



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104045552 B

(45)授权公告日 2019.06.11

(21)申请号 201310080526.0

C07D 213/74(2006.01)

(22)申请日 2013.03.13

C07D 213/64(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 213/61(2006.01)

申请公布号 CN 104045552 A

C07D 471/04(2006.01)

(43)申请公布日 2014.09.17

C07D 217/04(2006.01)

(73)专利权人 江苏先声药业有限公司

C07D 209/44(2006.01)

地址 210042 江苏省南京市玄武区玄武大道699号-18

C07D 209/08(2006.01)

(续)

(72)发明人 陈焕明 梁波 曹文杰 张贵平

(56)对比文件

赵忠强 江兆建 左高磊 徐万美

GB 1557622 A, 1979.12.12, 说明书第1—3页、权利要求1.

(续)

WO 2006/010637 A2, 2006.02.02, 权利要求1、19、22、27、38、39.

(74)专利代理机构 南京天华专利代理有限责任公司 32218

DE 2756771 A1, 1978.06.29, 第59—60页.

代理人 徐冬涛 吕鹏涛

——.1408662-04-3.《STN Registry》

(51)Int.Cl.

.2012,

C07C 65/24(2006.01)

——.1157521-95-3.《STN Registry》

C07C 229/38(2006.01)

.2009,

C07C 229/64(2006.01)

——.1155024-86-4.《STN Registry》

C07C 233/47(2006.01)

.2009,

C07C 65/105(2006.01)

Neville Finch et al..Synthesis and Antihypertensive Activity of 5-Amino-2-pyridinecarboxylic Acid Derivatives.《Journal of Medicinal Chemistry》.1980,第23卷第1405—1410页.

C07C 233/81(2006.01)

——.1284675-18-8.《STN Registry》

C07C 233/75(2006.01)

.2011,

C07C 311/39(2006.01)

审查员 王一婷

C07C 311/29(2006.01)

C07D 213/36(2006.01)

权利要求书1页 说明书76页

C07D 213/84(2006.01)

C07D 213/81(2006.01)

C07D 213/79(2006.01)

(54)发明名称

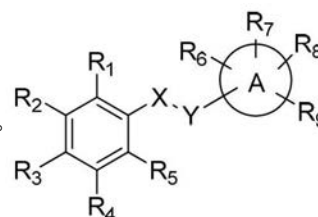
其用于预防和治疗受神经元损伤影响引起的疾

作为神经保护剂的药用化合物

(57)摘要

本发明公开了一类作为神经保护剂的药用化合物,其为神经元型一氧化氮合酶-突触后密度蛋白-95(nNOS-PSD95)的解耦联剂,其为具有通式(I)苯环衍生物或其药学上可接受的盐。本申请进一步公开了该类化合物的制备方法以及

病的用途。



(I)

[接上页]

(72)发明人 巩洪举 张鹏 王江淮 李清松  
高春华

(51)Int.Cl.

C07D 235/06(2006.01)

C07D 307/82(2006.01)

C07D 241/42(2006.01)

C07D 235/18(2006.01)

C07D 209/12(2006.01)

C07D 239/88(2006.01)

A61K 31/192(2006.01)

A61K 31/195(2006.01)

A61K 31/196(2006.01)

A61K 31/63(2006.01)

A61K 31/24(2006.01)

A61K 31/4406(2006.01)

A61K 31/44(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61K 31/472(2006.01)

A61K 31/4035(2006.01)

A61K 31/404(2006.01)

A61K 31/4184(2006.01)

A61K 31/343(2006.01)

A61K 31/498(2006.01)

A61K 31/517(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

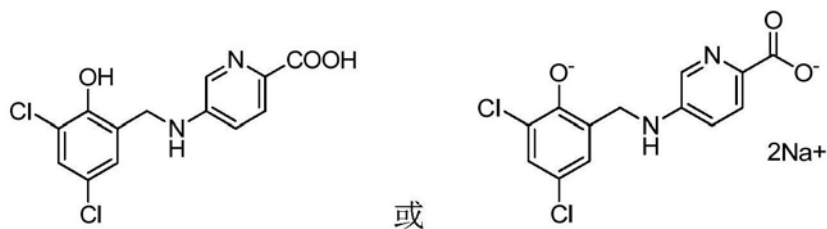
A61P 9/10(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

A61P 25/06(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

1. 化合物或其药学上可接受的盐：



2. 一种含有药物有效剂量的如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

3. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗受神经元损伤影响的疾病或病症药物方面的应用。

4. 根据权利要求3的应用,其特征在于所述用于预防或治疗受神经元损伤影响的疾病或病症选自脑损伤、神经性疼痛、偏头痛、炎症痛、慢性疼痛或抑郁症。

5. 根据权利要求4的应用,其特征在于所述脑损伤包括缺血性脑卒中。

## 作为神经保护剂的药用化合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一类神经保护剂的化合物,该化合物对预防和治疗受神经元损伤影响的疾病和病症有效果,如缺血性脑卒中等。

### 背景技术

[0002] 现有技术表明,近年来,国内外对缺血性脑卒中注重于早期溶栓及神经保护剂的治疗。关于脑缺血损伤机制的大量研究表明,神经保护治疗剂的干预可阻断缺血性脑卒中级联反应的不同环节,从而保护神经元,延长脑细胞缺血耐受时间和治疗窗,减小梗死体积。当前,对神经保护剂的研究是缺血性卒中治疗的一个热点。

[0003] NO作为最主要的与血管调节有关的物质,参与很多的病理过程,研究表明,其在缺血性卒中也起到重要作用。当发生脑缺血的情况时,NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸受体)受体过度激活,通过阻断NMDA/PSD-95/nNOS途径可以阻止NO病理性释放。同时,据研究显示,阻断NMDA/PSD-95的偶联可能产生不可预测的生理反应,而阻断nNOS与PSD95之间的偶联对于阻止NO病理性释放更有针对性,因此是预防和治疗缺血性脑卒中等受神经元损伤影响的疾病更理想的靶点。

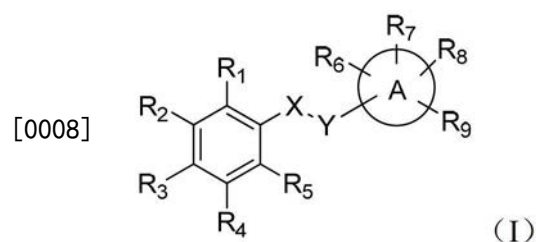
### 发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一类具有神经保护功能的化合物。

[0005] 本发明的另一目的是提供一种上述化合物在医药方面的用途。

[0006] 本发明的目的可以通过以下措施达到:

[0007] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐,



[0009] 其中,

[0010] A为3-11元饱和或不饱和的可选的含有选自N、S或O的芳环或杂环;

[0011]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 或 $R_5$ 各自独立选自氢、卤素、氨基、羟基、羧基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{3-8}$ 环烯基、 $C_{3-8}$ 杂环烷基、 $C_{3-8}$ 杂环烯基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷基氧基、 $C_{2-6}$ 烯基氧基、 $C_{2-6}$ 炔基氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基氧基、 $C_{3-8}$ 环烯基氧基、 $C_{3-8}$ 杂环烷基氧基、 $C_{3-8}$ 杂环烯基氧基、 $C_{6-10}$ 芳基氧基、 $C_{3-10}$ 杂芳基氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{2-6}$ 烯基、卤代 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{3-8}$ 环烷基、卤代 $C_{3-8}$ 环烯基、卤代 $C_{3-8}$ 杂环烷基、卤代 $C_{3-8}$ 杂环烯基、卤代 $C_{6-10}$ 芳基、卤代 $C_{3-10}$ 杂芳基、羟基 $C_{1-6}$ 烷基、羟基 $C_{2-6}$ 烯基、羟基 $C_{2-6}$ 炔基、羟基 $C_{3-8}$ 环烷基、羟基 $C_{3-8}$ 环烯基、羟基 $C_{3-8}$ 杂环烷基、羟基 $C_{3-8}$ 杂环烯基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{2-6}$ 烯基羰基、 $C_{2-6}$ 炔基羰基、 $C_{3-8}$ 环烷基羰基、 $C_{3-8}$ 环烯基羰基、 $C_{3-8}$ 杂环烷基羰基、 $C_{3-8}$ 杂环烯基羰基、羧基 $C_{1-6}$ 烷基、羧基 $C_{2-6}$ 烯

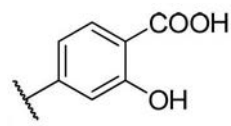
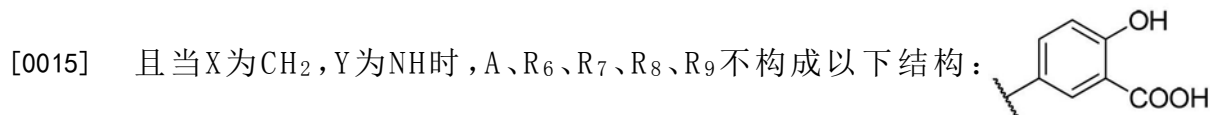
基、羧基C<sub>2-6</sub>炔基、羧基C<sub>3-8</sub>环烷基、羧基C<sub>3-8</sub>环烯基、羧基C<sub>3-8</sub>杂环烷基、羧基C<sub>3-8</sub>杂环烯基或COOR<sub>10</sub>、CONHR<sub>10</sub>;

[0012] R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>或R<sub>9</sub>合理存在并各自独立选自氢、卤素、羟基、羧基、氰基、硝基、氨基、酰胺基、磺酰胺基、COOR<sub>10</sub>、CONHR<sub>10</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烯基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基、C<sub>3-8</sub>杂环烯基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>杂芳基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基、C<sub>2-6</sub>烯基氧基、C<sub>2-6</sub>炔基氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基氧基、C<sub>3-8</sub>环烯基氧基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基氧基、C<sub>3-8</sub>杂环烯基氧基、C<sub>6-10</sub>芳基氧基、C<sub>3-10</sub>杂芳基氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>2-6</sub>烯基、卤代C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>3-8</sub>环烷基、卤代C<sub>3-8</sub>环烯基、卤代C<sub>3-8</sub>杂环烷基、卤代C<sub>3-8</sub>杂环烯基、卤代C<sub>6-10</sub>芳基、卤代C<sub>3-10</sub>杂芳基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、羟基C<sub>2-6</sub>烯基、羟基C<sub>2-6</sub>炔基、羟基C<sub>3-8</sub>环烷基、羟基C<sub>3-8</sub>环烯基、羟基C<sub>3-8</sub>杂环烷基、羟基C<sub>3-8</sub>杂环烯基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>2-6</sub>烯基羰基、C<sub>2-6</sub>炔基羰基、C<sub>3-8</sub>环烷基羰基、C<sub>3-8</sub>环烯基羰基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基羰基、C<sub>3-8</sub>杂环烯基羰基、羧基C<sub>1-6</sub>烷基、羧基C<sub>2-6</sub>烯基、羧基C<sub>2-6</sub>炔基、羧基C<sub>3-8</sub>环烷基、羧基C<sub>3-8</sub>环烯基、羧基C<sub>3-8</sub>杂环烷基或羧基C<sub>3-8</sub>杂环烯基;

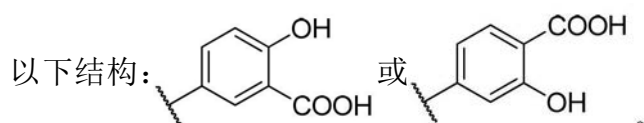
[0013] 其中R<sub>10</sub>独立选自取代或非取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烯基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基、C<sub>3-8</sub>杂环烯基、C<sub>6-10</sub>芳基或C<sub>3-10</sub>杂芳基,其中取代基选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烯基、羧基C<sub>1-6</sub>烷基、羧基C<sub>2-6</sub>烯基、羧基C<sub>2-6</sub>炔基、羧基C<sub>3-8</sub>环烷基、羧基C<sub>3-8</sub>环烯基、羧基C<sub>1-6</sub>烷基C<sub>3-8</sub>环烷基、羧基C<sub>1-6</sub>烯基C<sub>3-8</sub>环烷基、羧基C<sub>1-6</sub>炔基C<sub>3-8</sub>环烷基、羧基C<sub>1-6</sub>烷基C<sub>3-8</sub>环烯基、羧基C<sub>1-6</sub>烯基C<sub>3-8</sub>环烯基、羧基C<sub>1-6</sub>炔基C<sub>3-8</sub>环烯基中的一个或多个;

[0014] X和Y同时选自共价键,或X和Y各自独立且不相同地选自共价键、氧、羰基、磺酰基、亚氨基、C<sub>1-6</sub>亚烷基、C<sub>2-6</sub>亚烯基或C<sub>2-6</sub>亚炔基;其中亚氨基、C<sub>1-6</sub>亚烷基独立可选地被一个或多个选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烯基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基、C<sub>3-8</sub>杂环烯基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>杂芳基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基、C<sub>2-6</sub>烯基氧基、C<sub>2-6</sub>炔基氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基氧基、C<sub>3-8</sub>环烯基氧基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基氧基、C<sub>3-8</sub>杂环烯基氧基、C<sub>6-10</sub>芳基氧基、C<sub>3-10</sub>杂芳基氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>2-6</sub>烯基、卤代C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>3-8</sub>环烷基、卤代C<sub>3-8</sub>环烯基、卤代C<sub>3-8</sub>杂环烷基、卤代C<sub>3-8</sub>杂环烯基、卤代C<sub>6-10</sub>芳基、卤代C<sub>3-10</sub>杂芳基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、羟基C<sub>2-6</sub>烯基、羟基C<sub>2-6</sub>炔基、羟基C<sub>3-8</sub>环烷基、羟基C<sub>3-8</sub>环烯基、羟基C<sub>3-8</sub>杂环烷基、羟基C<sub>3-8</sub>杂环烯基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>2-6</sub>烯基羰基、C<sub>2-6</sub>炔基羰基、C<sub>3-8</sub>环烷基羰基、C<sub>3-8</sub>环烯基羰基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基羰基、C<sub>3-8</sub>杂环烯基羰基、羧基C<sub>1-6</sub>烷基、羧基C<sub>2-6</sub>烯基、羧基C<sub>2-6</sub>炔基、羧基C<sub>3-8</sub>环烷基、羧基C<sub>3-8</sub>环烯基、羧基C<sub>3-8</sub>杂环烷基或羧基C<sub>3-8</sub>杂环烯基所取代;

[0015] 且当X为CH<sub>2</sub>,Y为NH时,A、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>不构成以下结构:



或者当A为苯环,X为NH,Y为CH<sub>2</sub>时,R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>和其取代的苯环不构成



[0016] 本申请中的R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>还可以限定为:各自独立选自氢、卤素、氨基、羟基、羧

基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>杂芳基、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基氧基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基氧基、C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基氧基、C<sub>6-10</sub>芳基氧基、C<sub>3-10</sub>杂芳基氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、卤代C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、卤代C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基、卤代C<sub>6-10</sub>芳基、卤代C<sub>3-10</sub>杂芳基、羟基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、羟基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、羟基C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基羰基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基羰基、C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基羰基、羧基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、羧基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、羧基C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基。

[0017] 本申请中的R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>还可以限定为：合理存在并各自独立选自氢、卤素、羟基、羧基、氰基、硝基、氨基、酰胺基、磺酰胺基、COOR<sub>10</sub>、CONHR<sub>10</sub>、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>杂芳基、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基氧基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基氧基、C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基氧基、C<sub>6-10</sub>芳基氧基、C<sub>3-10</sub>杂芳基氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、卤代C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、卤代C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基、卤代C<sub>6-10</sub>芳基、卤代C<sub>3-10</sub>杂芳基、羟基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、羟基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、羟基C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基羰基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基羰基、C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基羰基、羧基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、羧基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、羧基C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基所取代；其中R<sub>10</sub>独立选自C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>杂芳基，其中C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基独立可选的被一个或多个选自C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、羧基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、羧基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、羧基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基；

[0018] 本申请中的X、Y还可以限定为：X、Y同时选自共价键，或X、Y各自独立且不同时选自共价键、氧、羰基、磺酰基、亚氨基、C<sub>1-6</sub>亚烷基、C<sub>2-6</sub>亚烯(炔)基；其中亚氨基、C<sub>1-6</sub>亚烷基独立可选地被一个或多个选自C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>杂芳基、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基氧基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基氧基、C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基氧基、C<sub>6-10</sub>芳基氧基、C<sub>3-10</sub>杂芳基氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、卤代C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、卤代C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基、卤代C<sub>6-10</sub>芳基、卤代C<sub>3-10</sub>杂芳基、羟基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、羟基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、羟基C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基羰基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基羰基、C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基羰基、羧基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、羧基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基、羧基C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基所取代。

[0019] 在本发明的技术方案中，优选的，

[0020] A为6-10元饱和或不饱和的可选的含有选自N或O的芳环或杂环；

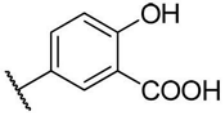
[0021] R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>各自独立选自氢、卤素、氨基、羟基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基、C<sub>2-6</sub>烯基氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基氧基、C<sub>3-8</sub>环烯基氧基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基氧基、C<sub>3-8</sub>杂环烯基氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>2-6</sub>烯基、卤代C<sub>3-8</sub>环烷基、卤代C<sub>3-8</sub>环烯基、卤代C<sub>3-8</sub>杂环烷基、卤代C<sub>3-8</sub>杂环烯基或羧基C<sub>1-6</sub>烷基；

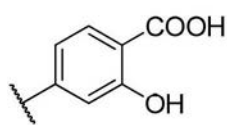
[0022] R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>合理存在并各自独立选自氢、卤素、羟基、羧基、氰基、酰胺基、磺酰胺基、COOR<sub>10</sub>、CONHR<sub>10</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基、C<sub>2-6</sub>烯基氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基氧基、C<sub>3-8</sub>环烯基氧基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基氧基或羧基C<sub>1-6</sub>烷基；

[0023] R<sub>10</sub>独立选自取代或非取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基或C<sub>3-8</sub>环烯基，其中取代基选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烯基、羧基C<sub>1-6</sub>烷基、羧基C<sub>2-6</sub>烯基、羧基C<sub>3-8</sub>环烷基、羧基C<sub>3-8</sub>环烯基、羧基C<sub>1-6</sub>烷基C<sub>3-8</sub>环烷基、羧基C<sub>1-6</sub>烯基C<sub>3-8</sub>环烷基或羧基C<sub>1-6</sub>烷基C<sub>3-8</sub>环烯基中的一个或多个；

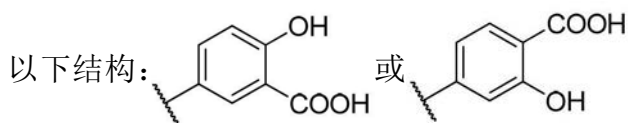
[0024] X和Y同时选自共价键，或X和Y各自独立且不相同地选自共价键、氧、羰基、亚氨基、

磺酰基、C<sub>1-6</sub>亚烷基；其中亚氨基、C<sub>1-6</sub>亚烷基独立可选地被一个或多个选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基氧基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>3-8</sub>环烷基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、羟基C<sub>1-6</sub>烯基、羟基C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>2-6</sub>烯基羰基、C<sub>3-8</sub>环烷基羰基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基羰基、羧基C<sub>1-6</sub>烷基、羧基C<sub>3-8</sub>环烷基、羧基C<sub>3-8</sub>杂环烷基所取代；

[0025] 且当X为CH<sub>2</sub>，Y为NH时，A、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>不构成以下结构： 或



或者当A为苯环，X为NH，Y为CH<sub>2</sub>时，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>和其取代的苯环不构成



[0026] 进一步优选的，A选自苯环、吡啶环、四氢异喹啉环、二氢茛环、异吲哚啉环、吲哚环、苯并咪唑环、苯并呋喃环、四氢喹啉环、三唑并吡啶环、吲哚啉环、喹啉环或咪唑并吡啶环。

[0027] 进一步优选的，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>各自独立选自氢、卤素、氨基、羟基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基氧基。更进一步的，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>各自独立选自氢、氯、氨基、羟基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基或羧基C<sub>1-6</sub>烷基。

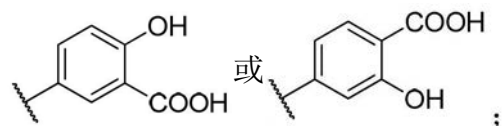
[0028] 最优选的，R<sub>1</sub>或R<sub>5</sub>分别独立选自氢、氯、氨基、羟基、C<sub>1-4</sub>烷氧基或C<sub>1-4</sub>烷基；R<sub>2</sub>或R<sub>4</sub>分别独立选自氢、氯、羟基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基或羧基；R<sub>3</sub>选自氢、氯、羟基或羧基。

[0029] 进一步优选的，X，Y同时选自共价键，或X，Y各自独立且不同时选自共价键、氧、羰基、磺酰基、亚氨基、C<sub>1-6</sub>亚烷基；其中亚氨基、C<sub>1-6</sub>亚烷基独立可选地被一个或多个选自C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、羟基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基羰基所取代；

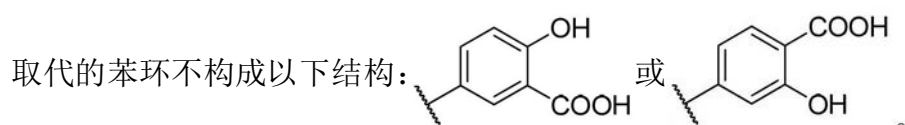
[0030] 更进一步的，X和Y同时选自共价键，或X和Y各自独立且不相同地选自共价键、氧、羰基、磺酰基、亚氨基、C<sub>1-6</sub>亚烷基；其中亚氨基、C<sub>1-6</sub>亚烷基独立可选地被一个或多个选自C<sub>1-6</sub>烷基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基所取代；

[0031] 最优选的，X和Y同时选自共价键，或X和Y各自独立且不相同地选自共价键、氧、羰基、亚氨基、亚甲基、亚乙基、磺酰基；其中亚氨基、亚甲基独立可选地被一个或多个甲基、乙酰基所取代；其中亚甲基或亚乙基独立可选的被一个或多个2-羟基乙基所取代；

[0032] 本申请中的X和Y，当X为CH<sub>2</sub>，Y为NH时，A、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>与R<sub>9</sub>不构成以下结构：



或者当A为苯环，X为NH，Y为CH<sub>2</sub>时，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>和其



[0033] 优选的，R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>合理存在并各自独立选自氢、卤素、羟基、羧基、氰基、酰胺基、

磺酰胺基、COOR<sub>10</sub>、CONHR<sub>10</sub>、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基氧基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基氧基所取代;R<sub>10</sub>独立选自C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基,其中C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基独立可选的被一个或多个选自C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基、羧基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基所取代。

[0034] 进一步优选的,R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>合理存在并各自独立选自氢、卤素、羟基、羧基、氰基、酰胺基、磺酰胺基、COOR<sub>10</sub>、CONHR<sub>10</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基氧基;

[0035] 最优选的,R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>合理存在并各自独立选自氢、氯、羟基、羧基、氰基、甲氧基、酰胺基、磺酰胺基、COOR<sub>10</sub>或CONHR<sub>10</sub>。

[0036] 优选的,R<sub>10</sub>独立选自取代或非取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基,其中取代基选自C<sub>1-6</sub>烷基或羧基C<sub>1-6</sub>烷基C<sub>3-8</sub>环烷基。

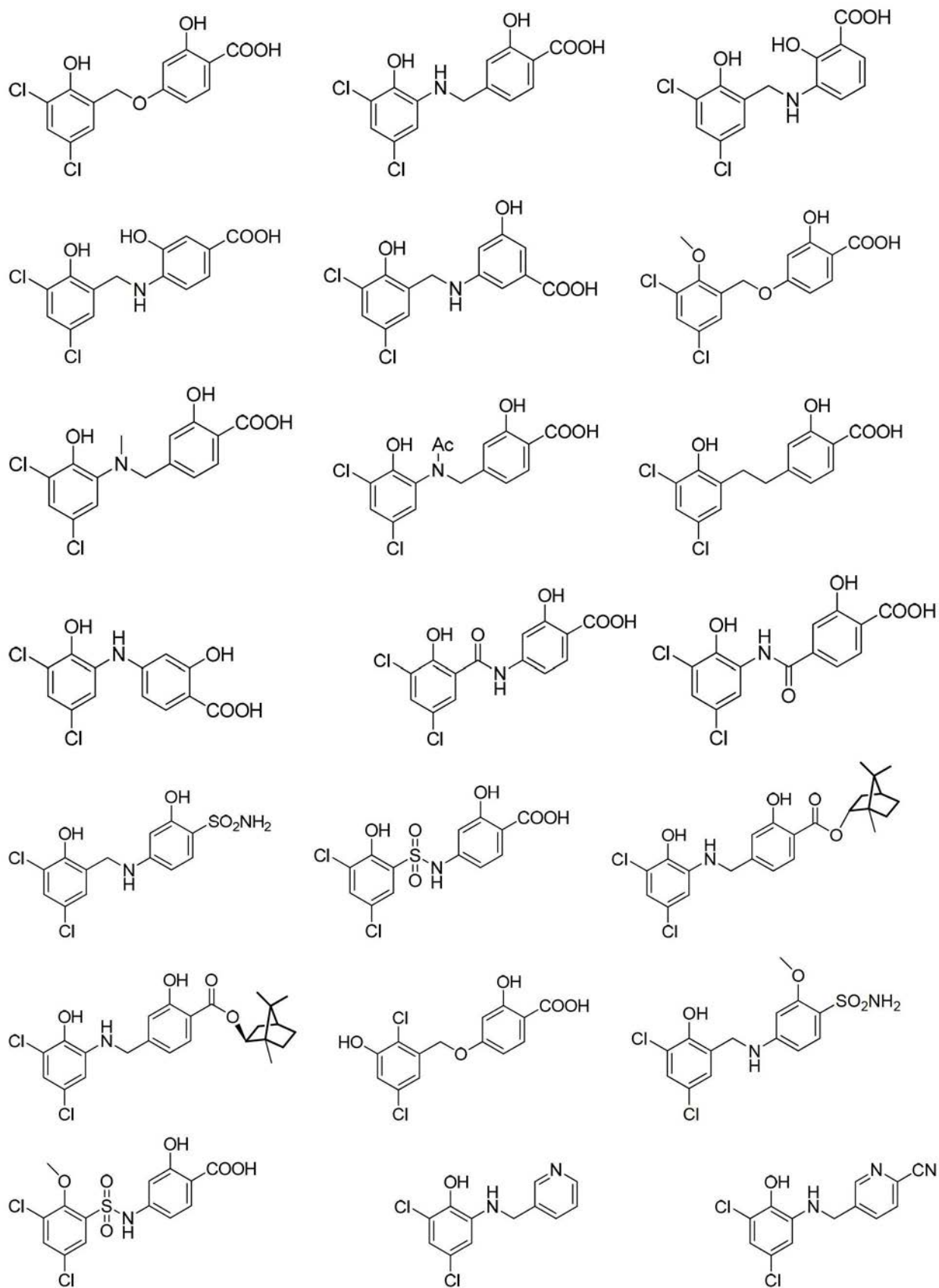
[0037] 最优选的,R<sub>10</sub>为1,7,7-三甲基并环[2.2.1]庚烷或乙酸基取代环己基所取代的甲基。

[0038] 在一种技术方案中,R<sub>1</sub>-R<sub>9</sub>合理存在并独立可选的被一个或多个选自下列的取代基取代:氢、卤素、羟基、羧基、氨基、氰基、甲基、甲氧基、酰氨基、磺酰氨基、COOR<sub>10</sub>、CONHR<sub>10</sub>;其中R<sub>10</sub>为1,7,7-三甲基并环[2.2.1]庚烷或乙酸基环己基取代的甲基。

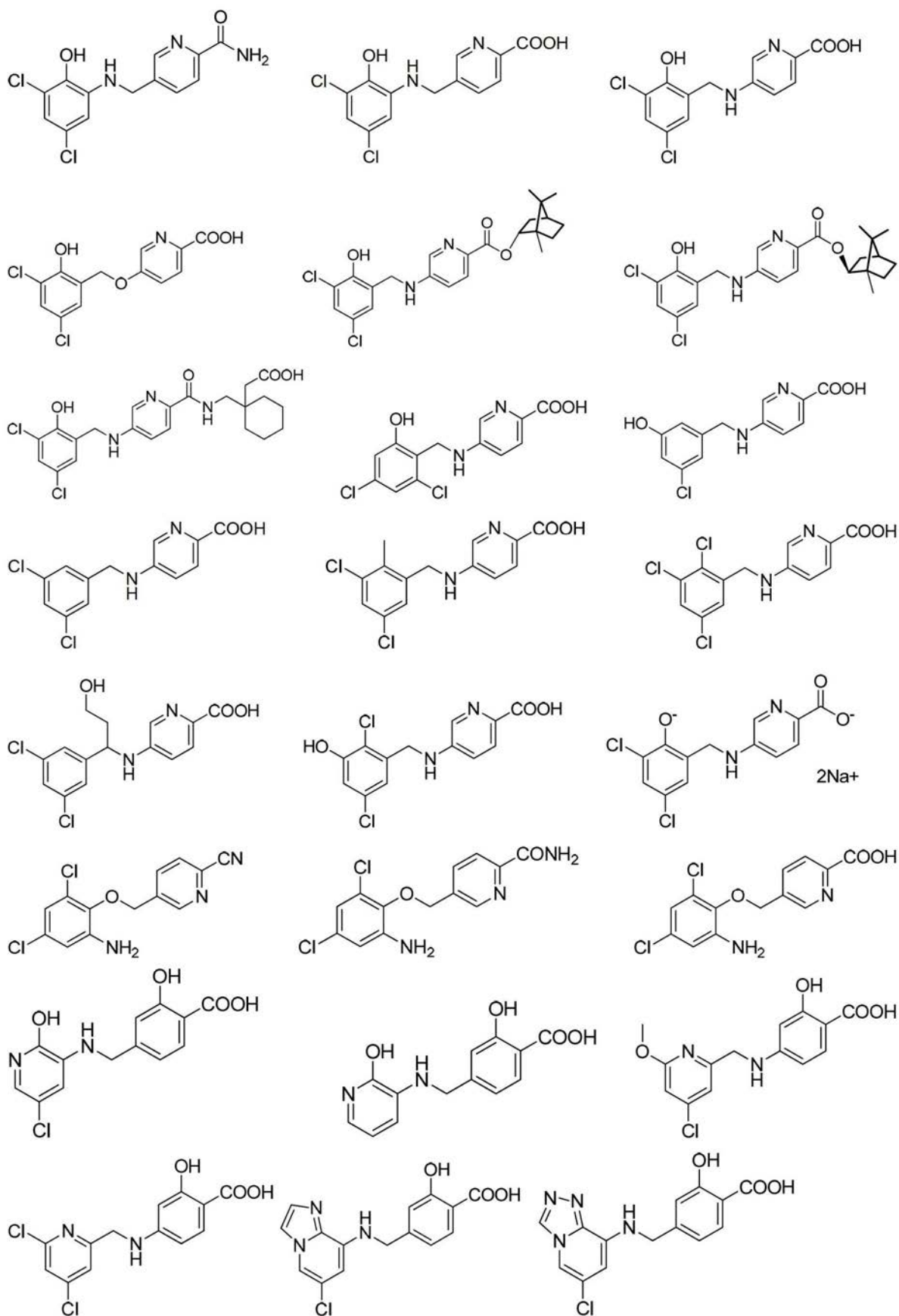
[0039] 在本发明的化合物或其药学上可接受的盐中,特别优选选自下列化合物:



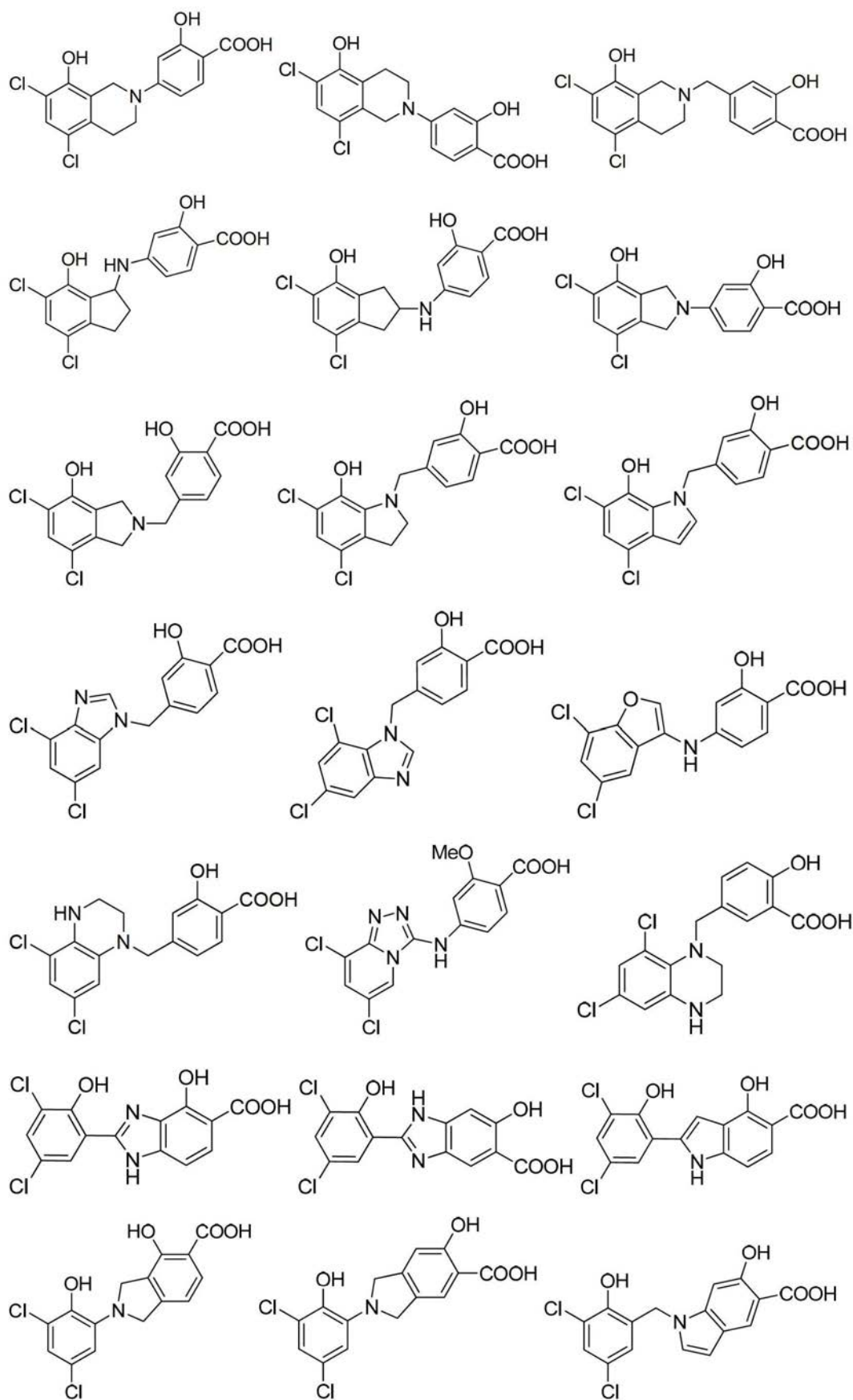
[0040]

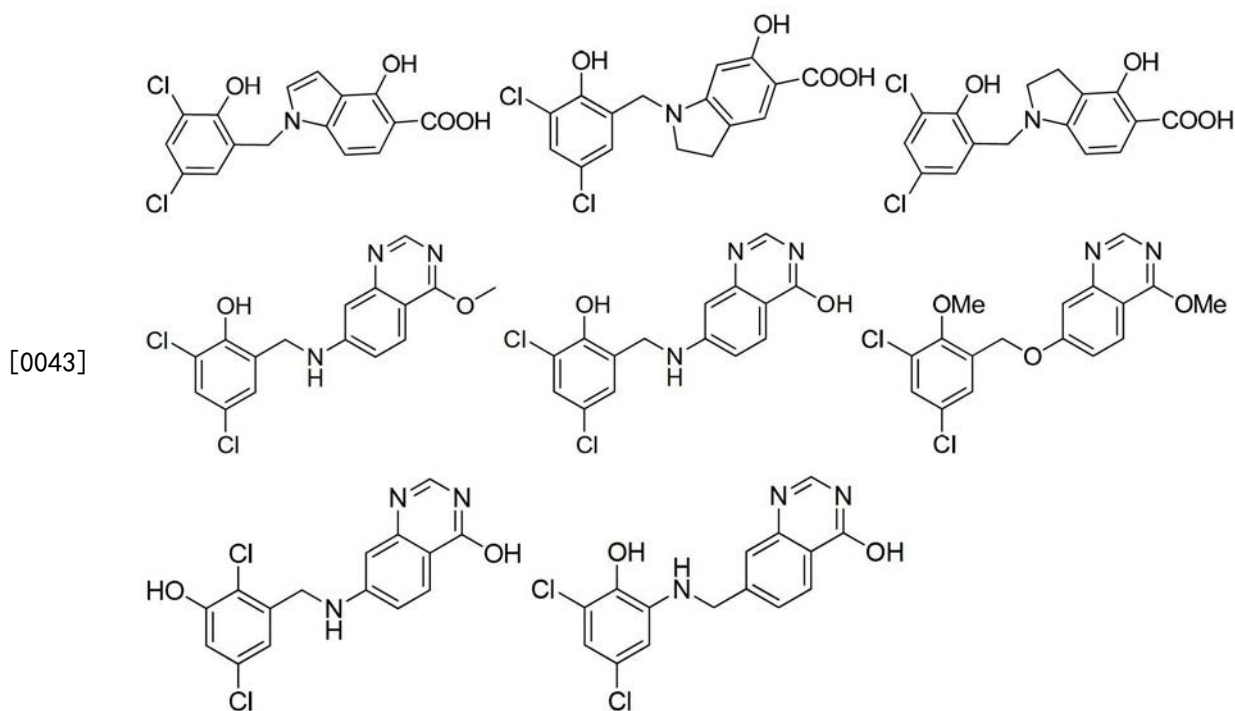


[0041]



[0042]





[0044] 术语定义：

[0045] 本发明的任何化合物中可存在不对称中心或手性中心。本发明预期了各种立体异构体及其混合物。本发明化合物的各个立体异构体可从市售的包含不对称中心或手性中心的原料制备、或者通过制备对映异构的化合物的混合物然后通过本领域普通技术人员公知的拆分技术合成。这些拆分方法例如：(1)将对映体的外消旋混合物，表示为(+/-)结合到手性助剂上，通过重结晶或色谱法分离所得的非对映体并从助剂释放出光学纯产物，或(2)在手性色谱柱上直接分离光学对映体的混合物。另一种可选择的方式是，手性化合物可以通过相对于另一种对映体而言有利于制备一种对映体的不对称合成来制备。可供选择的是，可以使用手性库(pool)合成(始于对映异构纯的结构单元)，其中手性基团或中心保留在中间体或最终产物中。本文中通过符号“R”或“S”表示对映体，根据手性碳原子周围的取代基的构型而定。或者，对映体被表示为(+)或(-)，根据对映体的溶液是否分别以顺时针方向或逆时针方向绕偏振光平面旋转而定。

[0046] 术语“3-11元饱和或不饱和的可选的含有选自N、S或O的芳环或杂环”表示该化合物或其衍生物具有3-11个环原子的饱和或不饱和的芳环或杂环，其包含有零至多个杂原子N、S或O；其中“芳环”环原子是碳，包括但不限于苯环、二氢茚环，“杂环”环原子是碳和任选自氮、硫或氧的杂原子，包括但不限于呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、咪唑、吡唑、恶唑、吡喃、吡啶、嘧啶、哌啶、吡嗪、哒嗪、吡啶并呋喃、吡啶并吡唑、吡啶并吡咯、吡啶并噻吩、吡啶并噻唑、吡啶并咪唑、吡啶并吡喃、吡啶并恶唑、吡啶并嘧啶、吡啶并吡嗪、吡啶并哒嗪。

[0047] 术语“6-10元饱和或不饱和的可选的含有选自N或O的芳环或杂环”表示该化合物或其衍生物具有6-10个环原子的饱和或不饱和的芳环或杂环，其包含有零至多个杂原子N或O；其中“芳环”环原子是碳，包括但不限于苯环、二氢茚环，“杂环”环原子是碳和任选自氮或氧的杂原子，包括但不限于呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、恶唑、吡喃、吡啶、嘧啶、哌啶、吡嗪、哒嗪、吡啶并呋喃、吡啶并吡唑、吡啶并吡咯、吡啶并咪唑、吡啶并吡喃、吡啶并恶唑、吡啶并嘧啶、吡啶并吡嗪、吡啶并哒嗪。

[0048] 术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

[0049] 术语“C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基”表示C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基。C<sub>1-6</sub>烷基是指具有1-6个碳原子的支链或直链烷基,包括但不限于甲基、乙基、丙-1-基、丙-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、2,2-二甲基-丙-1-基、丁-1-基、丁-2-基、3-甲基-丁-1-基、3-甲基-丁-2-基、戊-1-基、戊-2-基、戊-3-基、己-1-基、己-2-基和己-3-基。“C<sub>2-6</sub>烯基”表示具有2-6个碳原子和一个双键的基团,包括但不限于乙烯基、丙烯基和丁烯基。“C<sub>2-6</sub>炔基”表示具有2-6个碳原子和一个三键的基团,包括但不限于乙炔基、丙炔基和丁炔基。

[0050] 术语“C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基”表示C<sub>3-8</sub>环烷基或C<sub>3-8</sub>环烯基。“C<sub>3-8</sub>环烷基”表示具有3-8个C原子的单环或双环,包括但不限于环丙基、环戊基、环己基、二环庚基。“C<sub>3-8</sub>环烯基”具有3-8个C原子和一个双键的单环或双环,包括但不限于环丙烯基、环戊烯基和环己烯基。

[0051] 术语“C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基”表示C<sub>3-8</sub>杂环烷基或C<sub>3-8</sub>杂环烯基。“C<sub>3-8</sub>杂环烷基”表示其中所述环由3-8个选自2-7个碳原子和1或2个独立选自N、S或O的杂原子的原子形成的单环或双环环系。“C<sub>3-8</sub>杂环烯基”表示其中所述环由3-8个选自2-7个碳原子和1或2个独立选自N、S或O的杂原子的原子形成的具有一个双键的单环或双环环系。

[0052] 术语“芳基”表示含1或2个芳香环的单环或双环的碳环环系,包括但不限于苯基、萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茚基、2,3-二氢茚基、茚基等。

[0053] 术语“杂芳基”表示具有5-10个选自1、2、3、4、5、6、7、8或9个碳原子和1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的原子的单环或双环杂芳系统,包括但不限于吡啶、吡咯、嘧啶、喹啉、吲哚、噻吩、呋喃、咪唑、三唑如[1,2,3]三唑、四唑如2H-四唑等。

[0054] 术语“卤代C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基”表示被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基,包括但不限于三氟甲基。同样地,“卤代C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基”表示被一个或多个卤素原子取代的C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基;“卤代C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基”表示被一个或多个卤素原子取代的杂环烷(烯)基;“卤代芳基”表示被一个或多个卤素原子取代的芳基;“卤代杂芳基”表示被一个或多个卤素原子取代的杂芳基。

[0055] 术语“C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基氧基”表示“C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基-O-”所示的化学取代基。同样的,“C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基氧基”表示“C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基-O-”所示的化学取代基;“C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基氧基”表示“C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基-O-”所示的化学取代基;“芳基氧基”表示“芳基-O-”所示的化学取代基;“杂芳基氧基”表示“杂芳基-O-”所示的化学取代基。

[0056] 术语“羟基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基”表示被一个或多个羟基取代的C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基,包括但不限于2-羟基乙烷基。同样地,“羟基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基”表示被一个或多个羟基取代的C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基;“羟基C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基”表示被一个或多个羟基取代的杂环烷(烯)基。

[0057] 术语“C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基羰基”表示“C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基-C(=O)-”所示的化学取代基。同样的,“C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基氧基”表示“C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基-C(=O)-”所示的化学取代基;“C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基氧基”表示“C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基-C(=O)-”所示的化学取代基。

[0058] 术语“羧基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基”表示被一个或多个羧基取代的C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基,包括但不限于2-乙烷基。同样地,“羧基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基”表示被一个或多个羧基取代的C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基;“羧基C<sub>3-8</sub>杂环烷(烯)基”表示被一个或多个羧基取代的杂环烷(烯)基。

[0059] 术语“C<sub>1-6</sub>亚烷基”表示具有1-6个碳原子的通过从直链或支链的饱和烃除去两个氢原子衍生得到的饱和二价烃基,包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚异丙基等。



[0060] 术语“C<sub>2-6</sub>亚烯(炔)基”表示“C<sub>2-6</sub>亚烯基”和“C<sub>2-6</sub>亚炔基”。“C<sub>2-6</sub>亚烯基”表示具有2-6个碳原子的通过从含碳-碳双键的直链或支链的不饱和烃除去两个氢原子衍生得到的不饱和二价烃基,包括但不限于亚乙烯基、亚异丙烯基等;“C<sub>2-6</sub>亚炔基”表示具有2-6个碳原子的通过从含碳-碳三键的直链或支链的不饱和烃除去两个氢原子衍生得到的不饱和二价烃基,包括但不限于亚乙炔基、亚异丙炔基等;

[0061] 术语“羧基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基”表示C<sub>3-8</sub>环烷(烯)基独立可选的被一个或多个羧基C<sub>1-6</sub>烷(烯/炔)基所取代,包括但不限于乙酸基环己基。

[0062] 术语“药学上可接受的盐”指的是本发明化合物的酸式盐或碱式盐,所述盐具有所期望的药学活性并且在生物学上和在其他方面的均没有不合要求之处。酸式盐包括无机酸盐和有机酸盐。无机酸包括但不限于盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸,有机酸包括但不限于乙酸、三氯乙酸、丙酸、丁酸、马来酸、对甲苯磺酸、苹果酸、丙二酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、樟脑酸、二葡萄糖酸、天冬氨酸、酒石酸。

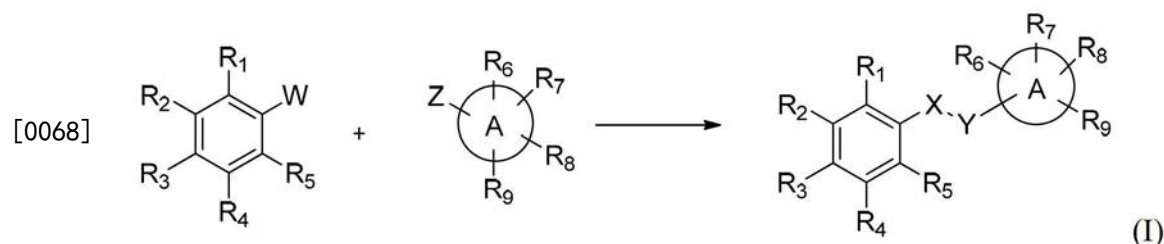
[0063] 本发明还提供一种以上所述的化合物或其药学上可接受的等价物为活性成分,同时含有一种或多种药学上可以接受的载体或稀释剂的药物组合物。所述药用组合物可特别制成通过合适的给药途径给药的制剂,如口服、直肠给药、经鼻给药、肺部给药、腹膜内给药、阴道给药和胃肠外给药(包括皮下给药、肌肉给药、静脉给药和真皮内给药)途径,优选口服给药途径。应了解优选的给药途径取决于所治疗主体的整体条件和年龄、所治疗疾病和病症的性质和所选择的活性成分。

[0064] 本发明所指“药学上可以接受的载体或稀释剂”选自药物制剂中常用的赋形剂、辅料或溶剂,包括但不限于乳糖、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯树胶、硬脂酸镁、硬脂酸、纤维素的低级烷基醚、玉米淀粉、马铃薯淀粉、树胶、脂肪酸、脂肪酸胺、单硬脂酸甘油或二硬脂酸甘油酯、磷脂、橄榄油、花生油、糖浆、着色剂、矫味剂、防腐剂、水、乙醇、丙醇、生理盐水、葡萄糖溶液。

[0065] 按照本发明,对于通式(I)化合物的合成方法,以苯环衍生物为起始原料,与苯环或杂环衍生物进行缩合反应,制备一系列新的苯环衍生物,这些化合物具有较好的神经保护作用。

[0066] 本发明涉及的通式(I)化合物的合成方法可由合成示意式1表示。

[0067] 合成示意式1



[0069] 其中W和Z为发生缩合反应的两个基团。其中包括但不限于羟基脱水成醚反应,醛基氨基脱水缩合反应,卤素和炔的加成反应,卤素和羟基的缩合反应,卤素和氨基的缩合反应,羧基和氨基的脱水缩合反应,磺酰氯基和氨基的缩合反应,氨基和酯基的缩合反应等。

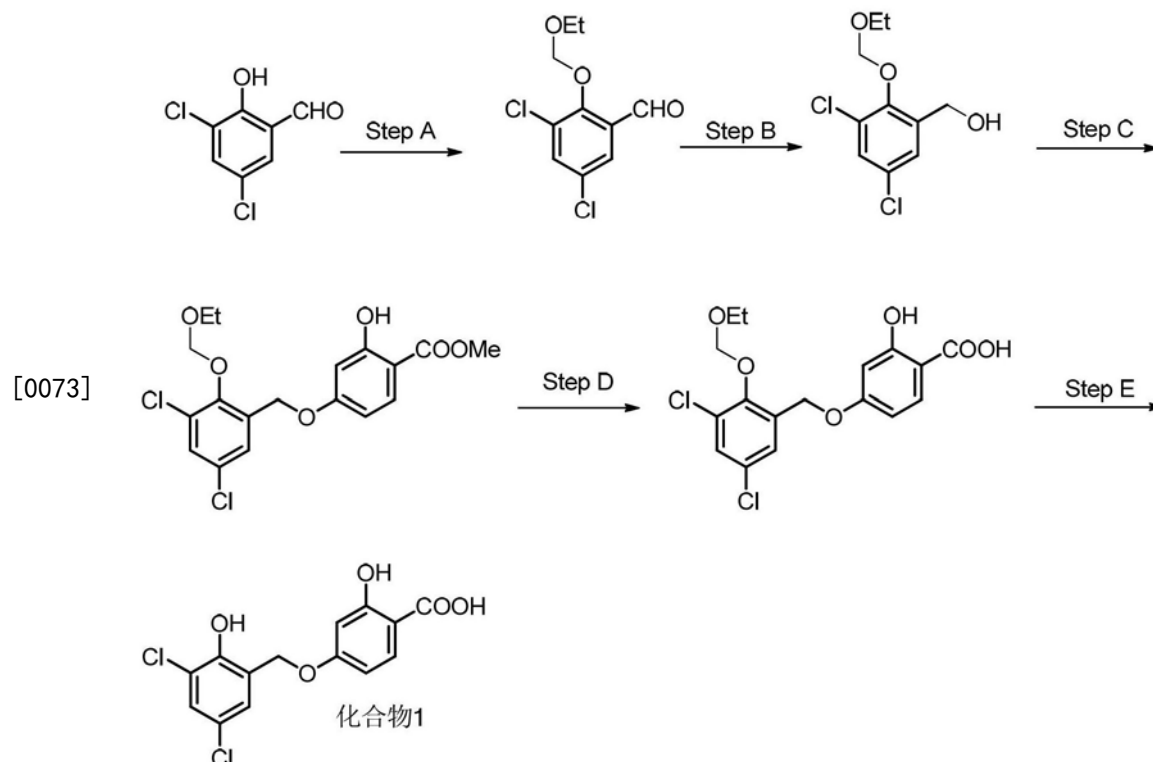
[0070] 本发明还提供所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备神经保护剂中的应用,特别是在制备治疗和预防受神经元损伤影响的疾病和病症中的应用。所述的“受神经元损

伤影响的疾病和病症”包括但不限于缺血性脑卒中、脑损伤、神经性疼痛、偏头痛、炎症痛、慢性疼痛或抑郁症。换言之，本发明提供苯环衍生物或其药学上可接受的盐单独使用或与其他药物联用在预防和治疗缺血性脑卒中、脑损伤、神经性疼痛、偏头痛、炎症痛、慢性疼痛或抑郁症等疾病中的应用。

### 具体实施方式

[0071] 下面通过非限定性实施例来对本发明进行说明，应当理解为，此处描述的优选实施例仅用于说明和解释本发明，并不用于限定本发明。

[0072] 实施例1.4-(3,5-二氯-2-羟基)苄氧基-2-羟基苯甲酸



[0074] 3,5-二氯-2-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的制备(化合物1A)

[0075] 将3,5-二氯-2-羟基苯甲醛(2.00g, 10.5mmol)溶于40mL干燥的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)溶液中,并加入碳酸铯(5.12g, 15.7mmol)和氯甲基乙醚(1.29g, 13.6mmol)。室温搅拌2个小时。加水淬灭,用乙酸乙酯萃取3遍,干燥,浓缩,粗品用石油醚过柱纯化得到化合物1A,无色油状液体(2.39g, 92%产率)。

[0076]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$ 10.30 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.26 (s, 2H), 3.88–3.83 (dd,  $J_1=J_2=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.28–1.24 (t,  $J_1=J_2=7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0077] 3,5-二氯-2-(乙氧基甲氧基)苄醇的制备(化合物1B)

[0078] 将化合物1A(2.39g, 9.59mmol)溶于30mL干燥的四氢呋喃(THF)溶液中,降温至 $0^\circ\text{C}$ ,氮气保护下分批加入钠硼氢(5.12g, 19.2mmol)。室温搅拌2小时。加水淬灭,乙酸乙酯萃取三遍,干燥,用石油醚/乙酸乙酯=10/1过柱纯化得化合物1B,白色固体(2.20g, 91%产率)。

[0079]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$ 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.90–3.85 (dd,  $J_1=6.8\text{Hz}$ ,  $J_2=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.30 (brs, 1H), 1.33–1.29 (m,  $J_1=7.2\text{Hz}$ ,  $J_2=6.8\text{Hz}$ ,

3H)。

[0080] 4-(3,5-二氯-2-乙氧基甲氧基)苄氧基-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物1C)

[0081] 将三苯基磷(3.27g, 12.4mmol)溶于30mL干燥的四氢呋喃溶液中,降温至0°C,氮气保护下,缓慢滴加二异丙基碳二亚胺(DIAD, 2.52g, 12.4mmol),滴加完毕,0°C搅拌20分钟,将化合物1B(2.08g, 8.30mmol)和2,4-二羟基苯甲酸甲酯(1.40g, 8.30mmol)溶于10mL干燥的四氢呋喃溶液中,0°C下,缓慢地将其滴加入反应液中。滴加完毕后,室温搅拌过夜。加水淬灭,用乙酸乙酯淬灭,干燥,粗品用石油醚/乙酸乙酯=60/1过柱纯化得化合物1C,白色固体(0.82g, 25%产率)。

[0082]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$ 11.00 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (s, 2H), 6.55-6.53 (m, 2H), 5.20 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.88-3.82 (dd,  $J_1=J_2=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.28-1.25 (m,  $J_1=6.8\text{Hz}$ ,  $J_2=7.2\text{Hz}$ , 4H)。

[0083] 4-(3,5-二氯-2-乙氧基甲氧基)苄氧基-2-羟基苯甲酸的制备(化合物1D)

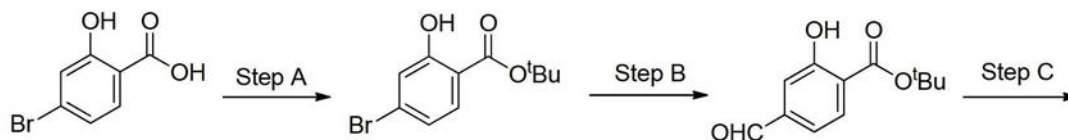
[0084] 将4-(3,5-二氯-2-乙氧基甲氧基)苄氧基-2-羟基苯甲酸甲酯(0.31g, 0.77mmol)溶于5mL四氢呋喃中,并加入2mL的氢氧化钠(0.062g, 1.54mmol)水溶液。80°C搅拌反应1小时。反应完,用乙酸乙酯萃取,干燥,旋除溶剂得化合物1D,白色固体(0.29g, 98%产率)。

[0085] 4-(3,5-二氯-2-羟基)苄氧基-2-羟基苯甲酸的制备(化合物1)

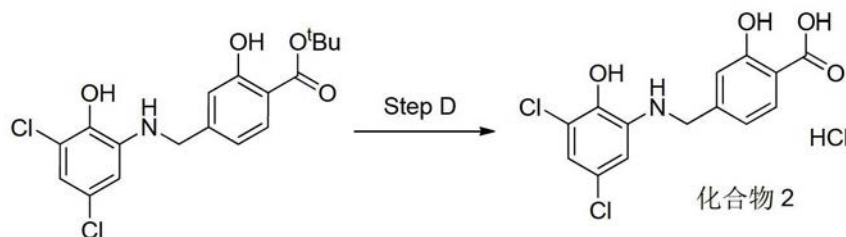
[0086] 将4-(3,5-二氯-2-乙氧基甲氧基)苄氧基-2-羟基苯甲酸(0.29g, 0.75mmol)溶于5mL的1,4-二氧六环溶液中,搅拌下,向溶液中加入10mL稀盐酸(3M)。回流反应半小时。旋除溶剂和盐酸,粗品用石油醚/乙酸乙酯=30/1过柱纯化得化合物1,白色固体(0.09g, 37%产率)。MS: 328.8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[0087]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 10.00 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.59 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.57 (s, 1H), 5.13 (s, 2H)。

[0088] 实施例2 4-((3,5-二氯-2-羟基苯胺)甲基)-2-羟基苯甲酸盐盐酸盐



[0089]



[0090] 4-溴-2-羟基苯甲酸叔丁酯的制备(化合物2A)

[0091] 在圆底烧瓶中加入:4-溴-2-羟基苯甲酸(10.85g, 50mmol),叔丁醇(40mL),N,N-二甲基吡啶-4-胺(610mg, 5mmol),氮气保护,注入50mL四氢呋喃。然后将1,3-二环己基碳二亚胺(DCC, 12.35g, 61mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液缓慢滴加到反应液中,室温搅拌16小时,TLC检测反应结束。加入100mL水,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,柱层析得到化合物2A(7g, 51.5%产率)。



[0092] 4-醛基-2-羟基苯甲酸叔丁酯的制备(化合物2B)

[0093] 在圆底烧瓶中加入:化合物2A(2.73g,10mmol),四氢呋喃(20mL),冷却到-78℃,氮气保护.正丁基锂(15mL,37.5mmol)缓慢滴加到反应液中,-78℃搅拌1小时.N,N-二甲基甲酰胺(730mg,10mmol)的四氢呋喃(20mL)缓慢滴加到反应液中,继续搅拌30分钟.用水淬灭,减压蒸出溶剂,加入100mL乙酸乙酯,水洗(50mL)。无水硫酸钠干燥有机相,减压蒸出溶剂,柱层析得到化合物2B(1.00g,100%产率)。

[0094] 4-((3,5-二氯-2-羟基苯胺)甲基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯的制备(化合物2C)

[0095] 在圆底烧瓶中加入:化合物2B(444mg,2mmol),2-氨基-4,6-二氯苯酚(352mg,2mmol),三氟醋酸(0.1mL),1,2-二氯乙烷(40mL).85℃搅拌1小时.加入氰基硼氢化钠(252mg,4mmol).回流16小时.TLC检测反应结束.减压蒸出溶剂,加入乙酸乙酯(100mL),水洗(40mL)。无水硫酸钠干燥,减压蒸出溶剂,柱层析得到化合物2C(150mg,20%产率)。

[0096]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ )  $\delta$ :11.10 (s,1H),7.78 (d,1H, $J$ =8.4),6.96 (s,1H),6.85 (d,1H, $J$ =8.4),6.71 (s,1H),6.41 (s,1H),5.52 (brs,1H),4.38 (s,2H),1.63 (s,9H)。

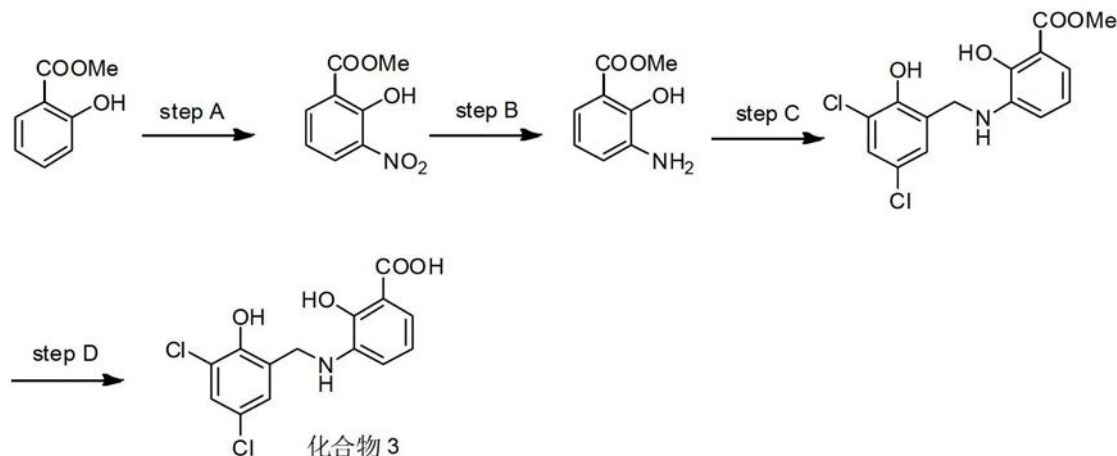
[0097] 4-((3,5-二氯-2-羟基苯胺)甲基)-2-羟基苯甲酸盐的制备(化合物2)

[0098] 在圆底烧瓶中加入:化合物2C(130mg,0.34mmol),氯化氢二氧六环溶液(6mL,5mol/L)。室温搅拌16小时.TLC检测反应结束,过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤得到化合物2(110mg,89.5%产率)。MS:328[M+H] $^+$ 。

[0099]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{Methanol-d}_4$ )  $\delta$ :7.88 (d,1H, $J$ =8.4),7.175-7.152 (d,1H),6.98 (s,1H),6.93-6.91 (m,1H),6.89-6.86 (m,1H),4.48 (s,2H)。

[0100] 实施例3 3-(3,5-二氯-2-羟基苯胺)-2-羟基苯甲酸(化合物3)

[0101]



[0102] 2-羟基-3-硝基-苯甲酸甲酯的制备(化合物3A)

[0103] 2-羟基苯甲酸甲酯(5mL,39mmol)溶于50mL乙酸后降温至0℃,滴加硝酸(7.4mL),反应液室温搅拌4h,之后将反应液倒入冰水中,沉淀过滤干燥,石油醚:乙酸乙酯=10/1分离纯化,得化合物3A为黄色固体(2.6g,34%产率)。

[0104]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,400MHz): $\delta$ 12.01 (s,1H),8.14-8.18 (m,2H),7.02 (t, $J$ =8.0Hz,1H),4.03 (s,3H)。MS:198 (M+H) $^+$ 。

[0105] 3-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物3B)

[0106] 化合物3A(2.381g,7.01mmol)溶于10mL二氯甲烷及40mL甲醇中,钯碳催化剂(Pd-

C, 10%, 200mg) 分三次批量加入, 反应液经过三次氢气/空气置换后, 室温搅拌8h。催化剂过滤除去, 滤液加压旋干, 石油醚/乙酸乙酯=10:1分离纯化得化合物3B (0.98g, 84%产率)。

[0107]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  10.92 (s, 1H), 7.26 (dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (dd,  $J=7.6, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (t,  $J=7.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (brs, 2H). MS: 168 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0108] 3-(3,5-二氯-2-羟基苄胺)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备 (化合物3C)

[0109] 化合物3B (420mg, 2.51mmol) 与3,5-二氯-2-羟基苯甲醛 (480mg, 2.51mmol) 溶于20mL 1,2-二氯乙烷中, 加入1滴三氟乙酸为催化剂, 该反应液加热回流1.5小时。TLC显示反应进行完全, 冷却至室温后, 加入氰基硼氢化钠 (237mg, 3.77mmol), 室温搅拌8h, 加入水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥。有机相石油醚/乙酸乙酯=10/1分离纯化得化合物3C (0.22g, 25%产率)。MS: 342 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

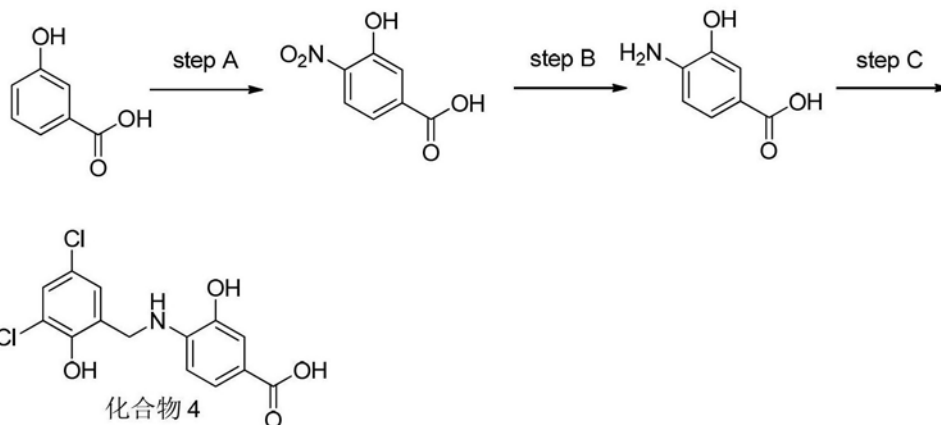
[0110]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  11.17 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.15 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.78-6.80 (m, 2H), 4.83 (brs, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

[0111] 3-(3,5-二氯-2-羟基苄胺)-2-羟基苯甲酸的制备 (化合物3)

[0112] 化合物3C (200mg, 0.59mmol) 溶于36mL 四氢呋喃及12mL 水中, 加入氢氧化锂 (123mg, 2.92mmol), 反应液加热回流8小时, 减压旋干溶剂。水相加入3mL 1N HCl (pH=3), 乙酸乙酯萃取, 有机相水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压旋干溶剂后所得固体在乙酸乙酯/二氯甲烷=1/3重结晶得化合物3 (125mg, 65%产率)。MS: 327.8 ( $\text{M}^+$ ).

[0113]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  13.87 (brs, 1H), 11.68 (brs, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.69 (t,  $J=7.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 5.86 (brs, 1H), 4.36 (s, 2H).

[0114] 实施例4 4-(3,5-二氯-2-羟基苄基胺基)-3-羟基苯甲酸 (化合物4)



[0115]

[0116] 3-羟基-4-硝基苯甲酸的制备 (化合物4A)

[0117] 3-羟基苯甲酸 (220mg, 1.6mmol) 溶于乙腈中, 完全溶解后缓慢分批加入硝酸铈铵 (1.26g, 2.3mmol), 室温搅拌过夜。反应结束加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机项, 干燥, 减压浓缩后柱层析 (乙酸乙酯洗脱) 得固体产品化合物4A (85mg, 27%产率)。

[0118] 4-氨基-3-羟基苯甲酸的制备 (化合物4B)

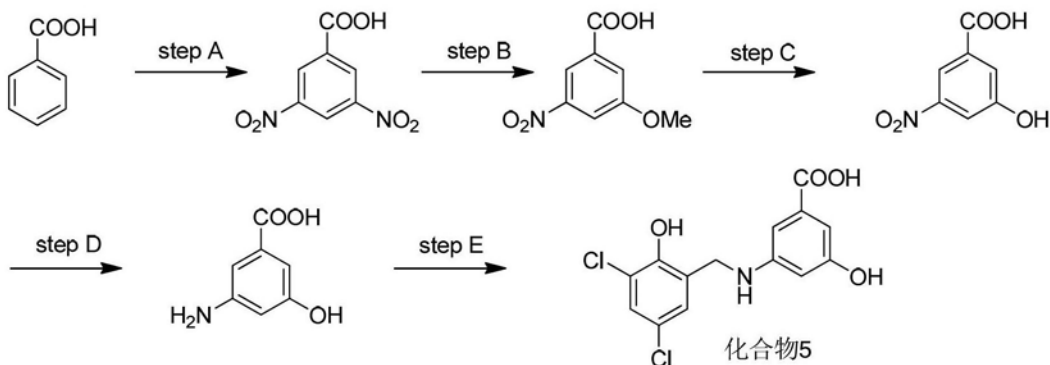
[0119] 化合物4A (85mg, 0.8mmol) 溶于甲醇中, 加入Pd/C催化剂后氢气保护下室温反应过夜, 反应结束, 过滤除去固体不溶物, 有层减压浓缩后所得固体未进一步纯化直接用于下一步反应。

[0120] 4-(3,5-二氯-2-羟基苄基胺基)-3-羟基苯甲酸的制备(化合物4)

[0121] 化合物4B(50mg,0.33mmol)及3,5-二氯-2-羟基苯甲醛(68.7mg,0.36mmol)溶于干燥的甲醇中,室温搅拌3h后加入氰基硼氢化钠(23mg,0.36mmol),升温至回流,反应结束后加少量水淬灭反应,减压浓缩后乙酸乙酯萃取,合并有机项,干燥,减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得化合物4(90mg,84%产率)。

[0122]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.9 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.38 (s, 2H)。

[0123] 实施例5 3-(3,5-二氯-2-羟基苄胺)-5-羟基苯甲酸(化合物5)



[0125] 3,5-二硝基苯甲酸的制备(化合物5A)

[0126] 冰浴下,15mL浓硝酸滴加到苯甲酸(6.1g,50mmol)的浓硫酸(30mL)溶液中,室温搅拌15小时。加热至100℃,继续搅拌4小时。冷却至室温,再滴加10mL浓硝酸,再加热至100℃,继续搅拌3小时,升至135℃后继续搅拌3小时。冷却至室温,反应液倾入80g冰和80g水的混合物中,继续搅拌30分钟,过滤,滤饼用水洗涤除去硫酸,得化合物5A粗产物5g,产率50%。

[0127] 3-甲氧基-5-硝基苯甲酸的制备(化合物5B)

[0128] -78℃下,正丁基锂(24mL,60mmol)滴加到甲醇中,继续搅拌15分钟。旋转蒸发除去甲醇得到甲醇锂。甲醇锂溶于六甲基磷酰三胺(50mL),加入化合物5A(2.5g,11.8mmol),室温搅拌18小时,加热至80℃继续搅拌6小时。冷却至室温,反应液倾入冰和6NH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>的混合液中,乙醚萃取(3×300mL),无水硫酸钠干燥,过滤,去溶剂得化合物5B粗产物2g,产率87%。

[0129] 3-羟基-5-硝基苯甲酸的制备(化合物5C)

[0130] -10℃下,三溴化硼(1.26mL,13mmol)滴加到化合物5B(860mg,4.36mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中,室温下反应15小时。冰水冷却下,加入10mL水,继续搅拌30分钟,乙酸乙酯萃取(3×50mL),饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,去溶剂得化合物5C粗产物直接投入下一步。

[0131] 3-氨基-5-羟基苯甲酸的制备(化合物5D)

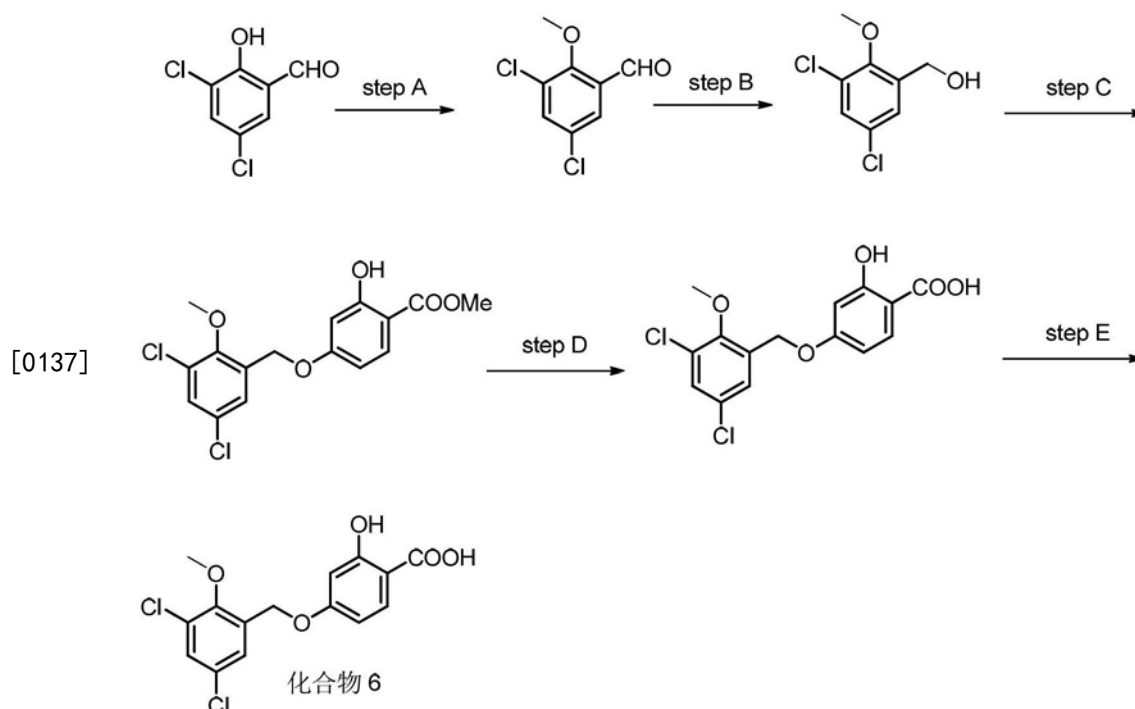
[0132] 化合物5C溶解于甲醇(20mL)中,Pd/C催化下,常压氢化2小时。硅藻土过滤除去Pd/C,旋去甲醇得化合物8D粗产物直接投入下一步。

[0133] 3-(3,5-二氯-2-羟基苄胺)-5-羟基苯甲酸的制备(化合物5)

[0134] 冰水浴下,氰基硼氢化钠加入到3,5-二氯-2-羟基苯甲醛(916mg,4.78mmol)和化合物5D(670mg,4.36mmol)的乙酸(0.2mL)和甲醇(20mL)的混合溶液中,室温下继续搅拌1小时。加入稀盐酸调节pH为3~4,旋去甲醇,石油醚/乙酸乙酯=4:1分离纯化得化合物5(350mg)。

[0135]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz) :  $\delta$ 12.53 (brs, 1H) , 9.73 (s, 1H) , 9.29 (s, 1H) , 7.37 (d, J=2.4Hz, 1H) , 7.11 (d, J=2.4Hz, 1H) , 6.65 (s, 1H) , 6.58 (s, 1H) , 6.37 (t, J=5.6Hz, 1H) , 5.75 (s, 1H) , 4.23 (d, J=5.2Hz, 2H) .

[0136] 实施例64-(3,5-二氯-2-甲氧基)苄氧基-2-羟基苯甲酸(化合物6)



[0138] 3,5-二氯-2-甲氧基苯甲醛的制备(化合物6A)

[0139] 将3,5-二氯-2-羟基苯甲醛(1.00g, 5.24mmol)溶于20mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中,分别加入碳酸钾(0.87g, 6.28mmol)和碘甲烷(1.12g, 7.85mmol)。室温搅拌4小时。加水,乙酸乙酯萃取三遍,干燥,浓缩,粗品用石油醚/乙酸乙酯=50:1过柱纯化得到化合物9A,白色固体(0.98g, 92%产率)。

[0140] 3,5-二氯-2-甲氧基苄醇的制备(化合物6B)

[0141] 化合物6A(0.97g, 4.78mmol)溶于20mL干燥的四氢呋喃中,氮气保护下,于0°C小心加入钠硼氢(5.12g, 19.2mmol),室温搅拌4小时。反应完,加水淬灭,乙酸乙酯萃取三遍,干燥浓缩得到化合物9B,白色固体,直接用于下一步反应(0.99g, 100%产率)。

[0142] 4-(3,5-二氯-2-甲氧基)苄氧基-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物6C)

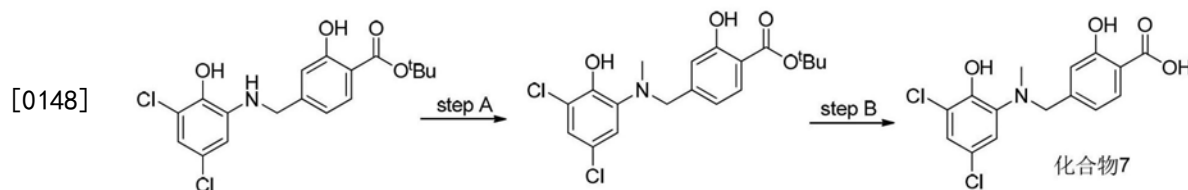
[0143] 将三苯基磷(1.88g, 7.17mmol)溶于40mL干燥的四氢呋喃溶液中,降温至0°C,氮气保护下,缓慢滴加二异丙基碳二亚胺(DIAD, 1.45g, 7.17mmol),滴加完毕,0°C搅拌20分钟,将化合物6B(0.99g, 4.78mmol)和2,4-二羟基苯甲酸甲酯(0.80g, 4.78mmol)溶于10mL干燥的四氢呋喃溶液中,0°C下,缓慢地将其滴加入反应液中。滴加完毕后,室温搅拌过夜。加水淬灭,用乙酸乙酯淬灭,干燥,粗品用石油醚/乙酸乙酯=4/1过柱纯化得化合物9C,白色固体(0.82g, 25%产率)。

[0144] 4-(3,5-二氯-2-甲氧基)苄氧基-2-羟基苯甲酸的制备(化合物6)

[0145] 将化合物6C(50mg, 0.14mmol)溶于4mL甲醇中,并加入4mL的氢氧化钠(56mg, 1.40mmol)水溶液。80°C搅拌反应1小时。反应完,用乙酸乙酯萃取,干燥,旋除溶剂,粗品经制备纯化的化合物6,白色固体(10mg, 21%产率)。MS: 343.4 (M+H<sup>+</sup>) .

[0146]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$  11.65 (brs, 1H), 7.75–7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.60–6.63 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

[0147] 实施例7 4-((3,5-二氯-2-羟基苯)(胺)甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物7)



[0149] 4-((3,5-二氯-2-羟基苯)(胺)甲基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯制备(化合物7A)

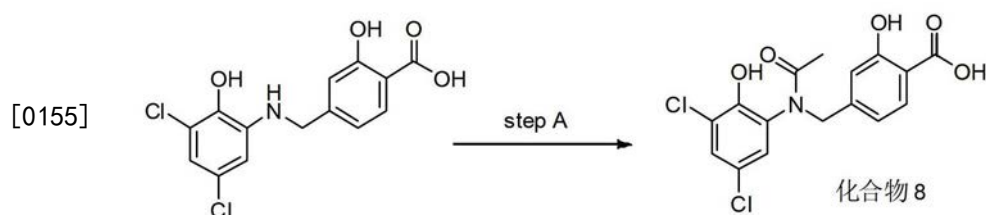
[0150] 在圆底烧瓶中加入: 4-((3,5-二氯-2-羟基苯胺)甲基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯(150mg, 0.39mmol), 甲醛水溶液(1mL, 17%), 三氟醋酸(0.1mL), 乙腈(10mL)。回流2小时, 氰基硼氢化钠(126mg, 2mmol)加入到反应液中, 回流16小时, TLC检测反应结束, 加入水(100mL), 乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥减压蒸出溶剂, 柱层析得到化合物10A(87mg, 56%产率)。MS397  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0151] 4-((3,5-二氯-2-羟基苯)(胺)甲基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物7)

[0152] 在圆底烧瓶中加入: 化合物7A(87mg, 0.22mmol) 氯化氢二氧六环溶液(6mol/L)。室温搅拌16小时, 减压蒸出溶剂, 薄层色谱制备得到化合物7(50mg, 66%产率)。MS342  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0153]  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{Methanol}-d_4$ ):  $\delta$  7.78 (d, 1H,  $J=8$ ), 7.02 (d, 1H,  $J=2.8$ ), 6.89 (d, 1H,  $J=2.4$ ), 6.84 (s, 1H), 6.80–6.77 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.67 (s, 3H)。

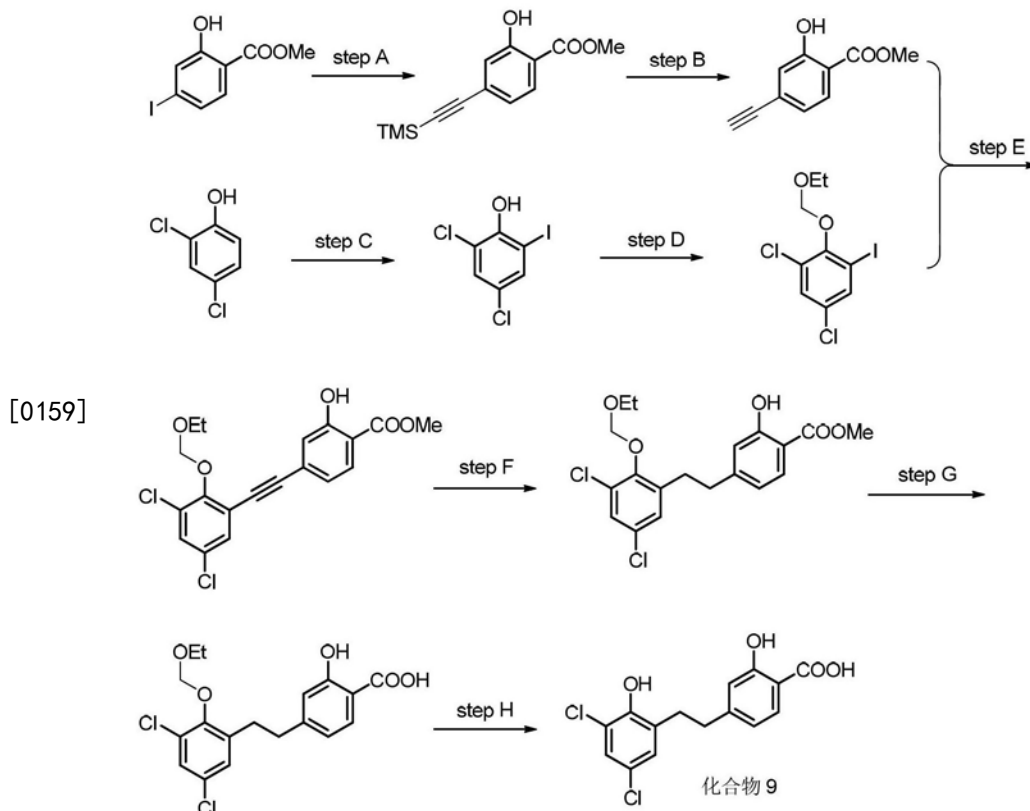
[0154] 实施例8 4-(N-(3,5-二氯-2-羟基苯)乙酰胺基)甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物8)



[0156] 在圆底烧瓶中加入: 4-((3,5-二氯-2-羟基苯)(胺)甲基)-2-羟基苯甲酸(327mg, 1mmol), 三乙胺(303mg, 3mmol), 二氯甲烷(25mL)。乙酰氯(234mg, 3mmol)缓慢滴加到反应液中。室温搅拌6小时, TLC检测反应结束, 减压蒸出溶剂, 加入氯化氢溶液(6mol/L溶于二氧六环), 室温搅拌16小时, 减压蒸出溶剂, 柱层析得到化合物8(66mg, 18%产率)。MS: 370  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0157]  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{Methanol}-d_4$ )  $\delta$ : 7.80 (d, 1H,  $J=8$ ), 7.42 (d, 1H,  $J=2.8$ ), 6.95 (d, 1H,  $J=2.8$ ), 6.83 (s, 1H), 6.80–6.77 (m, 1H), 5.27 (d, 1H,  $J=14.8$ ), 5.34 (d, 1H,  $J=14.8$ ), 1.93 (s, 3H)。

[0158] 实施例9 4-(3,5-二氯-2-羟基)苯乙基)-2-羟基苯甲酸(化合物9)



[0160] 2-羟基-4-三甲基硅基乙炔基苯甲酸甲酯的制备(化合物9A)

[0161] 将2-羟基-4-碘苯甲酸甲酯(1.00g, 3.60mmol)溶于10mL的N,N-二甲基甲酰胺溶液中,氮气保护下依次加入三苯基膦二氯化钯(50mg, 0.07mmol),碘化亚铜(27mg, 0.14mmol),三乙胺(0.53g, 5.40mmol)和三甲基硅炔(0.53g, 5.40mmol)。室温搅拌过夜。加水淬灭,乙酸乙酯萃取,干燥,粗品用石油醚过柱纯化得化合物9A,红色油状液体(0.79g, 89%产率)。MS: 249.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0162] 2-羟基-4-乙炔基苯甲酸甲酯的制备(化合物9B)

[0163] 将化合物9A(0.79g, 3.18mmol)溶于甲醇和四氢呋喃各5mL的混合溶液中,加入碳酸钾(0.44g, 3.18mmol),室温搅拌反应3小时,反应完成后,加水,乙酸乙酯萃取,干燥,用石油醚过柱纯化得化合物9B,黄色固体(0.54g, 96%产率)。MS: 177.5 (M+H<sup>+</sup>)。

[0164] 2,4-二氯-6-碘苯酚的制备(化合物9C)

[0165] 将2,4-二氯苯酚(10.0g, 0.06mol)悬浮于100mL水中,分别加入碘化钾(11.6g, 0.07mmol),单质碘(17.8g, 0.07mmol)和120mL氢氧化钠(4.80g, 0.12mmol)水溶液。室温搅拌过夜。反应完后乙酸乙酯萃取,粗品使用石油醚过柱纯化得到化合物9C,白色固体(3.56g, 20%产率)。

[0166] 1,5-二氯-2-乙氧甲氧基-3-碘苯的制备(化合物9D)

[0167] 将化合物9C(3.56g, 12.3mmol)溶于80mL干燥的N,N-二甲基甲酰胺溶液中,氮气保护下分别加入碳酸铯(6.03g, 18.5mmol)和氯甲氧基乙醚(1.51g, 16.0mmol)。室温搅拌3小时。加水淬灭,乙酸乙酯萃取,干燥,粗品用石油醚/乙酸乙酯=100/1过柱纯化得化合物9D,无色油状液体(2.05g, 86%产率)。

[0168] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ7.71 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.21 (s,

2H), 4.00 (dd,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.32-1.29 (t,  $J_1=6.8\text{Hz}$ ,  $J_2=7.2\text{Hz}$ , 3H) .

[0169] 4-(3,5-二氯-2-乙氧甲氧基)苯乙炔基-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物9E)

[0170] 将化合物9B(0.53g, 3.01mmol)和化合物9D(1.04g, 3.01mmol)溶于30mL绝对无水的N,N-二甲基甲酰胺溶液中,氮气保护下依次加入三苯基膦二氯化钯(42mg, 0.06mmol)、碘化亚铜(23mg, 0.12mmol)和三乙胺(23mg, 0.12mmol)氯甲氧基乙醚(1.51g, 16.0mmol)。氮气保护下室温搅拌4小时。加水淬灭,乙酸乙酯萃取,干燥,粗品用石油醚/乙酸乙酯=10/1过柱纯化得化合物9E,黄色固体(885mg, 74%产率)。

[0171]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$ 10.83 (d, 1H), 7.85 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.42 (dd,  $J_1=2.8\text{Hz}$ ,  $J_2=2.4\text{Hz}$ , 2H), 7.14 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.05-7.02 (dd,  $J_1=1.6\text{Hz}$ ,  $J_2=2\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 5H), 1.26-1.23 (t,  $J_1=6.8\text{Hz}$ ,  $J_2=7.2\text{Hz}$ , 3H) .

[0172] 4-(3,5-二氯-2-乙氧甲氧基)苯乙基-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物9F)

[0173] 将化合物9E(885mg, 2.24mmol)溶于10mL甲醇溶液中,氮气保护下加入钯碳催化剂(88mg)。氢气置换三次,室温搅拌过夜。滤除催化剂,旋除甲醇溶剂得化合物9F,白色固体(868mg, 97%产率)。

[0174]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$ 10.76 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.06 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (s, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89-3.84 (dd,  $J_1=J_2=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 1.26-1.23 (dd,  $J_1=5.6\text{Hz}$ ,  $J_2=6.8\text{Hz}$ , 3H) .

[0175] 4-(3,5-二氯-2-乙氧甲氧基)苯乙基-2-羟基苯甲酸的制备(化合物9G)

[0176] 将化合物9F(868mg, 2.17mmol)溶于5mL四氢呋喃和2mL甲醇的混合溶液中,加入2mL氢氧化钠(174mg, 4.34mmol)水溶液。 $80^\circ\text{C}$ 搅拌反应3小时。旋除甲醇溶剂,乙酸乙酯萃取,干燥浓缩得化合物9G,白色固体(832g, 99%产率)。

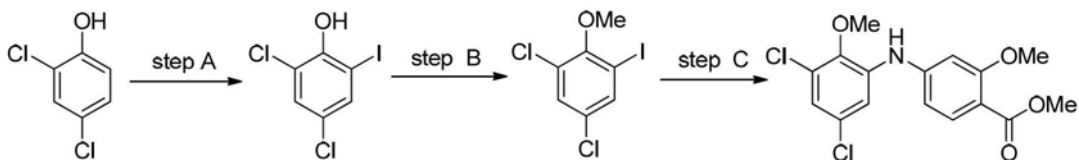
[0177]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$ 10.42 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.15 (s, 2H), 3.89-3.84 (dd,  $J_1=J_2=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.02-2.90 (m, 4H), 1.27-1.23 (t,  $J_1=7.2\text{Hz}$ ,  $J_2=6.8\text{Hz}$ , 3H) .

[0178] 4-(3,5-二氯-2-羟基)苯乙基-2-羟基苯甲酸的制备(化合物9)

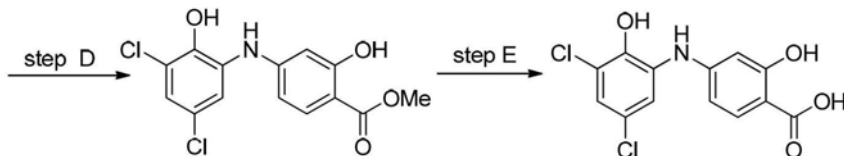
[0179] 将化合物9G(825mg, 2.14mmol)溶于10mL甲醇溶液中,加入5mL的稀盐酸溶液(3M)。回流搅拌反应1小时。旋除甲醇和盐酸,粗品用二氯甲烷/甲醇=5/1过柱纯化得化合物9,白色固体(320mg, 46%产率)。MS: 327.16 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0180]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 9.56 (brs, 1H), 7.64 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H) .

[0181] 实施例10 4-((3,5-二氯-2-羟基苯基)氨基)-2-羟基苯甲酸(化合物10)



[0182]



[0183] 2,4-二氯-6-碘苯酚的制备(化合物10A)

[0184] 在零度和氮气的保护下,向2,4-二氯苯酚(10.0g,61.3mmol),碘化钾(12.2g,73.6mmol)和碘(18.7g,73.6mmol)的水(75ml)溶液中慢慢加入氢氧化钠(4.9g,122.7mmol)的水(75ml)溶液。然后将此反应恢复室温搅拌4小时后,用浓盐酸中和以终止反应,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干溶剂,过柱得到化合物10A(15.8g,85%产率)。

[0185] 1,5-二氯-3-碘-2-甲氧基苯的制备(化合物10B)

[0186] 在零度和氮气的保护下,向化合物10A(5.0g,17.4mmol),甲醇(0.86mL,20.8mmol)和三苯基膦(5.5g,20.8mmol)的四氢呋喃(60mL)溶液中慢慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(4.83mL,24.4mmol)。然后将此反应恢复室温搅拌2小时后,减压旋干溶剂,过柱得到化合物10B(4.7g,90%产率)。

[0187] 4-((3,5-二氯-2-甲氧基苯基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物10C)

[0188] 将化合物10B(889mg,2.90mmol),4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(500mg,2.76mmol),碳酸铯(1.35g,4.14mmol),BINAP(联萘二苯磷,172mg,0.28mmol)和醋酸铟(62mg,0.28mmol)溶于1,4-二氧六环(30mL)中,然后在氮气保护下回流反应14小时。加水终止反应,乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,减压旋干溶剂,过柱得到化合物10C(714mg,74%产率)。

[0189] 4-((3,5-二氯-2-羟基苯基)氨基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物10D)

[0190] 在圆底烧瓶中加入化合物10C(714mg,2.0mmol),二氯甲烷(12mL)。冷却至0℃,三溴化硼(8mL,8.0mmol)缓慢加入到反应液中,室温搅拌1小时。TLC检测反应结束。减压蒸出溶剂,加入饱和碳酸氢钠,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压蒸出溶剂。柱层析得到化合物10D(414mg,63%产率)。

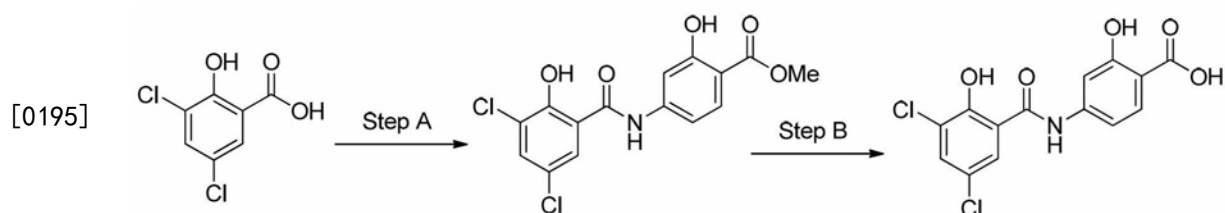
[0191] 4-((3,5-二氯-2-羟基苯基)氨基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物10)

[0192] 在化合物10D(414mg,1.26mmol)的甲醇(12mL)溶液中加入氢氧化钠(1.01g,25.3mmol)的水溶液(12mL),回流12小时,降至室温,用1M的稀盐酸将pH调至1-2,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压旋干,制备得产物10。(320mg,81%产率)。MS:314[M+H]<sup>+</sup>。

[0193] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:13.27(s,1H),11.44(s,1H),9.80(s,1H),8.32(s,1H),7.61(d,1H,J=8.8Hz),7.25(d,1H,J=2.4Hz),7.19(d,1H,J=2.4Hz),6.46(dd,1H,J<sub>1</sub>=8.4,J<sub>2</sub>=2.0Hz),6.28(d,1H,J=2.0Hz)。

[0194] 实施例11 4-(3-氯-5-2-羟基苯氨基)-2-羟基苯甲酸(化合物11)





[0196] 5-(3-氯-5-2-羟基苄氨基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物11A)

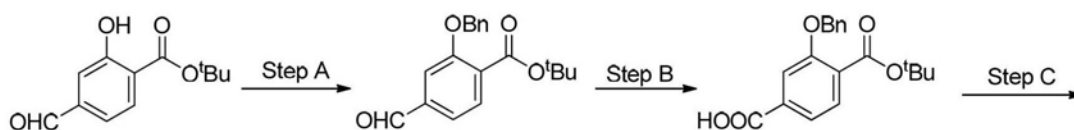
[0197] 将4-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯(668mg,4mmol),3,5-二氯-2-羟基苯甲酸(828mg,4mmol),2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU,2.38g,6mmol),三乙胺(1.1mL,8mmol)溶到乙腈(20mL)中。在室温下,反应16小时,用氯化钠溶液终止反应,乙酸乙酯萃取,有机相用2N盐酸,水,5%的碳酸氢钠洗,无水硫酸钠干燥,减压旋干溶剂,过柱得到化合物11A(200mg,14%产率)。

[0198] 4-(3-氯-5-2-羟基苄氨基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物11)

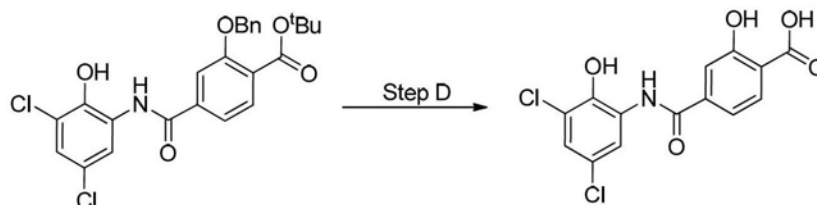
[0199] 在化合物11A(190mg,0.51mmo)的甲醇溶液中加入氢氧化钠的稀溶液,回流12小时,降至室温,用1M的稀盐酸将pH调至1-2,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压旋干,制备得化合物11(120mg,69%产率)。MS:342(M+H<sup>+</sup>)。

[0200] <sup>1</sup>H NMR(d-DMSO,400MHz): $\delta$ 13.73(s,1H),12.20(s,1H),11.38(s,1H),10.75(s,1H),8.02(d,1H),7.81-7.82(m,1H),7.79(s,1H),7.44(s,1H),7.25-7.28(m,1H)。

[0201] 实施例124-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)-2-羟基苯甲酸(化合物12)



[0202]



[0203] 2-(苄氧基)-4-醛基苯甲酸叔丁酯的制备(化合物12A)

[0204] 在圆底烧瓶中加入:4-醛基-2-羟基苯甲酸叔丁酯(888mg,4mmol),苄溴(684mg,3mmol),N,N-二甲基甲酰胺(20mL)。70℃搅拌4小时。TLC检测反应结束。加入100mL乙酸乙酯,水洗(100mL),饱和食盐水洗(100mL),机相无水硫酸钠干燥,减压蒸出溶剂,柱层析得到化合物12A(1.092g,87%产率)。

[0205] 3-(苄氧基)-4-(叔丁氧羰基)苯甲酸的制备(化合物12B)

[0206] 在圆底烧瓶中加入:化合物12A(936mg,3mmol),乙腈(20mL),高锰酸钾(474mg)的水溶液(20mL)缓慢滴加到反应液中,0℃搅拌1小时。加入乙醇(20mL),继续搅拌30分钟。减压蒸出溶剂,加入乙酸乙酯(120mL),水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸出溶剂得到化合物12B(850mg,86%产率)。

[0207] 2-(苄氧基)-4-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)苯甲酸叔丁酯的制备(化合物12C)

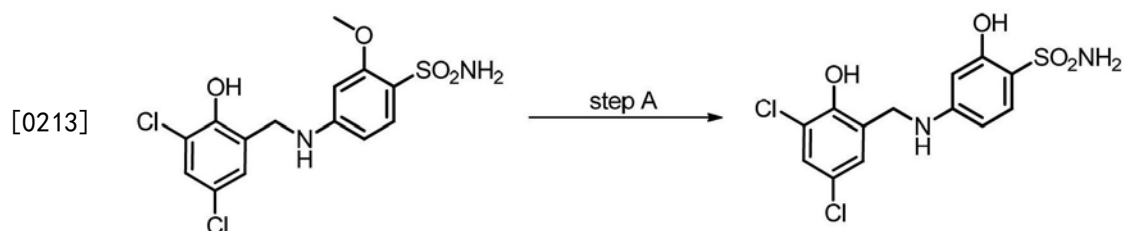
[0208] 在圆底烧瓶中加入:化合物12B(656mg, 2mmol), 2-氨基-4,6-二氯苯酚(440mg, 2.5mmol), 四氢呋喃(20mL), N,N'-羰基二咪唑(648mg, 4mmol)。室温搅拌16小时, LCMS检测反应结束。加入乙酸乙酯(100mL), 水洗(100mL), 饱和食盐水洗(50mL), 有机相无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂柱层析得到化合物12C(790mg, 81%产率)。MS488[M+H]<sup>+</sup>。

[0209] 4-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物12)

[0210] 在圆底烧瓶中加入:化合物12C(790mg, 1.61mmol), 二氯甲烷(20mL)。冷却到0℃。三溴化硼(5mL, 5mmol)缓慢滴加到反应液中, LCMS检测反应结束, 减压蒸出溶剂, 柱层析得到化合物12(200mg, 36%产率)。MS: 342[M+H]<sup>+</sup>。

[0211] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.09 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J=8.4), 7.59 (d, 1H, J=2.4), 7.55 (d, 1H, J=1.6), 7.48 (dd, 1H, J=8.4, J=2), 7.43 (d, 1H, J=2.1)

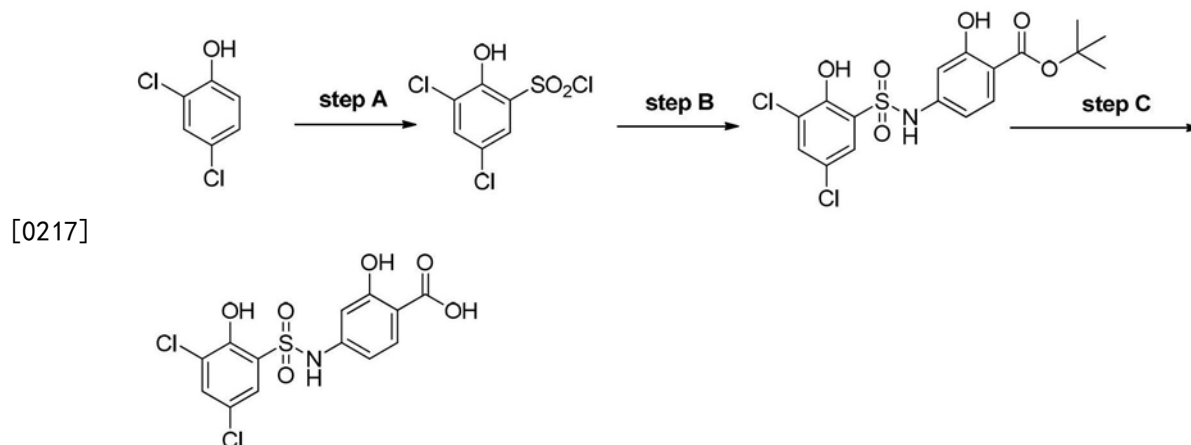
[0212] 实施例13 4-((3,5-二氯-2-羟基苄)胺)-2-羟基苯磺酰胺(化合物13)



[0214] 4-((3,5-二氯-2-羟基苄)胺)-2-甲氧基苯磺酰胺(50mg, 0.15mmol)溶于二氯甲烷, 降至0℃, 加入三溴化硼(188mg, 0.75mmol), 加热回流12小时。加入水, 乙酸乙酯提取三次。合并有几层, 并用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品经制备HPLC提纯, 得到化合物13(8mg, 17%产率)。MS: 363.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0215] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.15 (dd, J=8.4Hz, J=2.0Hz, 1H), 6.06 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.32 (s, 2H)。

[0216] 实施例14 4-(3,5-二氯-2-羟基苯磺酰胺)-2-羟基苯甲酸(化合物14)



[0218] 3,5-二氯-2-羟基苯-1-磺酰氯的制备(化合物14A)

[0219] 冰浴下2,4-二氯苯酚(1.62g, 10mmol)加入到磺酰氯(11.7g, 100mmol)中然后于0℃搅拌2小时。反应完毕后倒入到碎冰中, 过滤, 收集固体溶于乙酸乙酯中(100mL), 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 浓缩, 得到化合物14A为白色固体(1.1g, 42%产率)。

[0220] 4-(3,5-二氯-2-羟基苯基磺酰胺)-2-羟基苯甲酸叔丁酯的制备(化合物14B)

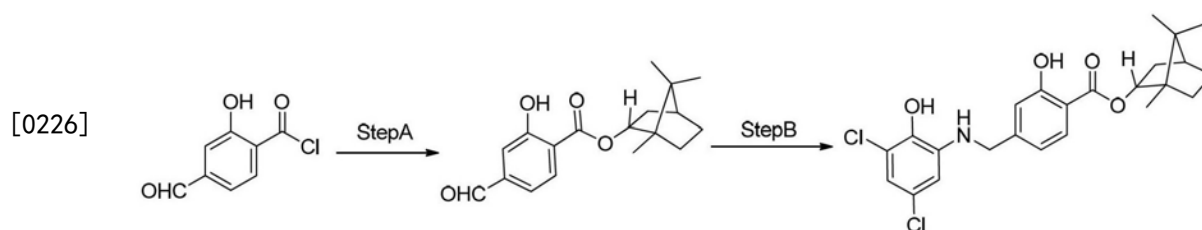
[0221] 化合物14A (1.1g, 4.2mmol), 4-氨基-2-羟基苯甲酸叔丁酯 (884mg, 4.2mmol), 三乙胺 (1.2g, 12mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 室温搅拌过夜, 减压蒸干溶剂, 剩余物溶于乙酸乙酯中 (100mL), 一次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后, 剩余物过硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到纯的化合物14B为黄色固体 (548mg, 30%产率)。

[0222] 4-(3,5-二氯-2-羟基苯磺酰胺)-2-羟基苯甲酸的制备 (化合物14)

[0223] 化合物14B (433mg, 1.0mmol) 溶于三氟乙酸 (TFA) / 二氯甲烷 (DCM) (6/3mL) 中, 室温搅拌3小时, 减压浓缩后过硅胶柱 (DCM/MeOH=20/1) 得到纯的化合物14为黄色固体 (92mg, 24%产率)。LCMS:  $[M+1]^+$  378.

[0224]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  12.24 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (s, 1H), 6.48 (dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.0Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.94 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H).

[0225] 实施例15 (1R, 2R, 4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]己烷-2-基4-((3,5-二氯-2-羟基苯胺)甲基)-2-羟基苯甲酸 (化合物15)



[0227] (1R, 2R, 4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]己烷-2-基4-醛基-2-羟基苯甲酸的制备 (化合物15A)

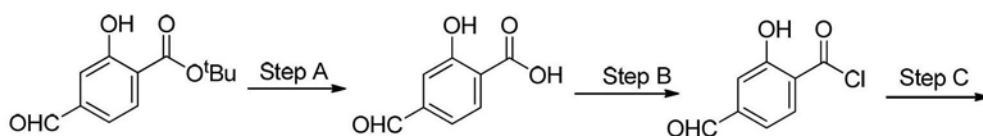
[0228] 在圆底烧瓶中加入 (1R, 2R, 4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]己烷-2-醇 (60mg, 0.6mmol), 三乙胺 (101mg, 1mmol), 二氯甲烷 (5.0mL)。4-醛基-2-羟基苯甲酰氯 (60mg, 0.3mmol) 二氯甲烷溶液 (5.0mL) 缓慢滴加到反应液中, 室温搅拌1小时, TLC检测反应结束。减压蒸出溶剂, 加入乙酸乙酯 (50mL), 水洗 (10mL), 饱和食盐水洗 (10mL), 无水硫酸钠干燥减压蒸出溶剂得到目标化合物化合物15A (90mg, 100%产率)。

[0229] (1R, 2R, 4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]己烷-2-基4-((3,5-二氯-2-羟基苯胺)甲基)-2-羟基苯甲酸 (化合物15)

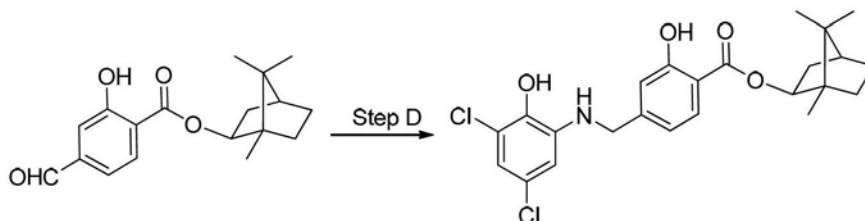
[0230] 在圆底烧瓶中加入化合物15A (90mg, 0.3mmol), 2-氨基-4,6-二氯苯酚 (53mg, 0.3mmol), 三醋酸硼氢化钠 (199mg, 0.89mmol), 三氟醋酸 (0.05mL), 1,2-二氯乙烷 (10mL)。回流1小时, LCMS检测反应结束, 减压蒸出溶剂, 制备分离得到化合物18 (110mg, 80%产率)。MS: 464  $[M+H]^+$ .

[0231]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.98 (s, 1H), 7.88 (d, 1H,  $J=8.4$ ), 6.98 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H,  $J=8$ ,  $J=1.6$ ), 6.70 (d, 1H,  $J=2.4$ ), 6.38 (d, 1H,  $J=2.4$ ), 5.48 (brs, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.48-1.10 (m, 5H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

[0232] 实施例16 (1R, 2S, 4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]己烷-2-基4-((3,5-二氯-2-羟基苯胺)甲基)-2-羟基苯甲酸 (化合物16)



[0233]



[0234] 4-醛基-2-羟基苯甲酸的制备(化合物16A)

[0235] 在圆底烧瓶中加入:4-醛基-2-羟基苯甲酸叔丁酯(3.33g,15mmol),三氟醋酸(20mL)。回流1小时。LCMS检测反应结束,减压蒸出溶剂,加入乙酸乙酯(100mL),用氢氧化钾水溶液(1mmol/L)洗涤3次,合并水相,用浓盐酸调节pH=2,有固体析出,过滤,水洗,真空干燥得到化合物16A(1.82g,53%产率)。MS:165[M-H]<sup>-</sup>。

[0236] 4-醛基-2-羟基苯甲酰氯的制备(化合物16B)

[0237] 在圆底烧瓶中加入:化合物16A(1.66g,10mmol),二氯亚砷(15mL)。回流2小时,固体消失,减压蒸出溶剂得到化合物16B(1.99g,100%产率)。

[0238] (1R,2S,4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]己烷-2-基4-醛基-2-羟基苯甲酸的制备(化合物16C)

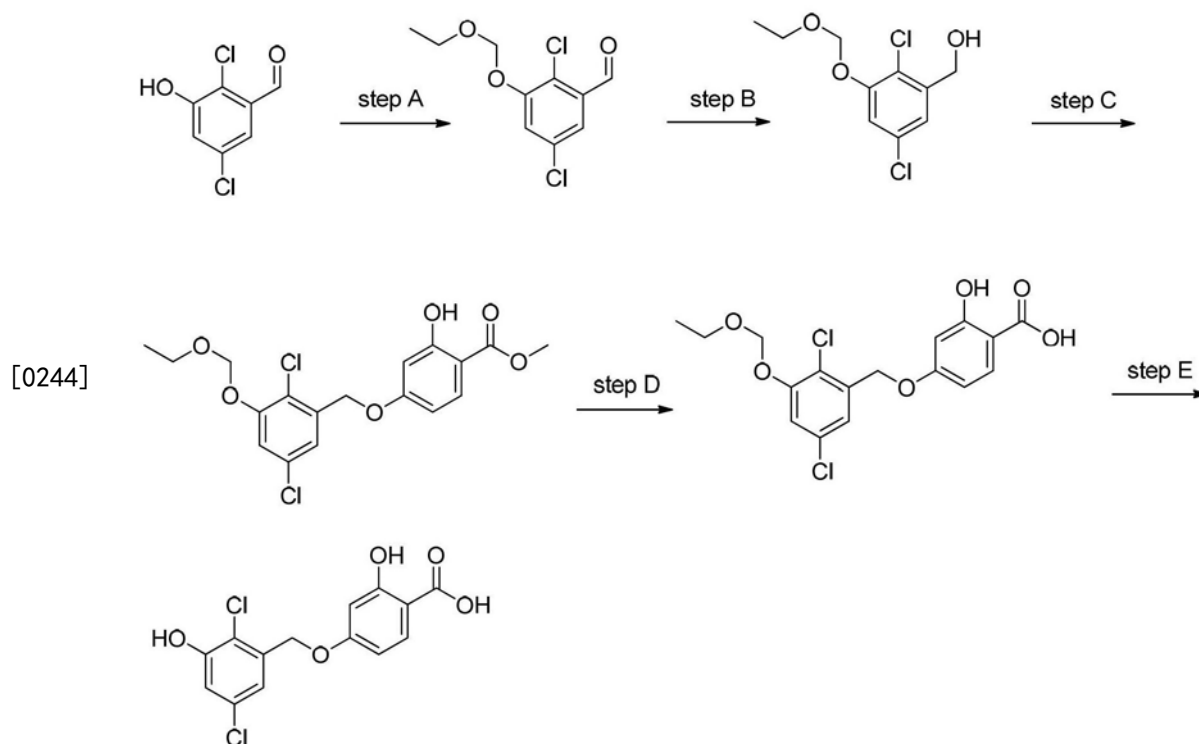
[0239] 在圆底烧瓶中加入:(1R,2S,4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]己烷-2-醇(77mg,0.5mmol),三乙胺(101mg,1mmol),二氯甲烷(5.0mL)。化合物16B(92mg,0.5mmol)二氯甲烷溶液(5.0mL)缓慢滴加到反应液中,室温搅拌1小时,TLC检测反应结束。减压蒸出溶剂,加入乙酸乙酯(50mL),水洗(20mL),饱和食盐水洗(20mL),无水硫酸钠干燥减压蒸出溶剂得到化合物16C(150mg,99%产率)。

[0240] (1R,2S,4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]己烷-2-基4-((3,5-二氯-2-羟基苯胺)甲基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物16)

[0241] 在圆底烧瓶中加入:化合物16C(91mg,0.3mmol),2-氨基-4,6-二氯苯酚(54mg,0.3mmol),三醋酸硼氢化钠(266mg,1.2mmol),三氟醋酸(0.1mL),1,2-二氯乙烷(10mL)。回流1小时,LCMS检测反应结束,减压蒸出溶剂,制备分离得到化合物16(70mg,50%产率)。MS:464[M+H]<sup>+</sup>。

[0242] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>) δ:11.00(s,1H),7.76(d,1H,J=8),6.97(s,1H),6.88(dd,1H,J=8.4,J=1.6),6.69(d,1H,J=2),6.37(d,1H,J=2.4),5.45(s,1H),4.94(t,1H,J=5.6),4.38(s,2H),1.95-1.25(m,8),1.13(s,3H),0.96(s,3H),0.92(s,3H)。

[0243] 实施例17 4-((2,5-二氯-3-羟基苄基)氧基)-2-羟基苯甲酸(化合物17)



[0245] 2,5-二氯-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的制备(化合物17A)

[0246] 2,5-二氯-3-羟基苯甲醛(190mg,1.0mmol),碳酸铯(652mg,2.0mmol)溶于干燥的DMF中,缓慢滴加乙氧基甲基氯(141mg,1.5mmol),滴毕室温搅拌30min,反应结束加入乙酸乙酯稀释,分别用水和饱和食盐水洗涤,有机项经干燥,减压浓缩后柱层析(乙酸乙酯洗脱)得化合物17A(200mg,80%产率.)

[0247] 2,5-二氯-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醇的制备(化合物17B)

[0248] 化合物17A(200mg,0.81mmol)溶于甲醇中,分批加入硼氢化钠(62mg,1.62mmol)后室温搅拌2h,少量水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,合并有机相,干燥,减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)后得化合物17B(200mg,99%产率)。

[0249] 4-((2,5-二氯-3-(乙氧基甲氧基)苄氧基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物17C)

[0250] 化合物17B(200mg,0.81mmol),2,4-二羟基苯甲酸甲酯(269mg,1.6mmol)及三苯基膦(419mg,1.6mmol)溶于干燥的四氢呋喃中,降温至0℃后缓慢滴加DIAD(545mg,2.7mmol),滴毕逐渐升至室温反应12h.反应结束直接将反应体系减压浓缩,粗产品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)后得化合物17C(300mg,94%产率)。

[0251] 4-((2,5-二氯-3-(乙氧基甲氧基)苄氧基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物17D)

[0252] 化合物17C(200mg,0.5mmol)溶于水(1.0mL)和二氧六环(1.0mL)的混合溶剂中,加入氢氧化钠(200mg,5.0mmol)后升温至回流,反应结束后加入乙酸乙酯萃取除去大部分杂质,水层调至酸性,乙酸乙酯萃取,有机层经干燥后减压浓缩,粗产品柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)后得化合物17D(150mg,80%产率)。

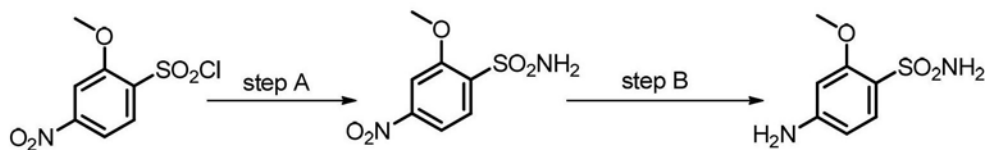
[0253] 4-((2,5-二氯-3-羟基苄基)氧基)-2-羟基苯甲酸(化合物17)

[0254] 化合物17D(150mg,0.4mmol)溶于2N的盐酸溶液中,升温至80℃反应1h,反应结束,乙酸乙酯萃取,有机层经干燥后减压浓缩,粗产品柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)后得化

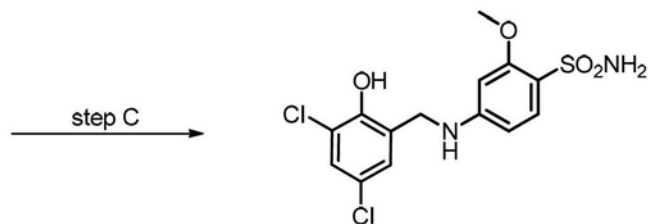
合物17 (100mg, 78%产率)。

[0255]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.5 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.087 (s, 1H), 7.081 (s, 1H), 6.60 (m, 2H), 5.17 (s, 2H)。

[0256] 实施例18 4-((3,5-二氯-2-羟基苄)氨)-2-甲氧基苯磺酰胺(化合物18)



[0257]



[0258] 2-甲氧基-4-硝基苯磺酰胺(化合物18A)

[0259] 将氨水(5ml)加入到2-甲氧基-4-硝基苯磺酰氯(1g, 4.0mmol)的四氢呋喃溶液中, 室温搅拌1小时。浓缩, 加入水, 乙酸乙酯提取三次。合并有几层, 并用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品化合物18A未进一步纯化, 直接用于下一步反应(600mg, 74%产率)。

[0260] 2-甲氧基-4-氨基苯磺酰胺(化合物18B)

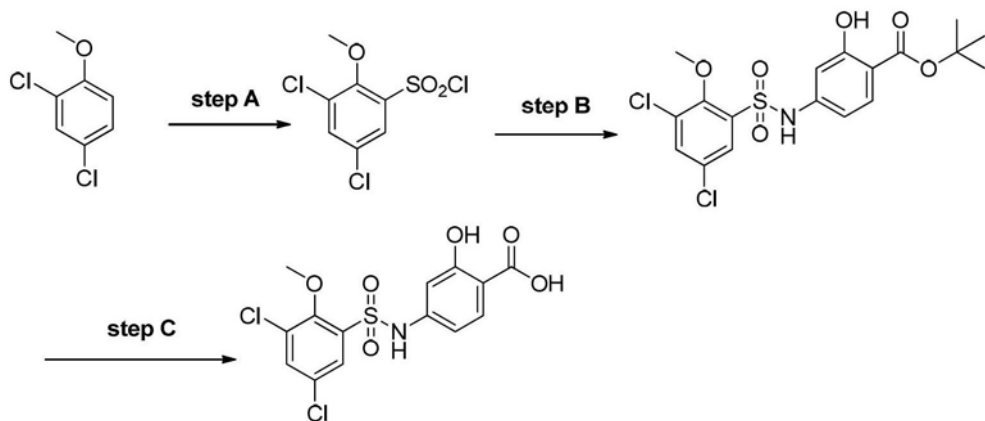
[0261] 化合物18A(2g, 0.86mmol), 锌粉(1.4g, 44mmol)和氯化铵(1.2g, 44mmol)溶于甲醇中, 80℃搅拌反应5小时。反应结束, 过滤, 旋干滤液。粗品经硅胶色谱二氯甲烷/甲醇=50:1洗脱提纯, 得到化合物18B(400mg, 24%产率)。

[0262] 4-((3,5-二氯-2-羟基苄)氨)-2-甲氧基苯磺酰胺(化合物18C)

[0263] 化合物18B(73mg, 0.36mmol)和3,5-二氯-2-(乙氧甲基)苯甲醛(90mg, 0.36mmol)溶于甲醇, 加入两滴醋酸和氰基硼氢化钠(68mg, 1.10mmol), 80℃反应24小时。浓缩, 加入水, 乙酸乙酯提取三次。合并有几层, 并用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品经硅胶色谱二氯甲烷/甲醇=100:1洗脱提纯, 得到化合物18C(50mg, 37%产率)。MS: 377.1 (M+H+)。

[0264]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.55 (m, 1H), 7.21 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.26 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.18 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。

[0265] 实施例19 4-(3,5-二氯-2-甲氧基苯磺酰胺)-2-羟基苯甲酸(化合物19)



[0266]

[0267] 3,5-二氯-2-甲氧基苯-1-磺酰氯的制备(化合物19A)

[0268] 冰浴下2,4-二氯-1-甲氧基苯(3.54g,20mmol)加入到磺酰氯(23.3g,200mmol)中然后于0℃搅拌2小时。反应完毕后倒入到碎冰中,过滤,收集固体溶于乙酸乙酯中(100mL),无水硫酸钠干燥后,过滤,浓缩,得到化合物19A(3.67g,67%产率)为白色固体。LCMS:  $[M+1]^+$  275.

[0269] 4-(3,5-二氯-2-甲氧基苯基磺酰胺)-2-羟基苯甲酸叔丁酯的制备(化合物19B)

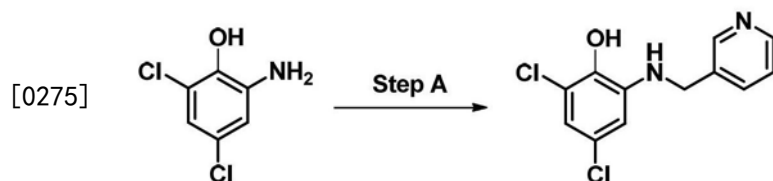
[0270] 化合物19A(548mg,2.0mmol),4-氨基-2-羟基苯甲酸叔丁酯(418mg,2.0mmol),三乙胺(606mg,6.0mmol)溶于THF(10mL)中,室温搅拌过夜,减压蒸干溶剂,剩余物溶于乙酸乙酯中(100mL),一次用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后,剩余物过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得到纯的化合物19B(272mg,30%)为黄色固体。

[0271] 4-(3,5-二氯-2-甲氧基苯基磺酰胺)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物19)

[0272] 化合物19B(800mg,1.0mmol)溶于TFA/DCM(5/10mL)中,室温搅拌3小时,减压浓缩后过硅胶柱(DCM/MeOH=20/1)得到纯的化合物19(582mg,83%产率)为黄色固体。LCMS:  $[M+1]^+$  392.

[0273]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,400MHz): $\delta$ 12.67(s,1H),8.05(s,1H),7.61(d,J=8.8Hz,1H),7.49(s,1H),6.49(dd,J=8.8Hz,2.0Hz,1H),6.19(s,2H),6.06(d,J=2.0Hz,1H),3.91(s,1H).

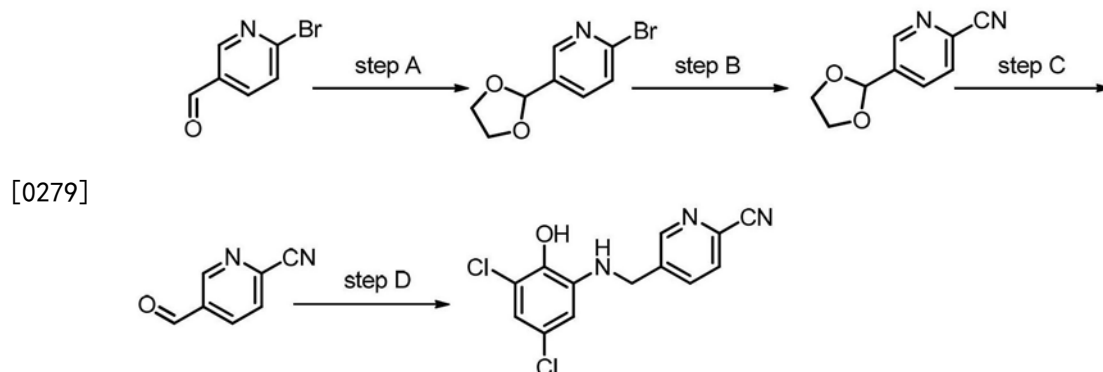
[0274] 实施例20 2,4-二氯-6-(吡啶-3-甲胺基)苯酚(化合物20)



[0276] 将3-吡啶甲醛(110mg,1.0mmol),2-氨基-4,6-二氯苯酚(180mg,1.0mmol)的1,2-二氯乙烷的溶液加入三氟乙酸(0.05ml)和三乙酰氧基硼氢化钠(320mg,1.5mmol),加热至50℃反应8小时,用氯化铵溶液终止反应,二氯甲烷萃取,干燥浓缩柱层析得化合物20为白色固体(180mg,68%产率)。

[0277]  $^1\text{H}$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): $\delta$ 8.63(brs,1H),8.56(brs,1H),7.73(d,J=14.4Hz,1H),7.34(t,J=6.0Hz,1H),6.69(d,J=2.4Hz,1H),6.40(d,J=2.4Hz,1H),4.80(brs,1H),4.40(s,2H).

[0278] 实施例21 5-(((3,5-二氯-2-羟基苯基)氨基)甲基)-2-氰基吡啶(化合物21)



[0280] 2-溴-5-(1,3-二氧戊烷-2-基)吡啶的制备(化合物21A)

[0281] 2-溴-5-醛基吡啶(2g, 10.75mmol)溶于100mL甲苯中,加入乙二醇(2.2mL, 43.0mmol)和对甲苯磺酸(174mg, 1.075mmol),该反应加热回流2.5个小时并用油水分离器分离到反应生成的水,反应完全后降至室温,分别用饱和的碳酸氢钠溶液和饱和的食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,浓缩得到化合物21A(2.4g, 100%产率),不用纯化直接用于下一步。

[0282] 5-(1,3-二氧戊烷-2-基)-2-氰基-吡啶的制备(化合物21B)

[0283] 化合物21A(2.8g, 12.5mmol),氰化锌(1.6g, 13.8mmol)和四三苯基磷钯(1.4g, 1.3mmol)溶于100mL N,N-二甲基甲酰胺在氮气保护下80℃搅拌过夜,次日补加四三苯基磷钯(0.1g)搅拌过夜,之后再室温下搅拌48个小时。相反应体系中加入100mL乙酸乙酯,分别用水和饱和的食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,旋干,石油醚/乙酸乙酯=10:1柱色谱分离纯化得化合物21B(1.5g, 68%产率)。

[0284] 5-醛基-2-氰基吡啶的制备(化合物21C)

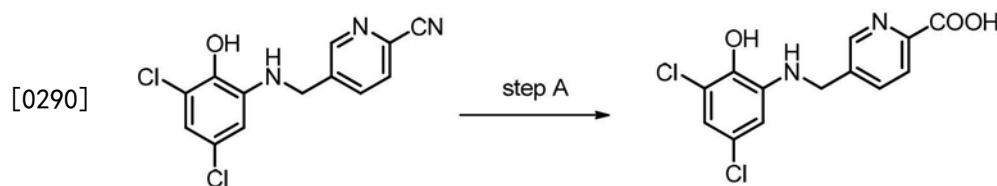
[0285] 化合物21B(1.5g, 8.47mmol)与对甲基苯磺酸(73mg, 1.0mmol)溶于丙酮/水(85:15=100mL),该反应液加热回流过夜,补加对甲苯磺酸(100mg)和水(10mL),继续搅拌回流48个小时,TLC显示反应进行完全,冷却至室温后,乙酸乙酯萃取有机相,分别用饱和的碳酸氢钠和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。有机相旋干得化合物21C,直接用于下一步反应(0.22g, 1g, 89%产率)。

[0286] 5-(((3,5-二氯-2-羟基苯基)氨基)甲基)-2-氰基吡啶的制备(化合物21)

[0287] 化合物21C(1g, 7.57mmol),2-氨基-4,6-二氯苯酚和醋酸(10滴)溶于30mL甲醇,搅拌下在室温加入氰基硼氢化钠(2.38g, 37.8mmol),该反应液在60℃下搅拌过夜,冷却至室温后,加入100mL水,析出沉淀,过滤后得到目标粗产物,粗产品反相柱色谱分离得到浅黄的化合物21(1.2g, 53%产率)。MS:294.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0288] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ:9.40 (s, 1H), 8.91 (d, J=2Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.62 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.36 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.45 (d, J=6Hz, 2H)。

[0289] 实施例22 5-(((3,5-二氯-2-羟基苯基)氨基)甲基)-2-羧基-吡啶(化合物22)



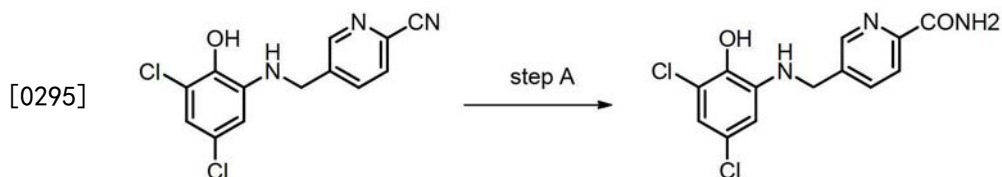
[0291] 5-(((3,5-二氯-2-羟基苯基)氨基)甲基)-2-羧基-吡啶的合成(化合物22)

[0292] 化合物21(300mg, 1.02mmol)溶于甲醇/水(10:1, 20mL),搅拌下加入氢氧化钠(204mg, 6.1mmol),该反应液搅拌回流3个小时,冷却至室温后,减压蒸干溶剂,加入100mL水,调节PH≥7,析出沉淀,过滤后得到粗产品,反相柱色谱分离得到白色的化合物22(16mg, 5%产率)。MS:313.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0293] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ:9.07 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.68 (s, 2H)。

[0294] 实施例23 5-(((3,5-二氯-2-羟基苯基)氨基)甲基)-2-酰胺-吡啶(化合物23)



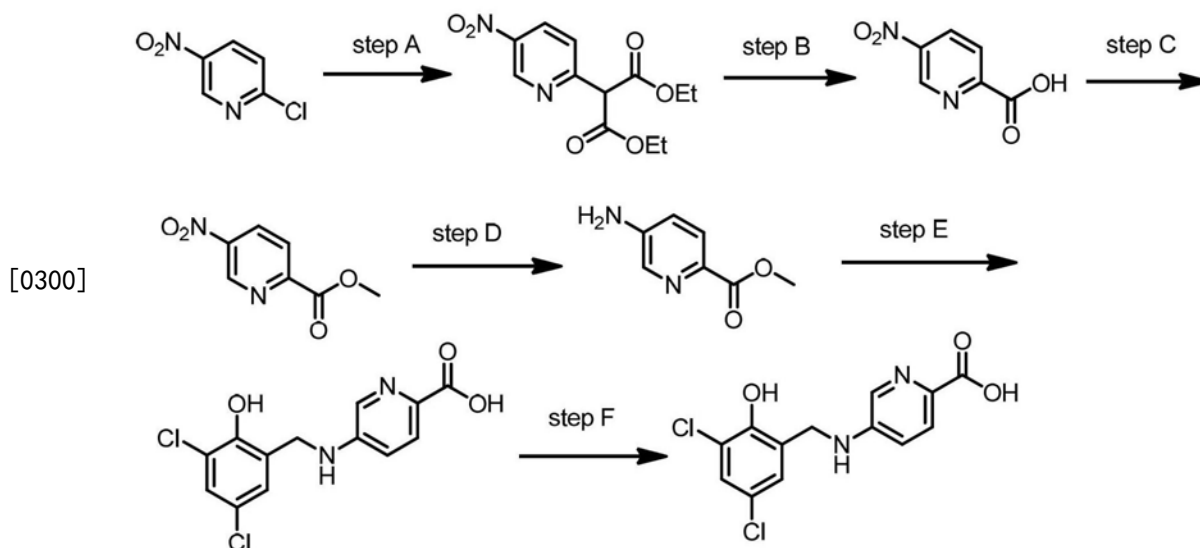


[0296] 5-(((3,5-二氯-2-羟基苯基)氨基)甲基)-2-酰胺-吡啶的合成(化合物23)

[0297] 化合物21 (300mg, 1.02mmol) 溶于甲醇/水(10:1, 20mL), 搅拌下加入氢氧化钠(204mg, 6.1mmol), 该反应液搅拌回流3个小时, 冷却至室温后, 减压蒸干溶剂, 加入100mL水, 调节PH大约等于7, 析出沉淀, 过滤后得到粗产品, 反相柱色谱分离得到白色的目标产物(90mg, 30%产率)。MS: 312.1 (M+H<sup>+</sup>) .

[0298] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ: 9.03 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.65 (s, 2H) .

[0299] 实施例24 5-(3,5-二氯-2-羟基苯甲基)-胺基吡啶-2-甲酸(化合物24)



[0301] 2-(5-硝基吡啶基)-丙二酸二乙酯的制备(化合物24A)

[0302] 丙二酸二乙酯(1.60g, 10mmol)和2-氯-5-硝基吡啶溶于30ml四氢呋喃, 0℃下慢慢加入钠氢(800mg, 20mmol:60%), 然后常温反应过夜, 用1N盐酸中和至PH=5, 用乙酸乙酯萃取, 浓缩得黄色固体, 然后加入石油醚洗, 过滤得化合物24A为黄色固体(2.45g, 87%产率) .

[0303] 5-硝基吡啶-2-甲酸的制备(化合物24B)

[0304] 化合物24A(2.4g, 8.5mmol)溶于65%硝酸(60mL)。反应液回流反应15小时。浓缩干, 用氯仿洗, 过滤得化合物24B(1g, 74%产率) .

[0305] 5-硝基吡啶-2-甲酸酯的制备(化合物24C)

[0306] 化合物24B(1g, 6mmol)溶于甲醇(50mL), 加入浓硫酸(0.5mL), 反应液加热回流16小时。用1M氢氧化钠调节PH=8-9, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩得化合物24C(1g, 98%产率) .

[0307] 5-胺基吡啶-2-甲酸酯的制备(化合物24D)

[0308] 化合物24C(500mg, 2.74mmol)溶于甲醇(30mL), 加入10%Pd/C, 在室温氢化2h。然后过滤, 浓缩得化合物24D(400mg, 96%产率) .

[0309] 5-(3,5-二氯-2-羟基苯甲基)-胺基吡啶-2-甲酸甲酯的制备(化合物24E)

[0310] 化合物24D(300mg, 2mmol)和3,5-二氯-2-羟基苯甲醛(380mg, 2mmol)溶于1,2-二

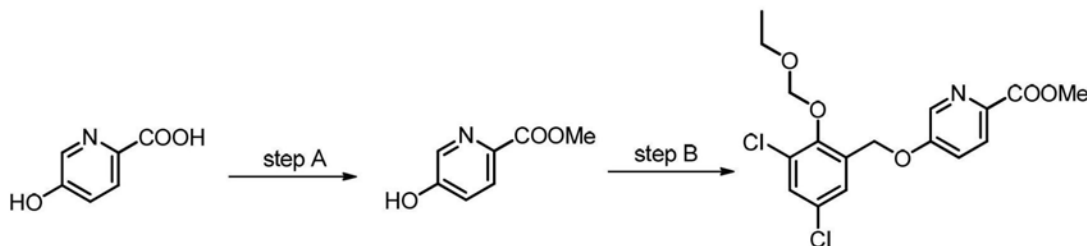
氯乙烷 (50mL) . 加入氰基硼氢化钠 (200mg, 3mmol) 然后加热至 90℃ 反应 16 小时。石油醚: 乙酸乙酯=3/1 分离纯化得化合物 24E (391mg, 60% 产率) . MS: 327 (M+H<sup>+</sup>) .

[0311] 5-(3,5-二氯-2-羟基苄基)-胺基吡啶-2-甲酸的制备 (化合物 24)

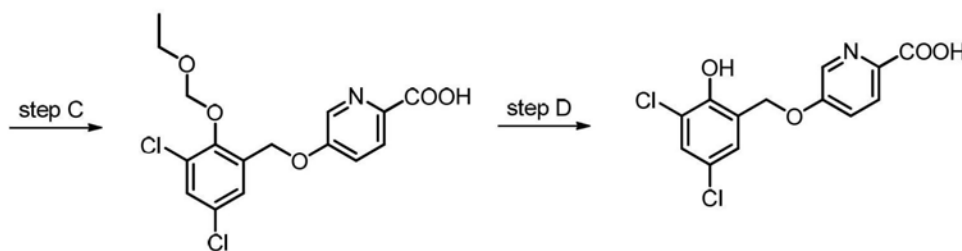
[0312] 化合物 24E (391mg, 1.2mmol) 溶于 (80mL) , 加入 1M 氢氧化钠 (10mL, 10mmol) , 反应液加热至 60℃ 反应 16h。用 1N 盐酸调节 PH=3, 用乙酸乙酯萃取, 干燥。石油醚: 乙酸乙酯=2/1 分离纯化, 得化合物 24 为白色固体 (350mg, 90% 产率) . MS: 314 (M+H<sup>+</sup>) .

[0313] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ: 8.04 (d, 1H) , 7.50-7.54 (m, 2H) , 7.79 (d, 1H) , 7.39 (s, 1H) , 7.16 (d, 1H) , 4.37 (s, 2H) .

[0314] 实施例 25 5-((3,5-二氯-2-(羟基)苄基)氧)-2-吡啶甲酸 (化合物 25)



[0315]



[0316] 5-羟基-2-吡啶甲酸甲酯的制备 (化合物 25A)

[0317] 将 2ml 二氯亚砷加入到 5-羟基-2-吡啶甲酸 (2g, 0.014mol) 的甲醇溶液中, 回流 3 小时。浓缩反应液, 粗品化合物 25A 未进一步纯化, 直接用于下一步反应 (2g, 90% 产率)。

[0318] 5-((3,5-二氯-2-(乙氧甲氧基)苄基)氧)-2-吡啶甲酸甲酯的制备 (化合物 25B)

[0319] 化合物 25A (100mg, 0.65mmol) , (3,5-二氯-2-(乙氧甲氧基)苄基) 甲醇 (212mg, 0.85mmol) , 和三苯基磷 (205mg, 0.78mmol) 溶于干燥的四氢呋喃, 0℃ 滴加 DIAD (263mg, 1.3mmol) , 室温搅拌 1 小时。旋干, 粗品经硅胶色谱石油醚/乙酸乙酯=3:1 洗脱提纯, 得到化合物 25B (230mg, 92% 产率)。

[0320] 5-((3,5-二氯-2-(乙氧甲氧基)苄基)氧)-2-吡啶甲酸的制备 (化合物 25C)

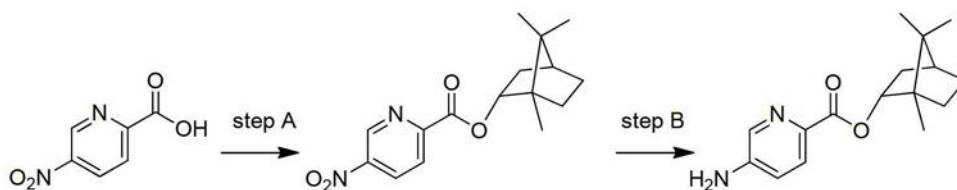
[0321] 氢氧化钠 (83mg, 2.07mmol) 加入到化合物 25B (200mg, 0.52mmol) 的甲醇溶液中, 回流反应 2 小时。用 1M HCl 调 PH 至 5, 乙酸乙酯提取三次。合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品化合物 25C 未进一步纯化, 直接用于下一步反应 (180mg, 93% 产率)。

[0322] 5-((3,5-二氯-2-(羟基)苄基)氧)-2-吡啶甲酸的制备 (化合物 25)

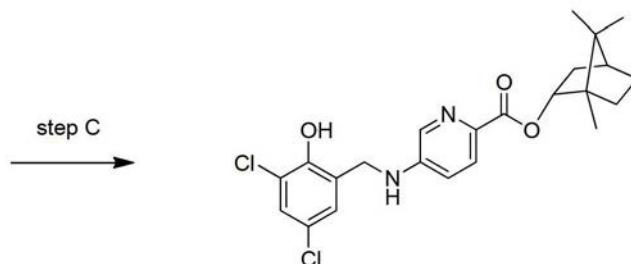
[0323] 将 3M HCl (480uL) 加入化合物 25C (180mg, 0.48mmol) 的甲醇溶液中, 80℃ 搅拌反应 10 分钟。加入饱和碳酸氢钠溶液, 将 PH 调至 5, 乙酸乙酯提取三次。合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品经制备 HPLC 提纯, 得到化合物 25 (40mg, 26% 产率) . MS: 314.0 (M+H<sup>+</sup>) .

[0324] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.07 (s, 1H) , 8.45 (d, J=2.8Hz, 1H) , 8.05 (d, J=8.8Hz, 1H) , 7.56 (m, 2H) , 7.46 (d, J=2.8Hz, 1H) , 5.24 (s, 2H) .

[0325] 实施例26 (1R,2R,4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]-2-庚基5-(3,5-二氯-2-羟基)氨基吡啶甲酸(化合物26)



[0326]



[0327] (1R,2R,4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]-2-庚基-5-硝基吡啶甲酸的制备(化合物26A)

[0328] 5-硝基吡啶甲酸溶于氯化亚砷(10mL),反应液在90℃搅拌反应2小时,然后浓缩,溶于30ml二氯甲烷,加入冰片(323mg,2.1mmol)和三乙胺(404mg,4mmol),反应液在常温反应2小时。石油醚:乙酸乙酯=2/1分离纯化,得化合物26A为白色固体(480g,79%产率)。MS: 305 (M+H<sup>+</sup>) .

[0329] (1R,2R,4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]-2-庚基-5-氨基吡啶甲酸的制备(化合物26B)

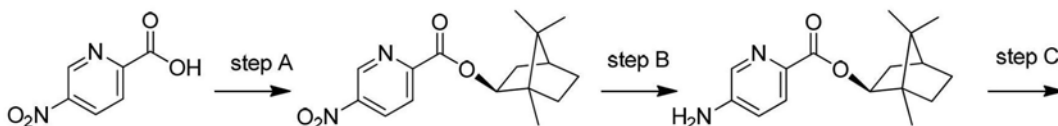
[0330] 化合物26A(480mg,1.58mmol)溶于甲醇(30ml),加入10%Pd/C,在室温氢化2h.然后过滤,浓缩得化合物26B(400mg,93%产率) .

[0331] (1R,2R,4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]-2-庚基5-(3,5-二氯-2-羟基)氨基吡啶甲酸的制备(化合物26)

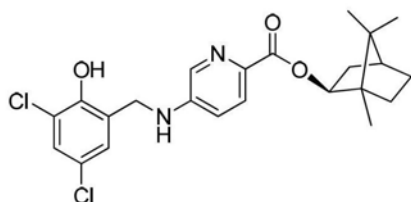
[0332] 化合物26B(274mg,1mmol)和3,5-二氯-2-羟基苯甲醛(192mg,1mmol)溶于1,2-二氯乙烷(50mL).加入氰基硼氢化钠(130mg,2mmol)然后加热至90℃反应16小时。石油醚:乙酸乙酯=2/1分离纯化得化合物26(320mg,71%产率) .MS:449 (M+H<sup>+</sup>) .

[0333] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ:9.86 (s,1H) ,8.08 (d,1H) ,7.80 (m,1H) ,7.42 (d,1H) ,7.26 (m,1H) ,7.15 (d,1H) ,6.88-6.91 (m,1H) ,4.98 (t,2H) ,4.37 (m,2H) ,2.34 (m,1H) ,2.07 (m,1H) ,1.69-1.74 (m,2H) ,1.27 (m,2H) ,1.25 (m,1H) ,1.15 (m,3H) ,1.05 (m,3H) ,0.99 (m,3H) .

[0334] 实施例27(1R,2S,4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]-2-庚基5-(3,5-二氯-2-羟基)氨基吡啶甲酸(化合物27)



[0335]



[0336] (1R,2S,4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]-2-庚基-5-硝基吡啶甲酸的制备(化合物27A)

[0337] 5-硝基吡啶甲酸(336mg,2mmol)溶于氯化亚砷(10mL),反应液在90℃搅拌反应2小时,然后浓缩,溶于30mL二氯甲烷,加入冰片(323mg,2.1mmol)和三乙胺(404mg,4mmol),反应液在常温反应2小时。石油醚:乙酸乙酯=2/1分离纯化,得化合物27A为白色固体(480g,79%产率)。MS:305 (M+H<sup>+</sup>)。

[0338] (1R,2S,4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]-2-庚基-5-氨基吡啶甲酸的制备(化合物27B)

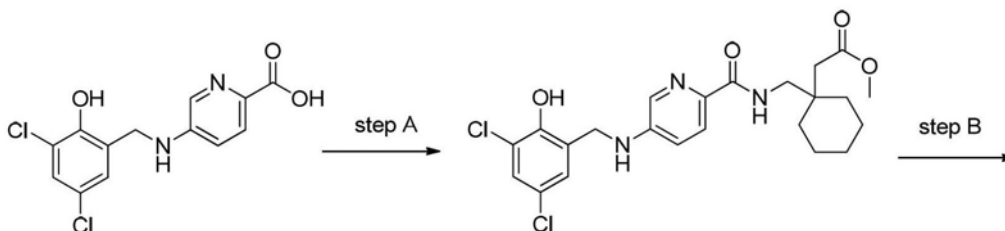
[0339] 化合物27A(480mg,1.58mmol)溶于甲醇(30mL),加入10%Pd/C,在室温氢化2h.然后过滤,浓缩得化合物27B(400mg,93%产率)。

[0340] (1R,2S,4S)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]-2-庚基5-(3,5-二氯-2-羟基)氨基吡啶甲酸的制备(化合物27)

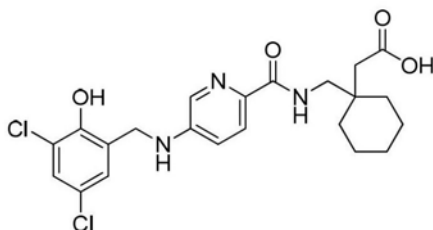
[0341] 化合物27B(274mg,1mmol)和3,5-二氯-2-羟基苯甲醛(192mg,1mmol)溶于1,2-二氯乙烷(50mL),加入氰基硼氢化钠(130mg,2mmol)然后加热至90℃反应16小时。石油醚:乙酸乙酯=2/1分离纯化得化合物27(320mg,71%产率)。MS:449 (M+H<sup>+</sup>)。

[0342] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ:9.86(s,1H),8.08(d,1H),7.80(m,1H),7.42(d,1H),7.26(m,1H),7.15(d,1H),6.88-6.91(m,1H),4.98(t,2H),4.37(m,2H),2.34(m,1H),2.07(m,1H),1.69-1.74(m,2H),1.27(m,2H),1.25(m,1H),1.15(m,3H),1.05(m,3H),0.99(m,3H)。

[0343] 实施例28 2-(1-((5-((3,5-二氯羟基苄基)氨基)吡啶甲酰氨基)环己基)乙酸甲酸(化合物28)



[0344]



[0345] 2-(1-((5-((3,5-二氯羟基苄基)氨基)吡啶甲酰氨基)环己基)乙酸甲酯的制备(化合物28A)

[0346] 化合物5-((3,5-二氯-2-羟基苄基)氨基)吡啶甲酸(200mg,0.64mmol)溶于50ml二氯甲烷中,然后慢慢加入草酰氯(126mg,1mmol)和一滴DMF,常温搅拌一小时,浓缩干,溶于50ml二氯甲烷中,加入2-(1-(氨基甲基)环己基)乙酸甲酯(130mg,0.7mmol),常温搅拌两小时。浓缩干过硅胶柱得化合物28A(260mg,85%产率)。

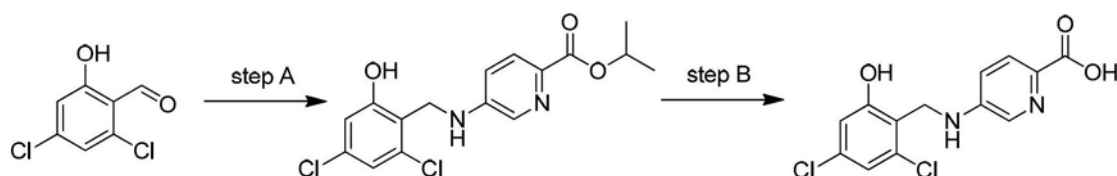
[0347] 2-(1-((5-((3,5-二氯羟基苄基)氨基)吡啶甲酰氨基)环己基)乙酸甲酸的制备(化合物28)

[0348] 化合物28A(260mg,0.54mmol)溶于50ml甲醇,然后加入5M氢氧化钠(0.5ml,2.5mmol),加热到60度反应两小时。条件PH=6左右,乙酸乙酯萃取干燥,浓缩得化合物28(200mg)。

[0349]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,DMSO)  $\delta$ :12.26 (s,1H),9.83 (s,1H),8.21 (t,1H),7.97 (d,1H),7.77 (d,1H),7.43 (d,1H),7.18 (d,1H),7.05 (s,1H),6.95-6.98 (m,1H),4.34 (d,2H),3.60 (t,2H),2.18 (s,1H),1.76 (t,2H),1.23-1.53 (m,8H)。

[0350] 实施例29 5-(2,4-二氯-6-羟基苄基)胺基-2-甲酸吡啶(化合物29)

[0351]



[0352] 5-(2,4-二氯-6-羟基苄基)胺基-2-异丙氧羰基吡啶的制备(化合物29A)

[0353] 将底物2,4-二氯-6-羟基苯甲醛(84mg,0.44mmol)溶于10mL1,2-二氯乙烷中,向溶液中加入5-氨基-2-甲氧羰基吡啶(67mg,0.44mmol)和四异丙氧钛(250mg,0.88mmol)。反应液搅拌回流4小时。冷却至室温,加入1滴醋酸和氰基硼氢化钠(83mg,1.32mmol),继续回流搅拌过夜。加水淬灭,二氯甲烷萃取,合并,干燥,浓缩得化合物粗品29A(200mg),未纯化直接进行下一步反应。MS:355.1 (M+H<sup>+</sup>)。

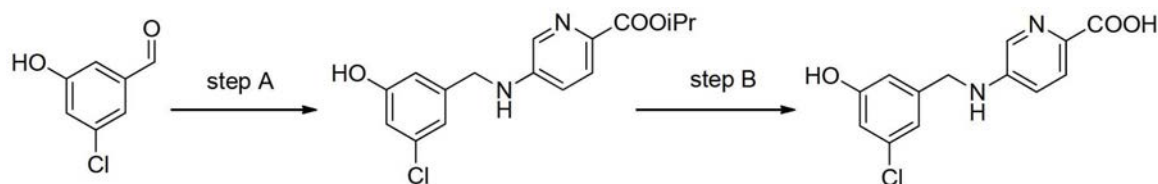
[0354] 5-(2,4-二氯-6-羟基苄基)胺基-2-甲酸吡啶的制备(化合物29)

[0355] 将粗品化合物29A(200mg)溶于8mL甲醇中,向溶液中加入8mL氢氧化钠(176mg,4.40mmol)的水溶液。回流搅拌反应2小时。旋除甲醇,二氯甲烷萃取,合并,干燥,浓缩得粗品,粗品经HPLC制备分离都得化合物29(12mg,9%产率)。

[0356]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :10.83 (s,1H),8.10 (s,1H),7.79-7.81 (d,J=8.4Hz,1H),7.08-7.10 (m,2H),6.90 (s,1H),6.84-6.86 (m,1H),4.30-4.32 (d,J=5.2Hz,2H)。MS:313.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0357] 实施例30 5-((3-氯-5-羟基苄基)胺)烟酸(化合物30)

[0358]



[0359] 5-((3-氯-5-羟基苄基)胺)烟酸异丙酯的制备(化合物30A)

[0360] 3-氯-5-羟基苯甲醛(78mg, 0.5mmol), 5-氨基-烟酸甲酯(60mg, 0.4mmol),  $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$  (0.1mL) 在1,2-二氯乙烷(DCE, 10mL) 中回流搅拌5小时, 然后 $\text{NaH}_3\text{BCN}$  (25mg, 0.4mmol) 加入反应体系, 回流搅拌过夜。用水淬灭后, 分别用10毫升二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤一次后用无水硫酸钠干燥, 浓缩后, 剩余物过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=1/10), 得到纯的化合物30A(80mg, 63%产率) 为黄色固体。LCMS:  $[\text{M}+1]^+$ : 321.

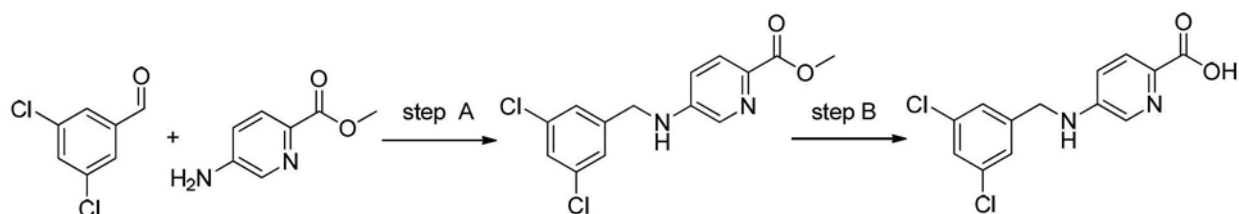
[0361] 5-((3-氯-5-羟基苄基)胺)烟酸的制备(化合物30)

[0362] 化合物30A(79mg, 0.25mmol),  $\text{KOH}$  (56mg, 1.0mmol) 在二氧六环和水(5/1mL) 的混合溶剂中于 $100^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。减压蒸干溶剂, 剩下的水相用1M盐酸调pH值到5, 过滤出固体, 得到纯的化合物30(65mg, 94%产率) 为白色固体。LCMS:  $[\text{M}+1]^+$ : 279;

[0363]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 9.92 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.32 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H).

[0364] 实施例31 5-(3,5-二氯苄氨基)-2-吡啶基甲酸(化合物31)

[0365]



[0366] 5-(3,5-二氯苄氨基)-2-吡啶基甲酸甲酯的制备(化合物31A)

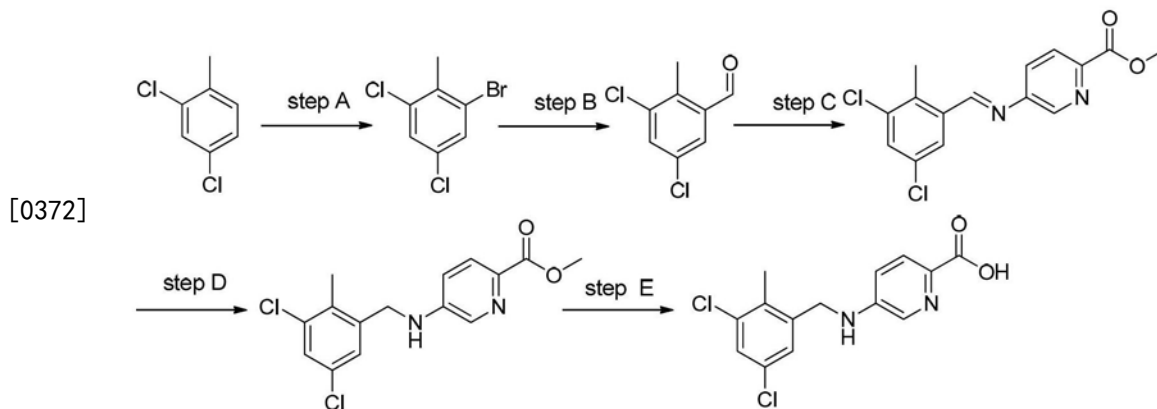
[0367] 将3,5-二氯苯甲醛(175mg, 1mmol), 5-氨基-2-吡啶基甲酸甲酯(152mg, 1mmol) 的1,2-二氯乙烷的溶液加入三氟乙酸(0.1mL), 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.48g, 7mmol), 将反应室温反应16小时, 用氯化铵溶液终止反应, 乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 减压旋干, 柱层析得化合物31A(140mg, 产率45%)。MS: 311 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0368] 5-(3,5-二氯苄氨基)-2-吡啶基甲酸的制备(化合物31)

[0369] 在化合物31A(140mg, 0.43mmol) 的甲醇溶液中加入氢氧化钠的稀溶液, 回流1小时, 降至室温, 用1M的稀盐酸将pH调至7, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压旋干, 制备得化合物31(100mg, 78%产率)。

[0370]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 8.05-8.06 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 6.96-6.99 (m, 1H), 4.43 (s, 2H). MS: 297 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0371] 实施例32 5-(3,5-二氯-2-甲基苄胺)-2-吡啶基甲酸(化合物32)



[0373] 1-溴-3,5-二氯-2-甲苯的制备(化合物32A)

[0374] 在0℃下,向2,4-二氯-1-甲苯(3g,18.8mmol)的二氯甲烷溶液中慢慢的加入NBS(2.1g,12mmol)。将此反应在升到室温搅拌12小时后,用硫代硫酸钠溶液终止反应,过滤,减压旋干溶剂,过柱得到化合物32A(2.2g,50%产率)。

[0375] 3,5-二氯-2-甲基苯甲醛的制备(化合物32B)

[0376] 在-78℃和氮气的保护下,向化合物35A(0.12g,2.1mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液中慢慢的滴加正丁基锂(1.8ml,2.9mmol,1.6mol/L的正己烷溶液)。将此反应在-78℃下搅拌1小时后,再向此混合液中滴加N,N-二甲基甲酰胺(0.29ml,3.8mmol),继续反应一小时,用饱和氯化铵溶液终止,乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压旋干溶剂,大板制备得到化合物32B(200mg,50%产率)。

[0377] 5-(3,5-二氯-2-甲基苄胺)-2-吡啶基甲酸甲酯的制备(化合物32C)

[0378] 在氮气保护下,将化合物32B(100mg,0.53mmol),5-氨基-2-吡啶甲酸甲酯(117mg,0.77mmol)的1,2-二氯乙烷的溶液加入4Å分子筛,加热回流搅拌24小时,然后降到室温,过滤去除分子筛,加减压旋干得到化合物32C直接用于下一步反应。

[0379] 5-(3,5-二氯-2-甲基苄胺)-2-吡啶基甲酸甲酯的制备(化合物32D)

[0380] 将化合物32C溶在甲醇中,加入硼氢化钠,将反应在室温下反应2小时,用37%的盐酸溶液将溶液的pH调制5左右,继续加入2M的氢氧化钠溶液,将pH调制8左右,乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,减压旋干大板制备得到化合物32D。MS:325(M+H<sup>+</sup>)

[0381] 5-(3,5-二氯-2-甲基苄胺)-2-吡啶基甲酸的制备(化合物32)

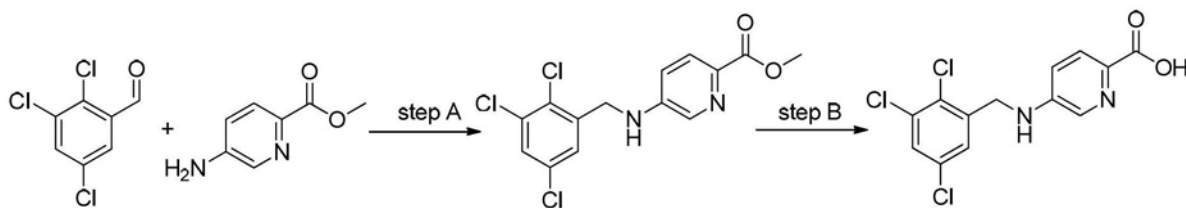
[0382] 在化合物32D(50mg,0.15mmol)的甲醇溶液中加入氢氧化钠的稀溶液,回流12小时,降至室温,用1M的稀盐酸将pH调至7,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压旋干,制备得化合物32(28mg,61%产率)。

[0383] <sup>1</sup>H NMR(d-CDCl<sub>3</sub>,400MHz):δ8.23(brs,1H),8.07(d,J=8,1H),7.28-7.22(m,3H),7.19(d,J=8,1H),4.73(s,2H),3.23(brs,1H),2.39(s,3H)。MS:311(M+H<sup>+</sup>)。

[0384] 实施例33 5-(2,3,5-三氯苄氨基)-2-吡啶基甲酸(化合物33)



[0385]



[0386] 5-(2,3,5-三氯苄氨基)-2-吡啶基甲酸甲酯的制备 (化合物33A)

[0387] 将2,3,5-三氯苯甲醛 (125.4mg, 0.6mmol), 5-氨基-2-吡基-2-吡啶苯甲酸甲酯 (100.3mg, 0.66mmol) 的1,2-二氯乙烷的溶液加入三氟乙酸 (0.1ml), 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (890mg, 4.2 mmol), 将反应室温反应16小时, 用氯化铵溶液终止反应, 乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 减压旋干, 柱层析得化合物33A (140mg, 产率68%)。MS: 345 (M+H<sup>+</sup>)。

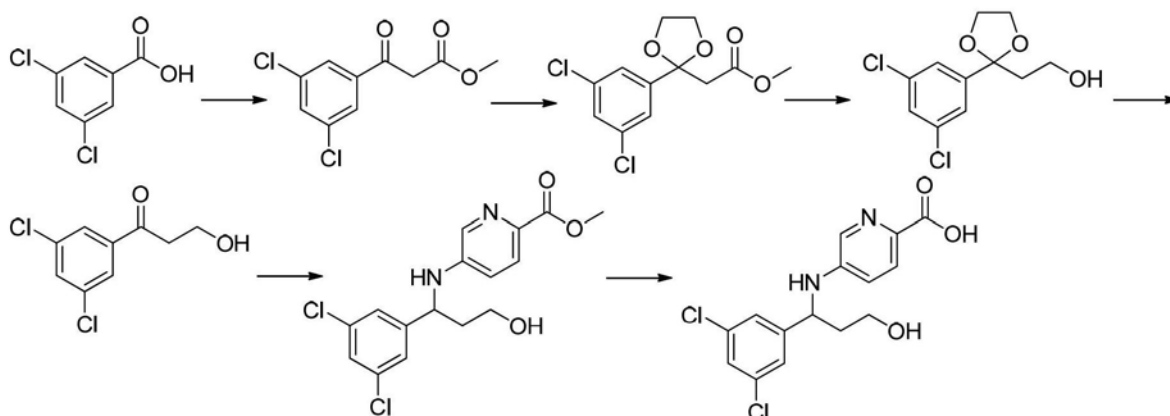
[0388] 5-(2,3,5-三氯苄氨基)-2-吡啶基甲酸的制备 (化合物33)

[0389] 在化合物33A (140mg, 0.41mmol) 的甲醇溶液中加入氢氧化钠的稀溶液, 回流1小时, 降至室温, 用1M的稀盐酸将pH调至7, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压旋干, 制备的产物33B (100mg, 73%产率)。

[0390] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ12.31 (s, 1H), 8.07-8.08 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 1H), 4.50 (s, 2H)。MS: 331 (M+H<sup>+</sup>)。

[0391] 实施例34 5-((1-(3,5-二氯苯基)-3-羟基丙基)氨基)吡啶甲酸 (化合物34)

[0392]



[0393] 3-(3,5-二氯苯基)-3-丙二酸甲酯的制备 (化合物34A)

[0394] 丙二酸单甲酯钾盐 (4.06g, 26mmol), MgCl<sub>2</sub> (2.48g, 26mmol) 在THF (30mL) 中回流搅拌过夜形成溶液A; N,N'-羰基二咪唑 (CDI, 3.94g, 24mmol) 缓慢加到3,5-二氯苯甲酸 (3.82g, 20mmol) 的THF (20mL) 中, 室温搅拌1小时形成溶液B。然后在室温下溶液B缓慢滴加到溶液A中。滴加完毕后反应在室温条件下搅拌过夜, 用1M HCl (50mL) 淬灭, 分别用30毫升乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物34A (4.7g, 95%产率) 为黄色固体。[M+1]<sup>+</sup>: 247。

[0395] 2-(2-(3,5-二氯苯基)-1,3-二氧戊环-2-基) 乙酸甲酯的制备 (化合物34B)

[0396] 化合物34A (4.7g, 19.11mmol), 乙二醇 (3.2mL, 57.32mmol), 对甲苯磺酸 (36mg) 在甲苯 (60mL) 中分水器里回流过夜。减压蒸干溶剂, 剩余物溶于乙酸乙酯 (100mL) 中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物34B粗品 (5.6g,



100%) 为黄色油状物。

[0397] 2-(2-(3,5-二氯苯基)-1,3-二氧戊环-2-基)乙醇的制备(化合物34C)

[0398] 冰浴下向THF (50mL) 中加入LiAlH<sub>4</sub> (1.47g, 38.62mmol), 然后化合物37B (5.6g, 19.31mmol) 加入到反应体系中, 加毕, 室温搅拌两小时。反应完毕, 在冰浴下依次加入水 (1.5mL), 10% a.q. NaOH (2mL), 水 (4.5mL) 并搅拌15分钟, 再加入无水硫酸钠, 在室温下搅拌半小时。过滤, 浓缩得到化合物37C (4.5g, 90%产率) 为黄色油状物。

[0399] 1-(3,5-二氯苯基)-3-羟基丙基-1-酮的制备(化合物34D)

[0400] 化合物37C (4.5g, 17.16mmol), 3M HCl (11.2mL) 溶于甲醇 (10mL) 中回流搅拌过夜, 减压旋干溶剂, 剩余物分别用乙酸乙酯10毫升萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后剩余物过硅胶柱 (PE/EA=10/1) 得到化合物37D (1.8g, 48%产率) 为无色油状物。

[0401] 5-((1-(3,5-二氯苯基)-3-羟基丙基)氨基)吡啶甲酸甲酯的制备(化合物34E)

[0402] 化合物37D (218mg, 1.0mmol), 5-氨基吡啶甲酸甲酯 (152mg, 1.0mmol), Ti (iPrO)<sub>4</sub> (284mg, 1.0mmol) 在1,2-二氯乙烷 (20mL) 中回流搅拌5小时, 然后NaH<sub>3</sub>BCN (63mg, 1.0mmol) 加入到反应体系中, 回流搅拌过夜。反应完毕后用水淬灭, 分别用20毫升二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 剩余物过硅胶柱 (PE/EA=5/1) 得到化合物37E (120mg, 34%产率) 为黄色固体。LCMS: [M+1]<sup>+</sup>: 355.

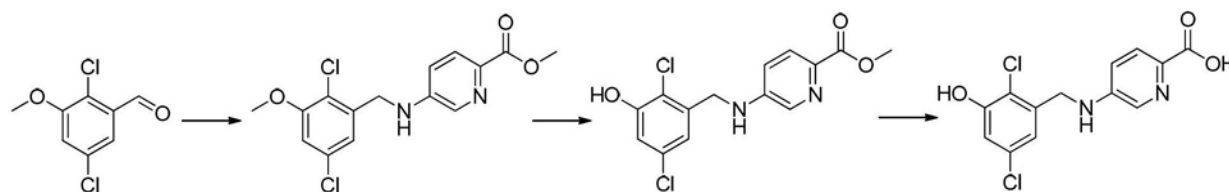
[0403] 5-((1-(3,5-二氯苯基)-3-羟基丙基)氨基)吡啶甲酸的制备(化合物34)

[0404] 化合物34E (120mg, 0.34mmol), NaOH (78mg, 1.95mmol) 在二氧六环和水 (5/3mL) 的混合溶剂中于100°C下搅拌2小时。减压蒸干溶剂, 剩下的水相用1M盐酸调pH值到5, 过滤出固体, 得到纯的化合物34 (100mg, 87%产率) 为黄色固体。LCMS: [M+1]<sup>+</sup>: 341.

[0405] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.6Hz, 2H), 6.92 (dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 6.74 (t, J=5.6Hz, 1H), 5.64 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.73 (t, J=4.0Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 1.86 (m, 2H).

[0406] 实施例35 5-((2,5-二氯-3-羟基苄基)胺基)吡啶甲酸(化合物35)

[0407]



[0408] 5-((2,5-二氯-3-甲氧基苄基)胺基)吡啶甲酸甲酯的制备(化合物35A)

[0409] 2,5-二氯-3-甲氧基苯甲醛 (102mg, 0.5mmol) 及3-胺基吡啶甲酸甲酯 (81mg, 0.5mmol) 溶于甲醇中, 加入氰基硼氢化钠 (63mg, 1.0mmol) 后升温至回流反应12h, 反应结束加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机项, 干燥, 减压浓缩后柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1) 得固体产品化合物35A (150mg, 88%产率)。

[0410] 5-((2,5-二氯-3-羟基苄基)胺基)吡啶甲酸甲酯的制备(化合物35B)

[0411] 化合物35A (60mg, 0.18mmol) 溶于干燥的二氯甲烷中, 降温至-30°C后加入三溴化硼 (0.88mL, 0.88mmol), 升至室温反应2h, 反应结束加少量甲醇淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥, 减压浓缩后柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 后得化合物35B (50mg, 80%产率)。

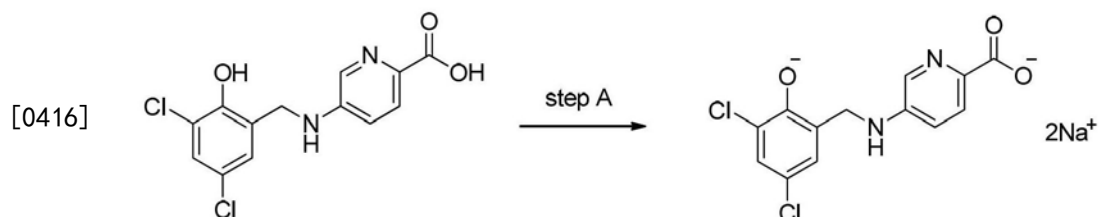
率)。

[0412] 5-((2,5-二氯-3-羟基苄基)氨基)吡啶甲酸的制备(化合物35)

[0413] 化合物35B(50mg,0.15mmol)溶于水(1.0mL)和二氧化六环(1.0mL)的混合溶剂中,加入氢氧化钠(31mg,0.77mmol)后升温至回流,反应结束后加入乙酸乙酯萃取除去大部分杂质,水层调至酸性,乙酸乙酯萃取,有机层经干燥后减压浓缩,粗产品柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)后得化合物35(45mg,95%产率)。

[0414]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.9 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (s, 1H) 4.47 (s, 2H)。

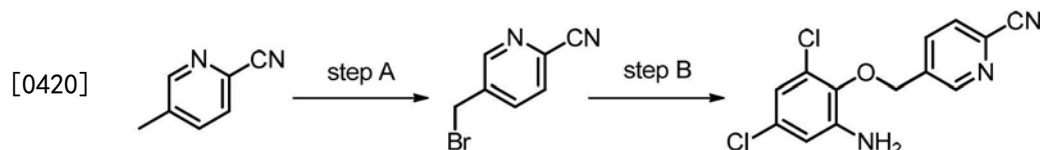
[0415] 实施例36 5-((3,5-二氯-2-羟基苄基)氨基)吡啶甲酸二钠盐(化合物36)



[0417] 化合物5-((3,5-二氯-2-羟基苄基)氨基)吡啶甲酸(6g,19.2mmol)加入50ml水中,然后慢慢加入1M的氢氧化钠溶液(38.4ml,38.4mmol),然后冻干得化合物36(6.5g)。MS: $m/z$ =314。

[0418]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 7.87 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.72 (d, 2H), 4.1 (s, 2H)。

[0419] 实施例37 5-((2-氨基-4,6-二氯苯基)甲基)-2-氰基吡啶(化合物37)



[0421] 5-(溴甲基)-2-氰基吡啶的制备(化合物37A)

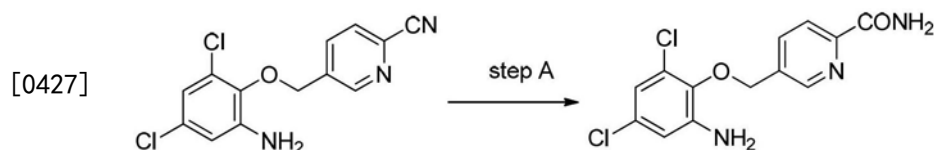
[0422] 5-甲基-2-氰基吡啶(1g,8.46mmol),N-溴代丁二酰亚胺(1.66g,9.31mmol)和过氧苯甲酰(206mg,0.85mmol)溶于50mL四氯化碳后回流5小时,之后旋干溶剂,粗产品石油醚:乙酸乙酯=5/1柱色谱分离纯化,得化合物37A为黄色固体(800mg,48.2%产率)。

[0423] 5-((2-氨基-4,6-二氯苯基)甲基)-2-氰基吡啶的制备(化合物37)

[0424] 化合物37A(900mg,4.59mmol),2-氨基-4,6-二氯苯酚(817.6mg,4.56mmol),碘化钾(20mg)和N,N-二异丙基乙胺(0.5mL)溶于40mL乙腈中回流两个小时,之后旋干溶剂,粗产品石油醚/乙酸乙酯=10/1柱色谱分离纯化得化合物37(800mg,60%产率)。MS:294.1 ( $M+H^+$ )。

[0425]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 8.90 (s, 1H), 8.21 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 6.71 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 5.73 (s, 2H), 5.01 (s, 2H)。

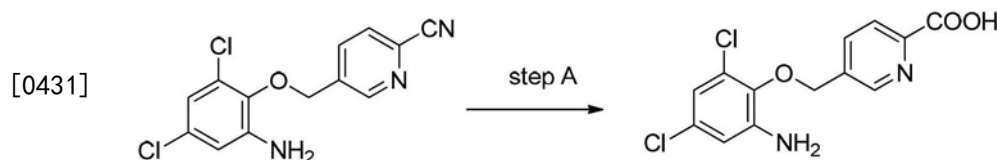
[0426] 实施例38 5-((2-氨基-4,6-二氯苯基)甲基)-2-吡啶甲酰胺(化合物38)



[0428] 化合物37 (200mg, 0.68mmol) 溶于10mL浓硫酸中, 该反应加热60℃, 反应3小时, 然后冷却至室温, 用4M氢氧化钠溶液调节PH=7, 产品用乙酸乙酯萃取, 饱和的食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 粗产品反相色谱分离得到化合物38 (50mg, 36%产率)。MS: 312.1 (M+H<sup>+</sup>) .

[0429] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ: 8.75 (d, J=1.6Hz, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 8.14 (dd, J<sub>1</sub>=2Hz, J<sub>2</sub>=2.4Hz, 1H) , 8.06 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.71 (d, J=2.8Hz, 1H) , 6.67 (d, J=2.8Hz, 1H) , 5.69 (s, 2H) , 5.00 (s, 2H) .

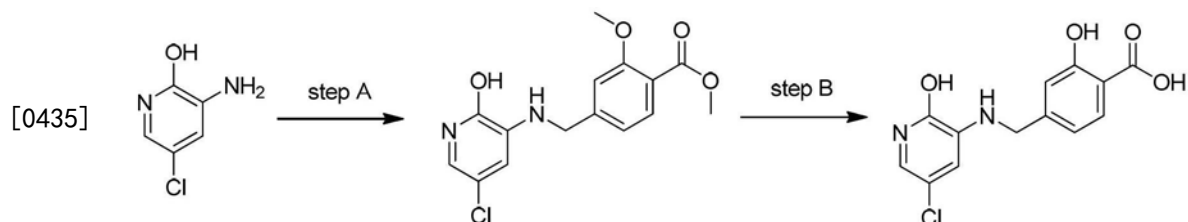
[0430] 实施例39 5-((2-氨基-4,6-二氯苯基)甲基)-2-吡啶甲酸(化合物39)



[0432] 化合物3\* (200mg, 0.68mmol) 溶于36mL甲醇及3mL水中, 加入氢氧化钠 (136mg, 3.4mmol), 反应液加热回流4小时, 冷却至室温, 用1N HCl调节pH=7, 过滤得到粗产品, 反相色谱分离得到化合物39 (100mg, 54%产率)。MS: 313.1 (M+H<sup>+</sup>) .

[0433] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ: 8.83 (s, 1H) , 8.14 (dd, J=1.6Hz, J=7.6Hz, 1H) , 8.11 (d, J=1.6Hz, 1H) , 6.71 (d, J=2.0Hz, 1H) , 6.67 (d, J=2.4Hz, 2H) , 5.62 (s, 2H) , 5.00 (s, 2H) .

[0434] 实施例40 4-((5-氯-2-羟基吡啶-3-胺基)亚甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物40)



[0436] 4-((5-氯-2-羟基吡啶-3-胺基)亚甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物40A)

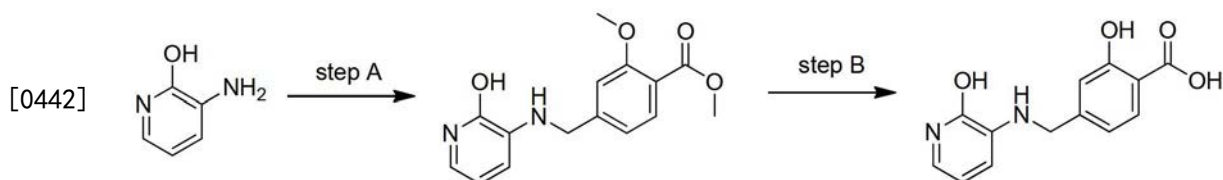
[0437] 将底物3-氨基-5-氯-2-羟基吡啶 (464mg, 3.21mmol) 和4-醛基-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (623mg, 3.21mmol) 溶于10mL甲醇中, 向反应液中加入1滴醋酸和氰基硼氢化钠 (403mg, 6.42mmol)。回流反应过夜。加水淬灭, 旋除甲醇, 乙酸乙酯萃取, 合并, 干燥, 经二氯甲烷/甲醇=30/1过柱纯化得化合物40A (398mg, 38%产率)。MS: 323.1 (M+H<sup>+</sup>) .

[0438] 4-((5-氯-2-羟基吡啶-3-胺基)亚甲基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物40B)

[0439] 将化合物40A (398mg, 1.23mmol) 溶于1mL二氯甲烷溶液中, 加入三溴化硼-二氯甲烷溶液 (1M, 12mL)。反应液回流搅拌过夜。加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 合并干燥, 浓缩, 粗品经HPLC制备分离得化合物40 (25mg, 7%产率)。

[0440] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.90 (brs, 1H) , 11.62 (s, 1H) , 11.28 (brs, 1H) , 7.73-7.76 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.88 (s, 1H) , 6.86 (s, 1H) , 6.72 (s, 1H) , 6.55-6.58 (m, 2H) , 5.96 (s, 1H) , 4.31-4.33 (d, J=6Hz, 2H) . MS: 295.1 (M+H<sup>+</sup>) .

[0441] 实施例41 4-((2-羟基吡啶-3-胺基)亚甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物41)



[0443] 4-(2-羟基吡啶-3-氨基)亚甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物41A)

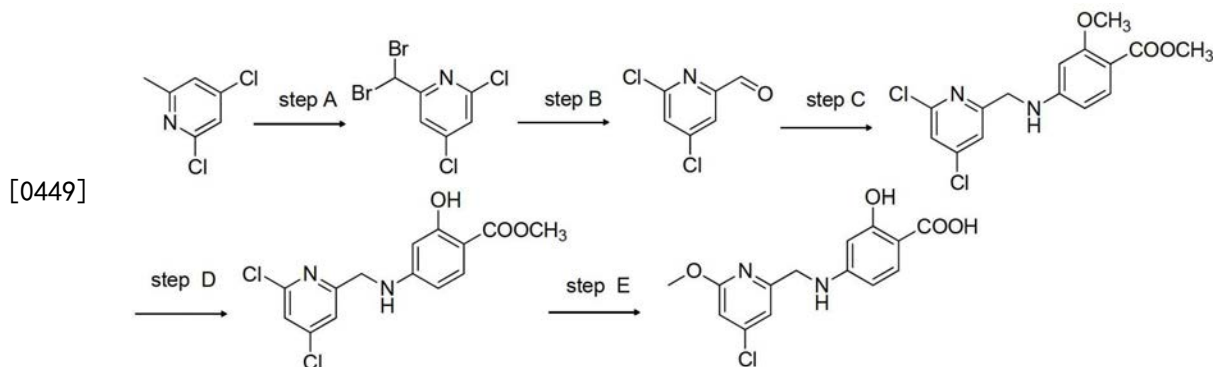
[0444] 将底物3-氨基-2-羟基吡啶(283mg, 2.57mmol)和4-醛基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(500mg, 2.57mmol)溶于10mL甲醇中,向反应液中加入1滴醋酸和氰基硼氢化钠(484mg, 7.71mmol)。回流反应过夜。加水淬灭,旋除甲醇,乙酸乙酯萃取,合并,干燥,经二氯甲烷/甲醇=40/1过柱纯化得化合物41A(434mg, 65%产率)。MS: 289.2 ( $M+H^+$ )。

[0445] 4-(2-羟基吡啶-3-氨基)亚甲基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物41)

[0446] 将化合物41A(410mg, 1.42mmol)溶于1mL二氯甲烷溶液中,加入三溴化硼-二氯甲烷溶液(1M, 14mL)。反应液回流搅拌过夜。加水淬灭,二氯甲烷萃取,合并干燥,浓缩,粗品经HPLC制备分离得目标物41(20mg, 5%产率)。

[0447]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.38 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.14-7.19 (brs, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.97-6.04 (m, 3H), 4.20-4.22 (d,  $J=5.2$ Hz, 2H)。MS: 261.2 ( $M+H^+$ )。

[0448] 实施例42 4-((4-氯-6-甲氧基吡啶-2-)甲胺基)-2-羟基苯甲酸(化合物42)



[0450] 2,4-二氯-6-(二溴甲基)吡啶的制备(化合物42A)

[0451] 将2,4-二氯-6-甲基吡啶(800mg, 4.94mmol), N-溴代丁二酰亚胺(2.47g, 13.88mmol)和过氧化苯甲酰(40mg)溶于四氯化碳(15mL),回流8小时后将溶剂旋干,加30mL水,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,粗品用石油醚纯化得纯化合物42A(720mg, 46%产率)。

[0452] 2,4-二氯-吡啶-2-甲醛的制备(化合物42B)

[0453] 将化合物42A(1.27g, 4mmol)溶于20mL乙醇,将硝酸银(2.42g, 14mmol)溶于15mL水中,两溶液混合后回流8小时。反应液过滤,旋去乙醇,用乙酸乙酯(3×15mL)萃取,饱和食盐水洗,旋干。粗品用石油醚纯化得纯化合物42B(370mg, 53%产率)。

[0454] 2-甲氧基4-(4,6-二氯吡啶-2-基)甲氨基苯甲酸甲酯的制备(化合物42C)

[0455] 化合物42B(640mg, 3.6mmol), 2-甲氧基-4-氨基苯甲酸甲酯(781mg, 4.3mmol)溶于50mL二氯甲烷中,加入无水硫酸镁(4.3mg, 36mmol),常温搅拌12小时后过滤,旋干后用甲醇(20mL)溶解,并加入氰基硼氢化钠(600mg, 10mmol),常温搅拌6小时,旋干,用石油醚/乙酸乙酯=5/1纯化得化合物42C(817mg, 66%产率)。MS: 341 ( $M+H^+$ )。

[0456] 2-羟基4-(4,6-二氯吡啶-2-基)甲氨基苯甲酸甲酯的制备(化合物42D)

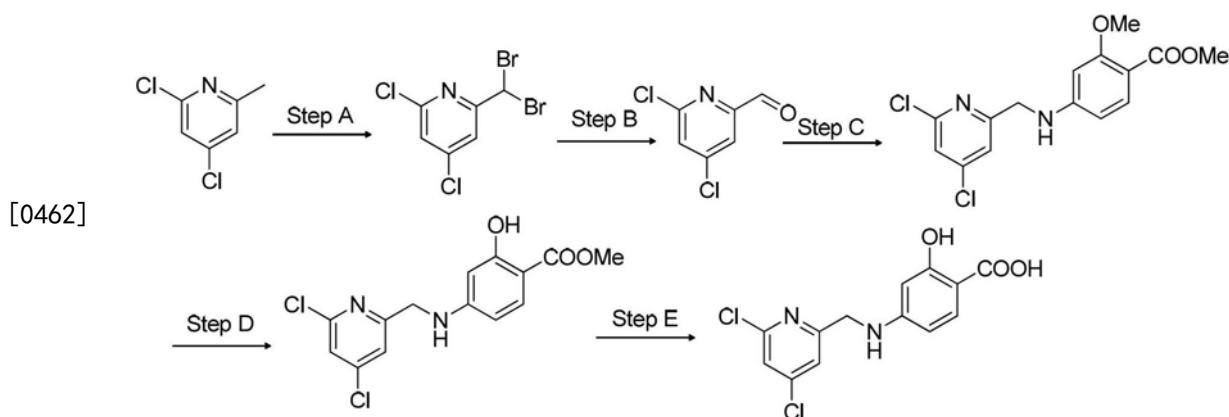
[0457] 将化合物42C(407mg, 1.2mmol)溶于二氯甲烷(40mL), -50℃下滴加三溴化硼(5mL, 5mmol), 滴加结束后升至室温反应一小时, 加入水(50mL), 用二氯甲烷(3×50mL)萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得化合物42D(370mg, 95%产率)。MS: 327 (M+H<sup>+</sup>) .

[0458] 4-((4-氯-6-甲氧基吡啶-2-) 甲胺基)-2-羟基苯甲酸(化合物42)

[0459] 将化合物42D(150mg, 0.46mmol), 氢氧化锂(96mg, 2.3mmol)溶于甲醇: 水(15mL: 5mL), 回流8小时, 加入水(20mL)用乙酸乙酯(3×20mL)萃取, 饱和食盐水洗, 旋干, 制备纯化得化合物42(50mg, 35%产率)。

[0460] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 7.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (d, J=2Hz, 1H), 6.88 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.31 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.83 (s, 3H). MS: 309 (M+H<sup>+</sup>) .

[0461] 实施例43 2-羟基4-(4,6-二氯吡啶-2-基)甲氨基苯甲酸(化合物43)



[0463] 2,4-二氯-6-(二溴甲基)吡啶的制备(化合物43A)

[0464] 将2,4-二氯-6-甲基吡啶(800mg, 4.94mmol), N-溴代丁二酰亚胺(2.47g, 13.88mmol)和过氧化苯甲酰(40mg)溶于四氯化碳(15mL), 回流8小时后将溶剂旋干, 加30mL水, 用乙酸乙酯(3×30mL)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用石油醚纯化得纯化合物43A(720mg, 46%产率)。

[0465] 2,4-二氯-吡啶-2-甲醛的制备(化合物43B)

[0466] 将化合物43A(1.27g, 4mmol)溶于20mL乙醇, 将硝酸银(2.42g, 14mmol)溶于15mL水中, 两溶液混合后回流8小时。反应液过滤, 旋去乙醇, 用乙酸乙酯(3×15mL)萃取, 饱和食盐水洗, 旋干。粗品用石油醚纯化得纯化合物43B(370mg, 53%产率)。

[0467] 2-甲氧基4-(4,6-二氯吡啶-2-基)甲氨基苯甲酸甲酯的制备(化合物43C)

[0468] 化合物43B(640mg, 3.6mmol), 2-甲氧基-4-氨基苯甲酸甲酯(781mg, 4.3mmol)溶于50mL二氯甲烷中, 加入无水硫酸镁(4.3mg, 36mmol), 常温搅拌12小时后过滤, 旋干后用甲醇(20mL)溶解, 并加入氰基硼氢化钠(600mg, 10mmol), 常温搅拌6小时, 旋干, 用石油醚/乙酸乙酯=5/1纯化得化合物43C(817mg, 66%产率)。MS: 341 (M+H<sup>+</sup>) .

[0469] 2-羟基4-(4,6-二氯吡啶-2-基)甲氨基苯甲酸甲酯的制备(化合物43D)

[0470] 将化合物43C(407mg, 1.2mmol)溶于二氯甲烷(40mL), -50℃下滴加三溴化硼(5mL, 5mmol), 滴加结束后升至室温反应一小时, 加入水(50mL), 用二氯甲烷(3×50mL)萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得化合物43D(370mg, 95%产率)。MS: 327 (M+H<sup>+</sup>) .

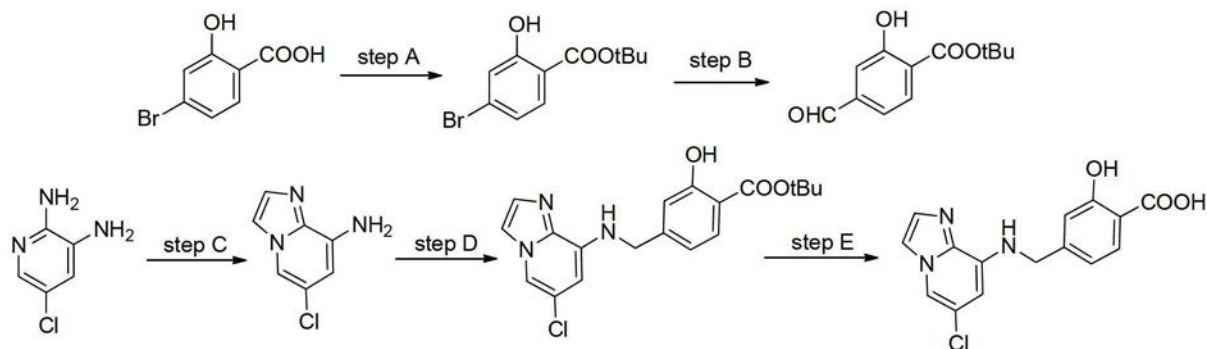
[0471] 2-羟基4-(4,6-二氯吡啶-2-基)甲氨基苯甲酸的制备(化合物43)

[0472] 将化合物43D(320mg, 0.98mmol)溶于四氢呋喃(9mL), 加入水(3mL), 氢氧化锂(450mg, 10.7mmol), 回流48小时, 加入水(20mL)用乙酸乙酯(3×50mL)萃取, 饱和食盐水洗, 旋干, 粗品用石油醚/乙酸乙酯=2/1纯化得化合物43(166mg, 57%产率)。

[0473]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 7.70 (s, 1H), 7.46 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (brs, 1H), 6.16 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 5.92 (s, 1H), 4.40 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H). MS: 313 ( $M+H^+$ ).

[0474] 实施例44 4-(((6-氯咪唑[1,2-a]吡啶-8-基)氨)甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物44)

[0475]



[0476] 4-溴-2-羟基苯甲酸叔丁酯的制备(化合物44A)

[0477] 4-溴-2-羟基苯甲酸(5g, 0.023mol)溶于二氯亚砷中, 回流三小时。冷却到室温, 旋干, 得到4-溴-2-羟基苯甲酰氯, 在0℃时加入到叔丁醇(17g, 0.23mol)二氯甲烷溶液中, 室温搅拌12小时。反应液用碳酸氢钠饱和溶液洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品经硅胶色谱石油醚洗脱提纯, 得到化合物44A(2.8g, 45%产率)。

[0478] 4-甲醛-2-羟基苯甲酸叔丁酯的制备(化合物44B)

[0479] 正丁基锂(13ml, 1.6M/L)在-60℃时加入到化合物44A(2.8g, 0.01mol)干燥的四氢呋喃溶液中, 搅拌反应2小时。然后, 加入DMF(1.61g, 0.022mol), 室温搅拌5小时。加入水, 乙酸乙酯提取三次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品经硅胶色谱石油醚/乙酸乙酯=20:1洗脱提纯, 得到化合物44B(680mg, 31%产率)。

[0480] 6-氯咪唑[1,2-a]吡啶-8-胺(化合物44C)

[0481] 氯乙醛(1.4ml, 21.0mmol)加入到5-氯吡啶-2,3-二胺(1.0g, 7mmol)的DMF溶液中, 70℃搅拌反应5小时。加入水, 乙酸乙酯提取三次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品经硅胶色谱二氯甲烷/甲醇=50:1洗脱提纯, 得到化合物44C(700mg, 60%产率)。

[0482] 4-(((6-氯咪唑[1,2-a]吡啶-8-基)氨)甲基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯(化合物44D)

[0483] 化合物44C(200mg, 1.2mmol), 化合物44B(292mg, 1.3mmol), 氰基硼氢化钠(600mg, 9.6mmol)和2滴醋酸溶于甲醇中, 80℃搅拌反应5小时。浓缩反应液, 加入水, 乙酸乙酯提取三次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品经硅胶色谱石油醚/乙酸乙酯=5:1洗脱提纯, 得到化合物44D(60mg, 13%产率)。

[0484] 4-(((6-氯咪唑[1,2-a]吡啶-8-基)氨)甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物44)

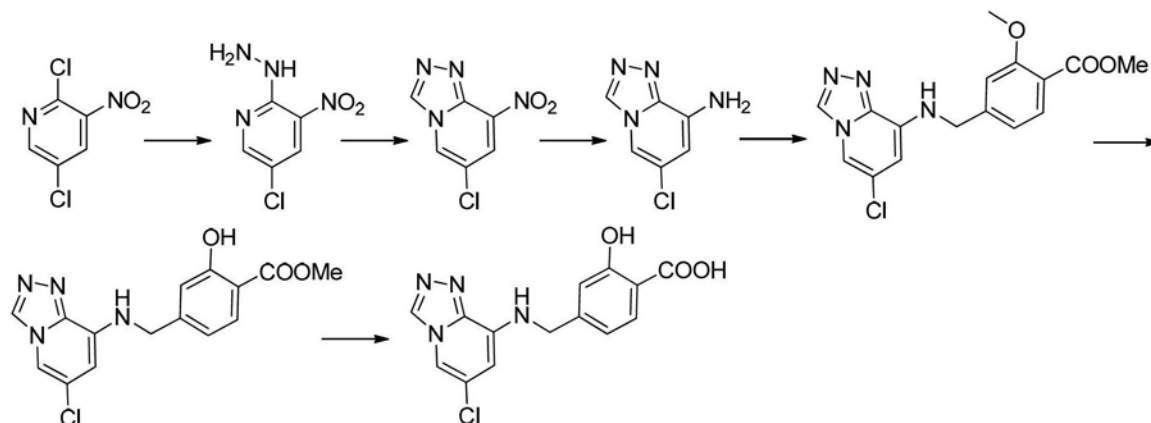
[0485] 化合物44D(20mg, 0.026mmol)溶于 $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{DCM}=1:1$ (5ml)室温搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠溶液调整PH到5, 用乙酸乙酯提取三次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品经制

备HPLC提纯得到化合物44 (5mg, 29%产率)。MS: 318.1 (M+H<sup>+</sup>) ;

[0486] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.82 (m, 2H) , 7.76 (m, 2H) , 6.92 (m, 2H) , 6.31 (d, J=1.2Hz, 1H) , 4.53 (s, 2H) .

[0487] 实施例45 4-(((6-氯-[1,2-a]三氮唑[4,3-a]吡啶-8-基)氨基)甲基)-2-羟基苯甲酸甲酯(化合物45)

[0488]



[0489] 5-氯-2-胍-3-硝基吡啶的制备(化合物45A)

[0490] 水合肼(497mg, 15.5mmol)加入到2,5-二氯-3-硝基吡啶(1g, 5.2mmol)的甲醇溶液中, 60℃搅拌反应2小时。过滤, 得到粗品化合物45A, 直接用于下一步反应(800mg, 82%产率)。

[0491] 6-氯-8-硝基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶(化合物45B)

[0492] 化合物45A(800mg, 4.26mmol)溶于原甲酸三甲酯中, 140℃搅拌反应4小时。冷却至室温, 过滤, 得到粗品化合物45B, 直接用于下一步反应(600mg, 71%产率)。

[0493] 6-氯-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-8-胺(化合物45C)

[0494] 化合物45B(73mg, 0.36mmol)和雷尼镍(120mg)悬浮于甲醇中, 氢气保护下室温搅拌12小时。过滤, 浓缩滤液。得到粗品化合物45C, 直接用于下一步反应(500mg, 98%产率)。

[0495] 4-(((6-氯-[1,2-a]三氮唑[4,3-a]吡啶-8-基)氨基)甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(化合物45D)

[0496] 化合物45C(200mg, 1.19mmol)和NaOH(48mg, 1.19mmol)溶于DMF中, 室温搅拌1小时, 加入4-(溴亚甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(340mg, 1.31mmol), 室温搅拌反应3小时。加入水, 乙酸乙酯提取三次。合并有几层, 并用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品经硅胶色谱石油醚/乙酸乙酯=2:1洗脱提纯, 得到化合物45D(100mg, 24%产率)。

[0497] 4-(((6-氯-[1,2-a]三氮唑[4,3-a]吡啶-8-基)氨基)甲基)-2-羟基苯甲酸甲酯(化合物45E)

[0498] 三溴化硼(1.2ml, 1M/L)在0℃加入到化合物45D(100mg, 1.29mmol)的二氯甲烷溶液中, 回流反应2小时。加入水, 乙酸乙酯提取三次。合并有几层, 并用无水硫酸钠干燥, 旋干。得到粗品化合物45E, 直接用于下一步反应(70mg, 73%产率)。

[0499] 4-(((6-氯-[1,2-a]三氮唑[4,3-a]吡啶-8-基)氨基)甲基)-2-羟基苯甲酸甲酯(化合物45)

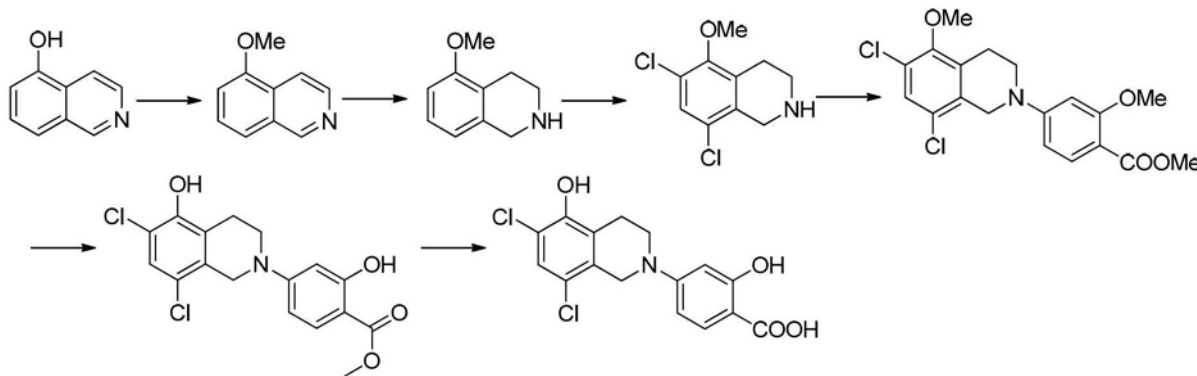
[0500] NaOH(34mg, 0.84mmol)水溶液加入到化合物45E(70mg, 0.21mmol)的甲醇溶液中回

流反应2小时。用1M盐酸调整PH至5,乙酸乙酯提取三次。合并有几层,并用无水硫酸钠干燥,旋干。粗品悬浮于乙酸乙酯中,过滤,得到化合物45(40mg,60%产率)。MS:319.1 (M+H<sup>+</sup>) ;

[0501] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.41 (m, 2H) , 7.71 (d, J=8.8Hz, 1H) , 7.59 (m, 1H) , 6.86 (m, 2H) , 6.31 (m, 1H) , 4.50 (d, J=6.4Hz, 2H) .

[0502] 实施例46 4-(6,8-二氯-5-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉基)-2-羟基苯甲酸(化合物46)

[0503]



[0504] 5-甲氧基异喹啉的制备(化合物46A)

[0505] 在零度和氮气的保护下,向化合物5-羟基异喹啉(1.45g,10mmol),三苯基膦(3.14g,12 mmol),甲醇(0.5ml,12mmol)的四氢呋喃溶液中慢慢的加入DIAD(2.83g,14mmol)。将此反应在升到室温搅拌4小时后,过滤,减压旋干溶剂,过柱得到化合物46A(1.5g,95%产率)。

[0506] 5-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备(化合物46B)

[0507] 在氢气的氛围下,将化合物46A(0.954g,6mmol)和二氧化铂的醋酸溶液升到70°C搅拌6小时后,过滤,减压旋干溶剂,用1M的氢氧化钠溶液将pH调制11左右,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干得到化合物46B(0.970g,99%产率)。

[0508] 6,8-二氯-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备(化合物46C)

[0509] 在室温下,向化合物46B(0.620g,3.8mmol)的醋酸溶液中慢慢滴加磺酰氯(1.27g,9.6mmol),将此混合液继续在室温下搅拌16小时,用水终止反应,减压旋干溶剂,用1M的氢氧化钠溶液将pH调到11左右,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干过柱得到化合物46C(263mg,30%产率)。MS (ESI+) m/z: :232 (M+H<sup>+</sup>) .

[0510] 4-(6,8-二氯-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物46D)

[0511] 在氮气保护下,将化合物46C(232mg,1mmol),4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(257mg,1.05mmol),醋酸钡(22.5mg,0.1mmol),BINAP(62.5mg,0.1mmol),碳酸铯(489mg,1.5mmol)的1,4-二氧六环溶液加热到110度搅拌4小时,然后降到室温,用水溶液终止反应,过滤,乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,减压旋干过柱得化合物46D(158mg,40%产率)。MS (ESI+) m/z: 396 (M+H<sup>+</sup>) .

[0512] 4-(6,8-二氯-5-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物46E)

[0513] 在氮气的保护下,向化合物46D(128mg,0.32mmol)的二氯甲烷溶液中慢慢的加入



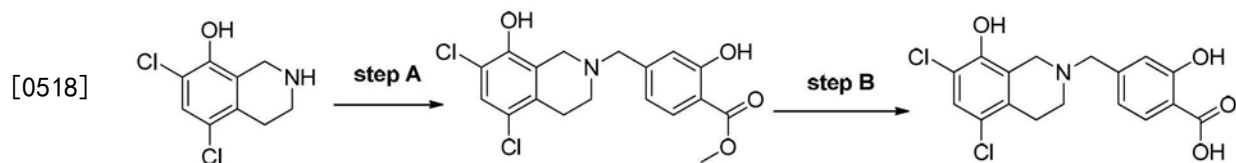
三溴化硼 (1M的二氯甲烷溶液)。将此反应在室温搅拌4小时后,用饱和的碳酸氢钠溶液终止,过滤,减压旋干溶剂得化合物46E (116mg, 99%产率)。MS (ESI+)  $m/z$ : 368 ( $M+H^+$ )。

[0514] 4-(6,8-二氯-5-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物46)

[0515] 在化合物46E (100mg, 0.27mmol) 的甲醇溶液中加入氢氧化钠的稀溶液,回流8小时,降至室温,用1M的稀盐酸将pH调至1-2,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压旋干,得化合物46 (90mg, 95%产率)。

[0516]  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400MHz):  $\delta$ 13.21 (brs, 1H), 11.41 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.61 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.42 (s, 1H), 6.60 (d,  $J=8.0$ , 1H), 6.56 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.66 (t,  $J=11.8$ , 2H), 2.79 (t,  $J=11.8$ , 2H)。MS (ESI+)  $m/z$ : 354 ( $M+H^+$ )。

[0517] 实施例47 4-((5,7-二氯-8-羟基-3,4-二羟基异喹啉-2(1H)-基)甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物47)



[0519] 4-((5,7-二氯-8-羟基-3,4-二羟基异喹啉-2(1H)-基)甲基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物47A)

[0520] 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢-8-羟基异喹啉乙酸盐 (650mg, 2.37mmol), 4-(溴甲基)-2-羟基苯甲酸甲酯 (580mg, 2.37mmol),  $K_2CO_3$  (1.31g, 9.48mmol) 和DMF (3mL) 在40℃下搅拌2小时饱和氯化铵水溶液淬灭后,分别用20mL二氯甲烷萃取三次,合并有机相,饱和食盐水洗涤一次,然后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,剩余物过柱(石油醚/乙酸乙酯=1/5)得到纯的目标化合物47A (90mg, 10%产率),黄色固体。LCMS:  $[M+1]^+$  382。

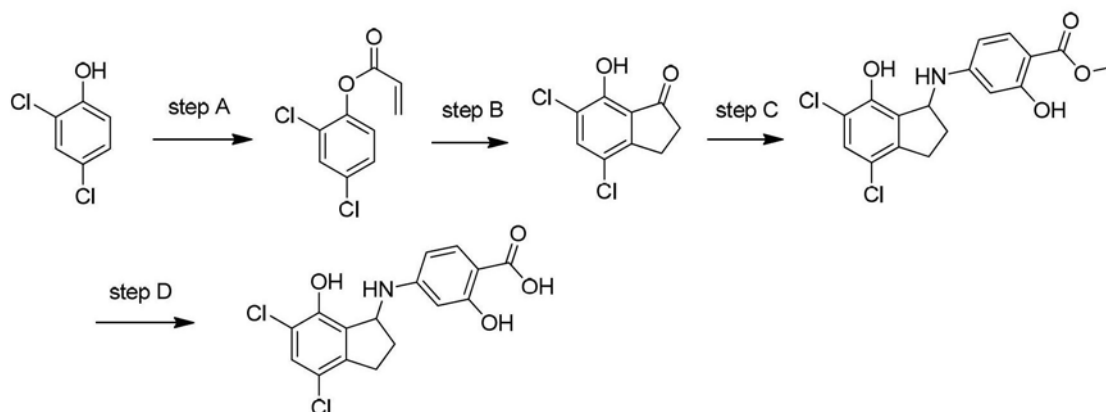
[0521] 4-((5,7-二氯-8-羟基-3,4-二羟基异喹啉-2(1H)-基)甲基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物47)

[0522] 化合物47A (90mg, 0.24mmol), KOH (66mg, 1.08mmol) 在二氧六环和水 (5/5mL) 的混合溶剂中于100℃下搅拌2小时。减压蒸干溶剂,剩下的水相用1M盐酸调pH值到5,过滤出固体,得到纯的目标化合物47 (70mg, 57%产率),黄色固体。LCMS:  $[M+1]^+$  368。

[0523]  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 9.67 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.93 (s, 1.6Hz, 1H), 6.91 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.78 (m, 2H)。

[0524] 实施例48 4-(4,6-二氯-7-羟基-2,3-二氢-1-茛氨基)-2-羟基苯甲酸甲酯(化合物48)

[0525]



[0526] 2,4-二氯苯氧基丙烯酸酯的制备(化合物48A)

[0527] 2,4-二氯苯酚(1.6g, 10mmol)和三乙胺(2g, 20mmol)溶于50ml四氢呋喃, 降温至0℃, 滴加丙烯酰氯(1.1g, 12mmol), 反应液室温搅拌1h, 之后将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩得化合物48A(2g, 92%产率)。MS: 217 (M+H<sup>+</sup>)。

[0528] 4,6-二氯-7-羟基-2,3-二氢-1-茛酮的制备(化合物48B)

[0529] 三氯化铝(12g, 90mmol)和氯化钠1.7g(30mmol)加入100ml圆底烧杯瓶, 加热到150摄氏度, 加入化合物48A2g(9.2mmol), 保持180℃反应20分钟, 趁热倒入冰水中, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 石油醚: 乙酸乙酯=20/1分离纯化, 得化合物48B为白色固体(600mg, 30%产率)。MS: 217 (M+H<sup>+</sup>)。

[0530] 4-(4,6-二氯-7-羟基-2,3-二氢-1-茛氨基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物48C)

[0531] 化合物48B(216mg, 1mmol)和4-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯(167mg, 1mmol)溶于1,2-二氯乙烷(15mL)。加入氰基硼氢化钠(126mg, 2mmol)然后加热至90摄氏度反应16小时。石油醚: 乙酸乙酯=5/1分离纯化, 得化合物48C(80mg, 22%产率)。MS: 368 (M+H<sup>+</sup>)。

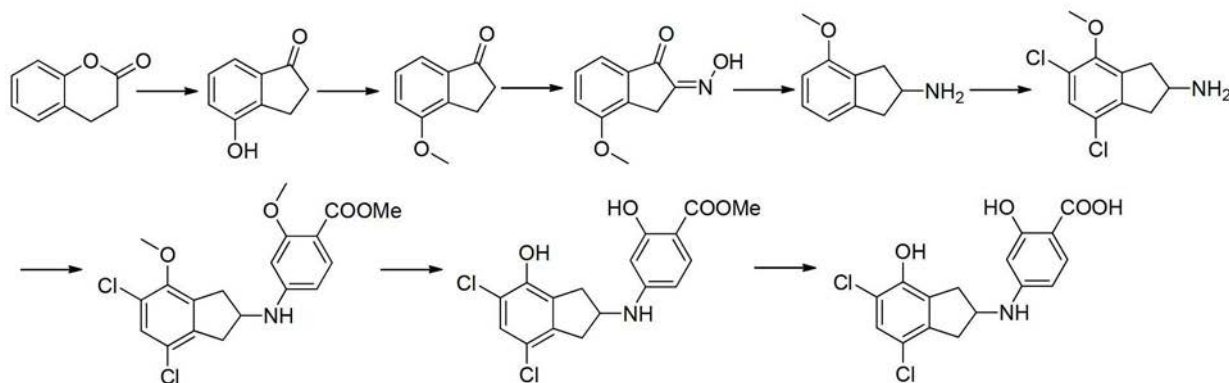
[0532] 4-(4,6-二氯-7-羟基-2,3-二氢-1-茛氨基)-2-羟基苯甲酸甲酸的制备(化合物48)

[0533] 化合物48C(80mg, 0.22mmol)溶于甲醇(10mL), 加入1M氢氧化钠(5mL, 5mmol), 反应液加热至60℃反应16h。用1N盐酸调节PH=3, 用乙酸乙酯萃取, 干燥。石油醚: 乙酸乙酯=3/1分离纯化, 得化合物48(30mg, 38%产率)。MS: 354 (M+H<sup>+</sup>)。

[0534] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ: 7.59 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.26 (m, 1H)。

[0535] 实施例49 4-(4-羟基-5,7-二氯-2,3-二氢-1H-2-茛胺基)-2-羟基基苯甲酸(化合物49)

[0536]



[0537] 4-羟基-2,3-二氢-1H-1-茚酮的制备(化合物49A)

[0538] 140℃时,在熔融的三氯化铝(96g,720mmol)和氯化钠(32g,560mmol)中滴加香豆素(5.92g,40mmol),然后将温度迅速升至180℃,并在180℃-200℃之间保持2分钟。将此混合液倒到冰水和盐酸的混合溶液中。用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干过柱得到化合物49A(3.6g,60%产率)。

[0539] 4-甲氧基-2,3-二氢-1H-1-茚酮的制备(化合物49B)

[0540] 在零度和氮气的保护下,向化合物49A(2.22g,15mmol),三苯基膦(4.72g,18mmol),甲醇(0.75ml,18mmol)的四氢呋喃溶液中慢慢的加入DIAD(2.83g,14mmol)。将此反应在 升到室温搅拌4小时后,过滤,减压旋干溶剂,过柱得到化合物49B(2.35g,97%产率)。MS(ESI+)  $m/z$ :163 ( $M+H^+$ )。

[0541] 2-(羟氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-1-茚酮的制备(化合物49C)

[0542] 向化合物49B(1.1g,6.8mmol)的无水乙醚的氯化氢溶液中慢慢的加入亚硝酸正丁酯(1.2ml,10.2mmol)。将此反应在室温搅拌1小时后降到0度继续搅拌2小时,过滤,无水乙醚洗涤,干燥得化合物49C(1.18g,91%产率)。MS(ESI+)  $m/z$ :192 ( $M+H^+$ )。

[0543] 4-甲氧基-2,3-二氢-1H-2-茚胺的制备(化合物49D)

[0544] 室温下,将化合物49A(0.954g,6mmol)和钨碳的醋酸溶液加入0.63ml的浓硫酸,在55psi的压强下氢化24小时,过滤,减压旋干溶剂,用1M的氢氧化钠溶液将pH调制10左右,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干得化合物49D(353mg,83%产率)。MS(ESI+)  $m/z$ :164 ( $M+H^+$ )。

[0545] 4-甲氧基-5,7-二氯-2,3-二氢-1H-2-茚胺的制备(化合物49E)

[0546] 在室温下,向化合物49D(353mg,2.2mmol)的醋酸溶液中慢慢滴加磺酰氯(0.47ml,5.4mmol),将此混合液继续在室温下搅拌16小时,用水终止反应,减压旋干溶剂,用1M的氢氧化钠溶液将pH调到11左右,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干得化合物49E(454mg,87%产率)。MS(ESI+)  $m/z$ :232 ( $M+H^+$ )。

[0547] 4-(4-甲氧基-5,7-二氯-2,3-二氢-1H-2-茚胺基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物49F)

[0548] 在氮气保护下,将化合物49E(150mg,0.66mmol),4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(168mg,0.69mmol),醋酸钨(15mg,0.066mmol),BINAP(42mg,0.066mmol),碳酸铯(324mg,0.99mmol)的1,4-二氧六环溶液加热到110度搅拌4小时,然后降到室温,用水溶液终止反应,过滤,乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,减压旋干过柱得化合物49F(90mg,35%产率)

.MS (ESI+)  $m/z$ : 396 ( $M+H^+$ ).

[0549] 4-(4-羟基-5,7-二氯-2,3-二氢-1H-2-茛胺基)-2-羟基基苯甲酸甲酯的制备(化合物49G)

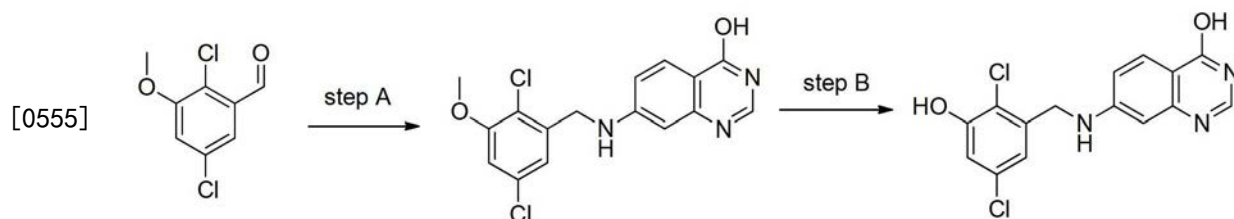
[0550] 在氮气的保护下,向化合物49F (90mg, 0.23mmol), 的二氯甲烷溶液中慢慢的加入三溴化硼(1M的二氯甲烷溶液)。将此反应在室温搅拌4小时后,用饱和的碳酸氢钠溶液终止,过滤,减压旋干溶剂得化合物49G (73mg, 89%产率)。MS (ESI+)  $m/z$ : 368 ( $M+H^+$ ).

[0551] 4-(4-羟基-5,7-二氯-2,3-二氢-1H-2-茛胺基)-2-羟基基苯甲酸的制备(化合物49)

[0552] 在化合物49G (73mg, 0.20mmol) 的甲醇溶液中加入氢氧化钠的稀溶液,回流8小时,降至室温,用1M的稀盐酸将pH调至1-2,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压旋干,得化合物49 (67mg, 95%产率)。

[0553]  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400MHz):  $\delta$ 12.92 (brs, 1H), 11.52 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.48 (d,  $J=8.8$ , 1H), 7.30 (s, 1H), 6.18 (d,  $J=8.8$ , 1H), 6.03 (s, 1H), 4.32 (brs, 1H), 3.39-3.29 (m, 1H), 2.77-2.91 (m, 4H). MS (ESI+)  $m/z$ : 354 ( $M+H^+$ ).

[0554] 实施例50 7-((2,5-二氯-3-羟基苄基)胺基)喹唑啉-4-酚(化合物50)



[0556] 7-((2,5-二氯-3-甲氧基苄基)胺基)喹唑啉-4-酚的制备(化合物50A)

[0557] 2,5-二氯-3-甲氧基苯甲醛(133mg, 0.65mmol)及7-胺基喹唑啉-4-酚(96mg, 0.6mmol)溶于甲醇中,加入硼氢化钠(46mg, 1.2mmol)后升温至回流反应12h,反应结束加水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,合并有机项,干燥,减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得固体产品化合物50A (150mg, 66%产率)。

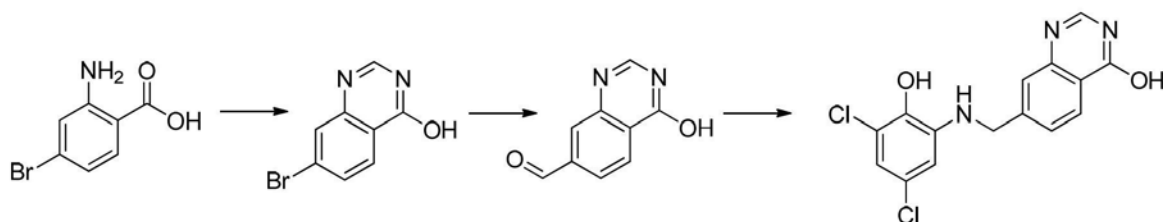
[0558] 7-((2,5-二氯-3-羟基苄基)胺基)喹唑啉-4-酚的制备(化合物50)

[0559] 化合物50A (70mg, 0.2mmol)溶于干燥的二氯甲烷中,降温至 $-30^{\circ}C$ 后加入三溴化硼(0.8mL, 0.8mmol),升至室温反应2h,反应结束加少量甲醇淬灭反应,乙酸乙酯萃取,合并有机相,干燥,减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)后得目标产物化合物50 (50mg, 75%产率)。

[0560]  $^1HNMR$  (DMSO, 400MHz):  $\delta$ 10.8 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 7.33 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.22 (s, 2H).

[0561] 实施例51 4-羟基-7-(((3,5-二氯-2-羟基苯基)氨基)甲基)喹唑啉(化合物51)

[0562]



[0563] 7-溴-4-羟基喹唑啉的制备(化合物51A)

[0564] 2-氨基-4-溴苯甲酸(2.15g, 10.0mmol), 甲脒醋酸盐(2.08g, 20mmol) 溶于乙醇(30mL)中, 回流搅拌18小时, 冷却后过滤, 收集固体得到化合物51A(1.6g, 71%产率), 黄色固体。LCMS:  $[M+1]^+$ : 225;

[0565] 4-羟基喹唑啉-7-苯甲醛的制备(化合物51B)

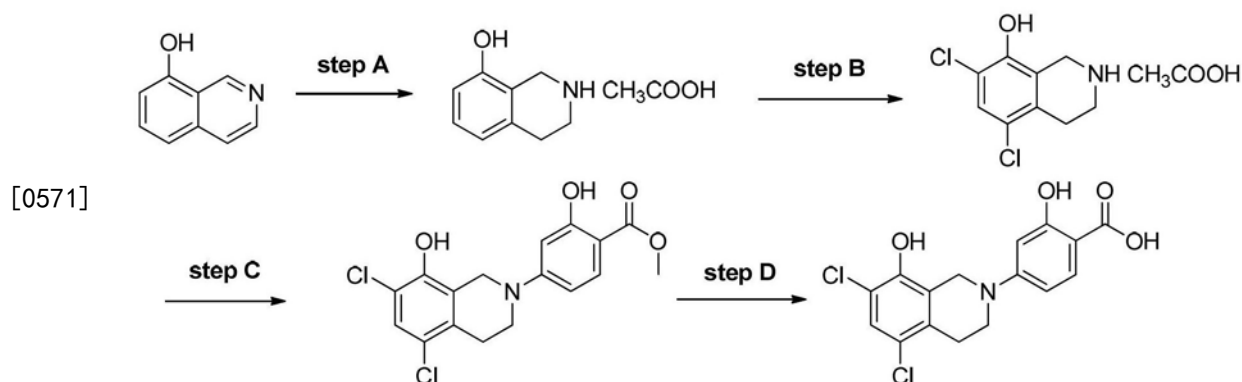
[0566] 化合物51A(896mg, 4.0mmol) 溶于THF(20mL)中, 冷却到-78℃后缓慢滴加正丁基锂 n-BuLi (1.6M, 5mL), 滴毕继续搅拌0.5小时。然后DMF(876mg, 12.0mmol) 加入到反应液中, -30℃. 搅拌3小时。以1M HCl淬灭后, 分别用20毫升乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到化合物51B(336mg, 48%产率), 黄色固体。

[0567] 4-羟基-7-(((3,5-二氯-2-羟基苯基)氨基)甲基)喹唑啉的制备(化合物51)

[0568] 化合物51B(336mg, 1.93mmol), 2-氨基-4,6-二氯苯酚(342mg, 1.93mmol), Ti(iPrO)<sub>4</sub>(548mg, 1.93mmol) 溶于1,2-二氯乙烷(20mL)中, 回流搅拌5小时, 然后NaH<sub>3</sub>BCN(25mg, 0.4mmol) 加入到反应体系中, 回流搅拌过夜。然后用水淬灭, 分别用20毫升二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤一次后用无水硫酸钠干燥, 浓缩后, 剩余物制备分离, 得到纯的化合物51(80mg, 63%产率), 黄色固体。LCMS:  $[M+1]^+$ : 336.

[0569] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ9.41(m, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.56(m, 1H), 7.50(m, 1H), 6.63(m, 2H), 6.43(s, 1H), 6.22(m, 1H), 4.52(d, J=5.6Hz, 2H), 4.41(d, J=1.6Hz, 1H), 4.27(d, J=4.8Hz, 1H).

[0570] 实施例52 4-(5,7-二氯-8-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-羟基苯甲酸(化合物52)



[0572] 1,2,3,4-四氢-8-羟基异喹啉乙酸盐的制备(化合物52A)

[0573] 8-羟基异喹啉(3.0g, 20.69mmol), PtO<sub>2</sub>(0.1g) 分散在冰醋酸(100mL)中, 氮气置换后通入氢, 然后于65℃下搅拌2天, 通过硅藻土过滤, 滤液减压蒸干, 剩余物用甲醇和乙醚结晶得到纯化合物52A(3.12g, 72%产率), 黄色固体。LCMS:  $[M+1]^+$ : 150.

[0574] 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢-8-羟基异喹啉乙酸盐的制备(化合物52B)

[0575] 化合物52A(2.65g, 18.5mmol) 溶于冰醋酸(150mL)中, 然后在冰浴下慢慢滴加磺酰氯(4.5mL, 55.5mmol), 滴加完毕后在20℃下搅拌过夜, 过滤, 固体分别用20ml 乙酸乙酯洗两次, 收集固体得到纯的化合物52B(3.0g, 75%产率), 浅黄色固体。LCMS:  $[M+1]^+$ : 218.

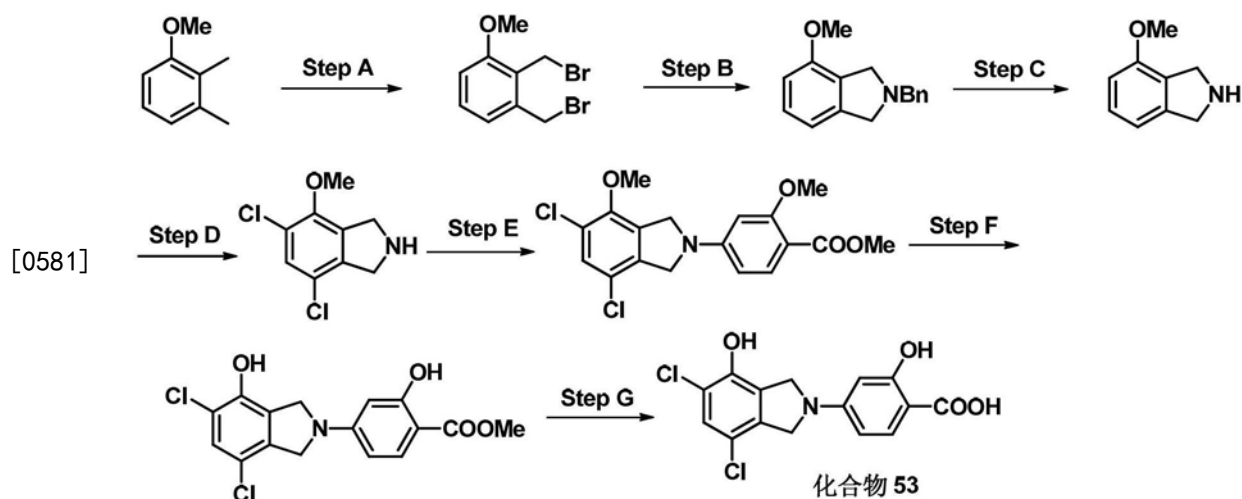
[0576] 4-(5,7-二氯-8-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物52C)

[0577] 化合物52B (1.09g, 5.0mmol), 4-溴-2-羟基苯甲酸甲酯 (1.38g, 6.0mmol), (dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub> (552mg, 0.5mmol), X-phos (238mg, 0.5mmol), t-BuOK (2.8g, 25mmol) 在甲苯 (20mL) 中于 120℃ 下封管搅拌过夜, 过滤, 滤液减压浓缩后, 剩余物过柱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到纯化合物52C (130mg, 7%产率), 黄色固体。LCMS: [M+1]<sup>+</sup>: 368.

[0578] 4-(5,7-二氯-8-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-羟基苯甲酸的制备 (化合物52)

[0579] 化合物52C (130mg, 0.35mmol), KOH (99mg, 1.77mmol) 在二氧六环和水 (10/2mL) 的混合溶剂中于 100℃ 下搅拌 2 小时。减压蒸干溶剂, 剩下的水相用 1M 盐酸调 pH 值到 5, 过滤出固体, 得到纯的目标化合物52 (70mg, 57%产率), 黄色固体。LCMS: [M+1]<sup>+</sup>: 354.

[0580] 实施例53 4-((5,7-二氯-4-羟基异喹啉-2-基)甲基)-2-羟基苯甲酸 (化合物53)



[0582] 1,2-二溴甲基-3-甲氧基苯的制备 (化合物53A)

[0583] 将 1-甲氧基-2,3-二甲基苯 (6.0g, 44.1mmol), N-溴代丁二酰亚胺 (16.0g, 89.88mmol) 和过氧化苯甲酰 (0.5g) 溶于四氯化碳 (100mL), 回流 8 小时后将溶剂旋干, 加 20mL 水, 用二氯甲烷 (3×30mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用石油醚纯化得化合物53A (10.2g, 79%产率)。

[0584] 2-苄基-4-甲氧基异喹啉的制备 (化合物53B)

[0585] 冰浴下, 将化合物53A (2.70g, 9.18mmol) 和三乙胺 (2.7mL) 溶于三氯甲烷 (30mL) 中, 然后缓慢滴加溶有苄胺 (1mL) 的三氯甲烷 (10mL) 溶液。室温搅拌 5 小时后, 蒸干溶剂, 硅胶柱层析 (DCM/MeOH=10/1) 得无色油状物53B (1.55g, 70%产率)。

[0586] 4-甲氧基异喹啉的制备 (化合物53C)

[0587] 4atm 下, 化合物53B (1.55g, 6.48mmol) 在甲醇溶剂中, 利用 10% 钨碳直接氢化得化合物53C (0.85g, 88%产率)。

[0588] 5,7-二氯-4-甲氧基异喹啉的制备 (化合物53D)

[0589] 在室温下, 向化合物53C (0.85g, 5.70mmol) 的醋酸溶液中慢慢滴加磺酰氯 (1.2mL, 2.5eq), 将此混合液继续在室温下搅拌 36 小时, 用水终止反应, 减压旋干溶剂, 用 1M 的氢氧化钠溶液将 pH 调到 11 左右, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得化合物53D (0.95g, 75%产率)。

[0590] 4-(5,7-二氯-4-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物53E)

[0591] 在氮气保护下,将化合物53D(315mg,1.4mmol),4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(385mg,1.05eq),醋酸钨(35mg,0.1eq),BINAP(85mg,0.1eq),碳酸铯(420mg,1.5eq)的DMF溶液加热到110℃搅拌4小时,然后降到室温,用水溶液终止反应,过滤,乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,减压旋干过柱得化合物53E(210mg,38%产率)。

[0592] 4-(5,7-二氯-4-羟基异吲哚啉-2-基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物53F)

[0593] 在氮气的保护下,向化合物53E(140mg,0.37mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中慢慢的加入三溴化硼(1M的二氯甲烷溶液,2.2mL)。将此反应在室温搅拌2小时后,用饱和的碳酸氢钠溶液终止,过滤,减压旋干溶剂得化合物53F(120mg,94%产率)。

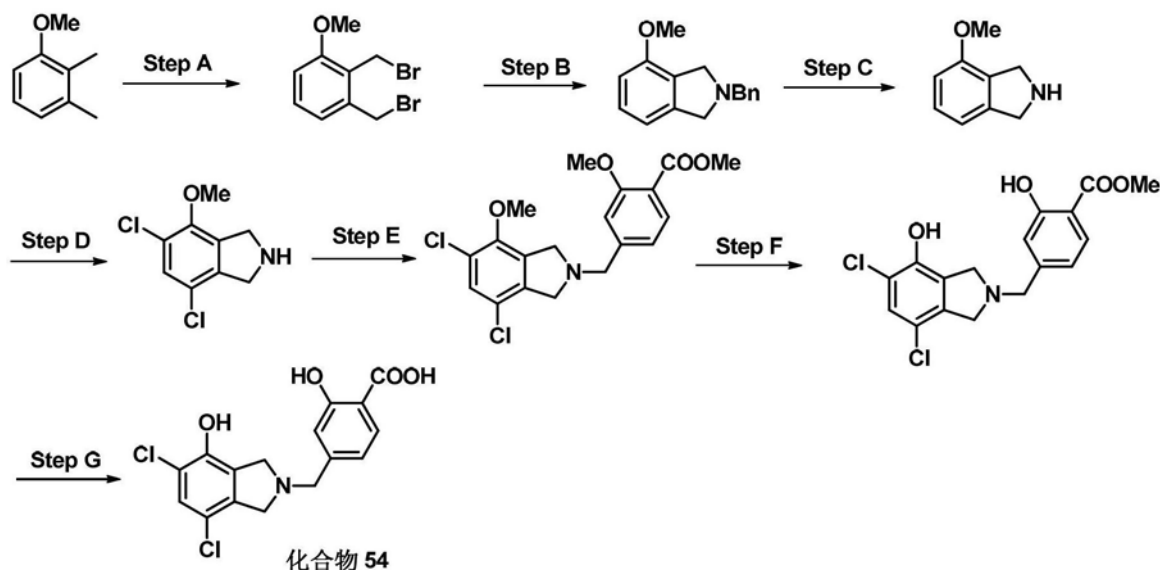
[0594] 4-((5,7-二氯-4-羟基异吲哚啉-2-基)甲基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物53)

[0595] 在化合物53F(120mg,0.34mmol)的甲醇溶液中加入氢氧化钠的稀溶液,回流3小时,降至室温,用1M的稀盐酸将pH调至1-2,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压旋干,得化合物53(93mg,80%产率)。MS:340.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0596] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz):δ11.54(d,J=2.0Hz,1H),10.30(s,1H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),7.47(s,1H),6.28(dd,J<sub>1</sub>=9.2Hz,J<sub>2</sub>=2.0Hz,1H),6.06(d,J=2.0Hz,1H),4.71(s,2H),4.65(s,2H)。

[0597] 实施例54 4-((5,7-二氯-4-羟基异吲哚啉-2-基)甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物54)

[0598]



[0599] 1,2-二溴甲基-3-甲氧基苯的制备(化合物54A)

[0600] 将1-甲氧基-2,3-二甲基苯(6.0g,44.1mmol),N-溴代丁二酰亚胺(16.0g,89.88mmol)和过氧化苯甲酰(0.5g)溶于四氯化碳(100mL),回流8小时后将溶剂旋干,加20mL水,用二氯甲烷(3×30mL)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,粗品用石油醚纯化得化合物54A(10.2g,79%产率)。

[0601] 2-苄基-4-甲氧基吲哚林的制备(化合物54B)

[0602] 冰浴下,将化合物1A(2.70g,9.18mmol)和三乙胺(2.7mL)溶于三氯甲烷(30mL)中,

然后缓慢滴加溶有苄胺(1mL)的三氯甲烷(10mL)溶液。室温搅拌5小时后,蒸干溶剂,硅胶柱层析(DCM/MeOH=10/1)得无色油状物54B(1.55g,70%)。

[0603] 4-甲氧基吡啶林的制备(化合物54C)

[0604] 4atm下,化合物1B(1.55g,6.48mmol)在甲醇溶剂中,利用10%钨碳直接氢化得化合物54C(0.85g,88%)。

[0605] 5,7-二氯-4-甲氧基吡啶林的制备(化合物54D)

[0606] 在室温下,向化合物54C(0.85g,5.70mmol)的醋酸溶液中慢慢滴加磺酰氯(1.2mL,2.5eq),将此混合液继续在室温下搅拌36小时,用水终止反应,减压旋干溶剂,用1M的氢氧化钠溶液将pH调到11左右,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干得化合物54D(0.95g,75%产率)。

[0607] 4-((5,7-二氯-4-甲氧基异吡啶啉-2-基)甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物54E)

[0608] 冰浴下,氢化钠(80mg,1.92mmol)加至化合物54D(300mg,1.60mmol)的DMF(10mL)溶液中,搅拌15分钟后,将溶有4-溴甲基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(420mg,1.60mmol)的DMF(5mL)溶液缓慢滴加至反应体系,该反应物升至室温搅拌2小时,反应完成后加入水,乙酸乙酯萃取,粗品使用石油醚/乙酸乙酯=10:1纯化得到化合物54E,为白色固体(170mg,30%产率)。

[0609] 4-((5,7-二氯-4-羟基异吡啶啉-2-基)甲基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物54F)

[0610] 在氮气的保护下,向化合物54E(170mg,0.43mmol),的二氯甲烷(20ml)溶液中慢慢的加入三溴化硼(1M的二氯甲烷溶液,2.6mL)。将此反应在室温搅拌4小时后,用饱和的碳酸氢钠溶液终止,过滤,减压旋干溶剂得化合物54F(150mg,93%产率)。

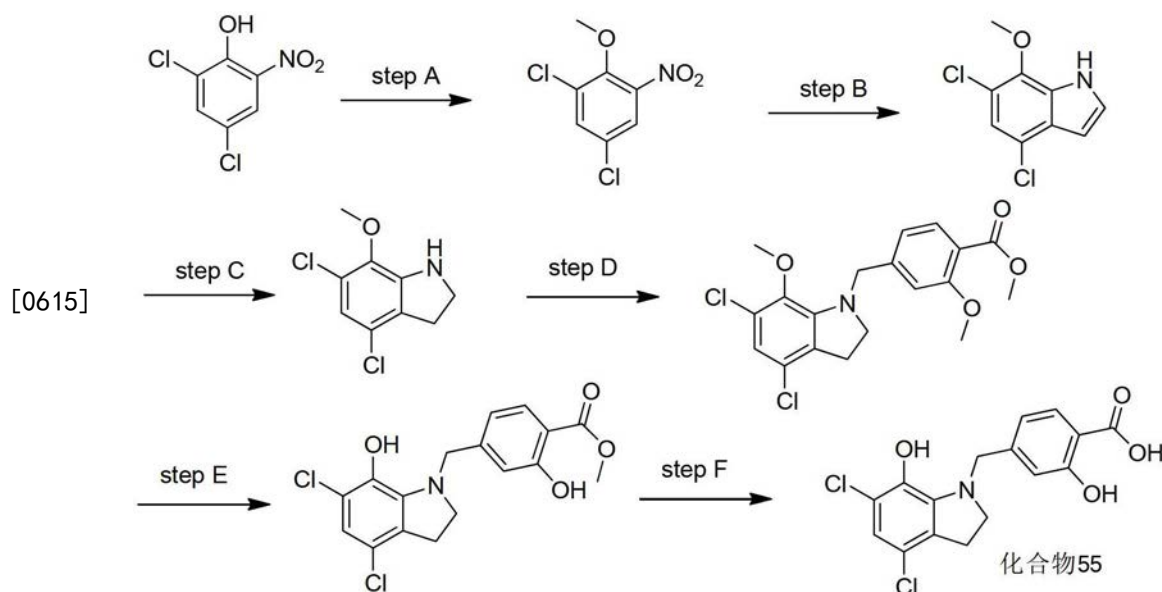
[0611] 4-((5,7-二氯-4-羟基异吡啶啉-2-基)甲基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物54)

[0612] 在化合物54E(150mg,0.41mmol)的甲醇溶液中加入氢氧化钠的稀溶液,回流3小时,降至室温,用1M的稀盐酸将pH调至1-2,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压旋干,得化合物54(140mg,97%产率)。MS:354.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0613] <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz): $\delta$ 7.92(d,J=8.8Hz,1H),7.33(s,1H),7.03(s,1H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),4.43(s,2H),4.42(s,2H),4.33(d,J=5.6Hz,2H)。

[0614] 实施例55 甲基-4{(4,6-二氯-7-羟基-1-二氢吡啶基)甲基}-2-羟基苯甲酸(化合物55)





[0616] 2-甲氧基-3,5-二氯硝基苯的制备(化合物55A)

[0617] 将2,4-二氯-6-硝基苯酚(1g, 4.8mmol)溶于四氢呋喃(20ml)中,然后加入三苯基膦(2.52g, 9.6mmol)和甲醇(0.23g, 7.2mmol),加完后,氮气保护下,冰水浴下,将DIAD(1.94g, 9.6mmol)缓慢的滴加到反应混合液中,加完后继续搅拌2小时,减压下出去四氢呋喃,过柱纯化得到化合物55A(0.97g, 91%)

[0618] 4,6-二氯-7-甲氧基-1-氢吡啶的制备(化合物55B)

[0619] 化合物55A(1g, 0.45mmol)溶于20ml四氢呋喃中,在氮气保护下,-35度下,缓慢的滴加乙烯基溴化镁,(2.32g, 18mmol),加完后,继续搅拌10分钟,升温至室温,继续搅拌1小时,将饱和的氯化铵的水溶液缓慢的滴加到反应混合液中,加完后,加入水和乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取两次。有机相饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过柱纯化得到产品(190mg, 22.2%)。

[0620] 2,4-二氯-7-甲氧基-1-二氢吡啶的制备(化合物55C)

[0621] 化合物55B(312mg, 1.44mmol)溶于10ml醋酸,然后氰基硼氢化钠缓慢的分批次的加入到反应混合液中,加完后室温搅拌过夜,将反应液缓慢的滴加到碳酸氢钠的饱和溶液中,用乙酸乙酯萃取两次,有机相饱和食盐水洗,旋干,得到粗品过柱纯化得到产品55C(140mg, 63.5%产率)。

[0622] 甲基-4{(4,6-二氯-7-甲氧基-1-二氢吡啶基)甲基}-2-甲氧基苯甲酯的制备(化合物55D)

[0623] 化合物55C(140mg, 0.64mmol), 4-溴甲基-2甲氧基苯甲酸甲酯(200mg, 0.77mmol)溶于20ml乙腈中,然后加入二异丙基乙胺(5.1mg, 0.14mmol)和四丁基碘化铵,加完后,升温至70度反应4小时,减压下旋蒸除去溶剂,加入乙酸乙酯,水洗,萃取2次,合并有机相,饱和食盐水洗,干燥旋干过柱纯化得到55D(200mg, 78.8%产率)。

[0624] 甲基-4{(4,6-二氯-7-羟基-1-二氢吡啶基)甲基}-2-羟基苯甲酯的制备(化合物55E)

[0625] 化合物55D(450mg, 1.14mmol)溶于二氯甲烷(15ml)中,在-50℃下,缓慢的滴加 $\text{BBr}_3$ (2.28g, 9.14mmol)的二氯甲烷溶液,加完后,反应混合液升温到室温反应,3小时,加入

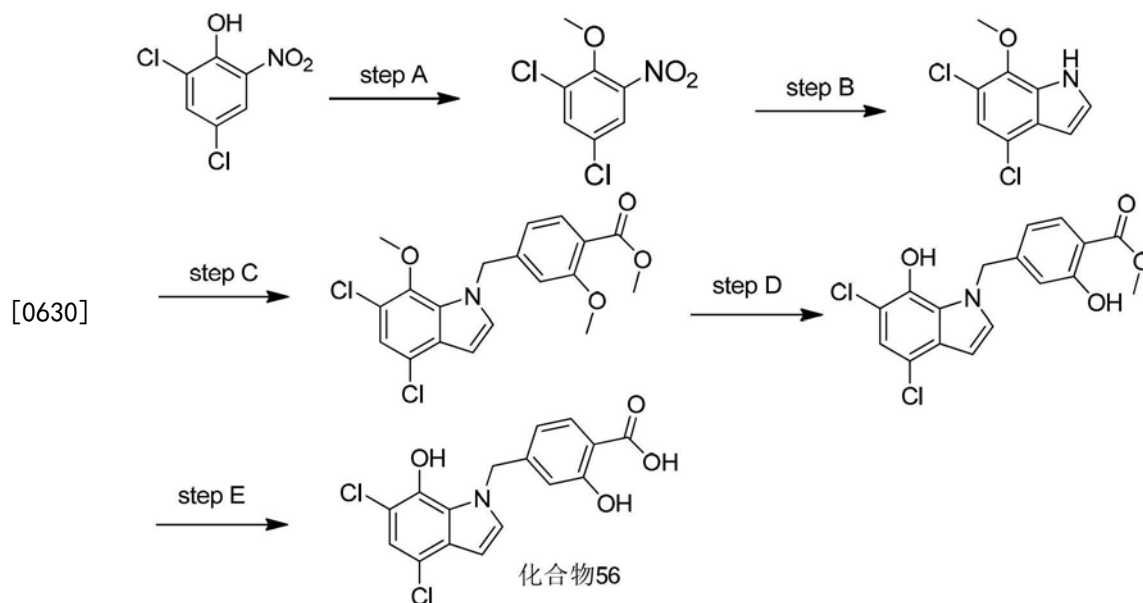
水将三溴化硼淬灭,反应液用饱和的碳酸氢钠水溶液调节PH到7,用乙酸乙酯萃取2次,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,得到产品(250mg)不纯化直接下一步。

[0626] 甲基-4{(4,6-二氯-7-羟基-1-二氢吡咯基)甲基}-2-羟基苯甲酸的制备(化合物55)

[0627] 化合物55E(250mg,1.14mmol)溶于5ml四氢呋喃中,将氢氧化锂(2.28mg,9.14mmol)的5ml水溶液,加入到反应液中,反应混合物搅拌过夜,减压下除去四氢呋喃,水层用乙酸乙酯萃取2次,饱和食盐水洗,干燥旋干,过柱纯化得到化合物55(120mg,50.3%产率)。

[0628]  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$ :13.3(s,1H),9.16(s,1H),7.75-7.73(d,1H),6.86-6.84(d,2H),6.72(s,1H),4.67(s,2H),3.34(s,2H),2.91-2.87(m,2H)。

[0629] 实施例56 甲基-4{(4,6-二氯-7-羟基-1-氢吡咯基)甲基}-2-羟基苯甲酸(化合物56)



[0631] 2-甲氧基-3,5-二氯硝基苯的制备(化合物56A)

[0632] 将2,4-二氯-6-硝基苯酚(1g,4.8mmol)溶于四氢呋喃(20ml)中,然后加入三苯基膦(2.52g,9.6mmol)和甲醇(0.23g,7.2mmol),加完后,氮气保护下,冰水浴下,将DIAD(1.94g,9.6mmol)缓慢的滴加到反应混合液中,加完后继续搅拌2小时,减压下出去四氢呋喃,过柱纯化得到化合物56A(0.97g,91%产率)

[0633] 4,6-二氯-7-甲氧基-1-氢吡咯的制备(化合物56B)

[0634] 化合物56A(1g,0.45mmol)溶于20ml四氢呋喃中,在氮气保护下,-35度下,缓慢的滴加乙烯基溴化镁,(2.32g,18mmol),加完后,继续搅拌10分钟,升温至室温,继续搅拌1小时,将饱和的氯化铵的水溶液缓慢的滴加到反应混合液中,加完后,加入水和乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取两次。有机相饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过柱纯化得到化合物56B(190mg,22.2%产率)。

[0635] 甲基-4{(4,6-二氯-7-甲氧基-1-氢吡咯基)甲基}-2-甲氧基苯甲酯的制备(化合物56C)

[0636] 化合物56B(166mg,0.77mmol)溶于10mlDMF中,在冰水浴下,缓慢的加入钠氢,加完

后继续搅拌半小时,缓慢的加入4-溴甲基-2-甲氧基-苯甲酯(239mg,0.92mmol),加完后搅拌过夜,,加入水稀释,用乙酸乙酯萃取2次,合并有机相,水洗3次,饱和食盐水洗,干燥旋干过柱纯化得到56C(174mg,57.6mmol)。

[0637] 甲基-4{(4,6-二氯-7-羟基-1-氢吡啶基)甲基}-2-羟基苯甲酯的制备(化合物56D)

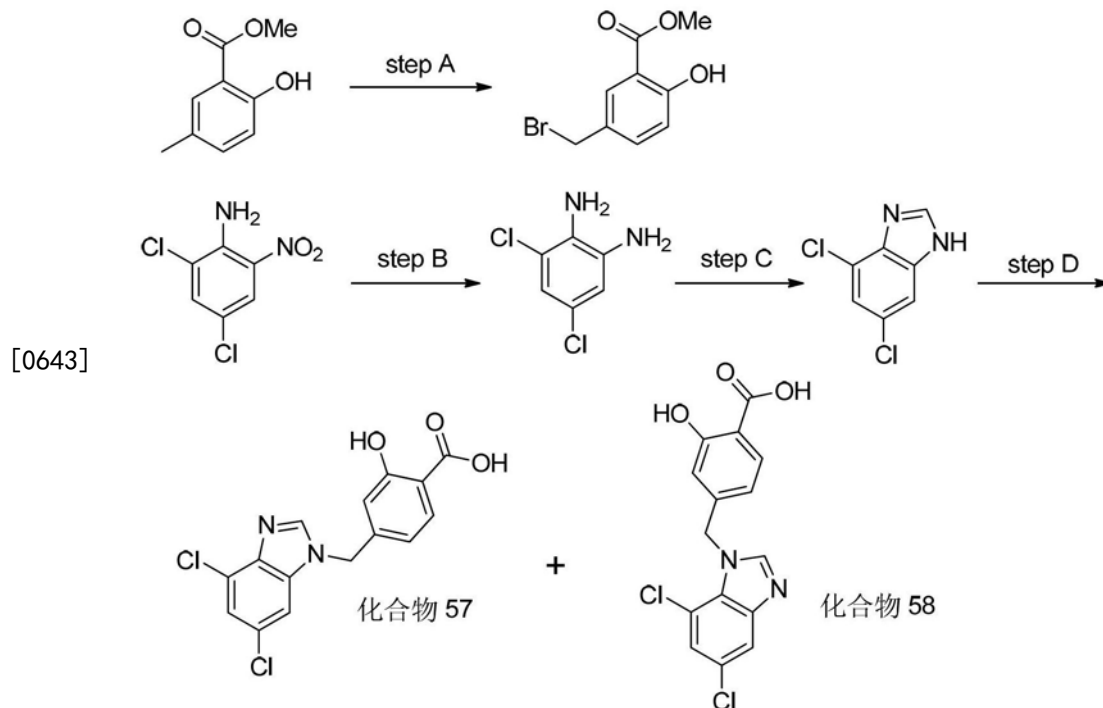
[0638] 化合物56C(170mg,0.43mmol)溶于二氯甲烷(15ml)中,在-50℃下,缓慢的滴加 $\text{BBr}_3$ 的二氯甲烷溶液,加完后,反应混合液升温到室温反应,3小时,加入水将三溴化硼淬灭,反应液用饱和的碳酸氢钠水溶液调节PH到7,用乙酸乙酯萃取2次,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,得到化合物56D(120mg)不纯化直接下一步。

[0639] 甲基-4{(4,6-二氯-7-羟基-1-氢吡啶基)甲基}-2-羟基苯甲酸的制备(化合物56)

[0640] 化合物56D(120mg,0.33mmol)溶于5ml四氢呋喃中,将氢氧化锂(69mg,1.64mmol)的5ml水溶液,加入到反应液中,反应混合物搅拌过夜,减压下除去四氢呋喃,水层用乙酸乙酯萃取2次,饱和食盐水洗,干燥旋干,过柱纯化得到化合物56(50mg,43.3%产率)。

[0641]  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,DMSO) $\delta$ :13.97(s,1H),11.31(s,1H),7.72-7.70(d,1H),7.55-7.54(s,1H),6.63-6.61(d,1H),6.52-6.48(m,2H),5.68(s,2H)。

[0642] 实施例57和58 4-((4,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物57)和4-((5,7-二氯-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物58)



[0644] 5-溴甲基-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物57A)

[0645] 往回流的2-羟基-5-甲基苯甲酸甲酯(5g,30mmol)的四氯化碳(20mL)溶液中滴加溴(1.73mL,30mmol)的四氯化碳(20mL)。20分钟后,用饱和过硫酸钠溶液淬灭,旋去溶剂,用二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗,得产品,无需纯化,直接用于下一步反应。MS:245(M+H<sup>+</sup>)。

[0646] 3,5-二氯-1,2-苯二胺的制备(化合物58B)

[0647] 往2,4-二氯-6硝基苯胺(5g,24mmol)的甲醇(20mL)溶液中加入兰尼镍(500mg),在氢气下常温搅拌24小时,过滤,旋干,萃取,饱和食盐水洗,浓缩的产物(4.1g,95%产率)。

MS:177.1 ( $M+H^+$ )。

[0648] 4,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑的制备(化合物58C)

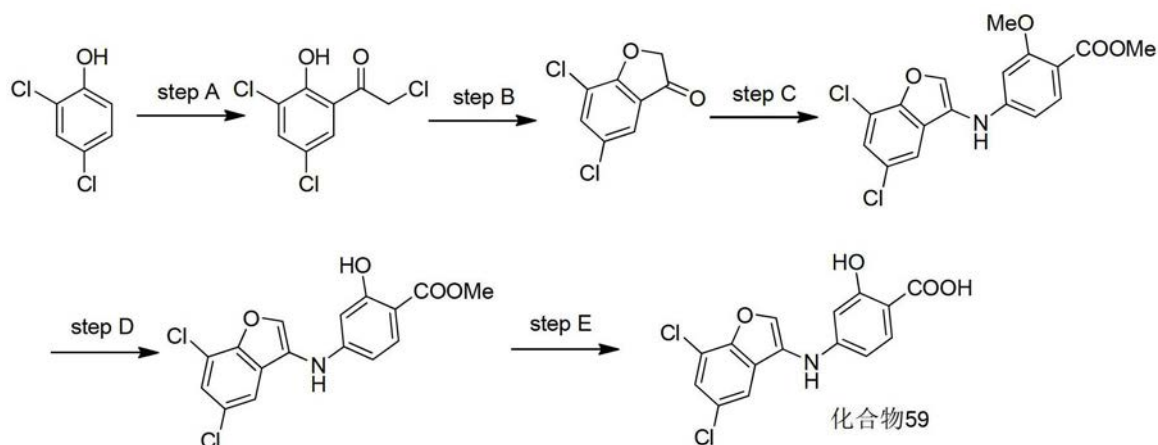
[0649] 将化合物58B(1g, 5.6mmol)溶于原甲酸三乙酯(10mL), 120℃下反应8小时, 旋干的产物(1g, 100%产率), 无需纯化, 直接用于下步反应。

[0650] 4-((4,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-2-羟基苯甲酸和4-((5,7-二氯-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-2-羟基苯甲酸的制备(化合物57和化合物58)

[0651] 将化合物57A(2g, 8.2mmol), 化合物58C(400mg, 2.13mmol), 碳酸铯(7g, 21.5mmol)和二甲氧六环(20mL)于145℃下反应8小时, 反应混合物制备得化合物57(80mg, 11%产率)和化合物58(100mg, 14%产率)。MS:337 ( $M+H^+$ )。化合物57:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d-dmsO)  $\delta$ :8.60(s, 1H), 7.77-7.75(m, 2H), 7.43(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.81-6.78(m, 1H), 5.56(s, 2H)。化合物58:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d-dmsO)  $\delta$ :8.58(s, 1H), 7.82(d, J=2Hz, 1H), 7.75(d, J=8Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 6.60-6.55(m, 2H), 5.77(s, 2H)。

[0652] 实施例59 4-((5,7-二氯苯并呋喃-3-基)氨基)-2-羟基苯甲酸(化合物59)

[0653]



[0654] 2-氯-1-(3,5-二氯-2-羟基苯基)乙酮的制备(化合物59A)

[0655] 氯乙酰氯(1.35mL, 18mmol)加入到2,4-二氯苯酚(2.44g, 15mmol)中, 搅拌下140~150℃, 反应15小时。趁热一次性加入氯化铝(2g, 15mmol), 在130~140℃下继续搅拌8小时。却至室温, 加入冰水, 乙酸乙酯萃取(3×50mL), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 石油醚/乙酸乙酯(30/1)分离纯化得暗黄色固体化合物59A(3.6g, 99%产率)。

[0656] 5,7-二氯苯并呋喃-3-酮的合成(化合物59B)

[0657] 化合物59A(2.8g, 12mmol)溶于乙醇(25mL), 回流10分钟, 快速加入乙酸钠(1g, 12mmol), 继续回流7分钟。迅速冷却, 在冰水浴下静置1小时。加入水, 乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 石油醚/乙酸乙酯(40/1)分离纯化得化合物59B(615mg, 30%产率)。

[0658] 4-((5,7-二氯苯并呋喃-3-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物59C)

[0659] 化合物59B(204mg, 1mmol), 4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(217mg, 1.2mmol), 对甲苯磺酸(19mg, 0.1mmol)溶于甲苯中, 回流分水4小时。冷却至室温, 加入乙酸乙酯稀释, 分别用饱和NaHCO<sub>3</sub>, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 石油醚/乙酸乙酯(6/1)分离纯化得化合物59C(179mg, 50%产率)。

[0660] 4-((5,7-二氯苯并呋喃-3-基)氨基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备(化合物59D)

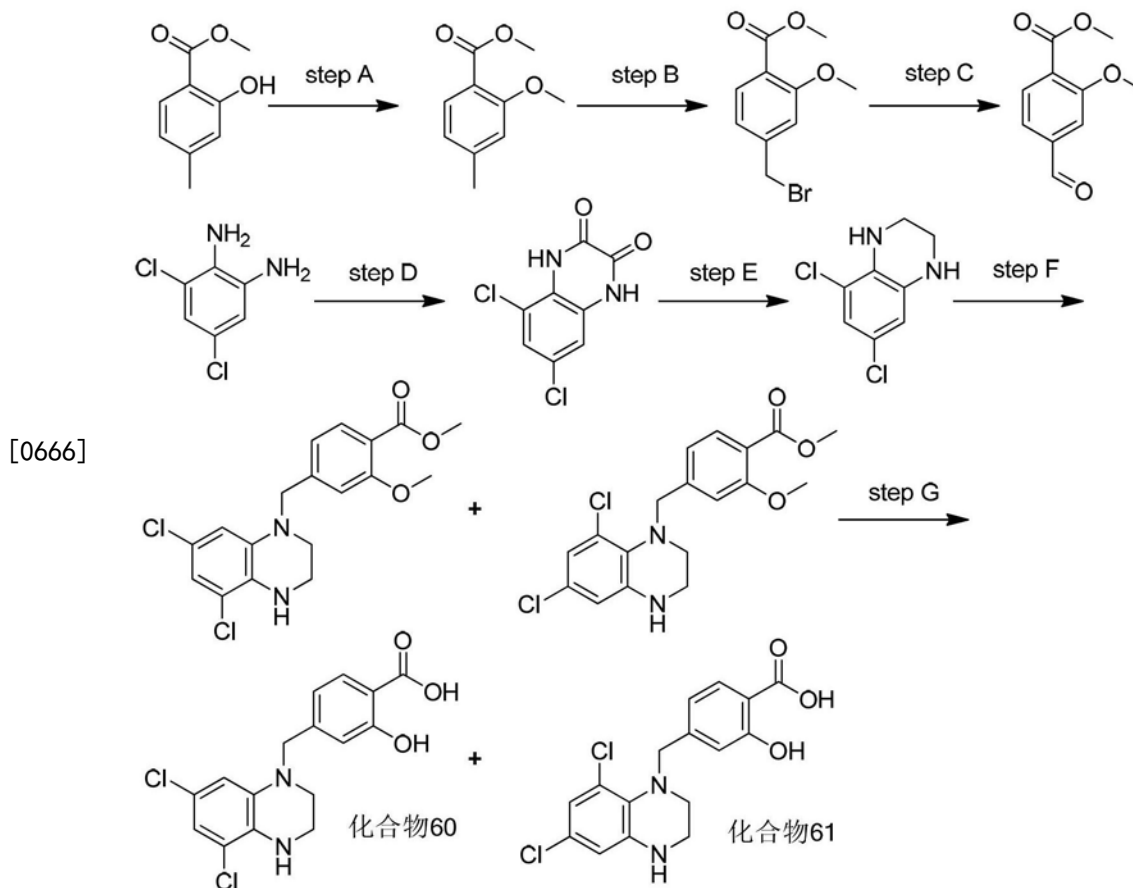
[0661] 冰水浴下,三溴化硼(0.49mL,1M二氯甲烷溶液,0.49mmol)滴加到化合物59C(179mg,0.49mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中,继续搅拌1小时。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>,乙酸乙酯萃取(3×50mL),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,石油醚/乙酸乙酯(8/1)分离纯化得化合物59D(120mg,70%产率)。

[0662] 4-((5,7-二氯苯并呋喃-3-基)氨基)-2-羟基苯甲酸的合成(化合物59)

[0663] 化合物59D(120mg,0.34mmol)溶于甲醇(5mL),水(5mL)和四氢呋喃(5mL),加入LiOH(280mg,6.8mmol),加热至60℃,继续搅拌12小时。冷却至室温,旋转蒸发除去甲醇,加入1N盐酸调节pH到2~3,乙酸乙酯萃取(3×10mL),饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,旋干,石油醚/乙酸乙酯(2/1)分离纯化得化合物59(110mg,96%产率)。

[0664] <sup>1</sup>H NMR(DMSO,400MHz): $\delta$ 13.32(brs,1H),11.52(brs,1H),8.74(s,1H),8.41(s,1H),7.82(d,J=2Hz,1H),7.63-7.65(m,2H),6.56(dd,J=2,8Hz,1H),6.41(d,J=2.4Hz,1H)。

[0665] 实施例60和61 4-((5,7-二氯-3,4-二氢喹啉-1(2H)基)亚甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物60)和4-((6,8-二氯-3,4-二氢喹啉-1(2H)基)亚甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物61)



[0667] 2-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯的制备(化合物60A)

[0668] 钠氢(2.68g,0.067mol)悬浮于100mL干燥的N,N-二甲基甲酰胺中,室温下加入2-羟基-4-甲基苯甲酸甲酯(8.00g,0.048mol)和碘甲烷(13.63g,0.096mol)。室温搅拌4小时,加水淬灭,乙酸乙酯萃取,合并,干燥,经石油醚/乙酸乙酯=10/1过柱分离纯化得化合物60A(8.10g,93%产率)。MS:181.1(M+H)。

[0669] 4-溴甲基-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物60B)

[0670] 将化合物60A(8.10g, 0.045mol)溶于100mL四氯化碳溶液中, 0℃下, 加入过氧化苯甲酰(544mg, 0.225mmol)和N-溴代丁二酰亚胺(8.00g, 0.045mol)。反应液回流搅拌过夜。加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 合并, 干燥, 经石油醚/乙酸乙酯=20/1过柱分离纯化得目标产物60B(8.44g, 72%产率)。MS: 259.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0671] 4-醛基-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物60C)

[0672] 将化合物60B溶于80mL乙醇溶液中, 50℃下加入80mL硝酸银(8.41g, 0.050mol)的水溶液, 在该温度下继续搅拌4小时。滤除固体, 真空旋除乙醇, 剩余物用乙酸乙酯萃取, 合并, 干燥, 经石油醚/乙酸乙酯=10/1过柱分离纯化得目标产物60C(2.71g, 43%产率)。MS: 195.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0673] 5,7-喹啉-2,3(1H,4H)-二酮的制备(化合物60D)

[0674] 将化合物3,5-二氯-1,2-苯二胺(390mg, 2.20mmol)溶于10mL乙二酸二乙酯中, 130℃封管反应过夜。大量固体生成, 过滤, 用少量乙醇洗涤, 干燥得目标物60D(377mg, 74%产率)。MS: 231.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0675] 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉的制备(化合物60E)

[0676] 将化合物60D(377mg, 1.63mmol)溶于15mL四氢呋喃溶液中, 0℃下滴加硼烷-四氢呋喃溶液(1M, 5mL)。滴加完毕, 升温, 回流搅拌过夜。滴加甲醇淬灭, 饱和氯化钠水溶液水洗, 有机相经石油醚/乙酸乙酯=10/1过柱纯化得化合物60E(300mg, 91%产率)。MS: 203.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0677] 4-((5,7-二氯-3,4-二氢喹啉-1(2H)基)亚甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(化合物60F)和4-((6,8-二氯-3,4-二氢喹啉-1(2H)基)亚甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(化合物61F)的制备

[0678] 将化合物60E(300mg, 1.48mmol)和化合物60C(287mg, 1.48mmol)溶于10mL甲醇中, 向反应液中加入一滴醋酸和氰基硼氢化钠(279mg, 4.44mmol)。90℃搅拌反应过夜。加水淬灭反应, 旋除甲醇, 乙酸乙酯萃取, 合并, 干燥, 经石油醚/乙酸乙酯=10/1过柱纯化得化合物60F和61F的混合产物(252mg, 45%总产率)。MS: 381.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0679] 4-((5,7-二氯-3,4-二氢喹啉-1(2H)基)亚甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物60)和4-((6,8-二氯-3,4-二氢喹啉-1(2H)基)亚甲基)-2-羟基苯甲酸(化合物61)的制备

[0680] 将混合物60F和61F(252mg, 0.661mmol)溶于10mL二氯甲烷溶液中, 滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(1M, 13mL)。反应液回流搅拌过夜。加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 合并, 干燥, 浓缩, 粗品经HPLC制备分离得化合物60(20mg, 8%产率)和化合物61(5mg, 2%产率)。

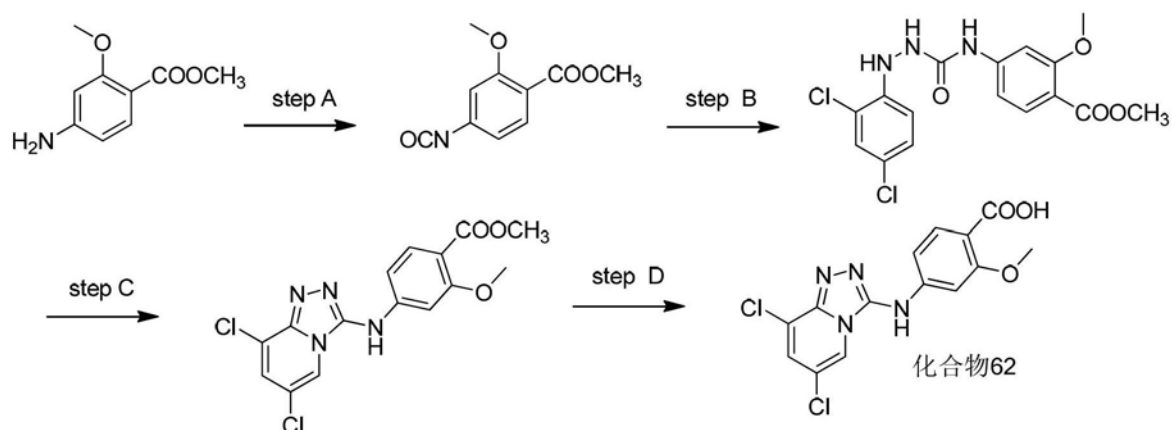
[0681] 化合物60: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.85-7.87 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 6.58 (brs, 1H), 6.29-6.30 (d, J=2Hz, 1H), 4.9 (s, 2H), 4.47 (brs, 2H), 3.48 (brs, 2H), 6.55-6.58 (m, 2H)。MS: 353.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0682] 化合物61: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.86-7.88 (d, J=8Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.62-6.63 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.57-6.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.27-3.29 (t, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=4.4Hz, 2H), 2.84-2.86 (t, J<sub>1</sub>=4.4Hz, J<sub>2</sub>=4.8Hz, 2H)。MS: 353.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0683] 实施例62 4-((6,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)氨基)-2-甲氧基苯

甲酸(化合物62)

[0684]



[0685] 4-异氰酸酯-2-甲氧基-苯甲酸甲酯的制备(化合物62A)

[0686] 4-氨基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(181mg, 1mmol)溶于5mL无水二氯甲烷中,搅拌下加入三光气(198mg, 0.66mmol),加入三滴吡啶。室温下搅拌30min。滤液减压旋干,得化合物62A为白色固体(207mg, 100%产率)。直接应用于下一步。

[0687] 甲基4-(2-(2,4-二氯苯基)氨基脒)-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物62B)

[0688] 化合物62A(207mg, 1mmol)溶于10mL无水甲苯中,室温搅拌下加入2,4-二氯苯肼(176mg, 1mmol),反应液经过氮气/空气置换后,加热回流搅拌1h。滤液减压旋干,得浅黄色产物化合物62B(380mg, 97.9%产率)。MS: 385 (M+H<sup>+</sup>)。

[0689] 4-甲基-((6,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3a]吡啶-3-氨基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物62C)

[0690] 化合物62B(380mg, 1mmol)溶于10mL无水甲苯中,缓慢滴加入1mL三氯氧磷,该反应液氮气保护下加热回流12小时。冷却至室温后,滤液减压旋干,得黄色化合物62C(300mg, 81.7%产率)。MS: 367 (M+H<sup>+</sup>)。

[0691] 4-((6,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸的制备(化合物62D)

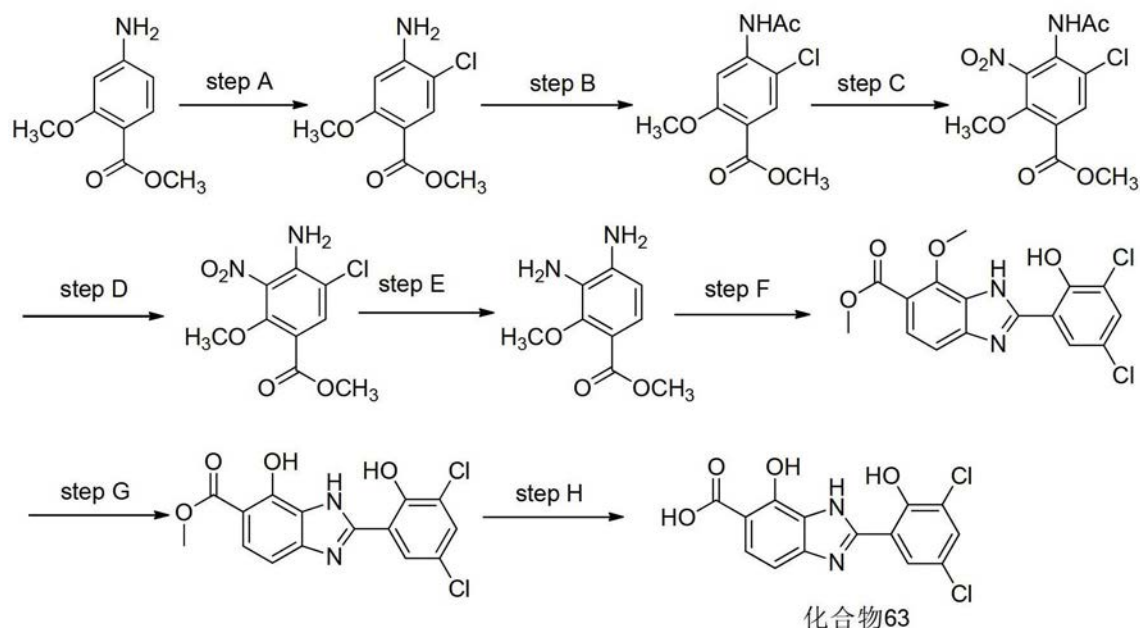
[0692] 化合物62C(300mg, 0.82mmol)溶于5mL四氢呋喃及5mL(5N, NaOH)水溶液中,反应液加热60℃下回流8小时,减压旋干溶剂。加入1N HCl调pH值至中性,乙酸乙酯萃取,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,减压旋干溶剂后所得固体在乙酸乙酯/石油醚=1/3重结晶得白色目标化合物62(50mg, 53.1%产率)。

[0693] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 8.77 (s, 1H), 7.71 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (d, J=1.2Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)。MS: 363 (M+H<sup>+</sup>)。

[0694] 实施例63 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-7-羟基-1H-苯并[咪唑]-6-甲酸(化合物63)



[0695]



[0696] 甲基4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物63A)

[0697] 室温下,将4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(5g,27.6mmol)和N-氯代丁二酰亚胺(4.05g,30.36mmol)溶于干燥的乙腈中,缓慢升温至回流搅拌3小时。薄层析检测,当反应原料完全消失,降至室温,减压浓缩,粗产品固体产物用石油醚/乙酸乙酯(1:20)重结晶的类白色固体化合物63A(5.3g,90%产率)。

[0698] 甲基4-乙酰氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物63B)

[0699] 室温下,将乙酰氯(15mL)和乙酸(100mL)搅拌两个小时。将63A(5g,23.3mmol)加入上述反应液中,搅拌升温至回流12小时。薄层析检测,当反应原料消失后,降至室温,减压浓缩,加入水(200mL),析出大量沉淀,过滤,真空干燥得化合物63B(4g,67%产率)。

[0700] 甲基4-乙酰氨基-5-氯-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯的制备(化合物63C)

[0701] 室温下,将发烟硝酸(12mL)缓慢的滴加到化合物63B(3.6g,14.0mmol),滴加完毕后室温下搅拌20分钟,将反应液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取,有机相用饱和的食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥过夜,减压浓缩,得化合物63C(2.8g,67%产率)。

[0702] 甲基4-氨基-5-氯-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯的制备(化合物63D)

[0703] 化合物63C(3.0g,9.9mmol)溶于30mL甲醇中,向其中加入2mL浓硫酸后加热回流过夜,冷却至室温后,反应液倒入200mL冰水中,乙酸乙酯萃取有机相,有机相用饱和的食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,得到化合物63D直接用于下一步(2.1g,82%产率)。

[0704] 甲基3,4-二氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物63E)

[0705] 化合物63D(2.5g,9.6mmol),16mL三乙胺和钯碳(2.3g)在甲醇、氮气保护、4个大气压下搅拌16个小时,反应结束后,过滤除去钯碳,滤液旋干,柱色谱分离(石油醚/乙酸乙酯=3:2)得到化合物63E(1.3g,40%产率)。

[0706] 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-7-甲氧基-1H-苯并[咪唑]-6-碳酸甲酯的制备(化合物63F)

[0707] 化合物63E(1.3g,6.6mmol)和3,5-二氯水杨醛(1.52g,7.95mmol)在25mL硝基苯中



搅拌回流两个小时,冷却至室温后,大量沉淀析出,过滤,滤饼用石油醚洗涤,得到化合物63F(2.0g,85%产率)。

[0708] 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-7-羟基-1H-苯并[咪唑]-6-碳酸甲酯的制备(化合物63G)

[0709] 化合物63F(150mg,0.41mmol)溶于10mL二氯甲烷中,冷却至-20℃后,逐滴加入1.2mL三溴化硼溶液并保持温度在-10℃,滴加完后,反应液在室温下搅拌过夜,薄层色谱检测初始原料消失后,加入12mL水淬灭反应,有机相用二氯甲烷萃取,饱和的食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,旋干得到粗产品直接用于下一步反应(60mg,47%产率)。

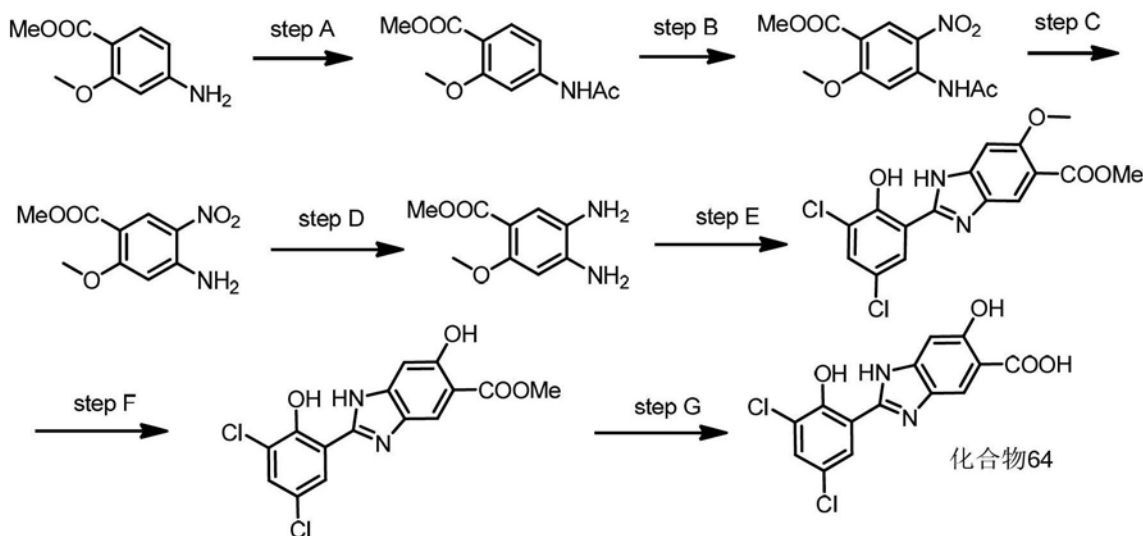
[0710] 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-7-羟基-1H-苯并[咪唑]-6-甲酸的制备(化合物63)

[0711] 化合物63G(500mg,1.42mmol)和氢氧化锂(300mg,7.1mmol)在甲醇和水的混合溶液中(3/1,20mL)搅拌回流过夜,滤液加压蒸干,乙酸乙酯萃取,水相用1M的盐酸调节PH=3,过滤后得到化合物63(120mg,25%产率)。MS:339(M+H<sup>+</sup>)。

[0712] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ:14.0(s,1H),13.8(s,1H),12.3(s,1H),8.2~8.1(m,1H),7.7(t,J=8.0Hz,1H),7.68(s,1H),7.16(d,J=7.2Hz,1H)。

[0713] 实施例64 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-羟基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(化合物64)

[0714]



[0715] 4-乙酰氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物64A)

[0716] 室温下,将4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(10g,55mmol)和三乙胺(8.4g,83mmol)溶于干燥的二氯甲烷中,缓慢滴加乙酰氯(5.8mL,66mmol),滴毕室温搅拌12h,反应结束加饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,反应液分别用水和饱和食盐水洗涤,干燥有机层,减压浓缩,得固体产物化合物64A(11g,90%产率),未经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0717] 4-乙酰氨基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯的制备(化合物64B)

[0718] 室温下,将化合物64A(2.2g,10.0mmol)悬浮于三伏乙酸酐中,搅拌下至完全溶解接受降温至-10℃,在此温度下缓慢滴加浓硝酸(4mL,50mmol),滴毕升温至室温,继续搅拌3h后将反应液倾入冰水中,乙酸乙酯萃取(100mL×3),合并有机相,干燥,减压浓缩得化合物64B(2.8g,67%产率)。

[0719] 4-乙酰氨基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯的制备(化合物64C)

[0720] 室温下,将碳酸钾(6.2g,45mmol)加到化合物64B(2.6g,9.0mmol)的甲醇溶液中,持续搅拌3h后将反应体系减压浓缩,所得粗产品溶于水中(20mL),乙酸乙酯萃取(100mL×3),合并有机相,干燥,加压浓缩后直接用于下一步反应(1.94g,95%产率)。

[0721] 4,5-二氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物64D)

[0722] 将化合物64C(1.94g,8.6mmol),Pd/C(200mg)加入到甲醇中,氢气保护下室温搅拌16h,反应结束,过滤除去固体不溶物,所得滤液减压浓缩后柱层析得化合物64D(1.5g,89%产率)。

[0723] 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯的制备(化合物64E)

[0724] 将化合物64D(130mg,0.66mmol)和3,5-二氯水杨醛(152mg,0.8mmol)溶于硝基苯(3mL)中,加热至回流反应2h,反应结束将反应液冷却至室温,过滤,所得固体用石油醚洗涤后直接用于下一步反应(160mg,64%产率)。

[0725] 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-羟基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯的制备(化合物64F)

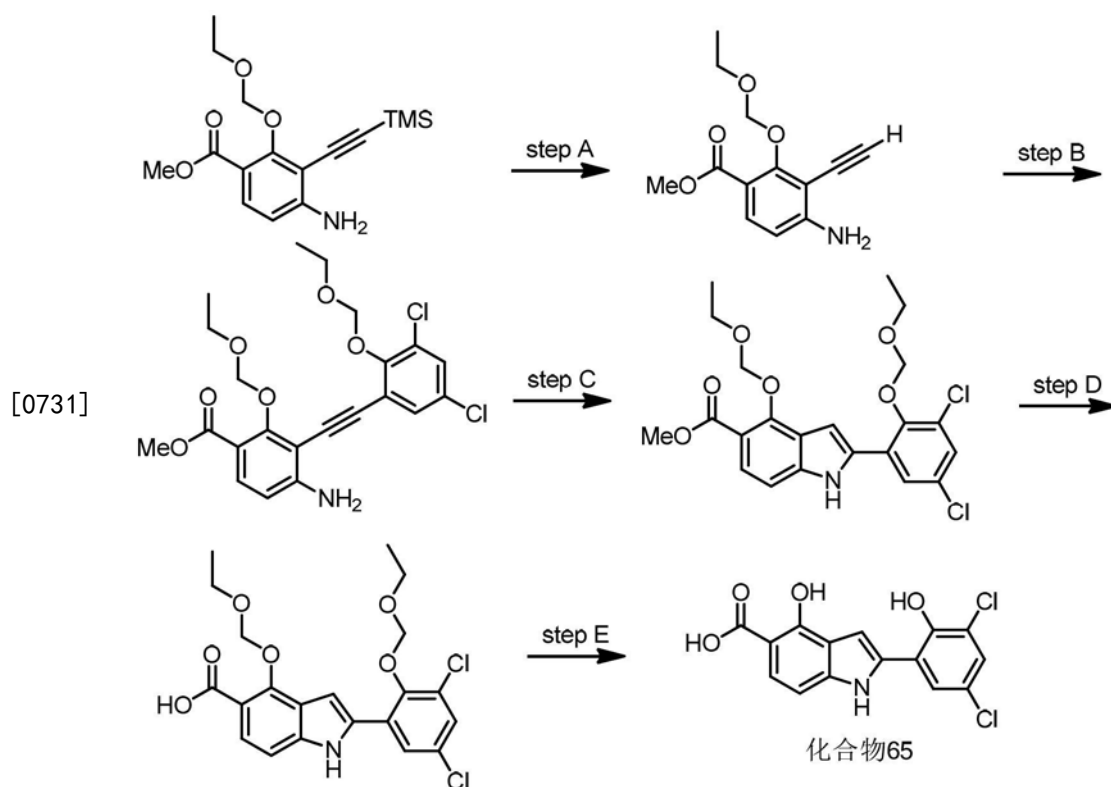
[0726] 化合物64E(80mg,0.21mmol)溶于二氯甲烷中,降温至-20℃后缓慢滴加三溴化硼(0.1mL),滴毕,室温搅拌至反应结束,加水淬灭反应,二氯甲烷萃取(2×10mL),合并有机相,干燥,减压浓缩后直接用于下一步反应。

[0727] 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-羟基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸的制备(化合物64)

[0728] 将化合物64F溶于四氢呋喃和水的混合溶液中,加入氢氧化钾后升温至回流反应14h,反应结束减压除去大部分溶剂,残留液加10mL水稀释,稀盐酸稀释至酸性,乙酸乙酯萃取,合并有机相,干燥减压浓缩后得化合物64(50mg,70%两步产率)MS:339(M+H<sup>+</sup>)。

[0729] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)δ:14.0(s,1H),13.8(s,1H),12.3(s,1H),8.2~8.1(m,1H),7.7(t,J=8.0Hz,1H),7.68(s,1H),7.16(d,J=7.2Hz,1H)。

[0730] 实施例65 2-(3,5-二氯-2-(羟基)苯基)-4-(羟基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物65)



[0732] 甲基-4-氨基-2-(乙氧甲氧基)-3-苯乙炔的制备(化合物65A)

[0733] 在甲基-4-氨基-2-(乙氧甲氧基)-3-苯乙炔基三甲基硅烷(500mg, 1.56mmol) 甲醇溶液中加入碳酸钾(418mg, 3.12mmol)。反应液室温搅拌1.5小时。反应结束后, 加入水, 用乙酸乙酯提取三次。合并有几层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品化合物65A未提纯直接用于下一步反应(250g, 64%产率)。

[0734] 4-氨基-3-((3,5-二氯-2-(乙氧甲氧基)苯基)乙炔基)-2-(乙氧甲氧基)苯甲酸甲酯的制备(化合物65B)

[0735] 化合物65A(250mg, 1mmol), 三苯基磷二氯化钡(42mg, 0.06mmol), 碘化亚铜(11mg, 0.06mmol), 和三乙胺(505mg, 5mmol)溶于15ml DMF中, 用氮气抽换气三次。1,5-二氯-2-(乙氧甲氧基)-3-碘苯(365mg, 1.2mmol) DMF溶液被加入到以上混合物中。反应液加热到40℃, 氮气保护下搅拌3小时。加水, 用乙酸乙酯提取三次。合并有几层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品用硅胶色谱柱石油醚/乙酸乙酯=12:1洗脱液洗脱提纯, 得到化合物65B(300mg, 64%产率)。

[0736] 2-(3,5-二氯-2-(乙氧甲氧基)苯基)-4-(乙氧甲氧基)-1氢-吡啶-5-甲酸甲酯的制备(化合物65C)

[0737] 在化合物65B(300mg, 0.64mmol)的DMF溶液中加入叔丁醇钾(144mg, 1.28mmol)。反应液在80℃反应搅拌2小时。加入水, 用乙酸乙酯提取三次。合并有几层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品用硅胶色谱柱石油醚/乙酸乙酯=12:1洗脱液洗脱提纯, 得到化合物65C(250mg, 73%产率)。

[0738] 2-(3,5-二氯-2-(乙氧甲氧基)苯基)-4-(乙氧甲氧基)-1氢-吡啶-5-甲酸的制备(化合物65D)

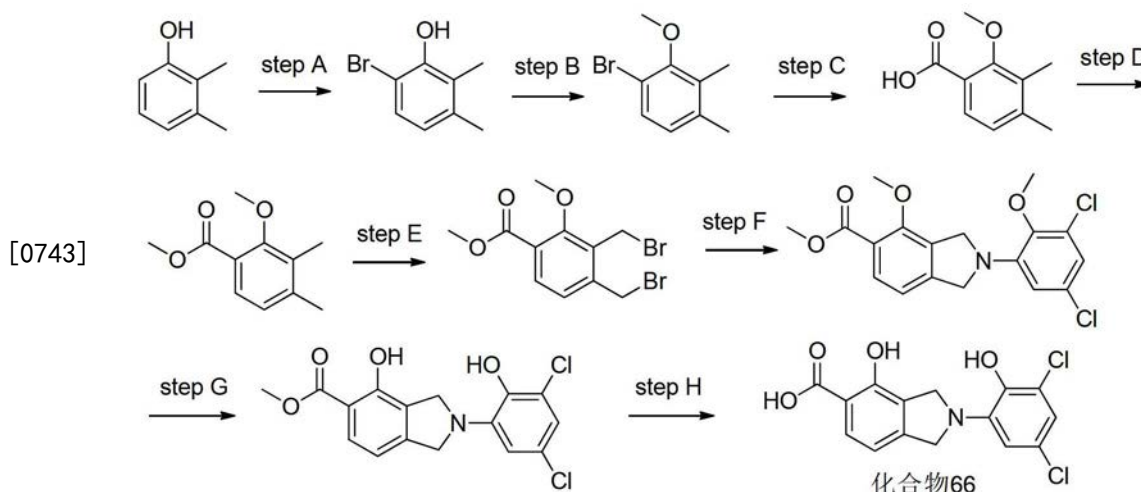
[0739] 在化合物65C(200mg, 0.43mmol)的甲醇溶液中, 加入氢氧化钠(68.5mg, 1.7mmol)

水溶液。反应液回流反应2小时。用1M盐酸调整PH至5,反应液用乙酸乙酯提取三次。合并有几层,用无水硫酸钠干燥,浓缩。粗品用硅胶色谱柱二氯甲烷/甲醇=8:1洗脱液洗脱提纯,得到化合物65D(80mg,40%产率)。

[0740] 2-(3,5-二氯-2-(羟基)苯基)-4-(羟基)-1H-吡咯-5-甲酸的制备(化合物65)

[0741] 在化合物65D(80mg,0.203mmol)甲醇溶液中加入3M盐酸(67 $\mu$ l)。反应液50℃搅拌10分钟。加入饱和碳酸氢钠溶液,调整PH至5,然后用乙酸乙酯提取三次。合并有几层,用无水硫酸钠干燥,浓缩。粗品用制备HPLC得到化合物65(4mg,6%产率)。MS:338.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0742] 实施例66 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-4-羟基异吲哚啉-5-甲酸(化合物66)



[0744] 6-溴-2,3-二甲基苯酚的制备(化合物66A)

[0745] 将2,3-二甲基苯酚(1.2g,10mmol)和二异丙胺(101mg,1.0mmol)溶于干燥的氯甲烷(50mL)中,缓慢滴加NBS(1.78g,10mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液,滴毕室温搅拌过夜。反应结束加入20mL2N的硫酸洗涤,萃取,合并有机相,干燥,减压浓缩后柱层析(石油醚洗脱)得化合物66A(1.2g,60%产率)

[0746] 1-溴-2-甲氧基-3,4-二甲基苯的制备(化合物66B)

[0747] 化合物66A(1.13g,5.6mmol)溶于干燥的四氢呋喃中,一次加入甲醇(215mg,6.7mmol)和三苯基膦(1.76g,6.7mmol),降温至0℃,缓慢滴加DIAD(1.58g,7.84mmol),室温反应三小时,反应结束直接浓缩,柱层析(石油醚洗脱)得化合物66B(1.1g,84%产率)。

[0748] 2-甲氧基-3,4-二甲基苯甲酸的制备(化合物66C)

[0749] 化合物66B(840mg,3.93mmol)溶于干燥的四氢呋喃(40mL)中,-78℃下缓慢滴加正丁基锂,滴毕在此温度搅拌1小时后向反应体系中融入二氧化碳气体,持续1小时后加水淬灭,加氢氧化钠溶液调节pH至碱性,乙酸乙酯萃取出去部分杂质,水层调至酸性,乙酸乙酯萃取,合并有机相。干燥,减压浓缩后得化合物66C(450mg),未进一步处理直接用于下一步反应。

[0750] 2-甲氧基-3,4-二甲基苯甲酸甲酯的制备(化合物66D)

[0751] 化合物66C(450mg,2.5mmol)溶于甲醇(10mL)中,滴加几滴浓硫酸后升温至回流,反应12小时,反应结束减压浓缩,所得粗产品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得化合物66D(374mg,78%产率)。

[0752] 3,4-二溴甲基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯的制备(化合物66E)

[0753] 化合物66D(370mg,1.9mmol),NBS(676mg,3.8mmol),BPO(25mg,0.1mmol)溶于四氯化碳(10mL)中,升温至回流反应5h,反应结束反应液加水洗涤,有机层经干燥后减压浓缩,粗产品柱层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1)后得化合物66E(360mg,54%产率)。

[0754] 2-(3,5-二氯-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基异吲哚啉-5-甲酸甲酯的制备(化合物66F)

[0755] 化合物66E(75.5mg,0.21mmol)3,4-二氯-2-甲氧基苯胺(140mg,0.21mmol),碳酸钾(87mg,0.63mmol)和碘化钠(32mg,0.21mmol)加入到干燥的DMF(10mL)中,升温回流反应1h后加少量水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,合并有机相,干燥,减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1)后得化合物66F(57mg,70%产率)。

[0756] 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-4-羟基异吲哚啉-5-甲酸甲酯的制备(化合物66G)

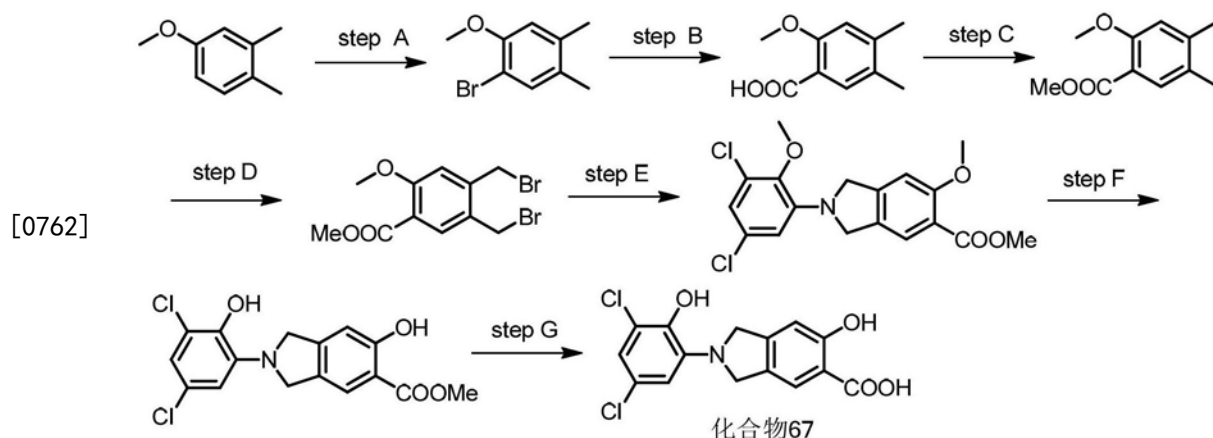
[0757] 化合物66F(58mg,0.15mmol)溶于干燥的二氯甲烷中,降温至-30℃后加入三溴化硼(0.6mL,0.6mmol),升至室温反应2h,反应结束加少量甲醇淬灭反应,乙酸乙酯萃取,合并有机相,干燥,减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1)后得化合物66G(50mg,50%产率)。

[0758] 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-4-羟基异吲哚啉-5-甲酸的制备(化合物66)

[0759] 化合物66G(50mg,0.14mmol)溶于水(1.0mL)和二氧六环(1.0mL)的混合液中,加入氢氧化钠后升温至回流,反应结束后加入乙酸乙酯萃取除去大部分杂质,水层调至酸性,乙酸乙酯萃取,有机层经干燥后减压浓缩,粗产品柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)后得化合物66(45mg,95%产率)。

[0760]  $^1\text{H}$ NMR(DMSO,400MHz): $\delta$ 9.12(s,1H),7.76(d,1H, $J$ =8.0Hz),6.95(d,1H, $J$ =8.0Hz),6.89(d,1H, $J$ =2.4Hz),6.72(d,1H, $J$ =2.4Hz),4.78(s,4H)。

[0761] 实施例67 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-羟基异吲哚啉-5-甲酸(化合物67)



[0763] 1-溴-2-甲氧基-4,5-二甲基苯的制备(化合物67A)

[0764] 4-甲氧基-1,2-二甲基苯(4.87g,35.8mmol)溶于500mL二氯甲烷后降温至零下70℃,滴加溴素(1.84mL,35.8mmol)。滴加完成后,零下70℃搅拌1h。TLC(正己烷)显示反应完成,反应液先后用饱和碳酸氢钠水溶液,亚硫酸钠水溶液和食盐水洗涤。干燥,浓缩,在正己烷中结晶得到白色固体化合物67A(7.0g,91%产率)。

[0765] 2-甲氧基-4,5-二甲基苯甲酸的制备(化合物67B)

[0766] 化合物67A(2.0g,9.3mmol)溶于30mL四氢呋喃中,降温至零下70℃,滴加正丁基锂

正己烷溶液(11.6mL, 18.6mmol)。低温反应2h, 通入干燥的二氧化碳30分钟, 期间反应温度不高于零下50℃。继续低温反应2h, TLC(正己烷)显示反应完成, 反应体系小心用水淬灭, 用乙酸乙酯洗涤(20mL\*3)。水相用2N盐酸将pH值调到2~3, 用乙酸乙酯萃取(20mL\*3), 饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到白色化合物67B(1.7g, 100%产率)。MS: 181 (M+H<sup>+</sup>)。

[0767] 2-甲氧基-4,5-二甲基苯甲酸甲酯的制备(化合物67C)

[0768] 化合物67B(1.7g, 9.4mmol)溶于20mL甲醇中, 滴加浓硫酸(0.5mL), 反应体系回流4h。TLC(甲醇/二氯甲烷=1/50)显示反应完成。将甲醇旋干, 再溶于乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠溶液和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到黄色油状物直接用于下一步反应(1.2g, 66%产率)。MS: 195 (M+H<sup>+</sup>)。

[0769] 2-甲氧基-4,5-二溴甲基苯甲酸甲酯的制备(化合物67D)

[0770] 化合物67C(1.2g, 6.2mmol)溶于30mL四氯化碳中, 加入N-溴代丁二酰亚胺(2.4g, 13.6mmol)和过氧化苯甲酰(150mg, 0.62mmol)。反应体系加热回流4h, TLC(乙酸乙酯/石油醚=1/10)显示反应完成, 减压旋干溶剂。柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/100~1/30)得到化合物67D(0.7g, 33%产率)和粗品(0.6g)。MS: 353 (M+H<sup>+</sup>)。

[0771] 2-(3,5-二氯-2-甲氧基苯基)-6-甲氧基异吲哚-5-甲酸甲酯的制备(化合物67E)

[0772] 化合物67D(0.5g, 1.42mmol)和3,5-二氯-2-甲氧基苯胺(0.3g, 1.56mmol)溶于10mL N,N-二甲基甲酰胺中, 分别加入碘化钠(0.1g, 0.71mmol)和碳酸钾(0.59mg, 4.3mmol)。反应体系加热至90℃反应1h, LCMS显示反应完成。在反应体系中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 减压旋干溶剂。减压旋干溶剂。柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/50~1/30)得到黄色固体化合物67E(0.16g, 45%产率)。MS: 383 (M+H<sup>+</sup>)。

[0773] 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-羟基异吲哚-5-甲酸甲酯的制备(化合物67F)

[0774] 化合物67E(0.5g, 1.42mmol)和3,5-二氯-2-甲氧基苯胺(0.3g, 1.56mmol)溶于10mL N,N-二甲基甲酰胺中, 分别加入碘化钠(0.1g, 0.71mmol)和碳酸钾(0.59mg, 4.3mmol)。反应体系加热至90℃反应1h, LCMS显示反应完成。在反应体系中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 减压旋干溶剂。减压旋干溶剂。柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/50~1/30)得到黄色固体化合物67F(0.16g, 45%产率)。MS: 355 (M+H<sup>+</sup>)。

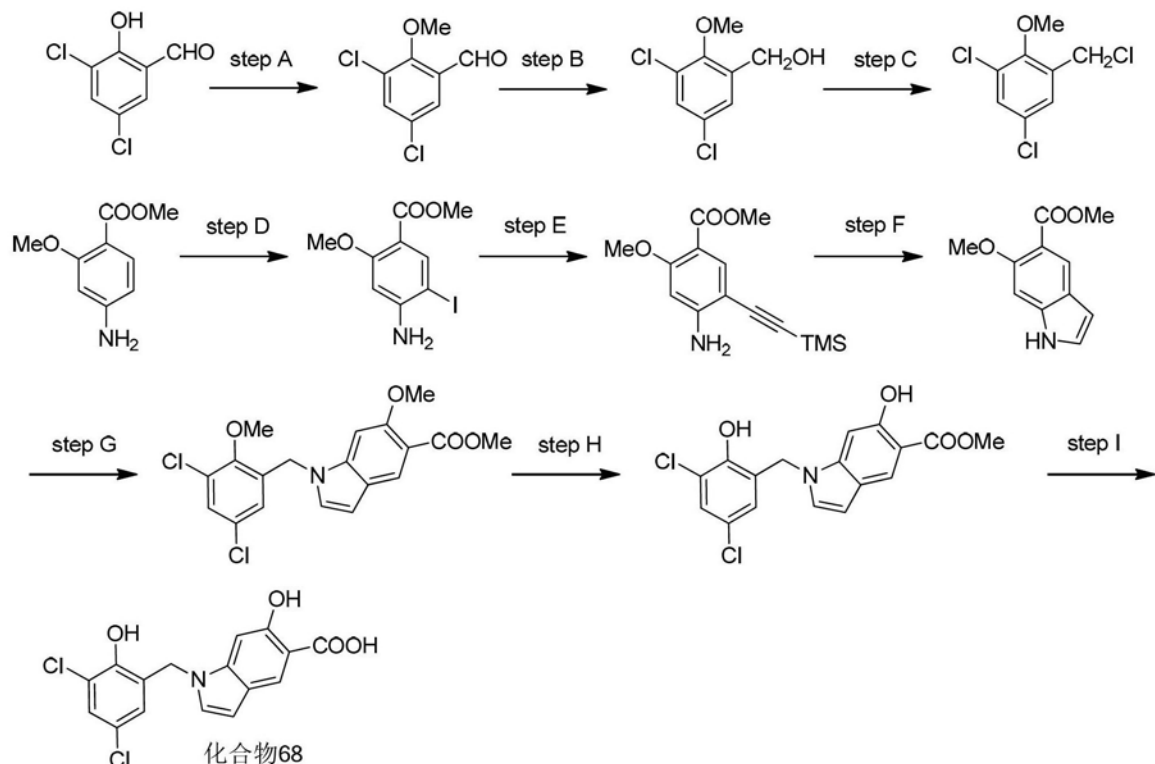
[0775] 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-羟基异吲哚-5-甲酸的制备(化合物67)

[0776] 化合物67F(0.11g, 0.32mmol)溶于5mL四氢呋喃中, 滴加氢氧化锂(78mg, 3.2mmol)水溶液(2mL)。反应体系加热回流4h, LCMS显示反应完成。在反应体系中加入水, 用乙酸乙酯洗涤。水相用2.5N盐酸将pH值调到2~3, 用乙酸乙酯萃取(20mL\*3), 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩。柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷=1/50)得到黄色固体化合物67(30mg, 30%产率)。

[0777] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 9.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66 (s, 2H)。MS: 355 (M+H<sup>+</sup>)。

[0778] 实施例68 1-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-羟基-吲哚-5-甲酸甲酯(化合物68)

[0779]



[0780] 3,5-二氯-2-甲氧基苯甲醛的制备(化合物68A)

[0781] 室温下, MeI滴加到碳酸钾(1.44g, 10.4mmol), 3,5-二氯-2-羟基苯甲醛(1g, 5.2mmol)的DMF(15mL)溶液中, 继续搅拌1小时。加入水, 乙酸乙酯萃取(3×50mL), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 石油醚/乙酸乙酯(50/1)分离纯化得化合物68A(0.96g, 90%产率)。

[0782] 3,5-二氯-2-甲氧基苄醇的制备(化合物68B)

[0783] 冰水浴下, NaBH<sub>4</sub>(140mg, 3.2mmol)加入到化合物68A(440mg, 2.15mmol)的甲醇(10mL)溶液中, 升至室温, 继续搅拌2小时。旋干除去甲醇, 加入水, 乙酸乙酯萃取(3×50mL), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干得粗产物化合物68B(420mg, 95%产率)直接投入下一步。

[0784] 3,5-二氯-2-甲氧基苄氯的制备(化合物68C)

[0785] 冰水浴下, TsCl(762mg, 4mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液滴加到化合物68B(420mg, 2mmol), 三乙胺(0.8mL)和4-二甲氨基吡啶(24mg, 0.2mmol)的二氯甲烷溶液中, 室温下继续搅拌3小时。加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 石油醚/乙酸乙酯(60/1)分离纯化得化合物68C(370mg, 80%产率)。

[0786] 4-氨基-5-碘-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备(化合物68D)

[0787] 一氯化碘(0.54mL, 10.5mmol)加入到4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1.8g, 10mmol)的甲醇溶液中, 继续搅拌1小时。反应液倾入水中, 乙酸乙酯萃取(3×50mL), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干石油醚/乙酸乙酯(3/1)分离纯化得化合物68D(2.7g, 90%产率)。

[0788] 4-氨基-2-甲氧基-5-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲酸甲酯的制备(化合物68E)

[0789] 室温下, 化合物68D(1.85g, 6mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(84mg, 0.12mmol)和CuI(46mg,

0.24mmol)溶于DMF(30mL),分别滴加三乙胺(3mL)和三甲基硅基乙炔(1.44mL,9mmol),继续搅拌6小时。加入水稀释,乙酸乙酯萃取(3×50mL),饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,石油醚/乙酸乙酯(3/1)分离纯化得化合物68E(1.54g,93%产率)。

[0790] 5-甲氧甲酰基-6-甲氧基吡啶的制备(化合物68F)

[0791] 化合物68E(1g,3.6mmol),CuI(344mg,1.8mmol)溶剂DMF,加热至回流反应1小时。冷却至室温,加入水稀释,乙酸乙酯萃取(3×50mL),饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干石油醚/乙酸乙酯(6/1)分离纯化得化合物68F(410mg,55%产率)。

[0792] 1-(3,5-二氯-2-甲氧基苄基)-6-甲氧基-吡啶-5-甲酸甲酯的制备(化合物68G)

[0793] 冰水浴下,化合物68F(400mg,1.95mmol)的DMF溶液滴加到NaH(78mg,1.95mmol)的DMF悬浊液中,继续搅拌30分钟。滴加化合物68C(370mg,1.65mmol)的DMF溶液,室温搅拌12小时。冰水浴下,加入饱和NH<sub>4</sub>Cl,乙酸乙酯萃取(3×50mL),饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干石油醚/乙酸乙酯(8/1)分离纯化得化合物68G(360mg,55%产率)。

[0794] 1-(3,5-二氯-2-甲氧基苄基)-6-甲氧基-吡啶-5-甲酸甲酯的制备(化合物68H)

[0795] 冰水浴下,BBr<sub>3</sub>(1.12mL,1.12mmol)滴加到化合物68G(220mg,0.56mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中,室温下继续搅拌2小时。冰水浴下,加入饱和NaHCO<sub>3</sub>,乙酸乙酯萃取(3×50mL),饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干溶剂,石油醚/乙酸乙酯(25/1)分离纯化得化合物68H(50mg,24%产率)。

[0796] 1-(3,5-二氯-2-羟基苄基)-6-羟基-吡啶-5-甲酸甲酯的制备(化合物68I)

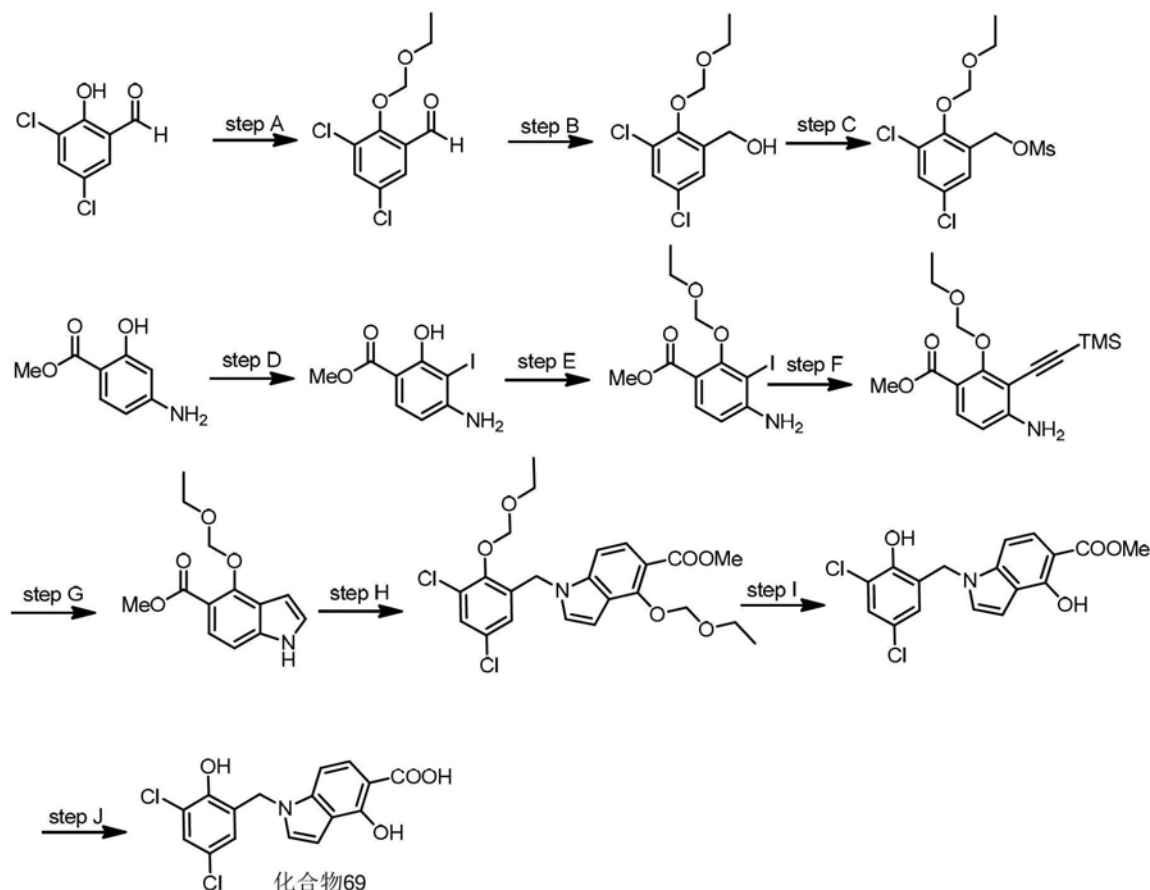
[0797] 化合物68G(50mg,0.137mmol)溶于甲醇/水中,再加入LiOH,加热至60℃反应15小时。冷却至室温,旋干甲醇,调节pH到2~3,乙酸乙酯萃取(3×10mL),饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干石油醚/乙酸乙酯(2/1)分离纯化得化合物68I(40mg,83%产率)。

[0798] <sup>1</sup>H NMR(DMSO,400MHz):δ13.54(s,1H),11.23(s,1H),10.08(s,1H),8.09(s,1H),7.44(d,J=2.4Hz,1H),7.39(d,J=3.6Hz,1H),6.93(s,1H),6.77(d,J=2.4Hz,1H),6.51(d,J=3.2Hz,1H),5.30(s,2H)。

[0799] 实施例69 1-(3,5-二氯-2-(羟基)苄基)-4-(羟基)-1H-吡啶-5-甲酸(化合物69)



[0800]



[0801] 3,5-二氯-2-(乙氧甲氧)苯甲醛的制备(化合物69A)

[0802] 3,5-二氯-2-(羟基)苯甲醛(5g, 0.026mol)溶于100ml DMF中, 加入氯甲基乙醚(3.5ml, 0.039mol)。反应液室温搅拌1小时。反应结束, 反应液用饱和碳酸氢钠洗涤, 乙酸乙酯提取三次。合并有机层, 并用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品未进一步纯化, 直接用于下一步反应(6g, 94%产率)。

[0803] 3,5-二氯-2-(乙氧甲氧基)苯甲醇的制备(化合物69B)

[0804] 化合物69A(6g, 0.024mol)溶于200ml 四氢呋喃中, 加入硼氢化钠(2.7g, 0.073mol)。反应液室温搅拌2小时。加入水, 用乙酸乙酯提取三次。合并有机层, 并用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品未进一步纯化, 直接用于下一步反应(6g, 99%产率)。

[0805] 甲磺酸3,5-二氯-2-(乙氧甲氧基)苯甲酯的制备(化合物69C)

[0806] 化合物69B(1g, 3.98mmol)和三乙胺(1.1ml, 8mmol)溶于80ml 二氯甲烷中。溶液在0℃搅拌15分钟。甲磺酰氯(549μl, 4.78mmol)在0℃被加入到以上溶液中。反应液室温搅拌1小时。反应结束, 反应液用饱和碳酸氢钠洗涤, 乙酸乙酯提取三次。合并有机层, 并用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品化合物69C未进一步纯化, 直接用于下一步反应(1.2g, 92%产率)。

[0807] 4-氨基-2-羟基-3-碘苯甲酸甲酯的制备(化合物69D)

[0808] 4-氨基-2-羟基-3-碘苯甲酸甲酯(5g, 0.03mol)和碳酸钾(6.2g, 0.044mol)悬浮于25ml 乙酸乙酯和50ml 水中。碘(6.76g, 0.027mol)溶于25ml 乙酸乙酯被滴加到以上悬浮液中。反应液室温搅拌3小时。反应液用10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>猝灭反应。然后用乙酸乙酯提取三次。合并有机层, 并用无水硫酸钠干燥, 旋干。粗品经硅胶色谱石油醚/乙酸乙酯=15:1洗脱提纯, 得

到化合物69D(4.9g,56%产率)。

[0809] 4-氨基-2-乙氧甲氧基-3-碘苯甲酸甲酯的制备(化合物69E)

[0810] 氢化钠(180mg,7.5mmol)在0℃被加入到化合物69D(1g,3.4mmol)干燥的四氢呋喃100ml溶液中。室温搅拌15分钟。氯甲基乙醚(321mg,4.3mmol)溶于2ml四氢呋喃中,被加入到以上溶液中。反应液室温搅拌1小时。反应结束,反应液用饱和碳酸氢钠洗涤,乙酸乙酯提取三次。合并有几层,并用无水硫酸钠干燥,旋干。粗品化合物69E未进一步纯化,直接用于下一步反应(1.1g,57%产率)。

[0811] 4-氨基-2-乙氧甲氧基-3-((三甲基硅)乙炔)苯甲酸甲酯的制备(化合物69F)

[0812] 化合物69E(1.1g,3mmol),三苯基磷二氯化钡(132mg,0.18mmol),碘化亚铜(36mg,0.18mmol),三乙胺(27.5ml,15mmol)溶于30ml DMF中。反应液用氮气抽换三次。然后,三甲基硅乙炔(649ul,4.5mmol)被加入到以上溶液中。反应液在氮气保护下55℃反应12小时。反应结束,加入水,然后用乙酸乙酯提取三次。合并有几层,并用无水硫酸钠干燥,旋干。粗品经硅胶色谱石油醚/乙酸乙酯=8:1洗脱提纯,得到化合物69F(550mg,57%产率)。

[0813] 4-乙氧甲氧基-1-氢-吡啶-5-甲酸甲酯的制备(化合物69G)

[0814] 将叔丁醇钾(384mg,3.43mmol)加入到化合物69F(550mg,1.71mmol)的DMF溶液中。反应液80℃搅拌1小时。反应结束,加入水,然后用乙酸乙酯提取三次。合并有机层,并用无水硫酸钠干燥,旋干。粗品经硅胶色谱石油醚/乙酸乙酯=8:1洗脱提纯,得到化合物69G(290mg,68%产率)。

[0815] 1-(3,5-二氯-2-(乙氧甲氧基)苯基)-4-(乙氧甲基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯的制备(化合物69H)

[0816] 化合物69G(190mg,0.76mmol)和氢化钠(18mg,0.76mmol)的DMF溶液在0℃搅拌15分钟。加入化合物1C(230mg,0.92mmol),反应液室温搅拌1小时。反应结束,加入水,然后用乙酸乙酯提取三次。合并有几层,并用无水硫酸钠干燥,旋干。粗品经硅胶色谱石油醚/乙酸乙酯=8:1洗脱提纯,得到化合物69H(190mg,54%产率)。

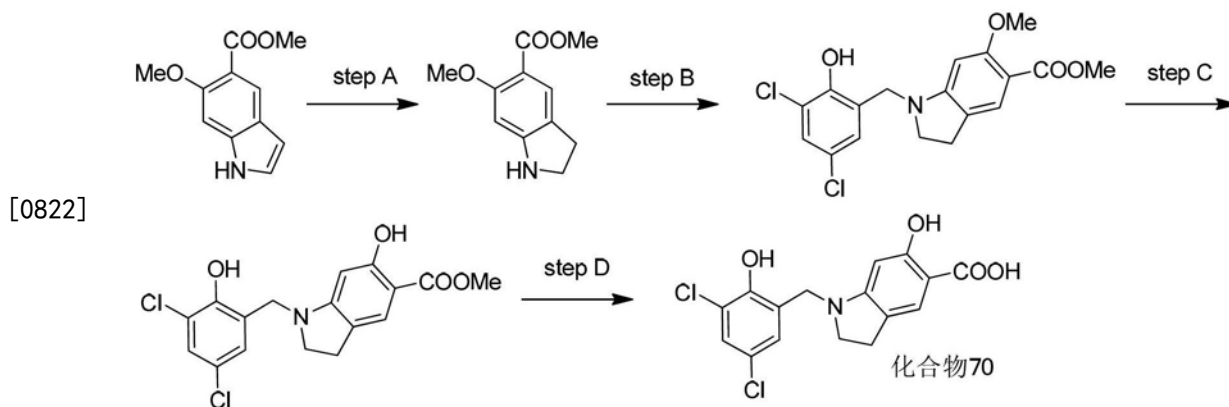
[0817] 1-(3,5-二氯-2-(羟基)苯基)-4-(羟基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯的制备(化合物69I)

[0818] 3M HCl(720ul)加入到化合物69H(260mg,0.54mmol)的甲醇溶液中。反应液70℃搅拌10分钟。反应结束,反应液用饱和碳酸氢钠调整PH至5,乙酸乙酯提取三次。合并有几层,并用无水硫酸钠干燥,旋干。粗品经硅胶色谱石油醚/乙酸乙酯=8:1洗脱提纯,得到化合物69I(20mg,10%产率)。

[0819] 1-(3,5-二氯-2-(羟基)苯基)-4-(羟基)-1H-吡啶-5-甲酸的制备(化合物69)

[0820] 氢氧化钠(4.4mg,0.108mmol)加入到化合物69I(20mg,0.055mmol)的甲醇溶液中。反应液回流反应168小时。反应结束,用1M HCl调PH为5,乙酸乙酯提取三次。合并有机层,并用无水硫酸钠干燥,旋干。粗品经制备HPLC提纯,得到化合物69(15mg,78%产率)。MS:352.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0821] 实施例70 1-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-羟基吡啶-5-羧酸(化合物70)



[0823] 6-甲氧基吲哚啉-2-羧酸甲酯的制备(化合物70A)

[0824] 6-甲氧基吲哚啉-5-羧酸甲酯(500mg, 2.44mmol)溶于乙酸,加入NaCNBH<sub>3</sub>(306mg, 4.88mmol),继续搅拌2小时。加入乙酸乙酯稀释,分别用饱和NaHCO<sub>3</sub>,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,石油醚/乙酸乙酯(6/1)分离纯化得化合物70A(390mg, 78%产率)。

[0825] 1-(3,5-二氯-2-羟基苄基)-6-甲氧基吲哚啉-5-羧酸甲酯的制备(化合物70B)

[0826] 冰水浴下,Na(OAc)<sub>3</sub>BH分批加入到化合物70A(390mg, 1.9mmol),3,5-二氯-2-羟基苯甲醛(430mg, 2.26mmol)和乙酸(0.1mL)的1,2-二氯乙烷溶液中,室温下继续搅拌2小时。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>,乙酸乙酯萃取(3×50mL),饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,石油醚/乙酸乙酯(12/1)分离纯化得化合物70B(540mg, 74%产率)。

[0827] 1-(3,5-二氯-2-羟基苄基)-6-羟基吲哚啉-5-羧酸甲酯的制备(化合物70C)

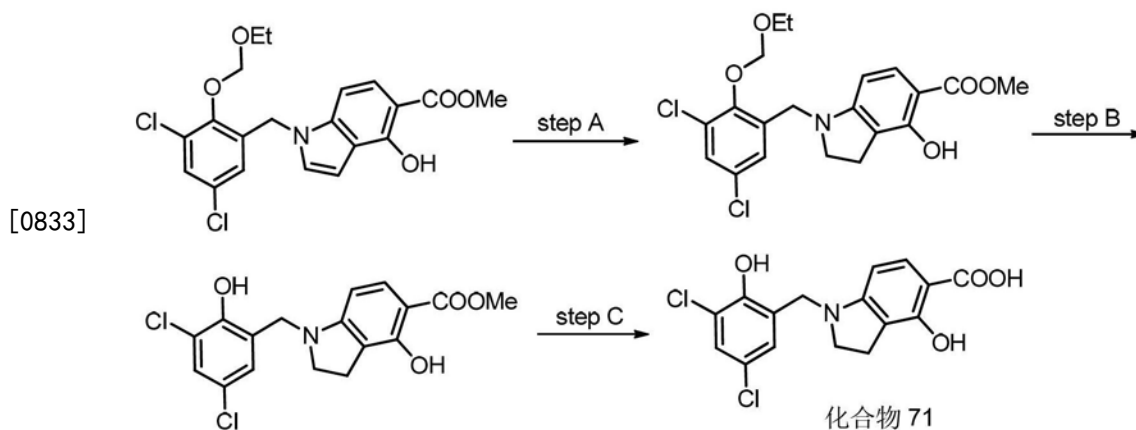
[0828] 冰水浴下,BBr<sub>3</sub>(0.7mL, 0.656mmol)滴加到化合物70B(250mg, 0.656mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中,室温下继续搅拌2小时。冰水浴下,加入饱和NaHCO<sub>3</sub>,乙酸乙酯萃取(3×50mL),饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干溶剂得粗产物150mg,直接投入下一步。

[0829] 1-(3,5-二氯-2-羟基苄基)-6-羟基吲哚啉-5-羧酸的制备(化合物70)

[0830] NaOH(346mg, 8.6mmol)加入到化合物70C(150mg, 0.42mmol)的甲醇(10mL)和水(10mL)的混合溶液中,加热至60℃,继续搅拌12小时。冷却至室温,旋干甲醇,调节pH至3~4,乙酸乙酯萃取(3×50mL),饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤旋干,制备得化合物70(50mg, 两步产率20%)。

[0831] <sup>1</sup>H NMR(DMSO, 400MHz): δ12.82(s, 1H), 11.77(s, 1H), 9.82(s, 1H), 7.44(d, J=2.4Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.13(d, J=2.8Hz, 1H), 5.96(s, 1H), 4.38(s, 2H), 3.52(t, J=8.4Hz, 2H), 2.90(t, J=8.0Hz, 2H)。

[0832] 实施例71 1-(3,5-二氯-2-羟基苄基)-4-羟基吲哚啉-5-甲酸(化合物71)



[0834] 1-(3,5-二氯-2-(乙氧甲氧)苄基)-4-羟基吡啶-5-甲酸甲酯的制备(化合物71A)

[0835] 1-(3,5-二氯-2-(乙氧甲氧)苄基)-4-(乙氧甲氧)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(100mg, 0.207mmol)溶于3ml甲酸中,然后加入氰基硼氢化钠(65.2mg, 1.04mmol)。反应液室温搅拌96h。反应结束,加入水,用乙酸乙酯提取三次。合并有几层,并用无水硫酸钠干燥,旋干。粗品未进一步纯化,直接用于下一步反应(70mg, 80%产率)。

[0836] 1-(3,5-二氯-2-羟基苄基)-4-羟基吡啶-5-甲酸甲酯的制备(化合物71B)

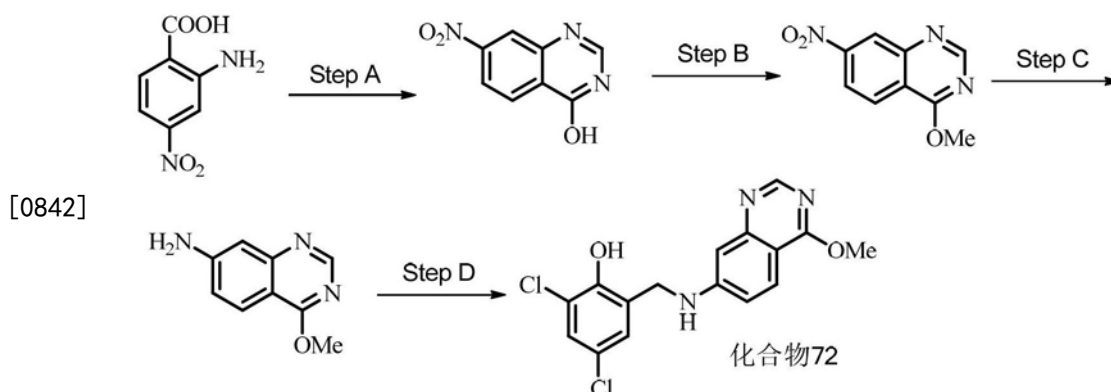
[0837] 化合物71A(70mg, 0.16mmol)溶于5mL甲醇中,然后加入3M HCl(53μl)。反应液在60℃反应搅拌20分钟。浓缩除去甲醇,加入饱和碳酸氢钠溶液,用乙酸乙酯提取三次。合并有机层,用无水硫酸钠干燥,浓缩。化合物71B未进一步纯化,直接用于下一步(58mg, 99%产率)。

[0838] 1-(3,5-二氯-2-羟基苄基)-4-羟基吡啶-5-甲酸的制备(化合物71)

[0839] 将氢氧化钾溶液(35mg, 0.63mmol)加入到化合物71B(58mg, 0.16mmol)的甲醇溶液中。反应液回流2小时。用1M盐酸调整PH到5,然后用乙酸乙酯提取三次。合并有机层,用无水硫酸钠干燥,浓缩。粗品经制备HPLC提纯,得到化合物71(20mg, 36%)。MS: 354.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0840] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.43(s, 1H), 9.82(s, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44(d, J=2.8Hz, 1H), 7.12(d, J=2.4Hz, 1H), 6.14(d, J=8.4Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 3.56(t, J=8.8Hz, 2H), 2.90(t, J=8.8Hz, 2H)。

[0841] 实施例72 7-(3,5-二氯-2-羟基)苄胺基-4-甲氧基喹啉(化合物72)



[0843] 7-硝基喹啉-4-羟基的制备(化合物72A)

[0844] 将溶有2-氨基-4-硝基苯甲酸(3.0g, 16.5mmol)、甲脒乙酸盐(5.1g, 49.0mmol)的乙醇溶液回流反应过夜,反应结束后冷却至室温,将析出的固体过滤,滤饼用乙醇洗涤,然

后干燥得黄色固体化合物72A (2.3g, 73%产率)。

[0845] 4-甲氧基-7-硝基喹唑啉的制备(化合物72B)

[0846] 在零度和氮气的保护下,向化合物72A (380mg, 2mmol), 三苯基膦 (630mg, 2.4mmol), 甲醇 (0.1ml, 2.4mmol) 的四氢呋喃溶液中慢慢的加入DIAD (0.55mg, 2.8mmol)。将此反应在升到室温搅拌8小时后,过滤,减压旋干溶剂,过柱得到化合物72B (330mg, 84%产率)。

[0847] 4-甲氧基-7-氨基喹唑啉的制备(化合物72C)

[0848] 化合物72B (330mg) 在甲醇溶剂中,利用10%钯碳 (30mg) 直接氢化得化合物72C (270mg, 95%产率)。

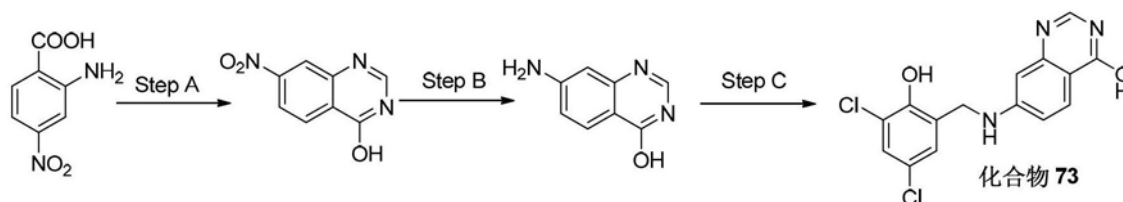
[0849] 7-(3,5-二氯-2-羟基) 苄胺基-4-甲氧基喹唑啉的制备(化合物72)

[0850] 将化合物72C (175mg, 1.00mmol), 三乙胺 (0.45mL, 3eq), 3,5-二氯-2-羟基苯甲醛 (310mg, 1.5eq) 的二氯甲烷的溶液加入四氯化钛溶液 (1M in DCM, 3.3mL), 室温搅拌3小时, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (700mg, 3eq), 将反应继续反应5小时,加水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,干燥浓缩后柱层析得黄色固体化合物72 (195mg, 56%产率)。MS: 350.5 (M+H)。

[0851]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 9.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), (dd,  $J_1=8.4\text{Hz}$ ,  $J_2=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.37 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 3.39 (s, 3H)。

[0852] 实施例73 7-(3,5-二氯-2-羟基) 苄胺基喹唑啉-4-羟基(化合物73)

[0853]



[0854] 7-硝基喹唑啉-4-羟基的制备(化合物73A)

[0855] 将溶有2-氨基-4-硝基苯甲酸 (3.0g, 16.5mmol)、甲脒乙酸盐 (5.1g, 49.0mmol) 的乙醇溶液回流反应过夜,反应结束后冷却至室温,将析出的固体过滤,滤饼用乙醇洗涤,然后干燥得黄色固体化合物73A (2.3g, 73%产率)。

[0856] 7-氨基喹唑啉-4-羟基的制备(化合物73B)

[0857] 化合物73A (300mg) 在甲醇溶剂中,利用10%钯碳直接氢化得化合物73B (240mg, 95%产率)。

[0858] 7-(3,5-二氯-2-羟基) 苄胺基喹唑啉-4-羟基的制备(化合物73)

[0859] 将化合物73B (175mg, 1.09mmol), 三乙胺 (0.45mL, 3eq), 3,5-二氯-2-羟基苯甲醛 (315mg, 1.5eq) 的二氯甲烷的溶液加入四氯化钛溶液 (1M in DCM, 3.3mL), 室温搅拌3小时, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (700mg, 3eq), 将反应继续反应5小时,加水淬灭反应,析出的固体滤过,滤饼用水洗涤两次,然后甲醇中重结晶得棕色固体化合物73 (180mg, 48%产率)。MS: 336.5 (M+H)。

[0860]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 11.70 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (s, 2H), 7.22 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.53 (d,

$J=2.0\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $4.31(\text{d}, J=5.6\text{Hz}, 1\text{H})$ .

[0861] 实施例740GD模型神经元保护作用测试方法

[0862] 脑片OGD(缺氧缺糖)损伤是一种反映代谢障碍的脑缺血离体实验,在OGD早期,细胞无氧代谢,ATP含量降低, $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP酶功能减弱,细胞膜内外的电化学梯度被破坏,细胞膜去极化,引发突触前释放谷氨酸,并影响其回吸收,随着OGD时间的延长,谷氨酸释放逐渐增多,产生兴奋性神经毒性。本实验脑片损伤程度随着OGD时间延长而加重,而且恢复正常孵育2h加重损伤,说明脑片OGD损伤实验能够模拟在体的脑缺血再灌注损伤。

[0863] (1) 神经元皮层培养

[0864] 取出新生SD大鼠的大脑,并置于无 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{Mg}^{2+}$ 的Hank平衡盐溶液中(Gibco公司,格兰德岛,纽约州,美国),溶液中包含 $1\text{mM}$ 丙酮酸钠及 $10\text{mM}$  HEPES(羟乙基哌嗪乙硫磺酸)缓冲液。然后,将皮层组织在含有 $0.125\%$ 胰蛋白酶溶液的Hank平衡盐溶液中分离,温度保持在 $37^\circ\text{C}$ 下10分钟。随后,将组织反复通过巴斯德吸管进行分散。包含 $10\%$ 热灭活的小牛血清的DMEM(一种含各种氨基酸和葡萄糖的培养基)培养基使消化停止。分散的组织静置3分钟。将上清液转移到新的离心管中,并在 $600\times g$ 下离心2分钟。将沉淀物重新悬浮在无血清的neurobasal培养基(专为满足神经细胞培养的特殊要求而研制的基础培养基,Gibco),补充B27(一种用于细胞培养的添加剂), $0.5\text{mM}$ 的L-谷氨酰胺, $100\text{IU/mL}$ 青霉素,和 $100\text{毫克/毫升}$ 链霉素。将细胞接种至每孔 $2\times 10^5$ 个细胞用聚-D-赖氨酸包被的24孔培养板中。在 $37^\circ\text{C}$ ,细胞培养物保持在 $95\%$ 空气和 $5\%\text{CO}_2$ 饱和湿度条件下。培养基每2-3天用无谷氨酸的新鲜培养基进行半量换液。

[0865] (2) 氧糖剥夺模型

[0866] 缺氧缺糖(OGD)操作如下:培养7天的原代皮质神经元换成含 $1\%$ (v/v)小牛血清和 $1\%$ (v/v)青霉素-链霉素的DMEM高糖(Invitrogen公司)的培养基血清饥饿过夜。对于OGD模型,将培养物用OGD培养基洗涤两次,培养基成分包括含 $1\%$ (v/v)小牛血清和 $1\%$ 青霉素-链霉素(v/v)的无糖(Invitrogen)DMEM培养基,并添加B27作为神经元培养物。将培养物和药物孵育30分钟,换成OGD培养基,将培养物转移到一个充满无氧气体的低氧培养箱中,孵育2个小时。OGD培养基被移除。将培养物用含 $1\%$ (v/v)的小牛血清和 $1\%$ (v/v)青霉素-链霉素和B27的含氧高糖的DMEM培养基培养。8小时后,收集再灌注培养基进行LDH的分析。

[0867] 细胞活性实验使用LDH释放法进行细胞存活率的测定。根据试剂盒说明,测定在细胞培养中的LDH和细胞裂解后的总LDH。LDH释放以培养基中LDH与总的LDH的比率并标准化为对照的倍数。通过测定不同药物浓度条件下LDH释放的抑制率,评价细胞和组织损伤的神经保护程度。

[0868] 药物浓度为 $10\mu\text{M}$ 时,对LDH释放的百分抑制率(%inhibition)

[0869]

Comp.	%inhibition	Comp.	%inhibition	Comp.	%inhibition
1	A	16	C	46	B
2	A	17	C	49	B
3	D	21	C	54	B
4	D	22	C	56	A
5	C	23	C	59	B

6	A	24	A	61	B
7	C	25	B	62	C
8	B	26	C	64	C
9	B	27	C	67	B
10	D	40	B	70	B
11	D	41	B	71	B
12	D	42	B	72	B
13	B	43	B	73	A
14	C	44	B		
15	C	45	B		

[0870]  $A \geq 40\%$ ,  $40\% > B \geq 30\%$ ,  $30\% > C \geq 20\%$ ,  $20\% > D \geq 10\%$ ,

[0871] 在一定的浓度条件下,对LDH释放的抑制率越大,表示细胞和组织损伤的神经保护程度越高。实施例中的化合物在10 $\mu$ M浓度下,对LDH释放的百分抑制率均在10%-60%范围内。