

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl.⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95197616.8

C07D471 / 10

C07D491 / 20 C07D495 / 20

A61K 31 / 435 A61K 31 / 55

// (C07D471 / 10,

221 : 00, 209 : 00)

(C07D491 / 20, 311 : 00,

221 : 00,

[43]公开日 1998 年 3 月 4 日

[11] 公开号 CN 1175256A

[22]申请日 95.12.6

[30]优先权

[32]94.12.22[33]GB[31]9426029.6

[32]95.6.24 [33]GB[31]9512920.1

[86]国际申请 PCT / EP95 / 04889 95.12.6

[87]国际公布 WO96 / 19477 美 96.6.27

[85]进入国家阶段日期 97.8.12

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司

地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡

[72]发明人 L · M · 加斯特 F · D · 金

P · A · 怀曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

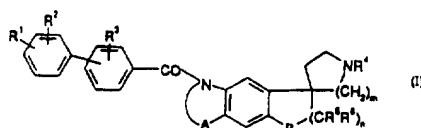
代理人 吴玉和 谭明胜

权利要求书 8 页 说明书 83 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 四环螺环化合物,其制备方法及其作为
5HT_{1D} 受体拮抗剂的应用

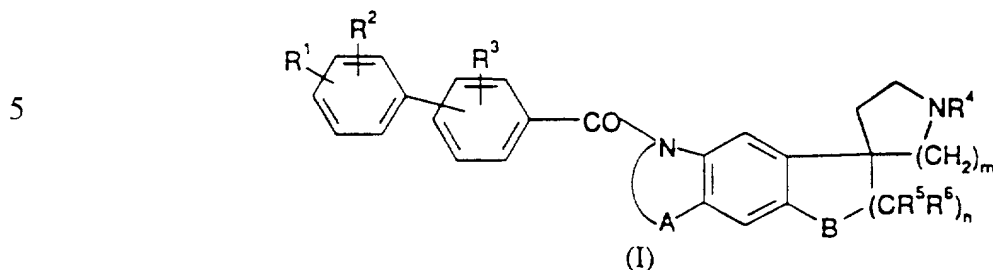
[57]摘要

本申请公开式 (I) 新的吡啶衍生物, 它们的
制备方法, 含有它们的药物组合物以及它们作为治
疗中枢神经系统疾病药物的应用。



权 利 要 求 书

1. 式 (I) 化合物或其盐或 N-氧化物:



其中

10 R^1 为氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, COC_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 羟基, 羟基 C_{1-6} 烷基, 羟基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基, 酰基, 硝基, 三氟甲基, 氰基, SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, CO_2R^{10} , $NR^{10}SO_2R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $CO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}(CH_2)_pCO_2R^{11}$, $(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$, $(CH_2)_pCONR^{10}R^{11}$, $(CH_2)_pNR^{10}COR^{11}$, $(CH_2)_pCO_2C_{1-6}$ 烷基, $CO_2(CH_2)_pOR^{10}$, $CONHNR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CO_2R^{11}$, $NR^{10}CO(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $CR^{10} = NOR^{11}$, $CNR^{10} = NOR^{11}$, 其中 R^9 , R^{10} 和 R^{11} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基并且 p 为 1 ~ 4; 或者 R^1 为任选取代的 5 - 7 元杂环, 该杂环含有 1 - 4 个选自氧、氮或硫的杂原子;

20 R^2 和 R^3 独立地为氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烯基, C_{1-6} 烷氧基, 羟基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基 OC_{1-6} 烷基, 酰基, 芳基, 酰氧基, 羟基, 硝基, 三氟甲基, 氰基, CO_2R^{10} , $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基;

25 R^5 和 R^6 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

A 为 $(CR^{13}R^{14})_q$, 其中 q 为 2, 3 或 4 并且 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基或者 A 为 $(CR^{13}R^{14})_r-D$, 其中 r 为 0, 1, 2 或 3 并且 D 为氧, 硫或 $CR^{13} = CR^{14}$;

30 B 为氧, $CR^{15}R^{16}$ 或 NR^{17} , 其中 R^{15} , R^{16} 和 R^{17} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基或者 B 为 $S(O)_b$, 其中 b 为 0, 1 或 2;

m 为 1, 2 或 3; 并且

n 为 1, 2 或 3。

2. 根据权利要求1的化合物, 其中 R^1 为 COC_{1-6} 烷基, $\text{CR}^{10} = \text{NOR}^{11}$, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$, CO_2R^{10} , $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CONHNR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CONHNR}^{10}\text{R}^{11}$ 或 SO_2R^9 或 R^1 为任选取代的噁二唑。

5 3. 根据权利要求1或2的化合物, 其中 R^2 为 C_{1-6} 烷基。

4. 根据权利要求1-3中任一权项的化合物, 其中 m 为2。

5. 根据权利要求1-4中任一权项的化合物, 其中 R^4 为氢, 甲基或乙基。

6. 根据权利要求1-5中任一权项的化合物, 其中 n 为1。

10 7. 根据权利要求1的化合物, 所述化合物是:

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

2,3,5,6,7,8-六氢-1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羰基)螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-吡啶],

5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

1'-乙基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

25 5-(4'-(5-二甲基氨基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2'-甲基联苯-4-羰基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

1'-甲基-5-[4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

30 2,3-二氢-1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羰基)螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

- 5 - [4' - 氰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - (4' - 乙酰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 5 - (4' - (1 - (甲氧基氨基) 乙基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - (4' - 乙酰氨基甲基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 3, 5, 6, 7, 8, 9 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺[2H - 呋喃并[2, 3 - h]苯并氮杂萘 - 3, 4' - 哌啶],
- 10 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 15 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - [4' - (5 - 乙基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 20 5 - [2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - (2, 2' - 二甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 25 5 - (2, 3' - 二甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 30 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (4 - 甲基噻唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

- 5 - (4' - 甲氧基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - (5' - 甲氧基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 5 - [4' - (甲磺酰氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - (4' - 胍基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 1' - 乙基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 10 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 5' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 15 5 - (4' - 甲酰胺基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - (4' - 乙酰氨基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶],
- 20 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 5 - (4' - 甲磺酰氨基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基螺[呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶],
- 1' - 甲基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[噻吩并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 25 1, 2, 3, 5, 6, 7 - 六氢 - 1' - 甲基 - 1 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺[茚并[5, 6 - b]吡咯 - 7, 4' - 哌啶],
- 30 5 - [4' - (N - 甲基磺酰基 - N - 甲基氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

- 5 - [4' - (二甲基氨基磺酰基) 联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - [4' - (甲基磺酰基) 联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 5 - [4' - (N, N - 二甲基氨基甲酰基氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - [4' - (乙氧基羰基氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 10 5 - [4' - (4, 5 - 二甲基 - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 1' - 甲基 - 6 - [2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 7, 8 - 四氢螺[4H - 吡喃并[2, 3 - f]吡啶 - 4, 4' - 哌啶],
- 15 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 正丙基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 20 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基噁唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (3 - 甲基异噁唑 - 5 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 25 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基异噁唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (4' - (5 - 二甲基氨基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶],
- 30 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (4' - (5 - 乙基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶],

- 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (4' - 甲氧基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) 螺 [呋喃并 [2, 3 - g] 喹啉 - 3, 4' - 哌啶],
- 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (4' - 胍基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) 螺 [呋喃并 [2, 3 - g] 喹啉 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺 [呋喃并 [2, 3 - g] 喹啉 - 3, 4' - 哌啶],
- 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - 吡嗪基联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺 [呋喃并 [2, 3 - f] 吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 1' - 甲基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 1 - 氧代 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺 [噻吩并 [2, 3 - f] 吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 1' - 乙基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺 [呋喃并 [2, 3 - f] 吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 15 1' - 甲基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (1 - 甲基咪唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺 [呋喃并 [2, 3 - f] 吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 1' - 甲基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (1 - 甲基咪唑 - 5 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺 [呋喃并 [2, 3 - f] 吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - [4' - (5 - 羟基甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺 [呋喃并 [2, 3 - f] 吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 20 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 氧代 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺 [呋喃并 [2, 3 - f] 吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 25 1' - 甲基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (1, 2, 4 - 三嗪 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺 [呋喃并 [2, 3 - f] 吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 2, 3, 6, 7, 8, 9 - 六氢 - 1' - 甲基 - 6 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺 [4H - 吡喃并 [2, 3 - g] 喹啉 - 4, 4' - 哌啶],
- 30 1' - 乙基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 氧代 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺 [呋喃并 [2, 3 - f] 吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

1'-乙基-5-[4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羰基]-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

1'-乙基-5-(4'-胍基羰基-2'-甲基联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

5 5-[4'-乙酰基胍基羰基)-2'-甲基联苯-4-羰基]-1'-乙基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

5-[4'-(5-甲氧基甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2'-甲基联苯-4-羰基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

10 5-[4'-(4,5-二氢噁唑-2-基)-2'-甲基联苯-4-羰基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

5-[4'-(2-(N,N-二甲基氨基)乙酰氨基)-2'-甲基联苯-4-羰基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

15 5-[4'-(乙氧羰基氨基)-2'-甲基联苯-4-羰基]-1'-乙基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

5-[4'-(乙酰基胍基羰基)-2'-甲基联苯-4-羰基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

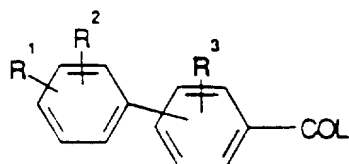
20 5-(4'-(5-甲基呋喃-2-基)-2'-甲基联苯-4-羰基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

或其可药用盐或N-氧化物。

8. 式(I)化合物的制备方法,该方法包括:

(a) 下式(II)化合物与下式(III)化合物反应,

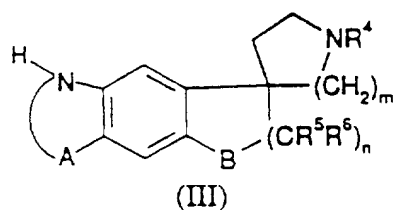
25



(II)

30 其中 R¹、R²和 R³如式(I)中所定义并且 L 为离去基团,

5



其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、B、m 和 n 如式 (I) 中所定义，任选地然后以任意顺序：

- 将一种式 (I) 化合物转变成另一种式 (I) 化合物，
- 10 · 形成可药用盐或 N - 氧化物。
- 9. 根据权利要求 1 - 7 中任一权项的化合物，其用于治疗中。
- 10. 一种药物组合物，该组合物包括权利要求 1 - 7 中任一权项的化合物和可药用载体或赋形剂。

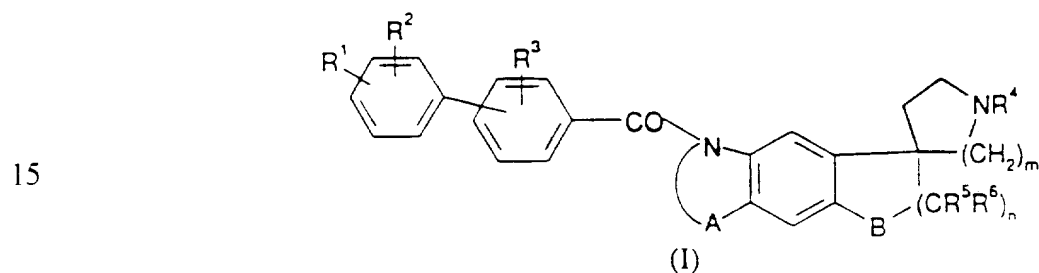
说明书

四环螺环化合物，其制备方法及其 作为 5HT_{1D} 受体拮抗剂的应用

5 本发明涉及新的哌啶衍生物，它们的制备方法，以及含有这些化合物的药物组合物。

EPA 0 533 266/7/8 公开了一系列据称具有 5HT_{1D} 受体拮抗剂活性的 N - 苯甲酰苯胺。据称这些化合物用于治疗各种中枢神经系统 (CNS) 疾病。

10 现发现结构类型独特的化合物并且已发现它们具有 5HT_{1D} 拮抗剂活性。因此，本发明一方面提供了式 (I) 化合物或其盐或 N - 氧化物。



其中：

15 R^1 为氢，卤素， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基， COC_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羟基，羟基 C_{1-6} 烷基，羟基 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基，酰基，硝基，三氟甲基，氰基， SR^9 ， SOR^9 ， SO_2R^9 ， $SO_2NR^{10}R^{11}$ ， CO_2R^{10} ， $NR^{10}SO_2R^{11}$ ， $CONR^{10}R^{11}$ ， $CO_2NR^{10}R^{11}$ ， $CONR^{10}(CH_2)_pCO_2R^{11}$ ， $(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$ ， $(CH_2)_pCONR^{10}R^{11}$ ， $(CH_2)_pNR^{10}COR^{11}$ ， $(CH_2)_pCO_2C_{1-6}$ 烷基， $CO_2(CH_2)_pOR^{10}$ ，
25 $CONHNR^{10}R^{11}$ ， $NR^{10}R^{11}$ ， $NR^{10}CO_2R^{11}$ ， $NR^{10}CO(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$ ， $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ ， $CR^{10} = NOR^{11}$ ， $CNR^{10} = NOR^{11}$ ，其中 R^9 ， R^{10} 和 R^{11} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基并且 p 为 1 ~ 4；或者 R^1 为任选取代的 5 - 7 元杂环，该杂环含有 1 - 4 个选自氧、氮或硫的杂原子；

30 R^2 和 R^3 独立地为氢，卤素， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基， C_{3-6} 环烷烯基， C_{1-6} 烷氧基，羟基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷基 OC_{1-6} 烷基，酰基，芳基，酰氧基，羟基，硝基，三氟甲基，氰基， CO_2R^{10} ， $CONR^{10}R^{11}$ ，

$\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, 其中 R^{10} 、 R^{11} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^5 和 R^6 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

5 A 为 $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$, 其中 q 为 2, 3 或 4 并且 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基或者 A 为 $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_r\text{-D}$, 其中 r 为 0, 1, 2 或 3 并且 D 为氧, 硫或 $\text{CR}^{13} = \text{CR}^{14}$;

B 为氧, $\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$ 或 NR^{17} , 其中 R^{15} , R^{16} 和 R^{17} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基或者 B 为 $\text{S}(\text{O})_b$, 其中 b 为 0, 1 或 2;

m 为 1, 2 或 3; 并且

10 n 为 1, 2 或 3。

C_{1-6} 烷基不管是单独还是作为另一基团的一部分都可以是直链或支链的。

适宜的 R^1 为氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, COC_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 羧基, 羧基 C_{1-6} 烷基, 羧基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基
15 C_{1-6} 烷氧基, 酰基, 硝基, 三氟甲基, 氰基, SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, CO_2R^{10} , $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CONR}^{10}(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{11}$, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$, $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{10}$, $\text{CONHNR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{CO}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,
20 $\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CR}^{10} = \text{NOR}^{11}$, $\text{CNR}^{10} = \text{NOR}^{11}$, 其中 R^9 , R^{10} 和 R^{11} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基并且 p 为 1 - 4。优选的基团包括氰基, COC_{1-6} 烷基, $\text{CR}^{10} = \text{NOR}^{11}$, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$, CO_2R^{10} , $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CONHNR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CONHNR}^{10}\text{R}^{11}$ 或 SO_2R^9 。优选的烷基(包括 R^{10} 和 R^{11})
25 为甲基和乙基。

当 R^1 为含有 1 - 3 个选自氧、氮或硫的杂原子的 5 - 7 元杂环时, 适宜的杂环包括噻吩基, 呋喃基, 吡咯基, 三唑基, 二唑基, 咪唑基, 噁唑基, 噻唑基, 噁二唑基, 异噻唑基, 异噁唑基, 噻二唑基, 吡啶基, 嘧啶基和吡嗪基。所述杂环可通过碳原子或氮原子(当分子中有氮原子
30 时)与分子中的其余部分连接。这些环的适宜的取代基包括如上定义的 R^2 和 R^3 基团。优选的 R^1 为任选取代的三唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 吡嗪基或噁二唑基。最优选的 R^1 为任选取代的噁二唑基。所述噁二唑基的

优选取代基包括 C_{1-6} 烷基如甲基或乙基和如上定义的 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 、 R^{11} 优选为 C_{1-6} 烷基。最优的 R^1 为 5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基或 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基。

适宜的 R^2 和 R^3 独立地为氢，卤素， C_{1-6} 烷基， C_3-6 环烷基， C_3-6 环烯基， C_{1-6} 烷氧基，羟基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷基 OC_{1-6} 烷基，酰基，芳基，酰氧基，羟基，硝基，三氟甲基，氰基， CO_2R^{10} ， $CONR^{10}R^{11}$ ， $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。优选的 R^2 为氢或 C_{1-6} 烷基，特别是甲基。优选的 R^3 为氢。

适宜的 R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基。优选的 R^4 为氢，甲基或乙基，最优的 R^4 为甲基。优选的 m 为 2，形成螺哌啶环。

适宜的 R^5 和 R^6 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。优选的 R^5 和 R^6 二者都为氢。

适宜的 A 为 $(CR^{13}R^{14})_q$ ，其中 q 为 2，3 或 4 并且 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基或者 A 为 $(CR^{13}R^{14})_r-D$ ，其中 r 为 0、1、2 或 3 并且 D 为氧，硫或 $CR^{13} = CR^{14}$ 。优选 A 为 $(CH_2)_2$ 或 $(CH_2)_3$ 。

适宜的 B 为氧， $CR^{15}R^{16}$ 或 NR^{17} ，其中 R^{15} ， R^{16} 和 R^{17} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基或者 B 为 $S(O)_b$ ，其中 b 为 0，1 或 2。优选 B 为氧或硫，最优 B 为氧。

适宜的 n 为 1，2 或 3，优选 n 为 1。

本发明特别优选的化合物包括：

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]，

2,3,5,6,7,8-六氢-1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羰基)螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-哌啶]，

5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]，

1'-乙基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]，

- 1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 5- (4'-(5-二甲基氨基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2'-甲基联
- 5 苯-4-羧基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 1'-甲基-5-[4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 2,3-二氢-1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁
- 10 二唑-3-基)联苯-4-羧基)螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 5-[4'-氰基-2'-甲基联苯-4-羧基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 5-(4'-乙酰基-2'-甲基联苯-4-羧基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 15 5-(4'-(1-(甲氧基氨基)乙基)-2'-甲基联苯-4-羧基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 5-(4'-乙酰氨基甲基-2'-甲基联苯-4-羧基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 3,5,6,7,8,9-六氢-1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基)螺[2H-呋喃并[2,3-h]苯并
- 20 氮杂草-3,4'-吡啶],
- 1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 25 1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 5-[4'-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-甲基联苯-4-羧基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 30 5-[2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧基]-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],

- 2,3 - 二氢 - 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1,3,4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 5 - (2,2' - 二甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1,3,4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 5 - (2,3' - 二甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1,3,4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (4 - 甲基噻唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 10 5 - (4' - 甲氧基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 5 - (5' - 甲氧基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 15 5 - [4' - (甲磺酰氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 5 - (4' - 胍基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 1' - 乙基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1,3,4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 20 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 5' - (5 - 甲基 - 1,3,4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 25 5 - (4' - 甲酰胺基 (carboxamido) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 5 - (4' - 乙酰氨基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2,3,6,7 - 四氢螺[呋喃并[2,3 - f]吡啶 - 3,4' - 哌啶],
- 2,3,5,6,7,8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1,3,4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2,3 - g]喹啉 - 3,4' - 哌啶],
- 30 3,4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2,3 - g]喹啉 - 3,4' - 哌啶],

- 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 5 - (4' - 甲磺酰氨基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基螺[呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶],
- 1' - 甲基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[噻吩并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 1, 2, 3, 5, 6, 7 - 六氢 - 1' - 甲基 - 1 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺[茛并[5, 6 - b]吡咯 - 7, 4' - 哌啶],
- 5 - [4' - (N - 甲基磺酰基 - N - 甲基氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 10 5 - [4' - (二甲基氨基磺酰基) 联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - [4' - (甲基磺酰基) 联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 15 5 - [4' - (N, N - 二甲基氨基甲酰基氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - [4' - (乙氧基羰基氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 20 5 - [4' - (4, 5 - 二甲基 - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 1' - 甲基 - 6 - [2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 7, 8 - 四氢螺[4H - 吡喃并[2, 3 - f]吡啶 - 4, 4' - 哌啶],
- 25 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 正丙基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],
- 30

- 1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基噁唑-2-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(3-甲基异噁唑-5-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 5 1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基异噁唑-3-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 2,3,5,6,7,8-六氢-1'-甲基-5-(4'-(5-二甲基氨基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2'-甲基联苯-4-羧基)螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-吡啶],
- 10 2,3,5,6,7,8-六氢-1'-甲基-5-(4'-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-甲基联苯-4-羧基)螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-吡啶],
- 2,3,5,6,7,8-六氢-1'-甲基-5-(4'-甲氧基羧基-2'-甲基联苯-4-羧基)螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-吡啶],
- 15 2,3,5,6,7,8-六氢-1'-甲基-5-(4'-胍基羧基-2'-甲基联苯-4-羧基)螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-吡啶],
- 2,3,5,6,7,8-六氢-1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧基)螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-吡啶],
- 1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-吡嗪基联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 20 1'-甲基-5-[2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基]-1-氧代-2,3,6,7-四氢螺[噻吩并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 1'-乙基-5-[2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧基]-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 25 1'-甲基-5-[2'-甲基-4'-(1-甲基咪唑-2-基)联苯-4-羧基]-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 1'-甲基-5-[2'-甲基-4'-(1-甲基咪唑-5-基)联苯-4-羧基]-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶],
- 30 5-[4'-(5-羟基甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2'-甲基联苯

- 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 氧代 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]

5 吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

1' - 甲基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (1, 2, 4 - 三嗪 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

2, 3, 6, 7, 8, 9 - 六氢 - 1' - 甲基 - 6 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺[4H - 吡喃并[2, 3 - g]喹啉

10 - 4, 4' - 哌啶],

1' - 乙基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 氧代 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

1' - 乙基 - 5 - [4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

15 1' - 乙基 - 5 - (4' - 胍基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

5 - [4' - 乙酰基胍基羰基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 乙基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

20 5 - [4' - (5 - 甲氧基甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

5 - [4' - (4, 5 - 二氢噁唑 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

25 5 - [4' - (2 - (N, N - 二甲基氨基) 乙酰氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

5 - [4' - (乙氧羰基氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 乙基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

30 5 - [4' - (乙酰基胍基羰基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

5 - (4' - (5 - 甲基呋喃 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶],

或其可药用盐。

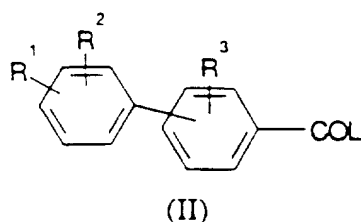
优选的式 (I) 化合物的盐为可药用盐。所述盐包括酸加成盐例如盐酸盐, 氢溴酸盐, 磷酸盐, 乙酸盐, 富马酸盐, 马来酸盐, 酒石酸盐, 柠檬酸盐, 草酸盐, 甲基磺酸盐和对甲苯磺酸盐。

5 某些式 (I) 化合物能够以立体异构体形式存在。可以理解本发明包括式 (I) 化合物的所有的几何和光学异构体以及它们的混合物 (包括外消旋体) 。互变异构体及其混合物也构成本发明的一个方面。

另一方面本发明提供了式 (I) 化合物的制备方法, 该方法包括:

(a) 将式 (II) 化合物与下式 (III) 化合物反应,

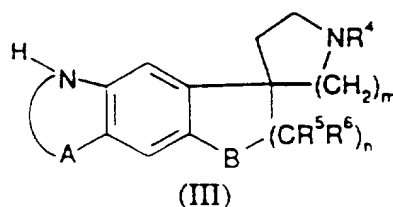
10



15

其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式 (I) 中所定义且 L 为离去基团,

20



其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、B、m 和 n 如式 (I) 中所定义。任选地然后以任意顺序

25 · 将一种式 (I) 化合物转变成另一种式 (I) 化合物,
· 形成可药用盐。

式 (II) 化合物的适宜的活化羧酸衍生物包括酰卤类化合物和酸酐类化合物。活化的式 (II) 化合物也可通过相应的羧酸与偶合剂反应制备。所述偶合剂例如是羰基二咪唑, 二环己基碳二亚胺或二苯基磷酰叠氮化物。基团 L 优选卤素, 特别是氯。

30

式 (II) 和式 (III) 化合物一般在碱如碱金属氢氧化物, 三乙胺或吡啶存在下在室温或升高的温度下在惰性有机溶剂如 DMF, THF 或二氯甲烷中一起反应。

式 (II) 的中间体化合物可以用如 EPA 533266/7/8 中公开的常规方法制备。式 (III) 化合物的某些中间体是新的且构成本发明的另一方面。

5 另外 L 为酯形成基团从而形成的式 (II) 的酯可以在有机铝试剂如三甲基铝存在的情况下与式 (III) 化合物反应。所述反应一般在惰性溶剂如甲苯中进行。

本领域技术人员将认识到上述一些方法中需要保护某些活性取代基。可应用常规保护和脱保护技术。例如伯胺可保护成邻苯二甲酰亚胺，苄基，苄氧羰基或三苯甲基衍生物。这些基团可用本领域熟知的常规方法脱除。

10 羧酸基可以被保护成酯。醛基和酮基可以保护成缩醛、缩酮、硫缩醛或硫缩酮类化合物。用常规方法进行脱保护。

5HT_{1D} 拮抗剂，特别是本发明化合物，可期望用于治疗中枢神经系统疾病例如情绪障碍，包括抑郁症， seasonal effective disorders 和精神抑郁症；焦虑疾病包括全身性焦虑症，恐慌症，旷野恐怖症，社交恐怖症，强迫观念与行为疾病以及外伤后的应激疾病；记忆疾病包括痴呆症，遗忘症及与年龄有关的记忆衰退；以及与吃行为有关的疾病包括 nervosa 厌食和 nervosa 贪食。其它中枢神经系统疾病包括行为疾病如帕金森氏症，痴呆性帕金森氏症，抑制精神引起的帕金森神经机能障碍和迟发性运动障碍，还有其它精神疾病。

20 5HT_{1D} 拮抗剂，特别是本发明化合物，也可用于治疗内分泌疾病如高催乳激素血症，治疗血管痉挛（特别在大脑的脉管系统中）和高血压，还有胃肠道疾病（其中涉及蠕动性和分泌的改变）。它们还可用于治疗性机能不良和低温。

25 因此本发明提供了用于治疗的通式 (I) 化合物或其可药用盐或其溶剂化物。

本发明还提供了用于治疗前文所述疾病的通式 (I) 化合物或其可药用盐或其溶剂化物。

另一方面本发明提供了用于制备治疗前文所述疾病的药物的通式 (I) 化合物或其可药用盐或其溶剂化物。

30 一方面本发明进一步提供了治疗前文所述疾病的方法，该方法包括对需要所述治疗的患者施用有效量的通式 (I) 化合物或其可药用盐或其溶剂化物。

本发明特别提供了用于治疗或预防抑郁症的通式 (I) 化合物或其可药用盐或其溶剂化物。

本领域技术人员应当理解本发明所述化合物可有利地与一种或多种其他治疗剂如不同的抗抑郁剂结合使用。

- 5 本发明还提供了一种药物组合物，其包括式 (I) 化合物或其可药用盐和可药用载体。

本发明药物组合物可适当地在环境温度和大气压下通过混合制备，该药物组合物通常适于口服，肠道外或直肠给药，并且如果这样可以为片剂、胶囊剂、口服液体制剂，粉末剂，颗粒剂，锭剂，可再配制的粉10 剂，注射用或输注用的溶液剂或悬浮液剂或栓剂形式。通常优选口服给药的组合物。

口服给药的片剂和胶囊剂可为单位剂量形式，可以含有常规的赋形剂如粘合剂，填料，压片润滑剂，崩解剂和可用的湿润剂。片剂可根据普通制药技术中熟知的方法涂膜。

- 15 口服液体制剂可以为例如水性或油性悬浮剂，溶液剂，乳剂，糖浆剂或酏剂形式，或者为使用前用水或其他合适载体再配制的干产品的形式。所述液体制剂可含有常规添加剂如悬浮剂，乳化剂，非水载体（可包括食用油）、防腐剂，并且如果需要，还有常规的调味剂或着色剂。

对于肠道外给药，液体单位剂量形式用本发明化合物或其可药用盐20 和无菌载体制备。所述化合物依赖于所用载体和浓度能够悬浮或溶解于载体中。在制备溶液时，可将化合物溶解用于注射，在装入适宜的管瓶或安瓿和封装前消毒过滤。有利的是，将辅料如局部麻醉剂，防腐剂和缓冲剂溶于载体中。为了提高稳定性，所述组合物在装入管瓶后冷冻并且真空除去水。胃肠道外给药用悬浮剂用基本相同的方法制备，只是所25 述化合物是悬浮在载体中而不是溶解在溶剂中，和消毒不能通过过滤完成。所述化合物在悬浮于无菌载体前与环氧乙烷接触而消毒。有利的是，组合物中含有表面活性剂或湿润剂以提高化合物的均匀分布。

根据给药方法，该组合物可含有 0.1 % - 99 % (重量)，优选 10 - 60 % (重量) 的活性物质。

- 30 用于治疗前文所述疾病的化合物的剂量将随疾病的严重程度，患者的体重和其他类似的因素按常用方法改变。但是作为一般指导，适宜的单位剂量可以是 0.05 - 1000mg，更适宜的是 1.0 - 200mg，所述单位

剂量可以一天给药多于一次，例如一天两次或三次。所述治疗可以延续许多周或月。

下面的实施例说明本发明化合物的制备。

5 说明例 1

4 - (羟基甲基) - 1 - 甲基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶

在保持温度低于 25 °C 下，向 1 - 甲基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢 - 4 - 吡啶羧酸乙酯 (10.0ml, 0.061mol) 的 THF (200ml) 溶液中加入氢化铝锂 (2.76g, 0.073mol)。再搅拌 15 分钟后，连续加入水 (2.75ml)，
10 10% NaOH (4ml) 和水 (4ml)，过滤所述混合物，干燥滤液 (Na₂SO₄) 并真空蒸馏得到标题化合物，为琥珀油状物 (6.30g, 81 %)，该油状物放置固化。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.63 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (m, 2H)

15

说明例 2

4 - (2 - 碘苯氧基甲基) - 1 - 甲基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶

在氩气下搅拌 4 - (羟基甲基) - 1 - 甲基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶 (D1, 5.63g, 0.044mol)，2 - 碘苯酚 (7.80g, 0.035mol) 和三苯
20 基膦 (11.61g, 0.044mol) 在干燥的 THF (200ml) 的溶液，同时分批加入偶氮二羧酸二乙酯 (7.0ml, 0.044mol)。所述溶液搅拌 1 小时，浓缩，用乙酸乙酯稀释，并用稀盐酸萃取。萃取液碱化 (饱和碳酸钾溶液) 并用乙酸乙酯萃取。干燥有机萃取液 (Na₂SO₄) 并蒸馏，得到棕色油状物。硅胶色谱纯化，用 0 - 10 % 甲醇/氯仿 (梯度) 洗脱，得到标题化
25 合物 (7.65g, 65 %)，为琥珀油状物。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.76 (dd, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.68 (td, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.4-2.25 (m, 5H).

说明例 3

30 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[苯并呋喃 - 3, 4' - 吡啶]

在氩气下，回流搅拌 4 - (2 - 碘苯氧基甲基) - 1 - 甲基 - 1, 2, 3,

6 - 四氢吡啶 (D2, 8.72g, 0.026mol)和 AIBN (0.20g, 0.0012mol)
在苯 (500ml) 中的溶液, 同时在 1 小时内滴加三丁基氢化锡 (14.3ml,
0.053mol) 的苯溶液 (100ml)。所得混合物再回流搅拌 4.5 小时, 冷
却, 蒸馏。残余物溶于乙酸乙酯中, 并用稀盐酸萃取。萃取液碱化 (饱
和碳酸钾溶液) 并用乙酸乙酯萃取。干燥有机萃取液并蒸馏, 得到棕色
5 固体, 该固体用硅胶色谱纯化, 用 0 - 8 % 甲醇/氯仿 (梯度) 洗脱, 得
到标题化合物 (3.68g, 69 %), 为淡黄色固体。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.15 (m, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.35 (s,
2H), 2.87 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.02 (m, 4H), 1.78 (m, 2H)

10

说明例 4

2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基 - 5 - 硝基螺[苯并呋喃 - 3, 4' - 吡啶]

放置在冷水浴中, 将 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[苯并呋喃 - 3, 4' - 吡
啶] (D3, 2.72g, 0.013mol) 溶解于乙酸酐 (40ml) 中并搅拌, 同时
15 在 1 小时内分批加入硝酸铜三水合物 (4.30g, 0.018mol)。所述混合
物搅拌 16 小时, 倾入碳酸钠溶液中, 用过量的氨溶液处理, 并用乙酸乙
酯萃取。干燥萃取液 (Na_2SO_4) 并蒸馏, 得到棕色油状物, 该油状物通
过硅胶色谱纯化, 用 0 - 5 % 甲醇/二氯甲烷 (梯度) 洗脱, 得到标题化
合物 (1.63g, 79 %), 为黄棕色固体。

20

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.11 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.53 (s,
2H), 2.91 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.02 (m, 4H), 1.81 (m, 2H).

说明例 5

5 - 氨基 - 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[苯并呋喃 - 3, 4' - 吡啶]

25 在乙醇 (50ml) 中用 10 % 披钼木炭 (0.18g) 将 2, 3 - 二氢 - 1'
- 甲基 - 5 - 硝基螺[苯并呋喃 - 3, 4' - 吡啶] (D4, 0.98g, 4.0mmol)
氢化 6 小时。将催化剂过滤到硅藻土上, 蒸馏滤液, 并硅胶色谱分离,
用 0 - 25 % 甲醇/氯仿 (梯度) 洗脱, 得到标题化合物 (0.52g, 60 %),
为乳白色固体。

30

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm): 6.42 (m, 2H), 6.33 (dd, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.84
(d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (t, 2H), 1.82 (td, 2H), 1.61 (d, 2H)

说明例 6

6 - (氰基甲基) - 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基 - 5 - 硝基螺[苯并呋喃 - 3, 4' - 吡啶]

将 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基 - 5 - 硝基螺[苯并呋喃 - 3, 4' - 吡啶]
5 (D4 , 0.70g, 2.8mmol) 和 4 - 氯苯氧基乙腈 (0.90g, 5.4mmol) 溶解于干燥 DMF (15ml) 中并加入到叔丁醇钾 (1.60g, 14.3mmol) 中。所述混合物在氩气下搅拌 6 小时, 用水 (150ml) 稀释, 酸化 (5M HCl), 并用乙酸乙酯洗涤。然后将其碱化 (饱和碳酸钾溶液) 并用乙酸乙酯萃取。干燥萃取液 (Na₂SO₄) 并蒸馏, 得到标题化合物 (0.35g,
10 43%), 其中仍含有一些螺环原料 (约 30 % , NMR) 。

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.05 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.1-1.7 (m, 6H).

说明例 7

15 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 吡啶]

在乙醇 (18ml), 水 (2ml) 和乙酸 (0.15ml) 的混合物中用 10% 披钼炭 (0.30g) 在 50psi H₂ 下将 6 - (氰基甲基) - 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基 - 5 - 硝基螺[苯并呋喃 - 3, 4' - 吡啶] (D6 , 0.35g, 1.2mmol) 氢化 24 小时, 催化剂过滤到硅藻土上, 将滤液蒸馏至干。硅胶色谱, 用
20 0 - 12 % 甲醇/氯仿 (梯度) 洗脱, 得到标题化合物 (0.020g, 10 %), 为浅桔黄色固体。

¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.70 (b, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.3-1.7 (m, 6H).

25 说明例 8

1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 吡啶]

搅拌 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 吡啶] (D7 , 0.056g, 0.23mmol) 的乙酸 (5ml) 溶液, 同时在 10 分钟内分批加入氰基硼氢化钠 (0.044g, 0.70mmol) 。所述溶液搅拌 2 小时,
30 用水 (20ml) 稀释, 用饱和碳酸钾溶液碱化, 并用乙酸乙酯萃取。干燥所述萃取液 (Na₂SO₄) 并蒸馏, 得到标题化合物 (0.030g, 53 %), 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.61 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.9 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.99 (m, 4H), 1.74 (m, 2H).

说明例 8 - 另一制备方法

5 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

(a) 让在氩气和室温下搅拌着的 1-乙酰基-6-溴-2,3-二氢-1H-吡啶-5-醇 (Tetrahedron, 1973, 29 (8), 1115) (19g, 0.074 mol) 粉末在无水 THF (1700ml) 中的悬浮液与三苯基膦 (19.6g, 0.075 mol) 和 1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-甲醇 (J. Med. Chem., 1988, 31, 545) (9.5g, 0.075mol) 反应。然后在 15 分钟内滴加入偶氮二羧酸二乙酯 (11.8ml, 0.075mol) 的 THF (40ml) 溶液。发生适度放热并且不溶的物质溶解。所述溶液在 32 °C 下温热 1 小时, 然后真空浓缩至大约 500ml 体积。所形成的固体过滤出并干燥得到 16.1g 灰棕色固体。滤液真空浓缩, 残余物用乙酸乙酯 (700ml) 和 1N 盐酸 (500ml) 处理, 剧烈振摇, 分出酸层。所得酸层用乙酸乙酯洗, 然后用 40 % 的氢氧化钠碱化, 并用乙酸乙酯萃取, 然后用氯仿萃取。干燥合并的萃取液 (Na_2SO_4), 并真空浓缩, 得到黄色固体, 该固体从乙酸乙酯 (3.8g) 中重结晶得到总量为 19.9g (74 %) 的 1-乙酰基-6-溴-2,3-二氢-5-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基甲氧基)-1H-吡啶。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.42 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.97 (br s, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H).

25 b) 在氩气下, 搅拌着的由 (a) 所得的产物 (20.8g, 0.057mol) 在苯 (1500ml) 中的悬浮液与 AIBN (400mg) 反应并加热至 75 °C, 然后与在 0.5 小时内滴加入的三丁基氢化锡 (23ml, 0.085mol) 的苯 (200ml) 溶液反应。所得混合物加热回流 6 小时, 然后真空浓缩。保持温度 < 20 °C, 残余物用 2M 盐酸 (900ml) 和乙酸乙酯 (600ml) 处理, 然后剧烈振摇并分出酸层, 用乙酸乙酯洗然后用 40 % 的氢氧化钠溶液碱化。过滤出所形成的白色沉淀, 用水洗并干燥, 得到 14.8g (91 %)

的 5 - 乙酰基 - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]喹啉 - 3, 4' - 哌啶]。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 4H), 1.80-1.63 (m, 2H).

c) 搅拌着的由 (b) 所得产物 (14.5g, 0.051mol) 在 5M 盐酸 (250ml) 和乙醇 (100ml) 的混合物中的溶液在氩气下加热回流 2 小时, 然后室温下加热回流 16 小时。真空浓缩除去乙醇, 剩余溶液冰浴冷却并通过加入 40 % 氢氧化钠溶液碱化至 pH 12。过滤出所形成的白色沉淀, 用水洗并干燥, 得到 6.0g 标题化合物。滤液用乙酸乙酯然后用氯仿萃取。干燥合并的萃取液并真空浓缩得到灰棕色固体 (6.2g), 共得到 12.2g (99%) 的标题化合物 (D8)。

15 说明例 9

螺[2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶]

搅拌螺[5 - 氨基 - 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基 - 1 - 苯并呋喃 - 3, 4' - 哌啶] (D5, 0.316g, 1.45mmol), 甘油 (0.20g, 2.2mmol) 和碘 (0.008g, 0.03mmol), 同时加入浓硫酸 (0.23ml)。然后在 180 °C 下搅拌黑色混合物 1 小时, 冷却, 用乙酸乙酯和 10 % 氢氧化钠溶液分配。分开后, 有机相部分干燥 (Na₂SO₄) 并蒸馏, 得到标题化合物 (0.182g, 49 %), 为棕色胶状体。

¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.62 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.78 (m, 2H).

25

说明例 10

螺[2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶]

在乙醇 (25ml) 中在 50psi H₂ 下将螺[2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶] (D9, 0.182g, 0.72mmol) 和二氧化铂 (0.077g, 0.34mmol) 氢化 72 小时。将催化剂过滤到硅藻土上, 蒸馏滤液, 得到标题化合物 (0.151g, 81 %), 为棕色胶状体。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.44 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.7-3.1 (b, 1H), 3.24 (t, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.94 (m, 6H), 1.73 (m, 2H)

说明例 11

5 2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧酸
将在氩气下搅拌着的2-(4-溴-3-甲基苯基)-5-甲基-
1,3,4-噁二唑 (EP 0533268 A1) (0.21g, 0.0008mol) 在 DME
(10ml) 和水 (30ml) 的混合物中的溶液与 4-二羟硼基苯甲酸
(0.14g, 0.0008mol), 碳酸钠 (0.39g, 0.0037mol) 和四(三苯基
10 磷)钨 (0) (16mg) 反应, 然后加热回流 4 小时。混合物用 1M 盐
酸酸化并用乙酸乙酯萃取。干燥萃取液 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得到标
题化合物, 为白色固体 (0.19g, 78%)。

^1H NMR (250 MHz, $\text{CDCl}_3 + d^6\text{DMSO}$) δ (ppm): 8.02 (d, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (br d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

15

说明例 12

4-溴-3-甲基苯甲酰胺肟 (benzamide oxime)

5 $^\circ\text{C}$ 的甲醇 (20ml) 与在 5 分钟内搅拌着的分批加入的叔丁醇钾
(1.68g, 0.015mol) 反应, 然后再过 5 分钟后, 所述溶液用羟胺盐酸
20 盐 (1.11g, 0.016mol) 处理。所得混合物温热至室温, 搅拌 1 小时。
然后与 4-溴-3-甲基苯甲腈 (2.0g, 0.010mol) 在甲醇 (10ml)
中的溶液反应并加热回流 3 小时。冷却所述混合物, 然后通过硅藻土过
滤, 真空浓缩滤液得到标题化合物, 为白色固体 (1.56g, 100%)。

25 ^1H NMR (250 MHz, $d^6\text{DMSO}$) δ (ppm): 7.67 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 5.85
(br s, 2H), 2.35 (s, 3H).

说明例 13

2-(4-溴-3-甲基苯基)-5-(二甲基氨基)-1,2,4-噁二唑
在 10°C 下在氩气下在 10 分钟内分批将 4-溴-3-甲基苯甲酰胺
30 肟 (D12, 1.5g, 0.0065mol) 搅拌着加入到三氯乙酸酐 (18ml) 中。
反应混合物温热至室温并搅拌 4 小时, 然后在冰浴温度下缓慢加入到剧

烈搅拌的过量碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯的混合物中。当乳化消失时分离出乙酸乙酯层，干燥（ Na_2SO_4 ）并真空浓缩，得到 5 - 三氯甲基噁二唑，为浅黄色固体。该固体用 33 % 的二甲胺的 IMS（25ml）溶液处理并加热回流 18 小时，然后真空浓缩。残余物用 10 % 碳酸钠溶液（20ml）处理并用乙酸乙酯萃取（ $2 \times 30\text{ml}$ ）。合并的萃取液干燥（ Na_2SO_4 ），真空浓缩，残余物硅胶色谱分离，用 1:1 乙醚/60 - 80 石油醚洗脱，得到标题化合物，为白色固体（1.14g，62 %）。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 3.20 (s, 6H), 2.44 (s, 3H).

10

说明例 14

2' - 甲基 - 4' - (5-二甲基氨基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸

用类似说明例 11 的方法从 2 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 5 - (二甲基氨基) - 1, 2, 4 - 噁二唑（D13）制备标题化合物（64 %），为白色固体。

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm): 13.1 (br s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 3.15 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

20 说明例 15

4' - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸

用说明例 11 中所述方法从 1 - 溴 - 4 - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 苯[EP 0533268A1]（0.58g）和 4 - 二羟硼基苯甲酸（0.4g）制备标题化合物，为白色固体（0.64g，97 %）。

25

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm): 12.8-13.3 (br s, 1H), 7.8-8.2 (m, 8H), 2.7 (s, 3H).

说明例 16

4' - 氟基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸

30 将 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲腈（5g，0.026mol）悬浮在 1, 2 - 二甲氧基乙烷（100ml）中，并且用 4 - 二羟硼基苯甲酸（4.2g，0.026mol）

处理，然后用碳酸钠（11.65g，0.11mmol）的水（100ml）溶液处理。所述混合物用氩气冲洗并且加入四（三苯基膦）钯（O）（0.55g），然后将反应混合物搅拌加热至回流。24小时后通过减压蒸馏除去1,2-二甲氧基乙烷并且用乙酸乙酯洗残余物水溶液。然后将水层酸化至 pH1，过滤出所得固体并真空干燥之，得到标题化合物，为白色固体（4.16g，69%）。

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm): 8.02 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

10 说明例 17

N - 甲氧基 - N - 甲基 - 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰胺

将 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酸（5.0g，0.023mol）在亚硫酸氯（20ml）中的搅拌悬浮液加热回流 2 小时，然后真空浓缩。剩余的酰氯溶解于二氯甲烷（100ml）中并在 - 20 °C 下在 10 分钟内将其滴加到 N, O - 二甲基羟胺盐酸盐（2.4g, 0.025mol）和吡啶（5.6ml，0.069mol）在二氯甲烷（150ml）和乙腈（20ml）中的搅拌溶液中。所述反应混合物在 3 小时内温热至室温然后用 10 % Na_2CO_3 溶液处理并用二氯甲烷萃取。萃取液干燥（ Na_2SO_4 ）并真空浓缩，得到标题化合物，为浅黄色油状物（5.9g，100%）。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.60-7.50 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

说明例 18

4 - 溴 - 3 - 甲基苯乙酮

在氩气下在 10 分钟内将 N - 甲氧基 - N - 甲基 - 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰胺（D17）（1.50g，0.0057mol）的无水乙醚（30ml）溶液滴加到碘化甲基镁（0.0075mol）在无水乙醚（15ml）中的搅拌溶液中。然后将混合物加热回流 1 小时，令其冷却并倾入剧烈搅拌的 1M 盐酸（50ml）中。所得混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用 10 % Na_2CO_3 溶液洗，干燥（ Na_2SO_4 ）并真空浓缩，得到标题化合物，为浅黄色油状物（1.14g，94%）。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.81 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

说明例 19

5 4'-乙酰基-2'-甲基联苯-4-羧酸

用类似说明例 11 的方法从 4-溴-3-甲基苯乙酮 (D18) 制备标题化合物 (80%)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.13 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

10

说明例 20

4'-乙酰氨基甲基-2'-甲基联苯-4-羧酸

搅拌下将 4-溴-3-甲基苄胺 (EP 532266) (7.36g, 0.037mol) 溶解在 1,2-二甲氧基乙烷 (DME) (180ml) 中, 并用 4-二羟基苯甲酸 (6.14g, 0.037mol) 处理, 然后用碳酸钠 (17.65g, 0.167mol) 的水 (180ml) 溶液处理。然后反应混合物用氩气冲洗并加入四(三苯基磷)钼(0) (1.00g)。然后将反应混合物在氩气下加热回流。16 小时后, 让反应混合物冷却并减压蒸馏除去 DME。然后将残余物水溶液用水 (~200ml) 稀释并用乙酸乙酯 (2 × 150ml) 洗。然后水层用乙酸酐 (6.98ml, 0.074mol) 处理并室温搅拌 1 小时。所得浅褐色溶液通过硅藻土过滤得到浅黄色溶液, 该溶液用浓盐酸酸化至 pH 5 得到近白色沉淀。将该沉淀过滤出, 水洗并真空干燥, 得到标题化合物, 为近白色固体 (5.85g, 56%)。

¹H NMR (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.45 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.15 (m, 3H), 4.28 (d, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)

25

说明例 21

4'-乙酰氨基甲基-2'-甲基联苯-4-羧酸甲酯

在 0 °C 下将亚硫酸氯 (0.119ml, 1.63mmol) 滴加到 MeOH (5ml) 中, 然后加入到 4-乙酰氨基甲基-2'-甲基联苯-4-羧酸 (D20) (0.345g, 1.22mmol) 的甲醇 (10ml) 溶液中。混合物加热回流 1.5

30

小时并真空除去溶剂。残余物溶解在 CH_2Cl_2 (30ml) 中并用 Na_2CO_3 水溶液然后再用水洗。有机萃取液干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得到无色油状物, 该油状物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到无色油状物, 放置析晶 (0.242g, 68%)。

- 5 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.1 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 5.90-5.80 (bs, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

说明例 22

7 - 甲氧基 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1H - 苯并氮杂草

- 10 6 - 甲氧基四氢萘酮 (6.86g, 39mmol), 羟胺盐酸盐 (8.15g, 117mmol) 和三水乙酸钠 (25g, 184mmol) 在乙醇 (200ml) 和水 (50ml) 的混合物中回流搅拌 45 分钟, 真空浓缩, 并用水 (200ml) 稀释。收集白色固体 (6 - 甲氧基四氢萘酮肟, 7.44g) 并干燥。该固体的一部分 (6.31g, 33mmol) 在氩气下在无水 THF (150ml) 中搅拌, 同时分批加入氢化铝锂 (1.80g, 47mmol)。所述混合物回流搅拌 3 小时, 冷却, 并依次用水 (1.5ml)、10% NaOH (1.5ml) 和水 (4.5ml) 处理。固体过滤掉, 浓缩滤液得到琥珀油状物。该油状物硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (2.96g, 50%)。

- 20 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.78 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.3 (v 宽峰, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).

说明例 23

7 - 乙酰氧基 - 1 - 乙酰基 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1H - 苯并氮杂草

- 25 7 - 甲氧基 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1H - 苯并氮杂草 (D22, 2.96g, 17 mmol) 在 48% HBr 中回流搅拌 16 小时, 冷却, 蒸馏至干, 得到棕色固体。该物质在二氯甲烷 (200ml) 中搅拌, 同时加入三乙胺 (9.4ml, 68 mmol) 和乙酰氯 (3.6ml, 51mmol)。该溶液搅拌 1 小时, 用稀 HCl 洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸馏, 得到油状物。该油状物硅胶色谱纯化, 用 0 - 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物 (3.88g, 94%), 为琥珀糖浆, 放置析晶。
- 30

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.14 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 4.69 (dt, 1H), 2.85-2.55 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.10-1.75 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.44 (m, 1H)

说明例 24

- 5 1 - 乙酰基 - 7 - 羟基 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1H - 苯并氮杂草
7 - 乙酰氧基 - 1 - 乙酰基 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1H - 苯并氮杂草
(D23 , 3.88g, 16mmol) 在乙醇 (40ml) 中搅拌, 同时加入 NaOH
(1.26g, 32mmol) 的水 (5ml) 溶液。搅拌 30 分钟后, 混合物用水
(500ml) 稀释, 并用 5M HCl 酸化。将褐色沉淀过滤出并干燥, 得到
10 2.02g (63 %) 标题化合物。从滤液的二氯甲烷萃取物中又分离到 0.80g
(25 %) 该物质。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.98 (d, 1H), 6.83 (bs, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.67 (dt, 1H), 2.8-2.5 (m, 3H), 2.05-1.7 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.42 (m, 1H)

15 说明例 25

- 1 - 乙酰基 - 8 - 溴 - 7 - 羟基 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1H - 苯并氮杂草
1 - 乙酰基 - 7 - 羟基 - 2,3,4,5 - 四氢-1H- 苯并氮杂草 (D24 ,
2.81g, 14mmol) 在冰乙酸 (50ml) 中搅拌, 同时在 20 分钟内分批加
入 N - 溴代琥珀酰亚胺 (2.69g, 15mmol)。混合物搅拌 30 分钟, 用
20 乙酸乙酯 (500ml) 稀释, 用水, K₂CO₃ 溶液和盐水洗, 干燥 (Na₂SO₄)
并蒸馏, 得到褐色固体, 该固体经 NMR 和 TLC 证实为二溴和一溴异构
体的混合物。硅胶色谱分离, 用 0 - 25 % 乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 得到
纯的标题化合物 (1.22g, 31 %), 为乳白色固体。

- 25 ¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 7.43 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.43 (dt, 1H), 2.6-2.4
(m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.28 (m, 1H)

说明例 26

- 1 - 乙酰基 - 8 - 溴 - 7 - (1 - 甲基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢 - 4 - 吡啶基)
甲氧基 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1H - 苯并氮杂草
30 按照说明例 2 的方法从 1 - 乙酰基 - 8 - 溴 - 7 - 羟基 - 2, 3, 4, 5
- 四氢 - 1H - 苯并氮杂草 (D25) 和 4 - (羟基甲基) - 1 - 甲基 - 1,
2, 3, 6 - 四氢吡啶 (D1) 制备标题化合物。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.32 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.65 (dt, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.8-2.5 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 2.05-1.7 (m, 3H), 1.38 (m, 1H)

5 说明例 27

5 - 乙酰基 - 3, 5, 6, 7, 8, 9 - 六氢 - 1' - 甲基螺[2H - 呋喃并[2, 3 - h] 苯并氮杂草 - 3, 4' - 哌啶]

按照说明例 3 的方法从 1 - 乙酰基 - 8 - 溴 - 7 - (1 - 甲基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢 - 4 - 吡啶基) 甲氧基 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1H - 苯并氮杂草 (D26) 制备标题化合物。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.84 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.65 (dt, 1H), 4.39 (ABq, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.64 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.1-1.7 (m, 9H), 1.40 (m, 1H)

15 说明例 28

3, 5, 6, 7, 8, 9 - 六氢 - 1' - 甲基螺[2H - 呋喃并[2, 3 - h] 苯并氮杂草 - 3, 4' - 哌啶]

5 - 乙酰基 - 3, 5, 6, 7, 8, 9 - 六氢 - 1' - 甲基螺[2H - 呋喃并[2, 3 - h] 苯并氮杂草 - 3, 4' - 哌啶] (D27, 0.25g, 0.82mmol) 在氩气下在浓 HCl (15ml) 中回流搅拌 4 天。然后将其蒸馏至干, 溶解于二氯甲烷中, 用 K_2CO_3 溶液洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸馏, 得到标题化合物 (0.203g), 为棕色胶状体, 其中仍含有约 15 % 的酰胺 (NMR)。硅胶色谱分离, 用含 0 - 15 % 甲醇的二氯甲烷洗脱, 得到较纯的物质 (0.107g, 49 %)。

25

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.58 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.5 (b, 1H), 2.99 (t, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 1.59 (m, 2H).

说明例 29

30 2' - 甲基 - 4' - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸
将 5 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 (EP

0533268 A1) (0.65g, 0.0026mol) 在氩气下在 DMF (30ml) 和水 (30ml) 的混合物中的搅拌溶液用 4 - 二羟硼基苯甲酸 (0.43g, 0.0026 mol), 碳酸钠 (1.16g, 0.011mol) 和四(三苯基膦)钯 (O) (40mg) 处理, 然后加热回流 4 小时。混合物用 1M 盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取。
5 萃取液干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩得到标题化合物, 为白色固体 (0.61g, 80 %)。

^1H NMR (250 MHz, d_6 DMSO) δ (ppm): 8.12-7.95 (m, 4H), 7.60-7.45 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

10 说明例 30

4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰肼

用类似说明例 35 的方法从 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酸甲酯制备标题化合物, 为白色固体 (69 %)。

15 ^1H NMR (200MHz, CDCl_3 + d_6 DMSO) δ (ppm): 9.05 (br s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 4.10 (br s, 2H), 2.42 (s, 3H)

说明例 31

2 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 5 - 乙基 - 1, 3, 4 - 噁二唑

20 作为说明例 35 的一个方法用 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰肼 (D31) (1.30g) 和原丙酸三乙酯 (13.0ml) 得到标题化合物, 为灰棕色结晶固体 (1.65g)。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.91 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 2.96 (q, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.45 (t, 3H).

25 说明例 32

4' - (5 - 乙基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸

作为说明例 11 的一个方法从 2 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 5 - 乙基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 (D31) 得到标题化合物, 为白色固体 (82 %)。

30 ^1H NMR (400MHz, d_6 DMSO) δ (ppm): 12.98 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 2.90 (q, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.29 (t, 3H).

说明例 33

4 - 二羟硼基 - 3 - 甲基苯甲酸

4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酸 (5.0g, 0.02mol) 在 - 78 °C、在氩气下
5 在无 THF (250ml) 中的搅拌溶液用 1.6M 正丁基锂的己烷 (36.3ml, 0.05mol) 溶液处理。混合物由清液变为桔黄色悬浮液。该液在 - 78 °C 搅拌 0.25 小时, 然后用硼酸三异丙酯 (13.4ml, 0.05mol) 处理并在 -78 °C 再搅拌 1 小时。让混合物温热至室温并搅拌 19 小时, 然后用水 (25ml) 处理并真空浓缩。残余物硅胶色谱, 用 10 % 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体 (2.63g, 67 %)。

10 ¹H NMR (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 7.72-7.63 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 2.43 (s, 3H).

说明例 34

2, 2' - 二甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸

15 用类似说明例 11 的方法从 2 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 (EP 0533268 A1) 和 4 - 二羟硼基 - 3 - 甲基苯甲酸 (D33) 制备标题化合物, 为白色固体 (31 %)。

¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10-7.97 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.13 (s, 6H).

20

说明例 35

2 - (4 - 溴 - 2 - 甲基苯基) - 5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑

4 - 溴 - 2 - 甲基苯甲酸甲酯 (0.9g, 3.9mmol) 在甲醇 (10ml) 中的搅拌溶液用水合肼 (1.0ml, 21mmol) 处理并加热回流 66 小时。
25 该溶液真空浓缩得到酰肼, 为白色固体。该固体用原乙酸三乙酯 (10ml) 处理并在氩气下加热回流 4 小时, 然后真空浓缩。残余物硅胶色谱纯化, 用 1 : 1 乙醚/石油醚洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.77g, 78 %)。

30 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

说明例 36

2, 3'-二甲基-4'-(5-甲基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧酸

用类似说明例 11 的方法从 2-(4-溴-2-甲基苯基)-5-甲基-1, 3, 4-噁二唑 (D35) 和 4-二羟硼基-3-甲基苯甲酸 (D33) 制备标题化合物, 为白色固体 (24%)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃ + d⁶DMSO) δ (ppm): 7.95-7.80 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

10 说明例 37

4-溴-3-甲基苯甲酰胺

将 4-溴-3-甲基苯甲酸 (19g, 0.088mol) 溶解于二氯甲烷 (200ml) 中并用草酰氯 (12ml, 0.013mol) 然后用 DMF (3 滴) 处理。反应混合物室温搅拌 18 小时, 然后真空除去溶剂。该酰基氯搅拌着滴加到 0.88 氨溶液 (250ml) 中。所得固体过滤出, 乙醚洗并干燥, 得到标题化合物 (18.03g, 96%)。

¹H NMR (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 2.40 (s, 3H)

20 说明例 38

4-溴-3-甲基硫代苯甲酰胺

4-溴-3-甲基苯甲酰胺 (D37, 1.0g, 0.0047mol) 溶解在 THF (50ml) 中, 用 Lawessons 试剂 (0.95g, 0.0024mol) 处理并在氩气下搅拌 4 小时。真空除去溶剂且残余物通过闪式硅胶层析纯化, 用 10% EtOH/CHCl₃ 洗脱, 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.87g, 80%)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.63-7.45 (m, 2H), 7.19 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H).

说明例 39

30 2-(4-溴-3-甲基苯基)-4-甲基噻唑

4-溴-3-甲基硫代苯甲酰胺 (D38, 0.87g, 0.0038mol) 溶解

于乙醇（60ml）中并用氯丙酮（0.39ml，0.0049mol）处理。反应混合物加热回流5小时，然后再加入氯丙酮（0.39ml，0.0049mol），混合物再加热回流3小时。冷却至室温后真空除去溶剂，得到标题化合物，为浅色油状物（1.00g，98%）。

- 5 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

说明例 40

2'-甲基-4'-(4-甲基噻唑-2-基)联苯-4-羧酸

- 10 用说明例 11 的方法从 2-(4-溴-3-甲基苯基)-4-甲基噻唑（D39，1.00g，0.0037mol）制备标题化合物（0.77g，67%）。

¹H NMR (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.03 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.40-7.22 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

15 说明例 41

4'-甲氧基羰基-2'-甲基联苯-4-羧酸

- 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯（EP 0533268 A1）（1.0g，0.0044mol）在氩气下在无水 DMF（10ml）中的搅拌溶液用 4-二羟硼基苯甲酸（0.73g，0.0044mol）和四（三苯基膦）钯（0）（80mg）处理，
20 然后用三乙胺（1.8ml，0.016mol）处理。混合物 100℃下加热 18 小时，然后真空浓缩。残余物用乙酸乙酯处理并用 10% NaHCO₃ 溶液萃取。碱性萃取液用稀 HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取。该萃取液干燥（Na₂SO₄）并真空浓缩，得到标题化合物，为白色固体（0.46g，39%）。

- 25 ¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 13.1 (brs, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

说明例 42

5'-甲氧基羰基-2'-甲基联苯-4-羧酸

- 30 3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯（2.6g，0.011mol）在氩气下在无水 DMF（20ml）中的搅拌溶液用 4-二羟硼基苯甲酸（1.85g，0.011mol）和四（三苯基膦）钯（0）（400mg）处理，然后用三乙胺（4.68ml，

0.046mol) 处理。混合物在 100 °C 下加热 18 小时, 然后真空浓缩。残余物用乙酸乙酯处理并用 10 % NaHCO₃ 溶液萃取。碱性萃取液用稀 HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取。该萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 得到标题化合物, 为淡桔黄色固体 (2.12g, 85 %)。

- 5 ¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 13.1 (br s, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.92-7.75 (m, 2H), 7.68-7.43 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)

说明例 43

N - [4 - 溴 - 3 - 甲基苯基] - 甲基磺酰胺

- 10 向 4 - 溴 - 3 - 甲基苯胺 (3.32g, 17.8mmol) 在无水二氯甲烷 (150ml) 中的搅拌溶液中加入三乙胺 (4.96ml, 35.6mmol), 然后加入甲基磺酰氯 (1.52ml, 19.6mmol)。全部反应混合物在氩气下室温搅拌 18 小时。然后该混合物用水, 饱和碳酸钾溶液, 最后用盐水洗。有机层干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 得到似乳油桔黄色固体。该固体溶解在二氯甲烷中并加 10 % 氢氧化钠溶液振摇。分离出水层并用浓盐酸酸化至 pH 6。然后该溶液用氯仿萃取。合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体 (1.35g, 30 %)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.60-6.50 (vb, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

20

说明例 44

4' - (甲基磺酰氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸

作为说明例 11 的一个方法从 N - [4 - 溴 - 3 - 甲基苯基] - 甲基磺酰胺 (D43) 得到标题化合物 (44 %), 为白色固体。

- 25 ¹H NMR (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 13.0 (b, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.15 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

说明例 45

2' - 甲基 - 5' - (5 - 甲基 - 1,3,4 - 噁二唑 - 2 - 基)联苯 - 4 - 羧酸

- 30 按照类似于说明例 35 和 11 中的方法从 3 - 溴 - 4 - 甲基苯甲酸甲酯制备标题化合物, 为米黄色固体。

¹H NMR (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 11.70 (s, 1H), 8.10-7.50 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

说明例 46

5 N - [4 - 溴 - 3 - 甲基苯基] - 乙酰胺

4 - 溴 - 3 - 甲基苯胺 (3.0g, 0.016mol)和三乙胺 (4.5ml, 0.032 mol) 在 0 °C 下在二氯甲烷 (30ml) 中的搅拌溶液用乙酰氯 (1.2ml, 0.017mol) 处理, 并使其在 1 小时内温热至室温。混合物用水然后用 5M 盐酸洗, 干燥 (Na₂SO₄), 然后真空浓缩, 得到标题化合物, 为浅黄色
10 固体 (3.07g, 83 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.50-7.35 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

说明例 47

15 4' - 乙酰胺基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸

用类似说明例 11 的方法从 N - [4 - 溴 - 3 - 甲基苯基] - 乙酰胺 (D46) 制备标题化合物, 为白色固体 (66 %)。

¹H NMR (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 12.8 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)

20

说明例 48

双 - (2, 3 - 二氢 - 6 - 碘 - 1H - 吡啶 - 5 - 基) 二硫化物

2, 3 - 二氢 - 6 - 碘 - 1H - 吡啶 (0.600g, 2.45mmol) (Heterocycles 1987 26 (11) 2817) 在氩气下在甲醇 (10ml) 中的搅拌悬浮液在 0 °C
25 下用硫氰化钾 (0.467g, 4.90mmol) 搅拌处理。然后缓慢加入溴 (0.138 ml, 2.69mmol) 的甲醇 (5ml) 溶液。 16 小时后减压蒸馏反应混合物。残余物分批在二氯甲烷和碳酸钾溶液中且水层用二氯甲烷萃取。然后合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压蒸馏, 得到棕色固体, 该固体悬浮在 880 氨溶液 (18ml) 和二噁烷 (12ml) 的混合物中并在空气中加热至
30 温和回流。 24 小时后让反应混合物冷却并分配在二氯甲烷和水中。然后水层用二氯甲烷萃取 (1 ×) 并且合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 减压

蒸馏，得到标题化合物，为桔黄色油状物，该油状物真空干燥（0.410g, 61 %）。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.95 (t, 2H).

5

说明例 49

1 - 乙酰基 - 2,3 - 二氢 - 6 - 碘 - 1H - 吲哚 - 5 - 硫醇

双 - (2,3 - 二氢 - 6 - 碘 - 1H - 吲哚 - 5 - 基)二硫化物 (D48) (0.408g, 0.739mmol) 悬浮在二氯甲烷 (30ml) 中，在 0 °C 下用三乙胺 (0.226ml, 1.62mmol) 处理，然后在氩气下用乙酸酐 (0.153ml, 1.62mmol) 搅拌处理。24 小时后，用水 (2 ×) 洗反应混合物。然后有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压蒸馏，得到桔黄色油状物，该油状物真空干燥 (0.40g)。然后将该油状物再溶解于二噁烷 (20ml) 和水 (4ml) 的混合物中，并加入三苯基膦 (0.250g, 0.953mmol)，然后加入浓 HCl (1 滴)。该混合物用氩气冲洗，然后搅拌加热至回流。2.5 小时后，让反应混合物冷却并分配在 2 % 氢氧化钠 (20ml) 和二氯甲烷 (30ml) 中。然后有机层用 2 % 氢氧化钠 (10ml) 洗且合并的水层用浓 HCl 酸化至 pH 5。然后所得悬浮液用二氯甲烷 (3 × 15ml) 萃取。然后合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并减压蒸馏，得到标题化合物，为黄色固体，该固体真空干燥 (0.354g, 75 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.63 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.20 (s, 3H).

说明例 50

25 1 - 乙酰基 - 2,3 - 二氢 - 6 - 碘 - 5 - (吡啶 - 4 - 基甲硫基) 1H - 吲哚

1 - 乙酰基 - 2,3 - 二氢 - 6 - 碘 - 1H - 吲哚 - 5 - 硫醇 (D49) (0.346g, 1.08mmol) 的无水 DMF (5ml) 溶液用碳酸钾 (0.374g, 3.71mmol) 处理，然后用吡啶甲基氯盐酸化物 (0.186g, 1.13mmol) 处理。室温搅拌 65 小时后，减压蒸馏该反应混合物并分配在二氯甲烷和水中。然后水层用二氯甲烷萃取，合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 且减压

蒸馏，得到标题化合物，为浅棕色固体，该固体真空干燥（0.392g, 89%）。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.21 (s, 3H).

5

说明例 51

1 - 乙酰基 - 2,3 - 二氢 - 6 - 碘 - 5 - [(1 - 甲基 - 1,2,3,6 - 四氢吡啶 - 4 - 基) 甲硫基] - 1H - 吲哚

1 - 乙酰基 - 2,3 - 二氢 - 6 - 碘 - 5 - (吡啶 - 4 - 基甲硫基) - 1H - 吲哚 (D50) (0.390g, 0.951mmol) 溶解在无水 DMF (5ml) 中并且用甲基碘 (0.089ml, 1.430mmol) 搅拌处理。24 小时后反应混合物减压蒸馏并用乙酸乙酯 (~ 20ml) 研制。然后过滤出所得棕色固体，用乙醚洗并真空干燥 (0.513g)。然后将该固体重新溶解在乙醇 (20ml) 和水 (10ml) 的混合物中并冷却至 0 °C。然后加入硼氢化钠 (0.069g, 1.824mmol)。0.5 小时后再加入一定量的硼氢化钠 (0.035g, 0.912mmol)。然后让反应混合物温热至室温。1.5 小时后用碳酸氢钠溶液 (~ 15ml) 处理该反应混合物并且分配在二氯甲烷和水中。然后水层用二氯甲烷 (1 ×) 萃取，合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 且减压蒸馏，得到黄色固体，该固体通过硅胶色谱纯化 (5 % MeOH / CH₂Cl₂ 作洗脱剂) 得到标题化合物，为近白色固体 (0.208g, 53 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.70 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.30 (s, 5H), 2.20 (s, 3H)

说明例 52

5 - 乙酰基 - 1' - 甲基 - 2,3,6,7 - 四氢螺[噻吩并[2,3 - f]吲哚 - 3,4' - 哌啶]

在 30 分钟内将三丁基氢化锡 (0.251ml, 0.934mmol) 的苯 (10ml) 溶液滴加到 1 - 乙酰基 - 2,3 - 二氢 - 6 - 碘 - 5 - [(1 - 甲基 - 1,2,3,6 - 四氢吡啶 - 4 - 基) 甲硫基] - 1H - 吲哚 (D51) (0.200g, 0.467 mmol) 和 AIBN (5mg) 在氩气下在回流苯 (20ml) 中的搅拌溶液中。回流再持续 0.75 小时。然后让反应混合物冷却。然后加入乙酸乙酯 (10ml) 并用 2.5M HCl (3 × 10) 洗混合物。然后将合并的水溶性

洗液用碳酸钾固体碱化，所得的悬浮液用二氯甲烷（3 × 15ml）萃取。然后将合并的有机萃取液干燥（Na₂SO₄）并减压蒸馏，得到浅黄色固体，该固体真空干燥（0.127g）。该固体通过制备薄层色谱纯化（15 % MeOH /CH₂Cl₂ 作洗脱剂），得到标题化合物，为乳油状固体（0.047g, 33 %）。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 2H).

10 说明例 53

1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[噻吩并[2,3-f]吲哚-3,4'-吡啶]

将5-乙酰基-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[噻吩并[2,3-f]吲哚-3,4'-吡啶]（D52）（0.047g, 0.156mmol）溶解在乙醇（2ml）和5M HCl（4ml）的混合物中并在氩气下搅拌加热至回流。3小时后让反应混合物冷却，用水（10ml）稀释并用碳酸钾固体碱化。然后用二氯甲烷（3 × 10ml）萃取所得的悬浮液（pH 9），合并的萃取液干燥（Na₂SO₄）且减压蒸馏，得到标题化合物，为近白色固体，该固体真空干燥（0.029g, 71 %）。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.29 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.87 (m, 4H).

说明例 54

4'-[(N-甲基磺酰基-N-甲基)氨基]-2'-甲基联苯-4-羧酸甲酯

4'-（甲磺酰氨基）-2'-甲基联苯-4-羧酸（D44, 0.29g, 0.94 mmol），无水K₂CO₃（0.40g, 2.9mmol）和碘甲烷（0.18ml, 2.9mmol）在无水的DMF（5ml）中搅拌16小时。混合物用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗，干燥（Na₂SO₄）并蒸馏，得到标题化合物（0.32g, 定量）为棕色油状物，其中含有残余的溶剂（NMR）。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.27 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

说明例 55

4 - 溴 - N, N - 二甲基苯磺酰胺

4 - 溴苯磺酰氯 (4.48g, 18mmol) 在二氯甲烷中搅拌, 且分批加入二甲胺 (40 % 水溶液, 10ml)。该混合物搅拌 2 小时, 用稀盐酸洗, 干燥 (Na_2SO_4) 且蒸馏, 得到标题化合物 (4.38g, 94 %), 为白色固体。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (Abq, 4H), 2.72 (s, 6H).

说明例 56

4' - (二甲基氨基磺酰基) 联苯 - 4 - 羧酸

按照说明例 11 的方法从 4 - 溴 - N, N - 二甲基苯磺酰胺 (D55) 制备。得到标题化合物, 为白色固体 (85 %)。

^1H NMR (200 MHz, $d^6\text{DMSO}$) δ (ppm): 8.08 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 2.66 (s, 6H).

说明例 57

4' - (甲基磺酰基) 联苯 - 4 - 羧酸

按照说明例 11 的方法从 4 - 溴苯基甲基砒制备, 得到标题化合物 (72 %), 为白色固体。

^1H NMR (250 MHz, $d^6\text{DMSO}$) δ (ppm): 8.05 (m, 6H), 7.88 (d, 2H), 3.28 (s, 3H).

说明例 58

N' - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - N, N - 二甲基脌

将 4 - 溴 - 3 - 甲基苯胺 (5.00g, 27mmol), 三乙胺 (3.9ml, 28 mmol), 4 - (二甲基氨基) 吡啶 (0.5g, 4mmol) 和二甲基氨基甲酰氯 (2.6ml, 28mmol) 在二氯甲烷 (100ml) 中混合, 并放置 2 周。然后该溶液用稀盐酸洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸馏, 得到固体。该固体用乙醚研制, 过滤出固体并干燥, 得到标题化合物 (2.51g, 36 %), 为近白色固体。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.78 (bs, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).

说明例 59

4' - (N, N - 二甲基氨基甲酰基氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸

按照说明例 11 的方法从 N' - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - N, N - 二甲基脒 (D58) 制备, 得到标题化合物, 为橙红色固体 (90 %)。

- 5 ¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).

说明例 60

N - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) 氨基甲酸乙酯

- 10 4 - 溴 - 3 - 甲基苯胺 (5.00g, 27mmol) 和三乙胺 (4.5ml, 32 mmol) 在二氯甲烷 (200ml) 中搅拌, 同时滴加氯甲酸乙酯 (3.1ml, 32 mmol)。混合物搅拌 2 小时, 加入水。再搅拌 15 分钟后, 过滤出白色沉淀, 分离出滤液。有机部分干燥 (Na₂SO₄) 且蒸馏, 得到标题化合物 (2.57g, 37 %), 为桔黄 - 棕色油状物。

- 15 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.60 (b s, 1H), 4.23 (q, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

说明例 61

4' - (乙氧基羰基氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸

- 20 按照说明例 11 的方法从 N - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) 氨基甲酸乙酯 (D60) 制备。从乙酸乙酯/石油醚 (bp, 60 - 80 °C) 中重结晶后, 得到标题化合物, 为白色粉末 (63 %)。

¹H NMR (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 9.70 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 4.14 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.26 (t, 3H)

25

说明例 62

3 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 三唑

- 30 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰肼 (D30, 3.06g, 13mmol), 乙亚氨酸乙酯盐酸盐 (2.48g, 20mmol) 和三乙胺 (5.6ml, 40mmol) 在氩气下回流搅拌 24 小时, 然后蒸馏至干。残余物硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/乙醇/氨 (300 : 8 : 1) 洗脱。得到标题化合物 (1.95g, 58 %), 为白色固体。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃/d⁶DMSO) δ (ppm): 7.63 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

说明例 63

- 5 3 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 4, 5 - 二甲基 - 1, 2, 4 - 三唑
3 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 三唑 (D62 ,
0.60g, 2.4mmol) 在氩气下在无水 DMF (6ml) 中搅拌, 同时加入氢
化钠 (80 % 分散体, 0.21g, 7.2mmol)。搅拌 30 分钟后, 加入碘甲烷
(0.3ml, 4.8mmol)。该混合物搅拌 1 小时, 用水 (30ml) 处理, 得
10 到灰棕色沉淀。过滤出该沉淀并干燥, 得到标题化合物 (0.49g, 77 %),
为灰棕色固体。

¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 7.92 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

15 说明例 64

4' - (4, 5 - 二甲基 - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧
酸

- 按照说明例 11 的方法从 3 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 4, 5 - 二
甲基 - 1, 2, 4 - 三唑 (D63) 制备, 得到标题化合物 (53 %), 为白色
20 固体。

¹H NMR (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 13.0 (v b, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

说明例 65

- 25 2 - (4 - 吡啶基) 乙醇

按照说明例 1 的方法从 4 - 吡啶基乙酸乙酯制备, 得到标题化合物
(95 %), 为黄色油状物。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.43 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.0 (b, 1H), 2.86 (t, 2H).

说明例 66

1 - 乙酰基 - 6 - 溴 - 2, 3 - 二氢 - 5 - [2 - (4 - 吡啶基) 乙氧基] - 1H - 吡啶

按照说明例 8a 的方法从 1 - 乙酰基 - 6 - 溴 - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 5 - 醇 (Tetrahedron 1973, 29 (8), 1115) 和 2 - (4 - 吡啶基) 乙醇 (D65) 制备, 得到标题化合物 (84 %), 为黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.54 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).

10 说明例 67

1 - 乙酰基 - 6 - 溴 - 2, 3 - 二氢 - 5 - [2 - (4 - 吡啶基) 乙氧基] - 1H - 吡啶甲碘化物

1 - 乙酰基 - 6 - 溴 - 2, 3 - 二氢 - 5 - [2 - (4 - 吡啶基) 乙氧基] - 1H - 吡啶 (D66) (3.15g, 8.7mmol) 和碘甲烷 (1.1ml, 17.7 mmol) 在无水 DMF (30ml) 中混合, 并放置 16 小时。然后悬浮液用乙酸乙酯 (300ml) 稀释, 收集固体并干燥, 得到标题化合物 (2.78g, 63%), 为黄色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $d^4\text{DMSO}$) δ (ppm): 8.93 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.15 (s, 3H).

20

说明例 68

1 - 乙酰基 - 6 - 溴 - 2, 3 - 二氢 - 5 - [2 - (1 - 甲基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢 - 4 - 吡啶基) 乙氧基] - 1H - 吡啶

1 - 乙酰基 - 6 - 溴 - 2, 3 - 二氢 - 5 - [2 - (4 - 吡啶基) 乙氧基] - 1H - 吡啶甲碘化物 (D67) (2.78g, 5.5 mmol) 溶解在乙醇 (40ml) 和水 (40ml) 中, 冰冷却, 并用 1 小时内分批加入的硼氢化钠 (0.31g, 8.2mmol) 搅拌处理。然后混合物用氢氧化钠溶液碱化, 用水 (100ml) 稀释, 用氯仿萃取。萃取液干燥 (Na_2SO_4) 且蒸馏, 得到标题化合物 (1.95g, 96 %), 为棕色固体。

30

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.43 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.14 (t, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).

说明例 69

6 - 乙酰基 - 1' - 甲基 - 2, 3, 7, 8 - 四氢螺[4H - 吡喃并[2, 3 - f]吲哚 - 4, 4' - 哌啶]

按照说明例 86 的方法从 1 - 乙酰基 - 6 - 溴 - 2, 3 - 二氢 - 5 - [2 - (1 - 甲基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢 - 4 - 吡啶基) 乙氧基] - 1H - 吲哚 (D68) 制备, 进一步纯化后得到标题化合物, 为棕色油状物。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.96 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.40 (dt, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.6 (m, 3H), 3.17 (t, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (m, 5H).

10

说明例 70

1' - 甲基 - 2, 3, 7, 8 - 四氢螺[4H - 吡喃并[2, 3 - f]吲哚 - 4, 4' - 哌啶]

按照说明例 8c 的方法从 6 - 乙酰基 - 1' - 甲基 - 2, 3, 7, 8 - 四氢螺[4H - 吡喃并[2, 3 - f]吲哚 - 4, 4' - 哌啶] (D69) 制备, 得到标题化合物 (70 %), 为棕色油状物。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.79 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.30 (dt, 1H), 3.55 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.99 (t, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 0.85 (m, 1H).

20 说明例 71

N' - 乙酰基 - 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰肼

4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰肼 (D30, 7.5g) 悬浮在乙酸酐 (7ml) 中, 发生放热反应。该反应混合物冷却至室温并收集产物。该固体用乙醇和乙醚洗得到标题化合物, 为白色粉末 (5.5g)。

25 ¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

说明例 72

2 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噻二唑

30 按照文献方法 (P. B. Rasmussen et al, Bull. Soc. Chim. Fr., 1985, 62 - 65) 将 N' - 乙酰基 - 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰肼 (D71, 3g) 转化成标题化合物粗品 (1.6g)。

说明例 73

2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)联苯-4-羧酸

用说明例 11 的一般方法从 2-(4-溴-3-甲基苯基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑 (D72) 制备标题化合物。不需纯化直接用于下一步。

说明例 74

N-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)丙基]-4-溴-3-甲基苯甲酰胺

4-溴-3-甲基苯甲酸 (2.15g, 10mmol) 在亚硫酰氯 (15ml) 中的搅拌悬浮液加热回流 1 小时, 然后真空浓缩得到酰氯, 为红色油状物。该油状物溶解于二氯甲烷 (20ml) 中并在 0 °C 在氩气下滴加到 2-(1,3-二氧戊环-2-基)丙胺 (J. Org. Chem., 1972, 37, 221) (2.34g, 20mmol) 和三乙胺 (2.8ml, 20mmol) 在二氯甲烷 (150ml) 和无水 THF (50ml) 的混合物中的搅拌溶液中。让混合物温热至室温并搅拌 18 小时, 然后真空浓缩。残余物溶解在二氯甲烷中, 用 1M HCl 洗, 然后用稀释的 K₂CO₃ 溶液和水洗, 然后干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体 (2.8g, 89 %)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.67 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.32 (br t, 1H), 4.06-3.96 (m, 4H), 3.61 (d, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

说明例 75

2-(4-溴-3-甲基苯基)-5-甲基噻唑

在 120 °C 在氩气下将 N-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)丙基]-4-溴-3-甲基苯甲酰胺 (D74, 2.8g, 8.9mmol) 在 5 分钟内分批加入到剧烈搅拌的多磷酸 (50g) 中, 然后 160 °C 加热 35 分钟。让反应混合物冷却, 然后用水 (200ml) 处理且剧烈搅拌以溶解玻璃状物。混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取液用 10 % Na₂CO₃ 溶液和水洗, 然后干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。残余物硅胶色谱纯化, 用 1:1 乙醚/石油醚洗脱, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (2.0g, 89 %)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.87 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

说明例 76

5 2'-甲基-4'-(5-甲基噁唑-2-基)联苯-4-羧酸

用类似说明例 11 的方法从 2-(4-溴-3-甲基苯基)-5-甲基噁唑 (D75) 制备标题化合物, 为白色固体 (86 %)。

¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.02 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

10

说明例 77

(4-溴-3-甲基苯基)丁烷-1,3-二酮

4-溴-3-甲基苯乙酮 (D18) (2g, 0.0093mol) 在无水甲苯 (28ml) 中的溶液在氩气下用氢化钠 (80 %, 分散在矿物油中) (0.28g, 0.0093mol) 和乙酸乙酯 (1.37ml, 0.014mol) 处理, 然后用一滴乙醇处理。混合物搅拌加热至回流 1 小时然后冷却, 加入盐水且该混合物用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 残余的粗混合物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷和甲醇洗脱, 得到标题化合物, 为黄色固体 (623mg, 26 %)。

20

¹H NMR (enol form) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 16.1 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).

说明例 78

5-(4-溴-3-甲基苯基)-3-甲基异噁唑

1-(4-溴-3-甲基苯基)丁烷-1,3-二酮 (D77) (615mg, 0.0024mol) 的乙醇 (15ml) 溶液用羟胺盐酸盐 (170mg; 0.0024mol) 和碳酸钾 (336mg; 0.0024mol) 处理, 混合物回流加热 2.5 小时, 然后室温过夜。减压除去溶剂且残余物分配在水和乙酸乙酯中。有机相干燥 (Na₂SO₄) 且真空浓缩, 得到异噁唑粗品, 该粗品通过硅胶色谱纯化, 用戊烷, 60 - 80 石油醚和乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为黄色晶状物质 (477mg, 78 %)。

30

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.65-7.56 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

说明例 79

5 2'-甲基-4'-(3-甲基异噁唑-5-基)联苯-4-羧酸

用类似说明例 11 的方法从 5-(4-溴-3-甲基苯基)-3-甲基异噁唑 (D78) 制备标题化合物 (48 %), 为黄色固体。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.04-7.9 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 3H), 6.9 (s, 1H), 2.4-2.2 (m, 6H).

10

说明例 80

4-溴-3-甲基苯甲醛

N-甲氧基-N-甲基-4-溴-3-甲基苯甲酰胺 (D17) 在 -78 °C 在氩气下的无水四氢呋喃 (120ml) 溶液用在 15 分钟内滴加的二异丁基氢化铝 (1.5m 于甲苯中) (46ml, 0.069mol) 处理。再过 15 分钟后将反应混合物加入到 5N HCl (100ml) 中并用乙醚萃取。有机相干燥 (Na₂SO₄) 并减压蒸馏, 得到标题化合物, 为红色油状物 (8.98g, 97 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.95 (s, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 2.48 (s, 3H)

20

说明例 81

4-溴-3-甲基苯甲醛肟

4-溴-3-甲基苯甲醛 (D80) (1g; 0.005mol) 的甲醇 (20ml) 溶液用羟胺盐酸盐 (700mg, 0.01mol) 处理, 混合物室温放置一周。减压蒸馏除去溶剂, 残余的固体分配在饱和 K₂CO₃ 溶液和乙酸乙酯中。有机相干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 残余物通过硅胶色谱纯化, 用 60-80 石油醚和乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为浅桃红色粉末 (693 mg, 20 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.15 (br s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).

30

说明例 82

3 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 5 - 甲基异噁唑

4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲醛肟 (D81) (2.68g, 0.0125mol) 的无水二
甲基甲酰胺 (30ml) 溶液在 15 分钟内用 N - 溴代琥珀酰亚胺 (636mg,
5 0.00357mol) 处理, 反应混合物搅拌 2.5 小时, 然后冷却至 - 15 °C。保
持温度在 - 10 °C, 以单一部分加入 2 - 氯丙烯 (3.45ml, 0.0405mol),
然后在 0.5 小时内滴加三乙胺 (1.35ml, 0.0097mol) 在无水二甲基甲酰
胺 (10ml) 中的溶液。混合物在 0 °C 搅拌 1 小时, 然后室温搅拌过夜。
减压蒸馏除去溶剂且残余物分配在 K₂CO₃ 溶液和氯仿中。有机相干燥
10 (Na₂SO₄) 且减压蒸馏, 残余物通过硅胶色谱纯化, 用 60 - 80 石油醚
和乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (246mg, 8 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.26 (s, 1H),
2.48 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

15 说明例 83

2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基异噁唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸

用类似说明例 11 的方法从 3 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 5 - 甲
基异噁唑 (D82) 制备标题化合物 (57 %)。

¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 13.05 (br s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.75
20 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.3 (s, 3H).

说明例 84

(4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) 吡嗪

二异丙胺 (2.44ml, 0.018mol) 在氩气下在无水 THF (40ml) 中的
25 搅拌溶液在 - 60 °C 下用正丁基锂 (1.6M) (10.1ml, 0.016mol) 处理。
15 分钟后所得混合物用甲基苯基亚砷 (1.68g, 0.014mol) 的无水 THF
(15ml) 溶液处理。再过 15 分钟后, 向其中滴加 N - 甲基 - N - 甲氧
基 - 4 - 溴 - 3 - 甲基 - 苯甲酰胺 (D17) (3.00g, 0.012mol) 的无水
THF (30ml) 溶液, 让反应混合物在 2 小时内温热至室温并且在室温下
30 搅拌放置 18 小时, 然后加入 10 % 碳酸钠溶液 (50ml)。然后反应混合
物真空浓缩, 残余物分配在水和二氯甲烷中。然后水层用二氯甲烷(1 ×)

萃取，合并的有机层干燥（ Na_2SO_4 ）且减压蒸馏，得到桔黄色油状物，该油状物真空干燥（3.60g），然后将该油状物重新溶解在二氯甲烷（70ml）中并在氩气下冷却至 0°C 。然后加入三氟乙酸（0.960ml, 0.013mol），再加入三氟乙酸酐（3.53ml, 0.025mol）。30 分钟后，
5 该反应混合物减压蒸馏，得到桔黄色油状物。然后加入碳酸氢钠（3.70g, 0.044mol）的水（75ml）溶液，再加入乙醇（250ml）。然后将 1, 2-乙二胺（0.840ml, 0.013mol）加入到所得的搅拌悬浮液中。18 小时后，反应混合物真空浓缩且残余物分配在二氯甲烷和水中。然后水层用二氯甲烷萃取，合并的有机层干燥（ Na_2SO_4 ）且减压蒸馏，得到暗红色
10 油状物，该油状物真空干燥（3.65g）。然后将该油状物重新溶解在乙醇（80ml）中并用氢氧化钾（0.703g, 0.013mol）处理。然后将所得溶液加热至回流。24 小时后，让反应混合物冷却且减压蒸馏，得到暗的油状物，该油状物分配在二氯甲烷和水中。然后有机层干燥（ Na_2SO_4 ）且减压蒸馏，得到暗棕色油状物，该油状物通过硅胶色谱纯化（20 % 乙醚/
15 戊烷作洗脱剂），得到标题化合物，为浅黄色固体（0.583g, 21 %）。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.00 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

说明例 85

20 2'-甲基-4'-吡嗪基联苯-4-羧酸

按照说明例 11 所述方法将（4-溴-3-甲基苯基）吡嗪（D84, 0.300g, 1.21mmol）转化为标题化合物（0.279g, 88 %），为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CD_3SOCD_3) δ (ppm): 9.30 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 2.31 (s, 3H)

25

说明例 86

2'-甲基-4'-吡嗪基联苯-4-羧酸甲酯

在 0°C 下将亚硫酸酐（0.076ml, 1.043mmol）加入到甲醇（7ml）中。15 分钟后加入 2'-甲基-4'-吡嗪基联苯-4-羧酸（D85, 0.216g, 0.745mmol），且该混合物加热至回流。5 小时后让反应混合物
30 冷却并室温放置过夜。然后将反应混合物减压蒸馏，残余物分配在二氯

甲烷 (25ml) 和 10 % 碳酸钠溶液 (20ml) 中。然后水层用二氯甲烷 (1 × 10ml) 萃取, 然后合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 且减压蒸馏, 得到标题化合物, 为黄色/棕色固体 (0.146g, 65 %)。

5 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.10 (s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

说明例 87

4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲亚氨酸甲酯盐酸盐

10 将 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲腈 (15.0g, 76.5mmol) 溶解在无水甲醇 (3.1ml, 76.5mmol) 和无水乙醚 (108ml) 中, 冷却至 0 - 5°, 然后用 HCl (g) 饱和。室温搅拌 18 小时, 过滤收集固体, 然后真空干燥, 得到标题化合物, 为白色针状晶体 (19.3g, 95 %)。

15 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.7 (s, 1H), 12.0 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 4.55 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

说明例 88

2 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) 咪唑

20 将 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲亚氨酸甲酯盐酸盐 (D87, 5.0g; 21.9 mmol) 溶解在甲醇 (30ml) 中, 并且在 30 分钟内加入 2 - 氨基乙醛缩二甲醇 (2.4ml, 21.9mmol) 的甲醇 (10ml) 溶液的同时搅拌。搅拌持续 36 小时, 真空蒸馏, 得到桔黄色胶状物 (7g 粗品)。该盐酸盐粗品在 5 °C 下用浓 H₂SO₄ (5ml) 处理, 然后在 50 °C 加热 10 分钟。溶液冰浴冷却, 用水稀释且用 10 % NaOH 碱化。水溶液用氯仿萃取 (4 次), 合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且真空蒸馏。残余物通过闪式硅胶色
25 谱纯化, 用 1 % MeOH/CHCl₃ 洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体 (1.55g; 44 %)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

30 说明例 89

2 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 1 - 甲基咪唑

在氩气下将 2 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) 咪唑 (D88, 900mg; 3.8mmol) 溶解在无水 THF (30ml) 中, 用氢化钠 (114mg, 80 % 分散于矿物油中; 3.8mmol)。搅拌 30 分钟后, 加入碘甲烷 (237 μ l; 3.8 mmol) 并继续搅拌 18 小时。真空蒸馏, 残余物分配在水和氯仿中, 然后用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 过滤且真空浓缩。残余物通过闪式硅胶色谱纯化, 用氯仿作洗脱剂, 得到标题化合物, 为透明无色胶状体 (600mg, 63 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.60-7.50 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

10

说明例 90

2' - 甲基 - 4' - (1 - 甲基咪唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸

将 2 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 1 - 甲基咪唑 (D89, 600mg, 2.39mmol) 溶解在二甲氧乙烷 (15ml) 和水 (15ml) 中, 用 4 - 二羟硼基苯甲酸 (397mg, 2.39mmol), 碳酸钠 (1.01g, 9.56mmol), 四 (三苯基膦) 钯 (0) (60mg) 处理并加热回流 36 小时。真空除去二甲氧乙烷, 残余的水溶液用 10 % Na₂CO₃ (约 10ml) 处理并用乙酸乙酯洗。水层用 5N HCl 酸化, 过滤收集所形成的固体并真空干燥, 得到标题化合物, 为近白色固体 (620mg, 89 %)。

20

¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.10-8.00 (m, 3H), 7.95-7.75 (m, 3H), 7.65-7.50 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

说明例 91

(4 - 溴 - 3 - 甲基亚苄基) 甲基胺

25 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲醛 (D80, 3.7g, 18.6mmol) 用甲胺的乙醇 (33 %, 100ml) 溶液处理, 然后用 4 Å 分子筛和碳酸钾固体 (约 4g) 处理, 混合物搅拌 72 小时。真空除去溶剂, 残余物悬浮于氯仿中, 通过过滤除去固体。滤液真空蒸馏, 得到标题化合物, 为红色液体 (3.15g, 80%)。

30

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

说明例 92

5 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 1 - 甲基咪唑

(4 - 溴 - 3 - 甲基亚苄基) 甲基胺 (D91 , 2.15g, 10.1mmol) , 溶解在含有甲苯磺酰基甲基异氰化物 (3.0g, 15.4mmol) 的无水 DME (30ml) 和甲醇 (70ml) 中, 该溶液用碳酸钾 (2.8g, 20.3mmol) 处理。全部加热回流 48 小时, 冷却并真空蒸馏。残余物分配在盐水和氯仿中 (三次) , 合并有机相并用 Na_2SO_4 干燥。过滤有机相并真空蒸馏, 然后残余物通过闪式硅胶色谱纯化 (氯仿作洗脱剂) , 得到标题化合物, 为桔黄色胶状体 (1.52g, 60 %) 。

10 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.60 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

说明例 93

2' - 甲基 - 4' - (1 - 甲基咪唑 - 5 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸

15 5 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 1 - 甲基咪唑 (D92 , 1.52g, 6.1 mmol) 溶解在 DME (50ml) 和水 (50ml) 中, 然后用 4 - 二羟硼基苯甲酸 (1.0g, 6.1mmol) , 碳酸钠 (2.57g, 24.2mmol) 和四 (三苯基磷) 钯 (0) (100mg) 处理。混合物加热回流 (48 小时) , 冷却且真空除去 DME。水溶性残余物用 10 % Na_2CO_3 (近似 30ml) 处理, 然后用乙酸乙酯洗。水相用 5N HCl 酸化, 过滤收集沉淀出的固体。该固体真空干燥, 得到标题化合物, 为白色固体 (600mg , 34 %) 。

^1H NMR (250 MHz, $d_6\text{DMSO}$) δ (ppm): 9.20 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

25 说明例 94

4' - (5 - 羟基甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸甲酯

用类似于说明例 11 的条件将 3 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基甲醇 (EP 0533268 A1) (1.0g , 3.7mmol) 用 4 - 二羟硼基苯甲酸处理, 得到 4' - (5 - 羟基甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸。将该化合物溶解于甲醇 (70ml) 中, 用浓硫酸 (2ml) 处理并加热回流 4 小时。该溶液真空浓缩, 残余物用 10 % Na_2CO_3

溶液碱化，并用乙酸乙酯萃取。萃取液干燥（ Na_2SO_4 ）并真空浓缩，得到标题化合物（0.76g, 68 %）。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.12 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.0 (brs, 1H), 2.33 (s, 3H).

5

说明例 95

4' - [5 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基] - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸甲酯

4' - (5 - 羟基甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 3 - 基)联苯 - 4 - 羧酸甲酯 (D94, 0.51g, 1.8mmol) 在二氯甲烷 (30ml) 中的搅拌溶液用三乙胺 (0.50ml, 3.6mmol) 处理, 然后用叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (0.29g, 1.8mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液和 4 - 二甲基氨基吡啶 (29mg) 处理。该溶液室温放置 14 小时, 然后再加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (0.11g, 0.7mmol) 和三乙胺 (0.20ml) 且反应室温放置 4 天。溶液用 15 0.5M 盐酸然后 10 % Na_2CO_3 溶液快洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。残余物硅胶色谱纯化, 用 10 % 乙醚/60 - 80 石油醚洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.61g, 78 %)。

说明例 96

20 4 - 溴 - 3 - 甲基苯基氨基脒

4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲亚氨酸甲酯盐酸盐 (D87, 24.6g, 0.093 mmol) 分配在乙醚 (150ml) 和氢氧化钠水溶液 (5 %, 160ml) 中。有机层用水洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。向残余物中加入水合肼 (4.51ml, 0.093mol) 的乙醚 (15ml) 和乙醇 (75ml) 溶液。真空浓缩 25 除去溶剂, 得到标题化合物, 为固体 (6g, 28 %)。

^1H NMR (250 MHz, $d^6\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$) δ (ppm): 8.05 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 2.40 (s, 3H).

说明例 97

30 3 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 1, 2, 4 - 三嗪

乙二醛水溶液 (14ml) 加热至 80 $^{\circ}\text{C}$ 并加入到 4 - 溴 - 3 - 甲基苯

基氨基脒 (D96 , 10g, 0.044mol) 在水 (50ml) 中的悬浮液中。混合物在 70 °C 加热 15 分钟, 冷却并过滤。固体悬浮在甲醇中并室温搅拌 72 小时。混合物通过硅藻土过滤, 滤液真空浓缩。残余物硅胶色谱纯化, 用 10 % 乙醇/氯仿洗脱, 得到标题化合物, 为黄色固体 (2.36g, 22 %)。

5 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.20 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 2.50 (s, 3H).

说明例 98

2'-甲基-4'-(1,2,4-三嗪-3-基)联苯-4-羧酸

10 用实施例 11 的方法将 3-(4-溴-3-甲基苯基)-1,2,4-三嗪 (D97 , 1g, 0.004mol) 转化为标题化合物 (260mg, 22 %)。

¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 13.1 (br s, 1H), 9.40 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 2.40 (s, 3H).

15 说明例 99

4-(2-(2-碘苯氧基)乙基)吡啶

2-碘苯酚 (8.8g, 0.040mol), 三苯基膦 (10.5g, 0.040mol) 和 2-(4-吡啶基)乙醇 (D65 , 5.5g, 0.045mol) 在氩气下在 0 °C 下在 THF (200ml) 中的搅拌溶液用偶氮二羧酸二乙酯 (6.3ml, 0.040 mol) 的 THF (30ml) 溶液处理。让溶液温热至室温并搅拌 4 小时, 然后真空浓缩, 残余物用 10 % Na₂CO₃ 溶液 (80ml) 处理并用乙酸乙酯 (2 × 80ml) 萃取。合并的有机相用 1M 盐酸 (150ml) 萃取, 然后通过加入碳酸钾碱化酸萃取液并用乙酸乙酯 (2 × 100ml) 萃取。合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 得到棕色油状物, 该油状物硅胶色谱纯
25 化, 用 0 - 15 % 乙酸乙酯/乙醚洗脱, 得到标题化合物, 为无色油状物 (9.3g, 72 %)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.58-8.51 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.40-7.22 (m, 3H), 6.82-6.68 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.15 (t, 2H).

30 说明例 100

4-(2-(2-碘苯氧基)乙基)-1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶

4 - (2 - (2 - 碘苯氧基) 乙基) 吡啶 (D99 , 8.28g, 0.025mol) 的丙酮 (220ml) 溶液用碘甲烷 (3.7ml, 0.059mol) 处理, 室温保持 24 小时, 然后真空浓缩, 得到季盐, 为黄色油状物。该油状物溶解在乙醇 (50ml) 和水 (50ml) 的混合物中, 在氩气下冷却至 0 °C, 并用在 1 小时内分批加入的硼氢化钠 (1.33g, 0.035mol) 处理。反应混合物在 0 °C 下再保持 1 小时, 然后用 10 % NaOH 溶液 (50ml) 处理, 用水 (120ml) 稀释并用乙酸乙酯 (2 × 200ml) 萃取。合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 得到桔黄色油状物, 该油状物硅胶色谱纯化, 用 0 - 10 % 甲醇/氯仿洗脱, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (6.19g, 72 %)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (dd, 1H), 7.28 (dt, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.70 (dt, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.65-2.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 2H).

15 说明例 101

2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[4H - 苯丙吡喃 - 4, 4' - 哌啶]

4 - (2 - (2 - 碘苯氧基) 乙基) - 1 - 甲基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶 (D100 , 6.3g, 0.018mol) 和 AIBN (50mg) 在苯 (700ml) 中的搅拌溶液在氩气下加热至回流, 然后用在 1 小时内滴加的三丁基氢化锡 (9.7ml, 0.036mol) 的苯 (100ml) 溶液处理。加完后反应混合物再加热回流 3 小时, 然后再加入三丁基氢化锡 (3.8ml, 0.014mol) 和 AIBN (30mg) 并继续加热回流 4 小时。让反应混合物冷却, 然后真空浓缩, 残余物用 2M HCl (150ml) 处理, 用乙酸乙酯洗, 用碳酸钾碱化并用乙酸乙酯萃取 (2 × 100ml)。合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 得到黄色油状物, 该油状物通过硅胶色谱纯化, 用 0 - 20 % 甲醇/氯仿洗脱, 得到标题化合物 (2.3g, 约 86 % 的纯度, 51 %)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 (dd, 1H), 7.08 (dt, 1H), 6.90 (dt, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.45-2.25 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H).

说明例 102

2, 3 - 二氢 - 1' - 乙氧羰基螺[4H - 苯并吡喃 - 4, 4' - 哌啶]

2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[4H - 苯并吡喃 - 4, 4' - 哌啶] (D101 ,
1.0g, 0.0046mol) 和二异丙基乙基胺 (1.2ml, 0.0070mol) 在二氯乙烷
5 (20ml) 中的搅拌溶液用氯甲酸 1 - 氯乙酯 (0.64ml, 0.0060mol) 处理
并保持室温 1 小时, 然后回流 20 分钟。然后将该溶液真空浓缩, 残余物
用甲醇 (20ml) 处理并加热回流 2 小时。然后反应混合物真空浓缩, 得
到灰棕色固体, 该固体溶解于二氯甲烷 (50ml) 和 THF (10ml) 中,
用三乙胺 (0.84ml, 0.0060mol) 然后用氯甲酸乙酯 (0.44ml, 0.0046
10 mol) 处理。溶液室温搅拌 2 小时, 然后用 10 % Na_2CO_3 溶液 (10ml)
处理并用二氯甲烷 ($2 \times 40\text{ml}$) 萃取。合并的萃取液干燥 (Na_2SO_4)
并真空浓缩。残余物硅胶色谱分离, 用 1 : 1 乙醚/60 - 80 石油醚洗脱,
得到标题化合物, 为黄色油状物 (1.3g, 100 %) 。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.25 (dd, 1H), 7.10 (dt, 1H), 6.90 (dt, 1H), 6.80 (dd,
15 1H), 4.25-4.00 (m, 6H), 2.98 (br t, 2H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.28 (t,
3H).

说明例 103

20 2, 3 - 二氢 - 1' - 乙氧羰基 - 6 - 和 8 - 硝基螺[4H - 苯并吡喃 - 4, 4' - 哌啶]

2, 3 - 二氢 - 1' - 乙氧羰基螺[4H - 苯并吡喃 - 4, 4' - 哌啶] (D102,
1.3g, 0.0046mol) 在氩气下在 0 °C 在乙酸酐 (30ml) 中的搅拌溶液用在
15 分钟内分批加入的 5/2 水合硝酸铜 (II) (1.16g, 0.0050mol) 处理。
25 反应混合物在 0 °C 共保持 1.5 小时, 然后在 0.5 小时内使其温热至室温。
将混合物倾入水/冰 (300ml) 中, 并小心加入碳酸钾碱化, 然后用乙酸
乙酯 ($2 \times 100\text{ml}$) 萃取。合并的萃取液干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩,
得到桔黄色油状物 (1.5g, 100 %) , 该油状物为 6 - 和 8 - 硝基异构体
近似 1 : 1 的混合物。该混合物不需纯化直接使用。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.24 (d, 1H 6-isomer), 8.00 (dd, 1H 6-isomer), 7.64 (dd, 1H 8-isomer), 7.52 (dd, 1H 8-isomer), 6.98 (t, 1H 8-isomer), 6.90 (d, 1H 6-isomer), 4.35-4.05 (m, 6H), 3.00 (br t, 2H), 2.25-1.95 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 3H).

5 说明例 104

6 - 氨基 - 2, 3 - 二氢 - 1' - 乙氧羰基螺[4H - 苯并吡喃 - 4, 4' - 哌啶]

在环境温度和压力下将 2, 3 - 二氢 - 1' - 乙氧羰基 - 6 - 和 8 - 硝基螺[4H - 苯并吡喃 - 4, 4' - 哌啶] (D103, 1.5g, 0.0046mol) 的乙醇 (100ml) 溶液在 10 % Pd - C (300mg) 中氢化, 直到不再摄入氢为止。通过硅藻土过滤除去催化剂, 真空浓缩滤液。6 - 和 8 - 氨基异构体的混合物通过硅胶色谱分离, 用乙醚洗脱, 得到 6 - 氨基化合物, 为 rf 较小的组分 (420mg, 32 %)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.66 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.25-4.00 (m, 4H), 4.17 (q, 2H), 3.45 (br s, 2H), 2.98 (br t, 2H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.30 (t, 3H).

说明例 105

6 - 氨基 - 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[4H - 苯并吡喃 - 4, 4' - 哌啶]

在氩气下在 0 °C 将氢化铝锂 (76mg, 0.0020mol) 在 THF (15ml) 中的搅拌悬浮液用 6 - 氨基 - 2, 3 - 二氢 - 1' - 乙氧羰基螺[4H - 苯并吡喃 - 4, 4' - 哌啶] (D104, 300mg, 0.0010mol) 的 THF (5ml) 溶液处理。让反应混合物温热至室温并搅拌 1.5 小时, 然后再用悬浮于 THF (5ml) 的氢化铝锂 (38mg, 0.0010mol) 处理。该混合物加热回流 0.75 小时, 然后冰浴冷却, 并用水 (0.10ml), 10 % NaOH 溶液 (0.10ml) 和水 (0.30ml) 处理。所得混合物通过硅藻土过滤, 真空浓缩滤液, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (200mg, 84 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.73 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.3 (br s, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30-1.90 (m, 6H), 1.75-1.53 (m, 2H).

说明例 106

2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[4H - 吡喃并[2, 3 - g]喹啉 - 4,4' - 哌啶]

6 - 氨基 - 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[4H - 苯并吡喃 - 4,4' - 哌啶]

- (D105, 330mg, 0.0014mol) 在室温下在 1, 2 - 乙二醇 (1ml) 中的
5 搅拌悬浮液用催化量的碘 (7mg) 和浓硫酸 (0.5ml) 处理。发生放热
反应, 该反应很好控制且不需冷却。然后反应混合物加热至 175 °C 2 小
时, 让其冷却至 100 °C 后加入水 (20ml)。混合物用 5M 氢氧化钠碱化,
然后用乙酸乙酯 (3 × 100ml) 萃取。合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并
真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化, 用 25 - 30 % 甲醇/二氯甲烷洗脱,
10 得到标题化合物, 为白色固体 (150mg, 39 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.73 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.28 (dd,
1H), 7.16 (s, 1H), 4.26 (dd, 2H), 2.83 (br dd, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.15 (m, 6H), 1.79
(br d, 2H).

15 说明例 107

2, 3, 6, 7, 8, 9 - 六氢 - 1' - 甲基螺[4H - 吡喃并[2, 3 - g]喹啉 - 4,4' - 哌
啶]

- 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[4H - 吡喃并[2, 3 - g]喹啉 - 4,4' - 哌啶]
(D106, 150mg, 0.0006mol) 在乙醇 (50ml) 和冰乙酸 (2ml) 中
20 的溶液在 50psi 下用 PtO₂ 氢化 2 天。通过硅藻土过滤除去催化剂, 真空
浓缩滤液。残余物通过硅胶色谱纯化, 用 30 % MeOH/二氯甲烷 (含 1%
氨溶液) 洗脱, 得到标题化合物 (150mg, 99 %)。

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 6.59 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.05 (dd, 2H), 3.45-3.15
(m, 6H), 2.91 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.37 (td, 2H), 2.05 (dd, 2H), 2.00-1.79 (m, 4H).

25

说明例 108

1 - 乙基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶 - 4 - 甲醇

用类似于 J. Med. Chem., 1988, 31, 545 中描述的 1 - 甲基类似物的方
法从 4 - 吡啶基甲醇和碘乙烷制备标题化合物 (92 %)。

30

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.63 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.14 (br s, 1H), 2.97 (m,
2H), 2.58 (t, 2H), 2.50 (q, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

说明例 109

1'-乙基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

用说明例 8 (另一制备方法), 步骤 a), b) 和 c) 的方法从 1-乙酰基-6-溴-2,3-二氢-1H-吡啶-5-醇 (Tetrahedron, 1973, 29 (8), 1115) 和 1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-甲醇 (D108) 制备。得到标题化合物 (总收率: 45 %), 为细灰色粉末。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.61 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.45 (q, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

10 说明例 110

2-(4-溴苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑

用类似说明例 35 的方法从 4-溴苯甲酰肼和原乙酸三乙酯制备标题化合物, 得到细白色晶体状标题化合物 (77 %).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.92 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 2.63 (s, 3H).

15

说明例 111

4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧酸

用类似说明例 11 的方法从 2-(4-溴苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑 (D110) 和 4-二羟硼基苯甲酸的搅拌溶液制备标题化合物, 为白色晶状固体 (68 %).

20

¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.10 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 2.62 (s, 3H).

说明例 112

25 4'-(5-甲氧基甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2'-甲基联苯-4-羧酸

用类似说明例 11 的方法从 3-(4-溴-3-甲基苯基)-5-甲氧基甲基-1,2,4-噁二唑 (EP 0533268 A1) 制备标题化合物, 为近白色固体 (49 %).

30 ¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 13.06 (br s, 1H), 8.10-7.98 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

说明例 113

4' - (4, 5 - 二氢噁唑 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸

用说明例 11 的方法从 2 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 4, 5 - 二氢噁唑 (WO 94/15920 - A1) 制备。得到标题化合物 (85 %) , 为白色粉末。

¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.02 (d, 2H), 7.7-7.9 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 4.49 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 2.29 (s, 3H).

说明例 114

10 4' - (4, 5 - 二氢噁唑 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸甲酯

4' - (4, 5 - 二氢噁唑 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D113) (0.92g, 3.3mmol) 在氩气下在无水 DMF (20ml) 中搅拌, 并加入氯化钠 (80 % 在矿物油中, 0.15g, 5.0mmol)。该混合物搅拌 30 分钟, 然后用碘甲烷 (0.22ml, 3.5mmol) 处理。再过 15 分钟后, 混合物用乙酸乙酯 (200ml) 稀释, 用水和盐水洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸馏。粗产物通过硅胶色谱纯化, 用 0 - 2 % 甲醇/二氯甲烷洗脱。得到标题化合物 (0.15g, 15 %) , 为白色固体。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

20

说明例 115

4' - 氨基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸

用说明例 11 的方法从 4 - 溴 - 3 - 甲基苯胺制备该化合物。得到标题化合物 (91 %) , 为紫红色粉末。

25 ¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 7.93 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.50 (m, 2H), 2.16 (s, 3H).

说明例 116

4' - (2 - 氯乙酰氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸

30 4' - 氨基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D115 , 2.45g, 10.8mmol) 和三乙胺 (3.8ml, 27.3mmol) 在二氯甲烷 (50ml) 中搅拌, 同时滴加

氯乙酰基氯 (1.05ml, 13.2mmol)。混合物搅拌 3 小时, 加入水 (20ml)。剧烈搅拌 15 分钟后, 用碳酸钾溶液碱化, 分离混合物。水溶液部分用二氯甲烷洗, 并用浓盐酸酸化。过滤出沉淀的固体并干燥, 得到标题化合物 (1.33g, 40 %), 为灰色粉末。

- 5 ¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 13.0 (vb), 10.38 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

说明例 117

5 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 2 - 糠醛

- 10 用类似于 Davis 和 Loughheed (J. Het. Chem. 1976, 4 (1), 153 - 4) 的方法, 将 4 - 溴 - 3 - 甲基苯胺 (20g, 0.107mol) 转化为标题化合物, 为桔黄色粉末 (2.93g, 10 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.64 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 2.45 (s, 3H).

15

说明例 118

5 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 2 - 甲基呋喃

- 用类似于 Oleinik 等 (Khim - Farm. Zh., 1971 5 (7) 19 - 22) 的方法, 将 5 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基 - 2 - 糠醛 (D117) (1.5g, 5.66 mmol) 转化为标题化合物, 为黄色粉末 (1.12g, 79 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.55-7.41 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.06 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

说明例 119

- 25 2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基呋喃 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸

用类似说明例 11 的方法将 5 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) - 2 - 甲基呋喃 (D118) (600mg, 2.39mmol) 和 4 - 二羟硼基苯甲酸 (397mg, 2.39mmol) 转化为标题化合物, 为浅黄色固体 (207mg, 30%)。

- 30 ¹H NMR (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 13.0 (br s, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.65-7.44 (m, 4H), 7.25 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

实施例 1

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

- 5 2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧酸 (EP 0533268 A1) (36mg, 0.12mmol) 在亚硫酸氯 (3ml) 中的搅拌溶液在氩气下加热回流 20 分钟, 然后真空浓缩得到酰氯化物, 为黄色固体。该固体溶解于二氯甲烷 (2ml) 中并加入到 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (D8, 30mg, 0.12
- 10 mmol) 和三乙胺 (0.06ml, 0.43mmol) 在二氯甲烷 (2ml) 中的搅拌溶液中, 室温保持 3 天。混合物用 K_2CO_3 水溶液和盐水洗, 然后干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。残余物硅胶色谱纯化, 用 0-11% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物, 为无色胶状物 (19mg, 30%)。该化合物转化为它的草酸盐 (mp 232 °C) 和盐酸盐 (mp > 250 °C)。

15

1H NMR (草酸盐) (400 MHz, d^6DMSO) δ (ppm): 7.95-7.85 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.90 (m), 2.66 (m), 2.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.84 (m, 2H)

实施例 2

- 20 2,3,5,6,7,8-六氢-1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基)螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-吡啶]

用类似于实施例的方法从 2,3,5,6,7,8-六氢-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-吡啶] (D10) 制备标题化合物, 产率 87%。通过加入乙醚从丙酮中沉淀出其草酸盐, 为白色粉末。

25

1H NMR (草酸盐) (250MHz, d^6DMSO) δ (ppm): 7.9 (m, 2H), 7.3 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 6.5 (b, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.9-2.6 (m, 12H), 2.29 (s, 3H), 1.97 (t, 2H), 1.60 (m, 4H).

30 实施例 3

5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (E1, 350mg, 0.67mmol) 在氩气下在1,2-二氯乙烷 (15ml) 中的搅拌溶液用二异丙基乙胺 (0.14ml, 0.80mmol) 和氯甲酸1-氯乙酯 (0.09ml, 0.80mmol) 处理。混合物室温搅拌2小时, 然后在回流温度下搅拌1小时。再加入二异丙基乙胺 (0.10ml, 0.57mmol) 和氯甲酸1-氯乙酯 (0.06ml, 0.53mmol) 且反应再保持回流1小时。该溶液真空浓缩, 残余物用甲醇 (20ml) 处理并加热回流1小时。该溶液真空浓缩, 残余物用浓 K₂CO₃ 溶液 (25ml) 和氯仿 (25ml) 处理, 剧烈振摇, 分出氯仿溶液, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 得到标题化合物, 为灰棕色固体 (340mg, 100%)。从丙酮/乙醚制备其盐酸盐, 为白色固体, mp 203 - 210 °C。

¹H NMR (游离碱) (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.12 (br s, 1H - 低积分), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.45 (br s, 2H), 4.30-3.95 (br m, 4H), 3.40-3.15 (br, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.90-2.72 (br, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.15-1.95 (br, 2H), 1.90-1.70 (br, 3H)。

实施例 4

1'-乙基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (E3, 100mg, 0.20mmol) 在氩气下在室温在冰乙酸 (2ml) 中的搅拌溶液小心地用硼氢化钠小粒 (50mg, 1.3mmol) 处理并搅拌24小时。再加入硼氢化钠小粒 (50mg, 1.3mmol), 反应混合物再室温搅拌72小时。然后反应混合物用水 (20ml) 处理, 用10% NaOH 溶液 (20ml) 碱化并用二氯甲烷萃取。萃取液干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 残余物硅胶色谱分离, 用3% MeOH/CHCl₃ 洗脱。产物从乙酸乙酯/60-80石油醚结晶, 得到标题化合物, 为白色固体 (55mg, 52%), mp 202 - 204 °C。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.17 (br s, 1H - 低积分), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.10-2.80 (br m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.55-2.30 (br m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25-1.50 (br, m, 6H), 1.10 (br t, 3H)

5 实施例 5

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

10 用类似实施例 1 的方法从 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (D8) 和 2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧酸 (D11) 制备标题化合物 (23%)。将其转化为草酸盐 (该草酸盐从丙酮/乙醚沉淀出, 为白色固体 (mp 232-235 °C)) 和盐酸盐 (mp > 250 °C)。

15 ¹H NMR (草酸盐) (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 7.98-7.80 (m, 3H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

实施例 6

20 5-(4'-(5-二甲基氨基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2'-甲基联苯-4-羧基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

用类似实施例 1 的方法从 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (D8) 和 4'-(5-二甲基氨基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2'-甲基联苯-4-羧酸 (D14) 制备标题化合物 (18%)。将该化合物转化为草酸盐, 该盐从丙酮/乙醚沉淀出, 为白色固体。

¹H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (br s, 1H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.20-4.00 (br m, 2H), 3.24 (s, 6H), 3.08 (t, 2H), 2.97-2.77 (br m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.18-1.59 (br m, 6H)

实施例 7

1'-甲基-5-[4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基]-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

用类似实施例 1 的方法从 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (D8) 和 4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧酸 (D15) 制备标题化合物 (57%)。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.17 (d, 3H), 7.79-7.62 (m, 6H), 6.67 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.15-4.00 (br m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.00-2.80 (br m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.48-1.45 (br m, 9H)

10

实施例 8

2,3-二氢-1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基)螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧酸 (EP 0533268 A1) (315mg, 1.1mmol) 在亚硫酸氯 (10ml) 中的搅拌悬浮液加热回流 0.5 小时, 然后真空浓缩, 得到酰氯化物, 为黄色固体。2,3-二氢-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (D7, 260mg, 1.1mmol) 在氩气下在室温在无水的 THF (10ml) 中的搅拌溶液用叔丁醇钾 (125mg, 1.1mmol) 处理并搅拌 0.25 小时, 然后用上面所得的酰氯化物在无水的 THF (5ml) 中的溶液处理。混合物室温搅拌 2 小时, 然后真空浓缩, 残余物用 10% Na_2CO_3 溶液处理并用乙酸乙酯萃取。萃取液干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 残余物硅胶色谱纯化, 用 3% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 洗脱。所得的浅黄色油状物在硅胶板上通过制备薄层色谱进一步纯化, 用 10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 洗脱, 得到标题化合物 (80mg, 14%), 该化合物从乙醚中析晶, mp 196 - 198 °C。

20

25

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25-1.97 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 2H)

30 实施例 9

5-[4'-氰基-2'-甲基联苯-4-羧基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

4'-氨基-2'-甲基联苯-4-羧酸 (D16) (0.3g, 1.3mmol) 在氩气下在室温在二氯甲烷 (10ml) 中的搅拌悬浮液用草酰氯 (0.12ml, 1.43mmol) 处理, 然后用 DMF (1 滴) 处理。混合物搅拌 2 小时, 然后真空浓缩, 得到酰氯化物, 为浅黄色固体。该固体溶解于无水 THF (8ml) 中并加入到 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (D8) (0.3g, 1.3mmol) 和三乙胺 (0.35ml, 2.6mmol) 在氩气下在 5 °C 在无水 THF (10ml) 中的搅拌溶液中。让反应混合物温热至室温, 然后真空浓缩。残余物溶于 10 % Na₂CO₃ 溶液 (20ml) 中并用乙酸乙酯 (2 × 30ml) 萃取。合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 残余物硅胶色谱用 1 % 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物 (0.2g, 34 %), 为白色固体。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.14 (br s, 1H- 低积分), 7.68-7.52 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.18-3.99 (br m, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.94-2.79 (br m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.12-1.71 (br m, 6H)

15 实施例 10

5 - (4'-乙酰基-2'-甲基联苯-4-羰基) - 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

用类似实施例 1 的方法从 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (D8) 和 4'-乙酰基-2'-甲基联苯-4-羧酸 (D19) 制备标题化合物 (35 %)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.13 (br s, 1H- 低积分), 7.92-7.80 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.45-1.54 (m, 12H)

25 实施例 11

5 - (4'-(1-甲氧基氨基)乙基)-2'-甲基联苯-4-羰基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

在氩气下将甲氧基胺盐酸盐 (0.06g, 0.7mmol) 加入到叔丁醇钾 (0.06g, 0.5mmol) 在甲醇 (10ml) 中的搅拌溶液中。室温 20 分钟后, 该溶液用 5 - (4'-乙酰基-2'-甲基联苯-4-羰基) - 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (E10, 0.16g, 0.3

mmol) 的乙醇 (10ml) 溶液中并室温搅拌 18 小时, 然后加热回流 1 小时。让溶液冷却, 用 10 % Na_2CO_3 溶液 (40ml) 处理并用乙酸乙酯萃取。萃取液干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.16g, 94 %)。

5 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.12 (br s, 1H- 低积分), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.18-4.04 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.07 (t, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.13-1.52 (m, 6H)

实施例 12

10 5 - (4' - 乙酰氨基甲基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶]

1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶] (D8 , 85mg, 0.35mmol) 在氩气下在室温在甲苯 (10ml) 中的搅拌溶液用 2M 三甲基铝的己烷溶液 (0.74ml, 1.5mmol) 处理。混合物搅拌 15 0.75 小时, 然后用 4' - 乙酰氨基甲基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸甲酯 (D21 , 120mg, 0.40mmol) 的甲苯 (5ml) 溶液处理, 并且在 90 °C 加热 2 小时。让溶液冷却, 然后小心地倾入硅胶 (10g) 在二氯甲烷 (30ml) 中的搅拌浆液中并继续搅拌至起泡停止。然后将硅胶浆液装入色谱中并用 0 - 10 % $\text{MeOH}/\text{CHCl}_2$ 洗脱, 得到标题化合物 (85mg , 20 48%)。将其转化为其草酸盐, 该盐从丙酮析晶。

^1H NMR (游离碱) (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.13 (br s, 1H-low integration), 7.58 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.25-7.13 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 5.95 (br t, 1H), 4.46 (d, 2H), 4.38 (br s, 2H), 4.20-4.00 (br, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.95-2.75 (br, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20-1.50 (br m, 6H), 2.05 (s, 3H).

25 实施例 13

3, 5, 6, 7, 8, 9 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羧基) 螺[2H - 呋喃并[2, 3 - h] 苯并氮杂草 - 3, 4' - 哌啶]

用类似实施例 1 的方法从 3, 5, 6, 7, 8, 9 - 六氢 - 1' - 甲基螺[2H - 呋喃并[2, 3 - h] 苯并氮杂草 - 3, 4' - 哌啶] (D28) 制备标题化合物。其草酸盐通过加入乙醚从丙酮中沉淀出, 为白色固体。

^1H NMR (草酸盐) (250 MHz, $d_6\text{DMSO}$) δ (ppm): 7.9 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (b, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.42 and 4.28 (ABq, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.1-2.7 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.3-1.7 (m, 5H), 1.5-1.2 (m, 3H)

5 实施例 14

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

10 用类似实施例 1 的方法从 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (D8) 和 2'-甲基-4'-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)联苯-4-羧酸 (D29) 制备标题化合物。将其转化为其草酸盐, 得到为黄色固体 (3%)。

15 ^1H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.15 (br s, 1H- 低积分), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.48-7.33 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.10 (br, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.85 (br, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (br s, 3H), 2.15-1.70 (m, 6H).

实施例 15

20 1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

5-(4'-胍基羰基-2'-甲基联苯-4-羰基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (E25) (150mg, 0.3mmol) 在原甲酸三乙酯 (10ml) 中的搅拌悬浮液加热回流 2 小时。
25 混合物冷却, 真空浓缩, 硅胶色谱纯化, 用甲醇和氯仿洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫体 (24mg, 16%)。将该化合物转化为其为白色固体 (mp 242 - 244 °C) 的草酸盐和盐酸盐 (mp 298 - 302 °C)。

30 ^1H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.5 (s, 1H), 8.25-7.92 (m, 3H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.20-4.00 (br m, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.97-2.70 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.20-1.50 (m, 6H)

实施例 16

5 - [4' - (5 - 乙基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 吡啶]

- 5 作为实施例 1 的一个方法从 4' - (5 - 乙基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D32) 和 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 吡啶] (D8) 得到标题化合物, 为白色固体 (54 %)。将该固体转化为其草酸盐。

10 ¹H NMR (草酸盐) (400 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 7.95 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.40 (b, 2H), 3.00 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10 (b, 2H), 1.87 (b, 2H), 1.34 (t, 3H).

实施例 17

15 5 - [2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 吡啶]

按照类似实施例 3 的方法从 1' - 甲基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 吡啶] (E5) 制备标题化合物 (100 %)。将其转化为草酸盐, 从丙酮/乙醚中沉淀出, 为浅黄色固体。

20 ¹H NMR (草酸盐) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.00-7.85 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.55-7.42 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 光谱中还有一些不能分辨的信号。

实施例 18

25 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧基) 螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 吡啶]

用类似实施例 8 的方法从 2, 3 - 二氢 - 1' - 甲基螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 吡啶] (D7) 和 2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸 (D11) 制备标题化合物 (22 %)。将其转化为其草酸盐, 该盐从丙酮/甲醇中析晶, 为白色固体, mp 234 - 237 °C。

¹H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25-1.95 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 2H).

5 实施例 19

5 - (2, 2' - 二甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶]

用类似实施例 1 的方法从 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶] (D8) 和 2, 2' - 二甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸 (D34) 制备标题化合物 (53 %)。将其转化为其草酸盐, 从丙酮/甲醇中析晶, 为白色固体, mp 222 - 224 °C。

¹H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.13 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.35-7.20 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.10 (br, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.85 (br, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.20-1.70 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

实施例 20

5 - (2, 3' - 二甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶]

用类似实施例 1 的方法从 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶] (D8) 和 2, 3' - 二甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸 (D36) 制备标题化合物 (31 %)。将其转化为其草酸盐, 从丙酮/甲醇中析晶, 为浅黄色固体, mp. 193 - 195 °C。

¹H NMR (游离碱) (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.14 (br s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.08 (br s, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.87 (br, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.20-1.90 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 2H).

实施例 21

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(4-甲基噻唑-2-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

5 用实施例 1 的方法从 2'-甲基-4'-(4-甲基噻唑-2-基)联苯-4-羧酸 (D40) 和 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (D8) 制备标题化合物。从丙酮析晶的其草酸盐为浅黄色粉末。

¹H NMR (草酸盐) (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 7.8-8.0 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.40 (m, 2H),
10 3.04 (t, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H).

实施例 22

5-(4'-甲氧基羰基-2'-甲基联苯-4-羧基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

15 用类似实施例 1 的方法从 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (D8) 和 4'-甲氧基羰基-2'-甲基联苯-4-羧酸 (D41) 制备标题化合物 (76%)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.12 (br s, 1H - 低积分), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.10 (br, 2H),
20 3.95 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 2.90 (br s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.20-1.65 (m, 6H)

实施例 23

5-(5'-甲氧基羰基-2'-甲基联苯-4-羧基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

25 用类似实施例 1 的方法从 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (D8) 和 5'-甲氧基羰基-2'-甲基联苯-4-羧酸 (D42) 制备标题化合物 (51%)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.12 (br s, 1H - 低积分), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.41-7.28 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (t, 2H), 2.90 (br s, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.20-1.62 (m, 6H).

实施例 24

5 - [4' - (甲磺酰氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吲哚 - 3, 4' - 哌啶]

如实施例 1 的方法从 4' - (甲基磺酰氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D44) 得到标题化合物, 为白色固体 (38 %) 并转化为其草酸盐。

¹H NMR (草酸盐) (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 9.82 (b, 1H), 7.96 (b, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.40-2.00 (b, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (m, 2H).

10 实施例 25

5 - (4' - 胍基羧基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吲哚 - 3, 4' - 哌啶]

5 - (4' - 甲氧基羧基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吲哚 - 3, 4' - 哌啶] (E22, 0.75g, 1.5 mmol) 的甲醇 (25ml) 溶液用一水合胍 (1.05ml) 处理并加热回流 18 小时。让反应混合物冷却, 然后倾入水 (50ml) 中, 过滤出沉淀出的固体并干燥 (0.61g, 81 %)。取 50mg 通过硅胶制备薄层色谱纯化, 用 20% 甲醇/氯仿洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体, mp. 130 - 135 °C。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 8.11 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H) 7.62 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.12 (br t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.94 (br, 2H), 2.38 (br s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.00 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 2H).

实施例 26

1' - 乙基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吲哚 - 3, 4' - 哌啶]

2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸 (D11, 0.53g, 1.8mmol) 在亚硫酸氯 (8ml) 中的搅拌悬浮液在约 45 °C 加热 30 分钟, 然后真空浓缩。黄色固体溶解于 THF (10ml) /二氯甲烷 (5ml) 中并在氩气下在 5 °C 加入到 1' - 乙基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吲哚 - 3, 4' - 哌啶] (D109, 0.46g, 1.8mmol) 和三乙胺 (0.50ml, 3.6mmol) 在 THF (15ml) 中的搅拌溶液中。溶液室

温搅拌 2 小时，然后真空浓缩。残余物用 10 % Na_2CO_3 溶液处理并用乙酸乙酯萃取。萃取液干燥 (Na_2SO_4)，真空浓缩，残余物硅胶色谱纯化，用 3 % 甲醇/氯仿洗脱，所得黄色油状物通过一个短的碱性氧化铝柱，用乙酸乙酯洗脱，得到标题化合物，为灰棕色泡沫 (0.62g, 68 %)。将其
5 转化为其盐酸盐 (mp 269 - 273 °C) 和甲磺酸盐 (mp 275 - 279 °C)。

$^1\text{H NMR}$ (游离碱) (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.18 (br s, 1H - 低积分), 7.98 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.10 (br m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.05-2.90 (br m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.55-2.35 (br m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20-1.50 (m, 6H), 1.13 (br t, 3H).

10 实施例 27

1'-甲基-5-(2'-甲基-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羰基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

用类似实施例 1 的方法从 2'-甲基-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧酸 (D45) 和 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (D8) 制备标题化合物，为棕色油状物 (10 %)。将其转化为其草酸盐，得到为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (草酸盐) (400 MHz, $d_6\text{DMSO}$) δ (ppm): 7.98 (br s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.07 (br t, 2H), 3.50-3.35 (br, 2H), 3.10-2.95 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H).

实施例 28

5-(4'-甲酰胺基-2'-甲基联苯-4-羰基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

25 5-(4'-氟基-2'-甲基联苯-4-羰基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (E9) (130mg, 0.28 mmol) 在甲醇 (5ml) 中的悬浮液用 30 % 过氧化氢 (0.1ml) 和 20 % 氢氧化钠溶液 (0.08ml) 处理并室温搅拌 1.5 小时。加入焦亚硫酸氢钠 (60mg)，混合物真空浓缩，且残余物分配在水和乙酸乙酯中。有机相
30 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩，所得固体硅胶色谱纯化，用甲醇和氯仿洗脱，得到标题化合物，为白色固体 (50mg, 37 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.4-7.35 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.8 (br s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.88-2.74 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 6H), 2.11-2.0 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 4H). (一个芳香质子未观察到)

5 实施例 29

5 - (4'-乙酰氨基-2'-甲基联苯-4-羧基)-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

按照类似实施例 1 的方法用草酰氯代表亚硫酸氯, 从 4'-乙酰氨基-2'-甲基联苯-4-羧酸 (D47) 和 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (D8) 制备标题化合物, 为黄色油状物 (43%)。将其转化为其草酸盐, 该盐从丙酮析晶, 为白色固体。

¹H NMR (草酸盐) (400 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 10.00 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.40 (br, 2H), 3.08-2.93 (m, 4H), 2.75 (br s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17-2.00 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.94-1.80 (m, 2H)

实施例 30

2,3,5,6,7,8-六氢-1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧基)螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-吡啶]

用类似实施例 1 的方法从 2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧酸 (D11) 和 2,3,5,6,7,8-六氢-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-吡啶] (D10) 制备标题化合物, 为白色固体 (62%)。将其转化为其为白色固体的草酸盐 (mp 187 - 188 °C) 和盐酸盐 (mp 176 - 180 °C)。

¹H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.6 (s, 1H), 6.35 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.71-2.55 (m, 5H), 2.3 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14-1.75 (m, 4H), 1.61-1.41 (m, 4H)

30 实施例 31

2,3,5,6,7,8-六氢-5-(4'-甲磺酰氨基-2'-甲基联苯-4-羧基)-1'-甲基螺[呋喃并[2,3-g]喹啉-3,4'-吡啶]

用类似实施例 1 的方法从 4' - (甲基磺氨基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D44) 和 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基螺[呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶] (D10) 制备标题化合物, 为白色固体 (46 %)。将其转化为其草酸盐, 得到为白色粉末, mp. 165 - 170 °C。

- 5 ¹H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36-7.29 (m, 2H), 7.2-7.0 (m, 5H), 6.6 (s, 1H), 6.37 (br s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 2.7-2.55 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.12-1.78 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 4H) (一个芳香质子未观察到)

实施例 32

- 10 1' - 甲基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羧基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[噻吩并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶]

按照实施例 1 的方法将 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[噻吩并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶] (D53) (0.0029g, 0.112mmol) 转化为标题化合物, 为浅黄色油状物 (0.055g, 93 %)。

- 15 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.00 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.20 (br s, 4H), 1.85 (br s, 2H)

实施例 33

- 20 1, 2, 3, 5, 6, 7 - 六氢 - 1' - 甲基 - 1 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧基) 螺[茛并[5, 6 - b]吡咯 - 7, 4' - 哌啶]

- 25 用类似 Arch. Pharm. (Weinheim) 1991, 323, 35 中所述化合物 11 的方法从 1 - 乙酰基 - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 5 - 甲醛制备 1, 2, 3, 5, 6, 7 - 六氢 - 1' - 甲基螺[茛并[5, 6 - b]吡咯 - 7, 4' - 哌啶], 然后用类似实施例 1 的方法将其转化为标题化合物。

实施例 34

- 30 5 - [4' - ((N - 甲基磺酰基 - N - 甲基) 氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶]

按照实施例 12 的方法从 4'-[(N-甲基磺酰基-N-甲基)氨基]-2'-甲基联苯-4-羧酸甲酯 (D54) 制备, 得到标题化合物, 为白色泡沫体, 将其转化为其草酸盐, 为浅灰色粉末。

5 ¹H NMR (草酸盐) (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 7.97 (bs, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.0 (m, 7H), 2.77 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H).

实施例 35

5 - [4'-(二甲基氨基磺酰基)联苯-4-羧基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吲哚-3,4'-哌啶]

按照实施例 1 的方法从 4'-(二甲基氨基磺酰基)联苯-4-羧酸 (D56) 制备。得到标题化合物 (88 %), 为浅黄色泡沫体, 将其在丙酮中研制得到白色粉末。

15 ¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.0 (m, 3H), 7.86 (m, 4H), 7.7 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.74 (b, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.9 (m, 4H), 1.65 (m, 2H).

实施例 36

20 5 - [4'-(甲基磺酰基)联苯-4-羧基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吲哚-3,4'-哌啶]

用实施例 1 的方法 4'-(甲基磺酰基)联苯-4-羧酸 (D57) 制备, 得到标题化合物 (73 %), 为浅黄色泡沫体, 将其在丙酮/乙醚中研制得到白色粉末。

25 ¹H NMR (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.02 (m, 5H), 7.87 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.9 (m, 4H), 1.65 (m, 2H).

实施例 37

30 5 - [4'-(N,N-二甲基氨基甲酰基氨基)-2'-甲基联苯-4-羧基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吲哚-3,4'-哌啶]

按照实施例 9 的方法, 但整个过程用二氯甲烷作溶剂, 从 4'-(N,N

- 二甲基氨基甲酰基氨基) - 2'-甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D59) 制备。得到标题化合物 (35 %), 为玻璃状物。将其转化为其草酸盐, 为乳白固体。

5 ¹H NMR (草酸盐) (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.32 (s, 1H), 7.95 (b s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.3 (b, 2H), 3.1-2.9 (m, 4H), 2.93 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 2H).

实施例 38

5 - [4' - (乙氧基羰基氨基) - 2'-甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1'-甲基 -
10 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶]

按照实施例 9 的方法从 4' - (乙氧基羰基氨基) - 2'-甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D61) 制备。得到标题化合物 (75 %), 为浅黄色泡沫体, 将其转化为其盐酸盐, 白色粉末。

15 ¹H NMR (盐酸盐) (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 10.5 (b, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.94 (b s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.26 (t, 3H)

实施例 39

5 - [4' - (4, 5 - 二甲基 - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 基) - 2'-甲基联苯 - 4 -
20 - 羰基] - 1'-甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶]

按照实施例 9 的方法从 4' - (4, 5 - 二甲基 - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 基) - 2'-甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D64) 制备。得到标题化合物 (27%), 为白色固体。

25 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.13 (b, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.11 (b, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.07 (t, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (m, 4H), 1.85 (m, 2H).

实施例 40

30 1'-甲基 - 6 - [2'-甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基] - 2, 3, 7, 8 - 四氢螺[4H - 吡喃并[2, 3 - f]吡啶 - 4, 4' - 哌啶]

按照实施例5的方法从1'-甲基-2,3,7,8-四氢螺[4H-吡喃并[2,3-f]吡啶-4,4'-哌啶] (D70) 制备。得到标题化合物 (27%), 将其转化为草酸盐, 为白色固体。

¹H NMR (草酸盐) (400 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 7.96 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.5-1.75 (m, 3H)

实施例 41

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

按照实施例的一般方法由2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)联苯-4-羧酸粗品 (D73, 500mg) 和1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (D8) 得到标题化合物。制备性 HPLC 得到 10mg 纯化合物。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.02 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29-2.00 (m, 4H).

20 实施例 42

5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)联苯-4-羧基)-1'-正丙基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

将1-溴丙烷 (0.07ml, 0.80mmol) 和碳酸钠 (226mg, 2.13mmol) 加入到5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (E3, 270mg, 0.53mmol) 在乙醇 (10ml) 中的搅拌溶液中。该混合物加热回流 31 小时。反应混合物真空浓缩, 残余物用水 (15ml) 处理并用氯仿萃取。有机萃取液干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 残余物硅胶色谱纯化, 用 0-6% 甲醇/氯仿洗脱, 得到标题化合物, 为黄色胶状体 (194mg, 67%)。将其转化为其盐酸盐并从乙醚中析晶, mp 263-266 °C。

^1H NMR (游离碱); (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.15 (br s, 1H - 低积分), 7.99 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.94 (br s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (br t, 2H), 2.22-1.38 (br m, 8H), 0.92 (t, 3H).

5 实施例 43

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基噁唑-2-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

按照实施例 1 的方法从 2'-甲基-4'-(5-甲基噁唑-2-基)联苯-4-羧酸 (D76) 和 2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (D8) 制备标题化合物 (58%)。将其转化为其草酸盐并从丙酮/甲醇中析晶, 为白色固体, mp 230 - 233 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (游离碱) (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.14 (br s, 1H - 低积分), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 4.10 (br m, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (br s, 3H), 2.20-1.50 (m, 6H).

实施例 44

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(3-甲基异噁唑-5-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

用类似实施例 1 的方法从 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (D8) 和 2'-甲基-4'-(3-甲基异噁唑-5-基)联苯-4-羧酸 (D79) 制备标题化合物 (58%), mp 224 - 5 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.15 (br s, 1H), 7.72-7.55 (m, 4H), 7.45-7.24 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.20-4.0 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.95-2.71 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.2-1.5 (m, 6H).

实施例 45

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基异噁唑-3-基)联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

用类似实施例 1 的方法从 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (D8) 和 2'-甲基-4'-(5-甲基异噁唑-3

- 基) 联苯 - 4 - 羧酸 (D83) 制备标题化合物 (75 %), mp 197 - 9 °C。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (br s, 1H), 7.78-7.55 (m, 4H), 7.45-7.2 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.2-4.0 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.95-2.7 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.3 (s, 6H), 2.2-1.55 (m, 6H).

实施例 46

2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (4' - (5 - 二甲基氨基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧基) 螺[呋喃并[2, 3 - g] 喹啉 - 3, 4' - 哌啶]

用类似实施例 1 的方法从 4' - (5 - 二甲基氨基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D14) 和 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基螺[呋喃并[2, 3 - g] 喹啉 - 3, 4' - 哌啶] (D10) 制备标题化合物 (26 %)。将其转化为盐酸盐, mp 118 - 120 °C。

¹H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.9 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.4-7.11 (m, 5H), 6.6 (s, 1H), 6.35 (br s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.2 (s, 6H), 2.77 (t, 2H), 2.7-2.56 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12-1.69 (m, 4H), 1.55-1.41 (m, 4H).

实施例 47

2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (4' - (5 - 乙基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧基) 螺[呋喃并[2, 3 - g] 喹啉 - 3, 4' - 哌啶]

用类似实施例 1 的方法从 4' - (5 - 乙基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D32) 和 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基螺[呋喃并[2, 3 - g] 喹啉 - 3, 4' - 哌啶] (D10) 制备标题化合物 (19%)。将其转化为其盐酸盐, 为白色固体, Mp. 241 - 3 °C。

¹H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.4-7.11 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 6.36 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.98 (q, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14-1.61 (m, 4H), 1.58-1.35 (m, 7H).

实施例 48

2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (4' - 甲氧基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶]

用类似实施例 1 的方法从 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基螺[呋喃并
5 [2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶] (D10) 和 4' - 甲氧基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D41) 制备标题化合物 (46 %) 。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.24-7.1 (m, 3H), 6.6 (s, 1H), 6.35 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.0-3.85 (m, 5H), 2.79 (t, 2H), 2.7-2.55 (m, 2H), 2.3-2.2 (m, 6H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.97-1.65 (m, 2H), 1.58-1.4 (m, 4H).

10

实施例 49

2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (4' - 胍基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶]

用类似实施例 25 的方法从 2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 -
15 (4' - 甲氧基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶] (E48) 和一水合胍制备标题化合物 (90 %) 。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.7-7.5 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.25-7.1 (m, 3H), 6.6 (s, 1H), 6.35 (br s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.1 (br s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.7-2.52 (m, 2H), 2.3-2.19 (m, 6H), 2.14-1.7 (m, 4H), 1.57-1.4 (m, 4H).

20

实施例 50

2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶]

2, 3, 5, 6, 7, 8 - 六氢 - 1' - 甲基 - 5 - (4' - 胍基羰基 - 2' - 甲基
25 联苯 - 4 - 羰基) 螺[呋喃并[2, 3 - g]喹啉 - 3, 4' - 哌啶] (E49) (794mg) 在原甲酸三乙酯 (25ml) 中的悬浮液加热回流过夜。混合物真空浓缩, 残余物在二甲苯 (40ml) 中回流过夜以完成环化。减压蒸馏除去二甲苯, 残余物通过硅胶色谱纯化, 用氯仿和甲醇洗脱, 得到标题化合物 (470mg, 58 %)。从丙酮中沉淀出的盐酸盐为白色固体。

30

¹H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.3-7.15 (m, 3H), 6.6 (s, 1H), 6.38 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15-1.41 (m, 8H).

实施例 51

1'-甲基-5-(2'-甲基-4'-吡嗪基联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

将 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (0.098g, 0.403mmol) (D8) 溶解于甲苯 (5ml) 中并在氩气下用三甲基铝 (2.0M, 在己烷中) (0.810ml, 1.612mmol) 搅拌处理。0.25 小时后加入 2'-甲基-4'-吡嗪基联苯-4-羧酸甲酯 (D86, 0.136g, 0.447mmol) 的甲苯 (5ml) 溶液。然后将反应混合物加热至 80 °C。2 小时后让反应混合物冷却并室温搅拌。然后将反应混合物倾入到硅胶 (9385 ~ 20ml) 在二氯甲烷 (30ml) 中的浆液中。起泡结束后, 过滤浆液且滤板用 20 % MeOH/CH₂Cl₂ (~ 200ml) 冲洗。然后减压蒸馏滤液, 得到棕色油状物, 该油状物通过硅胶色谱纯化 (9385, 10 % MeOH/CH₂Cl₂ 作洗脱剂), 得到标题化合物, 为乳白固体 (0.091g, 44 %)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.08 (s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.90 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (br s, 2H), 1.85 (br s, 4H).

实施例 52

1'-甲基-5-[2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基]-1-氧代-2,3,6,7-四氢螺[噻吩并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

1'-甲基-5-[2'-甲基-4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-羧基]-2,3,6,7-四氢螺[噻吩并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶] (E32, 0.100g, 0.187mmol) 的甲醇 (10ml) 溶液用高碘酸钠 (0.200g, 0.935mmol) 的水 (1ml) 溶液搅拌处理。20 小时后加入水 (20ml) 并减压蒸馏除去存在的甲醇, 得到白色悬浮液。然后该悬浮液用二氯甲烷萃取 (3 × 25ml)。然后将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压蒸馏, 得到无色油状物, 该油状物通过制备薄层色谱纯化得到标题化合物, 为白色泡沫体 (0.055g, 53 %), 随后将其转化为其盐酸盐。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) (游离碱): 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (m, 4H), 4.21 (t, 2H), 3.25 (Abq, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.15 (br m, 6H).

实施例 53

1'-甲基-5-[2'-甲基-4'-(1-甲基咪唑-2-基)联苯-4-羧基]-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

2'-甲基-4'-(1-甲基咪唑-2-基)联苯-4-羧酸 (D90, 310mg, 1.06mmol) 在亚硫酸氯 (10ml) 中加热回流 30 分钟, 冷却, 真空蒸馏且将桔黄色残余物重新溶解于无水 THF (10ml) 中。向其中加入 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (D8, 260mg, 1.06mmol) 和三乙胺 (0.15ml, 1.06mmol) 且混合物搅拌 72 小时。将混合物真空蒸馏, 残余物分配在水和氯仿中 (4 次), 合并有机相, Na₂SO₄ 干燥, 过滤且真空蒸馏。残余物通过闪式硅胶色谱纯化, 用 2 % MeOH/CHCl₃ 作洗脱剂, 得到标题化合物, 为浅黄色胶状体 (224mg, 41 %), 将其转化为盐酸盐。

¹H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.60-7.30 (m, 9H), 7.15 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.35 (d, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.10 (t, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 2H).

实施例 54

1'-甲基-5-[2'-甲基-4'-(1-甲基咪唑-5-基)联苯-4-羧基]-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

2'-甲基-4'-(1-甲基咪唑-5-基)联苯-4-羧酸 (D93, 300mg, 1.0mmol) 在亚硫酸氯 (15ml) 中加热回流 1 小时, 冷却并真空蒸馏。残余物重新溶解于无水 THF (10ml) 中, 用 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (D8, 250mg, 1.0 mmol) 和三乙胺 (143μl, 1.0mmol) 处理, 然后搅拌 18 小时。将反应混合物真空蒸馏, 分配在水和氯仿中 (3 次), 有机萃取液合并。有机相用 Na₂SO₄ 干燥并真空蒸馏, 得到桔黄色胶状体。该胶状体通过闪式硅胶色谱纯化 (用 3 % MeOH/CHCl₃ 洗脱), 得到标题化合物, 为浅黄色胶状体 (200mg, 38 %), 将其转化为盐酸盐。

¹H NMR (游离碱) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.65-7.50 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.40-2.25 (m, 6H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.75 (s, 2H)

实施例 55

5 - [4' - (5 - 羟甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 吡啶]

- 5 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 吡啶]
(D8 , 0.34g, 1.4mmol) 在氩气下在甲苯 (10ml) 中的搅拌溶液用 2M
三甲基铝的甲苯溶液 (0.7ml, 1.4mmol) 处理并室温保持 20 分钟。加入
4' - [5 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 - 基] - 2'
- 甲基联苯 - 4 - 羧酸甲酯 (D95 , 0.61g, 1.4mmol) 的甲苯 (10ml)
10 溶液且搅拌的混合物加热回流 3 小时。让溶液冷却然后倾入硅胶 (10g)
在二氯甲烷 (30ml) 中的浆液中。将其装入到柱子中并用 10 % 甲醇/氯
仿洗脱。浓缩的洗脱液 (0.8g) 溶解于 THF (50ml) 中并用氟化四乙
铵 (100mg) 处理, 然后混合物室温搅拌 1 小时后真空浓缩。残余物用
15 10 % Na_2CO_3 溶液处理并用二氯甲烷萃取。萃取液干燥 (Na_2SO_4), 真
空浓缩, 残余物硅胶色谱纯化, 用 0.5 % 甲醇/氯仿洗脱, 得到标题化合
物, 为浅黄色油状物 (0.28g, 30 %)。将其转化为其盐酸盐, mp 273
- 278 $^{\circ}\text{C}$ 。

- $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.13 (br s, 1H - 低积分), 8.02 (s, 1H), 7.96
(d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.40 (br s,
20 2H), 4.10 (br m, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.0-2.7 (br m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.4-1.6 (m, 7H).

实施例 56

- 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3 -
基) 联苯 - 4 - 羧基) - 1' - 氧代 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]
25 吡啶 - 3, 4' - 吡啶]

- 1' - 甲基 - 5 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 3
- 基) 联苯 - 4 - 羧基) - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3,
4' - 吡啶] (E1, 300mg, 0.57mmol) 在氩气下在 - 20 $^{\circ}\text{C}$ 在氯仿 (20ml)
中的搅拌溶液用 3 - 氯过苯甲酸 (207mg, 50 - 60 % 的市售纯度) 的
30 无水 (Na_2SO_4) 氯仿 (5ml) 溶液处理。在 20 分钟内让混合物温热至
室温, 然后用 10 % Na_2CO_3 溶液洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得到

灰棕色固体。该固体硅胶色谱纯化，用 0 - 20 % 甲醇/氯仿洗脱且产物从丙酮中析晶，得到标题化合物，为白色固体（120mg，39 %），mp 223 - 229 °C。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.25 (br s, 1H - 低积分), 8.00 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.48-3.18 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.14-2.90 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.80-1.63 (m, 2H).

实施例 57

1' - 甲基 - 5 - [2' - 甲基 - 4' - (1, 2, 4 - 三嗪 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羧基] - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶]

按照实施例 1 的方法从 2' - 甲基 - 4' - (1, 2, 4 - 三嗪 - 3 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸（D98，0.25g，0.80mmol）制备标题化合物。将其转化为其盐酸盐。

¹H NMR (盐酸盐) (250 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9.30 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.28-3.10 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H).

实施例 58

2, 3, 6, 7, 8, 9 - 六氢 - 1' - 甲基 - 6 - (2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧基) 螺[4H - 吡喃并[2, 3 - g]喹啉 - 4, 4' - 哌啶]

2' - 甲基 - 4' - (5 - 甲基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 - 基) 联苯 - 4 - 羧酸（D11，184mg，0.0006mmol）的亚硫酸氯（5ml）溶液在氮气下加热回流 20 分钟。让反应混合物冷却然后真空浓缩，得到桔黄色残余物，将残余物溶解于二氯甲烷（5ml）中并用 2, 3, 6, 7, 8, 9 - 六氢 - 1' - 甲基螺[4H - 吡喃并[2, 3 - g]喹啉 - 4, 4' - 哌啶]（D107，150mg，0.0006mol）的二氯甲烷（5ml）溶液和三乙胺（100μl，0.0007mol）处理。所得溶液室温搅拌 15 小时，然后真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化，用 8 % 甲醇/二氯甲烷洗脱，得到标题化合物（105mg，31 %）。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 6.62 (br s, 2H), 4.02 (dd, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.56 (br d,

2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 4H), 1.85 (dd, 2H), 1.48 (br d, 2H), 1.28 (br d, 2H).

实施例 59

5 1'-乙基-5-(2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧基)-1'-氧代-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

用类似实施例 56 的方法从 1'-乙基-5-[2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧基]-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (E26) 制备标题化合物。得到近白色固体 (16%)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.22 (br s, 1H - 低积分), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.48-7.30 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.11 (br m, 2H), 3.57-2.76 (m, 10H), 2.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.72 (br d, 2H), 1.49 (br t, 3H).

15

实施例 60

1'-乙基-5-[4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧基]-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

用类似实施例 1 所述的方法从 4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)联苯-4-羧基 (D11) 和 1'-乙基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶] (D109) 制备标题化合物, 得到标题化合物为黄色胶状体 (31%)。将其转化为其盐酸盐, 得到近白色固体, mp 245 - 249 °C。

¹H NMR (盐酸盐) (400 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 8.09 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.95 (br s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.50 (br d, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.25 (br m, 2H), 1.90 (br d, 2H), 1.29 (t, 3H).

实施例 61

1'-乙基-5-(4'-胍基羧基-2'-甲基联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

1'-乙基-5-[2'-甲基-4'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2

-基)联苯-4-羧基]-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶](E26, 2.5g, 4.7mmol)在甲醇(600ml)中的搅拌溶液用1M氯化氢的乙醚溶液(30ml, 30mmol)处理并在室温下保持20小时,然后真空浓缩。残余物用10% Na₂CO₃溶液(200ml)和氯仿(500ml)处理,剧烈搅拌20分钟,然后分出氯仿层,干燥并真空浓缩。残余物从乙酸乙酯中析晶,得到标题化合物,为灰棕色固体(0.94g, 39%), mp 222 - 225 °C。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.17 (br s, 1H - 低积分), 7.71 (s, 1H), 7.67-7.55 (m, 3H), 7.50 (br s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.50 (br s, 2H), 4.3-3.9 (br s, 4H), 3.09 (t, 2H), 2.98 (br s, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.22-1.41 (m, 6H), 1.13 (br t, 3H).

实施例 62

5-[4'-(乙酰基胍基羧基)-2'-甲基联苯-4-羧基]-1'-乙基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

15 向1'-乙基-5-(4'-胍基羧基-2'-甲基联苯-4-羧基)-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶](E61, 1.00g, 1.96mmol)在氯仿(30ml)中的搅拌溶液中缓慢加入乙酸酐(5.76ml, 0.06mmol)。溶液室温搅拌近1小时,然后真空浓缩。用甲苯共沸出过量的乙酸酐。残余物溶解于氯仿中,用10% Na₂CO₃溶液洗,有机相干燥(Na₂SO₄),然后真空浓缩。残余的米黄色固体硅胶色谱纯化,用0-12% 甲醇/氯仿洗脱,得到标题化合物,为黄色固体(0.87g, 80%), mp 154 - 157 °C。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.02 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H - 低积分), 7.76 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.09 (br m, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.98 (br m, 2H), 2.44 (br m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10-1.50 (m, 6H), 1.13 (br t, 3H).

实施例 63

5-[4'-(5-甲氧基甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2'-甲基联苯-4-羧基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-吡啶]

用类似实施例1所述方法从4'-(5-甲氧基甲基-1,2,4-噁二

唑-3-基)-2'-甲基联苯-4-羧酸(D112)和1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶](D8)制备标题化合物。得到标题化合物为浅黄色固体(62%),将其转化为其盐酸盐,得到近白色固体, mp 247 - 251 °C。

- 5 ¹H NMR (游离碱) (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (s, 1H - low integration), 8.06 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.41 (br s, 2H), 4.10 (br m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 2.88 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (br s, 3H), 2.10-1.54 (m, 6H).

实施例 64

- 10 5-[4'-(4,5-二氢噁唑-2-基)-2'-甲基联苯-4-羰基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

按照实施例 12 的方法从 4'-(4,5-二氢噁唑-2-基)-2'-甲基联苯-4-羧酸甲酯(D114)和 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶](D8)制备,得到标题化合物(35%),
15 为浅黄色固体。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (b, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.0-4.2 (b, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.9-2.3 (m, 4H), 1.6-1.9 (m, 2H).

20 实施例 65

5-[4'-(2-(N,N-二甲基氨基)乙酰氨基)-2'-甲基联苯-4-羰基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶]

- 按照实施例 29 的方法从 4'-(2-氯乙酰氨基)-2'-甲基联苯-4-羧酸(D116, 0.34g)得到 5-[4'-(2-氯乙酰氨基)-2'-甲基联苯-4-羰基]-1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[呋喃并[2,3-f]吡啶-3,4'-哌啶](0.20g, 33%), 为浅黄色粉末, 但纯度低(HPLC)。将其溶解于乙醇(25ml)和二氯甲烷(10ml)中, 并加入二甲胺(5.6M 甲醇溶液, 2ml)。将悬浮液搅拌至均匀, 然后放置 6 天。然后蒸出溶剂, 残余物通过硅胶色谱纯化, 用 0-20% 甲醇/二氯甲烷洗脱。将粗产物溶解于 10% 甲醇/二氯甲烷中, 用稀碳酸钾溶液洗, 干燥(Na₂SO₄)
25
30

并蒸馏，得到标题化合物（0.06g, 30 %），为无色油状物。将其转化为其盐酸盐，为浅乳白色粉末。

¹H NMR (游离碱) (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.07 (s, 1H), 8.08 (b s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.02 (b, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.9-2.1 (m, 4H), 1.1-1.3 (m, 2H).

实施例 66

5 - [4' - (乙氧羰基氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 乙基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶]

按照实施例 29 的方法从 4' - (乙氧羰基氨基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羧酸 (D61) 和 1' - 乙基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶] (D109) 制备标题化合物。得到标题化合物 (61 %)，为稻草色泡沫体，将其转化为其盐酸盐。

¹H NMR (盐酸盐) (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm): 10.16 (b, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.5 (m, 2H), 2.9-3.2 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.1-2.3 (m, 2H), 1.88 (d, 2H), 1.27 (t, 3H), 1.25 (t, 3H).

实施例 67

5 - [4' - (乙酰肼基羰基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基] - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶]

用类似实施例 62 的方法从 5 - (4' - 肼基羰基 - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶] (E25) 制备标题化合物，为无色油状物 (27 %)。盐酸盐 mp 235 - 238 °C。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.5 (br s), 8.13 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.08 (br m, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.0-2.8 (br, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.2-1.5 (m, 6H).

实施例 68

5 - (4' - (5 - 甲基呋喃 - 2 - 基) - 2' - 甲基联苯 - 4 - 羰基) - 1' - 甲基 - 2, 3, 6, 7 - 四氢螺[呋喃并[2, 3 - f]吡啶 - 3, 4' - 哌啶]

用实施例 29 所述方法将 2'-甲基-4'-(5-甲基咪唑-2-基)联苯-4-羧酸 (D119) (160mg, 0.55mmol) 和 1'-甲基-2,3,6,7-四氢螺[咪唑并[2,3-f]吲哚-3,4'-吡啶] (D8, 134mg, 0.55 mmol) 转化为标题化合物, 为近白色泡沫 (176mg, 62%)。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.12 (br s, 1H), 7.65-7.45 (m, 4H), 7.4 (d, 2H), 7.29-7.19 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.39 (br s, 2H), 4.21-4.0 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.93-2.75 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.3 (s, 6H), 2.11-1.9 (m, 4H), 1.84-1.6 (m, 2H).

药理数据

- 10 5-HT $1D\alpha$ 和 5-HT $1D\beta$ 结合。

表达 5-HT $1D\alpha$ 受体的 CHO 细胞 (0.563×10^8 细胞/毫升) 均化在 Tris 缓冲液中并保存在 1ml 的等分试样中。表达 5-HT $1D\beta$ 受体的 CHO 细胞 (4×10^7 细胞/毫升) 均化在 Tris 缓冲液中并保存在 1.5ml 的等分试样中。

- 15 0.4ml 的细胞悬浮液与在 Tris Mg HCl 缓冲液中的 [^3H]-5-HT (4nM) (pH 7.7) 和被测药物一起在 37 °C 培养 45 分钟。每个被测药物测定 10 个浓度 (0.01mM - 0.3nM 终浓度), 用 0.01mM 5-HT 定义非特异性结合。总测定体积为 0.5ml。通过用 Packard Filtermate (滤器预先在 0.3 % 聚乙烯亚胺浸泡) 快速过滤停止培养, 通过 Topcount 闪烁计数来测定放射性。

pKi 值是由迭代最小二乘曲线拟合程序得出的 IC $_{50}$ 计算得到。

实施例 1, 4, 5, 6, 8, 18, 23, 26, 40, 45, 51, 54, 55, 57 和 66 对 5-HT $1D\beta$ 受体的 pKi 值 > 8.0。