



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101621998 B

(45) 授权公告日 2013.12.18

(21) 申请号 200780023016.2

C07D 403/12 (2006.01)

(22) 申请日 2007.07.02

C07D 405/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 409/14 (2006.01)

06116564.3 2006.07.04 EP

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2008.12.19

WO 02085866 A, 2002.10.31,

(86) PCT申请的申请数据

WO 2006048754 A, 2006.05.11,

PCT/EP2007/056619 2007.07.02

SUBASINGHE ET AL. A novel series of

(87) PCT申请的公布数据

arylsulfonylthiophene-2-carboxamide

W02008/003665 EN 2008.01.10

inhibitors of the complement component

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

C1s. 《BIOORGANIC MEDICINAL CHEMISTRY

地址 比利时比尔斯

LETTERS》. 2006, 第16卷(第8期),

审查员 周文

(72) 发明人 H·J·M·吉森 M·A·J·德克利恩

M·苏金 B·M·P·弗比斯特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 谭明胜 黄可峻

(51) Int. Cl.

A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

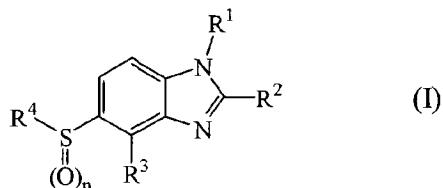
权利要求书3页 说明书86页

(54) 发明名称

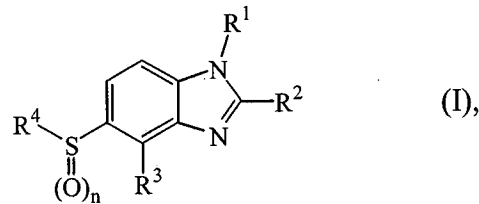
具有取代的杂环基团的苯并咪唑大麻素激动剂

(57) 摘要

本发明涉及具有选择性大麻素受体2激动性质的新颖的式(I)苯并咪唑化合物,包含这些化合物的药物组合物,制备这些化合物的化学方法以及它们在治疗动物特别是人的与大麻素受体调节相关的疾病中的用途。



1. 式 (I) 化合物及其药学可接受的酸加成盐：



其中

n 是整数 1 或 2；

R¹ 是 C₂₋₆ 烷基；

C₁₋₆ 烷基，其被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氰基、硝基、氨基、和单-或二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基；

C₁₋₆ 烷基，其被选自以下的环状基团取代：C₃₋₈ 环烷基、氧代 C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基、二环 [2.2.1] 庚-2-烯基、二环 [2.2.2] 辛烷基和二环 [3.1.1] 庚烷基，其中所述的环状基团任选被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氰基、硝基、NR⁵R⁶ 或 CONR⁵R⁶，其中 R⁵ 和 R⁶ 独立地选自氢或 C₁₋₄ 烷基；或者

C₁₋₆ 烷基，其被选自以下的杂环取代：吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧化-四氢-噻喃基、[1,3] 二氧杂环戊烷基、[1,4] 二氧杂环戊烷基、[1,3] 二氧杂环己烷基、5-氧代-吡咯烷-2-基、或 2-氧代-氧杂环庚烷基；其中所述的杂环任选被一个或两个各自独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基、多卤代 C₁₋₄ 烷基、卤素、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、氰基、COR⁵、COOR⁵、CONR⁵R⁶、SO₂R⁵，其中 R⁵ 和 R⁶ 独立地选自氢或 C₁₋₄ 烷基或多卤代 C₁₋₄ 烷基；

R² 是 C₂₋₆ 烷基；

C₁₋₆ 烷基，其被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基、氰基；

R³ 是氢；

R⁴ 是杂芳基；

杂芳基选自 N-氧基-吡啶基、N-氧基-哒嗪基、N-氧基-嘧啶基或 N-氧基-吡嗪基；或者

选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、N-氧基-吡啶基、N-氧基-哒嗪基、N-氧基-嘧啶基、N-氧基-吡嗪基或 2-氧代-1,2-二氢-吡啶基，各自被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素；羟基；C₁₋₄ 烷基；C₃₋₆ 环烷基；C₂₋₆ 链烯基；C₂₋₆ 链烯基，其被 1 或 2 个选自卤素的取代基取代；C₂₋₆ 炔基；C₂₋₆ 炔基，其被 C₁₋₄ 烷氧基取代；C₁₋₄ 烷氧基；C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基；多卤代 C₁₋₄ 烷基；多卤代 C₁₋₄ 烷氧基；氰基；硝基；NR⁹R¹⁰；R¹¹-羰基；R¹¹-SO₂-；C₁₋₄ 烷基，其被羟基、NR⁹R¹⁰、R¹¹-羰基或 R¹¹-SO₂- 取代；噁二唑基，其任选被 C₁₋₄ 烷基、多卤代 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基取代；或者二氧杂环戊烷基，其任选被 1 或 2 个 C₁₋₄ 烷基取代；C₁₋₄ 烷氧基，其被羟基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基羰基氨基、C₁₋₄ 烷氧基羰基氨基、氨基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基或吗啉基取代；C₁₋₄ 烷基羰基氨基 C₁₋₄ 烷基氨基；C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基氨基；

其中 R⁹ 和 R¹⁰ 相互独立地选自氢、C₁₋₄ 烷基、多卤代 C₁₋₄ 烷基、氨基磺酰基或 C₁₋₈ 烷基磺

酰基 ;或 R^{11} -羰基 ;

其中 R^9 和 R^{10} 和与 R^9 和 R^{10} 相连的氮原子一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基环 ;并且

其中 R^{11} 是 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 羟基, 氨基, 单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基) 氨基, (羟基 C_{1-4} 烷基) 氨基, (C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基) 氨基, 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, N- 甲基 - 哌嗪基, 或被以下基团取代的 C_{1-4} 烷基 : 羟基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、N- 甲基 - 哌嗪基、或 2- 氧代 - 咪唑烷 -1- 基。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中

R^1 是 C_{2-6} 烷基 ;

C_{1-6} 烷基, 其被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代 : 卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、和单 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 ;

C_{1-6} 烷基, 其被选自以下的环状基团取代 : C_{3-8} 环烷基、氧代 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、二环 [2. 2. 1] 庚 -2- 烯基、二环 [2. 2. 2] 辛烷基和二环 [3. 1. 1] 庚烷基, 其中所述的环状基团任选被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代 : 卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、 NR^5R^6 或 $CONR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基 ; 或者

C_{1-6} 烷基, 其被选自以下的杂环取代 : 吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1- 二氧化 - 四氢 - 噻喃基、[1,3] 二氧杂环戊烷基、[1,4] 二氧杂环戊烷基、[1,3] 二氧杂环己烷基、5- 氧代 - 吡咯烷 -2- 基、或 2- 氧代 - 氧杂环庚烷基 ; 其中所述的杂环任选被一个或两个各自独立地选自以下的取代基取代 : C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、三氟甲基、 COR^5 、 $COOR^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 SO_2R^5 , 其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基或多卤代 C_{1-4} 烷基。

3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 n 是 2。

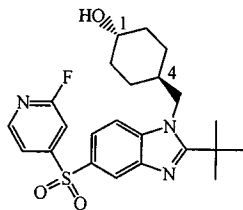
4. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基, 其被选自以下的环状基团取代 : C_{3-8} 环烷基或四氢吡喃基。

5. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 是 C_{2-6} 烷基。

6. 权利要求 1 所述化合物, 其中 R^4 是 N- 氧基 - 吡啶基。

7. 权利要求 1 至 6 任一项所述化合物, 其中 R^4 是呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、或哒嗪基 ; 各自被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代 : 卤素 ; 羟基 ; C_{1-4} 烷基 ; C_{1-4} 烷氧基 ; 多卤代 C_{1-4} 烷基 ; 多卤代 C_{1-4} 烷氧基 ; 氰基 ; NR^9R^{10} ; R^{11} -羰基 ; $R^{11}-SO_2-$; 或任选被 C_{1-4} 烷基取代的噁二唑基 ; 其中 R^9 和 R^{10} 相互独立地选自氢或 R^{11} -羰基 ; 并且其中 R^{11} 是 C_{1-4} 烷基、氨基、或吗啉基。

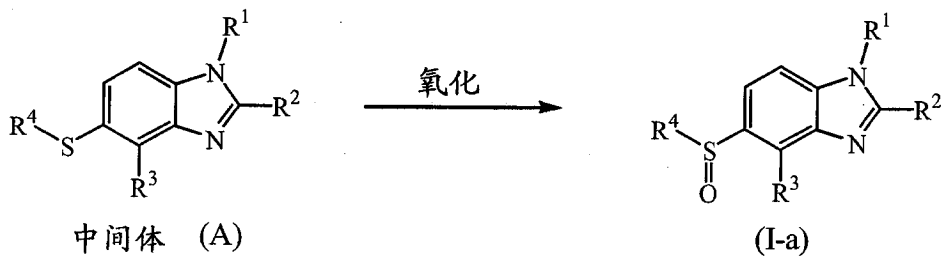
8. 权利要求 1 所述的化合物, 该化合物为



9. 一种药物组合物, 其包含药学可接受的载体和治疗有效量的权利要求 1 至 7 任一项所述的化合物。

10. 制备权利要求 9 所述药物组合物的方法, 其中将治疗有效量的权利要求 1 至 7 任一项所述化合物与药学可接受的载体紧密混合。

11. 制备式 (I-a) 化合物的方法, 该式 (I-a) 化合物定义为其中的 n 是 1 的权利要求 1 所述式 (I) 化合物, 该方法通过用氧化剂将中间体 (A) 进行 S-氧化,

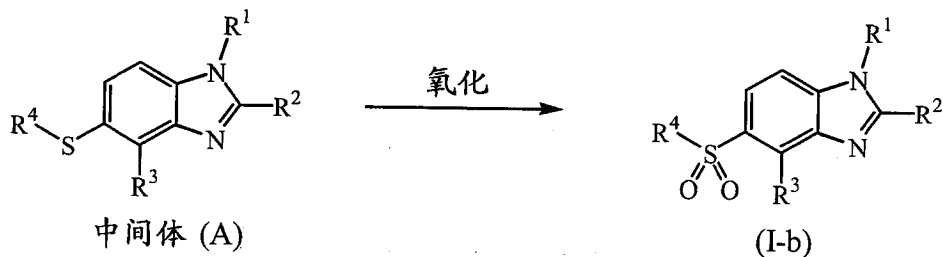


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求 1 所定义。

12. 根据权利要求 11 的方法, 其中该氧化剂选自 NaIO_4 、叔丁基氧基氯化物、亚硝酸酰基酯、高硼酸钠和过酸类。

13. 根据权利要求 12 的方法, 其中该过酸类是间氯过苯甲酸。

14. 制备式 (I-b) 化合物的方法, 该式 (I-b) 化合物定义为其中的 n 是 2 的权利要求 1 所述式 (I) 化合物, 该方法通过用氧化剂将中间体 (A) 进行 S-氧化,

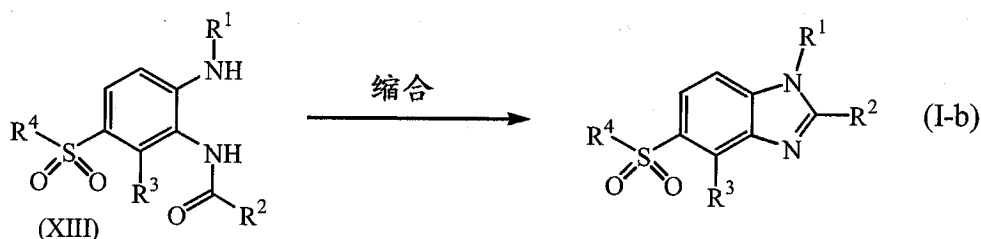


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求 1 所定义。

15. 根据权利要求 14 的方法, 其中该氧化剂选自 NaIO_4 、叔丁基氧基氯化物、亚硝酸酰基酯、高硼酸钠和过酸类。

16. 根据权利要求 15 的方法, 其中该过酸类是间氯过苯甲酸。

17. 制备式 (I-b) 化合物的方法, 该式 (I-b) 化合物定义为其中的 n 是 2 的权利要求 1 所述式 (I) 化合物, 该方法通过使式 (XIII) 中间体在酸性或碱性条件下进行缩合反应,



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求 1 所定义。

具有取代的杂环基团的苯并咪唑大麻素激动剂

[0001] 本发明涉及具有选择性大麻素受体 2 激动性质的新颖的式 (I) 苯并咪唑化合物, 包含这些化合物的药物组合物, 制备这些化合物的化学方法以及它们在治疗动物特别是人的与大麻素受体调节相关的疾病中的用途。

[0002] 典型的大麻素例如大麻产生的大麻素 Δ^9 -四氢-大麻酚 (Δ^9 -THC) 通过与体内特异性大麻素受体相互作用而产生其药理学作用。到目前为止, 已经表征了两种大麻素受体: CB1, 其为哺乳动物脑和外周组织中发现的受体; 和 CB2, 其为主要在外周组织中发现的受体。对这些受体之一或者两者是激动剂或拮抗剂的化合物已显示提供多种药理学作用。在开发具有选择性 CB2 激动活性的大麻素类似物中有重大利益, 因为据信 CB2 受体的高度选择性可提供利用 CB 受体激动剂的有益作用同时避免大麻素结构可见到的中枢不良事件的途径 (参见例如 Expert Opinion on Investigational Drugs (2005), 14(6), 695-703)。

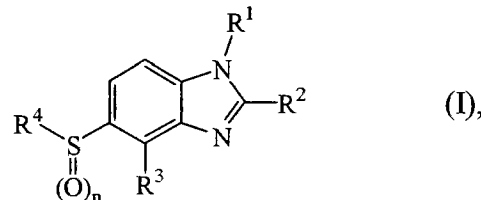
[0003] WO-2006/048754 公开了具有 CB2 激动活性的磺酰基苯并咪唑衍生物。

[0004] 本发明化合物结构以在通常被取代的磺酰基团上存在杂环部分而不同于引证技术已知的化合物。

[0005] 出乎意料地发现, 与引证技术已知的化合物相比, 本发明化合物具有 CB2 激动作用比 CB1 激动作用更高的比。因此本发明化合物比是 WO-2006/048754 的现有技术已知化合物更具选择性的 CB2 激动剂。

[0006] 本发明涉及新颖的式 (I) 化合物

[0007]



[0008] 其药学可接受的酸加成盐和立体化学异构形式, 其中

[0009] n 是整数 1 或 2;

[0010] R^1 是 C_{2-6} 烷基;

[0011] C_{1-6} 烷基, 其被 1, 2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、和单-或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基;

[0012] C_{1-6} 烷基, 其被选自以下的环状基团取代: C_{3-8} 环烷基、氧代 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、二环 [2. 2. 1] 庚-2-烯基、二环 [2. 2. 2] 辛烷基和二环 [3. 1. 1] 庚烷基, 其中所述的环状基团任选被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、 NR^5R^6 或 $CONR^5R^6$ 其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基; 或者

[0013] C_{1-6} 烷基, 其被选自以下的杂环取代: 吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1, 1-二氧代-四氢噻喃基、[1, 3] 二氧杂环戊烷、[1, 4] 二氧杂环戊烷、[1, 3] 二氧杂环己烷基、5-氧代-吡咯烷-2-基或 2-氧代-氧杂环庚烷基; 其中所述的杂环任选被一个或两个各自独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、三氟甲基、 COR^5 、 $COOR^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 SO_2R^5 其中 R^5 和 R^6 独立地

选自氢或 C_{1-4} 烷基或多卤代 C_{1-4} 烷基；

[0014] R^2 是 C_{2-6} 烷基；

[0015] C_{1-6} 烷基, 其被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、多卤代 C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基、氰基、硝基、 NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ 或 $NHCOR^7$ 其中 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基或多卤代 C_{1-4} 烷基；

[0016] C_{3-6} 链烯基；

[0017] C_{3-6} 炔基；

[0018] C_{3-6} 环烷基；或者

[0019] 环状基团选自吡咯烷基 (pyrrolidinyl)、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、[1,3] 二氧杂环戊烷、[1,3] 二氧杂环己烷基、[1,4] 二氧杂环己烷基、5-氧代-吡咯烷-2-基、二环 [2.2.1] 庚-2-烯基和二环 [3.1.1] 庚烷基；其中所述的环状基团任选被一个或两个各自独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基或三氟甲基；

[0020] R^3 是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基或氰基；

[0021] R^4 是杂芳基；

[0022] 杂芳基选自 N-氧基-吡啶基、N-氧基-哒嗪基、N-氧基-嘧啶基或 N-氧基-吡嗪基；或者

[0023] 选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、N-氧基-吡啶基、N-氧基-哒嗪基、N-氧基-嘧啶基、N-氧基-吡嗪基或 2-氧代-1,2-二氢-吡啶基, 各自被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 羟基; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 链烯基, 其被 1 或 2 个选自卤素的取代基取代; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 炔基, 其被 C_{1-4} 烷氧基取代; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基; 多卤代 C_{1-4} 烷基; 多卤代 C_{1-4} 烷氧基; 氰基; 硝基; NR^9R^{10} ; R^{11} -羰基; R^{11} - SO_2 -; C_{1-4} 烷基, 其被羟基、 NR^9R^{10} 、 R^{11} -羰基或 R^{11} - SO_2 - 取代; 噁二唑基, 其任选被 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代; 二氧杂环戊烷, 其任选被 1 或 2 个 C_{1-4} 烷基取代; C_{1-4} 烷氧基, 其被羟基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基羰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基或吗啉基取代; C_{1-4} 烷基羰基氨基 C_{1-4} 烷基氨基; C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基氨基;

[0024] 其中 R^9 和 R^{10} 相互独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷基、氨基磺酰基或 C_{1-8} 烷基磺酰基; 或 R^{11} -羰基;

[0025] 其中 R^9 和 R^{10} 与 R^9 和 R^{10} 相连的氮原子一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基环; 并且

[0026] 其中 R^{11} 是 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 羟基, 氨基, 单-或二- (C_{1-4} 烷基) 氨基, (羟基 C_{1-4} 烷基) 氨基, (C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基) 氨基, 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, N-甲基-哌嗪基, 或被以下基团取代的 C_{1-4} 烷基: 羟基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、N-甲基-哌嗪基、或 2-氧代-咪唑烷-1-基。

[0027] 如用于前述的定义;

[0028] - 卤素一般为氟、氯、溴和碘;

[0029] - C_{1-4} 烷基定义为具有 1 至 4 个碳原子的直链和支链饱和烃基, 例如, 甲基、乙基、丙

基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基等；

[0030] $-C_{1-6}$ 烷基表示包括 C_{1-4} 烷基及其具有 5 或 6 个碳原子的更高同系物，例如，2-甲基丁基、戊基、己基等；

[0031] $-C_{2-6}$ 烷基定义为具有 2 至 6 个碳原子的直链和支链饱和烃基，例如，乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、2-甲基丁基、戊基、己基等；

[0032] $-C_{1-8}$ 烷基表示包括 C_{1-6} 烷基及其具有 7 或 8 个碳原子的更高同系物，例如庚基、乙基己基、辛基等；

[0033] $-$ 多卤代 C_{1-4} 烷基定义为多卤素取代的 C_{1-4} 烷基，尤其是被 2 至 6 个卤原子取代的 C_{1-4} 烷基（如上文定义的），例如二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基等；

[0034] $-C_{2-6}$ 链烯基定义为含有一个双键并具有 2 至 6 个碳原子的直链和支链烃基，例如，乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-己烯基、2-己烯基等；

[0035] $-C_{3-6}$ 链烯基链烯基定义为含有一个双键并具有 3 至 6 个碳原子的直链和支链烃基，例如，2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-己烯基、2-己烯基等；

[0036] $-C_{2-6}$ 炔基定义为含有一个三键并具有 2 至 6 个碳原子的直链和支链烃基，例如，乙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、3-甲基-2-丁炔基、3-己炔基、2-己炔基等；

[0037] $-C_{3-6}$ 炔基定义为含有一个三键并具有 3 至 6 个碳原子的直链和支链烃基，例如，2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、3-甲基-2-丁炔基、3-己炔基、2-己炔基等；

[0038] $-C_{3-6}$ 环烷基一般为环丙基、环丁基、环戊基、和环己基；

[0039] $-C_{3-8}$ 环烷基一般为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基；

[0040] $-C_{6-8}$ 环烷基一般为环己基、环庚基和环辛基；

[0041] $-C_{5-8}$ 环烯基一般为环戊烯基、环己烯基、环庚烯和环辛烯。

[0042] 上文提及的药学可接受的酸加成盐表示包括式 (I) 化合物能够形成治疗活性的无毒性的酸加成盐形式。通常用此类适宜的酸处理碱形式可以常规地获得这些药学可接受的酸加成盐。适宜的酸包括，例如，无机酸例如氢卤酸如盐酸、氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等酸；或者有机酸例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（即乙二酸）、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对氨基水杨酸、巴莫酸等酸。

[0043] 相反地说，可以通过用适宜的碱处理将盐形式转化成游离碱形式。

[0044] 式 (I) 化合物可以以非常剂化和溶剂化形式存在。术语‘溶剂合物’用于本文描述一种分子络合物，其包含本发明化合物和一种或多种药学可接受的溶剂分子，例如乙醇。术语‘水合物’是在所述溶剂是水时使用。

[0045] 术语“立体化学异构形式”如用于前文的定义为式 (I) 化合物可具有的全部可能的异构形式。除非另外提及或指出，化合物的化学命名表示所有可能的立体化学异构形式的混合物，所述混合物含有基本分子结构的全部非对映体和对映体。更特别地，立体中心可具有 R- 或 S- 构型；二价环状（部分）饱和基团上的取代基可以是顺式 - 或反式 - 构型。

包含双键的化合物可在所述双键上具有 E 或 Z- 立体化学。式 (I) 化合物的立体化学异构形式显然将包括在本发明范围内。

[0046] 通过本领域技术人员同时使用公知方法例如 X- 射线衍射法, 可以容易确定式 (I) 化合物和用于它们的制备的中间体的绝对立体化学构型。

[0047] 一些式 (I) 化合物还可以它们的互变异构体存在。虽然此类形式未明确地表示在上式中, 但将包括在本发明范围内。例如, 当芳香族杂环被羟基取代时, 酮 - 式可能是主要的占据的互变异构体。

[0048] 在本申请的构架内, 措辞 " 本发明化合物 " 还表示包括根据通式 (I) 的化合物及其前药, 或者其同位素标记的化合物。

[0049] 还包括在本发明范围内的是所谓的式 (I) 化合物的 " 前药 "。前药是药学活性化合物的某些衍生物, 其本身可能具有小的药理活性或没有药理活性, 当它们施用于或施用到身体中时, 它们能够转化成具有所需药学活性的式 (I) 化合物, 例如通过水解裂解。此类衍生物就是指 " 前药 "。

[0050] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物, 其中

[0051] n 是整数 1 或 2 ;

[0052] R^1 是 C_{2-6} 烷基 ;

[0053] C_{1-6} 烷基, 其被 1, 2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代 : 卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、和单 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 ;

[0054] C_{1-6} 烷基, 其被选自以下的环状基团取代 : C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、二环 [2. 2. 1] 庚 -2- 烯基、二环 [2. 2. 2] 辛烷基和二环 [3. 1. 1] 庚烷基, 其中所述的环状基团任选被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代 : 卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、 NR^5R^6 或 $CONR^5R^6$ 其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基 ; 或者

[0055] C_{1-6} 烷基, 其被选自以下的杂环取代 : 吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1, 1- 二氧化 - 四氢噻喃基、[1, 3] 二氧杂环戊烷、[1, 4] 二氧杂环戊烷、[1, 3] 二氧杂环己烷基、5- 氧代 - 吡咯烷 -2- 基 ; 其中所述的杂环任选被一个或两个各自独立地选自以下的取代基取代 : C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、三氟甲基、 COR^5 、 $COOR^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 SO_2R^5 其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基或多卤代 C_{1-4} 烷基 ;

[0056] R^2 是 C_{2-6} 烷基 ;

[0057] C_{1-6} 烷基, 其被 1, 2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代 : 卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、多卤代 C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基、氰基、硝基、 NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ 、或 $NHCOR^7$ 其中 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基或多卤代 C_{1-4} 烷基 ;

[0058] C_{3-6} 链烯基 ;

[0059] C_{3-6} 炔基 ;

[0060] C_{3-6} 环烷基 ; 或者

[0061] 环状基团选自吡咯烷基 (pyrrolidinyl)、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、[1, 3] 二氧杂环戊烷、[1, 3] 二氧杂环己烷基、[1, 4] 二氧杂环己烷基、5- 氧代 - 吡咯烷 -2- 基、二环 [2. 2. 1] 庚 -2- 烯基和二环 [3. 1. 1] 庚烷基 ; 其中所述的环状基团任选被一个或两个各自独立地选自以下的取代基取代 : C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基

或三氟甲基；

[0062] R^3 是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基或氰基；

[0063] R^4 是杂芳基；

[0064] 杂芳基选自 N-氧基-吡啶基、N-氧基-哒嗪基、N-氧基-嘧啶基或 N-氧基-吡嗪基；或者

[0065] 选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、N-氧基-吡啶基、N-氧基-哒嗪基、N-氧基-嘧啶基或 N-氧基-吡嗪基，各自被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素；羟基； C_{1-4} 烷基； C_{3-6} 环烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；多卤代 C_{1-4} 烷基；多卤代 C_{1-4} 烷氧基；氰基；硝基； NR^9R^{10} ； R^{11} -羰基； $R^{11}-SO_2-$ ； C_{1-4} 烷基，其被羟基、 NR^9R^{10} 、 R^{11} -羰基或 $R^{11}-SO_2-$ 取代；噁二唑基，其任选被 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代；或者二氧杂环戊烷，其任选被 1 或 2 个 C_{1-4} 烷基取代；

[0066] 其中 R^9 和 R^{10} 相互独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷基、氨基磺酰基或 C_{1-8} 烷基磺酰基；或 R^{11} -羰基；

[0067] 其中 R^9 和 R^{10} 与负荷 R^9 和 R^{10} 的氮原子一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基环；并且

[0068] 其中 R^{11} 是 C_{1-4} 烷基，羟基，氨基，单-或二- (C_{1-4} 烷基) 氨基，(羟基 C_{1-4} 烷基) 氨基，(C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基) 氨基，二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基，吡咯烷基，哌啶基，吗啉基，N-甲基-哌嗪基，或被以下基团取代的 C_{1-4} 烷基：羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、N-甲基-哌嗪基、或 2-氧代-咪唑烷-1-基。

[0069] 感兴趣的式 (I) 化合物是那些式 (I) 化合物，其中使用以下限定的一种或多种：

[0070] a) n 是整数 1，或者 n 是整数 2；或者

[0071] b) R^1 是 C_{1-6} 烷基，其被选自 C_{3-8} 环烷基的环状基团取代；或者

[0072] c) R^1 是 C_{1-6} 烷基，其被选自四氢吡喃基的杂环取代；或者

[0073] d) R^2 是 C_{2-6} 烷基，尤其是 R^2 是叔丁基或 $-CH_2-$ 叔丁基；或者

[0074] e) R^3 是氢；或者

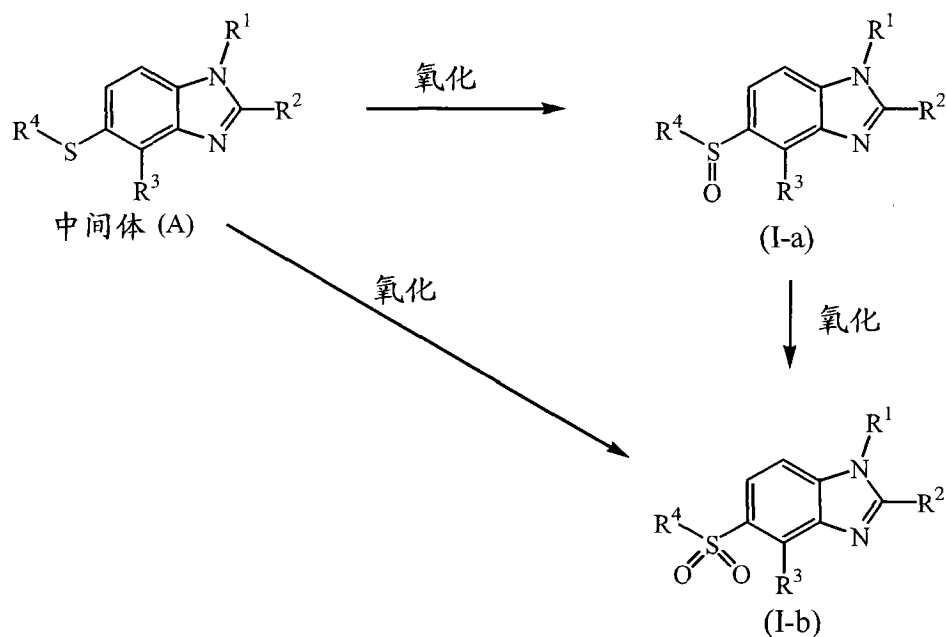
[0075] f) R^4 是 N-氧基-吡啶基；或者

[0076] g) R^4 是呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、或哒嗪基；各自被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素；羟基； C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基；多卤代 C_{1-4} 烷基；多卤代 C_{1-4} 烷氧基；氰基； NR^9R^{10} ； R^{11} -羰基； $R^{11}-SO_2-$ ；或任选被 C_{1-4} 烷基取代的噁二唑基；其中 R^9 和 R^{10} 相互独立地选自氢或 R^{11} -羰基；并且其中 R^{11} 是 C_{1-4} 烷基、氨基、或吗啉基。

[0077] 在一个实施方案中，本发明涉及式 (I) 那些化合物，其 N-氧化物、药学可接受的酸加成盐和立体化学异构形式，其中 n 是整数 1 或 2； R^1 是被 C_{3-8} 环烷基或四氢吡喃基取代的 C_{1-6} 烷基； R^2 是 C_{2-6} 烷基； R^3 是氢； R^4 是 N-氧基-吡啶基，或者 R^4 是呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、或哒嗪基；各自被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素；羟基； C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基；多卤代 C_{1-4} 烷基；多卤代 C_{1-4} 烷氧基；氰基； NR^9R^{10} ； R^{11} -羰基； $R^{11}-SO_2-$ ；或任选被 C_{1-4} 烷基取代的噁二唑基；其中 R^9 和 R^{10} 相互独立地选自氢或 R^{11} -羰基；并且其中 R^{11} 是 C_{1-4} 烷基、氨基、或吗啉基。

[0078] 通过中间体 (A) 的 S-氧化的已知技术可以制备由其中的 n 表示 1 的式 (I) 化合物定义的式 (I-a) 化合物以及由其中的 n 表示 2 的式 (I) 化合物定义的式 (I-b) 化合物。

[0079]

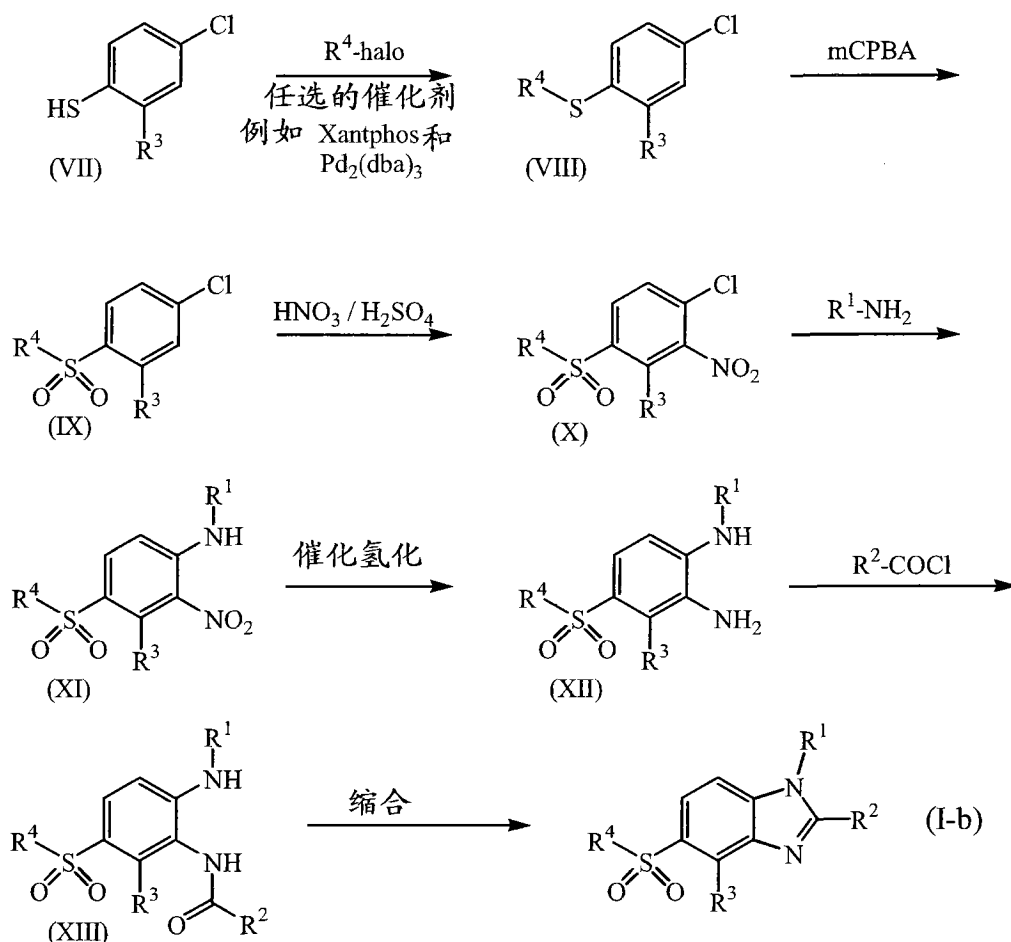


[0080] S-氧化反应可以使用 30% 过氧化氢水溶液进行, 或者通过其它氧化剂例如 NaIO₄、叔丁基氧基氯化物、酰基亚硝酸盐、高硼酸钠和过酸类如 mCPBA (间氯过苯甲酸)。可以将硫化物氧化为亚砷, 其可通过添加另一当量的过氧化氢、KMnO₄、高硼酸钠、过硫酸氢钾、mCPBA 或类似试剂进一步被氧化成砷。如果存在足够的氧化剂, 硫化物可以直接转化成砷而不必分离亚砷。

[0081] 由其中的 n 表示 2 的式 (I) 化合物定义的式 (I-b) 化合物可以如方案 1 所述制备。

[0082] 方案 1

[0083]

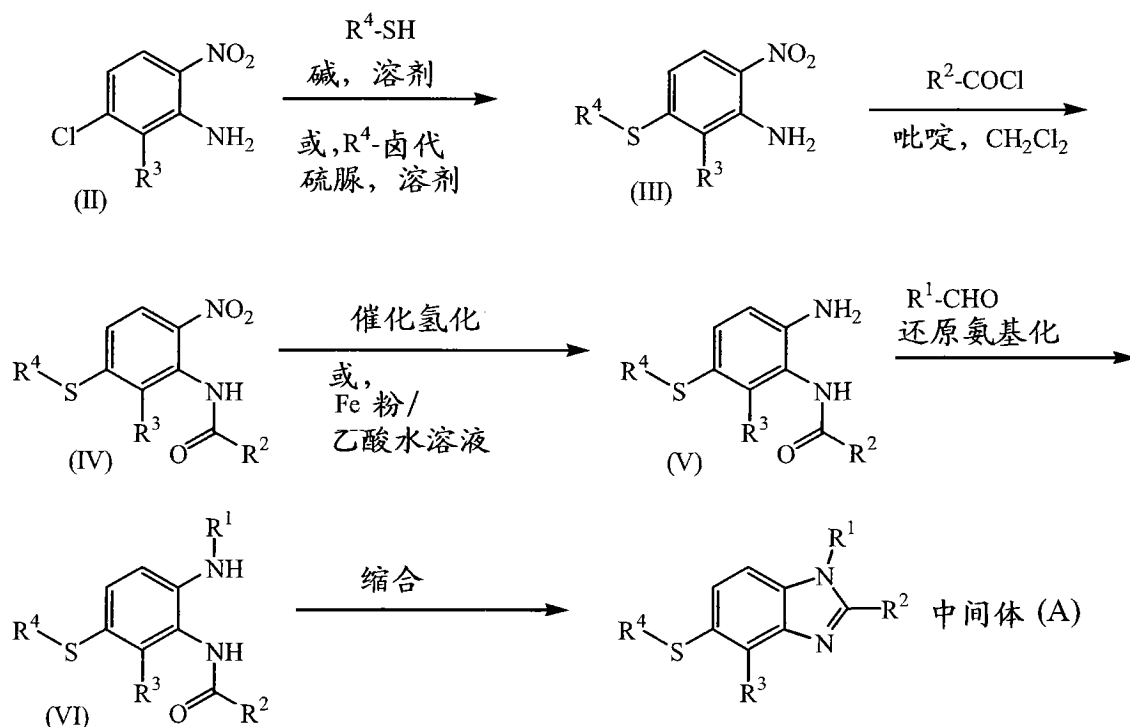


[0084] 获得式 (I-b) 化合物缩合反应可以在酸性或碱性条件下执行。在酸性条件下, 在溶剂例如乙酸、H₂O、甲醇、乙醇、二氧杂环己烷、甲苯、或二氯乙烷中, 该缩合在有机酸如乙酸或者无机酸如 HCl 或 H₂SO₄ 或者它们的组合存在下进行。在碱性条件下, 在反应惰性溶剂例如 DMSO 或醇性 NaOH 溶液中, 该缩合反应在无机碱如 K₂CO₃ 存在下进行。该反应可以在室温至反应混合物的回流温度范围内方便地执行。反应速率和产率可以通过微波辅助加热如在 190°C 下在二氯乙烷作为溶剂中来提高, 可能排除对另外添加的酸或碱的需求。

[0085] 中间体 (A) 可以如以下方案 2 所述制备。

[0086] 方案 2

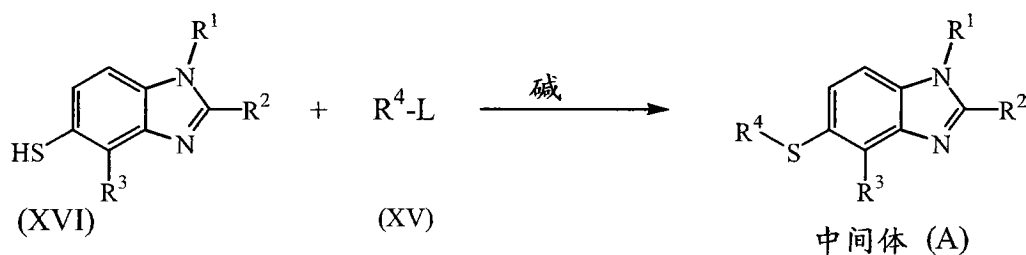
[0087]



[0088] 获得式 (A) 中间体的该缩合反应可以在如方案 1 为获得式 (I-b) 化合物所述类似条件下进行。

[0089] 中间体 (A) 也可通过在适宜的碱例如 Cs_2CO_3 存在下、在反应惰性溶剂例如 2-丙酮或二氧杂环己烷中使中间体 (XVI) 与中间体 (XV) 反应来制备, 其中 L 是离去基团例如卤素、甲磺酰基氧基、苯磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基和类似反应性离去基团。取决于中间体 (XV) 中存在的取代基的类型, 可能需要在中间体 (XV) 中引入保护基团, 其可在偶合反应之后除去。该反应也可以在催化剂如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和适宜的配体如 Xantphos 存在下进行。

[0090]



[0091] 如上文所述制备的式 (I) 化合物可以以对映体的外消旋混合物的形式合成, 其可根据本领域已知的拆分方法来相互分离。通过与适宜的手性酸反应, 以外消旋形式获得的那些式 (I) 化合物可以转化成相应的非对映体盐形式。所述的非对映体盐形式随后例如通过选择性结晶或分步结晶而被分离, 并且对映体通过碱而从其中释放。分离式 (I) 化合物的对映体形式的另选方式涉及使用手性固定相的液相色谱法。所述的纯立体化学异构形式也可以得自适宜的起始物质的相应的纯立体化学异构形式, 只要该反应是立体特异性地发生。优选地, 如果需要特定的立体异构体, 所述化合物将通过立体特异性制备方法来合成。这些方法有利地使用对映体纯的起始物质。

[0092] 式 (I) 化合物、其药学可接受的盐和立体异构形式具有如药理学实施例中所证实的选择性大麻素受体 2 (CB2) 激动性质。药理学实施例 C. 1 描述了测定 CB1 和 CB2 激动作用的方法, 并且 CB2 激动作用对 CB1 激动作用的比列于表 C. 1。

[0093] 因此本式 (I) 化合物可用作医药,尤其是用于治疗由大麻素 2 受体尤其是 CB2 激动活性介导的病情或疾病的医药。接着,本化合物可用于制备用于治疗由 CB2 受体活性尤其是 CB2 激动活性介导的病情或疾病的医药。

[0094] 优选地,本发明还提供式 (I) 化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗选自 CB2 病情或疾病的病情或疾病的医药。

[0095] 进一步地,本发明提供了治疗哺乳动物受试者由 CB2 受体活性介导的病情的方法,该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐。

[0096] 大麻素受体 2 介导的病情或障碍例如是心血管疾病例如动脉粥样硬化、高血压、心肌缺血;慢性痛障碍例如痛觉过敏、神经性疼痛、末梢疼痛、内脏痛、炎性痛、热痛觉过敏、伤害性疼痛、纤维肌痛、慢性腰背痛、和牙痛;炎症,水肿,膀胱炎,神经炎性疾病,免疫系统障碍,自身免疫疾病,多发性硬化,类风湿性关节炎,胃肠道障碍,肠能动性障碍,肠易激综合征 (IBS),炎性肠病 (IBD),克罗恩病,慢性肝损伤 (肝硬化),癌症,前列腺癌,癌痛,神经胶质瘤,变态反应,恶心和呕吐,哮喘,慢性阻塞性肺疾病,牛皮癣,癫痫,以及骨丢失障碍例如骨质疏松症 (下文中称为 'CB2 障碍或疾病')。

[0097] 术语 "治疗" 和 "治疗'",如本文使用的,是指治愈性、治标性和预防性治疗,包括逆转、减轻和抑制此术语应用的疾病、障碍或病情或者是此疾病、障碍或病情的一种或多种症状的进展,或者预防此术语应用的疾病、障碍或病情或者是此疾病、障碍或病情的一种或多种症状。

[0098] 本发明化合物可显示较小毒性、良好吸收、分布、良好溶解性、除 CB2 受体以外的较小蛋白结合亲和性、以及由与 CYP3A4 和 (en) 2D6 相互作用所减少的较小的药物-药物相互作用。

[0099] 此外,本发明提供药物组合物,其包含至少一种药学可接受的载体和治疗有效量的式 (I) 化合物。

[0100] 为了制备本发明药物组合物,将有效量的具体化合物以碱或酸加成盐形式作为活性成分与至少一种药学可接受的载体并入到紧密的混合物中,该载体可用广泛范围的形式,取决于期望施用的制剂形式。这些药物组合物期望呈单一的剂型,其优选适用于口服施用、直肠施用、经皮施用或胃肠外注射。

[0101] 例如在制备口服剂型组合物中,可以使用任何通用的液体药物载体,例如在口服液体制剂如混悬剂、糖浆剂、酏剂和溶液剂的情况下的水、二醇类、油类、醇类等;或者在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况下的固体药物载体例如淀粉类、糖类、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于它们容易施用,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服剂量单位形式,在此情况下,固体药物载体是明显有用的。对于胃肠外注射组合物,药物载体将主要包括无菌水,尽管可以包括其它成分以便改善活性成分的溶解度。可以制备可注射溶液,例如通过使用包括盐水溶液、葡萄糖溶液或二者的混合物的药物载体。也可以通过使用适宜的液体载体、混悬剂等制备可注射的混悬剂。在适宜经皮施用的组合物中,药物载体可任选包括渗透促进剂和 / 或适宜的润湿剂,任选与较小部分的适宜添加剂组合,该添加剂不会对皮肤引起明显的有害作用。为了易于给皮肤施用活性成分和 / 或有助于制备需要的组合物,可以选择所述的添加剂。这些典型的组合物可以以多种方式施用,例如为透皮贴片、点贴剂

(spot-on) 或软膏剂。由于比之于相应的碱形式增加了水溶解度,式(I)化合物的加成盐明显更适合于制备含水组合物。

[0102] 为了易于施用和剂量的均匀性,特别有利的是以剂量单位形式配制本发明药物组合物。本文所用的"剂量单位形式"是指物理上分离的单元,其适合为单一剂量,每一单元含有联合所需要药物载体的经计算以产生所需治疗作用的预定量的活性组分。此类剂量单位形式的实例是片剂(包括刻痕片或包衣片)、胶囊剂、丸剂、粉末包、糯米纸囊剂(wafers)、可注射溶液或混悬液、茶匙剂(teaspoonful)、汤匙剂(tablespoonful)等,以及它们相分离的多个。

[0103] 对于口服施用,本发明药物组合物可以采取固体剂型的形式,例如,片剂(可吞咽或可咀嚼的形式)、胶囊剂或软明胶胶囊剂,其通过常规方法用例如以下的药学可接受的赋形剂和载体制备:粘合剂(例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素等)、填充剂(例如乳糖、维晶纤维素、磷酸钙等)、润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石粉、二氧化硅等)、崩解剂(例如土豆淀粉、淀粉羟乙酸钠等)、润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)等。此类片剂还可以通过本领域公知的方法包衣。

[0104] 供口服施用的液体制剂可以采用例如溶液剂、糖剂或混悬剂的形式,或者它们可以配制成干燥产品以用于与水和/或另一适宜液体载体在使用前混合。此类液体制剂可以通过常规方法制备,任选用其它药学可接受的添加剂例如悬浮剂(例如山梨醇糖浆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或氢化食用脂)、乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶)、非水性载体(例如杏仁油、油酯类或乙醇)、甜味剂、调味剂、掩味剂和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或者山梨酸)。

[0105] 可用于本发明药物组合物的药学可接受的甜味剂优选包括至少一种强效甜味剂例如阿司巴甜、乙酰氨基磺酸钾、环拉酸钠、阿力甜、双氢查耳酮甜味剂、莫尼糖蛋白(monellin)、甜菊糖三氯蔗糖(steviosidesucralose,4,1',6'-三氯-4,1',6'-三脱氧乳蔗糖)或者优选的,糖精、糖精钠或糖精钙,以及任选的至少一种大容量甜味剂例如山梨醇、甘露醇、果糖、蔗糖、麦芽糖、异麦芽糖(isomalt)、葡萄糖、氢化葡萄糖浆、木糖醇、焦糖或蜂蜜。强效甜味剂通常以低浓度使用。例如,在糖精钠的情况下,所述的浓度可以为最终制剂的约0.04%至0.1%(重量/体积)的范围。大容量甜味剂可有效地以较大浓度使用,该浓度范围为约10%至约35%,优选约10%至15%(重量/体积)。

[0106] 可以在低剂量制剂中掩盖苦味成分的药学可接受的调味剂优选是果味调味剂,例如樱桃、红莓、黑醋栗或草莓调味剂。两种调味剂的组合可能性产生非常好的结果。在高剂量的制剂中,可能需要的较浓的药学可接受的调味剂例如焦糖巧克力、薄荷凉剂、Fantasy等。各种调味剂可以在最终组合物中以约0.05%至1%(重量/体积)的浓度范围存在。有利地使用所述强效调味剂的组合。优选使用这样的调味剂,它们在该制剂的环境中不会历经味道和/或颜色的任何变化或者损失。

[0107] 可以将式(I)化合物配制成用于胃肠外通过注射施用,方便的是静脉内、肌内或皮下注射,例如通过推注或连续静脉输注。注射用制剂可以以单位剂型存在,例如在安瓿中或多剂量容器中,其包括添加的防腐剂。它们可以采用例如在油性或水性介质中的混悬剂、溶液剂或乳剂中,并且可以含有配方剂例如等渗剂、悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。另选地,该活性成分可以以粉末形式存在,以用于在使用之前与适宜的介质例如灭菌无热原水

混合。

[0108] 式 (I) 化合物也可配制成直肠组合物例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质如可可豆脂和 / 或其它甘油酯类。

[0109] 治疗与大麻素受体调节相关的疾病中的熟练技术人员将容易根据下文提供的试验结果确定式 (I) 化合物的治疗有效量。一般考虑是,治疗有效剂量将为所治疗的患者的约 0.001mg/kg 至约 50mg/kg 体重,更优选约 0.01mg/kg 至约 10mg/kg 体重。适宜的是以两个或多个亚剂量并以适宜的间隔在一整天中施用该治疗有效剂量。所述的亚剂量可以配制成单位剂量形式,例如每个含有约 0.1mg 至约 1000mg,更特别的是每单位剂型约 1 至约 500mg 活性成分。

[0110] 如本文使用的,化合物的 " 治疗有效量 " 是化合物的质量,其当施用于个体或动物时,在该个体或动物中产生足够高水平的该化合物以引起明显的增加或减小大麻素受体的刺激。

[0111] 施用的精确剂量和频率取决于所用的具体式 (I) 化合物,所治疗的具体病情,所治疗病情的严重性,具体患者的年龄、体重和一般身体条件,以及其它药物治疗,该患者可以服用,正如本领域技术人员公知的。此外,所述 " 治疗有效量 " 可以降低或增加,这取决于所治疗患者的应答,和 / 或取决于开具本发明化合物处方的医生的评价。因此上文提及的有效每日量范围仅仅是指导性的。

[0112] 试验部分

[0113] 在下文所述操作中,使用以下术语: 'DCM' 表示二氯甲烷; 'DMF' 表示 N, N- 二甲基 - 甲酰胺; 'THF' 表示四氢呋喃; 'DIPE' 表示二异丙醚, 'DMF' 表示 N, N- 二甲基 - 甲酰胺, 'DMSO' 表示二甲基亚砜, 'NaBH₃(CN)' 表示氰基三氢硼酸钠, 'mCPBA' 表示 3- 氯苯过氧甲酸, 'Cs₂CO₃' 表示碳酸铯, 'MgSO₄' 表示硫酸镁, 'NaHCO₃' 表示碳酸一钠盐, 'NaBH₄' 表示四氢硼酸钠 (-1), 'Na₂SO₄' 表示硫酸钠, 'NH₄Cl' 表示氯化铵, 'K₂CO₃' 表示碳酸钾, 'NH₄HCO₃' 表示碳酸一铵盐, 'NaOH' 表示氢氧化钠, 'NaCl' 代表氯化钠, 'NaHCO₃' 表示碳酸氢钠, 'Pd₂(dba)₃' 表示三 [μ - [(1, 2- η : 4, 5- η) - (1E, 4E) - 1, 5- 二苯基 - 1, 4- 戊二烯 - 3- 酮]] 二钯, 'Xantphos' 表示 (9, 9- 二甲基 - 9H- 咕吨 - 4, 5- 二基) 双 [二苯基膦], 'TFA' 表示三氟乙酸, 'Et₃N' 表示三乙胺, 'EtOAc' 表示乙酸乙酯, 'CH₃OH' 表示甲醇, 'PPTS' 表示对甲苯磺酸吡啶鎓以及 'PS' 表示聚苯乙烯。

[0114] Isolute HM-N™ 过滤器是 Argonaut (Foster City, CA 94404, USA) 的产品,并且是包含硅藻土的改性形式的短柱,在组合化学应用中该硅藻土可以从样品中除去水。Extrelut™ 是 Merck KgaA (Darmstadt, Germany) 的产品,并且是包含硅藻土的短柱。

[0115] 对于通过反相高效液相色谱法 (HPLC) 纯化的一些化合物,所用的方法描述于下文 (在化合物操作中用 HPLC 方法 A、HPLC 方法 B、HPLC 方法 C 标明)。当需要时,这些方法可以通过本领域技术人员中稍微改变,以获得更用于该分离的更理想的结果。

[0116] HPLC 方法 A

[0117] 产物是通过反相高效液相色谱法 (Shandon Hyperprep p® C18 BDS (碱性失活硅胶) 8 μ m, 250g, I. D. 5cm) 纯化的。使用三种流动相 (A 相 : 0.25% NH₄HCO₃ 水溶液; B 相 : CH₃OH; C 相 : CH₃CN)。首先, 75% A 和 25% B 以 40ml/min 的流速持续 0.5 分钟。然后以 80ml/min 的流速在 41 分钟中使用梯度到 50% B 和 50% C。然后以 80ml/min 的流速在 20 分钟

中使用梯度到 100% C,再持续 4 分钟。

[0118] HPLC 方法 B

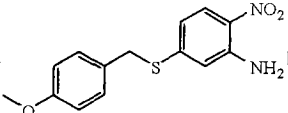
[0119] 产物是通过反相高效液相色谱 (Shandon Hyperprep p® C18 BDS (碱性失活硅胶) 8 μm, 250g, I. D. 5cm) 纯化的。使用三种流动相 (A 相 :0.25% NH₄HCO₃ 水溶液 ;B 相 :CH₃OH ;C 相 :CH₃CN)。首先,75% A 和 25% B 以 40ml/min 的流速持续 0.5 分钟。然后以 80ml/min 的流速在 41 分钟 中使用梯度到 100% B。然后以 80ml/min 的流速在 20 分钟中使用梯度到 100% C,再持续 4 分钟。

[0120] HPLC 方法 C

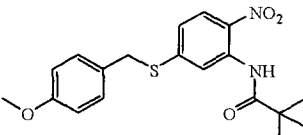
[0121] 产物是通过反相高效液相色谱 (Shandon Hyperprep p® C18 BDS (碱性失活硅胶) 8 μm, 250g, ID. 5cm) 纯化的。使用二种流动相 (A 相 :0.25% NH₄HCO₃ 水溶液 ;B 相 :CH₃CN)。首先,85% A 和 15% B 以 40ml/min 的流速持续 0.5 分钟。然后以 80ml/min 的流速在 41 分钟中使用梯度到 10% A 和 90% B。然后以 80ml/min 的流速在 20 分钟中使用梯度到 100% C,再持续 4 分钟。

[0122] A、中间体的合成

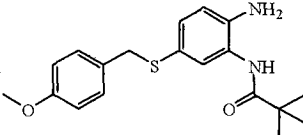
[0123] 实施例 A.1

[0124] a) 制备  中间体 (1)

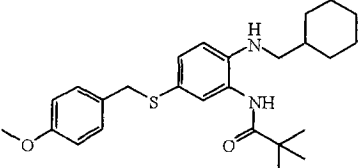
[0125] 将 5-氯-2-硝基苯胺 (0.16mol)、4-甲氧基苯甲硫醇 (0.16mol) 和氢氧化钾 (0.30mol) 在乙醇 (500ml) 中的混合物搅拌并回流 2 小时。将反应混合物冷却。将反应混合物冷却。将沉淀物滤出,用乙醇洗涤,干燥,得到 48.5g 的中间体 (1)。

[0126] b) 制备  中间体 (2)

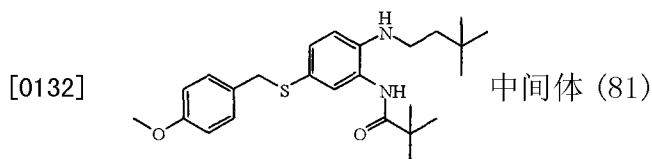
[0127] 将 2,2-二甲基丙酰基氯化物 (0.14mol) 滴加至中间体 (1) (0.125mol) 和吡啶 (500ml) 的混合物中。将反应混合物搅拌半回流 2 小时。冷却反应混合物,再蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 中,再用水洗涤。分离有机层,干燥,过滤,再蒸发溶剂。使残余物从含有 1 滴己烷的 DIPE 中结晶。将沉淀物滤出,洗涤,干燥,得到 28.9g 的中间体 (2)。

[0128] c) 制备  中间体 (3)

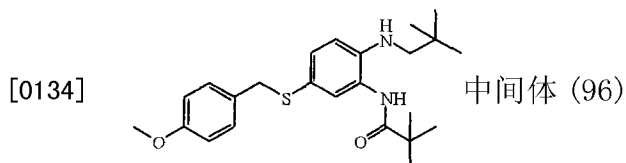
[0129] 将中间体 (2) (0.0748mol)、Fe 粉 (56g) 和乙酸 (10ml) 在水 (500ml) 中的混合物搅拌并回流 4 小时。将该混合物冷却。倾析溶剂。将残余物置于甲醇和 THF 中。该混合物用硅藻土过滤。蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 中。分离有机层,用 MgSO₄和硅藻土过滤。蒸发溶剂。使残余物从 DIPE 中结晶。将沉淀物滤出,干燥,得到 21g 的中间体 (3)。

[0130] d) 制备  中间体 (4)

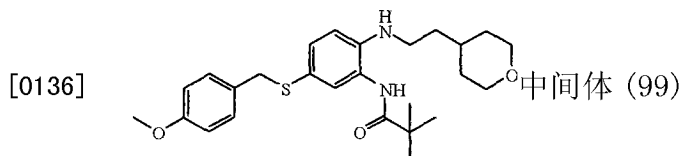
[0131] 在室温下将氮气鼓泡通过中间体 (3) (0.03mol)、DCM(600ml) 和乙酸 (5ml) 的混合物。加入环己烷甲醛 (4g)。5 分钟之后, 加入 $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (1.8g)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入水。萃取该混合物。分离有机层, 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂。使残余物从 DIPE 中结晶。将沉淀物滤出, 干燥, 得到 10.5g 的中间体 (4)。



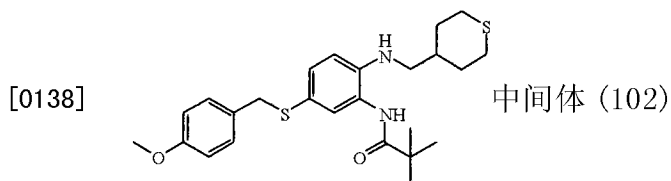
[0133] 中间体 (81) 是以中间体 (4) 类似操作使用 3,3-二甲基丁醛制备的。



[0135] 中间体 (96) 是以中间体 (4) 类似操作使用 2,2-二甲基丙醛制备的。

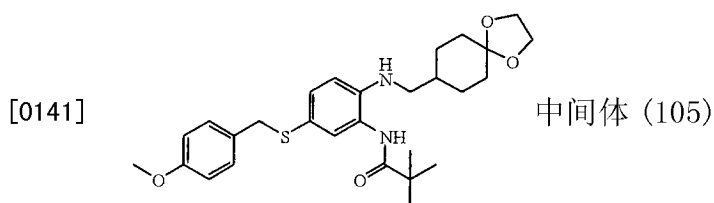


[0137] 中间体 (99) 是以中间体 (4) 类似操作使用四氢-2H-吡喃-4-乙醛制备的。

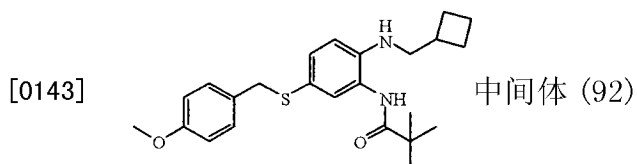


[0139] 中间体 (102) 是以中间体 (4) 类似操作使用四氢-2H-噻喃-4-甲醛制备的。另外, 对于中间体 (102) 的合成, 加入异丙醇钛 (IV) (4:1)。

[0140] 中间体 (102) 也是以中间体 (4) 类似操作使用甲基四氢-2H-噻喃-4-基酮。制备的。

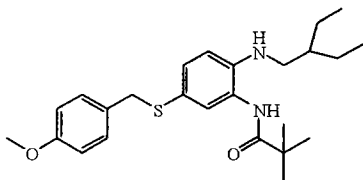


[0142] 中间体 (105) 是以中间体 (4) 类似操作使用 1,4-二氧杂螺 [4.5] 癸烷-8-甲醛制备的。另外, 对于中间体 (105) 的合成, 加入异丙醇钛 (IV) (4:1)。



[0144] 中间体 (92) 是以中间体 (4) 类似操作使用环丁烷甲醛制备的。另外, 对于中间体 (92) 的合成, 加入异丙醇钛 (IV) (4:1)。

[0145]

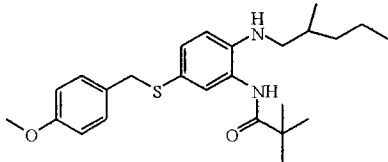


中间体 (119)

[0146]

中间体 (119) 是以中间体 (4) 类似操作使用 2-乙基丁醛制备的。

[0147]

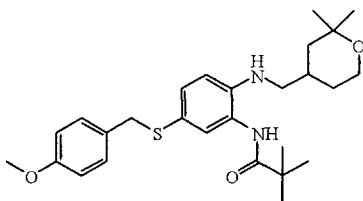


中间体 (122)

[0148]

中间体 (122) 是以中间体 (4) 类似操作使用 2-甲基戊醛制备的。

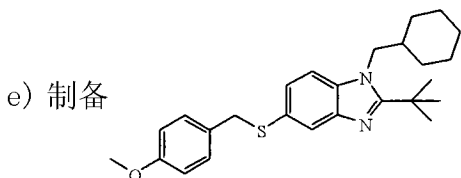
[0149]



中间体 (125)

[0150] 中间体 (125) 是以中间体 (4) 类似操作使用四氢 -2,2- 二甲基 -2H- 吡喃 -4- 甲醛制备的。

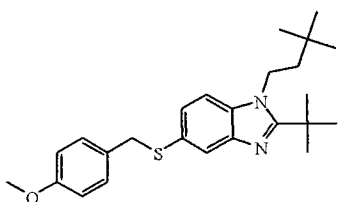
[0151]



e) 制备 中间体 (5)

[0152] 将中间体 (4) (0.0045mol) 和乙酸 (40ml) 的混合物搅拌并回流 6 小时。将该混合物冷却,再蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 和水中。将该混合物用 NaHCO₃ 中和。分离有机层,干燥,过滤,再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法在硅胶上 (洗脱液:DCM/ 甲醇 100/0 至 98/2) 纯化。收集产物级分,蒸发溶剂。使残余物从 DIPE 中结晶。将沉淀物滤出,洗涤,干燥,得到 1g 的中间体 (5)。

[0153]

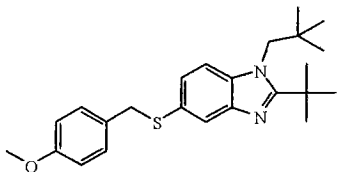


中间体 (82)

[0154]

中间体 (82) 是以中间体 (5) 类似操作从中间体 (81) 制备的。

[0155]

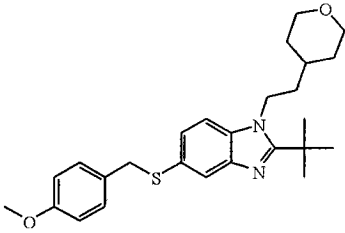


中间体 (97)

[0156]

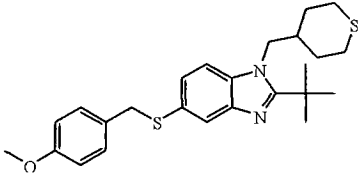
中间体 (97) 是以中间体 (5) 类似操作从中间体 (96) 制备的。

[0157] 中间体 (100)



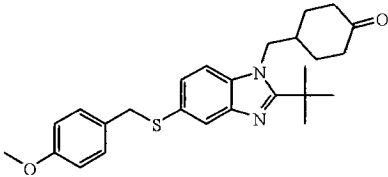
[0158] 中间体 (100) 是以中间体 (5) 类似操作从中间体 (99) 制备的。

[0159] 中间体 (103)



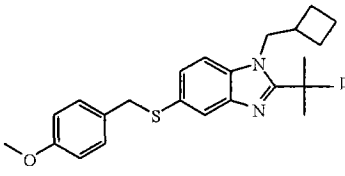
[0160] 中间体 (103) 是以中间体 (5) 类似操作从中间体 (102) 制备的。

[0161] 中间体 (106)



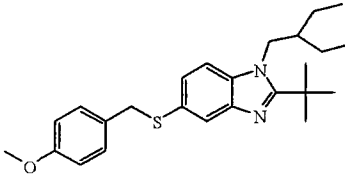
[0162] 中间体 (106) 是以中间体 (5) 类似操作从中间体 (105) 制备的。

[0163] 中间体 (110)



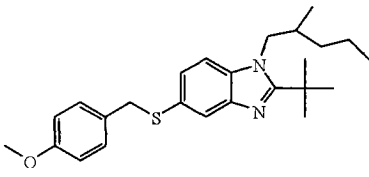
[0164] 中间体 (110) 是以中间体 (5) 类似操作从中间体 (92) 制备的。

[0165] 中间体 (120)



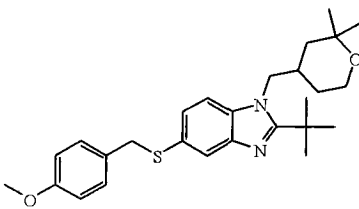
[0166] 中间体 (120) 是以中间体 (5) 类似操作从中间体 (119) 制备的。

[0167] 中间体 (123)



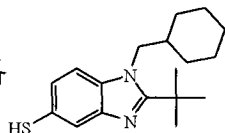
[0168] 中间体 (123) 是以中间体 (5) 类似操作从中间体 (122) 制备的。另外,将数滴 HCl 加至反应混合物中。

[0169] 中间体 (126)

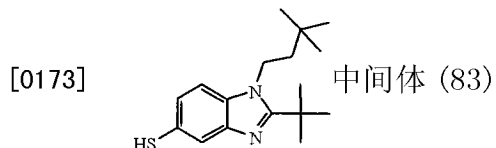


[0170] 中间体 (126) 是以中间体 (5) 类似操作从中间体 (125) 制备的。

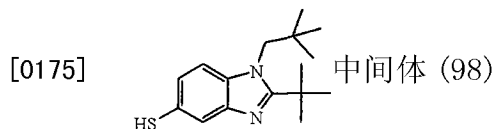
[0171] f) 制备 中间体 (6)



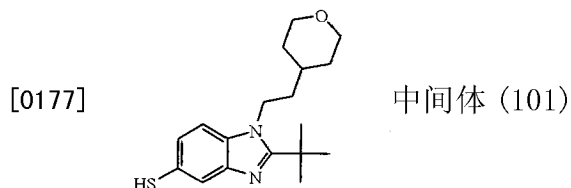
[0172] 将中间体 (5) (0.019mol) 和三氟乙酸 (200ml) 的混合物搅拌并回流 5 小时。将该混合物冷却,再蒸发溶剂。将残余物置于乙酸乙酯和水中。将该混合物用 NaHCO₃ 中和。分离有机层,干燥,过滤,蒸发溶剂,得到 8g 的中间体 (6)。



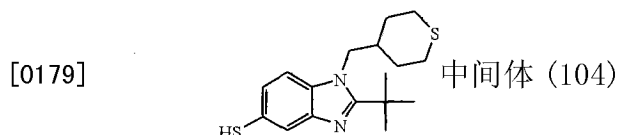
[0174] 中间体 (83) 是以中间体 (6) 类似操作从中间体 (82) 制备的。



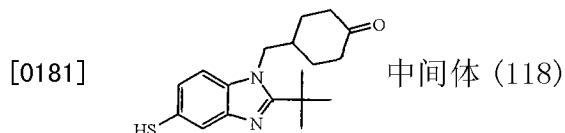
[0176] 中间体 (98) 是以中间体 (6) 类似操作从中间体 (97) 制备的。



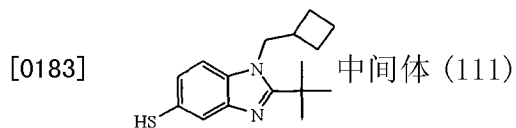
[0178] 中间体 (101) 是以中间体 (6) 类似操作从中间体 (100) 制备的。



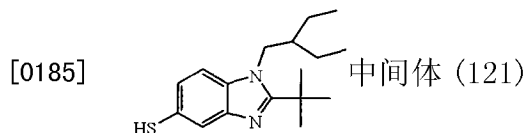
[0180] 中间体 (104) 是以中间体 (6) 类似操作从中间体 (103) 制备的。



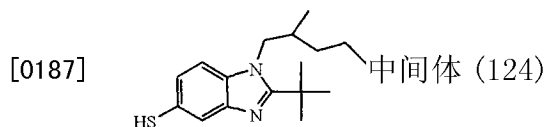
[0182] 中间体 (118) 是以中间体 (6) 类似操作从中间体 (106) 制备的。



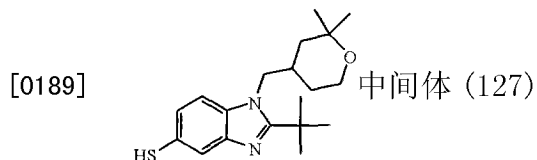
[0184] 中间体 (111) 是以中间体 (6) 类似操作从中间体 (110) 制备的。



[0186] 中间体 (121) 是以中间体 (6) 类似操作从中间体 (120) 制备的。



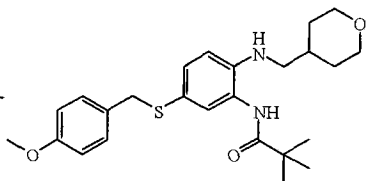
[0188] 中间体 (124) 是以中间体 (6) 类似操作从中间体 (123) 制备的。



[0190] 中间体 (127) 是以中间体 (6) 类似操作从中间体 (126) 制备的。

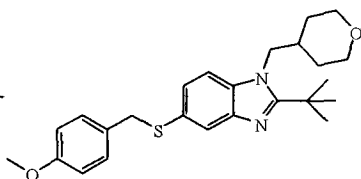
[0191] 实施例 A.2

[0192] a) 制备 中间体 (7)



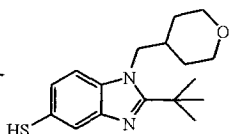
[0193] 在室温下将氮气鼓泡通过中间体 (3) (0.032mol)、DCM(650ml) 和乙酸 (5ml) 的混合物。加入四氢-2H-吡喃-4-甲醛 (0.039mol)。5 分钟之后,加入 $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (2g)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入水。萃取该混合物。分离有机层,干燥,过滤,再蒸发溶剂。使残余物从 DIPE 中结晶。将沉淀物滤出,干燥,得到 12g 的中间体 (7)。

[0194] b) 制备 中间体 (8)



[0195] 将中间体 (7) (0.027mol) 和乙酸 (200ml) 的混合物搅拌并回流 6 小时。将该混合物冷却,再蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 和水中。将该混合物用 NaHCO_3 中和。分离有机层,干燥,过滤,再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法 (洗脱液:DCM/ CH_3OH 100/0 至 96/4) 纯化。收集产物级分,蒸发溶剂。使残余物从 DIPE 中结晶。将沉淀物滤出,洗涤,干燥,得到 8g 的中间体 (8)。

[0196] c) 制备 中间体 (9)

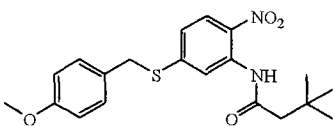


[0197] 将中间体 (8) (0.019mol) 在三氟乙酸 (200ml) 中的混合物搅拌并回流 5 小时。将该混合物冷却,再蒸发溶剂。将残余物置于乙酸乙酯和水中。将该混合物用 NaHCO_3 中和。分离有机层,干燥,过滤,蒸发溶剂,得到 7g 的中间体 (9)。

[0198] 实施例 A.3

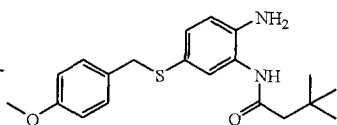
[0199] a) 制备

[0200] 中间体 (10)



[0201] 在室温下将 3,3-二甲基丁酰基氯化物 (0.20mol) 滴加至中间体 (1) (0.16mol) 在吡啶 (600ml) 中的混合物中,再在室温下搅拌 1 小时。蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 中。将此混合物用水、稀 HCl 水溶液洗涤,再用稀 NH_4Cl 水溶液洗涤。将分离的有机层干燥,过滤,再蒸发溶剂,得到 62g 的中间体 (10)。

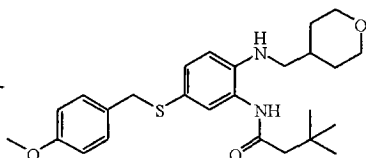
[0202] b) 制备 中间体 (11)



[0203] 将中间体 (10) (0.12mol) 在 THF (500ml) 中的混合物在低于 30°C 的温度下用铂披活性炭 (5%) + 五氧化二钒 (0.5%) (5g) 的混合物作为催化剂氢化。吸收氢 (3 当量) 以后,滤出催化剂,蒸发过滤液的溶剂。将残余物混悬于 DIPE 中。将沉淀物滤出,洗涤,干燥,

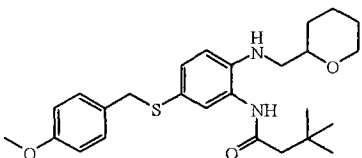
得到 39g 的中间体 (11)。

[0204] c) 制备 中间体 (12)



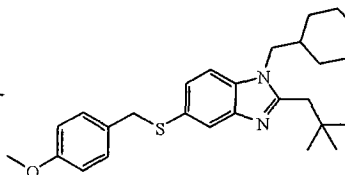
[0205] 将中间体 (11) (0.07mol) 在 DCM(1300ml) 和乙酸 (10ml) 中的混合物在室温下用氮气鼓泡。将四氢 -2H- 吡喃 -4- 甲醛 (0.088mol) 在室温下加至反应混合物中,再在室温下搅拌 30 分钟。在室温下以 10 份加入氰基三氢硼酸钠 (4.5g)。将反应混合物搅拌 30 分钟。加入水,萃取之后,将分离的有机层干燥,过滤,蒸发溶剂。将残余物混悬于 DIPE 中。将沉淀物滤出,洗涤,干燥,得到 23.5g 的中间体 (12)。

[0206] 中间体 (76)



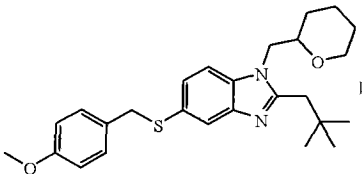
[0207] 中间体 (76) 是以中间体 (12) 类似操作使用四氢 -2H- 吡喃 -2- 甲醛制备的。

[0208] d) 制备 中间体 (13)



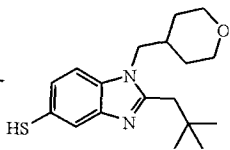
[0209] 将中间体 (12) (0.051mol) 在乙酸 (500ml) 中在回流温度下搅拌 2 小时。冷却反应混合物,再蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 和水中。将此混合物用 NaHCO₃ 中和至 pH = 7。萃取之后,将分离的有机层干燥,过滤,再蒸发溶剂,得到 23g 的中间体 (13)。

[0210] 中间体 (77)



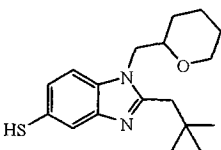
[0211] 中间体 (77) 是以中间体 (13) 类似操作从中间体 (76) 制备的。

[0212] e) 制备 中间体 (14)



[0213] 将在三氟乙酸 (20ml) 中的中间体 (13) (0.0044mol) 在微波中在 150℃ 下加热 15 分钟。冷却反应混合物,再蒸发溶剂。将残余物置于乙酸乙酯和水中。将此混合物用 NaHCO₃ 中和至 pH = 7。萃取之后,将分离的有机层干燥,过滤,再蒸发溶剂,得到 2.2g 的中间体 (14)。

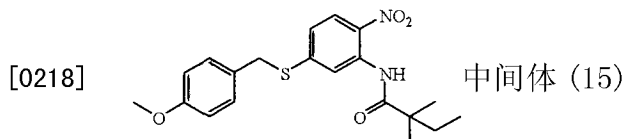
[0214] 中间体 (78)



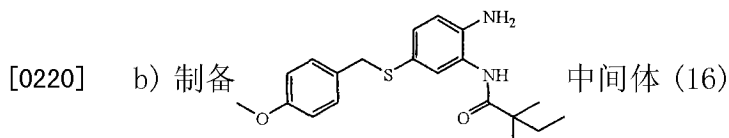
[0215] 中间体 (78) 是以中间体 (14) 类似操作从中间体 (77) 制备的。

[0216] 实施例 A.4

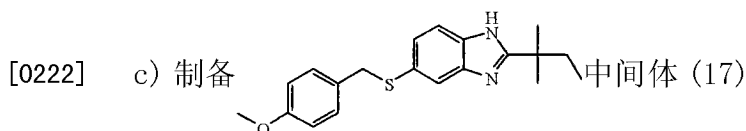
[0217] a) 制备



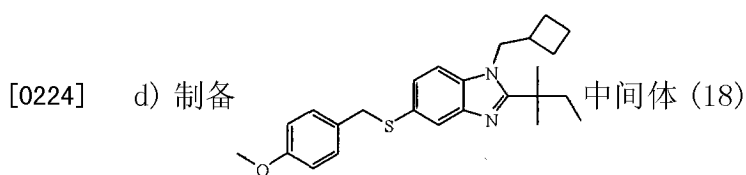
[0219] 将 2,2-二甲基丁酸氯化物 (0.2mol) 加至在吡啶 (550ml) 中的中间体 (1) (0.18mol) 中。将反应混合物搅拌半回流 2 小时。冷却反应混合物,再蒸发溶剂。将残余物在水和 DCM 之间分配。分离有机层,干燥,过滤,再蒸发溶剂。将残余物混悬于 DIPE 中。将所得沉淀物滤出,干燥,得到 62g 的中间体 (15)。



[0221] 在 25°C 下,将中间体 (15) (0.16mol) 在 THF (500ml) 中的混合物用铂披碳 (5%, 5g) 作为催化剂在少量的 V_2O_5 存在下氢化。吸收氢以后,滤出催化剂,再向该滤液中加入额外的铂披碳 (5%, 5g) 和少量的 V_2O_5 。连续氢化,直到吸收 (3 当量)。滤出催化剂,再蒸发滤液。将残余物混悬于 DIPE,滤出,干燥,得到中间体 (16)。

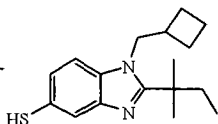


[0223] 将中间体 (16) (0.056mol) 在乙酸 (300ml) 中的混合物搅拌并回流 3 小时,然后冷却,再蒸发溶剂。将残余物在水和 DCM 之间分配。将该混合物用 $NaHCO_3$ 水溶液中和。分离有机层,干燥,过滤,再蒸发溶剂。将部分残余物 (2.5g) 溶解于乙醇 (50ml)。加入 $NaBH_4$ (0.160g),再将反应混合物搅拌半回流 2 小时。加入额外的 $NaBH_4$ (0.500g),再将反应混合物搅拌半回流 20 小时。将剩余的残余物溶解于乙醇。加入 $NaBH_4$ (6g),再将反应混合物搅拌半回流 20 小时。将反应混合物冷却。加入水,蒸发溶剂。将残余物在水和 DCM 之间分配。分离有机层,干燥,过滤,再蒸发溶剂。将残余物混悬于 DIPE,滤出,干燥,得到 15g 的中间体 (17)。



[0225] 在氮气氛下反应。搅拌中间体 (17) (0.021mol) 在 THF (250ml) 中的溶液。加入氢化钠 (0.025mol),再将反应混合物在 40°C 下搅拌 30 分钟。加入环丁基甲基溴化物 (0.025mol),再将反应混合物在 40°C 下搅拌 2 小时。加入更多的环丁基-甲基溴化物 (1 当量),再将反应混合物在 60°C 下搅拌 20 小时。加入更多的氢化钠 (0.3g)。加入额外的环丁基甲基溴化物 (1g),再将反应混合物在 60°C 下搅拌 20 小时。加入额外的氢化钠 (0.3g),接着添加环丁基甲基溴化物 (1g)。反应完成后,将反应混合物冷却。蒸发溶剂。将残余物在水和 DCM 之间分配。分离有机层,干燥,过滤,再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1)。收集产物级分,蒸发溶剂,得到 1.2g 的中间体 (18)。

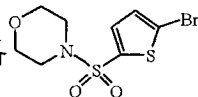
[0226] e) 制备 中间体 (19)



[0227] 在微波炉中反应。将在三氟乙酸 (15ml) 中的中间体 (18) (0.003mol) 在 110°C 下加热 15 分钟。冷却反应混合物,再蒸发溶剂。将残余物在水和乙酸乙酯之间分配。将该混合物用 NaHCO₃ 水溶液中和。分离有机层,干燥,过滤,蒸发溶剂,得到中间体 (19)。

[0228] 实施例 A. 5

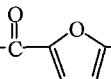
[0229] 制备 中间体 (20)



[0230] 将吗啉 (0.007mol) 在 THF (30ml) 和三乙胺 (0.800g) 中的混合物在室温下搅拌。在室温下缓缓加入 5-溴-2-噻吩磺酰基氯化物 (0.005mol) 在 THF (10ml) 中的溶液。在室温下将反应混合物在密闭的反应容器中搅拌过夜。然后将反应混合物置于乙酸乙酯中,用水、1N HCl (20ml)、饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤,然后干燥,过滤,再蒸发溶剂,得到 1.6g 的中间体 (20)。

[0231] 实施例 A. 6

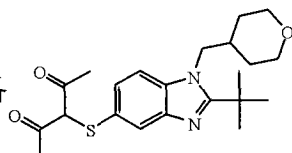
[0232] 制备 中间体 (21)



[0233] 将氨过量鼓泡通过 THF (20ml) 溶液。滴加 2-溴-5-呋喃碳酰氯 (0.005mol) 在 THF (10ml) 中的溶液。在 50°C 下将所得反应混合物搅拌 3 小时。加入 DCM (100ml)。加入水 (40ml)。将该双相混合物振摇片刻。层分离,有机层干燥,过滤,再蒸发溶剂,得到 0.970g 的中间体 (21)。

[0234] 实施例 A. 7

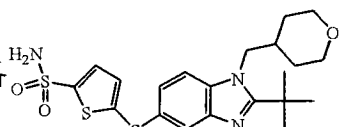
[0235] 制备 中间体 (22)



[0236] 在氩气流下反应。将中间体 (8) (0.00235mol) 溶解于脱气的三氟乙酸 (20ml) 中,再在 80°C 下搅拌过夜。蒸发溶剂。将残余物置于脱氢甲苯中。然后将该混合物用脱气的饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。分离有机层,干燥,过滤,再蒸发溶剂。将残余物溶解于脱气的二氧杂环己烷 (20ml)。加入 3-溴-2,4-戊二酮 (0.00235mol) 和 Cs₂CO₃ (1.15g)。将反应混合物在 100°C 下搅拌 3 小时。冷却反应混合物,再蒸发溶剂。将残余物置于乙酸乙酯中。分离有机层,用水洗涤,然后用盐水洗涤,干燥,过滤,再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: 己烷 / 乙酸乙酯 1/2)。收集产物级分,蒸发溶剂,得到 0.090g 的中间体 (22)。

[0237] 实施例 A. 8

[0238] 制备 中间体 (25)



[0239] 将中间体 (9) (0.002mol) 和 5-溴-2-噻吩磺酰胺 (0.0025mol) 在二氧杂环己烷 (40ml) 中的混合物脱气,再使氮气流引入该反应混合物 (3 次)。然后加入

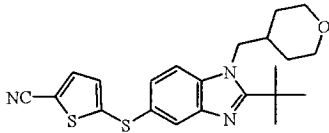
Cs₂CO₃ (0.004mol), 再使该混合物脱气, 再次的使氮气流引入该反应混合物 (两次)。然后加入 Pd₂(dba)₃ (0.0001mol) 和 Xantphos (0.0001mol), 脱气, 进行氮气作用 (两次)。使氮气囊置于反应混合物上, 并将该反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。将该混合物冷却, 过滤, 再蒸发滤液, 得到中间体 (25)。

[0240] 杂环试剂 5-溴-2-噻吩磺酰胺可以被例如以下的其它杂环代替: 5-溴-2(1H)-吡啶酮, 4-氯-吡啶盐酸盐, 1-(6-氯-3-吡啶基)-1-乙酮, 5-溴-2-噻吩磺酰胺, 3-(溴-3-噻吩基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑, 2-(乙基磺酰基)-5-碘-噻吩, 4-溴-1H-吡啶-2) 酮, 4-溴-2-乙氧基-吡啶, 2,4,6-三氯吡啶, 4-氯-2-甲基-吡啶, 3-氯-6-甲氧基-哒嗪, 4-氯-3-(三氟甲基)吡啶盐酸盐, N-(4-氯-2-吡啶基)-乙酰胺, 4-溴-2-甲基-吡啶, 4-溴-2-氟-吡啶, 1-(5-溴吡啶-2-基)乙酮, 2-甲基磺酰基-5-溴吡啶, 中间体 (20), 中间体 (21), 4-溴-2-氯吡啶, 2-氯-4-噻啶甲酰胺, 6-氯-3-吡啶甲酸, 甲基酯, 5-溴-3-吡啶甲腈, 5-溴-2(1H)-吡啶酮, 1-(5-溴-2-噻吩基)乙酮, 5-溴-2-噻吩甲腈, 5-溴-2-吡啶甲腈], 1-(4-碘苯基)-乙酮, 5-溴-2-甲氧基-吡啶, 2-(4-溴-2-呋喃基)-1,3-二氧戊环, 5-溴-2-(甲基磺酰基)吡啶, 2-溴-5-(甲基磺酰基)噻吩, 5-溴-N-乙基-2-噻吩磺酰胺, 5-溴-2-呋喃甲腈, 中间体 34, 4-[(4,5-二溴-2-噻吩基)磺酰基]吗啉, 4-[(6-氯-3-吡啶基)磺酰基]-吗啉, 2-氯-5-(甲基磺酰基)吡啶, 中间体 36, 5-溴-2-噻吩甲酰胺, 1-[(5-溴-2-呋喃基)羰基]吡咯烷, 3-氯苯-过氧甲酸, 4-[(5-溴-2-噻吩基)羰基]吗啉, 4-[(5-溴-2-呋喃基)羰基]吗啉, 5-溴-4-甲基-2-噻吩甲酸, 甲基酯, 4-[(4,5-二溴-2-噻吩基)磺酰基]吗啉, 3-氯-6-甲氧基哒嗪, 6-溴-2-吡啶甲腈, 4-溴-2-甲基吡啶, 4-氯-2-甲基-噻啶, 4-溴-2-氟吡啶, 4-溴-3-甲氧基吡啶, 3-碘-2-(三氟甲基)吡啶, 中间体 (84), 中间体 (116), 4-氯吡啶盐酸盐 (1:1), 中间体 (129), 中间体 (135), 2-氯-5-噻唑-甲腈, 4-溴-2(1H)-吡啶酮和 4-溴-2-乙氧基吡啶, 以制备本发明其它化合物。

[0241] 起始物质中间体 (9) 可以被例如以下的中间体代替: 中间体 (6), 中间体 (14), 中间体 (62), 中间体 (66), 中间体 (70), 中间体 (78), 中间体 (83), 中间体 (98), 中间体 (101), 中间体 (104), 中间体 (111), 中间体 (118), 中间体 (121), 中间体 (124), 中间体 (127), 以制备本发明其它化合物。

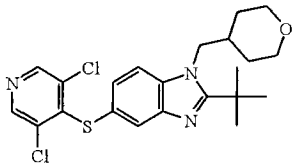
[0242] 根据如中间体 (25) (实施例 A. 8) 类似操作从中间体 (9) 制备以下中间体, 并且使用所指定的可变杂环试剂。

[0243]



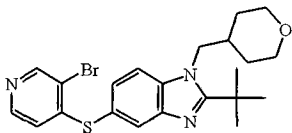
中间体(33)

杂环: 5-溴-2-噻吩甲腈



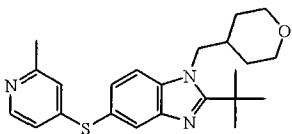
中间体(44)

杂环: 3,5-二氯-4-碘-吡啶



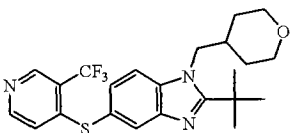
中间体(45)

杂环: 3,4-二溴吡啶

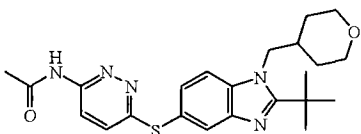


中间体(46)

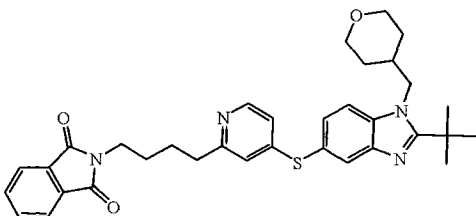
杂环: 4-溴-2-甲基吡啶



中间体(54)

杂环: 4-氯-3-(三氟甲基)-
吡啶, 盐酸盐

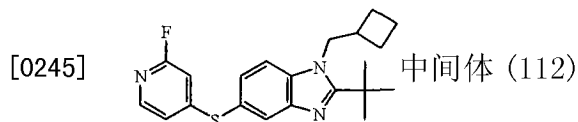
中间体(56)

杂环: N-(6-氯-3-噻嗪基)-
乙酰胺

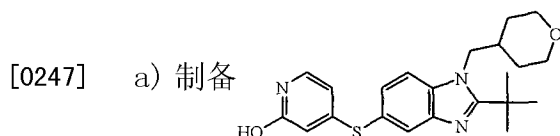
中间体(117)

杂环: 中间体(116)

[0244] 根据如中间体 (25) (实施例 A. 8) 类似操作制备以下中间体, 但是从中间体 (111) 和 4-溴-2-氟吡啶 (作为杂环试剂) 开始。

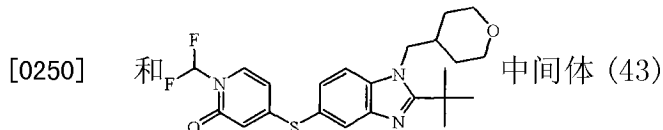
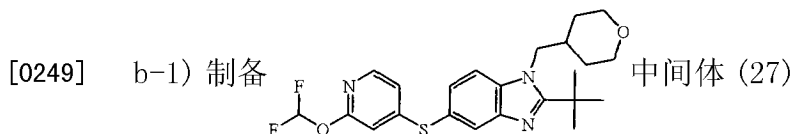


[0246] 实施例 A. 9

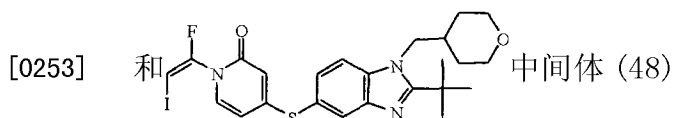
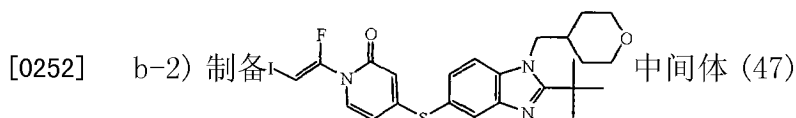


[0248] 将 Cs_2CO_3 (0.0061mol) 加至在二氧杂环己烷 (10ml) 中的 4-溴-2-(1H)-吡啶酮 (0.004mol) 中。将该混合物用氮气脱气三次。加入中间体 (9) (0.0023mol) 在二氧杂环己烷 (10ml) 中的脱气的溶液。使反应混合物再次脱气。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.047g) 和 Xantphos (0.060g)。将反应混合物脱气, 然后在 100°C 下搅拌过夜。将反应混合物冷却。加

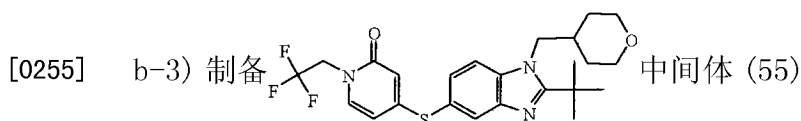
入 DCM(150ml)。加入 5% NH₄Cl 水溶液 (150ml), 混合。层分离。水相用 DCM(100ml) 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过 CombiFlash 快速柱色谱法 (洗脱液: CH₂Cl₂/CH₃OH 从 100/0 至 94/6) 纯化。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到 0.93g 的中间体 (26)。



[0251] 将中间体 (26) (0.005mol)、氯二氟乙酸钠盐 (0.01mol) 和 K₂CO₃ (0.006mol) 在 DMF/H₂O (5ml) 中的混合物脱气 15 分钟。将反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。冷却反应混合物, 再加入 HCl 12N 和水的混合物 (4ml) (比率 1/1.5)。将分离的有机层干燥, 过滤, 蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH₄HCO₃ 缓冲溶液 (0.25%, 在水中)/CH₃OH/CH₃CN)。收集两种不同产物级分, 处理, 得到粗制中间体 (43) (就此用于下一反应) 和 0.221g 的中间体 (27)。

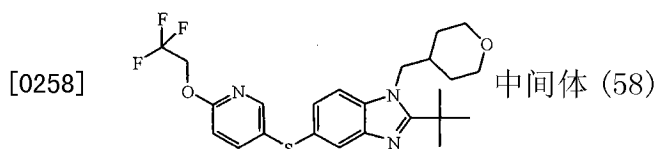


[0254] 将 1,1,1-三氟-2-碘乙烷 (0.0075mol) 加至中间体 (26) (0.005mol) 和氢氧化钠 (0.006mol) 在 DMF (5ml) 中的混合物中。将反应混合物在 0°C 下搅拌 4 小时。使反应混合物在 DCM 和水之间分配。将分离的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC (梯度洗脱使用 NH₄HCO₃ 缓冲溶液 (0.25%, 在水中)/CH₃OH/CH₃CN) 纯化。收集所需产物级分, 再处理, 得到 0.176g 的中间体 (48) (E-异构体) 和 0.367g 中间体 (47) (Z-异构体)。

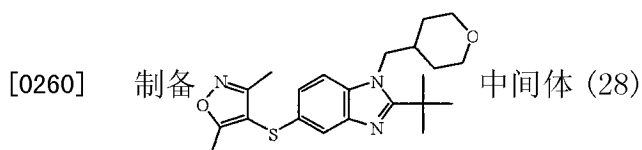


[0256] 将中间体 (26) (0.000722mol)、2,2,2-三氟-乙醇、1-(4-甲基-苯磺酸酯) (0.00144mol) 和碳酸钾 (0.132g) 在 DMF (5ml) 中的混合物加热至 60°C。将反应混合物用 DCM 和水萃取。将分离的有机层干燥, 过滤, 蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH₄HCO₃ 缓冲溶液 (0.25%, 在水中)/CH₃OH/CH₃CN)。收集所需产物级分, 再蒸发溶剂, 得到 0.116g 的中间体 (55)。

[0257] 中间体 (58) 是以中间体 (55) 类似操作从中间体 (23) 和 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟-1-丁烷磺酸, 2,2,2-三氟乙基酯制备的。

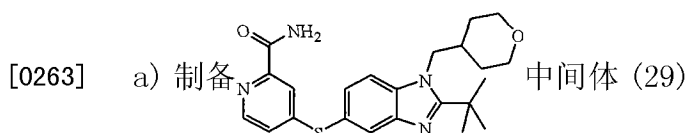


[0259] 实施例 A. 10

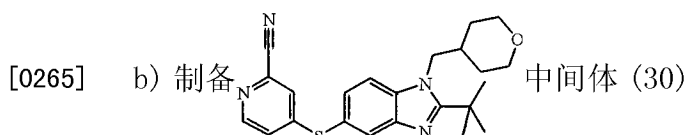


[0261] 将盐酸羟胺 (0.000211mol) 然后再将水 (0.5ml) 加至溶解在甲醇 (3.5ml) 中的中间体 (22) (0.000211mol) 的溶液中, 再在 60°C 至 70°C 温度下搅拌过夜。将反应混合物冷却, 再用氯仿稀释。将分离的有机层干燥, 过滤, 蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯 / 己烷 50/50)。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到 0.050g 的中间体 (28)。

[0262] 实施例 A. 11

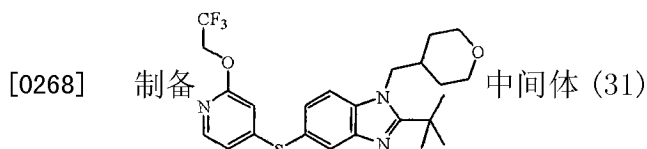


[0264] 将 Cs_2CO_3 (0.0032mol) 加至在二氧杂环己烷 (10ml) 中的 4-氯-2-吡啶甲酰胺 (0.00318mol) 中。将该混合物用氮气脱气三次。加入中间体 (9) (0.003mol) 在二氧杂环己烷 (10ml) 中的脱气的溶液中。将反应混合物再次脱气。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.100g) 和 Xantphos (0.130g)。将反应混合物脱气, 然后置于在氮气氛下的密封反应容器中, 然后在 100°C 下搅拌过夜。将反应混合物冷却, 加入水 (200ml)。将该混合物用 DCM (2x150ml) 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 再蒸发溶剂。残余物通过反相 HPLC 纯化。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到 0.6g 的中间体 (29)。



[0266] 使在 DMF (5ml) 中的中间体 (29) (0.00075mol) 在冰浴中冷却。滴加三氯化磷 (0.0016mol)。将反应混合物在 0°C 至 5°C 的混合下搅拌 4 小时。将反应混合物倾入到冰水 (75ml)。通过添加 NaHCO_3 中和 pH。滤出所得沉淀物, 用水洗涤, 干燥, 得到 0.270g 的中间体 (30)。

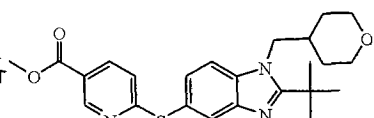
[0267] 实施例 A. 12



[0269] 将中间体 (26) (0.000722mol)、2,2,2-三氟乙醇、4-甲基-苯磺酸酯 (0.00144mol) 和 K_2CO_3 (0.132g) 在 DMF (3ml) 中的混合物加热至 60°C。将反应混合物使用 DCM 和水萃取。将分离的有机层干燥, 过滤, 蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH_4HCO_3 缓冲溶液 (0.25%, 在水中) / $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$)。收集产物级分, 再

蒸发溶剂。得到 0.085g 的中间体 (31)。

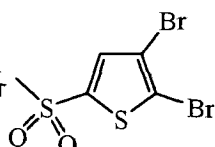
[0270] 实施例 A.13

[0271] 制备  中间体 (32)

[0272] 将中间体 (9) (最多 0.0016mol)、6-氯-3-吡啶甲酸甲基酯 (0.004mol) 和 Cs_2CO_3 (0.003mol) 在二氧杂环己烷 (10ml) 中的混合物在室温下搅拌过夜。在 N《2》流下蒸发溶剂。将残余物在 DCM 和水之间分配。将分离的有机层通过 Isolute 滤器干燥,再蒸发溶剂。残余物通过反相 HPLC 纯化。收集产物级分,蒸发溶剂,得到 0.344g 的中间体 (32)。

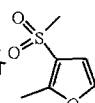
[0273] 杂环试剂 6-氯-3-吡啶甲酸甲基酯可以被例如以下的杂环代替:2-氯-5-(三氟甲基)吡啶、2-氯-3-吡啶甲腈、2-氯-4-(三氟甲基)吡啶、2-氯-6-(三氟甲基)吡啶,以制备其它中间体。

[0274] 实施例 A.14

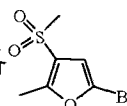
[0275] 制备  中间体 (34)

[0276] 将碳酸氢钠 (0.570g) 和亚硫酸钠 (0.800g) 在水 (15ml) 中的混合物搅拌。加入 4,5-二溴-2-噻吩磺酰基氯化物 (0.005mol) 在 THF (10ml) 中的溶液。将所得混合物在 75℃ 下搅拌 2 小时。然后,将该混合物冷却至 30℃。加入碘甲烷 (1.4ml),再将所得反应混合物在 50℃ 下搅拌过夜,然后冷却,置于乙酸乙酯中,用水洗涤,层分离。水相用乙酸乙酯再次萃取。合并有机层,干燥,过滤,再蒸发溶剂,得到 1.120g 的中间体 (34)。

[0277] 实施例 A.15

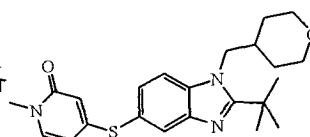
[0278] a) 制备  中间体 (35)

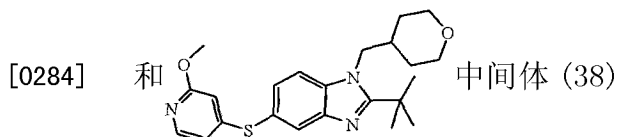
[0279] 在室温下将 mCPBA (77%) (5.7g) 加至 2-甲基-3-(甲基硫基)呋喃 (1.4g, 0.011mol) 在氯仿 (50ml) 中的混合物中 (轻微放热)。将反应混合物搅拌 2 小时,然后用水和 NaOH 溶液 (30%) 洗涤。将分离的有机层干燥 (MgSO_4 《4》),过滤,再蒸发溶剂,得到 1.75g 的中间体 (35)。

[0280] b) 制备  中间体 (36)

[0281] 使中间体 (35) (0.004mol) 在 DMF (7ml) 中搅拌。历经 2 分钟时间小心加入 1-溴-2,5-吡咯烷二酮 (0.0048mol)。将反应混合物搅拌 1 小时。将该混合物倾入到水中,再将该混合物用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层干燥 (MgSO_4 《4》),过滤,再蒸发溶剂,得到 1.00g 的中间体 (36)。

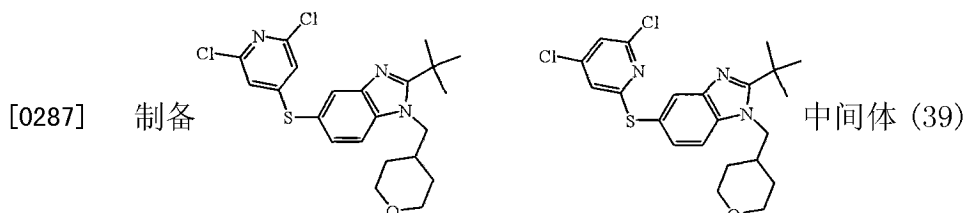
[0282] 实施例 A.16

[0283] 制备  中间体 (37)



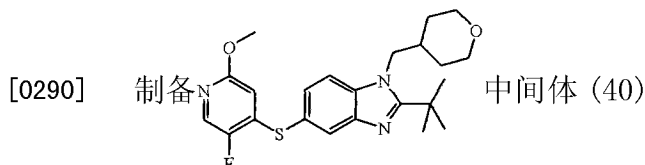
[0285] 将中间体 (26) (0.00116mol) 和氢化钠/矿物油 (60%) (0.0015mol) 在 DMF (10ml) 中的混合物在 60°C 下搅拌 30 分钟。然后使该混合物冷却至室温。加入碘甲烷 (0.0015mol), 再将所得反应混合物在室温下振摇过夜。加入乙酸乙酯 (100ml)。加入水 (100ml), 再完全混合。水相用乙酸乙酯 (100ml) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄ 《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。残余物通过反相 HPLC 纯化。收集两个产物级分组, 再蒸发它们的溶剂, 得到 0.36g 的中间体 (37) 和 0.015g 的中间体 (38)。

[0286] 实施例 A.17



[0288] 将 2,4,6-三氯吡啶 (0.01034mol)、Cs₂CO₃ (3.3g)、Pd₂(dba)₃ (0.130g) 和 Xantphos (0.163g) 在脱气的二氧杂环己烷中的混合物搅拌。加入中间体 (9) (0.0047mol) 在二氧杂环己烷中的溶液。将反应混合物在 100°C 下加热 20 小时, 然后冷却, 过滤, 再蒸发滤液的溶剂。将残余物在水和 DCM 之间分配。分离有机层, 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂, 得到中间体 (39) 为区域异构体的混合物。

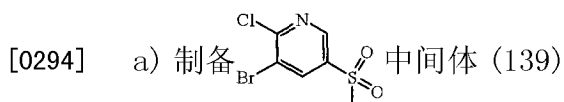
[0289] 实施例 A.18



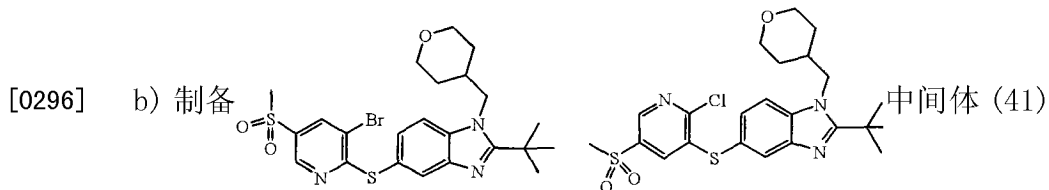
[0291] 全部设备用 N 《2》吹扫, 再通过加热干燥。在 Ar 流下反应。

[0292] 中间体 (8) (0.00187mol) 溶解于脱气的 TFA (15ml), 然后在 85°C 下搅拌 4 小时。将该混合物冷却。在真空下蒸发溶剂。将残余物置于脱气的甲苯中。分离有机层, 用脱气的 NaHCO₃ 《3》水溶液 (2x50ml) 洗涤, 干燥, 过滤, 再在真空中蒸发溶剂, 得到黄色泡沫状物 (*). 在 Ar 下, 4-溴-5-氟-2-甲氧基吡啶 (1.3 当量; 0.500g) 溶解于脱气的二氧杂环己烷 (10ml)。加入 Cs₂CO₃ (0.914g), 得到混悬物 (**). 将残余的油 (*) 在脱气的二氧杂环己烷 (10ml) 中的溶液加至该混悬液中 (**). 然后, 加入 Pd₂(dba)₃ (0.029g) 和 Xantphos (0.032g)。在 100°C 下将所得棕色反应混悬液搅拌过夜。将反应混合物冷却, 再蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯, 然后用 NaHCO₃ 《3》水溶液洗涤, 再次用盐水洗涤。分离有机层, 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到 0.5113g 的中间体 (40)。

[0293] 实施例 A.19

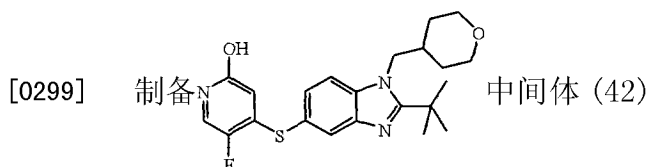


[0295] 搅拌 NaHCO₃ (0.570g) 和亚硫酸钠 (0.800g) 在水 (15ml) 中的混合物。加入 5-溴-6-氯-3-吡啶磺酰基氯化物 (0.005mol) 在 THF (10ml) 中的溶液。在 75℃ 下将所得混合物搅拌 2 小时。然后, 将该混合物冷却至 30℃。加入碘甲烷 (1.4ml), 再将所得反应混合物在 50℃ 下搅拌过夜, 然后冷却, 置于乙酸乙酯中, 用水洗涤, 层分离。水相再次用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 再蒸发溶剂, 得到 1.400g 的中间体 (139)。



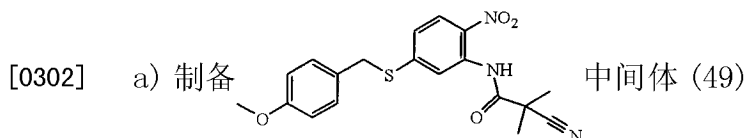
[0297] 将 Cs₂CO₃ (0.00307mol) 加至在二氧杂环己烷 (10ml) 中中间体 (139) (0.003mol) 中。将该混合物脱气 ((3x) 真空, 接着注入 N₂)。加入中间体 (9) (0.0023mol) 在二氧杂环己烷 (10ml) 中的脱气的溶液中。将反应混合物再次脱气。加入 Pd₂(dba)₃ (0.047g) 和 Xantphos (0.060g)。将反应混合物在 100℃ 下搅拌过夜。将反应混合物冷却。加入 DCM (150ml)。有机层用水 (150ml) 洗涤。水层再次用 DCM (150ml) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH₄HCO₃ 缓冲溶液 (0.25%, 在水中) / CH₃OH / CH₃CN)。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到 0.83g 的中间体 (41) 为两种化合物的混合物。

[0298] 实施例 A. 20



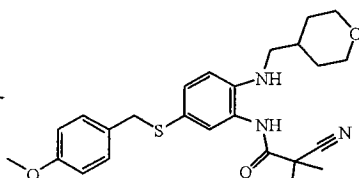
[0300] 将 4-溴-5-氟-2-(1H)-吡啶酮 (0.0026mol) 溶解于脱气的二氧杂环己烷 (10ml) 中。加入 Cs₂CO₃ (0.00325mol)。加入中间体 (9) (0.002167mol) 在二氧杂环己烷 (10ml) 中的溶液, 再搅拌该混合物。加入 Xantphos (0.040g) 和 Pd₂(dba)₃ (0.120g), 再将所得反应混合物搅拌 2 小时。在真空下蒸发溶剂。将残余物在氯仿 (100ml) 和水 (2x75ml) 之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤 (75ml), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 再蒸发溶剂 (真空泵)。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯 / CH₃OH 9/1)。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到 0.474g 的中间体 (42)。

[0301] 实施例 A. 21



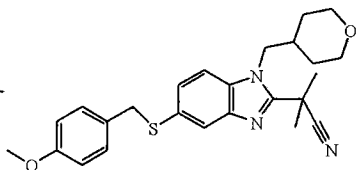
[0303] 在氮气流下反应。将三氯化磷 (21ml) 在 0℃ 下滴加至中间体 (1) (0.13mol) 和 2-氰基-2-甲基-丙酸 (0.17mol) 在吡啶 (600ml) 中的混合物中, 同时在 0℃ 下剧烈搅拌。使反应混合物温热至室温。加入水 (1500ml)。将该混合物用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 再蒸发溶剂, 得到 44g 的中间体 (49)。

[0304] b) 制备 中间体 (50)



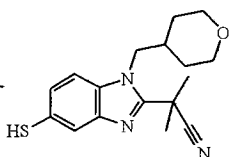
[0305] 将中间体 (49) (0.010mol) 在 THF(100ml) 中的混合物在室温下用活性碳钯 (10%) 和五氧化二钒 (0.5%) 的混合物 (5g) 作为催化剂在噻吩 /DIPE 溶液 (4%) (1ml) 存在下氢化。吸收氢 (3 当量) 之后, 滤出催化剂, 滤液用甲醇 (300ml) 稀释。将乙酸 (2ml) 然后将四氢 -2H- 吡喃 -4- 甲醛 (0.015mol) 加至该混合物中。氮气鼓泡通过该反应混合物达 10 分钟。将氰基三氢硼酸钠 (400mg) 加至反应混合物中。蒸发反应混合物的溶剂至原始体积的 1/3。将 DCM(700ml) 和水 (500ml) 加至该浓缩物中。萃取之后, 将分离的有机层干燥 (MgSO 《4》), 过滤, 再蒸发溶剂, 得到 4.5g 的中间体 (50)。

[0306] c) 制备 中间体 (51)



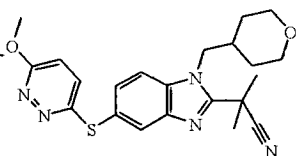
[0307] 将在乙酸 (15ml) 中的中间体 (50) (0.0066mol) 在微波中在 160°C 下加热 10 分钟。蒸发溶剂。反应进行 8 次。合并全部残余物, 然后置于 DCM 中。将此混合物用 H₂O/NaHCO 《3》洗涤。萃取之后, 将分离的有机层干燥 (MgSO 《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。残余物通过 combiflash 柱色谱法用硅胶 (洗脱液 :DCM/CH₃OH 从 100/0 至 98/2) 纯化。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到 10.5g 的中间体 (51)。

[0308] d) 制备 中间体 (52)



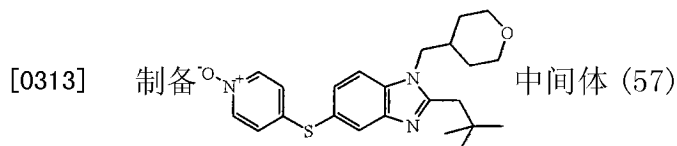
[0309] 将在 TFA(10ml) 中的中间体 (51) (0.0023mol) 在微波中在 150°C 下加热 15 分钟。冷却反应混合物, 再蒸发溶剂。将残余物置于乙酸乙酯和水中, 然后用 NaHCO 《3》中和。萃取之后, 将分离的有机层干燥 (MgSO 《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。此操作重复另外 2 次, 得到合并的残余物, 得到 3g 的中间体 (52)。

[0310] e) 制备 中间体 (53)



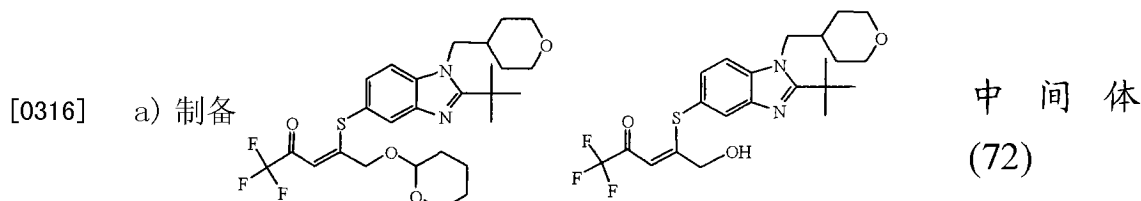
[0311] 首先将 Pd₂(dba)₃ (200mg)、然后将 Xantphos (130mg) 并且最后将 Cs₂CO₃ (0.003mol) 加至在密封管中并脱气的 3-氯-6-甲氧基吡嗪 (0.007mol) 在二氧杂环己烷 (10ml) 中的混合物中。加入中间体 (52) (0.0023mol; 理论上, 粗品), 再次使反应混合物用 N 《2》脱气。将反应混合物在 100°C 下搅拌 2 小时。冷却反应混合物, 然后过滤。蒸发滤液的溶剂。残余物通过 combiflash 柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液 :DCM/CH₃OH 从 100/0 至 99/1)。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到 0.310g 的中间体 (53)。

[0312] 实施例 A. 22

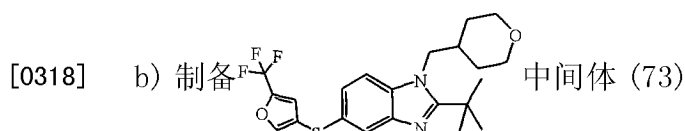


[0314] 将 4-氯吡啶 N-氧化物 (0.010mol) 和碳酸铯 (0.008) 加至中间体 (14) (0.0042mol) 在二氧杂环己烷 (50ml) 中的混合物中。使反应混合物用氮气脱气, 再在回流下搅拌 4 小时。将反应混合物用硅藻土填实过滤。将滤液的溶剂蒸发, 再干燥该残余物, 得到 3g 的中间体 (57)。

[0315] 实施例 A. 23

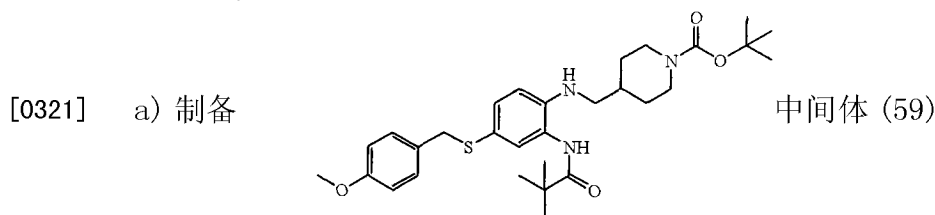


[0317] 在惰性氩气氛下反应。将中间体 (8) (0.5g, 0.00117mol) 溶解于 TFA (98%) (10ml), 再将该混合物在 80°C 下加热过夜。将所得棕色溶液在真空下浓缩, 再将残余物置于脱气的甲苯中。将有机层用 NaHCO₃ (饱和的), 干燥 (Na₂SO₄), 然后蒸发溶剂, 得到粘稠的黄色油。将此油溶解于 THF (5ml), 再将此混合物滴加至 1,1,1-三氟-5-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-3-戊炔-2-酮 (0.333g, 1.2 当量) 在 THF (5ml) 中的溶液中。然后使该黄色混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后先加入 PPTS (0.03g, 0.1 当量), 再加入乙醇 (10ml)。将反应混合物在室温下搅拌, 再加入另外量的 PPTS (0.4 当量)。将该混合物在 60°C 下加热 3 小时。然后蒸发溶剂, 再将残余物置于氯仿中。将有机层用 NaHCO₃ (饱和的)、水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 再蒸发溶剂, 得到棕色泡沫状物。将粗产物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯 / 己烷 3/2)。收集所需级分, 再蒸发溶剂, 得到 0.16g 的中间体 (72) 为两种产物的混合物。



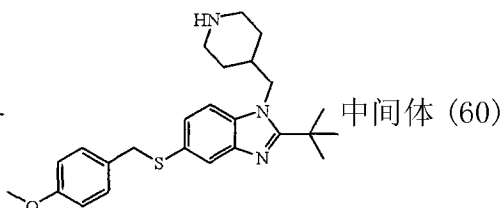
[0319] 将中间体 (72) (0.123g; 粗品) 溶解于 DCM (4ml), 再使该溶液冷却至 0°C。滴加氢溴酸 (33%) 在冰乙酸中的溶液 (此黄色混合物转化成微棕色)。然后将该反应混合物保持在 0°C 达 2 小时, 然后将该混合物用 NaHCO₃ (饱和的) 猝灭。将粗产物用 DCM 萃取。将分离的有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 然后蒸发溶剂, 得到棕色泡沫状物。将粗产物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: 己烷 / 乙酸乙酯 1/1)。收集所需级分, 再蒸发溶剂, 得到 0.044g 的中间体 (73)。

[0320] 实施例 A. 24



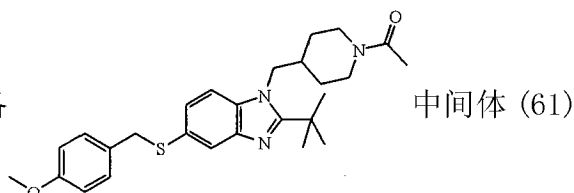
[0322] 向中间体 (3) (0.0290mol) 在乙酸 (250ml) 中的混合物中加入 4-甲酰基-1-哌啶甲酸, 1,1-二甲基乙基醚 (0.0468mol)、乙酸 (2ml) 和异丙醇钛 (IV) (4:1) (3g)。将反应混合物搅拌 20 分钟。然后加入氰基三氢硼酸钠 (0.03mol)。将反应混合物搅拌 2 小时。将水加至反应混合物中。将有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 蒸发, 得到 120g 的中间体 (59)。

[0323] b) 制备



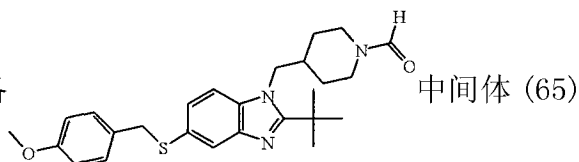
[0324] 将中间体 (59) (0.071mol)、乙酸 (800ml) 和盐酸 (40ml) 的混合物在回流下搅拌过夜。浓缩反应混合物。将残余物置于 DCM 和水中。然后将该混合物用 NaHCO₃《3》中和。将有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 蒸发。该残余物就此用于下一反应, 得到 35g 的中间体 (60)。

[0325] c-1) 制备



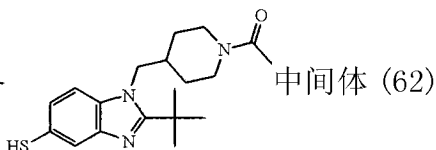
[0326] 将中间体 (60) (0.071mol)、乙酸 1,1'-酸酐 (0.14mol) 和 DCM(700ml) 的混合物在室温下搅拌 3 小时。加入 NaHCO₃《3》水溶液, 再将该混合物搅拌 1 小时以破坏过量的乙酸 1,1'-酸酐。将有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 蒸发。该残余物就此用于下一反应, 得到 35g 的中间体 (61)。

[0327] c-2) 制备



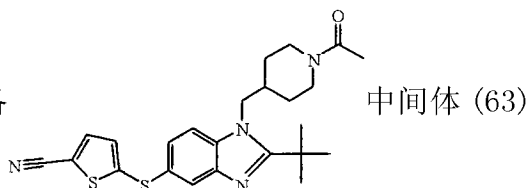
[0328] 将中间体 (60) (0.026mol) 在甲酸甲基酯 (300ml) 中的混合物搅拌并回流过夜。冷却反应混合物, 再蒸发溶剂。加入甲苯并在旋转蒸发仪器中共沸, 得到 12g 的中间体 (65)。

[0329] d) 制备



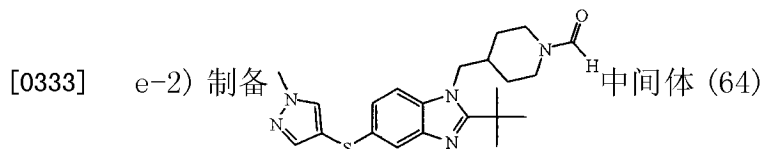
[0330] 将中间体 (61) (0.01mol) 和 TFA(40ml) 的混合物在微波中在 100℃ 下搅拌 25 分钟。将反应混合物冷却。蒸发溶剂。将残余物置于乙酸乙酯中, 然后用水 /NaHCO₃《3》溶液洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 蒸发。该粗制残余物用于下一步骤, 得到 4.7g 的中间体 (62)。

[0331] e-1) 制备

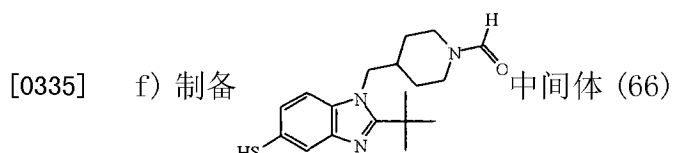


[0332] N₂ 气氛。将中间体 (62) (0.0021mol)、5-溴-2-噻吩-甲腈 (0.004mol)、

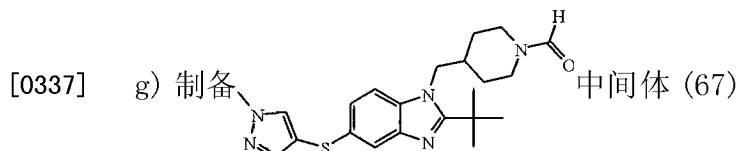
Xantphos(0.1g) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13g) 在 1,4- 二氧杂环己烷 (20ml) 中的混合物脱气。加入 DIPE, 再将反应混合物再次脱气。将反应混合物在 80-90°C 下搅拌 2 小时。冷却之后, 将反应混合物用硅藻土填实过滤。将滤液浓缩, 再将残余物在硅胶上使用 $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}(7\text{N } \text{NH}_3)$ (从 100% 至 99/1) 作为洗脱液纯化。收集产物级分, 再蒸发至干燥。该残余物就此用于下一反应, 得到 0.45g 的中间体 (63)。



[0334] N 《2》气氛。将中间体 (62) (0.004mol)、4- 碘 -1- 甲基 -1H- 吡啶 (0.0035mol)、1,4- 二氧杂环己烷 (25ml) 和 Cs_2CO_3 (1.6g) 在 Xantphos (0.1g) 中的混合物脱气。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13g), 再使反应混合物再次脱气。反应混合物在 80-90°C 下搅拌 2 小时。冷却之后, 将反应混合物用硅藻土填实过滤。将滤液浓缩, 再将残余物在硅胶上使用 $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ (从 100% 至 96/4) 作为洗脱液纯化。收集产物级分, 再蒸发至干燥。该残余物就此用于下一反应, 得到 0.14g 的中间体 (64)。

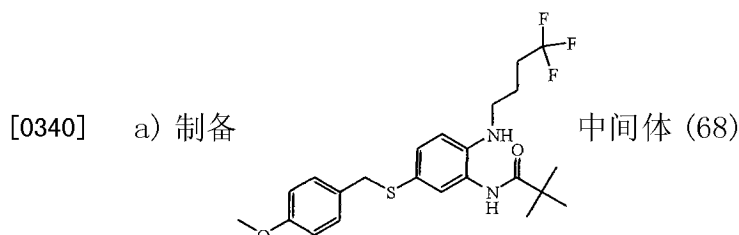


[0336] 在微波炉中, 将中间体 (65) (0.00155mol) 在 TFA (18ml) 中的混合物在 100°C 下搅拌 25 分钟。浓缩反应混合物。将残余物在 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯之间分配。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 再蒸发溶剂, 得到 ±0.7g 的中间体 (66)。



[0338] 向 4- 碘 -1- 甲基 -1H- 吡啶 (0.003mol) 和 Cs_2CO_3 (1g) 的混合物中加入 10ml 二氧杂环己烷。通过交替使用 N 《2》气氛和真空将该混合物脱气。将中间体 (66) (0.0022mol) 加到 10ml 二氧杂环己烷中, 再如上脱气。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1g) 和 Xantphos (0.13g), 再次脱气, 将该反应混合物在 N 《2》- 气氛下在 100°C 下搅拌过夜。将反应混合物冷却, 加入 150ml, 再用 150ml 的 DCM 萃取 2 次。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 再蒸发。残余物通过 HPLC (HPLC 方法 A) 纯化。使残余物从 DIPE 中结晶, 得到 0.195g 的中间体 (67)。

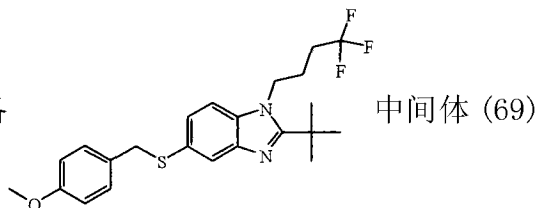
[0339] 实施例 A. 25



[0341] 将中间体 (3) (0.03mol) 和乙酸 (5.2ml) 在 DCM (500ml) 中的混合物在室温下和 N_2 - 鼓泡下搅拌。加入 4,4,4- 三氟丁醛。15 分钟之后, 加入 $\text{NaBH}_3(\text{CN})$, 再将反应混合物搅拌另一小时。加入水, 再萃取反应混合物。收集分离的有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 再

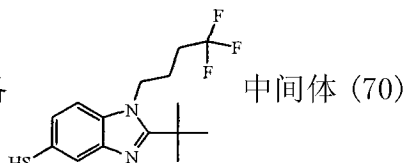
蒸发滤液。将残余物混悬于 DIPE, 得到中间体 (68)。

[0342] b) 制备



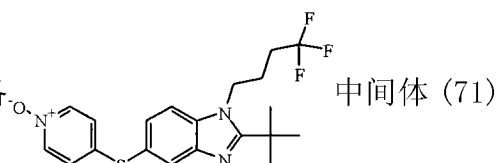
[0343] 将中间体 (68) (0.04mol) 溶解于乙酸 (100ml)。将反应混合物搅拌并回流过夜, 再蒸发溶剂。将残余物萃取 (DCM/NaHCO₃ 《3》), 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂。将该浓缩物混悬于 DIPE, 再滤出沉淀物, 干燥, 得到中间体 (69)。

[0344] c) 制备



[0345] 反应在微波中进行。中间体 (69) 溶解于 TFA。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 30 分钟 (剩余 10% 起始物质)。将该混合物在 100℃ 下再次搅拌 30 分钟。然后蒸发溶剂, 再将该残余物萃取 (乙酸乙酯/NaHCO₃ 《3》), 干燥 (MgSO₄ 《4》), 过滤, 蒸发。该浓缩物使用粗品, 得到中间体 (70)。

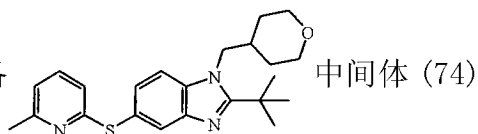
[0346] d) 制备



[0347] 将 4-氯吡啶, 1-氧化物 (0.0025mol)、Pd₂(dba)₃ (催化量)、Xantphos (催化量) 和 Cs₂CO₃ (0.973g) 在二氧杂环己烷 (5ml) 中的混合物通过交替使用 N₂ 气氛和真空脱气。在 N₂ 气氛下加入在二氧杂环己烷 (15ml) 中的中间体 (70) (0.0023mol)。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 2 小时。将该混合物萃取 (DCM/H₂O), 干燥, 过滤, 蒸发。该残余物使用粗品, 得到中间体 (71)。

[0348] 实施例 A. 26

[0349] a) 制备



[0350] 用 N₂ 使反应容器呈惰性。将中间体 (8) (0.002355mol) 在 TFA (14ml) 中的混合物在回流下加热过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入脱气的 NaHCO₃ 饱和水溶液 (50ml) 和脱气的甲苯 (80ml)。将各层分离成有机层 OL1 和水层 AL1。将 AL1 用甲苯 (40ml) 重新萃取 3 次, 获得 3 份分离的有机层 OL2、OL3 和 OL4。将 OL1、OL2、OL3 和 OL4 合并, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 再蒸发溶剂 (真空, 1 小时), 获得残余物 A。用 N₂ 使反应容器呈惰性。将 Cs₂CO₃ (0.00471mol; 在真空中干燥) 加至 2-氯-6-甲基吡啶 (0.003062mol) 溶于 DMSO (14ml) 中的溶液中, 获得混合物 A。然后将在 DMSO (14ml) 中的残余物 A 加至混合物 A 中。使反应混合物脱气 15 分钟, 然后回流 150 分钟。将乙酸乙酯加至该残余物中。将该混合物用水 (125ml) 洗涤 4 次, 再用 NaCl (100ml) 洗涤 1 次。将分离的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯/己烷 50/50 和

60/40)。收集产物级分,蒸发溶剂,得到 0.097g 的中间体 (74)。

[0351] b) 制备  中间体 (75)

[0352] 用 N《2》使反应容器呈惰性。在回流下将中间体 (8) (0.002355mol) 在 TFA(14ml) 中的混合物搅拌过夜。蒸发溶剂。将残余物置于脱气的甲苯 (80ml) 中,再置于脱气的 NaHCO《3》饱和水溶液 (50ml) 中。将各层分离成有机层 OL1 和水层 AL1。将 AL1 用甲苯 (40ml) 重新萃取 3 次,获得 3 份分离的有机层 OL2、OL3 和 OL4。将 OL1、OL2、OL3 和 OL4 合并,干燥 (Na₂SO₄),过滤,再蒸发溶剂 (真空,1 小时),获得残余物 A。

[0353] 用 N《2》使反应容器呈惰性。将 Cs₂CO₃ (0.002037mol; 在真空中干燥) 加至 5-溴-2-甲氧基嘧啶 (0.003062mol) 在脱气的二氧杂环己烷 (14ml) 中的混悬液中,获得混合物 A。然后将脱气的二氧杂环己烷 (14ml) 中的残余物 A 加至混合物 A 中。最后,加入 Pd₂(dba)₃ (0.036g)、Xantphos (0.079g), 然后氟化钾 (0.000479mol), 再使反应混合物脱气 15 分钟。将反应混合物在回流下搅拌 19 小时。蒸发溶剂。氯仿加至该残余物中。将该混合物用水洗涤 2 次,然后用 NaCl 饱和水溶液洗涤 1 次。将分离的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤,再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯 / 己烷 50/50 和 60/40)。收集产物级分,蒸发溶剂,得到 0.255g 的中间体 (75)。

[0354] 实施例 A. 27

[0355] a) 制备  中间体 (79)

[0356] 在干燥条件和 N《2》气氛下反应。使中间体 (8) (1.5g, 0.003553mol) 在 TFA(20ml) 中的混合物回流过夜。蒸发反应混合物,用 NaHCO《3》(脱气的饱和溶液) 和甲苯 (4x, 脱气的) 执行萃取操作。将分离的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤,再蒸发溶剂,得到残余物 (1)。将该残余物 (1) 分成 2 份,每份进一步用不同途径处理。

[0357] 反应 A :

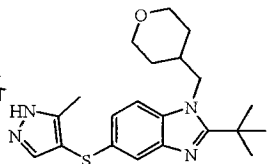
[0358] 使残余物 (1) 的第一份与 3-溴-4,4-二甲氧基-2-丁酮 (0.450g) 在 DMF(8ml; 干燥) 中在 0℃ 下反应。加入氢化钠 (60%) (0.051g)。在 0℃ 下使该混合物反应 30 分钟,然后使该混合物温热至室温。

[0359] 反应 B :

[0360] 使残余物 (1) 的第二份溶解于 DMF(3ml; 干燥)。在 0℃ 下将氢化钠 (60%) (0.051g) 在 DMF(2ml; 干燥) 中的混悬液加至该溶液中。在 0℃ 下使该混合物反应 30 分钟,接着加入 3-溴-4,4-二甲氧基-2-丁酮 (0.450g) 在 DMF(3ml; 干燥) 中的溶液。在 0℃ 下使该反应混合物反应 15 分钟,然后温热至室温。

[0361] 两反应混合物 A 和 B 用乙酸乙酯、NaHCO《3》(饱和溶液) 和水萃取。将分离的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤,再蒸发溶剂,从反应 A 得到 0.76g 粗产物,从反应 B 得到 0.74g 粗产物。合并来自反应 A 和反应 B 的两粗产物,再通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯 / 己烷, 首先为 1/1, 然后为 7/3)。收集所需级分,再蒸发溶剂,得到中间体 (79)。

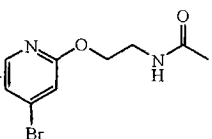
[0362] b) 制备 中间体 (80)



[0363] 将二盐酸胍 (0.181g, 0.001728mol) 加至在密封管中的中间体 (79) (0.075g, 0.000173mol) 和乙醇 (4.5ml) 的溶液中, 再使反应混合物在 70–80℃ 下加热。接着, 将该混合物蒸发, 用氯仿、NaHCO₃ (饱和溶液) 和水进行萃取。将分离的有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 再蒸发溶剂, 得到 0.075g 的粗产物。该粗品通过制备型 HPLC 纯化, 得到 0.057g 的中间体 (80)。

[0364] 实施例 A. 28

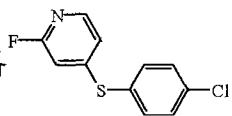
[0365] 制备 中间体 (84)



[0366] 将 N-(2-羟基乙基) 乙酰胺 (1g)、二氧杂环己烷 (10ml) 和氢化钠 (60%) (0.46g.) 的混合物在 60℃ 下搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却。加入 4-溴-2-氟吡啶 (1g), 再在 110℃ 下将反应混合物搅拌 90 分钟。将反应混合物倾入到 100ml 饱和 NH₄Cl 水溶液中。通过过滤分离所得沉淀物, 用水洗涤, 用水洗涤, 再在真空下干燥, 得到 1.16g 的中间体 (84)。

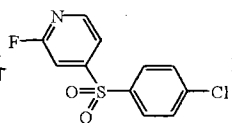
[0367] 实施例 A. 29

[0368] a) 制备 中间体 (85)



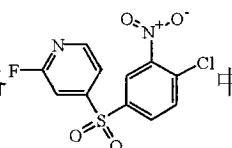
[0369] 将 4-溴-2-氟吡啶 (1.1 当量)、Pd₂(dba)₃ (1.7g)、Xantphos (2.2g) 和 Cs₂CO₃ (33g) 在二氧杂环己烷 (q. s.) 中的混合物脱气。加入 4-氯苯硫醇 (0.062mol) 在二氧杂环己烷 (q. s.) 中的混合物。在 100℃ 和 N₂ 气氛下将反应混合物搅拌过夜。过滤该混合物, 再蒸发滤液的溶剂。将残余物在 DCM 和水之间分配。分离有机层, 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过快速柱色谱法用硅胶 (洗脱液: 己烷/DCM 60/40) 纯化。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到中间体 (85)。

[0370] b) 制备 中间体 (86)



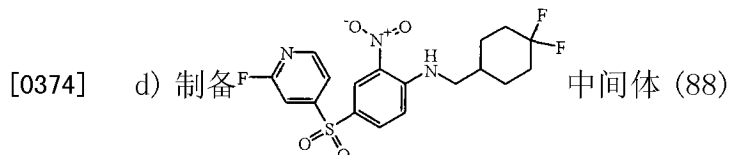
[0371] 将 3-氯苯过氧甲酸 (20g) 加至中间体 (85) (0.042mol) 在氯仿中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。将此混合物在 DCM 和 NaOH 水溶液之间分配 (2x)。分离有机层, 然后通过 Extrelut 过滤。蒸发滤液的溶剂。将残余物在 DIPE 中搅拌, 滤出, 干燥, 得到中间体 (86)。

[0372] c) 制备 中间体 (87)

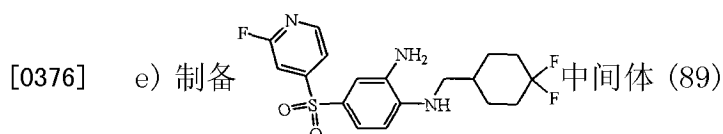


[0373] 将中间体 (86) (0.011mol) 在硫酸 (浓) (35ml) 中的混合物搅拌并冷却至 0℃。在 0℃ 下滴加硫酸 (浓) 和硝酸 (浓) (1/1) (5.6ml)。将所得反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后倾入到冰水中。将该混合物用 DCM 萃取。将分离的有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤,

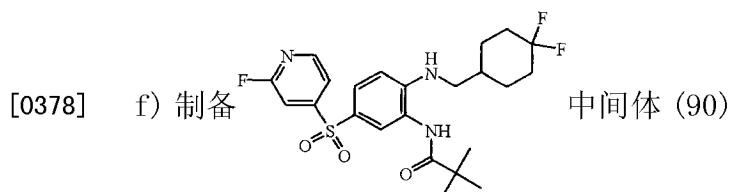
再蒸发溶剂。将残余物混悬于 DIPE, 滤出, 干燥 (真空, 40°C), 得到 1.7g 的中间体 (87)。



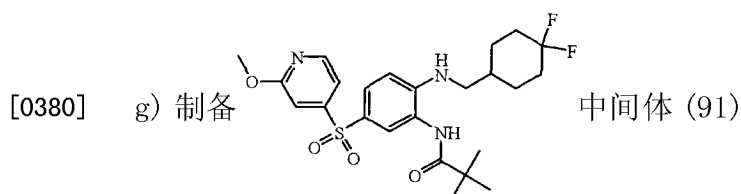
[0375] 将在一些 DMSO 中的 4,4-二氟-环己烷甲胺三氟乙酸盐 (粗品, 2 当量) 加至中间体 (87) (0.0025mol, 0.800g) 和 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.834ml) 在 DMSO (50ml) 中的混合物中。将该混合物在 50°C 下搅拌 24 小时。加入水。将该混合物用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层干燥, 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 (NH₄OAc 0.5%, 在水/CH₃CN 90/10 中)/CH₃OH/CH₃CN)。收集纯级分。蒸发有机溶剂。萃取该含水浓缩物。将分离的有机层干燥, 过滤, 蒸发溶剂, 得到 0.129g 的中间体 (88)。



[0377] 将中间体 (88) (0.13g, 0.0003mol) 在甲醇 (50ml) 中的混合物用铂披活性炭 (5%) 和五氧化二钒 (0.5%) 的混合物 (0.1g) 作为催化剂在噻吩溶液 (0.1ml) 存在下氢化。吸收氢 (3 当量) 之后, 滤出催化剂, 再蒸发滤液, 得到中间体 (89)。

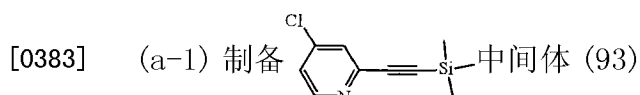


[0379] 将中间体 (89) (0.00024mol, 粗品) 溶解于 DCM (5ml) 和三乙胺 (0.040ml) 的混合物中。加入 2,2-二甲基丙酰基氯化物 (0.035ml), 再将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。将该混合物用 DCM 萃取。将分离的有机层用水洗涤, 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂, 得到中间体 (90)。



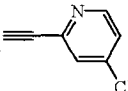
[0381] 将中间体 (90) (0.00024mol, 粗品) 在甲醇 (3ml) 中的混合物用氢氧化钠 (50%) (7 滴) 处理。反应混合物在微波炉在 70°C 下加热 20 分钟。蒸发溶剂, 得到中间体 (91)。

[0382] 实施例 A. 30



[0384] 将 2-溴-4-氯吡啶 (0.0025mol, 0.5g)、二氯二(三苯膦)-钯 (0.055g, 0.03 当量) 和碘化铜 (0.015g, 0.03 当量) 在 N 《2》流下合并。在 40°C 下加入三乙胺 (6ml) 和乙炔基三甲基甲硅烷 (0.407ml, 1.1 当量)。在 40°C 下将该混合物搅拌过夜。通过添加水猝灭反应。将该混合物在 DCM 和水之间分配。分离有机层, 干燥 (MgSO 《4》), 过滤, 再蒸发溶

剂,得到中间体(93)。

[0385] a-2) 制备  中间体(94)

[0386] 将中间体(93)(0.0025mol)加至氢氧化钾(0.005mol,0.280g)和甲醇(4.25ml)在DCM(2.25ml)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌2小时。用水猝灭反应,接着用DCM萃取。将分离的有机层干燥(MgSO₄《4》),过滤,再蒸发溶剂,得到中间体(94)。

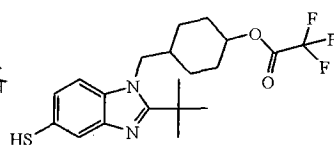
[0387] b) 制备  中间体(95)

[0388] 将中间体(94)(0.0025mol,粗品)、Pd₂(dba)₃(0.063g,0.03当量)、Xantphos(0.079g,0.06当量)和Cs₂CO₃(1.2g,1.5当量)在1,4-二氧杂环己烷(20ml)中的混合物脱气。加入中间体(9)(0.0023mol),再将该混合物在100℃下搅拌过夜。将该混合物冷却,过滤。蒸发滤液。将残余物溶解于DCM,再将该混合物用水萃取。将分离的有机层干燥,过滤,再蒸发溶剂,得到中间体(95)。

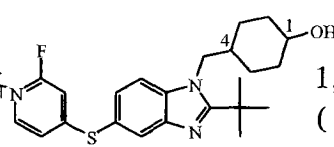
[0389] 实施例 A.31

[0390] a) 制备  中间体(107)

[0391] 将中间体(106)(0.02mol)、NaBH₄(0.28g)和甲醇(100ml)的混合物在室温下搅拌1小时。蒸发溶剂。将残余物置于DCM中,再用水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄《4》),过滤,蒸发,得到0.6g的中间体(107)。

[0392] b) 制备  中间体(108)

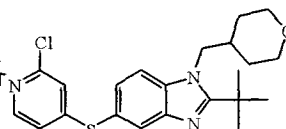
[0393] 将中间体(107)(0.0013mol)和TFA(10ml)在微波中在100℃下搅拌25分钟。将反应混合物冷却。蒸发溶剂。将残余物置于乙酸乙酯中,然后用水乙酸乙酯/NaHCO₃《3》溶液洗涤。将有机层干燥(MgSO₄《4》),过滤,蒸发。该粗制残余物用于下一步骤,得到0.6g的中间体(108)。

[0394] c) 制备  1,4-反式
(相对的) 中间体
(109)

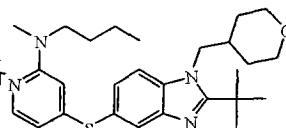
[0395] N《2》气氛。将中间体(108)(0.007mol)、4-溴-2-氟吡啶(0.01mol)、Xantphos(0.15g)和Pd₂(dba)₃(0.2g)在二氧杂环己烷(50ml)中的混合物脱气。加入Cs₂CO₃(3.3g),将该反应混合物再次脱气。将反应混合物在90℃下搅拌1小时。反应混合物用硅藻土填实过滤。浓缩滤液。将残余物置于DCM中,再用水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄《4》),过滤,蒸发。将残余物在 combiflash 系统(正相硅胶)上使用DCM/CH₃OH(100% to 96%/4%)作为洗脱液纯化。收集产物级分,蒸发,得到残余物(1.8g,顺式/反式13/80的混合物)。将此残余物的一部分(0.35g)通过HPLC(HPLC方法C)纯化,以分离该顺式/

反式异构体。收集所需产物级分（仅反式异构体用于下一反应步骤），蒸发，直到完全干燥，得到 0.14g 的中间体 (109) (1,4-反式异构体（纯净的）)。

[0396] 实施例 A.32

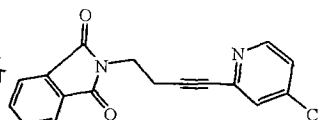
[0397] a) 制备  中间体 (113)

[0398] N《2》气氛。将中间体 (9) (0.014mol)、4-溴-2-氯吡啶 (0.015mol)、Xantphos (0.42g) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.6g) 在二氧杂环己烷 (100ml) 中的混合物脱气。加入 Cs_2CO_3 ，将反应混合物再次脱气。将反应混合物在 80-90℃ 下搅拌 2 小时。冷却反应混合物，再用硅藻土填实过滤。蒸发滤液。使残余物从 DIPE 和少许 2-丙醇中结晶。滤出固体，洗涤，干燥，得到 3.5g 的中间体 (113)。

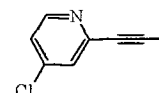
[0399] b) 制备  中间体 (114)

[0400] 将中间体 (113) (0.0005mol) 和 N-甲基-1-丁胺 (10ml) 的混合物在微波中在 150℃ 下搅拌 12 小时。通过蒸发除去过量的 N-甲基-1-丁胺。将残余物通过柱色谱法使用 DCM/MeOH: NH_3 (100% 至 98% / 2%) 作为洗脱液纯化。收集产物级分，蒸发。该残余物就此用于下一反应，得到 0.125g 的中间体 (114)。

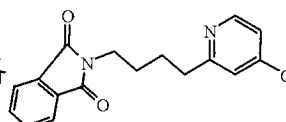
[0401] 实施例 A.33

[0402] a) 制备  中间体 (115)

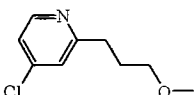
[0403] 在 N《2》流下反应。在 40℃ 下将 Et_3N (2.5ml) 然后将 2-(3-丁炔-1-基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (0.0011mol) 加至 2-溴-4-氯吡啶 (0.001mol)、二氯二(三苯膦)-钯 (0.022g) 和碘化铜 (0.006g) 的混合物中，再在 40℃ 下搅拌 10 小时。蒸发溶剂。将残余物在 DCM 和水之间分配。将该混合物用 Isolute 过滤，再蒸发滤液的溶剂。将残余物通过柱色谱法（洗脱液：DCM）纯化。收集所需产物级分，再蒸发溶剂。将残余物混悬于 DIPE，再将沉淀物滤出，得到 0.200g 的中间体 (115)。

[0404]  中间体 (128)

[0405] 中间体 (128) 是以中间体 (115) 类似操作从 2,4-二氯吡啶和 3-甲氧基-1-丙炔制备的。

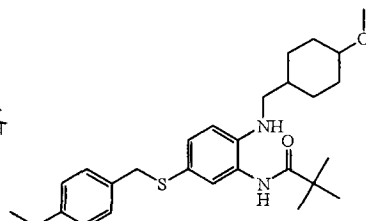
[0406] b) 制备  中间体 (116)

[0407] 在三乙胺存在下，将中间体 (115) (0.0026mol) 在甲醇 (50ml) 中的混合物用催化剂铂披活性炭 (5%) 和在 DIPE 中的噻吩 (4%) 溶液氢化。吸收氢 (2 当量) 之后，滤出催化剂，再蒸发溶剂，得到 0.5g 的中间体 (116)。

[0408]  中间体 (129)

[0409] 中间体 (129) 是以中间体 (116) 类似操作从中间体 (128) 制备的。在中间体 (129) 的操作中未使用三乙胺。

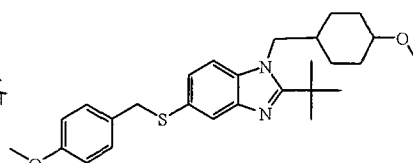
[0410] 实施例 A. 34

[0411] a) 制备  中间体 (130)

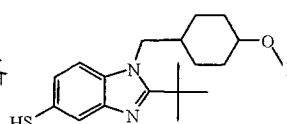
[0412] 此反应进行两次。

[0413] 将 4-甲氧基环己烷甲醛 (0.0063mol) 和中间体 (3) (0.0042mol) 的混合物溶解于含有 1 当量氢的乙醇中。吸收氢以后, 蒸发反应混合物。

[0414] 第二次, 反应用较少的中间体 (3) (1.23g) 进行。将反应混合物萃取 (DCM/ 水)。干燥收集的有机层, 过滤, 蒸发。将两残余物汇总, 再通过 HPLC (HPLC 方法 A) 纯化。收集所需级分, 再蒸发溶剂, 得到中间体 (30)。

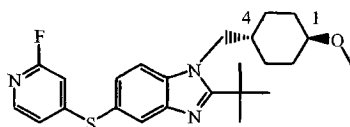
[0415] b) 制备  中间体 (131)

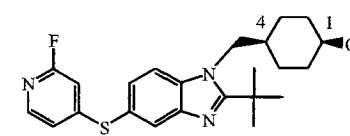
[0416] 将中间体 (130) (0.042mol) 在乙酸 (q. s.) 和 1 滴盐酸中的溶液在微波中在 150°C 下加热 40 分钟。仍然剩余一些起始物质。将残余物在 150°C 下加热再次加热 25 分钟。然后蒸发溶剂, 再将残余物萃取 (DCM/ 水)。收集有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 蒸发。该粗制残余物就此用于下一反应, 得到中间体 (131)。

[0417] c) 制备  中间体 (132)

[0418] 将中间体 (31) (0.0042mol) 溶解于 TFA (15ml) 中。将反应混合物在微波中在 100°C 下搅拌 30 分钟。蒸发反应混合物。将残余物萃取两次 (乙酸乙酯 / NaHCO₃)。将收集的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 蒸发。该粗制残余物就此用于下一反应, 得到中间体 (132)。

[0419]

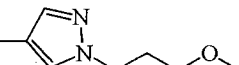
d) 制  中间体
备 1,4-反式 (相对的, 混合物) (133)

和  中间体
1,4-顺式 (相对的, 混合物) (134)

[0420] 将 4-溴-2-氟吡啶 (0.635g)、Pd₂(dba)₃ (催化量)、Xantphos (催化量) 和 Cs₂CO₃ (1.5g) 在 1,4-二氧杂环己烷 (5ml) 中的混合物通过交替使用 N₂ 气氛和真空脱

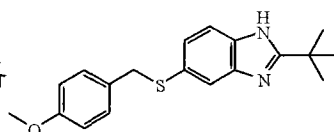
气。在 N《2》- 气氛下加入在 1,4- 二氧杂环己烷 (15ml) 中的中间体 (132)。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 2 小时。过滤反应混合物。萃取 (DCM/ 水) 之后, 将收集的有机层干燥 (MgSO《4》), 过滤, 再蒸发滤液。残余物通过 HPLC (HPLC 方法 A) 纯化。收集两个产物级分, 再蒸发它们的溶剂, 得到中间体 (133) (反式; 相对的; 混合物) 和中间体 (134) (顺式; 相对的; 混合物)。

[0421] 实施例 A. 35

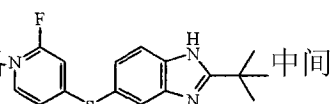
[0422] 制备  中间体 (135)

[0423] 在惰性 Ar 气氛下反应。将氢氧化钠 (60%) (1.81g, 1.1 当量) 混悬于 DMF (60ml), 再将该混悬液冷却至 0℃。将 4- 碘 -1H- 吡唑 (8g, 0.04124mol) 在 DMF (20ml) 中的溶液缓缓加至该冷却的混悬液中, 再将反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 30 分钟。将该混合物再次冷却至 0℃, 加入碘化钾 (6.8g, 1 当量), 接着逐滴添加 1- 溴 -3- 甲氧基丙烷 (9.47g)。将该白色混悬液在 0℃ 下, 然后在室温下搅拌 3 小时。将该混合物再次冷却至 0℃, 然后用水猝灭。将该混合物用乙酸乙酯稀释, 再分离有机层。将有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 再在真空下蒸发溶剂 (浅黄色油)。将此油状残余物通过柱色谱法用硅胶 (洗脱液: 己烷 / 乙酸乙酯 3/1) 纯化。收集所需级分, 再蒸发溶剂, 得到 9.064g 的中间体 (135)。

[0424] 实施例 A. 36

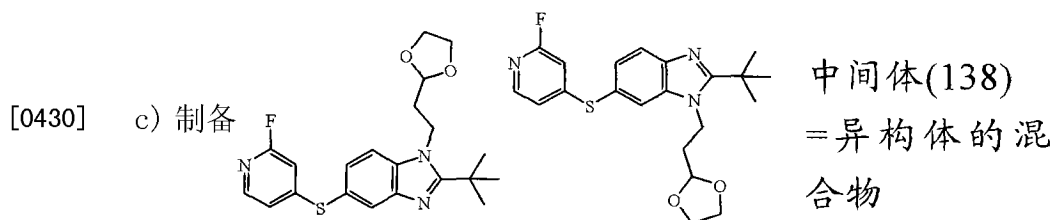
[0425] a) 制备  中间体 (136)

[0426] 将中间体 (3) (0.05mol) 在乙酸 (400ml) 中的混合物搅拌并回流 3 小时。冷却反应混合物, 然后蒸发溶剂。将该残余物在 DCM/ 水中萃取。将分离的有机层干燥 (MgSO《4》), 过滤, 再蒸发溶剂, 得到 6.5g 的中间体 (136)。

[0427] b) 制备  中间体 (137)

[0428] 在惰性 Ar 气氛下反应。

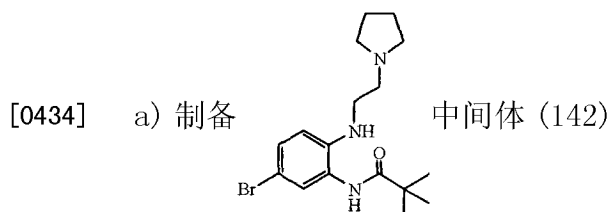
[0429] 将中间体 (136) (1g, 0.00306mol) 溶解于 TFA (15ml)。将该溶液在 100℃ 下搅拌过夜。将该混合物冷却, 再将该深黑色的混合物在真空中浓缩。将残余物置于乙酸乙酯中。将有机层用 NaHCO《3》(饱和的)、水和盐水洗涤洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 再蒸发溶剂 (绿色残余物)。在惰性 Ar 气氛下, 将此绿色固体溶解于二氧杂环己烷 (15ml) 中。加入 4- 溴 -2- 氟吡啶 (0.00306mol)、Cs₂CO₃ (1.5g, 1.5 当量)、Xantphos (0.09g) 和 Pd₂(dba)₃ (0.08g)。将反应脱气 15 分钟, 然后在 80℃ 下加热 30 分钟。将该冷却的混合物在真空下浓缩, 再将所得粘稠棕色油置于氯仿中。将有机层用 NaHCO《3》(饱和的)、水和盐水洗涤洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 再蒸发溶剂, 得到棕色固体。将此固体通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: 己烷 / 乙酸乙酯 1/1)。收集所需级分, 再蒸发溶剂, 得到 0.642g 的中间体 (137)。



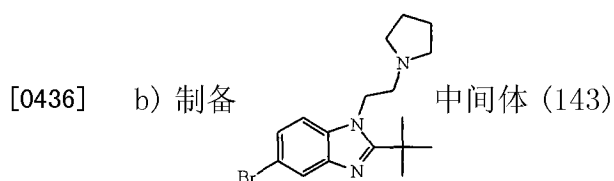
[0431] 在惰性 Ar 气氛下反应。

[0432] 将中间体 (137) (0.645g, 0.00214mol) 溶解于 DMF。加入 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环 (0.002354mol), 接着加入碘化钾 (0.002354mol)。将该棕色混合物冷却至 0°C, 再滴加氢氧化钠 (60%) (0.129g, 1.5 当量)。将该棕色反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌过夜。将此混合物用水猝灭, 再将粗产物用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 再蒸发溶剂, 得到浅绿色固体。将此固体置于乙酸乙酯中, 再加入己烷。滤出沉淀物 (起始物质), 再用己烷洗涤。将滤液在真空下浓缩。再次处理该残余物, 滤出第二量的沉淀物 (起始物质)。蒸发滤液, 将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: 己烷 / 乙酸乙酯 1/1)。收集所需级分, 再蒸发溶剂, 得到 0.302g 的中间体 (138) (异构体的混合物)。

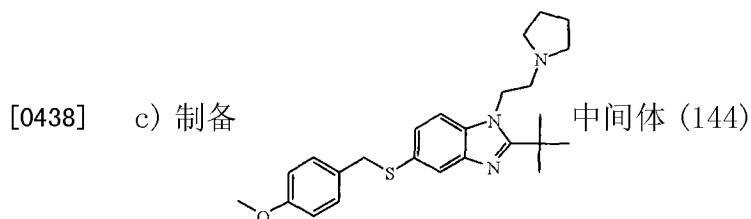
[0433] 实施例 A. 37



[0435] 将 4-溴-N¹-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-1,2-苯二胺 (0.0350mol) 在 DCM (200ml) 的混合物冷却至 0°C。将 2,2-二甲基丙酰基氯化物 (0.0350mol) 然后将三乙胺 (5.8ml) 加至反应混合物中, 再在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用水洗涤。将分离的有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物混悬于 DIPE, 滤出沉淀物, 干燥 (真空, 40°C), 得到 8g 的中间体 (142)。



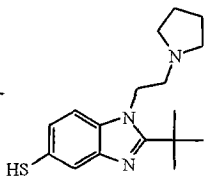
[0437] 将中间体 (142) (0.0059mol) 在乙酸 (30ml) 中的混合物在微波中在 150°C 下加热 20 分钟。冷却反应混合物, 再蒸发溶剂。将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将此混合物用 NaHCO₃ 水溶液中和。将分离的有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 再蒸发溶剂, 得到 1.5g 的中间体 (143)。



[0439] 将中间体 (143) (0.0005mol)、4-甲氧基苯甲硫醇 (0.001mol)、Pd₂(dba)₃ (0.040g)

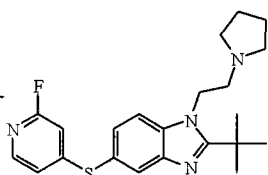
和 Xantphos (0.040g) 在二氧杂环己烷 (10ml) 中的混合物脱气。加入 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.001mol), 再将反应混合物再次脱气。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 20 小时。冷却反应混合物, 再蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 和水中。将分离的有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法纯化 (洗脱液: DCM/ 甲醇 99/1)。收集所需产物级分, 再蒸发溶剂, 得到 1.2g 的中间体 (144)。

[0440] d) 制备 中间体 (145)



[0441] 将中间体 (144) (0.0028mol) 在 TFA (15ml) 中的混合物在微波中在 120℃ 下加热 20 分钟。蒸发溶剂。将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将此混合物用 NaHCO₃《3》水溶液中和。将分离的有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 再蒸发溶剂, 得到中间体 (145)。

[0442] e) 制备 中间体 (146)

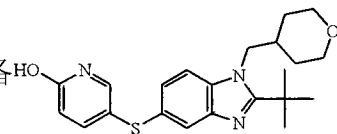


[0443] 将 4-溴-2-氟吡啶 (0.0028mol) 和碳酸铯 (1.7g) 在二氧杂环己烷 (10ml) 中的混合物脱气。将在二氧杂环己烷 (10ml) 中的中间体 (145) (理论最大量, 粗品) 脱气, 再加至该反应混合物。然后将 Pd₂(dba)₃ (0.110g) 和 Xantphos (0.150g) 加至反应混合物, 将反应混合物脱气。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 1 小时。冷却反应混合物, 再蒸发溶剂。将残余物置于乙酸乙酯和水中。将分离的有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法纯化 (洗脱液: DCM/ 甲醇 99/1)。收集所需产物级分, 再蒸发溶剂, 得到 0.450g 的残余物。0.100g 的残余物通过高效液相色谱法 (用 NH₄HCO₃ 缓冲液标准梯度洗脱)。收集所需产物级分, 再蒸发溶剂。将残余物混悬于 DIPE, 滤出沉淀物, 干燥 (真空, 40℃), 得到 0.029g 的中间体 (146)。

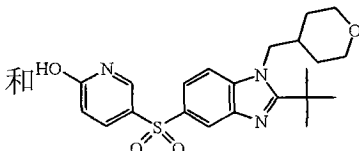
[0444] B、最终化合物的合成

[0445] 实施例 B.1

[0446] 制备 中间体 (23)



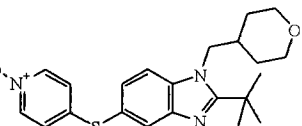
[0447] 和 化合物 (1)

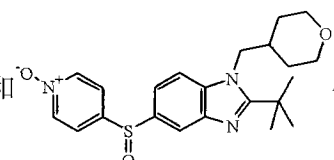


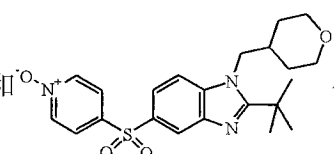
[0448] Cs₂CO₃ (1g) 加至 5-溴-2-(1H)-吡啶酮 (0.870g) 和二氧杂环己烷 (6ml) 的混合物中。将所得混合物通过交替用真空和氮气氛脱气 (3 个循环)。然后加入中间体 (9) (0.00157mol) 在二氧杂环己烷 (4ml) 中的混合物, 接着加入 Xantphos (0.056g) 和 Pd₂(dba)₃ (0.044g)。将所得反应混合物再次通过交替用真空和氮气氛脱气 (3 个循环)。在密闭容器中在 100℃ 下, 将反应混合物振摇过夜。然后将该混合物在氮气流下在 65℃ 下浓缩。将残余物在 DCM 和水之间分配, 再用 Isolute HM-NTM 滤器过滤, 以除去水相。将有机层

在氮气流下浓缩。将该残余物通过反相高效液相色谱法。收集产物级分,蒸发溶剂,得到中间体 (23)。将中间体 (23) 的一部分 (0.296g) 溶解于氯仿 (15ml),再加入 mCPBA(0.405g; 2.2 当量)。将该混合物在室温下搅拌过夜。将有机层用 NaOH(1N) 洗涤,产物在水层。将乙酸加至水层,再用 DCM 进行萃取。将有机层用 Isolute HM-N™ 滤器过滤,蒸发溶剂。将残余物通过高效液相色谱法纯化。收集所需级分,再蒸发溶剂,得到化合物 (1) (mp. 251°C)。

[0449] 实施例 B.2

[0450] 制备  中间体 (24)

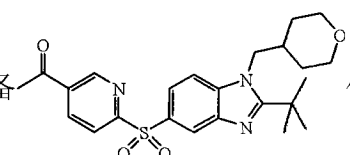
[0451] 和  化合物 (2)

[0452] 和  化合物 (3)

[0453] 将 Cs_2CO_3 (1g) 加至 4-氯吡啶 -N-氧化物 (0.650g) 在二氧杂环己烷 (6ml) 中的混合物中。然后加入中间体 (9) (0.00156mol) 在二氧杂环己烷 (4ml) 中的混合物。将所得反应混合物在 80°C 下振摇过夜。将该混合物冷却,然后在氮气流下浓缩。将残余物在 DCM 和水之间分配,再用 IsoluteHM-NTM 滤器过滤以除去水相。将残余物通过反相高效液相色谱法纯化。收集产物级分,蒸发溶剂,得到中间体 (24) (mp. :186-187°C)。将中间体 (24) 的一部分 (0.370g) 溶解于氯仿 (15ml),再加入 mCPBA (0.430g ;max. 2 当量)。将此混合物在室温下振摇过夜。将有机层用 NaOH(1N)、水洗涤,再用 Isolute HM-N™ 滤器过滤,再在氮气流下浓缩。将该残余物通过反相 HPLC 纯化。收集两种不同产物级分,再蒸发溶剂,得到 0.038g 化合物 (2) 和 0.280g 的化合物 (3) (mp. 203°C)。

[0454] 杂环试剂 4-氯吡啶 -N-氧化物可以被例如以下的杂环代替 :3,6-二氯哒嗪 1-(6-氯 -3-吡啶基) 乙酮、6-氯 -3-吡啶甲酰胺,以制备本发明其它化合物。

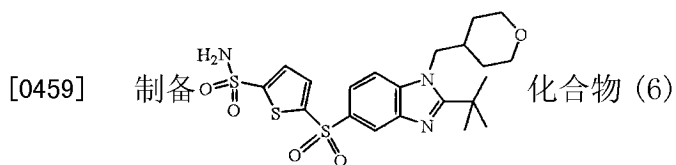
[0455] 实施例 B.3

[0456] 制备  化合物 (4)

[0457] 将 Cs_2CO_3 (0.0075mol) 加至 5-乙酰基 -2-溴吡啶 (0.0065mol) 在二氧杂环己烷 (10ml) 中的混合物中。将该混合物用氮气脱气。将溶解于二氧杂环己烷 (10ml) 中的中间体 (9) (0.005mol) 加至该反应混合物中,将其再次用氮气脱气。将 Xantphos (0.115g)、然后将 $Pd_2(dba)_3$ (0.090g) 加至反应混合物中,再次用氮气脱气。将反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。加入水 (150ml)。将此混合物用 DCM(100ml) 萃取两次。将合并的有机层干燥,过滤,再蒸发溶剂。将残余物溶解于氯仿 (4g),然后加入 mCPBA (100ml)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。将该反应混合物首先用 NaOH 水溶液 (1N, 100ml) 洗涤两次,然后用水 (100ml) 洗涤。将分离的有机层干燥,过滤,蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液:

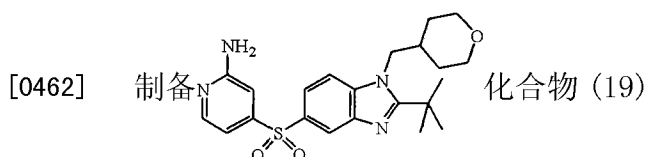
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 从 100/0 至 97/3)。收集产物级分,蒸发溶剂,得到化合物 (4)。

[0458] 实施例 B.4



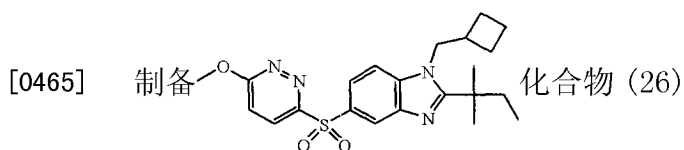
[0460] 将中间体 (25) (0.002mol) 和 mCPBA (0.005mol) 在氯仿 (50ml) 中的混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入水。将分离的有机层干燥,过滤,蒸发溶剂。将该残余物通过反相色谱法纯化。收集所需级分,再蒸发溶剂,得到 0.30g 的化合物 (6)。

[0461] 实施例 B.5



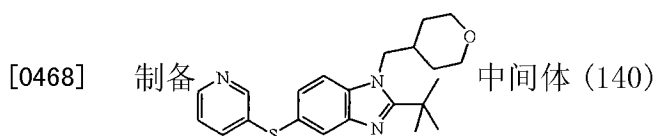
[0463] 将化合物 (18) (0.00021mol) 和 NH_3 在乙醇 (5ml) 搅拌中的混合物在 120°C 下搅拌 2 天。将反应混合物用 DCM 萃取。除去有机层,蒸发,再将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 梯度从 100/0 至 96/4)。收集产物级分,蒸发溶剂,得到 0.051g 的化合物 (19)。

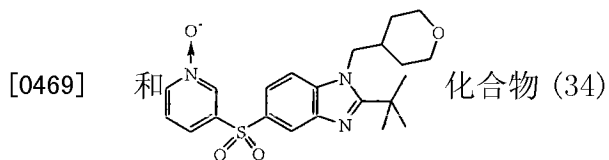
[0464] 实施例 B.6



[0466] 将 3-氯-6-甲氧基吡啶 (0.006mol) 溶解于 1,4-二氧杂环己烷 (10ml) 中。加入 Cs_2CO_3 (2.1g), 再将该混合物脱气。加入中间体 (19) (0.003mol) 在 1,4-二氧杂环己烷 (10ml) 中的脱气的溶液。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.080g) was added, 再将该混合物脱气。加入 Xantphos (0.095g), 再将该混合物脱气。将反应混合物在 100°C 下搅拌 20 小时, 然后冷却, 再蒸发溶剂。将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂。将该残余物在氯仿 (30ml) 中搅拌。将该混合物用 mCPBA (2.1g) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后将它用 1N NaOH (2x) 洗涤。分离有机层, 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1)。收集产物级分, 蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH_4HCO_3 缓冲溶液 (0.25%, 在水中) / $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$)。收集产物级分, 蒸发溶剂。加入甲醇, 再次蒸发。将残余物溶解于二乙基醚, 再用 HCl/二乙基醚转化成盐酸盐 (1:1)。将所得沉淀物滤出, 干燥, 得到 0.034g 的化合物 (26)。

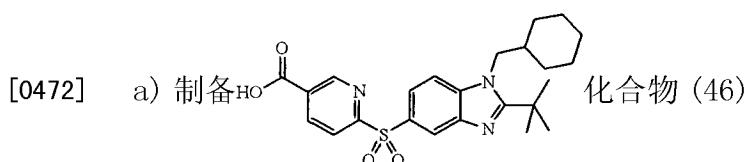
[0467] 实施例 B.7



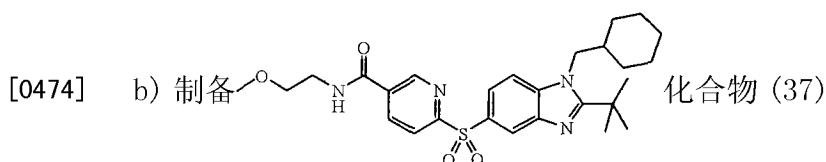


[0470] 将 Cs_2CO_3 (1g) 加至 3-碘吡啶 (1g) 和 二氧杂环己烷 (6ml) 的混合物中。将所得混合物通过交替真空和 N_2 气氛脱气 (3 个循环)。然后加入中间体 (9) (最多 0.00157mol) 在 二氧杂环己烷 (4ml) 中的混合物,接着加入 Xantphos (0.056g) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.044g)。将所得反应混合物通过交替真空和 N_2 气氛再脱气 (3 个循环)。将反应混合物在密封容器中在 100°C 下振摇过夜。将该混合物在 65°C 和 N_2 流下浓缩。将残余物在 CH_2Cl_2 和 H_2O 之间分配,再用 ISOLUTE HM-N 滤器过滤,除去,除去水相。将有机层在 N_2 流下浓缩。将该残余物通过反相高效液相色谱法纯化。收集产物级分,蒸发溶剂,得到 0.240g 的中间体 (140)。将中间体 (140) 的一部分 (0.215g) 溶解于氯仿 (15ml),再加入 mCPBA (2.5 当量)。将此混合物在室温下振摇过夜。有机层用 NaOH (1N, 5ml)、 H_2O (5ml) 洗涤 2x,再将有机层用 ISOLUTE HM-N 滤器过滤。在 N_2 流下浓缩该滤液。残余物通过反相 HPLC 纯化。收集所需产物级分,再蒸发溶剂,得到 0.028g 的化合物 (34)。

[0471] 实施例 B.8

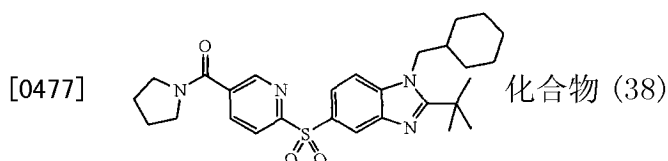


[0473] 将化合物 (35) (0.0021mol) 和 氢氧化锂水溶液 (1N) (10ml) 在 THF (40ml) 中的混合物在室温下搅拌过夜。用 1N HCl 水溶液将反应混合物中和至 $\text{pH} = 7$ 。蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH_4HCO_3 缓冲溶液 (0.25%, 在水中)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$)。收集产物级分,处理,得到 0.7g 的化合物 (46)。

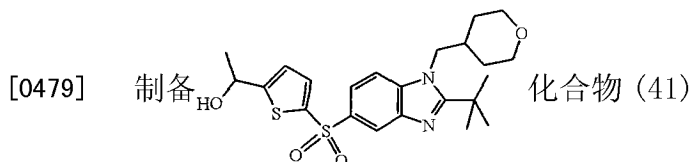


[0475] 将化合物 (46) (0.00044mol) 加至三乙胺 (0.00066mol) 在氯仿 (10ml) 中的混合物中。加入 2-甲氧基-乙胺 (0.0006mol), 再在室温下振摇过夜。加入 DCM (100ml)。将此混合物用水 (100ml) 洗涤 2 次。将分离的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH_4HCO_3 缓冲溶液 (0.25%, 在水中)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$)。收集产物级分, 处理。将残余物在乙腈下研磨。滤出沉淀物, 得到 0.105g 化合物 (37) (mp. 206°C 至 207°C)。

[0476] 以类似方式使用吡咯烷代替 2-甲氧基-乙胺作为试剂制备以下化合物

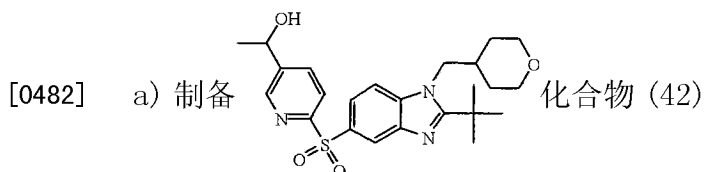


[0478] 实施例 B.9

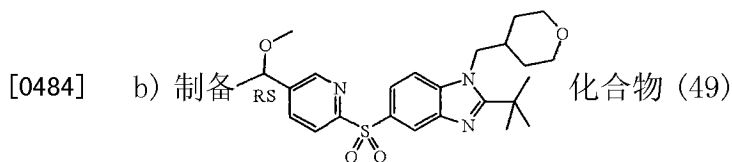


[0480] 将 NaBH_4 (0.003mol) 加至化合物 (40) (0.001mol) 在甲醇 / 乙醇混合物 (50/50) (20ml) 的混合物中, 在室温和 N_2 气氛下搅拌。在室温下将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物浓缩。加入 DCM (100ml)。加入水 (50ml)。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 再蒸发溶剂。使残余物从 DIPE/2- 丙醇中结晶。将沉淀物滤出, 洗涤, 干燥, 得到 0.290g 的化合物 (41)。

[0481] 实施例 B. 10

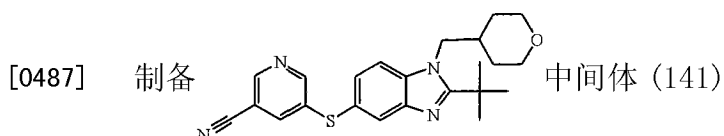


[0483] 将 NaBH_4 (0.015mol) 加至化合物 (4) (0.0011mol) 在乙醇 (30ml) 中的混合物中, 再在室温下搅拌。加入 DCM (30ml), 再在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 HCl 1N 水溶液 (10ml) 猝灭。将水 (100ml)、 NH_4OH 水溶液 (20ml) 和 DCM (100ml) 加至反应混合物中。将该混合物分离成水层和有机层。水层用 DCM (100ml) 重新萃取。合并有机层, 再用盐水洗涤。将分离的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: DCM / ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$) 从 100/0 至 94/6)。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到 0.36g 的产物。将此产物 (0.36g) 在 DIPE/ CH_3CN 下研磨。将沉淀物滤出, 得到化合物 (42) (mp. 177°C 至 179°C)。



[0485] 将氢化钠 (60%) (0.00125mol) 加至化合物 (42) (0.000656mol) 在 THF (15ml) 中的混合物中, 再在室温下搅拌 20 分钟。加入碘甲烷 (0.0014mol), 再在室温下搅拌过夜。再次加入氢化钠 (60%) (0.00125mol), 再在室温下搅拌 20 分钟。然后再次加入碘甲烷 (0.0014mol), 再在 40°C 下搅拌过周末。加入水 (100ml) 和 DCM (100ml)。萃取之后, 将分离的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH_4HCO_3 缓冲溶液 (0.25%, 在水中) / $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$)。收集产物级分, 蒸发溶剂。将残余物从 DIPE/ 数滴 CH_3CN 中重结晶, 再将沉淀物滤出, 得到 0.110g 的化合物 (49) (mp. 140°C)。

[0486] 实施例 B. 11



[0488] 和  化合物 (43)

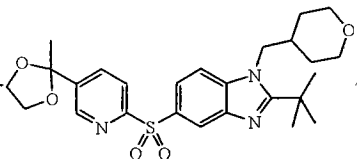
[0489] 将 Cs_2CO_3 (0.015mol) 加至 5-溴-3-吡啶甲腈 (0.013mol) 在二氧杂环己烷 (20ml) 中的混合物中。将该混合物用 N《2》脱气。将在二氧杂环己烷 (20ml) 中的中间体 (9) (0.01mol) 加至反应混合物中,再次用 N《2》脱气。将 Xantphos (0.230g)、然后将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.180g) 加至反应混合物中,再次用 N《2》脱气。将反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。加入水 (150ml)。将此混合物用 DCM (100ml) 萃取 2 次。将合并的有机层干燥 (MgSO_4 《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。残余物通过 combiflash 柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: DCM/ $(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 从 100/0 至 98/2)。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到 2g 的中间体 (141)。将中间体 (141) (2g) 溶解于氯仿 (3g) 中, 然后加入 3-氯苯-过氧甲酸 (50ml)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将该反应混合物首先用 NaOH 1N 水溶液 (200ml) 洗涤 2 次, 然后用盐水 (200ml) 洗涤。将分离的有机层干燥 (MgSO_4 《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。残余物通过 combiflash 柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: DCM/ $(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 从 100/0 至 98/2)。收集产物级分, 再蒸发溶剂。将残余物从 2-丙醇/ CH_3CN 中重结晶, 将沉淀物滤出, 得到 0.9g 的化合物 (43) (mp. 240°C)。

[0490] 实施例 B. 12

[0491] 制备  化合物 (44)

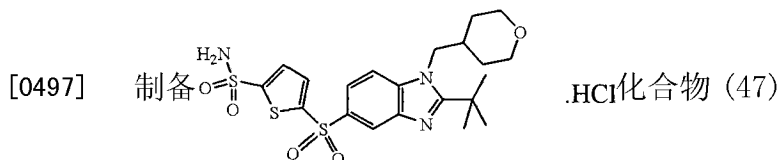
[0492] 将在硫酸 (4ml) 中的化合物 (43) (0.0006mol) 在 30°C - 40°C 下搅拌 5 小时。将反应混合物倾入到冰 (100ml) 中。将此混合物用 DCM/ CH_3OH (100ml) 萃取 4 次。将合并的有机层干燥 (MgSO_4 《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物从 DCM 中重结晶, 再滤出沉淀物, 得到 0.170g 的化合物 (44) (mp. 259°C)。

[0493] 实施例 B. 13

[0494] 制备  化合物 (45)

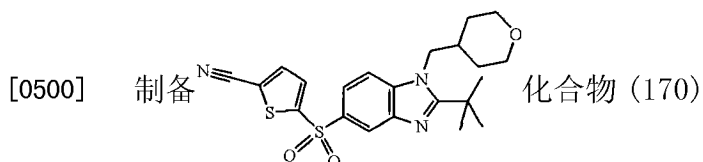
[0495] 将化合物 (4) (0.0032mol)、1,2-乙二醇 (1ml) 和 4-甲基苯-磺酸 (0.6g) 在甲苯 (70ml) 中的混合物在回流下用水分离器搅拌。将反应混合物用 NaHCO_3 《3》饱和水溶液洗涤。将分离的有机层干燥 (MgSO_4 《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH_4HCO_3 《3》缓冲溶液 (0.25%, 在水中)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$)。收集产物级分, 蒸发溶剂。将残余物从 DIPE/ CH_3CN 中重结晶, 再滤出沉淀物, 得到 0.606g 的化合物 (45) (mp. 191°C)。

[0496] 实施例 B. 14



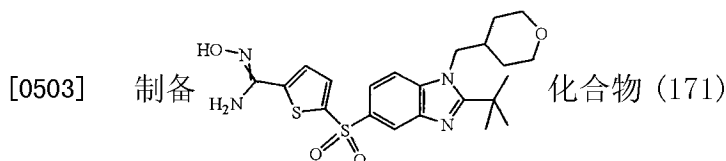
[0498] 将化合物 (6) (0.15g, 0.0003mol) 和 2-丙醇 (10ml) 的混合物加热。加入 2-丙醇和 HCl 的混合物 (6N) (1ml)。然后将该混合物冷却。将沉淀物滤出, 洗涤, 干燥, 得到 0.060g 的化合物 (47)。

[0499] 实施例 B. 15a



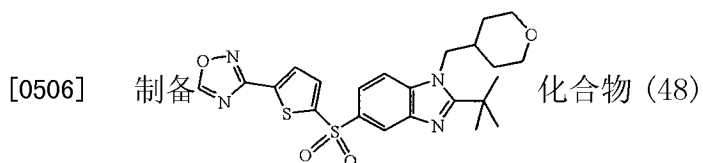
[0501] 将中间体 (33) (0.013mol) 和 3-氯苯过氧甲酸 (0.030mol) 在氯仿 (150ml) 中的混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入水。将分离的有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: DCM/CH₃OH 从 100/0 至 98.5/1.5)。收集产物级分, 蒸发溶剂。使残余物在 DIPE 中固化, 然后滤出, 洗涤, 干燥, 得到 3.3g 的化合物 (170)。

[0502] 实施例 B. 15b



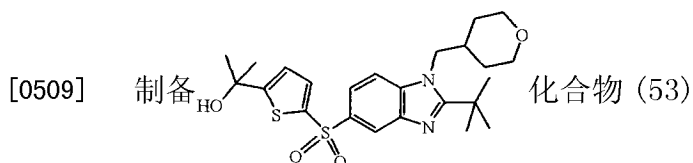
[0504] 将化合物 (170) (0.0045mol)、羟胺 (0.009mol) 和 NaHCO₃《3》(0.009mol) 在 2-丙醇 (40ml) 中的混合物在 60℃ 下搅拌 5 小时, 然后冷却, 蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 中。将该有机溶液用水洗涤, 干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 再蒸发溶剂, 得到 1.36g 的化合物 (171)。

[0505] 实施例 B. 15c



[0507] 将化合物 (171) (0.0011mol) 和三氟 [1,1'-氧二[乙烷]] 硼 (0.200ml) 在三甲氧基甲烷 (2ml) 中的混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。冷却反应混合物, 再蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 中, 再将该有机溶剂用水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。使残余物从含少量 2-丙醇的 DIPE 中结晶。滤出沉淀物, 洗涤, 干燥, 得到 0.325g 的化合物 (48)。

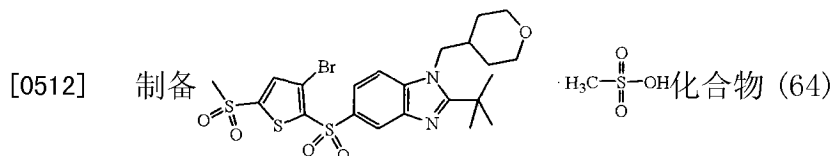
[0508] 实施例 B. 16



[0510] 将化合物 (40) (0.0011mol) 在二乙基醚 (10ml) 和 THF (5ml) 中的混合物在室温和 N₂ 气氛下搅拌。滴加溴甲基-镁在二乙基醚中的溶液 (3M) (0.0030mol)。将反应混合物

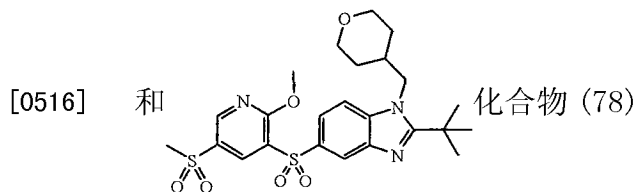
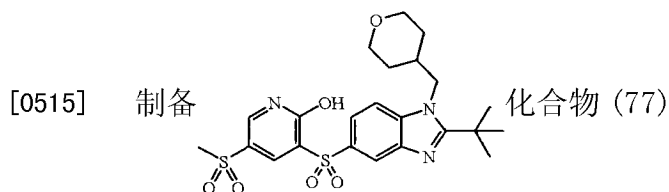
搅拌过夜。小心加入水。加入更多的二乙基醚。分离有机层,干燥 (MgSO₄ 《4》),过滤,再蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH₄HCO₃ 《3》缓冲溶液 (0.25%, 在水中)/CH₃OH/CH₃CN)。收集产物级分,蒸发溶剂。加入甲醇,共蒸发,得到 0.445g 的化合物 (53)。

[0511] 实施例 B.17



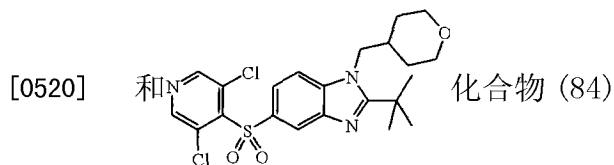
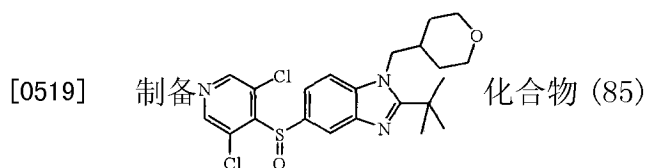
[0513] 将在 2-丙醇 (5ml) 中的化合物 (62) (0.00021mol) 在室温下搅拌。然后加入甲烷磺酰基氯化物 (0.00031mol)。将反应混合物温热,然后冷却。滤出沉淀物,洗涤,干燥,得到 0.077g 的化合物 (64)。

[0514] 实施例 B.18



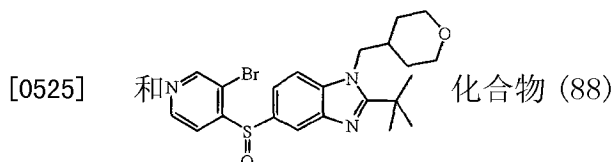
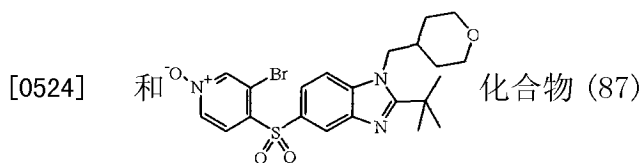
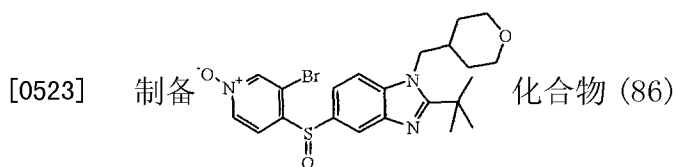
[0517] 将化合物 (69) (0.00025mol) 和甲醇钠在甲醇中的溶液 (30%) (0.5ml) 在甲醇 (10ml) 中的混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。残余物通过反相 HPLC 纯化。收集两个产物级分组,再处理,得到 0.015g 的化合物 (77) 和 0.022g 的化合物 (78)。

[0518] 实施例 B.19



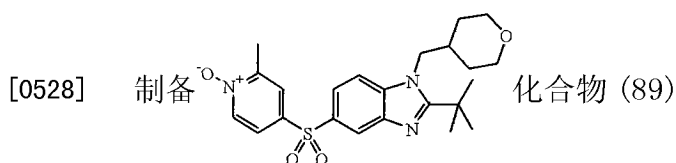
[0521] 将中间体 (44) (0.00133mol) 和 3-氯苯-过氧甲酸 (0.0027mol) 在氯仿 (15ml) 中的混合物在室温下振摇过夜。将该混合物用 1N NaOH (2x15ml) 洗涤,用水 (15ml) 洗涤一次。将有机相通过 Isolute HM-N 滤器过滤,再将滤液的溶剂在 N₂ 流下蒸发。残余物通过反相 HPLC 纯化。收集两种产物的级分,再蒸发它们的溶剂。将每一级分从 DIPE/2-丙醇中结晶,滤出,干燥,得到 0.155g 的化合物 (85) 和 0.161g 的化合物 (84)。

[0522] 实施例 B.20



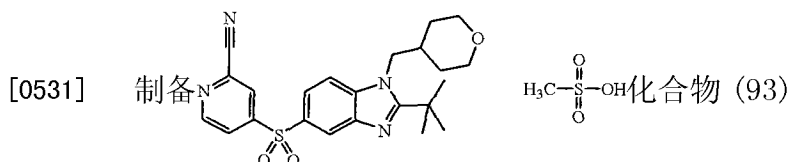
[0526] 将 3-氯苯过氧甲酸 (0.007mol) 滴加至在氯仿 (20ml) 中的中间体 (45) (0.00348mol) 中。将反应混合物在室温下振摇过夜。将该有机混合物用 1N NaOH(2x20ml) 洗涤,用水 (20ml) 洗涤一次,然后通过 Isolute HM-N 滤器过滤,再将滤液的溶剂在 N 《2》流下蒸发。残余物通过反相 HPLC 纯化。收集不同的产物级分,再蒸发它们的溶剂。各残余物从 DIPE/2-丙醇中结晶。滤出各沉淀物,干燥,得到 0.242g 的化合物 (86);0.213g 的化合物 (87) 和 0.1g 的化合物 (88)。

[0527] 实施例 B. 21



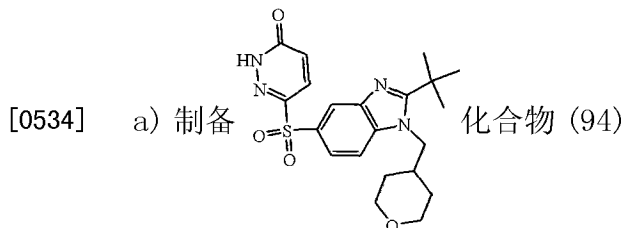
[0529] 将中间体 (46) (0.0043mol) 和 3-氯苯-过氧甲酸 (0.005mol) 在氯仿 (80ml) 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。加入更多的 3-氯苯过氧甲酸 (0.005mol),再将反应混合物在室温下振摇过夜。将该混合物用 1N NaOH(2x75ml) 洗涤,用水 (75ml) 洗涤一次。将有机相干燥 (MgSO 《4》),过滤,再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液:DCM/(CH₃OH/NH₃)97/3)。收集产物级分,再蒸发溶剂。将该残余物 (1.35g) 通过反相 HPLC 法进一步纯化。收集所需级分组,再蒸发溶剂。将所需产物的残余物从 2-丙醇/DIPE 中结晶,得到 0.646g 的化合物 (89)。

[0530] 实施例 B. 22

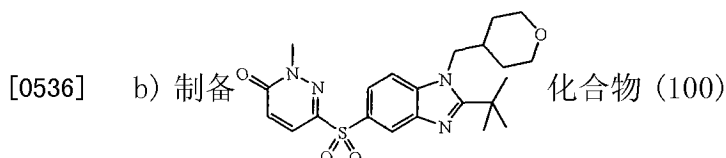


[0532] 将中间体 (30) (0.77g,0.0019mol)、mCPBA(70%) (1.17g,0.0047mol) 和氯仿 (40ml) 的混合物在室温下搅拌 1 小时。加入氯仿 (100ml),再将该混合物用 NaOH 溶液 (1N; 2x100ml) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO 《4》),过滤,再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法用硅胶纯化 (洗脱液:DCM/CH₃OH(NH₃),从 100/0 直至 97/3。收集所需级分,再蒸发溶剂。将残余物溶解于 2-丙醇 (约 50ml) 和甲基磺酸 (加入 0.12g)。从此溶液中结晶出甲基磺酸盐。滤出产物,用 2-丙醇/DIPE 洗涤,干燥 (在真空中),得到 0.63g 的化合物 (93)。

[0533] 实施例 B. 23

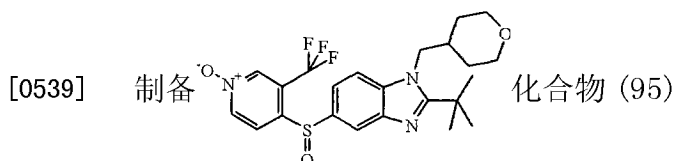


[0535] 将化合物 (11) (0.0036mol, 1.6g) 在盐酸中的混合物搅拌并回流 1 小时。冷却反应混合物, 再加入 DCM。分离有机层, 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂, 得到 1.108g 的化合物 (94)。



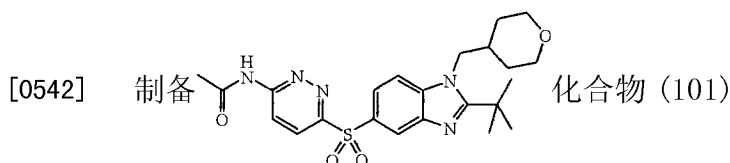
[0537] 将化合物 (94) (0.0005mol, 0.200g, 1 当量) 和 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (0.100ml, 1.5 当量) 在 DMF (1ml) 中的混合物搅拌并回流, 直到反应完全。加入冰。从该混合物中沉淀出残余物 1。其余混合物用 DCM 萃取。加入水。分离有机层, 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂, 得到残余物 2。合并残余物 1 和 2, 再将该混合物在 2-丙醇下研磨。滤出沉淀物, 在真空中干燥, 得到 0.125g 的化合物 (100)。

[0538] 实施例 B. 24



[0540] 将中间体 (54) (0.00122mol) 和 3-氯苯过氧甲酸 (0.0027mol) 在氯仿 (15ml) 中的混合物在室温下振摇 3 小时。加入更多的 3-氯苯过氧甲酸 (0.32g), 再将反应混合物在室温下振摇过夜。将该混合物用 1N NaOH (2x15ml) 洗涤, 用水 (15ml) 洗涤一次。然后将该有机相通过 Isolute HM-N 滤器过滤, 在 N《2》流下蒸发滤液的溶剂。残余物通过反相 HPLC 纯化。收集产物级分, 处理, 得到 0.100g 的化合物 (95)。

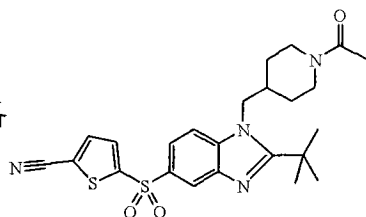
[0541] 实施例 B. 25



[0543] 将中间体 (56) (0.00121mol) 和 3-氯苯过氧甲酸 (0.00242mol) 在氯仿 (18ml) 中的混合物在室温下振摇 2 小时。将该混合物用 1N NaOH (2x15ml) 洗涤, 用水 (15ml) 洗涤一次, 然后通过 Isolute HM-N 滤器过滤, 再将滤液的溶剂在 N《2》流下蒸发。将残余物通过 CombiFlash 快速柱色谱法用硅胶 (洗脱液: DCM/(CH₃OH/NH₃) 从 100/0 至 96/4) 纯化。收集所需产物级分, 再蒸发溶剂, 得到 0.110g 的化合物 (101)。

[0544] 实施例 B. 26

[0545] 制备

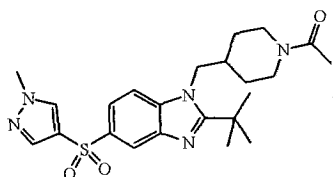


化合物 (159)

[0546] 以 2 份将 3-氯苯过氧甲酸 (1g) 在室温下加至中间体 (63) (0.001mol) 在氯仿 (40ml) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。用水 /NaOH 洗涤反应混合物。将有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 蒸发。使用 DCM/CH₃OH (7N NH₃) 从 100/0 至 96/4 作为洗脱液, 将残余物用硅胶滤器纯化。收集产物级分, 蒸发。产物从 DIPE 和 2-丙醇中结晶。滤出固体, 洗涤, 干燥, 得到 0.24g 的化合物 ((159))。

[0547] 实施例 B. 27

[0548] 制备

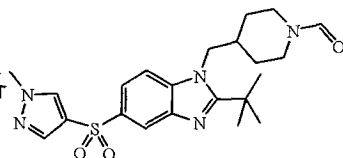


化合物 (168)

[0549] 以 2 份将 3-氯苯过氧甲酸 (0.2g) 在室温下加至中间体 (64) (0.003mol) 在氯仿 (20ml) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。用水 /NaOH 洗涤反应混合物。将有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 蒸发。使用 DCM/CH₃OH (7N NH₃) 从 100/0 至 98/2 作为洗脱液, 将残余物用硅胶柱纯化。收集产物级分, 蒸发。使残余物从 2-丙醇和一些 DIPE 中结晶。滤出固体, 洗涤, 干燥, 得到 0.058g 的化合物 (168)。

[0550] 实施例 B. 28

[0551] 制备

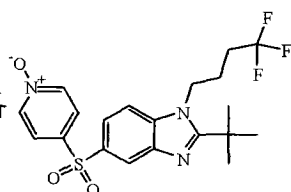


化合物 (156)

[0552] 将中间体 (67) (0.0007mol)、3-氯苯过氧甲酸 (36g) 和氯仿 (20ml) 的混合物在室温下振摇 20 分钟。将反应混合物用 2x15ml 1N NaOH 水溶液、1x15ml 水洗涤, 再用 HM-N 滤器过滤。在 50°C 和 N《2》流下除去溶剂, 再将残余物从 DIPE 中结晶, 得到 0.2g 的化合物 ((156))。

[0553] 实施例 B. 29

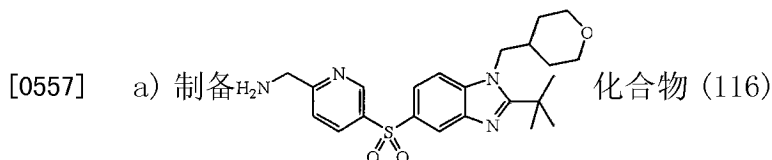
[0554] 制备



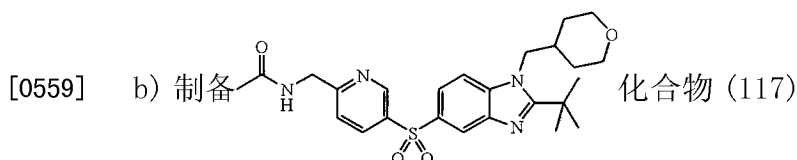
化合物 (163)

[0555] 在室温下将中间体 (71) (0.0023mol) 溶解于氯仿 (40ml) 中。缓缓加入 3-氯苯过氧甲酸 (0.567g) (放热反应), 再将该混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物用饱和 NaHCO₃ 萃取 2 次, 再用 1N NaOH 萃取 1 次。将有机层用水洗涤, 干燥 (MgSO₄《4》)。将残余物通过 HPLC (HPLC 方法 A) 纯化。收集所需级分, 再蒸发溶剂, 得到化合物 (163)。

[0556] 实施例 B. 30

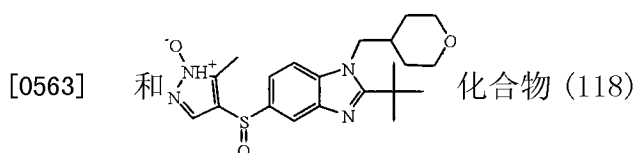
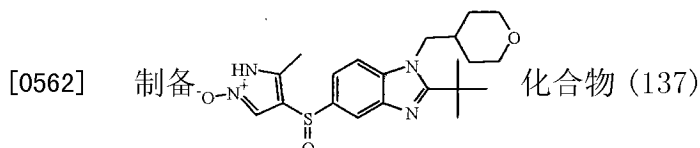


[0558] 将化合物 (51) (0.0003mol)、阮内镍 (0.02g) 和 NH₃ 在甲醇 (50ml) 中的混合物在氢气氛围和 14℃ 下催化氢化。吸收 H₂ (2 当量) 之后, 将反应混合物用硅藻土填实过滤, 浓缩。(蒸发期间, 反应混合物变成墨绿色)。将残余物通过反相 HPLC (梯度洗脱使用 NH₄HCO₃ 缓冲溶液 (0.25%, 在水中) / CH₃OH / CH₃CN) 纯化, 得到 115mg 的化合物 ((116))。



[0560] 将化合物 (116) (0.0002mol)、乙酸 1,1'-酸酐 (0.0003mol) 和 DCM (10ml) 的混合物在室温下振摇 2 小时。将有机层用 2x15ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 再用 15ml 水洗涤 1x。将该混合物用 isolute HM-N 滤器过滤。滤液在氮气流和 60℃ 下干燥。使残余物从 DIPE/2-丙醇中结晶, 得到 71mg 的化合物 ((117))。

[0561] 实施例 B. 31

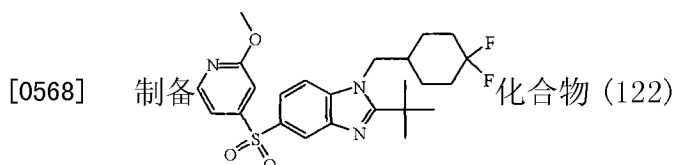


[0564] 将中间体 (80) (0.07g, 0.000182mol) 在氯仿 (无乙醇) (3ml) 中的溶液冷却至 0℃。加入 mCPBA (70%) (0.135g, 0.000546mol)。将该混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 2 小时。加入额外量的 mCPBA (70%) (3 当量), 再将该混合物再次搅拌 90 分钟。然后将该混合物用氯仿稀释, 再用 NaOH (1N) 水和 NaCl 进行萃取操作。萃取之后, 获得两种产物 (A 和 B)。

[0565] 产物 A: 蒸发分离的有机层, 得到 0.040g 的粗制残余物 A。将该粗制品通过柱色谱法用硅胶纯化。收集所需级分, 再蒸发溶剂, 得到 0.028g 的化合物 (137)。

[0566] 产物 B: 也将萃取之后获得水层 (NaOH) 蒸发。将该残余物在超声浴中用氯仿研磨 15 分钟, 过滤, 再浓缩, 得到 0.040g 的化合物 (118)。

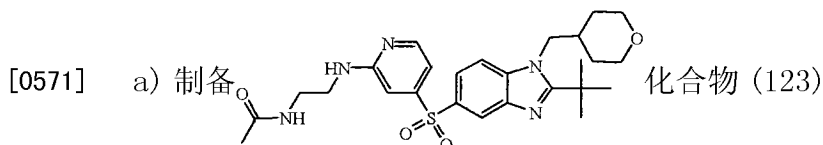
[0567] 实施例 B. 32



[0569] 将中间体 (91) (0.00024mol, 粗品) 在乙酸 (3ml) 中的混合物在微波炉中在 150℃ 下加热 20 分钟。加入盐酸 (2 滴), 再在 150℃ (微波炉) 下将反应混合物加热 2 小时。冷却之后, 蒸发溶剂。将残余物在 DCM 和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。分离有机层, 干燥, 过滤, 再

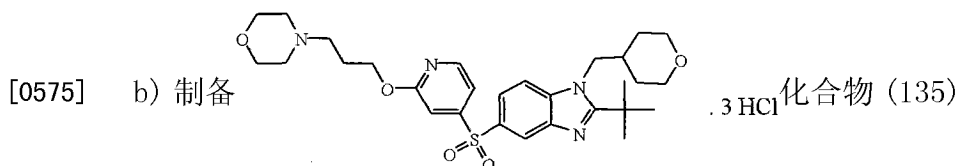
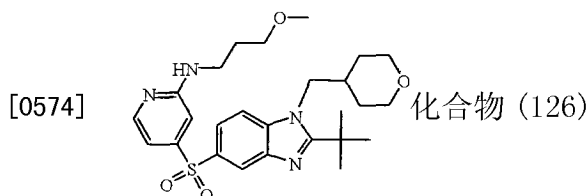
蒸发溶剂。分离残余物,再通过反相 HPLC (梯度洗脱使用 (NH₄OAc 0.5%, 在水/CH₃CN90/10 中)/CH₃OH/CH₃CN) 纯化。收集所需产物级分,处理,得到 0.006g 的化合物 (122)。

[0570] 实施例 B.33

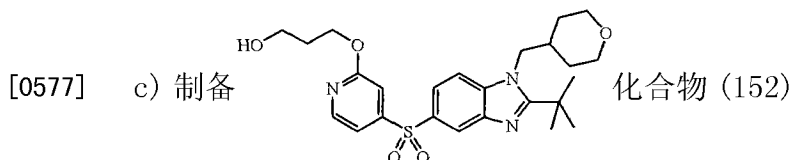


[0572] 将化合物 (25) (0.0007mol) 和 N-(2-氨基乙基)乙酰胺 (0.0022mol) 在二氧杂环己烷 (15ml) 中的反应混合物在 110°C 下搅拌 20 小时。冷却反应混合物,再蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 和水中。将分离的有机层干燥 (MgSO₄《4》),过滤,再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法纯化 (洗脱液:DCM/CH₃OH 从 100/0 至 98/2)。收集产物级分,蒸发溶剂。将残余物混悬于 DIPE/滴 CH₃CN。滤出沉淀物,干燥 (真空,50°C),得到 0.100g 的化合物 ((123)。

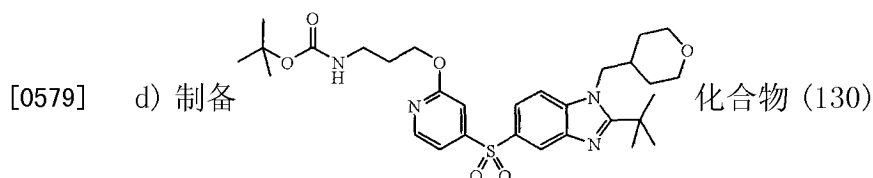
[0573] 以类似于化合物 (123) 的方式,化合物 (126) 可以从化合物 (25) 开始并使用 3-甲氧基-1-丙胺而非 N-(2-氨基乙基)-乙酰胺来制备



[0576] 在 N₂ 下反应。将氢化钠 (60%) (0.001mol) 加至在 THF (5ml) 中的化合物 (25) (0.0007mol) 中,再在 40°C 下搅拌 15 分钟。然后加入在 THF (5ml) 中的 4-吗啉-丙醇 (0.001mol)。将反应混合物在 50°C 搅拌 20 小时。冷却反应混合物,再蒸发溶剂。将残余物置于 DCM/水中。分离有机层,干燥 (MgSO₄《4》),过滤,再蒸发滤液的溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH₄HCO₃《3》缓冲溶液 (0.25%, 在水中)/CH₃OH/CH₃CN)。收集产物级分,蒸发溶剂。在 0°C 下将此残余物在乙酸乙酯以及在 2-丙醇中的 HCl 中搅拌。滤出沉淀物,干燥 (真空,60°C),得到 0.044g 的化合物 (135)。

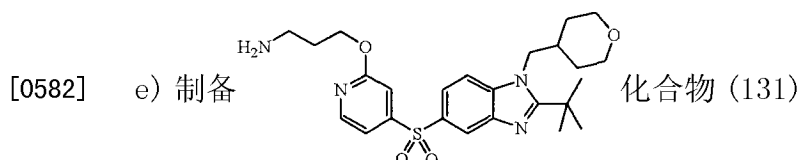


[0578] 将化合物 (25) (0.0016mol)、1,3-丙二醇 (0.005mol)、2-甲基-2-丙醇、在 THF 中的钾盐 (1M) (2ml) 和二氧杂环己烷 (10ml) 的混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却。加入水 (100ml),再将将该混合物用 5x80ml DCM 萃取。将有机层干燥 (MgSO₄《4》),浓缩,得到 0.7g 的残余物。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (HPLC 方法 B),再处理 (从 DIPE 中结晶),得到 0.170g 的化合物 (152)。

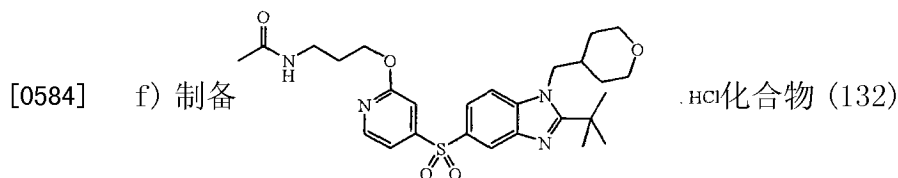


[0580] 将 (3-羟基丙基) 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基醚 (0.0033mol) 和在矿物油中的氢化钠 (60%) (0.0033mol) 在二氧杂环己烷 (10ml) 中的混合物在 60°C 下搅拌 30 分钟。加入化合物 (25) (0.00162mol), 再将反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。将反应混合物冷却。加入水 (100ml)。将该混合物用 DCM (2x100ml) 萃取。将分离的有机层干燥 (MgSO₄ 《4》), 过滤, 再蒸发溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH₄ HCO₃ 缓冲溶液 (0.25%, 在水中) / CH₃OH / CH₃CN)。收集产物级分, 蒸发溶剂, 得到 0.225g 的化合物 (130)。

[0581] 以类似于化合物 (130) 的方式, 将 (3-羟基丙基) 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基醚用 3-(二甲基氨基)-1-丙醇、3-甲氧基-1-丙醇、或 2-甲氧基乙醇代替, 可以制备其它最终化合物。

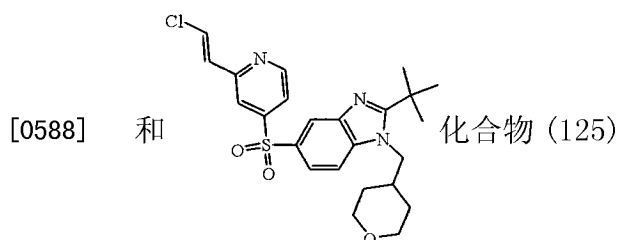
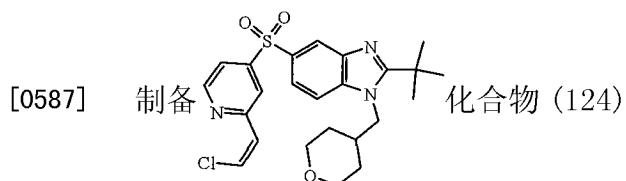


[0583] 将化合物 (130) (0.00036mol) 和 TFA (5ml) 在 DCM (5ml) 中的混合物在室温下搅拌 20 分钟。在 N₂ 流下除去溶剂。将残余物溶解于 DCM (12ml), 再用 1N 的 NaOH 水溶液 (10ml) 和水 (10ml) 洗涤。将有机相用 Isolute HM-N 滤器过滤, 然后在 N₂ 流下蒸发溶剂, 得到 0.176g 的化合物 ((131))。



[0585] 将化合物 (131) (0.003mol)、乙酸 1,1'-酸酐 (0.067g) 和 DCM (10ml) 的混合物在室温下振摇 3 小时。将反应混合物用 2x10ml 1N NaOH 水溶液、1x10ml 水洗涤, 再用 Isolute HM-N 滤器过滤。在 N₂ 流下浓缩滤液, 再以 HCl 盐在二乙基醚中结晶, 得到 14g 的化合物 ((132))。

[0586] 实施例 B.34

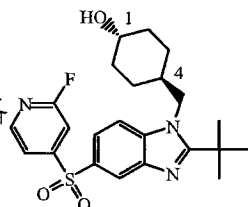


[0589] 将中间体 (95) (0.233g, 0.000528mol) 溶解于氯仿中。加入 3-氯-苯过氧甲酸

(0.260g, 2 当量)。将该混合物在 DCM 和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。分离有机层, 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂。将该残余物 (粗制品, 0.0005mol) 溶解于乙酸 (15ml) 中。加入 Fe 粉 (0.215g)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。蒸发溶剂。将残余物在 DCM 和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。分离有机层, 干燥, 过滤, 再蒸发溶剂。分离残余物, 再通过 HPLC 纯化。收集两个产物级分组, 再处理, 得到 0.080g 的化合物 (124) 和 0.030g 的化合物 (125)。

[0590] 实施例 B. 35

[0591] a) 制备 化合物 (146)

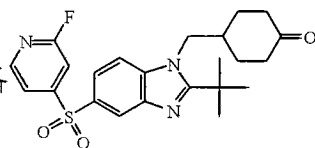


[0592] 1,4- 反式

[0593] (相对的, 混合物)

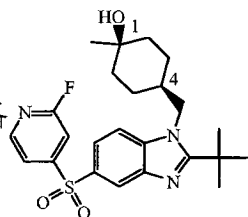
[0594] 在室温下以 2 份将 3- 氯苯过氧甲酸 (0.001mol) 加至中间体 (109) (0.003mol) 在氯仿 (20ml) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。用水 /NaOH 洗涤反应混合物。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 蒸发。将残余物用硅胶滤器使用 DCM/CH₃OH (7N NH₃) 从 100/0 至 99/1 作为洗脱液纯化。收集产物级分, 蒸发。产物从 DIPE 中固化。滤出固体, 洗涤, 干燥, 得到 0.12g 的化合物 ((146) (1,4- 反式 ; 相对的 ; 混合物))。

[0595] b) 制备 化合物 (134)



[0596] 在 N₂ 下, 向 4Å 分子筛 (0.2g) 在 DCM (干燥) (3ml) 和吡啶, 三氧氯铬酸盐 (VI) 中的混合物中加入在 DCM (1ml) 中的化合物 (146) (0.0002mol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物倾入到硅藻土填实滤器中。浓缩滤液。该残余物使用粗品, 得到化合物 (134)。

[0597] c) 制备 化合物 (153)



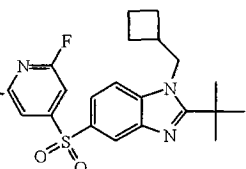
[0598] 1,4- 顺式

[0599] (相对的, 混合物)

[0600] 将在二乙基醚中的溴甲基镁 (3.0M) (0.2ml) 加至二乙基醚 (3ml) 中。将反应混合物冷却至 -60°C。加入在 THF (1ml) 中的化合物 (134) (0.0002mol), 再使反应混合物达到室温。蒸发溶剂, 再将残余物置于 DCM/ 水中。分离有机层, 用 Isolute 滤器过滤, 再蒸发滤液的溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化法 (梯度洗脱使用 NH₄HCO₃ 缓冲溶液 (0.25%, 在水中) /CH₃OH/CH₃CN) 纯化。收集产物级分, 蒸发溶剂。加入 CH₃OH, 然后蒸发。将残余物在真空和 50°C 下干燥, 得到 8mg 的化合物 ((153) (1,4- 顺式 ; 相对的 ; 混合物))。

[0601] 实施例 B. 36

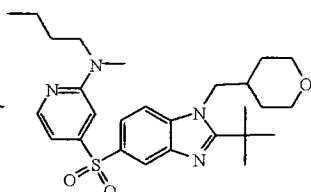
[0602] 制备 .HCl 化合物 (136)



[0603] 将 3-氯苯过氧甲酸 (0.003mol) 在室温下以 2 份加至中间体 (112) (0.009mol) 在氯仿 (15ml) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。用水 /NaOH 洗涤反应混合物。将有机层干燥 (MgSO₄)，过滤，蒸发。将残余物通过柱色谱法使用 DCM/CH₃OH:NH₃ (100% 至 98% /2%) 作为洗脱液纯化。收集产物级分，蒸发。将残余物通过反相 HPLC (梯度洗脱使用 NH₄HCO₃ 缓冲溶液 (0.25%，在水中) /CH₃OH/CH₃CN) 进一步纯化。收集产物级分，蒸发，再与 CH₃CN 共蒸发。通过添加 1ml 的 HCl/ 醚溶液 (1M) 将残余物在二乙基醚中固体。滤出固体，洗涤，干燥，得到 0.15g 的化合物 ((136))。

[0604] 实施例 B. 37

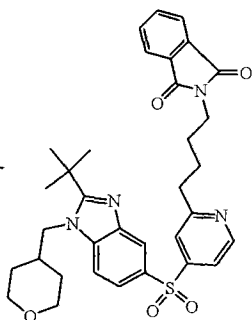
[0605] 制备 .2HCl .H₂O .0.5Cl .0.5H₄N 化合物 (138)



[0606] 将 3-氯苯过氧甲酸 (0.0009mol) 在室温下以 2 份加至中间体 (114) (0.0003mol) 在氯仿 (10ml) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。用水 /NaOH 洗涤反应混合物。有机层干燥 (MgSO₄)，过滤，蒸发。将残余物置于乙酸 (100%) (5ml) 和 Fe 粉 (0.1g) 中。将此混合物在 60℃ 下搅拌 1 小时。将残余物通过柱色谱法使用 DCM/CH₃OH:NH₃ (100% 至 98% /2%) 作为洗脱液纯化。收集产物级分，蒸发。将残余物通过反相 HPLC (梯度洗脱使用 NH₄HCO₃ 缓冲溶液 (0.25%，在水中) /CH₃OH/CH₃CN) 进一步纯化。收集产物级分，浓缩，然后用 DCM 萃取。将有机层干燥 (MgSO₄)，过滤，蒸发。使残余物从 DIPE, 2-丙醇和 HCl/ 醚 1M 溶液 (0.5ml) 中结晶。滤出固体，洗涤，干燥，得到 0.04g 的化合物 ((138))。

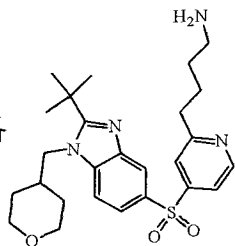
[0607] 实施例 B. 38

[0608] a) 制备 化合物 (169)



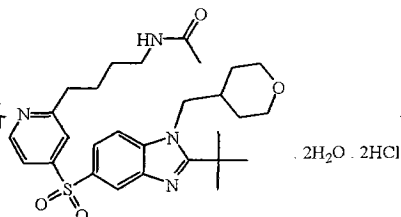
[0609] 将中间体 (117) (0.0005mol) 在氯仿 (20ml) 中的混合物冷却至 0℃。加入 3-氯苯过氧甲酸 (0.210g)，再将反应混合物搅拌 2 小时。将该分离的有机层用 NaOH 水溶液 (1M) 洗涤，干燥 (MgSO₄)，过滤，再蒸发溶剂。将该残余物加至乙酸 (6ml) 中。然后加入 Fe 粉 (0.280g)。将该混合物在 60℃ 下搅拌 90 分钟。将该混合物冷却，再蒸发溶剂。将残余物在 DCM 和水之间分配。将此混合物用 NaHCO₃ 碱化。将分离的有机层干燥 (MgSO₄)，过滤，再蒸发溶剂，得到 0.220g 的化合物 (169)。

[0610] b) 制备 化合物 (139)



[0611] 将化合物 (169) (0.0003mol) 和胍一水合物 (0.1ml) 在乙醇 (4ml) 中的混合物搅拌并回流 1 小时。冷却反应混合物,再蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 和水中。将分离的有机层干燥 (MgSO₄《4》),过滤,再蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法纯化 (洗脱液:DCM/CH₃OH90/10)。收集所需产物级分,再蒸发溶剂,得到 0.105g 的化合物 (139)。

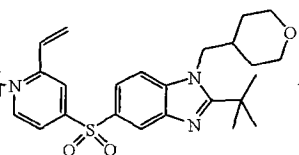
[0612] c) 制备 化合物 (141)



[0613] 在 0℃ 下将三乙胺 (0.06ml) 加至化合物 (139) (0.0002mol) 在 DCM (5ml) 中的混合物中。将乙酰氯 (0.0002mol) 加至反应混合物中,然后在室温下搅拌 10 分钟。用水洗涤反应混合物,然后用 Isolute 过滤。在 N《2》流下蒸发滤液的溶剂。将残余物置于乙酸乙酯和 HCl/二乙基醚溶液中。将沉淀物过滤,干燥,得到 0.032g 的化合物 (141)。

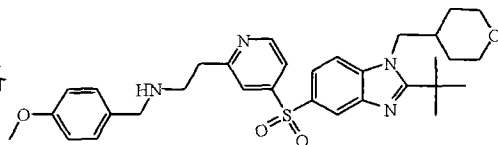
[0614] 实施例 B. 39

[0615] a) 制备 化合物 (142)



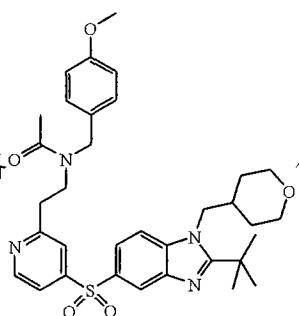
[0616] 化合物 (18) (0.0045mol)、三丁基乙烯基锡烷 (0.0067mol)、四(三苯基膦)钯 (0.33g) 和 DMF (50ml) 在密封的容器中脱气。将反应混合物在 80℃ 下振摇 24 小时。加入 1,4-二氧杂环己烷 (100ml) 和氟化钾 (2g)。将反应混合物用硅藻土填实过滤。浓缩滤液。将残余物置于 DCM 中,再用水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄《4》),过滤,蒸发。将该残余物通过反相 HPLC (梯度洗脱使用 NH₄HCO₃ 缓冲溶液 (0.25%, 在水中)/CH₃OH/CH₃CN) 纯化。收集产物级分,蒸发,再与甲醇共蒸发,直到完全干燥,得到 0.75g 的化合物 ((142))。

[0617] b) 制备 化合物 (157)



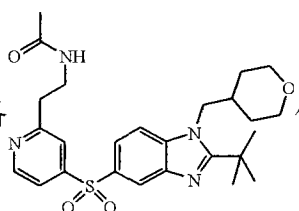
[0618] 在 110℃ 下将化合物 (142) (0.0005mol)、4-甲氧基苯甲胺 (0.014mol) 和 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.003mol) 在 N,N-二甲基-乙酰胺 (5ml) 中的混合物搅拌 3 天。冷却之后,将反应混合物置于水 (20ml) 和乙酸乙酯 (50ml) 中。将有机层干燥 (MgSO₄《4》),过滤,蒸发。用在 DCM (200ml) 中的清除剂 PS-苯甲醛 (8g) (容量:1.2mmol/g),请该残余物振摇过夜。通过过滤除去清除剂。浓缩滤液,再在硅胶上用 DCM/CH₃OH (7N NH₃) (从 100:0 到 96:4) 作为洗脱液纯化。收集产物级分,再蒸发至干燥。该残余物就此用于下一反应,得到 0.21g 的化合物 ((157))。

[0619] c) 制备 化合物 (172)



[0620] 在室温下, 化合物 (157) (0.0003mol) 和 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.001mol) 在 THF(10ml) 中的混合物中加入乙酸 1,1'-酸酐 (0.0005mol)。将该反应混合物在 35°C 下在密封容器中振摇 1 小时。使反应混合物置于 100ml DCM 中, 然后用 10ml 水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 蒸发。该残余物就此用于下一反应, 得到 0.2g 的化合物 ((172))。

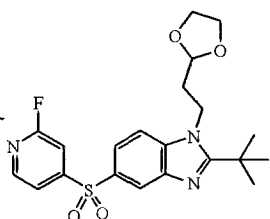
[0621] d) 制备 化合物 (158)



[0622] 在室温下, 将 TFA(10ml) 加到在 DCM(1ml) 中的化合物 (172) (0.0003mol) 中。密封容器。在 60°C 下将反应混合物振摇 1 周。冷却反应混合物, 再蒸发溶剂。将残余物置于 DCM 中, 用水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄《4》), 过滤, 蒸发。将该残余物在硅胶上用 DCM/CH₃OH(7NH₃) (从 100% 到 96/4) 作为洗脱液纯化。收集产物级分, 再蒸发至干燥。使残余物从 DIPE 和一些 2-丙醇中结晶。滤出固体, 洗涤, 干燥, 得到 0.095g 的化合物 ((158))。

[0623] 实施例 B. 40

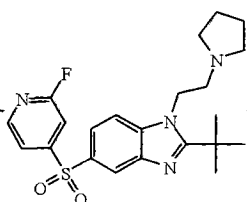
[0624] 制备 化合物 (165)



[0625] 将中间体 (138) (0.3g, 0.000747mol) 在氯仿 (无乙醇) (10ml) 中的溶液冷却至 0°C。加入 mCPBA(70%) (0.4g, 3 当量), 再在 0°C 下将该混合物搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 3 小时。用 NaOH(1N) 猝灭反应, 再将粗产物用氯仿萃取。将分离的有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 然后蒸发溶剂, 得到 0.286g 白色泡沫状物。将该白色泡沫状物通过反相柱色谱法纯化。收集所需产物级分, 处理, 再蒸发溶剂, 得到 0.097g 的化合物 ((165))。

[0626] 实施例 B. 41

[0627] 制备 化合物 (144)



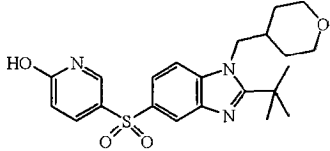
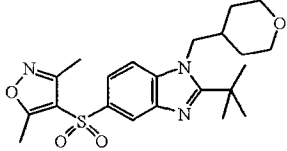
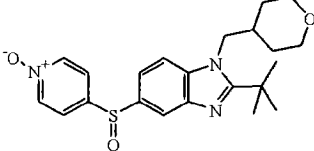
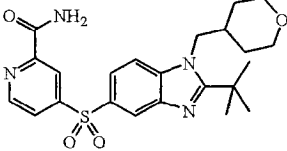
[0628] 将 2-叔丁基-5-(2-氟-吡啶-4-磺酰基)-1-[2-(1-氧基-吡咯烷-1-基)-乙基]-1H-苯并咪唑 (0.0003mol) 在 THF(150ml) 中的混合物用钨披活性碳 (10%) 作为催

化剂氢化。吸收氢 (3 当量) 之后, 滤出催化剂, 再蒸发溶剂。将残余物在 DCM(10ml) 和水 (1ml) 之间分配。将该混合物用 Isolute 过滤。将滤液的溶剂蒸发 (在 N_2 流下), 得到 0.135g 残余物。将 0.100g 残余物通过反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱使用 NH_4HCO_3 缓冲溶液 (0.25%, 在水中) / CH_3OH/CH_3CN)。收集所需产物级分, 再蒸发溶剂。使残余物在 DIPE 中固化, 滤出沉淀物, 干燥 (真空, $40^\circ C$), 得到 0.025g 的化合物 (144)。

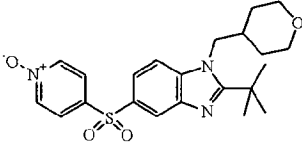
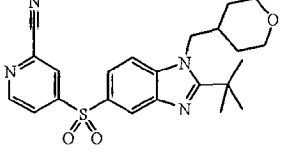
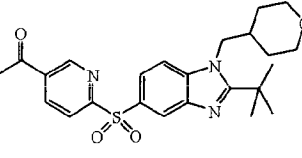
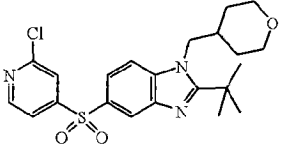
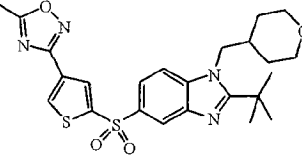
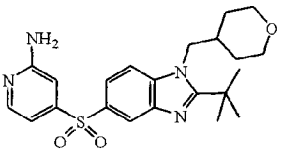
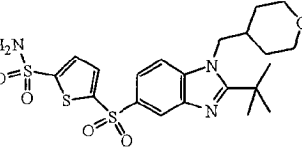
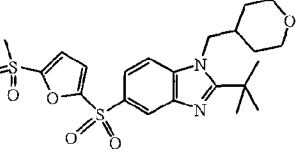
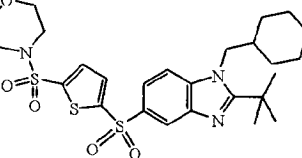
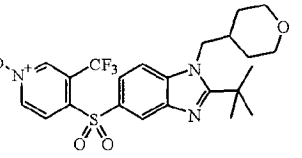
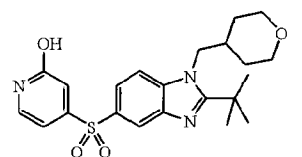
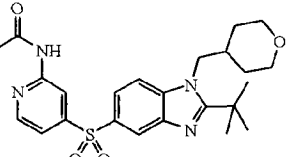
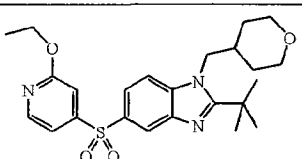
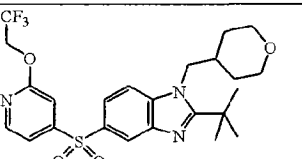
[0629] 表 F-1 和 F-2 列出了通过类似于以上实施例之一制备的化合物。

[0630] 表 F-1

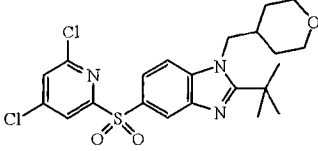
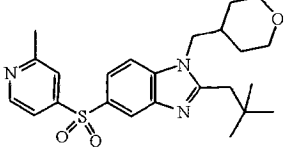
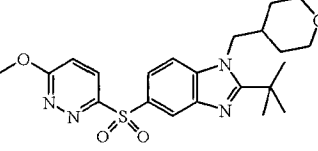
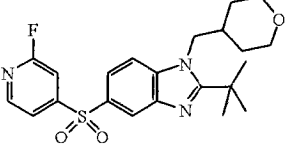
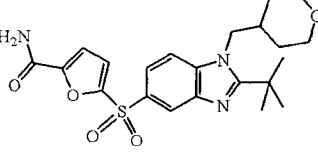
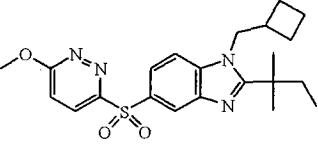
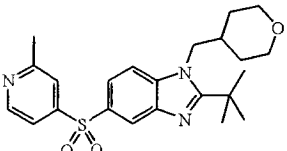
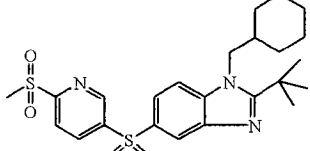
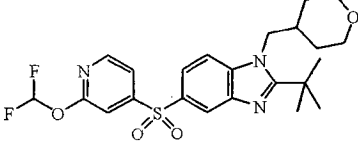
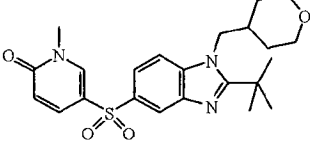
[0631]

	
化合物编号 1; 实施例 B.1	化合物编号 15; 实施例 B.4
	
化合物编号 2; 实施例 B.2	化合物编号 16, 实施例 B.4

[0632]

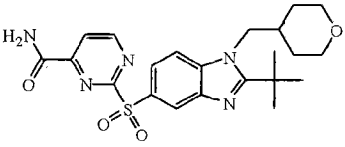
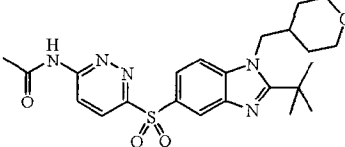
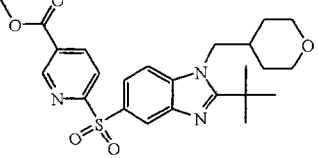
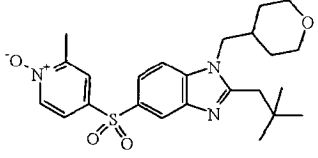
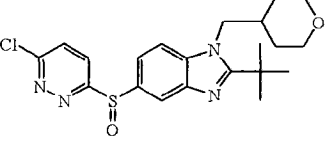
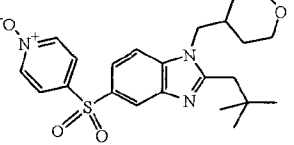
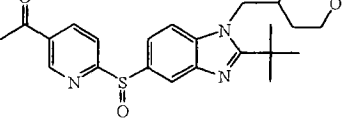
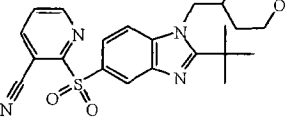
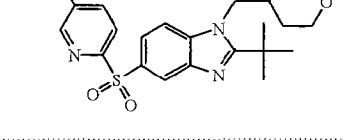
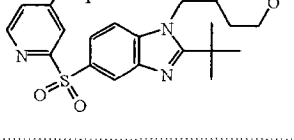
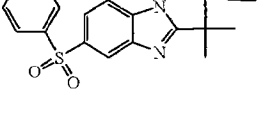
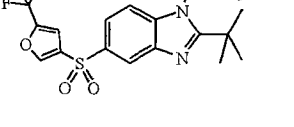
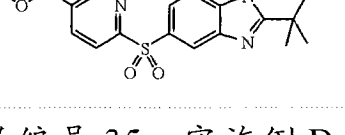
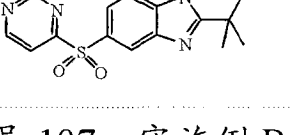
	
化合物编号 3; 实施例 B.2	化合物编号 17, 实施例 B.4
	
化合物编号 4; 实施例 B.3	化合物编号 18; 实施例 B.4
	
化合物编号 5; 实施例 B.1	化合物编号 19; 实施例 B.5
	
化合物编号 6; 实施例 B.4	化合物编号 20; 实施例 B.4
	
化合物编号 7; 实施例 B.4	化合物编号 21; 实施例 B.4
	
化合物编号 8; 实施例 B.4	化合物编号 22; 实施例 B.4
	
化合物编号 9; 实施例 B.4	化合物编号 23; 实施例 B.4

[0633]

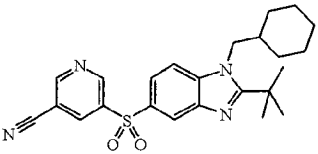
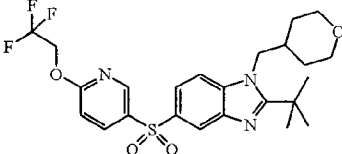
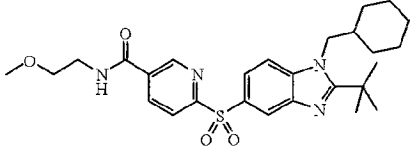
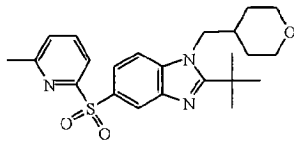
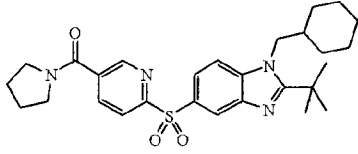
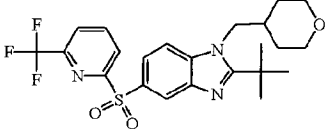
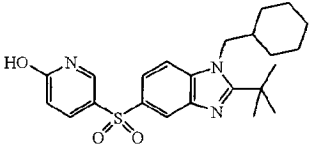
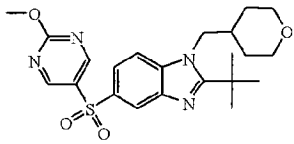
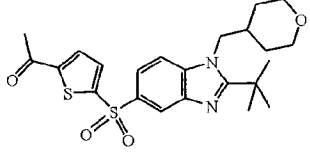
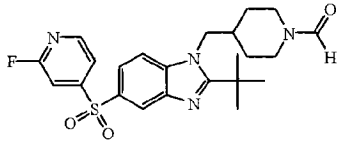
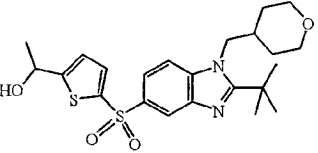
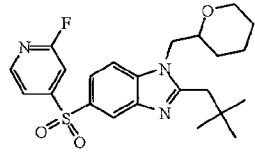
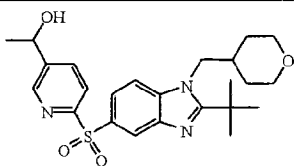
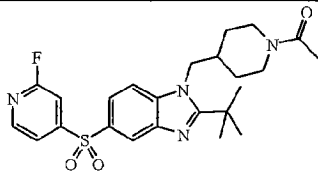
	
化合物编号 10; 实施例 B.4	化合物编号 24; 实施例 B.4
	
化合物编号 11; 实施例 B.4	化合物编号 25; 实施例 B.4
	
化合物编号 12; 实施例 B.4	化合物编号 26; 实施例 B.6
	
化合物编号 13; 实施例 B.4	化合物编号 27; 实施例 B.4
	
化合物编号 14; 实施例 B.4	化合物编号 28; 实施例 B.4

[0634] 表 F-2

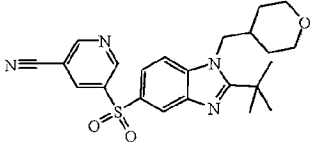
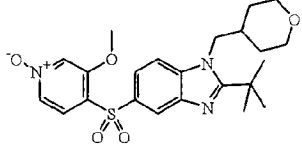
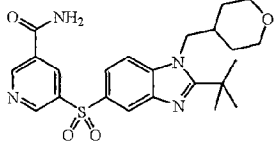
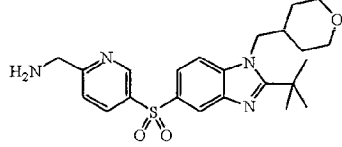
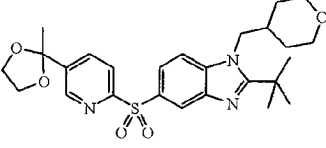
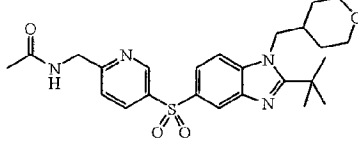
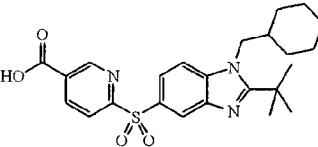
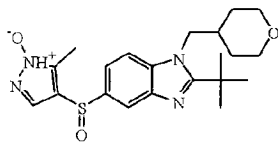
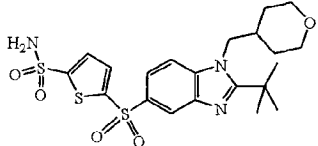
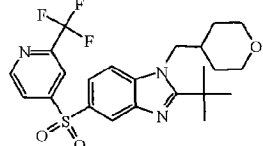
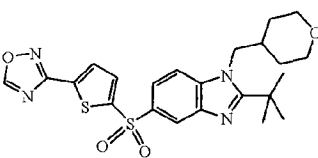
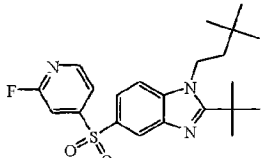
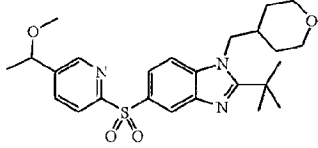
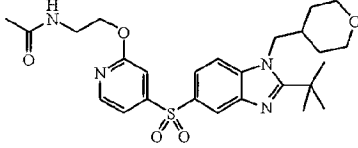
[0635]

	
化合物编号 29; 实施例 B.4	化合物编号 101; 实施例 B.25
	
化合物编号 30; 实施例 B.4	化合物编号 102; 实施例 B.21
	
化合物编号 31; 实施例 B.2	化合物编号 103; 实施例 B.4
	
化合物编号 32; 实施例 B.2	化合物编号 104; 实施例 B.4
	
化合物编号 33; 实施例 B.2	化合物编号 105; 实施例 B.4
	
化合物编号 34; 实施例 B.7	化合物编号 106; 实施例 B.4
	
化合物编号 35; 实施例 B.4	化合物编号 107; 实施例 B.4

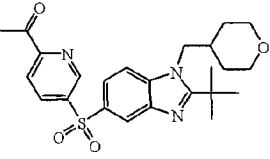
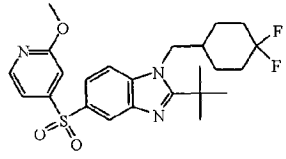
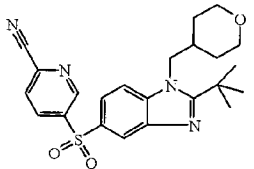
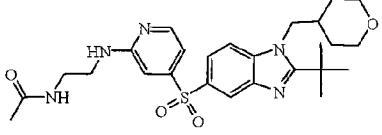
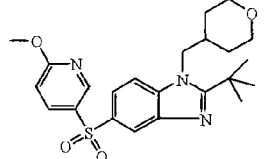
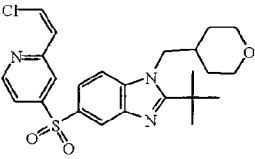
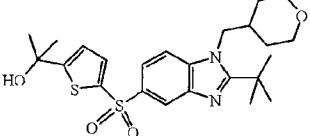
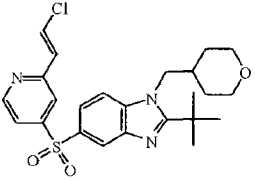
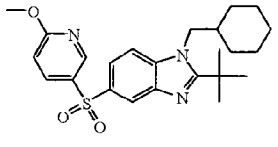
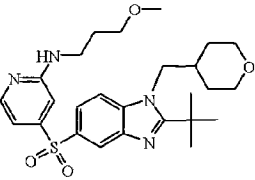
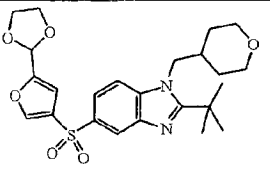
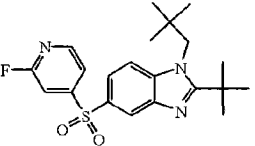
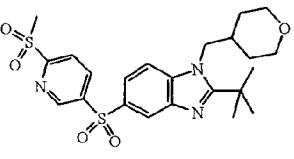
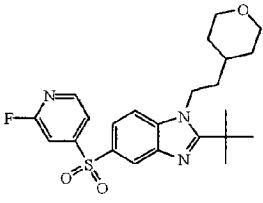
[0636]

 <p>化合物编号 36; 实施例 B.4</p>	 <p>化合物编号 108; 实施例 B.4</p>
 <p>化合物编号 37; 实施例 B.8b</p>	 <p>化合物编号 109; 实施例 B.4</p>
 <p>化合物编号 38; 实施例 B.8b</p>	 <p>化合物编号 110; 实施例 B.4</p>
 <p>化合物编号 39; 实施例 B.4</p>	 <p>化合物编号 111; 实施例 B.4</p>
 <p>化合物编号 40; 实施例 B.4</p>	 <p>化合物编号 112; 实施例 B.4</p>
 <p>化合物编号 41; 实施例 B.9</p>	 <p>化合物编号 113; 实施例 B.4</p>
 <p>化合物编号 42; 实施例 B.10a</p>	 <p>化合物编号 114; 实施例 B.4</p>

[0637]

 <p>化合物编号 43; 实施例 B.11</p>	 <p>化合物编号 115; 实施例 B.4</p>
 <p>化合物编号 44; 实施例 B.12</p>	 <p>化合物编号 116; 实施例 B.30a</p>
 <p>化合物编号 45; 实施例 B.13</p>	 <p>化合物编号 117; 实施例 B.30b</p>
 <p>化合物编号 46; 实施例 B.8a</p>	 <p>化合物编号 118; 实施例 B.31</p>
 <p>化合物编号 47; 实施例 B.14; .HCl</p>	 <p>化合物编号 119; 实施例 B.4</p>
 <p>化合物编号 48; 实施例 B.15c</p>	 <p>化合物编号 120; 实施例 B.4</p>
 <p>化合物编号 49; 实施例 B.10b</p>	 <p>化合物编号 121; 实施例 B.4</p>

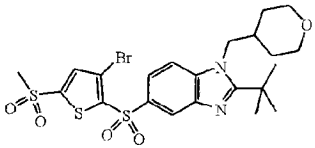
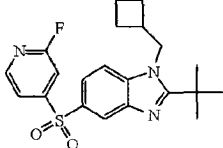
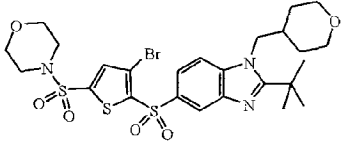
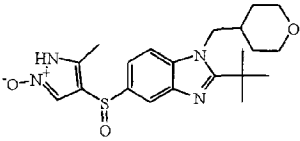
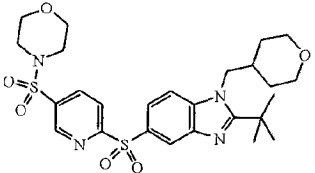
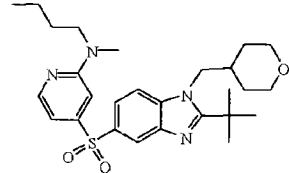
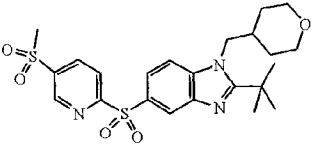
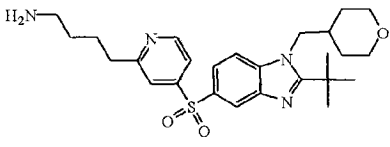
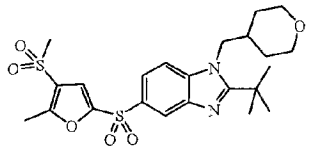
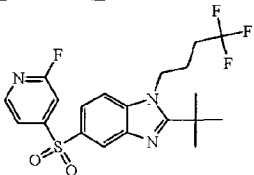
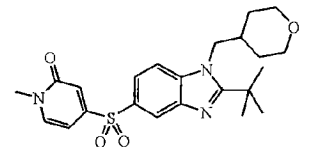
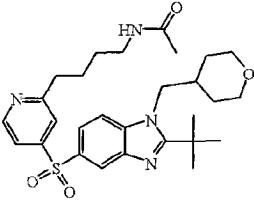
[0638]

	
化合物编号 50; 实施例 B.4	化合物编号 122; 实施例 B.32
	
化合物编号 51; 实施例 B.4	化合物编号 123; 实施例 B.33a
	
化合物编号 52; 实施例 B.4	化合物编号 124; 实施例 B.34
	
化合物编号 53; 实施例 B.16	化合物编号 125; 实施例 B.34
	
化合物编号 54; 实施例 B.4	化合物编号 126; 实施例 B.33a
	
化合物编号 55; 实施例 B.4	化合物编号 127; 实施例 B.4
	

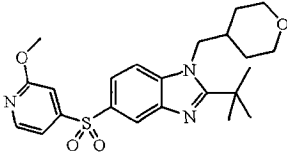
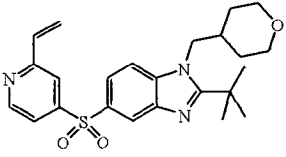
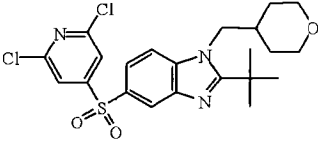
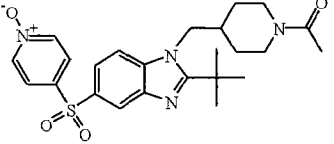
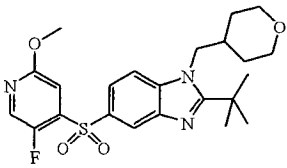
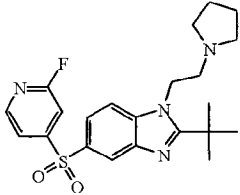
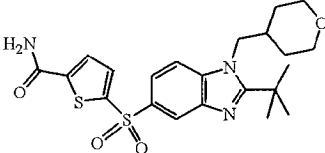
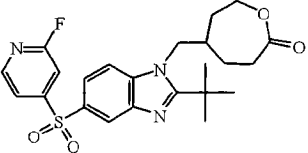
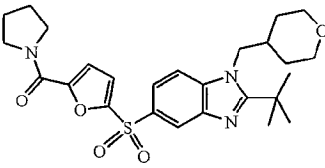
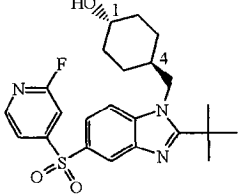
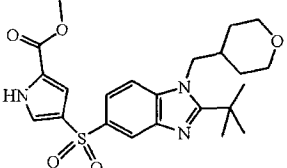
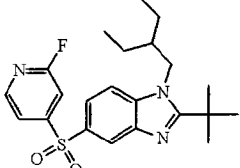
[0639]

化合物编号 56; 实施例 B.4	化合物编号 128; 实施例 B.4
化合物编号 57; 实施例 B.4	化合物编号 129; 实施例 B.33d
化合物编号 58; 实施例 B.14; .HCl	化合物编号 130; 实施例 B.33d
化合物编号 59; 实施例 B.4	化合物编号 131; 实施例 B.33d
化合物编号 60; 实施例 B.4	化合物编号 132; 实施例 B.33f; .HCl
化合物编号 61; 实施例 B.3	化合物编号 133; 实施例 B.4
化合物编号 62; 实施例 B.4	化合物编号 134; 实施例 B.35b

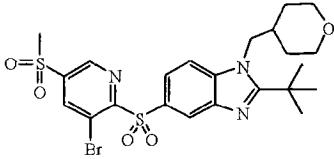
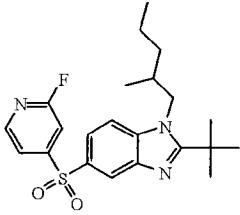
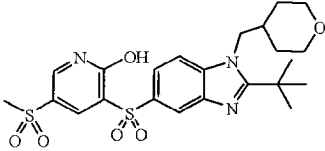
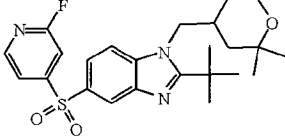
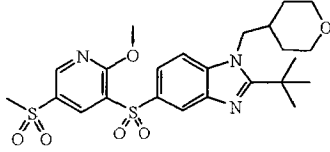
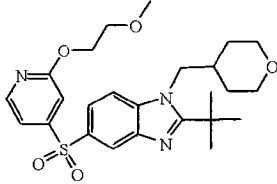
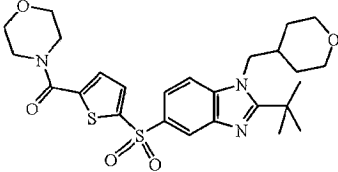
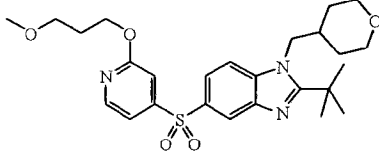
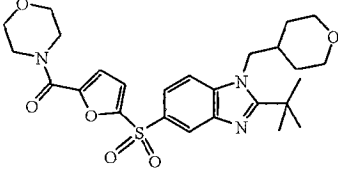
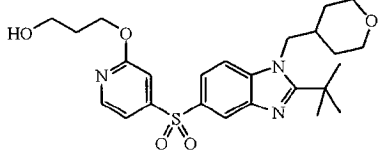
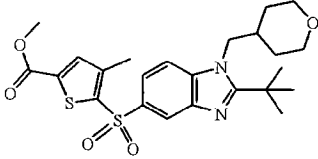
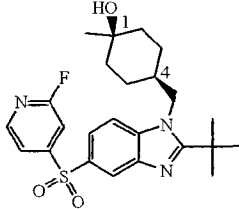
[0640]

化合物编号 63; 实施例 B.14; .HCl	化合物编号 135; 实施例 B.33b; .3HCl
 化合物编号 64; 实施例 B.17; .CH ₃ SO ₂ OH	 化合物编号 136; 实施例 B.36; .HCl .H ₂ O
 化合物编号 65; 实施例 B.4	 化合物编号 137; 实施例 B.31
 化合物编号 66; 实施例 B.4	 化合物编号 138; 实施例 B.37; .2HCl .H ₂ O .0.5Cl .0.5H ₄ N
 化合物编号 67; 实施例 B.4	 化合物编号 139; 实施例 B.38b
 化合物编号 68; 实施例 B.4	 化合物编号 140; 实施例 B.4
 化合物编号 69; 实施例 B.4	 化合物编号 141; 实施例 B.38c; 2H ₂ O.2HCl

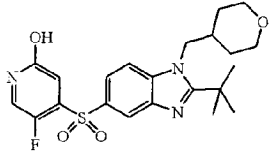
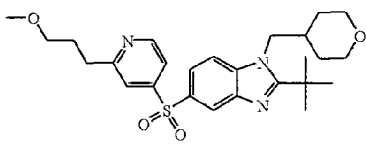
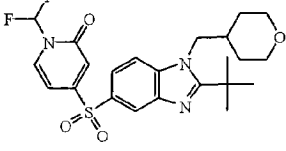
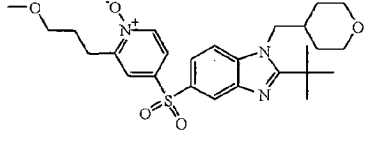
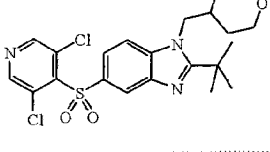
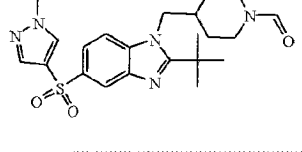
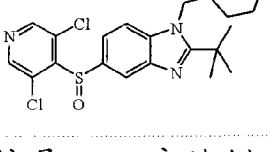
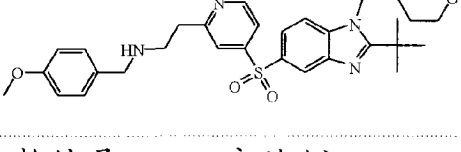
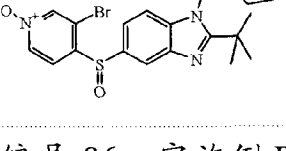
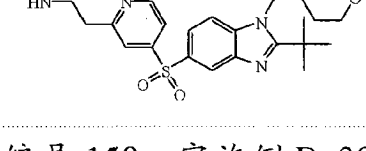
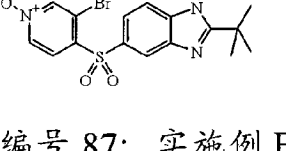
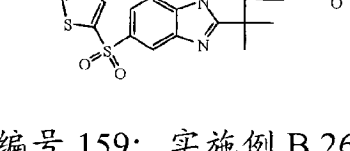
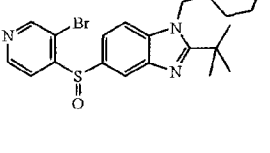
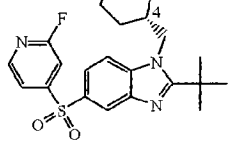
[0641]

	
化合物编号 70; 实施例 B.4	化合物编号 142; 实施例 B.39a
	
化合物编号 71; 实施例 B.4	化合物编号 143; 实施例 B.21
	
化合物编号 72; 实施例 B.4	化合物编号 144; 实施例 B.41
	
化合物编号 73; 实施例 B.4	化合物编号 145; 实施例 B.4
	
化合物编号 74; 实施例 B.4; .HCl	化合物编号 146; 实施例 B.35a; 1,4-反式(相对的; 混合物)
	
化合物编号 75; 实施例 B.4	化合物编号 147; 实施例 B.4

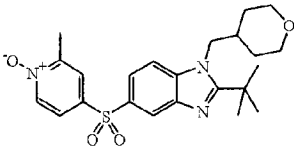
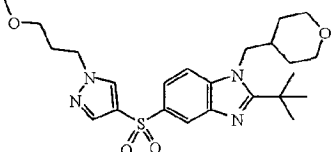
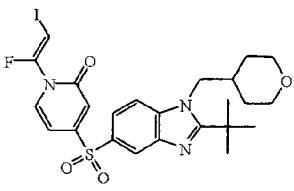
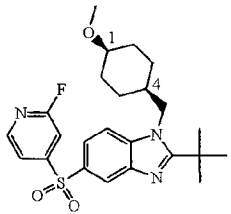
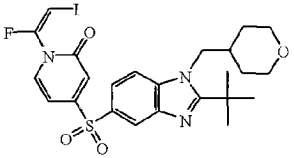
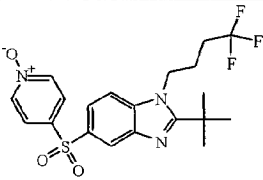
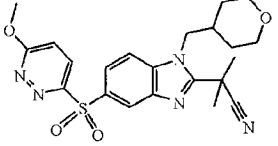
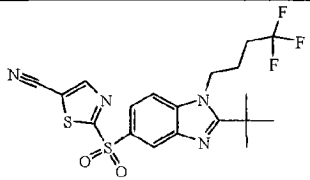
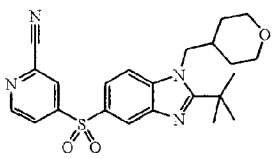
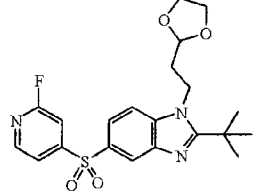
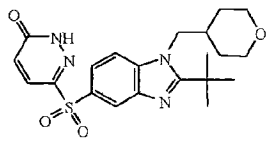
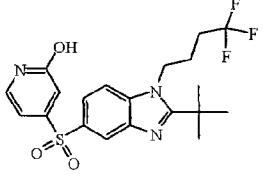
[0642]

	
化合物编号 76; 实施例 B.4	化合物编号 148; 实施例 B.4
	
化合物编号 77; 实施例 B.18	化合物编号 149; 实施例 B.4
	
化合物编号 78; 实施例 B.18	化合物编号 150; 实施例 B.33d
	
化合物编号 79; 实施例 B.4	化合物编号 151; 实施例 B.33d
	
化合物编号 80; 实施例 B.4	化合物编号 152; 实施例 B.33c
	
化合物编号 81; 实施例 B.4	化合物编号 153; 实施例 B.35c; 1,4-顺式(相对的; 混合物)

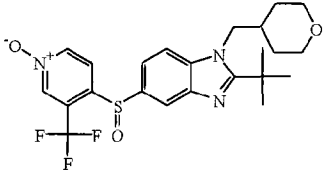
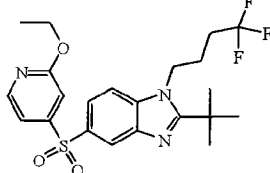
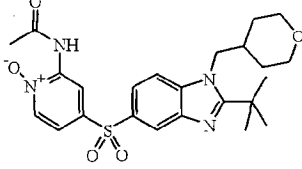
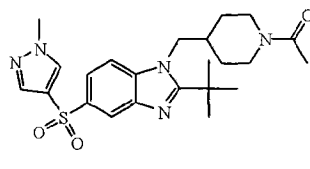
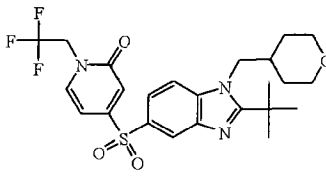
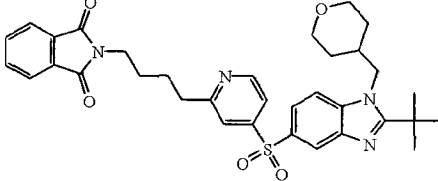
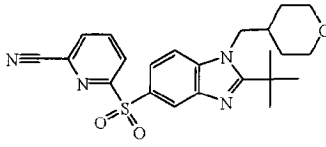
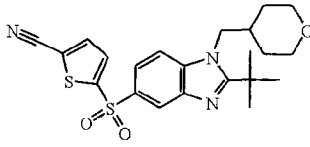
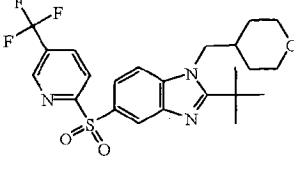
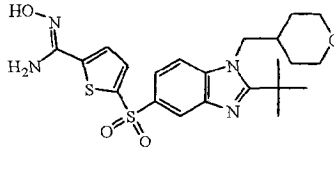
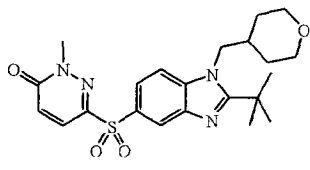
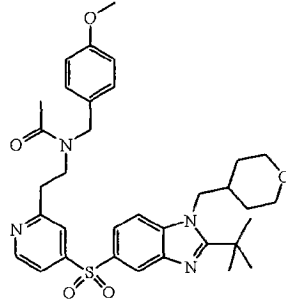
[0643]

 <p>化合物编号 82; 实施例 B.4</p>	 <p>化合物编号 154; 实施例 B.21</p>
 <p>化合物编号 83; 实施例 B.4</p>	 <p>化合物编号 155; 实施例 B.21</p>
 <p>化合物编号 84; 实施例 B.19</p>	 <p>化合物编号 156; 实施例 B.28</p>
 <p>化合物编号 85; 实施例 B.19</p>	 <p>化合物编号 157; 实施例 B.39b</p>
 <p>化合物编号 86; 实施例 B.20</p>	 <p>化合物编号 158; 实施例 B.39d</p>
 <p>化合物编号 87; 实施例 B.20</p>	 <p>化合物编号 159; 实施例 B.26</p>
 <p>化合物编号 88; 实施例 B.20</p>	 <p>化合物编号 160; 实施例 B.4; 1,4-反式(相对的; 混合物)</p>

[0644]

	
化合物编号 89; 实施例 B.21	化合物编号 161; 实施例 B.4
	
化合物编号 90; 实施例 B.4	化合物编号 162; 实施例 B.4; 1,4-顺式(相对的; 混合物)
	
化合物编号 91; 实施例 B.4	化合物编号 163; 实施例 B.29
	
化合物编号 92; 实施例 B.4	化合物编号 164; 实施例 B.4
	
化合物编号 93; 实施例 B.22; .CH ₃ SO ₂ OH	化合物编号 165; 实施例 B.40
	
化合物编号 94; 实施例 B.23a	化合物编号 166; 实施例 B.4

[0645]

	
化合物编号 95; 实施例 B.24	化合物编号 167; 实施例 B.4
	
化合物编号 96; 实施例 B.21	化合物编号 168; 实施例 B.27
	
化合物编号 97; 实施例 B.4	化合物编号 169; 实施例 B.38a
	
化合物编号 98; 实施例 B.4	化合物编号 170; 实施例 B.15a
	
化合物编号 99; 实施例 B.4	化合物编号 171; 实施例 B.15b
	
化合物编号 100; 实施例 B.23b	化合物编号 172; 实施例 B.39c

[0646] 化合物鉴别

[0647] LMCS-一般操作法 A

[0648] HPLC 测定是使用 Alliance HT 2790 (Waters) 系统进行的, 该系统包括有脱气机

的四元泵、自动进样器、柱温箱（设定于 40℃，除非另有指明）、二极管阵列检测器（DAD）以及以下各方法所述的柱。将来自柱中的液流分流到 MS 光谱仪。该 MS 检测器配置有电喷射离子源。使用 0.1 秒采样时间在 1 秒钟内从 100 扫描到 1000 而获得质谱。毛细管针电压为 3kV，并且源温度保持在 140℃。使用氮气作为雾化气体。用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 数据系统获取数据。

[0649] LCMS-一般操作法 B

[0650] LC 测定是使用 Acquity UPLC(Waters) 系统进行的,该系统包括二元泵、样品组织器、柱加热器（设定于 55℃）、二极管阵列检测器（DAD）以及以下各方法所述的柱。将来自柱中的液流分流到 MS 光谱仪。该 MS 检测器配置有电喷射离子源。使用 0.02 秒采样时间在 0.18 秒钟内从 100 扫描到 1000 而获得质谱。毛细管针电压为 3kV，并且源温度保持在 140℃。使用氮气作为雾化气体。用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 数据系统获取数据。

[0651] LCMS 方法 1

[0652] 除了一般操作法 A 以外：反相 HPLC 是在 Xterra MS C18 柱（3.5 μm, 4.6x100mm）上用 1.6ml/min 的流速进行的。使用三种流动相（流动相 A：95% 25mM 乙酸铵 +5% 乙腈；流动相 B：乙腈；流动相 C：甲醇）以运行梯度条件：在 6.5 分钟内从 100% A 到 1% A、49% B 和 50% C，在 1 分钟内到 1% A 和 99% B，再维持这些条件达 1 分钟，再用 100% A 重新平衡 1.5 分钟。使用 10 μl 注射体积。阳极电离模式的锥电压为 10V，阴极电离模式的锥电压为 20V。

[0653] LCMS 方法 2

[0654] 除了一般操作法 A 以外：反相 HPLC 是在 Atlantis C18 柱（3.5 μm, 4.6 x 100mm）（3.5 μm, 4.6 x 100mm）上用 1.6ml/min 的流速进行的。使用二种流动相（流动相 A：70% 甲醇 +30% H₂O；流动相 B：0.1% 甲酸在 H₂O/ 甲醇 95/5 中）以运行梯度条件：在 12 分钟内从 100% B 到 5% B+95% A。使用 10 μl 注射体积。阳极电离模式的锥电压为 10V，阴极电离模式的锥电压为 20V。

[0655] LCMS 方法 3

[0656] 除了一般操作法 A 以外：反相 HPLC 是在 Chromolith(4.6 x 25mm) 上用 3ml/min 的流速进行的。使用三种流动相（流动相 A：95% 25mM 乙酸铵 +5% 乙腈；流动相 B：乙腈；流动相 C：甲醇）以运行梯度条件：在 0.9 分钟内从 96% A、2% B 和 2% C 到 49% B 和 49% C，在 0.3 分钟内到 100% B，再维持 0.2 分钟。使用 2 μl 注射体积。阳极电离模式的锥电压为 10V，阴极电离模式的锥电压为 20V。

[0657] LCMS 方法 4

[0658] 除了一般操作法 A 以外：柱加热器设定为 60℃。反相 HPLC 是在 XterraMS C18 柱（3.5 μm, 4.6x100mm）上用 1.6ml/min 的流速进行的。使用三种流动相（流动相 A：95% 25mM 乙酸铵 +5% 乙腈；流动相 B：乙腈；流动相 C：甲醇）以运行梯度条件：在 6.5 分钟内从 100% A 到 50% B 和 50% C，在 0.5 分钟内到 100% B，再维持这些条件达 1 分钟，再用 100% A 重新平衡 1.5 分钟。使用 10 μl 注射体积。阳极电离模式的锥电压为 10V，阴极电离模式的锥电压为 20V。

[0659] LCMS 方法 5

[0660] 除了一般操作法 B 以外：反相 UPLC(超效液相色谱法)是在桥接的乙基硅氧烷基/硅胶(BEH)C18 柱(1.7 μm , 2.1 x 50mm)上用 0.8ml/min 的流速进行的。使用二种流动相(流动相 A:0.1%甲酸在 H₂O/ 甲醇 95/5 中;流动相 B:甲醇)以运行梯度条件:在 1.3 分钟内从 95% A 和 5% B 到 5% A 和 95% B,再维持 0.2 分钟。使用 0.5 μl 注射体积。阳极电离模式的锥电压为 10V,阴极电离模式的锥电压为 20V。

[0661] LCMS 方法 6

[0662] 除了一般操作法 A 以外：反相 HPLC 是在 Xbridge C18 柱(3.5 μm , 4.6 x 100mm)(3.5 μm , 4.6 x 100mm)上用 1.6ml/min 的流速进行的。使用二种流动相(流动相 A:70% 甲醇 +30% H₂O;流动相 B:0.1%甲酸在 H₂O/ 甲醇 95/5 中)以运行梯度条件:在 12 分钟内从 100% B 到 5% B+95% A。使用 10 μl 注射体积。阳极电离模式的锥电压为 10V,阴极电离模式的锥电压为 20V。

[0663] 熔点

[0664] 对于一些化合物,用 DSC823e(Mettler-Toledo)测定熔点。在此方法中,用 30°C / 分钟的温度梯度测定熔点。最大温度为 400°C。

[0665] 对于一些化合物,用 Büchi 熔点仪(在开口毛细管中)测定熔点。加热介质是金属块(metal block)。通过放大镜和大光线对比目测样品熔点。用 3 或 10°C / 分钟的温度梯度测定熔点。最大温度为 300°C。

[0666] 对于一些化合物,用 Kofler 热工作台(hot bench)获得熔点,该热工作台由具有线性温度梯度的热板、滑动指示器和摄氏度温度标尺。

[0667] 峰值和熔程的值是用通常与此分析方法有关的试验性不确定度获得的。

[0668] 表 F-3:分析数据—保留时间(R_t, 分钟)、(MH)⁺峰、LCMS 操作法和物理化学数据(m. p. 定义为熔点)。

[0669]

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	操作法	物理化学数据
3	4.51	430	1	-
4	5.14	456	1	m.p.: >120°C (Kofler)
5	5.92	501	1	m.p.: 192-193°C (Kofler)
6	5.08	498	1	m.p.: 259°C (Kofler)
7	1.19	568	5	m.p.: 198°C (Kofler)
10	6.13	482	1	m.p.: 137.43°C (DSC)
11	5.18	445	1	m.p.: 174-180°C (Kofler)
12	1.01	446	5	m.p.: 234.8°C (DSC)
13	5.26	428	1	m.p.: 180.1°C (DSC)
14	5.47	480	4	-
15	1.19	432	5	-
16	4.87	457	1	m.p.: 247.1°C (DSC)

[0670]

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	操作法	物理化学数据
17	5.51	439	1	m.p.: 201.2°C (DSC)
18	5.77	448	1	m.p.: 201.0°C (DSC)
19	4.85	429	1	m.p.: 235.9°C (DSC)
20	1.05	481	5	m.p.: 165.2°C (DSC)
21	5.24	498	1	m.p.: 205.8°C (DSC)
22	4.56	471	4	m.p.: 262.3°C (DSC)
23	5.79	512	4	m.p.: 166.7°C (DSC)
24	1.19	442	5	m.p.: 207.1°C (DSC)
26	6.29	429	1	HCl-盐
27	4.90	490	1	m.p.: 200°C (Kofler)
28	4.70	444	1	m.p.: 170°C (Kofler)
29	0.75	458	3	m.p.: 220-222°C (Kofler)
30	0.87	472	3	m.p.: 195-197°C (Kofler)
31	5.09	433	1	
32	4.95	440	1	
33	4.59	457	1	
34	0.81	430	3	
35	6.68	470	1	
36	1.27	437	3	m.p.: 215-216°C (Kofler)
37	6.33	513	1	m.p.: 206-207°C (Kofler)
38	6.42	509	1	
39	6.12	428	1	
40	1.15	461	5	m.p.: 151°C (Kofler)
41	1.08	463	5	m.p.: 192°C (Kofler)
42	4.79	458	1	m.p.: 177-179°C (Kofler)
43	5.33	439	1	m.p.: 240°C (Kofler)
44	4.63	457	1	m.p.: 259°C (Kofler)
45	5.47	500	1	m.p.: 191°C (Kofler)
46	5.57	456	1	
47	5.11	498	1	m.p.: 255-260°C (Kofler) HCl-盐
48	5.74	487	1	m.p.: 199°C (Kofler)
49	5.35	472	1	m.p.: 140°C (Kofler)

[0671]

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	操作法	物理化学数据
50	5.59	456	1	m.p.: 162°C (Kofler)
51	5.43	439	1	m.p.: 228°C (Kofler)
52	5.66	444	1	m.p.: 198°C (Kofler)
53	5.35	477	1	m.p.: 258°C (Kofler)
55	5.35	475	1	m.p.: 141.0°C (Kofler)
56	1.05	492	5	m.p.: 150-160°C (Kofler)
57	1.09	497	5	m.p.: 216°C (Kofler)
58	4.79	497	4	m.p.: 224.0°C (DSC) HCl-盐
59	1.15	526	5	m.p.: 158°C (Kofler)
60	1.17	428	5	m.p.: 145.5-145.7°C (Büchi)
61	6.03	516	1	
62	1.17	575	5	m.p.: 200°C (Kofler)
63	参见化合物 62 (游离碱)			m.p.: 219.36°C (DSC) HCl-盐
64	参见化合物 62 (游离碱)			m.p.: 216.3°C (DSC) 甲磺酸-盐
65	1.26	646	5	m.p.: 230°C (Kofler)
66	1.11	563	5	m.p.: 224°C (Kofler)
67	1.01	492	5	m.p.: 183°C (Kofler)
68	5.35	495	1	m.p.: 204-205°C (Kofler)
69	4.73	444	1	m.p.: 216°C (Kofler)
70	5.79	444	1	
71	5.53	482	4	m.p.: 198°C (Kofler)
72	1.28	462	5	m.p.: 139.6-140.2°C (Büchi)
73	1.02	462	5	m.p.: 209.4°C (DSC)
74	1.14	500	5	m.p.: 108.5°C (DSC) HCl-盐
75	1.04	460	5	m.p.: 231°C (Kofler)
76	5.31	570	1	

[0672]

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	操作法	物理化学数据
77	4.91	507	1	
78	5.29	522	1	
79	1.08	532	5	m.p.: 184.6°C (DSC)
80	5.15	516	1	m.p.: 172.1°C (DSC)
81	1.26	491	5	m.p.: 185.8°C (DSC)
82	1.04	448	5	m.p.: 291.8-294.6°C (Büchi)
83	4.89	480	4	
84	5.98	482	1	m.p.: 242.9°C (DSC)
85	5.65	466	1	m.p.: 192.9°C (DSC)
86	4.40	492	1	
87	4.89	508	1	m.p.: 205.3°C (DSC)
88	5.20	476	1	m.p.: 184.7°C (DSC)
89	4.72	444	1	m.p.: 215.3°C (DSC)
90	5.64	600	1	m.p.: 113.9°C (DSC)
91	5.44	600	1	m.p.: 164.4°C (DSC)
92	1.02	456	5	m.p.: 161.1°C (DSC)
93	5.49	439	1	m.p.: 215.7°C (DSC) 甲磺酸-盐
94	0.98	431	5	m.p.: 218.3°C (DSC)
95	4.87	482	1	
96	4.39	487	4	m.p.: 247.2°C (DSC)
98	1.07	439	5	m.p.: 224.5-226.7°C (Büchi)
99	1.23	482	5	m.p.: 140.5-142.3°C (Büchi)
100	4.89	445	1	m.p.: 224.3°C (DSC)
101	4.88	472	1	m.p.: 290.1°C (DSC)
102	4.67	458	4	m.p.: 231.7°C (DSC)
103	4.91	444	1	m.p.: 259.7°C (DSC)
104	1.03	439	5	m.p.: 100.0-105.0°C (Büchi)
105	1.23	482	5	m.p.: 139.5-141.0°C (Büchi)
106	1.29	471	5	m.p.: 168.0-169.5°C (Büchi)

[0673]

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	操作法	物理化学数据
107	5.06	429	1	m.p.: 179.7°C (DSC)
108	1.30	512	5	
110	1.19	482	5	m.p.: 于 190 °C 分解(Büchi)
111	1.13	445	5	m.p.: 于 170 °C 分解(Büchi)
112	5.06	459	1	m.p.: 196.7°C (DSC)
113	5.74	446	4	m.p.: 179.8°C (DSC)
114	5.17	473	1	m.p.: 193.9°C (DSC)
115	4.07	460	4	
116	3.87	443	4	
117	4.61	485	1	m.p.: 199.4°C (DSC)
118	0.99	417	5	
119	1.28	482	5	
120	6.79	418	1	m.p.: 131.5°C (DSC)
121	5.04	515	1	m.p.: 182.3°C (DSC)
122	5.65	478	4	
123	4.24	514	4	m.p.: 217.2°C (DSC)
124	5.43	474	1	
125	5.94	474	1	
126	4.83	501	4	m.p.: 148.3°C (DSC)
127	5.58	404	4	m.p.: 135.4°C (DSC)
128	5.09	446	4	m.p.: 177.8°C (DSC)
129	4.67	515	1	m.p.: 119.4°C (DSC)
131	4.46	487	1	
132	6.53	529	6	HCl-盐
133	5.77	480	6	m.p.: 220.8°C (DSC)
134	1.18	444	5	m.p.: 164.8°C (DSC)
136	8.02	402	6	HCl-盐 m.p.: 184.3°C (DSC)
137	0.99	417	5	
138	5.73	499	4	. 2HCl . H ₂ O . 0.5Cl . 0.5H ₄ N

[0674]

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	操作法	物理化学数据
139	4.36	485	1	
140	5.95	444	1	m.p.: 138.9°C (DSC)
141	6.31	527	6	HCl-盐
142	7.03	440	6	
143	4.97	471	6	
144	5.76	431	1	m.p.: 115.5°C (DSC)
145	5.13	460	1	
146	7.17	446	2	m.p.: 163.6°C (DSC)
147	6.68	418	1	m.p.: 130.9°C (DSC)
148	1.41	418	5	
149	5.70	460	4	m.p.: 159.4°C (DSC)
150	7.08	488	6	m.p.: 142.9°C (DSC)
151	7.51	502	6	m.p.: 106.5°C (DSC)
152	6.62	488	6	m.p.: 161.5°C (DSC)
154	6.89	486	6	m.p.: 143.4°C (DSC)
155	6.32	502	6	
156	4.74	444	6	m.p.: 213.9°C (DSC)
157	5.16	577	1	
158	4.60	499	1	m.p.: 160.3°C (DSC)
159	6.74	485	2	m.p.: 181.2°C (DSC)
160	5.91	460	1	
161	1.08	475	5	
162	6.14	460	1	m.p.: 133.5°C (DSC)
163	5.15	442	1	m.p.: 201.5°C (DSC)
164	5.97	457	1	m.p.: 122.0°C (DSC)
165	1.20	434	5	
166	5.16	442	1	m.p.: 277.5°C (DSC)
167	6.41	470	1	m.p.: 137.7°C (DSC)
168	5.95	458	2	m.p.: 166.2°C (DSC)
170	1.02	444	3	m.p.: 156.0°C (Kofler)

[0675]

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	操作法	物理化学数据
171	4.86	477	1	
172	5.73	619	1	

[0676] 表 F-4 :分析数据—保留时间 (R_t, 分钟)、(MH)⁺ 峰、LCMS 操作法和物理化学数据 (m. p. 定义为熔点)。

[0677]

化合物编号	R _t	(MH) ⁻	操作法	物理化学数据
1	0.83	428	3	
2	0.74	412	3	
8	4.10	428	4	m. p. :>300°C (Kofler)
97	4.89	510	4	m. p. :152.9°C (DSC)
9	6.16	456	1	m. p. :174°C (Kofler)
25	5.05	430	4	m. p. :171.3°C (DSC)

[0678] C. 药理学实施例

[0679] C.1 cAMP 在对人 CB1 和 CB2 受体活化的应答中的抑制作用

[0680] 通过均相时间分辨荧光 (homogenous time resolved fluorescence, HTRF) 分析法, 在人 CB1 (hCB1) 或人 CB2 (hCB2) 受体活化之后, 通过测定试验化合物对抑制福斯高林活化的 cAMP 产生的效能来评价试验化合物的功能活性。

[0681] 在 T175 Falcon 烧瓶中、在补充 2% 溶液 A (5. 10⁶ IU/1 青霉素 G、5g/1 硫酸链霉素、5. 5g/1 丙酮酸酯、14. 6g/1 L- 谷氨酰胺、1M NaOH) 和 10% 胎小牛血清的 DMEM/NUT MIX F-12 培养介质中, 使稳定地转染 hCB1 或 hCB2 的 CHO-K1 细胞生长到 80-90% 融合。试验之前, 除去介质, 将细胞用 PBS/EDTA (140mM NaCl、1mM Na₂-EDTA、8mM Na₂HPO₄·2H₂O、8. 5mM KH₂PO₄、2. 7mM KCl、21mM 葡萄糖) 洗涤, 混悬在刺激缓冲溶液 (HBSS 1x、IBMX 1mM、Hepes 5mM、MgCl₂ 10mM、BSA 0. 1%、pH7. 4) 中。对于 hCB1 试验, 将细胞稀释到 8. 10⁵ 细胞 /ml ; 对于 hCB2 试验, 将细胞稀释到 10⁶ 细胞 /ml。使用 cAMP Dynamic HTRF 药盒 (CIS biointernational, France) 根据制造商的介绍进行分析。

[0682] 对于 CB1, 将 96 平底黑色聚苯乙烯分析板 (Costar) 的各孔填充 25 μl 刺激缓冲溶液, 该缓冲溶液中含有 6 μM 福斯高林以及试验化合物 (在 2% DMSO 中)、2% DMSO 或 2 μM CP55490 (在 2% DMSO 中)。然后, 加入 25 μl 的稀释的细胞 (20, 000 细胞 / 孔)。在暗处、室温下培养 30 分钟之后, 将 25 μl cAMP-XL665 和 25 μl 抗-cAMP 穴状化合物 (均 1/80 的最终稀释度) 加至细胞中。

[0683] 对于 CB2, 将 384 平底黑色聚苯乙烯分析板 (Costar) 的各孔填充 10 μl 刺激缓冲溶液, 该缓冲溶液中含有 15 μM 福斯高林以及试验化合物 (在 3% DMSO 中)、3% DMSO 或 20 μM Win55212-2 (在 3% DMSO 中)。然后, 加入 20 μl 的稀释的 hCB2-CHO-K1 细胞 (20, 000 细胞 / 孔)。在暗处、室温下培养 30 分钟之后, 将 10 μl cAMP-XL665 和 10 μl 抗-cAMP 穴状化合物 (均为 1/100 的最终稀释度) 加至细胞中。

[0684] 在暗处、室温下使反应混合物平衡 1 至 24 小时之后, 在 665nm 和 620nm 下使用 Discovery 微板荧光计数器 (Perkin Elmer) 测定荧光, 并计算 665nm/620nm 的信号比。试验化合物的信号比相对于 DMSO 对照 (最大信号比, 无 cAMP 的抑制作用) 与 CP55490 或

WIN55212-2(分别对于 hCB1 和 hCB2) 的信号比表达(最小信号比, cAMP 的最大抑制作用)。根据对每一试验化合物所产生的剂量应答曲线, 测得 cAMP 水平的最大抑制作用的 50% 的剂量 (EC_{50} , 表述于表中为 $pEC_{50} = -\log(EC_{50})$ 值), 并计算相对于 CP55490(对于 hCB1) 或 WIN55212-2(对于 hCB2) 而言用 $10 \mu M$ 的试验化合物所达到的抑制作用的水平。

[0685] 表 C-1 : 对于 CB-1 和 CB-2 激动作用的 DEC_{50} 值

[0686]

化合物编号	CB2 pEC_{50}	CB1 pEC_{50}	CB2 激动作用对 CB1 激动作用的比
1	8.30	<5	>1995
2	7.42	<5	>263
3	8.76	6.16	398
4	8.72	5.49	1679
5	9.43	6.59	676
7	8.74	<5	>5495
8	8.51	5.33	1514
9	9.48	5.85	4266
10	9.13	5.02	12883
11	8.90	7.22	48
12	8.81	6.33	302
13	8.90	5.69	1622
14	9.11	5.42	4898
15	8.98	6.24	556
16	8.63	6.07	359
17	8.80	5.03	5821
18	9.17	6.20	933
19	8.95	6.14	638
20	8.90	6.36	347
21	8.42	5.00	2630
22	8.95	5.70	1758
23	8.99	6.39	398
24	8.66	6.05	407
25	9.09	6.39	495
26	9.10	6.27	676
27	9.15	<5	>14125
28	8.54	<5	>3467
29	8.50	5.88	417

[0687]

化合物编号	CB2 pEC_{50}	CB1 pEC_{50}	CB2 激动作用对 CB1 激动作用的比
30	8.77	5.28	3055
31	8.92	6.37	353
32	8.59	5.12	2951
33	8.51	5.24	1884
34	8.80	5.13	4732
35	9.39	7.49	79
36	9.17	7.14	108
37	9.03	<5.00	>10839
38	8.56	<5.00	>3631
39	8.77	5.69	1216
40	8.97	6.68	193
42	9.20	6.97	168
42	8.40	<5.00	>2512

43	9.00	5.79	1622
44	8.70	6.90	64
45	8.52	<5.00	>3311
46	8.98	5.41	3758
47	8.77	5.83	871
48	9.24	6.70	347
49	8.33	<5.00	>2138
50	9.16	5.35	6457
51	8.91	7.05	73
52	9.16	6.64	331
53	8.43	5.65	607
54	9.03	6.91	133
55	8.64	6.08	363
56	8.58	<5.00	>3802
57	8.96	5.84	1328
58	9.08	5.74	2188

[0688]

化合物编号	CB2 pEC50	CB1 pEC50	CB2 激动作用对 CB1 激动作用的比
59	8.95	5.64	2018
60	8.98	6.18	638
61	8.95	6.82	135
62	9.23	5.71	3299
63	9.01	5.55	2818
64	9.32	5.73	3920
65	8.53	<5.00	>3388
66	7.83	<5.00	>676
67	8.37	<5.00	>2344
68	8.51	6.44	116
69	8.76	6.16	398
70	9.26	5.85	2570
71	9.13	<5.00	>13490
72	9.17	5.99	1525
73	8.86	6.93	84
74	8.50	5.68	668
75	8.38	5.02	2291
76	7.92	<5.00	>832
77	8.71	5.59	1303
78	8.14	<5.00	>1380
79	8.53	5.80	543
80	8.38	4.98	2483
81	9.30	5.97	2138
82	8.41	5.80	407
83	8.70	6.39	209
84	8.90	6.21	490
85	9.03	6.08	891
86	7.92	<5.00	>832
87	8.67	5.64	1072

[0689]

化合物编号	CB2 pEC50	CB1 pEC50	CB2 激动作用对 CB1 激动作用的比
88	8.63	5.90	537
89	7.95	<5.00	>891
90	8.57	<5.00	>3715

91	8.30	5.00	1995
92	8.16	5.53	437
93	8.83	<5.00	>6761
94	8.60	5.57	1059
95	8.24	<5.00	>1738
96	8.70	<5.00	>5012
97	8.73	5.41	2065
98	9.02	6.13	794
99	8.88	6.03	700
100	8.80	6.00	631
101	8.60	6.83	58
102	8.30	5.04	1820
103	8.15	5.68	295
104	9.13	7.06	117
105	8.80	6.32	295
106	9.14	6.50	432
107	8.62	5.81	646
108	8.59	<5.00	>3890
109	9.09	6.58	324
110	9.26	5.98	1905
111	8.94	6.37	372
112	8.31	<5.00	>2030
113	8.58	6.10	302
115	8.43	5.44	977
116	8.23	5.24	966
117	8.35	6.01	219

[0690]

化合物编号	CB2 pEC50	CB1 pEC50	CB2 激动作用对 CB1 激动作用的比
118	8.75	6.11	437
119	8.15	<5.00	>1413
120	8.64	<5.00	>4365
121	8.51	5.55	912
122	9.01	7.00	102
123	8.38	<5.00	>2399
124	7.84	<5.00	>692
125	8.60	<5.00	>3981
126	9.07	6.02	1129
127	8.78	<5.00	6026
128	8.68	<5.00	>4786
129	7.81	5.02	617
130	8.64	<5.00	>4315
131	7.80	<5.00	>631
132	8.85	<5.00	>7079
133	8.40	<5.00	>2512
134	8.86	5.42	2786
135	8.66	<5.00	>4571
136	9.36	<5.00	>22734
137	8.95	6.11	687
138	8.76	6.08	473
139	7.88	<5.00	>759
141	8.25	<5.00	>1792
142	9.02	5.87	1413

143	7.77	<5.00	>589
144	849	<5.00	>3090
145	8.49	<5.00	>3090
146	8.60	<5.00	>3981
147	9.02	<5.00	>10471

[0691]

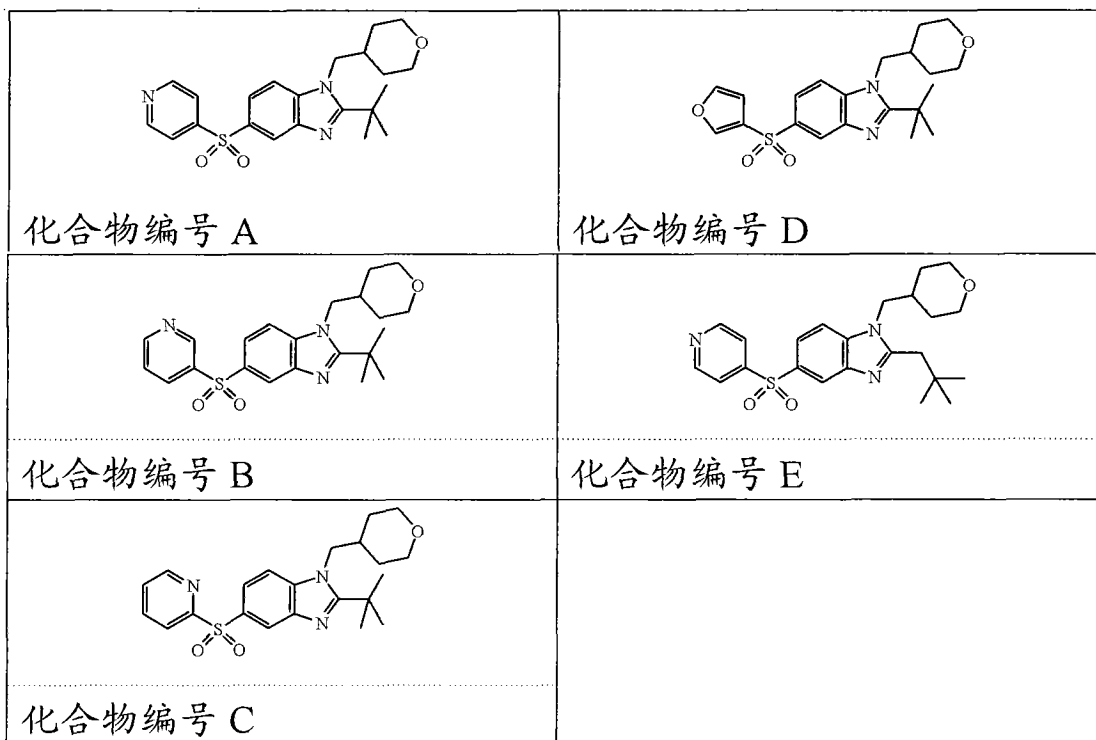
化合物编号	CB2 pEC50	CB1 pEC50	CB2 激动作用对 CB1 激动作用的比
148	9.59	<5.00	>38905
149	8.90	<5.00	>8035
150	8.90	6.09	638
151	9.32	5.41	8035
152	8.93	5.44	3090
153	9.07	<5.00	>11749
154	8.95	<5.00	>9016
155	8.60	<5.00	>3951
156	8.39	5.60	617
157	8.46	<5.00	>2884
158	8.85	5.08	5888
159	8.67	<5.00	>4677
160	8.37	<5.00	>2344
161	8.74	5.28	2951
162	9.44	<5.00	>27542
165	7.97	<5.00	>923
168	8.09	<5.00	>1230

[0692] C.2 对比数据

[0693] 表 C.2 列举了一些磺酰基苯并咪唑衍生物,它们在该磺酰基基团上具有未取代的杂环部分。这些化合物被参考文献 W0-2006/048754 涵盖。

[0694] 表 C-2

[0695]



[0696] 使用如药理学实施例 C.1 所述相同操作法测定化合物 A 至 E 的 CB2 激动作用对 CB1 激动作用的比。表 C-3 列出了 CB2 对 CB1 的比,其与式 (I) 化合物的 CB2 对 CB1 的比相比较,该式 (I) 化合物结构磺酰基基团上杂环部分上存在的取代基不同。

[0697] 表 C-3: 现有化合物 A 至 E 与本发明化合物之间的比较

[0698]

化合物编号	CB2 对 CB1 激动作用的比	化合物编号	CB2 对 CB1 激动作用的比
A	215	3	398
	215	8	1514
	215	9	4266
	215215	1417	48985821
	215	19	638
	215	21	2630
	215215	2223	1758398
	215	25	495
B	30	1	1995
	30	28	3467
C	36	4	1679
	36	10	12883

[0699]

化合物编号	CB2 对 CB1 激动作用的比	化合物编号	CB2 对 CB1 激动作用的比
D	26	12	302
	26	20	346
E	219	24	407

[0700] 与现有化合物 A 至 E 相比,本发明化合物是更具选择性的 CB2 激动剂。