

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 12 月 4 日 (04.12.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/190942 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 209/08 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61P 7/10 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2014/078980

(22) 国际申请日: 2014 年 5 月 30 日 (30.05.2014)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201310211442.6 2013 年 5 月 30 日 (30.05.2013) CN

(71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 柳红 (LIU, Hong); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 谢欣 (XIE, Xin); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 赵飞 (ZHAO, Fei); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 李静 (LI, Jing); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 栗增 (LI, Zeng); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 陈颖 (CHEN, Ying); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 孙海丰 (SUN, Haifeng); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 周宇 (ZHOU, Yu); 中国上海市浦东新区张

江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 蒋华良 (JIANG, Hualiang); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 陈凯先 (CHEN, Kaixian); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

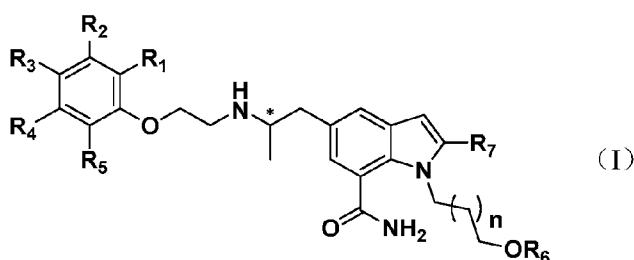
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: INDOLE COMPOUND, AND PREPARATION METHOD, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一类吲哚类化合物、其制备方法、药物组合物及应用



(57) Abstract: Provided are an indole compound, and the preparation method, a pharmaceutical composition and a use thereof. In particular, the indole compound has a structure as shown in general formula (I), and can be used in the treatment of diseases associated with α_1 -adrenoceptors, especially urinary diseases such as benign enlarged prostate, uroschisis, and bladder outlet obstruction.

(57) 摘要: 提供一种吲哚类化合物、其制备方法、药物组合物及其应用。具体而言, 所述吲哚类化合物具有通式 (I) 所示的结构, 其可用于治疗与 α_1 -肾上腺素受体相关的疾病, 尤其是良性前列腺增生、尿潴留、膀胱出口梗阻等泌尿系统疾病。

一类咪唑类化合物、其制备方法、药物组合物及应用

技术领域

5 本发明涉及药物化学和化学治疗领域。具体而言，本发明涉及一类通式 (I) 所示的咪唑类化合物，其制备方法、药物组合物及其在制备治疗与 α_1 -肾上腺素受体相关的疾病，尤其是良性前列腺增生、尿潴留、膀胱出口梗阻等泌尿系统疾病中的应用。

背景技术

10 良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是中老年男性常见的生理病变，随着不可避免的人口老龄化，良性前列腺增生的发病率较以前相比有大幅度的提高，已成为我国中老年男性最常见的老年病之一。资料显示，前列腺增生在 40 岁以前发病率很低，而在 50 岁以上男性中约有一半患有良性前列腺增生，80 岁者近 90% 患有该病。良性前列腺增生是前列腺尿道周围区细胞的良性腺瘤性增生，腺体的进行性肿大可使前列腺尿道狭窄，引起膀胱尿液流出梗阻，最初临床表现为下泌尿道系统症状 (LUTS)，最终可发展为尿潴留、膀胱感染、膀胱结石和肾衰竭，甚至会危及患者的生命。因此，前

15 列腺增生作为国内、外中老年男性的常见疾病之一，极大地降低了患者的生活质量。

良性前列腺增生的发病机制比较复杂，与多种酶和受体有关。目前，临床上用于治疗 BPH 的药物主要有： α_1 -肾上腺素受体拮抗剂、5 α -还原酶抑制剂、天然产物制剂等。治疗 BPH 的两大药物 5 α -还原酶抑制剂和 α -受体拮抗剂，是分别针对造成前列腺增生症状的前列腺体积和平滑肌张力这两个因素进行治疗的；而在理论上，增生的存在正是依

20 赖这两个重要因素：静力学因素和动力学因素，二者共同作用影响病变程度。其中 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂能快速缓解症状，但不能显著缩小前列腺的体积且早期开发的该类药物常具有严重的不良反应。5 α -还原酶抑制剂能缩小前列腺体积，从根本上缓解症状，但对小体积 BPH 效果较差且起效较慢。

肾上腺素受体 (adrenergic receptors, ARs) 分为 α -受体和 β -受体，这两个受体又细

25 分为若干受体亚型。 α -肾上腺素受体属 7 次跨膜 G-蛋白偶联受体 (GPCRs) 家族，广泛分布于机体的各种器官、组织和细胞中。 α -肾上腺素受体 (α -ARs) 分 α_1 、 α_2 两种类型。研究表明，在前列腺的基质成分和腺管上皮中主要存在 α_1 型受体。分子克隆方法已经分离并确定了 α_{1A} 、 α_{1B} 和 α_{1D} 三种 α_1 -受体的亚型，其中 α_{1A} -ARs 约占人体前列腺及尿路系统中总 α_1 -ARs 的 70%。在生殖、泌尿系统， α_{1A} -受体主要分布在前列腺、尿道和膀胱三角区、输精管， α_{1B} -受体分布在血管， α_{1D} -受体分布在膀胱逼尿肌和输尿管平滑肌。

30

在 BPH 病理情况下， α_1 -ARs 密度明显增加。此外，随着年龄的变化 α_1 -ARs 亚型的分布特点也不同，这种年龄与分布的相关性对了解和治疗良性前列腺增生及下泌尿道系统症状，开发 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂具有重要意义。BPH 的动力学因素依赖于基质平滑肌的收缩，而这种收缩是由 α_1 -肾上腺素受体介导的交感神经刺激引起的。 α_1 -ARs 的

35 刺激能引起前列腺平滑肌的收缩，导致尿道压力的闭合性增强，引起尿流梗阻及膀胱刺激症状。研究发现，前列腺增生患者 40% 的尿道压力来自 α_1 -ARs 的调节。配体结合实验表明， α_1 -ARs 介导平滑肌收缩的信号转导途径是通过一系列磷酸酯酶 C 激活过程使下游产生第二信使—三磷酸肌醇和二酰基甘油，导致内源性 Ca^{2+} 的释放从而调节基因表达。

40 对于 α_1 -肾上腺素受体亚型的分布情况及功能的了解有助于人们确定良性前列腺增

5 生的治疗靶点。 α_{1A} -肾上腺素受体是治疗的理想靶点，对它的阻断已经被证明可以有效减少前列腺平滑肌的收缩频率，同时改善膀胱的排空。对 α_{1B} -肾上腺素受体的阻断可以导致血管平滑肌舒张，动静脉扩张，外周阻力减少等症状，可能在某些病人身上引发副作用，诸如头晕和低血压。 α_{1D} -肾上腺素受体的激活能导致逼尿肌的活动过度，对其阻

10 滞可以减少排空症状的发生，这已经在动物试验中得到了证实。理论上 α_{1A} 和 α_{1D} -肾上腺素受体的联合抑制剂是控制良性前列腺增生非常有效的药物。因为它包含减少前列腺平滑肌收缩频率和抑制逼尿肌功能失调两项功能，此外又可避免 α_{1B} -肾上腺素受体阻滞所引起的心血管的副作用。

第一代被开发利用的能够有效减缓良性前列腺增生症状的 α 受体阻断剂是酚苄明

15 (Phenoxybenzamine)。酚苄明属 β -卤代烷类不可逆的非选择性 α_1/α_2 受体阻断剂，能阻断前列腺中的 α 受体，使前列腺体纤维组织松弛，临床上用于治疗前列腺引起的非机械性尿道梗阻导致的排尿困难。酚苄明结构中含有 β -氯乙胺结构，它在体内易与其他酶发生反应，故毒性和副作用较多。而且作为非选择性 α 受体阻断剂，它在阻滞 α_1 受体的同时阻滞突触前 α_2 受体，这样就促使去甲肾上腺素的释放，从而可引起心率和心肌收缩力的

20 增加，造成不良反应。

非选择性 α_1/α_2 受体阻断剂的应用被其多发的副作用所限制，包括：晕厥，体位性低血压，反射性心动过速，心律不齐等，这些副作用主要来源于对 α_2 受体的阻断。为了减少这些副作用，针对 α_1 受体具有高选择性的第二代 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂应运而生（如：哌唑嗪，特拉唑嗪，多沙唑嗪，阿夫唑嗪）。 α_1 -肾上腺素受体可以缓解由交感神

25 经引起的前列腺和尿道平滑肌的收缩，从动力学方面减轻尿道梗阻的症状。这些药物在有效缓解下尿路症状的同时减少了因血管扩张导致的副作用。唑嗪类药物都具有唑嗪啉的结构母核，是目前临床上治疗BPH及其引起的下尿路症状（LUTS）的常用药物。

然而由于 α_1 -肾上腺素受体的广泛分布和重要生理功能，使用 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂常会出现体位性低血压、头晕、无力等副作用。我们最近的研究表明，通式(I)所示

30 吡啶类化合物具有较好的 α_{1A} -肾上腺素受体拮抗活性，可以开发成为选择性的 α_{1A} -肾上腺素受体拮抗剂，从而减少副作用，对良性前列腺增生的治疗提供有益的帮助。

本发明提供了一类吡啶类化合物，其制备方法、药物组合物及其在制备治疗与 α_1 -肾上腺素受体相关的疾病，尤其是良性前列腺增生、尿潴留、膀胱出口梗阻等泌尿系统疾病的应用。

30 发明内容

本发明的一个方面是提供由通式(I)表示的吡啶类化合物，以及其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物或它们的混合物。

本发明的另一个方面是提供制备通式(I)化合物的一个中间体即通式(II)所示化合物的制备方法。

35 本发明的另一个方面是提供制备通式(I)化合物所需的另一个中间体即通式(III)所示化合物的制备方法。

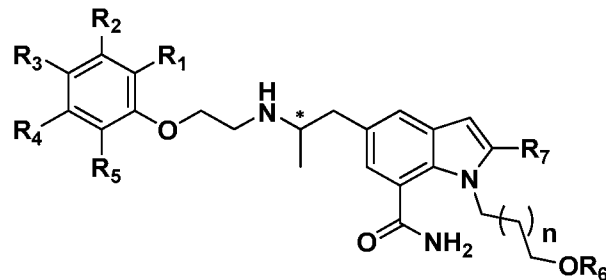
本发明的另一个方面是提供一种药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的通式(I)所述的化合物、其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物中的一种或多种；以及一种或多种药学上可接受的载体。

40 本发明再一个方面是提供通式(I)所述的化合物以及其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物或它们的混合物在制备治疗与 α_1 -肾上腺素受体相关的疾病的药物中的

应用。

本发明再一个方面是提供治疗与 $\alpha 1$ -肾上腺素受体相关的疾病，尤其是良性前列腺增生、尿潴留、膀胱出口梗阻等泌尿系统疾病的方法，包括向需要该治疗的对象给药治疗有效量的选自通式 (I) 所述的化合物、其药学上可接受的盐、结晶水合物和溶剂合物中的一种或多种。

根据本发明的一个方面，提供了下面通式 (I) 所示的吲哚类化合物，其药学上可接受的盐、结晶水合物或溶剂合物。



通式 (I)

其中： R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 代表苯环上的取代基，各自独立地选自氢、卤素、氨基、羧基、氰基、硝基、羟基、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的烯基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的炔基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素取代 C1-C6 直链或支链烷基羰氧基、未取代或由卤素取代 C1-C6 直链或支链烷基羰基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷氧羰基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基和 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧羰基；优选各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基；更优选各自独立地为氢、卤素、未取代或由乙烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基；最优选各自独立地选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、烯丙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丙甲氧基、叔丁氧基，新戊氧基、三氟甲氧基和 2,2,2-三氟乙氧基；

或者 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中相邻的两个取代基连同苯环上与其相连的碳原子可以一起形成含有 1~3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环；优选形成含有 1~2 个选自 O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环；更优选形成二氧杂环戊环；

$n=0$ 、1、或 2，优选 $n=1$ ；

R_6 选自氢、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯甲酰基；优选选自氢、C1-C4 直链或支链的烷基、和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C1-C4 直链或支链烷基羰基；

更优选选自氢、甲基、乙酰基和三氟乙酰基；

R₇ 选自氢、C1-C6 直链或支链的烷基、和 C1-C6 直链或支链的烷氧基；优选选自氢和 C1-C4 直链或支链的烷基；更优选选自氢和甲基；

*表示手性碳。

5 本发明的通式 (I) 表示的吡啶类化合物可以为 R 型异构体、S 型异构体及外消旋体，优选为 R 型异构体。

在优选的实施方案中，

R₁ 选自氢、卤素、氨基、羧基、氰基、硝基、羟基、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的烯基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的炔基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰氧基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷氧羰基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧羰基；优选选自氢、未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基；更优选选自氢、未取代或由乙烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基；最优选选自甲基、乙基、烯丙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丙甲氧基、叔丁氧基、新戊氧基、三氟甲氧基和 2,2,2-三氟乙氧基。

R₂ 选自氢、卤素、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基；优选选自氢、卤素和未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基；更优选选自氢、氟、氯、溴和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基；最优选选自氢、氟、氯、溴、甲基和乙基；

R₃ 选自氢、卤素、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C2-C12 直链或支链的烯基；优选选自氢、卤素和未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基；更优选选自氢、氟、氯、溴和未取代或由乙烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基；最优选选自氢、甲基、乙基、烯丙基、氟、氯和溴；

R₄ 选自氢、卤素、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C2-C12 直链或支链的烯基；优选选自氢、卤素和未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基；更优选选自氢、未取代或由乙烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基、氟、氯和溴；更优选选自氢、甲基、乙基、烯丙基、氟、氯和溴；

或者 R₃ 和 R₄ 可以连同苯环上的与其相连的碳原子一起构成含有 1~3 个选自 O 和 S

的杂原子的 5~6 元杂环；优选形成含有 1~2 个选自 O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环；更优选形成二氧杂环戊环；

R_5 选自氢、卤素、氨基、羧基、氰基、硝基、羟基、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的烯基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的炔基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰氧基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链羰基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷氧羰基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧羰基；优选选自未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基；更优选选自未取代或由乙烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基；最优选选自甲基、乙基、烯丙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丙甲氧基、叔丁氧基、新戊氧基、三氟甲氧基、和 2,2,2-三氟乙氧基。

R_6 选自氢、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯甲酰基；优选选自氢和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C1-C4 直链或支链烷基羰基；优选选自氢、乙酰基和三氟乙酰基；

R_7 选自氢、C1-C6 直链或支链的烷基、和 C1-C6 直链或支链的烷氧基；优选选自氢和 C1-C4 直链或支链的烷基；更优选选自氢和甲基；最优选为氢；

$n=0$ 、1 或 2，优选 $n=1$ 。

在本发明中，所述药学上可接受的盐包括与无机酸或有机酸反应形成的无毒盐，所述无机酸非限制性地选自盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、胺基磺酸和磷酸，所述有机酸非限制性地选自丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸和天冬氨酸。

在本发明中，卤素为氟、氯、溴、碘。

在另一优选例中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自以下基团：氢、卤素、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由 C3-C6 环烷基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基；

或者 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中相邻的两个取代基连同苯环上与其相连的碳原子一起形成含有 1~2 个选自 O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环；更优选形成二氧杂环戊环。

在另一优选例中， R_6 选自氢或者未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰基（如甲基羰基、乙基羰基）。

在另一优选例中， R_7 选自氢。

在另一优选例中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自H、F、Cl、Br、未取代或由C2-C6直链或支链的烯基或卤素取代的C1-C6直链或支链的烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙氧基、未取代或由C3-C6环烷基或卤素取代的C1-C6直链或支链的烷氧基(如 $(CH_3)_3CCH_2O-$ 、 $(CH_3)_3CO-$ 、 $(CF_3)_3CO-$)。

5 在另一优选例中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中的至少一个为未取代或由C2-C6直链或支链的烯基或卤素取代的C1-C6直链或支链的烷基、未取代或由卤素取代的C3-C6环烷氧基、未取代或由C3-C6环烷基或卤素取代的C1-C6直链或支链的烷氧基。

在另一优选例中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中的至少一个选自下组：环丙氧基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 $(CH_3)_3CCH_2O-$ 、 $(CH_3)_3CO-$ 、 $(CF_3)_3CO-$ 。

10 在本发明更优选的实施方案中，本发明的通式(I)的化合物优选为如下具体化合物：

编号	中文名称	结构
DC471801	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2,6-二甲基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471802	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2,4,6-三甲基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471803	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2,3,6-三甲基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471804	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471805	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471806	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	

DC471807	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471808	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471809	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471810	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471811	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471812	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471813	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471814	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471815	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	

DC471816	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471817	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471818	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471819	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471820	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471821	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471822	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471823	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	

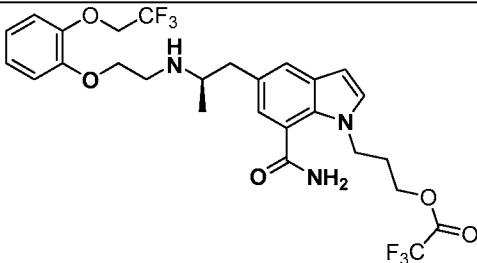
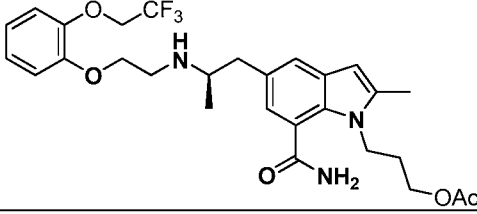
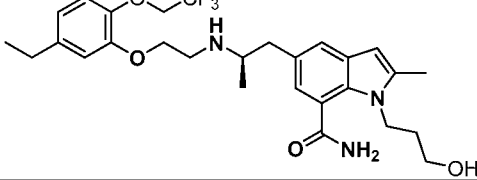
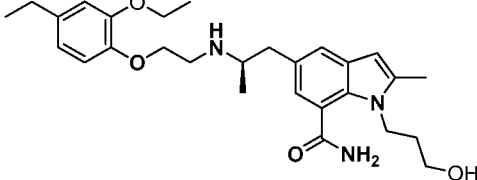
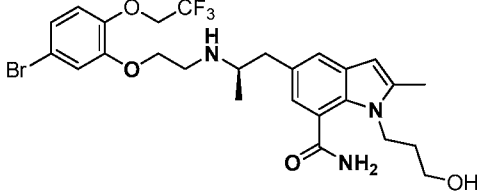
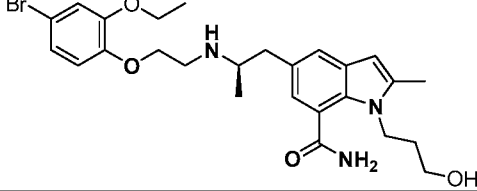
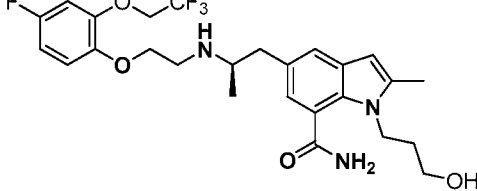
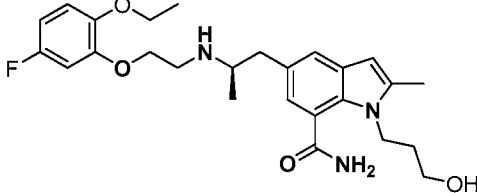
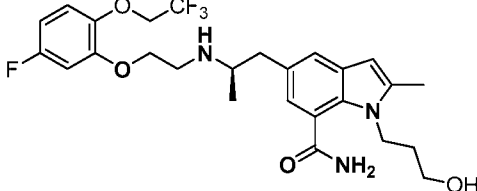
DC471824	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471825	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471826	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471827	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471828	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471829	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471830	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471831	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471832	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	

DC471833	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471834	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471835	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471836	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471837	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471838	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471839	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471840	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471841	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	

DC471842	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471843	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471844	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471845	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471846	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-烯丙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471847	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471848	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471849	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471850	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	

DC471851	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471852	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471853	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-溴-4-氟-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471854	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-乙基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471855	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-正丙基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471856	1-(2-羟基乙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471857	1-(4-羟基丁基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471858	1-(2-羟基乙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	

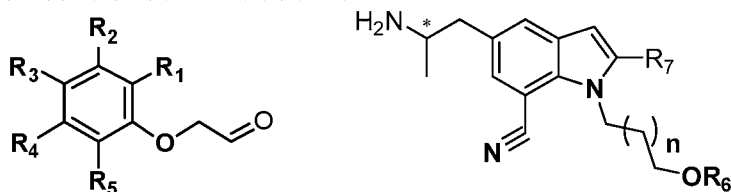
DC471859	1-(4-羟基丁基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471860	1-(3-羟基丙基)-5-[2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471861	1-(3-羟基丙基)-5-[(2S)-2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471862	1-(3-羟基丙基)-5-[2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471863	1-(3-羟基丙基)-5-[(2S)-2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471864	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[3,4-二甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471865	1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471866	1-(3-乙酰氧基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	

DC471867	1-(3-三氟乙酰氧基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吲哚-7-甲酰胺	
DC471868	1-(3-乙酰氧基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吲哚-7-甲酰胺	
DC471869	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吲哚-7-甲酰胺	
DC471870	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吲哚-7-甲酰胺	
DC471871	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吲哚-7-甲酰胺	
DC471872	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吲哚-7-甲酰胺	
DC471873	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吲哚-7-甲酰胺	
DC471874	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吲哚-7-甲酰胺	
DC471875	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吲哚-7-甲酰胺	

DC471876	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471877	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471878	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471879	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471880	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471881	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	
DC471882	1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[2-(乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺	

本发明的化合物具有手性中心，可为 R 型异构体、S 型异构体及外消旋体，优选为 R 型异构体。

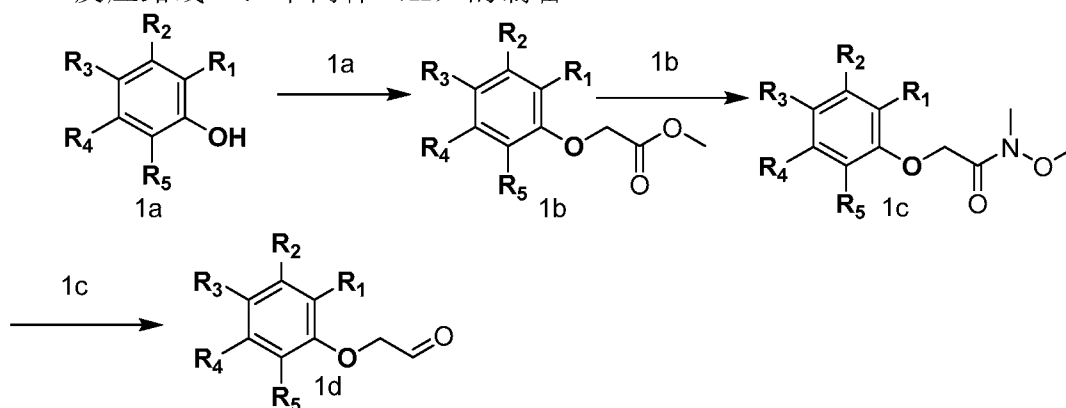
本发明提供了一种通式 (I) 表示的化合物的制备方法。制备通式 (I) 表示的化合物首先需制备以下两个中间体，即中间体 (II) 和中间体 (III)。本发明所用原料及试剂如无特殊说明，均为商业购买。



(II)

(III)

反应路线一：中间体 (II) 的制备



5

反应路线一

反应路线一包括以下反应步骤：

步骤 1a：化合物 1a 与溴乙酸甲酯进行亲核取代反应，得到化合物 1b；其中，所述亲核取代反应可以在碱存在下进行，所述碱例如可以为碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、氢氧化钠或氢氧化钾，优选碳酸钾；反应溶剂例如可以为丙酮、乙腈、四氢呋喃或 N, N-二甲基甲酰胺，优选为丙酮；

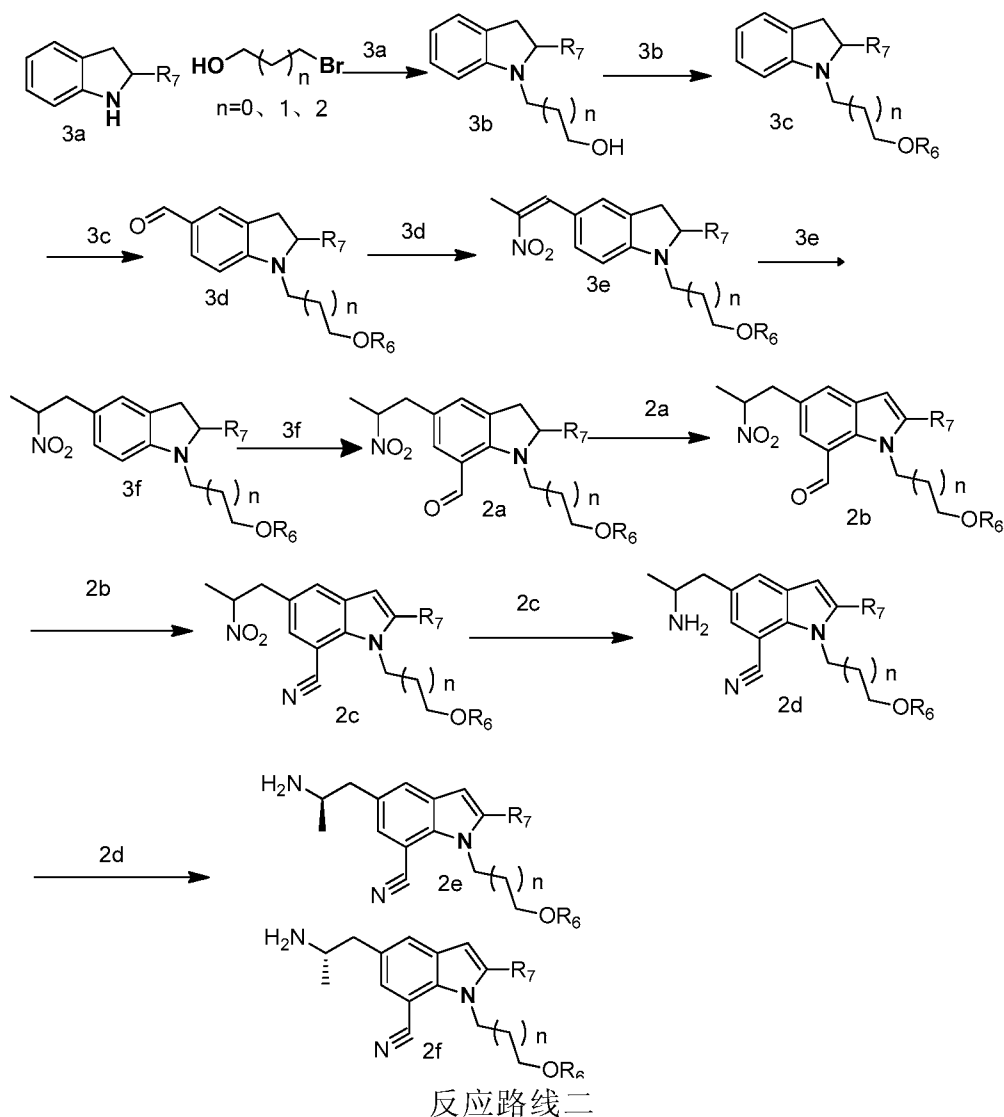
10

步骤 1b：化合物 1b 与 N, O-二甲基盐酸羟胺进行胺酯交换反应，得化合物 1c；所述胺酯交换反应可以在例如三甲基铝的催化剂存在下进行，反应溶剂例如可以为无水二氯甲烷；

15

步骤 1c：化合物 1c 进行还原反应，得化合物 1d；其中，所述还原反应可以使用例如四氢铝锂的还原剂进行；反应溶剂例如可以为无水四氢呋喃。

反应路线二：中间体 (III) 的制备：



反应路线二包括以下反应步骤：

- 5 步骤 3a：化合物 3a 与 2-溴-1-乙醇或 3-溴-1-丙醇或 4-溴-1-丁醇进行亲核取代反应，得化合物 3b；其中，所述亲核取代反应可以在碱存在下进行回流 12-20 小时，所述碱例如可以为碳酸钾；反应溶剂例如可以为乙腈；
- 10 步骤 3b：化合物 3b 与酰化试剂进行酰化反应，得化合物 3c；其中，所述酰化反应可以在碱存在下进行，所述酰化试剂例如可以为酰氯，例如由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代或未取代的苯甲酰氯或未取代或由 1-3 个卤素取代 C1-C6 直链或支链烷基酰氯；所述碱例如可以为三乙胺；反应溶剂例如可以为无水二氯甲烷；
- 15 步骤 3c：化合物 3c 与 N,N-二甲基甲酰胺进行甲酰化反应，得化合物 3d；其中，所述甲酰化反应可以在例如三氯氧磷的催化剂存在下进行，反应溶剂例如可以为无水 1,2-二氯乙烷；
- 步骤 3d：化合物 3d 与硝基乙烷进行缩合反应，得化合物 3e；其中，所述缩合反应可以在例如醋酸铵的催化剂的存在下进行；反应溶剂例如可以为醋酸和硝基乙烷的混合溶剂；
- 步骤 3e：化合物 3e 进行还原反应，得化合物 3f；其中，所述还原反应可以使用例

如硼氢化钠的还原剂；反应溶剂例如可以为二氯甲烷和甲醇的混合溶剂；

步骤 3f: 化合物 3f 与 N, N-二甲基甲酰胺进行甲酰化反应, 得化合物 2a; 其中, 所述甲酰化反应可以在例如三氯氧磷的催化剂存在下进行, 反应溶剂例如可以为 N, N-二甲基甲酰胺;

5 步骤 2a: 化合物 2a 进行氧化反应, 得化合物 2b; 其中, 所述氧化反应可以使用例如 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(简称 DDQ)的氧化剂; 反应溶剂例如可以为乙酸乙酯、二氯甲烷或 1,4-二氧六环;

步骤 2b: 化合物 2b 与盐酸羟胺进行缩合反应, 得化合物 2c; 其中, 所述缩合反应可以在碱和脱水剂存在下进行, 所述碱例如可以为吡啶; 所述脱水剂例如可以为醋酐;

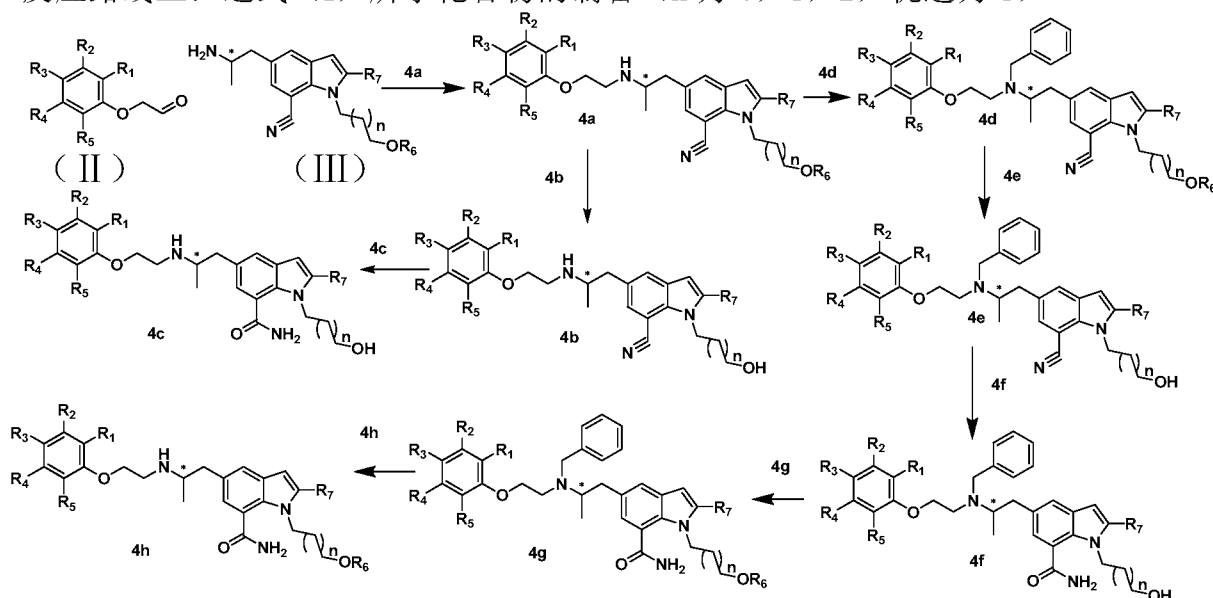
10

步骤 2c: 化合物 2c 进行还原反应, 得化合物 2d; 其中, 所述还原反应可以使用例如 10% 钨碳的还原剂; 反应溶剂例如可以为甲醇、四氢呋喃或甲醇和四氢呋喃的混合溶剂;

步骤 2d: 将化合物 2d 拆分得化合物 2e 和化合物 2f; 拆分剂例如可以为 L-(+)-酒石酸或 L-(-)-酒石酸; 反应溶剂例如可以为丙酮。

15

反应路线三: 通式 (I) 所示化合物的制备 (n 为 0, 1, 2, 优选为 1)



反应路线三

20 步骤 4a: 中间体 (II) 和中间体 (III) 进行还原胺化反应, 得化合物 4a; 其中, 所述还原胺化可以例如醋酸硼氢化钠或氰基硼氢化钠存在下进行, 反应溶剂例如为 1,2-二氯乙烷;

步骤 4b: 化合物 4a 进行水解反应, 得化合物 4b; 其中, 所述水解例如可以在碱存在下进行, 所述碱例如可以为氢氧化钾、氢氧化钠、或氢氧化锂; 反应溶剂例如可以为水和甲醇的混合溶剂;

25

步骤 4c: 化合物 4b 进行水解反应, 得化合物 4c; 其中, 所述水解反应可以在例如碱和过氧化氢的催化剂存在下进行, 所述碱例如可以为氢氧化钠; 反应溶剂例如可以为二甲亚砜; 或者

步骤 4d: 化合物 4a 与溴化苄进行亲核取代反应, 得化合物 4d; 其中, 所述亲核取代反应例如可以在碱存在下进行, 所述碱例如可以为碳酸钾; 反应溶剂例如可以为丙酮;

30

步骤 4e: 化合物 4d 进行水解反应, 得化合物 4e; 其中, 所述水解反应例如可以在

碱存在下进行,所述碱例如可以为氢氧化钾、氢氧化钠、或氢氧化锂;反应溶剂例如可以为水和甲醇的混合溶剂;

步骤 4f: 化合物 4e 进行水解反应,得化合物 4f;其中,所述水解反应可以在例如碱和过氧化氢的催化剂存在下进行,所述碱例如可以为氢氧化钠;反应溶剂例如可以为二甲亚砜;

步骤 4g: 化合物 4f 与酰化试剂进行酰化反应,得化合物 4g;其中,所述酰化反应可以在碱存在下进行,所述酰化试剂例如可以为酰氯,例如由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代或未取代的苯甲酰氯、未取代或由 1-3 个卤素取代 C1-C6 直链或支链烷基酰氯;所述碱例如可以为三乙胺;反应溶剂例如可以为无水二氯甲烷;

步骤 4h: 化合物 4g 进行氢化脱苄反应,得化合物 4h;其中,所述氢化脱苄反应可以使用例如 10% 钨碳的还原剂;反应溶剂例如可以为甲醇、四氢呋喃或甲醇和四氢呋喃的混合溶剂。

在反应路线一、二和三中,除了 R_6 不为氢以外, $R_1 \sim R_7$ 的定义与前述定义相同。

另外,本发明人通过实验发现通式 (I) 化合物具有优异的 α_1 -肾上腺素受体拮抗活性和选择性,因此本发明的化合物可用于制备与 α_1 -肾上腺素受体有关的实验模型工具药或制备用于治疗 and 预防与 α_1 -肾上腺素受体相关疾病,尤其是良性前列腺增生、尿潴留、膀胱出口梗阻等泌尿系统疾病的药物。

本发明还提供一种药物组合物,其含有治疗有效量的通式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物,以及含有一种或多种药学上可接受的载体。其药学上可接受的盐包括与无机酸或有机酸反应形成的无毒盐,所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、氨基磺酸和磷酸,所述有机酸包括丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸。该药用组合物还可以进一步包含气味剂、香味剂等常规添加剂。

本发明所提供的药物组合物优选含有重量比为 1-99% 的选自通式 (I) 化合物,其药学上可接受的盐、结晶水合物和溶剂合物中的一种或多种作为活性成分,优选的是,所述活性成分占药物组合物总重量的 65%-99%,其余部分为药学可接受的载体和/或常规添加剂。

本发明所提供的化合物和药物组合物可以是多种形式,如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、溶液状、悬浮液和气雾剂等,并可以存在于适宜的固体或液体的载体或稀释液中和适宜的用于注射或滴注的消毒器具中。

本发明的药物组合物的各种剂型可按照药学领域的常规制备方法制备。其制剂配方的单位计量中可以包含 0.05-200mg,优选 0.1mg-100mg 的选自通式 (I) 化合物其药学上可接受的盐、结晶水合物和溶剂合物中的一种或多种。

本发明的化合物和药物组合物可对哺乳动物临床使用,包括人和动物,可以通过口、鼻、皮肤、肺或者胃肠道等的途径给药。最优选的给药途径为口服。

因此,本发明还提供了一种治疗与 α_1 -肾上腺素受体相关的疾病,尤其是良性前列腺增生、尿潴留、膀胱出口梗阻等泌尿系统疾病的方法,包括向需要该治疗的对象给药治疗有效量的选自通式 (I) 所述的化合物以及其药学上可接受的盐、结晶水合物和溶剂合物中的一种或多种。

应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)

中具体描述的各项技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

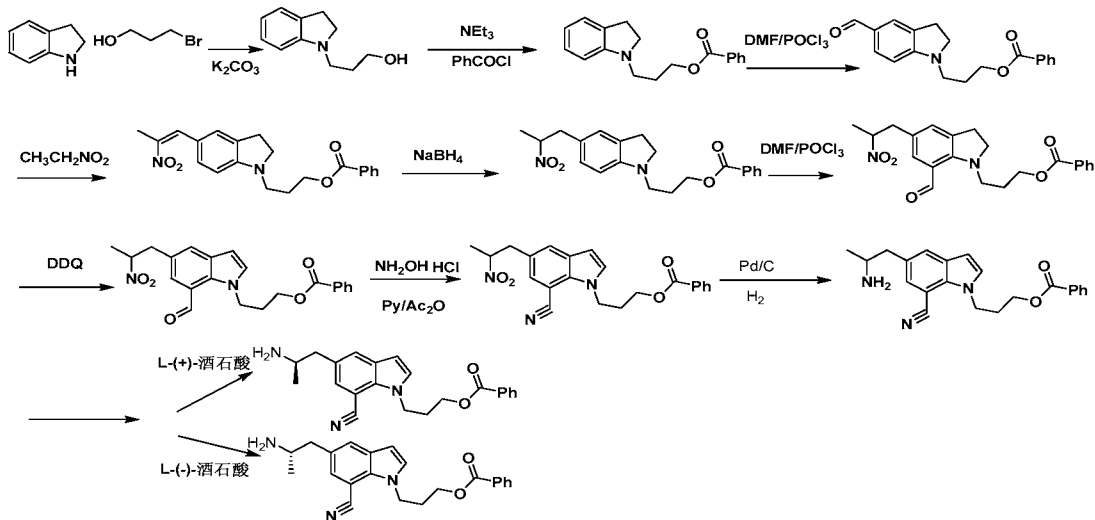
具体实施方式

5 在以下的实施例中将进一步举例说明本发明。这些实施例仅用于说明本发明,但不以任何方式限制本发明。

本发明中用到的起始原料未经特别说明,均为商业购买。

10 实施例 1: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2,6-二甲基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC371801) (如反应式 1 和反应式 2 所示,先制备其相应的两个中间体,然后用反应式 3 所示反应路线三制备 (DC471801))

反应式 1:



1.1: 1-(3-羟基丙基)-二氢吡啶

15 将 50g (31.5ml) 二氢吡啶溶于 600ml 乙腈中,加入 3-溴-1-丙醇 47.5ml,加入碳酸钾 120g,回流 12h,待反应液冷却后,抽滤,柱层析纯化得油状物 64g,收率 86%。¹H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 7.95-8.06 (2H, m), 7.55 (1H, dd), 7.28 (1H, dd), 4.40-4.50 (2H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 2.98-2.93 (2H, m), 2.36-2.50 (2H, m). ESI-MS m/z: 178 [M+H]⁺.

1.2: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-二氢吡啶

20 将上一步所得 1-(3-羟基丙基)-二氢吡啶 64g 溶于 600ml 无水二氯甲烷中,加入三乙胺 56ml,冰浴搅拌条件下,缓慢滴加苯甲酰氯 43ml,加毕反应 10h,然后加入水萃取三次(100ml $\times$ 3),有机层浓缩得淡紫色油状物 96.8g,产率 96%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.95-8.08 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.31-7.50 (m, 6H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.79-4.0 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 2.38-2.5 (m, 2H). ESI-MS m/z: 282 [M+H]⁺.

1.3: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-甲酰基-二氢吡啶

25 将 40ml N, N-二甲基甲酰胺溶于 500ml 无水 1,2-二氯乙烷中,在氮气保护和冰浴搅拌条件下缓慢滴加 64ml 三氯氧磷,加毕反应 1h,然后向其中滴加上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-二氢吡啶 (96.8g) 的无水 1,2-二氯乙烷溶液 (300ml),加毕,转移至 80 $^{\circ}$ C 油浴反应 2h,反应完毕后,冷却至室温,浓缩除去大部分溶剂,缓慢加水淬灭残余的三氯氧磷,然后用乙酸乙酯萃取 (300ml $\times$ 3),合并有机层,干燥,柱层析纯化得黄色固体 86g,收率 82%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.8 (s, 1H), 8.0-8.12 (m, 2H), 7.42-7.63 (m,

30

5H), 6.4(d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 4.45 (t, 2H, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.57-3.66(m, 2H), 3.36-3.45(m, 2H), 3.05 (t, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 2.01-2.2 (m, 2H). ESI-MS m/z : 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1.4: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-(2-硝基丙基)-二氢吡啶

5 将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-甲酰基-二氢吡啶 86g 溶解于 250ml 硝基乙烷中, 加入醋酸铵 42g, 加入醋酸 120ml, 回流反应 4h 后, 然后将反应液浓缩, 然后加入 600ml 乙酸乙酯, 用水萃取三次 (300ml $\times$ 3), 有机层经干燥、浓缩所得残余物用异丙醇重结晶得红色颗粒状固体产物 70g, 产率 71%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.05-8.1 (m, 3H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.42-7.5 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.40 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.41-4.49 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H). ESI-MS m/z : 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1.5: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-(2-硝基丙基)-二氢吡啶

15 将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-(2-硝基丙基)-二氢吡啶 70g 溶解于 300ml 二氯甲烷和 600ml 甲醇的混合溶剂中, 冰浴搅拌条件下, 向其中缓慢分批加入硼氢化钠, 直至反应液由红色变为无色澄清透明 (约需加入硼氢化钠 75g), TLC 检测反应, 反应 20 完毕后, 反应液浓缩以出去大部分甲醇, 然后向其中加入 600ml 乙酸乙酯, 再向其中加入饱和氯化铵水溶液, 产生大量白色固体, 抽滤, 滤液用水洗三次 (200ml $\times$ 3), 合并有机层, 干燥, 柱层析纯化得淡黄色油状物 64.3g, 收率 91%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.0-8.1 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.39 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.53-6.51 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 3H), 2.8-3.0 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.50 (d, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$). ESI-MS m/z : 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1.6: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-甲酰基-5-(2-硝基丙基)-二氢吡啶

25 在氮气保护和冰浴搅拌条件下, 把 40ml 三氯氧磷缓慢滴加到 120ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加毕反应 1h, 然后向其中滴加上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-(2-硝基丙基)-二氢吡啶 (64.3g) 的 N, N-二甲基甲酰胺溶液 (200ml), 加毕, 转移至 80 $^{\circ}\text{C}$ 油浴反应 2h, 反应完毕后, 冷却至室温, 浓缩除去大部分溶剂, 缓慢加水淬灭残余的三氯氧磷, 然后用乙酸乙酯萃取 (500ml $\times$ 3), 合并有机层, 干燥, 柱层析纯化得黄色固体 60g, 收率 86%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.94 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (brs, 1H), 4.65-4.76 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 4H), 3.20 (dd, 1H, $J=7.7, 14.2\text{Hz}$), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.93 (dd, 1H, $J=6.4, 14.2\text{Hz}$), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.54 (d, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$). ESI-MS m/z : 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1.7: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-甲酰基-5-(2-硝基丙基)-吡啶

35 将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-甲酰基-5-(2-硝基丙基)-二氢吡啶 60g 溶于 500ml 乙酸乙酯中, 加入 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 52g, 加毕反应 12h, 加饱和碳酸氢钠洗 3 次 (300ml $\times$ 3), 有机层浓缩得淡黄色油状物 53.7g 产率 90%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.04 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.67 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 3.2\text{ Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J = 3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.89-4.76 (m, 3H), 4.24 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$, 2H), 3.45 (dd, $J = 14.2, 7.7\text{ Hz}$, 1H), 3.16 (dd, $J = 14.2, 6.5\text{ Hz}$, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H). ESI-MS m/z : 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 1.8: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-(2-硝基丙基)-吡啶

将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-甲酰基-5-(2-硝基丙基)-吡啶 53.7g 溶于 450ml 无水四氢呋喃中, 加入盐酸羟胺 12g, 再加入吡啶 50ml, 于 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应 12h, 然后

分批加入醋酐 52ml, 升温至回流反应 8h, 反应液浓缩, 加入 500ml 乙酸乙酯, 水洗三次(200ml×3), 有机层浓缩得黄色固体, 用甲醇重结晶得黄色固体产物 47g, 收率 87%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.0-8.1 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.54 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.7-3.81 (m, 2H), 3.12 (dd, 1H, *J* = 7.8, 14.2Hz), 2.86 (dd, 1H, *J* = 6.2, 14.2Hz), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.54 (d, 3H, *J* = 6.7Hz). ESI-MS *m/z*: 392[M+H]⁺.

1.9: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-(2-氨基丙基)-吡啶

将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-(2-硝基丙基)-吡啶 (47g) 溶于 400ml 甲醇和 400ml 四氢呋喃的混合溶剂中, 加入 10% 钯碳 4.7g, 在一个大气压氢气下还原, 反应 48h, 反应完毕后抽滤, 滤液浓缩得产物 41.2g, 收率 94%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.02 (d, 2H), 7.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.89-4.76 (m, 3H), 4.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.45-3.52 (m, 3H), 3.16 (dd, *J* = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 362 [M+H]⁺.

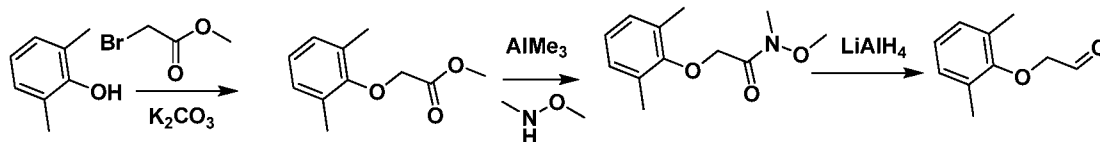
1.10: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-[(2R)-2-氨基丙基]-吡啶

将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-(2-氨基丙基)-吡啶 5g 溶于丙酮 30ml 中, 搅拌条件下向其中滴加加入 1.2g L-(+)-酒石酸水溶液 (1.2g L-(+)-酒石酸溶于 30ml 水中), 加毕搅拌 12h, 析出大量固体, 抽滤得目标产物的 L-(+)-酒石酸盐 2.0g。将所得固体溶于 80ml 水中, 加入饱和碳酸钠溶液调 pH 至 10, 加乙酸乙酯萃取 2 次 (100×2), 合并有机层, 干燥, 浓缩得淡黄色油状固体 1.8g, 产率 35%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.02 (d, 2H), 7.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.89-4.76 (m, 3H), 4.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.46-3.54 (m, 3H), 3.16 (dd, *J* = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 362 [M+H]⁺.

1.11: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-[(2S)-2-氨基丙基]-吡啶

将步骤 1.9 所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-(2-氨基丙基)-吡啶 5g 溶于丙酮 30ml 中, 搅拌条件下向其中滴加加入 1.2g L-(-)-酒石酸水溶液 (1.2g L-(-)-酒石酸溶于 30ml 水中), 加毕搅拌 12h, 析出大量固体, 抽滤得目标产物的 L-(-)-酒石酸盐 2.0g。将所得固体溶于 80ml 水中, 加入饱和碳酸钠溶液调 pH 至 10, 加乙酸乙酯萃取 2 次 (100×2), 合并有机层, 干燥, 浓缩得淡黄色油状固体 1.7g, 产率 35%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.02 (d, 2H), 7.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.89-4.76 (m, 3H), 4.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.43-3.50 (m, 3H), 3.16 (dd, *J* = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 362 [M+H]⁺.

反应式 2:



1.12: 2,6-二甲基苯氧乙酸甲酯

将 2,6-二甲基苯酚 (4g) 溶于丙酮中, 加入溴乙酸甲酯 3.68ml, 加入碳酸钾 9.12g, 回流 12 小时, 抽滤, 浓缩得淡黄色油状物 6.2g, 收率 97%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.2-7.0 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 2.2 (s, 6H). ESI-MS *m/z*: 195 [M+H]⁺.

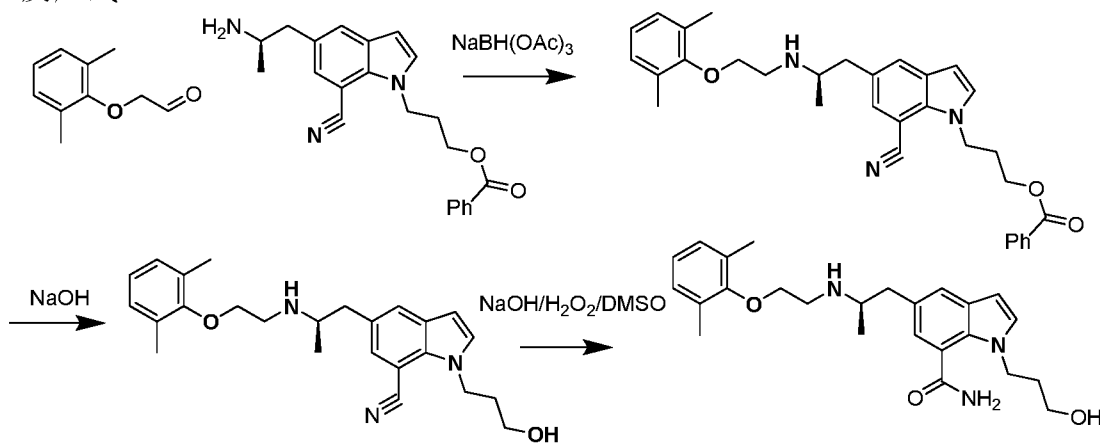
1.13: N-甲基-N-甲氧基-2,6-二甲基苯氧乙酰胺

将 6.2g N, O-二甲基盐酸羟胺分散于 200ml 无水二氯甲烷中, 氮气保护和冰浴搅拌条件下, 向其中滴加 16ml 三甲基铝的甲苯溶液 (2mol/L), 加毕反应 1h, 然后滴加上一步所得 2,6-二甲基苯氧乙酸甲酯的无水二氯甲烷溶液 (50ml), 加毕, 反应 3h, 反应液用水洗三次 (150ml×3), 有机层干燥, 浓缩得淡黄色油状物 7.0g, 收率 98%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.2 (s, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 2.2 (s, 6H). ESI-MS m/z: 224 [M+H]⁺.

1.14: 2,6-二甲基苯氧乙醛

将上一步所得 N-甲基-N-甲氧基-2,6-二甲基苯氧乙酰胺 (7.0g) 溶于无水四氢呋喃中, 在 -78℃ 下向其中分批缓慢加入四氢铝锂 1.2g, 加毕, 反应 3h, 反应液逐滴加水淬灭残余的四氢铝锂, 抽滤, 滤液干燥, 浓缩得白色固体 4.6g, 产率 89%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.05 (s, 1H), 7.16-7.1 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). ESI-MS m/z: 163[M-H]⁺.

反应式 3:



1.15: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-[(2R)-2-[2,4-二甲基-苯氧基]乙胺基]丙基]-7-氰基-吡啶

将步骤 1.10 制得的 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-[(2R)-2-氨基丙基]-吡啶 150mg 溶于 1,2-二氯乙烷中, 加入 2,6-二甲基苯氧乙醛 100mg, 加入醋酸硼氢化钠 125mg, 反应 12h, 柱层析纯化得淡黄色油状物 178mg, 收率 83%。ESI-MS m/z: 510[M+H]⁺.

1.16: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2,6-二甲基-苯氧基]乙胺基]丙基]-7-氰基-吡啶

将上一步所得化合物 (178mg) 溶于甲醇中, 加入 525μl 氢氧化钠水溶液 (浓度为 1mol/L), 反应 6 小时, 浓缩, 加入 20ml 乙酸乙酯和 20ml 水分层, 有机层干燥, 浓缩得淡黄色油状物 130mg, 收率 90%。ESI-MS m/z: 406[M+H]⁺.

1.17: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2,6-二甲基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471801)

将上一步所得化合物 (130mg) 溶于二甲亚砜中, 加入 5mol/L 氢氧化钠水溶液 110μl, 加入 30%过氧化氢水溶液 65μl, 反应 12h 后, 加入水 20ml, 用乙酸乙酯萃取三次 (20ml×3), 合并有机层, 柱层析纯化得淡黄色油状物 129mg, 收率 96%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92-6.87 (m, 3H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.29 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.17-2.94 (m, 3H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ESI-MS m/z: 424[M+H]⁺.

实施例 2: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2, 4, 6-三甲基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471802)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2, 4, 6-三甲基苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.00-2.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (dd, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 438[M+H]⁺.

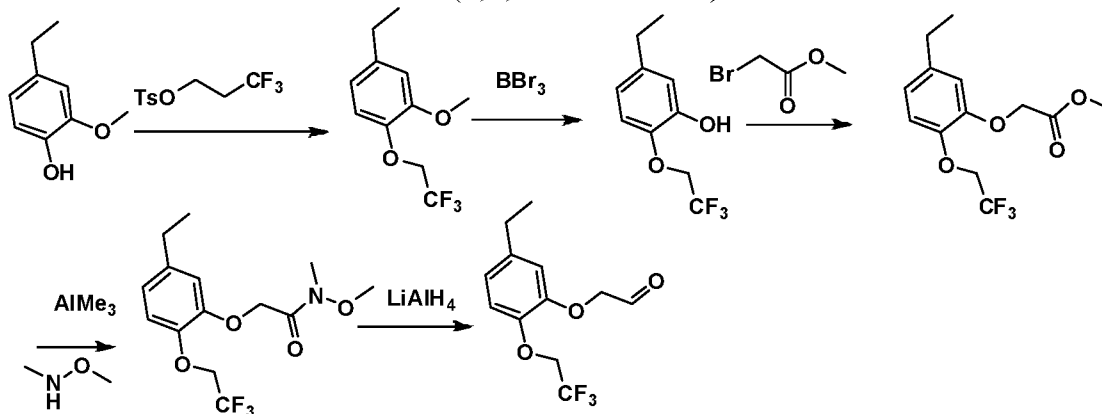
实施例 3: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2,3, 6-三甲基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471803)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2,3, 6-三甲基苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 2H), 2.71 (dd, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 438[M+H]⁺.

实施例 4: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471804)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛制得, 5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛的制备如下反应式 4 所示。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.31-4.18 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 7.52 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.08-2.87 (m, 3H), 2.69 (dd, *J* = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 2.62-2.46 (m, 3H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.20-1.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 522[M+H]⁺.

反应式 4: 5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛制备路线



4.1: 5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯甲醚

将 2-甲氧基-4-乙基-苯酚 2.5g 溶于 N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 2,2,2-三氟乙基对甲苯磺酸酯 4.2g, 加入碳酸钾 7.0g, 于 100℃ 反应 12h, 加入 200ml 水和 200ml 乙酸乙酯分层, 有机层用水洗 3 次 (200ml×3), 合并有机层, 柱层析纯化得淡黄色油状物 2.5g, 收率 65%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.85(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.8(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.74(m, 1H), 4.31-4.18(m, 2H), 3.8(s, 3H), 2.6(q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.25(t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 235[M+H]⁺.

4.2: 5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯酚

将上一步所得 5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯甲醚 2.5g 溶于无水二氯甲烷中，在 -20℃ 和氮气保护下，向其中缓慢滴加三溴化硼 2.0ml，加毕反应 2h，然后向反应液中逐滴加水淬灭残余的三溴化硼，加 200ml 乙酸乙酯和 200ml 水分层，有机层干燥浓缩，得淡黄色油状物 2.35g，收率 100%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.80(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.78(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72(m, 1H), 4.28-4.18(m, 2H), 2.8(q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.25(t, J = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 221[M+H]⁺.

4.3: 5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙酸甲酯

将上一步所得 5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯酚 2.35g 溶于丙酮中，加入溴乙酸甲酯 1.2ml，加入碳酸钾 3.0g，回流 12 小时，抽滤，浓缩得淡黄色油状物 3.1g，收率 99%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.80(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.78(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72(m, 1H), 4.8(s, 2H), 4.28-4.18(m, 2H), 3.7(s, 3H), 2.8(q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.25(t, J = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 293 [M+H]⁺.

4.4: N-甲基-N-甲氧基-5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙酰胺

将 2.2g N, O-二甲基盐酸羟胺分散于 150ml 无水二氯甲烷中，氮气保护和冰浴搅拌条件下，向其中滴加 8.2ml 三甲基铝的甲苯溶液 (2mol/L)，加毕反应 1h，然后滴加上一步所得 5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙酸甲酯的无水二氯甲烷溶液 (30ml)，加毕，反应 3h，反应液用水洗三次 (150ml × 3)，有机层干燥，浓缩得淡黄色油状物 3.5g，收率 99%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.83(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.80(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.74(m, 1H), 4.78(s, 2H), 4.22-4.14(m, 2H), 3.8(s, 3H), 3.6(s, 3H), 2.77(q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.26(t, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 322 [M+H]⁺.

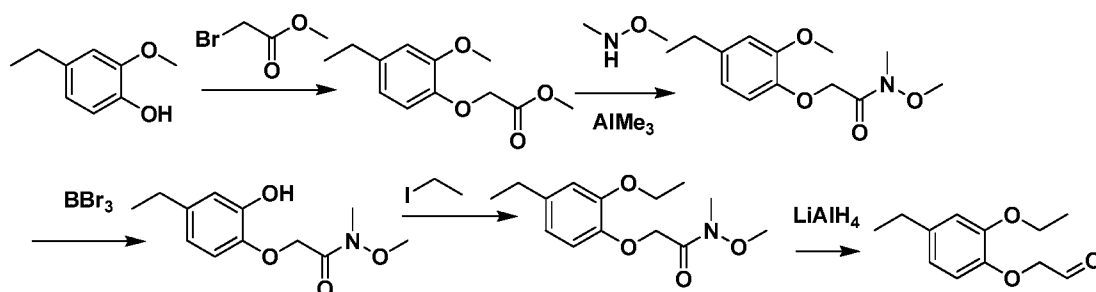
4.5: 5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛

将上一步所得 N-甲基-N-甲氧基-5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙酰胺 (3.5g) 溶于无水四氢呋喃中，在 -78℃ 下向其中分批缓慢加入四氢铝锂 414mg，加毕，反应 3h，反应液逐滴加水淬灭参与的四氢铝锂，抽滤，滤液干燥，浓缩得白色固体 2.57g，产率 91%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.2(s, 1H), 6.83-6.78(m, 2H), 6.70(m, 1H), 4.82(s, 2H), 4.24-4.16(m, 2H), 2.75(q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.22(t, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 261[M-H]⁺.

实施例 5: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471805)

按实施例 1 的制备方法，将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 2-乙氧基-4-乙基-苯氧乙醛制得，2-乙氧基-4-乙基-苯氧乙醛的制备如下反应式 5 所示。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.42 (s, 1H), 7.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 3.8 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.08-2.87 (m, 3H), 2.69 (dd, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 2.62-2.46 (m, 3H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 6H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 468[M+H]⁺.

反应式 5: 2-乙氧基-4-乙基-苯氧乙醛的制备



5.1: 2-甲氧基-4-乙基-苯氧乙酸甲酯

将 2-甲氧基-4-乙基-苯酚 2.5g 溶于丙酮中，加入溴乙酸甲酯 1.68ml，加入碳酸钾 4.54g，回流 12 小时，抽滤，浓缩得淡黄色油状物 3.5g，收率 95%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ 6.83(d, *J*=7.8Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.72(d, *J*=7.8Hz, 1H), 4.82(s, 2H), 3.7(s, 3H), 3.58(s, 3H), 2.65(q, *J*=7.2Hz, 2H), 1.2(t, *J*=7.2Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 225 [M+H]⁺.

5.2: N-甲基-N-甲氧基-2-甲氧基-4-乙基-苯氧乙酰胺

将 3.1g N, O-二甲基盐酸羟胺分散于 150ml 无水二氯甲烷中，氮气保护和冰浴搅拌条件下，向其中滴加 11.5ml 三甲基铝的甲苯溶液 (2mol/L)，加毕反应 1h，然后滴加上一步所得 2-甲氧基-4-乙基-苯氧乙酸甲酯(3.5g)的无水二氯甲烷溶液 (30ml)，加毕，反应 3h，反应液用水洗三次 (150ml×3)，有机层干燥，浓缩得淡黄色油状物 3.6g，收率 91%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ 6.83-6.80(m, 2H), 6.74(d, *J*=7.5Hz, 1H), 4.83(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.56(s, 3H), 2.64(q, *J*=7.2Hz, 2H), 1.22(t, *J*=7.2Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 254 [M+H]⁺.

5.3: N-甲基-N-甲氧基-2-羟基-4-乙基-苯氧乙酰胺

将上一步所得 N-甲基-N-甲氧基-2-甲氧基-4-乙基-苯氧乙酰胺 3.6g 溶于无水二氯甲烷中，在 -20℃ 和氮气保护下，向其中缓慢滴加三溴化硼 2.1ml，加毕反应 2h，然后向反应液中逐滴加水淬灭残余的三溴化硼，加 200ml 乙酸乙酯和 200ml 水分层，有机层干燥浓缩，得淡黄色油状物 3.3g，收率 97%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ 6.85-6.79(m, 2H), 6.68(d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.81(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.52(s, 3H), 2.65(q, *J*=7.82Hz, 2H), 1.26(t, *J*=7.2Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 240 [M+H]⁺.

5.4: N-甲基-N-甲氧基-2-乙氧基-4-乙基-苯氧乙酰胺

将上一步所得 N-甲基-N-甲氧基-2-羟基-4-乙基-苯氧乙酰胺 3.3g 溶于 N, N-二甲基甲酰胺中，加入碘乙烷 1.2ml，碳酸铯 9.0g，于 100℃ 反应 12h，然后向反应液中分别加 200ml 乙酸乙酯和 200ml 水，分层，有机层水洗 2 次 (150ml×2)，干燥并浓缩，柱层析得淡黄色油状物 3.3g，收率 89%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ 6.83(d, *J*=7.8Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.72(d, *J*=7.8Hz, 1H), 4.81(s, 2H), 3.8(q, *J*=7.5Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 3.52(s, 3H), 2.65(q, *J*=7.82Hz, 2H), 1.26(t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.21(t, *J*=7.5Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 268 [M+H]⁺.

5.5: 2-乙氧基-4-乙基-苯氧乙醛

将上一步所得 N-甲基-N-甲氧基-2-乙氧基-4-乙基-苯氧乙酰胺 3.3g 溶于无水四氢呋喃中，在 -78℃ 下向其中分批缓慢加入四氢铝锂 470mg，加毕，反应 3h，反应液逐滴加水淬灭参与的四氢铝锂，抽滤，滤液干燥，浓缩得白色固体 2.0g，产率 90%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ 10.1(s, 1H), 6.82-6.76(m, 2H), 6.65(d, *J*=7.3Hz, 1H), 4.78(s, 2H), 3.68(q, *J*=7.4Hz, 2H), 2.65(q, *J*=7.4Hz, 2H), 1.28(t, *J*=7.3Hz, 3H), 1.23(t, *J*=7.3Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 207 [M-H]⁺.

实施例 6: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471806)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2-甲氧基-4-乙基-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.43 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.71-6.65 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.10-2.88 (m, 3H), 2.70 (dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 2.62-2.50 (m, 3H), 1.76 (dd, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 454[M+H]⁺.

实施例 7: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471807)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70-6.63 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.70 (dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 2.62-2.50 (m, 4H), 1.76 (dd, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.1 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.73 (m, 1H), 0.56 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 454[M+H]⁺.

实施例 8: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471808)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴甲基环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.50 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.69 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.10-2.92 (m, 3H), 2.70 (dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 2.62-2.50 (m, 3H), 1.76 (dd, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (m, 2H), 0.38 (m, 1H), 0.35 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 494[M+H]⁺.

实施例 9: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471809)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代叔丁烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.44 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.70 (dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 2.62-2.51 (m, 3H), 1.76 (dd, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 496[M+H]⁺.

实施例 10: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471810)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为 1-溴-2,2-二甲基丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.99-6.87 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.69 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.10-2.88 (m, 3H), 2.70 (dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 2.62-2.50 (m, 3H), 1.76 (dd, *J* =

11.9, 5.9 Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85(s, 9H). ESI-MS m/z : 510[M+H]⁺.

实施例 11: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471811)

5 按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-溴-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.10-2.94 (m, 3H), 2.67 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 573[M+H]⁺.

实施例 12: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471812)

15 按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-溴-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.78 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.12-2.94 (m, 3H), 2.67 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 518:520=1:1[M+H]⁺.

20 **实施例 13: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471813)**

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2-甲氧基-4-溴-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 25 3.52-3.43 (m, 2H), 3.06-2.88 (m, 3H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 504:506=1:1[M+H]⁺.

实施例 14: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471814)

30 按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-溴-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.14-2.95 (m, 4H), 2.68 (dd, $J = 13.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 1H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.75 (m, 1H), 0.58 (m, 2H). 35 ESI-MS m/z : 530:532=1:1[M+H]⁺.

实施例 15: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471815)

40 按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-溴-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴甲基环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.44 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.03-6.87 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.74 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.13-2.94 (m, 3H), 2.69 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H),

2.55(dd, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.82 (m, 2H), 0.36 (m, 1H), 0.34 (m, 2H). ESI-MS $m/z: 544:546 = 1:1[M+H]^+$.

实施例 16: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471816)

5 按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-溴-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代叔丁烷制得。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.42 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.75(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.67 (dd, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.07(d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS $m/z: 546:548 = 1:1[M+H]^+$.

实施例 17: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471817)

15 按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-溴-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为 1-溴-2,2-二甲基丙烷制得。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.49 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.75(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.12-2.93 (m, 3H), 2.68 (dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.2, 6.8$ Hz, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.1 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.86(s, 9H). ESI-MS $m/z: 560:562 = 1:1[M+H]^+$.

实施例 18: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471818)

25 按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚制得。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.52 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.04-6.87 (m, 2H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.75-6.64 (m, 3H), 6.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS $m/z: 512[M+H]^+$.

30 **实施例 19: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471819)**

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚制得。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.50 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.05-6.89 (m, 2H), 6.88-6.75(m, 1H), 6.78-6.66 (m, 3H), 6.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.76 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.71 (dd, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 1.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). ESI-MS $m/z: 458[M+H]^+$.

实施例 20: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471820)

40 按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚制得。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52-7.44 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.79-6.66 (m, 2H), 6.63-6.51 (m, 3H), 6.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.05-2.94 (m, 3H), 2.79-2.70

(m, 2H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 444[M+H]⁺.

实施例 21: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471821)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.07-6.89 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 3H), 6.49 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 13.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.78 (m, 1H), 0.59 (m, 2H). ESI-MS m/z : 470[M+H]⁺.

实施例 22: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471822)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴甲基环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.46 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.06-6.85 (m, 2H), 6.88-6.76 (m, 1H), 6.74-6.63 (m, 3H), 6.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.74 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.73 (dd, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.84 (m, 2H), 0.36 (m, 1H), 0.35 (m, 2H). ESI-MS m/z : 484[M+H]⁺.

实施例 23: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471823)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代叔丁烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.49 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.02-6.86 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.78-6.63 (m, 3H), 6.55 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.73 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 486[M+H]⁺.

实施例 24: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471824)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为 1-溴-2,2-二甲基丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.44 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.04-6.85 (m, 2H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.75-6.65 (m, 3H), 6.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.1-3.02 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 13.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.4, 6.9$ Hz, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H). ESI-MS m/z : 500[M+H]⁺.

实施例 25: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471825)

按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氟-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.63 (td, $J =$

8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 7.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.38-4.27 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 512[M+H]⁺.

5 实施例 26: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-乙氧基-苯氧基]乙氨基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471826)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氟-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 10 6.40 (dd, $J = 7.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.56 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 4H), 2.75 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 458[M+H]⁺.

15 实施例 27: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-甲氧基-苯氧基]乙氨基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471827)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2-甲氧基-4-氟-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.64 (td, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 7.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.70 20 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.99-2.89 (m, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.53 (dd, $J = 11.3, 5.6$ Hz, 1H), 1.77 (m, 2H), 0.96 (dd, $J = 14.6, 6.4$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 444[M+H]⁺.

实施例 28: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-环丙氧基-苯氧基]乙氨基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471828)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氟-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.92 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.43 (dd, $J = 7.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.68 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.98-2.87 25 (m, 2H), 2.68 (dd, $J = 13.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 13.8, 6.5$ Hz, 1H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.76 (m, 1H), 0.60 (m, 2H). ESI-MS m/z : 470[M+H]⁺.

实施例 29: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙氨基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471829)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氟-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴甲基环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.03 35 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.09-3.96 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.66 (dd, $J = 13.6, 6.5$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.85 (m, 2H), 0.37 (m, 1H), 0.33 (m, 2H). ESI-MS m/z : 484[M+H]⁺.

40 实施例 30: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-叔丁氧基-苯氧基]乙氨基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471830)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-

氟-苯酚，将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代叔丁烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) :
 δ 7.92 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.3
 Hz, 1H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.64 (td, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H),
 3.67 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.66
 5 (dd, J = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.44(s, 9H),
 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 486[M+H]⁺.

**实施例 31: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡
 啶-7-甲酰胺 (DC471831)**

按实施例 5 的制备方法，将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-
 10 氟-苯酚，将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为 1-溴-2,2-二甲基丙烷制得。¹H NMR (400 MHz,
 CDCl₃) : δ 7.90 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J =
 1.2 Hz, 1H), 6.94-6.82 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m,
 2H), 3.67 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H),
 2.99-2.88 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.81-1.68
 15 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.86(s, 9H). ESI-MS m/z : 500[M+H]⁺.

**实施例 32: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]
 丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471832)**

按实施例 4 的制备方法，将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-
 20 甲基-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.3
 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H), 6.58 (d, J =
 2.9 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 4.19-3.97 (m, 4H), 3.47 (t, J = 5.7
 Hz, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.25 (s,
 3H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 508[M+H]⁺.

**实施例 33: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡
 25 啶-7-甲酰胺 (DC471833)**

按实施例 5 的制备方法，将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-
 甲基-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.49 (s, 1H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H),
 7.01 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.69-6.63 (m,
 1H), 6.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H),
 30 3.60(q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.65 (dd, J = 13.8, 6.5
 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz,
 3H). ESI-MS m/z : 454[M+H]⁺.

**实施例 34: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡
 啶-7-甲酰胺(DC471834)**

按实施例 1 的制备方法，将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2-甲氧基-4-甲基-
 35 苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.2 Hz,
 1H), 7.09 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H),
 4.25-4.10 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.33-3.28 (m,
 2H), 3.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 13.3, 8.5 Hz, 1H), 2.31 (s,
 40 3H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 440[M+H]⁺.

**实施例 35: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-
 吡啶-7-甲酰胺(DC471835)**

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-甲基-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.25-4.13 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69(m, 1H), 3.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 13.5, 8.6 Hz, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.77 (m, 1H), 0.62(m, 2H). ESI-MS m/z :466[M+H]⁺.

实施例 36: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471836)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-甲基-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴甲基环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.46 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58(t, J =7.4Hz, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 13.3, 8.5 Hz, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86(m, 2H), 0.38 (m, 1H), 0.36 (m, 2H). ESI-MS m/z :480[M+H]⁺.

实施例 37: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471837)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-甲基-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代叔丁烷制得。¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.44 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.7Hz, 2H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 13.5, 8.5 Hz, 1H) , 1.86-1.77 (m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z :482[M+H]⁺.

实施例 38: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471838)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-甲基-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为 1-溴-2,2-二甲基丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.12(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.92-6.86(m, 2H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 13.4, 8.6 Hz, 1H) , 1.88-1.75 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H) , 0.88(s, 9H). ESI-MS m/z :496[M+H]⁺.

实施例 39: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471839)

按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氯-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 3H), 6.63 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.20-4.06 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.47 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.03-2.92 (m, 3H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 528:530=3:1[M+H]⁺.

实施例 40: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471840)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氯-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.44 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 3H), 6.65 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.70 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 3.09-3.10 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.52 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z: 474:476=3:1 [M+H]⁺.

实施例 41: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC341841)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2-甲氧基-4-氯-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79-6.73 (m, 3H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04-3.89 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 1.89 (dq, J = 12.1, 6.1 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 10.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z: 460:462=3:1 [M+H]⁺.

实施例 42: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471842)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氯-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.81-6.76 (m, 3H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 3H), 2.64 (dd, J = 13.8, 6.5 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.79 (m, 1H), 0.64 (m, 2H). ESI-MS m/z: 486:488=3:1 [M+H]⁺.

实施例 43: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471843)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氯-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴甲基环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79-6.72 (m, 3H), 6.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.68 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.64 (dd, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (m, 2H), 0.39 (m, 1H), 0.37 (m, 2H). ESI-MS m/z: 500:502=3:1 [M+H]⁺.

实施例 44: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471844)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氯-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代叔丁烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.43 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78-6.72 (m, 3H), 6.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.68 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.63 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 13.8, 6.4 Hz, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS

m/z: 502:504=3:1 [M+H]⁺.

实施例 45: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471845)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氯-苯酚, 将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为 1-溴-2,2-二甲基丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.49 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78-6.73 (m, 3H), 6.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.65 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.16 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 13.3, 6.2 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.86(s, 9H). ESI-MS m/z: 516:518=3:1 [M+H]⁺.

实施例 46: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-烯丙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471846)

按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-烯丙基-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (s, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.82-6.73 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.49-6.37 (m, 2H), 6.15-6.03 (m, 1H), 5.99-5.83 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.31-4.23(m, 2H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.75 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.45-3.29 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.08-2.89 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z: 534[M+H]⁺.

实施例 47: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471847)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-烯丙基-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (s, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.83-6.75 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 4.2, 2.4 Hz, 1H), 6.49-6.36 (m, 2H), 6.14-6.01 (m, 1H), 5.98-5.85 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.16-4.01 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.8Hz, 2H), 3.60(q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.43-3.29 (m, 3H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.24 (t, 3H), 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z: 480 [M+H]⁺.

实施例 48: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC371848)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2-甲氧基-4-烯丙基-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.1 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 4.2, 2.4 Hz, 1H), 6.45-6.34 (m, 2H), 6.16-6.00 (m, 1H), 5.96-5.83 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.46 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.89-2.72 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z: 466 [M+H]⁺.

实施例 49: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-环丙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471849)

按实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-

烯丙基-苯酚，将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.82-6.72 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 4.2, 2.4 Hz, 1H), 6.48-6.39 (m, 2H), 6.13-6.03 (m, 1H), 5.97-5.84 (m, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.44-3.29 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 5H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.2, 6.2 Hz, 1H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.78 (m, 1H), 0.66 (m, 2H). ESI-MS m/z: 492 [M+H]⁺.

实施例 50: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-环丙甲氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471850)

按实施例 5 的制备方法，将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-烯丙基-苯酚，将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴甲基环丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 4.2, 2.4 Hz, 1H), 6.49-6.38 (m, 2H), 6.14-6.01 (m, 1H), 5.98-5.85 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.43-3.28 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 4H), 2.72 (dd, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.85 (m, 2H), 0.38 (m, 1H), 0.37 (m, 2H). ESI-MS m/z: 506 [M+H]⁺.

实施例 51: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-叔丁氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471851)

按实施例 5 的制备方法，将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-烯丙基-苯酚，将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为溴代叔丁烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 4.2, 2.4 Hz, 1H), 6.52-6.38 (m, 2H), 6.14-6.03 (m, 1H), 5.96-5.82 (m, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.46-3.29 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.73 (m, 3H), 2.56 (dd, J = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z: 508 [M+H]⁺.

实施例 52: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-烯丙基-2-新戊氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471852)

按实施例 5 的制备方法，将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-烯丙基-苯酚，将步骤 5.4 中的碘乙烷替换为 1-溴-2,2-二甲基丙烷制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 4.2, 2.4 Hz, 1H), 6.49-6.38 (m, 2H), 6.14-6.01 (m, 1H), 5.98-5.85 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.43-3.27 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.06-2.89 (m, 4H), 2.72 (dd, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H). ESI-MS m/z: 522 [M+H]⁺.

实施例 53: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-溴-4-氟-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471853)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2-溴-4-氟-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.44 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99-6.88 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.66-2.51 (m, 3H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 492:494=1:1 [M+H]⁺.

实施例 54: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-乙基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471854)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2-乙基-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.46 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.29 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.17-2.94 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.65 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.3, 3H). ESI-MS m/z : 424[M+H]⁺.

实施例 55: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-正丙基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471855)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为 2-正丙基-苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 3H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.29 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.17-2.94 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 438[M+H]⁺.

实施例 56: 1-(2-羟基乙基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471856)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的 3-溴-1-丙醇替换为 2-溴-1-乙醇, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛, 4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚制得 2,2,2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.49 (s, 1H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06-6.85 (m, 1H), 6.89-6.76 (m, 1H), 6.77-6.63 (m, 3H), 6.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.2 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 498[M+H]⁺.

实施例 57: 1-(4-羟基丁基)-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471857)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的 3-溴-1-丙醇替换为 4-溴-1-丁醇, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛, 4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚制得 2,2,2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.49 (s, 1H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06-6.86 (m, 1H), 6.89-6.78 (m, 1H), 6.78-6.65 (m, 3H), 6.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 1.88-1.73 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 526[M+H]⁺.

实施例 58: 1-(2-羟基乙基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471858)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的 3-溴-1-丙醇替换为 2-溴-1-乙醇, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛, 5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氟-苯酚制得。2,2,2¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.0-6.87 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79-6.66 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.72 (dd, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 498[M+H]⁺.

实施例 59: 1-(4-羟基丁基)-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471859)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的 3-溴-1-丙醇替换为 4-溴-1-丁醇, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛, 5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氟-苯酚制得。2,2,2¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03-6.89 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.76-6.67 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.75 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.72 (dd, $J = 13.3, 6.9$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 526[M+H]⁺.

实施例 60: 1-(3-羟基丙基)-5-[2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471860)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.15 中 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-[(2R)-2-氨基丙基]-吡啶替换为 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-(2-氨基丙基)-吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛, 4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚制得。2,2,2¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.04-6.87 (m, 2H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.75-6.64 (m, 3H), 6.52 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 7.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 7.5, 6.8$ Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 512[M+H]⁺.

实施例 61: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2S)-2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471861)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.15 中 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-[(2R)-2-氨基丙基]-吡啶替换为 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-[(2S)-2-氨基丙基]-吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛, 4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚制得。2,2,2¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.04-6.87 (m, 2H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.75-6.64 (m, 3H), 6.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.6, 6.8$

Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 512[M+H]⁺.

实施例 62: 1-(3-羟基丙基)-5-[2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471862)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.15 中 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-[(2R)-2-氨基丙基]-吡啶替换为 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-(2-氨基丙基)-吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛, 5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氟-苯酚制得。2,2,2¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.0-6.88 (m, 1H), 6.85(s, 1H), 6.78-6.69 (m, 3H), 6.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.38-4.27 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 7.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 7.2, 6.6$ Hz, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 512[M+H]⁺.

实施例 63: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2S)-2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471863)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.15 中 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-[(2R)-2-氨基丙基]-吡啶替换为 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-[(2S)-2-氨基丙基]-吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛, 5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氟-苯酚制得。2,2,2¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.0-6.88 (m, 1H), 6.85(s, 1H), 6.78-6.69 (m, 3H), 6.48 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.38-4.27 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 512[M+H]⁺.

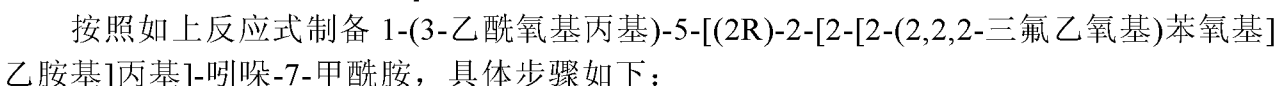
实施例 64: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[3,4-次甲二氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471864)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.12 中的 2,6-二甲基苯酚替换为芝麻酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.90-5.84 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.64 (dd, $J = 13.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.6, 6.5$ Hz, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 440[M+H]⁺.

实施例 65: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471865)

按实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基苯酚制得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.01-6.84 (m, 3H), 6.81 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.23-4.11 (m, 2H), 4.11-3.97 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.06-2.91 (m, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 494[M+H]⁺.

实施例 66: 1-(3-乙酰氧基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471866)



5 将 50g (31.5ml) 二氢吡啶溶于 600ml 乙腈中, 加入 3-溴-1-丙醇 47.5ml, 加入碳酸钾 120g, 回流 12h, 待反应液冷却后, 抽滤, 柱层析纯化得油状物 64g, 收率 86%。¹H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 7.95-8.06 (2H, m), 7.55 (1H, dd), 7.28 (1H, dd), 4.40-4.50 (2H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 2.98-2.93 (2H, m), 2.36-2.50 (2H, m). ESI-MS m/z: 178 [M+H]⁺.

将上一步所得 1-(3-羟基丙基)-二氢吡啶 64g 溶于 600ml 无水二氯甲烷中，加入三乙胺 56ml，冰浴搅拌条件下，缓慢滴加苯甲酰氯 43ml，加毕反应 10h，然后加入水萃取三次(100ml×3)，有机层浓缩得淡紫色油状物 96.8g，产率 96%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.95-8.08 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.31-7.50 (m, 6H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.79-4.0 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 2.38-2.5 (m, 2H). ESI-MS m/z: 282 [M+H]⁺.

20 将 40ml N, N-二甲基甲酰胺溶于 500ml 无水 1,2-二氯乙烷中, 在氮气保护和冰浴搅拌条件下缓慢滴加 64ml 三氯氧磷, 加毕反应 1h, 然后向其中滴加上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-二氢吡啶 (96.8g) 的无水 1,2-二氯乙烷溶液 (300ml), 加毕, 转移至 80℃ 油浴反应 2h, 反应完毕后, 冷却至室温, 浓缩除去大部分溶剂, 缓慢加水淬灭残余的三氯氧磷, 然后用乙酸乙酯萃取 (300ml×3), 合并有机层, 干燥, 柱层析纯化得黄色固体 86g, 收率 82%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.8 (s, 1H), 8.0-8.12 (m, 2H), 7.42-7.63 (m, 5H), 6.4(d, 1H, *J* = 8Hz), 4.45 (t, 2H, *J* = 6.2Hz), 3.57-3.66(m, 2H), 3.36-3.45(m, 2H), 3.05 (t, 2H, *J* = 8.5Hz), 2.01-2.2 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 310 [M+H]⁺.

— 40 —

将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-甲酰基-二氢吡啶 86g 溶解于 250ml 硝基乙烷中, 加入醋酸铵 42g, 加入醋酸 120ml, 回流反应 4h 后, 然后将反应液浓缩, 然后加入 600ml 乙酸乙酯, 用水萃取三次 (300ml×3), 有机层经干燥、浓缩所得残余物用异丙醇重结晶得红色颗粒状固体产物 70g, 产率 71%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.05-8.1 (m, 3H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.42-7.5 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.40 (d, 1H, *J* = 8.4Hz), 4.41-4.49 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 367 [M+H]⁺.

66.5: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-(2-硝基丙基)-二氢吡啶

将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-(2-硝基丙基)-二氢吡啶 70g 溶解于 300ml 二氯甲烷和 600ml 甲醇的混合溶剂中, 冰浴搅拌条件下, 向其中缓慢分批加入硼氢化钠, 直至反应液由红色变为无色澄清透明 (约需加入硼氢化钠 75g), TLC 检测反应, 反应完毕后, 反应液浓缩以出去大部分甲醇, 然后向其中加入 600ml 乙酸乙酯, 再向其中加入饱和氯化铵水溶液, 产生大量白色固体, 抽滤, 滤液用水洗三次 (200ml×3), 合并有机层, 干燥, 柱层析纯化得淡黄色油状物 64.3g, 收率 91%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.0-8.1 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, *J*=8.0Hz), 6.39 (d, 1H, *J*=8.0Hz), 6.53-6.51 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 3H), 2.8-3.0 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.50 (d, 3H, *J* = 6.6Hz). ESI-MS *m/z*: 369 [M+H]⁺.

66.6: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-甲酰基-5-(2-硝基丙基)-二氢吡啶

在氮气保护和冰浴搅拌条件下, 把 40ml 三氯氧磷缓慢滴加到 120ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加毕反应 1h, 然后向其中滴加上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-(2-硝基丙基)-二氢吡啶 (64.3g) 的 N, N-二甲基甲酰胺溶液 (200ml), 加毕, 转移至 80℃ 油浴反应 2h, 反应完毕后, 冷却至室温, 浓缩除去大部分溶剂, 缓慢加水淬灭残余的三氯氧磷, 然后用乙酸乙酯萃取 (500ml×3), 合并有机层, 干燥, 柱层析纯化得黄色固体 60g, 收率 86%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.94 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (brs, 1H), 4.65-4.76 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 4H), 3.20 (dd, 1H, *J*=7.7, 14.2Hz), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.93 (dd, 1H, *J*=6.4, 14.2Hz), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.54 (d, 3H, *J* = 6.6Hz). ESI-MS *m/z*: 397 [M+H]⁺.

66.7: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-甲酰基-5-(2-硝基丙基)-吡啶

将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-甲酰基-5-(2-硝基丙基)-二氢吡啶 60g 溶于 500ml 乙酸乙酯中, 加入 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 52g, 加毕反应 12h, 加饱和碳酸氢钠洗 3 次 (300ml×3), 有机层浓缩得淡黄色油状物 53.7g 产率 90%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.04 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.89-4.76 (m, 3H), 4.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.45 (dd, *J* = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 395 [M+H]⁺.

66.8: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-(2-硝基丙基)-吡啶

将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-甲酰基-5-(2-硝基丙基)-吡啶 53.7g 溶于 450ml 无水四氢呋喃中, 加入盐酸羟胺 12g, 再加入吡啶 50ml, 于 50℃ 反应 12h, 然后分批加入醋酐 52ml, 升温至回流反应 8h, 反应液浓缩, 加入 500ml 乙酸乙酯, 水洗三次 (200ml×3), 有机层浓缩得黄色固体, 用甲醇重结晶得黄色固体产物 47g, 收率 87%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.0-8.1 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.16 (d, *J* =

3.2 Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.7-3.81 (m, 2H), 3.12 (dd, 1H, $J = 7.8, 14.2$ Hz), 2.86 (dd, 1H, $J = 6.2, 14.2$ Hz), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.54 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz). ESI-MS m/z : 392[M+H]⁺.

66.9: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-(2-氨基丙基)-吡啶

5 将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-(2-硝基丙基)-吡啶 (47g) 溶于 400ml 甲醇和 400ml 四氢呋喃的混合溶剂中, 加入 10% 钨碳 4.7g, 在一个大气压氢气下还原, 反应 48h, 反应完毕后抽滤, 反应液抽滤, 滤液浓缩得产物 41.2g, 收率 94%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.02 (d, 2H), 7.67 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.89-4.76 (m, 3H), 4.24 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.45-3.52 (m, 3H), 3.16 (dd, $J = 14.2, 6.5$ Hz, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 362 [M+H]⁺.

66.10: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-[(2R)-2-氨基丙基]-吡啶

15 将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-(2-氨基丙基)-吡啶 5g 溶于丙酮 30ml 中, 搅拌条件下向其中滴加加入 1.2g L-(+)-酒石酸水溶液 (1.2g L-(+)-酒石酸溶于 30ml 水中), 加毕搅拌 12h, 析出大量固体, 抽滤得目标产物的 L-(+)-酒石酸盐 2.0g。将所得固体溶于 80ml 水中, 加入饱和碳酸钠溶液调 pH 至 10, 加乙酸乙酯萃取 2 次 (100 × 2), 合并有机层, 干燥, 浓缩得淡黄色油状固体 1.8g, 产率 35%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.02 (d, 2H), 7.67 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.89-4.76 (m, 3H), 4.24 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.46-3.54 (m, 3H), 3.16 (dd, $J = 14.2, 6.5$ Hz, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 362 [M+H]⁺.

66.11: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-7-氰基-吡啶

25 将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-7-氰基-5-[(2R)-2-氨基丙基]-吡啶 400mg 溶于 20ml 1,2-二氯乙烷中, 加入 2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛 363mg, 加入醋酸硼氢化钠 375mg, 反应 12h, 柱层析得淡黄色油状产物 480mg, 产率 75%。ESI-MS m/z : 580 [M+H]⁺.

66.12: 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-[(2R)-N-苄基-N-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基-氨基]丙基]-7-氰基-吡啶

30 将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-7-氰基-吡啶 480mg 溶于 15ml 丙酮中, 加入溴化苄 156mg, 再加入碳酸钾 230mg, 回流 12h, 柱层析得白色固体 500mg, 产率 90%。ESI-MS m/z : 670 [M+H]⁺.

66.13: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-N-苄基-N-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基-氨基]丙基]-7-氰基-吡啶

35 将上一步所得 1-(3-苯甲酰氧基丙基)-5-[(2R)-N-苄基-N-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基-氨基]丙基]-7-氰基-吡啶 500mg 溶于 10ml 甲醇中, 加入 2mol/L NaOH 水溶液 1ml, 反应 4h, 减压浓缩除去大部分甲醇, 向残余物中加入 30ml 乙酸乙酯, 再加入 20ml 水, 萃取, 有机层干燥浓缩得淡黄色油状物 420mg, 产率 99%。ESI-MS m/z : 566 [M+H]⁺.

40 66.14: 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-N-苄基-N-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基-氨基]丙基]-7-甲酰胺

将上一步所得 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-N-苄基-N-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基-氨基]丙基]-7-氰基-吡啶 420mg 溶于 5ml 二甲亚砜中, 然后向其中加入 5mol/L 氢氧

化钠水溶液 500 μ l, 加入 30%过氧化氢水溶液 300 μ l, 反应 12h 后, 加入水 20ml, 用乙酸乙酯萃取三次 (20ml $\times$ 3), 合并有机层, 柱层析纯化得淡黄色油状物 400mg, 收率 92%。ESI-MS m/z: 584 [M+H]⁺。

5 66.15: 1-(3-乙酰氧基丙基)-5-[(2R)-N-苄基-N-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基-氨基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺

将上一步所得 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-N-苄基-N-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基-氨基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 400mg 溶于 25ml 无水二氯甲烷中, 加入三乙胺 145 μ l, 再加入乙酰氯 54 μ l, 反应 10h, 向反应液中加入 20ml 二氯甲烷, 水洗 (20ml $\times$ 3), 有机层浓缩得淡黄色油状物 410mg, 产率 96%。ESI-MS m/z: 626 [M+H]⁺。

10 66.16: 1-(3-乙酰氧基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺

将上一步所得 1-(3-乙酰氧基丙基)-5-[(2R)-N-苄基-N-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基-氨基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 410mg 溶解于 20ml 甲醇中, 加入 10%钯碳 100mg, 在一个大气压氢气下还原, 反应 24h, 反应完毕后抽滤, 滤液浓缩得产物 330mg, 收率 94%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.04-6.85 (m, 3H), 6.82 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.45-6.40 (m, 1H), 4.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.24-4.13 (m, 2H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.06-2.93 (m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.21(s, 3H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 536 [M+H]⁺。

20 实施例 67: 1-(3-三氟乙酰氧基丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471867)

按实施例 66 的制备方法, 将步骤 66.15 中乙酰氯替换为三氟乙酰氯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.454 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.05-6.85 (m, 3H), 6.82 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.25-4.11 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.48 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14-2.99 (m, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 590 [M+H]⁺。

实施例 68: 1-(3-乙酰氧基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471868)

30 按实施例 66 的制备方法, 将步骤 66.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.06-6.84 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 6.46-6.42 (m, 1H), 4.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.24-4.10 (m, 2H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.49 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.09-2.95 (m, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 550 [M+H]⁺。

实施例 69: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471869)

40 按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛 (5-乙基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛的制备方法同实施例 4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 7.12 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 4.12 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.66 (t, J =

5.6 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.06-2.89 (m, 3H), 2.71 (dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.63-2.44 (m, 3H), 2.20(s, 3H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.22-1.15 (t, $J = 7.7$ Hz, 3.2H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 536[M+H]⁺.

5 实施例 70: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-乙基-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471870)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 2-乙氧基-4-乙基-苯氧乙醛 (2-乙氧基-4-乙基-苯氧乙醛的制备方法同实施例 5)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.45 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 7.52$ Hz, 2H), 3.83 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.12-2.90 (m, 3H), 2.66 (dd, $J = 13.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.64-2.44 (m, 3H), 2.19(s, 3H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.21-1.13 (m, 6H), 1.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 482[M+H]⁺.

15 实施例 71: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471871)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛 (5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛的制备方法同实施例 4, 将 4.1 中 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-溴-苯酚)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.46 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.74 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.11-2.96 (m, 3H), 2.68 (dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.19(s, 3H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 586:588=1:1[M+H]⁺.

25 实施例 72: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-溴-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471872)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 4-溴-2-乙氧基-苯氧乙醛 (4-溴-2-乙氧基-苯氧乙醛的制备方法同实施例 5, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-溴-苯酚制得)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.44 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.79 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.14-2.98 (m, 3H), 2.66 (dd, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.21(s, 3H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 1.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 532:534=1:1[M+H]⁺.

35 实施例 73: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471873)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛 (4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛的制备方法同实施例 4, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚制得)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.50 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.05-6.89 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.73-6.63 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.39-4.26 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.72 (dd, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 13.6, 6.8$

Hz, 1H), 2.22(s, 3H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H). ESI-MS m/z : 526[M+H]⁺.

实施例 74: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471874)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 5-氟-2-乙氧基-苯氧乙醛 (5-氟-2-乙氧基-苯氧乙醛的制备方法同实施例 5, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-5-氟-苯酚制得)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.51 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 3.1\text{ Hz}$, 1H), 7.08-6.88 (m, 2H), 6.89-6.74(m, 1H), 6.74-6.62 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 3.1\text{ Hz}$, 1H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.77 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.72 (t, $J = 5.8\text{ Hz}$, 2H), 3.15 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.73 (dd, $J = 13.6, 6.7\text{ Hz}$, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.6, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 2.16(s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.07 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H). ESI-MS m/z :472[M+H]⁺.

实施例 75: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471875)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛 (5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛的制备方法同实施例 4, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氟-苯酚制得)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 1.4\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 6.94-6.83 (m, 1H), 6.65 (td, $J = 8.5, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 6.43 (dd, $J = 7.9, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.37-4.26 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.74 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 3.18 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.72 (dd, $J = 13.7, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.8, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 2.13(s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 3H). ESI-MS m/z : 526[M+H]⁺.

实施例 76: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-氟-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471876)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 4-氟-2-乙氧基-苯氧乙醛 (4-氟-2-乙氧基-苯氧乙醛的制备方法同实施例 5, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氟-苯酚制得)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.94 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 3.3\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.43 (dd, $J = 7.9, 3.3\text{ Hz}$, 1H), 3.58 (q, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 3.74 (t, $J = 5.8\text{ Hz}$, 2H), 3.18 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 4H), 2.76 (dd, $J = 13.8, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 2.59 (dd, $J = 13.6, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 2.19(s, 3H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.05 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H). ESI-MS m/z :472[M+H]⁺.

实施例 77: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471877)

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛 (5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛的制备方法同实施例 4, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-甲基-苯酚制得)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 3.4\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.69-6.65 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J = 3.1\text{ Hz}$, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.21-3.99 (m, 4H), 3.48 (t, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.85-2.79

(m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13(s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 522[M+H]⁺.

实施例 78: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-甲基-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471878)

5 按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 4-甲基-2-乙氧基-苯氧乙醛 (4-甲基-2-乙氧基-苯氧乙醛的制备方法同实施例 5, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-甲基-苯酚制得)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.52(s, 1H), 7.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72-6.62 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.63(q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.12-2.93 (m, 2H), 2.68 (dd, $J = 13.7, 6.4$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.21(s, 3H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 468[M+H]⁺.

15 **实施例 79: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471879)**

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛 (5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛的制备方法同实施例 4, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氯-苯酚制得)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.26-4.06 (m, 2H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.45 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.08-2.93 (m, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 13.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.20(s, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 542:544=3:1[M+H]⁺.

25 **实施例 80: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[4-氯-2-乙氧基-苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471880)**

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 4-氯-2-乙氧基-苯氧乙醛 (4-氯-2-乙氧基-苯氧乙醛的制备方法同实施例 5, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-4-氯-苯酚制得)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.14-3.98 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.63(q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.26-3.15 (m, 2H), 3.12-3.09(m, 1H), 3.07-2.89 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.13(s, 3H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 488:490=3:1 [M+H]⁺.

35 **实施例 81: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471881)**

按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛 (其中, 2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧乙醛的制备方法为: 按照实施例 4 的制备方法, 将步骤 4.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-苯酚制得)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.03-6.85 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H),

4.25-4.12 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 2H), 3.48 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.08-2.90 (m, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.14(s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 508[M+H]⁺.

实施例 82: 1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-[(2R)-2-[2-[2-(乙氧基)苯氧基]乙氨基]丙基]-吡啶-7-甲酰胺 (DC471882)

5 按实施例 1 的制备方法, 将步骤 1.1 中的二氢吡啶替换为 2-甲基-二氢吡啶, 将步骤 1.15 中的 2,6-二甲基苯氧乙醛替换为 2-乙氧基-苯氧乙醛 (其中, 2-乙氧基-苯氧乙醛的制备方法为: 按照实施例 5 的制备方法, 将步骤 5.1 中的 2-甲氧基-4-乙基-苯酚替换为 2-甲氧基-苯酚制得)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.99-6.87 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.44 (dd, $J = 7.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.59 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.76 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : [M+H]⁺.

实施例 83: 细胞生物学活性的测试

15 **实验方法:**

将稳定表达 α_{1A} -肾上腺素受体 (α_{1A} -AR) 和 G 蛋白 G_{q16} 的 HEK293 细胞接种于 96 孔平板中, 培养 24 小时后, 去除培养基, 每孔加入 40 μ L 含 2 μ M Fluo-4 AM 的 Hank 平衡盐溶液 (Hank 平衡盐溶液: 包含 5.4 mM KCl, 0.3 mM Na₂HPO₄, 0.4 mM KH₂PO₄, 4.2 mM NaHCO₃, 1.3 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, 0.6 mM MgSO₄, 137 mM NaCl, 5.6 mM D-葡萄糖和 250 μ M 磺吡酮, pH 7.4) 于培养箱中孵育 45 分钟。吸弃染料, 加入 50 μ L 含待测化合物或者 1%DMSO (阴性对照) 的 HBSS, 室温孵育 10 分钟, 然后用 Flex Station 3 微孔板检测仪读数。检测仪在指定时间点, 可自动将 25 μ L 激动剂苯肾上腺素 (Phenylephrine, 终浓度 30 nM) 加入到反应体系中, 同时用 485 nm 的光激发并于 525 nm 波段检测细胞内钙离子浓度变化引起的染料荧光强度的变化。

25 **数据分析:**

不同药物孵育后, 细胞对 α_{1A} -AR 激动剂苯肾上腺素 (Phenylephrine) 的反应率由以下公式计算:

$$\text{反应率}\% = (D-B)/(S-B) \times 100\%;$$

30 其中 D 为用待测药物孵育后, 苯肾上腺素激起的钙流信号峰值; B 为 10 μ M 阳性对照药坦索罗辛 (Tamsulosin) 孵育后, 苯肾上腺素激起的钙流信号峰值; S 为阴性对照 1%DMSO 孵育后, 苯肾上腺素激起的钙流信号峰值。

同一药物不同剂量的反应率以 GraphPad Prism 软件做非线性回归分析, 得到剂量反应曲线并测得 IC₅₀ 值。数据以平均值 $\pm$ 标准差表述, 为三次独立实验结果, 每次实验均为三复孔。

35 所得结果见下表:

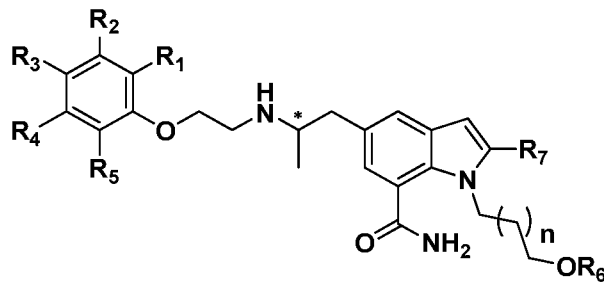
化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
DC471801	12.30	DC471829	0.45
DC471802	15.62	DC471832	2.01
DC471803	10.85	DC471834	0.43

DC471804	6.83	DC471845	2.13
DC471808	4.62	DC471848	12.46
DC471809	10.22	DC471853	13.02
DC471813	2.50	DC471854	12.21
DC471817	3.61	DC471855	2.13
DC471820	0.21	DC471865	0.34
DC471822	0.18	DC471829	0.45
DC471827	1.70	DC471832	2.01

从表中可以看出,本发明的化合物均为 α_{1A} -AR 的高活性拮抗剂,所有化合物的 IC_{50} 低于 20 nM 的水平,6 个化合物的 IC_{50} 低于 1 nM。该类化合物有较好的抗良性前列腺增生应用前景,因而具良好的商业价值。

权 利 要 求

1、一种通式 (I) 表示的吲哚类化合物，其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物或它们的混合物，



(I)

其中，

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅代表苯环上的取代基，各自独立地选自氢、卤素、氨基、羧基、氰基、硝基、羟基、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的烯基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的炔基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素取代 C1-C6 直链或支链烷基羰氧基、未取代或由卤素取代 C1-C6 直链或支链烷基羰基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷氧羰基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基和 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧羰基；优选各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基；更优选各自独立地为氢、卤素、未取代或由乙烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基；最优选各自独立地选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、烯丙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丙甲氧基、叔丁氧基、新戊氧基、三氟甲氧基和 2,2,2-三氟乙氧基；

或者 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅中相邻的两个取代基连同苯环上与其相连的碳原子可以一起形成含有 1~3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环；优选形成含有 1~2 个选自 O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环；更优选形成二氧杂环戊环；

n=0、1、或 2，优选 n=1；

R₆选自氢、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯甲酰基；优选选自氢、C1-C4 直链或支链的烷基、和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C1-C4 直链或支链烷基羰基；更优选选自氢、甲基、乙酰基和三氟乙酰基；

R₇ 选自氢、C1-C6 直链或支链的烷基、和 C1-C6 直链或支链的烷氧基；优选选自氢和 C1-C4 直链或支链的烷基；更优选选自氢和甲基；

*表示手性碳。

2、根据权利要求 1 所述的吡啶类化合物，其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物或它们的混合物，其中，

R₁ 选自氢、卤素、氨基、羧基、氰基、硝基、羟基、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的烯基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的炔基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰氧基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷氧羰基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧羰基；优选选自氢、未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基；更优选选自氢、未取代或由乙烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基；最优选选自甲基、乙基、烯丙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丙甲氧基、叔丁氧基、新戊氧基、三氟甲氧基和 2,2,2-三氟乙氧基。

R₂ 选自氢、卤素、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基；优选选自氢、卤素和未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基；更优选选自氢、氟、氯、溴和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基；最优选选自氢、氟、氯、溴、甲基和乙基；

R₃ 选自氢、卤素、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C2-C12 直链或支链的烯基；优选选自氢、卤素和未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基；更优选选自氢、氟、氯、溴和未取代或由乙烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基；最优选选自氢、甲基、乙基、烯丙基、氟、氯和溴；

R₄ 选自氢、卤素、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C2-C12 直链或支链的烯基；优选选自氢、卤素和未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基；更优选选自氢、未取代或由乙烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C4 直链或支链的烷基、氟、氯和溴；更优选选自氢、甲基、乙基、烯丙基、氟、氯和溴；

或者 R₃ 和 R₄ 可以连同苯环上的与其相连的碳原子一起构成含有 1~3 个选自 O 和 S 的杂原子的 5~6 元杂环；优选形成含有 1~2 个选自 O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环；更优选形成二氧杂环戊环；

R_5 选自氢、卤素、氨基、羧基、氰基、硝基、羟基、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的烯基、未取代或由卤素取代的 C2-C12 直链或支链的炔基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰氧基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链羰基、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷氧羰基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧羰基；优选选自未取代或由 C2-C4 直链或支链的烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯氧基、未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基或 C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苄氧基；更优选选自未取代或由乙烯基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由 C3-C6 环烷基或 1-3 个卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷基、未取代或由 1-3 个卤素取代的 C3-C6 环烷氧基；最优选选自甲基、乙基、烯丙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丙甲氧基、叔丁氧基、新戊氧基、三氟甲氧基和 2,2,2-三氟乙氧基。

R_6 选自氢、未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰基、和未取代或由卤素、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基取代的苯甲酰基；优选选自氢和未取代或由 1-3 个卤素取代的 C1-C4 直链或支链烷基羰基；优选选自氢、乙酰基和三氟乙酰基；

R_7 选自氢、C1-C6 直链或支链的烷基、和 C1-C6 直链或支链的烷氧基；优选选自氢和 C1-C4 直链或支链的烷基；更优选选自氢和甲基；最优选为氢；

$n=0$ 、1 或 2，优选 $n=1$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的吡啶类化合物，其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物或它们的混合物，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自以下基团：氢、卤素、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由 C3-C6 环烷基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基；

或者 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中相邻的两个取代基连同苯环上与其相连的碳原子一起形成含有 1~2 个选自 O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环；更优选形成二氧杂环戊环。

4. 根据权利要求 1 所述的吡啶类化合物，其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物或它们的混合物，其中， R_6 选自氢或者未取代或由卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷基羰基。

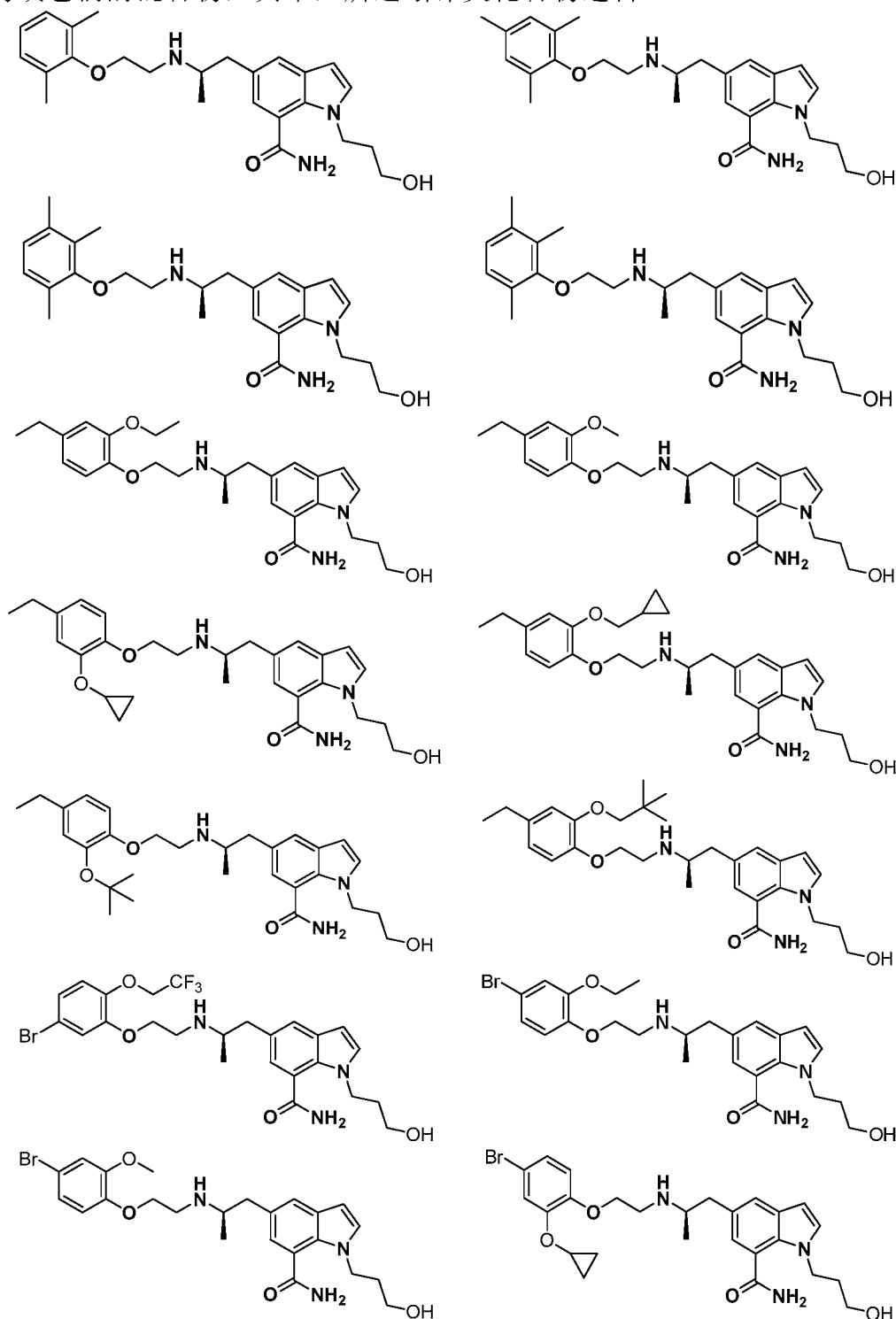
5. 根据权利要求 1 所述的吡啶类化合物，其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物或它们的混合物，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙氧基、未取代或由 C3-C6 环烷基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基(如 $(CH_3)_3CCH_2O-$ 、 $(CH_3)_3CO-$ 、 $(CF_3)_3CO-$)。

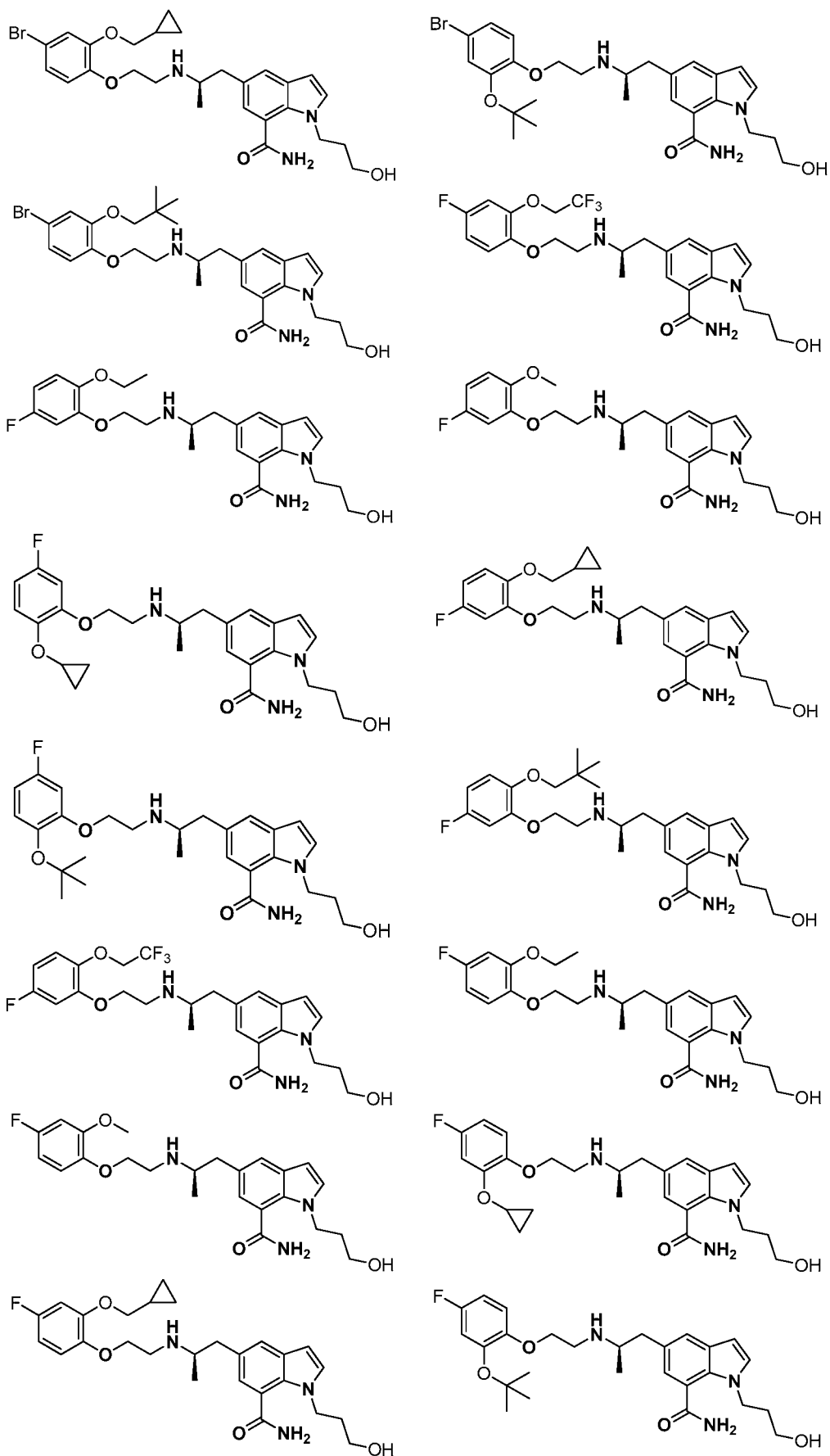
6. 根据权利要求 1 所述的吡啶类化合物，其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂

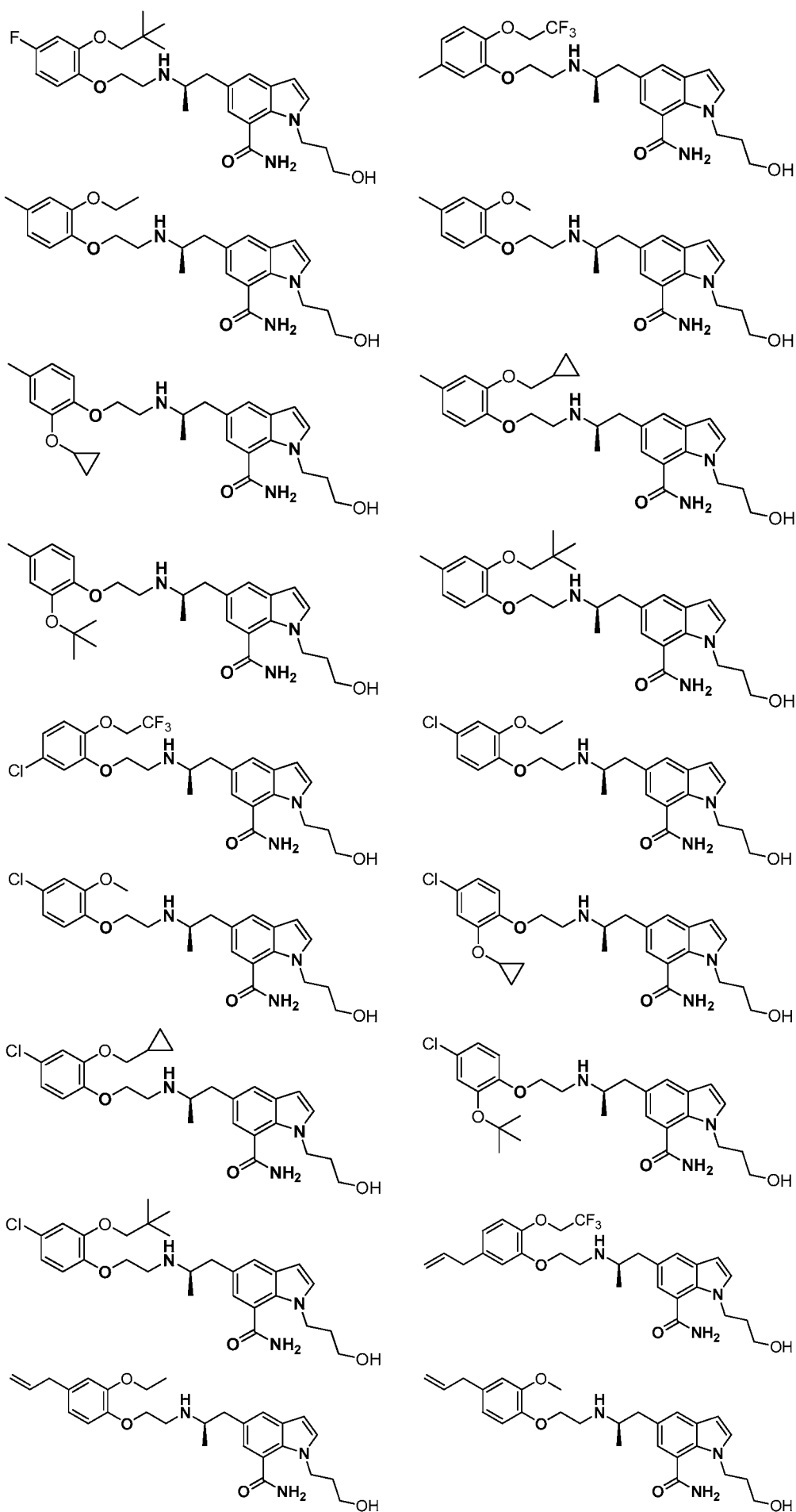
合物或它们的混合物，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中的至少一个为未取代或由 C2-C6 直链或支链的烯基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、未取代或由卤素取代的 C3-C6 环烷氧基、未取代或由 C3-C6 环烷基或卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基。

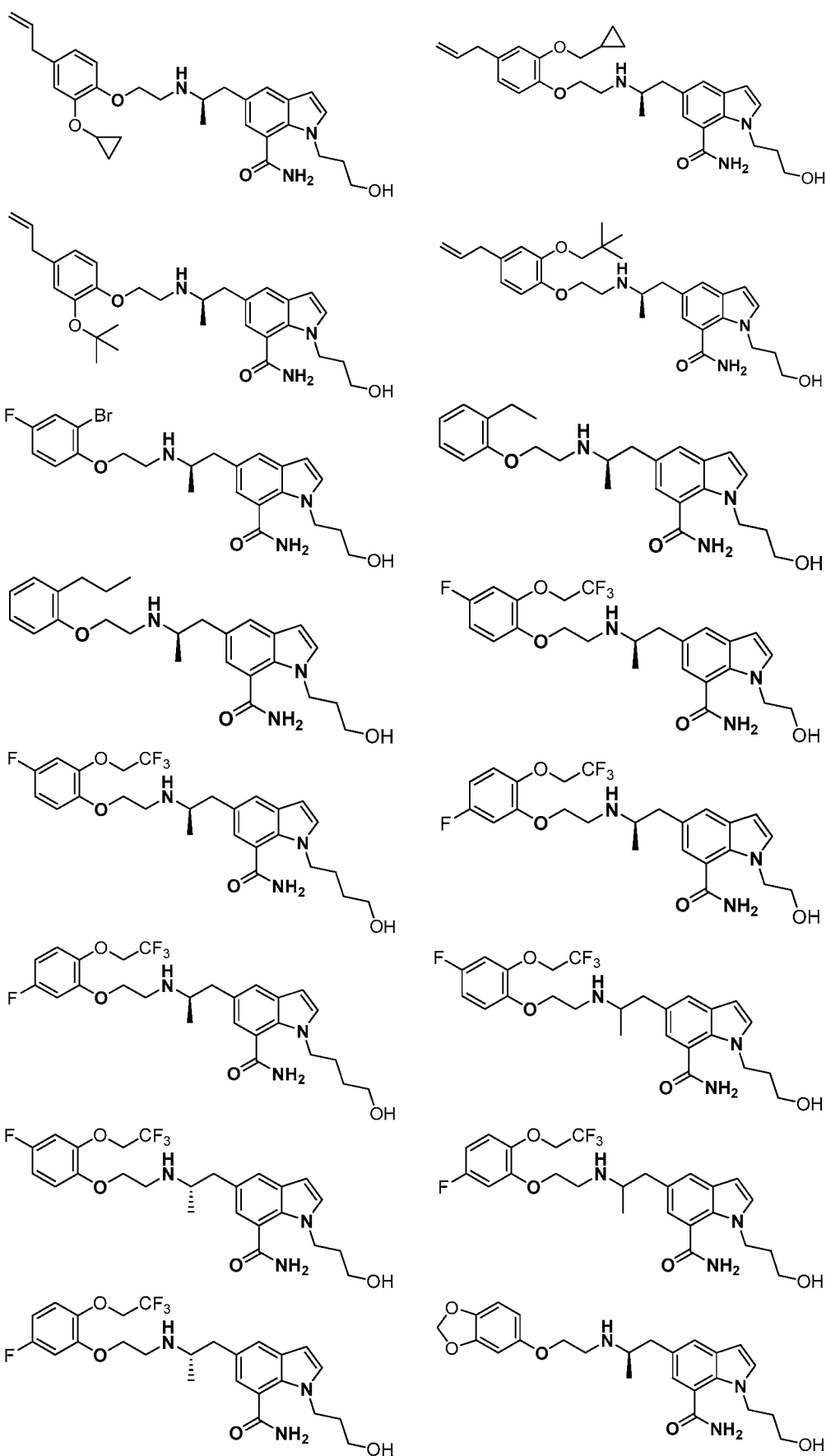
7. 根据权利要求 6 所述的吡啶类化合物，其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物或它们的混合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中的至少一个选自下组：环丙氧基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 $(CH_3)_3CCH_2O-$ 、 $(CH_3)_3CO-$ 、 $(CF_3)_3CO-$ 。

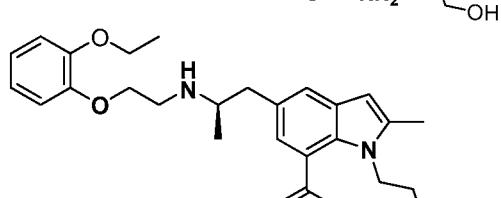
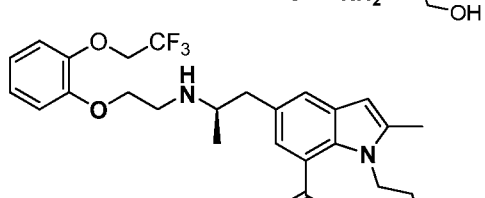
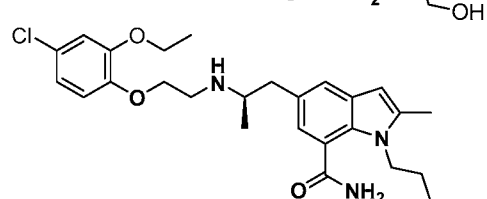
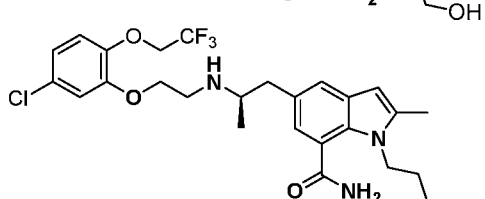
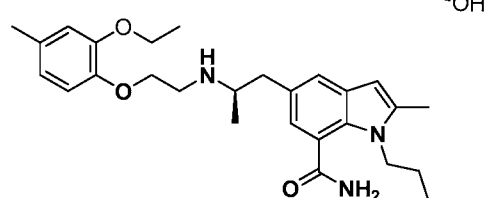
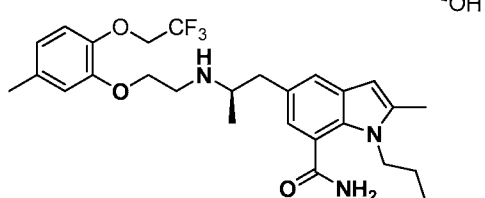
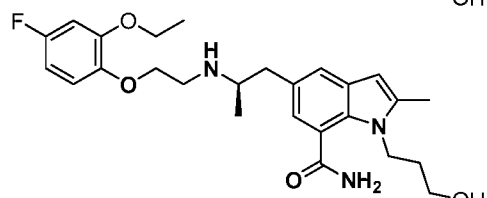
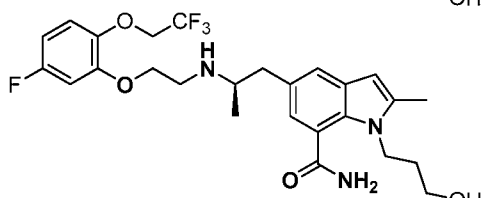
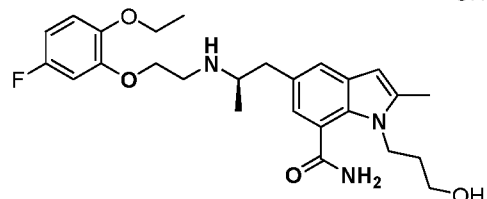
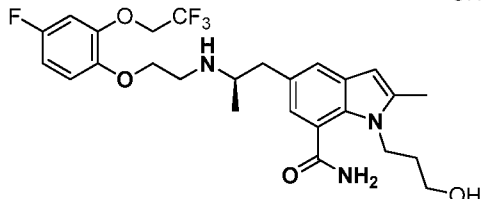
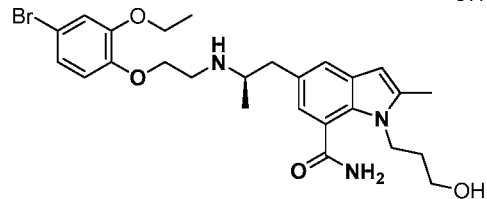
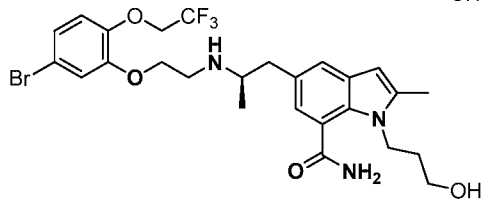
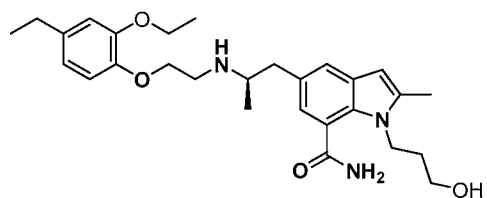
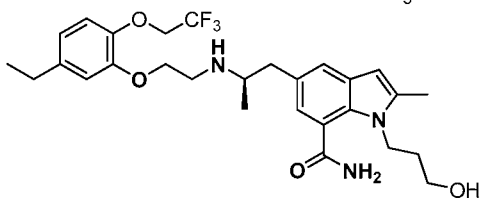
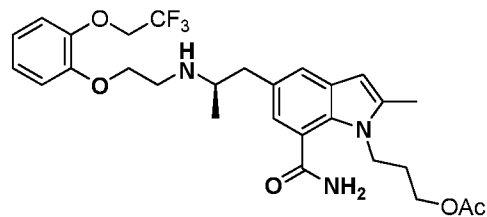
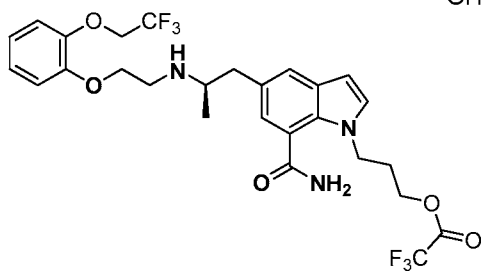
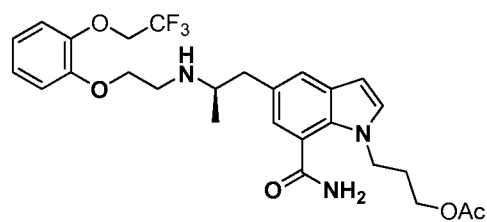
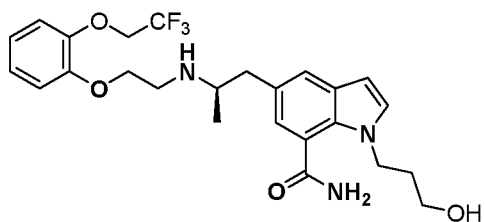
8. 根据权利要求 1 或 2 所述的吡啶类化合物，其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物或它们的混合物，其中，所述吡啶类化合物选自：







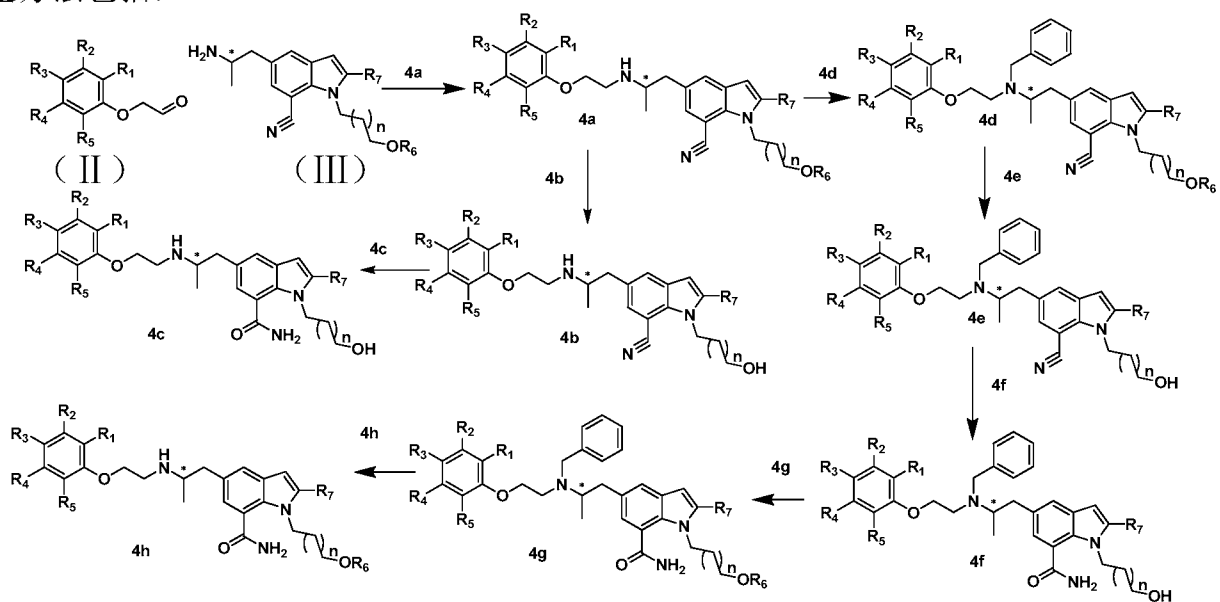




9、根据权利要求 1-8 中任一项所述的吡啶类化合物，其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物或它们的混合物，其中，吡啶类化合物为 R 型异构体、S 型异构体或外消旋体，优选为 R 型异构体。

10、根据权利要求 1-8 中任一项所述的吡啶类化合物，其药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物或它们的混合物，其中，所述药学上可接受的盐选自与无机酸或有机酸反应形成的无毒盐，优选地，所述无机酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、氨基磺酸和磷酸，所述有机酸选自丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸和天冬氨酸。

11、一种制备根据权利要求 1-10 所述的吡啶类化合物的方法，如反应路线三所示，所述方法包括：



反应路线三

步骤 4a: 中间体 (II) 和中间体 (III) 进行还原胺化反应，得化合物 4a;

步骤 4b: 化合物 4a 进行水解反应，得化合物 4b;

步骤 4c: 化合物 4b 进行水解反应，得化合物 4c; 或者

步骤 4d: 化合物 4a 与溴化苄进行亲核取代反应，得化合物 4d;

步骤 4e: 化合物 4d 进行水解反应，得化合物 4e;

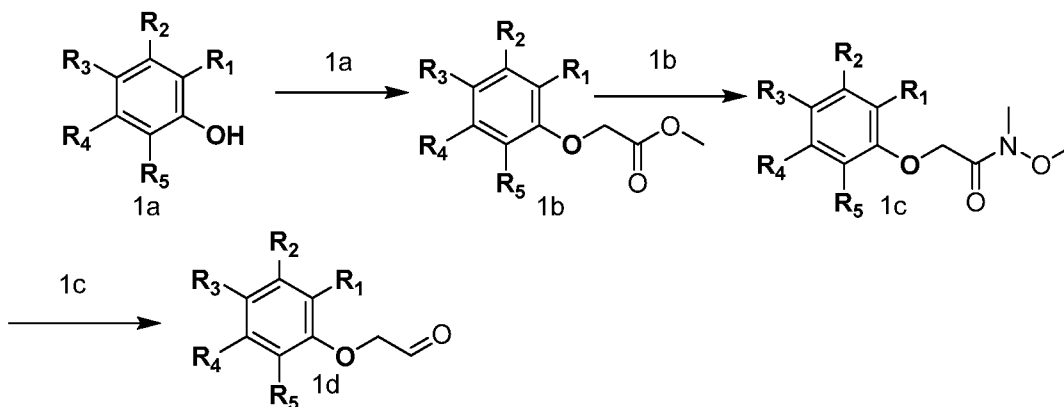
步骤 4f: 化合物 4e 进行水解反应，得化合物 4f;

步骤 4g: 化合物 4f 与酰化试剂进行酰化反应，得化合物 4g;

步骤 4h: 化合物 4g 进行氢化脱苄反应，得化合物 4h;

其中，除了 R_6 不为氢以外， $R_1 \sim R_7$ 的定义与相应权利要求中的定义相同。

12、根据权利要求 11 所述的制备方法，其中，所述中间体 (II) 的制备方法如反应路线一所示，包括：



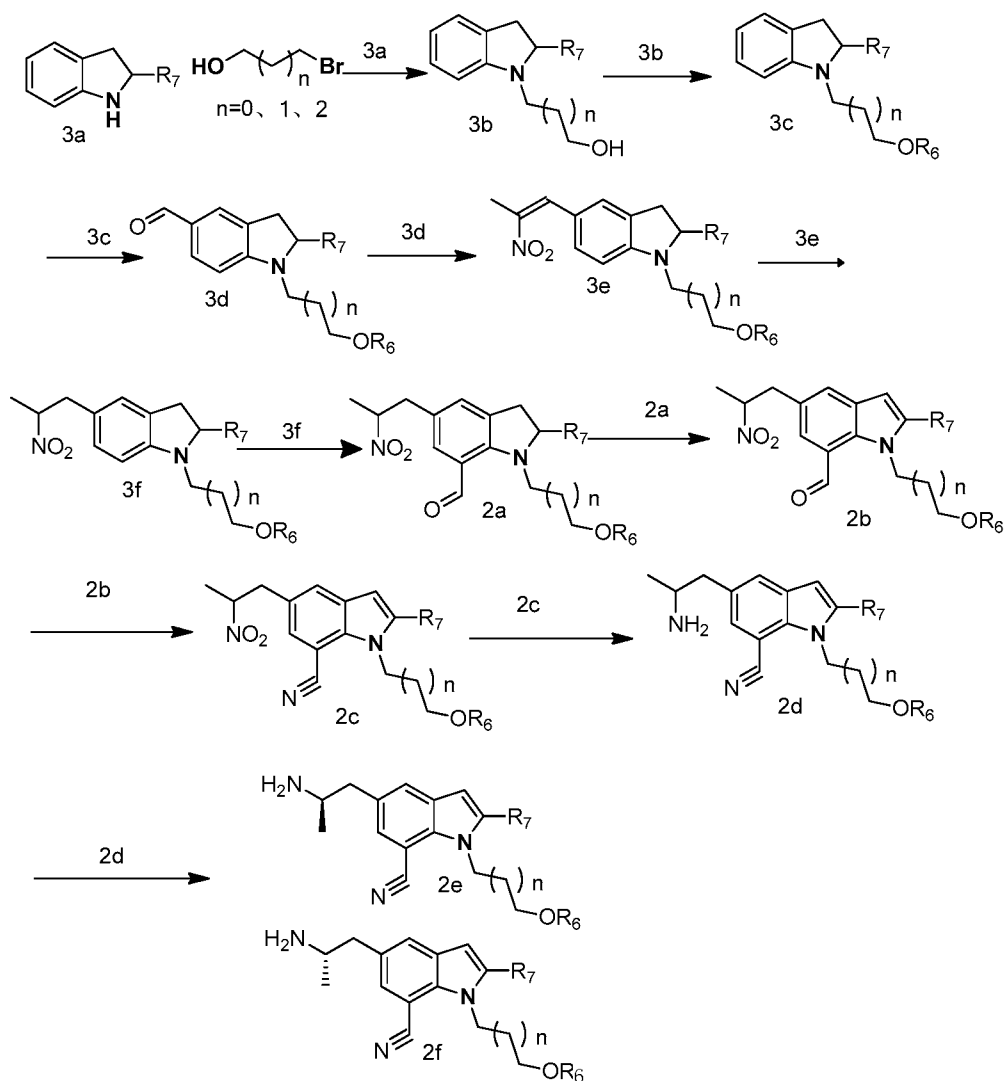
反应路线一

步骤 1a: 化合物 1a 与溴乙酸甲酯进行亲核取代反应, 得到化合物 1b;

步骤 1b: 化合物 1b 与 N, O-二甲基盐酸羟胺进行胺酯交换反应, 得化合物 1c;

步骤 1c: 化合物 1c 进行还原反应, 得化合物 1d;

所述中间体 (III) 的制备方法如反应路线二所示, 包括:



反应路线二

步骤 3a: 化合物 3a 与 2-溴-1-乙醇或 3-溴-1-丙醇或 4-溴-1-丁醇进行亲核取代反应, 得化合物 3b;

步骤 3b: 化合物 3b 与酰化试剂进行酰化反应, 得化合物 3c;

步骤 3c: 化合物 3c 与 N,N-二甲基甲酰胺进行甲酰化反应, 得化合物 3d;

步骤 3d: 化合物 3d 与硝基乙烷进行缩合反应, 得化合物 3e;

步骤 3e: 化合物 3e 进行还原反应, 得化合物 3f;

步骤 3f: 化合物 3f 与 N, N-二甲基甲酰胺进行甲酰化反应, 得化合物 2a;

5 步骤 2a: 化合物 2a 进行氧化反应, 得化合物 2b;

步骤 2b: 化合物 2b 与盐酸羟胺进行缩合反应, 得化合物 2c;

步骤 2c: 化合物 2c 进行还原反应, 得化合物 2d;

步骤 2d: 将化合物 2d 拆分得化合物 2e 和化合物 2f;

其中, $R_1 \sim R_7$ 的定义与权利要求 6 中的定义相同。

10 13、一种药物组合物, 其包含治疗有效量的选自权利要求 1-10 中任一项所述的吡啶类化合物, 和其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物中的一种或多种, 以及含有一种或多种药学上可接受的载体。

14、权利要求 1-10 中任一项所述的吡啶类化合物, 或其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物在制备治疗与 $\alpha 1$ -肾上腺素受体相关的疾病的药物中的用途。

15 15、根据权利要求 14 所述的用途, 所述与 $\alpha 1$ -肾上腺素受体相关的疾病选自泌尿系统疾病, 特别选自良性前列腺增生、尿潴留和膀胱出口梗阻。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/078980

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/08 (2006.01) i; C07D 405/12 (2006.01) i; A61K 31/4045 (2006.01) i; A61P 13/00 (2006.01) i; A61P 13/08 (2006.01) i; A61P 7/10 (2006.01) i; A61P 13/10 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 209; C07D 405; A61K 31; A61P 13; A61P 7

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNABS, VEN, STN (REG, CAPLUS): prostatic hyperplasia, prostat+, +indole+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1291976 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 18 April 2001 (18.04.2001), see claims 1-3, and embodiment 5	1-10, 13-15
X	WO 9915202 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL), 01 April 1999 (01.04.1999), see abstract, and embodiments	1-10, 13-15
Y	WO 9915202 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL), 01 April 1999 (01.04.1999), see abstract, and embodiments	11-12
Y	US 2012165548 A1 (SANDOZ AG), 28 June 2012 (28.06.2012), description, page 7, figure 1, page 8, figure 3 and pages 9-10, figure 5	11-12
Y	CN 101993406 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY et al.), 30 March 2011 (30.03.2011), see description, paragraphs [0004], [0018]-[0019] and [0028]	12
X	US 2003166705 A1 (NITTA, H. et al.), 04 September 2003 (04.09.2003), description, page 12, paragraph [0012]	1-10, 13
A	WO 2012096904 A1 (WATSON PHARMACEUTICALS INC.), 19 July 2012 (19.07.2012), see the whole document	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 28 August 2014 (2014-08 -28)	Date of mailing of the international search report 03 September 2014 (03.09.2014)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer XING, Weiwei Telephone No.: (86-10) 62086316

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/078980

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013061338 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD.), 02 May 2013 (02.05.2013), see the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/078980

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1291976 A	18 April 2001	NO 20004277 A SK 12722000 A3 WO 9943652 A1 RU 2212404 C2 PE 03292000 A1 AR 014964 A1 CA 2321547 A1 DE 69916586 T2 EP 1057813 A4 PL 342477 A1 US 6310086 B1 HK 1036974 A1 TW I241293 B TW I249525 B AU 2547899 A AU 766088 B2 DK 1057813 T3 HU 0100680 A3 NZ 506497 A ES 2220043 T3 EP 1057813 A1 HU 0100680 A2 CN 1157375 C AT 264841 T DE 69916586 D1 NO 20004277 D0 ZA 9901590 A JP 4342101 B2 EP 1057813 B1 BR 9908301 A CA 2321547 C NO 317257 B1 AU 9095998 A CA 2772997 A1 EP 2475634 A2 US 8471039 B2 WO 2011030356 A2 WO 2011030356 A3 JP 2013504563 A CN 101993406 B EP 1293206 A1 AU 5671401 A US 6849655 B2 EP 1293206 A4 WO 0187298 A1 CA 2823655 A1 MX 2013008137 A US 2012184591 A1	11 September 2000 12 March 2001 02 September 1999 20 September 2003 13 April 2000 11 April 2001 02 September 1999 16 September 2004 21 November 2001 04 June 2001 30 October 2001 24 December 2004 11 October 2005 21 February 2006 15 September 1999 09 October 2003 16 August 2004 28 September 2001 24 December 2004 01 December 2004 06 December 2000 28 August 2001 14 July 2004 15 May 2004 27 May 2004 25 August 2000 27 August 1999 14 October 2009 21 April 2004 31 October 2000 19 January 2010 27 September 2004 12 April 1999 17 March 2011 18 July 2012 25 June 2013 17 March 2011 05 May 2011 07 February 2013 15 January 2014 19 March 2003 26 November 2001 01 February 2005 21 September 2005 22 November 2001 19 July 2012 21 March 2014 19 July 2012
WO 9915202 A1 US 2012165548 A1	01 April 1999 28 June 2012	None	
CN 101993406 A US 2003166705 A1	30 March 2011 04 September 2003	None	
WO 2012096904 A1	19 July 2012	None	
WO 2013061338 A1	02 May 2013	None	

A. 主题的分类		
C07D 209/08(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; A61K 31/4045(2006.01)i; A61P 13/00(2006.01)i; A61P 13/08(2006.01)i; A61P 7/10(2006.01)i; A61P 13/10(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D209; C07D405; A61K31; A61P13; A61P7		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNKI, CNABS, VEN, STN(REG, CAPLUS):前列腺增生, 叻噪, prostat+, +indole+		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1291976 A (橘生药品工业株式会社) 2001年 4月 18日 (2001 - 04 - 18) 参见权利要求1-3, 实施例5	1-10, 13-15
X	WO 9915202 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL) 1999年 4月 01日 (1999 - 04 - 01) 参见摘要, 实施例	1-10, 13-15
Y	WO 9915202 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL) 1999年 4月 01日 (1999 - 04 - 01) 参见摘要, 实施例	11-12
Y	US 2012165548 A1 (SANDOZ AG) 2012年 6月 28日 (2012 - 06 - 28) 说明书第7页图1, 第8页图3, 第9-10页图5	11-12
Y	CN 101993406 A (上海医药工业研究院等) 2011年 3月 30日 (2011 - 03 - 30) 参见说明书第[0004]段, [0018-][0019]段, [0028]段	12
X	US 2003166705 A1 (NITTA H 等) 2003年 9月 04日 (2003 - 09 - 04) 说明书第12页[0012]段	1-10, 13
A	WO 2012096904 A1 (WATSON PHARMACEUTICALS INC) 2012年 7月 19日 (2012 - 07 - 19) 参见全文	1-15
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2014年 8月 28日		2014年 9月 03日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国		邢维伟
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62086316

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2013061338 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD) 2013年 5月 02日 (2013 - 05 - 02) 参见全文	1-15

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/078980

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1291976	A	2001年 4月 18日	NO	20004277	A	2000年 9月 11日
				SK	12722000	A3	2001年 3月 12日
				WO	9943652	A1	1999年 9月 02日
				RU	2212404	C2	2003年 9月 20日
				PE	03292000	A1	2000年 4月 13日
				AR	014964	A1	2001年 4月 11日
				CA	2321547	A1	1999年 9月 02日
				DE	69916586	T2	2004年 9月 16日
				EP	1057813	A4	2001年 11月 21日
				PL	342477	A1	2001年 6月 04日
				US	6310086	B1	2001年 10月 30日
				HK	1036974	A1	2004年 12月 24日
				TW	1241293	B	2005年 10月 11日
				TW	1249525	B	2006年 2月 21日
				AU	2547899	A	1999年 9月 15日
				AU	766088	B2	2003年 10月 09日
				DK	1057813	T3	2004年 8月 16日
				HU	0100680	A3	2001年 9月 28日
				NZ	506497	A	2004年 12月 24日
				ES	2220043	T3	2004年 12月 01日
				EP	1057813	A1	2000年 12月 06日
				HU	0100680	A2	2001年 8月 28日
				CN	1157375	C	2004年 7月 14日
				AT	264841	T	2004年 5月 15日
				DE	69916586	D1	2004年 5月 27日
				NO	20004277	D0	2000年 8月 25日
				ZA	9901590	A	1999年 8月 27日
				JP	4342101	B2	2009年 10月 14日
				EP	1057813	B1	2004年 4月 21日
				BR	9908301	A	2000年 10月 31日
				CA	2321547	C	2010年 1月 19日
				NO	317257	B1	2004年 9月 27日
WO	9915202	A1	1999年 4月 01日	AU	9095998	A	1999年 4月 12日
US	2012165548	A1	2012年 6月 28日	CA	2772997	A1	2011年 3月 17日
				EP	2475634	A2	2012年 7月 18日
				US	8471039	B2	2013年 6月 25日
				WO	2011030356	A2	2011年 3月 17日
				WO	2011030356	A3	2011年 5月 05日
				JP	2013504563	A	2013年 2月 07日
CN	101993406	A	2011年 3月 30日	CN	101993406	B	2014年 1月 15日
US	2003166705	A1	2003年 9月 04日	EP	1293206	A1	2003年 3月 19日
				AU	5671401	A	2001年 11月 26日
				US	6849655	B2	2005年 2月 01日
				EP	1293206	A4	2005年 9月 21日
				WO	0187298	A1	2001年 11月 22日
WO	2012096904	A1	2012年 7月 19日	CA	2823655	A1	2012年 7月 19日
				MX	2013008137	A	2014年 3月 21日
				US	2012184591	A1	2012年 7月 19日
WO	2013061338	A1	2013年 5月 02日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)