

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610005050.4

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
A61K 31/4523 (2006.01)  
A61K 31/4535 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 7 月 26 日

[11] 公开号 CN 1807426A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.12.17

[21] 申请号 200610005050.4

分案原申请号 01821172.0

[30] 优先权

[32] 2000.12.21 [33] US [31] 60/257308

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·W·斯塔姆福德 Y·董  
S·W·麦克坎比 Y·吴

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 刘 健 王景朝

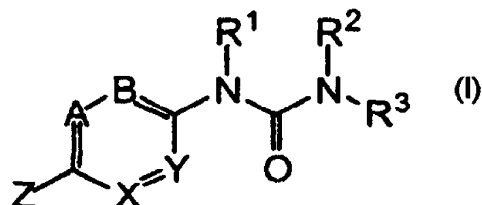
权利要求书 13 页 说明书 91 页

[54] 发明名称

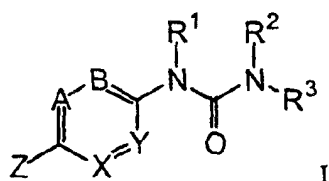
杂芳基脲神经肽 YY5 受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明涉及以结构式 I 表示的化合物或其可药用盐,它们可用于治疗代谢和进食障碍,例如肥胖和摄食过度,并且可用于治疗糖尿病和有关的病症。



## 1. 式 I 化合物:



- 5 其前药, 或者所述化合物或所述前药的可药用盐和/或水合物, 或者如果适用, 还有其几何或光学异构体或者外消旋混合物, 其中

$=A-B=$  是  $=N-C(R^5)=$ , 且  $-X=Y-$  是  $-C(R^6)=N-$ ,

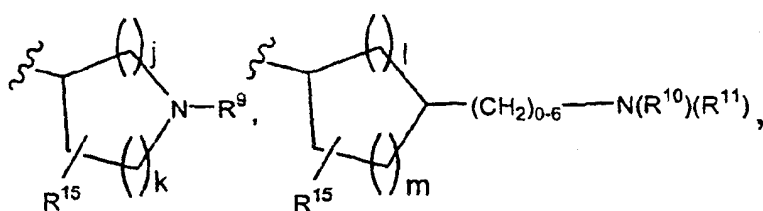
10

Z 是  $R^8$  或  $R^8$  或  $R^8$  ;

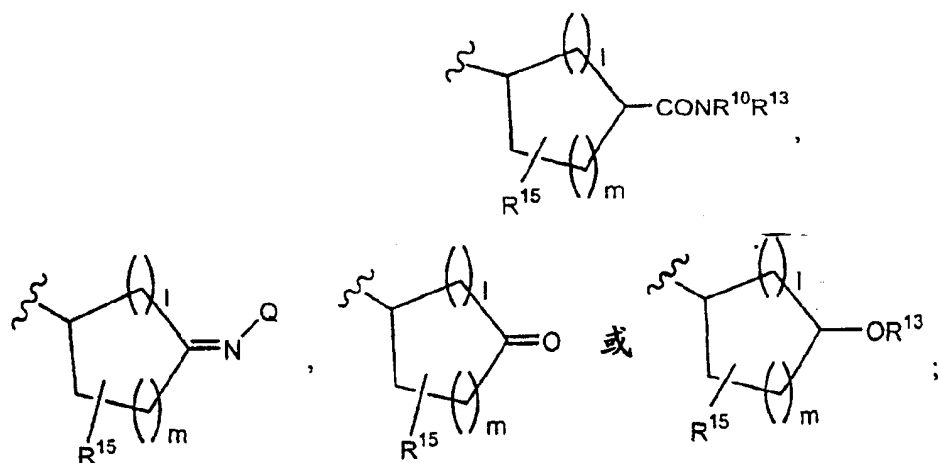
$R^1$  是 H 或  $-(C_1-C_6)$  烷基;

$R^2$  是 H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_3-C_7)$  环烷基或  $-(C_1-C_6)$  烷基  $(C_3-C_7)$  环烷基;

15  $R^3$  是



20



Q 是  $-\text{OR}^{13}$  或  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ;

j 是 1 或 2;

k 是 0、1 或 2;

5      l 是 0、1 或 2;

m 是 0、1 或 2;

$\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  可以相同或不同, 且独立地选自 H、 $-\text{OH}$ 、卤素、多卤代烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基或  $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基;

$\text{R}^8$  是 1 至 3 个取代基, 其可以相同或不同, 且独立地选自 H、卤素、 $-\text{OH}$ 、多卤代烷基、多卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基或  $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ;

$\text{R}^9$  是  $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$  多卤代烷基、 $-\text{SO}_2[\text{羟基}(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2[\text{氨基}(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2[\text{烷氧基}(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2[\text{烷基氨基}(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2[\text{二烷基氨基}(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2(\text{芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SO}_2[\text{芳基}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{CO}(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  多卤代烷基、 $-\text{C}(\text{O})$  芳基、 $-\text{C}(\text{O})$  杂芳基、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{NCN})$  烷硫基、 $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基芳基、

-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基杂芳基或-COOR<sup>12</sup>;

R<sup>10</sup> 是 H 或烷基;

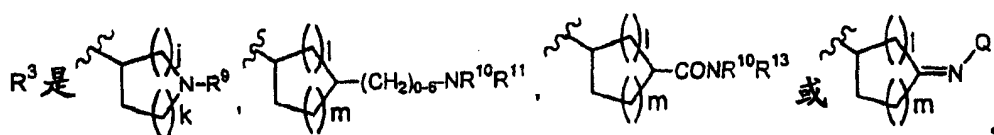
5 R<sup>11</sup> 是 H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、芳基、杂芳基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)多卤代烷基、-SO<sub>2</sub>(芳基)、-SO<sub>2</sub>(杂芳基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-CO(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-C(O)芳基、-C(O)杂芳基、-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>或-COOR<sup>12</sup>;

R<sup>12</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基芳基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基杂芳基、芳基或杂芳基;

10 R<sup>13</sup>与R<sup>14</sup>可以相同或不同,且独立地选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基芳基、芳基或杂芳基;并且

15 R<sup>15</sup> 是一或两个取代基,其可以相同或不同,且独立地选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、芳基、杂芳基、-CN、-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-COOR<sup>13</sup>、-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-O(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,或者被芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>或-COOR<sup>13</sup>基团取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,条件是通过R<sup>15</sup>的取代得到化学上稳定的化合物。

20 2. 权利要求1的化合物,其中



3. 权利要求2的化合物,其中

R<sup>1</sup> 是氢,

25 R<sup>2</sup> 是氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>是氢或卤素,

R<sup>8</sup>是1至3个取代基,其可以相同或不同,且独立地选自H、卤素、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-OH、多卤代烷基和多卤代烷氧基,

R<sup>9</sup>是-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>3</sub>-

C<sub>7</sub>) 环烷基、-SO<sub>2</sub> 芳基、-SO<sub>2</sub> 杂芳基、-SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-CO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、  
-CO (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-CO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-C (O) 芳基、-C (O)  
杂芳基、芳基、杂芳基，

R<sup>10</sup> 是 H 或 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，

5 R<sup>11</sup> 是 -SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，

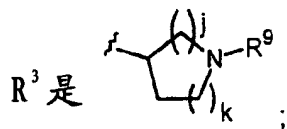
Q 是 -OR<sup>13</sup> 或 -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>；

R<sup>13</sup> 与 R<sup>14</sup> 可以相同或不同，且独立地选自 H 或 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

j 和 k 之和是 2 或 3；并且

l 和 m 之和是 2 或 3。

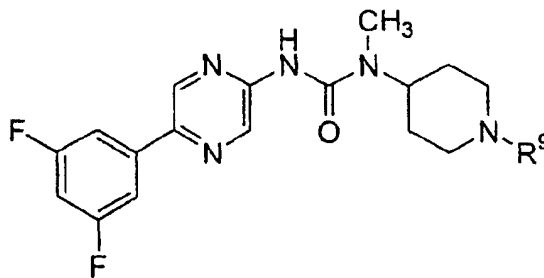
10 4. 权利要求 3 的化合物，其中



R<sup>9</sup> 是 -SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-SO<sub>2</sub> (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-SO<sub>2</sub> 芳基、-SO<sub>2</sub> 杂芳基、-CO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CO (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-CO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-C (O) 芳基、-C (O) 杂芳基、芳基或杂芳基，并且

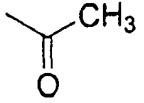
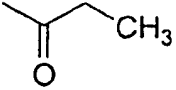
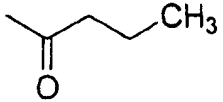
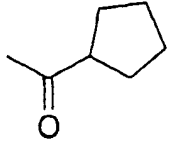
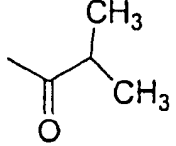
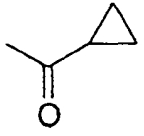
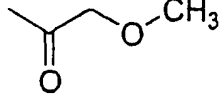
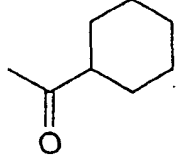
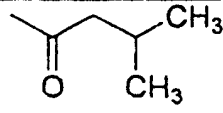
15 j 和 k 之和是 2 或 3。

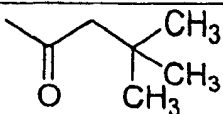
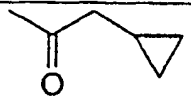
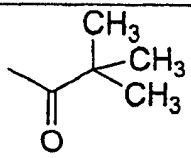
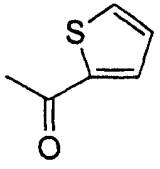
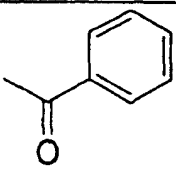
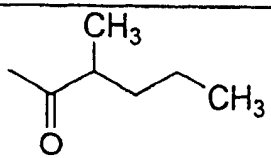
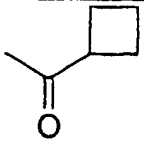
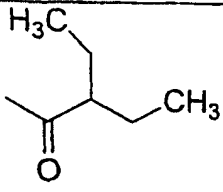
5. 权利要求 1 的化合物，其是下式化合物

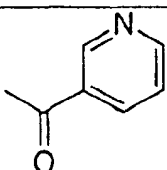


其前药，或者所述化合物或所述前药的可药用盐和/或水合物，或者  
如果适用，还有其几何或光学异构物或外消旋混合物，

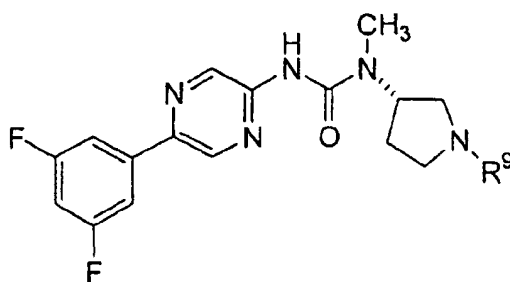
20 其中 R<sup>9</sup> 如下表所示：

| 实施例 | R <sup>9</sup>                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 10  |    |
| 10A |    |
| 10B |    |
| 10C |    |
| 10D |   |
| 10E |  |
| 10F |  |
| 10G |  |
| 10H |  |

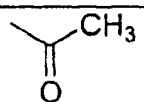
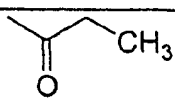
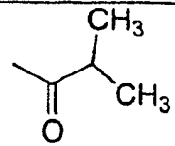
| 实施例 | R <sup>9</sup>                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 10I |    |
| 10J |    |
| 10K |    |
| 10L |    |
| 10M |  |
| 10N |  |
| 10O |  |
| 10P |  |

| 实施例 | R <sup>9</sup>                                                                    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 10Q |  |
| 10W | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                  |

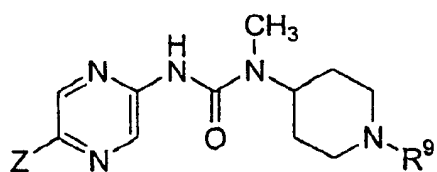
6. 权利要求 1 的化合物，其是下式化合物



其前药，或者所述化合物或所述前药的可药用盐和/或水合物，或者  
 5 如果适用，还有其几何或光学异构物或外消旋混合物，  
 其中 R<sup>9</sup> 如下表所示：

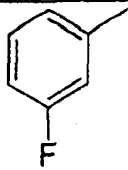
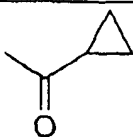
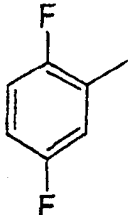
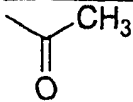
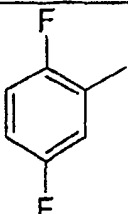
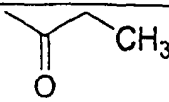
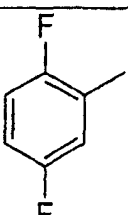
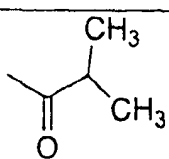
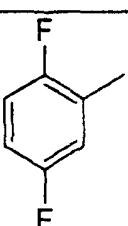
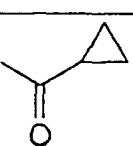
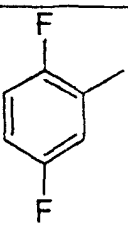
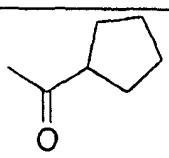
| 实施例 | R <sup>9</sup>                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 10S | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    |
| 10T |  |
| 10U |  |
| 10V |  |

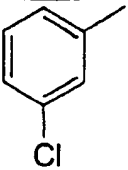
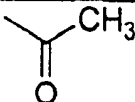
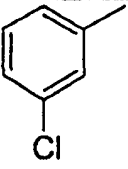
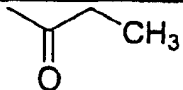
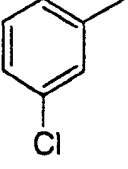
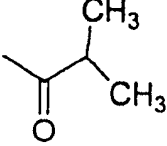
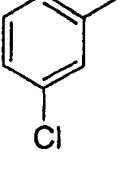
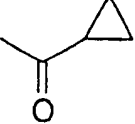
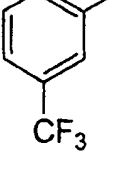
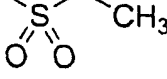
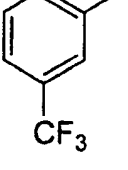
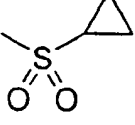
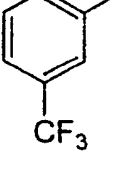
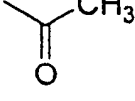
## 7. 权利要求 1 的化合物，其是下式化合物

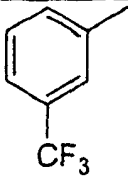
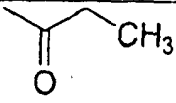
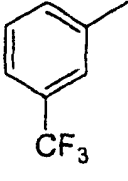
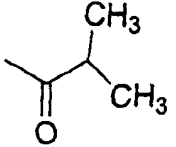
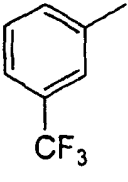
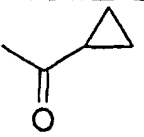
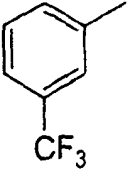
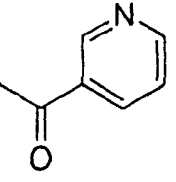
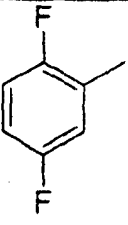
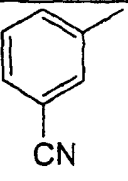
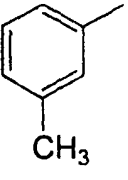


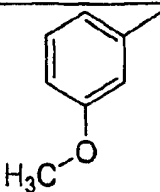
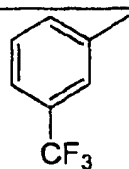
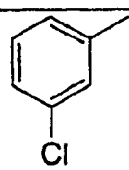
其前药，或者所述化合物或所述前药的可药用盐和/或水合物，或者  
 5 如果适用，还有其几何或光学异构物或外消旋混合物，  
 其中 Z 和 R<sup>9</sup> 如下表中所示：

| 实施例  | Z | R <sup>9</sup>                   |
|------|---|----------------------------------|
| 10X  |   | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 10Y  |   |                                  |
| 10Z  |   |                                  |
| 10AA |   |                                  |

| 实施例  | Z                                                                                   | R <sup>9</sup>                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 10BB |    |    |
| 10CC |    |    |
| 10DD |   |    |
| 10EE |  |  |
| 10FF |  |  |
| 10GG |  |  |

| 实施例  | Z                                                                                   | R <sup>9</sup>                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 10HH |    |    |
| 10II |    |    |
| 10JJ |    |    |
| 10KK |   |   |
| 10LL |  |  |
| 10MM |  |  |
| 10NN |  |  |

| 实施例  | Z                                                                                   | R <sup>9</sup>                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1000 |    |   |
| 10PP |    |   |
| 10QQ |    |   |
| 10RR |   |  |
| 11   |  | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    |
| 11A  |  | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    |
| 11B  |  | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    |

| 实施例 | Z                                                                                 | R <sup>9</sup>                   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 11C |  | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 11D |  | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 11E |  | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |

8. 一种药物组合物，其包含有效量的权利要求 1 的化合物和可药用载体。

5        9. 权利要求 1 的化合物或其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐在制备用于治疗进食和代谢障碍的药物中的应用。

10. 权利要求 9 的应用，其中所述进食障碍是摄食过度。

11. 权利要求 9 的应用，其中所述代谢障碍是肥胖。

12. 权利要求 1 的化合物或其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐在制备用于治疗与肥胖有关的病症的药物中的应用。

13. 权利要求 12 的应用，其中所述与肥胖有关的病症是 II 型糖尿病、胰岛素抗药性、高血脂和高血压。

14. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的一种组合物，该治疗有效量的组合物包含

15        第一化合物，所述第一化合物是权利要求 1 的化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐；

第二化合物，所述第二化合物是  $\beta_3$  激动剂、拟甲状腺素剂、进食行为改善剂或 NPY 拮抗剂；和

可药用载体。

15. 权利要求 1 的化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐与  $\beta_3$  激动剂、拟甲状腺素剂、进食行为改善剂或 NPY 拮抗剂一起在制备用于治疗进食障碍的药物中的应用。

- 5        16. 药物组合物，其包含治疗有效量的一种组合物，该治疗有效量的组合物包含

第一化合物，所述第一化合物是权利要求 1 的化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐；

- 10        第二化合物，所述第二化合物是醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、噻唑烷二酮类诸如曲格列酮或 rezulin、glitazone 诸如 rosaglitazone 或吡格列酮、磺酰脲类、格列吡嗪、格列本脲或氯磺丙脲；和

可药用载体。

- 15        17. 通过将权利要求 1 的化合物与可药用载体结合制成的药物组合物。

18. 药物组合物的制备方法，该方法包括将权利要求 1 的化合物与可药用载体结合。

## 杂芳基豚神经肽 Y Y5 受体拮抗剂

本申请是申请号为 01821172.0、发明名称为“杂芳基豚神经肽 Y Y5 受体拮抗剂”的专利申请的分案申请。

本发明涉及可用于治疗进食障碍的杂芳基豚神经肽 Y Y5 受体拮抗剂，含有所述化合物的药物组合物及使用所述化合物的治疗方法。

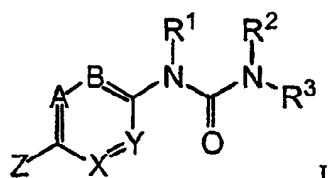
神经肽 Y (NPY) 为 36 个氨基酸的神经肽，其广泛地分布于中枢和周围神经系统中。NPY 为胰多肽家族的一员，该家族还包括肽 YY 和胰多肽 (Wahlestedt, C. 和 Reis, D., Ann. Rev. Toxicol., 32, 309, 1993)。NPY 通过至少六种被命名为 Y1、Y2、Y3、Y4、Y5 和 Y6 的受体亚型的活化作用，产生其生理作用 (Gehlert, D., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 218, 7, 1998; Michel, M. 等人, Pharmacol. Rev., 50, 143, 1998)。对动物中枢施用 NPY 会造成食物摄入剧增与能量消耗减少 (Stanley, B. 和 Leibowitz, S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 3940, 1985; Billington 等人, Am J. Physiol., 260, R321, 1991)。据认为，这些作用至少部分是通过 NPY Y5 受体亚型的活化作用介导的。NPY Y5 受体亚型的分离和特征鉴别已有报道 (Gerald, C. 等人, Nature, 1996, 382, 168; Gerald, C. 等人, WO 96/16542)。此外，已有人报道通过给大鼠施用 Y5-选择性激动剂 [D-Trp<sup>32</sup>] NPY 产生的 NPY Y5 受体的活化作用刺激进食并降低能量消耗 (Gerald, C. 等人, Nature, 1996, 382, 168; Hwa, J. 等人, Am. J. Physiol., 277(46), R1428, 1999)。因此，阻断 NPY 与 NPY Y5 受体亚型结合的化合物应可用于治疗进食障碍，例如肥胖、神经性食欲过盛 (bulimia nervosa)、神经性厌食，以及治疗与肥胖有关的病症，例如 II 型糖尿病、胰岛素抗药性、高血脂及高血压。

已公布的 PCT 专利申请 WO 00/27845 描述了一类以螺-吲哚啉为特征的化合物，据述这些化合物是选择性神经肽 Y Y5 受体拮抗剂，且可用于治疗肥胖及与其有关的并发症。具有治疗活性的已知的豚衍生物描述于美国专利 4,623,662 (抗动脉粥样硬化剂) 和 4,405,644 (治疗脂肪代谢) 中。

序号为 60/232,255 的美国临时申请描述了一类取代的豚神经肽 Y Y5 受体拮抗剂。

## 发明概述

5 本发明涉及式 I 化合物:



其前药，或者所述化合物或所述前药的可药用盐和/或水合物，或者如果适用，还涉及其几何或光学异构体或者外消旋混合物，

10 其中

=A-B=是=C(R<sup>4</sup>)-C(R<sup>5</sup>)=, 且-X=Y-是-C(R<sup>6</sup>)=N-, -N=C(R<sup>7</sup>)-, -N=N-  
或-S-, 或者

$=A-B=是=N-C(R^5)=$ , 且  $-X=Y=是=N-C(R^7)-$ ,  $-C(R^6)=N-$ ,  $-S-$  或  $-O-$ ,  
或者

15  $=A-B=$ 是 $C(R^4)-N=$ , 且 $-X=Y=$ 是 $-C(R^6)=N-$ ,  $-S-$ 或 $-O-$ , 或者

=A-B=是=N-N=, 且-X=Y-是-S-或-O-, 或者

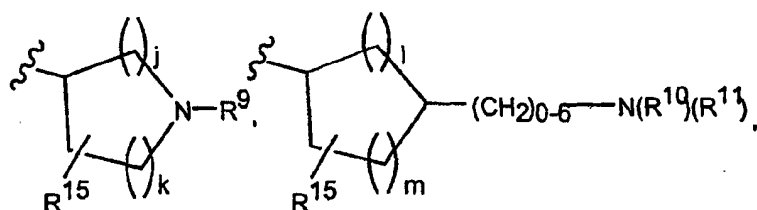
=A-B=是=C(R<sup>4</sup>)-, 且-X=Y-是-S-N=, -N(R<sup>10</sup>)-N=, 或者

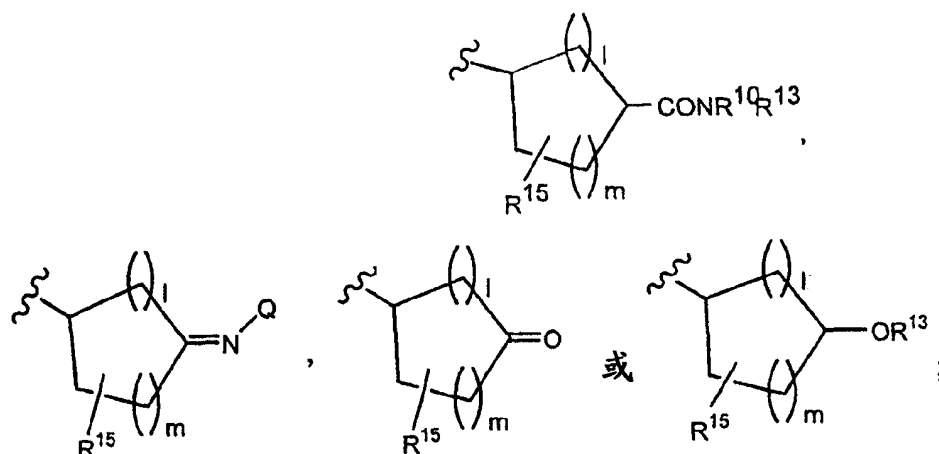
$=A-B=$ 是 $-C(R^4)=$ , 且 $-X=Y-$ 是 $=N-S-$ 或 $=N-N(R^{10})-$ ;

Z 是  或  ;

20  $R^1$  是 H 或  $-(C_1-C_6)$  烷基;

$R^2$  是 H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_3-C_7)$  环烷基或  $-(C_1-C_6)$  烷基  $(C_3-C_7)$  环烷基:

 $\mathbb{R}^3$  是



Q 是  $-\text{OR}^{13}$  或  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ;

j 是 1 或 2;

5 k 是 0、1 或 2;

l 是 0、1 或 2;

m 是 0、1 或 2;

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  可以相同或不同, 且独立地选自 H、 $-\text{OH}$ 、卤素、多卤代烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基 ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ ) 环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基 ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ ) 环烷基、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基或  $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基 ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ ) 环烷基;

$\text{R}^8$  是 1 至 3 个取代基, 其可以相同或不同, 且独立地选自 H、卤素、 $-\text{OH}$ 、多卤代烷基、多卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基 ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ ) 环烷基、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基 ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ ) 环烷基或  $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ;

$\text{R}^9$  是  $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基 ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ ) 环烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$  多卤代烷基、 $-\text{SO}_2[\text{羟基}(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2[\text{氨基}(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2[\text{烷氧基}(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2[\text{烷基氨基}(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2[\text{二烷基氨基}(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2(\text{芳基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SO}_2[\text{芳基}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基]、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{CO}(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基 ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ ) 环烷基、 $\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  多卤代烷基、 $-\text{C}(\text{O})$  芳基、 $-\text{C}(\text{O})$  杂芳基、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{NCN})$  烷硫基、 $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基 ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ ) 环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基杂芳基或  $-\text{COOR}^{12}$ ;

$R^{10}$  是 H 或烷基;

$R^{11}$  是 H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_3-C_7)$  环烷基、 $-(C_1-C_6)$  烷基  $(C_3-C_7)$  环烷基、芳基、杂芳基、 $-SO_2(C_1-C_6)$  烷基、 $-SO_2(C_3-C_7)$  环烷基、 $-SO_2(C_1-C_6)$  烷基  $(C_3-C_7)$  环烷基、 $-SO_2(C_1-C_6)$  多卤代烷基、 $-SO_2$ (芳基)、  
5  $-SO_2$ (杂芳基)、 $-CO(C_1-C_6)$  烷基、 $-CO(C_3-C_7)$  环烷基、 $-CO(C_1-C_6)$  烷基  $(C_3-C_7)$  环烷基、 $-C(O)$  芳基、 $-C(O)$  杂芳基、 $-CONR^{13}R^{14}$  或  $-COOR^{12}$ ;

$R^{12}$  是  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基  $(C_3-C_7)$  环烷基、 $-(C_1-C_6)$  烷基芳基、 $-(C_1-C_6)$  烷基杂芳基、芳基或杂芳基;

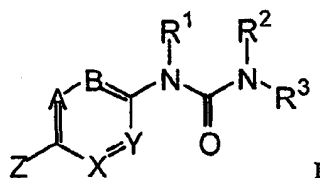
$R^{13}$  与  $R^{14}$  可以相同或不同,且独立地选自 H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_3-C_7)$  环烷基、 $-(C_1-C_6)$  烷基  $(C_3-C_7)$  环烷基、 $-(C_1-C_6)$  烷基芳基、芳基或杂  
10 芳基; 并且

$R^{15}$  是一或两个取代基,其可以相同或不同,且独立地选自 H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_3-C_7)$  环烷基、 $-(C_1-C_6)$  烷基  $(C_3-C_7)$  环烷基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-COOR^{13}$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$  烷基、 $-O(C_3-C_7)$  环烷基、 $-O(C_1-C_6)$  烷基  $(C_3-C_7)$  环烷基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ , 或者被芳  
15 基、杂芳基、羟基、烷氧基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$  或  $-COOR^{13}$  基团取代的  $-(C_1-C_6)$  烷基,其条件是通过  $R^{15}$  的取代得到化学上稳定的化合物。

本发明还涉及含有本发明化合物的药物组合物,以及单独使用本  
20 发明化合物或与其它治疗剂联合使用的方法。

## 发明详述

本发明涉及式 I 化合物:



25

其前药,或所述化合物或所述前药的可药用盐和/或水合物,或者如  
果适用,还涉及其几何或光学异构物或外消旋混合物,

其中

$=A-B=$ 是 $=C(R^4)-C(R^5)=$ , 且 $-X=Y-$ 是 $-C(R^6)=N-$ 、 $-N=C(R^7)-$ 、 $-N=N-$ 或 $-S-$ , 或者

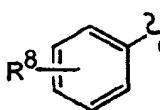
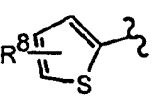
$=A-B=$ 是 $=N-C(R^5)=$ , 且 $-X=Y-$ 是 $-N=C(R^7)-$ 、 $-C(R^6)=N-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ , 或者

5  $=A-B=$ 是 $=C(R^4)-N=$ , 且 $-X=Y-$ 是 $-C(R^6)=N-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ , 或者

$=A-B=$ 是 $=N-N=$ , 且 $-X=Y-$ 是 $-S-$ 或 $-O-$ , 或者

$=A-B=$ 是 $=C(R^4)-$ , 且 $-X=Y-$ 是 $-S-N=$ 、 $-N(R^{10})-N=$ , 或者

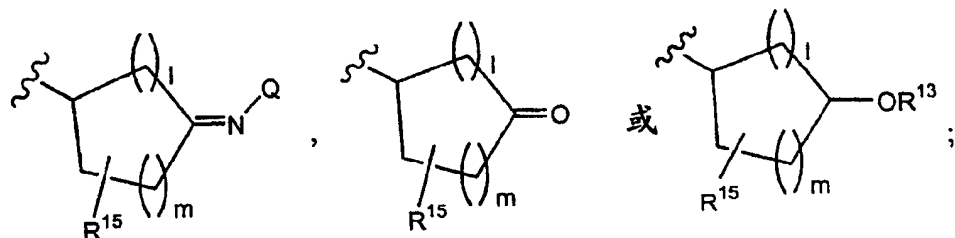
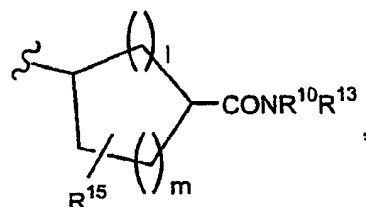
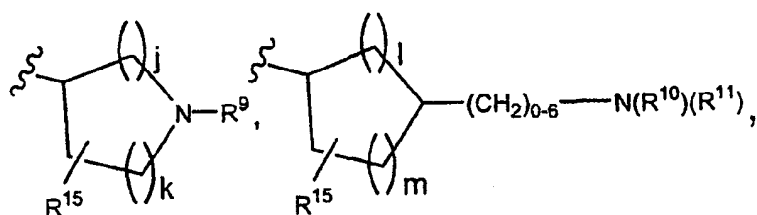
$=A-B=$ 是 $-C(R^4)=$ , 且 $-X=Y-$ 是 $=N-S-$ 或 $=N-N(R^{10})-$ ;

Z 是  或  ;

10  $R^1$  是 H 或  $-(C_1-C_6)$  烷基;

$R^2$  是 H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_3-C_7)$  环烷基或  $-(C_1-C_6)$  烷基  $(C_3-C_7)$  环烷基;

$R^3$  是



15

Q 是  $-OR^{13}$  或  $-NR^{13}R^{14}$ ;

j 是 1 或 2;

k 是 0、1 或 2;

l 是 0、1 或 2;

20

m 是 0、1 或 2;

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  可以相同或不同, 且独立地选自 H、-OH、卤素、多卤代烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-CN、NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-O (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-S (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-S (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基或 -S (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基;

$R^8$  是 1 至 3 个取代基, 其可以相同或不同, 且独立地选自 H、卤素、-OH、多卤代烷基、多卤代烷氧基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-O (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基或 -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

$R^9$  是 -SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-SO<sub>2</sub> (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 多卤代烷基、-SO<sub>2</sub> [羟基 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]、-SO<sub>2</sub> [氨基 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]、-SO<sub>2</sub> [烷氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]、-SO<sub>2</sub> [烷基氨基 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]、-SO<sub>2</sub> [二烷基氨基 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]、-SO<sub>2</sub> (芳基)、-SO<sub>2</sub> (杂芳基)、-SO<sub>2</sub> [芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]、-SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-CO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CO (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-CO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、CO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 多卤代烷基、-C (O) 芳基、-C (O) 杂芳基、-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-C (S) NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-C (=NCN) 烷硫基、-C (=NCN) NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基芳基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基杂芳基或 -COOR<sup>12</sup>;

$R^{10}$  是 H 或烷基;

$R^{11}$  是 H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-SO<sub>2</sub> (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 多卤代烷基、-SO<sub>2</sub> (芳基)、-SO<sub>2</sub> (杂芳基)、-CO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CO (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-CO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-C (O) 芳基、-C (O) 杂芳基、-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> 或 -COOR<sup>12</sup>;

$R^{12}$  是 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基芳基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基杂芳基、芳基或杂芳基;

$R^{13}$  与  $R^{14}$  可以相同或不同, 且独立地选自 H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基芳基、芳基或杂芳基; 并且

$R^{15}$  是一或两个取代基, 其可以相同或不同, 且独立地选自 H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、芳基、

杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{COOR}^{13}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )环烷基、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，或者被芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 或 $-\text{COOR}^{13}$ 基团取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，条件是通过 $\text{R}^{15}$ 的取代得到化学上稳定的化合物。

除非另有说明，下述定义适用于本说明书和权利要求书的全文。此外，本文中使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的专业技术人员的一般理解相同的含义。无论术语本身是单独使用或是与其它术语结合使用，所述定义均适用。因此，“烷基”的定义适用于“烷基”以及“烷氧基”等中的“烷基”部分。

烷基表示具有所指定的碳原子数的直链或支链的饱和烃链。在碳原子数未指定的情况下，是指1至6个碳原子。

卤素表示氟、氯、溴或碘。

芳基是指具有一或两个芳环的单环或双环环系，包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、二氢化茚基等。该芳基可以是未取代的或者被一、二或三个取代基取代，所述取代基独立地选自低级烷基、卤素、氰基、硝基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羧基、甲酰胺、巯基、氢巯基、氨基、烷基氨基及二烷基氨基。

杂芳基是指5-10元的单环芳环或苯并稠合的芳环，其包含1-3个独立地选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}=\text{}$ 的杂原子，条件是所述环不具有相邻的氧和硫原子。该杂芳基可以是未取代的或者被一、二或三个取代基取代，所述取代基独立地选自低级烷基、卤基、氰基、硝基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羧基、甲酰胺、巯基、氢巯基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基。

当一个变量在结构式中出现一次以上时，出现一次以上的各个变量可独立地选自该变量的定义。

N-氧化物可在存在于R取代基中的叔氮上或在杂芳基环取代基中的 $=\text{N}-$ 上形成，并且被包括在式I化合物中。

术语“前药”是指药物前体化合物，其在给药后在体内通过某些化学或生理过程释出该药物(例如被带至生理pH下或通过酶的作用时，前药被转化为预期的药物形式)。

术语“化学上稳定的化合物”定义为可被分离、特征鉴定和进行

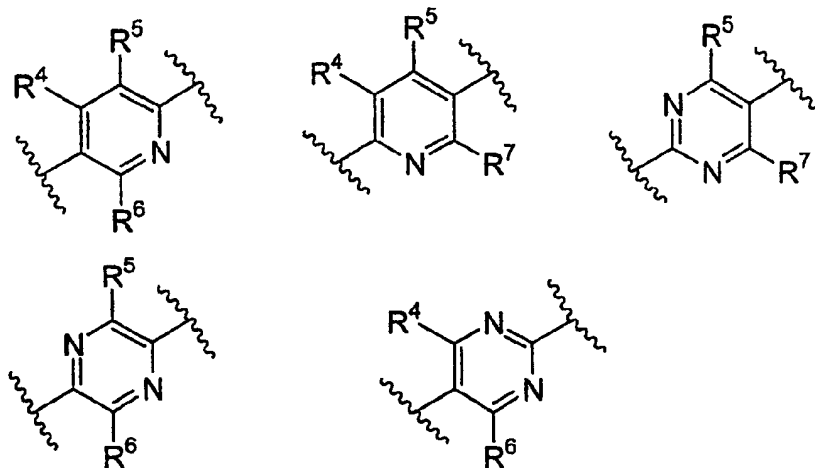
生物学活性测试的化合物。

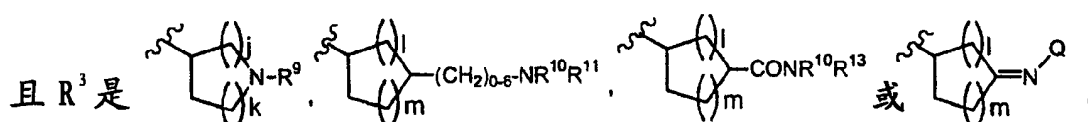
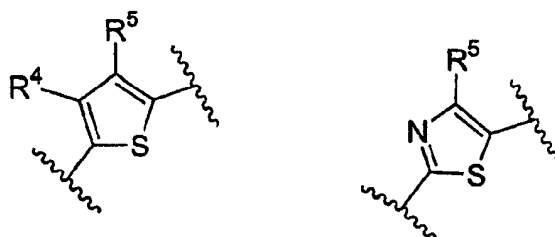
对于具有至少一个不对称碳原子的本发明化合物而言,所有异构体,包括非对映异构体、对映异构体和旋转异构体均被认为是本发明的一部份。本发明包括 d 和 l-异构体,其呈纯净形式或混合形式,包括外消旋混合物。异构体可使用常规技术,通过使用富含光学纯的或光学纯的原料进行反应或分离式 I 化合物的异构体来制备。

式 I 化合物可以以未溶剂化的和溶剂化的形式,包括水合形式存在。一般而言,对本发明的目的而言,与可药用溶剂,如水、乙醇等的溶剂化形式等同于其未溶剂化形式。

式 I 化合物可以与有机酸和无机酸形成可药用盐。用于形成盐的适宜酸的实例是盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸,及本领域专业技术人员公知的其它无机酸和羧酸类。所述盐通过常规方式,使游离碱与足量所需的酸接触以产生盐而制成。游离碱可通过用适当稀碱水溶液处理该盐而再生,所述稀碱水溶液是例如稀氢氧化钠、碳酸钾、氨或碳酸氢钠的水溶液。游离碱与其各种盐形式在某些物理性质,如在极性溶剂中的溶解度方面有所不同,但对本发明的目的而言,所述盐在其它方面等同于其各自的游离碱形式。

在一组优选的式 I 化合物中,与 Z 连接的杂环基团是





具体而言，该优选的组包括上述化合物，其中  $R^1$  是氢， $R^2$  是氢  
 5 或  $-(C_1-C_6)$  烷基， $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  独立是氢或卤素， $R^8$  是 1-3 个独立  
 地选自 H、卤素、 $-O(C_1-C_6)$  烷基、 $-OH$ 、多卤代烷基和多卤代烷氧基  
 的取代基， $R^9$  是  $-SO_2(C_1-C_6)$  烷基、 $-SO_2(C_3-C_7)$  环烷基、 $-SO_2(C_1-C_6)$  烷  
 基  $(C_3-C_7)$  环烷基、 $-SO_2$  芳基、 $-SO_2$  杂芳基、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-CO(C_1-C_6)$   
 10 烷基、 $-CO(C_3-C_7)$  环烷基、 $-CO(C_1-C_6)$  烷基  $(C_3-C_7)$  环烷基、 $-C(=O)$  芳基、  
 $-C(=O)$  杂芳基、芳基或杂芳基， $R^{10}$  是 H 或烷基， $R^{11}$  是  $-SO_2(C_1-C_6)$  烷基，  
 $Q$  是  $-OR^{13}$  或  $-NR^{13}R^{14}$ ， $R^{13}$  和  $R^{14}$  独立地选自 H 或  $-(C_1-C_6)$  烷基， $j$  和  $k$   
 之和是 2 或 3，且  $l$  和  $m$  之和是 2 或 3。

本发明另一方面是一种治疗具有由 NPY 介导的疾病或病症的患  
 者的方法，该方法包括给该哺乳动物施用治疗有效量的式 I 化合物、  
 15 其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐。所述受体优选是  
 NPY-5 受体。

本发明另一方面涉及一种治疗肥胖的方法，该方法包括对需此治  
 疗的患者施用治疗有效量的式 I 化合物或其前药或者所述化合物或  
 所述前药的可药用盐。

20 本发明另一方面涉及一种治疗进食和代谢障碍例如食欲过盛和  
 食欲缺乏的方法，该方法包括给患者施用治疗有效量的式 I 化合物、  
 其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐。

本发明另一方面涉及一种治疗高血脂的方法，该方法包括给患者  
 施用治疗有效量的式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药  
 25 的可药用盐。

本发明另一方面涉及一种治疗 cellulite 和脂肪蓄积的方法,该方法包括给患者施用治疗有效量的式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐。

5 本发明另一方面涉及一种治疗 II 型糖尿病的方法,该方法包括给患者施用治疗有效量的式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐。

除了本发明化合物对 NPY5 亚型的“直接”作用外,有一些疾病和病症会得益于体重减轻,例如胰岛素抗药性、葡萄糖耐量障碍、II 型糖尿病、高血压、高血脂、心血管疾病、胆结石、某些癌症和睡眠窒息。

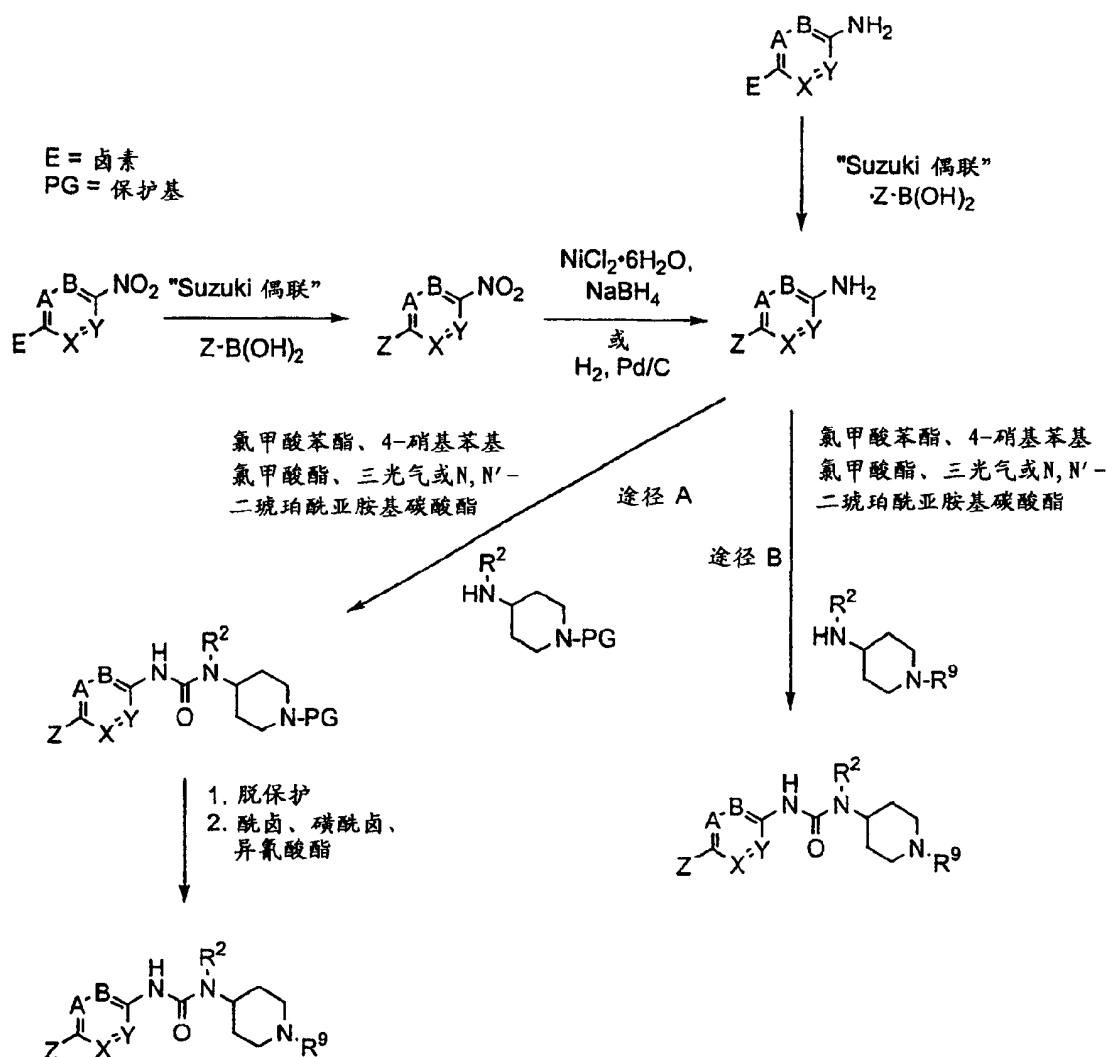
10 本发明化合物还可用于治疗某些中枢神经系统病症,例如(癫痫)发作、抑郁、焦虑、酒精中毒、疼痛;代谢病症,例如激素异常;骨骼疾病,例如骨质疏松症、骨质减少及佩吉特病;心血管和肾的病症,例如高血压、心脏肥大、血管痉挛及肾病;性与生殖性病症;15 胃肠病症,例如局限性肠炎;及呼吸疾病,例如气喘。

本发明还涉及药物组合物,它们包含一定量的式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐和用于它们的可药用载体。

20 本发明还涉及用于治疗肥胖的药物组合物,它们包含肥胖治疗量的式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐和用于它们的可药用载体。

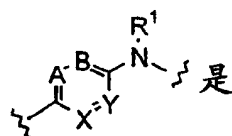
式 I 化合物可通过本领域专业技术人员已知的方法,如下列反应方案及下面的制备例和实施例中所示来制备。

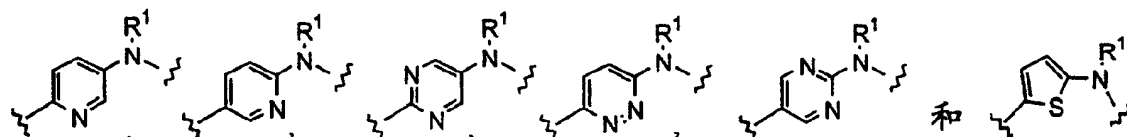
## 方案 1



- 在方案 1 中，使硝基杂芳基卤化物与芳基二羟基甲硼烷 (aryl boronic acid) 偶联，得到硝基取代的联芳基衍生物。还原硝基得到联芳基胺衍生物。或者，使氨基杂芳基卤化物衍生物与芳基二羟基甲硼烷衍生物偶联，直接得到氨基联芳基衍生物。使用例如氯甲酸苯酯、4-硝基苯基氯甲酸酯、三光气或 N, N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯 (disuccinimidyl carbonate) 的试剂和有机碱、接着使用其中环氮被保护的氨基取代的环状胺衍生物处理联芳基胺，得到脲衍生物 (途径 A)。裂解保护基，得到胺，该胺可通过用例如酰氯、磺酰氯及异氰酸酯类处理而被衍生化。或者，在脲形成步骤中，可使用其中环

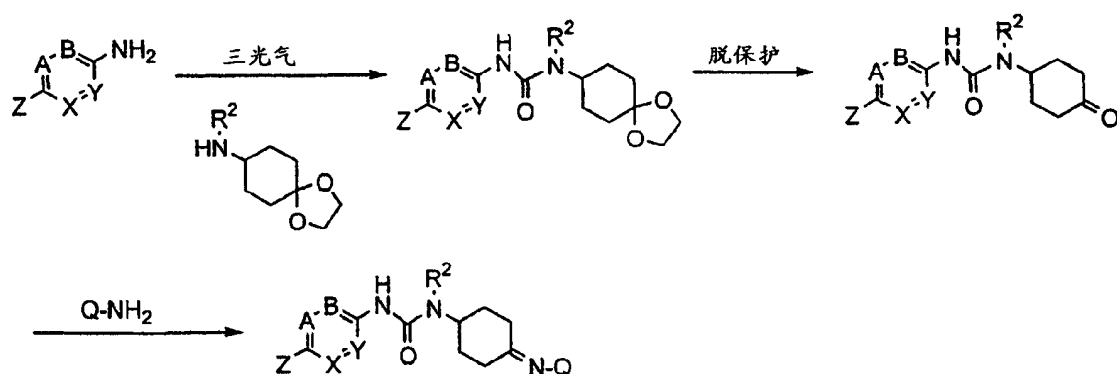
氮是用  $R'$  取代基衍生化的氨基取代的环状胺衍生物(途径 B)。当  $R'$  为芳基或

杂芳基时, 途径 B 为优选的方法。其中  是



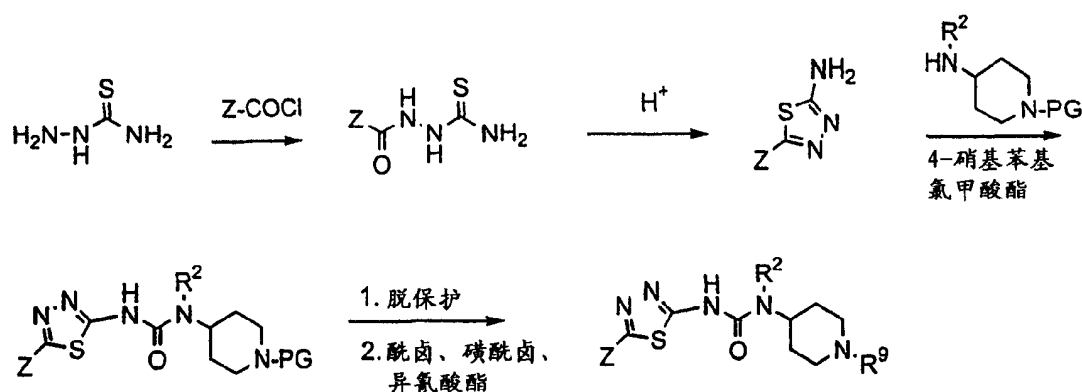
5 的式 I 化合物可通过方案 1 中概述的方法制备。

### 方案 2



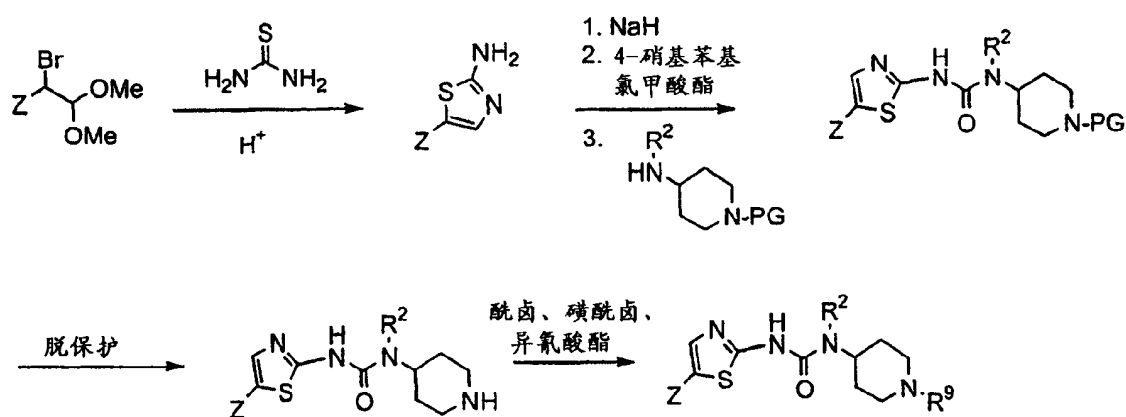
10 在方案 2 中, 将联芳基胺衍生物用三光气和碱处理, 然后用 4-(甲基氨基)环己酮缩乙二醇处理, 得到脲衍生物。例如通过用强酸处理, 脱去酮缩醇的保护, 得到酮衍生物。然后, 可通过用  $QNH_2$  处理来衍生化酮。

### 方案 3



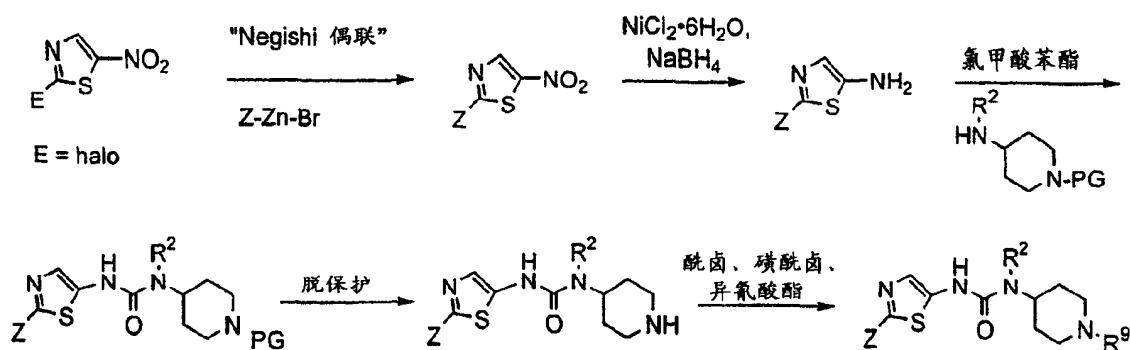
在方案 3 中，将酰氯与氨基硫脲缩合，得到 N-酰基氨基硫脲衍生物。用强酸处理 N-酰基氨基硫脲，形成氨基噻二唑衍生物。如前 5 所述，使氨基噻二唑转化为取代的脲衍生物。

### 方案 4



10 在方案 4 中，使  $\alpha$ -溴乙缩醛与硫脲缩合，以形成 5-取代的 2-氨基噻唑衍生物。如前面的方案所述，使 2-氨基噻唑衍生物转化为取代的脲衍生物。

## 方案 5



在方案 5 中，在钯的催化作用下，使 5-卤代-2-硝基噻唑衍生物  
5 与芳基卤化锌偶联，得到 2-芳基-5-硝基噻唑衍生物。然后，如前面的  
方案所述，使 5-硝基噻唑衍生物转化为取代的脲衍生物。

式 I 化合物显示出选择性神经肽 Y<sub>5</sub> 受体拮抗活性，该活性与  
治疗进食障碍例如肥胖和摄食过度以及糖尿病的药物活性有关。

式 I 化合物在设计以证实神经肽 Y<sub>5</sub> 受体拮抗剂活性的试验方  
10 法中显示出药理学活性。所述化合物在药物治疗剂量下是无毒的。  
下面是试验方法的说明。

## cAMP 检测

将表达 Y<sub>5</sub> 受体亚型的 HEK-293 细胞在 5%湿度、CO<sub>2</sub> 气氛下，保  
15 持在 Dulbecco's 改性的 Eagles 培养基(Gico-BRL)中，该培养基中  
补加了 10% FCS (ICN)、1%青霉素-链霉素和 200 μg/ml Geneticin®  
(GibcoBRL # 11811-031)。在检测前两天，使用细胞解离溶液(1X;  
非酶的 [Sigma # C-5914])，自 T-175 组织培养烧瓶中释出细胞，并  
以每孔 15,000 至 20,000 个细胞的密度接种于 96 孔平底组织培养板  
20 中。大约 48 小时后，将细胞单层用 Hank 氏平衡盐溶液(HBSS)冲洗，  
然后使用大约 150 μl/孔的含有 1 mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤([IBMX]  
Sigma # 1-587) 的检测缓冲液(补充了 4 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM HEPES、  
0.2% BSA [HH]的 HBSS)，在 37℃下进行预培养，所述缓冲液中含有  
或不含令人感兴趣的拮抗剂化合物。20 分钟后，将 1 mM IBMX-HH 检  
25 测缓冲液(±拮抗剂化合物)除去，并用含有 1.5 μM (CHO 细胞)或 5 μM

(HEK-293 细胞)毛喉素(Sigma # F-6886)和不同浓度 NPY 的检测缓冲液置换,所述缓冲液中存在或不存在一定浓度的令人感兴趣的拮抗剂化合物。在 10 分钟结束时,除去培养基,并将细胞单层以 75  $\mu$ l 乙醇处理。将组织培养板在平台振荡器上搅动 15 分钟,然后,将培养板转移至温浴,以蒸发乙醇。在所有孔干燥后,用 250 I FlashPlate®检测缓冲液使细胞残留物再溶解。用 [<sup>125</sup>I]-cAMP FlashPlate®试剂盒(NEN # SMP-001)并按照制造商提供的方案,定量每个孔中 cAMP 的量。数据以 pmol cAMP/ml 或者以对照的百分比表示。所有数据点都测定三次,并使用非线性(S 形)回归方程式(GraphPad Prism™)计算 EC<sub>50</sub> (nM)。使用下式估算拮抗剂化合物的 K<sub>B</sub>:

$$K_B = [B] / (1 - \{[A'] / [A]\})$$

其中 [A] 是没有拮抗剂存在下的激动剂 (NPY) 的 EC<sub>50</sub>,

[A'] 是在拮抗剂存在下的激动剂 (NPY) 的 EC<sub>50</sub>,

[B] 是拮抗剂的浓度。

15

#### NPY 受体结合检测

在 CHO 细胞中表达人 NPY Y5 受体。结合检测在总体积 200  $\mu$ l 的含 5-10  $\mu$ g 的膜蛋白和 0.1 nM <sup>125</sup>L-肽 YY 的 50 mM HEPES (pH7.2, 2.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub> 和 0.1% BSA) 中进行。在 1  $\mu$ M NPY 的存在下测定非特异性结合。将反应混合物在室温下培养 90 分钟,然后将其滤过在 0.5%聚乙烯亚胺中预先浸泡的 Millipore MAFC 玻璃纤维过滤板。将所述过滤器以磷酸盐缓冲盐水洗涤,并在 Packard TopCount 闪烁计数器中测定放射活性。

观察到本发明化合物在约 0.3 nM 至约 1000 nM 的范围内具有神经肽 Y5 受体结合活性。本发明化合物优选在约 0.3 nM 至约 500 nM,更优选在约 0.3 nM 至约 100 nM,最优选在约 0.3nM 至约 10nM 的范围内具有结合活性。

本发明的另一方面,是式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐与如下文所述的其它化合物的组合。

因此,本发明另一方面是一种治疗肥胖的方法,该方法包括给患者施用

a. 一定量的第一化合物,所述第一化合物是式 I 化合物、其前

药或者所述化合物或所述前药的可药用盐；和

b. 一定量的第二化合物，所述第二化合物是 $\beta_3$ 激动剂、拟甲状腺素剂(thyromimetic agent)、进食行为改善剂或 NPY 拮抗剂，其中第一化合物和第二化合物的量产生治疗作用。

5 本发明还涉及一种包含治疗有效量的组合物的药物联合组合物，所述治疗有效量的组合物包含

第一化合物，所述第一化合物是式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐，

10 第二化合物，所述第二化合物为 $\beta_3$ 激动剂、拟甲状腺素剂、进食行为改善剂或 NPY 拮抗剂；和/或任选地

药用载体、赋形剂或稀释剂。

本发明另一方面是一种药盒，其包括：

a. 呈第一单位剂量形式的一定量的式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐和可药用载体、赋形剂或稀释剂；

15 b. 呈第二单位剂量形式的一定量的 $\beta_3$ 激动剂、拟甲状腺素剂、进食行为改善剂或 NPY 拮抗剂和可药用载体、赋形剂或稀释剂；和

c. 容纳所述第一和第二剂量形式的容器，其中第一化合物和第二化合物的量产生治疗作用。

20 下面描述上面联合方法、联合组合物和联合药盒中的优选的减肥药(单独或者以任意的联合形式服用)。

下面是减食欲剂和/或减肥药：

25 苯丙醇胺、麻黄碱、伪麻黄碱、芬特明、缩胆囊素-A(下文称为 CCK-A)激动剂、单胺再摄取抑制剂(如西布曲明)、拟交感神经药、血清素能剂(如右苯丙胺或氟苯丙胺)、多巴胺激动剂(如溴隐停)、  
30 促黑激素受体激动剂或拟似物、促黑激素类似物、类大麻素受体拮抗剂、黑色素浓缩激素拮抗剂、OB 蛋白质(下文称为“勒帕茄碱”)、勒帕茄碱类似物、勒帕茄碱受体激动剂、促生长激素神经肽拮抗剂或 GI 脂肪酶抑制剂或减肥剂(如奥利司他)。其它减食欲剂包括铃蟾肽激动剂、脱氢表雄甾酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂和拮抗剂、阿立新受体拮抗剂、urocortin 结合蛋白拮抗剂、类胰高血糖素肽-1 受体的激动剂，及睫神经营养因子，例如 Axokine。

本发明另一方面是一种治疗糖尿病的方法，该方法包括给患者施

用

a. 一定量的第一化合物, 所述第一化合物是式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐; 和

5 b. 一定量的第二化合物, 所述第二化合物是醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、噻唑烷二酮类(如曲格列酮或 rezulin)、格列酮类(glitazone)(如 rosaglitazone 或 吡格列酮)、磺酰脲类、格列吡嗪(glipazide)、格列本脲或氯磺丙脲, 其中第一化合物和第二化合物的量产生治疗作用。

10 本发明还涉及一种包含治疗有效量的组合物的药物联合组合物, 所述治疗有效量的组合物包含

第一化合物, 所述第一化合物是式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐;

15 第二化合物, 所述第二化合物是醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、噻唑烷二酮类(如曲格列酮或 rezulin)、格列酮类(如 rosaglitazone 或 吡格列酮)、磺酰脲类、格列吡嗪(glipazide)、格列本脲或氯磺丙脲; 及任选地

药用载体、赋形剂或稀释剂。

20 本发明另一方面是一种药盒, 其包括:

a. 呈第一单位剂量形式的一定量的式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐和可药用载体、赋形剂或稀释剂;

25 b. 呈第二单位剂量形式的一定量的醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、噻唑烷二酮类(如曲格列酮或 rezulin)、格列酮类(如 rosaglitazone 或 吡格列酮)、磺酰脲类、格列吡嗪(glipazide)、格列本脲或氯磺丙脲和可药用载体、赋形剂或稀释剂; 和

c. 容纳所述第一和第二剂量形式的容器, 其中第一化合物和第二化合物的量产生治疗作用。

30 含有活性成份的药物组合物可呈适合口服使用的形式, 例如片剂、锭剂、糖锭、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊或者糖浆或酏剂。供口服使用的组合物, 可根据本领域

已知用于制造药物组合物的任何方法制成，这类组合物可包含一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂及防腐剂的物质，以提供药

5 上精美和适口的制剂。片剂含有与适于制造片剂的无毒性可药用赋形剂混合的活性成分。所述赋形剂可以是，例如惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；成粒剂和崩解剂，如玉米淀粉或藻酸；粘合剂，如淀粉、明胶或阿拉伯胶；及润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的或者可采用已知技术包衣，以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，由此提供较长时间的缓释作用。例如，可采用一种时间延迟物质，例如单硬脂酸甘油酯或二

10 硬脂酸甘油酯。片剂也可通过美国专利 4,256,108；4,166,452；和 4,265,874 中所述的技术进行包衣，以形成受控释出用的渗透治疗片剂。

供口服使用的制剂也可以呈硬明胶胶囊形式，其中活性成份与惰性固体稀释剂，如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合；或者呈软明胶胶囊形式，其中活性成份与水或油介质，如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

15

含水悬浮液包含与适于制造含水悬浮液的赋形剂混合的活性物质。这类赋形剂是悬浮剂，如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶；分散或润湿剂可以是天然存在的磷脂，如卵磷脂，或者氧化烯与脂肪酸的缩合产物，如聚氧化乙烯硬脂酸酯，或者环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，如十七亚乙基氧基鲸蜡醇，或者环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物，如聚氧化乙烯脱水山梨醇单油酸酯，或者环氧乙烷与由脂肪酸类和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物，例如聚乙烯脱水山梨醇单油酸酯。含水悬浮液还可包含一种或多种防腐剂，如对-羟基苯甲酸乙酯或正丙酯；一种或多种着色剂；一种或多种矫味剂及一种或多种甜味剂，如蔗糖、糖精或阿斯巴甜。

20

25

可通过将活性成份悬浮在植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中，或者悬浮在矿物油如液态石蜡中来配制油性悬浮液。油性悬浮液可包含增稠剂，如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂，如上面描述的那些，以及矫味剂，以提供适口的口服制剂。这些组

30

合物可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸进行防腐。

适于通过加入水来制备含水悬浮液的可分散粉末和颗粒提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂的实例是上面已经提及的那些。也可存在其它赋形剂，如甜味剂、矫味剂和着色剂。

本发明的药物组合物也可呈水包油型乳液形式。油相可以是植物油，如橄榄油或花生油，或者是矿物油，如液体石蜡或它们的混合物。适合的乳化剂可以是天然存在的磷脂，如大豆、卵磷脂以及由脂肪酸与己糖醇酐衍生的酯或部分酯，如单油酸脱水山梨醇酯，以及所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物，如聚氧化乙烯脱水山梨醇单油酸酯。乳液还可包含甜味剂和矫味剂。

糖浆和酏剂可使用甜味剂，如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制。这类制剂还可包含润药(demulcent)、防腐剂以及矫味剂和着色剂。

药物组合物可以呈无菌注射的水性或油性悬浮液形式。这类悬浮液可根据本领域已知的技术，使用上文提及的适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂进行配制。无菌注射剂也可以是无毒的非胃肠可接受的稀释剂或溶剂的无菌注射溶液或悬浮液，例如 1,3-丁二醇的溶液。可采用的可接受介质和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发油也常用作溶剂或悬浮介质。为此，可使用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油单酯或二酯。此外发现，脂肪酸，如油酸，也用于制备注射剂。

本发明化合物也可以以用于直肠施用药物的栓剂形式给药。这类组合物可通过将药物与适当的无刺激性赋形剂混合制成，所述赋形剂在常温下是固体，但在直肠温度下是液体，因此将在直肠中融化以释出药物。这类物质是可可油和聚乙二醇类。

对于局部应用，可使用包含本发明化合物的乳剂、软膏、胶冻、溶液或悬浮液等。(对本申请的目的而言，局部应用还应包括漱口水与漱液。)

本发明化合物可通过局部应用适合的鼻内赋形剂，以鼻内形式给药，或者使用本领域普通专业技术人员公知的透皮贴剂形式，通过透皮途径给药。为以透皮给药系统形式给药，给药在整个给药方案中当然是连续的，而非间歇性的。本发明化合物也可以以栓剂形式

给药,使用的基质是,例如可可油、甘油化明胶、氢化植物油、不同分子量的聚乙二醇的混合物及聚乙二醇的脂肪酸酯类。

使用本发明化合物的给药方案根据多种因素进行选择,所述因素包括患者的类型、种类、体重、性别及医学症状;需治疗症状的严重程度;给药途径;患者的肾和肝功能;以及使用的特定化合物。一般技术的医师或兽医可容易地确定和处方预防、对抗、遏止或逆转病症的进展所需的有效量的药物。获得产生功效但无毒性范围内的药物浓度的最佳精确度需要基于针对靶位的药物利用度的动力学的给药方案。这需要考虑药物的分布、平衡和消除。优选地,用于本发明方法的本发明结构化合物的剂量为 0.01 至 1000 mg/成年人/天。最优选地,该剂量范围为 0.1 至 500 mg/天。对于口服给药,所述组合物优选呈片剂形式,片剂含有 0.01 至 1000 mg 的活性成份,特别是 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100 和 500 mg 的活性成份,以对被治疗的患者提供症状的剂量调整。有效量的药物一般以每天约 0.0002 mg/千克至约 50 mg/千克体重的剂量水平供应。该剂量范围更优选为每天约 0.001 mg/千克至 1 mg/千克体重。

有利地,本发明的活性剂可每日给药一次,或者总日服剂量可以每天二、三或四次的分次给药。

可与载剂物质混合以产生单次给药形式的活性成份的量将随治疗的对象以及特定的给药方式的不同而不同。

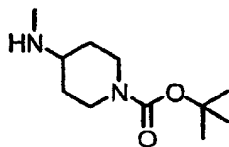
但是应该清楚,对于任何特定患者的特定剂量水平取决于多种因素,包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、联合用药及正进行治疗的特定疾病的严重程度。

通过下面的制备例和实施例举例说明本发明,它们不应被解释为用以限制所公开范围。其它机理途径及类似结构对于本领域专业技术人员而言是显而易见的。

在制备例和实施例中,使用下列缩写:室温(R.T.)、苯基(Ph)、-叔丁氧羰基(-Boc)、甲胺( $\text{MeNH}_2$ )、三乙酰氧基硼氢化钠( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ )、乙酸乙酯( $\text{EtOAc}$ )、甲醇( $\text{MeOH}$ )、三乙胺( $\text{Et}_3\text{N}$ )、乙醚( $\text{Et}_2\text{O}$ )、四氢呋喃(THF)、二异丙基乙胺( $\text{iPr}_2\text{NEt}$ )、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、乙醇( $\text{EtOH}$ )、1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁(dppf)及制

备薄层层析法 (PTLC)、b(宽峰)、bs(宽单峰)。

### 制备例 1

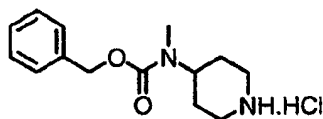


5

往 N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (10 g, 50 mmol) 和甲胺水溶液 (40%w/w, 10 ml) 在 1,2-二氯乙烷 (125 ml) 中的混合物中, 加入  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (16.0 g, 75 mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后加入 1M NaOH (250 ml), 并将整个溶液用乙醚 (700 ml) 萃取。有机层用饱和 NaCl 洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩, 得到油状产物 (10.5 g, 97%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.09 (2H, m), 2.86 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.50 (3H, s), 1.90 (2H, m), 1.51 (9H, s), 1.30 (2H, m)。

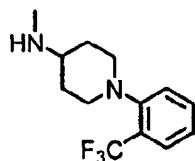
15

### 制备例 2

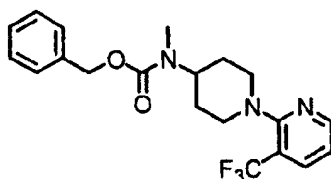


往搅拌下的制备例 1 的产物 (21.0 g, 83.7 mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (35 ml, 252 mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml) 中的溶液中, 滴加氯甲酸苄酯 (18 ml, 126 mmol)。5 小时后, 加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 ml), 并将有机层用  $\text{H}_2\text{O}$  (150 ml) 和饱和 NaCl (150 ml) 洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。往残留物 (32 g) 中, 加入 1,4-二氧六环 (300 ml) 中的 4N HCl, 并将混合物搅拌 4 小时。将反应混合物浓缩, 加入丙酮, 并再次浓缩反应混合物。将固体残留物溶于 MeOH (40 ml) 中, 并加入  $\text{Et}_2\text{O}$ 。收集所得的沉淀物, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤并干燥, 得到固体的产物 (20.2 g, 85%)。MS m/e 249 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 游离碱)。

25

制备例 3步骤 1

5



将制备例 2 的产物 (1.03 g, 3.68 mmol)、2-溴-3-三氟甲基吡啶 (1.60 g, 7.08 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (48 mg, 0.21 mmol)、1,3-二(二苯基膦基)丙烷 (0.82 g, 0.20 mmol) 和叔丁醇钠 (1.42 g, 14.8 mmol) 在甲苯 (10 ml) 中的经 N<sub>2</sub> 吹扫的混合物在 100℃ 下加热 3 小时。使反应混合物冷却，并经硅藻土过滤。将滤垫以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/水洗涤，并将有机层以饱和 NaCl 洗涤，干燥 (MgSO<sub>4</sub>)，过滤并浓缩。使残留物进行快速色谱 (梯度，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 至 1:99 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，得到产物 (1.15 g, 80%)。MS m/e 394 (M+H)<sup>+</sup>。

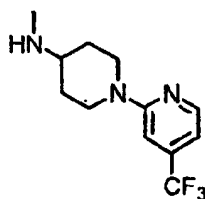
15

步骤 2

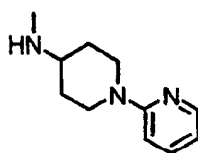
于 H<sub>2</sub> 气氛下，将步骤 1 的产物 (1.08 g, 2.75 mmol) 在 EtOH 中的混合物与 10% Pd/C (0.13 g) 一起搅拌。一天后，经硅藻土 (Celite) 过滤除去催化剂，并蒸发挥发性物，得到产物 (0.67 g, 94%)。MS m/e 260 (M+H)<sup>+</sup>。

20

使用基本上相同的方法和适合的原料制备下列化合物：

制备例 4

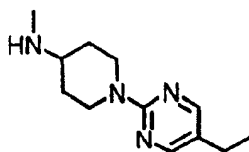
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.24 (1H, m), 6.8 (1H, s), 6.7 (1H, d), 4.3 (2H, m), 3.0 (2H, m), 2.7 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.0 (2H, m), 1.6 (1H, b), 1.4 (2H, m).

制备例 5

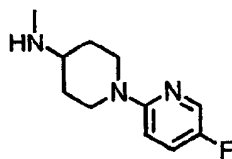
10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.16 (1H, m), 7.43 (1H, m), 6.64 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.56 (1H, m), 4.24 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.63 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.39 (1H, b), 2.00 (2H, m), 1.41 (1H, m). MS  $m/e$  192 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

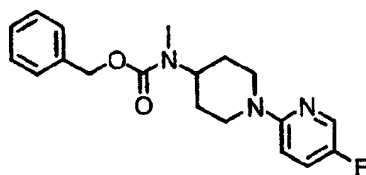
15

制备例 6

MS  $m/e$  221 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

制备例 7步骤 1

5

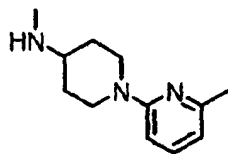


将制备例 2 的产物 (0.94 g, 11 mmol)、2-氯-5-氟吡啶 (0.94 g, 7.2 mmol; Synthesis, 1989, 905-908)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (64 mg, 0.29 mmol)、(二-叔丁基膦基)联苯 (0.16 mmol, 49 mg)、叔丁醇钠 (22.2 mmol, 2.13 g) 和甲苯 (40 ml) 的经 N<sub>2</sub> 吹扫的混合物在 100℃ 下加热 3 小时。使反应混合物冷却, 然后经硅藻土过滤, 并以 EtOAc 洗涤滤垫。将合并的滤液和洗涤液以饱和 NaHCO<sub>3</sub>、水和饱和 NaCl 洗涤, 接着干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。使残留物进行快速色谱 (梯度, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 至 0.5:99.5 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到产物 (0.69 g, 28%)。MS m/e 344 (M+H)<sup>+</sup>。

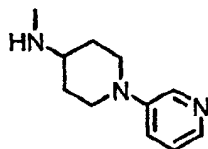
步骤 2

将步骤 1 的产物 (0.69 g, 2.0 mmol) 和 10% Pd/C (80 mg) 在 EtOH (20 ml) 中的混合物在 H<sub>2</sub> 下搅拌 3 天。使反应混合物经硅藻土过滤, 并使挥发性物质蒸发, 得到固体的产物 (0.49 g, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.0 (1H, m), 7.2 (1H, m), 6.6 (1H, m), 4.2 (2H, m), 2.9 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.0 (2H, m), 1.4 (2H, m)。

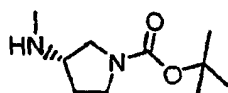
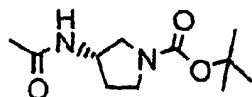
使用适合的原料和基本相同的方法制备下列化合物。

制备例 8

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.2 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m), 4.25 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.6 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.0 (2H, m), 1.9 (1H, b), 1.4 (2H, m).

制备例 9

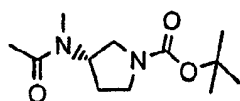
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.29 (1H, s), 8.07 (1H, b), 7.17 (2H, m), 4.2 (1H, b), 3.74 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.74 (3H, s), 1.70 (4H, m). MS  $m/e$  192 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

制备例 10步骤 1

将 (3S)-(-)-3-乙酰氨基吡咯烷 (3.04 g, 23.7 mmol)、无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml)、二碳酸二叔丁酯 (5.17 g, 23.7 mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.66

ml, 4.74 mmol)的混合物搅拌 40 分钟, 然后分配到 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) 和 H<sub>2</sub>O 中。将有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩, 得到产物 (5.17 g, 96%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.10–5.90 (d, b, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.57 (s, b, 1H), 3.38 (m, b., 2H), 3.18 (m, b., 1H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.92 (s, b., 1H), 1.44 (s, 9H)。

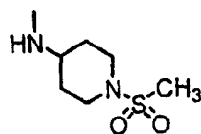
## 步骤 2



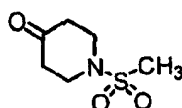
往步骤 1 的产物 (5.01 g, 21.9 mmol) 在无水 THF (100 ml) 中的溶液中加入 NaH (95%, 0.665 g, 26.3 mmol) 与 CH<sub>3</sub>I (4.1 ml, 66 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。加入另外的 NaH (60% 的矿油分散体, 0.263 g, 6.58 mmol) 与 CH<sub>3</sub>I (4.1 ml, 65.8 mmol)。将反应混合物再搅拌 8 小时, 用 CH<sub>3</sub>OH (~5 ml) 处理并倒入 H<sub>2</sub>O (100 ml) 中。将整个混合液以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 (3x200 ml), 将合并的有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发。使残留物进行快速色谱 (1:1, 然后是 2:1 EtOAc/己烷, 接着是 2:98 CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到产物 (5.15 g, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (旋转异构体的混合物) δ 5.10 (s, b., C-3H), 4.40 (s, b., C-3H), 3.60–3.00 (m, b., 4H), 2.89 (s) & 2.83 (s) (CH<sub>3</sub>CO, 3H), 2.14 (s) & 2.09 (s) (CH<sub>3</sub>N, 3H), 2.10–2.80 (m, b., 2H), 1.42 (d, 9H)。MS m/e 243 (M+H)<sup>+</sup>。

## 步骤 3

使步骤 2 的产物 (2.00 g, 8.26 mmol)、CH<sub>3</sub>OH (50 ml) 和 5N NaOH 水溶液 (6.7 ml) 的混合物回流 2.5 天。使反应混合物冷却, 然后倒入 H<sub>2</sub>O (50 ml) 中。将整个混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 (5x50 ml), 并将合并的有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发, 得到产物 (1.40 g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.60–3.00 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.45 (d, 9H)。MS m/e 201 (M+H)<sup>+</sup>。

制备例 11步骤 1

5



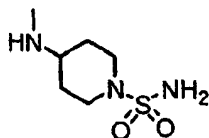
往搅拌下的 4-哌啶酮水合物盐酸盐 (40.00 g, 0.260 mol) 在 THF (320 ml) 中的溶液中加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  (31.0 ml, 0.402 mol) 和 15%NaOH 水溶液 (156 ml), 以使反应温度保持在 26–32℃ 之间。添加  
10 完毕后, 将反应物在室温下搅拌 2 小时, 并转移至分液漏斗中。收集有机层, 水层以 THF 萃取 (2x250 ml)。将合并的有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。过滤后, 将浓缩的残留物以己烷洗涤, 得到固体产物 (46.00 g, 100%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.59 (t,  $J$  = 6.00 Hz, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.59 (t,  $J$  = 5.6Hz, 4H)。

15

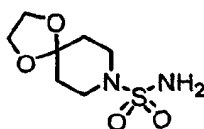
步骤 2

将步骤 1 的产物 (40.00 g, 0.226 mol)、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (240 ml) 和 40% $\text{CH}_3\text{NH}_2$  (20.4 ml, 0.263 mol) 的混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物慢慢加入 -10℃ 的  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (60.00 g, 0.283 mol) 在  
20  $\text{CH}_3\text{CN}$  (120 ml) 中的溶液内。添加完毕后, 使反应物达到室温。16 小时后, 将反应混合物蒸发至小体积, 并加入 1N NaOH 水溶液 (282 ml)。将所得溶液以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 (3x500 ml), 然后用甲苯萃取。将合并的有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并蒸发, 得到固体产物 (29.00 g, 63%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)。MS  $m/e$  193 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

25

制备例 12步骤 1

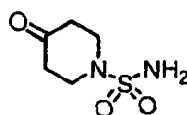
5



使 4-哌啶酮缩乙二醇 (0.64 ml, 5.0 mmol) 和磺酰胺 (0.53 g, 5.5 mmol) 在 DME (20 ml) 中的混合物回流 16 小时。使混合物浓缩至约 3 ml, 溶于 EtOAc (175 ml) 中, 以饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2x25 ml)、水 (2x25 ml) 和盐水 (25 ml) 洗涤。使有机部分干燥, 过滤并蒸发, 得到产物 (0.58 g, 52%)。MS (ES)  $m/e$  223 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

步骤 2

15



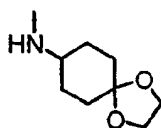
使步骤 1 的产物 (560 mg, 2.52 mmol) 和吡啶的 4-甲苯磺酸盐 (190 mg, 0.756 mmol) 在丙酮 (25 ml) 和水 (0.5 ml) 中的混合物回流 64 小时。将混合物蒸发至干, 并将残留物分配到  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 ml) 与  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2x20 ml) 之间。水层顺序用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和 EtOAc 进行萃取。将 EtOAc 层蒸发, 得到产物 (140 mg)。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  3.47 (1H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.15 (3H, m), 2.54 (1H, t,  $J=6.4$  Hz), 1.81 (3H, m)。

步骤 3

将步骤 2 的产物 (135 mg, 0.757 mmol)、40% 甲胺水溶液 (0.3 ml,

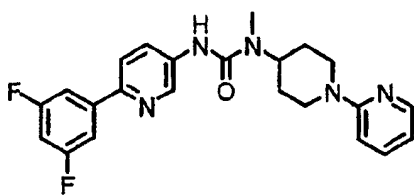
2.4 mmol)和  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (375 mg, 1.77 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (5 ml) 中的混合物在室温下搅拌 19 小时。将混合物分配到 3N NaOH (5 ml) 与 EtOAc (3x50 ml) 之间。将有机层浓缩, 得到粗产物 (40 mg)。将水层蒸发至干, 并将残留物悬浮于 EtOAc 中。将此悬浮液过滤, 并浓缩滤液, 获得另一批产物 (70 mg)。MS (FAB)  $m/e$  194 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

### 制备例 13



10 往搅拌下的 1,4-环己烷二酮单缩乙二醇 (4.68 g, 30 mmol) 和 40% 甲胺水溶液 (6.0 ml) 在 1,2-二氯乙烷 (75 ml) 中的混合物中分次加入  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (9.6 g, 45 mmol)。该反应混合物剧烈搅拌 16 小时后, 加入 1N NaOH (75 ml)。有机层用饱和 NaCl 洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并蒸发, 得到油状物 (4.60 g, 90%), 该产物无需进一步纯化即可使用。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.97 (4H, s), 2.47 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.45 (2H, m)。

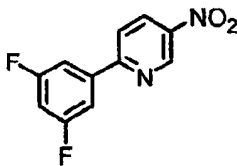
### 实施例 1



1

20

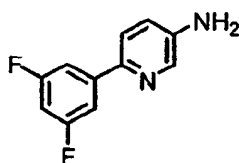
### 步骤 1



1-1

- 将 3,5-二氟苯基二羟基甲硼烷(7.76 g, 24 mmol)、2-溴-5-硝基吡啶(2.46 g, 12 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.40 g, 0.48 mmol)、磷酸钾(5.06 g, 23.9 mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷(40 ml)的经 N<sub>2</sub> 吹扫的混合物在密封试管中于 80℃ 下加热 5 小时,使反应混合物冷却,经硅藻土过滤,并浓缩滤液。将残留物分配到 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 与 EtOAc 之间,并将有机层用水和饱和 NaCl 洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残留物进行快速色谱(1:99 EtOAc/己烷),获得产物(2.16 g, 76%)。MS m/e 237 (M+H)<sup>+</sup>。

## 10 步骤 2



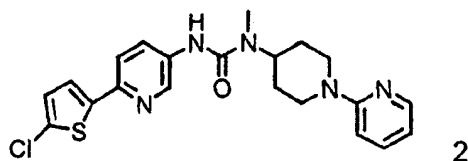
1-2

- 将步骤 1 的产物(240 mg, 1.0 mmol)、10% Pd/C(38 mg)和 EtOH(25 ml)在 H<sub>2</sub> 气氛下搅拌 3 天。将反应混合物滤过硅藻土,并蒸发挥发性物质,得到产物(171 mg, 83%)。MS m/e 207 (M+H)<sup>+</sup>。

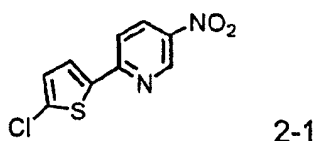
## 步骤 3

- 将步骤 2 的产物(145 mg, 0.70 mmol)、三光气(70 mg, 0.24 mmol)和 iPr<sub>2</sub>NEt(0.61 ml, 3.5 mmol)在甲苯(5 ml)中的混合物在 110℃ 下加热 2 小时。使反应混合物冷却,并加入制备例 5 的产物(140 mg, 0.73 mmol)。16 小时后,将反应混合物浓缩,并分配到 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40 ml)与 H<sub>2</sub>O(20 ml)之间。使有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并蒸发。使残留物进行 PTLC (5:95 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)得到产物(148 mg, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.51(1H, d, J = 2.8 Hz), 8.18(2H, m), 7.64(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50(3H, m), 6.80(1H, m), 6.70(1H, d, J = 8.8 Hz), 6.63(1H, dd, J = 7.1, 4.9 Hz), 6.54(1H, s), 4.54(1H, m), 4.45(2H, m), 2.94(2H, m), 2.93(3H, s), 1.80–1.73(4H, m)。MS (m/e) 424 (M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 2



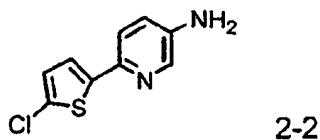
### 5 步骤 1



基本上按照实施例 1 步骤 1 的方法, 使 5-氯噻吩-2-二羟基甲硼烷与 2-氯-5-硝基吡啶反应, 获得产物。MS  $m/e$  241 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

10

### 步骤 2



往步骤 1 的产物 (400 mg, 1.66 mmol) 与  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  (790 mg, 3.3 mmol) 在 MeOH (20 ml) 中的冰冷悬浮液中分次加入  $NaBH_4$  (252 mg, 6.67 mmol)。20 分钟后, 加入  $H_2O$  (10 ml) 和  $CH_2Cl_2$  (20 ml), 并将整个混合物滤过硅藻土。使有机层干燥 ( $Na_2SO_4$ ), 过滤并浓缩得到固体 (286 mg, 82%)。<sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.02 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.12 (1H, dd,  $J = 3.8, 0.4$  Hz), 6.98 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 6.85 (1H, dd,  $J = 3.8, 0.4$  Hz), 3.76 (2H, b)。

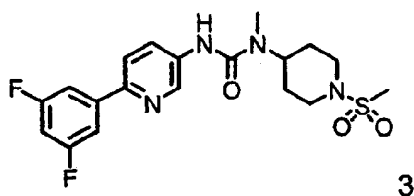
20

### 步骤 3

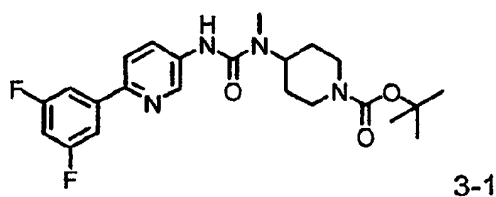
往步骤 2 的产物 (50 mg, 0.24 mmol) 与吡啶 (0.06 ml, 0.7 mmol)

在 THF (5 ml) 中的冰冷溶液中加入 N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯 (60 mg, 0.24 mmol), 并使反应混合物温热至室温。1 小时后, 加入制备例 5 的产物 (52 mg, 0.26 mmol), 并将反应混合物搅拌 2 小时。将反应混合物倒入 H<sub>2</sub>O (20 ml) 中, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。使有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发。使残留物进行 PTLC (5:95 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到产物 (84 mg, 82%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.32 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.16 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 4.0, 0.6 Hz), 6.91 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 0.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.60 (1H, m), 4.45 (1H, m), 4.38 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.84 (3H, s), 1.74-1.66 (4H, m)。

### 实施例 3



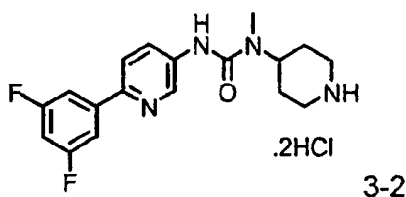
#### 步骤 1



将得自实施例 1 步骤 2 的产物 (1-2) (500 mg, 2.43 mmol)、三光气 (240 mg, 0.81 mmol) 和 iPr<sub>2</sub>NEt (2.1 ml, 12 mmol) 在甲苯 (15 ml) 中的混合物在加热回流 2 小时。使反应混合物冷却至室温, 并加入制备例 1 的产物 (880 mg, 4.1 mmol)。将反应混合物搅拌 24 小时, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释, 并用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O 和饱和 NaCl 洗涤。使有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。残留物进行快速色谱 (梯度; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 至

1. 5: 98.5 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 获得产物 (650 mg, 60%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 1.67–1.55 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。  
5 MS m/e 447 (M+H)<sup>+</sup>。

## 步骤 2

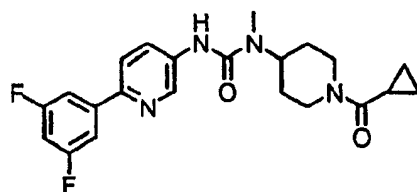


10 往步骤 1 的产物 3-1 (510 mg, 1.14 mmol) 在 THF (15 ml) 中的溶液中加入 2N HCl (10 ml)。6 小时后, 蒸发挥发性物质, 并将残留物用乙醚洗涤 (3x10 ml), 得到产物 (480 mg, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 9.28 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.30 (t, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.52 (d, 2H),  
15 3.18 (t, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.97 (m, 2H)。MS m/e 347 (M+H)<sup>+</sup>。

## 步骤 3

往步骤 2 的产物 (0.19 mmol, 80 mg) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 溶液中, 加入 Et<sub>3</sub>N (0.7 mmol, 0.1 ml) 和甲磺酰氯 (0.44 mmol, 50 mg)。将反应物在室温下搅拌 1 小时, 浓缩, 并使残留物进行 PTLC (5: 95 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到产物 (70 mg, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.15 (1H, m), 7.7 (1H, d), 7.5 (2H, m), 6.8 (1H, m), 6.65 (1H, b), 4.5 (1H, m), 3.95 (2H, m), 3.0 (3H, s), 2.8 (5H, m),  
25 1.8 (4H, m)。MS m/e 425 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 4

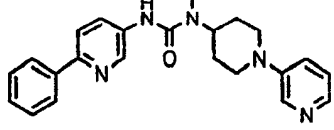
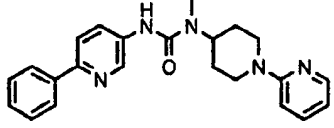
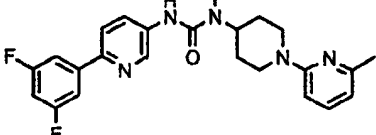
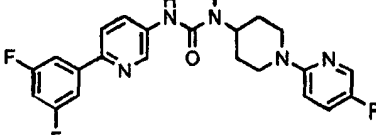
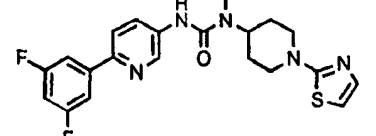
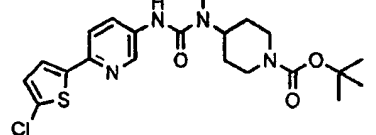
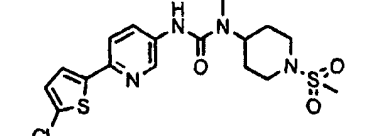
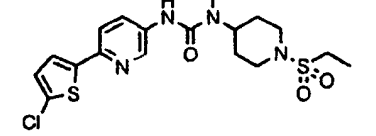


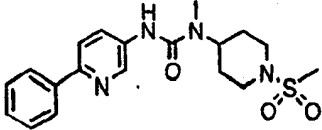
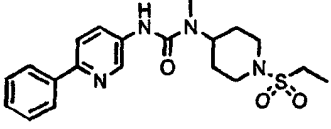
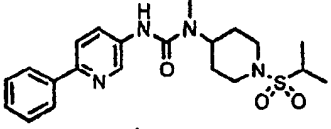
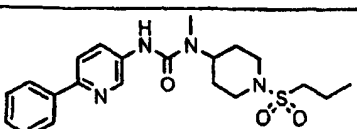
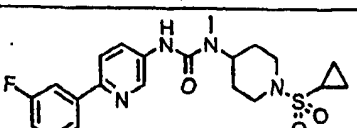
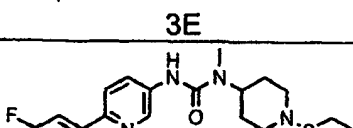
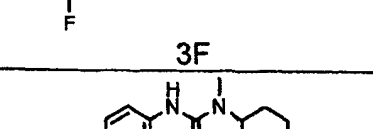
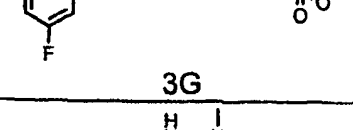
4

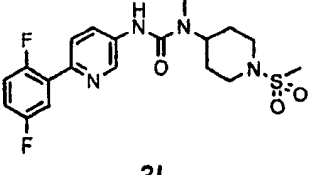
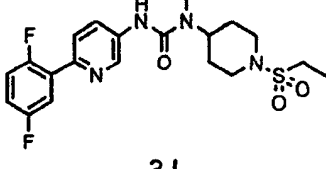
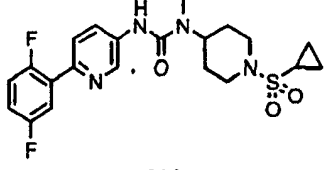
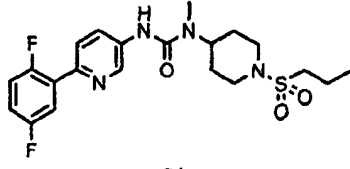
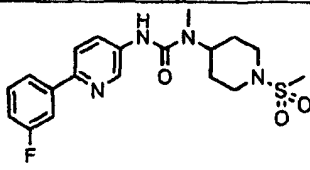
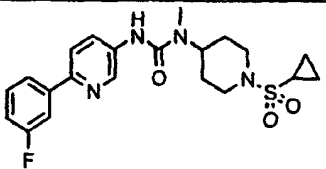
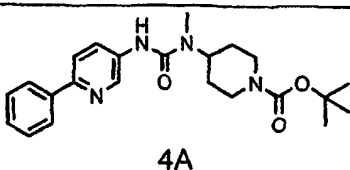
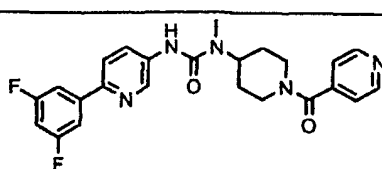
往胺 3-2 (51 mg, 0.12 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.1 ml, 0.7 mmol) 和环丙基甲酰氯 (0.02 ml, 0.2 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 40 分钟, 然后直接进行 PTLC (5:95  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 得到产物 (49 mg, 99%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.50 (1H, m), 8.16 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.49 (2H, m), 6.82 (1H, m), 6.57 (1H, b), 4.75 (1H, m), 4.56 (1H, m), 4.32 (1H, b), 3.21 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.66 (1H, m), 1.80 (5H, m), 0.99 (2H, m), 0.77 (2H, m)。MS  $m/e$  415 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

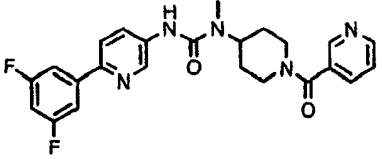
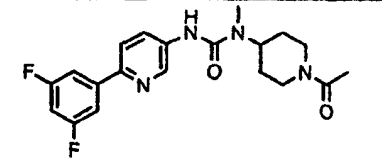
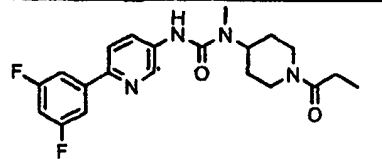
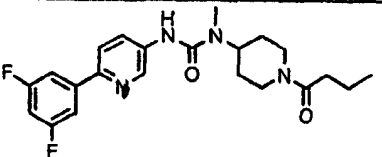
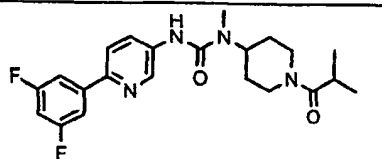
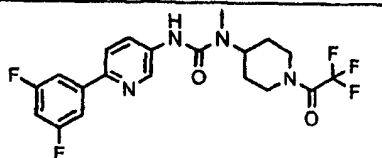
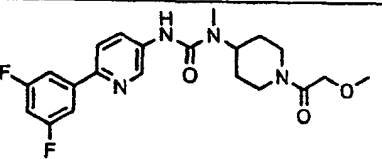
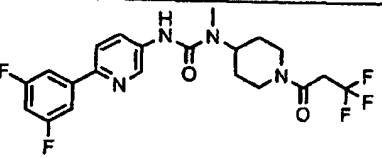
使用适当的试剂并采用基本相同的方法制备下列实施例。

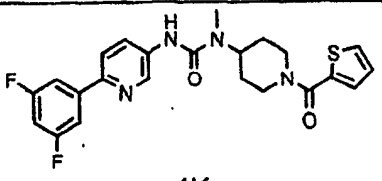
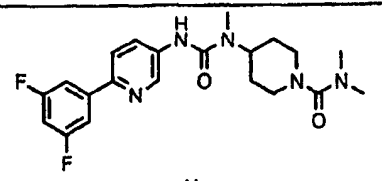
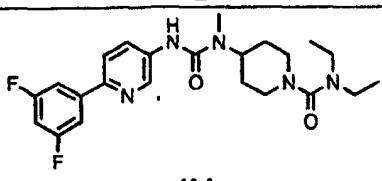
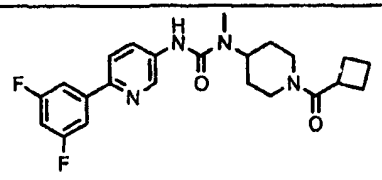
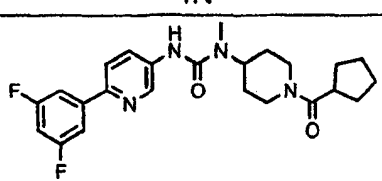
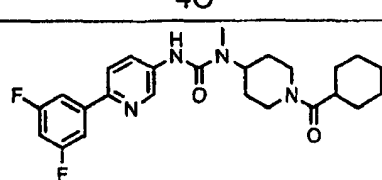
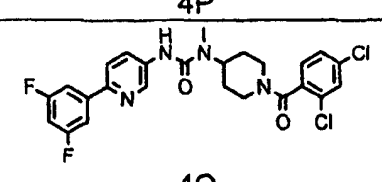
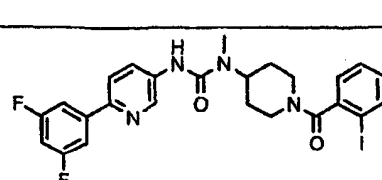
| 结构     | $^1\text{H}$ NMR                                                                                                                                                                                                                                                                            | MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <br>1A | ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.68 (d, b, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.78 (m, 2H). | 456                             |
| <br>1B | ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.39 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).                  | 456                             |
| <br>1C | ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.14 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.45 (q, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.19 (t, 3H).    | 417                             |
| <br>1D | ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 2H).                                                                                   | 325                             |

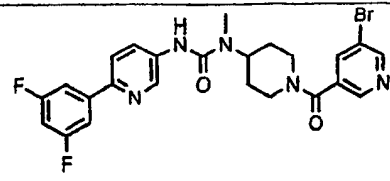
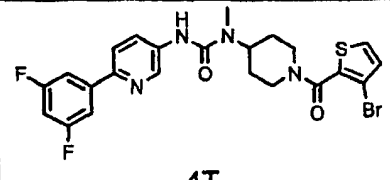
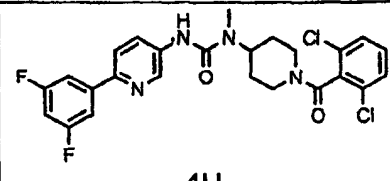
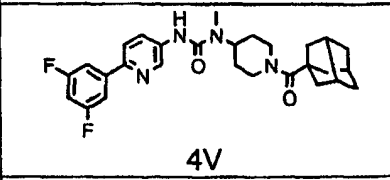
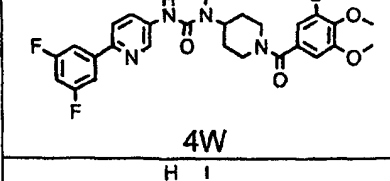
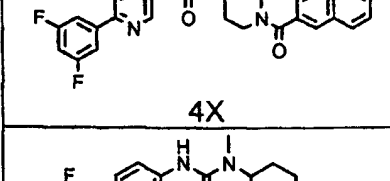
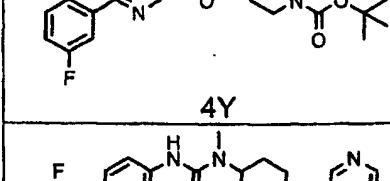
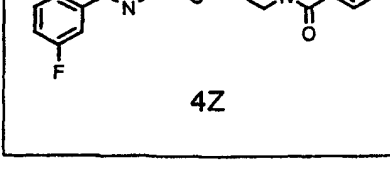
|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1D                                                                                        | 5H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 4H).                                                                                                                                                                                                                        |     |
| <br>1E   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 1.81 (m, 4H). | 388 |
| <br>1F   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 4H), 6.70-6.56 (m, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 5H), 1.78-1.71 (m, 4H).                                   | 388 |
| <br>1G   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.49 (m, 3H), 4.45 (m, 3H), 2.91 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 1.83-1.70 (m, 4H).                                                                                      | 438 |
| <br>1H  | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 2.91 (m, 5H), 1.83-1.67 (m, 4H).                                                          | 442 |
| <br>1I | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.82 (m, 4H).                                                               | 430 |
| <br>2A | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).                        | 451 |
| <br>2B | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (m, 5H), 1.84-1.79 (m, 4H).                                                  | 429 |
| <br>2C | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.38 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.90 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.55 (bs, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.94 (m, 7H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.37 (t, 3H).                                                             | 443 |

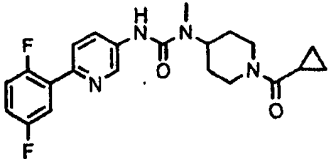
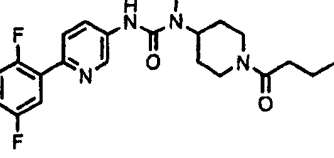
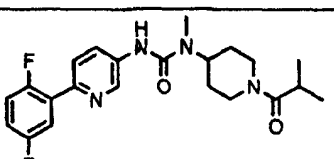
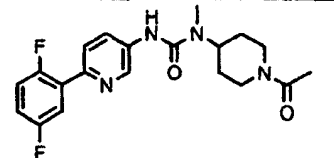
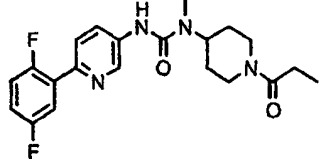
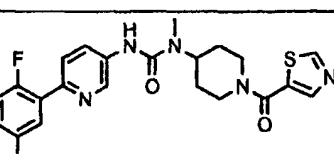
|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>3A</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.58 (s, b, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.39 (m, 1H), 6.57 (s, b, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (m, 5H), 1.82 (m, 4H).                                 | 389 |
|  <p>3B</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.39 (m, 1H), 6.64 (s, b, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.96 (m, 7H), 1.80 (m, 4H), 1.37 (t, 3H).                        | 403 |
|  <p>3C</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 5H), 1.76 (m, 4H), 1.33 (d, 6H).     | 417 |
|  <p>3D</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 7H), 1.86-1.76 (m, 6H), 1.06 (t, 3H).              | 417 |
|  <p>3E</p>  | (CD <sub>3</sub> OD) δ 9.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.00 (m, 5H), 2.50 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.05 (m, 4H).                        | 451 |
|  <p>3F</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.93 (m, 7H), 1.79 (m, 4H), 1.36 (t, 3H).                             | 439 |
|  <p>3G</p> | (CD <sub>3</sub> OD) δ 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 2.95 (m, 7H), 1.81 (m, 6H), 1.07 (t, 3H).                                           | 453 |
|  <p>3H</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.78 (m, 4H), 1.33 (d, 6H). | 453 |

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>3I</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.79 (m, 5H), 1.82 (m, 4H).                                                                                      | 425 |
|  <p>3J</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.93 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.94 (m, 7H), 1.80 (m, 4H), 1.37 (t, 3H).                                                           | 439 |
|  <p>3K</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.90 (d, 2H), 2.91 (m, 5H), 2.60 (m, 1H), 1.78 (m, 4H), 1.15 (m, 2H), 1.00 (m, 2H).                                            | 451 |
|  <p>3L</p>  | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.91 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 1.82 (m, 6H), 1.06 (t, 3H).                                             | 453 |
|  <p>3N</p> | (CD <sub>3</sub> OD) δ 9.20 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.87 (m, 5H), 1.94-1.76 (m, 4H).                                                                                                           | 407 |
|  <p>3O</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.92 (d, 2H), 2.96 (m, 5H), 2.28 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.17 (m, 2H), 1.00 (m, 2H).                                                          | 433 |
|  <p>4A</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).                             | 411 |
|  <p>4B</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.69 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 1.90-1.45 (m, 4H). | 452 |

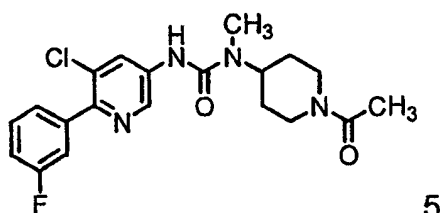
|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>4C</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.68 (m, 2H), 8.55 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 1.90-1.45 (m, 4H). | 452 |
|  <p>4D</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.80-1.56 (m, 4H).                               | 389 |
|  <p>4E</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.35 (q, 2H), 1.76-1.54 (m, 4H), 1.15 (m, 3H).                 | 403 |
|  <p>4F</p>   | (CD <sub>3</sub> OD) δ 9.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 6H), 0.99 (m, 3H).                 | 417 |
|  <p>4G</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.82-1.54 (m, 4H), 1.13 (m, 6H).   | 417 |
|  <p>4H</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 1.89-1.60 (m, 4H).                                             | 443 |
|  <p>4I</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 1.79-1.57 (m, 4H).                 | 419 |
|  <p>4J</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.24 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 1.85-1.59 (m, 4H).                               | 457 |

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>4K</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.59 (m, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.81-1.64 (m, 4H).                                                                         | 457 |
|  <p>4L</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 11H), 1.68 (m, 4H).                                                                                      | 418 |
|  <p>4M</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.11 (m, 6H).                                                                | 446 |
|  <p>4N</p>  | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.35-2.13 (m, 4H), 1.99-1.42 (m, 6H).                          | 429 |
|  <p>4O</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.90 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 12H).                                            | 443 |
|  <p>4P</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 1.79-1.24 (m, 14H).                                                          | 457 |
|  <p>4Q</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.33-7.19 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 4H).                                      | 519 |
|  <p>4R</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 1.98-1.50 (m, 4H). | 577 |

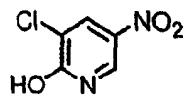
|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|  <p>4S</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 1.94-1.70 (m, 4H). | 530<br>532 |
|  <p>4T</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.77 (m, 4H).                                              | 535<br>537 |
|  <p>4U</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 4H).                                       | 519        |
|  <p>4V</p>  | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.04-1.54 (m, 19H).                                                                                  | 509        |
|  <p>4W</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.86 (m, 10H), 3.15 (m, 1H), 2.94 (m, 4H), 1.76 (m, 4H).                                                                       | 541        |
|  <p>4X</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 6.80 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.97 (m, 4H), 1.88-1.50 (m, 4H).                                                                               | 501        |
|  <p>4Y</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).                                                                   | 447        |
|  <p>4Z</p> | (CD <sub>3</sub> OD) δ 9.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.04 (s, 4H), 2.00-1.65 (m, 4H).               | 452        |

|                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>4AA</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 5H), 0.99 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).             | 415 |
|  <p>4BB</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.13 (t, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.60 (t, 1H), 2.33 (t, 2H), 1.78-1.54 (m, 6H), 0.96 (t, 3H). | 417 |
|  <p>4CC</p>   | (CD <sub>3</sub> OD) δ 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.93 (s, 4H), 2.69 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 6H).                                           | 417 |
|  <p>4DD</p>  | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (t, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.80-1.56 (m, 4H).                           | 389 |
|  <p>4EE</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.11 (t, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (t, 1H), 2.34 (q, 2H), 1.80-1.54 (m, 4H), 1.15 (t, 3H). | 403 |
|  <p>4FF</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.89 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.64 (bs, 1H), 4.80-4.20 (m, 3H), 3.35-2.80 (m, 5H), 1.86-1.69 (m, 4H).                                                          | 459 |

### 实施例 5



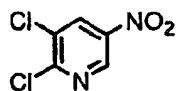
### 5 步骤 1



5-1

- 将 2-羟基-5-硝基吡啶 (11.2 g, 79.9 mmol) 在浓 HCl (57 ml) 中的溶液温热至 50℃, 并以使温度保持低于 60℃ 的速率滴加 KClO<sub>3</sub> (3.4 g, 27.7 mmol) 的水 (50 ml) 溶液。在滴加期间, 产物开始分离。在
- 5 TLC 监测显示起始物质完全被消耗后, 使混合物冷却至 0℃, 并通过真空过滤分离产物。将固体用水洗涤, 并在 50℃ 下真空干燥, 获得固体产物 (12.3 g, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H)。MS m/e 175 (M+H)<sup>+</sup>。

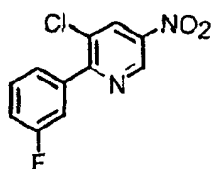
## 10 步骤 2



5-2

- 在 5℃ 冷却下, 往三氯氧磷 (10.5 g, 68.7 mmol) 中顺序加入喹啉 (4.4 g, 34.1 mmol) 和步骤 1 的产物 (12.0 g, 68.7 mmol)。将所得混合物在 120℃ 和 N<sub>2</sub> 下加热 2 小时。在 TLC 监测显示反应完全后,
- 15 使反应混合物冷却至 100℃, 并加入水 (26 ml)。然后, 使溶液在冰浴中冷却, 并通过真空过滤分离产物。将固体以水洗涤, 并于 40℃ 和真空下干燥, 获得产物 (12.5 g, 94%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

## 20 步骤 3

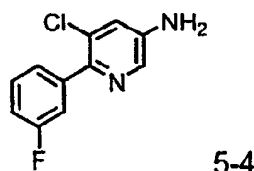


5-3

将装有 3-氟苯基二羟基甲硼烷 (1.63 g, 11.65 mmol)、步骤 2

的产物 (1.50 g, 7.77 mmol)、乙二醇二甲醚 (18 ml) 和磷酸钾 (4.95 g, 23.3 mmol) 的烧瓶用  $N_2$  吹扫。加入  $PdCl_2(dppf)_2 \cdot CH_2Cl_2$  (0.26 g, 0.32 mmol)。将反应混合物在  $80^\circ C$  和  $N_2$  下加热 2 小时, 使其冷却, 并经硅藻土过滤。将滤液以 EtOAc (60 ml) 萃取, 然后用饱和碳酸钠 (40 ml)、水 (40 ml)、盐水 (30 ml) 洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ), 过滤并浓  
 5 缩。使残留物进行快速色谱 (1:5  $CH_2Cl_2$ /己烷), 得到产物 (1.96 g, 100%)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  9.39 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.22 (m, 1H)。MS  $m/e$  253 ( $M+H$ ) $^+$ 。

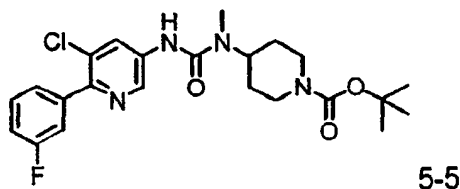
#### 10 步骤 4



往冰冷却的步骤 3 的产物 (2.25 g, 8.9 mmol) 与氯化镍六水合物 (4.23 g, 17.8 mmol) 在 MeOH (100 ml) 中的溶液中分次加入硼氢化钠 (1.11 g, 29.5 mmol)。将所得混合物在  $0-5^\circ C$  下搅拌 30 分钟, 加入水 (5 ml), 并使整体浓缩。将残留物以 EtOAc (100 ml) 处理, 并经硅藻土过滤。将滤液干燥 ( $MgSO_4$ ), 过滤并浓缩, 得到产物 (2.3 g)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.53 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.53 (m, 1H), 3.90 (s, b, 2H)。  
 15

20

#### 步骤 5

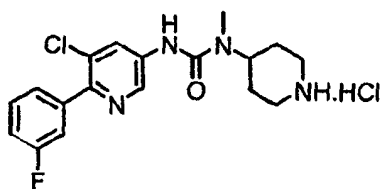


往步骤 4 的产物 (500 mg, 2.25 mmol) 在无水吡啶 (6 ml) 中的溶  
 25 液内, 滴加氯甲酸苯酯 (390 mg, 2.49 mmol)。将反应混合物搅拌 16

小时，然后真空蒸发。将残留物加到氯仿(10 ml)中，并加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 ml) 和制备例 1 的产物(722 mg, 3.37 mmol)。将混合物在  $65^\circ\text{C}$  下加热 3 小时。使残留物冷却，用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) 稀释，并以饱和  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml)、水(30 ml)和  $\text{NaCl}$  (30 ml) 洗涤。使有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ )，过滤并蒸发。使残留物进行快速色谱(2:98  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )，获得产物(530 mg, 51%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.28(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.50(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.10(m, 1H), 6.61(s, 1H), 4.41(m, 1H), 4.22(m, 2H), 2.92(s, 3H), 2.80(m, 2H), 1.70–1.57(m, 4H), 1.45(s, 9H)。

10

### 步骤 6



将步骤 5 的产物(90 mg, 0.194 mmol)用 4N  $\text{HCl}$ /1,4-二氧六环(4 ml)处理 16 小时。将反应混合物浓缩，并将残留物用  $\text{Et}_2\text{O}$  研制，并干燥，得到固体产物(85 mg)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.92(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.50(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.58(m, 1H), 7.51(m, 2H), 7.30(m, 1H), 4.45(m, 1H), 3.50(m, 2H), 3.16(m, 2H), 3.02(s, 3H), 2.10–1.90(m, 4H)。

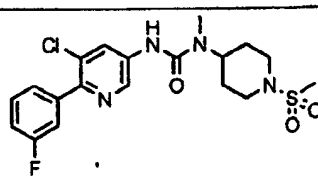
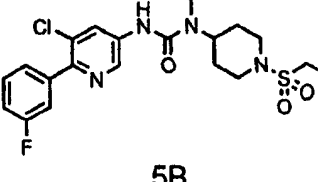
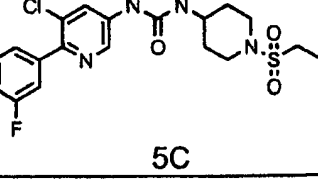
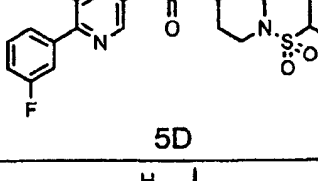
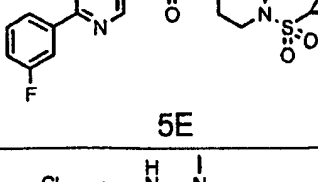
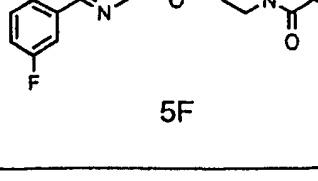
20

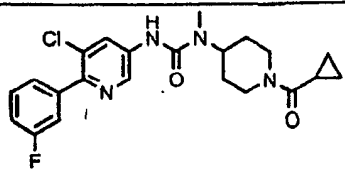
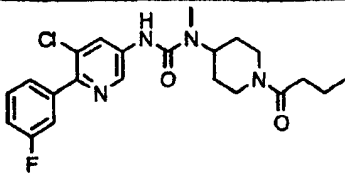
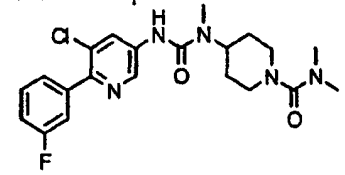
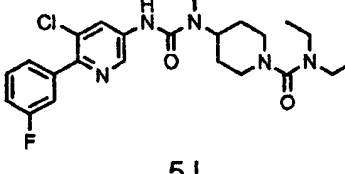
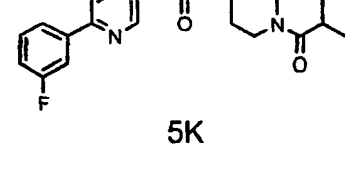
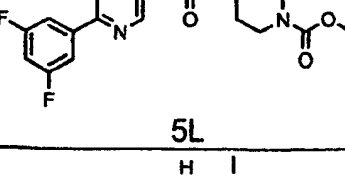
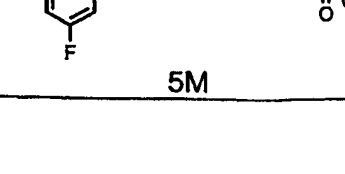
### 步骤 7

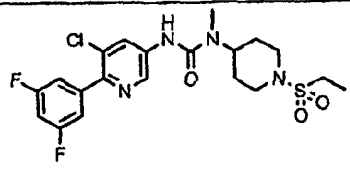
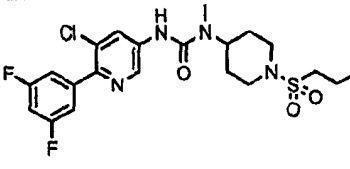
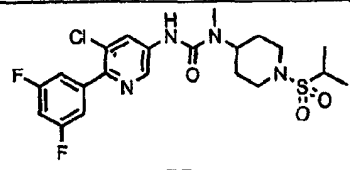
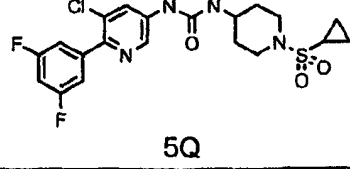
往步骤 6 的产物(42 mg, 0.096 mmol)和  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.2 ml)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml)中的溶液内，慢慢加入乙酸酐(112 mg, 1.10 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。经 PTLC 分离浓缩的残余物(1:20  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )，获得产物(31 mg, 80%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.27(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.50(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.10(m, 1H), 6.92(s, 1H), 4.75(m, 1H), 4.50(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.17(t, 1H), 2.90(s, 3H), 2.60(m, 1H), 2.11(s, 3H),

1.81-1.60 (m, 4H). MS m/e 405 (M+H)<sup>+</sup>.

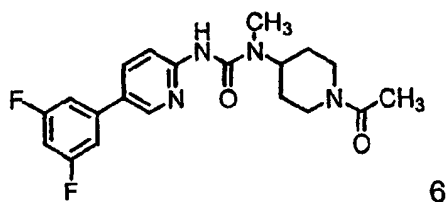
使用适当的试剂和方法, 得到下列化合物:

| 结构                                                                                        | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                    | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <br>5A   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.78 (m, 5H), 1.81 (m, 4H).                                                              | 441                   |
| <br>5B   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.93 (m, 7H), 1.81 (m, 4H), 1.36 (t, 3H).                                                              | 455                   |
| <br>5C  | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.90 (m, 7H), 1.81 (m, 6H), 1.06 (t, 3H).                                                              | 469                   |
| <br>5D | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.79 (m, 4H), 1.34 (d, 6H).                                  | 469                   |
| <br>5E | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.93 (m, 5H), 2.27 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.16 (m, 2H), 1.00 (m, 2H).                                  | 467                   |
| <br>5F | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.12 (t, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.36 (q, 2H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.15 (t, 3H). | 419                   |

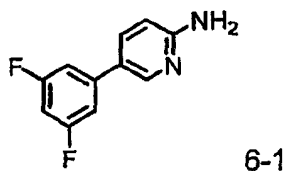
|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>5G</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 1.89-1.55 (m, 5H), 0.98 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).</p> | 431 |
|  <p>5H</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.13 (t, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.33 (q, 2H), 1.81-1.55 (m, 6H), 0.97 (t, 3H).</p> | 433 |
|  <p>5I</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 11H), 1.67 (m, 4H).</p>                                                                      | 434 |
|  <p>5J</p>  | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.20 (q, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.27 (t, 6H).</p>                                  | 462 |
|  <p>5K</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.82-1.56 (m, 4H), 1.13 (m, 6H).</p> | 433 |
|  <p>5L</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.45 (m, 9H).</p>                                                         | 481 |
|  <p>5M</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.78 (m, 5H), 1.81 (m, 4H).</p>                                                                            | 459 |

|                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>5N</p>  | $(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.43 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 2.95 (m, 7H), 1.81 (m, 4H), 1.36 (t, 3H).                                                         | 473 |
|  <p>5O</p>  | $(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (m, 4H), 1.85 (m, 6H), 1.07 (t, 3H).               | 487 |
|  <p>5P</p>  | $(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.35 (d, 6H). | 487 |
|  <p>5Q</p> | $(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.95 (m, 5H), 2.28 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.17 (m, 2H), 1.00 (m, 2H). | 485 |

### 实施例 6



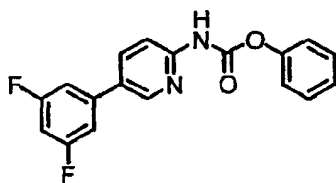
#### 5 步骤 1



将装有 3,5-二氟苯基二羟基甲硼烷 (6.60 g, 41.8 mmol)、2-氨基-5-溴吡啶 (6.00 g, 34.7 mmol)、苯 (80 ml) 和 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (40 ml) 的圆底烧瓶用  $\text{N}_2$  吹扫 5 分钟。加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1.20 g, 1.04 mmol), 并将反应混合物在 100℃ 加热 16 小时。冷却后, 将反应混合

物倒入冷水(100 ml)中。将整个混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取(3x150 ml), 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并过滤。使浓缩的残留物进行快速色谱(1:10 丙酮/己烷), 获得产物(4.90 g, 69%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.63(dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.01(m, 2H), 6.76(m, 1H), 6.58(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.65(s, b, 2H)。MS  $m/e$  207 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

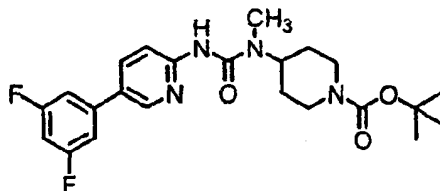
## 步骤 2



6-2

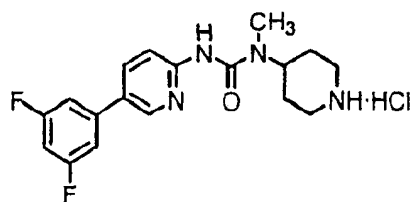
在氩气氛下, 往步骤 1 的产物(0.300 g, 1.45 mmol)的无水吡啶(5 ml)溶液内, 滴加氯甲酸苯酯(0.20 ml, 1.60 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 并真空蒸发, 得到粗产物(0.388 g)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53(m, 1H), 8.42(t, 2H), 8.15(d, 1H), 7.41(t, 2H), 7.24(m, 3H), 7.07(m, 2H), 6.83(m, 1H)。MS  $m/e$  327 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

## 步骤 3



6-3

往步骤 2 的产物(0.200 g, 0.613 mmol)的氯仿(10 ml)溶液中加入制备例 1 的产物(HCl 盐)(0.230 g, 0.919 mmol)和  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.43 ml, 3.06 mmol)。将反应混合物回流 16 小时, 然后使其冷却并浓缩。使残留物进行 PTLC (1:2  $\text{EtOAc}$ /己烷), 获得固体产物(0.062 g, 23%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.85(m, 1H), 7.27(s, 1H), 7.07(m, 2H), 6.69(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.25(s, b, 2H), 2.92(s, 3H), 2.82(m, 2H), 1.67(m, 4H), 1.47(s, 9H)。MS  $m/e$  447 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

步骤 4

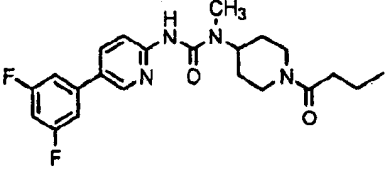
6-4

将步骤 3 的产物 (0.205 g, 0.460 mmol) 与 4N HCl/1,4-二氧六环 (5 ml) 的混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后蒸发得到固体产物 5 (0.137 g, 100%)。MS  $m/e$  347 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

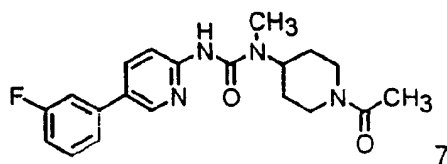
步骤 5

往步骤 4 的产物 (0.042 g, 0.11 mmol) 与 *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0.057 ml, 0.33 mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 ml) 中的溶液内, 慢慢加入乙酰氯 (7.0 μl, 0.1 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后浓缩。使残留物进行 PTLC (1:10 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 获得固体产物 (0.030 g, 78%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。MS  $m/e$  389 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

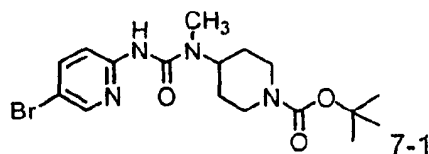
| 结构     | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                           | MS ( $M+H$ ) <sup>+</sup> |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <br>6A | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.44 (1H, s), 8.11 (1H, m), 7.88 (1H, m), 7.55 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.35 (1H, m), 4.39 (1H, m), 3.20 (2H, m), 2.97 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.40 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.76 (2H, m).                            | 325                       |
| <br>6B | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.84 (m, 4H) | 425                       |
| <br>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.51 (m, 1H),                                                        | 403                       |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6C                                                                                      | 3.94 (d, b, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.37 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H)                                                                                                                                                                         |     |
| <br>6D | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), — 7.83 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.97 (d, b, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.33 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.90-1.50 (m, 6H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H) | 417 |

### 实施例 7



#### 5 步骤 1

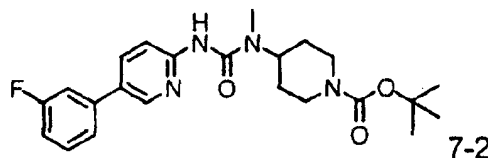


在氩气氛下，往 2-氨基-5-溴吡啶 (5.00 g, 28.9 mmol) 的无水吡啶 (50 ml) 溶液中滴加氯甲酸苯酯 (4.0 ml, 31.8 mmol)。将反应混合物搅拌 22 小时，然后倾入 EtOAc (200 ml) 中。收集所得沉淀物，以 EtOAc 洗涤，并真空干燥。

往粗产物的溶液中加入制备例 1 的产物 (6.19 g, 28.9 mmol)、Et<sub>3</sub>N (12.0 ml, 86.7 mmol) 和 CDCl<sub>3</sub> (100 ml)。使反应混合物回流 24 小时，使其冷却，并倒入冷 H<sub>2</sub>O (~200 ml) 中。将整个混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x200 ml) 萃取，干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并蒸发。使残留物进行快速色谱 (1:4，然后是 1:2 EtOAc/己烷) 得到固体产物 (7.20 g, 60%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.18 (s, b, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (m,

2H), 1.58 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。MS  $m/e$  413 (M+H)<sup>+</sup>。

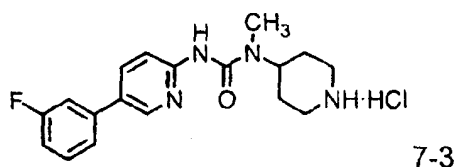
## 步骤 2



5 将装有 3-氟苯基二羟基甲硼烷 (0.537 g, 3.87 mmol)、步骤 1 的产物 (7-1) (0.800 g, 1.94 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.695 g, 2.13 mmol)、甲苯 (30 ml) 和 H<sub>2</sub>O (1 ml) 的烧瓶用 N<sub>2</sub> 吹扫。加入 PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.317 g, 0.387 mmol)，并使反应混合物回流 1.5 小时，使其冷却，然后倒入冷水 (100 ml) 中。将整个混合物用  
10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 ml) 萃取，并干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。使浓缩的残留物进行 PTLC (1:2 丙酮/己烷) 得到膜状产物 (0.382 g, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.42–7.20 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.33 (s, b, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 1.78–1.50 (m, 4H), 1.46 (m, 9H)。MS  $m/e$  429 (M+H)<sup>+</sup>。

15

## 步骤 3



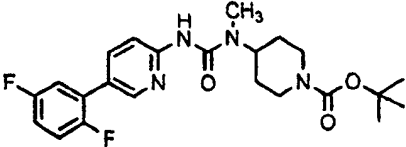
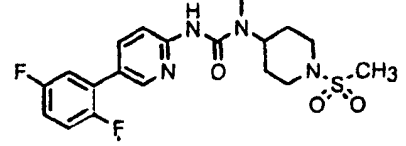
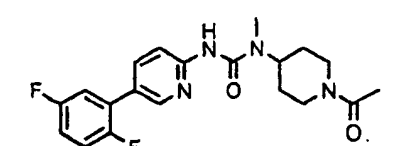
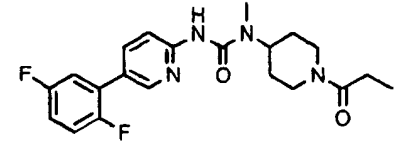
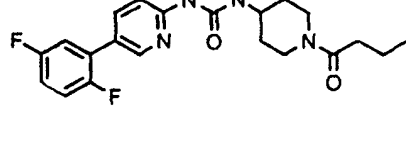
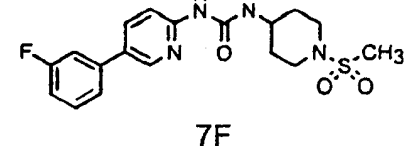
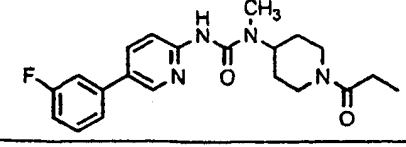
使步骤 2 的产物按照实施例 6 步骤 4 的方法进行反应，得到产物。MS  $m/e$  329 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 步骤 4

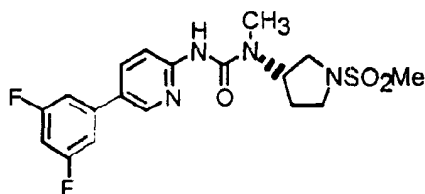
使用与实施例 4 基本上相同的方法，使步骤 3 的产物与 CH<sub>3</sub>COC1 和 Et<sub>3</sub>N 反应，得到产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.45–7.20 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 4.78 (m, 1H),  
25 4.51 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。MS  $m/e$  371 (M+H)<sup>+</sup>。

使用适当的方法，制备下述实施例。

| 结构                                                                                            | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                          | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|  <p>7A</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.37 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.22 (s, b, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)                                                       | 447                   |
|  <p>7B</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.32 (s, b, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.94 (d, b, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 1.84 (m, 4H)                                                         | 425                   |
|  <p>7C</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.78 (d, b, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.91 (d, b, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)               | 389                   |
|  <p>7D</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.81 (d, b, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.95 (d, b, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.37 (q, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.16 (t, 3H) | 403                   |
|  <p>7E</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.97 (d, b, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.33 (t, 2H), 1.90-1.50 (m, 6H), 0.98 (t, 3H)            | 417                   |
|  <p>7F</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.42 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.45-7.20 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.83 (m, 4H)                                                                       | 407                   |
|  <p>7G</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.41 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.45-7.20 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.13                                                                                                           | 385                   |

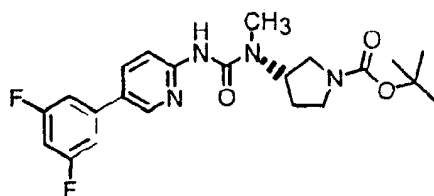
|    |                                                                                             |  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 7G | (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.36 (q, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.16 (t, 3H) |  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--|

### 实施例 8



8

#### 步骤 1



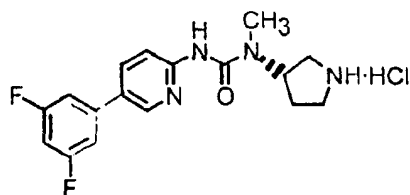
8-1

5

使用实施例 6 步骤 3 的方法, 将 6-2 与制备例 10 的产物反应, 获得产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.70-3.10 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。MS m/e 433 (M+H)<sup>+</sup>。

10

#### 步骤 2



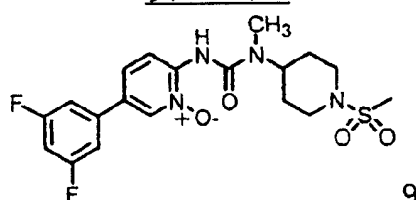
8-2

采用实施例 6 步骤 4 的方法, 用 HCl 处理步骤 1 的产物, 得到产物。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.63 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.80-4.40 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.32 (m, 1H)。MS m/e 333 (M+H)<sup>+</sup>。

15

步骤 3

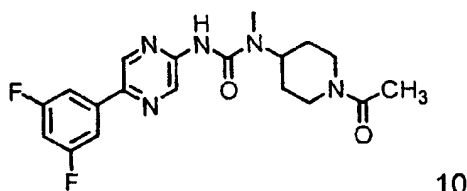
使用实施例 3 步骤 3 的方法，以 56%产率合成固体产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.08 (m, 1H)。MS m/e 411 (M+H)<sup>+</sup>。

实施例 9

10

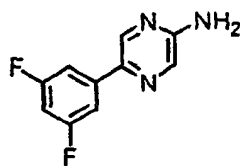
将实施例 6B 的产物 (0.030 g, 0.071 mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 和 mCPBA (57-80%, 0.032 g) 的混合物在室温下搅拌 1.5 小时，然后倾入 H<sub>2</sub>O (10 ml) 中。将整个混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 ml) 萃取，干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并浓缩。然后使残留物进行 PTLC (1:20 CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，得到固体产物 (0.0194 mg, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 4.39 (s, b, 1H), 3.95 (d, b, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.83 (m, 5H), 1.88 (m, 4H)。MS m/e 441 (M+H)<sup>+</sup>。

20

实施例 10

10

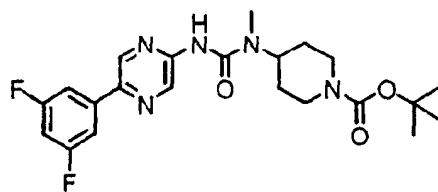
步骤 1



10-1

将装有 2-氨基-5-溴吡嗪(4.00 g, 23.0 mmol)、3,5-二氟苯基二羟基甲硼烷(5.44 g, 34.5 mmol)、甲苯(150 ml)、水(5 ml)和碳酸铯(8.24 g, 25.3 mmol)的烧瓶用 N<sub>2</sub> 吹扫。加入  
 5 PdCl<sub>2</sub>(dppf)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.93 g, 1.15 mmol), 并使混合物回流 2 小时, 使其冷却, 然后倒入冷水(100 ml)中。将整个混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x200 ml)萃取, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并过滤。使浓缩的残留物进行快速柱色谱(1:4, 然后是 1:2 丙酮/己烷), 获得产物(4.42 g, 93%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H),  
 10 6.79 (m, 1H), 4.75 (s, 2H)。MS m/e 208 (M+H)<sup>+</sup>。

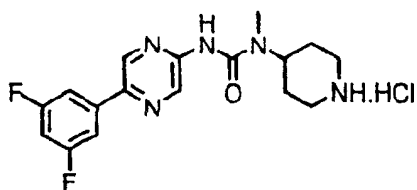
## 步骤 2



10-2

在氩气氛下, 往步骤 1 的产物(2.00 g, 9.65 mmol)在无水吡啶  
 15 (40 ml)中的溶液内滴加氯甲酸苯酯。将反应混合物搅拌 16 小时, 然后浓缩。于残留物中加入氯仿(50 ml), 然后加入制备例 1 的产物(3.10 g, 14.5 mmol)和 Et<sub>3</sub>N(4.0 ml, 28.9 mmol)。使反应混合物回流 4 小时, 然后使其冷却, 并倒入水中。将整个混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(3x200 ml), 并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。使残留物结晶(丙  
 20 酮/己烷), 获得产物(2.52 g, 58%)。使母液浓缩, 并使其进行快速色谱(1:5 丙酮/己烷), 得到另外的产物(0.943 g, 总产率 80%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。MS  
 25 m/e 448 (M+H)<sup>+</sup>。

### 步骤 3



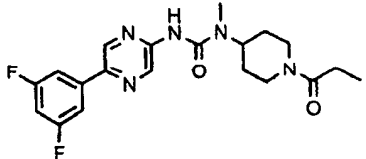
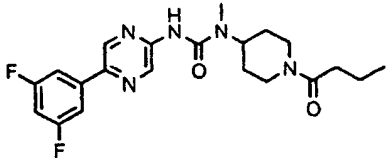
10-3

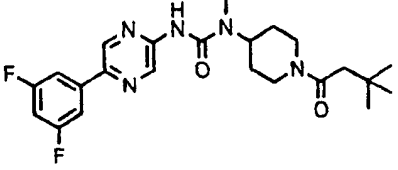
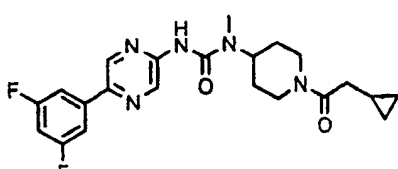
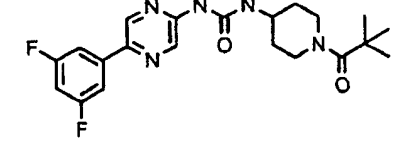
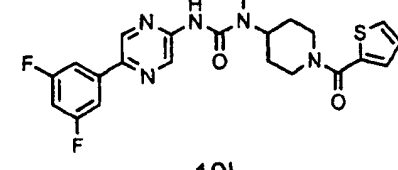
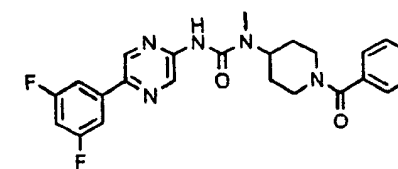
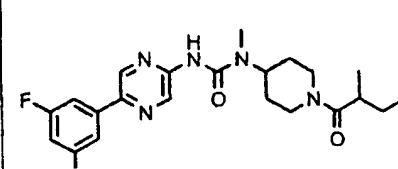
按照实施例6步骤4的方法,将步骤2的产物(2.50 g, 5.59 mmol)用 4M HCl/1,4-二氧六环(30 ml)处理,得到产物。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 9.19(s, b, 1H), 8.79(s, b, 1H), 7.66(m, 2H), 7.03(m, 1H), 4.42-3.49(m, 5H), 3.16(m, 2H), 3.04(s, 3H), 2.20-1.95(m, 4H)。MS m/e 348 (M+H)<sup>+</sup>。

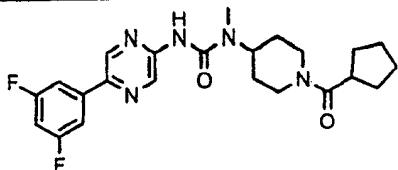
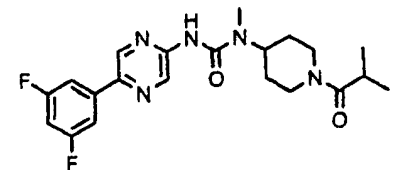
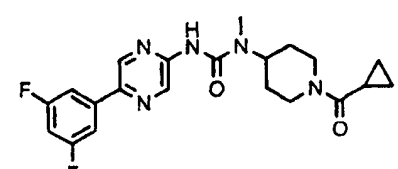
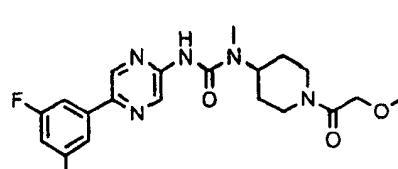
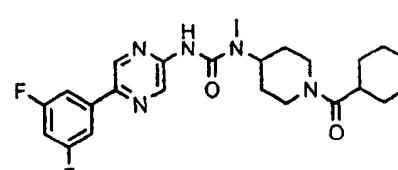
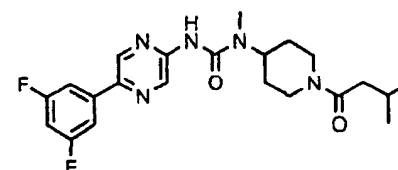
## 10 步骤 4

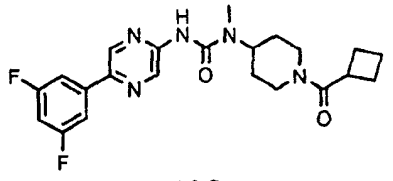
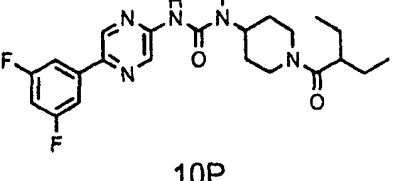
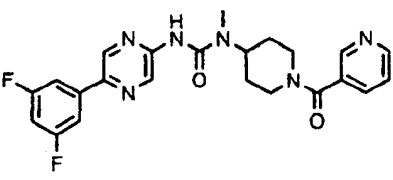
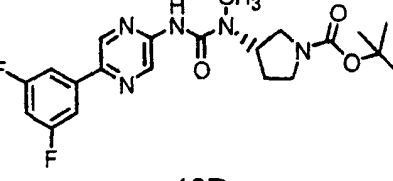
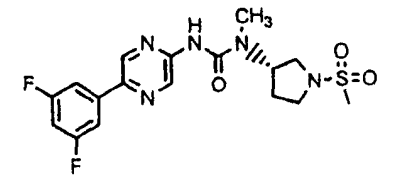
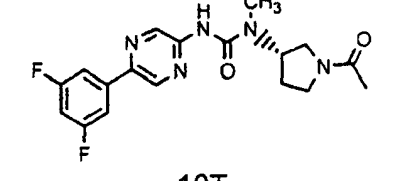
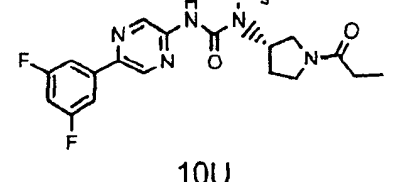
往步骤 3 的产物 (2.15 g, 5.59 mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.9 ml, 28.0 mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) 中的混合物中加入乙酸酐 (0.58 ml, 6.15 mmol)。将反应混合物搅拌 16 小时, 然后倾入水 (100 ml) 中。将整个混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 (3x200 ml), 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并蒸发。使残留物进行快速色谱 (梯度, 1:100 - 5:95  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 获得产物 (1.71 g, 78%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.44 (d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.55 (d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.86-1.55 (m, 4H)。MS  $m/e$  390 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

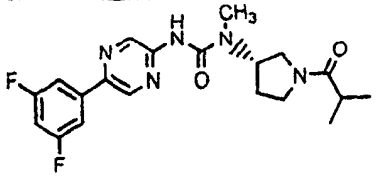
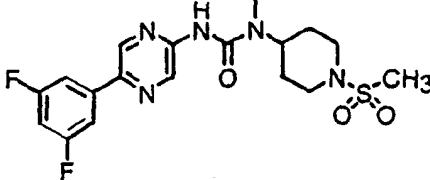
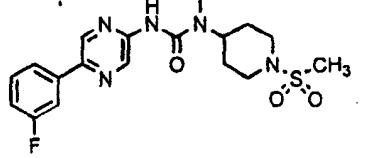
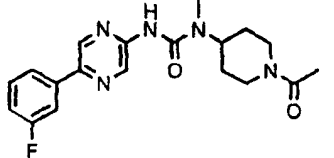
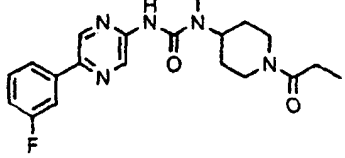
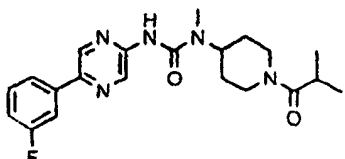
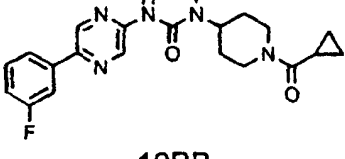
20 使用适当的方法, 得到下列化合物:

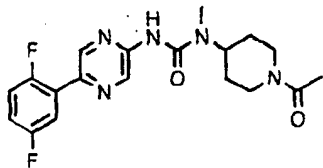
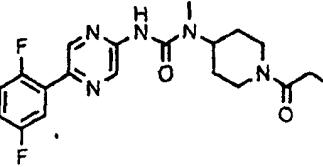
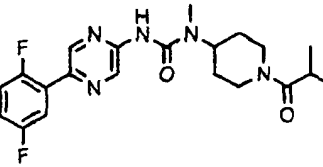
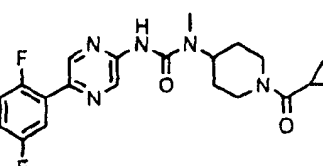
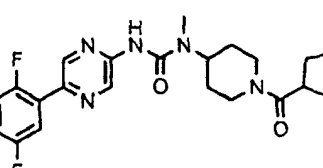
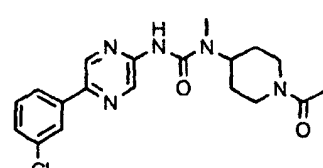
| 结构                                                                                           | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|  <p>10A</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.44 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 1.86-1.55 (m, 4H), 1.16 (m, 3H). | 404                   |
|             | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.45 (bs, 1H), 8.56 (bs, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.62 (m,                                                     | 418                   |

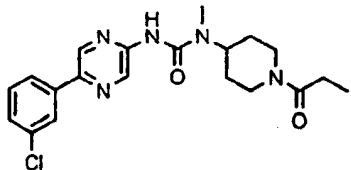
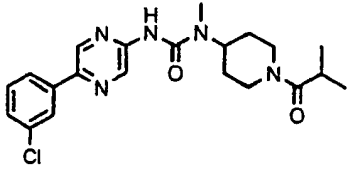
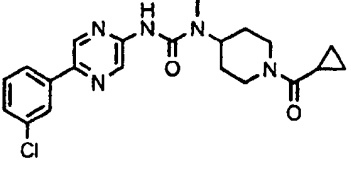
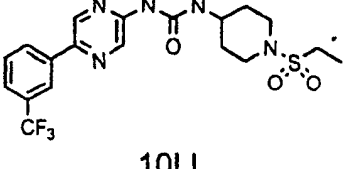
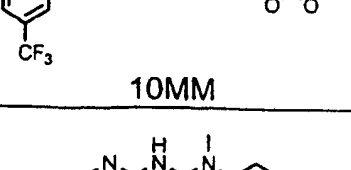
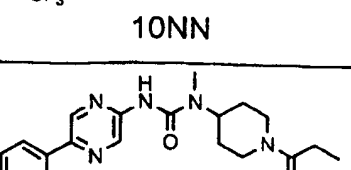
|                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>10I</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.44 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.28 (q, 2H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.04 (m, 9H)</p>                                                     | 446 |
|  <p>10J</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.85-1.50 (m, 4H), 1.03 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.17 (m, 2H)</p> | 430 |
|  <p>10K</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.55 (m, 3H), 2.93 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.29 (s, 9H)</p>                                                                                                             | 432 |
|  <p>10L</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.62 (m, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 4H)</p>                                                         | 458 |
|  <p>10M</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.15 (m, b, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.87 (bs, 1H), 2.90-1.50 (m, b, 4H)</p>                                  | 452 |
|  <p>10N</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.82 (b, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.07 (b, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 5H), 1.38 (m, 3H), 1.12 (m, 3H), 0.92 (m, 3H)</p> | 446 |

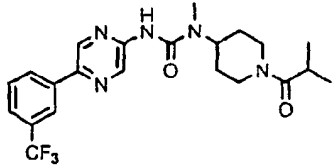
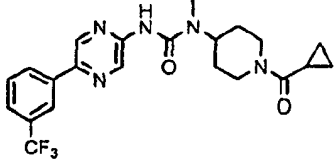
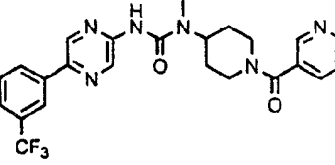
|                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 10B                                                                                        | 1H), 2.33 (m, 2H), 1.83-1.56 (m, 6H), 0.98 (m, 3H).                                                                                                                                                                                                                  |     |
| <br>10C   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.45 (bs, 1H), 8.56 (bs, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.85 (t, 1H), 4.82 (b, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.10 (b, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.93 (m, 4H), 2.62 (t, 1H), 1.90-1.50 (m, 12H).                                                               | 444 |
| <br>10D   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.14 (m, 6H)      | 418 |
| <br>10E  | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 1.90-1.55 (m, 5H), 1.00 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)               | 416 |
| <br>10F | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.11 (q, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.95-1.57 (m, 4H)               | 420 |
| <br>10G | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.95-1.20 (m, 14 H)                           | 458 |
| <br>10H | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H), 0.98 (m, 6H) | 432 |

|                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>100</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.10-1.40 (m, 6H)</p>                     | 430 |
|  <p>10P</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.44 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.92 (b, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (b, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.90-1.40 (m, 8H), 0.87 (m, 6H)</p>                                               | 446 |
|  <p>10Q</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (bs, 2H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.25 (bs, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.90 (bs, 1H), 2.00-1.50 (m, b, 4H)</p> | 453 |
|  <p>10R</p> | <p><sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.44 (d, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.70-3.10 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).</p>                                                                      | 434 |
|  <p>10S</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H)</p>                                                    | 412 |
|  <p>10T</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.82-3.28 (m, 4H), 3.01 (d, 3H), 2.32-1.90 (m, 5H)</p>                                                                                                                | 376 |
|  <p>10U</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.87-3.25 (m, 4H), 3.02 (d, 3H), 2.40-1.90 (m, 4H), 1.15 (m, 3H)</p>                                                                                                  | 390 |

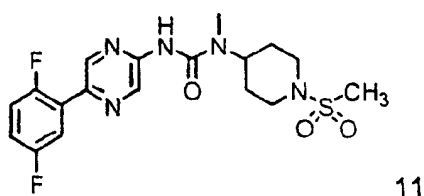
|                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>10V</p>    | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.43 (s, 1H), 8.57 (bs, 1H), 7.51 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.90-3.30 (m, 4H), 3.03 (d, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.30-1.90 (m, 2H), 1.14 (m, 6H)                                                                           | 404 |
|  <p>10W</p>    | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.94 (b, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.81 (m, 5H), 1.84 (m, 4H)                                                                                                    | 426 |
|  <p>10X</p>    | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.42 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (s, 5H), 1.83 (m, 4H).                                                                                     | 408 |
|  <p>10Y</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.50 (M, 4H)                           | 372 |
|  <p>10Z</p>  | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.90 (b, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.95 (b, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.37 (q, 2H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.16 (t, 3H) | 386 |
|  <p>10AA</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.93 (b, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.08 (b, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.14 (m, 6H) | 400 |
|  <p>10BB</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.45 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.37 (b, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 5H),                                                    | 398 |

|                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                 | 0.99 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|  <p>10CC</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.81 (b, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.93 (b, 1H), 3.21 (t, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.50 (m, 4H)                      | 390 |
|  <p>10DD</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.81 (b, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.95 (b, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.37 (q, 2H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.16 (t, 3H)                    | 404 |
|  <p>10EE</p>  | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.82 (b, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.04 (b, 1H), 3.17 (b, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.62 (b, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.15 (m, 6H)                    | 418 |
|  <p>10FF</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.78 (b, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.35 (b, 1H), 3.15 (b, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.65 (b, 1H), 1.90-1.50 (m, 5H), 0.98 (m, 2H), 0.77 (m, 2H)                    | 416 |
|  <p>10GG</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.81 (b, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.09 (b, 1H), 3.15 (b, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.63 (b, 1H), 1.90-1.50 (m, 12H)                                 | 444 |
|  <p>10HH</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.59 (m, 2H) | 388 |

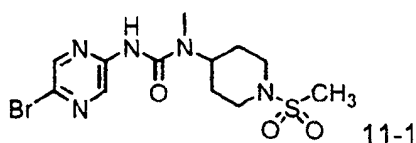
|                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>10II</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.97 (b, 1H), 3.15 (b, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.64 (b, 1H), 2.37 (q, 2H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.16 (t, 3H)</p>          | 402 |
|  <p>10JJ</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.81 (b, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (b, 1H), 3.17 (b, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.61 (b, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.12 (m, 6H)</p> | 416 |
|  <p>10KK</p>  | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 5H), 0.99 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)</p>          | 414 |
|  <p>10LL</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.46 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.97 (b, 2H), 2.98 (m, 7H), 1.81 (m, 4H), 1.37 (t, 3H)</p>                                                                                               | 458 |
|  <p>10MM</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.46 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.93 (b, 2H), 2.98 (m, 5H), 2.28 (m, 1H), 1.82 (m, 4H), 1.19 (m, 2H), 0.99 (m, 2H)</p>                                                                   | 484 |
|  <p>10NN</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.48 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.79 (b, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.92 (b, 1H), 3.12 (t, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 2H)</p>                                       | 422 |
|  <p>10OO</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.47 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.83 (b, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.98 (b, 1H), 3.18 (t, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.38 (q, 2H), 1.90-</p>                                                            | 436 |

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>10PP</p> | <p>1.50 (m, 4H), 1.16 (t, 3H)<br/>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.47 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.83 (b, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.05 (b, 1H), 3.19 (t, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (m, 1H) 2.63 (b, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.14 (m, 6H)</p>                                                                               | 450 |
|  <p>10QQ</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.48 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.79 (b, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.37 (b, 1H), 3.22 (b, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.67 (b, 1H), 2.90-1.50 (m, 5H), 0.99 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)</p>                                                                                                             | 448 |
|  <p>10RR</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.71 (bs, 2H), 8.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (m, b, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.83 (bs, 1H), 3.23 (bs, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.90 (bs, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H)</p> | 485 |

### 实施例 11



#### 5 步骤 1



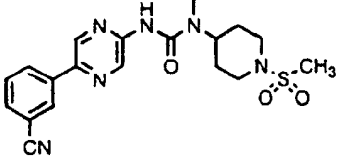
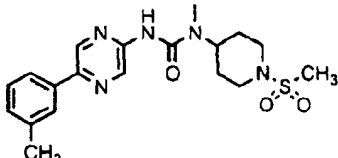
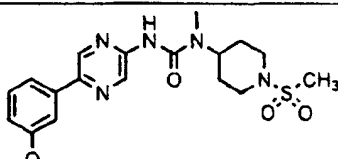
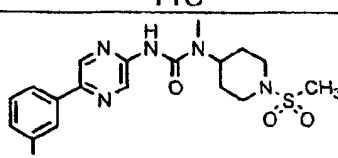
按照实施例 10 步骤 2 的方法, 使 2-氨基-5-溴吡嗪与制备例 11 的产物反应, 得到产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H),

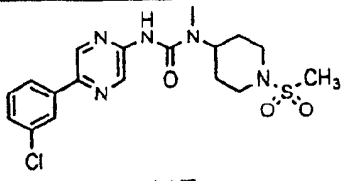
8.26 (d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.79 (m, 5H), 1.81 (m, 4H). MS  $m/e$  394 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 步骤 2

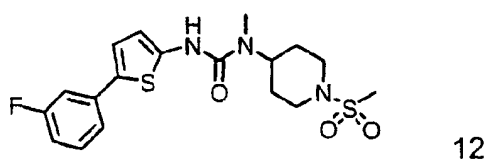
- 5 将装有 11-1 (0.090 g, 0.23 mmol)、2, 5-二氟苯基二羟基甲硼烷 (0.044 g, 0.28 mmol)、甲苯 (10 ml)、水 (0.3 ml) 和碳酸铯 (0.082 g, 0.25 mmol) 的烧瓶用  $N_2$  吹扫。加入  $PdCl_2(dppf)_2 \cdot CH_2Cl_2$  (0.015 g, 0.019 mmol), 并使反应混合物回流 3 小时, 使其冷却并过滤。将浓缩的滤液进行 PTLC (1:1 丙酮/己烷), 得到产物 (0.046 g, 47%)。
- 10  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  9.47 (d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.72 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (m, 5H), 1.86 (m, 4H). MS  $m/e$  426 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

使用适当的二羟基甲硼烷与基本上相同的方法, 得到下列化合物:

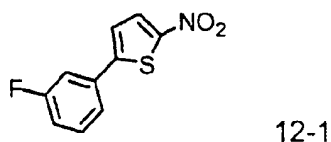
| 结构                                                                                         | $^1H$ NMR                                                                                                                                                                                                         | MS ( $M+H$ ) <sup>+</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <br>11A | ( $CDCl_3$ ) $\delta$ 9.46 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.81 (m, 5H), 1.83 (m, 4H).                     | 415                       |
| <br>11B | ( $CDCl_3$ ) $\delta$ 9.43 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.95 (b, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 1.84 (m, 4H)        | 404                       |
| <br>11C | ( $CDCl_3$ ) $\delta$ 9.42 (d, $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.59 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.94 (b, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (m, 5H), 1.84 (m, 4H) | 420                       |
| <br>11D | ( $CDCl_3$ ) $\delta$ 9.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.49 (bs, 1H), 3.94 (b, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.81 (bs, 5H), 1.85 (bs, 4H)                                 | 458                       |

|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p style="text-align: center;">11E</p> | $(\text{CDCl}_3) \delta$ 9.42 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (m, 5H), 1.84 (m, 4H). | 424 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

### 实施例 12

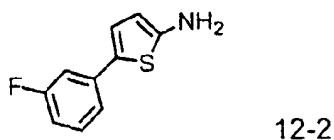


#### 5 步骤 1



基本上按照实施例 1 步骤 1 的方法, 使 3-氟苯基二羟基甲硼烷与 2-溴-5-硝基噻吩反应, 得到产物。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.91 (1H, m), 7.42 (2H, m), 7.32 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.14 (1H, m)。

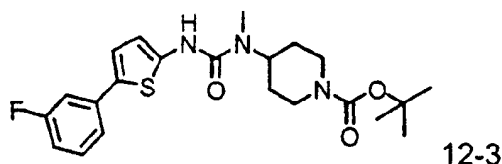
#### 步骤 2



基本上按照实施例 2 步骤 2 的方法, 使步骤 1 的产物与  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{NaBH}_4$  反应, 得到产物。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.25 (2H, m), 7.14 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J = 2\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, m), 6.15 (1H, d,

$J = 2\text{Hz}$ ), 3.87 (2H, b)。

### 步骤 3

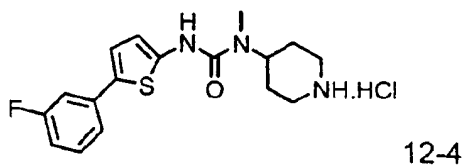


5

按照实施例 2 步骤 3 的方法,使步骤 2 的产物与  $N,N'$ -二琥珀酰亚胺基碳酸酯和制备例 1 的产物反应,得到产物。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.25 (3H, m), 7.06 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J = 4\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, m), 6.50 (1H, d,  $J = 4\text{Hz}$ ), 4.44 (1H, m), 4.22 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.79 (2H, m), 1.60 (4H, m), 1.47 (9H, s)。MS  $m/e$  434 ( $M+H$ ) $^+$ 。

10

### 步骤 4



12-4

基本上按照实施例 6 步骤 4 的方法,使步骤 3 的产物与  $\text{HCl}$  反应,得到产物。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.36–7.24 (4H, m), 6.90 (1H, m), 6.73 (1H, m), 4.37 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.96 (3H, s), 2.09–1.91 (4H, m)。

15

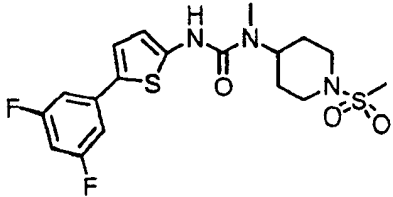
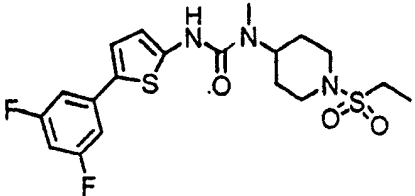
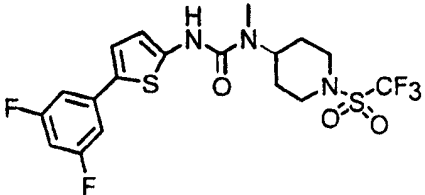
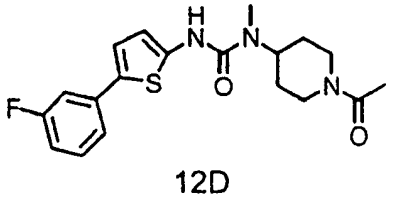
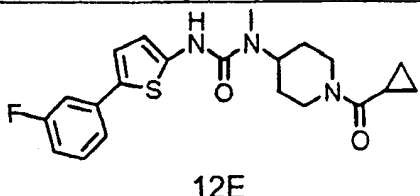
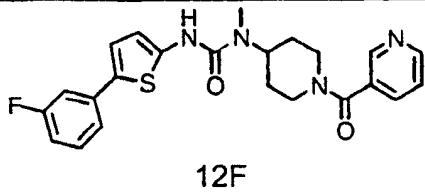
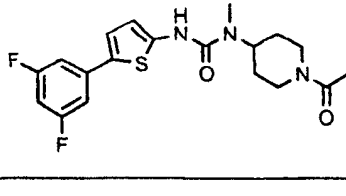
### 步骤 5

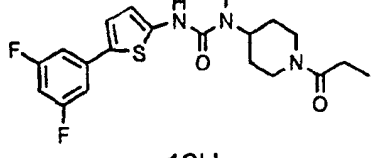
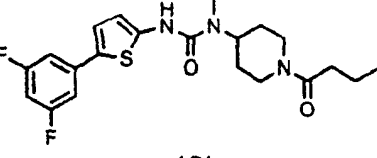
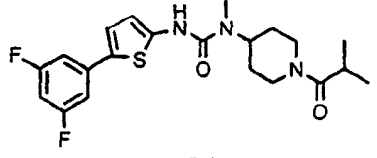
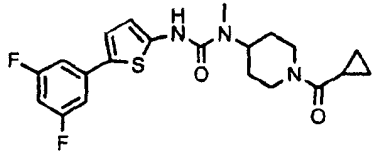
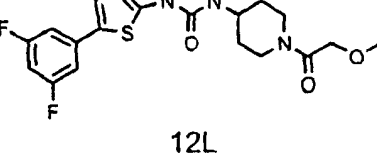
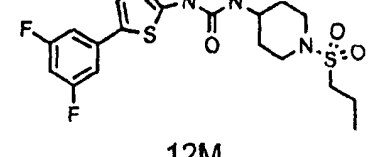
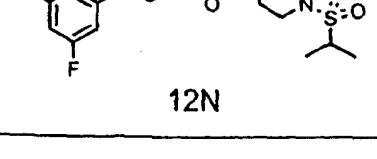
基本上按照实施例 3 步骤 3 的方法,使步骤 4 的产物与甲磺酰氯反应,得到产物。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.45 (1H, s), 7.29 (3H, m), 7.05 (1H, d,  $J = 4\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, m), 6.54 (1H, d,  $J = 4\text{Hz}$ ), 4.40 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.68 (2H, m), 1.76 (4H, m)。MS  $m/e$  412 ( $M+H$ ) $^+$ 。

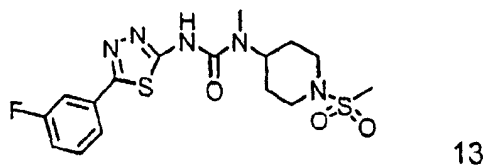
25

---

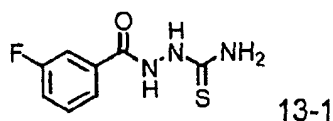
使用适当的试剂和方法，得到下列化合物。

| 结构                                                                                         | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                              | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <br>12A   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 430                   |
| <br>12B   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 444                   |
| <br>12C   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 484                   |
| <br>12D | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.46 (1H, s), 7.28 (3H, m), 7.03 (1H, s), 6.86 (1H, m), 6.51 (1H, s), 4.74 (1H, m), 4.53 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.14 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.58 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.78 (2H, m), 1.58 (2H, m)                                                       | 376                   |
| <br>12E | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.63 (1H, s), 7.29 (3H, m), 7.03 (1H, d, J = 4 Hz), 6.87 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 4 Hz), 4.70 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.30 (1H, m), 3.15 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.61 (1H, m), 1.72 (3H, m), 1.58 (2H, m), 0.95 (2H, m), 0.74 (2H, m).                    | 402                   |
| <br>12F | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.66 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.28 (3H, m), 7.07 (1H, d, J = 4 Hz), 6.87 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 4 Hz), 4.87 (1H, m), 4.57 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.84 (1H, m), 1.81 – 1.56 (4H, m). | 439                   |
| <br>12G | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (s, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.61 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).                                                                                                | 394                   |

|                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 12G                                                                                            | 1.75 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                        |     |
|  <p>12H</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.46 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.62 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.36 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H). | 408 |
|  <p>12I</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.33 (s, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.63 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).                        | 422 |
|  <p>12J</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.27 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.63 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.14 (m, 6H).                         | 422 |
|  <p>12K</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.44 (b, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.63 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 1.5-1.9 (m, 5H), 0.97 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).                                    | 420 |
|  <p>12L</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.26 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.63 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).                         | 424 |
|  <p>12M</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.22 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.64 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (m, 4H), 1.80 (m, 6H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).                                                                     | 458 |
|  <p>12N</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.23 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.63 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 6H).                                                       | 458 |

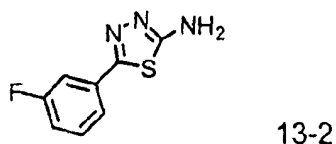
实施例 13步骤 1

5



往冰冷的 3-氟苯甲酰氯 (2.0 g, 13 mmol) 的吡啶 (100 ml) 溶液中加入氨基硫脲 (0.96 g, 11 mmol), 并使反应混合物温热至室温。搅拌过夜后, 蒸发吡啶, 将残留物加到水中, 并收集沉淀物, 用水洗涤并风干, 得到产物 (0.85 g, 32%)。MS m/e 214 (M+H)<sup>+</sup>。

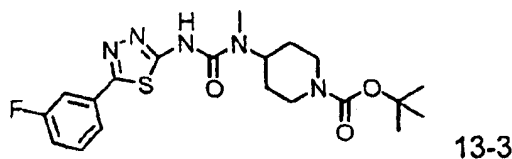
10

步骤 2

15 往步骤 1 的产物 (500 mg, 2.34 mmol) 的甲苯 (10 ml) 溶液内, 滴加甲磺酸 (0.34 g, 3.5 mmol)。使反应混合物回流 4 小时, 冷却, 并收集沉淀物, 用乙醚洗涤并干燥。然后, 将固体加到水中, 用氨使此溶液碱化至 pH 8, 并收集沉淀物, 用水洗涤并干燥, 得到产物 (206 mg, 46%)。MS m/e 196 (M+H)<sup>+</sup>。

20

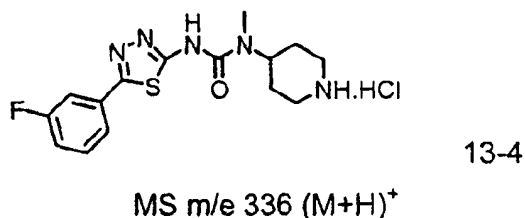
步骤 3



往步骤 2 的产物 (50 mg, 0.26 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) 溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.1 ml, 0.8 mmol), 然后加入 4-硝基苯基氯甲酸酯 (52 mg, 0.26 mmol)。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后加入制备例 1 的产物 (55 mg, 0.26 mmol), 并将反应混合物搅拌过夜。加入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), 并将混合物以 1N  $\text{NaOH}$  (3x)、饱和  $\text{NaCl}$  洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并蒸发。使残留物进行 PTLC (5:95  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 得到产物 (48 mg, 42%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  11.33 (1H, b), 7.63 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.23 (2H, b), 3.1.4 (3H, s), 2.79 (2H, b), 1.75 (4H, m), 1.46 (9H, s)。MS  $m/e$  436 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

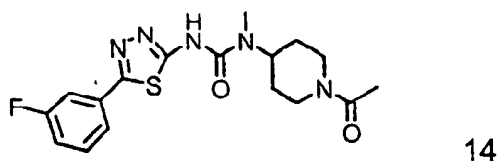
#### 步骤 4

基本上按照实施例 3 步骤 2 的方法, 使步骤 3 的产物与  $\text{HCl}$  反应, 得到产物。



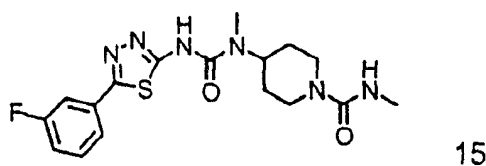
#### 步骤 5

基本上按照实施例 3 步骤 3 的方法, 使步骤 4 的产物与甲磺酰氯反应, 得到产物。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.64 (2H, m), 7.48 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.44 (1H, m), 3.95 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.80 (2H, m), 1.90 (4H, m)。MS  $m/e$  414 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

实施例 14

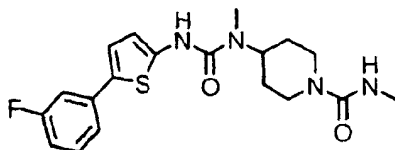
基本上按照实施例 4 的方法, 使实施例 13 步骤 4 的产物 (13-4) 与乙酰氯反应, 获得产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.00 (1H, b), 7.65 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.55 (1H, m), 3.94 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.09 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.13 (3H, s), 1.70 (4H, m)。MS m/e 378 (M+H)<sup>+</sup>。

10

实施例 15

往冰冷的实施例 13 步骤 4 的产物 (13-4) (25 mg, 0.074 mmol) 的 DMF (5 ml) 溶液中加入异氰酸甲酯 (1 滴)。使反应混合物温热至室温, 搅拌 3 天, 然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释, 并用水、1N NaOH 和饱和 NaCl 洗涤。将有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发。使残留物进行 PTLC (10:90 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到产物 (9 mg, 31%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 10.80 (1H, b), 7.64 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.10 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.85 (2H, m), 1.78 (4H, m)。MS m/e 393 (M+H)<sup>+</sup>。

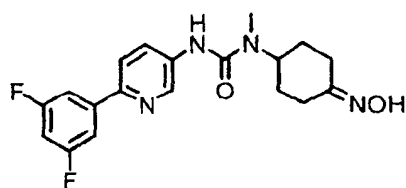
20

实施例 16

基本上按照相同的方法,使 12-4 与异氰酸甲酯反应,得到产物。

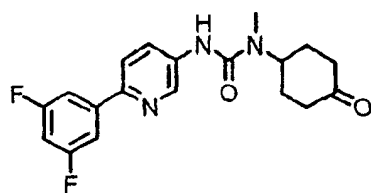
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.48 (1H, s), 7.28 (3H, m), 7.03 (1H, d,  $J = 4\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, m), 6.50 (1H, d,  $J = 4\text{Hz}$ ), 4.56 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.03 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.04–1.54 (4H, m)。MS  $m/e$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

### 实施例 17



17

#### 10 步骤 1



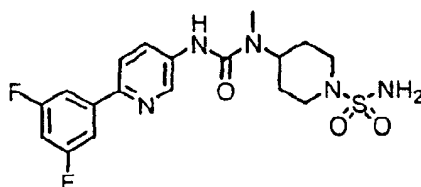
17-1

往实施例 1 步骤 2 的产物 (1-2) (250 mg, 1.21 mmol) 的甲苯 (8 ml) 溶液内加入  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1.1 ml, 6.0 mmol) 和三光气 (145 mg, 0.49 mmol)。将反应混合物在  $110^\circ\text{C}$  加热 4 小时, 冷却, 并加入制备例 13 的产物 (250 mg, 1.47 mmol)。将反应混合物搅拌 16 小时, 然后分配到  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) 与 1N  $\text{NaOH}$  (25 ml) 之间。将有机层用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 ml) 和饱和  $\text{NaCl}$  (25 ml) 洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。使残留物溶于 THF (20 ml) 中, 加入 5N  $\text{HCl}$  (5 ml)。3.5 小时后, 使反应混合物在冰浴中冷却, 使其碱化至 pH 12, 并将其分配到  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) 与水 (25 ml) 之间。使有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。使残留物进行 PTLC (3:2 EtOAc/己烷), 获得产物 (130 mg, 30%)。MS  $m/e$  360 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

**步骤 2**

往步骤 1 的产物 (60 mg, 0.17 mmol) 的 EtOH (2.5 ml) 溶液中加入 NaOAc (0.27 g, 3.3 mmol) 和羟胺盐酸盐 (0.23 g, 3.34 mmol)。将反应混合物搅拌 16 小时, 然后分配到 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml) 与水 (50 ml) 之间。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。使残留物进行 PTLC (3: 97 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到产物 (52 mg, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$  8.69 (1H, m), 8.00 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.55 (4H, m), 6.94 (1H, m), 4.40 (1H, m), 3.45 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.30 (1H, m), 1.90 (3H, m), 1.70 (2H, m)。MS m/e 375 (M+H)<sup>+</sup>。

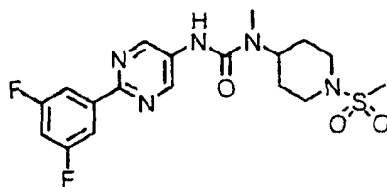
10

**实施例 18**

18

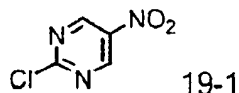
基本上按照实施例 2 步骤 3 的方法, 将胺 1-2、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯与制备例 12 的产物反应, 得到产物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  8.76 (1H, s), 8.66 (1H, s), 7.96 (2H, m), 7.73 (2H, d), 7.21 (1H, m), 6.77 (2H, s), 4.09 (1H, m), 3.55 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.61 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.64 (2H, m)。MS m/e 426 (M+H)<sup>+</sup>。

20

**实施例 19**

19

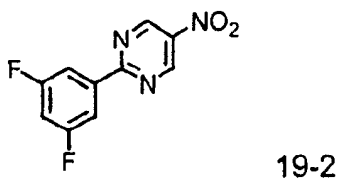
**步骤 1**



在 $-10^{\circ}\text{C}$ 下，往 2-氨基-5-硝基咪唑 (2.70 g, 19.3 mmol) 与 LiCl (20 g) 在 4M HCl (95 ml) 中的悬浮液中分次加入  $\text{NaNO}_2$  (2.70 g, 39.1 mmol)。将该悬浮液在冰浴温度下搅拌 1 小时，然后使其温热至室温，并搅拌 1.5 小时。使反应混合物在冰浴中冷却，加入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml)，并通过加入饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  使水层达到 pH 9。将整个混合物过滤，并将滤液用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤并蒸发得到固体 (1.05 g, 34%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9.39 (s)。

10

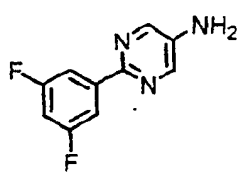
### 步骤 2



往经  $\text{N}_2$  吹扫的步骤 1 的产物 (230 mg, 1.44 mmol)、3,5-二氟苯基二羟基甲硼烷 (655 mg, 2.08 mmol)、 $\text{CsCO}_3$  (502 mg, 1.54 mmol)、 $\text{H}_2\text{O}$  (0.05 ml) 和甲苯 (3 ml) 的混合物中加入  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (82 mg, 0.10 mmol)。将反应混合物在  $110^{\circ}\text{C}$  下加热 1.5 小时，然后使其冷却。加入  $\text{EtOAc}$  (20 ml) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml)，将有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤并蒸发。残留物进行快速色谱 (1:99  $\text{EtOAc}$ /己烷)，获得产物 (110 mg, 32%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9.54 (2H, s), 8.08 (2H, m), 7.03 (1H, m)。

20

### 步骤 3



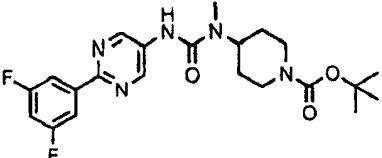
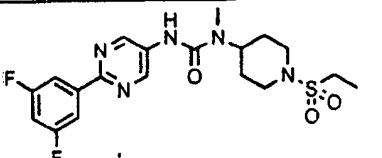
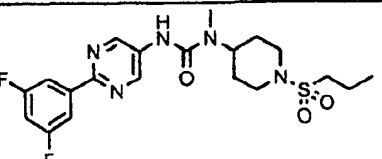
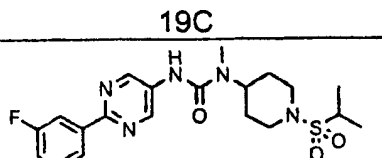
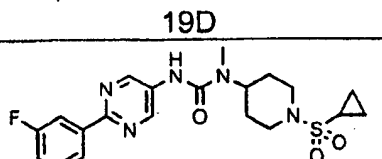
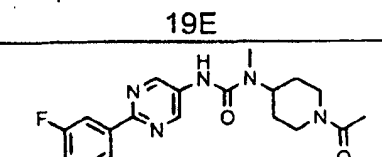
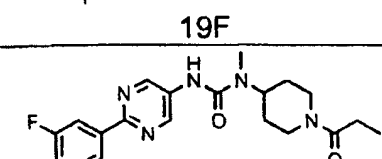
19-3

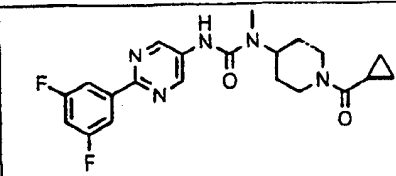
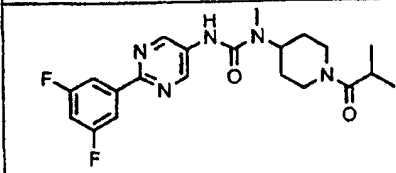
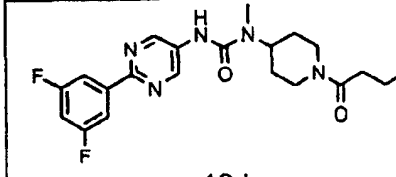
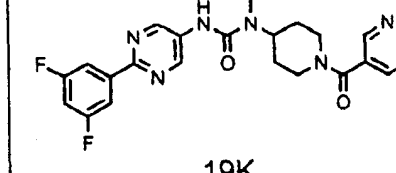
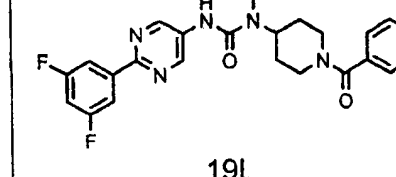
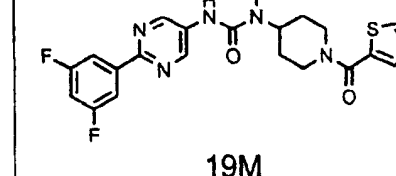
往冰冷的步骤 2 的产物 (110 mg, 0.46 mmol) 和  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (240 mg, 1.01 mmol) 在 MeOH (4 ml) 中的悬浮液中加入  $\text{NaBH}_4$  (57 mg, 1.51 mmol)。将反应混合物搅拌 10 分钟, 然后加入  $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml), 并将混合物浓缩。往残留物中加入  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), 并将整个混合物过滤。将滤液的有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并蒸发, 得到固体 (72 mg, 75%)。MS (m/e) 208 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

#### 10 步骤 4

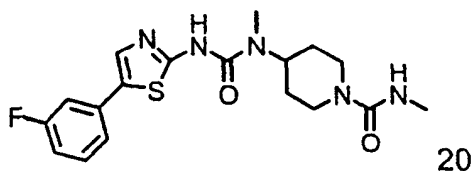
按照实施例 2 步骤 3 的方法, 使步骤 3 的产物 (70 mg, 0.34 mmol) 与制备例 11 的产物 (98 mg, 0.51 mmol) 反应, 获得产物 (90 mg, 62%)。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.91 (2H, s), 7.90 (2H, m), 6.86 (1H, m), 6.64 (1H, s), 4.42 (1H, m), 3.91 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.80 (5H, m), 1.81 (4H, m)。MS (m/e) 426 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

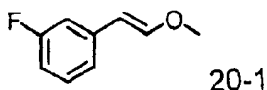
采用适当的方法, 得到下列化合物:

| 结构                                                                                             | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|  <p>19A</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.92 (s, 2H), 7.90 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 1.78-1.52 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).                                           | 448                   |
|  <p>19B</p>   | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.92 (s, 2H), 7.90 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.95 (m, 7H), 1.81 (m, 4H), 1.36 (t, 3H).                                                              | 440                   |
|  <p>19C</p>   | (CD <sub>3</sub> OD) δ 8.99 (s, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.95 (m, 7H), 1.84 (m, 6H), 1.07 (t, 3H).                                                                            | 454                   |
|  <p>19D</p>  | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.92 (s, 2H), 7.90 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.95 (m, 5H), 1.77 (m, 4H), 1.36 (m, 6H).                                                | 454                   |
|  <p>19E</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.92 (s, 2H), 7.91 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 2.95 (m, 5H), 2.28 (m, 1H), 1.82 (m, 4H), 1.15 (m, 2H), 1.00 (m, 2H).                                  | 452                   |
|  <p>19F</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.92 (s, 2H), 7.90 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.82-1.57 (m, 4H).               | 390                   |
|  <p>19G</p> | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.92 (s, 2H), 7.90 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.82-1.55 (m, 4H), 1.35 (t, 3H). | 404                   |

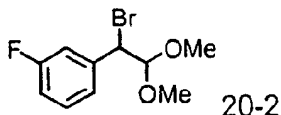
|                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>19H</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92 (s, 2H), 7.90 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 1.79-1.57 (m, 5H), 0.98 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).</p>                                         | 416 |
|  <p>19I</p>   | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92 (s, 2H), 7.90 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.14 (m, 6H).</p>                                | 418 |
|  <p>19J</p>   | <p>(CD<sub>3</sub>OD) δ 9.04 (s, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.42 (t, 2H), 1.78-1.62 (m, 6H), 1.00 (t, 3H).</p>                                                       | 418 |
|  <p>19K</p>  | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92 (s, 2H), 8.69 (s, 2H), 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.79 (s, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 1.95-1.48 (m, 4H).</p>                 | 453 |
|  <p>19L</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92 (s, 2H), 8.59 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 4H).</p> | 453 |
|  <p>19M</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.94 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.80-4.20 (m, 3H), 3.30-2.80 (m, 5H), 1.86-1.69 (m, 4H).</p>                                                                                       | 459 |

### 实施例 20



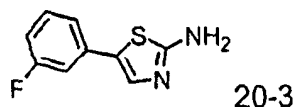
步骤 1

在 N<sub>2</sub> 气氛下，往冰冷的 (甲氧基甲基) 氯化三苯基磷 (30.4 g, 89 mmol) 在 Et<sub>2</sub>O (250 ml) 中的悬浮液中滴加 1.8M 苯基锂 (49.3 ml, 89 mmol)。添加完毕后，将反应混合物在 0℃ 搅拌 0.25 小时，然后在室温搅拌 0.5 小时。使反应混合物冷却至 -10℃ 并滴加 3-氟苯甲醛 (10 g, 81 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜，然后加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl。将水层用 Et<sub>2</sub>O 萃取 (2x)，并将合并的有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并浓缩。残留物经快速色谱 (己烷)，得到异构体混合物形式的产物 (8.67 g, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 主要异构物) δ 7.36 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 17 Hz), 6.96 (1H, m), 6.93 (1H, m), 5.77 (1H, d, J = 17 Hz), 3.70 (3H, s)。

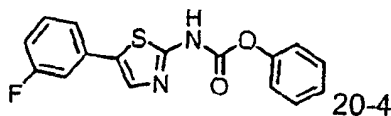
15 步骤 2

往冰冷的步骤 1 的产物 (8.67 g, 57 mmol) 的 MeOH (200 ml) 溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺 (10.14 g, 57 mmol)，并将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩，加到 EtOAc 中，用 1M HCl 和饱和 NaCl 洗涤，然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并浓缩。将残留物进行快速色谱 (90:10 己烷/EtOAc)，获得产物 (11.8 g, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.32 (1H, m), 7.16 (2H, m), 6.99 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 9 Hz), 4.70 (1H, d, J = 9 Hz), 3.49 (3H, s), 3.31 (3H, s)。

25

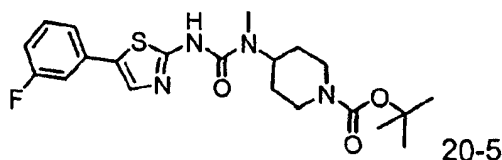
步骤 3

将步骤 2 的产物 (11.5 g, 43.7 mmol)、硫脲 (6.0 g, 79 mmol) 和 48% HBr (0.1 ml) 的混合物在 100℃ 下搅拌 3 小时。使反应混合物冷却至室温，用 6N HCl 酸化，并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗涤。通过加入 NH<sub>4</sub>OH 水溶液使水层达到 pH 9，并收集所得沉淀物。将干燥的沉淀物进行快速色谱 (2:98，然后是 5:95 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，获得产物 (1.61 g, 19%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.30 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.11 (1H, m), 6.93 (1H, m), 5.07 (2H, b)。

步骤 4

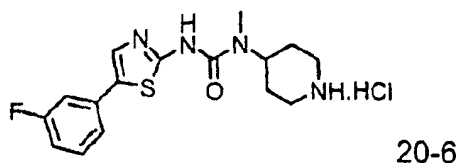
在 N<sub>2</sub> 气氛下，往搅拌下的 NaH (103 mg, 2.6 mmol, 60% 分散体) 在 THF (30 ml) 中的悬浮液中加入步骤 3 的产物 (500 mg, 2.6 mmol)。1 小时后，将反应混合物在冰浴中冷却，并滴加氯甲酸苯酯 (0.32 ml, 2.6 mmol) 的 THF (20 ml) 溶液。将反应混合物搅拌 16 小时，期间使其达到室温。将反应混合物用 EtOAc 稀释，用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液洗涤，干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并浓缩。使残留物进行快速色谱 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，得到产物 (0.39 g, 48%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.65 (1H, s), 7.48 (2H, m), 7.38-7.20 (6H, m), 7.00 (1H, m), 2.9 (1H, b)。MS (m/e) 315 (M+H)<sup>+</sup>。

25 步骤 5



将步骤 4 的产物 (390 mg, 1.24 mmol)、制备例 1 的产物 (266 mg, 1.24 mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5 ml, 3.6 mmol) 在 THF (25 ml) 中的混合物回流 3 小时。使反应混合物冷却, 用  $\text{EtOAc}$  稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并浓缩。使残留物进行快速色谱 (2:98  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 得到产物 (537 mg, 100%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9.54 (1H, b), 7.51 (1H, s), 7.29 (3H, m), 6.96 (1H, m), 4.39 (1H, m), 4.21 (2H, b), 2.88 (3H, s), 2.78 (2H, m), 1.63 (4H, m), 1.45 (9H, s)。MS (m/e) 435 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

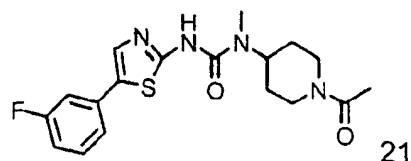
#### 步骤 6



基本上按照实施例 6 步骤 4 的方法, 使步骤 5 的产物与  $\text{HCl}$  反应, 得到产物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.00 (1H, s), 7.58–7.41 (3H, m), 7.19 (1H, m), 4.42 (1H, m), 3.54 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.07 (3H, s), 2.15 (2H, m), 2.01 (2H, m)。MS (m/e) 335 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

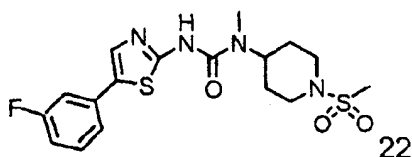
#### 步骤 7

基本上按照实施例 15 的方法, 使步骤 6 的产物 (20 mg, 0.05 mmol) 与异氰酸甲酯 (1 滴) 反应, 然后进行 PTLC (10:90  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 获得产物 (7 mg, 36%)。MS m/e 392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

实施例 21

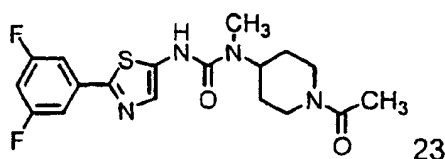
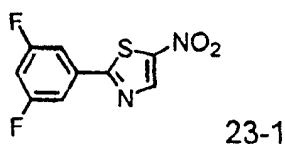
基本上按照实施例 4 的方法, 使 20-6 与乙酰氯反应, 获得产物。

5 MS m/e 377 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 22

10 按照实施例 3 步骤 3 的方法, 使 20-6 与甲磺酰氯反应, 获得产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.52 (1H, s), 7.34 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.21 (1H, m), 6.97 (1H, m), 4.40 (1H, m), 3.92 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.75 (2H, m), 1.83 (4H, m)。MS m/e 413 (M+H)<sup>+</sup>.

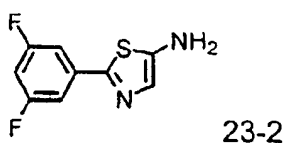
15

实施例 23步骤 1

20 在氩气氛下, 往 2-溴-5-硝基噻唑 (0.784 g, 3.75 mmol) 和 0.5M

3,5-二氟苯基溴化锌在 THF (5.0 ml, 12.5 mmol) 中的溶液中加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.173 g, 0.15 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后倒入水 (25 ml) 中。将整个混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 (3x50 ml), 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发。使残留物进行 PTLC (1:10 EtOAc/己烷), 得到产物 (0.49 g, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.01 (m, 1H)。MS m/e 243 (M+H)<sup>+</sup>。

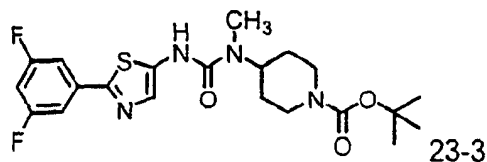
## 步骤 2



10

在 0℃ 下, 往步骤 1 的产物 (0.300 g, 1.24 mmol) 的 MeOH (20 ml) 溶液中加入氯化镍六水合物 (0.589 g, 2.48 mmol) 和硼氢化钠 (0.187 g, 4.95 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 并用水 (10 ml) 进行处理。将混合物滤过硅藻土。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) 洗涤硅藻土。滤液用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml) 萃取, 将合并的有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发。使残留物进行 PTLC (1:2 EtOAc/己烷), 得到产物 (0.060 g, 23%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.90 (b, s, 2H)。MS m/e 213 (M+H)<sup>+</sup>。

## 20 步骤 3



往步骤 2 的产物 (0.080 g, 0.377 mmol) 的无水吡啶 (3.0 ml) 溶液中缓慢地加入氯甲酸苯酯 (0.071 ml, 0.566 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。于残留物的氯仿 (5 ml) 溶液中加入制备例 1 的产物 (0.122 g, 0.567 mmol) 和 Et<sub>3</sub>N (0.16 ml, 1.13 mmol)。

使反应混合物回流 21 小时, 将其冷却, 并倒入水 (25 ml) 中。将整个混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 (3x50 ml), 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并蒸发 (1:20 MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 得到固体产物 (0.087 g, 51%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.4 (bs, 1H), 4.2 (bs, 1H), 3.82 (bs, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.78 (m, b, 2H), 1.8–1.5 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。MS m/e 453 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

#### 步骤 4

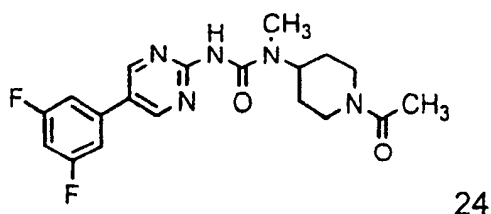
使步骤 3 的产物进行实施例 3 步骤 2 和 3 的方法, 得到产物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.92 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.59 (m, 2H)。MS m/e 395 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

使用适当的试剂和方法, 得到下列化合物:

| 结构         | $^1\text{H}$ NMR                                                                                                                           | MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <p>23A</p> | $(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ 7.52 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.80 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.77 (m, 5H), 1.82 (m, 4H). | 431                                     |

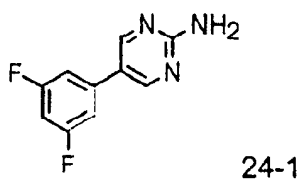
|            |                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <p>23B</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 6.80 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 6H), 0.98 (t, 3H).</p>                             | 423 |
| <p>23C</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.9-1.5 (m, 12H).</p>                              | 449 |
| <p>23D</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 5H), 0.99 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).</p>               | 421 |
| <p>23E</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.95-1.62 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.16 (m, 6H).</p> | 423 |
| <p>23F</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.37 (q, 2H), 1.80-1.50 (m, 4H), 1.16 (t, 3H).</p>               | 409 |

### 实施例 24



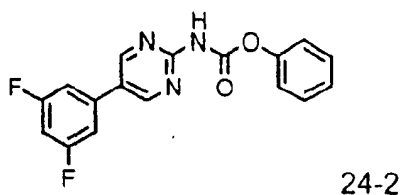
5

### 步骤 1



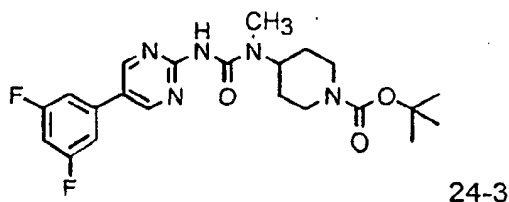
将装有 3,5-二氟苯基二羟基甲硼烷 (4.40 g, 27.9 mmol)、2-氨基-5-溴嘧啶 (4.00 g, 23 mmol)、甲苯 (40 ml)、水 (7 ml) 和碳酸铯 (8.20 g, 25.2 mmol) 的烧瓶用  $N_2$  吹扫。加入  $PdCl_2(dppf)_2 \cdot CH_2Cl_2$  (0.94 g, 1.15 mmol)，并使反应混合物回流 2.5 小时。使反应混合物冷却，然后倒入水 (100 ml) 中。将整个混合物用 EtOAc 萃取 (3x150 ml)，干燥 ( $Na_2SO_4$ )，过滤并浓缩。使残留物进行快速色谱 (梯度，1:5 至 1:1 丙酮/己烷)，获得产物 (2.30 g, 48%)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.29 (s, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.18 (s, 2H)。MS  $m/e$  208 ( $M+H$ ) $^+$ 。

### 步骤 2



往步骤 1 的产物 (0.500 g, 2.42 mmol) 的无水吡啶 (6 ml) 溶液中滴加氯甲酸苯酯 (0.33 ml, 2.62 mmol)。将反应混合物搅拌 16 小时，然后蒸发。使残留物进行 PTLC (1:30  $CH_3OH/CH_2Cl_2$ )，得到产物 (0.30 g, 38%)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.84 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 6.89 (m, 1H)。MS  $m/e$  328 ( $M+H$ ) $^+$ 。

### 步骤 3

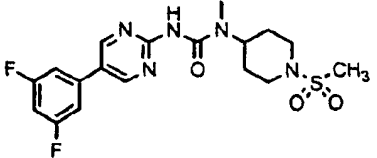
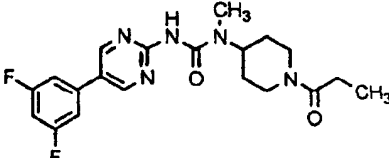


往步骤 2 的产物 (0.145 g, 0.44 mmol) 的氯仿 (5 ml) 溶液中加入制备例 1 的产物 (0.095 g, 0.44 mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.19 ml, 1.33 mmol)。使反应混合物回流 3 小时, 使其冷却, 并倒入水 (15 ml) 中。将整个混合物用  $\text{EtOAc}$  萃取 (3x), 并将合并的有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并蒸发。使残留物进行 PTLC (1: 30  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 得到产物 (0.205 g, 100%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (s, 2H), 7.70 (s, b, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。MS  $m/e$  448 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

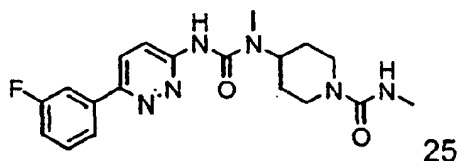
#### 10 步骤 4

使步骤 3 的产物进行实施例 10 步骤 3 和 4 的方法, 得到产物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (s, 2H), 7.62 (s, b, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。MS  $m/e$  390 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

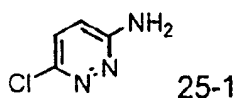
使用适当的试剂和方法, 得到下列化合物。

| 结构                                                                                             | $^1\text{H}$ NMR                                                                                                                                                                                                                       | MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|  <p>24A</p> | ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.74 (s, 2H), 7.42 (s, b, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (m, 5H), 1.88 (m, 4H).                                                                          | 426                             |
|  <p>24B</p> | ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.73 (s, b, 2H), 7.59 (s, b, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.15 (m, 3H). | 404                             |

#### 实施例 25



### 步骤 1

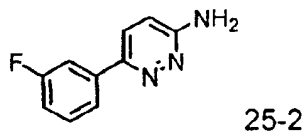


5

将 3,6-二氯吡嗪 (7.5 g) 和  $\text{NH}_3$  (9 g) 在 EtOH (100 ml) 中的混合物在 130℃ 下于不锈钢罐中加热 16 小时。在反应混合物冷却至室温后, 将其浓缩, 并使残留物进行 Soxhlet 萃取 (EtOAc)。将得自 EtOAc 萃取液的残留物用 EtOAc 重结晶, 获得产物 (3.81 g)。

10

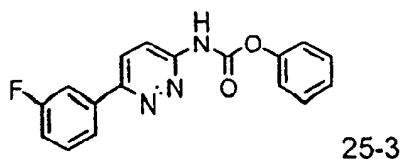
### 步骤 2



将步骤 1 的产物 (200 mg, 1.54 mmol)、3-氟苯基二羟基甲硼烷 (260 mg, 1.86 mmol) 和 2M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.6 ml, 3.2 mmol) 在 EtOH (3 ml) 和甲苯 (10 ml) 中的悬浮液用  $\text{N}_2$  吹扫。加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (90 mg, 0.08 mmol), 并将该混合物在 110℃ 下加热 24 小时。将冷却的反应混合物浓缩, 并将其分配到水和 EtOAc 之间。将有机层用水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并蒸发。使残留物进行 PTLC (7: 93 MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 获得产物 (168 mg, 58%)。

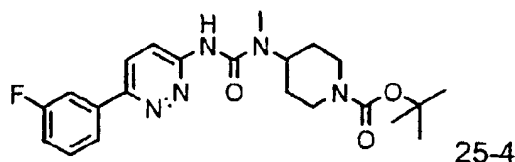
20

### 步骤 3



将步骤 2 的产物基本上按照实施例 20 步骤 4 的方法进行反应，  
得到产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.75 (1H, b), 8.43 (1H, m),  
5 7.95 (1H, m), 7.82–7.78 (2H, m), 7.52–7.18 (7H, m)。MS m/e  
310 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 步骤 4



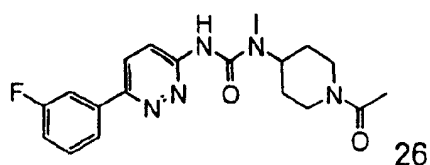
10

基本上按照实施例 20 步骤 5 的方法，使步骤 3 的产物与制备例  
1 的产物反应，得到产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.6 (1H, b),  
8.36 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.12 (1H,  
m), 4.41 (1H, m), 4.21 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.80 (2H, m),  
15 1.79–1.60 (4H, m), 1.43 (9H, s)。MS m/e 430 (M+H)<sup>+</sup>。

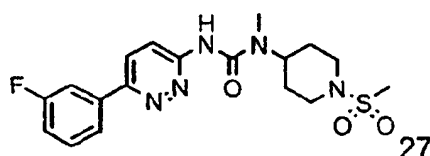
#### 步骤 5

使步骤 4 的产物按照实施例 20 步骤 6 和 7 的方法进行反应，得  
到产物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.40 (1H, m), 8.20 (1H, b),  
20 7.82 (1H, m), 7.50 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.15 (1H, m), 4.54 (1H,  
m), 4.44 (1H, m), 4.09 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.90 (2H, m), 2.79 (3H,  
s), 1.75–1.64 (4H, m)。MS m/e 387 (M+H)<sup>+</sup>。

使用适当的方法，得到下列化合物：

实施例 26

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.6 (1H, b), 8.34 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 4.50 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.15 (1H, m), 2.99 (3H, s), 2.25 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.79 (2H, m), 1.63 (2H, m). MS  $m/e$  372 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

实施例 27

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.47 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.77 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.47 (1H, m), 3.97 (2H, m), 3.02 (3H, s), 2.83 (2H, m), 2.82 (3H, s), 1.93-1.50 (4H, m). MS  $m/e$  408 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .