

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480034196.0

[51] Int. Cl.

C07D 215/00 (2006.01)

C07D 219/00 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

[43] 公开日 2006年12月20日

[11] 公开号 CN 1882546A

[22] 申请日 2004.11.18

[21] 申请号 200480034196.0

[30] 优先权

[32] 2003.11.21 [33] US [31] 60/524,734

[86] 国际申请 PCT/US2004/038669 2004.11.18

[87] 国际公布 WO2005/051915 英 2005.6.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.19

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·林 J·K·布埃尔斯

B·穆诺兹 R·普拉茨托

N·斯托克 S·文卡特拉曼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 林 森

权利要求书 12 页 说明书 49 页

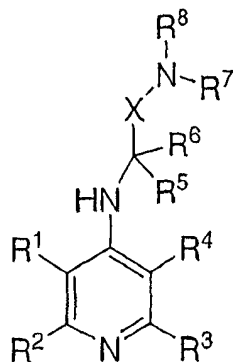
[54] 发明名称

用于治疗神经病疼痛的吡啶-4-基胺化合物

[57] 摘要

本发明涉及三唑并-哒嗪化合物在治疗神经病疼痛中的使用方法。本发明也涉及三唑并-哒嗪化合物在治疗精神病和心境障碍例如精神分裂症、焦虑、抑郁症、双相型障碍和恐慌，以及在治疗疼痛、帕金森病、认知机能障碍、癫痫、昼夜节律和睡眠障碍-例如轮班工作引起的睡眠障碍和时差症、药物成瘾、药物滥用、药物戒断和其它疾病中的用途。本发明也涉及选择性结合于Ca通道的 $\alpha_2\delta-1$ 亚单位的新的三唑并-哒嗪化合物。

1. 一种式(I)的化合物或其 N-氧化物及药学上可接受的盐,



(I)

其中

R<sup>1</sup> 选自

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) -C<sub>0-6</sub> 烷基-芳基,
- (d) -C<sub>0-6</sub> 烷基-杂芳基,
- (e) -C<sub>1-6</sub> 烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (f) -C<sub>0-6</sub> 烷基-C<sub>3-6</sub> 环烷基, 和
- (g) -杂 C<sub>0-6</sub> 烷基;

R<sup>2</sup> 选自

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) -C<sub>0-6</sub> 烷基-芳基,
- (d) -C<sub>0-6</sub> 烷基-杂芳基,
- (e) -C<sub>1-6</sub> 烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (f) -C<sub>0-6</sub> 烷基-C<sub>3-6</sub> 环烷基, 和
- (g) -杂 C<sub>0-6</sub> 烷基;

或者 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 连接以致于与它们连接的原子一起形成饱和或不饱和的具有 0-4 个杂原子的选自苯基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、-C<sub>1-6</sub> 烷基、-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、芳基、杂芳基和杂 C<sub>1-6</sub> 烷基的取代基任选单或二取代;

R<sup>3</sup> 选自

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) -C<sub>0-6</sub> 烷基-芳基,
- (d) -C<sub>0-6</sub> 烷基-杂芳基,
- (e) -C<sub>1-6</sub> 烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (f) -C<sub>0-6</sub> 烷基-C<sub>3-6</sub> 环烷基, 和
- (g) -杂 C<sub>0-6</sub> 烷基;

R<sup>4</sup> 选自

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) -C<sub>0-6</sub> 烷基-芳基,
- (d) -C<sub>0-6</sub> 烷基-杂芳基,
- (e) -C<sub>1-6</sub> 烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (f) -C<sub>0-6</sub> 烷基-C<sub>3-6</sub> 环烷基, 和
- (g) -杂 C<sub>0-6</sub> 烷基;

或者 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 连接以致于与它们连接的原子一起形成饱和或不饱和的具有 0-4 个杂原子的选自苯基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、-C<sub>1-6</sub> 烷基、-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、芳基、杂芳基和杂 C<sub>1-6</sub> 烷基的取代基任选单或二取代;

R<sup>5</sup> 选自

- (a) 氢,
- (b) -C<sub>0-6</sub> 烷基-芳基,
- (c) -C<sub>0-6</sub> 烷基-杂芳基,

(d) -C<sub>1-6</sub> 烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,

(e) -C<sub>0-6</sub> 烷基-C<sub>3-6</sub> 环烷基, 和

(f) -杂 C<sub>0-6</sub> 烷基;

其中 R<sup>5</sup> 选择方案(b)、(c)、(d)、(e)和(f)每一个用选自羟基、卤素、-NO<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 的取代基任选取代;

R<sup>6</sup> 选自

(a) 氢,

(b) -C<sub>1-3</sub> 烷基,

其中 R<sup>6</sup> 选择方案(b)用选自羟基、卤素、-NO<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 的取代基任选取代;

或者 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 连接以致于与它们连接的原子一起形成饱和或不饱和的具有 0-4 个杂原子的选自苯基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、-C<sub>1-6</sub> 烷基、-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、芳基、杂芳基和杂 C<sub>1-6</sub> 烷基的取代基任选单或二取代;

R<sup>7</sup> 选自

(a) 氢,

(b) -C<sub>0-3</sub> 烷基-芳基,

(c) -C<sub>0-3</sub> 烷基-杂芳基,

(d) -C<sub>1-6</sub> 烷基,

(e) -C<sub>0-3</sub> 烷基-C<sub>3-6</sub> 环烷基, 和

(f) -杂 C<sub>0-6</sub> 烷基;

其中 R<sup>7</sup> 选择方案(b)、(c)、(d)、(e)和(f)每一个用选自羟基、卤素、-NO<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 的取代基任选取代;

R<sup>8</sup> 选自

(a) 氢,

(b) -C<sub>0-3</sub> 烷基-芳基,

(c) -C<sub>0-3</sub> 烷基-杂芳基,

(d) -C<sub>1-6</sub> 烷基,

(e)  $-C_{0-3}$  烷基- $C_{3-6}$  环烷基, 和

(f) 杂  $C_{0-6}$  烷基;

其中  $R^8$  选择方案(b)、(c)、(d)、(e)和(f)每一个用选自羟基、卤素、 $-NO_2$  和  $CF_3$  的取代基任选取代;

或者  $R^6$  和  $R^8$  连接以致于与它们连接的原子一起形成饱和或不饱和的具有 1-4 个杂原子的选自苯基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、芳基、杂芳基和杂  $C_{1-6}$  烷基的取代基任选单或二取代;

或者  $R^7$  和  $R^8$  连接以致于与它们连接的原子一起形成饱和或不饱和的具有 0-4 个杂原子的选自苯基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、芳基、杂芳基和杂  $C_{1-6}$  烷基的取代基任选单或二取代;

$R^9$  选自

(a)  $C_{1-6}$  烷基,

(b)  $C_{3-6}$  环烷基,

(c) 芳基, 和

(d) 杂芳基; 和

X 选自

(a)  $C_{1-6}$  亚烷基,

(b) O,

(c) S,

(d)  $S(O)_2$ ,

(e)  $NR^9$ , 和

(f)  $C(O)$ ,

条件是  $R^1$  和  $R^2$  或者  $R^3$  和  $R^4$  必须连接在一起形成环。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中

$R^1$  选自

(a) 氢,

- (b) 苯基或萘基,
- (c)  $-C_{1-6}$  烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (d)  $-O-C_{1-6}$  烷基; 和

$R^2$  选自

- (a) 氢,
- (b) 苯基或萘基,
- (c)  $-C_{1-6}$  烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (d)  $-O-C_{1-6}$  烷基;

或者  $R^1$  和  $R^2$  连接以致于与它们连接的原子一起形成选自苯基、萘基和环己基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-NO_2$  和  $-CF_3$  的取代基任选单或二取代。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中

$R^1$  和  $R^2$  连接以致于与它们连接的原子一起形成选自苯基、萘基和环己基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-NO_2$  和  $-CF_3$  的取代基任选单或二取代。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中:

$R^3$  选自

- (a) 氢,
- (b) 苯基或萘基,
- (c)  $-C_{1-6}$  烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (d)  $-O-C_{1-6}$  烷基; 和

$R^4$  选自

- (a) 氢,
- (b) 苯基、萘基或吡啶基,
- (c)  $-C_{1-6}$  烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (d)  $-O-C_{1-6}$  烷基;

或者  $R^3$  和  $R^4$  连接以致于与它们连接的原子一起形成选自苯基和环己基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、

-NO<sub>2</sub>和-CF<sub>3</sub>的取代基任选单或二取代。

5. 权利要求4的化合物，其中：

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>连接以致于与它们连接的原子一起形成选自苯基和环己基的环，所述环用独立选自羟基、卤素、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-NO<sub>2</sub>和-CF<sub>3</sub>的取代基任选单或二取代。

6. 权利要求1的化合物，其中：

R<sup>5</sup>选自

- (a) 氢，
- (b) -C<sub>1-3</sub>烷基，
- (c) 苯基或萘基，
- (d) -C<sub>3-6</sub>环烷基。

7. 权利要求1的化合物，其中：

R<sup>6</sup>选自

- (a) 氢，
- (b) -C<sub>1-3</sub>烷基；

R<sup>7</sup>选自

- (a) 氢，
- (b) -C<sub>1-6</sub>烷基，
- (c) -C<sub>1-4</sub>烷基苯基；和

R<sup>8</sup>选自

- (a) 氢，
- (b) -C<sub>1-6</sub>烷基；

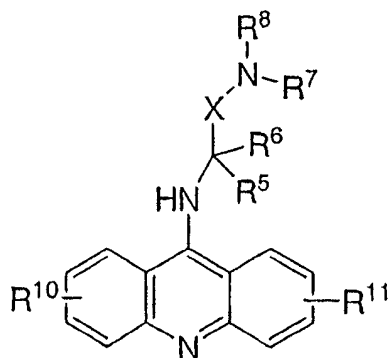
或者 R<sup>6</sup>和R<sup>8</sup>连接以致于与它们连接的原子一起形成用选自羟基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基和-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基任选单或二取代的哌啶或吡啶或环；

或者 R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>连接以致于与它们连接的原子一起形成用选自羟基、-OC<sub>1-6</sub>烷基和-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基任选单或二取代的哌啶、吗啉、吡啶、吡唑、咪唑或四唑环。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中:

X 为  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

9. 权利要求 1 的式 II 的化合物



II

其中:

$R^5$  选自

- (a) 氢,
- (b)  $-\text{C}_{1-3}$  烷基,
- (c) 苯基或萘基,
- (d)  $-\text{C}_{3-6}$  环烷基;

$R^6$  为

- (a) 氢,
- (b)  $-\text{C}_{1-3}$  烷基;

$R^7$  选自

- (a) 氢,
- (b)  $-\text{C}_{1-4}$  烷基,
- (c)  $-\text{C}_{1-2}$  烷基苯基;

$R^8$  为  $-\text{C}_{1-4}$  烷基;

$R^{10}$  和  $R^{11}$  每一个选自氢、羟基、卤素、 $-\text{C}_{1-3}$  烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$  烷基、 $-\text{NO}_2$  和  $-\text{CF}_3$ ; 和

X 为  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

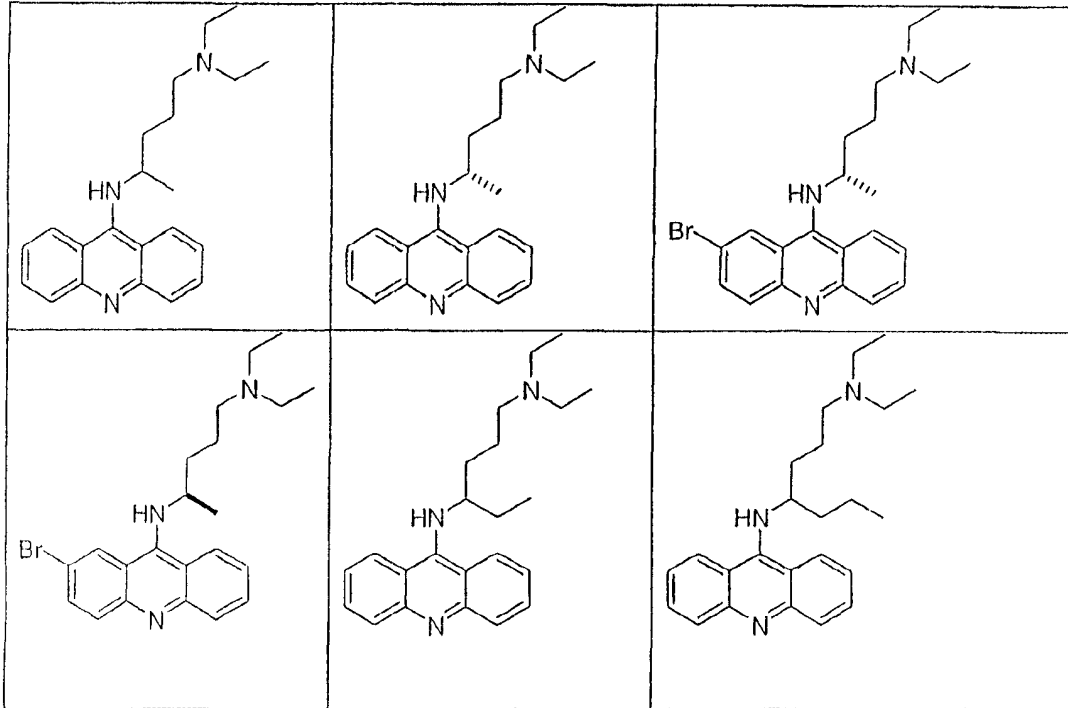
10. 权利要求 9 的化合物, 其中:

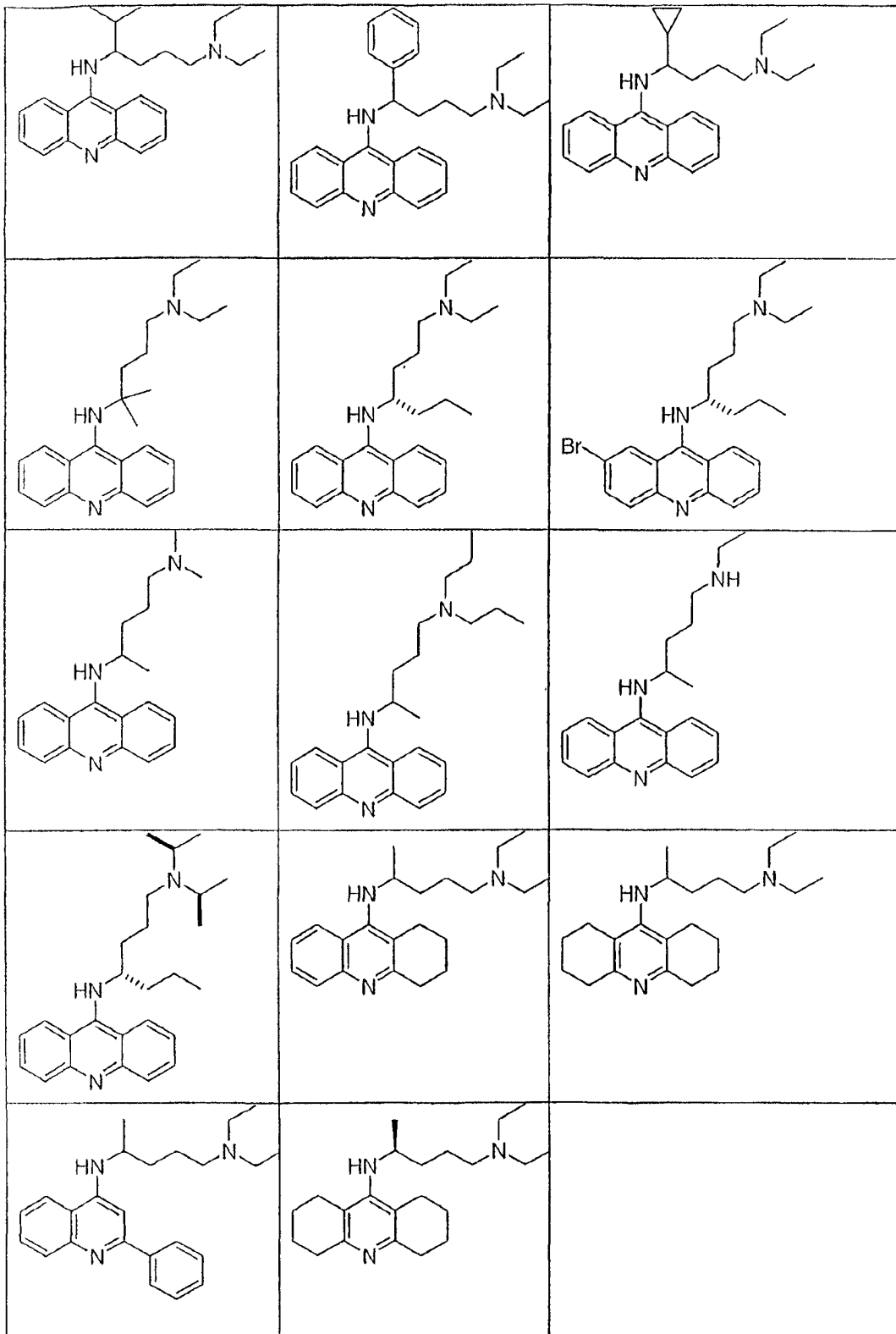
$R^6$  为氢。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中:

$R^5$  选自  $-C_{1-3}$  烷基、苯基、萘基和  $C_{3-6}$  环烷基。

12. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:





或其药学上可接受的盐。

13. 一种用于治疗由结合电压控制的钙通道的  $\alpha_2\delta$  亚单位介导的

适应症的药用组合物，所述药用组合物包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

14. 权利要求 16 的组合物，所述组合物另外包含 i) 阿片激动剂，ii) 阿片拮抗剂，iii) mGluR5 拮抗剂，iv) 5HT 受体激动剂，v) 5HT 受体拮抗剂，vi) 钠通道拮抗剂，vii) NMDA 受体激动剂，viii) NMDA 受体拮抗剂，ix) COX-2 选择性抑制剂，x) NK1 拮抗剂，xi) 非甾体抗炎药，xii) GABA-A 受体调节剂，xiii) 多巴胺激动剂，xiv) 多巴胺拮抗剂，xv) 选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂，xvi) 三环抗抑郁药，xvii) 去甲肾上腺素调节剂，xviii) L-DOPA，xix) 丁螺环酮，xx) 锂盐，xxi) 丙戊酸盐，xxii) 加巴喷丁，xxiii) 奥氮平，xxiv) 烟酸类激动剂，xxv) 烟酸类拮抗剂，xxvi) 毒蕈碱激动剂，xxvii) 毒蕈碱拮抗剂，xxviii) 选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SSNRI)，xxix) 海洛因取代药物，xxx) 戒酒硫，或 xxxi) 阿坎酸。

15. 权利要求 1 的组合物，其中所述海洛因取代药物为美沙酮、左- $\alpha$ -醋美沙朵、丁丙诺啡或纳曲酮。

16. 一种治疗神经病疼痛的方法，所述方法包括给予有效量的权利要求 1 的化合物的步骤。

17. 一种治疗或预防疼痛的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

18. 一种治疗或预防疼痛障碍的方法，其中所述疼痛障碍为急性痛、顽固性疼痛、慢性痛、炎性疼痛或神经病疼痛，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

19. 一种治疗或预防焦虑症、抑郁症、双相型障碍、精神病、药物戒断、烟草戒断、记忆丧失、认知损伤、痴呆、阿耳茨海默氏病、精神分裂症或恐慌的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

20. 一种治疗或预防锥体外运动机能障碍的方法，所述方法包括

给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

21. 权利要求 20 的方法，其中所述锥体外运动机能障碍为帕金森病、进行性肌上麻痹、亨廷顿病、吉累斯·德拉图雷特综合征或迟发性运动障碍。

22. 一种治疗或预防焦虑性障碍的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

23. 权利要求 22 的方法，其中所述焦虑性障碍为恐慌发作、广场恐怖症或特异性恐怖症、强迫性神经失调、创伤后应激障碍、急性应激障碍、普遍化焦虑性障碍、摄食障碍、物质诱导的焦虑性障碍或非特异性焦虑性障碍。

24. 一种治疗或预防神经病疼痛的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

25. 一种治疗或预防帕金森病的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

26. 一种治疗或预防抑郁症的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

27. 一种治疗或预防癫痫的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

28. 一种治疗或预防炎性疼痛的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

29. 一种治疗或预防认知机能障碍的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐

的步骤。

30. 一种治疗或预防药物成瘾、药物滥用和药物戒断的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

31. 一种治疗或预防双相型障碍的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

32. 一种治疗或预防昼夜节律和睡眠障碍的方法，所述方法包括给予治疗有效量或预防有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

33. 权利要求 32 的方法，其中所述昼夜节律和睡眠障碍为轮班工作引起的睡眠障碍或时差症。

## 用于治疗神经病疼痛的吡啶-4-基胺化合物

### 发明背景

### 发明领域

本发明涉及吡啶-4-基胺化合物和它们的使用方法。本发明尤其涉及吡啶-4-基胺化合物在治疗神经病疼痛中的使用方法。

### 相关领域

许多生理过程(包括哺乳动物神经系统中的神经传递)中的主要机制是电压控制的钙通道(“VGCC”),也称作电压敏感钙通道(“VSCC”)的开放和关闭。通过装配亚单位类例如 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 形成这样的VGCC。在 $\alpha 2$ 类中的一个亚单位为 $\alpha_2 \delta$ 亚单位。通过组分亚单位的活性可调节钙通道的活性。例如,已知加巴喷丁高亲和力结合于 $\alpha_2 \delta$ 亚单位。已知这种 $\alpha_2 \delta$ 蛋白有四种同工型,加巴喷丁高亲和力结合于这些当中的2种( $\alpha_2 \delta -1$ 和 $\alpha_2 \delta -2$ )。引起加巴喷丁效力和副作用的这两种活性的相对重要性是未知的。呈现高亲和力结合于电压控制钙通道的 $\alpha_2 \delta$ 亚单位的化合物已显示有效用于治疗例如神经病疼痛。参见*J. Biol. Chem.*, 271(10): 5768-5776 (1996)和*J. Med. Chem.*, 41: 1838-1845 (1998)。尽管如此,如果一种同工型更多控制通道调节,而另一种同工型更少控制,那么选择性控制同工型的化合物可能更有效并且呈现更少的副作用。

因此,合乎需要的是发现呈现高亲和力结合于电压控制钙通道的 $\alpha_2 \delta$ 亚单位的其它化合物以提供治疗神经病疼痛的新药物。另外,这样的化合物可用于治疗精神病和心境障碍例如精神分裂症、焦虑、抑郁症、双相型障碍和恐慌,以及用于治疗疼痛、帕金森病、认知机能障碍、癫痫、昼夜节律和睡眠障碍-例如轮班工作引起的睡眠障碍和时差症、药物成瘾、药物滥用、药物戒断和其它疾病。

国际专利公开 WO 01/88101 描述了用于表达  $\alpha_2\delta_2$  钙通道亚单位的细胞系。

在 MM.J. Duflos 等, *Tetrahedron Lett.*, 3453-3454 (1973) 中描述了 6-甲基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪。在 R.Rips 等, *J. Org. Chem.*, 24:551-554 (1959) 中描述了 1,4,5,7-四甲基-6-苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪、1,4,5-三甲基-6,7-二苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪、5,7-二甲基-1,4,6-三苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪、5-甲基-1,4,6,7-四苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪、1,4-双-(4-甲氧基-苯基)-5,7-二甲基-6-苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪、1,4-双-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-6,7-二苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪和 1,4-二乙基-5,7-二甲基-6-苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪。在 W.L. Mosby, *J. Chem. Soc.*, 3997-4003 (1957) 中描述了 1,4,5,7-四甲基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪、*N*-(1,4,5,7-四甲基-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪-6-基)-苯甲酰胺、1,4,5,7-四甲基-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪-6-基胺苦味酸盐和 1,4,5,7-四甲基-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪-6-基胺。在 R. Rips 等, *J. Org. Chem.*, 24:372-374 (1959) 中描述了 5,7-二甲基-6-苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪。

在 F. Fuentes-Rodriguez 等, *J. Chem. Res. Miniprint*, 11:2901-2914 (1987) 中描述了 5,7-二甲基-2-苯甲酰甲基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪鎏溴化物(也称作 5,7-二甲基-2-(2-氧代-2-苯基-乙基)-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪-2-鎏溴化物)和 2-(2-甲氧基羰基乙烯基)-5,7-二甲基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪鎏四氟硼酸盐。在 T. Hernandez 等, *J. Chem. Soc., Perkins Trans.*, 1:899-902(1985) 和 F.F. Rodriguez 等, *J. Chem. Res. Miniprint*, 11:3001-3001 (1987) 中描述了 5,7-二苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪。在 T. Hernandez 等, *J. Chem. Soc., Perkins Trans.*, 1:899-902(1985)、F. Fuentes-Rodriguez 等, *J. Chem. Res. Miniprint*, 11:2901-2914 (1987) 和 R. von Kreher 等, *Angew Chem.*, 82:958 (1970) 中描述了 5,6,7-三甲基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪。

在 T. Uchida 等, *J. Heterocycl. Chem.*, 15:1303-1307 (1978) 中描述了 1,4-二苯基-7,8,9,10-四氢-吡嗪并[4,5-*a*]中氮茛(也称作 1,4-二苯基-

5,6,7,8-四氢-2,3,8a-三氮杂-茛)和 5-甲基-1,4-二苯基-7,8,9,10-四氢-吡嗪并[4,5-*a*]中氮茛(也称作 9-甲基-1,4-二苯基-5,6,7,8-四氢-2,3,8a-三氮杂-茛)。在 T. Uchida 等, *J. Heterocycl. Chem.*, 15:241-248(1978)中描述了 6-苄基-1,4-二苯基-5-对-甲苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪、6-苄基-5-(2-氯-苯基)-1,4-二苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪、1,4,5,6,7-五苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪、6,7,10,11-四苯基-吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-*a*]喹啉(也称作 6,7,10,11-四苯基-5,8,9,11a-四氮杂-苯并[*a*]茛)、11-(4-硝基-苯基)-6,7,10-三苯基-吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-*a*]喹啉(也称作 11-(4-硝基-苯基)6,7,10-三苯基-5,8,9,11a-四氮杂-苯并[*a*]茛)和 6-苄基-1,4,5-三苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪。

在 K.T. Potts 等, *J. Org. Chem.*, 42:1639-1644 (1977)中描述了 9,12-二苯基-吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-*a*]异喹啉、5-甲基硫烷基-1,4,6,7-四苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪和 1,4,6,7-四苯基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪-5-甲酸乙酯。在 K.T. Potts 等, *J. Org. Chem.*, 44:977-979 (1979)中描述了 7,10-二苯基-吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-*a*]喹啉和 11,14-二苯基-吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-*f*]菲啶(也称作 9,12-二苯基-10,11,13a-三氮杂-茛并[1,2-*l*]菲)。

在 Kumashiro 等, *Nippon Kagaku Zasshi.*, 82:1072-1074 (1961)中描述了 1-氧代-7-氧基-6b,11b-二氢(吡嗪并[4',5'-*c*]-吡咯并)[2.1-*c*]苯并噁嗪-1,4(也称作 11-羟基-5-氧杂-8,9,11a-三氮杂-苯并[*a*]茛-6-酮)。在 M. Noguchi 等, *J. Heterocycl. Chem.*, 22:1049-1053(1985)中描述了 10-甲基-1,4-二苯基-8,9-二氢-7*H*-苯并(*ef*)吡嗪并[4,5-*a*]环(*cycl*)[3.3.2]吡嗪和 11-甲基-1,4-二苯基-7,8,9,10-四氢环庚烷(*ef*)吡嗪并[4,5-*a*]环(*cycl*)[3.3.2]吡嗪。

在 S. Inel 等, *Tetrahedron*, 40:3979-3986 (1984)中描述了 1,4-二氯-5,6,7-三甲基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪、1-氯-4-乙氧基-5,6,7-三甲基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪、1-氯-5,6,7-三甲基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪鎘氯化物、1-乙氧基-2,5,6,7-四甲基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]吡嗪鎘四氟硼酸盐、1-

乙氧基-5,6,7-三甲基-2*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*d*]哒嗪鎓四氟硼酸盐、1-乙氧基-3-乙基-5,6,7-三甲基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]哒嗪鎓四氟硼酸盐和 1-乙氧基-5,6,7-三甲基-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]哒嗪。

在 K. Matsumoto 等, *J. Heterocycl. Chem.*, 25:1793-1801 (1988)中描述了 5-氟基-1,4-二甲基哒嗪并[4,5-*a*]中氮茛(也称作 1,4-二甲基-2,3,8*a*-三氮杂-茛-9-脞)、1,4-二甲基-6-苄基-2,3,8*a*-三氮杂-茛-9-脞、6-苯甲酰基-1,4-二甲基-2,3,8*a*-三氮杂-茛-9-脞、6-苄基-1,4-二苄基-2,3,8*a*-三氮杂-茛-9-脞和 1,4,6-三甲基-2,3,8*a*-三氮杂-茛-9-脞。在 K. Matsumoto 等, *J. Heterocycl. Chem.*, 25:1793-1801 (1988)和 K. Matsumoto 等, *Heterocycles*, 20:1525-1529 (1983)中描述了 5-氟基-1,4-二苄基哒嗪并[4,5-*a*]中氮茛(也称作 1,4-二苄基-2,3,8*a*-三氮杂-茛-9-脞)。在 K. Matsumoto 等, *J. Heterocycl. Chem.*, 25:1793-1801 (1988)、K. Matsumoto 等, *Heterocycles*, 34:2239-2242 (1992)、K. Matsumoto 等, *Heterocycles*, 20:1525-1529 (1983)和 K. Matsumoto 等, *Can. J. Chem.*, 71:529-533 (1993)中描述了 6-甲基-1,4-二苄基-2,3,8*a*-三氮杂-茛-9-脞、6-苯甲酰基-1,4-二苄基-2,3,8*a*-三氮杂-茛-9-脞和 1,4,6-三苄基-2,3,8*a*-三氮杂-茛-9-脞。在 K. Matsumoto 等, *Heterocycles*, 34:2239-2242 (1992)和 K. Matsumoto 等, *Can. J. Chem.*, 71:529-533 (1993)中描述了 5,7-二甲基-1,4-二苄基-2,3,8*a*-三氮杂-茛-9-脞和 9,12-二苄基-哒嗪并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-*a*]异喹啉-8-脞。

在 I.A. Chaudhry 等, *Aust. J. Chem.*, 35:1185-11201 (1982)中描述了 3,12,13,17-四甲基-7<sup>2</sup>,7<sup>3</sup>-二氮杂苯并[*g*]卟啉-2,18-二丙酸二甲基酯。在 W. Losel 等, *Chem. Ber.*, 118:413-427(1985)中描述了 5,6-二氢-2,3-二甲氧基哒嗪并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-*a*]异喹啉-9-醇、5,6-二氢-2,3-二甲氧基哒嗪并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-*a*]异喹啉-9-醇-盐酸盐和 3-甲基-6,9-二苄基噻唑并[3',2':1,2]吡咯并[3,4-*d*]吡啶(也称作 1-甲基-4,7-二苄基-3-硫杂-5,6,8*a*-三氮杂-环戊烷并[*a*]茛)。在 N. Abe 等, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 55:200-203 (1982)中描述了 1,4-二苄基哒嗪并[4',5':3,4]吡咯并

[2,1-*b*]苯并噻唑(也称作 1,4-二苯基-5-硫杂-2,3,9b-三氮杂-茚并[2,1-*a*]茚)。

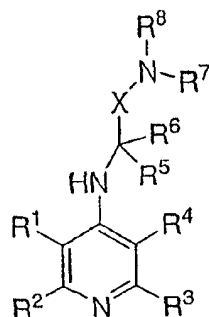
尽管如此,需要发现呈现高亲和力结合(尤其是选择性结合)于电压控制钙通道的  $\alpha_2\delta$  亚单位的吡啶-4-基胺化合物以提供治疗神经病疼痛以及精神病和心境障碍例如精神分裂症、焦虑、抑郁症、双相型障碍和恐慌,以及治疗疼痛、帕金森病、认知机能障碍、癫痫、昼夜节律和睡眠障碍-例如轮班工作引起的睡眠障碍和时差症、药物成瘾、药物滥用、药物戒断和其它疾病的新药物。

### 发明概述

本发明涉及吡啶-4-基胺化合物在治疗神经病疼痛中的使用方法。本发明也涉及吡啶-4-基胺化合物在治疗精神病和心境障碍例如精神分裂症、焦虑、抑郁症、双相型障碍和恐慌,以及在治疗疼痛、帕金森病、认知机能障碍、癫痫、昼夜节律和睡眠障碍-例如轮班工作引起的睡眠障碍和时差症、药物成瘾、药物滥用、药物戒断和其它疾病中的用途。本发明也涉及选择性结合于 Ca 通道的  $\alpha_2\delta-1$  亚单位的新的吡啶-4-基胺化合物。

### 发明详述

一方面本发明涉及以下式(I)的化合物或其 N-氧化物及药学上可接受的盐,



(I)

其中

R<sup>1</sup> 选自

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) -C<sub>0-6</sub> 烷基-芳基,
- (d) -C<sub>0-6</sub> 烷基-杂芳基,
- (e) -C<sub>1-6</sub> 烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (f) -C<sub>0-6</sub> 烷基-C<sub>3-6</sub> 环烷基, 和
- (g) -杂 C<sub>0-6</sub> 烷基;

R<sup>2</sup> 选自

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) -C<sub>0-6</sub> 烷基-芳基,
- (d) -C<sub>0-6</sub> 烷基-杂芳基,
- (e) -C<sub>1-6</sub> 烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (f) -C<sub>0-6</sub> 烷基-C<sub>3-6</sub> 环烷基, 和
- (g) -杂 C<sub>0-6</sub> 烷基;

或者 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 连接以致于与它们连接的原子一起形成饱和或不饱和的具有 0-4 个杂原子的选自苯基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、-C<sub>1-6</sub> 烷基、-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、芳基、杂芳基和杂 C<sub>1-6</sub> 烷基的取代基任选单或二取代;

R<sup>3</sup> 选自

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) -C<sub>0-6</sub> 烷基-芳基,
- (d) -C<sub>0-6</sub> 烷基-杂芳基,
- (e) -C<sub>1-6</sub> 烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (f) -C<sub>0-6</sub> 烷基-C<sub>3-6</sub> 环烷基, 和
- (g) -杂 C<sub>0-6</sub> 烷基;

R<sup>4</sup>选自

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) -C<sub>0-6</sub> 烷基-芳基,
- (d) -C<sub>0-6</sub> 烷基-杂芳基,
- (e) -C<sub>1-6</sub> 烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (f) -C<sub>0-6</sub> 烷基-C<sub>3-6</sub> 环烷基, 和
- (g) -杂 C<sub>0-6</sub> 烷基;

或者 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 连接以致于与它们连接的原子一起形成饱和或不饱和的具有 0-4 个杂原子的选自苯基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、-C<sub>1-6</sub> 烷基、-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、芳基、杂芳基和杂 C<sub>1-6</sub> 烷基的取代基任选单或二取代;

R<sup>5</sup>选自

- (a) 氢,
- (b) -C<sub>0-6</sub> 烷基-芳基,
- (c) -C<sub>0-6</sub> 烷基-杂芳基,
- (d) -C<sub>1-6</sub> 烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (e) -C<sub>0-6</sub> 烷基-C<sub>3-6</sub> 环烷基, 和
- (f) -杂 C<sub>0-6</sub> 烷基;

其中 R<sup>5</sup> 选择方案(b)、(c)、(d)、(e)和(f)每一个用选自羟基、卤素、-NO<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 的取代基任选取代;

R<sup>6</sup>选自

- (a) 氢,
- (b) -C<sub>1-3</sub> 烷基,

其中 R<sup>6</sup> 选择方案(b)用选自羟基、卤素、-NO<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 的取代基任选取代;

或者 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 连接以致于与它们连接的原子一起形成饱和或不饱和的具有 0-4 个杂原子的选自苯基的环, 所述环用独立选自羟基、卤

素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、芳基、杂芳基和杂  $C_{1-6}$  烷基的取代基任选单或二取代;

$R^7$  选自

- (a) 氢,
- (b)  $-C_{0-3}$  烷基-芳基,
- (c)  $-C_{0-3}$  烷基-杂芳基,
- (d)  $-C_{1-6}$  烷基,
- (e)  $-C_{0-3}$  烷基- $C_{3-6}$  环烷基, 和
- (f) 杂  $C_{0-6}$  烷基;

其中  $R^7$  选择方案(b)、(c)、(d)、(e)和(f)每一个用选自羟基、卤素、 $-NO_2$  和  $CF_3$  的取代基任选取代;

$R^8$  选自

- (a) 氢,
- (b)  $-C_{0-3}$  烷基-芳基,
- (c)  $-C_{0-3}$  烷基-杂芳基,
- (d)  $-C_{1-6}$  烷基,
- (e)  $-C_{0-3}$  烷基- $C_{3-6}$  环烷基, 和
- (f) 杂  $C_{0-6}$  烷基;

其中  $R^8$  选择方案(b)、(c)、(d)、(e)和(f)每一个用选自羟基、卤素、 $-NO_2$  和  $CF_3$  的取代基任选取代;

或者  $R^6$  和  $R^8$  连接以致于与它们连接的原子一起形成饱和或不饱和的具有 1-4 个杂原子的选自苯基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、芳基、杂芳基和杂  $C_{1-6}$  烷基的取代基任选单或二取代;

或者  $R^7$  和  $R^8$  连接以致于与它们连接的原子一起形成饱和或不饱和的具有 0-4 个杂原子的选自苯基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、芳基、杂芳基和杂  $C_{1-6}$  烷基的取代基任选单或二取代;

$R^9$  选自

- (a)  $C_{1-6}$  烷基,
- (b)  $C_{3-6}$  环烷基,
- (c) 芳基, 和
- (d) 杂芳基; 和

X 选自

- (a)  $C_{1-6}$  亚烷基,
- (b) O,
- (c) S,
- (d)  $S(O)_2$ ,
- (e)  $NR^9$ , 和
- (f)  $C(O)$ ,

条件是  $R^1$  和  $R^2$  或者  $R^3$  和  $R^4$  必须连接在一起形成环。

在这个实施方案中存在一种类型, 其中:

$R^1$  选自

- (a) 氢,
- (b) 苯基或萘基,
- (c)  $-C_{1-6}$  烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (d)  $-O-C_{1-6}$  烷基; 和

$R^2$  选自

- (a) 氢,
- (b) 苯基或萘基,
- (c)  $-C_{1-6}$  烷基, 由 1、2 或 3 个卤原子任选取代,
- (d)  $-O-C_{1-6}$  烷基;

或者  $R^1$  和  $R^2$  连接以致于与它们连接的原子一起形成选自苯基、萘基和环己基的环, 所述环用独立选自羟基、卤素、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-NO_2$  和  $-CF_3$  的取代基任选单或二取代。

在这个类型中存在一个亚类型, 其中:

$R^1$  和  $R^2$  连接以致于与它们连接的原子一起形成选自苯基、萘基和环己基的环，所述环用独立选自羟基、卤素、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-NO_2$  和  $-CF_3$  的取代基任选单或二取代。

在这个实施方案中存在另一种类型，其中：

$R^3$  选自

- (a) 氢，
- (b) 苯基或萘基，
- (c)  $-C_{1-6}$  烷基，由 1、2 或 3 个卤原子任选取代，
- (d)  $-O-C_{1-6}$  烷基；和

$R^4$  选自

- (a) 氢，
- (b) 苯基、萘基或吡啶基，
- (c)  $-C_{1-6}$  烷基，由 1、2 或 3 个卤原子任选取代，
- (d)  $-O-C_{1-6}$  烷基；

或者  $R^3$  和  $R^4$  连接以致于与它们连接的原子一起形成选自苯基和环己基的环，所述环用独立选自羟基、卤素、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-NO_2$  和  $-CF_3$  的取代基任选单或二取代。

在这个类型中存在一个亚类型，其中：

$R^3$  和  $R^4$  连接以致于与它们连接的原子一起形成选自苯基和环己基的环，所述环用独立选自羟基、卤素、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-NO_2$  和  $-CF_3$  的取代基任选单或二取代。

在这个实施方案中存在另一种类型，其中：

$R^5$  选自

- (a) 氢，
- (b)  $-C_{1-3}$  烷基，
- (c) 苯基或萘基，
- (d)  $-C_{3-6}$  环烷基。

在这个实施方案中存在另一种类型，其中：

$R^6$  选自

- (a) 氢,
- (b)  $-C_{1-3}$  烷基。

在这个实施方案中存在另一种类型, 其中:

$R^7$  选自

- (a) 氢,
- (b)  $-C_{1-6}$  烷基,
- (c)  $-C_{1-4}$  烷基苯基。

在这个实施方案中存在一种类型, 其中:

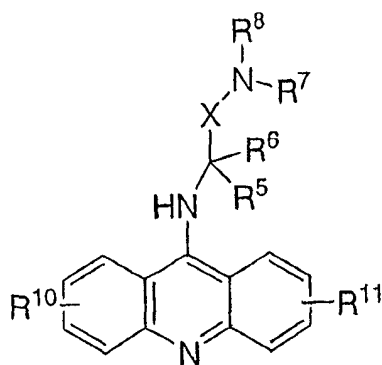
$R^8$  选自

- (a) 氢,
- (b)  $-C_{1-6}$  烷基。

在这个实施方案中存在另一种类型, 其中:

X 为  $CH_2CH_2CH_2$ 。

在这个实施方案中存在一类以下式 II 的化合物:



II

其中

$R^5$  选自

- (a) 氢,
- (b)  $-C_{1-3}$  烷基,
- (c) 苯基或萘基,

(d)  $-C_{3-6}$  环烷基;

$R^6$  为

(a) 氢,

(b)  $-C_{1-3}$  烷基;

$R^7$  选自

(a) 氢,

(b)  $-C_{1-4}$  烷基,

(c)  $-C_{1-2}$  烷基苯基;

$R^8$  为  $-C_{1-4}$  烷基;

$R^{10}$  和  $R^{11}$  每一个选自氢、羟基、卤素、 $-C_{1-3}$  烷基、 $-O-C_{1-3}$  烷基、 $-NO_2$  和  $-CF_3$ ; 和

X 为  $CH_2CH_2CH_2$ 。

在这个类型中存在一个亚类型, 其中:

$R^6$  为氢。

在这个亚类型中存在一个类型, 其中:

$R^5$  选自  $-C_{1-3}$  烷基、苯基、萘基和  $-C_{3-6}$  环烷基。

在此使用的“烷基”以及具有前缀“alk”的其它基团例如烷氧基、链烷酰基、链烯基、炔基等意指可为线形或支化或其组合的碳链。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲和叔丁基、戊基、己基、庚基等。“链烯基”、“炔基”等术语包括含有至少一个不饱和 C-C 键的碳链。

术语“环烷基”意指不含有杂原子的碳环, 包括单、二和三环饱和碳环以及稠合环系统。这样的稠合环系统可包含一个部分或完全不饱和的环例如苯环以形成稠合环系统例如苯并稠合的碳环。环烷基包括这样的稠合环系统例如螺稠合的环系统。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢萘、金刚烷、2,3-二氢化茛基、茛基、茛基、1,2,3,4-四氢萘等。类似地, “环烯基”意指不含有杂原子和含有至少一个非芳族 C-C 双键的碳环, 包括单、二和

三环部分饱和的碳环以及苯并稠合的脂环烯。环烯基的实例包括环己烯基、茛基等。

术语“芳基”意指为单环或多环稠合在一起的芳族取代基。当形成多环时，至少一个组成环为芳族。优选的芳基取代基为苯基和萘基。

除非另外具体指明，术语“环烷氧基”包括通过短的  $C_{1-2}$  烷基长度连接于氧连接原子的环烷基。

术语“ $C_{0-6}$  烷基”包括含有 6、5、4、3、2、1 个碳原子或无碳原子的烷基。当烷基为末端基团时不含碳原子的烷基为氢原子取代基并且当烷基为桥连基团时为直接键。

除非另外具体指明，术语“杂”包括一个或多个 O、S 或 N 原子。例如杂环烷基和杂芳基包括在环中含有一个或多个 O、S 或 N 原子(包括这样原子的混合)的环系统。杂原子替代环碳原子。因此，例如杂环  $C_5$  烷基为含有 4 个碳原子至无碳原子的 5 元环。杂芳基的实例包括吡啶基、喹啉基、异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹喔啉基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基(benzthienyl)、吡咯基、吲哚基、吡唑基、吲唑基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基和四唑基。杂环烷基的实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、咪唑啉基、吡咯烷-2-酮、哌啶-2-酮和硫代吗啉基。

术语“杂  $C_{0-4}$  烷基”意指含有 3、2、1 个碳原子或无碳原子的杂烷基。然而，必须存在至少一个杂原子。因此作为实例，不含有碳原子但含一个 N 原子的杂  $C_{0-4}$  烷基如果为桥联基团应为-NH-，如果是末端基团应为-NH<sub>2</sub>。类似的桥联或末端基团对于 O 或 S 杂原子是显而易见的。

除非另外具体指明，术语“胺”包括用  $C_{0-6}$  烷基取代的伯、仲和叔胺。

除非另外具体指明，术语“羰基”包括当羰基为末端基团时的C<sub>0-6</sub>烷基取代基。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘原子。

术语“任选取代的”打算包括取代和未取代的两者。因此，例如任选取代的芳基可表示五氟苯基或苯基环。另外，任选取代的多重部分例如烷基芳基打算意指所述芳基和烷基被任选取代。如果多重部分中仅有一个部分被任选取代，那么它将具体描述例如“烷基芳基，所述芳基用卤素或羟基任选取代”。

在此描述的化合物含有一个或多个双键并因此可产生顺/反异构体以及其它的构象异构体。本发明包括所有这样可能的异构体以及这样异构体的混合物。

在此描述的化合物可含有一个或多个不对称中心并因此可产生非对映体和光学异构体。本发明包括所有这样可能的非对映体以及它们的外消旋混合物、它们基本上纯的拆分的对映体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐的用途。以上式 I 未显示在特定位置上的明确的立体化学。本发明包括式 I 的所有立体异构体及其药学上可接受的盐的用途。另外，也包括立体异构体的混合物以及分离的具体立体异构体。在用于制备这样化合物的合成方法期间或者在使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异构化方法中，这样方法的产物可以是立体异构体的混合物。

术语“药学上可接受的盐”指从药学上可接受的非毒性碱或酸制备的盐。当用于本发明的化合物为酸性时，其相应的盐可便利地自药学上可接受的非毒性碱包括无机碱和有机碱制备。衍生于这样的无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜(Cu(II)和 Cu(I))、正铁、亚铁、锂、镁、锰(Mn(III)和 Mn(II))、钾、钠、锌等盐。特别优选的是铵、钙、镁、钾和钠盐。衍生于药学上可接受的有机非毒性碱的盐包括伯、仲和叔胺以及环状胺和取代胺例如天然存在的和合成的取代胺的盐。可由其形成盐的其它药学上可接受的有机非毒性碱包括离子交

换树脂例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氮丁三醇等。

当用于本发明的化合物为碱性时，其相应的盐可便利地自药理学上可接受的非毒性酸包括无机和有机酸制备。这样的酸包括例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、枸橼酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏液酸、硝酸、双羧萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对-甲苯磺酸等。尤其优选的是枸橼酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

使用本发明的吡啶-4-基胺化合物的药用组合物包含作为活性成分的由式 I 表示的化合物(或其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体和任选其它的治疗成分或佐剂。这样另外的治疗成分包括例如 i) 阿片激动剂或拮抗剂，ii) 钙通道拮抗剂，iii) 5HT 受体激动剂或拮抗剂，iv) 钠通道拮抗剂，v) NMDA 受体激动剂或拮抗剂，vi) COX-2 选择性抑制剂，vii) NK1 拮抗剂，viii) 非甾体抗炎药(“NSAID”)，ix) GABA-A 受体调节剂，x) 多巴胺激动剂或拮抗剂，xi) 选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(“SSRI”)和/或选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂(“SSNRI”)，xii) 三环抗抑郁药，xiv) 去甲肾上腺素调节剂，xv) L-DOPA，xvi) 丁螺环酮，xvii) 锂，xviii) 丙戊酸盐，ixx) 加巴喷丁，xx) 奥氮平，xxi) 烟酸类激动剂或拮抗剂包括尼古丁，xxii) 毒蕈碱激动剂或拮抗剂，xxiii) 海洛因取代药物例如美沙酮、左- $\alpha$ -醋美沙朵、丁丙诺啡和纳曲酮，和 xxiv) 戒酒硫和阿坎酸。所述组合物包含适合于口服、直肠、局部和非肠道(包括皮下、肌内和静脉内)给药的组合物，尽管在任何给定的情况下最合适的途径将依具体的宿主和给予所述活性成分的状况的性质和严重性而定。药

用组合物可便利地以单位剂型呈现并且通过药剂学领域熟知的任何方法制备。

含有式 I 化合物的霜剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂可用于局部用途。口腔洗剂和含漱剂包括在用于本发明目的的局部用途范围内。

约 0.01 mg/kg-约 140 mg/kg 体重/天的剂量水平用于治疗精神病和心境障碍例如精神分裂症、焦虑、抑郁症、恐慌、双相型障碍和昼夜节律障碍,以及用于治疗应答于钙通道调节的疼痛,或者为约 0.5 mg-约 7 g 每患者每天。例如,精神分裂症、焦虑、抑郁症和恐慌可通过给予约 0.01 mg-75 mg 化合物/kg 体重/天,或者给予约 0.5 mg-约 3.5 g 每患者每天而有效治疗。疼痛可通过给予约 0.01 mg-125 mg 化合物/kg 体重/天,或者给予约 0.5 mg-约 5.5 g 每患者每天而有效治疗。另外,应该理解本发明的钙通道调节化合物可以预防有效的剂量水平给予以预防以上列举的状况。

可与载体材料联合制备单剂量形式的活性成分的量将依所治疗的宿主和具体的给药方式变化。例如,打算用于口服给予人的制剂可便利地包含与可在约 5-约 95%的总组合物变化的合适和便利量的载体材料混合的约 0.5 mg-约 5 g 的活性剂。单位剂型通常包含约 1 mg-约 1000 mg 的活性成分,一般为 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mg 或 1000 mg。

然而,应该理解对任何具体患者的具体剂量水平将依多种因素而定,包括年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物联合及经历疗法的具体疾病的严重性。

实际上,本发明由式 I 表示的化合物或其药学上可接受的盐可按照常规药用混合技术作为活性成分与药用载体紧密混合。所述载体可采取广泛变化的形式,依要求用于给药的制剂形式例如口服或非肠道(包括静脉内)而定。因此,用于本发明的药用组合物可作为适合于口服给药的分散单位例如胶囊剂、扁囊剂或片剂呈现,每剂含

有预先确定量的活性成分。另外，所述组合物可作为粉剂、颗粒剂、溶液剂、在含水液体中的混悬剂，作为非水液体，作为水包油乳剂或油包水液体乳剂呈现。除了以上阐述的通常剂型，由式 I 表示的化合物或其药学上可接受的盐也可通过控制释放方式和/或传递装置给药。所述组合物可通过任何药剂学方法制备。通常，这样的方法包括使活性成分与构成一种或多种必要组分的载体掺合在一起的步骤。通常，所述组合物通过使活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者均匀和紧密混合制备。然后所述产物可便利地成形为要求的形式。

因此，用于本发明的药用组合物可包含药学上可接受的载体和式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。式 I 的化合物或其药学上可接受的盐也可与一种或多种其它治疗活性化合物联合包含在药用组合物中。

所使用的药用载体可为例如固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、白土、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例为糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的实例包括二氧化碳和氮气。

在制备用于口服剂型的组合物中，可使用任何便利的药用媒介物。例如水、甘醇类、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等可用于形成口服液体制剂例如混悬剂、酏剂和溶液剂；而载体例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可用于形成口服固体制剂例如粉剂、胶囊剂和片剂。因为它们易于给药，片剂和胶囊剂是优选的口服剂量单位，因此使用固体药用载体。任选地，片剂可通过标准水或非水技术包衣。

含有本发明组合物的片剂可任选含有一种或多种助剂或佐剂通过压制或模压制备。压制片剂可通过在合适的机器中压制以自由流动形式例如粉剂或颗粒剂存在的任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合的活性成分制备。模压片剂可通过在

合适的机器中模压用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物制备。每一个片剂优选包含约 0.1 mg-约 500 mg 的活性成分，每一个扁囊剂或胶囊剂优选包含约 0.1 mg-约 500 mg 的活性成分。因此，一个片剂、扁囊剂或胶囊剂便利地包含 0.1 mg、1 mg、5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg 或 500 mg 的活性成分，每天一次、两次或三次服用一粒或两粒片剂、扁囊剂或胶囊剂。

用于本发明的适合于非肠道给药的药用组合物可制备为活性化合物在水中的溶液剂或混悬剂。合适的表面活性剂可包含在内例如羟基丙基纤维素。分散剂也可用甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物制备。另外，防腐剂可包含在内以防止微生物的有害生长。

用于本发明的适合于注射使用的药用组合物包括无菌水溶液剂或分散剂。另外，所述组合物可以用于临时制备这样的无菌注射溶液剂或分散剂的无菌粉剂的形式存在。在所有的情况中，最终的注射形式必须是无菌的并且必须是易于注射的有效流体。所述药用组合物在制造和贮存条件下必须是稳定的；因此，优选地应能抗微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可为含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、植物油及其合适的混合物的溶剂或分散媒介物。

用于本发明的药用组合物可以适合于局部用途的形式存在例如气溶胶、霜剂、软膏剂、洗剂、扑粉等。另外，组合物可以适用于经皮装置的形式存在。这些制剂可采用本发明由式 I 表示的化合物或其药学上可接受的盐经常规加工方法制备。作为实例，霜剂或软膏剂通过使亲水材料和水与约 5 %重量-约 10 %重量的化合物混合在一起制备，生成具有要求的稠度的霜剂或软膏剂。

用于本发明的药用组合物可以适合于直肠给药的形式存在，其中载体为固体。优选的是混合物形成单位剂量栓剂。合适的载体包括可可脂和通常用于本领域的其它材料。通过首先使组合物与软化或熔化的载体混合随后在模子中冷却并成型，可便利地形成栓剂。

除了上述载体组分，合适时以上描述的药用制剂可包含一种或多种另外的载体组分例如稀释剂、缓冲剂、矫味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。另外，也可包含其它的佐剂以使得所述制剂与打算的接受者的血液等渗。含有由式 I 描述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物也可以粉剂或液体浓缩物的形式制备。

已经发现用于本发明的化合物和药用组合物作为钙通道的配体呈现生物活性。因此，本发明的另一方面是通过给予有效量的本发明化合物治疗患有例如精神分裂症、焦虑、抑郁症、恐慌、双相型障碍、昼夜节律和睡眠障碍、疼痛、帕金森病、认知机能障碍、癫痫、药物成瘾、药物滥用和药物戒断(可通过调节钙通道改善的疾病)的哺乳动物。术语“哺乳动物”包括人以及其它动物例如狗、猫、马、猪和牛。因此，应该理解非人哺乳动物的治疗是与以上列举的那些人所患病的实例临床有关的患病的治疗。

另外，如以上描述的那样，用于本发明的化合物可与其它治疗化合物联合使用。尤其是用于本发明的钙通道调节化合物的联合可有利地与 i) 阿片激动剂或拮抗剂， ii) mGluR5 拮抗剂， iii) 5HT 受体激动剂或拮抗剂， iv) 钠通道拮抗剂， v) NMDA 受体激动剂或拮抗剂， vi) COX-2 选择性抑制剂， vii) NK1 拮抗剂， viii) 非甾体抗炎药 (“NSAID”)， ix) GABA-A 受体调节剂， x) 多巴胺激动剂或拮抗剂， xi) 选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂 (“SSRI”) 和/或选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (“SSNRI”)， xii) 三环抗抑郁药， xiii) 去甲肾上腺素调节剂， xiv) L-DOPA， xv) 丁螺环酮， xvi) 锂， xvii) 丙戊酸盐， xviii) 加巴喷丁， xix) 奥氮平， xx) 烟酸类激动剂或拮抗剂包括尼古丁， xxi) 毒蕈碱激动剂或拮抗剂， xxii) 海洛因取代药物例如美沙酮、左- $\alpha$ -醋美沙朵、丁丙诺啡和纳曲酮， 和 xxiii) 戒酒硫和阿坎酸联合使用。

在此使用的缩写具有以下列表显示的含义。以下未列表显示的

缩写具有它们如通常使用的含义，除非另外具体指明。

Ac	乙酰基
AIBN	2,2'-偶氮双(异丁腈)
BINAP	1,1'-联-2-萘酚
Bn	苄基
CAMP	环腺苷-3',5'-单磷酸酯
DAST	(二乙基氨基)三氟化硫
DEAD	二乙基偶氮二羧酸酯
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DIBAL	二异丁基氢化铝
DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
Dppf	1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁
EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
Et <sub>3</sub> N	三乙胺
GST	谷胱甘肽转移酶
HMDS	hexamethyldisilazide
LDA	二异丙氨基锂
m-CPBA	间氯过苯甲酸
MMPP	单过氧邻苯二甲酸
MPPM	单过氧邻苯二甲酸镁盐 6H <sub>2</sub> O
Ms	甲磺酰基=甲磺酰基=SO <sub>2</sub> Me
MsO	甲磺酸酯=甲磺酸酯
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
NSAID	非甾体抗炎药
o-Tol	邻-甲苯基
OXONE®	2KHSO <sub>5</sub> ·KHSO <sub>4</sub> ·K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
PCC	科里试剂

Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	双(二亚苺基丙酮)钯(0)
PDC	吡啶鎓重铬酸盐
PDE	磷酸二酯酶
Ph	苺基
Phe	苺二基
PMB	对-甲氧基苺基
Pye	吡啶二基
r.t.	室温
Rac.	外消旋的
SAM	氨基磺酰基或氨基磺酰或 SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
SEM	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲氧基
SPA	闪烁亲近测定法
TBAF	氟化四正丁基铵
Th	2-或 3-噻吩基
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氢呋喃
Thi	噻吩二基
TLC	薄层层析法
TMS-CN	氟化三甲基甲硅烷
TMSI	碘化三甲基甲硅烷
Tz	1H(或 2H)-四唑-5-基
XANTPHOS	4,5-双-二苺基膦基-9,9-二甲基-9H-咕吨
C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	烯丙基

## 烷基缩写

Me =	甲基
Et =	乙基
<i>n</i> -Pr =	正丙基
<i>i</i> -Pr =	异丙基
<i>n</i> -Bu =	正丁基
<i>i</i> -Bu =	异丁基
<i>s</i> -Bu =	仲丁基
<i>t</i> -Bu =	叔丁基
<i>c</i> -Pr =	环丙基
<i>c</i> -Bu =	环丁基
<i>c</i> -Pen =	环戊基
<i>c</i> -Hex =	环己基

## 证实生物活性的试验

按照以下试验实验本发明的化合物。

## 膜制备:

在 T250 烧瓶中培养的 A710(共表达□1b、□2□、□3 的 HEK293) 经收获并用缓冲液 A(20 mM HEPES 10 mM EDTA pH=7.4)冲洗一次。采用 Polytron 使沉淀在缓冲液 A 中匀浆化 20 秒。离心 10 分钟后,生成的沉淀用相同的缓冲液冲洗一次并且用缓冲液 B(20 mM HEPES 0.1 mM EDTA pH=7.4)冲洗两次。最后沉淀重悬浮于相同的缓冲液中并且等分试样且在-70℃下储备。通过 Biorad D C 方法测量蛋白质含量,牛血清白蛋白用作标准物。

[<sup>3</sup>H]-GABA<sub>A</sub> pentin 结合:

解冻后,用缓冲液 C(50 mM TRIS pH=7.1)将膜冲洗一次并在冰

冷的试验缓冲液(20 mM HEPES pH=7.4)中重悬浮, 以具有最后蛋白浓度为 50  $\mu$ g 蛋白/孔。对竞争性结合实验, 不存在或者存在至少 11 个浓度的受试化合物的条件下, 室温下用 7 nM [ $^3$ H]-GABA-pentin 将膜温育 1 小时。在 100  $\mu$ M GABA-pentin 存在下测量非特异性结合。温育结束时, 将悬浮液过滤到 96 孔 Whatmann GF/B 滤板(Packard)上并且用冰冷的试验缓冲液冲洗 3 次。使板干燥并且每孔加入 50  $\mu$ L 的 microscint 20(Packard)。将板密封并且采用 Packard Topcount 计数。在正常的 cpm 计数模式下将板计数(2min), 用恒定的淬灭校正 DPM 中转化。

本发明的化合物在以上模型中呈现小于 10  $\mu$ M 的  $IC_{50}$  值的效力。

#### 脊神经结扎模型(Chung Model):

神经病疼痛的脊神经结扎模型用于评价受试化合物对神经损伤诱导的触觉异常性疼痛的作用(S.H. Kim 和 J.M. Chung, *Pain* 50:355-363 (1992))。采用 4-0 丝缝线雄性 Sprague Dawley 大鼠(175-200 g)接受单面紧密结扎背根神经节末端的左侧 L5/L6 脊神经。脊神经结扎后 7-14 天, 通过将大鼠放置在金属网上的室中, 发生行为伤害性试验。通过在神经损伤部位的左后爪同侧的足底面应用一系列校准的 von Frey 丝试验大鼠触觉异常性疼痛(减少后爪缩爪反应阈值达到无害刺激)。采用 Dixon “序贯增减(up-down)” 非参数试验(Chaplan 等, *J. Neurosci. Methods*, 53:55-63 (1994)), 测定平均 50%后爪缩爪反应阈值(g.)。呈现给药前缩爪反应阈值 > 4 g 的大鼠不被认为异常性疼痛并且排除在研究之外。测定给药前缩爪反应阈值后, 大鼠接受腹腔注射或者口服受试化合物。通过注射后 30、60、90、120 分钟测量后爪缩爪反应阈值, 测定受试化合物对触觉异常性疼痛的作用。

在以上模型中, 在 60 mg/kg 腹腔给药后实施例 1 产生 80%作用。

### 作为加巴喷丁拮抗剂的 $\alpha$ -芳基氨基酸

在这一试验中，化合物经试验以评价它们是否可以通过模拟加巴喷丁的作用机制减少疼痛。总之，受试化合物单独或者与苯基甘氨酸联合给药。通过加入苯基甘氨酸减弱降低疼痛能力的化合物被视为加巴喷丁的模拟物。

### 材料和方法

实验时，体重 200-250 g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠(Harlan, San Diego, CA)用于实验。每只笼饲养 3 只大鼠。所有大鼠维持标准的 12 小时昼间周期，自由摄取食物以及水。在本研究中描述的实验方法经 Merck Institutional Animal Care and Use Committee 批准并且遵照 *The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* 实施。

### L5/L6 脊神经结扎损伤

用异氟烷(4-5%诱导，2-3%维持)麻醉大鼠。采用无菌操作，在 L4-S2 的水平上自棘突剥离左侧脊椎旁肌，分离左面的 L5 和 L6 脊神经。用背根神经节远端的 4-0 丝缝线紧密结扎每一脊神经(Kim and Chung, 1992)。脊神经结扎后，缝合伤口并且用兽医用等级的氰基丙烯酸酯封闭皮肤。使大鼠恢复 7 天。

### 机械性异常性疼痛的评价

通过用一系列校准 von Frey 丝测量应答于探针的足爪缩爪，测定机械性异常性疼痛。脊神经结扎后 7-14 天，将大鼠放置在升高的金属丝网上各自的 Plexiglas 室中，使它们适应环境 1 小时。适应环境期后，通过在神经损伤部位的左后爪同侧的足底面应用一系列 von Frey 丝试验大鼠触觉异常性疼痛。von Frey 刺激强度范围为 0.4-15g。采用 Dixon “序贯增减(up-down)”方法(Chaplan 等, 1994; Dixon, 1968)测定平均 50%缩爪反应阈值(g.)。呈现给药前缩爪反应阈值 > 4 g 的大鼠不被认为异常性疼痛并且排除在研究之外。测定给药前缩爪反

应阈值后,大鼠接受皮下注射加巴喷丁(GBP, 100 mg/kg)或者媒介物。通过注射后 30、60、90、120 分钟测量后爪的缩爪反应阈值测定对触觉异常性疼痛的作用。对于检验苯基甘氨酸对 GBP 的抗异常性疼痛作用实验,在 GBP 或者媒介物注射 30 分钟后腹腔内注射苯基甘氨酸(20 mg/kg)或者媒介物。

### 数据分析和统计学

所有的行为实验组由 5-7 只大鼠组成。对所有的实验,数据表示应答的平均  $\pm$  SEM。采用带有 Dunnett's 检验的单因素方差分析和带有用于事后比较的 Student-Newman--Keuls Method 的双因素方差分析,通过比较给药后应答与给药前应答实现药物作用的统计学分析。通过公式: %抗异常性疼痛 =  $100 \times (\text{实验组值} - \text{对照组值}) / (15 \text{ g} - \text{对照组值})$  将数据转变为 %抗异常性疼痛。计算机程序用于计算在最大作用的时间下产生异常性疼痛应答的 50%抑制作用的剂量。

### 试剂

本实验采用的试剂为(S)苯基甘氨酸、(D)苯基甘氨酸(Merck Research Laboratories)和加巴喷丁(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)。加巴喷丁溶于 0.9%盐水(pH~7), (S)和(D)苯基甘氨酸两者溶于盐水(pH~5)。

以下实施例打算作为本发明的一些优选实施方案的举例说明且不暗示限制本发明。

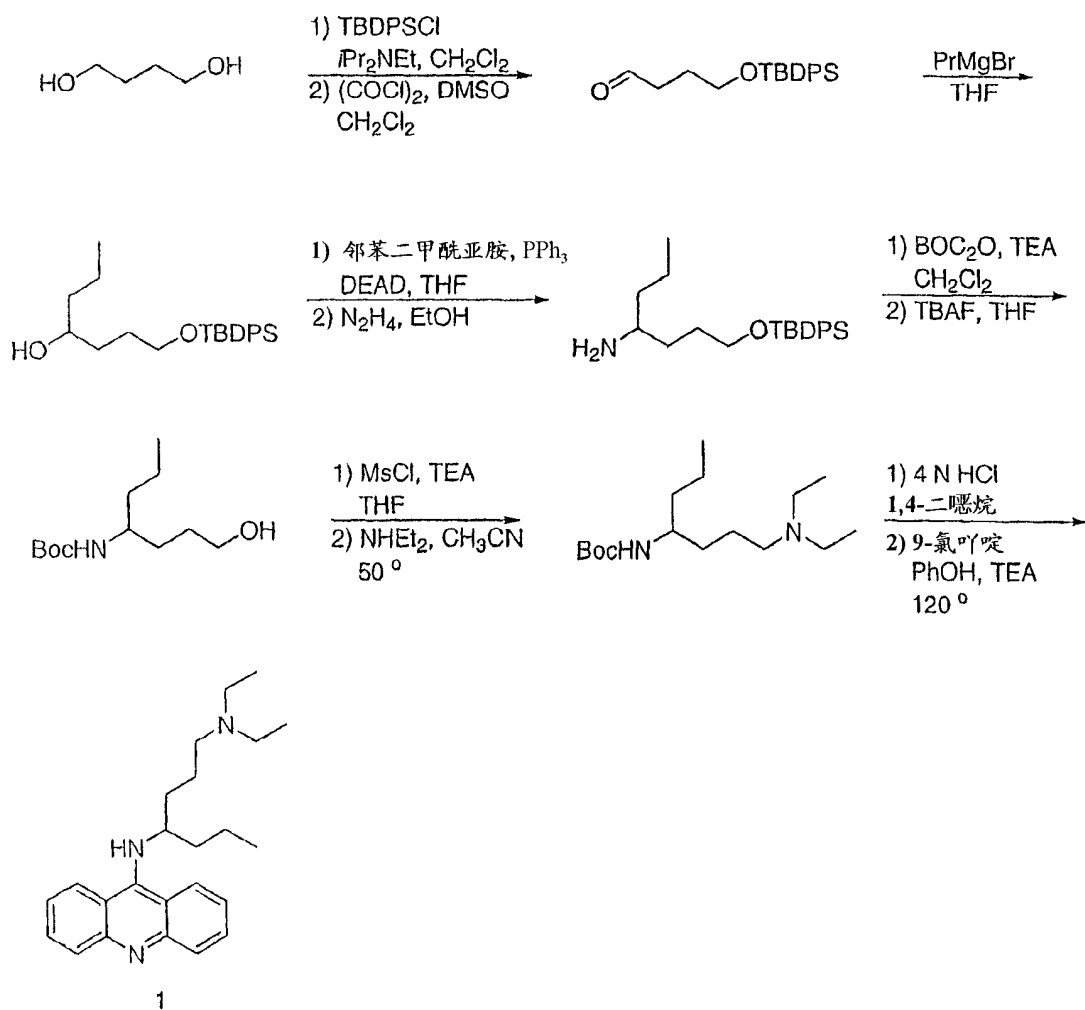
除非另外具体指明,在以下条件下进行所述实验方法。所有操作在室温或者环境温度下进行-即在 18-25℃ 的温度下进行。在减压(600-4000 帕斯卡: 4.5-30 mmHg)下,伴随最多可达 60℃ 的浴温下采用旋转蒸发器进行溶剂蒸发。通过薄层层析法(TLC)跟踪反应进程,给出反应时间仅用于举例说明。熔点未经校正,“d”表示分解。所给出的熔点为对如描述的那样制备的物料得到的熔点。多晶形可以

导致在某些制备中具有不同熔点的物料分离。通过至少以下技术之一确证所有最终产物的结构和纯度：TLC、质谱、核磁共振(NMR)谱或者微量分析数据。当给出时，产率仅用于举例说明。当给出时，对主要诊断质子，NMR 数据以( $\delta$ )值的形式存在，以相对于作为内标物的四甲基硅烷(TMS)百万分之一(ppm)给出，在 300 MHz、400 MHz 或 500MHz 下采用指明的溶剂测定。用于信号形状的常规缩写为：s. 单峰；d. 双峰；t. 三重峰；m. 多重峰；br. 宽峰等。另外，“Ar”表示芳族信号。化学符号具有它们的通常含义；采用以下缩写：v(体积)，w(重量)，b. p.(沸点)，m.p.(熔点)，L(升)，mL(毫升)，g(克)，mg(毫克)，mol(摩尔)，mmol(毫摩尔)，eq(当量)。

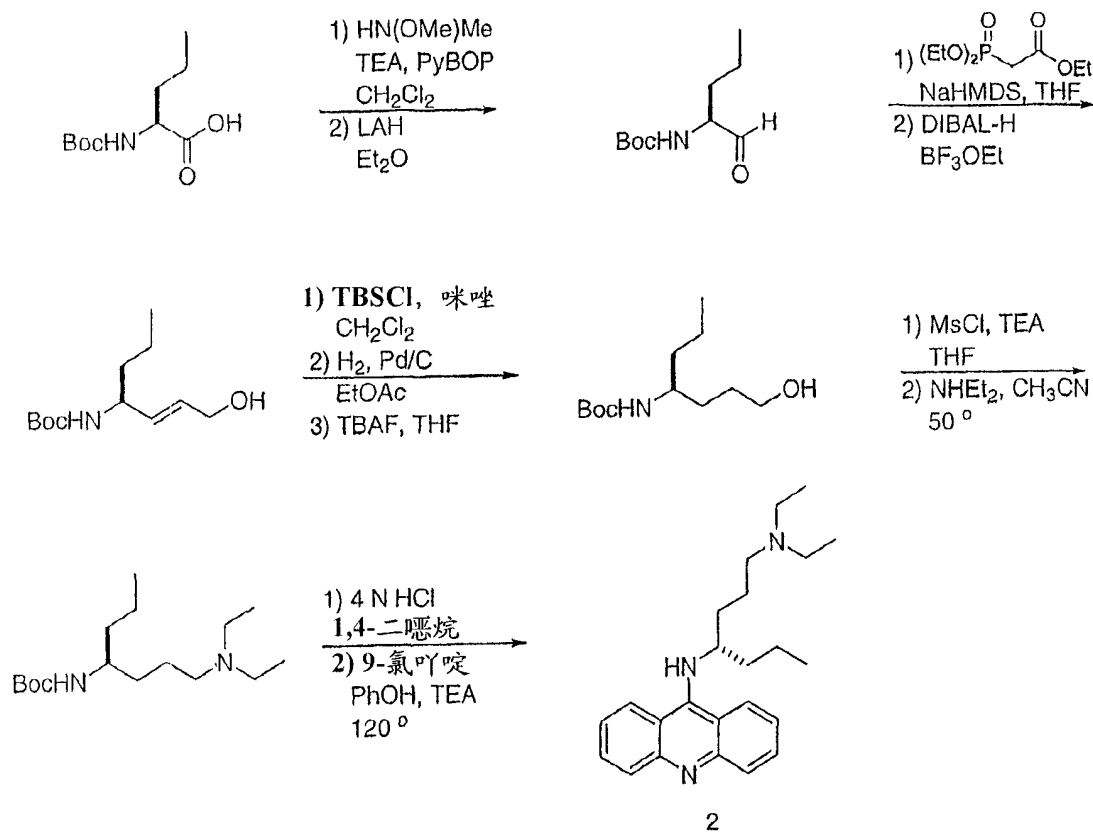
### 合成方法

按照以下方法可制备本发明的化合物。所述取代基与式 I 中相同，除非另外定义。

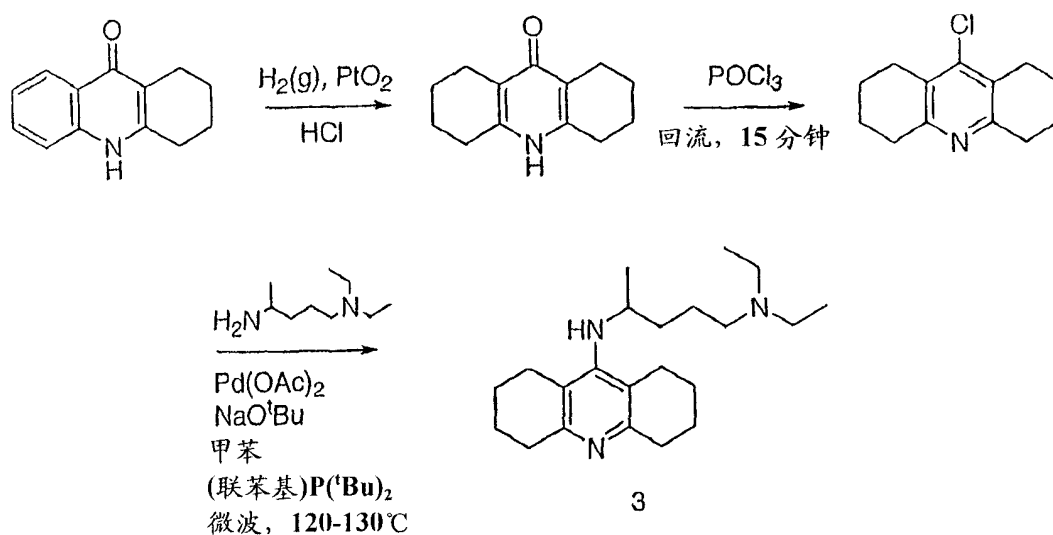
## 合成方案 1



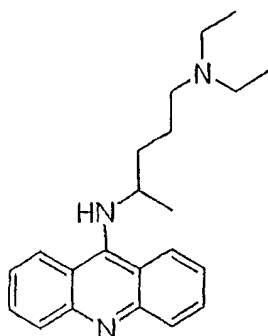
## 合成方案 2



## 合成方案 3



### 实施例 1



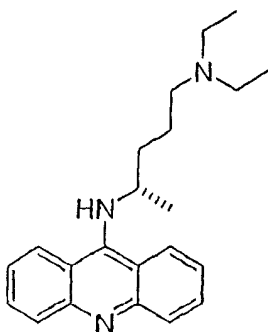
#### *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺

将 9-氯吡啶(7.4 g, 35 mmol)、2-氨基-5-二乙基氨基戊烷(5.0 g, 32 mmol)、苯酚(8.9 g, 95 mmol)和三乙胺(4.8 mL, 35 mmol)的混合物加热至 120℃ 反应 1 小时, 冷却至室温并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释。先后用 1 N HCl (100 mL)和 1 N NaOH(120 mL)处理生成的混合物。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(x 3)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机物, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩并经快速层析法纯化, 得到为黄色油的 *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺。

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.10 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 2.42 (q, 4H), 2.36 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 0.94 (t, 6H); MS (ESI) 336 (M + H)<sup>+</sup>.

### 实施例 2

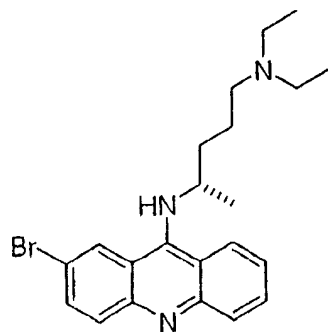


#### (4*S*)-*N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺

使用在 *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺的合成中概述的

通用方法, 9-氯吡啶(0.85 g, 4.0 mmol)、(S)-2-氨基-5-二乙基氨基戊烷(0.50 g, 3.2 mmol)、苯酚(0.90 g, 9.6 mmol)和三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)反应, 得到为黄色油的(4S)-N<sup>4</sup>-吡啶-9-基-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺。

### 实施例 3



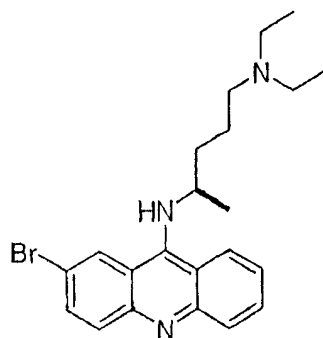
#### (4S)-N<sup>4</sup>-(2-溴吡啶-9-基)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺

使 9(10H)-吡啶酮(0.98 g, 5.0 mmol)和三溴化苄基三乙基铵(2.3 g, 5.0 mmol)在 AcOH(100 mL)中的混合物在室温下搅拌过夜并在 80℃ 下反应 1 小时。使混合物冷却至室温并过滤, 得到为黄色固体的粗品 2-溴-9(10H)-吡啶酮。

将粗品 2-溴-9(10H)-吡啶酮(1.2 g, 4.4 mmol)和 DMF(40 μL)在亚硫酸氯(6 mL)中的混合物加热至 80℃ 反应 1 小时, 冷却至室温并浓缩。将残余物倾入到 NH<sub>4</sub>OH 的冰水溶液中并用 CHCl<sub>3</sub>(x 3)萃取水层。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的有机物并浓缩, 得到为黄色固体的粗品 2-溴-9-氯吡啶。使用在 N<sup>4</sup>-吡啶-9-基-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法, 2-溴-9-氯吡啶(0.42 g, 1.4 mmol)、(S)-2-氨基-5-二乙基氨基戊烷(0.30 g, 1.9 mmol)、苯酚(0.40 g, 4.3 mmol)和三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)反应, 得到为黄色油的(4S)-N<sup>4</sup>-(2-溴吡啶-9-基)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 2.52 (q, 4H), 2.44 (m, 2H), 1.60-1.82 (m, 4H), 1.34 (d, 3H), 1.00 (t, 6H).

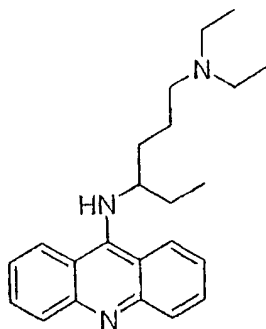
### 实施例 4



#### (4R)-*N*<sup>4</sup>-(2-溴吲哚-9-基)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺

使用在 *N*<sup>4</sup>-吲哚-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法, 2-溴-9-氯吲哚(0.42 g, 1.4 mmol)、(*R*)-2-氨基-5-二乙氨基戊烷(0.30 g, 1.9 mmol)、苯酚(0.40 g, 4.3 mmol)和三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)反应, 得到为黄色油的(4*R*)-*N*<sup>4</sup>-(2-溴吲哚-9-基)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺。

### 实施例 5



#### *N*<sup>4</sup>-吲哚-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基己烷-1,4-二胺

向 1,4-丁二醇(35 g, 0.39 mol)和二异丙基乙胺(70 mL, 0.40 mol)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (70 mL)中的搅拌着的溶液于 20 分钟内滴加 TBDPSCI(35 g, 0.13 mol)。使反应混合物搅拌过夜, 浓缩并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释。用水洗涤生成的溶液, 干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 浓缩并经快速层析法纯化, 得到为无色油的 4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]丁-1-醇。

在-78℃下,向草酰氯(5.0 mL, 57 mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150 mL)中的搅拌着的溶液中加入在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)中的DMSO(8.5 mL, 120 mmol)。在这个温度下15分钟后,通过套管加入4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]丁-1-醇(16 g, 50 mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL)中的溶液。将生成的反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,用三乙胺(35 mL, 250 mmol)处理,使之温热至室温,如冷却浴那样(1小时)。向混合物中加入水并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(x 3)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机物,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),浓缩并经快速层析法纯化,得到为无色油的4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]丁醛。

向4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]丁醛(1.2 g, 3.7 mmol)在THF(20 mL)中的搅拌着的溶液中加入EtMgBr(3.0 M在Et<sub>2</sub>O中, 3.0 mL, 9.0 mmol)。将反应混合物搅拌2小时,用NH<sub>4</sub>Cl水溶液处理并用Et<sub>2</sub>O(x 3)萃取。用盐水洗涤合并的有机物,干燥(MgSO<sub>4</sub>),浓缩并经快速层析法纯化,得到为无色油的6-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]己-3-醇。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.65-7.67 (m, 4H), 7.37-7.40 (m, 6H), 3.68 (t, 2H), 3.55 (m, 1H), 1.30-1.68 (m, 6H), 1.04 (s, 9H), 0.93 (t, 3H).

在0℃下,向6-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]己-3-醇(1.4 g, 3.9 mmol)、邻苯二甲酰亚胺(0.57 g, 3.9 mmol)和PPh<sub>3</sub>(1.0 g, 3.9 mmol)在THF(4 mL)中的搅拌着的溶液于30分钟内缓慢加入在THF(4 mL)中的DEAD(0.62 mL, 3.9 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,浓缩并经快速层析法纯化,得到2-(4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]-1-乙基丁基)-1*H*-异吲哚-1,3(2*H*)-二酮。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.35-7.83 (m, 14H), 4.12 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (t, 3H).

将2-(4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]-1-乙基丁基)-1*H*-异吲哚-1,3(2*H*)-二酮(1.3 g, 2.7 mmol)和N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>(0.086 mL, 2.7 mmol)在EtOH(10 mL)中的混合物加热至95℃反应过夜,冷却至室温并通过烧

结玻璃过滤。浓缩滤液，得到粗品(4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]-1-乙基丁基)胺。

向粗品(4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]-1-乙基丁基)胺在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) 中的搅拌着的溶液中加入三乙胺 (3.0 mL, 22 mmol) 和  $\text{BOC}_2\text{O}$  (4.0 g, 18 mmol)。将反应混合物搅拌过夜，用 1 N NaOH 溶液处理并搅拌 10 分钟。用 EtOAc (x 3) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机物，干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩，得到粗品(4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]-1-乙基丁基)氨基甲酸叔丁基酯。用 THF (30 mL) 处理粗品产物并用 TBAF (1 M 在 THF 中, 20 mL, 20 mmol) 处理。将反应混合物搅拌 5 小时，用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液处理并浓缩。用 EtOAc (x 3) 萃取残余物。用盐水洗涤合并的有机物，干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，浓缩并经快速层析法纯化，得到为无色油的(1-乙基-4-羟基丁基)氨基甲酸叔丁基酯。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  4.37 (br s, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.54 (br s, 1H), 1.36-1.66 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 0.93 (t, 3H); MS (ESI) 218 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

在  $-40^\circ\text{C}$  下，向(1-乙基-4-羟基丁基)氨基甲酸叔丁基酯 (0.19 g, 0.88 mmol) 在 THF (6 mL) 中的搅拌着的溶液中加入三乙胺 (0.23 mL, 1.7 mmol) 和 MsCl (0.10 mL, 1.3 mmol)。使反应混合物温热至室温，如冷却浴那样 (40 分钟) 并过滤。浓缩滤液并在盐水和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  之间分配残余物。分离有机层，干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并浓缩，得到为无色油的粗品 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]己基甲磺酸酯。

将粗品 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]己基甲磺酸酯和二乙胺 (0.70 mL, 6.8 mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 mL) 中的混合物加热至  $50^\circ\text{C}$  反应 2 天，冷却至室温并浓缩，得到为无色油的粗品 [4-(二乙基氨基)-1-乙基丁基]氨基甲酸叔丁基酯。MS (ESI) 273 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

将粗品 [4-(二乙基氨基)-1-乙基丁基]氨基甲酸叔丁基酯用 HCl (4 N 在二噁烷中, 3 mL) 处理并使生成的溶液搅拌 3 小时。浓缩混合物，得到粗品  $N',N'$ -二乙基己烷-1,4-二胺二盐酸盐。MS (ESI) 173 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

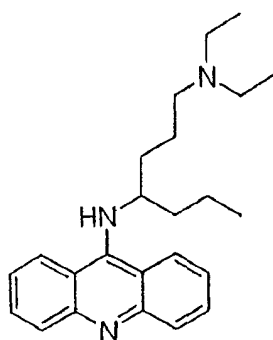
使用在  $N^4$ -吡啶-9-基- $N',N'$ -二乙基戊烷-1,4-二胺的合成中概述的

通用方法, 9-氯吡啶(0.20 g, 0.94 mmol)、粗品  $N^1, N^1$ -二乙基己烷-1,4-二胺二盐酸盐、苯酚(0.25 g, 2.7 mmol)和三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)反应, 得到为黄色油的  $N^4$ -吡啶-9-基- $N^1, N^1$ -二乙基己烷-1,4-二胺。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.16

(m, 4H), 7.70 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 5.07 (br s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 2.47 (q, 4H), 2.38 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 6H), 1.00 (t, 3H), 0.96 (t, 6H); MS (ESI) 350 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

## 实施例 6



### $N^4$ -吡啶-9-基- $N^1, N^1$ -二乙基庚烷-1,4-二胺

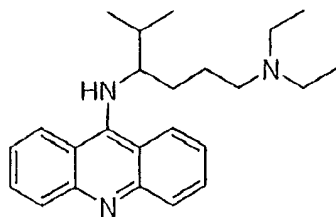
使用在 6-{[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基}己-3-醇的合成中概述的通用方法, 在 THF(20 mL)中的 4-{[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基}丁醛(1.3 g, 4.0 mmol)和  $n\text{PrMgBr}$  (2.0 M 在  $\text{Et}_2\text{O}$  中, 4.5 mL, 9.0 mmol)反应, 得到为无色油的 1-{[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基}庚-4-醇。

使用在  $N^4$ -吡啶-9-基- $N^1, N^1$ -二乙基己烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法, 9-氯吡啶(0.20 g, 0.94 mmol)、粗品  $N^1, N^1$ -二乙基庚烷-1,4-二胺二盐酸盐、苯酚(0.25 g, 2.7 mmol)和三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)反应, 得到为黄色油的  $N^4$ -吡啶-9-基- $N^1, N^1$ -二乙基庚烷-1,4-二胺。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.20 (d, 2H), 8.16 (d, 2H),

7.73 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.24 (br s, 1H), 2.56 (br s, 4H), 2.48 (br s, 2H), 1.40-1.82 (m, 8H), 1.02 (t, 3H), 0.91 (t, 6H); MS (ESI) 364 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

### 实施例 6



#### *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基-5-甲基己烷-1,4-二胺

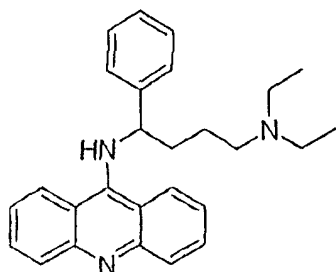
使用在 6-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]己-3-醇的合成中概述的通用方法, 在 THF(20 mL)中的 4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]丁醛(1.3 g, 4.0 mmol)和 *i*PrMgBr(2.0 M 在 Et<sub>2</sub>O 中, 4.5 mL, 9.0 mmol) 反应, 得到为无色油的 6-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]-2-甲基己-3-醇。

使用在 *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基己烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法, 9-氯吡啶(0.20 g, 0.94 mmol)、粗品 *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基-5-甲基己烷-1,4-二胺二盐酸盐、苯酚(0.25 g, 2.7 mmol)和三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)反应, 得到为黄色油的 *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基-5-甲基己烷-1,4-二胺。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ

8.21 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.18 (br s, 1H), 2.47-2.58 (m, 6H), 2.09 (m, 1H), 1.62-1.83 (m, 4H), 0.99-1.05 (m, 12H); MS (ESI) 364 (M + H)<sup>+</sup>.

### 实施例 7



#### *N*<sup>1</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基-1-苯基丁烷-1,4-二胺

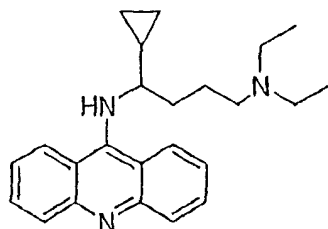
使用在 6-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]己-3-醇的合成中概述的通用方法, 在 THF(20 mL)中的 4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]丁醛(1.1 g, 3.4 mmol)和 PhMgBr(3.0 M 在 Et<sub>2</sub>O 中, 3.0 mL, 9.0 mmol)反应, 得到为无色油的 4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]-1-苯基丁-1-醇。

使用在 *N*<sup>1</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基己烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法, 9-氯吡啶(0.20 g, 0.94 mmol)、粗品 *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基-1-苯基丁烷-1,4-二胺二盐酸盐、苯酚(0.25 g, 2.7 mmol)和三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)反应, 得到为黄色油的 *N*<sup>1</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基-1-苯基丁烷-1,4-二胺。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ

8.13 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.26-7.42 (m, 7H), 5.14 (t, 1H), 2.47-2.56 (m, 6H), 2.21 (br s, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.65 (br s, 1H), 1.54 (br s, 1H), 0.99 (t, 6H); MS (ESI) 398 (M + H)<sup>+</sup>.

## 实施例 8



### *N*<sup>1</sup>-吡啶-9-基-1-环丙基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基丁烷-1,4-二胺

使用在 6-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]己-3-醇的合成中概述的通用方法, 在 THF(20 mL)中的 4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]丁醛(1.4 g, 4.3 mmol)和环丙基溴化镁(12 mmol)反应, 得到为无色油的 4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]-1-环丙基丁-1-醇。

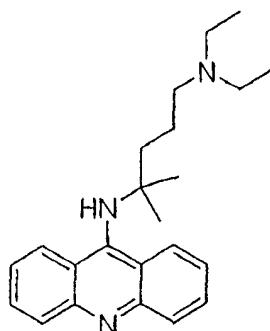
使用在 *N*<sup>1</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基己烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法, 9-氯吡啶(0.20 g, 0.94 mmol)、粗品 1-环丙基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基丁烷-1,4-二胺二盐酸盐、苯酚(0.25 g, 2.7 mmol)和三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)反应, 得到为黄色油的 *N*<sup>1</sup>-吡啶-9-基-1-环丙基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基丁

烷-1,4-二胺。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

$\delta$  8.16 (m, 4H), 7.72 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.99 (br s, 1H), 3.58 (br s, 1H), 2.47-2.60 (m, 6H), 1.75-1.92 (m, 4H), 1.03 (m, 7H), 0.52 (m, 1H), 0.28 (m, 2H), -0.12 (br s, 1H); MS (ESI) 362 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

### 实施例 9



#### *N'*-吡啶-9-基-*N',N'*-二乙基-4-甲基戊烷-1,4-二胺

在-78℃下，向 5-二乙基氨基-2-戊酮(4.0 g, 25 mmol)在 THF(150 mL)中的搅拌着的溶液中加入 MeLi(1.6 M 在 Et<sub>2</sub>O 中, 19 mL, 30 mmol)。使反应混合物温热至室温，如冷却浴那样(1 小时)并搅拌过夜。用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液处理混合物，浓缩，用 1 N NaOH 溶液碱化并用 EtOAc(x 3)萃取。用盐水洗涤合并的有机物，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩，得到粗品 5-(二乙基氨基)-2-甲基戊-2-醇。

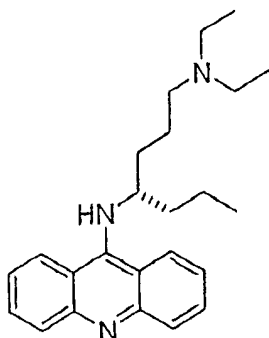
将粗品 5-(二乙基氨基)-2-甲基戊-2-醇(1.3 g, 7.7 mmol)分批加入到 CH<sub>3</sub>CN(0.66 mL, 13 mmol)、AcOH(11 mL)和浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(3.6 mL)在冰浴中冷却的溶液中。在室温下搅拌混合物 4 小时，倾入到冰水(20 mL)中并用固体 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 碱化。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(x 3)萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机物，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。用水(7.5 mL)、AcOH(7.5 mL)和 12 M HCl(15 mL)处理残余物。将生成的反应混合物加热至回流反应 1.5 天并先后用固体 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 1 N NaOH 溶液碱化。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(x 3)萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机物，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩，得到粗品 *N',N'*-二乙基-4-甲基戊烷-1,4-二胺。

使用在 *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基戊烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法, 9-氯吡啶(0.27 g, 1.3 mmol)、粗品 *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基-4-甲基戊烷-1,4-二胺(0.20 g, 1.2 mmol)、苯酚(0.34 g, 3.6 mmol)和三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)反应, 得到为黄色油的 *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基-4-甲基戊烷-1,4-二胺。

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.29 (m, 2H), 8.14 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 4.41 (br s, 1H), 2.55 (q, 4H), 2.47 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 4H), 1.16 (s, 6H), 1.03 (t, 6H); MS (ESI) 350 (M + H)<sup>+</sup>.

### 实施例 10



#### (4*S*)-*N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基庚烷-1,4-二胺

向 *N*-BOC-L-正缬氨酸(25 g, 0.12 mol)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 mL)中的搅拌着的溶液中加入三乙胺(47 mL, 0.34 mol)、*N*,*O*-二甲基羟胺盐酸盐(14 g, 0.14 mol)和 PyBOP(60 g, 0.12 mol)。将反应混合物搅拌 1 天, 用 1 N NaOH 溶液处理并搅拌 1 小时。用 EtOAc(x 3)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机物, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩并经快速层析法纯化, 得到 *N*<sup>2</sup>-(叔丁氧基羰基)-*N*<sup>1</sup>-甲氧基-*N*<sup>1</sup>-甲基-L-正缬氨酸酰胺。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 5.15 (br s, 1H),

4.70 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.40-1.80 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 0.95 (t, 3H).

向 LAH(4.7 g, 0.12 mol)在 Et<sub>2</sub>O(200 mL)中的于 0℃ 下的搅拌着的浆状物中于 1.5 小时内借助滴液漏斗缓慢加入在 Et<sub>2</sub>O(200 mL)中的 *N*<sup>2</sup>-(叔丁氧基羰基)-*N*<sup>1</sup>-甲氧基-*N*<sup>1</sup>-甲基-L-正缬氨酸酰胺(29 g, 0.11

mol)。将生成的混合物在 0℃下搅拌 30 分钟并在 0℃下滴加 EtOAc(67 mL)和 KHSO<sub>4</sub>水溶液(5%)处理。用 1 N HCl(3 x 100 mL)、NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3 x 100 mL)和盐水(100 mL)洗涤混合物。干燥(MgSO<sub>4</sub>)有机层并浓缩,得到为无色油的粗品[(1*S*)-1-甲酰基丁基]氨基甲酸叔丁基酯。

在-78℃下,向三乙基磷酰乙酸酯(20 mL, 0.10 mol)在 THF(900 mL)中的搅拌着的溶液中加入 NaHMDS(1.0 M 在 THF 中, 100 mL, 0.10 mol)。将生成的混合物搅拌 20 分钟,通过套管用在 THF(100 mL)中的粗品[(1*S*)-1-甲酰基丁基]氨基甲酸叔丁基酯(22 g, 0.11 mol)处理并在-78℃下搅拌 1 小时和在 0℃下搅拌 20 分钟。用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液处理反应混合物并浓缩。用 EtOAc(x 3)萃取残余物。用盐水洗涤合并的有机物,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),浓缩并经快速层析法纯化,得到(2*E*,4*S*)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]庚-2-烯酸乙基酯。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,

500 MHz) δ 6.85 (dd, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.38-1.60 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (t, 3H), 0.95 (t, 3H).

在-78℃下,向(2*E*,4*S*)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]庚-2-烯酸乙基酯(20 g, 73 mmol)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(400 mL)中的搅拌着的溶液中加入 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(9.3 mL, 73 mmol)。使混合物在那个温度下搅拌 30 分钟,之后加入 DIBAL-H(1.0 M 在己烷中, 220 mL, 220 mmol)。使生成的混合物在-78℃下搅拌 1 小时,用 AcOH(42 mL)处理,温热至室温,用 10% 酒石酸钾钠溶液处理并搅拌过夜。用 EtOAc(x 3)萃取水层。用 NaHCO<sub>3</sub>水溶液(x 2)和盐水洗涤合并的有机物,干燥(MgSO<sub>4</sub>),浓缩并经快速层析法纯化,得到为白色固体的[(1*S*,2*E*)-4-羟基-1-丙基丁-2-烯-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 5.77 (dt, 1H), 5.63 (dd, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.15 (m, 3H), 1.35-1.50 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 0.93 (t, 3H).

向[(1*S*,2*E*)-4-羟基-1-丙基丁-2-烯-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(11 g, 49 mmol)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(90 mL)中的搅拌着的溶液中先后加入咪唑(13 g, 190 mmol)和 TBSCl(14 g, 93 mmol)。使反应混合物搅拌 45 分钟并用

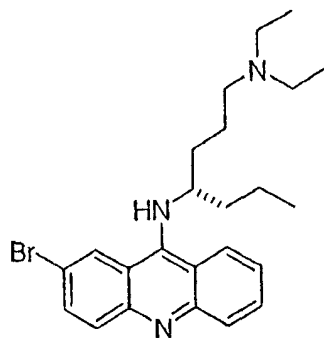
水处理。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x 3) 萃取水层。干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )合并的有机物, 浓缩并经快速层析法纯化, 得到((1*S*,2*E*)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-1-丙基丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁基酯。

向((1*S*,2*E*)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-1-丙基丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁基酯在 EtOAc(200 mL)中的搅拌着的溶液中加入 10% Pd/C。使  $\text{H}_2$  气鼓泡通过溶液 1.5 小时, 然后使  $\text{N}_2$  气鼓泡通过溶液 10 分钟。通过  $\text{SiO}_2$  垫过滤混合物并浓缩滤液, 得到粗品((1*S*)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-1-丙基丁基)氨基甲酸叔丁基酯。

在  $0^\circ\text{C}$  下, 向((1*S*)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-1-丙基丁基)氨基甲酸叔丁基酯在 THF(400 mL)中的搅拌着的溶液中加入 TBAF(1.0 M 在 THF 中, 70 mL, 70 mmol)。使反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液处理并浓缩。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x 3) 萃取残余物。用盐水洗涤合并的有机物, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 浓缩并经快速层析法纯化, 得到为无色油的[(1*S*)-4-羟基-1-丙基丁基]氨基甲酸叔丁基酯。

使用在  $N^4$ -吡啶-9-基- $N^1, N^1$ -二乙基庚烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法, 9-氯吡啶(1.0 g, 4.7 mmol)、粗品(4*S*)- $N^1, N^1$ -二乙基庚烷-1,4-二胺二盐酸盐(1.1 g, 4.2 mmol)、苯酚(1.2 g, 13 mmol)和三乙胺(2.0 mL, 14 mmol)反应, 得到为黄色油的(*S*)- $N^4$ -吡啶-9-基- $N^1, N^1$ -二乙基庚烷-1,4-二胺。

### 实施例 11

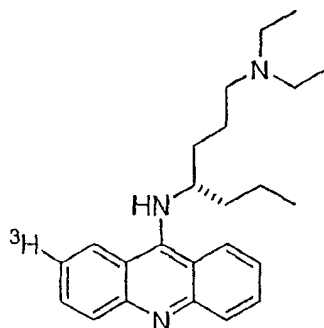


(4*S*)- $N^4$ -(2-溴吡啶-9-基)- $N^1, N^1$ -二乙基庚烷-1,4-二胺

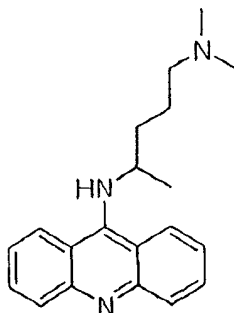
使用在  $N^4$ -吡啶-9-基- $N^1,N^1$ -二乙基戊烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法, 2-溴-9-氯吡啶(0.27 g, 0.92 mmol)、粗品(4*S*)- $N^1,N^1$ -二乙基庚烷-1,4-二胺二盐酸盐(0.30 g, 1.2 mmol)、苯酚(0.26 g, 2.8 mmol)和三乙胺(0.70 mL, 5.0 mmol)反应, 得到为黄色油的(4*S*)- $N^4$ -(2-溴吡啶-9-基)- $N^1,N^1$ -二乙基庚烷-1,4-二胺。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.27 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 6H), 1.39-1.80 (m, 8H), 0.97 (t, 6H), 0.90 (t, 3H); MS (ESI) 442 ( $M + H$ ) $^+$ .

从实施例 11 可制备实施例 10 的以下含氟对应物。



## 实施例 12



### $N^4$ -吡啶-9-基- $N^1,N^1$ -二甲基戊烷-1,4-二胺

将 5-甲基-2-吡咯烷酮(20 g, 0.20 mol)在 6 N HCl(250 mL)中的溶液加热至回流反应过夜并浓缩, 得到粗品 4-氨基戊酸。用 1 N NaOH(440 mL)/THF(440 mL)处理粗品产物并用(BOC) $_2$ O(70 g, 0.32 mol)处理。使反应混合物搅拌过夜并浓缩。用 Et $_2$ O(x 3)洗涤残余物, 用 1 N KHSO $_4$  溶液酸化并用 CH $_2$ Cl $_2$ (x 3)萃取。干燥(Na $_2$ SO $_4$ )合并的

有机物并浓缩，得到为白色固体的粗品 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]戊酸。

$^1\text{H NMR}$

( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  4.43 (br s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 2.44 (t, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.18 (d, 3H).

向粗品 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]戊酸(8.1 g, 37 mmol)在 THF(180 mL)中的于  $-10^\circ\text{C}$  下的搅拌着的溶液中先后加入 *N*-甲基吗啉(4.5 mL, 41 mmol)和氯甲酸乙酯(3.9 mL, 41 mmol)。10 分钟后，以一份加入  $\text{NaBH}_4$ (4.2 g, 110 mmol)。然后在  $0^\circ\text{C}$  下，于 20 分钟期间内向反应混合物中缓慢加入 MeOH(360 mL)。搅拌溶液另外 20 分钟并然后用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液处理。用 EtOAc(x 3)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机物，干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，浓缩并经快速层析法纯化，得到为无色油的(4-羟基-1-甲基丁基)氨基甲酸叔丁基酯。

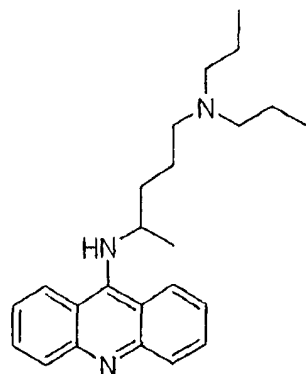
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  4.36 (br s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.65 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.11 (d, 3H).

使用在[4-(二乙基氨基)-1-乙基丁基]氨基甲酸叔丁基酯的合成中概述的通用方法，4-[(叔丁氧基羰基)氨基]戊基甲磺酸酯(0.25 g, 0.89 mmol)和二甲胺(2.0 M 在 THF 中, 3.0 mL, 6.0 mmol)反应，得到为无色油的粗品[4-(二甲基氨基)-1-甲基丁基]氨基甲酸叔丁基酯。

使用在 *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基己烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法，9-氯吡啶(0.23 g, 1.1 mmol)、粗品 *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二甲基戊烷-1,4-二胺二盐酸盐、苯酚(0.30 g, 3.2 mmol)和三乙胺(0.44 mL, 3.2 mmol)反应，得到为黄色油的 *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二甲基戊烷-1,4-二胺。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.13 (m, 4H), 7.70 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.76 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.33 (d, 3H).

### 实施例 13



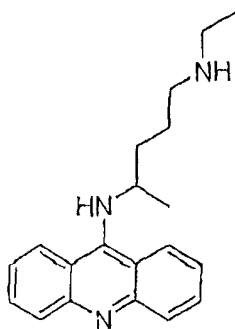
#### *N'*-吡啶-9-基-*N'*,*N'*-二丙基戊烷-1,4-二胺

使用在[4-(二乙基氨基)-1-乙基丁基]氨基甲酸叔丁基酯的合成中概述的通用方法，在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 mL) 中的 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]戊基甲磺酸酯 (0.19 g, 0.68 mmol) 和二丙胺 (0.46 mL, 3.4 mmol) 反应，得到为无色油的粗品 [4-(二丙基氨基)-1-甲基丁基]氨基甲酸叔丁基酯。

使用在 *N'*-吡啶-9-基-*N'*,*N'*-二乙基己烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法，9-氯吡啶 (0.14 g, 0.68 mmol)、粗品 *N'*,*N'*-二丙基戊烷-1,4-二胺二盐酸盐 (0.68 mmol)、苯酚 (0.34 g, 3.6 mmol) 和三乙胺 (0.50 mL, 3.6 mmol) 反应，得到为黄色油的 *N'*-吡啶-9-基-*N'*,*N'*-二丙基戊烷-1,4-二胺。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.10 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.28 (t, 4H), 1.53-1.77 (m, 4H), 1.36 (m, 4H), 1.32 (d, 3H), 0.79 (t, 6H); MS (ESI) 364 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

### 实施例 14



### *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>-乙基戊烷-1,4-二胺

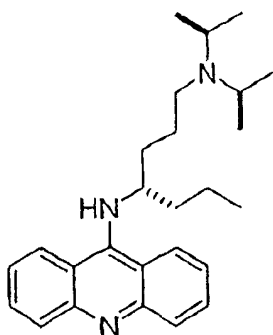
使用在[4-(二乙基氨基)-1-乙基丁基]氨基甲酸叔丁基酯的合成中概述的通用方法，4-[(叔丁氧基羰基)氨基]戊基甲磺酸酯(0.74 mmol)和乙胺(2.0 M 在 THF 中, 3.0 mL, 6.0 mmol)反应，得到为无色油的粗品[4-(乙基氨基)-1-甲基丁基]氨基甲酸叔丁基酯。

使用在 *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基己烷-1,4-二胺的合成中概述的通用方法，9-氯吡啶(0.16 g, 0.75 mmol)、粗品 *N*<sup>1</sup>-乙基戊烷-1,4-二胺二盐酸盐(0.74 mmol)、苯酚(0.21 g, 2.2 mmol)和三乙胺(1.0 mL, 7.2 mmol)反应，得到为黄色油的 *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>-乙基戊烷-1,4-二胺。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.13

(m, 4H), 7.71 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 2.63 (m, 4H), 1.66-1.87 (m, 4H), 1.33 (d, 3H), 1.11 (t, 3H); MS (ESI) 308 (M + H)<sup>+</sup>.

### 实施例 15



### (*S*)-吡啶-9-基-[4-(顺式-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-1-丙基-丁基]-胺

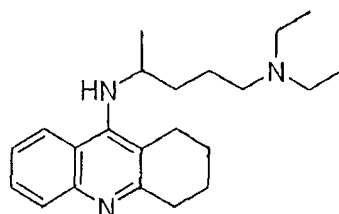
使用在[4-(二乙基氨基)-1-乙基丁基]氨基甲酸叔丁基酯的合成中概述的通用方法，在 CH<sub>3</sub>CN(9 mL)中的(4*S*)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]庚基甲磺酸酯(8.7 mmol)、顺式-2,6-二甲基哌啶(2.0 g, 17 mmol)和三乙胺(1.4 mL, 10 mmol)反应，得到为无色油的粗品[(1*S*)-4-(顺式-2,6-二甲基哌啶-1-基)-1-丙基丁基]氨基甲酸叔丁基酯。

使用在 *N*<sup>4</sup>-吡啶-9-基-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-二乙基-己烷-1,4-二胺的合成中概述

的通用方法, 9-氯吡啶(57 mg, 0.75 mmol)、[(1*S*)-4-(顺式-2,6-二甲基哌啶-1-基)-1-丙基丁基]胺二盐酸盐(50 mg, 0.22 mmol)、苯酚(72 mg, 0.77 mmol)和三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)反应, 得到为黄色油的 *N*-[(1*S*)-4-(顺式-2,6-二甲基哌啶-1-基)-1-丙基丁基]吡啶-9-胺。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.11 (m, 4H), 7.69 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.84 (br s, 1H), 4.15 (br s, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.31 (br s, 2H), 1.22-1.75 (m, 14H), 1.00 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.92 (t, 3H), MS (ESI) 404 ( $M + \text{H}$ ) $^+$ .

### 实施例 16



#### *N'*,*N'*-二乙基-*N'*-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基)-戊烷-1,4 二胺

向 1,2,3,4-四氢-9-吡啶酮(5.0 g, 25.1 mmol)在亚硫酸氯(25 mL)中的溶液中加入 DMF(0.2 mL)并将混合物加热至回流反应 1 小时。冷却后, 用  $\text{CHCl}_3$  稀释溶液并缓慢倾入到冰(200 g)、水(50 mL)和 30%  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液(50 mL)的剧烈搅拌着的溶液中。继续搅拌 10 分钟, 之后用  $\text{CHCl}_3$  萃取水层, 干燥( $\text{MgSO}_4$ )合并的有机相, 过滤并蒸发, 得到为深色泡沫的无须进一步纯化即可使用的 9-氯-1,2,3,4-四氢吡啶。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.34 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.78 (1H, m), 7.65 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.04 (2H, m), 1.96 (4H, m).

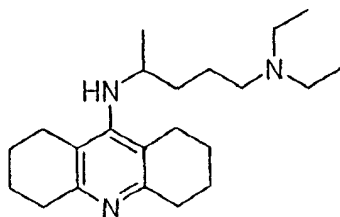
将 9-氯-1,2,3,4-四氢吡啶(762 mg, 3.50 mmol)和苯酚(3.12 g, 33.2 mmol)在可再密封的容器中加热直到均匀, 之后加入 2-氨基-5-二乙基氨基戊烷(1.36 mL, 7.00 mmol)并将混合物密封且加热至  $130^\circ\text{C}$  反应 4 小时。冷却后, 在 EtOAc 和 2 M NaOH 溶液之间分配残余物, 用水洗涤有机相, 干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并蒸发至干。经硅胶上的层析法纯

化生成的油，用 EtOAc:MeOH(0-20%)洗脱，得到为深色油的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$

7.90 (1H, dd), 7.54 (1H, m), 7.35 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.74 (1H, br s), 3.07 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.47 (4H, q), 2.39 (2H, m), 1.91 (4H, m), 1.57 (4H, m), 1.17 (3H, d), 0.98 (6H, t); MS (ESI) 340 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

### 实施例 17



*N,N'*-二乙基-*N'*-(1,2,3,4,5,6,7,8-八氢-吡啶-9-基)-戊烷-1,4-二胺

向 1,2,3,4-四氢-9-吡啶酮(5.00 g, 25.1 mmol)在水(75 mL)和浓 HCl (37.5 mL)中的混合物中加入氧化铂(IV)并将生成的悬浮液在 40 磅/平方英寸氢气下于帕尔装置(parr apparatus)中振摇 16 小时。通过 celite 过滤生成的溶液，然后用 5 M NaOH 溶液碱化以沉淀 1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2*H*-吡啶-9-酮。

伴随快速搅拌下，将 1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2*H*-吡啶-9-酮(2.3 g, 11.3 mmol)于 5 分钟期间内分批加入到三氯化磷(4 mL)中，然后将混合物加热至回流反应 15 分钟。冷却后，用  $\text{CHCl}_3$  稀释溶液并缓慢倾入到冰中，继续剧烈搅拌 1 小时。用  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液中和水层，然后用  $\text{CHCl}_3$  萃取并干燥( $\text{MgSO}_4$ )有机相，过滤并蒸发，得到为无色油的 9-氯-1,2,3,4,5,6,7,8-八氢-吡啶，其放置固化。

$^1\text{H NMR}$

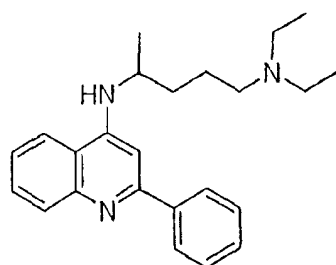
( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  2.80 (4H, m), 2.65 (4H, m), 1.76 (8H, m).

在微波容器中混合 9-氯-1,2,3,4,5,6,7,8-八氢-吡啶(250 mg, 1.13 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (14 mg, 0.062 mmol)、叔丁醇钠(152 mg, 1.58 mmol)、2-氨基-5-二乙基氨基戊烷(0.262 mL, 1.35 mmol)、2-(二叔丁基膦基)联

苯(37 mg, 0.125 mmol)和甲苯(2.1 mL)。然后将容器密封并在 120℃ 下加热 20 分钟。用 EtOAc 稀释混合物, 用水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空蒸发。经在硅胶上层析法纯化残余物(0-10% MeOH 在 CHCl<sub>3</sub> 中 + 1% Et<sub>3</sub>N), 得到为深色油的标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 3.47 (1H, m), 3.18 (1H, d), 2.75 (4H, m), 2.43 (8H, m), 2.31 (2H, m), 1.75 (8H, m), 1.42 (3H, m), 1.31 (1H, m), 1.00 (3H, d), 0.94 (6H, t); MS (ESI) 344 (M + H)<sup>+</sup>.

### 实施例 18



#### *N',N'*-二乙基-*N''*-(2-苯基-喹啉-4-基)-戊烷-1,4-二胺

将苯胺(3.64 mL, 0.04 mol)和苯甲酰基乙酸乙酯(6.90 mL, 0.04 mol)在甲苯(150 mL)中的溶液与催化的 *p*-TsOH 在 Dean-Stark 条件下加热至回流反应 12 小时。冷却后, 用 EtOAc 稀释溶液, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)有机相, 过滤并真空蒸发。经在硅胶上的柱层析法纯化残余物(0-10% EtOAc 在己烷中), 得到为黄色油的 3-苯基-3-苯基氨基-丙烯酸乙酯。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 10.19 (1H, br s), 7.34 (3H, m), 7.28 (2H, m), 7.07 (2H, m), 6.91 (1H, m), 6.66 (2H, d), 4.99 (1H, s), 4.21 (2H, q), 1.30 (3H, t).

将二苯醚(20 mL)加热至 240℃ 并加入 3-苯基-3-苯基氨基-丙烯酸乙酯(1.2 g, 4.49 mmol)在二苯醚(5 mL)中的溶液, 将黄色溶液加热至 250℃ 反应 10 分钟。冷却至室温后, 加入己烷并过滤生成的沉淀, 用己烷洗涤并干燥, 得到为无色固体的 2-苯基-1*H*-喹啉-4-酮。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 500 MHz) δ 11.77 (1H, br s), 8.13 (1H, dd), 7.85 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.70 (1H, m), 7.61 (3H, m), 7.36 (1H, m), 6.36 (1H, br s). MS (ESI) 223 (M + H)<sup>+</sup>.

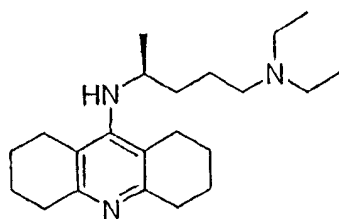
将 2-苯基-1*H*-喹啉-4-酮(800 mg, 3.62 mmol)在三氯化磷中加热至回流反应 15 分钟, 使之冷却并倾入到冰水中, 剧烈搅拌 1 小时。用 NH<sub>4</sub>OH 水溶液中中和生成的溶液, 用 CHCl<sub>3</sub> 萃取并干燥(MgSO<sub>4</sub>)有机相, 过滤并真空蒸发, 得到为无色固体的 4-氯-2-苯基-喹啉。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.16 (1H, dd), 8.11 (1H, d), 8.07 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.71 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.41 (1H, m).

在微波容器中混合 4-氯-2-苯基-喹啉(300 mg, 1.25 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(20 mg, 0.089 mmol)、叔丁醇钠(168 mg, 1.75 mmol)、2-氨基-5-二乙基氨基戊烷(0.315 mL, 1.62 mmol)、2-(二叔丁基膦基)联苯(54 mg, 0.180 mmol)和甲苯(2.5 mL)。然后将容器密封并在 130 °C 下加热 15 分钟。用 EtOAc 稀释混合物, 用水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空蒸发。经在硅胶上层析法纯化残余物(0-10% MeOH 在 CHCl<sub>3</sub> 中 + 1% Et<sub>3</sub>N), 得到为深色油的标题化合物, 其经制备型 HPLC 进一步纯化。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.07 (3H, m), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, m), 7.50 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.40 (1H, m), 6.87 (1H, s), 5.15 (1H, d), 3.83 (1H, m), 2.53 (4H, q), 2.46 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.65 (3H, m), 1.35 (3H, d), 1.00 (6H, t); MS (ESI) 362 (M+H)<sup>+</sup>.

## 实施例 19



(4*S*)-*N'*,*N'*-二乙基-*N''*-(1,2,3,4,5,6,7,8-八氢-吡啶-9-基)-戊烷-1,4-二胺

使用对映体纯的(*S*)-2-氨基-5-二乙基氨基戊烷, 以与对 *N'*,*N'*-二乙基-*N''*-(1,2,3,4,5,6,7,8-八氢-吡啶-9-基)-戊烷-1,4-二胺描述的类似方法制备。数据与对 *N'*,*N'*-二乙基-*N''*-(1,2,3,4,5,6,7,8-八氢-吡啶-9-基)-

戊烷-1,4-二胺报导的一致。

对本领域技术人员显而易见的其它变化或改进处于本发明的范围和讲授中。除非在以下权利要求中阐述的，本发明不受限制。