

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580046085.6

[51] Int. Cl.

*C07D 401/14 (2006.01)*

*C07D 413/14 (2006.01)*

*A61K 31/14 (2006.01)*

*A61P 25/18 (2006.01)*

[43] 公开日 2008年1月2日

[11] 公开号 CN 101098866A

[22] 申请日 2005.12.22

[21] 申请号 200580046085.6

[30] 优先权

[32] 2005.1.7 [33] US [31] 60/642,058

[86] 国际申请 PCT/IB2005/003937 2005.12.22

[87] 国际公布 WO2006/072828 英 2006.7.13

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.6

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 P·R·韦尔豪斯特

C·J·赫拉尔 D·J·胡弗

J·M·汉姆弗利

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 陈轶兰

权利要求书 12 页 说明书 96 页

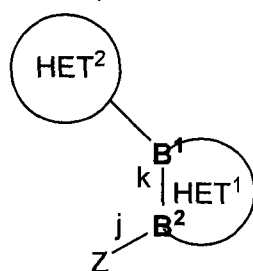
[54] 发明名称

杂芳族喹啉化合物及其作为 PDE10 抑制剂的  
用途

[57] 摘要

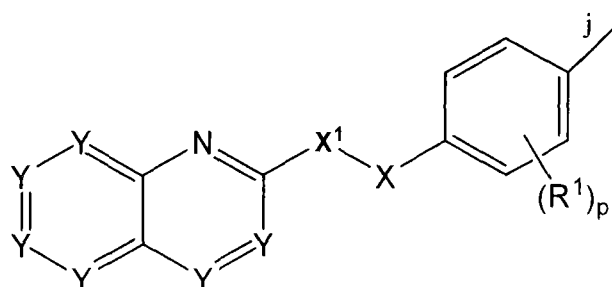
本发明涉及用作有效的磷酸二酯酶(PDE)抑制剂的杂芳族化合物。更具体地,本发明涉及作为PDE10的选择性抑制剂的所述化合物。本发明还涉及用于制备所述化合物的中间体;包含所述化合物的药物组合物;和所述化合物在治疗某些中枢神经系统(CNS)或其它病症的方法中的应用。

1. 式 I 化合物或其可药用盐,



I

其中 Z 是



$R^1$  各自独立地选自氢, 卤素, 羟基, 氰基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  烷氧基,  $C_1-C_8$  卤代烷基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基, 4-7 元杂环烷基,  $C_1-C_8$  烷硫基,  $-NR^3R^3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S(O)_n-R^3$ ,  $C(O)-NR^3R^3$ , 和被杂原子取代的  $C_1-C_8$  烷基, 其中所述杂原子选自氮、氧和硫, 且其中所述杂原子可以被选自下述的取代基进一步取代: 氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基, 和  $C_1-C_8$  卤代烷基;

每个  $R^3$  独立地选自氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  卤代烷基,  $C_3-C_8$  环烷基;

$R^2$  选自氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  卤代烷基和  $C_3-C_8$  环烷基;

$HET^1$  选自单环杂芳基和双环杂芳基, 其中所述单环和双环杂芳基可以任选地被至少一个  $R^4$  取代;

$R^4$  选自卤素, 羟基, 氰基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔

基,  $C_1-C_8$  烷氧基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基,  $C_1-C_8$  烷硫基, 和被选自  $-OR^8$ ,  $-NR^8R^8$ , 和  $-SR^8$  的取代基取代的  $C_1-C_8$  烷基, 其中  $R^8$  独立地选自氢和  $C_1-C_8$  烷基;

$HET^2$  是单环或双环杂芳基, 其中所述单环和双环杂芳基可以被至少一个  $R^5$  取代, 条件是,  $HET^2$  不是四唑;

$R^5$  独立地选自卤素, 羟基, 氰基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  烷氧基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基,  $C_1-C_8$  烷硫基,  $-NR^7R^7$ , 和  $C_1-C_8$  卤代烷基;

$B^1$  和  $B^2$  是  $Het^1$  中相邻的原子, 它们独立地选自碳和氮;

键  $j$  是  $Z$  和  $B^2$  之间的共价键;

键  $k$  是  $Het^1$  中  $B^1$  和  $B^2$  之间的键;

$X$  和  $X^1$  各自独立地选自氧, 硫,  $C(R_2)_2$  和  $NR_2$ ; 条件是,  $X$  和  $X^1$  中至少一个是碳;

$Y$  选自碳和氮, 条件是, 当  $Y$  是碳时, 它被  $R^6$  取代;

其中每个  $R^6$  独立地选自氢, 卤素, 羟基, 氰基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  烷氧基,  $C_1-C_8$  环烷基,  $C_1-C_8$  烷硫基,  $C_1-C_8$  卤代烷基,  $NR^7R^7$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S(O)_m-R^7$ , 和  $C(O)-NR^7R^7$ , 被杂原子取代的  $C_1-C_8$  烷基, 其中所述杂原子选自氮、氧和硫, 且其中所述杂原子可以被选自下述的取代基进一步取代: 氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基, 和  $C_1-C_8$  卤代烷基;

其中每个  $R^7$  独立地选自氢和  $C_1-C_8$  烷基;  $p$  是 1, 2 或 3;  $n$  是 0, 1 或 2; 且  $m$  是 0, 1 或 2。

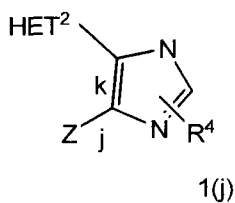
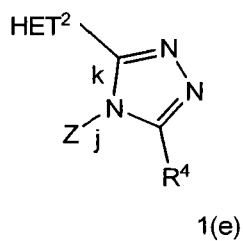
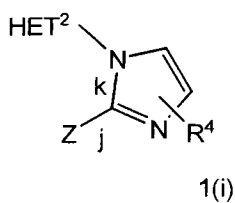
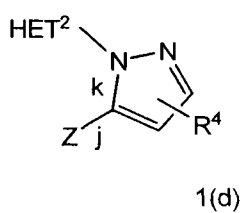
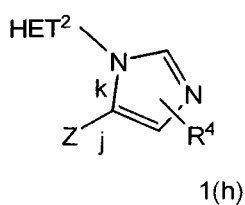
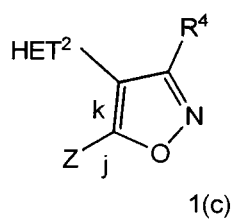
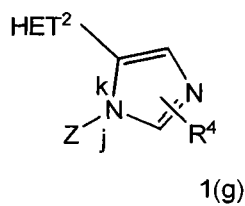
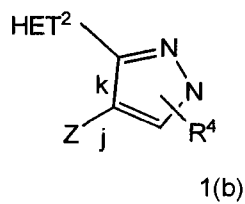
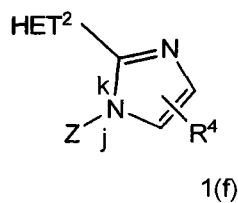
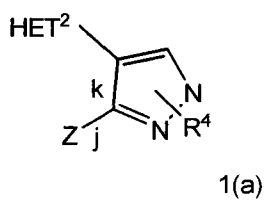
2. 权利要求 1 的化合物, 其中  $HET_1$  是 5 元杂环芳族环。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中  $HET_1$  选自吡唑, 异噁唑, 三唑, 噁唑, 噻唑和咪唑。

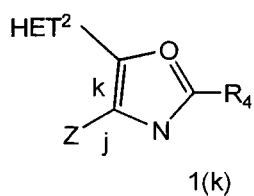
4. 权利要求 1 的化合物, 其中  $HET_2$  选自 4-吡啶基, 4-哒嗪和异噁唑。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中  $HET_2$  是 4-吡啶基。

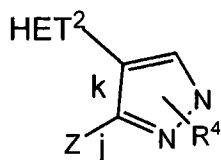
6. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自:



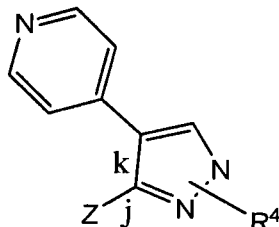
和



7. 权利要求 1 的化合物,其中所述式 I 化合物具有下面的结构:



8. 权利要求 1 的化合物,其中所述式 I 化合物具有下面的结构:

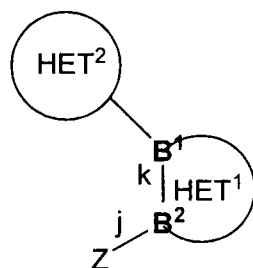


9. 权利要求 1 的化合物,其中 Y 选自碳和氮,条件是,不超过一个 Y 是氮。

10. 权利要求 1 的化合物,其中 X<sup>1</sup> 是碳和 X 是氧。

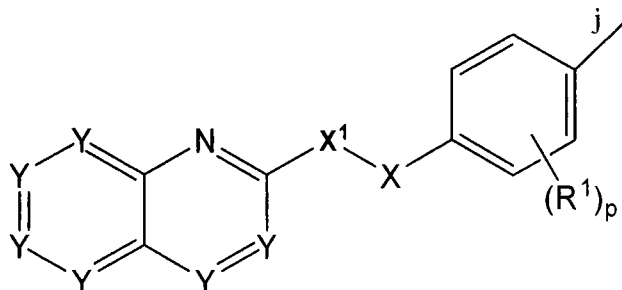
11. 权利要求 1 的化合物,其中所有 Y 都是碳。

12. 式 I 化合物或其可药用盐,



I

其中 Z 是



R<sup>1</sup> 各自独立地选自氢, 卤素, 羟基, 氰基, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 链烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 炔基, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 卤代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, 4-7 元杂环烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷硫基, -NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, -O-CF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>3</sup>, C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, 和被杂原子取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, 其中所述杂原

子选自氮、氧和硫，且其中所述杂原子可以被选自下述的取代基进一步取代：氢， $C_1-C_8$  烷基， $C_3-C_8$  环烷基， $C_2-C_8$  链烯基， $C_2-C_8$  炔基，和  $C_1-C_8$  卤代烷基；

每个  $R^3$  独立地选自氢， $C_1-C_8$  烷基， $C_2-C_8$  链烯基， $C_2-C_8$  炔基， $C_1-C_8$  卤代烷基， $C_3-C_8$  环烷基；

$R^2$  选自氢和  $C_1-C_8$  烷基， $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基， $C_2-C_8$  链烯基， $C_2-C_8$  炔基， $C_1-C_8$  卤代烷基和  $C_3-C_8$  环烷基；

$HET^1$  选自单环杂芳基和双环杂芳基，其中所述单环和双环杂芳基被至少一个  $R^4$  取代；

$R^4$  是  $C_1-C_8$  卤代烷基；

$HET^2$  是单环或双环杂芳基，其中所述单环和双环杂芳基可以被至少一个  $R^5$  取代；

$R^5$  独立地选自卤素，羟基，氰基， $C_1-C_8$  烷基， $C_2-C_8$  链烯基， $C_2-C_8$  炔基， $C_1-C_8$  烷氧基， $C_3-C_8$  环烷基， $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基， $C_1-C_8$  烷硫基， $-NR^7R^7$  和  $C_1-C_8$  卤代烷基；

$B^1$  和  $B^2$  是  $Het^1$  中相邻的原子，它们独立地选自碳和氮；

键  $j$  是  $Z$  和  $B^2$  之间的共价键；

键  $k$  是  $Het^1$  中  $B^1$  和  $B^2$  之间的键；

$X$  和  $X^1$  各自独立地选自氧，硫， $C(R_2)_2$  和  $NR_2$ ；条件是， $X$  或  $X^1$  中至少一个是碳；

$Y$  选自碳和氮，条件是，当  $Y$  是碳时，它被  $R^6$  取代；

其中每个  $R^6$  独立地选自氢，卤素，羟基，氰基， $C_1-C_8$  烷基， $C_2-C_8$  链烯基， $C_2-C_8$  炔基， $C_1-C_8$  烷氧基， $C_3-C_8$  环烷基， $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基， $C_1-C_8$  烷硫基， $C_1-C_8$  卤代烷基， $-NR^7R^7$ ， $-O-CF_3$ ， $-S(O)_m-R^7$ ，和  $C(O)-NR^7R^7$ ，被杂原子取代的  $C_1-C_8$  烷基，其中所述杂原子选自氮、氧和硫，且其中所述杂原子可以被选自下述的取代基进一步取代：氢， $C_1-C_8$  烷基， $C_3-C_8$  环烷基， $C_2-C_8$  链烯基， $C_2-C_8$  炔基，和  $C_1-C_8$  卤代烷基；

其中每个  $R^7$  独立地选自氢和  $C_1-C_8$  烷基； $p$  是 1, 2 或 3； $n$  是 0,

1 或 2; 且 m 是 0, 1 或 2。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自:

2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(2-甲基-4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(2-乙基-4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(1-乙基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

二甲基-(2-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-乙基)-胺;

二甲基-(2-{4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-乙基)-胺;

1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇;

1-{4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇;

2-[4-(2-异丙基-4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(4-吡啶-4-基-异噁唑-5-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(5-吡啶-4-基-噻啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(2-甲基-5-吡啶-4-基-噻啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(2-甲基-6-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]噻啶-7-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(2-甲基-6-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1.5-a]噻啶-7-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(4-哒嗪-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(1-甲基-4-哒嗪-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(2-甲基-4-哒嗪-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[-4-(4-噻啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(4-哒嗪-3-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-[4-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-[2-甲基-4-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-[1-甲基-4-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-[2-甲基-5-(3-甲基-异噁唑-5-基)-咪唑-4-基]-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(2-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基[1, 2, 4]三唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

7-氟-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉盐酸盐;

6-氟-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉盐酸盐;

2-[2-氟-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[2-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[2, 3-二氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[3-氟-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(1-甲基-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(1-甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-甲基-1-[4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基]-丙-2-醇;

2-甲基-1-[4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑

-1-基}-丙-2-醇;

(R)-1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡啶-1-基}-丙-2-醇;

(S)-1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡啶-1-基}-丙-2-醇;

2-[4-(1-异丙基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(1-异丁基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-[1.8]萘啶;

2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉;

2-{2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉;

2-{4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉;

2-{4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉;

2-{4-[1-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉;

二甲基-(4-{1-甲基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-1H-吡啶-4-基}-吡啶-2-基)-胺;

2-[4-(5-吡啶-4-基-吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[2-氯-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[2-氯-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

2-[4-(4-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;

- 2-[4-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉;
- 2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉;
- 2-[4-(2-吡啶-4-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;
- 2-[4-(5-甲基-2-吡啶-4-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;
- 8-甲氧基-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;
- 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮;
- 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹唑啉;
- 2-[3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;
- 4-氟-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;
- 4-甲氧基-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉;
- 二甲基-{2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉-4-基}-胺;
- 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉二-琥珀酸;
- 2-((4-(5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉;
- 2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉;
- 2-((4-(3-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)喹啉;
- 2-((4-(1,3-二甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(1,5-二甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-(1-(4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)乙基)喹啉;

2-((4-(5-(吡啶-4-基)-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(1-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(2-乙基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(2-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉;

和其可药用盐。

14. 权利要求 12 的化合物, 其中所述化合物选自:

2-{4-[-吡啶-4-基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉;

2-{4-[-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉;

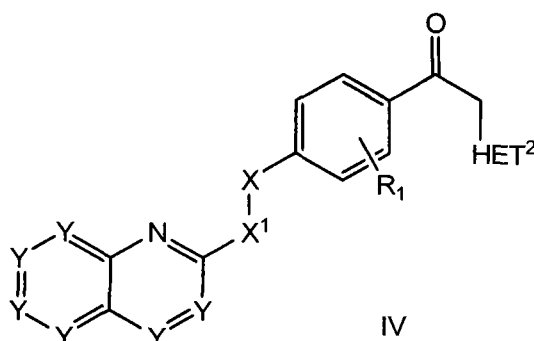
2-{3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉;

2-{3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉;

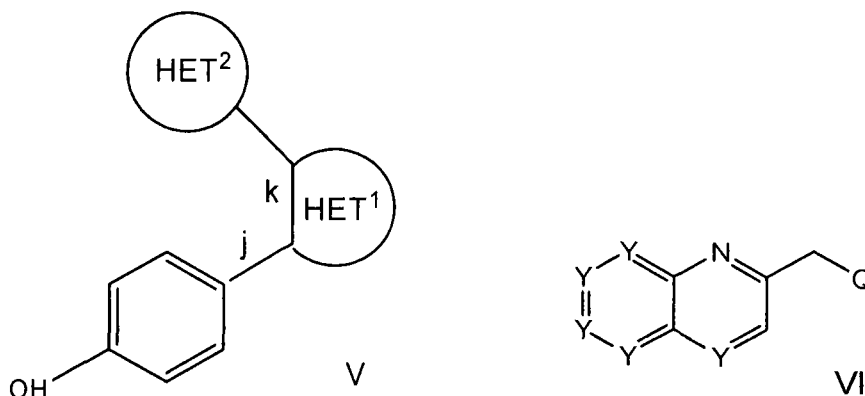
2-{4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉;

和其可药用盐。

15. 制备权利要求 1 的式 I 化合物的方法，其包括下述步骤，使式 IV 化合物与二甲氧基甲基-二甲基胺和胍或取代的胍反应



16. 制备权利要求 1 的式 I 化合物的方法，其包括下述步骤，使式 V 化合物与式 VI 化合物反应



其中 Q 是羟基或卤素。

17. 用于治疗下述病症的药物组合物：精神障碍，妄想性精神障碍和药物诱发的精神病；焦虑症，运动障碍，心境障碍，神经变性障碍，肥胖，和药瘾，其包含对于治疗所述障碍或病症有效的量的根据权利要求 1 或权利要求 12 的式 I 化合物。

18. 治疗选自下述的病症的方法：精神障碍，妄想性精神障碍和药物诱发的精神病；焦虑症，运动障碍，心境障碍，肥胖，和神经变性障碍，该方法包括施用有效地治疗所述病症的量的权利要求 1 或权利要求 12 的化合物。

19. 权利要求 18 的方法，其中所述病症选自：痴呆、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆、酒精性痴呆或其他药物相关性痴呆、与颅内肿瘤或脑创伤有关的痴呆、与亨廷顿氏病或帕金森氏病有关的痴呆、或

者 AIDS 相关性痴呆；谵妄；遗忘症；创伤后紧张性精神障碍；精神发育迟缓；学习障碍，例如阅读障碍、数学障碍或书写表达障碍；注意涣散/多动症；衰老相关性认知减退，轻微、中度或严重型重症抑郁发作；躁狂性或混合性情绪发作；轻躁狂性情绪发作；伴有非典型特征的抑郁发作；伴有忧郁特征的抑郁发作；伴有紧张特征的抑郁发作；产后开始的情绪发作；中风后抑郁；重症抑郁症；精神抑郁症；轻症抑郁症；经前期烦躁不安性精神障碍；精神分裂症的精神病后抑郁症；叠加在精神病性精神障碍上的重症抑郁症，包含妄想性精神障碍或精神分裂症；双相性精神障碍，包含 I 型双相性精神障碍，II 型双相性精神障碍，循环情感性精神障碍，帕金森氏病；亨廷顿氏舞蹈病；痴呆，阿尔茨海默病，多梗塞性痴呆，AIDS 相关性痴呆，Fronto temporal 痴呆；与脑外伤有关的神经变性；与中风有关的神经变性；与脑梗死有关的神经变性；低血糖诱发的神经变性；与癫痫发作有关的神经变性；与神经毒素中毒有关的神经变性；多系统萎缩，妄想型、分裂型、紧张型、分化不良型或残余型；精神分裂症样精神障碍；妄想型或抑郁型情感分裂性精神障碍；妄想性精神障碍；物质诱发的精神障碍，酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻剂、肥胖、吸入剂、类阿片或苯环利定诱发的精神病；妄想型人格障碍；和分裂型人格障碍。

20. 治疗下述病症的方法：精神障碍，妄想性精神障碍和药物诱发的精神病；焦虑症，运动障碍，心境障碍，神经变性障碍，肥胖，和药瘾，该方法包括施用有效抑制 PDE10 的量的权利要求 1 或权利要求 12 的化合物。

## 杂芳族喹啉化合物及其作为 PDE10 抑制剂的用途

### 发明领域

本发明涉及用作有效的磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂的杂芳族化合物。本发明也涉及作为 PDE10 的选择性抑制剂的化合物。本发明还涉及用于制备这种化合物的中间体；包含这种化合物的药物组合物；和这种化合物在治疗某些中枢神经系统 (CNS) 或其它病症的方法中的应用。本发明还涉及治疗神经变性病和精神障碍的方法，例如精神病和包含认知缺陷作为症状的病症。

### 发明背景

磷酸二酯酶 (PDE) 是一类胞内酶，其参与将核苷酸环磷腺苷 (cAMP) 和环磷鸟苷 (cGMP) 水解成它们各自的单磷酸核苷酸。环核苷酸 cAMP 和 cGMP 分别由腺苷酸环化酶和鸟苷酸环化酶合成，并用作几个细胞途径的第二信使。

cAMP 和 cGMP 起胞内第二信使的作用，调节许多胞内过程，尤其是在中枢神经系统的神经元中。在神经元中，这包括激活 cAMP 和 cGMP-依赖性激酶，随后磷酸化参与突触传递的急性调节以及神经元分化和存活的蛋白。环核苷酸信号传递的复杂性，由参与 cAMP 和 cGMP 的合成和降解的酶的分子多样性指示。存在至少 10 个腺苷酸环化酶家族，2 个鸟苷酸环化酶家族和 11 个磷酸二酯酶家族。而且，已知不同类型的神经元会表达这些类别中的每一种的多种同工酶，存在特定神经元中的不同同工酶的区室化和功能特异性的良好证据。

调节环核苷酸信号传递的基本机理是通过磷酸二酯酶-催化的环核苷酸分解代谢。存在由 21 个不同基因编码的 11 个已知 PDE 家族。每个基因通常生成多个剪接变体，这进一步加强了同工酶多样性。基于环核苷酸底物特异性、调节机理和对抑制剂的敏感性，可以在功能

上区分 PDE 家族。而且, PDE 在生物中有差别地表达, 包括在中枢神经系统中。作为这些不同的酶活性和定位的结果, 不同的 PDE 同工酶可以服务于不同的生理功能。而且, 可以选择性地抑制不同 PDE 家族或同工酶的化合物, 可以提供特定的治疗效果, 更少的副作用, 或二者。

基于基本氨基酸序列和不同酶活性, 将 PDE10 鉴别为独特家族。EST 数据库的同源性筛选揭示, 小鼠 PDE10A 是 PDE 的 PDE10 家族的第一个成员 (Fujishige 等, *J. Biol. Chem.* 274:18438-18445, 1999; Loughney, K. 等, *Gene* 234:109-117, 1999)。还已经克隆了鼠同源物 (Soderling, S. 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:7071-7076, 1999), 并已经鉴别了大鼠和人基因的 N-末端剪接变体 (Kotera, J. 等, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 261:551-557, 1999; Fujishige, K. 等, *Eur. J. Biochem.* 266:1118-1127, 1999)。在物种间存在高度的同源性。小鼠 PDE10A1 是一种 779 氨基酸蛋白, 它会将 cAMP 和 cGMP 分别水解成 AMP 和 GMP。PDE10 对 cAMP 的亲合力 ( $K_m = 0.05 \mu\text{M}$ ) 大于对 cGMP 的亲合力 ( $K_m = 3 \mu\text{M}$ )。但是, 对 cGMP 的  $V_{max}$  比对 cAMP 大大约 5-倍, 已经暗示着 PDE10 是独特的 cAMP-抑制的 cGMP 酶 (Fujishige 等, *J. Biol. Chem.* 274:18438-18445, 1999)。

与以前鉴别的 PDE 家族相比, PDE 10 家族的多肽表现出更低程度的序列同源性, 且已经证实对某些已知对其它 PDE 家族特异性的抑制剂不敏感。美国专利号 6,350,603, 以参见方式并入本文。

相对于其它 PDE 家族, PDE10 也独特地集中在哺乳动物中。PDE10 的 mRNA 仅仅在睾丸和脑中高度表达 (Fujishige, K. 等, *Eur J Biochem.* 266:1118-1127, 1999; Soderling, S. 等, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96:7071-7076, 1999; Loughney, K. 等, *Gene* 234:109-117, 1999)。这些初步的研究表明, 在脑中, PDE10 的表达在纹状体 (尾状核和壳核), 伏核和嗅结节中最高。最近, 对 PDE10 mRNA (Seeger, T. F. 等, *Abst. Soc. Neurosci.* 26:345.10, 2000) 和 PDE10 蛋白 (Menniti, F. S., Stick, C. A., Seeger, T. F., 和 Ryan, A. M., *Immunohistochemical*

localization of PDE10 in the rat brain. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001) 在啮齿动物脑中的表达模式进行了详细分析。

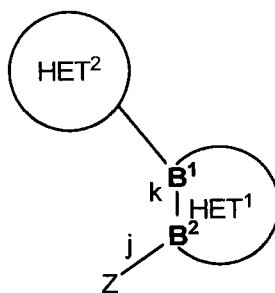
已经报道了 PDE 抑制剂的许多种治疗用途，包括阻塞性肺病，变态反应，高血压，心绞痛，充血性心力衰竭，抑郁和勃起机能障碍 (WO 01/41807 A2, 以参见方式并入本文)。

基于对 PDE 相关的 cGMP 活性的抑制，已经公开了选择的苯并咪唑和相关的杂环化合物在治疗缺血性心脏病中的应用。美国专利 5,693,652, 以参见方式并入本文。

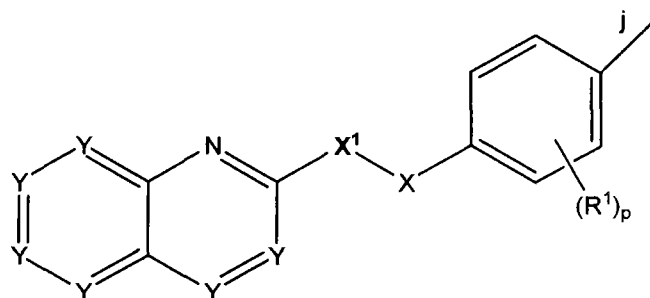
美国专利申请公开号 2003/0032579 公开了用选择性 PDE10 抑制剂罂粟碱治疗某些神经病和精神病的方法。更具体地，该方法涉及精神障碍例如精神分裂症，妄想性精神障碍和药物诱发的精神病；涉及焦虑症例如惊恐性和强迫性障碍；并涉及运动障碍，包括帕金森氏病和亨廷顿氏舞蹈病。

### 发明概述

本发明提供了式 I 化合物或其可药用盐，



其中 Z 是



$R^1$  各自独立地选自氢, 卤素, 羟基, 氰基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  烷氧基,  $C_1-C_8$  卤代烷基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基, 4-7 元杂环烷基,  $C_1-C_8$  烷硫基,  $-NR^3R^3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S(O)_n-R^3$ ,  $C(O)-NR^3R^3$ , 和被杂原子取代的  $C_1-C_8$  烷基, 其中所述杂原子选自氮、氧和硫, 且其中所述杂原子可以被选自下述的取代基进一步取代: 氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基, 和  $C_1-C_8$  卤代烷基;

每个  $R^3$  独立地选自氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  卤代烷基,  $C_3-C_8$  环烷基;

$R^2$  选自氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  卤代烷基和  $C_3-C_8$  环烷基;

$HET^1$  选自单环杂芳基和双环杂芳基, 其中所述单环和双环杂芳基可以任选地被至少一个  $R^4$  取代; 且

$R^4$  选自卤素, 羟基, 氰基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  烷氧基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基,  $C_1-C_8$  烷硫基, 和被选自  $-OR^8$ ,  $-NR^8R^8$ , 和  $-SR^8$  的取代基取代的  $C_1-C_8$  烷基, 其中  $R^8$  独立地选自氢和  $C_1-C_8$  烷基

$HET^2$  是单环或双环杂芳基, 其中所述单环和双环杂芳基任选地被至少一个  $R^5$  取代, 条件是,  $HET^2$  不是四唑;

$R^5$  独立地选自卤素, 羟基, 氰基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  烷氧基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基,  $C_1-C_8$  烷硫基,  $-NR^7R^7$  和  $C_1-C_8$  卤代烷基;

$B^1$  和  $B^2$  是  $Het^1$  中相邻的原子, 它们独立地选自碳和氮;

键  $j$  是  $Z$  和  $B^2$  之间的共价键;

键  $k$  是  $Het^1$  中  $B^1$  和  $B^2$  之间的共价键;

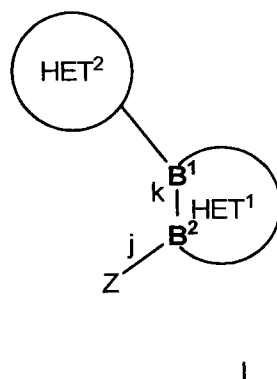
$X$  和  $X^1$  各自独立地选自氧, 硫,  $C(R_2)_2$  和  $NR_2$ ; 条件是,  $X$  或  $X^1$  中至少一个是碳;

$Y$  选自碳和氮, 条件是, 当  $Y$  是碳时, 它被  $R^6$  取代;

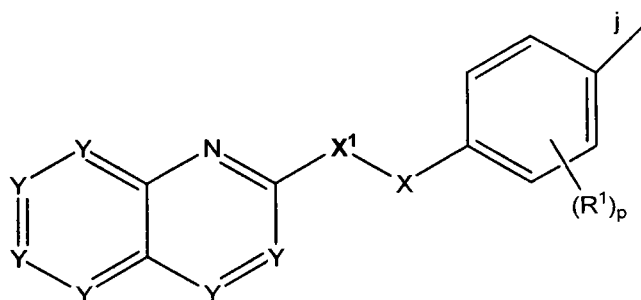
其中每个  $R^6$  独立地选自氢, 卤素, 羟基, 氰基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  烷氧基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基,  $C_1-C_8$  烷硫基,  $C_1-C_8$  卤代烷基,  $-NR^7R^7$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S(O)_m-R^7$ , 和  $C(O)-NR^7R^7$ , 被杂原子取代的  $C_1-C_8$  烷基, 其中所述杂原子选自氮、氧和硫, 且其中所述杂原子可以被选自下述的取代基进一步取代: 氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基, 和  $C_1-C_8$  卤代烷基;

其中每个  $R^7$  独立地选自氢和  $C_1-C_8$  烷基;  $p$  是 1, 2 或 3;  $n$  是 0, 1 或 2; 且  $m$  是 0, 1 或 2.

在另一个实施方案中, 本发明提供了式 I 化合物或其可药用盐;



其中  $Z$  是



$R^1$  各自独立地选自氢, 卤素, 羟基, 氰基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链

烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  烷氧基,  $C_1-C_8$  卤代烷基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基, 4-7 元杂环烷基,  $C_1-C_8$  烷硫基,  $-NR^3R^3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S(O)_n-R^3$ ,  $C(O)-NR^3R^3$ , 和被杂原子取代的  $C_1-C_8$  烷基, 其中所述杂原子选自氮、氧和硫, 且其中所述杂原子可以被选自下述的取代基进一步取代: 氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基, 和  $C_1-C_8$  卤代烷基;

每个  $R^3$  独立地选自氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  卤代烷基,  $C_3-C_8$  环烷基;

$R^2$  选自氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_1-C_8$  卤代烷基和  $C_3-C_8$  环烷基;

$HET^1$  选自单环杂芳基和双环杂芳基, 其中所述单环和双环杂芳基可以任选地被至少一个  $R^4$  取代;

$R^4$  选自  $C_1-C_8$  卤代烷基;

$HET^2$  是单环或双环杂芳基, 其中所述单环和双环杂芳基可以被至少一个  $R^5$  取代;

$R^5$  独立地选自卤素, 羟基, 氰基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  烷氧基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基,  $C_1-C_8$  烷硫基,  $-NR^7R^7$ , 和  $C_1-C_8$  卤代烷基;

$B^1$  和  $B^2$  是  $Het^1$  中相邻的原子, 它们独立地选自碳和氮;

键  $j$  是  $Z$  和  $B^2$  之间的共价键;

键  $k$  是  $Het^1$  中  $B^1$  和  $B^2$  之间的键;

$X$  和  $X^1$  各自独立地选自氧, 硫,  $C(R_2)_2$  和  $NR_2$ , 条件是,  $X$  或  $X^1$  中至少一个是碳;

$Y$  选自碳和氮, 条件是, 当  $Y$  是碳时, 它被  $R^6$  取代;

其中每个  $R^6$  独立地选自氢, 卤素, 羟基, 氰基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $C_1-C_8$  烷氧基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_3-C_8$  环烷基- $C_1-C_8$  烷基,  $C_1-C_8$  烷硫基,  $C_1-C_8$  卤代烷基,  $NR^7R^7$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S(O)_m-R^7$ , 和  $C(O)-NR^7R^7$ , 被杂原子取代的  $C_1-C_8$  烷基, 其中所述杂原子选自氮、氧和硫, 且其中所述杂原子可以被选自下述的取代基进一步取代: 氢,

$C_1-C_8$  烷基,  $C_3-C_8$  环烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基, 和  $C_1-C_8$  卤代烷基;

其中每个  $R^7$  独立地选自氢和  $C_1-C_8$  烷基;  $p$  是 1, 2 或 3;  $n$  是 0, 1 或 2, 且  $m$  是 0, 1 或 2。

在本发明的一个方面,  $Y$  选自碳和氮, 条件是, 不超过一个  $Y$  是氮。

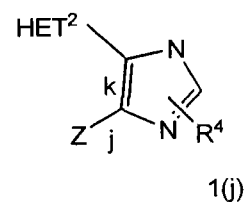
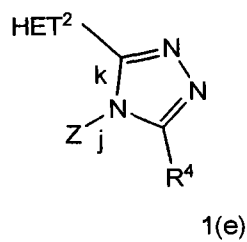
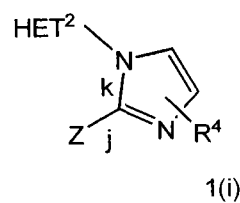
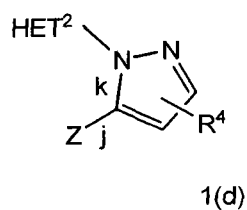
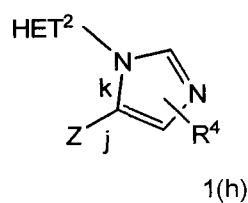
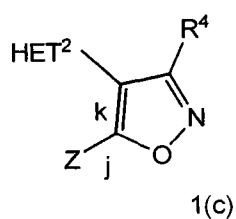
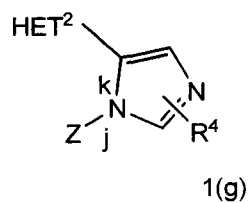
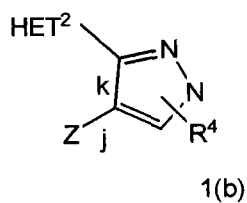
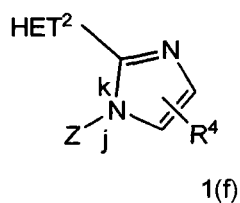
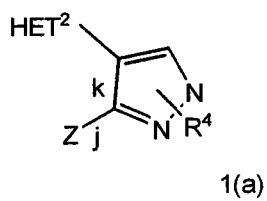
在本发明的另一个方面,  $X^1$  是碳和  $X$  是氧。

在本发明的另一个方面, 所有  $Y$  都是碳(即, 杂芳基是喹啉)。

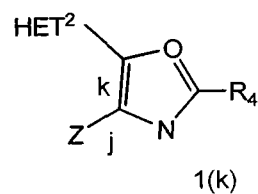
本发明也提供了式 I 化合物或其可药用盐, 其中  $HET^1$  是 5 元杂芳基。优选地,  $HET^1$  选自吡唑, 异噁唑, 三唑, 噁唑, 噻唑和咪唑。

本发明也提供了亚属, 其为式 I 的  $HET^2$  提供环成员数, 其中  $HET^2$  选自 4-吡啶基, 4-哒嗪和异噁唑。更优选地,  $HET^2$  是 4-吡啶基。

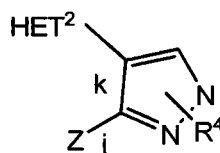
在一个优选的实施方案中, 本发明涉及式 I(a)-I(k) 的化合物:



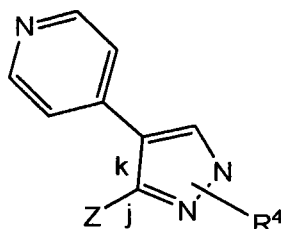
和



其中  $j$ ,  $k$ ,  $Z$ ,  $HET^2$  和  $R^4$  如上面所定义。更优选地, 式 I 化合物具有下面的一般结构:



最优选地，式 I 化合物具有下面的一般结构：



在上面式 I 化合物的另一个方面，HET<sup>1</sup> 不是四唑。

式 I 化合物可以具有光学中心，因此可以存在不同的对映体和非对映体构型。本发明包括这种式 I 化合物的所有对映体、非对映体和其它立体异构体，以及消旋化合物和消旋混合物和其立体异构体的其它混合物。

式 I 化合物的可药用盐包括其酸加成盐和碱盐。

合适的酸加成盐由可以形成无毒盐的酸制成。实例包括，但不限于，乙酸盐，己二酸盐，天冬氨酸盐，苯甲酸盐，苯磺酸盐，碳酸氢盐/碳酸盐，重硫酸盐/硫酸盐，硼酸盐，樟脑磺酸盐，柠檬酸盐，环己烷氨磺酸盐，乙二磺酸盐，乙磺酸盐，甲酸盐，延胡索酸盐，羟苯酰苯酸盐，葡糖酸盐，葡萄糖醛酸，六氟磷酸盐，羟苯酰苯酸盐，盐酸盐/氯化物，氢溴酸盐/溴化物，氢碘酸盐/碘化物，羟乙基磺酸盐，乳酸盐，苹果酸盐，马来酸盐，丙二酸盐，扁桃酸盐，甲磺酸盐，甲基硫酸盐，萘酸盐，2-萘磺酸盐，烟酸盐，硝酸盐，乳清酸盐，草酸盐，棕榈酸盐，扑酸盐，磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐，焦谷氨酸盐，水杨酸盐，糖二酸盐，硬脂酸盐，琥珀酸盐，磺酸盐，锡酸盐，酒石酸盐，甲苯磺酸盐，三氟乙酸盐和 xinofoate 盐。

合适的碱盐由可以形成无毒盐的碱制成。实例包括，但不限于，铝，精氨酸，苜星青霉素 G，钙，胆碱，二乙胺，二乙醇胺，甘氨酸，赖氨酸，镁，葡甲胺，环匹罗司乙醇胺，钾，钠，氨基丁三醇和锌盐。

也可以制备酸和碱的半盐，例如，半硫酸盐和半钙盐。

关于合适的盐的综述，见 Stahl 和 Wermuth 的 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, 2002)。

通过下述三种方法中的一种或多种，可以制备式 I 化合物的可药用盐：

(i) 使式 I 化合物与希望的酸或碱反应；

(ii) 使用希望的酸或碱，从式 I 化合物的合适前体去除酸或碱不稳定的保护基，或使合适的环状前体例如内酯或内酰胺开环；或

(iii) 通过与适当酸或碱的反应，或借助于合适的离子交换柱，将式 I 化合物的一种盐转化成另一种盐。

所有 3 种反应典型地在溶液中进行。得到的盐可以沉淀出来，并通过过滤进行收集，或可以通过蒸发溶剂进行回收。得到的盐的离子化程度，可以从完全离子化至几乎不离子化。

本发明的化合物可以以连续固态存在，从完全无定形至完全晶体。术语‘无定形’指这样的状态，其中所述材料在分子水平缺少长程有序，且根据温度，可以表现出固体或液体的物理性能。典型地，这样的材料不会产生特征性 X 射线衍射图样，并且尽管表现出固体的性能，但更正式地描述为液体。加热后，发生从固体向液体性能的改变，其特征在于状态的改变，通常第二级（‘玻璃态化’）。术语‘晶体’指一种固相，其中所述材料在分子水平具有规则有序的内部结构，并产生具有确定峰的特征性 X 射线衍射图样。当充分加热时，这样的材料也会表现出液体的性能，但从固体向液体的改变的特征在于相变，通常第一级（‘熔点’）。

本发明的化合物也可以以未溶剂化的和溶剂化的形式存在。术语‘溶剂化物’在本文中用于描述分子复合物，其包含本发明的化合物和一种或多种可药用溶剂分子，例如，乙醇。当所述溶剂是水时，使用术语‘水合物’。

目前接受的关于有机水合物的分类系统是这样的，它定义了隔离

位点、通道或金属离子配位水合物-参见 K. R. Morris 的 *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)。隔离位点水合物是这样的,其中通过插入有机分子来避免水分子彼此的直接接触。在通道水合物中,水分子位于晶格通道中,它们在这里接近其它水分子。在金属离子配位水合物中,水分子结合到金属离子上。

当溶剂或水紧密结合时,复合物会具有明确定义的独立于湿度的化学计量。但是,当溶剂或水微弱结合时,如在通道溶剂化物和吸湿性化合物中,水/溶剂含量将依赖于湿度和干燥条件。在这样的情况下,通常是非化学计量。

当处于合适条件时,本发明的化合物也可以以介晶态(介晶相或液晶)存在。介晶态是真实的晶体状态和真实的液体状态(熔化物或溶液)之间的中间状态。将温度改变导致的介晶现象产生描述为‘热致的’,并将加入第二种组分(例如水或另一种溶剂)引起的介晶现象产生描述为‘溶致的’。将具有形成溶致介晶相的潜力的化合物描述为‘两亲的’,且由具有离子型(例如 $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$ , 或 $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ )或非离子型(例如 $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ )极性头基团的分子组成。更多的信息,参见 N. H. Hartshorne 和 A. Stuart 的 *Crystals and the Polarizing Microscope* by, 第4版(Edward Arnold, 1970)。

在下文中,提及的式 I 化合物都包括其盐、溶剂化物、多组分复合物和液晶,及其盐的溶剂化物、多组分复合物和液晶。

本发明的化合物包括上文定义的式 I 化合物,包括其所有多晶型物和晶癖、在下文定义的前药和异构体(包括光学的、几何的和互变的异构体)和同位素标记的式 I 化合物。

如指出的,所谓的式 I 化合物‘前药’也在本发明的范围内。因而,式 I 化合物的某些自身具有微弱的或没有药理学活性的衍生物,当施用于身体内或上时,可以转化成具有希望的活性的式 I 化合物,例如,通过水解裂解。这样的衍生物称作‘前药’。关于使用前药的其它信息,可以参见 *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14,

ACS Symposium Series (T. Higuchi 和 W. Stella) 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)。

例如, 通过用本领域技术人员已知为‘前基团’的某些基团替换式 I 化合物中存在的适当官能团, 如例如 H. Bundgaard 的 Design of Prodrugs (Elsevier, 1985) 所述, 可以生产根据本发明的前药。

根据本发明的前药的有些实例包括, 但不限于,

(i) 当式 I 化合物含有羧酸官能团 ( $-\text{COOH}$ ) 时, 它的酯, 例如, 其中式 (I) 化合物的羧酸官能团的氢被替换为 ( $\text{C}_1-\text{C}_8$ ) 烷基的化合物;

(ii) 当式 I 化合物含有醇官能团 ( $-\text{OH}$ ) 时, 它的醚, 例如, 其中式 I 化合物的醇官能团的氢被替换为 ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) 烷酰氧基甲基的化合物; 和

(iii) 当式 I 化合物含有伯或仲氨基官能团 ( $-\text{NH}_2$  或  $-\text{NHR}$ , 其中  $\text{R} \neq \text{H}$ ) 时, 它的酰胺, 例如, 这样的化合物, 其中根据不同的情况, 式 I 化合物的氨基官能团的一个或两个氢被替换为 ( $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ ) 烷酰基。

在前述文献中, 可以发现根据前述实例的替代基团的其它实例和其它类型前药的实例。

此外, 某些式 I 化合物本身可以作为其它式 I 化合物的前药。

在本发明的范围内, 也包括式 I 化合物的代谢产物, 也就是说, 在施用药物后体内产生的化合物。根据本发明的代谢产物的有些实例包括, 但不限于,

(i) 当式 I 化合物含有甲基时, 它的羟甲基衍生物 ( $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ ):

(ii) 当式 I 化合物含有烷氧基时, 它的羟基衍生物 ( $-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$ );

(iii) 当式 I 化合物含有叔氨基时, 它的仲氨基衍生物 ( $-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$  或  $-\text{NHR}^2$ );

(iv) 当式 I 化合物含有仲氨基时, 它的伯氨基衍生物 ( $-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$ );

(v) 当式 I 化合物含有苯基时, 它的苯酚衍生物 ( $-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$ );

和

(vi) 当式 I 化合物含有酰胺基时, 它的羧酸衍生物 ( $-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$ );

(vii) 当化合物含有芳族氮原子或叔脂族胺官能团时, 它的 N-氧化物衍生物。

具有叔胺官能团形式的氮原子的式 I 化合物可以进一步被氧取代 (即, N-氧化物);

含有一个或多个不对称碳原子的式 I 化合物, 可以作为两种或多种立体异构体存在。当式 I 化合物含有链烯基或亚烯基时, 几何的顺式/反式 (或 Z/E) 异构体是可能的。当结构异构体可通过低能垒互变时, 可以发生互变异构现象 ('互变异构')。这可以是含有例如亚氨基、酮基、或肟基的式 I 化合物的质子互变异构形式, 或含有芳族基团的化合物的所谓的化合价互变异构。由此, 单一化合物可以表现出超过一种类型的异构现象。

在本发明的范围内, 包括式 I 化合物的所有立体异构体、几何异构体和互变异构体形式, 包括会表现出超过一种类型的异构现象的化合物, 和其中的一种或多种的混合物。也包括酸加成盐或碱盐, 其中平衡离子是旋光的, 例如, *d*-乳酸盐或 *l*-赖氨酸盐, 或消旋的, 例如, *dl*-酒石酸盐或 *dl*-精氨酸盐。

通过本领域技术人员熟知的常规技术, 例如, 色谱和分步结晶, 可以分离顺式/反式异构体。

用于制备/分离单个对映体的常规技术包括, 从合适的光学纯的前体手性合成, 或拆分外消旋化合物 (或盐或衍生物的消旋化合物), 例如, 使用手性高压液相色谱 (HPLC)。

或者, 外消旋化合物 (或消旋前体) 可以与合适的光学活性化合物反应, 例如醇, 或在式 I 化合物含有酸性或碱性基团的情况下, 与碱或酸反应, 例如 1-苯乙胺或酒石酸。通过色谱和/或分步结晶, 可以分离得到的非对映体混合物, 并通过技术人员熟知的方式, 将一种或两种非对映异构体转化成相应的纯对映体。

使用色谱, 典型地 HPLC, 在不对称树脂上, 使用由烃 (典型地,

庚烷或己烷)组成的流动相,其含有 0-50 体积%的异丙醇,典型地 2%-20%,和 0-5 体积%的烷基胺,典型地 0.1% 二乙胺,可以以对映体富集的形式得到本发明的手性化合物(和其手性前体)。浓缩洗脱物,得到富集的混合物。

当任意的外消旋化合物结晶时,可能得到两种不同类型的晶体。第一类是上面提到的消旋化合物(真实的外消旋化合物),其中生成一种同性形式的晶体,其含有等摩尔量的两种对映体。第二类是消旋混合物或聚集物,其中生成等摩尔量的两种形式的晶体,各自包含单一对映体。

尽管存在于消旋混合物中的两种晶体形式具有相同的物理性质,与真实的外消旋化合物相比,它们可能具有不同的物理性质。通过本领域技术人员已知的常规技术,可以分离消旋混合物-参见,例如, E. L. Eliel 和 S. H. Wilen 的 *Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley, 1994)。

本发明包括所有可药用同位素标记的式 I 化合物,其中一个或多个原子被替换为具有相同原子数的原子,但是其原子量或质量数不同于在自然界中占优势的原子量或质量数。

适合包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括,但不限于,氢的同位素,例如  $^2\text{H}$  和  $^3\text{H}$ , 碳的同位素,例如  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  和  $^{14}\text{C}$ , 氯的同位素,例如  $^{36}\text{Cl}$ , 氟的同位素,例如  $^{18}\text{F}$ , 碘的同位素,例如  $^{123}\text{I}$  和  $^{125}\text{I}$ , 氮的同位素,例如  $^{13}\text{N}$  和  $^{15}\text{N}$ , 氧的同位素,例如  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  和  $^{18}\text{O}$ , 磷的同位素,例如  $^{32}\text{P}$ , 和硫的同位素,例如  $^{35}\text{S}$ 。

某些同位素标记的式 I 化合物,例如,掺入放射性同位素的那些,可以用于药物和/或底物组织分布研究中。放射性同位素氚,即  $^3\text{H}$ , 和碳-14,即  $^{14}\text{C}$ , 特别适用于该目的,因为它们容易掺入和方便的检测方式。

用更重的同位素(例如氘,即  $^2\text{H}$ )置换,可以产生某些治疗益处,其源自更大的代谢稳定性,例如,提高的体内半衰期或减少的剂量需求,因而在有些情况下可以是优选的。

用正电子发射同位素（例如  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  和  $^{13}\text{N}$ ）置换，可以用于正电子发射断层扫描 (PET) 研究中，用于检查底物受体占据。

通过本领域技术人员已知的常规技术，或通过与在下面的实施例和制备中所述的方法类似的方法，使用适当的核素标记的试剂替代以前采用的未标记的试剂，通常可以制备核素标记的式 I 化合物。

根据本发明的可药用溶剂化物包括这样的化合物，其中结晶的溶剂可以被同位素地置换，例如  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $d_6$ -丙酮,  $d_6$ -DMSO。

本发明的特定实施方案包括在下面的实施例中示例的化合物，和它们的可药用盐，复合物，溶剂化物，多晶型物，立体异构体，代谢产物，前药，和其它衍生物；

本发明也涉及用于治疗某些精神障碍和状况的药物组合物，例如精神分裂症，妄想性精神障碍和药物诱发的精神病；焦虑症例如惊恐性和强迫性障碍；以及运动障碍，包括帕金森氏病和亨廷顿氏舞蹈病，其包含能有效地抑制 PDE 10 的量的式 I 化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及用于治疗精神障碍和状况的药物组合物，例如精神分裂症，妄想性精神障碍和药物诱发的精神病；焦虑症例如惊恐性和强迫性障碍；以及运动障碍，包括帕金森氏病和亨廷顿氏舞蹈病，其包含能有效地治疗所述障碍或状况的量的式 I 化合物。

根据本发明可以治疗的精神障碍的实例包括，但不限于，精神分裂症，例如妄想型，分裂型，紧张型，分化不良型，或残余型；精神分裂症样精神障碍；情感分裂性精神障碍，例如妄想型或抑郁型；妄想性精神障碍；物质诱发的精神障碍，例如酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、类阿片或苯环利定诱发的精神病；妄想型人格障碍；和分裂型人格障碍。

根据本发明可以治疗的运动障碍的实例包括，但不限于选自，亨廷顿氏舞蹈病和与多巴胺激动剂治疗有关的运动障碍，帕金森氏病，腿多动综合征，和特发性震颤。

根据本发明可以治疗的其它病症是强迫性障碍，图雷特综合征和

其它抽动障碍。

在另一个实施方案中，本发明涉及治疗哺乳动物的焦虑病症或状况的方法，该方法包含，给所述哺乳动物施用能有效地抑制 PDE 10 的量的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗哺乳动物的焦虑病症或状况的方法，该方法包含，给所述哺乳动物施用能有效地治疗所述病症或状况的量的式 I 化合物。

根据本发明可以治疗的焦虑症的实例包括，但不限于，惊恐性障碍；广场恐怖症；特异性恐怖；社交恐怖症；强制性障碍；创伤后紧张性精神障碍；急性应激障碍；和泛化性焦虑症。

本发明还提供了治疗哺乳动物（包括人）的药瘾（例如酒精、苯丙胺、可卡因或阿片成瘾）的方法，该方法包含，给所述哺乳动物施用能有效治疗药瘾的量的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗哺乳动物（包括人）的药瘾（例如酒精、苯丙胺、可卡因或阿片成瘾）的方法，该方法包含，给所述哺乳动物施用能有效抑制 PDE10 的量的式 I 化合物。

本文中使用的“药瘾”指对药物的异常渴望，其特征通常是有动机的激动，如获取渴望的药物的强迫行为，和激烈的药瘾的发作。

本发明还提供了治疗哺乳动物（包括人）的包含注意力和/或认知缺陷为症状的病症的方法，该方法包含，给所述哺乳动物施用能有效地治疗所述病症的量的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗哺乳动物（包括人）的包含注意力和/或认知缺陷为症状的病症或状况的方法，该方法包含，给所述哺乳动物施用能有效地抑制 PDE10 的量的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗哺乳动物（包括人）的包含注意力和/或认知缺陷为症状的病症或状况的方法，该方法包含，给所述哺乳动物施用能有效地治疗所述病症或状况的量的式 I 化合物。

本文在“包含注意力和/或认知缺陷为症状的病症”中使用的短语“注意力和/或认知缺陷”指，相对于相同总体年龄群体内的其它个体，

特定个体的一种或多种认知方面的低于正常的功能，例如记忆、智力、或学习和逻辑能力。“注意力和/或认知缺陷”也指任何特定个体在一种或多种认知方面的功能的减退，例如在衰老相关性认知减退中发生的。

根据本发明可以治疗的包含注意力和/或认知缺陷为症状的病症的实例有痴呆，例如阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆、酒精性痴呆或其他药物相关性痴呆、与颅内肿瘤或脑创伤有关的痴呆、与亨廷顿氏病或帕金森氏病有关的痴呆、或者 AIDS 相关性痴呆；谵妄；遗忘症；创伤后紧张性精神障碍；精神发育迟缓；学习障碍，例如阅读障碍、数学障碍、或书写表达障碍；注意涣散/多动症；和衰老相关性认知减退。

本发明也提供了治疗哺乳动物（包括人）的心境障碍或情感发作的方法，其包含，给所述哺乳动物施用能有效治疗所述障碍或发作的量的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗哺乳动物（包括人）的心境障碍或情感发作的方法，其包含，给所述哺乳动物施用能有效地抑制 PDE10 的量的式 I 化合物。

根据本发明可以治疗的心境障碍和情感发作的实例包括，但不限于，轻微、中度或严重型重症抑郁发作、躁狂性或混合性情绪发作、轻躁狂性情绪发作；伴有非典型特征的抑郁发作；伴有忧郁特征的抑郁发作；伴有紧张特征的抑郁发作；产后开始的情绪发作；中风后抑郁；重症抑郁症；精神抑郁症；轻症抑郁症；经前期烦躁不安性精神障碍；精神分裂症的精神病后抑郁症；叠加在精神病性精神障碍上的重症抑郁症，如妄想性精神障碍或精神分裂症；双相性精神障碍，如 I 型双相性精神障碍，II 型双相性精神障碍，和循环情感性精神障碍。

本发明还提供了治疗哺乳动物（包括人）的神经变性障碍或状况的方法，该方法包含，给所述哺乳动物施用能有效地治疗所述障碍或状况的量的式 I 化合物。

本发明还提供了治疗哺乳动物（包括人）的神经变性障碍或状况

的方法，该方法包含，给所述哺乳动物施用能有效地抑制 PDE10 的量的式 I 化合物。

如本文所使用的，且除非另有说明，“神经变性障碍或状况”指中枢神经系统神经元的机能障碍和/或死亡造成的病症或状况。通过施用试剂，所述试剂能预防处于这些病症或状况的危险中的神经元的机能障碍或死亡，和/或以补偿由处于危险中的神经元的机能障碍或死亡造成的功能丧失的方式来增强受损的或健康的神经元的功能，可以促进对这些病症和状况的治疗。本文所使用的术语“神经营养剂”指具有一些或全部这样的性质的物质或药剂。

根据本发明可以治疗的神经变性障碍和状况的实例包括，但不限于，帕金森氏病；亨廷顿氏舞蹈病；痴呆，例如阿尔茨海默病，多梗塞性痴呆，AIDS 相关性痴呆，和 Fronto temporal 痴呆；与脑外伤有关的神经变性；与中风有关的神经变性，与脑梗死有关的神经变性；低血糖诱发的神经变性；与癫痫发作有关的神经变性；与神经毒素中毒有关的神经变性；和多系统萎缩。

在本发明的一个实施方案中，神经变性障碍或状况包含哺乳动物（包括人）的纹状体中间有刺神经元的神经变性。

在本发明的另一个实施方案中，神经变性障碍或状况是亨廷顿氏舞蹈病。

本发明也提供了用于治疗下述病症的药物组合物：精神障碍，妄想性精神障碍和药物诱发的精神病；焦虑症，运动障碍，心境障碍，神经变性障碍，肥胖，和药瘾，其包含能有效地治疗所述病症或状况的量的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗下述病症的方法：精神障碍，妄想性精神障碍和药物诱发的精神病；焦虑症，运动障碍，肥胖，心境障碍，和神经变性障碍，该方法包含施用能有效地治疗所述病症的量的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗选自下述的病症的方法：痴呆、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆、酒精性痴呆或其他药物相关性痴呆、与颅内肿瘤或脑创伤有关的痴呆、与亨廷顿氏病或帕金森氏病有关的痴呆、或

者 AIDS 相关性痴呆；谵妄；遗忘症；创伤后紧张性精神障碍；精神发育迟缓；学习障碍，例如阅读障碍、数学障碍或书写表达障碍；注意涣散/多动症；衰老相关性认知减退，轻微、中度或严重型重症抑郁发作、躁狂性或混合性情绪发作、轻躁狂性情绪发作；伴有非典型特征的抑郁发作；伴有忧郁特征的抑郁发作；伴有紧张特征的抑郁发作；产后开始的情绪发作；中风后抑郁；重症抑郁症；精神抑郁症；轻症抑郁症；经前期烦躁不安性精神障碍；精神分裂症的精神病后抑郁症；叠加在精神病性精神障碍上的重症抑郁症，包含妄想性精神障碍或精神分裂症；双相性精神障碍，包含 I 型双相性精神障碍，II 型双相性精神障碍，循环情感性精神障碍，帕金森氏病；亨廷顿氏舞蹈病；痴呆，阿尔茨海默病，多梗塞性痴呆，AIDS 相关性痴呆，Fronto temporal 痴呆；与脑外伤有关的神经变性；与中风有关的神经变性；与脑梗死有关的神经变性；低血糖诱发的神经变性；与癫痫发作有关的神经变性；与神经毒素中毒有关的神经变性；多系统萎缩，妄想型、分裂型、紧张型、分化不良型或残余型；精神分裂症样精神障碍；妄想型或抑郁型情感分裂性精神障碍；妄想性精神障碍；物质诱发的精神障碍，酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻剂、肥胖、吸入剂、类阿片或苯环利定诱发的精神病；妄想型人格障碍；和分裂型人格障碍，该方法包含施用在所述病症中有效的量的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗下述病症的方法：精神障碍，妄想性精神障碍和药物诱发的精神病；焦虑症，运动障碍，心境障碍，神经变性障碍，肥胖，和药瘾，该方法包含施用能有效地抑制 PDE10 的量的式 I 化合物。

除非另有说明，本文所使用的术语“烷基”包括具有直链或支链部分的饱和单价烃基。烷基的实例包括，但不限于，甲基，乙基，丙基，异丙基，和叔丁基。

除非另有说明，本文所使用的术语“链烯基”包括具有至少一个碳-碳双键的烷基，其中烷基如上面所定义。链烯基的实例包括，但不限于，乙烯基和丙烯基。

除非另有说明, 本文所使用的术语“炔基”包括具有至少一个碳-碳三键的烷基, 其中烷基如上面所定义。炔基的实例包括, 但不限于, 乙炔基和 2-丙炔基。

除非另有说明, 本文所使用的术语“烷氧基”, 在本文中单独地或作为另一个基团的一部分使用, 指连接到氧原子上的烷基。

除非另有说明, 本文所使用的术语“烷硫基”, 在本文中单独地或作为另一个基团的一部分使用, 包括通过硫原子连接的任何上述烷基。

在本文中单独地或作为另一个基团的一部分使用的术语“卤素”或“卤代”指氟、溴、氯和碘。

除非另有说明, 本文所使用的术语“卤代烷基”指, 连接到烷基上的至少一个卤基。卤代烷基的实例包括但不限于, 三氟甲基, 三氟乙基, 二氟甲基和氟代甲基。

除非另有说明, 本文所使用的术语“环烷基”包括非芳族饱和环状烷基, 其中烷基如上面所定义。环烷基的实例包括, 但不限于, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 和环庚基。

除非另有说明, 本文所使用的术语“芳基”包括通过去除一个氢从芳族烃衍生的有机基团, 例如苯基, 萘基, 茚基, 和芴基。“芳基”包括其中至少一个环是芳族的稠合环基团。

本文所使用的术语“杂环”、“杂环烷基”和类似术语指含有 1 个或多个杂原子、优选地 1-4 个杂原子的非芳族环状基团, 每个杂原子优选地选自氧、硫和氮。本发明的杂环基也可以包括被 1 个或多个氧代基团取代的环系统。非芳族杂环基的实例是氮杂环丙烷基, 氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 氮杂萘基, 哌嗪基, 1, 2, 3, 6-四氢吡啶基, 环氧乙烷基, 环氧丙烷基, 四氢呋喃, 四氢噻吩基, 四氢吡喃基, 四氢硫代吡喃基, 吗啉代, 硫代吗啉代, 噻唞烷基, 吡咯啉基, 二氢吲哚基, 2H-吡喃基, 4H-吡喃基, 二噁烷基, 1, 3-二氧戊烷基, 吡唑啉基, 二氢吡喃基, 二氢噻吩基, 二氢呋喃基, 吡唑烷基, 咪唑啉基, 咪唑烷基, 3-氮杂双环[3.1.0]己烷基, 3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基, 喹啉基, 奎宁环基, 1, 4-二噁螺环[4.5]癸基, 1, 4-二噁螺环[4.4]壬

基, 1,4-二噁螺环[4.3]辛基, 和 1,4-二噁螺环[4.2]庚基。

本文所使用的术语“杂芳基”指含有 1 个或多个杂原子(优选地氧, 硫和氮)、优选地 1-4 个杂原子的芳族基团。含有 1 个或多个杂原子、且其中基团的至少一个环是芳族的多环基团是“杂芳基”。本发明的杂芳基也可以包括被 1 个或多个氧代基团取代的环系统。含有叔氮的杂芳基也可以被氧进一步取代(即, N-氧化物)。杂芳基的实例是吡啶基, 吡嗪基, 咪唑基, 嘧啶基, 吡唑基, 三唑基, 吡嗪基, 喹啉基, 异喹啉基, 四唑基, 呋喃基, 噻吩基, 异噁唑基, 噻唑基, 噁唑基, 异噻唑基, 吡咯基, 吲哚基, 苯并咪唑基, 苯并呋喃, 噌啉基, 吲唑基, 吲哚嗪基, 酞嗪基, 三嗪基, 异吲哚基, 嘌呤基, 噁二唑基, 噻二唑基, 呋咱基, 苯并呋咱基, 苯并噻吩基, 苯并三唑基, 苯并噻唑基, 苯并噁唑基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 萘啶基, 二氢喹啉基, 四氢喹啉基, 二氢异喹啉基, 四氢异喹啉基, 苯并呋喃基, 呋喃并吡啶基, 吡咯并嘧啶基, 和氮杂吲哚基。为了清楚, 术语杂芳基包括在式 I 的取代基 Z 中的杂芳基结构(即, 含有 Y 的杂芳基结构)。

除非另有说明, 本文所使用的术语“1 个或多个”取代基、或“至少一个”取代基指 1 至基于可用键合位置可能的最大数目的取代基。

除非另有说明, 源自烃的所有前述基团可以具有多至约 1-约 20 个碳原子(例如  $C_1-C_{20}$  烷基,  $C_2-C_{20}$  链烯基,  $C_3-C_{20}$  环烷基, 3-20 元杂环烷基;  $C_6-C_{20}$  芳基, 5-20 元杂芳基, 等)或 1-约 15 个碳原子(例如,  $C_1-C_{15}$  烷基,  $C_2-C_{15}$  链烯基,  $C_3-C_{15}$  环烷基, 3-15 元杂环烷基,  $C_6-C_{15}$  芳基, 5-15 元杂芳基, 等), 或 1-约 12 个碳原子, 或 1-约 8 个碳原子, 或 1-约 6 个碳原子。

“神经毒素中毒”指神经毒素造成的中毒。神经毒素是可以造成神经死亡并从而造成神经损伤的任意化合物或物质。神经毒素的实例是酒精, 当被妊娠妇女滥用时, 它可以导致新生儿的酒精中毒和神经损伤, 称作胎儿酒精综合征。神经毒素的其它实例包括, 但不限于, 红藻氨酸, 软骨藻酸, 和 acromelic acid; 某些杀虫剂, 例如 DDT; 某些杀昆虫剂, 例如有机磷酸盐; 挥发性有机溶剂例如六碳化合物(例如甲

苯); 重金属(例如铅, 汞, 砷, 和磷); 铝; 用作武器的某些化学物质, 例如 Agent Orange 和神经毒气; 和神经毒性的抗肿瘤剂。

如本文所使用的, 术语“选择性 PDE10 抑制剂”指, 与 PDE 1-9 家族或 PDE11 家族的酶相比, 可以更大程度有效地抑制 PDE10 家族的酶的物质, 例如有机分子。在一个实施方案中, 选择性 PDE10 抑制剂是这样的物质, 例如有机分子, 它抑制 PDE10 的  $K_i$  小于该物质抑制任何其它 PDE 酶的  $K_i$  或是后者的约 1/10。换言之, 在对任何其它 PDE 酶所需的浓度的约 1/10 或小于该浓度时, 该物质可以相同程度地抑制 PDE10 活性。

通常, 如果具有小于  $10\mu\text{M}$  或约  $10\mu\text{M}$ 、优选地小于  $0.1\mu\text{M}$  或约  $0.1\mu\text{M}$  的  $K_i$ , 认为该物质能有效地抑制 PDE10 活性。

可以鉴别“选择性 PDE10 抑制剂”, 例如, 通过对比物质抑制 PDE10 活性的能力和它的抑制其它 PDE 家族的 PDE 酶的能力。例如, 可以测试物质的抑制 PDE10 活性、以及 PDE1A、PDE1B、PDE1C、PDE2、PDE3A、PDE3B、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D、PDE5、PDE6、PDE7、PDE8、PDE9 和 PDE11 的能力。

术语“治疗”, 如在“治疗病症的方法”中, 指逆转、减轻或抑制该术语应用的病症的进展, 或病症的一种或多种症状。如本文所使用的, 根据患者的状况, 该术语也包括预防病症, 包括预防病症或与其相关的任何症状的发作, 以及减轻病症或它在发作之前的任何症状的严重性。本文所使用的“治疗”也指预防病症的复发。

例如, 本文所使用的“治疗精神分裂症、或精神分裂症样的或情感分裂性精神障碍”也包括治疗所述病症的一种或多种症状(阳性的, 阴性的, 和其它相关特征), 例如治疗妄想和/或与其相关的幻觉。精神分裂症和精神分裂症样的和情感分裂性障碍的症状的其它实例包括分裂型讲话, 情感冷淡, 失语症, 兴致缺乏, 不恰当的情感, 心境烦躁不安(例如, 抑郁、焦虑或激怒的形式), 和认知机能障碍的一些征候。

本文所使用的术语“哺乳动物”指“哺乳动物”纲中的任何成员, 包括但不限于, 人, 狗, 和猫。

本发明化合物可以单独或者联合药学上可接受的载体按单一或多次剂量给药。适合的药物载体包括惰性固体稀释剂或填充剂、无菌水溶液和各种有机溶剂。由此制成的药物组合物然后可以容易地以多种剂型给药，例如片剂、粉剂、锭剂、液体制备物、糖浆剂、可注射溶液等。这些药物组合物可选地含有附加成分，例如矫味剂、粘合剂、赋形剂等。因而，本发明化合物经过配制，可以供口服、口腔、鼻内、肠胃外（例如静脉内、肌内或皮下）、透皮（例如贴剂）或直肠给药，或者适合于吸入或吹入给药的形式。

就口服给药而言，药物组合物可以采取例如片剂或胶囊剂的形式，借助常规手段用药学上可接受的赋形剂制备，所述赋形剂例如粘合剂（例如预胶凝化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素）、填充剂（例如乳糖、微晶纤维素或磷酸钙）、润滑剂（例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅）、崩解剂（例如马铃薯淀粉或羟乙酸淀粉钠）或湿润剂（例如月桂基硫酸钠）。片剂可以借助本领域熟知的方法加以包衣。口服给药用液体制备物可以采取例如溶液、糖浆剂或悬液的形式，或者它们可以呈现干燥的产物，使用前用水或其他适合的载体配制。这类液体制备物可以借助常规手段用药学上可接受的添加剂加以制备，所述添加剂例如助悬剂（例如山梨糖醇糖浆、甲基纤维素或氢化食用脂肪）、乳化剂（例如卵磷脂或阿拉伯胶）、非水性载体（例如杏仁油、油性酯或乙醇）和防腐剂（例如对-羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸）。

就口腔给药而言，组合物可以采取片剂或锭剂的形式，按照常规方式加以配制。

本发明化合物经过配制，可以供肠胃外注射给药，包括利用常规的导管插入技术或输注。注射制剂可以呈现单位剂型，例如在安瓿或多剂量容器中，并加入防腐剂。它们可以采取在油性或水性载体中的悬液、溶液或乳液形式，并且可以含有配制剂，例如悬浮、稳定和/或分散剂。作为替代选择，活性成分可以是粉末形式，使用前用适合的载体，例如无菌无热原的水重配。

当需要产品溶液时，它可以这样制备，将所分离的包合复合物溶于水（或其他水性介质），含量足以生成对患者口服或肠胃外给药所需强度的溶液。如果肠胃外给药是所选择的给药途径，肌内注射是优选的。化合物可以被配制成快速分散剂型（fddf），它们被设计成在口腔内释放活性成分。经常使用迅速溶解的明胶类基质进行配制。这些剂型是熟知的，可以用于递送多种药物。大多数快速分散剂型采用明胶作为载体或构成剂。通常，使用明胶为剂型提供足以防止在从包装中取出期间破裂的强度，但是一旦置于口中，明胶允许剂型立即溶解。作为替代选择，使用各种淀粉达到相同效果。

本发明化合物也可以被配制在直肠组合物中，例如栓剂或保留灌肠剂，例如含有常规栓剂基质，例如可可脂或其他甘油酯。

就鼻内给药或通过吸入给药而言，本发明化合物适宜以溶液或悬液的形式从受到患者挤压或抽吸的泵式喷雾容器中递送出来，或者作为气雾剂从加压容器或喷雾器中呈递出来，这用到适合的抛射剂，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适合的气体。在加压气雾剂的情况下，剂量单位可以通过提供计量释放的阀门加以确定。加压容器或喷雾器可以含有活性化合物的溶液或悬液。用在吸入器或吹入器中的胶囊和药筒（例如由明胶制成）可以被配制成含有本发明化合物与适合的粉末基质（例如乳糖或淀粉）的粉末混合物。

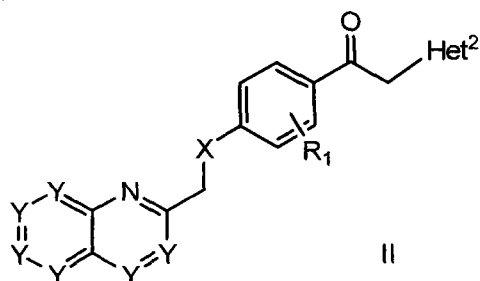
用于治疗普通成年人上述病症（例如偏头痛）的气雾剂优选地是这样安排的，以便每计量剂量或“每喷”气雾剂含有约20mg至约1000mg本发明化合物。气雾剂的总每日剂量将在约100mg至约10mg的范围内。给药可以是每日若干次，例如2、3、4或8次，每次例如给以1、2或3剂。

在对普通成年人口服、肠胃外、直肠或口腔给药治疗上述病症时，本发明化合物的建议日剂量为约0.01mg至约2000mg、优选约0.1mg至约200mg的式I活性成分/单位剂量，这可以每天按例如1至4次给药。

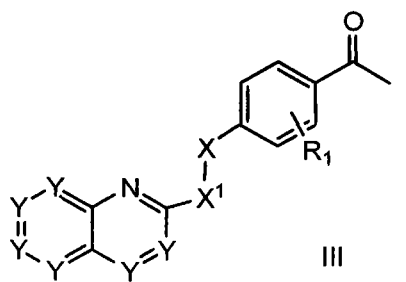
可以得到筛选能抑制 PDE 10 和来自其它基因家族的 PDE 对环核苷酸的水解的物质的测试方法。在测试中使用的环核苷酸底物浓度是  $K_m$  浓度的 1/3, 这可以对比不同酶的  $IC_{50}$  值。使用以前所述的基于闪烁逼近分析法 (SPA) 的方法 (Fawcett 等, 2000), 测量 PDE 活性。可以这样检测 PDE 抑制剂的作用, 通过在有不同底物浓度和低底物存在下, 测试固定量的酶 (PDE 1-11), 使得  $IC_{50}$  接近  $K_i$  (在 1/3  $K_m$  的浓度, 未标记的/ $^3H$ -标记的 cGMP 或 cAMP 的比例为 3:1)。用测定缓冲液 [50 mM Tris-HCl pH 7.5, 8.3 mM  $MgCl_2$ , 1 mg/ml 牛血清白蛋白], 将最终测定体积补足至 100  $\mu$ l。用酶开始反应, 在 30°C 温育 30-60 min, 产生 <30% 底物转化, 并用 50  $\mu$ l 硅酸钇 SPA 珠子 (Amersham) (对于 PDE 9 和 11, 含有 3 mM 相应的未标记的环核苷酸) 终止。重新密封平板, 并摇动 20 min, 此后使珠子在黑暗中沉降 30 分钟, 然后在 TopCount 平板读数器 (Packard, Meriden, CT) 上读数。可以将放射性单位转化成未抑制对照 (100%) 的百分比活性, 相对于抑制剂浓度绘图, 并使用“拟合曲线” Microsoft Excel 外延, 得到抑制剂  $IC_{50}$  值。

使用这样的测定, 确定本发明化合物具有小于约 10  $\mu$ M 的抑制 PDE10 活性的  $IC_{50}$ 。

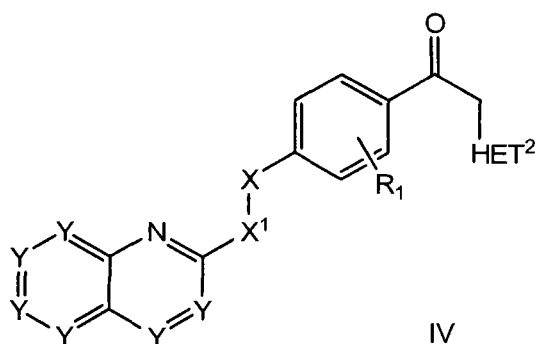
本发明也涉及式 I 化合物的制备。本发明也提供了合成式 I 化合物的方法。例如, 本发明提供了制备式 I 化合物的方法, 其包含下述步骤, 使式 II 化合物与二甲氧基甲基-二甲基胺和胍或取代的胍 (例如, 如  $R_{20}-NHNH_2$ , 其中  $R_{20}$  是烷基) 反应



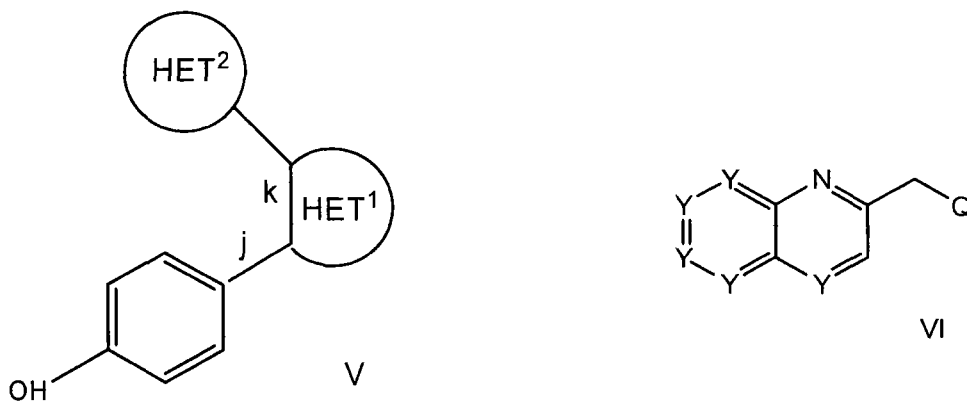
本发明也提供了制备式 I 化合物的方法, 其包含下述步骤, 使式 III 化合物与草酸二甲酯和式  $HET^2-NHNH_2$  的胍反应



本发明也提供了制备式 I 化合物的方法，其包含下述步骤，使式 IV 化合物与二甲氧基甲基-二甲基胺和胍或取代的胍反应



本发明也提供了制备式 I 化合物的方法，其包含下述步骤，使式 V 化合物与式 VI 化合物反应，



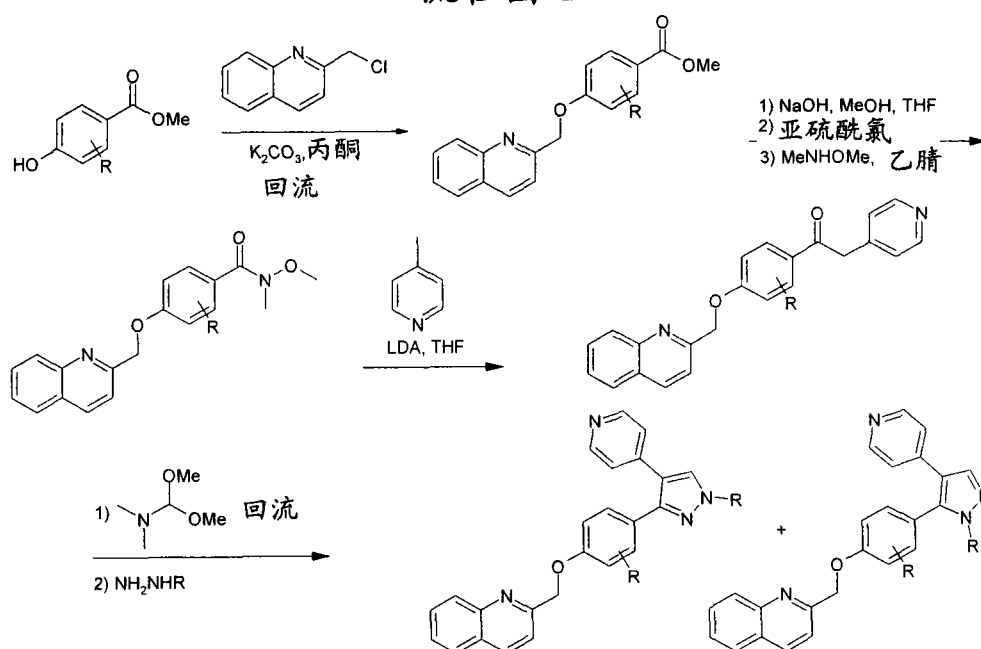
其中 Q 是羟基或卤素。

### 发明详述

流程图 1 描绘了本发明的吡唑类化合物的制备。用 2-甲基氯代噻啉烷基化取代的苯酚，会提供希望的醚。水解酯并用亚硫酸氯处理，会提供希望的酰基氯。加入盐酸 O,N-二甲基羟胺，会提供用于偶联的

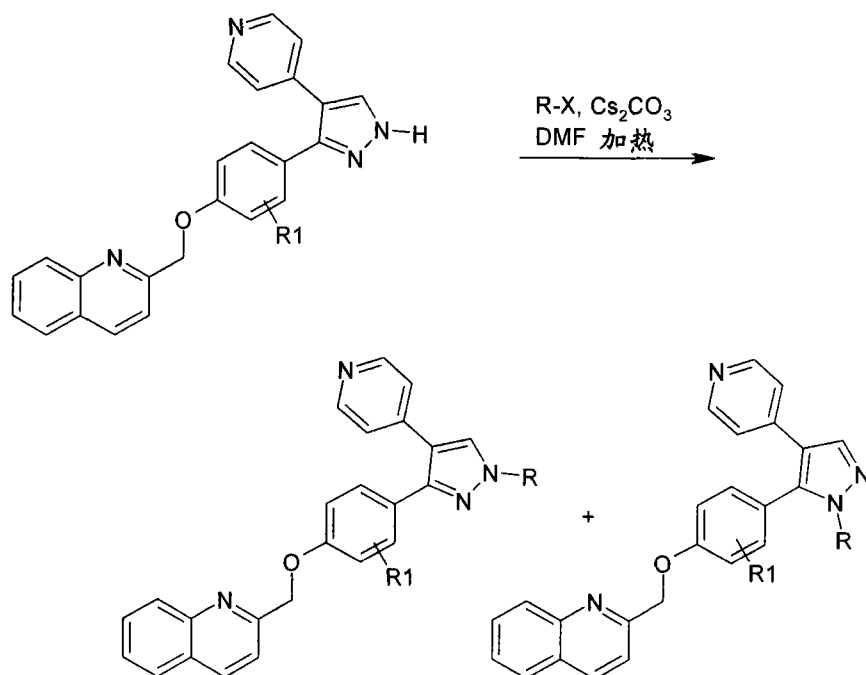
Weinreb 酰胺 (Weinreb 等, *Tet Lett.*, 1981, 22 (39) 3815)。用 4-甲基吡啶和 LDA 产生阴离子, 随后加入 Weinreb 酰胺, 得到酮。然后, 可以用二甲氧基甲基-二甲基胺回流处理酮, 形成烯胺酮中间体。用不同胍处理, 得到吡唑类似物。得到两种异构体的多种比例。通过结晶、Biotage MPLC、制备 TLC 或制备 HPLC, 分离这些异构体。该反应流程图是许多种原料取代的苯酚、取代的喹啉和取代的胍所通用的。

流程图 1



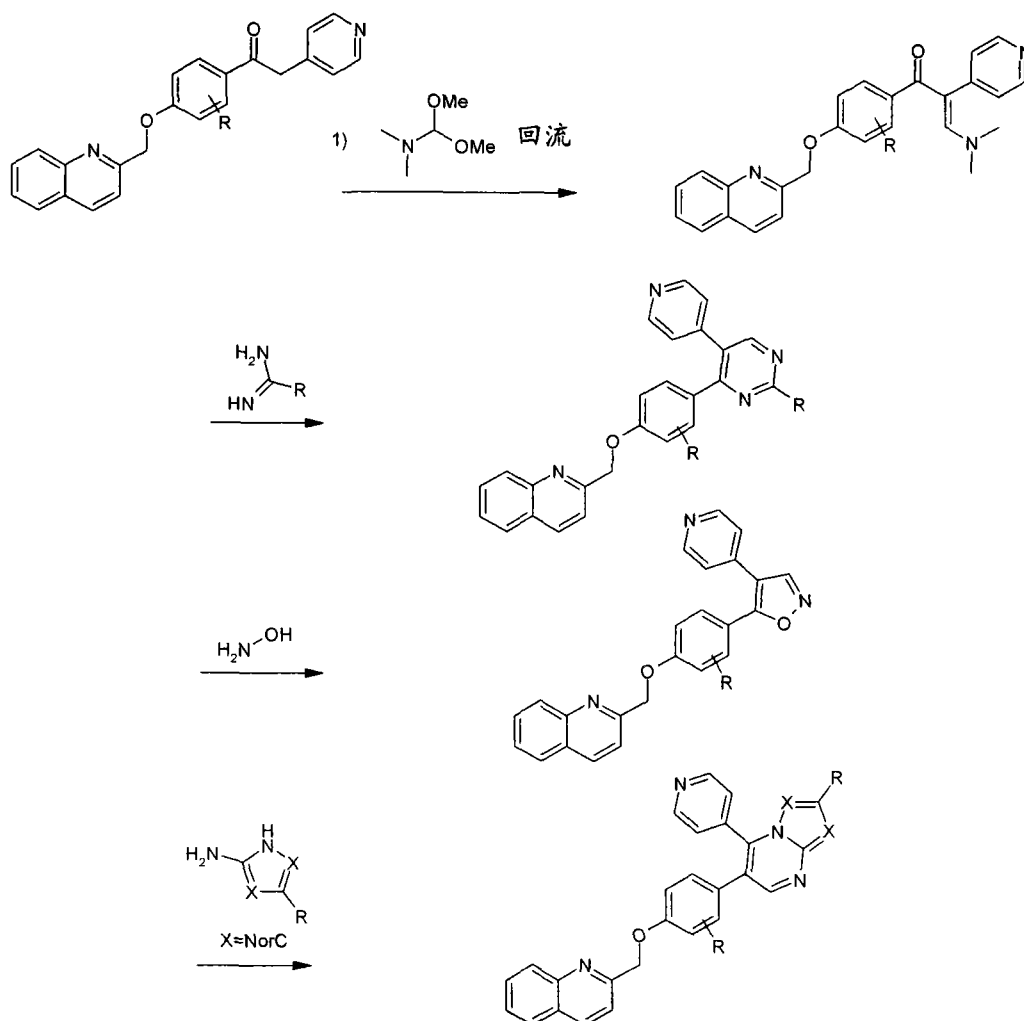
或者, 通过 NH 吡唑的烷基化, 可以制备取代的吡唑化合物。一组条件是, 使用碳酸铯作为碱, 使用烷基卤作为亲电子试剂, 在溶剂例如二甲基甲酰胺中进行。有些反应需要加热。

流程图 2



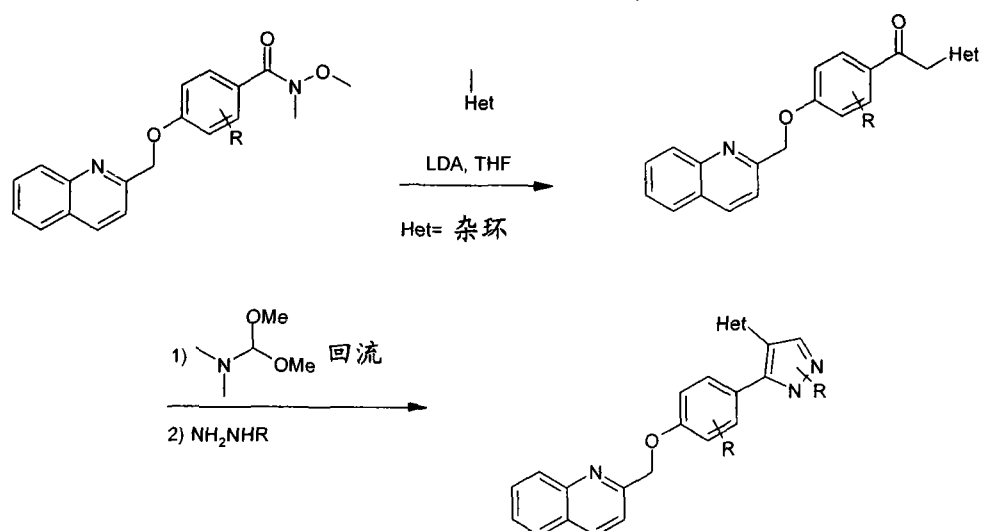
如流程图 3 所述，可以从烯胺酮中间体制备许多种杂环。通过在乙醇和乙醇钠存在下与取代的甲酰胺一起加热，可以制备嘧啶。通过在甲醇/乙酸中加热烯胺酮和羟胺，可以制备异噁唑。在异噁唑情况下，仅仅生成一种异构体。通过氨基吡咯、氨基咪唑或氨基三唑一起加热，可以形成 6-5 双环系统。

流程图 3



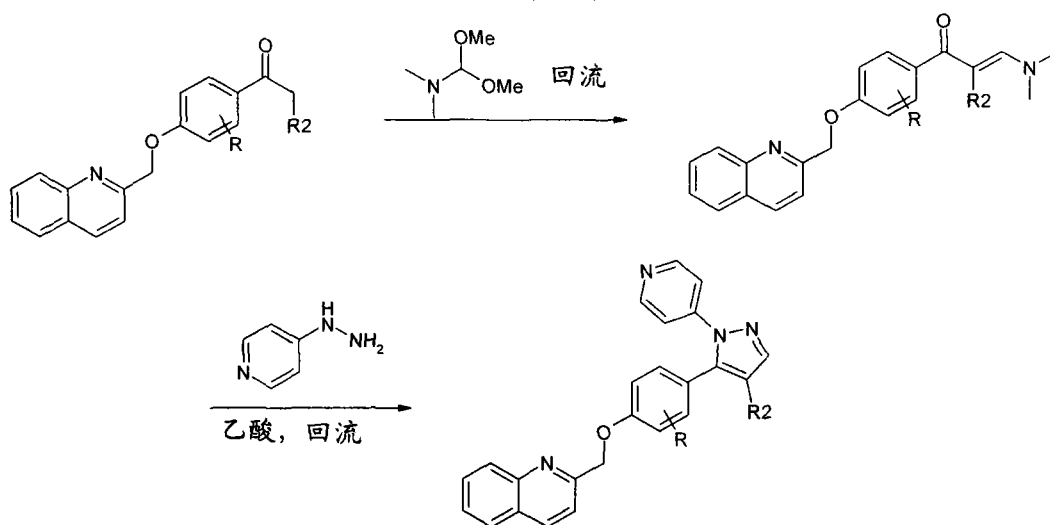
根据流程图 4，可以制备许多种 4-吡啶基杂环替代品。甲基杂环例如 3,5-二甲基异噁唑和甲基哒嗪可以用二异丙氨基锂脱质子，并加入 Weinreb 酰胺 (Weinreb 等, *Tet Lett.*, 1981, 22(39) 3815)，以提供希望的酮。依次用二甲氧基甲基-二甲基胺和胍处理，会提供杂环吡啶。也可以如流程图 3 所述，制备嘧啶和异噁唑。

流程图 4



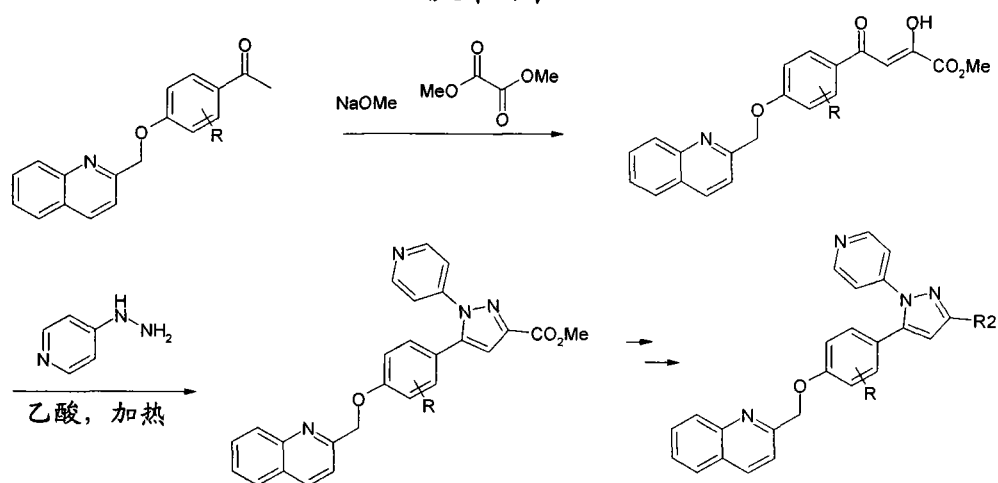
根据流程图 5，可以制备 N-吡啶基吡唑。通过流程图 1 所述的苯酚烷基化，制备起始酮。用二甲氧基甲基-二甲基胺处理酮，随后加入 4-吡啶基胍（参见 *J. Med. Chem.* 2002, 45(24) 5397），会提供希望的化合物。使用必要的胍，可以制备 4-吡啶基的其它杂环替代品。

流程图 5



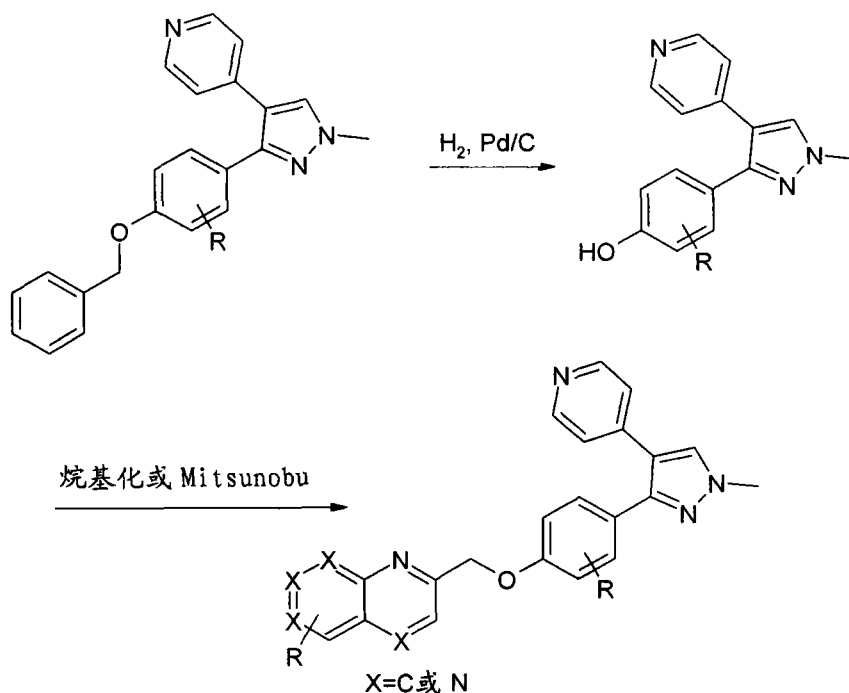
如流程图 6 所述，通过文献方法（见 *J. Med. Chem.* 2004, 47, 2180），可以制备 3-取代的-N-吡啶基吡唑。用甲醇钠和草酸二甲酯处理乙酰苯（根据流程图 1 制备），会提供酯中间体。加入 4-吡啶基胍（见 *J. Med. Chem.* 2002, 45(24) 5397），会为吡唑提供在 3-位的酯。通过水解和与胺偶联，该酯可以转化成酰胺。通过还原成醇和烷基化，可以将它转化成醚。通过形成酰胺，随后还原或转化成醛，再还原氧化，能形成胺。有机化学领域的技术人员可以进行所有的这些转化。

流程图 6



通过流程图 1 所示的方法，可以制备苄基中间体。通过在多种不同的溶剂中，用氢气处理，经钯催化剂例如碳载钯或氢氧化钯，可以去除苄基醚。然后使用在丙酮中的苄基氯，与碳酸钾一起加热，可以将苯酚烷基化。另外，可以使用 Mitsunobu 化学 (Hughes, D. L., *The Mitsunobu Reaction. Organic Reactions. Vol. 42. 1992, New York. 335-656.*) 将苯酚与醇偶联。

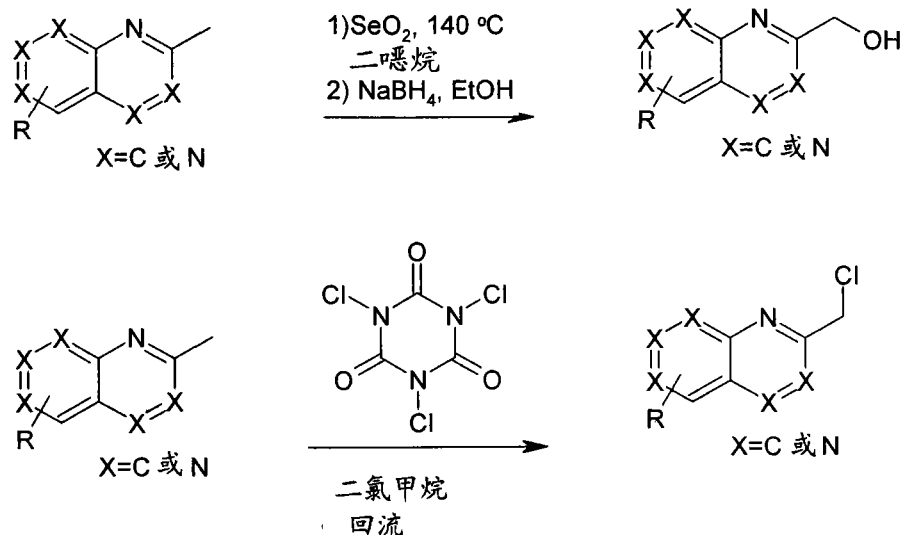
流程图 7



许多苄基卤或醇可商业上得到，或是文献已知的。本领域技术人员制备这些中间体的一般方法是还原酯、酸或醛，形成醇。一种通用

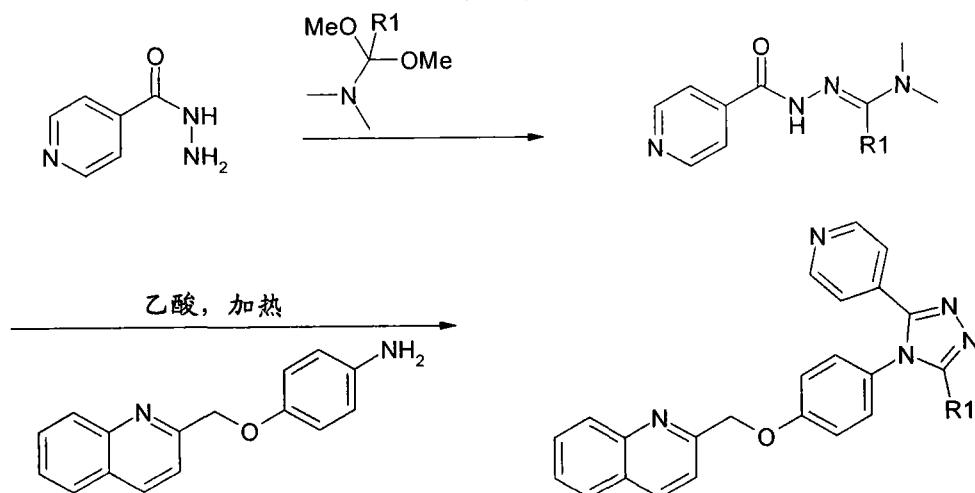
操作是用二氧化硒氧化苄基位点，提供醛，随后用硼氢化钠还原。苄基卤可以通过卤化反应形成(见 *Syn. Comm.* 1995, 25 (21) 3427-3434)。

流程图 8



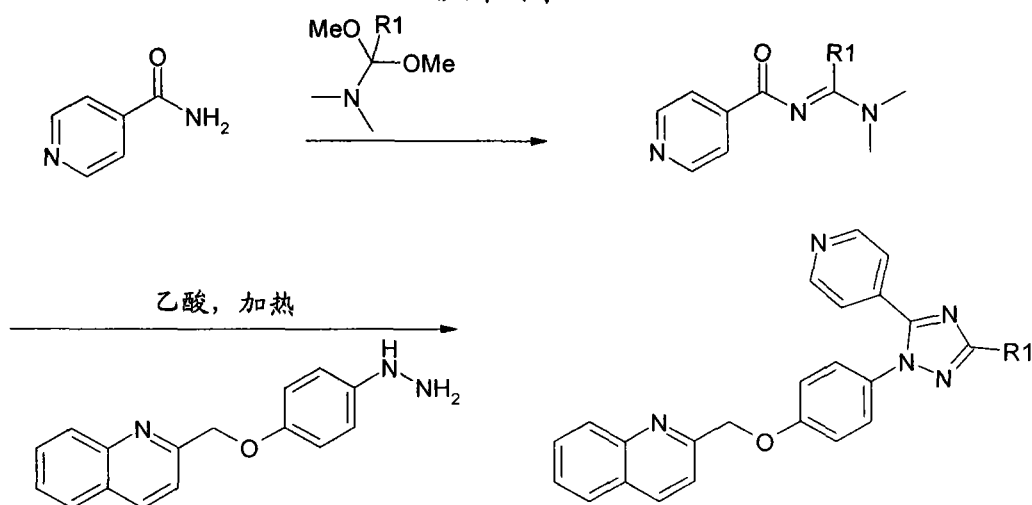
三唑类似物可以以许多方式制备。在流程图 9 中描述了一种方式。用二甲基甲酰胺缩二甲醇处理酰肼，形成中间体，然后用胺或苯胺处理，加热并加入乙酸，会提供 1,2,4 三唑 (见 *Org. Lett.*, 2004, 6 (17), 2969-2971)。通过互换原料的官能团，可以制备区域异构的三唑。

流程图 9



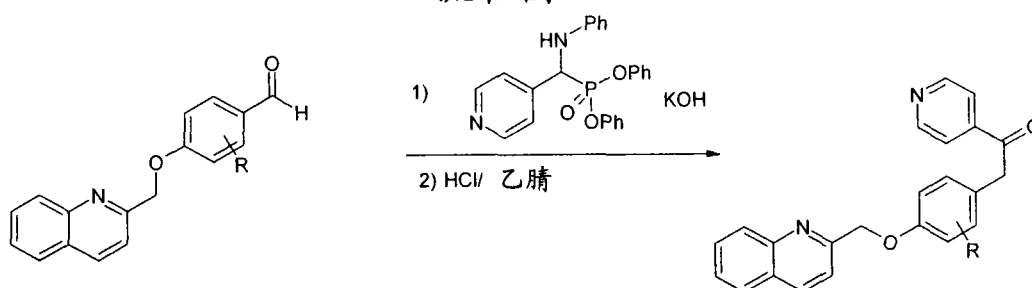
根据流程图 10, 从羧酰胺开始, 并用二甲基甲酰胺缩二甲醇处理, 随后加入芳族肼, 可以制备其它三唑异构体。通过互换原料的官能团, 可以制备区域异构的三唑。

流程图 10



根据流程图 11, 可以制备倒转的酮异构体 (Bunting 等 *JACS*, 1988, 110, 4008.)。起始醛与磷酸酯偶联, 提供烯胺酮。水解烯胺酮, 提供希望的酮。然后, 可根据流程图 1, 2 和 3 使用该酮提供希望的化合物。

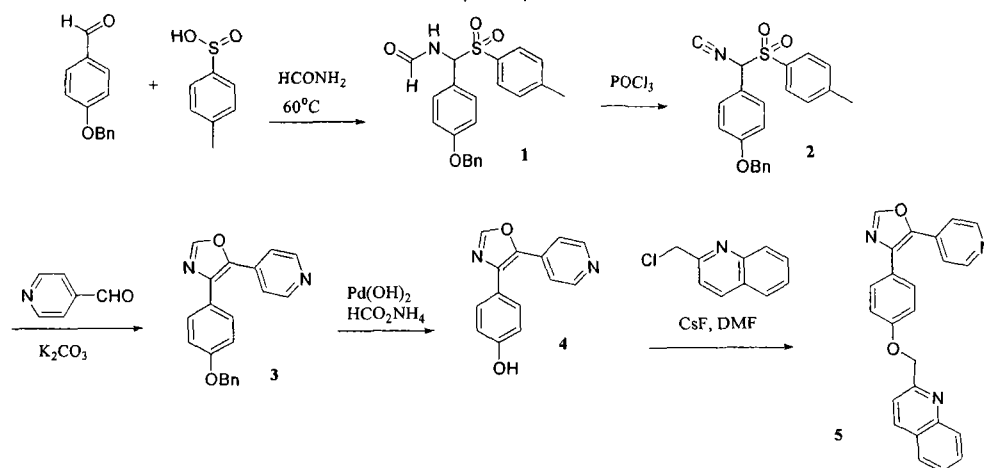
流程图 11



流程图 12 描绘了合成 4, 5-二芳基噁唑的方法。在示例的情况下, 将 4-苄氧基-苯甲醛和 4-甲基苯亚磺酸与甲酰胺一起加热, 产生所示的取代的甲酰胺。该转化是文献中已知的 [*J. Med Chem.*, 2002, 45, 1697]。在 POC13 介导的反应中, 将该甲酰胺脱水, 会产生甲苯磺酰基甲基异氰酸酯。可以用醛和碱处理这类化合物, 产生噁唑。在示例的情况下, 用异烟碱醛和碳酸钾处理甲苯磺酰基甲基异氰酸酯。该反应的产物是噁唑, 其在噁唑环的 4-位具有 4-苄氧基苯基, 在 5-位具有 4-吡啶基取代基。只需通过对于反应顺序的步骤 1 和 3 使用不同的芳基-醛, 可以用其它芳基取代这些取代基。通过催化加氢的标准方法, 可以裂解苄氧基, 得到的苯酚可以通过用烷基卤例如 2-(氯代甲基)喹

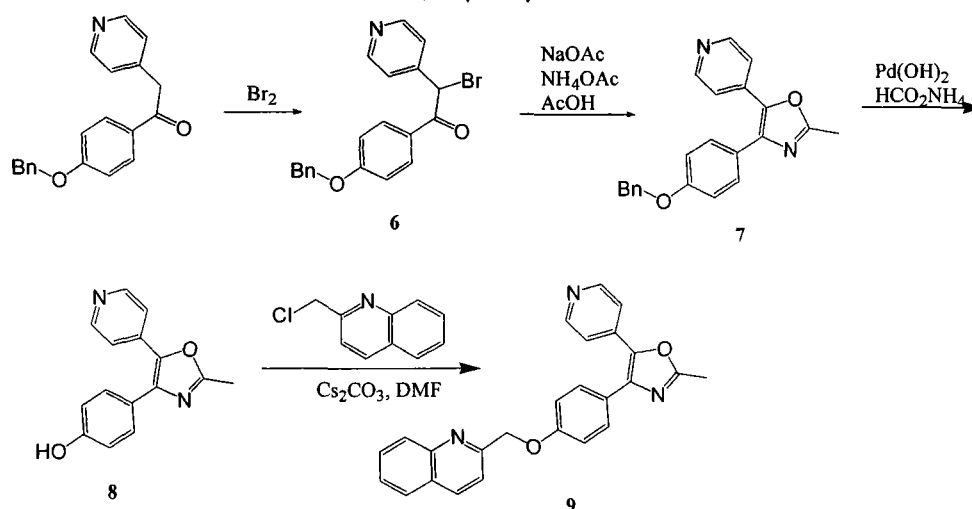
啉和氟化铯在 DMF 中处理而容易地烷基化。该方法不限于示例的情况，苯基和吡啶基环的相对位置可以转换，且所述环可以包含许多种表现出不同取代模式的芳基。

流程图 12



流程图 13 描绘了制备 4,5-取代的噁唑的方法，所述噁唑具有在噁唑环的 2-位的烷基取代。在示例的情况下，根据传统方法，通过用在乙酸中的溴处理，溴化 1-(4-苄氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮。然后用在乙酸中的乙酸铵和乙酸钠处理所得到的  $\alpha$ -溴酮，产生在专利文献 (WO 9513067) 中公开的甲基-取代的噁唑环。甲基可以替换为其它烷基。例如，替换乙醇铵、乙醇钠、和乙酸，会产生乙基取代。通过催化加氢的标准方法，可以裂解苄氧基，得到的苯酚可以通过用如上所述的烷基卤处理而容易地烷基化。该方法不限于示例的情况，苯基和吡啶基环的相对位置可以转换，且所述环可以包含许多种表现出不同取代模式的芳基。

流程图 13



流程图 14 的步骤 1 是亚胺形成/杂环形成。在甲苯等溶剂中将式 2A 化合物（其中 R1 是烷基，苄基，或烯丙基）与 4-吡啶甲醛缩合，并用结合的 Dean-Stark 装置加热回流去除水约 40 小时。去除甲苯后，将粗亚胺与甲苯磺酰基甲基异氰化物和碱（例如碳酸钾）在 1,2-二甲氧基乙烷和甲醇溶剂混合物中相混合，并回流加热约 3 小时，得到 3A。

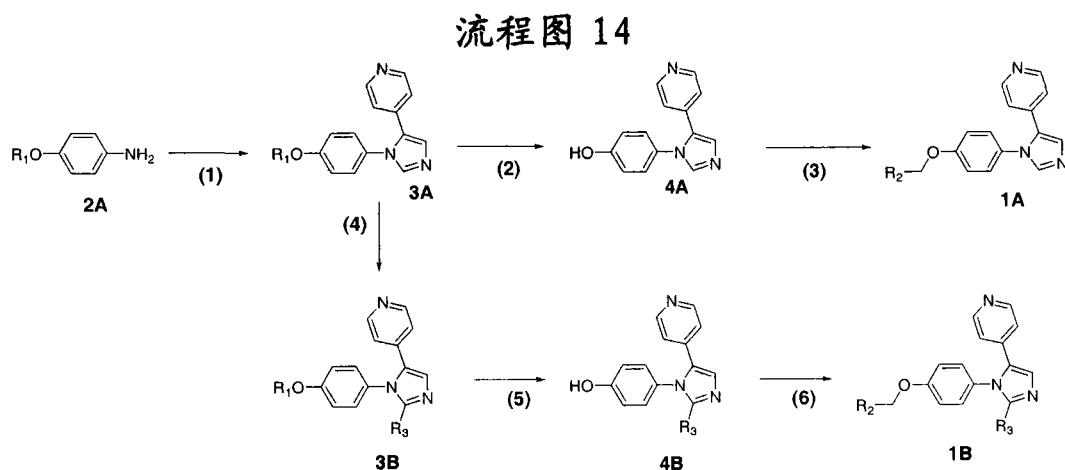
流程图 14 的步骤 2 是苯酚脱烷基。如果 R1 是甲基，脱烷基可以用在非配位溶剂（例如二氯甲烷）中的三溴化硼（ $\text{BBr}_3$ ）在约 20-40℃ 进行约 3-48 小时，其中约 24 小时是优选的，产生 4A。如果 R2 是苄基，脱烷基可以用在净三氟乙酸中的茴香醚在约 75℃ 进行约 3-48 小时，其中约 24 小时是优选的，产生 4A。如果 R1 是烯丙基，脱烷基可以这样实现：用钯催化剂，例如二氯钯双（三苯基膦）或乙酸钯，其中二氯钯双（三苯基膦）是优选的，使用还原剂例如甲酸正丁基铵，在溶剂中进行，例如四氢呋喃，1,2-二氯乙烷，二氯甲烷，或烷醇，其中 1,2-二氯乙烷是优选的，温度范围为约 20℃-75℃，产生 4A。

流程图 14 的步骤 3 是苯酚烷基化。用碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠或氢氧化钾等碱处理 4A，其中碳酸铯或氢氧化钠是优选的，在溶剂中进行，例如四氢呋喃，1,2-二甲氧基乙烷，N,N-二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮，或二甲基亚砷，其中二甲基亚砷或 N,N-二甲基甲酰胺是优选的，温度为约 20℃ 至 70℃，其中约 23℃ 是优选的，进行约 3-48 小时，其中约 24 小时是优选的，得到 1A。

流程图 14 的步骤 4 是咪唑去质子化/亲电子捕获。用二异丙氨基锂或 2,2,6,6-四甲基哌啶锂等碱处理 3A, 其中二异丙氨基锂是优选的, 在溶剂中进行, 例如四氢呋喃, 温度为约  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $0^{\circ}\text{C}$ , 其中约  $-20^{\circ}\text{C}$  是优选的, 进行约 5 分钟至 30 分钟, 其中约 10 分钟是优选的, 然后加入希望的亲电子试剂 R3-I, 得到 3B。

流程图 14 的步骤 5 是苯酚脱烷基, 并使用与上面步骤 2 所述相同的方法, 生成 4B。

流程图 14 的步骤 6 是苯酚烷基化, 并使用与上面步骤 3 所述相同的方法, 生成 1B。



流程图 15 的步骤 1 是胺的酰化, 形成酰胺。用酰基氯或羧酸处理化合物 2A, 其中 R1 可以是甲基, 苄基, 或烯丙基, 其中存在偶合剂, 例如三-正丙基磷酰或二环己基碳化二亚胺, 其中三-正丙基磷酰是优选的, 存在碱例如氢氧化钠, 碳酸钾或碳酸钠, 三乙基胺, 或二异丙基乙基胺, 其中二异丙基乙基胺是优选的, 在溶剂系统中进行, 例如水/二氯甲烷, 水/乙酸乙酯, 乙酸乙酯, 四氢呋喃, 或二氯甲烷, 其中乙酸乙酯是优选的, 温度为约  $0^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$ , 其中约  $20^{\circ}\text{C}$  至  $30^{\circ}\text{C}$  是优选的, 产生 5A。

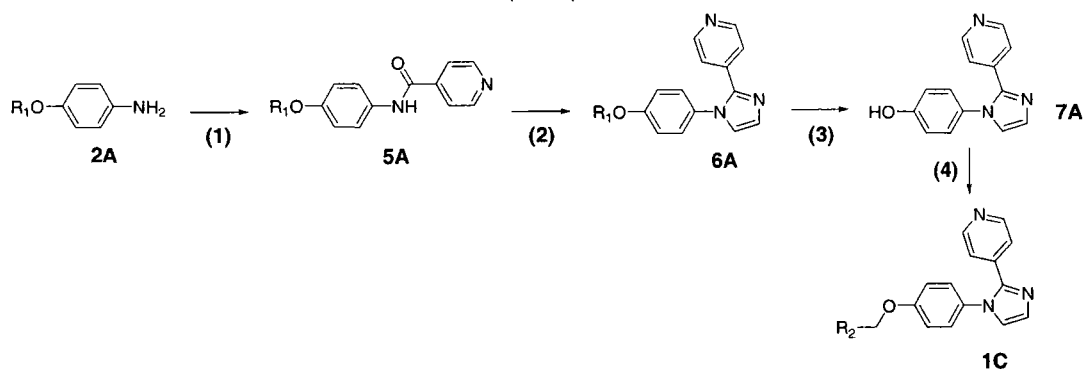
步骤 2 是氯化, 形成偕氯代亚胺, 与胺反应, 形成脒, 然后用酸处理, 形成咪唑。在约  $120^{\circ}\text{C}$  的温度, 用氯化剂例如  $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$  处理化合物 5A 约 4 小时。真空去除氯化剂, 加入过量的在溶剂例如异丙醇中的 1,1-二乙氧基-2-乙基胺, 将混合物在约  $23^{\circ}\text{C}$  搅拌约 5-24 小时。真空去除溶剂, 加入浓盐酸和异丙醇, 将混合物加热至约  $90^{\circ}\text{C}$  约 24

小时，产生 6A。

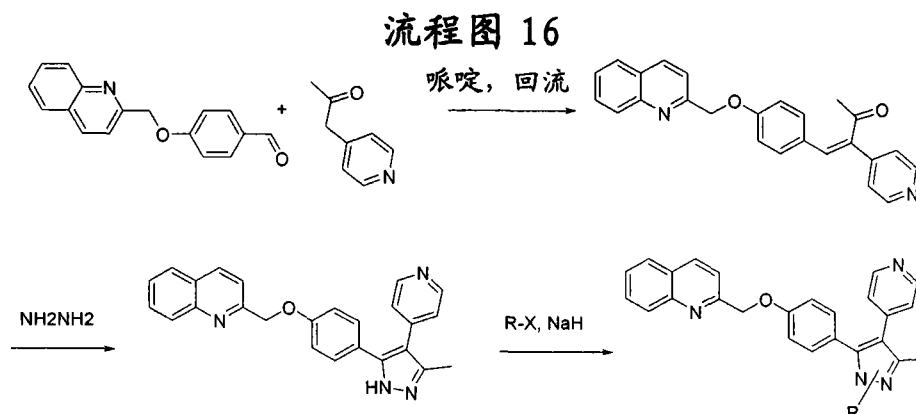
流程图 15 的步骤 3 是苯酚脱烷基。如果 R1 是甲基，脱烷基可以用在非配位溶剂（例如二氯甲烷）中的三溴化硼（ $\text{BBr}_3$ ）在约 20-40℃ 进行约 3-48 小时，其中约 24 小时是优选的，产生 7A。如果 R2 是苄基，脱烷基可以用在净三氟乙酸中的茴香醚在约 75℃ 进行约 3-48 小时，其中约 24 小时是优选的，产生 7A。如果 R1 是烯丙基，脱烷基可以这样实现：用钨催化剂，例如二氯钨双（三苯基膦）或乙酸钨，其中二氯钨双（三苯基膦）是优选的，使用还原剂例如甲酸正丁基铵，在溶剂中进行，例如四氢呋喃，1,2-二氯乙烷，二氯甲烷，或烷醇，其中 1,2-二氯乙烷是优选的，温度范围为约 20℃-75℃，产生 7A。

流程图 15 的步骤 4 是苯酚烷基化。用碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氯化钠或氯化钾等碱处理 7A，其中碳酸铯是优选的，在溶剂中进行，例如四氢呋喃，1,2-二甲氧基乙烷，N,N-二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮，或二甲基亚砆，其中二甲基亚砆 is 优选的，温度为约 20℃ 至 70℃，其中约 23℃ 是优选的，进行约 3-48 小时，其中约 24 小时是优选的，得到 1C。

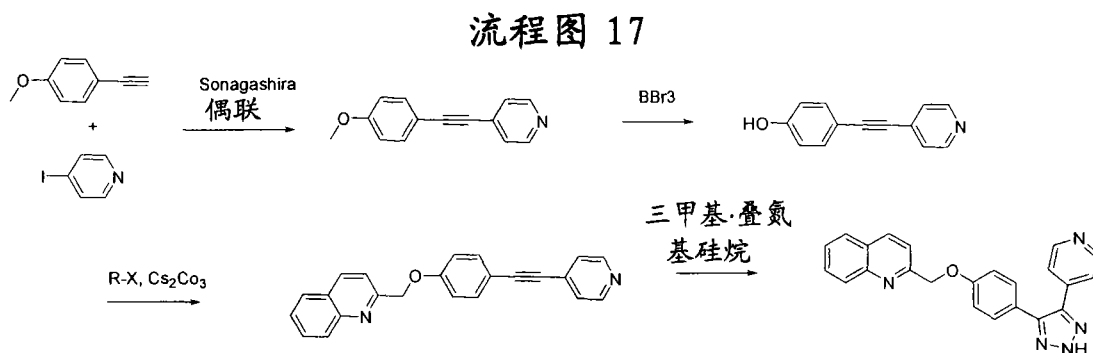
流程图 15



在有回流吡啶存在下，可以将喹啉基苯甲醛与酮偶联，以提供希望的烯烃。用胼处理，得到 NH-吡啶。这可以进一步加工，用氢氧化钠和亲电子试剂例如甲基碘处理，提供取代的吡啶。



如流程图 17 所述, 通过 Sonagashira 偶联, 可以偶联炔烃和碘化物, 并用在二氯甲烷中的三溴化硼将甲基醚去保护。根据上述的方法, 用 2-氯代甲基喹啉烷基化苯酚, 会提供倒数第二的中间体。在密闭试管中, 在 70-190℃, 优选地约 150℃, 用三甲基·叠氮基硅烷处理 24-72 小时, 会提供希望的三唑。



### 一般实验

如果没有相反说明, 用硫酸镁或硫酸钠干燥有机溶液。室温缩写为 RT。HPLC-MS 系统 1 组成为 Zorbax Bonus-RP™ 4.6 x 150 mm 柱, 1.0 mL/min, 溶剂 A = MeCN, 溶剂 B = 0.1% 甲酸水溶液, 线性梯度 1:9 A:B 至 95:5 A:B 经 10 min, 使用配备二极管阵列和质量检测器的 Hewlett-Packard 1100 HPLC 系统。HPLC 系统 2 使用线性梯度 3:7 A:B 至 95/5 A:B 经 15 min。当指出通过 RP-HPLC 纯化时, 使用配备 X-Terra™ 50x50 mm 柱的 Shimadzu 制备 HPLC 装置, 溶剂 A = 乙腈, 溶剂 B = 水, 各自含有 0.1% 三氟乙酸 (“酸性条件”) 或 0.1% 浓氢氧化铵 (“碱性条件”), 线性梯度 25%-85% A:B 经 10 min。

下面的实施例解释了本发明。但是, 应当理解, 本文完整描述的和权利要求书描述的本发明不会受到下面的实施例的细节的限制。

## 实验程序

### 制备 1

#### 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲基酯

向 2-氯代甲基喹啉 (2g, 9.3 mmol) 于丙酮 (47 ml, 0.2M) 中的溶液中, 加入 4-羟基苯甲酸甲基酯 (1.42g, 1.0 当量) 和碳酸钾 (3.86g, 3 当量)。在  $N_2$  气氛下, 在  $60^\circ C$  加热反应混合物 16h, 冷却至环境温度, 并倒入 1N 氢氧化钠 (50 ml) / 乙酸乙酯 (100 ml)。分离层, 用硫酸镁干燥有机层, 过滤并浓缩。使用在 40 M 柱上的 5-30% 乙酸乙酯/己烷梯度, 进行 Biotage MPLC, 提供白色固体状的标题化合物 (1.66g, 61%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 8.07 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.95 (M, 2H), 7.82 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.74 (dt,  $J=7.1, 1.7$  Hz, 1 H), 7.62 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.55 (dt,  $J=7.9, 1.2$  Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J=9.1, 2$  H), 5.41 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H); MS: ( $M^+$  m/z = 294.2)。

### 制备 2

#### 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸

4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲基酯 (500 mg, 1.7 mmol) 于四氢呋喃 (8.5 ml) 和甲醇 (3 ml) 中的溶液中, 加入 1N NaOH (3.4 ml, 2 当量)。在环境温度搅拌反应混合物 16h。向反应混合物中, 加入 50 ml 盐水, 用 1N HCl 将 pH 调节至 3, 提供白色沉淀, 过滤, 并干燥, 提供白色固体状的标题化合物 (463mg, 98%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.39 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.99 (m, 2 H), 7.81 (M, 2H), 7.76 (dt,  $J=8.3, 1.7$  Hz, 1 H), 7.64 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.60 (dt,  $J=7.9, 1.3$  Hz, 1 H), 7.12 (M, 2 H), 5.41 (s, 2 H); MS: ( $M^+$  m/z = 280.2)。

### 制备 3

#### N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

在  $N_2$  下, 向 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸 (25.98g, 93 mmol) 的

溶液中，加入 250 ml 亚硫酸氯。搅拌反应混合物 3 h，在真空下去除多余的亚硫酸氯。将酰基氯溶于四氢呋喃 (450 ml) 中，缓慢地加入三乙基胺 (50ml, 4 当量)。加入盐酸 0, N-二甲基羟胺 (27g, 3 当量)，搅拌反应 18h。将反应混合物置于旋转蒸发器上，去除溶剂，在 1N NaOH 和二氯甲烷之间分配，分离，经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。通过硅胶过滤粗产物，用 30-70% 乙酸乙酯/己烷洗脱，提供褐色油状的标题化合物 (26.26g, 87%);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 8.06 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.67 (m, 3 H), 7.63 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.01 (M, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 3.52 (s, 3 H) 3.31 (s, 2H); MS: ( $\text{M}^+\text{H m/z} = 323.2$ )。

#### 制备 4

##### 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

在  $0^\circ\text{C}$ ，在  $\text{N}_2$  下，向二异丙氨基锂于四氢呋喃中的溶液 (1.0M) 中，逐滴加入 4-甲基吡啶 (7.55 ml, 5 当量)。30 min 后，将阴离子冷却至  $-78^\circ\text{C}$ 。在单独的圆底烧瓶中，将 N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺 (5.0, 15.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (77 ml, 0.2M) 中，在  $\text{N}_2$  下冷却至  $-78^\circ\text{C}$ 。将 1.2 当量的 4-甲基吡啶阴离子逐滴加入酰胺溶液。45min 后，加入另外 1 当量的 4-甲基吡啶阴离子。再过 30 min 后，逐滴加入乙酸 (40ml)，将反应物缓慢加热至环境温度。过滤固体产物 (乙酸盐)，在饱和碳酸氢钠和二氯甲烷之间分配。分离层，经硫酸镁干燥，过滤并浓缩，提供黄褐色固体状的标题化合物 (4.41 g, 80%)。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (d,  $J=5.8$  Hz, 2 H), 8.19 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 8.07 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.93 (m, 2 H), 7.82 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.61 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.54 (dt,  $J=7.9, 1.0$  Hz, 1 H), 7.23 (m, 2 H) 7.07 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.19 (s, 2H); MS: ( $\text{M}^+\text{H m/z} = 355.2$ )。

#### 制备 5

3-二甲基氨基-2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮

向 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮 (4.0g, 11.3 mmol) 中, 加入二甲氧基甲基-二甲基胺(10ml), 回流加热反应混合物 1 小时, 浓缩, 得到定量产率的标题化合物, 其照此用于下一步中。LC/MS: RT=1.4 min, MS: ( $M^+$  m/z = 410.2)。

#### 实施例 1

2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

向 3-二甲基氨基-2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮 (9.57g, 27 mmol) 于甲醇中的溶液中, 加入水合肼 (3.33g, 40.5 mmol), 并将反应混合物回流加热 1h。蒸发溶剂, 产生白色固体。用水和乙醚洗涤固体。从热乙醇/乙酸乙酯 (10ml/g) 中重结晶固体, 得到 8.34g 标题化合物 (82%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.41 (m, 3 H), 8.16 (s, 1 H), 7.97 (m, 2H), 7.86 (s, 1 H), 7.75 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.68 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.60 (t,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.18 (m, 2 H) 7.15 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 5.38 (s, 2H); MS: ( $M^+$  m/z = 379.2)。

#### 实施例 2

2-[4-(2-甲基-4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

向 2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉 (1.72 g) 于乙醇 (20ml) 中的溶液中, 加入甲基肼 (3.5 ml, 1.5 当量) 和浓硫酸 (0.1ml)。在环境温度搅拌反应混合物 1h, 并蒸发溶剂。将反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠之间分配。分离层, 用硫酸镁干燥有机层, 过滤并浓缩。制备 HPLC 色谱提供白色固体状的标题化合物 (次要异构体) (0.30 g, 17%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J=5.4$  Hz, 2 H), 8.21 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1 H), 7.66 (m, 3 H), 7.53 (m, 1H), 7.19 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H), 7.11 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H), 7.01 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H) 5.40 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); MS: ( $M^+$  m/z = 393.3)。

#### 实施例 3

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

向 2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉 (1.72 g) 于乙醇 (20ml) 中的溶液中, 加入甲基胍 (3.5 ml, 1.5 当量) 和浓硫酸 (0.1ml)。在环境温度搅拌反应混合物 1h, 并蒸发溶剂。将反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠之间分配。分离层, 用硫酸镁干燥有机层, 过滤并浓缩。制备 HPLC 色谱提供澄清油状的标题化合物 (主要异构体) (0.97g, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (d, *J*=5.0 Hz, 2 H), 8.17 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.66 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=8.7 Hz, 2H) 7.15 (d, *J*=5.0, 2H), 7.00 (d, *J*=8.7Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 393.3)。

#### 实施例 4

2-[4-(2-乙基-4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉  
按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用乙基胍, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (bs, 2H), 8.23 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1 H), 7.74 (m, 2 H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 7.14 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 7.04 (m, 2H) 5.42 (s, 2H), 4.03 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=7.5 Hz, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 407.3)。

#### 实施例 5

2-[4-(1-乙基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉  
按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用乙基胍, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (bs, 2H), 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.21 (bs, 2 H), 7.01 (d, *J*=8.7Hz, 2H) 5.39 (s, 2H), 4.24 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.56 (t, *J*=7.5 Hz, 3H);

MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 407.3)。

#### 实施例 6

二甲基-(2-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-乙基)-胺

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序,但是代用(2-胍基-乙基)-二甲基-胺,提供标题化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.44 (dd,  $J=4.6, 1.7$ , Hz, 2 H), 8.18 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.06 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.71 (m 2H), 7.55 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H) 7.00 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.25 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.28 (s, 6H); MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 450.4)。

#### 实施例 7

二甲基-(2-{4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-乙基)-胺

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序,但是代用(2-胍基-乙基)-二甲基-胺,提供标题化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 8.22 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.08 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.85 (m, 2 H), 7.73 (m 2H), 7.57 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.17 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H) 7.00 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.05 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.66 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.10 (s, 6H); MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 450.4)。

#### 实施例 8

2-{4-[-吡啶-4-基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序,但是代用(2,2,2-三氟-乙基)-胍,提供标题化合物。MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 461.2)。

#### 实施例 9

2-[4-[-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基]-喹啉

向 2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉 (26.5g) 于二甲基甲酰胺 (140 mL) 中的溶液中, 加入 1,1,1-三氟-2-碘-乙烷 (21 mL, 2.0 当量) 和碳酸铯 (68.3g, 3 当量), 在 60°C 加热反应混合物 24h。用水稀释反应混合物, 用 3 x 二氯甲烷萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱纯化, 用 5% 甲醇/70% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 提供标题化合物 20.85 g, 作为 8:1 区域异构体的混合物。在 chiralpak AD 柱上进行制备 HPLC, 用乙腈/甲醇 (98:2) 洗脱, 流速为 430 ml/Min, 提供作为游离碱的纯标题化合物 13.4 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (m, 2 H), 8.16 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.50 (m, 1H), 7.36 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 7.14 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2H), 4.75 (q, *J*=8.3 Hz, 2 H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 427.1)。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 461.2)。

#### 实施例 10

1-[4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基]-丙-2-醇

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 1-胍基-丙-2-醇, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (bs, 2 H), 8.20 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.75 (m 2H), 7.67 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=8.7 Hz, 2H) 7.30 (m, 2H), 7.03 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=6.2 Hz, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 437.2)。

#### 实施例 11

1-[4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基]-

## 丙-2-醇

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序,但是代用 1-胍基-丙-2-醇,提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 8.23 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.84 (m, 2 H), 7.75 (m 2H), 7.57 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*=8.7 Hz, 2H) 7.00 (dd, *J*=6.2, 1.7 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 1.12 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 437.3)。

### 实施例 12

2-[4-(2-异丙基-4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序,但是代用异丙基胍,提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (bs, 2 H), 8.24 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H) 7.83 (m, 1 H), 7.72 (m 2H), 7.58 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=9.1 Hz, 2H) 7.04 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 1.43 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 421.2)。

### 实施例 13

2-[4-(4-吡啶-4-基-异噁唑-5-基)-苯氧基甲基]-喹啉

将 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮 (200mg, 0.56 mmol) 在二甲氧基甲基-二甲基胺 (1ml) 中回流加热 1h, 并浓缩。将粗产物溶于甲醇/水 (3:1, 4 ml) 中, 并加入盐酸羟胺 (43 mg, 1.1 当量)。1 h 后, 加入乙酸 (0.016 ml), 将反应物回流加热 1h。冷却至环境温度, 倒入饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。在 25S 柱上进行 Biotage MPLC, 用在己烷中的 3% 甲醇/1% 氢氧化铵/乙酸乙酯 50% 洗脱, 提供黄褐色固体状的标题化合物 (94 mg, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (dd, *J*=6.2, 1.7 Hz, 2

H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.73 (dt,  $J=7.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.28 (d,  $J=4.2$  Hz, 2H) 7.05 (d,  $J=9.1$ , 2H), 5.40 (s, 2H); MS: ( $M^+$   $m/z = 380.2$ ).

#### 实施例 14

##### 2-[4-(5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

将 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮 (200 mg) 在二甲氧基甲基-二甲基胺 (1ml) 中回流加热 1h, 并浓缩。将粗反应混合物溶于乙醇 (3ml), 并加入盐酸甲脒 (90mg, 2 当量)。在单独的烧瓶中, 将钠 (40mg) 加入乙醇 3ml 中, 并搅拌 10 min。将乙醇钠溶液加入反应混合物, 回流加热 1h。浓缩反应混合物, 并通过 25S 柱上的 Biotage MPLC 色谱纯化, 用 40-100% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 提供标题化合物 (83mg, 38%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (m, 3 H), 8.14 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.58 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.33 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H) 7.10 (d,  $J=6.2$ , 2H), 6.91 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 5.34 (s, 2H) 2.77 (s, 3H); MS: ( $M^+$   $m/z = 391.2$ ).

#### 实施例 15

##### 2-[4-(2-甲基-5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用盐酸乙脒, 提供标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (m, 2 H), 8.17 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.60 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (m, 2H) 7.15 (d,  $J=6.2$ , 2H), 6.93 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 5.35 (s, 2H); MS: ( $M^+$   $m/z = 405.2$ ).

#### 实施例 16

2-[4-(2-甲基-6-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯氧基甲基]-喹啉

向 3-二甲基氨基-2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮 (229 mg, 0.56 mmol) 于乙醇 (3ml) 中的溶液中, 加入哌啶 (2 当量) 和 5-甲基-2H-吡唑-3-基胺 (108 mg, 2 当量), 将反应混合物回流加热 3h。将反应混合物冷却至 RT, 过滤, 并用乙醇和己烷洗涤产物, 提供标题化合物 (96 mg, 39%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.89 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (d, *J*=8.7, 2H), 7.21 (m, 2H) 7.07 (d, *J*=8.7, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.50 (s, 2H) 2.48 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 444.2)。

#### 实施例 17

2-[4-(2-甲基-6-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1.5-a]嘧啶-7-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(2-甲基-6-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 5-甲基-2H-[1,2,4]-三唑-3-基胺, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (d, *J*=8.7, 2H), 7.08 (m, 4H), 5.39 (s, 2H) 2.60 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 445.2)。

#### 制备 6

2-哒嗪-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

按照制备 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮的程序, 但是用 4-甲基哒嗪替代 4-甲基吡啶, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.12 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=8.7 Hz, 2.1 H), 8.20 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.83 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H) 7.38 (dd, *J*=5.4, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 5.44 (s, 2H) 4.23 (s, 2H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 356.2)。

#### 制备 7

### 3-二甲基氨基-2-吡嗪-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮

按照制备 3-二甲基氨基-2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮的程序, 但是代用 2-吡嗪-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮, 提供标题化合物. LC/MS: RT=1.8 min, MS: ( $M^+$   $m/z = 411.2$ ).

#### 实施例 18

### 2-[4-(4-吡嗪-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 3-二甲基氨基-2-吡嗪-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮, 提供白色固体状的标题化合物.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.11 (s, 1H), 9.01 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.89 (m 2H), 7.81 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.61 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.31 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J=8.7$ , 2H), 5.49 (s, 2H); MS: ( $M^+$   $m/z = 380.2$ ).

#### 实施例 19

### 2-[4-(1-甲基-4-吡嗪-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 3-二甲基氨基-2-吡嗪-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮, 提供白色固体状的标题化合物.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.11 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.96 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.55 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.02 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 5.39 (s, 2H) 3.97 (s, 3H); MS: ( $M^+$   $m/z = 394.2$ ).

#### 实施例 20

### 2-[4-(2-甲基-4-吡嗪-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲

基]-喹啉的程序，但是代用 3-二甲基氨基-2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮，提供白色固体状的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.99 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.90 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.75 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 5.43 (s, 2H) 3.73 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 394.2)。

#### 实施例 21

2-[-4-(4-嘧啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序，并进行必要的化学取代，提供白色固体状的标题化合物。LC/MS: RT=1.8 min, MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 380.2)。

#### 实施例 22

2-[4-(4-咪唑-3-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序，并进行必要的化学取代，提供白色固体状的标题化合物。LC/MS: RT=1.7 min, MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 380.2)。

#### 制备 8

2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

按照制备 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮的程序，但是用 3,5-二甲基异噁唑替代 4-甲基吡啶，提供标题化合物。LC/MS: RT=2.3 min, MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 359.2)。

#### 制备 9

3-二甲基氨基-2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮

按照制备 3-二甲基氨基-2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮的程序，但是代用 2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮，提供标题化合物。LC/MS:

RT=2.1 min, MS: ( $M^+H$  m/z = 414.2)。

### 实施例 23

2-{4-[4-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

按照制备 2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 3-二甲基氨基-2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮, 提供标题化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1 H), 7.84 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.69 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.57 (t,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 7.46 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.23 (s, 3H); MS: ( $M^+H$  m/z = 383.2)。

### 实施例 24

2-{4-[2-甲基-4-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

按照制备 2-[-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 3-二甲基氨基-2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮, 提供白色固体状的标题化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.89 (s, 1 H), 7.85 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.57 (t,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.26 (d,  $J=10.4$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS: ( $M^+H$  m/z = 397.2)。

### 实施例 25

2-{4-[1-甲基-4-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

按照制备 2-[-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 3-二甲基氨基-2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮, 提供白色固体状的标题

化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 397.2)。

### 实施例 26

2-[4-[2-甲基-5-(3-甲基-异噁唑-5-基)-嘧啶-4-基]-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用盐酸乙脒和 3-二甲基氨基-2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮, 提供作为盐酸盐的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.53 t, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.05 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 409.2)。

### 制备 10

1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

向 2-氯代甲基喹啉 (2.5g, 14 mmol) 于丙酮 (47 ml) 中的溶液中, 加入 4-羟基乙酰苯 (1.92g, 1.0 当量) 和碳酸钾 (2.5g, 2 当量)。在 N<sub>2</sub> 气氛下, 在 60°C 加热反应混合物 16h, 冷却至环境温度, 并倒入 1N 氢氧化钠 (50 ml) / 乙酸乙酯 (100 ml)。分离层, 用硫酸镁干燥有机层, 过滤并浓缩。在 40 M 柱上进行 Biotage MPLC, 使用 5-40% 乙酸乙酯/己烷梯度, 提供白色固体状的标题化合物 (2.75g, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.7, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.82 (dd, *J*=8.3, 1.3 1H), 7.73 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.06

(m, 2H), 5.42 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H); MS: ( $M^+$  m/z = 278.3)。

#### 制备 11

##### 3-二甲基氨基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮

在二甲氧基甲基-二甲基胺(5ml)中搅拌 1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮 (1.0g, 3.61 mmol), 并回流加热 18h。将反应混合物冷却至 RT, 形成黄褐色沉淀。过滤并用乙醚洗涤, 提供标题化合物 840mg, 71%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.39 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.97 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.75 (t,  $J=6.6$  Hz, 1 H), 7.62 (m, 3H), 7.05 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H), 5.77 (d,  $J=12.0$ , 1H), 5.40 (s, 2 H), 3.07 (bs, 3 H), 2.84 (bs, 3H); MS: ( $M^+$  m/z = 333.3)。

#### 实施例 27

##### 2-[4-(2-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

向 3-二甲基氨基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯酮 (46mg) 于乙醇 (0.7ml) 中的溶液中, 加入水 (0.7ml)、乙酸 (0.05ml) 和 4-吡啶基肼 (25mg, 1 当量)。在 100°C 加热反应混合物 3h, 冷却至 RT, 倒入 1 N NaOH, 用氯仿萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。在 25S 柱上进行 Biotage MPLC, 用 20-80% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 提供黄褐色固体状的标题化合物 (31mg, 61%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (bs, 2H), 8.24 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 8.11 (d,  $J=8.7$ , 2H), 7.84 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.69 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.58 (t,  $J=7.1$ , 1H), 7.32 (bs, 2H), 7.19 (d,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 7.04 (d,  $J=6.6$ , 2H), 5.40 (s, 2 H), 6.45 (s, 1H), 5.42 (s, 2H); MS: ( $M^+$  m/z = 379.2)。

#### 实施例 28

##### 2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基 [1, 2, 4] 三唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

向异烟肼 (1.04g, 1.12 当量) 于乙腈 (30 ml) 中的溶液中, 加入 N,N-二甲基乙酰胺缩二甲醇 (1.1 当量), 在 50°C 加热反应混合物 3h。

将反应混合物冷却至环境温度，并浓缩。将 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基胺 (1.70g) 与乙酸 (30ml) 一起加入，将反应混合物回流加热 3 h，冷却至环境温度。在旋转蒸发器上浓缩反应混合物，通过 combiflash MPLC 纯化，提供黄褐色固体状的标题化合物 (56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 8.24 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.7, 1H), 7.85 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.76 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J*=7.1, 1H), 7.29 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 7.17 (d, *J*= 9.1 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 2.31 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 394.3)。

#### 制备 12

##### 4-苄氧基-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺

按照制备 N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺的程序，但是代用 4-苄氧基苯甲酸，提供蜡状固体状的标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 272.3)。

#### 制备 13

##### 1-(4-苄氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮

按照制备 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮的程序，但是代用 4-苄氧基-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺，提供标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 304.2)。

#### 制备 14

##### 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-吡啶

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-3-基)-苄氧基甲基]-喹啉的程序，但是代用 1-(4-苄氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮，提供标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 342.2)。

#### 制备 15

##### 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-3-基)-苯酚

向在 parr 瓶中的 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-吡啶 (1.28 g) 于乙醇 (50ml)/乙酸乙酯 (50ml) 中的溶液中，加入氢氧化钡 (500mg)。在摇床上，将 parr 瓶充至 40 psi 6 h。过滤

反应混合物，并浓缩。用甲醇 (1-7%) / 氯仿洗脱 MPLC biotage 色谱，提供标题化合物 (860 mg, 91%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H), 7.15 (m, 4H), 6.72 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 252.2)。

#### 实施例 29

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

向 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-3-基)-苯酚 (50 mg) 于二噁烷 (2 ml) 中的溶液中，加入三苯基膦 (84 mg)、喹啉-2-基-甲醇 (48 mg) 和二-叔丁基-氮杂-二羧酸酯 (73mg)，在 60℃ 加热反应混合物 18h。将反应混合物倒入 1N NaOH，用 3 x 二氯甲烷萃取，经硫酸镁干燥，过滤，并浓缩。通过 MPLC biotage 色谱纯化，提供标题化合物 (54 mg, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 8.10 (m, 2 H), 7.77 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=9.1Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=6.9 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J*=8.7, 2H), 5.41 (s, 2 H), 3.94 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 394.4)。

#### 实施例 30

7-氯-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉盐酸盐

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲基酯的程序，但是代用 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-3-基)-苯酚和 7-氯-2-氯代甲基-喹啉，提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 8.54 (s, 1 H), 8.47 (d, *J*=8.3, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.36 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=8.7, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3 H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 427.1)。

#### 实施例 31

6-氯-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉盐酸盐

按照制备 7-氯-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-3-基)-苯

氧基甲基]-喹啉盐酸盐的程序,但是代用 2-氟代甲基-6-氟-喹啉,提供标题化合物.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.67 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 8.55 (s, 1 H), 8.42 (d,  $J=8.3$ , 1H), 8.04 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.36 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J=8.7$ , 2H), 5.37 (s, 2H), 3.91 (s, 3 H); MS: ( $\text{M}^+\text{H}$  m/z = 411.2).

#### 制备 16

3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲基酯

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲基酯的程序,但是代用 3-氟-4-羟基-苯甲酸,提供标题化合物. MS: ( $\text{M}^+\text{H}$  m/z = 439.0).

#### 制备 17

3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸的程序,但是代用 3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲基酯,提供标题化合物. MS: ( $\text{M}^+\text{H}$  m/z = 298.2).

#### 制备 18

3-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

按照制备 N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺的程序,但是代用 3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸,提供标题化合物. MS: ( $\text{M}^+\text{H}$  m/z = 341.2).

#### 制备 19

1-[3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮

按照制备 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮的程序,但是代用 3-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺,提供标题化合物. MS: ( $\text{M}^+\text{H}$  m/z = 373.1).

#### 实施例 32

2-[2-氟-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序,但是代用 1-[3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮,提供标题化合物.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (bs,

2H), 8.19 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.54 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 5.42 (s, 2H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 397.0)。

### 实施例 33

2-[2-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 1-[3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 411.0)。

### 制备 20

2,3-二氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲基酯

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲基酯的程序, 但是代用 2,3-二氟-4-羟基-苯甲酸, 提供标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 457.1)。

### 制备 21

2,3-二氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸的程序, 但是代用 2,3-二氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲基酯, 提供标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 316.1)。

### 制备 22

2,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

按照制备 N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺的程序, 但是代用 2,3-二氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸, 提供标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 359.1)。

### 制备 23

1-[2,3-二氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮

按照制备 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮的程序, 但是代用 2,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺, 提供标题化合物. MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 391.1)。

#### 实施例 34

2-[2,3-二氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 1-[2,3-二氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮, 提供标题化合物.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.44 (bs, 2H), 8.22 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 5.48 (s, 2H); MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 429.1)。

#### 制备 24

2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲基酯

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲基酯的程序, 但是代用 2-氟-4-羟基-苯甲酸, 提供标题化合物. MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 439.0)。

#### 制备 25

2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸的程序, 但是代用 2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲基酯, 提供标题化合物. MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 298.2)。

#### 制备 26

2-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

按照制备 N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺的程序, 但是代用 2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-1-苯甲酸, 提供标题化合物. MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 341.2)。

#### 制备 27

1-{2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基}-2-吡啶-4-基-乙酮

按照制备 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮的程序, 但是代用 2-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺, 提供标题化合物. MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 373.0).

#### 实施例 35

2-[3-氟-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 1-{2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基}-2-吡啶-4-基-乙酮, 提供标题化合物.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J=6.5$  Hz, 2H), 8.22 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J=10.9$ , 2H), 5.38 (s, 2H); MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 397.2).

#### 制备 28

4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醛

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲基酯的程序, 但是代用 4-羟基-苯甲醛, 提供标题化合物. MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 264.2).

#### 制备 29

1-吡啶-4-基-2-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

向 4-吡啶甲醛 (10.8g) 于 2-丙醇 (50 ml) 中的溶液中, 加入苯胺 (9.3g)。15 min 后, 过滤苯基-吡啶-4-基亚甲基-胺产物 (68%), 并使用粗产物。向亚胺于乙醇 (35ml) 中的溶液中, 加入二苯基亚磷酸酯 (13.1 ml), 并搅拌 1 h。加入乙醚 (200 mL), 过滤 (苯基氨基-吡啶-4-基-甲基-亚磷酸二苯基酯 (5.06 g)。在  $-40^\circ C$ , 在  $N_2$  下, 搅拌在 THF (25ml) 中的亚磷酸酯 (0.98g)。加入 KOH/甲醇溶液 (0.146g/10%), 然后加入 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醛 (0.62 g)。将粗反应混合物加热至环境温度 1 h, 并浓缩。在乙腈 (1 mL) / 1ml 浓 HCl 中搅拌粗产物 1 h, 用饱和碳酸氢钠淬灭, 用氯仿萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过 MPLC combiflash 纯化, 提供标题化合物. MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 355.1)。

### 实施例 36

2-[4-(5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

在二乙氧基甲基-二甲基胺(1ml)中,回流加热 1-吡啶-4-基-2-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮 (168 mg) 2 小时。浓缩反应混合物,并溶于甲醇(1 ml)中,加入水合肼(0.023 ml),在 65℃加热反应混合物 1 h。浓缩反应混合物,并通过 combiflash MPLC 色谱纯化,提供标题化合物(90%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (bs, 2H), 8.18 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.11 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 6.94 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 379.2)。

### 实施例 37

2-[4-(1-甲基-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序,但是代用甲基肼,提供标题化合物和 2-[4-(1-甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (bs, 2 H), 8.17 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.70 (m, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.53 (t, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.03 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 393.2)。

### 实施例 38

2-[4-(1-甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序,但是代用甲基肼,提供标题化合物和 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (bs, 2 H), 8.20 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.74 (m, 2 H), 7.55 (t, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.42 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (d, *J*=8.7 Hz, 2H) 7.00

(d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); MS: ( $M^+H$  m/z = 393.2)。

### 实施例 39

2-甲基-1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 1-胍基-2-甲基-丙-2-醇, 提供标题化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 8.19 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 8.07 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.74 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (t,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.01 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.39 (s, 2H) 4.09 (s, 2H), 1.23 (s, 2H); MS: ( $M^+H$  m/z = 451.2)。

### 实施例 40

2-甲基-1-{4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 1-胍基-2-甲基-丙-2-醇, 提供标题化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.37 (d,  $J=5.8$  Hz, 2 H), 8.24 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.09 (d,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.76 (m, 1 H), 7.72 (m, 1H), 7.17 (m, 4 H), 7.00 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 5.42 (s, 2H) 3.89 (s, 2H), 1.04 (s, 6H); MS: ( $M^+H$  m/z = 451.2)。

### 实施例 41

(R)-1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 (R)-1-胍基-丙-2-醇, 提供标题化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.42 (m, 2 H), 8.18 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.73 (m, 1H),

7.66 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1 H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (d,  $J=9.1$  Hz, 2 H), 7.12 (m, 2H), 6.99 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H) 5.37 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.21 (dd,  $J=13.6, 2.5$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J=13.6, 7.9$  Hz, 1H), 1.26 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H); MS: ( $M^+$ H m/z = 437.2)。

#### 实施例 42

(S)-1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇

按照制备 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用(S)-1-胍基-丙-2-醇, 提供标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.42 (m, 2 H), 8.18 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.66 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1 H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (d,  $J=9.1$  Hz, 2 H), 7.12 (m, 2H), 6.99 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H) 5.37 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.21 (dd,  $J=13.6, 2.5$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J=13.6, 7.9$  Hz, 1H), 1.26 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H); MS: ( $M^+$ H m/z = 437.2)。

#### 实施例 43

2-[4-(1-异丙基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

向 2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉 (0.075g) 于二甲基甲酰胺 (2 ml) 中的溶液中, 加入碳酸铯 (0.098g) 和 2-碘丙烷 (0.030 ml), 在 60°C 加热反应混合物 72h。将反应混合物倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过制备 TLC 纯化, 用 2% 甲醇/1% 饱和氢氧化铵/67% 乙酸乙酯/30% 己烷洗脱, 提供标题化合物 (60 mg)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 8.16 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 8.05 (d,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.65 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (t,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.38 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.38 (s, 2H) 4.51 (m, 1H), 1.54 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H); MS: ( $M^+$ H m/z = 421.2)。

#### 实施例 44

2-[4-(1-异丁基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(1-异丙基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 1-碘-2-甲基-丙烷, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (m, 2H), 8.18 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H), 7.73 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.38 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 5.38 (s, 2H) 3.93 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 4.29 (m, 1H), 0.95 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 435.2)。

#### 实施例 45

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-[1.8]萘啶

向 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯酚 (72 mg) 于二噁烷 1.5 ml 中的溶液中, 加入三苯基膦 (121 mg)、[1,8]萘啶-2-基-甲醇 (69 mg) 和二-叔丁基-二氮杂羧酸酯 (di-*t*-butyl diazocarboxalate) (106mg), 在 60°C 加热反应混合物 24 h。将反应混合物倒入 1 N NaOH, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。通过制备 TLC 纯化, 用 15% 甲醇/70% 乙酸乙酯/15% 己烷洗脱, 提供标题化合物 (9.8 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.13 (dd, *J*=4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 8.23 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 7.16 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 7.01 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 5.47 (s, 2H) 3.94 (s, 3 H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 394.0)。

#### 制备 30

4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲酸甲基酯

在 N<sub>2</sub> 气氛下, 在 0°C, 向 4-[三苯基-phophanyl]-甲基]-苯甲酸甲

基酯 (1.87g) 于 THF (16ml) 中的溶液中, 加入氯化钠 (165mg (60%))。30 min 后, 加入喹啉-2-甲醛 (0.50g), 将反应物在环境温度搅拌 2h。用盐水淬灭反应混合物, 用氯仿萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 提供粗烯烃。将粗产物置于 Parr 摇床上的乙醇 (15ml) 中, 使用氢氧化钡 (200mg) 作为催化剂, 在 10 PSI H<sub>2</sub> 下。40 min 后, 通过硅藻土过滤反应混合物, 并浓缩。进行 Biotage MPLC 色谱, 使用 10-20% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 提供标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 292.1)。

#### 制备 31

##### 4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲酸

向 4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲酸甲基酯 (680 mg) 于 THF (11ml)/甲醇 (3 ml) 中的溶液中, 加入 1N 氢氧化钠溶液 (4.67ml)。将反应混合物搅拌 4h, 将 pH 调节至 3。过滤白色固体, 提供标题化合物 (550mg, 86%)。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 278.1)。

#### 制备 32

##### N-甲氧基-N-甲基-4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲酰胺

向 4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲酸 (530 mg) 于二噁烷 5ml/乙腈 5ml 中的溶液中, 加入三乙基胺 (0.60 ml) 和盐酸 O,N-二甲基-羟胺 (240mg)。72h 后, 将反应混合物倒入 1N 氢氧化钠溶液中, 并用氯仿萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。进行 Biotage MPLC 色谱, 使用 20-50% 乙酸乙酯洗脱, 提供标题化合物 (516mg, 88%)。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 321.1)。

#### 制备 33

##### 2-吡啶-4-基-1-[4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯基]-乙酮

按照制备 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮的程序, 但是代用 N-甲氧基-N-甲基-4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲酰胺, 提供标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 353.1)。

#### 实施例 46

##### 2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉

向 2-吡啶-4-基-1-[4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯基]-乙酮 (53mg)

中, 加入 3 ml 二乙氧基甲基-二甲基-胺, 在 100℃加热反应混合物。3h 后, 浓缩反应混合物, 并加入甲醇 (3 ml) 和胍 (0.02 ml)。在 60℃加热反应混合物 3h, 并浓缩。进行 Biotage MPLC 纯化, 使用在氯仿中的 1-3% 甲醇/ 0.5% 饱和氢氧化铵洗脱, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 8.05 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.70 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.24 (m, 3H), 7.19 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.22 (m, 2H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 377.1)。

#### 实施例 47

2-[2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-乙基]-喹啉

按照制备 2-[2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙基]-喹啉的程序, 但是代用甲基胍, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 8.06 (t, *J*=10.4 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.70 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (t, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.20 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.18 (m, 2H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 391.0)。

#### 制备 34

2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

按照制备 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮的程序, 但是代用 2-氯-4-甲基吡啶, 提供标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 389.0)。

#### 实施例 48

2-[4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙基]-喹啉的程序, 但是代用 2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23

(m, 2 H), 8.08 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.83 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (t,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.67 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 7.05 (m, 4H), 5.40 (s, 2H); MS: ( $M^+$ H  $m/z = 413.1$ ).

#### 实施例 49

2-{4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

按照制备 2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉的程序,但是代用甲基胍和 2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮,提供标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (m, 2 H), 8.07 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.83 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.74 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (t,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (m, 3H), 5.40 (s, 2H) 3.95 (s, 3H); MS: ( $M^+$ H  $m/z = 427.0$ ).

#### 实施例 50

2-{4-[1-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

向 2-{4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉 (100mg) 于二噁烷 (1.2 ml) 中的溶液中,加入甲基环硼氧烷 (boroxine) (0.066ml), palladium tetrakis (41mg) 和 2N 碳酸钠溶液 (0.234ml)。在 100℃ 加热反应混合物 8h, 倒入 1 N NaOH, 用氯仿萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。进行制备 TLC, 使用在己烷中的 3% 甲醇/0.5% 饱和氢氧化铵/80% 乙酸乙酯, 提供游离碱物质。在乙酸乙酯中搅拌产物, 加入 2 当量的琥珀酸, 得到白色沉淀, 过滤, 提供白色固体状的标题化合物琥珀酸盐 (20mg)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.40 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H), 8.25 (d,  $J=5.0$  Hz, 2 H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (t,  $J=7.9$  Hz, 2 H), 7.77 (t,  $J=6.6$  Hz, 1 H), 7.67 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.60 (t,  $J=6.6$  Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 7.03 (m, 3 H), 6.92 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.85 (s,

3H), 2.37 (s, 4H) 2.31 (s, 3H); MS: ( $M^+H$  m/z = 407.0)。

### 实施例 51

二甲基-(4-{1-甲基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-1H-吡唑-4-基}-吡啶-2-基)-胺

向 2-{4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉 (100mg) 于二甲基甲酰胺 (1ml) 中的溶液中, 加入二乙醇胺 (0.035ml), 在 130℃ 加热反应混合物 72h。将反应混合物倒入水中, 并用乙醚萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。进行制备 TLC, 用 60% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 提供作为游离碱的标题化合物。在乙酸乙酯中搅拌产物, 加入 1 当量的琥珀酸。18h 后, 过滤白色沉淀, 提供琥珀酸盐 (24mg)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.40 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (m, 2 H), 7.90 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 7.77 (m, 1H), 7.65 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.31 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J=9.1$  Hz, 2 H), 6.37 (m, 2 H), 5.35 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (s, 6H) 2.37 (s, 4H); MS: ( $M^+H$  m/z = 436.0)。

### 制备 35

3-二甲基氨基-1-吡啶-4-基-丙烯酮

向 1-吡啶-4-基-乙酮 (1.62 g) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺缩二乙醇 (10ml), 在 120℃ 加热反应混合物 2h, 并浓缩, 提供标题化合物。MS: ( $M^+H$  m/z = 177.0)。

### 制备 36

4-[2-(4-苄氧基-苯基-2H-吡唑-3-基)-吡啶

向 3-二甲基氨基-1-吡啶-4-基-丙烯酮 (590 mg) 于甲醇 (10ml) 中的溶液中, 加入乙酸 (0.5 ml) 和 (4-苄氧基-苯基)-胍盐酸盐 (836 mg), 将反应混合物加热至 60℃ 6h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过 combiflash MPLC 纯化, 提供标题化合物 (795 mg)。MS: ( $M^+H$  m/z = 328.1)。

### 制备 37

4-(5-吡啶-4-基-吡唑-1-基)-苯酚

向 4-[2-(4-苄氧基-苯基-2H-吡唑-3-基)-吡啶 (610 mg) 于乙酸乙酯 (15ml)/乙醇 (15ml) 中的溶液中, 加入氢氧化钡 (20%, 343 mg)。将反应混合物置于 Parr 摇床上, 在 45 psi H<sub>2</sub> 气下 18h。通过硅藻土过滤反应混合物, 并浓缩。通过色谱 (2mm 二氧化硅, 5% 甲醇/氯仿) 纯化, 提供标题化合物 (259 mg)。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 238.1)。

#### 实施例 52

2-[4-(5-吡啶-4-基-吡唑-1-基)-苄氧基甲基]-喹啉

向 4-(5-吡啶-4-基-吡唑-1-基)-苯酚 (82 mg) 于丙酮中的溶液中, 加入碳酸钾 (153 mg) 和 2-氯代甲基-喹啉 (95 mg), 将反应混合物在 60℃ 加热 18h。将反应混合物倒入盐水中, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过 combiflash MPLC 纯化, 提供标题化合物 (91 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (m, 2 H), 8.20 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.57 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.09 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.60 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 379.0)。

#### 实施例 53

2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-吡唑-1-基)-苄氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(5-吡啶-4-基-吡唑-1-基)-苄氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 (1,1-二甲氧基-乙基)-二甲基-胺, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.20 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.54 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.07 (d, J=6.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 393.4)。

#### 制备 38

3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲基酯

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲基酯的程序, 但是代用

3-氯-4-羟基-苯甲酸甲基酯，提供标题化合物。MS: ( $M^+$   $m/z$  = 328.0)。

#### 制备 39

3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸的程序，但是代用 3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲基酯，提供标题化合物。( $M^+$   $m/z$  = 314.0)。

#### 制备 40

3-氯-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

按照制备 N-甲氧基-N-甲基-4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲酰胺的程序，但是代用 3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸，提供标题化合物。( $M^+$   $m/z$  = 356.9)。

#### 制备 41

1-[3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮

按照制备 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮的程序，但是代用 3-氯-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺，提供标题化合物。( $M^+$   $m/z$  = 389.0)。

#### 实施例 54

2-[2-氯-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉的程序，但是代用 1-[3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮，提供标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.37 (m, 4 H), 8.02 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H), 7.93 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.78 (m, 2 H), 7.61 (t,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.31 (m, 2H), 7.21 (m, 1 H), 5.44 (s, 2H); MS: ( $M^+$   $m/z$  = 413.0)。

#### 实施例 55

2-[2-氯-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙基}-

喹啉的程序，但是代用甲基胍和 1-[3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮，提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 8.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (m, 3 H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 5.46 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 427.1)。

#### 制备 42

##### 4-(4-吡啶-4-基-4H-[1, 2, 4]三唑-3-基)-苯酚

向 4-甲氧基-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺 (75 mg) 于 POCl<sub>3</sub> (3ml) 中的溶液中，加入 PCl<sub>5</sub> (68 mg)，将反应混合物回流加热 5h。将反应混合物浓缩，并溶于二甲基甲酰胺 (2ml) 中，加入甲酰胍 (5 当量, 100mg)，搅拌 2h。浓缩反应混合物，用异丙醇 (3 mL) 稀释，加入 0.25 ml 浓 HCl。将反应混合物搅拌 18h，用 1 NaOH 淬灭，用二氯甲烷萃取，经硫酸镁干燥，并浓缩。将粗产物溶于二氯甲烷 (2mL)，并在 0℃ 加入三溴化硼 (0.63mL 1.0M 己烷)。将反应混合物加热至环境温度，搅拌 18h。用 1 N NaOH 淬灭反应混合物，将 pH 调至 9，用二氯甲烷萃取，经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。通过 Biotage MPLC 色谱纯化，用 0-20% 甲醇/二氯甲烷洗脱，提供标题化合物 (32 mg, 55%)。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 239.2)。

#### 实施例 56

##### 2-[4-(4-吡啶-4-基-4H-[1, 2, 4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

向在 7 ml 特氟隆带帽小瓶中的 4-(4-吡啶-4-基-4H-[1, 2, 4]三唑-3-基)-苯酚 (44mg) 于二甲基甲酰胺 (1ml) 中的溶液中，加入碳酸铯 (185 mg) 和 2-氯代甲基-喹啉 (37 mg)，在 60℃，在摇床平板上加热反应混合物 18h。将反应混合物倒入水中，用二氯甲烷萃取，经硫酸镁干燥，过滤并浓缩，提供标题化合物 (45mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H), 8.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.78 (m,

1 H), 7.70 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.61 (t,  $J=5.8$  Hz, 1 H), 7.40 (m, 4H), 7.14 (d,  $J=9.1$  Hz, 2 H), 5.38 (s, 2H); MS: ( $M^+H$  m/z = 380.2)。

#### 制备 43

##### [4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-胼

在 0℃, 向 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基胺 (1.73g) 于 30 ml 浓 HCl 中的悬浮液中, 加入亚硝酸钠 (531mg)。3h 后, 将氯化锡 (3.95g) 溶于 20ml 浓 HCl 中, 并逐滴缓慢加入, 在环境温度搅拌反应混合物 18h。过滤反应混合物, 干燥固体, 提供作为 HCL 盐的标题化合物 (3.94g)。MS: ( $M^+H$  m/z = 266.3)。

#### 实施例 57

##### 2-[4-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉

在 35 ml N,N-二甲基甲酰胺缩二乙醇中, 回流加热异烟酰胺 (4.15g) 3 h。将反应混合物冷却至环境温度, 并浓缩, 得到 5.02g N-二甲基氨基亚甲基-异烟酰胺。向 [4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-胼 (3.16g) 于甲醇 (30 mL) 和乙酸 (2.5mL) 中的溶液中, 加入 N-二甲基氨基亚甲基-异烟酰胺 (1.10g), 将反应混合物回流加热 72h。在硅胶上浓缩反应混合物, 通过快速色谱纯化, 提供标题化合物 (514mg)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.60 (d,  $J=5.8$  Hz, 2 H), 8.22 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.76 (m, 1 H), 7.66 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 7.26 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 7.11 (d,  $J=9.1$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H); MS: ( $M^+H$  m/z = 380.3)。

#### 制备 44

##### [4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-胼

按照制备 [4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-胼的程序, 但是代用 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基胺, 提供标题化合物。MS: ( $M^+H$  m/z = 266.2)。

#### 实施例 58

## 2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序,但是代用 N,N-二甲基乙酰胺缩二甲醇,提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 8.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.74 (m, 1 H), 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.36 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 7.25 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.09 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.48 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 394.4)。

### 制备 45

#### 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

向 2-氯代甲基-喹啉 (1.57g) 和 4-羟基-苯甲酰胺 (995 mg) 于二甲基甲酰胺 (20 mL) 中的溶液中,加入碳酸铯 (7.3 g), 在 80℃ 加热反应混合物 18h。将反应混合物倒入水中,用氯仿萃取,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,提供标题化合物 (909 mg)。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 279.3)。

### 实施例 59

#### 2-[4-(2-吡啶-4-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序,但是代用 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺和吡啶-4-基-胍,提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 8.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.73 (m, 1 H), 7.65 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.43 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 7.05 (d, *J*=8.7Hz, 2H), 5.40 (s, 2H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 380.2)。

### 实施例 60

#### 2-[4-(5-甲基-2-吡啶-4-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲

基]-喹啉的程序,但是代用 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺,吡啶-4-基-胍和 N,N-二甲基乙酰胺缩二甲醇,提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 8.21 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 1 H), 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 7.29 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 7.05 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.47 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 394.3)。

#### 制备 46

##### 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶

向 1-(4-苄氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮 (1.58 g) 的溶液中,加入甲苯 (26 ml) 和 1.6 g 二乙氧基甲基-二甲基-胺,将反应混合物回流加热 1h。浓缩反应混合物,溶于甲醇 (26ml) 和胍 (0.64 g) 中,将反应混合物回流加热 1h。浓缩反应混合物,通过 biotage MPLC 纯化,用 5% 甲醇/氯仿/0.5% 氢氧化铵洗脱,提供标题化合物 (0.89 g)。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 328.1)。

#### 制备 47

##### 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶

向 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶 (0.42g) 于二甲基甲酰胺 (7 ml) 中的溶液中,加入碳酸铯 (0.65g) 和 1,1,1-三氟-2-碘-乙烷 (0.29 ml)。将反应混合物在 60℃ 加热 24h,倒入水中,并用 3 X 二氯甲烷萃取。通过 biotage MPLC 色谱纯化,使用 5% 甲醇/0.5% 氢氧化铵/70% 乙酸乙酯/己烷洗脱,提供标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 410.0)。

#### 制备 48

##### 4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-3-基]-苯酚

按照制备 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯酚的程序,但是代用 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶,提供标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 320.1)

### 实施例 61

2-[4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基]-喹啉

向 4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯酚 (79 mg) 和喹啉-2-基-甲醇 (50 mg) 于二噁烷 (2ml) 中的溶液中, 加入三苯基膦 (105mg) 和二-叔丁基二氮杂羧酸酯 (92mg), 在 60℃ 加热反应混合物。18 (小时) 后, 将反应混合物倒入 1N NaOH, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。使用 MPLC biotage 纯化, 用 2% 甲醇 / 0.5% 氢氧化铵 / 60% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 提供标题化合物 (54mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (s, 1 H), 8.52 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.79 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.40 (d, *J*=8.7, Hz, 2 H), 7.24 (m, 2H), 7.04 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 5.32 (s, 2H), 4.79 (q, *J*=8.3 Hz, 2 H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 462.1)。

### 实施例 62

8-甲氧基-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-[4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯酚和 (8-甲氧基-喹啉-2-基)-甲醇, 提供标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 8.15 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (m, 1 H), 7.37 (m, 3 H), 7.15 (d, *J*=5.8, Hz, 2 H), 7.07 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 5.46 (s, 2H), 4.08 (s, 3 H), 3.94 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 423.1)。

### 实施例 63

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-吡啶并 [1,2-a] 嘧啶-4-酮

按照制备 2-[4-(4-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 2-氟代甲基-吡啶并 [1,2-a] 嘧啶-4-酮,

提供标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.01 (d,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 8.43 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.93 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.68 (s, 1 H), 5.05 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); MS: ( $\text{M}^+\text{H m/z} = 410.1$ )。

#### 实施例 64

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹唑啉

按照制备 2-[4-(4-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹唑啉的程序,但是代用 2-氯代甲基-喹唑啉,提供标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.43 (s, 1H), 4.43 (d,  $J=4.6$  Hz, 2 H), 8.07 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.69 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1 H), 7.36 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H), 7.15 (d,  $J=6.2$ , Hz, 2 H), 7.05 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.94 (s, 3H); MS: ( $\text{M}^+\text{H m/z} = 394.2$ )。

#### 制备 49

4-苄氧基-2-氟-苯甲酸苄基酯

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲基酯的程序,但是代用 2 当量的苄基溴和 2-氟-4-羟基-苯甲酸,提供标题化合物。MS: ( $\text{M}^+\text{H m/z} = 337.2$ )。

#### 制备 50

4-苄氧基-2-氟-苯甲酸

按照制备 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸的程序,但是代用 4-苄氧基-2-氟-苯甲酸苄基酯,提供标题化合物。MS: ( $\text{M}^+\text{H m/z} = 247.1$ )。

#### 制备 51

4-苄氧基-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺

按照制备 N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺的程序,但是代用 4-苄氧基-2-氟-苯甲酸,提供标题化合物。MS: ( $\text{M}^+\text{H m/z} = 290.2$ )。

## 制备 52

1-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮

按照制备 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮的程序，但是代用 4-苄氧基-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺，提供标题化合物。MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 322.1)。

## 制备 53

4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-吡啶

按照制备 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-吡啶的程序，但是代用 1-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮，提供标题化合物。MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 360.1)。

## 制备 54

3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯酚

按照制备 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯酚的程序，但是代用 4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-吡啶，提供标题化合物。MS: ( $M^+H$   $m/z$  = 270.1)。

## 实施例 65

2-[3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

向 3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯酚 (450mg) 于二甲基甲酰胺 (10 ml) 中的溶液中，加入碳酸铯 (2g) 和 2-氟甲基喹啉 (481mg)，将反应混合物在 60℃ 加热 18h。将反应混合物倒入 1N NaOH，用二氯甲烷萃取，经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。进行 Biotage MPLC 纯化，使用甲醇 2%/0.5% 氢氧化铵/70% 乙酸乙酯/己烷洗脱，提供标题化合物。在乙酸乙酯中搅拌游离碱，加入 1.1 当量的琥珀酸。过滤并干燥白色沉淀，提供标题化合物的琥珀酸盐 (280mg)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.43 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.37 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.78 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.61 (t,  $J=6.6$  Hz, 1 H), 7.38 (t,  $J=8.3$ , Hz, 1 H), 7.10 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.88

(s, 3 H), 2.38 (s, 4H); MS: ( $M^+H$  m/z = 411.1)。

#### 制备 55

4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1H-吡唑-4-基]-吡啶

按照制备 2-[4-(4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苄氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 1-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮, 提供标题化合物。MS: ( $M^+H$  m/z = 346.3)。

#### 制备 56

4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1-(2, 2, 2-三氟-乙基)-1H-吡唑-4-基]-吡啶

按照制备 2-{4-[-吡啶-4-基-1-(2, 2, 2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苄氧基甲基}-喹啉的程序, 但是代用 4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1H-吡唑-4-基]-吡啶, 提供标题化合物。MS: ( $M^+H$  m/z = 428.4)。

#### 制备 57

3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2, 2, 2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯酚

向 4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1-(2, 2, 2-三氟-乙基)-1H-吡唑-4-基]-吡啶 (900mg) 中, 加入三氟乙酸 (5.25ml) 和茴香醚 (1.15ml), 将反应混合物回流加热 18h。用 1N NaOH 淬灭反应混合物, 用 3 x 四氢呋喃萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过 Biotage MPLC 纯化, 用 5% 甲醇/1% 氢氧化铵/乙酸乙酯洗脱, 提供标题化合物 (552mg)。MS: ( $M^+H$  m/z = 338.2)。

#### 实施例 66

2-{3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2, 2, 2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苄氧基甲基}-喹啉

按照制备 2-[3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苄氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2, 2, 2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯酚和以丙酮作为溶剂, 提供标题化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.46 (m, 2 H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.24 (m, 5 H), 6.72 (dd,  $J=8.3, 2.5$  Hz, 1

H), 6.50 (dd,  $J=11.6, 2.1$  Hz, 1 H), 4.81 (q,  $J=8.4$  Hz, 2H); MS: ( $M^+H$   $m/z = 479.2$ ).

#### 实施例 67

2-{3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

按照制备 2-[3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉的程序, 但是代用 3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯酚、2-氟代甲基-喹啉和以丙酮作为溶剂, 提供标题化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.09 (s, 1 H), 8.46 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.09 (m, 1 H), 7.81 (m, 3H), 7.43 (t,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=6.2$ Hz, 2H), 6.93 (dd,  $J=7.9, 2.0$  Hz, 1 H), 6.81 (dd,  $J=11.6, 2.5$  Hz, 1 H), 5.43 (s, 2H), 4.80 (q,  $J=8.3$  Hz, 2H); MS: ( $M^+H$   $m/z = 480.1$ ).

#### 实施例 68

4-氟-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

按照制备 2-{4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉的程序, 但是代用 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯酚和 (4-氟-喹啉-2-基)-甲醇, 提供标题化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J=4.6$  Hz, 2 H), 8.18 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.60 (t,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.37 (d,  $J=9.1$ , Hz, 2 H), 7.12 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H), 5.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3 H); MS: ( $M^+H$   $m/z = 427.1$ ).

#### 实施例 69

4-甲氧基-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

向 4-氟-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉 (125mg) 于甲醇 (4 mL) 中的溶液中, 加入菲咯啉 (78mg),

碳酸铯 (143 mg)和碘化铜 (5mg)。在微波反应器中,以 50W 功率,将反应混合物在 165℃加热 20 min。通过硅藻土过滤反应混合物,并浓缩。通过 MPLC biotage 色谱纯化,用 5% 甲醇/1% 氢氧化铵/二氯甲烷洗脱,提供标题化合物 (74mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H), 8.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (t, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J*=9.1, Hz, 2 H), 7.15 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 7.01 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.02 (s, 3 H), 3.95 (s, 3H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 423.3)。

#### 实施例 70

二甲基-[2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉-4-基]-胺

向 4-氯-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉 (135mg) 于四氢呋喃 (4 mL) 中的溶液中,加入二甲基胺 (2N, 在甲醇中, 0.32 mL), 氟化铯 (5mg), 二异丙基乙基胺 (62 mg) 和碘化四丁基铵 (12mg)。在微波反应器中,以 100W 功率,将反应混合物在 180℃加热 40 min。通过硅藻土过滤反应混合物,并浓缩。通过 MPLC biotage 色谱纯化,使用 5% 甲醇/1% 氢氧化铵/二氯甲烷洗脱,提供标题化合物 (36mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, *J*=6.2Hz, 2 H), 8.04 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (m, 1 H), 7.38 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 7.15 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 7.01 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 3.95 (s, 3 H), 3.03 (s, 6H); MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 436.3)。

#### 制备 58

N-甲氧基-N-甲基-4-三异丙基硅烷基氧甲基-苯甲酰胺

按照制备 4-苄氧基-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺的程序,但是代用 4-三异丙基硅烷基氧甲基-苯甲酸,提供标题化合物。MS: (M<sup>+</sup>H m/z = 352.1)。

#### 制备 59

2-吡啶-4-基-1-(4-三异丙基硅烷基氧甲基-苯基)-乙酮

按照制备 1-(4-苄氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮的程序,但是代用 N-甲氧基-N-甲基-4-(三异丙基硅烷基氧甲基-苯基)-苯甲酰胺,提供标题化合物。MS: ( $M^+H$   $m/z = 384.1$ )。

#### 制备 60

4-[1-甲基-3-(4-三异丙基硅烷基氧甲基-苯基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶

按照制备 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-吡啶的程序,但是代用 2-吡啶-4-基-1-(4-三异丙基硅烷基氧甲基-苯基)-乙酮,提供标题化合物。MS: ( $M^+H$   $m/z = 422.2$ )。

#### 制备 61

[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯基]-甲醇

向 4-[1-甲基-3-(4-三异丙基硅烷基氧甲基-苯基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶 (1.75g) 于 THF (16.2 mL) 中的溶液中,加入 TBAF (1.0M THF, 5.2 mL), 在惰性气氛下, 在环境温度搅拌反应混合物 1h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用氯仿萃取三次,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。通过 MPLC biotage 色谱纯化,使用 2% 甲醇/0.5% 饱和氢氧化铵/50% 乙酸乙酯/己烷洗脱,提供标题化合物 (920 mg, 84%)。MS: ( $M^+H$   $m/z = 266.1$ )。

#### 实施例 71

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苄氧基]-喹啉二琥珀酸

按照制备 2-{4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-3-基]-苄氧基甲基}-喹啉的程序,但是代用 [4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯基]-甲醇和喹啉-2-醇,提供标题化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.42 (d,  $J=5.0$  Hz, 2 H), 8.25 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J=7.5$  Hz, 2 H), 7.40 (m, 3 H), 7.19 (d,  $J=4.6$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.38 (s, 8 H); MS: ( $M^+H$   $m/z = 393.1$ )。

## 制备 62

## N-((4-(苄氧基)苯基)(甲苯磺酰基)甲基)甲酰胺

在 60℃ 加热 4-甲基苯亚磺酸 (3.1 g, 19.9 mmol)、4-(苄氧基)苯甲醛 (4.2 g, 19.9 mmol) 和甲酰胺 (4.5 mL) 的混合物 20 h。用甲醇稀释混合物, 在室温继续搅拌 1 h。过滤得到的固体, 并干燥, 得到 3.81 g (49%) 白色固体。该产物不经纯化用于下一步。

## 制备 63

## 1-((4-(苄氧基)苯基)异氰基甲基磺酰基)-4-甲基苯

向 0℃ 的 N-((4-(苄氧基)苯基)(甲苯磺酰基)甲基)甲酰胺 (3.2 g, 8.1 mmol) 于 43 ml DME (二甲氧基乙烷) 中的溶液中, 加入 POCl<sub>3</sub> (2.27 mL), 随后逐滴加入三乙基胺 (5.6 mL)。然后, 在 0℃ 搅拌得到的溶液 3h, 最后倒入冷水中。收集沉淀, 并干燥, 得到 3.3 g 浅黄色固体。MS m/z: 378 [M+1]<sup>+</sup>。

## 制备 64

## 4-(4-(4-(苄氧基)苯基)噁唑-5-基)吡啶

将 1-((4-(苄氧基)苯基)异氰基甲基磺酰基)-4-甲基苯 (4.3 g, 11.4 mmol)、异烟碱醛 (1.34 g, 12.5 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.15 g, 22.8 mmol) 于甲醇 (96 mL) 和 DME (30 mL) 中的混合物回流加热 5 h。去除溶剂后, 通过硅胶色谱 (2:1 己烷/EtOAc) 纯化残余物, 提供 2.29 g (84%) 白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.12v (s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.46 (m, 6H), 7.56 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.58 (d, 2H)。MS m/z: 329 [M+1]<sup>+</sup>。

## 制备 65

## 4-(5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)苯酚

向 4-(4-(4-(苄氧基)苯基)噁唑-5-基)吡啶 (300 g, 0.91 mmol) 的溶液中, 加入在甲醇 (8 mL) 中的 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (30 mg) 和甲酸铵 (115 mg, 1.83 mmol)。在 60℃ 加热溶液 20 min。通过过滤去除催化剂, 浓缩滤液, 得到 208 mg (96%) 标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.02 (s,

1H), 8.58 (m, 2H)。MS m/z: 239 [M+1]<sup>+</sup>。

### 实施例 72

#### 2-((4-(5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉

向化合物 4-(5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)苯酚 (90 mg, 0.38 mmol) 于 1 ml 无水 DMF 中的溶液中, 加入 CsF (115 mg, 0.76 mmol)。搅拌 0.5 h 后, 加入 2-(氯代甲基)喹啉 (67 mg, 0.38 mmol), 将反应物在 80 °C 加热 48 h。在真空下去除 DMF 后, 通过 PTLC (1:2 己烷/EtOAc) 纯化残余物, 得到 29 mg (20%) 白色固体状的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.47 (s, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.56 (m, 5H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.57 (d, (2H))。MS m/z: 380 [M+1]<sup>+</sup>。

### 制备 66

#### 1-(4-(苄氧基)苯基)-2-溴-2-(吡啶-4-基)乙酮

向 1-(4-(苄氧基)苯基)-2-(吡啶-4-基)乙酮 (1.39 g, 4.58 mmol) 于乙酸中的溶液中, 加入溴 (0.72 g, 4.58 mmol) 于乙酸 (3 mL) 中的溶液。搅拌 2 h 后, 过滤收集固体, 用乙酸洗涤, 提供 1.67 g (96%) 浅黄色固体状的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 5.21 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.77 (m, 1H)。MS m/z: 382 [M+1]<sup>+</sup>。

### 制备 67

#### 4-(4-(4-(苄氧基)苯基)-2-甲基噁唑-5-基)吡啶

向乙酸钠 (323 mg, 2.38 mmol) 和乙酸铵 (304 mg, 3.95 mmol) 于乙酸 (10 mL) 中的混合物中, 加入 1-(4-(苄氧基)苯基)-2-溴-2-(吡啶-4-基)乙酮 (302 mg, 0.79 mmol)。然后回流得到的混合物 48 h。真空去除溶剂后, 将残余物溶于乙酸乙酯, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤溶液。干燥有机相, 并真空浓缩, 得到油, 经硅胶色谱 (1:3 EtOAc/正己烷) 纯化, 提供 111 mg (41%) 标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.58 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.39 (m, 7H), 7.56 (d, 2H), 8.57 (d, 2H)。MS m/z: 343 [M+1]<sup>+</sup>。

### 制备 68

#### 4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)苯酚

在甲醇中在有甲酸铵和 Pd(OH)<sub>2</sub> 存在下, 在 50℃ 氢化 4-(4-(4-(苄氧基)苯基)-2-甲基噁唑-5-基)吡啶 1h。通过过滤去除催化剂, 浓缩滤液。将得到的残余物溶于二氯甲烷, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。蒸发溶剂, 得到 69 mg (86%) 褐色固体状的标题化合物。MS m/z: 253.

### 实施例 73

#### 2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉

向 4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)苯酚 (21 mg, 0.083 mmol) 于 2.5 ml 无水 DMF 中的溶液中, 加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54 mg, 0.17 mmol)。搅拌 0.5 h 后, 加入 2-(氯代甲基)喹啉 (17.8 mg, 0.100 mmol), 在 85℃ 搅拌混合物 12 h。在真空下去除 DMF 后, 通过 PTLC (1:2 己烷/EtOAc) 纯化残余物, 得到 13 mg (40%) 浅黄色固体状的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.54 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.53 (m, 2H)。MS m/z: 394 [M+1]<sup>+</sup>.

### 制备 69

#### 4-(4-((喹啉-2-基)甲氧基)苯基)-3-(吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮

将 4-((喹啉-2-基)甲氧基)苯甲醛 (2.5 g, 9.5 mmol)、1-(吡啶-4-基)丙-2-酮 (1.3 g, 9.5 mmol) 和吡啶 (162 mg, 1.9 mmol) 于甲苯 (50 mL) 中的混合物回流加热 18h, 浓缩, 在二氧化硅上色谱处理残余物, 使用乙酸乙酯于己烷中的梯度洗脱, 产生黄色固体状的不纯标题物质 (2.4 g), 再次在二氧化硅上色谱处理, 用在含有 0.5% 浓氢氧化铵的二氯甲烷中的 1% 和 2% 甲醇洗脱, 得到被吡啶基原料污染的标题物质的 3:1 混合物。产率 2.0 g, 55%。通过 NMR 测得, 标题物质似乎是两种异构体的 10:1 混合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 部分的) δ 2.35 (s, 3H, 主要异构体), 2.23 (s, 3H, 次要异构体)。HPLC-MS 6.09 min, m/e 381 (MH<sup>+</sup>)。

### 实施例 74

2-((4-(3-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)喹啉.

将 4-(4-((喹啉-2-基)甲氧基)苯基)-3-(吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮 (1.00 g, 2.60 mmol) 和对甲苯磺酰基胍 (484 mg, 2.6 mmol) 于乙酸 (14 mL) 中的混合物回流加热 10h。加入另外的对甲苯磺酰基胍 (242 mg, 0.5 mmol)，将混合物回流加热 2h。浓缩混合物，将残余物溶于二氯甲烷中，用水 (2 x 25 mL) 洗涤得到的溶液，干燥，并浓缩。在二氧化硅上色谱分离残余物，用在含有 0.5% 浓氢氧化铵的二氯甲烷中的 1%，2%，和 3% 甲醇洗脱，用醚研磨得到的固体，并干燥。产率 293 mg, 29%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.51 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.72 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.54 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。HPLC-MS (系统 1) 4.65 min, m/e 393 (MH<sup>+</sup>)。

### 实施例 75

2-((4-(1,3-二甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)喹啉

在 0°C，用氢化钠分散系 (30 mg, 0.76 mmol 在油中的 60% NaH) 处理 2-((4-(3-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)喹啉 (150 mg, 0.38 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (2 mL) 中的溶液，在 20 min 后，用甲基碘 (54 mg, 0.38 mmol) 处理，将搅拌的混合物加热至室温过夜。加入水，用二氯甲烷 (3 x 20 mL) 萃取混合物。干燥有机层，浓缩，在二氧化硅上色谱分离残余物，使用含有 1% 三乙基胺的乙酸乙酯-己烷梯度洗脱，得到含有两种异构物质的级分。从而得到较低极性的异构体 (18 mg) (通过 NMR 推测指定的甲基化区域化学)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.41 (m, 2H), 8.21 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.74 (ddd, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.55 (ddd, 1H), 7.12 (m, 2H),

7.05 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。HPLC-MS 4.81 min, m/e 407 (MH<sup>+</sup>)。

### 实施例 76

2-((4-(1,5-二甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉

从 2-((4-(3-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)喹啉的氯化钠/甲基碘烷基化得到的较高极性的级分, 产生 26 mg 不纯的标题物质, 将其从 10:1 乙酸乙酯-己烷重结晶, 得到异构体纯的物质, 通过 NMR 推测指定其甲基化区域化学。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.51 (m, 2H), 8.17 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.72 (ddd, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.27 (m, 2H), 7.12-7.11 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。HPLC-MS 4.78 min, m/e 407 (MH<sup>+</sup>)。

### 制备 69a

1-(喹啉-2-基)乙醇

在 < 10°C, 向喹啉-2-甲醛 (3.0 g, 19 mmol) 于无水四氢呋喃 (50 mL) 中的溶液中, 加入溴化甲基镁溶液 (17.6 ml 1.4 M, 在甲苯中, 24.7 mmol)。在室温搅拌混合物 1h, 并倒入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3 x 150 mL) 萃取得到的混合物。干燥萃取物, 浓缩, 在二氧化硅上色谱分离残余物, 使用 30% 和 40% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到黄色固体。产率 2.46 g, 75%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.15 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 1, 8 Hz), 7.71 (ddd, 1H, J = 1, 7, 8.5 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J = 1, 7, 8.3 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 5.07-4.99 (m, 2H), 1.56 (d, 3H, J = 6.2 Hz)。

### 实施例 77

2-(1-(4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)乙基)喹啉

在室温,依次用三苯基膦 (126 mg, 0.48 mmol)和二-叔丁基重氮二羧酸酯(110 mg, 0.48 mmol)处理 4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯酚 (75 mg, 0.30 mmol)和 1-(喹啉-2-基)乙醇 (78 mg, 0.45 mmol)于对二噁烷(2 mL)中的混合物,在 60℃加热混合物 4h。加入 2N NaOH 水溶液,用二氯甲烷萃取混合物。干燥有机层,浓缩,在硅胶上纯化残余物,用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱,产生黄色固体。产率 36 mg, 29%。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.40 (m, 2H), 8.10 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 8.06 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.77 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.71 (ddd, 1H), 7.55 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 5.59 (q, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 3.91 (s, 3H), 1.75 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz)。 HPLC-MS (系统 1) 4.73 min, m/e 407 (MH<sup>+</sup>)。

#### 制备 70

##### 2-((4-(2-(吡啶-4-基)乙炔基)苯氧基)甲基)喹啉

在 65℃,在二甲基甲酰胺(8 mL)中搅拌 4-(2-(吡啶-4-基)乙炔基)苯酚 (335mg, 1.72 mmol)、2-(氯代甲基)喹啉盐酸盐 (385 mg, 1.8 mmol)和碳酸铯 (2.2 g, 6.87 mmol)的混合物 3h。加入水 (20 mL),用二氯甲烷 (3 x 15 mL)萃取混合物。干燥有机层,浓缩,在二氧化硅上色谱分离残余物,使用 10%-80% 乙酸乙酯-己烷梯度洗脱,产生 450 mg (78%)黄色固体。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.56 (m, 2H), 8.20 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 8.08 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.82 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.74 (ddd, 1H,  $J = 8.4, 7, 1\text{Hz}$ ), 7.63 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 7.55 (ddd, 1H,  $J = 8, 7, 1\text{Hz}$ ), 7.47 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.41 (s, 2H)。 MS (AP<sup>+</sup>) m/e 337 (MH<sup>+</sup>)。

#### 制备 71

##### 4-(2-(吡啶-4-基)乙炔基)苯酚

在 0℃,将三溴化硼 (1M 在二氯甲烷中, 9.7 mL, 9.7 mmol) 加入 4-(2-(4-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶(810 mg, 3.88 mmol)于二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中,在室温搅拌混合物 5h。加入 1N 氢氧化钠水

溶液 (20 mL), 40 min 后, 通过加入 1N HCl, 将 pH 调节至 7-8。用 4:1 二氯甲烷:2-丙醇 (3 x 30 mL) 萃取得到的混合物。干燥有机层, 浓缩, 蒸发, 在二氧化硅上色谱分离残余物, 以 25%-80% 乙酸乙酯-己烷梯度洗脱, 得到褐色固体。产率 450 mg, 60%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 含有 CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8.50 (br, 2H), 7.38 (br, 2H), 7.37 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.77 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.11 (br, 2H, OH + H<sub>2</sub>O)。MS (AP+) m/e 196 (MH+).

### 制备 72

#### 4-(2-(4-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶

回流加热 4-甲氧基苯基乙炔 (2.86 g, 21.7 mmol)、4-碘吡啶 (4.44 g, 21.7 mmol)、碘化亚铜 (206 mg, 1.08 mmol)、双(三苯基膦)钨(II) 二氯化物 (758 mg, 1.08 mmol) 于四氢呋喃 (40 mL) 和三乙基胺 (20 mL) 中的混合物 2h。过滤混合物, 浓缩, 在二氧化硅上色谱分离残余物, 使用 1:1 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到 2.45 g (54%) 黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.2 (非常宽, 2H), 7.57 (br, 2H), 7.48 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.82 (s, 3H)。MS (AP+) m/e 210 (MH+).

### 实施例 78

#### 2-((4-(5-(吡啶-4-基)-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉

在螺帽密封试管中, 合并三甲基·叠氮基硅烷 (730 mg, 6.4 mmol) 和 2-((4-(2-(吡啶-4-基)乙炔基)苯氧基)甲基)喹啉 (360 mg), 在防护罩后的 150°C 浴中加热 72h。浓缩混合物, 用醚 (2 x 10 mL) 研磨黄色残余物, 得到黄色固体 (346 mg), 在二氧化硅上色谱分离, 使用 0.5%-2% 甲醇于二氯甲烷中的梯度洗脱, 得到黄色固体 (210 mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 含有一滴 CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8.54 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.74 (ddd, 1H, J = 8.4, 7, 1Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 7.56 (ddd, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.41 (s, 2H)。MS (AP+) m/e 380 (MH+).

### 制备 73

4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚

在 0℃, 用三溴化硼 (2.3 ml 1M, 在二氯甲烷中) 处理 4-(5-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (203 mg, 0.76 mmol) 于二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液, 在室温搅拌混合物 18h。加入甲醇 (3 mL), 浓缩混合物, 并使用二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液萃取。干燥有机萃取物, 浓缩, 得到黄色固体, 在二氧化硅上色谱分离 (0.5%-3% 甲醇于二氯甲烷中的梯度), 得到两种物质。高极性物质 (88 mg) 指定为 4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 部分的) δ 8.57 (br, 2H), 7.59 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 7.32 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 4.26 (s, 3H)。HPLC-MS (系统 1) 3.96 min, m/e 253 (MH<sup>+</sup>)。低极性物质 (80 mg) 指定为对应的硼酸盐, 正如发现其经 NaOH 水溶液处理转化成低极性物质。

### 制备 74

4-(5-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶,  
4-(5-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶, 和  
4-(5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-3H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶

在 0℃, 将氢氧化钠 (240 mg 60%油分散系, 6.0 mmol) 加入 4-(5-(4-甲氧基苯基)-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (755 mg, 3.0 mmol) 于二甲基甲酰胺 (10 mL) 中的溶液中, 将混合物搅拌 30 min。加入甲基碘 (425 mg), 在 0℃ 搅拌混合物 2.5h, 用水 (20 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (3 x 20 mL) 萃取。经硫酸镁干燥有机层, 并浓缩。在二氧化硅上色谱分离残余物, 用 50%-100% 乙酸乙酯-己烷梯度洗脱, 提供 3 种极性递增的异构物质。通过 HPLC-MS, 每种表现出 m/e 267 (MH<sup>+</sup>) 的质量。通过在乙酸乙酯或乙腈中生长的晶体的单晶 X-射线, 确定各自的结构。最低极性物质 (454 mg 黄色固体), 4-(5-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.59 (br, 2H), 7.52 (br, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。中等极性物质 (235 mg 黄色固体), 4-(5-(4-甲氧基

苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.49 (d, 2H,  $J = 6.22$ ), 7.52 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。最高极性物质 (50 mg 黄色固体), 4-(5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-3H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.59 (br, 2H), 7.52 (br, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

#### 制备 75

##### 4-(5-(4-甲氧基苯基)-1,2,3-三唑-4-基)吡啶

在密封试管中, 合并 4-(2-(4-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶 (1.48 g, 7.1 mmol) 和三甲基·叠氮基硅烷 (2.5 g, 21.3 mmol), 在  $150^\circ\text{C}$  油浴中加热 48h。在二氧化硅上色谱分离混合物, 使用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱, 得到黄色固体 (950 mg, 53%)。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.50 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 7.60 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 7.36 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.92 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 3.81 (s, 3H), 2.80 (br, 1H)。 MS (AP+) m/e 253 (MH+)。

#### 实施例 79

##### 2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉

在  $65^\circ\text{C}$ , 加热 4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚 (80 mg, 0.32 mmol)、2-(氯代甲基)喹啉盐酸盐 (71 mg, 0.33 mg) 和碳酸铯 (414 mg, 1.27 mmol) 于二甲基甲酰胺中的混合物 20 h, 过滤, 浓缩滤液, 在二氧化硅上色谱分离, 用乙酸乙酯-己烷洗脱, 提供含有起始苯酚的物质。将它溶于乙酸乙酯, 用 NaOH 水溶液洗涤, 干燥, 并浓缩, 得到无色固体 (100 mg, 80%)。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.56 (d, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 8.24 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 8.12 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.85 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.75 (ddd, 1H,  $J = 8.5, 7, 1.6$  Hz), 7.70 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 7.65 (d, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 7.57 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.27 (s, 3H)。 MS (AP+) m/e 394 (MH+)。

### 制备 76

#### 4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚

在室温,用三溴化硼 (1.27 ml 1M, 在二氯甲烷中)处理 4-(5-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (170 mg, 0.64 mmol) 于二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液, 搅拌混合物过夜。加入 1N NaOH 水溶液 (10 mL), 搅拌 1 小时后, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取混合物。用 2N HCl 酸化水层至 pH 7, 用乙酸乙酯萃取 (2 x 15 mL)。用硫酸钠干燥萃取物, 并浓缩。得到黄色固体 (142 mg, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.39 (d, 2H, J = 5-6 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 5-6 Hz), 7.09 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.95 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.87 (s, 3H)。MS (AP-) 351 (M-H)。

### 实施例 80

#### 2-((4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉

在 65°C, 搅拌 4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚 (88 mg, 0.35 mmol)、2-(氯代甲基)喹啉盐酸盐 (82 mg, 0.38 mmol) 和碳酸铯 (455 mg, 1.4 mmol) 于二甲基甲酰胺中的混合物 20h, 过滤, 并浓缩。在二氧化硅上色谱分离残余物, 使用于己烷中的 50%-100% 乙酸乙酯梯度洗脱, 得到浅黄色固体 (100 mg, 73%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.48 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.76 (ddd, 1H, J = 8.5, 7, 1Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.57 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。MS (AP+) m/e 394 (MH+)。

### 制备 77

#### 4-(1-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯酚

根据制备 4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚的程序, 例外是, 使用 4:1 二氯甲烷:2-丙醇替代乙酸乙酯来萃取产物, 用 1.25 mmol 三溴化硼处理 4-(2-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-1-

基)吡啶(125 mg, 0.5 mmol), 得到 90 mg 无色固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.52 (d, 2H, J = 6 Hz), 7.14 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 4H), 6.79 (m, 2H), 2.94 (br, 1H)。

#### 制备 78

##### 4-(2-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-1-基)吡啶

将五氯化磷 (572 mg, 2.75 mmol) 加入 4-甲氧基-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺 (626 mg, 2.75 mmol) 于磷酸氯 (3 mL) 中的混合物中, 在 105 °C 油浴加热混合物 4h。浓缩混合物至干。向残余物中加入在甲醇中的 2,2-二甲氧基乙基胺 (3.1 g), 在室温搅拌混合物。超过 1 小时后, 部分地浓缩混合物, 去除大部分甲醇, 在室温搅拌过夜, 并浓缩至干。加入异丙醇 (10 mL) 和浓 HCl (15 mL), 在 80 °C 加热混合物 24h。加入固体碳酸氢钠, 调节 pH 至 7-8, 用二氯甲烷 (3 x 50 mL) 萃取混合物, 干燥 (硫酸钠), 并浓缩。在二氧化硅上进行色谱, 使用 25%-100% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到 130 mg (20%) 黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.55 (d, 2H, J = 6 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, 2H, J = 6 Hz), 6.75 (d, 2H, J = 9 Hz), 3.72 (s, 3H)。

#### 制备 79

##### 4-甲氧基-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺

在 0 °C, 将 4-氨基吡啶 (1.94 g, 20.6 mmol) 加入对茴香酰氯 (3.5 g, 20.6 mmol) 和三乙基胺 (8.6 mL, 62 mmol) 于二氯甲烷 (100 mL) 中的溶液中。在室温搅拌混合物 3h, 然后连续用 1N NaOH、水和盐水萃取, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。在二氧化硅上进行色谱 (30%-100% 乙酸乙酯-己烷梯度), 得到 3.8 g (81%) 无色固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.49 (m, 2H), 8.19 (br, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)。MS (AP+) 229 (MH+)。

#### 实施例 81

##### 2-((4-(1-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)甲基)喹啉

根据制备 2-((4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)

苯氧基)甲基)喹啉的程序, 4-(1-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯酚 (90 mg), 2-(氯代甲基)喹啉盐酸盐 (81 mg)和碳酸铯 (495 mg)产生 120 mg 灰白色固体 (84%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.59 (m, 2H), 8.16 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.70 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.52 (ddd, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.11 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 5.34 (s, 2H)。HPLC-MS (系统 1) 4.53 min, m/e 379 (MH<sup>+</sup>)。

#### 制备 80

##### 4-(1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶

在连接 Dean-Stark 疏水器和回流冷凝器的烧瓶中回流加热在甲苯 (110 mL) 中的 4-甲氧基苯胺 (2.46 g, 20 mmol) 和吡啶-4-甲醛 (1.9 mL, 10 mmol)。40 小时后, 通过红外光谱分析和质谱分析, 确定反应完成。通过经 Dean-Stark 侧臂的蒸馏, 去除甲苯, 将残余物溶于甲醇 (100 mL), 用甲醇 (20 mL) 和 1,2-二甲氧基乙烷 (20 mL) 稀释约 1/2 粗亚胺 (约 10 mmol, 50 ml 甲醇溶液)。然后用碳酸钾 (2.76 g, 20 mmol) 和甲苯磺酰基甲基异氰化物 (TOSMIC, 2.93 g, 15 mmol) 处理溶液, 并回流加热 3 小时。冷却至室温后, 真空去除溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷, 并用盐水洗涤。用二氯甲烷萃取盐水层, 干燥合并的有机层 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物, 使用乙酸乙酯-己烷-甲醇 (80:20:0-76:19:5) 洗脱, 得到 1.4 g (56% 产率) 标题化合物; 鉴定性 <sup>13</sup>C NMR 信号 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.039, 150.161, 141.009, 137.240, 130.839, 129.179, 127.287, 121.597, 115.106, 55.801; MS (AP/CI) 252.4 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 制备 81

##### 4-(1-(4-(苄氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶

使用制备 80 所述的方法, 使用 4-苄氧基苯胺替代甲氧基苯胺, 制备标题化合物, 得到 4-(1-(4-(苄氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶, 产率 54%; 鉴定性 <sup>13</sup>C NMR 信号 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.195, 150.132,

141.001, 137.263, 136.403, 130.892, 130.735, 129.389, 128.932, 128.521, 127.751, 127.317, 121.627, 116.078, 70.637; MS (AP/CI) 328.4 (M+H)+.

#### 制备 82

4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶

用正丁基锂(2.5 M 在己烷中, 1.45 mL, 3.6 mmol)处理在-20℃的二异丙基胺(0.51 mL, 3.6 mmol)于四氢呋喃(12 mL)中的溶液, 搅拌溶液10分钟。加入制备80(4-(1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶, 730 mg, 2.9 mmol)于四氢呋喃中的溶液, 溶液变成深橙色。搅拌溶液30分钟, 同时使温度升高至0℃。冷却至-20℃后, 加入在四氢呋喃(12 mL)中的甲基碘(0.54 mL, 8.7 mmol), 在-20℃搅拌溶液30 min, 并在23℃搅拌2小时。真空去除溶剂, 用盐水稀释残余物, 用乙酸乙酯萃取。然后干燥(MgSO<sub>4</sub>)有机层, 过滤, 并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物, 使用乙酸乙酯-己烷-甲醇(63:32:5至72:18:10)洗脱, 得到555 mg (72%产率)标题化合物; 鉴定性<sup>13</sup>C NMR信号(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.144, 150.034, 149.197, 137.749, 131.265, 129.463, 128.985, 128.828, 120.849, 115.233, 55.78, 14.203; MS (AP/CI) 266.4 (M+H)+.

#### 制备 83

4-(2-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶

使用制备82所述的方法, 使用乙基碘替代甲基碘, 制备标题化合物, 得到83%产率的4-(2-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶; 鉴定性<sup>13</sup>C NMR信号(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.144, 150.147, 149.990, 137.786, 129.239, 129.037, 128.992, 121.597, 120.909, 115.181, 55.771, 21.097, 12.348; MS (AP/CI) 280.5 (M+H)+.

#### 制备 84

4-(5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯酚

在75℃, 加热制备81(4-(1-(4-(苄氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶, 2 g, 6.1 mmol)和茴香醚(13 mL, 122 mmol)于三氟乙酸(50

mL)中的溶液 24 h。真空去除溶剂,通过硅胶色谱纯化残余物,使用氯仿-甲醇-氢氧化铵(94:5:1)洗脱,得到 1.27 g (88%)标题化合物;鉴定性  $^{13}\text{C}$  NMR 信号 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.402, 149.145, 141.061, 138.018, 120.600, 129.822, 127.482, 127.370, 121.933, 116.497; MS (AP/CI) 238.3 (M+H)+.

#### 制备 85

##### 4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯酚

将三溴化硼溶液 (1 M 在二氯甲烷中, 2.1 mL, 2.1 mmol) 逐滴加入 0°C 的制备 82 (4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶, 220 mg, 0.83 mmol) 于二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液中。在 23°C 搅拌 24 h 后, 加入氢氧化钠水溶液 (1 N, 15 mL), 在 23°C 搅拌混合物 1 h。通过加入盐酸水溶液 (1N), 将 pH 调至 7, 用二氯甲烷/异丙醇 (4:1, 3 x 30 mL) 萃取混合物, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 合并的有机层, 过滤, 并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物, 使用氯仿-甲醇 (20:1 至 10:1) 洗脱, 得到 150 mg (72% 产率) 标题化合物; 鉴定性  $^{13}\text{C}$  NMR 信号 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.337, 149.548, 149.302, 138.302, 131.131, 128.760, 128.170, 127.310, 121.163, 117.237, 13.881; MS (AP/CI) 252.4 (M+H)+.

#### 制备 86

##### 4-(2-乙基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯酚

使用制备 4 作为原料, 使用制备 85 的方法, 制备标题化合物。这产生 4-(2-乙基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯酚, 产率 70%; 鉴定性  $^{13}\text{C}$  NMR 信号 (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD} / \text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.574, 149.182, 149.002, 138.511, 130.877, 128.895, 128.200, 127.340, 121.253, 116.692, 20.656, 12.020; MS (AP/CI) 266.4 (M+H)+.

#### 实施例 82

##### 2-((4-(5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉

在 23°C 搅拌制备 84 (4-(5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯酚, 95 mg, 0.4 mmol)、2-氯代甲基喹啉盐酸盐 (128 mg, 0.6 mmol) 和碳

酸铯 (391 mg, 1.2 mmol) 于二甲基亚砜 (2 mL) 中的混合物 24 h。用乙酸乙酯/正丁醇(100 mL/5 mL) 稀释混合物, 用水、然后用盐水洗涤, 干燥有机层 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物, 使用氯仿/甲醇 (50:1) 洗脱, 得到 150 mg (99%产率) 标题化合物; 鉴定性  $^{13}\text{C}$  NMR 信号 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.940, 157.116, 149.990, 147.836, 141.054, 137.405, 130.989, 130.204, 129.650, 129.239, 127.953, 127.871, 127.392, 127.011, 121.627, 119.324, 116.198, 71.990; MS (AP/CI) 379.4 (M+H)+.

### 实施例 83

2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉

使用制备 85 和实施例 82 所述的方法, 制备标题化合物; 88%产率; 鉴定性  $^{13}\text{C}$  NMR 信号 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.060, 157.078, 150.004, 147.836, 137.689, 137.397, 130.204, 129.934, 129.239, 128.962, 127.968, 127.871, 127.385, 127.011, 120.886, 119.354, 116.273, 71.975, 14.225; MS (AP/CI) 393.49 (M+H)+.

### 实施例 84

2-((4-(2-乙基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉

使用制备 86 和实施例 82 所述的方法, 制备标题化合物; 92%产率; 鉴定性  $^{13}\text{C}$  NMR 信号 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.090, 157.078, 150.147, 149.930, 147.836, 137.734, 137.405, 130.211, 129.680, 129.232, 129.127, 128.970, 127.968, 127.886, 127.392, 127.018, 120.961, 119.354, 116.243, 71.968, 21.090, 12.333; MS (AP/CI) 407.5 (M+H)+.

### 制备 87

N-(4-甲氧基苯基)异烟酰胺

用异烟酸 (2.46 g, 20 mmol) 处理对茴香胺 (2.46 g, 20 mmol) 和三乙基胺 (13.9 mL, 100 mmol) 于乙酸乙酯 (200 mL) 中的溶液, 然

后用 1-丙烷膦酸环酐 (50%, 在乙酸乙酯中, 15.1 mL, 24 mmol) 处理。在 23℃ 搅拌 4 h 后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用水、盐水洗涤, 干燥有机层 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化, 使用氯仿-甲醇 (40:1) 洗脱, 得到 4 g (88% 产率) 标题化合物; 鉴定性  $^{13}\text{C}$  NMR 信号 (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD} / \text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.825, 157.213, 149.758, 143.349, 130.989, 123.085, 122.068, 55.285; MS (AP/CI) 229.3 (M+H)+.

#### 制备 88

##### 4-(1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)吡啶

将制备 87 (N-(4-甲氧基苯基)异烟酰胺, 1 g, 4.39 mmol) 溶于三氯化磷 ( $\text{POCl}_3$ ) (5 mL) 中, 然后加入五氯化磷 (913 mg, 4.39 mmol)。在 120℃ 加热混合物 4 h。真空去除  $\text{POCl}_3$ , 加入二甲基缩氨基乙醛 (9.5 mL, 87.8 mmol) 和异丙醇 (10 mL), 在 23℃ 搅拌混合物约 16 h。真空浓缩反应混合物, 并加入在异丙醇 (15 mL) 中的浓盐酸 (36.5%, 25 mL)。将反应混合物在 90℃ 加热 24 h。冷却至 23℃ 后, 加入氢氧化钠水溶液 (1N) 和碳酸氢钠水溶液, 得到 pH = 8。用二氯甲烷萃取混合物, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物, 使用乙酸乙酯/己烷/甲醇 (80:20:0-76:19:5) 洗脱, 得到 811 mg (74% 产率) 标题化合物; 鉴定性  $^{13}\text{C}$  NMR 信号 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.069, 149.952, 144.142, 137.853, 131.004, 129.882, 127.414, 124.977, 122.195, 115.114, 55.808; MS (AP/CI) 252.4 (M+H)+.

#### 制备 89

##### 4-(2-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯酚

使用制备 85 所述的方法, 使用制备 88 替代制备 82, 制备标题化合物; 86% 产率; 鉴定性  $^{13}\text{C}$  NMR 信号 (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD} / \text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.372, 149.145, 143.641, 138.257, 129.232, 128.985, 127.347, 125.418, 122.666, 116.505; MS (AP/CI) 238.4 (M+H)+.

#### 实施例 85

##### 2-((4-(2-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉

使用实施例 82 所述的方法, 使用制备 89 替代制备 84, 制备标题

化合物; 98%产率; 鉴定性  $^{13}\text{C}$  NMR 信号 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.948, 157.108, 149.847, 147.814, 137.868, 137.420, 131.445, 130.226, 129.942, 127.968, 127.871, 127.534, 127.026, 124.954, 122.247, 119.339, 116.190, 71.968; MS (AP/CI) 379.4 (M+H)+.

本文所述和要求保护的发明的范围不限于本文公开的具体实施方案, 因为这些实施方案意在解释本发明的几个方面。任何等同的实施方案都在本发明的范围内。实际上, 除了本文显示和描述的内容以外, 本领域技术人员从前面的描述中会明白本发明的多种改进。这样的改进也都在所附权利要求书的范围内。