H] ⁺	139- 147	0.61
17.6		C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/69 [M+H] ⁺	143- 173	0.61
17.7		C ₃₁ H ₂₈ ClN ₃ O	494/96 [M+H] ⁺	142- 145	0.31
17.8		C ₃₀ H ₂₆ ClN ₃ O	480/82 [M+H] ⁺	165- 170	0.30
17.9		C ₂₉ H ₂₄ ClN ₃ O	466/68 [M+H] ⁺	152- 157	0.45
17.10		C ₃₃ H ₂₇ ClN ₄	515/17 [M+H] ⁺	214- 219	0.47

[3120]

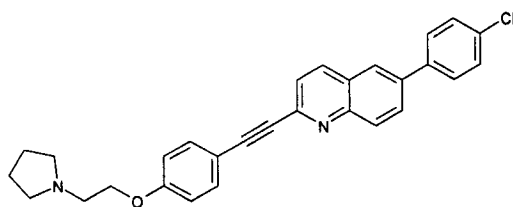
17.11		$C_{28}H_{25}ClN_2O$	441/43 [M+H] ⁺	153	0.38
17.12		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 [M+H] ⁺	130- 136	0.32
17.13		$C_{31}H_{24}ClN_3$	474/476 [M+H] ⁺	140- 149	0.43
17.14		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 [M+H] ⁺	190- 192	0.30
17.15		$C_{28}H_{23}ClN_2OS$	471/73 [M+H] ⁺	170- 174	0.38
17.16		$C_{28}H_{23}ClN_2O_2S$	487/89 [M+H] ⁺	216- 220	0.61
17.17		$C_{35}H_{29}ClN_2O$	529/31 [M+H] ⁺	208- 219	0.34

[3121] 所指定的 R_f 值是在硅胶上,以 DCM/MeOH/ NH_3 90 : 10 : 1 作为流动相而获得。

[3122] 实施例 18 :

[3123] 6-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-喹啉

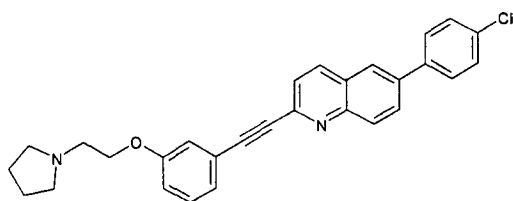
[3124]



[3125] 18a 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[3126] 将 44 克 (0.2 摩尔) 4-碘酚、34 克 (0.2 摩尔) 1-(2-氯-乙基)-吡咯烷-盐酸盐、110.56 克 (0.8 摩尔) K_2CO_3 及 800 毫升 DMF 的反应混合物于室温下搅拌 48 小时。过滤反应混合物,并使滤液蒸干。使残留物溶于水中,并以 EtOAc 萃取。将有机相以饱和 NaCl 溶液萃取,并以 Na_2SO_4 干燥。于硅胶上通过柱色谱 (EtOAc/MeOH/ NH_3 85 : 15 : 1.5) 进行纯化。

- [3127] 产量:34.8 克(理论值的 54.9%)
- [3128] $C_{12}H_{16}INO$ ($M = 317.17$)
- [3129] R_f 值:0.49(硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)
- [3130] 18b 1-[2-(4-三甲基硅烷基乙炔基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷
- [3131] 于氮气氛下,同时以冰冷却,将 1.5 克(4.72 毫摩尔)1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-吡咯烷、0.735 毫升(5.2 毫摩尔)乙炔基-三甲基-硅烷、15 毫升吡啶、115.5 毫克(0.1 毫摩尔)四-三苯基磷烷-钯及 19 毫克(0.1 毫摩尔)CuI 的反应混合物,搅拌 1 小时。然后蒸干反应混合物,使残留物溶于 20 毫升水中,并以 EtOAc 萃取。使有机相以 Na₂SO₄ 干燥。于硅胶上通过柱色谱(EtOAc/MeOH/NH₃ 95 : 5 : 0.5)进行纯化。
- [3132] 产量:1.244 克(理论值的 91.5%)
- [3133] $C_{17}H_{25}NOSi$ ($M = 287.48$)
- [3134] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:288 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:288
- [3135] R_f 值:0.45(硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)
- [3136] 18c 1-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷
- [3137] 将 1.22 克(4.24 毫摩尔)1-[2-(4-三甲基硅烷基乙炔基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷、1.47 克(4.67 毫摩尔)TBAF 及 25 毫升 THF 的反应混合物于室温下搅拌 3 小时。然后蒸干反应混合物,并将残留物与 20 毫升饱和 NaCl 溶液及 50 毫升 EtOAc 混合。使有机相以 Na₂SO₄ 干燥。于硅胶上通过柱色谱(EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)进行纯化。
- [3138] 产量:0.91 克(理论值的 100%)
- [3139] $C_{14}H_{17}NO$ ($M = 215.29$)
- [3140] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:216 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:216
- [3141] R_f 值:0.33(硅胶, EtOAc/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)
- [3142] 18d 6-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-喹啉
- [3143] 于氮大气中,将 0.6 毫克 CuI、9.3 毫克 Pd(PPh₃)₂Cl₂ 及 318 毫克(1 毫摩尔)2-溴-6-(4-氯-苯基)-喹啉依次添加至 142 毫克(0.66 毫摩尔)1-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷与 2.6 毫升(18.67 毫摩尔)三乙胺在 5 毫升无水 DMF 与 10 毫升乙腈中的溶液内。将反应混合物于室温下搅拌 14 小时,并蒸干。于硅胶上通过柱色谱(DCM/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 1)进行纯化。
- [3144] 产量:148 毫克(理论值的 32.7%)
- [3145] 熔点:176-185°C
- [3146] $C_{29}H_{25}ClN_2O$ ($M = 452.98$)
- [3147] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:453/455 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:453/455
- [3148] R_f 值:0.71(硅胶, DCM/MeOH/NH₃ 80 : 20 : 1)
- [3149] 实施例 19:
- [3150] 6-(4-氯-苯基)-2-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-喹啉
- [3151]



[3152] 19a 1-[2-(3-乙炔基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷

[3153] 类似实施例 18a, 自 1-(2-氯-乙基)-吡咯烷-盐酸盐与 3-乙炔基-酚制备得到。

[3154] 产量:1.44 克(理论值的 79%)

[3155] $C_{14}H_{17}NO$ ($M = 215.29$)

[3156] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:216 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:216

[3157] R_f 值:0.37(硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 90:10:1)

[3158] 19b 6-(4-氯-苯基)-2-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-喹啉

[3159] 类似实施例 18d, 自 1-[2-(3-乙炔基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷与 2-溴-6-(4-氯-苯基)-喹啉制备得到。

[3160] 产量:135 毫克(理论值的 29.8%)

[3161] 熔点:114-117°C

[3162] $C_{29}H_{25}ClN_2O$ ($M = 452.98$)

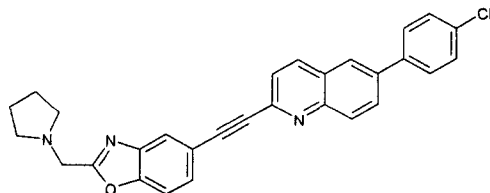
[3163] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:453/455 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:453/455

[3164] R_f 值:0.61(硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 80:20:1)

[3165] 实施例 20:

[3166] 6-(4-氯-苯基)-2-(2-吡咯烷-1-基甲基-苯并噁唑-5-基乙炔基)-喹啉

[3167]



[3168] 20a 5-溴-2-氯甲基-苯并噁唑

[3169] 将 1.79 毫升(13.3 毫摩尔)2-氯-1,1,1-三甲氧基-乙烷于室温下,逐滴添加至 2.5 克(13.29 毫摩尔)2-氨基-4-溴酚在 20 毫升乙醇中的溶液内,并搅拌 48 小时。然后,添加 0.4 毫升 2-氯-1,1,1-三甲氧基-乙烷,并搅拌 20 小时。蒸干反应混合物。于硅胶上通过柱色谱(DCM/乙醇 80:1)进行纯化。

[3170] 产量:2 克(理论值的 60.9%)

[3171] $C_8H_5BrClNO$ ($M = 246.49$)

[3172] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:246/248/250 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:246/248/250

[3173] R_f 值:0.95(硅胶, DCM/乙醇 20:1)

[3174] 20b 5-溴-2-吡咯烷-1-基甲基-苯并噁唑

[3175] 将 2 克(8.11 毫摩尔)5-溴-2-氯甲基-苯并噁唑在 30 毫升 DMF 中的溶液与 2.24 克(16.22 毫摩尔) K_2CO_3 及 0.9 毫升(10.78 毫摩尔)吡咯烷混合,并于室温下搅拌 24 小时。将反应混合物以水稀释,并以 EtOAc 萃取。使有机相以 Na_2SO_4 干燥,滤出干燥剂,并蒸

干滤液。

[3176] 产量:2.2 克(理论值的 96.4%)

[3177] $C_{12}H_{13}BrN_2O$ ($M = 281.15$)

[3178] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:281/283 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:281/283

[3179] R_f 值:0.15(硅胶,DCM/乙醇 50:1)

[3180] 20c 5-碘-2-吡咯烷-1-基甲基-苯并噁唑

[3181] 于氩气下,将 71 毫克(0.36 毫摩尔)CuI、1 克(3.55 毫摩尔)5-溴-2-吡咯烷-1-基甲基-苯并噁唑及 1.07 克(7.15 毫摩尔)NaI 依次放置在烧瓶中。然后,添加 0.08 毫升(0.73 毫摩尔)N,N'-二甲基乙二胺与 3.5 毫升 1,4-二噁烷,并使反应混合物回流 14 小时。接着,于室温下将反应混合物与 20 毫升浓氨溶液混合,以 100 毫升水稀释,并以 DCM 萃取。将有机相以水萃取三次,并以 Na_2SO_4 干燥。

[3182] 产量:1 克(理论值的 72.8%)

[3183] $C_{12}H_{13}IN_2O$ ($M = 328.15$)

[3184] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:329 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:329

[3185] R_f 值:0.35(硅胶,cyc/EtOAc 1:1)

[3186] 20d 2-吡咯烷-1-基甲基-5-三甲基硅烷基乙炔基-苯并噁唑

[3187] 类似实施例 18b,自 5-碘-2-吡咯烷-1-基甲基-苯并噁唑与乙炔基-三甲基-硅烷制备得到。

[3188] 产量:0.5 克(理论值的 91.6%)

[3189] $C_{17}H_{22}N_2OSi$ ($M = 298.46$)

[3190] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:299 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:299

[3191] R_f 值:0.5(硅胶,DCM/MeOH/ NH_3 90:10:1)

[3192] 20e 5-乙炔基-2-吡咯烷-1-基甲基-苯并噁唑

[3193] 类似实施例 18c,自 2-吡咯烷-1-基甲基-5-三甲基硅烷基乙炔基-苯并噁唑制备得到。

[3194] 产量:0.265 克(理论值的 69.9%)

[3195] $C_{14}H_{14}N_2O$ ($M = 226.28$)

[3196] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:227 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:227

[3197] R_f 值:0.79(硅胶,DCM/MeOH/ NH_3 80:20:1)

[3198] 20f 6-(4-氯-苯基)-2-(2-吡咯烷-1-基甲基-苯并噁唑-5-基乙炔基)-喹啉

[3199] 类似实施例 18d,自 5-乙炔基-2-吡咯烷-1-基甲基-苯并噁唑与 2-溴-6-(4-氯-苯基)-喹啉制备得到。

[3200] 产量:90 毫克(理论值的 13.9%)

[3201] 熔点:151-153°C

[3202] $C_{29}H_{22}ClN_3O$ ($M = 463.97$)

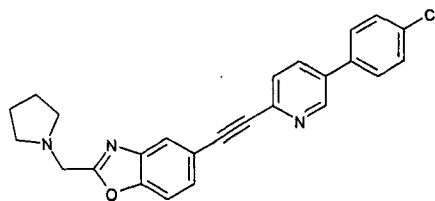
[3203] 计算值:分子峰 $(M+H)^+$:464/466 实测值:分子峰 $(M+H)^+$:464/466

[3204] R_f 值:0.53(硅胶,DCM/MeOH/ NH_3 90:10:1)

[3205] 实施例 21:

[3206] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-吡咯烷-1-基甲基-苯并噁唑

[3207]



[3208] 将 260 毫克 (0.792 毫摩尔) 5-碘-2-吡咯烷-1-基甲基-苯并噁唑、171 毫克 (0.8 毫摩尔) 5-(4-氯-苯基)-2-乙炔基-吡啶、23 毫克 (0.02 毫摩尔) 四-三苯基膦烷-钼、3.8 毫克 (0.02 毫摩尔) CuI 及 350 毫克 (1.075 毫摩尔) Cs₂CO₃ 在 10 毫升 THF 中的反应混合物, 在氩大气中, 于室温下搅拌 14 小时。然后蒸干反应混合物, 并使残留物于硅胶上通过柱色谱 (DCM/MeOH 80 : 1) 纯化。

[3209] 产量: 140 毫克 (理论值的 42.7%)

[3210] 熔点: 145°C

[3211] C₂₅H₂₀ClN₃O (M = 413.91)

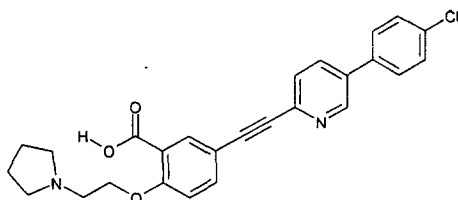
[3212] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 414/416 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 414/416

[3213] R_f 值: 0.1 (硅胶, DCM/MeOH 50 : 1)

[3214] 实施例 22

[3215] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸

[3216]



[3217] 将 1.6 毫升 1M NaOH 水溶液添加至 369 毫克 (0.8 毫摩尔) 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯 (实施例 3.4) 在 20 毫升 MeOH 中的溶液内, 并将反应混合物于 70°C 加热 3 小时。将其与 1.6 毫升 1M HCl 合并, 在真空中蒸干, 并使残留物在各情况下以 20 毫升 MeOH 共蒸发两次。将残留物以 EtOH 研磨, 并加热, 及抽气过滤。

[3218] 产量: 340 毫克 (理论值的 95.1%)

[3219] C₂₆H₂₃ClN₂O₃ (M = 446.938)

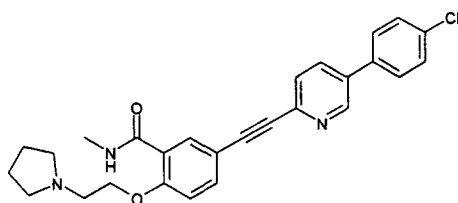
[3220] 计算值: 分子峰 (M+H)⁺: 447/449 实测值: 分子峰 (M+H)⁺: 447/449

[3221] HPLC 滞留时间: 7.0 分钟 (方法 A)

[3222] 实施例 22.1

[3223] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-N-甲基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酰胺

[3224]



[3225] 将 80 毫克 (0.25 毫摩尔) TBTU 与 69 微升三乙胺添加至 112 毫克 (0.25 毫摩尔) 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸 (实施例 22) 在 5 毫升 DMF 中的溶液内, 并将反应混合物于室温下搅拌 2 小时。然后添加 31 毫克 (1.0 毫摩尔) 甲胺, 并于室温下再持续搅拌 2 小时。于真空中蒸干混合物, 将残留物与稀 Na_2CO_3 溶液混合, 以 DCM 彻底萃取, 并以 Na_2SO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 使残留物通过色谱 (硅胶, DCM 至 DCM/MeOH/ NH_3 7 : 3 : 0.3) 纯化。

[3226] 产量: 45 毫克 (理论值的 39.1%)

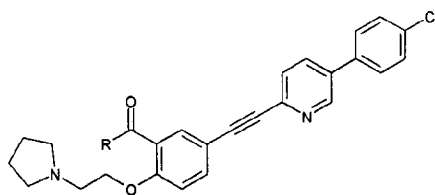
[3227] $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ($M = 459.980$)

[3228] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 460/462 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 460/462

[3229] HPLC 滞留时间: 6.8 分钟 (方法 A)

[3230] 下列化合物是按实施例 22.1 中所述制成, 而在实施例 22.5 中, 是使用碳酸铵作为氨来源:

[3231]



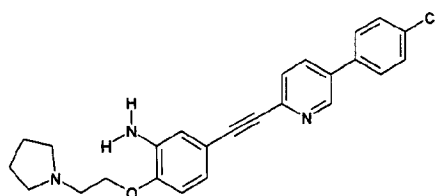
[3232]

实施例	R	产率(%)	实验式	质谱	HPLC 滞留时间(以分钟表示)(方法)
22.2		42.2	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$	474/476 $[M+H]^+$	6.95 (A)
22.3		9.3	$\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$	543/545 $[M+H]^+$	5.30 (A)
22.4		6.9	$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$	486/488 $[M+H]^+$	7.07 (A)
22.5		4.0	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$	446/448 $[M+H]^+$	6.10 (A)

[3233] 实施例 23

[3234] 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯胺

[3235]



[3236] 将 200 毫克 (2.5 毫摩尔) NaHCO_3 与 300 毫克 (1.1 毫摩尔) 氯化锡 (II) 二水合物添加至 100 毫克 (0.22 毫摩尔) 5-[4-氯-苯基]-2-[3-硝基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶 (实施例 3.13) 在 10 毫升 EtOAc 中的溶液内,并使反应混合物回流 2 小时。为完成反应,添加另外 200 毫克 (2.5 毫摩尔) NaHCO_3 、300 毫克 (1.1 毫摩尔) 氯化锡 (II) 二水合物及 1 毫升 MeOH,并使混合物再回流 2 小时。于冷却后,添加 4 克硅胶,在真空中脱除溶剂,并使残留物通过色谱 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 8 : 2 : 0.2) 纯化。

[3237] 产量 :85 毫克 (理论值的 39.1%)

[3238] $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 417.943$)

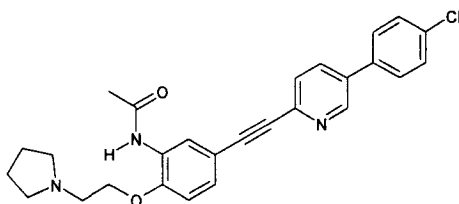
[3239] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:418/420 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:418/420

[3240] HPLC 滞留时间 :7.1 分钟 (方法 A)

[3241] 实施例 23.1

[3242] N-[5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺

[3243]



[3244] 将 16 微升 (170 微摩尔) 乙酸酐添加至 35 毫克 (84 微摩尔) 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯胺在 2 毫升 DCM 中的溶液内,并将反应混合物于室温下搅拌过夜,然后在硅胶上通过色谱 (梯度液 :EtOAc 至 EtOAc/MeOH/ NH_3 7 : 3 : 0.3) 纯化,无需任何进一步处理。

[3245] 产量 :10 毫克 (理论值的 26.0%)

[3246] $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ($M = 459.980$)

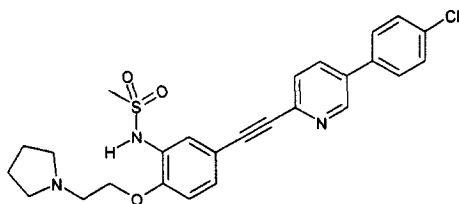
[3247] 计算值 :分子峰 $(M+H)^+$:460/462 实测值 :分子峰 $(M+H)^+$:460/462

[3248] R_f 值 :0.55 (硅胶, DCM/MeOH/ NH_3 90 : 10 : 1)

[3249] 实施例 23.2

[3250] N-[5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-甲烷磺酰胺

[3251]



[3252] 于 N_2 大气下, 将 39 微升 (0.5 毫摩尔) 甲磺酰氯添加至 100 毫克 (0.24 毫摩尔) 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯胺与 161 微升 (2 毫摩尔) 吡啶在 10 毫升 DCM 中的溶液内, 并将反应混合物于室温下搅拌 2 小时。为完成反应, 添加另外 160 微升吡啶与 39 微升甲磺酰氯, 并将混合物搅拌过夜。将其与 10% Na_2CO_3 溶液混合, 分离有机相, 并于真空中脱除溶剂。通过 HPLC 纯化残留物。

[3253] 产量: 15 毫克 (理论值的 13.0%)

[3254] $C_{26}H_{26}ClN_3O_3S$ ($M = 496.032$)

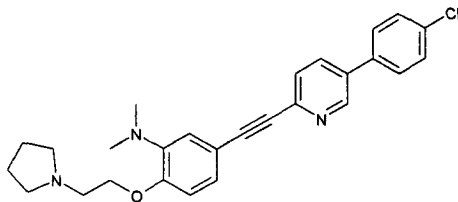
[3255] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 496/498 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 496/498

[3256] HPLC 滞留时间: 6.8 分钟 (方法 A)

[3257] 实施例 23.3

[3258] [5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-二甲基-胺

[3259]



[3260] 将 180 微升 (2.4 毫摩尔) 福尔马林溶液 (37% 的水溶液)、63 毫克 (1.0 毫摩尔) $NaBH_3CN$ 及 57 微升 (1.0 毫摩尔) 乙酸, 添加至 100 毫克 (0.24 毫摩尔) 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯胺在 5 毫升乙腈中的溶液内, 并将反应混合物于室温下搅拌过夜。以 12% HCl 使其酸化, 激烈搅拌一小时, 与饱和 Na_2CO_3 溶液混合, 直到获得碱性反应物为止, 并以 DCM 彻底萃取。脱除溶剂后, 使残留物通过 HPLC 纯化。

[3261] 产量: 9 毫克 (理论值的 8.4%)

[3262] $C_{27}H_{28}ClN_3O$ ($M = 445.997$)

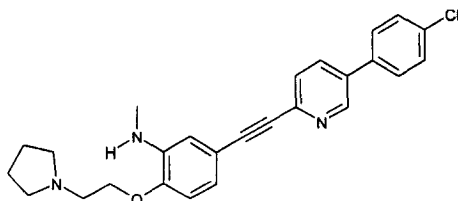
[3263] 计算值: 分子峰 $(M+H)^+$: 446/448 实测值: 分子峰 $(M+H)^+$: 446/448

[3264] HPLC 滞留时间: 6.7 分钟 (方法 A)

[3265] 实施例 23.4

[3266] [5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基-胺

[3267]



[3268] 于氮气氛下, 将 178 微升 (1.35 毫摩尔) N,N -二甲基甲酰胺二甲基缩醛添加至 100 毫克 (0.24 毫摩尔) 5-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯胺在 2 毫升 DMF 中的溶液内, 将反应混合物在 $60^\circ C$ 下搅拌 5 小时, 并冷却至室温

过夜。然后添加 32 毫克 (0.85 毫摩尔) NaBH_4 , 并将混合物再次于 60°C 加热 1 小时。为完成反应, 添加另外 32 毫克 NaBH_4 , 并将混合物再于 60°C 加热 4 小时。于冷却后, 将其与饱和 NaHCO_3 溶液混合, 以 EtOAc 彻底萃取, 并以 MgSO_4 使有机相干燥。在已脱除干燥剂与溶剂后, 通过 HPLC 纯化残留物。

[3269] 产量 : 0.5 毫克 (理论值的 0.5%)

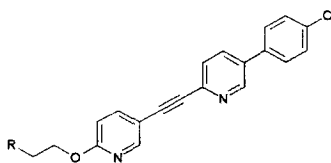
[3270] $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 431.970$)

[3271] 计算值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 432/434 实测值 : 分子峰 $(M+H)^+$: 432/434

[3272] HPLC 滞留时间 : 7.5 分钟 (方法 A)

[3273] 下列化合物也可通过前文实验段落中所述的方法获得 :

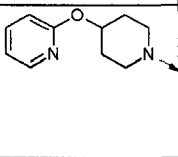
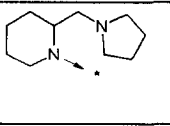
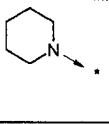
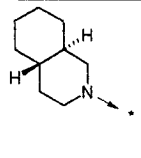
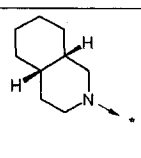
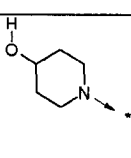
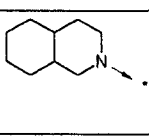
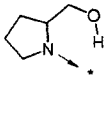
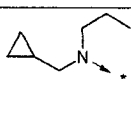
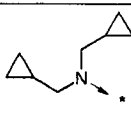
[3274]



[3275]

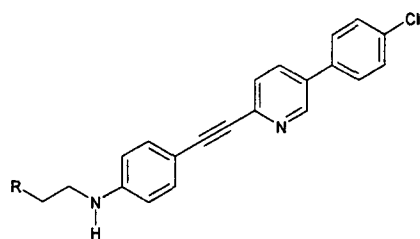
实施 例	R
24.1	
24.2	
24.3	
24.4	
24.5	
24.6	
24.7	

[3276]

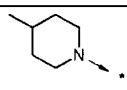
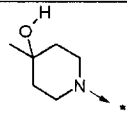
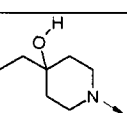
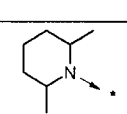
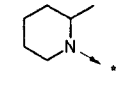
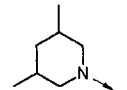
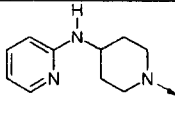
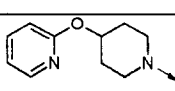
24.8	
24.9	
24.10	
24.11	
24.12	
24.13	
24.14	
24.15	
24.16	
24.17	

[3277] 下列化合物也可通过前文实验段落中所述的方法获得：

[3278]



[3279]

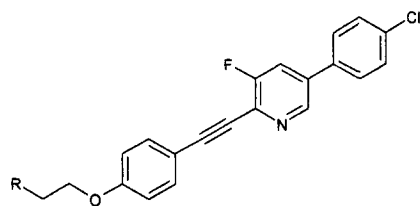
实施 例	R
25.1	
25.2	
25.3	
25.4	
25.5	
25.6	
25.7	
25.8	

[3280]

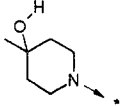
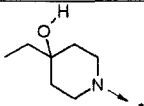
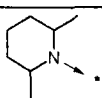
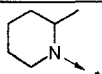
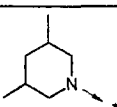
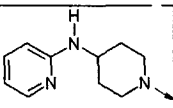
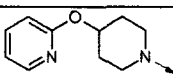
25.9	
25.10	
25.11	
25.12	
25.13	
25.14	
25.15	
25.16	
25.17	

[3281] 下列化合物也可通过前文实验段落中所述的方法获得：

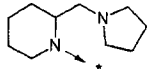
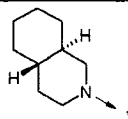
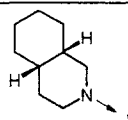
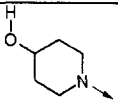
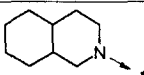
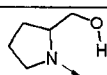
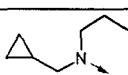
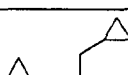
[3282]



[3283]

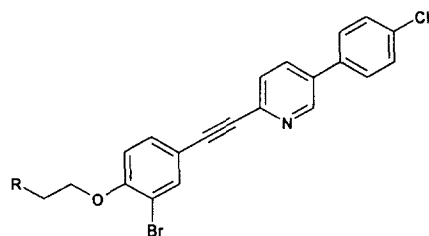
实施例	R
26.1	
26.2	
26.3	
26.4	
26.5	
26.6	
26.7	
26.8	

[3284]

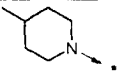
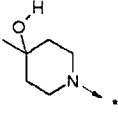
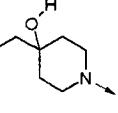
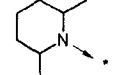
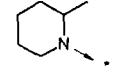
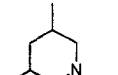
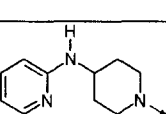
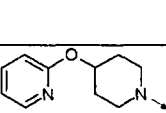
26.9	
26.10	
26.11	
26.12	
26.13	
26.14	
26.15	
26.16	
26.17	

[3285] 下列化合物也可通过前文实验段落中所述的方法获得：

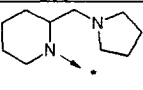
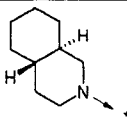
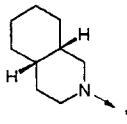
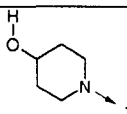
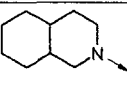
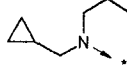
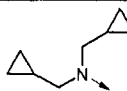
[3286]



[3287]

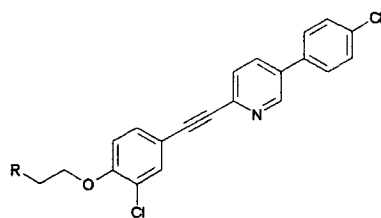
实施例	R
27.1	
27.2	
27.3	
27.4	
27.5	
27.6	
27.7	
27.8	

[3288]

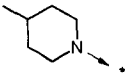
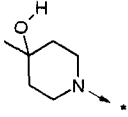
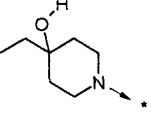
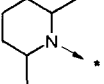
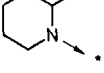
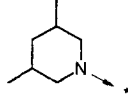
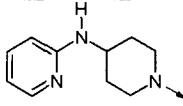
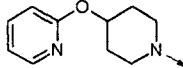
27.9	
27.10	
27.11	
27.12	
27.13	
27.14	
27.15	
27.16	
27.17	

[3289] 下列化合物也可通过前文实验段落中所述的方法获得：

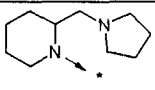
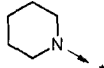
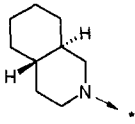
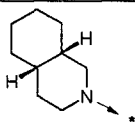
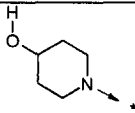
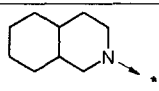
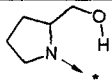
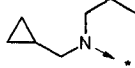
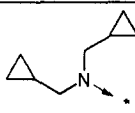
[3290]



[3291]

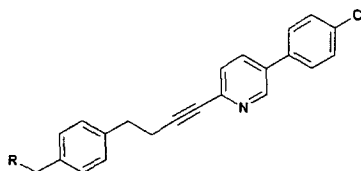
实施例	R
28.1	
28.2	
28.3	
28.4	
28.5	
28.6	
28.7	
28.8	

[3292]

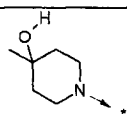
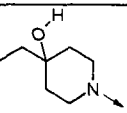
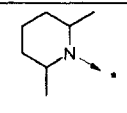
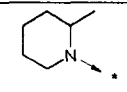
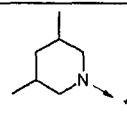
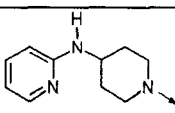
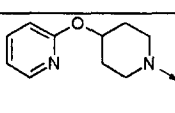
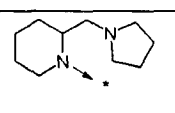
28.9	
28.10	
28.11	
28.12	
28.13	
28.14	
28.15	
28.16	
28.17	

[3293] 下列化合物也可通过前文实验段落中所述的方法获得：

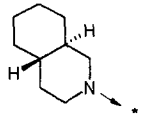
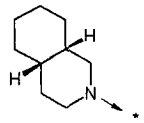
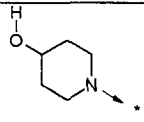
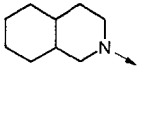
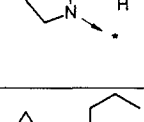
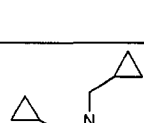
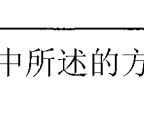
[3294]



[3295]

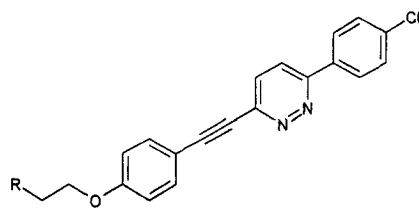
实施例	R
29.1	
29.2	
29.3	
29.4	
29.5	
29.6	
29.7	
29.8	

[3296]

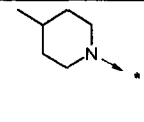
29.9	
29.10	
29.11	
28.12	
29.13	
29.14	
29.15	

[3297] 下列化合物也可通过前文实验段落中所述的方法获得：

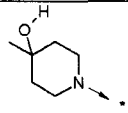
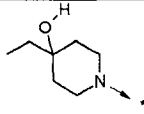
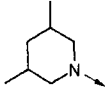
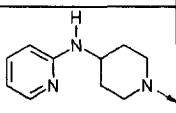
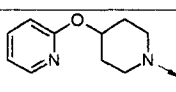
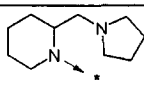
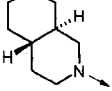
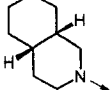
[3298]



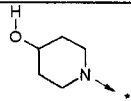
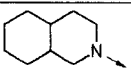
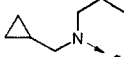
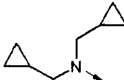
[3299]

实施 例	R
30.1	

[3300]

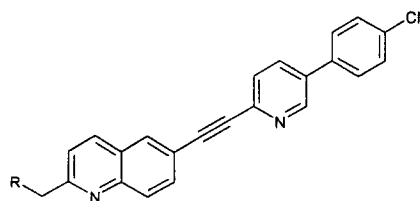
30.2	
30.3	
30.4	
30.5	
30.6	
30.7	
30.8	
30.9	
30.10	
30.11	
30.12	

[3301]

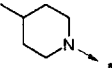
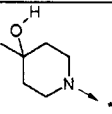
30.13	
30.14	
30.15	
30.16	
30.17	

[3302] 下列化合物也可通过前文实验段落中所述的方法获得：

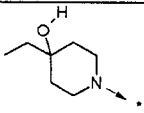
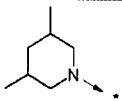
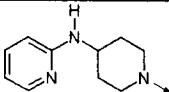
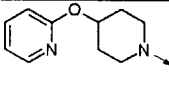
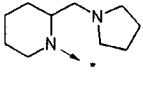
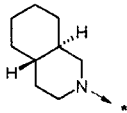
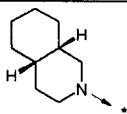
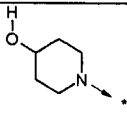
[3303]



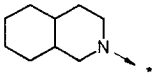
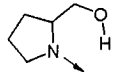
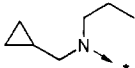
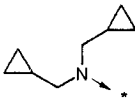
[3304]

实施 例	R
31.1	
31.2	

[3305]

31.3	
31.4	
31.5	
31.6	
31.7	
31.8	
31.9	
31.10	
31.11	
31.12	
31.13	

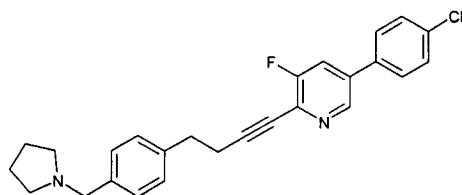
[3306]

31.14	
31.15	
31.16	
31.17	

[3307] 实施例 32 至 32.12 的化合物也可通过前文实验段落中所述的方法获得：

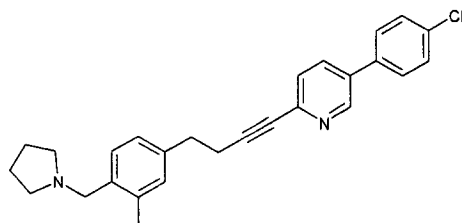
[3308] 实施例 32

[3309]



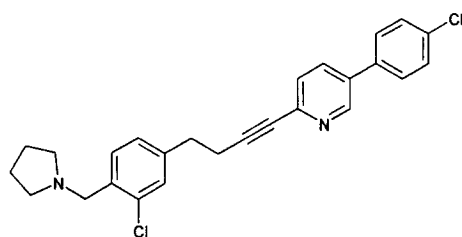
[3310] 实施例 32.1

[3311]



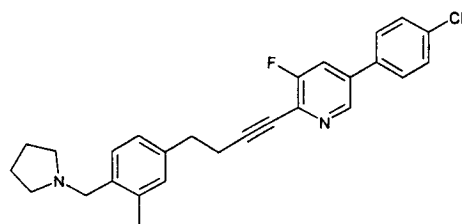
[3312] 实施例 32.2

[3313]



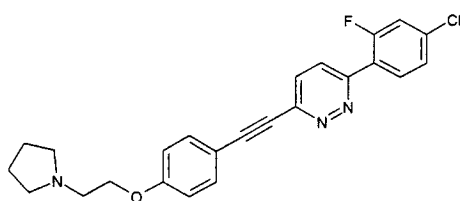
[3314] 实施例 32.3

[3315]



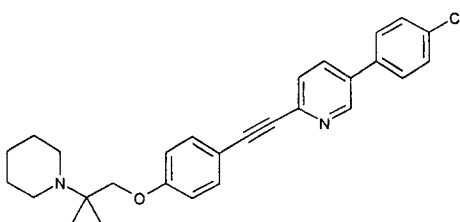
[3316] 实施例 32.4

[3317]



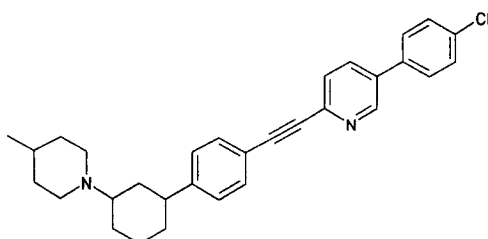
[3318] 实施例 32.5

[3319]



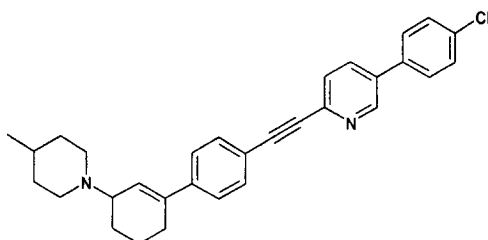
[3320] 实施例 32.6

[3321]



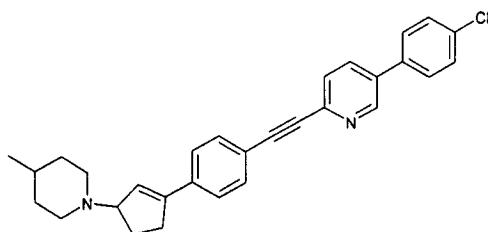
[3322] 实施例 32.7

[3323]



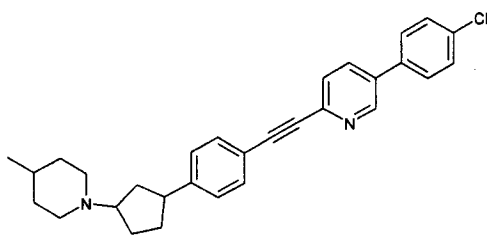
[3324] 实施例 32.8

[3325]



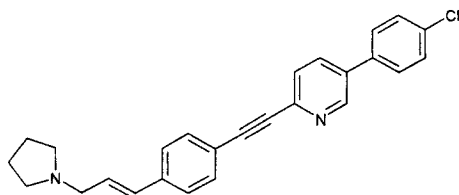
[3326] 实施例 32.9

[3327]



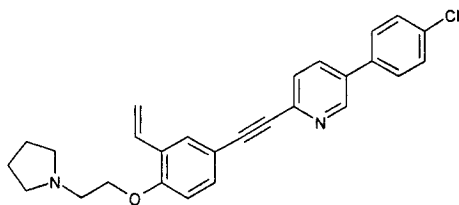
[3328] 实施例 32.10

[3329]



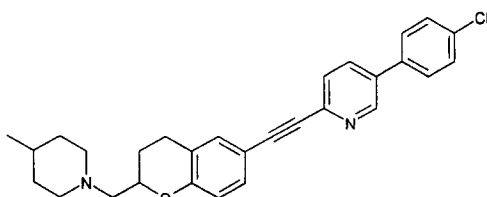
[3330] 实施例 32.11

[3331]



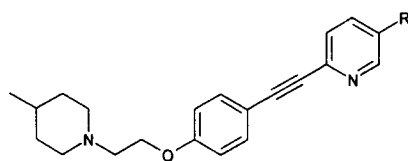
[3332] 实施例 32.12

[3333]

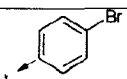
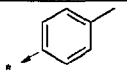
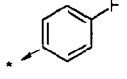
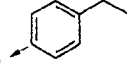
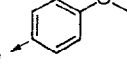
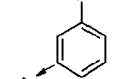
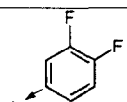
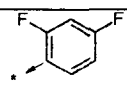
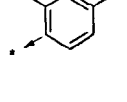
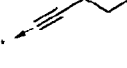
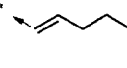
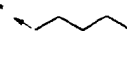
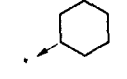
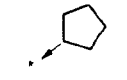


[3334] 下列化合物也可通过前文实验段落中所述的方法获得：

[3335]



[3336]

实施 例	R
33.1	
33.2	
33.3	
33.4	
33.5	
33.6	
33.7	
33.8	
33.9	
33.10	
33.11	
33.12	
33.13	
33.14	

[3337] 现在将描述一些用于测定 MCH- 受体拮抗活性的试验方法。此外,使用一般技术人员已知的其他试验方法,例如通过抑制 MCH- 受体所介导的 cAMP 生成抑制,如由

Hoogduijn M等人在“Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin”, Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 中所述, 及通过 MCH 结合至 MCH 受体的生物传感测量法 (biosensory measurement), 在拮抗物质存在下, 通过电浆共振 (plasmon resonance), 如由 Karlsson OP 与 Lofas S. 在“Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors”, Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 中所述。测试对 MCH 受体的拮抗活性的其他方法, 包括在前文所提及的参考资料与专利文件中, 且所使用的试验方法的描述也因此包括在本申请中。

[3338] MCH-1 受体结合试验

[3339] 方法: MCH 结合至 hMCH-1R 转染细胞

[3340] 物种: 人类

[3341] 待测细胞: 稳定转染至 CHO/Galphi 16 细胞中的 hMCH-1R

[3342] 结果: IC₅₀ 值

[3343] 使用注射器 (针头 0.6×25 毫米), 使得自以人类 hMCH-1R 稳定转染的 CHO/Galphi16 细胞的细胞膜再悬浮, 并在试验缓冲剂 (50mM HEPES, 10mM MgCl₂, 2mM EGTA, pH7.00; 0.1% 牛血清白蛋白 (不含蛋白酶), 0.021% 杆菌肽, 1 微克/毫升抑肽酶, 1 微克/毫升亮肽素及 1 μM 磷酸阿米酮) 中, 稀释至浓度为 5 到 15 微克/毫升。使 200 微升此细胞膜部分 (含有 1 至 3 微克蛋白质) 于环境温度下, 以 100pM ¹²⁵I-酪氨酰基黑色素浓缩激素 (¹²⁵I-MCH, 可自 NEN 市购) 培养 60 分钟, 并渐增待测化合物在最终体积 250 微升中的浓度。于培养后, 使用细胞采集器, 经过 0.5% PEI 处理的玻璃纤维过滤器 (GF/B, Unifilter Packard) 过滤反应物。然后, 在测量装置 (TopCount, Packard) 中添加闪烁物质 (Packard Microscint 20) 后, 测定被保留在滤器上的细胞膜结合的放射活性。

[3344] 非特异性结合是被定义为 1 微摩尔浓度 MCH 存在下, 在培养期间的结合放射活性。

[3345] 浓度结合曲线的分析, 是在一种受体结合位置的假定下进行。

[3346] 标准物:

[3347] 未经标识的 MCH 会与标识的 ¹²⁵I-MCH 竞争受体结合, 具有 IC₅₀ 值在 0.06 与 0.15nM 之间。

[3348] 放射配位体的 KD 值为 0.156nM。

[3349] MCH-1 受体偶合的 Ca²⁺ 移动试验

[3350] 方法: 钙移动试验, 使用人类 MCH (FLIPR³⁸⁴)

[3351] 物种: 人类

[3352] 待测细胞: 以 hMCH-R1 稳定转染的 CHO/Calphi 16 细胞

[3353] 结果: 第 1 种测量法: 参考物 (MCH 10⁻⁶M) 的 % 刺激

[3354] 第 2 种测量法: pKB 值

[3355] 试剂: HBSS (10x) (GIBCO)

[3356] HEPES 缓冲剂 (1M) (GIBCO)

[3357] Pluronic F-127 (分子探针)

[3358] Fluo-4 (分子探针)

[3359] 丙磺舒 (Sigma)

[3360]	MCH	(Bachem)
[3361]	牛血清白蛋白	(Serva)
[3362]	(不含蛋白酶)	
[3363]	DMSO	(Serva)
[3364]	Ham 氏 F12	(BioWhittaker)
[3365]	FCS	(BioWhittaker)
[3366]	L- 谷酰胺	(GIBCO)
[3367]	潮霉素 B	(GIBCO)
[3368]	PENstrep	(BioWhittaker)
[3369]	吉欧霉素 (Zeocin)	(Invitrogen)

[3370] 使无性繁殖的 CHO/Galpha 16 hMCH-R1 细胞在 Ham 氏 F12 细胞培养基 (具有 L- 谷酰胺 ;BioWhittaker ;目录编号 :BE12-615F) 中培养。其每 500 毫升含有 10 % FCS, 1 % PENstrep, 5 毫升 L- 谷酰胺 (200mM 储备溶液), 3 毫升潮霉素 B (50 毫克 / 毫升的 PBS 溶液) 及 1.25 毫升吉欧霉素 (Zeocin) (100 微克 / 毫升储备溶液)。于实验前一天, 将细胞以每个孔穴 2500 个细胞的密度, 覆盖在 384- 孔微滴定板 (具有透明底部的黑色壁, 由 Costar 制造) 中, 并在上述培养基中, 于 37°C、5% CO₂ 及 95% 相对湿度下培养过夜。于实验当天, 以其中已添加 2mM Fluo-4 与 4.6mM 丙磺舒的细胞培养基, 使细胞在 37°C 下培养 45 分钟。在以荧光染料装填后, 将细胞以 Hanks 缓冲溶液 (1×HBSS, 20mM HEPES) 洗涤四次, 将其与 0.07% 丙磺舒混合。将待测物质在 Hanks 缓冲溶液中稀释, 与 2.5% DMSO 混合。未经刺激细胞的背景荧光是于最后洗涤步骤后, 在 FLIPR³⁸⁴ 装置 (分子器件 (Molecular Devices); 激发波长 :488nm ;发射波长 :带通 510 至 570nm) 中, 于 384- 孔微滴定板中的物质存在下测量。于最后洗涤步骤后 35 分钟, 为刺激细胞, 将 MCH 稀释在具有 0.1% BSA 的 Hanks 缓冲剂中, 以吸量管吸取至 384- 孔细胞培养板中, 然后在 FLIPR³⁸⁴ 装置中测量 MCH- 刺激的荧光。

[3371] 数据分析 :

[3372] 第 1 种测量法 :细胞 Ca²⁺ 移动是以相对荧光的峰值减去此背景而测得, 并以参考物 (MCH 10⁻⁶M) 最大信号的百分比表示。此测量法是用以确认待测物质的任何可能的对抗作用。

[3373] 第 2 种测量法 :细胞 Ca²⁺ 移动是以相对荧光的峰值减去此背景而测得, 并以参考物 (MCH 10⁻⁶M, 信号被标准化至 100%) 最大信号的百分比表示。具有与未具有待测物质 (确定的浓度) 的 MCH 剂量活性曲线的 EC₅₀ 值, 是以图解方式通过 GraphPad Prism 2.01 曲线程式测得。MCH 拮抗剂会造成 MCH 刺激曲线在所绘的图中向右边移位。

[3374] 抑制是以 pKB 值表示 :

[3375]
$$pKB = \log (EC_{50}(\text{待测物质} + \text{MCH}) / EC_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log c(\text{待测物质})$$

[3376] 因此, 根据本发明的化合物, 包括其盐, 在上文所提及的试验中显示 MCH- 受体拮抗活性。使用上述 MCH-1 受体结合试验, 拮抗活性是以约 10⁻¹⁰ 至 10⁻⁵M, 特别是 10⁻⁹ 至 10⁻⁶M 的剂量范围获得。

[3377] 下列 IC₅₀ 值是使用上述 MCH-1 受体结合试验测得 :

根据实施例编号的化合物	物质的名称	IC ₅₀ 值
1.8	5-(4- 溴 - 苯 基)-2-[4-(2- 吡 咯 烷 -1- 基 - 乙 氧 基)- 苯 基 乙 炔 基]- 吡 啶	8nM
1.3	(2-{4-[5-(3,4- 二 氟 苯 基)- 吡 啶 -2- 基 乙 炔 基]- 苯 氧 基 }- 乙 基)- 二 乙 基 - 胺	74nM

[3378] 因此,一些配方实施例将描述于后文,其中“活性物质”一词是表示一或多种根据本发明的化合物,包括其盐。在具有一或多种所述活性物质的组合之一的情况下,“活性物质”一词还包括另外的活性物质。

[3379] 实施例 A

[3380] 供粉末吸入用的胶囊,含有 1 毫克活性物质

[3381] 组合物:

[3382] 1 个供粉末吸入用的胶囊含有:

[3383] 活性物质 1.0 毫克

[3384] 乳糖 20.0 毫克

[3385] 硬明胶胶囊 50.0 毫克

[3386] 71.0 毫克

[3387] 制备方法:

[3388] 将活性物质研磨成吸入所需要的粒子大小。将磨碎的活性物质与乳糖均匀地混合。将混合物装填至硬明胶胶囊中。

[3389] 实施例 B

[3390] Respimat[®] 的可吸入溶液,含有 1 毫克活性物质

[3391] 组合物:

[3392] 1 个喷雾剂 (spray) 含有:

[3393] 活性物质 1.0 毫克

[3394] 氯化苯甲烃铵 0.002 毫克

[3395] 依地酸二钠 0.0075 毫克

[3396] 纯水加至 15.0 微升

[3397] 制备方法:

[3398] 使活性物质与氯化苯甲烃铵溶于水,并装填至 Respimat[®] 药筒中。

[3399] 实施例 C

[3400] 供喷雾器用的可吸入溶液,含有 1 毫克活性物质

[3401] 组合物:

[3402] 1 个小药瓶含有:

[3403] 活性物质 0.1 克

[3404] 氯化钠 0.18 克

[3405] 氯化苯甲烃铵 0.002 克

[3406] 纯水加至 20.0 毫升

[3407] 制备方法:

[3408] 使活性物质、氯化钠及氯化苯甲烃铵溶于水中。

[3409] 实施例 D

[3410] 推进剂型经计量的剂量气雾剂,含有 1 毫克活性物质

[3411] 组合物:

[3412] 1 个喷雾剂含有:

- [3413] 活性物质 1.0 毫克
 [3414] 卵磷脂 0.1 %
 [3415] 推进剂气体加至 50.0 微升

[3416] 制备方法：

[3417] 使微粉化活性物质均匀地悬浮于卵磷脂与推进剂气体的混合物中。将此悬浮液转移至具有计量阀的加压容器中。

[3418] 实施例 E

[3419] 鼻喷雾剂, 含有 1 毫克活性物质

[3420] 组合物：

- [3421] 活性物质 1.0 毫克
 [3422] 氯化钠 0.9 毫克
 [3423] 氯化苯甲烃铵 0.025 毫克
 [3424] 依地酸二钠 0.05 毫克
 [3425] 纯水加至 0.1 毫升

[3426] 制备方法：

[3427] 使活性物质与赋形剂溶于水, 并转移至相应容器内。

[3428] 实施例 F

[3429] 可注射溶液, 每 5 毫升含有 5 毫克活性物质

[3430] 组合物：

- [3431] 活性物质 5 毫克
 [3432] 葡萄糖 250 毫克
 [3433] 人类血清白蛋白 10 毫克
 [3434] 乙二醇糠醛 (glycofurol) 250 毫克
 [3435] 注射用水加至 5 毫升

[3436] 制备：

[3437] 使乙二醇糠醛与葡萄糖溶于注射用水 (Wf1) 中 ; 添加人类血清白蛋白 ; 以加热使活性成份溶解 ; 以 Wf1 构成所指定的体积 ; 于氮气体下转移至安瓿瓶中。

[3438] 实施例 G

[3439] 可注射溶液, 每 20 毫升含有 100 毫克活性物质

[3440] 组合物：

- [3441] 活性物质 100 毫克
 [3442] 磷酸二氢钾 = KH_2PO_4 412 毫克
 [3443] 磷酸氢二钠 = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2 毫克
 [3444] 氯化钠 180 毫克
 [3445] 人类血清白蛋白 50 毫克
 [3446] 聚山梨酯 80 20 毫克
 [3447] 注射用水加至 20 毫升

[3448] 制备：

[3449] 使聚山梨酯 80、氯化钠、磷酸二氢钾及磷酸氢二钠溶于注射用水 (Wf1) 中 ; 添加人

类血清白蛋白 ; 以加热使活性成份溶解 ; 以 Wf1 构成所指定的体积 ; 转移至安瓿瓶中。

[3450] 实施例 H

[3451] 冻干物 (Lyophilisate), 含有 10 毫克活性物质

[3452] 组合物 :

[3453] 活性物质 10 毫克

[3454] 甘露醇 300 毫克

[3455] 人类血清白蛋白 20 毫克

[3456] 制备 :

[3457] 使甘露醇溶于注射用水 (Wf1) 中 ; 添加人类血清白蛋白 ; 以加热使活性成份溶解 ; 以 Wf1 构成所指定的体积 ; 转移至小药瓶中 ; 冻干。

[3458] 供冻干物用的溶剂 ;

[3459] 聚山梨酯 80 = Tween 80 20 毫克

[3460] 甘露醇 200 毫克

[3461] 注射用水加至 10 毫升

[3462] 制备 :

[3463] 使聚山梨酯 80 与甘露醇溶于注射用水 (Wf1) 中 ; 转移至安瓿瓶中。

[3464] 实施例 I

[3465] 片剂, 含有 20 毫克活性物质

[3466] 组合物 :

[3467] 活性物质 20 毫克

[3468] 乳糖 120 毫克

[3469] 玉米淀粉 40 毫克

[3470] 硬脂酸镁 2 毫克

[3471] 聚乙烯吡咯酮 K25 18 毫克

[3472] 制备 :

[3473] 将活性物质、乳糖及玉米淀粉均匀地混合 ; 以聚乙烯吡咯酮水溶液粒化 ; 与硬脂酸镁混合 ; 在压片机中压缩 ; 片剂重量为 200 毫克。

[3474] 实施例 J

[3475] 胶囊, 含有 20 毫克活性物质

[3476] 组合物 :

[3477] 活性物质 20 毫克

[3478] 玉米淀粉 80 毫克

[3479] 高度分散的硅石 5 毫克

[3480] 硬脂酸镁 2.5 毫克

[3481] 制备 :

[3482] 将活性物质、玉米淀粉及硅石均匀地混合 ; 与硬脂酸镁混合 ; 将混合物在胶囊装填机中, 装填至 3 号硬明胶胶囊中。

[3483] 实施例 K

[3484] 栓剂, 含有 50 毫克活性物质

[3485] 组合物：

[3486] 活性物质 50 毫克

[3487] 硬脂（固体脂肪（Adeps solidus））足量加至 1700 毫克

[3488] 制备：

[3489] 使硬脂于约 38℃ 下熔解；使磨碎的活性物质均匀地分散于熔融态硬脂中；于冷却至约 35℃ 后，将其倒入已急冷的模具中。

[3490] 实施例 L

[3491] 可注射溶液，每 1 毫升含有 10 毫克活性物质

[3492] 组合物：

[3493] 活性物质 10 毫克

[3494] 甘露醇 50 毫克

[3495] 人类血清白蛋白 10 毫升

[3496] 注射用水加至 1 毫升

[3497] 制备：

[3498] 使甘露醇溶于注射用水（Wf1）中；添加人类血清白蛋白；以加热使活性成份溶解；以 Wf1 构成所指定的体积；于氮气体下转移至安瓿瓶中。