

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02812821.4

C07D 213/36 (2006.01)
C07D 295/08 (2006.01)
C07D 243/08 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年2月22日

[11] 授权公告号 CN 1242992C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.6.27 [21] 申请号 02812821.4

[30] 优先权

[32] 2001.6.29 [33] US [31] 09/893,697

[86] 国际申请 PCT/JP2002/006489 2002.6.27

[87] 国际公布 WO2003/002535 日 2003.1.9

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.26

[71] 专利权人 兴和株式会社

地址 日本国爱知县名古屋市中区锦3丁目6番29号

[72] 发明人 儿玉龙彦 田村正宏 小田敏明
山寄行由 西川雅大 土肥武
京谷善德

审查员 何小平

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

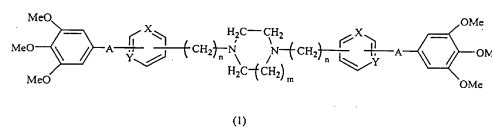
权利要求书1页 说明书45页

[54] 发明名称

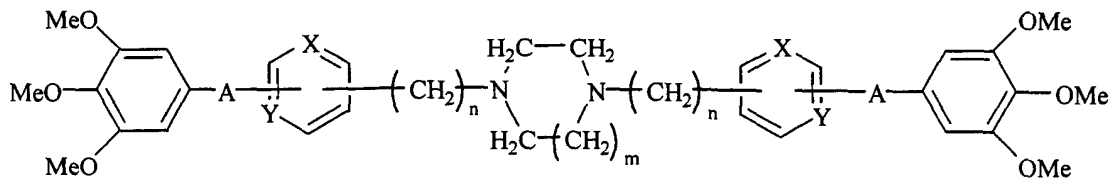
带有六元环基团的环二胺化合物

[57] 摘要

一种结构式(1)所示的环二胺化合物、其酸加成盐,或其水合物。其中,A是单键或C≡C;X和Y各自是CH或氮原子;m是1或2;n是1-5的数字;该化合物对细胞粘附和细胞渗入具有优良的抑制作用,可用于预防或治疗过敏、哮喘、炎症、风湿病、和动脉硬化等疾病的药物。



1.一种结构式(1)所示的环二胺化合物:



(1)

- 5 其中, A 是单键或 C≡C; X 和 Y 各自是 CH 或氮原子; m 是 1 或 2; n 是 1-5 的数字;
其酸加成盐, 或其水合物。
- 2.一种药物, 含有权利要求 1 所述的环二胺化合物、其酸加成盐、或其水合物作为活性成分。
- 10 3.一种药物组合物, 其特征在于, 它包含权利要求 1 所述的环二胺化合物、其酸加成盐、或其水合物、以及药学上可接受的载体。
- 4.如权利要求 1 所述的环二胺化合物、其酸加成盐、或其水合物在制备药物中的应用。
- 5.如权利要求 4 所述的应用, 其特征在于, 所述的药物是用于预防或治疗
- 15 由细胞粘附和/或细胞渗入所引起的疾病的药物。

带有六元环基团的环二胺化合物

5 发明领域

本发明涉及新颖的环二胺化合物，它们对细胞粘附和细胞渗入具有抑制作用，可以作为抗哮喘剂、抗过敏剂、抗风湿剂、抗动脉硬化剂、抗炎剂等使用，本发明还涉及含有这种化合物的药物。

10 领域背景

在各种炎性疾病中，观察到白细胞渗入到发炎部位。例如已报道在哮喘病中嗜曙红细胞渗入支气管(Ohkawara, Y. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 12,4-12(1995))，在动脉硬化中巨噬细胞和 T 淋巴细胞渗入主动脉(Sakai, A., et al., *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 17,310-316(1997))，在特应性皮炎(Wakita et al., *J.Cutan. Pathol.*, 21,33-39(1994))在接触性皮炎中(Satoh, T. et al., *Eur. J. Immunol.*, 27,85-91(1997))，T 淋巴细胞和嗜曙红细胞渗入皮肤，以及各种白细胞渗入类风湿滑液组织中(Tak, PP. et al., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 77, 236-242(1995))。

这些白细胞的渗入受炎症部位产生的细胞因子、趋化因子、类脂质和补体所诱导(Albelda, SM. Et al., *FASEB J.* 8, 504-512(1994))。被激活的白细胞通过与同样被激活的内皮细胞的所谓滚动或束缚的相互作用粘附到血管内皮细胞上。然后，白细胞移行通过内皮渗入炎症部位 (Springer, TA., *Annu. Rev. Physiol.*, 57, 827-872 (1995))。在该过程中白细胞粘附到血管内皮细胞时，各种细胞粘附分子(如免疫球蛋白超家族 ICAM-1、VCAM-1 等)、选择蛋白家族(E-选择蛋白等)、整合素家族(LFA-1、VLA-4 等)、以及 CD44(因细胞因子等刺激在细胞表面上诱生)起着重要的作用(“*Rinsho Meneki (Clinical Immune)*”, 30, *Supple.* 18 (1998))，而且也已注意到疾病状态与细胞粘附因子异常表达之间的关系。

因此，能够抑制细胞粘附的药剂可用作预防或治疗过敏性疾病(诸如支气管哮喘、皮炎、鼻炎和结膜炎)；自身免疫疾病(如类风湿性关节炎、肾炎、炎性大肠疾病、糖尿病和动脉硬化)；和慢性炎性疾病的药剂。事实上，已有报道说，抗白细胞上粘附分子(如 LFA-1、Mac-1 和 VLA-4)的抗体或抗血管内皮细胞上的 ICAM-1、VCAM-1、P-选择蛋白、E-选择蛋白等的抗体(它们成为这些分子的配体)在动物模型中能抑

制白细胞渗入炎症部位。例如，抗 VCAM-1 和 VLA-4 的中和抗体(它们是其反受体)在自发产生糖尿病的 NOD 小鼠模型中能延迟糖尿病的发展 (Michie, SA. et al., Curr. Top. Microbiol. Immunol., 231, 65-83 (1998))。也已报道说，抗 VLA-4 或 ICAM-1 的抗体及其反受体 LFA-1 在小鼠和豚鼠过敏性结膜炎模型中能抑制嗜曙红细胞的渗入 (Ebihara et al., Current Eye Res., 19, 20-25(1999), Whitcup. SM et al: Clin, Immunol, 93, 107-113. 1999.)，以及在小鼠 DSS 诱导的结肠炎模型中抗 VCAM-1 的单克隆抗体能抑制白细胞的渗入 (Soriano, A. et al., Lab. Invest., 80, 1541-1551 (2000))。此外，抗-VLA-4 抗体和抗-CD44 抗体在小鼠胶原关节炎模型中能降低疾病症状的发作(Zeidler, A. et al., Autoimmunity, 21, 245-252 (1995))。即使在细胞粘附分子缺损小鼠中，在炎症模型中同样也观察到白细胞渗入炎症组织受到抑制 (Bendjelloul, F. et al, Clin. Exp. Immunol., 119, 57-63 (2000)); Wolyniec, WW. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 18, 777-785 (1998); Bullard, DC. et al., J. Immunol., 157, 3153-3158(1996))。

然而，开发以抗体为基础的药物是困难的，因为它们是多肽，因此口服是个问题。而且，由于抗原性和过敏反应可能引起副作用也是问题。

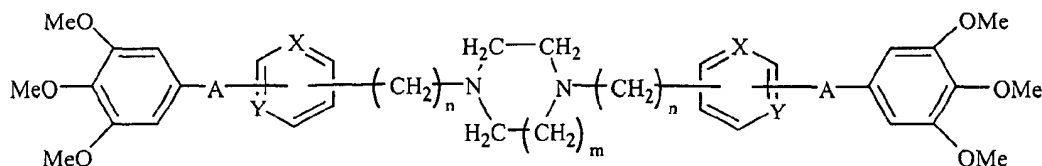
另一方面，就可以口服的而言，已经对细胞粘附有抑制作用的小分子化合物进行了各种研究。这些化合物包括苯并噻吩衍生物 (Boschelli, DH. et al., J. Exp. Med., 38, 4597-4614 (1995))、萘衍生物 (日本专利申请公开号 10-147568)、羟基苯甲酸衍生物(日本专利申请公开号 10-182550)、木酚素类(日本专利申请公开号 10-67656)、2-取代的苯并噻唑衍生物(日本专利申请公开号 2000-086641, 通过 PCT 途径)、稠合吡嗪化合物(日本专利申请公开号 2000-319377, 通过 PCT)、2,6-二烷基-4-甲硅烷基苯酚(日本专利申请待公开号 500970, 通过 PCT 途径)等等。然而，在这些情况下目的常不能充分达到。日本专利申请公开号 9-143075 和 11-92282 所述的环二胺化合物对细胞粘附没有显示充分的抑制作用，因此还需要进一步改进活性。

本发明的目的是提供对细胞粘附和细胞渗入具都有抑制作用和具有优良的抗哮喘作用、抗过敏作用、抗风湿作用、抗动脉硬化作用以及抗炎性作用的物质。

发明概述

记住前述的情况，本发明人进行了深入的研究，发现了一种能抑制细胞粘附和细胞渗入的物质。结果，我们发现，由通式(1)代表的化合物具有优良的细胞粘附抑制作用和细胞渗入抑制作用，可用作抗过敏药、抗哮喘药、抗风湿药、抗动脉硬化药或抗炎药。

本发明提供由下列通式(1)代表的环二胺化合物：



(1)

其中 A 是单键或 C≡C；X 和 Y 各自是 CH 或氮原子；m 是 1 或 2；n 是 1-5 的数字；
5 其酸加成盐，或其水合物。

按照本发明，还提供了包含上述环二胺化合物、其酸加成盐、或其水合物作为
活性成分的药物。

按照本发明，还提供了包含上述环二胺化合物、其酸加成盐、或其水合物和药
学上可接受的载体的药物组合物。

10 按照本发明，还提供了将上述环二胺化合物、其酸加成盐、或其水合物用于药
物制造的用途。

按照本发明，还提供了用于治疗因细胞粘附和/或细胞渗入所引起的疾病的方法，该方法包含向需要此种治疗的患者给予有效量的上述环二胺化合物、其酸加成
盐、或其水合物。

15

优选的实施方案的详细叙述

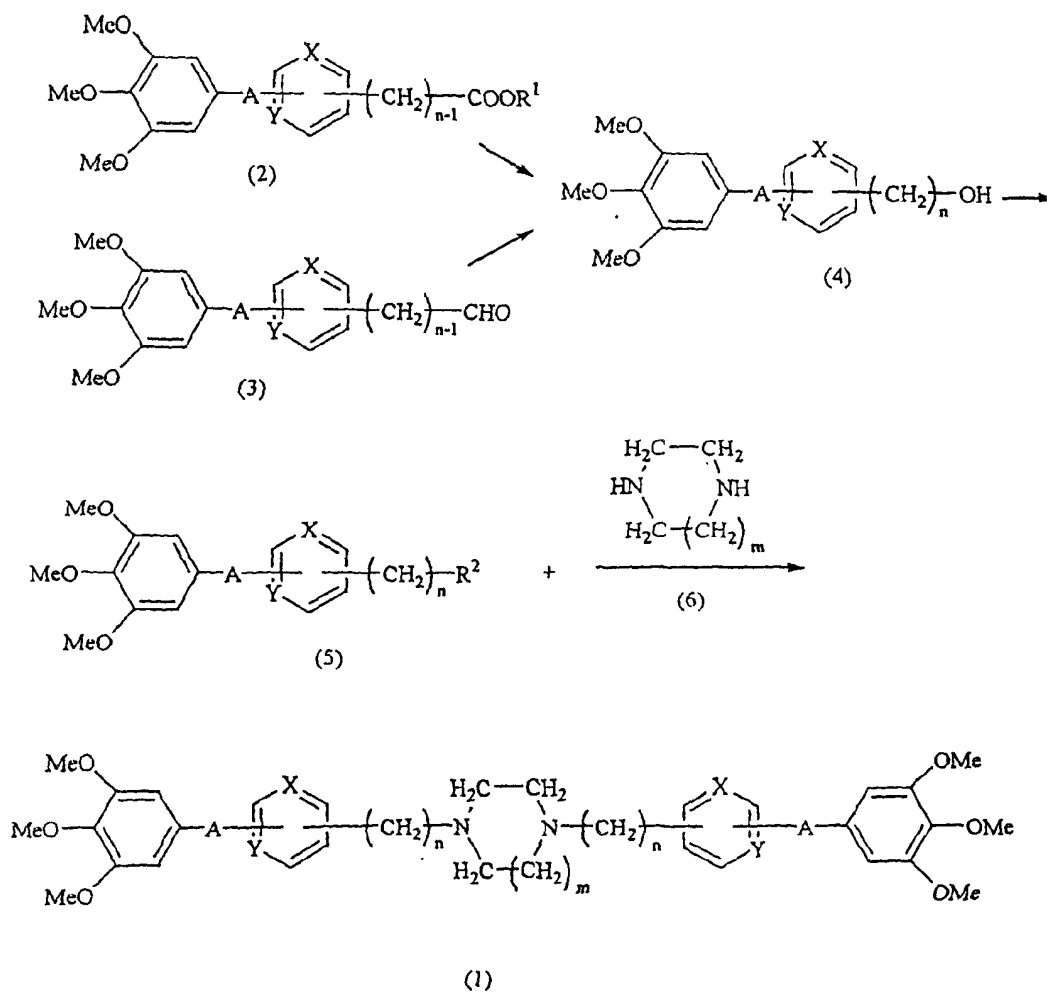
在通式(1)中，A 是单键、C≡C；X 和 Y 各自是 CH 或氮原子。因此，含 X 和 Y
的环是苯、吡啶或嘧啶环。M 值为 1 或 2；n 是 1-5 的数字，较佳是 1-3。

对于本发明，化合物(1)的酸加成盐没有特别的限制，只要它们是药理学上可接受
20 的盐。其例子包括无机酸的酸加成盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐和
磷酸盐；以及有机酸的酸加成盐，如苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、
对甲苯磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐和乙酸盐。

本发明式(1)化合物可以溶剂化物的形式存在，典型为水合物，溶剂化物也包含
在本发明中。

25

本发明式(1)化合物可按照，例如以下反应式制备：



其中, R^1 是氢原子或低级烷基, R^2 是卤素原子, 或烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基, A、X、Y、m、和 n 与上述定义相同。

更具体地, 化合物(1)可通过还原羧酸衍生物(2)或醛(3)获得醇(4), 使该醇与卤
5 化剂或磺酰化剂反应产生化合物(5), 并使化合物(5)与环二胺缩合而得到。 R^2 代表的
卤素原子的例子包括氯和溴原子。烷基磺酰氧基包括甲磺酰氧基, 芳基磺酰氧基包
括对甲苯磺酰氧基。

优选如下进行羧酸衍生物(2)或酐(3)的还原反应: 采用还原剂如溶于四氢呋喃
(THF)中的氢化铝锂, 在 $-20^{\circ}C$ 至室温, 较好是 $0^{\circ}C$ 至室温下, 使羧酸衍生物(2)或酐(3)
10 反应数秒至数小时, 较好为 30 分钟。

醇(4)的卤化中使用的卤化剂包括亚硫酸氯。另一方面, 甲磺酰氯等可用作烷基
磺酰剂, 对甲苯磺酰氯等可用作芳基磺酰剂。醇(4)的卤化或磺酰氧化宜如下进行:
对于亚硫酸氯, 在溶剂如氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、醚、THF 或二噁烷中; 或对于
甲磺酰氯, 在碱如三乙胺或吡啶存在下在溶剂如氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、醚、

THF、二噁烷或吡啶中，在-20℃至室温，较好为 0℃至室温下，搅拌反应物 1 小时至数天，较好 5 小时。

化合物(5)与环二胺的缩合反应如下进行：在室温至 100℃，较好是 50℃，在碱如碳酸钾存在下在 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷(DMSO)或乙腈中，搅拌反应物 1 小时至数天，较好是 5 小时。

本发明的化合物(1)可通过上述过程得到，需要时，还可以用通常的纯化方法(如重结晶或柱层析)进行纯化。按需要，该化合物还可以用本领域已知的方法转化为所需的盐或溶剂化物。

如此得到的本发明的化合物(1)或其酸加成盐或溶剂化物，在以下的实施例中证实具有优良的抑制细胞粘附的作用，可用作治疗或预防动物(包括人)的疾病(如哮喘、过敏、风湿病、动脉硬化和炎症)的药物。

本发明药物包含化合物(1)、其盐或其溶剂化物为活性成分。给药方式可按照治疗应用所需适当选择而无特别的限制，例如，口服制剂、注射剂、栓剂、软膏、吸入剂、滴眼剂、滴鼻剂和膏药。适用于这些给药方式的组合物可按照本领域技术人员公知的常规制备方法混合药学上可接受的载体来制备。

当配制口服固体制剂时，可将赋形剂和任选的黏结剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂、矫嗅剂等等加入化合物(1)，得到的组合物可按照本领域公知的方法制成片剂、包衣片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂等。

作为上述的添加剂，可以采用制药领域中通用的任何添加剂。例子包括赋形剂(如乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、淀粉、碳酸钙、高岭土、微晶纤维素和硅胶)；黏结剂(如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、虫胶、磷酸钙、和聚乙烯吡咯烷酮)；崩解剂(如干淀粉、海藻酸钠、琼脂粉、碳酸氢钠、碳酸钙、月桂基硫酸钠、单甘油硬脂酸酯、和乳糖)；润滑剂(如纯化的滑石粉、硬脂酸盐、硼酸盐和聚乙二醇)；矫味剂(如蔗糖、橙皮、柠檬酸和酒石酸)。

当配制口服液体制剂时，可将矫嗅剂、缓冲剂、稳定剂、矫味剂和/或等等加入化合物(1)中，所得的组合物可按照本领域公知的方法配制成内服的液体制剂、糖浆制剂、酞剂，等等。在此情况下，可用香草精为矫味剂。至于缓冲剂，可以提及柠檬酸钠。稳定剂的例子可提及的有黄蓍胶、阿拉伯胶和明胶。

当配制注射剂时，可将 pH 调节剂、缓冲剂、稳定剂、等渗剂、局部麻醉剂等加入本发明化合物(1)中，得到的组合物可按照本领域公知的方法配制成皮下、肌内、

和静脉内注射剂。在这种情况下，pH 调节剂和缓冲剂的例子包括柠檬酸钠、乙酸钠和磷酸钠。稳定剂的例子包括焦亚硫酸钠、EDTA、硫代乙醇酸和硫代乳酸。局部麻醉剂的例子包括盐酸普鲁卡因和盐酸利度卡因。等渗剂的例子包括氯化钠和葡萄糖。

当配制栓剂时，可将本领域公知的载体剂，例如，聚乙二醇、羊毛脂、可可奶油、脂肪酸三甘油酯等，任选地表面活性剂(如 Tween(商标)等加入化合物(1)中，得到的组合物可按照本领域公知的方法制成栓剂。

当配制软膏时，可按需要将通常用的基础材料、稳定剂、润湿剂、防腐剂等与化合物(1)混合，将得到的混合物混合，按照公知的方法制成软膏。基础材料的例子包括液体石蜡、白凡士林、漂白的蜂蜡、辛十二烷醇(octyl dodecyl alcohol)和石蜡。防腐剂

的例子包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯。

除上述制剂以外，也可以按照本领域公知的方法配制吸入剂、滴眼剂和滴鼻剂。

本发明药物的剂量根据待治疗患者的年龄、体重和病况、给药方法、给药次数等等而不同。然而，优选药物通常 1 次或分成几份口服或胃肠外给药，剂量为成年人每天 1-1000 毫克化合物(1)。

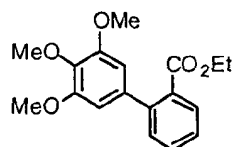
15

实施例

本发明将通过以下实施例作更详述说明，但本发明不局限于这些实施例。

制备实施例 1

合成 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯：



20

将 3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(boronic acid) (639 mg) 和 2-溴苯甲酸乙酯 (479 mg) 悬浮于甲苯(20 mL) 和 THF (15 mL)的混合溶剂中,并将其加入到 2M 碳酸钠 (6 mL) 和四(三苯基磷)钯(0)(175 mg)的悬浮液中。在氩气中搅拌该混合物过夜。向反应混合物中加入乙酸乙酯，分离有机层。该有机层用饱和盐水洗涤，在无水钠镁上干燥并减压浓缩。残留物通过硅胶柱层析(己烷：乙酸乙酯=5:1)提纯，获得标题化合物。

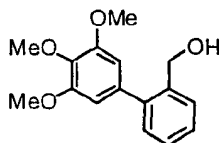
25

产率: 655 mg (69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04(t,3H,J=7.2Hz), 3.86(s,6H), 3.89(s,3H), 4.12(q,2H,J=7.2Hz), 6.54(s,2H), 7.40-7.42(m,2H), 7.51(t,1H,J=7.8Hz), 7.77(d,1H,J=6.8Hz)。

制备实施例 2:

合成 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醇:



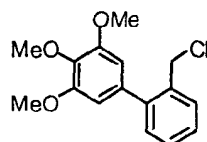
将 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯 (655 mg)溶解在 THF (20 mL)中, 在 0°C, 5 氩气氛下, 向该溶液加入氢化铝锂(80 mg)。0°C 搅拌该混合物 1 小时。向反应混合物中加入少量水, 然后加入硫酸钠, 通过次乙酰塑料过滤该反应混合物。减压浓缩滤液, 产生的粗结晶从乙酸乙酯-己烷中重结晶, 获得标题化合物。

产率: 630 mg (理论量)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.85(s,6H), 3.90(s,3H), 4.61(s,2H), 6.61(s,2H), 7.26-10 7.39(m,3H), 7.53(d,1H,J=6.8Hz)。

制备实施例 3:

合成 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯:



15 将 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醇(630 mg)溶解在氯仿(10 mL)中, 在 0°C, 向该溶液中加入亚硫酸氯(0.153 mL)。30 分钟后, 加热该混合物至室温并搅拌 4 小时。反应混合物用水和饱和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥并在减压浓缩, 残留物从氯仿-己烷中重结晶, 获得标题化合物。

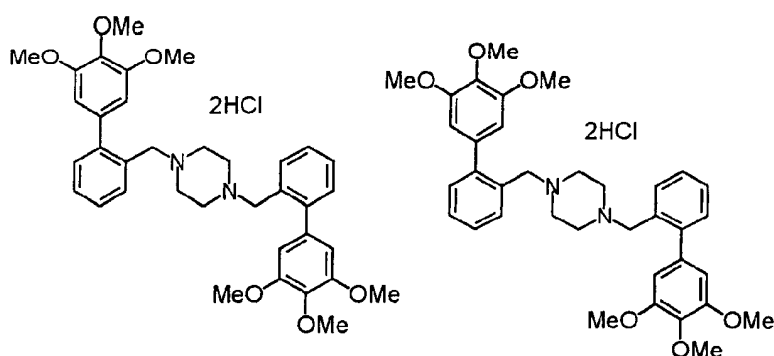
产率: 615 mg (理论量)。

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.87(s,6H), 3.90(s,3H), 4.53(s,2H), 6.66(s,2H), 7.29-7.32(m,1H), 7.34-7.39(m,2H), 7.50-7.52(m,1H)。

实施例 1:

合成 N,N'-二[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]哌嗪二盐酸盐:

25



将 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(298 mg)和哌嗪(43 mg)溶解在 DMF (5 mL)中，在该溶液中加入碳酸钾(138 mg)。80℃搅拌该混合物 4 小时，并减压浓缩。在残留物中加入水，用氯仿进行萃取。产生的有机层用饱和盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残留物通过硅胶柱层析(氯仿：甲醇=40:1)提纯，获得标题化合物的游离碱。将该化合物溶解在乙酸乙酯中，向该溶液中加入 4M 氯化氢的乙酸乙酯溶液，提供二盐酸盐。

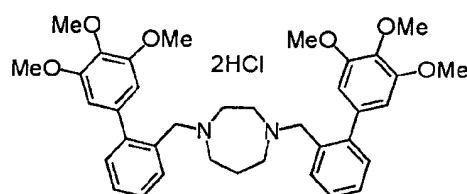
产率：238 mg (74%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 120°C) δ: 2.95(br,8H), 3.77(s,6H), 3.80(s,12H), 3.99(s,4H), 6.59(s,4H), 7.28-7.30(m,2H), 7.37-7.42(m,4H), 7.80(d,2H,J=6.3Hz)。

m/z (EI): 598 [M⁺]。

实施例 2:

合成 N,N'-二[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]高哌嗪(homopiperazine)二盐酸盐:



2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(307 mg)高哌嗪(53 mg)按照与制备实施例 1 相同的方式反应，获得标题化合物的游离碱。将该化合物按照与制备实施例 1 相同的方式转变为二盐酸盐。

产率：181 mg (51%)。

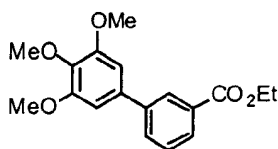
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 120°C). δ: 2.20(br,2H), 3.11(br,4H), 3.39(br,4H), 3.77(s,6H), 3.81(s,12H), 4.20(s,4H), 6.58(s,4H), 7.29-7.31(m,2H), 7.39-7.44(m,4H),

7.99(d,2H,J=7.8Hz)。

m/z (EI): 612 [M⁺]。

制备实施例 4:

5 合成 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯:



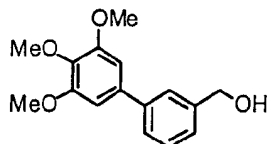
3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(3.7 g)和 3-溴苯甲酸乙酯(4.02 g)按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物。

产率: 5.09 g (92%)。

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.42(t,3H,J=7.1Hz), 3.90(s,3H), 3.94(s,6H), 4.41(q,2H,J=7.1Hz), 6.79(s,2H), 7.50(t,1H,J=7.8Hz), 7.73(dt,1H,J=7.1Hz,1.5Hz), 8.01(dt,1H,J=7.8Hz,1.4Hz), 8.23(t,1H,J=1.8Hz)。

制备实施例 5:

15 合成 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醇:



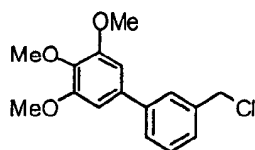
3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯(5.09 g)按照与制备实施例 2 相同的方式处理, 获得标题化合物。

产率: 4.25 g (97%)。

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.87(t,1H,J=6.0Hz), 3.89(s,3H), 3.92(s,6H), 4.76(d,1H,J=5.6Hz), 6.77(s,2H), 7.34(d,1H,J=7.4Hz), 7.42(t,1H,J=7.5Hz), 7.48(d,1H,J=7.6Hz), 7.55(s,1H)。

制备实施例 6:

25 合成 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯:



3-(3,4,5-甲氧基苯基)苄醇(1.21 g)按照与制备实施例 3 相同的方式处理, 获得标题化合物。

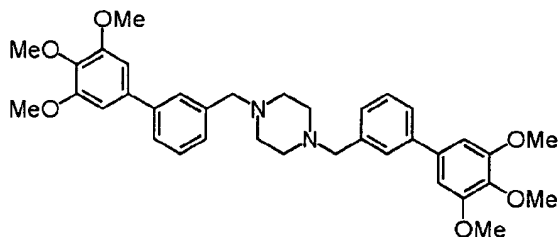
产率: 893 mg (69.2%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87(s,3H), 3.90(s,6H), 4.62(s,2H), 6.75(s,2H), 7.33(d,1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.39(t,1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.48(d,1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.54(s,1H)。

实施例 3:

合成 $\text{N,N}'$ -二[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]哌嗪:

10



- 15 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(120 mg)和哌嗪(17 mg)按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得作为游离碱的标题化合物。

产率: 78 mg (65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.55(br,8H), 3.58(s,4H), 3.88(s,6H), 3.92(s,12H), 6.77(s,4H), 7.30(d,2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.36(t,2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.43(d,2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.48(br,2H)。

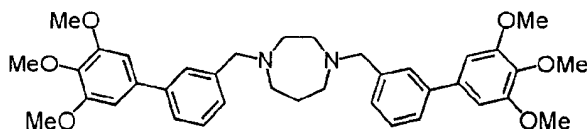
20

m/z (EI): 671 [M+].

实施例 4:

合成 $\text{N,N}'$ -二[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]高哌嗪:

25



3-(3,4,5-三甲氧基苄基)苄基氯(184 mg)高哌嗪(52 mg)按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得作为游离碱的标题化合物。

产率: 159 mg (87%)。

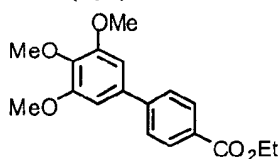
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.89-1.92(m,2H), 2.80-2.86(m,8H), 3.76(s,4H), 3.89(s,6H), 3.92(s,12H), 6.79(s,4H), 7.31-7.45(m,6H), 7.57(s,2H)。

m/z (EI): 685 $[\text{M}^+]$ 。

5

制备实施例 7:

合成 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯:



3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(2.01 g)和 4-溴苯甲酸乙酯(2.29 g)按照与制备实施例 1 10 相同的方式反应, 获得标题化合物。

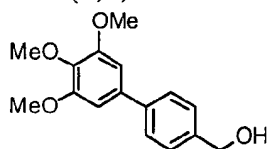
产率: 2.99 g (95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42(t,3H,J=7.2Hz), 3.90(s,3H), 3.94(s,6H), 4.38(q,2H,J=7.2Hz), 6.81(s,2H), 7.62(d,2H,J=8.2Hz), 8.10(d,2H,J=8.2Hz)。

15

制备实施例 8:

合成 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醇:

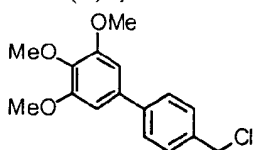


4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯(2.99 g)按照与制备实施例 2 相同的方式进行 20 处理, 获得标题化合物。

产率: 1.83 g (71%)。

制备实施例 9:

合成 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯:



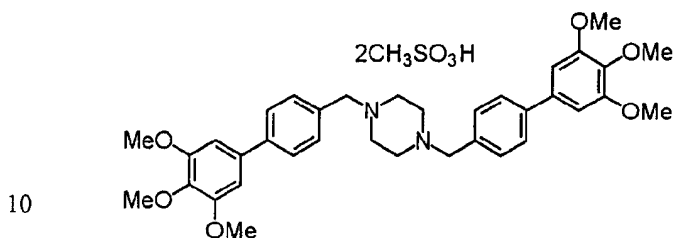
4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醇(1.83 g)按照与制备实施例 3 相同的方式进行处理, 25 获得标题化合物。

产率: 1.65 g (84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90(s,3H), 3.93(s,6H), 4.65(s,2H), 6.77(s,2H), 7.46(d,2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55(d,2H, $J=8.0\text{Hz}$)。

5 实施例 5:

合成 $\text{N,N}'$ -二[4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]哌嗪二甲磺酸盐:



4-(3,4,5-三甲氧基苄基)苄基氯(442 mg)和哌嗪(65 mg)按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物的游离碱。将该化合物溶解于甲醇, 在该溶液中加入甲磺酸, 获得标题化合物。

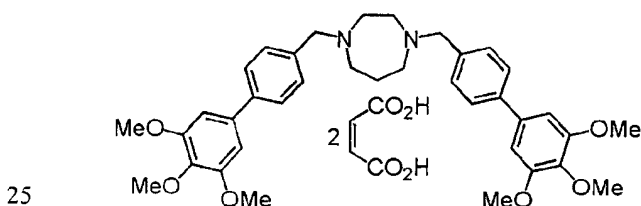
15 产率: 360 mg (61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 120°C) δ : 2.49(s,6H), 3.21(s,8H), 3.75(s,6H), 3.87(s,12H), 4.17(s,4H), 6.91(s,4H), 7.53(d,4H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.68(d,4H, $J=8.2\text{Hz}$)。

m/z (EI): 598 $[\text{M}^+]$ 。

20 实施例 6:

合成 $\text{N,N}'$ -二[4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]高哌嗪二马来酸盐:



4-(3,4,5-三甲氧基苄基)苄基氯(85 mg)高哌嗪(83 mg)按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物的游离碱。将该化合物溶解于甲醇, 在该溶液中加入马来酸, 获得标题化合物。

产率: 224 mg (32%)。

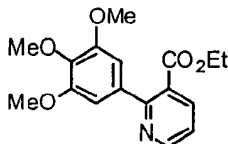
30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 120°C) δ : 2.00-2.06(m,2H), 3.10(t,4H, $J=5.7\text{Hz}$), 3.14(s,4H), 3.76(s,6H), 3.88(s,12H), 4.08(s,4H), 6.13(s,4H), 6.91(s,4H),

7.49(d,4H,J=8.2Hz), 7.67(d,4H,J=8.2Hz)。

m/z (EI): 612 [M+].

制备实施例 10:

5 合成 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)烟酸乙酯:



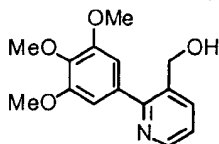
3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(694 mg)和 2-氯烟酸乙酯(608 mg)按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物。

产率: 799 mg (77%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10(t,3H,J=7.2Hz), 3.89(s,9H), 4.19(q,2H,J=7.2Hz), 6.79(s,2H), 7.34(dd,1H,J=7.8Hz,4.8Hz), 8.06(dd,1H,J=7.8Hz,1.7Hz), 8.75(dd,1H,J=4.8Hz,1.7Hz)。

制备实施例 11:

15 合成 3-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



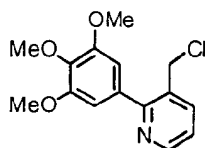
2-(3,4,5-三甲氧基苯基)烟酸乙酯(468 mg)按照制备实施例 2 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 293 mg (72%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90(s,9H), 4.72(s,2H), 6.83(s,2H), 7.32(dd,1H,J=7.9Hz,4.8Hz), 7.92(dd,1H,J=7.9Hz,1.7Hz), 8.62(dd,1H,J=4.8Hz,1.7Hz)。

制备实施例 12:

合成 3-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶:



25

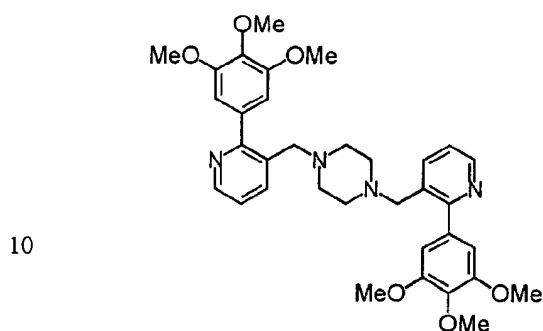
3-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(293 mg)按照与制备实施例 3 相同的方式

进行处理，获得标题化合物。

产率：311 mg (理论量)。

实施例 7:

5 合成 N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]哌嗪:



3-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(241 mg)和哌嗪(35 mg)按照与制备实施例 1 相同的方式反应，获得作为游离碱的标题化合物。

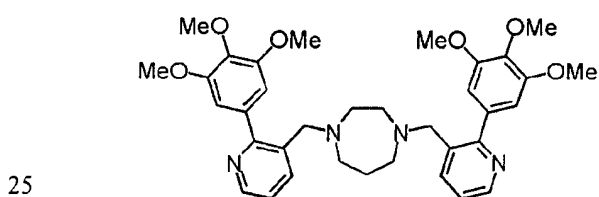
产率：96 mg (40%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.45(br,8H), 3.89(s,12H), 3.90(s,6H), 6.92(s,4H), 7.25(dd,2H, $J=7.8\text{Hz},4.9\text{Hz}$), 7.27(s,4H), 7.79(dd,2H, $J=7.8\text{Hz},1.7\text{Hz}$), 8.58(dd,2H, $J=4.9\text{Hz},1.7\text{Hz}$)。

m/z (EI): 600 [M+].

20 实施例 8:

合成 N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]高哌嗪:



3-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(311 mg)和高哌嗪(53 mg)按照与制备实施例 1 相同的方式反应，获得作为游离碱的标题化合物。

产率：159 mg (52%)。

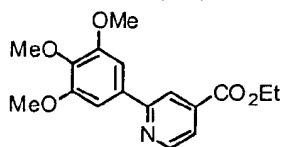
30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.68-1.73 (m, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.63 (t, 4H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.89 (s, 12H), 3.90 (s, 6H), 6.77 (s, 4H), 7.26 (dd, 2H, $J=7.7\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$), 7.27 (s, 4H),

7.90 (dd, 2H, $J=7.7\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 8.55 (dd, 2H, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$)。

m/z (EI): 614 $[M^+]$ 。

制备实施例 13:

5 合成 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-异烟酸乙酯:



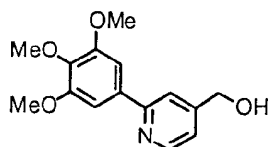
3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(15.29 g)和2-氯异烟酸乙酯(13.39 g)按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物。

产率: 19.36 g (85%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.92 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 4.46 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.30 (s, 2H), 7.76 (dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 8.24 (dd, 1H, $J=1.6\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$), 8.81 (dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$)。

15 制备实施例 14:

合成 4-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



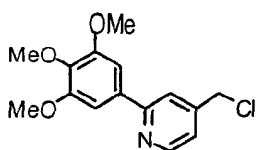
2-(3,4,5-三甲氧基苯基)异烟酸乙酯(17.21 g)按照与制备实施例 2 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

20 产率: 11.78 g (79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.79 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.21 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

25 制备实施例 15:

合成 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



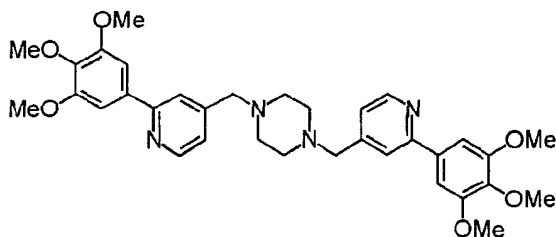
4-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(8.26 g)按照与制备实施例3相同的方式进行处理,获得标题化合物。

产率: 7.78 g (88%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.61 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.26 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.68 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, J=5.1Hz)。

实施例9:

合成N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪:



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(100 mg)和哌嗪(15 mg)按照与制备实施例1相同的方式反应,获得作为游离碱的标题化合物。

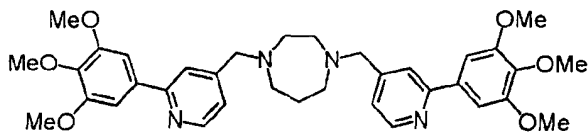
产率: 93 mg (91%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.55 (br, 8H), 3.59 (s, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.97 (s, 12H), 7.22 (d, 2H, J=5.1Hz), 7.24 (s, 4H), 7.64 (s, 2H), 8.59 (d, 2H, J=5.1Hz)。

m/z (EI): 600 [M⁺]。

实施例10:

合成N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]高哌嗪:



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(100 mg)和高哌嗪(17 mg)按照

与制备实施例 1 相同的式反应, 获得作为游离碱的标题化合物。

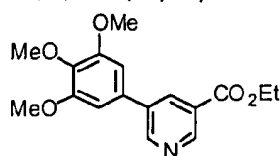
产率: 101 mg (97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.85-1.88 (m, 2H), 2.73-2.90 (m, 8H),
3.72 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.96 (s, 12H), 7.24 (br, 6H), 7.66 (s, 2H),
5 8.58 (d, 2H, $J=4.9\text{Hz}$)。

m/z (EI): 614 [M^+]。

制备实施例 16:

合成 5-(3,4,5-三甲氧基苯基)烟酸乙酯:



10

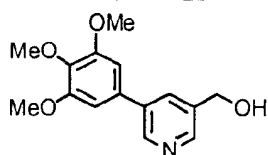
3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(6.36 g)和 5-溴烟酸乙酯(6.90 g)按照与制备
实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物。

产率: 7.19 g (76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.91 (s, 3H),
15 3.95 (s, 6H), 4.46 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.79 (s, 2H), 8.44 (t, 1H, $J=2.1\text{Hz}$),
8.96 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 9.18 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$)。

制备实施例 17:

合成 3-羟甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



20

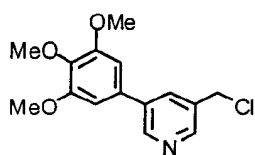
5-(3,4,5-三甲氧基苯基)烟酸乙酯(7.19 g)按照与制备实施例 2 相同的方
式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 3.83 g (61.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.39 (br, 1H),
25 4.80 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.89 (t, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 8.47 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$),
8.63 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$)。

制备实施例 18:

合成 3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



3-羟甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (2.85 g) 按照与制备实施例 3 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

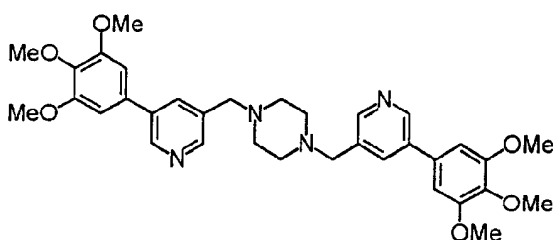
产率: 1.97 g (65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.67 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.87 (t, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 8.59 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 8.76 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$)。

10

实施例 11:

合成 N,N' -二[[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]哌嗪:



15

3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (70 mg) 和 哌嗪 (10 mg) 按照与实施例 1 相同的方式反应, 获得作为游离碱的标题化合物。

产率: 47 mg (65%)。

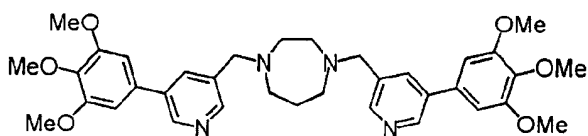
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.53 (br, 8H), 3.59 (s, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (s, 12H), 6.76 (s, 4H), 7.79 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 8.70 (s, 2H)。

m/z (EI): 600 [M^+]。

25

实施例 12:

合成 N,N' -二[[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]高哌嗪:



3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (70 mg) 和高哌嗪 (12 mg) 按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得作为游离碱的标题化合物。

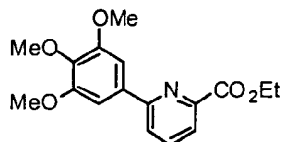
产率: 56 mg (76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.85 (br, 2H), 2.73 (br, 4H),
 5 2.79 (t, 4H, $J=5.9\text{Hz}$), 3.73 (s, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (s, 12H),
 6.76 (s, 4H), 7.82 (s, 2H), 8.53 (d, 2H, $J=2.0\text{Hz}$),
 8.68 (d, 2H, $J=2.1\text{Hz}$)。

m/z (EI): 614 [M^+]。

10 制备实施例 19:

合成 6-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶甲酸 (picolinate) 乙酯:



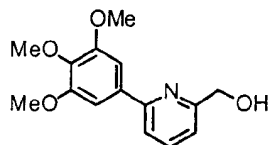
3,4,5-三甲氧基苯基硼酸 (837 mg) 和 6-氯吡啶甲酸乙酯 (733 mg) 按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物。

15 产率: 929 mg (74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H),
 3.98 (s, 6H), 4.49 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.30 (s, 2H), 7.84-7.94 (m, 2H),
 8.03 (dd, 1H, $J=7.2\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$)。

20 制备实施例 20:

合成 2-羟甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



6-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶甲酸乙酯 (929 mg) 按照与制备实施例 2 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

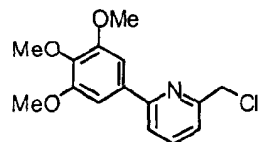
25 产率: 698 mg (87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.82 (s, 2H),
 7.17 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.24 (s, 2H), 7.60 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$),

7.75 (t, 1H, J=7.8Hz)。

制备实施例 21:

合成 2-氯甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



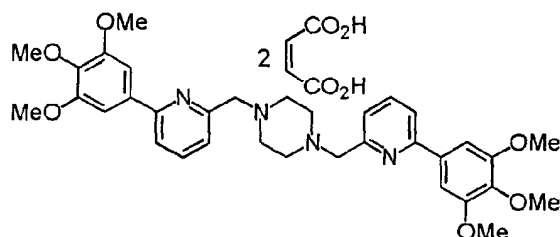
5

2-羟甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (698 mg) 按照与制备实施例 3 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 727 mg (99%)。

10 实施例 13:

合成 *N,N'*-二[[6-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基]哌嗪二马来酸盐:



15 2-氯甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (353 mg) 和哌嗪 (52 mg) 按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物的游离碱。将该化合物溶解在甲醇中, 在该溶液中加入马来酸, 使其转变为标题化合物。

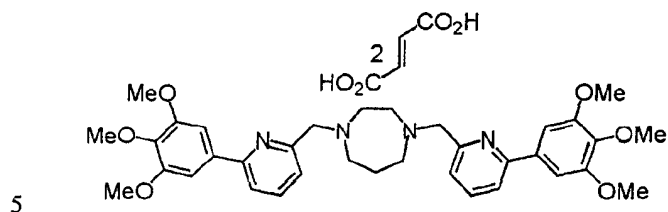
产率: 403 mg (81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 120°C) δ : 3.14 (s, 8H), 3.79 (s, 6H),
20 3.89 (s, 12H), 4.13 (s, 4H), 6.11 (s, 4H), 7.36-7.38 (m, 2H),
7.37 (s, 4H), 7.80-7.86 (m, 4H)。

m/z (EI): 600 [M^+]。

实施例 14:

25 合成 *N,N'*-二[[6-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基]高哌嗪二富马酸盐:



2-氯甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (374 mg) 和高哌嗪 (64 mg) 按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物的游离碱。将该化合物溶解在甲醇中, 在该溶液中加入富马酸, 使其转变为标题化合物。

产率: 293 mg (58%)。

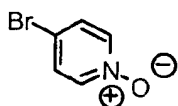
10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 120°C). δ : 1.86 (quint, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.94 (s, 4H), 2.94 (t, 4H, $J=5.9\text{Hz}$), 3.77 (s, 6H), 3.87 (s, 12H), 3.94 (s, 4H), 6.63 (s, 4H), 7.35 (s, 4H), 7.36 (d, 2H, $J=5.4\text{Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.76 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$)。

m/z (EI): 614 [M^+]。

15

制备实施例 22:

合成 4-溴吡啶-N-氧化物:

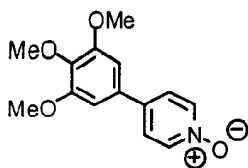


4-溴吡啶盐酸盐 (2.88 g) 和碳酸钾 (2.46 g) 加入到二氯甲烷 (50 mL) 中后, 20 搅拌该混合物 30 分钟, 然后, 在该混合物中加入 3-氯过苯甲酸 (5.11 g), 室温搅拌该混合物 2 小时, 再加入 3-氯过苯甲酸 (3.0 g), 室温下搅拌 1 小时。在该反应混合物中加入乙酸乙酯, 搅拌产生的混合物, 通过过滤分离不溶物。滤液减压浓缩, 残留物通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 己烷 = 50:1 至 氯仿: 甲醇 = 20:1) 提纯, 获得标题化合物。

25 产率: 2.25 g (87%)。

制备实施例 23:

合成 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-N-氧化物:



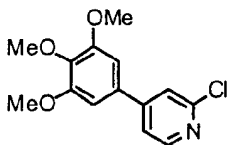
3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(2.49 g)和4-溴吡啶-N-氧化物(2.25 g)按照与制备实施例1相同的方式反应,获得标题化合物。

产率: 2.69 g (88%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 6.76 (s, 2H), 7.47 (d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 8.25 (d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$)。

制备实施例 24:

合成 2-氯-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



10

于 0°C , 在 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-N-氧化物(27 mg)中加入氯氧化磷(2 mL), 100°C 搅拌该混合物 5 小时。减压浓缩反应混合物, 残留物用乙酸乙酯稀释, 并在 0°C 用碳酸氢钠的饱和水溶液中和。中和的产物用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤萃取物, 并在无水硫酸钠上干燥。残留物通过硅胶柱层析(乙酸乙酯)

15 提纯, 获得标题化合物。

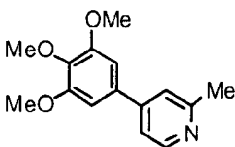
产率: 22 mg (77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 6.79 (s, 2H), 7.39 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.49 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$)。

20

制备实施例 25:

合成 2-甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



25

在氩气氛下, 将氯化镍(3.0 mg)加入到 THF (1 mL), 该混合物保持在 0°C 。在该混合物中缓慢加入 0.93 M 溴甲基镁的 THF 溶液(0.38 mL), 然后缓慢加入 2-氯-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(50 mg)的 THF 溶液(2 mL)。 0°C 搅拌该混合物 10 分钟, 然后 70°C 搅拌 1.5 小时。 0°C 下, 在该反应混合物中加入少量稀盐酸,

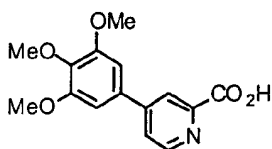
用乙酸乙酯进行萃取。产生的有机层用碳酸氢钠饱和水溶液和饱和盐水洗涤，在无水硫酸钠上干燥，并减压浓缩。残留物通过硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=15:1)进行提纯，获得标题化合物。

产率: 35 mg (75%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.62 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 6.81 (s, 2H), 7.27 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.32 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$)。

制备实施例 26:

- 10 合成 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸:

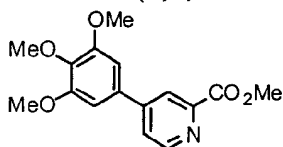


- 15 将 2-甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(830 mg)溶解在吡啶(4 mL)中，在该溶液中加入二氧化硒(852 mg)，120°C 搅拌该混合物 3 天。过滤反应混合物，滤液减压浓缩。残留物然后溶解在甲醇-氯仿中，在该溶液中加入己烷，沉淀产物，从而获得标题化合物。

产率: 587 mg (64%)。

制备实施例 27:

将合成 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸甲酯:

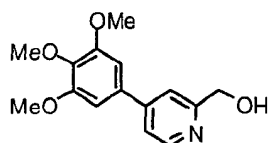


- 20 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸(587 mg)溶解在甲醇(2 mL)和二氯甲烷(8 mL)中，于 0°C，在该溶液中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(583 mg)，室温搅拌该混合物 3 小时。反应混合物减压浓缩，残留物用乙酸乙酯稀释。有机层用饱和盐水洗涤后在无水硫酸钠上干燥并减压浓缩，残留物通
- 25 过硅胶柱层析(氯仿:甲醇 = 40:1)提纯，获得标题化合物。

产率: 543 mg (88%)。

制备实施例 28:

合成 2-羟甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



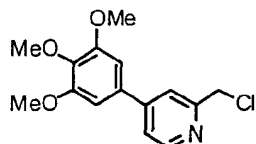
按照与制备实施例 2 相同的方式处理 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸
5 甲酯 (543 mg) 获得标题化合物。

产率: 429 mg (87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (br, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H),
4.83 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 7.38 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.42 (s, 1H),
8.58 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

10 制备实施例 29:

合成 2-氯甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:

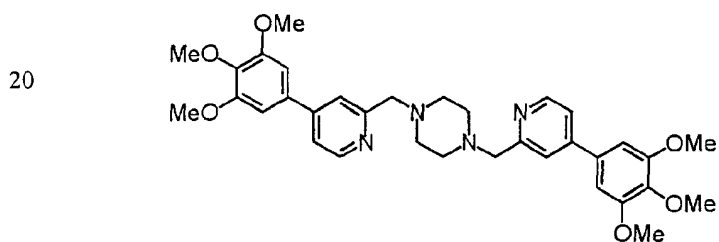


按照与制备实施例 3 相同的方式处理 2-羟甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡
啶 (429 mg), 获得标题化合物。

15 产率: 374 mg (82%)。

实施例 15:

合成 N,N' -二[[4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基]哌嗪:



20 2-氯甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (195 mg) 和哌嗪 (28 mg) 按照与
制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物。

产率: 150 mg (79%)。

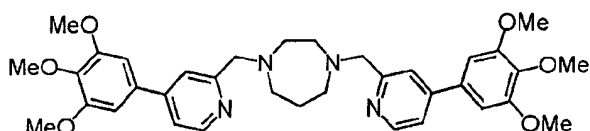
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.63 (br, 8H), 3.74 (s, 4H), 3.90 (s, 6H),

3.94 (s, 12H), 6.82 (s, 4H), 7.34 (dd, 2H, J=5.1Hz, 1.7Hz), 7.56 (s, 2H), 8.58 (d, 2H, J=5.4Hz)。

m/z (EI): 600 [M+].

5 实施例 16:

合成 N,N'-二[[4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基]高哌嗪:



10 2-氯甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (195 mg) 和高哌嗪 (32 mg) 按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物。

产率: 177 mg (91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.88-1.91 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 8H), 3.88 (s, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (s, 12H), 6.83 (s, 4H),

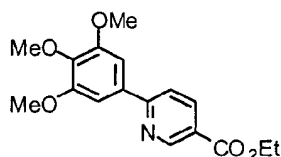
15 7.33 (dd, 2H, J=5.1Hz, 1.7Hz), 7.66 (d, 2H, J=1.2Hz),

8.55 (d, 2H, J=4.6Hz)。

m/z (EI): 614 [M+].

制备实施例 30:

20 合成 6-(3,4,5-三甲氧基苯基)烟酸乙酯:



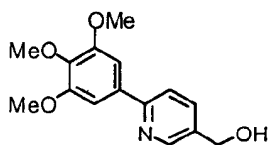
3,4,5-三甲氧基苯基硼酸 (1.16 g) 和 6-氯烟酸乙酯 (1.02 g) 按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物。

产率: 1.42 g (82%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, 3H, J=7.2Hz), 3.92 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.44 (q, 2H, J=7.2Hz), 7.32 (s, 2H), 7.76 (d, 1H, J=8.3Hz), 8.33 (dd, 1H, J=8.2Hz, 2.2Hz), 9.26 (d, 1H, J=2.2Hz)。

制备实施例 31:

合成 5-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



5 6-(3,4,5-三甲氧基苯基)烟酸乙酯(658 mg)按照与制备实施例 2 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

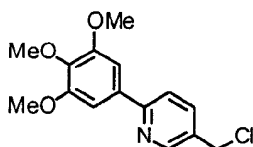
产率: 482 mg (85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.76 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.68 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.78 (dd, 1H, $J=7.4\text{Hz}$, 2.3Hz), 8.63 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$)。

10

制备实施例 32:

合成 5-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



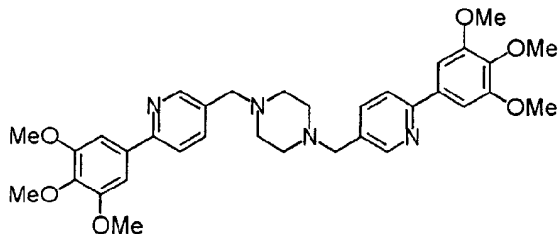
15 5-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (685 mg)按照与制备实施例 3 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 717 mg (理论量)。

实施例 17:

合成 N,N' -二[(2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基)甲基]哌嗪:

20



25 5-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(294 mg)和哌嗪(43 mg)按照与实施例 1 相同的方式反应, 获得作为游离碱的标题化合物。

产率: 198 mg (66%)。

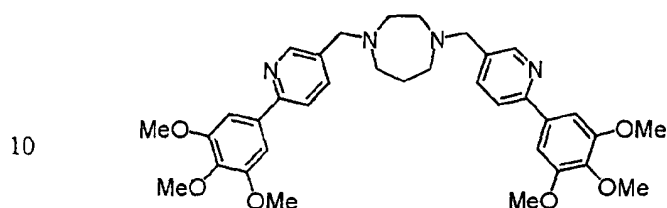
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.53 (br, 8H), 3.57 (s, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 12H), 7.36 (s, 4H), 7.65 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.72 (dd, 2H, $J=8.1\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 8.58 (d, 2H, $J=2.1\text{Hz}$).

m/z (EI): 600 [M+].

5

实施例 18:

合成 N,N' -二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]高哌嗪:



5-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (294 mg) 和高哌嗪 (50 mg) 按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得游离碱的标题化合物。

产率: 153 mg (49%)。

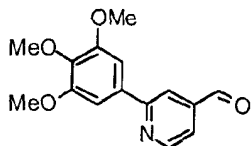
15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.83 (quint, 2H, $J=5.7\text{Hz}$), 2.71 (s, 4H), 2.77 (t, 4H, $J=5.7\text{Hz}$), 3.70 (s, 4H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 12H), 7.24 (s, 4H), 7.56 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.74 (dd, 2H, $J=8.1\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 8.60 (d, 2H, $J=2.1\text{Hz}$).

m/z (EI): 614 [M+].

20

制备实施例 33:

合成 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-羧基醛 (carboaldehyde):



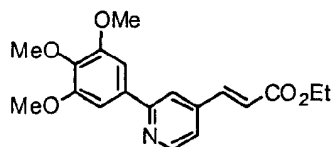
25 将 4-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (1.01 g) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 在该溶液中加入活化二氧化锰 (纯度: 85%, 3.78 g)。室温搅拌该混合物 5 小时, 再加入活化二氧化锰 (纯度: 85%, 3.78 g)。搅拌该混合物过夜。过滤反应混合物, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析提纯 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1), 获得标题化合物。

产率: 507 mg (50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.92 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 7.32 (s, 2H),
7.62 (dd, 1H, $J=4.9\text{Hz}, 1.1\text{Hz}$), 8.09 (t, 1H, $J=1.1\text{Hz}$),
8.93 (dd, 1H, $J=4.9\text{Hz}, 1.1\text{Hz}$), 10.16 (s, 1H)。

5 制备实施例 34:

合成 3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]丙烯酸乙酯:



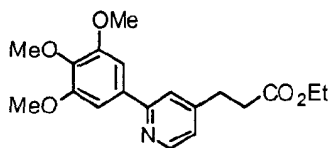
2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-羧基醛 (507 mg) 和二乙基膦酰基乙酸乙酯 (570 μL) 溶解在叔丁醇 (16 mL) 中, 并在该溶液中加入碳酸钾溶液 (438 mg)。
10 于回流下搅拌该化合物 3 小时, 并减压浓缩。残留物溶于氯仿, 用饱和盐水洗涤该溶液, 在无水硫酸镁上干燥, 然后减压浓缩。残留物用硅胶柱层析提纯 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1), 获得标题化合物。

产率: 579 mg (89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (t, 3H, $J=7.7\text{Hz}$), 3.92 (s, 3H),
15 3.98 (s, 6H), 4.31 (q, 2H, $J=7.7\text{Hz}$), 6.66 (d, 1H, $J=16.0\text{Hz}$),
7.25 (s, 2H), 7.31 (dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.68 (d, 1H, $J=16.0\text{Hz}$),
7.72 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 8.70 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

制备实施例 35:

20 合成 3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]丙烯酸乙酯:



将 3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]丙烯酸乙酯 (579 mg) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 在该溶液中加入 10% 碳上钯 (60 mg), 室温氢气中搅拌该化合物 6 小时。过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩, 获得标题化合物。

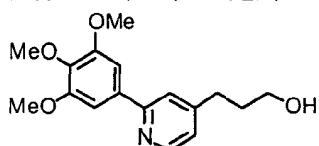
25 产率: 521 mg (90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$),
2.70 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.02 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H),

4.15 (q, 2H, J=7.1Hz), 7.08 (dd, 1H, J=5.0Hz, 1.6Hz), 7.22 (s, 2H),
7.52 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.0Hz)。

制备实施例 36:

5 合成 4-(3-羟丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



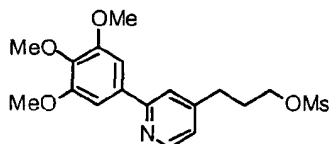
3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]丙烯酸乙酯 (521 mg) 按照与制备实施例 2 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 486 mg (理论量)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92-2.00 (m, 2H), 2.80 (t, 2H, J=7.7Hz),
3.73 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H),
7.08 (dd, 1H, J=5.1Hz, 1.7Hz), 7.22 (s, 2H),
7.52 (dd, 1H, J=1.7Hz, 0.7Hz), 8.56 (dd, 1H, J=5.1Hz, 0.7Hz)。

15 制备实施例 37:

合成 4-(3-甲基磺酰氧基丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:

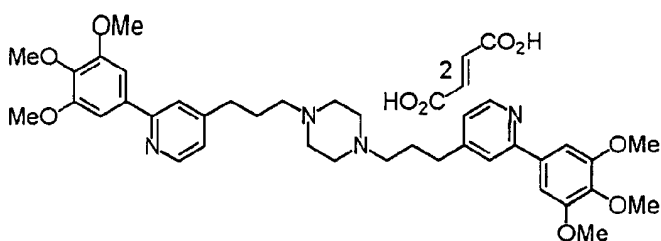


20 将 4-(3-羟丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶 (486 mg) 溶于氯仿 (10 mL), 在该溶液中加入甲基磺酰氯 (186 μL) 和三乙胺 (400 μL), 室温搅拌该混合物过夜。用氯仿稀释反应混合物, 并用水和饱和盐水洗涤。在无水硫酸镁上干燥, 然后减压浓缩。残留物用硅胶柱层析提纯 (己烷:乙酸乙酯= 1:1), 获得标题化合物。

产率: 549 mg (90%)。

25 实施例 19:

合成 N,N'-二[3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]丙基]哌嗪二富马酸酯:



5

4-(3-甲基磺酰氧基丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基-丙基)吡啶 (259 mg) 和 哌嗪 (29 mg) 按照实施例 1 的相同方式进行反应。获得标题化合物的游离碱。将该化合物溶于甲醇，在该溶液中加入富马酸，使其转变为标题化合物。

产率：114 mg (38%)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 120°C) δ : 1.79-1.87(m, 4H), 2.39(t, 4H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.47(s, 8H), 2.70(t, 4H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.77(s, 6H), 3.88(s, 12H), 6.63(s, 4H), 7.11(dd, 2H, $J=4.9\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.34(s, 4H), 7.67(dd, 2H, $J=1.6\text{Hz}, 0.7\text{Hz}$), 8.48(dd, 2H, $J=4.9\text{Hz}, 0.7\text{Hz}$)。

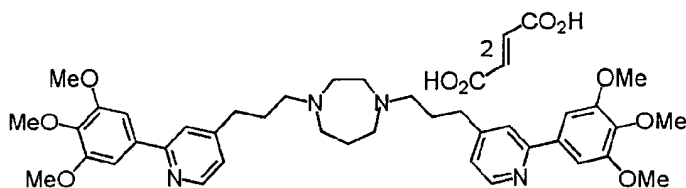
15

m/z (EI): 654 [$\text{M}+-2$]。

实施例 20:

合成 N,N' -二[3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]丙基]高哌嗪二富马酸酯:

20



25

4-(3-甲基磺酰氧基丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶 (261 mg) 和高哌嗪 (34 mg) 按照与制备实施例 1 相同的方式进行反应，获得标题化合物的游离碱。将该化合物溶于甲醇，在该溶液中加入富马酸，使其转变为标题化合物。

产率：66 mg (22%)。

30

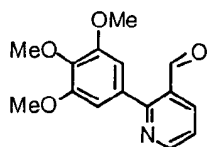
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 120°C) δ : 1.76(quint, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 1.79-1.87(m, 4H), 2.57(t, 4H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.70(t, 4H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.73(t, 4H, $J=7.9\text{Hz}$), 2.74(s, 4H), 3.77(s, 6H), 3.87(s, 12H), 6.61(s, 4H), 7.10(d, 2H, $J=4.6\text{Hz}$), 7.34(s, 4H), 7.66(s, 2H),

8.47 (d, 2H, J=4.9Hz)。

m/z (EI): 668 [M+ - 2]。

制备实施例 38:

5 合成 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-羧基醛:



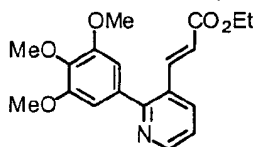
3-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (958 mg) 按照与制备实施例 33 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 561 mg (59%)。

10

制备实施例 39:

合成 3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]丙烯酸乙酯:

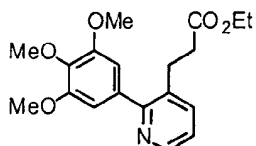


15 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-羧基醛 (517 mg) 按照与制备实施例 34 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 740 mg (理论量)。

制备实施例 40:

合成 3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯:



20

3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]丙烯酸乙酯 (740 mg) 按照与制备实施例 35 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 167 mg (26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (t, 3H, J=7.1Hz),

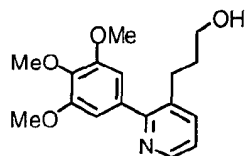
25 2.50 (t, 2H, J=7.6Hz), 3.03 (t, 2H, J=8.0Hz), 3.90 (s, 9H),

4.09 (q, 2H, J=7.1Hz), 6.69 (s, 2H), 7.23 (dd, 1H, J=7.8Hz, 4.9Hz),

7.63 (dd, 1H, J=7.8Hz, 1.6Hz), 8.53 (dd, 1H, J=4.8Hz, 1.6Hz)。

制备实施例 41:

合成 3-(3-羟丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



5

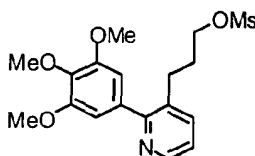
3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]丙酸乙酯(167 mg)按照与制备实施例 2 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 135 mg (91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75-1.83 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, J=7.9Hz),
10 3.59 (t, 2H, J=6.3Hz), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 6.69 (s, 2H), 7.22-
7.24 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J=7.6Hz), 8.51 (d, 1H, J=3.3Hz)。

制备实施例 42:

合成 3-(3-甲基磺酰氧基丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



15

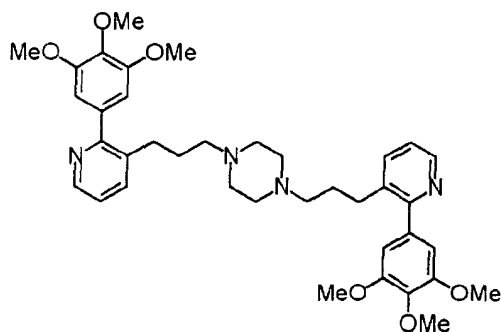
3-(3-羟丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (64 mg)按照与制备实施例 37 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 80 mg (理论量)。

20

实施例 21:

合成 N,N' -二[3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]丙基]哌嗪:



25

3-(3-甲基磺酰氧基丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶(80 mg)和哌嗪(9 mg)按照与制备实施例1相同的方式进行反应,获得作为游离碱的标题化合物。

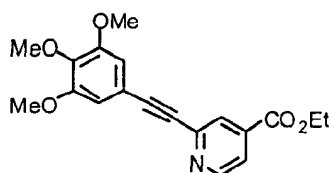
产率: 14 mg (19%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65-1.72 (m, 4H), 2.24-2.32 (m, 12H),
 5 2.68 (t, 4H, $J=8.0\text{Hz}$), 3.88 (s, 18H), 6.66 (s, 4H),
 7.22 (dd, 2H, $J=7.7\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$), 7.62 (dd, 2H, $J=7.6\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$),
 8.50 (dd, 2H, $J=4.8\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$)。

m/z (EI): 654 [$M+2$]。

10 制备实施例 43:

合成 2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)吡啶-4-羧酸乙酯:



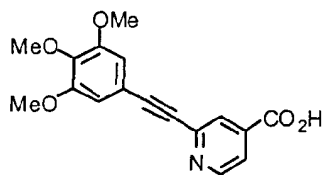
将 3,4,5-三甲氧基苯乙炔(1.80 g)、2-氯异烟酸乙酯(2.08 g)和碘化铜(71 mg)溶解在 DMF (4 mL) 和三乙胺(8 mL)的混合溶剂中,在该溶液中加入二氯化二(三
 15 苯基膦)钯(0)(131mg), 45°C 氩气下搅拌该混合物 4 小时。用乙酸乙酯稀释反应
 混合物,用 2M 盐酸、水和饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥。减压浓缩反应混合
 物后,残留物用硅胶柱层析提纯(己烷:乙酸乙酯= 4:1 至 3:1)获得标题化合物。

产率: 1.50 g (47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.88 (s, 6H),
 20 3.89 (s, 3H), 4.44 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.87 (s, 2H),
 7.79 (dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 8.07 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

制备实施例 44:

合成 2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)吡啶-4-羧酸:



25

将 2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)吡啶-4-羧酸乙酯(1.40 g)悬浮于甲醇(100 mL)中,在该悬浮液中加入氢化铝锂(189 mg),室温搅拌该混合物。反应混

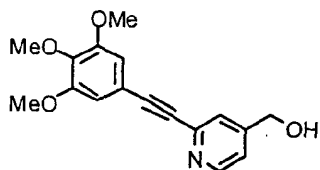
合物减压浓缩，在残留物中加入水，产生的混合物用 1M 盐酸中和。该反应混合物用冰冷却后，过滤收集沉淀的结晶，获得无色晶体标题化合物。

产率：1.21 g (94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 6.98 (s, 2H),
5 7.77 (dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.99 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

制备实施例 45:

合成 4-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)吡啶:



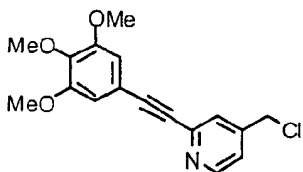
10 将 2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)吡啶-4-羧酸 (90 mg) 溶解在 THF (6 mL) 中，在 0°C 和氩气下，在该溶液中加入三乙胺 (35 mg)。然后在该混合物中加入氯甲酸乙酯 (34 mg)，搅拌该混合物 1 小时。在反应混合物中加入乙酸乙酯，混合物用水和饱和盐水洗涤，在无水硫酸钠上干燥。反应混合物浓缩后，残留物溶解在 THF (2 mL) 中，于 0°C，在该溶液中加入硼氢化钠 (sodium borohydride) (16 mg)
15 的水溶液 (1 mL)，搅拌产生的混合物 1 小时。用乙酸乙酯萃取反应混合物，产生的有机层用饱和盐水洗涤，在无水硫酸钠上干燥。有机层减压浓缩，残留物用硅胶柱层析提纯 (己烷:乙酸乙酯= 1:1)，获得标题化合物。

产率：85 mg (99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.06 (br, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.89 (s, 3H),
20 4.76 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.54 (s, 1H),
8.57 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

制备实施例 46:

合成 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)吡啶:



25

4-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)-吡啶 (483 mg) 按照与制备实施例 3 相同的方式进行处理，获得标题化合物。

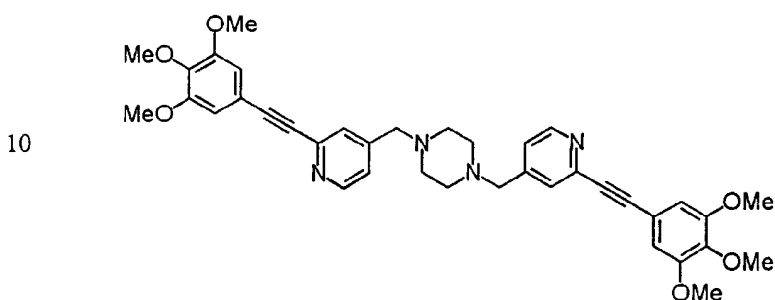
产率: 484 mg (94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.61 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

5

实施例 22:

合成 N,N' -二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)吡啶-4-yl]甲基]哌嗪:



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)吡啶 (254 mg) 和哌嗪 (31 mg)

15 按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得作为游离碱的标题化合物。

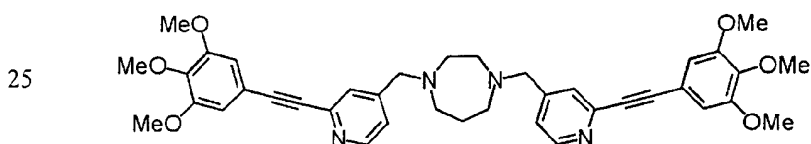
产率: 182 mg (78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (br, 8H), 3.52 (s, 4H), 3.87 (s, 12H), 3.88 (s, 6H), 6.85 (s, 4H), 7.22 (d, 2H, $J=4.1\text{Hz}$), 7.52 (s, 2H), 8.40 (d, 2H, $J=5.1\text{Hz}$)。

20 m/z (EI): 648 [M+].

实施例 23:

合成 N,N' -二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)吡啶-4-基]甲基]高哌嗪:



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)吡啶 (230 mg) 高哌嗪 (32 mg)

按照与制备实施例 1 相同的方式进行反应, 获得作为游离碱的标题化合物。

产率: 67 mg (31%)。

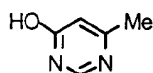
30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.83-1.86 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 8H), 3.67 (s, 4H), 3.87 (s, 12H), 3.88 (s, 6H), 6.85 (s, 4H),

7.25 (d, 2H, J=4.1Hz), 7.52 (s, 2H), 8.54 (d, 2H, J=4.1Hz)。

m/z (EI): 662 [M+].

制备实施例 47:

5 合成 4-羟基-6-甲基嘧啶:



将 4-羟基-2-巯基-6-甲基嘧啶 (3.0 g) 溶于乙醇 (50 mL) 和氨水 (10 mL) 的混合溶剂中。在该溶液中加入阮内镍 (Raney nickel) (R = 100, 湿型, 6.0 g), 90°C 搅拌混合物 2 小时。通过硅藻土过滤反应混合物, 滤液减压浓缩。残留余物中
10 加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。产生的有机层用饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并减压浓缩。产生的粗结晶在氯仿-乙醚中重结晶, 获得标题化合物。

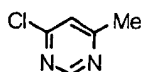
产率: 1.20 g (52%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.30 (s, 3H), 6.29 (s, 1H),
8.07 (s, 1H)。

15

制备实施例 48:

合成 4-氯-6-甲基嘧啶:

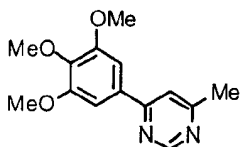


将 4-羟基-6-甲基嘧啶 (782 mg) 溶于磷酰氯 (6.6 mL), 回流加热该溶液 1
20 小时。将此反应混合物滴加到冰水中, 用 2M 氢氧化钠水溶液中和并用乙酸乙酯萃取。产生的有机层用饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并减压浓缩, 获得标题化合物。

产率: 913 mg (理论量)。

25 制备实施例 49:

合成 4-甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶:



4-氯-6-甲基嘧啶 (913 mg) 和 3,4,5-三甲氧基苯基硼酸 (2.73 g) 按照制备

实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物。

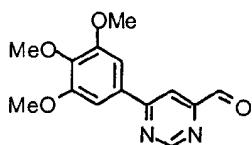
产率: 920 mg (50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 7.25 (s, 2H), 7.44 (d, 1H, $J=0.6\text{Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$)。

5

制备实施例 50:

合成 6-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶-4-羧基醛:



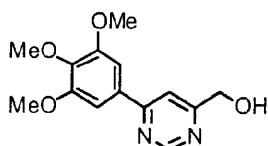
将 4-甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶 (920 mg) 溶于二噁烷 (100 mL) 中, 在该溶液中加入二氧化硒 (784 mg), 105°C 搅拌该混合物过夜。在反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取, 产生的有机层用饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析提纯 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1), 获得标题化合物。

产率: 492 mg (51%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 7.44 (s, 2H), 8.17 (d, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 9.43 (d, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 10.11 (s, 1H)。

制备实施例 51:

合成 4-羟甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶:



20

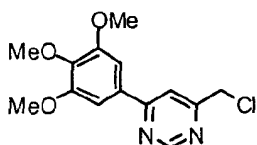
将 6-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶-4-羧基醛 (364 mg) 溶于甲醇 (50 mL) 中, 在冰冷却下向该溶液加入硼氢化钠 (25 mg), 室温搅拌混合物 2 小时。反应混合物减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析提纯 (氯仿: 甲醇 = 50:1), 获得标题化合物。

产率: 339 mg (92%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.84 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

制备实施例 52:

合成 4-氯甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶:

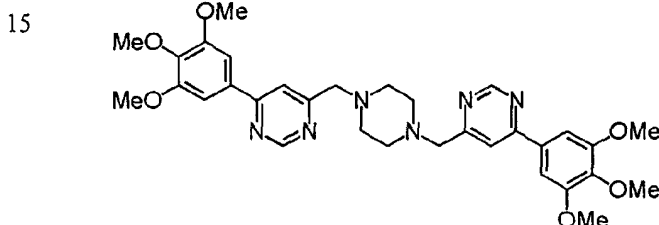


将 4-羟甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶 (339 mg) 溶解在二氯甲烷 (20
5 mL) 中, 在冰冷却下, 向该溶液中滴加亚硫酸氯 (0.15 mL), 搅拌该混合物 1 小时。
在反应混合物中加入氢氧化钠水溶液进行中和, 用二氯甲烷进行萃取。产生的有机
层用饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析提纯 (己
烷:乙酸乙酯= 1:1), 获得标题化合物。

产率: 174 mg (60%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.61 (s, 2H),
7.30 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 9.10 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$)。

实施例 24:

合成 N,N' -二[[6-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲基]哌嗪:

20 4-氯甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶 (126 mg) 和哌嗪 (18 mg) 按照与
制备实施例 1 相同的方式反应, 获得作为游离碱的标题化合物。

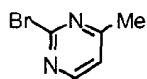
产率: 99 mg (77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.68 (br, 8H), 3.73 (s, 4H), 3.93 (s, 6H),
3.98 (s, 12H), 7.37 (s, 4H), 7.79 (s, 2H), 9.16 (s, 2H)

25 m/z (EI): 602 $[M^+]$ 。

制备实施例 53:

合成 2-溴-4-甲基嘧啶:



将 2-胺基-4-甲基嘧啶 (6.5 g) 溶于少量水中, 在冰冷却下, 向该溶液中滴加浓盐酸 (30 mL), 再加入溶解在水中的亚硝酸钠 (4.6 g), 搅拌该混合物 2 小时。在反应混合物中滴加溶解在水中的溴化钠 (30.6 g), 加热产生的混合物至室温并搅拌 4 小时。反应混合物用乙酸乙酯萃取, 产生的有机层用饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析提纯 (己烷: 乙酸乙酯=9:1), 获得标题化合物。

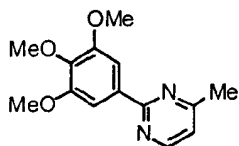
产率: 930 mg (9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (s, 3H), 7.13 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.48 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

10

制备实施例 54:

合成 4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶:



2-溴-4-甲基嘧啶 (1.5 g) 和 3,4,5-三甲氧基苯基硼酸 (1.83 g) 按照与制备实施例 1 相同的方式反应, 获得标题化合物。

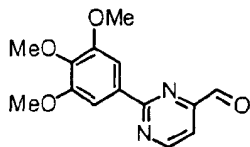
产率: 1.49 g (67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 7.01 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.77 (s, 2H), 8.61 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

20

制备实施例 55:

合成 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶-4-羧基醛:



4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶 (1.6 g) 按照与制备实施例 50 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

25

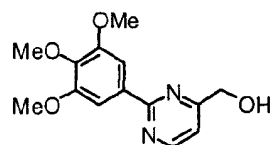
产率: 1.57 g (95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 7.56 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.76 (s, 2H), 8.92 (d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$),

10.03 (s, 1H)。

制备实施例 56:

合成 4-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪啉:



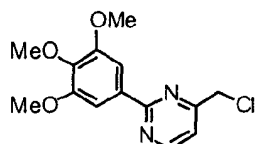
2-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪啉-4-羰基醛 (1.27 g) 按照与制备实施例 51 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 1.00 g (78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.44 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 6H),
10 4.74 (d, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.10 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.59 (s, 2H),
8.66 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

制备实施例 57:

合成 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪啉:



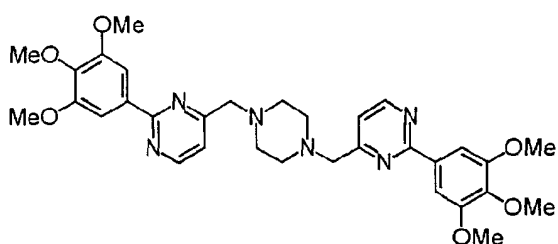
4-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪啉 (1.00 g) 按照与制备实施例 3 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 1.05 g (98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 4.68 (s, 2H),
20 7.40 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.77 (s, 2H), 8.81 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

实施例 25:

合成 N,N' -二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪啉-4-基]甲基]哌嗪:



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑(300 mg)和哌嗪(44 mg)按照与制备实施例1相同的方式反应,获得作为游离碱的标题化合物。

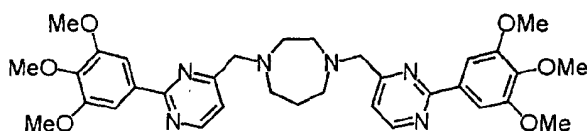
产率: 200 mg (65%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.60 (br, 8H), 3.68 (s, 4H), 3.84 (s, 6H), 3.91 (s, 12H), 7.30 (d, 2H, J=5.1Hz), 7.69 (s, 4H), 8.64 (d, 2H, J=5.1Hz)。

m/z (EI): 602 [M+]

实施例 26:

10 合成 N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲基]高哌嗪:



15 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑(300 mg)和高哌嗪(51 mg)按照与制备实施例1相同的方式反应,获得作为游离碱的标题化合物。

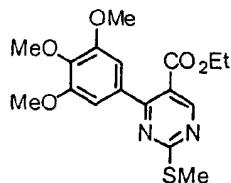
产率: 269 mg (87%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.83-1.86 (m, 2H), 2.79 (s, 4H), 2.82 (t, 4H, J=6.0Hz), 2.83 (s, 4H), 3.84 (s, 6H), 3.91 (s, 12H), 7.35 (d, 2H, J=5.1Hz), 7.70 (s, 4H), 8.65 (d, 2H, J=5.1Hz)。

20 m/z (EI): 616 [M+]

制备实施例 58:

合成 2-甲硫基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑-5-羧酸乙酯:



25 4-氯-2-甲硫基咪唑-5-羧酸乙酯(3.0 g)和3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(2.73)按照与制备实施例1相同方式反应,获得标题化合物。

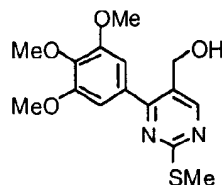
产率: 3.07 g (65%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.09 (t, 3H, J=7.1Hz), 2.52 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.40 (q, 2H, J=7.2Hz), 6.77 (s, 2H),

8.78 (s, 1H)。

制备实施例 59:

合成 5-羟甲基-2-甲硫基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶:



5

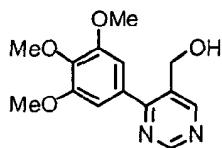
2-甲硫基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶-5-羧酸乙酯(2.51 g)按照与制备实施例 2 相同的方式进行处理, 获得标题化合物。

产率: 720 mg (38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.62 (s, 3H), 3.91 (s, 9H), 4.68 (s, 2H),
10 7.09 (s, 2H), 8.61 (s, 1H)。

制备实施例 60:

合成 5-羟甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶:



15

将 5-羟甲基-2-甲硫基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶(1.75 g)溶于乙醇(50 mL)和氨水(5 mL)的混合溶剂中。在该溶液中加入阮内镍(R = 100, 湿型, 17.0 g), 90°C 搅拌混合物 2.5 小时。反应混合物通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩。在残留物中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。产生的有机层用饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析提纯(己烷:乙酸乙酯=9:1), 获得
20 标题化合物。

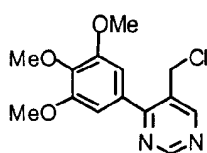
产率: 827 mg (50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (s, 9H), 4.77 (s, 2H), 7.04 (s, 2H),
25 8.34 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

25

制备实施例 61:

合成 5-氯甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶:



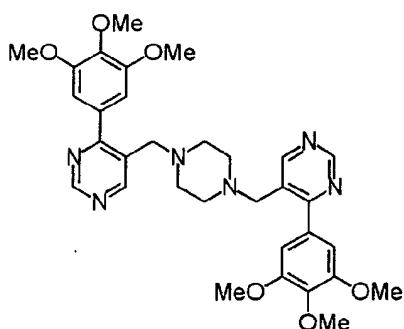
5-羟甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(827 mg)按照与制备实施例3相同的方式进行处理,获得标题化合物。

产率: 757 mg (86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.65 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)。

实施例 27:

合成 N,N' -二[[4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]哌嗪:



5-氯甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(250 mg)和哌嗪(37 mg)按照与制备实施例1相同的方式反应,获得作为游离碱的标题化合物。

产率: 221 mg (86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.53(br,8H), 3.52(s,4H), 3.92(s,18H), 7.17(s,4H), 8.72(s,2H), 9.12(s,2H)。

m/z (EI): 602 [M^+]。

试验实施例 1:

(对细胞粘附的抑制作用)

本试验参照 Ross 等的方法(J. Biol. Chem., 267,8537-8543(1992))进行。更具体说, 25 将人脐静脉内皮细胞(HUVEC)在 48 孔 src 上培养到融合生长后, 向其加入 IL-1 β 或 TNF α 。加入 5 小时后, 以 1×10^6 细胞/孔的比例加入 U937xleq, 它是用 PKH2 荧光 (dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.的产品)标记的人单核细胞/组织细胞。将该板室温静置 1 小时后, 洗去不粘附的 U937 细胞并以 1%Triton X-100 溶解, 测定残留的荧光强度(激发波长: 485nm, 测量波长: 530nm)。将 HUVEC 和 U937 分别培养在

EGM-2(Sanko Junyaku K.K.产品)和 10%含 FCS 的 RPMI1640 中。在加入 IL-1 β 或 TNF α 时将每种试验药物加到 HUVEC 中，并在细胞粘附试验之前 24 小时，加入 U937 中。按照方程式 $[100 - (C - B)/A - B] \times 100 (\%)$ 计算出抑制活性，其中 A 是在未加入测试药物时粘附于受 IL-1 β 或 TNF α 刺激的 HUVEC 上的 U₉₃₇ 细胞的数目，B 是在未加入测试药物时粘附于未受 IL-1 β 或 TNF α 刺激的 HUVEC 上的 U₉₃₇ 细胞的数目，C 是在加入测试药物时粘附于受 IL-1 β 或 TNF α 刺激的 HUVEC 上的 U937 细胞的数目。结果示于表 1 中。作为对照化合物，对日本专利申请符公开 No. 9-143075 中叙述的试验化合物 1 和日本专利申请待公开 No. 11-92382 中的地拉草(dilazep)也同时进行了评价。

10

表 1 各化合物(1 μ M)对细胞粘附的抑制活性

实施例	抑制百分率(%)	
	受 TNF α 刺激	受 IL-1 β 刺激
4	43	42
9	64	53
10	71	63
22	50	34
试验化合物 1	5	10
地拉草	12	0

各具体配方实施例将在下面叙述。

配方实施例 1(胶囊制剂)

N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪	30mg
微晶纤维素	30mg
乳糖	30mg
硬脂酸镁	3mg
总量	90mg

将以上各成分按照本领域公知的方法混合，然后装入明胶胶囊，得到胶囊制剂。

20

配方实施例 2: (片剂制剂)

N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪	30mg
淀粉	44mg

淀粉(粘合用)	5.6mg
硬脂酸镁	0.4mg
羧甲基纤维素钙	20mg
总量	100mg

5 将以上各成分按照本领域公知的方法混合，得到片剂制剂。

配方实施例 3: (注射剂制剂)

N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪(100mg)和氯化钠(900mg)溶于注射用蒸馏水(约 80mL)中，将注射用蒸馏水加入得到的溶液中至总量 100mL。

10 将该稀释的溶液过滤除菌，然后等分并装入 10 个避光的安瓿中，密封这些避光安瓿，得到注射制剂。

工业可应用性

如上所述，本发明化合物(1)对于细胞粘附和细胞渗入都有抑制作用，可以用作预防或治疗诸如过敏、哮喘、风湿病、动脉硬化和炎症等疾病的药物。