

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C323/20



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D333/54 C07D327/06

C07D307/87 C07D333/72

C07C311/37 C07D215/18

C07D239/74 C07D277/62

A61K 31/18 A61K 31/38

A61K 31/39 A61K 31/34

[21] 申请号 01814846.8

[43] 公开日 2003年10月15日

[11] 公开号 CN 1449380A

[22] 申请日 2001.8.22 [21] 申请号 01814846.8

[30] 优先权

[32] 2000.8.31 [33] GB [31] 0021593.9

[32] 2001.3.21 [33] GB [31] 0107116.6

[86] 国际申请 PCT/IB01/01521 2001.8.22

[87] 国际公布 WO02/18333 英 2002.3.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.2.28

[71] 申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

[72] 发明人 M·D·亚当 M·D·安德鲁斯

M·L·埃里奥特 G·E·吉默

D·赫普沃斯 H·R·小霍华德

D·S·米德尔顿 A·斯托比

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 郭建新

A61K 31/135 A61K 31/47

权利要求书9页 说明书99页

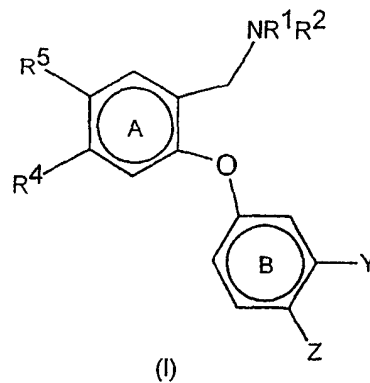
[54] 发明名称 作为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂的苯氧基苄胺衍生物

[57] 摘要

通式(I)化合物, 其中R¹和R²是H、C₁-C₆烷基或(CH₂)_d(C₃-C₆环烷基), 其中d=0、1、2或3; 或者R¹和R²与它们所连接的氮一起构成氮杂环丁烷环; Z或Y是-SR³, 另一个Z或Y是卤素或-R³; 其中R³是可选被氟取代的C₁-C₄烷基; 但是R³不是CF₃; 或者Z和Y是这样连接的, 与互连的原子一起, Z和Y构成稠合的5至7元碳环或杂环, 其中当Z和Y构成杂环时, 除了碳原子以外, 键中含有一个或两个独立选自氧、硫和氮的杂原子; R⁴和R⁵可以相同或不同, 是: A-X, 其中A = -CH=CH- 或 -(CH₂)_p-, 其中p是0、1或2; X是氢、F、Cl、Br、I、CONR⁶R⁷、SO₂NR⁶R⁷、SO₂NHC(=O)R⁶、OH、C₁-C₄烷氧基、NR⁸SO₂R⁹、NO₂、NR⁶R¹¹、CN、CO₂R¹⁰、CHO、SR¹⁰、S(O)R⁹或SO₂R¹⁰; 或者5或6元杂环, 含有

1、2或3个选自N、S和O的杂原子, 可选独立被一个或多个R¹³取代; 其中R¹³是羟基、C₁-C₄烷氧基、F、C₁-C₆烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂。通式(I)化合物抑制单胺再摄取, 确切地表现作为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂的活性。

1、通式(I)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物:



其中:

R^1 和 R^2 可以相同或不同, 是 H、 C_1-C_6 烷基或 $(CH_2)_d$ (C_3-C_6 环烷基), 其中 $d=0, 1, 2$ 或 3 ; 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起构成氮杂环丁烷环;

Z 或 Y 是 $-SR^3$, 另一个 Z 或 Y 是卤素或 $-R^3$; 其中 R^3 独立地是可选被氟取代的 C_1-C_4 烷基; 但是 R^3 不是 CF_3 ;

或者 Z 和 Y 是这样连接的, 与互连的原子一起, Z 和 Y 构成稠合的 5 至 7 元碳环或杂环, 它可以是饱和的、不饱和的或芳族的, 其中当 Z 和 Y 构成杂环时, 除了碳原子以外, 键中含有一个或两个独立选自氧、硫和氮的杂原子; 其条件是, 若 R^5 是氟, R^2 是甲基, 则稠合环不是 1, 3-二氧戊环, Z 和 Y 一起不构成稠合的苯基环;

R^4 和 R^5 可以相同或不同, 是:

$A-X$, 其中 $A = -CH=CH-$ 或 $-(CH_2)_p-$, 其中 p 是 0、1 或 2; X 是氢、F、Cl、Br、I、 $CONR^6R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $SO_2NHC(=O)R^6$ 、OH、 C_1-C_4 烷氧基、 $NR^8SO_2R^9$ 、 NO_2 、 NR^6R^{11} 、CN、 CO_2R^{10} 、CHO、 SR^{10} 、 $S(O)R^9$ 或 SO_2R^{10} ; R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{10} 可以相同或不同, 是氢或可选独立被一个或多个 R^{12} 取代的 C_{1-6} 烷基; R^9 是可选独立被一个或多个 R^{12} 取代的 C_{1-6} 烷基; R^{11} 是氢、可选独立被一个或多个 R^{12} 取代的 C_{1-6} 烷基、 $C(O)R^6$ 、 CO_2R^9 、 $C(O)NHR^6$ 或

$\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$; R^{12} 是 F、OH、 CO_2H 、 C_{3-6} 环烷基、 NH_2 、 CONH_2 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、或者 5 或 6 元杂环, 含有 1、2 或 3 个选自 N、S 和 O 的杂原子, 可选独立被一个或多个 R^{13} 取代; 或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氧一起构成可选独立被一个或多个 R^{13} 取代的 4、5 或 6 元杂环; 或者 5 或 6 元杂环, 含有 1、2 或 3 个选自 N、S 和 O 的杂原子, 可选独立被一个或多个 R^{13} 取代;

其中 R^{13} 是羟基、 C_{1-4} 烷氧基、F、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$ 。

2、根据权利要求 1 的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物, 其中 R^1 和 R^2 可以相同或不同, 是氢或 C_1-C_6 烷基。

3、根据权利要求 1 或 2 的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物, 其中当 Z 或 Y 是 $-\text{SR}^3$ 时, R^3 是甲基或乙基。

4、根据权利要求 1 或 2 的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物, 其中当 Z 和 Y 连接构成稠合的环时, 该环是杂环。

5、根据权利要求 4 的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物, 其中除了碳原子以外, 键中含有一个或两个硫原子。

6、根据任一在先权利要求的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物, 其中 R^6 和 R^7 可以相同或不同, 是氢、可选被羟基、 $-\text{CONH}_2$ 或 C_1-C_3 烷氧基取代的 C_1-C_3 烷基。

7、根据任一在先权利要求的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物, 其中 R^8 是氢、羟基乙基或甲基。

8、根据任一在先权利要求的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物, 其中 R^9 是甲基、乙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基乙基。

9、根据任一在先权利要求的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物, 其中 p 是 1 或 0。

10、根据任一在先权利要求的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物, 其中 R^4 和 R^5 可以相同或不同, 是

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}$, 其中 p 是 0、1 或 2; X 是氢、羟基、 CONR^6R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、

$\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 SR^{10} 、 SOR^9 或 SO_2R^{10} ，其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是如权利要求 1 所定义的，或者

5 或 6 元杂环，含有 1、2 或 3 个选自 N、S 和 O 的杂原子。

11、根据任一在先权利要求的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物，其中 R^4 和 R^5 可以相同或不同，是

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}$ ，其中 p 是 0 或 1； X 是氢、羟基、 CONR^6R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ；其中 R^6 和 R^7 可以相同或不同，是氢或可选被羟基、 $-\text{CONH}_2$ 或 C_1-C_3 烷氧基（优选为甲氧基）取代的 C_1-C_3 烷基； R^8 是氢、羟基乙基或甲基；或 R^9 是甲基、乙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基乙基；或者

三唑基、咪唑基或吡唑基。

12、根据任一在先权利要求的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物，其中 R^4 和 R^5 不都是氢。

13、根据任一在先权利要求的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物，其中 R^4 是氢。

14、根据权利要求 1 的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物，选自：

4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)-3-[(甲氧基)甲基]-苯磺酰胺（实施例 2）；

3-[(二甲氧基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-苯磺酰胺（实施例 12）；

4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)-3-[(二甲氧基)甲基]-苯磺酰胺（实施例 16）；

4-[3-氯-4-(甲硫基)苯氧基]-3-[(二甲氧基)甲基]-苯磺酰胺（实施例 17）；

3-[(二甲氧基)甲基]-4-[3-氯-4-(甲硫基)苯氧基]-苯磺酰胺（实施例 18）；

N,N-二甲基-N-[2-(6-喹啉氧基)苄基]胺（实施例 29）；

3-[(甲氧基)甲基]-4-(6-喹啉氧基)-苯磺酰胺（实施例 35）；

4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)-3-[(甲氨基)甲基]-苯甲酰胺(实施例60);

4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)-N-甲基-3-[(甲氨基)甲基]-苯甲酰胺(实施例62);

N-{3-[(甲氨基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苄基}甲磺酰胺(实施例75);

3-[(甲氨基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-苯甲酰胺(实施例79);

4-(2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己烯-7-基氧基)-3-[(二甲氨基)甲基]-苯甲酰胺(实施例88);

{3-[(二甲氨基)甲基]-4-[3-氟-4-(甲硫基)苯氧基]苄基}-甲醇(实施例90);

3-[(二甲氨基)甲基]-4-(6-喹啉氧基)-苯甲酰胺(实施例100);

3-[(甲氨基)甲基]-4-(6-喹啉氧基)-苯甲酰胺(实施例102);

N-甲基-N-{3-[(甲氨基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苄基}甲磺酰胺(实施例116); 和

N-{4-(2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己烯-7-基氧基)-3-[(二甲氨基)甲基]苄基}-甲磺酰胺(实施例124)。

15、用作药物的、如任一在先权利要求所定义的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物。

16、药物制剂,含有如权利要求1至14任意一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物和药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。

17、如权利要求1至14任意一项所定义的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物在药物制造中的用途,该药物用于治疗或预防牵涉单胺转运蛋白功能调节作用的障碍。

18、根据权利要求17的用途,其中该障碍是抑郁、注意涣散多动症、强迫症、创伤后精神紧张性障碍、滥用精神作用物质所致障碍或性功能障碍。

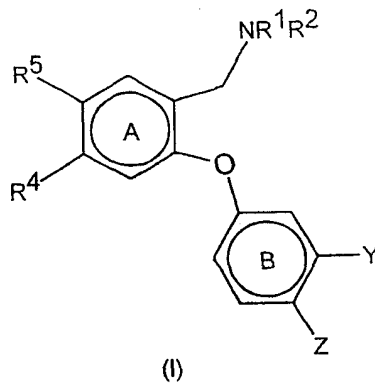
19、根据权利要求 18 的用途，其中该障碍是早泄。

20、治疗或预防牵涉单胺转运蛋白功能调节作用的障碍的方法，包括将有效量的如权利要求 1 至 14 任意一项所定义的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物对需要这类治疗或预防的患者给药。

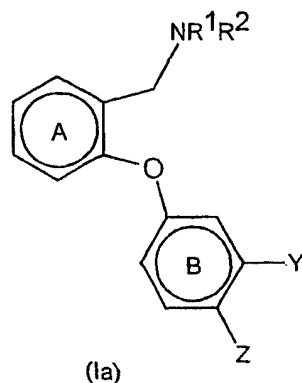
21、治疗或预防早泄的方法，包括将有效量的如权利要求 1 至 14 任意一项所定义的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物对需要这类治疗或预防的患者给药。

22、增加射精潜伏期的方法，包括将有效量的如权利要求 1 至 14 任意一项所定义的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物对需要增加射精潜伏期的男性给药。

23、制备通式 (I) 化合物的方法：



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 X 和 Z 是如权利要求 1 至 14 任意一项所定义的，包括使通式 Ia 化合物



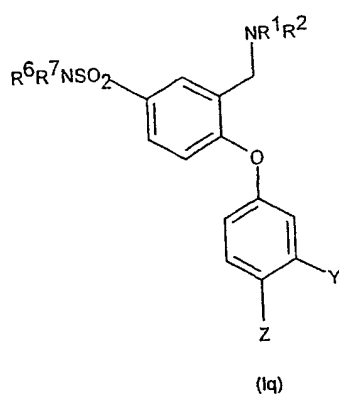
在适合的反应条件下反应，生成式 I 化合物，其中适合的反应条件是：

i) 若 R^4/R^5 是卤素，则使 (Ia) 与适合的卤化剂在惰性溶剂中反应，该溶剂不会不利地影响反应；

ii) 若 R^4/R^5 是 $-NO_2$ ，则使 (Ia) 与适合的硝化剂在惰性溶剂中反应，该溶剂不会不利地影响反应，温度为室温或以下；或者

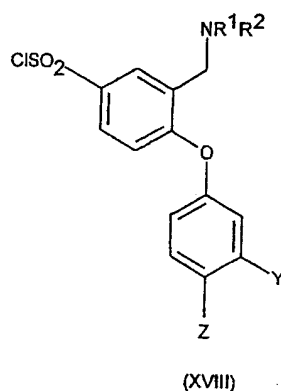
ii) 若 R^4/R^5 是 $-SO_2NR^6R^7$ ，则使中间体磺酰氯与必需的式 HNR^6R^7 胺在适合的溶剂中反应。

24、根据权利要求 23 的方法，用于制备式 (Iq) 化合物，即其中 R^5 是 $-SO_2NR^6R^7$ 且 R^4 是氢的式 I 化合物，



包括

a) 可选地在适合的溶剂中，使式 Ia 化合物与氯磺酸反应，得到式 XVIII 化合物

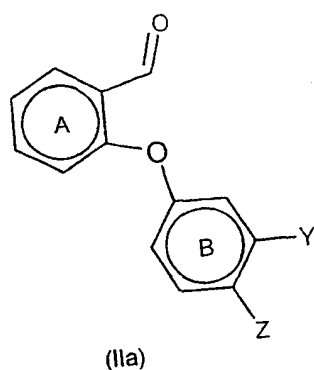


然后

b) 与 HNR^6R^7 反应, 得到式 (Iq) 化合物。

25、根据权利要求 24 的方法, 其中式 XVIII 化合物是就地生成的, 无需分离就与 HNR^6R^7 反应。

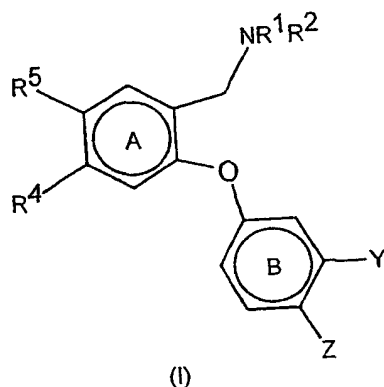
26、根据权利要求 23 至 25 任意一项的方法, 进一步包括制备式 (Ia) 化合物的步骤, 也就是使式 (IIa) 化合物



与式 HNR^1R^2 化合物或其适合的盐形式、以及氢化物还原剂在适合的溶剂中反应, 生成式 (Ia) 化合物。

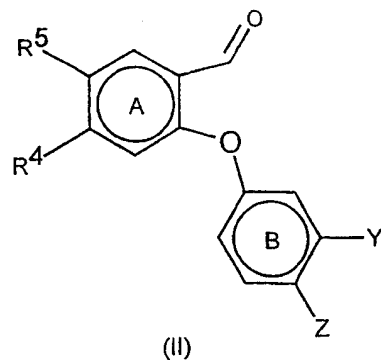
27、如权利要求 23 至 26 所定义的式 (IIa) 或 (XVIII) 中间体化合物。

28、制备式 I 化合物的方法:



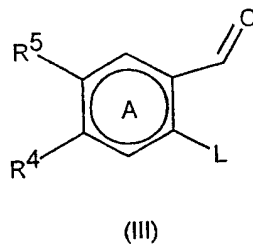
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 X 和 Z 是如权利要求 1 至 14 任意一项所定义的,

包括使式 II 化合物



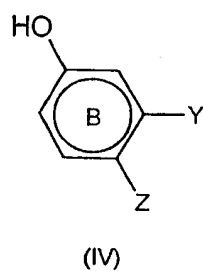
与式 HNR^1R^2 化合物或其适合的盐形式、以及氢化物还原剂在适合的溶剂中反应。

29、根据权利要求 28 的方法，进一步包括在适合的反应条件下偶联式 III 化合物



其中 L 是适合的离去基团，例如卤素或磺酸酯，例如三氟甲磺酸酯或甲磺酸酯，

与式 IV 化合物，



得到式 II 化合物。

30、如权利要求 28 所定义的式 II 中间体化合物。

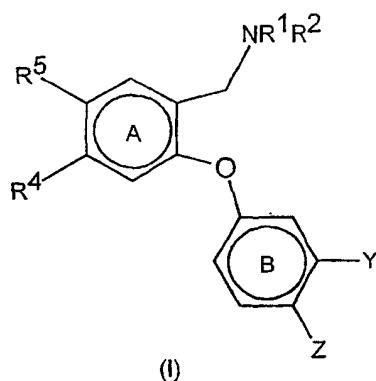
31、通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物，其中 R^1 、 R^2 、Y 和 Z 是如权利要求 1 所定义的； R^4 和 R^5 可以相同或不同，是 $-(CH_2)_p-A'$ ，其中 p 是 0、1 或 2， A' 是极性基团。

32、根据权利要求 23 的化合物，其中该极性基团具有比 -0.1 更负的 δ 值。

作为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂
的苯氧基苄胺衍生物

本发明涉及新颖的二苯基醚化合物，它们抑制单胺再摄取。确切地，本发明的化合物表现选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 的活性，因此在各种治疗领域中具有实用性。特别是本发明的化合物可用于治疗或预防各种障碍，包括其中牵涉单胺转运蛋白功能调节作用的那些，例如抑郁、注意涣散多动症、强迫症、创伤后精神紧张性障碍、滥用精神作用物质所致障碍和性功能障碍 (包括早泄)，本发明还涉及含有这类化合物的药物制剂。

按照第一方面，本发明提供通式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物：



其中：

R^1 和 R^2 可以相同或不同，是 H、 C_1 - C_6 烷基或 $(CH_2)_d$ (C_3 - C_6 环烷基)，其中 $d = 0, 1, 2$ 或 3 ；或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起构成氮杂环丁烷环；

Z 或 Y 是 $-SR^3$ ，另一个 Z 或 Y 是卤素或 $-R^3$ ；其中 R^3 独立地是可选被氟取代的 C_1 - C_4 烷基；但是 R^3 不是 CF_3 ；

或者 Z 和 Y 是这样连接的，与互连的原子一起， Z 和 Y 构成稠合的

5 至 7 元碳环或杂环，它可以是饱和的、不饱和的或芳族的，其中当 Z 和 Y 构成杂环时，除了碳原子以外，键中含有一个或两个独立选自氧、硫和氮的杂原子；其条件是若 R⁵ 是氟，R² 是甲基，则稠合环不是 1,3-二氧戊环，Z 和 Y 一起不构成稠合的苯基环；

R⁴ 和 R⁵ 可以相同或不同，是：

A-X，其中 A = -CH=CH- 或 -(CH₂)_p-，其中 p 是 0、1 或 2；X 是氢、F、Cl、Br、I、CONR⁶R⁷、SO₂NR⁶R⁷、SO₂NHC(=O)R⁶、OH、C₁-C₄ 烷氧基、NR⁸SO₂R⁹、NO₂、NR⁶R¹¹、CN、CO₂R¹⁰、CHO、SR¹⁰、S(O)R⁹ 或 SO₂R¹⁰；R⁶、R⁷、R⁸ 和 R¹⁰ 可以相同或不同，是氢或可选独立被一个或多个 R¹² 取代的 C₁₋₆ 烷基；R⁹ 是可选独立被一个或多个 R¹² 取代的 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 是氢、可选独立被一个或多个 R¹² 取代的 C₁₋₆ 烷基、C(O)R⁶、CO₂R⁹、C(O)NHR⁶ 或 SO₂NR⁶R⁷；R¹² 是 F（优选至多 3 个）、OH、CO₂H、C₃₋₆ 环烷基、NH₂、CONH₂、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基、或者 5 或 6 元杂环，含有 1、2 或 3 个选自 N、S 和 O 的杂原子，可选独立被一个或多个 R¹³ 取代；或者 R⁶ 和 R⁷ 与它们所连接的氮一起构成可选独立被一个或多个 R¹³ 取代的 4、5 或 6 元杂环；或者

5 或 6 元杂环，含有 1、2 或 3 个选自 N、S 和 O 的杂原子，可选独立被一个或多个 R¹³ 取代；

其中 R¹³ 是羟基、C₁₋₄ 烷氧基、F、C₁₋₆ 烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基) 或 -N(C₁₋₆ 烷基)₂。

除非另有指示，任何烷基都可以是直链或支链的，是 1 至 6 个碳原子的，优选 1 至 4 个、特别是 1 至 3 个碳原子。

除非另有指示，任何碳环基团含有 3 至 8 个环原子，可以是饱和的、不饱和的或芳族的。优选的饱和碳环基团是环丙基、环戊基或环己基。优选的不饱和碳环基团含有至多 3 条双键。优选的芳族碳环基团是苯基。术语碳环应当作类似的解释。另外，术语碳环包括碳环基团的任意稠合组合，例如萘基、菲基、二氢茚基和茚基。

除非另有指示，任何杂环基团含有 5 至 7 个环原子，其中至多 4 个可以是杂原子，例如氮、氧和硫，可以是饱和的、不饱和的或芳族的。

杂环基团的实例是呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、二氧戊环基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡喃基、吡啶基、哌啶基、二噁烷基、吗啉代基、二噻烷基、硫代吗啉代基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、环丁砜基、四唑基、三嗪基、氮杂萘基、氧氮杂萘基、硫氮杂萘基、二氮杂萘基和噻唑啉基。另外，术语杂环包括稠合的杂环基团，例如苯并咪唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、噁唑并吡啶基、苯并呋喃基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、二氢喹唑啉基、苯并噻唑基、邻苯二甲酰亚氨基、苯并呋喃基、苯并二氮杂萘基、吲哚基和异吲哚基。术语杂环应当作类似的解释。

卤素表示氟、氯、溴或碘。

优选地， R^1 和 R^2 可以相同或不同，是氢或 C_1-C_6 烷基，更优选为氢或甲基。

当Z或Y是 $-SR^3$ 时， R^3 优选为甲基或乙基。

当Z和Y构成稠合的环时，该环优选为杂环。更优选地，键中含有一个或两个硫原子。

优选地， R^4 和 R^5 不都是氢。

优选地， R^4 和 R^5 可以相同或不同，是

$-(CH_2)_p-X$ ，其中p是0、1或2（优选为0或1）；X是氢、羟基、 $CONR^6R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 SR^{10} 、 SOR^9 或 SO_2R^{10} ，其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是如第一方面所定义的，或者

5或6元杂环，含有1、2或3个选自N、S和O的杂原子（优选为噁二唑基、三唑基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基）。

更优选地， R^4 和 R^5 可以相同或不同，是

$-(CH_2)_p-X$ ，其中p是0或1；X是氢、羟基、 $CONR^6R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 或 $NR^8SO_2R^9$ ；其中 R^6 和 R^7 可以相同或不同，是氢或可选被羟基、 $-CONH_2$ 或 C_1-C_3 烷氧基（优选为甲氧基）取代的 C_1-C_3 烷基； R^8 是氢、羟基乙基或甲基；或 R^9 是甲基、乙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基乙基；或

者

三唑基、咪唑基或吡唑基。

进而更优选地， R^4 是氢。

优选地， R^6 和 R^7 可以相同或不同，是氢、可选被羟基、 $-\text{CONH}_2$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基（优选为甲氧基）取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。更优选地， R^6 和 R^7 可以相同或不同，是氢或甲基，进而更优选为氢。

当存在时， R^{12} 优选地是噁二唑基、三唑基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基。更优选为三唑基、咪唑基或吡唑基。

在 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮一起构成杂环的情况下，优选的环是吡咯烷或哌啶环，各自可以被 OH 或 CONH_2 取代，或者是吗啉环，可以被 CONH_2 取代。

优选地， R^{11} 是氢或 C_{1-6} 烷基。

优选地， R^8 是氢、羟基乙基或甲基，更优选为氢。

优选地， R^9 是甲基、乙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基乙基，更优选为甲基或乙基（优选为甲基）。

优选地， R^{10} 是甲基或乙基。

优选地， p 是 1 或 0，更优选为 0。

优选地，

R^1 和 R^2 可以相同或不同，是氢或甲基；

当存在时， R^3 是甲基或乙基；或者 Z 和 Y 是这样连接的，与互连的原子一起， Z 和 Y 构成稠合的 5 至 7 元碳环或杂环，它可以是饱和的、不饱和的或芳族的，其中当 Z 和 Y 构成杂环时，除了碳原子以外，键中含有一个或两个独立选自氧、硫和氮的杂原子；以及

R^4 和 R^5 可以相同或不同，是：

$-(\text{CH}_2)_p\text{-X}$ ，其中 p 是 0 或 1； X 是氢、羟基、 CONR^6R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 SR^{10} 、 SOR^9 或 SO_2R^{10} ；其中 R^6 和 R^7 可以相同或不同，是氢、可选被羟基、 $-\text{CONH}_2$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基（优选为甲氧基）取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮一起可以构成吗啉、吡咯烷或哌啶环，各自可以被 OH 或 CONH_2 取代； R^8 是氢、羟基乙基或甲基（优选为

氢)； R^9 是甲基、乙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基乙基； R^{10} 是甲基或乙基；或者

噁二唑基、三唑基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基。
更优选地，

R^1 和 R^2 可以相同或不同，是氢或甲基；

当存在时， R^3 是甲基或乙基；或者 Z 和 Y 是这样连接的，与互连的原子一起，Z 和 Y 构成稠合的 5 至 7 元杂环，含有 1 或 2 个硫原子；以及

R^4 和 R^5 可以相同或不同，是：

$-(CH_2)_p-X$ ，其中 p 是 0 或 1；X 是氢、羟基、 $CONR^6R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 或 $NR^8SO_2R^9$ ；其中 R^6 和 R^7 可以相同或不同，是氢、可选被羟基、 $-CONH_2$ 或 C_1-C_3 烷氧基（优选为甲氧基）取代的 C_1-C_3 烷基； R^8 是氢、羟基乙基或甲基； R^9 是甲基、乙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基乙基；或者三唑基、咪唑基或吡唑基。

进而更优选地，

R^1 和 R^2 可以相同或不同，是氢或甲基；

当存在时， R^3 是甲基或乙基；或者 Z 和 Y 是这样连接的，与互连的原子一起，Z 和 Y 构成稠合的饱和 5 至 7 元杂环，含有 1 或 2 个硫原子；

R^4 是氢；以及

R^5 是：

$-(CH_2)_p-X$ ，其中 p 是 0 或 1；X 是氢、羟基、 $CONR^6R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 或 $NR^8SO_2R^9$ ；其中 R^6 和 R^7 可以相同或不同，是氢、可选被羟基、 $-CONH_2$ 或 C_1-C_3 烷氧基（优选为甲氧基）取代的 C_1-C_3 烷基； R^8 是氢、羟基乙基或甲基； R^9 是甲基、乙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基乙基；或者三唑基、咪唑基或吡唑基。

进而更优选地， R^4 和 R^5 不都是氢。

优选的化合物是：

4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)-3-[(甲氧基)甲基]-苯磺酰胺（实施例 2）；

3-[(二甲氨基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-苯磺酰胺
(实施例 12)；

4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)-3-[(二甲氨基)甲基]-苯
磺酰胺(实施例 16)；

4-[3-氯-4-(甲硫基)苯氧基]-3-[(二甲氨基)甲基]-苯磺酰胺
(实施例 17)；

3-[(二甲氨基)甲基]-4-[3-氯-4-(甲硫基)苯氧基]-苯磺酰胺
(实施例 18)；

N,N-二甲基-N-[2-(6-喹啉氧基)苄基]胺(实施例 29)；

3-[(甲氨基)甲基]-4-(6-喹啉氧基)苯磺酰胺(实施例 35)；

4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)-3-[(甲氨基)甲基]苯甲酰
胺(实施例 60)；

4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)-N-甲基-3-[(甲氨基)甲
基]-苯甲酰胺(实施例 62)；

N-{3-[(甲氨基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苄基}甲
磺酰胺(实施例 75)；

3-[(甲氨基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苯甲酰胺(实
施例 79)；

4-(2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己烯-7-基氧基)-3-[(二甲氨基)
甲基]苯甲酰胺(实施例 88)；

{3-[(二甲氨基)甲基]-4-[3-氯-4-(甲硫基)苯氧基]苄基}-甲醇
(实施例 90)；

3-[(二甲氨基)甲基]-4-(6-喹啉氧基)苯甲酰胺(实施例 100)；

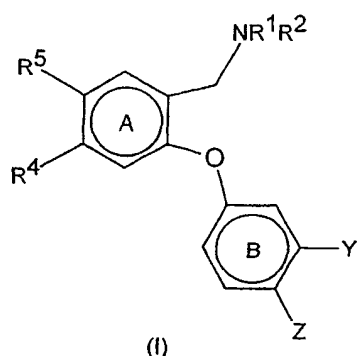
3-[(甲氨基)甲基]-4-(6-喹啉氧基)苯甲酰胺(实施例 102)；

N-甲基-N-{3-[(甲氨基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]
苄基}甲磺酰胺(实施例 116)；和

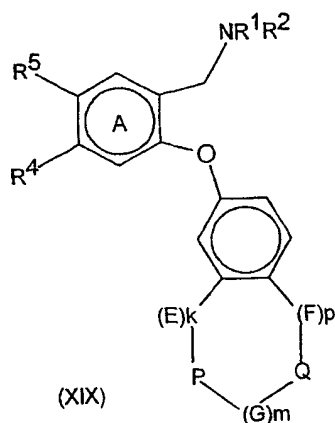
N-{4-(2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己烯-7-基氧基)-3-[(二甲
氨基)甲基]苄基}-甲磺酰胺(实施例 124)。

按照第二方面，本发明提供式(I)或(XIX)化合物及其药学上可接

受的盐或溶剂化物:



其中(在这方面): R^1 和 R^2 独立地代表 H、 C_1-C_6 烷基或 $(CH_2)_d$ (C_3-C_6 环烷基), 其中 $d=0, 1, 2$ 或 3 , 或者其中 NR^1R^2 当连在一起时代表 4 元环, 其中 R^1 和 R^2 一起代表 C_3 烷基; Z 和 Y 都独立地代表 $-SR^3$, 其中若 $Z = -SR^3$, 则 $Y =$ 卤素、 $-OR^a$ 、 $-R^a$ 或 $-SR^a$; 或者若 $Y = -SR^3$, 则 $Z =$ 卤素、 $-OR^a$ 、 $-R^a$ 或 $-SR^a$; R^3 和 R^a 独立地代表 C_1-C_4 烷基 (可选地被氟原子取代, 例如 $-CF_3$); 或者 Z 和 Y 当连在一起时可以代表如通式 XIX 所阐述的稠合的 5 至 7 元环, 其中所述 5 至 7 元环可以是饱和的、不饱和的或芳族的, 其中所述 5 至 7 元环可以可选地含有一个或多个杂原子 P 和 Q, 其中 P 和 Q 可以独立地是 O、S 或 N, 其中 E、F 或 G 独立地代表 CH 或 CH_2 , 其中 k 和 p 可以独立地是 0、1、2 或 3, $m=1, 2$ 或 3; 以及



R^4 和 R^5 独立地代表 $A-X$, 其中 $A = -(CH_2)_n-$, 其中 n 代表 0、1 或 2, 其中 X 代表 H、F、Cl、Br、I、 $CONR^6R^7$ 或 $SO_2NR^6R^7$ 、OH、 $NR^8SO_2R^9$ 、 NO_2 、 NR^6R^{11} 、CN、 CO_2R^{10} 、CHO、 $S(O)_mR^{10}$, 其中 $m = 0、1$ 或 2, 其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立地代表 H 或 C_{1-6} 烷基, 其中 R^9 代表 C_{1-6} 烷基, R^{11} 代表 H、 C_{1-6} 烷基、 $C(O)R^6$ 、 CO_2R^9 、 $C(O)NHR^6$ 或 $SO_2NR^6R^6$, 其中所述 C_{1-6} 烷基可选地被一个或多个基团取代, 取代基选自 OH、 CO_2H 、 C_{3-6} 环烷基、 NH_2 、 $CONH_2$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、和 5 或 6 元杂环, 含有 1、2 或 3 个选自 N、S 和 O 的杂原子; 或者其条件是若 $P = Q =$ 氧, 则 k 和 p 不都是零; 其条件是 Z 和 Y 一起不构成稠合的苯基环; R^4 或 R^5 可以代表 5 或 6 元杂环, 含有 1、2 或 3 个选自 N、S 和 O 的杂原子; 另外, R^6 和 R^7 可以与它们所连接的 N 原子一起代表可以可选被取代的 5 或 6 元杂环; 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其条件是 R^4 和 R^5 不都是 H。

为了避免疑问, 除非另有指示, 术语“取代的”表示被一个或多个所定义的基团取代。在其中的基团可以选自大量可供选择的基团的情况下, 所选择的基团可以是相同或不同的。

为了避免疑问, 术语“独立地”表示, 当一个以上取代基选自大量可能的取代基时, 这些取代基可以是相同或不同的。

按照第三方面, 本发明提供通式 I 化合物及其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 和 Y 是如第一方面所定义的; R^4 和 R^5 可以相同或不同, 是 $-(CH_2)_p-A'$, 其中 p 是 0、1 或 2, A' 是极性基团。在这方面, 极性基团可以被定义为具有负 π 值的那些 (参见 C Hansch and A Leo, “Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology”, Wiley, New York, 1979)。在这种系统中, 例如 H 的 π 值是 0.00, $-OCH_3$ 的 π 值是 -0.02 , $-SO_2NH_2$ 的 π 值是 -1.82 (参见 Table VI-I, “Well-Characterized Aromatic Substituents”, p 49, 出处同上)。更优选的极性基团具有更负的 π 值; 因而, 优选的基团具有比 -0.1 更负的 π 值, 更优选地比 -0.5 更负, 最优选地比 -1.0 更负。进而当上述定义中的 p 不是零时, A' 的定义基

于上述标准（如同 p 为零一样）。

除非另有指示，第一、第二和第三方面的化合物以下称为本发明的化合物。

本发明化合物的优点在于它们是 5-羟色胺再摄取选择性抑制剂 (SRIs)（因此可能减少了副作用），它们起效快（使它们适合于在需要药效前不久给药），它们具有可取的效力和有关的性质。选择性抑制 5-羟色胺而非去甲肾上腺素或多巴胺的再摄取的化合物是优选的。

我们已经发现具有这些性质的式 I 化合物在 R^4/R^5 上具有相对极性的基团。

含有碱性中心的式 I 化合物的药学上或兽医上可接受的盐例如是与无机酸、羧酸或有机磺酸生成的无毒的酸加成盐，无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸。实例包括 HCl、HBr、HI、硫酸盐或硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐或磷酸氢盐、乙酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、糖二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡糖酸盐、樟脑磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐。本发明化合物还可以与碱提供药学上或兽医上可接受的金属盐，确切为无毒的碱金属与碱土金属盐。实例包括钠、钾、铝、钙、镁、锌、二醇胺、醇胺、乙二胺、氨丁三醇、胆碱 (chloine)、葡甲胺 (megulamine) 和二乙醇胺盐。关于适合的药物盐的评论，参见 Berge 等, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977; P L Gould, *International Journal of Pharmaceutics*, 33 (1986), 201-217; Bighley 等, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Vol. 13, p. 453-497.

下面，在本发明任意方面所定义的化合物、它们的药学上可接受的盐、它们的溶剂化物和多晶型物（化学过程中的中间体化合物除外）都称为“本发明的化合物”。

本发明化合物的药学上可接受的溶剂化物包括其水合物。

本发明化合物可以具有一个或多个手性中心，因此存在大量立体异构形式。所有立体异构体及其混合物都包括在本发明的范围内。利用本

领域技术人员已知的方法，外消旋化合物既可以利用制备型 HPLC 和具有手性固定相的柱子加以分离，也可以拆分，得到单个的对映体。另外，手性中间体化合物可以被拆分用于制备本发明的手性化合物。

在本发明化合物以 E 与 Z 异构体存在的情况下，本发明包括单个的异构体及其混合物。

在本发明化合物以互变异构体存在的情况下，本发明包括单个的互变体及其混合物。

在本发明化合物以旋光异构体存在的情况下，本发明包括单个的异构体及其混合物。

在本发明化合物以非对映异构体存在的情况下，本发明包括单个的非对映异构体及其混合物。

非对映异构体或 E 与 Z 异构体的分离可以通过常规工艺实现，例如分步结晶、色谱或 H. P. L. C.。本发明化合物的单个对映体可以这样制备，从对应的旋光纯中间体开始，或者利用适合的手性载体拆分，例如对应的外消旋物的 H. P. L. C.，或者分步结晶对应的外消旋物酌情与适合的旋光活性酸或碱的反应所得非对映异构盐。

本发明化合物可以存在一种或多种互变形式。所有互变体及其混合物都包括在本发明的范围内。例如 2-羟基吡啶基的专利范围也将覆盖它的互变形式 α -吡啶酮基。

将被本领域技术人员领会到的是，可以在最终的去保护之前制备的本发明化合物的某些被保护的衍生物本身可能不具有药理活性，但是在某些情形中可以被口服或肠胃外给药，之后在体内被代谢生成药理活性的本发明化合物。这类衍生物因此可以被描述为“前体药物”。进而，某些本发明化合物可以充当其他本发明化合物的前体药物。

本发明化合物的所有被保护的衍生物和前体药物都包括在本发明的范围内。适合于本发明化合物的前体药物的实例描述在 *Drugs of Today*, Vol. 19, No. 9, 1983, pp 499-538; *Topics in Chemistry*, Chapt. 31, pp 306-316; “Design of Prodrugs”, H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapt. 1(这些文献的公开内容引用在此作为参考)。

进一步将被本领域技术人员领会到的是，某些部分是本领域技术人员已知的“前体部分”，例如 H. Bundgaard 在“Design of Prodrugs”中所述（该文献的公开内容引用在此作为参考），它们可以被赋予适当的官能度，当这类官能度存在于本发明化合物内时。

优选的本发明化合物的前体药物包括：酯、碳酸酯、半酯、磷酸酯、硝基酯、硫酸酯、亚砷、酰胺、氨基甲酸酯、偶氮化合物、磷酰胺、苷、醚、缩醛和缩酮。

本发明还包括本发明化合物的所有适合的同位素变体。同位素变体被定义为至少一个原子被原子数相同但原子质量不同于自然界常见的原子质量的原子所代替的种类。可以结合在本发明化合物中的同位素实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本发明的某些同位素变体、例如结合了放射性同位素、例如 ^3H 或 ^{14}C 的那些，可用于药物和/或底物组织分布研究。氘化的、即 ^3H 和碳-14、即 ^{14}C 同位素是特别优选的，因为它们易于制备和检测。进而，用氘、即 ^2H 等同位素取代，因代谢稳定性更高可以提供某些治疗上的优点，例如延长体内半衰期或减少剂量需求，因此在有些情况下可能是优选的。本发明化合物的同位素变体一般可以利用适合试剂的适当同位素变体通过常规工艺加以制备，例如下列实施例和制备例所述的方法或制备。

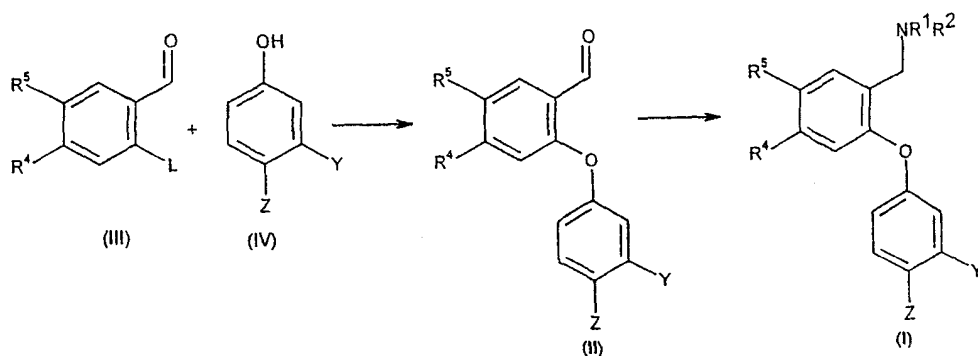
本发明化合物可以按各种已知方式制备。在下列反应流程和下文 中，除非另有规定， R^1 至 R^{13} 、Z 和 Y 是如第一方面所定义的。这些方法构成本发明的其它方面。

遍及本说明书的通式用罗马数字 I、II、III、IV 等指定。这些通式的子集被定义为 Ia、Ib、Ic 等……IVa、IVb、IVc 等。

通式 (I) 化合物可以这样制备，从式 (II) 化合物开始，与通式 HNR^1R^2 胺反应，或者与其适合的盐形式反应，以及与氢化物还原剂一起在适合的溶剂中反应（参见流程 1）。当 R^1 或 R^2 是氢时，适合的溶剂包括质子溶剂，例如乙醇，硼氢化钠是适当的还原剂，例如本文实施例 36 所述。当 R^1 或 R^2 都不是氢时，四氢呋喃/二氯甲烷是适合的溶剂系统，三

乙酰氧基硼氢化钠是适合的还原剂。在这类反应中， HNR^1R^2 盐形式，例如盐酸盐的使用是优选的，并且可以可选地加入辅助性碱，有助于 HNR^1R^2 盐的溶解，例如三乙胺，以及加入乙酸，例如本文实施例 25 所述。

流程 1

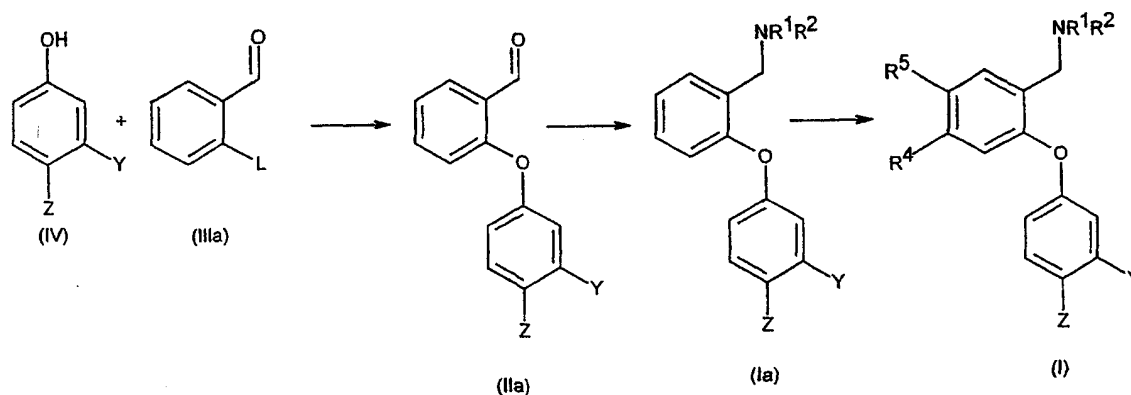


式 (II) 化合物可以继而这样制备，偶联通式 (IV) 化合物与通式 (III) 醛化合物，其中 L 是适合的离去基团，例如卤素 (F、Cl、Br 或 I) 或磺酸酯，例如三氟甲磺酸酯或甲磺酸酯，优选地，L 是 F 或 Cl。这类偶联反应可以利用本领域已知的工艺完成，例如与碳酸钾反应，在适合的溶剂中，例如二甲基甲酰胺，在适当的反应条件下，例如提高的温度和惰性气氛中。

因而按照又一方面，本发明提供从通式 (II) 化合物制备通式 (I) 化合物的方法。

作为替代选择， R^4 和/或 R^5 可以在醚偶联之后被引入 (参见流程 2)。通式 (I) 化合物可以这样制备，从通式 (Ia) 化合物开始，也就是其中 R^4 和 R^5 是氢的通式 (I) 化合物。通式 (Ia) 化合物可以从 (IIa) 制备，方式类似于从 (II) 制备 (I) (参见流程 1)，而通式 (IIa) 化合物可以从 (IV) 和 (IIIa) 制备，方式类似于 (II) 的制备 (参见流程 1)。

流程 2



因而按照又一方面，本发明提供从通式 (Ia) 化合物制备通式 (I) 化合物的方法。

向式 (Ia) 化合物引入 R⁴ 和/或 R⁵ 的方法包括：

i) 若 R⁴/R⁵ 是卤素，则使 (Ia) 与适合的卤化剂在惰性溶剂中反应，该溶剂不会不利地影响反应。适合的卤化剂包括三氟甲磺酸和 N-碘琥珀酰亚胺，适合的惰性溶剂包括二氯甲烷。

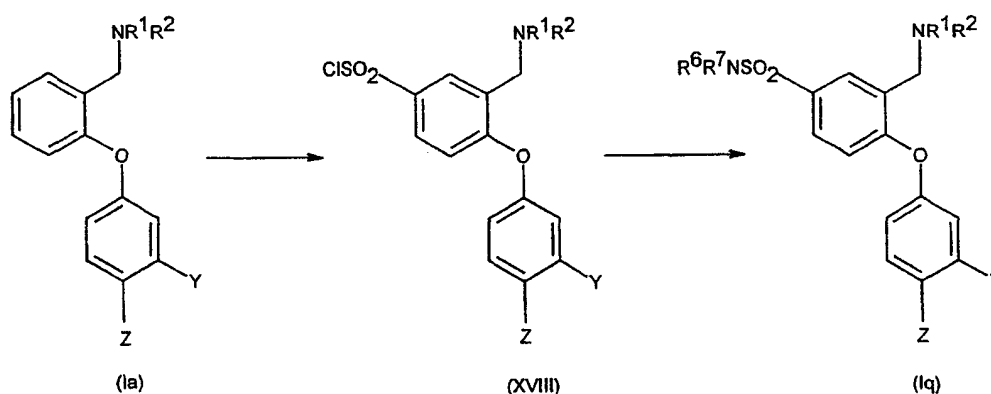
ii) 若 R⁴/R⁵ 是 -NO₂，则使 (Ia) 与适合硝化剂，例如碱金属硝酸盐反应，该溶剂不会不利地影响反应，温度为室温或以下。适合的硝化剂包括三氟甲磺酸/硝酸钾，适合的溶剂包括三氟乙酸。

iii) 若 R⁴/R⁵ 是 -SO₂NR⁶R⁷，则使中间体磺酰氯与必需的式 HNR⁶R⁷ 胺在适合的溶剂中反应。适合的溶剂包括水与二氯甲烷的混合物，反应一般是在室温或以下的温度下进行的。中间体磺酰氯可以这样制备，从式 (Ia) 化合物开始，与氯磺酸在低温条件下反应，存在不会不利地影响反应的溶剂，随后在溶剂中用氯化剂处理或者不用处理，例如磷酰氯、五氯化磷、草酰氯或亚硫酰氯，所述溶剂不会不利地影响反应。适合与氯磺酸反应的溶剂包括三氟乙酸，典型的反应温度是 0°C。适合与氯化剂反应的溶剂包括乙腈，适合的条件包括在回流下，如本文实施例 12 所述。

例如，其中 R⁵ 是 -SO₂NR⁶R⁷ 的式 (Iq) 化合物可以这样制备，经由中间体磺酰氯 (XVIII)，从式 (Ia) 化合物开始，与氯磺酸反应，随后用氯

化剂处理或者不用处理, 例如磷酰氯、五氯化磷、草酰氯或亚硫酰氯, 然后与 HNR^6R^7 反应 (参见流程 2a)。反应条件通常包含低温。反应可以纯净地进行, 也就是没有溶剂的存在, 或者在惰性溶剂的存在下, 惰性溶剂不会不利地影响反应。可以将中间体磺酰氯 (XVIII) 分离、纯化, 然后与 HNR^6R^7 反应, 作为替代选择它可以是就地生成的, 不用分离, 然后与 HNR^6R^7 反应。

流程 2a



因而按照又一方面, 本发明提供从通式 (II) 化合物制备通式 (I) 化合物的方法。在优选的实施方式中, 提供了制备式 (Iq) 化合物的方法: 使式 (Ia) 化合物在适合的溶剂中与氯磺酸反应, 随后用氯化剂处理或者不用处理, 例如磷酰氯、五氯化磷、草酰氯或亚硫酰氯, 得到式 (XVIII) 化合物, 然后与 HNR^6R^7 反应, 得到式 (Iq) 化合物。优选地, 式 (XVIII) 化合物是就地生成的, 不用分离即可与 HNR^6R^7 反应。

作为替代选择, 具有特定 R^4/R^5 取代基的通式 (I) 化合物可以利用已知工艺转化为其他式 (I) 化合物。例如:

i) 若 R^4/R^5 是卤素, 例如氯、溴或碘, 则它可以经由与氰化物盐的反应转化为氰基, 反应在 $\text{Pd}(0)$ 或 (II) 催化剂的存在下, 在高沸点溶剂中, 在高温下进行。适合的 Pd 催化剂包括四(三苯膦)钯, 适合的氰化物盐包括 $\text{Zn}(\text{CN})_2$, 适合的高沸点溶剂不会不利地影响反应, 包括二甲基甲酰胺, 例如本文实施例 78 所述;

ii) 若 R^4/R^5 是卤素, 例如氯、溴或碘, 则它可以用一氧化碳处理转

理转化为对应的酰胺-CONR⁶R⁷，反应在适合的情性溶剂中进行，溶剂不会不利地影响反应。适合的偶联剂包括在 1-羟基苯并三唑的存在下的 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐，适合的碱包括三乙胺，适合的溶剂包括二氯甲烷，例如本文制备例 59 所述；

x) 若 R⁴/R⁵ 是卤素，例如氯、溴或碘，则它可以通过用丙烯酸胺、Pd(0) 或 (II) 催化剂和适合的碱处理转化为 α, β -不饱和酰胺，反应在不会不利地影响反应的情性溶剂中，在高温下进行。适合的 Pd 催化剂包括在三(邻甲苯基)膦的存在下的乙酸钯(II)，适合的碱包括三乙胺，适合的情性溶剂包括乙腈，例如本文实施例 50 所述；

xi) 若 R⁴/R⁵ 是 α, β -不饱和酰胺，则它可以通过用适合的还原剂处理转化为-CH₂CH₂CO₂NH₂，反应在适当的温度下，在适合的溶剂中进行，该溶剂不会不利地影响反应。适合的还原剂包括室温下的二碘化钐，适合的溶剂包括含有少量水的四氢呋喃，例如本文实施例 51 所述；

xii) 若 R⁴/R⁵ 是-CH₂OH，则它可以借助 Mitsunobu 反应转化为-CH₂NR⁸SO₂R⁹，反应在适当的温度下，在适合的溶剂中进行，该溶剂不会不利地影响反应。适合的试剂包括偶氮二羧酸二乙酯、三苯膦和甲磺酰氨基甲酸叔丁酯，0°C 是适合的反应温度，四氢呋喃是适合的溶剂，例如本文制备例 72 所述。

作为替代选择，具有特定 NR¹R² 基团的通式 (I) 化合物可以转化为其他具有不同 NR¹R² 基团的通式 (I) 化合物。例如：

i) 其中 R¹ 或 R² 是氢的式 (Ib) 化合物可以通过式 (Ib) 化合物与醛和氢化物还原剂的反应转化为其中 R¹ 和 R² 都不是氢的式 (Ic) 化合物。适合的醛包括甲醛，适合的还原剂包括三(乙酰氧基)硼氢化钠，反应优选地在不会干扰反应的溶剂中，例如二氯甲烷，在室温或以下的温度下进行，例如本文实施例 12 所述。

ii) 其中 R¹ 或 R² 是氢的式 (Ib) 化合物可以这样转化为其中 R¹ 或 R² 是甲基的式 (Ic) 化合物：式 (Ib) 化合物与甲酰化剂在适合的溶剂中反应，然后将中间体 N-甲酰基化合物用氢化物还原剂还原，反应在情性溶剂中，优选在高温下进行。适合的甲酰化剂包括五氟苯基甲酸酯（从

化为对应的酯 $-CO_2R$ ，反应在高压下，在 Pd(0) 或 (II) 催化剂的存在下，在醇溶剂 (ROH，其中 R 是 C_1-C_4 烷基) 中，在碱的存在下，在高温下进行。例如，反应可以在约 100 p. s. i. 的压力下进行，适合的 Pd 催化剂包括二氯双(三苯膦)钯(II)，适合的碱包括三乙胺，适合的醇溶剂包括甲醇，例如本文制备例 50 所述；

iii) 若 R^4/R^5 是硝基，则它可以经由还原剂处理还原为对应的 $-NH_2$ 基团，反应在质子溶剂中，在室温或以上的温度下进行。适合的还原剂包括铁粉/氯化钙，适合的质子溶剂包括乙醇水溶液，典型的反应温度从约 $70^\circ C$ 至约 $100^\circ C$ ，优选约 $90^\circ C$ ，例如本文实施例 103 所述；

iv) 若 R^4/R^5 是 $-NH_2$ ，则它可以通过与磺酰化剂的反应转化为对应的 $-NHSO_2R^9$ 基团，反应在碱的存在下，在不会不利地影响反应的惰性溶剂中，在室温或以下的温度下进行。适合的磺酰化剂包括甲磺酰氯，适合的碱包括三乙胺，适合的惰性溶剂包括二氯甲烷，例如本文实施例 128 所述；

v) 若 R^4/R^5 是 $-NHSO_2R^9$ 基团，则它可以经由烷基化剂和碱处理转化为对应的 $-NR^8SO_2R^9$ 基团，反应在适合的惰性溶剂中进行。适合的烷基化剂的实例包括甲基碘，适合的碱包括碳酸钾，适合的惰性溶剂包括乙腈，例如本文制备例 88 所述；

vi) 若 R^4/R^5 是腈 $-CN$ ，则它可以通过在碱性、氧化性或酸性条件下的水解作用转化为对应的 $-C(O)NH_2$ 基团。碱性水解优选地利用氢氧化物盐进行，例如氢氧化钾，反应在质子溶剂中，例如叔丁醇，在高温下进行，例如本文实施例 79 所述；

vii) 若 R^4/R^5 是酯 $-CO_2R$ ，则它可以经由氢化物还原剂处理转化为对应的醇基 $-CH_2OH$ ，还原剂例如氢化锂铝，例如本文制备例 69 所述；

viii) 若 R^4/R^5 是酯 $-CO_2R$ ，则它可以通过用适合的氢氧化物盐处理转化为对应的酸 $-CO_2H$ ，反应在水和适合的助溶剂的存在下进行。适合的氢氧化物盐包括氢氧化锂，适合的助溶剂包括四氢呋喃，例如本文制备例 55 所述；

ix) 若 R^4/R^5 是酸 $-CO_2H$ ，则它可以通过用偶联剂、碱和胺 HNR^6R^7 处

甲酸、五氟苯酚和二环己基碳二亚胺生成), 适合于甲酰化的溶剂包括二氯甲烷。适合的还原剂包括硼烷-四氢吡喃配合物, 适合于还原的惰性溶剂包括四氢吡喃, 例如本文实施例 110 所述。

作为替代选择, 通式 (I) 化合物可以从式 V 化合物制备 (参见流程 3), 其中 L 是如流程 1 所定义的, T 是可以转化为 $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 的基团。适合的 T 取代基的实例包括 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 。

流程 3



转化式 (V) 化合物至式 (I) 化合物的方法包括:

i) 若 T 是 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, R^{10} = 甲基或乙基, 则与通式 NHR^1R^2 胺反应生成酰胺, 然后还原得到胺。

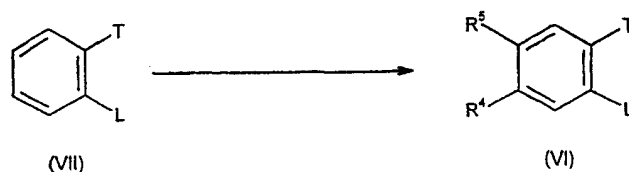
ii) 若 $\text{T} = -\text{CN}$, 则还原为其对应的式 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 胺。

iii) 若 $\text{T} = -\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, 则还原得到胺。

通式 (V) 化合物继而可以通过偶联通式 (VI) 化合物与通式 (IV) 化合物加以制备。这类偶联反应的试剂和条件是如前面流程 1 中通式 (IV) 与 (III) 化合物偶联所定义的。

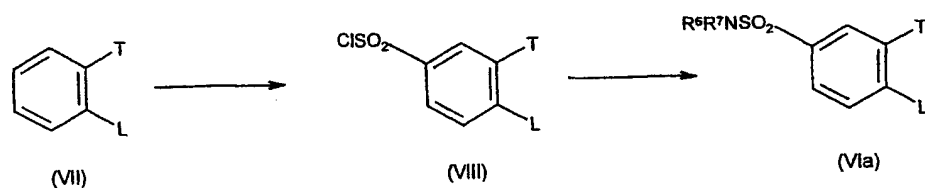
通式 (VI) 化合物继而可以从通式 (VII) 化合物制备 (参见流程 4)。

流程 4



式(VI)化合物可以通过式(VII)化合物的芳族亲电取代加以制备,直接得到式(VI)化合物。作为替代选择,式(VI)化合物可以分两个或多个步骤制备;式(VII)化合物的芳族亲电取代得到中间体化合物,然后经历进一步的反应,得到式(VI)化合物。中间体化合物可以被分离或者被就地生成,不用分离。优选的途径如流程5所示。

流程5



式(VII)化合物与磺酰氯反应,得到式(VIII)化合物,然后与 NHR^6R^7 反应,得到式(VIa)化合物。

按照又一方面,本发明提供如上所定义的式(II)、(IIa)和(V)化合物。

式(III)、(IIIa)、(IV)、(VI)或(VII)化合物是已知的、可从商业来源得到或者利用已知工艺可从商业上可得到的原料制得(参见下列实施例)。

将被本领域技术人员领会到的是,敏感性官能团可能需要在式I化合物的合成期间被保护和去保护。这可以通过常规工艺实现,例如“Protective Groups in Organic Synthesis”, 3rd ed., T W Greene and P G M Wuts, John Wiley and Sons Inc, 1999。实施例35提供在本发明化合物的合成中所采用的保护基团策略的一个实例。

熟练的 chemist 将领会到,二芳基醚可以利用大量合成方法制备。关于方法的评论,参见 J S Sawyer, Tetrahedron, 56(2000) 5045-5065, 引用在此作为参考。

本发明的化合物是有用的,因为它们对哺乳动物、包括人具有药理活性。更确切地,它们可用于治疗或预防牵涉单胺转运蛋白功能调节作

用的障碍。可以提到的疾病状态包括高血压、抑郁（例如癌症患者中的抑郁、帕金森病患者中的抑郁、心肌梗塞后抑郁、亚综合征性症状性抑郁、不孕妇女中的抑郁、儿科抑郁、重症抑郁、单发性抑郁、复发性抑郁、虐待儿童诱发的抑郁、产后抑郁和性情乖戾的老年男性综合征）、泛化性焦虑症、恐怖（例如广场恐怖、社交恐怖和单纯型恐怖）、创伤后精神紧张综合征、怯生性人格障碍、早泄、进食障碍（例如神经性食欲缺乏和神经性食欲过盛）、肥胖、化学品依赖（例如对酒精、可卡因、海洛因、苯巴比妥、烟碱和苯并二氮杂革成瘾）、簇性头痛、偏头痛、疼痛、阿尔茨海默病、强迫症、恐慌症、记忆障碍（例如痴呆、健忘症和与衰老有关的认知衰退（ARCD））、帕金森病（例如帕金森病中的痴呆、精神抑制药诱发的帕金森综合征和迟发性运动障碍）、内分泌障碍（例如高催乳激素血症）、血管痉挛（特别是在大脑脉管系统中）、小脑性共济失调、胃肠道障碍（牵涉能动力和分泌上的改变）、精神分裂症的消极症状、经前期综合征、纤维肌痛综合征、压迫性失禁、图雷特综合征、拔毛发癖、偷窃狂、男性阳痿、注意涣散多动症（ADHD）、慢性阵发性偏头痛、头痛（与血管障碍有关）、情绪不稳定、病理性哭叫、睡眠障碍（猝倒）和休克。

特别有关的障碍包括抑郁、注意涣散多动症、强迫症、创伤后精神紧张性障碍、滥用精神作用物质所致障碍和性功能障碍，（确切地）包括早泄。早泄可以被定义为在阴茎插入性伴侣之前、之时或之后不久的持续性或复发性射精。它还可以被定义为发生在个体意愿之前的射精（参见“*The Merck Manual*”，第16版，p 1576，Merck Research Laboratories 出版，1992）。

因而，按照又一方面，本发明提供：

i) 用作药物的本发明化合物；

ii) 本发明化合物在药物制造中的用途，该药物用于治疗或预防牵涉单胺转运蛋白功能调节作用的障碍，例如抑郁、注意涣散多动症、强迫症、创伤后精神紧张性障碍、滥用精神作用物质所致障碍或性功能障碍，包括早泄；

iii) 本发明化合物在药物制造中的用途, 该药物用于治疗或预防早泄;

iv) 治疗或预防抑郁、注意涣散多动症、强迫症、创伤后精神紧张性障碍、滥用精神作用物质所致障碍或性功能障碍、包括早泄的方法, 包括将治疗有效量的本发明化合物对需要这类治疗或预防的患者给药;

v) 增加射精潜伏期的方法, 包括将有效量的本发明化合物对需要增加射精潜伏期的男性给药; 以及

vi) 用于治疗或预防牵涉单胺转运蛋白功能调节作用的障碍的本发明化合物, 这些障碍例如抑郁、注意涣散多动症、强迫症、创伤后精神紧张性障碍、滥用精神作用物质所致障碍或性功能障碍, 包括早泄;

vii) 用于治疗早泄的本发明化合物。

所要领会到的是本文所有涉及治疗的称谓包括治愈、减轻和预防性处理。

本发明化合物可以单独给药或者作为联合疗法的一部分。如果给以活性药物的组合, 那么它们可以同时、单独或顺序给药。确切地, 本发明化合物可以优选地与下列治疗 PE 的药物联合给药:

i) α -阻滞剂 (例如酚妥拉明、多沙唑啉、坦洛新、特拉唑啉、哌唑啉和 W0 9830560 的实施例 19。 α -阻滞剂治疗早泄的可能原理如下。通过去甲肾上腺素的释放, 射精平滑肌 (输精管、精囊和尿道) 的肌肉活动受交感神经系统的控制。去甲肾上腺素作用于 α_1 肾上腺素能受体, 刺激肌肉收缩, 引起精液发射和随后的射精。阻滞这些受体将因此抑制射精。

ii) 阿朴吗啡, 关于阿朴吗啡作为药物的用途的教导可以参见 US-A-5945117。

iii) 多巴胺 D2 激动剂 (例如 Premipriaxal, Pharmacia Upjohn 化合物, 编号 PNU95666)。

iv) Melanocortin 受体激动剂 (例如 Melanotan II)。

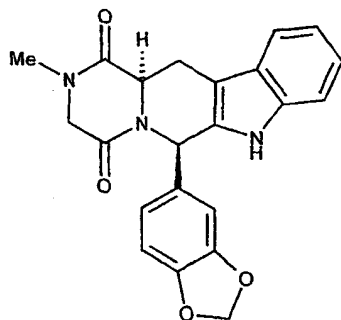
v) PGE1 受体激动剂 (例如前列地尔)。

vi) 单胺转运蛋白抑制剂, 确切为去甲肾上腺素再摄取抑制剂

(NRIs) (例如瑞波西汀), 其他 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SRIs) (例如帕罗西汀) 或多巴胺再摄取抑制剂 (DRIs)。

vii) 5-HT₃ 拮抗剂 (例如昂丹司琼和格拉司琼)。5-HT₃ 拮抗剂治疗早泄的可能原理如下。存在于尿道后部腔内的 5-HT₃ 受体在精液发射期间受精液中的 5-HT 的刺激, 引起脊髓反射途径的敏化, 引起射精。因此, 拮抗剂将防止这种敏化作用, 从而延迟射精。

viii) PDE 抑制剂, 例如 PDE2 (例如赤型-9-(2-羟基-3-壬基)-腺嘌呤和 EP 0771799 的实施例 100, 引用在此作为参考), 确切为 PDE5 抑制剂 (例如西地那非、1-[[3-(3,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-f]-as-三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-乙基哌嗪, 即 vardenafil/Bayer BA 38-9456 或 IC351 (参见下列结构, Icos Lilly))。PDE 抑制剂治疗早泄的可能原理如下。射精平滑肌中的 cAMP 和 CGMP 水平调节这些射精肌肉的肌肉步调, 因此延迟射精。



IC351 (Icos Lilly)

ix) 钾通道开放剂。

x) P2X 嘌呤能受体拮抗剂。

xi) 内皮缩血管肽受体拮抗剂。

关于人用, 本发明化合物可以单独给药, 但是在人的疗法中, 一般将与适合的赋形剂、稀释剂或载体混合给药, 它们的选择根据预期给药途径和标准药学实践。

例如, 本发明化合物可以口服、颊用或舌下给药, 剂型为片剂、胶囊剂 (包括软凝胶胶囊剂)、卵状体剂、酏剂、溶液或悬液, 其中可以含有矫味剂或着色剂, 用于立即、延迟、改性、持续、双重、控制释放或脉冲释放的应用。本发明化合物还可以经由阴茎海绵体内注射给药。

本发明化合物还可以经由快速分散或快速溶解的剂型给药。

这类片剂可以含有赋形剂，例如微晶纤维素、乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢钙、甘氨酸和淀粉（优选玉米、马铃薯或木薯淀粉），崩解剂，例如淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠和某些复合硅酸盐，和造粒粘合剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外，可以包括润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸、甘油山萘酸酯和滑石。

还可以采用相似类型的固体组合物作为明胶胶囊中的填充剂。在这方面优选的赋形剂包括乳糖、淀粉、纤维素、奶糖或高分子量聚乙二醇。关于水悬液和/或酞剂，可以将本发明化合物及其药学上可接受的盐与各种甜味或矫味剂、着色剂或染剂、乳化和/或悬浮剂和稀释剂——例如水、乙醇、丙二醇和甘油——及其组合混合在一起。

改性释放和脉冲释放的剂型可以含有赋形剂，例如关于立即释放的剂型所详细描述的那些，和另外充当释放速率调节剂的赋形剂，它们被涂覆和/或包括在药具体之上和/或之内。释放速率调节剂包括但不排他性地限于羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、聚氧乙烯、黄原胶、卡波姆、异丁烯酸铵共聚物、氯化蓖麻油、巴西棕榈蜡、石蜡、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、异丁烯酸共聚物及其混合物。改性释放和脉冲释放的剂型可以含有释放速率调节性赋形剂的一种或组合。释放速率调节性赋形剂可以存在于剂型内，也就是基质内，和/或剂型上，也就是表面或包衣上。

快速分散或溶解的剂型制剂(FDDFs)可以含有下列成分：阿司帕坦、乙酰舒泛钾、柠檬酸、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、二抗坏血酸、丙烯酸乙酯、乙基纤维素、明胶、羟丙基甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露糖醇、异丁烯酸甲酯、薄荷矫味剂、聚乙二醇、发烟硅石、二氧化硅、淀粉羟乙酸钠、硬脂酰富马酸钠、山梨糖醇、木糖醇。本文用于描述FDDFs的术语分散或溶解依赖于所用药物物质的溶解度，也就是说，若药物物质是不溶性的，则可以制备快速分散的剂型，若药物物质是可

溶性的，则可以制备快速溶解的剂型。

本发明化合物还可以被肠胃外给药，例如静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内或皮下，或者它们可以通过输注技术给药。关于这类肠胃外给药，它们最好使用无菌水溶液的形式，其中可以含有其他物质，例如足够的盐或葡萄糖，使溶液与血液等渗。如果必要的话，水溶液应当被适当地缓冲（优选至 pH 3 至 9）。适合的肠胃外制剂在无菌条件下的制备容易通过本领域技术人员熟知的标准药学技术加以实现。

下列剂量水平和本文其他剂量水平是关于体重约 65 至 70kg 的普通人的。技术人员将容易能够确定体重超出该范围的受治疗者所需的剂量水平，例如儿童和老人。

关于对人类患者口服和肠胃外给药，本发明化合物或其盐或溶剂化物的每日剂量水平将通常从 10 至 500mg（单一或分次的剂量）。

因而例如，本发明化合物的片剂或胶囊剂可以含有 5mg 至 250mg 活性化合物，用于在某个时间酌情给药一次或两次或多次。无论如何，医师将确定实际的剂量，它将最适合于个体患者，并且将因特定患者的年龄、体重和反应而异。上述剂量是平均情况的示范。当然可以存在个体情况，其中更高或更低的剂量范围是值得的，这些都属于本发明的范围。技术人员还将领会到，在某些疾病（包括 PE）的治疗中，在“视需要而定”的基础上（也就是根据需要或要求），本发明化合物可以采取单一的剂量。

片剂实施例

一般而言，片剂通常可以含有约 0.01mg 至 500mg 本发明化合物，而片重可以从 50mg 至 1000mg。10mg 片剂实施例如下：

<u>成分</u>	<u>%w/w</u>
本发明化合物	10.000*
乳糖	64.125
淀粉	21.375
交联羧甲基纤维素钠	3.000

硬脂酸镁

1.500

*该数量通常根据药物活性加以调整。

本发明化合物还可以通过鼻内或吸入方式给药，适宜以干粉吸入剂或气雾剂的形式从加压容器、泵、喷雾器或雾化器内释放出来，在释放时使用适合的推进剂，例如二氯二氟甲烷、三氯氟代甲烷、二氯四氟乙烷、氢氟烷（例如 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134A[商标])或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227EA[商标])）、二氧化碳或其它适合的气体。在加压气雾剂的情况下，剂量单位可以通过提供释放计量的阀门加以确定。加压容器、泵、喷雾器或雾化器可以含有活性化合物的溶液或悬液，例如使用乙醇与推进剂的混合物作为溶剂，还可以另外含有润滑剂，例如脱水山梨醇三油酸酯。用在吸入器或吹入器内的胶囊和药筒（例如由明胶制成）可以被配制成含有本发明化合物与适合的粉末基质（例如乳糖或淀粉）的粉末混合物。

气雾剂或干粉制剂优选地这样安排，以便每计量单位的剂量或“每喷”含有 1 至 50mg 用于释放给患者的本发明化合物。气雾剂的总每日剂量将在 1 至 50mg 的范围内，可以一次给药，或者更通常地在全天内分多次给药。

本发明化合物还可以被配制成经由雾化器释放。用于雾化器的制剂可以含有下列成分作为增溶剂、乳化剂或悬浮剂：水、乙醇、甘油、丙二醇、低分子量聚乙二醇、氯化钠、碳氟化合物、聚乙二醇醚、脱水山梨醇三油酸酯、油酸。

作为替代选择，本发明化合物可以以栓剂或阴道栓的形式给药，或者它们可以以凝胶剂、水凝胶剂、洗剂、溶液、霜剂、软膏剂或撒布粉剂的形式局部用药。本发明化合物还可以经皮或透皮给药，例如利用皮肤贴剂。它们还可以通过眼、肺或直肠途径给药。

关于眼用，本发明化合物可以被配制成在等渗的、pH 调节的、无菌盐水中的微粉化悬液，或者优选为在等渗的、pH 调节的、无菌盐水中的溶液，可选地与防腐剂组合，例如苯扎氯铵。作为替代选择，它们可以被配制在软膏剂中，例如矿脂。

关于皮肤局部用药，可以将本发明化合物配制成适合的软膏剂，其中含有悬浮或溶解在例如下列一种或更多试剂的混合物中的活性化合物：矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。作为替代选择，可以配制成适合的洗剂或霜剂，悬浮或溶解在例如下列一种或更多试剂的混合物中：矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚乙二醇、液体石蜡、聚山梨醇酯 60、鲸蜡醇酯、蜡、鲸蜡硬脂醇 (cetearyl alcohol)、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

本发明化合物还可以与环糊精结合使用。已知环糊精与药物分子形成包埋和非包埋的复合物。药物-环糊精复合物的形成可以修饰药物分子的溶解度、溶出率、生物利用度和/或稳定性性质。药物-环糊精复合物一般可用于大多数剂型和给药途径。作为直接与药物复合的替代选择，环糊精还可以用作辅助添加剂，例如载体、稀释剂或增溶剂。 α -、 β -和 γ -环糊精是最常用的，适合的实例描述在 WO-A-91/11172、WO-A-94/02518 和 WO-A-98/55148 中。

关于对人类患者口服或肠胃外给药，本发明化合物的每日剂量水平将从 0.01 至 30mg/kg (单一或分次的剂量)，优选 0.01 至 5mg/kg。因而，片剂将含有 1mg 至 0.4g 化合物，用于在某个时间酌情给药一次或两次或多次。无论如何，医师将确定实际的剂量，它将最适合于个体患者，并且将因特定患者的年龄、体重和反应而异。当然，上述剂量仅是平均情况的示范，可以存在这样的情况，其中更高或更低的剂量范围是值得的，这些都属于本发明的范围。

口服给药是优选的。优选地，给药在需要治疗效果之前不久进行。

关于兽医用途，按照正常的兽医实践本发明化合物是作为适当可接受的制剂给药的，兽医将确定最适合于特定动物的给药制度和给药途径。

因而按照又一方面，本发明提供药物制剂，含有本发明化合物和药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。

下列非限制性实施例阐述本发明，其中使用下列缩写和定义：

Arbocel®

过滤剂

br	宽峰
Boc	叔丁氧羰基
CDI	羰基二咪唑
δ	化学位移
d	双峰
Δ	加热
DCCI	二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
ES ⁺	电喷电离阳性扫描
ES ⁻	电喷电离阴性扫描
Ex	实施例
h	小时
HOBt	1-羟基苯并三唑
HPLC	高压液相色谱
m/z	质谱峰
min	分钟
MS	质谱
NMR	核磁共振
Prec	前体
Prep	制备例
q	四重峰
s	单峰
t	三重峰
Tf	三氟甲磺酰基
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱

TS⁺ 热喷电离阳性扫描
 WSCDI 盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳
 二亚胺

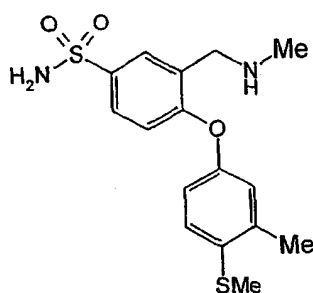
¹H 核磁共振 (NMR) 光谱在所有情况下均与设想结构一致。特性化学位移 (δ) 是从四甲基硅烷下移百万分之份数给出的, 使用常规的缩写表示主要的峰: 例如 s 为单峰, d 为双峰, t 为三重峰, q 为四重峰, m 为多重峰, br 为宽峰。下列缩写用于表示常用溶剂: CDCl₃, 氘代氯仿; DMSO, 二甲基亚砷。缩写 psi 表示磅/平方英寸, LRMS 表示低分辨质谱。若使用薄层色谱 (TLC) 时, 它表示使用硅胶 60 F₂₅₄ 板的硅胶 TLC, R_f 是 TLC 板上化合物移行距离除以溶剂前沿移行距离。熔点是利用 Perkin Elmer DSC7 测定的, 加热速率为 20°C/分钟。

当如此表示时, 化合物是作为它们的盐酸盐加以特征鉴别的。实施例 12 给出了典型的用于生成盐酸盐的工艺。该工艺可利用其他溶剂进行, 例如二乙醚或 DCM。

商业原料是从 Aldrich Chemical Co、Lancaster Synthesis Ltd 或 Acros Organics 得到的。

实施例 1

3-[(甲氧基)甲基]-4-[3-甲基-4-甲硫基)苯氧基]-苯磺酰胺

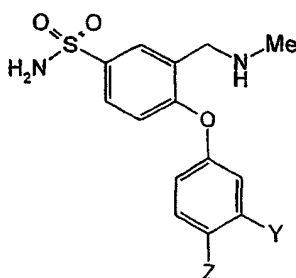


将制备例 8 的酰胺 (760mg, 2.07mmol) 悬浮在 THF (10ml) 中, 将所得悬液在室温下用硼烷-四氢吡喃配合物 (1M THF 溶液, 6.22ml, 6.22mmol) 处理。将所得溶液在干燥氮气气氛下加热回流 5 小时。将反应冷却至室温, 小心地用 6M HCl 溶液 (6ml) 处理。将所得混合物加热回流 30 分钟。冷却至室温后, 将混合物用水 (10ml) 稀释, 小心加入碳酸

钾固体进行碱化。含水层用 EtOAc (20ml) 萃取, 在有机层中产生沉淀, 含水层进一步用 DCM 萃取 (2 x 20ml)。EtOAc 部分用 2M NaOH (20ml) 洗涤, 分离为澄清的两相, 碱性层用 DCM 萃取 (4 x 25ml)。合并所有的有机部分, 用盐水 (20ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 蒸发至无色的油。经过快速色谱纯化 [SiO₂; 95:5:0.5 至 90:10:1 (EtOAc/MeOH/880 NH₃)], 得到所需胺的白色粉末 (646mg, 89%)。

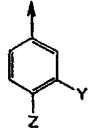
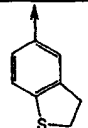
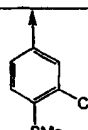
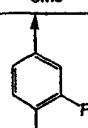
δ_{H} (300 MHz, d₆-DMSO) 2.26 (3H, d), 2.32 (3H, d), 2.45 (3H, d), 3.75 (2H, d), 6.90 (3H, m), 7.25 (3H, br), 7.67 (1H, t) 7.98 (1H, d); MS m/z (TS⁺) 353 (MH⁺).

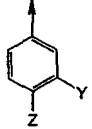
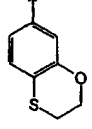
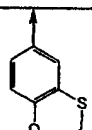
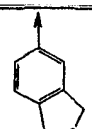
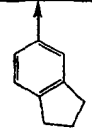
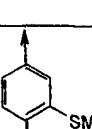
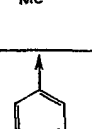
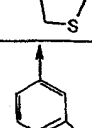
按照类似于实施例 1 的方式, 从所指定的前体制备式 Id 化合物, 即其中 R¹ 是甲基、R² 是氢且 R⁵ 是 -SO₂NH₂ 的通式 I 化合物, 如表 1 所示。

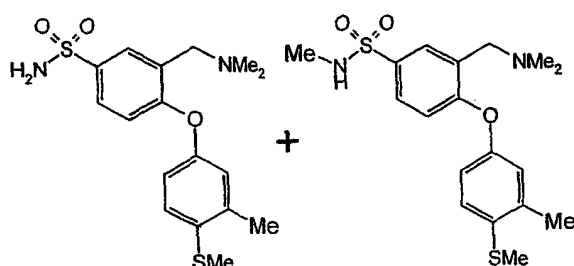


(Id)

表 1

实施例	前体		数据
2	Prep 9		HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.80 (3H, s), 3.42 (2H, m), 4.41 (2H, s), 6.86-7.00 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.05 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 351 (MH ⁺)
3	Prep 12		HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.54 (3H, s), 2.82 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.11 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 373 (MH ⁺)
4	Prep 11		HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.45 (3H, s), 2.73 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.97 (3H, m), 7.42 (1H, m), 7.89 (1H, m), 8.03 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 357 (MH ⁺)

实施例	前体		数据
5	Prep 10		HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.79 (3H, s), 3.18 (2H, m), 4.38 (2H, s), 4.41 (2H, m), 6.68 (2H, m), 6.97 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.03 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 367 (MH ⁺)
6	Prep 13		HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.78 (3H, s), 3.15 (2H, m), 4.38 (4H, m), 6.79 (1H, d), 6.85 (3H, m), 7.84 (1H, d), 8.00 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 367 (MH ⁺)
7	Prep 14		HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.81 (3H, s), 4.43 (2H, s), 5.09 (4H, s), 6.93 (1H, d), 7.12 (2H, s+d), 7.40 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.08 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 335 (MH ⁺)
8	Prep 15		HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.16 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (4H, t), 4.40 (2H, s), 6.86 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.03 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 333 (MH ⁺)
9	Prep 16		HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.84 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.05 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 352 (MH ⁺)
10	Prep 17		HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.78 (3H, s), 4.21 (4H, s), 4.39 (2H, s), 6.89 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.02 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 351 (MH ⁺)
11	Prep 18		δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.76 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.42 (2H, m), 4.33 (2H, s), 6.90 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.29 (2H, d), 7.89 (1H, d), 8.04 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 351 (MH ⁺), (ES ⁻) 349 (M-H ⁺)

实施例 12 和 133-[(二甲氨基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-苯磺酰胺 (实施例 12) 和 3-[(二甲氨基)甲基]-N-甲基-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-苯磺酰胺 (实施例 13)

在室温和氮下，向实施例 1 仲胺 (409mg, 1.16mmol) 的 DCM (20ml) 悬液加入甲醛 (37%水溶液, 282 μ l, 3.76mmol)。将所得混合物搅拌 15 分钟，然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (984mg, 4.64mmol)。将所得反应混合物搅拌 5 小时，然后用饱和 NaHCO₃ 溶液 (10ml) 碱化，用 DCM 萃取 (3 x 20ml)。将有机层用盐水 (10ml) 洗涤，干燥 (MgSO₄)，蒸发至黄色的油。经过 HPLC 纯化 (Phenomenex Luna C₁₈ 75 x 4.6mm 柱, CH₃CN, H₂O, TFA)。蒸发含有主要产物的部分，将残余物用饱和 NaHCO₃ 溶液 (5ml) 处理，用 DCM 萃取 (3 x 30ml)。合并有机部分，用盐水 (30ml) 洗涤，干燥 (MgSO₄)，蒸发得到实施例 12 的白色泡沫 (155mg, 36%)；

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 2.30 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.83 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.28 (2H, s), 7.74 (1H, d), 8.08 (1H, s); MS m/z (TS+) 367 (MH⁺).

HPLC 纯化后还得到次要产物。蒸发有关的部分，将残余物用饱和 NaHCO₃ 溶液 (5ml) 处理，用 DCM 萃取 (2 x 30ml)。合并有机部分，用盐水 (30ml) 洗涤，干燥 (MgSO₄)，蒸发至树脂。将其溶于 DCM (5ml)，用 1M 酸性 HCl (2ml) 处理，蒸发得到实施例 13 的白色粉末 (39mg, 9%)；HCl 盐：

δ_{H} (CDCl₃, 300 MHz) 2.30 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.83 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.28 (2H, s), 7.74 (1H, d), 8.08 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 381 (MH⁺).

在重复反应中, 对实施例 1 胺使用 1 当量甲醛, 在柱色谱[SiO₂; 95:5:0.5 至 90:10:1 (EtOAc/MeOH/880 NH₃)]后得到实施例 12, 收率 78%。将其溶于 EtOAc, 加入 1M 醚性 HCl 转化为 HCl 盐。将所得沉淀过滤, 在真空中干燥, 得到实施例 12 的 HCl 盐; m. p. 188°C。

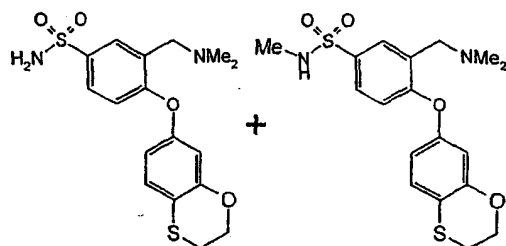
作为替代选择, 还可以通过实施例 110 的方法从实施例 1 胺生成实施例 12。

实施例 12 还是如下制备的。

向氯磺酸(72g)溶液缓慢加入实施例 94 盐酸盐(20g)的三氟乙酸(100ml)溶液, 同时保持温度在 0 与 5°C 之间。1 小时后, 在 0-20°C 下将反应混合物缓慢猝灭到水(200ml)中。混合物然后用二氯甲烷(200ml)萃取, 分离。含水层然后用二氯甲烷(60ml)萃取, 分离。合并有机层, 用水(200ml)洗涤。分离各层, 在真空中除去二氯甲烷, 得到固体。加入乙腈(240ml), 向该浆液加入磷酸氯(28.8ml)。然后将溶液加热回流过夜。将反应混合物冷却至室温, 猝灭到搅拌着的氨(90ml)、二氯甲烷(240ml)与水(100ml)的混合物中, 同时保持温度在 0 与 10°C 之间。用氨调整混合物(如果必要的话)至 pH 大于 8。15 分钟后, 使反应混合物温热至室温, 分离各层。在真空中浓缩有机层, 得到浓稠褐色的油。将其溶于丙酮(100ml), 加入碳(Norit SX plus, 50%w/w), 过滤, 用另一部分碳(Norit SX plus, 50%w/w)处理。再次过滤混合物, 浓缩溶液, 用水(200ml)代替。将浆液造粒, 过滤, 真空干燥过夜, 得到标题产物, 为乳油状白色固体(40%)。

实施例 14 和 15

4-(2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己烯-7-基氧基)-3-[(二甲氨基)甲基]-苯磺酰胺和 4-(2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己烯-7-基氧基)-3-[(二甲氨基)甲基]-N-甲基苯磺酰胺



按照类似于实施例 12 和 13 的方式，从实施例 5 仲胺开始，生成这些化合物。

实施例 14, HCl 盐:

δ_{H} (CD₃OD, 400 MHz) 2.97 (6H, s), 3.18 (2H, m), 4.42 (2H, m), 4.52 (2H, s), 6.68 (2H, d), 6.99 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.07 (1H, s); MS m/z (ES⁺) 381 (MH⁺).

实施例 15, HCl 盐:

δ_{H} (CD₃OD, 400 MHz) 2.56 (3H, s), 2.80 (6H, s), 3.17 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.41 (2H, m), 6.68 (2H, m), 6.98 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.00 (1H, s); MS m/z (ES⁺) 395 (MH⁺).

按照实施例 12，从所指定的前体制备式 Ie 化合物，即其中 R¹ 和 R² 是甲基且 R⁵ 是 -SO₂NH₂ 的通式 I 化合物，如表 2 所示。在这些反应中不分离类似于实施例 13 的 N-甲基磺酰胺，也不需要 HPLC 纯化。

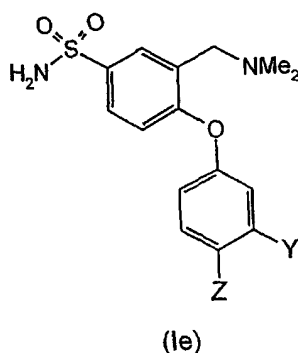
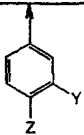
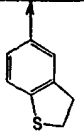
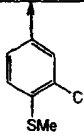
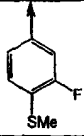
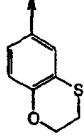
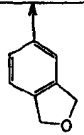
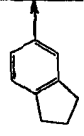
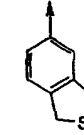
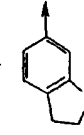
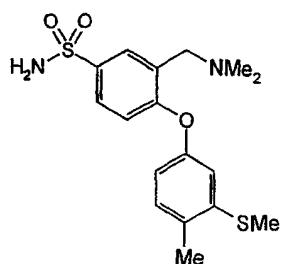


表 2

实施例	前体		数据
16	实施例 2		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.98 (6H, s), 3.41 (2H, m), 4.58 (2H, s), 6.95 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.05 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 365 (MH ⁺)
17	实施例 3		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.54 (3H, s), 2.98 (6H, s), 4.53 (2H, s), 7.01 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.33 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.04 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 387 (MH ⁺)
18	实施例 4		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.43 (3H, s), 2.88 (6H, s), 4.42 (2H, s), 6.99 (3H, m), 7.42 (1H, t), 7.92 (1H, d), 8.06 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 371 (MH ⁺)
19	实施例 6		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.89 (3H, s), 3.17 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.47 (2H, s), 6.78 (1H, d), 6.87 (3H, m), 7.89 (1H, d), 8.01 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 367 (MH ⁺)
20	实施例 7		TFA 盐: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.22 (6H, s), 3.60 (2H, t), 5.05 (4H, d), 6.75-6.90 (3H, m), 7.20 (1H, d), 7.60 (1H, m), 8.00 (1H, m); MS <i>m/z</i> 349 (MH ⁺)
21	实施例 8		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.10 (2H, m), 2.85-3.00 (10H, m), 4.30 (1H, brs), 4.50 (2H, s), 6.80-6.95 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.10 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 347 (MH ⁺)
22	实施例 10		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.93 (6H, s), 4.21 (4H, s), 4.50 (2H, s), 6.91 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.05 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 365 (MH ⁺)
23	实施例 11		HCl 盐: δ_H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) 2.76 (6H, s), 3.21 (2H, t), 3.38 (2H, t), 4.39 (2H, s), 6.80 (1H, d), 6.86 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.28 (3H, m), 7.80 (1H, d), 8.06 (1H, s), 10.23 (1H, br); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 365 (MH ⁺)

实施例 24

3-[(二甲氨基)甲基]-4-[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]-苯磺酰胺

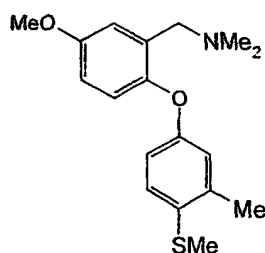


通过实施例 110 的方法，从实施例 9 仲胺制备标题化合物；

δ_{H} (CD_3OD , 400 MHz) 2.27 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.61 (6H, s), 4.19 (2H, s), 6.76 (1H, d), 6.88-6.93 (2H, m), 7.20 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.03 (1H, d); MS m/z (TS^+) 367 (MH^+).

实施例 25

N-[5-甲氧基-2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苄基]-N,N-二甲胺

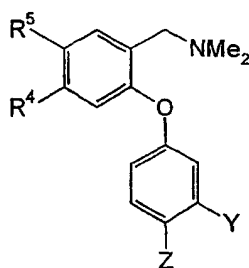


向制备例 24 醛 (1.00g, 3.47mmol) 的 THF (15ml) 与 DCM (15ml) 溶液加入盐酸二甲胺 (424mg, 5.2mmol)、 Et_3N (725 μl , 5.2mmol)、AcOH (298 μl , 5.2mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.10g, 5.2mmol)，将混合物在室温下搅拌 16 小时。在真空中除去溶剂后，将残余物溶于 2M HCl (20ml)，用乙醚洗涤 (2 x 15ml)。将含水层用 NaOH 颗粒碱化，用 DCM 萃取 (4 x 20ml)。合并 DCM 萃取液，用盐水洗涤，干燥 (MgSO_4)，蒸发。将残余物溶于少量 DCM，用 1M 醚性 HCl 处理，沉淀出 HCl 盐。将其过滤，用乙醚洗涤，干燥得到白色固体 (936mg)，含有盐酸三乙胺。将其溶于 1M NaOH (10ml)，用 EtOAc 萃取 (3 x 15ml)。将有机萃取液用盐水 (10ml) 洗涤，干燥 (MgSO_4)，蒸发，然后再次溶于 EtOAc，再

次蒸发。将残余物溶于 DCM，用 1M 醚性 HCl 处理，沉淀出 HCl 盐，将其过滤，用乙醚洗涤，干燥得到白色固体 (635mg, 52%);

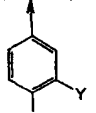
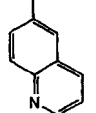
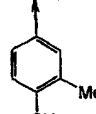
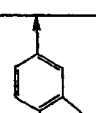
δ_{H} (CDCl₃, 300 MHz) 2.35 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.79 (6H, s), 3.90 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.70 (1H, d), 6.73 (1H, s), 6.90 (2H, m), 7.18 (1H, d), 7.65 (1H, s), 12.83 (1H, brs); MS m/z (TS⁺) 318 (MH⁺).

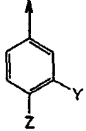
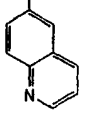
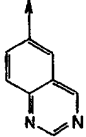
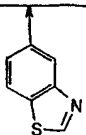
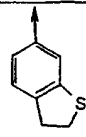
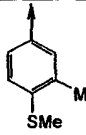
按照实施例 25，从所指定的前体制备式 If 化合物，即其中 R¹ 和 R² 是甲基的通式 I 化合物，如表 3 所示。

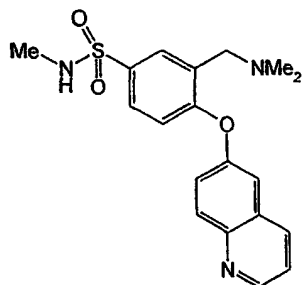


(If)

表 3

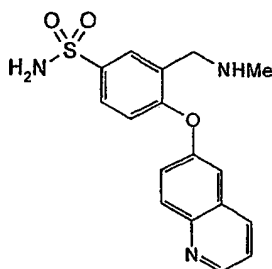
实施例	前体	R ⁴	R ⁵		数据
26	Prep 25	H	F		HCl 盐: δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.23 (6H, s), 3.41 (2H, s), 6.98 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.48 (1H, dd), 7.98 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.80 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 297 (MH ⁺)
27	Prep 39	H	-NO ₂		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.32 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.80 (1H, d), 6.87 (2H, d), 7.19 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.40 (1H, d); MS m/z (ES ⁺) 333 (MH ⁺)
28	Prep 38	H	-NO ₂		~75%纯度的粗品 δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.33 (6H, s), 3.24 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.66 (2H, s), 6.76 (2H, m), 6.86 (1H, m), 7.17 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 8.37 (1H, d)

实施例	前体	R ⁴	R ⁵		数据
29	Prep 26	H	H		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.28 (6H, s), 3.50 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.52 (2H, m), 7.98 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.81 (1H, m); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 279 (MH ⁺)
30	Prep 27	H	H		HCl 盐: δ_H (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.77 (6H, d), 4.38 (2H, d), 7.08 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.52 (1H, t), 7.62 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 8.10 (1H, d), 9.25 (1H, s), 9.52 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 280 (MH ⁺)
31	Prep 29	H	H		马来酸盐 δ_H (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.77 (6H, s), 4.33 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.87 (1H, d), 7.21 (1H, dt), 7.30 (1H, dd), 7.41 (1H, dt), 7.58 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 8.11 (1H, d), 9.32 (1H, s); MS <i>m/z</i> 285 (MH ⁺)
32	Prep 33	H	Br		HCl 盐: δ_H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) 2.77 (6H, d), 3.23 (3H, m), 3.39 (2H, m), 4.32 (2H, d), 6.75 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.57 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 10.06 (1H, br, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 366 (MH ⁺)
33	Prep 32	Br	H		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.22 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.41 (2H, s), 6.76 (2H, m), 6.94 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, obs), 7.30 (1H, d); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 366/368 (MH ⁺)

实施例 34**3-[(二甲氨基)甲基]-N-甲基-4-(6-喹啉氧基)苯磺酰胺**

向实施例 29 (50mg, 0.16mmol) 的 DCM (2ml) 溶液加入氯磺酸 (106 μ l, 1.6mmol), 将混合物在室温下搅拌 3 小时。加入水 (2ml), 将混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液调整至 pH 6, 用 DCM 萃取 (2 x 5ml)。将有机萃取液干燥 (MgSO₄), 过滤, 加入 8M 甲胺的 EtOH 溶液 (0.3ml)。放置 1 小时后, 在真空中除去溶剂, 残余物经过柱色谱纯化 [SiO₂; 95:5:0.5 (DCM/MeOH/880NH₃)]。将产物溶于 EtOAc, 加入醚性 HCl 转化为 HCl 盐。得到所需产物, 为吸湿性固体 (3mg, 5%);

δ_H (CD₃OD, 300 MHz) 2.60 (3H, s), 2.99 (6H, s), 4.60 (2H, s), 7.21 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.04 (3H, m), 8.19 (1H, s), 8.38 (1H, d), 9.03 (1H, d), 9.18 (1H, d); MS m/z (TS⁺) 371 (MH⁺).

实施例 35**3-[(甲氨基)甲基]-4-(6-喹啉氧基)苯磺酰胺**

在 0°C 下, 向实施例 48 胺 (900mg, 3.4mmol) 与三乙胺 (1.9ml, 13.6mmol) 的 CH₂Cl₂ (15ml) 溶液加入三氟乙酸酐 (0.96ml,

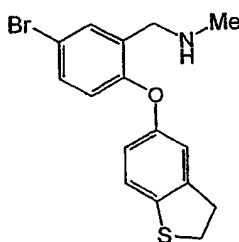
6.8mmol), 将混合物搅拌5分钟。在真空中除去溶剂, 使残余物在 CH_2Cl_2 与水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 蒸发得到黄色的油, 使用时无需进一步纯化。将该粗油溶于 CH_2Cl_2 (20ml), 冷却至 0°C , 滴加 ClSO_3H (2.4ml, 36.1mmol)。使混合物温热至室温, 搅拌4小时, 然后倒在冰水中。混合物用 CH_2Cl_2 (50ml) 萃取, 有机层用饱和 NH_3 的 MeOH 溶液 (10ml) 处理。搅拌4小时后, 加入 1M LiOH (20ml), 继续搅拌过夜。分析显示反应不完全, 因此加入另外的 1M LiOH (50ml), 将混合物搅拌2小时。将混合物用 2M HCl 酸化至 pH 8, 用 CH_2Cl_2 萃取 (3 x 200ml)。合并有机萃取液, 干燥 (MgSO_4), 蒸发, 残余物用乙醚研制, 得到标题化合物 (500mg, 43%), 为黄色固体;

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz)

2.46 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.93 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.39 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.00-8.08 (2H, m), 8.12 (1H, d), 8.86 (1H, s); MS m/z (ES^+) 344 (MH^+).

实施例 36

N-[5-溴-2-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)苄基]-N-甲胺



将制备例 19 醛 (1.10g, 3.28mmol) 溶于 8M 甲胺的 EtOH 溶液 (4.1ml, 32.8mmol), 搅拌5小时, 然后历经30分钟分批加入 NaBH_4 (372mg, 9.83mmol)。加入 EtOH (100ml), 将反应搅拌16小时, 然后在真空中浓缩。残余物用 6M HCl 猝灭至 pH 1, 过滤收集所沉淀的 HCl 盐, 用水 (100ml) 洗涤, 在真空中干燥, 得到结晶性固体 (1.04g, 82%);

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.62 (3H, s), 3.26 (2H, t), 3.41 (2H, t), 4.18 (2H, s), 6.66 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.03 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.80 (1H, s); MS *m/z* (ES⁺) 350, 352 (MH⁺).

按照实施例 36, 从所指定的前体制备式 Ig 化合物, 即其中 R¹ 和 R⁴ 是氢且 R² 是甲基的通式 I 化合物, 如表 4 所示。关于被分离为游离碱的那些化合物, 在真空中除去反应溶剂后, 使反应混合物在 2M HCl 与乙醚之间分配。然后将含水层碱化, 用 DCM 萃取, 将 DCM 层干燥 (MgSO₄), 蒸发得到所需仲胺。

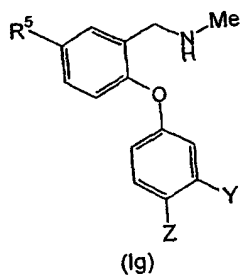
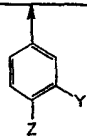
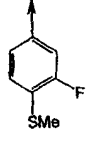
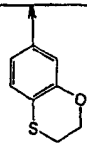
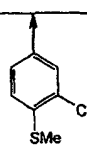
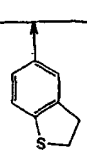
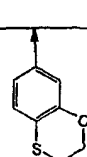
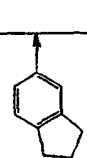
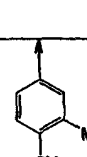

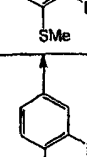
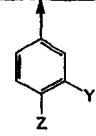
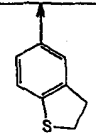
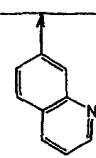
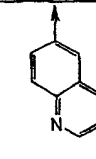
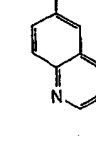


表 4

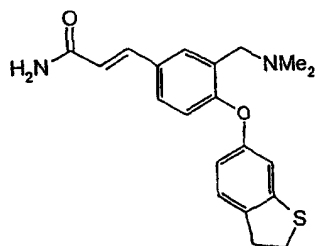
实施例	前体	R ⁵		数据
37	Prep 20	Br		HCl 盐: δ_{H} (d_6 -DMSO, 300 MHz) 2.48 (3H, s), 2.59 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.88 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.91 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 356, 358 (MH ⁺)
38	Prep 21	Br		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.43 (3H, s), 3.11 (2H, t), 3.78 (2H, s), 4.41 (2H, t), 6.44 (1H, s), 6.51 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.55 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 366, 368 (MH ⁺)
39	Prep 22	Br		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.41 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.72 (2H, s), 6.77 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.59 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 372, 374 (MH ⁺)
40	Prep 38	-NO ₂		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.55 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.95 (2H, s), 6.80 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.22 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.40 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 317 (MH ⁺)
41	Prep 36	-NO ₂		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.45 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.40 (2H, m), 6.53 (2H, m), 6.80 (1H, d), 7.01 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.27 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 333 (MH ⁺)
42	Prep 40	-NO ₂		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.14 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.93 (4H, t), 3.92 (2H, s), 6.78 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.91 (1H, s), 7.22 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 8.29 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 299 (MH ⁺)
43	Prep 24	-OMe		HCl 盐: δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.35 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.80 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.88 (2H, s), 7.15 (1H, d), 7.42 (1H, s), 9.85 (2H, brs); MS m/z (TS ⁺) 304 (MH ⁺)
44	Prep 23	Br		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.35 (3H, s), 2.45 (6H, s), 3.77 (2H, s), 6.73 (2H, m), 6.80 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.57 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 352, 354 (MH ⁺)
45	Prep 30	H		HCl 盐: δ_{H} (d_6 -DMSO, 400 MHz) 2.22 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.78 (1H, d), 6.96 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.18 (1H, t), 7.25 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.60 (1H, d); MS m/z (ES ⁺) 274 (MH ⁺)

实施例	前体	R ⁵		数据
46	Prep 31	H		HCl 盐: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.55 (3H, brs), 3.21 (2H, t), 3.32 (2H, m), 4.17 (2H, s), 6.76 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.28 (1H, obs), 7.61 (1H, d); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 272 (MH ⁺)
47	Prep 28	H		马来酸盐: δ_H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) 2.60 (3H, s), 4.19 (2H, s), 5.99 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.29 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.45 (3H, m), 7.60 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.74 (2H, br), 8.83 (1H, dd); MS <i>m/z</i> 264 (MH ⁺)
48	Prep 26	H		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.64 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.89 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.30-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.69 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.87 (1H, d); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 529 (2M+H ⁺)
49	Prep 34	-CN		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.81 (3H, s), 3.30 (1H, br), 4.42 (2H, s), 7.17 (1H, br), 7.82 (1H, br), 8.06 (1H, br), 8.11 (3H, br), 8.39 (1H, br), 9.18 (1H, br), 9.21 (1H, br); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 290 (MH ⁺)

a: 使用 2M 甲胺的 MeOH 溶液 (2 当量) 和 Ti(OⁱPr)₄ (2 当量) 的 EtOH 溶液 (~0.1M 醛溶液) 代替甲胺的 EtOH 溶液。分离游离碱后, 通过标准方法转化为马来酸盐。

实施例 50

(2E)-3-{4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-6-基氧基)-3-[(二甲氨基)甲基]苯基}-2-丙烯酰胺



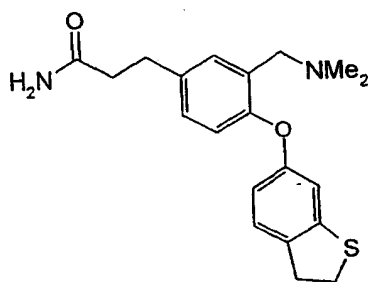
将实施例 32 溴化物 (400mg, 1.10mmol)、丙烯酰胺 (156mg, 2.19mmol)、三乙胺 (0.38ml, 2.74mmol)、乙酸钪 II (12.5mg, 0.06mmol) 与三邻甲苯膦 (33.4mg, 0.11mmol) 在乙腈 (15ml) 中的混合物加热回流 72 小时。冷却至室温后, 在真空中除去溶剂, 使残余物在 EtOAc (50ml) 与 2M HCl (50ml) 之间分配。含水相用 2M NaOH 碱化, 用 EtOAc 萃取 (3 x 50ml)。合并碱性萃取液, 干燥 (MgSO₄), 蒸发。残余物经过柱色谱纯化 [SiO₂; 96:4:0.5 (DCM/MeOH/880NH₃) 增加极性至 90:10:1], 得到标题化合物 (196mg, 50%), 为米色泡沫;

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.28

(6H, s), 3.24 (2H, t), 3.38 (2H, t), 3.51 (2H, s), 5.73 (2H, br), 6.42 (1H, d), 6.59 (1H, dd), 6.82 (2H, m), 7.10 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.69 (1H, s); MS *m/z* (ES⁺) 355 (MH⁺).

实施例 51

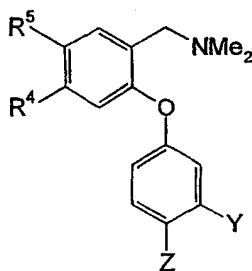
3-[4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-6-基氧基)-3-[(二甲氨基)甲基]苯基]丙酰胺



在氮下, 向实施例 50 烯烃 (194mg, 0.55mmol) 的 THF (5ml) 溶液加入 SmI₂ 的 THF 溶液 (0.1M, 21.9ml, 2.19mmol), 然后加入水 (1ml)。在室温下搅拌 10 分钟后, 将反应用 6M NaOH (10ml) 猝灭, 搅拌 30 分钟。分离有机相, 含水相用 EtOAc 萃取 (2 x 20ml)。合并有机层, 干燥 (MgSO₄), 蒸发至油, 经过柱色谱纯化 [SiO₂; 93:7:1 (DCM/MeOH/880 NH₃) 增加极性至 90:10:1], 得到标题化合物 (90mg, 46%);

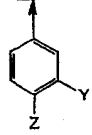
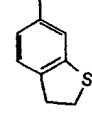
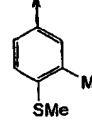
δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.25 (6H, s), 2.54 (2H, t), 2.97 (2H, t), 3.22 (2H, t), 3.36 (2H, t), 3.42 (2H, s), 5.20-5.46 (2H, br), 6.54 (1H, d), 6.73 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.05 (2H, m), 7.31 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 357 (MH⁺).

按照制备例 50, 从所指定的前体制备式 If 化合物, 即其中 R¹ 和 R² 是甲基的通式 I 化合物, 如表 5 所示。



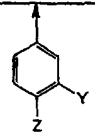
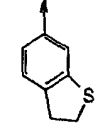
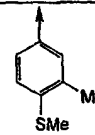
(If)

表 5

实施例	前体	R ⁴	R ⁵		数据
52	实施例 32	H	-CO ₂ Me		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.29 (6H, s), 3.26 (3H, m), 3.39 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.62 (1H, d), 6.84 (2H, m) 7.13 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.12 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 344 (MH ⁺)
53	实施例 33	-CO ₂ Me	H		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.24 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.73 (2H, m), 7.14 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.78 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 346 (MH ⁺)

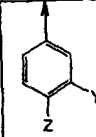
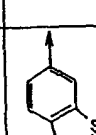

按照制备例 55, 从所指定的前体制备式 If 化合物, 即其中 R¹ 和 R² 是甲基的通式 I 化合物, 如表 6 所示。

表 6

实施例	前体	R ⁴	R ⁵		数据
54	实施例 52	H	-CO ₂ H		δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.95 (6H, s), 3.29 (2H, m), 3.42 (2H, m), 4.52 (2H, s), 6.80 (1H, d), 6.89 (1H, d), 7.03 (1H, s), 7.29 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.23 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 330 (MH ⁺)
55 (~80% 纯度)	实施例 55	-CO ₂ H	H		δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.27 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.88 (6H, s), 4.43 (2H, s), 6.95 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.42 (2H, m), 7.72 (1H, m)

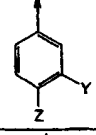
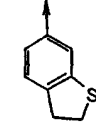
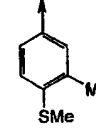
按照制备例 59, 从所指定的前体制备式 If 化合物, 即其中 R¹ 和 R² 是甲基的通式 I 化合物, 如表 7 所示。

表 7

实施例	前体	R ⁴	R ⁵		数据
56	实施例 54	H	-CONH ₂		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.27 (6H, s), 3.25 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.54 (2H, s), 5.90-6.38 (2H, br), 6.59 (1H, d), 6.80 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.92 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 329 (MH ⁺)
57	实施例 55	-CONH ₂	H		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.94 (6H, s), 4.47 (2H, s), 6.98 (2H, br), 7.27 (1H, br), 7.36 (1H, br), 7.62 (1H, br); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 331 (MH ⁺)

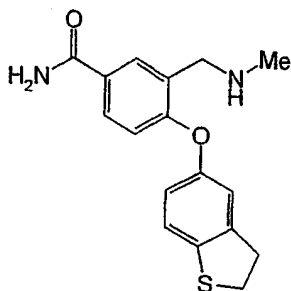
按照制备例 69, 从所指定的前体制备式 If 化合物, 即其中 R¹ 和 R² 是甲基的通式 I 化合物, 如表 8 所示。

表 8

实施例	前体	R ⁴	R ⁵		数据
58	实施例 52	H	-CH ₂ OH		HCl 盐: δ _H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) 2.76 (6H, s), 3.22 (2H, m), 3.40 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.49 (2H, s), 5.27 (1H, br, s), 6.68 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.97 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.60 (1H, s), 10.07 (1H, br); MS m/z (TS ⁺) 316 (MH ⁺)
59	实施例 53	-CH ₂ OH	H		HCl 盐: δ _H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.34 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.90 (6H, s), 4.40 (2H, s), 4.55 (2H, s), 6.89 (1H, s), 6.95 (2H, m), 7.18 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.50 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 318 (MH ⁺)

制备例 60

4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)-3-[(甲氨基)甲基]苯甲酰胺

胺

在 0°C 下, 将被保护的制备例 59 胺 (317mg, 0.76mmol) 溶于饱和 HCl 的 DCM 溶液 (25ml), 放置 1 小时, 然后加入 10% K₂CO₃ 水溶液 (25ml) 进行中和。加入水 (50ml), 分离各层。含水层用 DCM (25ml) 萃取, 合并有机层, 干燥 (MgSO₄), 蒸发。将所得油溶于 EtOAc (10ml), 用 1M 酸性 HCl (1ml) 处理。过滤收集白色沉淀, 在真空中干燥, 得到所需产物 (211mg, 77%);

 δ_{H}

(CD₃OD, 400 MHz) 2.77 (3H, s), 3.35 (2H, obs), 3.39 (2H, t), 4.34 (2H, s), 6.79 (1H, d), 6.90 (1H, dd), 7.02 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.00 (1H, s); MS *m/z* (TS⁺) 315 (MH⁺).

按照实施例 60, 从所指定的前体制备式 Ig 化合物, 即其中 R¹ 和 R⁴ 是氢且 R² 是甲基的通式 I 化合物, 如表 9 所示。

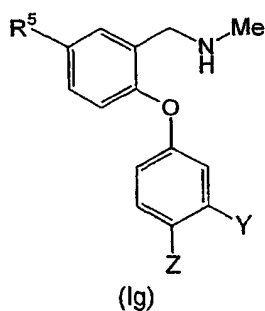
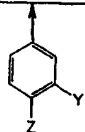
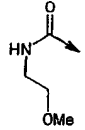
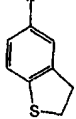

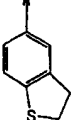

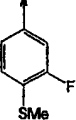

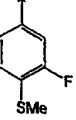
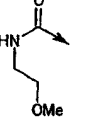
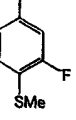

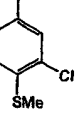

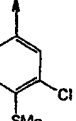

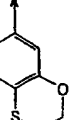
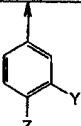
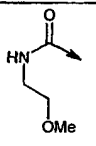
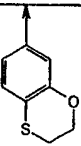

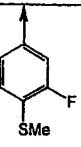

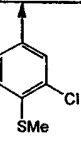
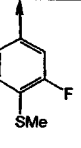
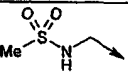
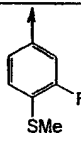

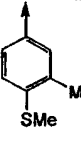
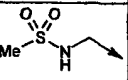
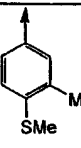
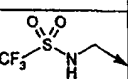
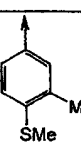
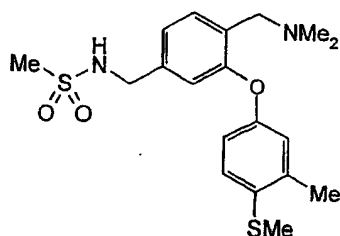


表 9

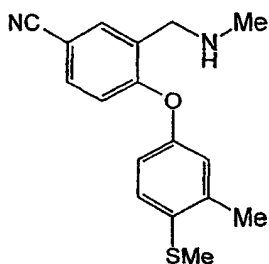
Ex	Prec	R ⁵		数据
61	Prep 61			HCl 盐: δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.77 (3H, d), 3.35 (2H, obs), 3.36 (3H, s), 3.39 (2H, t), 3.51 (4H, s), 4.35 (2H, s), 6.80 (1H, d), 6.90 (1H, dd), 7.01 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.96 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 373 (MH ⁺)
62	Prep 60			HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.77 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.35 (2H, obs), 3.39 (2H, t), 4.35 (2H, s), 6.79 (1H, d), 6.90 (1H, dd), 7.01 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.96 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 329 (MH ⁺)
63	Prep 62			HCl 盐: δ_{H} (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.52 (3H, obs), 2.61 (3H, s), 4.21 (3H, s), 6.90 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.40 (1H, brs), 7.48 (1H, t), 7.92 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.21 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 321 (MNH ₄ ⁺)
64	Prep 63			HCl 盐: δ_{H} (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.52 (3H, obs), 2.60 (3H, s), 2.79 (3H, d), 4.21 (2H, s), 6.89 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.85 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.48 (1H, d); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 335 (MH ⁺)
65	Prep 64			HCl 盐: δ_{H} (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.52 (3H, obs), 2.60 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.46 (4H, m), 4.22 (2H, s), 6.91 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.89 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.58 (1H, brs); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 379 (MH ⁺)
66	Prep 65			HCl 盐: δ_{H} (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.52 (3H, obs), 2.60 (3H, t), 4.11 (2H, s+H ₂ O), 6.82 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.40 (3H, s+d), 7.88 (1H, d), 7.96 (1H, brs), 8.21 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 337 (MH ⁺)
67	Prep 66			HCl 盐: δ_{H} (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.52 (3H, obs), 2.60 (3H, t), 2.79 (3H, d), 4.22 (2H, t), 6.94 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.40 (2H, s+d), 7.83 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.46 (1H, d); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 351 (MH ⁺)
68	Prep 67			δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.41 (3H, s), 3.08 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.37 (2H, m), 5.94-6.36 (2H, brd), 6.46 (1H, s), 6.49 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.86 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 331 (MH ⁺)

Ex	Prec	R ⁵		数据
69	Prep 68			HCl 盐: δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.42 (3H, s), 3.08 (2H, m), 3.44-3.50 (4H, m), 3.80 (2H, s), 4.40 (2H, m), 6.45 (1H, s), 6.49 (1H, d), 6.62 (1H, brs), 6.83 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.78 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 390 (MH ⁺)
70	Prep 70			HCl 盐: δ_{H} (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.48 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.50 (2H, d), 5.32 (1H, t), 6.92 (2H, m), 7.03 (1H, dd), 7.39 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.60 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 308 (MH ⁺)
71	Prep 69			HCl 盐: δ_{H} (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.52 (3H, obs), 2.58 (3H, t), 4.10 (2H, s+H ₂ O), 4.48 (2H, s), 6.94 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.25 (2H, m), 7.57 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 324 (MH ⁺)
72	Prep 49	-C≡N		HCl 盐: δ_{H} (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.52 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.94 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.86 (1H, d), 8.08 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 303 (MH ⁺)
73	Prep 73			HCl 盐: δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.48 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.30 (2H, d), 6.40 (1H, br), 6.81-6.89 (3H, m), 7.26-7.35 (2H, obs), 7.92 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 385 (MH ⁺), (ES ⁻) 383 (M-H ⁺)
74	Prep 71			HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.30 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.73 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.81 (1H, d), 6.88-6.92 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.46 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 304 (MH ⁺)
75	Prep 72			HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.37 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.96 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.31 (2H, s), 6.85 (1H, d), 6.92-7.00 (2H, m), 8.31 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.57 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 381 (MH ⁺), (ES ⁻) 379 (M-H ⁺)
76	Prep 75			HCl 盐: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.29 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.30 (2H, s), 6.72-6.79 (3H, m), 7.12 (1H, br), 7.27 (2H, obs); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 435 (MH ⁺), (ES ⁻) 433 (M-H ⁺)

实施例 77N-{4-[(二甲氨基)甲基]-3-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苄基}甲磺酰胺

通过实施例 60 的方法，从 Boc 保护的制备例 74 磺酰胺制备实施例 77；HCl 盐：

δ_{H} (CD₃OD, 400 MHz) 2.29 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.89 (6H, s), 4.17 (2H, s), 4.39 (2H, s), 6.39 (3H, m), 7.19 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.48 (1H, d); MS m/z (TS⁺) 395 (MH⁺).

实施例 783-[(甲氨基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苄腈

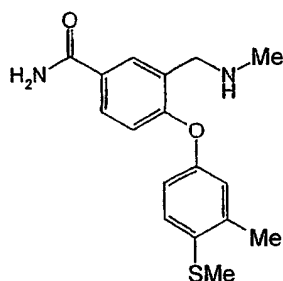
向实施例 44 溴化物 (3.0g, 8.52mmol) 的 DMF (20ml) 溶液加入 Zn(CN)₂ (700mg, 5.96mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (1.97g, 1.7mmol)，将混合物在 100°C 下加热 17 小时。将反应冷却至室温，用水 (100ml) 稀释，用乙醚萃取 (2 x 100ml, 然后 3 x 50ml)。合并有机层，用水洗涤 (3 x 50ml)，干燥 (MgSO₄)，蒸发至黄色的油。最初经过柱色谱纯化 [SiO₂; 95:5:0.5 (DCM/MeOH/880NH₃)] 是不成功的，因此再次经过色

谱纯化[SiO₂; 含 50%戊烷的 95:5:0.5 (DCM/MeOH/880NH₃)增加极性至 0%戊烷], 得到产物(1.275g, 50%), 为淡黄色油。将样本溶于 DCM (5ml), 用 1M 醚性 HCl 处理, 得到 HCl 盐, 为白色粉末, 过滤收集之;

δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 2.35 (3H, s), 2.47 (6H, s), 3.88 (2H, s), 6.79 (1H, d), 6.87 (2H, m), 7.20 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.72 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 299 (MH⁺).

实施例 79

3-[(甲氨基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苯甲酰胺



将实施例 78 腈(404mg, 1.35mmol)与 KOH (304mg, 5.42mmol)在叔丁醇(10ml)中的混合物在 N₂下加热回流 1 小时。冷却至室温后,在真空中除去溶剂,使残余物在水(10ml)与 DCM (10ml)之间分配。含水层用 DCM 萃取(4 x 20ml),合并有机层,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),蒸发。残余物经过柱色谱纯化[SiO₂; 93:7:1 (DCM/MeOH/880NH₃)],得到所需产物(376mg, 88%),为白色泡沫;

δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 2.35 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.88 (2H, s), 5.90-6.30 (2H, brs), 6.82 (3H, m), 7.19 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.90 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 317 (MH⁺).

按照实施例 12, 从所指定的前体制备式 Ih 化合物, 即其中 R¹ 和 R² 是甲基且 R⁴ 是氢的通式 I 化合物, 如表 10 所示。

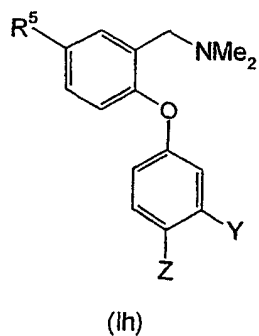
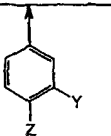
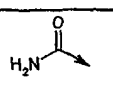
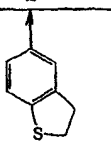
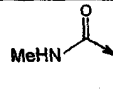
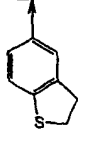
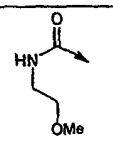
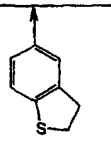
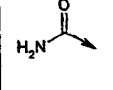
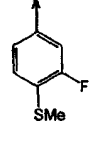
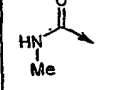
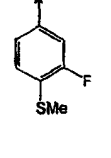
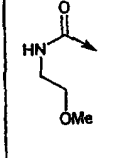
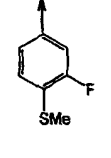
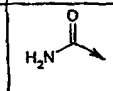

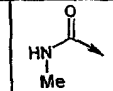
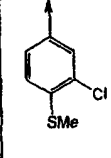
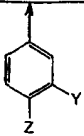

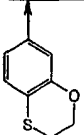
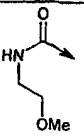
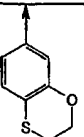

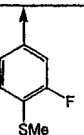

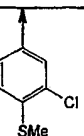
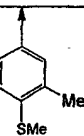
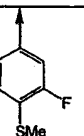
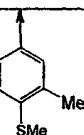
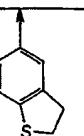


表 10

实施例	前体	R ⁵		数据
80	实施例 60			δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.91 (6H, s), 3.35 (2H, obs), 3.38 (2H, t), 4.45 (2H, s), 6.81 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.03 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.03 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 329 (MH ⁺)
81	实施例 62			δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.90-2.99 (9H, m), 3.35 (2H, obs), 3.43 (2H, t), 4.50 (2H, s), 6.88 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.03 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 343 (MH ⁺)
82	实施例 61			δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.90 (6H, brm), 3.35 (2H, obs), 3.37 (2H, brm), 3.51 (4H, brm), 4.43 (2H, brs), 6.80-6.94 (2H, brd), 7.01 (1H, brs), 7.20 (1H, brs), 7.82 (1H, brs), 7.98 (1H, brs); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 387 (MH ⁺)
83	实施例 63			δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.29 (6H, s), 2.47 (3H, s), 3.51 (2H, s), 6.73 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.79 (1H, d), 7.97 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 335 (MNH ₄ ⁺)
84	实施例 64			δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.29 (6H, s), 2.46 (3H, s), 3.02 (3H, d), 3.54 (2H, s), 6.20 (1H, brs), 6.69 (2H, m), 6.97 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.91 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 349 (MH ⁺)
85	实施例 65			HCl 盐: δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.49 (3H, s), 2.94 (6H, s), 3.42 (3H, s), 3.65 (4H, m), 4.33 (2H, s), 6.79 (2H, d), 6.96 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.39 (1H, brs), 7.98 (1H, d), 8.68 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 393 (MH ⁺)
86	实施例 66			δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.38 (6H, s), 2.47 (3H, s), 3.53 (2H, s), 6.88 (2H, d), 7.03 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.95 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 351 (MH ⁺)
87	实施例 67			δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.27 (6H, s), 2.46 (3H, s), 3.01 (3H, d), 3.50 (2H, s), 6.19 (1H, brs), 6.88 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.85 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 365 (MH ⁺)

实施例	前体	R ⁵		数据
88	实施例 68			HCl 盐: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.25 (6H, s), 3.07 (2H, s), 3.49 (2H, s), 4.37 (2H, m), 5.47-6.22 (2H, brd), 6.44 (1H, s), 6.49 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.95 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.87 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 346 (MH ⁺)
89	实施例 69			HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.91 (6H, s), 3.13 (2H, s), 3.27 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.46 (2H, s), 6.64 (2H, s+d), 6.87 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.00 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 403 (MH ⁺)
90	实施例 70			HCl 盐: δ_H (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.46 (3H, s), 2.74 (6H, s), 4.29 (2H, s), 4.51 (2H, s), 5.32 (1H, brs), 6.93 (2H, d), 7.08 (1H, d), 7.41 (2H, m), 7.63 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 322 (MH ⁺)
91	实施例 71			HCl 盐: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.52 (3H, obs), 2.76 (6H, s), 4.09 (2H, s), 4.49 (2H, s), 5.32 (1H, brs), 6.87 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.38 (2H, m), 7.60 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 338 (MH ⁺)
92	Example 78	-C≡N		HCl 盐: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.35 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.87 (6H, d), 4.39 (2H, d), 6.85 (1H, d), 6.90 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.17 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 313 (MH ⁺)
93	实施例 72	-C≡N		HCl 盐: δ_H (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.49 (3H, obs), 2.79 (6H, s), 4.41 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.87 (1H, d), 8.22 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 317 (MH ⁺)
94	实施例 45	H		HCl 盐: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.23 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.76 (6H, s), 4.34 (2H, s), 6.80 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.00 (1H, s), 7.19 (1H, t), 7.24 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.67 (1H, d); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 288 (MH ⁺)
95	实施例 46	H		HCl 盐: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.74 (6H, s), 3.22 (2H, m), 3.38 (2H, m), 4.26 (2H, s), 6.71 (1H, d), 6.80 (2H, brm), 7.15 (2H, brm), 7.32 (1H, d), 7.79 (2H, d); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 286 (MH ⁺)

实施例	前体	R ⁵		数据
96	实施例 73			HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.46 (3H, s), 3.93 (6H, s), 3.97 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.42 (2H, s), 6.91-7.00 (3H, m), 7.41-7.54 (2H, m), 7.61 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 399 (MH ⁺), (ES ⁻) 397 (M-H ⁺)
97	实施例 75			HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.31 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.86-2.94 (9H, m), 4.22 (2H, s), 4.39 (2H, s), 6.83 (1H, d) 6.89-6.94 (2H, m), 7.26 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.54 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁻) 393 (M-H ⁺)
98	实施例 74			HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.36 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.98 (6H, s), 4.43 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.89 (1H, d), 6.91-7.00 (2H, m), 7.30 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.55 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 318 (MH ⁺)
99	实施例 76			HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.39 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.85 (6H, s), 4.32 (2H, s), 4.44 (2H, s), 6.80-6.86 (3H, m), 7.21 (1H, d), 7.35 (1H, d), 8.08 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 449 (MH ⁺), (ES ⁻) 447 (M-H ⁺)
100	实施例 102			δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.26 (6H, s), 3.58 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.03 (2H, m), 8.20 (1H, d), 8.74 (1H, d); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 322 (MH ⁺)

实施例 94 还是如下制备的。

向 THF (1.4L) 加入制备例 30 产物 (200g, 0.78mol) 的 DCM (1.4L) 溶液。向该混合物连续加入盐酸二甲胺 (69.5g, 0.85mol) 和三乙胺 (235g, 2.33mol)。将温度调整至 20°C, 3 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (246g, 1.16mol) (20 小时后, 如果反应已经完成, 继续操作; 否则见下注释)。加入二氯甲烷 (2L), 历经 0.5 小时加入 8% 碳酸氢钠溶液 (0.9L)。分离各层, 有机层用水 (1L) 洗涤。再次分离各层, 浓缩有机层。加入乙酸乙酯 (0.27L), 除去溶剂, 用新鲜的乙酸乙酯 (800ml)

代替。然后将溶液冷却至 5°C 以下，加入 7.02M HCl/IPA (0.117L, 0.82mol)，同时保持温度在 10°C 以下。在 5°C 以下搅拌 1 小时后，过滤浆液，用乙酸乙酯洗涤 (3 x 0.2L)，在 50°C 真空烘箱内干燥过夜，得到所需产物，为粉状固体 (141.5g, 56%)。[注：如果反应在 20 小时还没有完成，连续加入另一部分盐酸二甲胺 (13g, 0.16mol) 和三乙胺 (43.4g, 0.43mol)。在室温下 2 小时后，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (46g, 0.22mol)。放置 20 小时，然后如上操作。]

按照实施例 79，从所指定的前体制备式 Ii 化合物，即其中 R² 是甲基、R⁴ 是氢且 R⁵ 是 -C(=O)NH₂ 的通式 I 化合物，如表 11 所示。

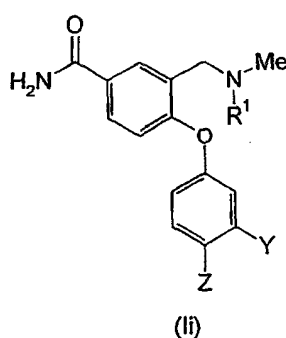
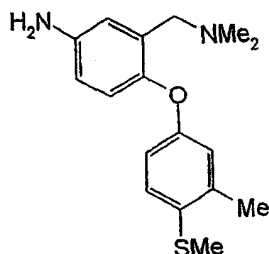


表 11

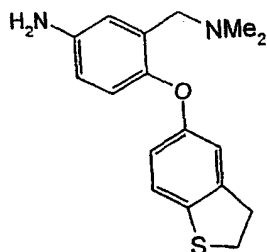
实施例	前体	R ¹		数据
101	实施例 92	Me		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.30 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.58 (2H, s), 5.60-5.80 (1H, brs), 6.00-6.20 (1H, brs), 6.32 (3H, m), 7.19 (1H, m), 7.71 (1H, d), 7.90 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 331 (MH ⁺)
102	实施例 49	H		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.43 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.94 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.34-7.39 (1H, m), 7.43 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.99 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.82 (1H, d); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 309 (MH ⁺)

实施例 103**N-[5-氨基-2-[3-甲基-4-(甲硫基)苄氧基]苄基]-N,N-二甲胺**

将实施例 27 硝基化合物 (2.0g, 6mmol)、Fe 粉 (2.51g, 44.9mmol) 与 CaCl_2 (300mg, 2.7mmol) 在 EtOH (20ml) 与水 (4ml) 中的混合物加热回流 20 小时。冷却至室温后, 在真空中除去溶剂, 使残余物在盐水 (100ml) 与乙醚 (100ml) 之间分配。含水层用乙醚 (50ml) 萃取, 合并有机层, 干燥 (MgSO_4), 蒸发得到产物 (1.47g, 81%), 为橙色的油;

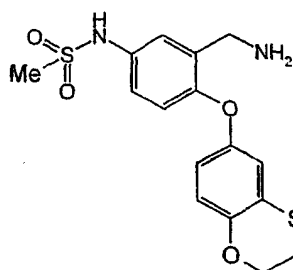
δ_{H} (CDCl_3 ,

300 MHz) 2.22 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.33 (2H, s), 6.59 (1H, dd), 6.60-6.75 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 6.94 (1H, s), 7.10-7.20 (3H, m); MS m/z (ES^+) 303 (MH^+).

实施例 104**N-[5-氨基-2-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)苄基]-N,N-二甲胺**

通过实施例 103 的方法, 从实施例 28 硝基化合物制备标题化合物;

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.20 (6H, s), 3.16 (2H, t), 3.30 (4H, m), 3.54 (2H, br), 6.53 (1H, dd), 6.60 (1H, d), 6.71 (2H, m), 6.79 (1H, d), 7.01 (1H, d); MS m/z (ES^+) 301 (MH^+).

实施例 105**N-[3-(氨基甲基)-4-(2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己烯-6-基氧基)苯基]-甲磺酰胺**

将制备例 95 睛 (720mg, 1.99mmol) 溶于 1M BH₃. THF 的 THF 溶液 (10ml, 10mmol), 将混合物加热回流 3 小时。冷却至室温后, 小心加入 MeOH (10ml) 猝灭反应。蒸发溶剂, 将残余物用 6M HCl (10ml) 处理, 加热回流 1 小时。冷却后, 将混合物用 2M NaOH 碱化, 用饱和 NH₄Cl 水溶液调整 pH 至 7。混合物用 EtOAc (3 x 50ml) 和 DCM (2 x 50ml) 萃取, 合并有机层, 干燥 (MgSO₄), 蒸发得到米色泡沫 (685mg, 94%), 使用时无需进一步纯化;

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 3.00 (3H, s), 3.13 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.40 (2H, m), 6.62 (1H, d), 6.67 (1H, s), 6.79 (2H, d), 7.08 (1H, d), 7.25 (1H, d); MS *m/z* (TS⁺) 367 (MH⁺).

按照实施例 105, 从所指定的前体制备式 Ij 化合物, 即其中 R¹, R² 和 R⁴ 是氢且 R⁵ 是 -NR⁸-SO₂Me 的通式 I 化合物, 如表 12 所示。

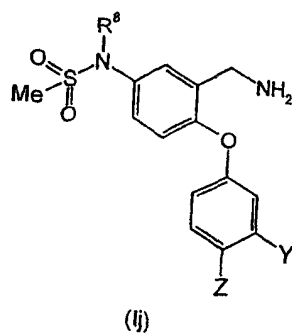
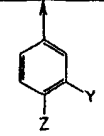
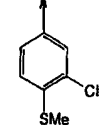
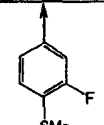
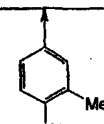
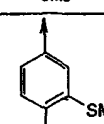
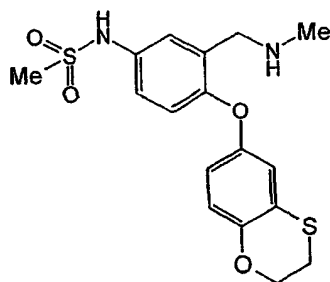


表 12

实施例	前体		R ⁸	数据
106	Prep 96		H	δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.47 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.08 (3H, br), 3.85 (2H, s), 6.87 (2H, m), 6.99 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 7.30 (1H, d); MS <i>m/z</i> (ES ⁻) 371 (M-H ⁺)
107	Prep 97		H	粗品用于后一步: δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.37 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.75 (2H, s), 6.58 (1H, d), 6.71 (2H, m), 6.89 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 7.28 (1H, obs)
108	Prep 100		Me	粗品用于后一步: δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.36 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.83 (3H, m), 7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d).
109	Prep 99		H	δ_{H} (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.24 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.80 (2H, s), 6.60 (1H, d), 6.81-6.87 (2H, m), 7.08-7.17 (2H, m), 7.29 (1H, d); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 353 (MH ⁺), (ES ⁻) 351 (M-H ⁺)

实施例 110

N-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己烯-6-基氧基)-3-[(甲氧基)甲基]苯基]-甲磺酰胺



向五氟苯酚(413mg, 2.24mmol)的乙醚(10ml)溶液加入二环己基碳二亚胺(460mg, 2.23mmol), 然后加入甲酸(95 μ l, 2.5mmol)。将混合物搅拌 2 小时, 然后过滤, 残余物用乙醚洗涤。浓缩滤液至 ~5ml, 加入实施例 105 伯胺(411mg, 1.1mmol)的 DCM (10ml) 溶液。将混合物搅拌 16 小时, 然后浓缩至油性残余物。将该粗油溶于 BH₃. THF 的 THF 溶液(1M, 20ml, 20mmol), 在 N₂ 下加热回流 1.5 小时。冷却至室温

后,小心加入 MeOH (10ml)猝灭反应,然后在真空中浓缩。将油性残余物用 6M HCl 处理,加热回流 30 分钟。冷却至室温后,将混合物用 K_2CO_3 水溶液碱化,用 DCM 萃取(3x)。合并有机萃取液,干燥($MgSO_4$),蒸发。残余物经过柱色谱纯化 [SiO_2 ; 90:10:1 (DCM/MeOH/880NH₃)], 得到无色的油,将其溶于 EtOAc (20ml),用 1M 酸性 HCl (2ml)处理。搅拌 1.5 小时后,过滤收集固体,得到标题产物(282mg, 60%);

 δ_H

(CD_3OD , 400 MHz) 2.78 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.18 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.39 (2H, m), 6.74 (1H, d), 6.80-6.90 (3H, m), 7.22 (1H, d), 7.44 (1H, s); MS m/z (TS^+) 381 (MH^+).

按照实施例 110,从所指定的前体制备式 Ik 化合物,即其中 R^1 和 R^4 是氢、 R^2 是甲基且 R^5 是 $-NHSO_2Me$ 的通式 I 化合物,如表 13 所示。

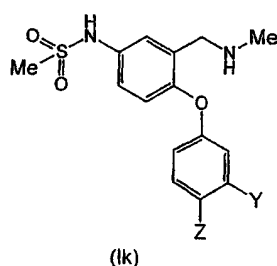
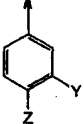
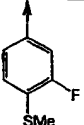
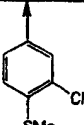
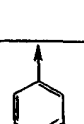


表 13

实施例	前体		数据
111	实施例 107		δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz) 2.40 (6H, s), 2.99 (3H, s), 3.70 (2H, s), 6.64 (2H, t), 6.88 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.25 (2H, s); MS m/z (TS^+) 371 (MH^+)
112	实施例 106		HCl 盐: δ_H (CD_3OD , 400 MHz) 2.55 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.56 (1H, s); MS m/z (TS^+) 387 (MH^+)
113	实施例 109		HCl 盐: δ_H (CD_3OD , 400 MHz) 2.24 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.93 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.93 (1H, s), 7.17 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.43 (1H, s); MS m/z (ES^+) 367 (MH^+), (ES^-) 365 ($M-H^+$)

按照实施例 110, 从所指定的前体制备式 Im 化合物, 即其中 R^1 和 R^4 是氢、 R^2 是甲基且 R^5 是 $-NR^8SO_2Me$ 的通式 I 化合物, 如表 14 所示。

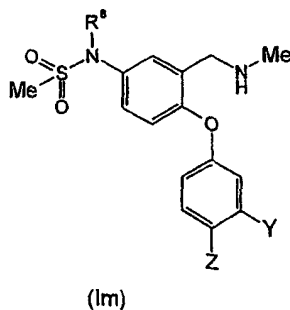
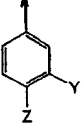
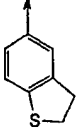


表 14

实施例	前体	R^8		数据
114	Prep 85	H		HCl 盐: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.09 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.88 (4H, t), 3.00 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.80 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.75 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 347 (MH ⁺)
115	Prep 84	H		HCl 盐: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.20 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.97 (3H, s), 4.08 (2H, s), 6.80 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.91 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.39 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 367 (MH ⁺)
116 ^a	Prep 88	Me		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.17 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.79 (1H, d), 6.94 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.81 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 381 (MH ⁺)
117	Prep 89			HCl 盐: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.29 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.60 (2H, t), 3.74 (2H, t), 3.79 (2H, s), 6.78 (3H, m), 7.14 (2H, m), 7.41 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 410 (MH ⁺)
118	Prep 87	H		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.42 (3H, s), 2.58-2.79 (2H, br), 2.94 (3H, s), 3.08 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.38 (2H, m), 6.39 (1H, s), 6.47 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.18 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 381 (MH ⁺)

实施例	前体	R ⁸		数据
119	Prep 86	H		δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.80 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.40 (2H, m), 4.28 (2H, m), 6.85 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.47 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 365 (MH ⁺)

a: 还通过实施例 110 的方法从实施例 108 制备。

按照实施例 12, 从所指定的前体制备式 In 化合物, 即其中 R¹ 和 R² 是甲基、R⁴ 是氢且 R⁵ 是 -NR⁸SO₂Me 的通式 I 化合物, 如表 15 所示。

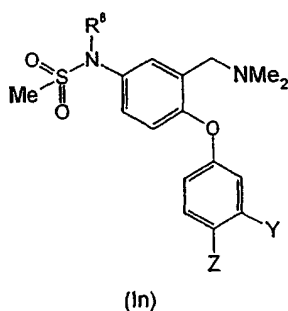
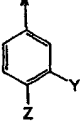
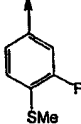
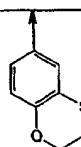
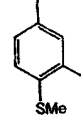
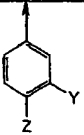
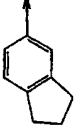
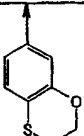

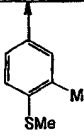
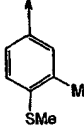
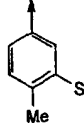
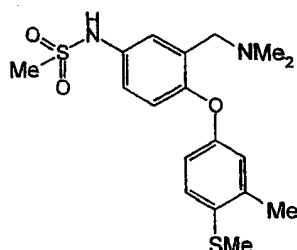


表 15

实施例	前体	R ⁸		数据
120	实施例 111	H		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.42 (3H, s), 2.89 (6H, s), 2.98 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.88 (2H, m), 6.97 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.48 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 385 (MH ⁺)
121 (由伯胺)	实施例 105	H		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.00 (3H, s), 3.13 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.40 (2H, m), 6.62 (1H, d), 6.67 (1H, s), 6.79 (2H, d), 7.08 (1H, d), 7.25 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 367 (MH ⁺)
122 (由伯胺)	实施例 106	H		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.49 (3H, s), 2.93 (6H, s), 3.00 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.95 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.33 (2H, m), 7.54 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 395 (MH ⁺)

实施例	前体	R ⁸		数据
123	实施例 114	H		HCl 盐: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.12 (2H, m), 2.81 (6H, s), 2.91 (4H, t), 3.13 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.73 (1H, d), 6.83 (2H, m), 7.10 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.90 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 360 (MH ⁺)
124	实施例 118	H		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.22 (6H, s), 2.98 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.41 (2H, s), 4.38 (2H, m), 6.36 (1H, s), 6.45 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.27 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 395 (MH ⁺)
125	实施例 117			HCl 盐: δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.38 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.86 (6H, brs), 3.15 (3H, s), 3.73 (2H, brs), 3.87 (2H, brs), 4.35 (2H, brs), 6.82 (3H, brs), 7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 425 (MH ⁺)
126 (由伯胺)	实施例 108	Me		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.29 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.91 (6H, s), 3.26 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.84 (1H, d), 6.97 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.60 (1H, d); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 395 (MH ⁺)
127 (由伯胺)	实施例 109	H		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.27 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.94 (6H, s), 2.99 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.77 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.50 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 381 (MH ⁺), (ES ⁺) 381 (MH ⁺), (ES ⁻) 379 (M-H ⁺)

实施例 128**N-[3-[(二甲氨基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苯基]****甲磺酰胺**

在 0°C 下，向实施例 103 苯胺 (725mg, 2.4mmol) 与 Et₃N (1ml, 7.17mmol) 的 DCM (10ml) 溶液加入甲磺酰氯 (371μl, 4.79mmol)。在 0°C 下搅拌 1 小时后，使反应温热至室温，然后在真空中除去溶剂。向残余物加入 2M NaOH (10ml)，将混合物搅拌过夜。向所得澄清溶液加入饱和 NH₄Cl 水溶液进行中和，用 DCM 萃取 (2 x 30ml)。合并有机层，干燥 (MgSO₄)，蒸发得到油。将其溶于 EtOAc (10ml)。加入 1M 醚性 HCl 沉淀出 HCl 盐，过滤收集产物 (669mg, 67%)；

δ_H (d₆-DMSO, 400 MHz) 2.23 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.75 (6H, s), 3.04 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.84 (1H, d), 6.93 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.17-7.25 (2H, m), 7.50 (1H, s); MS *m/z* (ES⁺) 381 (MH⁺).

按照实施例 128，从所指定的前体制备式 Ip 化合物，即其中 R¹ 和 R² 是甲基、R⁴ 是氢且 R⁵ 是 -NHSO₂R⁹ 的通式 I 化合物，如表 16 所示。

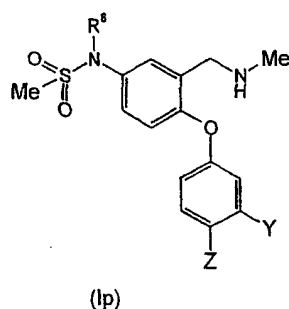



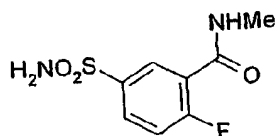
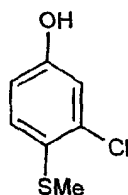


表 16

实施例	前体	R ⁹		数据
129	实施例 104	Me		HCl 盐: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.92 (6H, s), 2.99 (3H, s), 3.26 (2H, t), 3.40 (2H, t), 4.41 (2H, s), 6.88 (2H, d), 7.00 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.50 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 381 (MH ⁺)
130	实施例 103	Et		HCl 盐: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 1.21 (3H, t), 2.23 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.74 (6H, s), 3.16 (2H, q), 4.26 (2H, s), 6.92 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.18-7.25 (2H, m), 7.51 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 395 (MH ⁺)

制备例制备例 15-(氨基磺酰基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺

在室温和氮下, 向 5-(氨基磺酰基)-2-氟苯甲酸 [按照 Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 582-7 制备] (22.98g, 105mmol) 的 THF (500ml) 溶液加入羰基二咪唑 (17g, 105mmol)。搅拌 2.25 小时后, 滴加甲胺的 THF 溶液 (2M, 70ml, 140mmol), 将反应搅拌 18 小时。浓缩粗反应混合物至小体积, 向所得浓稠的油加入 EtOAc (150ml)。搅拌该混合物, 有颗粒状沉淀生成, 过滤收集之。将含有咪唑的该粗产物悬浮在 DCM (300ml) 中, 加热回流 5 小时。冷却至室温后, 过滤混合物, 得到所需产物 (19.8g, 81%), 含有 <2%w/w 咪唑; ¹H NMR δ_H (300 MHz, d₄-MeOH) 2.97 (3H, s), 7.40 (1H, t), 8.05 (1H, m), 8.29 (1H, d); MS *m/z* (TS⁺) 250 (MNH₄⁺)

制备例 23-氯-4-(甲硫基)苯酚(i) 2-氯-1-(甲硫基)-4-硝基苯的制备

在室温下，向 4-氯-3-氯硝基苯 (27g, 156mmol) 的 DMF (150ml) 溶液加入 5-叔丁基-4-羟基-2-甲基苯基硫醚 (100mg)，然后加入硫代甲醇钠 (NaSMe) (10g, 143mmol)，将反应搅拌 6 小时。在真空中除去 DMF，使残余物在乙醚 (1L) 与水 (1L) 之间分配。将乙醚层用水 (1L) 和盐水 (1L) 洗涤，干燥 (MgSO₄)，在减压下除去溶剂。残余物经过柱色谱纯化 (SiO₂; DCM: 戊烷 1:5 增加极性至 3:7)，得到标题化合物 (15.22g, 49%)，为黄色固体；

δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 2.53

(3H, s), 7.20 (1H, d), 8.09 (1H, dd), 8.20 (1H, d).

(ii) 3-氯-4-(甲硫基)苯胺的制备

向上述化合物 (14.08g, 69mmol) 在乙酸 (300ml) 与水 (60ml) 中的混合物加入 Fe 粉 (23g, 412mmol)，将反应混合物打漩直至全部原料已经溶解。将混合物放置 1.5 小时，然后在减压下除去乙酸。将残余物溶于饱和 NaHCO₃ 水溶液 (500ml) 和 EtOAc (500ml)，通过 Arbocel® 过滤。分离各层，含水相用 EtOAc (300ml) 萃取，合并有机层，用盐水洗涤，干燥 (MgSO₄)，在真空中除去溶剂，得到标题化合物 (11.52g, 96%)，为米色固体；

δ_{H} (400 MHz, CDCl₃)

2.38 (3H, s), 3.66 (2H, br), 6.53 (1H, dd), 6.70 (1H, d), 7.12 (1H, d); MS *m/z* (ES⁺) 174 (MH⁺).

(iii) 3-氯-4-(甲硫基)苯酚的制备

将上述苯胺 (11.5g, 66.2mmol) 溶于少量 THF (~15ml)，在剧烈搅拌下加入水 (500ml)，然后加入浓 H₂SO₄ (25ml)。在冰水浴中冷却混合物，在反应混合物的表面以下经由吸移管加入 NaNO₂ (5.0g, 72.5mmol) 的冰水 (10ml) 溶液。将反应在 0°C 下搅拌 1.5 小时，将所得黄色/褐色溶液从其余固体中滗析到含有冰 (~200g) 的滴液漏斗内。在室温下，将该溶液以稳定速率历经 7 分钟加入到剧烈搅拌着的 Cu(NO₃)₂ (230g, 0.99mol) 与 Cu₂O (8.52g, 67.4mmol) 在水 (1L) 中的混合物中。加入完全后，将混合物搅拌另外 15 分钟，然后用乙醚

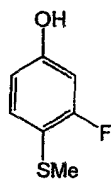
(500ml) 萃取。将残留在反应烧瓶内的红色/褐色固体溶于 MeOH (100ml)，用乙醚(300ml)稀释，然后倒入上述含水层。分离乙醚层，合并有机层，用 1M NaOH 萃取(3 x 100ml)。将含水萃取液用浓 HCl 酸化，然后用乙醚萃取(2 x 150ml)。然后将乙醚层用盐水洗涤，干燥 (MgSO₄)，在真空中除去溶剂，得到苯酚(5.465g, 47%)，为褐色结晶性固体；

δ_{H} (400 MHz,

CDCl₃) 2.44 (3H, s), 5.08 (1H, br), 6.77 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.18 (1H, d); MS *m/z* (ES⁻) 173 (M-H⁺).

制备例 3

3-氟-4-(甲硫基)苯酚



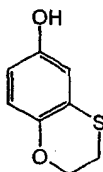
利用与上述制备例 2 相似的方法，从商业上可得到的 3,4-二氟硝基苯制备该化合物；

δ_{H} (CDCl₃,

300 MHz) 2.40 (3H, s), 5.03 (1H, br), 6.60 (2H, m), 7.27 (1H, m obscured); MS *m/z* (ES⁻) 157 (M-H⁺).

制备例 4

2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己烯-6-醇

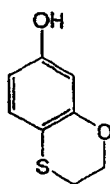


将 1,2-二溴乙烷(2.3ml, 26.7mmol)和 K₂CO₃ (8.21g, 59.4mmol) 悬浮在丙酮(250ml)中，向搅拌着的混合物历经 4 小时加入 2-硫基-1,4-苯二酚(按照 J. Org. Chem. 1990, 55, 2736 制备)(4.22g, 29.7mmol)的丙酮(50ml)溶液。一旦加入完全，继续搅拌另外 10 小时，然后在真空中除去溶剂。使残余物在水(50ml)与 EtOAc (50ml)之间分

配, 含水层用 EtOAc (50ml) 萃取, 合并有机层, 干燥(MgSO₄), 蒸发。残余物经过柱色谱纯化 [SiO₂; 9:1 (戊烷/EtOAc)], 得到标题化合物 (2.48g, 55%), 为淡橙色油; δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 3.08 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.44 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.49 (1H, s), 6.66 (1H, d); MS *m/z* (ES⁻) 167 (M-H⁺).

制备例 5

2, 3-二氢-1, 4-苯并氧硫杂环己烯-7-醇

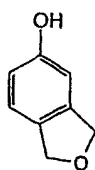


按照与制备例 4 化合物相似的方式, 从 4-硫基-1, 3-苯二酚 (按照 J. Org. Chem. 1979, 26, 4971-4973 制备) 制备标题化合物;

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 3.05 (2H, t), 4.37 (2H, t), 6.32 (1H, s), 6.35 (1H, d), 6.84 (1H, d); MS *m/z* (TS⁺) 169 (MH⁺).

制备例 6

1, 3-二氢-2-苯并呋喃-5-醇



将 1, 3-二氢-2-苯并呋喃-5-胺 (按照 US 4000286 制备) (2.7g, 20mmol) 溶于水 (300ml) 与浓 H₂SO₄ (21ml) 的混合物, 冷却至 0°C, 历经 15 分钟加入 NaNO₂ (1.43g, 20.7mmol) 的水 (10ml) 溶液。在 0°C 下搅拌 1 小时后, 将混合物在 10°C 下搅拌 30 分钟, 加入尿素, 直至观察到淀粉/KI 试纸试验阴性。然后在 90°C 下将溶液历经 2 分钟倒入水 (180ml) 与浓 H₂SO₄ (12.6ml) 的混合物中, 在该温度下搅拌 1.5 小时。过滤热的混合物, 然后冷却至室温。含水混合物用 EtOAc 萃取 (2 x

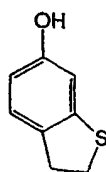
100ml), 合并有机层, 干燥(MgSO₄), 蒸发得到标题苯酚(974mg, 36%), 为乳油状固体;

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 5.03 (4H, s), 6.71 (2H, m), 7.08

(1H, d).

制备例 7

2, 3-二氢-1-苯并噻吩-6-醇



(i) 2, 3-二氢-1-苯并噻吩-6-醇 1, 1-二氧化物的制备

加热 2, 3-二氢-1-苯并噻吩-6-胺 1, 1-二氧化物 (按照 J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5939 制备) (15.73g, 85.8mmol) 的水 (500ml) 与浓 H₂SO₄ (35ml) 悬液, 直至形成溶液。将混合物冷却至 0°C, 然后历经 5 分钟加入 NaNO₂ (6.22g, 90mmol) 的水 (15ml) 溶液。将反应在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后加入尿素, 以除去过量的亚硝酸酯, 直至淀粉/KI 试纸试验得到阴性结果。使混合物温热至室温, 然后在搅拌下加入到 90°C 的浓 H₂SO₄ (55ml) 与水 (750ml) 的混合物中。将反应再次加热至 90°C, 在该温度下搅拌 30 分钟。将热的反应混合物通过 Arbocel® 过滤, 然后在室温下搅拌过夜。含水混合物用乙醚 (2.5L) 萃取, 然后用 EtOAc 萃取 (5 x 500ml), 合并有机层, 干燥(MgSO₄), 蒸发得到所需苯酚 (12.7g, 80%), 使用时无需进一步纯化;

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 3.30 (2H, m), 3.50 (2H, m), 7.05 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.23 (1H, m); MS *m/z* (ES⁻) 183 (M-H⁺).

(ii) 2, 3-二氢-1-苯并噻吩-6-醇的制备

向 DIBAL 的甲苯溶液 (1M, 100ml, 100mmol) 加入阶段 (i) 砜 (4.84g, 26.3mmol) 的甲苯 (100ml) 与 THF (70ml) 溶液, 然后将混合物加热回流 16 小时。冷却至室温后, 小心加入 EtOH (75ml), 然后在搅拌下加入水 (100ml)。向所得浓稠悬液加入 6M HCl, 分离有机层。

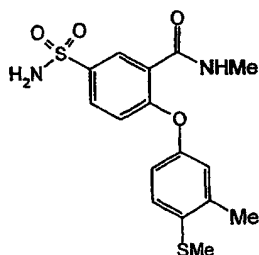
含水层用 EtOAc 萃取 (3 x 150ml), 合并有机层, 干燥 (MgSO₄), 蒸发至米色固体。经过柱色谱纯化 [SiO₂; DCM/MeOH/880NH₃ (97:3:0.25) 增加极性至 (95:5:0.5)], 得到所需标题苯酚, 为米色固体 (1.85g, 53%);

δ_H (CD₃OD, 400 MHz) 3.13 (2H, t),

3.30 (2H, m), 6.41 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.98 (1H, d); MS *m/z* (ES⁻) 151 (M-H⁺).

制备例 8

5-(氨基磺酰基)-2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-N-甲基苯甲酰胺



将制备例 1 氟酰胺 (732mg, 3.15mmol) 用 4-(甲硫基)-间甲酚 (商业上可得到) (535mg, 3.47mmol) 和碳酸钾 (457mg, 3.31mmol) 的 DMF (10ml) 溶液处理。将混合物在 100°C 下加热 5 小时。在减压下蒸发除去溶剂, 残余物用 2M HCl (10ml) 处理。所得悬液用二氯甲烷萃取若干次。合并二氯甲烷层, 含有悬液, 蒸发至固体残余物。残余物用乙醚 (5ml) 研制, 其余固体用乙醚洗涤 (3 x 10ml), 得到灰白色固体 (765mg, 66%);

66%). δ_H (300 MHz, d₆-DMSO) 2.28 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.70 (3H, d), 6.90 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.35 (2H, s), 7.79 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.30 (1H, m); MS *m/z* (TS⁺) 367 (MH⁺), 385 (MNH₄⁺).

制备例 9 - 18

按照制备例 8, 使用制备例 1 磺酰胺和所指定的苯酚制备式 Va 化

合物，即其中 T 是 $-C(=O)NHMe$ 、 R^4 是氢且 R^5 是 $-SO_2NH_2$ 的通式 V 化合物，如表 17 所示。

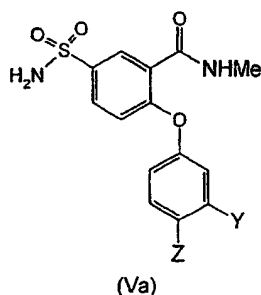
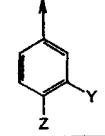
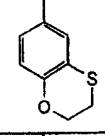
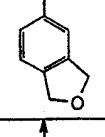
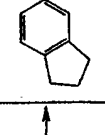
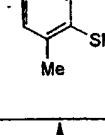
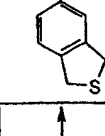
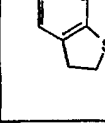


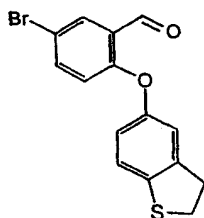
表 17

制备例	前体 苯酚		数据
9	<i>Synth. Commun.</i> 1991, 21, 959-964		δ_H (d_6 -DMSO, 400 MHz) 2.80 (3H, d), 3.20 (2H, t), 3.40 (2H, t), 6.90 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.80 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, brs); MS m/z (TS^+) 365 (MH^+)
10	Prep 5		δ_H (CD_3OD , 400 MHz) 2.92 (3H, s), 3.17 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 6.97 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.31 (1H, s); MS m/z (TS^+) 381 (MH^+)
11	Prep 3		δ_H (CD_3OD , 400 MHz) 2.43 (3H, s), 2.97 (1H, s), 6.89 (2H, m), 7.00 (1H, d), 7.39 (1H, br), 7.88 (1H, brd), 8.23 (1H, s); MS m/z (ES^+) 371 (MH^+)
12	Prep 2		δ_H (CD_3OD , 400 MHz) 2.85 (3H, s), 2.99 (3H, s), 6.99 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.28 (1H, s); MS m/z (ES^+) 387 (MH^+)

制备例	前体 苯酚		数据
13	Prep 4		δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.87 (3H, brs), 3.13 (2H, brs), 4.37 (2H, brs), 6.73 (1H, brs), 6.82 (3H, m), 7.82 (1H, s), 8.28 (1H, brs); MS m/z (ES ⁺) 381 (MH ⁺)
14	Prep 6		δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.79 (3H, s), 4.98 (4H, brs), 6.92 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.37 (3H, m), 7.79 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 349 (MH ⁺)
15	商购的		δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.08 (2H, m), 2.90 (7H, m), 6.84 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.31 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 347 (MH ⁺)
16	Tetrahedron 1982, 38, 2721 & Synthesis 1982, 475		使用时不需提纯 的产物
17	Prep 101		δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.88 (3H, s), 4.20 (4H, s), 6.89 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.28 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 382 (MNH ₄ ⁺)
18	Prep 7		δ_H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) 2.78 (3H, d), 3.23 (2H, m), 3.40 (2H, m), 6.75 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.02 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.26 (1H, br, d); MS m/z (ES ⁻) 363 (M-H ⁺)

制备例 19

5-溴-2-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)苯甲醛



将 5-溴-2-氧苯甲醛 (1.08g, 5.32mmol)、5-羟基-2,3-二氢苯并噻吩 (如 Synth. Commun. 1991, 21, 959-964 所述制备) (808mg, 5.31mmol) 与 K₂CO₃ (1.47g, 10.6mmol) 在 DMF (5ml) 中的混合物在 90°C 下加热 16 小时。冷却至室温后, 使混合物在水 (50ml) 与乙醚 (50ml)

之间分配，含水层用乙醚(50ml)萃取。合并有机萃取液，用水(50ml)洗涤，干燥(MgSO₄)，蒸发。残余物经过柱色谱纯化[SiO₂; 9:1(戊烷/EtOAc)]，然后用乙醚研制，得到产物(1.1g, 62%)，为淡黄色固体；

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 3.28 (2H, t), 3.41 (2H, t), 6.78 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.92 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.58 (1H, d), 8.00 (1H, s), 10.43 (1H, s).

按照制备例 19，使所指定的苯酚与所需 2-氟苯甲醛反应，制备通式 II 化合物，如表 18 所示。在大多数情况下，含水操作后的粗反应产物直接用于随后的步骤，无需进一步纯化。

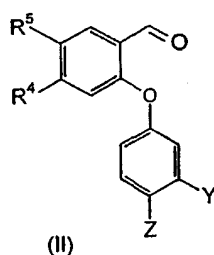
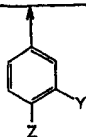
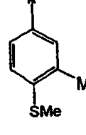
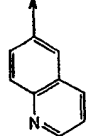
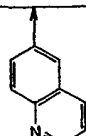
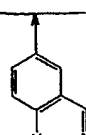
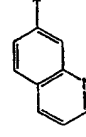
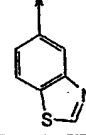
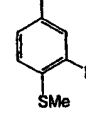
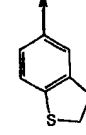
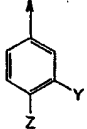
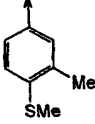
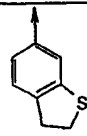
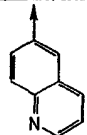


表 18

制备例	前体苯酚	R ⁴	R ⁵		数据
20	Prep 3	H	Br		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.48 (3H, s), 6.81 (3H, m), 7.37 (1H, t), 7.64 (1H, d), 8.06 (1H, s), 10.39 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 358, 360 (MNH ₄ ⁺)
21	Prep 5	H	Br		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.13 (2H, m), 4.42 (2H, m), 6.55 (1H, s), 6.59 (1H, d), 6.81 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.01 (1H, s), 10.40 (1H, s)
22	Prep 2	H	Br		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.43 (3H, s), 6.78 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.00 (1H, s)
23	商购的	H	Br		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.35 (3H, s), 2.49 (3H, s), 6.78 (1H, d), 6.90 (2H, s), 7.22 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.05 (1H, s), 10.45 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 356, 354 (MNH ₄ ⁺)

制备例	前体 苯酚	R ⁴	R ⁵		数据
24	商购的	H	MeO		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.35 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.82 (1H, d), 6.83 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.19 (1H, d), 7.40 (1H, d), 10.40 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 389 (MH ⁺)
25	商购的	H	F		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 7.02 (1H, dd), 7.21 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 8.01 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.88 (1H, d), 10.43 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 268 (MH ⁺)
26	商购的	H	H		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 6.97 (1H, d), 7.21-7.27 (2H, m), 7.38 (1H, dd), 7.49-7.58 (2H, m), 7.92-8.01 (2H, m), 8.11 (1H, d), 8.83 (1H, d), 10.50 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 272 (MNa ⁺), (ES ⁻) 248 (M-H ⁺)
27	<i>J. Chem. Soc.</i> 1952, 4985-4993	H	H		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 7.08 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.79 (1H, dd), 8.01 (1H, d), 8.13 (1H, d), 9.29 (1H, d), 10.45 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 251 (MH ⁺)
28	商购的	H	H		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 7.09 (1H, d), 7.28 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50 (1H, br), 7.59 (1H, m), 7.86 (1H, dd), 7.99 (1H, dt), 8.15 (1H, d), 8.86 (1H, m), 10.46 (1H, s); MS <i>m/z</i> 250 (MH ⁺)
29	<i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 1978, 26, 1443	H	H		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 6.91 (1H, d), 7.25 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.96 (1H, m), 8.12 (1H, d), 8.95 (1H, s), 10.5 (1H, s); MS <i>m/z</i> 256 (MH ⁺)
30	商购的	H	H		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.35 (3H, s), 3.44 (3H, s), 6.87 (3H, m), 7.17 (2H, m), 7.50 (1H, t), 7.92 (1H, dd), 10.52 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 256 (MH ⁺)
31	<i>Synth. Commun.</i> 1991, 21, 959-964	H	H		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.26 (2H, t), 3.39 (2H, m), 6.85 (2H, t), 6.92 (1H, s), 7.18 (2H, m), 7.48 (1H, t), 7.92 (1H, d), 10.51 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 257 (MH ⁺)

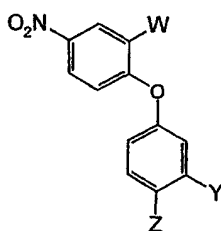
制备例	前体 苯酚	R ⁴	R ⁵		数据
32	商购的	Br	H		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.36 (3H, s), 2.44 (3H, s), 6.88 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.18-7.25 (2H, obs), 7.77 (1H, d), 10.43 (1H, s)
33	Prep 7	H	Br		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.27 (2H, m), 3.42 (2H, m), 6.67 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.90 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.58 (1H, d), 8.01 (1H, s), 10.41 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 354 (MNH ₄ ⁺)
34 ^a	商购的	H	CN		δ_H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 6.26 (1H, d), 6.43 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.65-7.71 (2H, m), 7.88 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.89 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁻) 273 (M-H), (ES ⁺) 275 (MH ⁺)

a: 4-氯-3-甲酰基苜睛是按照 Synth. Commun. 1997, 27(7), 1199 和 J. Org. Chem. 1961, 26, 2522 合成的。

制备例 30 产物还是如下制备的。

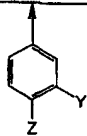
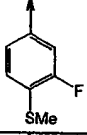

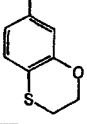
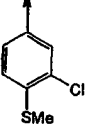

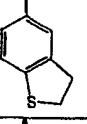

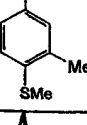

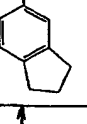
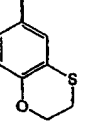
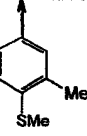
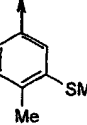
向 DMF (2L) 连续加入碳酸钾 (334.1g, 2.42mol) 和 4-(甲硫基)-间甲酚 (273.4g, 1.77mol)。然后向浆液加入 2-氯苯甲醛 (200g, 1.61mol), 在 100-110°C 的范围内加热混合物。48 小时后, 使反应混合物冷却至室温, 加入水 (1.2L)。将溶液冷却至 10°C 以下, 用浓 HCl (0.37L) 调整 pH 至 5, 同时保持温度在 10°C 以下。加入水 (0.15L) 和二氯甲烷 (0.9L), 搅拌混合物。分离各层, 有机层用水洗涤 (4 x 0.75L)。蒸馏溶剂, 以共沸除去水。根据需要加入新鲜的二氯甲烷。然后在真空中浓缩无水二氯甲烷溶液, 得到粗产物, 为油 (422g, 100%)。

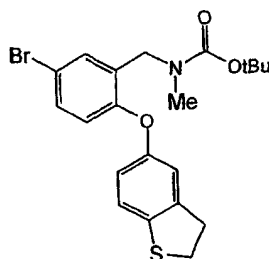
按照制备例 19, 使用 2-氯-5-硝基苯甲醛或 2-氯-5-硝基苜睛和所指定的苯酚制备式 IX 化合物, 如表 19 所示。关于这些反应, 更短的反应时间 (约 2-3 小时) 通常足以实现良好的转化。在大多数情况下, 含水操作后的粗反应产物直接用于随后的步骤, 无需进一步纯化。



(IX)

表 19

制备例	前体	W		数据
35	Prep 3	-C≡N		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.48 (3H, s), 6.85-6.95 (3H, m), 7.28 (1H, t), 8.30 (1H, d), 8.52 (1H, s)
36	Prep 5			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.14 (2H, d), 4.43 (2H, d), 6.62 (2H, m), 6.92 (1H, d), 7.08 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.72 (1H, s), 10.51 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 318 (MH ⁺)
37	Prep 2	-C≡N		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.55 (3H, s), 6.94 (1H, d), 7.09 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.27 (1H, d), 8.36 (1H, dd), 8.60 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 338 (MNH ₄ ⁺)
38	<i>Synth. Commun.</i> 1991, 21, 959-964			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.29 (2H, m), 3.42 (2H, m), 6.88 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.23 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.75 (1H, s), 10.54 (1H, s)
39	商购的			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.38 (3H, s), 2.50 (3H, s), 6.92 (1H, d), 6.99 (2H, m), 7.24 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 8.78 (1H, d), 10.57 (1H, s)
40	商购的			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.18 (2H, m), 2.95 (4H, t), 6.90 (2H, m), 7.29 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.79 (1H, s), 10.59 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 301 (MNH ₄ ⁺)
41	Prep 4	-C≡N		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.18 (2H, t), 4.44 (2H, t), 6.76 (1H, d), 6.86 (1H, s), 6.92 (2H, d), 8.32 (1H, d), 8.57 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 332 (MNH ₄ ⁺)
42	商购的	-C≡N		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.47 (3H, s), 6.87 (1H, d), 6.94 (2H, m), 7.21 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 8.51 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 318 (MNH ₄ ⁺)
43	<i>Tetrahedron</i> 1982, 38, 2721 & <i>Synthesis</i> 1982, 475	-C≡N		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.31 (3H, s), 2.41 (3H, s), 6.76 (1H, dd), 6.85 (2H, m), 7.19 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.53 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 318 (MNH ₄ ⁺)

制备例 44**5-溴-2-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)苄基(甲基)氨基甲酸叔丁酯**

将实施例 36 盐酸盐 (1.04g, 2.7mmol) 悬浮在 DCM (12ml) 中, 加入 Et_3N (750 μl , 5.38mmol), 然后加入二碳酸二叔丁酯 (766mg, 3.51mmol)。在室温下搅拌 20 分钟后, 加入 0.2M HCl (20ml) 猝灭反应。分离充分摇动过的混合物, 含水层用 DCM (10ml) 萃取。合并有机层, 干燥 (MgSO_4), 蒸发得到产物 (假设定量收率), 为无色的油, 使用时无需进一步纯化;

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 1.56 (9H, s), 2.82-2.98 (3H, brd), 3.23 (2H, t), 3.40 (2H, t), 4.44 (2H, brd), 6.71 (2H, d), 6.79 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.39 (1H, s).

按照制备例 44, 从所指定的前体开始制备式 X 化合物, 如表 20 所示。

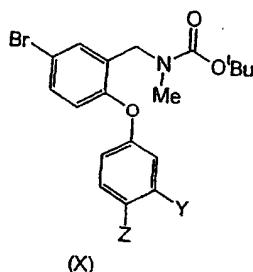
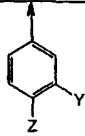
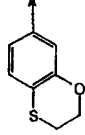
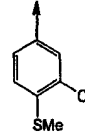
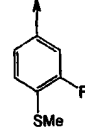
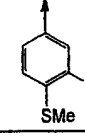
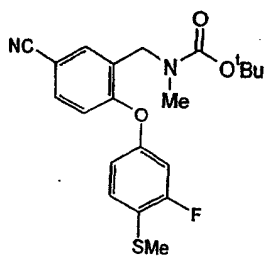


表 20

制备例	前体		数据
45	实施例 38		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.41 (9H, brs), 2.81 (3H, m), 3.07 (2H, m), 4.36 (4H, m), 6.38 (1H, s), 6.43 (1H, d), 6.71 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.34 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 468 (MH ⁺)
46	实施例 39		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.48 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.82 (3H, brd), 4.39 (2H, brd), 6.73 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.93 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.39 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 474 (MH ⁺)
47	实施例 37		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.46 (9H, brs), 2.46 (3H, s), 2.89 (3H, brs), 4.41 (2H, brs), 6.68 (2H, m), 6.82 (1H, d), 7.27 (1H, obs), 7.40 (1H, d), 7.43 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 458 (MH ⁺)
48	实施例 44		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.45 (9H, br) 2.38 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.90 (3H, br), 4.47 (2H, br), 6.70-6.81 (3H, m) 7.20 (1H, d), 7.24-7.58 (2H, m)

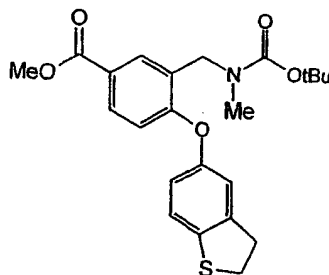
制备例 49

5-氰基-2-[3-氟-4-(甲硫基)苯氧基]苄基-(甲基)氨基甲酸叔丁酯



通过实施例 78 的方法，从制备例 47 溴化物制备标题化合物；

δ_{H} (CDCl₃, 300 MHz) 1.48 (9H, brs), 2.50 (3H, s), 2.93 (3H, brs), 4.55 (2H, brs), 6.79 (2H, m), 6.88 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.59 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 403 (MH⁺).

制备例 50**3-{[(叔丁氧羰基)(甲基)氨基]甲基}-4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)苯甲酸甲酯**

将制备例 44 溴化物 (1.22g, 2.7mmol)、Et₃N (1.13ml, 8.11mmol) 与二氯双(三苯膦)钯(II) (190mg, 0.27mmol) 在 MeOH (14ml) 中的混合物在 80°C 和 100psi CO 压力下加热 18 小时。tlc 分析显示反应不完全, 因此加入另一部分催化剂 (190mg, 0.27mmol), 将混合物在 100°C 和 100psi CO 压力下加热 24 小时。将混合物用 EtOAc (20ml) 稀释, 通过硅胶垫过滤, 用过量 EtOAc 洗脱。在真空中除去溶剂, 使残余物在 EtOAc (50ml) 与水:880NH₃ 的 2:1 混合物 (50ml) 之间分配。含水层用 EtOAc (25ml) 萃取, 合并有机层, 干燥 (MgSO₄), 蒸发。经过柱色谱纯化 [SiO₂; 4:1 (戊烷/EtOAc)], 得到产物 (970mg, 84%), 为油;

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 1.42

(9H, s), 2.90 (3H, brs), 3.22 (2H, t), 3.38 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.50 (2H, brd), 6.74 (2H, d), 6.82 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.93 (1H, brd); MS *m/z* (ES⁺) 430 (MH⁺).

按照制备例 50, 从所指定的前体开始制备式 XI 化合物, 如表 21 所示。

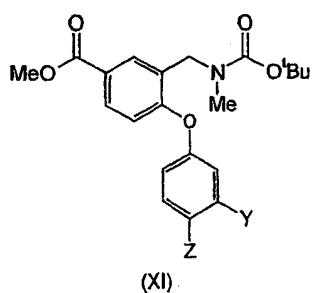
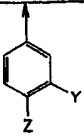
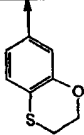
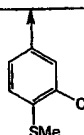
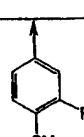
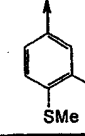
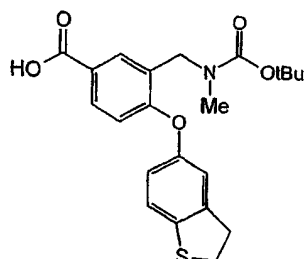


表 21

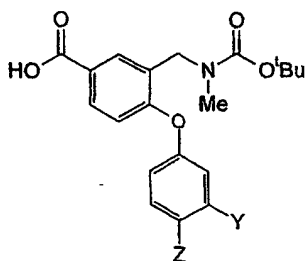
制备例	前体		数据
51	Prep 45		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.42 (9H, s), 2.86 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.37 (2H, m), 4.48 (2H, m), 6.48 (2H, m), 6.79 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.95 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 446 (MH ⁺)
52	Prep 46		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.43 (9H, brs), 2.47 (3H, s), 2.88 (3H, brd), 3.90 (3H, s), 4.51 (2H, brd), 6.81 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.98 (1H, brd); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 469 (MNH ₄ ⁺)
53	Prep 47		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.47 (9H, brs), 2.46 (3H, s), 2.91 (3H, brs), 3.94 (3H, s), 4.52 (2H, brs), 6.78 (2H, m), 6.91 (1H, d), 7.35 (1H, m), 7.92 (1H, d), 8.02 (1H, brs); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 453 (MNH ₄ ⁺)
54	Prep 48		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.44 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.94 (3H, br), 3.90 (3H, s), 4.73 (2H, br), 6.79-6.87 (3H, m), 7.20 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.00 (1H, br); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 454 (MNa ⁺)

制备例 55**3-[[(叔丁氧羰基) (甲基) 氨基] 甲基]-4-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基) 苯甲酸**

将制备例 50 酯 (970mg, 2.26mmol) 的 THF (20ml) 与 1M LiOH (20ml) 溶液加热回流 16 小时。冷却至室温后, 在真空中除去 THF, 残余物用饱和 NH_4Cl 水溶液中和, 混合物用 DCM (100ml) 萃取, 然后用乙醚 (100ml) 萃取。合并有机层, 干燥 (MgSO_4), 蒸发得到白色泡沫 (960mg), 使用时无需进一步纯化;

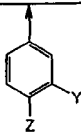
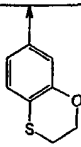
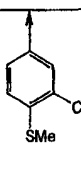
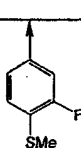
δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 1.30 (9H, s), 2.78 (3H, brs), 3.20 (2H, brs), 3.38 (2H, t), 4.41 (2H, m), 6.62 (2H, m), 6.78 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.99 (1H, m); MS m/z (ES^-) 414 (M-H).

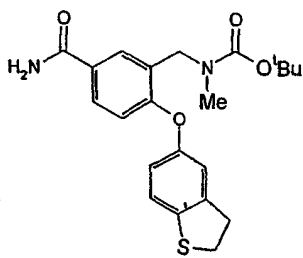
按照制备例 55, 从所指定的前体制备式 XII 化合物, 如表 22 所示。



(XII)

表 22

制备例	前体		数据
56	Prep 51		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.26 (9H, s), 2.74 (3H, s), 3.02 (2H, m), 4.31 (4H, m), 6.38 (2H, m), 6.64 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.68 (1H, brs), 7.78 (1H, brs); MS m/z (ES ⁻) 430 (M-H ⁺)
57	Prep 52		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.44 (9H, brs), 2.49 (3H, s), 2.92 (3H, brd), 4.57 (2H, brd), 6.82 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.04 (1H, brd); MS m/z (ES ⁻) 436 (M-H ⁺)
58	Prep 53		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.46 (9H, brs), 2.49 (3H, s), 2.93 (3H, brs), 4.57 (2H, brs), 6.77 (2H, m), 6.92 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.99 (1H, d), 8.08 (1H, brs); MS m/z (ES ⁻) 420 (M-H ⁺)

制备例 595-(氨基羰基)-2-(2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基氧基)苄基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

向制备例 55 酸 (318mg, 0.77mmol) 的 DCM (10ml) 溶液加入 Et₃N (267 μ l, 1.92mmol)、HOBT·H₂O (129mg, 0.84mmol) 和 WSCDI (191mg, 1.0mmol), 将混合物搅拌 1 小时, 然后加入饱和 NH₃ 的 THF 溶液 (2ml)。搅拌另外 16 小时后, 将反应用水 (50ml)、0.2M HCl (20ml) 和 DCM (25ml) 稀释。分离有机层, 含水层用 DCM (25ml) 萃取。合并有机层, 干燥 (MgSO₄), 蒸发得到白色泡沫 (假设定量收率), 使用时无需进一步纯化;

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 1.44

(9H, s), 2.91 (3H, br), 3.27 (2H, t), 3.40 (2H, t), 4.54 (2H, br), 6.75-6.88 (3H, m), 7.18 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.74 (1H, s).

按照制备例 59, 从所指定的前体制备式 XIII 化合物, 如表 23 所示。

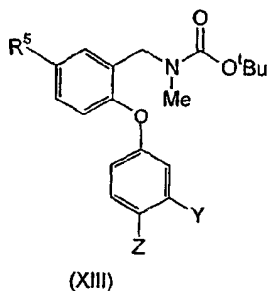
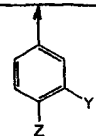
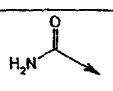
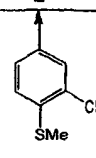
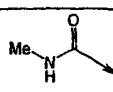
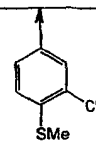
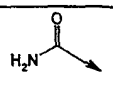
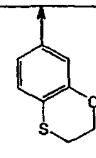
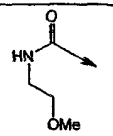
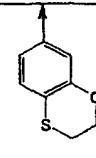


表 23

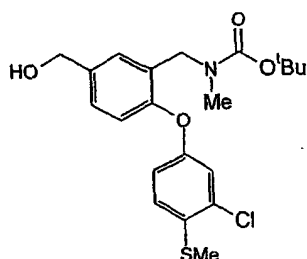
制备例	前体	R ⁵		数据
60	Prep 55			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.43 (9H, s), 2.83-3.00 (6H, m), 3.24 (2H, t), 3.39 (2H, t), 4.51 (2H, brs), 6.70-6.85 (3H, m), 7.15 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.68 (1H, s)
61	Prep 55			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.46 (9H, s), 2.89 (3H, br), 3.24 (2H, t), 3.37-3.43 (5H, m), 3.56 (2H, t), 3.63 (2H, m), 4.54 (2H, br), 6.46 (1H, br), 6.75-6.86 (3H, m), 7.16 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.69 (1H, s)
62	Prep 58			δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 1.29 (9H, br), 2.40 (3H, s), 2.75 (3H, s), 4.39 (2H, s), 6.78 (1H, d), 6.91 (2H, m), 7.23 (1H, br), 7.36 (1H, t), 7.78 (2H, m), 7.90 (1H, br); MS m/z (TS ⁺) 438 (MNH ₄ ⁺)
63	Prep 58			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.41 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.92 (3H, brs), 2.98 (3H, d), 4.45 (2H, brs), 6.10 (1H, brs), 6.67 (2H, m), 6.88 (1H, d), 7.27 (1H, obs), 7.63 (2H, m); MS m/z (TS ⁺) 452 (MNH ₄ ⁺)
64	Prep 58			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.40 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.81 (3H, brs), 3.35 (3H, s), 3.53 (2H, m), 3.61 (2H, m), 4.44 (2H, brs), 6.45 (1H, brs), 6.66 (2H, m), 6.87 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.72 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 479 (MH ⁺)

制备例	前体	R ⁵		数据
65	Prep 57			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.43 (9H, brs), 2.47 (3H, s), 2.90 (3H, brd), 4.52 (2H, brs), 6.87 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.03 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.78 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁻) 435 (M-H ⁺)
66	Prep 57			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.42 (9H, brs), 2.47 (3H, s), 2.88 (3H, brd), 3.00 (3H, d), 4.48 (2H, brs), 6.16 (1H, brd), 6.85 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.67 (2H, m); MS <i>m/z</i> (ES ⁻) 449 (M-H ⁺)
67	Prep 56			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.42 (9H, s), 2.86 (3H, m), 3.08 (2H, m), 3.97 (2H, m), 4.48 (2H, brs), 5.86-6.27 (2H, brs), 6.45 (1H, s), 6.49 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.71 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 331 (MH ⁺ -Boc)
68	Prep 56			δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.26 (9H, s), 2.74 (3H, s), 3.02 (2H, m), 4.31 (4H, m), 6.38 (2H, m), 6.64 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.68 (1H, brs), 7.78 (1H, brs); MS <i>m/z</i> (ES ⁻) 430 (M-H ⁺)

制备例 69

2-[3-氯-4-(甲硫基)苯氧基]-5-(羟甲基)苄基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

叔丁酯



在 N₂ 下, 向制备例 52 酯 (452mg, 1mmol) 的 THF (10ml) 溶液滴加 LiAlH₄ 的 THF 溶液 (1M, 2ml, 2mmol)。一旦通过 tlc 分析判断反应

完全，加入乙醚(10ml)，小心加入 2M NaOH 猝灭过量 LiAlH_4 。分离有机层，用盐水洗涤，干燥(MgSO_4)，蒸发。残余物经过柱色谱纯化 [SiO_2 ; 39:1 (DCM/MeOH)]，得到所需醇(200mg, 47%)，为胶状白色固体；

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 1.41 (9H, brs), 1.80 (1H, brs), 2.43 (3H, s), 2.81 (3H, brd), 4.42 (2H, brd), 4.66 (2H, s), 6.82 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.96 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.27 (2H, obs); MS m/z (ES^+) 446 (MNa^+).

按照制备例 69，从所指定的前体开始制备式 XIV 化合物，如表 24 所示。

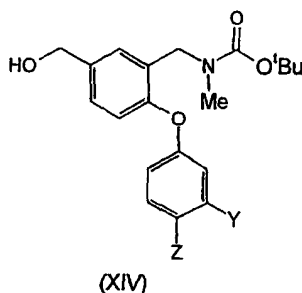
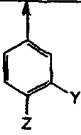
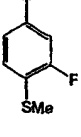
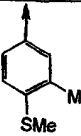
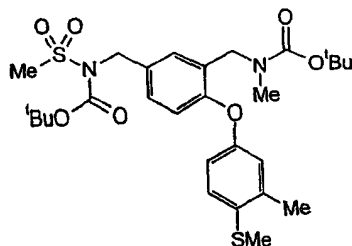


表 24

制备例	前体		数据
70	Prep 53		δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 1.39 (9H, brs), 1.99 (1H, brs), 2.39 (3H, s), 2.78 (3H, brd), 4.39 (2H, brs), 4.62 (2H, d), 6.61 (2H, t), 6.88 (1H, d), 7.20-7.30 (3H, m+ CHCl_3); MS m/z (TS^+) 408 (MH^+)
71	Prep 54		δ_{H} (CDCl_3 , 300 MHz) 1.45 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.90 (3H, br), 4.49 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.72-6.81 (2H, m), 6.85 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.21-7.30 (2H, obs); MS m/z (TS^+) 404 (MH^+)

制备例 72

3-[[(叔丁氧羰基) (甲基) 氨基] 甲基]-4-[3-甲基-4-(甲硫基) 苯氧基] 苄基(甲磺酰基) 氨基甲酸叔丁酯



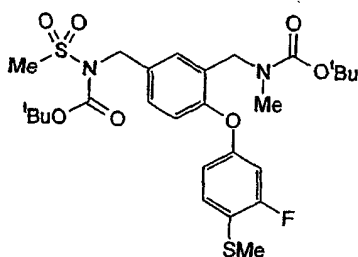
在 0°C 下, 向甲磺酰基氨基甲酸叔丁酯 (按照 Tetrahedron Lett. 1994, 35, 379-380 合成) (655mg, 3.36mmol)、制备例 71 醇 (1.226g, 3.04mmol) 与三苯膦 (880mg, 3.36mmol) 的 THF (15ml) 溶液滴加偶氮二羧酸二乙酯 (505 μ l, 3.21mmol) 的 THF (5ml) 溶液。将反应在 0°C 下搅拌 2 小时, 然后用 EtOAc (80ml) 稀释, 用 10% K₂CO₃ 水溶液 (100ml) 洗涤。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 蒸发。残余物经过柱色谱纯化 [SiO₂; 1:4 EtOAc: 戊烷], 得到标题化合物 (1.406g, 80%), 为无色的油;

δ_{H} (CDCl₃,

300 MHz) 1.45 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.74-6.83 (3H, m), 7.18-7.29 (3H, obs); MS *m/z* (TS⁺) 481 (MH⁺-BOC).

制备例 73

3-[[(叔丁氧羰基) (甲基) 氨基] 甲基]-4-[3-氟-4-(甲硫基) 苯氧基] 苄基 (甲磺酰基) 氨基甲酸叔丁酯

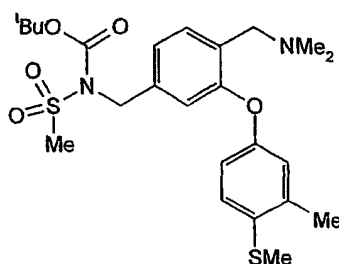


通过制备例 72 的方法, 从制备例 70 醇制备标题化合物;

δ_{H} (CDCl_3 , 300 MHz) 1.44 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.44 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.61-6.70 (2H, m), 6.90 (1H, d), 7.25-7.33 (3H, m); MS m/z (ES^+) 607 (MNa^+).

制备例 74

4-[(二甲氨基)甲基]-3-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苄基(甲磺酰基)氨基甲酸叔丁酯



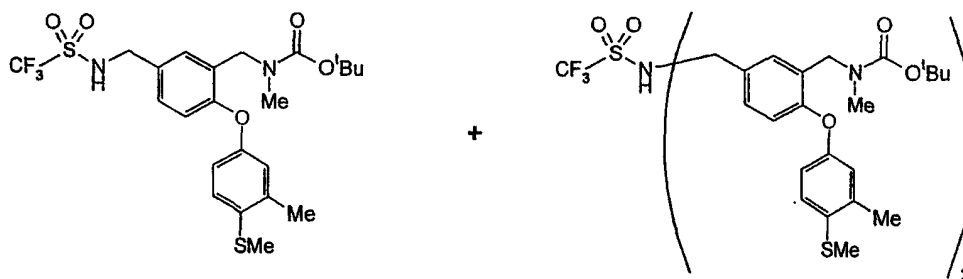
通过制备例 72 的方法, 从实施例 59 醇制备标题化合物。粗产物不经过柱色谱纯化, 而是直接用于下一步;

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 1.39 (9H, s), 2.22 (6H, s), 2.28 (3H, s),

2.38 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.42 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.72 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.40 (1H, obs).

制备例 75

甲基[2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-5-({[(三氟甲基)磺酰基]氨基}甲基)苄基]氨基甲酸叔丁酯



使用三氟甲磺酰胺代替甲磺酰基氨基甲酸叔丁酯, 通过制备例 72 的方法, 从制备例 71 醇制备标题化合物。所需产物含有 5-({3-[(叔

丁氧羰基(甲基)氨基]甲基}-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苄基}[(三氟甲基)磺酰基]氨基}甲基)-2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苄基(甲基)氨基甲酸叔丁酯, 被视为混合物; MS m/z (ES^-) 533 ($M-H^+$).

按照制备例 44, 使用所指定的前体制备式 XV 化合物, 如表 25 所示。

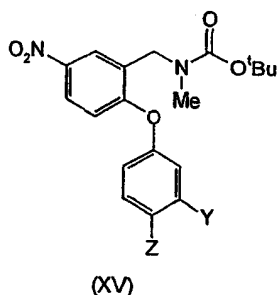
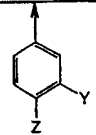
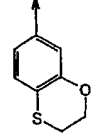
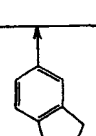
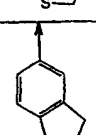


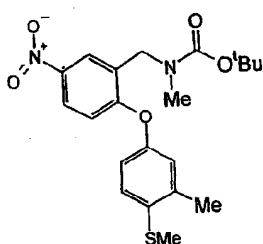
表 25

制备例	前体		数据
76	实施例 41		δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz)(主要旋转异构体) 1.51 (9H, s), 2.92 (3H, s), 3.10 (2H, m), 4.40 (2H, m), 4.52 (2H, br), 6.53 (2H, m), 6.81 (1H, m), 7.03 (1H, d), 7.97-8.21 (2H, m); MS m/z (TS^+) 433 (MH^+)
77	实施例 40		δ_H ($CDCl_3$, 300 MHz) 1.50 (9H, br), 2.99 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.43 (2H, m), 4.60 (2H, br), 6.81 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.22 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.21 (1H, br)
78	实施例 42		δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.56 (9H, s), 2.15 (2H, m), 2.85-3.00 (7H, m), 4.60 (2H, brd), 6.78 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.12 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.10 (1H, s); MS m/z (TS^+) 399 (MH^+)

制备例 79

甲基{2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-5-硝基苄基}氨基甲酸叔丁

酯



N-甲基-N-{2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-5-硝基苄基}胺和
{2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-5-硝基苄基}甲醇

向制备例 39 醛 (21.0g, 69.2mmol) 的 EtOH (100ml) 悬液加入 8M 甲胺的 EtOH 溶液 (86.5ml, 692mmol)。得到溶液, 短时间搅拌后, 观察到沉淀。加入 THF (100ml) 再次溶解, 将溶液冷却至 0°C, 然后加入 NaBH₄ (7.85g, 208mmol)。使反应缓慢温热至室温, 搅拌过夜, 然后在真空中除去溶剂。将残余物溶于水 (150ml) 和乙醚 (150ml), 小心加入 2M HCl 直至 pH 1。分离各层, 含水层用乙醚洗涤 (2 x 100ml)。合并有机萃取液, 干燥, 蒸发, 得到 {2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-5-硝基苄基}甲醇 (18.9g, 89%), 为黄色固体; δ_H

(CDCl₃, 400 MHz) 2.35 (3H, s), 2.48 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.79 (1H, d), 6.89 (1H, s), 6.91 (1H, d), 7.22 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 8.41 (1H, d).

将上述含水层倒在过量固体 K₂CO₃ 上进行中和。碱溶液用乙醚萃取 (2 x 100ml), 将这些乙醚萃取液干燥 (MgSO₄), 蒸发, 得到 N-甲基-N-{2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-5-硝基苄基}胺 (1.65g, 7.5%), 为橙色的油; MS m/z (ES⁺) 319 (MH⁺)。

从 {2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-5-硝基苄基}甲醇制备 N-甲基-N-{2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-5-硝基苄基}胺

向 {2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-5-硝基苄基}甲醇 (18.9g, 61.9mmol) 与 Et₃N (9.5ml, 68.2mmol) 的 DCM (60ml) 溶液缓慢加入甲磺酰氯 (4.81ml, 61.9mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后倒入水中, 用 DCM 萃取 (3 次)。合并有机萃取液, 干燥 (MgSO₄), 蒸发得到深色粘性的油。将该油溶于 DCM (50ml), 加入 8M 甲胺的 EtOH 溶液 (200ml, 1.6mol), 然后加入 Et₃N (10ml, 71.7mmol)。搅拌 18 小时后, 在真空中浓缩混合物, 得到粗的胺, 使用时无需进一步纯化。

甲基 {2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-5-硝基苄基}氨基甲酸叔丁酯

在 0°C 下, 将上述粗胺溶于 DCM (100ml), 加入 Et₃N (11.4ml, 81.8mmol), 然后加入二碳酸二叔丁酯(15.0g, 68.7mmol)。使反应温热至室温, 搅拌 16 小时, 然后在真空中浓缩。使残余物在 EtOAc 与水之间分配, 含水层用 EtOAc 萃取(2次)。合并有机层, 干燥(MgSO₄), 蒸发。残余物经过柱色谱纯化(SiO₂; 第 1 柱-含 3% MeOH 的 DCM; 第 2 柱-EtOAc: 戊烷 1:3), 得到标题化合物(14.2g, 54%), 为黄色的油;

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 1.44 (9H, s), 2.32 (3H, s),
2.44 (3H, s), 2.95 (3H, s), 4.56 (2H, br), 6.75 (1H, d), 6.84 (2H, m), 7.17 (1H, d), 8.00
(1H, d), 8.18 (1H, br); MS *m/z* (TS⁺) 419 (MH⁺).

按照实施例 103, 从所指定的前体制备式 XVI 化合物, 如表 26 所示。

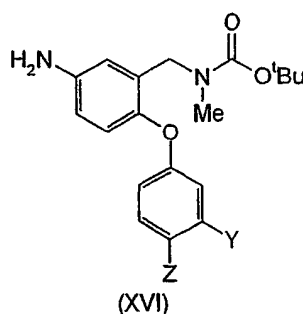
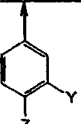
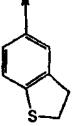
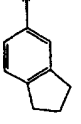
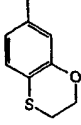
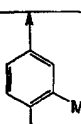
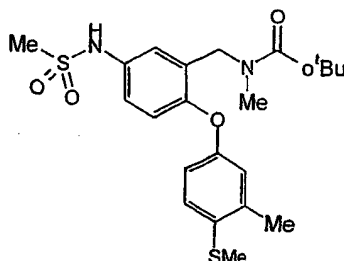


表 26

制备例	前体		数据
80	Prep 77		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.50 (9H, br), 2.80 (3H, br), 3.20 (2H, m), 2.37 (2H, m), 3.60 (2H, br), 4.40 (2H, s), 6.50-6.80 (5H, m), 7.05 (1H, d); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 387 (MH ⁺)
81	Prep 78		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.42 (9H, s), 2.05 (2H, m), 2.80 (7H, m), 4.37 (2H, s), 6.50-6.65 (3H, m), 6.69 (1H, s), 6.78 (1H, d), 7.08 (1H, d); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 369 (MH ⁺)
82	Prep 76		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.43 (9H, s), 2.88 (3H, br), 3.07 (2H, m), 3.59 (2H, br), 4.30 (2H, s), 4.36 (2H, m), 6.32 (1H, s), 6.40 (1H, d), 6.49-6.65 (2H, m), 6.75 (1H, d), 6.88 (1H, d); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 403 (MH ⁺)
83	Prep 79		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.47 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.82 (3H, br), 3.60 (2H, s), 4.35 (2H, s), 6.50-6.77 (4H, m), 6.80 (1H, d), 7.16 (1H, d); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 389 (MH ⁺)

制备例 84**甲基{2-[3-甲基-4-(甲磺基)苯氧基]-5-[(甲磺酰基)氨基]苄基}氨基甲酸叔丁酯**

在 0°C 下，向制备例 83 苯胺 (9.5g, 24.5mmol) 与 Et₃N (7.5ml, 53.8mmol) 的 DCM (50ml) 溶液滴加甲磺酰氯 (4.16ml, 53.7mmol)。在 0°C 下搅拌 30 分钟后，使反应温热至室温，然后在真空中除去溶剂。向残余物加入 2M NaOH (50ml)，将混合物搅拌 30 分钟。混合物用 EtOAc 萃取，有机层用盐水洗涤，干燥 (MgSO₄)，蒸发得到油。经过柱色谱纯化 [SiO₂; 97.5:2.5:0.25 (DCM/MeOH/880NH₃)]，得到产物 (9.0g, 79%)，为褐色泡沫；

δ_{H} (CDCl₃, 300

MHz) 1.43 (9H, brs), 2.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 3.01 (3H, s), 4.46 (2H, brs), 6.76 (2H, d+s), 6.83 (1H, d), 7.16 (1H, s), 7.20 (2H, brs); MS *m/z* (ES⁺) 467 (MH⁺).

按照制备例 84，从所指定的前体制备式 XVII 化合物，如表 27 所示。

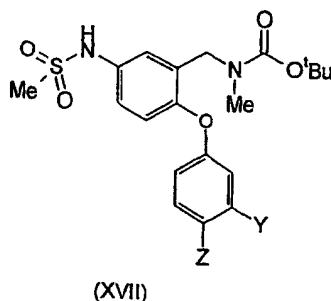
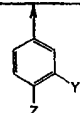
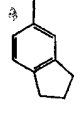
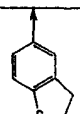
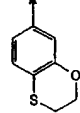
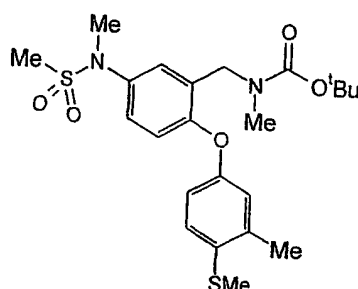


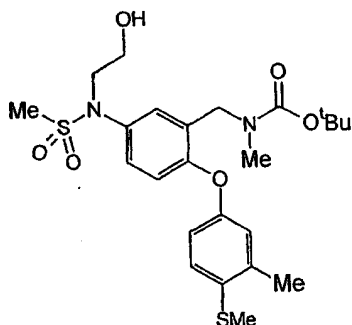
表 27

制备例	前体		数据
85	Prep 81		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz)(旋转异构体)1.44 and 1.48 (9H, 2xs), 2.10 (2H, quintet), 2.88 (7H, m), 3.00 (3H, s), 4.49 (2H, br), 6.23 (1H, br), 6.72 (1H, d), 6.81 (1H, s), 6.83 (1H, d), 7.13 (3H, m); MS m/z (TS ⁺) 347 (MH ⁺ -Boc)
86	Prep 80		使用时不需提纯的产物
87	Prep 82		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz)(旋转异构体)1.40 and 1.44 (9H, 2xs), 2.80 and 2.85 (3H, 2xs), 2.95 (3H, s), 3.07 (2H, m), 4.38 (2H, m), 6.36 (1H, s), 6.44 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.12 (2H, m); MS m/z (TS ⁺) 498 (MNH ₄ ⁺)

制备例 88**甲基{2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]-5-[甲基(甲磺酰基)氨基]苄基}氨基甲酸叔丁酯**

在 N₂ 下, 向制备例 84 磺酰胺 (2.0g, 4.3mmol) 与 K₂CO₃ (592mg, 4.3mmol) 在 CH₃CN (10ml) 中的混合物滴加 MeI (1.07ml, 17.2mmol)。将混合物搅拌 16 小时, 然后在 EtOAc (50ml) 与 2M NaOH (50ml) 之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 蒸发。残余物经过色谱谱纯化 [SiO₂; 590:10:1 (DCM/MeOH/880NH₃)], 得到产物 (1.23g, 60%), 为黄色的油;

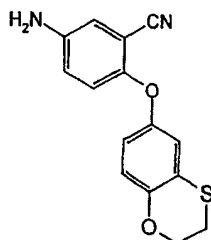
δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 1.45 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.28 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.80 (3H, br), 7.18 (3H, m); MS m/z (TS⁺) 498 (MNH₄⁺).

制备例 89**5-[(2-羟基乙基)(甲磺酰基)氨基]-2-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苄基(甲基)氨基甲酸叔丁酯**

在 N_2 下，向制备例 84 磺酰胺 (2.0g, 4.3mmol) 与 K_2CO_3 (2.605g, 18.8mmol) 在 CH_3CN (10ml) 中的混合物加入 2-溴乙醇 (1.34ml, 18.9mmol)。将混合物加热回流 16 小时，冷却，然后在 EtOAc (50ml) 与 2M NaOH (50ml) 之间分配。将有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，蒸发。残余物经过柱色谱纯化 [SiO_2 ; 390:10:1 (DCM/MeOH/880NH₃)]，得到产物 (524mg, 24%)，为粉红色泡沫；

δ_H ($CDCl_3$, 300 MHz) 1.42 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.91

(3H, s), 2.98 (3H, s), 3.68 (2H, brs), 3.79 (2H, d), 4.49 (2H, s), 6.81 (3H, m), 7.19 (3H, m); MS m/z (TS^+) 528 (MNH_4^+).

制备例 90**5-氨基-2-(2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己烯-6-基氧基)苄腈**

向制备例 41 硝基化合物 (740mg, 2.38mmol) 的 AcOH (5ml) 与水 (1ml) 溶液加入 Fe 粉 (930mg, 16.7mmol)，将混合物在室温下搅拌 16

小时。在真空中除去溶剂，将残余物溶于 EtOAc (50ml) 和 10% K_2CO_3 水溶液 (50ml)，通过 Arbocel® 过滤。分离有机层，含水层用 EtOAc (50ml) 萃取。合并有机萃取液，干燥 ($MgSO_4$)，蒸发至褐色泡沫 (670mg, 99%)，使用时无需进一步纯化；

δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz) 3.18

(2H, m), 4.36 (2H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 6.70-6.80 (3H, m), 6.85 (1H, s); MS m/z (TS^+) 302 (MNH_4^+).

按照制备例 90，从所指定的前体制备式 Vb 化合物，即其中 T 是氨基、 R^4 是氢且 R^5 是氨基的式 V 化合物，如表 28 所示。

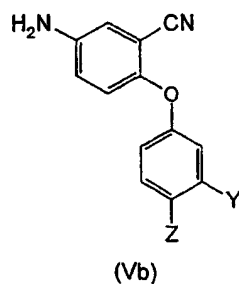
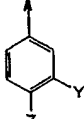
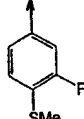
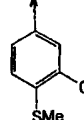
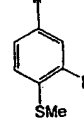
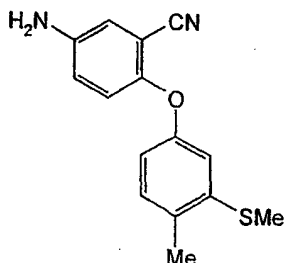


表 28

制备例	前体		数据
91	Prep 35		δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz) 2.40 (3H, s), 6.62-6.72 (2H, m), 6.80-6.90 (3H, m), 7.28 (1H, d)
92	Prep 37		δ_H ($CDCl_3$, 300 MHz) 2.47 (3H, s), 3.83 (2H, br), 6.83-6.94 (4H, m), 7.01 (1H, s), 7.19 (1H, d); MS m/z (TS^+) 308 (MNH_4^+)
93	Prep 42		δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz) 2.30 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.84 (2H, br), 6.77 (4H, m), 6.85 (1H, s), 7.13 (3H, d); MS m/z (TS^+) 288 (MNH_4^+)

制备例 94**5-氨基-2-[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]苄腈**

通过实施例 103 的方法, 从制备例 43 硝基化合物制备标题化合物;

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.27 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.66 (2H, br),
6.62 (1H, d), 6.79 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.08 (1H, d); MS m/z (ES⁺) 293
(MNa⁺), (ES⁻) 269 (M-H⁺).

按照制备例 84, 从所指定的前体制备式 Vc 化合物, 即其中 T 是氨基、R⁴ 是氢且 R⁵ 是 -NHSO₂Me 的式 V 化合物, 如表 29 所示。

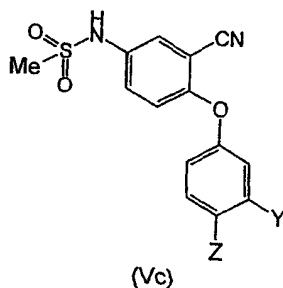
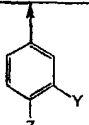
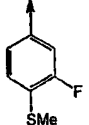
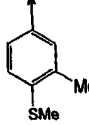
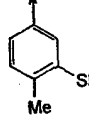


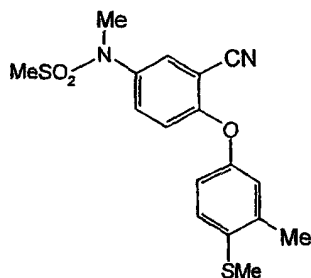
表 29

制备例	前体		数据
95	Prep 90		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.98 (3H, s), 3.10 (2H, m), 4.39 (2H, m), 6.67 (1H, dd), 6.76 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.33 (1H, dd), 7.49 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 380 (MNH ₄ ⁺)
96	Prep 92		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.51 (3H, s), 3.06 (3H, s), 6.52 (1H, br), 6.92 (1H, d), 7.02 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.41 (1H, dd), 7.57 (1H, d); MS m/z (ES ⁺) 391 (MNa ⁺)

制备例	前体		数据
97	Prep 91		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.43 (3H, s), 3.02 (3H, s), 6.41 (1H, brs), 6.72-6.85 (2H, m), 6.92 (1H, d), 7.28 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.51 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 351 (MH ⁺)
98	Prep 93		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.19 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.99 (3H, s), 6.81 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.51 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 366 (MNH ₄ ⁺)
99	Prep 94		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.31 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.02 (3H, s), 6.61 (1H, s), 6.72 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.88 (1H, s), 7.17 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.55 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 366 (MNH ₄ ⁺)

制备例 100

N-[3-氰基-4-[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]苯基]-N-甲基甲磺酰胺

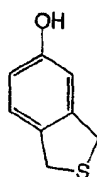


通过制备例 88 的方法，从制备例 98 磺酰胺制备标题化合物；

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.31 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.79 (1H, d), 6.88 (2H, m), 7.17 (1H, d), 7.44 (1H, dd), 7.58 (1H, d); MS m/z (ES⁺) 385 (MNa⁺).

制备例 101

1,3-二氢-2-苯并噻吩-5-醇



(i) [4-(烯丙氧基)-2-(羟甲基)苯基]甲醇的制备

将4-(烯丙氧基)邻苯二甲酸二甲酯[按照 Inouye, M.; Tsuchiya, K.; Kitao, T. *Angew. Chem.* 1992, 104, 198-200 制备(另见 *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1992, 204-205)](9.9g, 38mmol)溶于 THF (40ml), 冷却至 0°C, 然后历经 10 分钟滴加氢化锂铝(1M THF 溶液, 77ml, 77mmol)。然后将混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后小心加入水(1.4ml), 再加入 2M NaOH (1.4ml)进行猝灭。然后加入过量 MgSO₄, 再加入水, 直至生成颗粒状沉淀(约 5ml)。然后过滤混合物, 蒸发至褐色的油(7.1g, 约 95%)。¹H NMR 显示该物质纯度大约 85%。直接用于下一阶段无需进一步纯化;

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.63 (1H, brs), 2.91 (1H, brs), 4.52 (2H, m), 4.67 (4H, m), 5.26 (1H, dd), 5.38 (1H, dd), 5.97-6.09 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 7.22 (1H, d).

(ii) 5-(烯丙氧基)-1,3-二氢-2-苯并噻吩的制备

将阶段(i)粗二醇(3.5g, 18mmol)溶于 DCM (60ml), 用 Et₃N (10ml, 72mmol)处理, 将溶液冷却至 0°C。滴加甲磺酰氯(4.2ml, 54mmol), 将溶液搅拌 1 小时, 使其达到室温。然后加入水, 再加入 2M HCl (50ml)猝灭反应。分离 DCM 层, 含水层用 DCM (50ml)反萃取。合并有机部分, 用水(50ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 浓缩至体积约 30ml。加入氯化苄基三乙铵(1g), 然后加入硫化钠(5g, 91mmol)的水(50ml)溶液。将混合物在氮气氛下迅速搅拌 15 小时。分离有机层, 含水层用 DCM (50ml)反萃取。合并有机层, 干燥(MgSO₄), 蒸发至黄色的油。快速色谱得到两部分; 第一份是纯产物, 第二份产物含有二聚的物质。研制第二部分, 导致二聚物质结晶, 过滤除去之。合并滤液与第一色谱部分, 得到所需产物(800mg, 23%);

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 4.16 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, m), 5.26 (1H, d), 5.37 (1H, d), 5.95-6.06 (1H, m), 6.74 (2H, m), 7.09 (1H, d).

(iii) 1,3-二氢-2-苯并噻吩-5-醇的制备

将阶段(ii)烯丙基醚(800mg, 4.16mmol)溶于THF(10ml), 用四(三苯膦)钨(481mg, 0.42mmol)处理, 然后用硼氢化钠(944mg, 25mmol)处理。然后将混合物加热至45°C, 在该温度下搅拌15小时。冷却至室温后, 蒸发THF, 使残余物在2M NaOH溶液(25ml)与二乙醚(25ml)之间分配。分离含水层, 有机层用2M NaOH溶液(25ml)反萃取。合并含水层, 用浓盐酸中和至pH 7-8, 用EtOAc萃取(2 x 25ml)。合并有机萃取液, 干燥(MgSO₄), 蒸发至澄清的油, 即为标题苯酚, 放置后固化(540mg, 85%);

4.14 (2H, s), 4.17 (2H, s), 6.63-6.68 (2H, m), 7.04 (1H, d).

生物活性

通过抑制人5-羟色胺转运蛋白摄取5-羟色胺的能力, 试验大量化合物的生物活性如下。

(i) 细胞培养

利用标准细胞培养技术培养用人5-羟色胺转运蛋白(hSERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(hNET)或多巴胺转运蛋白(hDAT)稳定转染的人胚胎肾细胞(HEK-293)(细胞生长在37°C和5% CO₂下, DMEM培养基(补充有10%透析胎牛血清(FCS)、2mM L-谷氨酰胺和250µg/ml遗传霉素))。收获用于测定的细胞, 得到750,000细胞/ml的细胞悬液。

(ii) 抑制剂效力的测定

将全部供试化合物溶于100% DMSO, 稀释在测定缓冲液中, 得到适当的试验浓度。测定是在96孔过滤底平板中进行的。将细胞(7500细胞/测定孔)在标准测定缓冲液中预先培育5分钟, 其中含有供试化合物、标准抑制剂或化合物载体(1% DMSO)。加入³H-5-羟色胺、³H-去甲肾上腺素或³H-多巴胺底物开始反应。所有反应都是在室温下、在摇动培育器内进行的。关于培育时间, hSERT和hDAT测定是5分钟, hNET

测定是 15 分钟。反应是这样终止的，利用真空歧管除去反应混合物，然后用冰冷的测定缓冲液迅速洗涤。然后量化结合在细胞内的 ^3H -底物的量。

将测定平板在微波炉内干燥，加入闪烁流体，测量放射性。供试化合物的效力被量化为 IC_{50} 值（抑制 50% 放射性标记的底物被特异性摄取进入细胞所需供试化合物的浓度）。

(iii) 标准测定缓冲液组成:

盐酸 Trizma (26mM)

NaCl (124mM)

KCl (4.5mM)

KH_2PO_4 (1.2mM)

$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.3mM)

抗坏血酸 (1.136mM)

葡萄糖 (5.55mM)

pH 7.40

CaCl_2 (2.8mM)

帕吉林 (100 μM)

注：在加入 CaCl_2 和帕吉林之前将缓冲液的 pH 用 1M NaOH 调整至 7.40。

(iv) 测定参数总结

	hSERT 测定	hDAT 测定	hNET 测定
每测定孔的细胞浓度	75,000	75,000	75,000
底物浓度	^3H -5HT (50nM)	^3H -多巴胺 (200nM)	^3H -去甲肾上腺素 (200nM)
培育时间 (分钟)	5	5	15

5-羟色胺再摄取抑制 (SRI) IC_{50} 值小于或等于 100nM 的化合物包括实施例 1-6、8-23、25、26、29-32、34-36、43、45-49、51、56-102、109-130 的标题化合物。

5-羟色胺再摄取抑制 (SRI) IC_{50} 值小于或等于 100nM 并且 5-羟色胺再摄取抑制作用比多巴胺再摄取或去甲肾上腺素再摄取抑制作用强

10 倍的化合物包括实施例 1 - 6、9 - 13、16 - 19、21、22、25、26、29 - 32、34 - 36、43、45、47 - 49、51、57 - 88、90 - 102、109 - 121、123、124、127、129 的标题化合物。

5-羟色胺再摄取抑制(SRI) IC_{50} 值小于或等于 100nM 并且 5-羟色胺再摄取抑制作用比多巴胺再摄取或去甲肾上腺素再摄取抑制作用强 100 倍的化合物包括实施例 1、2、4、5、9、12、13、16 - 19、21、22、25、26、29 - 32、34 - 36、43、45、48、49、58 - 80、83 - 88、90、92 - 97、99 - 102、111 - 113、115 - 118、120、123、124、127 的标题化合物。

5-羟色胺再摄取抑制(SRI) IC_{50} 值小于或等于 50nM 并且 5-羟色胺再摄取抑制作用比多巴胺再摄取和去甲肾上腺素再摄取抑制作用强 100 倍的化合物包括实施例 1、2、4、9、12、17、18、26、29、30、36、43、45、48、49、60 - 66、68 - 75、78、79、90、92 - 94、100、102、116、118、124 的标题化合物。

确切地，实施例 16 标题化合物的 5-羟色胺再摄取抑制(SRI) IC_{50} 值为 4.7nM；实施例 29 标题化合物的 5-羟色胺再摄取抑制(SRI) IC_{50} 值为 2.0nM；实施例 62 标题化合物的 5-羟色胺再摄取抑制(SRI) IC_{50} 值为 3.7nM。