

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02811979.7

[51] Int. Cl.

C07C 237/30 (2006.01)

C07C 255/59 (2006.01)

C07C 225/20 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01)

C07D 333/36 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1289471C

[22] 申请日 2002.4.15 [21] 申请号 02811979.7

[30] 优先权

[32] 2001.4.16 [33] US [31] 60/284,026

[86] 国际申请 PCT/US2002/012681 2002.4.15

[87] 国际公布 WO2002/083624 英 2002.10.24

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.15

[73] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

共同专利权人 法马科皮亚药物研发公司

[72] 发明人 A·G·塔维拉斯 C·J·阿基

R·W·邦德 巢健萍 M·德怀尔

J·A·费雷拉 曹建华 郁友农

J·J·巴尔德温 B·凯泽

李 革 J·R·默里特

K·H·内尔森 L·L·罗科斯兹

审查员 李 勇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 郭广迅

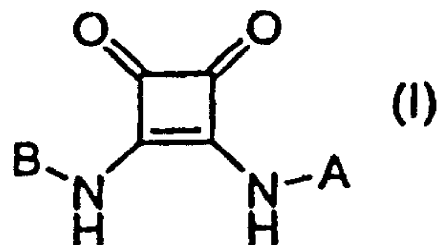
权利要求书 31 页 说明书 334 页

[54] 发明名称

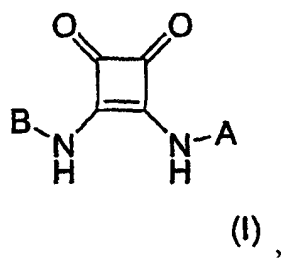
作为 CXC - 趋化因子受体配体的 3,4 - 二取代
的环丁烯 - 1,2 - 二酮

[57] 摘要

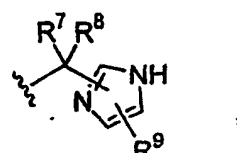
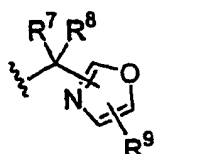
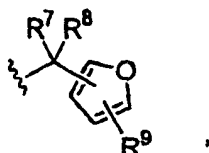
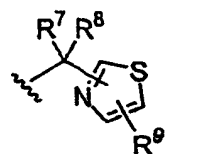
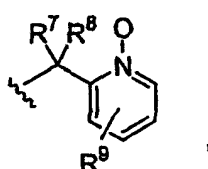
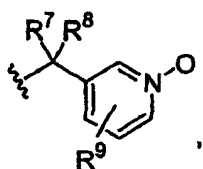
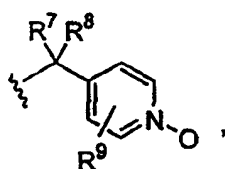
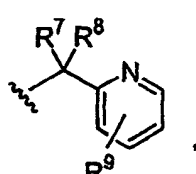
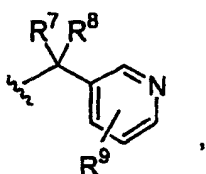
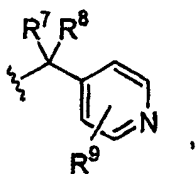
公开了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐
或溶剂合物, 所述化合物可用于治疗由趋化因子介
导疾病, 如急性和慢性肠炎以及癌症。

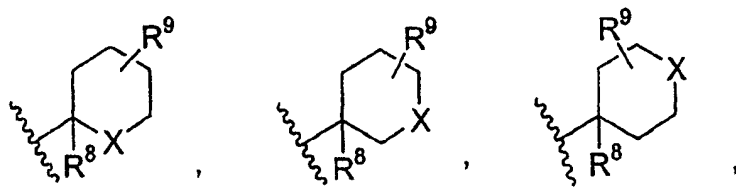
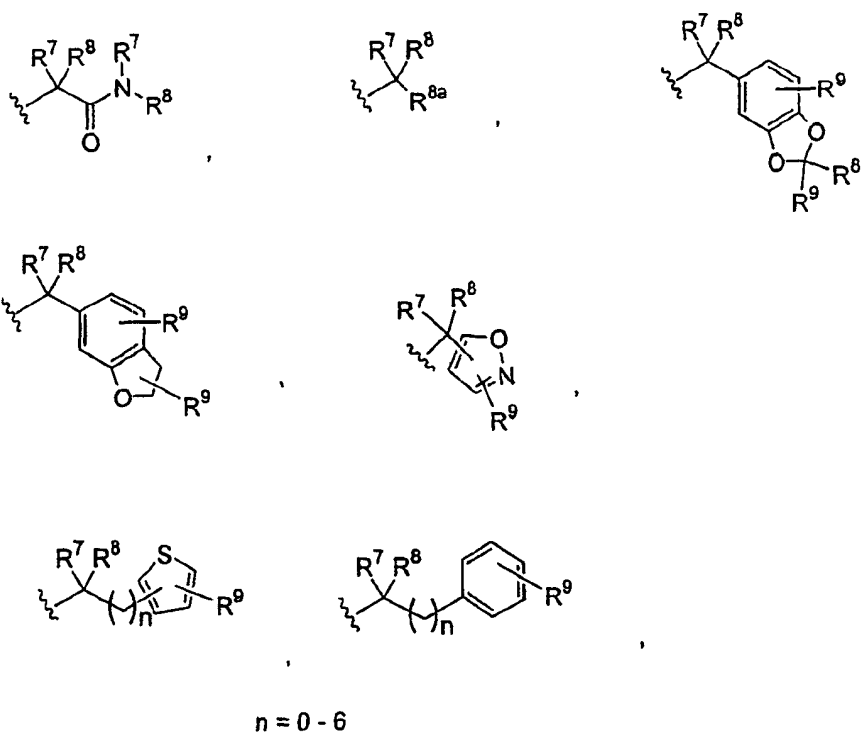


1. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

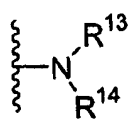


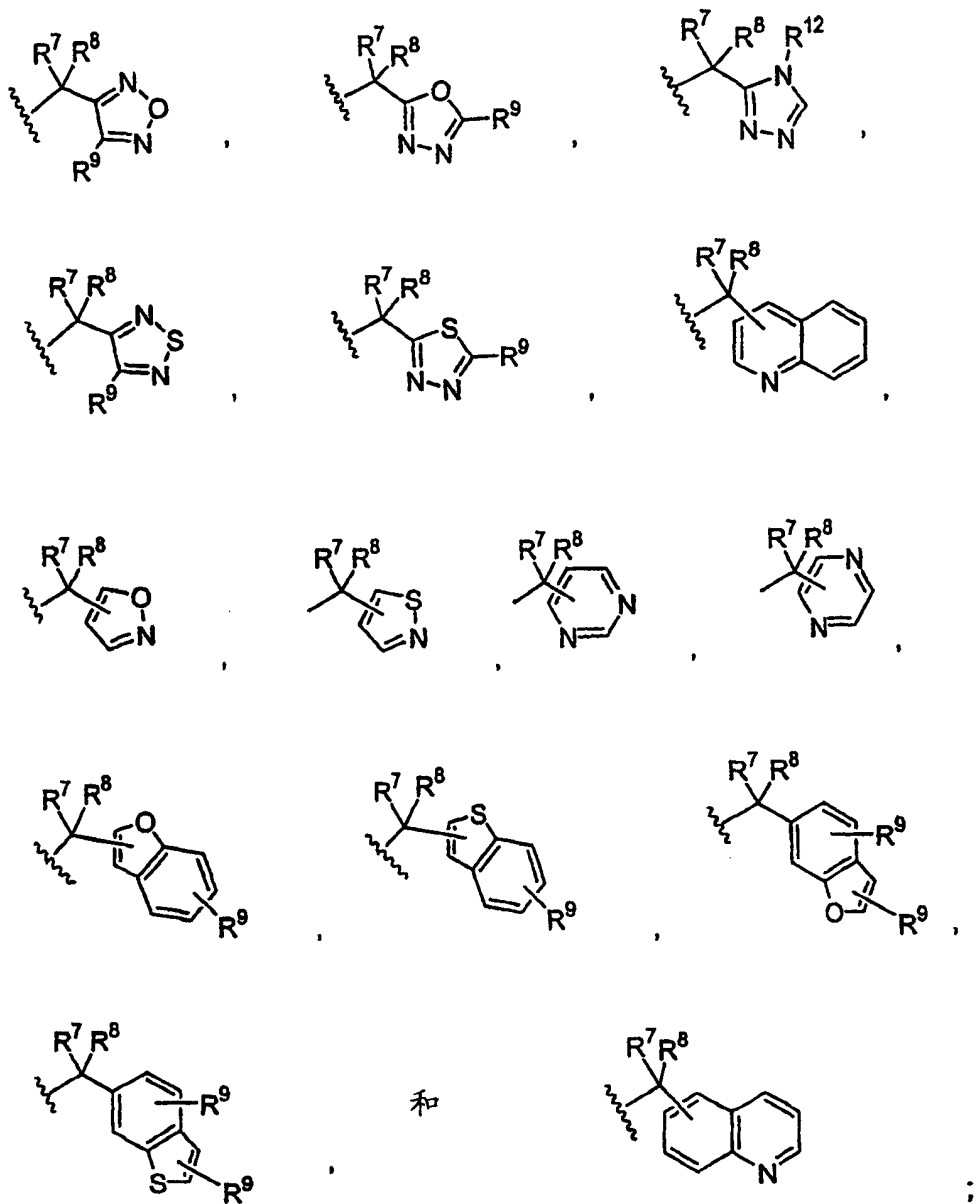
其中 A 选自:



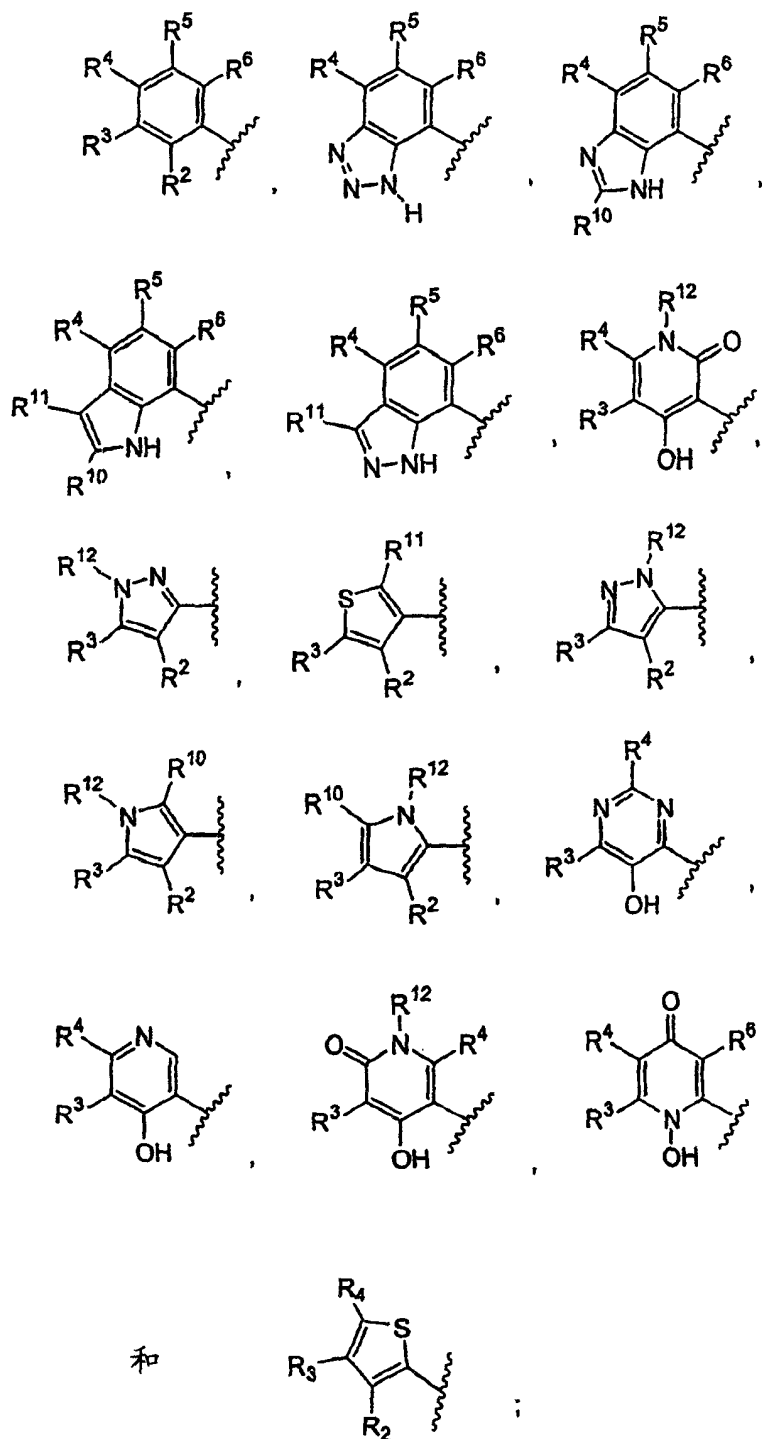


$\text{X} = \text{O}, -\text{NH}, -\text{S}$





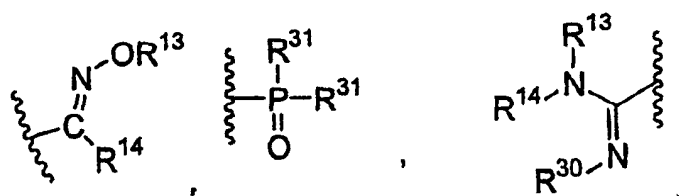
B 选自:



R^2 为氢、OH、 $-C(O)OH$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NH SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NH SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NHO R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}OH$ 、 $-S(O_2)OH$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 或未取代或取代的杂环酸性官能团,

其中在所述取代的 R^2 基团上的取代基相同或不同，独立选自 1-6 个 R^9 基团；

R^3 和 R^4 相同或不同，独立选自氢、氰基、卤素、烷基、烷氧基、
-OH、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-C(O)NHR¹⁷、
-C(O)NR¹³R¹⁴、-SO_(t)NR¹³R¹⁴、-SO_(t)R¹³、-C(O)NR¹³OR¹⁴、



-NHC(O)R¹⁷、未取代或取代的芳基和未取代或取代的杂芳基，

其中在所述取代的 R^3 和 R^4 基团上的取代基相同或不同，独立选自 1-6 个 R^9 基团；

R^5 和 R^6 相同或不同，独立选自氢、卤素、烷基、烷氧基、-CF₃、
-OCF₃、-NO₂、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-SO_(t)NR¹³R¹⁴、
-C(O)NR¹³OR¹⁴、氰基、未取代或取代的芳基和未取代或取代的杂芳基，

其中在所述取代的 R^5 和 R^6 基团上的取代基相同或不同，独立选自 1-6 个 R^9 基团；

R^7 和 R^8 相同或不同，独立选自 H、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的杂芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环烷基烷基、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、氟代烷基、炔基、链烯基和环烯基，

其中在所述取代的 R^7 和 R^8 基团上的取代基选自

- a) H、
- b) 卤素、
- c) -CF₃、
- d) -COR¹³、

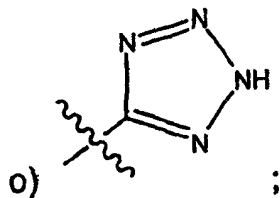
- e) $-\text{OR}^{13}$ 、
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- g) $-\text{NO}_2$ 、
- h) $-\text{CN}$ 、
- i) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ 、
- j) $-\text{Si}(\text{烷基})_3$ 、
- k) $-\text{Si}(\text{芳基})_3$ 、
- l) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$ 、
- m) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、
- n) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- o) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- p) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、
- q) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$ 、
- r) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- s) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ， 和
- t) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；

R^{8a} 选自氢、烷基、环烷基和环烷基烷基；

R^9 独立选自以下基团中的 1-6 种：

- a) $-\text{R}^{13}$ 、
- b) 卤素、
- c) $-\text{CF}_3$ 、
- d) $-\text{COR}^{13}$ 、
- e) $-\text{OR}^{13}$ 、
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- g) $-\text{NO}_2$ 、
- h) $-\text{CN}$ 、
- i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、
- j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、

- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 、
 l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
 m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、
 n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 和



R^{10} 和 R^{11} 相同或不同, 独立选自氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和氰基;

R^{12} 为氢、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 或未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的烷基、未取代或取代的环烷基烷基或未取代或取代的杂芳基烷基,

其中在所述取代的 R^{12} 基团上的取代基相同或不同, 独立选自 1-6 个 R^9 基团;

R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 独立选自 H、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的杂芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环烷基烷基和未取代或取代的氟代烷基, 或

当 R^{13} 和 R^{14} 与一个氮原子相连时, 可彼此间结合在一起形成未取代或取代的含 1 至 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 3 至 7 元杂环,

其中在所述取代的 R^{13} 和 R^{14} 基团上的取代基相同或不同, 独立选自以下基团中的 1-6 个: H、烷基、芳基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和卤素;

R^{15} 和 R^{16} 相同或不同, 独立选自 H、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基和杂芳基;

R^{17} 为 $-\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 环烷基或 $-\text{SO}_2$ 杂芳基;

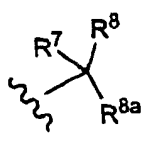
R^{30} 为烷基、环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{SO}_2R^{15}$;

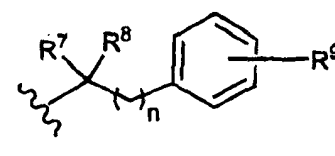
R^{31} 相同或不同, 独立选自未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基和未取代或取代的环烷基;

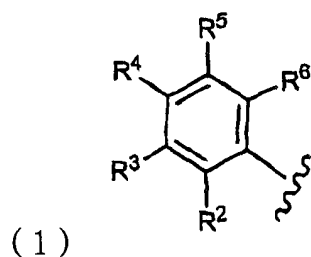
其中在所述取代的 R^{31} 基团上的取代基相同或不同, 独立选自 1-6 个 R^9 基团; 并且

t 为 0、1 或 2,

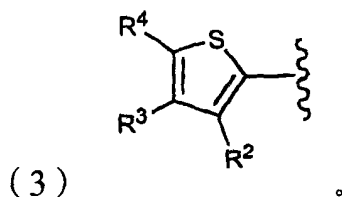
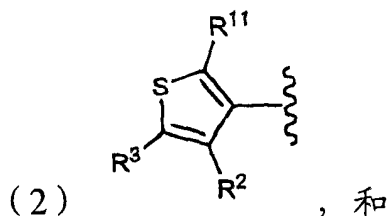
条件是

当 A 为  时, 其不代表一个烷基; 和

当 A 为  时, B 选自:

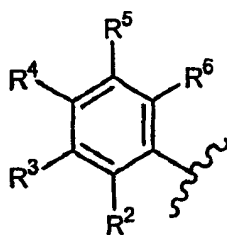


, 其中 R^2 为 $-\text{OH}$, 以及 R^3 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和 $-\text{SO}_{(t)}\text{R}^{13}$;

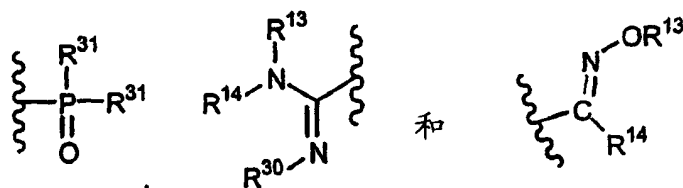


2. 权利要求 1 所定义的式 IA 的化合物, 其中 B 选自:

(1)

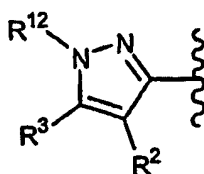


其中 R³ 选自: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、



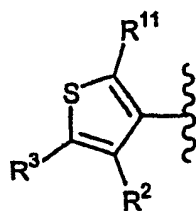
且所有其它取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义;

(2)



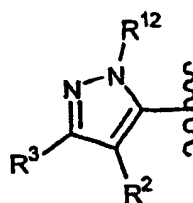
其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义;

(3)



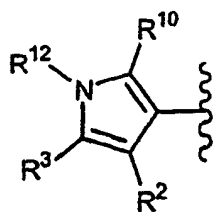
其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义;

(4)



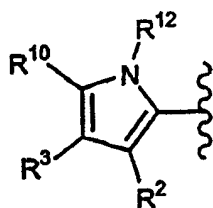
其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义;

(5)



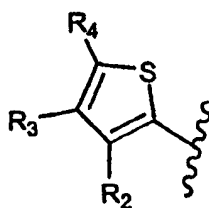
其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义;

(6)



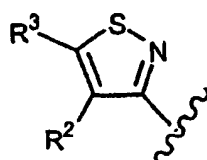
其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义;

(7)



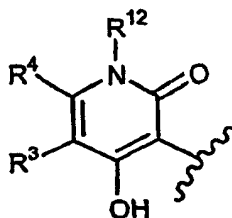
其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义;

(8)



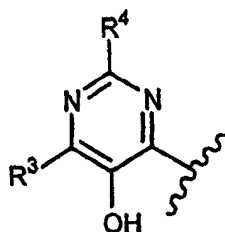
其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义;

(9)



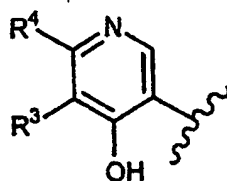
其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义;

(10)



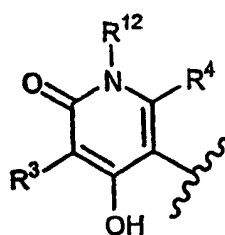
其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义；

(12)



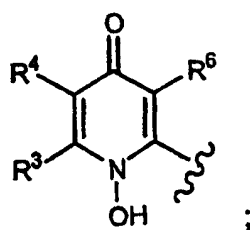
其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义；

(13)



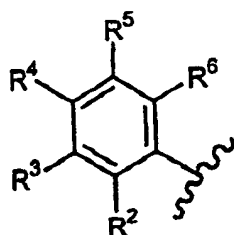
其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义； 和

(14)

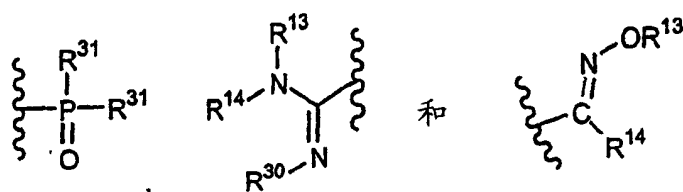


其中所有取代基如对权利要求 1 的式 IA 的定义。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 B 为：

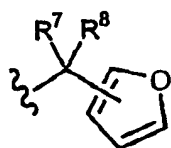


其中 R^3 选自: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、



且所有其它取代基如式 IA 的定义。

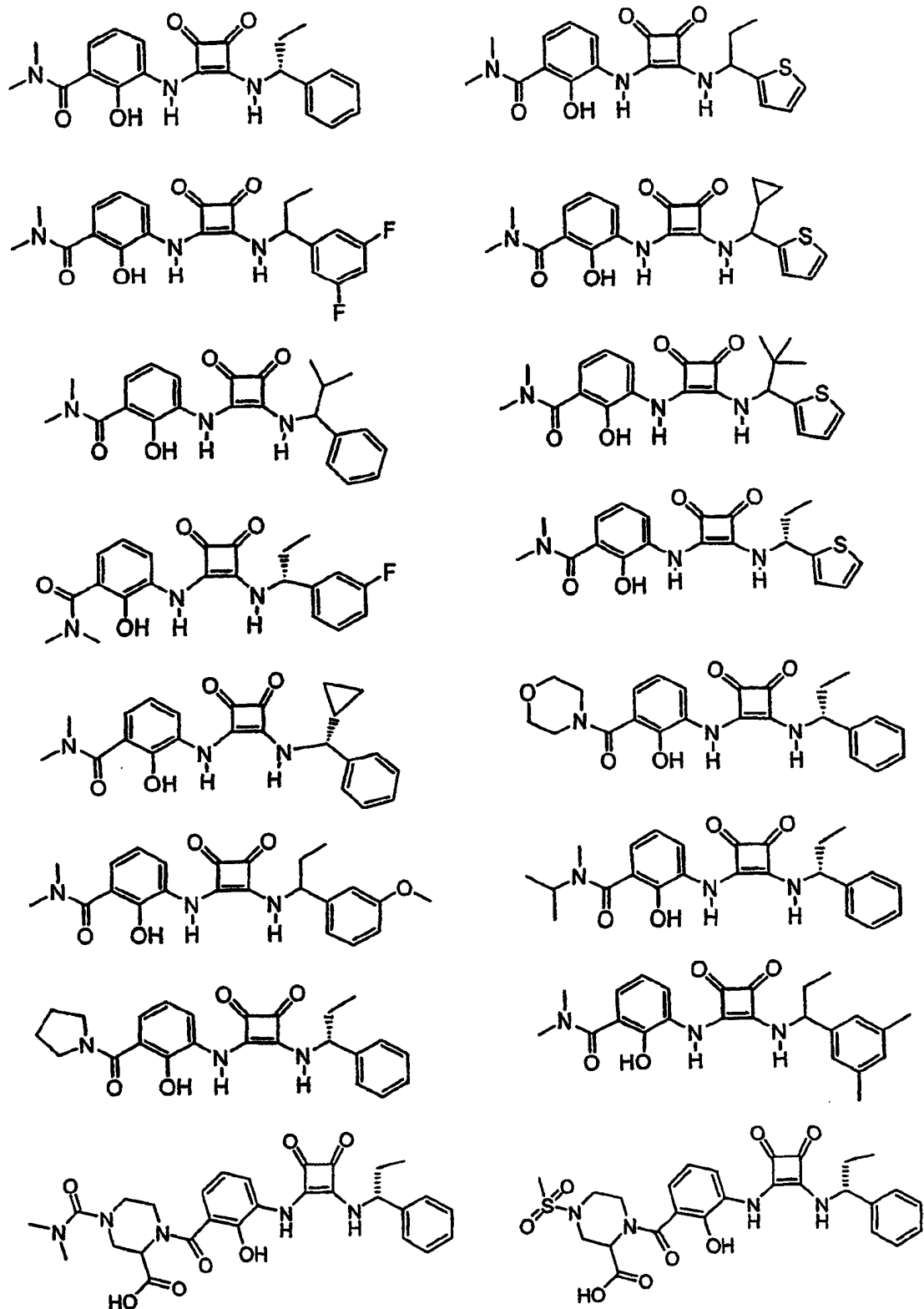
4. 权利要求 3 的化合物, 其中所述 A 基团为:

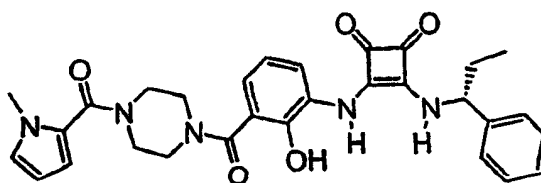
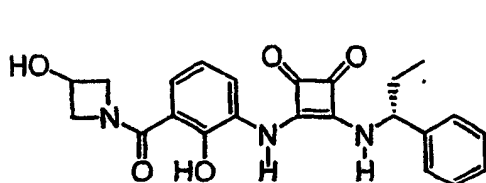
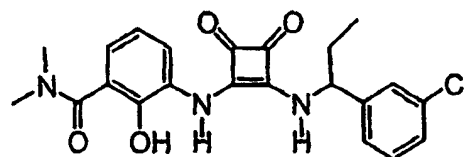
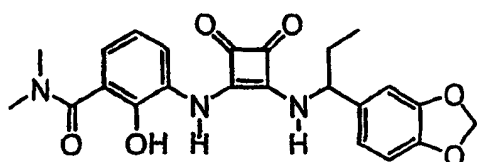
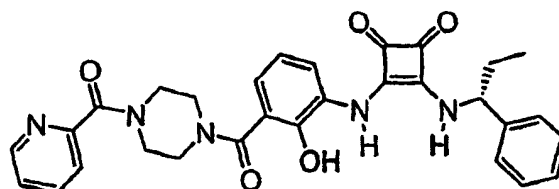
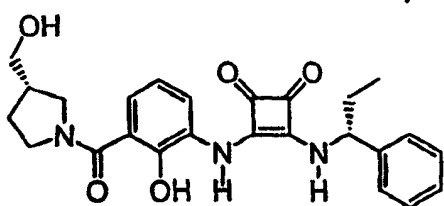
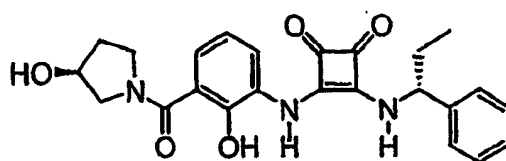
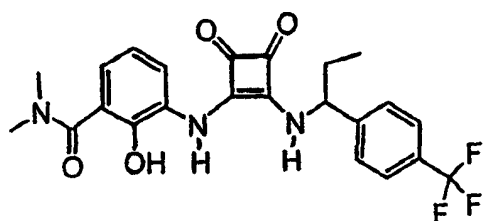
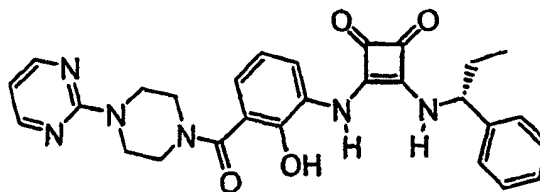
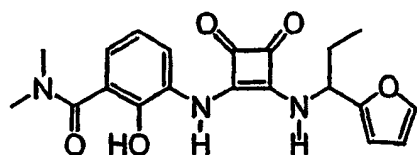
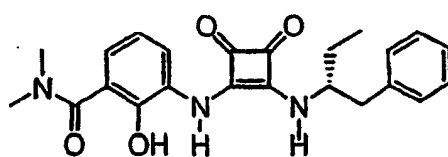
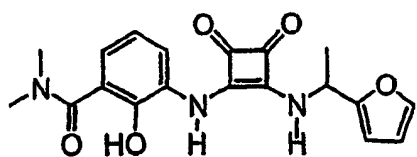
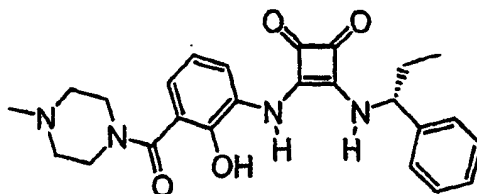
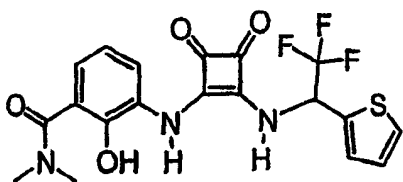
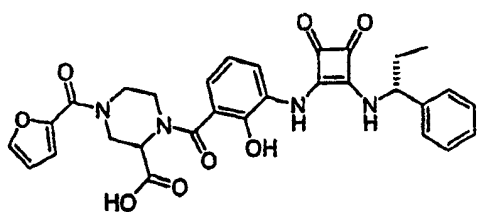


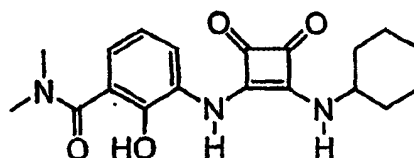
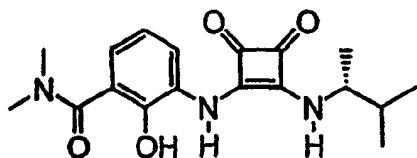
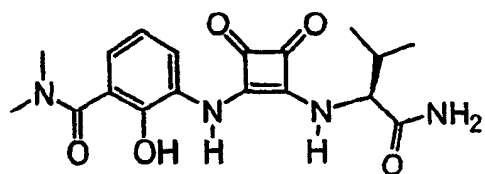
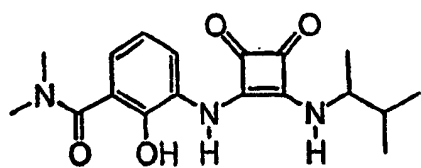
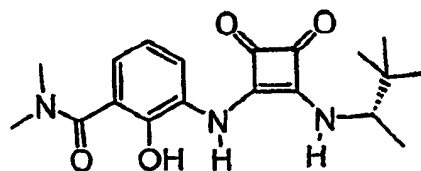
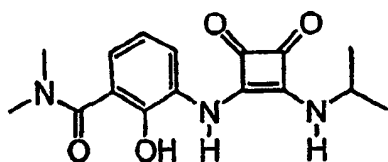
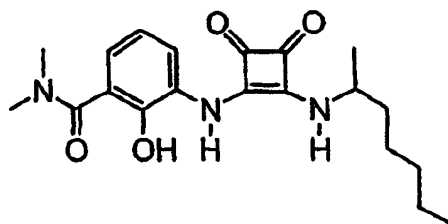
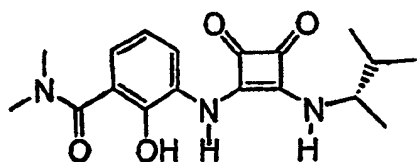
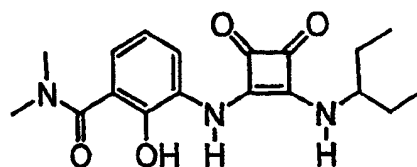
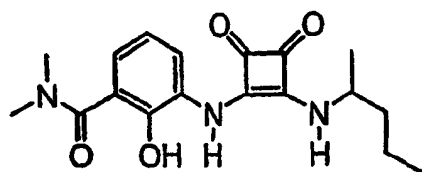
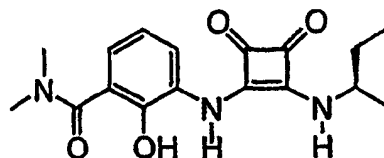
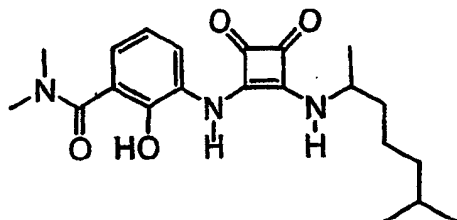
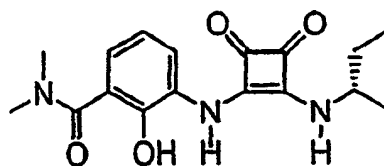
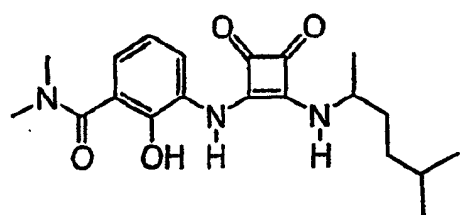
其中所述呋喃环如对式 IA 的 A 的定义, 为未取代的或取代的。

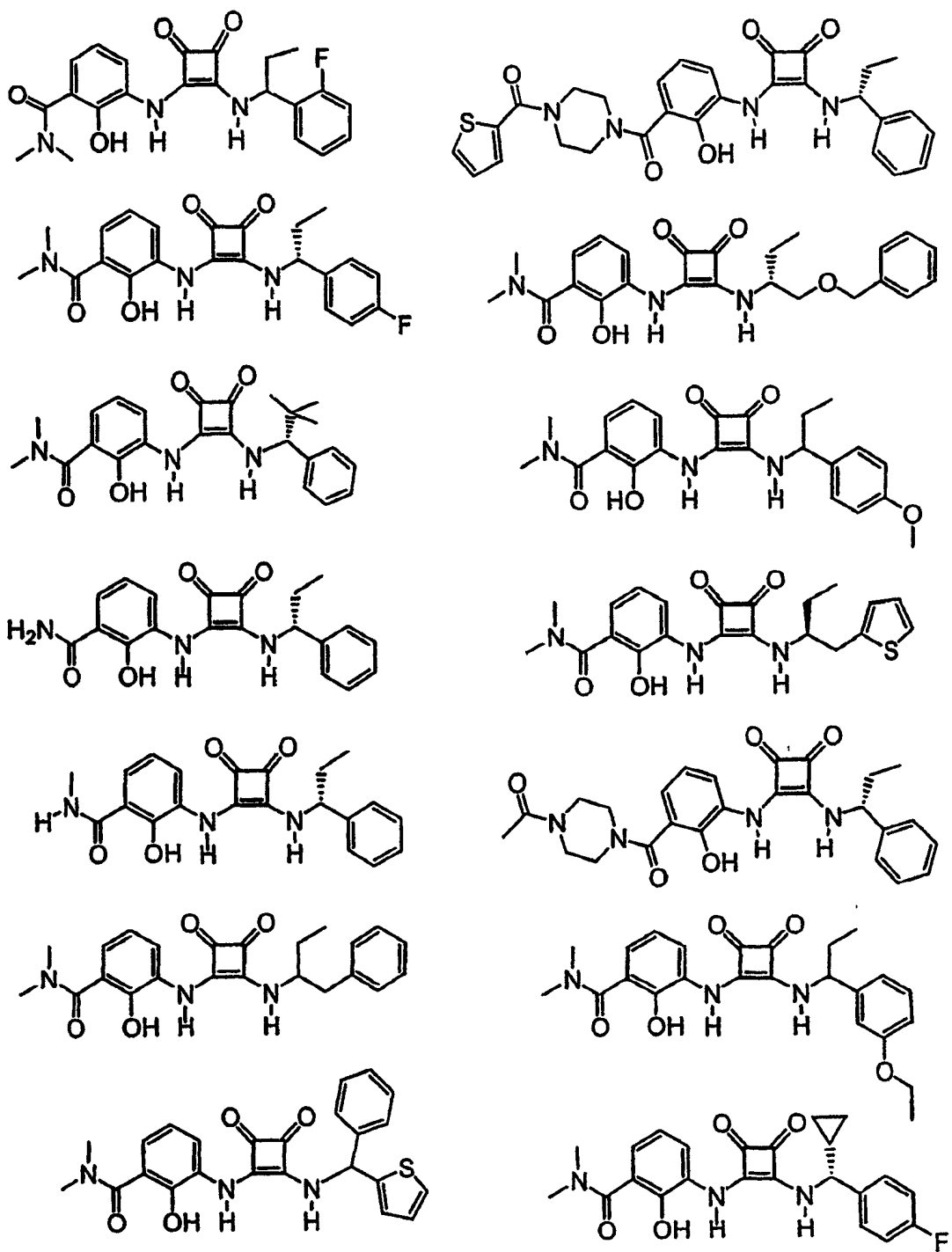
5. 权利要求 4 的化合物, 其中所述呋喃环为取代的。

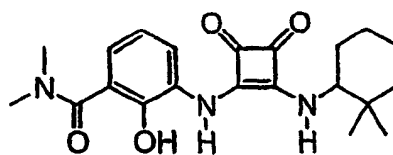
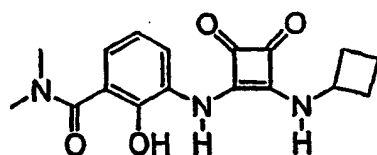
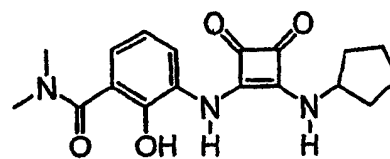
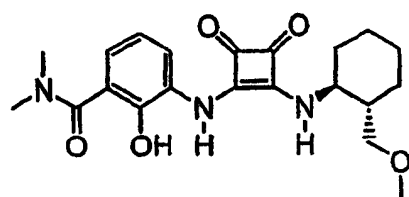
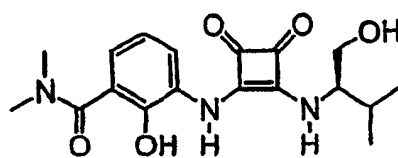
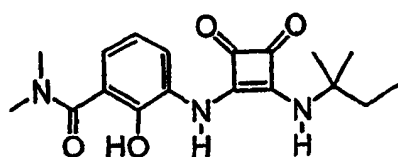
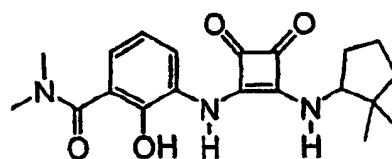
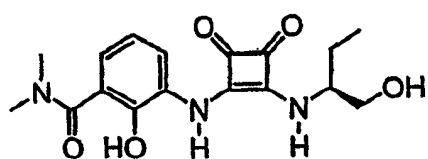
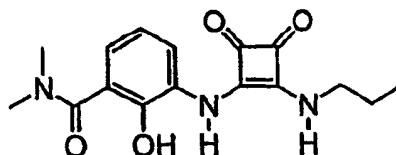
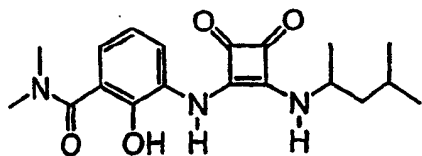
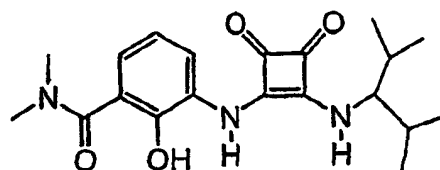
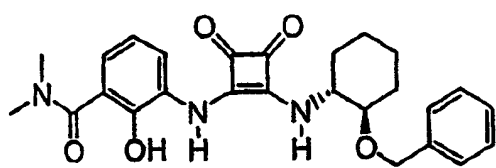
6. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:

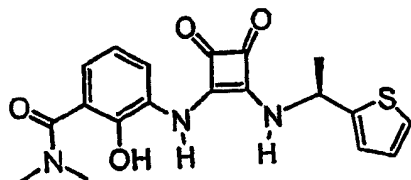
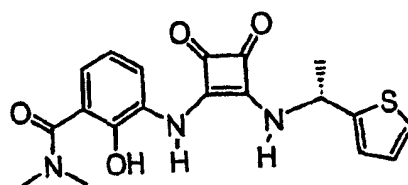
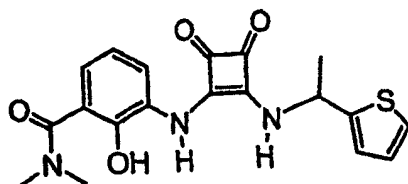
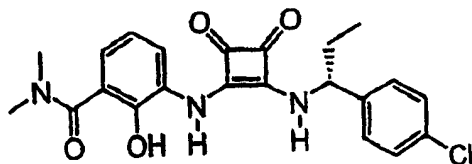
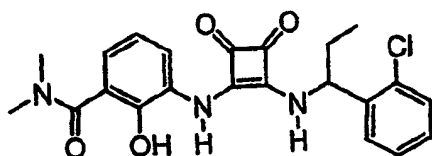
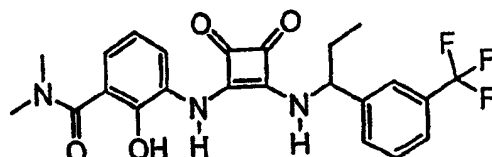
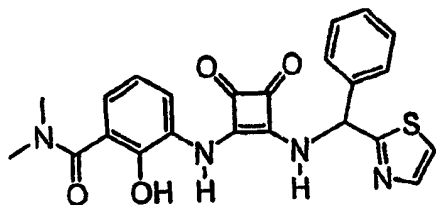
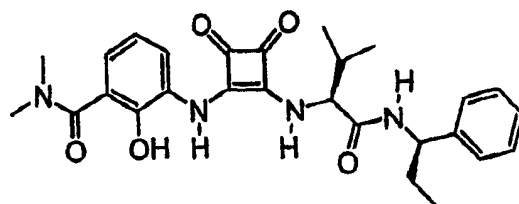
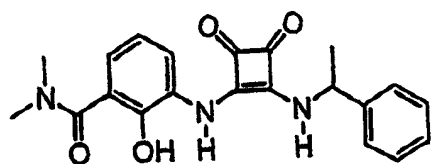
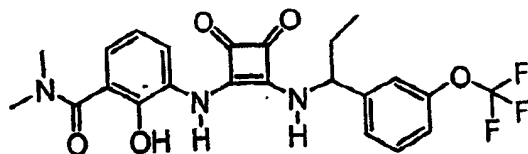
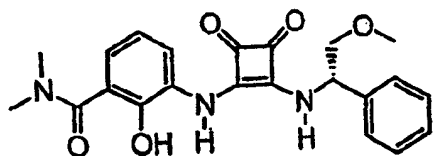
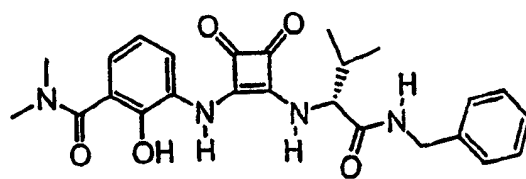
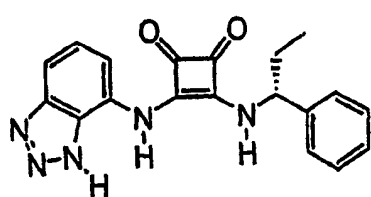


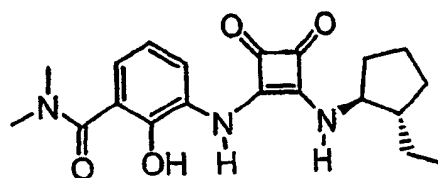
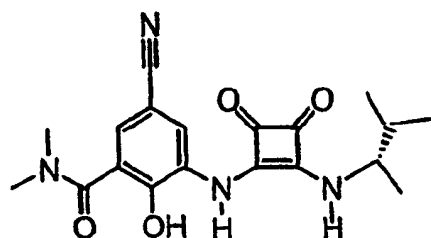
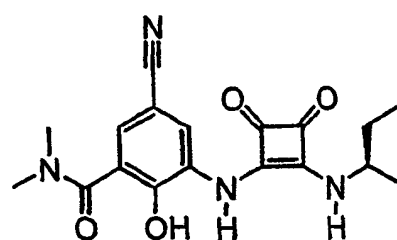
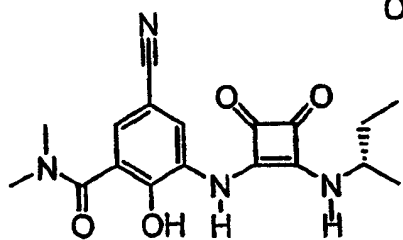
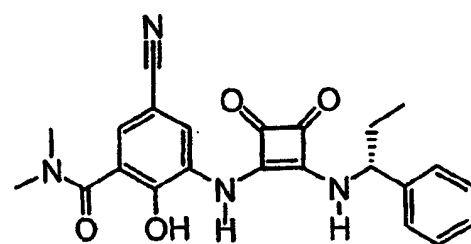
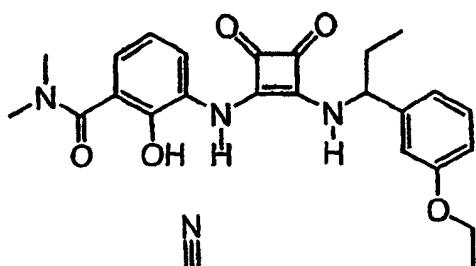
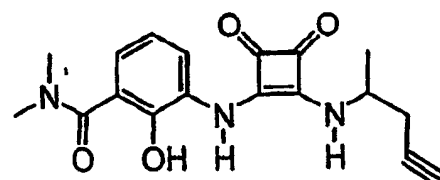
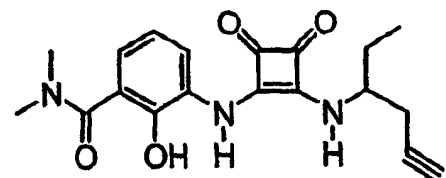
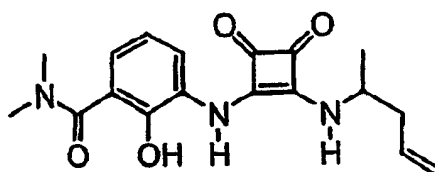
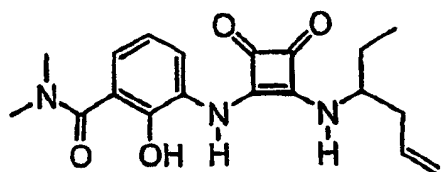
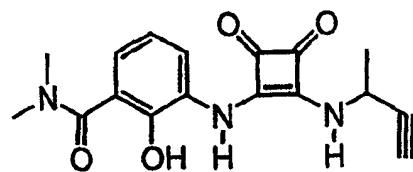
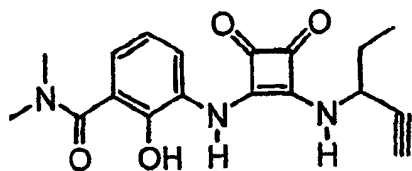
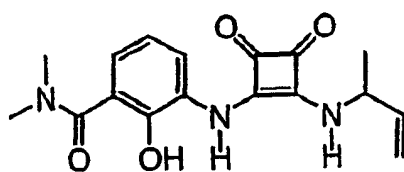
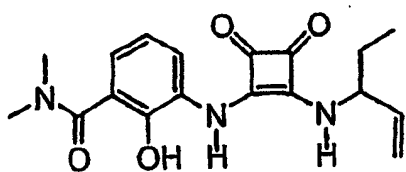


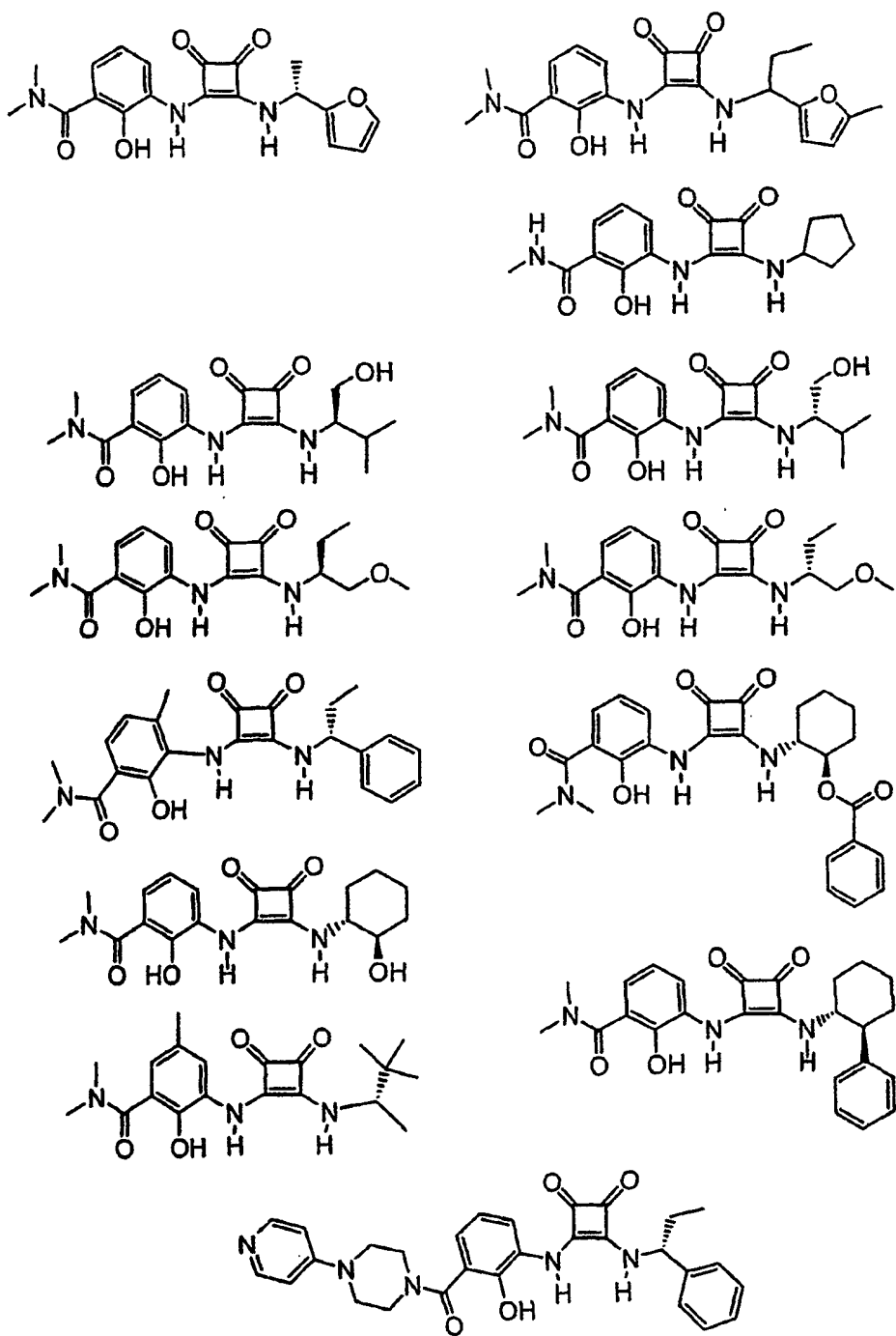


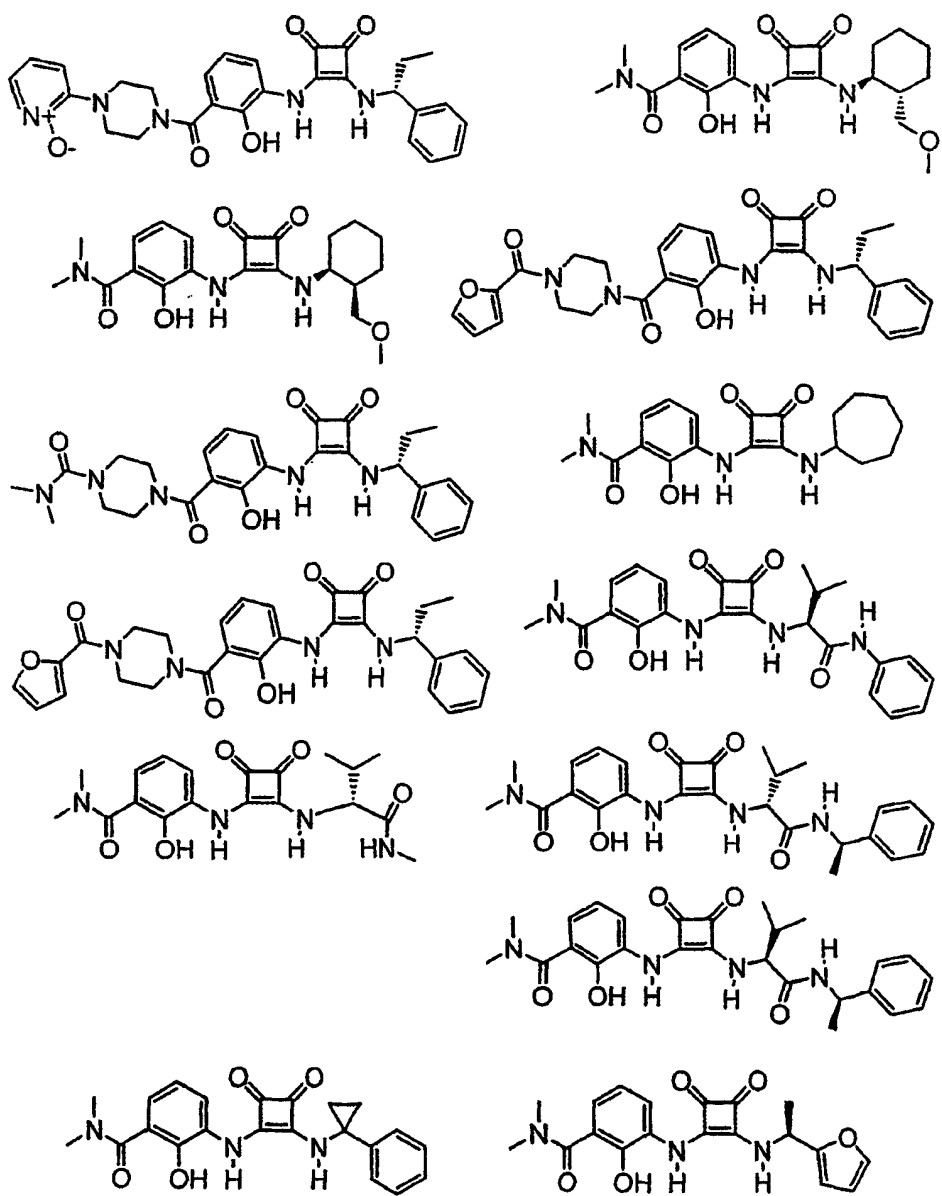


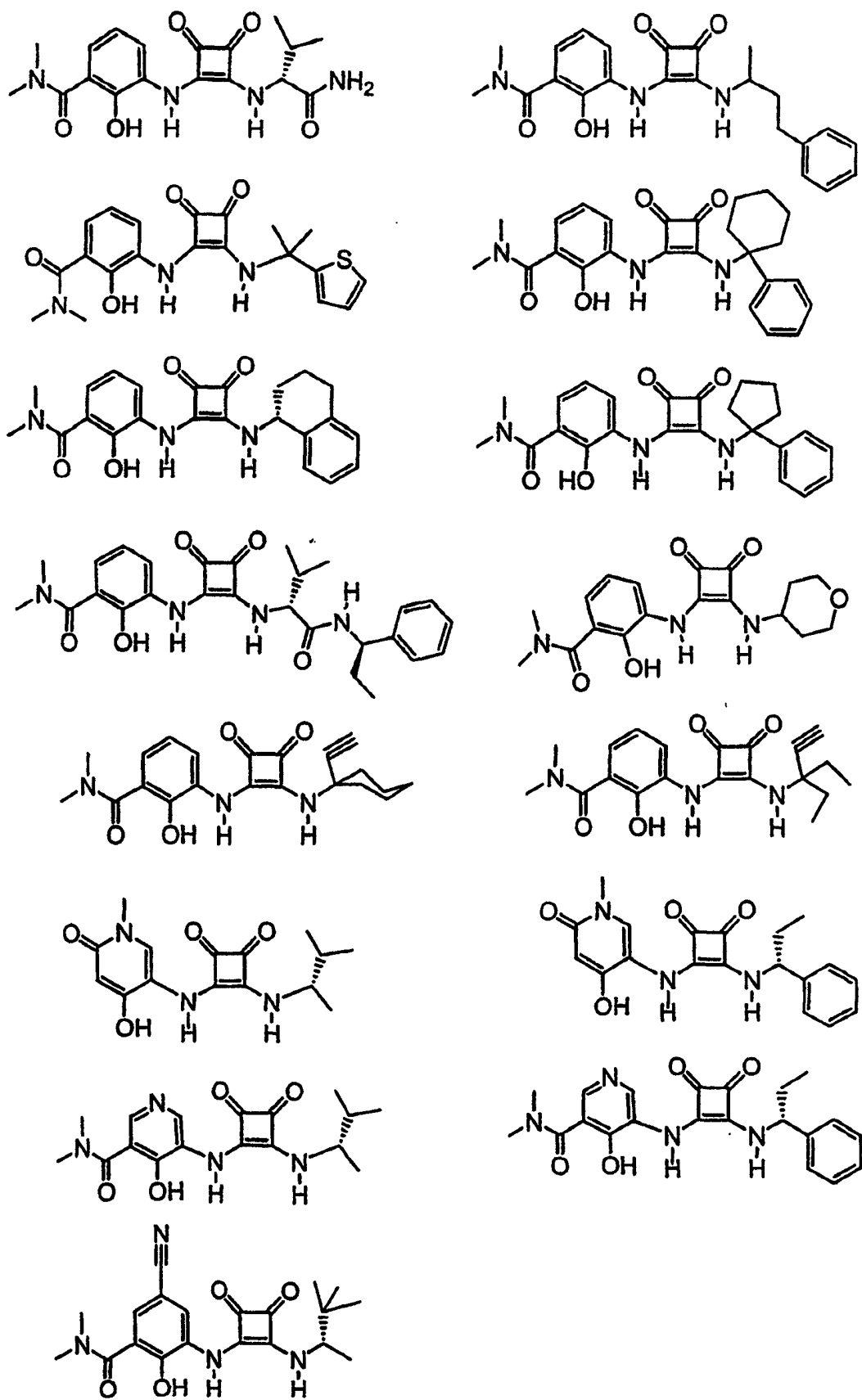


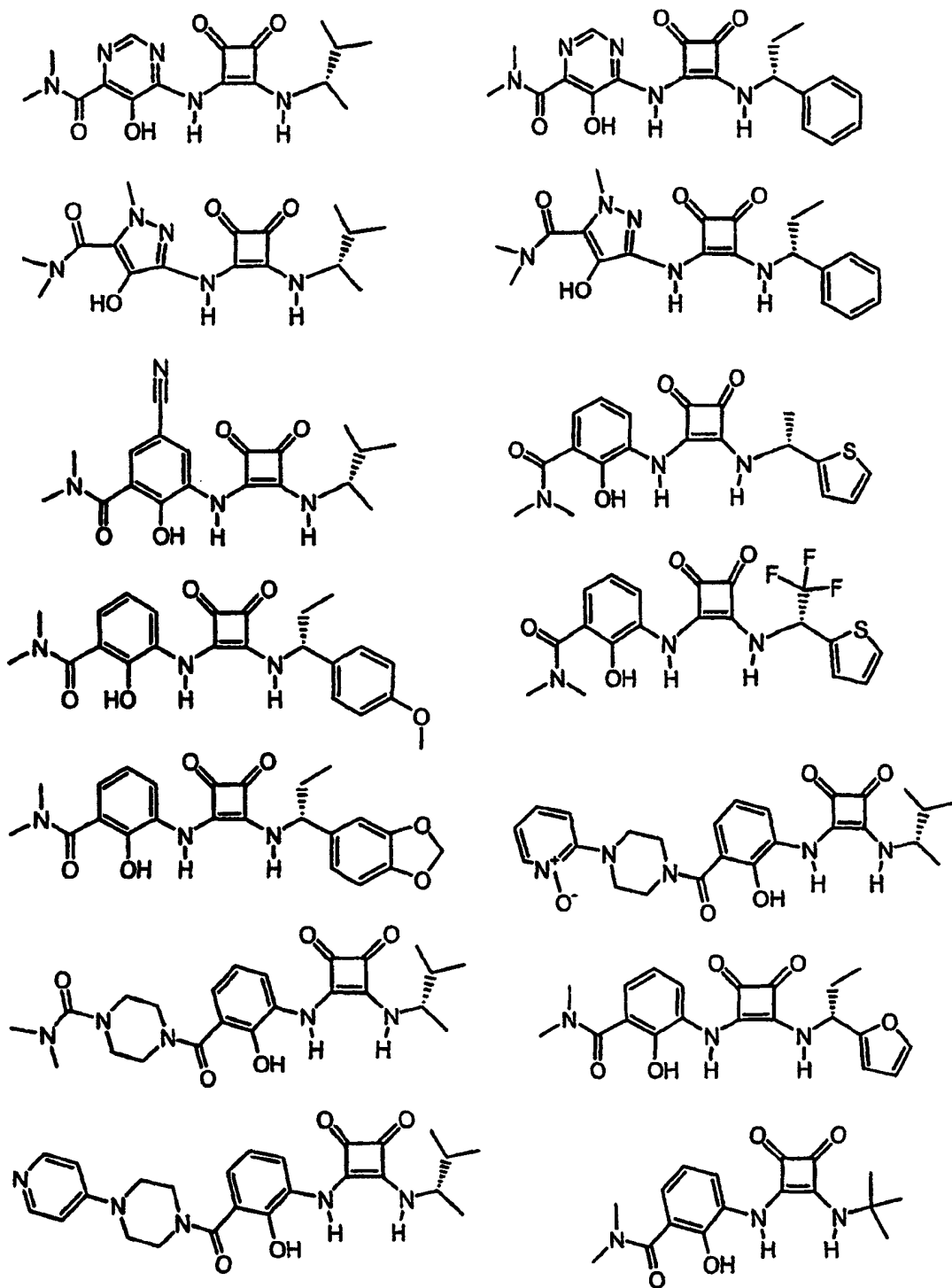


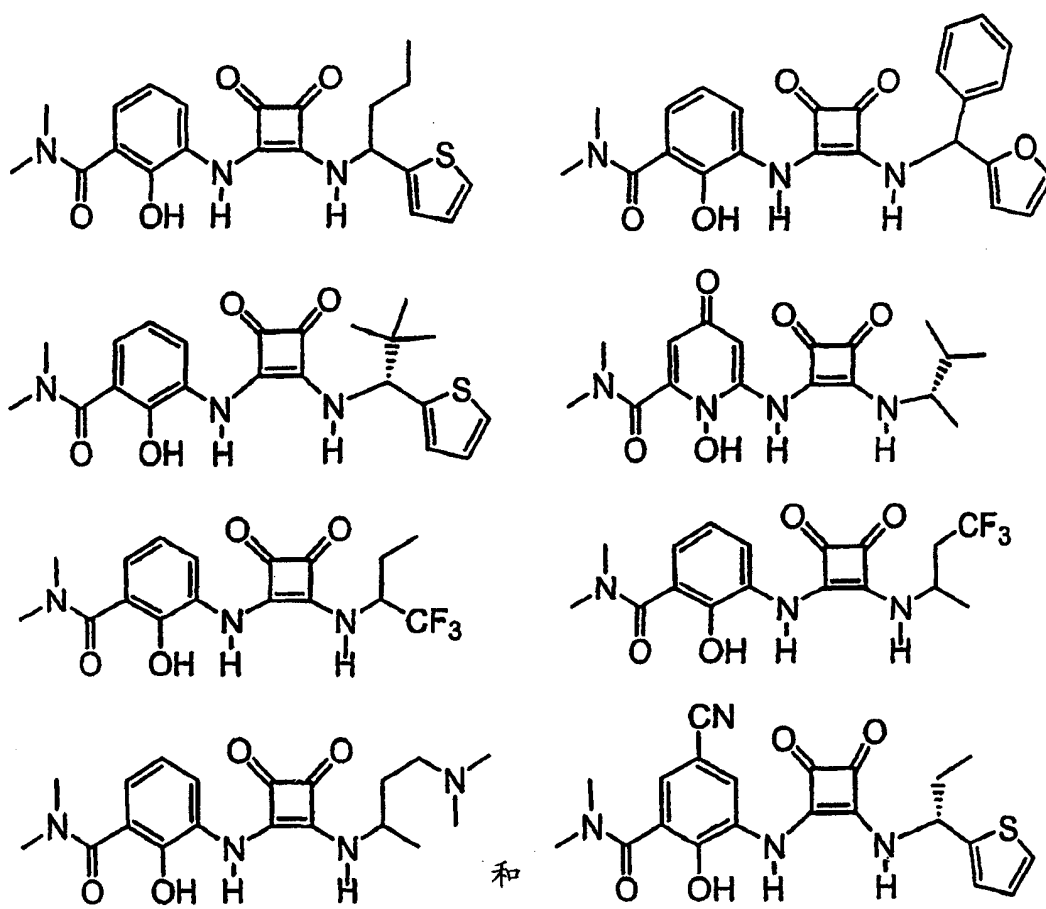




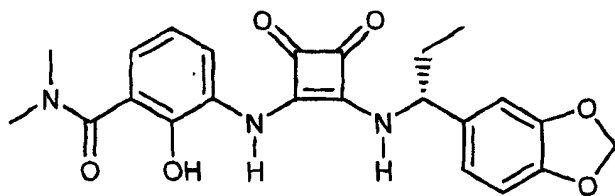




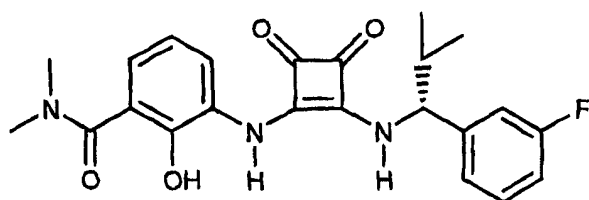




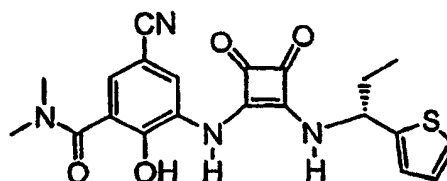
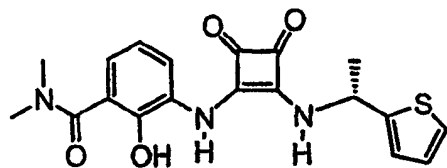
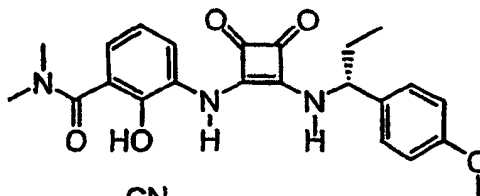
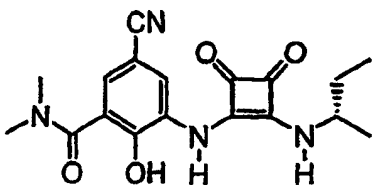
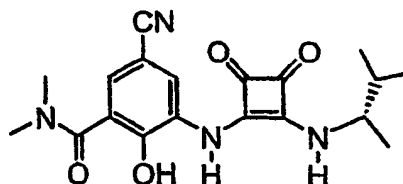
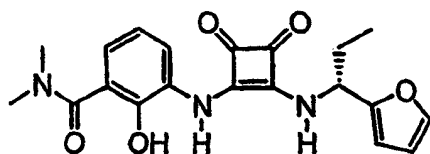
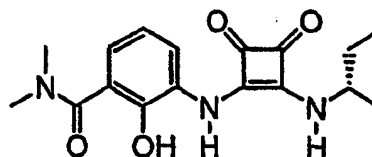
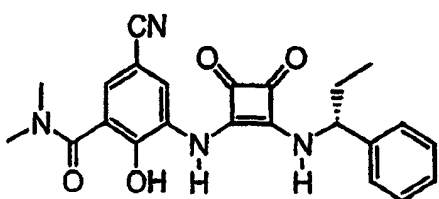
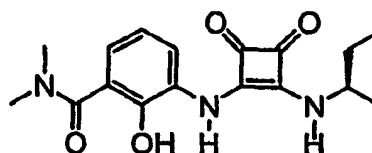
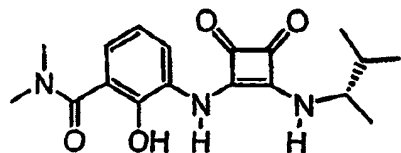
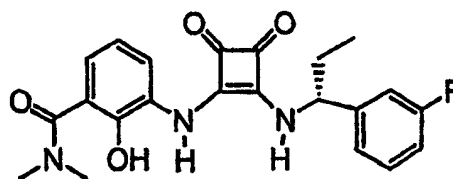
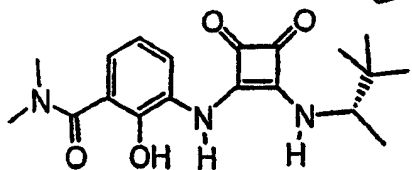
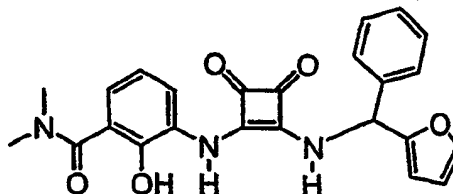
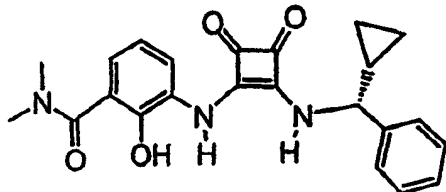
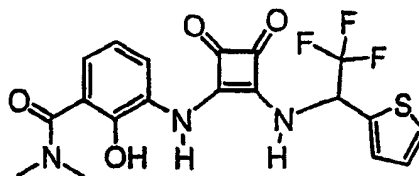
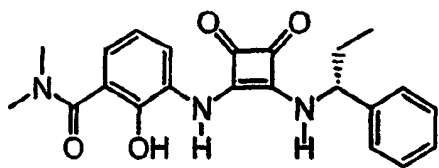
7. 权利要求6的化合物, 所述化合物为

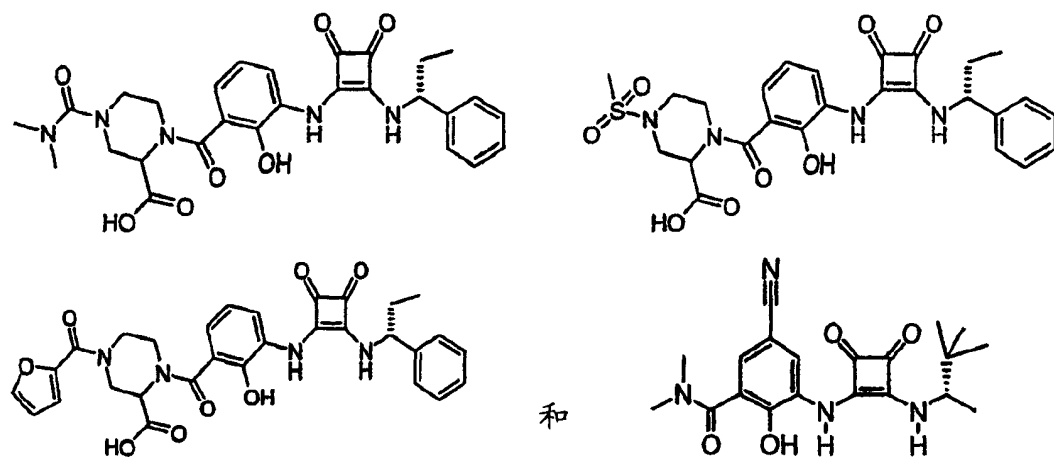


8. 权利要求1的化合物, 所述化合物为

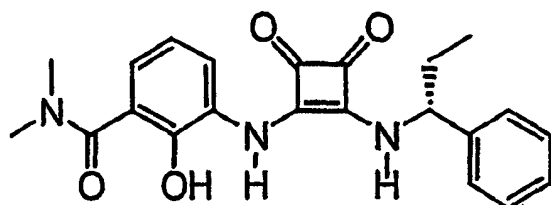


9. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:

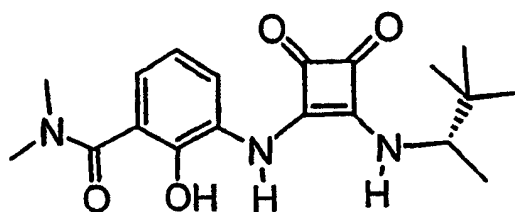




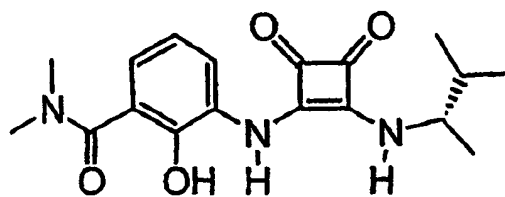
10. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



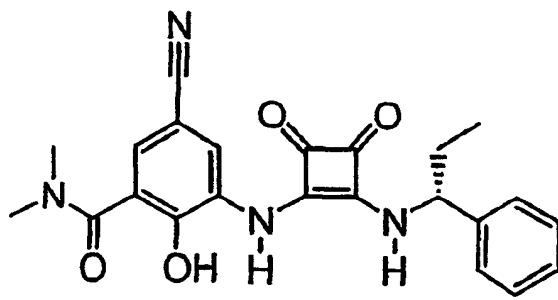
11. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



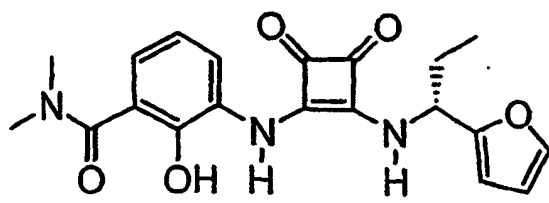
12. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



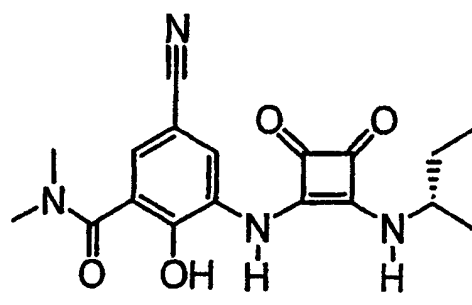
13. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



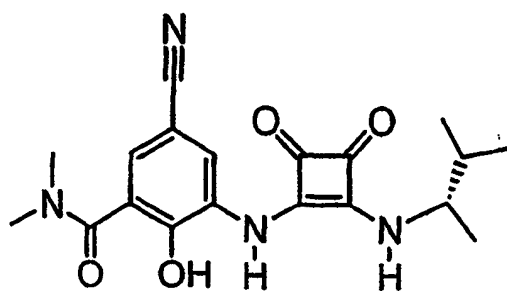
14. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



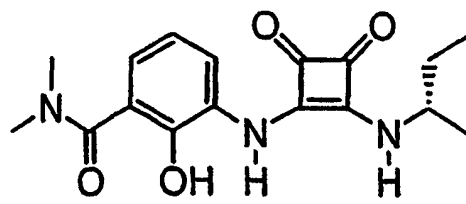
15. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



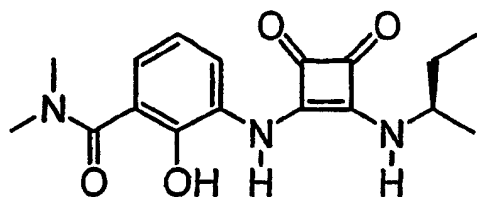
16. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



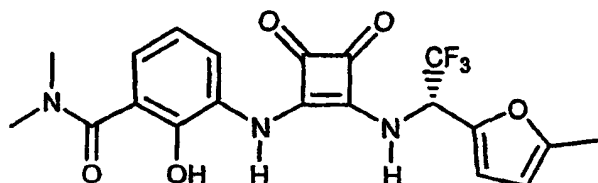
17. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



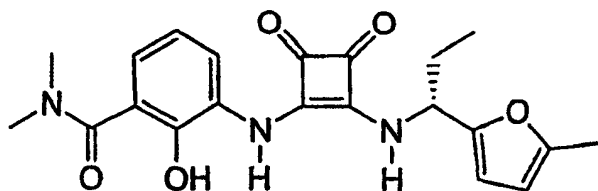
18. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



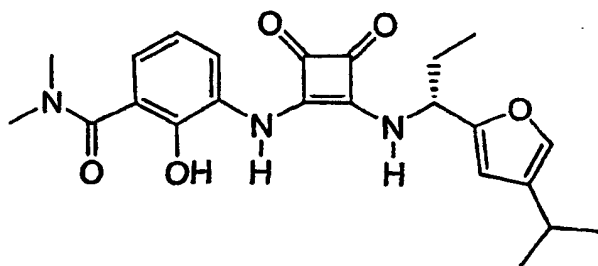
19. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



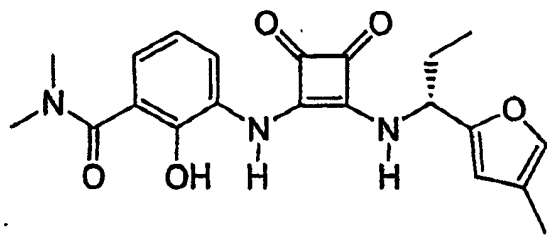
20. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



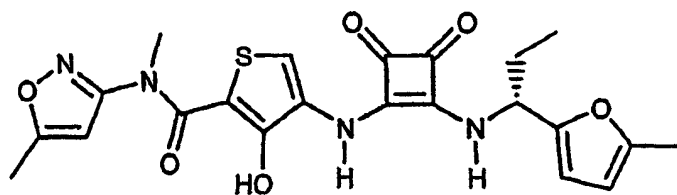
21. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



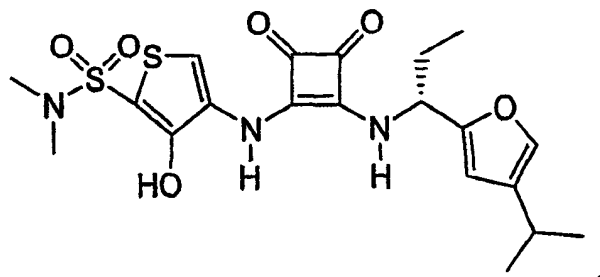
22. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



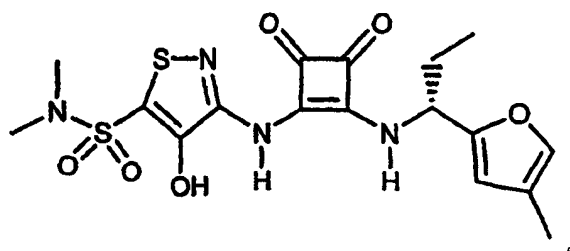
23. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



24. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



25. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



26. 权利要求 1-25 中任一项的化合物在制备用于治疗哺乳动物的趋化因子介导疾病的药物中的用途, 其中所述趋化因子与 CXCR2 和/或 CXCR1 受体结合。

27. 权利要求 1-25 中任一项的化合物在制备用于治疗哺乳动物的趋化因子介导疾病的药物中的用途, 其中所述趋化因子与 CXC 受体结合。

28. 权利要求 27 的用途, 其中所述趋化因子介导疾病选自牛皮癣、特应性皮炎、痤疮、哮喘、肺慢性阻塞性疾病、成人呼吸窘迫症、关节炎、肠炎、Crohn 氏疾病、溃疡性结肠炎、败血症性休克、内毒素性休克、革兰阴性脓毒症、中毒性休克综合征、中风、心脏和肾再灌注损伤、肾小球肾炎或血栓形成、老年性痴呆症、移植物抗宿主反应、同种异体移植排斥、胆囊纤维化、疟疾、急性呼吸病综合征、迟发型过敏性反应、动脉粥样硬化、脑和心脏局部缺血。

29. 权利要求 28 的用途, 其中所述趋化因子介导疾病为肺慢性阻塞性疾病。

30. 权利要求 20 的化合物在制备用于治疗哺乳动物的肺慢性阻塞性疾病的药物中的用途。

31. 权利要求 1-25 中任一项的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

32. 权利要求 1-25 中任一项的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途，该用途与抗癌药物在制备用于治疗癌症的药物中的用途相结合。

33. 权利要求 32 的用途，其中所述抗癌药物选自烷基化剂、抗代谢药、天然产物和它们的衍生物、激素、抗激素、抗血管生成药物、甾族化合物和合成物质。

34. 权利要求 1-25 中任一项的化合物在制备用于抑制血管生成的药物中的用途。

35. 权利要求 1-25 中任一项的化合物在制备用于抑制血管生成的药物中的用途，该用途与至少一种抗血管生成化合物在制备用于抑制血管生成的药物中的用途相结合。

36. 权利要求 1-25 中任一项的化合物在制备用于治疗选自齿龈炎、呼吸病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、与卡波西肉瘤相关的病毒和动脉粥样硬化的疾病的药物中的用途。

37. 权利要求 36 的用途，其中所述趋化因子介导疾病为血管生成性眼疾病。

38. 权利要求 37 的用途，其中所述血管生成性眼疾病选自眼炎、未熟儿视网膜病、糖尿病视网膜病、黄斑变性，优选为润湿型，以及角膜血管再生。

39. 权利要求 31 的用途，其中所述待治疗的癌症为黑素瘤、胃癌或非小细胞肺癌。

40. 权利要求 32 的用途，其中所述待治疗的癌症为黑素瘤、胃癌或非小细胞肺癌。

41. 权利要求 33 的用途，其中所述待治疗的癌症为黑素瘤、胃癌或非小细胞肺癌。

42. 一种药物组合物，该组合物包含有效量的权利要求 1-25 中任

一项的化合物以及药学上可接受的载体。

43. 权利要求 1-25 中任一项的化合物的钠盐。

44. 权利要求 1-25 中任一项的化合物的钙盐。

45. 一种药物组合物，该组合物包含有效量的权利要求 43 和 44 中任一项的化合物以及药学上可接受的载体。

作为 CXC-趋化因子受体配体的 3,4-二取代的环丁烯-1,2-二酮

相关申请的交叉引用

本申请要求 2001 年 4 月 16 日申请的美国临时申请 60/284,026 的权益。

发明领域

本发明涉及新的取代的环丁烯二酮化合物，含有该化合物的药物组合物以及该化合物和制剂在治疗 CXC 趋化因子介导的疾病中的用途。

发明背景

趋化因子为由各种细胞所释放的趋化细胞因子，用于将巨噬细胞、T 细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞和内皮细胞吸引到发炎和肿瘤生长部位。存在两种主要类型的趋化因子：CXC-趋化因子和 CC-趋化因子。这两种类型根据前两个半胱氨酸是被单个氨基酸间隔(CXC-趋化因子)还是相邻排列(CC-趋化因子)进行分类。CXC-趋化因子包括白细胞介素-8 (IL-8)、嗜中性粒细胞活化蛋白-1 (NAP-1)、嗜中性粒细胞活化蛋白-2 (NAP-2)、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、ENA-78、GCP-2、IP-10、MIG 和 PF4。CC 趋化因子包括 RANTES、MIP-1 α 、MIP-2 β 、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、MCP-2、MCP-3 和 eotaxin。已知趋化因子家族中的单个成员通过至少一种趋化因子受体结合，其中 CXC-趋化因子通常通过 CXCR 类受体结合，而 CC-趋化因子通过 CCR 类受体结合。例如 IL-8 通过 CXCR-1 和 CXCR-2 受体结合。

由于 CXC-趋化因子促进了嗜中性粒细胞的积聚和活化，因此推

测这类趋化因子与包括牛皮癣和类风湿性关节炎在内的多种急性和慢性炎症有关。参见 Baggiolini 等, FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller 等, Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim 等, Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz 等, J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller 等, Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnely 等, Lancet 341, 643 (1993)。

推测包括 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 和 ENA-78 在内的 ELRCXC 趋化因子参与了诱导肿瘤血管生成(形成新血管)(Strieter 等, 1995, JBC, 270, 27348-57 页)。认为所有这些趋化因子均通过与 7 跨膜 G 蛋白偶联受体 CXCR2(也称为 IL-8RB)结合, 而 IL-8 还与 CXCR1(也称为 IL-8RA)结合来发挥作用。因此, 这类趋化因子的血管生成活性可归因于它们与 CXCR2(对于 IL-8 来说可能还包括 CXCR1)结合, 并将其活化, 在周围脉管的血管内皮细胞(EC)的表面上进行表达。

许多不同类型的肿瘤已显示出产生 ELRCXC 趋化因子, 这种生产表现出更强的攻击性(Inoue 等, 2000 Clin Cancer Res 6, 2104-2119 页)和难于预测性(Yoneda 等, 1998 J Nat Cancer Inst 90, 447-454 页)。趋化因子为有效的趋化因子, ELRCXC 趋化因子已显示出可诱导 EC 产生趋化性。因此, 在肿瘤中这类趋化因子可能诱导内皮细胞朝它们的生产部位迁移。这对于肿瘤诱导血管生成来说可能是个关键的步骤。CXCR2 抑制剂或 CXCR2 和 CXCR1 双效抑制剂可抑制 ELRCXC 趋化因子的血管生成活性, 从而可阻断肿瘤的生长。这种抗肿瘤活性已通过 IL-8(Arenberg 等, 1996 J Clin Invest 97, 2792-2802 页)、ENA-78 (Arenberg 等, 1998 J Clin Invest 102, 465-72 页)和 GRO α (Haghnegahdar 等, J. Leukoc Biology 2000 67, 53-62 页)的抗体得以证实。

许多肿瘤细胞还显示出表达 CXCR2, 因此, 当肿瘤细胞分泌 ELRCXC 趋化因子时, 还可刺激它们自身的生长。由于减少了血管

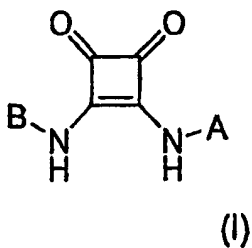
生成, CXCR2 抑制剂可直接抑制肿瘤细胞的生长。

因此, CXC-趋化因子受体代表研制新的消炎和抗肿瘤药物的有前途的方向。

存在对能够调节 CXC 趋化因子受体活性的化合物的需求。例如, 作为 IL-8 受体结合抑制剂的化合物对伴随 IL-8 生产的增加(这是对嗜中性粒细胞和 T 细胞子集迁移到发炎部位和肿瘤生长部位中所作出的反应)所产生的症状将是有益的。

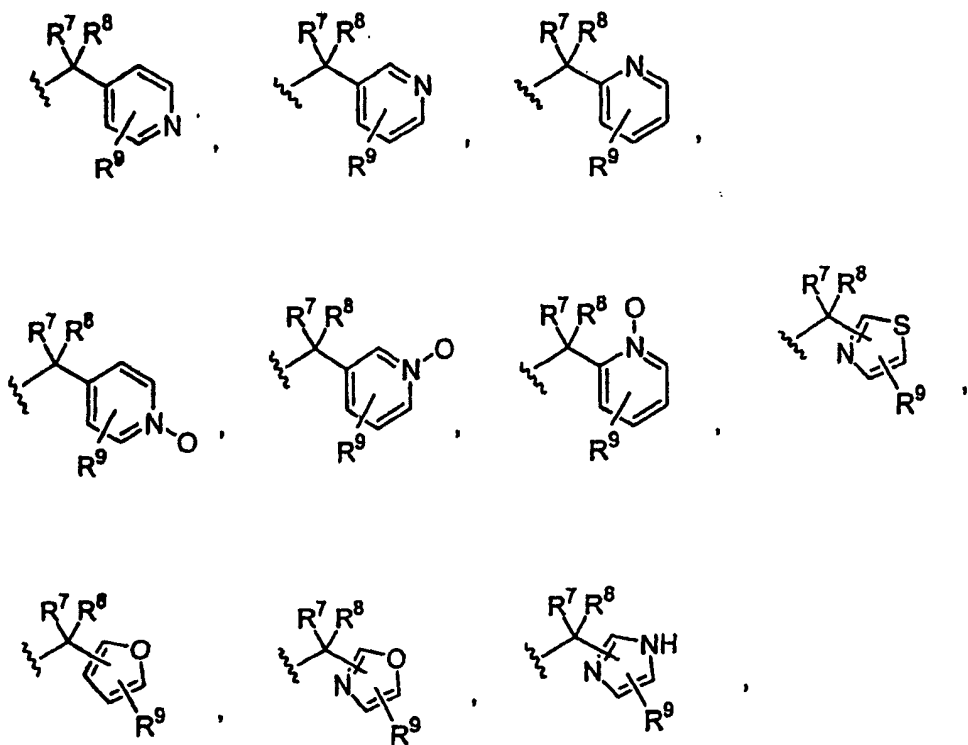
发明概述

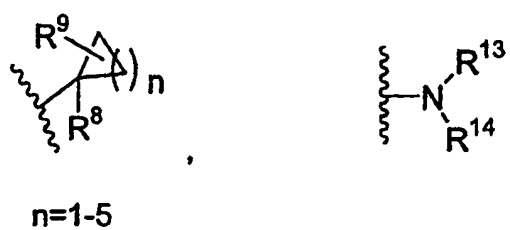
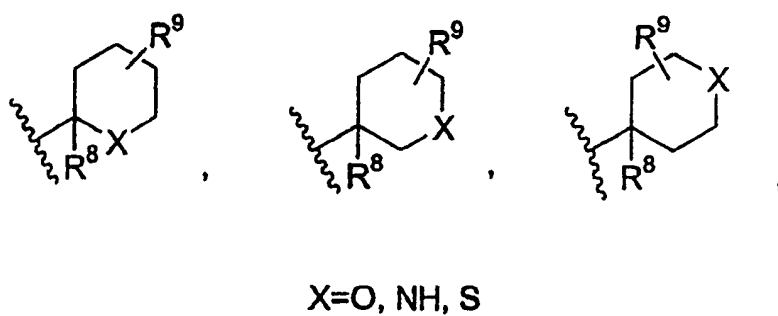
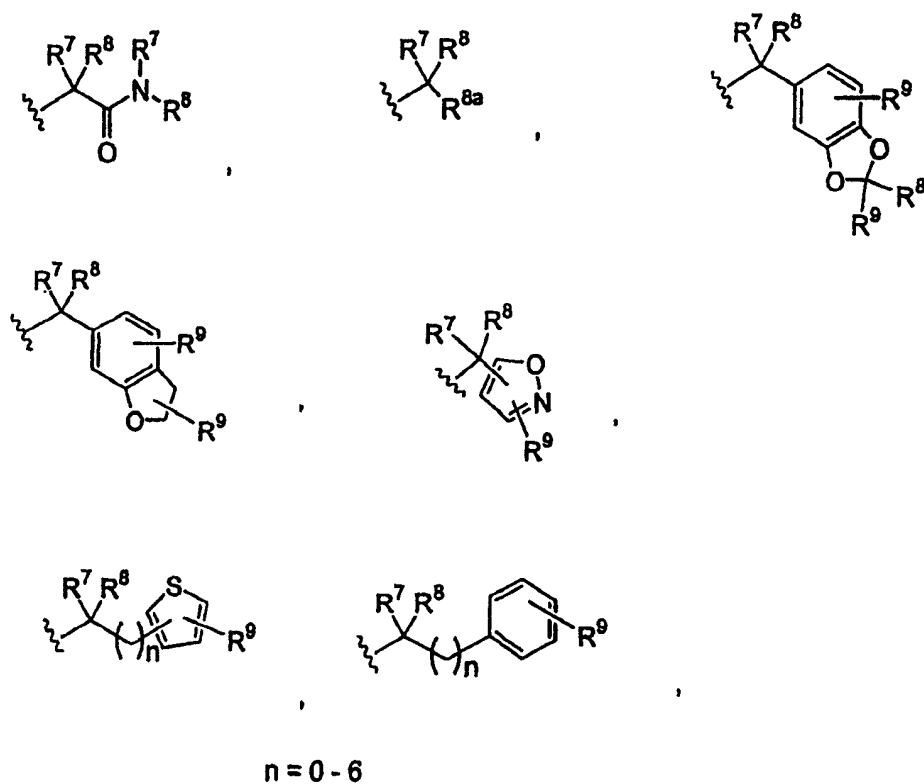
本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



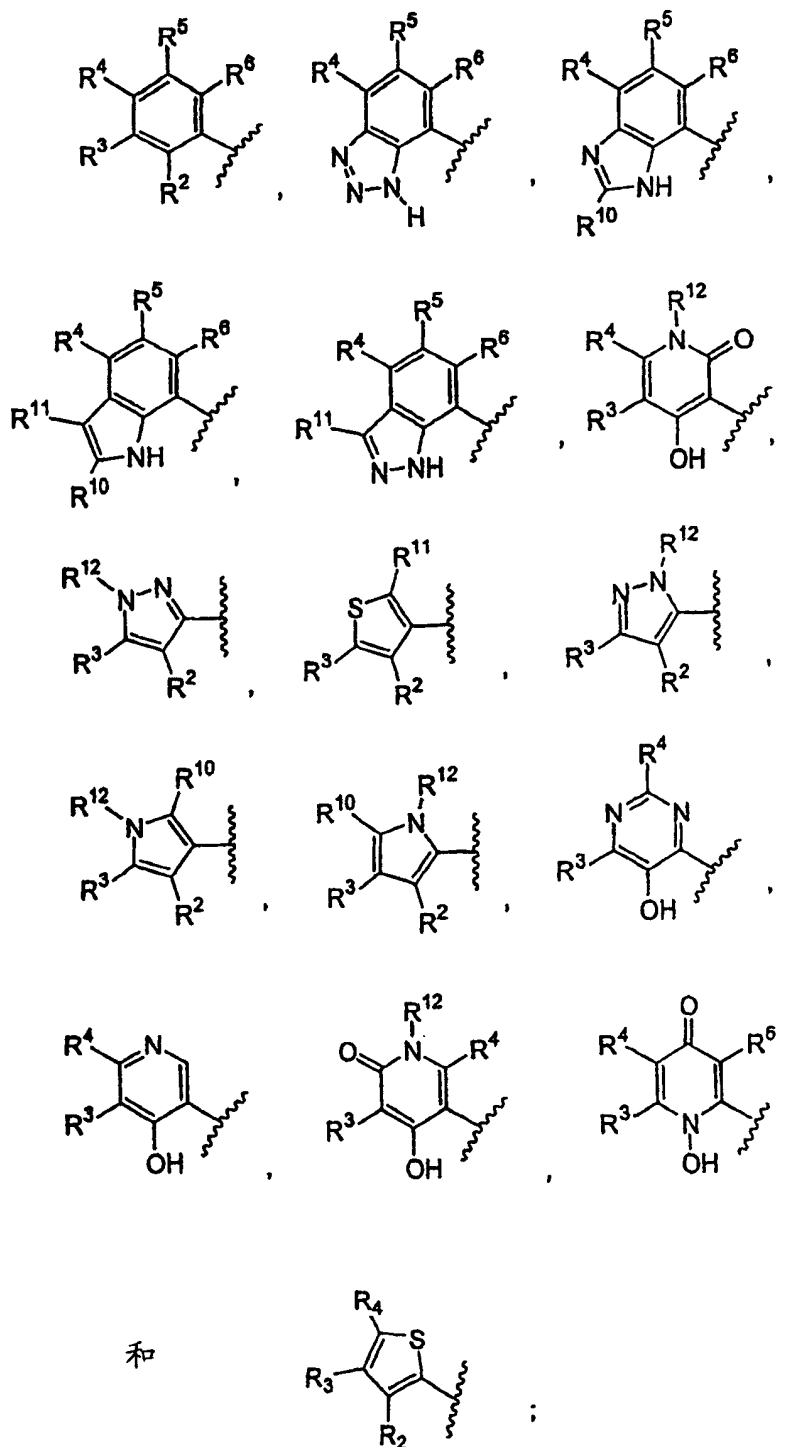
其中:

A选自:





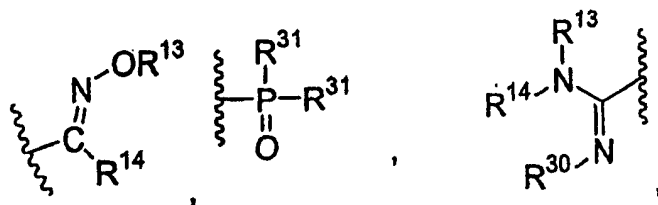
B 选自:



R^2 为氢、OH、 $-C(O)OH$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NHOR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}OH$ 、 $-S(O_2)OH$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 或未取代或取代的杂环酸性官能团,

其中在所述取代的 R^2 基团上的取代基相同或不同，独立选自 1-6 个 R^9 基团；

R^3 和 R^4 相同或不同，独立选自氢、氰基、卤素、烷基、烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、



$-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、未取代或取代的芳基和未取代或取代的杂芳基，

其中在所述取代的 R^3 和 R^4 基团上的取代基相同或不同，独立选自 1-6 个 R^9 基团；

R^5 和 R^6 相同或不同，独立选自氢、卤素、烷基、烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、氰基、未取代或取代的芳基和未取代或取代的杂芳基，

其中在所述取代的 R^5 和 R^6 基团上的取代基相同或不同，独立选自 1-6 个 R^9 基团；

R^7 和 R^8 相同或不同，独立选自 H、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的杂芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、氟代烷基、炔基、炔基烷基、链烯基、链烯基烷基和环烯基，

其中在所述取代的 R^7 和 R^8 基团上的取代基选自

- H、
- 卤素、
- $-\text{CF}_3$ 、
- $-\text{COR}^{13}$ 、
- $-\text{OR}^{13}$ 、

- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- g) $-\text{NO}_2$ 、
- h) $-\text{CN}$ 、
- i) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ 、
- j) $-\text{Si}(\text{烷基})_3$ 、
- k) $-\text{Si}(\text{芳基})_3$ 、
- l) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$ 、
- m) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、
- n) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- o) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- p) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、
- q) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$ 、
- r) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- s) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、和
- t) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

R^{8a} 选自氢、烷基、环烷基和环烷基烷基;

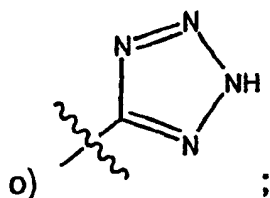
R^9 独立选自以下基团中的 1-6 种:

- a) $-\text{R}^{13}$ 、
- b) 卤素、
- c) $-\text{CF}_3$ 、
- d) $-\text{COR}^{13}$ 、
- e) $-\text{OR}^{13}$ 、
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- g) $-\text{NO}_2$ 、
- h) $-\text{CN}$ 、
- i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、
- j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 、

l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、

m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、

n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 和



R^{10} 和 R^{11} 相同或不同, 独立选自氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和氰基;

R^{12} 为氢、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 或未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的烷基、未取代或取代的环烷基烷基或未取代或取代的杂芳基烷基,

其中在所述取代的 R^{12} 基团上的取代基相同或不同, 独立选自 1-6 个 R^9 基团;

R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 独立选自 H、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的杂芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环烷基烷基和未取代或取代的氟代烷基, 或

当 R^{13} 和 R^{14} 与一个氮原子相连时, 可彼此间结合在一起形成未取代或取代的含 1 至 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 3 至 7 元杂环,

其中在所述取代的 R^{13} 和 R^{14} 基团上的取代基相同或不同, 独立选自以下基团中的 1-6 个: H、烷基、芳基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和卤素;

R^{15} 和 R^{16} 相同或不同, 独立选自 H、烷基、芳基、芳基烷基、

环烷基和杂芳基；

R^{17} 为 $-\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 环烷基或 $-\text{SO}_2$ 杂芳基；

R^{30} 为烷基、环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{SO}_2R^{15}$ ；

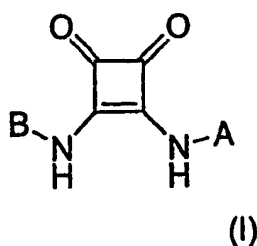
R^{31} 相同或不同，独立选自未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基和未取代或取代的环烷基；

其中在所述取代的 R^{31} 基团上的取代基相同或不同，独立选自 1-6 个 R^9 基团；

t 为 0、1 或 2。

发明详述

本发明提供式(I)的化合物：



或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中所述取代基如发明概述中的定义。

本发明另一方面为包含式(I)化合物并结合或缔合药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

本发明另一方面为一种治疗哺乳动物的 α -趋化因子介导疾病的方法，所述方法包括给予有此需要的患者治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

趋化因子介导疾病的例子包括牛皮癣、特应性皮炎、哮喘、肺慢性阻塞性疾病、成人呼吸窘迫症、关节炎、肠炎、Crohn 氏疾病、溃疡性结肠炎、败血症性休克、内毒素性休克、革兰阴性脓毒病、中毒性休克综合征、中风、心脏和肾再灌注损伤、肾小球肾炎或血栓形成、早老性痴呆症、移植物抗宿主反应、同种异体移植排斥和疟疾。

本发明另一方面为治疗癌症的方法，所述方法包括同时或依次给予有此需要的患者治疗有效量的(a) 式(I)的化合物，和(b) 微管作用药物、抗肿瘤药物、抗血管生成药物、VEGF 受体激酶抑制剂、VEGF 受体的抗体或干扰素，和/或 c) 放射疗法。

在另一个实施方案中，式(I)的化合物与以下一种抗肿瘤药物联合给药：吉西他滨、紫杉醇(Taxol[®])、5-氟尿嘧啶(5-FU)、环磷酰胺(Cytosan[®])、替莫唑胺、泰索帝或长春新碱。

本发明另一个实施方案提供了一种治疗癌症的方法，所述方法包括同时或依次给予有效量的(a) 式(I)的化合物和(b) 微管作用药物(如紫杉醇)。

除非另有声明，否则以下定义适用于整篇说明书和权利要求书。无论是单独使用还是结合其它术语一起使用，这些定义均适用。因此，“烷基”的定义不仅适用于“烷基”本身，还适用于“烷氧基”等中的“烷基”部分。

当任何变量(如芳基、R²)在任何构成中出现不只一次时，其每次出现时的定义独立于其在其它地方出现时的定义。还有，仅当取代基和/或变量的组合可得到稳定的化合物时才允许这种组合存在。

“患者”包括人和其它哺乳动物。

“哺乳动物”是指人和其它动物。优选哺乳动物是指人。

“烷基”指含有指定碳原子数的直链或支链的饱和烃链。当没有指定碳原子数时，通常指 1 至 20 个碳原子。优选的烷基链中含 1 至 12 个碳原子。更优选的烷基链中含 1 至 6 个碳原子。

“烷氧基”是指烷基-O 基团，其中烷基如上定义。烷氧基的非限定性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。这类基团通过醚氧基与母体部分键合。

“烯基”是指直链或支链的、含至少一个碳-碳双键的脂族烃基。当没有指定碳原子数时，通常指 2 至 20 个碳原子。优选的烯基链中含有 2 至 12 个碳原子，更优选链中含有 2 至 6 个碳原子。合适的烯

基的非限定性实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基和癸烯基。

“炔基”是指直链或支链的、含至少一个碳-碳三键的脂族烃基。当没有指定碳原子数时，通常指 2 至 15 个碳原子。优选的炔基链中含有 2 至 12 个碳原子，更优选链中含有 2 至 4 个碳原子。合适的炔基的非限定性实例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正戊炔基和癸炔基。

“芳基”是指含约 6 至 14 个碳原子，优选约 6 至 10 个碳原子的芳族单环或多环体系。合适的芳基的非限定性实例包括苯基、萘基、茚基、四氢萘基、茚满基、蒽基、芴基等。

“芳基烷基”是指芳基-烷基，其中所述芳基和烷基如上定义。合适的芳基烷基的非限定性实例包括苄基、苯乙基和萘甲基。这类基团通过烷基与母体键合。

“环烷基”是指含 3 至 10 个碳原子及 1 至 3 个环，优选 5 至 10 个碳原子的非芳族环体系。优选的环烷基环含 5 至 7 个环原子。环烷基的非限定性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基、金刚烷基等。

“环烷基烷基”是指通过烷基与母体部分连接的环烷基。非限定性实例包括环丙基甲基、环己基甲基等。

“环烯基”是指含 3 至 10 个碳原子，优选 5 至 10 个碳原子，及含至少一个碳-碳双键的非芳族单环或多环体系。优选的环烯基环含 5 至 7 个环原子。环烯基的非限定性实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、降冰片烯基等。

“环烯基”是指含 3 至 10 个碳原子，优选 5 至 10 个碳原子，及含至少一个碳-碳双键的非芳族单环或多环体系。优选的环烯基环含 5 至 7 个环原子。环烯基的非限定性实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、降冰片烯基等。

“卤基”是指氟基、氯基、溴基或碘基。优选氟基、氯基或溴基，

更优选氟基和氯基。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯或溴，更优选氟和氯。

“卤代烷基”是指在上述定义的烷基中，一个或多个烷基上的氢原子被以上定义的卤基置换的基团。

“杂环基”或“杂环”是指含 3 至 10 个环原子，优选 5 至 10 个环原子，并且环体系中的一个或多个原子单独或一起为非碳元素如氮、氧或硫的非芳族饱和单环或多环体系。在环体系中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环基含 5 至 6 个环原子。杂环基词根的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别表示存在至少一个氮、氧或硫原子作为环上原子。

杂环基的氮或硫原子可任选被氧化为相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。合适的单环杂环的非限定性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧杂环己烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。

术语杂环酸性官能团将包括如吡咯、咪唑、三唑和四唑等基团。

“杂芳基”是指含 5 至 14 个环原子，优选 5 至 10 个环原子，并且其中一个或多个环原子单独或一起为非碳元素如氮、氧或硫的芳族单环或多环体系。优选杂芳基含 5 至 6 个环原子。杂芳基词根的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别表示存在至少一个氮、氧或硫原子作为环上原子。杂芳基的氮原子可任选被氧化为相应的 N-氧化物。合适的杂芳基的非限定性实例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、二氮杂萘基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、

苯并噻唑基等。

“杂芳基烷基”是指通过烷基与母体部分键合的杂芳基-烷基。

N-氧化物可在 R 取代基的叔氮上形成，或在杂芳环取代基的=N上形成，其包括在式 I 的化合物的范畴内。

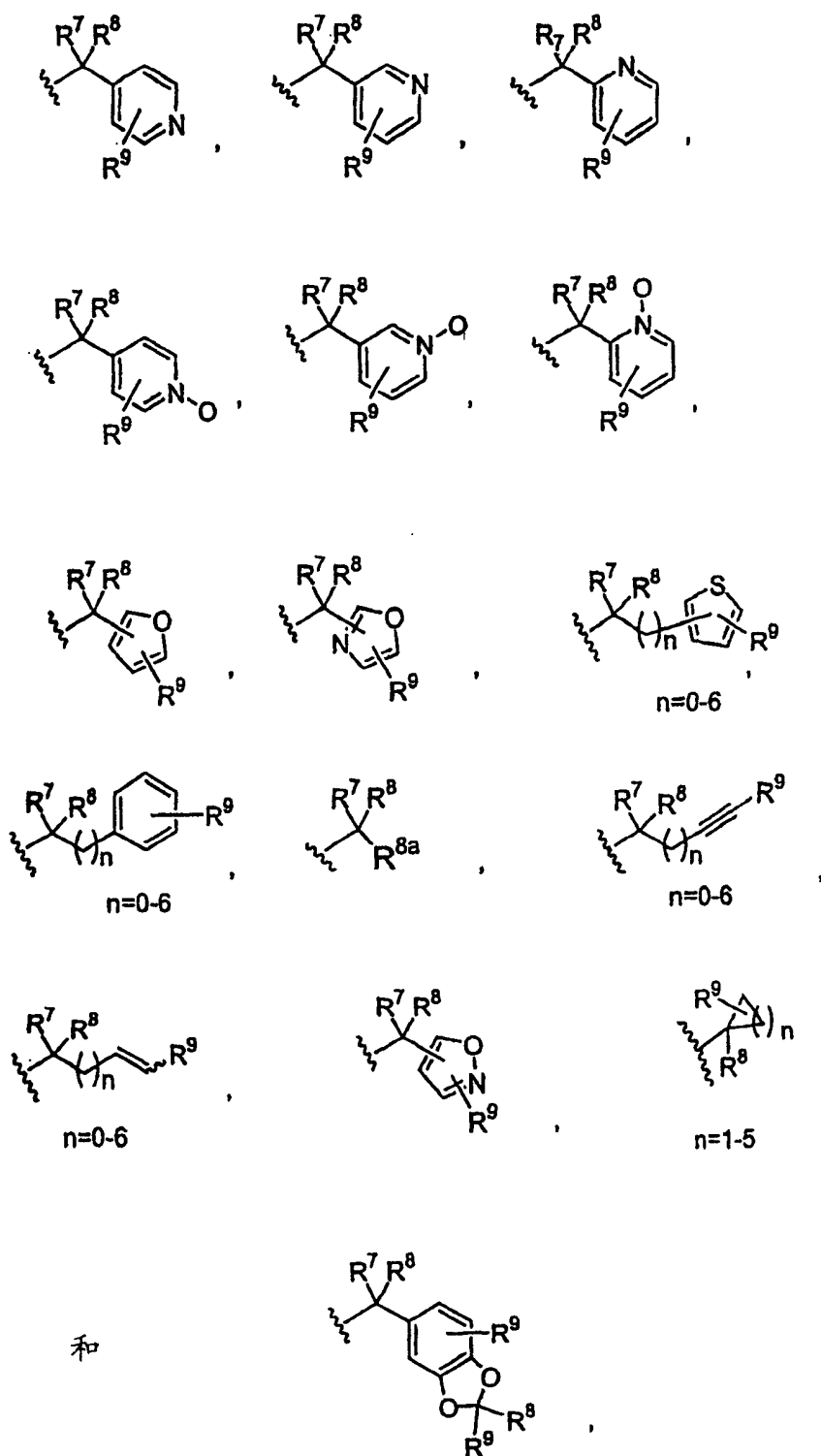
本文中所用的术语“前药”表示在体内可快速转化(例如在血液中水解)为上式的母体化合物的各种化合物。在 T. Higuchi 和 V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*(作为新给药体系的前药), A. C. S. Symposium Series, 第 14 卷;和在 Edward B. Roche 编辑的 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中有完整的论述。这两篇文献均通过引用结合到本文中。

本文中所用的术语“组合物”将包括含指定量的指定成分的产物，以及任何通过将指定量的指定成分组合而直接或间接得到的产物。另外，“Bn”表示苄基。

在 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHCO_2NR^{13}R^{14}$ 中，优选 R^{13} 和 R^{14} 与它们相连的氮原子一起形成未取代或取代的 3 至 7 元饱和杂环，所述杂环任选还含有一个或两个各自独立选自 O、S 或 NR^{18} 的杂原子，其中 R^{18} 选自 H、烷基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 和 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ ，其中 R^{19} 和 R^{20} 相同或不同，各自独立选自烷基、芳基和杂芳基，其中在所述取代的环化的 R^{13} 和 R^{14} 基团上的取代基相同或不同，独立选自 1 至 3 个烷基、芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 和卤素，其中 R^{15} 和 R^{16} 相同或不同，独立选自 H、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基和杂芳基。

在一组优选的式(I)化合物中，

A选自:



其中

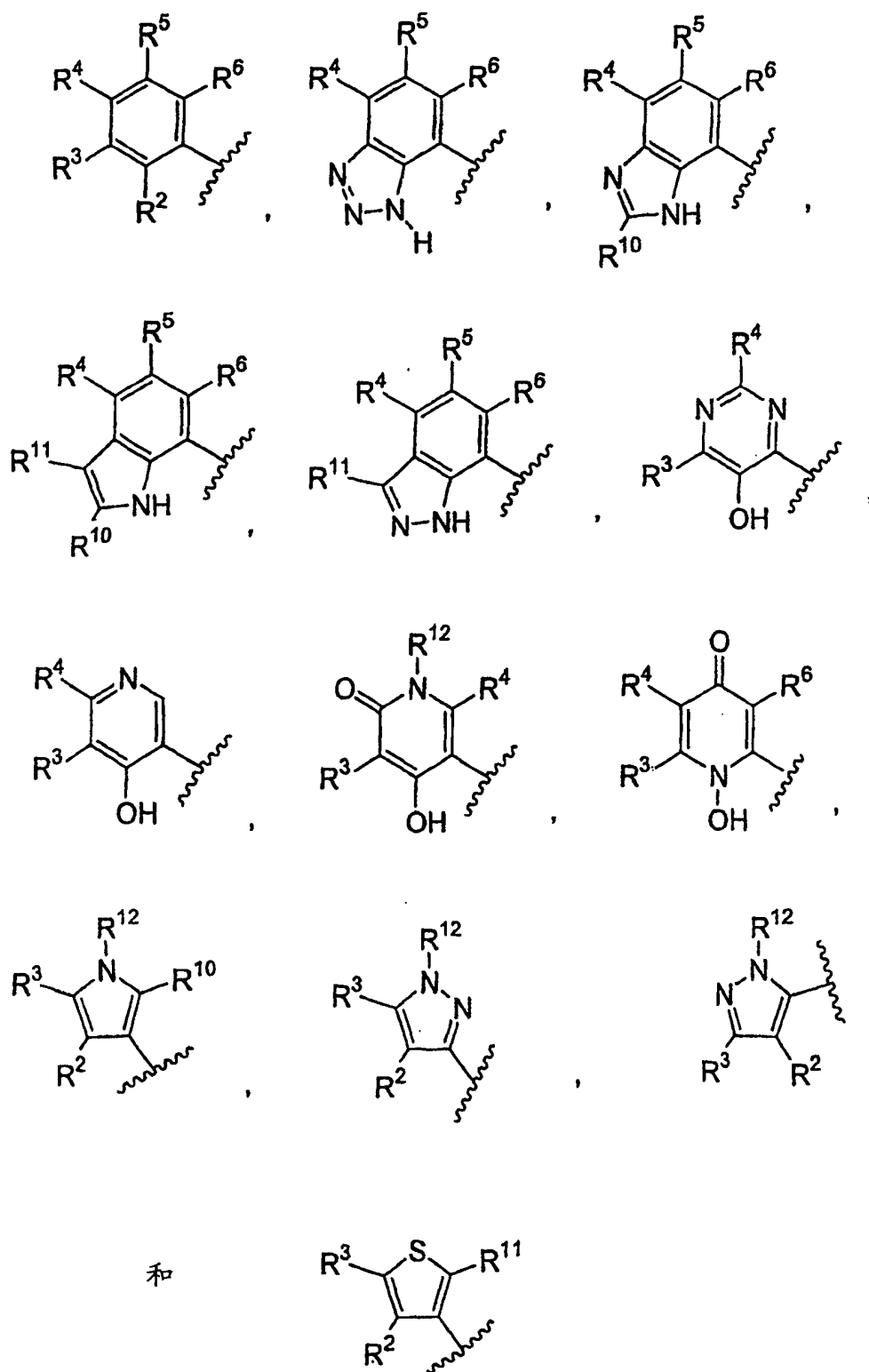
R^7 和 R^8 相同或不同, 独立选自 H、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷

基、未取代或取代的杂芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、氟代烷基、炔基、链烯基和环烯基，

其中在所述 R^7 和 R^8 取代的基团上的所述取代基选自：

- a) 氰基、
- b) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、
- c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- e) $-\text{NO}_2$ 、
- f) $-\text{CF}_3$ 、
- g) $-\text{OR}^{13}$ 、
- h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
- i) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$ 、
- j) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，和
- k) 卤素；

B选自:



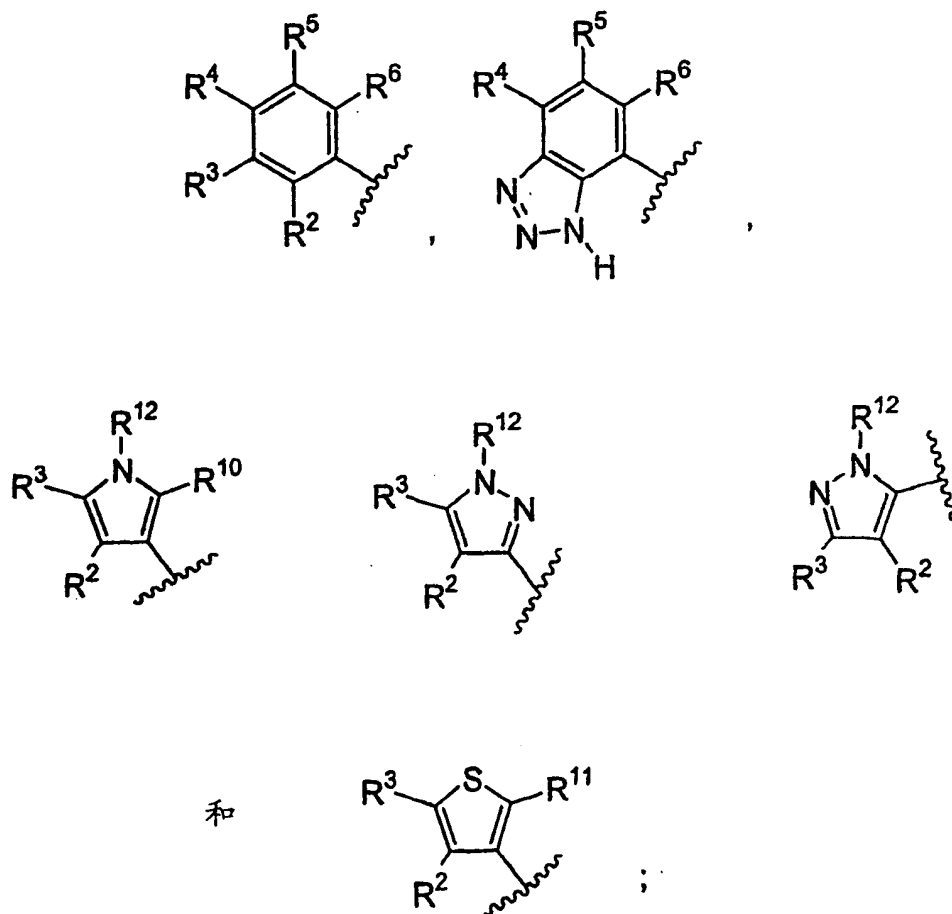
其中 R^2 至 R^6 和 R^{10} 至 R^{14} 如上定义。

更优选,

R^7 和 R^8 相同或不同, 独立选自 H; 烷基; 氟代烷基, 如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$; 环烷基和环烷基烷基, 如甲基、乙基、叔丁基、异丙基、环丙基、环丙基甲基和环己基,

R^9 相同或不同, 为选自 H、卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{NO}_2$ 中的 1-3 种;

B 选自:



其中:

R^2 为 H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$;

R^3 为 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$; 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$;

R^4 为 H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$;

R^5 为 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素或氰基;

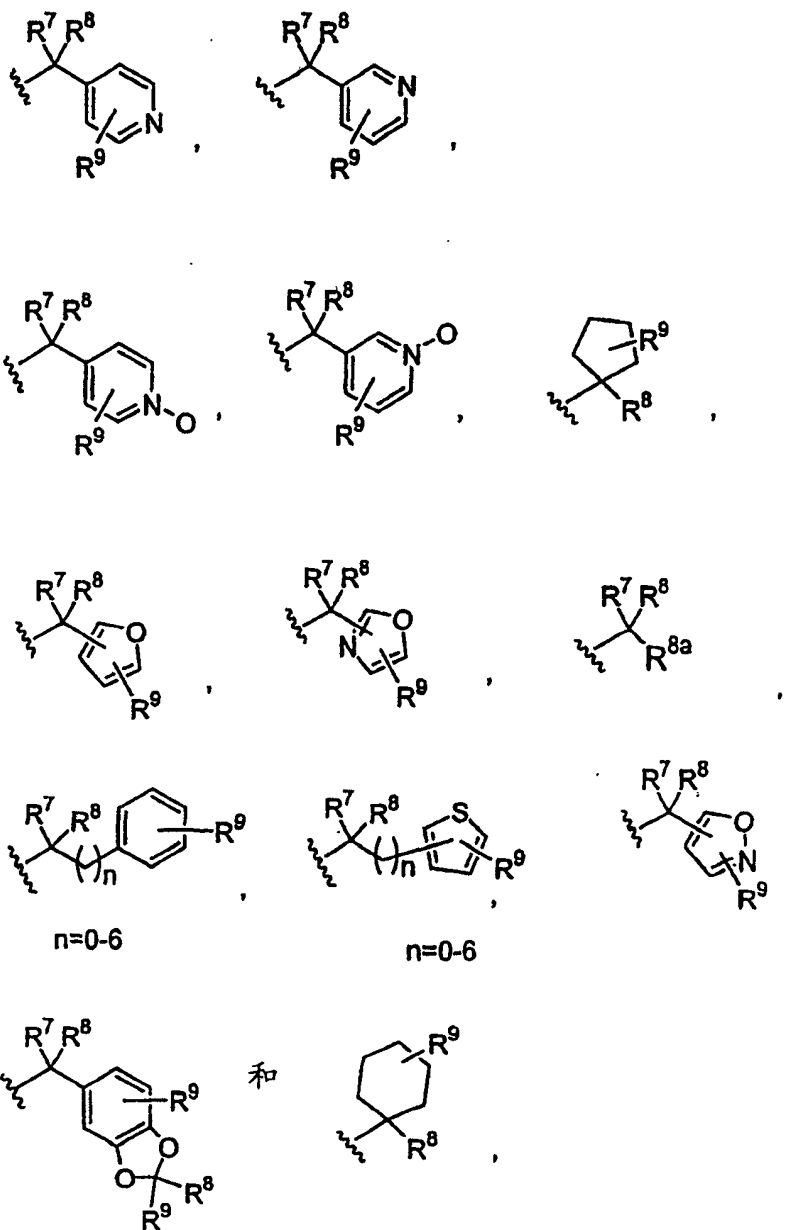
R^6 为 H、烷基或 $-\text{CF}_3$;

R^{10} 和 R^{11} 相同或不同, 独立选自氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 和氰基;

R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 独立选自甲基、乙基和异丙基; 或

在 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中, 优选 R^{13} 和 R^{14} 与它们相连的氮原子一起形成未取代或取代的 3 至 7 元饱和杂环, 所述杂环任选还含有一个选自 O、S 或 NR^{18} 的杂原子, 其中 R^{18} 选自 H、烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, 其中 R^{19} 和 R^{20} 相同或不同, 各自独立选自烷基、芳基和杂芳基, 其中在所述取代的环化的 R^{13} 和 R^{14} 基团上的取代基相同或不同, 独立选自 1 至 3 个烷基、芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和卤素, 其中 R^{15} 和 R^{16} 相同或不同, 独立选自 H、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基和杂芳基。

甚至更优选 A 选自:



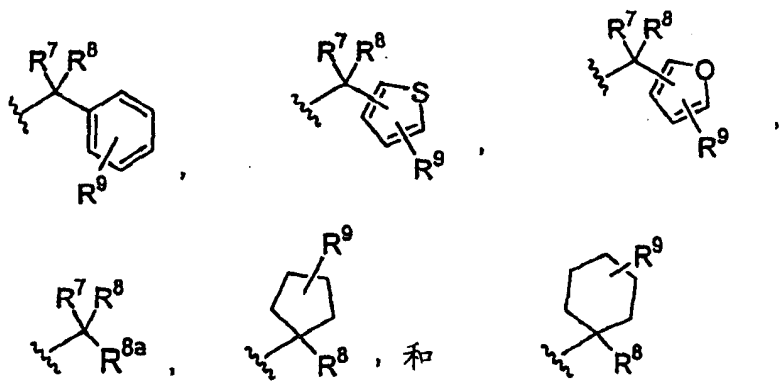
其中

R^7 为 H、氟代烷基、烷基或环烷基;

R^8 为 H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$;

R^9 为 H、F、Cl、Br、烷基或 $-\text{CF}_3$ 。

甚至仍更优选 A 选自:



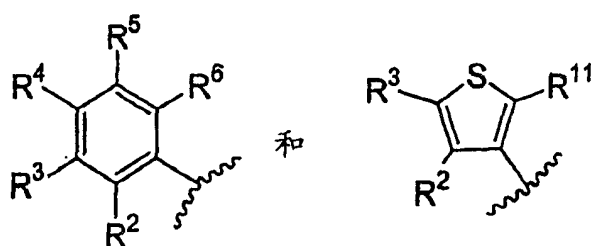
其中:

R^7 为 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基或叔丁基;

R^8 为 H;

R^9 为 H、F、Cl、Br、烷基或 $-\text{CF}_3$,

B 为:



其中:

R 为 H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 或 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$;

R^3 为 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$;

R^4 为 H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$;

R^5 为 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素或氰基; 和

R^6 为 H、烷基或 $-\text{CF}_3$;

R^{11} 为 H、卤素或烷基; 和

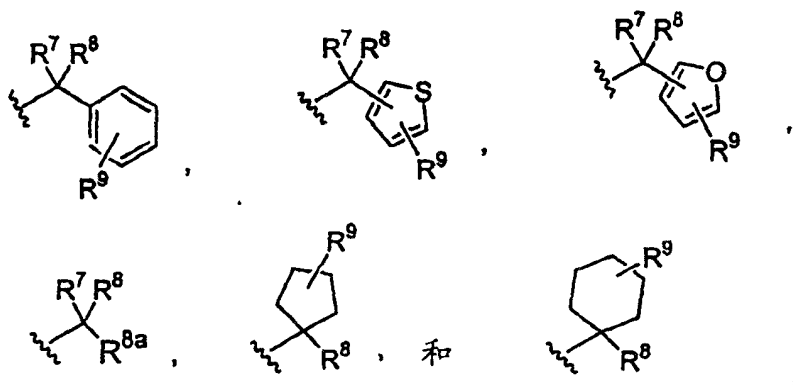
R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 独立为甲基、乙基或异丙基; 或

在 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中,

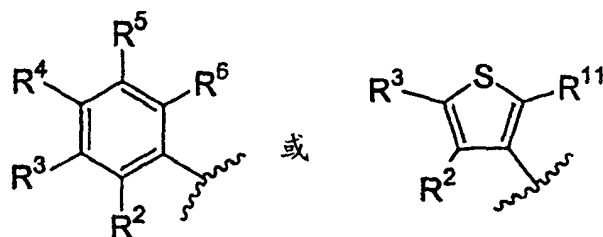
优选 R^{13} 和 R^{14} 与它们相连的氮原子一起形成未取代或取代的 3 至 7 元饱和杂环, 所述杂环任选还含有一个选自 O、S 或 NR^{18} 的杂原子, 其中 R^{18} 选自 H、烷基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 和 $-C(O)NR^{19}R^{20}$, 其中 R^{19} 和 R^{20} 相同或不同, 各自独立选自烷基、芳基和杂芳基, 其中在所述取代的环化的 R^{13} 和 R^{14} 基团上的取代基相同或不同, 独立选自 1 至 3 个烷基、芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 和卤素, 其中 R^{15} 和 R^{16} 相同或不同, 独立选自 H、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基和杂芳基。

甚至仍更优选,

A 选自:



和 B 为:



其中:

R^2 为 H、OH、 $-NHC(O)R^{13}$ 或 $-NHSO_2R^{13}$;

R^3 为 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NO_2$ 或氰基;

R^4 为 H、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 或氰基;

R^5 为 H、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、氰基或 $-\text{CF}_3$;

R^6 为 H、 $-\text{CF}_3$ 或烷基;

R^7 为 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基或叔丁基;

R^8 为 H;

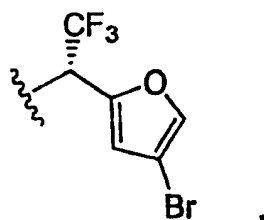
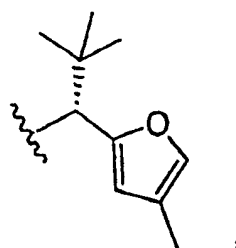
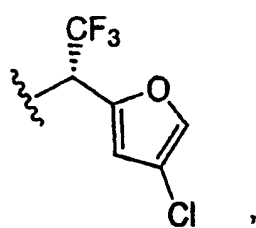
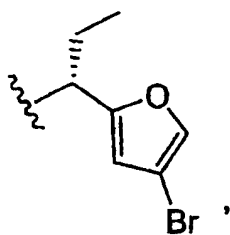
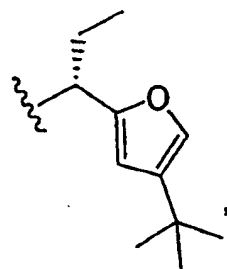
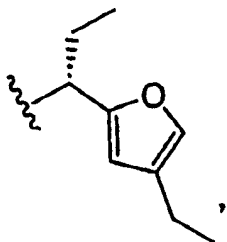
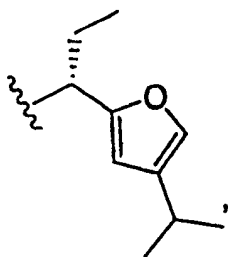
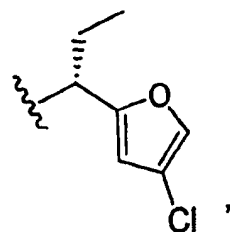
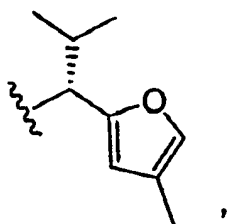
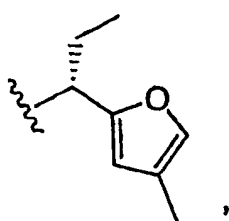
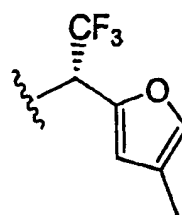
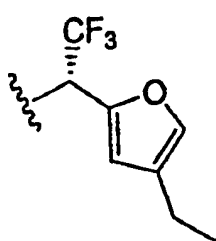
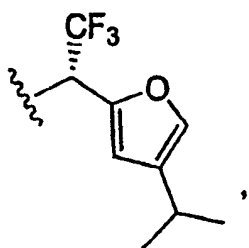
R^9 为 H、F、Cl、Br、烷基、环烷基或 $-\text{CF}_3$;

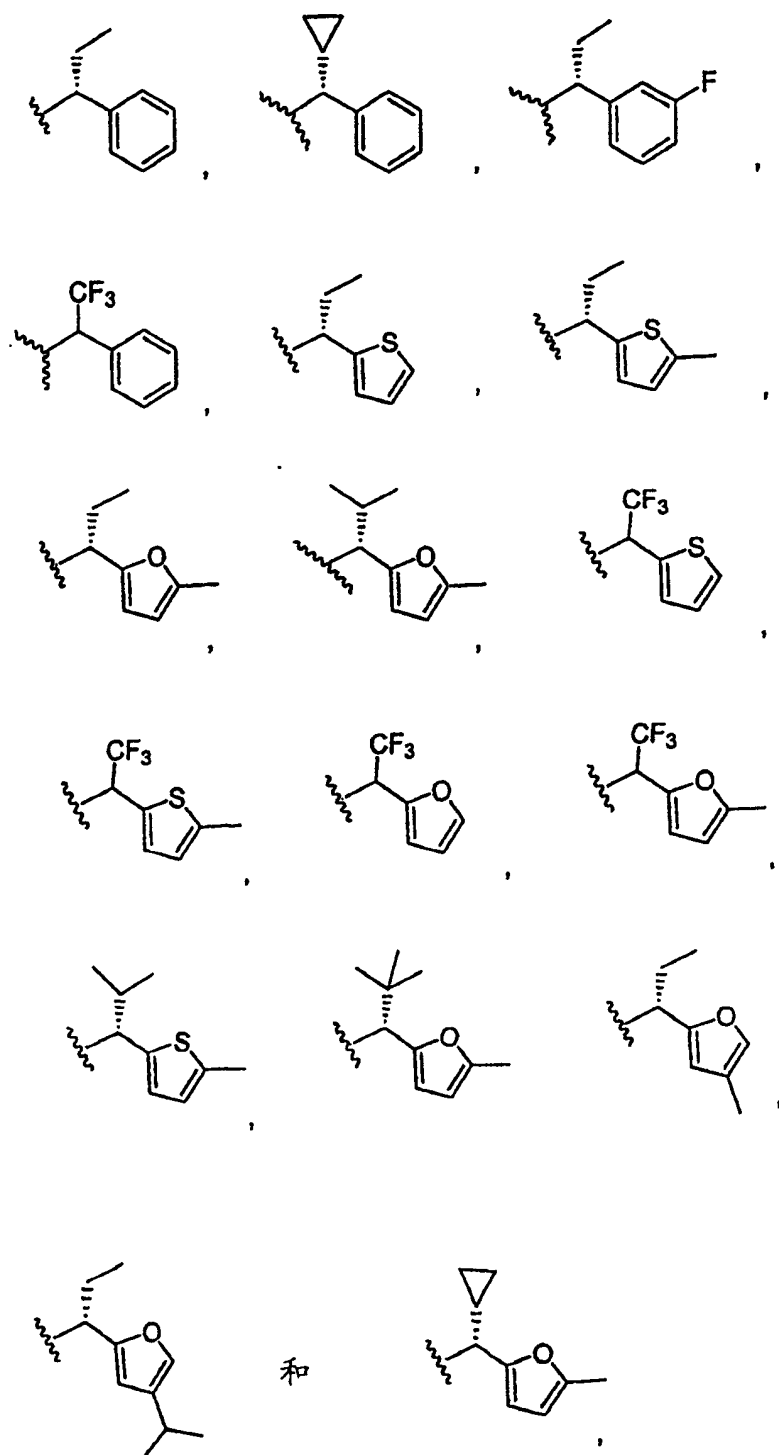
R^{11} 为 H、卤素或烷基;

R^{13} 和 R^{14} 独立为甲基或乙基。

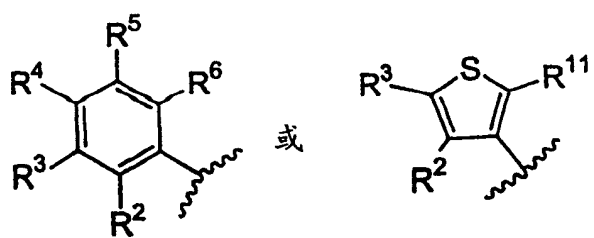
最优选

A 选自:





B 为



其中:

R^2 为 $-OH$;

R^3 为 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 或 $-CONR^{13}R^{14}$;

R^4 为 H 、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$;

R^5 为 H 或 氰基;

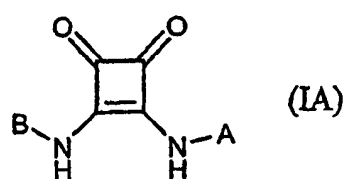
R^6 为 H 、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$;

R^{11} 为 H ,

R^{13} 和 R^{14} 为 甲基。

以下将描述本发明的代表性的实施方案。将这些实施方案进行编号以便对它们进行引用。

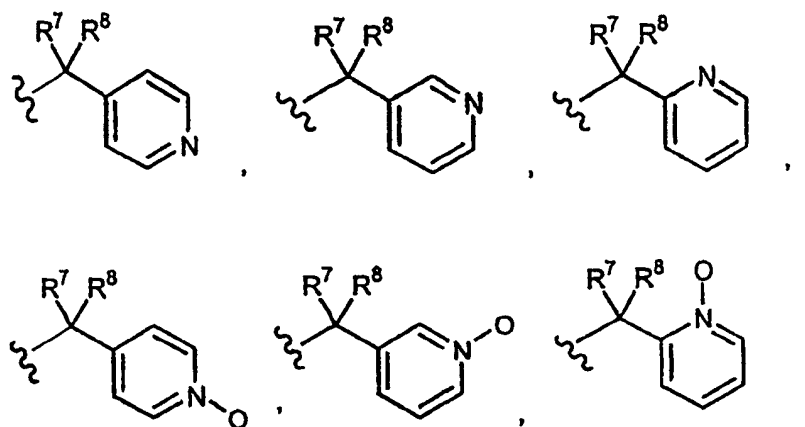
实施方案 1 涉及上述使用式 I 化合物进行治疗的方法, 不同之处在于使用式 IA 的那些化合物:

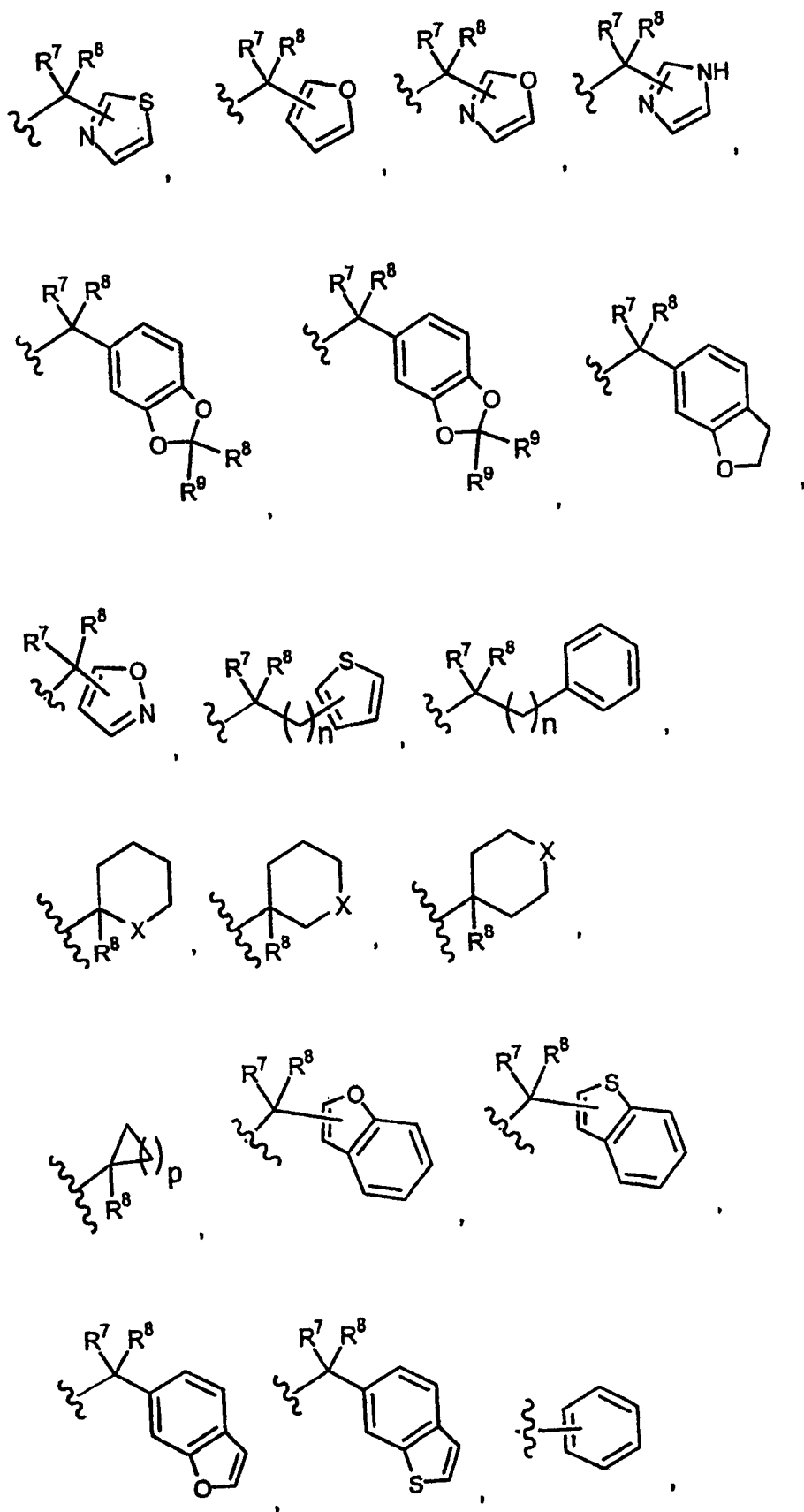


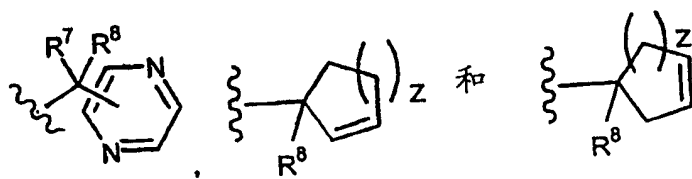
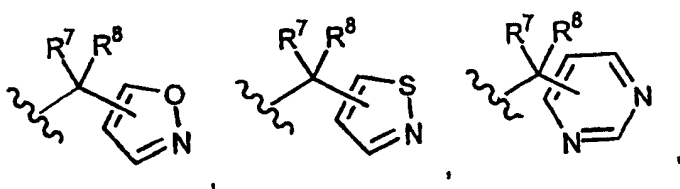
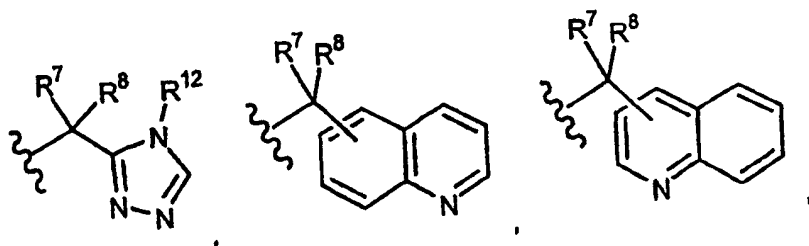
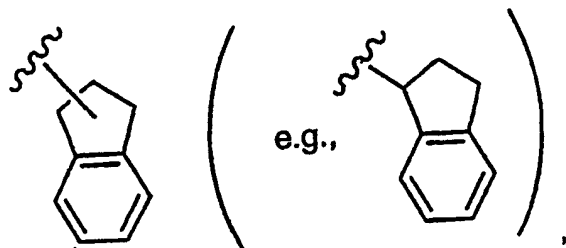
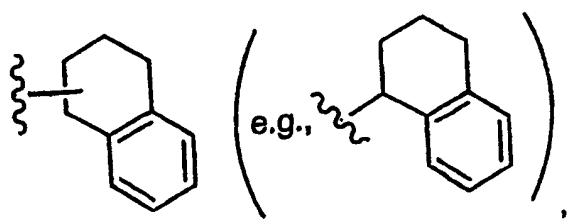
以及它们药学上可接受的盐(如钠盐或钙盐)和溶剂合物, 其中:

A 选自:

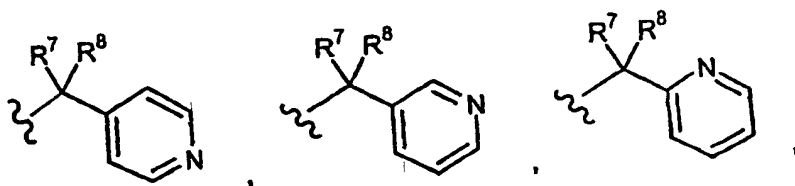
(1)

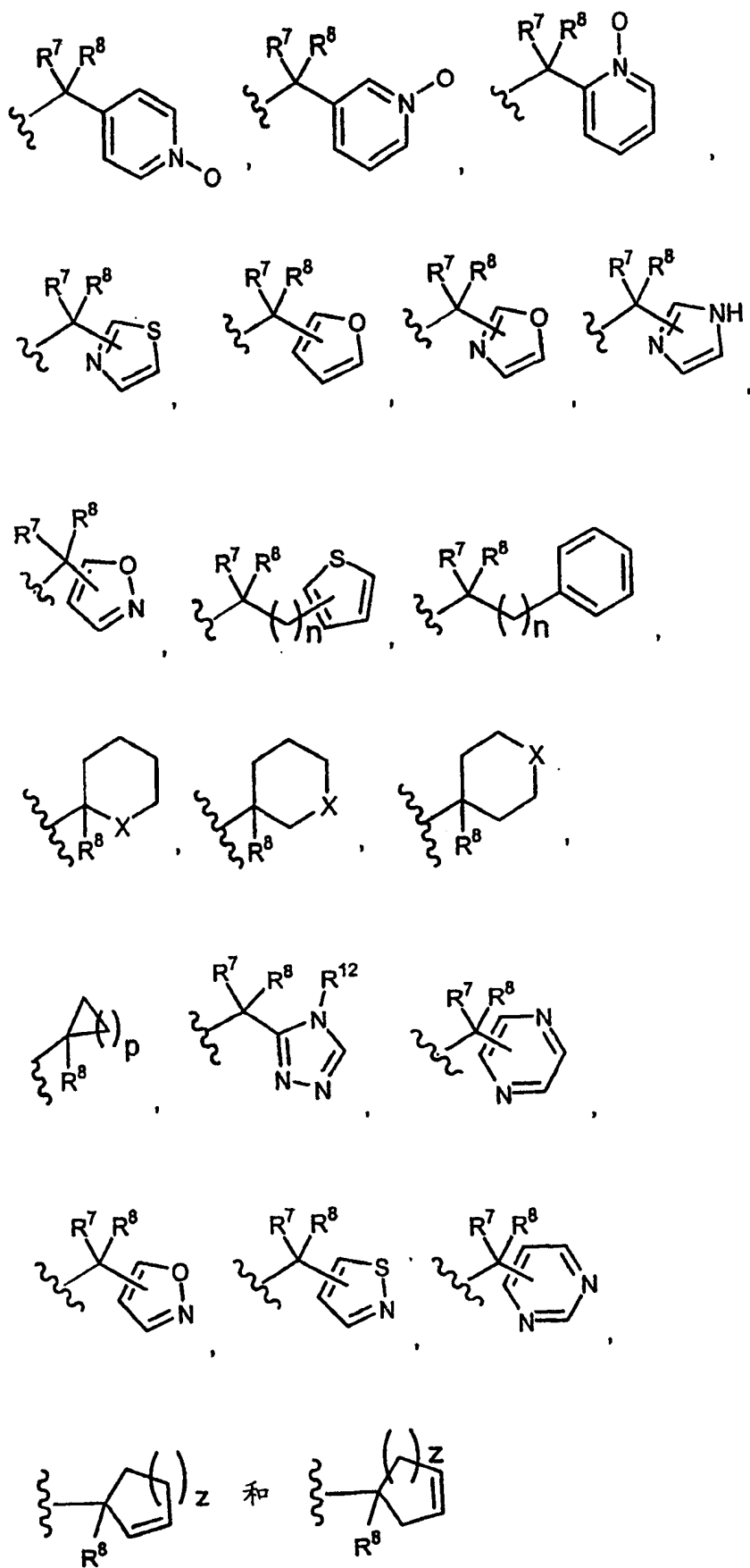






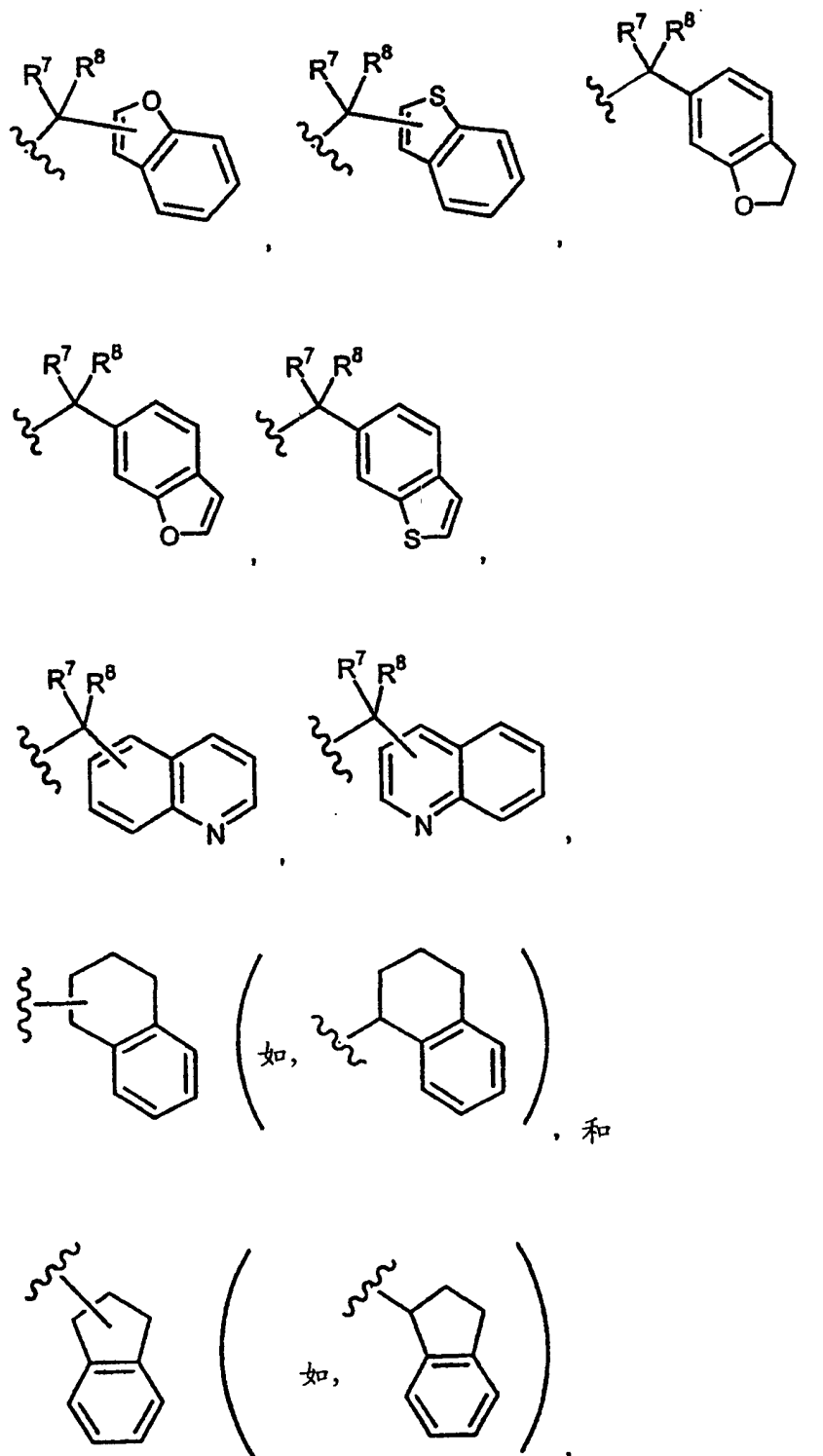
(2)





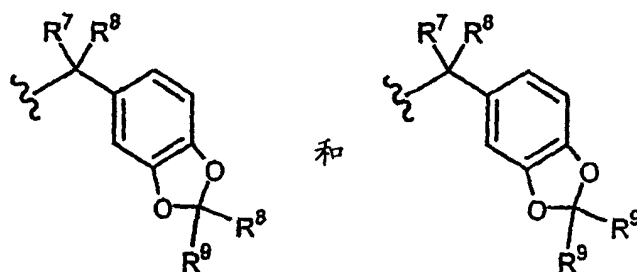
其中所述 A 基团的上述环被 1 至 6 个各自独立选自 R^9 基团的取代基取代;

(3)



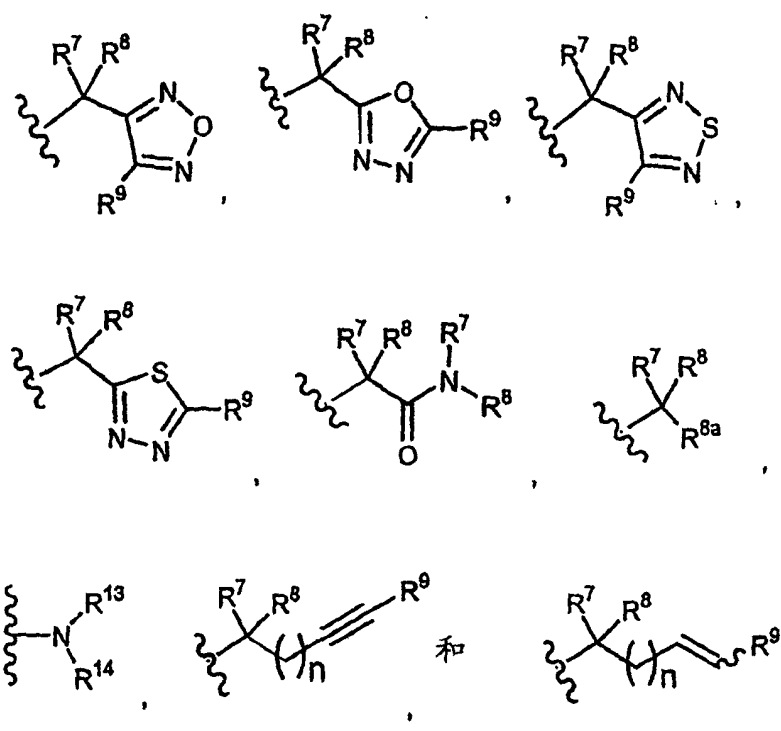
其中所述 A 基团的一个或两个上述环被 1 至 6 个各自独立选自 R^9 基团的取代基取代;

(4)

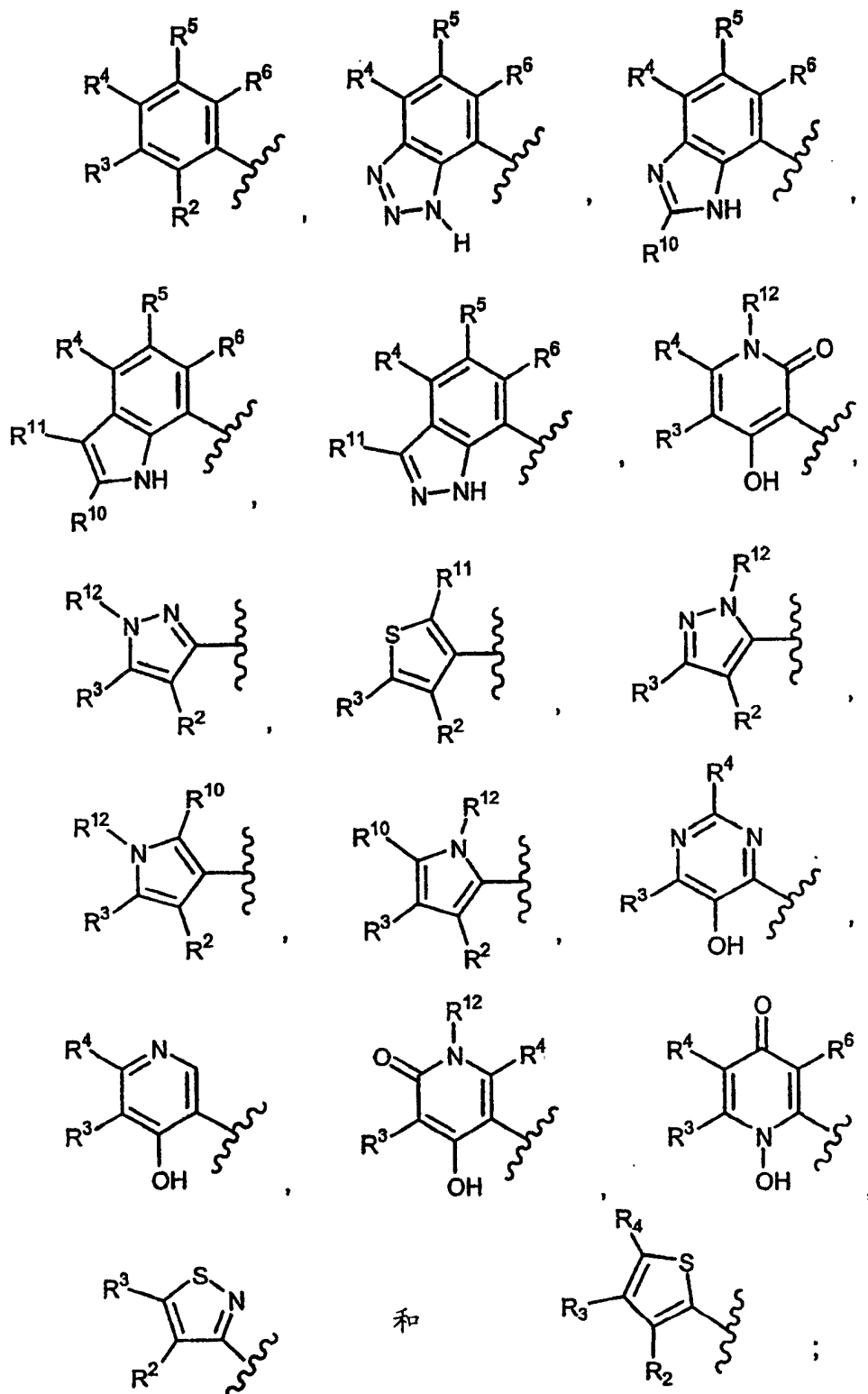


其中所述 A 基团的上述苯环被 1 至 3 个各自独立选自 R^9 基团的取代基取代; 和

(5)



B选自:

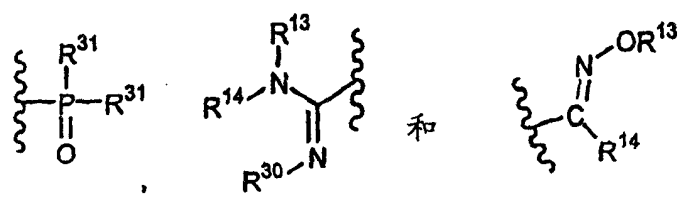


n 为 0 至 6; p 为 1 至 5; X 为 O、NH 或 S; Z 为 1 至 3;

R^2 选自: 氢、OH、 $-C(O)OH$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、

-NHSO₂NR¹³R¹⁴、-NHSO₂R¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)NHR¹³、
-C(O)NR¹³OH、-S(O₂)OH、-OC(O)R¹³、未取代的杂环酸性官能团和
取代的杂环酸性官能团；其中在所述取代的杂环酸性官能团上有 1
至 6 个各自独立选自 R⁹ 基团的取代基；

R³ 和 R⁴ 各自独立选自：氢、氰基、卤素、烷基、烷氧基、-OH、
-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-C(O)NHR¹⁷、-C(O)NR¹³R¹⁴、
-SO_(t)NR¹³R¹⁴、-SO_(t)R¹³、-C(O)NR¹³OR¹⁴、未取代或取代的芳基、未
取代或取代的杂芳基、



其中在所述取代的芳基上有 1 至 6 个取代基，所述取代基各自
独立选自 R⁹ 基团；并且其中在所述取代的杂芳基上有 1 至 6 个取代
基，所述取代基各自独立选自 R⁹ 基团；

R⁵ 和 R⁶ 各自相同或不同，独立选自氢、卤素、烷基、烷氧基、-
CF₃、-OCF₃、-NO₂、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-SO_(t)NR¹³R¹⁴、
-C(O)NR¹³OR¹⁴、氰基、未取代或取代的芳基和未取代或取代的杂芳
基；其中在所述取代的芳基上有的 1 至 6 个取代基，各取代基独立
选自 R⁹ 基团；并且其中在所述取代的杂芳基上有 1 至 6 个取代基，
各取代基独立选自 R⁹ 基团；

R⁷ 和 R⁸ 各自独立选自：H、未取代或取代的烷基、未取代或取
代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未
取代或取代的杂芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代
的环烷基烷基、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、炔基、链烯基和环烯基；其
中在所述取代的 R⁷ 和 R⁸ 基团上存在一个或多个(如 1 至 6 个)取代基，
这些取代基各自独立选自：

a) 卤素、

b) -CF₃、

- c)-COR¹³、
- d)-OR¹³、
- e)-NR¹³R¹⁴、
- f)-NO₂、
- g)-CN、
- h)-SO₂OR¹³、
- i)-Si(烷基)₃, 其中独立选择各烷基、
- j)-Si(芳基)₃, 其中独立选择各烷基、
- k)-(R¹³)₂R¹⁴Si, 其中独立选择各 R¹³、
- l)-CO₂R¹³、
- m)-C(O)NR¹³R¹⁴、
- n)-SO₂NR¹³R¹⁴、
- o)-SO₂R¹³、
- p)-OC(O)R¹³、
- q)-OC(O)NR¹³R¹⁴、
- r)-NR¹³C(O)R¹⁴, 和
- s)-NR¹³CO₂R¹⁴;

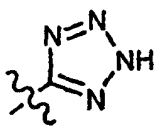
(氟代烷基为卤代烷基的一个非限定性实例);

R^{8a}选自: 氢、烷基、环烷基和环烷基烷基;

R⁹各自独立选自:

- a)-R¹³,
- b)卤素,
- c)-CF₃,
- d)-COR¹³,
- e)-OR¹³,
- f)-NR¹³R¹⁴,
- g)-NO₂,
- h)-CN,

- i)-SO₂R¹³,
 j)-SO₂NR¹³R¹⁴,
 k)-NR¹³COR¹⁴,
 l)-CONR¹³R¹⁴,
 m)-NR¹³CO₂R¹⁴,
 n)-CO₂R¹³,
 o)



p)被一个或多个(如一个)-OH 基团取代的烷基(如-(CH₂)_qOH, 其中 q 为 1-6, 通常为 1 至 2, 优选为 1),

q)被一个或多个(如一个)-NR¹³R¹⁴ 基团取代的烷基(如-(CH₂)_qNR¹³R¹⁴, 其中 q 为 1-6, 通常为 1 至 2, 优选为 1), 和

r)-N(R¹³)SO₂R¹⁴(如 R¹³ 为 H, R¹⁴ 为烷基如甲基);

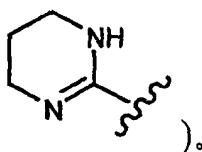
R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立选自: 氢、烷基(如 C₁ 至 C₆, 如甲基)、卤素、-CF₃、-OCF₃、-NR¹³R¹⁴、-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、-OH、-C(O)OR¹³、-SH、-SO_(t)NR¹³R¹⁴、-SO₂R¹³、-NHC(O)R¹³、-NHSO₂NR¹³R¹⁴、-NHSO₂R¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)NR¹³OR¹⁴、-OC(O)R¹³ 和氰基;

R¹² 选自: 氢、-C(O)OR¹³、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的烷基、未取代或取代的环烷基烷基和未取代或取代的杂芳基烷基; 其中在所述取代的 R¹² 基团上存在 1 至 6 个取代基, 所述取代基各自独立选自 R⁹ 基团;

R¹³ 和 R¹⁴ 各自独立选自: H、未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的杂芳基烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环烷基烷基、未取代或取代的杂环基、未取代或取代的氟代烷基和未取代或取代的杂环烷基烷基(其中"杂环烷基"是指杂环基);

其中在所述取代的 R^{13} 和 R^{14} 基团上存在 1 至 6 个取代基, 这些取代基各自独立选自: 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、芳基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ (条件是 R^{15} 不为 H)、卤素和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; 或者

在 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中, 优选 R^{13} 和 R^{14} 与它们相连的氮原子一起形成未取代或取代的饱和杂环(优选 3 至 7 元杂环), 所述杂环任选还含有一个选自 O、S 或 NR^{18} 的杂原子; 其中在所述取代的环化的 R^{13} 和 R^{14} 基团上存在 1 至 3 个取代基(即是在由 R^{13} 和 R^{14} 与它们相连的氮原子一起形成的环上存在 1 至 3 个取代基), 这些取代基独立选自烷基、芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ (条件是 R^{15} 不为 H)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、卤素和杂环烯基(即是在环上具有至少一个, 优选一个双键的杂环基团, 如



R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自: H、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基和杂芳基;

R^{17} 选自: $-\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 环烷基和 $-\text{SO}_2$ 杂芳基;

R^{18} 选自: H、烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$;

R^{19} 和 R^{20} 各自独立选自: 烷基、芳基和杂芳基;

R^{30} 选自: 烷基、环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ (条件是 R^{15} 不为 H);

R^{31} 各自独立选自: 未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基、

未取代或取代的杂芳基和未取代或取代的环烷基；其中在所述取代的 R^{31} 基团上存在 1 至 6 个取代基，这些取代基各自独立选自 R^9 基团；

R^{40} 各自独立选自：H、烷基和环烷基；和

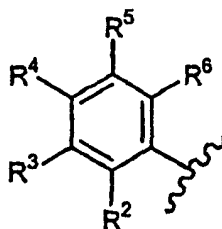
t 为 0、1 或 2。

在实施方案 1 中，使用了至少一种(如一至三种，通常为一种)式 IA 的化合物。

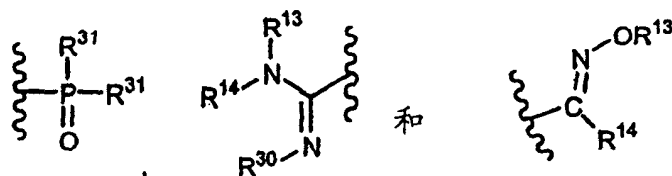
实施方案 2 涉及至少一种(如一至三种，通常为一种)式 IA 的化合物在制备用于治疗上述使用式 I 化合物进行治疗的方法中所描述的疾病的药物中的用途。

实施方案 3 涉及其中 B 选自以下各基团的式 IA 化合物：

(1)

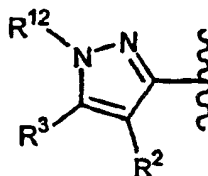


其中 R^3 选自： $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、



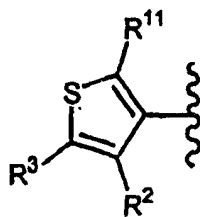
所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义；

(2)



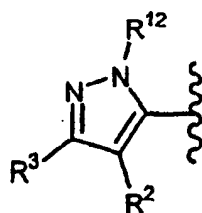
其中所有取代基如式 I 或 IA 中定义；

(3)



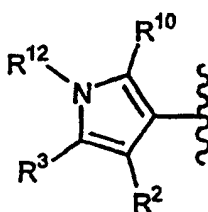
其中所有取代基如式 I 或 IA 中定义;

(4)



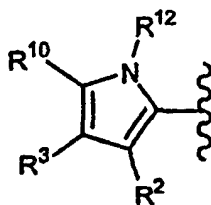
其中所有取代基如式 I 或 IA 中定义;

(5)



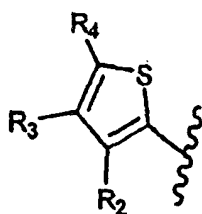
其中所有取代基如式 I 或 IA 中定义;

(6)



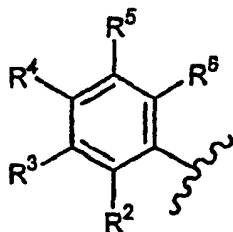
其中所有取代基如式 I 或 IA 中定义; 和

(7)

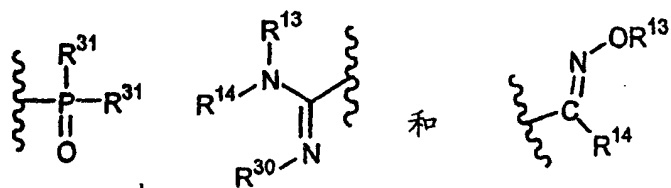


其中所有取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 4 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:

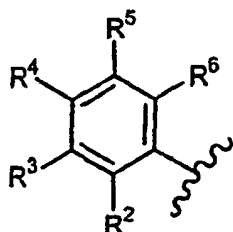


其中 R^3 选自: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,



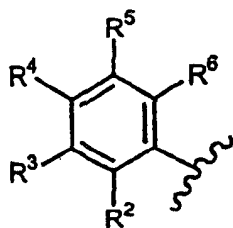
所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 5 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



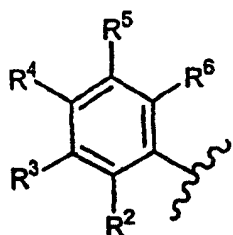
R^3 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 6 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



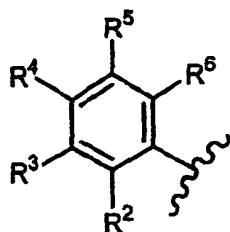
R^3 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, R^{13} 和 R^{14} 各自为相同或不同的烷基, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 7 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:

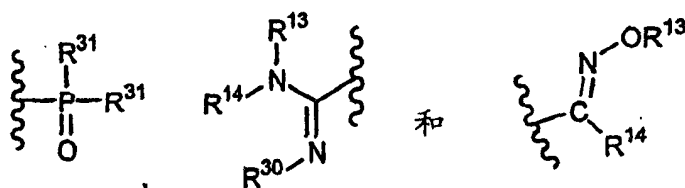


R^2 为 $-OH$, R^3 为 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{13} 和 R^{14} 各自为相同或不同的烷基, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 8 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:

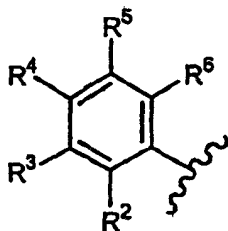


R^3 选自:

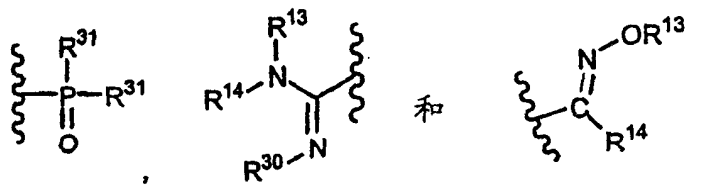


所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 9 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:

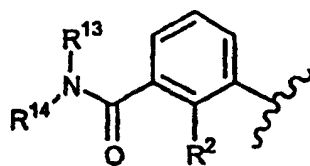


R^3 选自:



R^2 为 $-OH$, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

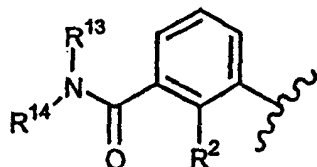
实施方案 10 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



R^2 、 R^{13} 和 R^{14} 如式 I 或 IA 的化合物中的定义, 所有其它取代基如式

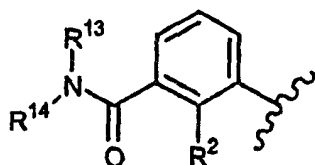
I 或 IA 中定义。

实施方案 11 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物：



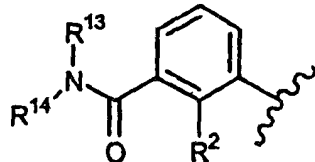
R^2 为 -OH, R^{13} 和 R^{14} 如式 I 或 IA 的化合物中的定义, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 12 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物：



R^2 如式 I 或 IA 的化合物中的定义, R^{13} 和 R^{14} 为相同或不同的烷基, 所有其它取代基如式 I 或 IA 的化合物中定义。

实施方案 13 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物：



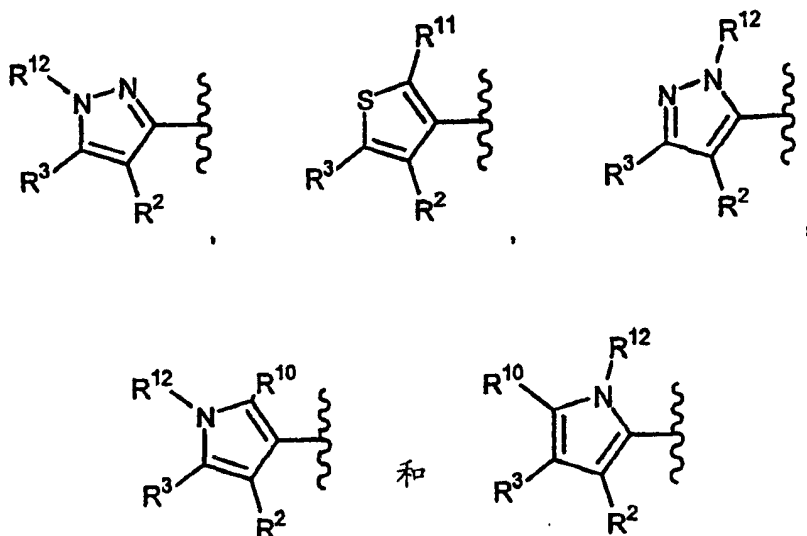
R^2 为 -OH, R^{13} 和 R^{14} 为相同或不同的烷基, 所有其它取代基如式 I 或 IA 的化合物中定义。

实施方案 14 涉及其中 B 为实施方案 8 中所定义的基团的式 IA 化合物, R^4 为 H, R^5 为 H, R^6 为 H, 所有其它取代基如式 I 或 IA 的化合物中定义。

实施方案 15 涉及其中 B 为实施方案 9 中所定义的基团的式 IA 化合物, R^4 为 H, R^5 为 H, R^6 为 H, 所有其它取代基如式 I 或 IA 的化合物中定义。

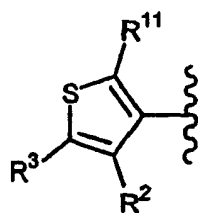
实施方案 16 涉及其中 B 为实施方案 6、7、10 和 11 中所定义基团的式 IA 化合物, 不同之处在于 R^{13} 和 R^{14} 各自为甲基, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 17 涉及其中 B 选自以下基团的式 IA 的化合物:



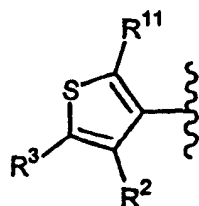
其中所有取代基如式 I 或 IA 中定义。

本发明的实施方案 18 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



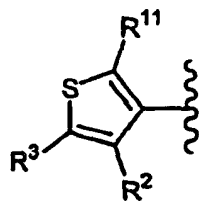
其中所有取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 19 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



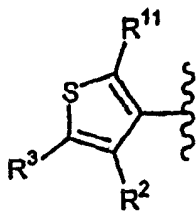
R^{11} 为 H, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 20 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



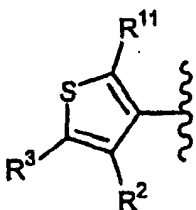
R^2 为 -OH, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 21 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



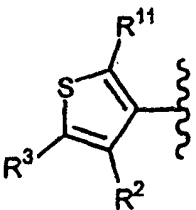
R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 22 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



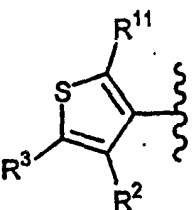
R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (如 t 为 2), 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 23 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



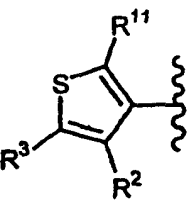
R² 为 -OH, R³ 为 -C(O)NR¹³R¹⁴, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

本发明的实施方案 24 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



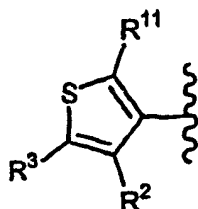
R² 为 -OH, R³ 为 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (如 t 为 2), 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 25 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



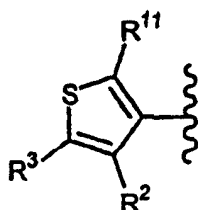
R^2 为 -OH, R^3 为 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} 为 H, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 26 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:

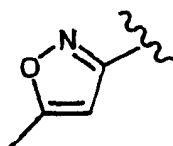


R^2 为 -OH, R^3 为 $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (如 t 为 2), R^{11} 为 H, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

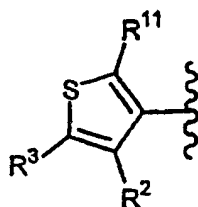
实施方案 27 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



R^2 为 -OH, R^3 为 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} 为 H, R^{13} 和 R^{14} 独立选自: 烷基、未取代的杂芳基和取代的杂芳基, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。通常 R^{13} 或 R^{14} 中的一个为烷基(如甲基)。取代的杂芳基的一个实例为:

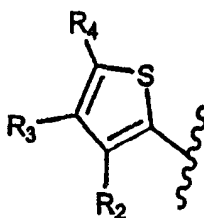


实施方案 28 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



R^2 为 -OH, R^3 为 $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (如 t 为 2), R^{11} 为 H, R^{13} 和 R^{14} 相同或为烷基(如甲基), 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

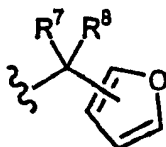
实施方案 29 涉及其中 B 为以下基团的式 IA 化合物:



所有取代基如式 I 或 IA 中定义。

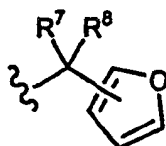
实施方案 30 涉及式 IA 的化合物，其中 B 如实施方案 3 至 29 中任一个的定义，A 如所有上述对式 I 中 A 的优选描述中的定义或 A 如对式 IA 的描述中的定义。

实施方案 31 涉及式 IA 的化合物，其中 B 如实施方案 3 至 29 中任一个的定义，A 为：



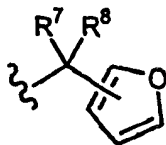
其中所述呋喃环如式 I 或 IA 中对 A 的定义，为未取代的或取代的，所有其它取代基如式 IA 中定义。

实施方案 32 涉及式 IA 的化合物，其中 B 如实施方案 3 至 29 中任一个的定义，A 为：



其中所述呋喃环为取代的，所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

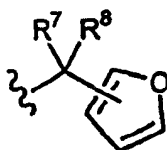
实施方案 33 涉及式 IA 的化合物，其中 B 如实施方案 3 至 29 中任一个的定义，A 为：



其中所述呋喃环被至少一个(如 1 至 3 或 1 至 2)烷基取代，所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

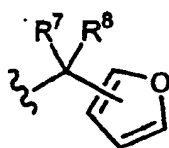
实施方案 34 涉及式 IA 的化合物，其中 B 如实施方案 3 至 29 中

任一个的定义, A 为:



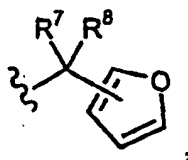
其中所述呋喃环被一个烷基所取代, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 35 涉及式 IA 的化合物, 其中 B 如实施方案 3 至 29 中任一个的定义, A 为:



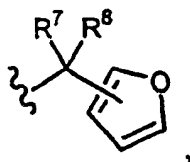
其中所述呋喃环被一个 C_1 至 C_3 烷基(如甲基或异丙基)取代, 所有其它取代基如式 I 或 IA 中定义。

实施方案 36 涉及式 IA 的化合物, 其中 B 如实施方案 3 至 29 中任一个的定义, A 为如实施方案 31 至 35 中任一个所定义的



不同之处在于 R^7 和 R^8 相同或不同, 各自选自 H 和烷基。

实施方案 37 涉及式 IA 的化合物, 其中 B 如实施方案 3 至 29 中任一个的定义, A 为如实施方案 31 至 35 中任一个所定义的



不同之处在于 R^7 为 H, R^8 为烷基(如乙基或叔丁基)。

实施方案 38 涉及实施方案 3 至 37 中的任一个, 其中所述式 IA 的化合物为药学上可接受的盐。

实施方案 39 涉及实施方案 3 至 37 中的任一个, 其中所述式 IA 的化合物为钠盐。

实施方案 40 涉及实施方案 3 至 37 中的任一个, 其中所述式 IA 的化合物为钙盐。

实施方案 41 涉及本发明任何一种代表性化合物的药学上可接受的盐。

实施方案 42 涉及本发明任何一种代表性化合物的钠盐。

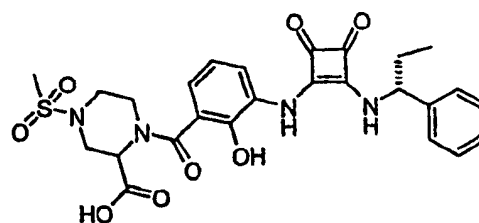
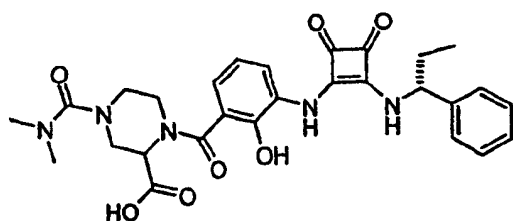
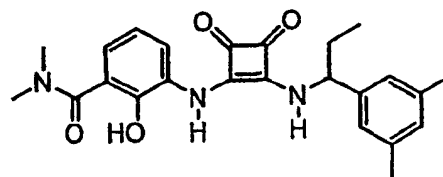
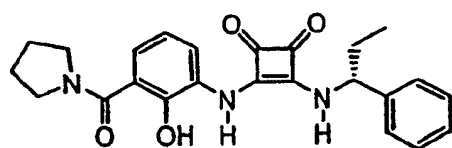
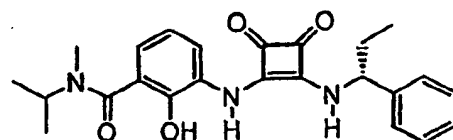
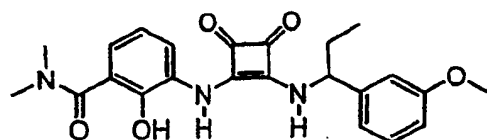
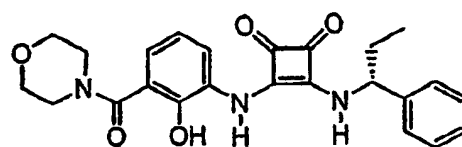
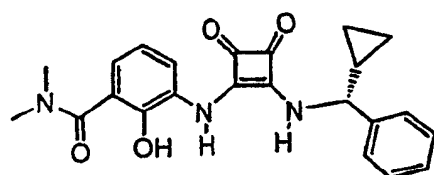
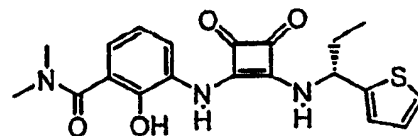
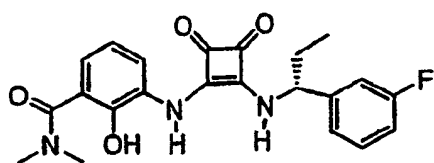
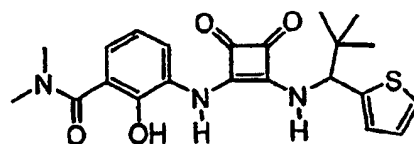
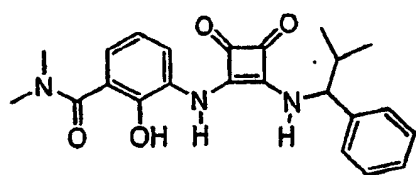
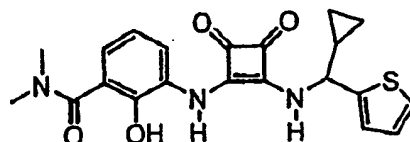
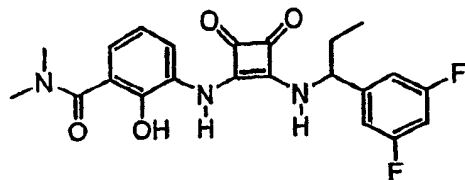
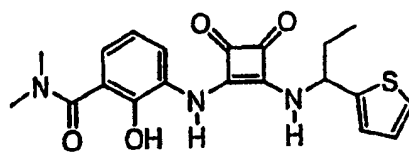
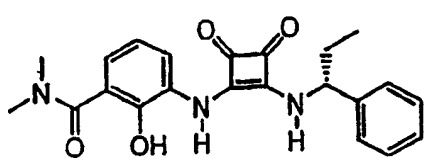
实施方案 43 涉及本发明任何一种代表性化合物的钙盐。

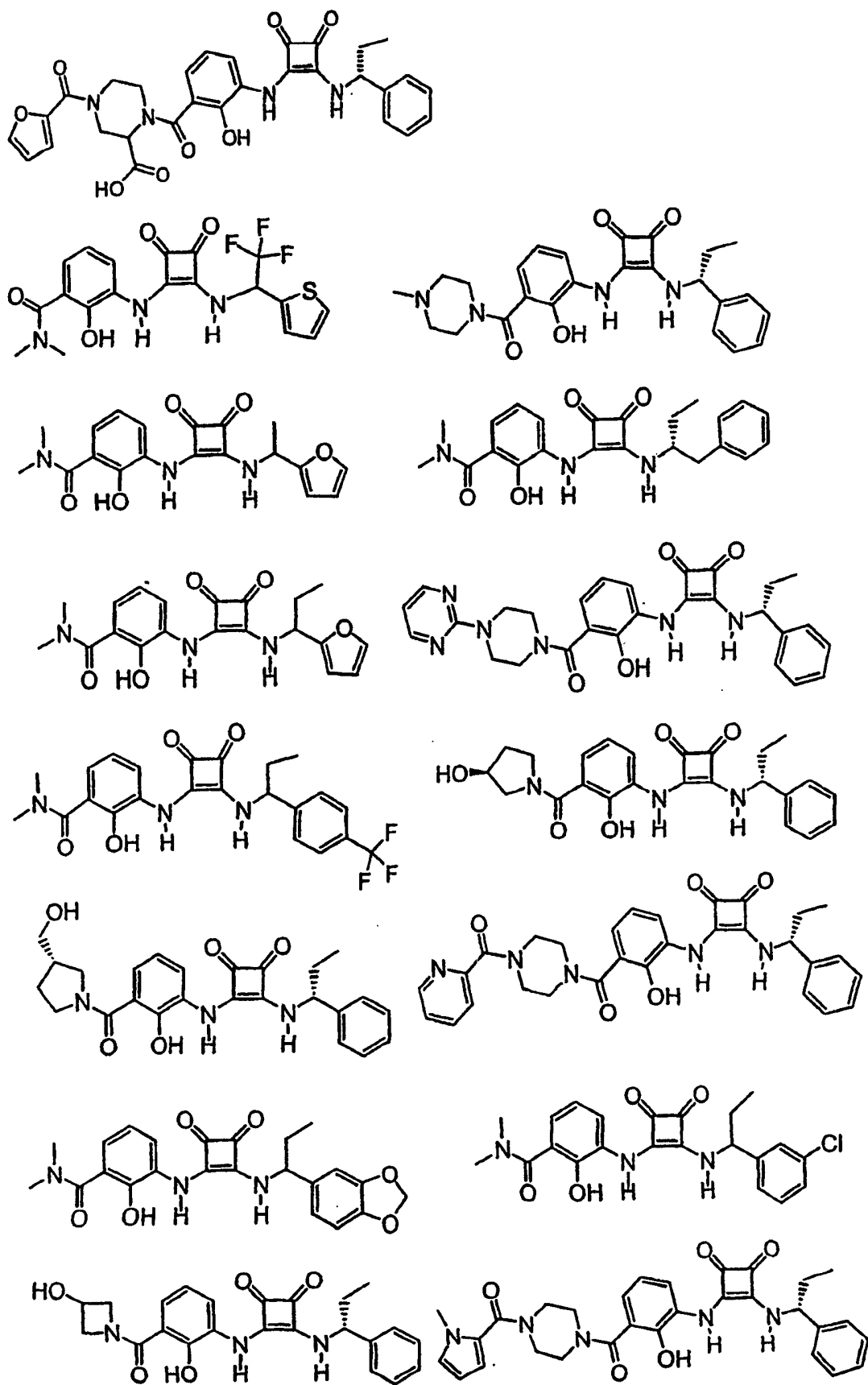
实施方案 44 涉及一种药用组合物, 该组合物包含至少一种(如一至三种种, 通常为一种)实施方案 3 至 43 中任一个所描述的式 IA 化合物并结合药学上可接受的载体。

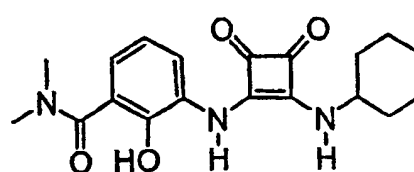
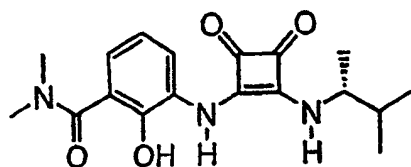
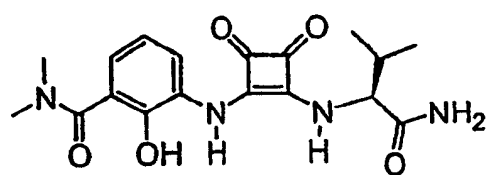
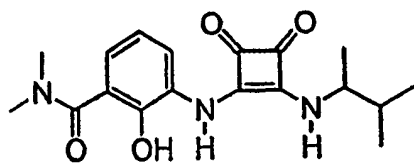
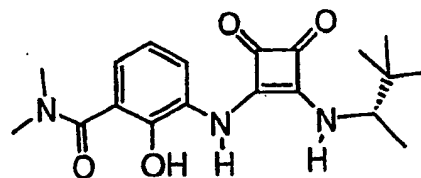
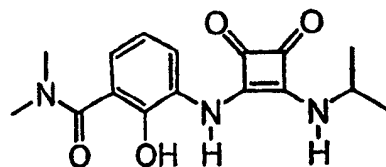
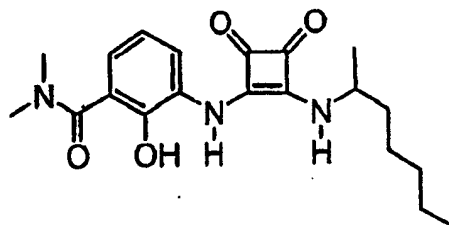
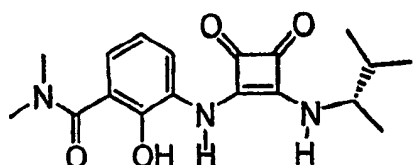
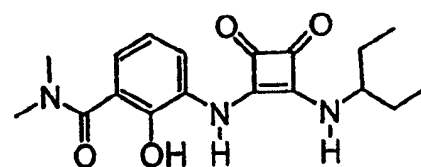
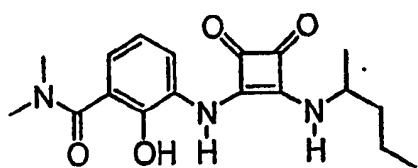
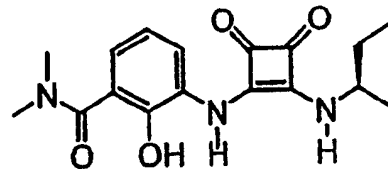
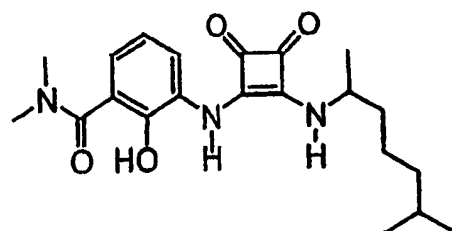
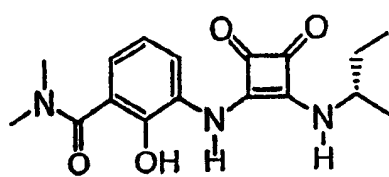
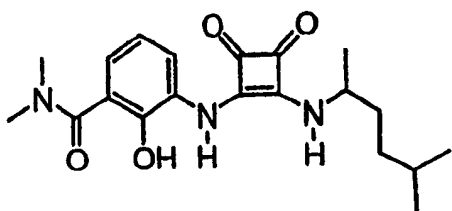
实施方案 45 涉及一种治疗上述任何一种疾病的方法, 所述方法包括给予需要这种治疗的患者有效量(如治疗有效量)的实施方案 3 至 43 中任一个所描述的式 IA 化合物。该实施方案中所指的疾病为在使用式 I 的化合物进行治疗的方法中所描述的那些疾病。

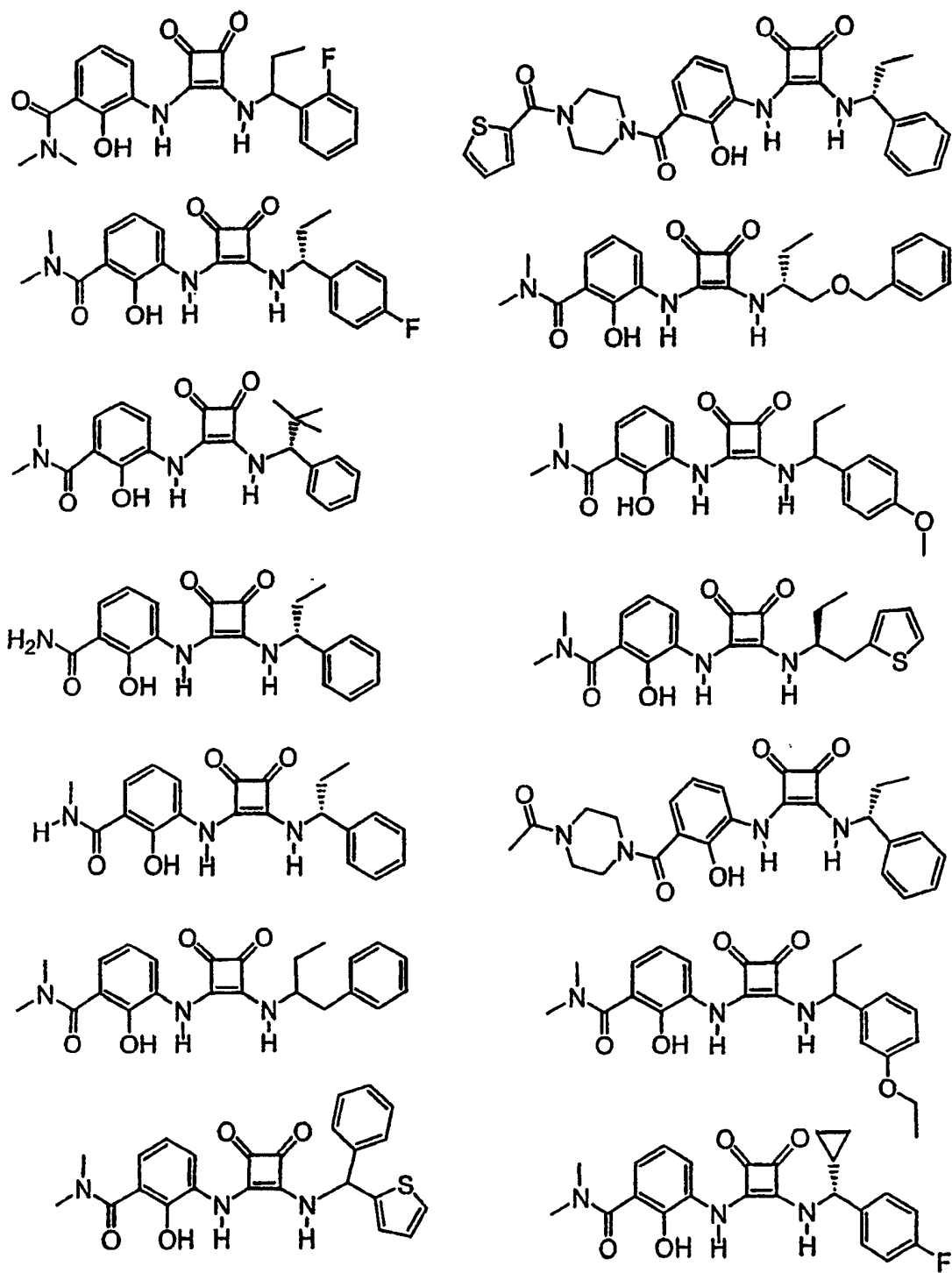
实施方案 46 涉及实施方案 3 至 43 中任一个所描述的式 IA 化合物在制备用于治疗上述任何一种疾病的药物中的用途。在该实施方案中所指的疾病为在使用式 I 的化合物进行治疗的方法中所描述的那些疾病。

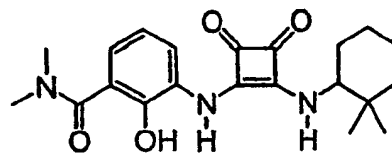
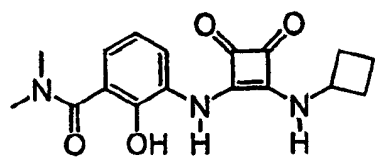
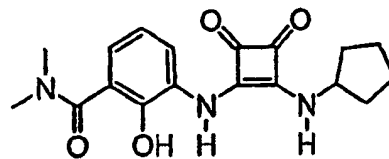
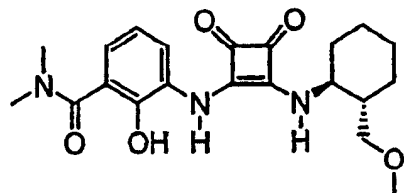
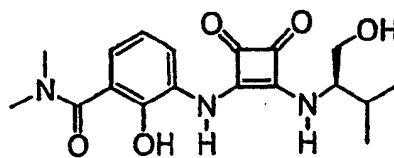
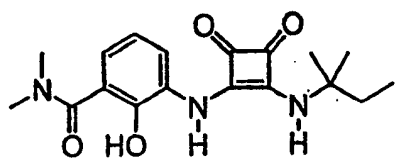
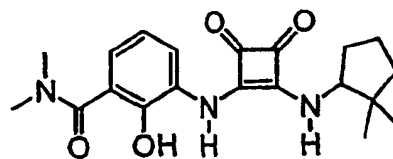
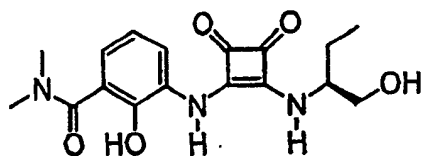
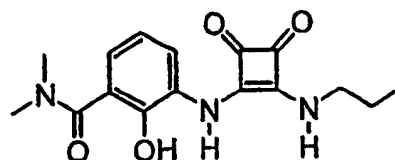
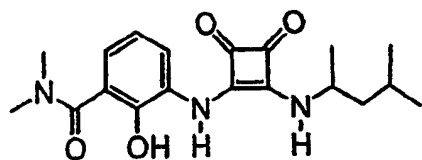
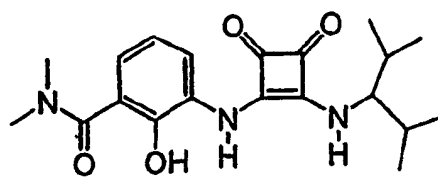
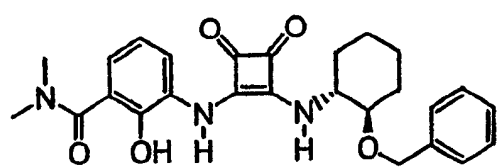
本发明的代表性化合物包括(但不限于):

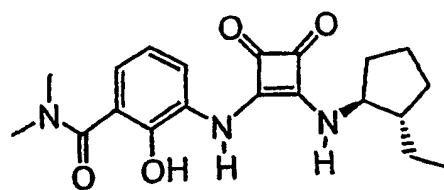
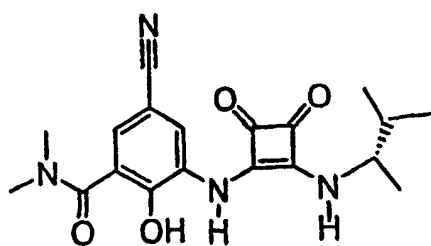
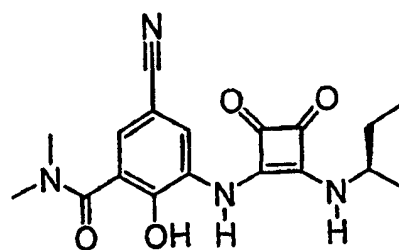
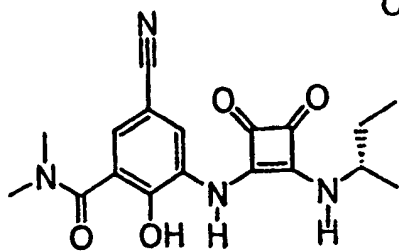
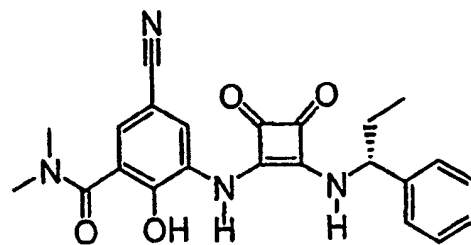
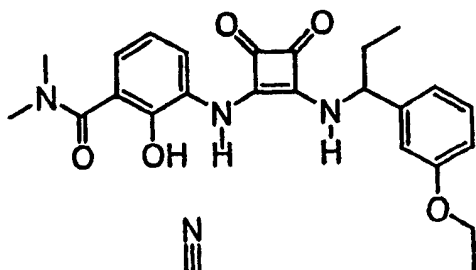
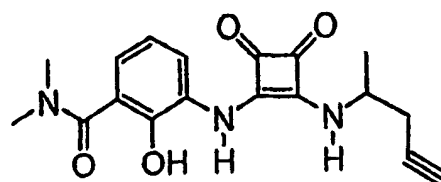
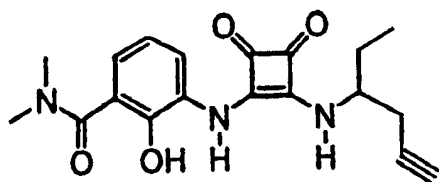
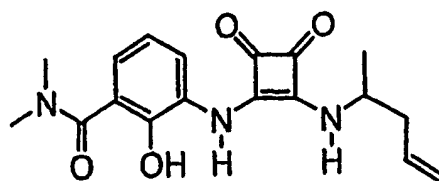
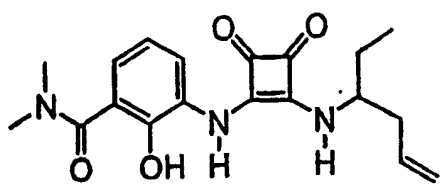
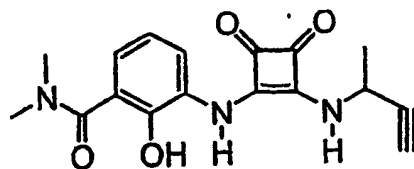
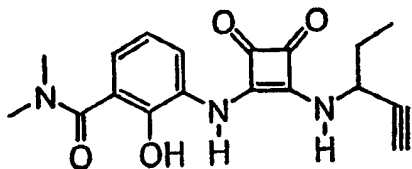
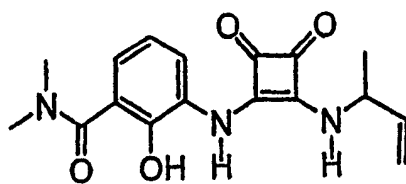
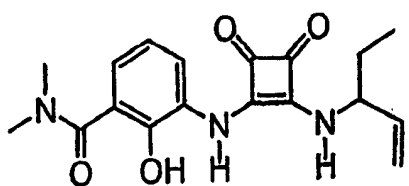


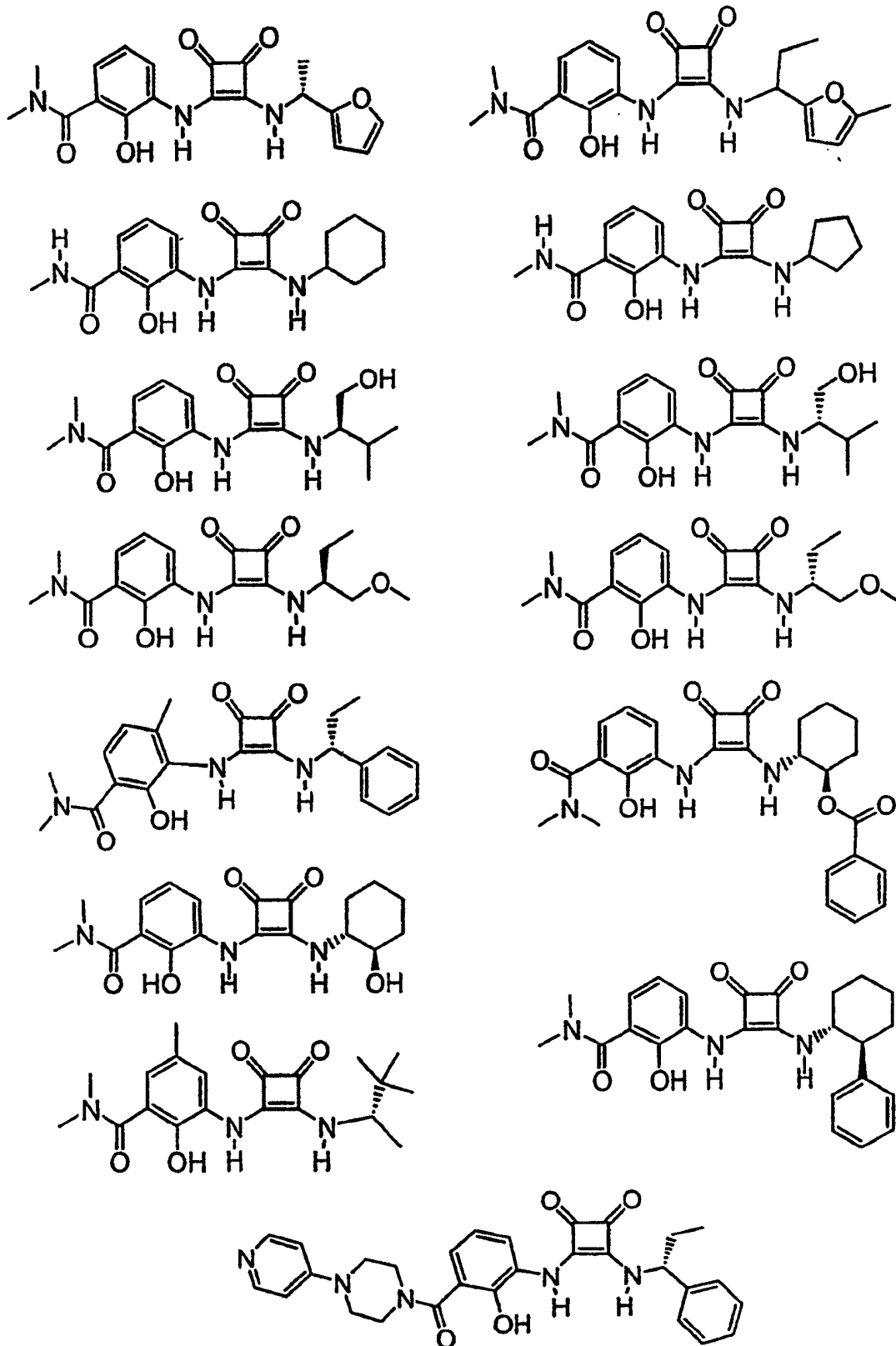


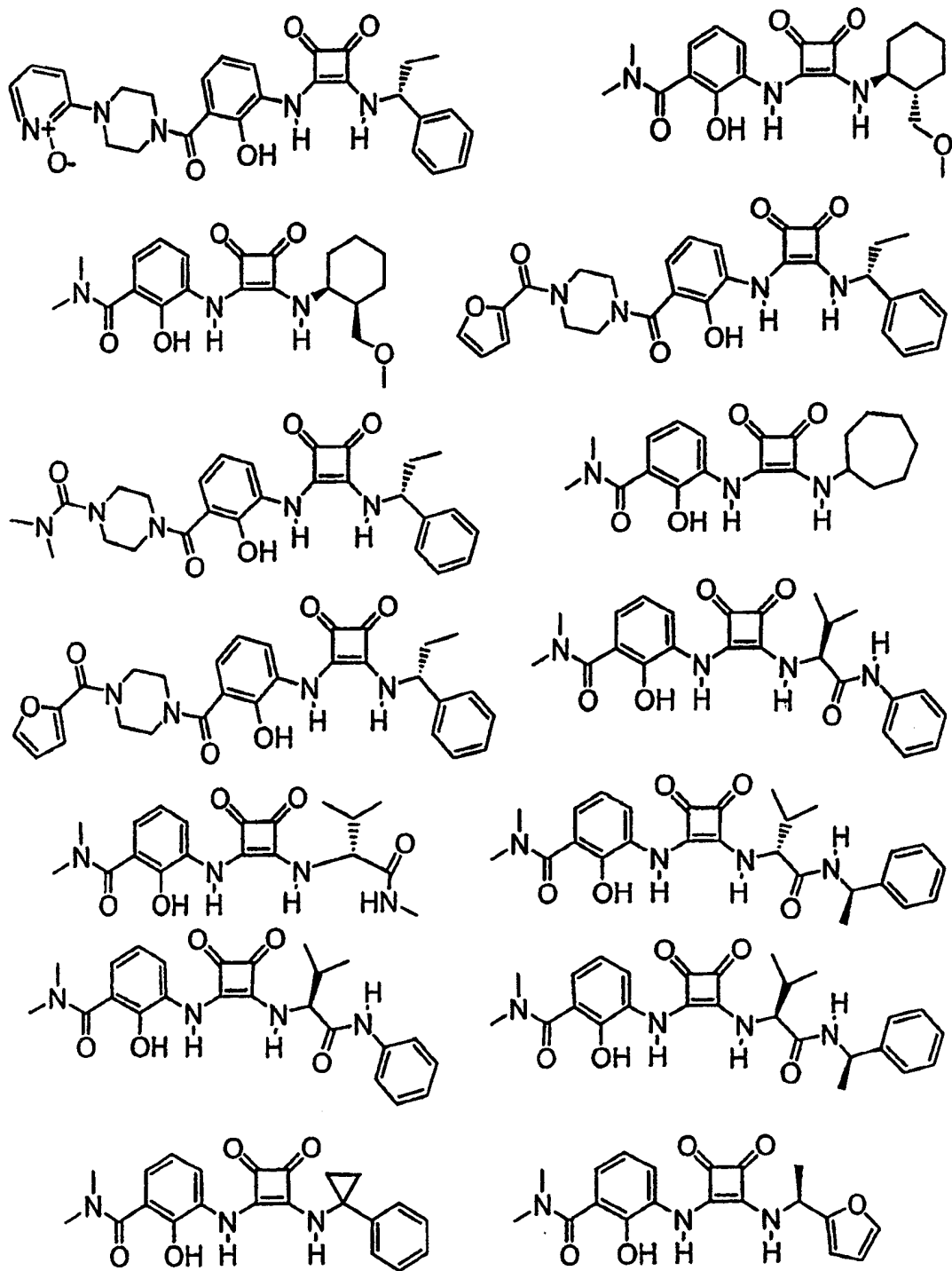


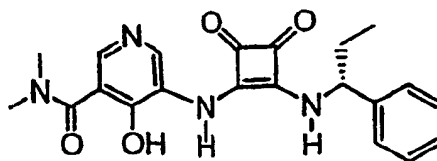
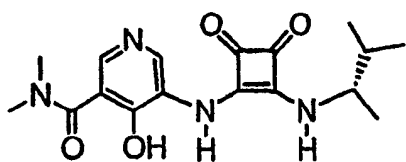
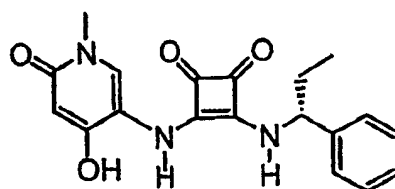
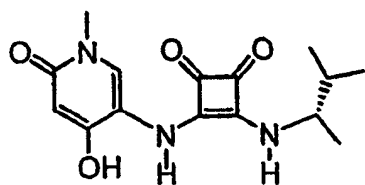
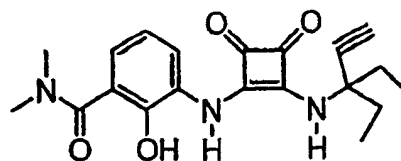
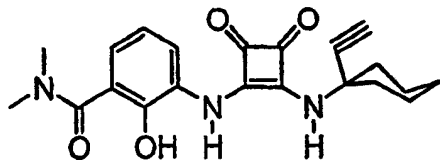
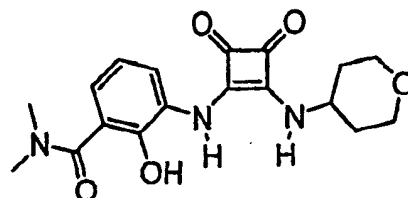
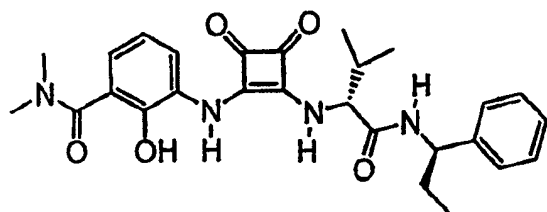
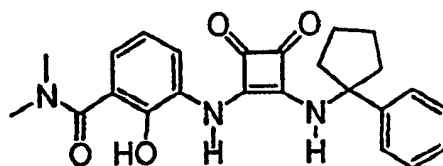
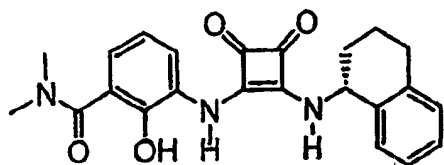
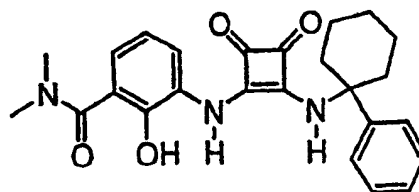
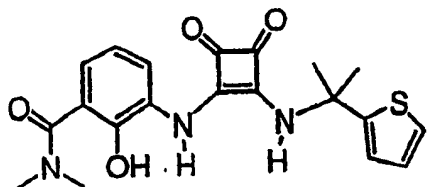
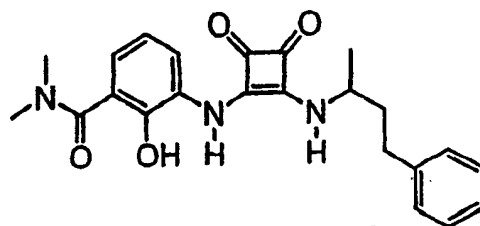
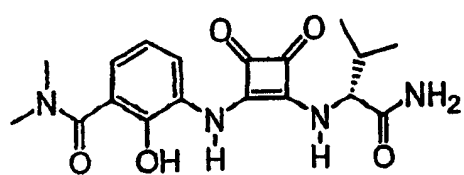


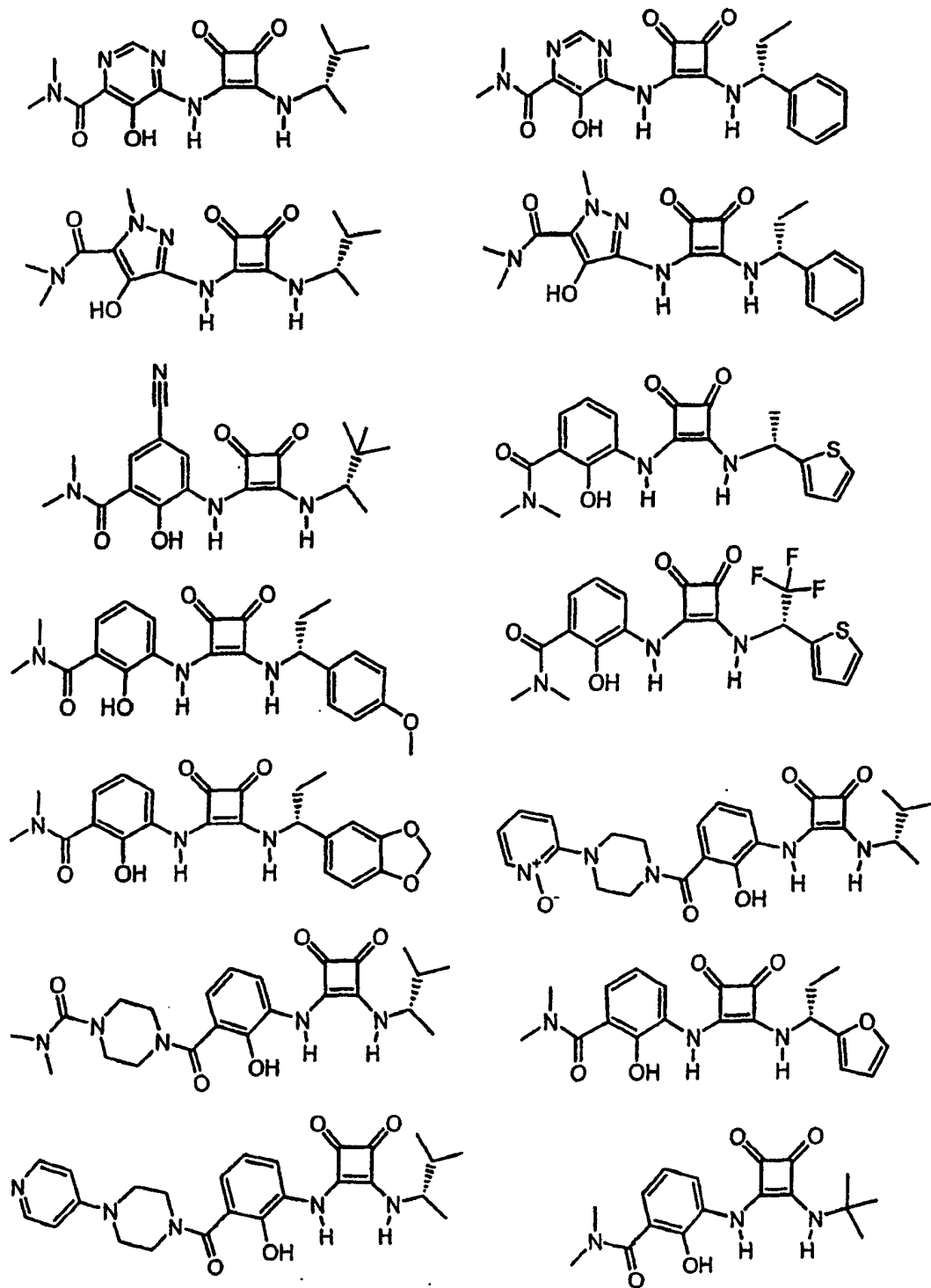


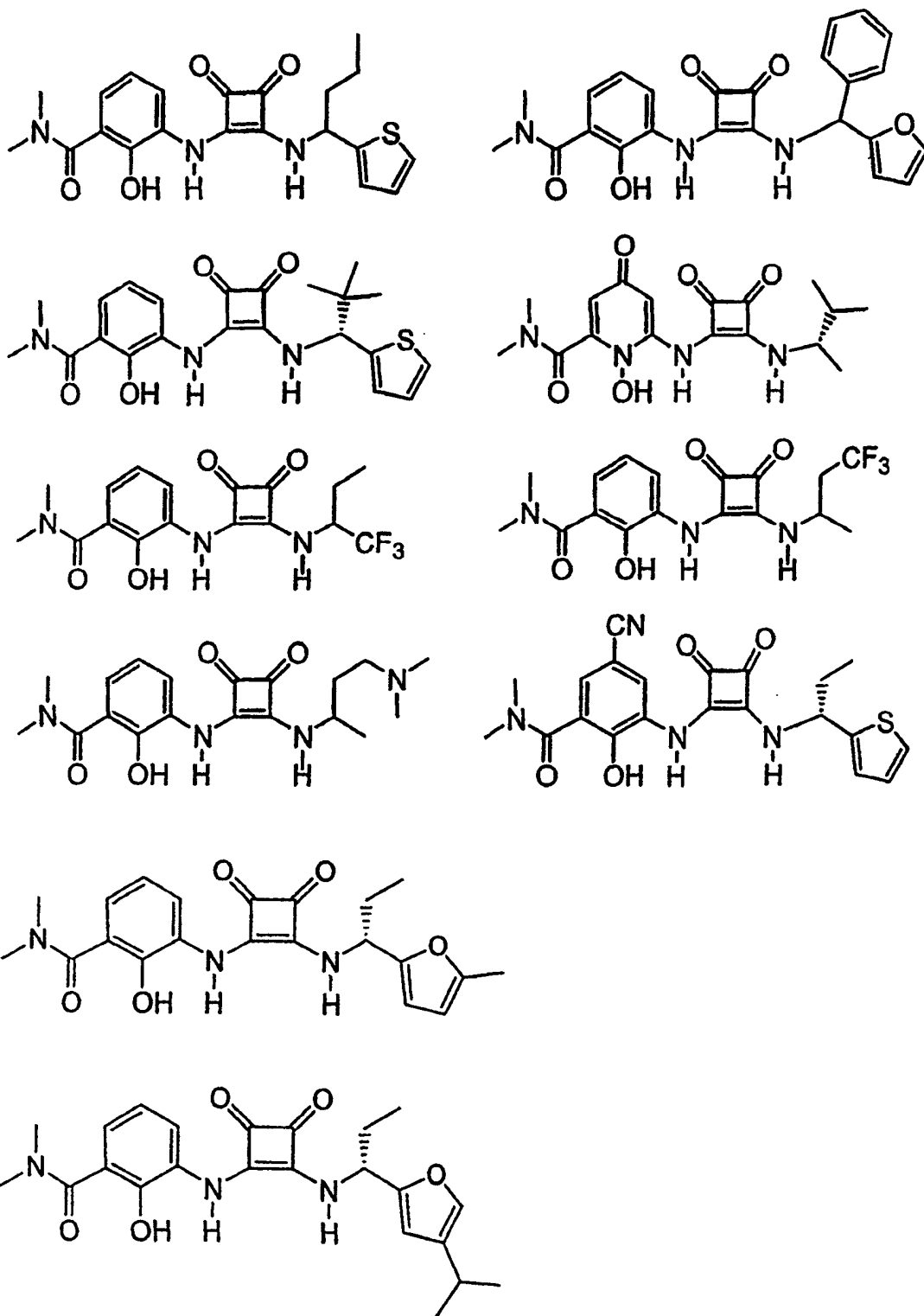


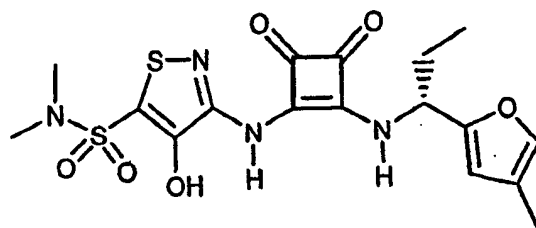
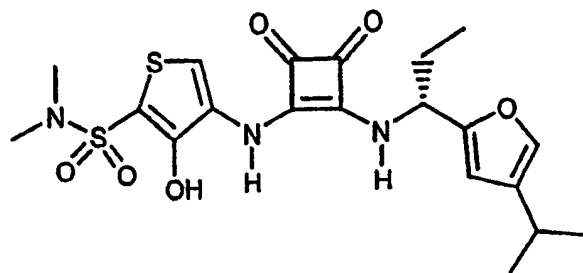
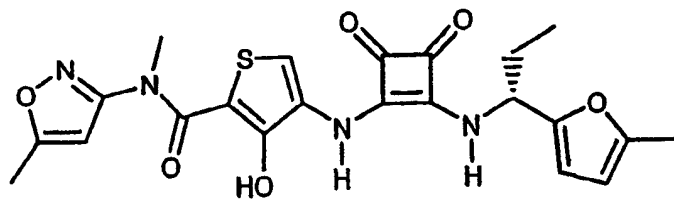
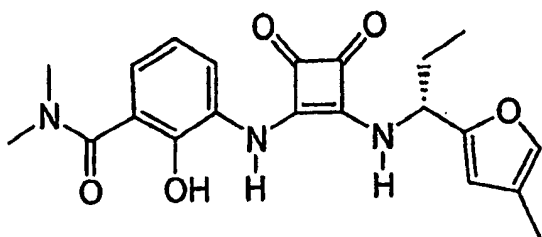




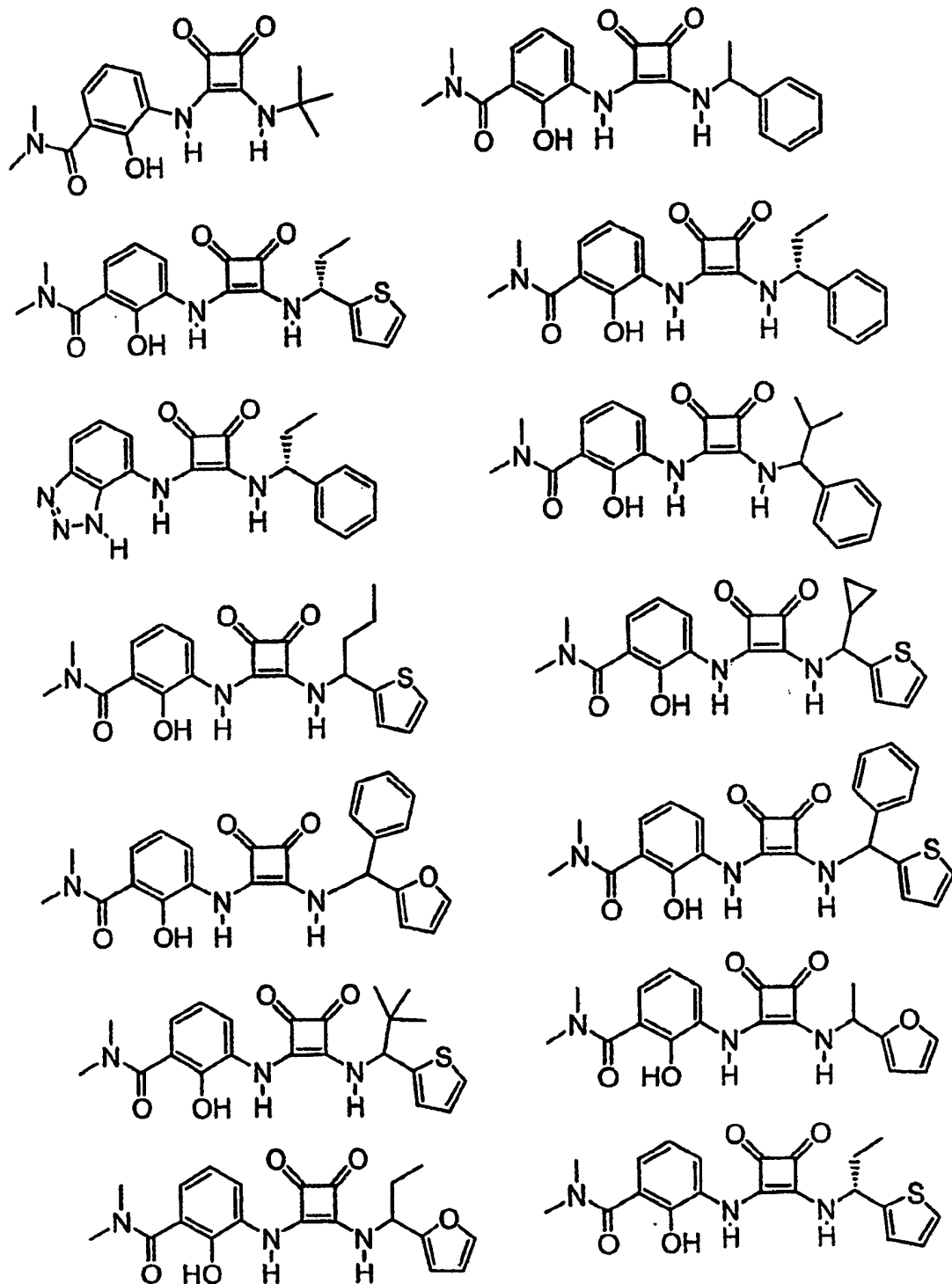


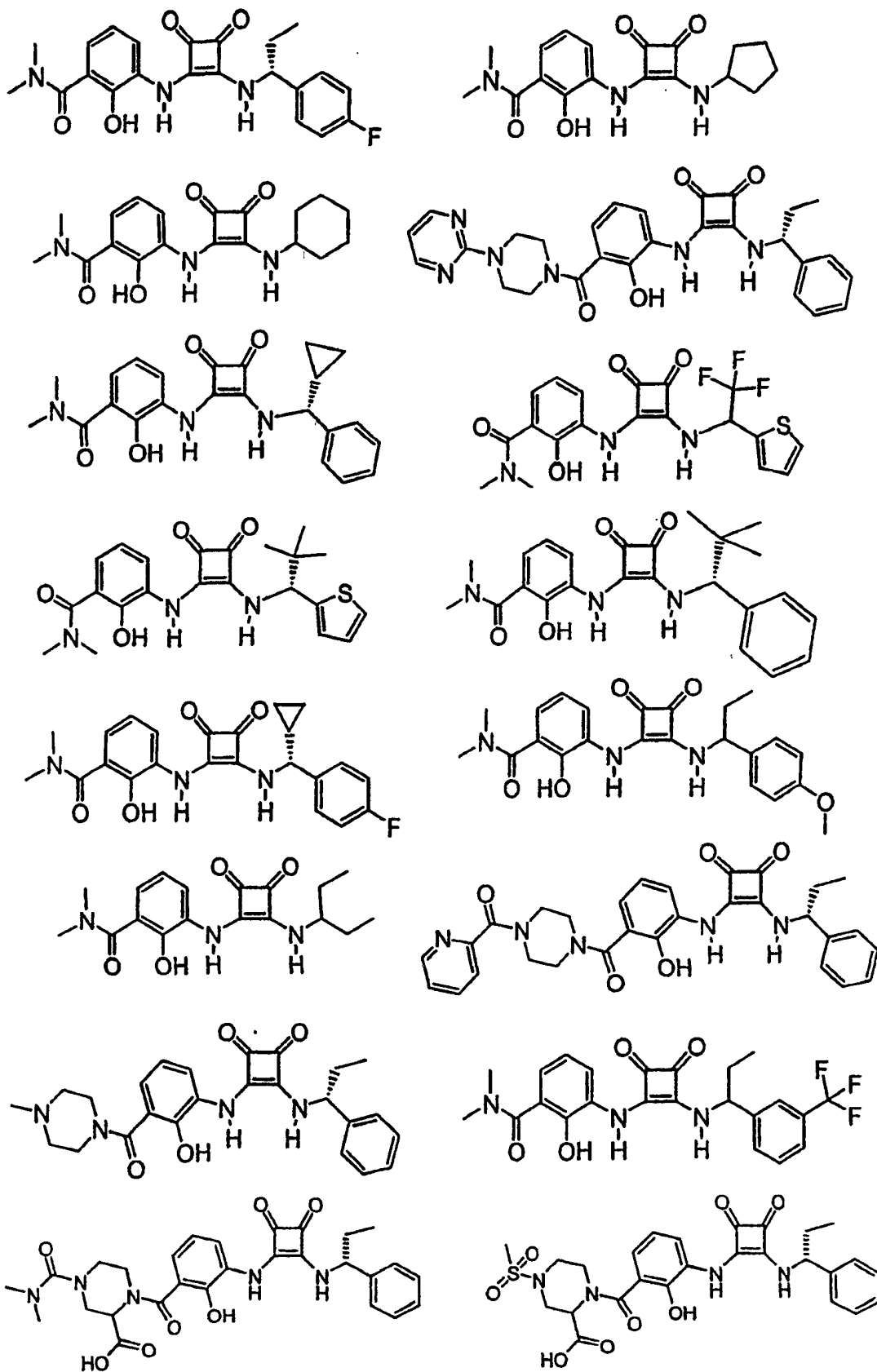


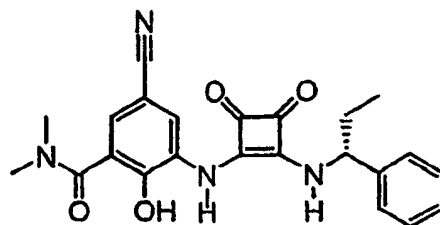
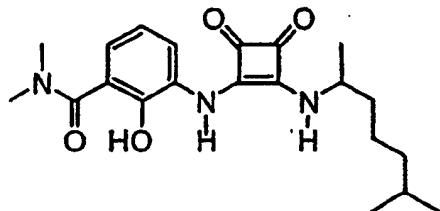
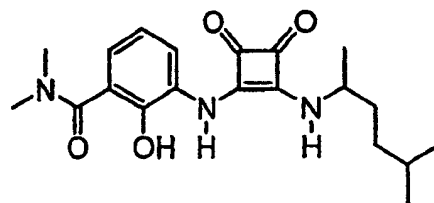
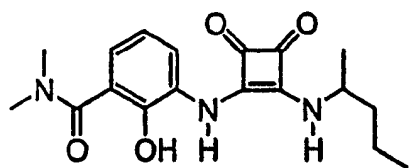
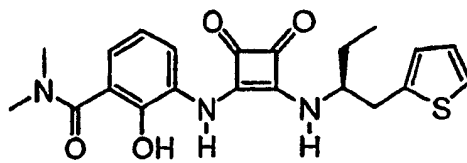
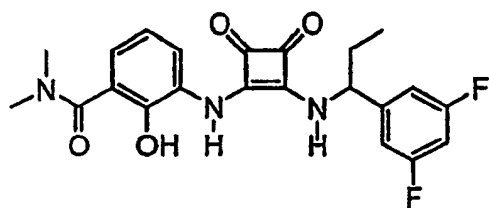
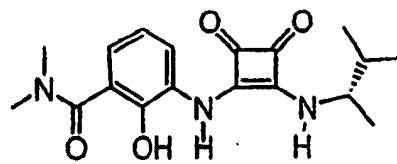
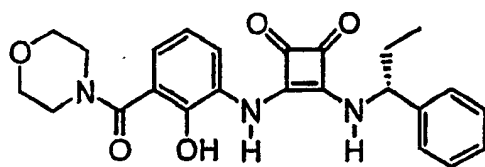
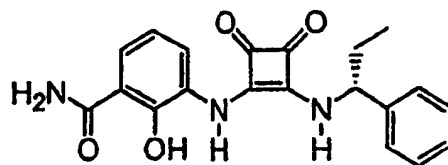
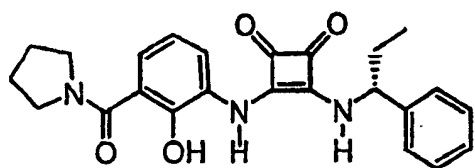
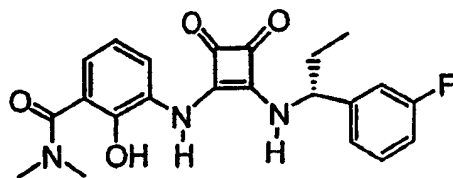
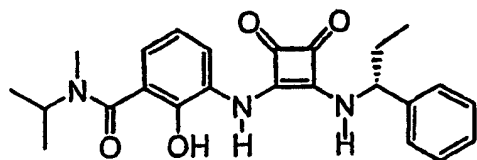
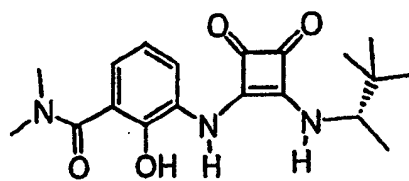
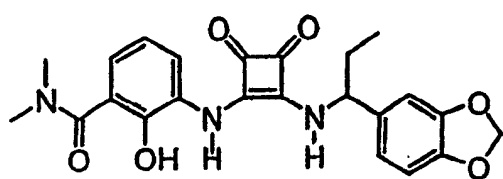


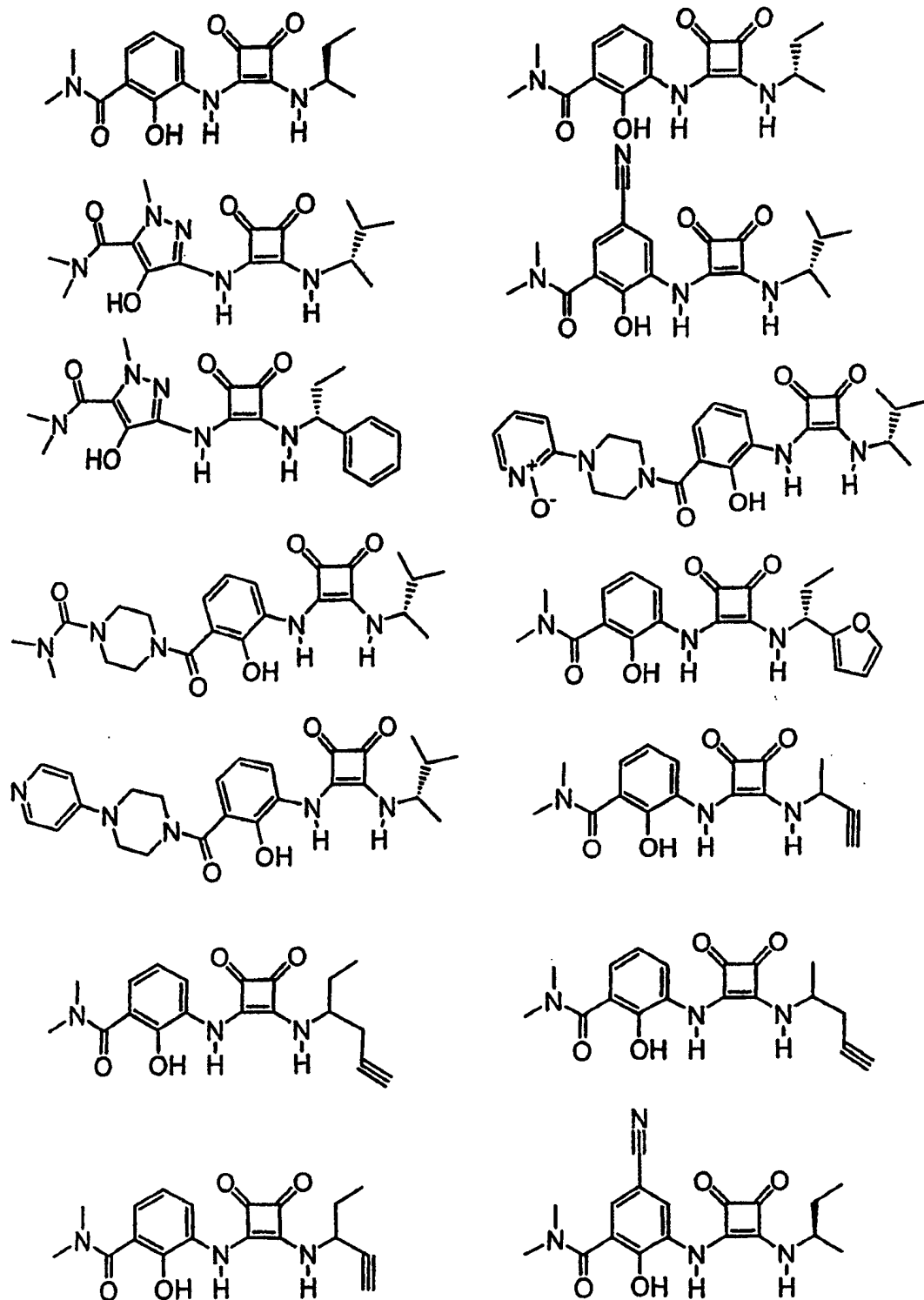


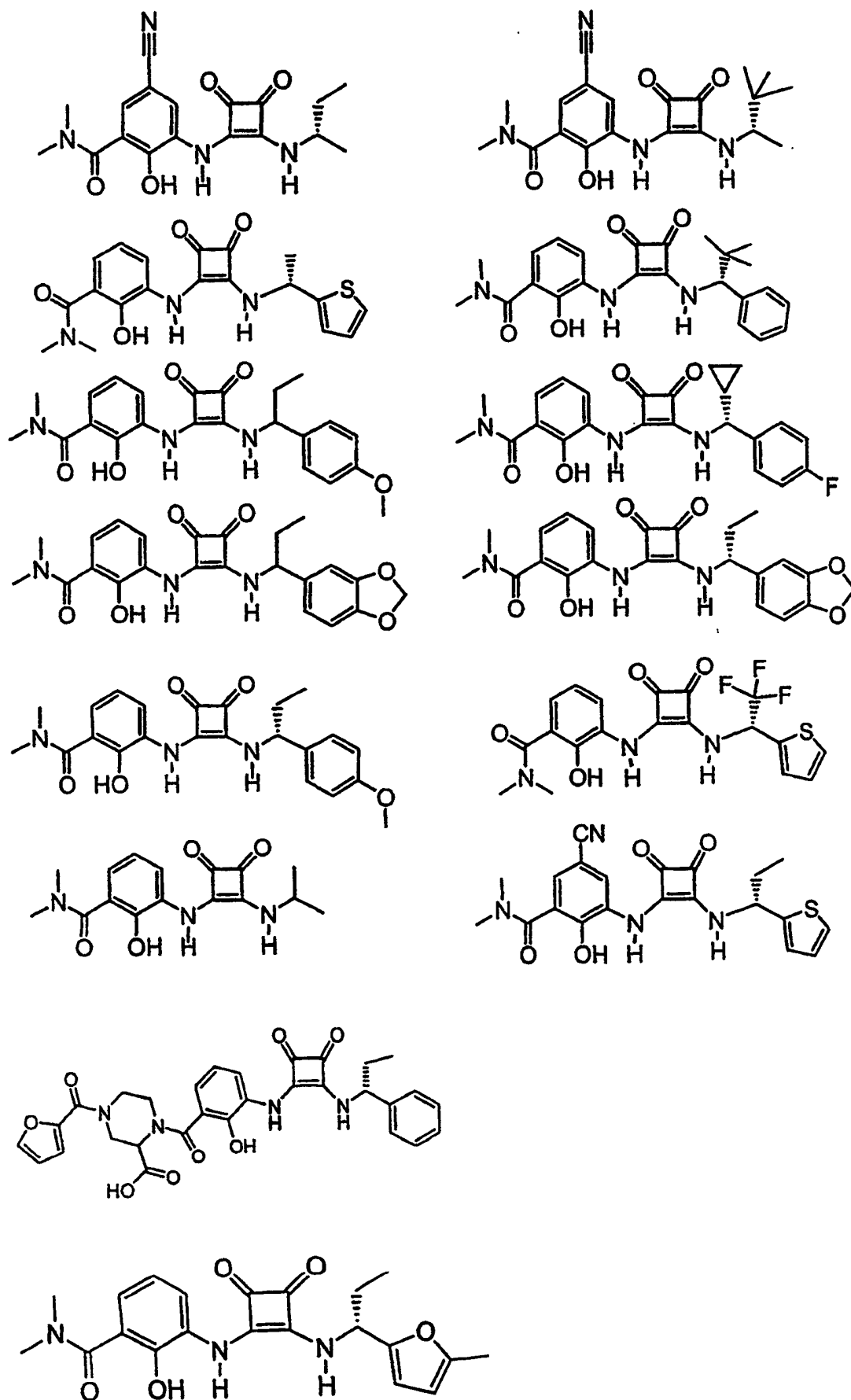
优选的本发明化合物包括:

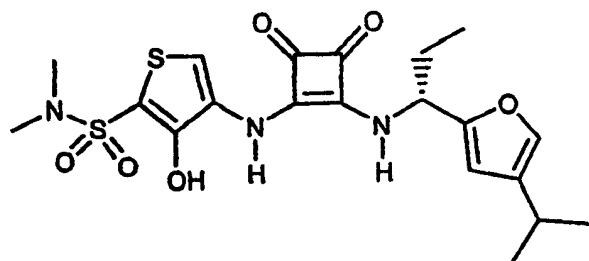
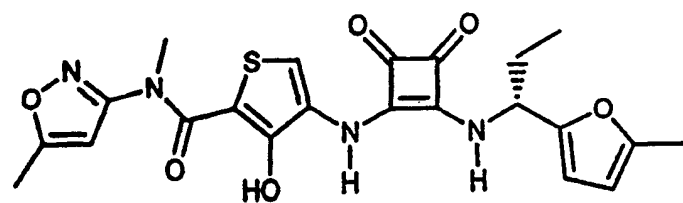
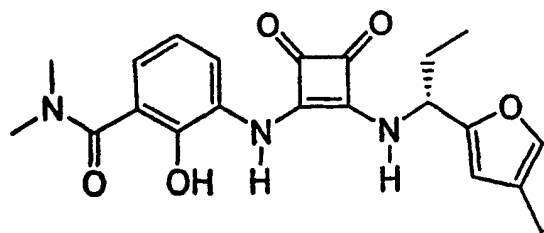
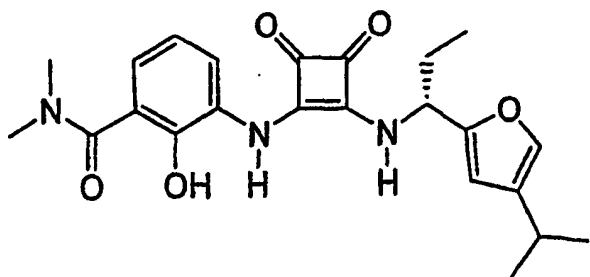




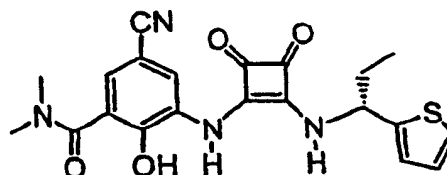
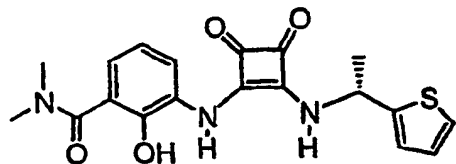
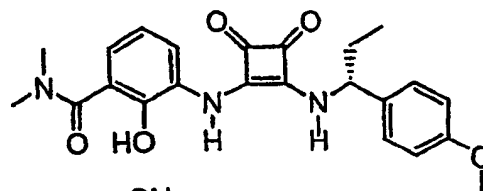
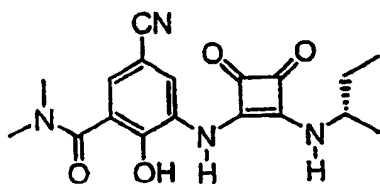
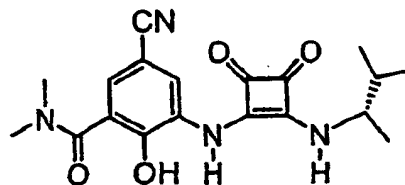
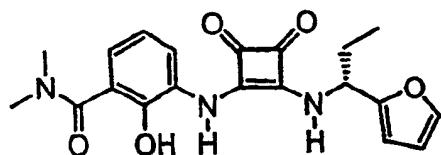
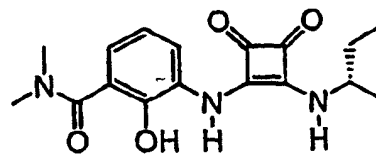
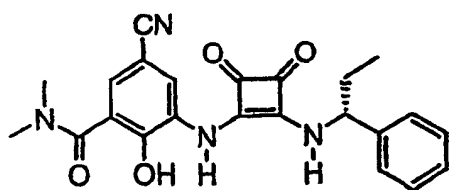
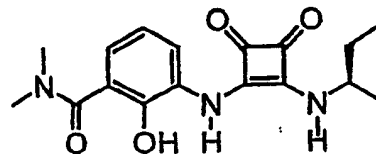
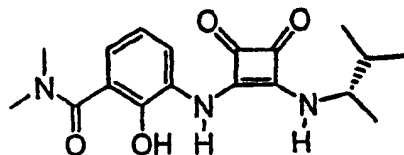
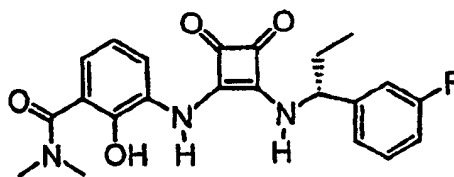
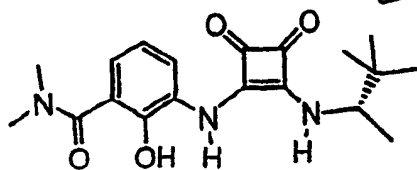
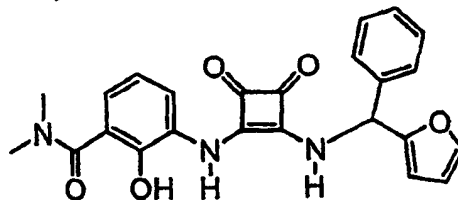
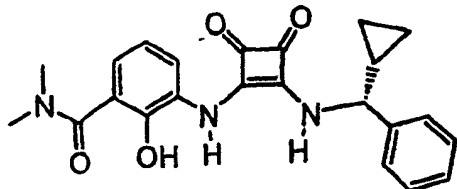
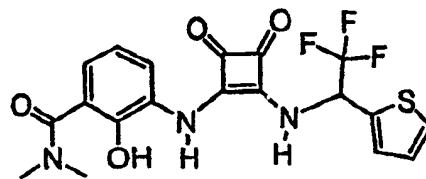
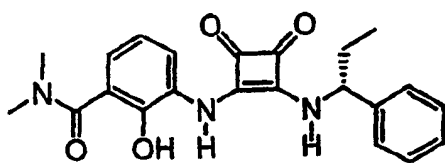


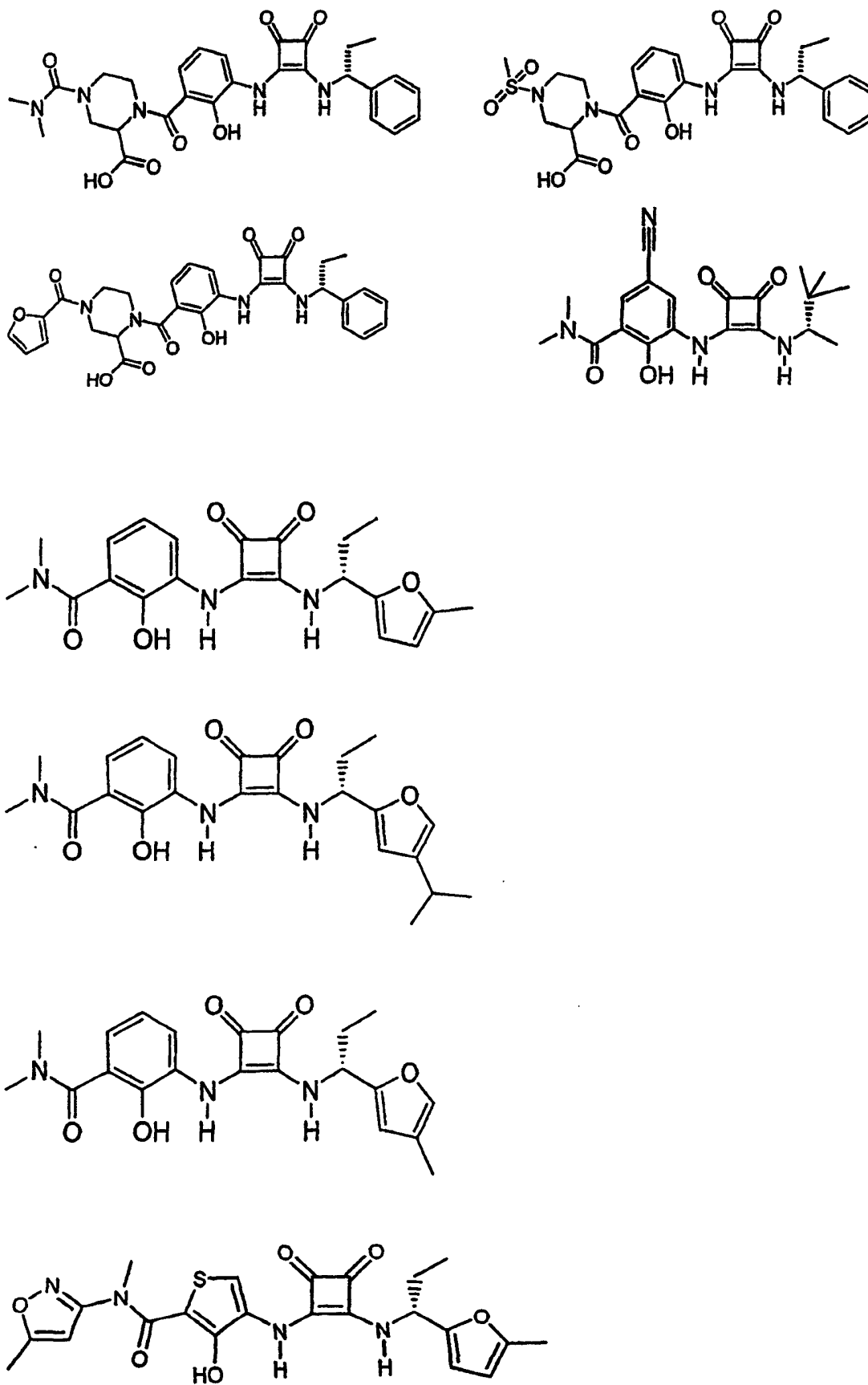


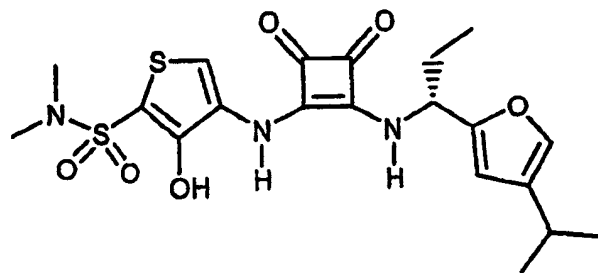




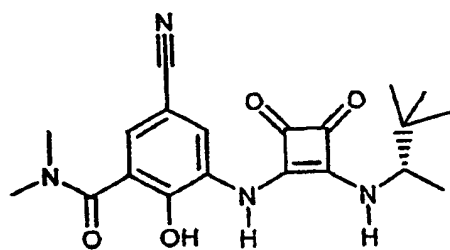
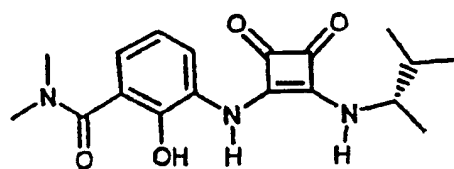
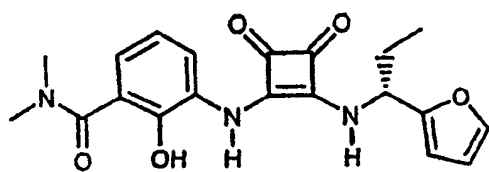
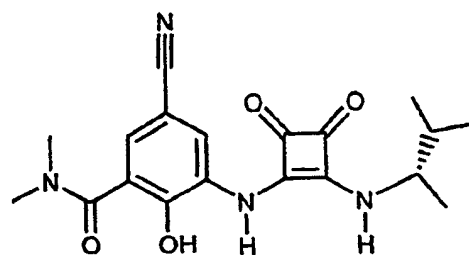
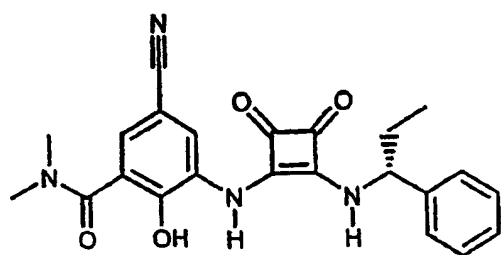
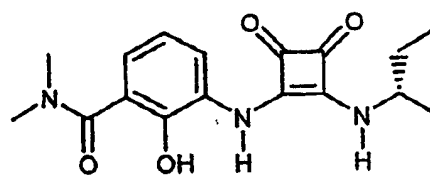
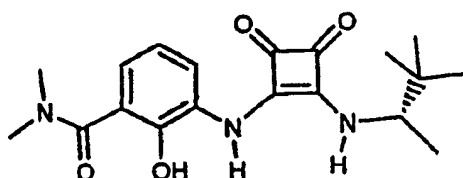
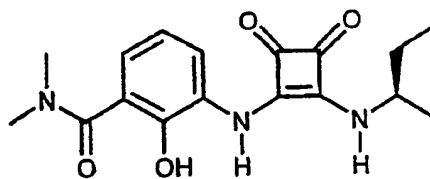
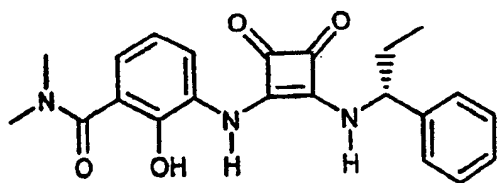
一组更优选的化合物包括:

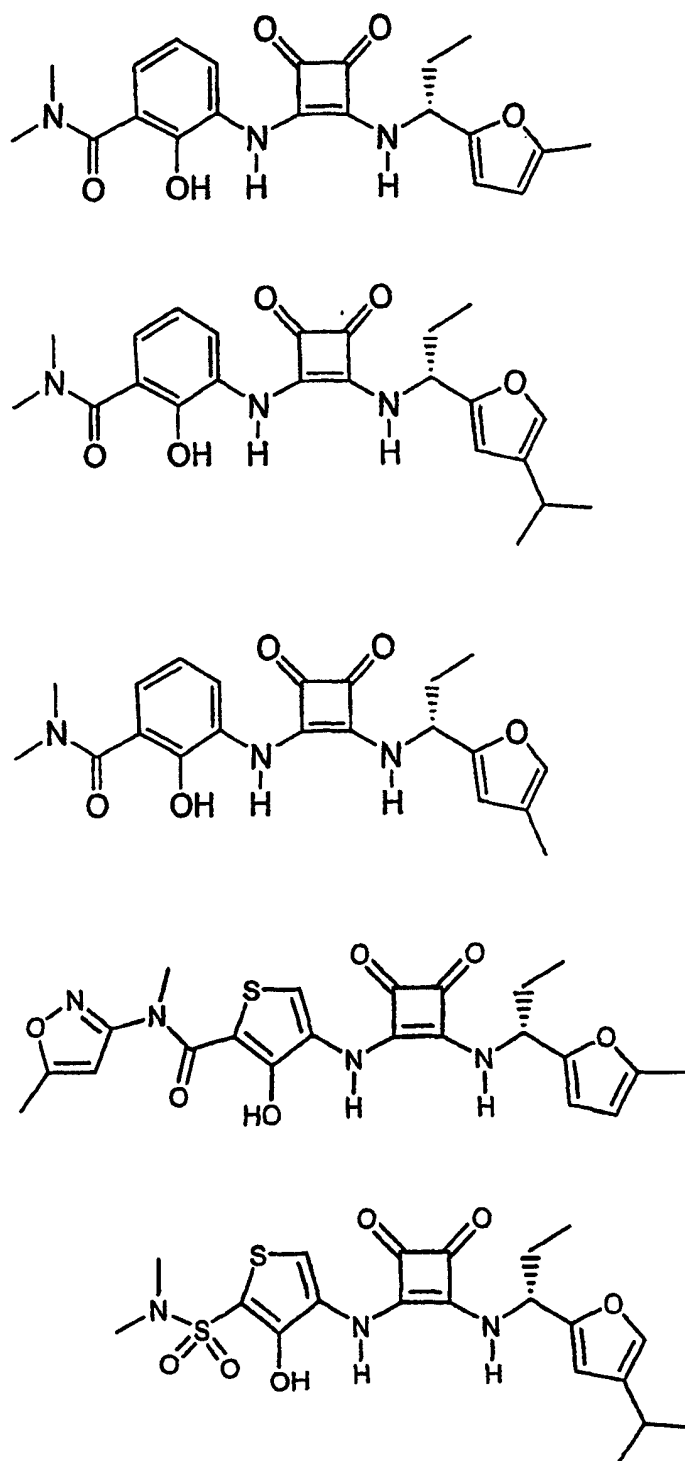






一组最优化的化合物包括:





本发明的某些化合物可以不同的立体异构体形式(如对映异构体、非对映异构体和阻转异构体)存在。本发明包括所有这些立体异构体的纯态形式及其混合物形式,包括外消旋混合物。异构体可使用常规方法制备得到。

某些化合物具有酸性，如那些具有羧基或酚羟基的化合物。这些化合物可形成药学上可接受的盐。这类盐的实例包括钠、钾、钙、铝、金和银盐。还包括与药学上可接受的胺，如氨、烷基胺、羟基烷基胺、N-甲基葡糖胺等所形成的盐。

某些碱性化合物也形成药学上可接受的盐，如酸加成盐。例如，吡啶上的氮原子可与强酸形成盐，而具有碱性取代基(如氨基)的化合物也与弱酸形成盐。合适形成盐的酸的实例有盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸和其它本领域技术人员熟知的无机酸和羧酸。所述盐按照常规方式，通过使其游离碱形式与足够量的所需酸接触制得。所述游离碱形式通过用合适的稀碱水溶液，如稀 NaOH 水溶液、稀碳酸钾水溶液、稀氨水和稀碳酸氢钠水溶液处理所述盐得到。游离碱形式与其各自的盐形式在某些物理性质(如在极性溶剂中的溶解度)方面有些不同，但对于本发明来说，酸和碱盐则与其各自的游离碱形式等同。

在本发明的范围中，所有这些酸和碱盐均为药学上可接受的盐，且对于本发明来说，认为所有这些酸和碱盐均与相应化合物的游离形式等同。

式 I 或 IA 的化合物可以非溶剂化物形式和溶剂化物形式(包括水合物形式)存在。通常对于本发明来说，采用药学上可接受的溶剂，如水、乙醇等形成的溶剂合物形式与非溶剂合物形式等同。

在优选的实施方案中，式(1)或 IA 的化合物与以下一种抗肿瘤药物联合给药：吉西他滨、紫杉醇(Taxol®)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、环磷酰胺(Cytosan®)、替莫唑胺或长春新碱。

本发明另一个优选的实施方案提供了一种治疗癌症的方法，所述方法包括同时或依次给予有效量的式(1)或 IA 的化合物和微管作用药物如紫杉醇。

对于由本发明所述化合物制备药用组合物而言，惰性的、药学

上可接受的载体可为固体或液体。固体制剂包括散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。散剂和片剂可含有约 5 至 95% 的活性成分。合适的固体载体为本领域所知，如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖或乳糖。片剂、散剂、扁囊剂和胶囊剂可作为适合口服给药的固体剂型使用。药学上可接受的载体和制备各种组合物的方法的实例可参见 A. Gennaro(编辑), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

液体制剂包括溶液、混悬液和乳液。可提及的一个实例为用于肠胃外注射液的水或水-丙二醇溶液，或在口服溶液、混悬液和乳液中还添加甜味剂和遮光剂。液体制剂还包括用于鼻腔给药的溶液。

适合吸入的气雾剂可包括溶液和粉末状的固体，可结合药学上可接受的载体，如氮气等惰性压缩气体使用。

还包括可用于口服或肠胃外给药的在临使用前转换为液体的固体制剂。这种液体形式包括溶液、混悬液和乳液。

本发明化合物还可透皮给药。透皮给药组合物可为霜剂、洗液、烟雾剂和/或乳液剂形式，并且可如本领域为此目的而常规使用的方式，包括在基质或贮库剂型的透皮贴剂中。

优选所述化合物通过口服给药。

优选所述药物制剂为单位剂型。在这种剂型中，所述制剂被分成合适大小的含适当量(如达到所需目的的有效量)的活性组分的单位剂量。

在制剂单位剂量中的活性化合物的量可作变化，或根据具体应用而在约 0.01mg 至约 1000mg，优选约 0.01 mg 至约 750 mg，更优选约 0.01 mg 至约 500 mg 和最优选约 0.01 mg 至约 250 mg 的范围内作调节。

实际使用剂量可按照患者的需要以及待治疗症状的严重程度而作改变。本领域技术人员会根据具体情况而确定适当的剂量。为了方便，如需要可在用药期间将总的剂量分次给药。

本发明化合物和/或其药学上可接受的盐的给药量和给药频率应由主治医师按照患者的年龄、病症和体重以及待治疗症状的严重程度等因素进行调节。一种典型的推荐口服日剂量可为约 0.04 mg/日至约 4000 mg/日，以两至四次分次剂量给药。

本发明的另一方面为治疗癌症的方法，所述方法包括同时或依次给予有此需要的患者治疗有效量的(a)式(I)或 IA 的化合物和(b)抗肿瘤药物、微管作用药物或抗血管生成药物。

可用作化疗药物(抗肿瘤药物)的各类化合物包括：烷基化剂、抗代谢药、天然产物及其衍生物、激素和甾族化合物(包括合成的类似物)和合成物质。

这些类型的化合物的实例如下给出。

烷基化剂(包括氮芥、吡丙啶(ethylenimine)衍生物、磺酸烷基酯、亚硝基脲和三氮烯)：乌拉莫司汀、氮芥、环磷酰胺(Cytosan®)、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、曲它胺、塞替派、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链佐星、达卡巴嗪、替莫唑胺。

抗代谢药(包括叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨基酶抑制剂)：甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、氟达拉滨磷酸酯、喷司他丁和吉西他滨。

天然产物和它们的衍生物(包括长春花生物碱、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴因子和表鬼白毒素)：长春碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、放线菌素 D、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、紫杉醇(紫杉醇有市售药品 Taxol®，在以下题为“微管作用药物”的章节中有更详细的描述)、普卡霉素、脱氧考福霉素、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、干扰素(尤其是 IFN- α)、依托泊苷和替尼泊苷。

激素和甾族化合物(包括合成的类似物)：17 α -炔雌醇、己烯雌酚、睾酮、泼尼松、氟甲睾酮、丙酸屈他雄酮、睾内酯、醋酸甲地孕酮、他莫昔芬、甲泼尼龙、甲睾酮、泼尼松龙、曲安西龙、氯烯雌醚、羟孕酮、氨鲁米特、雌莫司汀、醋酸甲羟孕酮、亮丙立德、氟他胺、

托瑞米芬、诺雷德。

合成物质(包括无机络合物, 如铂配位络合物): 顺铂、卡铂、羧基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑和六甲蜜胺。

安全且有效地给服大多数这些化疗药物的方法为本领域技术人员所熟知。同时, 它们的给服方法在标准文献中有描述。例如, 许多这些化疗药物的给服方法在"Physicians' Desk Reference"(PDR), 如2002版(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)中有描述; 该文献的公开内容通过引用结合到本文中来。

本文中所用的微管作用药物为通过影响微管形成和/或作用来干扰细胞有丝分裂的化合物, 即是具有抗有丝分裂作用的化合物。这种药物可为例如微管稳定剂或破坏微管形成的药物。

用于本发明的微管作用药物为本领域技术人员所熟知, 包括(但不限于): allocolchicine(NSC 406042)、Halichondrin B(NSC 609395)、秋水仙碱(NSC 757)、秋水仙碱衍生物(如 NSC 33410)、多拉司他汀10(NSC 376128)、美坦素(NSC 153858)、根霉素(NSC 332598)、紫杉醇(Taxol[®], NSC 125973)、Taxol[®]衍生物(如衍生物(如 NSC 608832)、硫代秋水仙碱(NSC 361792)、三苯甲基半胱氨酸(NSC 83265)、硫酸长春碱(NSC 49842)、硫酸长春新碱(NSC 67574)、epothilone A(大环内酯类物质)、epothilone 和 discodermolide(参见 Service、(1996) *Science*, 274:2009) 雌莫司汀、诺考达唑、MAP4 等。这些药物的实例同样在科技文献和专利文献中有描述, 参见如 Bulinski(1997) *J. Cell Sci.* 110: 3055-3064; Panda(1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 10560-10564; Muhlradt(1997) *Cancer Res.* 57: 3344-3346; Nicolaou(1997) *Nature* 387: 268-272; Vasquez(1997) *Mol. Biol. Cell.* 8: 973-985; Panda(1996) *J. Biol. Chem.* 271: 29807-29812。

特别优选的药物为具有紫杉醇类活性的化合物。这些化合物包括(但不限于)紫杉醇和紫杉醇衍生物(紫杉醇类化合物)及其类似物。

紫杉醇及其衍生物可通过商业渠道购得。另外，制备紫杉醇和紫杉醇衍生物及其类似物的方法为本领域技术人员所熟知(参见如美国专利号：5,569,729；5,565,478；5,530,020；5,527,924；5,508,447；5,489,589；5,488,116；5,484,809；5,478,854；5,478,736；5,475,120；5,468,769；5,461,169；5,440,057；5,422,364；5,411,984；5,405,972；和 5,296,506)。

更具体地讲，本文中所用的术语"紫杉醇"是指可以以 Taxol®商品名购得的药物(NSC 编号：125973)。Taxol®通过促进微管蛋白部分聚合成为稳定的无法再组织成为适合有丝分裂的结构微管束，这样来抑制真核细胞的复制。在许多可购得的化疗药物中，紫杉醇由于在临床试验中显示出可对抗各种耐药性肿瘤(包括卵巢瘤和乳腺癌)的效力，因而引起相当的重视(Hawkins (1992) *Oncology*, 6: 17-23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 134-146, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.* 82: 1247-1259)。

可采用如测量紫杉醇类似物的微管蛋白聚合活性的半自动测试等各种本领域已知测试方法中的一种，并结合细胞分析来确定这些化合物阻断细胞有丝分裂的潜在性能(参见 Lopes (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41: 37-47)。

通常，受测化合物的活性通过使细胞与该化合物接触，并测定细胞周期是否被破坏，具体地讲有丝分裂进程是否受到抑制来测定。这种抑制作用可通过破坏有丝分裂器，如破坏正常的纺锤体形成来介导。其中有丝分裂被破坏的细胞可通过形态的改变(如微管压缩、增加的染色体数等)来表征。

在一个优选的实施方案中，在体外筛分具有可能的微管蛋白聚合活性的化合物。在一个优选的实施方案中，通过所述化合物是否抑制培养的 WR21 细胞(来源于 69-2 株系 wap-ras 小鼠)的增殖和/或改变其细胞形态(具体是微管压缩)来对所述化合物进行筛选。随后可采用带 WR21 肿瘤细胞的裸鼠来对呈阳性的受测化合物进行体内筛

选。用于该筛选方法的详细的方案在 Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.*, 45(2): 145-150 中有详细的描述。

其它筛选出具有所需活性的化合物的方法为本领域技术人员所熟知。一般这些测试方法包括测试对微管组装和/或微管拆散的抑制作用。微管组装的测试在如 Gaskin 等的(1974) *J. Molec. Biol.*, 89: 737-758 中有描述。美国专利号 5,569,720 还提供了对具有紫杉醇类活性的化合物的体外和体内分析。

上述微管作用药物的安全且有效的给药方法为本领域技术人员所熟知。同时它们的给药方法在标准文献中有描述。许多化疗药物的给药方法在"Physicians' Desk Reference"(PDR), 如 1996 版(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)中有描述; 该文献的内容通过引用结合到本文中来。

式(I)或 IA 的化合物和化疗药物和/或放射疗法的量及频率可由主治医生根据如患者的年龄、病症和体重以及待治疗疾病的严重程度等因素进行调整。经口服给药的式(I)或 IA 化合物的剂量范围为 10 mg 至 2000mg/日, 优选 10 至 1000mg/日, 更优选 50 至 600mg/日, 以两次至四次(优选两次)的分剂量给药, 以阻断肿瘤的生长。也可使用间歇性疗法(如每三周进行一周的治疗或每四周进行三周治疗)。

化疗药物和/或放射疗法可按照本领域熟知的治疗方法进行给服和/或治疗。化疗药物的给药和/或放射疗法的治疗可根据待治疗的疾病以及该化疗药物和/或放射疗法对该疾病的已知效果而改变, 这对于本领域技术人员来说是显而易见的。同时, 治疗方案(如剂量及给药时间)可由熟练的临床医生根据所给的治疗药物(即是抗肿瘤药物或放射治疗)的实际效果, 以及根据疾病对所给治疗药物的试剂反应情况而作改变。

在本发明的方法中, 式(I)或 IA 的化合物可同时或依次与化疗药物进行给药和/或放射疗法进行治疗。因此, 化疗药物和式(I)或 IA 的化合物, 或放射疗法和式(I)或 IA 化合物不必同时或基本同时给药或

治疗。是否同时或基本同时给药可由熟练的临床医生来作出判定。

另外，式(I)或 IA 的化合物和化疗药物通常不一定必须在相同的药物组合物中给药，根据不同的物理和化学特性而可以通过不同的途径给药。例如，式(I)或 IA 的化合物可经口给药以产生并保持其良好的血液浓度，而化疗药物可经静脉途径给药。给药方式及给药的合理性(可能的情况下在相同的药物组合物中)可由熟练的临床医生确定。初始时可按照本领域已知的既成方案给药，随后由熟练的临床医生根据观察效果，对给药剂量、方式及时间作出调整。

式(I)或 IA 的化合物和化疗药物和/或放射疗法的具体选择取决于临床医生的诊断、他们对病症的判断以及适当的治疗方案。

式(I)或 IA 的化合物和化疗药物和/或放射疗法根据增殖性疾病的性质、患者的情况以及实际选择的与式(I)或 IA 的化合物联合给药的化疗药物和/或放射疗法(即是在同个疗程)而同时(如同时、基本同时或在同一疗程中)给药，或先后给药。

如果式(I)或 IA 的化合物和化疗药物和/或放射疗法不是同时或基本同时给药，则式(I)和 IA 化合物和化疗药物和/或放射疗法的初始顺序并不重要。因此，可先给予式(I)或 IA 的化合物，随后给予化疗药物和/或进行放射治疗；或先给予化疗药物和/或进行放射治疗，随后给予式(I)或 IA 的化合物。可在单个疗程中重复进行这种交替给药。在治疗过程中各治疗药物的给药顺序和重复给药次数可由熟练的主治医生在对待治疗疾病以及患者的病症进行评估后确定。

例如，可先给予化疗药物和/或进行放射治疗，在给服细胞毒性药物时更是如此，随后继续给服式(I)或 IA 的化合物进行治疗，当确定合适时，再给予化疗药物和/或进行放射治疗，如此进行直至完成该疗程。

因此，在治疗过程中，主治医生根据各个病人的需要，按照其经验和知识可治疗中各药物(治疗药物，即式(I)或 IA 的化合物，化疗药物或放射疗法)的给药方案作出调整。

临床医生在判断按剂量给药治疗是否有效后,可对患者的总体健康状况作出评价以及作出如疾病相关症状的减缓、肿瘤生长得到抑制、肿瘤实际萎缩或转移得到抑制等明确的结论。肿瘤的大小可通过标准方法,如 CAT 或 MRI 扫描等放射学研究方法进行测量,可使用一系列的测量来判断肿瘤的生长是否得到阻止或逆转。疾病相关症状(如疼痛)的减缓,以及整体状况的改善也可用来判断治疗效果。

生物学实施例

本发明的化合物可用于治疗由 CXCR 趋化因子介导的各种病症和疾病。如以下的体外测试所示,这种用途由它们具有抑制 IL-8 和 GRO- α 趋化因子的能力来体现。

受体结合测试:

CXCR1 SPA 测试

在 96 孔板的各孔中,在 CXCR1 测试缓冲液(25 mM HEPES, pH 7.8, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 125 mM NaCl, 0.1% BSA)(Sigma)中制备 10 μg hCXCR1-CHO 过量表达膜(Biosignal)和 200 μg /孔 WGA-SPA 珠(Amersham)的 100 μl 反应混合液。在 CXCR1 测试缓冲液中制备配体 [^{125}I]-IL-8(NEN)的 0.4 nM 的原液。在 DMSO(Sigma)中制备受测化合物的 20X 原液。在 CXCR2 测试缓冲液中制备 IL-8(R & D)的 6 X 原液。将上述溶液如下所示加入 96 孔测试板(PerkinElmer)中: 10 μl 受测化合物或 DMSO、40 μl CXCR1 测试缓冲液或 IL-8 原液、100 μl 反应混合液、50 μl 配体原液(最终[配体]= 0.1 nM)。用孔板摇动器将所述测试孔板摇荡 5 分钟,随后培养 8 小时,接着在 Microbeta Trilux 计数器(PerkinElmer)上测量浓度 cpm/孔。测定总结合-NSB(250 nM IL-8)的抑制率%以得到 IC₅₀ 值。本发明的化合物具有小于 20 μM 的 IC₅₀。最优选的化合物的 K_i 为 3nM 至 1120nM。

CXCR2 SPA 测试

在 96 孔板的各孔中, 在 CXCR2 测试缓冲液(25 mM HEPES, pH 7.4, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2)中制备 4 μg hCXCR2-CHO 过量表达膜(Biosignal)和 200 μg /孔 WGA-SPA 珠(Amersham)的 100 μl 反应混合液。在 CXCR2 测试缓冲液中制备配体[125I]-IL-8(NEN)的 0.4 nM 原液。在 DMSO(Sigma)中制备受测化合物的 20X 原液。在 CXCR2 测试缓冲液中制备 GRO- α (R & D)的 6 X 原液。将上述溶液如下所示加入 96 孔测试板(PerkinElmer 或 Corning)中: 10 μl 受测化合物或 DMSO、40 μl CXCR2 测试缓冲液或 GRO- α 原液、100 μl 反应混合液、50 μl 配体原液(最终[配体]=0.1 nM)。如所制备的是受测化合物在 DMSO 中的 40 X 原液, 则在上述方法中改为采用 5 μl 受测化合物或 DMSO 和 45 μl CXCR2 测试缓冲液。用孔板摇荡器将所述测试孔板摇荡 5 分钟, 随后培养 2-8 小时, 接着在 Microbeta Trilux 计数器(PerkinElmer)上测量浓度 cpm/孔。确定总结合减去非特定结合所得的抑制率%(250 nM Gro- α 或 50 μM 拮抗剂), 以计算出 IC_{50} 值。本发明的化合物具有小于 5 μM 的 IC_{50} 。最优选的化合物的 K_i 为 0.8nM 至 40nM。

钙荧光测试(FLIPR)

在聚-D-赖氨酸黑色/透明板(Becton Dickinson)上以每个孔 10,000 个细胞的数目放置用 hCXCR2 和 *Gat/q* 稳定转染的 HEK 293 细胞, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下于 5% CO_2 中培养 48 小时。随后将培养物在 4 mM fluo-4, AM(Molecular Probes)的染料携带(Dye Loading)缓冲液(1 % FBS, HBSS w. Ca & Mg, 20 mM HEPES(Cellgro), 2.5 mM Probenicid(Sigma)中培养 1 小时。用洗涤缓冲液(HBSS w Ca, & Mg, 20 mM HEPES, Probenicid(2.5 mM))洗涤培养物 3 次, 随后每孔加入 100 μl 洗涤缓冲液。

在培养期间, 制备各种化合物在 0.4% DMSO(Sigma)和洗涤缓冲液中的 4X 原液, 并加入它们在第一添加板上各自的孔中。制备 IL-8

或 GRO- α (R & D Systems)在洗涤缓冲液 + 0.1% BSA 中的 4X 原液, 并加入它们在第二添加板上各自的孔中。

随后将培养板和两块添加板置于 FLIPR 成像系统中测定添加化合物时及随后添加配体时钙荧光的变化。简要地说, 将 50 μ l 化合物溶液或 DMSO 溶液加入各自的孔中, 并通过 FLIPR 测量钙荧光的变化 1 分钟。在该仪器中培养 3 分钟后, 加入 50 μ l 配体, 采用 FLIPR 仪器测定钙荧光的变化 1 分钟。测量各刺激曲线下的面积, 该值用来确定化合物(激动剂)的刺激率%和对配体(0.3 nM IL-8 或 GRO- α)的总的钙抑制率%, 以计算受测化合物的 IC₅₀ 值。

对 293-CXCR2 的趋化性测试

采用用于 293-CXCR2 细胞(过量表达人 CXCR2 的 HEK-293 细胞)的 Fluorblok 插入片段(Falcon)来进行趋化性测试。在本发明中使用的标准方案如下:

1. 在 37°C 下, 将插入片段用胶原蛋白 IV(2 μ g/ml)覆盖 2 小时,
2. 除去所述胶原蛋白, 使插入片段风干燥过夜,
3. 将细胞用 10 μ M 钙黄绿素 AM(分子探针)标记 2 小时。在具有 2%FBS 的完全培养基中完成所述标记,
4. 制备化合物在基本培养基(0.1% BSA)中的稀释液, 并将其置于已经放置在 24 孔板的孔中的插入片段中, 孔中为 IL-8 的基本培养基溶液, 浓度为 0.25nM。洗涤细胞并再次将其悬浮在基本培养基中, 置于插入片段中, 浓度为每插入片段 50,000 细胞。
5. 将所述孔板培养 2 小时, 除去插入片段, 并置于新的 24 孔板中。测定荧光, 激发=485 nM, 发射=530 nM。

细胞毒性测试

在 293-CXCR2 细胞中进行 CXCR2 化合物的细胞毒性测试。测定高浓度下各种化合物浓度的毒性, 以确定它们是否可用于在结合和基于细胞的分析中的进一步评价中。

测试方案如下:

1. 在完全培养基中, 将 293-CXCR2 细胞以每孔 5000 个细胞的浓度放置过夜,
2. 在含 0.1% BSA 的基本培养基中制备化合物的稀释液。倒出完全培养基, 加入化合物的稀释液。将孔板培养 4、24 和 48 小时。用 10 μ M 钙黄绿素 AM 标记细胞 15 分钟, 以测定细胞生存能力。检测方法如上。

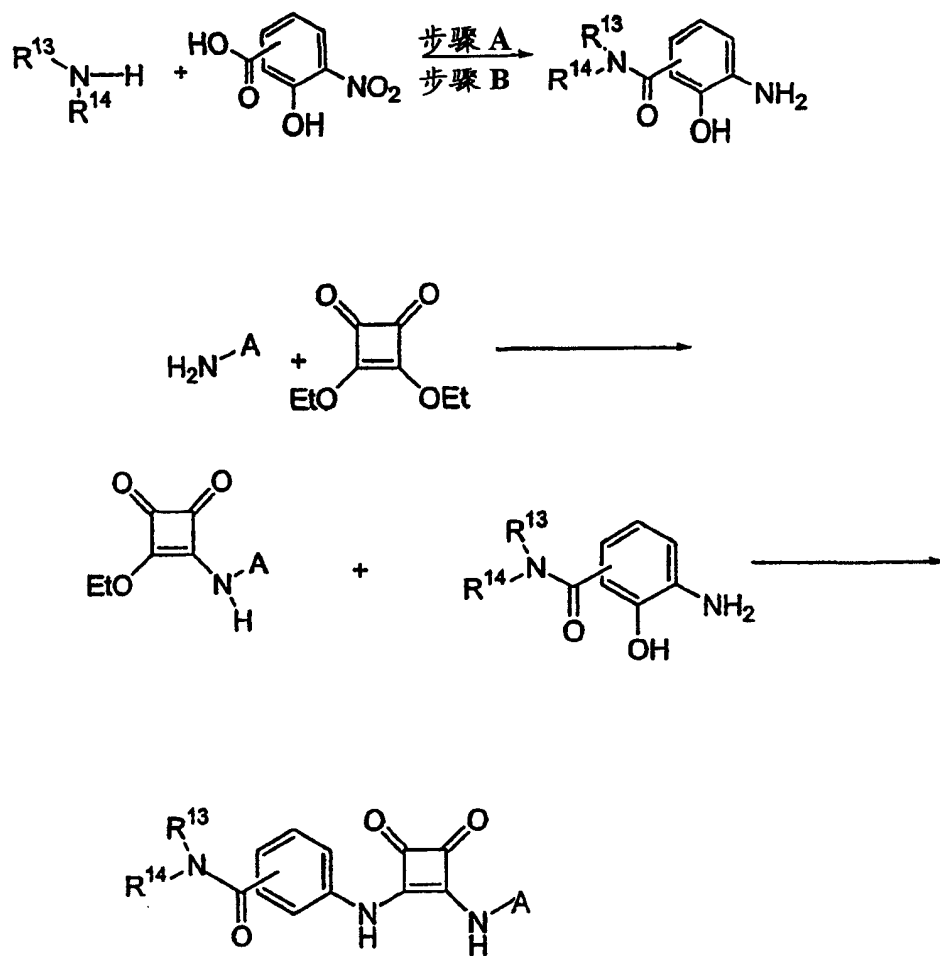
软琼脂测试

将 10,000 SKMEL-5 个细胞/孔置于 1.2%琼脂与含各种化合物稀释液的完全培养基的混合液中。琼脂的最终浓度为 0.6%。21 天后, 用 MTT 溶液(1mg/ml 的 PBS 溶液)将有活力的细胞集落染色。随后对所述孔板进行扫描以测定集落数目和大小。通过比较总面积与化合物浓度来确定 IC₅₀。

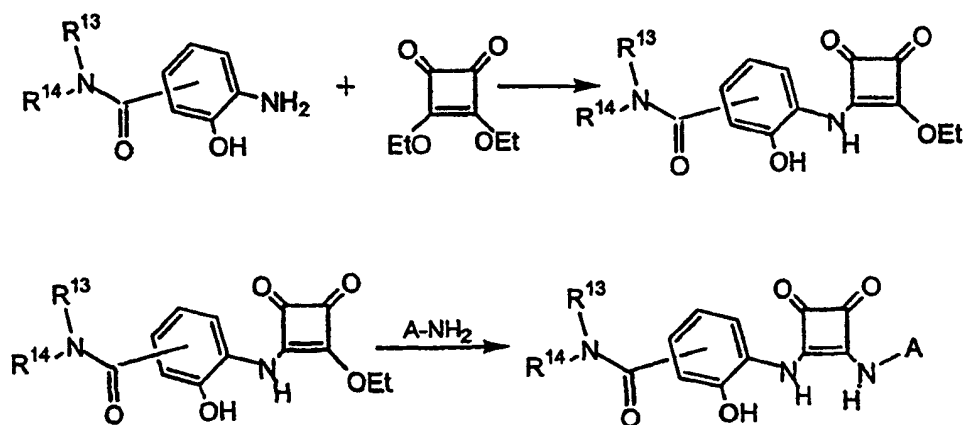
式(I)或 IA 的化合物可按照本领域技术人员已知的方法, 在以下反应方案和以下制备例和实施例部分中制备得到。

一种制备式 I 或 IA 化合物的通用方法如下:

方案 1



方案 2



方案 1

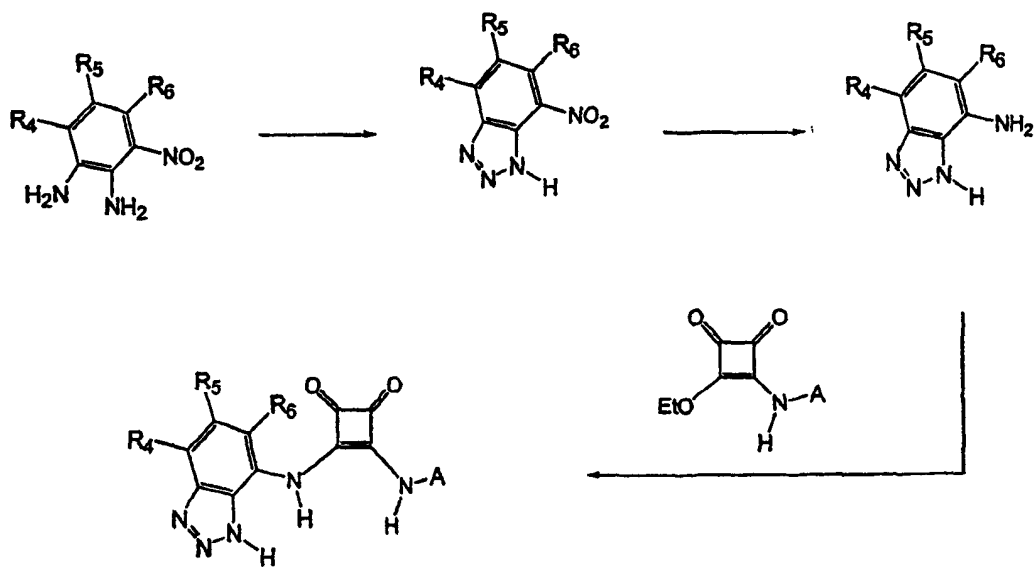
在标准偶合条件下，使胺与硝基水杨酸缩合(步骤 A)。在合适的

催化剂存在下于氢气气氛中,将所得的硝基苯甲酰胺还原(步骤 B)。合成最终目标所需的剩余部分通过使芳胺与商品 3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮缩合得到氨基乙氧基环丁烯二酮产物来制备。随后该中间体与前面制备的氨基苯甲酰胺缩合得到所需的趋化因子拮抗剂(方案 1)。

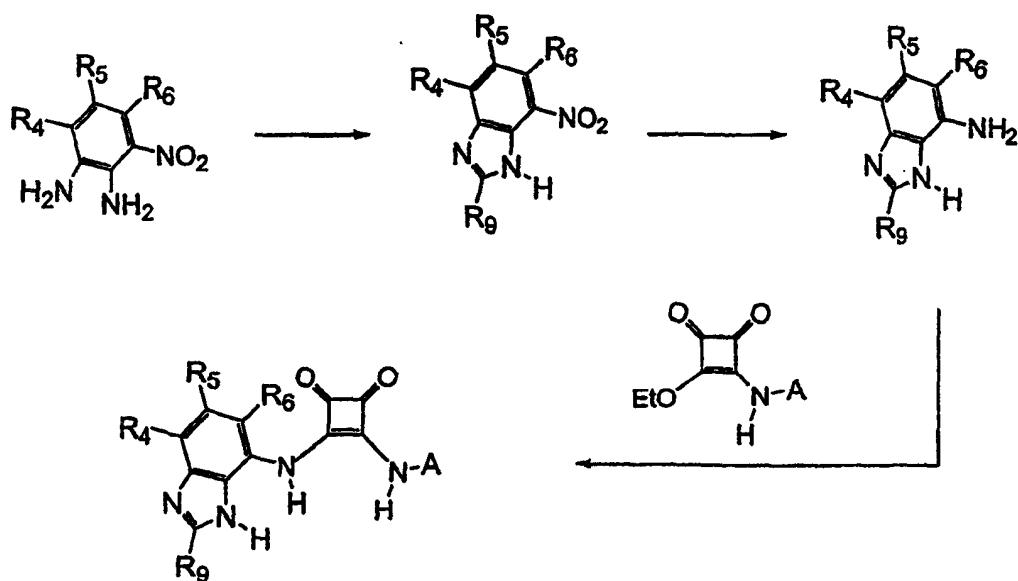
方案 2

或者,可首先使方案 1 的氨基苯甲酰胺与商品 3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮缩合得到经置换的单乙氧基中间体。使该中间体与胺缩合得到所需的趋化因子拮抗剂。

方案 3



方案 4



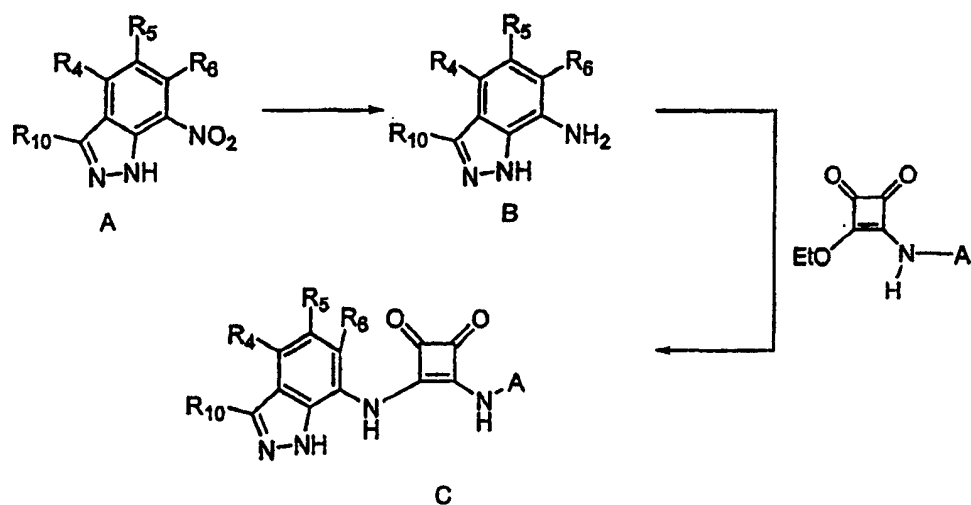
方案 3

式(I)或 IA 的苯并三唑化合物通过以下方法制备：在 60℃下将硝基苯二胺与亚硝酸钠的乙酸溶液一起搅拌得到硝基苯并三唑中间体(方案 3)。在钯催化剂和氢气气氛中将所述硝基还原得到胺化合物。随后使该中间体与前面制备的氨基乙氧基环丁烯二酮(方案 1)缩合得到所需的趋化因子拮抗剂。

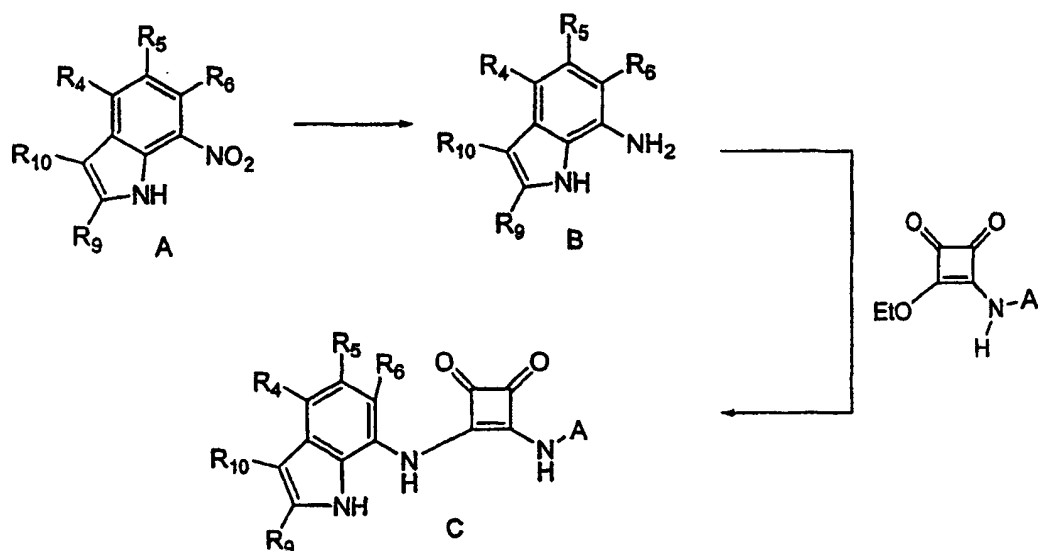
方案 4

使硝基苯二胺与酸酐或活化酸在回流下缩合得到苯并咪唑中间体(方案 4)，将该中间体在氢气气氛和钯催化剂中还原，随后与前面制备的氨基乙氧基环丁烯二酮(方案 1)缩合得到苯并咪唑趋化因子拮抗剂。

方案 5



方案 6



方案 5

式(I)或 IA 的吡唑结构可按照方案 5 制备: 将硝基吡唑 A 还原(*J. Am. Chem Soc.* 1943, 65, 1804-1805)得到氨基吡唑 B, 随后与前面制备的氨基乙氧基环丁烯二酮缩合(方案 1)。

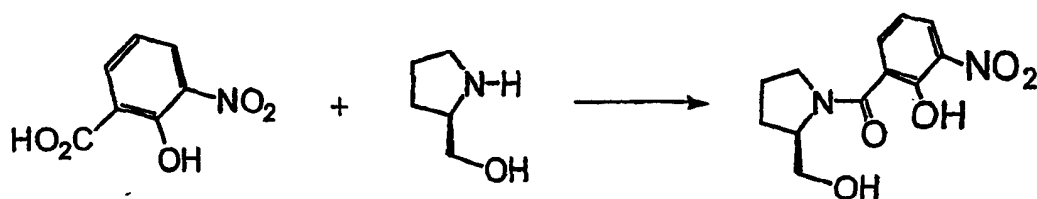
方案 6

式(I)或 IA 的吡唑结构可按照方案 6 制备: 将硝基吡唑 A (*J. Med.*

Chem. 1995, 38, 1942-1954)还原得到氨基吡啶 B, 随后与前面制备的氨基乙氧基环丁烯二酮缩合(方案 1)。

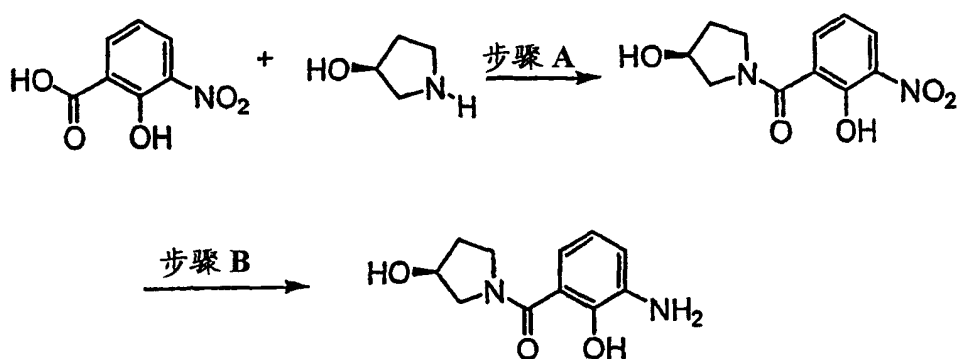
通过以下的制备例和实施例部分对所公开的发明进行举例说明, 这些制备和实施例不应看作是对公开内容的范围的限定。对于本领域的技术人员来说, 备选机械途径和类似结构将是显而易见的。

制备例 1



将 3-硝基水杨酸(500 mg, 2.7 mmol)、DCC(563 mg)和乙酸乙酯(10 mL)混合并搅拌 10 分钟。加入(R)-(-)-2-吡咯烷甲醇(0.27 mL), 将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。将所得固体物过滤, 滤液用 1 N NaOH 洗涤。将水相酸化, 用 EtOAc 萃取。将所得的有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。剩余物经制备柱(preparative plate)层析(硅胶, 用 AcOH 饱和的 5% MeOH/二氯甲烷)纯化, 得到产物(338 mg, 46%, $MH^+ = 267$)。

制备例 2



步骤 A

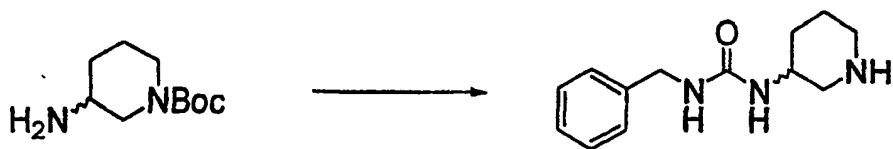
将 3-硝基水杨酸(9.2 g)、六氟磷酸溴三吡咯烷-1-基磷(PyBroP, 23

g)和 *N,N*-二异丙基乙基胺(DIEA, 26 mL)的无水二氯甲烷(125 mL)溶液混合并在 25℃下搅拌 30 分钟。在 25 分钟内加入(*R*)-(+)-3-吡咯烷醇(8.7 g)的二氯甲烷溶液(25 mL), 将所得的悬浮液在室温下搅拌过夜。将所述混合液用 1 M NaOH(水溶液)萃取, 将有机相丢弃。水相用 1 M HCl(水溶液)酸化, 用 EtOAc 萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到粗产物(7 g), 该产物未经进一步纯化直接使用。

步骤 B

在氢气气氛中, 将得自以上步骤 A 的粗产物与 10% Pd/C(0.7 g)的 MeOH(100 mL)溶液一起搅拌过夜。将所得反应混合液经硅藻土过滤, 将滤液真空浓缩并将所得剩余物经柱层析(硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷, 用氢氧化铵饱和)纯化得到产物(2.5 g, 41%, $MH^+=223$)。

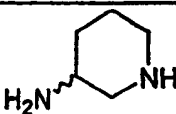
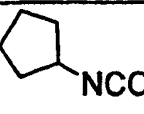
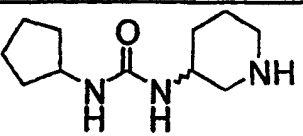
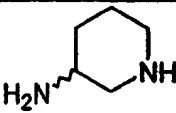
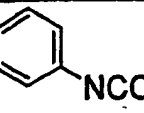
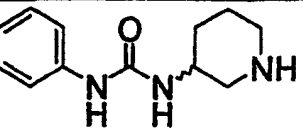
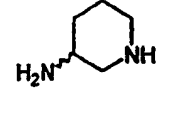
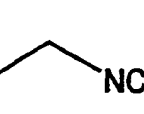
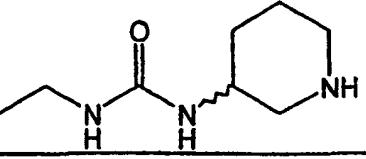
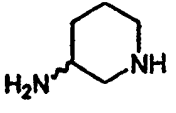
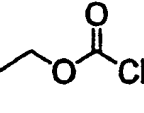
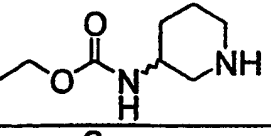
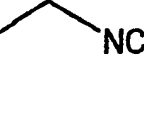
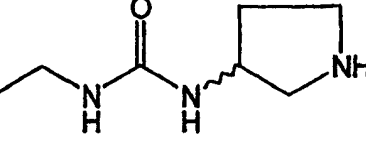
制备例 2.1



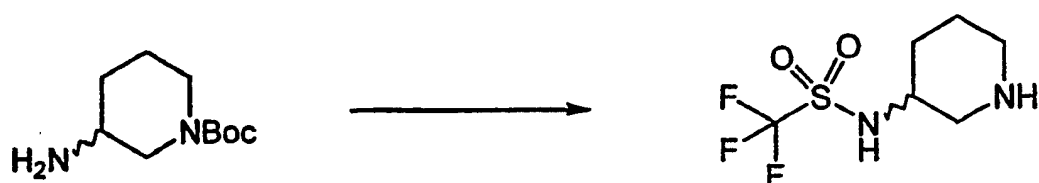
往 *N*-BOC-3-(氨基)哌啶(0.5 g)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入苄基异氰酸酯(3 mmol)。搅拌 2 小时后, 加入胺清除树脂(1.9 mmol)并将所得混合液搅拌过夜, 过滤, 将所述树脂用二氯甲烷和甲醇回洗, 将有机液真空浓缩。将粗产物在 4N HCl/二噁烷(40 mL)中的溶液搅拌 2.5 小时, 随后真空浓缩得到题述化合物(41%, $MH^+=369$)。

制备例 2.2-2.6

按照在制备例 2.1 中阐述的方法, 但使用下表中的异氰酸酯(或氯甲酸酯), 得到胺并未经进一步纯化直接使用。

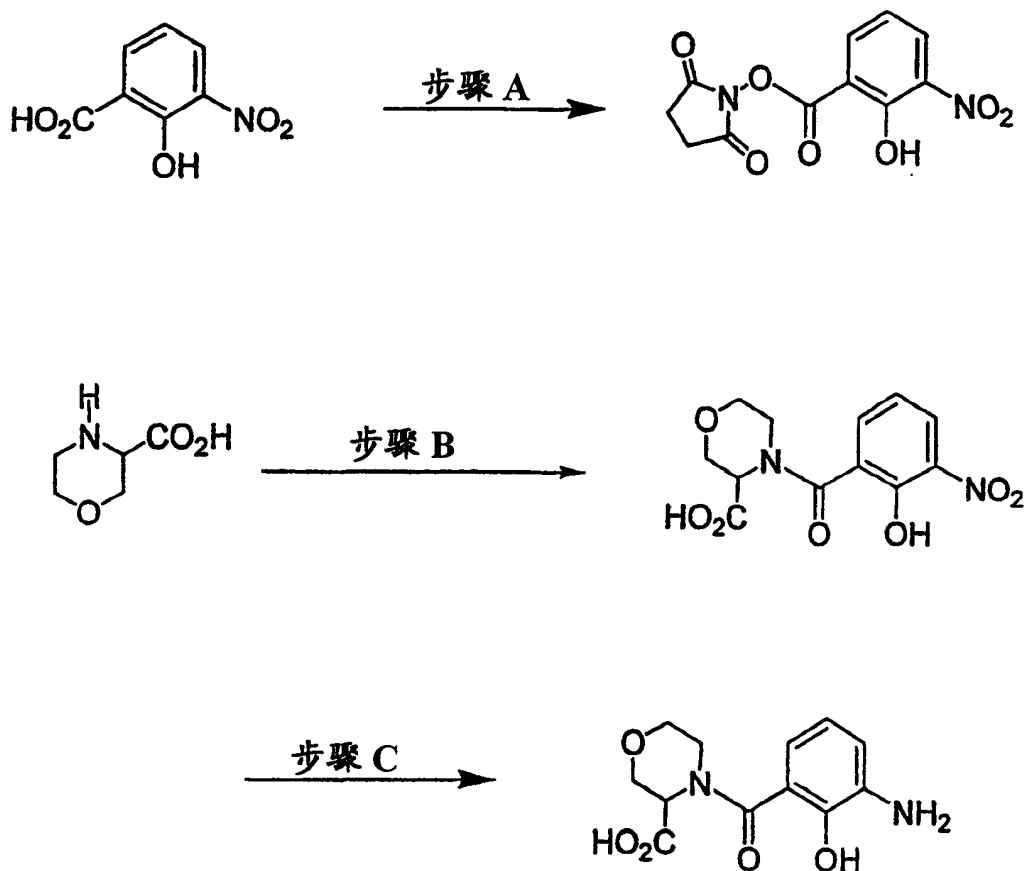
制备 实施例	胺	异氰酸酯	胺
2.2			
2.3			
2.4			
2.5			
2.6			

制备例 2.7



往 *N*-BOC-3-(氨基)哌啶(5 mmol)的二氯甲烷溶液(30 mL)中加入三氟甲磺酸酐(5 mmol), 并将所得混合液搅拌过夜。真空浓缩所述混合液, 用二氯甲烷(10 mL)稀释并用三氟乙酸(10 mL)处理。搅拌 2 小时后, 真空浓缩所述混合液得到题述化合物(43%, $MH^+=233.1$)。

制备例 2.8



步骤 A

将 3-硝基水杨酸(5 mmol)和 *N*-羟基琥珀酰亚胺(5 mmol)加入到 2% DMF/二氯甲烷溶液中, 随后加入 DCC(5 mmol)。搅拌 2 小时后, 将混合液过滤并真空浓缩, 剩余物直接用于步骤 B 中。

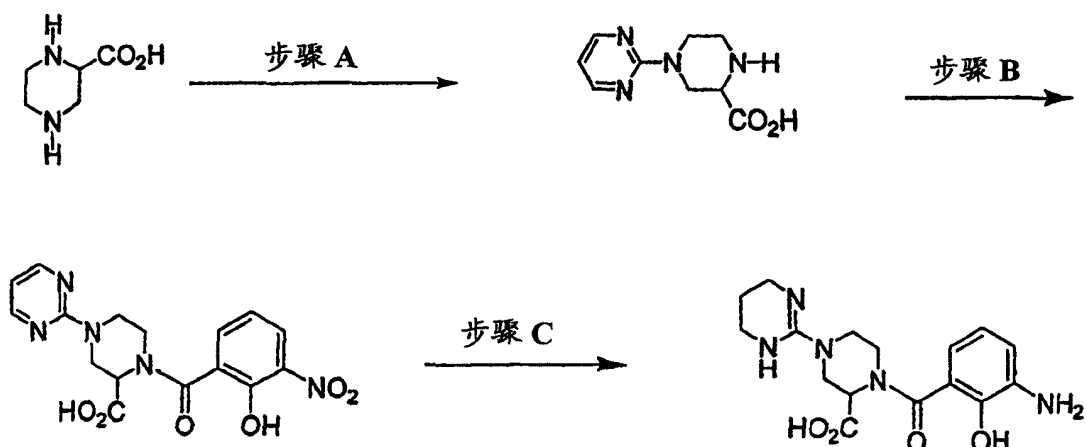
步骤 B

将得自以上步骤 A 的产物悬浮在 DMF 中, 往所得悬浮液中加入吗啉-2-甲酸盐(5 mmol)的二氯甲烷(10 mL)/DMF(5 mL)溶液和二异丙基乙基胺(10 mmol)。将所得混合液搅拌过夜, 过滤, 用 1 N NaOH(50 mL)碱化, 用二氯甲烷洗涤, 用 5N HCl 酸化并用 EtOAc 萃取。将有机相用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到所需的化合物, 该产物直接用于步骤 C 中($MH^+=296$)。

步骤 C

按照制备例 2 步骤 B 的相同方法,但使用得自以上步骤 B 的产物,得到题述化合物(23%, $MH^+ = 267$)。

制备例 2.9



步骤 A

将 2-哌嗪甲酸和 2-氯-1,3-嘧啶与三乙胺和 MeOH 搅拌混合在一起。在回流下搅拌过夜后,将混合液过滤并真空浓缩得到所需的化合物,该产物直接用于步骤 B 中($MH^+ = 209$)。

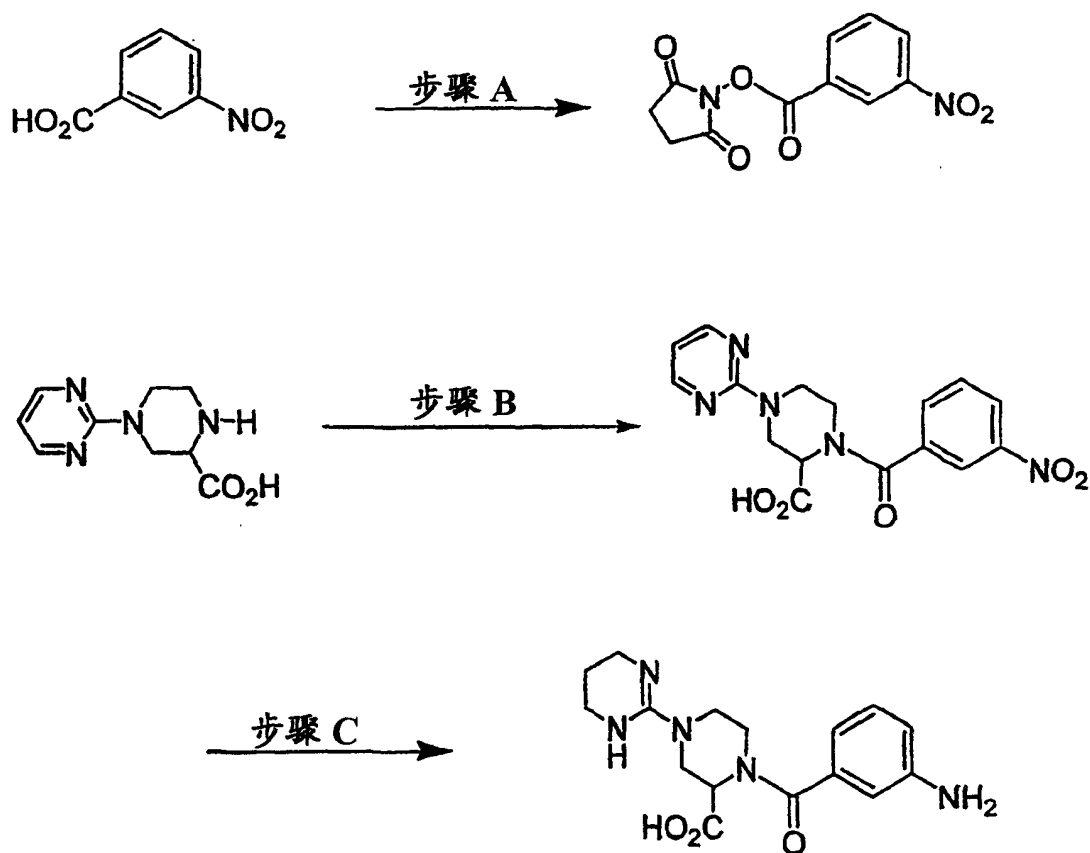
步骤 B

按照制备例 2.8 步骤 B 的相同方法,不同之处在于使用得自以上制备例 2.9 步骤 A 的产物,得到所需的化合物(41 %, $MH^+ = 374$)。

步骤 C

按照制备例 2 步骤 B 的相同方法,但使用得自以上步骤 B 的产物,得到所需的化合物(99%, $MH^+ = 344$)。

制备例 2.10



步骤 A

按照制备例 2.8 步骤 A 的相同方法，不同之处在于使用 3-硝基苯甲酸，得到所需的化合物并直接用于步骤 B 中。

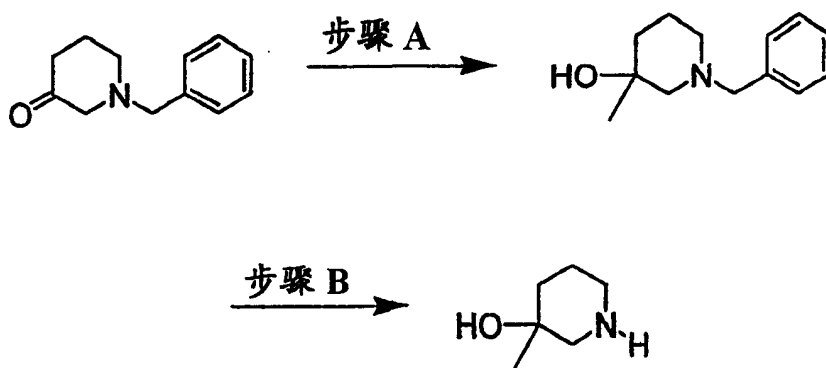
步骤 B

按照制备例 2.8 步骤 B 的相同方法，不同之处在于使用得自制备例 2.9 步骤 A 和制备例 2.10 步骤 A 的产物，得到所需的化合物 (86%)。

步骤 C

按照制备例 2 步骤 B 的相同方法，但使用得自以上步骤 B 的产物，得到所需的化合物 (67%, $MH^+ = 331$)。

制备例 2.11



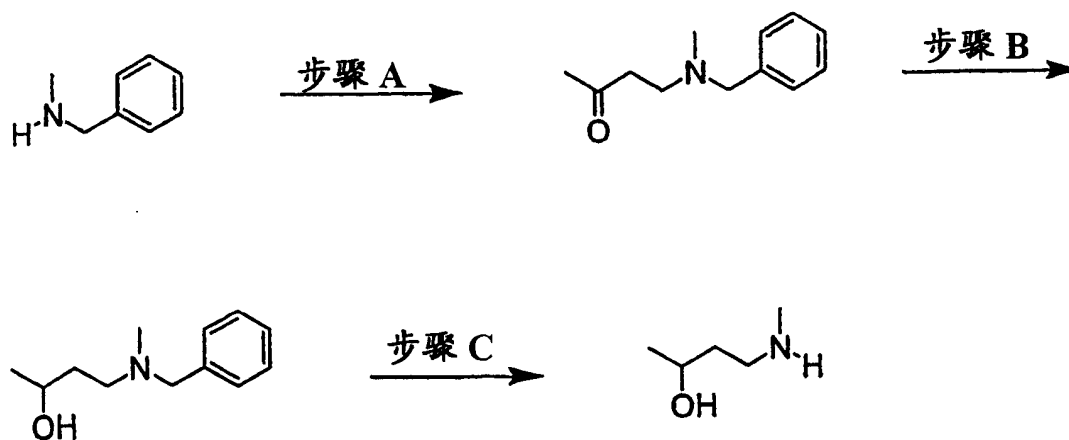
步骤 A

将 *N*-苄基哌啶酮(2 g, 盐酸盐, 水合物)与 THF(20 mL)一起搅拌, 浓缩至干燥并在高真空下放置。将剩余物用 THF(20 mL)稀释, 采用注射器加入甲基锂(2.5 当量, 1.6N 的 Et₂O 溶液)。搅拌 3 小时后, 真空浓缩所述混合液, 用水稀释, 用二氯甲烷萃取并用硫酸钠干燥。过滤并真空浓缩, 得到所需的产物(50%, MH⁺ = 205)。

步骤 B

按照制备例 2 步骤 B 的相同方法, 但使用得自以上步骤 A 的产物, 得到题述化合物(95%, MH⁺=116)。

制备例 2.12



步骤 A

往 *N*-苄基-*N*-甲基胺(20 mmol)的丙酮(50 mL)溶液中加入浓盐酸(20 mmol)、低聚甲醛(30 mmol)和 2-丙醇(2 mL)。在回流下搅拌过夜后,真空浓缩所述混合液,用水稀释,碱化至 pH 14 并用乙醚萃取。将有机相用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩得到所需的产物(98%),该产物直接用于步骤 B 中。

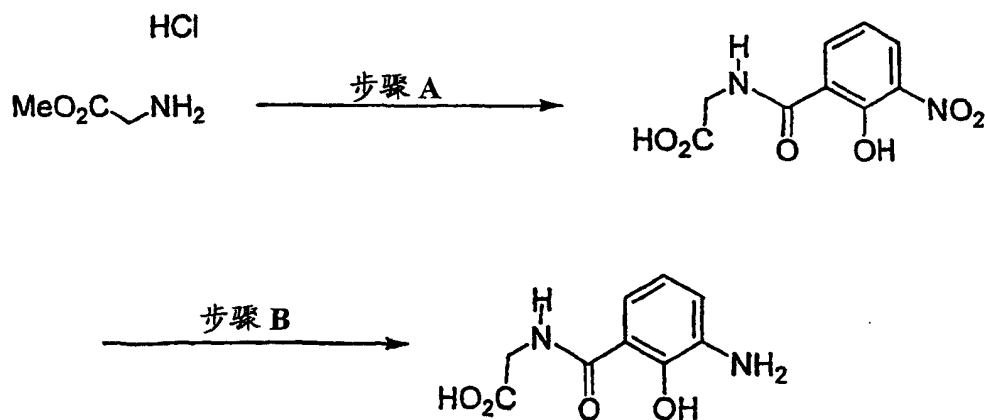
步骤 B

将得自以上步骤 A 的产物(500 mg)溶解在 MeOH(20 mL)中,向所得溶液中加入 NaBH₄(50 mg)。搅拌 10 分钟后,将所述溶液真空浓缩得到所需的化合物,该产物未经纯化直接用于步骤 C 中。

步骤 C

将得自以上步骤 B 的产物用 MeOH(20 mL)稀释,往该溶液中加入 AcOH(0.1 mL)和催化量的 Pd/C(10%),将所得混合液在氢气气氛(气囊供气)中搅拌过夜。将混合液过滤,加入 4N HCl 的二噁烷(1 mL)溶液,真空浓缩所述混合液得到所需的化合物,该产物未经纯化直接使用。

制备例 2.13



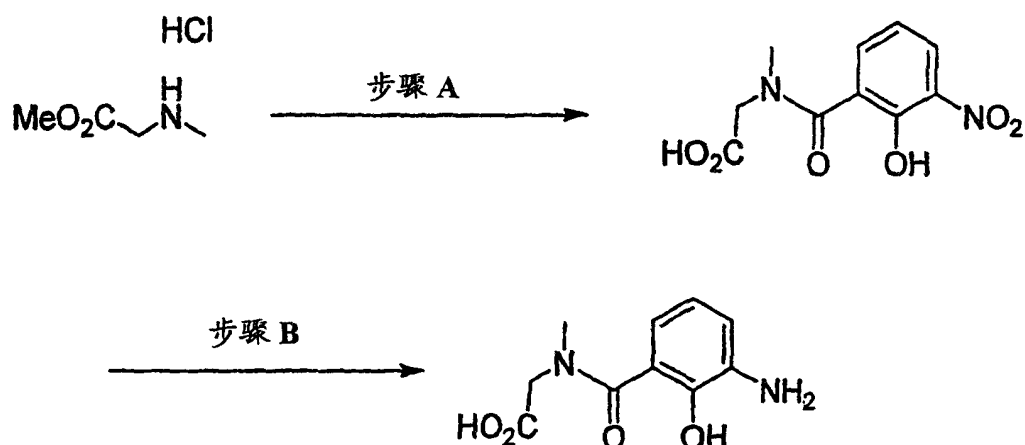
步骤 A

按照制备例 2 步骤 A 的相同方法, 不同之处在于使用甘氨酸甲酯, 得到所需的酯。将混合液倒入 200 mL 1 N NaOH 中, 随后用二氯甲烷萃取。将 pH 调节至 1, 加入 NaCl 直至饱和。几小时后, 将所得沉淀物过滤并用冷水洗涤得到所需的产物(42%)。

步骤 B

按照制备例 2 步骤 B 的相同方法, 但使用得自以上步骤 A 的产物, 得到题述化合物(95%)。

制备例 2.14



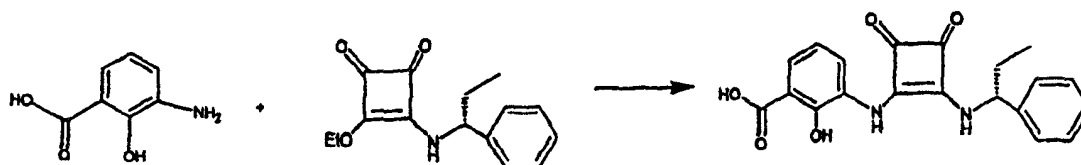
步骤 A

按照制备例 2.13 步骤 A 的相同方法, 不同之处在于使用 *N*-甲基甘氨酸甲酯, 得到所需的产物(18%)。

步骤 B

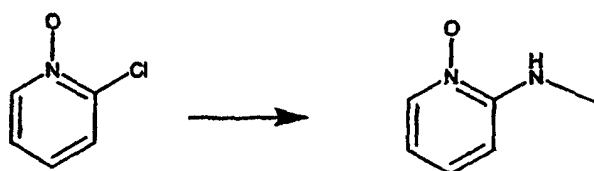
按照制备例 2 步骤 B 的相同方法, 但使用得自以上步骤 A 的产物, 得到题述化合物(95%, $\text{MH}^+ = 225$)。

制备例 2.15



将得自制备例 87 的环丁烯二酮中间体(200mg)、DIEA(100ul)、3-氨基水杨酸(120mg)和 EtOH(4ml)混合并在回流下加热过夜, 得到题述化合物(90%, $MH^+=367$)。

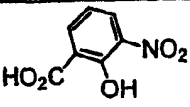
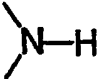
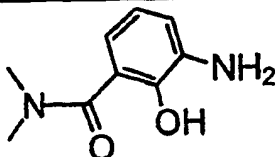
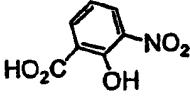
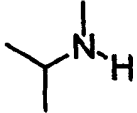
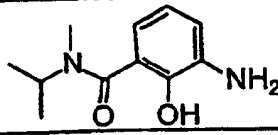
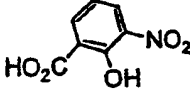
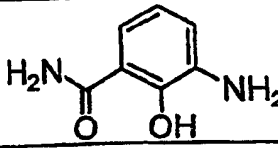
制备例 2.16

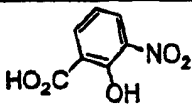
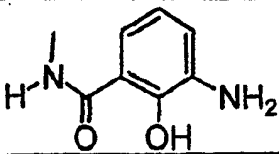
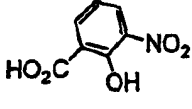
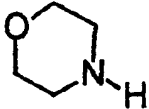
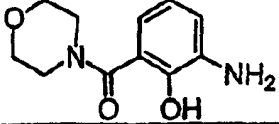
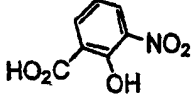
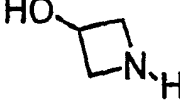
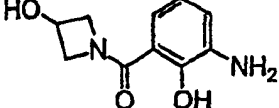
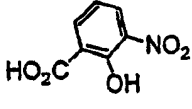
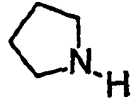
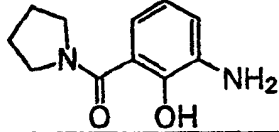
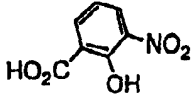
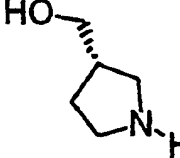
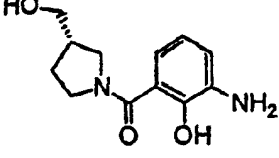
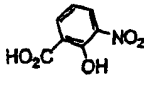
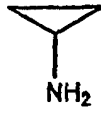
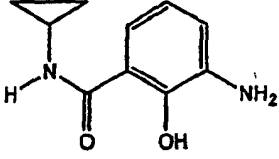
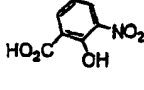
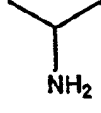
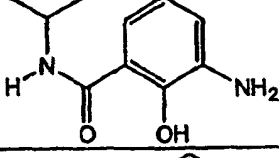
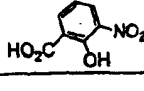
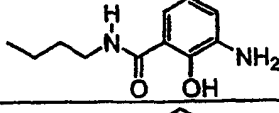
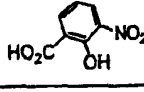
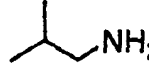
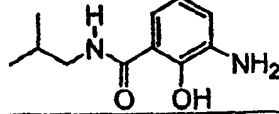
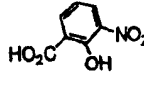
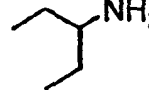
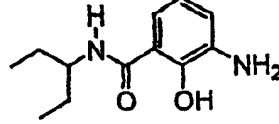
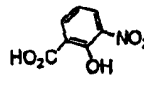
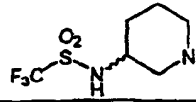
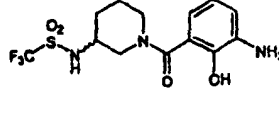


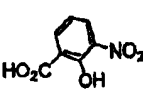
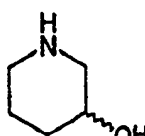
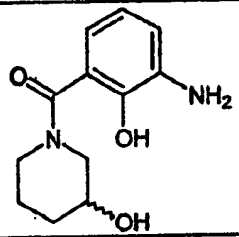
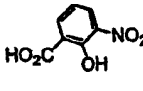
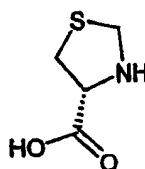
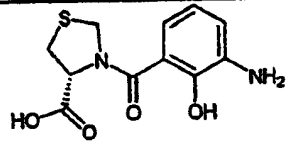
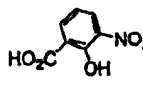
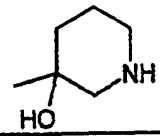
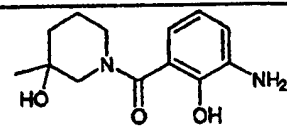
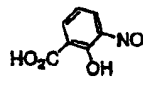
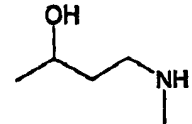
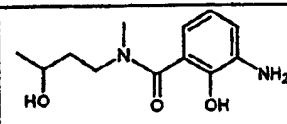
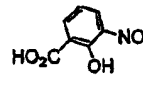
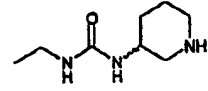
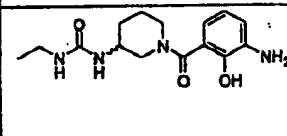
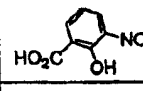
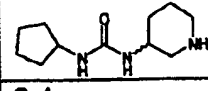
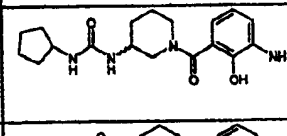
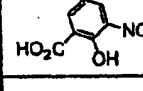
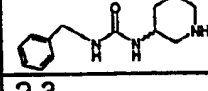
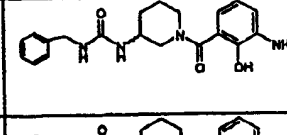
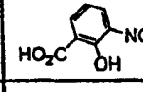
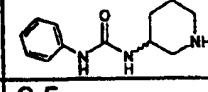
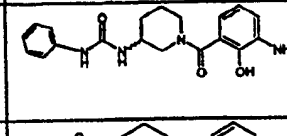
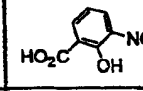
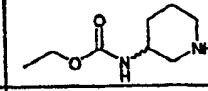
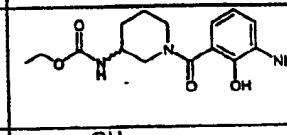
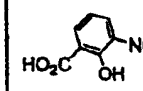
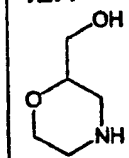
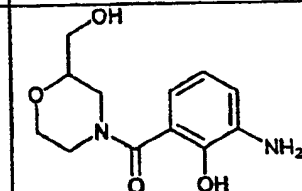
将以上 *N*-氧化物(2g)与 $H_2NMe/H_2O(15cm^3)$ 混合, 并加热至 140 °C下过夜。加入碳酸钾(1.3g), 真空浓缩所得混合液。用 EtOH 萃取并真空浓缩滤液得到 1.56g 粗制的胺($MH^+=125$)。

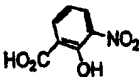
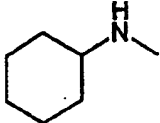
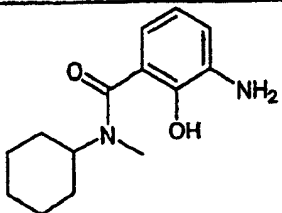
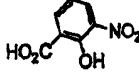
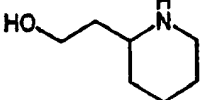
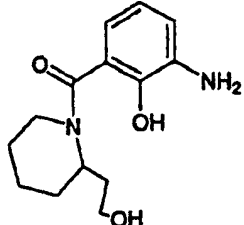
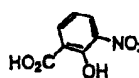
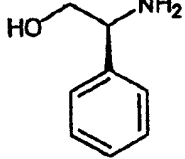
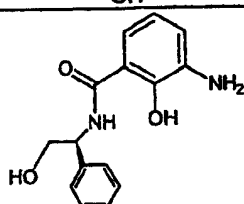
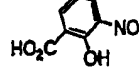
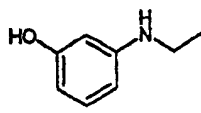
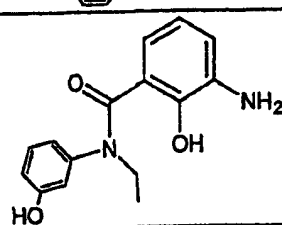
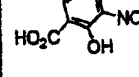
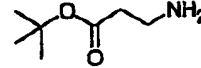
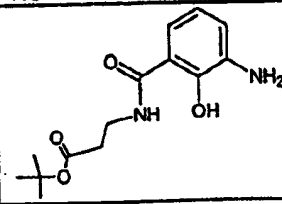
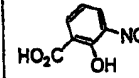
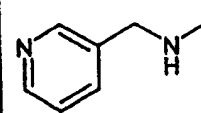
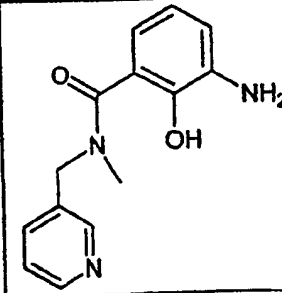
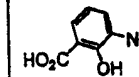
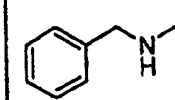
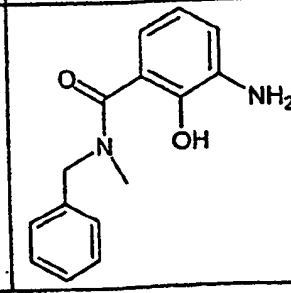
制备例 3-10.50

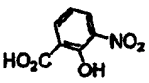
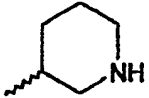
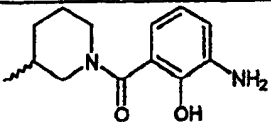
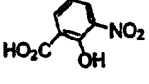
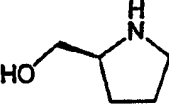
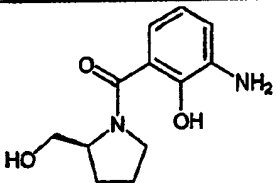
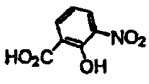
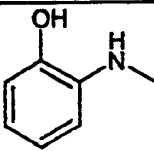
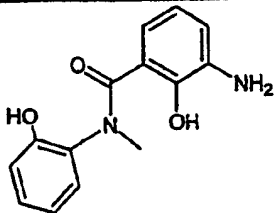
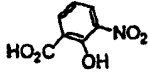
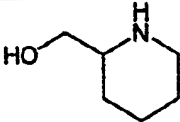
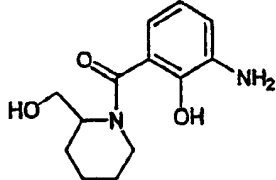
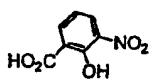
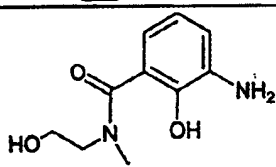
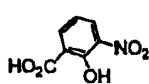
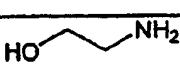
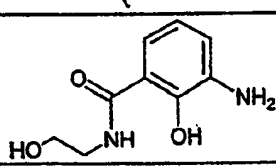
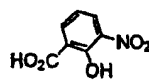
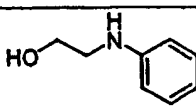
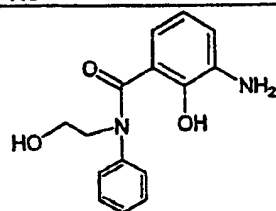
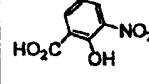
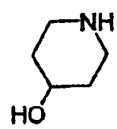
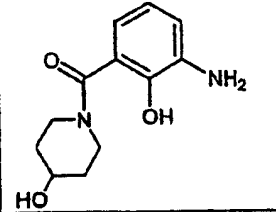
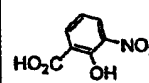
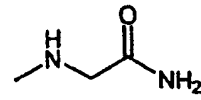
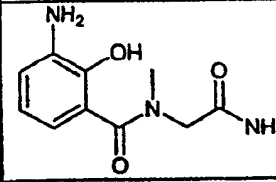
按照在制备例 1-2 中阐述的方法, 但使用下表所列的羧酸、胺和偶联剂[DCC(制备例 1)或 PyBrop(制备例 2)], 得到所示的酰胺产物, 该产物未经进一步纯化直接使用。

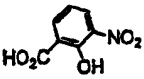
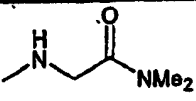
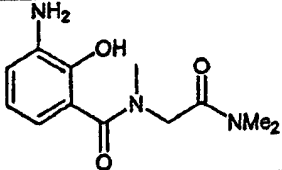
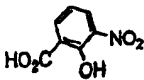
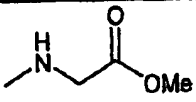
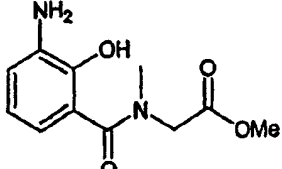
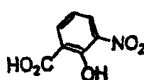
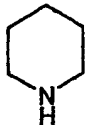
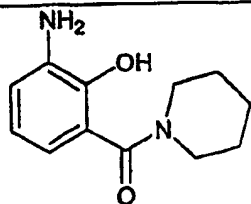
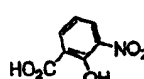
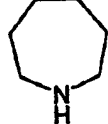
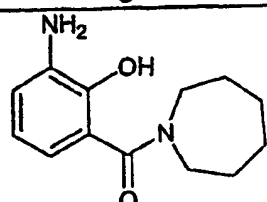
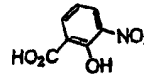
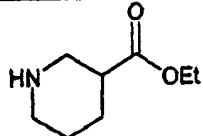
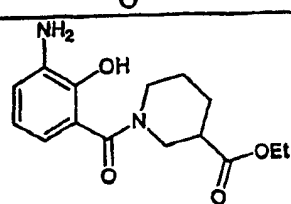
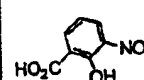
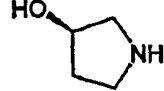
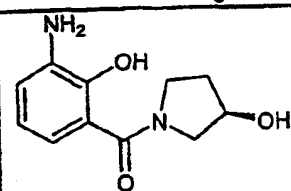
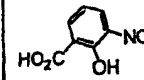
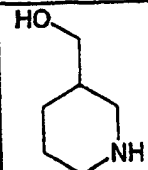
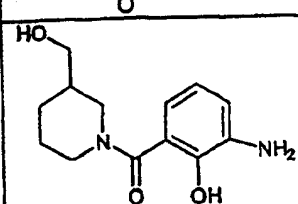
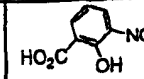
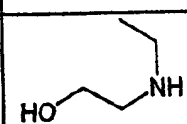
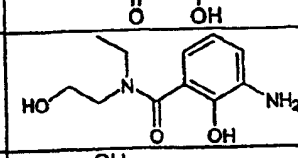
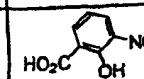
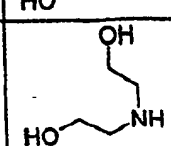
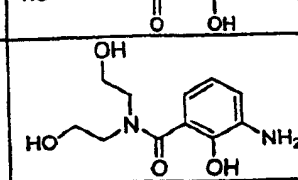
制备 实施例	羧酸	胺	产物	1. 偶联剂 2. 产率% 3. MH^+
3				1. PyBrop 2. 87%, 86% 3. 181
4				1. PyBroP 2. 49% 3. 209
5		NH_3		1. PyBroP 2. 95% 3. 153

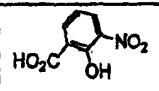
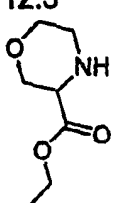
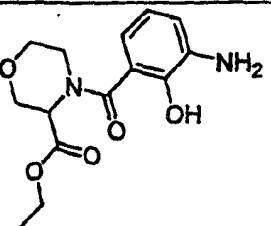
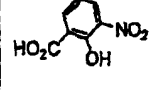
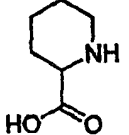
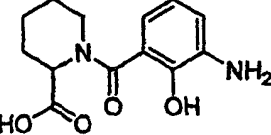
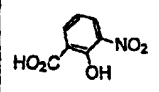
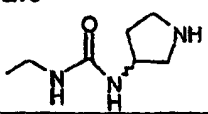
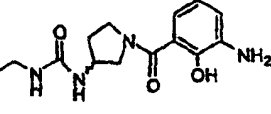
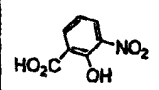
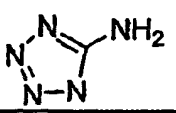
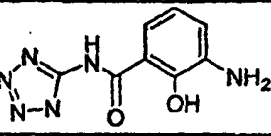
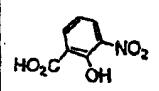
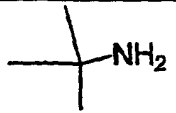
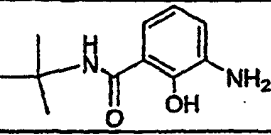
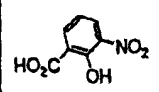
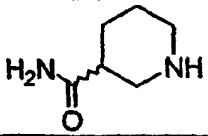
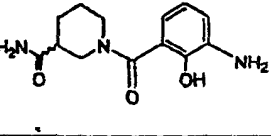
6		—NH_2		1. PyBroP 2. 83% 3. 167
7				1. PyBroP 2. 76% 3. 223
8				1. PyBroP 2. 65, 53 3. 209
9				1. PyBroP 2. 59, 69 3. 207
10				1. PyBroP 2. 49, 86 3. 237
10.1				1. PyBroP 2. 30,88 3. 193
10.2				1. PyBroP 2. 26,87 3. 195
10.3				1. PyBroP 2. 38 3. 209
10.4				1. PyBroP 2. 29 3. 209
10.5				1. PyBroP 2. 38 3. 223
10.6		2.7 		1. PyBroP 2. 32,99 3. 367.9

10.7				1. PyBroP 2. 35,99 3. 237
10.8				1. DCC 2. 30,99 3. 269
10.9		2.11 		1. PyBroP 2. 58,95 3. 233.1
10.10		2.12 		1. PyBroP 2. 42,95 3. 238.9
10.13		2.4 		1. PyBroP 2. 51,95 3. 307
10.14		2.2 		1. PyBroP 2. 55 3. 347
10.15		2.1 		1. PyBroP 2. 41 3. 369.1
10.16		2.3 		1. PyBroP 2. 56 3. 354.9
10.17		2.5 		1. PyBroP 2. 56 3. 308
10.18		12.4 		1. PyBroP 2. 10,95 3. 252.9

10.19				1. PyBroP 2. 42,95 3. 249
10.20				1. PyBroP 2. 15,95 3. 264.9
10.21				1. PyBroP 2. 64,95 3. 273
10.22				1. PyBroP 2. 45,95 3. 273
10.23				1. PyBroP 2. 44,95 3. 281
10.24				1. PyBroP 2. 41,95 3. 281.1
10.25				1. PyBroP 2. 48,95 3. 257

10.26				1. DCC 2. 15,99 3. 235
10.28				1. PyBroP 2. 52,95 3. 237.1
10.29				1. PyBroP 2. 31,95 3. 259.1
10.30				1. PyBroP 2. 54,95 3. 250.9
10.31				1. PyBroP 2. 64,95 3. 210.9
10.32				1. PyBroP 2. 47,95 3. 197
10.33				1. PyBroP 2. 47,95 3. 273
10.34				1. PyBroP 2. 51,95 3. 237.1
10.35				1. PyBroP 2. 60,90 3. 224

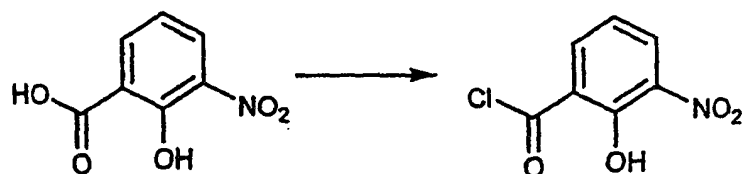
10.36				1. PyBroP 2. 65,99 3. 252
10.37				1. PyBroP 2. 58,99 3. 239
10.38				1. PyBroP 2. 35,99 3. 221.1
10.39				1. PyBroP 2. 42,99 3. 235.2
10.40				1. DCC 2. 32,99 3. 293.1
10.41				1. PyBroP 2. 45,99 3. 223.1
10.42				1. PyBroP 2. 55,81 3. 251.1
10.43				1. PyBroP 2. 68,66 3. 224.9
10.44				1. PyBroP 2. 68,66 3. 241.1

10.45		12.3 		1. PyBroP 2. 44,40 3. 295
10.46				1. DCC 2. 37,81 3. 265
10.47		2.6 		1. PyBroP 2. 71,95 3. 293.1
10.48				1. PyBroP 2. 35,99 3. 220.9
10.49				1. DCC 2. 16,99 3. 209.0
10.50				1. DCC 2. 18,99 3. 264.0

制备例 10.55

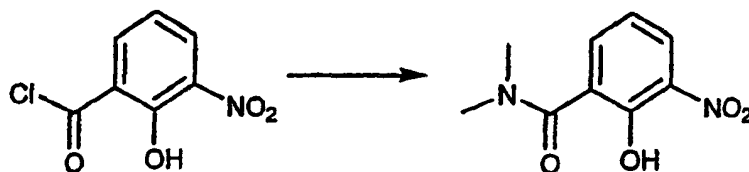
制备例 3 的替代方法

步骤 A



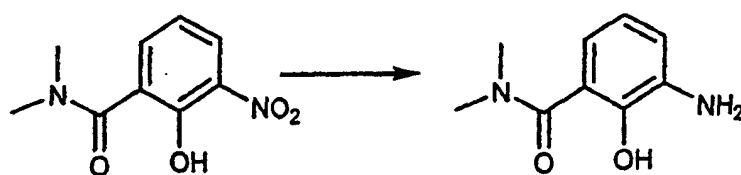
在室温下，往硝基水杨酸(3 g)的二氯甲烷(150 mL)溶液中加入草酰氯(4.3 mL)和 DMF(0.01 当量)。搅拌一天后将混合液真空浓缩得到半固体物，该产物直接用于步骤 B 中。

步骤 B



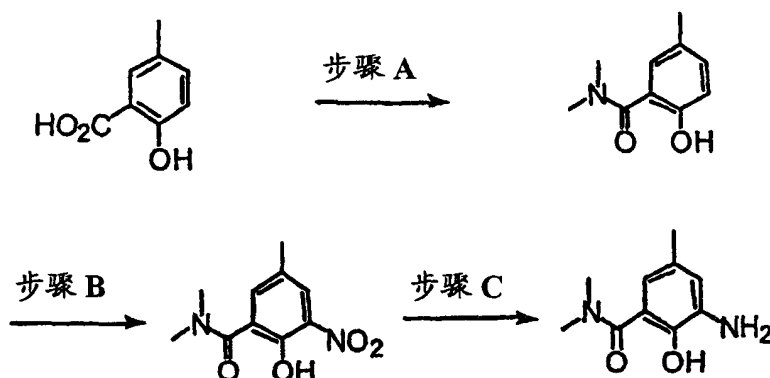
往得自以上步骤 A 的用二氯甲烷(50 mL)稀释并冷却至 0℃ 的物质中加入二甲胺的 THF 溶液(2N 溶液, 24.6 mL)和三乙胺(4 当量)。在室温下搅拌 24 小时后, 真空浓缩所述混合液, 用 1 M 氢氧化钠(30 mL)稀释, 随后用二氯甲烷洗涤半小时。水相用 6M HCl(水溶液)酸化, 用二氯甲烷萃取并将有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩得到题述化合物(3.2 g, 93%)。

步骤 C



在室温及氢气气氛(40 psi)中, 将得自以上步骤 B 的产物(6 g)、10% Pd/C(0.6 g)和 EtOH(80 mL)的混合液在 Parr 摇瓶中搅拌 2 天。经硅藻土过滤并真空浓缩得到题述产物(5.1 g, 99%, $MH^+ = 181$)。

制备例 11



步骤 A

按照制备例 1 的相同方法, 不同之处在于使用二甲胺(2M 的 THF 溶液, 33 mL)和 5-甲基水杨酸(5 g), 制得所需的产物(6.5 g)。

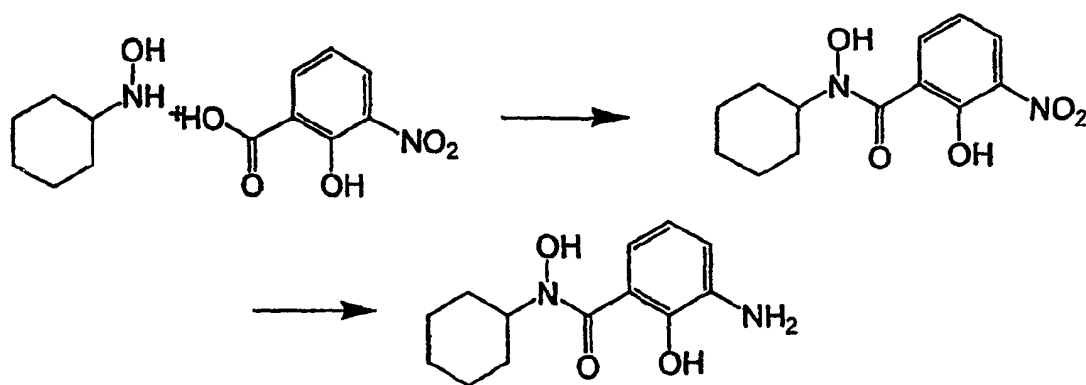
步骤 B

将硝酸(0.8 mL)的硫酸溶液加入至经冷却(-20℃)的得自以上步骤 A 的产物(3 g)的硫酸(25 mL)溶液中。往混合液中滴加 50% NaOH(水溶液)进行处理, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到粗制固体状的产物(2.1 g, 44%, $MH^+ = 225$)。

步骤 C

按照制备例 2 步骤 B 中描述的相同方式制备产物(0.7 g, 99%, $MH^+ = 195$)。

制备例 11.1



步骤 A

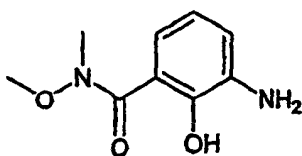
使用在制备例 2 步骤 A 中阐述的方法, 使以上胺与所述酸反应得到所需的酰胺(54%)。

步骤 B

将 $Na_2S_2O_4$ (1.22g)溶解在水(4ml)中, 接着加入 NH_3/H_2O (300 μ l)。

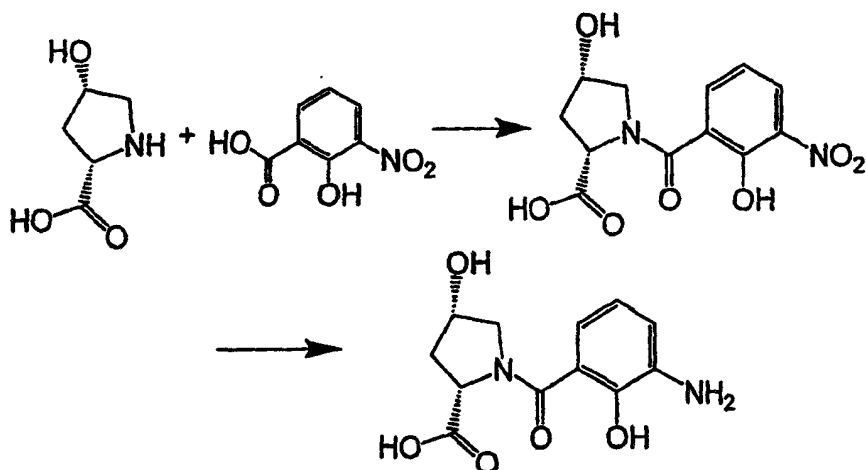
随后将所述溶液加入到得自以上步骤 A 的产物(200 mg)的二噁烷(4ml)溶液中,搅拌 30 分钟。将粗产物经快速柱层析(二氯甲烷/MeOH, 20: 1)纯化,得到 100mg 产物(56%, $MH^+=251$)。

制备例 11.2



按照在制备例 11.1 步骤 A 和 B 中阐述的方法,但使用 *N*-甲基甲氧基胺,得到题述化合物(86%, $MH^+=181$)。

制备例 11.10



步骤 A

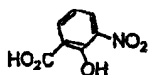
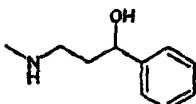
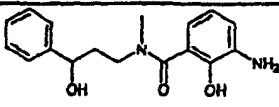
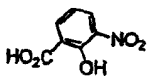
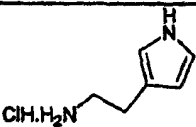
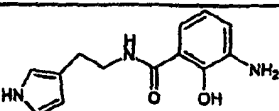
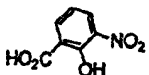
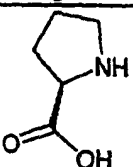
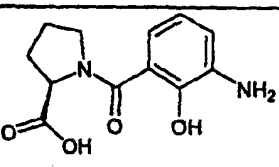
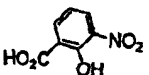
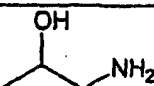
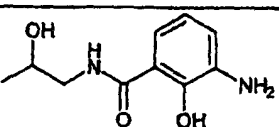
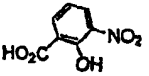
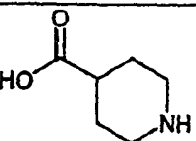
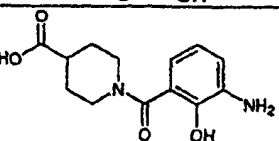
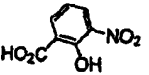
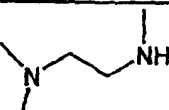
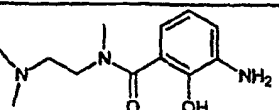
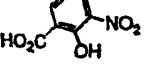
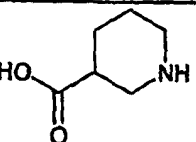
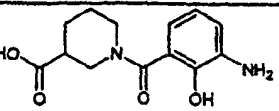
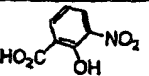
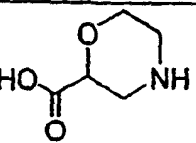
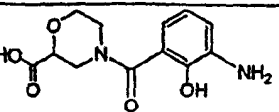
按照在制备例 1 中阐述的方法,但使用 *N*-羟基琥珀酰亚胺和 2% DMF 的二氯甲烷溶液,得到所需的酰胺(33%, $MH^+=297$)。

步骤 B

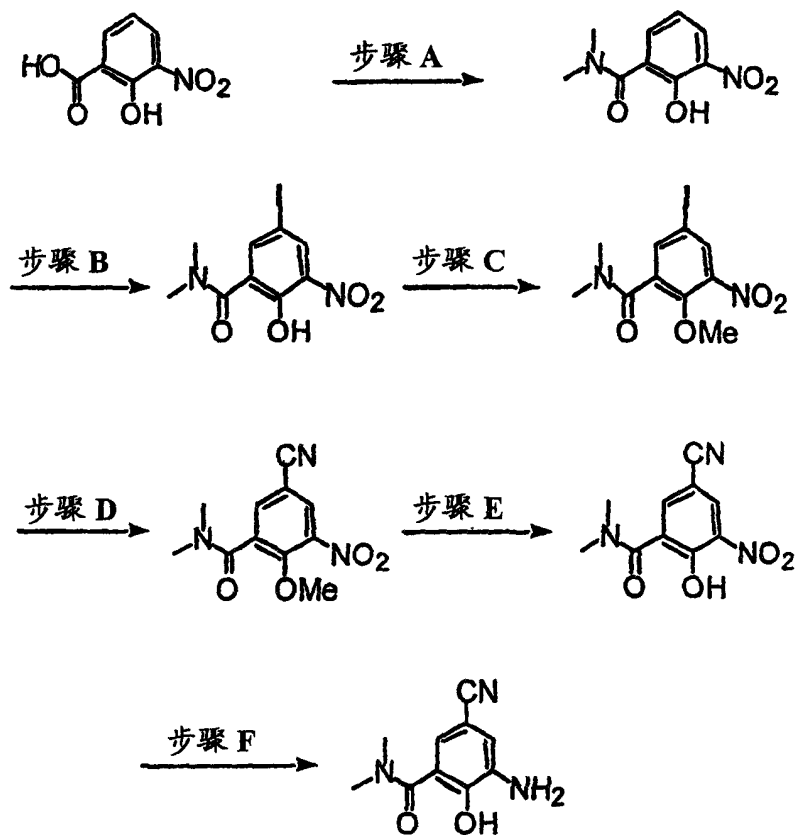
按照在实施例 2 步骤 B 中阐述的方法制备,制得所述胺(99%, $MH^+=267$)。

制备例 11.11-11.18

按照在制备例 11.11 中阐述的方法, 但使用所示的羧酸、胺和偶联剂 DCC, 得到所示的酰胺产物, 该产物未经进一步纯化直接使用。

制备例	羧酸	胺	产物	1. 产率% 2. MH^+
11.11				1. 45,92 2. 310.0
11.12				1. 45,95 2. 247.2
11.13				1. 85,85 2. 251.1
11.14				1. 99,92 2. 211.1
11.15				1. 48,84 2. 265
11.16				1. 78,91 2. 238.1
11.17				1. 67,90 2. 265.1
11.18				1. 28,99 2. 267

制备例 12



步骤 A

按照在制备例 2 步骤 A 中描述的不同方法，不同之处在于使用二甲胺代替 R-(+)-3-吡咯烷醇，制得所需的产物。

步骤 B

将得自以上步骤 A 的产物(8 g)与碘(9.7 g)、硫酸银(11.9 g)、EtOH(200 mL)和水(20 mL)混合在一起并搅拌过夜。过滤，浓缩滤液，再次溶解在二氯甲烷中并用 1 M HCl(水溶液)洗涤，得到有机溶液，该溶液用无水硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到产物(7.3 g, 57%, $MH^+ = 337$)。

步骤 C

将得自以上步骤 B 的产物(3.1 g)与 DMF(50 mL)和 MeI(0.6 mL)

混合。分次加入 NaH(60%, 矿物油中, 0.4 g)并将所得混合液搅拌过夜。真空浓缩得到剩余物, 该剩余物用二氯甲烷稀释, 用 1 M NaOH(水溶液)洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。经硅胶柱(EtOAc/Hex, 1: 1)纯化, 得到所需的化合物(1.3 g, 41%, $MH^+ = 351$)。

步骤 D

将得自以上步骤 D 的产物(200 mg)、 $Zn(CN)_2$ (132 mg)、 $Pd(PPh_3)_4$ (130 mg)和 DMF(5 mL)在 80℃ 下加热 48 小时, 随后冷却至室温, 用 EtOAc 和 2M 氢氧化铵稀释。充分摇荡后, 将有机萃取液用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩并经制备柱层析(硅胶, EtOAc/Hex, 1: 1)纯化, 得到所需的化合物(62 mg, 44%, $MH^+ = 250$)。

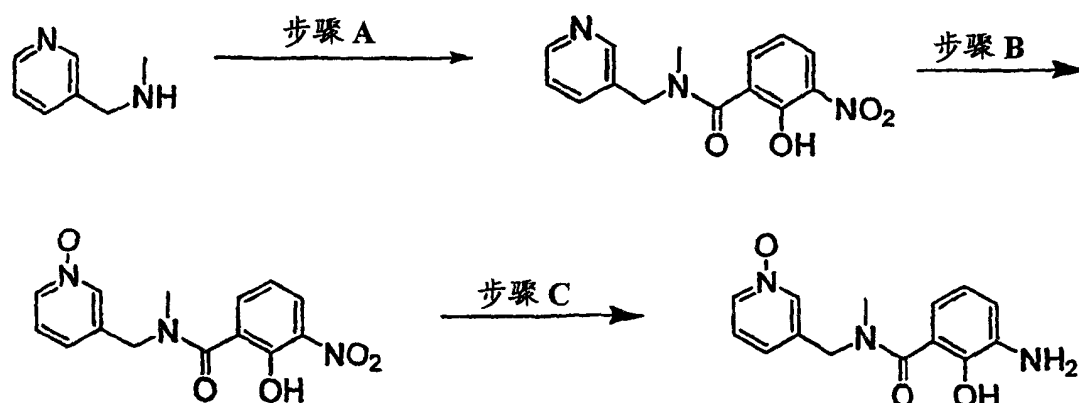
步骤 E

将 BBr_3 (1.3 mL, 1 M 的二氯甲烷溶液)加入得自以上步骤 D 的产物(160 mg)的二氯甲烷溶液(5 mL)中, 搅拌 30 分钟。将所述混合液用水稀释, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到所需的化合物(158 mg, $MH^+ = 236$)。

步骤 F

在氢气气氛中(25-40 psi), 将得自以上步骤 E 的产物(160 mg)、氧化铂(83%, 19 mg)和 EtOH(20 mL)的混合液搅拌 1.5 小时。经硅藻土过滤并真空浓缩得到产物(165 mg, $MH^+ = 206$)。

制备例 12.1



步骤 A

按照制备例 2 步骤 A 的相同方法，不同之处在于使用 3-(甲基氨基甲基)吡啶和 3-硝基水杨酸，制得所需的化合物(41%)。

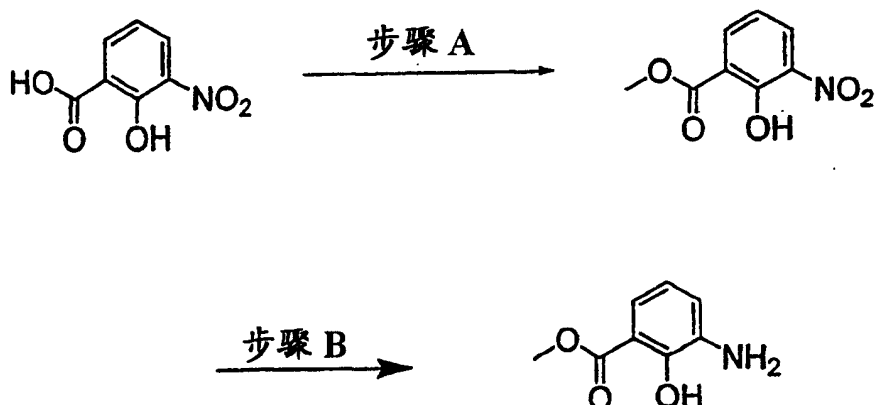
步骤 B

将得自以上步骤 A 的化合物(0.3 g)用氯仿(15 mL)稀释，并与 mCPBA(0.4 g)一起搅拌 2 小时。经柱层析(硅胶，10% MeOH/二氯甲烷)纯化，得到吡啶基 N-氧化物(0.32 g, 100%, $\text{MH}^+ = 303.9$)。

步骤 C

按照制备例 11.1 步骤 B 的相同方法，但使用得自以上步骤 B 的产物，得到所需的化合物(15%, $\text{MH}^+ = 274$)。

制备例 12.2



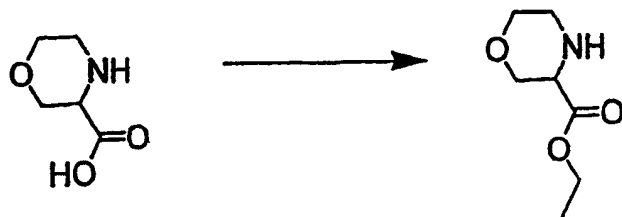
步骤 A

将 3-硝基水杨酸(4 g)的 MeOH 溶液(100 mL)和浓硫酸(1 mL)在回流下搅拌过夜, 真空浓缩, 用二氯甲烷稀释并用硫酸钠干燥。经柱层析(硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷)纯化, 得到甲酯(2.8 g, 65%)。

步骤 B

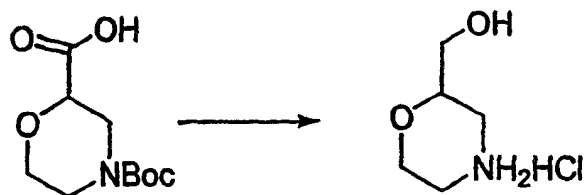
按照制备例 2 步骤 B 的相同方法, 但使用得自以上步骤 A 的产物, 得到所需的化合物(95%, $MH^+ = 167.9$)。

制备例 12.3



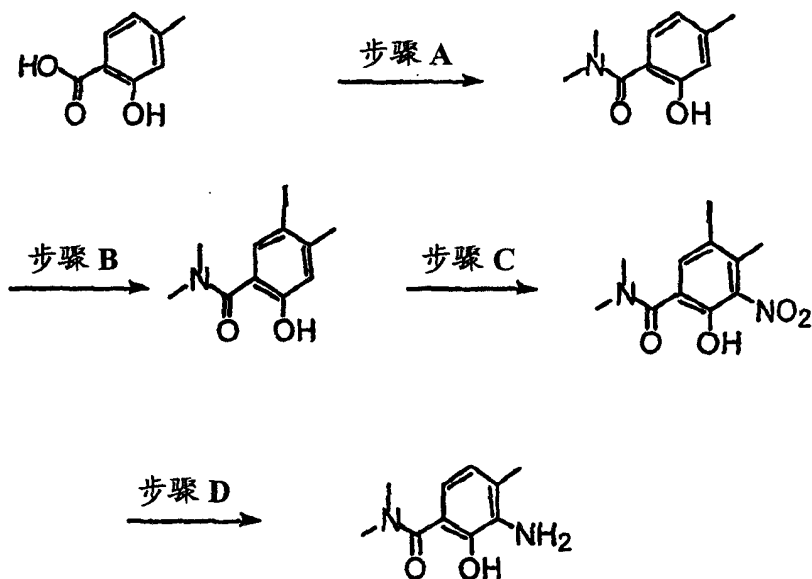
往 0℃ 的吗啉-2-甲酸(200mg)的 EtOH 溶液(40mL)中加入乙酰氯(3mL), 将所得混合液搅拌过夜。真空浓缩, 用二氯甲烷稀释并用 $NaHCO_3$ (水溶液)洗涤, 得到题述化合物(99%, $MH^+ = 160.1$)。

制备例 12.4



往0℃的*N*-Boc吗啉-2-甲酸(2g)的THF溶液(5ml)中加入硼烷·THF络合物的溶液(1 N, 10.38ml), 在0℃下搅拌所述混合液30分钟, 及在室温下搅拌2小时。往所述反应液中加入水(200ml), 将混合液用二氯甲烷萃取, 用硫酸钠干燥并真空浓缩得到490mg产物(26%)。随后将所述产物在4N HCl/二噁烷中搅拌得到胺盐。

制备例 13



步骤 A

按照制备例1的相同方法, 不同之处在于使用二甲胺(2M的THF溶液, 50 mL)和4-甲基水杨酸(15 g), 制得所需的化合物(6.3 g, 35%)。

步骤 B

将得自以上步骤A的产物(1.5 g)与碘(2.1 g)、碳酸氢钠(1.1 g)、

EtOH(40 mL)和水(10 mL)混合并搅拌过夜。过滤，浓缩滤液，再次溶解在二氯甲烷中并用 1 M HCl(水溶液)洗涤得到有机溶液，将该溶液用无水硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。经快速柱层析(硅胶, 0.5-0.7% MeOH/二氯甲烷)纯化，得到产物(0.5 g, 20%, $MH^+ = 306$)。

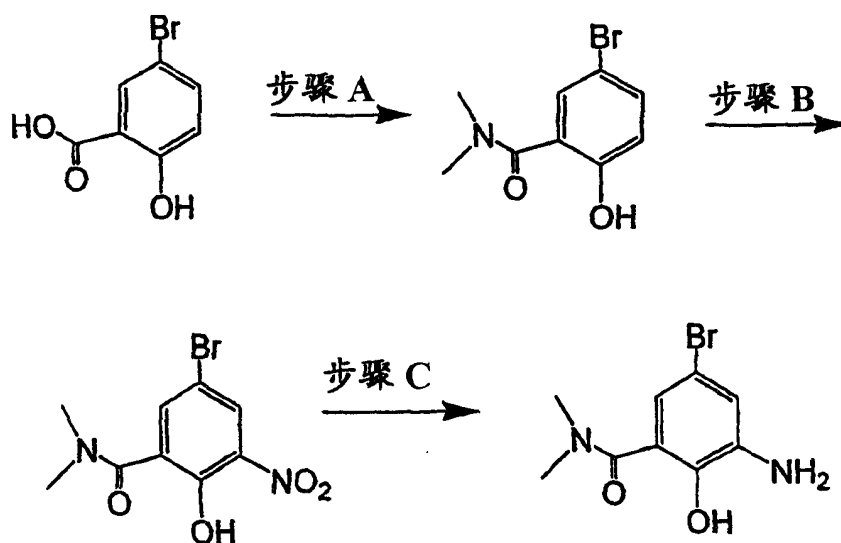
步骤 C

将硝酸(3.8 mL)在 AcOH(10 mL)中的溶液加入至得自以上步骤 B 的产物(0.8 g)，将所得混合液搅拌 40 分钟。将所述混合液用水稀释，用二氯甲烷萃取，用无水硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到橙色固体状的产物(0.8 g, 92%, $MH^+ = 351$)。

步骤 D

在 parr 摇瓶中，在氢气气氛中(45 psi)将得自以上步骤 C 的产物(800 mg)、10% Pd/C(100 mg)和 EtOH/MeOH(40 mL)的混合液搅拌 1.5 小时。所述混合液经硅藻土过滤并真空浓缩，得到题述产物，产物经制备柱层析(硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷, 用氢氧化铵饱和)纯化后得到产物(92 mg, 22%, $MH^+ = 195$)。

制备例 13.1



步骤 A

按照制备例 2 步骤 A 的相同方法, 不同之处在于使用二甲胺(2M THF 溶液, 23 ml)和 5-溴代水杨酸(5g), 制得所需的化合物(4.2g, 75%, $MH^+=244$)。

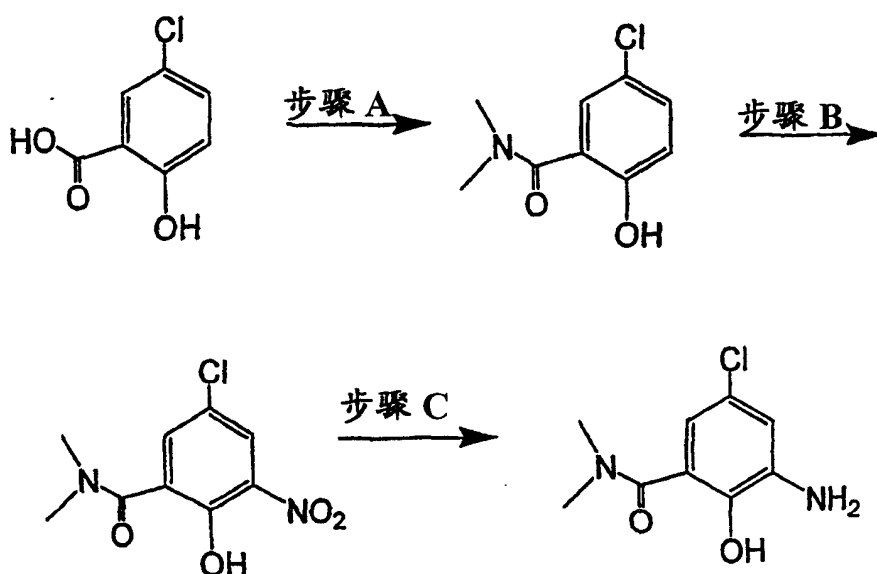
步骤 B

将硝酸(10ml)的 AcOH 溶液(100ml)加入得自以上步骤 A 的产物(2g)中, 并将所得混合液搅拌 20 分钟。将所述混合液用水稀释和用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到黄色固体状的产物(1.9g, 80%, $MH^+=289$)。

步骤 C

将得自以上步骤 B 的产物(1.9g)部分溶解在 EtOH(50ml)中。依次加入浓盐酸的 EtOH 溶液(5ml 浓盐酸, 40ml EtOH)和 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (5.74g), 在室温下搅拌过夜。真空浓缩粗制的反应液, 用二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠洗涤并用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到固体状的产物(185mg, 9%, $MH^+=259$)。

制备例 13.2



步骤 A

按照制备例 2 步骤 A 的相同方法，不同之处在于使用二甲胺(2M 的 THF 溶液, 29 ml)和 5-氯水杨酸(5g)，制得所需的化合物(4.5g, 78%, $MH^+=200$)。

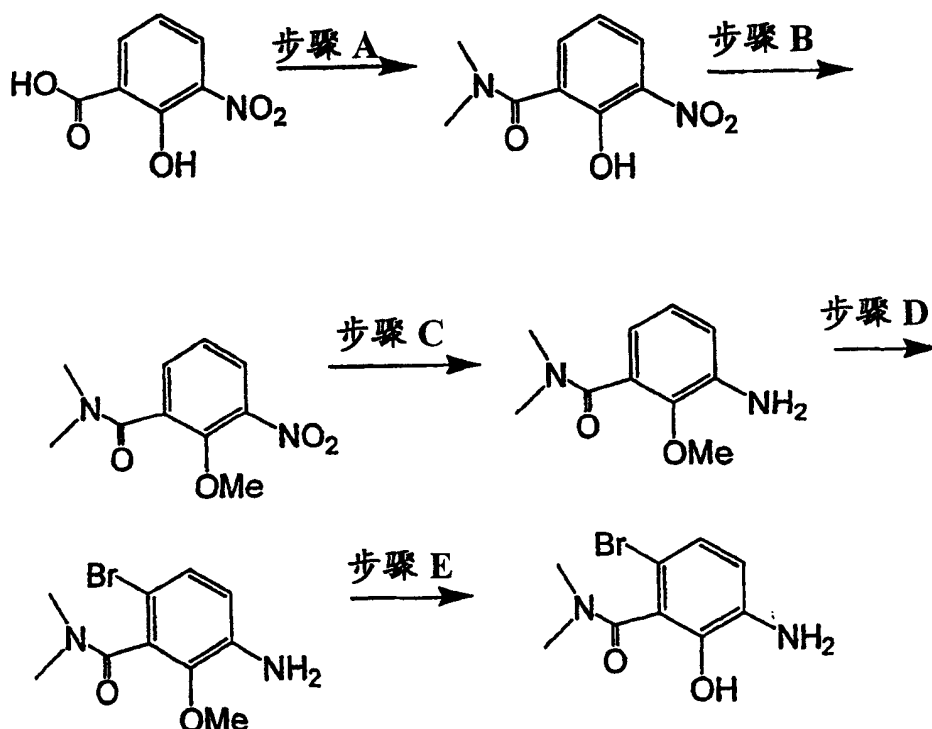
步骤 B

将硝酸(10ml)的 AcOH 溶液(100ml)加入得自以上步骤 A 的产物(2g)中，将所得混合液搅拌 20 分钟。将所述混合液用水稀释，用二氯甲烷萃取，用无水硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到固体状的产物(2.2g, 88%, $MH^+=245$)。

步骤 C

将得自以上步骤 B 的产物(2.2g)部分溶解在 EtOH(50ml)中。依次加入浓盐酸的 EtOH 溶液(5ml 浓盐酸，40ml EtOH)和 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (7.01 g)，并在室温下搅拌过夜。将粗制的反应液真空浓缩，用二氯甲烷稀释和用 NaOH 中和。所有乳液经硅藻土过滤，分离各层，有机层用无水硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到固体物(540mg, 22%, $MH^+=215$)。

制备例 13.3



步骤 A

将 3-硝基水杨酸(10g)、PyBroP(20.52g)和 DIEA(28ml)的无水二氯甲烷(200ml)溶液混合,并在室温下搅拌 10 分钟。加入二甲胺(2M 的 THF 溶液, 55ml), 搅拌反应液整个周末。将混合液用 1 N NaOH(水溶液)萃取, 丢弃有机相。水相用 1 N HCl(水溶液)酸化, 用 CH_2Cl_2 萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将油状液溶于乙醚中, 将固体物打碎, 在乙醚中研磨得到 4.45g 固体物(39%, $\text{MH}^+=211$)。

步骤 B

将得自以上步骤 A 的产物(2.99g)、碳酸钾(9.82g)和甲基碘(8.84ml)在丙酮中混合并加热至回流过夜。将反应液过滤并真空浓缩。将油状物溶于二氯甲烷中, 用 1 N NaOH 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到 3.3g 油状物(99%, $\text{MH}^+=225$)。

步骤 C

在氢气气氛(20psi)中, 将得自以上步骤 B 的粗产物(3.3g)与 10% Pd/C(350mg)的 EtOH 溶液(50ml)一起搅拌过夜。反应混合液经硅藻土过滤, 真空浓缩滤液得到 2.34 g 固体物(85%, $MH^+=195$)。

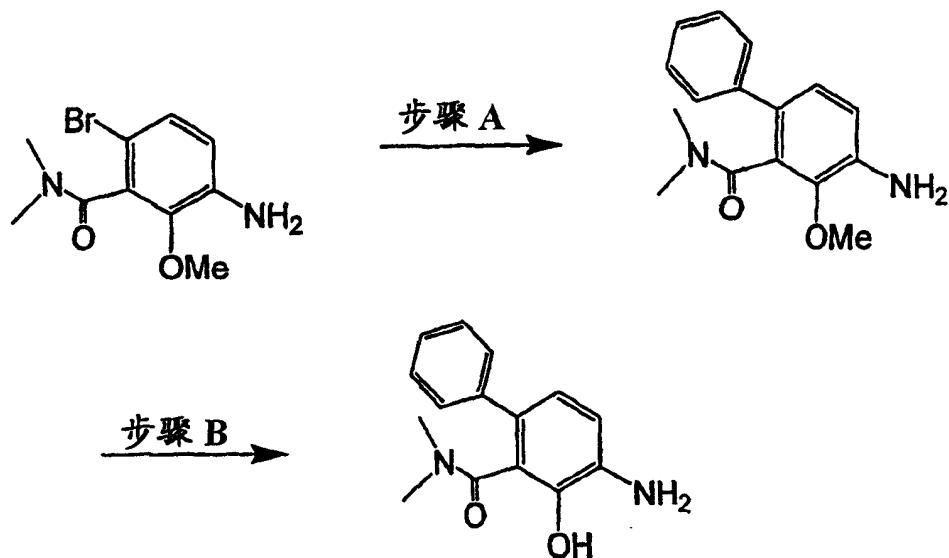
步骤 D

将得自以上步骤 C 的产物(469mg)溶解在 AcOH(6ml)中。往所述反应液中加入 1.95M Br_2 的 AcOH 溶液(1.23ml), 将所得混合液在室温下搅拌 1 小时。0℃下往反应液中加入 50% NaOH, 将混合液用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。粗制混合液经制备柱层析(硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷)纯化, 得到所需的产物(298mg, 23%, $MH^+=273$)。

步骤 E

将 BBr_3 (2.14ml, 1 M 的二氯甲烷溶液)加入得自以上步骤 D 的产物(290mg)的二氯甲烷溶液(8ml)中并搅拌过夜。形成固体物并将所述固体物过滤, 溶于 MeOH/二氯甲烷中, 并经制备柱层析(硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷)纯化, 得到所需的产物(137mg, 49%, $MH^+=259$)。

制备例 13.4



步骤 A

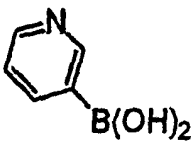
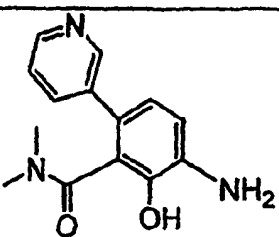
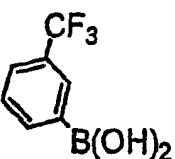
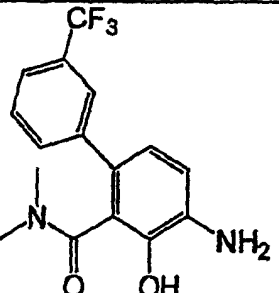
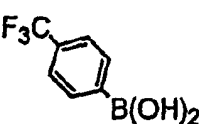
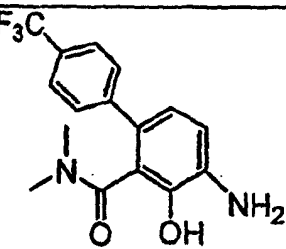
往得自制备例 13.3 步骤 D 的产物(200mg)中加入苯基硼酸(98mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (51 mg)和 Na_2CO_3 (155mg)的 THF/ H_2O 溶液(4ml/1 ml)。所得溶液在 80°C 下加热过夜。往反应液中加入 EtOAc, 用 1 N NaOH 洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。粗制混合液经制备柱层析(5% MeOH/二氯甲烷)纯化, 得到 128mg 油状物(65%, $\text{MH}^+=271$)。

步骤 B

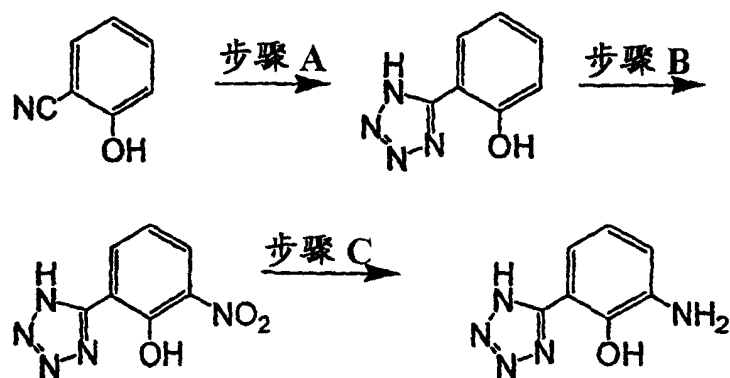
按照制备例 13.3 步骤 E 的相同方法, 使用得自以上步骤 A 的产物, 制得所需的化合物(0.1 g, 69%, $\text{MH}^+=257.1$)。

制备例 13.5-13.7

按照在制备例 13.4 中阐述的方法, 但使用下表所示制备例中的硼酸, 得到胺产物。

制备例	硼酸	产物	1. 产率(%) 2. MH ⁺
13.5			1. 15% 2. 258
13.6			1. 32% 2. 325
13.7			1. 18% 2. 325

制备例 13.8



步骤 A

将 2-氰基苯酚(500mg)、叠氮化钠(819mg)和盐酸三乙胺(1.73g)在无水甲苯中混合。在 99℃ 下加热过夜。将所述反应液冷却后，产

物用水萃取。往水层中滴加浓盐酸酸化，得到沉淀物，将所述沉淀物过滤得到产物(597mg, 87%, $MH^+=163$)。

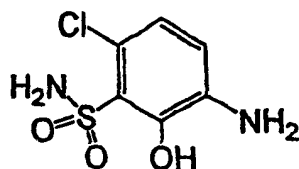
步骤 B

将硝酸(0.034ml)的 AcOH 溶液(5ml)加入得自以上步骤 A 的产物(100mg)的 AcOH 溶液中，搅拌所述混合液 1 小时。往所述反应液中加入二氯甲烷和水。有机层用无水硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到油状物。在乙醚中研磨得到固体状的产物(12mg, 9%, $MH^+=208$)。

步骤 C

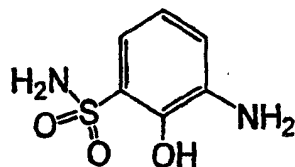
在氢气气氛中，将得自以上步骤 C 的产物(56mg)与 10% Pd/C(20mg)的 EtOH/MeOH 溶液(15ml)一起搅拌过夜。反应混合液经硅藻土过滤，真空浓缩滤液得到 29mg 固体物(62%, $MH^+=178$)。

制备例 13.9



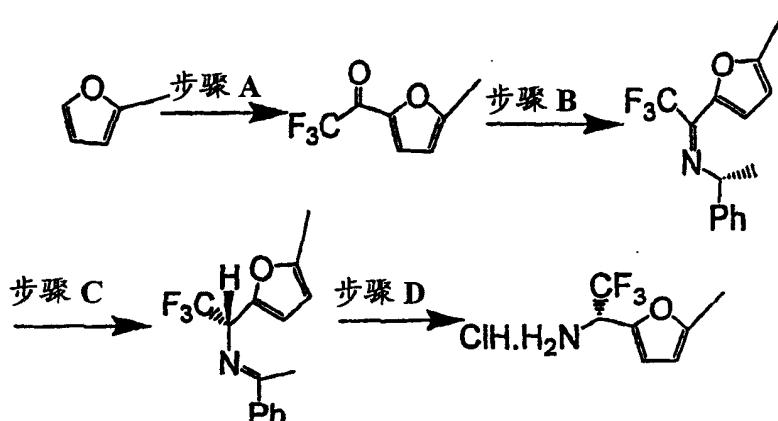
按照在 WO 专利申请 01/68570 中公开的方法制得所述胺。

制备例 13.10



按照在 WO 专利申请 01/68570 中公开的方法制得所述胺。

制备例 13.11



步骤 A

按照在制备例 88.2 步骤 A 中描述的方法, 制得所述酮(6.4g, 36%)。

步骤 B

在室温下, 在 1.5 小时内往所述酮(1g)和 2-*R*-甲基苄基胺(0.73ml)的无水甲苯溶液(20ml)中加入 1 N TiCl_4 的甲苯溶液(3ml)。过滤所得沉淀物, 真空浓缩滤液并经快速柱层析(Hex/EtOAc, 18/1)纯化, 得到 800mg 产物(71%)。

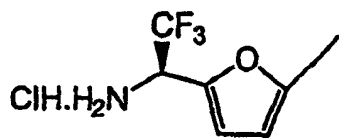
步骤 C

将得自以上的亚胺(760mg)和 DBU(800ul)在没有溶剂下一起搅拌 4 小时。将粗制的反应液真空浓缩并经快速柱层析(Hex/EtOAc, 8/1)纯化, 得到 600mg 产物(79%)。

步骤 D

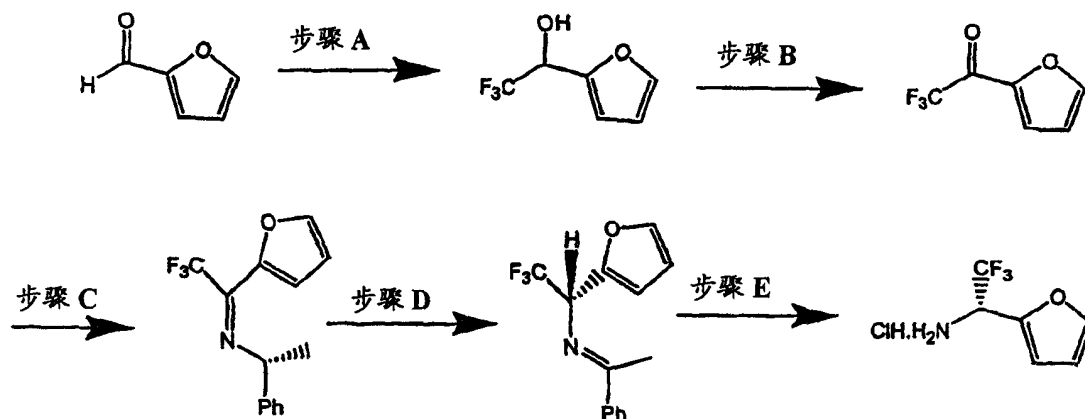
将得自以上步骤 C 的亚胺(560mg)溶解在乙醚(8ml)中。加入 3N HCl(5ml), 并在室温下搅拌过夜。分离出醚层, 并真空浓缩得到 400mg 所述胺的盐酸盐产物(93%)。

制备例 13.12



如制备例 13.11 的类似方法制得题述化合物, 但使用 2-S-甲基苄基胺代替 2-R-甲基苄基胺(69%)。

制备例 13.13



步骤 A

在室温下, 将 CsF(60mg)加入糠醛(1.3ml)和 TMS-CF₃(2.5g)的混合液中, 并在室温下搅拌(24 小时), 接着再回流 12 小时。加入 3N HCl(40ml), 4 小时后, 将混合液用乙醚萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩得到产物(2.6g, 100%)。

步骤 B

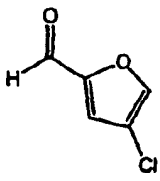
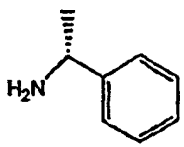
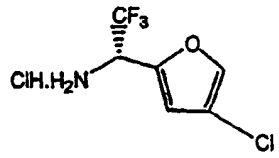
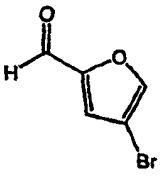
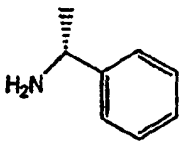
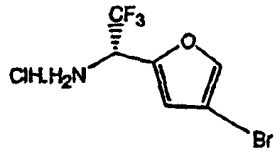
在室温下, 往得自上述的醇(2.6g)的二氯甲烷溶液中分次加入 Dess-Martin 试剂(10g)和 1 滴水。在室温下搅拌 3 小时后, 加入 10% Na₂S₂O₃(60ml)。将所得混合液搅拌过夜后, 过滤出固体物, 滤液用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。往剩余物中加入乙醚/己烷(1: 2; 30ml), 过滤并真空浓缩滤液得到产物(2g, 78%)。

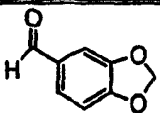
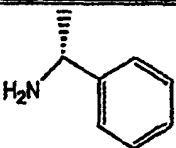
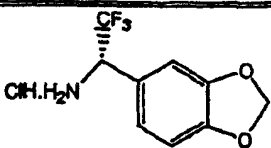
步骤 C

按照在制备例 13.11 步骤 B、C 和 D 中描述的方法，制得所述所述胺盐。

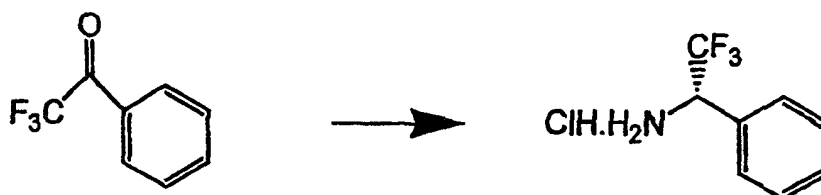
制备例 13.15-13.17

按照在制备例 13.13 中阐述的方法，但使用制备的醛或商品醛，得到下表所示的光学纯的胺产物。

制备例	醛	胺	产物	产率(%)
13.15	34.12 			20%
13.16				31%

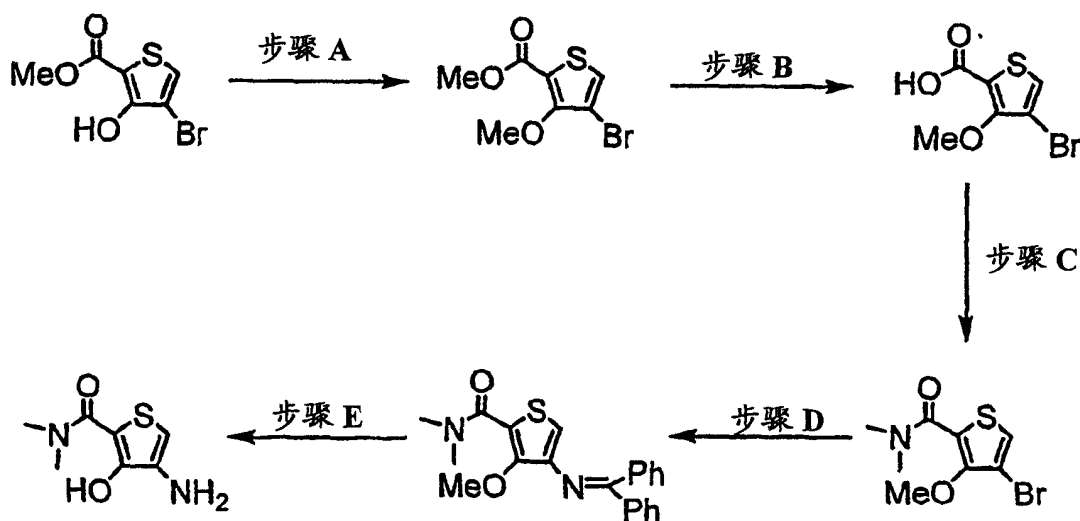
13.17				66%
-------	---	---	--	-----

制备例 13.18



按照在制备例 13.11 步骤 B、C 和 D 中描述的方法，由三氟苯基酮制得题述化合物(68%)。

制备例 13.19



步骤 A

将 3-羟基-4-溴-2-噻吩甲酸甲酯(10.0 g, 42.2 mmol)溶解在 250 mL 丙酮中。依次加入碳酸钾(30.0 g, 217.4 mmol)和甲基碘溶液(14.5 mL, 233.0 mmol)。将混合液加热至回流，并继续 6 小时。冷却至室温后，将混合液过滤，将所得固体物用丙酮(约 200 mL)漂洗。将滤液和漂

洗液减压浓缩得到固体物，再次于高真空下干燥，得到 13.7 g(100%)3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸甲酯($MH^+ = 251.0$)。

步骤 B

将得自以上步骤 A 的 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸甲酯(13.7 g)溶解在 75 mL THF 中，加入 1.0 M 氢氧化钠水溶液(65 mL, 65.0 mmol)。所得混合液在室温下搅拌 24 小时。往所述混合液中滴加入 1.0 M 氯化氢水溶液，直至 pH 接近 2。将所述酸混合液用二氯甲烷(100 mL x 2, 50 mL)萃取。将合并的有机萃取液用盐水(40 mL)洗涤，用硫酸钠干燥和减压浓缩得到 10.0 g (100%, 两步骤总和)3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸的固体物($MH^+ = 237.0$)。

步骤 C

往搅拌着 3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酸(6.5 g, 27.4 mmol)在 140 mL 二氯甲烷中的溶液(得自以上步骤 B)内，加入六氟磷酸溴三吡咯烷-1-基磷(PyBrop, 12.8 g, 27.5 mmol)、2.0 M 二甲胺的 THF 溶液(34.5 mL, 69.0 mmol)和二异丙基乙胺(12.0 mL, 68.7 mmol)。3 天后，将所述混合液用 100 mL 二氯甲烷稀释并用 1.0 M 氢氧化钠水溶液(30 mL x 3)和盐水(30 mL)洗涤。有机溶液用硫酸钠干燥，过滤并浓缩至成为油状液。粗制油状产物经快速柱层析纯化，用二氯甲烷-己烷(1: 1, v/v)洗脱。除去溶剂得到固体物，再次在高真空中干燥，得到 6.76 g(93 %) *N,N'*-二甲基-3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酰胺($MH^+ = 265.0$, $M^{+2} = 266.1$)。

步骤 D

在经烘箱干燥的三颈圆底烧瓶上装备回流冷凝器，随后装入乙酸钼(95 mg, 0.42 mmol)、(R)-BINAP(353 mg, 0.57 mmol)、碳酸铯(9.2 g, 28.33 mmol)和 *N,N'*-二甲基-3-甲氧基-4-溴-2-噻吩甲酰胺(3.74 g, 14.2 mmol, 得自以上步骤 C)。用氮气吹扫所述固体混合物。往所述固体混合物中依次加入甲苯(95 mL)和二苯甲酮亚胺(3.6 mL, 21.5 mmol)。

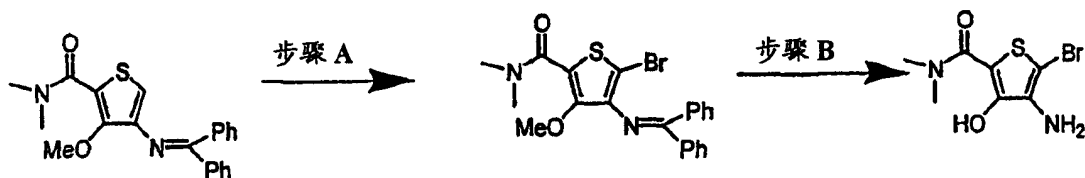
将混合液加热至回流,并继续加热 10 小时。加入第二批料的乙酸钪(95 mg, 0.42 mmol)和(*R*)-BINAP(353 mg, 0.57 mmol)在 5 mL 甲苯中的溶液。继续回流 14 小时。加入第三批料的乙酸钪(30 mg, 0.13 mmol)和(*R*)-BINAP(88 mg, 0.14 mmol),接着在 110℃下继续反应 24 小时。将混合液冷至室温,用乙醚稀释(50 mL),经硅藻土层过滤,用乙醚漂洗。将滤液和漂洗液减压浓缩至成为油状物,该油状物经快速柱层析纯化两次,使用二氯甲烷和二氯甲烷-MeOH(200:1)为洗脱液。除去溶剂得到 4.1 g(79 %)固体状的酰氨基噻吩二苯基亚胺产物($MH^+ = 365.1$)。

步骤 E

在-78℃下,往搅拌着的得自以上步骤 D 的噻吩亚胺(5.09 g, 13.97 mmol)在 140 mL 二氯甲烷中的溶液内滴加入 1.0 M 三溴化硼的二氯甲烷溶液。搅拌所述混合液 3 小时,同时冷却浴的温度由-78℃缓慢升高至-15℃。加入 100 mL 水,在室温下搅拌所述混合液 30 分钟,随后分离出两层。有机层(称为有机层 A)用水(30 mL x 2)萃取。将水层和水萃取液混合,用二氯甲烷(30 mL)洗涤并使用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至~8。所述经中和的水溶液用二氯甲烷(100 mL x 3)萃取,萃取液用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩得到 1.49 g 浅黄色固体状的 *N,N'*-二甲基-3-羟基-4-氨基-2-噻吩甲酰胺(第一批产物)。将前述分离出的有机层 A 和有机洗液混合,与 30 mL 1.0 M HCl 水溶液一起搅拌 1 小时。分离出两层,水层用二氯甲烷(30 mL)洗涤,用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至~8。将分离的有机层和有机洗液混合,称为有机层 B。将经中和的水溶液用二氯甲烷(30 mL x 4)萃取,萃取液用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩得到 0.48g 固体物,为题述化合物的第二批产物。将得自以上的有机层 B 用盐水洗涤并浓缩至成为油状物,该油状物经制备 TLC(二氯甲烷-MeOH = 50:1)分离,得到 0.45 g 固体物,作为题述产物的第三批产物。产物 *N,N'*-二

甲基-3-羟基-4-氨基-2-噻吩甲酰胺的总产量为 2.32 g(89%)($MH^+ = 187.0$)。

制备例 13.20



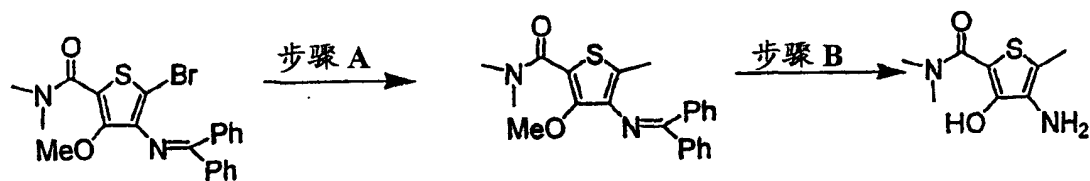
步骤 A

往得自制备例 13.19 步骤 D 的产物(1.56g)的二氯甲烷溶液(55ml)中加入碳酸钾(1.8g), 随后滴加溴(0.45ml)。混合 5 小时后, 往反应液中加入水(100ml), 分离各层。水层用二氯甲烷萃取, 随后依次用盐水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩。剩余物经快速柱层析(二氯甲烷)纯化, 得到 1.6g 产物(83%)。

步骤 B

使得自以上的产物按照制备例 13.19 步骤 C 中描述的方法进行反应得到所述胺。

制备例 13.21



步骤 A

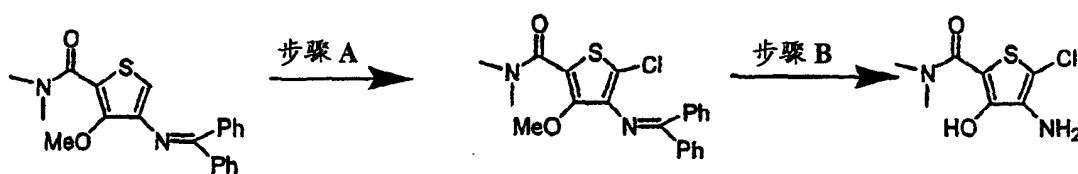
在 -78°C 下, 往得自制备例 13.20 步骤 A 的产物(300mg)的 THF 溶液(7ml)中加入正丁基锂(1.6M 的己烷溶液, 0.54ml)溶液。1 小时后, 滴加入甲基碘(0.42ml)。在 -78°C 下搅拌 3 小时后, 将所述反应液温热至室温下过夜。往反应液中加入饱和氯化铵和水, 并用二氯甲烷萃

取。有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并真空浓缩。粗产物经制备柱层析(二氯甲烷-MeOH = 70: 1 至 50: 1)纯化，得到产物(111 mg, 43%)。

步骤 B

使得自以上的产物按照制备例 13.19 步骤 E 中描述的方法进行反应得到所述胺。

制备例 13.22



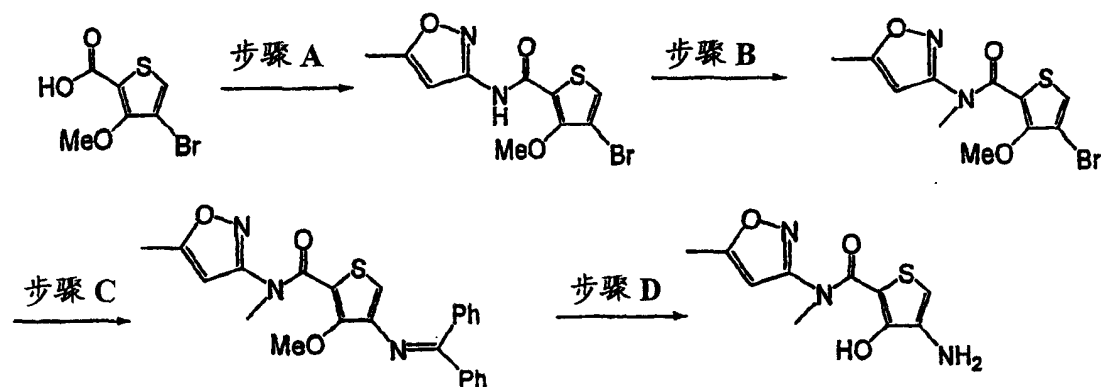
步骤 A

往得自制备例 13.19 步骤 D 的产物(400mg)的二氯甲烷-吡啶溶液(14ml)中加入 *N*-氯琥珀酰亚胺(220mg)。搅拌所得混合液 5 小时，随后用二氯甲烷稀释并用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤，真空浓缩。粗产物经制备柱层析(二氯甲烷-MeOH = 50: 1)纯化，得到 180mg 产物(64%)。

步骤 B

将得自以上的产物(274mg)按照在制备例 13.19 步骤 E 中阐述的方法进行反应，得到所述胺(89mg, 58%)。

制备例 13.23



步骤 A

往搅拌着的得自制备例 13.19 步骤 B 的酸(630mg)的二氯甲烷溶液(25ml)中依次加入草酰氯(235 μ l)、催化量的 DMF(10 μ l)。搅拌所述混合液 1 小时,随后依次加入碳酸钾(1.8g)、3-氨基-5-甲基异噁唑(443mg)。将反应液搅拌过夜,用水(25ml)猝灭。分离出各层,有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并真空浓缩。粗产物经制备柱层析(二氯甲烷)纯化,得到产物(580mg, 78%, $MH^+=317,319$)。

步骤 B

将得自以上步骤的酸(750mg)按照在制备例 13.3 步骤 B 中阐述的方法进行反应,得到 625mg 产物(80%, $MH^+=331$)。

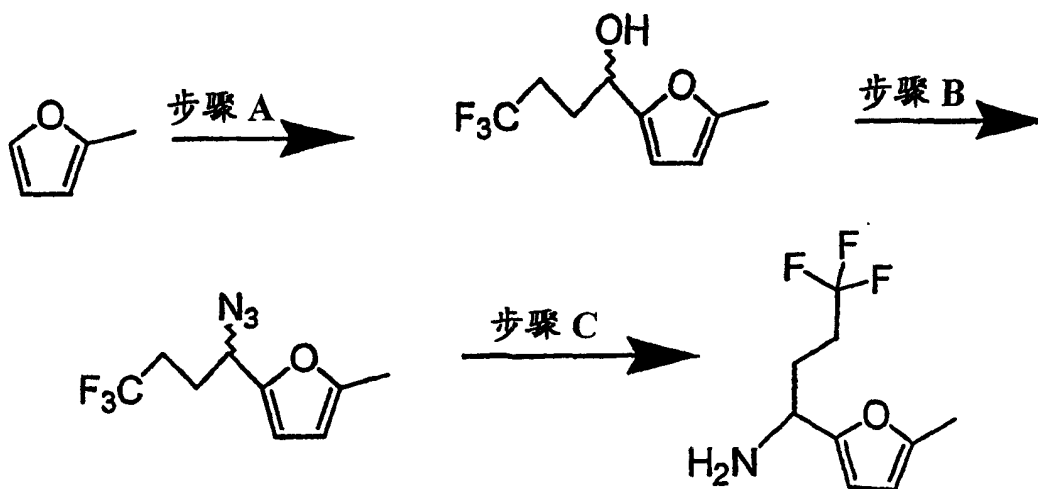
步骤 C

将得自以上的产物按照在制备例 13.19 步骤 D 中阐述的方法进行反应,得到 365mg 产物(53%)。

步骤 D

将得自以上的产物按照在制备例 13.19 步骤 E 中阐述的方法进行反应,得到胺产物($MH^+=254$)。

制备例 13.25



步骤 A

-78℃下，往 2-甲基呋喃(1 g)的乙醚溶液(30ml)中加入正丁基锂(5.32ml)。将反应液温热至室温，随后在 38℃下回流 1 小时。再次将反应液冷却至-78℃，并用三氟丁醛猝灭呋喃基锂，在室温下搅拌过夜。加入饱和氯化铵，用乙醚萃取。经快速柱层析纯化得到纯产物(2g, 80%)。

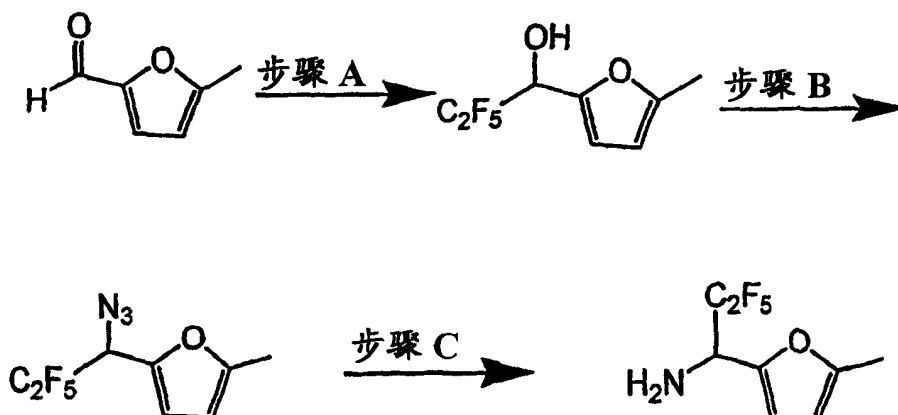
步骤 B

使用制备例 75.75 步骤 B 的方法和得自以上的醇(1g)制得叠氮化物，该产物未经纯化直接用于以下步骤 C 中。

步骤 C

使用制备例 75.75 步骤 C 的方法制得 400mg 油状的胺(53%)。

制备例 13.26



步骤 A

将全氟碘化物(3.6ml)冷凝至 -78°C 下。依次加入乙醚(125ml)和甲基锂·溴化锂络合物(1.5M的乙醚溶液, 18.4ml)。15分钟后, 滴加入5-甲基糠醛(2.5ml)的乙醚溶液。将反应液温热至 -45°C 并搅拌2小时。加入饱和氯化铵(30ml)和水(30ml), 在室温下搅拌1小时。分离各层, 水层用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到5.86g产物(100%)。

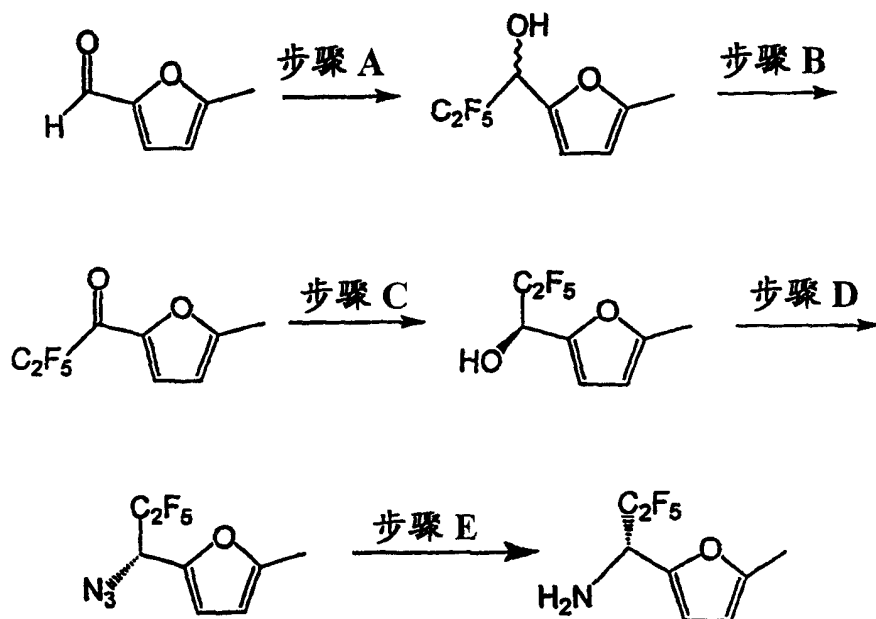
步骤 B

使得自以上的醇按照在制备例 75.75 步骤 B 中阐述的方法进行反应得到所述叠氮化物。

步骤 C

使得自以上的叠氮化物按照在制备例 75.75 步骤 C 中阐述的方法进行反应得到外消旋的胺。

制备例 13.27



步骤 A

按照在制备例 13.26 步骤 A 中阐述的方法，制得所述醇(100%)。

步骤 B

往得自以上步骤 A 的醇(500mg)的二氯甲烷溶液(20ml)中加入 *N*-甲基-吗啉一水合物(575mg)和催化量的过钨酸四丙铵(76mg)。3 小时后，所得混合液用己烷(10ml)稀释，经硅胶滤垫过滤，用己烷:二氯甲烷(200ml)漂洗。真空浓缩滤液得到 350mg 产物(70.7%)。

步骤 C

将得自步骤 B 的酮(1.19g)溶解在 THF(9.5ml)中，冷却至 0℃。往所述溶液中依次加入 *S*-甲基硼杂噁唑烷(oxazaborolidine)(1 M 的甲苯溶液, 1 ml)和硼烷与二甲基硫醚的络合物(9.5ml, 2M 的 THF 溶液)溶液。在 0℃ 下搅拌所述混合液 30 分钟，并在室温下继续搅拌 5 小时。再次将所述混合液冷却至 0℃，往其中滴加入甲醇(15ml)。30 分钟后，真空浓缩所述混合液得到油状剩余物。

将剩余物溶解在二氯甲烷中, 用 1 N HCl、水和盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将粗产物经快速柱层析(己烷/二氯甲烷, 1:1)纯化, 得到 1.14g 油状物(67%)。

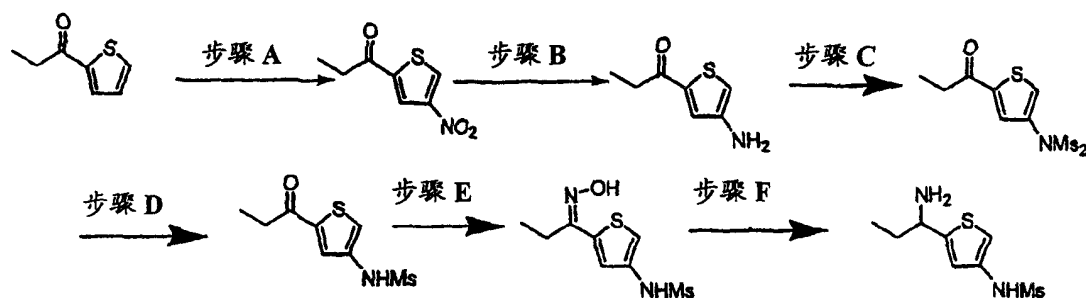
步骤 D

使得自上述的醇(1.14g)按照在制备例 75.75 步骤 B 中阐述的方法进行反应得到所述叠氮化物。

步骤 E

在氢气气氛中, 将得自以上的叠氮化物(1.11g)与 10% Pd/C(280mg)的 EtOH 溶液(40ml)一起搅拌过夜。反应液经硅藻土过滤, 真空浓缩滤液得到 700mg 产物(70%)。

制备例 13.28



步骤 A

0°C下, 往搅拌着的 1-(2-噻吩基)-1-丙酮(3g)的乙酸酐溶液(6ml)中滴加入发烟硝酸的乙酸溶液(2ml 发烟硝酸, 10ml 乙酸)。30 分钟后, 将所述反应液温热至室温, 搅拌 5 小时, 沉淀出固体物。往反应液中加入冰, 过滤出固体物。将所述固体物经快速柱层析(己烷/二氯甲烷, 3:1 和 2:1)纯化, 得到 800mg 所需的产物(20%)。

步骤 B

使用在制备例 2 步骤 B 中阐述的方法还原上述硝基噻吩化合物

(278mg), 得到 54mg 产物(23%)。

步骤 C

将上述胺(395mg)、TEA(1ml)和甲磺酰氯(0.5ml)在二氯甲烷(35ml)中混合, 并在室温下搅拌 1 小时。将反应液用饱和碳酸氢钠(15ml)猝灭。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到产物(854mg, 100%)。

步骤 D

往上述产物(854mg)的 THF 溶液(25ml)中滴加入氟化四丁铵(1 M 的 THF 溶液, 2.8ml)。搅拌所述混合液过夜, 接着用二氯甲烷(30ml)稀释, 用氯化铵和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到产物(2.36g, > 100%)。

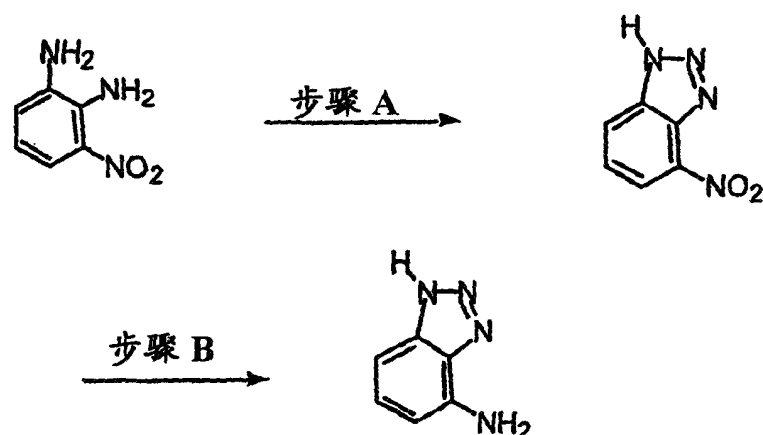
步骤 E

使上述酮(2.36g)按照在制备例 88.2 步骤 B 中阐述的方法进行反应得到 547mg 产物(86.6%)。

步骤 F

往得自以上步骤 E 的产物(310mg)的二甲氧基乙烷(12ml)中滴加入 LAH 溶液(1 M 的乙醚溶液, 3.8ml)。将混合液加热至回流过夜。将所述反应液冷却至室温, 滴加入 SiO₂ 及水(1 ml), 搅拌 15 分钟。将混合液过滤并真空浓缩滤液。粗产物经制备柱层析(MeOH/二氯甲烷, 15: 1)纯化, 得到胺产物(40mg, 14%)。

制备例 14



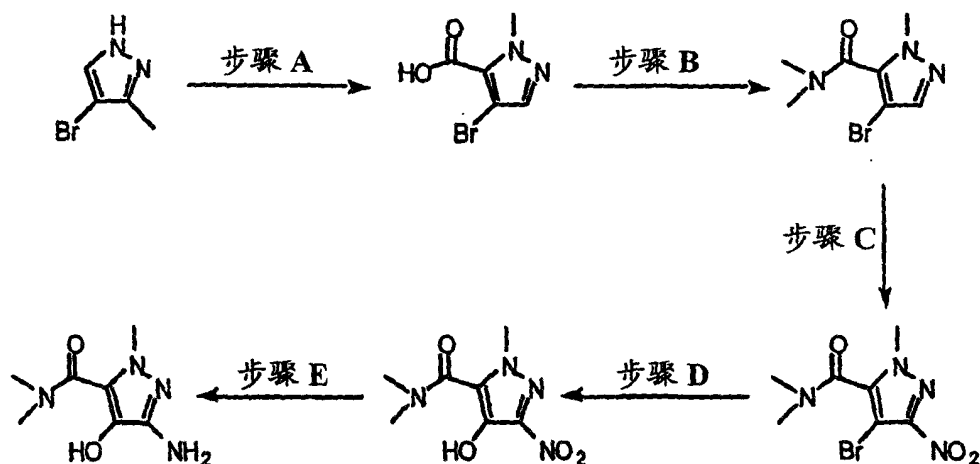
步骤 A

3-硝基-1,2-苯二胺(10 g)、亚硝酸钠(5.4 g)和乙酸(20 mL)在 60℃ 下加热过夜,随后真空浓缩,用水稀释并用 EtOAc 萃取。从有机相中沉淀出固体状产物(5.7 g),并直接用于步骤 B。

步骤 B

在氢气气氛中,将得自以上步骤 A 的产物(2.8 g)与 10% Pd/C(0.3 g)的 MeOH 溶液(75 mL)一起搅拌过夜。反应混合液经硅藻土过滤,真空浓缩滤液得到产物(2.2 g, $MH^+ = 135$)。

制备例 15



步骤 A

按照已知方法制得 *N*-甲基-4-溴代吡唑-3-甲酸, 参见 Yu. A. M.; Andreeva, M. A.; Perevalov, V. P.; Stepanov, V. I.; Dubrovskaya, V. A.; 和 Seraya, V. I. in *Zh. Obs. Khim.* (Journal of General Chemistry of the USSR) 1982, 52, 2592 和其中所引用文献。

步骤 B

在 25℃ 下, 往得自以上步骤 A 的 *N*-甲基-4-溴代吡唑-3-甲酸 (2.0 g) 在 65 mL 无水 DMF 中的溶液内加入六氟磷酸溴三吡咯烷-1-基磷 (PyBrop, 4.60 g)、二甲胺 (10 mL, 2.0 M 的 THF 溶液) 和二异丙基乙胺 (5.2 mL)。搅拌所述混合液 26 小时, 减压浓缩至成为油状剩余物。该剩余物用 1.0 M NaOH 水溶液处理和用乙酸乙酯 (50 mL x 4) 萃取。将有机萃取液合并, 用盐水洗涤和用无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到油状物, 该油状物经制备薄层层析纯化, 用二氯甲烷-MeOH (20: 1) 洗脱, 得到 1.09 g 酰胺产物 (48%, $MH^+ = 232.0$)。

步骤 C

0℃ 下, 往得自以上步骤 B 的酰胺 (0.67 g) 在 8 mL 浓硫酸中的溶液内分成少量多次地加入硝酸钾 (1.16 g)。除去冷却浴, 将混合液在 110℃ 下加热 6 小时。冷却至 25℃ 后, 将混合液倒入 80 mL 水中, 使用另外的 20 mL 水进行冲洗。用二氯甲烷 (100 mL x 4) 萃取所述含水混合液。将合并的萃取液用盐水 (50 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥。蒸发溶剂得到油状液, 在静置时该油状液发生固化。粗产物经快速柱层析纯化, 用二氯甲烷-MeOH (1: 0.50: 1 和 40: 1) 洗脱。除去溶剂得到 0.521 g (65%) 固体状的产物 ($MH^+ = 277.1$)。

步骤 D

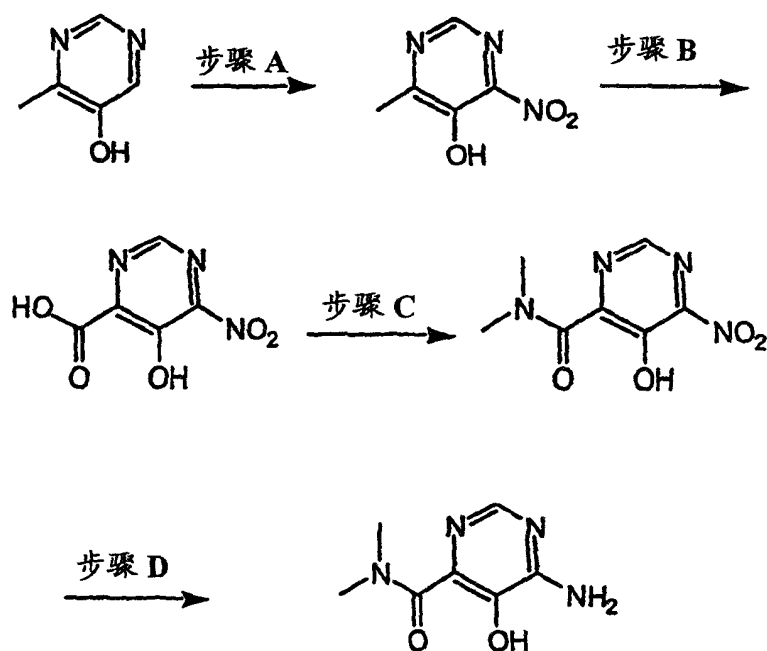
将得自以上步骤 C 的产物 (61 mg) 溶解在 3 mL THF 中。-78℃ 下

沿烧瓶壁往该溶液中滴加入 1.6 M 正丁基锂的己烷溶液。45 分钟后，加入硼酸甲酯(0.1 mL)的 THF 溶液(1.0 mL)。1.5 小时后，往冷却的混合液中加入乙酸的 THF 溶液(0.25 mL, 1: 10 v/v)。继续搅拌 10 分钟，加入 30%重量的过氧化氢水溶液(0.1 mL)。20 分钟后，加入其它部分的过氧化氢水溶液(0.05 mL)。移开冷却浴，在 25℃下搅拌所述混合液 36 小时。将混合液倒入 30 mL 水中，将所得含水混合液用乙酸乙酯(30 mL x 4)萃取。混合所述萃取液，用盐水(10 mL)、5% 碳酸氢钠水溶液(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。有机层用硫酸钠干燥，减压浓缩得到剩余物，该剩余物经制备薄层层析纯化，用二氯甲烷-MeOH(20: 1)作为洗脱液，得到羟基化产物(5 mg, 10%, $MH^+ = 215.3$)。

步骤 E

通过使步骤 E 的羟基化产物与 H_2 在 10% 披钨碳的乙醇溶液中进行反应，将得到所需的羟基-氨基化合物。

制备例 16



步骤 A

按照在制备例 13 步骤 C 中使用的类似方法, 不同之处在于使用现有的化合物 4-甲基-嘧啶-5-醇, 可制得产物。

步骤 B

按照在制备例 15 步骤 A 中使用的类似的氧化方法, 不同之处在于使用得自以上步骤 A 的化合物, 可制得产物。

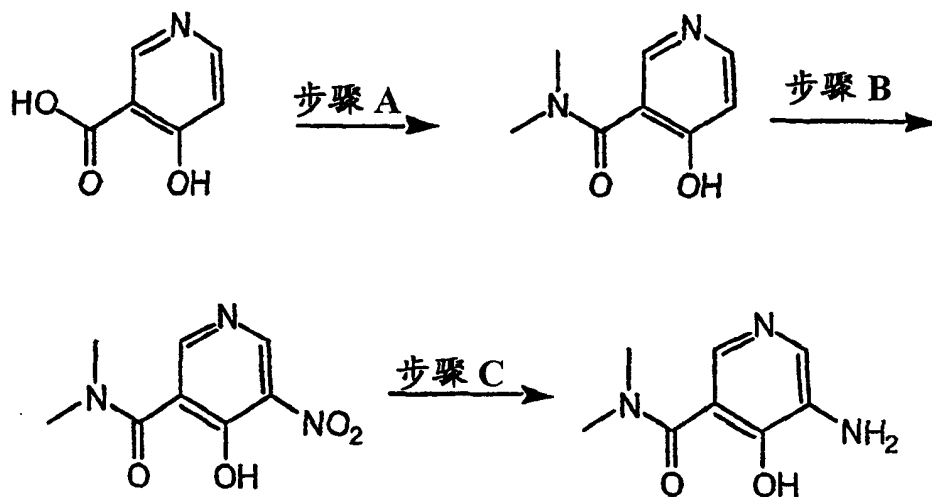
步骤 C

按照在制备例 11 步骤 A 中使用的类似方法, 不同之处在于使用得自以上步骤 B 的化合物, 可制得产物。

步骤 D

按照在制备例 12 步骤 F 中使用的类似方法, 不同之处在于使用得自以上步骤 C 的化合物, 可制得产物。

制备例 17



步骤 A

按照在制备例 11 步骤 A 中使用的类似方法, 不同之处在于使用

现有的 4-羟基烟酸，可制得产物。

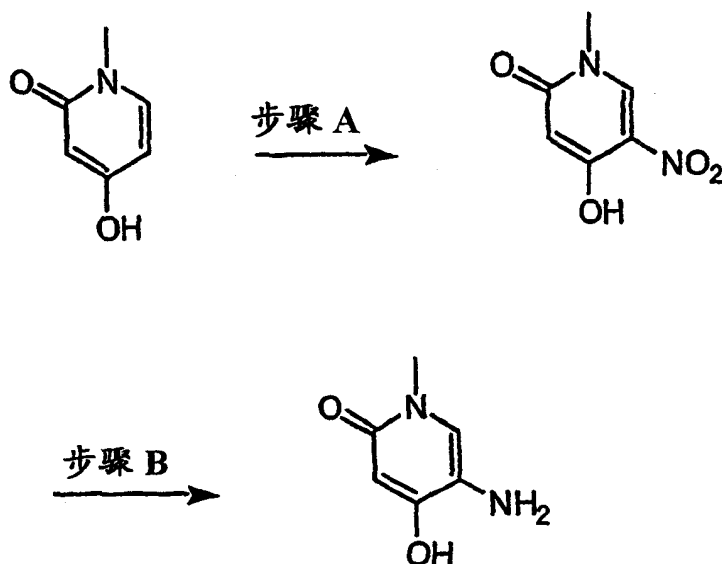
步骤 B

按照在制备例 13 步骤 C 中使用的类似方法，不同之处在于使用得自以上步骤 A 的化合物，可制得产物。

步骤 C

按照在制备例 12 步骤 F 中使用的类似方法，不同之处在于使用得自以上步骤 C 的化合物，可制得产物。

制备例 18



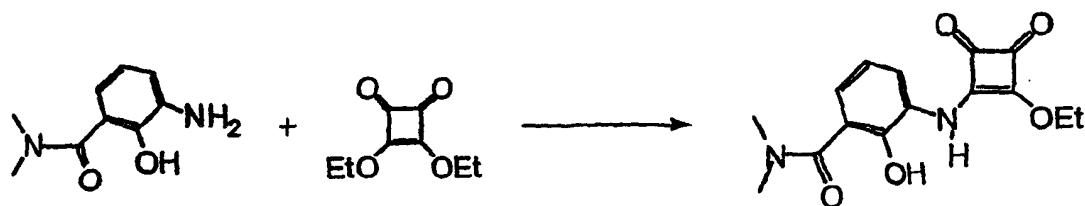
步骤 A

按照在制备例 13 步骤 C 中使用的类似方法，不同之处在于使用得自以上步骤 A 的化合物，可制得产物。

步骤 B

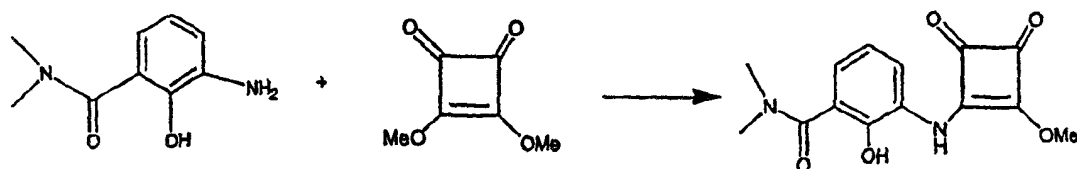
在氢气气氛(1-4 atm)中搅拌得自以上步骤 A 的化合物、合适的 Pt 或 Pd 催化剂和 EtOH，可制得产物。

制备例 19



将得自制备例 3 的产物(14.6 g)溶解在无水 EtOH(100 mL)中, 在 4 小时内滴加入搅拌着的 3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮(19 mL, 128 mmol)的乙醇溶液(100 mL)中。5 天后, 真空浓缩反应混合液, 所得剩余物经柱层析(硅胶, 0-5% MeOH/二氯甲烷)纯化, 得到产物(65%, $MH^+ = 305$, mp = 178.6°C)。

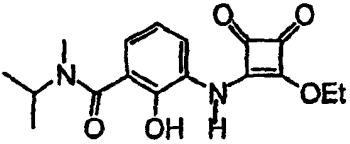
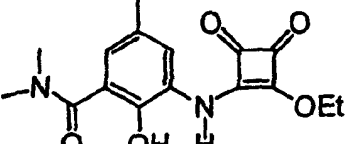
制备例 19.1

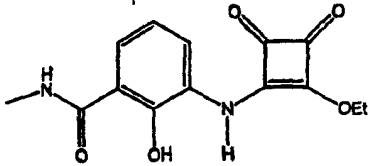
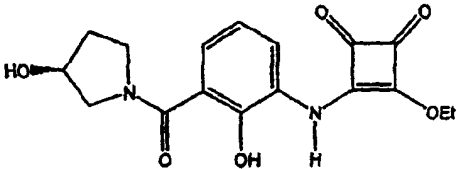
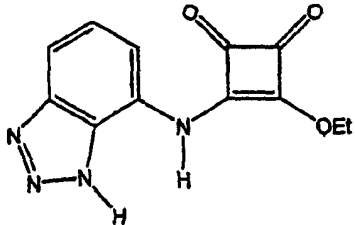
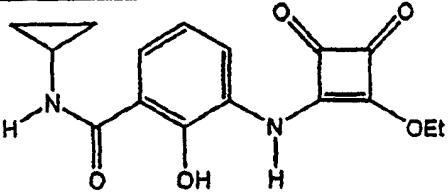
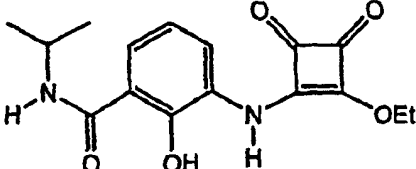
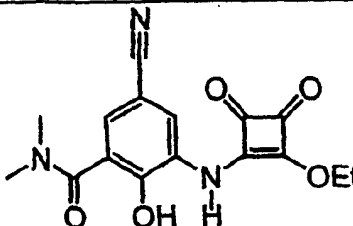
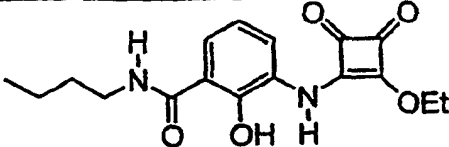


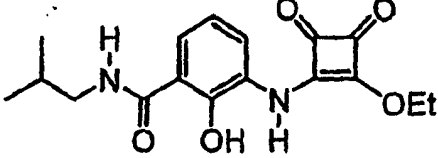
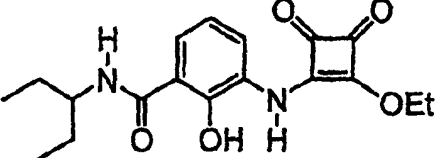
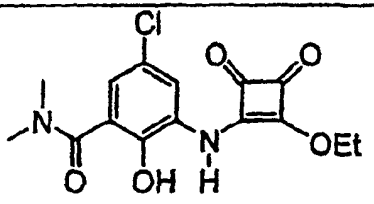
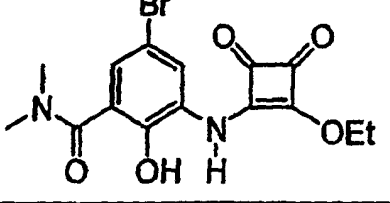
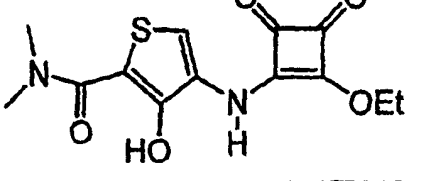
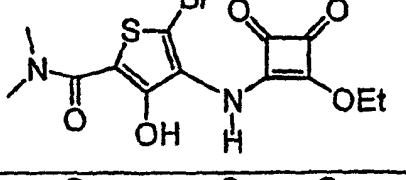
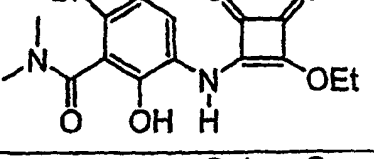
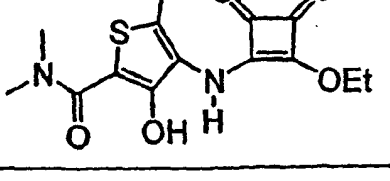
将得自制备例 3 的胺(5g)和 3,4-二甲氧基-3-环丁烯-1,2-二酮(3.95g)的 MeOH 溶液一起搅拌过夜。将沉淀出来的产物过滤, 得到 6.32g 固体物(78%, $MH^+ = 291.1$)。

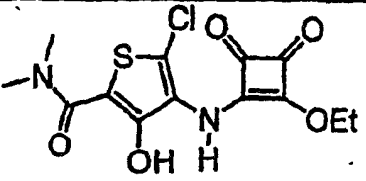
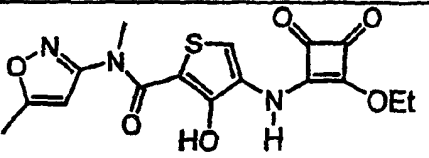
制备例 20-23.14

按照在制备例 19 中阐述的方法, 但使用得自下表中所示的制备例的胺, 得到各种环丁烯二酮中间体。

制备例	来自制备 实施例的胺	产物	1. 产率(%) 2. MH^+
20	4		1. 85% 2. 333
21	11		1. 44% 2. 319

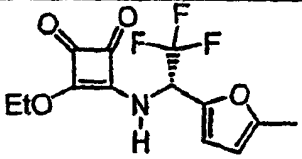
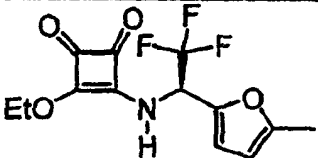
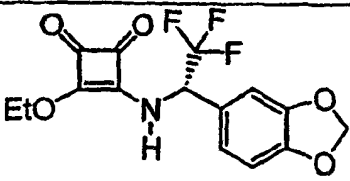
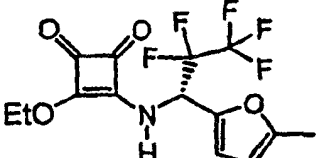
21.1	6		1. 9% 2. 291
22	2		1. 38% 2. 347
23	14		1. 51% 2. 259
23.1	10.1		1. 62% 2. 317
23.2	10.2		1. 61% 2. 319
23.3	12		1. 40% 2. 330
23.4	10.3		1. 42% 2. 333

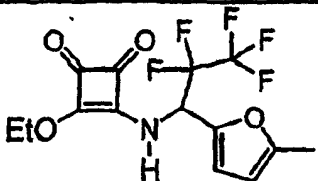
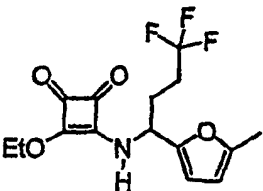
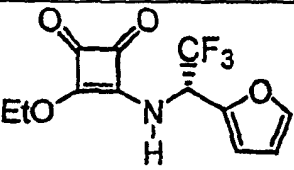
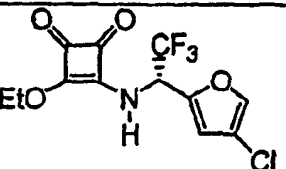
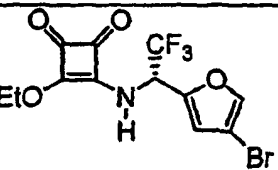
23.5	10.4		1. 40% 2. 333
23.6	10.5		1. 37% 2. 347
23.7	13.2		1. 39% 2. 339
23.8	13.1		1. 42% 2. 383/385
23.9	13.19		1. 51% 2. 311
23.10	13.20		1. 67% 2. 389.1,390
23.11	13.3		1. 52% 2. 383/385
23.12	13.21		1. 76% 2. 325.1

23.13	13.22		1. 54%
23.14	13.23		1. 62% 2. 378

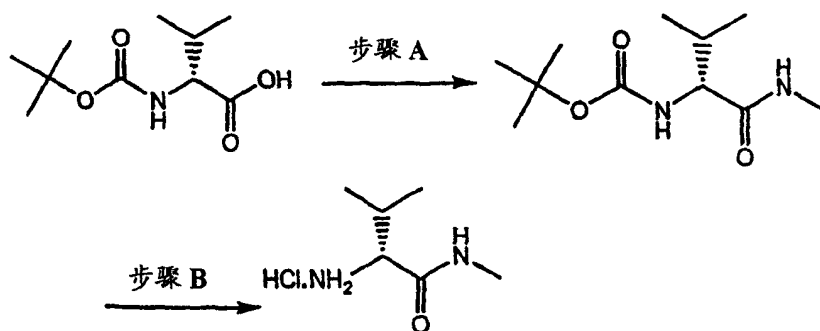
制备例 23.16-23.24

按照在制备例 19 中阐述的方法,但使用得自下表所示的制备例的胺得到各种环丁烯二酮中间体产物。

制备例	来自制备 实施例的胺	产物	产率(%)
23.16	13.11		91%
23.17	13.12		81%
23.18	13.17		47%
23.19	13.27		21%

23.20	13.26		10%
23.21	13.25		49%
23.22	13.13		80%
23.23	13.15		63%
23.24	13.16		64%

制备例 24



步骤 A

在室温下, 往 *N*-保护的氨基酸(1.5 g, 6.9 mmol)的二氯甲烷溶液(25 mL)中依次加入 DIPEA(3.6 mL, 20.7 mmol)和 PyBrop(3.4 g, 6.9

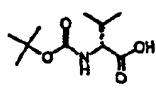
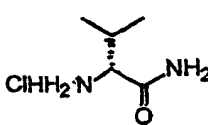
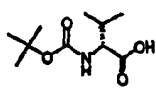
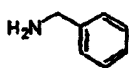
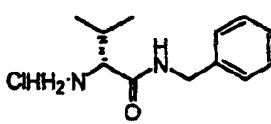
mmol)和 MeNH_2 (6.9 mL, 13.8 mmol, 2.0 M 的二氯甲烷溶液)。在室温下搅拌所得溶液 18 小时(直至 TLC 分析确认反应完成)。所得混合液依次用 10% 柠檬酸(3 x 20 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(3 x 20 mL)和盐水(3 x 20 mL)洗涤。将有机层干燥(硫酸钠), 过滤和减压浓缩。粗产物经快速层析纯化, 以二氯甲烷/MeOH(40: 1)为洗脱液, 得到 1.0 g 固体物(产率 63%)。

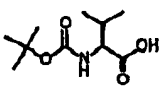
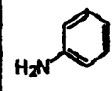
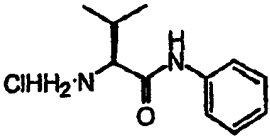
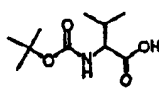
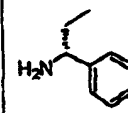
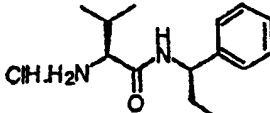
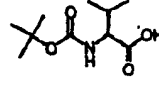
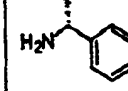
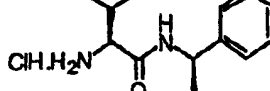
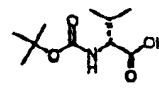
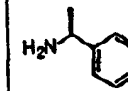
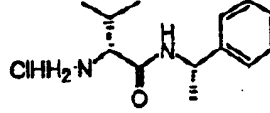
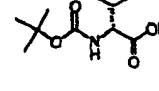
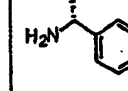
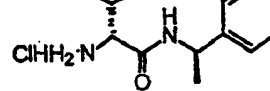
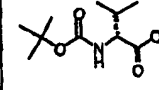
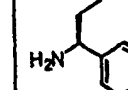
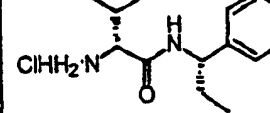
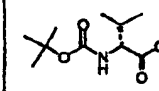
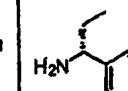
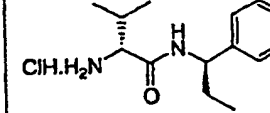
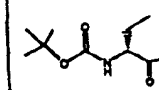
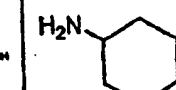
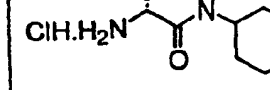
步骤 B

往装有 *N*-保护的酰胺(1.0 g, 4.35 mmol)(得自步骤 A)的圆底烧瓶中加入 4N HCl/二噁烷(10 mL), 将混合液在室温下搅拌 2 小时, 随后将其用 Et_2O (20 mL)稀释并减压浓缩。粗产物用 Et_2O (2 x 20 mL)处理并减压浓缩, 得到 0.72 g 粗产物的盐酸盐(产率约 100 %)。该产物未经进一步纯化或表征而直接使用。

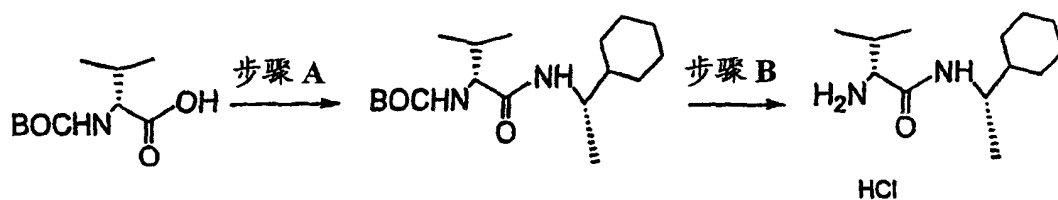
制备例 25-33.1

按照在制备例 24 中阐述的方法, 但使用下表中所示的商品 *N*-保护的氨基酸和胺, 得到各种胺盐酸盐产物。

制备例	氨基酸	胺	产物	1. 产率(%)
25		NH_3		1. 70%
26				1. 71%

27				1. 66%
28				1. 65%
29				1. 90%
30				1. 68%
31				1. 68%
32				1. 97%
33				1. 97%
33.1				1. 20%

制备例 33.2



步骤 A

将 BOC-缬氨酸(45mg)和 PS-碳二亚胺(200mg)悬浮在二氯甲烷(4ml)中。加入二氯甲烷-胺溶液(0.138N, 1ml)后, 将所得混合液摇荡过夜。将所述溶液过滤并用更多的二氯甲烷洗涤所得树脂, 真空浓缩滤液得到产物, 该产物直接用于步骤 B 中。

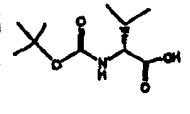
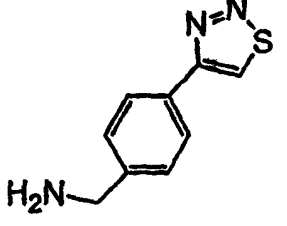
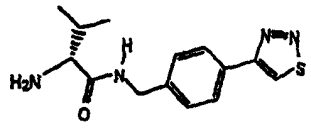
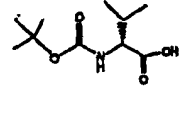
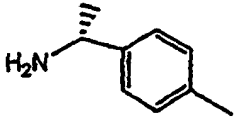
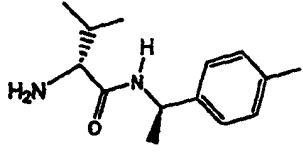
步骤 B

将得自以上步骤 A 的粗产物溶解在 4N HCl/二噁烷(2.5ml)中, 搅拌 2 小时。将反应液真空浓缩, 得到所需的胺盐酸盐, 该产物直接用于下一步骤中。

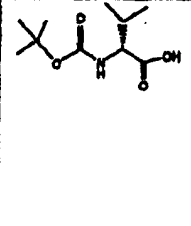
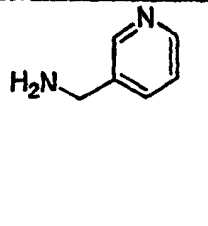
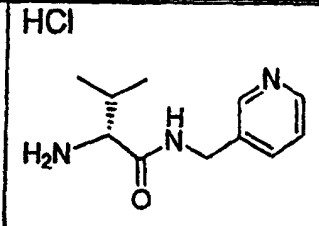
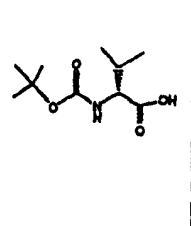
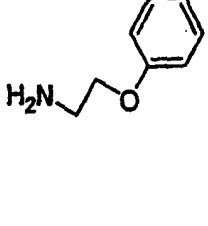
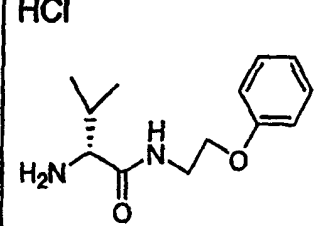
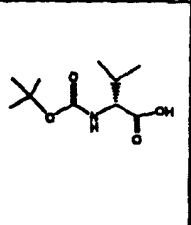
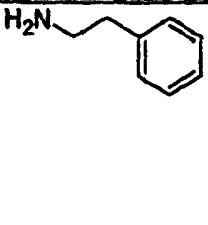
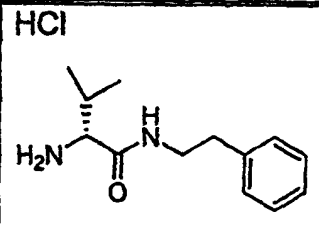
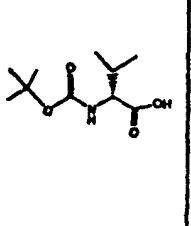
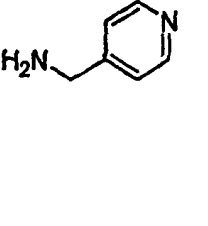
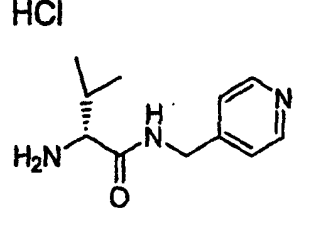
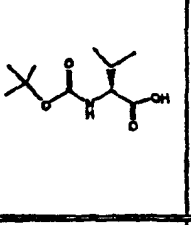
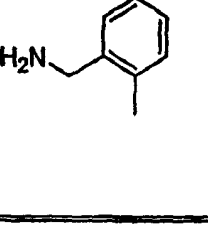
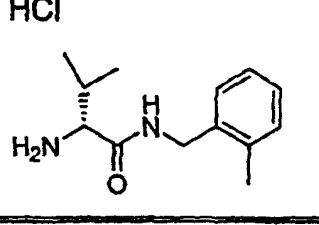
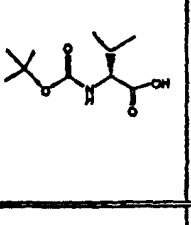
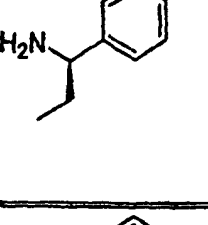
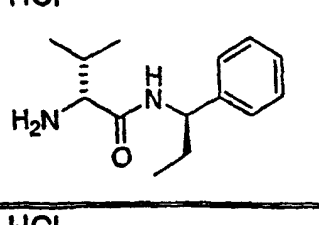
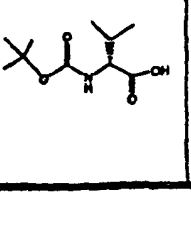
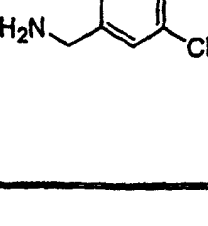
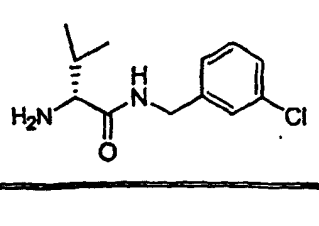
制备例 33.3-33.47

按照在实施例 33.2 中阐述的方法, 但使用下表中所示的商品 N-保护的氨基酸, 得到各种胺盐酸盐产物。

制备例	氨基酸	胺	产物
33.3			HCl

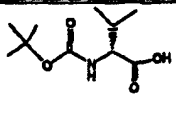
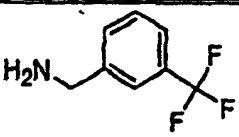
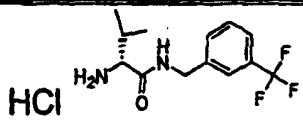
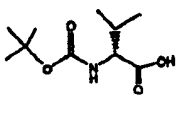
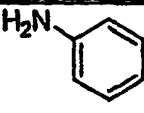
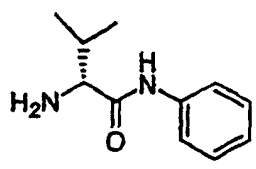
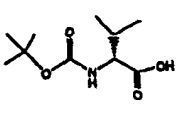
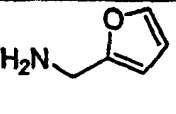
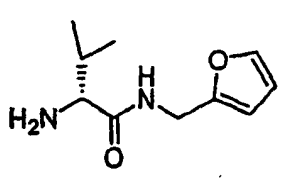
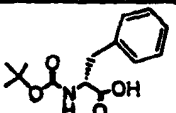
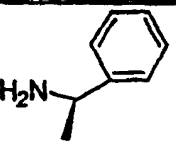
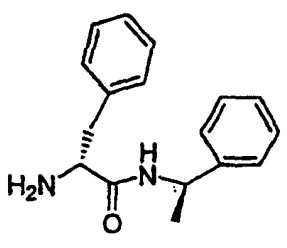
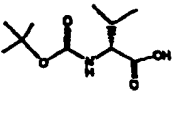
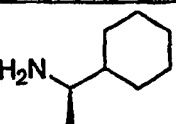
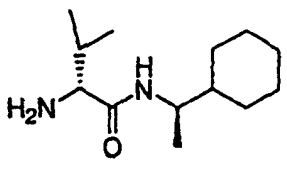
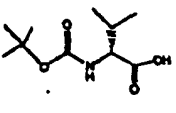
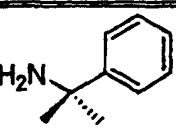
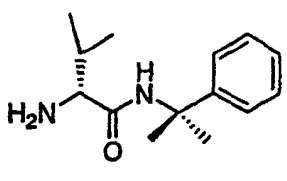
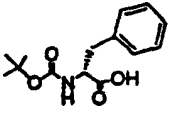
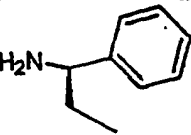
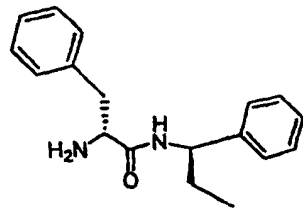
33.4			HCl 
33.5			HCl 

33.6			HCl
33.7			HCl
33.8			HCl
33.9			HCl
33.10			HCl
33.11			HCl
33.12			HCl

33.13			HCl 
33.14			HCl 
33.15			HCl 
33.16			HCl 
33.17			HCl 
33.18			HCl 
19			HCl 

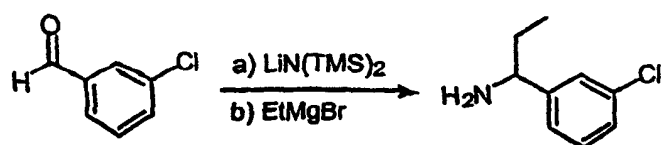
33.20			HCl
33.21			HCl
33.22			HCl
33.23			HCl
33.24			HCl
33.25			HCl
33.26			HCl

33.27			HCl
33.28			HCl
33.29			HCl
33.30			HCl
33.31			HCl
33.32			HCl
33.33			HCl
33.34			HCl

33.35			 HCl
33.36			 HCl
33.37			 HCl
33.38			 HCl
33.39			 HCl
33.40			 HCl
33.41			 HCl

33.42			
33.43			
33.44			
33.45			
33.46			
33.47			

制备例 34

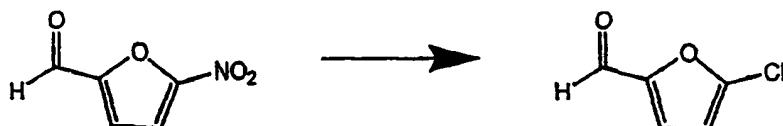


0℃下, 往 3-氯苯甲醛(2.0 g, 14.2 mmol)的 THF 溶液(5 mL)中滴

加入 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (17.0 mL, 1.0 M THF 溶液), 搅拌所得溶液 20 分钟。滴加入 EtMgBr (6.0 mL, 3.0 M 的 Et_2O 溶液), 将所得混合液回流 24 小时。将混合液冷却至室温, 倒入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 中, 接着用二氯甲烷 (3 x 50 体积) 萃取。合并各有机层, 减压浓缩。

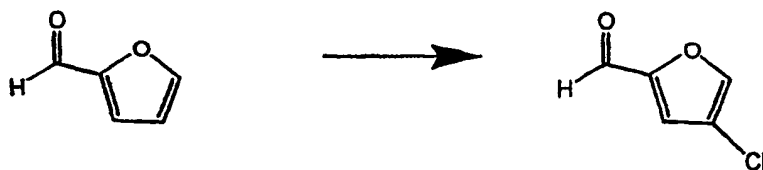
将粗制残余物与 3 M HCl (25 mL) 一起搅拌 30 分钟, 水层用二氯甲烷 (3 x 15 mL) 萃取, 丢弃有机层。将水层冷却至 0°C , 用 NaOH 颗粒处理固体物, 直至 $\text{pH} = 10$ 。水层用二氯甲烷 (3 x 15 mL) 萃取, 合并各有机层。有机层用盐水 (1 x 25 mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠) 并减压浓缩得到 1.6 g (产率 66%) 粗制的胺油状物 (MH^+ 170)。该原料经测定纯度 $> 90\%$, 且未经进一步纯化直接使用。

制备例 34.1



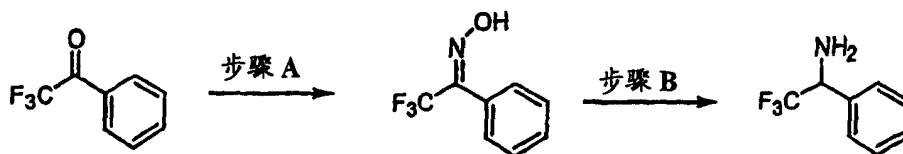
将醛 (3.5g) 和浓盐酸 (20ml) 混合并在 40°C 下搅拌过夜。将反应混合液倒入冷水中, 用乙醚萃取, 用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到 1.76g 产物 (55%)。

制备例 34.2



在 10°C 下将氯气通入 100ml 二氯甲烷中。往醛 (3.73ml) 中加入 50ml CHCl_3 , 随后冷却至 0°C 。分批加入 AlCl_3 加入, 接着加入所述氯溶液, 并在室温下搅拌过夜。将反应液倒入 150ml 冰和 50ml 3N HCl 中, 搅拌 30 分钟。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。粗产物经快速柱层析 (己烷/ EtOAc 40/1) 纯化, 得到 1.5g 纯产物。

制备例 34.3



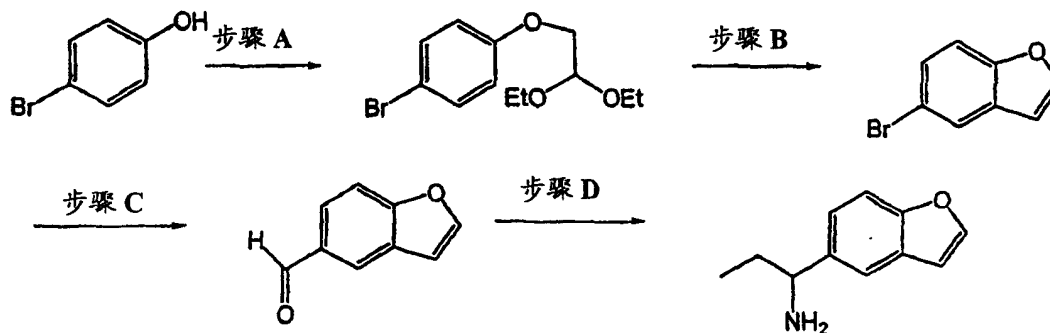
步骤 A

使所述酮(3.25g)按照在制备例 88.2 步骤 B 中阐述的方法进行反应得到肟(3.5g, 99%)。

步骤 B

在氢气气氛中, 将得自以上步骤 A 的产物(1.2g)与 AcOH(3ml)和 Pd/C(10%, 300mg)的 EtOH 溶液(40ml)一起搅拌过夜。反应混合液经硅藻土过滤并真空浓缩滤液。将粗产物溶解在乙醚中, 用 2N NaOH 洗涤, 有机液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩得到产物(960mg, 86%)。

制备例 34.4



步骤 A

在 0℃及氮气气氛中, 往 NaH(1.45g)的 DMF 悬浮液(25ml)中加入对溴苯酚(5g)。搅拌 20 分钟后, 加入 $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ (5.3ml), 将反应液加热至回流过夜。冷却溶液并倒入冰水(80ml)中, 用乙醚萃取。乙醚层用 1 N NaOH 和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得

到 8.4g 粗产物(100%)。

步骤 B

往得自以上步骤 A 的产物(8.4g)的苯溶液(50ml)中加入多磷酸(10g)。将混合液加热回流4小时。将反应液冷却至0℃并倒入冰水(80ml)中，用乙醚萃取。乙醚层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到 4.9g 粗产物(85%)。

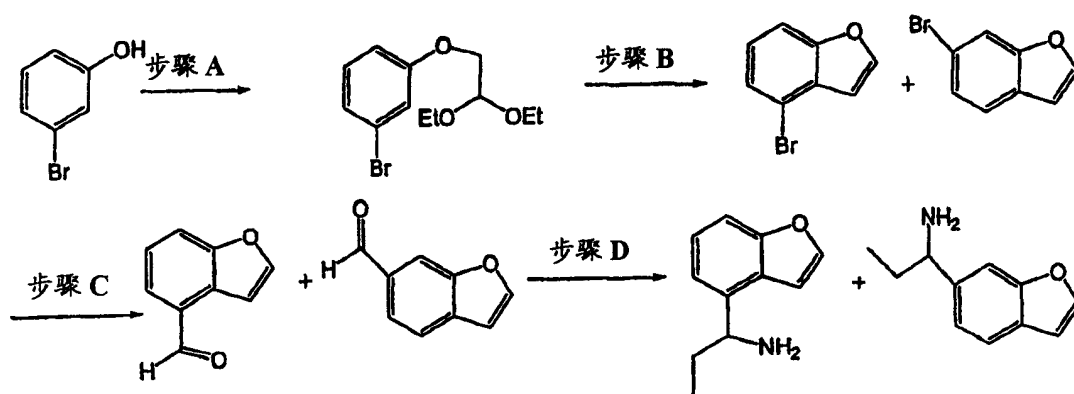
步骤 C

-78℃下，往得自以上步骤 B 的产物(2g)的乙醚溶液(20ml)中滴加入叔丁基锂。搅拌 20 分钟后，滴加入 DMF(950mg)并在-25℃下将所得混合液搅拌 3 小时，随后温热至室温过夜。加入饱和氯化铵，溶液用乙醚萃取。乙醚层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到 980mg 粗产物(67%)。

步骤 D

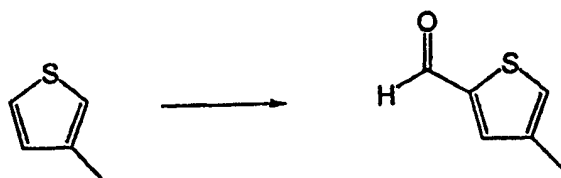
0℃下，往醛(400g)的乙醚溶液(10ml)中滴加入 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1 M 的 THF 溶液, 3.3ml)。0℃下搅拌所得溶液 30 分钟，滴加入 EtMgBr (3M 的 THF 溶液, 1.83ml)。将反应液回流过夜，冷却至 0℃，用饱和氯化铵猝灭，用乙醚萃取。将所述乙醚萃取液与 3N HCl(20ml)一起搅拌，接着将水层用 NaOH 颗粒碱化，用乙醚萃取。乙醚层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到 220mg 产物(46%)。

制备例 34.5



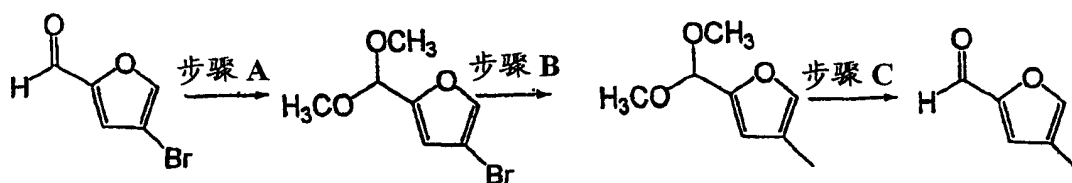
按照在制备例 34.4 步骤 A 至 D 中阐述的方法, 但使用间溴苯酚(8g), 形成了两种胺, 通过制备柱层析分离(63-65%, $MH^+=175$)。

制备例 34.6



往 3-甲基-噻吩(5g)的乙醚溶液(50ml)中滴加入正丁基锂溶液(1.6M 的己烷溶液, 32ml)。室温下搅拌所述混合液 1.5 小时。随后加入 DMF(5.1 ml)并搅拌过夜。将混合液倒入饱和氯化铵中, 用乙醚萃取。乙醚层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。粗产物经快速柱层析(EtOAc/己烷 20:1)纯化, 得到 5.27g 油状物(84%)。

制备例 34.7



步骤 A

往 4-溴-2-糠醛(4g)的甲醇溶液(75ml)中加入原甲酸三甲酯(3.8ml)。将催化量的对甲苯磺酸(195mg)和所述混合液加热至回流 3.5

小时。冷却所述反应液，加入碳酸钾。将混合液经硅胶滤垫过滤。真空浓缩滤液，将剩余物溶解在二氯甲烷中并过滤。再次将滤液真空浓缩，得到 4.03g 产物(80%)。

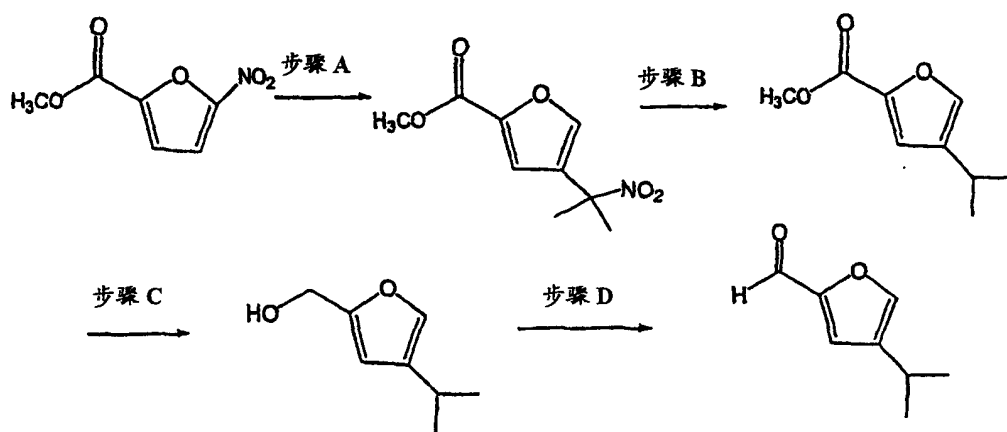
步骤 B

-78℃下，往得自以上步骤 A 的产物(2.02g)的 THF 溶液(80ml)中滴加入正丁基锂溶液(2.5M 的己烷溶液, 4.4ml)，搅拌 1.5 小时。加入甲基碘溶液(1.7ml)，在-60℃下搅拌 2.5 小时。移开冷却浴，加入饱和氯化铵并搅拌 10 分钟。分离各层，有机层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥并真空浓缩得到 1.34g 粗产物。

步骤 C

将得自以上步骤 B 的产物(1.43g)溶解在丙酮(50ml)中，用催化量的对甲苯磺酸(80mg)处理。将混合液加热至回流 2 小时。冷却反应液并加入固体碳酸钾。将混合液经硅胶滤垫过滤，真空浓缩滤液得到 1.246g 粗产物。

制备例 34.8



步骤 A

往搅拌着的叔丁醇钾(2.5g)的 HMPA 溶液(20ml)中滴加入 2-硝基

丙烷(2ml)。5 分钟后,往所得混合液中加入 5-硝基-2-糠酸甲酯(3.2g)的 HMPA 溶液(8ml),搅拌 16 小时。加入水,将含水混合液用 EtOAc 萃取。EtOAc 层用水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗产物经快速柱层析(己烷/EtOAc, 6: 1)纯化,得到 3.6g 产物(90%)。

步骤 B

往得自以上步骤 A 的产物(3.6g)的甲苯溶液(16ml)中依次加入氯化三丁基锡(5.4ml)和 AIBN(555mg)。将混合液在 85℃ 下加热 3.5 小时。冷却后,混合液经快速柱层析(己烷/EtOAc, 7: 1)分离,得到 2.06g 产物(73%)。

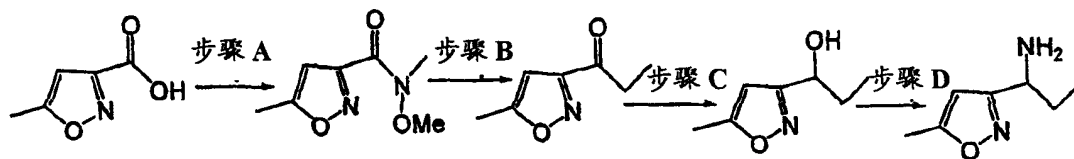
步骤 C

0℃ 下,往得自以上步骤 B 的产物(2.05g)的 THF 溶液(60ml)中加入 LAH 溶液(1M 的乙醚溶液, 12.8ml)。在室温下搅拌反应液 30 分钟。加入水和 1 M NaOH,直至形成沉淀,用 EtOAc 稀释,搅拌 30 分钟,接着经硅藻土滤垫过滤。真空浓缩有机滤液,得到 1.56g 产物(93%)。

步骤 D

往得自以上步骤 C 的产物(2.15g)的二氯甲烷溶液(100ml)中加入 Dess-Martin 氧化剂(7.26g)的二氯甲烷溶液(45ml),搅拌 30 分钟。所得混合液用乙醚(200ml)稀释。有机层用 1 N NaOH、水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩得到油状物和固体物。产物用乙醚萃取并过滤。在滤液中结晶析出一些固体物,再次过滤并真空浓缩滤液得到 2.19g 产物。

制备例 34.9



步骤 A

在 0 °C , 往羧酸 (5g) 的二氯甲烷溶液 (400ml) 中加入 $\text{N}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3\cdot\text{HCl}$ (11.5g)、DEC (15.1g)、HOBt (5.3g) 和 NMM (43ml), 搅拌 14 小时。混合液用二氯甲烷 (100ml) 稀释, 有机层用 10% HCl、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩得到 5.74g 粗产物 (85%)。

步骤 B

-78 °C 下, 往碘代乙烷 (0.56ml) 的乙醚溶液 (5ml) 中滴加入叔丁基锂 (1.7M 的戊烷溶液, 8.3ml)。将混合液温热至室温下 1 小时, 转移至装有得自以上步骤 A 的产物 (1g) 的 THF 溶液 (12ml) 的 100ml 的圆底烧瓶中。-78 °C 下搅拌混合液 1 小时, 并在 0 °C 再搅拌 2 小时。依次滴加入 1 M HCl 和二氯甲烷。分离各层, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩得到 620mg 产物 (76%)。

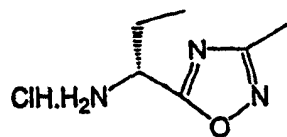
步骤 C

0 °C 下, 往得自以上步骤 B 的产物 (620mg) 的 THF 溶液/MeOH (10:1) 中一次性加入 NaBH_4 (250mg)。将所得混合液在 0 °C 下搅拌过夜, 真空浓缩, 将粗产物溶解在二氯甲烷中, 用 1 N NaOH 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩得到 510mg 产物。

步骤 D

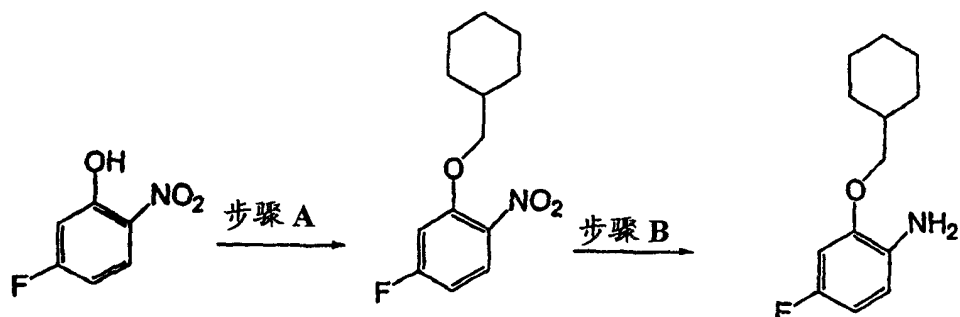
使上述材料按照在制备例 75.75 步骤 B 和 C 中阐述的方法进行反应得到 170mg 胺产物 (28%)。

制备例 34.10



按照在专利 WO96/22997, 56 页中阐述的类似方法制备上述胺, 但在 DCC 偶合中使用乙基甘氨酸代替苄基甘氨酸。

制备例 34.11



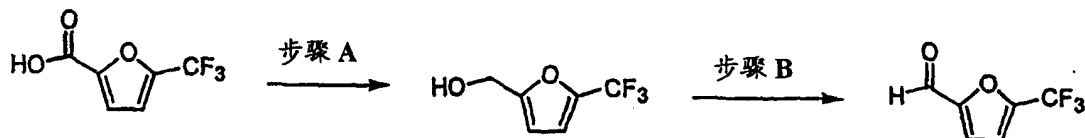
步骤 A

往硝基化合物(3.14g)和环己基甲醇(1.14g)的 THF 溶液(50ml)中加入 PPH_3 (4.72g), 冷却至 0°C 。滴加入氮杂二甲酸二异丙酯(3.15ml), 并搅拌过夜。将反应液真空浓缩, 经快速柱层析(己烷/EtOAc, 30: 1)纯化, 得到产物(3.3g), 该产物直接用于下一步骤中。

步骤 B

在氢气气氛(55psi)中, 往得自以上步骤 A 的产物(3.3g)的 EtOH 溶液(50ml)中加入 10% Pd/C(1.7g)并搅拌过夜。将反应液经硅藻土过滤并真空浓缩得到 3.2g 产物。

制备例 34.12



步骤 A

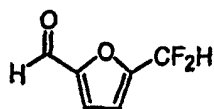
0°C 下, 将酸(2g)的乙醚溶液(20ml)滴加入 LiAlH_4 (350mg)的乙醚悬浮液(15ml)中。回流所述溶液 3 小时, 在室温下搅拌过夜。加入 5%

KOH, 将反应液过滤, 用乙醚萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到产物(1.46g, 79%, $MH^+=166$)。

步骤 B

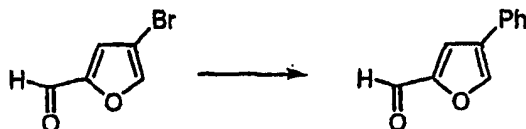
在室温下, 往得自以上的醇(1.46g)的二氯甲烷溶液中分次加入 Dess-Martin 试剂(5.6g)和一滴水, 在室温下搅拌整个周末。加入 10% $Na_2S_2O_3$ 并搅拌 20 分钟, 用二氯甲烷萃取, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩得到 1.1g 产物(76%)。

制备例 34.13



按照在 EP 专利 0 555 153 A1 中阐述的方法制得上式的化合物。

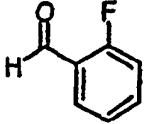
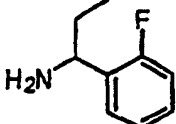
制备例 34.14

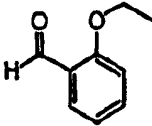
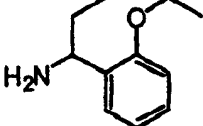
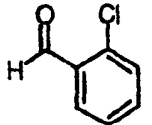
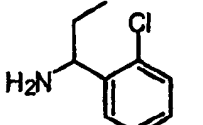
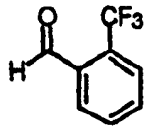
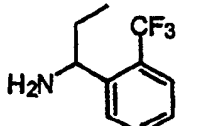
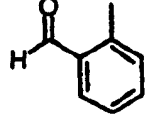
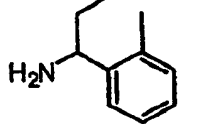
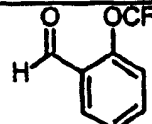
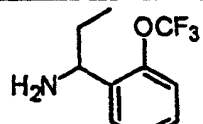
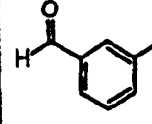
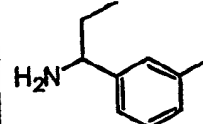
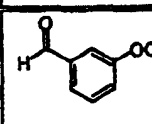
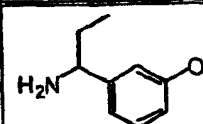
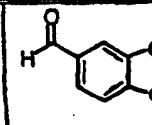
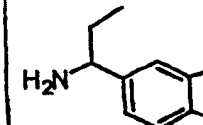


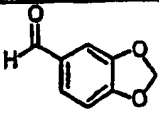
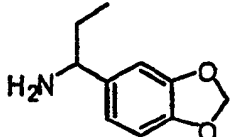
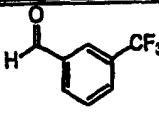
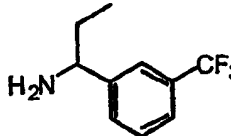
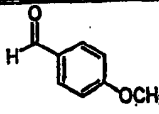
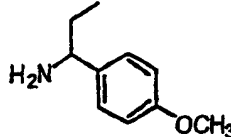
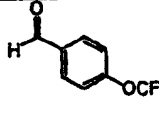
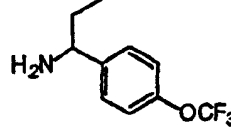
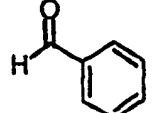
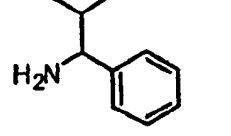
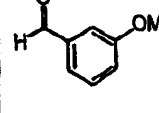
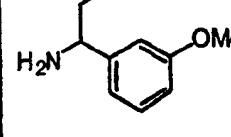
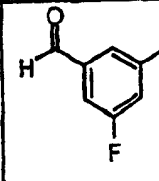
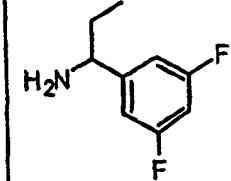
使上述醛(500mg)按照在制备例 13.4 步骤 A 中阐述的方法进行反应得到 372mg 产物(76%)。

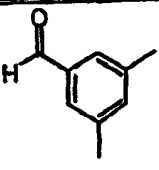
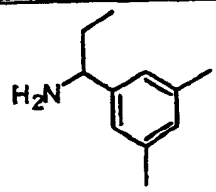
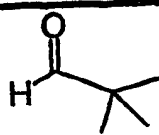
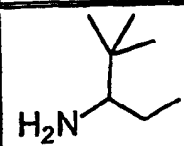
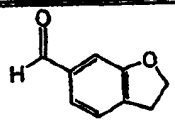
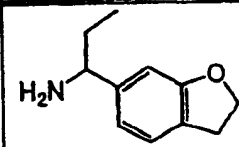
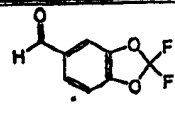
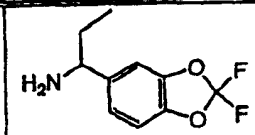
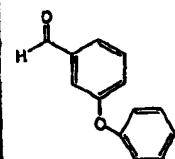
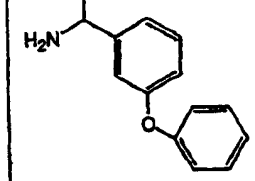
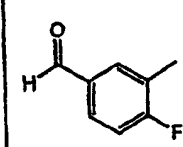
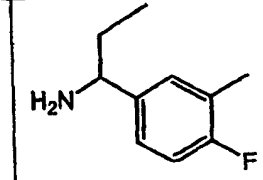
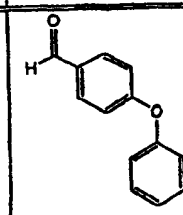
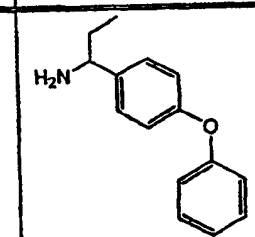
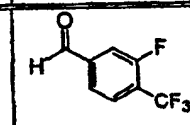
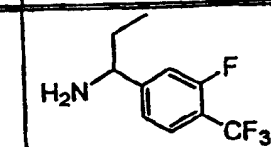
制备例 35-51.20

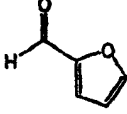
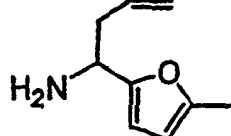
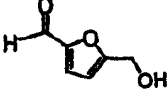
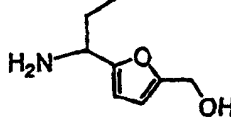
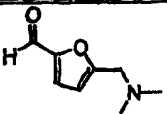
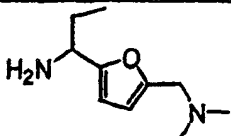
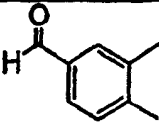
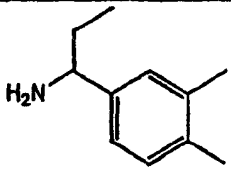
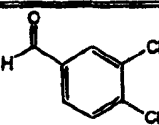
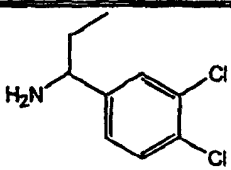
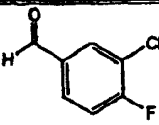
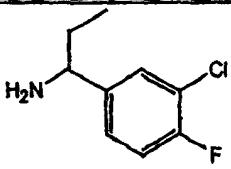
按照在制备例 34 中阐述的方法, 但使用下表所列的各种商品醛和格氏试剂, 得到以下的各种胺产物。

制备例	醛	格尼试剂	胺	1.产率(%) 2. MH ⁺
35		EtMgBr		1. 65% 2. 154

36		EtMgBr		1. 75% 2. 180
37		EtMgBr		1. 78% 2. 170
38		EtMgBr		1. 34% 2. 204
39		EtMgBr		1. 68% 2. 150
40		EtMgBr		1. 40% 2. 220
41		EtMgBr		1. 73% 2. 154
42		EtMgBr		1. 52% 2. 220
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180

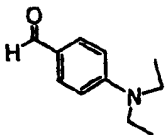
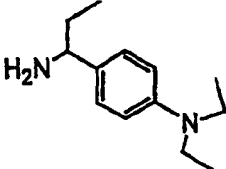
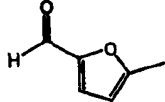
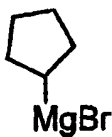
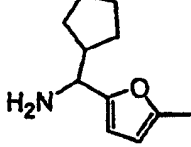
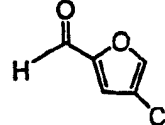
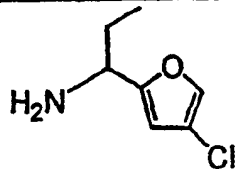
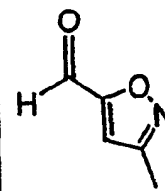
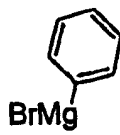
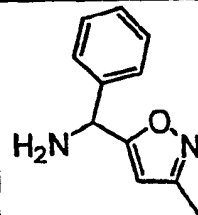
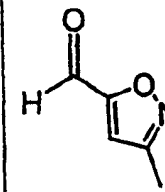
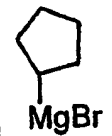
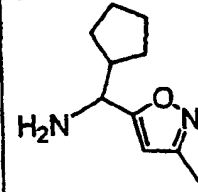
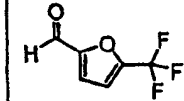
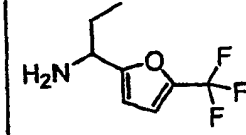
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180
44		EtMgBr		1. 20% 2. 204
45		EtMgBr		1. 80% 2. 166
46		EtMgBr		1. 35% 2. 220
47		<i>i</i> -PrMgBr		1. 20% 2. 150
48		EtMgBr		1. 77% 2. [M-NH ₂] ⁺ = 149
49		EtMgBr		1. 77% 2. 172

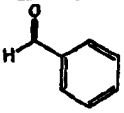
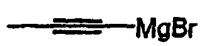
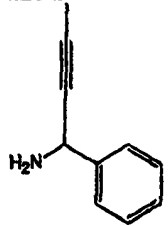
50		EtMgBr		1. 78% 2. [M-NH ₂] ⁺ = 147
51		EtLi		1. 10% 2. 116
51.2		EtMgBr		1. 37% 2. 161
51.3		EtMgBr		1. 63% 2. 216
51.4		EtMgBr		1. 71% 2. 228
51.5		EtMgBr		1. 89% 2. 168
51.6		EtMgBr		1. 20% 2. 228
51.8		EtMgBr		1. 36% 2. 222

51.10		 MgBr		1. 95% 2. 152.1
51.11		EtMgBr		1. 61% 2. 138.1 MH ⁺ - H ₂ O
51.12		EtMgBr		1. 70% 2. 184.1
51.18		EtMgBr		1. 42% 2. 147 [M-NH ₂] ⁺
51.19		EtMgBr		1. 67% 2. 204
51.20		EtMgBr		1. 33% 2. 188

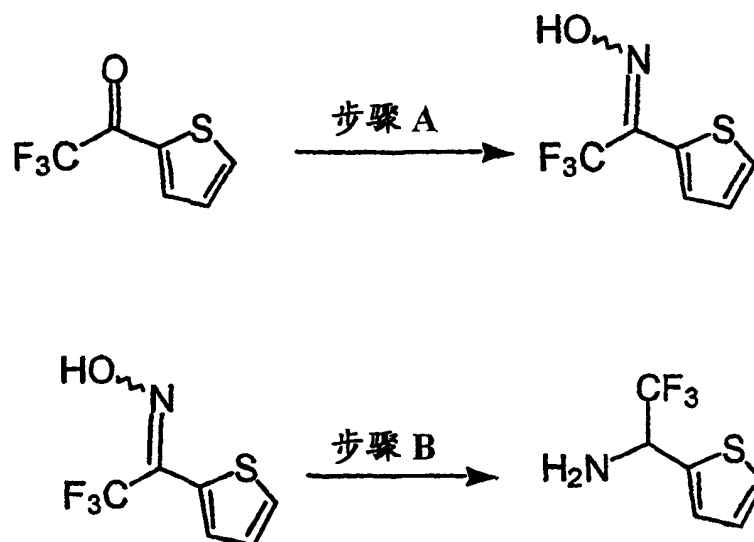
制备例 51.25-51.31

按照在实施例 34 中阐述的方法, 但使用下表所列的各种商品醛和格氏试剂, 得到以下的各种胺产物。

制备例	醛	格尼试剂	胺	产率(%)
51.25		EtMgBr		20%
51.26				77%
51.27	(34.2) 	EtMgBr		51%
51.28	(78.1) 			56%
51.29	(78.1) 			54%
51.30	(34.12) 	EtMgBr		80%

51.31				10%
-------	---	---	--	-----

制备例 52



步骤 A

将 2-(三氟乙酰基)噻吩(2 mL, 15.6 mmol)、盐酸羟胺(2.2 g, 2 当量)、二异丙基乙胺(5.5 mL, 2 当量)和 MeOH(50 mL)的混合液在回流下搅拌 48-72 小时, 随后真空浓缩。剩余物用 EtOAc 稀释, 用 10% KH_2PO_4 洗涤并用硫酸钠(无水)干燥。过滤并浓缩得到所需的肟(2.9 g, 96%), 该产物未经进一步纯化直接用于步骤 B 中。

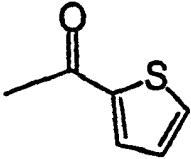
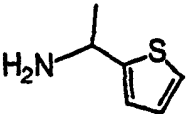
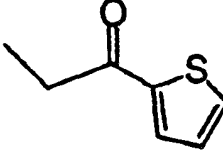
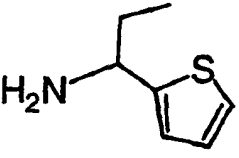
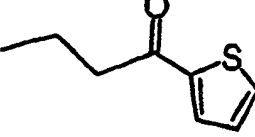
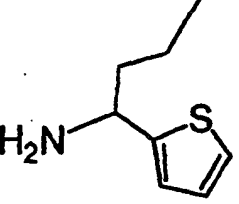
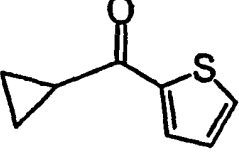
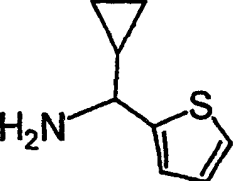
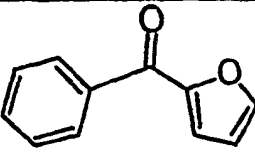
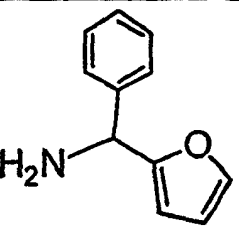
步骤 B

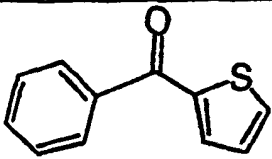
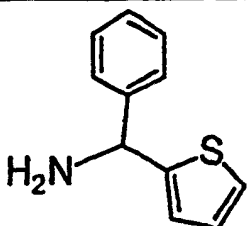
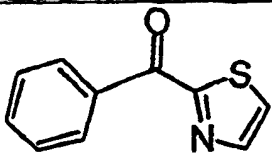
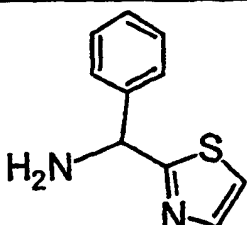
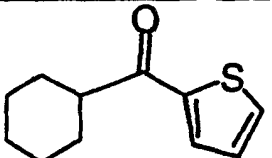
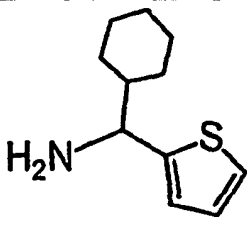
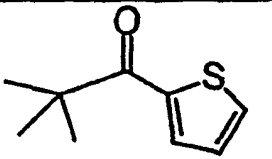
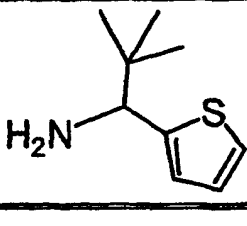
在 30 分钟内, 往得自以上步骤 A 的产物的 TFA 混合液(20 mL)中分批加入锌粉(3 g, 3 当量), 并在室温下搅拌过夜。过滤出固体物, 将混合液真空浓缩。加入 NaOH 水溶液(2 M), 将混合液用二氯甲烷萃取数次。将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到所需的产

物(1.4 g, 50%)。

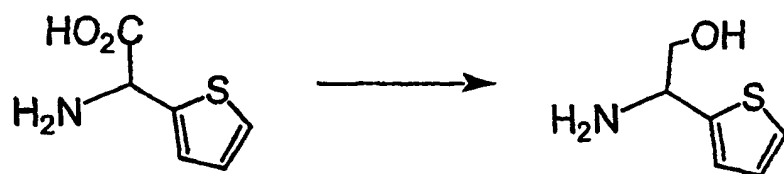
制备例 53-61

按照在制备例 52 中阐述的方法, 但使用在下表中所列出的商品酮, 得到以下各种胺。

制备例	酮	胺	1. 产率(%) 2. MH^+
53			1. 11% 2. 128
54			1. 33% 2. 142
55			1. 49% 2. 156
56			1. 5% 2. 154
57			1. 47% 2. 174

58			1. 71% 2. 190
59			1. 78% 2. 191
60			1. 80% 2. 190
61			1. 9% 2. 156

制备例 62

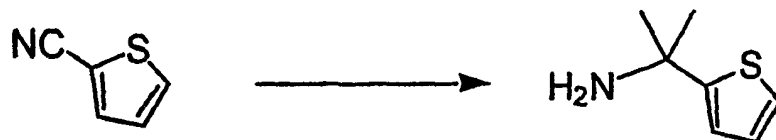


往经冷却的(0-5℃)的 L- α -(2-噻吩基)甘氨酸(0.5 g)和 LiBH_4 (2M 的 THF 溶液, 3.8 mL)的无水 THF 悬浮液(10 mL)中缓慢加入碘(0.8 g)的 THF(5 mL)溶液。在室温下搅拌 15 分钟后, 将混合液在回流下搅拌过夜。冷却至室温后, 滴加入 MeOH 直至不再释放出气体。30 分钟后, 将混合液蒸发。将油状剩余物在 20 mL KOH 中搅拌 4 小时, 用盐水稀释和用 EtOAc 萃取。

将有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到粗制混合物。

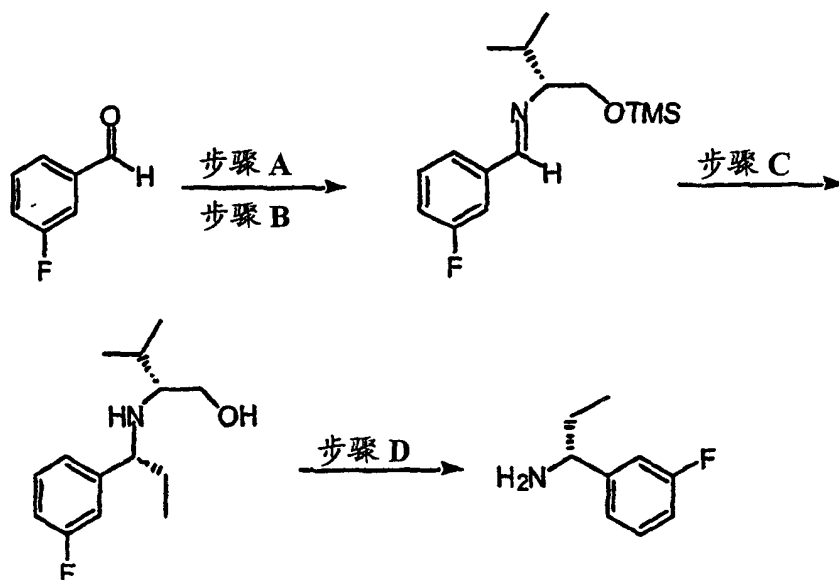
经快速柱层析(50% EtOAc/二氯甲烷, 硅胶)纯化, 得到产物(0.3 g, 63%, $MH^+ = 144$)。

制备例 63



将 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ 在 $140-150^\circ C$ 下干燥 22 小时。往固体上加入 THF(80 mL, 无水溶液), 搅拌 2 小时后, 将所述悬浮液冷却至 $-78^\circ C$, 在 30 分钟内往其中加入甲基锂。再搅拌 30 分钟后, 加入 2-噻吩甲腈溶解在无水 THF(4.5 mL)中的溶液, $-78^\circ C$ 下再搅拌所得的混合液 4.5 小时。加入浓氨水(25 mL), 将混合液温热至室温, 经硅藻土过滤。滤液用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到粗制混合液。经快速柱层析(5% MeOH, 二氯甲烷, 硅胶)纯化, 得到所需的产物(1.2 g, 62%)。

制备例 64



步骤 A

0℃下, 往(D)-缬氨醇(valinol)(4.16 g, 40.3 mmol)的二氯甲烷溶液(60 mL)中加入硫酸镁(20 g), 接着滴加入 3-氟代苯甲醛(5.0 g, 40.3 mmol)。0℃下搅拌所述多相溶液 2h, 温热至室温, 并搅拌过夜(14h)。将混合液过滤, 干燥的反应物用二氯甲烷(2 x 10 mL)洗涤。减压浓缩滤液得到 8.4 g(100%)油状物, 该油状物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。

步骤 B

在室温下, 往得自步骤 A 的亚胺(8.4 g, 40.2 mmol)的二氯甲烷溶液(60 mL)中加入 Et₃N(6.2 mL, 44.5 mmol), 接着滴加入 TMSCl(5.7 mL, 44.5 mmol)。室温下搅拌所述混合液 6h, 过滤出所形成的 ppt, 用二氯甲烷(2 x 10 mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩, 将剩余物溶于 Et₂O/己烷(1: 1/150 mL)中。过滤出所得沉淀物, 减压浓缩滤液得到 10.1 g(89%)油状的保护的亚胺。该材料未经进一步纯化直接用于下一步骤中。

步骤 C

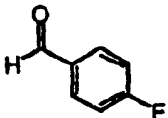
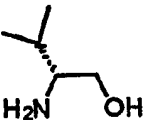
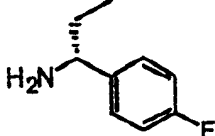
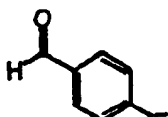
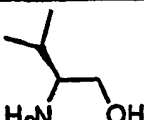
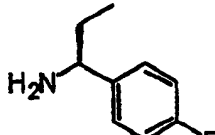
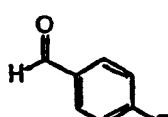
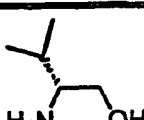
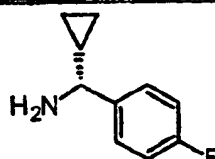
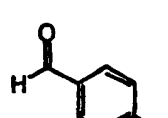
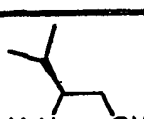
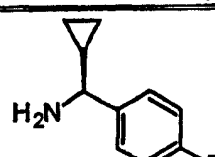
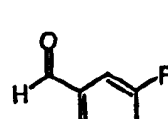
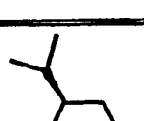
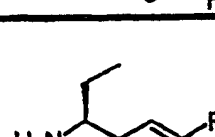
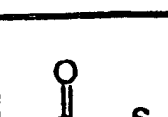
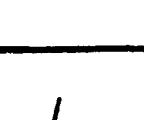
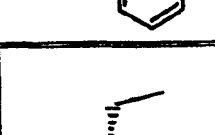
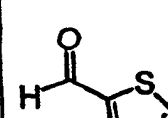
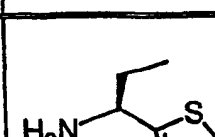
-78℃下, 往 EtI(4.0 g, 25.6 mmol)的乙醚溶液(40 mL)中加入叔丁基锂(30.1 mL, 51.2 mmol, 1.7 M 的戊烷溶液), 并将所得混合液搅拌 10 分钟。将混合液温热至室温, 搅拌 1 小时, 并再次冷却至 -40℃。经滴液漏斗滴加入得自步骤 B 的亚胺(6.0 g, 21.4 mmol)的乙醚溶液(30 mL)得到亮橙色的混合液。 -40℃下搅拌反应混合液 1.5 h, 随后加入 3M HCl(50 mL), 将混合液温热至室温。加入水(50 mL)并分离各层。水层用乙醚(2 x 30 mL)萃取, 合并各有机层并丢弃。将水层冷却至 0℃, 小心用固体 NaOH 颗粒处理, 直至 pH = 12。水层用乙醚(3 x 30 mL)萃取, 将合并的各层用盐水(1 x 30 mL)洗涤。将有机层干燥(硫酸钠)、过滤并减压浓缩得到 4.8 g(产率 94%)油状的胺。该粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。

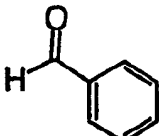
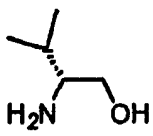
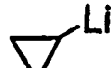
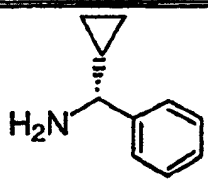
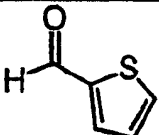
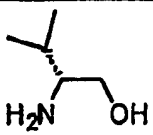
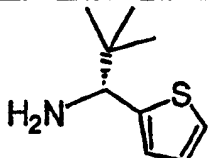
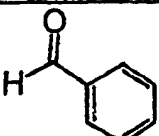
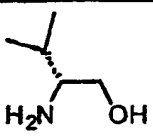
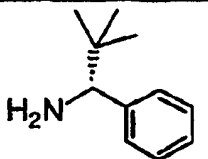
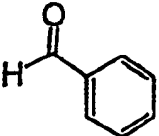
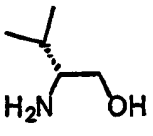
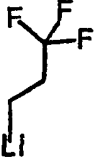
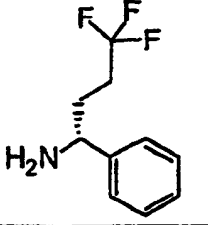
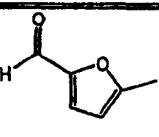
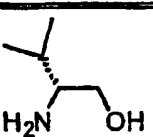
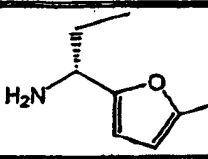
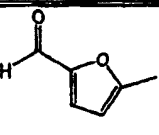
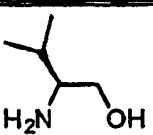
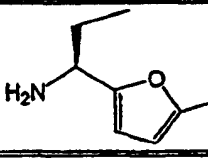
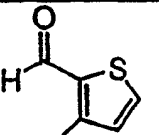
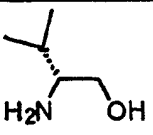
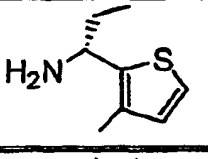
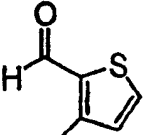
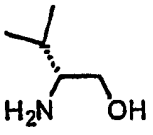
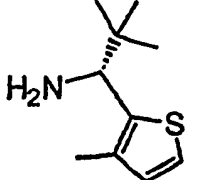
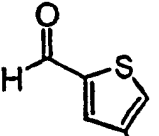
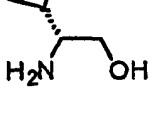
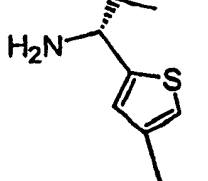
步骤 D

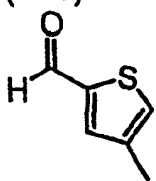
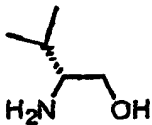
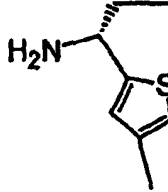
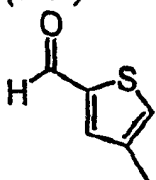
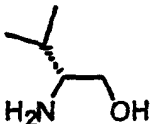
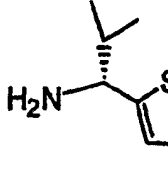
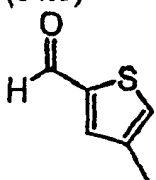
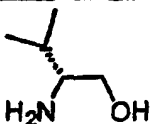
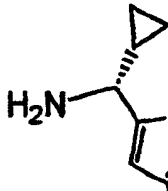
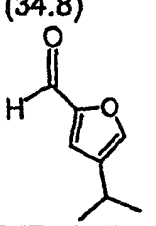
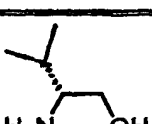
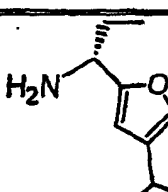
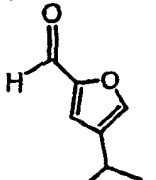
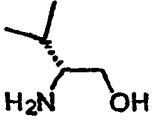
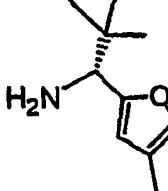
在室温下, 往得自步骤 C 的胺(4.5 g, 18.8 mmol)的甲醇溶液(80 mL)中加入 MeNH_2 (25 mL, 40%的水溶液), 接着加入 H_3IO_6 (14.0 g, 61.4 mmol)的水溶液(25 mL)。搅拌所得的多相混合液 1.5 小时(直至经 TLC 测定反应完成), 过滤出所得沉淀物。剩余的滤液用水(50 mL)稀释, 将混合液用乙醚(4 x 60 mL)萃取。浓缩合并的有机层直至体积为 ~30 mL, 加入 3M HCl(75 mL)。将混合液搅拌过夜(室温下搅拌 12 小时), 随后浓缩混合液以除去挥发份。水层用乙醚(3 x 40 mL)萃取, 将有机层丢弃。将水层冷却至 0°C, 小心用固体 NaOH 颗粒处理, 直至 pH ~ 12。水层用乙醚(3 x 60 mL)萃取, 将合并的有机层干燥(硫酸镁)。减压浓缩有机层得到 2.8 g(产率 97%)所需的油状的胺[MH^+ 154]。 ^1H NMR 证实该化合物纯度 > 85%, 所述粗产物直接用于随后的偶合步骤中。

制备例 65-75.10

按照在制备例 64 中阐述的方法, 但使用下表的各种商品醛、氨基醇和有机锂试剂, 得到下表的各种光学纯胺产物。

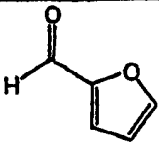
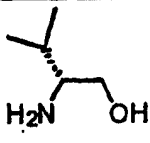
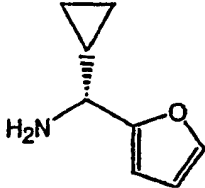
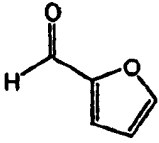
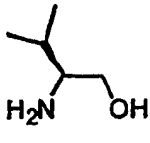
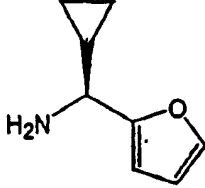
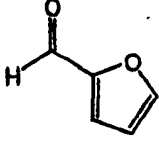
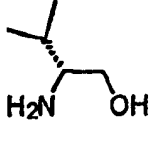
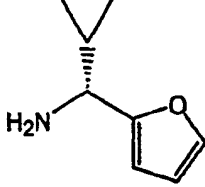
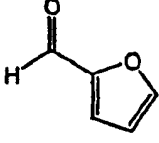
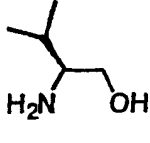
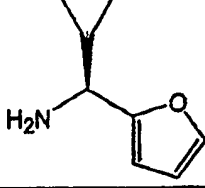
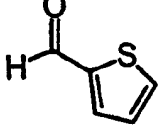
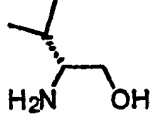
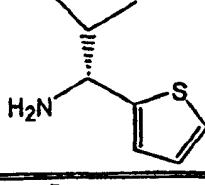
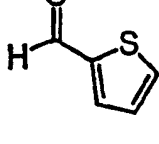
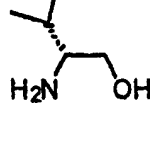
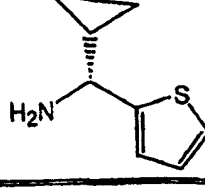
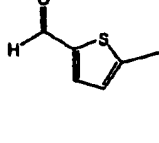
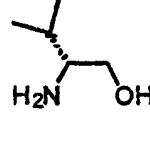
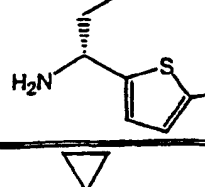
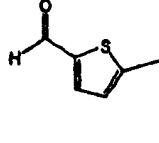
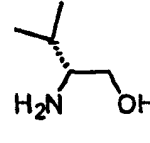
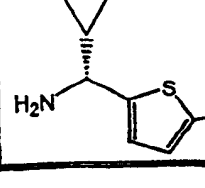
制备例	醛	氨基醇	有机锂	产物	1. 产率(%) 2. MH^+
65			EtLi		1. 62% 2. 154
66			EtLi		1. 70% 2. 154
67					1. 54% 2. 166
68					1. 67% 2. 166
69			EtLi		1. 67% 2. 154
70			EtLi		1. 42% 2. 142
71			EtLi		1. 36% 2. 142

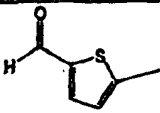
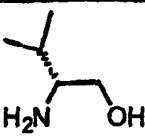
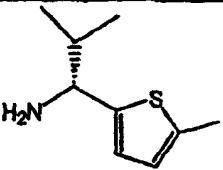
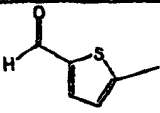
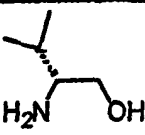
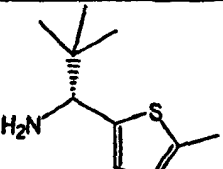
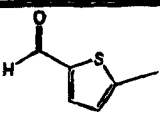
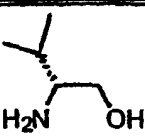
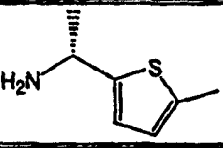
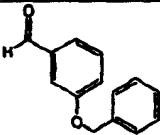
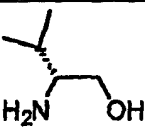
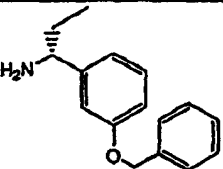
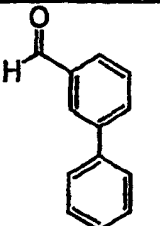
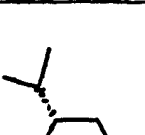
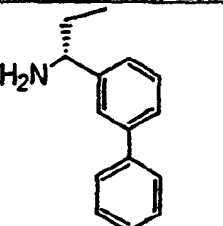
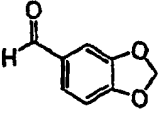
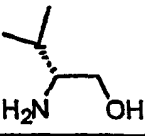
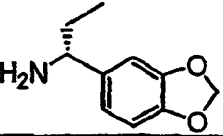
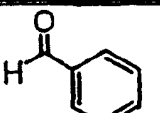
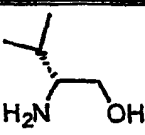
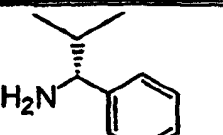
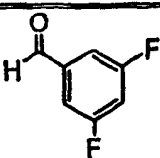
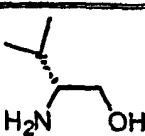
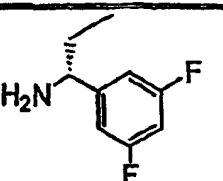
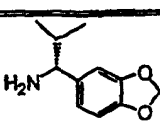
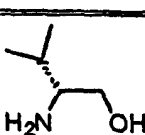
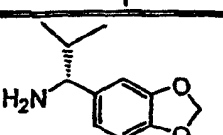
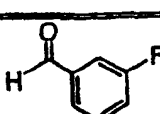
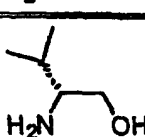
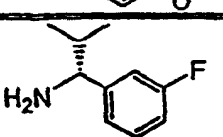
72					1. 62% 2. 148
73			t-BuLi		1. 27% 2. 256
74			t-BuLi		1. 15% 2. 164
75					1. 7% 2. 204
75.1			EtLi		1. 65% 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.2			EtLi		1. 62% 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.3			EtLi		1. 93% 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.4			t-BuLi		1. 50% 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.5	(34.6) 		t-BuLi		1. 48% 2. 167 [M-NH ₂] ⁺

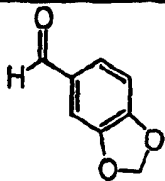
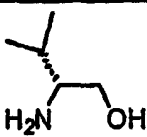
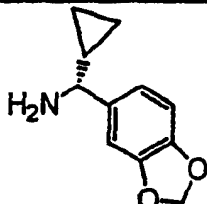
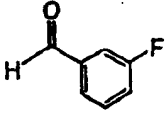
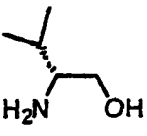
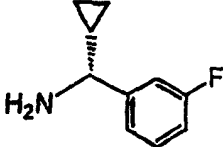
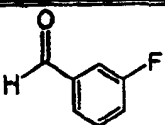
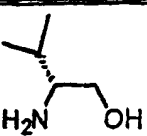
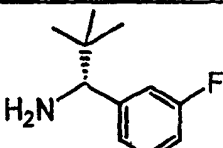
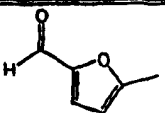
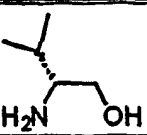
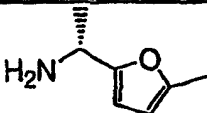
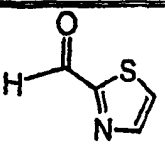
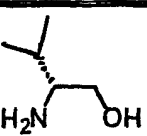
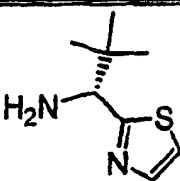
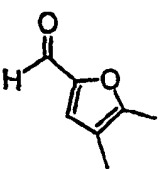
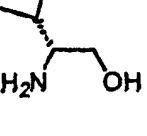
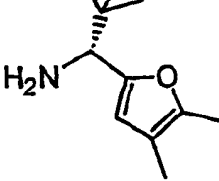
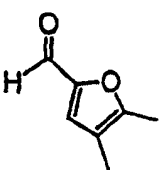
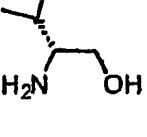
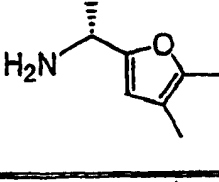
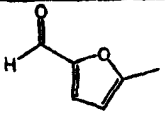
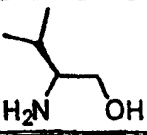
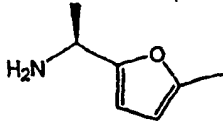
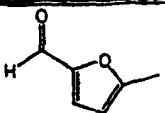
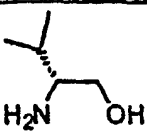
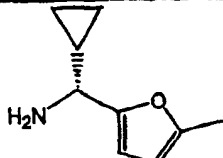
75.6	(34.6) 		EtLi		1. 97% 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.7	(34.6) 		iPrLi		1. 87% 2. 153 [M-NH ₂] ⁺
75.8	(34.6) 				1. 94% 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.9	(34.8) 		EtLi		1. 75% 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.10	(34.8) 		tBuLi		1. 30% 2. 179 [M-NH ₂] ⁺

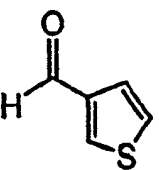
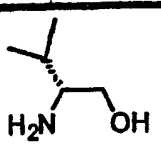
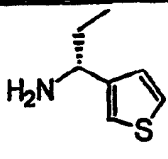
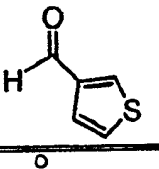
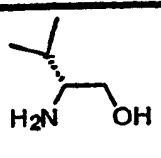
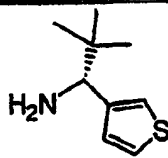
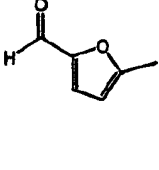
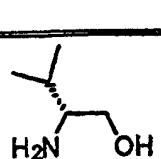
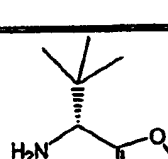
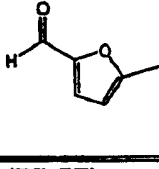
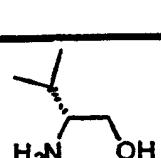
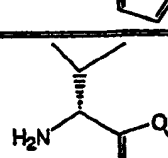
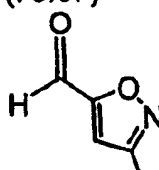
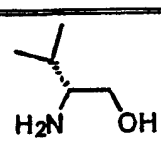
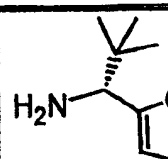
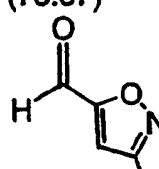
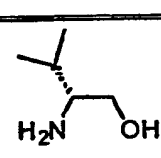
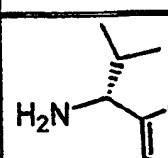
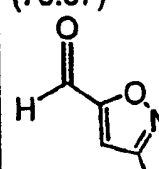
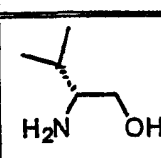
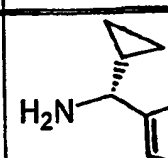
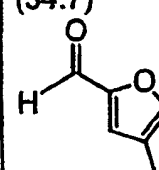
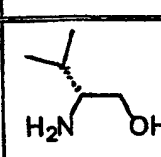
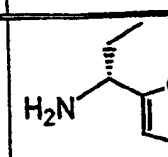
制备例 75.11-75.59

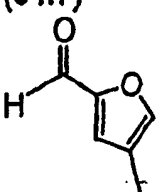
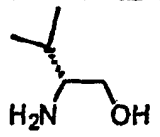
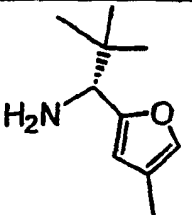
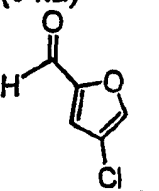
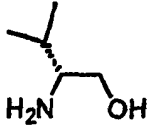
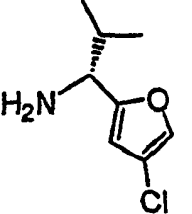
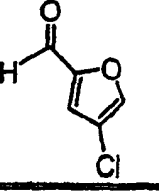
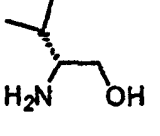
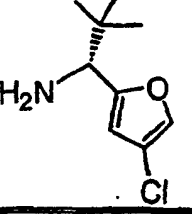
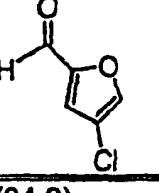
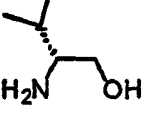
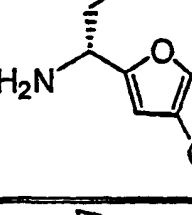
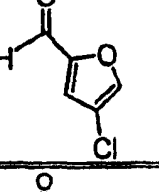
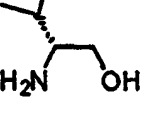
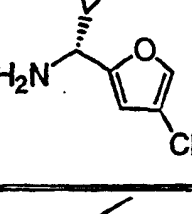
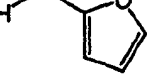
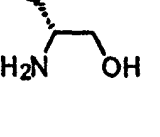
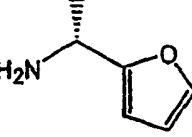
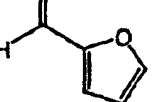
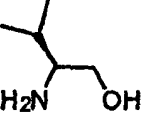
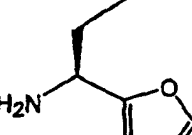
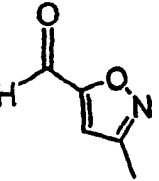
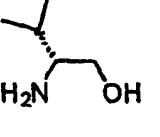
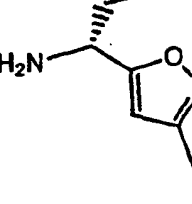
按照在制备例 64 中阐述的方法, 但使用下表的各制备的或商品的醛、氨基醇和有机锂试剂, 并采用上述胺粗产物, 得到下表的各光学纯胺产物。

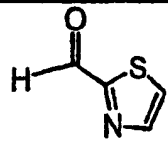
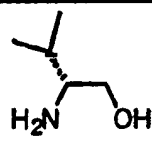
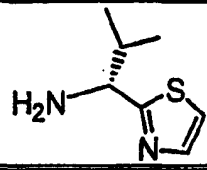
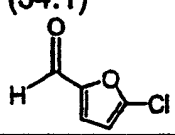
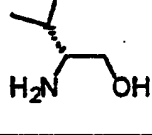
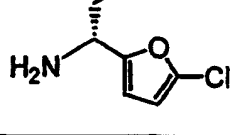
制备例	醛	氨基醇	有机锂	产物	产率(%)
75.11					52%
75.12					50%
75.13					57%
75.14					54%
75.15					58%
75.16					61%
75.17					72%
75.18					68%

75.19			iPrLi		77%
75.20			t-BuLi		15%
75.21			MeLi		50%
75.22			EtLi		23%
75.24			EtLi		20%
75.27			EtLi		65%
75.28			iPrLi		61%
75.29			EtLi		90%
75.30			iPrLi		62%
75.31			iPrLi		43%

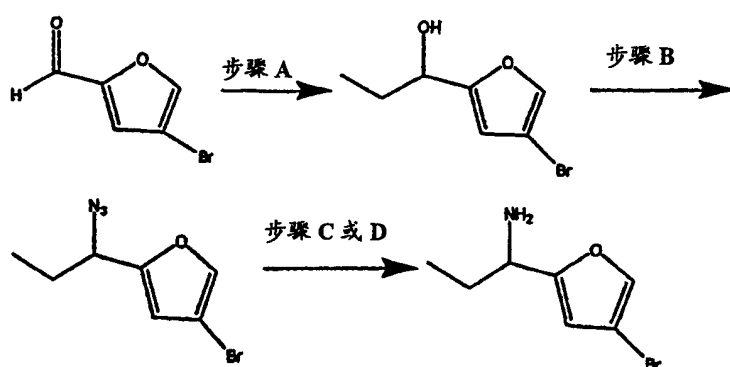
75.32					50%
75.33					50%
75.34					51%
75.35					51%
75.36					57%
75.37					60%
75.38					73%
75.39					48%
75.41					52%

75.42			EtLi		40%
75.43			tBuLi		20%
75.44			t-BuLi		79%
75.45			iPrLi		55%
75.46	(75.57) 		tBuLi		39%
75.47	(75.57) 		iPrLi		55%
75.48	(75.57) 				34%
75.49	(34.7) 		EtLi		61%

75.50	(34.7) 		tBuLi		25%
75.51	(34.2) 		iPrLi		33%
75.52	(34.2) 		tBuLi		30%
75.53	(34.2) 		EtLi		39%
75.54	(34.2) 				38%
75.55			EtLi		64%
75.56			EtLi		46%
75.57	(75.57) 		EtLi		62%

75.58			iPrLi		24%
75.59	(34.1) 		EtLi		70%

制备例 75.75



步骤 A

0℃下, 往醛(2.5g)的乙醚溶液(50ml)中滴加入 EtMgBr (4.56ml)。0℃下搅拌所述多相混合液 2 小时, 随后倒入装有饱和氯化铵(25ml)、冰和二氯甲烷(30ml)的烧杯中。在将所得的两相混合液搅拌 10 分钟后, 分离出有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到产物(2.41 g, 95%)。

步骤 B

在室温下, 往得自以上步骤 A 的醇(1 g)的甲苯溶液中加入 DPPA。将混合液冷却至 0℃, 加入 DBU, 室温下搅拌 12 小时。分离各层, 有机层用水和 1 N HCl 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。经制备柱层析(己烷/EtOAc 20/1)纯化, 得到产物(840mg, 75%)。

步骤 C

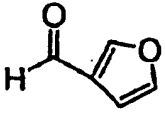
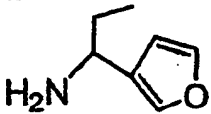
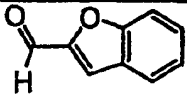
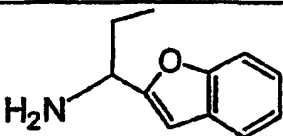
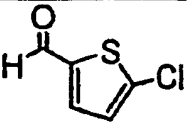
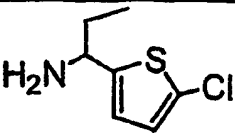
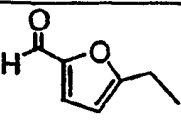
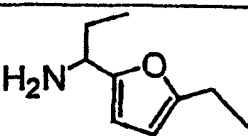
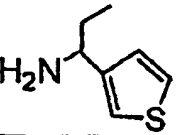
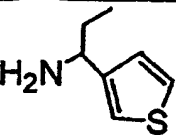
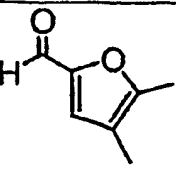
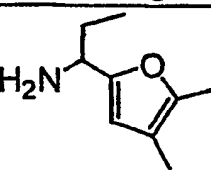
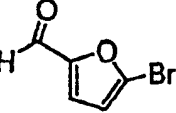
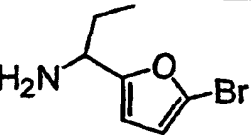
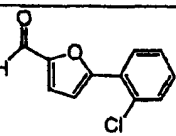
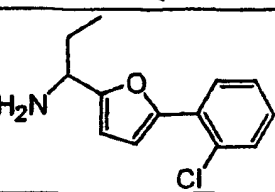
往得自以上步骤 B 的叠氮化物(730mg)的 THF 溶液(7ml)中加入 PPh_3 (1g)。搅拌多相溶液 12 小时，加入水(1.5ml)。将混合液回流过夜，冷却至室温并真空浓缩。往剩余物中加入乙醚和 1 N HCl。将水层冷却至 0℃，用 NaOH 颗粒碱化，用乙醚萃取。乙醚层用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到产物(405mg, 62%)。

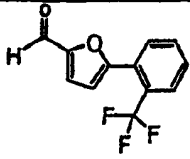
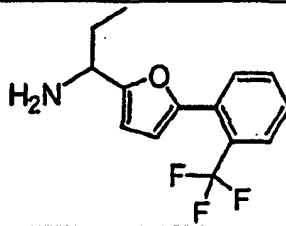
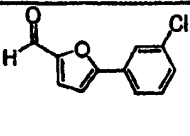
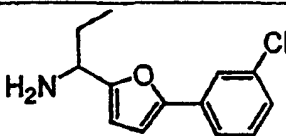
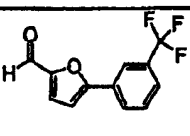
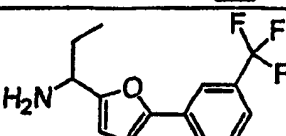
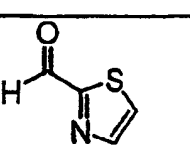
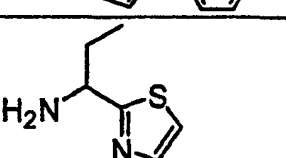
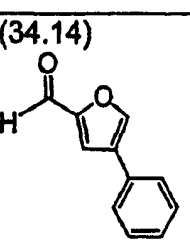
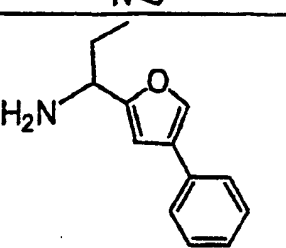
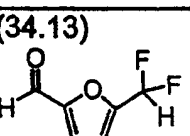
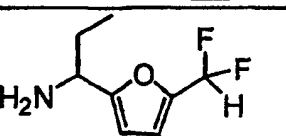
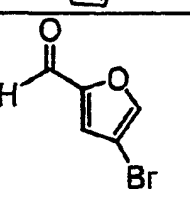
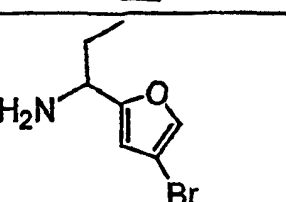
步骤 D

-10℃下，往叠氮化物的 THF 溶液中滴加入 LiAlH_4 。在室温下搅拌多相溶液 1 小时，随后回流 4 小时。将所述溶液冷却至 0℃，往反应液中加入水、2M NaOH 和乙醚。将混合液经硅藻土滤垫过滤。滤液用 3N HCl 处理。将水层冷却至 0℃，用 NaOH 颗粒碱化，用乙醚萃取。乙醚层用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到产物。

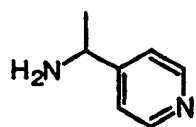
制备例 75.76-75.90

按照在制备例 75.75 中阐述的类似方法，使用所示的还原方法，得到以下各种胺。

制备例	醛	还原步骤	产物	产率%
75.76		D		43%
75.77		C		36%
75.78		D		32%
75.79		C		42%
75.80		D		56%
75.81		D		35%
75.82		C		13%
75.83		C		42%

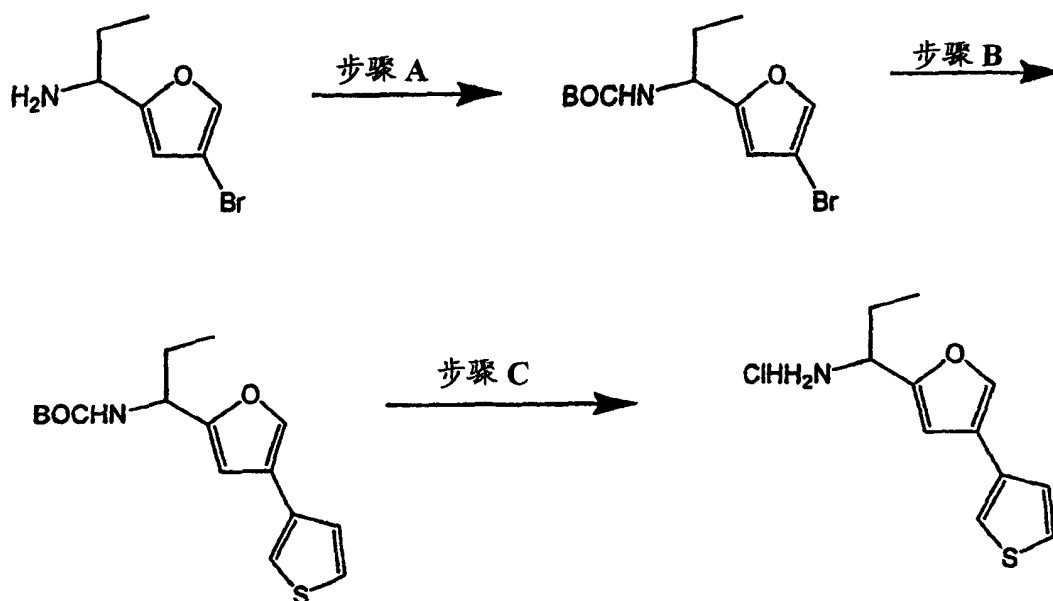
75.84		C		39%
75.85		C		26%
75.86		C		25%
75.87		C		14%
75.88	(34.14) 	C		49%
75.89	(34.13) 	C		34%
75.90		C		44%

制备例 76



按照在 *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3319-3323 中所述的方法制得所需的化合物。

制备例 76.1



步骤 A

0℃下, 往得自制备例 75.90 的胺(2.22g)的二氯甲烷溶液(50ml)中依次加入 TEA(3.03ml)和 BOC₂O(2.85g)。在室温下搅拌所述多相混合液过夜。往反应液中加入 10% 柠檬酸, 并分离各层。有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物经快速柱层析(己烷/EtOAc 10: 1)纯化, 得到 2.7g 油状物(81%)。

步骤 B

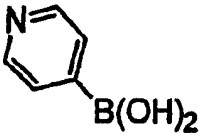
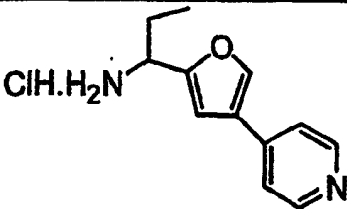
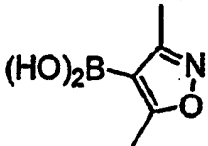
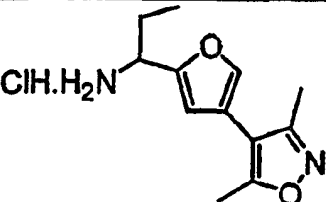
按照制备例 13.4 步骤 A 的方法, 但使用得自以上步骤 A 的产物(450mg)和 3-噻吩硼酸(284mg), 制得产物(325mg, 71%)。

步骤 C

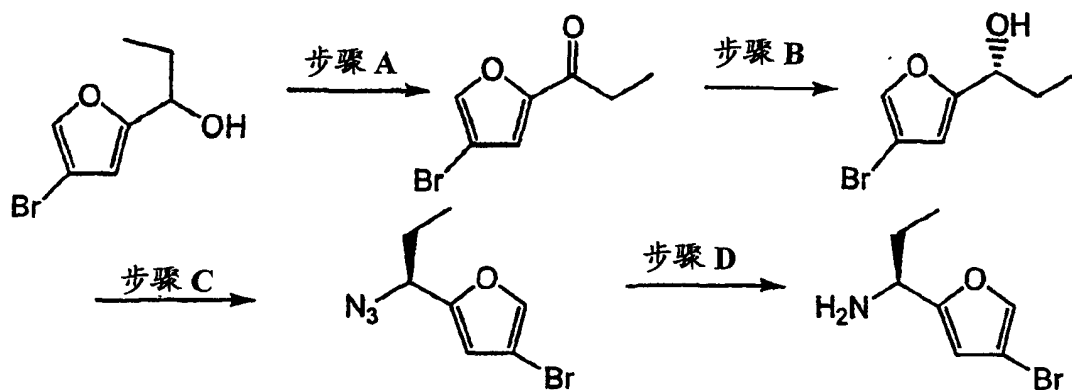
往得自以上步骤 B 的产物(325g)中加入 4M HCl 的二噁烷(1.31 ml), 并搅拌 1 小时。将反应液真空浓缩, 剩余物溶于二氯甲烷溶液中并再次真空浓缩。重复该方法 5 次, 得到半固体物(89%)。

制备例 76.2-76.3

按照在制备例 76.1 中阐述的方法, 但使用各种商品硼酸, 制得所示的各种胺。

制备例	硼酸	产物	产率%
76.2			70%
76.3			35%

制备例 76.10



步骤 A

使得自制备例 75.75 步骤 A 的产物(2.5g)按照制备例 13.11 步骤 B 的方法进行反应得到酮(1.93g, 78%)。

步骤 B

0℃下, 往得自以上步骤 A 的酮(500mg)的 THF 溶液(5ml)中依次

滴加入 S-2-甲基-CBS-硼杂噻唑烷(0.98ml)和 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.48ml)。0℃下搅拌所述混合液 2 小时，温热至室温并搅拌过夜。将混合液冷至 0℃，用 MeOH(10ml)处理。搅拌 20 分钟后，真空浓缩反应液。将剩余物溶解在二氯甲烷中，依次用 1 M HCl、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。粗产物经制备柱层析(己烷/EtOAc 4: 1)纯化，得到 650mg 油状物(89%)。

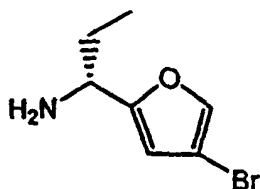
步骤 C

使得自以上步骤 B 的手性醇按照制备例 75.75 步骤 B 的方法进行反应得到叠氮化物。

步骤 D

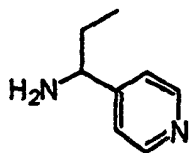
使得自以上步骤 C 的叠氮化物按照制备例 75.75 步骤 C 的方法进行反应得到胺产物。

制备例 76.11



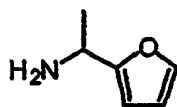
如制备例 76.10，但在步骤 B 中使用 R-2-甲基-CBS-硼杂噻唑烷制得所需的化合物。

制备例 77



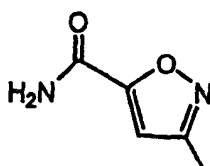
按照在 *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3319-3323 中所述的方法制得所需的化合物。

制备例 78



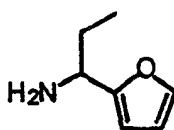
按照在 *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 181-183 中所述的方法制得所需的化合物。

制备例 78.1



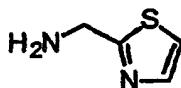
按照在 *J. Organometallic Chem.* 1998, 567, 31-37 中所述的方法制得所需的化合物。

制备例 79



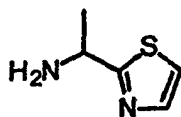
按照在 *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 181-183 中所述的方法制得所需的化合物。

制备例 80



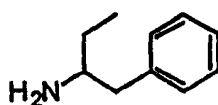
按照在 a) *Synthesis* 1987, 998-1001、b) *Synthesis* 1996, 641-646 和 c) *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2176-2186 中所述的方法制得所需的化合物。

制备例 81



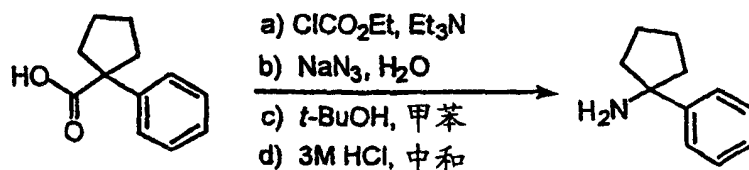
按照在 a) *Synthesis* 1987, 998-1001, b) *Synthesis* 1996, 641-646 和 c) *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2176-2186 中所述的方法制得所需的化合物。

制备例 82



按照在 *J. Med. Chem.* 1988, 31, 2176-2186 中所述的方法制得所需的化合物。

制备例 83



0℃下, 往上式的羧酸(1.5 g, 7.89 mmol)的水/丙酮溶液(1: 10/总 12 mL)中依次加入 Et₃N(1.43 mL, 10.3 mmol)和氯甲酸乙酯(0.83 mL, 8.68 mmol)。将所得混合液搅拌 30 分钟, 随后滴加入 NaN₃(0.77g, 11.8 mmol)的水溶液(2 mL)。0℃下搅拌所得的多相混合液 1 小时, 随后加入冷水(5 mL)和乙醚(10 mL)。分离各层并将水层用乙醚(2 x 10 mL)萃取。合并各有机层, 加入甲苯(20 mL), 将各有机层干燥(硫酸镁)并减压浓缩至 20 mL 的体积。加入 t-BuOH(5 mL)并将混合液回流 12 小时。将混合液减压浓缩, 将粗制的混合物溶于 3M HCl(30 mL)中, 加热回流 12 小时。将混合液冷至室温, 用乙醚(3 x 15 mL)萃取。将水层冷至 0℃, 加入固体 NaOH 颗粒, 直至 pH ~ 12。水层用乙醚(3 x 30 mL)萃取并将合并的各有机层干燥(硫酸镁), 减压浓缩得到 0.78 g(产率 61 %)

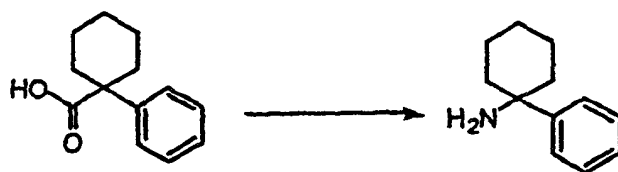
油状物 $[MH^+ 162]$ 。该产物未经进一步纯化直接使用。

制备例 84



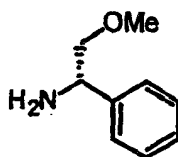
按照在制备例 83 中描述的方法制得相应的环丙基类似物。

制备例 85



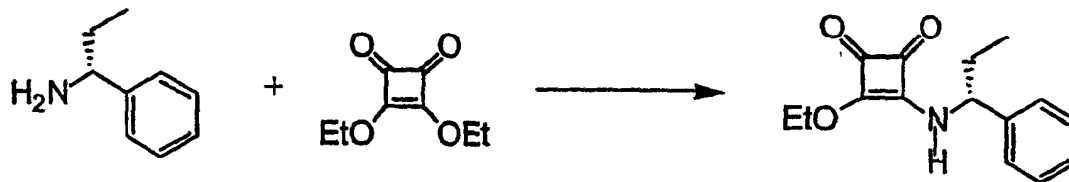
按照在制备例 83 中描述的方法，制得相应的环己基类似物。

制备例 86



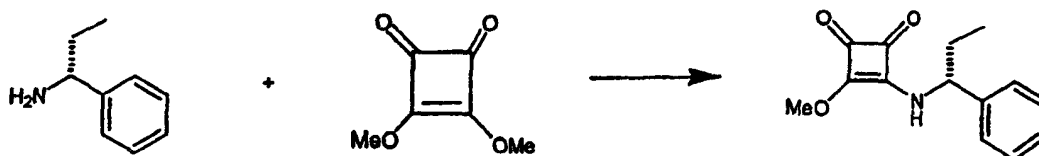
按照在 *J. Org. Chem.* 1978, 43, 892-898 中所述的方法制得所需的化合物。

制备例 87



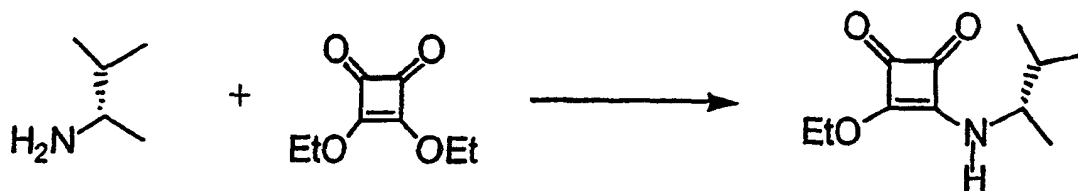
将(R)-(+)-苯基丙醇胺(8.2 g)、3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮(10 g)和无水乙醇(75 mL)的混合液在 0-25℃下搅拌 12 小时。过滤并浓缩滤液得到淤浆，将该淤浆在冷冻机中冷冻得到固体物，将其在乙醚中研磨得到所需的产物(10.5 g, 71 %, $MH^+ = 260$)。

制备例 87.1



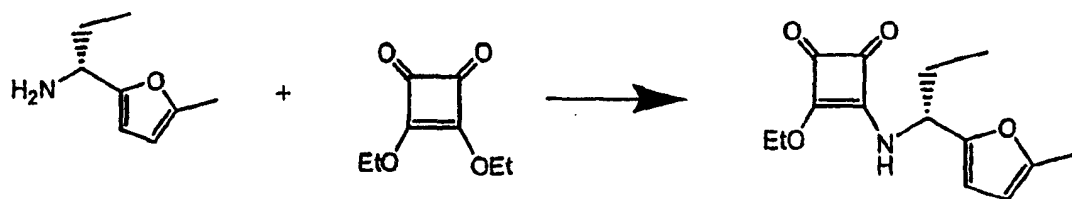
将(R)-1-苯基丙胺(4.82ml)和 3,4-二甲氧基-3-环丁烯-1,2-二酮(5.03g)在甲醇(40ml)中混合并搅拌过夜。将反应液真空浓缩并经快速柱层析(MeOH/二氯甲烷, 1:40)纯化, 得到 2.75g 产物(31%, $MH^+ = 246$)。

制备例 88



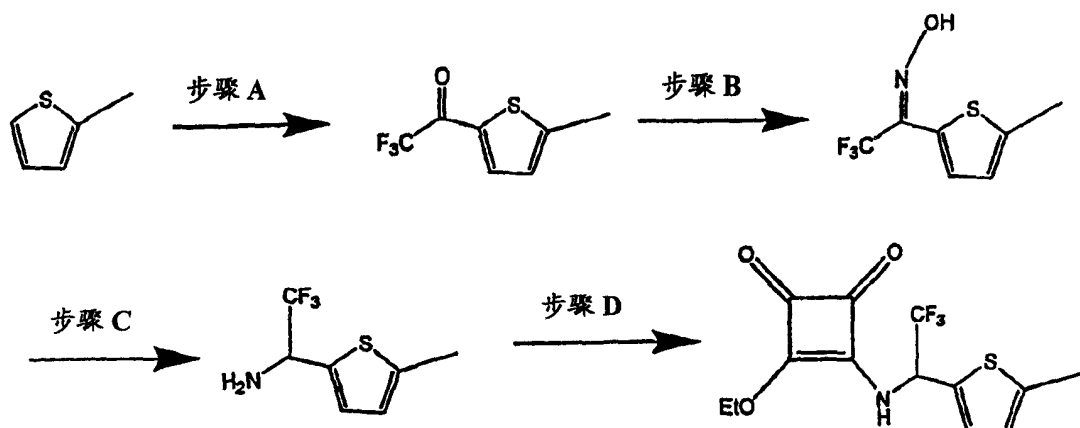
在 0-25℃下, 将(S)-(+)-3-甲基-2-丁胺(3.0 g)、3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮(5 g)和无水乙醇(100 mL)的混合液搅拌 12 小时。过滤并浓缩滤液得到淤浆, 该淤浆在用 Et_2O 稀释时发生固化。将所得固体在乙醚中研磨得到所需的固体状的产物(4.4 g, 72%, $MH^+ = 212$)。

制备例 88.1



将得自制备例 75.1 的胺(370mg)、3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮(0.39ml)和无水乙醇(5ml)的混合液在室温下搅拌过夜。经制备柱层析(3% EtOH/二氯甲烷)纯化后得到所需的产物(263mg, 37%)。

制备例 88.2



步骤 A

将 2-甲基噻吩(3g)溶解在 THF 中, 冷却至 -40°C 。滴加入正丁基锂(2.5M 的己烷溶液, 12.24ml)并在 -40°C 下搅拌 30 分钟。加入 $\text{CuBr}\cdot(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (6.29g), 静置升温至 -25°C , 加入三氟乙酸酐(4.32ml)。在 -15°C 下搅拌所述反应液整个周末。随后用饱和氯化铵猝灭并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到 4.59g 油状物(78%)。

步骤 B

将得自以上步骤 A 的产物(4.58g)、盐酸羟胺(3g)、乙酸钠(4.4g)、EtOH(75ml)和水(7.5ml)混合, 并加热至 75°C 过夜。将反应液真空浓缩, 溶于 1 N HCl 中, 用乙醚萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到 4.58g 产物(93%, $\text{MH}^+=210$)。

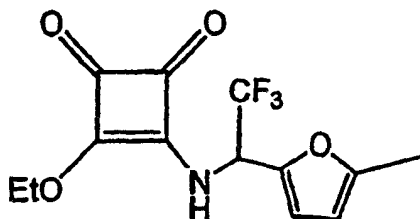
步骤 C

将得自以上步骤 B 的产物(4.5g)溶解在 TFA(40ml)中, 冷却至 0°C 。分批加入锌粉(4.2g), 使所述反应液升温至室温并搅拌过夜。将反应液真空浓缩, 溶于 1 N NaOH 中, 用乙醚萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到 3.43g 产物(80%)。

步骤 D

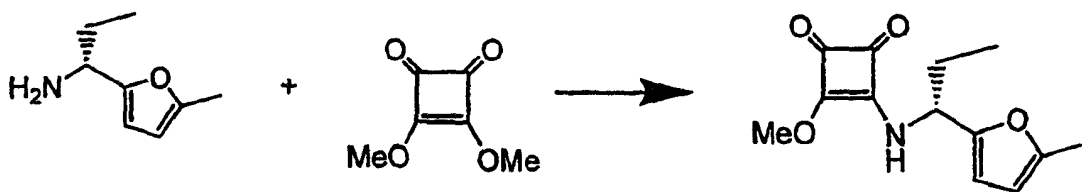
将得自以上步骤 C 的产物(526mg)、3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮(0.4ml)和无水乙醇(10 ml)在室温下搅拌过夜。制备柱层析(10% EtOAc/己烷)纯化后得到 178mg 产物(21 %, $MH^+=320$)。

制备例 88.3



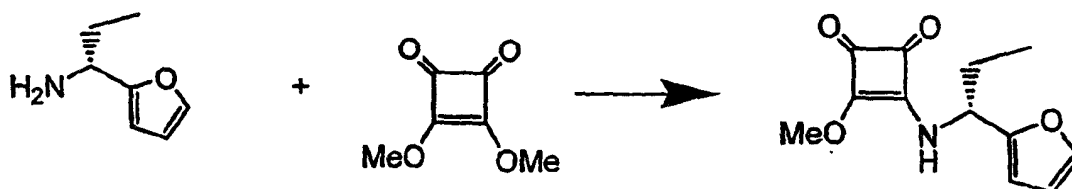
按照在制备例 88.2 中描述的不同方法, 但代替使用 2-甲基呋喃, 制得上式的环丁烯二酮中间体。

制备例 88.4



将得自制备例 75.1 的胺(973mg)和 3,4-二甲氧基-3-环丁烯-1,2-二酮(870mg)溶解在甲醇(20ml)中并搅拌 3 天。将反应液真空浓缩并经快速柱层析(MeOH/二氯甲烷, 1%)纯化, 得到 325mg 产物(19%, $MH^+=249.8$)。

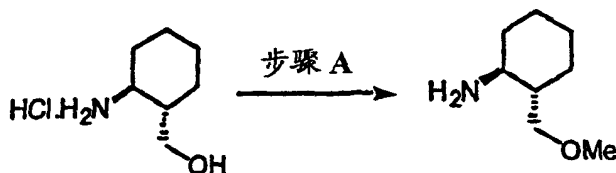
制备例 88.5



将得自制备例 75.9 的胺(323mg)和 3,4-二甲氧基-3-环丁烯-1,2-二酮(426mg)溶解在甲醇(10ml)中并搅拌整个周末。将反应液真空浓缩并

经快速柱层析(MeOH/二氯甲烷, 1: 20)纯化, 得到 407mg 产物(57%, $MH^+=235.8$)。

制备例 89



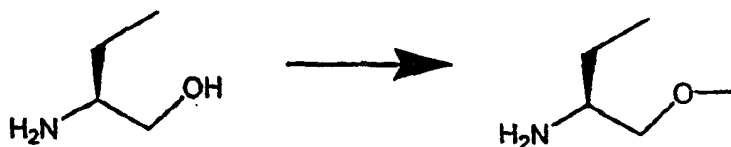
在室温下, 往 KH(0.45 g, 11.3 mmol)的 THF 溶液(15 mL)中分次加入胺盐酸盐(0.85 g, 5.1 mmol), 得到多相混合液。使混合液静置过夜(12h), 滴加入 MeI(0.32 mL, 5.1 mmol)。将所述混合液搅拌 6 小时, 随后将混合液小心倒入冷却的盐水(125 mL)中。将混合液用乙醚(3 x 25 mL)萃取, 合并各有机层并干燥(硫酸钠), 过滤并减压浓缩得到油状的粗产物。该粗产物未经进一步纯化或表征而用于偶合步骤中。

制备例 89.1



在室温下, 往 KH(1.1g)的 THF 溶液(20ml)中滴加入(R)-2-氨基-1-丁醇 48ml)得到多相混合液。将混合液静置过夜(18 小时), 随后滴加入 MeI(1.59ml)。搅拌所述混合液 4 小时, 随后加入盐水。用乙醚萃取, 用碳酸钾干燥, 过滤并真空浓缩得到 1.75g 油状物。

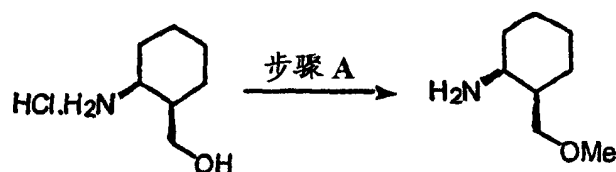
制备例 89.2



在室温下, 往 KH(1.1g)的 THF 溶液(20ml)中滴加入(S)-2-氨基-1-丁醇 48ml)得到多相混合液。将混合液静置过夜(18hr), 随后滴加入

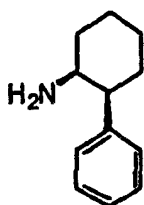
MeI(1.59ml)。搅拌所述混合液 4 小时,随后加入盐水。用乙醚萃取,用碳酸钾干燥,过滤并真空浓缩得到 1.75g 油状物。

制备例 90



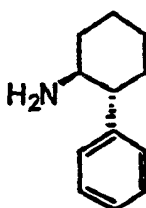
按照在制备例 89 中描述的方法的类似方式,制得相应的顺式类似物。该产物未经进一步纯化直接使用。

制备例 91



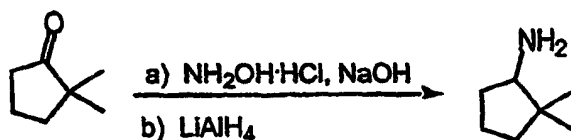
按照在 *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4437-4444 中所述的方法制得所需的化合物。

制备例 92



按照在 *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1962, 35, 11-16 中所述的方法制得所需的化合物。。

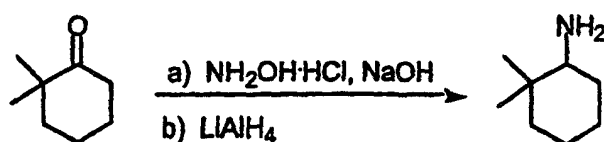
制备例 93



按照在以下文献中描述的标准方法, 由相应的酮制得所需的胺:

a) *Synthesis* 1987, 998-1001、b) *Synthesis* 1996, 641-646 和 c) *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2176-2186。

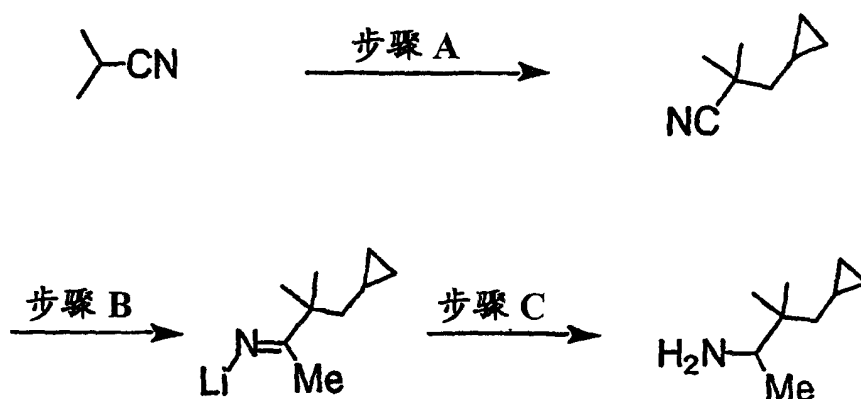
制备例 94



按照在以下文献中描述的标准方法, 由相应的酮制得所需的胺:

a) *Synthesis* 1987, 998-1001、b) *Synthesis* 1996, 641-646 和 c) *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2176-2186。

制备例 95



步骤 A

将六甲基二甲硅烷基氨基化锂(34 mL, 1M THF 溶液)滴加至 -78°C 的异丁腈(2.8 mL)的 THF 溶液(20 mL)。40 分钟后, 加入环丙基甲基溴(5 g), 将所得混合液升温至 25°C , 并在该温度搅拌过夜。冷却至 0°C 后, 加入 1 M HCl (水溶液), 将混合液用乙醚萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在 0°C 下真空浓缩得到所需的产物(4.5 g)。

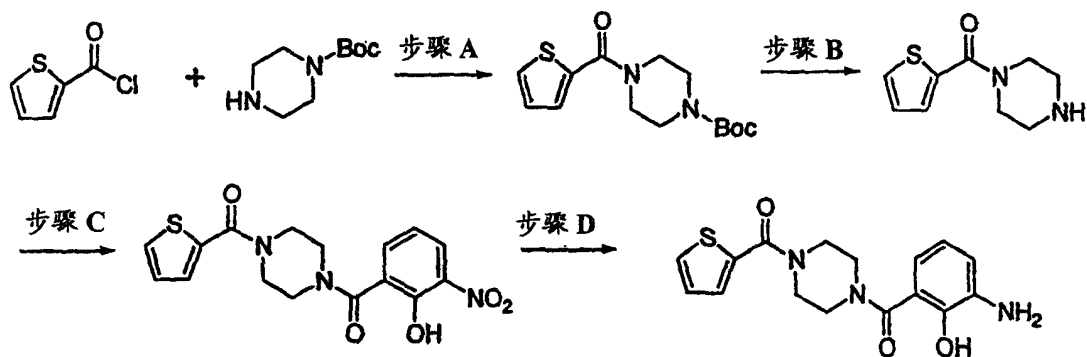
步骤 B

0℃下, 将甲基锂(17 mL, 1.4 M 的乙醚溶液)加入得自以上步骤 A 的产物(1.5 g)的乙醚溶液(无水)中。将混合液在 0-25℃下搅拌过夜, 随后用 3M HCl(水溶液)稀释, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 在 0℃下真空浓缩并直接用于步骤 C 中。

步骤 C

0℃下, 将得自以上步骤 B 的产物加入 NaBH₄(1.4 g)的异丙醇(50 mL)淤浆中, 随后在回流下搅拌所述混合液 8 小时, 以及在室温下搅拌 48 小时。加入水, 将所得混合液搅拌 30 分钟, 接着用乙醚萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。剩余物用二氯甲烷稀释和用 3M HCl 萃取。将有机相丢弃, 水相用 NaOH(水溶液)碱化, 用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到所需的化合物(0.5 g)。

制备例 96



步骤 A

将 2-噻吩碳酰氯(2.0 mL, 18.7 mmol)溶解在 100 mL 二氯甲烷中。加入二异丙基乙胺(4.1 mL, 23.4 mmol)和 Boc-哌嗪(3.66 g, 19.7 mmol)后, 室温下搅拌所述混合液 4 小时。将所得混合液倒入水(500 mL)中, 用 3N HCl 酸化至 pH ~ 1。用二氯甲烷(2x100 mL)萃取和用硫酸钠干燥, 得到足够纯的产物, 该产物未经任何进一步的纯化而用于下一

步骤中。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 1.60 (s, 9H), 3.29 (dd, 4H), 3.69 (dd, 4H), 7.23 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

步骤 B

将得自以上步骤 A 的粗产物溶解在三氟乙酸/二氯甲烷(75mL, 4/1)中。搅拌 2 小时后, 将反应混合液倒入 1 N 氢氧化钠(400mL)中。用二氯甲烷(2x100mL)萃取和用硫酸钠干燥, 得到足够纯的产物, 该产物未经任何进一步的纯化而用于下一步骤中。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 2.81 (dd, 4H), 3.63 (dd, 4H), 7.21 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.82 (d, 1H).

步骤 C

将得自步骤 B 的粗产物(3.50g, 17.8mmol)溶解在二氯甲烷(100mL)中。加入二异丙基乙胺(18.7mL, 107mmol)、3-硝基水杨酸(3.3g, 18.0mmol)和 PyBrOP(10.4g, 22.3mmol)后, 将所得的混合液在室温下搅拌过夜, 随后倒入 1 N 氢氧化钠(200mL)中。用二氯甲烷(2x200mL)萃取以除去所有的 PyBrOP 副产物。水相用 3N HCl 酸化, 接着用二氯甲烷(3x 100mL)萃取。将酸萃取液的各有机相的合并液用硫酸钠干燥、浓缩并最终经柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 10/1)纯化, 得到所需的产物(2.31g, 3 步总产率 34%)。

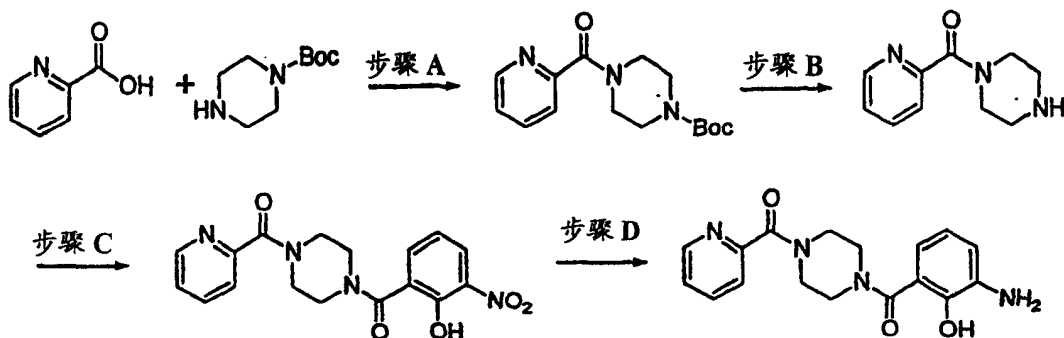
^1H NMR(300MHz, d_6 -DMSO)3.30-3.90(m, 8H), 7.10-8.20(m, 由于存在 E/Z 异构体而出现两个信号, 6H), 10.82(s, 1H)。

步骤 D

将得自步骤 C 的硝基化合物(2.3g, 6.4mmol)溶解在甲醇(50mL)中, 并在氢气气氛中与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。反应混合液经硅藻土过滤, 用甲醇充分洗涤。最后, 真空浓缩滤液并经柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 10/1)纯化, 得到所需的产物(1.78g, 84%)。 ^1H

NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.30-3.90 (m, 8H), 7.22 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.85 (bs, 1H).

制备例 97



步骤 A

将吡啶甲酸(3.0g, 24.3mmol)悬浮在 SOCl_2 (15mL)中。加入二甲基甲酰胺(5 滴)后, 将反应混合液搅拌 4 小时。蒸发溶剂得到相应的酰氯的盐酸盐。未经任何进一步的纯化, 将该固体物悬浮在 120mL 二氯甲烷中。加入二异丙基乙胺(12.7mL, 73mmol)和 Boc-哌嗪(piperazine)(4.8g, 25.5mmol)后, 将反应液在室温下搅拌过夜。将所得的混合液倒入水(500mL)中, 用二氯甲烷(2x100mL)萃取。用硫酸钠干燥得到足够纯的产物, 该产物未经任何进一步的纯化而用于步骤 B 中。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 1.63 (s, 9H), 3.21 (dd, 4H), 3.61 (dd, 4H), 7.57 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H).

步骤 B

将得自以上步骤 A 的粗产物溶解在三氟乙酸/二氯甲烷(75mL, 4/1)中。搅拌 2 天后, 将反应混合液倒入 1 N 氢氧化钠(400mL)中。用二氯甲烷(2x100mL)萃取, 用硫酸钠干燥, 得到足够纯的产物, 该产物未经任何进一步的纯化而用于步骤 C 中。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 2.77 (dd, 2H), 2.83 (dd, 1H), 3.38 (dd, 2H), 3.64 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H).

步骤 C

将得自步骤 B 的粗产物(1.35g, 7.06mmol)溶解在二氯甲烷(50mL)中。加入二异丙基乙胺(3.7mL, 21.2mmol)、3-硝基水杨酸(1.36g, 7.41 mmol)和 PyBrOP(3.62g, 7.77mmol)后, 将所得的混合液在室温下搅拌过夜, 随后倒入 1 N 氢氧化钠(300mL)中。用二氯甲烷(2x100mL)萃取, 除去任何 PyBrOP 产物。水相用 3N HCl 酸化。用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至接近中性, 从溶液中滤出(crushed)所需的化合物, 随后将水相用二氯甲烷(3x 100mL)萃取。

将中性萃取液的各有机层的合并液用硫酸钠干燥, 浓缩并最终经柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 20/1)纯化得到所需的产物(1.35g, 3 步总产率 16%)。

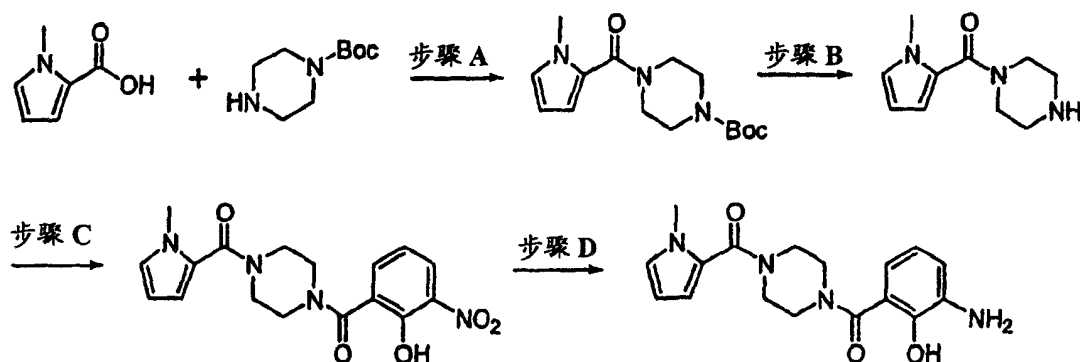
^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.30-3.95 (m, 8H), 7.22 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 10.82 (s, 1H).

步骤 D

将得自步骤 C 的硝基化合物(1.35g, 3.79mmol)溶解在甲醇(60mL)中, 并在氢气气氛中与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。反应混合液经硅藻土过滤并用甲醇充分洗涤。最后, 真空浓缩滤液并经柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 20/1)纯化得到所需的产物(1.10g, 89 %).

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.50-3.85 (m, 8H), 6.47 (dd 1H), 6.74 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H).

制备例 98



步骤 A

将 1-甲基-2-吡咯甲酸(2.5g, 20.0mmol)溶解在二氯甲烷(50mL)中。加入 PyBrOP(16.3g, 35.0mmol)、二异丙基乙胺(14.0mL, 73.0mmol)和 Boc-哌嗪(5.5g, 30.0mmol)后, 将反应液在室温下搅拌过夜, 随后倒入 1 N 氢氧化钠(200mL)中。用二氯甲烷(2x100mL)萃取以除去所有的 PyBrOP 副产物。水相用 3N HCl 酸化。用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至几乎中性, 沉淀出所需的化合物。随后将水相用二氯甲烷(3x100mL)萃取。将中性萃取液的各有机相的合并液用硫酸钠干燥。除去溶剂得到足够纯的产物, 该产物未经任何进一步纯化而用于步骤 B 中。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 1.59 (s, 9H) 3.21 (dd, 4H), 3.61 (dd, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.11 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.01 (d, 1H).

步骤 B

将得自以上步骤 A 的粗产物溶解在三氟乙酸/二氯甲烷(75mL, 4/1)中。搅拌 3 小时后, 将反应混合液倒入 1N 的氢氧化钠(400mL)中。用二氯甲烷(3x100mL)萃取, 用硫酸钠干燥, 得到足够纯的产物, 该产物未经任何进一步纯化而用于步骤 C 中。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 2.79 (dd, 4H), 3.62 (dd, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.11 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.96 (d, 1H).

步骤 C

将得自步骤B的粗产物(3.15g, 16.3mmol)溶解在二氯甲烷(100mL)中。加入二异丙基乙胺(8.5mL, 49.0mmol)、3-硝基水杨酸(3.13g, 17.1mmol)和 PyBrOP(9.11g, 19.6mmol)后, 将所得的混合液在室温下搅拌过夜, 随后倒入 1 N 氢氧化钠(400mL)中。用二氯甲烷(2x100mL)萃取, 除去所有的 PyBrOP 产物。随后小心地用 3N HCl 酸化水相, 直至溶液的颜色由橙色变为黄色, 从溶液中析出所需的化合物。

随后用二氯甲烷(3x 100mL)萃取水相。将酸性萃取液的各有机层的合并液用硫酸钠干燥并真空浓缩得到所需的产物。

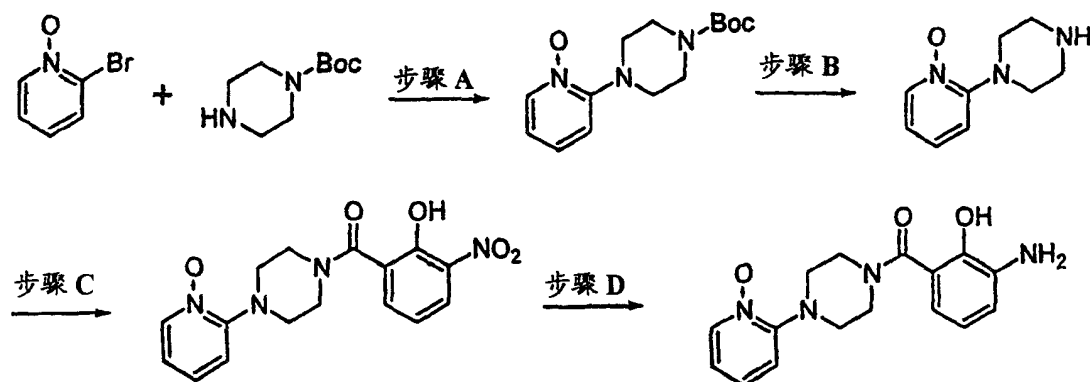
^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.35-3.85 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 6.13 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 10.83 (s, 2H).

步骤 D

将得自以上步骤 C 的粗制硝基化合物悬浮在甲醇(60mL)中, 并在氢气气氛中与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。反应混合液经硅藻土过滤并用甲醇充分洗涤。真空浓缩滤液, 经柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 10/1)纯化, 得到所需的产物(2.61g, 4步总产率为 40%)。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.45-4.80 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 6.17 (dd, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.01 (d, 1H).

制备例 99



步骤 A

将 2-溴代吡啶 N-氧化物盐酸盐(1.13g, 5.37mmol)和 Boc-哌嗪(1.50g, 8.06mmol)在吡啶(10mL)中加热至 80℃过夜。将反应混合液倒入水(300mL)中, 随后用二氯甲烷(2x100mL)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 浓缩并最终经柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 10/1)纯化, 得到所需的产物(500mg, 33 %)。

^1H NMR (300MHz, d-CDCl_3) 1.60 (s, 9H), 3.46 (dd, 4H), 3.78 (dd, 4H), 6.99 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H).

步骤 B

将所述经纯化的产物(500mg, 1.79mmol)与 4N HCl/二噁烷(15mL)一起搅拌 30 分钟。蒸发出溶剂得到粗制的胺(465mg)的多盐酸盐, 该产物未经任何进一步纯化而用于步骤 C 中。

^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3.38 (m, 4H), 4.81 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H).

步骤 C

将得自步骤B的粗产物(370mg, 1.48mmol)悬浮在二氯甲烷(20mL)中。加入二异丙基乙胺(2.6mL, 14.8mmol)、3-硝基水杨酸(406mg, 2.22mmol)和 PyBrOP(1.21 g, 2.59mmol)后, 将所得混合液在室温下搅拌过夜, 随后倒入 1 N 氢氧化钠(50mL)中。用二氯甲烷(2x50mL)萃取, 除去所有的 PyBrOP 产物。随后小心地用 3N HCl 酸化(pH ~ 4-5)水相, 用二氯甲烷(3x 50mL)萃取。将酸性萃取液的各有机层的合并液用硫酸钠干燥, 真空浓缩并经柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 10/1)纯化, 得到所需的产物(330mg, 65%)。

LCMS, 计算值: 344.1, 实测值: $(\text{M}+1)^+$ 345.1。

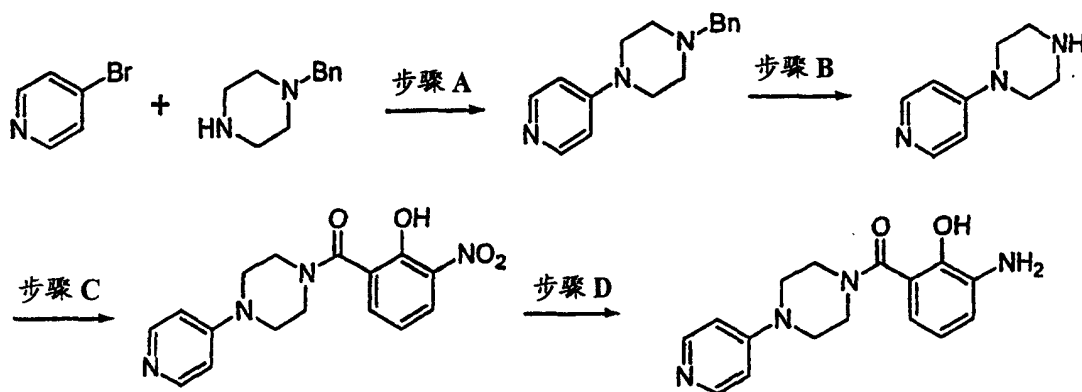
步骤 D

将亚硫酸氢钠(1.05g)溶解在水(3.0mL)中得到 1.5N 的溶液。加

入二噁烷(3.0mL), 接着注射入浓氢氧化铵(0.60mL, 得到 1.0N 浓溶液)。加入硝基化合物(100mg, 0.29 mmol)后, 将反应混合液搅拌 0.5 小时。随后除去溶剂, 将剩余物悬浮在二氯甲烷/甲醇(10/1)中。经硅藻土过滤除去大部分的盐。最后经柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 5/1)纯化得到所需的产物(68mg, 75%)。

LCMS, 计算值: 314.14, 实测值: $(M+1)^+$ 315.1。

制备例 100



步骤 A

将 4-溴代吡啶盐酸盐(3.0g, 15.4mmol)溶解在水(15mL)中。加入 N-苄基哌嗪(14.8mL, 85.0mmol)和 500mg 硫酸铜后, 将反应混合液在 140℃ 下加热过夜。将所得的产物用乙醚(5x75mL)萃取, 用硫酸钠干燥并浓缩。最后经柱层析(二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵 = 10/1/0.1)纯化, 得到所需的产物(2.16g, 55%)。

^1H NMR (300MHz, d-CDCl_3) 2.68

(dd, 4H), 3.45 (dd, 4H), 6.76 (d, 2H), 7.40 (m, 5H), 8.38 (d, 2H).

步骤 B

将得自步骤 A 的苄基胺(2.16g, 8.54mmol)、甲酸铵(2.71 g, 43.0mmol)和 Pd(C)(10%, 1.0g)悬浮于甲醇(50mL)中, 回流 3 小时。过滤出钯并浓缩滤液。将所述足够纯的产物未经任何进一步纯化而用

于步骤 C 中。

^1H NMR (300MHz, d-CDCl_3) 2.48 (bs, 1H), 3.13 (dd, 4H), 3.41 (dd, 4H), 7.78 (d, 2H), 8.39 (d, 2H).

步骤 C

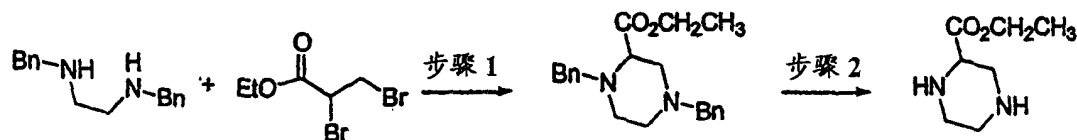
将得自步骤 B 的粗产物(1.15g, 7.06mmol)溶解在二氯甲烷(50mL)中。加入二异丙基乙胺(4.7mL, 42.4mmol)、3-硝基水杨酸(1.94g, 10.6mmol)和 PyBrOP(5.78g, 12.3mmol)后, 将所得的混合液在室温下搅拌过夜, 随后倒入 1 N 氢氧化钠(300mL)中。用二氯甲烷(2x100mL)萃取除去所有的 PyBrOP 产物。小心用 3N HCl 酸化水相至 pH ~ 5-6, 用二氯甲烷(3x 100mL)萃取。将中性萃取液的各有机层的合并液用硫酸钠干燥, 浓缩并最终经柱层析(二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵 = 10/1/0.1)纯化, 得到所需的产物(850mg, 2 步的总产率 37%)。

步骤 D

将得自步骤 C 的硝基化合物(850mg, 2.59mmol)溶解在甲醇(40mL)中, 并在氢气气氛中与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。反应混合液经硅藻土过滤, 并用甲醇充分洗涤。最后, 真空浓缩滤液并经柱层析(二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵 = 10/1/0.1)纯化得到所需的产物(650g, 84 %)。

^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3.40-3.75 (bm, 8H), 6.49 (dd, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 8.28 (d, 2H).

制备例 101



步骤 1

将 N,N' -二苄基-乙烷-1,2-二胺(20mL, 0.0813mol)、三乙胺

(22.66mL, 0.1626mol)和苯(100mL)在圆底烧瓶中混合。滴加入 2,3-二溴-丙酸乙酯(11.82mL, 0.0813mol)的苯溶液(50mL)。将所述溶液回流过夜, 由 TLC(20% 乙酸乙酯/己烷)对反应进行监测。将反应液冷至室温, 过滤和用苯洗涤。浓缩滤液, 随后经柱层析(15% 乙酸乙酯/己烷)纯化。分离出油状的产物(25.42g, 0.0752mol, 92%)。MS: 计算值: 338.20, 实测值: 339.2。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.23 (t, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 7.27 (m, 10H).

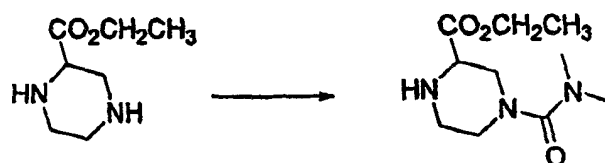
步骤 2

在 Parr 摇瓶中, 将所述酯(25.43g, 0.075mol)和甲醇(125mL)混合。将所述烧瓶用氩气吹扫, 加入钨催化剂(5%装载于碳上, 2.5g)。在氢气气氛中摇荡所述体系过夜。TLC(20% 乙酸乙酯/己烷)检测表明反应完全。反应混合液经硅藻土滤垫过滤, 并用甲醇洗涤。滤液浓缩分离出固体状的产物(11.7g, 0.074mol, 98%)。

MS: 计算值: 158.11, 实测值: 159.2。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.27 (t, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 4.18 (m, 2H).

制备例 102



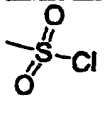
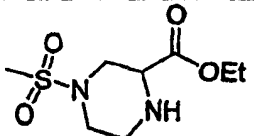
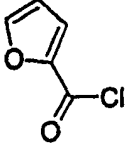
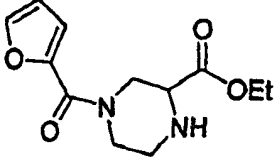
将哌嗪-2-甲酸乙酯(3.11 g, 0.0197mol)、二异丙基乙胺(5.15mL, 0.0296mol)和二氯甲烷(200mL)在圆底烧瓶中混合。在室温下搅拌的同时, 滴加入 *N,N*-二甲基氨基甲酰氯(1.81mL, 0.0197mol)的二氯甲烷溶液(20mL)。搅拌反应液 1 小时。此后, 浓缩反应液并未经进一步纯化而用于下一步骤中。(产率 99%)。

MS: 计算值: 229.14, 实测值: 230.1。

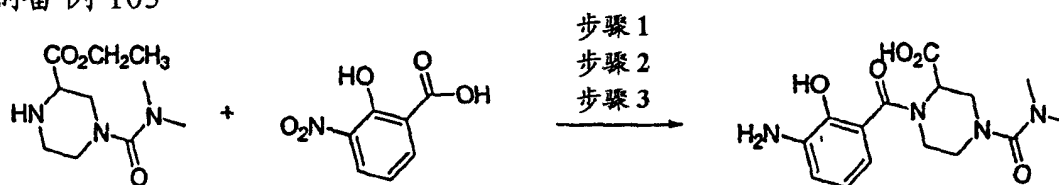
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.30 (t, 3H), 2.85 (s, 6H), 3.10 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.21 (q, 2H).

制备例 103-104

按照实施例 102 中描述的方法, 使用所示的商品氯化物和得自制备例 101 的哌嗪-2-甲酸乙酯制得下表所列的产物。

实施例	氯化物	产物	1. 产率(%) 2. $(\text{M}+1)^+$
103			1. 99% 2. 237.1
104			1. 62% 2. 253.1

制备例 105



步骤 1

将 3-硝基水杨酸(3.61 g, 0.0197g)、DCC(2.03g, 0.0099mol)和乙酸乙酯(130mL)在圆底烧瓶中混合, 并搅拌 15 分钟。加入 4-二甲基氨基甲酰基-哌嗪-2-甲酸乙酯(4.51 g, 0.0197g), 并将反应液搅拌 72 小时。浓缩反应混合液, 随后溶解在二氯甲烷中。将有机相用 0.1 N 氢氧化钠洗涤一次。水相用二氯甲烷反萃取一次, 将其酸化, 用乙酸乙酯洗涤三次。浓缩水相并经柱层析(5% 甲醇/DCM)纯化。

MS: 计算值: 394.15, 实测值: 395.0。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.32 (t, 3H), 2.86 (m, 7H), 3.15 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 4.24 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 10.86 (bs, 1H).

步骤 2

将 4-二甲基氨基甲酰基-1-(2-羟基-3-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-2-甲酸乙酯(0.80g, 0.002mol)和甲醇(50mL)在圆底烧瓶中混合。用氩气吹扫该系统。往该溶液中加入 5% 披钨碳(~100mg)。用氩气吹扫该烧瓶并搅拌过夜。将反应液经硅藻土滤垫过滤并用甲醇洗涤。将产物浓缩, 随后经柱层析(6% 甲醇/DCM)纯化。分离出产物(0.74g, 0.002mol, 100%)。

MS: 计算值: 364.17, 实测值: 365.1

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.27 (t, 3H), 2.85 (m, 8H), 3.18 (1H), 3.45 (m, 3H), 4.19 (m, 3H), 3.90 (m, 3H)

步骤 3

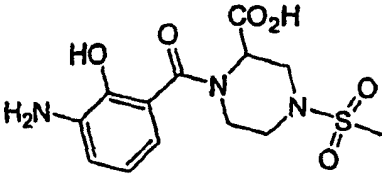
将 1-(3-氨基-2-羟基-苯甲酰基)-4-二甲基氨基甲酰基-哌嗪-2-甲酸乙酯(0.74g, 0.002mol)悬浮在二噁烷(10mL)和水(10mL)的溶液中。加入氢氧化锂(0.26g, 0.0061 mol), 将所得混合液搅拌 2 小时。用 3N HCl 将溶液酸化至 pH=6, 随后用丁醇萃取。将萃取液合并, 用硫酸钠干燥并浓缩。

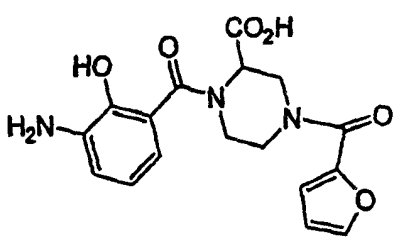
MS: 计算值: 336.14, 实测值: 337.1。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 2.86 (m, 7H), 3.23 (m, 3H), 3.54 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.23 (m, 1H).

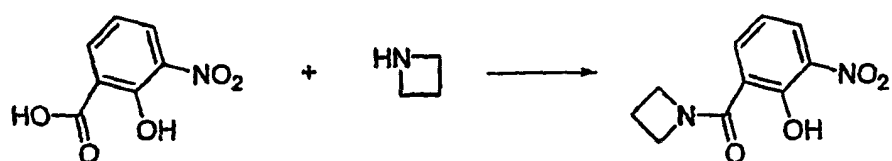
制备例 106-107

按照实施例 105 中描述的方法, 使用所述制备例的胺和 3-硝基水杨酸(salicylic acid)制得以下所列的产物。

实施例	苯胺	产物	1.产率(%) 2. (M+1) ⁺ 3.注解
106	103		1. 91% 2.未观察到 3.在步骤2 中使用阮内 镍

107	104		1. 24% 2. 360.0 3. 步骤 1 中 使用 PyBrop /DIEA 的 DCM 溶液
-----	-----	--	---

制备例 108

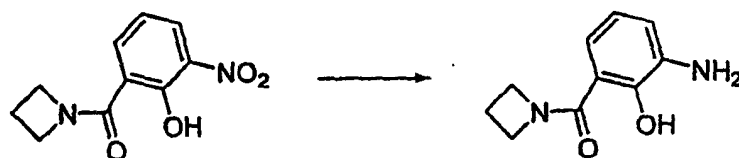


步骤 A

将 3-硝基水杨酸(1.0g, 5.5mmol)溶解在乙酸乙酯(20mL)中。加入 1,3-二环己基碳二亚胺(0.568g, 2.8mmol)，将所得混合液搅拌约 10 分钟，冷至 0℃。在此期间形成沉淀。加入氮杂环丁烷(0.39mL, 5.8mmol)，将反应液搅拌过夜，升温至室温。随后将所述反应液冷却至 0℃并过滤。将收集到的固体物用冷的乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液并经过柱层析(80% EtOAc/己烷)纯化，得到产物(476mg, 39.0%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.40(m, 2H), 4.38(m, 4H), 6.97(m, 1H), 7.62(d, 1H), 8.12(d, 1H), 12.88(m, 1H) ppm.

步骤 B

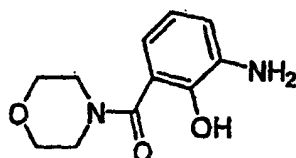


将得自制备例 32 步骤 A 的硝基化合物(0.48g, 2.1mmol)溶解在甲醇(25ml)中，在氢气气氛中与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。反应混合液经硅藻土过滤，将滤液真空浓缩得到产物(344mg, 90%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

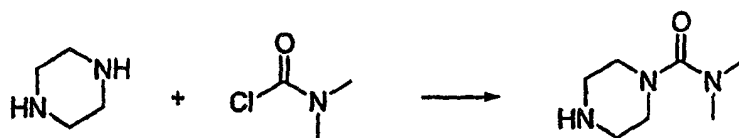
8.252(m, 2H), 4.57(bs, 4H), 6.75(m, 1H), 6.90(m, 2H), 12.71(bs, 1H) ppm.

制备例 109



按照以上制备例 108 中描述的基本相同的方法, 得到吗啉代-胺产物。

制备例 110

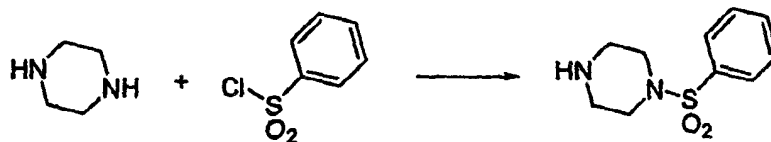


将哌嗪(4.9g, 0.057mol)溶解在二氯甲烷(100mL)中。室温下向该溶液中滴加入 *N,N'*-二甲基氨基甲酰氯(1.0mL, 0.011 mol)。搅拌所述反应液 1 小时。然后加入 1 N 氢氧化钾(200mL)。分离各层, 将水层用二氯甲烷萃取三次。将有机萃取液合并, 用硫酸钠干燥。过滤并浓缩得到油状的产物(1.16g, 13%), 该产物未经进一步纯化直接使用。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1.95 (s, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.86 (m, 4H), 3.20 (m, 4H).

MS: 计算值: 157.12, 实测值: 158.1.

制备例 111



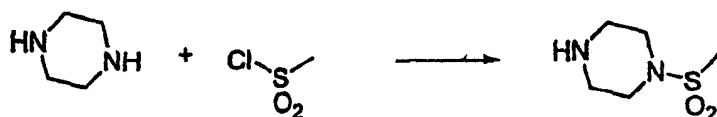
将哌嗪(4.9g, 0.057mol)溶解在 1 N HCl(100mL)中。室温下向该溶液中滴加入苯磺酰氯(1.45mL, 0.011 mol)的乙腈溶液(25mL)。搅拌所述反应液 30 分钟。随后用乙酸乙酯萃取两次。接着用 1 N 氢氧化钾碱化溶液, 用二氯甲烷萃取三次。将各二氯甲烷萃取液合并, 用

硫酸镁干燥。过滤并浓缩得到固体状的产物(1.22g, 9.4%), 该产物未经进一步纯化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 2.94 (m, 8H), 7.56 (m, 3H), 7.76 (m, 2H).

MS: 计算值: 226.08, 实测值: 227.1.

制备例 112

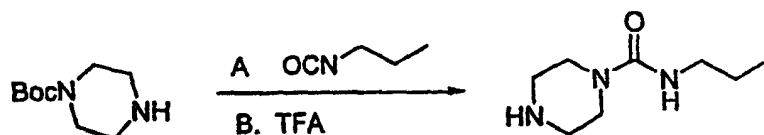


将哌嗪(4.9g, 0.057mol)溶解在二氯甲烷(100mL)中。室温下向该溶液中滴加入甲磺酰氯(0.85mL, 0.011 mol)。搅拌反应液 30 分钟。此后加入 1 N 氢氧化钾(200mL)。分离各层, 水层用二氯甲烷萃取三次。合并各有机萃取液, 用硫酸钠干燥。过滤并浓缩得到固体状的产物(1.07g, 11 %), 该产物未经进一步纯化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 1.75 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 3.20 (m, 4H).

MS: 计算值: 164.06, 实测值: 165.1.

制备例 113



步骤 A

将 Boc-哌嗪(3.0g, 0.0161 mol)溶解在二氯甲烷(100mL)中。室温下向该溶液中加入异氰酸丙酯(1.51 mL, 0.0161 mol)。将反应液搅拌过夜, 此后将其用 1 N 氢氧化钾(200mL)稀释, 用二氯甲烷萃取六次。合并各有机萃取液, 用硫酸镁干燥。过滤并浓缩得到固体状的产物。

步骤 B

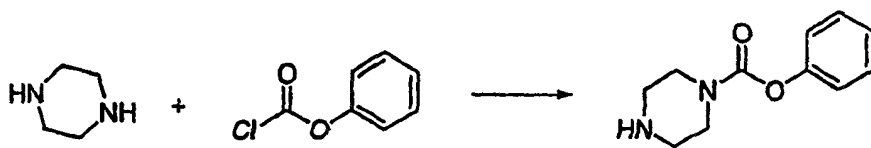
将以上步骤 A 的产物溶解在 30%三氟乙酸/二氯甲烷溶液中并搅

拌过夜。此后往反应液中加入 1 N 氢氧化钾溶液(200 mL)。水层用二氯甲烷总共萃取六次。合并各有机萃取液, 用硫酸钠干燥、过滤并浓缩得到产物(1.37g, 50%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 0.92 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 4.61 (bs, 1H).

MS: 计算值: 171.14, 实测值: 172.0。

制备例 114



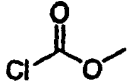
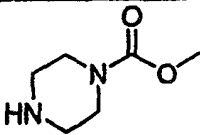
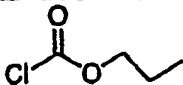
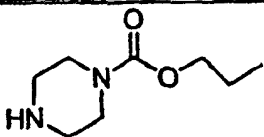
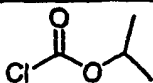
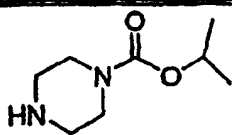
将哌嗪(4.9g, 0.0569mol)溶解在 1 N HCl(70mL)中。室温下往所得溶液中滴加入氯甲酸苯酯(1.43mL, 0.0114mol)的乙腈溶液(25mL)。搅拌反应液 30 分钟。此后将反应液用乙酸乙酯萃取两次。随后用 1 N 氢氧化钾碱化溶液, 用二氯甲烷萃取三次。将二氯甲烷萃取液合并, 用硫酸镁干燥。过滤并浓缩得到固体状的产物, 该产物未经进一步纯化(2.12g, 18%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1.78 (s, 1H), 2.91 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 7.11 (2H), 7.19 (m, 1H), 7.36 (m, 2H).

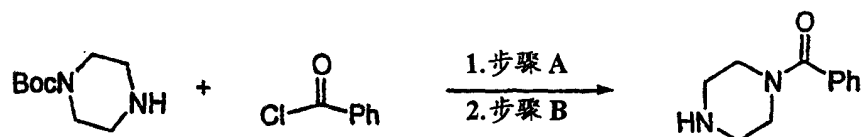
MS: 计算值: 206.24, 实测值: 207.1。

制备例 115-117

按照实施例 112 描述的方法, 使用所示的商品氯甲酸酯和哌嗪制得下表所列出的产物。

实施例	氯甲酸酯	产物	1. 产率 (%) 2. (M+1) ⁺
115			1. 54% 2. 144.9
116			1. 17% 2. 173.0
117			1. 69% 2. 173.0

制备例 118



步骤 A

将 Boc-哌嗪(3.01 g, 0.0161 mol)与二异丙基乙胺(5.61 mL, 0.0322mol)一起溶解在二氯甲烷(100mL)中。室温下向该溶液中滴加入苯甲酰氯(1.87mL, 0.0161 mol)。将反应液搅拌数小时, 此后将其浓缩, 产物经柱层析(10% MeOH/DCM)纯化。分离出固体状的 Boc-保护的产物(5.21 g)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1.47 (s, 9H), 3.45 (m, 8H), 7.41 (m, 5H).

MS: 计算值: 290.16, 实测值: 290.8。

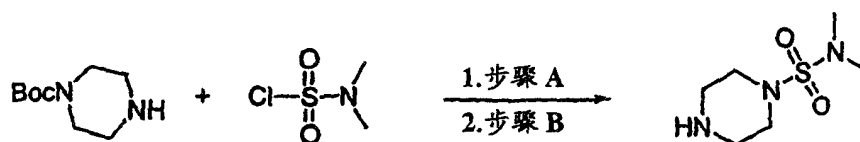
步骤 B

将得自以上步骤 A 的产物溶解在 50%三氟乙酸/二氯甲烷溶液中并搅拌过夜。此后将反应液用 1 N 氢氧化钾(200mL)稀释, 分离出有机层。接着将水相用二氯甲烷萃取六次。合并各有机萃取液, 并用硫酸镁干燥。过滤并浓缩得到产物(2.93g)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1.92 (s, 1H), 2.87 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 7.39 (s, 5H).

MS: 计算值: 190.11, 实测值: 191.1.

制备例 119



步骤 A

将 Boc-哌嗪(3.0g, 0.0161 mol)与二异丙基乙胺(3.1 mL, 0.0177mol)一起溶解在二氯甲烷(100mL)中。室温下向该溶液中滴加入 N,N' -二甲基氨磺酰氯(1.73mL, 0.0161 mol)。搅拌反应液数小时, 此后将其用水(100mL)稀释。分离各层, 将水层用二氯甲烷萃取六次。合并各有机萃取液, 并用硫酸镁干燥。过滤并浓缩得到产物固体状的(4.53g), 该产物未经进一步纯化。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1.47 (s, 9H), 2.84 (s, 6H), 3.21 (m, 4H), 3.48 (m, 4H).

MS: 计算值: 293.14, 实测值: 194.1(M-Boc) $^+$.

步骤 B

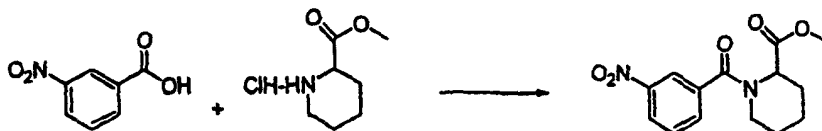
将得自以上步骤 A 的产物溶解在 30%三氟乙酸/二氯甲烷溶液中并搅拌过夜。此后将所得反应液用水稀释, 使用 1 N 氢氧化钾将水层轻微碱化。水层用二氯甲烷总共萃取 7 次。合并各有机萃取液, 用硫酸钠干燥。过滤并浓缩得到产物(2.96g)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 2.03 (s, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.92 (m, 4H), 3.23 (m, 4H).

MS: 计算值: 193.09, 实测值: 194.1。

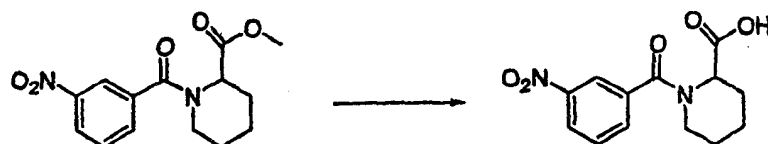
制备例 120

步骤 A



按照在制备例 105 步骤 1 中描述的基本相同的方式, 使用 3-硝基苯甲酸代替 3-硝基水杨酸制得甲酯产物。

步骤 B



室温下, 将得自以上步骤 A 的甲酯(1.79g, 6.1 mmol)溶解在二噁烷/水(20mL/15mL)中。往所述溶液中加入氢氧化锂(0.258g, 6.2mmol)。几小时后, 加入更多的氢氧化锂(0.128g, 3.0mmol), 再搅拌所述反应液 1 小时。此后, 将反应液浓缩, 并接着溶于水中。将所得溶液用乙醚萃取两次。接着将水相酸化并用乙酸乙酯萃取三次。随后将有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经柱层析(95% EtOAc/己烷, 0.05% HOAc)分离, 得到产物(1.66 g, 98%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.49(m, 2H), 1.68(m, 1H), 1.82(m, 2H), 2.44(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.58(m, 1H), 5.57(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.80(m, 1H), 8.32(m, 2H), 10.04(bs, 1Hppm).

步骤 C



将硝基化合物溶解在过量的甲醇(20mL)中, 用氩气气氛保护。

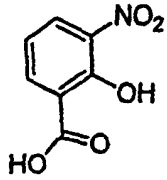
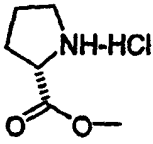
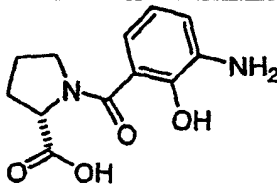
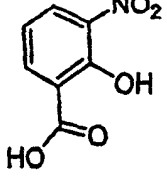
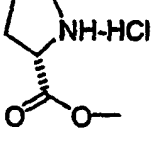
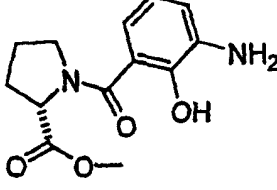
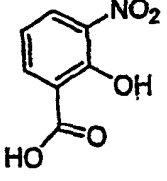
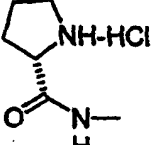
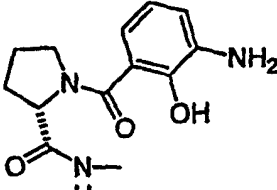
加入 5% 披钨碳(催化量), 将烧瓶与氢气囊连接。将系统抽真空, 接着充入氢气。重复该步骤 3 次。随后将反应液在氢气气氛中搅拌过夜。此后移去气囊, 溶液经硅藻土过滤, 接着用甲醇清洗数次。浓缩滤液并真空干燥, 得到所需的苯胺产物(1.33 g, 90%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.40(m, 2H), 1.50(m, 1H), 1.68(m, 2H), 2.33(m, 1H)
3.18(m, 1H), 3.62(m, 1H), 5.39(m, 1H), 6.12(bs, 2H), 6.75(m, 2H), 7.12(m, 1H)ppm.

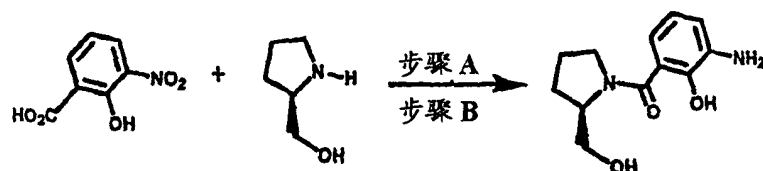
质谱, 计算值: 248, 实测值: 249.1(M+1) $^+$ 。

制备例 121-123

按照在制备例 120 中描述的方法, 但使用商品胺和所示的苯甲酸得到下表所示的中间体产物。

实施 例	羧酸	胺	产物	1.产率 (%) 2. (M+1) ⁺ 3.注解
121				1. 21% 2. 251.0
122				1. 21% 2. 265.0 3. 省略步骤 B
123				1. 15% 2. 264.0 3. 省略步骤 B

制备例 124



步骤 A

将 3-硝基水杨酸(500 mg, 2.7 mmol)、1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)(563 mg)和乙酸乙酯(10 mL)混合并搅拌 10 分钟。加入(R)-(-)-2-吡咯烷甲醇(0.27 mL)，将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。过滤出固

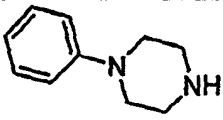
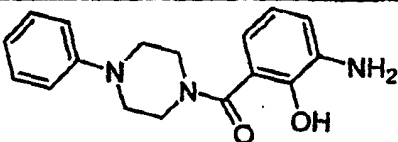
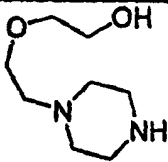
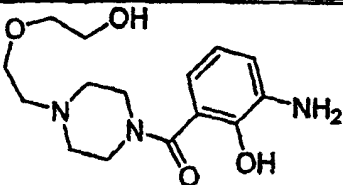
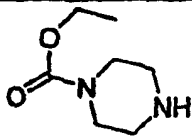
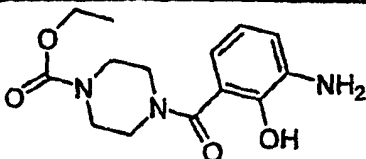
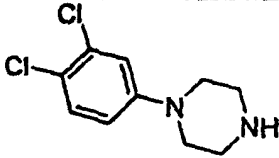
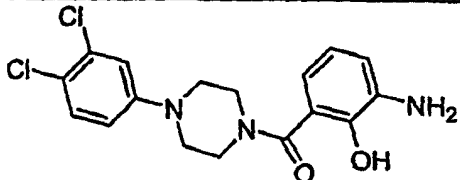
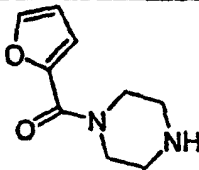
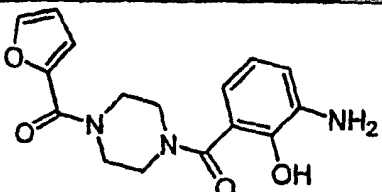
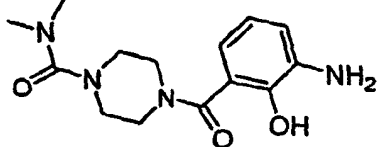
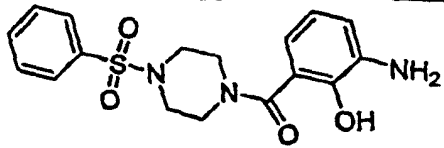
体物，将滤液浓缩并直接纯化或用 1 N NaOH 洗涤。将水相酸化，用 EtOAc 萃取。将所得有机相用无水硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。剩余物经制备柱层析(硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷, 用 AcOH 饱和)纯化，得到所需的化合物(338 mg, 46%, $MH^+ = 267$)。

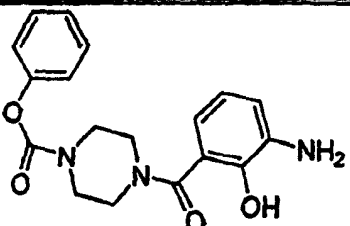
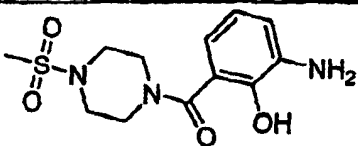
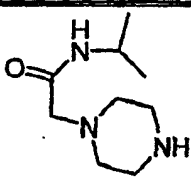
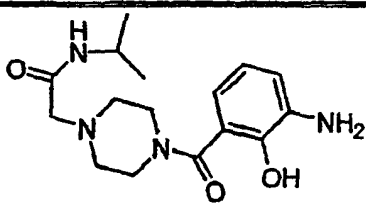
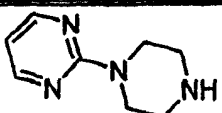
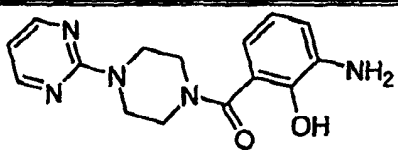
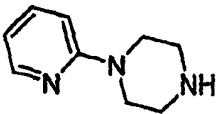
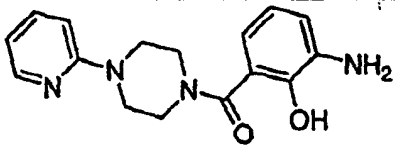
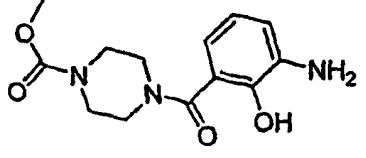
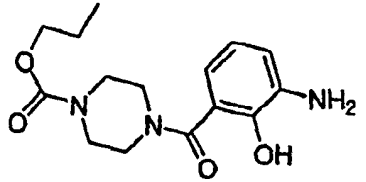
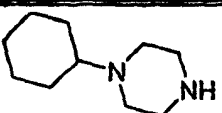
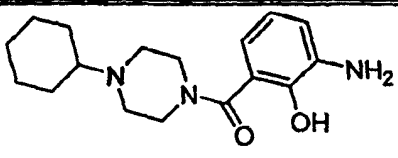
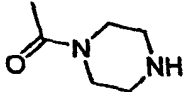
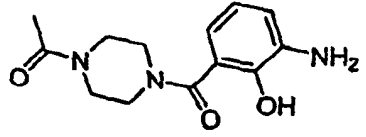
步骤 B

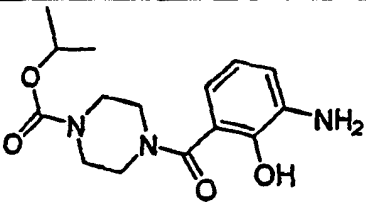
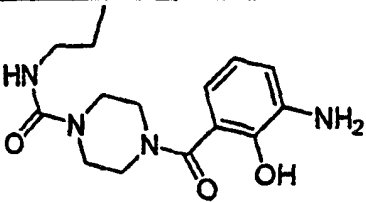
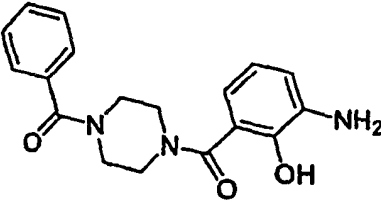
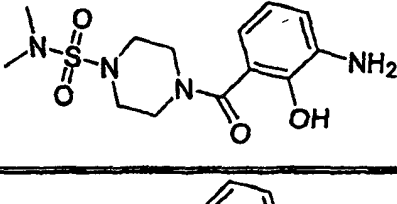
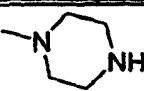
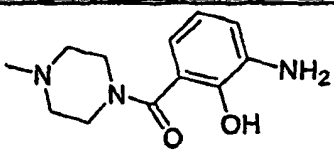
在氢气气氛中将得自以上步骤 A 的产物与 10% Pd/C 一起搅拌过夜。反应混合液经硅藻土过滤，将滤液真空浓缩并将所得剩余物经柱层析(硅胶, 4% MeOH/二氯甲烷, 用氢氧化铵饱和)纯化，得到产物(129mg, 43%, $MH^+ = 237$)。

制备例 125-145

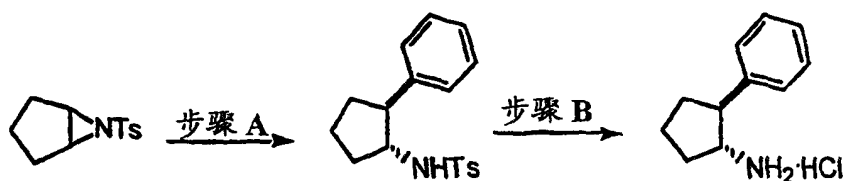
按照制备例 124 中描述的方法，但使用商品胺或得自所述制备例的胺和 3-硝基水杨酸，得到下表的产物。

实施 例	商品胺/来自 制备实施例	产物	1. 产率 (%) 2. (M+1) ⁺
125			1. 37% 2. 298.1
126			1. 31% 2. 310.1
127			1. 68% 2. 294.1
128			1. 54% 2. 365.9
129			1. 45% 2. 316.1
130	110		1. 59% 2. 293.1
131	111		1. 32% 2. 362.0

132	114		1. 36% 2. 342.0
133	112		1. 65% 2. 300.0
134			1. 48% 2. 321.1
135			1. 50% 2. 300.1
136			1. 56% 2. 299.2
137	115		1. 79% 2. 280.1
138	116		1. 64% 2. 307.1
139			1. 73% 2. 304.2
140			1. 34% 2. 264.0

141	117		1. 40% 2. 307.1
142	113		1. 91% 2. 307.1
143	118		1. 9.0% 2. 326.0
144	119		1. 42% 2. 329.0
145			1. 6.5% 2. 236.1

制备例 146



步骤 A

0℃下,在20分钟内往甲苯磺酰基吡丙啉 [J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6844-6845](0.5 g, 2.1 mmol)和 Cu(acac)₂(55 mg, 0.21 mmol)的 THF 溶液(5 mL)中滴加入用 THF(8 mL)稀释的 PhMgBr(3.5 ml, 3.0 M THF

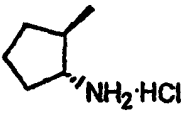
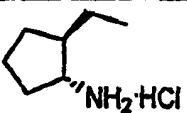
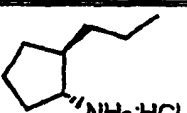
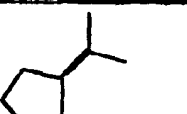
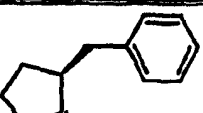
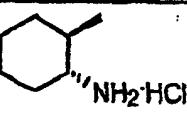
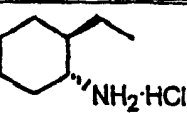
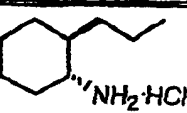
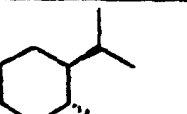
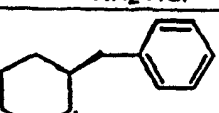
溶液)。使所得溶液逐渐升温至室温，并搅拌 12 小时。加入饱和氯化铵水溶液(5 mL)，将混合液用乙醚(3 x 15 mL)萃取。合并各有机层，用盐水(1 x 10 mL)洗涤，干燥(硫酸镁)并减压浓缩。粗制混合液经制备 TLC 纯化，用己烷/EtOAc(4: 1)洗脱，得到 0.57 g(产率 86%)固体物。将经纯化的甲苯磺酰胺直接用于下一步骤中。

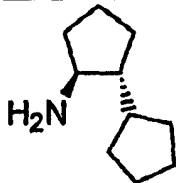
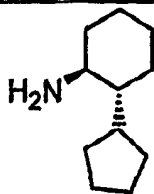
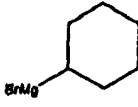
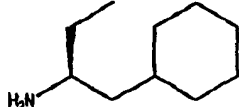
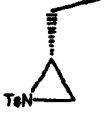
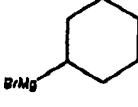
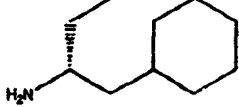
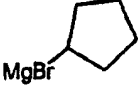
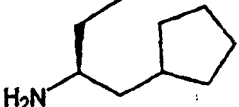
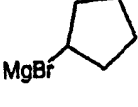
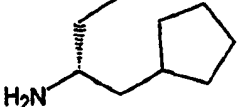
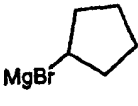
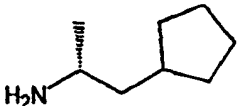
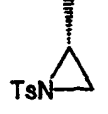
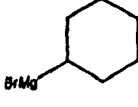
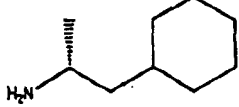
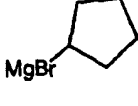
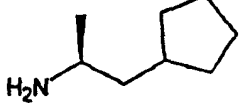
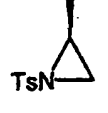
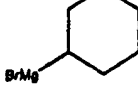
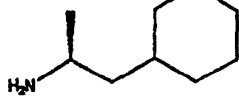
步骤 B

-78℃下，往甲苯磺酰胺(0.55 g, 1.75 mmol)的 NH₃ 溶液(20 mL)中加入钠(0.40 g, 17.4 mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌 2 小时，接着用固体氯化铵处理所得混合物并升温至室温。一旦 NH₃ 沸腾蒸发出，则将混合液在水(10 mL)和二氯甲烷(10 mL)间分配。分离各层，水层用二氯甲烷(2 x 10 mL)萃取。合并各有机层，干燥(硫酸钠)并减压浓缩至 ~20ml 的体积。加入 4N HCl 的二噁烷溶液(5 mL)，将所得混合液搅拌 5 分钟，随后将其减压浓缩，所得的粗制剩余物在 EtOH/乙醚中重结晶，得到 0.30 g(产率 87%)固体物。

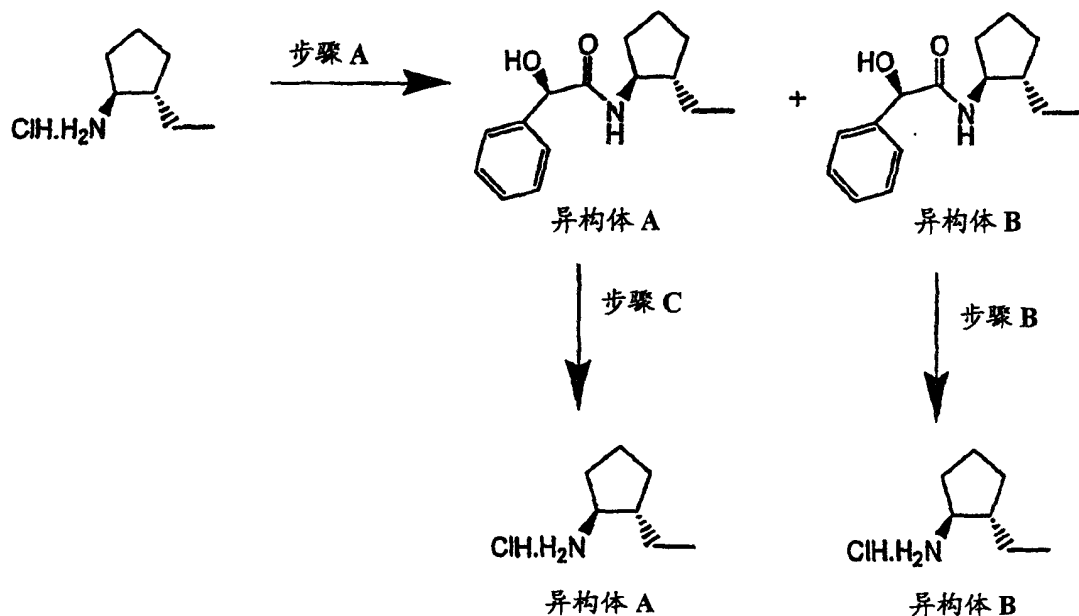
制备例 147-156.10

按照在制备例 146 中阐述的方法，但使用下表所列的各种重要的甲苯磺酰基吡丙啶和格氏试剂，得到以下各种外消旋的胺盐酸盐产物。

制备例	甲苯磺酰基 吡丙啉	格氏试剂	胺盐酸盐	1. 产率(%)
147		MeMgBr		1. 19%
148		EtMgBr		1. 56%
149		<i>n</i> -PrMgBr		1. 70%
150		<i>i</i> -PrMgCl		1. 41%
151		BnMgCl		1. 61%
152		MeMgBr		1. 61%
153		EtMgBr		1. 66%
154		<i>n</i> -PrMgBr		1. 80%
155		<i>i</i> -PrMgBr		1. 27%
156		BnMgCl		1. 79%

156.1				52%
156.2				49%
156.3				61%
156.4				57%
156.5				64%
156.6				64%
156.7				45%
156.8				23%
156.9				40%
156.10				15%

制备例 156.11



步骤 A

往得自制备例 148 的胺(118mg)的二氯甲烷溶液(10ml)中加入三乙胺(120 μ l)、R-苦杏仁酸(164mg)、DCC(213mg)和 DMAP(8.8mg), 搅拌 40 小时。将所述混合液用二氯甲烷稀释, 用饱和氯化铵洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物经制备柱层析(己烷/EtOAc 4:1)纯化, 得到两种异构体(A, 86mg, 45%)(B, 90mg, 48%)。

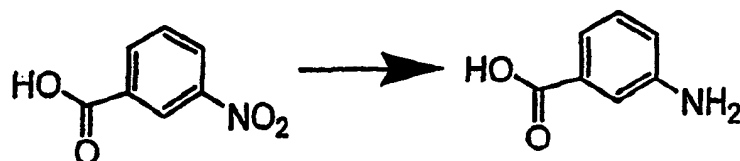
步骤 B

往得自以上的异构体 B(90mg)的二噁烷溶液(5ml)中加入 6M 硫酸(5ml)。将反应液在 80 $^{\circ}$ C 下加热整个周末。加入 2M NaOH 以碱化反应液, 用乙醚萃取。醚层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。剩余物在 4N HCl 的二噁烷溶液中搅拌 30 分钟, 真空浓缩并在 EtOH/乙醚中重结晶得到 55mg 产物(98%)。

步骤 C

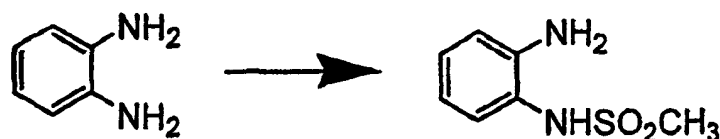
使异构体 A(86mg)按照在以上步骤 B 中阐述的方法进行反应得到胺盐。

制备例 156.12



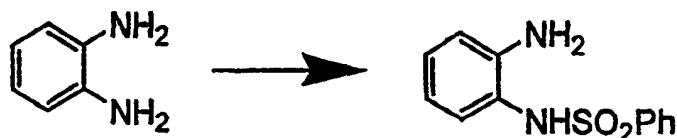
将以上硝基化合物按照制备例 2 步骤 B 的方法进行还原。

制备例 156.13



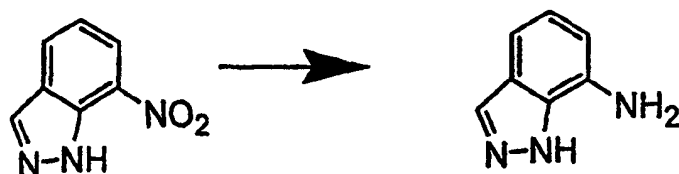
0℃下，往 1,2-苯二胺(1.5g)的二氯甲烷溶液(30ml)中加入 TEA(2.91 ml)，接着滴加入 MeSO_2Cl (1.07ml)。将混合液温热至室温并搅拌过夜。加入 1 M HCl 并分离各层。水层用固体氢氧化钠调节至 pH=11，用二氯甲烷萃取。随后用 3N HCl 中和碱性水层，用二氯甲烷萃取，用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩得到 1.8g 产物(71%)。

制备例 156.14



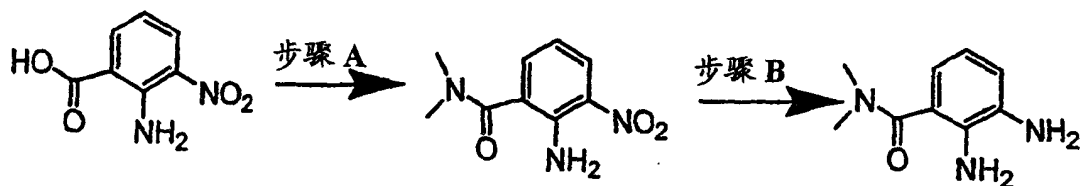
使用在制备例 156.13 中阐述的方法，但使用 PhSO_2Cl 制得以上化合物。

制备例 156.15



将上式中的硝基化合物按照制备例 2 步骤 B 的相同方法进行还原。

制备例 156.16



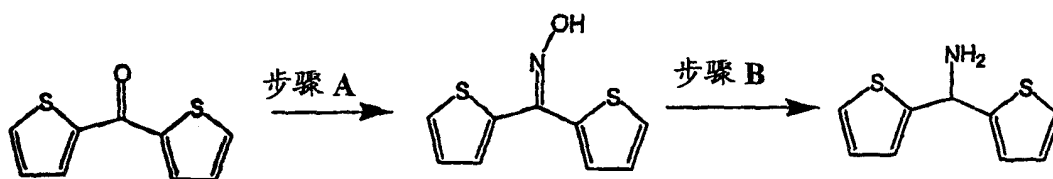
步骤 A

使上面已知的酸(410mg)(*J. Med. Chem.* 1996, 34, 4654.)按照在制备例 2 步骤 A 中阐述的方法反应, 得到 380mg 油状物(80%)。

步骤 B

使得自以上的酰胺(200mg)按照在制备例 2 步骤 B 中阐述的方法反应, 得到 170mg 油状物(100%)。

制备例 156.17



步骤 A

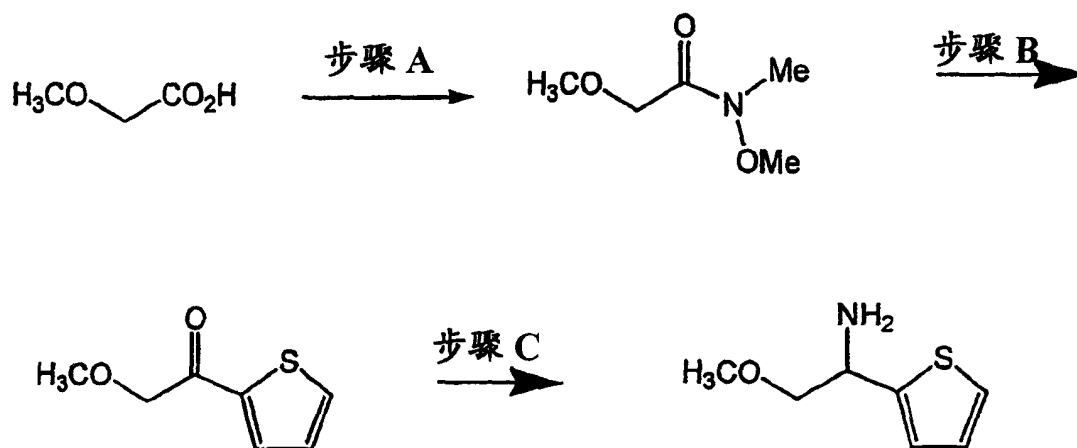
在室温下, 往酮(500mg)的 EtOH/水溶液(3: 1,4ml)中依次加入盐酸羟胺(214mg)和 NaOH, 得到多相混合液。由于反应没有完全, 因此加入另一当量的盐酸羟胺并回流过夜。将反应液冷至 0℃, 用 3N HCl 处理, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到 500mg 产物(92%)。

步骤 B

在 0℃下, 往肟(300mg)的 THF 溶液(5ml)中分批加入 LiAlH_4 (266mg)。将多相溶液在室温下搅拌 14 小时, 接着回流 8 小时。将溶

液冷至 0℃，往其中加入水、2M NaOH、水和乙醚。将混合液经硅藻土滤垫过滤。滤液用 3N HCl 处理。将水层冷至 0℃，用 NaOH 颗粒碱化，用乙醚萃取。乙醚层用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到产物(143mg, 69%)。

制备例 156.18



步骤 A

将在冰水浴中冷却的甲氧基乙酸(14 mL)的二氯甲烷溶液(120 mL)用 DMF(0.9 mL)和草酰氯(21 mL)处理。在室温下搅拌所述混合液过夜，真空浓缩并再次溶解在二氯甲烷(120 mL)中。加入 *N*-甲基-*N*-甲氧基胺(20 g)，室温下搅拌所述混合液过夜。过滤并真空浓缩得到所需的酰胺(21 g, 89%)。

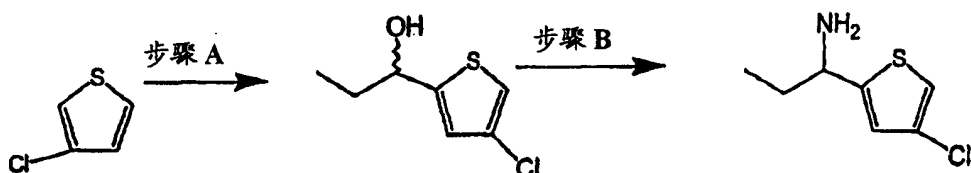
步骤 B

-78℃下，往以上酰胺(260mg)的 THF 溶液(5ml)中加入 2-噻吩基锂(1 M 的 THF 溶液, 2.15ml)。将所述溶液在-78℃下搅拌 2 小时，温热至-20℃，再搅拌 2 小时。将反应液用饱和氯化铵猝灭，用二氯甲烷萃取，用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩得到 250mg 产物(82%)。

步骤 C

使得自以上的酮(250mg)按照制备例 156.17 步骤 A 和 B 的方法进行反应, 得到 176 mg 胺(79%)。

制备例 156.19



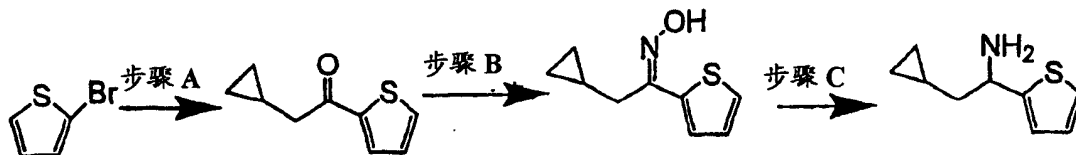
步骤 A

-10℃下, 往 3-氯噻吩(1.16ml)的乙醚溶液(20ml)中加入正丁基锂(2.5M 的己烷溶液, 5ml)。-10℃下搅拌所述溶液 20 分钟后, 滴加入丙醛(0.82ml)的乙醚溶液(20ml), 缓慢温热至室温。反应液用饱和氯化铵猝灭, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到 1.37g 产物(62%)。

步骤 B

使得自以上步骤 A 的醇按照制备例 75.75 步骤 B 和 C 所阐述的方法进行反应得到胺。

制备例 156.20



步骤 A

0℃下, 在 20 分钟内往金属镁(360mg)的 THF 溶液(15ml)中滴加入 2-溴噻吩(1.45ml)的 THF 溶液(10ml)。将所述溶液温热至室温下 3 小时, 再次冷至 0℃, 采用注射器滴加入环丙基乙腈(1g)的乙醚溶液

(30ml), 温热至室温并搅拌过夜。加入 3M HCl, 用二氯甲烷洗涤。水层用 NaOH 颗粒碱化, 用乙醚萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到 625mg 产物(68%)。

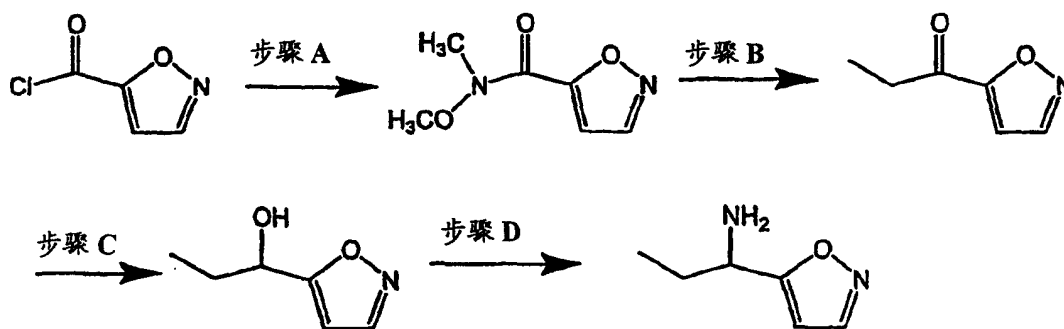
步骤 B

使所述酮按照制备例 156.17 步骤 A 中阐述的方法进行反应得到肟。

步骤 C

使得自以上的肟按照在制备例 156.17 步骤 B 中阐述的方法进行反应, 得到胺。

制备例 156.21



步骤 A

0℃下, 往 $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3 \cdot \text{HCl}$ (780mg) 和酰氯(1g)的二氯甲烷溶液中加入无水吡啶(1.35ml), 得到多相混合液。将所得溶液温热至室温并搅拌过夜。往反应液中加入 1 M HCl, 分离出有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到 1g 产物(85%)。

步骤 B

-78℃下, 往 EtI (614 μl) 的乙醚溶液(5ml)中滴加入叔丁基锂(1.7M 的戊烷溶液, 9ml)。将混合液温热至室温下 1 小时, 冷却至 -78℃, 加

入得自步骤 A 的酰胺(1g)的 THF 溶液(4ml), 温热至 0℃ 下 2 小时。
往反应液中加入 1 M HCl, 并用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到 500mg 产物(63%)。

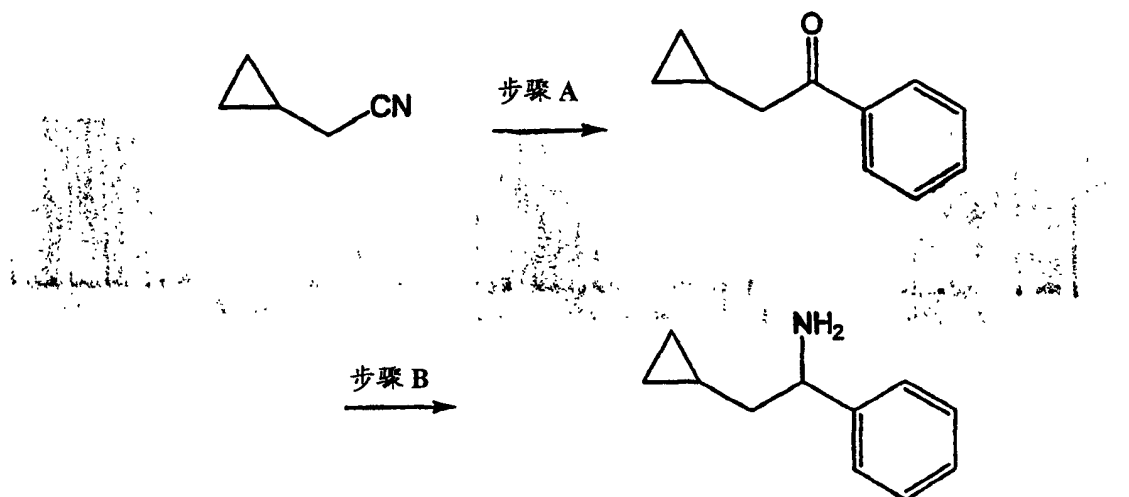
步骤 C

0℃ 下, 往酮(800mg)的 THF/水溶液(10: 1, 20ml)中分批加入硼氢化钠(363mg)。将所述溶液在 0℃ 下搅拌 2 小时。真空浓缩所述混合液, 将剩余物溶解在二氯甲烷中, 用 1 N NaOH 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到 560mg 产物(69%)。

步骤 D

使得自以上的醇按照在制备例 75.75 步骤 B 和 C 中阐述的方法进行反应得到胺(176mg, 59%)。

制备例 156.22



步骤 A

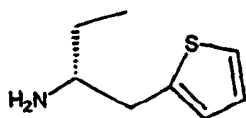
0℃ 下, 用 PhMgBr(14 mmol)处理环丙基乙腈(12 mmol)的乙醚溶液(50 mL), 将所得混合液在 0℃ 下搅拌 2 小时, 随后在室温下搅拌过夜。加入盐酸(3 M), 再搅拌 12 小时后, 将混合液用二氯甲烷萃取,

用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到所需的酮(1.34 g, 70%)。

步骤 B

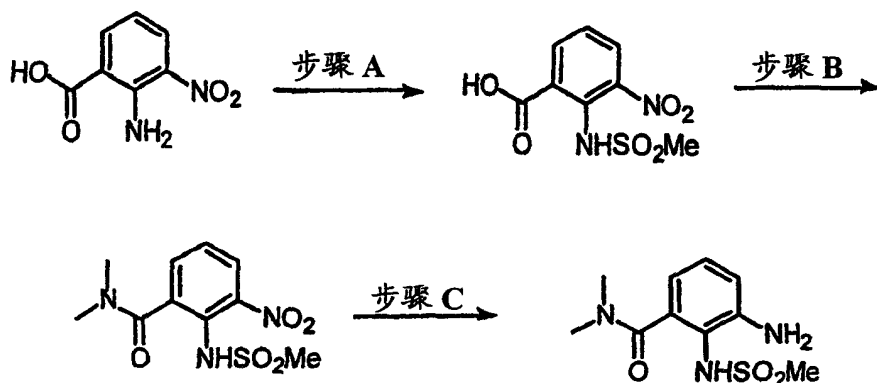
按照在制备例 156.20 步骤 B 和 C 中阐述的方法, 制得所述胺。

制备例 156.23



使用在 WO 专利公开号 98/11064 中阐述的方法, 制得上式中的胺。

制备例 157



步骤 A

采用现有的羧酸[J. Med. Chem. 1996, 39, 4654-4666], 使其按照制备例 112 的条件进行反应可制得产物。

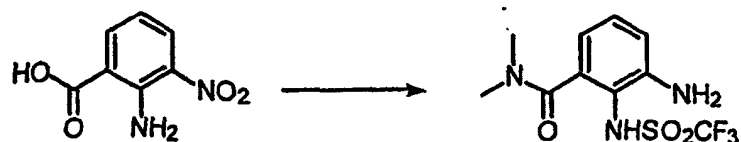
步骤 B

按照在制备例 2 步骤 A 中使用的类似方法, 不同之处在于使用二甲胺和得自以上步骤 A 的化合物, 可制得产物。

步骤 C

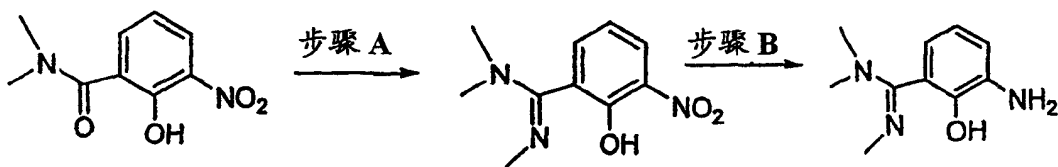
按照在制备例 2 步骤 B 中使用的类似方法, 不同之处在于使用得自以上步骤 B 的化合物, 可制得产物。

制备例 158



按照在制备例 157 步骤 A-C 中使用的类似方法, 不同之处在于使用以上步骤 A 的三氟甲基磺酰氯, 可制得产物。

制备例 500.1



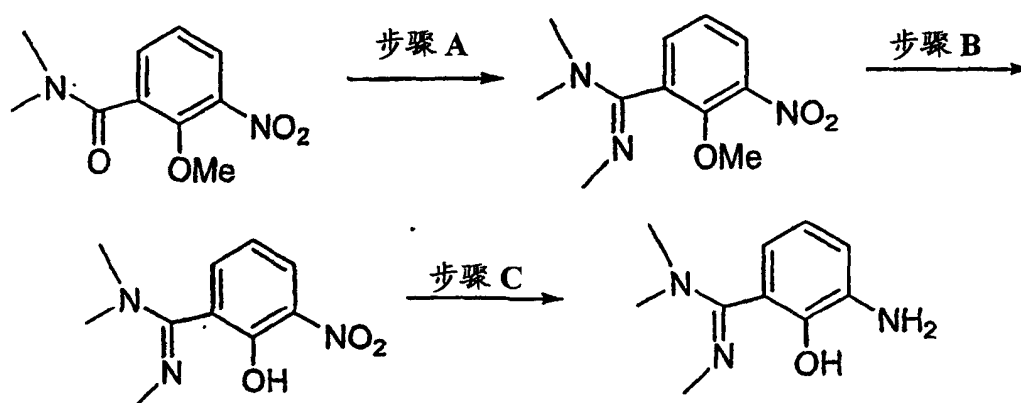
步骤 A

使用得自制备例 13.3 步骤 A 的硝基酰胺, 按照与 *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41(11), 1677-1680 类似的方法可制得上式的脒结构。

步骤 B

使用得自以上步骤 A 的产物, 按照制备例 2 步骤 B 的方法, 可得到所需的胺-脒。

备选的制备例 500.2



步骤 A

按照现有技术的方法，使得自制备例 13.3 步骤 B 硝基酰胺依次与 POCl₃ 和 MeNH₂ 反应，可得到所需的化合物。

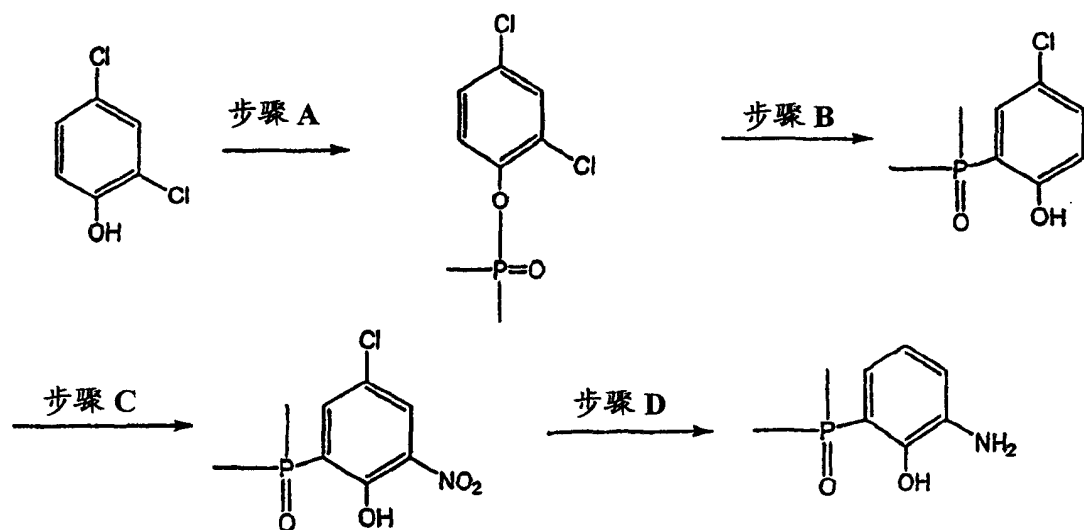
步骤 B

使得自以上步骤 A 的产物按照制备例 13.3 步骤 E 中阐述的方法进行反应，可得到所需的化合物。

步骤 C

使用得自以上步骤 B 的产物和在制备例 2 步骤 B 中阐述的方法，可得到所需的化合物。

制备例 500.3



步骤 A

按照 *Zh. Obshch. Khim.*, 27, 1957, 754, 757 中描述的相同方法, 但代替使用 2,4-二氯苯酚和二甲基次膦酰氯(phosphinic chloride), 可得到所需的化合物。

步骤 B

按照 *J. Organomet. Chem.*, 317, 1986, 11-22 中描述的相同方法, 可得到所需的化合物。

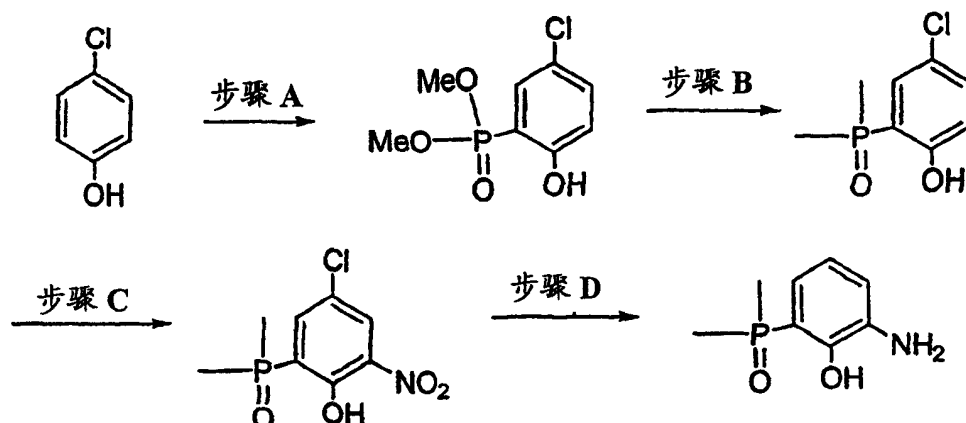
步骤 C

按照 *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 1955, 6221 中描述的相同方法, 可得到所需的化合物。

步骤 D

按照在 *J. Med. Chem.*, 27, 1984, 654-659 中描述的相同方法, 可得到所需的化合物。

备选制备例 500.4



步骤 A

按照在 *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; EN; 61, 12, 1991, 119-129 中描述的方法, 但代替使用 4-氯苯酚, 可得到所需的化合物。

步骤 B

使用 *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; EN; 61, 12, 1991, 119-129 的类似方法, 但代替使用 MeMgBr, 可制得所需的化合物。

步骤 C

按照在 *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 1955, 6221 中描述的方法, 可得到所需的化合物。

步骤 D

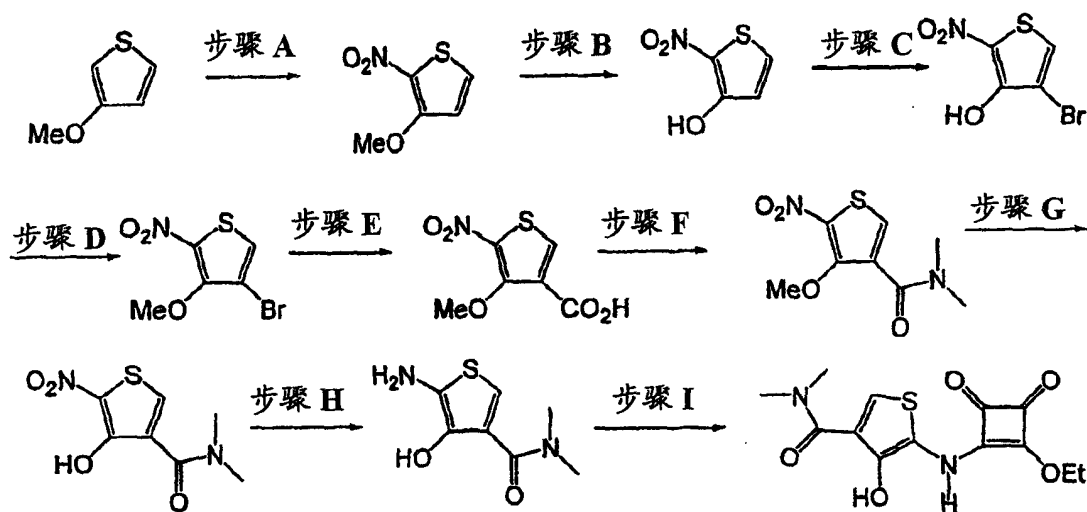
按照在 *J. Med. Chem.*, 27, 1984, 654-659 中描述的方法, 可得到所需的化合物。

制备例 500.5



按照在 *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2824-2828 中阐述的相同方法, 但使用 CH_3CCMgBr , 可得到所需的化合物。

制备例 500.6



步骤 A

按照在制备例 13.1 步骤 B 中阐述的方法, 使用 3-甲氧基噻吩, 可得到所需的产物。

步骤 B

使用得自以上步骤 A 的产物, 并按照在制备例 13.19 步骤 E 中阐述的方法, 可制得所需的化合物。

步骤 C

使用得自以上步骤 B 的产物, 按照在制备例 13.20 步骤 A 中阐述的方法, 可得到所需的化合物。

步骤 D

使用得自以上步骤 C 的产物, 按照在制备例 13.3 步骤 B 中阐述的方法, 可制得所需的化合物。

步骤 E

按照标准文献的方法, -78°C 下用正丁基锂的 THF 溶液处理得自以上步骤 D 的产物, 用 CO_2 猝灭所得的阴离子可得到所需的化合物, 随后用含水酸进行后处理。

步骤 F

使用得自以上步骤 E 的产物, 按照在制备例 13.19 步骤 C 中阐述的方法, 可得到所需的化合物。

步骤 G

使用得自以上步骤 F 的产物, 按照在制备例 13.19 步骤 E 中阐述的方法, 可制得所需的化合物。

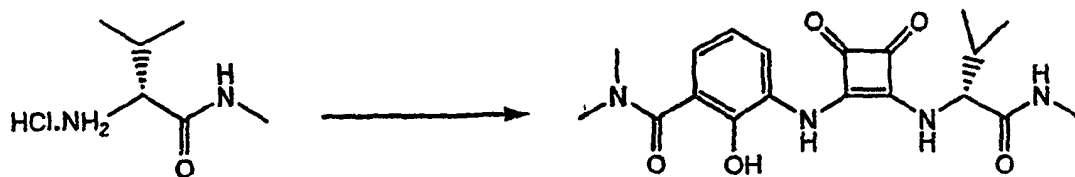
步骤 H

使用得自以上步骤 G 的产物, 按照在制备例 2 步骤 B 中阐述的方法, 可制得所需的化合物。

步骤 I

使用得自以上步骤 H 的产物, 按照在制备例 19 中阐述的方法, 可制得所需的化合物。

实施例 200



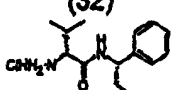
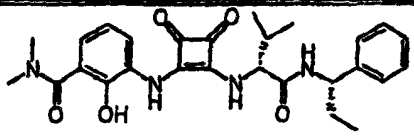
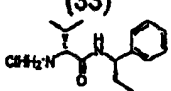
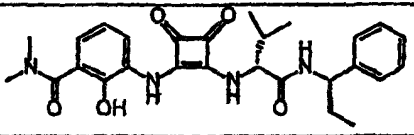
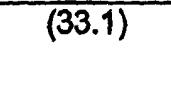
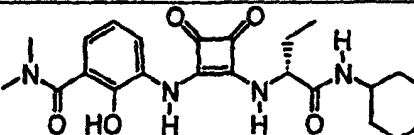
室温下, 往得自制备例 24 的盐酸盐产物(83 mg, 0.50 mmol)的 EtOH 溶液(3 mL)中加入 Et_3N (55 μL , 0.50 mmol)。将所得混合液搅拌 10 分钟, 随后一次性加入得自制备例 19 的环丁烯二酮(100 mg, 0.33 mmol)的 EtOH 溶液, 将所得混合液在室温下搅拌 12 小时。

将混合液减压浓缩, 经制备 TLC(4 x 1000 μM 板)纯化, 以二氯甲烷/MeOH(25: 1)为洗脱液, 得到 116 mg(91 %收率)所需的固体状的产物[MH^+ 389.1, mp 241-243 $^{\circ}\text{C}$]。

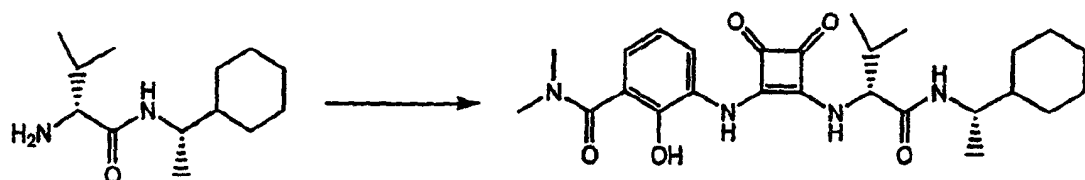
实施例 201-209

按照在制备例 200 中阐述的方法, 但使用适当的所示的得自制备例 25-33 的胺盐酸盐和得自制备例 19 的环丁烯二酮中间体, 得到下表的环丁烯二酮产物。

实施例	(制备例)胺	产物	1. 产率(%) 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}\text{C}$)
201	(25) 		1. 89% 2. 375.1 3. 255.5-257.3
202	(26) 		1. 92% 2. 465.1 3. 149.0-152.3
203	(27) 		1. 68% 2. 451.1 3. 282-284
204	(28) 		1. 74% 2. 493.1 3. 141
205	(29) 		1. 48% 2. 479.1 3. 142
206	(30) 		1. 41% 2. 479.1 3. 142
207	(31) 		1. 59% 2. 479.1 3. 141

208	(32) 		1. 34% 2. 493.1 3. 140
209	(33) 		1. 40% 2. 493.1 3. 142
209.1	(33.1) 		1. 59% 2. 143-145

实施例 209.2

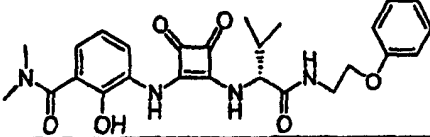
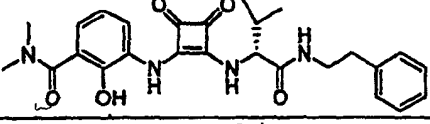
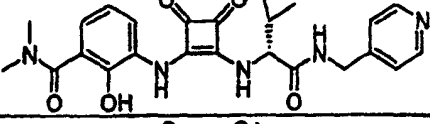
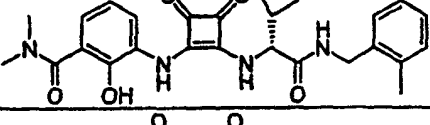
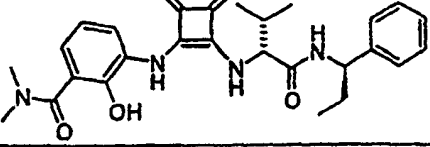
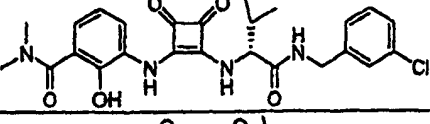
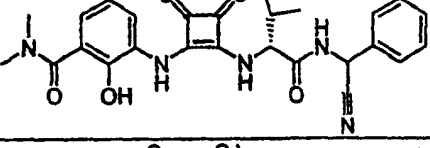
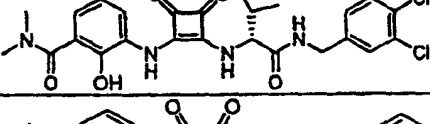
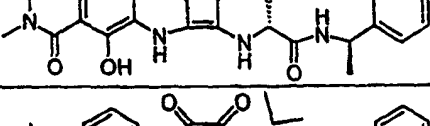
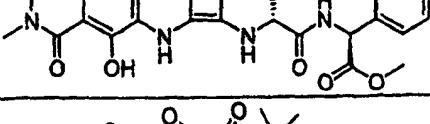
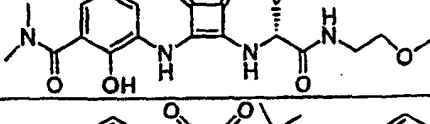
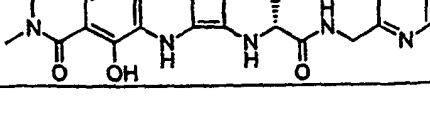


将得自制备例 33.2 的粗制胺产物和得自制备例 19.1 的环丁烯二酮组分(36mg)溶解在 MeOH/DIEA(2.5ml/5/1)中, 经微波(50W, 1 hr)辐射。将所述反应液真空浓缩, 并经 Gilson 半制备 HPLC 纯化得到最终的产物(68%, $MH^+=485.2$)。

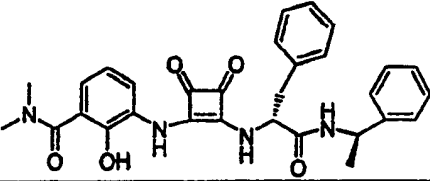
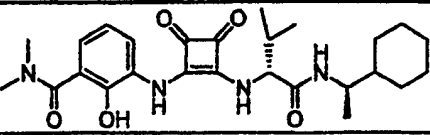
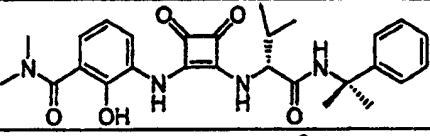
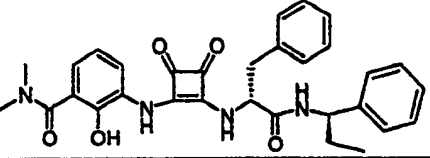
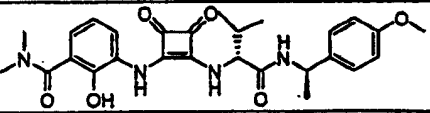
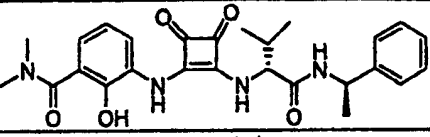
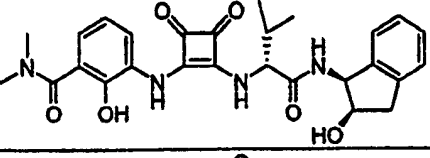
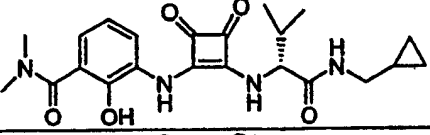
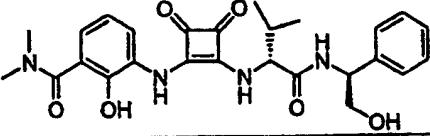
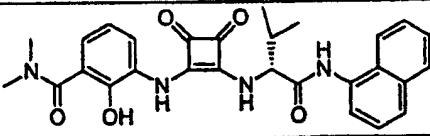
实施例 209.3-209.50

按照在实施例 209.2 中阐述的方法, 但使用由下表所示的制备例所制备的胺, 得到以下各种环丁烯二酮产物。

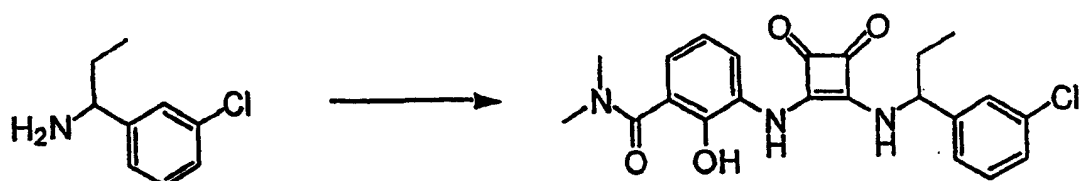
实施例	(制备例)胺	产物	1. 产率(%) 2. MH^+
209.3	(33.3)		1. 50% 2. 541.2
209.4	(33.4)		1. 32% 2. 549.1
209.5	(33.5)		1. 65% 2. 493.1
209.6	(33.6)		1. 64% 2. 491.1
209.10	(33.7)		1. 90% 2. 457.2
209.11	(33.8)		1. 35% 2. 505.0
209.12	(33.9)		1. 70% 2. 493.1
209.13	(33.10)		1. 75% 2. 480.2
209.14	(33.11)		1. 74% 2. 465.1
209.15	(33.12)		1. 62% 2. 479.1
209.16	(33.13)		1. 31% 2. 466.2

209.17	(33.14)		1.79% 2.495.2
209.18	(33.15)		1.99% 2.479.2
209.19	(33.16)		1.47% 2.466.2
209.20	(33.17)		1.72% 2.479.1
209.21	(33.18)		1.92% 2.493.1
209.22	(33.19)		1.47% 2.499.1
209.23	(33.20)		1.7% 2.490.0
209.24	(33.21)		1.15% 2.533.1
209.25	(33.22)		1.88% 2.451.1
209.26	(33.23)		1.26% 2.523.0
209.27	(33.24)		1.54% 2.433.1
209.28	(33.25)		1.59% 2.466.2

209.29	(33.26)		1.66% 2.560.2
209.30	(33.27)		1.98% 2.495.1
209.31	(33.28)		1.99% 2.471.2
209.32	(33.29)		1.99% 2.471.2
209.33	(33.30)		1.18% 2.524.2
209.34	(33.31)		1.78% 2.479.2
209.35	(33.32)		1.71% 2.459.2
209.36	(33.33)		1.5% 2.491.0
209.37	(33.34)		1.27% 2.501.1
209.38	(33.35)		1.26% 2.533.1
209.39	(33.36)		1.48% 2.451.1
209.40	(33.37)		1.99% 2.455.1

209.41	(33.38)		1.88% 2.527.1
209.42	(33.39)		1.74% 2.485.2
209.43	(33.40)		1.20% 2.492.5
209.44	(33.41)		1.68% 2.541.1
209.45	(33.42)		1.13% 2.508.9
209.46	(33.43)		1.86% 2.479.1
209.47	(33.44)		1.34% 2.507.0
209.48	(33.45)		1.56% 2.429.1
209.49	(33.46)		1.18% 2.495.0
209.50	(33.47)		1.22% 2.501.0

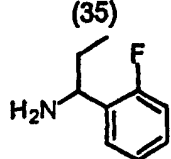
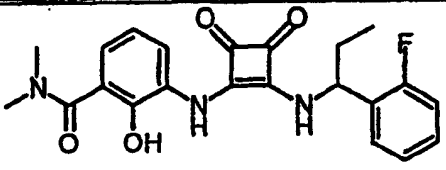
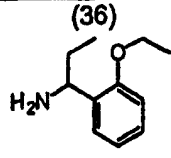
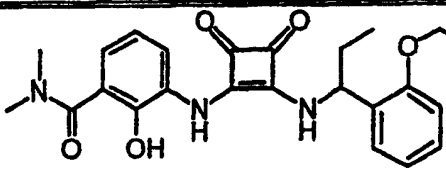
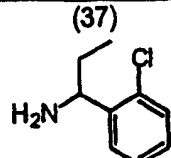
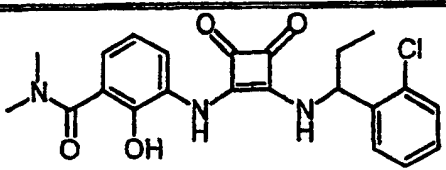
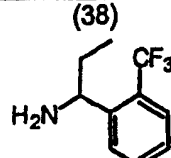
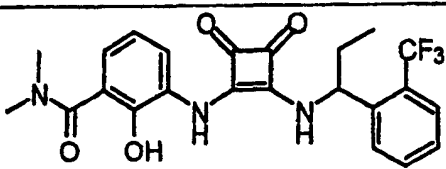
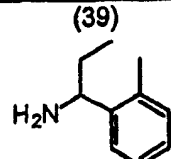
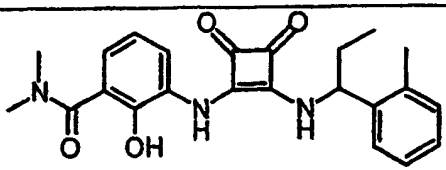
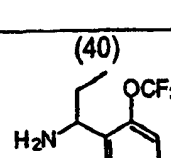
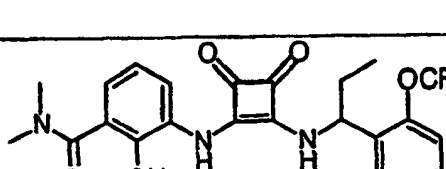
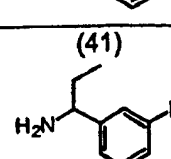
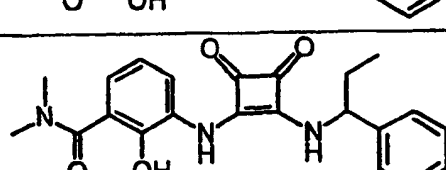
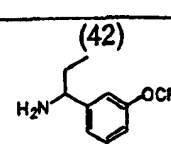
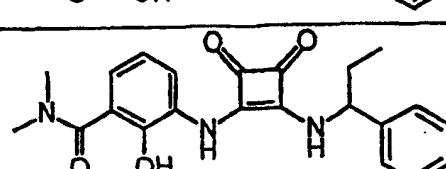
实施例 210

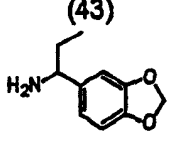
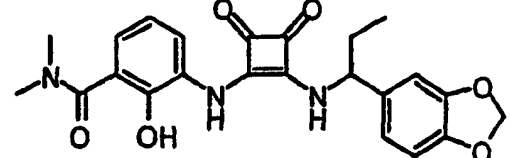
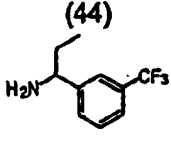
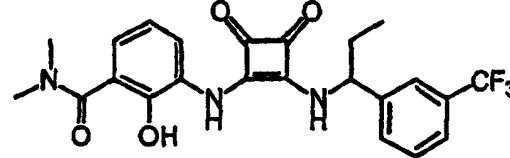
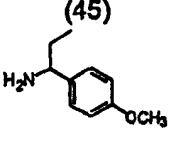
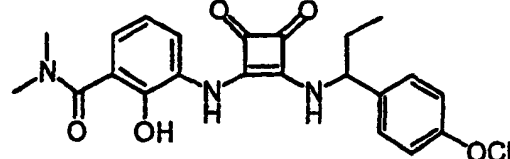
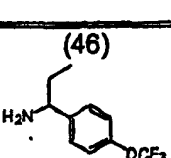
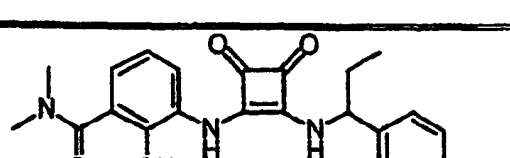
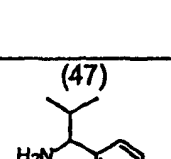
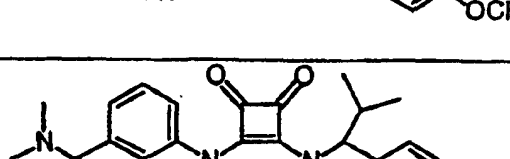
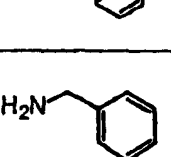
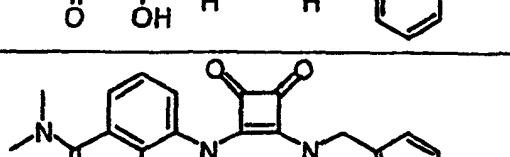
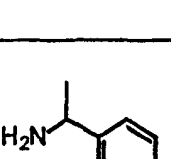
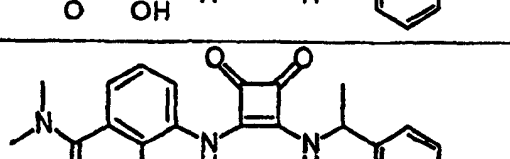
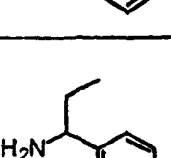
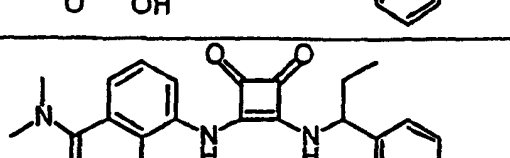
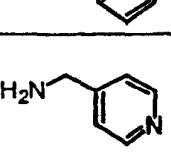
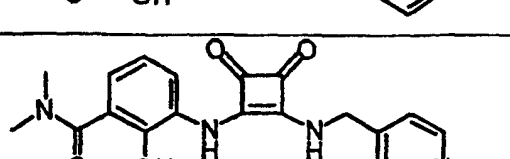


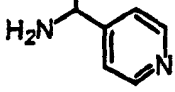
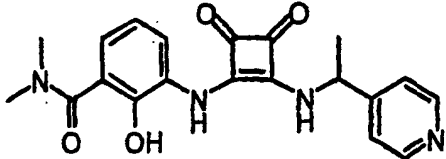
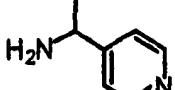
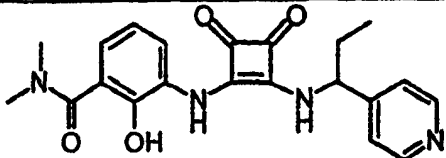
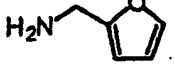
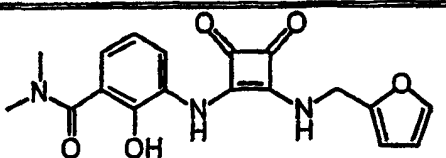
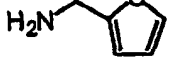
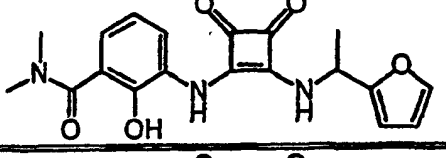
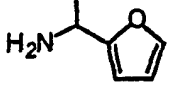
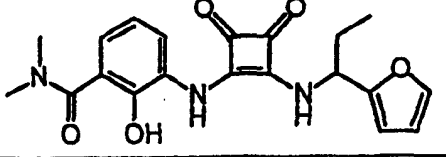
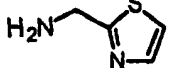
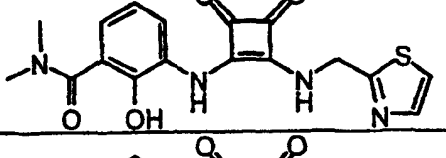
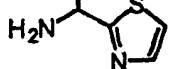
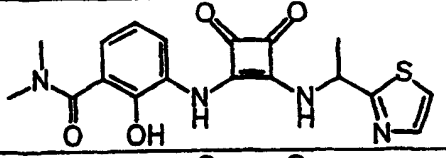
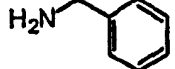
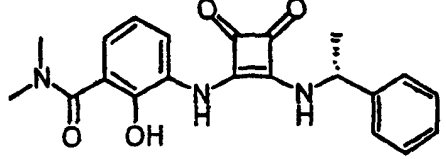
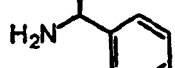
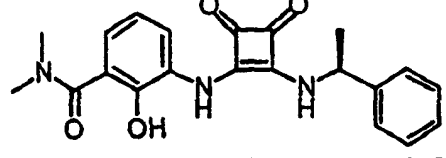
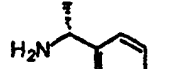
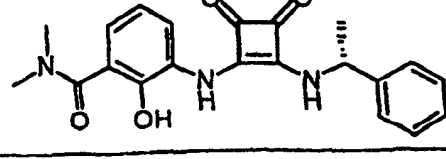
在室温下,往得自制备例 34 的胺(0.17 g, 1 mmol)的 EtOH 溶液(3 mL)中一次性加入得自制备例 19 的环丁烯二酮(100 mg, 0.33 mmol)。将所得的混合液搅拌 5 小时(直至 TLC 分析确定反应完成),减压浓缩。再次将粗制混合液溶解在二氯甲烷(15 mL)中,依次用 10% KH_2PO_4 (2 x 15 mL)和盐水(1 x 15 mL)洗涤。将有机层干燥(硫酸钠)并减压浓缩得到粗制加成物。将粗产物经制备 TLC(4 x 1000 μM 板)纯化,使用二氯甲烷/MeOH(20: 1)洗脱,得到 83 mg(产率 59%)所需的固体状产物。

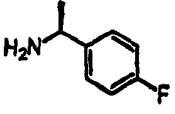
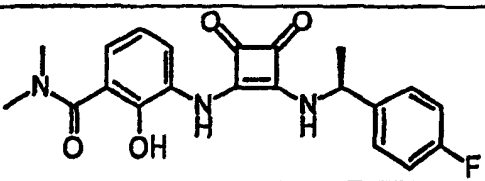
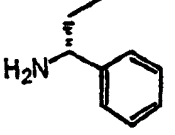
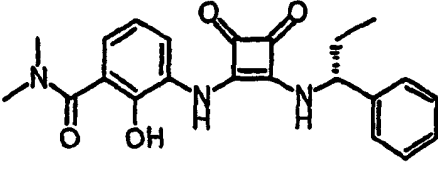
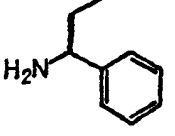
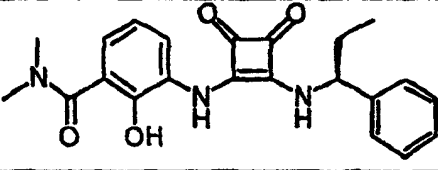
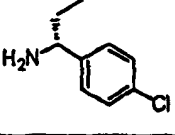
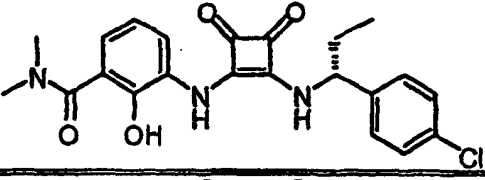
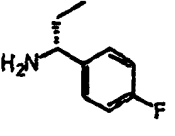
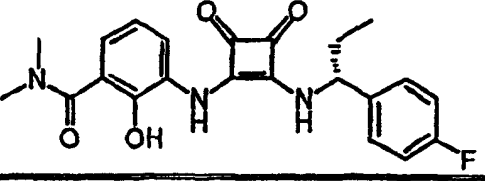
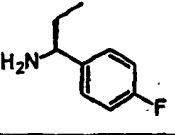
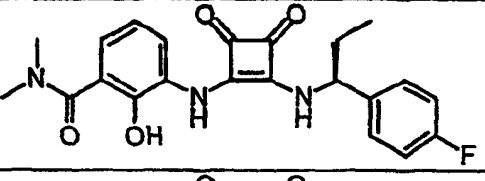
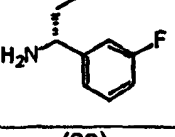
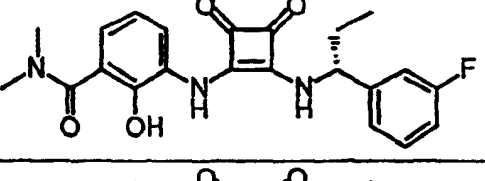
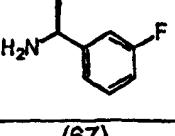
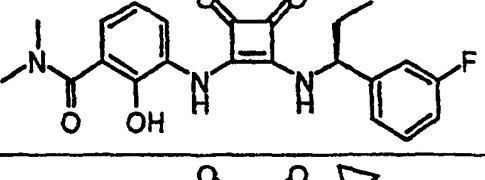
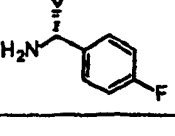
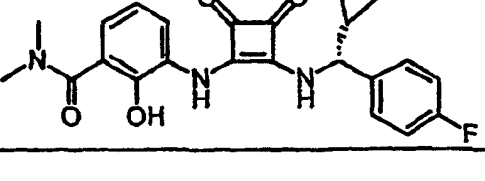
实施例 211-260

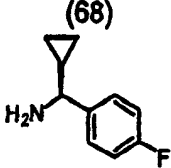
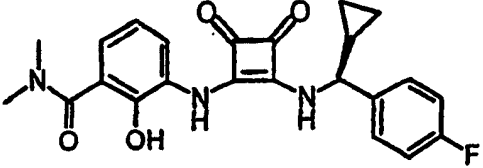
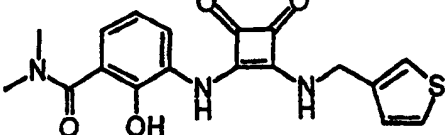
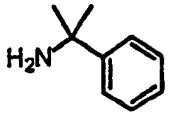
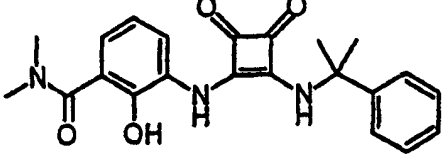
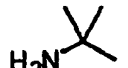
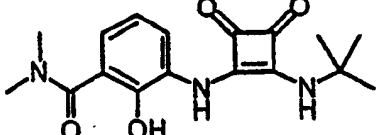
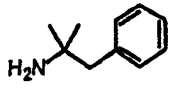
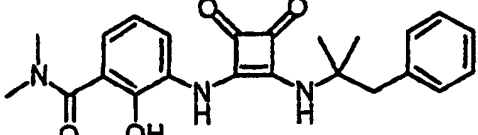
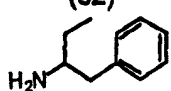
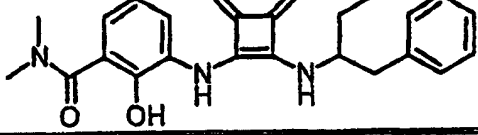
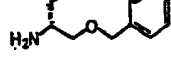
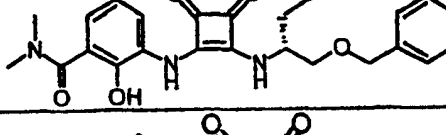
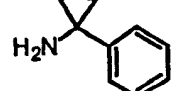
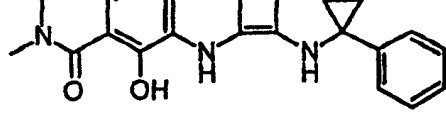
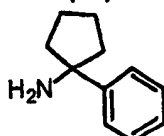
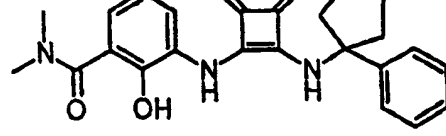
按照在实施例 210 中阐述的方法,但使用商品胺或由下表所示的制备例所制备的胺,得到以下各种环丁烯二酮产物。

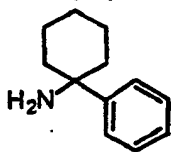
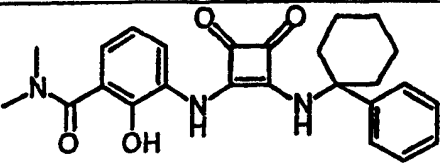
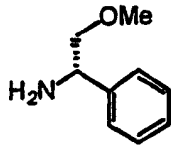
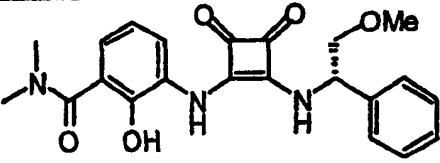
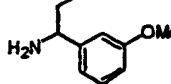
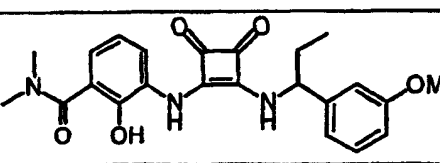
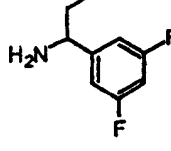
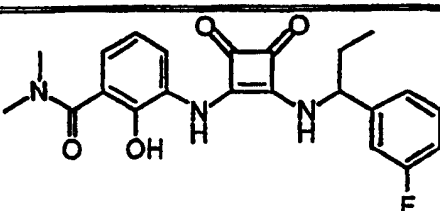
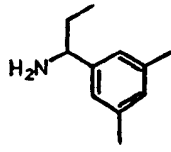
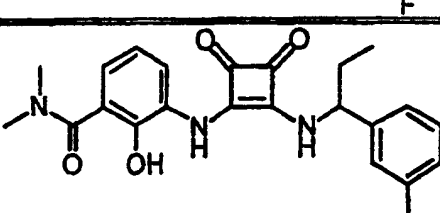
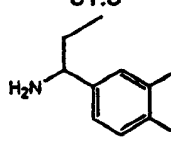
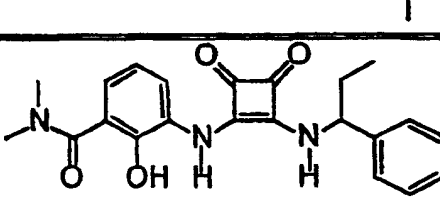
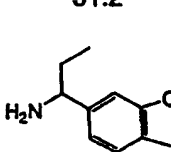
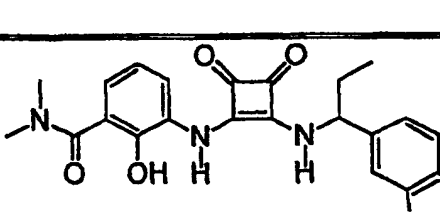
实施例	(制备例)胺	产物	1. 产率(%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
211	(35) 		1. 75% 2. 412.1 3. 126
212	(36) 		1. 42% 2. 438.1 3. 106
213	(37) 		1. 73% 2. 428.1 3. 139
214	(38) 		1. 40% 2. 462.1 3. 160
215	(39) 		1. 52% 2. 408.1 3. 126
216	(40) 		1. 32% 2. 478.1 3. 176
217	(41) 		1. 50% 2. 412.1 3. 126
218	(42) 		1. 55% 2. 478.1 3. 110

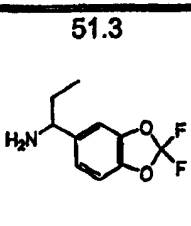
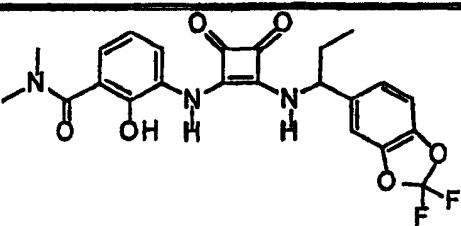
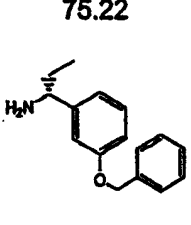
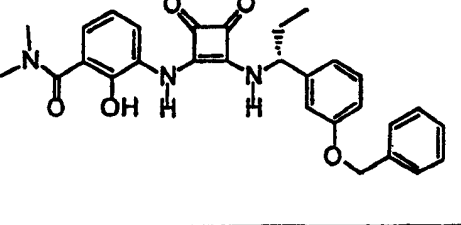
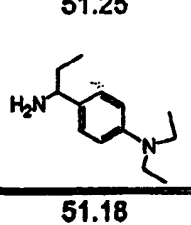
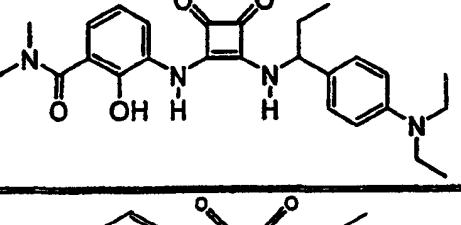
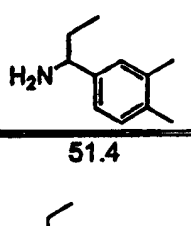
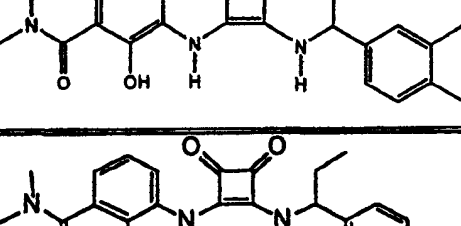
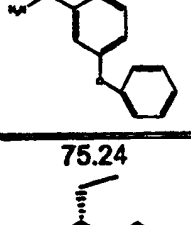
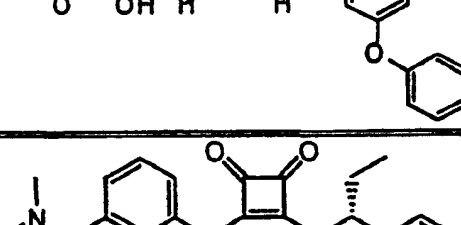
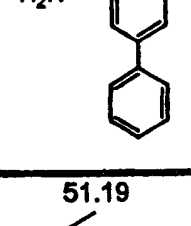
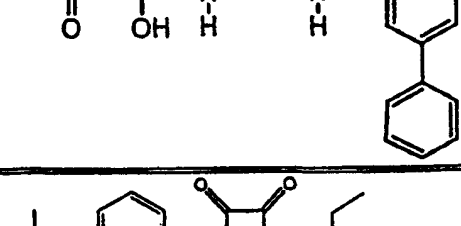
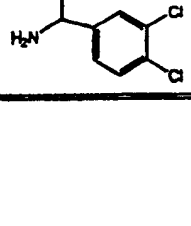
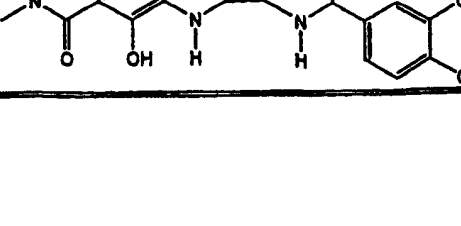
219	(43) 		1. 67% 2. 438.1 3. 122
220	(44) 		1. 73% 2. 462.1 3. 118
221	(45) 		1. 67% 2. 424.1 3. 100
222	(46) 		1. 61% 2. 478.1 3. 114
223	(47) 		1. 50% 2. 408.1 3. 157-159
224			1. 75% 2. 366.1 3. 110-112
225			1. 81% 2. 380.1 3. 118-120
226			1. 69% 2. 394.1 3. 123-125
227			1. 80% 2. 367.1 3. 122-125

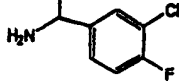
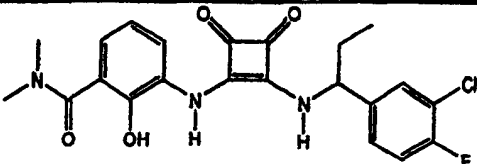
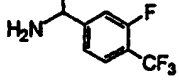
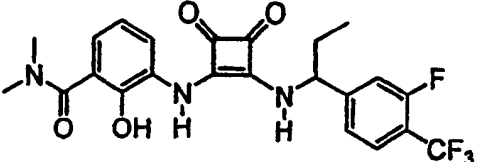
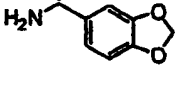
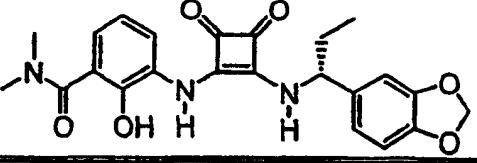
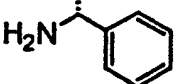
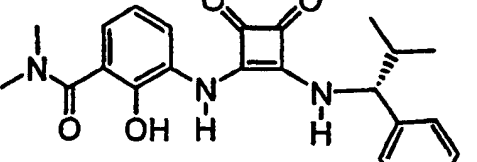
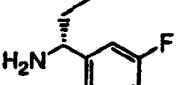
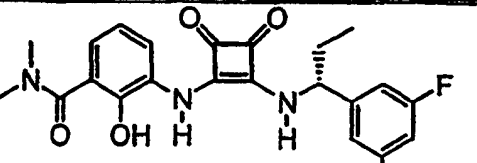
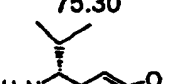
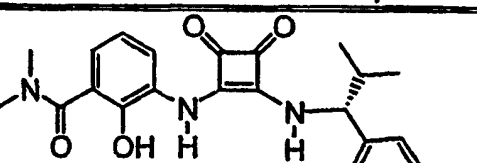
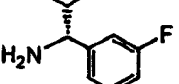
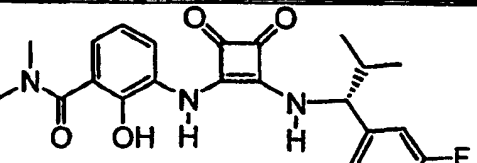
228	(76) 		1. 72% 2. 381.1 3. 133-135
229	(77) 		1. 81% 2. 395.1 3. 141-143
230			1. 75% 2. 356.1 3. 103-104
231	(78) 		1. 24% 2. 370.1 3. 101
232	(79) 		1. 16% 2. 384.1 3. 70
233	(80) 		1. 72% 2. 373.4 3. 104-106
234	(81) 		1. 34% 2. 387.1 3. 99
235			1. 48% 2. 380.1 3. 118-120
236			1. 72% 2. 380.1 3. 119-120
237			1. 72% 2. 398.1 3. 121-123

238			1. 44% 2. 398.1 3. 121-123
239			1. 60% 2. 394.1 3. 123-124
240			1. 52% 2. 394.1 3. 122-124
241			1. 34% 2. 428.4 3. 157-159
242	(65) 		1. 70% 2. 412.1 3. 109-112
243	(66) 		1. 69% 2. 412.1 3. 110-112
244	(64) 		1. 89% 2. 412.1 3. 126
245	(69) 		1. 81% 2. 412.1 3. 126
246	(67) 		1. 65% 2. 424.1 3. 121-124

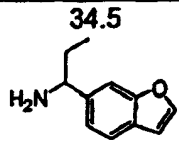
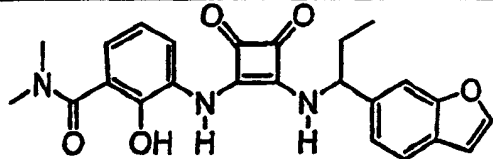
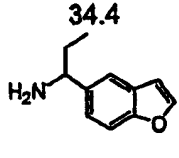
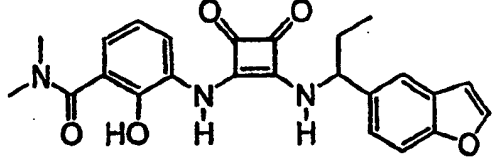
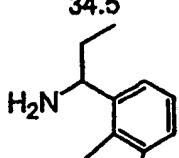
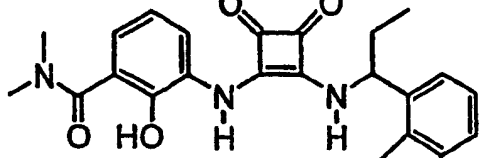
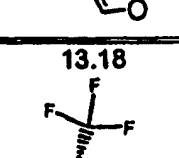
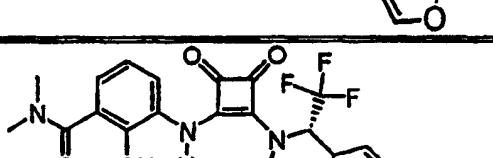
247	(68) 		1. 73% 2. 424.1 3. 122-124
248			1. 29% 2. 372.1 3. 219-221
249			1. 66% 2. 394.1 3. 132-135
250			1. 72% 2. 332
251			1. 74% 2. 408.1 3. 121-123
252	(82) 		1. 76% 2. 408.1 3. 102-104
253			1. 72% 2. 438.1 3. 75-77
254	(84) 		1. 80% 2. 392.1 3. 98-101
255	(83) 		1. 72% 2. 420.1 3. 200-205

256	(85) 		1. 75% 2. 434.1 3. 138-140
257	(86) 		1. 67% 2. 410.1 3. 116-118
258	(48) 		1. 76% 2. 424.1 3. 108-110
259	(49) 		1. 72% 2. 430.1 3. 125
260	(50) 		1. 78% 2. 422.1 3. 127
260.1	51.5 		1. 74% 2. 426.1 3. 114 DEC
260.2	51.2 		1. 85% 2. 436.1 3. 143 DEC

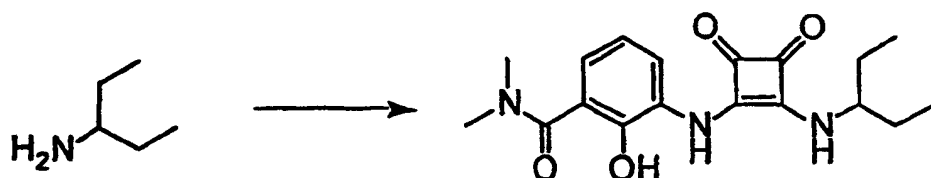
260.3	51.3			1. 56% 2. 474.1 3. 121-123
260.4	75.22			1. 71% 2. 500.1 3. 97(DEC)
260.6	51.25			1. 61% 2. 465 3. 102-107
260.7	51.18			1. 78% 2. 422.1 3. 114 DEC
260.8	51.4			1. 35% 2. 486.1 3. 103-105
260.9	75.24			1. 79% 2. 470 3. 110-115
260.10	51.19			1. 62% 2. 462.1 3. 110 DEC

260.11	51.20 		1.61% 2.446.1 3.118 DEC
260.12	51.8 		1.58% 2.480.1 3.111 DEC
260.13	75.27 		1.87% 2.438.1 3.122
260.14	75.28 		1.74% 2.408.1 3.128-130
260.15	75.29 		1.78% 2.430.1 3.117 DEC
260.16	75.30 		1.81% 2.452.1 3.139
260.17	75.31 		1.85% 2.426.1 3.126

260.18	34.11 		1. 50% 2. 482.1 3. 114-116
260.19	75.32 		1. 64% 2. 450.1 3. 129
260.20	75.33 		1. 72% 2. 424.1 3. 116
260.21	34.3 		1. 35% 2. 434.1 3. 124
260.22	156.22 		1. 58% 2. 420.1 3. 107-109
260.23	75.34 		1. 69% 2. 440.1 3. 169
260.24	51.31 		1. 15% 2. 404.1 3. 103-105

260.25	34.5 		1. 92% 2. 434.1 3. 129
260.26	34.4 		1. 77% 2. 434.1 3. 133
260.27	34.5 		1. 73% 2. 434.1 3. 138
260.28	13.18 		1. 37% 2. 434.1 3. 133

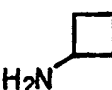
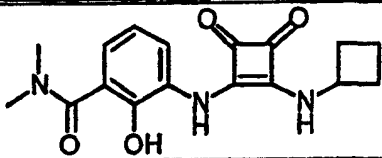
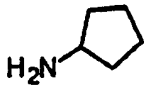
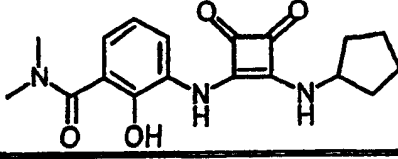
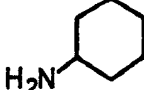
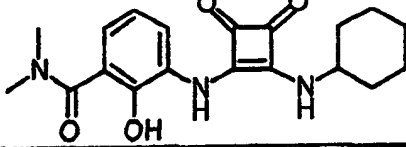
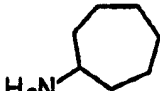
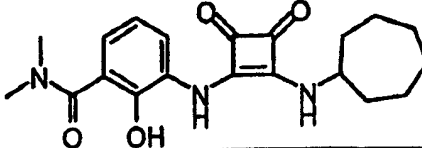
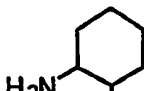
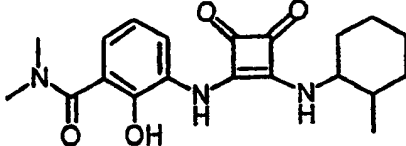
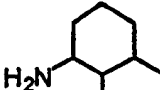
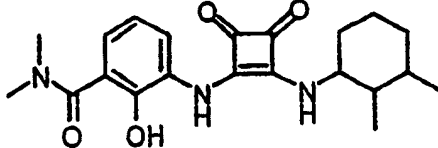
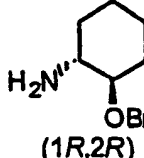
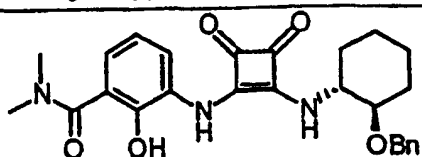
实施例 261

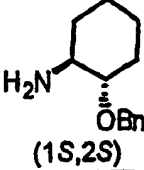
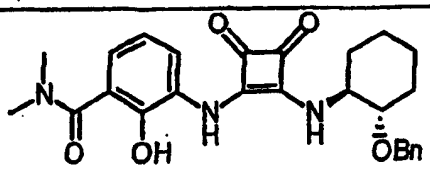
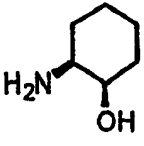
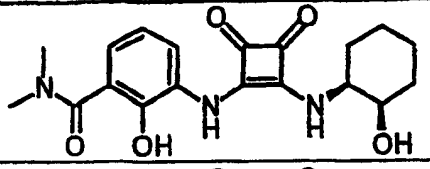
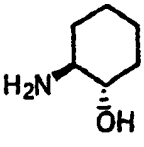
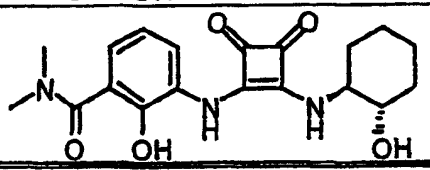
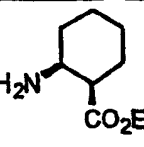
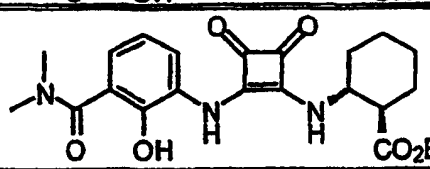
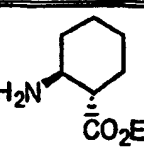
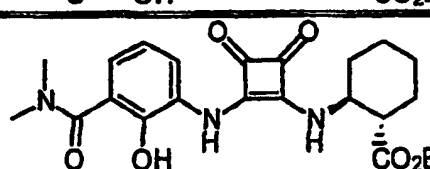
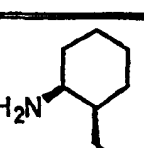
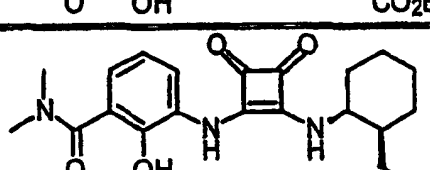
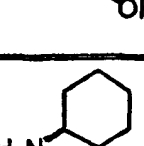
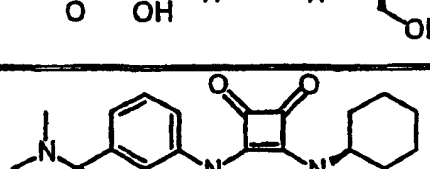
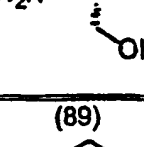
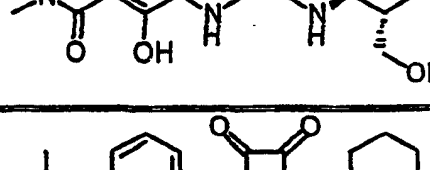
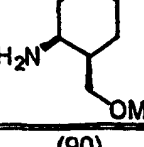
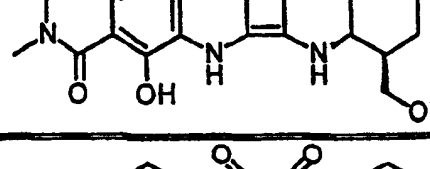


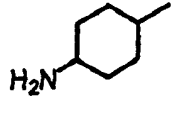
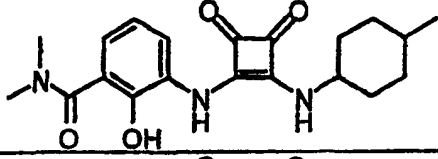
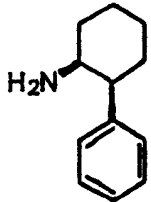
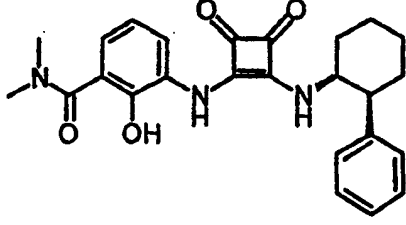
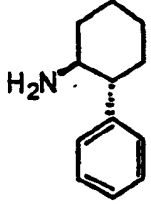
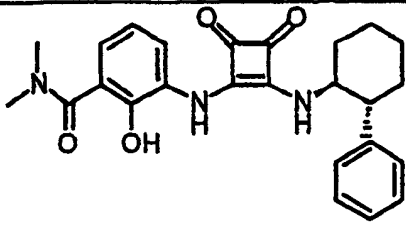
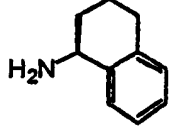
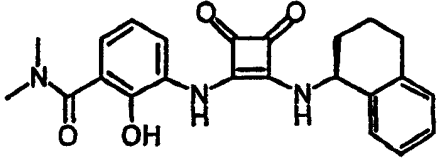
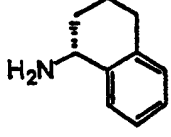
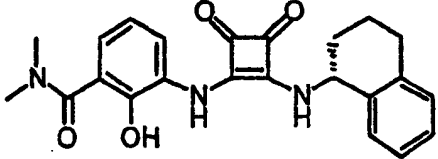
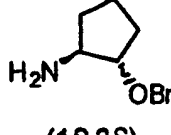
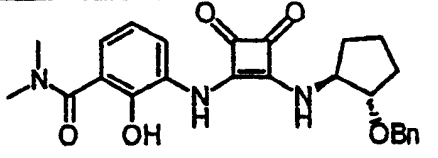
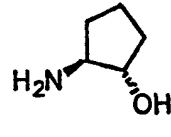
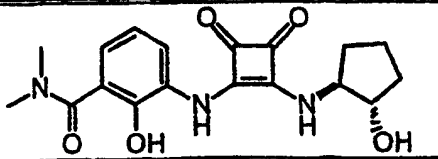
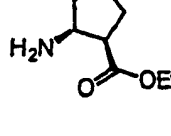
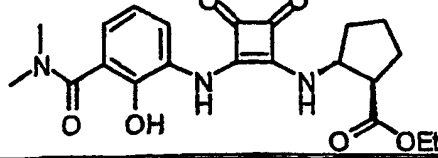
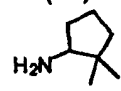
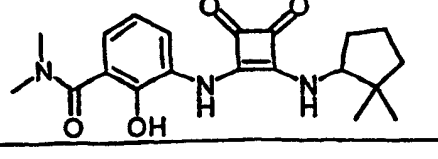
在室温下，往上式中的胺(77 μ l, 0.66 mmol)的 EtOH 溶液(3 mL)中一次性加入得自制备例 19 的产物(100 mg, 0.33 mmol)。将所得混合液搅拌 5h(直至 TLC 分析表明反应完成)，接着减压浓缩。再次将粗制残余物溶解在二氯甲烷(15 mL)中，依次用 10% KH_2PO_4 (2 x 15 mL)和盐水(1 x 15 mL)洗涤。将有机层干燥(硫酸钠)并减压浓缩得到粗制加成物。将粗产物经制备 TLC(4 x 1000 μ M 板)纯化，以二氯甲烷/MeOH(20: 1)为洗脱液，得到 82 mg(产率 72%)所需的固体状产物。(mp 126.0-128.0 $^{\circ}\text{C}$, MH^+ 346)。

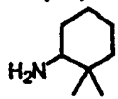
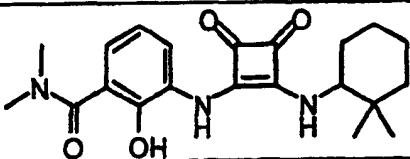
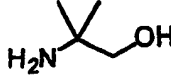
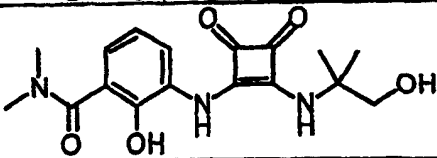
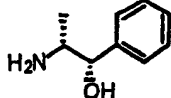
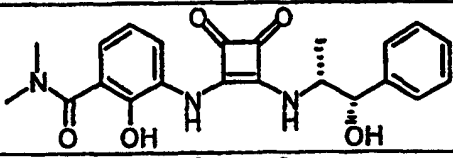
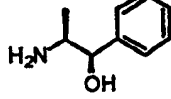
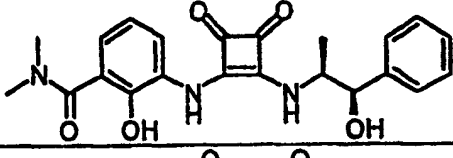
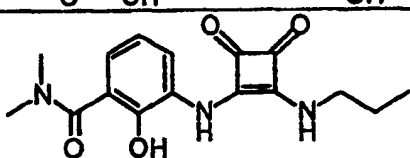
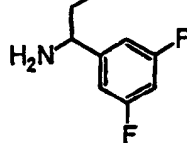
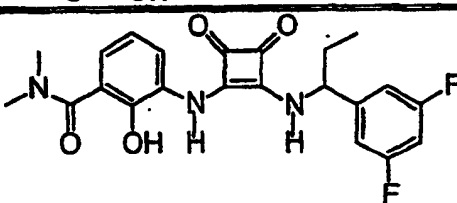
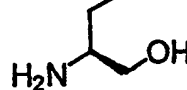
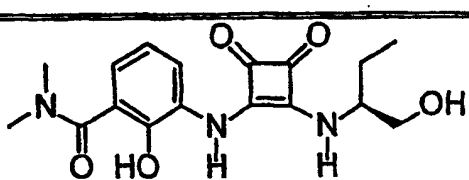
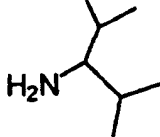
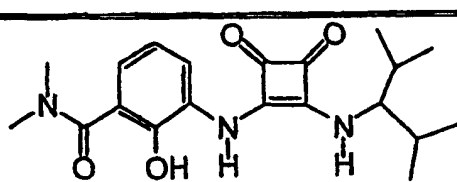
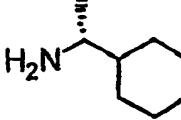
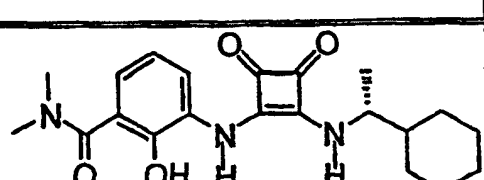
实施例 262-360.108

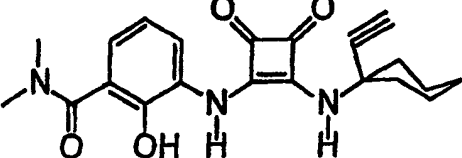
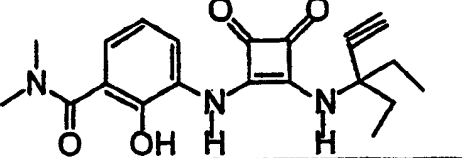
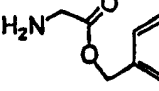
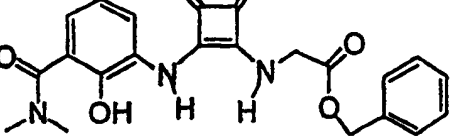
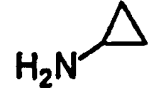
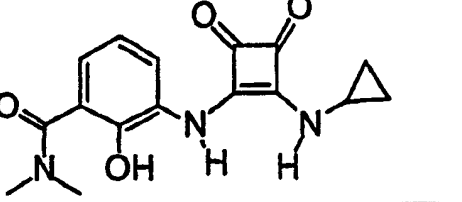
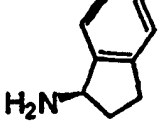
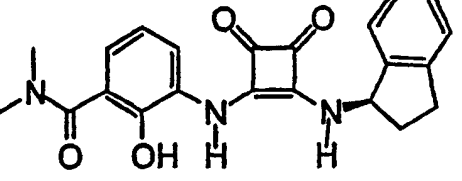
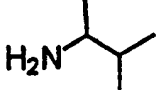
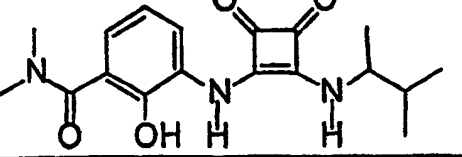
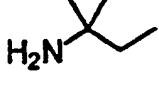
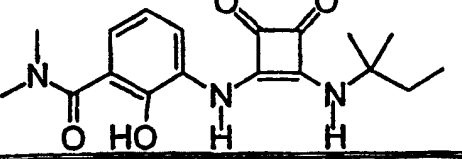
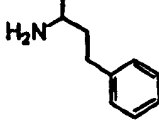
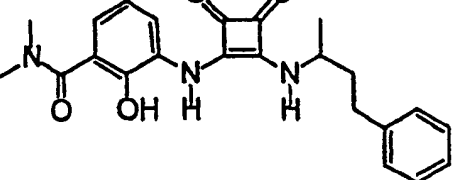
按照在实施例 261 中阐述的方法, 但使用商品胺或由下表所示的制备例所制备的胺, 得到以下各种环丁烯二酮产物。

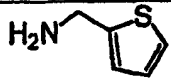
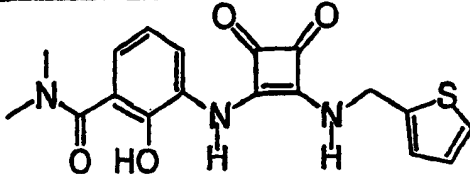
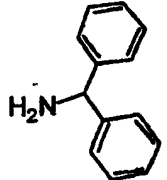
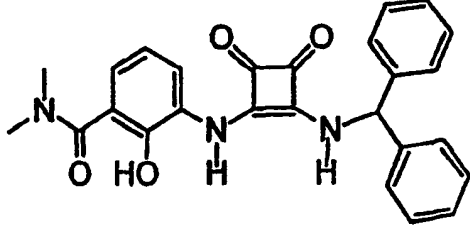
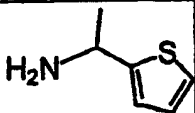
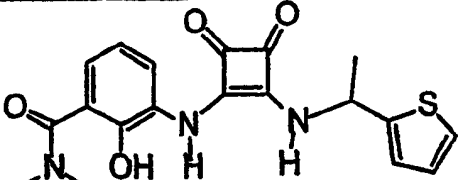
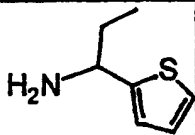
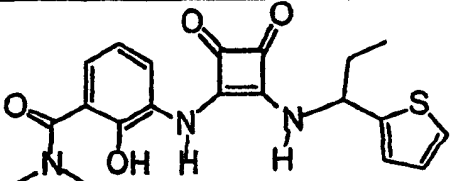
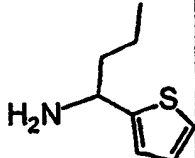
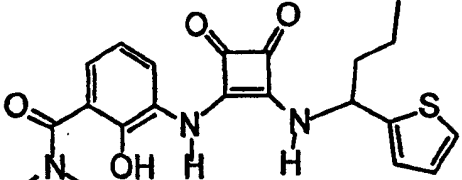
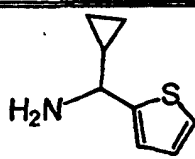
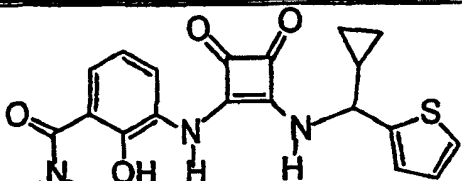
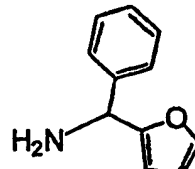
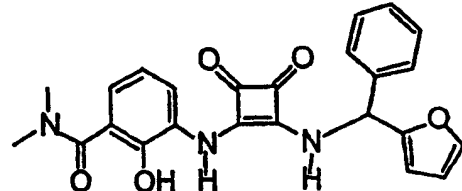
实施例	胺	产物	1. 产率(%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
262			1. 74% 2. 330.1 3. 112-115
263			1. 64% 2. 344.1 3. 120-122
264			1. 72% 2. 358.4 3. 129-132
265			1. 76% 2. 372.1 3. 141-143
266			1. 57% 2. 372.1 3. 102
267			1. 65% 2. 386.1 3. 146
268	 (1R,2R)		1. 65% 2. 464.1 3. 110-112

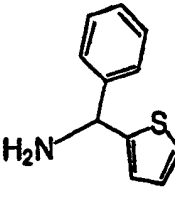
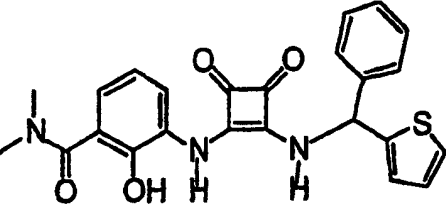
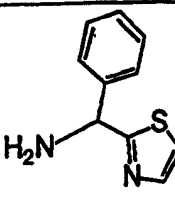
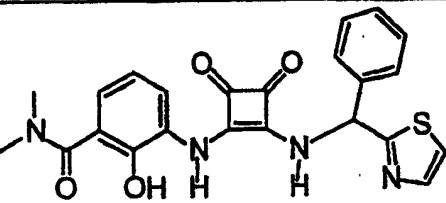
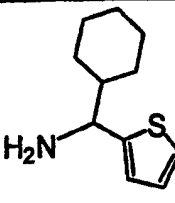
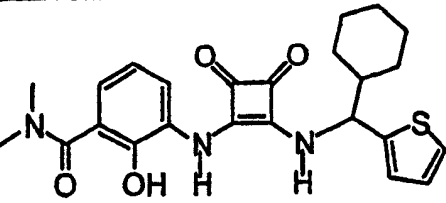
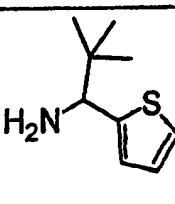
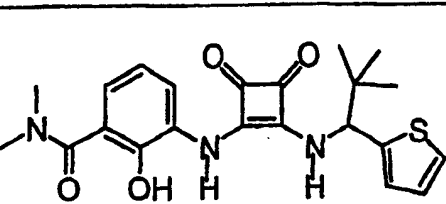
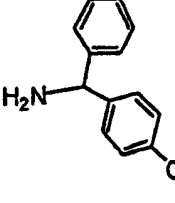
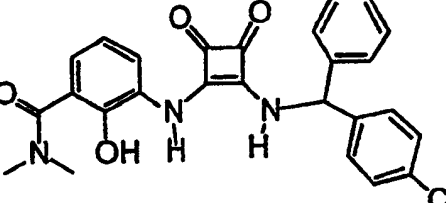
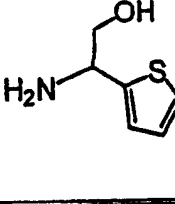
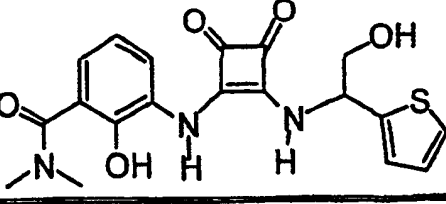
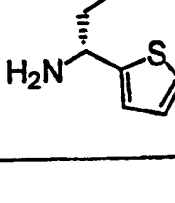
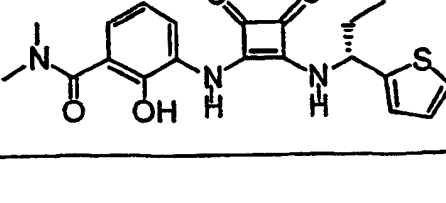
269	 (1S,2S)		1. 85% 2. 464.1 3. 111-113
270			1. 49% 2. 374.1 3. 146
271			1. 69% 2. 374.1 3. 158-162
272			1. 54% 2. 430.1 3. 108
273			1. 65% 2. 430.1 3. 110
274			1. 53% 2. 388.1 3. 136
275			1. 30% 2. 388.1 3. 114
276	(89) 		1. 53% 2. 402.1 3. 126
277	(90) 		1. 68% 2. 402.1 3. 116

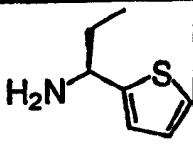
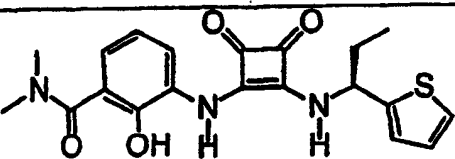
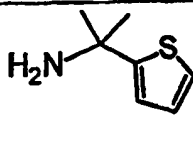
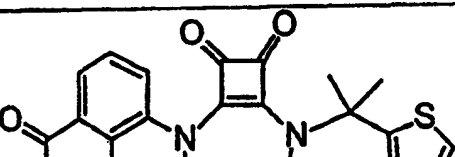
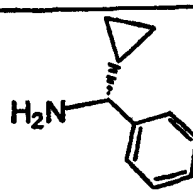
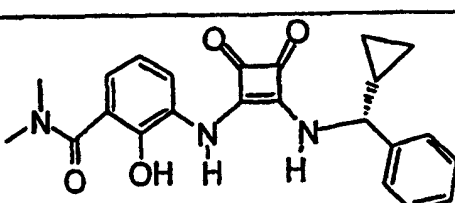
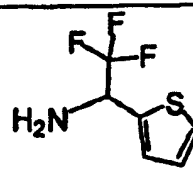
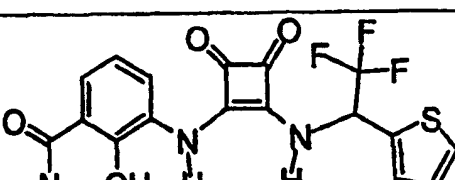
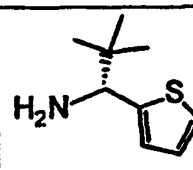
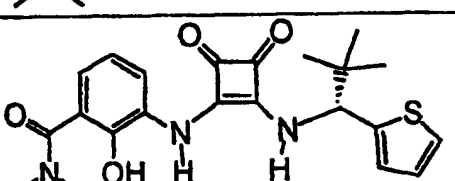
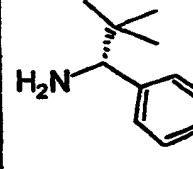
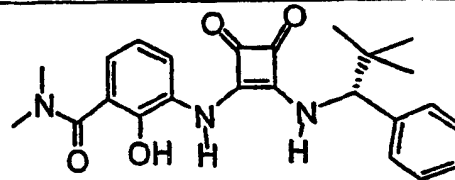
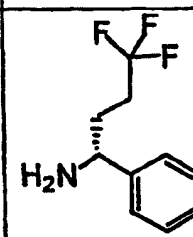
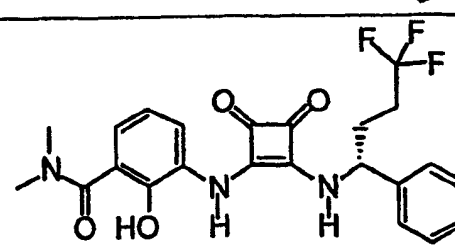
278			1. 64% 2. 372.1 3. 106
279	(91) 		1. 69% 2. 434.1 3. 141-143
280	(92) 		1. 51% 2. 434.1 3. 148-150
281			1. 71% 2. 406.1 3. 146-148
282			1. 66% 2. 406.1 3. 141-144
283	 (1S,2S)		1. 70% 2. 450.1 3. 97-99
284			1. 25% 2. 360.1 3. 139
285			1. 78% 2. 416.1 3. 94
286	(93) 		1. 49% 2. 372.1 3. 139

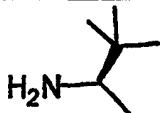
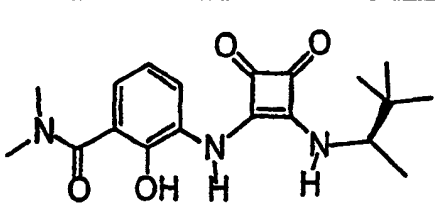
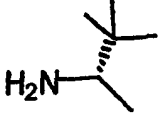
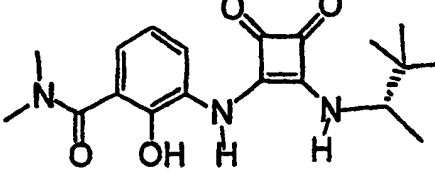
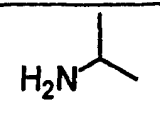
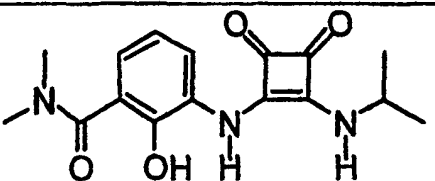
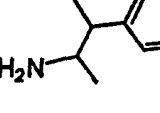
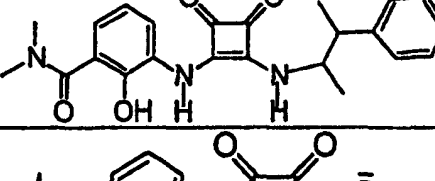
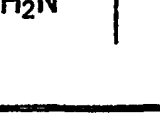
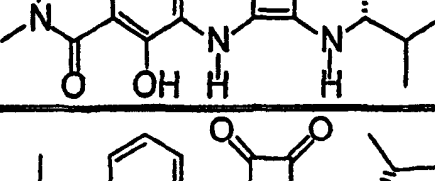
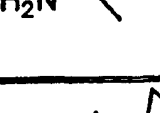
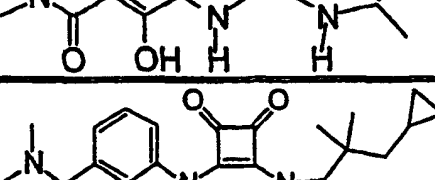
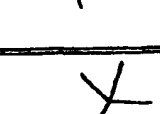
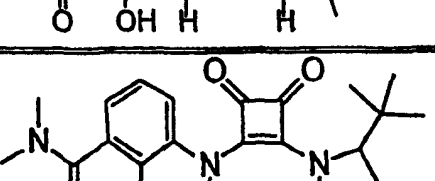
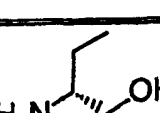
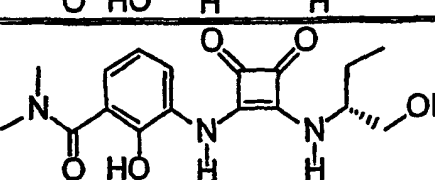
287	(94) 		1. 95% 2. 386.1 3. 139
288			1. 32% 2. 348 3. 130-133
289			1. 72% 2. 410.1 3. 138
290			1. 72% 2. 410.1 3. 132-134
291			1. 75% 2. 318.1 3. 96-98
292			1. 72% 2. 430.1 3. 125
293			1. 51% 2. 348 3. 109-111
294			1. 84% 2. 374 3. 150.3
295			1. 56% 2. 386 3. 142.3

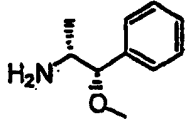
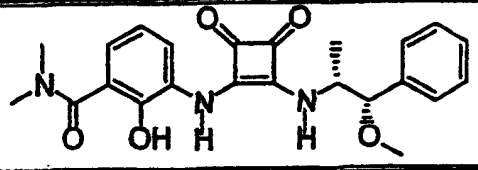
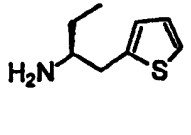
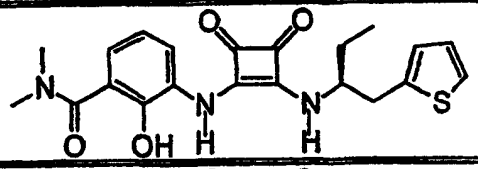
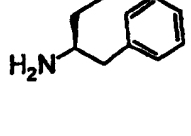
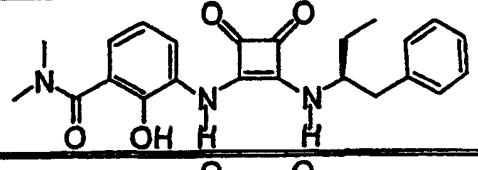
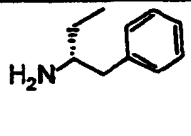
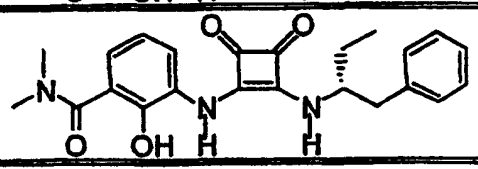
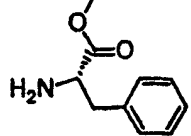
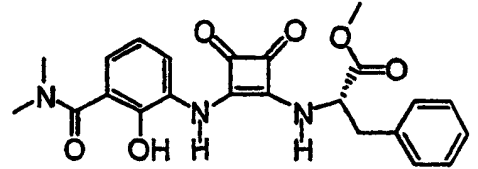
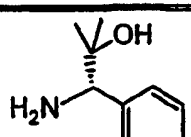
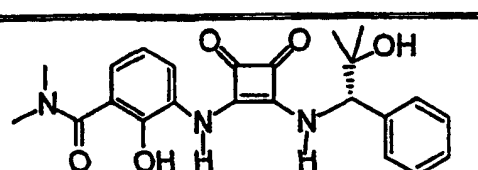
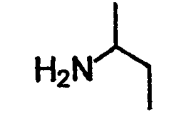
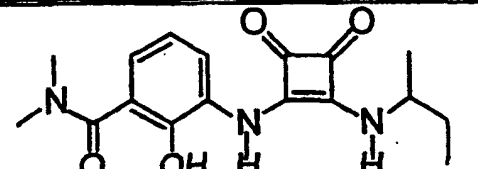
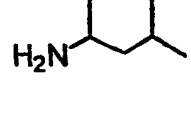
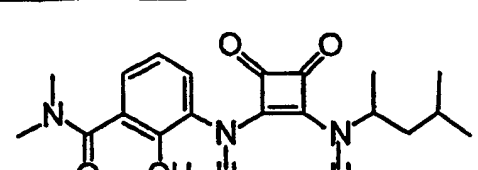
296			1. 38% 2. 382 3. 173.4
297			1. 13% 2. 370 3. 135.1
298			1. 47% 2. 424 3. 231.2-234.5
299			1. 34% 2. 316 3. 209.5
300			1. 92% 2. 392 3. 152.7
301			1. 52% 2. 346 3. 124.7
302			1. 51% 2. 346 3. 139.2
303			1. 29% 2. 408 3. 105

304			1. 24% 2. 372 3. 223.2
305			1. 25% 2. 442 3. 219.0
306			1. 83% 2. 386 3. 145
307			1. 58% 2. 400 3. 99.6
308			1. 60% 2. 414 3. 123.6
309			1. 44% 2. 412 3. 146.7
310			1. 39% 2. 432 3. 156.6

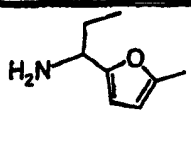
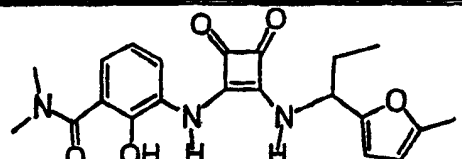
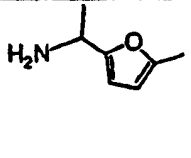
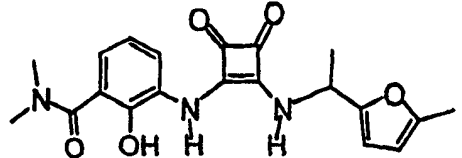
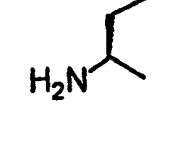
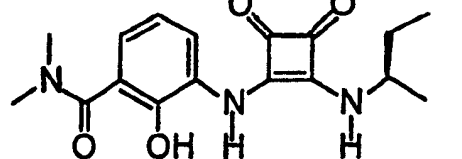
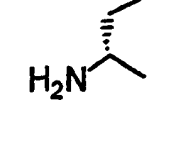
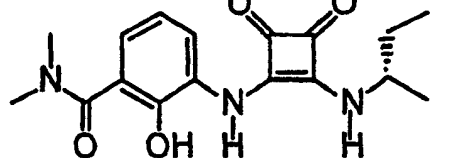
311			1. 65% 2. 448 3. 162.8
312			1. 53% 2. 449 3. 139.7
313			1. 64% 2. 454 3. 143.2
314			1. 35% 2. 428 3. 146.8
315			1. 72% 2. 476 3. 139.4
316			1. 36% 2. 402 3. 89.6
317			1. 62% 2. 400 3. 130.2

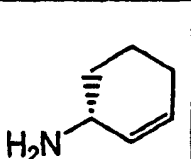
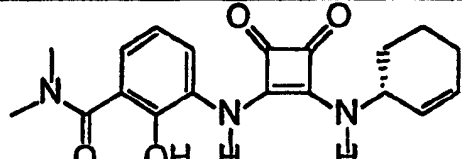
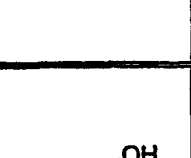
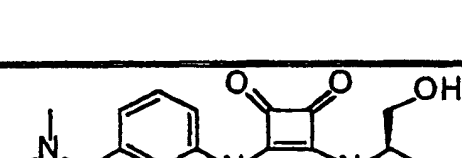
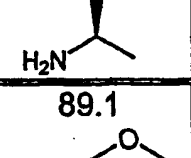
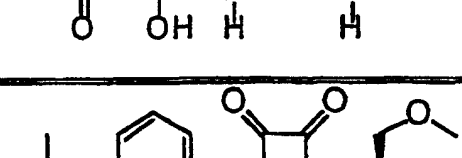
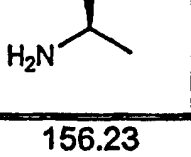
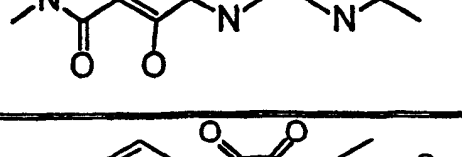
318			1. 46% 2. 400 3. 123.6
319			1. 64% 2. 400 3. 132.5
320			1. 79% 2. 406 3. 123.3
321			1. 17% 2. 440 3. 157.6
322			1. 58% 2. 428 3. 167.9
323			1. 50% 2. 422 3. 150.2
324			1. 20% 2. 462 3. 113.9

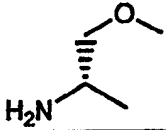
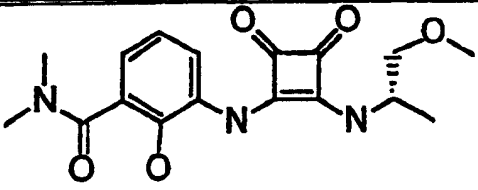
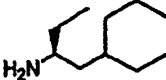
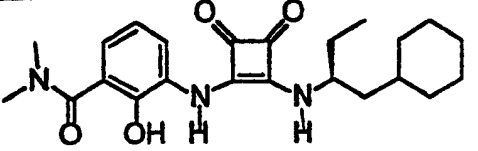
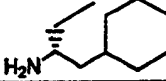
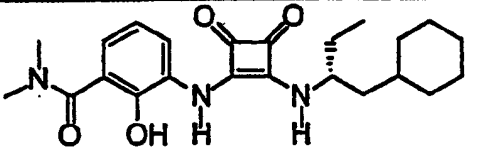
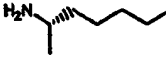
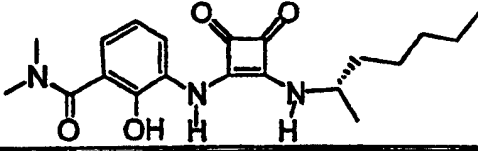
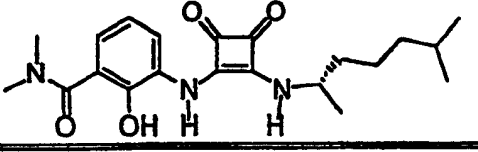
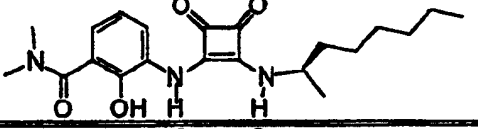
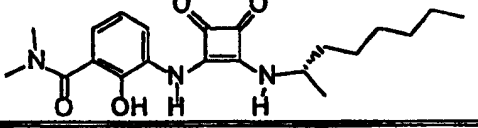
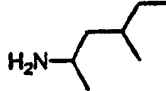
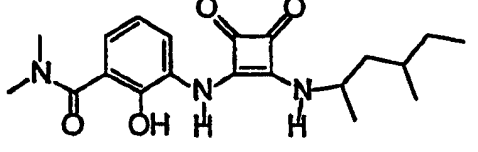
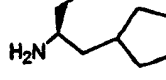
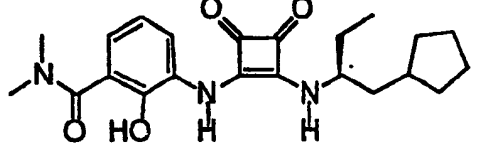
325			1. 95% 2. 360 3. 129.2
326			1. 97% 2. 360 3. 131.5
327			1. 39% 2. 318 3. 138.5
328			1. 54% 2. 408 3. 152.3
329			1. 62% 2. 346 3. 134.8
330			1. 55% 2. 346 3. 145.1
331			1. 61% 2. 400 3. 137.6
332			1. 42% 2. 374 3. 155.1
333			1. 45% 2. 348 3. 108-110

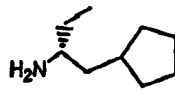
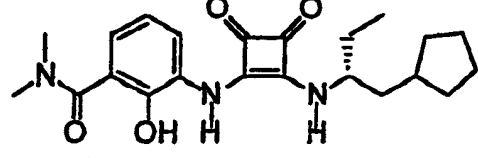
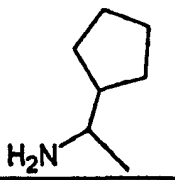
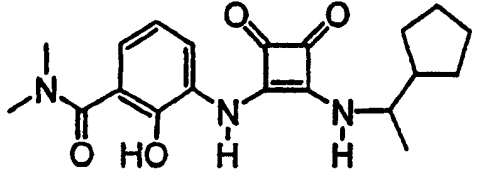
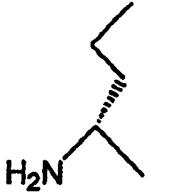
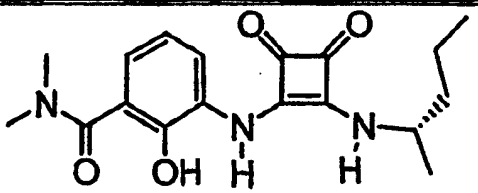
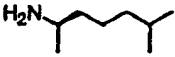
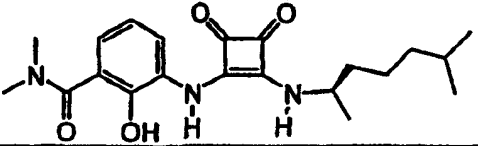
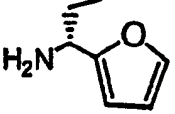
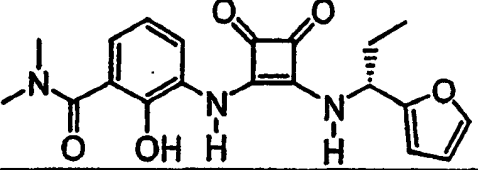
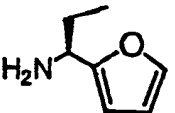
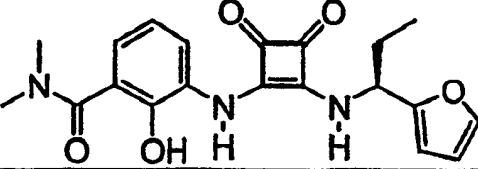
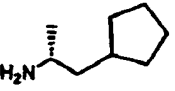
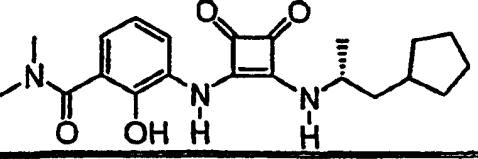
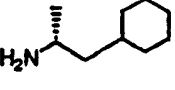
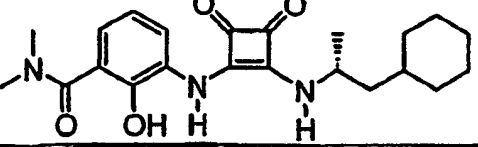
334			1. 29% 2. 424 3. 116
335			1. 15% 2. 414 3. 108-110
336			1. 75% 2. 408 3. 116
337			1. 75% 2. 408 3. 116
338			1. 59% 2. 424 3. 115-117
339			1. 72% 2. 424 3. 157-159
340			1. 19% 2. 332 3. 131
341			1. 86% 2. 360 3. 127

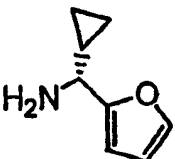
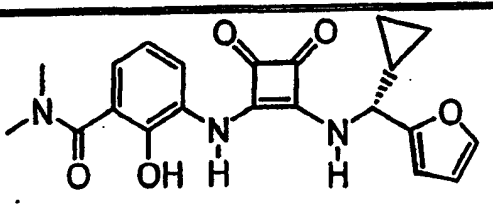
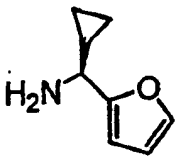
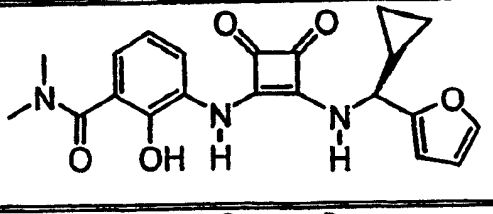
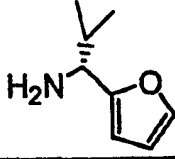
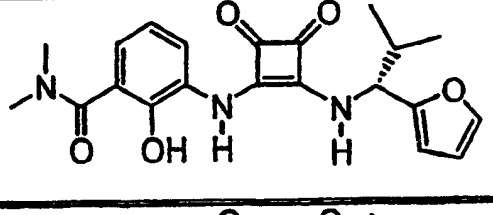
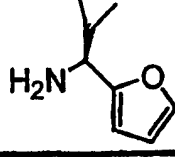
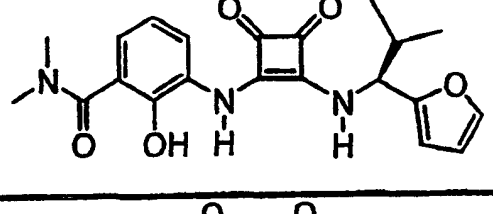
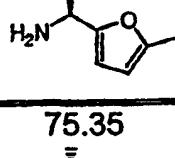
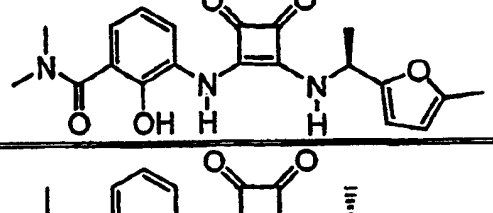
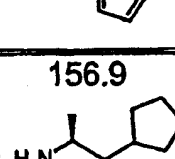
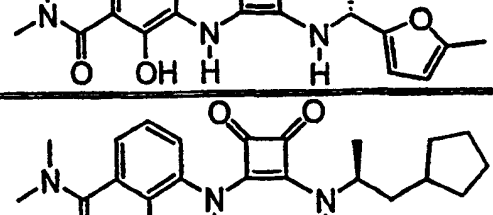
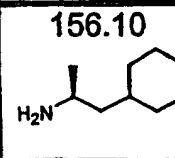
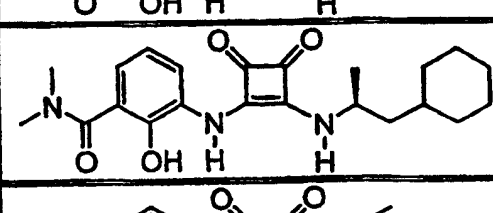
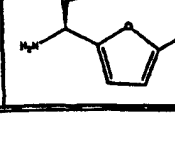
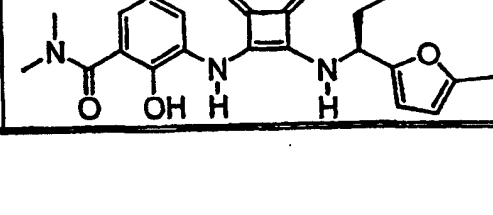
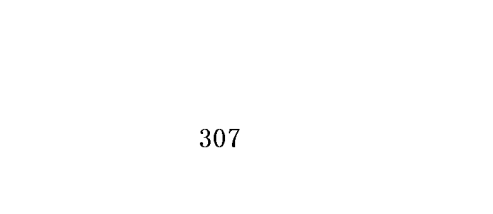
349			1. 53% 2. 362 3. 89-91
350			1. 59% 2. 362 3. 90-92
351			1. 61% 2. 362 3. 120-122
352			1. 70% 2. 362 3. 121-123
353			1. 23% 2. 371 3. 126
354			1. 79% 2. 370 3. 108
355			1. 80% 2. 370 3. 106
356			1. 56% 2. 450 3. 138-140

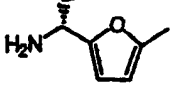
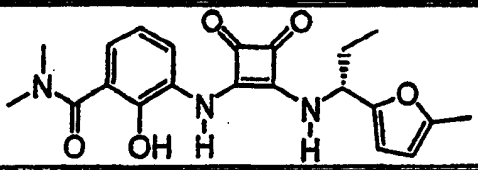
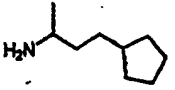
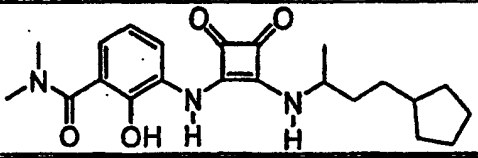
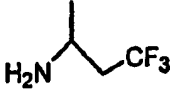
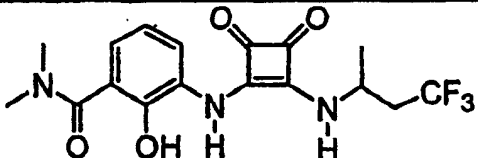
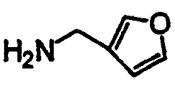
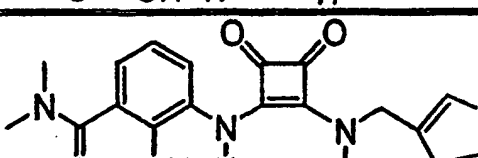
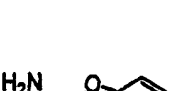
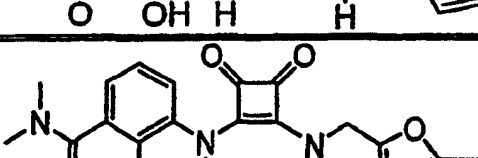
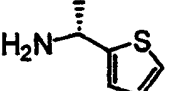
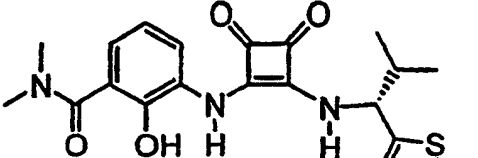
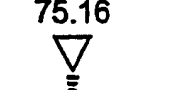
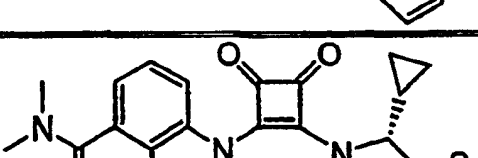
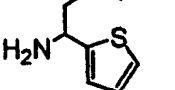
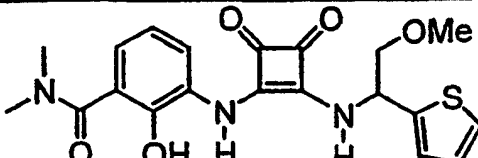
357			1. 76% 2. 398 3. 116
358			1. 85% 2. 384 3. 100
359			1. 59% 2. 332 3. 138.6
360			1. 47% 2. 332 3. 141.6

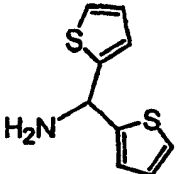
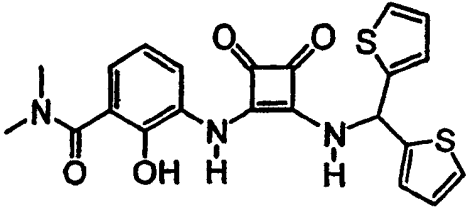
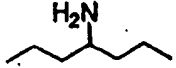
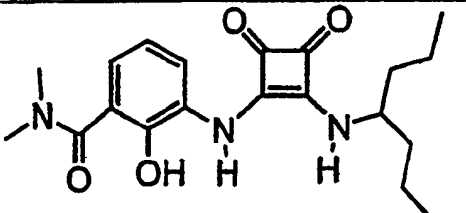
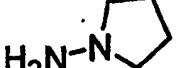
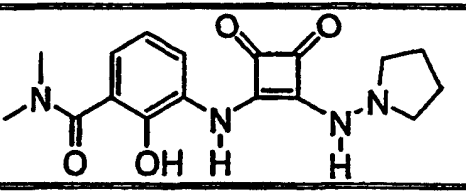
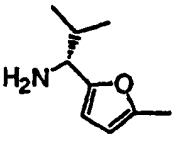
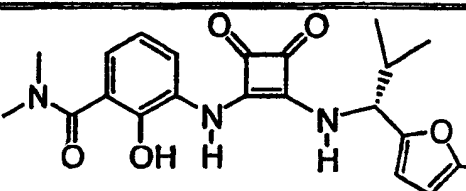
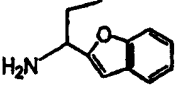
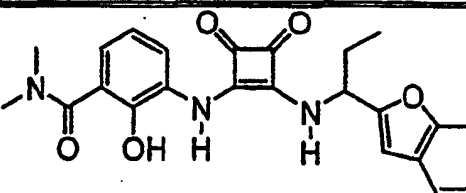
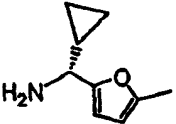
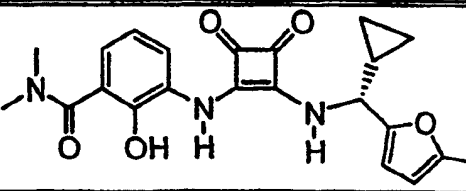
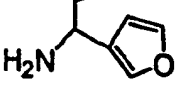
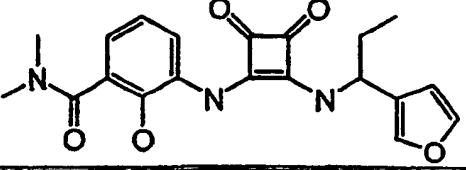
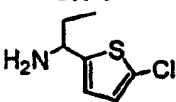
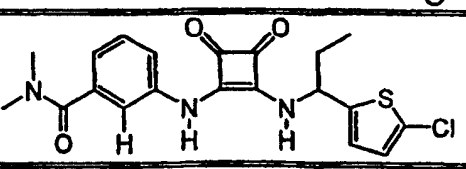
360.1			1. 89% 2. 356.1 3. 133-135
360.2			1. 65% 2. 334.1 3. 121-122
360.3	89.1 		1. 60% 2. 348.1 3. 94-96
360.4	156.23 		1. 29% 2. 414.1 3. 108-110

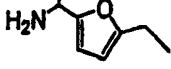
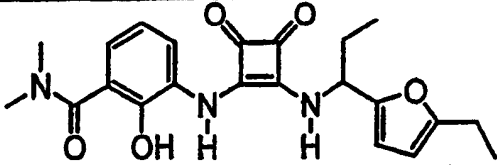
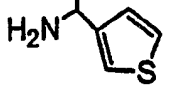
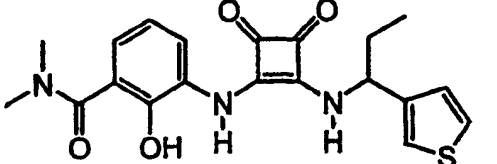
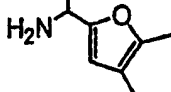
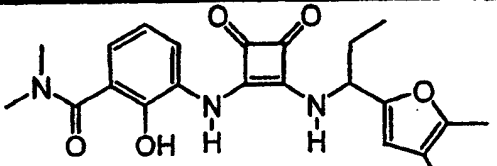
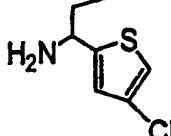
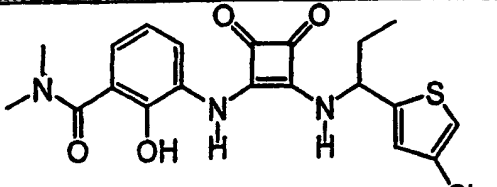
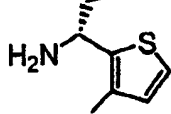
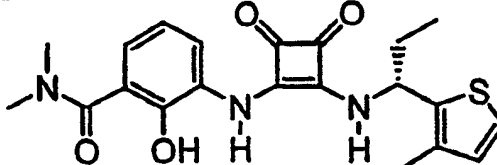
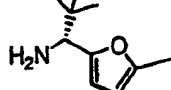
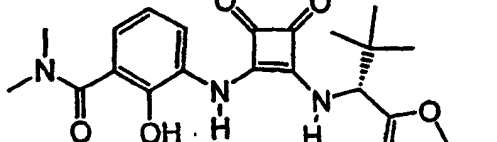
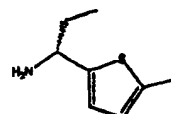
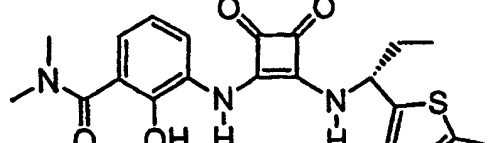
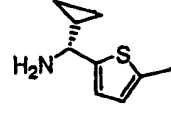
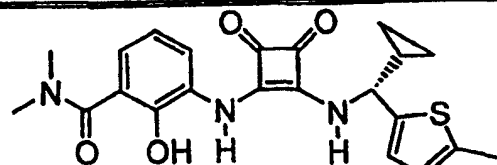
360.5	89.2 		1. 67% 2. 348.1 3. 95-96
360.6	156.3 		1. 62% 2. 414.1 3. 113-115
360.7	156.4 		1. 68% 2. 414.1 3. 114-116
360.8			1. 74% 2. 374 3. 129.8
360.9			1. 61% 2. 388 3. 123.1
360.10			1. 53% 2. 388 3. 117.2
360.11			1. 37% 2. 388 3. 129.9
360.12			1. 62% 2. 374 3. 126.1
360.13	156.5 		1. 71% 2. 400.1 3. 106-109

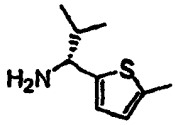
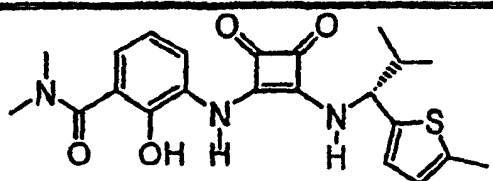
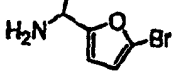
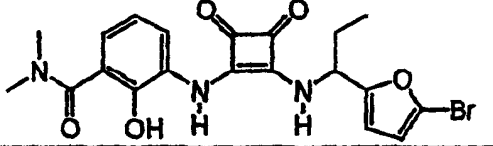
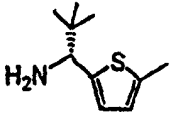
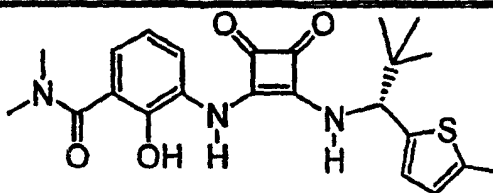
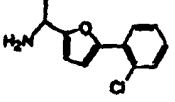
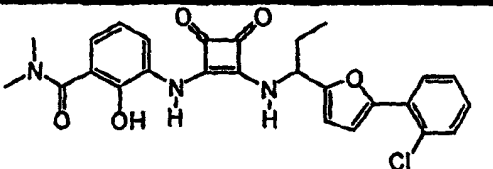
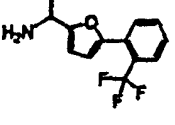
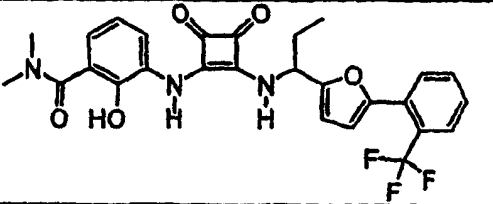
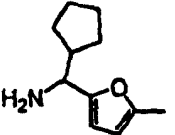
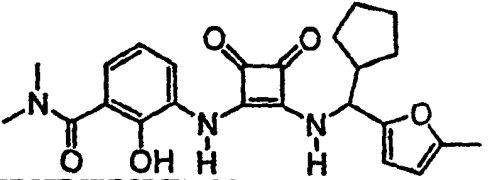
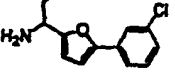
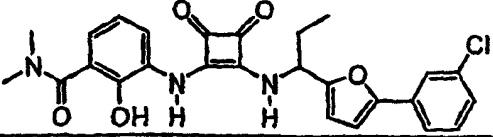
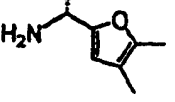
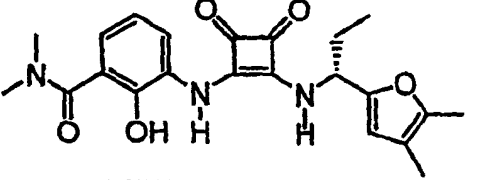
360.14	156.6 		1. 66% 2. 400.1 3. 106-109
360.15			1. 69% 2. 372 3. 138.7
360.16			1. 54% 2. 346 3. 123.6
360.17			1. 53% 2. 388 3. 116.9
360.18	75.55 		1. 87% 2. 384.1 3. 136
360.19	75.56 		1. 92% 2. 384.1 3. 136
360.20	156.7 		1. 27% 2. 386.1 3. 109-112
360.21	156.8 		1. 31% 2. 400.1 3. 117-120

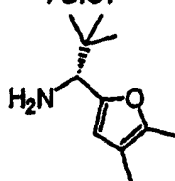
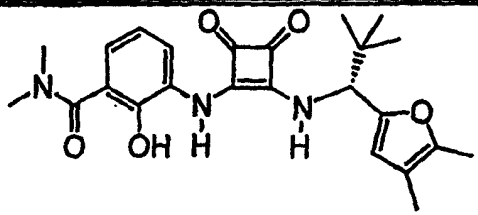
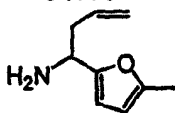
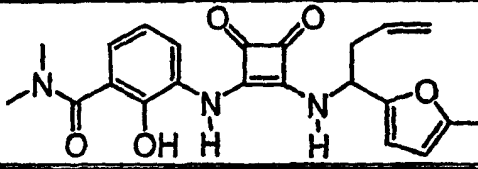
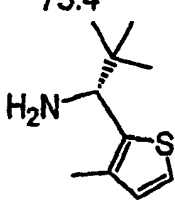
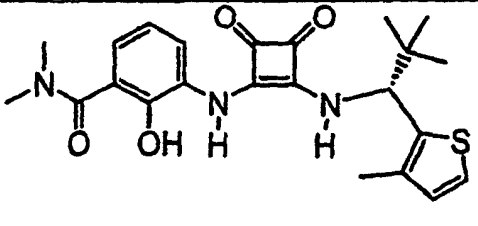
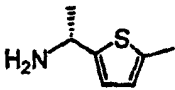
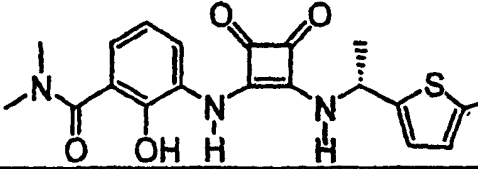
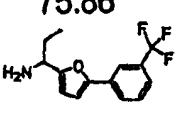
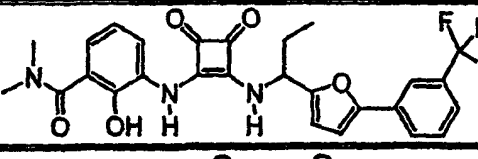
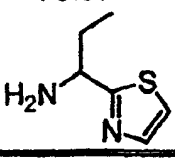
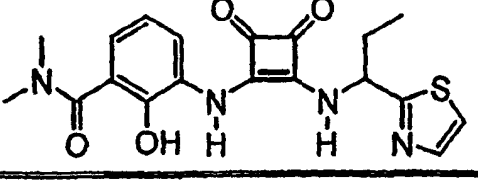
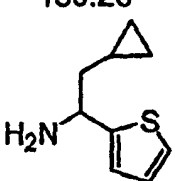
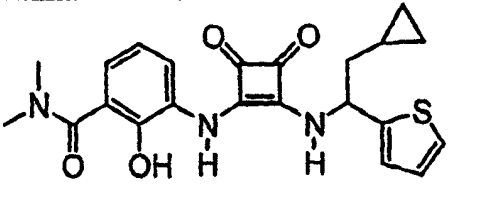
360.22	75.11 		1. 61% 2. 396.1 3. 129
360.23	75.12 		1. 69% 2. 396.1 3. 126
360.24	75.13 		1. 74% 2. 398.1 3. 123
360.25	75.14 		1. 76% 2. 398.1 3. 123
360.26	75.39 		1. 60% 2. 384.1 3. 103-105
360.27	75.35 		1. 67% 2. 384.1 3. 104-106
360.28	156.9 		1. 70% 2. 386.1 3. 103-105
360.29	156.10 		1. 64% 2. 400.1 3. 109-111
360.30	75.2 		1. 63% 2. 398.1 3. 99-101

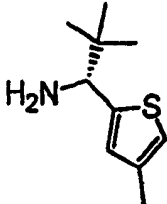
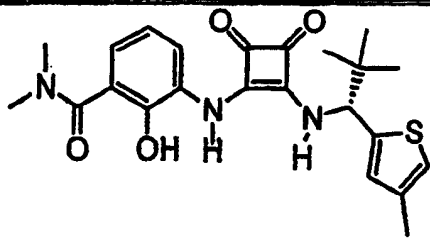
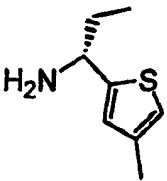
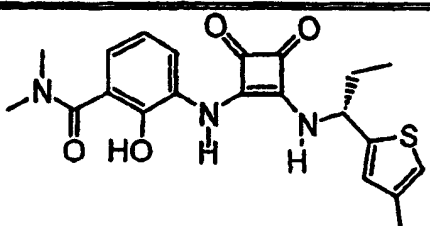
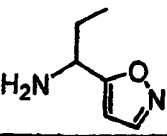
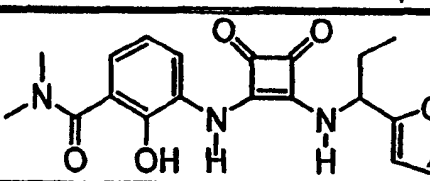
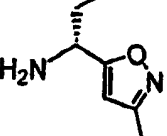
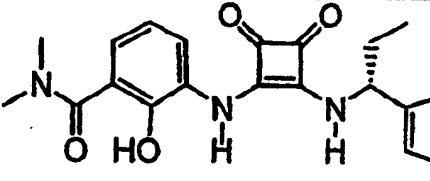
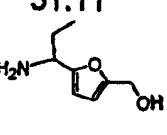
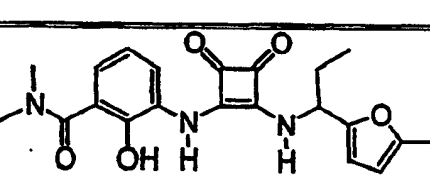
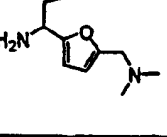
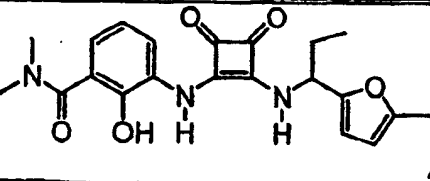
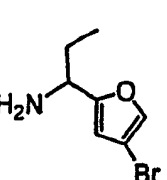
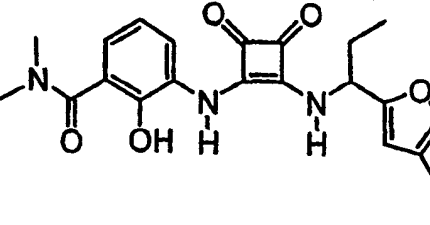
360.31	75.1 		1. 57% 2. 398.1 3. 99-101
360.32			1. 45% 2. 400 3. 104.6
360.33			1. 44% 2. 386 3. 143
360.34			1. 73% 2. 356.1 3. 218-220
360.35			1. 97% 2. 406.1 3. 154
360.36	75.15 		1. 77% 2. 414.1 3. 122-124
360.37	75.16 		1. 70% 2. 412.1 3. 99-101
360.38	156.18 		1. 69% 2. 416.1 3. 107-109

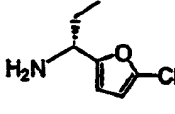
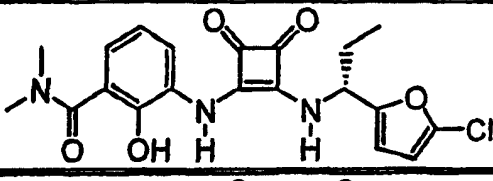
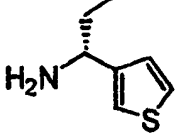
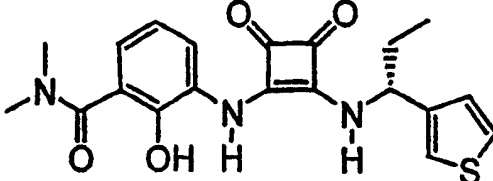
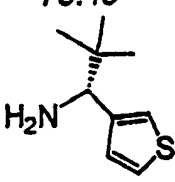
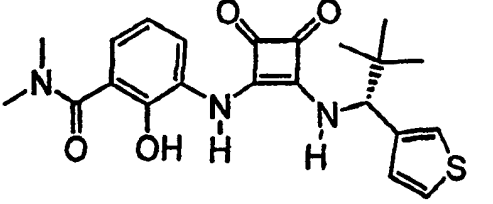
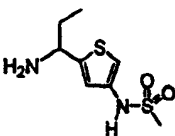
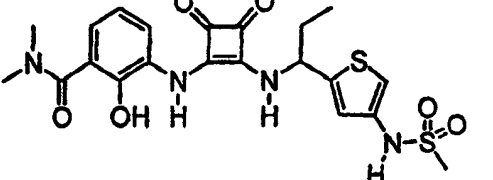
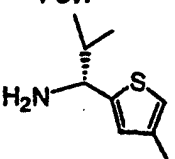
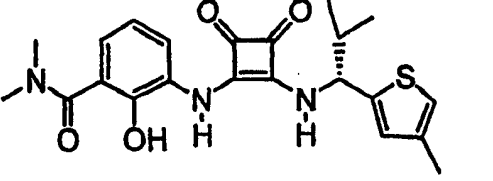
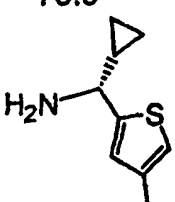
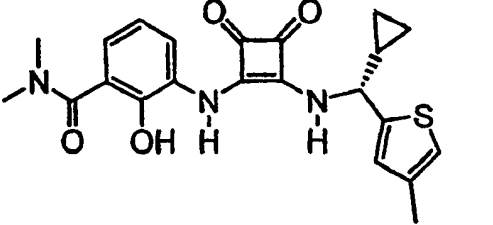
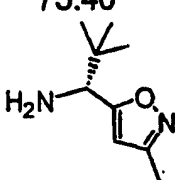
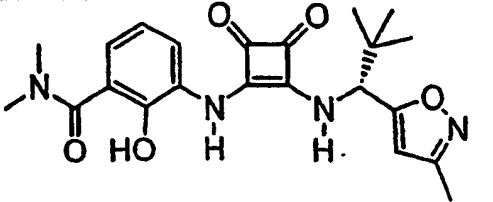
360.39	156.17 		1. 43% 2. 454.1 3. 128-130
360.40			1. 40% 2. 374.1 3. 132-136
360.41			1. 60% 2. 345.1 3. 205-207
360.42	75.45 		1. 96% 2. 412.1 3. 112
360.43	75.77 		1. 30% 2. 434.1 3. 117-119
360.44	75.41 		1. 96% 2. 410.1 3. 139
360.45	75.76 		1. 65% 2. 384.1 3. 87-89
360.46	75.78 		1. 50% 2. 434.1 3. 123-125

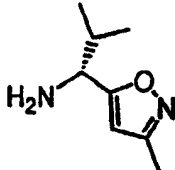
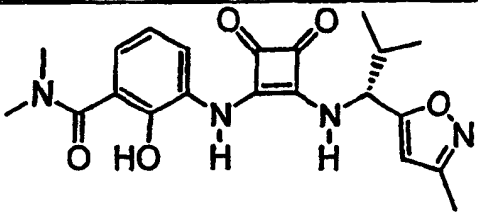
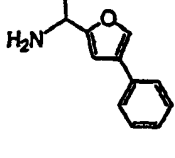
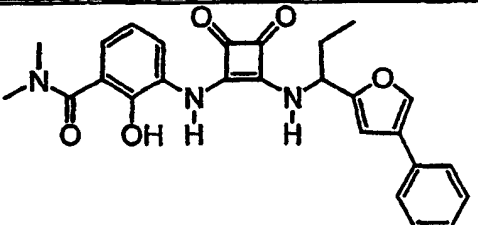
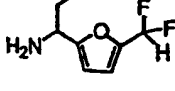
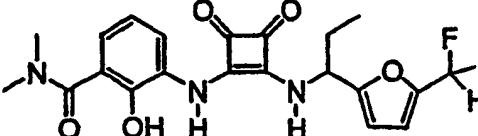
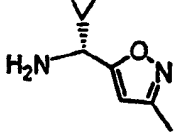
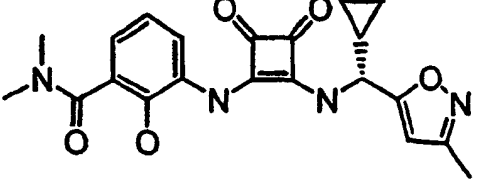
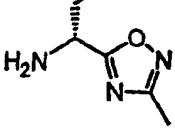
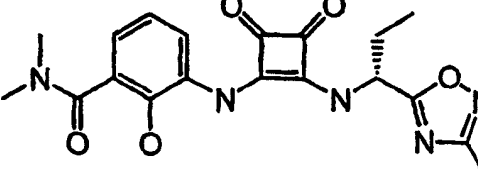
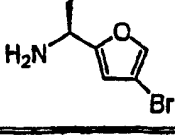
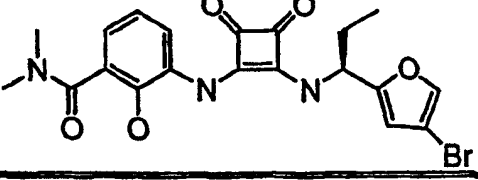
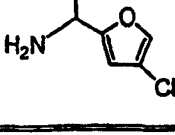
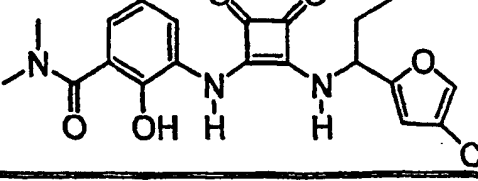
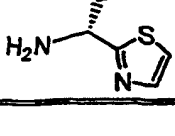
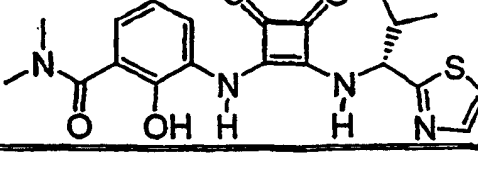
360.47	75.79 		1. 74% 2. 412.1 3. 84-86
360.48	75.80 		1. 73% 2. 400.1 3. 136-140
360.49	75.81 		1. 74% 2. 412.1 3. 103-105
360.50	156.19 		1. 63% 2. 434.1 3. 114-117
360.51	75.3 		1. 74% 2. 414.1 3. 130-133
360.52	75.44 		1. 71% 2. 426.1 3. 138
360.53	75.17 		1. 41% 2. 414 3. 139-141
360.54	75.18 		1. 32% 2. 426 3. 148-150

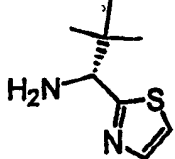
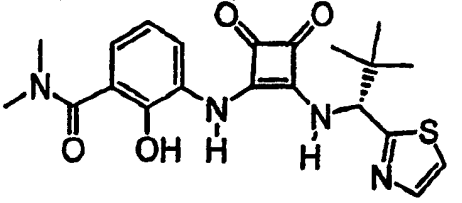
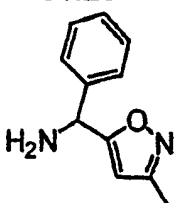
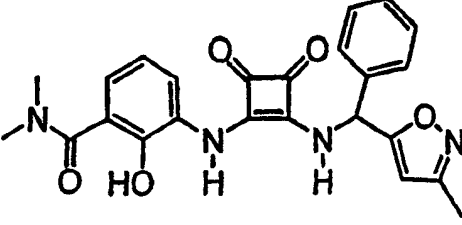
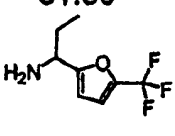
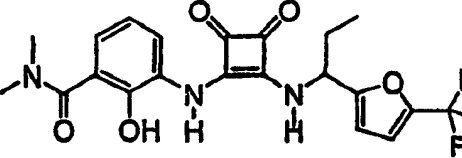
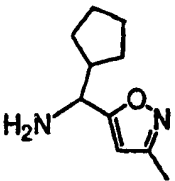
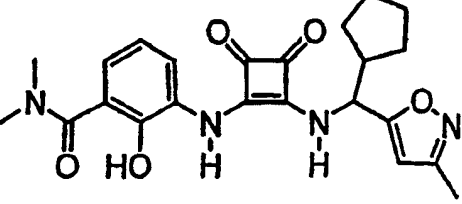
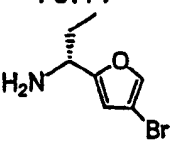
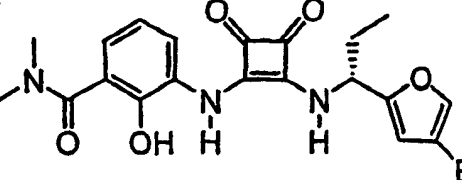
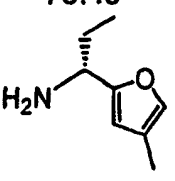
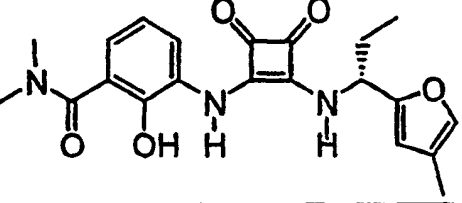
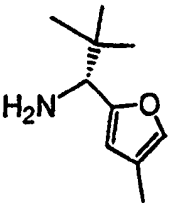
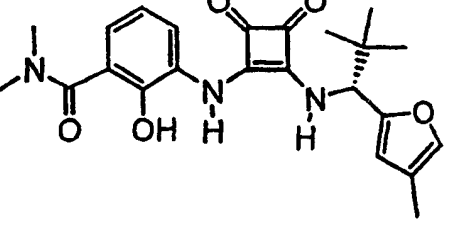
360.55	75.19 		1. 57% 2. 428 3. 159-163
360.56	75.82 		1. 44% 2. 464.1 3. 86-88
360.57	75.20 		1. 37% 2. 442 3. 158-162
360.58	75.83 		1. 53% 2. 494.1 3. 148-151
360.59	75.84 		1. 63% 2. 528.1 3. 90-95
360.60	51.26 		1. 73% 2. 438.1 3. 116
360.61	75.85 		1. 55% 2. 494.1 3. 133-135
360.62	75.38 		1. 83% 2. 412.1 3. 119

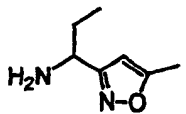
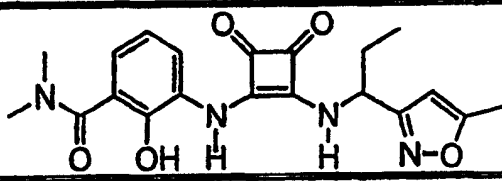
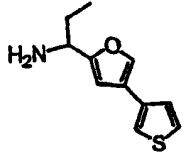
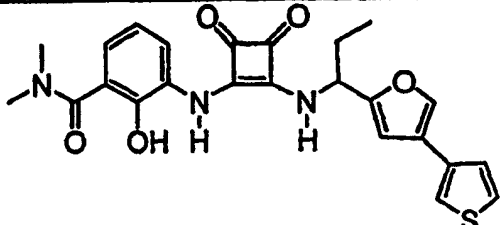
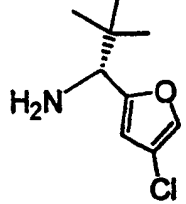
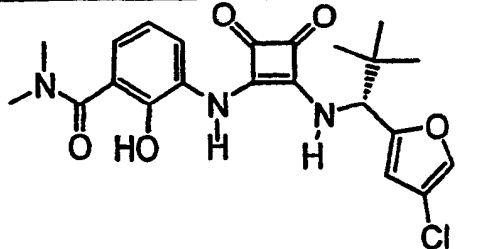
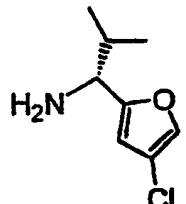
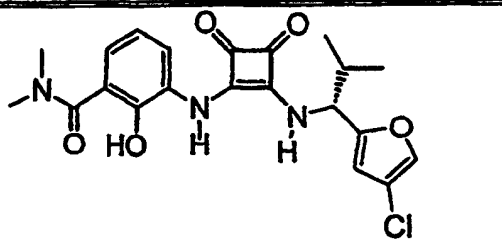
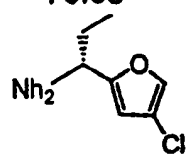
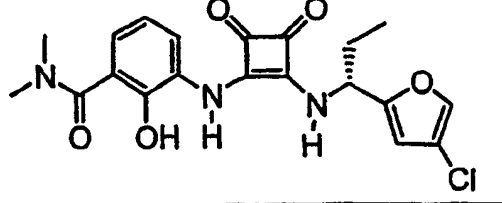
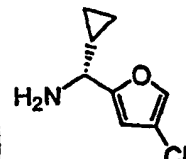
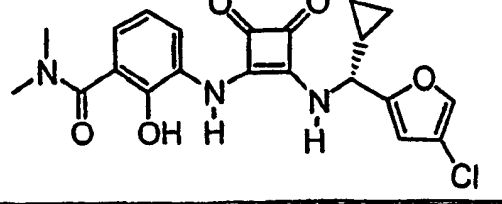
360.63	75.37 		1. 66% 2. 440.1 3. 110
360.64	51.10 		1. 49% 2. 410.1 3. 97
360.65	75.4 		1. 40% 2. 442.1 3. 157-160
360.66	75.21 		1. 75% 2. 400 3. 136-140
360.67	75.86 		1. 63% 2. 528.1 3. 106-108
360.68	75.87 		1. 10% 2. 401.1 3. 111-113
360.69	156.20 		1. 5% 2. 426.1

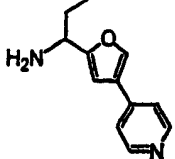
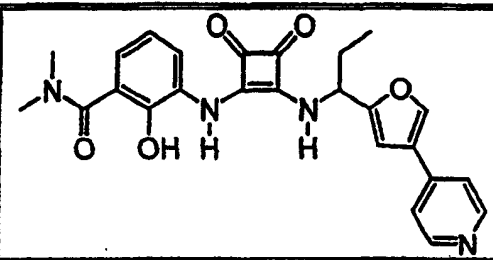
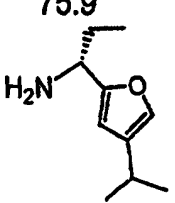
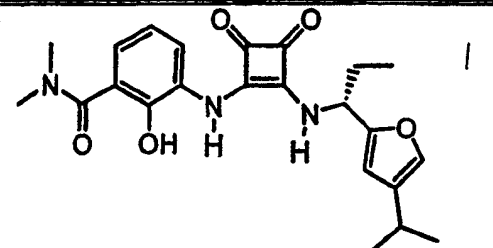
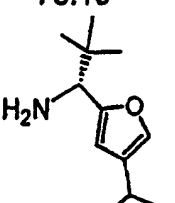
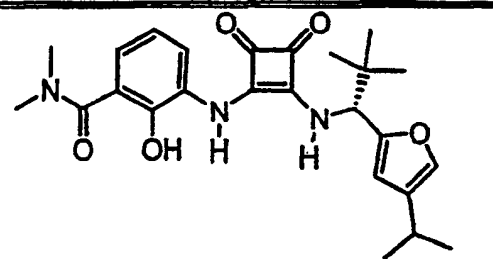
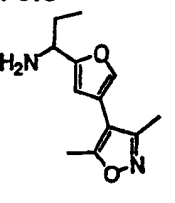
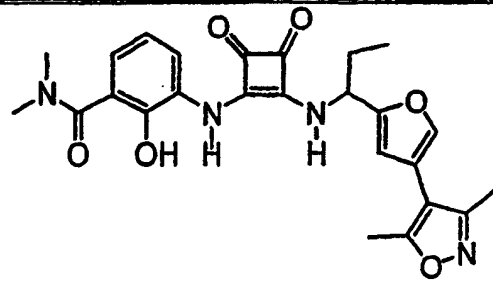
360.70	75.5 		1. 56% 2. 442.1 3. 152-154
360.71	75.6 		1. 46% 2. 414.1 3. 122-124
360.72	156.21 		1. 62% 2. 385.1 3. 130-133
360.73	75.57 		1. 41% 2. 399.1 3. 83-85
360.74	51.11 		1. 70% 2. 414.1 3. 98-101
360.75	51.12 		1. 62% 2. 441.1 3. 98-102
360.76	75.90 		1. 79% 2. 464.1 3. 111

360.77	75.59 		1. 79% 2. 418.1 3. 107
360.78	75.42 		1. 65% 2. 400.1 3. 109-112
360.79	75.43 		1. 21% 2. 428.1 3. 126
360.80	13.28 		1. 55% 2. 493.1 3. 155-158
360.81	75.7 		1. 67% 2. 428.1 3. 138-140
360.82	75.8 		1. 68% 2. 426.1 3. 121-123
360.83	75.46 		1. 25% 2. 427.1 3. 139

360.84	75.47 		1. 62% 2. 413.1 3. 128
360.85	75.88 		1. 49% 2. 460.1 3. 112-114
360.86	75.89 		1. 71% 2. 434.1 3. 91-93
360.87	75.48 		1. 57% 2. 411.1 3. 125
360.88	34.10 		1. 12% 2. 400.1 3. 131-133
360.89	76.10 		1. 60% 2. 464.1 3. 111-113
360.90	51.27 		1. 60% 2. 418.1 3. 113
360.91	75.58 		1. 55% 2. 415.1 3. 140-143

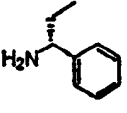
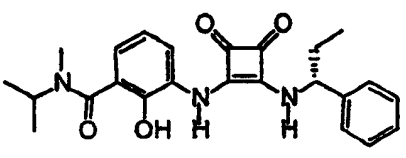
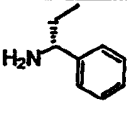
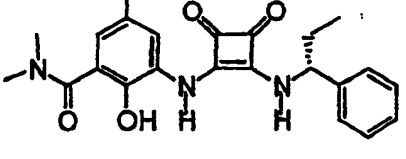
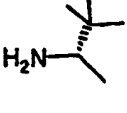
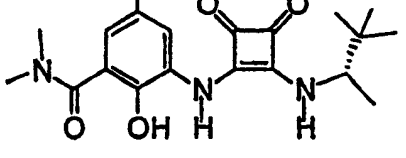
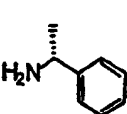
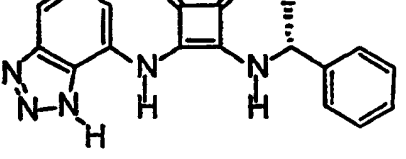
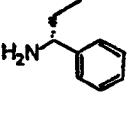
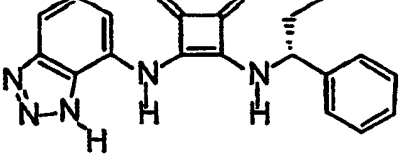
360.92	75.36 		1. 55% 2. 429 3. 185-190
360.93	51.28 		1. 3% 2. 447.1
360.94	51.30 		1. 71% 2. 452.1 3. 106
360.95	51.29 		1. 44% 2. 439.1 3. 112
360.96	76.11 		1. 71% 2. 464.1 3. 111-113
360.97	75.49 		1. 70% 2. 398.1 3. 106-108
360.98	75.50 		1. 46% 2. 426.1 3. 140-142

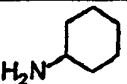
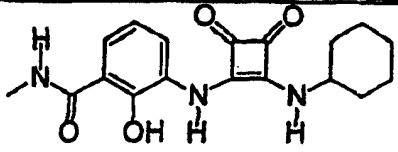
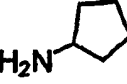
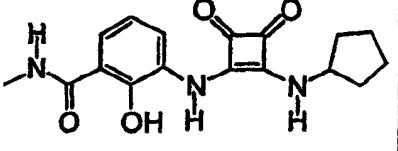
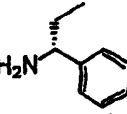
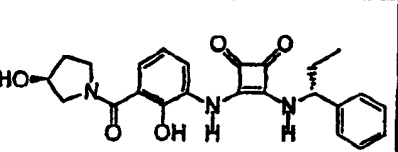
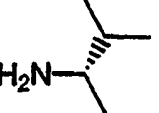
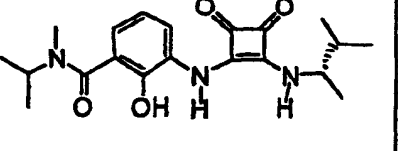
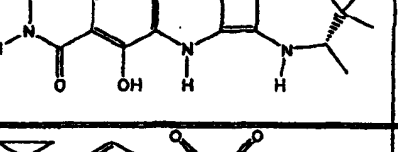
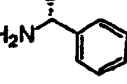
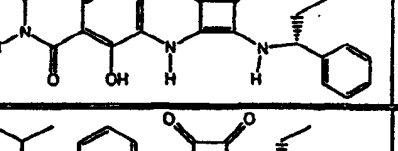
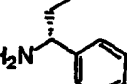
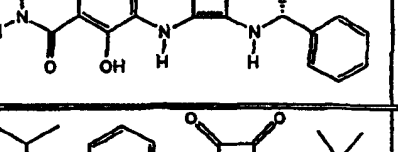
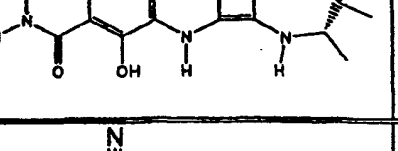
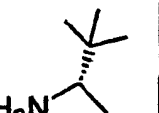
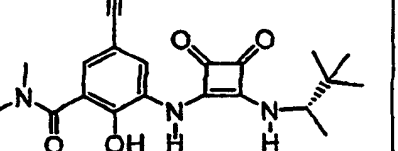
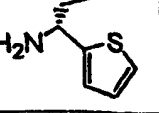
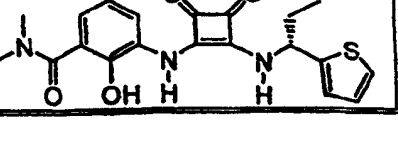
360.99	34.9 		1. 62% 2. 399.1 3. 109-112
360.100	76.1 		1. 60% 2. 466.1 3. 129-131
360.101	75.52 		1. 49% 2. 446.1 3. 146
360.102	75.51 		1. 48% 2. 432.1 3. 116
360.103	75.53 		1. 62% 2. 418.1 3. 126
360.104	75.54 		1. 47% 2. 430.1 3. 136

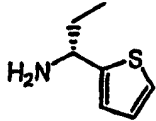
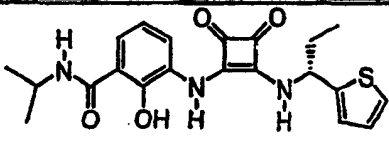
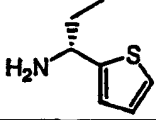
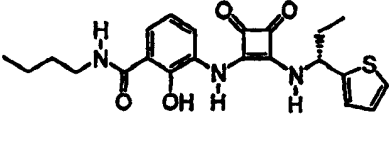
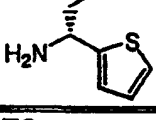
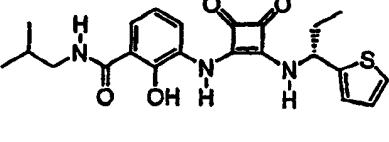
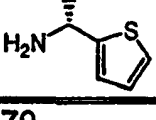
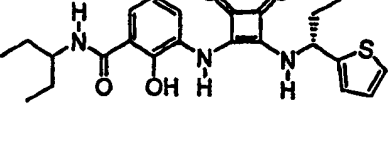
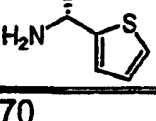
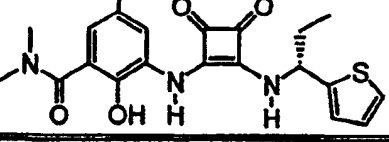
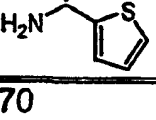
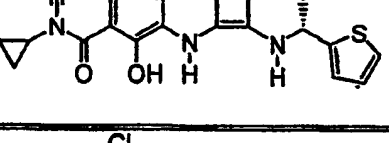
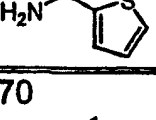
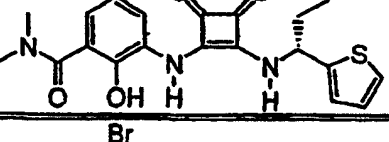
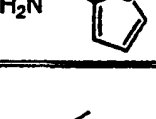
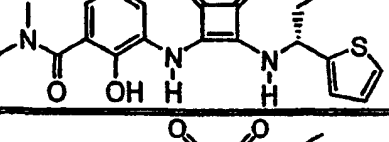
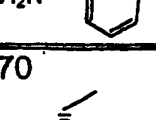
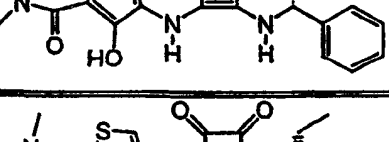
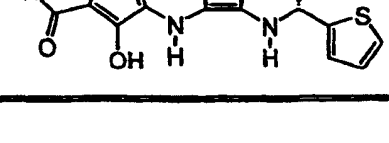
360.105	76.2 		1. 42% 2. 461.1 3. 131-134
360.106	75.9 		1. 93% 2. 426.1 3. 123-125
360.107	75.10 		1. 26% 2. 454.1 3. 132-134
360.108	76.3 		1. 12% 2. 479.1 3. 129-132

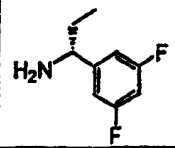
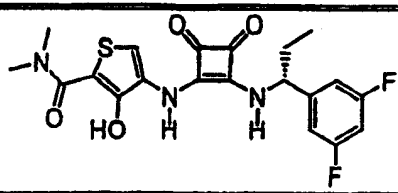
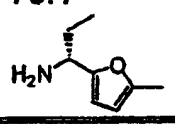
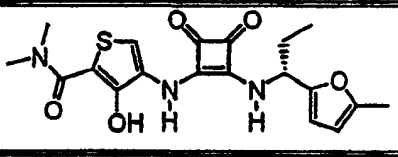
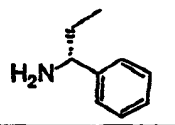
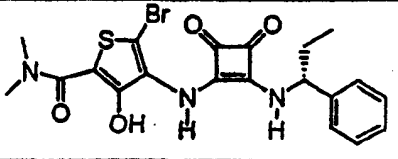
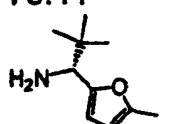
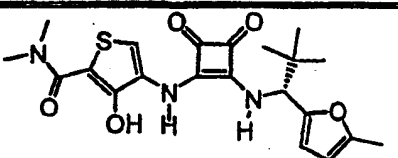
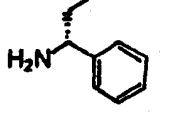
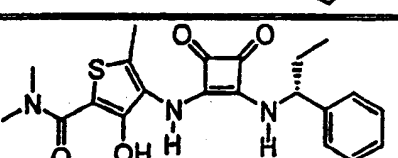
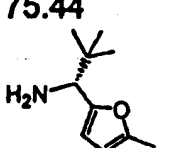
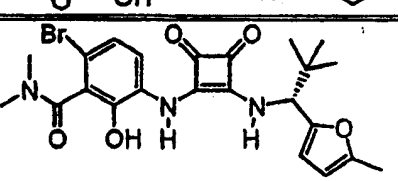
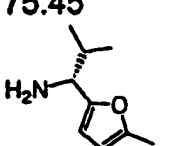
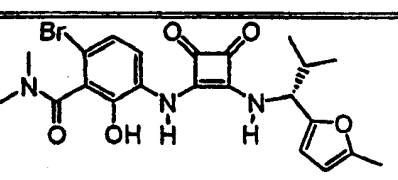
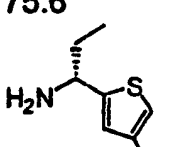
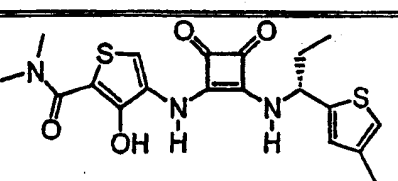
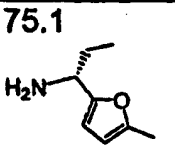
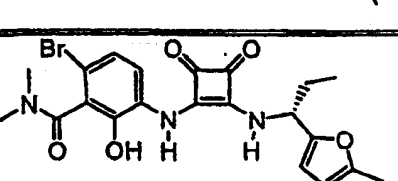
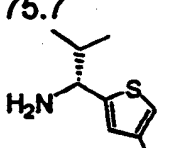
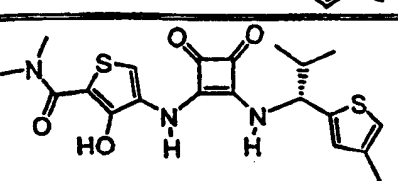
实施例 361-368.31

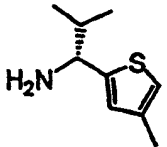
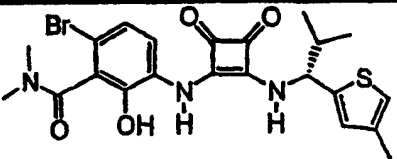
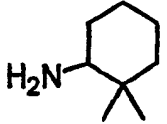
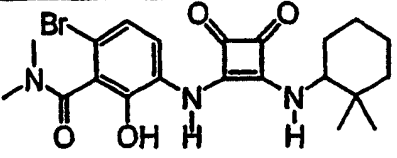
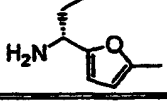
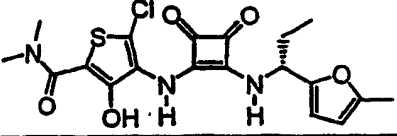
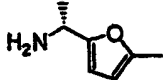
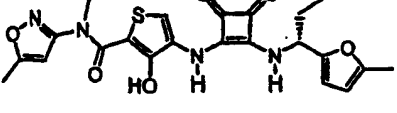
按照在实施例 261 中阐述的方法, 但使用商品胺或由下表所示的制备例所制备的环丁烯二酮中间体, 得到以下各种环丁烯二酮产物。

实施例	胺	制备 实施例	产物	1.产率(%) 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
361		20		1. 57% 2. 422 3. 172.4
362		21		1. 53% 2. 408 3. 139.8
363		21		1. 70% 2. 374 3. 167.8-170.1
364		23		1. 21% 2. 334 3. 184.3
365		23		1. 61% 2. 348 3. 205.6

366		21.1		1. 75% 2. 344 3. 170-172
367		21.1		1. 66% 2. 330 3. 160-162
368		22		1. 31% 2. 436 3. 140-145
368.1		20		1. 8% 2. 374 3. 130-133
368.2		23.1		1. 56% 2. 372 3. 188-191
368.3		23.1		1. 67% 2. 406 3. 142-144
368.4		23.2		1. 69% 2. 408 3. 147-150
368.5		23.2		1. 67% 2. 374 3. 177-180
368.6		23.3		1. 45% 2. 385 3. 236-240
368.7	70 	23.3		1. 35% 2. 425 3. 248-251

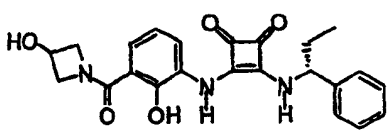
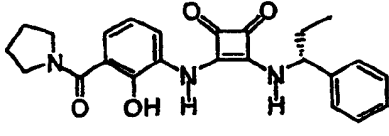
368.8	70 	23.2		1. 66% 2. 414 3. 156-160
368.9	70 	23.4		1. 78% 2. 428 3. 138-140
368.10	70 	23.5		1. 46% 2. 428 3. 149-153
368.11	70 	23.6		1. 54% 2. 412 3. 136-138
368.12	70 	21		1. 30% 2. 414 3. 164-167
368.13	70 	23.1		1. 25% 2. 412 3. 172-177
368.14	70 	23.7		1. 21% 2. 434 3. 208-211
368.15	70 	23.8		1. 27% 2. 478 3. 216-219
368.16		23.9		1. 63% 2. 400
368.17	70 	23.9		1. 61% 2. 406.1 3. 127 DEC

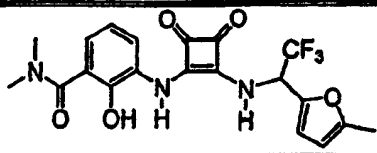
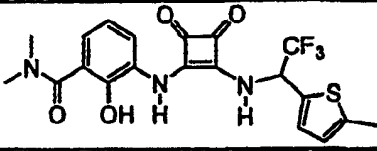
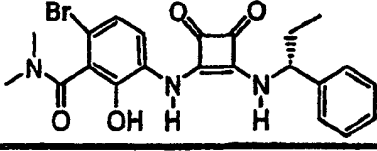
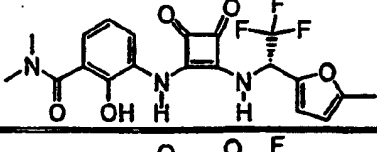
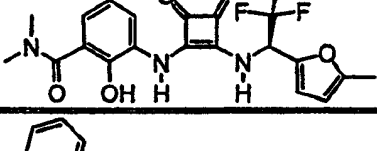
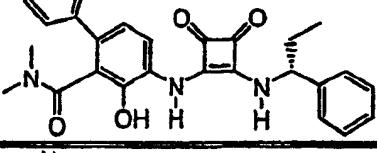
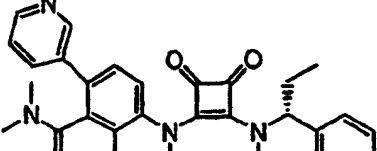
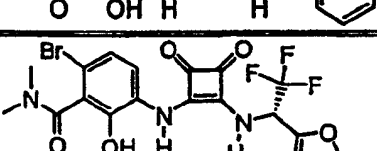
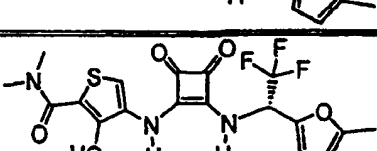
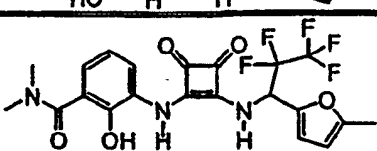
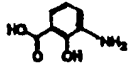
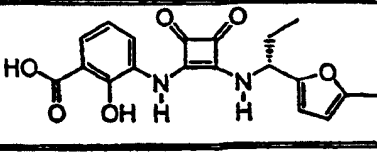
368.18	75.29 	23.9		1.68% 2.436.1 3.128 DEC
368.19	75.1 	23.9		1.72% 2.404.1 3.126 DEC
368.20		23.10		1.84% 2.478
368.21	75.44 	23.9		1.39% 2.432.1 3.151-153
368.22		23.12		1.78% 2.414.1 3.210 DEC
368.23	75.44 	23.11		1.4% 2.504
368.24	75.45 	23.11		1.31% 2.490 3.241-245
368.25	75.6 	23.9		1.81% 2.420.1 3.126-128
368.26	75.1 	23.11		1.8% 2.476 3.193-198
368.27	75.7 	23.9		1.70% 2.434.1 3.130 DEC

368.28	75.7 	23.11		1. 83% 2. 506 3. 222-227
368.29		23.11		1. 17% 2. 464 3. 183-190
368.30	75.1 	23.13		1. 6.5% 2. 438.1
368.31	75.1 	23.14		1. 71% 2. 471.1 3. 149-151

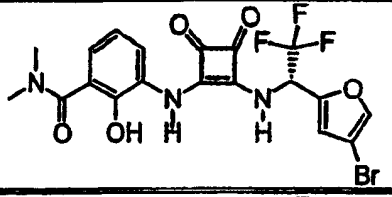
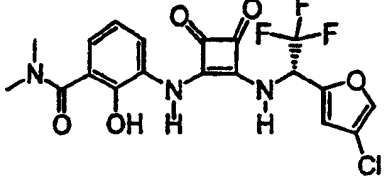
实施例 369-378.23

按照在实施例 210 中阐述的方法, 但使用得自下表所示的制备例的环丁烯二酮中间体和得自下表所示的制备例的胺, 得到以下各种环丁烯二酮产物。

实施例	制备 实施例 的胺	制备 实施例 的环丁烯 中间体	产物	1. 产率(%) 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
369	8	87		1. 41% 2. 422 3. 135-140
370	9	87		1. 60% 2. 420 3. 120-125

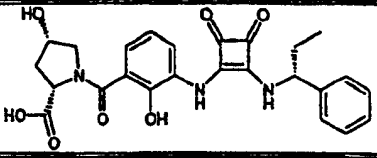
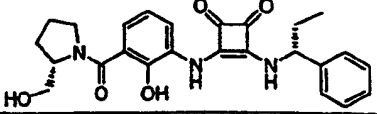
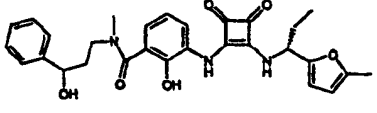
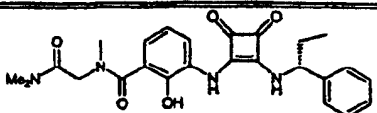
378.1	3	88.3		1. 73% 2. 438.1 3. 116
378.2	3	88.2		1. 58% 2. 454 3. 140-142
378.3	13.3	87		1. 43% 2. 472 3. 206-209
378.4	3	23.16		1. 69% 2. 438.1 3. 116
378.5	3	23.17		1. 73% 2. 438.1 3. 116
378.6	13.4	87		1. 10% 2. 470 3. 198-201 DEC
378.7	13.5	87		1. 16% 2. 471 3. 246-248
378.8	13.3	23.16		1. 30% 2. 516/518 3. 234-240 DEC
378.9	13.19	23.16		1. 65% 2. 444.1
378.10	3	23.20		1. 78% 2. 488 3. 137-140
378.11		88.1		1. 24% 2. 371 3. 254-260 DEC

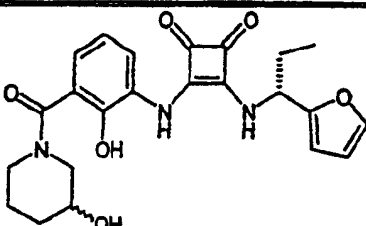
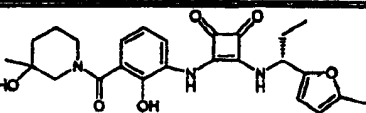
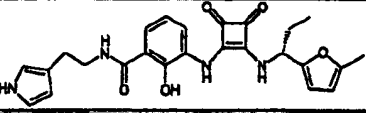
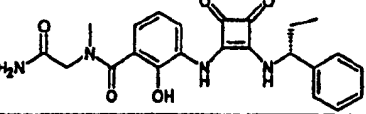
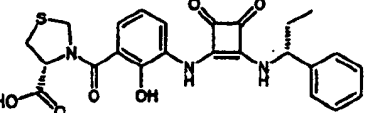
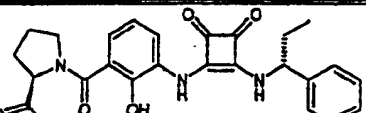
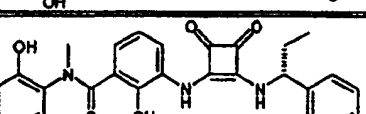
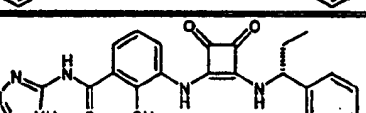
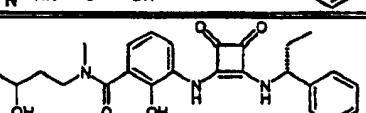
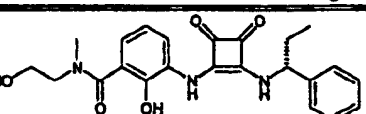
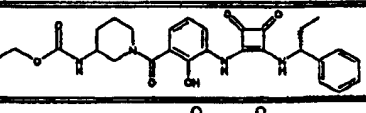
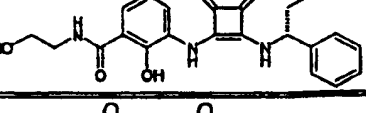
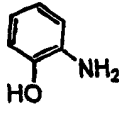
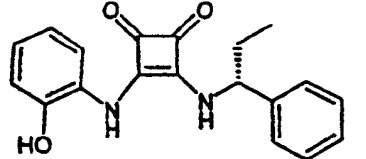
378.12	13.6	88.1		1. 3% 2. 542
378.13	13.7	88.1		1. 9% 2. 542
378.14		88.1		1. 48% 2. 434 3. 150-152
378.15	3	23.19		1. 71% 2. 488 3. 136-138
378.16	3	23.22		1. 35% 2. 424.1 3. 132
378.17	13.9	88.1		1. 13% 2. 440 3. 219-223
378.18	13.10	88.1		1. 26% 2. 406 3. 242-249 DEC
378.19	13.8	88.1		1. 18% 2. 395
378.20	3	23.18		1. 53% 2. 478.1 3. 126
378.21	3	23.21		1. 66% 2. 466 3. 106

378.22	3	23.24		1. 73% 2. 502.1 3. 121
378.23	3	23.23		1. 57% 2. 458.1 3. 129

实施例 378.25-378.89

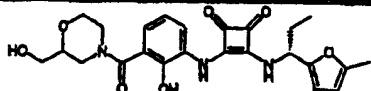
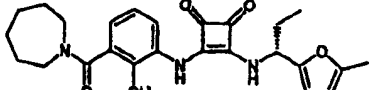
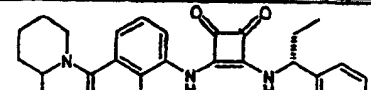
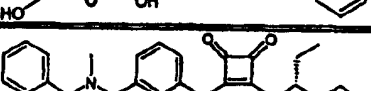
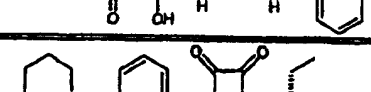
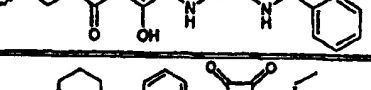
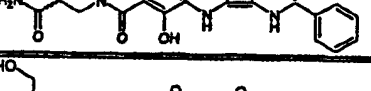
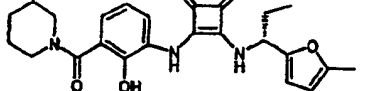
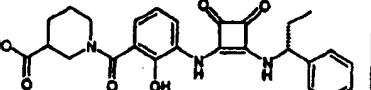
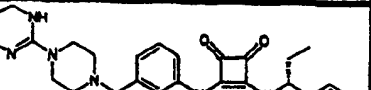
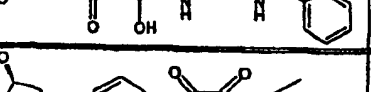
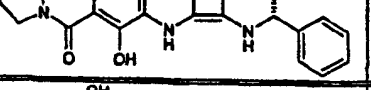
按照在实施例 210 中阐述的方法,但使用得自下表所示的制备例的环丁烯二酮中间体和得自下表所示的制备例的胺,得到以下各种环丁烯二酮产物。

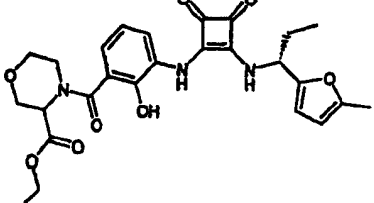
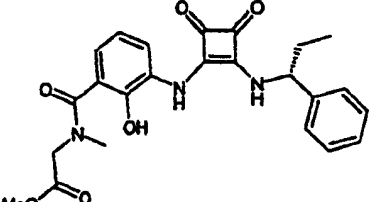
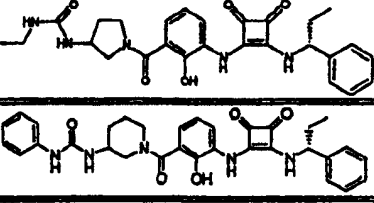
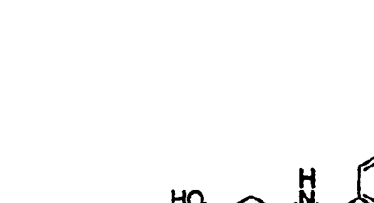
实施例	制备 实施例 的胺	制备 实施例 的环丁烯 中间体	产物	1.产率(%) 2. MH^+
378.25	11.10	87.1		1. 71% 2. 480.0
378.26	10.28	87.1		1. 60% 2. 449.9
378.27	11.11	88.4		1. 25% 2. 540.1 [M+Na ⁺]
378.28	10.36	87.1		1. 16% 2. 465.0

378.29	10.7	88.5		1. 46% 2. 440.4
378.30	10.9	88.4		1. 43% 2. 934.9 [dimer+1] ⁺
378.31	11.12	88.4		1. 48% 2. 464.0
378.32	10.35	87.1		1. 17% 2. 437
378.33	10.8	87.1		1. 10% 2. 481.9
378.34	11.13	87.1		1. 55% 2. 463.9
378.35	10.29	87.1		1. 34% 2. 471.9
378.36	10.48	87.1		1. 4% 2. 433.9
378.36	10.10	87.1		1. 85% 2. 451.9
378.37	10.31	87.1		1. 36% 2. 423.8
378.38	10.17	87.1		1. 85% 2. 521.1
378.39	10.32	87.1		1. 63% 2. 409.9
378.40		87.1		1. 44% 2. 323.1

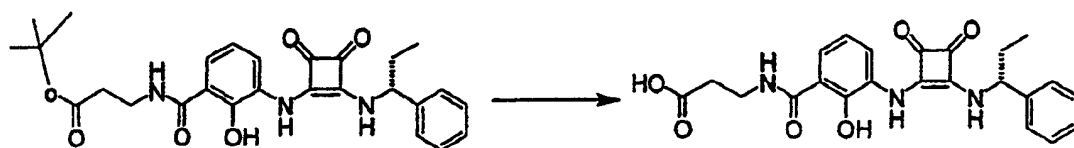
378.41	10.33	87.1		1. 20% 2. 486.0
378.42	10.13	87.1		1. 47% 2. 520.1
378.43	10.34	87.1		1. 18% 2. 449.9
378.44	11.14	87.1		1. 13% 2. 424.0
378.45	2.13	87.1		1. 13% 2. 423.8
378.46	12.1	87.1		1. 51% 2. 487.1
378.47	10.38	88.4		1. 72% 2. 437.7
378.48	11.15	87.1		1. 29% 2. 477.9
378.49	10.14	87.1		1. 61% 2. 560.2
378.50	11.18	87.1		1. 25% 2. 480.0
378.51	10.18	87.1		1. 51% 2. 466.0
378.52	12.2	87.1		1. 32% 2. 380.9
378.53	10.19	87.1		1. 14% 2. 461.4
378.54	11.1	87.1		1. 41% 2. 463.9

378.55	11.2	87.1		1. 5% 2. 409.9
378.56	10.20	87.1		1. 70% 2. 478.1
378.57	10.49	87.1		1. 17% 2. 421.9
378.58	10.15	87.1		1. 51% 2. 582.1
378.59	10.46	87.1		1. 18% 2. 477.9
378.60	11.16	88.4		1. 54% 2. 455.1
378.61	10.21	87.1		1. 84% 2. 485.9
378.62	10.40	87.1		1. 4% 2. 506.1
378.65	2.8	87.1		1. 34% 2. 480
378.66	10.22	87.1		1. 16% 2. 486.0
378.67	2.10	87.1		1. 44% 2. 545
378.68	10.23	87.1		1. 26% 2. 493.9
378.69	2.14	87.1		1. 60% 2. 437.9
378.70	10.24	87.1		1. 64% 2. 469.9

378.71	10.18	88.4		1. 64% 2. 471.1
378.72	10.39	88.4		1. 41% 2. 451.7
378.73	10.30	87.1		1. 60% 2. 464.0
378.74	10.25	87.1		1. 63% 2. 470.1
378.75	10.26	87.1		1. 10% 2. 448.0
378.76	10.50	87.1		1. 5% 2. 477.0
378.77	10.42	88.4		1. 57% 2. 467.7
378.78	11.17	87.1		1. 75% 2. 478.0
378.79	2.9	87.1		1. 21% 2. 561
378.80	10.43	87.1		1. 69% 2. 437.9
378.81	10.41	87.1		1. 3% 2. 436.0
378.82	10.44	87.1		1. 90% 2. 454.0
378.83	10.13	88.4		1. 29% 2. 524.1

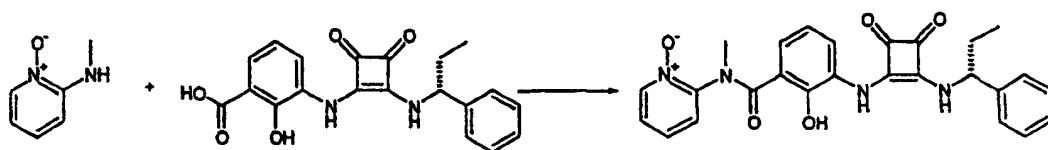
378.84	10.45	88.4		1. 46% 2. 511.7
378.86	10.37	87.1		1. 53% 2. 452.0
378.88	10.47	87.1		1. 61% 2. 506.1
378.89	10.16	87.1		1. 30% 2. 568.1

实施例 378.90



将上式的得自制备例 378.68 的化合物与 4N HCl/二噁烷一起搅拌得到产物(23%, $MH^+ = 437.9$)。

实施例 378.91

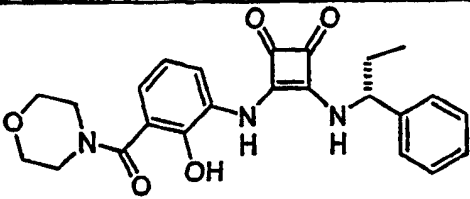
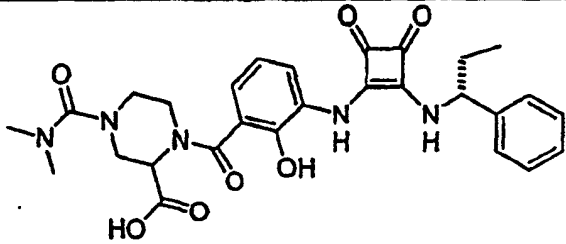
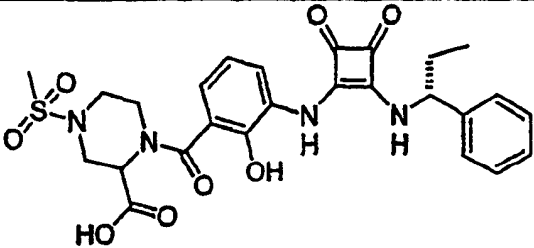
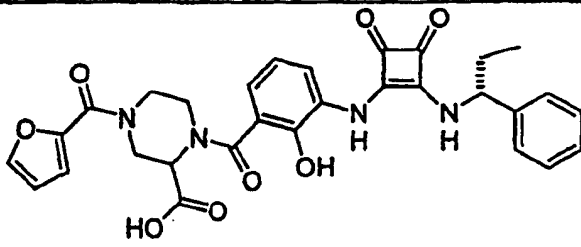
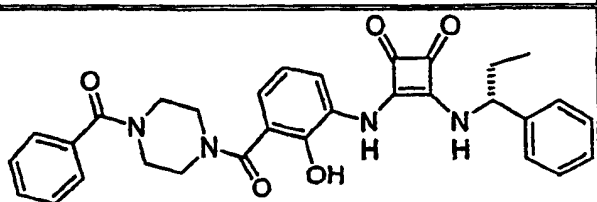


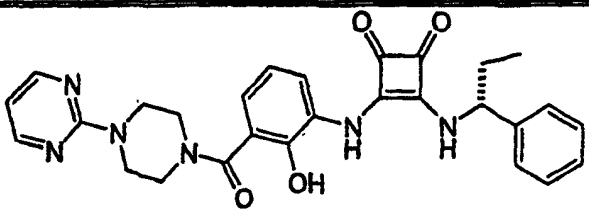
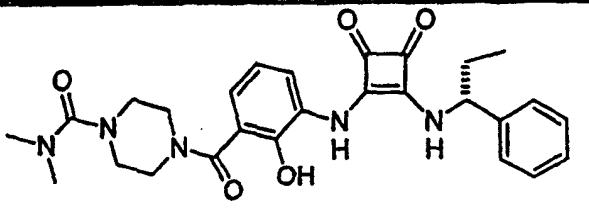
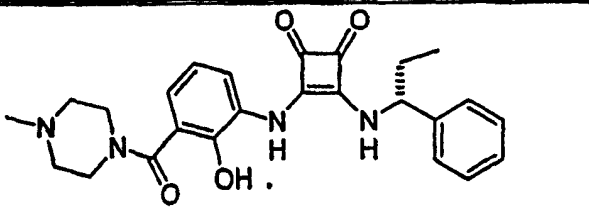
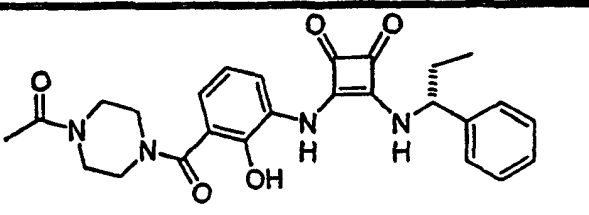
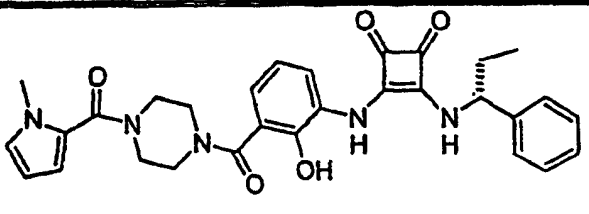
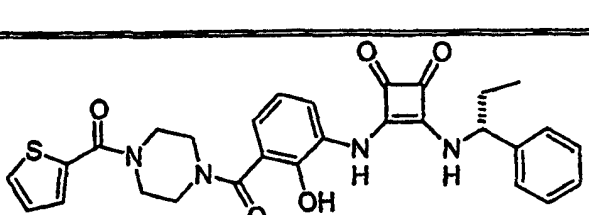
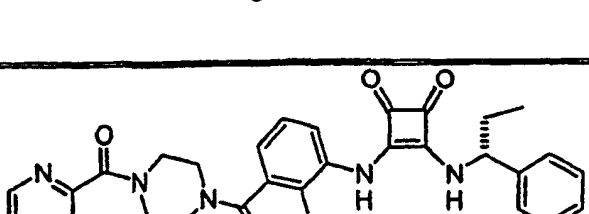
使用在制备例 2 步骤 A 中阐述的方法，但使用制备例 2.16 和制备例 2.15 的化合物，制得题述化合物(20%, $MH^+ = 472.9$)。

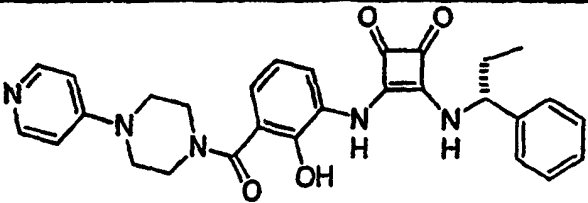
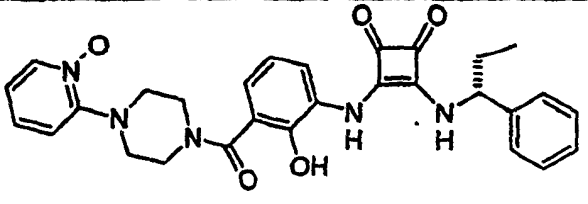
实施例 379-393

按照在实施例 210 中阐述的方法，但使用得自所示的制备例的胺和得自制备例 87 的 3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮，得到以下各

种环丁烯二酮产物。

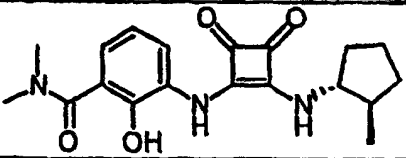
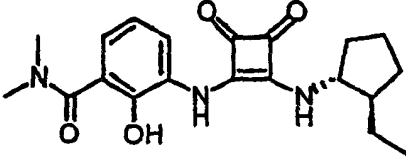
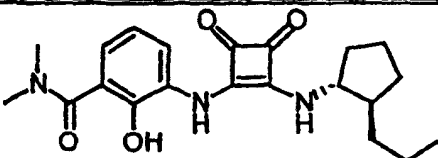
实施例	苯胺	产物	1. 产率(%) 2. (MH ⁺)
379	109		1. 29% 2. 436.0
380	105		1. 6.3% 2. 550.0
381	106		1. 12% 2. 557.0
382	107		1. 8.6% 2. 573.0
383	143		1. 3.2% 2. 497.0

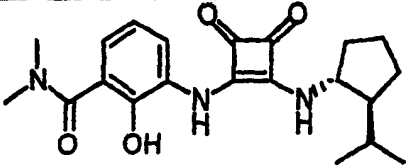
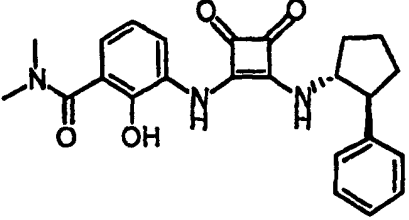
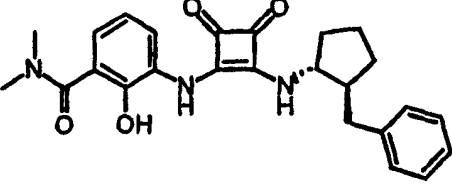
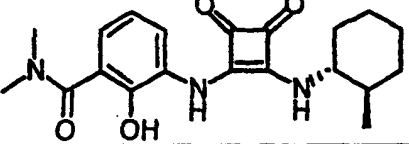
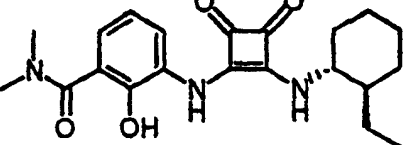
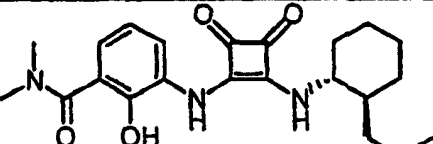
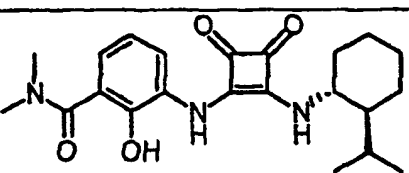
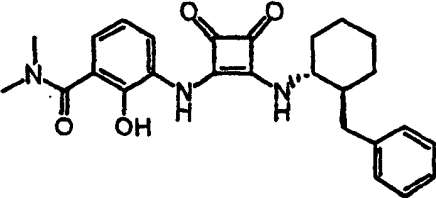
384	135		1. 36% 2. 529.0
385	130		1. 33% 2. 506.1
387	145		1. 27% 2. 449.1
388	140		1. 25% 2. 477.0
389	98		1. 66% 2. 542.1
390	96		1. 60% 2. 545.0
391	97		1. 66% 2. 540.1

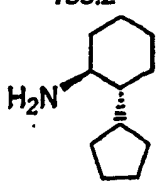
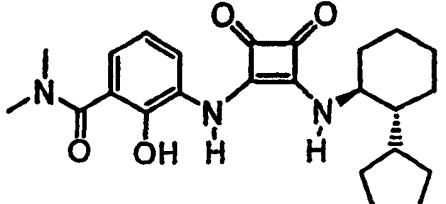
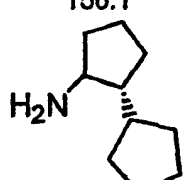
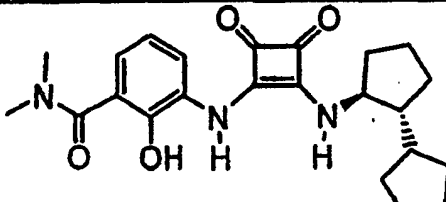
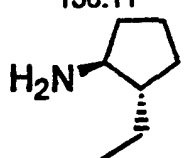
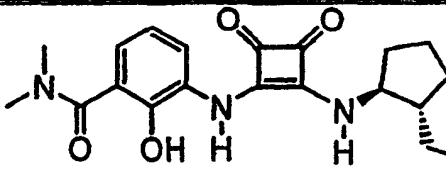
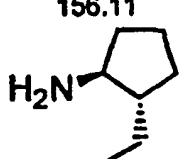
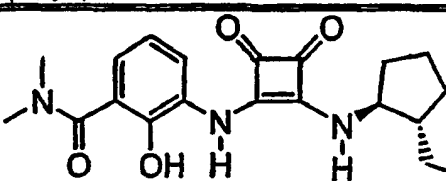
392	100		1. 47% 2. 512.1
393	99		1. 60% 2. 528.1

实施例 394-404.4

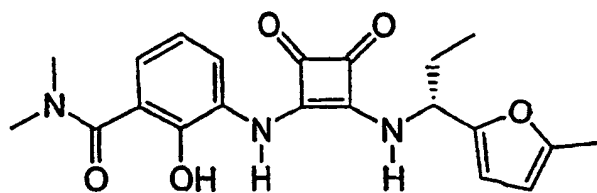
按照在实施例 261 中阐述的方法,但使用得自下表所示的制备例的胺和得自制备例 19 的环丁烯二酮衍生物,得到以下为外消旋混合物的环丁烯二酮产物。

实施例	制备实施例 的胺	产物	1. 产率(%) 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
394	147		1. 64% 2. 358.1 3. 137
395	148		1. 23% 2. 372.1 3. 126
396	149		1. 94% 2. 386.1 3. 108

397	150		1. 86% 2. 386.1 3. 134
398	146		1. 87% 2. 420.1 3. 136
399	151		1. 84% 2. 434.1 3. 129
400	152		1. 90% 2. 372.1 3. 154
401	153		1. 86% 2. 386.1 3. 156
402	154		1. 90% 2. 400.1 3. 153
403	155		1. 91 2. 400.1 3. 153
404	156		1. 83% 2. 448.1 3. 138

404.1	156.2 		1. 30% 2. 426.1 3. 132
404.2	156.1 		1. 74% 2. 412.1 3. 127
404.3	156.11  异构体 A	 异构体 A	1. 73.4% 2. 372.1 3. 128
404.4	156.11  异构体 B	 异构体 B	1. 72% 2. 372.1 3. 128

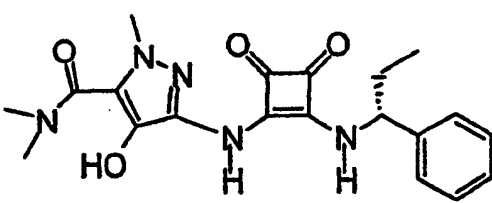
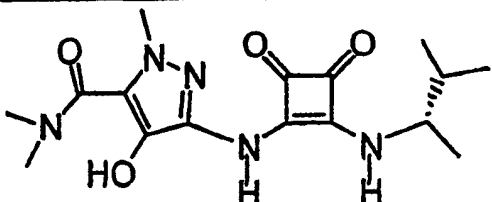
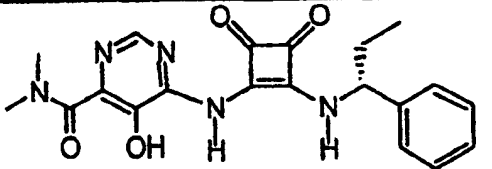
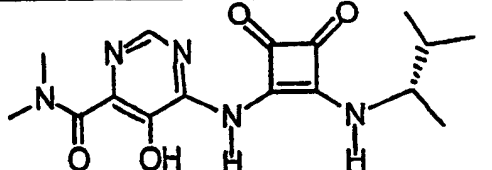
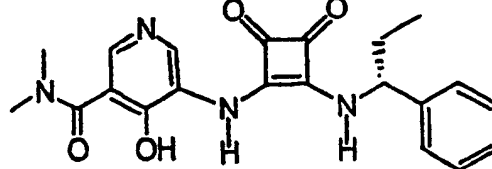
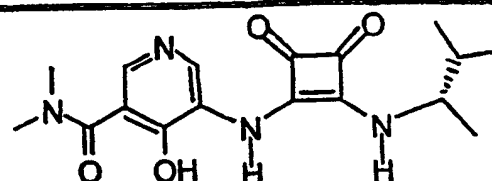
实施例 405

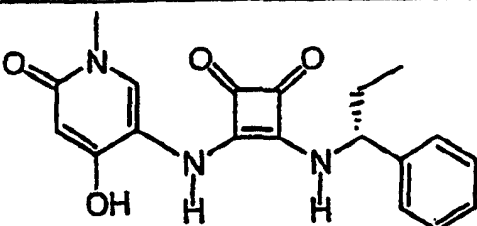
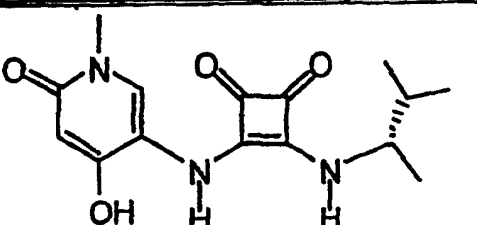
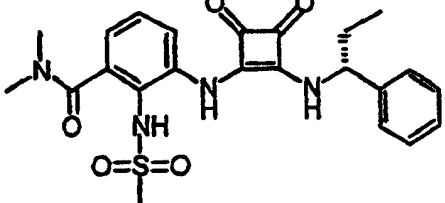
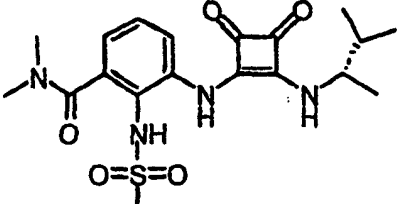
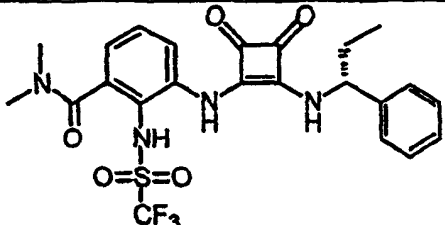
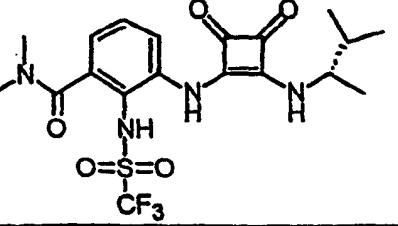
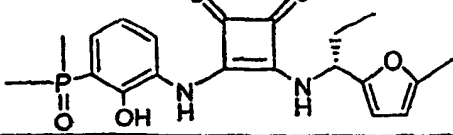
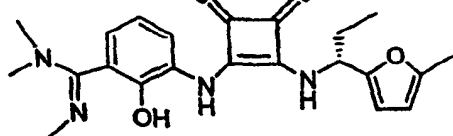


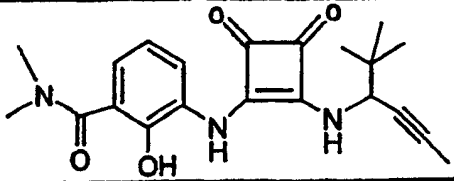
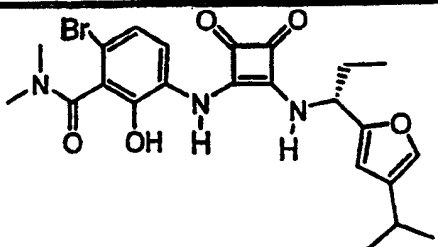
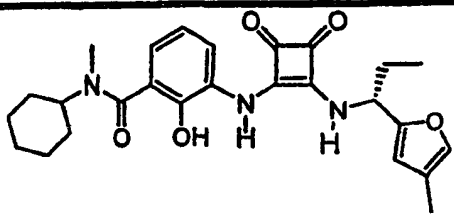
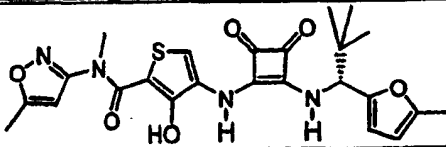
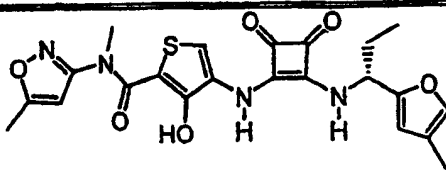
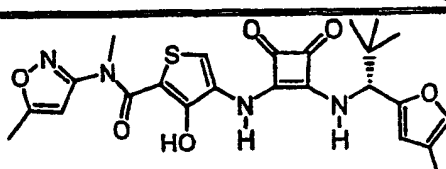
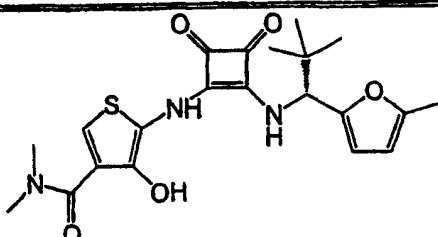
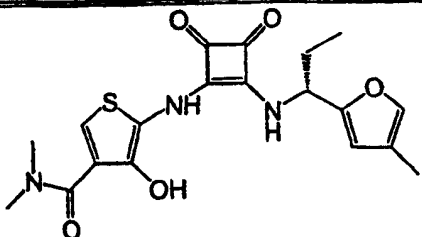
在室温下, 往得自制备例 75.1 的胺(11.3 g)的 EtOH 溶液(100 mL)中一次性加入得自制备例 19 的产物(16.4 g)。将所得混合液在回流下搅拌过夜, 随后减压浓缩。再次将粗制残余物溶解于二氯甲烷(80 mL)中, 用 10% KH_2PO_4 (120 mL)洗涤。将形成的固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥。剩余物在甲醇-二氯甲烷中重结晶得到奶油状有色固体(16 g, 产率 75%)(mp 105-108°C, MH^+ 398.1)。

实施例 1101-1112.10

按照实施例 210 所阐述的方法,但使用得自下表所示的制备例的 3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮和得自下表所示制备例的胺,可制得以下各种环丁烯二酮产物。

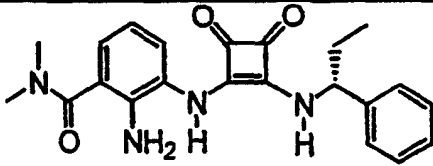
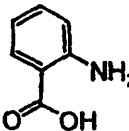
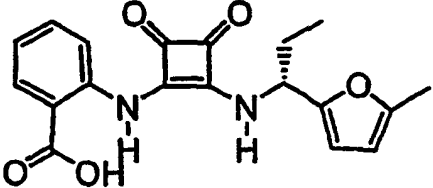
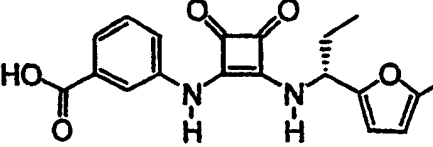
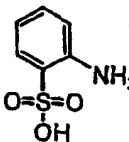
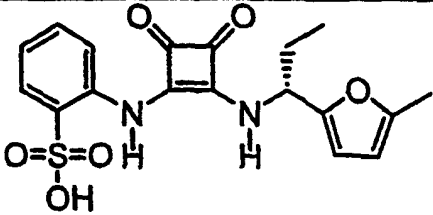
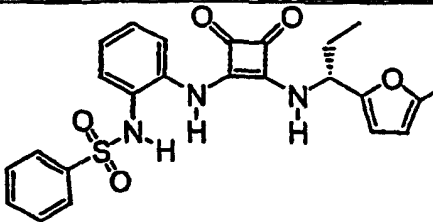
实施例	制备例的胺	制备例的 3-环丁烯-1,2-二酮	产物
1101	15	87	
1102	15	88	
1103	16	87	
1104	16	88	
1105	17	87	
1106	17	88	

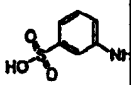
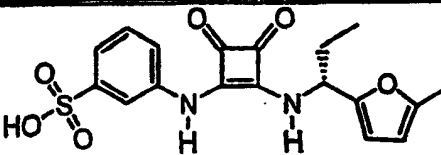
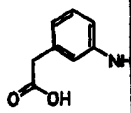
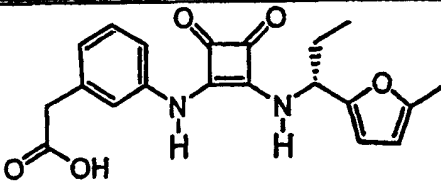
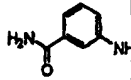
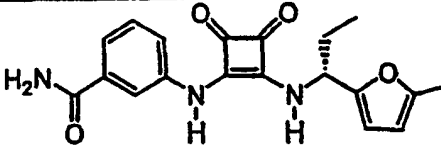
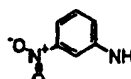
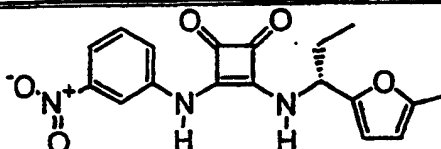
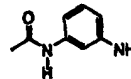
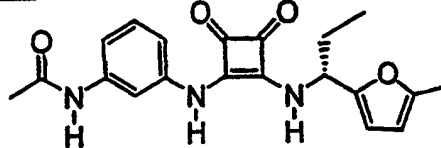
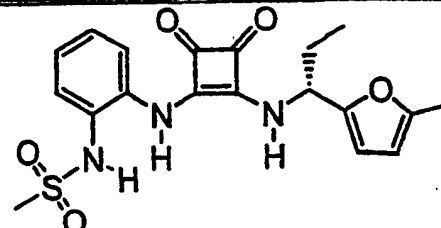
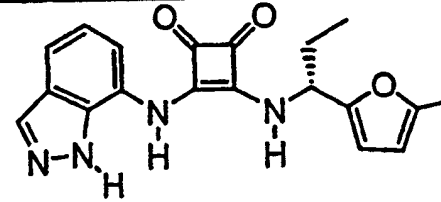
1107	18	87	
1108	18	88	
1109	157	87	
1110	157	88	
1111	158	87	
1112	158	88	
1112.1	500.3 or 500.4	88.1	
1112.2	500.1 or 500.2	88.1	

1112.3	500.5	19	
1112.4	75.9	23.11	
1112.5	10.19	88.4	
1112.6	75.44	23.14	
1112.7	75.49	23.14	
1112.8	75.50	23.14	
1112.9	75.44	500.6	
1112.10	75.49	500.6	

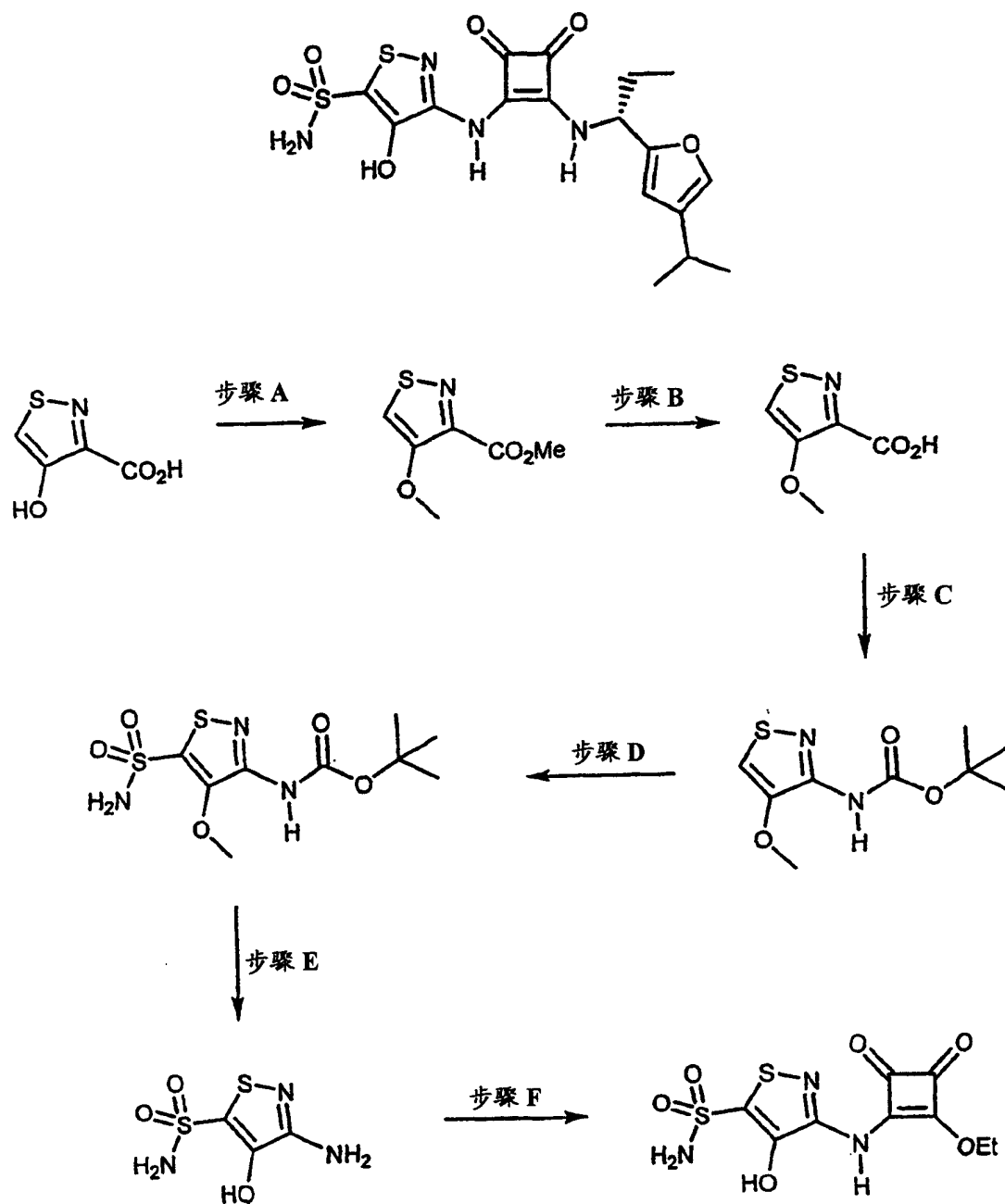
实施例 1120.1-1120.12

按照在实施例 210 中阐述的方法,但使用得自下表所示制备例的胺和得自下表所示的制备例的 3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮,可制得以下各种环丁烯二酮产物。

实施例	制备例 的胺	制备例 的 3-环 丁烯-1,2 -二酮	产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
1120.1	156.16	87		1. 9% 2. 3. 393.1 154-158
1120.2		88.1		1. 55% 2. 355.1 3. 199-201
1120.3	156.12	88.1		1. 37% 2. 355.1 3. 210-213
1120.4		88.1		1. 30% 2. 391.1 3. 70-73
1120.5	156.14	88.1		1. 73% 2. 466 3. 105-108

1120.6		88.1		1. 21 % 2. 391 3. 79-82
1120.7		88.1		1. 15 % 2. 369 3. 167-170
1120.8		88.1		1. 47 % 2. 354 3. 121-124
1120.9		88.1		1. 15 % 2. 356 3. 200-202
1120.1 0		88.1		1. 25 % 2. 468 3. 154-156
1120.1 1	156.13	88.1		1. 57 % 2. 404 3. 92-94
1120.1 2	156.15	88.1		1. 61 % 2. 351 3. 155-157

实施例 1125



步骤 A

使用制备例 13.3 步骤 B 所用的类似的方法，不同之处在于使用得自 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6(9), 1996, 1043 的羟基酸，可得到所需的甲氧基化合物。

步骤 B

使用制备例 13.19 步骤 B 所用的类似的方法，不同之处在于使用得自以上步骤 A 的产物，可得到所需的化合物。

步骤 C

使用 *Synth. Commun.* 1980, 10, 107 页所用的类似的方法，不同之处在于使用得自以上步骤 B 的产物和叔丁醇，可得到所需的化合物。

步骤 D

使用 *Synthesis*, 1986, 1031 所用的类似的方法，不同之处在于使用得自以上步骤 C 的产物，可得到所需的磺酰胺化合物。

步骤 E

使用制备例 13.19 步骤 E 所用的类似的方法，不同之处在于使用得自以上步骤 D 的产物，可得到所需的化合物。

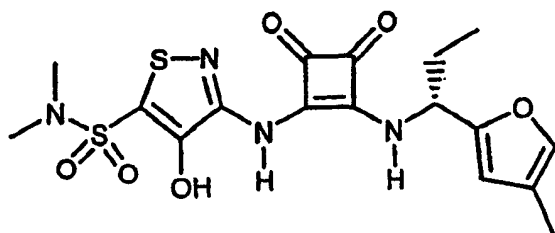
步骤 F

使用制备例 19 所用的类似的方法，不同之处在于使用得自以上步骤 E 的产物，并加入碳酸钾作为碱，可得到所需的化合物。

步骤 G

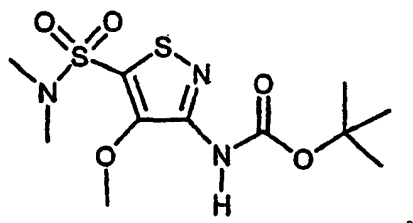
使用实施例 210 所阐述的类似的方法，不同之处在于使用得自以上步骤 F 的产物和得自制备例 75.9 的胺，可得到题述化合物。

实施例 1130



步骤 A

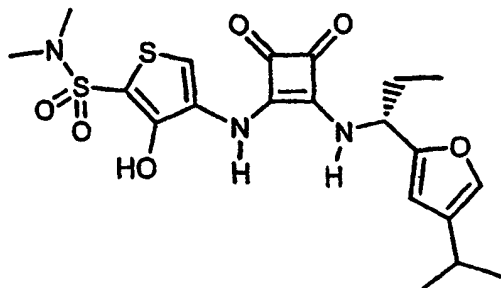
当用 BuLi(2.2 当量)的 THF 溶液处理得自以上实施例 1125 步骤 C 的产物,接着将反应混合液用 *N,N*-二甲基氨基磺酰氯(1.1 当量)猝灭,则可得到以下化合物:

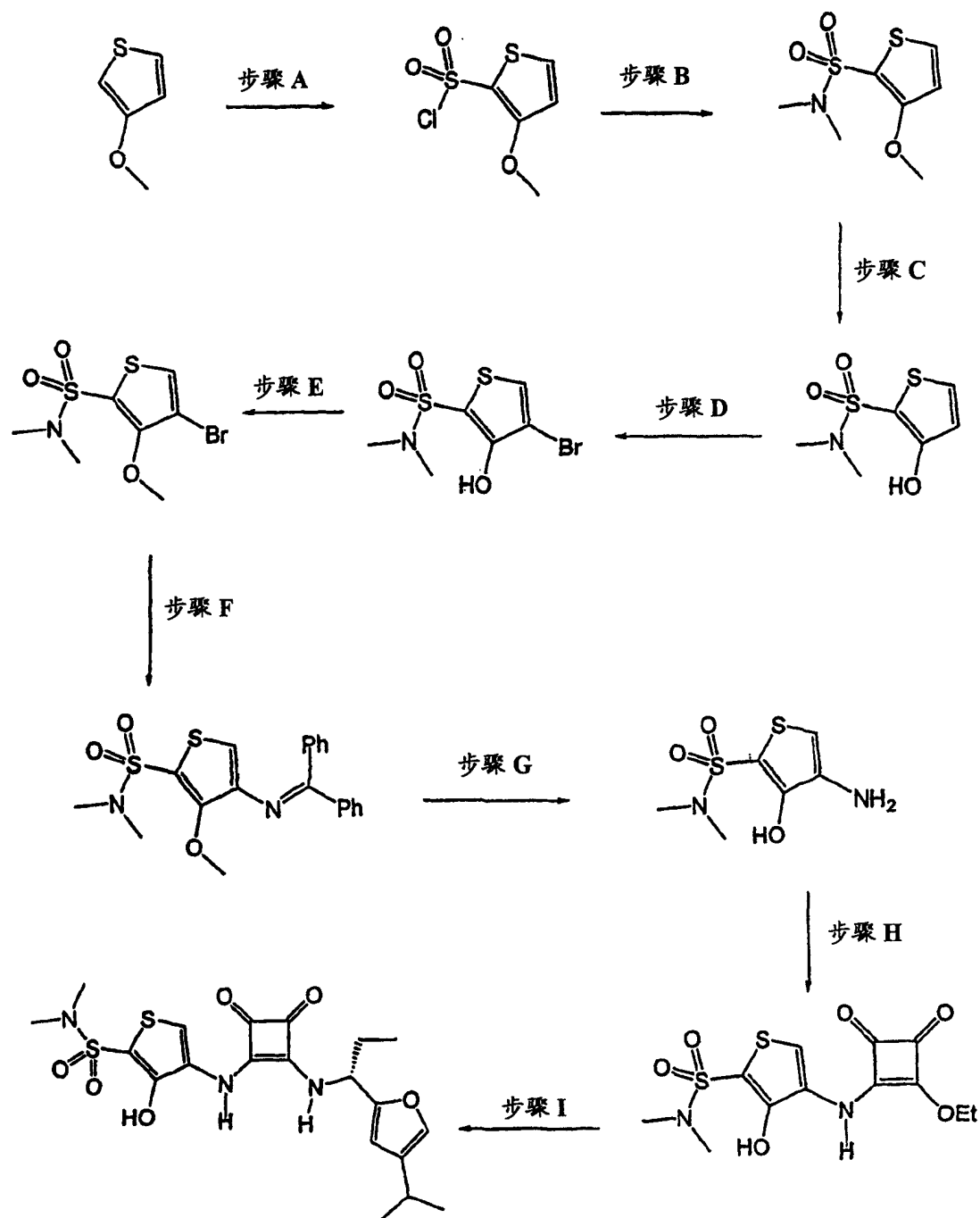


步骤 B

当使用以上步骤 A 的产物并按照实施例 1125 步骤 E、F 和 G 的方法,不同之处在于使用得自制备例 75.49 步骤 G 的胺,可得到题述化合物。

实施例 1131





步骤 A

-78℃下，往 3-甲氧基噻吩(3 g)的二氯甲烷溶液(175 mL)中滴加入氯磺酸(8.5 mL)。将所得混合液在-78℃下搅拌 15 分钟，在室温下搅拌 1.5 小时。随后，将混合液小心倒入碎冰中，用二氯甲烷萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，经 1-英寸的硅胶滤垫过滤。真

空浓缩滤液得到所需的化合物(4.2 g)。

步骤 B

将得自以上步骤 A 的产物(4.5 g)溶解在二氯甲烷(140 mL)中, 依次加入三乙胺(8.8 mL)和二乙胺的 THF 溶液(2M, 21 mL)。将所得的混合液在室温下搅拌过夜, 依次用盐水和饱和碳酸氢盐(水溶液)洗涤, 并再次用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 经 1-英寸的硅胶滤垫过滤。真空浓缩滤液得到所需的化合物(4.4 g)。

步骤 C

将得自以上步骤 B 的产物(4.3 g)溶解在二氯甲烷(125 mL)中, 在 -78℃ 的冷浴中冷却。加入三溴化硼(1.0 M 的二氯甲烷溶液, 24.3 mL)。搅拌所述混合液 4 小时, 期间温度由 -78℃ 缓慢升高至 10℃。加入水, 分离两层, 水层用二氯甲烷萃取。将有机层和萃取液合并, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到 3.96 g 所需的羧基化合物。

步骤 D

将得自以上步骤 C 的产物(3.96 g)溶解在 125 mL 二氯甲烷中, 依次加入碳酸钾(6.6 g)和溴(2 mL)。将所得混合液在室温下搅拌 5 小时, 用 100 mL 水猝灭。用 0.5N 氯化氢水溶液调节含水混合液的 pH 至 ~5, 用二氯甲烷萃取。将萃取液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并经硅藻土滤垫过滤。真空浓缩滤液得到 4.2 g 所需的溴代化合物。

步骤 E

将得自以上步骤 D 的产物(4.2 g)溶解在 100 mL 丙酮中, 依次加入碳酸钾(10 g)和甲基碘(9 mL)。将混合液加热至回流, 并继续加热 3.5 小时。冷至室温后, 将混合液经硅藻土滤垫过滤。真空浓缩滤液得到深棕色剩余物, 该剩余物经快速柱层析纯化, 以二氯甲烷-己烷(1:

1, v/v)为洗脱液, 得到 2.7 g 所需的产物。

步骤 F

按照制备例 13.19 步骤 D 的类似方法, 将得自以上步骤 E 的产物(2.7 g)转化为所需的亚胺化合物(3 g)。

步骤 G

将得自以上步骤 F 的亚胺产物(3 g)溶解在 80 mL 二氯甲烷中, 在-78℃的冷浴中冷却。滴加入三溴化硼(1.0 M 的二氯甲烷溶液, 9.2 mL)。将所得混合液搅拌 4.25 小时, 期间温度由-78℃升高至 5℃。加入水(50 mL)并分离各层。水层用二氯甲烷萃取。将有机层和萃取液合并, 用盐水洗涤并浓缩得到油状剩余物。将剩余物溶解在 80 mL 甲醇中, 与乙酸钠(1.5 g)和盐酸羟胺(0.95 g)在室温下一起搅拌 2 小时。将混合液倒入氢氧化钠(1.0 M aq, 50 mL)和乙醚(100 mL)的含水混合液中。分离出两层。水层用乙醚洗涤三次。将合并的乙醚再次用水萃取一次。将各水层合并, 用二氯甲烷洗涤一次, 用 3.0 M 和 0.5 M 氯化氢水溶液调节 pH 至 ~6, 用二氯甲烷萃取。将有机萃取液合并, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩得到 1.2 g 所需的胺化合物。

步骤 H

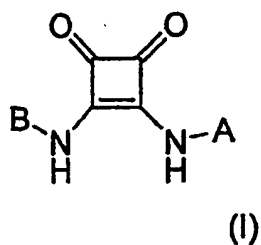
在室温下, 将得自以上步骤 F 的产物(122 mg)与 3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮(0.25 mL)和碳酸钾(75 mg)一起在 5 mL 乙醇中搅拌 5 小时。将混合液用二氯甲烷稀释, 经硅藻土滤垫过滤并浓缩得到油状剩余物, 该剩余物经制备 TLC(二氯甲烷-MeOH= 15: 1, v/v)分离, 得到 91 mg 所需的产物。

步骤 I

按照在实施例 210 中阐述的方法, 使用得自制备例 75.9 的胺,

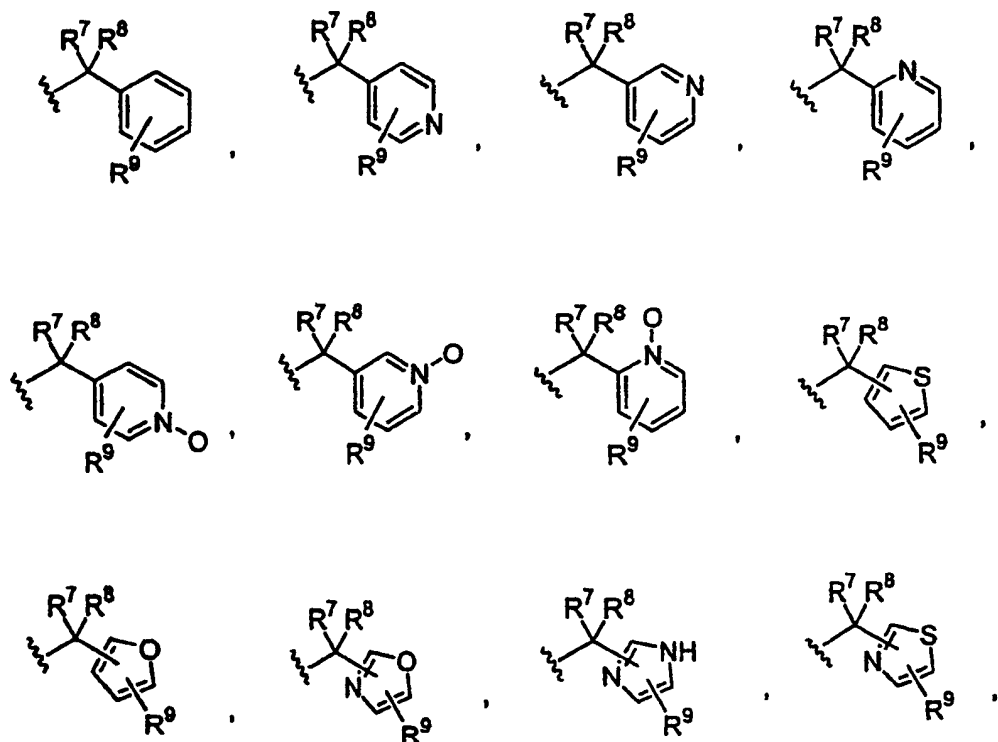
将得自步骤 H 的产物(43 mg)转化为所需的化合物(20 mg)。

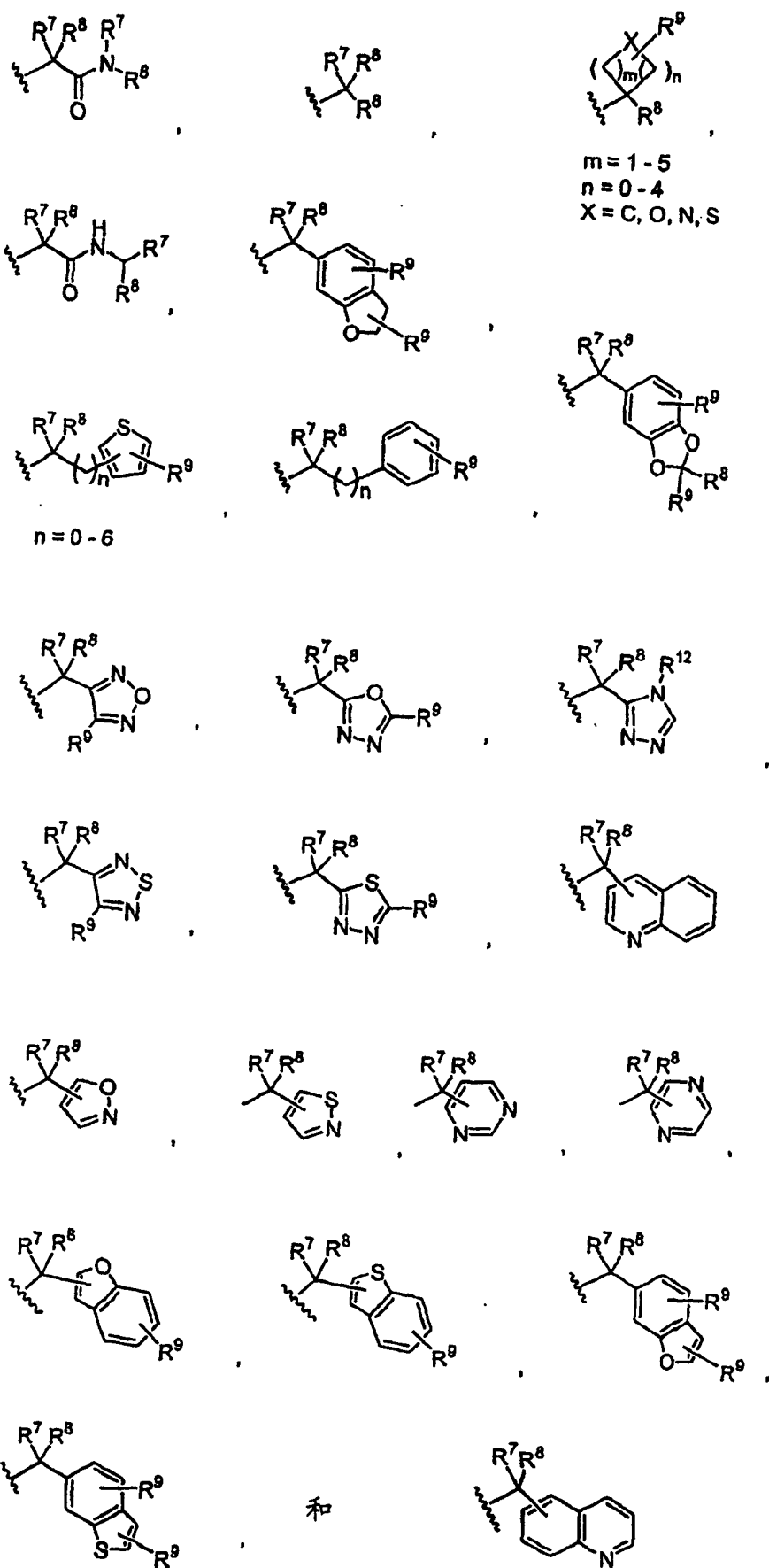
本发明提供新的式(I)化合物及其前药, 或所述化合物及其前药的药学上可接受的盐或溶剂合物:



其中:

A 选自:





其中

R^7 和 R^8 相同或不同, 独立选自 H、任选取代的或未取代的烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、 CO_2R^{13} 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、氟代烷基、炔基、烯基、炔基烷基、烯基烷基和环烯基,

其中在所述取代的基团上的所述取代基选自:

- a) 氰基;
- b) CO_2R^7 ;
- c) $CONR^7R^8$;
- d) $SO_2NR^7R^8$;
- e) SO_2R^7 ;
- f) NO_2 ;
- g) CF_3 ;
- h) $-OR^7$;
- i) $-NR^7R^8$;
- j) $-O(C=O)R^7$;
- k) $-O(C=O)NR^7R^8$; 和
- l) 卤素;

R^9 选自一个或多个以下基团:

- a) R^7 ;
- b) R^8 ;
- c) 卤素;
- d) $-CF_3$;
- e) $-COR^7$;
- f) $-OR^7$;
- g) $-NR^7R^8$;
- h) $-NO_2$;
- i) $-CN$;
- j) $-SO_2R^7$;

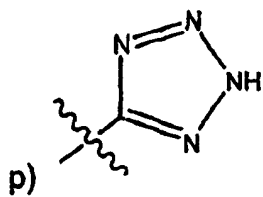
k)-SO₂NR⁷R⁸;

l)-NR⁷COR⁸;

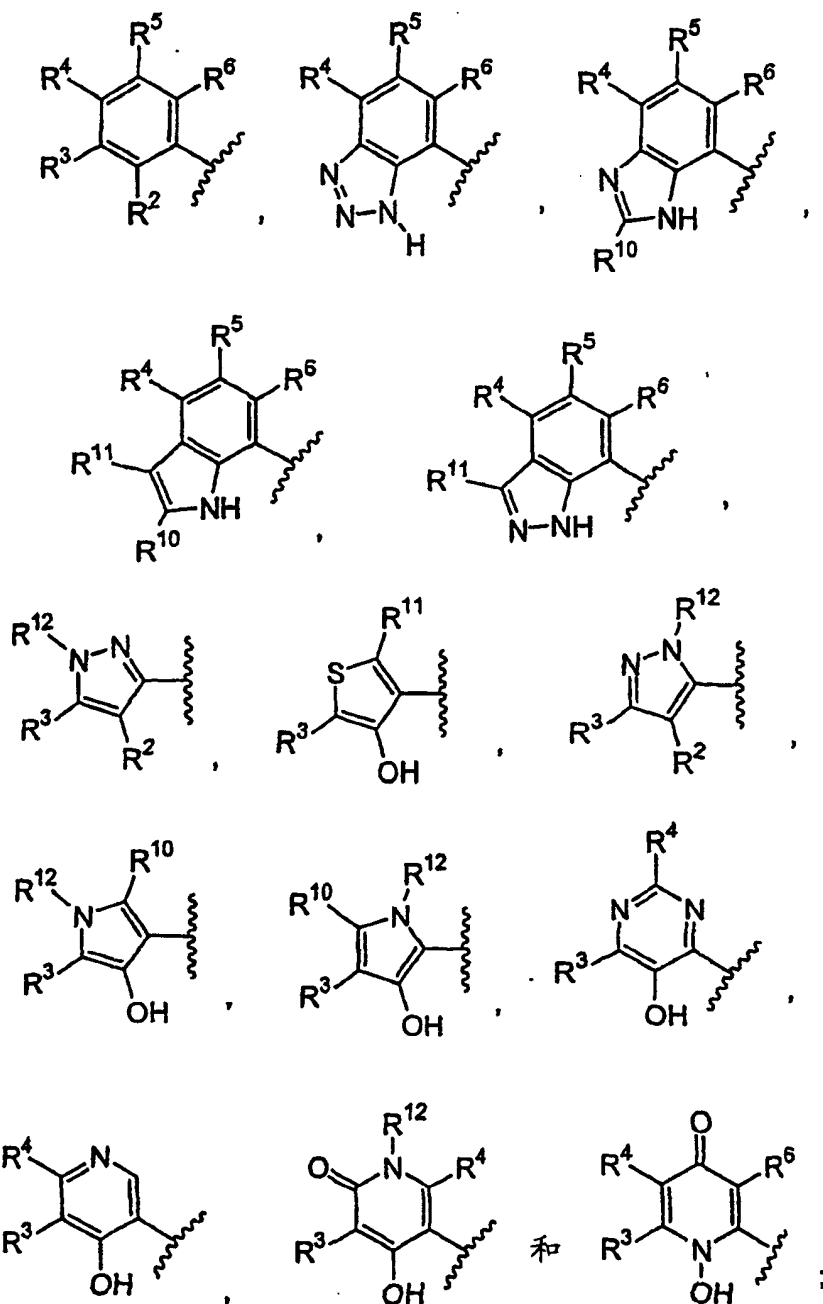
m)-CONR⁷R⁸;

n)-NR⁷CO₂R⁸;

o)CO₂R⁷; 和



B 为选自以下的任选取代的芳基或杂芳基:

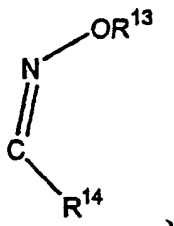


其中

R² 为氢、OH、C(O)OH、SH、SO₂NR¹³R¹⁴、NHC(O)R¹³、NH₂SO₂NR¹³R¹⁴、NH₂SO₂R¹³、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NHO¹³、C(O)NR¹³OH、OC(O)R¹³ 或任选取代的环状酸性官能团或杂环酸性官能团, 条件是当 R² 为 SO₂NR¹³R¹⁴ 时, R¹³ 和 R¹⁴ 中至少一个必须为氢;

R³ 和 R⁴ 独立为氢、卤素、烷基、烷氧基、OH、CF₃、OCF₃、NO₂、

$C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_{(t)}R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、



氰基、任选取代的芳基或杂芳基，其中在所述任选取代的基团上的所述取代基可选自一个或多个 R^9 基团。

R^5 和 R^6 独立表示氢、卤素、烷基、烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、氰基或任选取代的芳基或杂芳基，其中在所述任选取代的基团上的所述取代基可选自一个或多个 R^9 基团。

R^{10} 和 R^{11} 独立表示氢、卤素、 CF_3 、 OCF_3 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 OH 、 $C(O)OR^{13}$ 、 SH 、 $SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NHC(O)R^{13}$ 、 $NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NHSO_2R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 或氰基。

R^{12} 为氢、 $OC(O)R^{13}$ 或任选取代的芳基、杂芳基、芳基烷基、环烷基、烷基、环烷基烷基或杂芳基烷基；

R^{13} 和 R^{14} 相同或不同，独立选自 H、任选取代的或未取代的烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基和氟代烷基，或

R^{13} 和 R^{14} 结合在一起形成任选取代的含一个至两个选自 O、S 和 N 的杂原子的 3 至 7 元杂环，其中在所述任选取代的基团上的所述取代基可选自一个或多个 R^9 基团；并且

t 为 1 或 2。

以下定义用于在此前的式 I 中。

无论是单独使用还是结合其它术语一起使用，这些定义均适用。因此，“烷基”的定义不仅适用于“烷基”本身，还适用于“烷氧基”等中的“烷基”部分。

当任何变量(如芳基、 R^2)在任何构成中出现不止一次时,其每次出现时的定义独立于其在其它地方出现时的定义。还有,仅当取代基和/或变量的组合可得到稳定的化合物时才允许这种组合存在。

“烷基”指含有指定碳原子数的直链或支链的饱和烃链。当没有指定碳原子数时,通常指1至20个碳原子。

术语卤素或卤基包括氟、氯、溴或碘。

术语氟代烷基表示含有指定碳原子数且被一个或多个氟原子取代的直链或支链的饱和烃链。当没有指定碳原子数时,通常指1至20个碳原子。

芳基是指含一个或两个芳环的单环或双环体系,包括(但不限于)苯基、萘基、茚基、四氢萘基、茚满基、蒽基、芴基等。所述芳基可为未取代或被一个、两个或三个独立选自以下的取代基取代:低级烷基、卤基、氰基、硝基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羧基、羧基烷基、甲酰胺、巯基(mercapto)、巯基(sulfhydryl)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、磺酰基、磺酰氨基、芳基和杂芳基。

术语杂环定义为所有含1-3个选自N、O和S的杂原子的3-7元非芳族杂环,如环氧乙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、吡咯烷、哌啶、哌嗪、四氢吡啶、四氢嘧啶、四氢噻吩、四氢噻喃、吗啉、乙内酰脲、戊内酰胺、吡咯烷酮等。

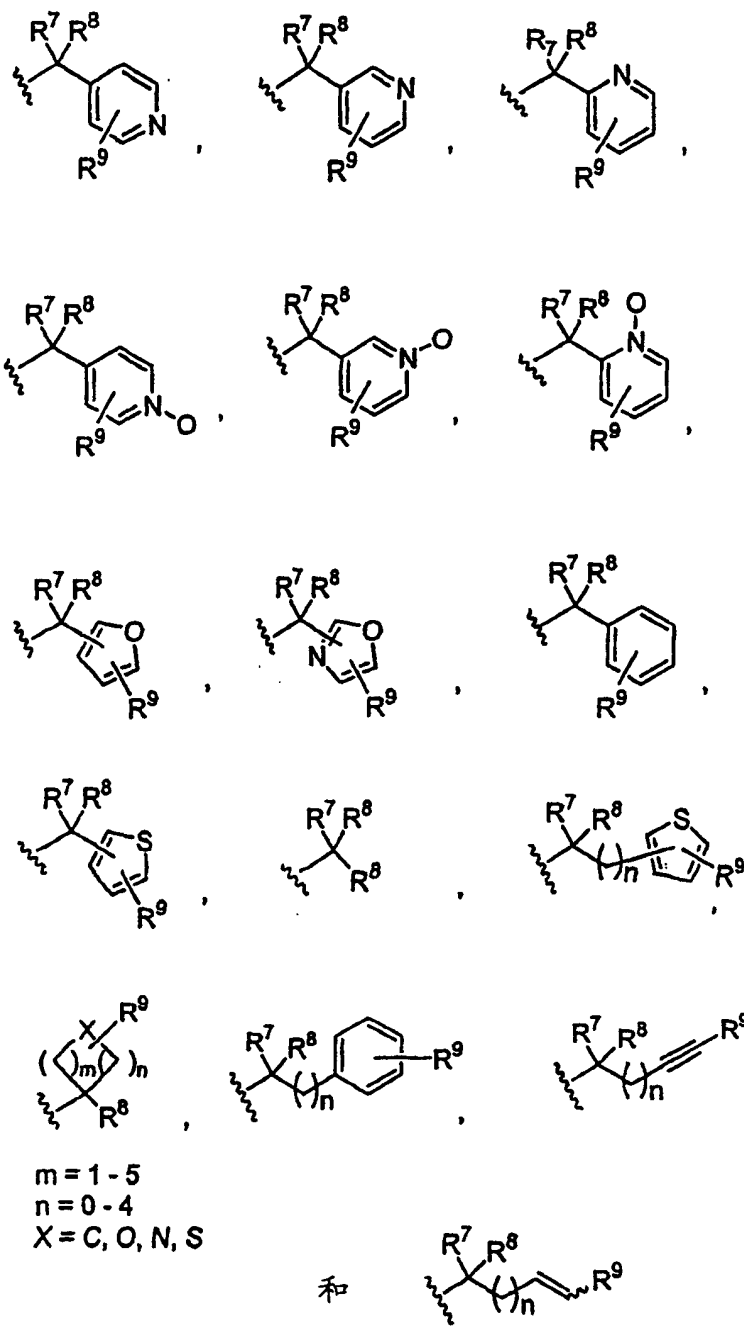
术语杂环酸性官能团包括如吡咯、咪唑、三唑、四唑等基团。

杂芳基是指含1-3个独立选自-O-、-S-和-N=的杂原子的5-或10-元单或苯并稠合芳环,条件是所述环不含有相邻的氧和/或硫原子。所述杂芳基可为未取代或被一个、两个或三个独立选自以下的取代基取代:低级烷基、卤基、氰基、硝基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羧基、羧基烷基、甲酰胺、巯基(sulfhydryl)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基。

在R取代基中所存在的季氮上或杂芳环取代基的=N-上可形成N-氧化物,这些均包括在式I的化合物中。

以下为前述式 I 的优选基团。

在式 I 的化合物的优选基团中, A 选自:



其中

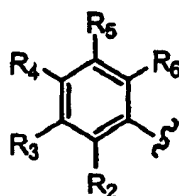
R^7 和 R^8 相同或不同, 独立选自如甲基、乙基、叔丁基、异丙基和环己基等烷基和环烷基, 最优选甲基、乙基、叔丁基和异丙基,

R^9 选自一个或多个以下基团的部分: 卤素(如溴、氟或氯)、 CH_3 、

CF_3 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 和 NO_2 ;

$n = 0 - 6$.

优选 B 为:



其中

R^2 选自 OH 、 NHC(O)R^{13} 和 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$;

R^3 选自 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 NO_2 、氰基、 $\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SO_2R^{13} 和 C(O)OR^{13} ;

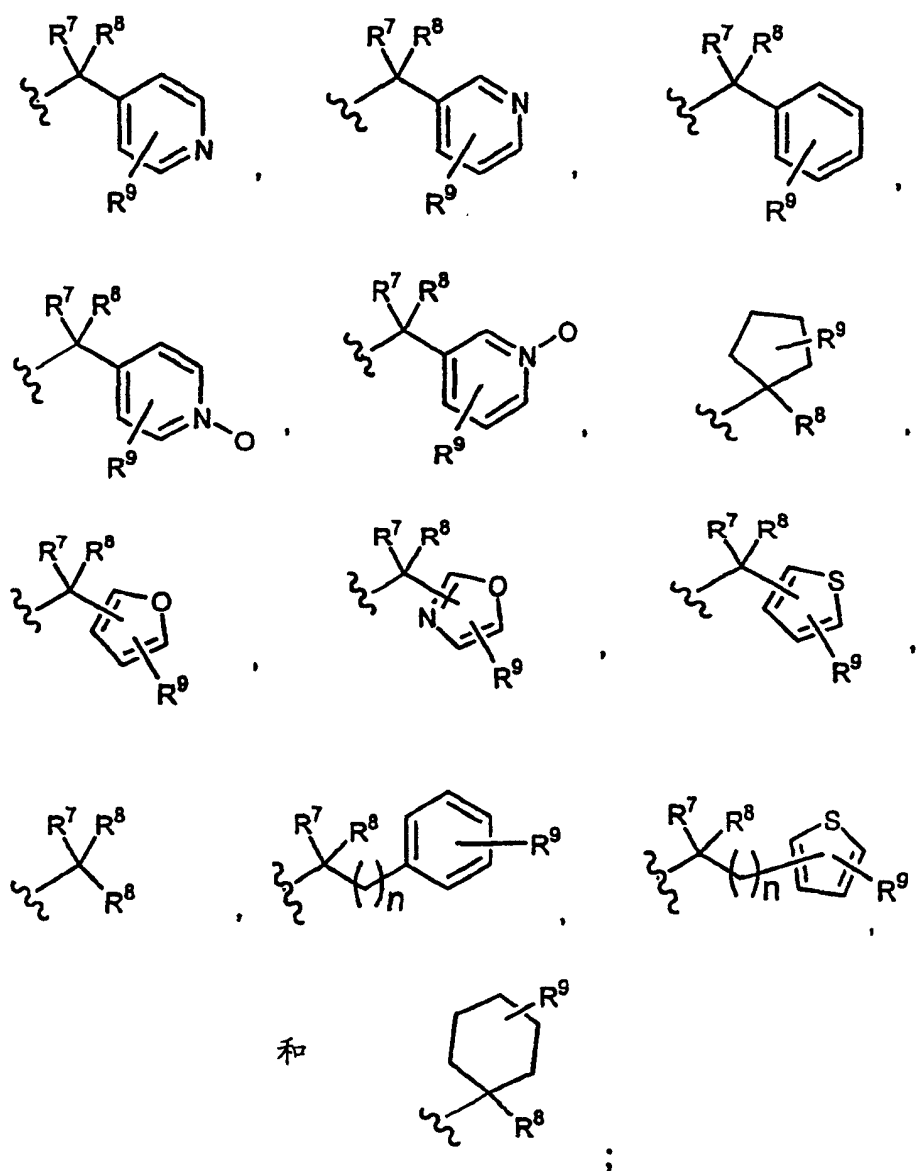
R^4 选自 H 、 NO_2 、氰基和 CF_3 ;

R^5 选自 H 、 CF_3 、 NO_2 、卤素和氰基;

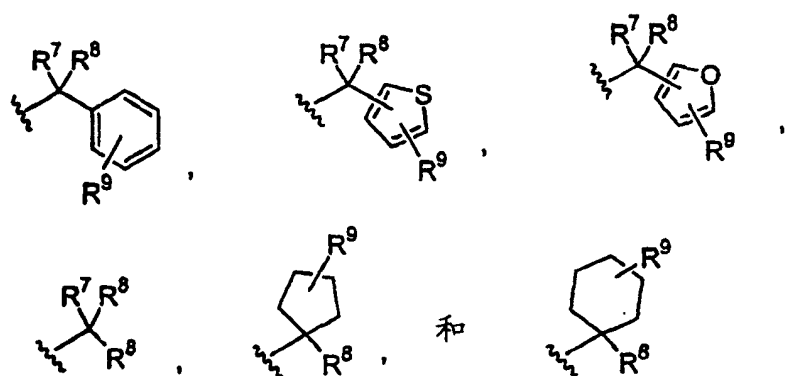
R^6 选自 H 、烷基和 CF_3 。

R^{13} 和 R^{14} 独立选自甲基、乙基和异丙基或 R^{13} 和 R^{14} 结合在一起形成含 1-2 个选自 O 、 S 和 N 的杂原子的 3 至 7 元杂环, 该杂环任选被一个或多个 R^9 基团取代。

更优选 A 选自:



最优选 A 选自:



最优选本发明的化合物中

R^2 为 -OH;

R^3 为 $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^4 为 H;

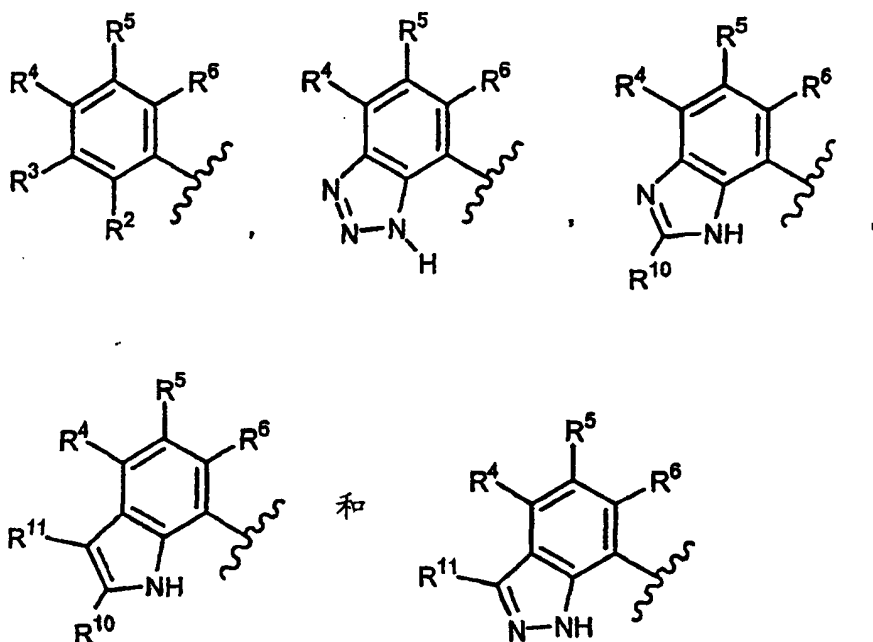
R^5 为 H 或氰基;

R^6 为 H 或烷基;

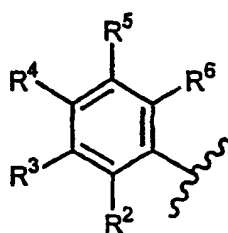
R^7 、 R^8 独立选自 H、甲基、乙基、异丙基和叔丁基;

R^{13} 和 R^{14} 独立选自甲基和乙基。

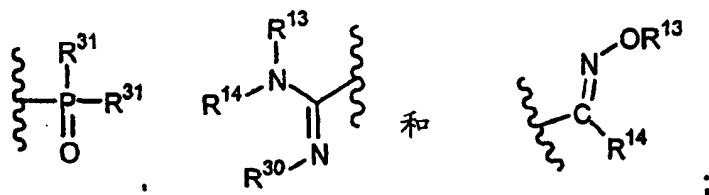
在本发明的使用式 IA 的化合物进行治疗的方法中, 或在采用式 IA 的化合物制备药物的用途中, B 选自:



条件是针对选自下式的 B 基团:



R^3 不选自: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

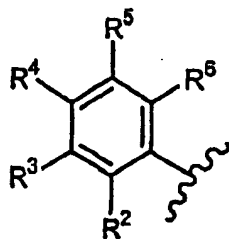


其它所有取代基如对式 IA 的定义。

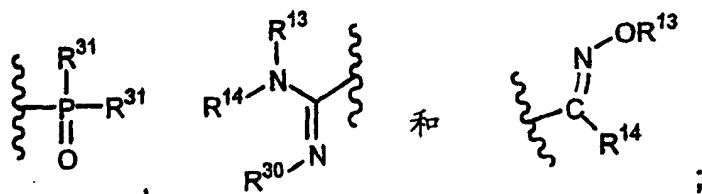
本发明的新化合物的其它代表性的实施方案如下所述。对这些实施方案进行编号以方便引用。

实施方案 47 涉及其中 B 选自以下基团的式 IA 的化合物：

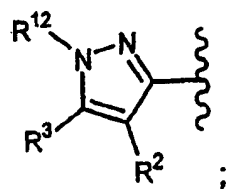
(1)



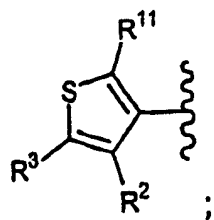
条件是该基团中的 R³ 选自：-C(O)NR¹³R¹⁴、



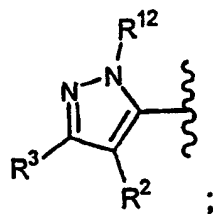
(2)



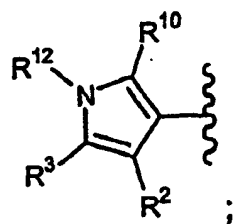
(3)



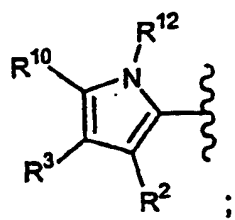
(4)



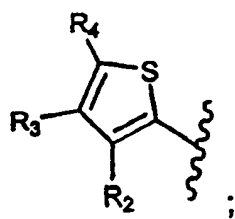
(5)



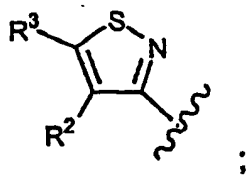
(6)



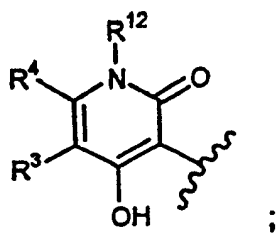
(7)



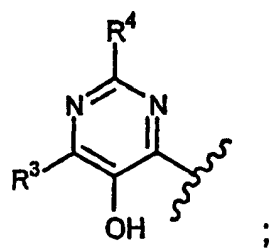
(8)



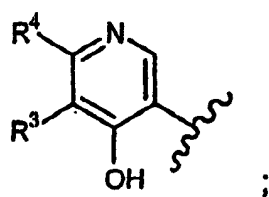
(9)



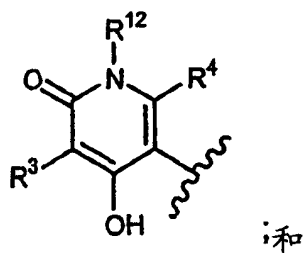
(10)



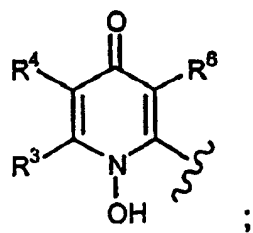
(12)



(13)



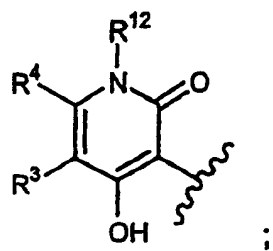
(14)



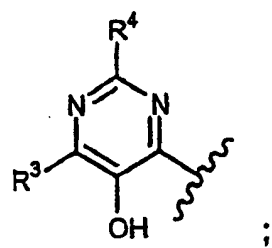
其它所有取代基如对式 IA 的定义。

实施方案 48 涉及其中 B 选自以下基团的式 IA 的化合物：

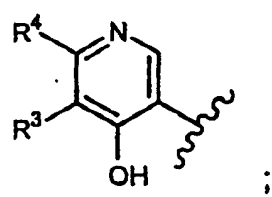
(1)



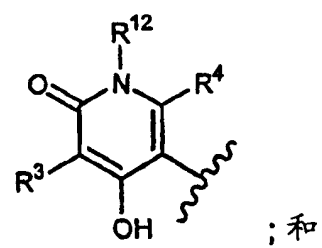
(2)



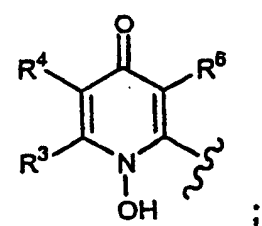
(3)



(4)

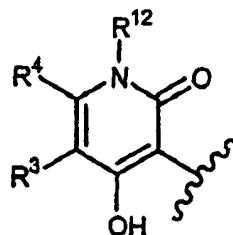


(5)



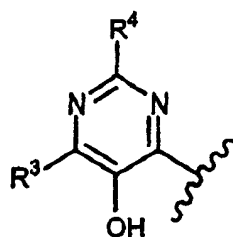
其它所有取代基如对式 IA 的定义。

实施方案 49 涉及其中 B 选自以下基团的式 IA 的化合物:



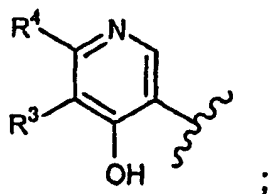
其它所有取代基如对式 IA 的定义。

实施方案 50 涉及其中 B 选自以下基团的式 IA 的化合物:



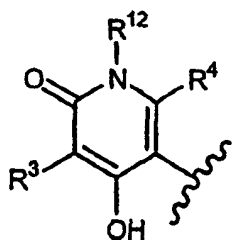
其它所有取代基如对式 IA 的定义。

实施方案 51 涉及其中 B 选自以下基团的式 IA 的化合物:



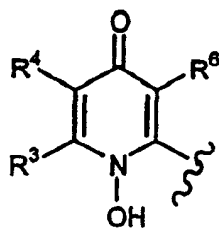
其它所有取代基如对式 IA 的定义。

实施方案 52 涉及其中 B 选自以下基团的式 IA 的化合物:



其它所有取代基如对式 IA 的定义。

实施方案 53 涉及其中 B 选自以下基团的式 IA 的化合物:



其它所有取代基如对式 IA 的定义。

实施方案 54 涉及实施方案 48 至 53 中的任一个，其中所述式 IA 的化合物为药学上可接受的盐。

实施方案 55 涉及实施方案 48 至 53 中的任一个，其中所述式 IA 的化合物为钠盐。

实施方案 56 涉及实施方案 48 至 53 中的任一个，其中所述式 IA 的化合物为钙盐。

实施方案 57 涉及一种药物组合物，所述药物组合物包括至少一种(如 1 至 3 种，通常为 1 种)实施方案 48 至 53 中的任一个所述的式 IA 的化合物及药学上可接受的载体。

实施方案 58 涉及一种治疗上述任何一种疾病的方法，所述方法包括给予需要这种治疗的患者有效量(如治疗有效量)的实施方案 48 至 53 中的任一个所描述式 IA 的化合物。在该实施方案中所指的疾病为在使用式 I 的化合物进行治疗的方法中描述的那些疾病。

实施方案 59 涉及实施方案 48 至 53 中的任一个的式 IA 的化合物在制备用于治疗上述任何一种疾病的药物中的用途。在该实施方案中所指的疾病为在使用式 I 的化合物进行治疗的方法中描述的那些疾病。