

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 11 月 22 日 (22.11.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/210229 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 491/04 (2006.01) **A61K 31/439** (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/086865

(22) 国际申请日: 2018 年 5 月 15 日 (15.05.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201710354103.1 2017年5月18日 (18.05.2017) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发股份有限公司
(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江
苏省南京市南京高新区高新路9号商务
办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 吴凌云(WU, Lingyun); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 张丽
(ZHANG, Li); 中国上海市浦东新区富特中路288
号, Shanghai 200131 (CN)。 张鹏(ZHANG, Peng);
中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai
200131 (CN)。 陈兆国(CHEN, Zhaoguo); 中国上
海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131
(CN)。 陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东
新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI
BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路
681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

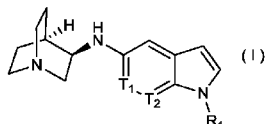
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则
4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: α -7 NICOTINE ACETYLCHOLINE RECEPTOR AGONIST AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: α -7尼古丁乙酰胆碱受体激动剂及应用



(57) Abstract: Disclosed are a series of α -7 nicotine acetylcholine receptor agonists, and specifically disclosed are compounds of formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof or tautomers thereof, and pharmaceutical uses thereof.

(57) 摘要: 公开了一系列 α -7尼古丁乙酰胆碱受体激动剂, 具体公开了式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、或其互变异构体及其医药用途。



WO 2018/210229 A1

α -7 尼古丁乙酰胆碱受体激动剂及应用

相关申请的引用

本申请要求于 2017 年 05 月 18 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201710354103.1 号中国发明专利申请的权益，在此将其全部内容以援引的方式整体并入本文中。

技术领域

本发明涉及一系列 α -7 尼古丁乙酰胆碱受体激动剂，具体涉及式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐、或其互变异构体及其医药用途。

技术背景

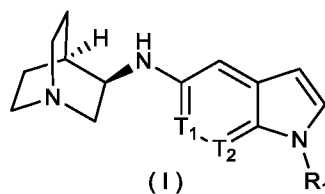
尼古丁乙酰胆碱受体(nAChRs) 属于配体-门控阳离子通道家族，受内源性激动剂乙酰胆碱调控。每个受体都是由5个亚体组成的一个5聚体。同源或异源亚体相互组合构成不同的尼古丁乙酰胆碱受体亚型，但各亚型又具有相同的基本结构特征，5个亚体围绕一个中心形成一个充满水的孔状结构[Masatomo Ishikawa and Kenji Hashimoto, *current Pharmaceutical Design*, 2011, 17, 121-129, Caulfield MP. *Pharmacol Ther.* 1993, 58, 319–79, Jones S, Sudweeks S, Yakel JL. *Trends Neurosci.* 1999, 22, 555–61]。他们在受激动剂作用的时候都会显示三种主要的功能状态，即：“关闭休眠”状态，“通道开放”状态和“关闭脱敏”状态。

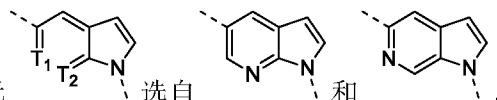
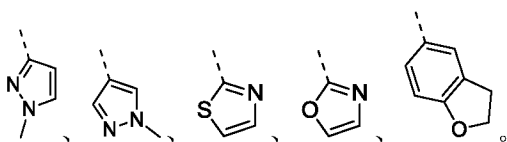
α 7 尼古丁乙酰胆碱受体是一种同源亚型，也是备受关注的靶点，主要分布在大脑皮层和海马体中，而这些区域与学习，记忆以及认知相关[Seguela P, Wadiche J, Dineley-Miller K, *J Neurosci.* 1993, 13, 596–604]。另外，突触周围也发现了 α 7 尼古丁乙酰胆碱受体，在这里他们负责调节其他输入到神经元，并且激活各种下游信号通路[Berg DK, Conroy WG. *J Neurobiol.* 2002, 53, 512–23, Shoop RD, Martone ME, Yamada N, et al. *J Neurosci.* 1999, 19, 692–704]。因此， α 7 尼古丁乙酰胆碱受体不仅参与学习，记忆等过程，还在调节神经递质方面起到重要作用。 α 7 尼古丁乙酰胆碱受体对钙离子有较高渗透性，被激动剂快速激活，然后快速脱敏。这些特点使得 α 7 尼古丁乙酰胆碱受体作为最具潜力的靶点被广泛应用在修复和改善认知损伤的疾病领域，比如阿尔兹海默症，精神病，帕金森病，老年性记忆减退，以及神经性疼痛等。

近些年，一大批结构各异的化合物被开发出来作为选择性 α 7 尼古丁乙酰胆碱受体激动剂，部分激动剂和正向变构调节剂。其中一些已经进入人体临床试验阶段，然而，这些化合物在临床试验中呈现的某些不利副作用和药代动力学问题阻碍了他们的进一步发展，因此，目前还没有药物被批准进入市场。

发明内容

本发明提供式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，



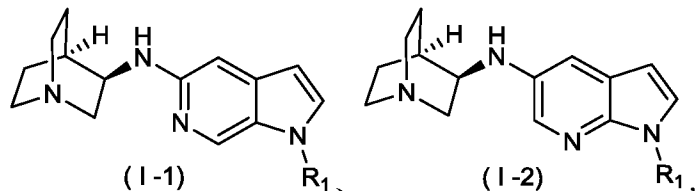


本发明的一些方案中, 上述结构单元

选自

和

本发明的一些方案中, 上述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其选自:



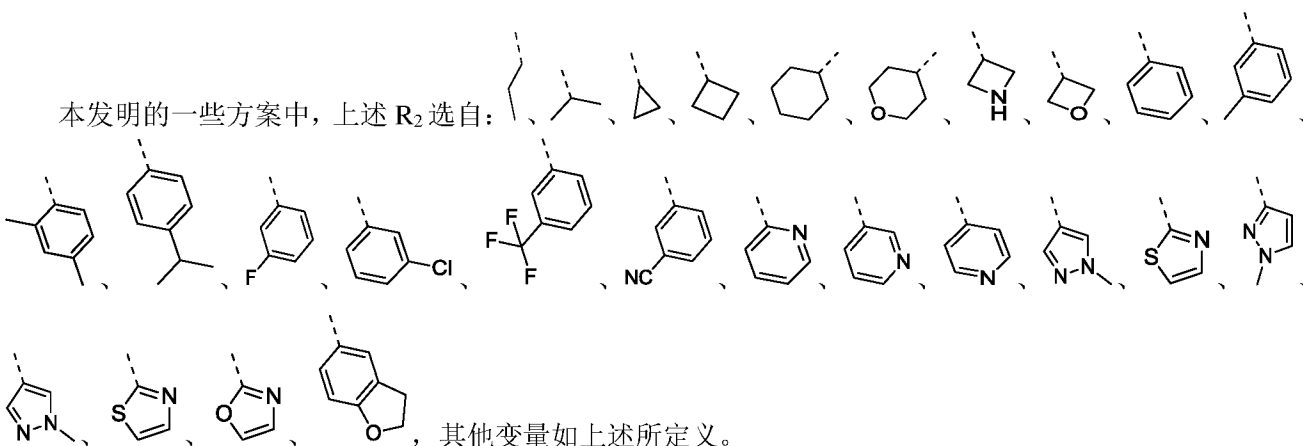
其中, R_1 如上述所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R 选自 F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、COOH, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基, 其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R 选自 F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、COOH、Me、Et、 CF_3 , 其他变量如上述所定义。

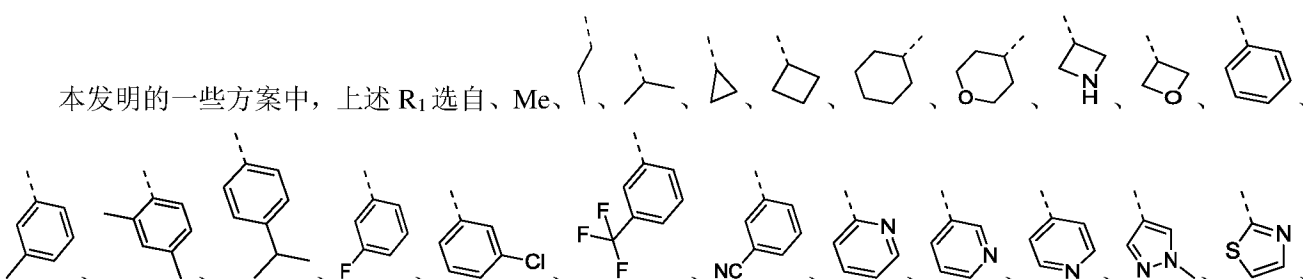
本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、恶丁环基、吡丁啉基、四氢吡喃基、苯基、吡啶基、吡唑基、噻唑基、恶唑基、咪唑基、噻吩基、三唑基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、2,3-二氢苯并呋喃基, 其他变量如上述所定义。

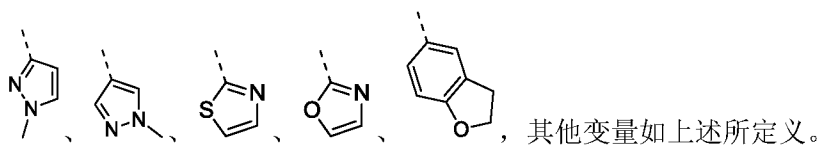
本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自:



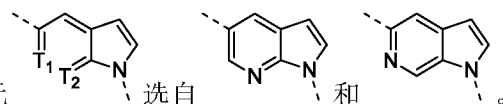
本发明的一些方案中, 上述 L 选自单键和 $-CH_2-$, 其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自、Me、



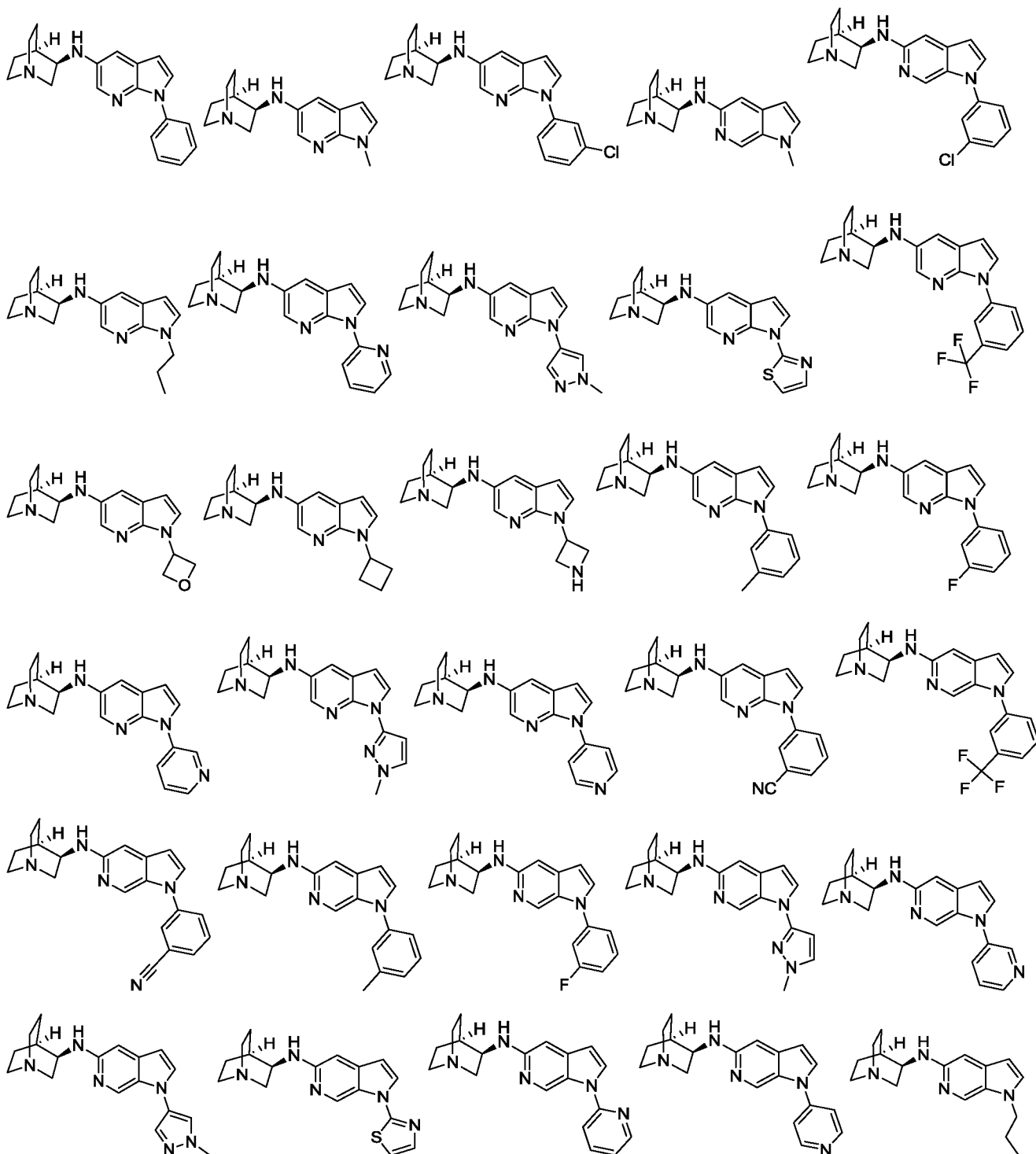


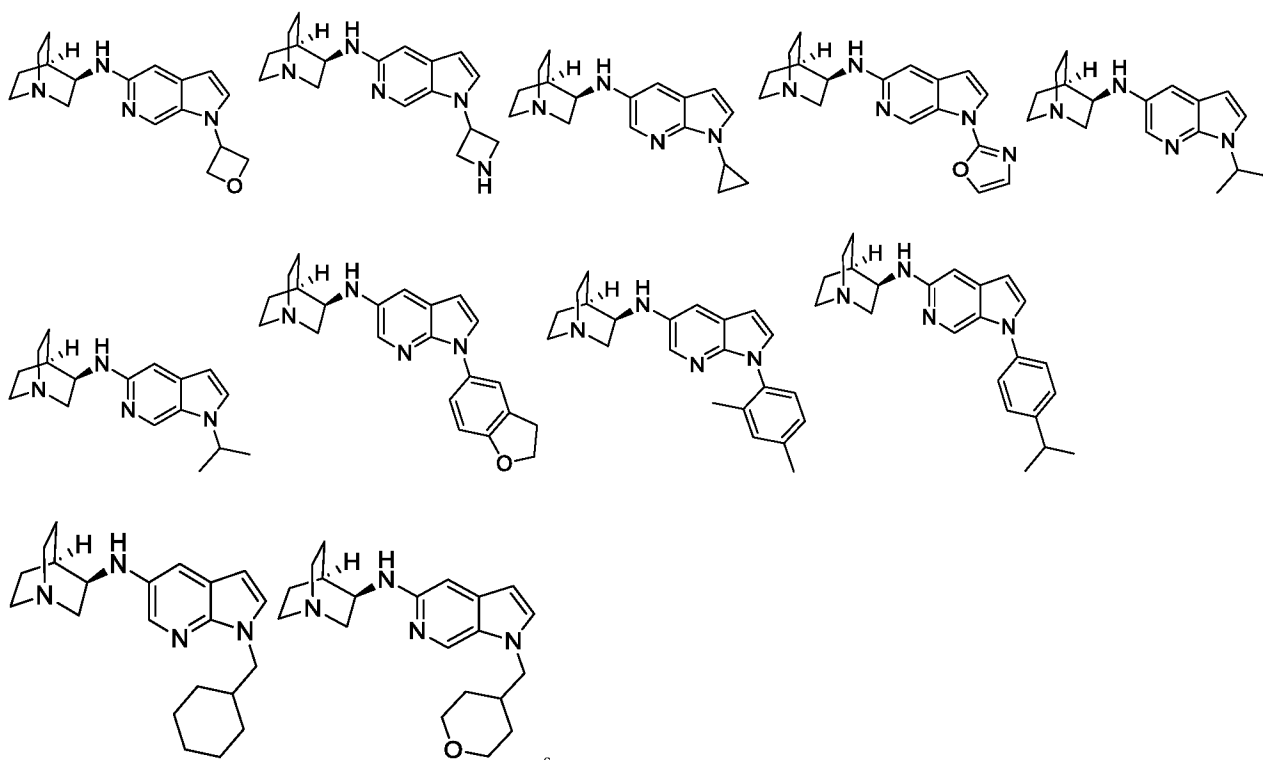
本发明的一些方案中，上述结构单元



本发明还有一些 方案是由上述变量任意组合而来。

本发明的一些化合物选自：





本发明还提供了上述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体在制备治疗精神分裂或老年痴呆等疾病药物中的应用。

技术效果：

本发明中的系列新化合物具有良好的活性和类药性，有潜力作为候选化合物用于进一步的临床研究。

相关定义：

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

C₁₋₆选自C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆；C₃₋₆选自C₃、C₄、C₅和C₆。

C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环基或3~6元杂环烷基包括但不限于：

C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氨基、N,N-二(C₁₋₃烷基)氨基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷氧羰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₃₋₆环烷基、3~6元环烷氨基、3~6元杂环烷氨基、3~6元环烷氧基、3~6元环烷基酰基、3~6元环烷基氧羰基、3~6元环烷基磺酰基、3~6元环烷基亚磺酰基；

甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH₂C(CH₃)(CH₃)(OH)、环丙基、环丁基、丙基亚甲基、环丙酰基、三氟甲基、氨甲基、羟甲基、甲氧基、甲酰基、甲氧羰基、甲磺酰基、甲基亚磺酰基、乙氧基、乙酰基、乙磺酰基、乙氧羰基、二甲基氨基、二乙基氨基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基；

N(CH₃)₂, NH(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH(OH)(CH₃)₂, -CH₂CH(F)(CH₃)₂, -CH₂CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂OH, -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡糖醛酸等有机酸的盐（参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)）。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。 1985 年, 62: 114-120。除非另有说明, 用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心, 除非另有规定, 它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地, 所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物, 包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(*R*)- 和 (*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体, 及其外消旋混合物和其他混合物, 例如对映异构体或非对映体富集的混合物, 所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物, 均包括在本发明的范围之内。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体, 可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备, 其中将所得非对映体混合物分离, 并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者, 当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时, 与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐, 然后通过本领域所公知的方法进行非对映异构体拆分, 然后回收得到纯的对映体。此外, 对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的, 所述色谱法采用手性固定相, 并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如, 可用放射性同位素标记化合物, 比如氚(³H), 碘-125 (¹²⁵I) 或 C-14 (¹⁴C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换, 无论放射性与否, 都包括在本发明的范围之内。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代, 包括重氢和氢的变体, 只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时, 意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代, 也可以不被取代, 除非另有规定, 取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当任何变量(例如 **R**)在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如, 如果一个基团被 0-2 个 **R** 所取代, 则所述基团可以任选地至多被两个 **R** 所取代, 并且每种情况下的 **R** 都有独立的选项。此外, 取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当其中一个变量选自单键时, 表示其连接的两个基团直接相连, 比如 **A-L-Z** 中 **L** 代表单键时表示该结构实际上是 **A-Z**。

除非另有规定, 术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外, 术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如, 术语“卤代 (**C**₁-**C**₄) 烷基”意在包括但不仅限于三

氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。

卤代烷基的实例包括但不限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基。C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 *S*-戊氧基。“环烷基”包括饱和环基，如环丙基、环丁基或环戊基。3-7 环烷基包括 C₃、C₄、C₅、C₆ 和 C₇ 环烷基。“链烯基”包括直链或支链构型的烃链，其中该链上任何的稳定位点上存在一个或多个碳-碳双键，例如乙烯基和丙烯基。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团)，包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-，以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

除非另有规定，术语“杂环烷基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环，它们包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子。氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p)。氮原子可以是取代的或未取代的(即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基)。如果产生的化合物是稳定的，本文所述的杂环烷基可以发生碳位或氮位上的取代。杂环烷基中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是，当杂环中 S 及 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是，杂环烷基中 S 及 O 原子的总数不超过 1。桥环也包含在杂环烷基的定义中。当一个或多个原子(即 C、O、N 或 S)连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于：一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是，一个桥总是将单环转换成三环。桥环中，环上的取代基也可以出现在桥上。

术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。

环烷基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。除非另有规定，术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基，可以是单取代、二取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价，它可以是单环或多环(比如 1 至 3 个环；其中至少一个环是芳族的)，它们耦合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基(或环)。在一个示范性实例中，杂原子选自 B、N、O 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、

2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；r.t.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；*n*-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂。

化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

附图说明：

识别指数 (d2)：测试阶段各组大鼠对新旧两个物体的探索时间差(探索新事物时间 - 探索旧事物时间)与总探索时间 (新旧事物总的探索时间) 的比值。

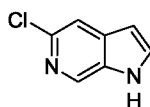
图 1：训练后 15 分钟，各组大鼠对新旧事物探索的识别指数对比。

图 2：训练后 24 小时，各组大鼠对新旧事物探索的识别指数对比。图中数据表达为平均值±SEM，n=8-10. 采用一维组间方差分析 t-test, *p<0.05。

具体实施方式

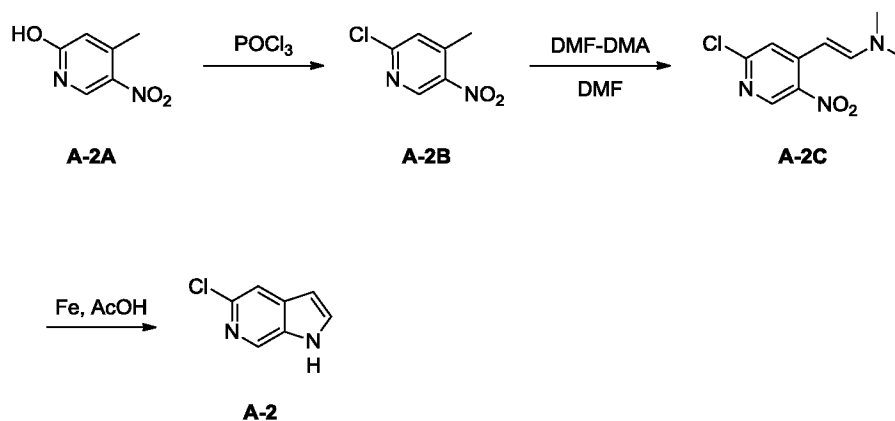
下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。

参考例1



A-2

合成路线：



第一步

将**A-2A** (2.00 g, 13.0 mmol) 的三氯氧磷 (21 mL) 溶液在 80℃ 下搅拌 5 个小时。反应液缓慢加入水中 (50 mL) 淬灭, 用碳酸钠固体将 pH 调值 7~8, 用乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到**A-2B** (2.10 g)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 173, 实测值 173。

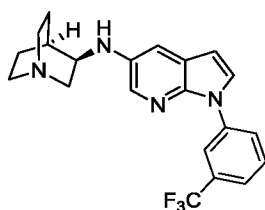
第二步

向**A-2B** (1.00 g, 5.79 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液中加入 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (759 mg, 6.37 mmol), 并在 100℃ 下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到**A-2C** (1.40 g)。¹H NMR: (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 8.68 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.95 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 6H)。

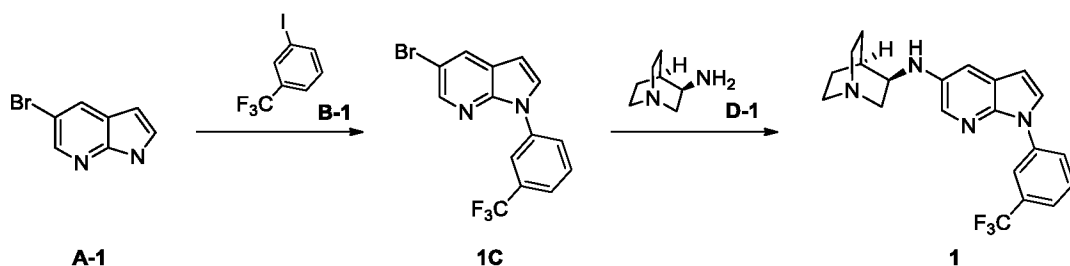
第三步

向 **A-2C** (1.32 g, 5.80 mmol) 的乙酸 (40 mL) 溶液中加入铁粉 (3.24 g, 57.9 mmol) 并在 70℃ 下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 用 5% 碳酸钠溶液 (150 mL) 洗涤, 水相用二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 得到的有机相用饱和食盐水 (150 mL x 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的粗品用薄层层析法分离纯化 (1:1 石油醚/乙酸乙酯, *R_f* = 0.4) 得到**A-2** (450 mg)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 153, 实测值 153。

实施例 1



合成路线:



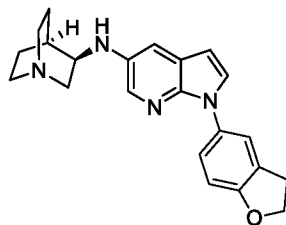
第一步

向 **A-1** (200 mg, 1.02 mmol) 和 **B-1** (277 mg, 1.02 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (19.4 mg, 1.02 μ mol), 磷酸钾 (433 mg, 2.04 mmol) 和 (1*R*,2*R*)-环己烷-1,2-二胺 (11.6 mg, 1.02 μ mol), 反应液在 110 °C 下搅拌 16 个小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用薄层层析法分离纯化 (4: 1 石油醚/乙酸乙酯, R_f = 0.8) 得到 **1C** (210 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 8.42 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J =3.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J =3.6 Hz, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 341 and 343, 实测值 341 and 343.

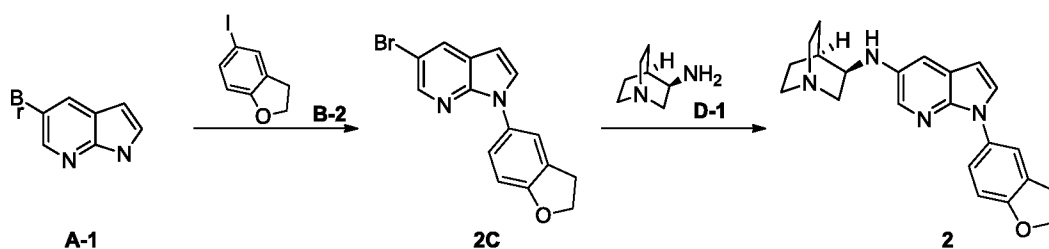
第二步

向 **1C** (110 mg, 0.332 mmol), 化合物 **D-1** (128 mg, 0.645 mmol) 和叔丁醇钠 (186 mg, 1.93 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入氯代 [2-(二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯] [2-(2-氨基乙基)苯基] 钯(II) (12.9 mg, 16.1 μ mol), 反应液在 60°C 下搅拌 4 个小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用制备高效液相色谱分离纯化得到 **1** (20.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-*d*₄) δ 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.85 (d, J =3.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J =3.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 4H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 387, 实测值 387.

实施例 2



合成路线:



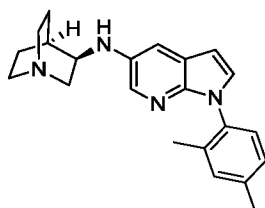
第一步

参照实施例 1 第一步, 得到 **2C** (130 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.28 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J=8.8$ Hz, 2H)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 315 and 317, 实测值 315 and 317.

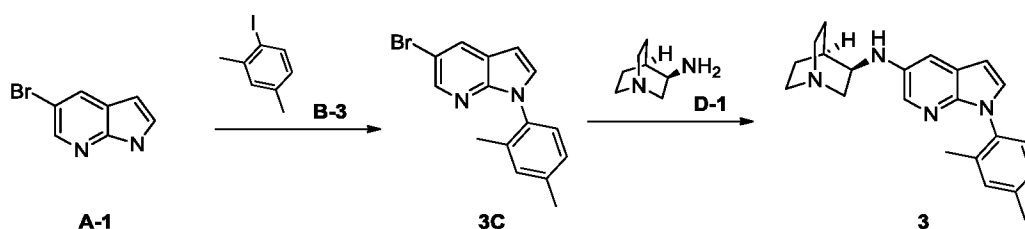
第二步

参照实施例 1 第二步, 得到 **2** (50.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.52 - 3.35 (m, 6H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.16 (br. s, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 1H)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 361, 实测值 361.

实施例 3



合成路线:



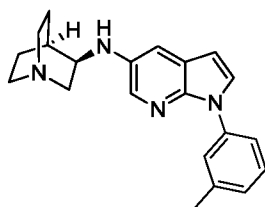
第一步

参照实施例 1 第一步, 得到 **3C** (20.0 mg)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 301 and 303, 实测值 301 and 303.

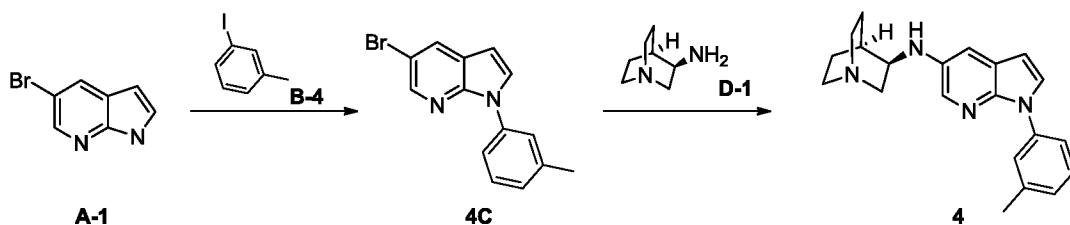
第二步

参照实施例 1 第二步, 得到 **3** (4.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.14 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 6.90 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 4H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.31 (br. s, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (br. s, 1H)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 347, 实测值 347.

实施例 4



合成路线:



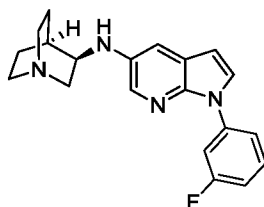
第一步

参照实施例 1 第一步, 得到 **4C** (190 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 3H), 7.41 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 287 and 289, 实测值 287 and 289.

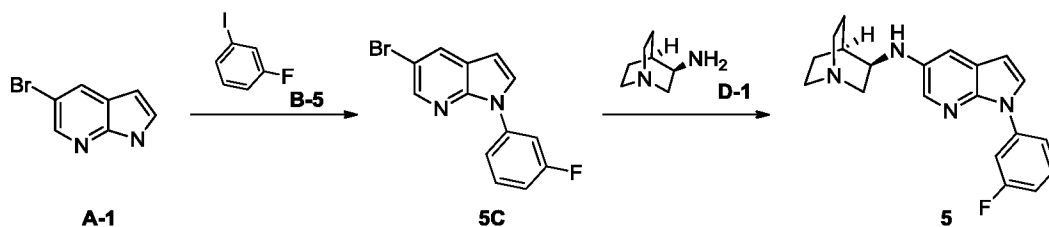
第二步

参照实施例 1 第二步, 得到 **4** (76.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 7.86 (s, 2H), 7.73 (br. s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.78 (br. s, 1H), 4.11 (br. s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.33 (br. s, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.95 (br. s, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 333, 实测值 333.

实施例 5



合成路线:



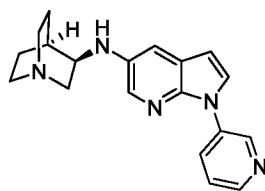
第一步

参照实施 1 第一步, 得到 **5C** (160 mg)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 291 and 293, 实测值 291 and 293.

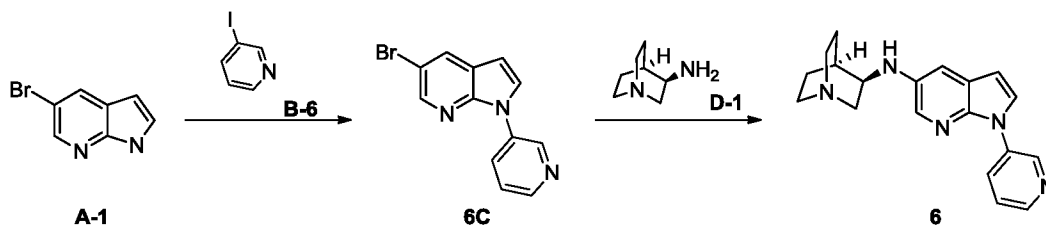
第二步

参照实施例 1 第二步, 得到 **5** (50.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.20 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 6.93 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.60 - 3.35 (m, 4H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 337, 实测值 337.

实施例 6



合成路线:



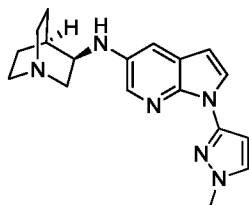
第一步

参照实施例 1 第一步, 得到 **6C** (220 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.97 (br. s, 1H), 8.61 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.56 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 6.65 (d, $J=3.6$ Hz, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 274 and 276, 实测值 274 and 276.

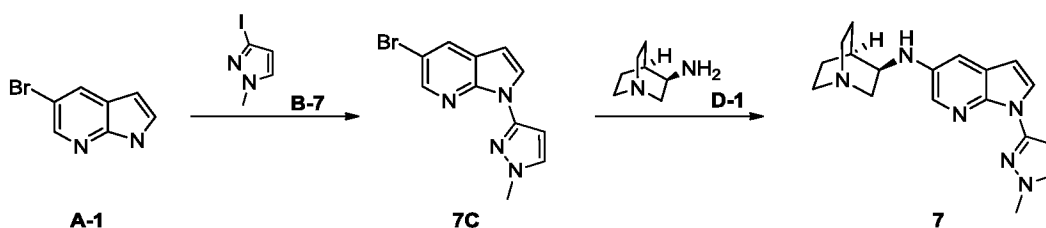
第二步

参照实施例 1 第二步, 得到 **6** (90.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 10.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 9.26 (dd, $J=1.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=5.6, 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 3.55 - 3.36 (m, 4H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.49 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 320, 实测值 320.

实施例 7



合成路线:



第一步

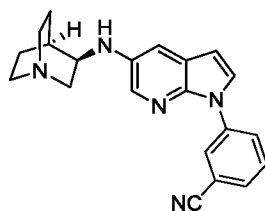
参照实施例 1 第一步, 得到 **7C** (120 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.40 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.06

(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.43 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 277 and 279, 实测值 277 and 279.

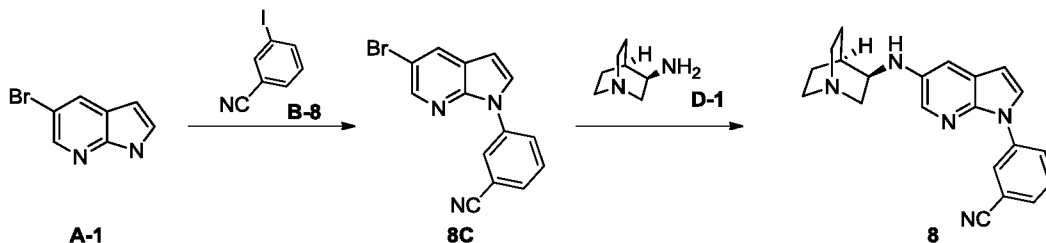
第二步

参照实施例 1 第二步, 得到 **7** (50.0 mg)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.20 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 3.61 - 3.38 (m, 4H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.50 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 323, 实测值 323.

实施例 8



合成路线:



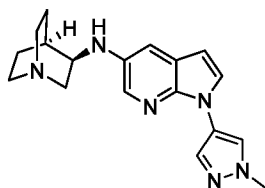
第一步

参照实施例 1 第一步, 得到 **8C** (210 mg)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 298 and 300, 实测值 298 and 300。

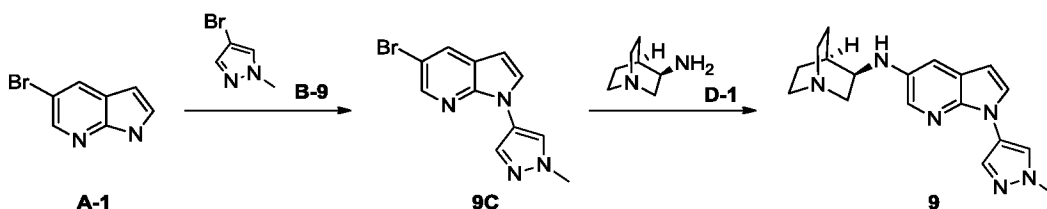
第二步

参照实施例 1 第二步, 得到 **8** (15.0 mg)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.23 (s, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 3H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 6.89 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.56 - 3.37 (m, 4H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 344, 实测值 344.

实施例 9



合成路线:



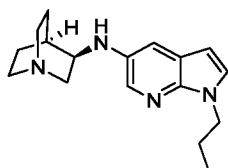
第一步

向 **A-1** (200 mg, 1.02 mmol) 和 **B-9** (197 mg, 1.22 mmol) 的甲苯 (5 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (19.4 mg, 102 μ mol), 磷酸钾 (433 mg, 2.04 mmol) 和 *N,N'*-二甲基乙烷-1,2-二胺 (8.9 mg, 102 μ mol), 并在 120°C 下搅拌 16 个小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用薄层层析法分离纯化 (4: 1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f = 0.9$) 得到 **9C** (170 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 8.41 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H) . MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 277 and 279, 实测值 277 and 279.

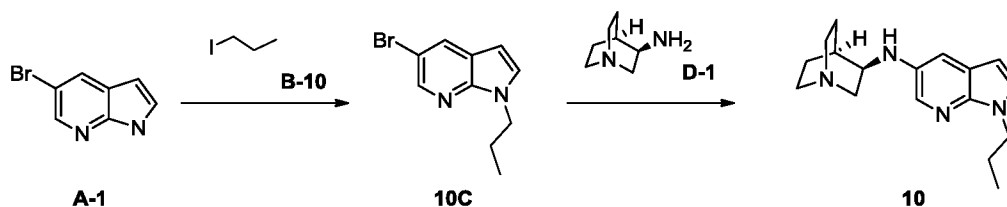
第二步

参照实施例 1 第二步, 得到 **9** (40.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-*d*₄) δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.64 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 4H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.94 (br. s, 1H)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 323, 实测值 323.

实施例10



合成路线:



第一步

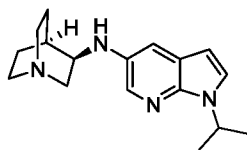
在 0°C 下向 **A-1** (300 mg, 1.52 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中加入钠氢 (60% 煤油, 73.0 mg, 1.82 mmol), 并搅拌 15 分钟, 然后加入 **B-10** (1.29 g, 7.60 mmol) 并在 15°C 下搅拌 16 个小时。向反应液中加入 15 mL 水, 并用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用薄层层析法分离纯化 (4: 1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f = 0.8$) 得到 **10C** (290 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 8.35 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.35 - 4.10 (m, 2H),

2.01 - 1.80 (m, 2H), 1.03 - 0.85 (m, 3H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 239 and 241, 实测值 239 and 241.

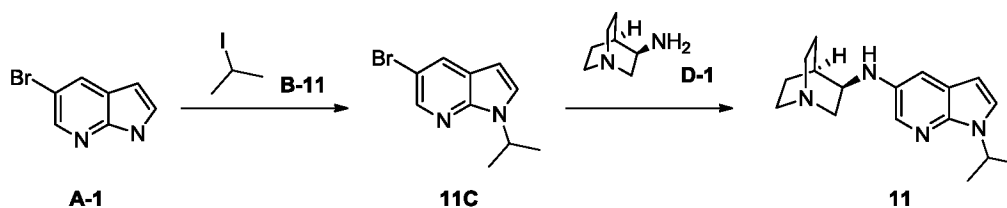
第二步

向 **10C** (80.0 mg, 0.335 mmol), **D-1** (200 mg, 1.00 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (15.3 mg, 16.7 μ mol) 的四氢呋喃 (5.00 mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (257 mg, 2.68 mmol) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂基氧杂蒽杂蒽 (15.9 mg, 33.6 μ mol) 在 80°C 下搅拌 16 个小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用制备高效液相色谱分离纯化得到 **10** (9.00 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.55 - 3.34 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 3H), 0.96 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 285, 实测值 285.

实施例11



合成路线:



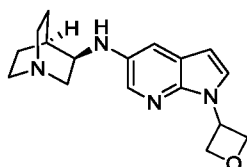
第一步

参照实施例10第一步, 得到**11C** (180 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 8.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.06 (spt, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 239 and 241, 实测值 239 and 241.

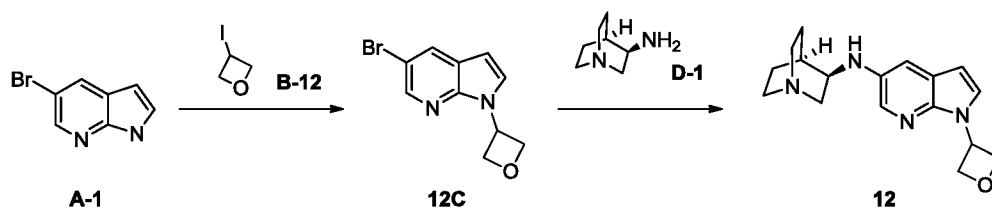
第二步

参照实施例1第二步, 得到 **11** (60.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.12 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.57 - 3.36 (m, 4H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 285, 实测值 285

实施例12



合成路线:



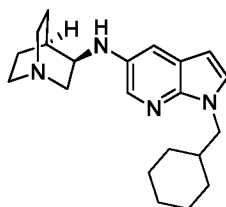
第一步

参照实施例10第一步, 得到**12C** (110 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.18 - 5.96 (m, 1H), 5.21 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.09 - 4.95 (m, 2H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 253 and 255, 实测值 253 and 255.

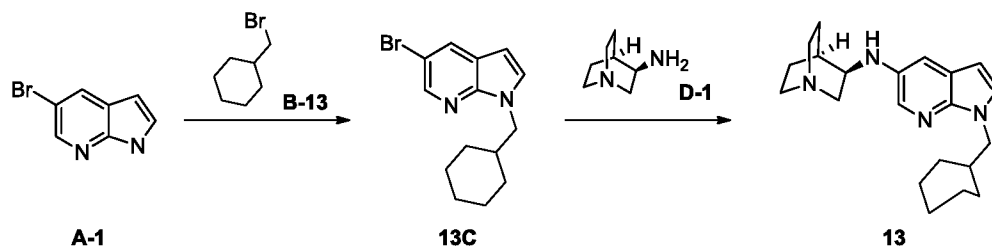
第二步

参照实施例1第二步, 得到**12** (70.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.12 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 5H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.58 - 3.36 (m, 4H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.46 - 2.27 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 299, 实测值 299.

实施例13



合成路线:



第一步

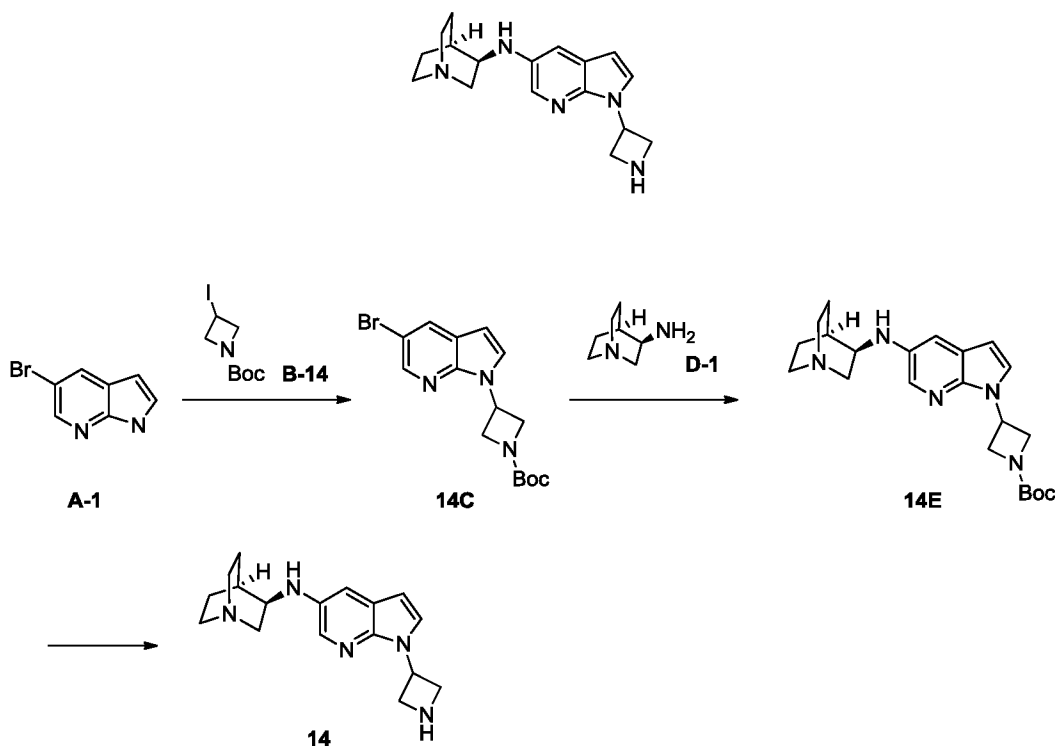
参照实施例10第一步, 得到**13C** (150 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 4H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.15 - 1.04 (m, 3H), 1.01 - 0.85 (m, 2H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 293 and 295, 实测值 293 and 295.

第二步

参照实施例1第二步, 得到**13** (100 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.12 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 3H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.58 - 3.35 (m, 4H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.39 - 1.20 (m, 3H), 1.15 - 1.01 (m, 2H)。MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 339, 实测值 339。

实施例14

合成路线:



第一步

参照实施例10第一步, 得到**14C** (90.0 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.31 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 4.49 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 9H)。MS-ESI 计算值 [M + H-56]⁺ 296 and 298, 实测值 296 and 298。

第二步

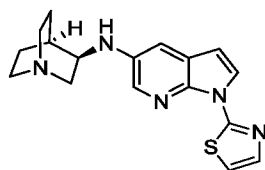
向**14C** (90.0 mg, 0.256 mmol), **D-1** (153 mg, 0.767 mmol) 和叔丁醇钠 (196 mg, 2.04 mmol) 的四氢呋喃 (7 mL) 溶液中加入氯代[2-(二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯][2-(2-氮乙基)苯基]铯(II) (10.2 mg, 12.8 μmol), 反应液在65℃下搅拌2小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到 **14E** (102 mg)。MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 398, 实测值 398。

第三步

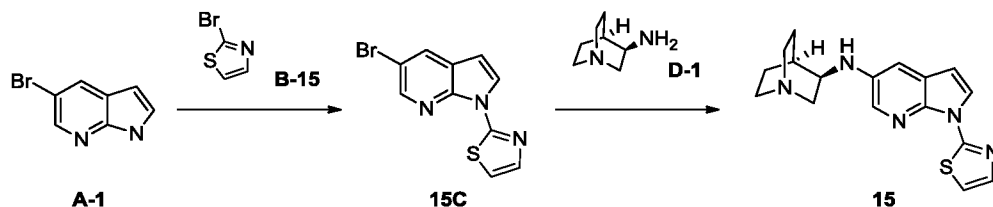
14E (102 mg, 0.256 mmol) 溶于盐酸乙酸乙酯 (4 M, 10.0 mL, 40.0 mmol) 中并在 16℃下搅拌半小时。将反应液减压浓缩, 粗品用制备高效液相色谱分离纯化得到**14** (24.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.13 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.90 - 5.80 (m, 1H), 4.75 - 4.60 (m, 4H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 1H),

2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 2.0 - 1.85 (m, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 298, 实测值 298.

实施例15



合成路线:



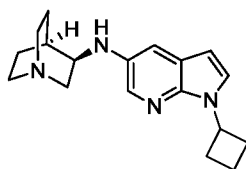
第一步

向 **A-1** (150 mg, 0.671 mmol) 和 **B-15** (124.9 mg, 0.761 mmol) 的 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL) 溶液中加入碳酸铯 (496 mg, 1.52 mmol), 反应液在 130 °C 搅拌 16 个小时。向反应液中加入 15 mL 水, 并用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用薄层层析法分离纯化 (5:1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f = 0.7$) 得到 **15C** (110 mg)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=4.0$ Hz, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 280 and 282, 实测值 280 and 282.

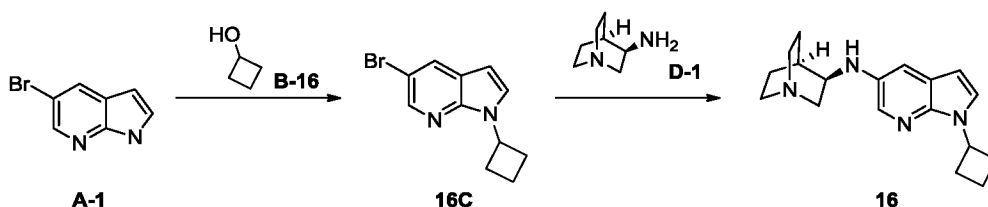
第二步

参照实施例1第二步, 得到**15** (34.0 mg)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL-d_4) δ 8.13 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 4H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.95 (br. s, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 326, 实测值 326.

实施例16



合成路线:



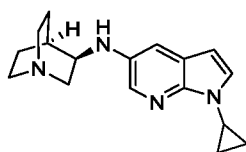
第一步

在0℃下向 **A-1** (50.0 mg, 0.250 mmol), 三丁基膦 (103 mg, 0.508 mmol) 和 **B-16** (18.3 mg, 0.254 mol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入四甲基偶氮二甲酰胺 (48.1 mg, 0.279 mmol), 反应液在80℃ 下搅拌3小时。反应液过滤蒸干得到**16C** (170 mg)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 251 and 253, 实测值 251 and 253.

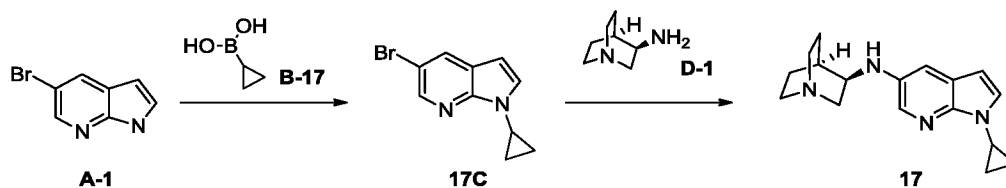
第二步

参照实施例1第二步, 得到**16** (49.0 mg)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.08 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=2.8, 10.8$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 1H), 3.54 - 3.35 (m, 4H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.70 - 2.49 (m, 4H), 2.44 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.84 (m, 3H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 297, 实测值 297.

实施例17



合成路线:



第一步

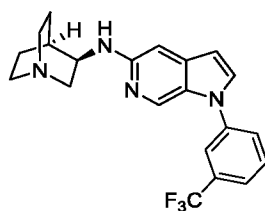
向 **A-1** (200 mg, 1.02 mmol), **B-17** (131mg, 1.53 mmol) 和 N-氧化吡啶 (291 mg, 3.06 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入吡啶 (242 mg, 3.06 mmol) 和醋酸铜 (370 mg, 2.04 mmol), 反应液在30℃和氧气环境下搅拌16个小时, 然后升温至60℃搅拌32小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用薄层层析法分离纯化 (4: 1石油醚/乙酸乙酯, $R_f = 0.7$) 得到**17C** (150 mg)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 2H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 237 and 239, 实测值 237 and 239.

第二步

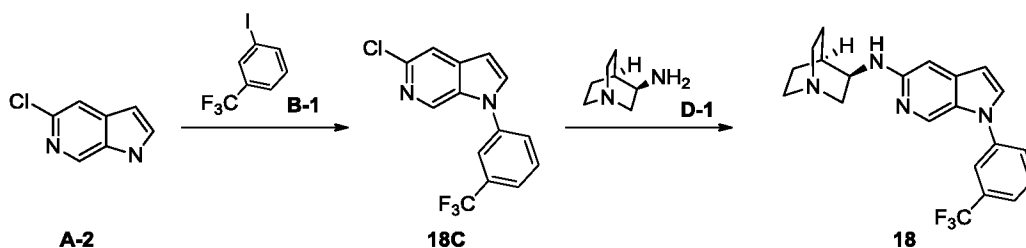
参照实施例1第二步, 得到**17** (60.0 mg)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.11 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 6.67 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.62 - 3.36 (m,

5H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 2H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 283, 实测值 283.

实施例18



合成路线:



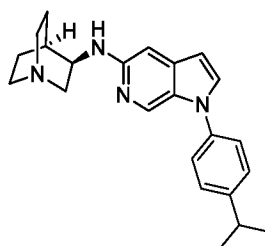
第一步

参照实施例1第一步, 得到 **18C** (270 mg)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.66 (s, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=3.2$ Hz, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 297, 实测值 297.

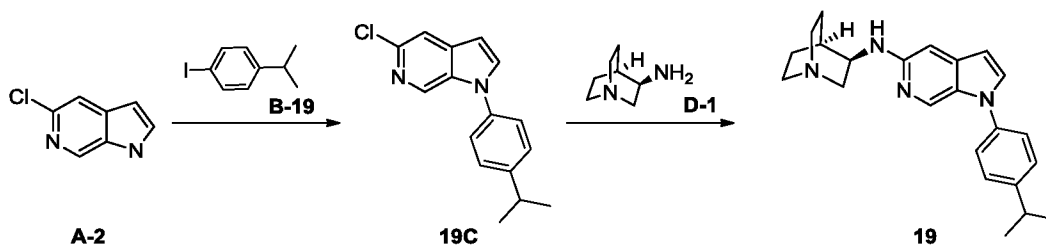
第二步

向**18C** (50.0 mg, 0.169 mmol), **D-1** (67.1 mg, 0.337 mmol) 和叔丁醇钠 (97.2 mg, 1.01 mmol) 的四氢呋喃 (4 mL) 溶液中加入甲烷磺酸 (2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯) (2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钯 (II) (6.69 mg, 8.43 μmol), 反应液在 60°C 下搅拌2小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用制备高效液相色谱分离纯化得到**18** (20.0 mg)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL-d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.89 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.61 - 3.34 (m, 5H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 387, 实测值 387.

实施例19



合成路线:



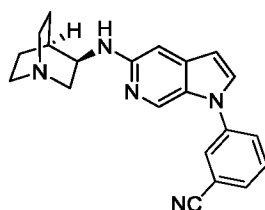
第一步

参照实施例1第一步, 得到**19C** (110 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 8.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 4H), 6.55 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 271, 实测值 271.

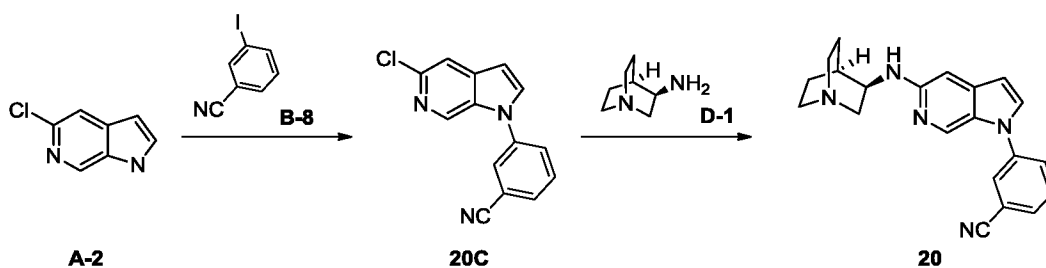
第二步

参照实施例18第二步, 得到**19** (70.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-*d*₄) δ 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 6.83 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.60 - 3.37 (m, 4H), 3.30 (br. s, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.33 (br. s, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.01 (br. s, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 361 实测值 361.

实施例20



合成路线:



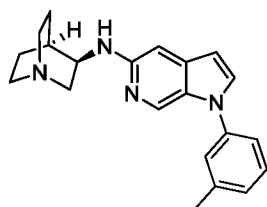
第一步

参照实施例1第一步, 得到**20C** (330 mg)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 254, 实测值 254.

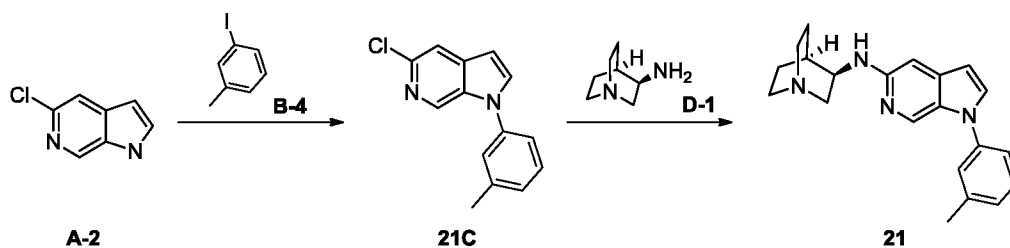
第二步

参照实施例18第二步, 得到**20** (5.00 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-*d*₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.37 (br. s, 1H), 3.99 (br. s, 1H), 3.61 - 3.34 (m, 5H), 2.46 (br. s, 1H), 2.40 - 2.11 (m, 3H), 2.01 (br. s, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 344, 实测值 344.

实施例21



合成路线:



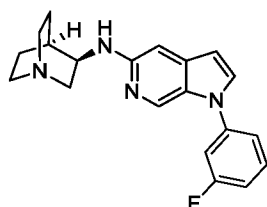
第一步

参照实施例1第一步, 得到**21C** (76.0 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.65 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 3H), 6.63 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 243, 实测值 243.

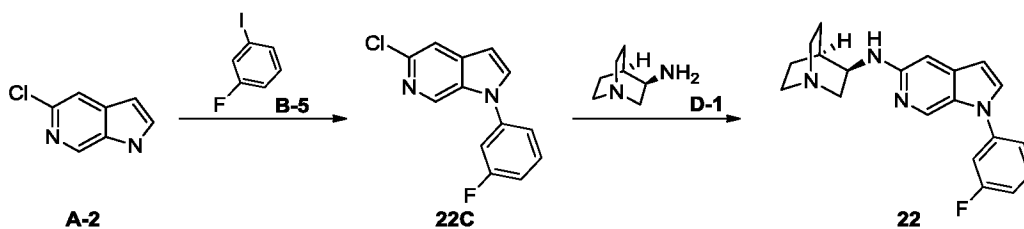
第二步

参照实施例18第二步, 得到**21** (44.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.20 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=7.8, 17.2$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.84 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.60 - 3.35 (m, 5H), 2.50 (s, 4H), 2.33 (br. s, 1H), 2.19 (br. s, 2H), 2.01 (br. s, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 333, 实测值 333.

实施例22



合成路线:



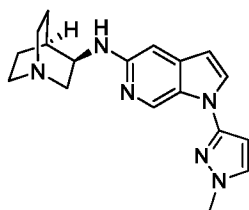
第一步

参照实施例1第一步, 得到**22C** (230 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.69 (s, 1H), 7.71 - 7.48 (m, 3H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=3.2$ Hz, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 247, 实测值 247.

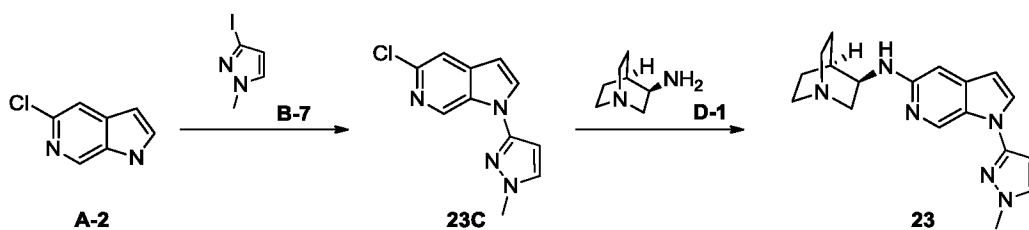
第二步

参照实施例18第二步, 得到**22** (90.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 6.87 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.61 - 3.34 (m, 5H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 1.88 (m, 4H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 337, 实测值 337.

实施例23



合成路线:



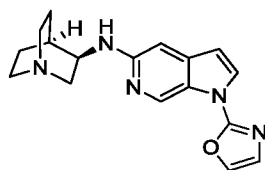
第一步

参照实施例1第一步, 得到**23C** (340 mg)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 233, 实测值 233.

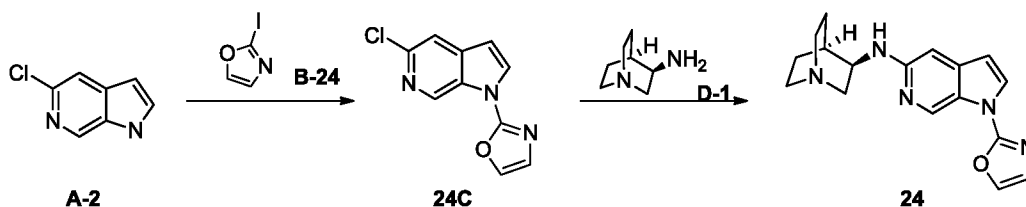
第二步

参照实施例18第二步, 得到**23** (26.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 9.10 (s, 1H), 8.34 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.81 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.33 (br. s, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 4H), 3.56 - 3.37 (m, 5H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.33 (br. s, 1H), 2.19 (br. s, 2H), 2.02 (br. s, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 323, 实测值 323.

实施例24



合成路线:



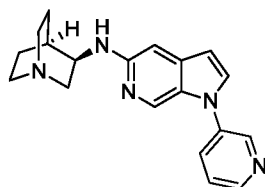
第一步

参照实施例1第一步, 得到**24C** (15.0 mg)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 220, 实测值 220.

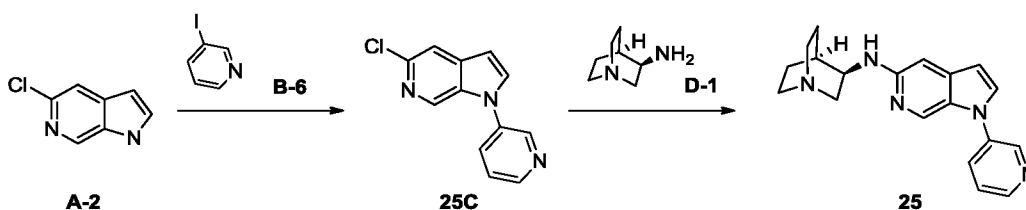
第二步

参照实施例18第二步, 得到**24** (8.0 mg)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 9.10 (s, 1H), 8.42 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.34 (d, $J=18.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.64 - 3.37 (m, 5H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.31 (br. s, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.01 (br. s, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 310, 实测值 310.

实施例25



合成路线:



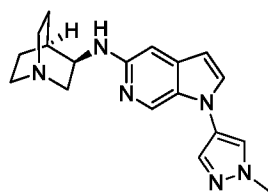
第一步

参照实施例1第一步, 得到**25C** (270 mg)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 230, 实测值 230.

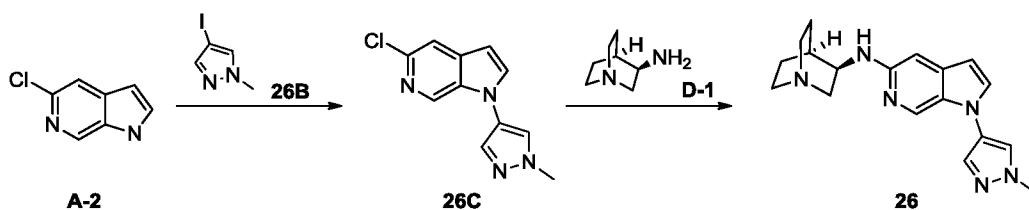
第二步

参照实施例18第二步, 得到**25** (54.0 mg)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.97 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.01 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.61 - 3.35 (m, 5H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.13 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 320, 实测值 320.

实施例26



合成路线:



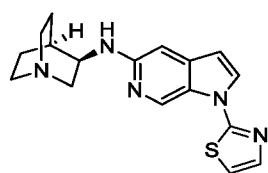
第一步

参照实施例1第一步, 得到**26C** (170 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.52 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.37 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 233, 实测值 233.

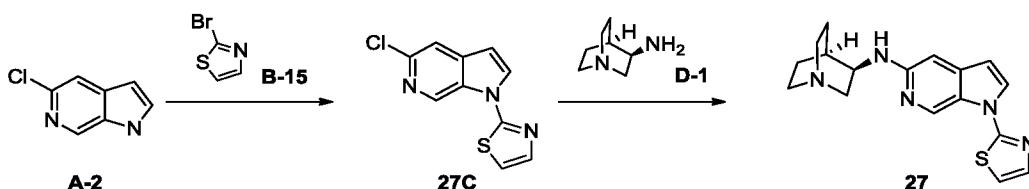
第二步

参照实施例18第二步, 得到**26** (57.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.79 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 4H), 3.60 - 3.37 (m, 4H), 3.35 - 3.20 (m, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 323, 实测值 323.

实施例27



合成路线:



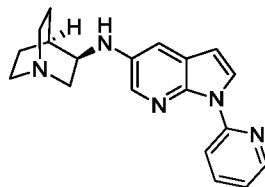
第一步

参照实施例15第一步, 得到**27C** (180 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.47 (s, 1H), 7.81 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=3.6$ Hz, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 236, 实测值 236.

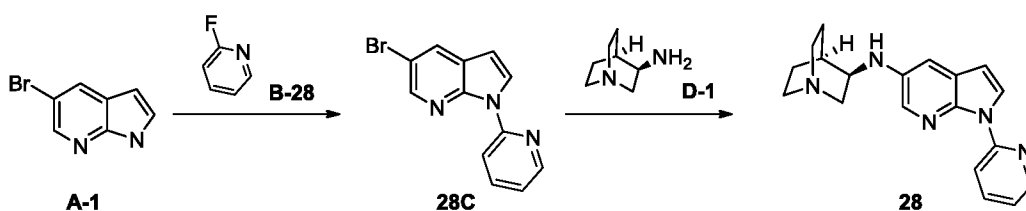
第二步

参照实施例18第二步, 得到**27** (100 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 9.33 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 1H), 3.59 - 3.34 (m, 5H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.38 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 1H). MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 326, 实测值 326.

实施例28



合成路线:



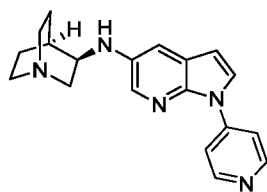
第一步

在0℃下向 **A-1** (200 mg, 1.02 mmol)的*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入钠氢 (48.9 mg, 1.22 mmol) 并搅拌15分钟, 然后加入**B-28** (109 mg, 1.12 mmol) 在100℃下搅拌16个小时。向反应液中加入15 mL水, 并用乙酸乙酯 (20 mL x 2)萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用薄层层析法分离纯化 (4: 1石油醚/乙酸乙酯, *R_f* = 0.8)得到 **28C** (200 mg)。MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 274 and 276, 实测值 274 and 276.

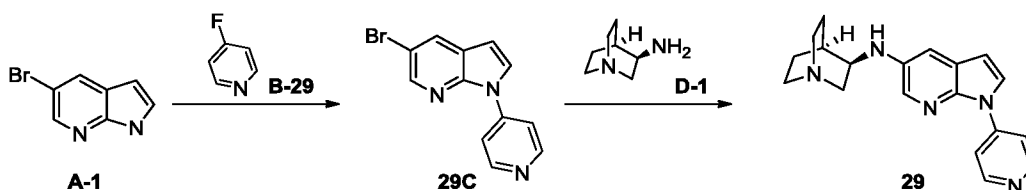
第二步

向 **28C** (100 mg, 0.365 mmol), **D-1** (218 mg, 1.09 mmol) 和叔丁醇钠 (70.1 mg, 0.729 mmol) 的1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入氯代[2-(二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯][2-(2-氨基乙基)苯基]钼 (II) (14.6 mg, 18.2 μmol), 反应液在80℃下搅拌2小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用制备高效液相色谱分离纯化得到 **28** (20.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.69 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.05 (m, 3H), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.00 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 4H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.34 (br. s, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 1.97 (br. s, 1H). MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 320, 实测值 320.

实施例 29



合成路线:



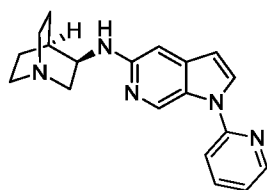
第一步

参照实施例 28 第一步, 得到 **29C** (80.0 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.80 - 8.71 (m, 2H), 8.46 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.68 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=3.6$ Hz, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 274 and 276, 实测值 274 and 276.

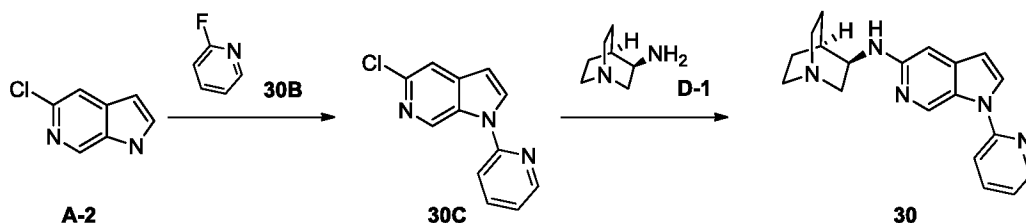
第二步

参照实施例 28 第二步, 得到 **29** (45.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 9.05 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 4H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 320, 实测值 320.

实施例30



合成路线:



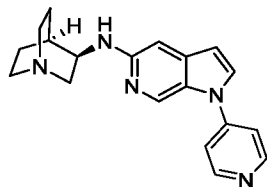
第一步

参照实施例28第一步, 得到**30C** (130 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.45 (s, 1H), 8.61 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 6.69 (d, $J=3.6$ Hz, 1H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 230, 实测值 230.

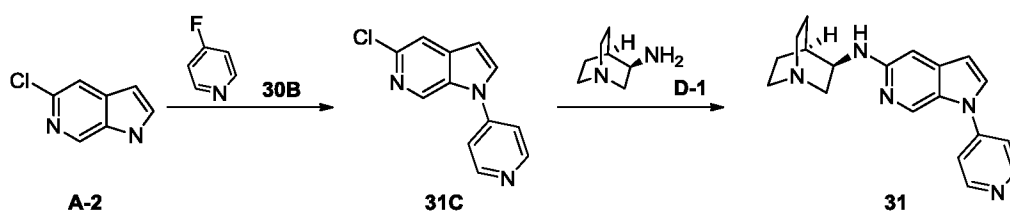
第二步

参照实施例18第二步, 得到**30** (112 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 9.53 (s, 1H), 8.67 - 8.56 (m, 2H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 6.88 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 1H), 3.61 - 3.34 (m, 5H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.11 (m, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 1H). MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 320, 实测值 320.

实施例31



合成路线:



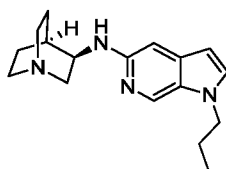
第一步

参照实施例28第一步, 得到**31C** (130 mg)。MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 230, 实测值 230.

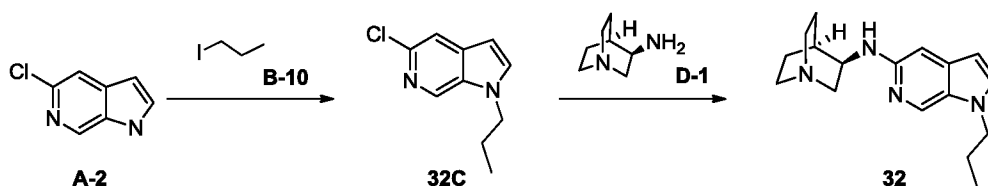
第二步

参照实施例18第二步, 得到**31** (14.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.99 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.66 - 3.35 (m, 5H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.42 - 2.11 (m, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 1H). MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 320, 实测值 320.

实施例32



合成路线:



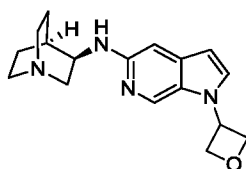
第一步

参照实施例10第一步, 得到**32C** (190 mg)。MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 195, 实测值 195.

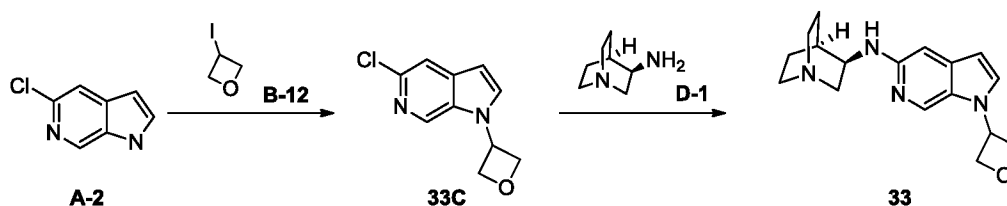
第二步

参照实施例18第二步, 得到**32** (140 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.61 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 0.95 (t, *J*=7.6 Hz, 3H). MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 285, 实测值 285.

实施例33



合成路线:



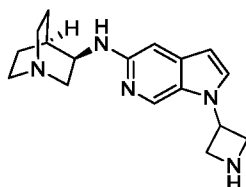
第一步

参照实施例10第一步, 得到**33C** (120 mg)。MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 209, 实测值 209.

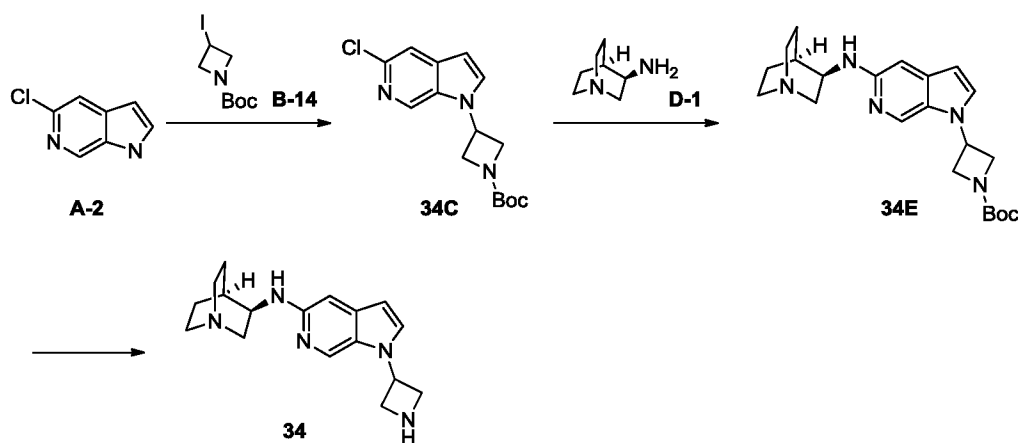
第二步

参照实施例18第二步, 得到**33** (80.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.73 - 8.63 (m, 1H), 8.17 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 6.70 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.17 - 3.91 (m, 5H), 3.61 - 3.36 (m, 4H), 3.30 - 3.10 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 1H). MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 299, 实测值 299.

实施例34



合成路线:



第一步

参照实施例10第一步, 得到**34C** (180 mg)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 308, 实测值 308。

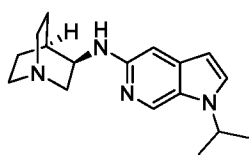
第二步

参照实施例18第二步, 得到**34E** (232 mg)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 398, 实测值 398。

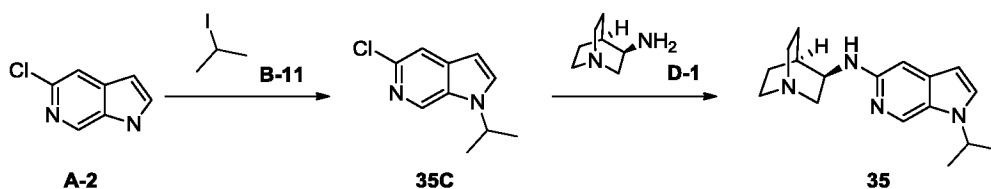
第三步

将**34E** (232 mg) 的盐酸乙酸乙酯 (4 M, 5.0 mL, 20.0 mmol) 溶液在15℃下搅拌 2.5 小时。反应液蒸干用制备高效液相色谱分离纯化得到**34** (40.0 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.77 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 4.75 - 4.54 (m, 4H), 4.37 - 4.16 (m, 1H), 4.03 - 3.82 (m, 1H), 3.57 - 3.35 (m, 4H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.35 - 2.10 (m, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 1H)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 298, 实测值 298。

实施例35



合成路线:



第一步

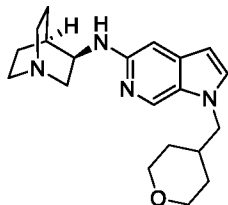
参照实施例10第一步, 得到**35C** (170 mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.48 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.75 - 4.55 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 195, 实测值 195。

第二步

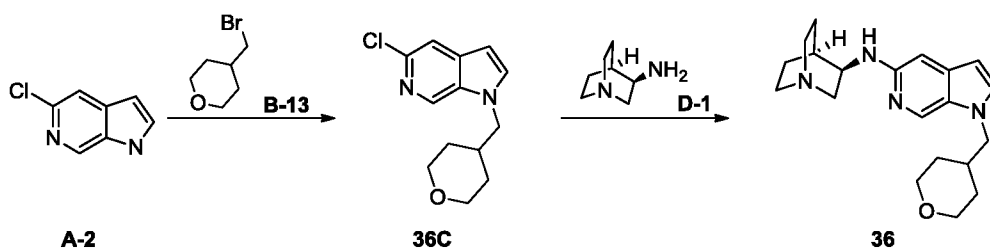
参照实施例18第二步, 得到 **35** (110 mg)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.11 (d, $J=2.8$ Hz,

1H), 7.15 (s, 1H), 6.62 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.81 (td, $J=6.4, 13.2$ Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.58 - 3.35 (m, 4H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 285, 实测值 285.

实施例36



合成路线:



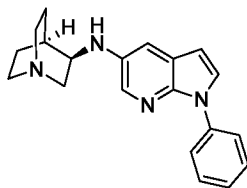
第一步

参照实施例10第一步, 得到**36C** (170 mg)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.44 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.90 (dd, $J=3.2, 11.6$ Hz, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.04 (br. s, 1H), 1.51 - 1.25 (m, 4H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 251, 实测值 251.

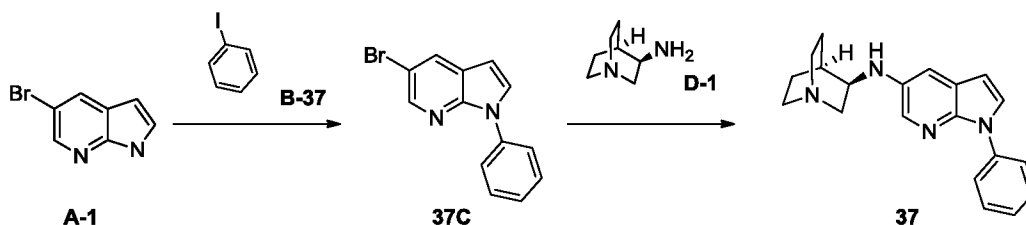
第二步

参照实施例18第二步, 得到**36** (50.0 mg)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL-d_4) δ 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.20 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 3H), 3.59 - 3.36 (m, 6H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.46 (br. s, 4H). MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 341, 实测值 341.

实施例37



合成路线:



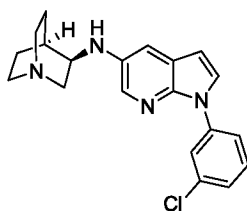
第一步

将**A-1** (500 mg, 2.54 mmol) 和**37B** (518 mg, 2.54 mmol) 溶于无水二氧六环 (10 mL) 中, 氮气保护下, 加入无水磷酸钾 (1.80 g, 5.08 mmol), (1*R*, 2*R*)-环己烷-1, 2-二胺 (29.0 mg, 0.254 mmol) 和碘化亚铜 (4.8 mg, 0.0250 mmol)。反应液在110℃, 搅拌反应12小时。反应液冷至室温, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (5: 1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f = 0.5$) 得到**37C** (250 mg)。¹H NMR: (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.69-6.68 (m, 1H)。MS-ESI计算值[M + H]⁺ 272, 实测值272。

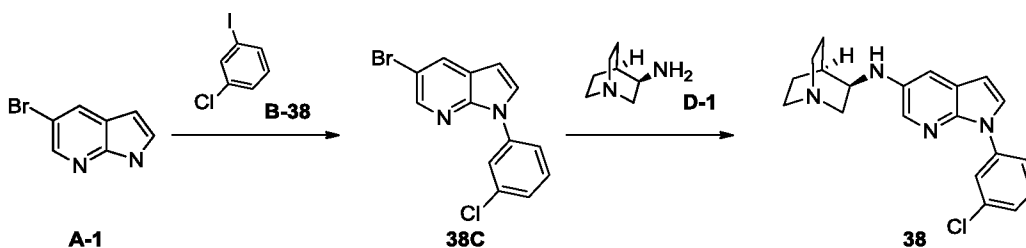
第二步

将**37C** (68.4 mg, 0.251 mmol), **D-1** (50.0 mg, 0.251 mmol), 碳酸铯 (327 mg, 1.00 mmol) 和二环己基-[2-(2, 4, 6-三异丙基)苯基]膦 (7.2 mg, 0.0150 mmol) 溶解于叔丁醇 (5 mL) 中。氮气保护下, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (4.6 mg, 0.0500 mmol)。反应液加热到80 °C, 搅拌12小时。反应液冷至室温, 用制备高效液相色谱分离纯化得到 **37** (10.0 mg)。¹H NMR: (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 7.88-7.87 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 2H), 6.55-6.54 (m, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 4H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.39-2.37 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.91-1.90 (m, 1H)。MS-ESI计算值[M + H]⁺ 319, 实测值319。

实施例38



合成路线:



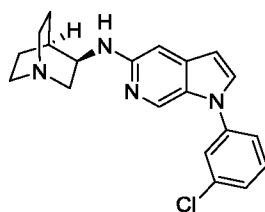
第一步

参照实施例37第一步, 得到**38C** (250 mg)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43-8.42 (m, 1H), 8.37-8.36 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 2H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 6.76-6.75 (m, 1H)。MS-ESI计算值[M + H]⁺ 307, 实测值307。

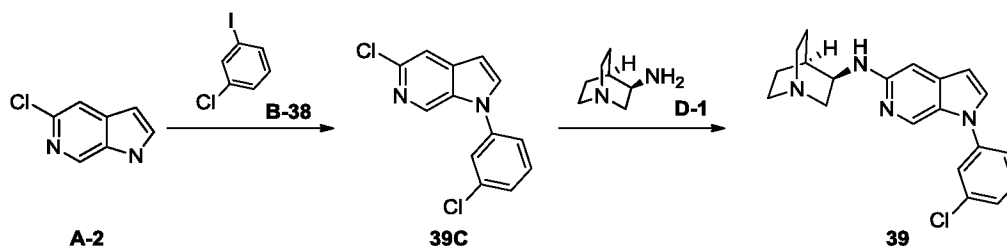
第二步

将**38C** (100 mg, 0.325 mmol), **D-1**, 叔丁醇钠 (69.5 mg, 0.650 mmol) 和1, 1'-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯化钯 (15.4 mg, 0.0325 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (5 mL) 中。氮气保护下, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (14.9 mg, 0.162 mmol)。反应液加热到80°C, 搅拌6小时。反应液冷至室温, 用制备高效液相色谱分离纯化得到 **38** (10.0 mg)。¹H NMR: (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ 7.98-7.97 (m, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.58-6.57 (m, 1H), 4.02-4.01 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 4H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.91-1.90 (m, 1H)。MS-ESI计算值[M + H]⁺ 353, 实测值353。

实施例39



合成路线:



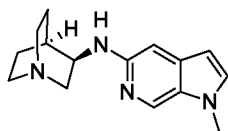
第一步

参照实施例37第一步, 得到**39C** (140 mg)。¹H NMR: (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ 8.63 (s, 1H), 7.91-7.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H)。

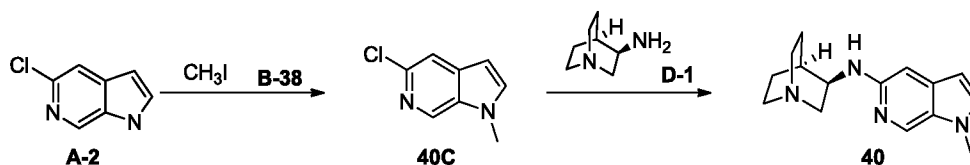
第二步

向**39C** (80.0 mg, 0.304 mmol) 和 **D-1** (38.0 mg, 0.304 mmol) 的四氢呋喃 (4 mL) 溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (14.0 mg, 0.0152 mmol), 叔丁醇钠 (58.0 mg, 0.608 mmol) 和二叔丁基膦二茂铁 (14.0 mg, 0.0304 mmol), 并在80°C下搅拌16个小时。冷却至室温, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用制备高效液相色谱分离纯化得到**39** (25.0 mg)。¹H NMR: (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ 8.51 (s, 1H), 8.26-8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67-7.47 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34 (br, 1H), 3.97 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.63-3.32 (m, 5H), 2.44 (br, 1H), 2.32 (br, 1H), 2.18 (br, 2H), 1.90 (br, 1H)。MS-ESI计算值[M + H]⁺ 353, 实测值353。

实施例40



合成路线:



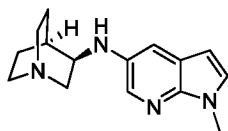
第一步

参照实施例10第一步, 得到**40C** (200 mg)。¹H NMR: (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。MS-ESI计算值[M + H]⁺ 153, 实测值153。

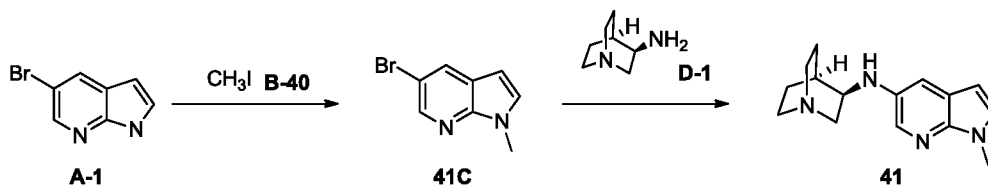
第二步

在氮气保护下, 向**40C** (100 mg, 0.600 mmol) 和 (3*R*)-奎宁环-3-胺 (75.8 mg, 0.600 mmol) 的四氢呋喃 (4 mL) 溶液中加入三(二亚苄基丙酮) 二钯 (27.5 mg, 0.0300 mmol), 叔丁醇钠 (115 mg, 1.20 mmol) 和二叔丁基膦二茂铁 (28.5 mg, 0.0600 mmol), 并在80℃下搅拌16个小时。冷却至室温, 将反应液过滤, 滤液浓缩, 得到的粗品用制备高效液相色谱分离纯化得到 **40** (40.0 mg)。¹H NMR: (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.60-3.36 (m, 4H), 3.29 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.48-2.29 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H)。MS-ESI计算值[M + H]⁺ 257, 实测值257。

实施例41



合成路线:



第一步

参照实施例10第一步, 得到**41C** (300 mg)。¹H NMR: (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 8.26-8.25 (m, 1H), 8.10-8.09 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。MS-ESI计算值[M + H]⁺ 210, 实测值210。

第二步

将**41C** (31.8 mg, 0.151 mmol), **D-1** (30.0 mg, 0.151 mmol), 叔丁醇钠 (57.9 mg, 0.602 mmol) 和1, 1'-双(二叔丁基膦) 二茂铁二氯化钯 (7.2 mg, 0.0150 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (5 mL) 中。氮气保护下, 加入三(二亚苄基丙酮) 二钯 (6.9 mg, 0.0750 mmol)。反应液加热到80℃, 搅拌6小时。反应液冷至室温, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用制备高效液相色谱分离纯化得到 **41** (15.0 mg)。¹H NMR: (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 7.88-7.87 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.33-6.32 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 4H), 3.40-3.32 (m, 5H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.36-2.35 (m, 1H), 2.11-2.10 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 1H)。MS-ESI计算值[M + H]⁺ 257, 实测值257。

生物化学检测:

体外评价

检测化合物对克隆人体尼古丁乙酰胆碱受体的体外活性。人体尼古丁乙酰胆碱受体(AChR) $\alpha 7$ (由CHRNA7 基因编码)和人伴侣蛋白 RIC-3 (由 RIC 3 基因编码)稳定的共表达在 CHO 细胞中, 用 Fluo-8 钙试剂盒或者荧光成像板 (FLIPR^{TETRA}[™])读取器读取信息。

测定 2 个浓度下, 每个试验品的激动效应, n=2-3 孔/浓度。具体条件如表 1 所示。结果表达为标准化的活化百分比 (%)。在试验品的激动性能评价中, 如果测试品的平均值超过对照品平均值三个或三个以上的标准偏差, 认定为效果显著。3×SD 的检测阈值附表 1 下。

测试板质量控制结果如表 2 所示 (最高值. 响应;最低值. 响应;Z-质数和信号窗口)。数据表明, 通过本试验方法得到的检测数据可靠。

测试品对 nAChR $\alpha 7$ 受体激动作用的测试

测试品作为尼古丁乙酰胆碱 $\alpha 7$ 受体激动剂, 在活性检测中缺省阳性对照乙酰胆碱(ACh)。缺省变构调节剂 PNU-120596 时, 尼古丁乙酰胆碱 $\alpha 7$ 受体迅速脱敏, 难以观察到任何激动剂的激动效应。因此, 在待测激动剂乙酰胆碱或测试品中加入 1 μ M PNU-120596。阳性对照剂和变构调节剂 PNU-120596 (30 μ M 乙酰胆碱 + 1 μ M PNU-120596) 引起的信号被设置为激活率 100%。阴性对照 (1 μ M PNU-120596) 引起的信号被设置为激活率 0%。测试化合物对尼古丁乙酰胆碱 $\alpha 7$ 受体激动百分比分类为: +激活率<10%, ++激活率 10%-40%, +++激活率 40%-70%, ++++激活率 70%-100%, 结果如表 1 所示。

表 1: 本发明化合物体外筛选试验结果

检测化合物 (各实施例标题化合物)	检测浓度(μ M)	标准化激活百分比 %	SD
实施例 1 (n = 2)	1	+	0.04
	10	+	3.01
实施例 2 (n = 2)	1	++++	9.86
	10	+	0.12

实施例 3 (n = 2)	1	++++	8.97
	10	+	0.01
实施例 4 (n = 2)	1	+++	1.32
	10	+	0.30
实施例 5 (n = 2)	1	+++	6.12
	10	+	0.28
实施例 6 (n = 2)	1	++++	4.49
	10	++++	4.08
实施例 7 (n = 2)	1	++++	3.59
	10	++++	1.55
实施例 8 (n = 2)	1	++++	2.39
	10	+++	4.02
实施例 9 (n = 2)	1	++++	1.23
	10	++++	2.96
实施例 10 (n = 2)	1	+++	1.50
	10	++++	3.56
实施例 11 (n = 2)	1	+++	4.32
	10	++++	7.93
实施例 12 (n = 2)	1	++	1.50
	10	++++	0.28
实施例 13 (n = 2)	1	++++	2.12
	10	+	0.06
实施例 14 (n = 2)	1	++++	9.07
	10	++++	2.93
实施例 15 (n = 2)	1	+++	1.29
	10	+++	5.23
实施例 16 (n = 2)	1	++++	0.50
	10	++++	0.16
实施例 17 (n = 2)	1	++++	21.74
	10	++++	2.96
实施例 18 (n = 2)	1	+++	4.78
	10	++	0.50
实施例 19 (n = 2)	1	++++	15.41
	10	+	6.39
实施例 20 (n = 2)	1	++++	5.38
	10	+++	3.47
实施例 21 (n = 2)	1	+++	6.33
	10	+	0.06
实施例 22 (n = 2)	1	+++	2.38

	10	+	0.80
实施例 23 (n = 2)	1	++++	2.70
	10	+++	14.00
实施例 24 (n = 2)	1	++++	13.72
	10	+++	8.31
实施例 25 (n = 2)	1	++++	16.17
	10	++++	3.07
实施例 26 (n = 2)	1	+++	3.46
	10	++	8.32
实施例 27 (n = 2)	1	++	2.43
	10	+++	1.14
实施例 28 (n = 2)	1	+++	5.63
	10	++++	4.89
实施例 29 (n = 2)	1	+++	15.43
	10	+++	0.40
实施例 30 (n = 2)	1	++	12.19
	10	++++	1.69
实施例 31 (n = 2)	1	+	1.54
	10	++++	5.17
实施例 32 (n = 2)	1	+++	11.27
	10	++	1.56
实施例 33 (n = 2)	1	++	0.35
	10	+++	4.79
实施例 34 (n = 2)	1	++	6.11
	10	++++	2.60
实施例 35 (n = 2)	1	++++	7.85
	10	++++	10.43
实施例 36 (n = 2)	1	++++	2.23
	10	++++	5.18
实施例 37 (n = 3)	1	++++	3.50
	10	++	1.94
实施例 39 (n = 3)	1	+++	8.99
	10	++	1.06

3 x SD 阴性对照(1 μ M PNU-120596; n = 16) = 6.36; 活性值大于 6.36 表示差异显著。

表 2. 阳性对照板质控对检测的影响

Channel	Test Article ID	RLU*	SD
nAChR $\alpha 7$	30 μ M ACh + 1 μ M PNU-120596	6205.5	668.7

	1 μ M PNU-120596	171.8	128.0
	Z Prime = 0.60; SW = 5.4		

*RLU: 最大相对发光度单位(Max)

结论: 表 1 结果显示在低浓度 1 μ M 时, 测试品对尼古丁乙酰胆碱 α 7 的激动活性明显, 最高可以达到 100%。

体内评价

实施例 37 体内活性试验通过 NOR (新物体识别记忆实验) 模型检测。选用 6-8 周雄性 Wistar 大鼠, 分 3 组, 分别为空白对照组, 实施例 37 (1 mpk), 实施例 37 (3 mpk) 每组 8-10 只鼠, 测试前 2 小时给药。

实验步骤 (NOR) :

- 适应: 大鼠连续适应 3 天, 每天两次
- 训练(Trial 1): 将大鼠放入桶中自由探索 3 分钟
- 测试(Trial 2): 训练后 15 分钟和 24 小时, 将其中一个玩具换成新玩具, 将大鼠放入桶中让其自由探索 3 分钟。

视频录入及数据分析:

- 使用 Anymaze 视频跟踪分析系统进行视频记录; 采用双人盲法对大鼠对不同玩具的探索时间进行记录及评分分析。

试验结果如图 1-1, 图 1-2 所示: 结果显示实施例 37 在 1mpk 给药组, 24 小时新旧事物探索时间识别指数与对照组相比差异化显著, 具有统计学意义。说明实施例 37 体内药效明显, 能够提高或改善 Wistar 鼠的认知能力和记忆力。

结论:

本发明化合物体外和体内药效明显。

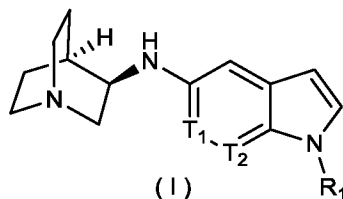
训练后 15 分钟, 各组大鼠对新物体探索时间高于旧物体, 各组新旧物体的识别指数无显著性差异。

训练后 24 小时, 实施例 37 1mpk 组与对照组相比显著延迟遗忘, 识别指数 d2 高于对照组, 具有显著性差异 $p < 0.05$; 实施例 37 3 mpk 组与对照组相比能够延迟遗忘, 识别指数 d2 高于对照组, 但无显著性差异, 见图 1-2。图中数据表达为平均值 $\pm$ SEM, $n=8-10$ 。采用一维组间方差分析 t-test, $*p < 0.05$

识别指数 (d2) = (探索新事物时间 - 探索旧事物时间) / 新旧事物总的探索时间。

权利要求

1.式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体,



其中,

T₁ 或 T₂ 中的一个选自 NH, 另一个选自 CH₂;

R₁ 选自 H, 或选自 R₂-L-;

R₂ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、6~10 元芳基、4~6 元杂芳基；

L 选自单键, 或选自任选被 1 或 2 个 R 取代的: $-\text{CH}_2-$ 、 或 .

R 选自卤素、CN、OH、NH₂、NO₂、COOH，或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基；

R'选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、Me、Et、CF₃、CHF₂、CH₂F、NHCH₃、N(CH₃)₂;

“杂”表示杂原子或杂原子团，选自-C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、-O-、-S-、=O、=S、-O-N=、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和-N(R)C(=O)N(R)-；

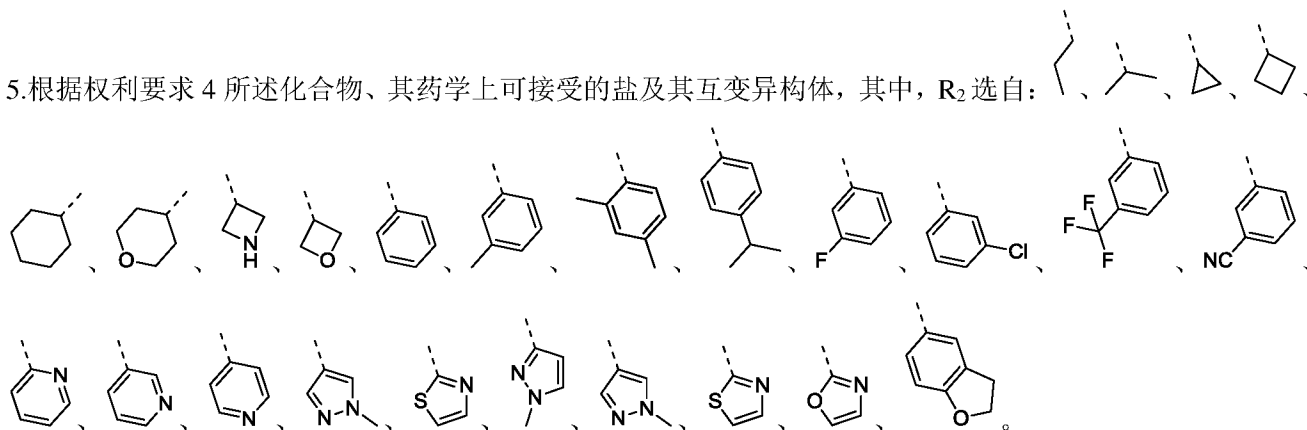
以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, R 选自 F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、COOH, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基。

3.根据权利要求2 所属化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其中，R 选自 F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、COOH、Me、Et、CF₃。

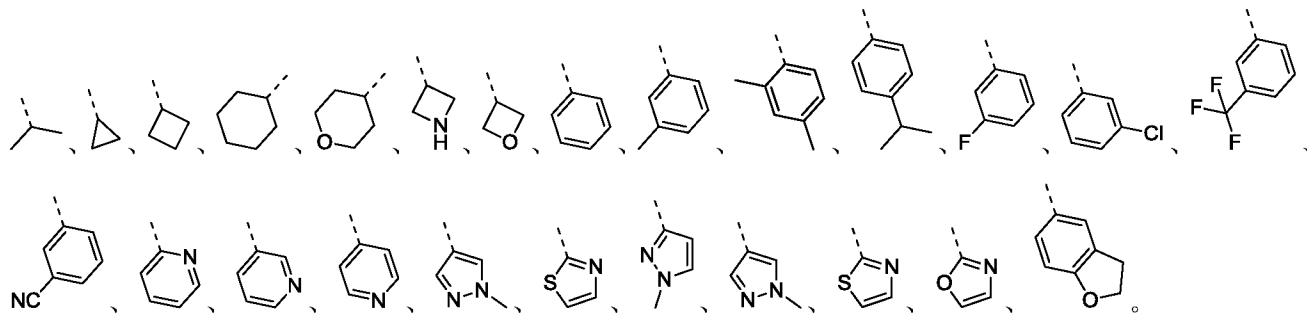
4. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其中， R_2 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、恶丁环基、吡丁啉基、四氢吡喃基、苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基、恶唑基、咪唑基、噁吩基、三唑基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、2,3-二氢苯并呋喃基。

5. 根据权利要求 4 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, R_2 选自:

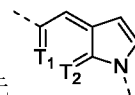


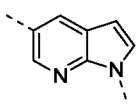
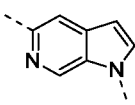
6.根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体,其中, L 选自单键和-CH₂-。

7.根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体,其中, R₁ 选自、Me、、

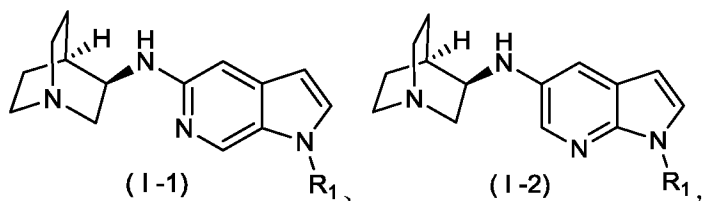


8.根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体,其中, 结构单元



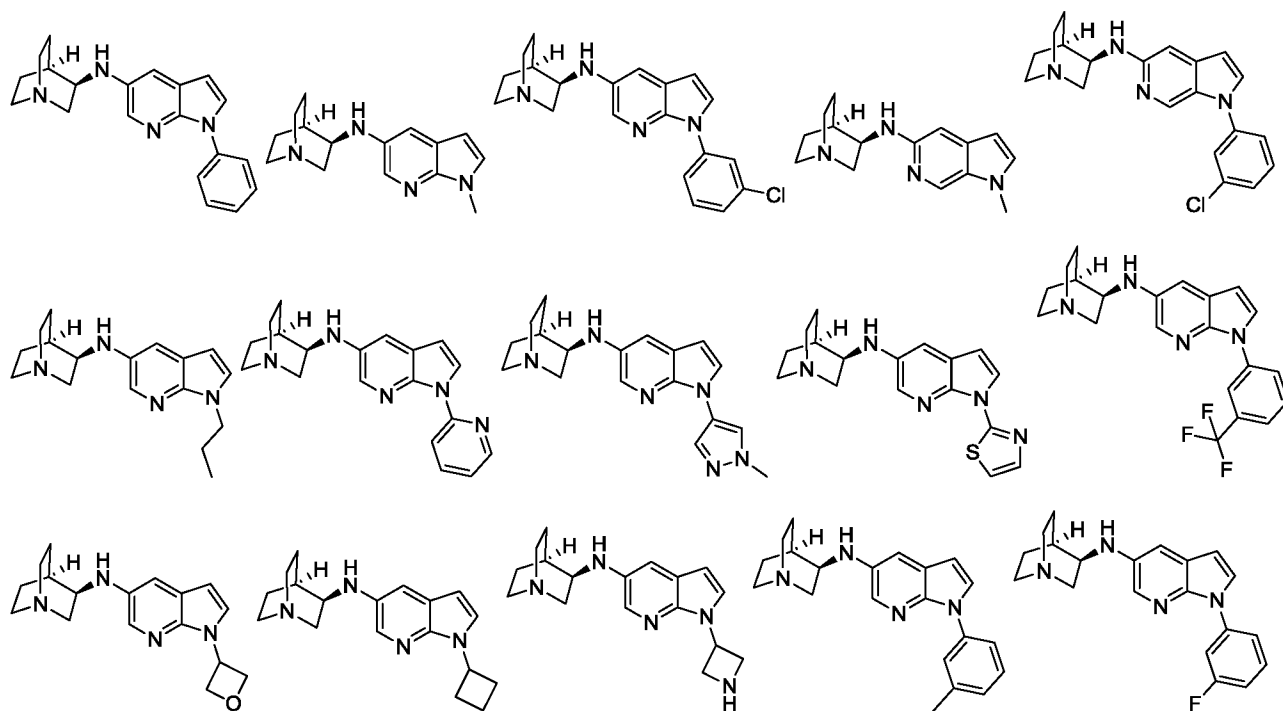
选自  和 。

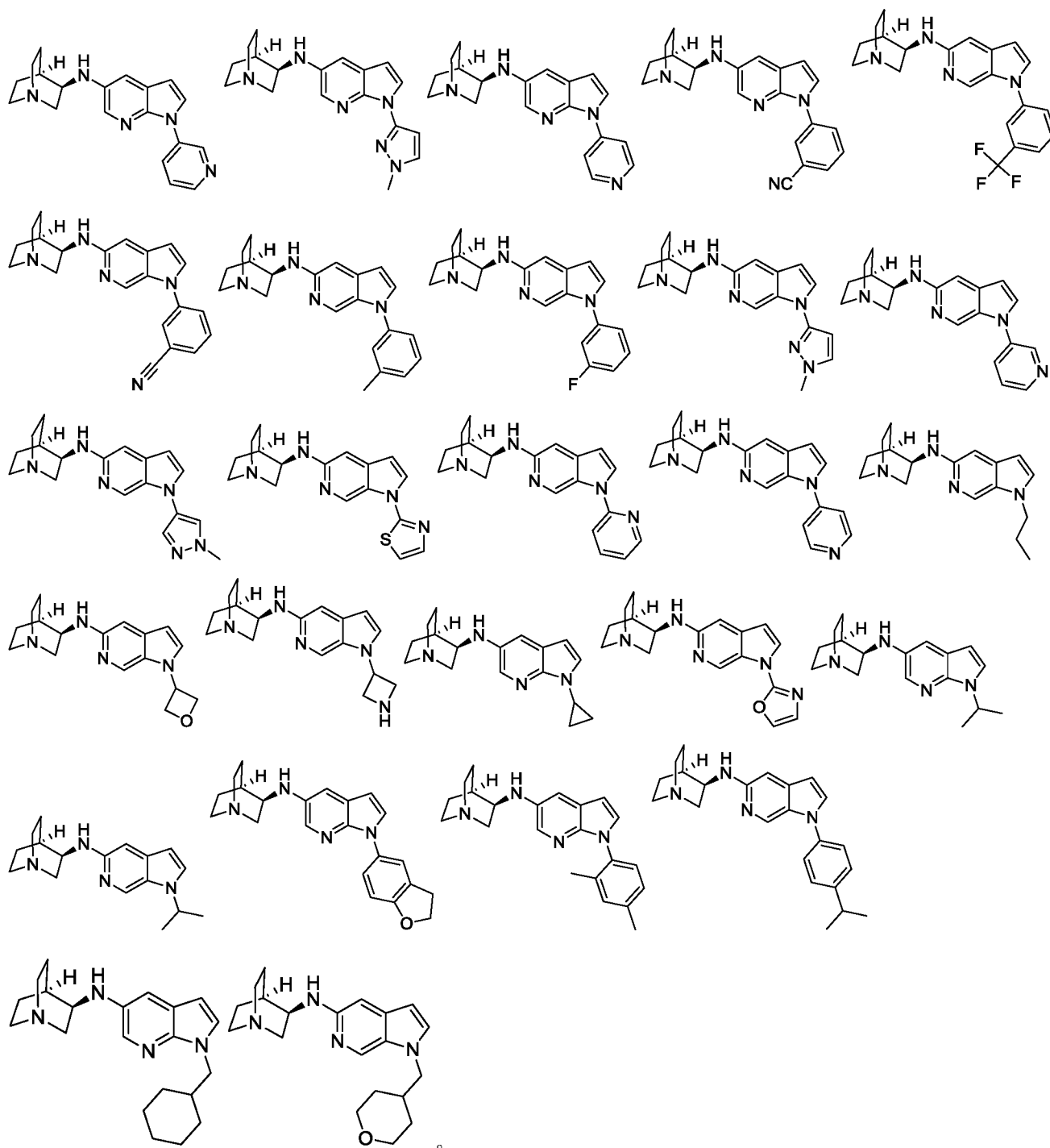
9.根据权利要求 1~8 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体,其选自:



其中, R₁ 如权利要求 1~8 任意一项所定义。

10.下式所示化合物,其选自:





11. 根据权利要求 1~10 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体在制备治疗精神分裂或老年痴呆等疾病药物中的应用。

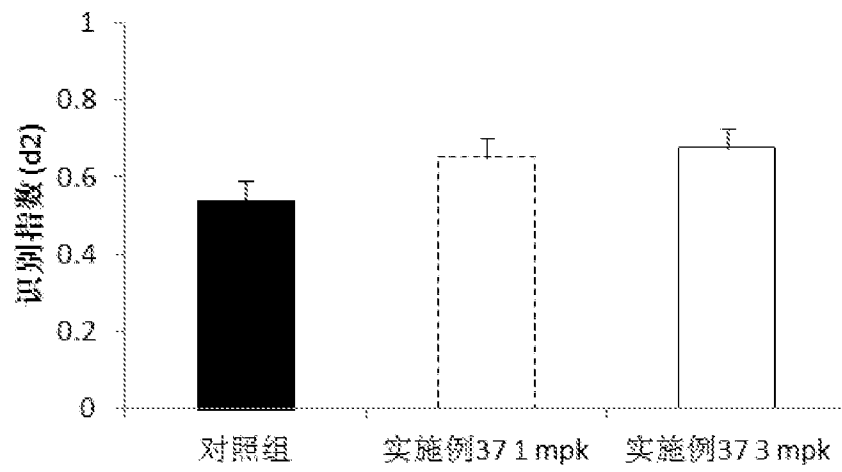
d2-15 min

图1

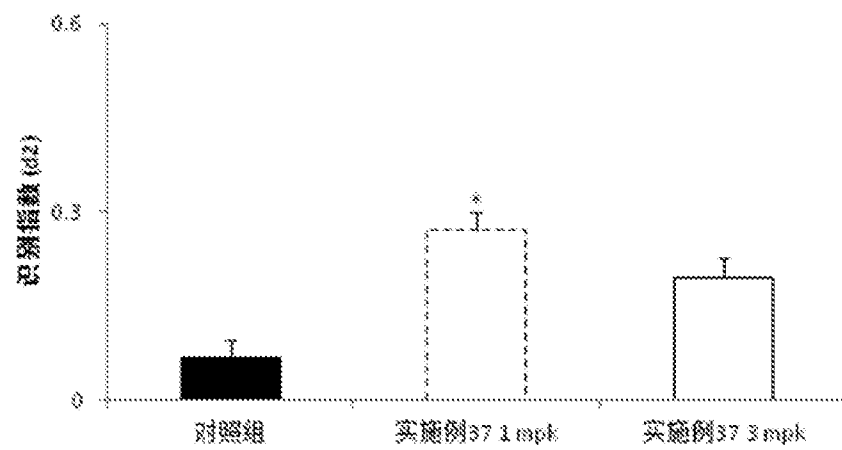
d2-24 hr

图2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/086865

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 491/04(2006.01)i; C07D 453/02(2006.01)i; A61K 31/439(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; VEN; GOOGLE SCHOLAR: 尼古丁乙酰胆碱受体激动剂, agonist, nAChRs, $\alpha 7$ nicotine, acetylcholine receptor, agonist, [2.2.2], 南京明德新药研发股份有限公司(申请人)**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 100494202 C (ASTRAZENECA AB) 03 June 2009 (2009-06-03) see entire document	1-11
A	WO 03070732 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY ET AL.) 28 August 2003 (2003-08-28) see entire document	1-11
A	WO 2014098877 A1 (DEMEXX, INC. ET AL.) 26 June 2014 (2014-06-26) see entire document	1-11
A	CN 1968951 A (ASTRAZENECA AB) 23 May 2007 (2007-05-23) see entire document	1-11
A	WO 2008000469 A2 (UNIVERSITA DEGLI STUDI DI MILANO ET AL.) 03 January 2008 (2008-01-03) see entire document	1-11
A	WO 2004099202 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY ET AL.) 18 November 2004 (2004-11-18) see entire document	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2018

Date of mailing of the international search report

15 August 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/086865

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BOESS, F.G. et al. "The Novel $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(Methoxy)Phenyl]-1-Benzofuran-2-Carboxamide Improves Working and Recognition Memory in Rodents" <i>The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i> , Vol. 321, No. (2), 31 December 2007 (2007-12-31), pages 716-725	1-11
A	HAJO'S, M. et al. "The Selective $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-Chlorobenzamide Hydrochloride] Enhances GABAergic Synaptic Activity in Brain Slices and Restores Auditory Gating Deficits in Anesthetized Rats" <i>The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i> , Vol. 312, No. (3), 31 December 2004 (2004-12-31), pages 1213-1222	1-11
A	TATSUMI, R. et al. "Discovery of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists (R)-3-(5-Chlorothiophen-2-yl)Spiro-1-Azabicyclo[2.2.2]Octane-3,5-[1,3]-oxazolidin-2-one as a Novel, Potent, Selective, and Orally Bioavailable Ligand" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 48, No. (7), 25 February 2005 (2005-02-25), pages 2678-2686	1-11
A	BODNAR, A.L. et al. "Discovery and Structure-Activity Relationship of Quinuclidine Benzamides as Agonists of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 48, No. (4), 21 January 2005 (2005-01-21), pages 905-908	1-11
A	WISHKA, D.G. et al. "Discovery of N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide, an Agonist of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor, for the Potential Treatment of Cognitive Deficits in Schizophrenia: Synthesis and Structure-Activity Relationship" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 49, No. (14), 10 June 2006 (2006-06-10), pages 4425-4436	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/086865

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	100494202	C	03 June 2009	US	2007072887	A1	29 March 2007
				AU	2004285751	A1	12 May 2005
				CN	1871241	A	29 November 2006
				MX	PA06004299	A	05 June 2006
				NO	20062307	A	19 July 2006
				JP	2007509121	A	12 April 2007
				US	7544693	B2	09 June 2009
				WO	2005042538	A1	12 May 2005
				BR	PI0415546	A	26 December 2006
				JP	4855264	B2	18 January 2012
				IL	174700	D0	20 August 2006
				EP	1678183	A1	12 July 2006
				CA	2543436	A1	12 May 2005
				KR	20060094962	A	30 August 2006
				NZ	546413	A	24 December 2009
				AU	2004285751	B2	24 July 2008
WO	03070732	A1	28 August 2003	MX	PA04008038	A	26 November 2004
				BR	0307735	A	25 January 2005
				JP	2005523288	A	04 August 2005
				EP	1476449	A1	17 November 2004
				US	2005215584	A1	29 September 2005
				US	6858613	B2	22 February 2005
				AU	2003219690	A1	09 September 2003
				CA	2476681	A1	28 August 2003
				US	2003236264	A1	25 December 2003
WO	2014098877	A1	26 June 2014	US	9783535	B2	10 October 2017
				CA	2896133	A1	26 June 2014
				US	2015329536	A1	19 November 2015
				JP	2016508979	A	24 March 2016
				EP	2934541	A1	28 October 2015
				EP	2934541	A4	03 August 2016
CN	1968951	A	23 May 2007	IL	178241	D0	31 December 2006
				RU	2372350	C2	10 November 2009
				AU	2005233492	A1	27 October 2005
				EP	1737854	A1	03 January 2007
				UA	86617	C2	12 May 2009
				US	2007213342	A1	13 September 2007
				NO	20065199	A	13 November 2006
				US	7566727	B2	28 July 2009
				WO	2005100351	A1	27 October 2005
				BR	PI0509777	A	23 October 2007
				AU	2005233492	B2	11 June 2009
				CA	2563010	A1	27 October 2005
				ZA	200608412	B	25 September 2008
				RU	2009126341	A	20 January 2011
				RU	2006135481	A	20 May 2008
				SE	0400970	D0	14 April 2004
				JP	2007532637	A	15 November 2007
				ZA	200608412	A	25 September 2008
WO	2008000469	A2	03 January 2008	WO	2008000469	A3	27 March 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/086865

Patent document cited in search report		Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				IT	MI20061279	A1	01 January 2008
				US	2009312356	A1	17 December 2009
				EP	2038281	A2	25 March 2009
				JP	2009541392	A	26 November 2009
WO	2004099202	A1	18 November 2004	US	2005059698	A1	17 March 2005

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/086865

A. 主题的分类

C07D 491/04(2006.01)i; C07D 453/02(2006.01)i; A61K 31/439(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS;VEN;GOOGLE SCHOLAR:尼古丁乙酰胆碱受体激动剂, agonist, nAChRs, $\alpha 7$ nicotine, acetylcholine receptor, agonist, [2.2.2], 南京明德新药研发股份有限公司(申请人)

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 100494202 C (阿斯利康瑞典有限公司) 2009年 6月 3日 (2009 - 06 - 03) 参见全文	1-11
A	WO 03070732 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY等) 2003年 8月 28日 (2003 - 08 - 28) 参见全文	1-11
A	WO 2014098877 A1 (DEMEX, INC. 等) 2014年 6月 26日 (2014 - 06 - 26) 参见全文	1-11
A	CN 1968951 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2007年 5月 23日 (2007 - 05 - 23) 参见全文	1-11
A	WO 2008000469 A2 (UNIVERSITA DEGLI STUDI DI MILANO等) 2008年 1月 3日 (2008 - 01 - 03) 参见全文	1-11
A	WO 2004099202 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY等等) 2004年 11月 18日 (2004 - 11 - 18) 参见全文	1-11

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 7月 30日

国际检索报告邮寄日期

2018年 8月 15日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

受权官员

何奕秋

传真号 (86-10)62019451

电话号码 86-(10)-53962317

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	BOESS, Frank G. 等. "The Novel $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamide Improves Working and Recognition Memory in Rodents" THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 第321卷, 第2期, 2007年 12月 31日 (2007 - 12 - 31), 第716-725页	1-11
A	HAJO'S, M. 等. "The Selective $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide Hydrochloride] Enhances GABAergic Synaptic Activity in Brain Slices and Restores Auditory Gating Deficits in Anesthetized Rats" THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 第312卷, 第3期, 2004年 12月 31日 (2004 - 12 - 31), 第1213-1222页	1-11
A	TATSUMI, Ryo等. "Discovery of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists. (R)-3-(5-Chlorothiophen-2-yl)spiro-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3, 5-[1, 3]-oxazolidin-2-one as a Novel, Potent, Selective, and Orally Bioavailable Ligand" J. Med. Chem., 第48卷, 第7期, 2005年 2月 25日 (2005 - 02 - 25), 第2678-2686页	1-11
A	BODNAR, Alice L. 等. "Discovery and Structure-Activity Relationship of Quinuclidine Benzamides as Agonists of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors" J. Med. Chem., 第48卷, 第4期, 2005年 1月 21日 (2005 - 01 - 21), 第905-908页	1-11
A	WISHKA, Donn G. 等. "Discovery of N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2, 3-c]pyridine-5-carboxamide, an Agonist of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor, for the Potential Treatment of Cognitive Deficits in Schizophrenia: Synthesis and Structure-Activity Relationship" J. Med. Chem., 第49卷, 第14期, 2006年 6月 10日 (2006 - 06 - 10), 第4425-4436页	1-11

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/086865

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	100494202	C	2009年 6月 3日	US	2007072887	A1	2007年 3月 29日
				AU	2004285751	A1	2005年 5月 12日
				CN	1871241	A	2006年 11月 29日
				MX	PA06004299	A	2006年 6月 5日
				NO	20062307	A	2006年 7月 19日
				JP	2007509121	A	2007年 4月 12日
				US	7544693	B2	2009年 6月 9日
				WO	2005042538	A1	2005年 5月 12日
				BR	PI0415546	A	2006年 12月 26日
				JP	4855264	B2	2012年 1月 18日
				IL	174700	D0	2006年 8月 20日
				EP	1678183	A1	2006年 7月 12日
				CA	2543436	A1	2005年 5月 12日
				KR	20060094962	A	2006年 8月 30日
				NZ	546413	A	2009年 12月 24日
				AU	2004285751	B2	2008年 7月 24日
WO	03070732	A1	2003年 8月 28日	MX	PA04008038	A	2004年 11月 26日
				BR	0307735	A	2005年 1月 25日
				JP	2005523288	A	2005年 8月 4日
				EP	1476449	A1	2004年 11月 17日
				US	2005215584	A1	2005年 9月 29日
				US	6858613	B2	2005年 2月 22日
				AU	2003219690	A1	2003年 9月 9日
				CA	2476681	A1	2003年 8月 28日
				US	2003236264	A1	2003年 12月 25日
WO	2014098877	A1	2014年 6月 26日	US	9783535	B2	2017年 10月 10日
				CA	2896133	A1	2014年 6月 26日
				US	2015329536	A1	2015年 11月 19日
				JP	2016508979	A	2016年 3月 24日
				EP	2934541	A1	2015年 10月 28日
				EP	2934541	A4	2016年 8月 3日
CN	1968951	A	2007年 5月 23日	IL	178241	D0	2006年 12月 31日
				RU	2372350	C2	2009年 11月 10日
				AU	2005233492	A1	2005年 10月 27日
				EP	1737854	A1	2007年 1月 3日
				UA	86617	C2	2009年 5月 12日
				US	2007213342	A1	2007年 9月 13日
				NO	20065199	A	2006年 11月 13日
				US	7566727	B2	2009年 7月 28日
				WO	2005100351	A1	2005年 10月 27日
				BR	PI0509777	A	2007年 10月 23日
				AU	2005233492	B2	2009年 6月 11日
				CA	2563010	A1	2005年 10月 27日
				ZA	200608412	B	2008年 9月 25日
				RU	2009126341	A	2011年 1月 20日
				RU	2006135481	A	2008年 5月 20日
				SE	0400970	D0	2004年 4月 14日
				JP	2007532637	A	2007年 11月 15日
				ZA	200608412	A	2008年 9月 25日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2018/086865

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2008000469	A2	2008年 1月 3日	WO	2008000469	A3	2008年 3月 27日
				IT	MI20061279	A1	2008年 1月 1日
				US	2009312356	A1	2009年 12月 17日
				EP	2038281	A2	2009年 3月 25日
				JP	2009541392	A	2009年 11月 26日
WO	2004099202	A1	2004年 11月 18日	US	2005059698	A1	2005年 3月 17日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)