

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01822355.9

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 243/10 (2006.01)

C07D 491/147 (2006.01)

C07D 495/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 8 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1269818C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

[22] 申请日 2001.11.29 [21] 申请号 01822355.9

[30] 优先权

[32] 2000.12.1 [33] JP [31] 367175/00

[86] 国际申请 PCT/JP2001/010435 2001.11.29

[87] 国际公布 WO2002/044180 日 2002.6.6

[85] 进入国家阶段日期 2003.7.28

[71] 专利权人 味之素株式会社

地址 日本东京都中央区

[72] 发明人 饭野幸生 池上孝雄 近藤信雄

松枝裕之 畑中敏宏 平间龙介

增泽阳子 太田史生 山崎晶代

审查员 王 颖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟凡宏

权利要求书 6 页 说明书 75 页

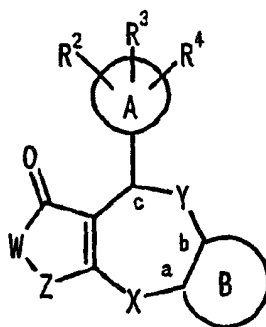
[54] 发明名称

内酰胺化合物及其药物用途

[57] 摘要

提供以内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐作为有效成分的增强糖转运能力的制剂、糖尿病、糖尿病性末梢神经障碍、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性大血管症、葡萄糖耐量异常或肥胖的预防和/或治疗药。

1. 下面通式(I)所示内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐,



(I)

- 5 式中, A 表示芳环、杂环或脂族环; R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同, 各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、烷基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的苄氧基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的杂芳氧基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的芳基乙烯基或者取代或未取代的芳基乙炔基; B 表示取代或未取代的芳环或者取代或未取代的脂族环, -X-和-Y-可以相同或不同, 各自独立表示 $-NR^5-$, 式中 R^5 表示氢原子、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基甲酰基或取代或未取代的磺酰基; -Z-表示 $-CR^6R^7-$, 式中 R^6 、 R^7 可以相同或不同, 各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、取代或未取代的烷基、芳基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、
- 10 氰基、三氟甲基; -W-表示 $-NR^1-$, 式中 R^1 表示氢原子、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或者取代或未取代的芳基; a、b、c 分别表示碳原子的位置; 条件是
- 15
- 20

(i) 上述取代基选自卤素原子、羟基、烷基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基、芳基、杂芳基，

(ii) 当 B 为苯环，-X-和-Y-为-NH-，-Z-为-CH₂-，-W-为-NH-时，
5 -A(R²)(R³)(R⁴)不为苯基、4-溴苯基、4-羟基苯基、4-甲氧基苯基、2-羟基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3-甲氧基-4-羟基苯基，

(iii) 当 B 为苯环，-X-为-NH-，-Z-为-CR⁶R⁷-并且-W-为-NH-时，
R⁶和 R⁷都不为甲基。

2. 权利要求 1 的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐，其中
10 通式(I)中，A 表示芳环、杂环或脂族环；R²、R³和 R⁴可以相同或不同，各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、烷基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的苄氧基、取代或未
15 取代的芳氧基、取代或未取代的杂芳氧基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的芳基乙烯基或者取代或未取代的芳基乙炔基；B 表示取代或未取代的芳环或者取代或未取代的脂族环；-X-和-Y-可以相同或不同，各自独立表示-NR⁵-，式中 R⁵表示氢原子、C₁₋₆烷基、取代或未取代的酰基；-Z-表示-CR⁶R⁷-，式中 R⁶、R⁷可以相同或不同，
20 各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、烷基、芳基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基；-W-表示-NR¹-，式中 R¹表示氢原子、取代或未取代的 C₁₋₆烷基或者取代或未取代的芳基；条件是

25 (i) 上述取代基选自卤素原子、羟基、烷基、芳基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基，

(ii) 当 B 为苯环，-X-和-Y-为-NH-并且-Z-为-CH₂-时，-A(R²)(R³)(R⁴)

不为苯基、4-溴苯基、4-羟基苯基、4-甲氧基苯基、2-羟基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3-甲氧基-4-羟基苯基,

(iii) 当 B 为苯环, -X-为-NH-并且-Z-为- CR^6R^7 -时, R^6 和 R^7 都不为甲基。

- 5 3. 权利要求 1 的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐, 其中通式(I)中, -X-和-Y-可以相同或不同, 为- NR^5 -, 式中 R^5 表示氢原子、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基甲酰基或者取代或未取代的磺酰基; -Z-为- CR^6R^7 -, 式中 R^6 、 R^7 可以相同或不同, 各自独立表示氢原子、
- 10 卤素原子、羟基、烷基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基; -W-为- NR^1 -, 式中 R^1 表示氢原子、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或者取代或未取代的芳基。

4. 权利要求 3 的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐, 其中
- 15 通式(I)中 B 为取代或未取代的苯环。

5. 权利要求 3 的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐, 其中通式(I)中 B 为取代或未取代的脂族环。

6. 权利要求 5 的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐, 其中通式(I)中 B 为取代或未取代的环己烷环。

- 20 7. 权利要求 6 的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐, 其中通式(I)中 A 为苯环。

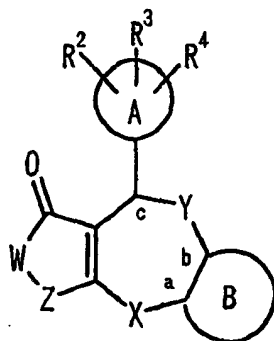
8. 权利要求 7 的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐, 其中通式(I)中 a、b 和 c 的碳原子的绝对构型各自独立为 R 或 S。

9. 权利要求 8 的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐, 其中
- 25 通式(I)中 a 和 b 的碳原子的绝对构型都为 R, c 的碳原子的绝对构型为 R 或 S。

10. 权利要求 8 的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐, 其中通式(I)中 a 和 b 的碳原子的绝对构型都为 S, c 的碳原子的绝对构

型为 R 或 S。

11. 增强糖转运能力的制剂，该制剂以下面通式(I)所示内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐作为有效成分，



(I)

- 5 式中，A 表示芳环、杂环或脂族环；R²、R³ 和 R⁴ 可以相同或不同，各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、烷基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的苄氧基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的杂芳氧基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的芳基乙烯基或者取代或未取代的芳基乙炔基；B 表示取代或未取代的芳环或者取代或未取代的脂族环；-X-和-Y-可以相同或不同，各自独立表示-NR⁵-，式中 R⁵ 表示氢原子、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基甲酰基或者取代或未取代的磺酰基；-Z-表示-CR⁶R⁷-，式中 R⁶、R⁷ 可以相同或不同，各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、取代或未取代的烷基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基；-W-表示-NR¹-，式中 R¹ 表示氢原子、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或者取代或未取代的芳基；a、b、c 分别表示碳原子的位置；
- 15 条件是
- 20

(i) 上述取代基选自卤素原子、羟基、烷基、芳基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基、芳基、杂芳基。

12. 权利要求 11 的增强糖转运能力的制剂, 其中通式(I)中, R^1 表示氢原子、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或者取代或未取代的芳基; A 表示芳环、杂环或脂族环; R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同, 各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、烷基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的苄氧基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的杂芳氧基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的芳基乙烯基或者取代或未取代的芳基乙炔基; B 表示取代或未取代的芳环或者取代或未取代的脂族环; -X-和-Y-可以相同或不同, 各自独立表示- NR^5 -, 式中 R^5 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或者取代或未取代的酰基; -Z-表示- CR^6R^7 -, 式中 R^6 和 R^7 可以相同或不同, 各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、烷基、芳基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基; 条件是

上述取代基选自卤素原子、羟基、烷基、芳基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基和三氟甲基。

13. 增强糖转运能力的制剂, 该制剂以权利要求 1-10 中任一项的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐作为有效成分。

14. 降血糖制剂, 该制剂以权利要求 1-12 中任一项的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐作为有效成分。

15. 糖尿病、糖尿病性末梢神经障碍、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性大血管症、葡萄糖耐量异常或肥胖的预防和/或治疗药, 该药以权利要求 1-12 中任一项的内酰胺化合物或其制药

学上可接受的盐作为有效成分。

16. 药物组合物，该组合物以权利要求 1-10 中任一项的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐作为有效成分。

内酰胺化合物及其药物用途

5 发明背景

本发明涉及内酰胺化合物和以该化合物作为有效成分的糖尿病治疗药物。

10 II型糖尿病的药物治被作为通过饮食疗法或运动疗法得不到充分改善的患者的治疗方法，至今为止开发出了使用作为降低血糖的内源性激素的胰岛素的制剂，或者具有促进胰岛素分泌、改善末梢胰岛素抵抗等作用的经口降血糖剂。现在，通过使用经口血糖降低剂严密调节血糖的方法已成为II型糖尿病的主要药物治疗方法，但是当无法获得充分控制高血糖的胰岛素的作用时，将胰岛素疗法作为主要的治疗方法。另一方面，对于I型糖尿病而言，患者已失去胰岛素分泌能力，因此胰岛素疗法的给药成为唯一的治疗方法。

15 虽然胰岛素疗法是如此重要的治疗方法，但是由于是注射剂，因而存在操作的烦杂和对患者的训练这些问题，从提高顺应性出发，迫切希望改善给药方法。近年来，进行了各种努力，试图开发出以各种非注射剂代替注射剂进行胰岛素给药的方法，但是由于吸收效率低、吸收不稳定等问题而无法实际投入使用。

20 胰岛素主要的降血糖作用的一种方式是通过增强末梢细胞的糖转运能力而将血液中的糖分送往末梢细胞，结果使血糖值降低。如果能开发出这样通过增强末梢细胞的糖转运作用而使血糖值降低的新型经口药剂，则可预见其有望成为糖尿病疾病的治疗方法，然而至今未开发出这样的药剂。

25 另一方面，来看内酰胺化合物，Khim.-Farm. Zh., 25(11), (1991)和 Pharmaceutical Chemical Journal, 25(11), 768(1991)中公开了下述通式(I)的化合物，其中B为苯环，-X-和-Y-为-NH-，-Z-为-CH₂-，并

且-W-为-NH-, -A(R²)(R³)(R⁴)为苯基、4-溴苯基、4-羟基苯基、4-甲氧基苯基、2-羟基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3-甲氧基-4-羟基苯基, 据记载, 这些化合物没有抗焦虑作用、解痉作用、强心作用。

5 另外, 药学杂质, 715-20(1986)和 Chem. Pharm. Bull., 3724-9(1984)中公开了下述通式(I)的化合物, 其中 B 为苯环, -X-为-NH-, -Z-为-CR⁶R⁷-, 并且-W-为-NH-, R⁶和 R⁷都为甲基, 记载该化合物具有轻微的镇痛作用。

10 另外, Synthesis, 937-8(1987)中公开了下述通式(I)的化合物, 其中 B 为苯环, -X-为-NH-, -Z-为-CO-, 并且-W-为-NR¹-, R¹为对甲基苯基, 关于该化合物的活性没有记载。

另外, 药学杂质, 1004-8(1984)中公开了下述通式(I)的化合物, 其中 B 为苯环, -X-为-NH-, -Y-为-S-, -Z-为-CR⁶R⁷-, 并且-W-为-NH-, R⁶和 R⁷都为甲基, 记载该化合物具有弱杀菌作用。

15 还有, Journal of Organic Chemistry, 4367-70(1983)中公开了下述通式(I)的化合物, 其中 B 为苯环, -X-为-NH-, -Y-为-S-, -Z-为-CH₂-, 并且-W-为-O-, 关于该化合物的活性没有记载。

发明内容

20 本发明的目的在于开发并提供药效高而副作用小的糖尿病治疗药物。

本发明的目的还在于提供增强糖转运能力的制剂。

本发明的目的还在于提供降血糖剂。

25 本发明的目的还在于提供糖尿病、糖尿病性末梢神经障碍、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性大血管症、葡萄糖耐量异常、肥胖的预防和/或治疗药物。

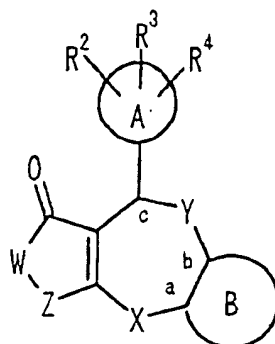
本发明的目的还在于提供新型内酰胺化合物。

本发明的目的还在于提供药物组合物。

本发明者们对可用作糖尿病治疗药物、具有强力糖转运增强作

用的化合物进行了深入研究，结果发现存在通式(I)所示化合物，从而完成了本发明。

即，本发明提供以下述通式(I)所示内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐作为有效成分的增强糖转运能力的制剂。



(I)

5 式中，A 表示芳环、杂环或脂族环， R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、烷基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基、可具有取代基的烯基、可具有取代基的炔基、可具有取代基的芳基、可具有取代基的杂芳基、可具有取代基的苄氧基、可具有取代基的芳氧基、可具有取代基的杂芳氧基、可具有取代基的芳基氨基、可具有取代基的芳基乙烯基或可具有取代基的芳基乙炔基，B 表示可具有取代基的芳环、可具有取代基的杂环或可具有取代基的脂族环，-X-、-Y-和-Z-可以相同或不同，各自独立表示-O-、-NH-、-NR⁵-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CH₂-、-CR⁶R⁷-或-CO-(式中 R^5 表示可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的酰基、可具有取代基的烷氧基羰基、可具有取代基的氨基甲酰基、可具有取代基的磺酰基， R^6 、 R^7 可以相同或不同，各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、可具有取代基的烷基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基)，-W-表示 -NR¹-、-O-或 CR⁸R⁹-(式中 R^1 表示氢原子、可具有取代基的低级烷基

10

15

20

或可具有取代基的芳基, R^8 、 R^9 可以相同或不同, 各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、烷基、芳基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基), a、b、c 分别表示碳原子的位置。条件是

(i) 上述取代基选自卤素原子、羟基、烷基、芳基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基、芳基、杂芳基。

本发明还提供满足下列条件的上述通式(1)所示新型内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐:

(ii) 当 B 为苯环, -X-和-Y-为-NH-, -Z-为- CH_2 -, -W-为-NH-时, -A(R^2)(R^3)(R^4)不为苯基、4-溴苯基、4-羟基苯基、4-甲氧基苯基、2-羟基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3-甲氧基-4-羟基苯基,

(iii) 当 B 为苯环, -X-为-NH-, -Z-为- CR^6R^7 -并且-W-为-NH-时, R^6 和 R^7 都不为甲基,

(iv) 当 B 为苯环, -X-为-NH-, -Z-为-CO-并且-W-为-NR¹-时, R^1 不为对甲苯基,

(v) 当 B 为苯环, -X-为-NH-, -Y-为-S-, -Z-为- CR^6R^7 -并且-W-为-NH-时, R^6 和 R^7 都不为甲基,

(vi) 当 B 为苯环, -X-为-NH-, -Y-为-S-, -Z-为- CH_2 -时, -W-不为-O-。

本发明还提供以上述内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐为有效成分的降血糖剂、糖尿病、糖尿病性末梢神经障碍、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性大血管症、葡萄糖耐量异常或肥胖的预防和/或治疗药物或药物组合物。

实施发明的最佳方式

下面对本发明作详细描述。

本发明中的糖转运增强作用表示使通过生物膜的糖转运能力增强的作用，可以是对从生物膜外侧向内侧的糖转运或者对从生物膜内侧向外侧的糖转运起作用。具体有例如胰岛素作用，也就是增强向肌肉细胞和脂肪细胞内转运葡萄糖的作用等。

5 糖转运中的糖是指存在于生物体内的戊糖或己糖，具体例子有葡萄糖、甘露糖、阿拉伯糖、半乳糖、果糖等，优选葡萄糖。

低级烷基表示碳原子数为 1-6，优选为 1-3 的直链或支链或环状烷基，具体例子有甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、叔戊基、新戊基、2-戊基、3-戊基、3-己基、2-己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等，
10 优选甲基、乙基等。

芳基表示由碳原子构成的碳原子数 5-12 的单环或双环的芳族取代基，具体例子有苯基、茚基、萘基、芴基等，优选苯基。

卤素原子有氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

15 烷基表示碳原子数为 1-18 的直链或支链或环状烷基，具体例子有甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、叔戊基、新戊基、2-戊基、3-戊基、3-己基、2-己基、叔辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-金刚烷基(adamantyl)等，
20 优选正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、叔戊基、新戊基、2-戊基、3-戊基、3-己基、2-己基、叔辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-金刚烷基等，更优选异丙基、叔丁基、叔辛基、1-金刚烷基等。

25 烯基表示碳原子数为 1-6 的直链或支链或环状烯基，具体例子有乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基等。炔基表示碳原子数为 1-6 的直链或支链炔基，具体例子有乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基等。

烷氧基表示具有碳原子数 1-18, 优选 1-8 的直链或支链或环状烷基的烷氧基, 具体例子有甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正庚氧基、正辛氧基、正壬氧基、正癸氧基、正十一烷氧基、正十二烷氧基、异丙氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基、2-环己基乙氧基、1-金刚烷氧基、2-金刚烷氧基、1-金刚烷基甲氧基、2-(1-金刚烷基)乙氧基、三氟甲氧基等, 优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基。

烷硫基表示具有碳原子数 1-12, 优选 1-6 的直链或支链或环状烷基的烷硫基, 具体例子有甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、环丙硫基、环丁硫基、环戊硫基、环丁硫基等。

烷基磺酰基表示具有碳原子数 1-12 的直链或支链或环状烷基的烷基磺酰基, 具体例子有甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基、戊磺酰基、己磺酰基、庚磺酰基、辛磺酰基、壬磺酰基、癸磺酰基、十一烷基磺酰基、十二烷基磺酰基等。

酰基为甲酰基、具有碳原子数 1-6 的直链或支链或环状烷基的酰基、具有碳原子数 1-6 的直链或支链或环状烯基的酰基、具有碳原子数 1-6 的直链或支链或环状炔基的酰基或者具有可被取代的芳基的酰基, 具体例子有甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、丙烯酰基、甲基丙烯酰基、巴豆酰基、异巴豆酰基、苯甲酰基、萘甲酰基等。

酰氧基表示甲酰氧基、具有碳原子数 1-6 的直链或支链或环状烷基的酰氧基、具有可被取代的芳基的酰氧基, 具体例子有甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基、异戊酰氧基、新戊酰氧基、己酰氧基、丙烯酰氧基、甲基丙烯酰氧基、巴豆酰氧基、异巴豆酰氧基、苯甲酰氧基、萘甲酰氧基等。

烷基氨基是被烷基一取代或二取代的氨基, 所述烷基的例子有

前述“烷基”中所给出的例子。具体例子有氨基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、甲基乙基氨基等。优选碳原子数为 1-6。

5 烷氧基羰基表示具有碳原子数 1-8 的直链或支链或环状烷基的烷氧基羰基，具体例子有甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。

10 氨基甲酰基是氮上具有碳原子数 1-6 的直链或支链或环状烷基的氨基甲酰基，具体例子有氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-吡咯烷基羰基、N-哌啶基羰基、N-吗啉基羰基等。

磺酰基是硫原子上具有碳原子数 1-6 的直链或支链或环状烷基的磺酰基，具体例子有甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基等。

15 芳环表示由碳原子构成的单环或双环的芳族环，具体例子有苯环、萘环、茚环、茚环等，优选苯环、萘环等。

20 杂环表示包含 1-3 个由碳和氮、氧、硫等构成的 5-7 元环的杂环，具体例子有吡啶环、二氢吡喃环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环、吡咯环、呋喃环、噻吩环、噁唑环、异噁唑环、吡唑环、咪唑环、噻唑环、异噻唑环、噻二唑环、吡咯烷环、哌啶环、哌嗪环、吡啶环、异吡啶环、苯并呋喃环、异苯并呋喃环、苯并噻吩环、苯并吡唑环、苯并咪唑环、苯并噁唑环、苯并噻唑环、嘌呤环、吡唑并吡啶、喹啉环、异喹啉环、萘啶环、喹唑啉环、苯并二氮杂草环、吡唑环、二苯并呋喃环等，优选吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、嘧啶环、呋喃环、噻吩环等，更优选吡啶环、嘧啶环、噻吩环等。

脂族环表示由碳原子构成的单环或双环的脂族环，具体例子有环丙烷环、环丁烷环、环戊烷环、环己烷环、环庚烷环、环辛烷环、萘烷环、降冰片烷环等，优选环己烷环。

杂芳基表示包含 1-3 个由碳和氮、氧、硫等构成的 5-7 元环的杂芳族取代基，具体例子有吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、引哚基、异引哚基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、喹唑啉基等，优选 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1-吡唑基等。

芳氧基是氧原子上具有芳基的芳氧基，所述芳基的例子有前述“芳基”中给出的例子。具体例子有苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等。

杂芳氧基是氧原子上具有杂芳基的杂芳氧基，所述杂芳基的例子有前述“杂芳基”中给出的例子。具体例子有 2-吡啶氧基、3-吡啶氧基、4-吡啶氧基、2-嘧啶氧基等。

芳基氨基是氮原子上被芳基取代的芳基氨基，所述芳基的例子有前述“芳基”中给出的例子。具体例子有苯基氨基、1-萘基氨基、2-萘基氨基等。

芳基乙烯基是 1 位或 2 位上被芳基取代的乙烯基，所述芳基的例子有前述“芳基”中给出的例子。具体例子有 1-苯基乙烯基、2-苯基乙烯基等。

芳基乙炔基是 2 位上被芳基取代的乙炔基，所述芳基的例子有前述“芳基”中给出的例子。具体例子有苯基乙炔基等。

“可具有取代基”表示没有取代基的情况和在有取代基的情况下，被至少一个或多个上述(I)中所述的取代基所取代，所述取代基可以相同或不同，取代基的位置和数目是任意的，对其没有特别限定。

本发明中，作为通式(I)所示的权利要求 1 中的内酰胺化合物或其制药学上可接受的盐，式中优选下述各项。

R^1 优选为氢原子、甲基、苄基、甲氧基羰基甲基，更优选为氢原子、甲基。

R^2 、 R^3 、 R^4 优选为氢原子、卤素原子、羟基、烷基、烷氧基、酰基、酰氧基、氨基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基、可具有取代基的芳基、可具有取代基的杂芳基、苄氧基、可具有取代基的芳氧基、可具有取代基的芳基乙炔基，更优选为氢原子、卤素原子、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、苄氧基。进一步优选氢原子、卤素原子、甲基、乙基、乙氧基。

-X-优选为-NH-、-NR⁵-(R⁵表示低级烷基)、-S-或-CH₂-，更优选为-NH-或-NMe-。

-Y-优选为-NH-、-NR⁵-(R⁵表示可具有取代基的酰基、可具有取代基的烷氧基羰基、可具有取代基的氨基甲酰基、可具有取代基的磺酰基)或-O-，更优选为-NR⁵-(R⁵表示可具有取代基的酰基、可具有取代基的烷氧基羰基、可具有取代基的氨基甲酰基)，进一步优选-NAc-、-N(COCH₂CH₃)-、-N(COCH₂CF₃)-、-N(COCF₂CF₃)-、-N(COCH₂OEt)-、-N(COCH₂OH)-、-N(COOMe)-或-N(COOEt)-。

-Z-优选为-NH-或-CH₂-，更优选为-CH₂-。

-W-优选为-NH-、-NR¹-(R¹表示低级烷基)或-CH₂-，更优选为-NH-或-NMe-。

A 优选为芳环或杂环，更优选苯环、吡啶环、嘧啶环、噻吩环，进一步优选苯环。

B 优选为可具有取代基的芳环或可具有取代基的脂族环，更优选可具有取代基的苯环或可具有取代基的环己烷环，进一步优选可具有取代基的环己烷环。

当 B 为可具有取代基的环己烷环时，a 和 b 的碳原子的绝对构型优选为 R 或 S，更优选为 R。

本发明中，还优选 R⁵表示低级烷基、可具有取代基的酰基，R⁶、R⁷可以相同或不同，各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、烷基、芳基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、

烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基，-W-为-NR¹-。

本发明中，还优选通式(I)的-X-和-Y-可以相同或不同，为-NH-或-NR⁵(R⁵表示可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的酰基、可具有取代基的烷氧基羰基、可具有取代基的氨基甲酰基、可具有取代基的磺酰基)，-Z-为-CH₂-或-CR⁶R⁷(式中，R⁶、R⁷可以相同或不同，各自独立表示氢原子、卤素原子、羟基、烷基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、酰基、酰氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、硝基、氰基、三氟甲基)，-W-为-NR¹-(式中 R¹表示氢原子、可具有取代基的低级烷基或可具有取代基的芳基)。

当本发明化合物具有充分的酸性时，其制药学上可接受的盐的具体例子有其铵盐、碱金属盐(优选例如钠盐、钾盐等)、碱土金属盐(优选例如钙盐、镁盐等)、有机碱的盐有例如二环己基胺盐、苯胍生盐、N-甲基-D-葡聚糖盐、羟基胺盐、精氨酸或赖氨酸等氨基酸盐等。

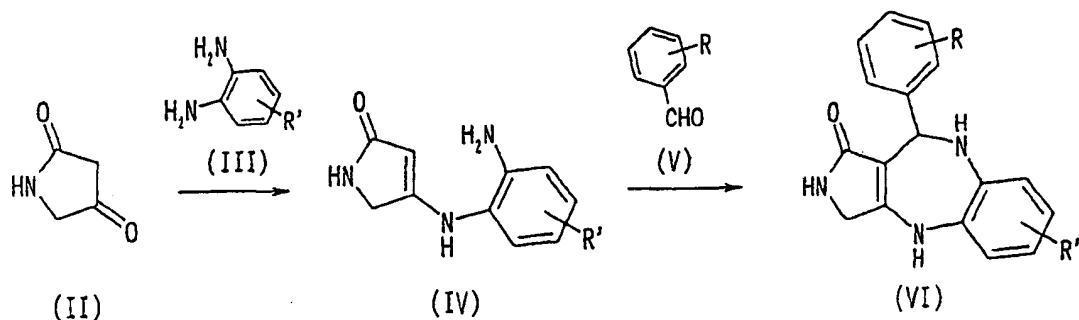
当本发明化合物具有充分碱性时，其制药学上可接受的盐的具体例子有其酸加成盐，例如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸盐、或者乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、富马酸、一甲硫酸等有机酸盐等。另外，根据情况不同，也可以是含水物或水合物。

本发明还包括所有的旋光异构体和几何异构体等异构体、水合物、溶剂合物或结晶体。此时，通式(I)的 a、b 和 c 的碳原子的绝对构型各自分别优选为 R 或 S。另外，优选通式(I)的 a 和 b 的碳原子的绝对构型都为 R，c 的碳原子的绝对构型为 R 或 S。进而，优选通式(I)的 a 和 b 的碳原子的绝对构型都为 S，c 的碳原子的绝对构型为 R 或 S。

本发明的化合物可以通过以下方法合成。

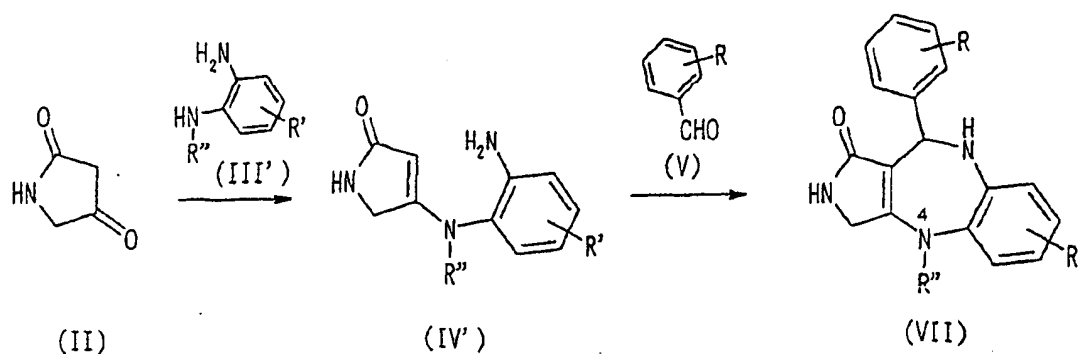
例如，本发明化合物(I)中-W-为-NH-、-Z-为-CH₂-、-X-和-Y-为-NH-、A 和 B 为苯环的化合物可以如下所示，通过使 2,4-吡咯烷二酮(tetramic acid)(II)与 1,2-亚苯基二胺(III)缩合成为烯胺化合物(IV)，并

使其进一步与对应的醛(V)反应来合成。



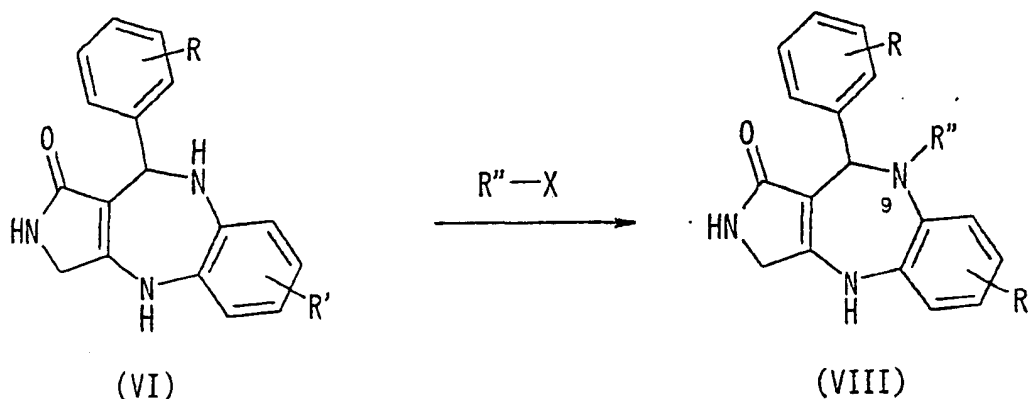
(R 和 R' 分别表示苯环上的取代基)

4 位氨基的烷基取代化合物(VII)可如下述方法所示, 通过用 N-取代-1,2-亚苯基二胺化合物(III')来合成。



(R 和 R' 分别表示苯环上的取代基, R'' 表示 4 位氨基上的取代基)

9 位氨基的烷基取代化合物或酰基取代化合物(VIII)可如下述方法所述, 通过将(VI)烷基化或者酰基化来合成。



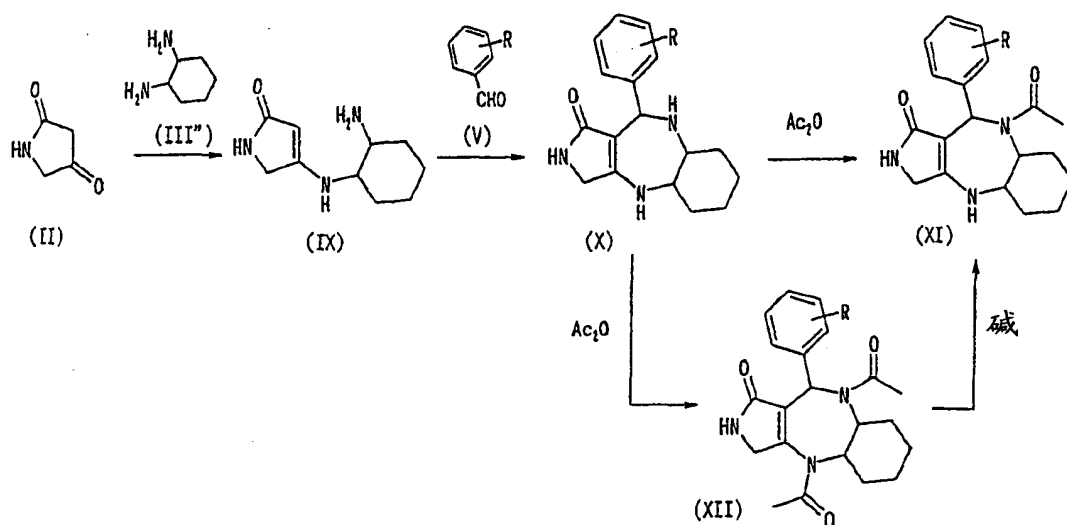
10

(R 和 R' 分别表示苯环上的取代基, R'' 表示 9 位氨基上的取代基烷基或酰基, X 表示卤素原子等离去基团)

本发明化合物(I)中-W-为-NH-、-Z-为-CH₂-、-X-为-NH-、-Y-为-

NAc-、A 为苯环、B 为环己烷环的化合物可以如下所示，通过使 2,4-吡咯烷二酮(II)与 1,2-环己二胺(III'')缩合，并进一步与对应的醛(V)反应来合成环状化合物(X)，将其通过常规方法乙酰基化可以合成(XI)。当-Y-为-NAc-以外的酰基时，可以通过同样的方法或者用酰基氯、缩合剂等进行合成。

可以用相对于环状化合物(X)过量的酸酐等将其二酰基化，形成(XII)，再将(XII)在碳酸钾等碱存在下，选择性地除去 4 位酰基，来合成(XI)。

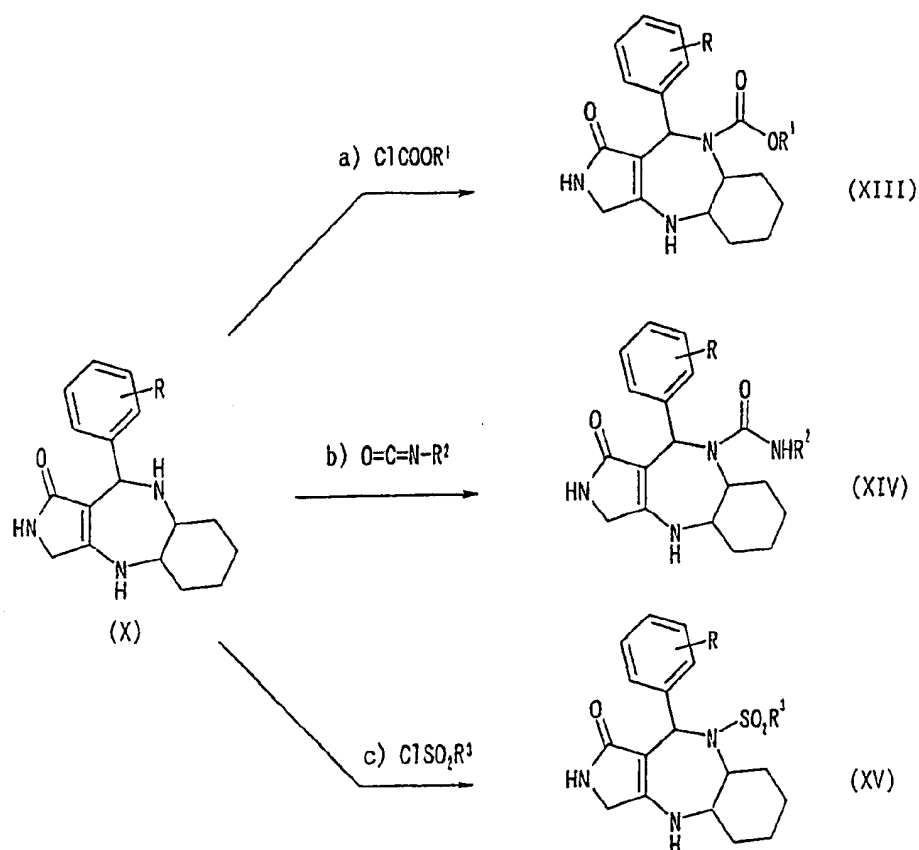


10 (R 表示苯环上的取代基)

同样地，当-Y-表示- NR^5 、 R^5 为烷氧基羰基时，可如下式 a)所示用对应的氯代碳酸烷基酯进行合成。

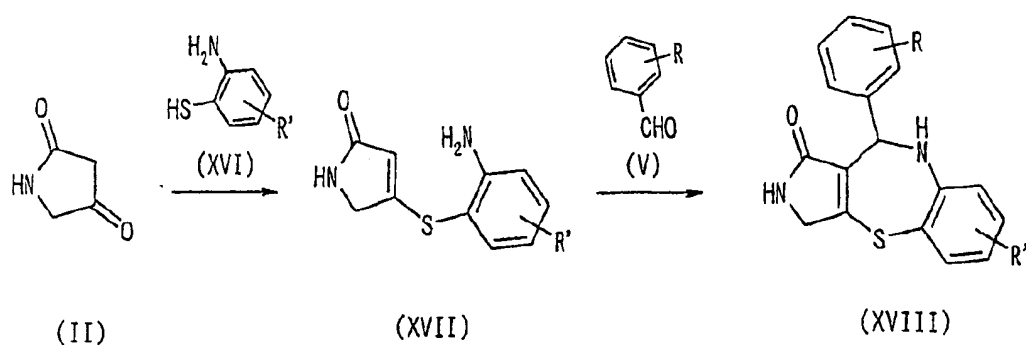
同样地，当-Y-表示- NR^5 、 R^5 为氨基甲酰基时，可如下式 b)所示用对应的异氰酸酯进行合成。

15 同样地，当-Y-表示- NR^5 、 R^5 为磺酰基时，可如下式 c)所示用对应的磺酰基氯进行合成。



(R 表示苯环上的取代基)

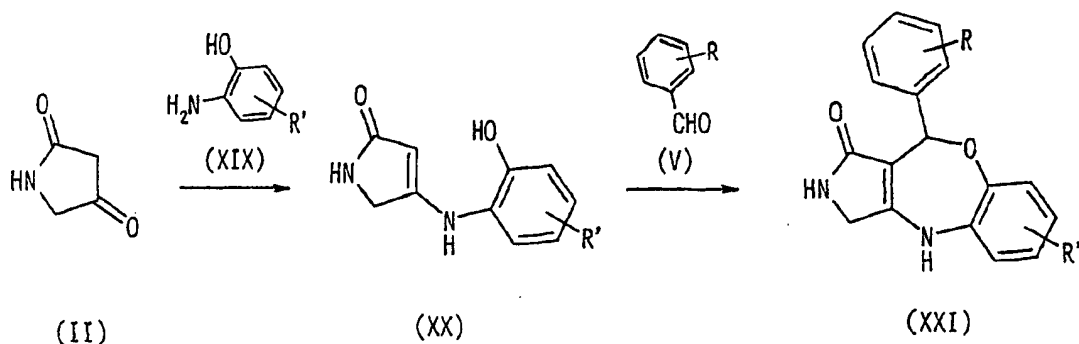
本发明化合物(I)中-W-为-NH-、-Z-为- CH_2 -、-X-为-S-、-Y-为-NH-、A和B为苯环的化合物可以如下所示, 通过使2,4-吡咯烷二酮(II)与2-氨基苯硫酚(XVI)缩合成为硫化物(XVII), 并进一步与对应的醛(V)反应来合成。



(R 和 R' 分别表示苯环上的取代基)

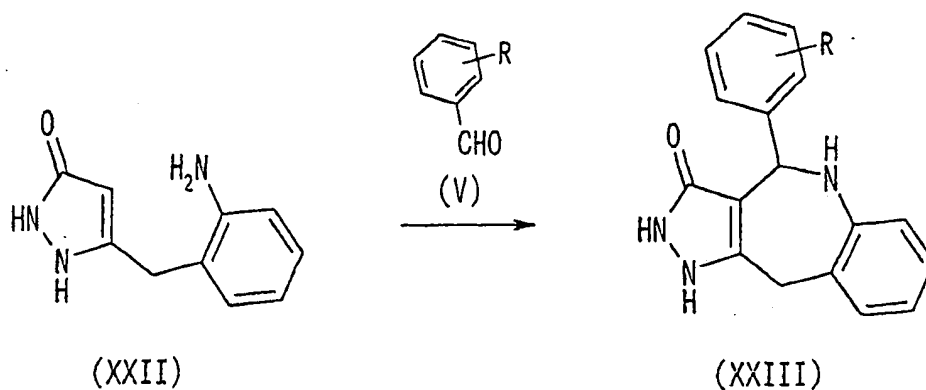
本发明化合物(I)中-W-为-NH-、-Z-为- CH_2 -、-X-为-NH-、-Y-为-O-、A和B为苯环的化合物可以如下所示, 通过使2,4-吡咯烷二酮(II)

与 2-氨基苯酚(XIX)缩合成为烯胺化合物(XX), 并进一步与对应的醛(V)反应来合成。



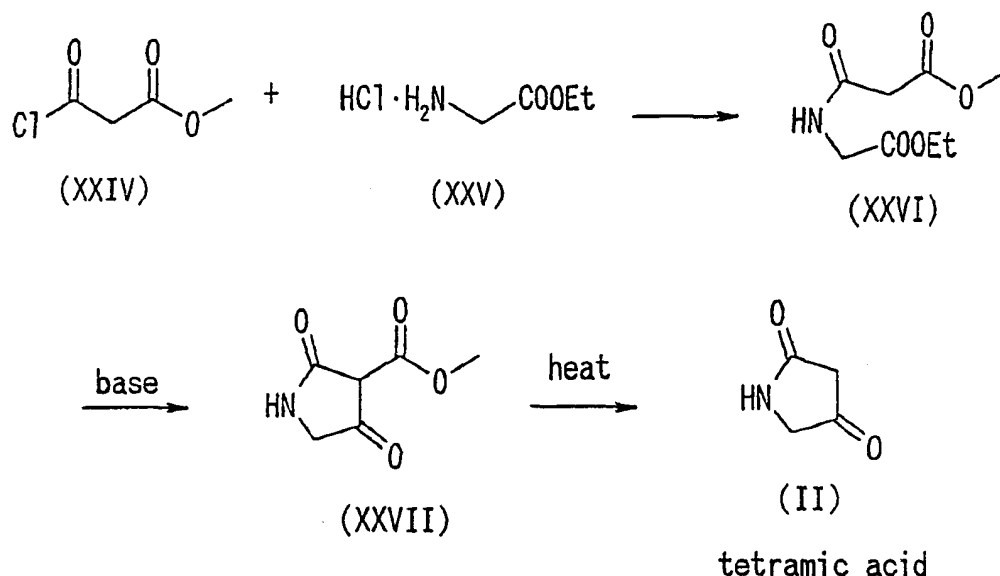
(R 和 R' 分别表示苯环上的取代基)

- 5 本发明化合物(I)中-W-为-NH-、-Z-为-NH-、-X-为-CH₂-、-Y-为-NH-、A 和 B 为苯环的化合物可以如下所示, 通过使文献(Journal of heterocyclic chemistry, 71-5(1989))记载的 5-(2-氨基苯基)甲基-1,2-二氢吡唑-3-酮(XXII)与醛(V)反应来合成。



- 10 (R 和 R' 分别表示苯环上的取代基)

用作原料的 2,4-吡咯烷二酮可按照下式的方法或者按照已知方法(Journal of chemical society, perkin trans. 1,2907(1973))合成。



(式中 base 表示碱, heat 表示加热)

醛类可以通过已知方法或者通过利用了已知方法的方法合成。

通过应用上述反应, 可以合成本发明的实施例化合物。

5 由上述方法得到的本发明化合物通常可以用于有机合成, 可以使用萃取、蒸馏、结晶、柱层析等方法进行提纯。

所得本发明化合物如下所述, 具有糖转运增强作用, 可经由该作用进行疾病的治疗。即, 可通过糖转运增强作用使血糖值降低, 从而可用作糖尿病、糖尿病性末梢神经障碍、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性大血管症、葡萄糖耐量异常或肥胖的预防

10 和/或治疗药物。

当将本发明化合物作为糖尿病、糖尿病性末梢神经障碍、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性大血管症、葡萄糖耐量异常或肥胖的预防和/或治疗药物使用时, 可通过经口给药、静脉内给药或经皮给药。给药量随被给药患者的症状、年龄、给药方法不同

15 而不同, 通常为 0.001-1000 mg/kg/天。

可通过常规方法将本发明化合物制成制剂。剂型有注射剂、片剂、颗粒剂、细粒剂、散剂、胶囊剂、乳膏剂、栓剂等, 制剂用载体有例如乳糖、葡萄糖、D-甘露糖醇、淀粉、结晶纤维素、碳酸钙、高岭土、淀粉、明胶、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡

20

咯烷酮、乙醇、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙盐、硬脂酸镁、滑石粉、乙酰纤维素、白糖、氧化钛、苯甲酸、对羟基苯甲酸酯、脱氢乙酸钠、阿拉伯树胶、黄蓍胶、甲基纤维素、蛋黄、表面活性剂、白糖、单糖浆、柠檬酸、蒸馏水、乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、磷酸钠、葡萄糖、氯化钠、苯酚、硫汞撒、对羟基苯甲酸酯、亚硫酸氢钠等，可根据剂型将载体与本发明化合物混合使用。

本发明的有效成分在本发明制剂中的含量随剂型不同而有很大变化，对此没有特别限定，通常相对于组合物总量为 0.01-100%重量，优选 1-100%重量。

实施例

下面，通过实施例对本发明作进一步的详细描述，但本发明并不限于此。

(实施例 1)

(步骤 1)吡咯烷-2,4-二酮(II: tetramic acid)的合成

向氨基乙酸乙酯盐酸盐(54.68 g, 0.392 mol)的二氯甲烷溶液(800 ml)中加入三乙胺(72 g, 0.713 mol)，冷却至 0℃。用 30 分钟滴加 3-氯-3-氧丁酸甲酯(48.5 g, 0.355 mol)的二氯甲烷溶液(100 ml)，再在室温下搅拌 4 小时。反应结束后，加入水(1000 ml)，分离二氯甲烷层，用食盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥后馏去溶剂。此时加入甲醇(600 ml)和活性炭(10 g)，搅拌一会儿，经硅藻土过滤后馏去溶剂，得到为黄色油状物的 3-乙氧基羰基甲基氨基-3-氧丁酸甲酯(66.9 g, 93%)。1H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=1.17(3H,t,J=7.2Hz), 3.30(2H,s), 3.60(3H,s), 3.83(2H,d,J=5.7Hz), 4.07(2H,q,J=7.2Hz), 8.50(1H,宽 t)。

向所得 3-乙氧基羰基甲基氨基-3-氧丁酸甲酯(66.9 g, 0.33 mol)中加入甲醇(40 ml)和甲苯(400 ml)，一边充分搅拌一边滴加 28%甲醇

钠/甲醇溶液(70 g, 0.363 mol), 在 65℃加热 1 小时。反应结束后, 加入 2M 盐酸(185 ml, 0.37 mol)进行中和, 将所得固体过滤后干燥, 得到为浅褐色粉末的 3-甲氧基羰基吡咯烷-2,4-二酮(39.5 g, 0.25 mol)。
1H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=3.62(3H,s), 3.82(2H,s), 7.50(1H, 宽 s)。

向所得 3-甲氧基羰基吡咯烷-2,4-二酮(39.5 g, 0.25 mol)中加入 1,4-二噁烷(2400 ml)和水(240 ml), 加热回流 30 分钟。反应结束后馏去溶剂, 得到为淡黄色固体的吡咯烷-2,4-二酮(II: tetramic acid)(24.35 g, 100%)。1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) 酮型δ = 2.93(2H,s), 3.77(2H,s), 8.23(1H,s)、烯醇型δ = 3.74(2H,s), 4.75(1H,s), 7.07(1H,s)。酮型:烯醇型 = 约 3:2。

(步骤 2)4-((2-氨基苯基)氨基)-3-吡咯啉-2-酮的合成

将步骤 1 所得吡咯烷-2,4-二酮(6.93 g, 70mmol)、1,2-亚苯基二胺(7.88 g, 70mmol)的甲醇溶液在 60℃搅拌 1 小时。将反应液冷却后, 过滤得到析出的结晶, 从而合成了 4-((2-氨基苯基)氨基)-3-吡咯啉-2-酮(11.6g, 收率 87%)。

1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=3.94(2H, s), 4.56(1H, s), 4.91(2H, broad s), 6.55(1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 6.72(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 6.80(1H, s), 6.86(1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 7.02(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 8.03(1H, s). MS(ESI) m/z 190(M+H)⁺.

(步骤 3)实施例 1 化合物的合成

将步骤 2 所得 4-((2-氨基苯基)氨基)-3-吡咯啉-2-酮(50mg, 0.26mmol)、4-苄氧基苯甲醛(61mg, 0.29mmol)的甲醇(3 ml)溶液在乙酸催化剂(0.01ml)存在下, 在 70℃搅拌 2 小时。馏去溶剂后加入二氯甲烷, 过滤得到析出的固体, 从而合成了实施例 1 化合物(60mg, 收率 54%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =3.95(2H, s), 4.98(2H, s), 4.99(1H, d, J=4.2Hz), 5.81(1H, d, J=4.2Hz), 6.49-6.69(3H, m), 6.74-6.84(3H, m), 6.96-7.05(3H, m), 7.23-7.41(5H, m), 9.14(1H, s). MS(ESI) m/z 384(M+H)⁺.

下面按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 将原料换成相应的醛, 合成实施例 2 至实施例 34 的化合物。对应的醛可购得或者通过常规方法合成。

5

(实施例 2)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-氯苯甲醛作原料, 合成实施例 2 化合物(收率 75%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=3.97(2H, s), 5.03(1H, d, J=4.2Hz), 5.90(1H, d, J=4.5Hz), 6.51(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.59(1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 6.68(1H, dt, J=8.4, 2.1Hz), 6.83(1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.06(1H, s), 7.13(2H, dd, J=6.6, 1.8Hz), 7.22(2H, dd, J=6.6, 1.8Hz), 9.23(1H, s). MS(ESI) m/z 312(M+H)⁺.

10

(实施例 3)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-碘苯甲醛作原料, 合成实施例 3 化合物(收率 65%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=3.96(2H, s), 4.98(1H, d, J=4.5Hz), 5.89(1H, d, J=4.5Hz), 6.51(1H, d, J=7.8Hz), 6.59(1H, t, J=7.8Hz), 6.67(1H, t, J=7.8Hz), 6.82(1H, d, J=7.8Hz), 6.91(2H, d, J=7.5Hz), 7.05(1H, s), 7.51(2H, d, J=7.5Hz), 9.22(1H, s). MS(ESI) m/z 404(M+H)⁺.

15

(实施例 4)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-甲基苯甲醛作原料, 合成实施例 4 化合物(收率 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =2.17(3H, s), 3.95(2H, s), 5.90(1H, d, J =4.5Hz), 5.81(1H, d, J =4.5Hz), 6.50(1H, dd, J =8.1, 1.5Hz), 6.59(1H, dt, J =7.5, 1.5Hz), 6.68(1H, dt, J =8.4, 2.1Hz), 6.81(1H, dd, J =7.5, 1.5Hz), 6.92-7.00(5H, m), 9.16(1H, s). MS(ESI) m/z 292(M+H) $^+$.

(实施例 5)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-叔丁基苯甲醛作原料,
5 合成实施例 5 化合物(收率 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =1.18(9H, s), 3.92(2H, s), 4.96(1H, d, J =4.5Hz), 5.87(1H, d, J =4.5Hz), 6.53-6.67(3H, m), 6.80(1H, d, J =7.5Hz), 6.96-7.05(3H, m), 7.15(2H, d, J =8.4Hz), 9.15(1H, s). MS(ESI) m/z 334(M+H) $^+$.

(实施例 6)

10 (步骤 1)4-(2-苯基乙炔基)苯甲醛的合成

将 4-溴苯甲醛(370mg, 2mmol)、苯乙炔(306mg, 3mmol)、四(三苯膦)合钯(45mg)溶解于三乙胺(4 ml)中, 在氩气氛下、80℃搅拌 24 小时。馏去溶剂后, 通过硅胶柱层析提纯, 合成 4-(2-苯基乙炔基)苯甲醛(258mg, 收率 63%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl₃) δ =7.30-7.40(3H, m), 7.50-7.60(2H, m), 7.68(2H, d, J =8.1Hz), 7.87(2H, d, J =8.1Hz), 10.02(1H, s).

(步骤 2)实施例 6 化合物的合成

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-(2-苯基乙炔基)苯甲醛作原料, 合成实施例 6 化合物(收率 34%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =3.99(2H, s), 5.06(1H, d, J =3.9Hz), 5.94(1H, d, J =4.5Hz), 6.50-6.71(3H, m), 6.84(1H, d, J =7.5Hz), 7.80(1H, s), 7.15(2H, d, J =8.1Hz), 7.35(2H, d, J =8.1Hz), 7.38-7.42(3H, m), 7.48-7.54(2H, m), 9.25(1H, s). MS(ESI) m/z 334(M+H) $^+$.

(实施例 7)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-苯基苯甲醛作原料, 合成实施例 7 化合物(收率 24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ =3.98(2H, s), 5.07(1H, d, J =4.2Hz), 5.95(1H, d, J =4.2Hz), 6.56-6.71(3H, m), 6.84(1H, d, J =6.9Hz), 7.05(1H, s), 7.20(2H, d, J =8.1Hz), 7.26-7.49(5H, m), 7.57(2H, d, J =8.1Hz), 9.22(1H, s). MS(ESI) m/z 354($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

(实施例 8)

(步骤 1)4-(4-硝基苯基)苯甲醛的合成

在室温下, 向 4-(4-硝基苯基)苯甲醛(224mg, 1mmol)的甲苯溶液(10 ml)中慢慢加入氢化二异丁基铝的 1M 甲苯溶液(1.2 ml, 1.22 mmol), 搅拌 1 小时。冷却至 0℃后, 慢慢加入甲醇(0.4 ml)和水(0.4 ml)并搅拌。用硫酸钠干燥反应液后, 通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/己烷)提纯, 得到为黄色固体的 4-(4-硝基苯基)苯甲醛(127 mg, 收率 56%)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =7.80(4H, d, J =8.7Hz), 8.03(2H, d, J =8.4Hz), 8.36(2H, d, J =9.0Hz), 10.11(1H, s).

15 (步骤 2)实施例 8 化合物的合成

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-(4-硝基苯基)苯甲醛作原料, 合成实施例 8 化合物(收率 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ =3.97(2H, s), 5.08(1H, d, J =4.2Hz), 5.98(1H, d, J =4.2Hz), 6.55-6.70(3H, m), 6.84(1H, d, J =7.2Hz), 7.05(1H, s), 7.25(2H, d, J =8.4Hz), 7.59(2H, d, J =8.4Hz), 7.87(2H, d, J =9.0Hz), 8.23(2H, d, J =9.0Hz), 9.24(1H, s). MS(ESI) m/z 397($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

20 (实施例 9)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 2-茚羧基醛作原料, 合

成实施例 9 化合物(收率 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =3.77(2H, s), 4.00(2H, s), 5.12(1H, d, J =4.5Hz), 5.90(1H, d, J =4.5Hz), 6.50-6.69(3H, m), 6.84(1H, d, J =7.5Hz), 7.04(1H, s), 7.14(1H, d, J =7.5Hz), 7.21-7.36(3H, m), 7.51(1H, d, J =7.5Hz), 7.66(1H, d, J =7.5Hz), 7.77(1H, d, J =7.5Hz), 9.21(1H, s). MS(ESI) m/z 366($M+H$) $^+$.

5 (实施例 10)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-丁氧基苯甲醛作原料, 合成实施例 10 化合物(收率 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =0.88(3H, t, J =7.4Hz), 1.30-1.45(2H, m), 1.56-1.68(2H, m), 3.84(2H, t, J =6.3Hz), 3.95(2H, s), 4.98(1H, d, J =4.2Hz), 5.79(1H, d, J =4.2Hz), 6.47-6.84(6H, m), 6.93-7.06(3H, m), 9.13(1H, s). MS(ESI) m/z 350($M+H$) $^+$.

10 (实施例 11)

(步骤 1)4-十二烷氧基苯甲醛的合成

将 4-羟基苯甲醛(673mg, 5.5mmol)、1-溴十二烷(1.25g, 5mmol)、碳酸钾(859mg, 6.22mmol)加入到二甲基甲酰胺(3ml)中, 在 65℃搅拌 18 小时。反应结束后, 用乙酸乙酯萃取, 得到为白色晶体的 4-十二烷氧基苯甲醛(1.45 g, 收率 99%)。

(步骤 2)实施例 11 化合物的合成

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-十二烷氧基醛作原料, 合成实施例 11 化合物(收率 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =0.85(3H, t, J =6.6Hz), 1.10-1.40(18H, m), 1.55-1.68(2H, m), 3.82(2H, t, J =6.6Hz), 3.95(2H, s), 4.98(1H, d, J =4.5Hz), 5.78(1H, d, J =4.5Hz), 6.49-6.72(5H, m), 6.80(1H, d, J =9.0Hz), 6.97-7.04(3H, m), 9.13(1H, s). MS(ESI) m/z 462($M+H$) $^+$.

(实施例 12)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-环庚氧基苯甲醛作原料, 合成实施例 12 化合物(收率 79%)。原料醛可通过与实施例 11 步骤 1 相同的方法, 用 4-羟基苯甲醛和溴环庚烷合成。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =1.29-1.65(10H, m), 1.79-1.90(2H, m), 3.92(2H, s), 4.28-4.40(1H, m), 4.95(1H, d, J=3.6Hz), 5.77(1H, d, J=4.8Hz), 6.48-6.68(5H, m), 6.79(1H, d, J=7.8Hz), 6.95-7.02(3H, m), 9.12(1H, s). MS(ESI) m/z 388(M-H)⁻.

5

(实施例 13)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-(2-金刚烷氧基)苯甲醛作原料, 合成实施例 13 化合物(收率 55%)。原料醛可通过与实施例 11 步骤 1 相同的方法, 用 4-羟基苯甲醛和 2-溴金刚烷合成。

10

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =1.40-1.50(2H, d-like), 1.66-1.85(8H, m), 1.97(4H, s-like), 4.35(1H, s), 4.97(1H, d, J=4.2Hz), 5.81(1H, d, J=4.2Hz), 6.50-6.85(6H, m), 6.96-7.05(3H, m), 9.15(1H, s). MS(ESI) m/z 428(M+H)⁺.

(实施例 14)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-(1-金刚烷甲氧基)苯甲醛作原料, 合成实施例 14 化合物(收率 48%)。原料醛可通过与实施例 11 步骤 1 相同的方法, 用 4-羟基苯甲醛和三氟甲磺酸 1-金刚烷基甲基酯合成。

15

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =1.50-1.75(12H, m), 1.90-2.00(3H, brs), 3.41(2H, s), 3.95(2H, s), 4.98(1H, d, J=4.5Hz), 5.78(1H, d, J=4.5Hz), 6.48-6.76(5H, m), 6.80(1H, d, J=8.1Hz), 6.96-7.08(3H, m), 9.14(1H, s). MS(ESI) m/z 442(M+H)⁺.

20

(实施例 15)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-(2-(1-金刚烷基)乙基)氧基苯甲醛作原料, 合成实施例 15 化合物(收率 36%)。原料醛可用 4-羟基苯甲醛和 2-(1-金刚烷基)乙醇的光延反应(Mitsunobu reaction)合成。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =1.40-1.70(14H, m), 1.90(3H, brs), 3.90(2H, t, J =7.2Hz), 3.95(2H, s), 4.98(1H, d, J =4.5Hz), 5.79(1H, d, J =4.5Hz), 6.50-6.85(6H, m), 6.98-6.97-7.03(3H, m), 9.14(1H, s). MS(ESI) m/z 456(M+H) $^+$.

(实施例 16)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-(2-环己基乙基)氧基苯甲醛作原料, 合成实施例 16 化合物(收率 54%)。原料醛可通过与实施例 11 步骤 1 相同的方法, 用 4-羟基苯甲醛和 2-环己基乙基溴合成。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =0.82-1.00(2H, m), 1.06-1.26(3H, m), 1.32-1.49(1H, m), 1.49-1.74(7H, m), 3.87(2H, t, J =6.6Hz), 3.95(2H, s), 4.98(1H, d, J =4.2Hz), 5.78(1H, d, J =4.5Hz), 6.49-6.72(5H, m), 6.80(1H, dd, J =1.5, 7.8Hz), 6.97-7.03(3H, m), 9.13(1H, s). MS(ESI) m/z 402(M-H) $^-$.

(实施例 17)

(步骤 1)1-(4-甲酰基苯基)吡唑的合成

向 4-甲酰基苯基硼酸(100mg, 0.67mmol)、吡唑(16mg, 0.33mmol)的 1,4-二噁烷(4 ml)溶液中加入乙酸铜(91mg, 0.5mmol)、吡啶(53mg, 0.67mmol)、活性分子筛 4A(250mg), 在室温下搅拌 72 小时。将反应液经硅藻土过滤并浓缩后, 通过硅胶 TLC 层析提纯, 得到为白色粉末的 1-(4-甲酰基苯基)吡唑(38mg, 收率 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =6.53-8.04(7H, m), 10.02(1H, s).

(步骤2)实施例17化合物的合成

按照与实施例1步骤3相同的方法,用1-(4-甲酰基苯基)吡唑作为原料,合成实施例17化合物(收率74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =3.99(2H, s), 5.08(1H, d, J =4.2Hz), 5.93(1H, d, J =4.5Hz), 6.47-8.37(11H, m), 7.07(1H, s), 9.23(1H, s). MS(ESI) m/z 344(M+H) $^+$.

5

(实施例18)

按照与实施例1步骤3相同的方法,用2-溴苯甲醛作为原料,合成实施例18化合物(收率24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =4.02(2H, s), 5.28(1H, d, J =4.5Hz), 5.39(1H, d, J =4.5Hz), 6.42(1H, d, J =7.8Hz), 6.56(1H, t, J =7.8Hz), 6.68-6.77(2H, m), 6.87(1H, d, J =7.8Hz), 7.01-7.09(2H, m), 7.12(1H, s), 7.53-7.62(1H, m), 9.35(1H, s). MS(ESI) m/z 356, 358(M+H) $^+$.

10

(实施例19)

按照与实施例1步骤3相同的方法,用2-甲氧基苯甲醛作为原料,合成实施例19化合物(收率38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =3.92(3H, s), 3.97(1H, d, J =16.5Hz), 4.04(1H, d, J =16.5Hz), 5.16(1H, d, J =4.5Hz), 5.33(1H, d, J =4.5Hz), 6.38(1H, d, J =7.5Hz), 6.48-6.68(4H, m), 6.80(1H, d, J =7.5Hz), 6.95(1H, d, J =7.5Hz), 7.00-7.12(2H, m), 9.19(1H, s). MS(ESI) m/z 308(M+H) $^+$.

15

(实施例20)

按照与实施例1步骤3相同的方法,用2,4-二氯苯甲醛作为原料,合成实施例20化合物(收率50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =4.02(2H, s), 5.39(1H, d, J =4.5Hz), 5.43(1H, d,

20

$J=4.5\text{Hz}$), 6.47(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.59(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.69-6.77(2H, m), 6.88(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.07-7.16(2H, m), 7.56(1H, brs), 9.36(1H, s).
MS(ESI) m/z 346(M+H)⁺.

(实施例 21)

(步骤 1)4-丁氧基-2-甲氧基苯甲醛的合成

5 向 2,4-二羟基苯甲醛(500mg, 3.6mmol)的二甲基甲酰胺(5 ml)溶液中加入碳酸钾(1.50g, 10.9mmol)、丁基碘(666mg, 3.6mmol), 在室温下搅拌 2 小时。接着加入甲基碘(2.57 ml), 在室温下搅拌 12 小时。用乙酸乙酯萃取后, 通过硅胶层析提纯, 得到为无色油状物的 4-丁氧基-2-甲氧基苯甲醛(233mg, 收率 31%)。

1H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ =1.00(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.44-1.59(2H, m), 1.73-1.86(2H, m), 3.91(3H, s), 4.04(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.45(1H, brs), 6.54(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.29(1H, s).

(步骤 2)实施例 21 化合物的合成

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-丁氧基-2-甲氧基苯甲醛作为原料, 合成实施例 21 化合物(收率 59%)。

1H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.89(3H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.31-1.46(2H, m), 1.56-1.68(2H, m), 3.84(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.99(2H, brs), 5.08(1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.22(1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.15(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.35-6.58(4H, m), 6.64(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.79(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.02(1H, s), 9.15(1H, s).
MS(ESI) m/z 380(M+H)⁺.

(实施例 22)

(步骤 1)2,4-二丁氧基苯甲醛的合成

向 2,4-二羟基苯甲醛(50mg, 3.6mmol)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液

中加入碳酸钾(1.50g, 10.9mmol)、丁基碘(1.66g, 9.05mmol), 在室温下搅拌 12 小时。用乙酸乙酯萃取后, 通过硅胶层析提纯, 得到为无色油状物的 2,4-二丁氧基苯甲醛(833mg, 收率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =0.94-1.05(6H, m), 1.43-1.60(4H, m), 1.73-1.89(4H, m), 3.47-4.08(4H, m), 6.43(1H, brs), 6.52(1H, d, J =8.1Hz), 7.80(1H, d, J =8.1Hz), 10.33(1H, s).

5

(步骤 2)实施例 22 化合物的合成

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 2,4-二丁氧基苯甲醛作为原料, 合成实施例 22 化合物(收率 12%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ =0.89(3H, t, J =7.5Hz), 1.02(3H, t, J =7.5Hz), 1.30-1.46(2H, m), 1.48-1.67(4H, m), 1.80-1.94(2H, m), 3.83(2H, t, J =6.3Hz), 3.92-4.18(4H, m), 4.89(1H, d, J =4.5Hz), 5.23(1H, d, J =4.5Hz), 6.15(1H, dd, J =8.7, 2.4Hz), 6.32(1H, d, J =7.5Hz), 6.45(1H, d, J =8.7Hz), 6.49(1H, d, J =2.4Hz), 6.54(1H, t, J =7.5Hz), 6.65(1H, t, J =7.5Hz), 6.80(1H, d, J =7.5Hz), 7.04(1H, s), 9.17(1H, s). MS(ESI) m/z 422($M+H$) $^+$.

10

(实施例 23)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-丁氧基-2-乙氧基苯甲醛作为原料, 合成实施例 23 化合物(收率 90%)。原料醛通过与实施例 21 步骤 1 相同的方法, 用 2,4-二羟基苯甲醛、丁基碘和乙基溴合成。

15

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ =0.89(1H, t, J =7.5Hz), 1.30-1.45(2H, m), 1.48(3H, t, J =7.2Hz), 1.55-1.67(2H, m), 3.83(2H, t, J =6.6Hz), 3.99(2H, brs), 4.08-4.23(2H, m), 4.98(1H, d, J =4.5Hz), 5.23(1H, d, J =4.5Hz), 6.15(1H, dd, J =8.4, 2.4Hz), 6.36(1H, d, J =7.8Hz), 6.45(1H, d, J =8.4Hz), 6.47(1H, d,

J=2.4Hz), 6.53(1H, t, J=7.8Hz), 6.65(1H, t, J=7.8Hz), 6.80(1H, d, J=7.8Hz), 7.03(1H, s), 9.16(1H, s). MS(ESI) m/z 394(M+H)⁺.

(实施例 24)

5 按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-丁氧基-2-丙氧基苯甲醛作为原料, 合成实施例 24 化合物(收率 79%)。原料醛通过与实施例 21 步骤 1 相同的方法, 用 2,4-二羟基苯甲醛、丁基碘和丙基碘合成。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.10(3H, t, J=7.5Hz), 1.30-1.45(2H, m), 1.56-1.68(2H, m), 1.83-1.97(2H, m), 3.83(2H, t, J=6.6Hz), 3.93-4.13(4H, m), 4.90(1H, d, J=4.5Hz), 5.24(1H, d, J=4.5Hz), 6.15(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 6.33(1H, d, J=7.8Hz), 6.46(1H, d, J=8.4Hz), 6.48(1H, d, J=2.4Hz), 6.54(1H, t, J=7.8Hz), 6.65(1H, t, J=7.8Hz), 6.80(1H, d, J=7.8Hz), 7.04(1H, s), 9.17(1H, s). MS(ESI) m/z 408(M+H)⁺.

10 (实施例 25)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-乙氧基-2-丙氧基苯甲醛作为原料, 合成实施例 25 化合物(收率 80%)。原料醛通过与实施例 21 步骤 1 相同的方法, 用 2,4-二羟基苯甲醛、乙基溴和丙基碘合成。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=1.10(3H, t, J=7.5Hz), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.83-1.97(2H, m), 3.89(2H, t, J=7.2Hz), 3.95-4.14(4H, m), 4.91(1H, d, J=4.2Hz), 5.24(1H, d, J=4.2Hz), 6.15(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 6.33(1H, d, J=7.8Hz), 6.46(1H, d, J=8.4Hz), 6.48(1H, d, J=2.4Hz), 6.54(1H, t, J=7.8Hz), 6.65(1H, t, J=7.8Hz), 6.80(1H, d, J=7.8Hz), 7.04(1H, s), 9.17(1H, s). MS(ESI) m/z 380(M+H)⁺.

15

(实施例 26)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 2-乙氧基-4-丙氧基苯甲醛作为原料, 合成实施例 26 化合物(收率 85%)。原料醛通过与实施例 21 步骤 1 相同的方法, 用 2,4-二羟基苯甲醛、丙基碘和乙基溴合成。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.92(3H, t, J=7.5Hz), 1.48(3H, t, J=7.2Hz), 1.57-1.72(2H, m), 3.78(2H, t, J=6.6Hz), 4.00(2H, brs), 4.06-4.24(2H, m), 4.98(1H, d, J=4.5Hz), 5.23(1H, d, J=4.5Hz), 6.14(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 6.36(1H, d, J=7.8Hz), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 6.47(1H, d, J=2.4Hz), 6.54(1H, t, J=7.8Hz), 6.65(1H, t, J=7.8Hz), 6.79(1H, d, J=7.8Hz), 7.03(1H, s), 9.16(1H, s). MS(ESI) m/z 380(M+H)⁺.

(实施例 27)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-己氧基-2-甲氧基苯甲醛作为原料, 合成实施例 27 化合物(收率 53%)。原料醛通过与实施例 21 步骤 1 相同的方法, 用 2,4-二羟基苯甲醛、己基溴和甲基碘合成。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.85(3H, t, J=7.2Hz), 1.19-1.43(6H, m), 1.56-1.69(2H, m), 3.83(2H, t, J=6.6Hz), 3.90(3H, s), 3.99(2H, brs), 5.08(1H, d, J=4.2Hz), 5.22(1H, d, J=4.2Hz), 6.15(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 6.38(1H, d, J=7.8Hz), 6.44(1H, d, J=8.4Hz), 6.49(1H, d, J=2.4Hz), 6.53(1H, t, J=7.8Hz), 6.64(1H, t, J=7.8Hz), 6.79(1H, d, J=7.8Hz), 7.02(1H, s), 9.15(1H, s). MS(ESI) m/z 408(M+H)⁺.

(实施例 28)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-苄氧基-2-甲氧基苯甲醛作为原料, 合成实施例 28 化合物(收率 23%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =3.90(3H, s), 3.97(1H, d, J =15Hz), 4.02(1H, d, J =15Hz), 4.97(2H, s), 5.10(1H, d, J =4.5Hz), 5.23(1H, d, J =4.5Hz), 6.26(1H, dd, J =2.4, 8.4Hz), 6.40(1H, d, J =7.5Hz), 6.47(1H, d, J =8.4Hz), 6.53(1H, t, J =7.5Hz), 6.58-6.69(3H, m), 6.79(1H, d, J =7.5Hz), 7.02(1H, s), 7.26-7.43(6H, m), 9.16(1H, s). MS(ESI) m/z 414($M+H$) $^+$.

(实施例 29)

(步骤 1)4-己氧基-2-羟基苯甲醛的合成

5 在碳酸锂(4.00g, 54.3mmol)存在下, 将 2,4-二羟基苯甲醛(3.00g, 21.7mmol)和己基溴(7.62ml, 54.3mmol)在二甲基甲酰胺(5ml)中、55℃搅拌一夜。用盐酸中和后, 用乙酸乙酯萃取, 通过硅胶柱层析提纯, 得到为无色油状物的 4-己氧基-2-羟基苯甲醛(1.77g, 收率 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =0.91(3H, m), 1.32-1.48(6H, m), 1.77-1.84(2H, m), 4.01(2H, t, J =6.6Hz), 6.41(1H, d, J =2.1Hz), 6.53(1H, dd, J =8.7, 2.1Hz), 7.42(1H, d, J =8.7Hz), 9.70(1H, s).

10

(步骤 2)实施例 29 化合物的合成

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-己氧基-2-羟基苯甲醛作为原料, 合成实施例 29 化合物(收率 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =0.85(3H, t, J =6.9Hz), 1.17-1.41(6H, m), 1.53-1.68(2H, m), 3.76(2H, t, J =6.6Hz), 3.99(2H, brs), 5.21(2H, s), 6.04(1H, dd, J =8.4, 2.4Hz), 6.34(1H, d, J =2.4Hz), 6.42(1H, d, J =8.4Hz), 6.46(1H, d, J =7.8Hz), 6.57(1H, t, J =7.8Hz), 6.65(1H, t, J =7.8Hz), 6.81(1H, d, J =7.8Hz), 7.09(1H, s), 9.16(1H, s), 9.92(1H, s).

MS(ESI) m/z 394($M+H$) $^+$.

15

(实施例 30)

(步骤 1)4-叔丁基-2-氯苯甲醛的合成

(步骤 1-1)2-氯-4-叔丁基苯酚的合成

5 将 4-叔丁基苯酚(2.76g, 18.4mmol)溶解于二氯甲烷(25ml)中, 滴加磺酰基氯(1.6ml, 9.9mmol), 在室温下搅拌 3 天后, 减压浓缩。通过硅胶柱提纯, 合成 2-氯-4-叔丁基苯酚(2.71g, 收率 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =1.28(9H, s), 5.37(1H, s), 6.94(1H, d, J =8.6Hz), 7.19(1H, dd, J =8.6Hz, 2.5Hz), 7.30(1H, d, J =2.5Hz)。

(步骤 1-2)三氟甲磺酸 2-氯-4-叔丁基苯基酯的合成

10 将步骤 1-1 所得氯代化合物(1.84g, 10mmol)和吡啶(1.2ml)溶解于二氯甲烷(20ml)中, 慢慢滴加三氟甲磺酸酐(2.5ml)。在室温下搅拌 10 分钟后, 加入己烷(20ml), 滤出不溶物质, 将滤液减压浓缩。通过硅胶柱层析提纯, 合成三氟甲磺酸 2-氯-4-叔丁基苯基酯(2.94g, 收率 93%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =1.32(9H, s), 7.25(1H, d, J =8.6Hz), 7.34(1H, dd, J =8.6Hz, 2.1Hz), 7.50(1H, d, J =2.1Hz)。

(步骤 1-3)2-氯-4-叔丁基苯甲醇的合成

20 将步骤 1-2 所得三氟甲磺酸酯化合物(638mg, 2mmol)和乙酸钪(14mg)、1,3-二苯膦基丙烷(25mg)、甲醇(4ml)、三乙胺(0.6ml)溶解于二甲基甲酰胺(5ml)中, 在一氧化碳气氛下、80℃搅拌 16 小时。放冷后, 用乙酸乙酯:己烷萃取, 通过硅胶柱层析提纯, 合成 2-氯-4-叔丁基苯甲酸甲酯。进一步将所得酯溶解于二氯甲烷(2ml)中, 在氩气氛下、-78℃滴加 1M 氢化二异丁基铝甲苯溶液(2.5ml), 在该温度下搅拌 5 分钟。加入 0.5M 盐酸(20ml), 升温至室温, 用乙酸乙酯萃取后, 25 通过硅胶柱层析提纯。合成 2-氯-4-叔丁基苯甲醇(204mg, 收率 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =1.31(9H, s), 1.8-2.1(1H, br), 4.75(2H, s), 7.29(1H, dd, J =7.8Hz, 2.1Hz), 7.36-7.41(2H, m).

(步骤 1-4)2-氯-4-叔丁基苯甲醛的合成

5 将步骤 1-3 所得醇化合物(195mg, 0.981mmol)溶解于氯仿(5ml)中, 加入活化二氧化锰(1.27g), 在 50℃剧烈搅拌 2 小时。放冷后, 滤出二氧化锰, 减压浓缩, 通过硅胶柱层析提纯, 合成 2-氯-4-叔丁基苯甲醛(152mg, 收率 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =1.34(9H, s), 7.40(1H, ddd, J =8.1Hz, 1.8Hz, 0.9Hz), 7.44(1H, d, J =1.8Hz), 7.86(1H, d, J =8.1Hz), 10.43(1H, d, J =0.9Hz).

10 (步骤 2)实施例 30 化合物的合成

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-叔丁基-2-氯苯甲醛作为原料, 合成实施例 30 化合物(收率 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ =1.18(9H, s), 4.01(2H, s), 5.35(1H, d, J =4.8Hz), 5.38(1H, d, J =4.8Hz), 6.48-6.61(2H, m), 6.66-6.74(2H, m), 6.85-6.90(1H, m), 7.04(1H, dd, J =8.3Hz, 1.9Hz), 7.09(1H, s), 7.35(1H, J =1.9Hz), 9.32(1H, s).
MS(ESI) m/z 366(M-H) $^-$.

15 (实施例 31)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-2-氯苯甲醛作为原料, 合成实施例 31 化合物(收率 56%)。原料醛通过与实施例 30 步骤 1 相同的方法, 用 4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯酚为起始原料合成。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.55(9H, s), 1.20(3H, s), 1.24(3H, s), 1.60(2H, s), 4.02(2H, s), 5.23(1H, d, J=4.5Hz), 5.39(1H, d, J=4.2Hz), 6.36(1H, d, J=7.5Hz), 6.50(1H, t, J=7.5Hz), 6.61(1H, d, J=8.4Hz), 6.68(1H, t, J=7.5Hz), 6.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, d, J=7.5Hz), 7.09(1H, s), 7.34(1H, s), 9.28(1H, s). MS(ESI) m/z 422(M-H)⁻.

(实施例 32)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 2-吡啶羧基醛作为原料,
5 合成实施例 32 化合物(收率 64%).

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =3.98(2H, s), 5.10(1H, d, J=4.5Hz), 5.84(1H, d, J=4.5Hz), 6.48-6.59(2H, m), 6.65(1H, t, J=7.5Hz), 6.83(1H, d, J=7.5Hz), 6.91(1H, d, J=7.5Hz), 7.04(1H, s), 7.06-7.13(1H, m), 7.53(1H, t, J=7.5Hz), 8.39-8.44(1H, m), 9.23(1H, s). MS(ESI) m/z 279(M+H)⁺.

(实施例 33)

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 5-溴噻吩-2-羧基醛作为
10 原料, 合成实施例 33 化合物(收率 52%).

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =3.93(2H, s), 5.16(1H, d, J=4.5Hz), 6.02(1H, d, J=4.5Hz), 6.61-6.87(5H, m), 6.92(1H, d, J=3.6Hz), 7.09(1H, s), 9.26(1H, s). MS(ESI) m/z 362, 364(M+H)⁺.

(实施例 34)

(步骤 1)2-苯基-5-嘧啶羧基醛

15 将按照 Synthesis(1988 年, 641 页)所述方法调制而成的 2-二甲基氨基乙烯-1,3-二(二甲基 iminio)丙烷的四氟硼酸盐(4mmol)、苄脒盐酸盐(4mmol)、乙醇钠(12mmol)、乙醇(5ml)的溶液在 80℃搅拌 2 小时。用乙酸乙酯萃取后, 通过硅胶柱层析提纯, 合成 2-苯基-5-嘧啶

羧基醛(226mg, 收率 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =7.50-7.60(3H, m), 8.54-8.58(2H, m), 9.22(2H, s), 10.16(1H, s)。

(步骤 2)实施例 34 化合物的合成

- 5 按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 2-苯基-5-嘧啶羧基醛作为原料, 合成实施例 34 化合物(收率 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ =4.02(2H, d, J =4.5Hz), 5.15(1H, d, J =4.2Hz), 6.08(1H, d, J =4.2Hz), 6.60-6.70(2H, m), 6.72-6.78(1H, m), 6.93(1H, d, J =7.8Hz), 7.16(1H, s), 7.44-7.51(3H, m), 8.25-8.33(2H, m), 8.58(2H, s), 9.38(1H, s). MS(ESI) m/z 354(M-H) $^-$ 。

(实施例 35)

- 10 将吡咯烷-2,4-二酮(40mg, 0.404mmol)、4,5-二甲基-1,2-亚苯基二胺(55mg, 0.404mmol)的二甲基甲酰胺溶液在分子筛存在下搅拌 9 小时。向反应液中加入 4-溴苯甲醛(75mg, 0.404mmol)和乙酸(0.01ml), 将反应液在 70℃搅拌过夜。过滤反应液后加入水, 过滤得到析出的结晶, 用二氯甲烷洗净, 合成实施例 35 化合物(100mg, 收率 65%)。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ =1.94(3H, s), 2.01(3H, s), 3.93(2H, s), 4.96(1H, d, J =4.2Hz), 5.67(1H, d, J =4.2Hz), 6.29(1H, s), 6.59(1H, s), 6.99(1H, s), 7.04(2H, d, J =7.8Hz), 7.35(2H, d, J =7.8), 9.08(1H, s). MS(ESI) m/z 382, 384(M-H) $^-$ 。

(实施例 36)

(步骤 1)4-((1R,2R)-(2-氨基环己基)氨基)-3-吡咯啉-2-酮的合成

- 20 将吡咯烷-2,4-二酮(40mg, 0.404mmol)、(1R,2R)-1,2-二氨基环己烷二胺(46mg, 0.404mmol)的甲醇(2ml)溶液在 60℃搅拌 2 小时。浓缩反应液, 通过氧化铝柱层析提纯, 合成 4-((1R,2R)-(2-氨基环己基)氨

基)-3-吡咯啉-2-酮(66mg, 收率 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =1.09-1.91(8H, m), 2.41(1H, m), 2.63(1H, m), 3.17(2H, s), 3.70(1H, d, J =16Hz), 3.78(1H, d, J =16Hz), 4.39(1H, s), 6.45(1H, s), 6.61(1H, d, J =8.1Hz). MS(ESI) m/z 196($M+H$) $^+$, 194($M-H$) $^-$.

(步骤 2)实施例 36 化合物的合成

5 将步骤 1 所得 4-((1R,2R)-(2-氨基环己基)氨基)-3-吡咯啉-2-酮(66mg, 0.337mmol)和 4-溴苯甲醛(63mg, 0.337mmol)在乙醇中、70℃搅拌过夜。浓缩反应液, 通过硅胶柱层析分离提纯非对映异构体, 向所得固体中加入二乙醚, 过滤, 洗净, 合成为低极性物质的实施例 36 化合物(12mg, 收率 10%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =1.17-1.40(4H, m), 1.68-1.74(2H, m), 1.93-1.98(2H, m), 2.63(1H, m), 3.15(1H, m), 3.80(1H, d, J =16.6Hz), 3.94(1H, d, J =16.6Hz), 4.62(1H, s), 7.26(2H, d, J =6.6Hz), 7.40(2H, d, J =6.6Hz). MS(ESI) m/z 362, 364($M+H$) $^+$.

(实施例 37)

15 在实施例 36 步骤 2 中, 合成实施例 37 化合物(15mg, 收率 12%), 其为通过硅胶柱层析分离提纯非对映异构体时的高极性物质。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =1.06-1.27(4H, m), 1.47(1H, m), 1.56-1.68(2H, m), 1.90(1H, m), 2.29(1H, m), 3.02(1H, m), 3.90(1H, d, J =16.5Hz), 4.02(1H, d, J =16.5Hz), 4.96(1H, s), 7.20(2H, d, J =8.4Hz), 7.43(2H, d, J =8.4Hz). MS(ESI) m/z 362, 364($M+H$) $^+$.

下面按照与实施例 37 相同的方法, 将原料换成对应的醛, 通过硅胶柱层析分离提纯非对映异构体, 合成实施例 38 至实施例 41 的化合物。

(实施例 42)

(步骤 1)10-(4-溴苯基)-1,2,3,4,9,10-四氢苯并[b]吡咯并[3,4-e][1,4]二氮杂草-1-酮的合成

按照与实施例 1 步骤 3 相同的方法, 用 4-溴苯甲醛作为原料,
5 合成了 10-(4-溴苯基)-1,2,3,4,9,10-四氢苯并[b]吡咯并[3,4-e][1,4]二氮杂草-1-酮(收率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =3.97(2H, s), 5.03(1H, d, J =4.2Hz), 5.89(1H, d, J =4.5Hz), 6.51(1H, dd, J =8.1, 1.5Hz), 6.59(1H, dt, J =7.5, 1.5Hz), 6.68(1H, dt, J =8.4, 2.1Hz), 6.83(1H, dd, J =7.5, 1.5Hz), 7.06(1H, s), 7.13(2H, d, J =6.6Hz), 7.36(2H, d, J =6.6Hz), 9.22(1H, s). MS(ESI) m/z 356, 358($M+H$) $^+$.

(步骤 2)实施例 42 化合物的合成

10 将步骤 1 所得化合物(40mg, 0.11mmol)和甲基碘(0.137ml, 2.2mmol)在三乙胺(0.023ml, 0.17mmol)存在下, 在甲醇中搅拌 4 小时。反应后, 通过硅胶层析提纯, 向所得固体中加入二乙醚, 过滤, 洗净, 合成了实施例 42 化合物(5mg, 收率 12%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =2.51(3H, s), 3.97(1H, d, J =17Hz), 3.99(1H, d, J =17Hz), 4.90(1H, s), 6.44(1H, d, J =8.4Hz), 6.71(1H, t, J =6.9Hz), 6.82-6.94(4H, m), 7.10(1H, s), 7.16-7.34(2H, m), 9.27(1H, s). MS(ESI) m/z 368, 370($M-H$) $^-$.

15

(实施例 43)

向实施例 42 步骤 1 所得化合物(50mg, 0.14mmol)的吡啶溶液中加入乙酸酐(0.05ml 0.56mmol), 搅拌 5 小时。浓缩反应液, 向所得固体中加入二乙醚, 过滤, 洗净, 合成实施例 43 化合物(43mg, 收率
20 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =1.70(3H, s), 4.03(2H, s), 6.77-6.79(2H, m), 6.85(1H, s), 6.95(1H, d, J =8.4Hz), 7.04(1H, m), 7.16(1H, m), 7.36-7.39(4H, m), 9.50(1H, s). MS(ESI) m/z 396, 398(M-H) $^-$.

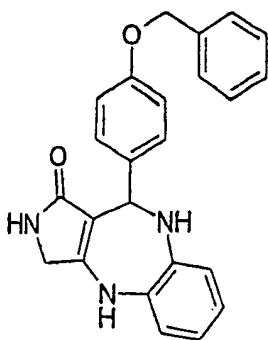
(实施例 44)

按照与实施例 1 相同的方法, 即在实施例 1 步骤 2 中, 用 N-甲基-1,2-亚苯基二胺代替 1,2-亚苯基二胺, 进而在实施例 1 步骤 3 中, 用 4-溴苯甲醛作为原料, 合成实施例 44 化合物(收率 41%).

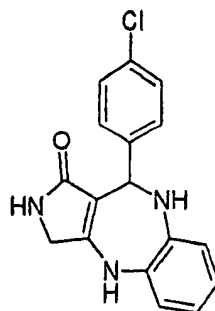
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =3.34(3H, s), 4.11(1H, d, J =18Hz), 4.30(1H, d, J =18Hz), 5.04(1H, d, J =4Hz), 5.68(1H, d, J =4Hz), 6.43(1H, dd, J =7.8, 1.5Hz), 6.68(1H, d, J =7.2Hz), 6.81-7.10(3H, m), 7.28-7.39(3H, m), 9.28(1H, s). MS(ESI) m/z 368, 370(M-H) $^-$.

下面, 给出实施例 1-44 化合物的化学结构式一览表。

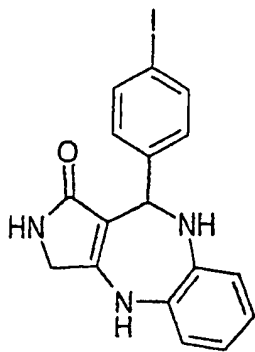
1



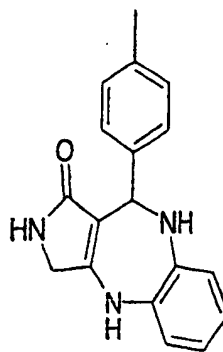
2



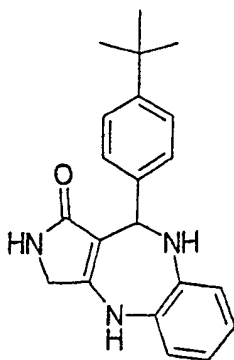
3



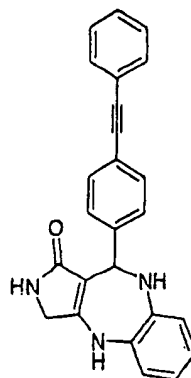
4



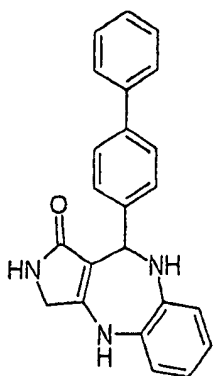
5



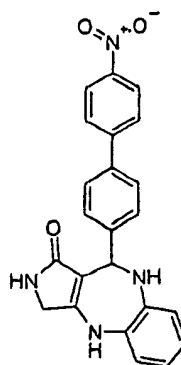
6



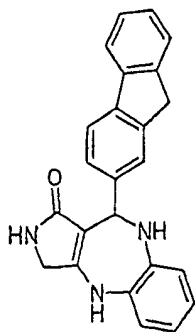
7



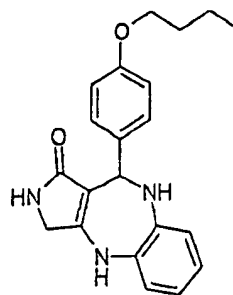
8



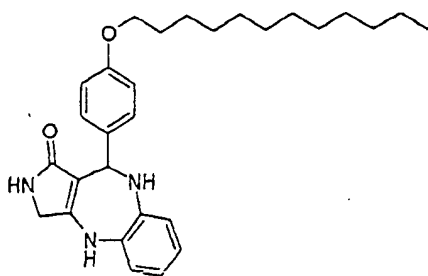
9



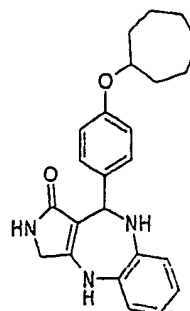
10



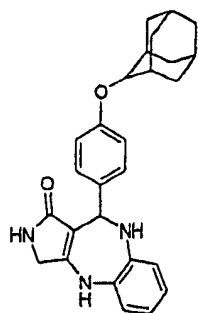
11



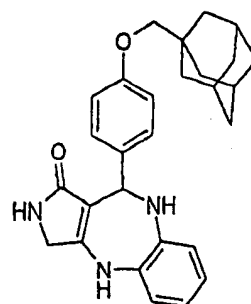
12



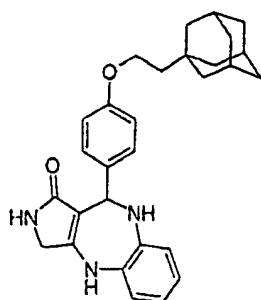
13



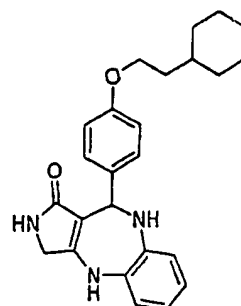
14



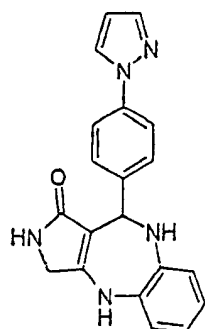
15



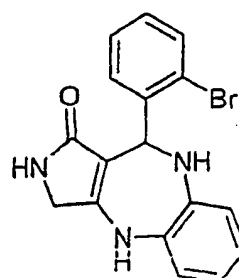
16



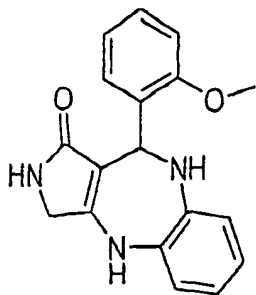
17



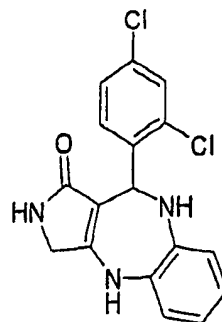
18



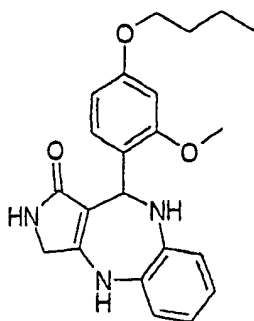
19



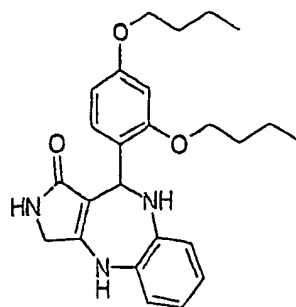
20



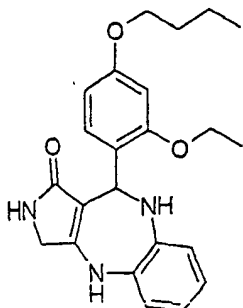
21



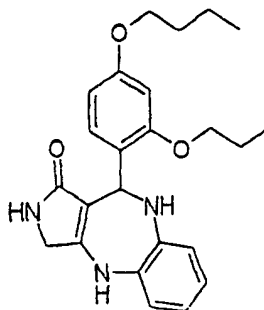
22



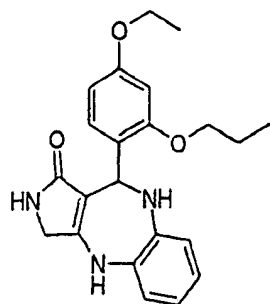
23



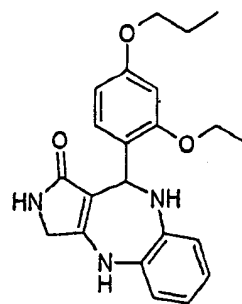
24



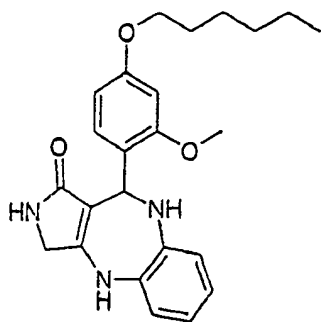
25



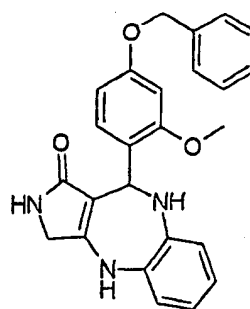
26



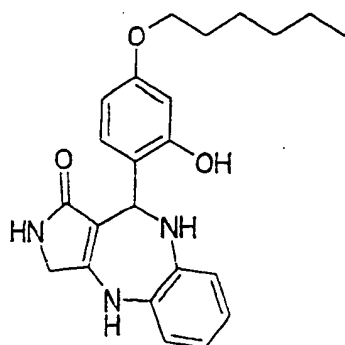
27



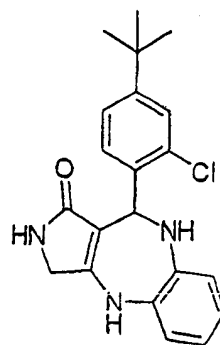
28



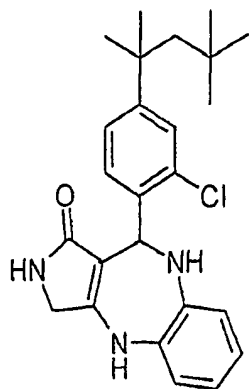
29



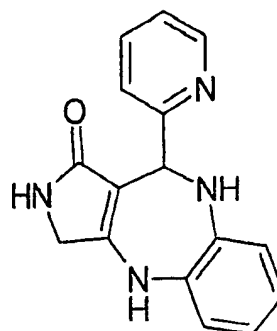
30



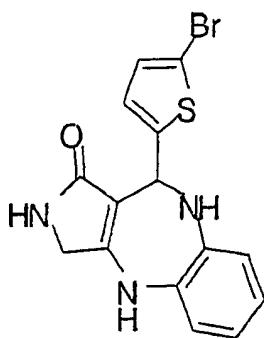
3 1



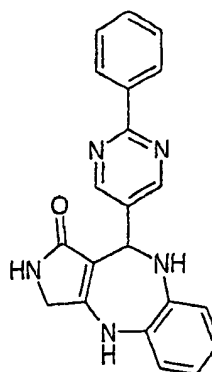
3 2



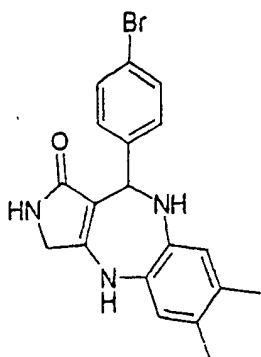
3 3



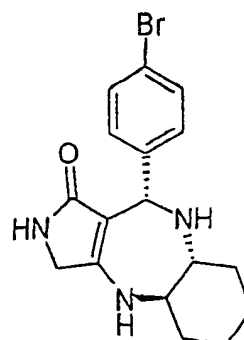
3 4



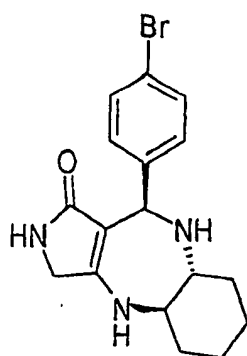
3 5



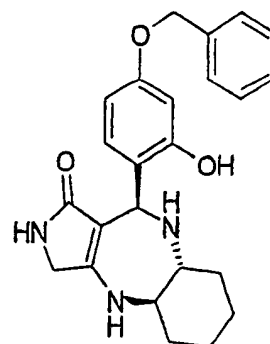
3 6



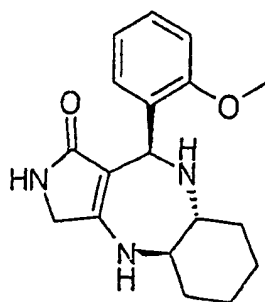
37



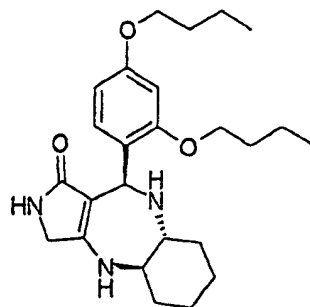
38



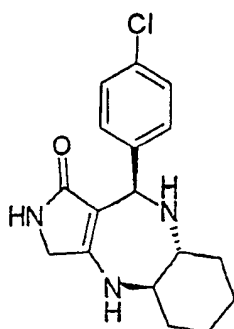
39



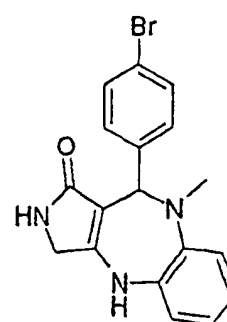
40



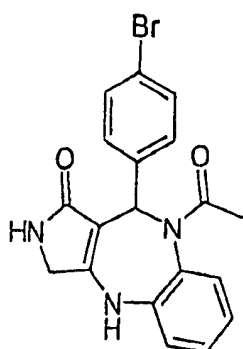
41



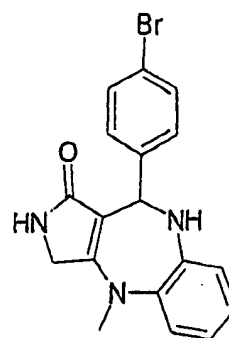
42



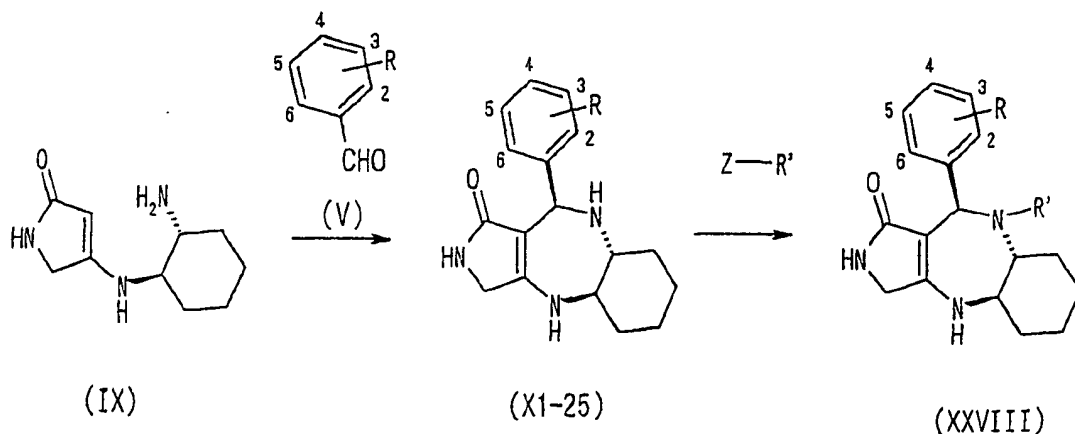
43



44



用下述方法合成了实施例 45 至实施例 162 的化合物。即, 使烯胺化合物(IX)与对应的醛反应, 形成环状化合物(X), 进而对其进行烷基化、酰基化等, 合成实施例化合物。



(R 表示苯环上的取代基, R'表示 9 位氮原子上的取代基, Z 表示卤素原子等)

(实施例 45)

(步骤 1)环状化合物(X1)(R=2-OMe)的制备方法

向实施例 36 步骤 1 所得 4-((1R,2R)-(2-氨基环己基)氨基)-3-吡咯啉-2-酮(9.75g, 50mmol)和 2-甲氧基苯甲醛(7.48g, 55mmol)的甲醇(150ml)溶液中加入 0.5ml 乙酸, 在 65℃搅拌过夜。浓缩反应液, 向所得结晶中加入 90ml 乙醚:二氯甲烷=1:1 混合溶剂, 充分搅拌后过滤取得固体, 得到为白色固体的环状化合物(X1)(R=2-OMe)(8.80g, 56%)。该化合物与实施例 39 化合物为相同化合物。

(步骤 2)实施例 45 化合物(R=2-OMe, R'=COCH₃)的制备方法

5 制备方法 A (酸酐法): 向实施例 45 步骤 1 所得环状化合物(X1)(R=2-OMe)(3.13g, 10mmol)的二氯甲烷溶液(200ml)中加入三乙胺(5.05g, 50mmol), 再加入乙酸酐(4.08g, 40mmol), 在 45℃搅拌 4 小时。冷却至常温后, 过滤取得生成的结晶, 得到为白色固体的实施例 45 化合物(1.96g, 55%)。

与上述实施例 45 的步骤 1、步骤 2 一样操作, 制备实施例 46-163 化合物。

10 在步骤 2 中, 可以使用上述制备方法 A 或者下述制备方法 B-F 中的任何一种方法合成实施例化合物。

制备方法 B (酰基氯法): 将环状化合物(X)(0.33mmol)、三乙胺(0.77mmol)的二氯甲烷溶液(15ml)冷却至 0℃, 加入对应的酰基氯(1.28mmol), 在室温下搅拌 15 小时。馏去溶剂后, 通过硅胶 TLC 层析提纯, 得到酰基化物(XXVIII)。

15 制备方法 C (混合酸酐法): 向对应的羧酸(11mmol)的无水四氢呋喃溶液(50ml)中加入三乙胺(10mmol), 冷却至-15℃。加入氯甲酸乙酯(10mmol)后生成白色固体, 但是再搅拌 15 分钟, 接着加入环状化合物(X)(2mmol)的二氯甲烷溶液(60ml), 回复至室温搅拌 2 小时。馏去溶剂后, 用二氯甲烷萃取, 通过硅胶柱层析提纯, 得到酰基化物(XXVIII)。

20

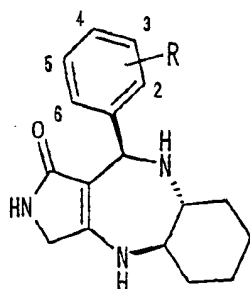
制备方法 D (WSC 缩合法): 将环状化合物(X)(0.25mmol)的二氯甲烷溶液(10ml)冷却至 0℃, 加入对应的羧酸(1mmol)和 WSC(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐)(1mmol), 在室温下搅拌 15 小时。馏去溶剂后, 通过硅胶薄层色谱法提纯, 得到酰基化物(XXVIII)。

25 制备方法 E (异氰酸酯加成法): 向环状化合物(X)(0.3mmol)的二氯甲烷溶液(10ml)中加入对应的异氰酸酯(1.5mmol), 在室温下搅拌 24 小时。馏去溶剂后, 通过硅胶薄层色谱法提纯, 得到酰基化物(XXVIII)。

制备方法 F (双烯酮加成法): 向环状化合物(X)(1mmol)的乙醇溶液(10ml)中加入双烯酮(10mmol), 在 70℃加热 4 小时。馏去溶剂后, 通过硅胶薄层色谱法提纯, 得到酰基化物(XXVIII)。

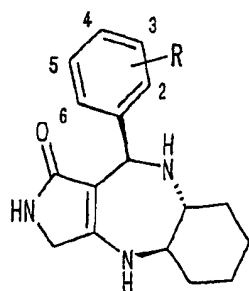
5 表 1 列出了步骤 1 中制造的环状化合物(X1-25)的化学结构式和化合物数据一览。

表 1-1



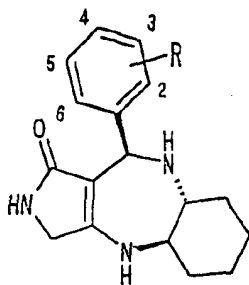
C o	R	D
X1	2-OMe	MS:312(M-H)-, N1:1.07-2.82(10H,m), 3.73(1H,d,J=16.5Hz), 3.81(1H,d,J=16.5Hz), 3.84(3H,s), 5.01(1H,s), 6.29(1H,s), 6.66(1H,s), 6.79-7.19(4H,m)
X2	2-OEt	MS:327(M+H)+, N1:1.07-2.82(10H,m), 1.38(3H,t,J=7.2Hz), 3.73(1H,d,J=16.5Hz), 3.81(1H,d,J=16.5Hz), 4.10(2H,m), 5.01(1H,s), 6.29(1H,s), 6.65(1H,s), 6.79-7.19(4H,m)
X3	2-OCHMe ₂	MS:342(M+H)+, N1:1.07-2.82(17H,m), 3.71(1H,d,J=16.2Hz), 3.81(1H,d,J=16.2Hz), 4.99(1H,s), 6.27(1H,s), 6.66(1H,s), 6.70-7.20(4H,m)
X4	2-OCH ₂ Ph	MS:390(M+H)+, N1:0.50-3.40(10H,m), 3.68(1H,d,J=16.2Hz), 3.82(1H,d,J=16.2Hz), 5.05(1H,s), 5.13(1H,d,J=15.0Hz), 5.18(1H,d,J=15.0Hz), 6.27(1H,s), 6.65(1H,s), 6.78-6.84(2H,m), 7.04-7.22(2H,m), 7.29-7.52(5H,m)
X5	2-OCF ₃	MS:368(M+H)+, N1:0.50-3.40(10H,m), 3.70(1H,d,J=16.0Hz), 3.83(1H,d,J=16.0Hz), 5.06(1H,s), 6.39(1H,s), 6.72(1H,s), 7.00-7.07(1H,m), 7.18-7.37(3H,m)
X6	2-OMe-4-F	MS:332(M+H)+, N1:0.85-3.48(10H,m), 3.70(1H,d,J=16.8Hz), 3.83(1H,d,J=16.8Hz), 3.85(3H,s), 4.95(1H,s), 6.32(1H,s), 6.58-6.66(1H,m), 6.68(1H,s), 6.74-6.82(1H,m), 6.84-6.92(1H,m)
X7	2-OMe-4-Cl	MS:348(M+H)+, N1:3.83(1H,d,J=16.8Hz), 3.85(3H,s), 4.95(1H,s), 6.32(1H,s), 6.58-6.66(1H,m), 6.68(1H,s), 6.74-6.82(1H,m), 6.84-6.92(1H,m)
X8	2-OMe-4-OCH ₂ Ph	MS:420(M+H)+, N1:0.50-3.40(10H,m), 3.67(1H,d,J=16.2Hz), 3.79(1H,d,J=16.2Hz), 3.80(3H,s), 4.91(1H,s), 5.04(2H,s), 6.23(1H,s), 6.40-6.70(4H,m), 7.28-7.48(5H,m)

表 1-2



C o	R	D
X9	2-OMe-5-F	MS:332(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(10H,m), 3.70(1H,d,J=16.2Hz), 3.82(3H,s), 3.85(1H,d,J=16.2Hz), 4.96(1H,s), 6.37(1H,s), 6.48-7.02(4H,m)
X10	2,3-(OMe) ₂	MS:344(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(10H,m), 3.68(1H,d,J=16.0Hz), 3.72-3.83(7H,m), 5.04(1H,s), 6.27(1H,s), 6.42-6.50(1H,m), 6.66(1H,s), 6.82-6.94(2H,m)
X11	2,4-(OMe) ₂	MS:344(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(10H,m), 3.60-3.88(2H,m), 3.71(3H,s), 3.80(3H,s), 4.93(1H,s), 6.20-6.40(2H,m), 6.51-6.58(1H,m), 6.62-6.73(2H,m)
X12	2,5-(OMe) ₂	MS:344(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(10H,m), 3.62(3H,s), 3.68(1H,d,J=16.0Hz), 3.77(3H,s), 3.81(1H,d,J=16.0Hz), 4.94(1H,s), 6.28(1H,s), 6.32(1H,d,J=3.0Hz), 6.66(1H,s), 6.72(1H,dd,J=3.0, 8.7Hz), 6.88(1H,d,J=8.7Hz)
X13	2-Me	MS:298(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(10H,m), 2.41(3H,s), 3.68(1H,d,J=16.0Hz), 3.82(1H,d,J=16.0Hz), 4.91(1H,s), 6.24(1H,s), 6.67(1H,s), 6.83-7.17(4H,m)
X14	2-Et	MS:312(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(12H,m), 1.23(3H,t,J=7.5Hz), 3.68(1H,d,J=16.5Hz), 3.82(1H,d,J=16.5Hz), 5.02(1H,s), 6.23(1H,s), 6.67(1H,s), 6.85-7.17(4H,m)
X15	2-CHMe ₂	MS:326(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.60(15H,m), 3.68(1H,d,J=16.0Hz), 3.82(1H,d,J=16.0Hz), 5.10(1H,s), 6.25(1H,s), 6.70(1H,s), 6.80-7.30(4H,m)
X16	2-Br	MS:362,364(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.60(10H,m), 3.72(1H,d,J=16.0Hz), 3.83(1H,d,J=16.0Hz), 4.97(1H,s), 6.42(1H,s), 6.73(1H,s), 6.95-7.03(1H,m), 7.10-7.29(2H,m), 7.56-7.63(1H,m)

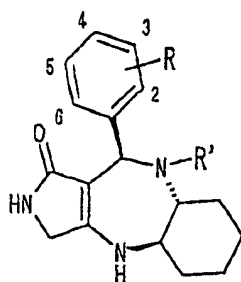
表 1-3



C o	R	D
X17	2-Cl	MS:318(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(10H,m), 3.71(1H,d,J=16.2Hz), 3.83(1H,d,J=16.2Hz), 5.04(1H,s), 6.41(1H,s), 6.72(1H,s), 6.96-7.02(1H,m), 7.16-7.26(2H,m), 7.39-7.44(1H,m)
X18	2-F	MS:302(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(10H,m), 3.71(1H,d,J=16.2Hz), 3.83(1H,d,J=16.2Hz), 5.07(1H,s), 6.39(1H,s), 6.72(1H,s), 6.90-7.30(4H,m)
X19	2-CF ₃	MS:352(M+H) ⁺
X20	H	MS:284(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(10H,m), 3.69(1H,d,J=16.0Hz), 3.84(1H,d,J=16.0Hz), 4.79(1H,s), 6.32(1H,s), 6.75(1H,s), 7.10-7.30(5H,m)
X21	2-NO ₂	MS:329(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(10H,m), 3.71(1H,d,J=16.2Hz), 3.79(1H,d,J=16.2Hz), 5.30(1H,s), 6.43(1H,s), 6.80(1H,s), 7.06-7.13(1H,m), 7.38-7.56(2H,m), 7.70-7.78(1H,m)
X22	3-Cl	MS:318(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(10H,m), 3.69(1H,d,J=16.2Hz), 3.83(1H,d,J=16.2Hz), 4.70(1H,s), 6.32(1H,s), 6.73(1H,s), 7.16-7.30(4H,m)
X23	4-OMe	MS:312(M-H) ⁻ , N1:0.50-3.40(10H,m), 3.60-3.72(4H,m), 3.79(1H,d,J=16.2Hz), 4.66(1H,s), 6.19(1H,s), 6.65(1H,s), 6.78(2H,d,J=8.4Hz), 7.10(2H,d,J=8.4Hz)
X24	4-Br	MS:362,364(M+H) ⁺ , N1:1.06-1.27(4H,m), 1.47(1H,m), 1.56-1.68(2H,m), 1.90(1H,m), 2.29(1H,m), 3.02(1H,m), 3.90(1H,d,J=16.5Hz), 4.02(1H,d,J=16.5Hz), 4.96(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.43(2H,d,J=8.4Hz)
X25	4-Cl	MS:315(M-H) ⁻ , N1:1.01-1.10(4H,m), 1.41-1.52(3H,m), 1.85(1H,m), 2.02(1H,m), 2.80(1H,m), 3.70(1H,d,J=16.5Hz), 3.83(1H,d,J=16.5Hz), 4.71(1H,s), 6.30(1H,s), 6.72(1H,s), 7.23(2H,d,J=8.7Hz), 7.30(2H,d,J=8.7Hz)

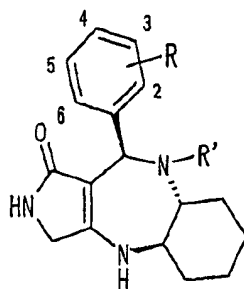
表 2-1~10 列出了步骤 2 中制备的实施例 46-163 化合物的化学结构式和步骤 2 的酰基化方法、化合物数据一览。

表 2-1



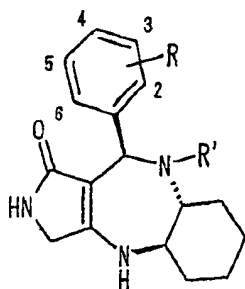
No.	R	R'	S	D
45	2-OMe	COCH ₃	A	MS:354(M-H)-, N1:0.90-1.97(8H,m), 2.12(3H,s), 2.82(1H,m), 3.74-3.84(5H,m), 3.99(1H,m), 5.74(1H,s), 6.66(1H,s), 6.91(1H,d,J=6.9Hz), 6.99-7.33(4H,m), [α] _D =-129.6° (c=0.24, MeOH)
46	2-OMe	COCH ₂ CH ₃	A	MS:370(M+H)+, N1:0.50-3.40(9H,m), 0.98(3H,t,J=7.2Hz), 2.24-2.38(1H,m), 2.60-2.76(1H,m), 3.79(3H,s), 3.68-3.87(2H,m), 3.92-4.05(1H,m), 5.80(1H,s), 6.62(1H,s), 6.70(1H,s), 6.84-7.34(4H,m)
47	2-OMe	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	A	MS:382(M-H)-
48	2-OMe	COCF ₃	A	MS:408(M-H)-
49	2-OMe	COCH ₂ CF ₃	D	MS:424(M+H)+, N1:0.50-3.40(9H,m), 3.84(3H,s), 3.55-3.90(4H,m), 3.93-4.06(1H,m), 5.62(1H,s), 6.73(1H,s), 6.78(1H,s), 6.90-7.36(4H,m)
50	2-OMe	COCF ₂ CF ₃	A	MS:460(M+H)+, N1:0.50-3.40(9H,m), 3.79(3H,s), 3.76-3.95(3H,m), 6.08(1H,s), 6.83(1H,s), 6.86(1H,s), 6.90-7.40(4H,m)
51	2-OMe	COCH ₂ OH	*1	MS:370(M-H)-, N1:0.73-3.07(9H,m), 3.88-4.22(8H,m), 5.73(1H,s), 6.93(1H,m), 7.10-7.12(3H,m), 7.32-7.35(2H,m)
52	2-OMe	COCH ₂ OAc	C	MS:412(M-H)-, N1:0.65-2.95(12H,m), 3.81-3.93(6H,m), 4.65(1H,d,J=15Hz), 5.25(1H,d,J=15Hz), 5.61(1H,s), 6.80(2H,m), 6.98(1H,m), 7.06-7.12(2H,m), 7.35-7.41(1H,m)

表 2-2



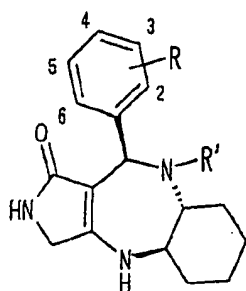
No.	R	R'	S	D
53	2-OMe	COCH ₂ OMe	C	MS:386(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(9H,m), 3.31(3H,s), 3.72-3.88(2H,m), 3.84(3H,s), 3.94-4.04(1H,m), 4.08(1H,d, H=14.4Hz), 4.34(1H,d, J=14.4Hz), 5.58(1H,s), 6.69(1H,s), 6.73(1H,s), 6.88-7.34(4H,m)
54	2-OMe	COCH ₂ OEt	C	MS:398(M-H) ⁻
55	2-OMe	COCH ₂ OPh	C	MS:446(M-H) ⁻
56	2-OMe	COCH ₂ Ph	C	MS:430(M-H) ⁻
57	2-OMe	COCH=CHPh	C	MS:442(M-H) ⁻
58	2-OMe	COC≡CPh	C	MS:440(M-H) ⁻
59	2-OMe	COCH=CHCH ₃	C	MS:380(M-H) ⁻ , N1:0.77-3.08(12H,m), 3.85(3H,s), 3.97(1H,d, J=17Hz), 3.97(1H,d, J=17Hz), 4.23(1H,m), 6.22(1H,s), 6.87-7.13(4H,m)
60	2-OMe	COCH ₂ CH ₂ COOMe	C	MS:428(M+H) ⁺
61	2-OMe	COCH ₂ CH ₂ COOH	*2	MS:412(M-H) ⁻
62	2-OMe	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	*3	MS:400(M+H) ⁺
63	2-OMe	COCH ₂ NHZ	C	MS:503(M-H) ⁻
64	2-OMe	COCH ₂ NH ₂	*4	MS:369(M-H) ⁻
65	2-OMe	COCH ₂ CH ₂ NHZ	C	MS:519(M+H) ⁺
66	2-OMe	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	*5	MS:384(M-H) ⁻ , N1:0.67-3.32(13H,m), 3.75-3.86(6H,m), 6.19(1H,s), 6.53(1H,m), 6.66(1H,m), 6.87(1H,m), 6.93-6.99(2H,m), 7.26(1H,m)
67	2-OMe	COCH ₂ CH ₂ OMe	C	MS:400(M+H) ⁺
68	2-OMe	COCH ₂ CH ₂ Ph	C	MS:444(M-H) ⁻ , N1:0.88-2.97(13H,m), 3.71-3.86(5H,m), 4.07(1H,m), 5.83(1H,d, J=5.4Hz), 6.68-6.78(1H,m), 6.88-7.03(3H,m), 7.17-7.34(7H,m)

表 2-3



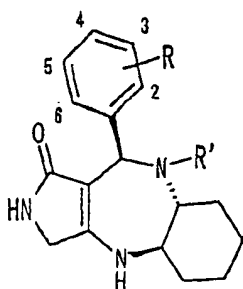
No.	R	R'	S	D
69	2-OMe	COCH ₂ CH ₂ -(2-OMe-Ph)	C	MS:476(M+H)+
70	2-OMe	COCH ₂ CH ₂ -(3,4-F ₂ -Ph)	C	MS:482(M+H)+
71	2-OMe	COCH ₂ CH ₂ SMe	C	MS:414(M-H)-
72	2-OMe	COCH ₂ COCH ₃	F	MS:398(M+H)+
73	2-OMe	COCH ₂ COOEt	B	MS:428(M+H)+
74	2-OMe	COCOOEt	B	MS:412(M-H)-
75	2-OMe	COPh	C	MS:416(M-H)-
76	2-OMe	CO-2-pyridyl	C	MS:417(M-H)-, N1:0.95-2.99(9H,m), 3.68(3H,s), 3.83-3.85(2H,m), 4.08(1H,m), 5.56(1H,s), 6.65-6.71(2H,m), 6.83-7.01(3H,m), 7.25(1H,m), 7.37-7.42(2H,m), 7.90(1H,m), 8.50(1H,m)
77	2-OMe	CO-3-pyridyl	C	MS:417(M-H)-
78	2-OMe	CO-4-pyridyl	C	MS:417(M-H)-
79	2-OMe	CO-2-pyrazyl	C	MS:418(M-H)-
80	2-OMe	COOMe	B	MS:370(M-H)-
81	2-OMe	COOEt	B	MS:384(M-H)-, N1:0.98-3.08(13H,m), 3.68-4.20(7H,m), 6.43(1H,s), 6.67-7.39(4H,m)
82	2-OMe	COOCH ₂ Ph	B	MS:446(M-H)-
83	2-OMe	COOPh	B	MS:432(M-H)-
84	2-OMe	CONH ₂ Et	E	MS:383(M-H)-, N1:0.76-3.20(14H,m), 3.89-3.96(5H,m), 4.21(1H,m), 5.88(1H,s), 6.26(1H,m), 6.89-7.12(3H,m), 7.30(1H,m)
85	2-OMe	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₃	E	MS:399(M+H)+

表 2-4



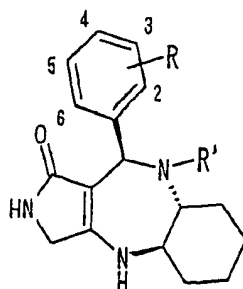
No.	R	R'	S	D
86	2-OMe	SO ₂ CH ₃	B	MS:432(M+CH ₃ CN1+H)+, N1:0.73-2.90(9H,m), 3.26(3H,s), 3.67-3.84(6H,m), 5.02(1H,s), 6.30(1H,s), 6.68(1H,s), 6.81-6.83(2H,m), 7.00(1H,m), 7.18(1H,m)
87	2-OEt	COCH ₃	A	MS:370(M+H)+
88	2-OEt	COCH ₂ CH ₃	A	MS:382(M-H)-, N1:0.57-3.42(17H,m), 3.75(1H,d,J=17Hz), 3.83(1H,d,J=17Hz), 3.97-4.14(3H,m), 5.81(1H,s), 6.64(1H,s), 6.72(1H,s), 6.88(1H,m), 6.98-7.01(2H,m), 7.27(1H,m)
89	2-OEt	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	A	MS:398(M+H)+, N1:0.61-2.82(19H,m), 3.79(2H,d,J=26, 18Hz), 4.02-4.11(3H,m), 5.81(1H,s), 6.63(1H,s), 6.71(1H,s), 6.88(1H,m), 6.98-7.01(2H,m), 7.27(1H,m)
90	2-OEt	COCF ₃	A	MS:424(M+H)+
91	2-OEt	COCH ₂ OAc	C	MS:428(M+H)+
92	2-OEt	COCH ₂ OH	*6	MS:386(M+H)+
93	2-OEt	COCH ₂ OMe	C	MS:400(M+H)+
94	2-OEt	COCH ₂ OEt	C	MS:414(M+H)+
95	2-OEt	COOMe	B	MS:384(M-H)-, N1:0.62-3.42(12H,m), 3.61(3H,s), 3.71-4.06(5H,m), 6.16(1H,s), 6.56(1H,s), 6.69(1H,s), 6.85(1H,m), 6.93-6.97(2H,m), 7.24(1H,m)
96	2-OEt	COOEt	B	MS:400(M+H)+
97	2-OEt	CONHEt	E	MS:399(M+H)+
98	2-OCHMe ₂	COCH ₃	A	MS:384(M+H)+

表 2-5



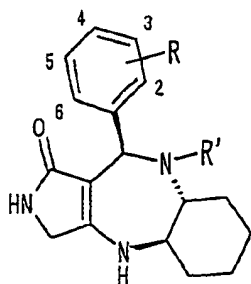
No.	R	R'	S	D
99	2-OCHMe ₂	COCH ₂ CH ₃	A	MS:398(M+H) ⁺ , N1:0.95-3.32(20H,m), 3.77-3.85(2H,m), 3.99(1H,m), 4.71(1H,m), 5.78(1H,s), 6.62(1H,s), 6.71(1H,s), 6.84(1H,m), 6.98-7.03(2H,m), 7.25(1H,m)
100	2-OCHMe ₂	COCH ₂ OEt	C	MS:428(M+H) ⁺ , N1:0.62-3.51(20H,m), 3.74(1H,d,J=16Hz), 3.83(1H,d,J=16Hz), 3.97(1H,m), 4.17(1H,d,J=18Hz), 4.36(1H,d,J=18Hz), 4.73(1H,m), 5.58(1H,s), 6.66(1H,s), 6.74(1H,s), 6.85(1H,m), 6.99-7.04(2H,m), 7.26(1H,m)
101	2-OCHMe ₂	COOMe	B	MS:400(M+H) ⁺
102	2-OCH ₂ Ph	COCH ₂ OEt	C	MS:476(M+H) ⁺
103	2-OCH ₂ Ph	COCH ₃	A	MS:432(M+H) ⁺
104	2-OH	COCH ₂ OEt	*7	MS:386(M+H) ⁺ , N1:0.58-3.49(11H,m), 1.09(3H,t,J=6.9Hz), 3.75(2H,q,J=16.5Hz), 3.90-4.03(1H,m), 3.96(1H,d,J=13.8Hz), 4.38(1H,d,J=13.8Hz), 5.63(1H,s), 6.63(1H,s), 6.70(1H,s), 6.75-6.88(2H,m), 6.89-6.98(1H,m), 7.07-7.18(1H,m), 9.71(1H,brs)
105	2-OH	COCH ₃	*8	MS:342(M+H) ⁺
106	2-OCF ₃	COCH ₃	A	MS:410(M+H) ⁺
107	2-OMe-4-F	COCH ₂ CH ₃	A	MS:386(M-H) ⁻ , N1:0.50-3.40(11H,m), 0.99(3H,t,J=7.2Hz), 3.83(3H,s), 3.71-3.87(2H,m), 3.94-4.06(1H,m), 5.75(1H,s), 6.62-7.04(5H,m)
108	2-OMe-4-F	COCH ₂ OEt	C	MS:418(M+H) ⁺

表 2-6



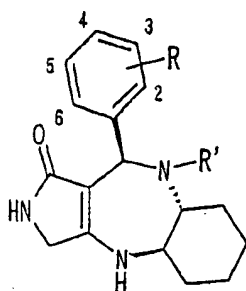
No.	R	R'	S	D
109	2-OMe-4-F	COCH ₃	A	MS:374(M+H) ⁺ , N1:0.58-3.45(9H,m), 2.13(3H,s), 3.73-3.92(2H,m), 3.86(3H,s), 3.93-3.98(1H,m), 5.67(1H,s), 6.69(1H,brs), 6.75(1H,brs), 6.91-7.04(3H,m)
110	2-OMe-4-Cl	COCH ₃	A	MS:390(M+H) ⁺
111	2-OMe-4-OCH ₂ Ph	COCH ₃	A	MS:462(M+H) ⁺
112	2-OMe-4-OH	COCH ₃	*9	MS:372(M+H) ⁺
113	2-OMe-5-F	COCH ₃	A	MS:373(M+H) ⁺
114	2,3-(OMe) ₂	COCH ₃	A	MS:386(M+H) ⁺
115	2,4-(OMe) ₂	COCH ₃	A	MS:385(M+H) ⁺
116	2,5-(OMe) ₂	COCH ₃	A	MS:386(M+H) ⁺
117	2-Me	COCF ₃	A	MS:394(M+H) ⁺
118	2-Me	COCH ₂ CH ₃	A	MS:354(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.42(11H,m), 0.99(3H,t, J=6.9Hz), 2.35(3H,s), 3.77(1H,d, J=16.2Hz), 3.88(1H,d, J=16.2Hz), 3.94-4.08(1H,m), 5.65(1H,s), 6.68(1H,s), 6.78(1H,s), 7.01-7.08(1H,m), 7.12-7.30(3H,m)
119	2-Me	COCH ₂ OEt	C	MS:384(M+H) ⁺ , N1:0.43-3.55(11H,m), 1.09(3H,t, J=6.9Hz), 2.35(3H,s), 3.81(2H,q, J=16.2Hz), 3.99-4.07(2H,m), 4.33(1H,d, J=14.4Hz), 5.51(1H,s), 6.70(1H,s), 6.78(1H,s), 6.98- 7.07(1H,m), 7.09-7.30(3H,m)
120	2-Me	COCH ₂ OAc	C	MS:398(M+H) ⁺
121	2-Me	COCH ₂ OH	*10	MS:356(M+H) ⁺
122	2-Me	COCH ₂ OMe	C	MS:368(M-H) ⁻
123	2-Me	COCH ₃	A	MS:340(M+H) ⁺
124	2-Me	COOEt	B	MS:370(M+H) ⁺

表 2-7



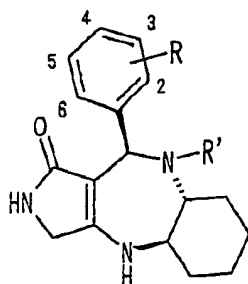
No.	R	R'	S	D
125	2-Me	COOMe	B	MS:370(M+H)+, N1:0.50-3.50(10H,m), 2.25(3H,brs), 3.64(3H,s), 3.72(1H,d,J=15.0Hz), 3.80(1H,d,J=15.0Hz), 6.01(1H,brs), 6.60(1H,brs), 6.73(1H,brs), 6.98- 7.22(4H,m)
126	2-Et	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	A	MS:382(M+H)+
127	2-Et	COCH ₂ CH ₃	A	MS:368(M+H)+
128	2-Et	COCH ₂ COOMe	C	MS:417(M-H)-, N1:0.53-3.40(16H,m), 3.60(3H,s), 3.72-3.97(3H,m), 5.56(1H,s), 6.77(1H,s), 6.82(1H,s), 7.05-7.18(1H,m), 7.28-7.42(2H,m)
129	2-Et	COCH ₂ OEt	C	MS:398(M+H)+, N1:0.50-3.60(19H,m), 3.73(1H,d,J=15.0Hz), 3.85(1H,d,J=15.0Hz), 3.90-4.04(2H,m), 4.26(1H,d,J=14.1Hz), 5.60(1H,brs), 6.70(1H,brs), 6.78(1H,brs), 7.00- 7.30(4H,m)
130	2-Et	COCH ₂ OMe	C	MS:384(M+H)+
131	2-Et	COCH ₃	A	MS:354(M+H)+, N1:0.50-3.40(14H,m), 2.10(3H,s), 3.77(1H,d,J=15.0Hz), 3.85(1H,d,J=15.0Hz), 3.91-4.03(1H,m), 5.64(1H,brs), 6.69(1H,brs), 6.77(1H,brs), 7.00-7.30(4H,m)
132	2-Et	COOMe	B	MS:370(M+H)+
133	2-CHMe ₂	COCH ₃	A	MS:366(M-H)-
134	2-Br	COCH ₂ CF ₃	C	MS:472(M-H)-, N1:0.62-3.51(11H,m), 3.82-3.99(3H,m), 5.47(1H,m), 6.86(1H,s), 6.90(1H,s), 7.20(1H,m), 7.31-7.41(2H,m), 7.70(1H,m)

表 2-8



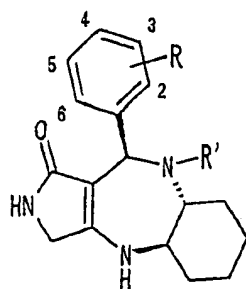
No.	R	R'	S	D
135	2-Br	COCH ₂ CH ₃	A	MS:418(M+H) ⁺ , N1:0.52-3.42(11H,m), 0.98(3H,t,J=7.2Hz), 3.79(1H,d,J=15.9Hz), 3.87(1H,d,J=15.9Hz), 3.94-4.08(1H,m), 5.62(1H,s), 6.80(1H,s), 6.84(1H,s), 7.16-7.23(1H,m), 7.24-7.35(1H,m), 7.26-7.45(1H,m), 7.66-7.74(1H,m)
136	2-Br	COCH ₂ COOMe	C	MS:462(M+H) ⁺ , N1:0.60-3.43(9H,m), 3.51(1H,d,J=15Hz), 3.59(3H,s), 3.79- 3.98(4H,m), 5.43(1H,s), 6.89(1H,s), 6.90(1H,s), 7.21(1H,m), 7.31- 7.45(2H,m), 7.70(1H,m)
137	2-Br	COCH ₂ OEt	C	MS:448(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.50(11H,m), 1.07(3H,t,J=6.6Hz), 3.76(1H,d,J=16.0Hz), 3.86(1H,d,J=16.0Hz), 3.91-4.03(1H,m), 4.13(1H,d,J=15.0Hz), 4.42(1H,d,J=15.0Hz), 5.42(1H,brs), 6.82(1H,brs), 6.84(1H,brs), 7.15- 7.41(3H,m), 7.64-7.70(1H,m)
138	2-Br	COCH ₂ OMe	C	MS:434(M-H) ⁻
139	2-Br	COCH ₃	A	MS:402(M-H) ⁻
140	2-Cl	COCH ₃	A	MS:360(M+H) ⁺ , N1:0.48-3.64(9H,m), 2.16(3H,s), 3.81(1H,d,J=16.2Hz), 3.89(1H,d,J=- 16.2Hz), 3.94-4.08(1H,m), 5.64(1H,s), 6.85(1H,s), 6.86(1H,s), 7.16- 7.23(1H,m), 7.30-7.42(2H,m), 7.46- 7.56(1H,m)
141	2-Cl	COCH ₂ CH ₃	A	MS:374(M+H) ⁺

表 2-9



No.	R	R'	S	D
142	2-Cl	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	A	MS:388(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.50(16H,m), 3.77(1H,d,J=15.9Hz), 3.85(1H,d,J=15.9Hz), 5.71(1H,brs), 6.78(1H,brs), 6.81(1H,brs), 7.14-7.22(1H,m), 7.28-7.40(2H,m), 7.45-7.53(1H,m)
143	2-Cl	COCH ₂ CF ₃	C	MS:426(M-H) ⁻ , N1:0.62-3.55(11H,m), 3.81-4.07(3H,m), 5.03(1H,s), 6.89-6.95(2H,m), 7.27(1H,m), 7.43-7.44(2H,m), 7.58(1H,m)
144	2-Cl	COCH ₂ OMe	C	MS:388(M-H) ⁻
145	2-Cl	COCH ₂ OEt	C	MS:404(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.50(11H,m), 1.07(3H,t,J=6.6Hz), 3.76(1H,d,J=16.0Hz), 3.86(1H,d,J=16.0Hz), 3.91-4.03(1H,m), 4.16(1H,d,J=14.4Hz), 4.32(1H,d,J=14.4Hz), 5.55(1H,brs), 6.80(1H,brs), 6.83(1H,brs), 7.14-7.52(4H,m)
146	2-Cl	COCH ₂ COOMe	C	MS:416(M-H) ⁻ , N1:0.61-3.52(10H,m), 3.59-3.99(4H,m), 5.52(1H,m), 6.87(1H,s), 6.88(1H,s), 7.52(1H,m)
147	2-Cl	COOMe	B	MS:376(M+H) ⁺
148	2-F	COCH ₃	A	MS:344(M+H) ⁺
149	2-F	COCH ₂ CH ₃	A	MS:358(M+H) ⁺ , N1:0.63-3.39(14H,m), 3.81-3.89(2H,m), 4.03(1H,m), 5.86(1H,s), 6.77(1H,s), 6.82(1H,s), 7.09-7.25(3H,m), 7.38(1H,m)

表 2-10



No.	R	R'	S	D
150	2-F	COCH ₂ OEt	C	MS:388(M+H) ⁺ , N1:0.67-3.49(14H,m), 3.76(1H,d,J=16Hz), 3.85(1H,d,J=16Hz), 4.01(1H,m), 4.18(2H,m), 5.80(1H,s), 6.79(1H,s), 6.83(1H,s), 7.11-7.26(3H,m), 7.36(1H,m)
151	2-F	COOMe	B	MS:360(M+H) ⁺ , N1:0.62-3.92(10H,m), 3.64(3H,s), 3.76(1H,d,J=16.8Hz), 3.83(1H,d,J=16.8Hz), 6.16-7.01(1H,m), 6.69(1H,s), 6.79(1H,s), 7.07-7.26(3H,m), 7.31-7.44(1H,m)
152	2-CF ₃	COCH ₃	A	MS:394(M+H) ⁺
153	H	COCH ₃	A	MS:326(M+H) ⁺
154	H	COCH ₂ CH ₃	A	MS:340(M+H) ⁺ , N1:0.63-3.32(14H,m), 3.73-3.87(2H,m), 4.00(1H,m), 5.68(1H,s), 6.69(1H,s), 6.79(1H,s), 7.26-7.37(3H,m)
155	H	COCH ₂ OEt	C	MS:370(M+H) ⁺ , N1:0.60-3.58(14H,m), 3.74-4.00(4H,m), 4.27(1H,d,J=14Hz), 5.74(1H,s), 6.72(1H,s), 6.80(1H,s), 7.25-7.38(5H,m)
156	H	COOMe	B	MS:342(M+H) ⁺ , N1:0.58-3.88(10H,m), 3.42(3H,s), 3.74(1H,d,J=16.5Hz), 3.82(1H,d,J=16.5Hz), 5.93-6.06(1H,m), 6.64(1H,s), 6.77(1H,s), 7.14-7.37(5H,m)
157	2-NO ₂	COCH ₃	A	MS:371(M+H) ⁺
158	2-NH ₂	COCH ₃	*11	MS:341(M+H) ⁺
159	3-Cl	COCH ₃	A	MS:360(M+H) ⁺
160	4-OMe	COCH ₃	A	MS:356(M+H) ⁺
161	4-Br	COCH ₃	A	MS:404(M-H) ⁻
162	4-Cl	COCH ₃	A	MS:358(M-H) ⁻
163	4-Cl	COCH ₂ OEt	C	MS:404(M+H) ⁺

表中缩写符号分别表示如下含意: Co: 化合物编号; No: 实施例编号; R: 苯环上的取代基; R': 氮原子上的取代基; D: 化合物

数据; S: 步骤2的制备方法; ST: 化学结构式; MS: ESI-MS m/z;
N1: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS 内部标准, δ ppm); *号: 注释。取代基前的数字表示苯环上的取代基位置, 例如 2,5-(OMe) $_2$ 表示 2 位和 5 位被甲氧基取代; $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{-(3,4-F}_2\text{-Ph)}$ 表示 3-(3,4-二氟苯基)丙酰基。Z 表示苄氧基羰基。表中注释(*1-*11)表示下述内容。

- 5 *1: 按照常规方法, 用氢氧化钠水解实施例 52 化合物而合成。
 *2: 按照常规方法, 用氢氧化钠水解实施例 60 化合物而合成。
 *3: 按照常规方法, 用氢化铝锂还原实施例 60 化合物而合成。
 *4: 按照常规方法, 通过添加披钨碳/氢将实施例 63 化合物除去
10 保护基而合成。
 *5: 按照常规方法, 通过添加披钨碳/氢将实施例 65 化合物除去
 保护基而合成。
 *6: 按照常规方法, 用氢氧化钠水解实施例 91 化合物而合成。
 *7: 按照常规方法, 通过添加披钨碳/氢将实施例 102 化合物除
15 去保护基而合成。
 *8: 按照常规方法, 通过添加披钨碳/氢将实施例 103 化合物除
 去保护基而合成。
 *9: 按照常规方法, 通过添加披钨碳/氢将实施例 111 化合物除
 去保护基而合成。
20 *10: 按照常规方法, 用氢氧化钠水解实施例 120 化合物而合成。
 *11: 按照常规方法, 通过添加披钨碳/氢还原实施例 157 化合物
 除去保护基而合成。

用与实施例 45 相同的方法, 合成实施例 164-168 化合物。

25 (实施例 169)

向实施例 39 化合物(20mg, 0.06mmol)的吡啶(1ml)溶液中加入乙酸酐(130mg, 1.3mmol), 在 90℃ 搅拌 4 小时。馏去溶剂后, 通过硅胶薄层色谱法提纯, 得到为白色固体的实施例 169 化合物(23mg, 89%)。

(实施例 170 和 171)

按照常规方法，用甲基碘将实施例 45 化合物甲基化，合成实施例 170 和 171 化合物。

5 (实施例 172)

向实施例 39 化合物(40mg, 0.13mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入甲基碘(0.08ml, 1.3mmol)，在室温下搅拌 48 小时。馏去溶剂后，通过氧化铝薄层色谱法提纯，得到为白色固体的实施例 172 化合物(9mg, 21%)。

10

(实施例 173)

通过与实施例 172 相同的方法，用溴乙酸乙酯代替甲基碘进行烷基化，合成实施例 173 化合物。

15 (实施例 174)

通过与实施例 36 步骤 1 和实施例 45 相同的反应，用 1,3-环戊烷二酮代替 2,4-吡咯烷二酮，合成实施例 174 化合物。

(实施例 175)

20 通过与实施例 1 相同的反应，用 2-氨基苯硫酚代替 1,2-亚苯基二胺，用 4-溴苯甲醛作为醛，合成实施例 175 化合物。

(实施例 176)

25 通过与实施例 1 相同的反应，用 2-氨基苯硫酚代替 1,2-亚苯基二胺，用 4-溴苯甲醛作为醛，合成实施例 176 化合物。

(实施例 177)

向 5-(2-氨基苯基)甲基-1,2-二氢吡唑-3-酮(50mg, 0.25mmol)的甲醇溶液(3ml)中加入乙酸(10mg)、4-溴苯甲醛(54mg, 0.29mmol)，在 70

℃搅拌 20 小时。反应后馏去溶剂，向所得固体中加入二乙醚，过滤，洗净，得到实施例 177 化合物(1mg, 2%)。

表 3-1~3 中列出了实施例 164-177 化合物的化学结构式和化合物数据。

表 3-1

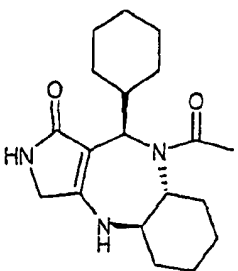
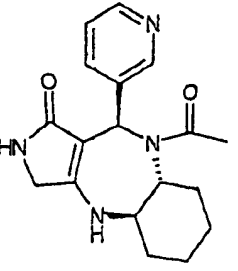
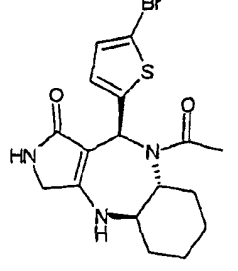
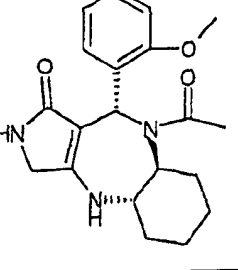
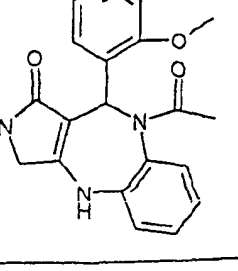
No	ST	D
164		MS:332(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(20H,m), 1.88(3H,s), 3.50-3.71(2H,m), 3.78-3.94(1H,m), 4.02-4.20(1H,m), 6.40(1H,s), 6.57(1H,s)
165		MS:327(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(9H,m), 2.16(3H,s), 3.77(1H,d,J=15.0Hz), 3.83(1H,d,J=15.0Hz), 3.93-4.08(1H,m), 5.65(1H,s), 6.78(1H,s), 6.84(1H,s), 7.32-7.44(1H,m), 7.60-7.69(1H,m), 8.40-8.54(2H,m)
166		MS:410(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(9H,m), 2.08(3H,s), 3.75(2H,s), 3.90-4.04(1H,m), 5.68(1H,s), 6.72(1H,d,J=3.9Hz), 6.81(1H,s), 6.82(1H,s), 7.07(1H,d,J=3.9Hz)
167		MS:354(M-H) ⁻ , N1:0.90-2.90(9H,m), 2.12(3H,s), 3.74-3.84(5H,m), 3.99(1H,m), 5.75(1H,s), 6.64(1H,s), 6.92(1H,2s), 6.99-7.33(4H,m), [α]D=+127.9° (c=0.215, MeOH)
168		MS:350(M+H) ⁺ , N1:1.60(3H,s), 3.82(3H,s), 3.99(1H,d,J=16.2Hz), 4.02(1H,d,J=-16.2Hz), 6.50-7.10(9H,m), 7.22(1H,s), 9.40(1H,s)

表 3-2

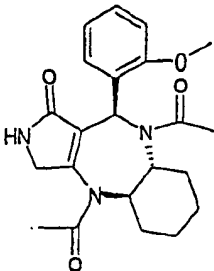
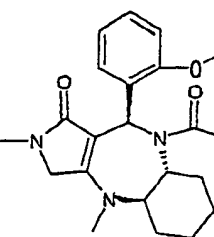
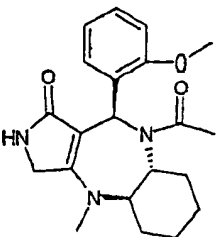
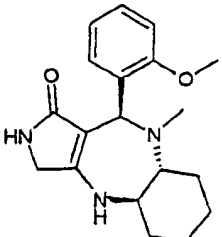
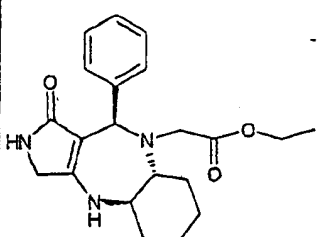
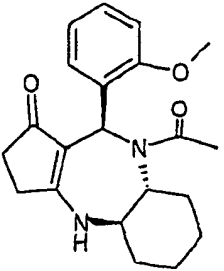
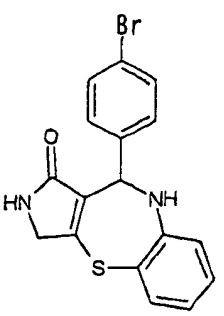
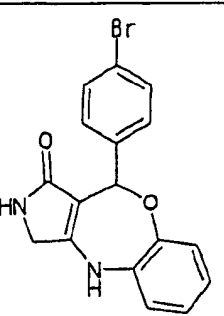
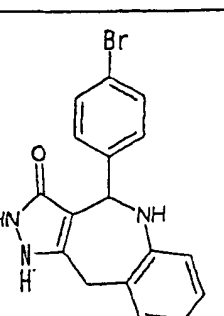
No	ST	D
169		MS:398(M+H) ⁺ , N1:0.57-3.46(9H,m), 2.18(3H,s), 2.30(3H,s), 3.86(3H,s), 4.03-4.14(1H,m), 4.20(1H,d,J=15.6Hz), 4.28(1H,d,J=15.6Hz), 5.80(1H,s), 6.88-6.98(1H,m), 7.03-7.14(2H,m), 7.29-7.38(1H,m), 7.53(1H,s)
170		MS:384(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(9H,m), 2.12(3H,s), 2.75(3H,s), 2.80(3H,s), 3.82(3H,s), 3.88-4.14(3H,m), 5.68(1H,s), 6.84-6.92(1H,m), 6.98-7.05(2H,m), 7.24-7.32(1H,m)
171		MS:370(M+H) ⁺ , N1:0.50-3.40(9H,m), 2.12(3H,s), 2.71(3H,s), 3.72-4.04(6H,m), 5.72(1H,s), 6.68(1H,s), 6.84-7.06(3H,m), 7.24-7.32(1H,m)
172		MS:326(M+H) ⁺ , N1:0.98-3.14(12H,m), 3.84-4.00(5H,m), 5.09(1H,s), 6.81(1H,m), 6.94-7.02(2H,m), 7.20(1H,m)
173		MS:400(M+H) ⁺ , N1:0.83-3.50(14H,m), 3.69-3.84(5H,m), 4.04-4.17(3H,m), 5.00(1H,s), 6.30(1H,s), 6.62(1H,m), 6.80(1H,m), 6.91-6.94(2H,m), 7.18(1H,m)

表 3-3

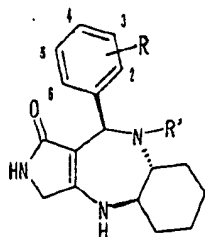
No	ST	D
174		MS:355(M+H) ⁺ , N1:0.90-2.90(13H,m), 2.11(3H,s), 3.83(3H,s), 4.01(1H,m), 5.76(1H,s), 6.80-7.30(4H,m), 7.45(1H,s)
175		MS:374(M+H) ⁺ , N1:4.02(2H,s), 5.30(1H,s), 6.22(1H,s), 6.77-7.18(8H,m), 7.60(1H,s)
176		MS:357,359(M+H) ⁺ , N1:4.08(2H,s), 6.05(1H,s), 6.51-7.45(8H,m), 7.30(1H,s), 9.58(1H,s)
177		MS:357(M+H) ⁺ , N1:3.75(1H,d,J=16.2Hz), 3.88(1H,d,J=16.2Hz), 5.10-5.21(2H,m), 6.62-6.69(1H,m), 6.76-6.85(1H,m), 6.92-7.00(1H,m), 7.05-7.14(3H,m), 7.35-7.42(2H,m)

表中缩写符号分别表示如下含意: No: 实施例编号; ST: 化学
 5 结构式; D: 化合物数据; MS: ESI-MS m/z; N1: ¹H-NMR (DMSO-
 d₆, TMS 内部标准, δ ppm)。

可以进行与上述实施例所记载的方法大致相同的操作，或者通过本领域人员已知的方法，容易地制造表 4-5 中所记载化学结构式的化合物。

表中的缩写符号分别表示下列含意：REF：参考例编号；R：苯环上的取代基；R'：氮上的取代基；ST：化学结构式。

表 4

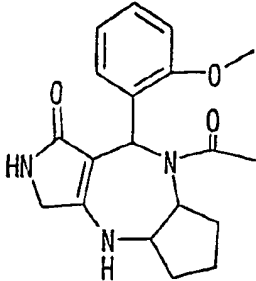
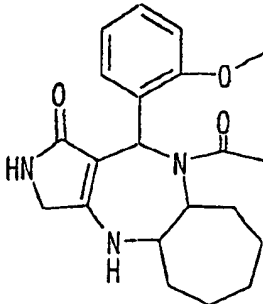
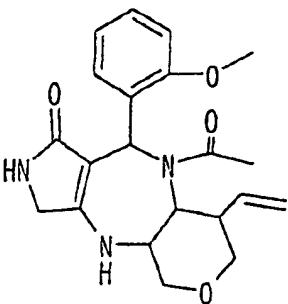
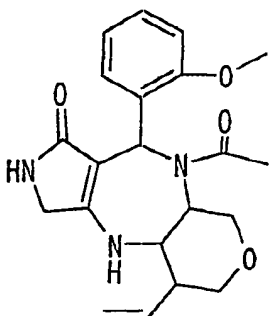
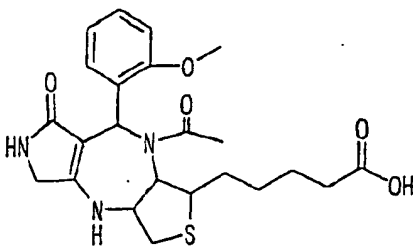
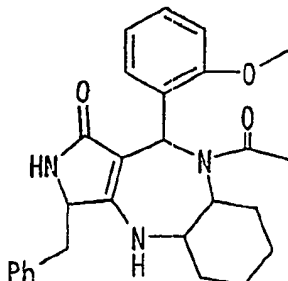
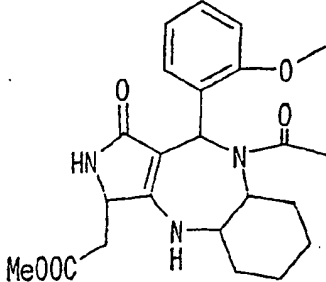
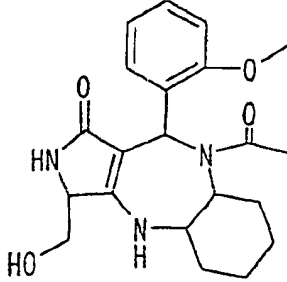


REF	R	R'	REF	R	R'
1	2-SMe	COCH ₃	31	3-Br	COCH ₂ OEt
2	2-SO ₂ Me	COCH ₃	32	3-OH	COCH ₂ OEt
3	2-COMe	COCH ₃	33	4-Me	COCH ₂ OEt
4	2-COOMe	COCH ₃	34	4-Et	COCH ₂ OEt
5	2-COOH	COCH ₃	35	4-CHMe ₂	COCH ₂ OEt
6	3-OMe	COCH ₃	36	4-OH	COCH ₂ OEt
7	3-OEt	COCH ₃	37	4-COOMe	COCH ₂ OEt
8	3-Me	COCH ₃	38	2,4-Me ₂	COCH ₂ OEt
9	3-Et	COCH ₃	39	2,5-Me ₂	COCH ₂ OEt
10	3-CHMe ₂	COCH ₃	40	2,6-Me ₂	COCH ₂ OEt
11	3-Br	COCH ₃	41	2-SMe	COOMe
12	3-OH	COCH ₃	42	2-SO ₂ Me	COOMe
13	4-Me	COCH ₃	43	2-COMe	COOMe
14	4-Et	COCH ₃	44	2-COOMe	COOMe
15	4-CHMe ₂	COCH ₃	45	2-COOH	COOMe
16	4-OH	COCH ₃	46	3-OMe	COOMe
17	4-COOMe	COCH ₃	47	3-OEt	COOMe
18	2,4-Me ₂	COCH ₃	48	3-Me	COOMe
19	2,5-Me ₂	COCH ₃	49	3-Et	COOMe
20	2,6-Me ₂	COCH ₂ OEt	50	3-CHMe ₂	COOMe
21	2-SMe	COCH ₂ OEt	51	3-Br	COOMe
22	2-SO ₂ Me	COCH ₂ OEt	52	3-OH	COOMe
23	2-COMe	COCH ₂ OEt	53	4-Me	COOMe
24	2-COOMe	COCH ₂ OEt	54	4-Et	COOMe
25	2-COOH	COCH ₂ OEt	55	4-CHMe ₂	COOMe
26	3-OMe	COCH ₂ OEt	56	4-OH	COOMe
27	3-OEt	COCH ₂ OEt	57	4-COOMe	COOMe
28	3-Me	COCH ₂ OEt	58	2,4-Me ₂	COOMe
29	3-Et	COCH ₂ OEt	59	2,5-Me ₂	COOMe
30	3-CHMe ₂	COCH ₂ OEt	60	2,6-Me ₂	COOMe

表 5-1

REF	ST	REF	ST
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

表 5-2

REF	ST	REF	ST
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

(试验例 1)

糖转运活性评价

1. 大鼠脂肪细胞的获得

将 6 只雄性 Wistar 大鼠(体重 150-200g)断头放血后剪开腹腔，
5 摘除合计 6 g 的附睾脂肪组织。将其在 6ml 含有 5%BSA(牛血清白蛋白)的 KRH(Krebs-Ringer Hepes, 组成: 氯化钠 130mM、氯化钾 4.7mM、磷酸二氢钠 1.2mM、硫酸镁 1.2mM、氯化钙 1mM、Hepes 25mM、pH = 7.6)中细致地切成 2mm × 2mm 的方块，加入 24mg 胶原酶(I 型)，
进行约 40 分钟的消化处理，得到大约 6 g 经分离的脂肪细胞。通过
10 交换缓冲剂除去胶原酶后，加入 2%BSA/KRH 溶液，再次使其悬浮，
得到 45ml 脂肪细胞悬浮液。

2. 糖转运活性评价

本发明化合物的糖转运活性评价参考文献记载方法(Annual
Review of Biochemistry, 55 卷, 1059 页, 1986 年)进行。即，分别将
15 200μl 上述脂肪细胞悬浮液注入各聚苯乙烯试管中，加入 100μl 受试
物质(用 KRH 稀释 10mg/ml 的二甲基亚砷溶液)的溶液，振荡后，在
37℃培养 30 分钟。

糖转运活性通过测定每单位时间内所结合的 2-[¹⁴C(U)]-脱氧-D-
葡萄糖的量来评价。即，向完成了预培养的脂肪细胞悬浮液中加入
20 2-[¹⁴C(U)]-脱氧-D-葡萄糖(最终浓度 0.5μCi/试样)，5 分钟后通过加入
细胞松弛素 B(最终浓度 10μM)使糖转运停止。形成邻苯二甲酸二壬
酯层后，离心分离脂肪细胞和缓冲液，通过液体闪烁计数器测定脂
肪细胞中所含的 2-[¹⁴C(U)]-脱氧-D-葡萄糖量，对所结合的糖量进行
定量。本评价体系中，具有糖转运增强作用的胰岛素(100nM)显示出
25 为胰岛素未添加对照组的 7 倍左右的增强作用。

表 6 表示本发明化合物的浓度为 100μg/ml 时的糖转运活性评价
结果。表中的糖转运活性是以相对于胰岛素(100nM)增强作用的比例
而求出的。+表示相对于胰岛素的增强作用为 20%-40%的值，++表示

相对于胰岛素的增强作用为 40%-70%的值, +++表示相对于胰岛素的增强作用为 70%以上的值。

表中的缩写符号分别表示下列含意: No: 实施例编号; A: 糖转运活性。

表 6

No	A
1	++
2	+
3	+
5	+
6	++
7	++
8	+++
9	++
10	+
11	++
12	+
13	++
14	+++
15	++
16	++
17	+
20	+
21	++
22	+++
23	+++
24	+++
25	++
26	++
27	++
28	++
29	+
30	+
31	+++
34	+
37	++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
43	++
44	+

表 7 表示本发明化合物的糖转运活性评价结果。表中给出了糖转运活性以胰岛素(100nM)的增强作用为 100%时, 相当于 50%增强作用的受试化合物的浓度(EC50: $\mu\text{g/ml}$)。

5 表中的缩写符号分别表示下列含意: No: 实施例编号; A: 糖转运活性。

表 7

No	A	No	A
45	1.3	107	0.82
46	0.77	108	7.8
47	4.6	109	8
48	4.5	110	6
49	0.47	112	20
50	9.5	113	10
51	2	114	12
52	5.9	115	10
53	2	117	6
54	2.2	118	2
55	4.6	119	4
56	5	120	8
59	1.1	121	2.5
60	4.8	122	6
62	4.8	123	5
65	8	124	7
66	8	125	2
67	3.4	126	5
68	0.9	127	2.2
69	4	128	2
70	4.2	129	5.4
71	2.6	130	6
72	5.5	131	4
76	10	132	4
77	20	133	20
78	18	134	0.5
79	8.6	135	1.5
80	6	136	1.5
81	4.2	137	8.6
82	6	138	6

83	11	139	6
84	3.6	140	20
85	7	141	3
87	15	142	4
88	1.9	143	0.5
89	1.3	144	5
90	5	145	10.7
91	13	146	2
92	3.8	147	2.4
93	3.6	148	20
94	4	149	2
95	1.5	150	2
96	7	151	2
97	12	153	20
98	14	154	1.5
99	2	155	2.7
100	2	156	2
101	4.8	157	20
102	4	158	12
103	3.6	160	4.4
104	1	161	17
105	3.7	163	6
106	20	166	19

本发明化合物在上述评价中显示出了糖转运增强作用。

5 (试验例 2)用 db/db 小鼠进行的血糖降低作用研究

将受试化合物经口给予禁食 20 小时的 C57BL/KsJ-db/dbJcl 小鼠，在临给予前和给予后 30、60、120、180 分钟从尾静脉采血，测定血糖值。将受试化合物悬浮于 0.5%甲基纤维素溶液中，或者溶解于聚乙二醇 400 中再给予。

10 本发明的实施例 80、88、119、129、131、137、140、154、155、156 化合物任何一种都以 100mg/kg 一次给予，显示出相对于对照组为 30%以上的血糖降低作用。

由上述结果可知，本发明化合物具有糖转运增强作用，可用于

治疗糖尿病疾病。即，通过糖转运增强作用使血糖降低，可用作糖尿病、糖尿病性末梢神经障碍、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性大血管症、葡萄糖耐量异常或肥胖的预防和/或治疗药物。