

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D487/04
A61K 31/53



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02811052.8

[43] 公开日 2004 年 7 月 14 日

[11] 公开号 CN 1512993A

[22] 申请日 2002.5.17 [21] 申请号 02811052.8
[30] 优先权
[32] 2001. 6. 1 [33] GB [31] 0113344.6
[86] 国际申请 PCT/EP2002/005436 2002.5.17
[87] 国际公布 WO2002/098879 英 2002.12.12
[85] 进入国家阶段日期 2003.12.1
[71] 申请人 拜尔健康护理股份公司
地址 德国莱沃库森
[72] 发明人 C·阿龙索-阿拉亚 H·吉伦
M·亨德里克斯 U·尼沃纳
D·肖斯 H·比肖夫
N·布尔克哈德特 V·盖斯
K·H·施莱默 N·J·库斯伯特
M·费茨格拉尔德 G·施图尔顿

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 马崇德

权利要求书 2 页 说明书 50 页

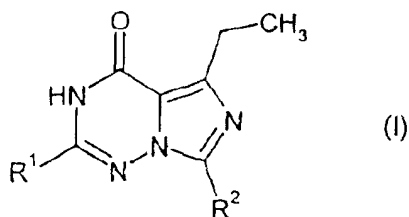
[54] 发明名称 咪唑三嗪酮类衍生物及其对抗炎症
进程和/或免疫疾病的用途

[57] 摘要

本发明涉及 7-(4-叔丁基-环己基)咪唑三嗪酮类化合物、其制备方法和其在药物,尤其是炎症进程和/或免疫疾病的治疗和/或预防的药物中的用途。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 通式 (I) 的化合物及其盐、水合物和/或溶剂化物,



5 其中

R^1 代表 (C_6-C_{10}) -芳基, 其选择性地被相同或不同的选自卤素, (C_1-C_4) -烷基, 三氟甲基, 氰基, 硝基和三氟甲氧基的基团取代, 或代表 (C_1-C_8) -烷基, 它选择性地被3-至10-员碳环基取代, 或代表3-至10-员碳环基, 其选择性地被相同或不同的 (C_1-C_4) -烷基

10 取代,
和

R^2 代表4-叔丁基-环己-1-基。

2. 权利要求1的化合物, 其中

R^1 代表萘基, 或

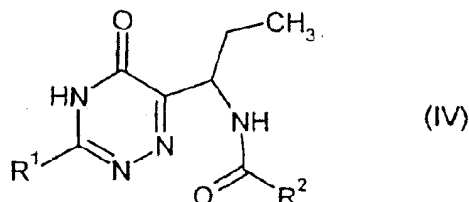
15 代表苯基, 其选择性地被相同或不同的卤素原子取代。

3. 权利要求1或2的化合物, 其中

R^2 代表顺式-4-叔丁基-环己-1-基。

4. 一种制备权利要求1-4任一项所述化合物的方法, 其特征在于通式 (IV) 的化合物

20



其中 R^1 和 R^2 具有权利要求1所述的含义,

与脱水剂反应。

5. 权利要求4所述的通式(IV)的化合物。

6. 用于治疗和/或预防用途的权利要求1-3任一项所述的化合物。

7. 含有至少一种权利要求1-3任一项所述的化合物和药学可接受
5 稀释剂的药物组合物。

8. 权利要求1-3任一项所述的化合物在制备药物中的用途。

9. 权利要求1-3任一项的化合物在制备用于炎症进程和/或免疫疾
病的治疗和/或预防的药物中的用途。

10. 权利要求1-3任一项的化合物在制备用于慢性阻塞性肺病和/
10 或哮喘的治疗和/或预防的药物中的用途。

咪唑三嗪酮类衍生物及其对抗炎症进程和/或免疫疾病的用途

5 本发明涉及7-(4-叔丁基-环己基)-咪唑三嗪酮类、其制备方法及其在药物，尤其是用于炎症进程和/或免疫疾病的治疗和/或预防的药物中的用途。

10 磷酸二酯酶(PDEs)是负责细胞内第二信使cAMP(环腺苷酸)和cGMP(环鸟苷酸)的新陈代谢的一个酶家族。PDE 4, 作为cAMP特异性PDE, 催化cAMP转化为AMP且如果不是唯一就是主要的存在于炎症和免疫细胞型中的磷酸二酯酶的同工型。对该酶的抑制造成cAMP的蓄积, 由此在这些细胞中导致一定范围的促炎功能的抑制。炎症介体的失控生成可引起急性和慢性炎症、组织损伤、多器官衰竭和死亡。另外, 吞噬细胞cAMP的升高导致氧自由基生成的抑制。这种细胞功能比其他例如凝集或酶释放更加敏感。

15 目前认识到哮喘和COPD(慢性阻塞性肺病)是慢性炎性肺病。在哮喘的情形中嗜曙红细胞为支配性浸润细胞。超氧化物自由基的随后释放以及这些浸润细胞对阳离子型蛋白的损伤必然在该疾病的进程和呼吸道超反应性的恶化中起作用。

20 形成对照地, 在COPD中中性粒细胞是在肺患者内发现的支配性炎症细胞类型。相信肺环境中释放的介体和蛋白酶的作用导致了COPD中观察到的不可逆性呼吸道阻塞。特别是蛋白酶在降解肺基质中的作用产生少许气泡且似乎是该疾病中观察到的加速长期肺功能衰退的主要原因。

25 使用PDE 4抑制剂的治疗希望减轻这些疾病中肺的炎性细胞负担[M. S. Barnette, "PDE 4 inhibitors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease", 在: Progress in Drug Research, Birkhauser Verlag, Basel, 1999, pp. 193-229中; H. J. Dyke & J. G. Montana, "The therapeutic potential of PDE 4 inhibitors", Exp. Opin. Invest. Drugs 8, 1301-1325 (1999)]。

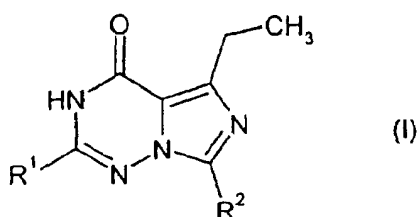
30 虽然PDE 4-抑制剂也常常产生副作用如呕吐, 已经证明这些副作用与对环戊苯吡酮的高亲和性结合位点的亲和力有关, 并且对该结合位点亲和力减弱的化合物减轻呕吐(J. Med. Chem. 1996, 39, 120-

125)。

WO 99/24433和WO 99/67244描述了2-苯基-咪唑三嗪酮类作为合成2-(氨基磺酰基-苯基)-咪唑三嗪酮类的合成中间体产物cGMP-代谢性磷酸二酯酶的抑制剂。

- 5 美国专利No. A 4, 278, 673公开了具有cAMP磷酸二酯酶抑制的2-芳基-咪唑三嗪酮类用于例如哮喘的治疗。

本发明涉及通式(I)的化合物



- 10 其中

R¹代表(C₆-C₁₀)-芳基, 其选择性地被相同或不同的选自卤素, (C₁-C₄)-烷基, 三氟甲基, 氰基, 硝基和三氟甲氧基的基团取代, 或代表(C₁-C₈)-烷基, 它选择性地被3-至10-员碳环基取代, 或代表3-至10-员碳环基, 其选择性地被相同或不同的(C₁-C₄)-烷基

- 15 取代,
和

R²代表4-叔丁基-环己-1-基,

本发明涉及通式(I)的化合物的另一实施方式中, 其中

R¹代表萘基, 或

- 20 代表苯基, 其选择性地被相同或不同的卤素原子取代
和

R²具有上述含义。

本发明涉及通式(I)的化合物的另一实施方式, 其中R¹具有上述含义, 和R²代表顺式-4-叔丁基-环己-1-基。

- 25 本发明的化合物还可以其盐、水合物和/或溶剂化物的形式存在。
通常, 在此可以提及与有机或无机碱或酸的盐。
本发明中优选生理可接受的盐。

生理可接受盐也可以是本发明的化合物与无机或有机酸的盐。优选的盐是那些与无机酸，例如盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸的盐，或与有机羧酸或磺酸，例如乙酸、马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸或萘二磺酸的盐。优选的吡啶鎓盐是与结合卤素的盐。

本发明的化合物可以存在立体异构体，它们或者成为像和镜像（对映体），或它们不是像和镜像（非对映体）。本发明同时涉及对映体和外消旋体，以及纯的非对映体及其混合物。外消旋体，如非对映体，可以按照已知方法分离为立体异构上均一的组分。

尤其优选通式(I)的化合物，其中R'代表1-萘基或3-卤代-萘基。

本发明的化合物的水合物是所述化合物与水的化学计量组合物，例如半-、一-或二水合物。

本发明的化合物的溶剂化物或盐是所述化合物与溶剂的化学计量组合物。

(C₁-C₈)-烷基和(C₁-C₄)-烷基一般分别表示直链或支链的具有1-8, 或1-4个碳原子的烷基。该烷基可以是饱和的或部分不饱和的，即含一个或多个双和/或三键。优选饱和的烷基。下列烷基是举例实施例：甲基，乙基，正丙基，异丙基，烯丙基，炔丙基，叔丁基，戊基，己基，庚基，和辛基，

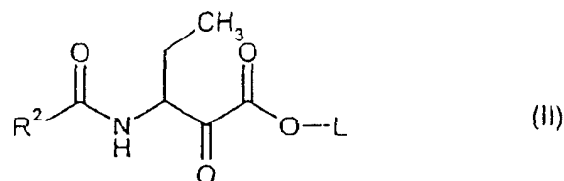
(C₆-C₁₀)-芳基一般表示具有6-10个碳原子的芳基。优选苯基和萘基。

3-至10-员碳环基一般表示一-或多环的、具有3-10环原子的碳环基团，优选3-至8-员碳环基。优选一-和二环碳环基。尤其优选单环碳环基。该碳环基可以饱和或部分不饱和。优选饱和碳环基。尤其优选(C₃-C₁₀)-环烷基和(C₄-C₇)-环烷基。下列碳环基举例说明：环丙基，环丁基，环戊基，环戊烯基，环己基，环庚基，降冰片-1-基，降冰片-2-基，降冰片-7-基，降冰片-2-烯-7-基，环辛基，立方烷基，环壬基，环癸基，萘烷基，金刚烷-1-基，金刚烷-2-基。

卤素一般表示氟、氯、溴和碘。优选氟、氯和溴。更优选氟和氯。除非另外说明，当本发明的化合物中的基团被选择性取代时，一般优选至多被3个相同或不同的基团取代。

本发明进一步提供一种制备本发明通式(I)的化合物的方法，其特

征在于通式(II)的化合物

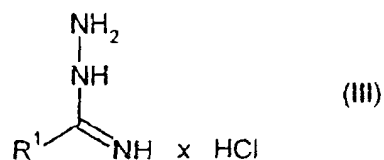


其中

5 R^2 定义如上

和

L表示具有至多4个碳原子的直链或支链烷基，与通式(III)的化合物缩合

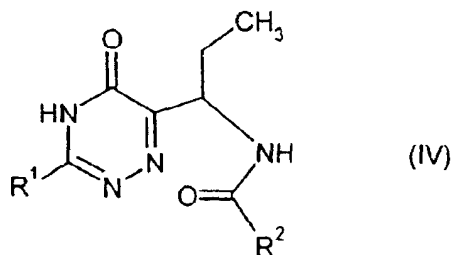


10

其中

R^1 定义如上，

优选使用乙醇作为溶剂，得到通式(IV)的化合物，



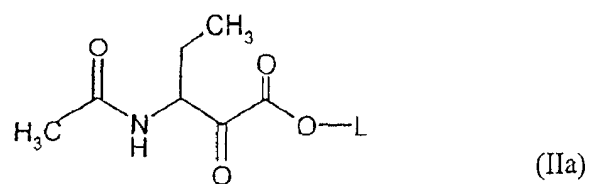
15

其中 R^1 和 R^2 定义如上，

其可以在分离后选择性地与脱水剂反应，优选三氯氧化磷，生成通式(I)的化合物。

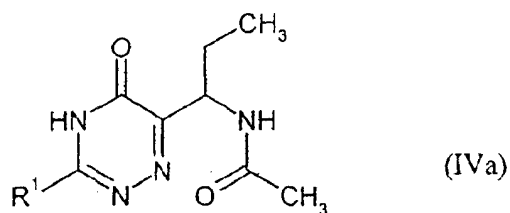
通式的化合物(IV)或者可以通过下列制备

[A] 通式 (IIa) 的化合物与通式 (III) 的化合物的缩合,



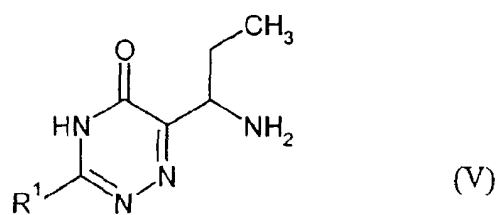
其中

- 5 L 定义如上,
生成通式 (IVa) 的化合物,



其中

- 10 R¹ 定义如上,
 优选乙醇作为溶剂,
[B] 随后通式 (IVa) 的化合物水解为通式 (V) 的化合物,



15 其中

- R¹ 定义如上,
[C] 并且最后通式 (V) 的化合物与通式 (VI) 的化合物缩合

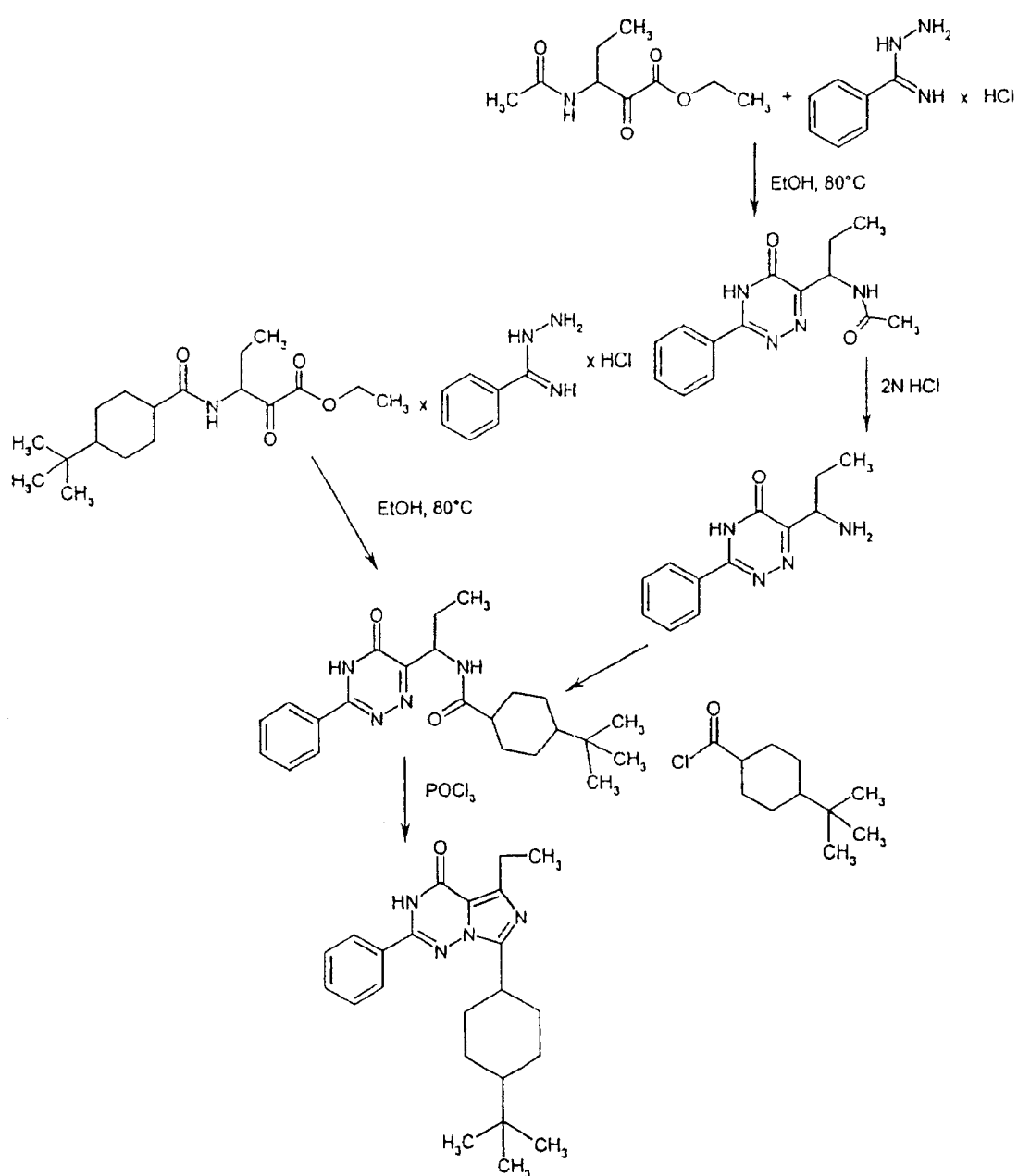


其中

R^2 定义如上, 和

T代表离去基团, 优选氯。

5 本发明的方法可以利用下列合成路线作为实例举例说明:



适合各步骤的溶剂是在反应条件下不改变的常规有机溶剂。这些溶剂优选包括醚类，例如乙醚，二噁烷，四氢呋喃，乙二醇二甲基醚，或烃类，例如苯，甲苯，二甲苯，己烷，环己烷或矿物油馏分，或卤代烃类，例如二氯甲烷，三氯甲烷，四氯化碳，二氯乙烷，三氯乙烯或氯苯，或乙酸乙酯，二甲基甲酰胺，六甲基磷酸三酰胺，乙腈，丙酮，二甲氧基乙烷或吡啶。也可以使用上述溶剂的混合物。特别优选乙醇用于反应II/IIa+III→IV/IVa和二氯乙烷用于环化反应IV→I。

反应温度通常可以在相对宽的范围内变化。一般地，该反应在-20℃至200℃的范围内，优选0℃至100℃的范围内进行。

10 本发明的步骤通常在常压下进行。然而，也可以在超常压或低压（例如，在0.5-5巴的范围内）进行。

通式(IVa)的化合物适宜在酸性条件下水解为通式(V)的化合物，例如在回流的2N盐酸中。

15 通式(V)的化合物与通式(VI)的化合物在惰性溶剂中，如果适合在碱的存在下，缩合得到通式(IV)的化合物。

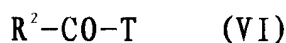
适当的惰性溶剂是在反应条件下不变化的常规有机溶剂。这些溶剂中优选包括醚类，例如乙醚，二噁烷，四氢呋喃，乙二醇二甲基醚，或烃类，例如苯，甲苯，二甲苯，己烷，环己烷或矿物油馏分，或卤代烃类，例如二氯甲烷，三氯甲烷，四氯化碳，二氯乙烯，三氯乙烯或氯苯，或乙酸乙酯，二甲基甲酰胺，六甲基磷酸三酰胺，乙腈，丙酮，二甲氧基乙烷或吡啶。也可以使用上述溶剂的混合物。

20 适当的碱一般是碱金属氢化物或碱金属链烷醇化物，例如，氢化钠或叔丁醇钾，或环胺类，例如，哌啶，吡啶，二甲基氨基吡啶或(C₁-C₄)-烷基胺，例如，三乙胺。优选三乙胺、吡啶和/或二甲基氨基吡啶。

25 所述的碱通常是以1mol-4mol，优选1.2mol-3mol的量使用，在各种情况中基于1mol式(V)的化合物计。

反应温度一般可在相对宽的范围内变化。通常，该反应是在-20℃至200℃，优选0℃至100℃的范围内进行。

30 一些的通式(II)的化合物是已知物质，或它们是新的，且可以通过转化通式(VI)的化合物来制备

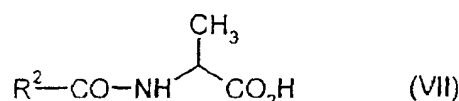


其中

R^2 定义如上和

T表示卤素, 优选氯,

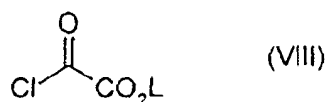
- 5 首选通过与 α -氨基-丁酸在惰性溶剂中溶液, 如果适当在碱和三甲基甲硅烷基氯的存在下, 得到通式(VII)的化合物,



其中

- 10 R^2 定义如上,

和最后在惰性溶剂中与式(VIII)的化合物反应



其中

- 15 L定义如上,

如果适当在碱的存在下反应。

通式(IIa)的化合物可以按照类似方法制备。

- 20 适当的惰性溶剂是在反应条件下不变化的常规有机溶剂。这些溶剂中优选包括醚类, 例如乙醚, 二噁烷, 四氢呋喃, 乙二醇二甲醚, 或烃类, 例如苯, 甲苯, 二甲苯, 己烷, 环己烷或矿物油馏分, 或卤代烃类, 例如二氯甲烷, 三氯甲烷, 四氯化碳, 二氯乙烯, 三氯乙烯或氯苯, 或乙酸乙酯, 二甲基甲酰胺, 六甲基磷酸三酰胺, 乙腈, 丙酮, 二甲氧基乙烷或吡啶。也可以使用上述溶剂的混合物。特别优选第一步中使用二氯甲烷并且第二步使用四氢呋喃和吡啶的混合物。

- 25 适当的碱一般是碱金属氢化物或碱金属链烷醇化物, 例如, 氢化钠或叔丁醇钾, 或环胺类, 例如, 哌啶, 吡啶, 二甲基氨基吡啶或(C₁-C₄)-烷基胺, 例如, 三乙胺。优选三乙胺、吡啶和/或二甲基氨基

吡啶。

所述的碱通常是以1mol-4mol, 优选1.2mol-3mol的量使用, 在各种情况中基于1mol式(V)的化合物计。

反应温度一般可在相对宽的范围内变化。通常, 该反应是在-20℃
5 至200℃, 优选0℃至100℃的范围内进行。

通式(VI)和(VIII)的化合物本身已知, 或它们可以通过常规方法制备。

通式(III)的化合物已知或可以通过通式(IX)的化合物

10 R^1-Y (IX)

其中

R^1 定义如上, 和

Y表示氰基, 羧基, 甲氧基羰基或乙氧基羰基,

15 与氯化铵在甲苯中和存在于己烷中三甲基铝的存在下、于-20℃至室温, 优选0℃和常压下反应, 并且所得的脒, 如果适当就地, 与水合脒反应。

通式(IX)的化合物本身已知, 或它们可以通过常规方法制备。

通式(I)的化合物抑制存在于人中性粒细胞膜内的PDE 4且表现出
20 对PDE 4高亲和性位点特别有利的结合性能, 与该位点结合导致例如呕吐的副作用。这种抑制作用的一个可测的功能性结果是被刺激人中性粒细胞对超氧化物阴离子生成的抑制。

通式(I)的化合物因此可以用于治疗炎症进程, 尤其是急性和慢性炎症进程, 和/或免疫疾病的药物中。

25 本发明的化合物适合治疗和预防炎症进程, 即 急性和慢性炎症进程, 和/或免疫疾病, 例如肺气肿, 牙槽炎, 肺休克, 所有类型的慢性阻塞性肺病(COPD), 成人互相窘迫综合征(ARDS), 哮喘, 支气管炎, 囊肿性纤维化, 嗜曙红细胞肉芽肿, 动脉硬化, 关节炎, 胃肠道的炎症, 心肌炎, 骨再吸收性疾病, 再灌注损伤, 克罗恩氏疾病, 溃疡性
30 结肠炎, 全身性红斑狼疮, I型糖尿病, 牛皮癣, 过敏性紫癜肾炎, 慢性血管球性肾炎, 炎性肠病, 特应性皮炎, 其他良性和恶性增殖性皮肤病, 变应性鼻炎, 变应性结膜炎, 春季结膜炎, 动脉再狭窄, 脓毒

症和脓毒性休克，中毒休克综合征，移植物排斥宿主反应，同种异体移植物排斥，细胞因子介导的慢性组织退化的治疗，类风湿性关节炎，关节炎，类风湿性脊椎炎，骨关节炎，冠状缺损，肌肉痛，多发性硬化，疟疾，AIDS，恶病质，肿瘤生长和组织侵入的预防，白血病，抑郁，记忆损伤和急性中风。本发明的化合物还适合减轻再氧化后梗塞组织的损害。

本发明的(I)化合物可以用作制备药物的活性化合物成分。为此，它们可以通过已知方式用惰性、无毒、药学适宜的赋形剂或溶剂转化为常规制剂例如片剂、包衣片、气雾剂、丸剂、颗粒剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂和溶液剂。可取地，本发明的化合物是以其浓度在总混合物中为约0.5-约90%（重量）的量使用，具体地，该浓度依赖于该药物的相应适应症。

上述制剂是通过，例如，将活性化合物用具有上述性质的溶剂和/或赋形剂扩充，在水作为溶剂的情形中如果适当另外可以加入乳化剂或分散剂，或加入有机溶剂来制备。

给药是以常规方式进行，优选经口服、透皮或非肠道，例如 perlingually，经颊、静脉内、经鼻、经直肠或吸入。

对于人体应用，在口服给药的情形中，推荐给用药者的剂量是0.001-50mg/kg，优选0.01mg/kg-20 mg/kg。在非肠道给药的情形中，例如，静脉内或经粘膜、经鼻、经颊或吸入给药，推荐的使用剂量是0.001 mg/kg-0.5 mg/kg。

尽管如此，如果适合，可能需要脱离上述含量，也就是取决于体重或给药途径的类型、对药物的个体反应、其制剂的方式和给药的时间或间隔。所以，在某些情况中可能用小于上述最低量就足以控制疾病，而其他情形中必需超过上述上限。在相对大量的给药情况中，可推荐在当天过程内将这些量细分为若干个别剂量。

试验说明

1. 人PMN的制备

很容易从外周血纯化得到人PMN（多形核中性粒细胞白细胞）。这些细胞内的磷酸二酯酶主要位于膜部分。化合物对这种制品的抑制功效很好地与通过超氧化物生成的抑制作用测定的抗炎活性相关。

从健康对象通过静脉穿刺采血并通过葡聚糖沉降和在Ficoll

Histopaque上密度梯度离心并再悬浮在合成介质中来纯化中性粒细胞。

2. 人PMN磷酸二酯酶的试验

该试验基本上按照Souness和Scott [Biochem. J. 291, 389-395 (1993)]所述的对得人PMN的颗粒部分进行。

将颗粒部分用钒酸钠/谷胱甘肽按照作者所述处理来表达磷酸二酯酶上的离散立体特异性位点。原型 (prototypical) PDE 4抑制剂, 环戊苯吡酮, 具有的 IC_{50} 值在450 nM-1500 nM范围内, 因此将这种制品定义为所谓的"低亲和力" [L]型。所述的制品实例具有的 IC_{50} 值在0.1 nM-10,000nM的范围内。

3. FMLP-刺激的超氧化物自由基阴离子的生成的抑制

将中性粒细胞($2.5 \times 10^5 \text{ ml}^{-1}$)与细胞色素C (1.2 mg/ml)在微量滴定平板中混合。将本发明的化合物加入二甲基亚砷(DMSO)。化合物浓度在2.5 nM-10 μ M的范围内, DMSO的浓度在所有孔中均为0.1% v/v。加入细胞松弛素b($5 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$)后平板在37 $^{\circ}\text{C}$ 下温育5分钟。随后通过加入 $4 \times 10^{-8} \text{ M}$ FMLP (N-甲酰基-Met-亮-苯丙氨酸)刺激中性粒细胞并根据可超氧化物歧化酶抑制的细胞色素C的减少、通过监测Thermomax微量滴定平板分光光度计中的 OD_{550} 来测定超氧化物生成。

超氧化物生成的抑制计算如下:

20

$$\frac{[1-(R_x - R_b)]}{(R_o - R_b)} \times 100$$

R_x =含有本发明化合物的孔的比率

R_o =对照孔中的比率

R_b =含有超氧化物歧化酶空白孔的比率

25 所述的制品实例具有的 IC_{50} 值在0.1nM-10,000nM的范围内。

4. 与大鼠脑膜内环戊苯吡酮结合位点 (PDE 4 High Affinity Site; "H-PDE 4 Form")的结合试验

化合物对PDE 4高亲和性位点("H-PDE 4型")的活性很容易通过测定它们从大鼠脑膜内结合位点置换 $[^3\text{H}]$ -环戊苯吡酮的效价来测量。在

这种位点上的活性肯定是副作用潜在性（例如胃酸分泌的刺激、恶心和呕吐）的一个量度。

环戊苯吡酮结合位点试验基本上按照Schneider等 [Eur. J. Pharmacol. 127, 105-115 (1986)]所述进行。

5 5. 脂多糖 (LPS) 诱发的中性粒细胞内流如大鼠肺内

通过24小时后支气管肺灌洗液的组织学和生物化学分析抗炎测定出LPS对大鼠鼻内给药引起中性粒细胞大量内流到肺内。通过在鼻内给予LPS之前1小时和之后6小时用试验化合物或载体处理大鼠。24小时后将动物安乐死并用PBS（磷酸盐缓冲盐水）灌洗其肺。分析中性粒细胞和全细胞数量。

10 6. 绒猴中的催吐潜在性

载体或试验化合物通过口服途径施用给有意识的绒猴。给药后1小时观察动物呕吐发作或异常行为。在一些试验中，如果没有观察到不良反应，在 $1/2 \log$ 更高剂量下对一个单独组的动物进行试验直至观察到呕吐或异常行为。出现异常行为或呕吐发现时的最高剂量记录为NOEL。

15 材料和方法

LC-MS方法A:

20	LC-参数 溶液A 乙腈			
	溶液B 0.3 g 30% HCl/1水			
	柱温箱 50℃.;			
	色谱柱 C18 2.1x150 mm			
25	梯度: 时间 [min] %A %B 流量 [ml/min]			
	0	10	90	0.9
	3	90	10	1.2
	6	90	10	1.2

LC-MS 方法B:

30	LC-参数		溶液A 乙腈/0.1%甲酸	
			溶液B水/0.1%甲酸	
			柱加热箱 40℃.;	
			柱C18 2.1x50 mm	

梯度:	时间 [min]	%A	%B	流量 [ml/min]
	0	10	90	0.5
	4	90	10	0.5
	6	90	10	0.5
	6.1	10	90	1.0
	7.5	10	90	0.5

GC-MS 方法A:

柱: HP-5 30 m x 320 μ m x 0.25 μ m

载气: 氮

5 模式: 恒流, 起始流速: 1.5 ml/min

加热箱过程: 起始温度: 60 $^{\circ}$ C.

起始时间: 1分钟

温速: 14 $^{\circ}$ C./min至300 $^{\circ}$ C., 随后300 $^{\circ}$ C. 2分钟

10 除非具体说明, 采用下列色谱条件: 在硅胶Si 60上进行层析; 对于快速色谱, 常规条件按照Still, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978) 所述; 二氯甲烷和甲醇或环己烷和乙酸乙酯的混合物用作洗脱剂。除非另外说明, 在氮气氛下和无水条件下进行反应。

缩写:

HPLC = 高效液体色谱

15 MS = 质谱

NMR = 核磁共振

LC-MS = 质谱联合的液体色谱

GC-MS = 质谱联合的气体色谱

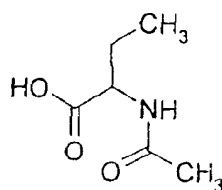
MeOH = 甲醇

20 DMF = N, N-二甲基甲酰胺

DMSO = 二甲基亚砷

起始原料实施例1A

2-(乙酰基氨基)丁酸



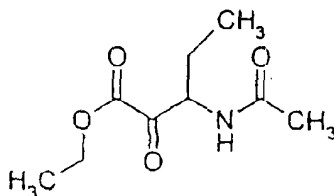
将163g (1,58 mol) 2-氨基丁酸溶解在乙酸中, 并且滴加242 g (2,37 mol) 乙酸酐。将该混合物在100℃下搅拌2小时直至反应完全, 随后使该溶液真空蒸发至干。固体残余物悬浮在乙酸乙酯中, 过滤并用乙醚洗涤。

产量: 220 g (96%)

¹H-NMR (甲醇-d₄): δ=0,97 (t, 3H), 1,65-1,93 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 4,29 (q, 1H) ppm。

10 实施例2A

3-(乙酰基氨基)-2-氧代戊酸乙酯

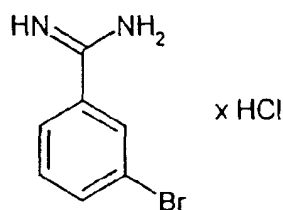


将9,2g (63,4 mmol) 2-(乙酰基氨基)丁酸悬浮在120 ml 四氢呋喃中并与15,0 g (190 mmol) 吡啶和少许N,N-二甲基氨基吡啶一起加热回流。在加热回流时, 滴加17,3 g (127 mmol) 氯(氧代)乙酸乙酯。该反应混合物加热回流直至可以观察到不再产生出气体。冷却至室温后, 将该反应混合物加入到冰水且有有机相用乙酸乙酯提取。干燥的有机相真空蒸发至干, 溶于乙醇并将该溶液直接用于下面的反应。

20

实施例3A

3-溴苯甲亚胺酸酰胺盐酸化物



氩气氛下将1,18 g (22 mmol, 2当量)氯化铵悬浮在40 ml的干燥
 甲苯中, 并且将该混合物冷却至0℃。滴加11ml (22 mmol, 2当量)的
 2M三甲基铝的己烷溶液, 并且该反应混合物在室温下搅拌直至观察到
 5 不再有气体产生。加入2,0 g (11 mmol, 1当量) 3-溴-苯甲腈, 该混
 合物在80℃浴温中搅拌过夜。随后冷却至0℃和加入50 ml的甲醇, 随
 后室温下搅拌1小时。过滤后, 固体用甲醇洗涤数次, 该溶液真空蒸发
 至干且残余物用甲醇洗涤。

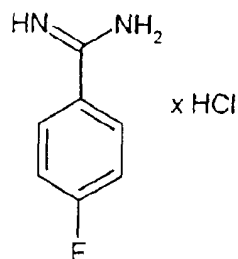
产量: 2.02 g (78%)

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ =7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,0
 (m, 1H), 8,1 (s, 1H) ppm。

实施例4A

4-氟苯甲亚胺酸酰胺 盐酸化物

15



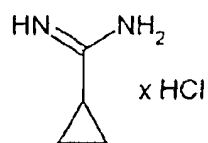
以类似于实施例3A的方法, 使用2,0 g (16,5 mmol) 4-氟苯甲腈
 和适量的其他反应物。

产量: 2.9 g (100%)

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ =7,5 (m, 2H), 8,0 (m, 2H) ppm。

实施例5A

环丙烷甲亚胺酸酰胺 盐酸化物



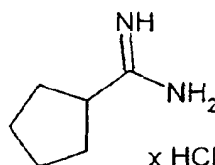
以类似于实施例3A的方法，使用6,71 g (100 mmol) 环丙烷甲腈和适量的其他反应物。

产量: 7.3 g (61%)

5 GC/MS (方法A): 保留时间3.42分钟., m/z 85, 1 $[M+H]^+$

实施例6A

环戊烷甲亚胺酸酰胺 盐酸化物



10

以类似于实施例3A的方法，使用7,51 g (79,0 mmol) 环戊烷甲腈和适量的其他反应物。

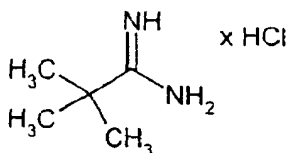
产量: 3.9 g (33%)

LC-MS (方法A): 保留时间0.42分钟., m/z 113 $[M+H]^+$

15

实施例7A

2,2-二甲基丙烷亚胺酸酰胺 盐酸化物

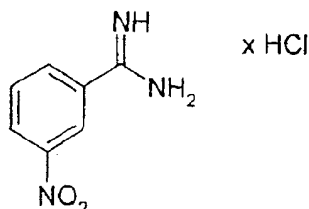


20 以类似于实施例3A的方法，使用8,31 g (100 mmol) 新戊腈和适量的其他反应物。粗产物无需进一步纯化可用于下一步骤。

产量: 6 g 粗产物

实施例8A

3-硝基苯甲亚胺酸酰胺 盐酸化物



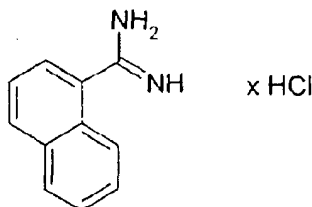
- 5 以类似于实施例3A的方法，使用30,0 g (203 mmol) 3-硝基苯甲腈和适量的其他反应物。

产量: 24.5 g (47%)

LC-MS (方法A): 保留时间0.40分钟., m/z 166 $[M+H]^+$

10 实施例9A

1-萘甲亚胺酸酰胺 盐酸化物



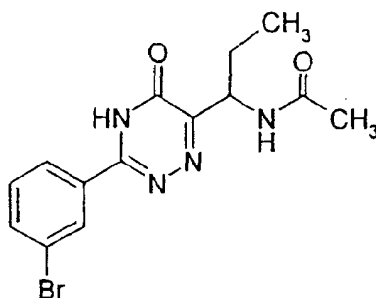
- 15 氩气氛下将14 g (261 mmol, 2当量)氯化铵悬浮在150ml的干燥甲苯中，并且使该混合物冷却至0℃。滴加130 ml (260 mmol, 2当量)的2M三甲基铝的己烷溶液，并且将该反应混合物在室温下搅拌直至观察到不再有气体产生。加入20 g (130 mmol, 1当量) 1-氟基萘后，该混合物在80℃浴温下搅拌过夜。冷却该混合物并倾入硅石在二氯甲烷中的浆液内。过滤后，固体甲醇洗涤数次，该溶液真空蒸发至干且残余物用甲醇洗涤。合并滤液并在含10% 甲醇的二氯甲烷的混合物中搅拌。

产量: 9.88 g (37%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ =7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, 1H) ppm, 9,5 (br s, 4H) ppm.

实施例10A

N- {1- [3- (3-溴苯基)-5-氧代-4, 5-二氢-1, 2, 4-三嗪-6-基] 丙基} 乙酰胺



5

2, 02 (8, 6 mmol, 1当量) 3-溴苯甲亚胺酸酰胺盐酸化物悬浮在 50 ml 的乙醇并加入 1, 47 g (10, 2 mmol, 1, 2当量) 水合肼。室温下搅拌 1 小时后, 加入 2, 59 g (13 mmol, 1, 5 当量) 实施例 2A 的溶解在 10 ml 乙醇中的化合物。该反应混合物在 80℃ (浴温) 下搅拌 4 小时并在室温过夜。使该混合物真空蒸发至干且产物通过色谱纯化 (快速或柱色谱或制备 HPLC)。

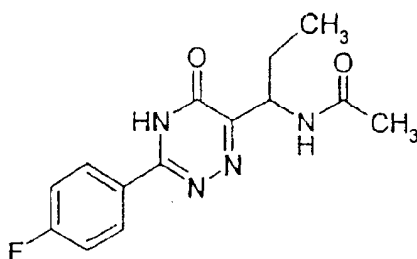
产量: 758 mg (25%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=0, 9 (t, 3H), 1, 6 (m, 1H), 1, 8 (m, 1H), 1, 9 (s, 3H), 4, 9 (m, 1H), 7, 5 (m, 1H), 7, 8 (m, 1H), 8, 0 (m, 1H), 8, 2 (m, 2H), 14, 1 (br. s, 1H) ppm。

15

实施例11A

N- {1- [3- (4-氟苯基)-5-氧代-4, 5-二氢-1, 2, 4-三嗪-6-基] 丙基} 乙酰胺



20

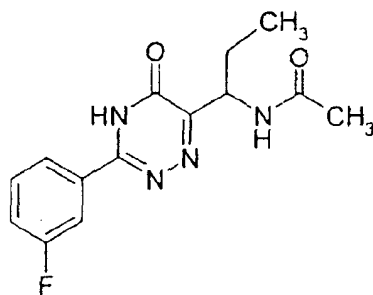
以类似于实施例10A的方法, 使用2,0 g (11,4 mmol) 4-氟苯甲
亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。

产量: 1.47 g (44%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ=0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,8
5 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 8,1 (m, 3H),
14,1 (br. s, 1H) ppm。

实施例12A

10 N-[1-[3-(3-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基]乙
酰胺



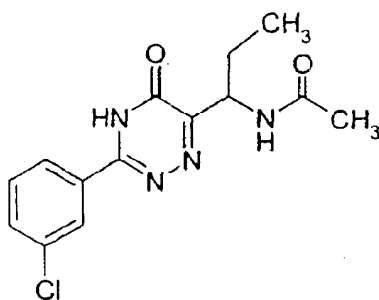
以类似于实施例10A的方法, 使用2,0 g (11,4 mmol) 3-氟苯甲
亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。

15 产量: 781 mg (23%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ=0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,8
(m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H),
7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 14,1 (br. s, 1H) ppm。

20 实施例13A

N-[1-[3-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基]乙
酰胺



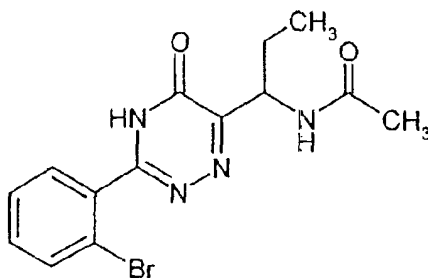
以类似于实施例10A的方法, 使用1,5 g (7,9 mmol) 3-氯苯甲亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。

产量: 441 mg (18%)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta=0,9$ (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

实施例14A

- 10 N-[1-[3-(2-溴苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基]乙酰胺



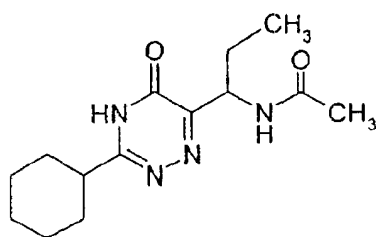
- 15 以类似于实施例10A的方法, 使用1,64 g (7,0 mmol) 2-溴苯甲亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。

产量: 1.0 g (41%)

LC/MS (B): MS (ES⁺): 351 (M+H⁺), 保留时间2.34分钟。

实施例15A

- 20 N-[1-(3-环己基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]乙酰胺



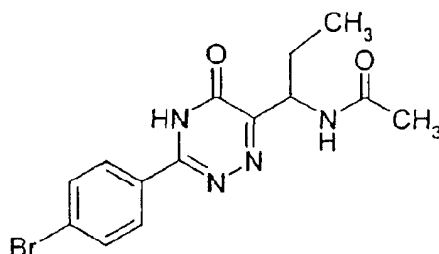
以类似于实施例10A的方法，使用1,50 g (9,2 mmol) 环己烷甲亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。

产量: 1.17 g (46%)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): $\delta=0,9$ (t, 3H), 1,2 (m, 3H), 1,5 (m, 3H), 1,8 (m, 4H), 1,9 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 8,1 (d, 1H), 13,4 (br. s, 1H) ppm.

实施例16A

- 10 N-[1-[3-(4-溴苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基]乙酰胺



- 15 以类似于实施例10A的方法，使用10,2 g (43,3 mmol) 4-溴苯甲亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。

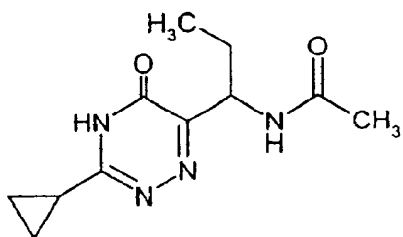
产量: 5.23 g (34%)

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta=1,01$ (t, 3H), 1,66-1,79 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 4H, s at 1,99), 5,02-5,09 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,93 (d, 2H) ppm.

20

实施例17A

N-[1-(3-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]乙酰胺

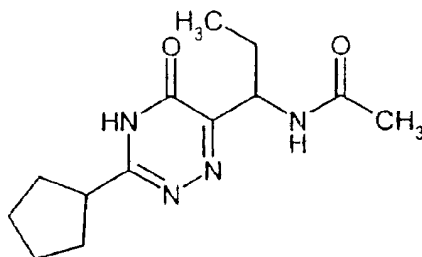


以类似于实施例10A的方法，使用7,30 g (60,5 mmol) 环丙烷甲亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。粗产物无需进一步纯化可用于下一步骤。

5 产量: 4.9 g (34%) 粗产物

实施例18A

N-[1-(3-环戊基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]乙酰胺



10

以类似于实施例10A的方法，使用3,50 g (23,6 mmol) 环戊烷甲亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。

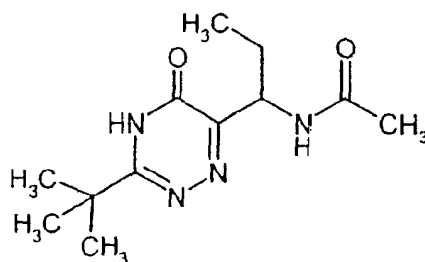
产量: 1.7 g (27%)

LC/MS (方法A): 保留时间1.60分钟., m/z 265 $[M+H]^+$

15

实施例19A

N-[1-(3-叔丁基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]乙酰胺



以类似于实施例10A的方法，使用6,0 g (11,0 mmol) 2,2-二甲基丙烷亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。

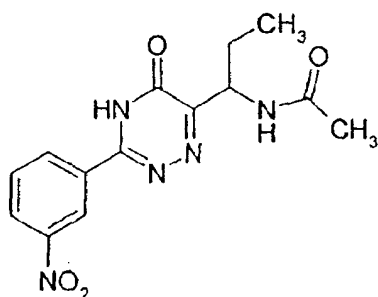
产量: 1.77 g (64%)

5 LC/MS (方法A): 保留时间1.59分钟., m/z 253 [M+H]⁺

实施例20A

N-{1-[3-(3-硝基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基}乙酰胺

10



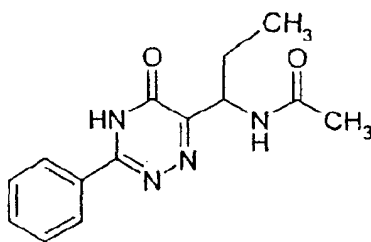
以类似于实施例10A的方法，使用35,0 g (174 mmol) 3-硝基苯甲亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。

产量: 13.6 g (25%)

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=0,97 (t, 3H), 1,83-2,08 (m, 5H, s at 2,02), 5,09 (m, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,12 (s, 1H) ppm.

实施例21A

20 N-[1-(5-氧代-3-苯基-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]乙酰胺



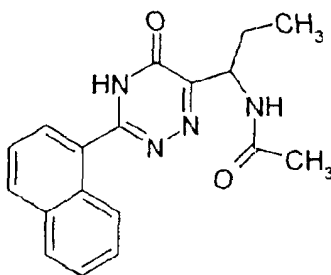
以类似于实施例10A的方法, 使用7,26 g (46,8 mmol) 苯甲亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。

产量: 10.1 g (80%)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta=0,9$ (t, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 8,1 (m, 3H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

实施例22A

- 10 N-{1-[3-(1-萘基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基}乙酰胺



- 15 将1,0 g (4,84 mmol, 1当量) 1-萘甲亚胺酸酰胺盐酸化物悬浮在2 ml的DMSO中并加入0,29 g (5,81 mmol, 1,2当量)水合肼。室温下搅拌16小时后, 加入1,45 g (7,3 mmol, 1,5当量)溶解在10ml乙醇中的实施例2A的化合物。该反应混合物搅拌回流1小时, 随后在60℃(浴温)下搅拌4小时且随后室温过夜。该混合物真空蒸发至干且产物通过快速色谱纯化。

- 20 产量: 7.1 g (70%)

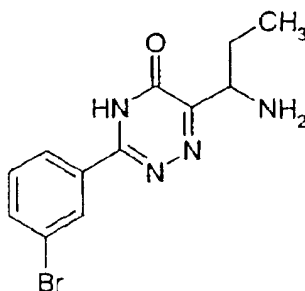
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta=1,0$ (t, 3H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 5,0 (m, 1H), 7,5-8,2 (m, 8H), 14,0 (br. s, 1H)

ppm。

实施例23A

6-(1-氨基丙基)-3-(3-溴苯基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮

5



10 将749 mg (2,13 mmol)的实施例10A在20 ml 2 N盐酸中加热回流18小时。冷却至室温后,该混合物用10% NaOH中和,并且加入乙醇之后,真空蒸发至干。残余物用甲醇处理并过滤与盐分离。将滤液真空蒸发至干且产物通过色谱纯化(快速或柱色谱或制备HPLC)。

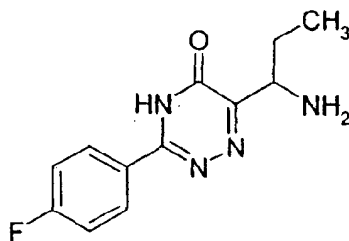
产量: 320 mg (49%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=0,9 (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 4,3 (d/d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,1 (br. s, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 1H) ppm。

15

实施例24A

6-(1-氨基丙基)-3-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



20

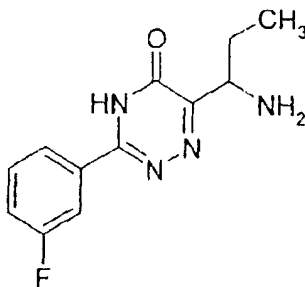
以类似于实施例23A的方法,使用1,46 g (5,0 mmol)的实施例11A和适量的其他反应物。

产量: 970 mg (78%)

LC/MS (A): MS (ESI): 249 ($M+H^+$), 保留时间0.50分钟

实施例25A

5 6-(1-氨基丙基)-3-(3-氟苯基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



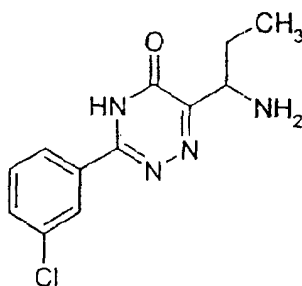
以类似于实施例23A的方法, 使用1.1 g (3.8 mmol)的实施例12A和适量的其他反应物。

10 产量: 594 mg (63%)

LC/MS (A): MS (ESI): 249 ($M+H^+$), 保留时间0.49分钟

实施例26A

15 6-(1-氨基丙基)-3-(3-氯苯基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



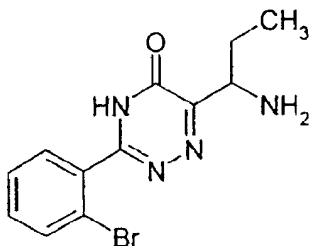
以类似于实施例23A的方法, 使用419 mg (1.4 mmol)的实施例13A和适量的其他反应物。

产量: 280 mg (77%)

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta=0.9$ (t, 3H), 1.9 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 4.3 (d/d, 1H), 7.5 (m, 2H), 8.2 (br. m, 4H) ppm.

实施例27A

6-(1-氨基丙基)-3-(2-溴苯基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



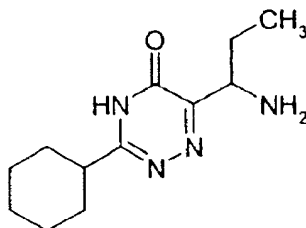
5 以类似于实施例23A的方法, 使用1,00 g (2,85 mmol)的实施例14A和适量的其他反应物。

产量: 152 mg (17%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ=0,9 (t, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 4,3 (d/d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H),
10 7,7 (m, 1H) ppm.

实施例28A

6-(1-氨基丙基)-3-环己基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



15

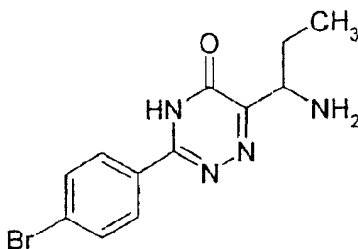
以类似于实施例23A的方法, 使用1,14 g (4,10 mmol)的实施例15A和适量的其他反应物。

产量: 128 mg (13%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ=0,9 (t, 3H), 1,3 (m, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 4H), 2,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H)
20 ppm.

实施例29A

6-(1-氨基丙基)-3-(4-溴苯基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



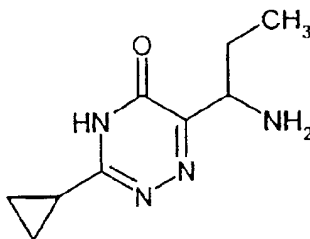
- 5 以类似于实施例23A的方法，使用5.0 g (14.2 mmol) N-[1-[3-(4-溴苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基]乙酰胺和适量的其他反应物。

产量: 3.4 g (77%)

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ =1.02 (t, 3H), 1.87-2.22 (m, 5H, s at 1.96), 4.42-4.53 (t, 1H), 7.63 (d, 2H), 8.09 (d, 2H) ppm.

实施例30A

6-(1-氨基丙基)-3-环丙基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



15

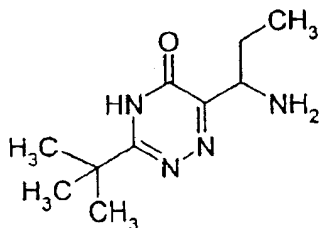
以类似于实施例23A的方法，使用4.90 g (20.7 mmol) N-[1-(3-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]乙酰胺和适量的其他反应物。

产量: 1.6 g (40%)

20 LC/MS (方法A): 保留时间0.36分钟., m/z 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例31A

6-(1-氨基丙基)-3-叔丁基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



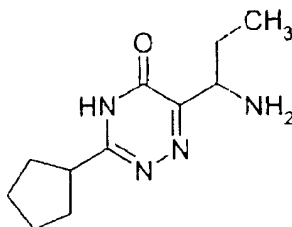
- 5 以类似于实施例23A的方法, 使用1,77 g (4,42 mmol) N-[1-(3-叔丁基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]乙酰胺和适量的其他反应物。

产量: 850 mg (91%)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=0,99 (t, 3H), 1,34 (s, 9H),
10 1,82-2,12 (m, 2H), 4,34 (t, 1H) ppm.

实施例32A

6-(1-氨基丙基)-3-环戊基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



15

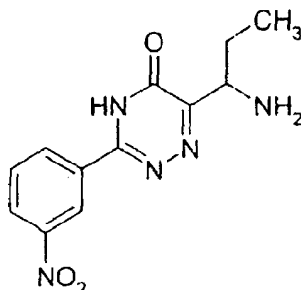
以类似于实施例23A的方法, 使用1,65 g (6,24 mmol) N-[1-(3-环戊基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]乙酰胺和适量的其他反应物。

产量: 900 mg (65%)

20 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ=0,99 (t, 3H), 1,64-2,11 (m, 10H),
3,03 (quin., 1H), 4.30 (t, 1H) ppm.

实施例33A

6-(1-氨基丙基)-3-(3-硝基苯基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



- 5 以类似于实施例23A的方法，使用13,5 g (42,5 mmol) N-[1-[3-(3-硝基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基]乙酰胺和适量的其他反应物。

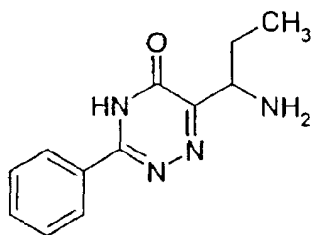
产量: 6.2 g (41%)

LC/MS (方法A): 保留时间0.497分钟., m/z 276 $[M+H]^+$

10

实施例34A

6-(1-氨基丙基)-3-苯基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



15

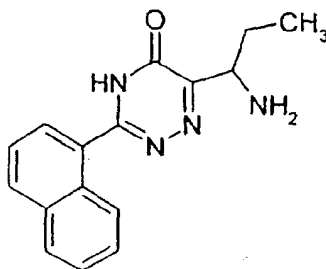
以类似于实施例23A的方法，使用10,00 g (36,7 mmol)的实施例21A和适量的其他反应物。

产量: 6.7 g (77%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): $\delta=0,9$ (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (dd, 1H), 7,4 (m, 3H), 8,2 (m, 2H), 8,3 (bs, 2H) ppm.

实施例35A

6-(1-氨基丙基)-3-(1-萘基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



5 以类似于实施例23A的方法，使用700 mg (2,17 mmol)的实施例22A和适量的其他反应物。

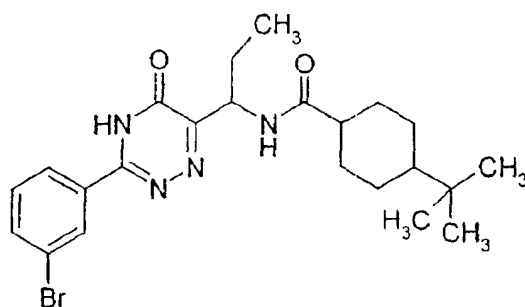
产量: 557 mg (91%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta=0,9$ (t, 3H), 1,8-2,2 (m, 2H), 4,4 (d/d, 1H), 7,4-8,7 (m, 10H) ppm。

10

实施例36A

N-[1-[3-(3-溴苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基]-4-叔丁基环己烷甲酰胺



15

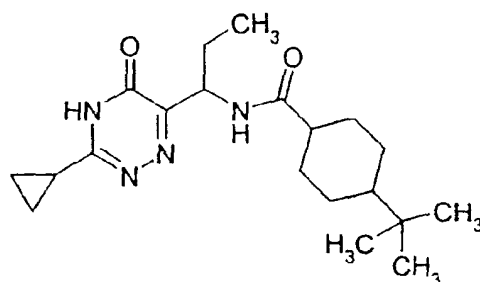
500 mg (1,62 mmol, 1当量)的实施例23A悬浮在40 ml二氯甲烷中，加入0,48 ml (3,44 mmol, 2当量)三乙胺和328 mg (1,62 mmol) 4-叔丁基环己烷羧基氯。将该反应混合物在室温下搅拌直至反应完全(1-2小时)。该反应混合物加入到相同体积的1N盐酸中，有机相用1N盐酸和盐水洗涤，硫酸钠干燥和蒸发至干。产物无需进一步纯化或通

20 过色谱纯化(快速或柱色谱或制备HPLC)使用。

LC/MS (A): MS (ESI): 475, 477 ($M+H^+$), 保留时间 3.17, 3.20 分钟。

实施例 37A

- 5 4-叔丁基-N-[1-(3-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]环己烷甲酰胺

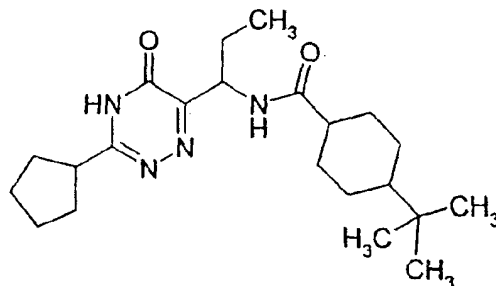


- 10 以类似于实施例 36A 的方法, 使用 250 mg (1.29 mmol) 6-(1-氨基丙基)-3-环丙基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮, 260 mg (1.29 mmol) 4-叔丁基环己烷羧基氯和适量的其他反应物。粗产物无需进一步纯化可用于下一步骤。

产量: 464 mg 粗产物

15 实施例 38A

- 4-叔丁基-N-[1-(3-环戊基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]环己烷甲酰胺



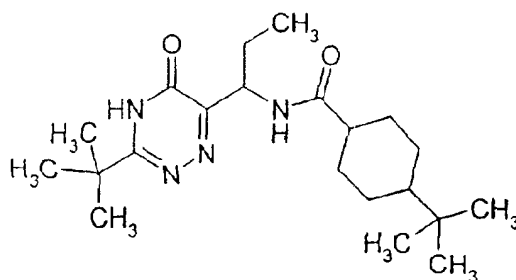
- 20 以类似于实施例 36A 的方法, 使用 200 mg (0.90 mmol) 6-(1-氨基丙基)-3-环戊基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮, 180 mg (0.90 mmol) 4-

叔丁基环己烷羧基氯和适量的其他反应物。粗产物无需进一步纯化可用于下一步骤。

产量: 350 mg粗产物

5 实施例39A

4-叔丁基-N-[1-(3-叔丁基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]环己烷甲酰胺



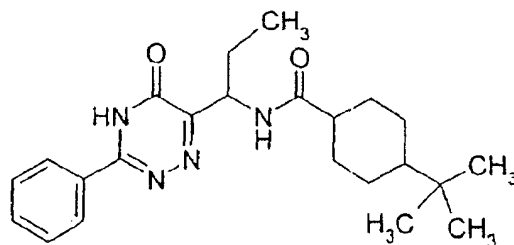
- 10 以类似于实施例36A的方法, 使用210 mg (1,00 mmol) 6-(1-氨基丙基)-3-叔丁基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮, 200 mg (1,00 mmol) 4-叔丁基环己烷羧基氯和适量的其他反应物。粗产物无需进一步纯化可用于下一步骤。

产量: 377 mg粗产物

15

实施例40A

4-叔丁基-N-[1-(5-氧代-3-苯基-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]环己烷甲酰胺



20

以类似于实施例36A的方法, 使用100 mg (0,43 mmol)的实施例34A、100 mg (0,48 mmol) 4-叔丁基环己烷羧基氯和适量的其他反应

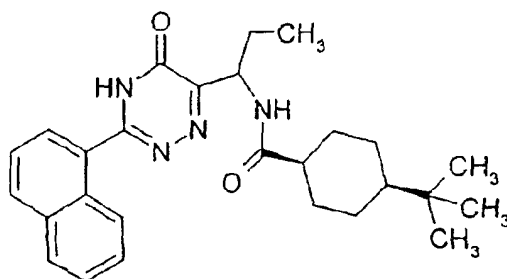
物。得到异构体的混合物。

产量: 150 mg (87%)

LC/MS (A): MS (ESI): 397 (M+H⁺), 保留时间4.14分钟。

5 实施例41A

顺式-4-叔丁基-N-{1-[3-(1-萘基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基}-环己烷甲酰胺



- 10 在0℃下向252 mg (1,37 mmol) 顺式-4-叔丁基环己烷甲酸和185 mg (1,37 mmol) 1-羟基-1H-苯并三唑在9 ml 二氯甲烷和1 ml DMF 中的溶液内首先加入0,23 ml N-乙基二异丙胺且随后加入300 mg (0,91 mmol) 的实施例35A。10分钟后使该溶液升至室温并搅拌过夜。该溶液用二氯甲烷稀释且用1N HCl溶液且随后用5%碳酸氢钠溶液洗涤。有机相用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发至干。残余物通过制备HPLC纯化。

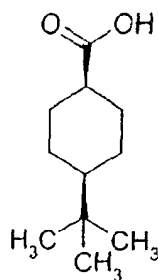
产量: 215 mg (53%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=0,8 (s, 9H), 1,0 (t, 3H), 1,2-2,2 (m, 12H), 5,0 (m, 1H), 7,5-8,3 (m, 8H), 14,1 (br. s, 1H) ppm。

20

实施例42A

顺式-4-叔丁基环己烷甲酸



顺式-和反式-4-叔丁基环己烷甲酸的制备HPLC分离是在下列条件下进行:

加料: 10g顺式-和反式-4-叔丁基-环己烷甲酸的异构体混合物溶
5 解在500 ml异己烷(80%)/叔丁基甲基醚(20%)中

柱: 330 x 100 mm; Self Packing Device NW 100; Merck

固定相: LiChrospher Si 60, 12 μ m, Merck

流动相: 异己烷/叔丁基甲基醚(4/1 v/v) + 0.25 vol-%乙酸

流量: 150 ml/min

10 注射体积: 70 μ l (= 1.4g化合物)

波长: 210 nm

温度: 25 $^{\circ}$ C.

在该柱上流动的样本每30分钟反复注射。首先洗脱的化合物是顺式-异构体。

15 顺式-异构体:

mp: 118 $^{\circ}$ C.

1 H-NMR (300 MHz, DMSO): δ =0.9 (t, 3H), 1.0 (m, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 12.0 (s, 1H) ppm.

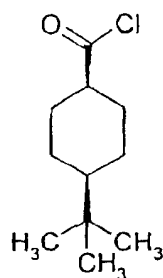
20 反式-异构体:

mp: 172 $^{\circ}$ C.

1 H-NMR (300 MHz, DMSO): δ =0.9 (t, 3H), 1.0 (m, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 11.9 (s, 1H) ppm.

25 实施例43A

顺式-4-叔丁基环己烷羧基氯

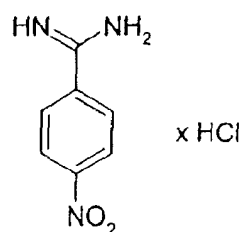


将2.0 g (10.85 mmol) 顺式-4-叔丁基环己烷甲酸 (实施例42A) 溶解在50 ml 二氯甲烷中, 加入1.65 g (13.02 mmol) 乙烷二酰二氯并将该溶液在室温搅拌1小时。将该混合物搅拌回流2小时且, 冷却至
5 室温后, 真空蒸发至干。残余物随后溶解在2倍的甲苯中并再次真空蒸发至干。残余物无需进一步纯化用于下步。

实施例44A

4-硝基苯甲亚胺酸酰胺 盐酸化物

10



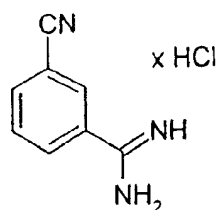
以类似于实施例3A的方法, 使用10.0 g (67.5 mmol) 4-硝基苯甲腈和适量的其他反应物。

产量: 12.64 g (93%)

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ=8.1 (m, 2H), 8.4 (m, 2H) ppm.

实施例45A

3-氟基苯甲亚胺酸酰胺 盐酸化物



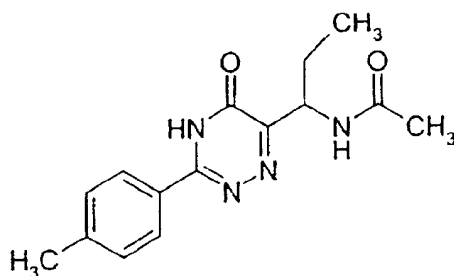
以类似于实施例3A的方法, 使用20.0 g (125.9 mmol) 3-氰基苯甲酸和适量的其他反应物。

产量: 4.27 g (17%)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta=7.8$ (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 9.4 (br. s, 4H) ppm.

实施例46A

- 10 N-{1-[3-(4-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基}乙酰胺



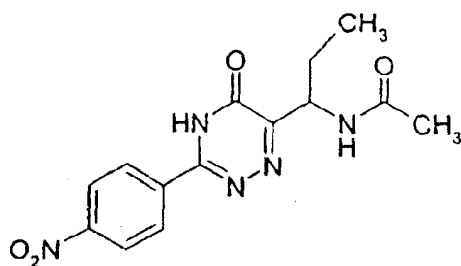
以类似于实施例10A的方法, 使用3.0 g (17.6 mmol) 4-甲基苯甲亚胺酸酰胺盐酸化物和适量的其他反应物。

- 15 产量: 2.74 g (54%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): $\delta=0.9$ (t, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.9 (m, 1H; s, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.9 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 14.0 (s, 1H) ppm.

20 实施例47A

N-{1-[3-(4-硝基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基}乙酰胺



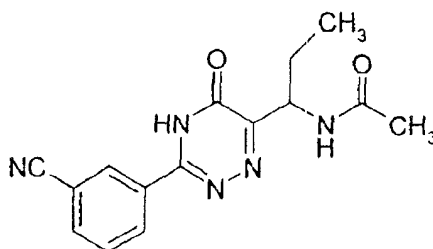
以类似于实施例10A的方法, 使用7.29 g (36.16 mmol)的实施例44A和适量的其他反应物。

产量: 3.35 g (29%)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): $\delta=0.9$ (t, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.9 (m, 1H; s, 3H), 5.0 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.4 (m, 2H) ppm.

实施例48A

- 10 N-{1-[3-(3-氰基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]丙基}乙酰胺



- 15 以类似于实施例10A的方法, 使用4.27 g (23.5 mmol)的实施例45A和适量的其他反应物。

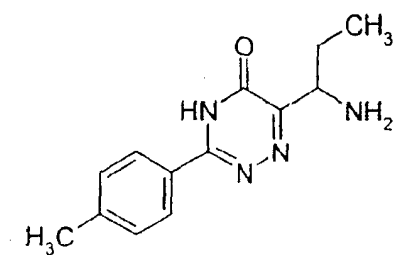
产量: 2.41 g (34%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta=0.9$ (t, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.9 (m, 1H; s, 3H), 4.9 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.3 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 14.2 (br. s, 1H) ppm.

20

实施例49A

6-(1-氨基丙基)-3-(4-甲基苯基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



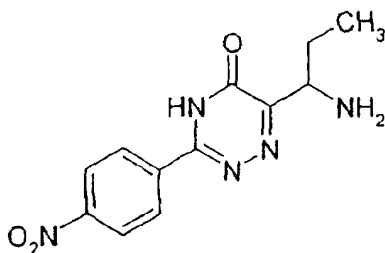
以类似于实施例23A的方法，使用2.74 g (9.57 mmol)的实施例46A和适量的其他反应物。该产物无需进一步纯化用于下步。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ=0.9 (t, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 4.1 (d/d, 1H), 7.2 (m, 2H), 8.1 (m, 2H) ppm.

实施例50A

6-(1-氨基丙基)-3-(4-硝基苯基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮

10



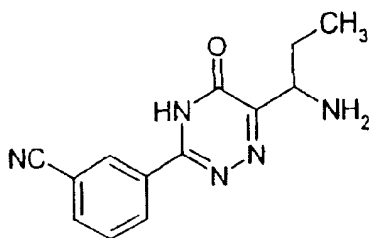
以类似于实施例23A的方法，使用3.33 g (10.51 mmol)的实施例47A和适量的其他反应物。

产量: 1.29 g (45%)

15 LC/MS (A): MS (ESI): 276 (M+H⁺), 保留时间0.49分钟。

实施例51A

3-[6-(1-氨基丙基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-3-基]苯甲腈



以类似于实施例23A的方法，使用2.41 g (8.11 mmol)的实施例48A和适量的其他反应物。

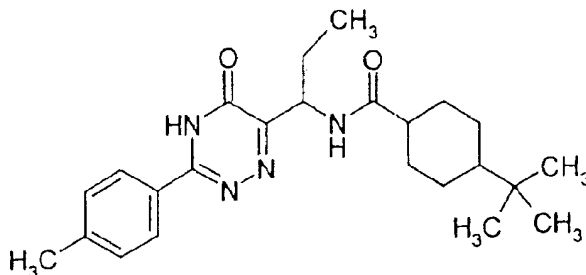
产量：1.1 g (53%)

5 LC/MS (A): MS (ESI): 256 ($M+H^+$), 保留时间1.27分钟。

实施例52A

4-叔丁基-N-{1-[3-(4-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基]-丙基}环己烷甲酰胺

10



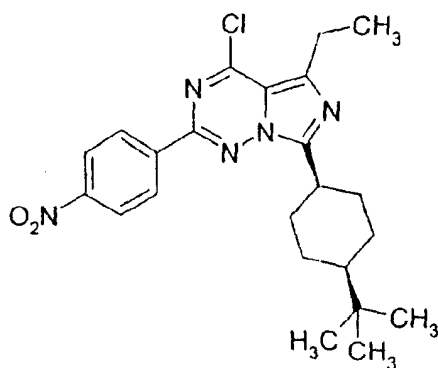
以类似于实施例的方法37A的方法，使用800 mg (3.27 mmol)的实施例49A，730 mg (3.60 mmol) 4-叔丁基环己烷羧基氯和适量的其他反应物。产物无需进一步纯化用于下步。

15 LC/MS (A): MS (ESI): 411 ($M+H^+$), 保留时间3.09分钟。

实施例53A

顺式-7-(4-叔丁基环己基)-4-氯-5-乙基-2-(4-硝基苯基)咪唑并[5,1-f]-[1,2,4]三嗪

20



将500 mg (1.82 mmol)的实施例50A悬浮在20 ml二氯乙烷, 并且加入276 mg (2.72 mmol)三乙胺和552 mg (2.72 mmol)顺式-4-叔丁基-环己烷羧基氯。该混合物在室温下搅拌1小时, 随后加入279 mg (1.82 mmol)氯氧磷。将该混合物搅拌回流3小时。冷却至室温后, 加入乙酸乙酯和饱和NaHCO₃ (水溶液)。有机相用饱和NaHCO₃ (水溶液)、水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥和真空蒸发至干。产物通过色谱纯化。

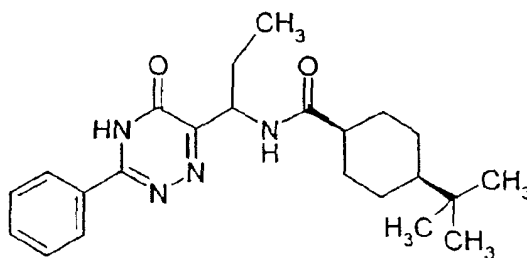
产量: 127 mg (16%) 顺式-产物

MS (ESI): 442, 444 (M+H⁺)

10

实施例54A

顺式-4-叔丁基-N-[1-(5-氧代-3-苯基-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]环己烷甲酰胺



15

将1.3 g (5.65 mmol)实施例34A悬浮在50 ml 1,2-二氯乙烷中, 加入0.94 ml (6.78 mmol)三乙胺和1.26 g (6.21 mmol)顺式-4-叔丁基-环己烷羧基(实施例43A)氯。该反应混合物在室温下搅拌过夜。该反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 有机相用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干。

20

产量: 2.2 g (98.3%)

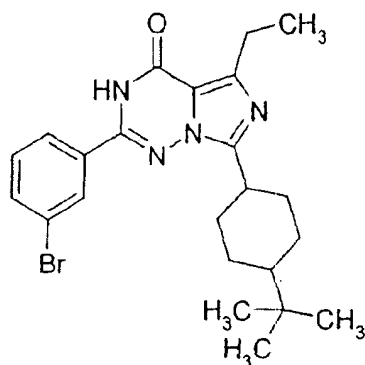
LC/MS: MS (ESI): 397 (M+H⁺), 保留时间4.14分钟。

制备实施例

5

实施例1

2-(3-溴苯基)-7-(4-叔丁基环己基)-5-乙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮



10

将770 mg (1,62 mmol, 1当量) 实施例36A悬浮在70 ml二氯乙烷中, 并且加入373 mg (2,45 mmol, 1,5当量) 氯氧磷。该混合物搅拌回流3小时。随后再加入373mg的三氯化磷, 并且搅拌回流过夜。冷却至室温后, 加入乙酸乙酯和饱和NaHCO₃ (水溶液)。有机相用饱和NaHCO₃ (水溶液)、水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥和真空蒸发至干。纯化产物并

15 并通过色谱分离异构体 (快速或柱色谱或制备HPLC)。

产量: 156 mg (21%) 顺式-异构体

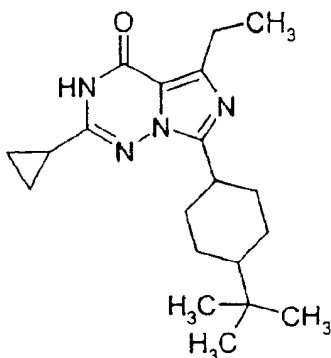
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ=0,8 (s, 9H), 1,1 (m, 2H), 1,2 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (q, 2H), 3,5 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 11,8 (s, 1H) ppm。

20

实施例2

7-(4-叔丁基环己基)-2-环丙基-5-乙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-

4 (3H)-酮



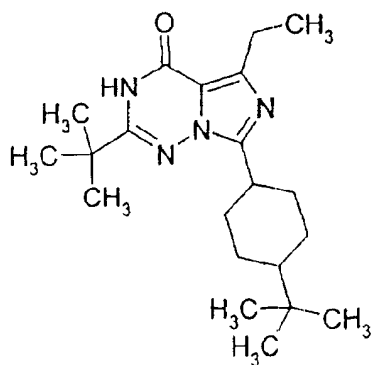
以类似于实施例1的方法，464 mg (1,29 mmol) 粗4-叔丁基-N-
 5 [1-(3-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]环己烷甲
 酰胺、200 mg (1,29 mmol) 三氯化磷搅拌回流3小时，并且使用适量
 的溶剂。所得混合物经硅胶色谱用洗脱剂环己烷/乙酸乙酯 5/1, 2/1
 分离出异构体。

产量: 20 mg (4.5%) 顺式-异构体

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=0,82$ (s, 9H), 0,93-1,11 (m,
 5H), 1,18 (t, 3H), 1,44-2,18 (m, 9H), 2,83 (q, 2H), 3,33 (m,
 1H), 11,62 (s, 1H, NH) ppm.

实施例3和4

15 2-叔丁基-7-(4-叔丁基环己基)-5-乙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-
 4 (3H)-酮



以类似于实施例1的方法，将377 mg (1,00 mmol)粗4-叔丁基-N-[1-(3-叔丁基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]环己烷甲酰胺、184 mg (1,20 mmol)三氯化磷搅拌回流3小时，使用适量的溶剂。所得混合物经硅胶色谱用洗脱剂环己烷/乙酸乙酯10/1，5/1分离出纯的顺式-或反式异构体。

产量：22 mg (6.13%) 顺式-异构体(实施例3)

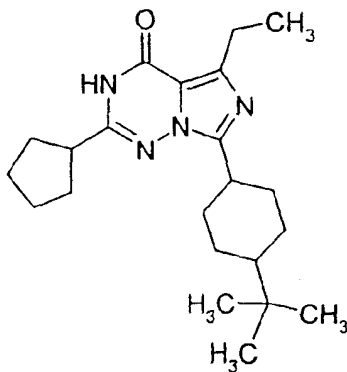
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=0,82$ (s, 9H), $0,95-1,12$ (m, 1H), $1,18$ (t, 3H), $1,28$ (s, 9H), $1,46-1,72$ (m, 6H), $2,09-2,23$ (m, 2H), $2,85$ (q, 2H), $3,43$ (m, 1H), $11,22$ (s, 1H, NH) ppm.

产量：60 mg (17%) 反式-异构体(实施例4)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=0,87$ (s, 9H), $0,93-1,12$ (m, 3H), $1,18$ (t, 3H), $1,03$ (s, 9H), $1,48-2,07$ (m, 6H), $2,83$ (q, 2H), $2,98$ (m, 1H) ppm.

15 实施例5和6

7-(4-叔丁基环己基)-2-环戊基-5-乙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮



以类似于实施例1的方法，将350 mg (0,90 mmol)粗4-叔丁基-N-[1-(3-环戊基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)丙基]环己烷甲酰胺、140 mg (0,90 mmol)三氯化磷搅拌回流3小时，使用适量的溶剂。通过色谱分离异构体。

产量：21 mg (6.3%) 顺式-异构体(实施例5)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=0,82$ (s, 9H), $0,98-1,12$ (m,

1H), 1,18 (t, 3H), 1,44-2,01 (m, 14H), 2,05-2,20 (m, 2H),
2,77-2,98 (m, 3H), 3,40 (m, 1H) ppm.

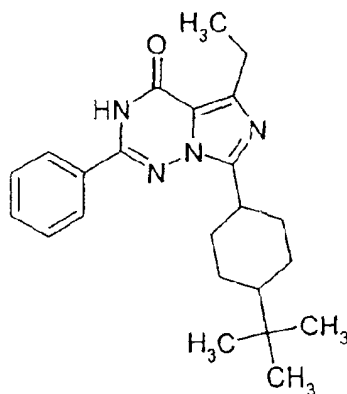
产量: 31 mg (17%) 反式-异构体(实施例6)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ=0,86 (s, 9H), 1,03-1,26 (m,
5 5H, t at 1,17), 1,45-2,18 (m, 14H), 2,74-3,03 (m, 3H) ppm.

实施例7和8

7-(4-叔丁基环己基)-5-乙基-2-苯基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-
4(3H)-酮

10



方法a)

以类似于实施例1的方法, 将150 mg (0,39 mmol)的实施例40A、
250 mg (1,61 mmol)三氯化磷搅拌回流3小时, 使用适量的溶剂。通
15 过色谱分离异构体。

产量: 26 mg (18%) 反式-异构体(实施例7)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ=0,87 (s, 9H), 1,03-1,28 (m, 3H),
1,23 (t, 3H), 1,52-1,72 (m, 2H), 1,78-1,93 (m, 2H), 1,99-2,10
(m, 2H), 2,90 (q, 2H), 3,07-3,21 (m, 1H), 7,51-7,67 (m, 3H),
20 7,93-8,02 (m, 2H), 11,95 (s, 1H) ppm.

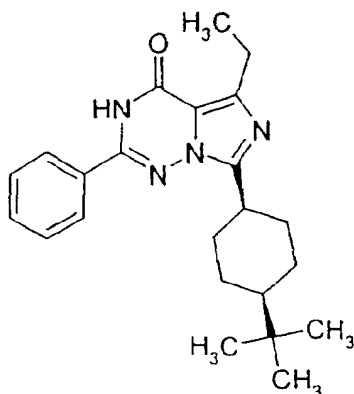
产量: 11 mg (8%) 顺式-异构体(实施例8)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ=0,83 (s, 9H), 1,00-1,16 (m, 1H),
1,22 (t, 3H), 1,44-1,79 (m, 6H), 2,11-2,23 (m, 2H), 2,90 (q,
2H), 3,49-3,59 (m, 1H), 7,47-7,60 (m, 3H), 7,91-7,98 (m, 2H)

ppm。

实施例8的制备方法b)

7-(顺式-4-叔丁基环己基)-5-乙基-2-苯基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三
5 嗟-4(3H)-酮



2.2 g (5.55 mmol, 1当量)的实施例54A悬浮在50 ml 二氯乙烷
中, 并且加入3.62 g (23.2 mmol, 4当量)氯氧磷。将该混合物搅拌
10 回流4小时。冷却至室温后, 加入二氯甲烷且有机相用水终止, 用水洗
涤, 硫酸镁干燥, 和真空蒸发至干。固体残余物用乙醚洗涤, 过滤并干
燥。

产量: 1.02 g (49%)

¹H-NMR与上面的相同(参见方法a)。

15

制备实施例8 的方法c)

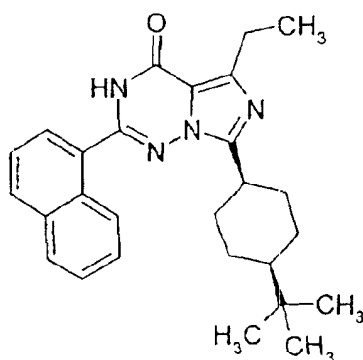
将20.45 g (0.09 mol) 6-(1-氨基丙基)-3-苯基-1,2,4-三嗪-
5(4H)-酮 (实施例34A)溶解在二氯乙烷中, 加入502 g (5.08 mol)
三乙胺和19.8g(0.10 mol)顺式-4-叔丁基环己烷羧基氯。该溶液搅拌
20 回流3小时, 随后加入20.42 g (0.13 mol)氯氧磷。该溶液继续搅拌
回流4小时并, 冷却至室温后, 加入水、氢氧化钠和随后加入二氯甲
烷。有机相真空蒸发至干, 并且残余物用乙醚研制和过滤。将固体溶
解在甲醇 (75%)/二氯甲烷 (25%), 真空蒸发二氯甲烷, 并且过滤并干
燥结晶产物。

产量: 17.8 g (52%)

$^1\text{H-NMR}$ 与上面的相同(参见方法a)。

实施例9

- 5 7-(顺式-4-叔丁基环己基)-5-乙基-2-(1-萘基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮



- 10 将200 mg (0.45 mmol)的实施例41A和104 mg (0.67 mmol)三氯化磷在10 ml 1,2-二氯乙烷中的溶液搅拌回流4小时。按照类似于实施例1的方法处理后,得到固体产物。

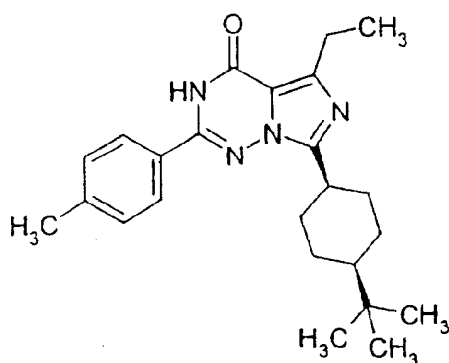
产量: 172 mg (89%)

熔点: 203°C。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ =11.9 (s, 1H), 8.3-7.5 (m, 7H), 3.5 (m, 1H), 2.9 (q, J =7.5 Hz, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 6H), 1.3 (t, J =7.5 Hz, 3H), 1.0 (m, 1H), 0.8 (s, 9H) ppm。

实施例10

- 20 7-(顺式-4-叔丁基环己基)-5-乙基-2-(4-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]-三嗪-4(3H)-酮



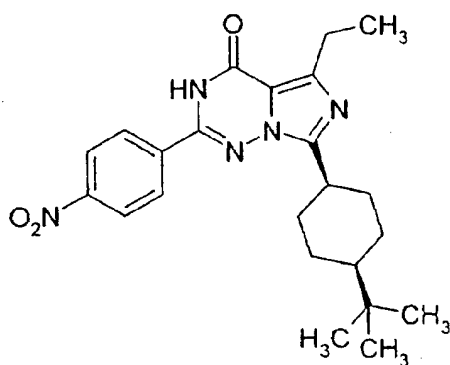
以类似于实施例1的方法，将1750 mg (4.26 mmol)的实施例52A、980 mg (6.39 mmol)三氯化磷搅拌回流过夜，使用适量的溶剂。

产量：40 mg (2%)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta=0.8$ (t, 9H), 1.1 (m, 1H), 1.2 (t, 3H), 1.6 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (q, 2H), 3.5 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 11.7 (s, 1H) ppm.

实施例11

- 10 7-(顺式-4-叔丁基环己基)-5-乙基-2-(4-硝基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮



- 15 598 mg (1.35 mmol)的实施例53A悬浮在甲醇中，并且加入10 ml 氢氧化钠 (10%在水中)。该混合物被搅拌回流过夜。冷却至室温后，真空蒸发甲醇，残余物溶解在乙酸乙酯中，有机相用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥和真空蒸发至干。

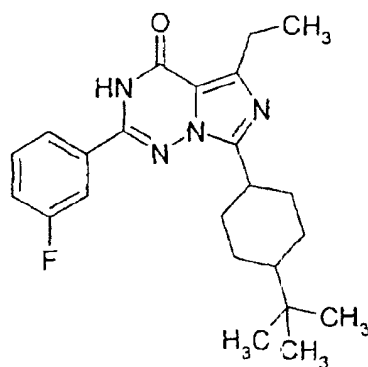
产量: 580 mg (quant.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta=0.8$ (s, 9H), 1.1 (m, 1H), 1.2 (t, 3H), 1.5-1.7 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (q, 2H), 3.6 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.4 (m, 2H), 12.1 (s, 1H) ppm.

5

实施例12和13

7-(4-叔丁基环己基)-5-乙基-2-(3-氟苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮



10

500 mg (2.01 mmol)的实施例25A悬浮在20 ml二氯乙烷中, 并且加入306 mg (3.02 mmol)三乙胺和408 mg (2.01 mmol) 4-叔丁基-环己烷羧基氯。该混合物在室温下搅拌1小时, 随后加入463 mg (3.02 mmol) 氯氧磷。该混合物被搅拌回流3小时。冷却至室温后, 加入乙酸乙酯和饱和 NaHCO_3 (水溶液)。有机相用饱和 NaHCO_3 (水溶液)、水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥和真空蒸发至干。产物通过色谱纯化。

产量: 33 mg (4%) 顺式-产物(实施例12)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): $\delta=0.8$ (s, 9H), 1.0 (m, 1H), 1.2 (t, 3H), 1.5-1.7 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (q, 2H), 3.6 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 12.0 (br. s, 1H) ppm.

20

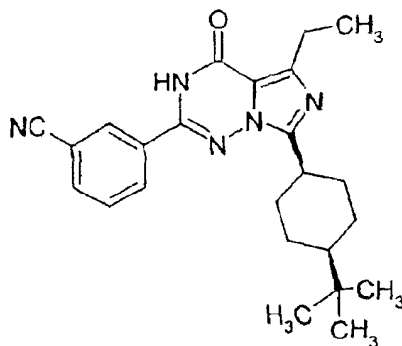
产量: 29 mg (4%) 反式-产物(实施例13)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): $\delta=0.8$ (s, 9H), 1.1 (m, 1H), 1.2 (t, 3H), 1.6 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.9 (q, 2H),

3.1 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 2H) ppm.

实施例14

顺式-3-[7-(4-叔丁基环己基)-5-乙基-4-氧代-3,4-二氢咪唑并
5 [5,1-f][1,2,4]-三嗪-2-基]苯甲腈



以类似于实施例12和13的方法，使用1.09 g (4.27 mmol)的实施例
例51A、0.86 g (4.27 mmol) 顺式-4-叔丁基环己烷羧基氯和适量的
10 其他反应物。

产量: 0.70 g (41%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ=0.8 (s, 9H), 1.1 (m, 1H), 1.2
(t, 3H), 1.5-1.7 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (q, 2H), 3.6 (m,
1H), 7.7 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 11.9
15 (s, 1H) ppm.