[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00818925.0

[51] Int. Cl[7]
C07D233/54
C07D413/10
C07D401/10
C07D401/04
C07D401/12
C07D403/12
C07D401/06

[45] 授权公告日 2005 年 11 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1227236C

[22] 申请日 2000.12.14 [21] 申请号 00818925.0
[30] 优先权
[32] 1999.12.16 [33] US [31] 60/171,223
[86] 国际申请 PCT/US2000/033832 2000.12.14
[87] 国际公布 WO2001/044201 英 2001.6.21
[85] 进入国家阶段日期 2002.8.12
[71] 专利权人 先灵公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 A·W·斯塔姆福德
C·D·博伊尔 黄 颖
审查员 彭晓琦
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 钟守期

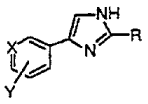
A61K 31/415
//(C07D413/10,265:00,233:00)(C07D401/10,233:00,217:00)

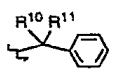
权利要求书 3 页 说明书 90 页

[54] 发明名称 取代的咪唑神经肽 YY5 受体拮抗剂

[57] 摘要

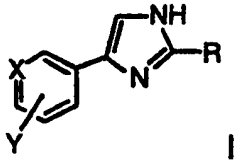
本发明公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或 N－氧化物，式中 X 为 =CH－或 =N－；Y 为 H、卤素、三卤代烷基、烷基、链烯基、环烷基、SH、－S－烷基或－CN；R 为烷基、$-CF_3$、环烷基、杂环烷基、杂环烷基－烷基、杂芳基烷基或金刚烷基或任选取代的苯基、苯氧基烷基、苯基硫代烷基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、吡嗪基、1，2，5，6－四氢吡啶或下式(A)基团，其中 R_{10} 和 R_{11} 为氢、烷基或两基团一起构成环烷基。本发明还公开了它们的药用组合物以及在治疗饮食紊乱和糖尿病中上述化合物的使用方法。


(I)


(A)

ISSN1008-4274

1. 一种具有以下结构式的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或 N-氧化物:



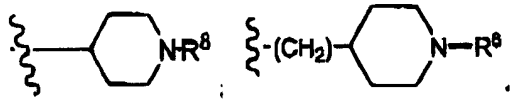
I

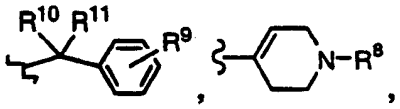
其中

X 为=CH-;

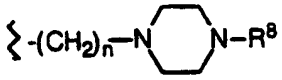
Y 为 1-3 个独立选自卤素或-CF_3 的取代基;

R 为吡啶-4-基(C_1-C_6)烷基,





或



n 为 0、1、2 或 3;

R^4 为氢;

R^5 为 C_1-C_6 烷基、环己基或苯基;

R^7 为 C_1-C_6 烷基、苄基、苯基、被 -CH_3 取代的苯基、或者萘基;

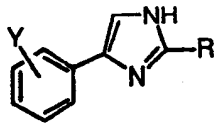
R^8 为氢、C_1-C_6 烷基、-C(O)-(C_1-C_6 烷基)、-C(O)-(C_3-C_7 环烷基)、-C(O)-苯基、-C(O)-吡啶基、-SO_2-R^7、苯基、-CONR^{4}R^5、氟代苯基、噻唑-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-5-基、吡啶-2-基 N-氧化物、吡啶基、3-溴-吡啶-6-基、3-氟-吡啶-6-基、4-CF_3-吡啶-2-基、3-CF_3-吡啶-2-基、2-CH_3-吡啶-6-基或 3-CH_3-吡啶-6-基;

R^9 为 1-3 个独自选自以下基团的取代基: 氢和 C_1-C_6 烷基;

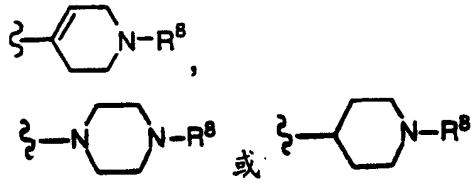
R^{10} 和 R^{11} 独立选自氢和 C_1-C_6 烷基,或者 R^{10} 和 R^{11} 与其连接的碳

一起构成 C_3-C_7 环。

2. 权利要求 1 的化合物，它选自以下结构式的化合物：



其中 Y 为 1-3 个选自卤素或-CF_3 的取代基，并且其中 R 为

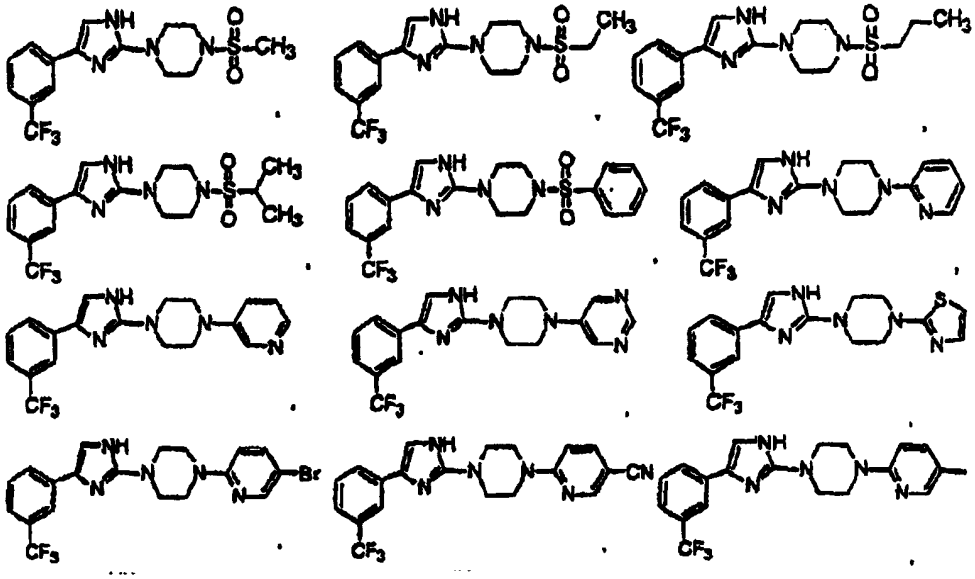


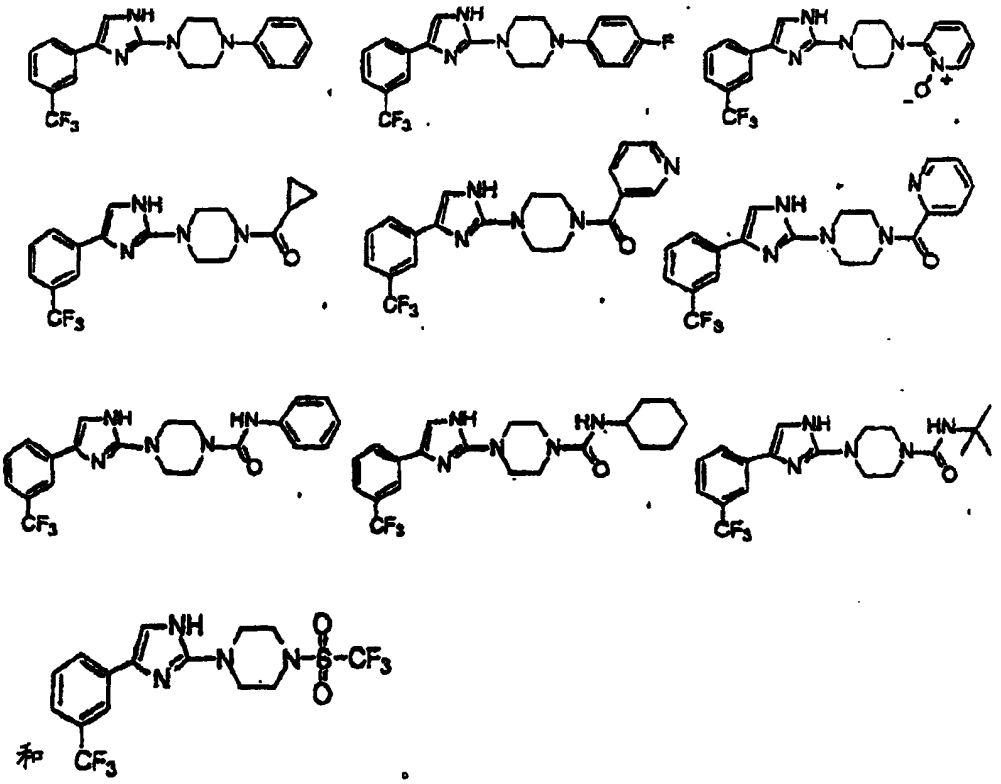
或

。

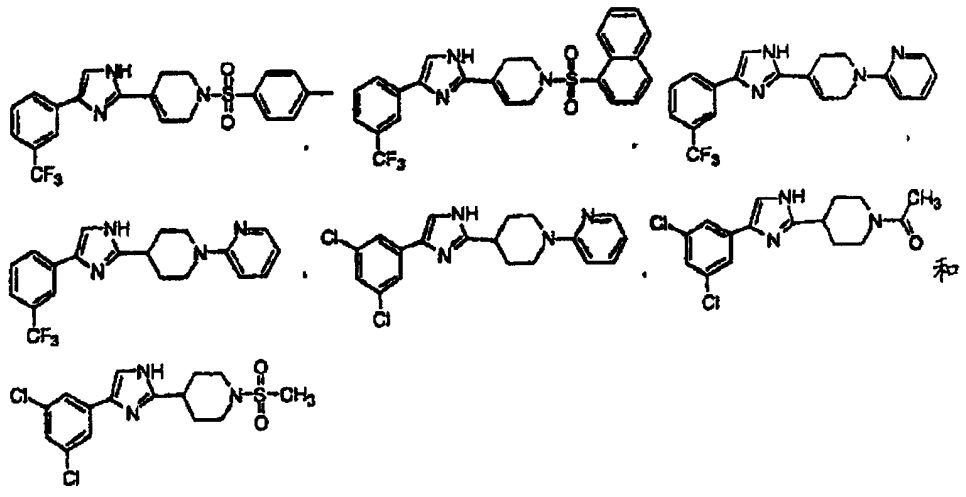
3. 权利要求 2 的化合物，其中 R^8 为 C(O)-(C_1-C_6 烷基)、-C(O)-(C_3-C_7 环烷基)、-C(O)-苯基、-C(O)-吡啶基、-SO_2-R^7、苯基、-$CONR^4R^5$、氟代苯基、噻唑-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-5-基、吡啶-2-基 N-氧化物、3-溴-吡啶-6-基、3-氟-吡啶-6-基、4-CF_3-吡啶-2-基、3-CF_3-吡啶-2-基、2-CH_3-吡啶-6-基或 3-CH_3-吡啶-6-基。

4. 选自以下的化合物：





5. 权利要求 1 的化合物，其选自以下的化合物:



6.一种药用组合物，它包含权利要求 1 定义的化合物和药学上可接受的载体。

7.权利要求 1 的化合物在生产用于治疗由神经肽 Y Y5 受体介导的饮食紊乱或糖尿病患者的药物中的应用。

取代的咪唑神经肽 Y Y5 受体拮抗剂

发明背景

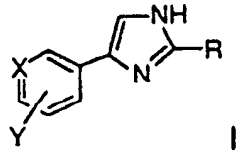
本发明涉及能有效治疗饮食紊乱的选择性 4-(苯基或吡啶基)-咪唑衍生物神经肽 Y Y5 受体拮抗剂、包含该化合物的药用组合物以及使用该化合物的治疗方法。

神经肽 Y 是 36 个氨基酸的肽，它广泛分布于中枢神经系统以及周围神经系统。所述神经肽通过其各种受体亚型介导大量生理效应。动物研究表明，神经肽 Y 对食物摄取有强烈的刺激作用，并且证明神经肽 Y Y5 受体的活化作用导致饮食过多并减少热量产生。因此拮抗神经肽 Y 对 Y5 受体亚型的化合物提供了一种治疗饮食紊乱如肥胖、饮食过多、糖尿病的途径。

取代咪唑类可用于各种药物或非制药应用。WO 99/01128 中公开了作为 NPY Y5 受体拮抗剂的取代二芳基咪唑类。

发明概述

本发明涉及以下结构式 I 表示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或 N-氧化物:



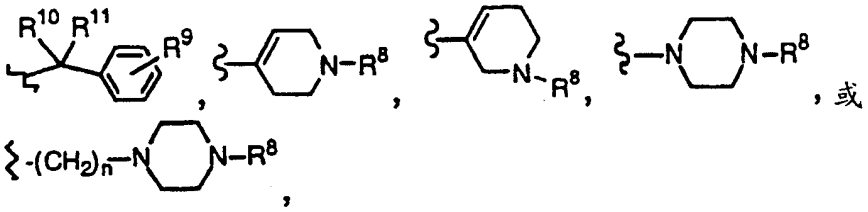
I

其中

X 为=CH-或=N-;

Y 为 1-3 个取代基并独立选自 H、卤素、三卤代烷基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 链烯基、C_3-C_7 环烷基、C_3-C_7 环烷基取代的 C_1-C_6 烷基、-OH、-O(C_1-C_6)烷基、-SH、-S(C_1-C_6)烷基或-CN。

R 为 R^1-苯基、R^1-吡啶基、金刚烷基、-$(CH_2)_n$-O-(R^9-苯基)，-$(CH_2)_n$-S-(R^9-苯基)、-CF_3、C_1-C_6 烷基、C_3-C_7 环烷基、或者杂环烷基(选自由包含 3-5 个环碳原子和 1-3 个选自-NR^8-、-O-以及-S-的环单元构成的 4-6 元环)、杂环烷基(C_1-C_6)烷基(其中杂环烷基定义同上)、杂芳基(C_1-C_6)烷基、



前提是当 R 为 R^1-苯基、R^1-吡啶基、金刚烷基、-$(CH_2)_n$-O-(R^9-苯基)、-$(CH_2)_n$-S-(R^9-苯基)、-CF_3、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_7 环烷基时，则 Y 为 3-CF_3;

n 为 0、1、2 或 3;

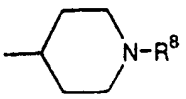
R^1 为 1-3 个取代基并独立选自以下基团：羟基(C_1-C_6)烷基、NO_2、-CHO，-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)NR^4R^5、-$(CH_2)_p$$NR^4R^5$、-$(CH_2)_p$$NR^4R^6$、-$NR^4SO_2R^7$、-NHCOH、-$NR^4COR^5$、-NHC(O)$NR^4R^5$、芳基和杂芳基;

p 为 0、1、2 或 3;

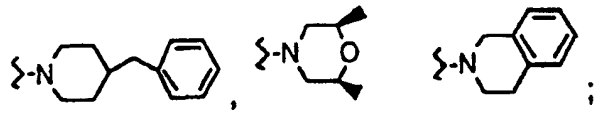
R^4 为氢或 C_1-C_6 烷基;

R^5 为 C_1-C_6 烷基、芳基或杂芳基;前提是 R^4 和 R^5 不能同时为 C_1-C_6 烷基，并且当 R^4 为氢时，则 R^5 不是 C_1-C_6 烷基；或者 R^4 和 R^5 一起构成 C_3-C_6 亚烷基，并与其连接的 N 一起构成 4-7 元环；或 R^4 和 R^5 与其连接的 N 一起构成 5、6 或 7 元环，其中 1 个或 2 个环单元独立的选自-O-、-S-以及-NR^{12}-;

R^6 为 C_3-C_7 环烷基、苯甲基、二苯甲基或



；或 R^4 和 R^6 与其连接的 N 一起构成下式基团



或

R^7 为 C_1-C_6 烷基、C_3-C_7 环烷基、苯甲基、芳基或杂芳基；

R^8 为氢、C_1-C_6 烷基、-C(O)-(C_1-C_6 烷基)、-C(O)-(C_3-C_7 环烷基)、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-SO_2-R^7、芳基、杂芳基、-$CONR^4R^5$ 或-C(O)-O-(C_1-C_6)烷基；

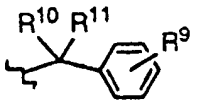
R^9 为 1-3 个取代基并独自选自氢、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、卤素以及-CF_3；

R^{10} 和 R^{11} 独立选自氢和 C_1-C_6 烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 与其连接的碳一起构成 C_3-C_7 环；

R^{12} 为氢、C_1-C_6 烷基、-C(O)-(C_1-C_6 烷基)、-SO_2-R^7、R^9-苯基、-$CONR^4R^5$、-C(O)-O-(C_1-C_6)烷基、-CHO、C_3-C_7 环烷基、(C_3-C_7)环烷基(C_1-C_6)烷基、苯甲基、苯甲酰基、-C(O)(C_3-C_7)环烷基、-C(O)(C_1-C_6)烷基苯基、吡啶基甲基、-C(O)吡啶基、-C(O)N(二-(C_1-C_6)-烷基)或 4-四氢吡喃基。

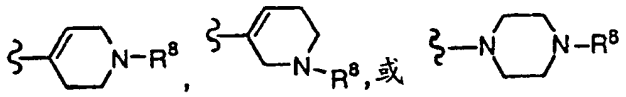
一组优选的化合物为这样的化合物：其中 R 的定义如上所述；R^1 为 1-3 个选自以下的取代基：羟基(C_1-C_6)烷基、NO_2、-CHO、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_p$$NR^4R^5$、-($CH_2$)$_p$$NR^4R^6$、-$NR^4SO_2R^7$、-NHCOH、-$NHCOR^5$、-$NR^4COR^5$-、NHC(O)$NR^4R^5$、芳基和杂芳基；并且 p 为 0、1 或 2。

另一组优选的化合物为这样的化合物：其中 R 为金刚烷基、-(CH_2)$_n$-O-(R^9-苯基)、-(CH_2)$_n$-S-(R^9-苯基)、-CF_3、C_1-C_6 烷基、C_3-C_7-环烷基、杂芳基-(C_1-C_6)烷基、杂环烷基-(C_1-C_6)烷基或

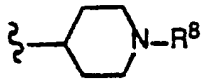


。

另一组优选的化合物为这样的化合物：其中 R 为杂环烷基、

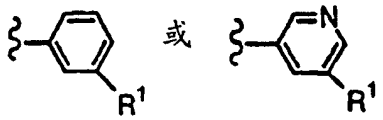


，其中杂环烷基定义为



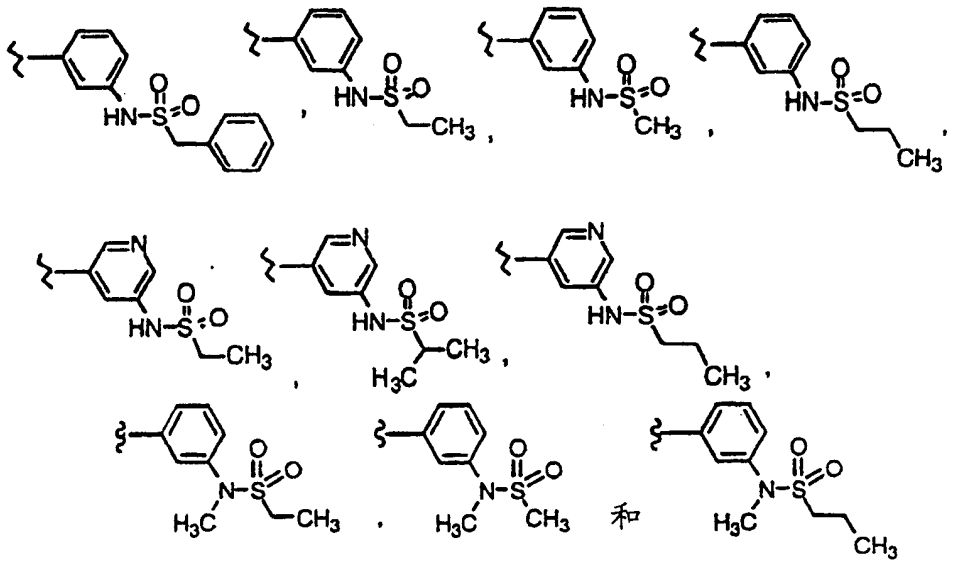
，并且 R^8 优选 C(O)-(C_1-C_6 烷基)、-C(O)-(C_3-C_7 环烷基)、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、$-SO_2R^7$、芳基、杂芳基和$-CONR^4R^5$。

在另一组优选的式 I 化合物中，R 为 R^1-苯基或以下结构式的 R^1-吡啶基

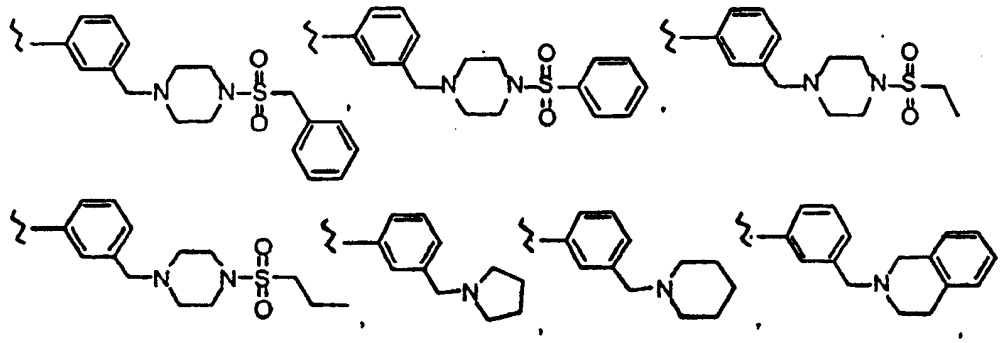


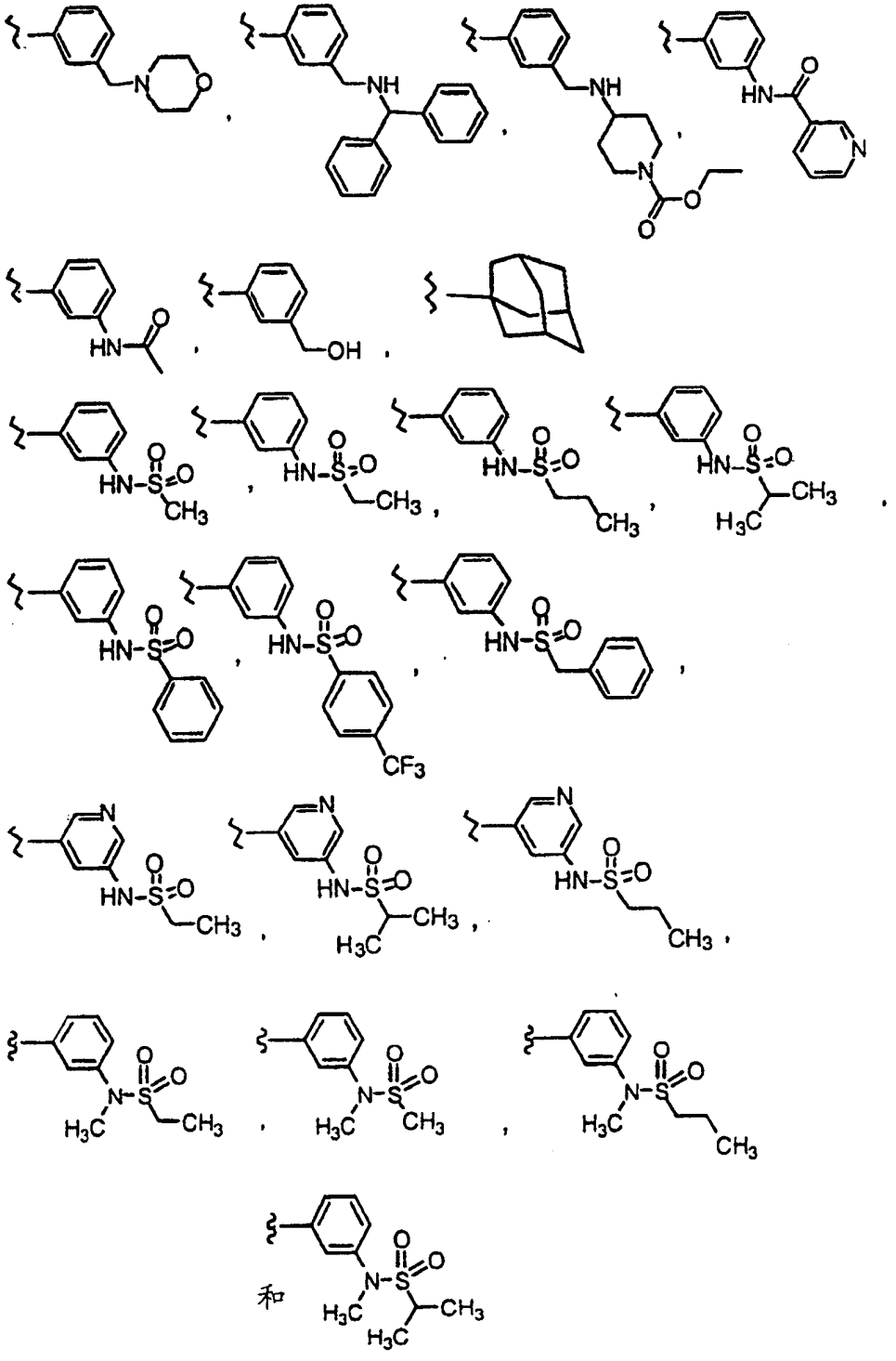
R^1 优选$-NR^4SO_2R^7$，其中 R^4 为 H 或者直链或支链 C_1-C_6 烷基，并且 R^7 为直链或支链 C_1-C_6 烷基。

本发明的优选化合物包括这样的式 I 化合物：其中 X 为=CH-，Y 为 3-CF_3，R 选自：



本发明的另一组优选化合物包括这样的式 I 化合物：其中 X 为 =CH-，R 选自：

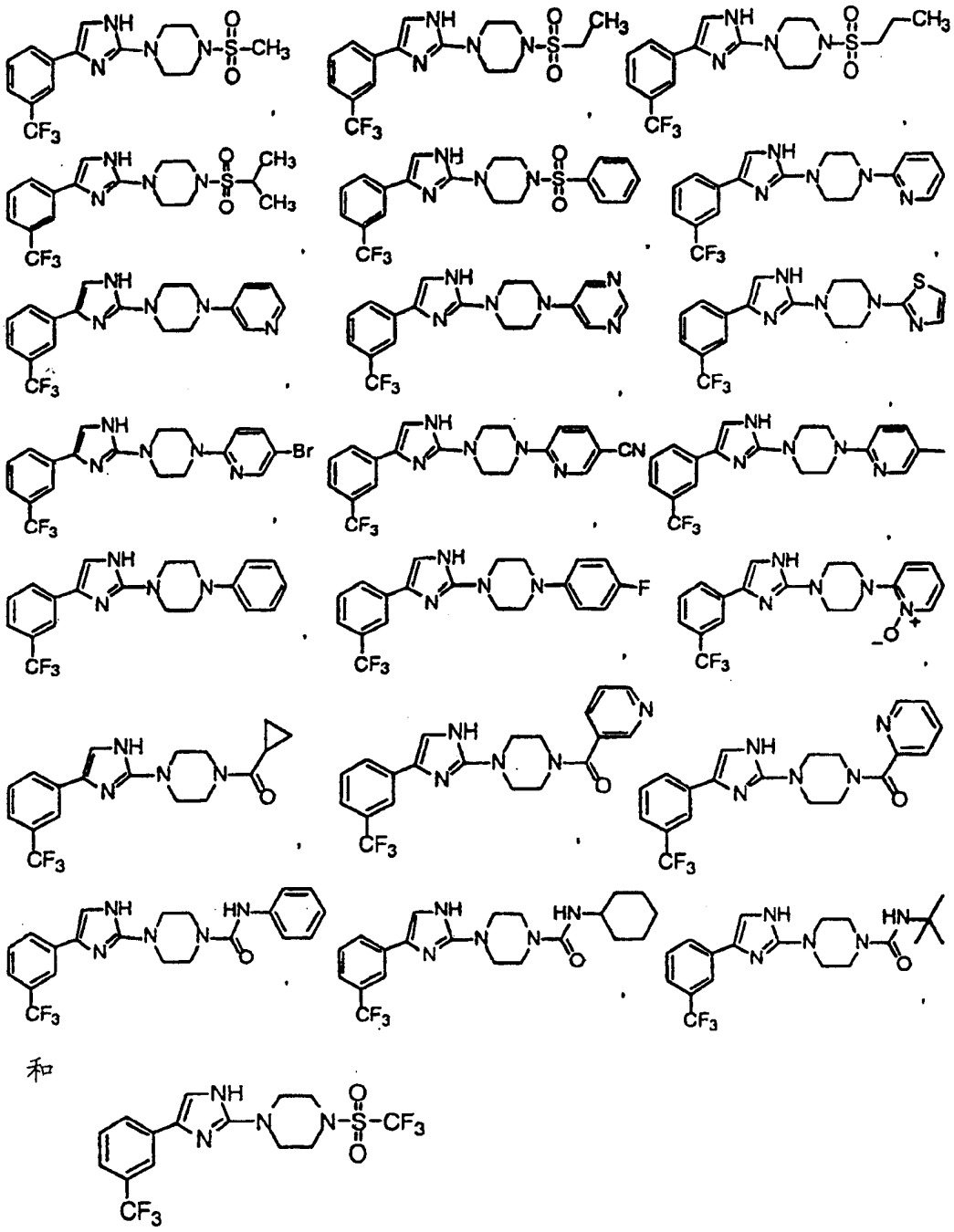




和

。

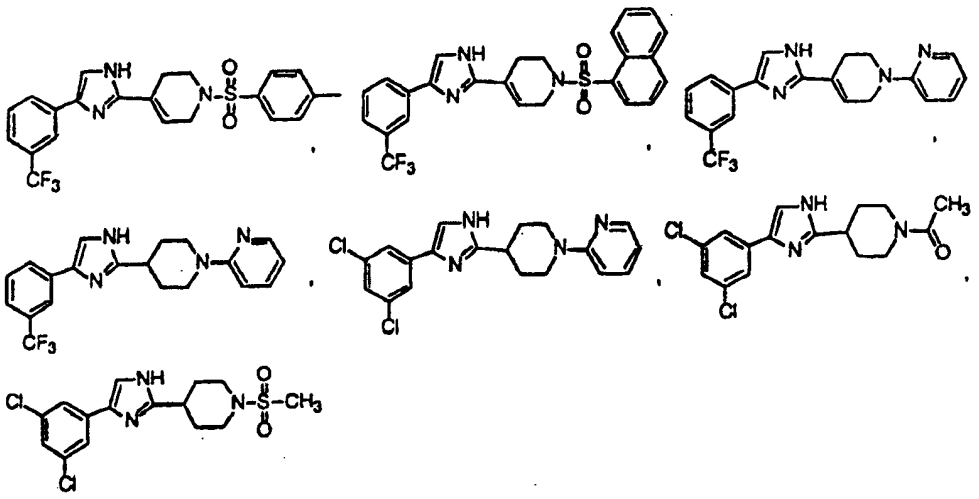
再一组本发明优选化合物包括选自以下的化合物：



和

。

又一组本发明优选化合物包括选自以下的化合物：



本发明还涉及治疗饮食紊乱如肥胖、饮食过多以及糖尿病的方法，该方法包括给予需要所述治疗的哺乳动物有效量的式I化合物。

另一方面，本发明涉及治疗饮食紊乱和糖尿病的药物组合物，该组合物包含式I化合物和药学上可接受的载体。

本发明详述

除非另有说明，否则下面的定义适用于整个说明书以及权利要求书。这些定义既适用于术语的单独使用，又适用于与其它术语结合使用。因此“烷基”的定义不仅适用于“烷基”本身，同样适用于“烷氧基”等中的烷基部分。

烷基是指有指定数量碳原子的直链或支链饱和烃链。假如碳原子的数量未指定，例如，假如使用术语低级烷基，是指链长为 1-6 个碳原子。

芳基(包括芳基烷基以及杂芳基烷基中的芳基部分)是指包含 6-15 个碳原子并且具有最少一个芳香环(例如芳基是一个苯环)的碳环基团，碳环基团的所有可取代碳原子都是可能的连接点，上述碳环基团可任选一个或多个(例如 1-3 个)以下取代基取代：卤素、烷基、羟

基、烷氧基、苯氧基、CF_3、$-C(O)N(R^{18})_2$、$-SO_2R^{18}$、$-SO_2N(R^{18})_2$、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、$-COOR^{23}$或$-NO_2$，其中R^{18}为H、烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或环烷基，并且R^{23}为烷基或芳基；

环烷基是指有3-7个碳原子的饱和碳环。

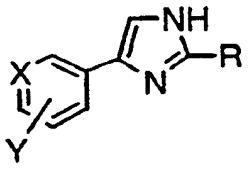
卤素是指氟、氯、溴或碘。

如同前面的定义，杂环烷基是指包含3-5个环碳原子和1-3个选自$-NR^{12}-$、-O-和-S-的环单元的4-6元环。当杂环烷基包含一个以上杂原子时，则存在相邻氧原子、相邻硫原子或三个连续杂原子时不能形成环。杂环烷基环的实例有哌嗪基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基和硫代吗啉基。

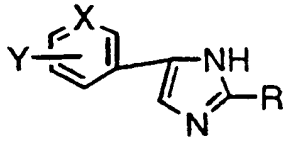
如果环中没有包括邻近的氧和/或硫原子，杂芳基是指包含1-3个独立选自-O-、-S-和-N=的杂原子的5-6元芳香环。杂芳基的实例有吡啶基、异噁唑基、噁二唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三唑基。杂芳基环通过环中碳原子连接到分子的其余部分。设想了所有位置异构体，例如2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基。以R定义特别标识的取代杂芳基如R^2-吡啶基和R^3-噻唑基，可以在环中任何可用碳原子上进行取代。

当某个变量在结构式中出现不止一次时，例如R^1，则可以从该变量定义中独立选择出现一次以上的各变量基团。

本发明中涉及咪唑环的4位或5位的化合物是互变异构体，例如下列结构式是等同的：



和



可以在R取代基中存在的叔氮原子上(例如R是3-吡啶基N-氧化物)或者当X为=N-时在Y取代环上的叔氮原子上形成N-氧化物。

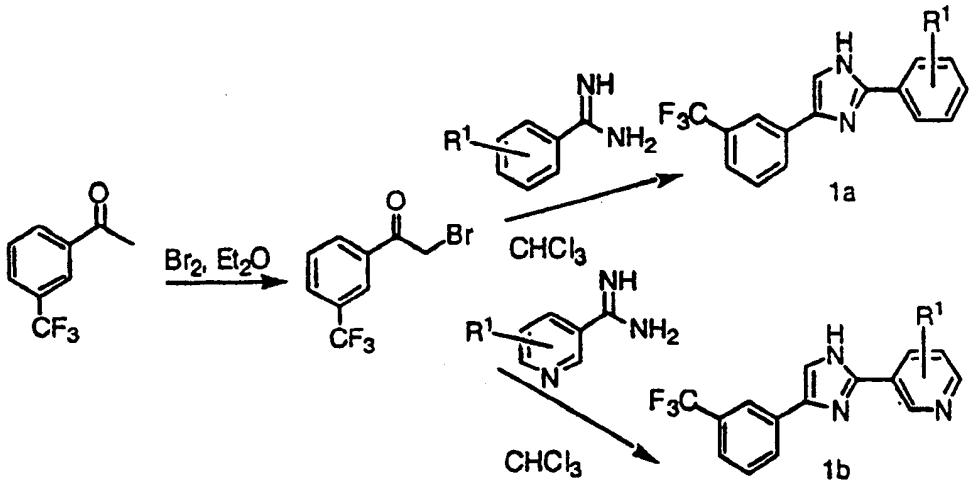
式 I 化合物能够以非溶剂化和溶剂化形式存在，包括水化形式。通常药学上可接受的溶剂如水、乙醇以及类似的溶剂的溶剂化形式与非溶剂化形式在本发明目的是等同的。

式 I 化合物可以与有机酸或无机酸生成药学上可接受的盐。用于生成盐的合适的酸的实例有盐酸、硫酸、磷酸、醋酸、柠檬酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸、其它无机酸以及羧酸，它们为本领域技术人员所熟悉的酸。盐用足量的所需酸与游离碱接触以常规方式制备。用适当的碱稀释水溶液如氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢铵或碳酸氢钠的稀释水溶液处理所述盐，可以重新生成游离碱。游离碱形式与相应盐形式在某些物理性质上稍有不同，例如在极性溶剂中的溶解度，但是用于本发明目的时，盐与相应的游离碱形式是等同的。

应用以下反应流程和制备及实施例所述的、本领域技术人员已知的方法可以制备式 I 化合物。

流程 1:

其中 X 为-CH=而 R 分别为 R^1-苯基或 R^1-吡啶基的式 1a 或 1b 化合物可以按照下面的步骤制备，其中咪唑基环在此反应中形成:

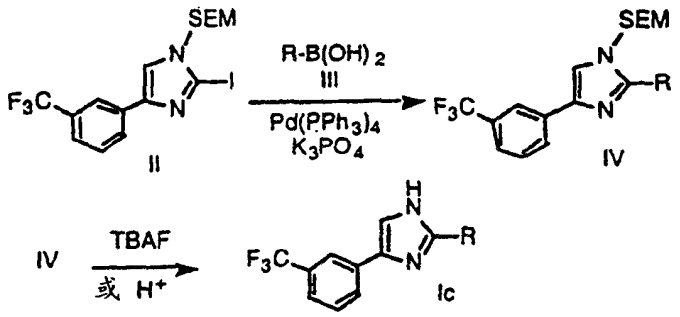


CF_3-取代的苯乙酮经溴化处理，然后与苯基-或吡啶基-取代的脒反应获得式 1a 或 1b 化合物。由此方法制备的化合物可以通过用本领

域技术人员熟知的方法处理 R^1 取代基，获得其它的 R^1 取代基，从而转换成其它的式 I 化合物，例如酯可转换成酸，酸可与胺缩合，硝基可被还原成胺，而胺可被磺化。需要时，咪唑基环的 NH 部分可以在反应前先用如(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基的基团保护。

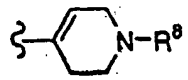
流程 2:

可以如下制备其中 X 为=CH-的式 1c 化合物：用 N 受保护的(CF_3-苯基)-取代的式 II 咪唑与含 R 基的试剂例如式 III 的 R-硼酸反应，然后对生成的式 IV 中间产物去保护，参见下面的典型反应流程，其中 SEM 是(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基:

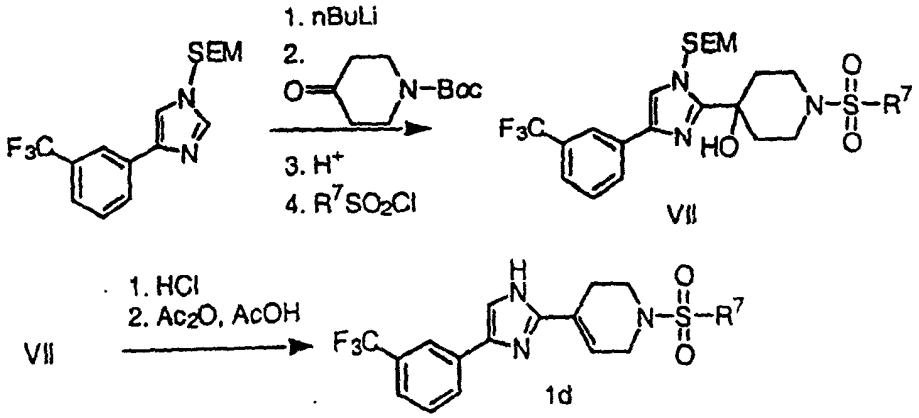


流程 3:

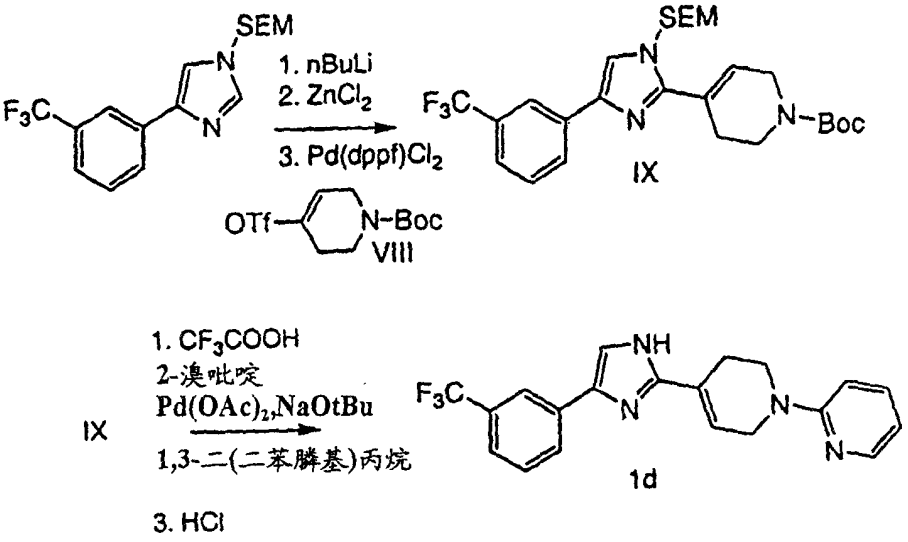
可如下制备其中 R 为结构式



的取代的 1,2,5,6-四氢吡啶基的式 1d 化合物：使 N 受保护的(CF_3-苯基)-取代的咪唑与 N 受保护的 4-哌啶酮反应，然后将获得的式 VII 中间产物脱水，参见下面典型的反应流程，其中 R^8 为-SO_2-R^7:



另一方面，可如下制备其中 X 为=CH-的式 1d 化合物：使 N 受保护的(CF_3-苯基)-取代的咪唑与式 VIII 的 N 受保护的 4-(三氟甲烷磺酰氧基)-1,2,5,6-四氢吡啶反应，然后将式 IX 的中间产物除去保护。

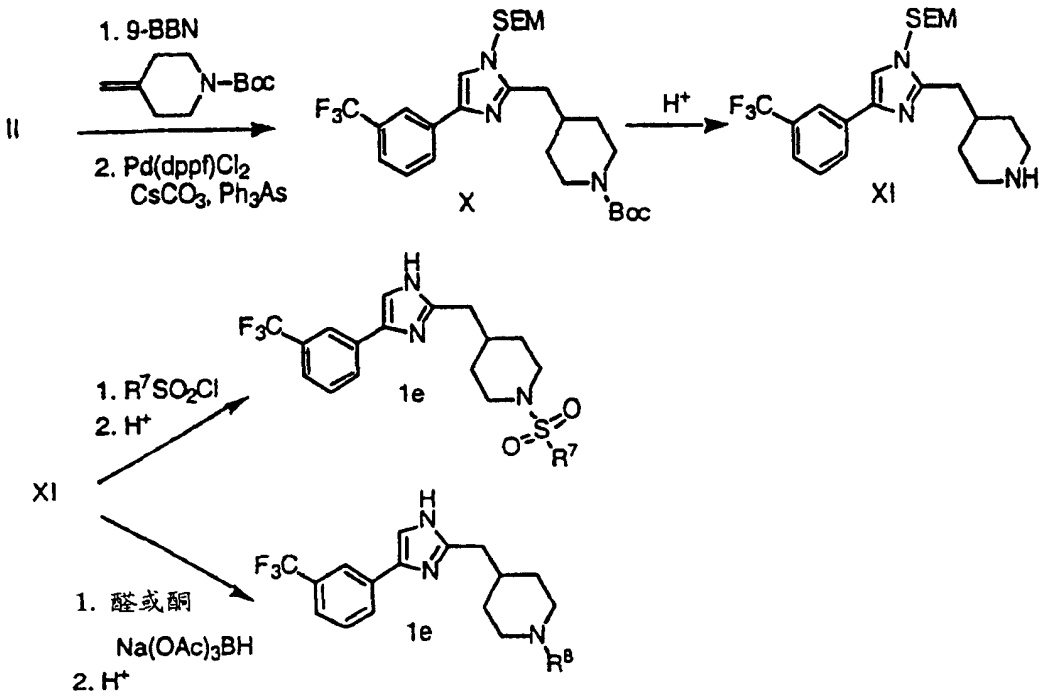


通过还原式 1d 化合物如氢化作用，式 1d 化合物可以转换成 R 为 N-取代的 4-哌啶基的式 I 化合物。

流程 4:

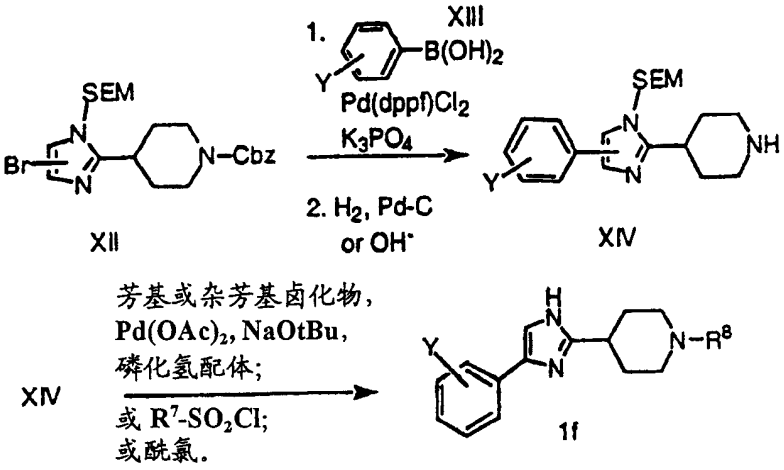
式 1e 化合物中 R 为 N-R^8取代的哌啶基甲基，其制备如下：式 II 的 N 受保护的(CF_3-苯基)-取代的咪唑与 N 受保护的 4-亚甲基哌啶反应。用本领域技术人员熟悉的方法将中间产物 X 的哌啶基部分去保

护后，中间产物式 XI 的哌啶基氮被 R^8 取代，除去咪唑基氮位上的保护基团：



流程 5：

式 1f 化合物中 R 为 N-取代的 4-哌啶基，其制备方法是用式 XII 的 5-(或 4-)-溴-2-(N 受保护的 4-哌啶基)咪唑与式 XIII 的芳基硼酸反应。将中间产物的哌啶基部分去保护后，用本领域技术人员熟悉的工艺，中间产物 XIV 上的哌啶基氮被 R^8 取代，除去咪唑氮位上的保护基团。

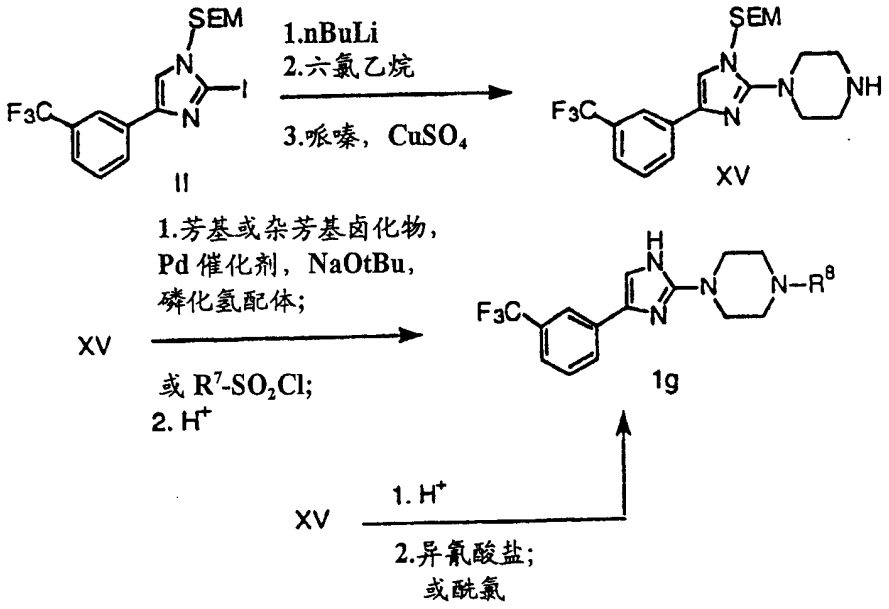


流程 6:

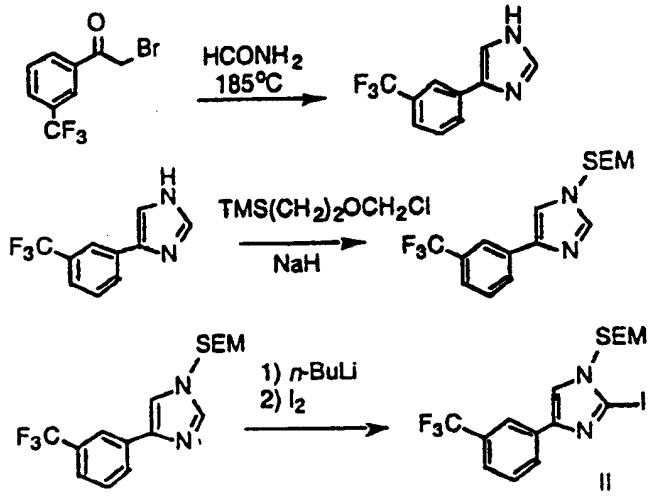
如下制备其中 R 为式



的取代哌嗪基的式 1g 化合物：使 N 受保护的苯基取代的咪唑与哌嗪反应。衍化获得的式 XV 中间产物后，用本领域技术人员熟悉的方法对咪唑氮去保护获得式 1g 化合物，其中 R^8 为芳基、杂芳基或 R^7-SO_2-。或者，将中间产物 XV 的咪唑氮去保护，然后中间产物的哌嗪氮与异氰酸盐或酰氯反应获得式 1g 化合物，其中 R^8 为-$CONR^4R^5$、-CO-(C_1-C_6)-烷基、-CO(C_3-C_7)环烷基、-C(O)芳基、C(O)杂芳基。

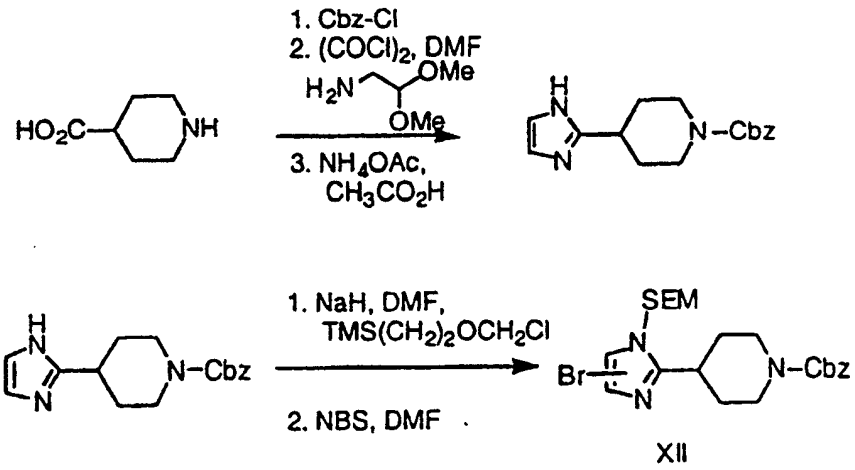


原料 II 根据下面的反应流程制备:



α-溴-(3-三氟甲基)苯乙酮与甲酰胺进行缩合，然后将(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基基团引入咪唑氮上。再将咪唑基团的 2 位碘化获得原料 II。

原料 XII 按照下面的流程制备:



XII

六氢异烟酸与氨基乙醛二甲基缩醛进行缩合，其产物与醋酸铵反应生成 2 位被 N 受保护的 4-哌啶基取代的咪唑。将一个(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基氧基甲基基团引入咪唑的氮原子上，然后将生成的产物溴化获得式 XII 的位置异构体 4-和 5-溴代咪唑组成的混合物。

流程 1 中出现的吡啶基脒用氨水的等同物如 LHMDS 或甲基氯铝氨化物处理 3-氰基吡啶而制得。

流程 1 中用到的取代脒类为已知的脒类或可以由已知的方法制备。

式 I 化合物具有选择性神经肽 Y Y5 拮抗活性，与用于治疗饮食紊乱如肥胖、饮食过多以及糖尿病的药物活性有关。

式 I 化合物在目的在于测试神经肽 Y Y5 受体拮抗活性的测试方法中具有药理学活性。此化合物的药学治疗剂量是无毒的。以下是测试方法的说明。

cAMP 测定

用 Ham's F-12 培养基(Gibco-BRL)于湿化的 5% CO_2 环境下维持表达 NPY Y_5 受体的 CHO 细胞，在所述 Ham's F-12 培养基中加有 10%FCS(ICN)、1%青霉素-链霉素、1%非必需氨基酸以及 200 μg/ml

遗传霉素(GibcoBRL #11811-031)。在检测前两天，用细胞离解溶液(1X; 非酶性[Sigma #C-5914])将细胞从 T-175 组织培养瓶分离出来，并以 15,000-20,000 个细胞/孔的密度将它们种入 96 孔平底组织培养板。大约 48 小时后，先用 Hank's 平衡盐溶液(HBSS)冲洗细胞单层，然后用大约 150 μl/孔的检测缓冲溶液(HBSS 中加有 4 mM $MgCl_2$, 10 mM HEPES, 0.2% BSA [HH])在 37℃进行预温育，所述检测缓冲液包含 1 mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤([IBMX] Sigma #I-5879)、含有或没有目的拮抗剂化合物。20 分钟后，除去 1 mM IBMX-HH 检测缓冲液(±拮抗剂化合物)，加入包含 1.5μM 毛喉素(Sigma #F-6886)和不同浓度的 NPY 的检测缓冲溶液，含有或没有 1 个浓度的目的拮抗化合物。10 分钟后，除去培养基，用 75μl 乙醇处理细胞单层。组织培养板在平台振荡器上振荡 15 分钟，然后将培养板移至温水浴以蒸发乙醇。直至所有的孔蒸干后，将细胞残余物重新溶解于 250 μl FlashPlate 检测缓冲溶液。使用[^{125}I]-cAMP FlashPlate 试剂盒(NEN #SMP-001)并根据制造商提供的方案，定量每个孔中的 cAMP 量。数据用 pmol cAMP/ml 或用对照的百分数表示。一式三份测定所有的数据点，用非线性(S 形)回归方程式(GraphPad Prism™)计算 EC_{50}(nM)。用下式方程计算拮抗剂化合物的 K_B 值:

$$K_B=[B]/(1-\{[A']/[A]\})$$

其中[A]是没有拮抗剂时激动剂(NPY)的 EC_{50} 值

[A']是有拮抗剂时激动剂(NPY)的 EC_{50} 值

[B]是拮抗剂浓度。

NPY 受体结合测定

CHO 细胞表达人 NPY Y5 受体。结合测定在包含 5-10 μg 膜蛋白质和 0.1 nM ^{125}I-肽 YY 的 50 mM HEPES(pH 7.2)、2.5 mM $CaCl_2$、1 mM $MgCl_2$ 和 0.1% BSA 中进行，总体积为 200 μl。存在 1 μM NPY 时，测定到非特异性结合。反应混合物在室温下温育 90 分钟，然后用经

0.5%聚乙烯亚胺预浸泡的 Millipore MAFC 玻璃纤维滤板过滤。将过滤器用磷酸盐缓冲盐水冲洗，然后用 Packard TopCount 闪烁计数器测量放射性。

观测到约 0.5 nM 到约 1000 nM 的本发明化合物具有一定的神经肽 Y5 受体结合活性。本发明化合物优选在约 0.5 nM 到约 500 nM 范围内具有结合活性，更优选从约 0.5 nM 到约 100 nM，最优选从约 0.5 nM 到约 10 nM。

本发明代表性化合物的神经肽 Y Y5 受体结合活性结果如下：

实例	r/h Y5 Ki nM
1A	3
1B	52
2A	315
3	17
5A	1.4
6A	2.1
10A	63
19	1.7
21C	2
26	1.4

为了用本发明所介绍的化合物制备药用组合物时，药学上可接受的惰性载体既可以是固体也可以是液体。固态制剂包括粉剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂以及栓剂。粉剂和片剂可以包含约 5%到约 95%的活性成分。合适的固体载体为本领域已知的载体，例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖或乳糖。片剂、粉剂、扁囊剂以及胶囊剂都可以用作适合口服给药的固体剂型。用于不同组合物的制药学上可接受的载体和制造方法实例可以参阅 A. Gennaro(主编)，Remington's Pharmaceutical Sciences，第 18 版，(1990)，Mack Publishing Co.，Easton，Pennsylvania。

液态制剂包括溶液、悬浮液以及乳液。举例来说，例如胃肠外注射用水溶液或水-丙二醇溶液，或者加入甜味剂和遮光剂用作口服溶液、悬浮液以及乳液。液态制剂还可包括鼻内给药的溶液。

适合吸入的气雾制剂包括溶液和固体粉末，它们可以与药学上可接受的载体联合应用，例如惰性压缩气体(如氮气)。

还包括这样的固态制剂：可以在临用前配制成适合口服或肠胃外给药的液体制剂。这样的液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。

本发明的化合物也可以经皮给药。经皮肤给药的组合物可以是乳膏剂、洗剂、气雾剂和/或乳液，并且所述组合物可包含在本领域该类常规应用的基质型或贮库型贴剂。

本发明化合物优选口服给药方式。

药用制剂优选单位剂型。单位剂型制剂细分成包含适量活性成分的适当大小的单位剂量，例如达到期望目的的有效量。

根据特定的应用，制剂的单位剂量中活性化合物数量可以不同或调整，从约 0.01 mg 到约 1000 mg，优选从约 0.01mg 到约 750mg，更优选从约 0.01 mg 到约 500 mg，最优选从约 0.01 mg 到约 250 mg。

实际使用剂量根据所治疗的病人以及病情严重程度不同而不同。确定具体情况的合适剂量方案属于本领域常规技术范围。为了方便起见，每天的总剂量可以分开，根据需要在一天内按份给药。

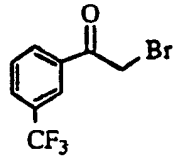
本发明化合物和/或其药学上可接受盐的给药量以及频率需要根据主治医师的判断来调节，不但要考虑如患者的年龄、身体状况和身材大小等因素，还要考虑所治病症的严重程度。口服给药的典型推荐日剂量范围从约 0.04 mg/天到约 4000 mg/天，分为 2 到 4 次给药。

应用下面的制剂和实施例举例说明本文公开的本发明，但不能解释为对公开范围的限制。可供选择的机械路径和类似结构对那些熟悉本领域的技术人员都是显而易见的。

在以下制备和实施例中用到以下缩写：室温(R.T.)、苯基(Ph)、乙酰基(Ac)、乙醚(Et_2O)、乙酸乙酯(EtOAc)、二甲基甲酰胺(DMF)、

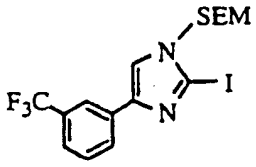
四丁基氟化铵(TBAF)、四氢呋喃(THF)、乙醇(EtOH)、氢化锂铝(LAH)、4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)、制备性薄层色谱法(PTLC)、1,1'-二(二苯膦基)二茂铁(dppf)、六甲基二硅叠氮锂(lithium hexamethyldisilazide)(LHMDS)以及 1-(3-二甲基(氨丙基)-3-乙基-碳化二亚胺盐酸盐(EDCl)。

制备 1

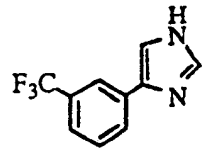


将 3'-(三氟甲基)苯乙酮(4.0 ml, 26 mmol)的 Et_2O(26 ml)溶液在 N_2 氛围下在 1 小时内边搅拌边滴加溴(1.4 ml, 26 mmol)。反应物在室温下搅拌 30 min，然后缓慢倒入饱和 $NaHCO_3$ 溶液。有机部分用盐水冲洗，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。用快速色谱法(2:3 CH_2Cl_2/己烷)提纯获得制品 1(4.3 g, 61%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.93 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.72 (t, 1H, *J*=7.8 Hz), 4.52 (s, 2H)。

制备 2

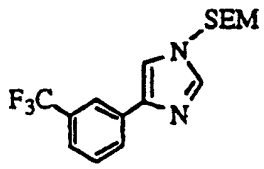


步骤 1:



制品 1(5.53 g, 20.7 mmol)的甲酰胺(32 ml)溶液置于密封压力管在 185℃加热 3 小时。将反应混合物冷却到室温，然后倒入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(120 ml)，再用 EtOAc(2 × 100 ml)萃取。有机层用水(60 ml)和饱和 NaCl(60 ml)溶液冲洗，然后干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。用柱色谱法(CH_2Cl_2，然后梯度增加 CH_3OH 浓度至 5:95 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯残余物获得白色固体(3.83 g, 87%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (bs, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (bs, 1H)。MS *m/e* 213 $(M+H)^+$。

步骤 2:



步骤 1 产物(0.70 g, 3.3 mmol)的冰冷 THF (13 ml)溶液在 N_2 氛围下边搅拌边加入 95% NaH (0.10 g, 4.3 mmol)。20 分钟后，将(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(0.70 ml, 4.0 mmol)在 5 分钟内滴加到上述溶液。将反应物温热到室温。2 小时后加入 Et_2O，用水冲洗整个混合物，干燥($MgSO_4$)，过滤，然后在真空下浓缩。用快速色谱法(20:80，然后用 40:60 EtOAc/己烷)提纯获得产物(0.69 g, 61%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (bs, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.74 (d, 1H, *J*=1.3 Hz), 7.56 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, *J*=1.3 Hz), 5.38 (s, 2H), 3.60 (t, 2H, *J*=8.2 Hz), 1.00 (t, 2H, *J*=8.2 Hz), 0.07 (s, 9H)。HRMS: $C_{16}H_{21}N_2OF_3Si$ $(M+H)^+$的计算值:

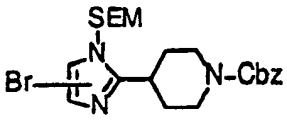
343.1454。 实测值：343.1452。

步骤 3:

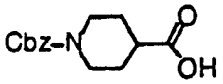
步骤 2 产物(0.52 g, 1.5 mmol)的-78℃ THF (15 ml)溶液在 N_2 氛围下边搅拌边滴加 1.6N 的 n-BuLi 的己烷溶液(1.4 ml, 2.3 mmol)。滴加完毕后，立即将碘(0.58 g, 2.3 mmol)的 THF (4.5 ml)溶液在 10 分钟内滴加到上述溶液。在 1 小时内将反应物温热至室温，反应物用 CH_2Cl_2 和水稀释，有机层用饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液和水冲洗，然后干燥($MgSO_4$)，过滤，在真空下浓缩获得标题化合物(0.71 g)，使用时无需进一步提纯。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (bs, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 3.65 (t, 2H, *J*=8.2 Hz), 1.02 (t, 2H, *J*=8.2 Hz), 0.07 (s, 9H)。

MS *m/e* 469 $(M+H)^+$。

制备 3



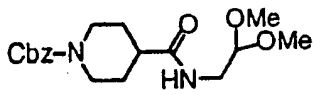
步骤 1:



将六氢异烟酸(5.118 g, 39.63 mmol)和碳酸钾(12.94 g, 93.63 mmol)溶解于水(52 ml)中。溶液在冰-水浴中冷却，并滴加入氯甲酸苯甲酯(7.3 ml, 51 mmol)。混合物恢复到室温，搅拌 16 小时。反应物用 EtOAc(3 × 30 ml)萃取。水层用浓盐酸(15 ml)酸化调节至 pH 1~2，然后用 CH_2Cl_2(3 × 60 ml)萃取。混合所得有机层并干燥(Na_2SO_4)，浓缩获得产物(10.306 g, 99%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (5H, m), 5.11

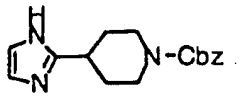
(2H, s), 4.09 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.50 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.67 (2H, m)。

步骤 2:



步骤 1 产物(10.306 g, 39.186 mmol)的 CH_2Cl_2 (100 ml)溶液中加入草酰氯(5.138 g, 39.67 mmol)和几滴 DMF。溶液在室温下搅拌 16 小时。再加入 CH_2Cl_2 (50 ml), 将溶液在冰-水浴中冷却。加入三乙胺(11.99 g, 118.5 mmol)和氨基乙醛二甲基乙缩醛(4.183 g, 39.79 mmol), 反应混合物在室温下搅拌 16 小时。混合物用水(200 ml)、饱和 NH_4Cl(150 ml)、1N NaOH(200 ml)和盐水(200 ml)冲洗。有机层经过干燥(K_2CO_3), 浓缩, 然后用快速柱层析(CH_2Cl_2, 然后梯度增加 MeOH 浓度至 1.5:98.5 MeOH/CH_2Cl_2)获得产物(10.096 g, 74%)。MS (ES) *m/e* 351 $(M+H)^+$。

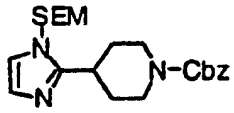
步骤 3:



步骤 2 产物(5.09 g, 14.5 mmol)和醋酸铵(32.0 g, 415 mmol)的冰醋酸(25 ml)溶液回流 5 小时。真空蒸发挥发物, 残余物分配在 CH_2Cl_2 (2 × 100 ml)和 NH_4OH (80 ml)水溶液之间。有机层经过干燥($MgSO_4$), 浓缩, 然后用快速柱层析(己烷, 然后梯度增加 EtOAc 浓度至 100% EtOAc)提纯获得产物(1.909 g, 46%)。

MS (ES) *m/e* 286 $(M+H)^+$。

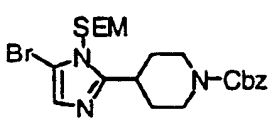
步骤 4:

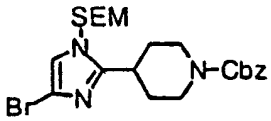


步骤 3 产物(1.844 g, 6.471 mmol)和分散于矿物油中的 60%氢化钠(0.355 g, 8.875 mmol)在无水 DMF(20 ml)中的混合物搅拌 1 小时。(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(1.396 g, 7.643 mmol)加入到混合物中，搅拌 3 天。DMF 在真空中蒸发除去，残余物分配在 EtOAc (100 ml)和水(3 × 100 ml)之间。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后用快速柱层析(1:99 MeOH/CH_2Cl_2，然后用 2:98 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(2.420 g, 90%)。

MS (ES) *m/e* 416 $(M+H)^+$。

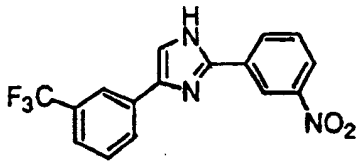
步骤 5:





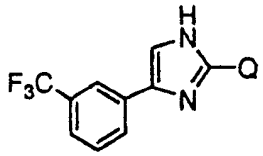
步骤 4 产物(1.601 g, 3.858 mmol)的 DMF (15 ml)冰冷溶液中加入 N-溴代丁二酰亚胺(0.383 g, 2.15 mmol)。半小时后再加入另一部分 N-溴代丁二酰亚胺(0.313 g, 1.76 mmol)。溶液温热至室温并搅拌 3 小时。DMF 在真空中蒸发除去，残余物分配在 EtOAc (200 ml)和 0.5N NaOH (80 ml)之间。有机层用水(100 ml)冲洗，用 $MgSO_4$ 干燥。蒸发后用快速色谱法(CH_2Cl_2，然后梯度增加 MeOH 浓度至 1:99 MeOH/CH_2Cl_2)获得的产物为 4-和 5-溴代位置异构体的混合物。主要的更大极性的异构体(1.042 g, 54%)，MS (ES) *m/e* 496 $(M+H)^+$。少量的位置异构体(0.339 g, 18%)，MS (ES) *m/e* 496 $(M+H)^+$。

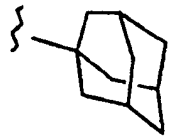
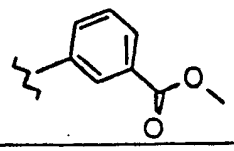
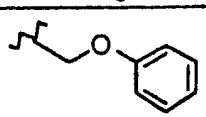
实施例 1

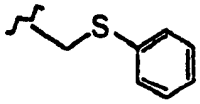
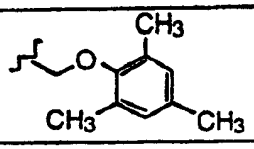


3-硝基苯甲脒(5.4 g, 33 mmol)的 DMF (80 ml)溶液中边搅拌边加入 Na_2CO_3 (2.8 g, 26 mmol)，再加入制品 1 (3.4 g, 13 mmol)，将混合物在 80℃加热 5 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释，用水冲洗几次。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后浓缩。残余物用快速色谱法(1:99 CH_3OH/CH_2Cl_2)获得产物(3.73 g, 86%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.74 (1H, bs), 8.41 (1H, d, *J*=7.7 Hz), 8.28 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.70 (1H, t, *J*=7.9 Hz), 7.59 (m, 3H)。HRMS (FAB): $C_{16}H_{10}N_3O_2F_3$ $(M+H)^+$的计算值: 334.0803。实测值: 334.0815。

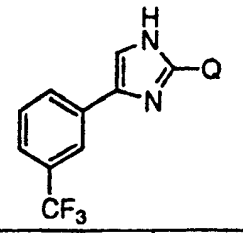
用合适的原料以及基本相同的方法制备以下结构的化合物:

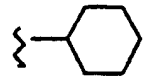
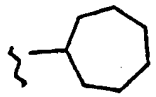
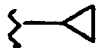
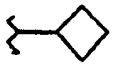
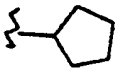
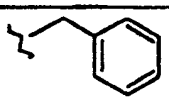


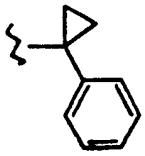
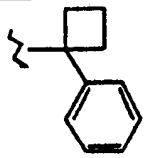
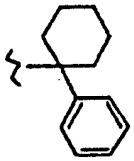
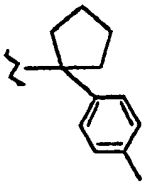
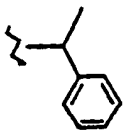
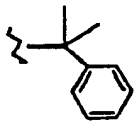
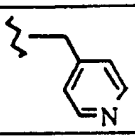
实例	Q	MF	HRMS 计算值	HRMS 实测值
1A		$C_{20}H_{21}N_2F_3$	347.1735	347.1738
1B		$C_{18}H_{13}N_2O_2F_3$	347.1007	347.1012
1C	$-CH_3$	$C_{11}H_9N_2F_3$	227.0796	227.0797
1D		$C_{17}H_{13}N_2OF_3$	319.1058	319.1055
1E	$-C(CH_3)_3$	$C_{14}H_{15}N_2F_3$	269.1266	269.1261
1F	$-CF_3$	$C_{11}H_6N_2F_6$	281.0513	281.0510

1G		$C_{17}H_{13}N_2SF_3$	335.0830	335.0829
1H		$C_{20}H_{19}N_2OF_3$	361.1528	361.1531

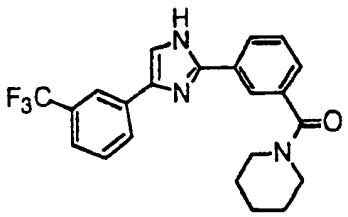
下列化合物是由合适的脒与制品 1 产物通过基本相同的方法缩合制备，不同的是必需的脒由 $CH_3Al(Cl)NH_2$ (在实施例 7 步骤 1 中介绍了其制备)和合适的腈通过实施例 7 步骤 2 的方法制备。



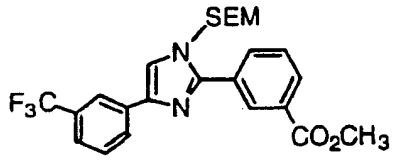
实例	Q	物理数据
1I		HRMS: 计算值: 295.1422 实测值: 295.1431
1J		MS: 309 $(M+H)^+$
1K		HRMS: 计算值: 253.0953 实测值: 253.0944
1L		HRMS: 计算值: 267.1109 实测值: 267.1100
1M		HRMS: 计算值: 281.1266 实测值: 281.1266
1N		HRMS: 计算值: 303.1109 实测值: 303.1110

1O		MS: 329 $(M+H)^+$
1P		MS: 343 $(M+H)^+$
1Q		MS: 371 $(M+H)^+$
1R		MS: 371 $(M+H)^+$
1S		MS: 317 $(M+H)^+$
1T		MS: 331 $(M+H)^+$
1U		MS: 304 $(M+H)^+$

实施例 2

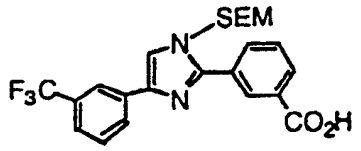


步骤 1:



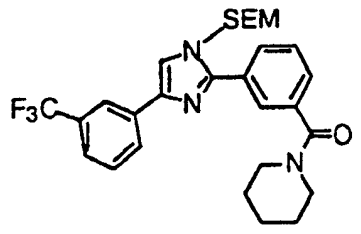
实施例 1B 产物(0.98 g, 2.8 mmol)与 NaH 以及(2-三甲基甲硅烷基)-乙氧基甲基氯按照制备 2 步骤 2 的方法反应获得产物(1.1 g, 85%)。

步骤 2:



步骤 1 产物(1.1 g, 2.3 mmol)溶解于 CH_3OH (30 ml)和水(10 ml)中，然后加入 $LiOH·H_2O$ (0.49 g, 12 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 15 小时，用 1N HCl 酸化，用 CH_2Cl_2 萃取。蒸发除去有机层获得产物(0.98 g, 92%)，无需进一步提纯用于步骤 3。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (m, 1H), 8.16 (m, 4H), 7.65 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.57 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 3.70 (t, 2H, *J*=8.3 Hz), 1.04 (t, 2H, *J*=8.3 Hz), 0.06 (s, 9H)。MS (Cl) m/e 463 $(M+H)^+$。

步骤 3:

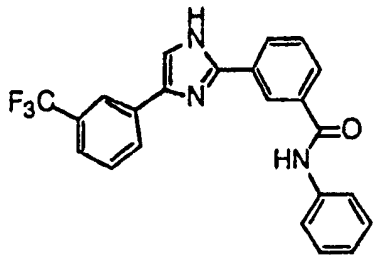


步骤2产物(50 mg, 0.11 mmol)、EDCl (31 mg, 0.16 mmol)和DMAP (14 mg, 0.11 mmol)的 CH_2Cl_2 (1.0 ml)溶液中加入哌啶(10μl, 0.13 mmol)。反应物在室温下搅拌17小时，再加入EDCl (17 mg, 0.090 mmol)和 DMAP (7.0 mg, 0.055 mmol)。反应物再搅拌48小时，用 1N NaOH 冲洗，用 CH_2Cl_2 萃取，干燥($MgSO_4$)，过滤，然后在真空下浓缩。通过PTLC (5:95 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得固体产物(41 mg, 70%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H, *J*=1.6, 7.5 Hz), 7.90 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.68 (t, 2H, *J*=8.2 Hz), 3.43 (br s, 2H), 1.59-1.74 (m, 6H), 1.01 (t, 2H, *J*=8.2 Hz), 0.06 (s, 9H)。HRMS (FAB): $C_{28}H_{34}N_3O_2F_3Si(M+H)^+$的计算值: 530.2451。实测值: 530.2440。

步骤4:

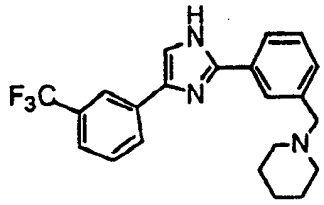
步骤3的产物(41 mg, 0.080 mmol)的 CH_3OH (3.0 ml)和 6 N HCl (3.0 ml)溶液回流3小时。冷却到室温后，反应物用 CH_2Cl_2 稀释，用 1 N NaOH 冲洗，用 K_2CO_3 干燥，过滤，然后在真空下浓缩获得粗产物(25 mg, 79%)，它通过PTLC (1:99 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (bs, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.22 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 1.76 (bs, 4H), 1.59 (m, 2H)。MS (Cl) m/e 400 $(M+H)^+$。

用合适的原料以及基本相同的方法也可制备以下化合物:



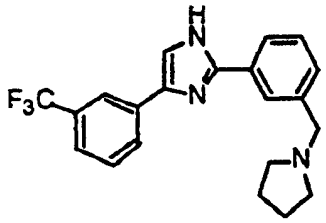
2A MS 408 $(M+H)^+$

实施例 3

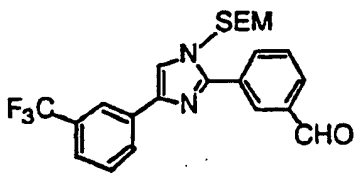


实施例 2 产物(20 mg, 0.050 mmol)的 THF (1.8 ml)溶液中加入 LAH (3.0 ml, 0.08 mmol)。反应物在室温下搅拌 15 小时，然后再加入 LAH (6.0 mg, 0.16 mmol)。反应物再搅拌 5 小时，然后加入 1 N NaOH。混合物用 CH_2Cl_2 萃取，用 K_2CO_3 干燥，过滤，然后在真空下浓缩。通过PTLC (5:95 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得标题化合物(10 mg, 53%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96-8.17 (m, 2H), 7.81-7.96 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.46 (bs, 4H), 1.63 (五重峰, 4H, *J*=5.2 Hz), 1.49 (m, 2H)。HRMS (FAB): $C_{22}H_{20}N_3F_3$ $(M+H)^+$的计算值: 386.1844。实测值: 386.1836。

实施例 4

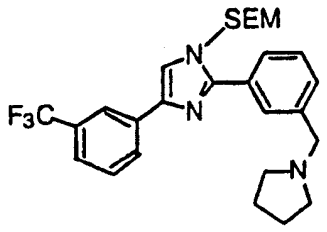


步骤 1:



制品 2(661 mg, 1.41 mmol)、3-甲酰基-苯硼酸(433 mg, 2.88 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (120 mg, 0.147 mmol)以及 K_3PO_4 (660 mg, 3.08 mmol)在 1,2-二甲氧基乙烷(11 ml)中的混合物，通入氮气，置于密闭容器，在 95℃加热过夜。将反应混合物冷却，用 CH_2Cl_2 (60 ml)稀释，过滤。滤液用水(30 ml)冲洗，干燥($MgSO_4$)，过滤，然后蒸发。残余物用快速色谱法(CH_2Cl_2，然后用 1:99 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(492 mg, 78%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.2-7.9 (m, 4H), 7.67 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), -0.02 (s, 9H)。

步骤 2:



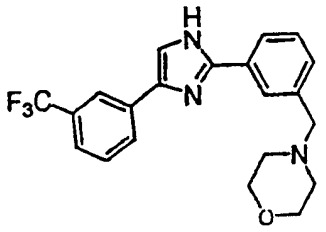
将步骤 1 产物(30 mg, 0.067 mmol)、吡咯烷(15 μl, 0.18 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(22 mg, 0.10 mmol)在 1,2-二氯乙烷(2 ml)中的混合物搅拌过夜。混合物分配在 CH_2Cl_2 (35 ml)和 1N NaOH (10 ml)之间。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后蒸发。残余物通过 PTLC (5:95 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(31 mg, 93%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.53-7.37 (m, 5H), 5.31 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.54 (bm, 4H), 1.78 (bm, 4H), 0.92 (m, 2H), -0.04 (s, 9H)。

步骤 3:

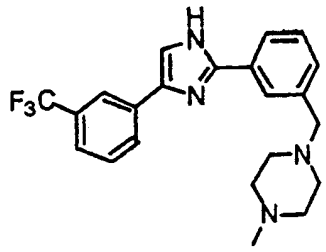
步骤 2 产物(31 mg, 0.063 mmol)与 HCl/CH_3OH 水溶液按照实施例 2 步骤 4 的方法反应获得产物(19 ml, 81%)。^1H NMR (400 MHz,

CD_3OD): δ 8.13 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.60 (m, 4H), 1.82 (m, 4H)。MS (Cl) m/e 372 $(M+H)^+$。

用合适的原料以及基本相同的方法制备以下化合物:

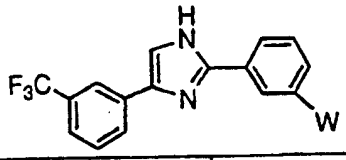


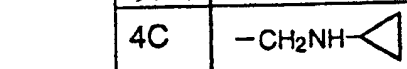
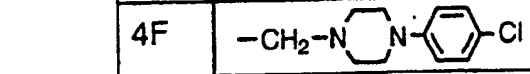
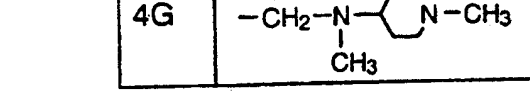
4A MS (FAB) m/e 388 $(M+H)^+$

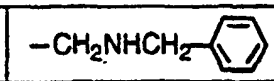
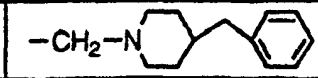
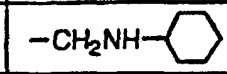
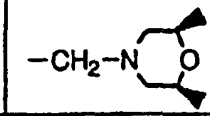
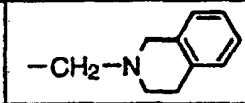
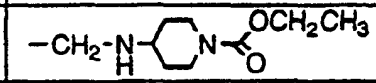
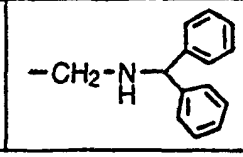


4B MS (FAB) m/e 401 $(M+H)^+$

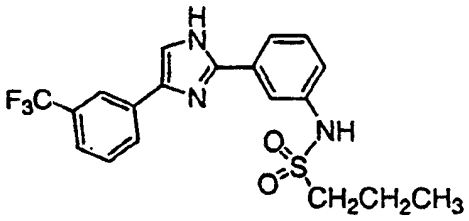
用合适的胺，除了还原性氨化作用和(2-三甲基甲硅烷基)-乙氧基甲基基团解离(步骤 2 和步骤 3)的顺序进行颠倒之外，由实施例 4 步骤 1 的产物按照实施例 4 的方法制备下列化合物:



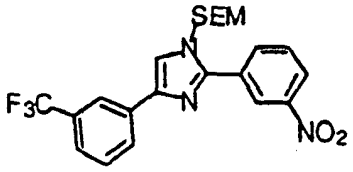
实例	W	数据
4C		MS (Cl) 358 $(M+H)^+$
4D	$-CH_2NHCH_2CH_2OH$	MS (FAB) 362 $(M+H)^+$
4E	$-CH_2NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	MS (Cl) 389 $(M+H)^+$
4F		MS (FAB) 497 $(M+H)^+$
4G		MS (Cl) 429 $(M+H)^+$

4H		MS (CI) 408 (M+H)$^+$
4I		MS (CI) 476 (M+H)$^+$
4J		MS (FAB) 400 (M+H)$^+$
4K		MS (CI) 416 (M+H)$^+$
4L		MS (CI) 434 (M+H)$^+$
4M		MS (CI) 473 (M+H)$^+$
4N		MS (CI) 484 (M+H)$^+$

实施例 5



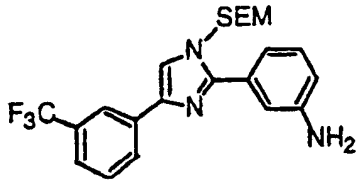
步骤 1:



实施例 1 产物 (3.70 g, 11.1 mmol)的冰冷 THF (95 ml)溶液边搅拌边加入 NaH (0.32 g, 13 mmol)。10 分钟后加入(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(2.2 ml, 12 mmol)，反应混合物在室温下搅拌 6 小时。反应混合物用 Et_2O 稀释，用 H_2O 和饱和 NaCl 溶液冲洗，干燥($MgSO_4$)，

过滤，然后蒸发。用快速色谱法(4:1 己烷/EtOAc)获得产物(4.08 g, 79%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.86 (1H, t, *J*=2.0 Hz), 8.35 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.08 (1H, m), 7.72 (1H, t, *J*=8.0 Hz), 7.56 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.76 (2H, t, *J*=8.6 Hz), 1.08 (2H, t, *J*=8.6 Hz), 0.06 (9H, s)。HRMS (FAB): $C_{22}H_{24}N_3O_3F_3Si$ $(M+H)^+$的计算值: 464.1617。实测值: 464.1629。

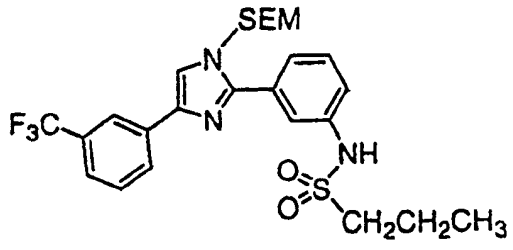
步骤 2:



步骤 1 产物(3.91 g, 8.40 mmol)的 EtOH (100 ml)溶液中加入 10% Pd/C (0.4 g)，在混合物中通入 H_2。在 H_2 气囊压力下 8 小时后，混合物用硅藻土过滤，滤板用 EtOH 冲洗。滤液和洗液混合后在真空下浓缩获得产物(3.47 g, 95%)，它无需进一步提纯用于步骤 3。通过 PTLC (1:99 CH_3OH/CH_2Cl_2)分离获得分析样品。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (1H, s), 8.07 (1H, m), 7.53 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.29 (1H, m), 7.18 (2H, m), 6.81 (1H, m), 5.35 (2H, s), 3.63 (2H, t, *J*=8.2 Hz), 0.97 (2H, t, *J*=8.2 Hz), 0.04 (9H, s)。MS (Cl) 434 $(M+H)^+$。

步骤 3:



步骤 2 产物(123 mg, 0.29 mmol)的 CH_2Cl_2 (5 ml)溶液置于 N_2 氛围中，向溶液中加入吡啶(400 μl)和正丙基磺酰氯(160 μl, 1.4 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时，然后分配在水和 CH_2Cl_2 之间。有机层经过干燥(K_2CO_3)，过滤，然后浓缩。残余物通过 PTLC (2:98 CH_3OH/CH_2Cl_2)获得产物(114 mg, 73%)。

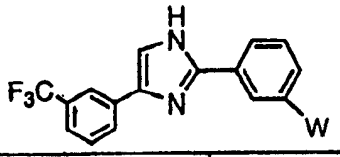
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (1H，s), 8.06 (1H, m), 7.78 (2H, m), 7.48-7.59 (3H, m), 7.41 (1H, m), 6.79 (1H, bs), 5.38 (2H, s), 3.69 (2H, t, *J*=8.2 Hz), 3.16 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.08 (3H, t, *J*=7.4 Hz) , 1.02 (2H, t, *J*=8.2 Hz) , 0.06 (9H, s)。HRMS (FAB): $C_{25}H_{32}N_3O_3SF_3Si$ $(M+H)^+$的计算值: 540.1963。实测值：540.1937。

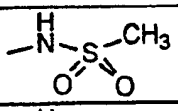
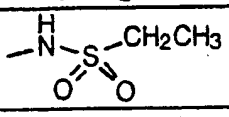
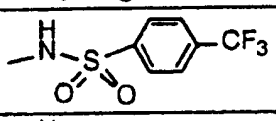
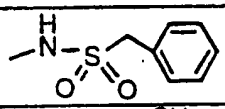
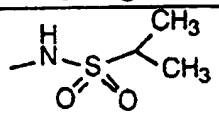
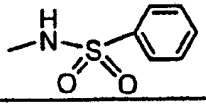
步骤 4:

步骤 3 产物(114 mg, 0.21 mmol), 5 N HCl(5 ml)以及 CH_3OH (5 ml)的混合物回流 3 小时。将反应混合物冷却，小心的加入饱和 $NaHCO_3$ 溶液，反应混合物用 CH_2Cl_2 萃取，有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后蒸发。残余物通过 PTLC 获得产物(84 mg, 95%)。

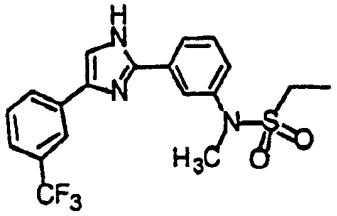
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07(s, 1H), 7.96 (1H, d, *J*=7.3 Hz), 7.80 (1H, d, *J*=7.7 Hz), 7.76 (1H, m), 7.65-7.46 (3H, m), 7.38 (1H, t, *J*=7.9 Hz), 7.28 (1H, m), 3.15(2H, m), 1.89 (2H, m), 1.03 (3H, t, *J*=7.4 Hz)。HRMS (FAB): $C_{19}H_{18}N_3O_2SF_3$ $(M+H)^+$的计算值: 410.1150。实测值：410.1160。

使用合适的原料以及基本相同的方法制备以下化合物:

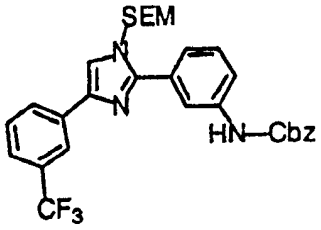


实例	W	数据
5A		MS (FAB) 382 (M+H)+
5B		MS (FAB) 396 (M+H)+
5C		MS (CI) 512 (M+H)+
5D		MS (FAB) 458 (M+H)+
5E		MS (FAB) 410 (M+H)+
5F		MS (FAB) 444 (M+H)+

实施例 6



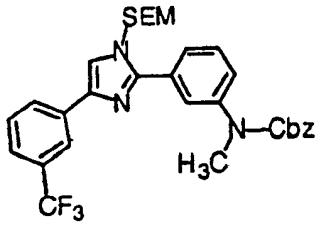
步骤 1:



实施例 5 步骤 2 的产物(581 mg, 1.34 mmol)和二异丙胺(0.30 ml,

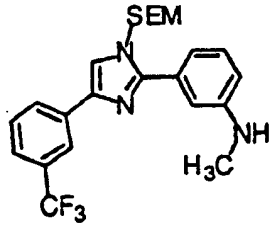
1.7 mmol)的 CH_2Cl_2 (10 ml)溶液在 0℃时加入氯甲酸苯甲酯(0.22 ml, 1.5 mmol)。混合物温热至室温，搅拌 60 小时。溶液用 CH_2Cl_2 (75 ml)稀释，用 1N HCl (25 ml)和 1N NaOH (25 ml)冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后浓缩。残余物通过柱色谱法(CH_2Cl_2，然后梯度增加浓度至 6:1000 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(732 mg, 96%)。MS (ES) m/e 568 $(M+H)^+$。

步骤 2:



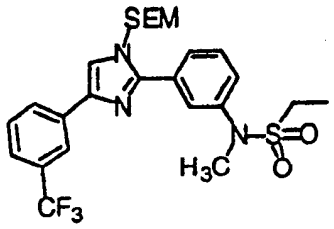
将步骤 1 产物(732 mg, 1.29 mmol)和 60% NaH 的矿物油(94 mg, 2.4 mmol)在无水 DMF (6 ml)中的混合物搅拌 1 小时。加入 CH_3I (0.15 ml, 2.4 mmol)，持续搅拌过夜。混合物用 CH_2Cl_2 (50 ml)稀释，用水冲洗(2 × 40 ml)。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后浓缩。残余物通过柱色谱法(己烷，然后梯度增加浓度至 1:5 EtOAc/己烷) 提纯获得产物(723 mg, 97%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, *J*=8 Hz), 7.27-7.50 (m, 10H), 5.23 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.59 (t, 2H, *J*=8 Hz), 3.36 (s, 3H), 0.92 (t, 2H, *J*=8 Hz), -0.02 (s, 9H)。

步骤 3:



步骤 2 产物(732 mg, 1.25 mmol)和 10% Pd/C (112 mg)在 200 标准强度 EtOH(25 ml)中的混合物在 H_2(1atm)氛围下搅拌 24 小时。将混合物过滤，滤液蒸发至干。残余物通过柱色谱法(己烷，然后梯度增加浓度至 1:9 EtOAc/己烷)提纯获得产物(434 mg, 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.85 (b, 1H), 3.56 (t, 2H, *J*=8 Hz), 2.87 (s, 3H), 0.91 (t, 2H, *J*=8 Hz), -0.02 (s, 9H)。

步骤 4:



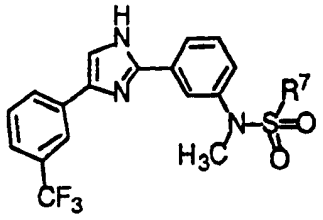
步骤 3 产物(49 mg, 0.11 mmol)、$CH_3CH_2SO_2Cl$(78 mg, 0.61 mmol)和吡啶(0.24 ml, 3.0 mmol)的无水 CH_2Cl_2 (6 ml)溶液搅拌 7 天。混合物用 CH_2Cl_2 (45 ml)稀释，用 1N NaOH (15 ml)、水(20 ml)以及饱和 NH_4Cl(20 ml)冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后浓缩。残余物通过 PTLC (1:99 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(51 mg, 86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 3.66 (t, 2H, *J*=8 Hz), 3.41 (s, 3H), 3.09 (q, 2H, *J*=7.4 Hz), 1.39(t, 3H, *J*=7.4 Hz), 0.97(t, 2H, *J*=8 Hz), -0.01 (s, 9H)。

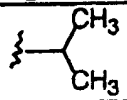
步骤 5:

步骤 4 产物(51 mg, 0.095 mmol)溶于 CH_3OH (7 ml)和 5N HCl (5 ml)中，溶液加热到 90℃持续 4 小时。混合物冷却后分配在 CH_2Cl_2 (50 ml)和 NH_4OH (20 ml)水溶液之间。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后浓缩。残余物通过 PTLC (1:66 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(38 mg,

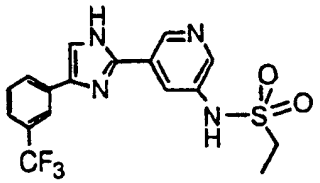
98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.32-7.47 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 3.05 (q, 2H, *J*=7.4 Hz), 1.35 (t, 3H, *J*=7.4 Hz)。MS (ES) m/e 410 $(M+H)^+$。

用合适的原料以及基本相同的方法，制备以下化合物：



实例	R^7	$(M+H)^+$
6A	$-CH_3$	396
6B	$-CH_2CH_2CH_3$	424
6C		424

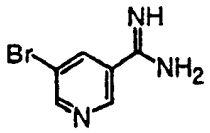
实施例 7



步骤 1:

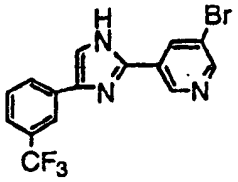
NH_4Cl (1.35 g, 25.2 mmol)的无水甲苯(15 ml)悬浮液在 0℃时加入 2.0 M 三甲基铝的甲苯(12.6 ml, 25.2 mmol)溶液。当物料添加完毕，反应混合物温热至室温并搅拌 3 小时。此试剂 $CH_3Al(Cl)NH_2$ 在步骤 2 中直接使用。

步骤 2:



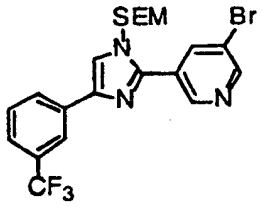
步骤 1 产物(22.6 ml, 20.6 mmol)和 5-溴吡啶-3-腈(1.915 g, 10.46 mmol)的混合物置于密封管中加热到 95℃过夜。将反应混合物冷却，然后倒入硅胶(40 g)的 $CHCl_3$ (100 ml)浆中。搅拌 1 小时，将硅胶滤除。用 CH_3OH(200 ml)冲洗滤饼。蒸发滤液获得产物(2.65 g, 65%)。^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.00 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 8.91 (d, 1H, *J*=2 Hz), 8.45 (t, 1H, *J*=2.4 Hz)。MS (Cl) m/e 200 $(M+H)^+$。

步骤 3:



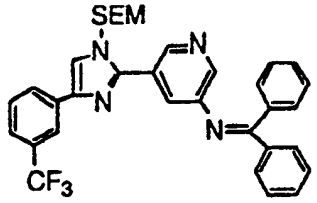
步骤 2 产物(1.303 g, 6.6 mmol)、制品 1 (1.199 g, 4.51 mmol)和 Na_2CO_3(1.15 g, 10.9 mmol)在丙酮(20 ml) 和 DMF(20 ml)中的混合物回流 5 小时。在真空下除去溶剂，残余物分配在水(50 ml)和 CH_2Cl_2(100 ml)之间。有机层用水(50 ml)冲洗，干燥($MgSO_4$)，过滤，然后蒸发至干。粗产物通过柱色谱法(从 0.5:99.5 CH_3OH/CH_2Cl_2 梯度增加至 1.5:98.5 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得淡黄色固体(0.705 g, 42%)。^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.10 (d, 1H, *J*=1.6 Hz), 8.66 (d, 1H, *J*=2 Hz), 8.57 (t, 1H, *J*=2 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.57 (m, 2H)。MS (Cl) m/e 368 $(M+H)^+$。

步骤 4:



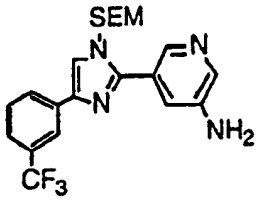
按照实施例 5 步骤 1 的方法，步骤 3 产物(311 mg, 0.845 mmol)与 NaH (60%分散液, 43 mg, 1.1 mmol)以及(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(0.21 ml, 1.07 mmol)反应获得产物(292 mg, 69%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.05 (d, 1H, *J*=2 Hz), 8.74 (d, 1H, *J*=2 Hz), 8.42 (t, 1H, *J*=2 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.68 (t, 2H, *J*=8 Hz), 0.99 (t, 2H, *J*=8 Hz), 0.02 (s, 9H)。

步骤 5:



步骤 4 产物(114 mg, 0.229 mmol)、二苯甲酮亚胺(52 mg, 0.29 mmol)、叔丁醇钠(35 mg, 0.36 mmol)、(*R*)-(+)-2,2'-二(二苯膦基)-1, 1'-联萘基(13 mg, 0.02 mmol)以及三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(8 mg, 0.009 mmol)在无水甲苯(3 ml)中的混合物通入 N_2 气 5 分钟。混合物在密封管加热到 80℃持续 18 小时。将混合物冷却，用 Et_2O (20 ml)和 CH_2Cl_2 (20 ml)稀释，然后过滤。将滤液蒸发后，粗产物通过 PTLC (1.5:98.5 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得一种油(127 mg, 93%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.67 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, *J*=1.6 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.5-7.2 (m, 10H), 7.15 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, *J*=8 Hz), 0.90 (t, 2H, *J*=8 Hz), 0.03 (s, 9H)。

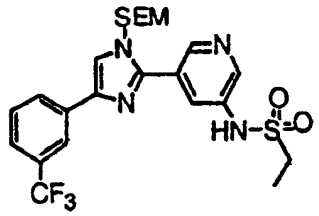
步骤 6:



步骤 5 产物(127.4 mg, 0.213 mmol)、醋酸钠(43 mg, 0.52 mmol)和 $H_2NOH\cdot HCl$ (29 mg, 0.42 mmol)的 CH_3OH (3 ml)溶液搅拌 40 分钟。将溶液分配在 0.1 M NaOH (30 ml)和 CH_2Cl_2 (50 ml)之间。有机层经过干燥($MgSO_4$),过滤,然后蒸发至干。通过PTLC (2:98 CH_3OH/CH_2Cl_2)获得固体产物(82 mg, 89%)。

^1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.43 (d, 1H, *J*=2 Hz), 8.16 (d, 1H, *J*=2.8 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.49 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 3.87 (bs, 2H), 3.62 (t, 2H, *J*=8 Hz), 0.95 (t, 2H, *J*=8 Hz), 0.00 (s, 9H)。

步骤 7:



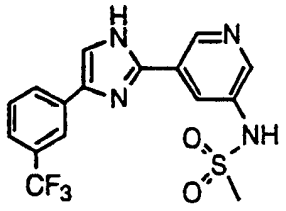
步骤 6 产物(37 mg, 0.085 mmol)、乙磺酰氯(13 mg, 0.10 mmol)和吡啶(0.1 ml, 1.2 mmol)的无水 CH_2Cl_2 (5 ml)溶液搅拌过夜。反应混合物用 CH_2Cl_2 (40 ml)稀释,用水(20 ml)冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$),然后蒸发至干。通过 PTLC (5:95 CH_3OH/CH_2Cl_2)获得一种油(28 mg, 63%)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.89 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 3.64 (t, 2H, *J*=8.4 Hz), 3.20 (q, 2H, *J*=7.2 Hz), 1.39 (t, 3H, *J*=7.2 Hz), 0.97 (t, 2H,

J=8.4 Hz), 0.02(s, 9H)。

步骤 8:

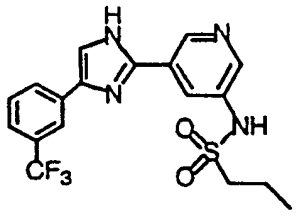
步骤 7 产物(28 mg, 0.053 mmol)与 5 N HCl 水溶液按照实施例 5 步骤 4 的方法反应获得产物(10.5 mg, 49%)。^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.70 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.00 (t, 1H, *J*=2Hz), 7.94 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 3.10 (q, 2H, *J*=7.2 Hz), 1.31 (t, 3H, *J*=7.2 Hz)。MS (Cl) m/e 397 $(M+H)^+$。

用合适的原料以及基本相同的方法，制备以下化合物:



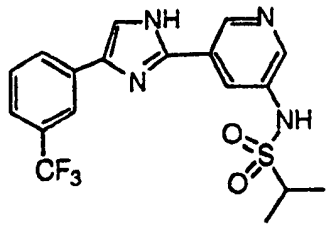
7A

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.90 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, *J*=7.6 Hz), (bs, 1H, 7.6(m, 2H), 3.13(s, 3H)。MS (ES) m/e 383.1 $(M+H)^+$。



7B

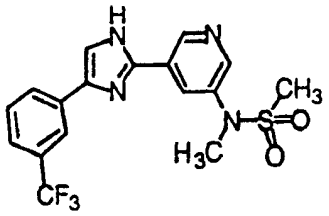
^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.84 (bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J*=6.4 Hz), 7.75 (bs, 1H), 7.59 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.05 (t, 3H, *J*=7.2 Hz)。MS (ES) m/e 411.1 $(M+H)^+$。



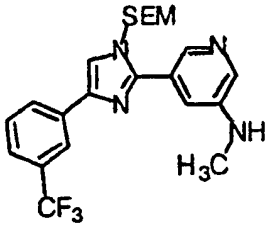
7C

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.83 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.75 (bs, 1H), 7.59 (m, 2H), 3.43 (sept, 1H, *J*=6.8 Hz), 1.40 (d, 6H, *J*=6.8 Hz)。MS (ES) m/e 411.1 $(M+H)^+$。

实施例 8

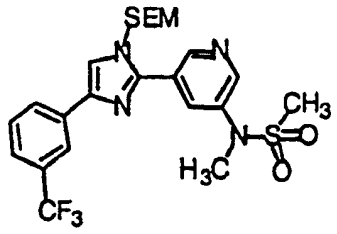


步骤 1:



实施例 7 步骤 4 产物(146 mg, 0.29 mmol)、醋酸钯(16 mg, 0.07 mmol)、(S)-(-)-2,2'-二(二苯膦基)-1,1'-联萘基(67 mg, 0.11 mmol)以及 Cs_2CO_3 (320 mg, 0.98 mmol)在甲苯(3 ml)中混合物，通入 N_2 气 10 分钟。再加入 CH_3NH_2 (2 M)的 THF(4 ml)溶液，反应混合物在密封管里于 80℃加热 16 小时。将反应混合物冷却，用 CH_2Cl_2 (60 ml)稀释，然后过滤。滤液用水(20 ml)冲洗，干燥($MgSO_4$)，过滤，再浓缩。残余物通过 PTLC (5:95 CH_3OH/CH_2Cl_2)获得产物(47 mg, 36%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.33 (1H, s), 8.10 (2H, m), 8.00 (1H, m), 7.48 (3H, m), 7.36 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.11 (1H, bs), 3.59 (2H, t, *J*=8 Hz), 2.91 (3H, s), 0.93 (2H, t, *J*=8 Hz), -0.02 (9H, s)。

步骤 2:



步骤 1 产物(16 mg, 0.04 mmol)、CH_3SO_2Cl (24 mg, 0.21 mmol)以及吡啶(0.07 ml, 0.9 mmol) 在 CH_2Cl_2 (2.5 ml)中的混合物搅拌 4 天。反应混合物用 CH_2Cl_2(30 ml)稀释，用 1N NaOH (10 ml)和水(20 ml)冲洗，干燥($MgSO_4$)，过滤，然后浓缩。残余物通过 PTLC(5:95 CH_3OH/CH_2Cl_2)获得产物(16 mg, 75%)。

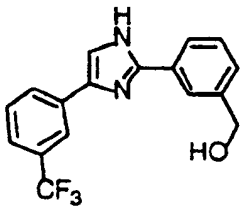
^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.04 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.27 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.02 (1H, m), 7.52 (3H, m), 5.32 (2H, s), 3.68 (2H, t, *J*=8 Hz), 3.42(3H, s), 2.93 (3H, s), 0.98 (2H, t, *J*=8 Hz), 0.00 (9H, s)。

步骤 3:

步骤 2 产物(16 mg, 0.03 mmol)与 5N HCl 按照实施例 5 步骤 4 的方法反应获得产物(11 mg, 93%)。

^1H NMR(CD_3OD, 400 MHz): δ 9.02 (1H, s), 8.65 (1H, m), 8.45 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.06 (1H, d, *J*=8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.57 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.02 (3H, s)。MS (ES) m/e 397$(M+H)^+$。

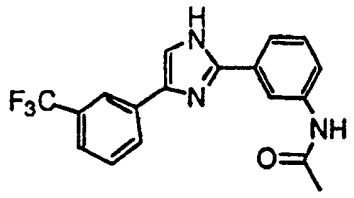
实施例 9



在 N_2 氛围下，在 0℃ 将 THF (1.8 ml)加入 LAH (2.5 mg, 0.066 mmol)

中。实施例 1B 产物(20 mg, 0.058 mmol)溶解于 THF (1.4 ml)，然后在 5 分钟内滴加到 LAH/THF 浆中。半小时以后再加入 LAH (3.8 mg, 0.10 mmol)，反应混合物在 0℃搅拌 1.25 小时。反应物中再加入 10% NaOH (0.1 ml)和 EtOAc (2.0 ml)，然后加入 $MgSO_4$。搅拌混合物，过滤，然后在真空下浓缩获得白色固体产物(16 mg, 88%)。^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.15 (bs, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72-7.39 (m, 5H), 4.70 (s, 2H)。 HRMS (FAB): $C_{17}H_{13}N_2OF_3$ $(M+H)^+$的计算值: 319.1058。实测值: 319.1059。

实施例 10



步骤 1:

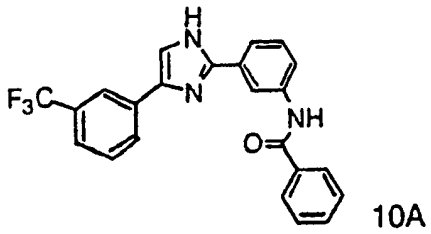
实施例 5 步骤 2 产物(68 mg, 0.16 mmol)、醋酸酐(26 μl, 0.28 mmol)和吡啶(0.13 ml, 1.55 mmol)的 CH_2Cl_2 (4 ml)溶液搅拌 3 天。反应混合物用 CH_2Cl_2 (40 ml)稀释，用 NH_4Cl (2 × 20 ml)水溶液冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后蒸发。残余物通过 PTLC (3:97 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(62 mg, 84%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.61 (t, 2H, *J*=8 Hz), 2.65 (bs, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.94 (t, 2H, *J*=8 Hz), 0.01 (s, 9H)。

步骤 2:

步骤 1 产物(62 mg, 0.13 mmol)和 1.0M TBAF 的 THF (3.0 ml, 3.0 mmol)溶液在室温下搅拌直至没有原料为止。反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释，用水冲洗几次，干燥(K_2CO_3)，过滤，然后蒸发。通过 PTLC (2:98

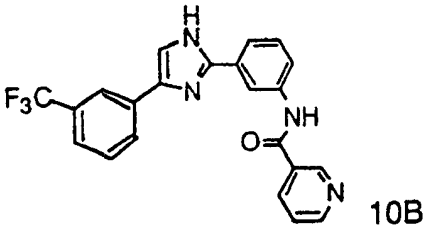
CH_3OH/CH_2Cl_2)获得产物(37 mg, 78%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, *J*=7.2 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 7.19 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 2.10 (s, 3H)。MS (FAB) m/e 364 $(M+H)^+$。

用合适的原料以及基本相同的方法制备以下化合物:



10A

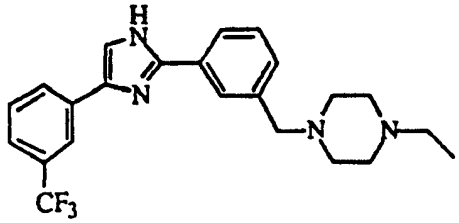
MS (CI) m/e 408 $(M+H)^+$.



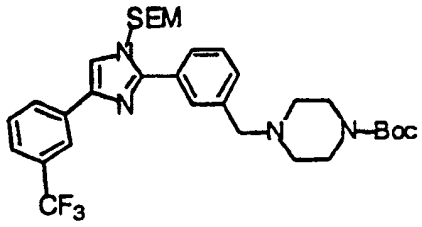
10B

MS (CI) m/e409 $(M+H)^+$.

实施例 11



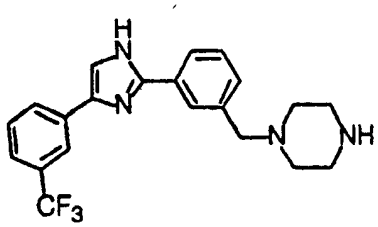
步骤 1:



实施例 4 步骤 1 产物(759 mg, 1.70 mmol)、羧酸叔丁基 1-哌嗪(356 mg, 1.91 mmol)和三乙酸基硼氢化钠(565 mg, 2.67 mmol)在二氯乙烷(9 ml)中的混合物，在室温下搅拌过夜。混合物用 CH_2Cl_2 (100 ml)稀释，用 1N NaOH 水溶液(20 ml)冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，

然后蒸发。残余物通过快速色谱法(梯度; CH_2Cl_2 至 1.5:98.5 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(902 mg, 86%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (1H, s), 8.00 (1H, m), 7.76 (1H, bs), 7.69 (1H, m), 7.23-7.48 (5H, m), 5.29 (2H, s), 3.58 (4H, m), 3.42 (4H, bm), 2.40 (4H, bm), 1.43 (9H, s), 0.92 (2H, t, *J*=8 Hz), -0.02 (9H, s)。MS *m/e* 617 $(M+H)^+$。

步骤 2:



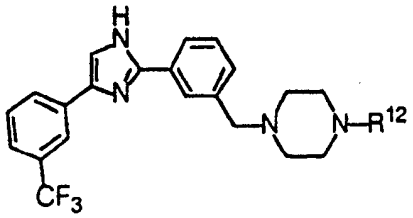
步骤 1 产物(701 mg, 1.14 mmol)溶于甲醇(5 ml)和 5N HCl (10 ml)水溶液中，将溶液回流 8 小时。将反应混合物冷却，然后分配在 CH_2Cl_2 (60 ml)和 NH_4OH (20 ml)水溶液之间。水层用 CH_2Cl_2 (40 ml)萃取，然后混合所得有机层用 $MgSO_4$ 干燥，再过滤，蒸发。残余物通过快速色谱法(梯度; 5:95 至 8:92 含 2.0M NH_3 的 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(451 mg, 100%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.14 (1H, s), 8.04 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 7.94 (1H, s), 7.86 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.57 (2H, m), 7.44 (2H, m), 3.61 (2H, s), 2.87 (4H, t, *J*=5 Hz), 2.51 (4H, bm)。MS *m/e* 387 $(M+H)^+$。

步骤 3:

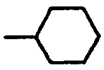
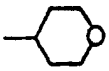
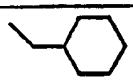
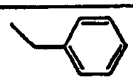
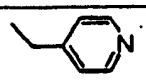
将步骤 2 产物(12 mg, 0.031 mmol)、1.0 M 乙醛的二氯乙烷(33 μl, 0.033 mmol)溶液和三乙酸基硼氢化钠(15 mg, 0.071 mmol)的二氯乙烷(2 ml)溶液混合后搅拌过夜。将混合物蒸发至干，残余物通过 PTLC (5:95 含 2.0M NH_3 的 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(8.4 mg, 65%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.14 (1H, s), 8.04 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 7.93 (1H, s), 7.86 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 7.65 (1H, bs), 7.56(2H, m), 7.44 (2H, m),

3.62 (2H, s), 2.57 (8H, bm), 2.46 (2H, q, *J*=7.6 Hz), 1.09 (3H, t, *J*=7.6 Hz)。MS *m/e* 415 $(M+H)^+$。

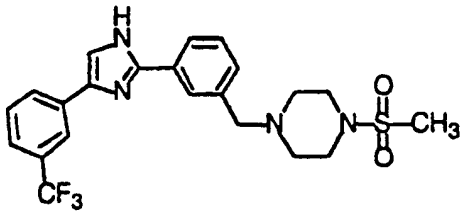
用合适的原料以及基本相同的方法，制备以下化合物：



其中 R^{12} 定义见下表：

实例	R^{12}	$(M+H)^+$
11A		429
11B		455
11C		469
11D		471
11E		483
11F		477
11G		478

实施例 12

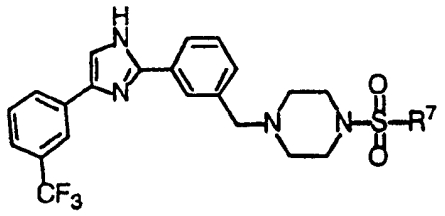


实施例 11 步骤 2 产物(15 mg, 0.039 mmol)、CH_3SO_2Cl(5 mg, 0.04 mmol)和吡啶(6 mg, 0.08 mmol)的 CH_2Cl_2 (2.5 ml)溶液搅拌过夜。反应

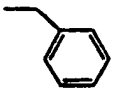
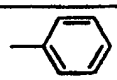
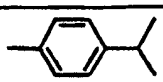
混合物用 CH_2Cl_2 (30 ml)稀释，用 1N NaOH (10 ml)水溶液冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后蒸发。残余物通过 TLC (5:95 含 2M NH_3 的 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(14 mg, 79%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.14 (1H, s), 8.04 (1H, d, *J*=7.2 Hz), 7.96 (1H, s), 7.85 (1H, d, *J*=7.2 Hz), 7.66 (1H, s), 7.56 (2H, m), 7.43 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.25 (4H, m), 2.83 (3H, s), 2.61 (4H, m)。

MS *m/e* 465 $(M+H)^+$。

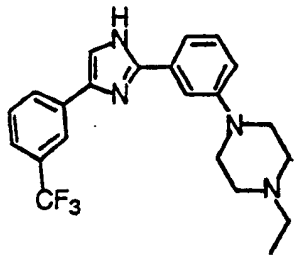
用合适的磺酰氯以及与实施例 12 基本相同的方法制备以下化合物:



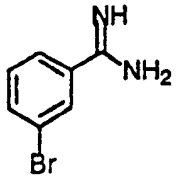
其中 R^7 定义见下表:

实例	R^7	$(M+H)^+$
12A		479
12B		493
12C		541
12D		527
12E		569

实施例 13

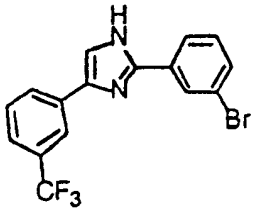


步骤 1:



3-溴代苯甲腈(6.0 g, 33 mmol)的 THF (20 ml)冰冷溶液边搅拌边加入双三甲基甲硅烷基酰胺锂的 THF (1.0 M; 34.5 ml, 34.5 mmol)溶液。反应混合物恢复到室温，搅拌 16 小时，然后蒸发至干。残余物分配在 9:1 $CHCl_3/CH_3OH$ (50 ml)和 10% NaOH (50 ml)之间。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，再浓缩获得产物(7.2 g)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.92 (1H, t, *J*=2 Hz), 7.72 (2H, m), 7.40 (1H, t, *J*=8 Hz)。

步骤 2:

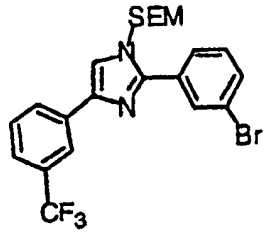


制品 1 (3.8 g, 14 mmol)、步骤 1 产物(7.2 g)和 Na_2CO_3 (2.96 g, 27.9 mmol)在 DMF (60 ml)中的混合物搅拌 16 小时。浓缩反应混合物，残余物溶于 CH_2Cl_2 (150 ml)中，用水(3 × 100 ml)冲洗。有机层经过干燥

($MgSO_4$)，过滤，然后蒸发。残余物用快速色谱法(3:2 EtOAc/己烷)获得固体产物(4.74 g, 91%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.75 (1H, bs), 8.00 (1H, s), 7.93 (2H, m), 7.71 (1H, d, *J*=8 Hz), 7.43 (4H, m), 7.19 (1H, t, *J*=8 Hz)。

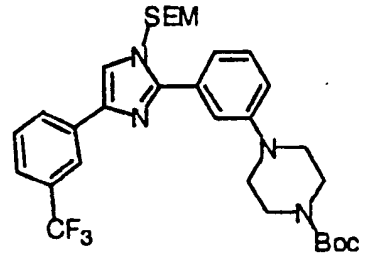
步骤 3:



按照制备 2 步骤 2 的方法，步骤 2 产物(4.74 g, 12.9 mmol)与(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(2.7 ml, 15 mmol)反应获得产物(5.31 g, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (1H, s), 8.02 (2H, m), 7.79 (1H, d, *J*=7.2 Hz), 7.58 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.48 (3H, m), 7.35 (1H, t, *J*=7.8 Hz), 5.29 (2H, s), 3.63 (2H, t, *J*=8.3 Hz), 0.96 (2H, t, *J*=8.3 Hz), -0.01 (9H, s)。

MS *m/e* 499 $(M+H)^+$。

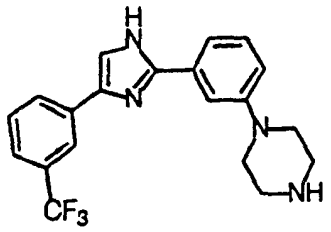
步骤 4:



步骤 3 产物(1.275 g, 2.56 mmol)、醋酸钯(63 mg, 0.28 mmol)、(S)-(-)-2,2'-二(二苯膦基)-1,1'-联萘基(328 mg, 0.52 mmol)、(N-叔-丁氧

基羰基)哌嗪(1.025 g, 5.503 mmol)和 Cs_2CO_3(2.53 g, 7.75 mmol)在甲苯(35 ml)中的混合物通入 N_2 气 10 分钟，然后在 80℃加热 16 小时。冷却反应混合物，过滤除去固体，浓缩滤液。将残余物分配在水(50 ml)和 CH_2Cl_2 (100 ml)之间，有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后浓缩。残余物用快速色谱法(1:9 EtOAc/己烷)获得产物(1.07 g, 69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (1H, s), 8.02 (1H, bs), 7.47 (3H, m), 7.35 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.00 (1H, m), 5.30 (2H, s), 3.57 (6H, m), 3.20 (4H, m), 1.46 (9H, s), 0.92 (2H, m), -0.03 (9H, s)。MS *m/e* 603 $(M+H)^+$。

步骤 5:

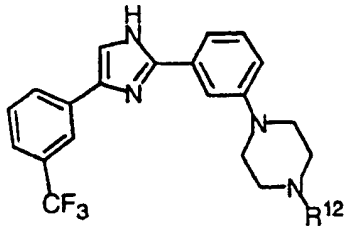


步骤 4 产物(1.07 g, 1.78 mmol)与 5N HCl 按照实施例 11 步骤 2 的方法反应获得产物(584 mg, 88%)。^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (1H, s), 8.03 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 7.63 (1H, s), 7.56 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.34 (1H, t, *J*=7.8 Hz), 7.01 (1H, m), 3.23 (4H, m), 3.00 (4H, m)。MS *m/e* 373 $(M+H)^+$。

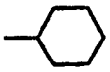
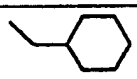
步骤 6:

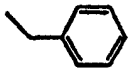
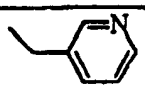
步骤 5 产物(10 mg, 0.027 mmol)与乙醛按照实施例 11 步骤 3 的方法反应获得产物(6.6 mg, 61%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.13 (1H, s), 8.03 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 7.58 (4H, m), 7.40 (1H, m), 7.35 (1H, t, *J*=7.8 Hz), 7.03 (1H, m), 3.33 (4H, m), 2.70 (4H, m), 2.53 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 1.17 (3H, t, *J*=7.2Hz)。MS *m/e* 401 $(M+H)^+$。

用类似的方法制得下面的化合物:

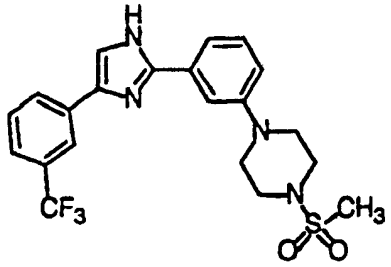


其中 R^{12} 的定义见下表:

实例	R^{12}	$(M+H)^+$
13A	$-CH_3$	387
13B		415
13C		415
13D		455
13E		429
13F		469

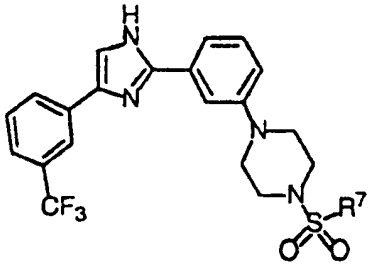
13G		463
13H		464

实施例 14

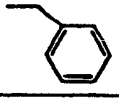


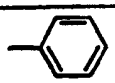
实施例 13 步骤 5 的产物(15 mg, 0.040 mmol)与 CH_3SO_2Cl (7.2 mg, 0.063 mmol)按照实施例 12 的方法反应获得产物(15.4 mg, 85%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (1H, s), 7.95 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.48 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.34 (1H, m), 7.27 (1H, m), 6.87 (1H, m), 3.27 (8H, m), 2.77 (3H, s)。MS *m/e* 451 $(M+H)^+$。

用合适的磺酰氯以及基本相同的方法制备以下化合物:

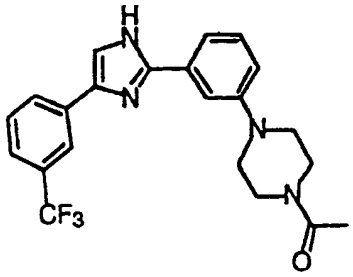


其中 R^7 定义见下表:

实例	R^7	$(M+H)^+$
14A		465
14B		479
14C		479
14D		527

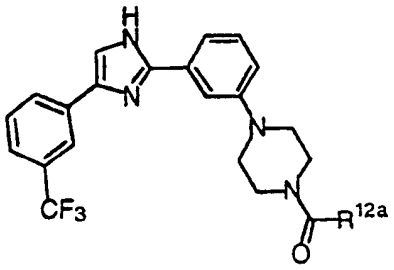
14E		513

实施例 15

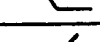


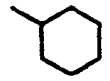
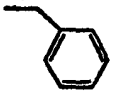
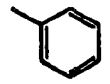
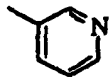
实施例 13 步骤 5 的产物(12 mg, 0.032 mmol)、醋酸酐(3.6 mg, 0.035 mmol)和三乙胺(3.4 mg, 0.034 mmol)的 CH_2Cl_2 (1.5 ml)溶液搅拌过夜。通过 TLC (1:20 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(13.4 mg, 100%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 8.04 (1H, s), 7.97 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.47 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.28 (1H, t, *J*=8 Hz), 6.89 (1H, m), 3.73 (2H, t, *J*=5.2 Hz), 3.57 (2H, t, *J*=5 Hz), 3.19 (2H, t, *J*=5.2 Hz), 3.11 (2H, t, *J*=5 Hz), 2.08 (3H, s)。MS *m/e* 415 $(M+H)^+$。

用合适的酰基氯以及基本相同的方法制备以下化合物:

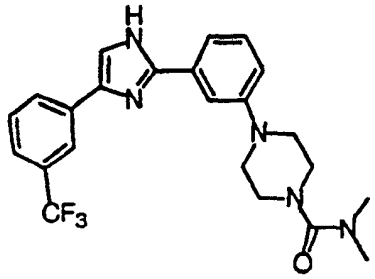


其中 R^{12a} 定义见下表:

实例	R^{12a}	$(M+H)^+$
15A		429
15B		443
15C		443
15D		457
15E		441

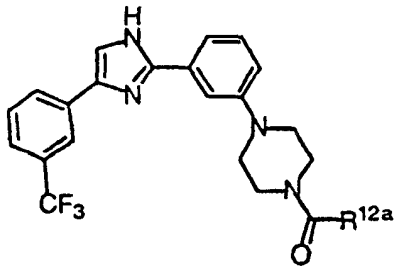
15F		483
15G		491
15H		477
15I		478

实施例 16

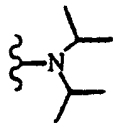
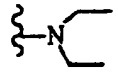


实施例 13 步骤 5 产物 (12 mg, 0.032 mmol)、1.0 M 二甲基甲氨酰氯的二氯乙烷(0.04 ml, 0.04 mmol)溶液和三乙胺(5 mg, 0.05 mmol)加入 CH_2Cl_2 (1.5 ml)，溶液搅拌过夜。通过 TLC (1:20 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(10.6 mg, 75%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (1H, s), 7.93 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.37 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 7.24 (1H, t, *J*=7.2 Hz), 6.83 (1H, m), 3.28 (4H, m), 3.06 (4H, m), 2.80 (6H, s)。MS *m/e* 444 $(M+H)^+$。

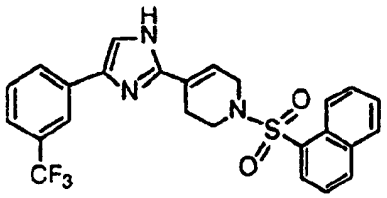
用适当的甲氨酰氯按照实施例 16 所述的基本相同的方法制备以下化合物:



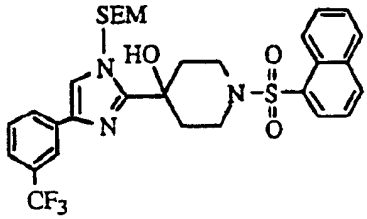
其中 R^{12a} 定义见下表:

实例	R^{12a}	$(M+H)^+$
16A		500
16B		472

实施例 17



步骤 1:



制备 2 步骤 2 产物(0.18 g, 0.51 mmol)的 THF (5 ml)溶液在 N_2 氛围中冷却至-78℃，滴加 n-BuLi (0.48 ml, 0.77 mmol)。反应物搅拌 10 分钟，然后滴加 N-叔-丁氧基羰基-4-哌啶酮(0.11 g, 0.56 mmol)的 THF (2 ml)溶液。搅拌 2.5 小时后，反应物用水骤冷。用 EtOAc 萃取，用 K_2CO_3 干燥，过滤，然后在真空下浓缩获得残余物(0.28 g, 100%)，它可以在下一步反应中直接使用而无需提纯。

残余物(0.28 g, 0.51 mmol)的 CH_2Cl_2 (7 ml)溶液置于 N_2 氛围中，加入 TFA (0.6 ml)。在室温下搅拌 40 分钟，反应物依次用水冲洗，

用 1 N NaOH 处理，用 CH_2Cl_2 萃取，用 K_2CO_3 干燥，过滤，然后在真空下浓缩获得残余物(0.19 g, 80%)，它可以在下一步反应中直接使用而无需提纯。

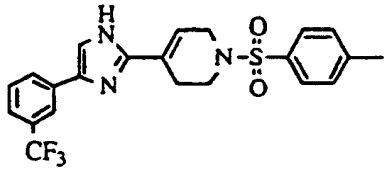
在 N_2 氛围中，残余物(0.13 g, 0.29 mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (3 ml)，加入 Et_3N (80 μl, 0.58 mmol)，接着滴加 1-萘磺酰氯(0.079 g, 0.34 mmol)的 CH_2Cl_2 (1 ml)溶液。室温下搅拌 18 小时后，反应物用 1N NaOH 处理，用 CH_2Cl_2 萃取，用 K_2CO_3 干燥，过滤，然后在真空下浓缩。通过 PTLC (40:60 EtOAc/己烷)提纯获得产物(0.15 g, 84%)。MS (Cl) *m/e* 632 $(M+H)^+$。

步骤 2:

步骤 1 产物(0.15 g, 0.24 mmol)的 CH_3OH (4.5 ml)溶液置于 N_2 氛围中，加入 HCl (6N 的 CH_3OH 溶液, 4 ml)。反应物在密封管中加热到 80℃。搅拌 15 分钟后，反应物用 1N NaOH 处理，用 CH_2Cl_2 萃取，用 K_2CO_3 干燥，过滤，然后在真空下浓缩获得游离咪唑(0.092 g, 77%)，它可以在下一步反应中直接使用而无需提纯。

咪唑(0.092 g, 0.18 mmol)加入 AcOH (3 ml)和 Ac_2O (90 μl, 0.90 mmol)中，加热到 140℃。2.25 小时后，蒸发除去 AcOH，加入水，然后滴几滴 EtOAc。混合物搅拌几分钟，然后依次用 K_2CO_3 碱化，用 EtOAc 萃取，用 K_2CO_3 干燥，然后在真空下浓缩。残余物通过 PTLC (4:96 含 2M NH_3 的 CH_3OH/CH_2Cl_2)获得产物(0.059 g, 68%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 8.30 (dd, 1H, *J*=1.2, 7.4 Hz), 8.14 (d, 1H, *J*=8.2 Hz), 8.03-7.91 (m, 3H), 7.73-7.58 (m, 3H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.41 (bs, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.56 (t, 2H, *J*=5.7 Hz), 2.79 (m, 2H)。HRMS: $C_{25}H_{20}N_3O_2SF_3$ $(M+H)^+$的计算值: 484.1307。实测值: 484.1317。

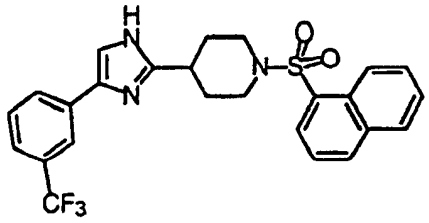
用合适的原料以及基本相同的方法制备以下的化合物:



17A

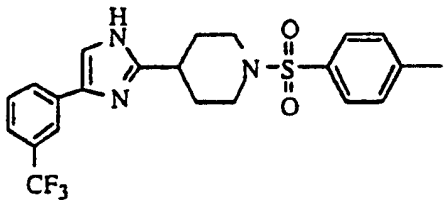
HRMS: $C_{22}H_{20}N_3O_2SF_3$ $(M+H)^+$的计算值: 448.1307。实测值: 448.1308。

实施例 18



实施例 17 产物(0.037 g, 0.077mmol)的 EtOH (2.5 ml)溶液中加入 10% Pd/C。混合物在 H_2 气囊中搅拌 16 小时，混合物用硅藻土过滤，过滤板用 EtOH 冲洗。滤液和洗液混合后在真空下浓缩。残余物通过 PTLC (4:96 含 2 M NH_3 的 CH_3OH/CH_2Cl_2)获得产物(0.019 g, 50%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 8.27 (dd, 1H, *J*=1.2, 7.4 Hz), 8.14 (d, 1H, *J*=8.2 Hz), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.86 (bd, 1H, *J*=7.0 Hz), 7.74-7.58 (m, 3H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H)。HRMS: $C_{25}H_{22}N_3O_2SF_3$ $(M+H)^+$的计算值: 486.1463。实测值: 486.1466。

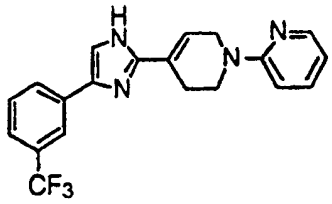
用合适的原料以及基本相同的方法制备以下的化合物:



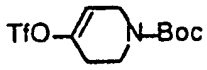
18A

HRMS: $C_{22}H_{22}N_3O_2SF_3$ $(M+H)^+$的计算值: 450.1463。实测值: 450.1457。

实施例 19

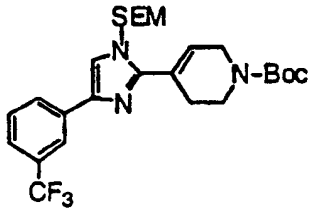


步骤 1:



1-Boc-4-哌啶酮(2.629 g, 13.19 mmol)的 THF (7.5 ml)溶液滴加到新制备的置于干冰-丙酮浴中的 LDA (9.3 ml 1.6 M 丁基锂的己烷溶液和 1.54 g 二异丙基胺)的 THF (15 ml)溶液。1 小时后，加入 N-苯基三氟甲磺酰亚胺(4.851 g, 13.58 mmol)的 THF (10 ml)溶液，将溶液温热到 0℃，并在冰-水浴中搅拌 4 小时。蒸发掉挥发物，残余物用快速柱层析(中性氧化铝，己烷，然后梯度增加 EtOAc 浓度至 4:96 EtOAc/己烷)获得产物(1.440 g, 33%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.74 (1H, b), 4.02 (2H, m), 3.61 (2H, m), 2.42 (2H, m), 1.45 (9H, s)。

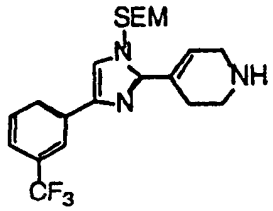
步骤 2:



制备 2 步骤 2 产物(359 mg, 1.05 mmol)的 THF (5 ml)溶液置于干冰-丙酮浴中，加入 1.6 M 丁基锂的己烷溶液(0.80 ml, 1.3 mmol)。溶

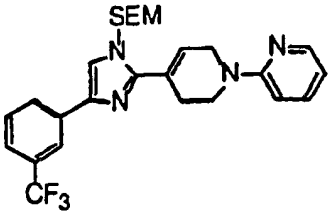
液搅拌 15 分钟，然后加入氯化锌(442 mg, 3.25 mmol)的 THF (3 ml)溶液。将混合物在-78℃搅拌 10 分钟，然后在 30 分钟内温热至室温。加入二氯化 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁-钯(68 mg, 0.083mmol)和步骤 1 产物(480 mg, 1.45 mmol)。混合物中通入氮气 5 分钟，然后在 90℃加热 16 小时。将反应混合物冷却，倒入 10% NH_4OH (50 ml)水溶液中。整个混合物用 CH_2Cl_2 (2 × 50 ml)萃取，干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (1:4 EtOAc/己烷)提纯获得产物(114 mg, 21%)。MS (ES) *m/e* 524 $(M+H)^+$。

步骤 3:



步骤 2 产物(114 mg, 0.218 mmol)的 10% TFA/CH_2Cl_2 (5 ml)溶液在冰-水浴中搅拌 10 分钟，然后在室温搅拌 2 小时。将溶液分配在 CH_2Cl_2 (30 ml)和 1N NaOH (20 ml)之间。水层再用 CH_2Cl_2 (20 ml)萃取，将有机层混合后用 $MgSO_4$ 干燥。粗制的混合物在浓缩后通过 PTLC (8:92 2M NH_3-MeOH/CH_2Cl_2)获得产物(67 mg, 73%)。MS (ES) *m/e* 424 $(M+H)^+$。

步骤 4:



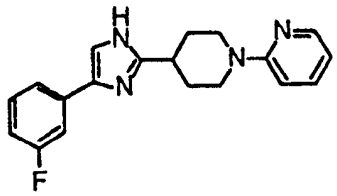
在密封容器中，步骤 3 产物(67 mg, 0.16 mmol)、2-溴吡啶(61 mg，

0.38 mmol)、叔丁醇钠(53 mg, 0.55 mmol)、二(二苯膦基)丙烷(16 mg, 0.039 mmol)和醋酸钯(II)(7 mg, 0.38 mmol)在甲苯(4 ml)中的混合物在100℃加热 16 小时。混合物用 CH_2Cl_2 (40 ml)稀释，然后过滤。滤液蒸发至干，残余物通过 PTLC (3:97 MeOH/CH_2Cl_2)获得产物(36 mg, 45%)。MS(ES) *m/e* 501 $(M+H)^+$。

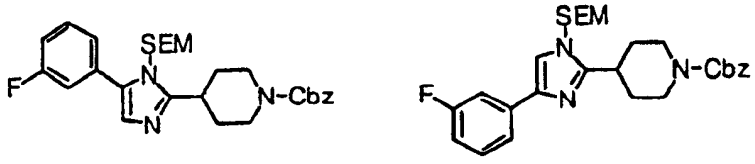
步骤 5:

步骤 4 产物与 HCl/MeOH 按照实施例 5 步骤 4 的方法反应获得产物(13 mg, 48%)。^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.34 (1H, s), 6.68 (1H, m), 6.63 (1H, m), 6.51 (1H, m), 4.17 (2H, m), 3.83 (2H, m), 2.79 (2H, m)。MS (ES) *m/e* 371 $(M+H)^+$。

实施例 20



步骤 1:

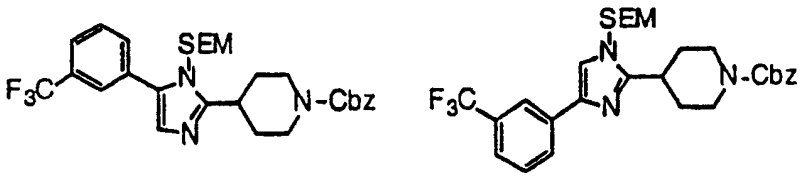


20-1-1

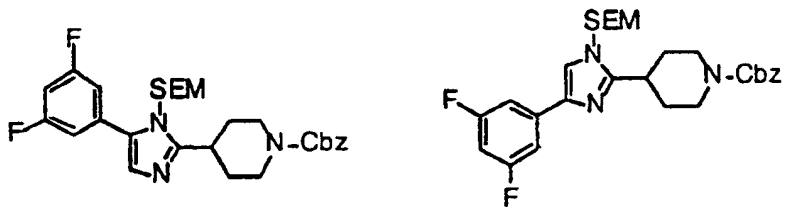
在密封容器中，制品 3 (0.693 g, 1.40 mmol)、3-氟苯基硼酸(0.410 g, 2.93 mmol)、磷酸钾(0.650 g, 3.07 mmol)和二氯化 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁-钯 (0.064 g, 0.078 mmol)在 DME (5 ml)中的混合物在 80℃加热 16 小时。混合物用 CH_2Cl_2 (50 ml)稀释，然后过滤。滤液用水(30 ml)

冲洗，干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (2.5:97.5 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得异构体 A (0.214 g, 30%)和异构体 B (0.263 g, 37%)。MS (ES) *m/e* 510 $(M+H)^+$。

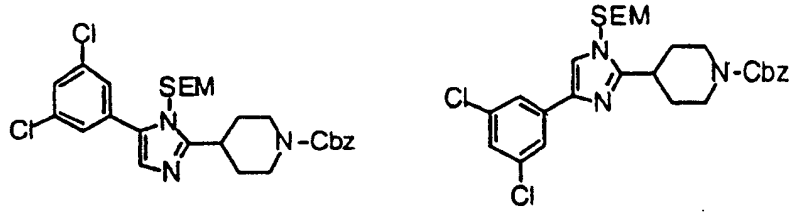
通过上述的基本相同的方法，制品 3 与合适的硼酸偶合获得:



20-1-2 MS (ES) *m/e* 560 $(M+H)^+$.

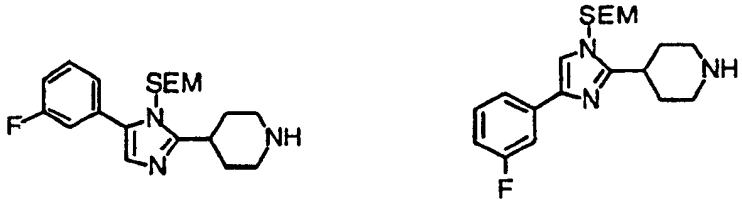


20-1-3 MS (ES) *m/e* 528 $(M+H)^+$.



20-1-4 MS (ES) *m/e* 560 $(M+H)^+$.

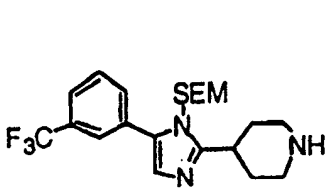
步骤 2:

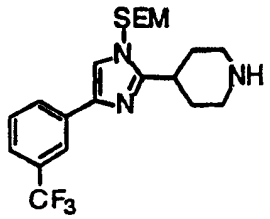


20-2-1

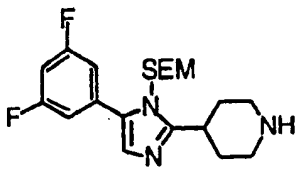
20-1-1 (0.214 g, 0.421 mmol)和 10% Pd/C (0.023 g)在 EtOH(8 ml)中的混合物在 H_2(1 atm)氛围下搅拌 16 小时。过滤混合物，将滤液蒸

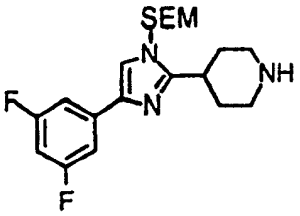
干获得产物(0.158 g, 100%)。MS (ES) *m/e* 376 $(M+H)^+$。





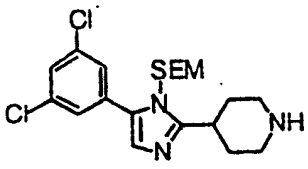
20-2-2 MS (ES) *m/e* 426 $(M+H)^+$.

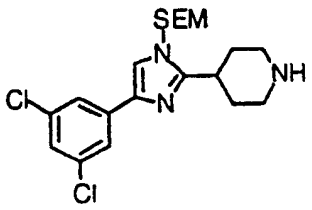




20-2-3 MS (ES) *m/e* 394 $(M+H)^+$

其它的哌啶衍生物由 20-1-4 根据以下方法制备。

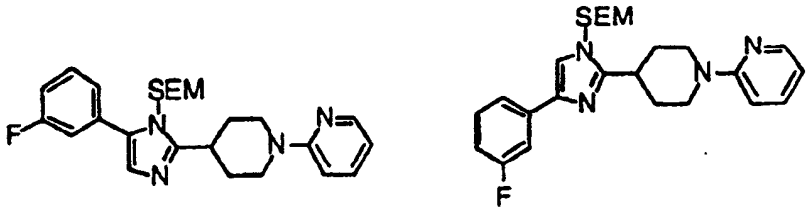




20-2-4

20-1-4 (179 mg, 0.319 mmol)、50% KOH (6 ml)水溶液和 EtOH(6 ml)的混合物在 100℃加热 3 小时。浓缩混合物，残余物分配在 CH_2Cl_2 (50 ml)和水(20 ml)之间。水层用 CH_2Cl_2 (20 ml)冲洗。混合所得有机层并干燥(Na_2SO_4)，然后浓缩获得产物(164 mg)，它可直接使用而无需提纯。MS (ES) *m/e* 426 $(M+H)^+$。

步骤 3:



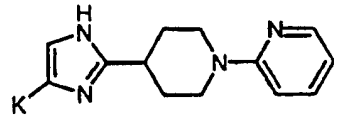
20-3-1

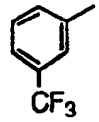
在密闭容器中，20-2-1 (81 mg, 0.21 mmol)、2-溴代吡啶(88 mg, 0.56 mmol)、醋酸钯(II)(10 mg, 0.045 mmol)、二(二苯膦基)丙烷(26 mg, 0.063 mmol)和叔丁醇钠(88 mg, 0.92 mmol)在无水甲苯(4 ml)中的混合物在 110℃加热 16 小时。混合物用 CH_2Cl_2 (40 ml)稀释，过滤。滤液蒸发至干，然后通过 PTLC (2:98 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(58 mg, 61%)。MS (ES) *m/e* 453 $(M+H)^+$。

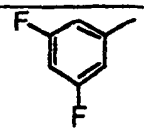
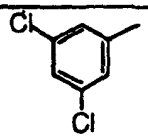
步骤 4:

20-3-1 与 HCl/MeOH 按照实施例 5 步骤 4 方法反应获得产物(43 mg, 100%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (1H, m), 7.45 (3H, m), 7.28 (1H, m), 7.19 (1H, s), 6.88 (1H, m), 6.67 (1H, m), 6.59 (1H, m), 4.35 (2H, m), 3.04 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.81 (2H, m)。MS (ES) *m/e* 323 $(M+H)^+$。

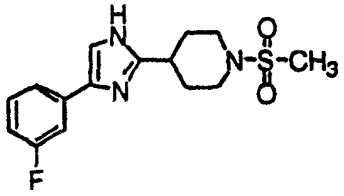
下面的实例是由步骤 2 的相应产物按照步骤 3 和步骤 4 所介绍的基本相同的方法制备:



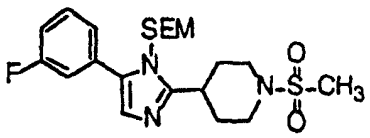
实例	K	$(M+H)^+$
20A		373

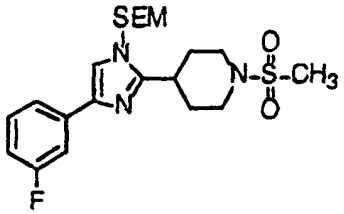
20B		341
20C		373

实施例 21



步骤 1:





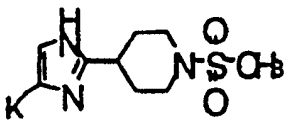
20-2-1 (40 mg, 0.11 mmol)、甲磺酰氯(14 mg, 0.12 mmol)和三乙胺(20 mg, 0.20 mmol)的 CH_2Cl_2 (4 ml)溶液在室温下搅拌 16 小时。混合物用 CH_2Cl_2 (40 ml)稀释，用 1N NaOH (10 ml)冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (2:98 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(34 mg, 68%)。MS (ES) *m/e* 454 $(M+H)^+$。

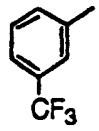
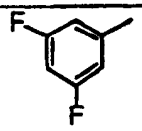
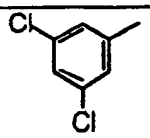
步骤 2:

步骤 1 产物与 HCl/MeOH 按照实施例 5 步骤 4 方法反应获得产物(23mg, 96%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.22 (1H, s), 6.90 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.96 (1H, m), 2.82 (5H, m),

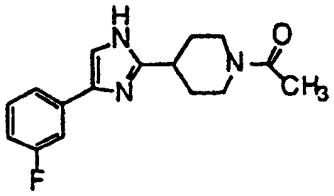
2.14 (2H, m), 1.91 (2H, m)。MS (ES) *m/e* 324 $(M+H)^+$。

下面的实例是由实施例 20 步骤 2 的相应产物按照步骤 1 和步骤 2 所介绍的基本相同的方法制备:

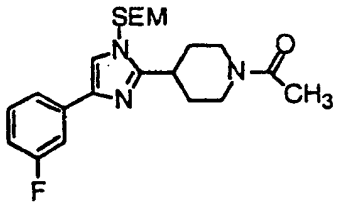


实例	K	$(M+H)^+$
21A		374
21B		342
21C		374

实施例 22



步骤 1:



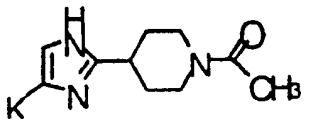
20-2-1 (40 mg, 0.11 mmol)、醋酸酐(12 mg, 0.12 mmol)和三乙胺(24

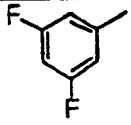
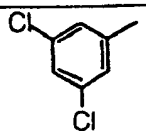
mg, 0.24 mmol)的 CH_2Cl_2 (4 ml)溶液在室温下搅拌 16 小时。混合物用 CH_2Cl_2 (40 ml)稀释，用 1N NaOH (10 ml)冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (2:98 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(30 mg, 69%)。MS (ES) *m/e* 418 $(M+H)^+$。

步骤 2:

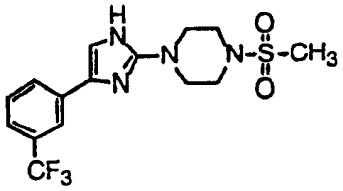
步骤 1 产物(30 mg, 0.072 mmol)溶解于 MeOH (1 ml)和 5 N HCl (3 ml)中，溶液回流 4 小时。将混合物分配在 CH_2Cl_2 (30 ml)和 NH_4OH (15 ml)水溶液之间。浓缩有机层，残余物与醋酸酐(8 mg, 0.08 mmol)加入 CH_2Cl_2 (5 ml)中，在室温下反应 16 小时。混合物用 CH_2Cl_2 (30 ml)稀释，用 1N NaOH (10 ml)冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (5:95 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(14 mg, 66%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.23 (1H, s), 6.88 (1H, m), 4.66 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.01 (1H, m), 1.74 (2H, m)。MS (ES) *m/e* 288 $(M+H)^+$。

下面的实例是由实施例 20 步骤 2 的相应产物按照步骤 1 和步骤 2 所介绍的基本相同的方法制备:

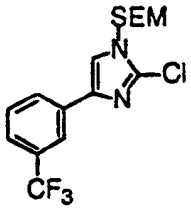


实例	K	$(M+H)^+$
22A		306
22B		338

实施例 23

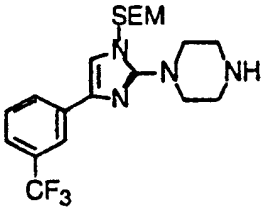


步骤 1:



制品 2 (8.734 g, 18.65 mmol)的无水 THF(35 ml)溶液在-78℃下加入 2.5 M 丁基锂的己烷(9.50 ml, 23.8 mmol)溶液。溶液在-78℃搅拌 40 分钟，然后用套管添加六氯乙烷(9.69 g, 40.9 mmol)的 THF (25 ml)溶液。所得溶液温热至室温，搅拌 16 小时。蒸干溶液，将残余物分配在 CH_2Cl_2 (300 ml)和水(200 ml)之间。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后用柱色谱法(己烷，然后梯度增加 EtOAc 浓度至 4:96 EtOAc/己烷)提纯获得产物(6.189 g, 88%)。MS (ES) *m/e* 377 $(M+H)^+$。

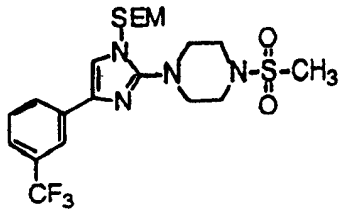
步骤 2:



在密闭容器中，将步骤 1 产物(5.142 g, 13.64 mmol)、哌嗪(53.06 g, 615.9 mmol)和硫酸铜(II)(9.05 g, 56.7 mmol)在二甘醇二甲醚(10 ml)中

的混合物加热到 170℃，持续 48 小时。反应混合物冷却到室温，然后用 CH_2Cl_2 (600 ml)处理。过滤混合物，滤液用水(2 × 350 ml)冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后用柱色谱法(CH_2Cl_2，然后梯度增加 MeOH 浓度至 1:9 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(4.116 g, 71%)。MS (ES) *m/e* 427 $(M+H)^+$。

步骤 3:

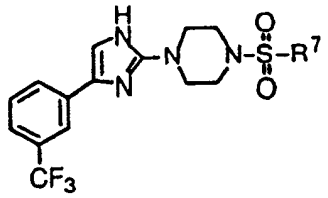


步骤 2 产物(75 mg, 0.18 mmol)、甲磺酰氯(29 mg, 0.26 mmol)和三乙胺(38 mg, 0.38 mmol)的 CH_2Cl_2 (5 ml)溶液在室温下搅拌 16 小时。混合物用 CH_2Cl_2 (50 ml)稀释，用 1N NaOH(20 ml)冲洗，再用饱和 NH_4Cl (20ml)水溶液冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (2:98 MeOH/CH_2Cl_2)获得产物(73 mg, 81%)。MS (ES) *m/e* 505 $(M+H)^+$。

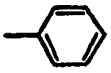
步骤 4:

步骤 3 产物(73 mg, 0.14 mmol)溶于 MeOH (3 ml)和 5 N HCl (7 ml)中，溶液回流 4 小时。反应混合物分配在 CH_2Cl_2 (40 ml)和 NH_4OH (20 ml)水溶液之间。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (5:95 MeOH/CH_2Cl_2)获得产物(52 mg, 97%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (1H, s), 7.80 (1H, m), 7.42 (2H, m), 7.04 (1H, s), 3.50 (4H, t, *J*=5 Hz), 3.34 (4H, t, *J*=5Hz), 2.80 (3H, s)。MS (ES) *m/e* 375 $(M+H)^+$。

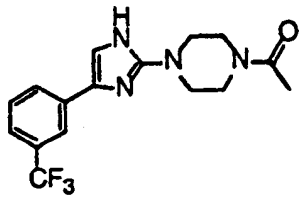
用合适的原料以及基本相同的方法制备以下化合物:



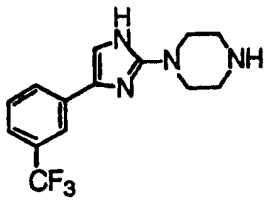
实例	R^7	$(M+H)^+$
23A	$-CH_2CH_3$	389
23B	$-CH_2CH_2CH_3$	403

23C		403
23D		437
23E	$-CF_3$	429

实施例 24



步骤 1:



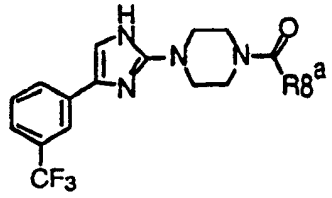
实施例 23 步骤 2 产物(602 mg, 1.41 mmol)溶于 MeOH (5 ml)和 5 N HCl (9 ml)中，溶液回流 3 小时。反应混合物分配在 CH_2Cl_2 (3 × 60 ml)和 NH_4OH (50 ml)水溶液之间。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (16:84 含 2M NH_3 的 MeOH/CH_2Cl_2)获得产物(343 mg, 82%)。MS (ES) *m/e* 297 $(M+H)^+$。

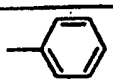
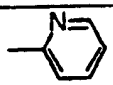
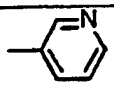
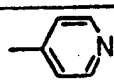
步骤 2:

步骤 1 产物(31 mg, 0.11 mmol)、乙酰氯(8 mg, 0.1 mmol)和三乙胺(11 mg, 0.11 mmol)的 CH_2Cl_2 (2 ml)溶液在室温下搅拌 16 小时。混合物用 CH_2Cl_2 (25 ml)稀释，然后用水(20 ml)冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (5:95 MeOH/CH_2Cl_2)获得产物(17 mg,

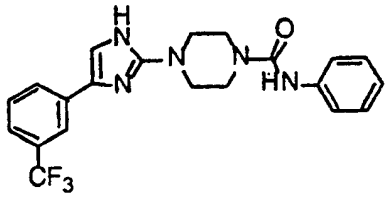
47%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (1H, b), 7.85 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.05 (1H, s), 3.73 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.29 (2H, m), 2.13 (3H, s)。MS (ES) *m/e* 339 $(M+H)^+$。

用合适的原料以及基本相同的方法制备以下化合物:



实例	R8[a]	(M+H)+
24A		365
24B		401
24C		402
24D		402
24E		402

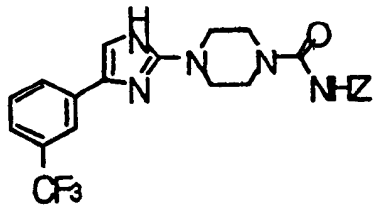
实施例 25

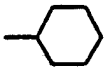


实施例 24 步骤 1 产物(31 mg, 0.10 mmol)和三乙胺(11 mg, 0.11 mmol)的 CH_2Cl_2 (2 ml)溶液中滴加异氰酸苯酯(13 mg, 0.11 mmol)的 CH_2Cl_2 (1 ml)溶液。混合物在室温下搅拌 16 小时，然后蒸干溶液。残余物通过 PTLC (5:95 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(23 mg, 54%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (1H, b), 7.75 (1H, b), 7.2-7.4 (6H, m),

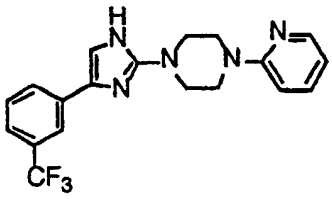
7.07 (1H, m), 6.72 (2H, b), 3.53 (4H, m), 3.38 (4H, m)。MS (ES) *m/e* 416 $(M+H)^+$。

用合适的原料以及基本相同的方法制备以下化合物：

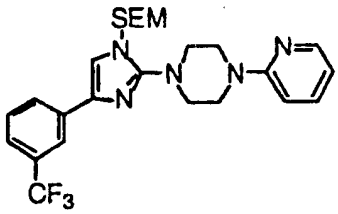


实例	Z	$(M+H)^+$
25A	—H	340
25B		396
25C		422

实施例 26



步骤 1：

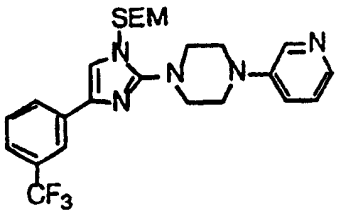


26-1-1

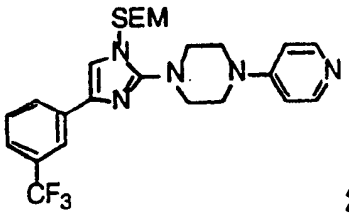
在密闭容器中，将实施例 23 步骤 2 产物(123 mg, 0.288 mmol)、醋酸钯(7 mg, 0.03 mmol)、二(二苯膦基)丙烷(10 mg, 0.024 mmol)、叔丁醇钠(87 mg, 0.91 mmol)和 2-溴吡啶(114 mg, 0.722 mmol)在无水甲

苯(2.5 ml)中的混合物加热至80℃持续16小时。混合物用CH_2Cl_2 (50 ml)稀释，然后过滤。滤液蒸发至干，然后通过PTLC (3:97 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(120 mg，83%)。MS (ES) *m/e* 504 $(M+H)^+$。

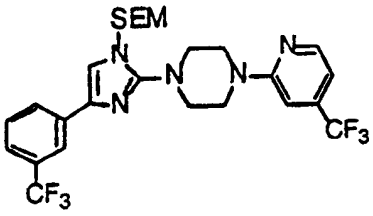
用合适的芳基或杂芳基卤化物与实施例23步骤2的产物通过基本相同的方法结合获得:



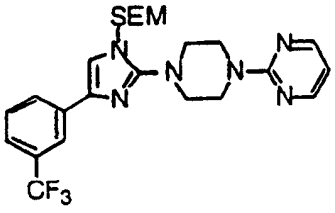
26-1-2 MS (ES) *m/e* 504 $(M+H)^+$.



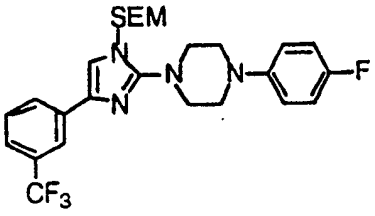
26-1-3 MS (ES) *m/e* 504 $(M+H)^+$.



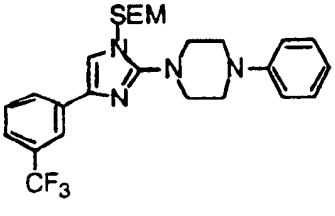
26-1-4 MS (ES) *m/e* 572 $(M+H)^+$.



26-1-5 MS (ES) *m/e* 505 $(M+H)^+$.

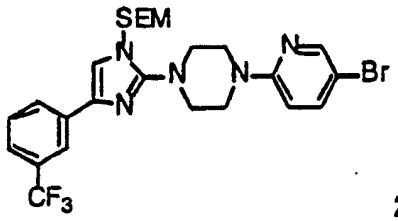


26-1-6 MS (ES) *m/e* 521 $(M+H)^+$.



26-1-7 MS (ES) *m/e* 503 $(M+H)^+$.

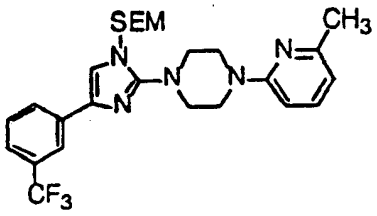
其它的(4'-芳基或 4'-杂芳基哌嗪基)咪唑类按照下面的方法制备。



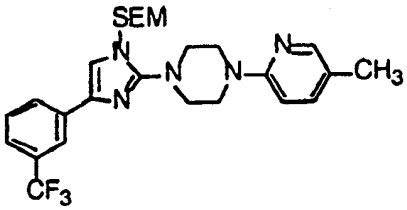
26-1-8

在密闭容器中，将实施例 23 步骤 2 产物(132 mg, 0.309 mmol)、2,5-二溴吡啶(151 mg, 0.637 mmol)、二(二亚苄基丙酮)钯(10 mg, 0.017 mmol)、(±)-2,2'-二(二苯膦基)-1,1'-联萘基(23 mg, 0.037 mmol)和叔丁醇钠(85 mg, 0.88 mmol)在无水甲苯(2.5 ml)中的混合物加热至 110℃16 小时。混合物用 CH_2Cl_2 (40 ml)稀释，然后过滤。将滤液蒸发至干，然后通过 PTLC (1.5:98.5 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(118 mg，65%)。MS (ES) *m/e* 582 $(M+H)^+$。

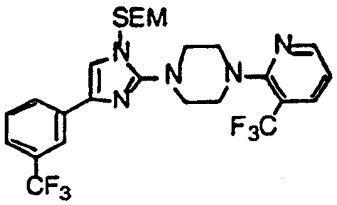
用合适的芳基或杂芳基卤化物以及基本相同的方法制备以下化合物:



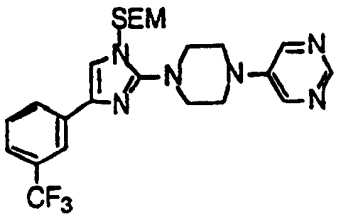
26-1-9 MS (FAB) *m/e* 518 $(M+H)^+$.



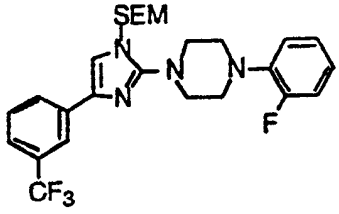
26-1-10 MS (ES) *m/e* 518 $(M+H)^+$.



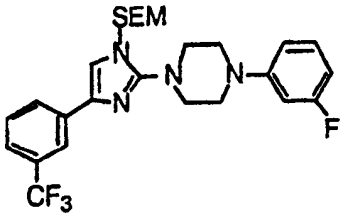
26-1-11 MS (ES) *m/e* 572 $(M+H)^+$.



26-1-12 MS (ES) *m/e* 505 $(M+H)^+$.



26-1-13 MS (ES) *m/e* 521 $(M+H)^+$.

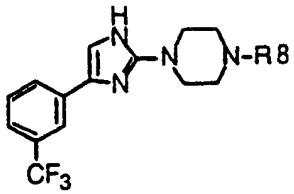


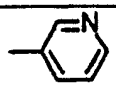
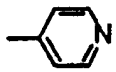
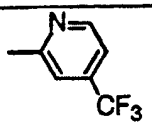
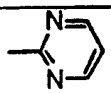
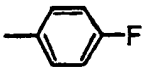
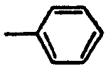
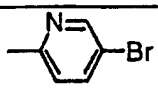
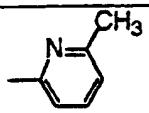
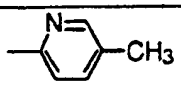
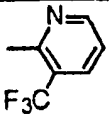
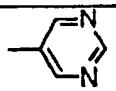
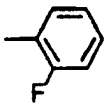
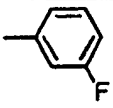
26-1-14 MS (ES) *m/e* 521 $(M+H)^+$.

步骤 2:

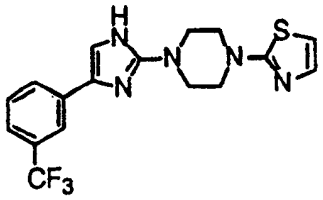
26-1-1 (120 mg, 0.238 mmol)溶于 MeOH (3 ml)和 5 N HCl (5 ml)中，溶液回流 4 小时。反应混合物分配在 CH_2Cl_2 (50 ml)和 NH_4OH (20 ml)水溶液之间。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (5:95 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(89 mg, 100%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (1H, m), 7.88 (1H, s), 7.80 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.40 (2H, m), 7.05 (1H, s), 6.66 (2H, m), 3.65 (4H, m), 3.48 (4H, m)。MS (ES) *m/e* 374 $(M+H)^+$。

下面的实例由步骤 1 的相应产物通过基本相同的方法制备。

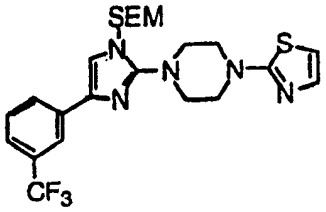


实例	R8	$(M+H)^+$
26A		374
26B		374
26C		442
26D		375
26E		391
26F		373
26G		452
26H		388
26I		388
26J		442
26K		375
26L		391
26M		391

实施例 27



步骤 1:

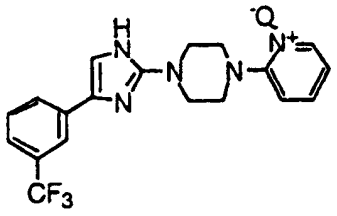


实施例 23 步骤 2 产物(107 mg, 0.251 mmol)、2-溴代噻唑(93 mg, 0.57 mmol)和无水碳酸钾(98 mg, 0.71 mmol)在无水 DMF (2.5 ml)中的混合物，在 160℃加热 16 小时。易挥发物在真空下蒸发，残余物分配在 CH_2Cl_2 (50 ml)和 1N NaOH (20 ml)之间。有机层经过水(30 ml)和盐水(20 ml)冲洗，干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (2:98 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(71 mg, 55%)。MS (ES) *m/e* 510 $(M+H)^+$。

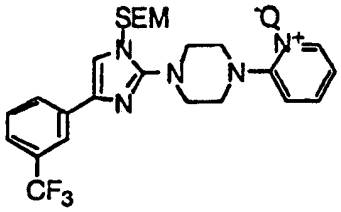
步骤 2:

步骤 1 产物与 HCl/MeOH 按照实施例 5 步骤 4 的方法反应获得产物(52 mg, 99%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (1H, s), 7.81 (1H, m), 7.42 (2H, m), 7.20 (1H, d, *J*=3.6 Hz), 7.05 (1H, s), 6.62 (1H, d, *J*=3.6 Hz), 3.61 (4H, m), 3.51 (4H, m)。MS (ES) *m/e* 380 $(M+H)^+$。

实施例 28



步骤 1:

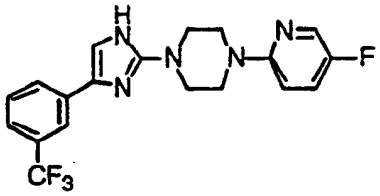


实施例 23 步骤 2 产物(129 mg, 0.303 mmol)、2-氯吡啶 N-氧化物盐酸盐(77 mg, 0.46 mmol)和三乙胺(282 mg, 2.78 mmol)的 EtOH (5 ml)溶液回流 16 小时。蒸发除去易挥发物，残余物分配在 CH_2Cl_2 (40 ml)和水(20 ml)之间。有机层经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (6:94 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(40 mg, 25%)。MS (ES) *m/e* 520 $(M+H)^+$。

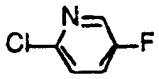
步骤 2:

步骤 1 产物与 HCl/MeOH 按照实施例 5 步骤 4 的方法反应获得产物(28 mg, 94%)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.22 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.87 (1H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.22 (2H, m), 7.13 (1H, m), 3.60 (4H, m), 3.55 (4H, m)。MS (ES) *m/e* 390 $(M+H)^+$。

实施例 29

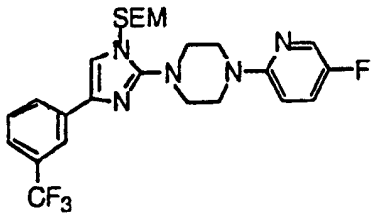


步骤 1:



搅拌 2-氯-5-氨基吡啶(5.56 g, 43.2 mmol)的冰冷 EtOH (50 ml)溶液，用 50% HBF_4 (16 ml, 90 mmol)水溶液处理。混合物冷却到-5℃，在 5 分钟内将亚硝酸异戊酯(6.1 ml, 45 mmol)滴加入混合物。混合物在-5℃再搅拌 30 分钟后过滤。滤饼用无水 EtOH 和乙醚冲洗获得浅黄色固体(6.77 g)。将此固体加入干庚烷(35 ml)中温和地回流 3 小时。冷却到室温后立即将上层倾析，残余物与乙醚(60 ml)一起搅拌。将乙醚在 10℃减压蒸发，残余物与浓硫酸(1 ml)一起搅拌 16 小时。上层清液倾析移出，然后将下层用戊烷(3 × 4 ml)清洗。加入冰，然后加入 5N NaOH (8 ml)。混合物用乙醚(50 ml，然后 2 × 20 ml)萃取，干燥($MgSO_4$)，然后浓缩获得产物(1.5 g)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 7.40 (1H, m), 7.32 (1H, dd, *J*=3.6, 8.8 Hz)。

步骤 2:

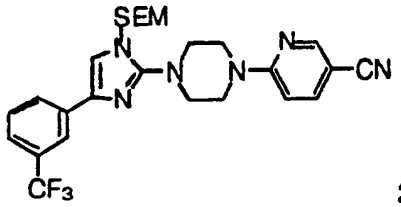


29-2-1

在密闭容器中，将实施例 23 步骤 2 产物(97 mg, 0.23 mmol)、步

骤 1 产物(45 mg, 0.34 mmol)、醋酸钯(II)(6 mg, 0.03 mmol)、2-(二-叔丁基膦基)联苯基(7 mg, 0.02 mmol)和叔丁醇钠(69 mg, 0.72 mmol)在甲苯(2 ml)中的混合物加热至 100℃3 小时。混合物用 CH_2Cl_2 (40 ml)稀释，然后过滤。将滤液蒸发至干，然后通过 PTLC (2:98 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(60 mg，50%)。MS (ES) *m/e* 522 $(M+H)^+$。

用 2-氯吡啶-5-腈与实施例 23 步骤 2 的产物通过基本相同的方法结合制得:

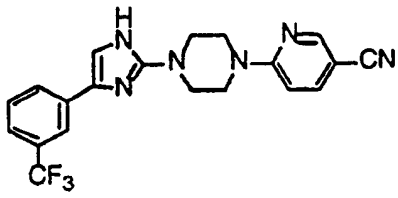


29-2-2

步骤 3:

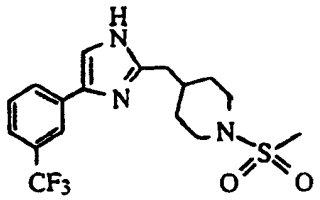
29-2-1 (59 mg, 0.11 mmol)溶于 MeOH (2 ml)和 5 N HCl (5 ml)，溶液回流 3 小时。反应混合物分配在 CH_2Cl_2 (50 ml)和 NH_4OH (25 ml)水溶液之间。有机层先经过干燥($MgSO_4$)，浓缩，然后通过 PTLC (4:96 MeOH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(38 mg, 89%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 7.89 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.41 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.05 (1H, s), 6.66 (1H, dd, *J*=3.6, 9.2 Hz), 3.58 (4H, m), 3.48 (4H, m)。MS (ES) *m/e* 392 $(M+H)^+$。

29-2-2 与 HCl/MeOH 按照实施例 5 步骤 4 的方法反应获得以下化合物:

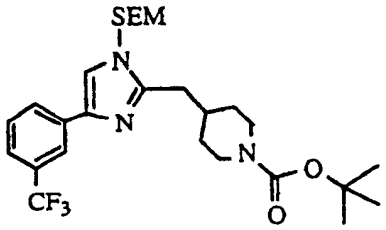


29A MS (ES) *m/e* 399 $(M+H)^+$.

实施例 30

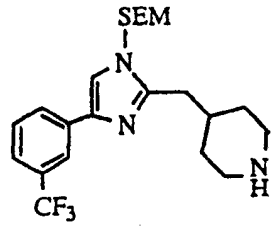


步骤 1:



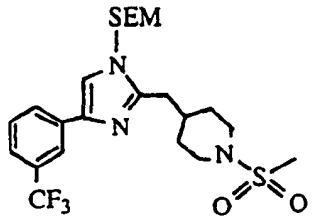
冰冷的 N-叔丁氧基羰基-4-亚甲基-哌啶(Tetrahedron Letters, 37 (1996), 5233) (151 mg, 0.77 mmol)的 THF (3 ml)溶液中缓慢的加入 9-BBN (0.5 N 的 THF 溶液; 1.5 ml, 5.7 mmol)。5 分钟后，移走冷水浴，继续在室温下搅拌 3 小时获得 A 溶液。制品 2 (350 mg, 0.75 mmol), $CsCO_3$ (299 mg, 0.92 mmol)、三苯肿(24 mg, 0.08 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 0.03 mmol)加入 DMF (5 ml)和水(0.2 ml)中，并通入氮气，用套管加入 A 溶液。将反应混合物搅拌过夜，然后倒入冰水，用 EtOAc (50 ml)萃取。先将水层碱化至 pH 10-11，再用 EtOAc (50 ml)萃取。合并 EtOAc 层后用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，然后蒸发。残余物通过 PTLC (1:99 含 2 M NH_3 的 CH_3OH/CH_2Cl_2 溶液)提纯获得产物(177 mg, 49%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, *J*=8 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.62 (t, 2H, *J*=8.2 Hz), 2.77 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (m, 2H), 0.93 (t, 2H, *J*=8.2 Hz), -0.02 (s, 9H)。

步骤 2:



步骤 1 产物(558 mg, 1.18 mmol)溶于 TFA (1.25 ml)和 CH_2Cl_2 (10 ml)中，溶液在冰浴中搅拌 5 分钟，然后在室温搅拌 45 分钟。反应混合物在冰浴中冷却，然后加入 1N NaOH (20 ml)和 CH_2Cl_2 (30 ml)。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后蒸发。残余物通过 PTLC(6:94 含 2 M NH_3 的 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(215 mg, 42%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.51 (t, 2H, *J*=8.2 Hz), 3.09 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.93 (bs, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.93 (t, 2H, *J*=8.6 Hz), -0.02 (s, 9H)。

步骤 3:

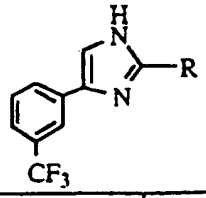


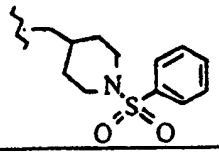
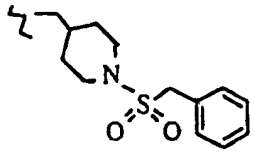
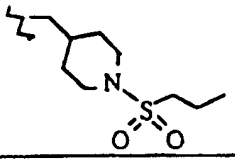
步骤 2 产物(51 mg, 0.12 mmol)与 CH_3SO_2Cl 按照实施例 5 步骤 3 的方法反应获得产物(55 mg, 100%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.54 (t, 2H, *J*=8.6 Hz), 2.77 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.92 (t, 2H, *J*=8.6 Hz), -0.02 (s, 9 Hz)。

步骤 4:

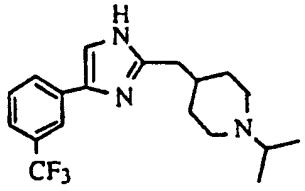
步骤 3 产物(55 mg, 0.12 mmol)与 HCl/CH_3OH 按照实施例 2 步骤 4 的方法反应获得产物(38 mg, 100%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)。MS (FAB) *m/e* 388 $(M+H)^+$。

用合适的原料以及基本相同的方法制备以下化合物:

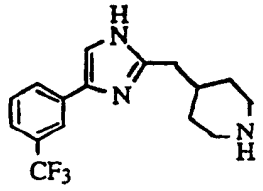


实例	R	数据
30A		MS (CI) *m/e* 450 $(M+H)^+$
30B		MS (CI) *m/e* 464 $(M+H)^+$
30C		MS (FAB) *m/e* 416 $(M+H)^+$

实施例 31



步骤 1:

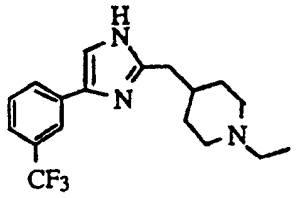


实施例 30 步骤 2 产物(177 mg, 0.40 mmol)与 5 M HCl/CH_3OH 按照实施例 2 步骤 4 的方法反应获得产物(74 ml, 60%)。MS (Cl) *m/e* 310 $(M+H)^+$。

步骤 2:

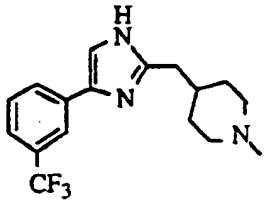
步骤 1 产物(33 mg, 0.11 mmol)与丙酮按照实施例 4 步骤 2 的类似方法进行还原烷基化反用获得产物(25 mg, 65%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.51 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.69 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.06 (d, 6H, *J*=6.6 Hz)。MS (Cl) *m/e* 352 $(M+H)^+$。

用合适的原料和方法制备以下化合物:



31A

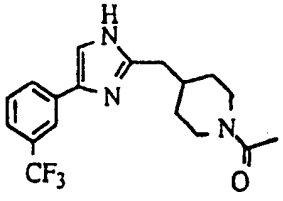
MS (Cl) *m/e* 338 $(M+H)^+$



31B

MS (FAB) *m/e* 324 $(M+H)^+$

实施例 32



实施例 31 步骤 1 产物(27 mg, 0.087 mmol)、醋酸酐(15 μl, 0.16 mmol)、Et_3N (45 μl, 0.32 mmol)和催化量 DMAP 溶于 CH_2Cl_2 (5 ml)，溶液在室温搅拌过夜。反应混合物用 CH_2Cl_2 (30 ml)稀释，用饱和 NH_4Cl (20 ml)溶液冲洗。有机层经过干燥($MgSO_4$)，过滤，然后蒸发。残余物通过PTLC (5:95 CH_3OH/CH_2Cl_2)提纯获得产物(14 mg, 46%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.65-7.50 (m, 3H), 4.51 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.35-1.10 (m, 3H)。MS (FAB) *m/e* 352 $(M+H)^+$。