

[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 03811791.6

[51] Int. Cl.

C07D 307/85 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
A61K 31/343 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 100439351C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/443 (2006.01)  
A61K 31/4525 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61K 31/551 (2006.01)  
A61P 7/02 (2006.01)

[22] 申请日 2003.3.27 [21] 申请号 03811791.6

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 28 [33] JP [31] 91686/2002  
[32] 2002. 12. 26 [33] JP [31] 376158/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/003807 2003.3.27

[87] 国际公布 WO2003/082847 日 2003.10.9

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.23

[73] 专利权人 田边三菱制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市中央区道修町 3  
丁目 2 番 10 号

[72] 发明人 川口隆行 赤塚英则 饭岛彻  
坪井康范 三井隆志 村上润

[56] 参考文献

WO 0039118 A 2000.7.6

审查员 王青华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

权利要求书 24 页 说明书 240 页

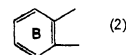
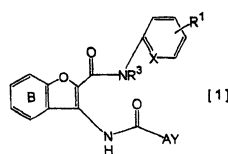
[54] 发明名称

苯并咪喃衍生物

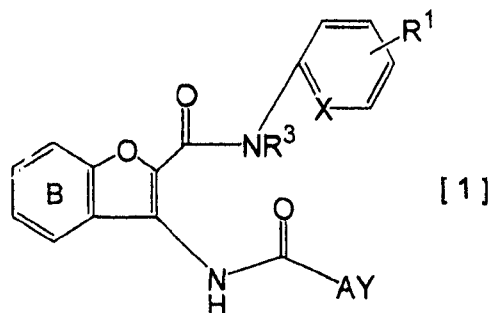
[57] 摘要

用于药物尤其是用作活化的凝血因子 X 抑制剂的苯并咪喃衍生物。它为由通式 [1] 表示的苯并咪喃衍生物或者所述衍生物的药学上可接受的盐:

[1] 其中 X 表示 -N= 或 -CH=; Y 表示任选取代的氨基、任选取代的环烷基或任选取代的饱和杂环基; A 表示单键、在链内或链的末端任选具有双键的碳链或者氧原子; R<sup>1</sup> 表示氢、卤素等; 由式 (2) 表示的环 B 表示任选取代的苯环; R<sup>3</sup> 表示氢等。



1. 一种以下式[1]的苯并呋喃衍生物或其药学上可接受的盐:



5 其中 x 为式-N=或式-CH=的基团;

Y 为

氨基, 其为未取代的或由选自以下的基团取代:

(1) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基,

(2) C<sub>1-6</sub> 烷基, 和

10 (3) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基;

C<sub>3-6</sub> 环烷基, 其为未取代的或由选自以下的基团取代:

未取代的氨基或由以下基团取代的氨基:

(1) C<sub>1-6</sub> 烷基,

(2) C<sub>3-6</sub> 环烷基,

15 (3) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基,

(4) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 1,3-二氧六环基,

(5) 由未取代的或被选自以下的基团取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基, (b) C<sub>1-6</sub> 烷酰基, (c) 由被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷酰基, 和(d) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基,

20 (6) 由氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,

(7) 由(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,

(8) 由羧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,

(9) 由未取代的或被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基甲酰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,

- (10) 由芳基取代的  $C_{1-6}$  烷基，  
 (11) 由吡啶基取代的  $C_{1-6}$  烷基，  
 (12) ( $C_{1-6}$  烷氧基) 羰基，  
 (13) 由二- $C_{1-6}$  烷基氨基取代的  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 5 (14)  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 (15) 嘧啶基，  
 (16) 由吗啉基取代的  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 (17)  $C_{1-6}$  烷基磺酰基，  
 (18) 由  $C_{1-6}$  烷基取代的氨基甲酰基，  
 10 (19) 由芳基取代的羰基，  
 (20) 由  $C_{1-6}$  烷氧基取代的  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 (21) 由  $C_{1-6}$  烷酰氧基取代的  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 (22) 由羟基取代的芳基，和  
 (23) 羟基- $C_{1-6}$  烷酰基；

15 未取代的或由氧代取代的下式的结构式的基团：



未取代的或由选自以下基团取代的  $C_{1-6}$  烷基：

- (1) 氧代吡咯烷基，和  
 (2) 氧代吗啉基，和  
 20 (3) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基：(a)  $C_{1-6}$  烷基，(b) ( $C_{1-6}$  烷氧基) 羰基，和(c)  $C_{1-6}$  烷酰基；

或饱和的 4-至 7-元杂环基，其含有 1-4 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，该杂环基是未取代的或由选自以下的基团取代：

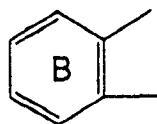
- (1)  $C_{1-6}$  烷基，  
 25 (2) 由吡啶基取代的  $C_{1-6}$  烷基，  
 (3) 由  $C_{1-6}$  烷基取代的哌啶基，

- (4) 哌啶基,
- (5) 由(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基取代的哌啶基,
- (6) 选自吡啶基、嘧啶基、4,5-二氢噁唑基和噻唑基的不饱和杂环基,
- 5 (7) C<sub>1-6</sub>烷酰基,
- (8) 由二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基取代的C<sub>1-6</sub>烷酰基,
- (9) 由吡啶基取代的羰基,
- (10) C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基,
- (11) (C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基,
- 10 (12) 由二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基取代的C<sub>1-6</sub>烷基, 和
- (13) 氧代基团;

A 为单键、在链内或链的末端没有双键或具有双键的 C<sub>1-6</sub> 碳链或者氧原子;

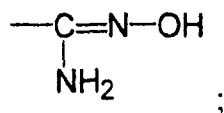
- R<sup>1</sup> 为氢原子、卤原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、氰基、未取代的氨基
- 15 或由 C<sub>1-6</sub>烷基取代的氨基;

下式的环 B 为苯环:



该苯环是未取代的或由选自以下的基团取代:

- 20 卤原子、C<sub>1-6</sub>烷基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、饱和 4-至 7-元杂环基取代的氧基、取代的羰基、氨基、硝基、氰基、4,5-二氢噁唑基或下式的基团:



和 R<sup>3</sup> 为氢原子或 C<sub>1-6</sub>烷基;

作为环 B 的取代基的 C<sub>1-6</sub>烷基为未取代的或由选自以下的基团取代:

- 25 (1) (C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基,

- (2) 羧基,
- (3) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基甲酰基: (a)  $C_{1-6}$  烷基, (b)  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, (c) 由羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基, 和(d)  $C_{1-6}$  烷氧基,
- 5 (4) 由吗啉基取代的羧基,
- (5) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的哌啶基羧基,
- (6) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的吡咯烷基羧基,
- (7) 由羟基取代的哌啶基取代的羧基, 和
- (8) 羟基;
- 10 作为环 B 的取代基的  $C_{1-6}$  烷氧基为未取代的或由选自以下的基团取代:
  - (1) 羧基,
  - (2) ( $C_{1-6}$  烷氧基) 羧基,
  - (3)  $C_{1-6}$  烷氧基,
  - 15 (4) 羟基,
  - (5) 未取代的或由 ( $C_{1-6}$  烷氧基) 羧基取代的氨基氧基,
  - (6) 由  $C_{1-6}$  烷氧基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基,
  - (7) 由吗啉基、哌啶基或吡咯烷基取代的羧基,
  - (8) 由羟基哌啶基取代的羧基,
  - 20 (9) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的哌啶基羧基,
  - (10) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的吡咯烷基羧基,
  - (11) 由  $C_{1-6}$  烷基-哌嗪基取代的羧基,
  - (12) 未取代的或由以下基团取代的氨基: (a)  $C_{1-6}$  烷基、(b) ( $C_{1-6}$  烷氧基) 羧基, 和(c)  $C_{1-6}$  烷酰基,
  - 25 (13) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基甲酰基: (a)  $C_{1-6}$  烷基, (b)  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, (c) 由羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基, 和(d) 由二- $C_{1-6}$  烷基氨基取代的  $C_{1-6}$  烷基; 和
  - (14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub> 的基团;

作为环B的取代基的饱和4-至7-元杂环基取代的氧基为由未取代的或被芳基取代的4-至7-元杂环基取代的氧基,所述杂环基含有1-4个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子;

作为环B的取代基的羰基由选自以下的基团取代:

- 5 (1) C<sub>1-6</sub> 烷氧基,
  - (2) 羟基,
  - (3) 未取代的或由以下基团取代的氨基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基, (b) C<sub>1-6</sub> 烷氧基, (c) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基, (d) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基, (e) 由未取代的或被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, (f) 由芳基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和 (g) 由
  - 10 吡啶基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
  - (4) 吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或硫代吗啉基,
  - (5) 羟基哌啶基,
  - (6) 由羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基,
  - (7) 由羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的吡咯烷基, 和
  - 15 (8) C<sub>1-6</sub> 烷基-哌嗪基;
- 作为对环B的取代基氨基为未取代的或由选自以下的基团取代:
- (1) C<sub>1-6</sub> 烷基,
  - (2) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
  - (3) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
  - 20 (4) C<sub>1-6</sub> 烷基,
  - (5) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
  - (6) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
  - (7) 由 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
  - (8) 由未取代的或被选自以下的基团取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基: (a)
  - 25 C<sub>1-6</sub> 烷基和 (b) C<sub>1-6</sub> 烷基,
  - (9) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基,
  - (10) 由芳基取代的 (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基,
  - (11) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基甲酰基,

(12) C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, 和

(13) 由吗啉基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为未取代的苯环; 和  
Y 为未取代的或由选自以下的基团取代的饱和 4-至 7-元的含有 1-4  
5 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的杂环基:

(1) C<sub>1-6</sub> 烷基,

(2) 由吡啶基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,

(3) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基,

(4) 哌啶基,

10 (5) 由(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基取代的哌啶基,

(6) 选自吡啶基、嘧啶基、4,5-二氢咪唑基和噻唑基的不饱和杂环基,

(7) C<sub>1-6</sub> 烷酰基,

(8) 由二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷酰基,

(9) 由吡啶基取代的羰基,

15 (10) C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基,

(11) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基,

(12) 由二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和

(13) 氧代基团。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为未取代的苯环; 和  
20 Y 为未取代的或由选自以下的基团取代的氨基:

(1) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基,

(2) C<sub>1-6</sub> 烷基, 和

(3) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基。

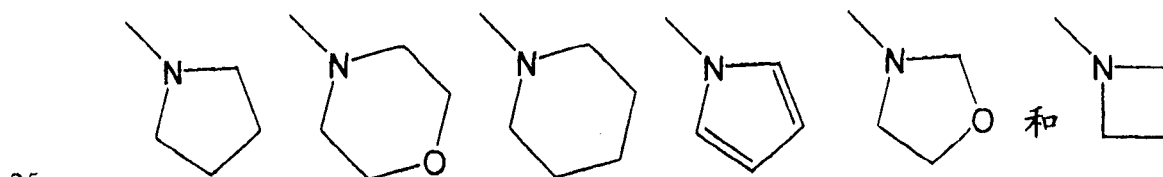
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为未取代的苯环; 和  
25 Y 为未取代的或由以下基团取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基:

A) 未取代的或由以下基团取代的氨基:

(1) C<sub>1-6</sub> 烷基,

(2) C<sub>3-6</sub> 环烷基,

- (3) 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基,
- (4) 由 C<sub>1-6</sub>烷基取代的 1,3-二氧六环基,
- (5) 由未取代的或被选自以下的基团取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基: (a) C<sub>1-6</sub>烷基, (b) C<sub>1-6</sub>烷酰基, (c) 由被 C<sub>1-6</sub>烷基取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub>烷酰基, 和(d) (C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基,
- 5 (6) 由氰基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基,
- (7) 由(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基,
- (8) 由羧基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基,
- (9) 由未取代的或被 C<sub>1-6</sub>烷基取代的氨基甲酰基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基,
- 10 (10) 由芳基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基,
- (11) 由吡啶基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基,
- (12) (C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基,
- (13) 由二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub>烷酰基,
- (14) C<sub>1-6</sub>烷酰基,
- 15 (15) 嘧啶基,
- (16) 由吗啉基取代的 C<sub>1-6</sub>烷酰基,
- (17) C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基,
- (18) 由 C<sub>1-6</sub>烷基取代的氨基甲酰基,
- (19) 由芳基取代的羰基,
- 20 (20) 由 C<sub>1-6</sub>烷氧基取代的 C<sub>1-6</sub>烷酰基,
- (21) 由 C<sub>1-6</sub>烷酰氧基取代的 C<sub>1-6</sub>烷酰基,
- (22) 由羟基取代的芳基, 和
- (23) 羟基-C<sub>1-6</sub>烷酰基;
- B) 选自下式的结构式的基团:



其为未取代的或由氧代基团取代; 或

C) 未取代的或由选自以下的基团取代的  $C_{1-6}$  烷基:

(1) 氧代吡咯烷基,

(2) 氧代吗啉基, 和

(3) 未取代的或由以下基团取代的氨基: (a)  $C_{1-6}$  烷基, (b) ( $C_{1-6}$  烷氧基)

5 羰基, 和(c)  $C_{1-6}$  烷基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中环 B 为由未取代的或被选自以下的基团取代的  $C_{1-6}$  烷基取代的苯环:

(1) ( $C_{1-6}$  烷氧基)羰基,

(2) 羧基,

10 (3) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基甲酰基: (a)  $C_{1-6}$  烷基, (b)  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, (c) 由羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基, 和(d)  $C_{1-6}$  烷氧基,

(4) 由吗啉基取代的羰基,

(5) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的哌啶基羰基,

15 (6) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的吡咯烷基羰基,

(7) 由羟基取代的哌啶基取代的羰基, 和

(8) 羟基; 和

Y 为未取代的或由选自以下的基团取代的饱和 4-至 7-元含有 1-4 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的杂环基:

20 (1)  $C_{1-6}$  烷基,

(2) 由吡啶基取代的  $C_{1-6}$  烷基,

(3) 由  $C_{1-6}$  烷基取代的哌啶基,

(4) 哌啶基,

(5) 由( $C_{1-6}$  烷氧基)羰基取代的哌啶基,

25 (6) 选自吡啶基、嘧啶基、4,5-二氢噁唑基和噻唑基的不饱和杂环基,

(7)  $C_{1-6}$  烷基,

(8) 由二- $C_{1-6}$  烷基氨基取代的  $C_{1-6}$  烷基,

(9) 由吡啶基取代的羰基,

- (10) C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基,
- (11) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基,
- (12) 由二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和
- (13) 氧代基团。

5           6. 权利要求 1 的化合物, 其中环 B 为由未取代的或被选自以下的基团取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的苯环:

- (1) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基,
- (2) 羧基,
- (3) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基甲酰基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基,
- 10 (b) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基, (c) 由羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和(d) C<sub>1-6</sub> 烷氧基,
- (4) 由吗啉基取代的羰基,
- (5) 由羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基羰基,
- (6) 由羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的吡咯烷基羰基,
- 15 (7) 由羟基取代的哌啶基取代的羰基, 和
- (8) 羟基; 和

Y 为未取代的或由选自以下的基团取代的氨基:

- (1) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基,
- (2) C<sub>1-6</sub> 烷基, 和
- 20 (3) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中环 B 为由未取代的或被选自以下的基团取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的苯环:

- (1) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基,
- (2) 羧基,
- 25 (3) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基甲酰基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (b) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基, (c) 由羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和(d) C<sub>1-6</sub> 烷氧基,
- (4) 由吗啉基取代的羰基,

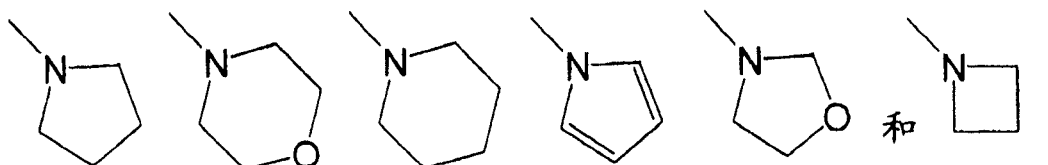
- (5) 由羟基-C<sub>1-6</sub>烷基取代的哌啶基羰基,
  - (6) 由羟基-C<sub>1-6</sub>烷基取代的吡咯烷基羰基,
  - (7) 由羟基取代的哌啶基取代的羰基, 和
  - (8) 羟基; 和
- 5 Y 为未取代的或由以下基团取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基:
- A) 未取代的或由以下基团取代的氨基:
- (1) C<sub>1-6</sub> 烷基,
  - (2) C<sub>3-6</sub> 环烷基,
  - (3) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
- 10 (4) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 1,3-二氧六环基,
- (5) 由未取代的或被选自以下的基团取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基, (b) C<sub>1-6</sub> 烷酰基, (c) 由被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷酰基, 和(d) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基,
- (6) 由氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- 15 (7) 由 (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (8) 由羧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (9) 由未取代的或被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基甲酰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (10) 由芳基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (11) 由吡啶基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- 20 (12) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基,
- (13) 由二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷酰基,
- (14) C<sub>1-6</sub> 烷酰基,
- (15) 嘧啶基,
- (16) 由吗啉基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷酰基,
- 25 (17) C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基,
- (18) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基甲酰基,
- (19) 由芳基取代的羰基,
- (20) 由 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷酰基,

(21) 由  $C_{1-6}$  烷酰氧基取代的  $C_{1-6}$  烷酰基,

(22) 由羟基取代的芳基, 和

(23) 羟基- $C_{1-6}$  烷酰基;

B) 选自下式的结构式的基团:



5

其为未取代的或由氧代基团取代; 或

C) 未取代的或由选自以下的基团取代的  $C_{1-6}$  烷基:

(1) 氧代吡咯烷基,

(2) 氧代吗啉基, 和

10 (3) 未取代的或由以下基团取代的氨基: (a)  $C_{1-6}$  烷基, (b) ( $C_{1-6}$  烷氧基) 羰基, 和(c)  $C_{1-6}$  烷酰基。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中环 B 为由未取代的或被选自以下的基团取代的  $C_{1-6}$  烷氧基取代的苯环:

(1) 羧基,

15 (2) ( $C_{1-6}$  烷氧基)羰基,

(3)  $C_{1-6}$  烷氧基,

(4) 羟基,

(5) 未取代的或由( $C_{1-6}$  烷氧基)羰基取代的氨基氧基,

(6) 由  $C_{1-6}$  烷氧基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基,

20 (7) 由吗啉基、哌啶基或吡咯烷基取代的羰基,

(8) 由羟基哌啶基取代的羰基,

(9) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的哌啶基羰基,

(10) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的吡咯烷基羰基,

(11) 由  $C_{1-6}$  烷基-哌嗪基取代的羰基,

25 (12) 未取代的或由以下基团取代的氨基: (a)  $C_{1-6}$  烷基、(b) ( $C_{1-6}$  烷

氧基)羰基, 和(c) C<sub>1-6</sub> 烷基,

(13) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基甲酰基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基, (b) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基, (c) 由羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和(d)由二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基; 和

5 (14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub> 的基团; 和

Y 为未取代的或由选自以下的基团取代的饱和 4-至 7-元含有 1-4 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的杂环基:

(1) C<sub>1-6</sub> 烷基,

(2) 由吡啶基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,

10 (3) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基,

(4) 哌啶基,

(5) 由(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基取代的哌啶基,

(6) 选自吡啶基、嘧啶基、4,5-二氢噁唑基和噻唑基的不饱和杂环基,

(7) C<sub>1-6</sub> 烷基,

15 (8) 由二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,

(9) 由吡啶基取代的羰基,

(10) C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基,

(11) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基,

(12) 由二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和

20 (13) 氧代基团。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中环 B 为由未取代的或被选自以下的基团取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的苯环:

(1) 羰基,

(2) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基,

25 (3) C<sub>1-6</sub> 烷氧基,

(4) 羟基,

(5) 未取代的或由(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基取代的氨基氧基,

(6) 由 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基,

- (7) 由吗啉基、哌啶基或吡咯烷基取代的羰基，  
 (8) 由羟基哌啶基取代的羰基，  
 (9) 由羟基-C<sub>1-6</sub>烷基取代的哌啶基羰基，  
 (10) 由羟基-C<sub>1-6</sub>烷基取代的吡咯烷基羰基，  
 5 (11) 由 C<sub>1-6</sub>烷基-哌嗪基取代的羰基，  
 (12) 未取代的或由以下基团取代的氨基：(a) C<sub>1-6</sub>烷基、(b) (C<sub>1-6</sub>烷  
 氧基)羰基，和(c) C<sub>1-6</sub>烷酰基，  
 (13) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基甲酰基：(a) C<sub>1-6</sub>烷基，  
 (b) C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基，(c) 由羟基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基，和(d)由二-C<sub>1-6</sub>  
 10 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基；和  
 (14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>的基团；和  
 Y 为未取代的或由选自以下的基团取代的氨基：  
 (1) 由 C<sub>1-6</sub>烷基取代的哌啶基，  
 (2) C<sub>1-6</sub>烷基，和  
 15 (3) (C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基。

10. 权利要求 1 的化合物，其中环 B 为由未取代的或被选自以下的  
 基团取代的 C<sub>1-6</sub>烷氧基取代的苯环：

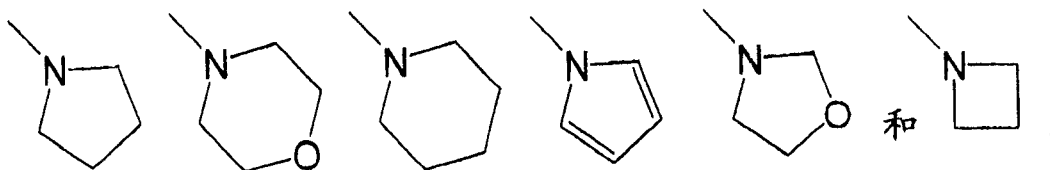
- (1) 羧基，  
 (2) (C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基，  
 20 (3) C<sub>1-6</sub>烷氧基，  
 (4) 羟基，  
 (5) 未取代的或由 (C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基取代的氨基氧基，  
 (6) 由 C<sub>1-6</sub>烷氧基取代的 C<sub>1-6</sub>烷氧基，  
 (7) 由吗啉基、哌啶基或吡咯烷基取代的羰基，  
 25 (8) 由羟基哌啶基取代的羰基，  
 (9) 由羟基-C<sub>1-6</sub>烷基取代的哌啶基羰基，  
 (10) 由羟基-C<sub>1-6</sub>烷基取代的吡咯烷基羰基，  
 (11) 由 C<sub>1-6</sub>烷基-哌嗪基取代的羰基，

- (12) 未取代的或由以下基团取代的氨基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基、(b) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基, 和(c) C<sub>1-6</sub> 烷酰基,
- (13) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基甲酰基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基、(b) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基, (c) 由羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和(d)由二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基; 和
- (14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub> 的基团; 和
- Y 为未取代的或由以下基团取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基:
- A) 未取代的或由以下基团取代的氨基:
- (1) C<sub>1-6</sub> 烷基,
- 10 (2) C<sub>3-6</sub> 环烷基,
- (3) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (4) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 1,3-二氧六环基,
- (5) 由未取代的或被选自以下的基团取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基, (b) C<sub>1-6</sub> 烷酰基, (c) 由被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷酰基, 和(d) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基,
- 15 (6) 由氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (7) 由 (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (8) 由羧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (9) 由未取代的或被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基甲酰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- 20 (10) 由芳基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (11) 由吡啶基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (12) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基,
- (13) 由二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷酰基,
- (14) C<sub>1-6</sub> 烷酰基,
- 25 (15) 嘧啶基,
- (16) 由吗啉基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷酰基,
- (17) C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基,
- (18) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基甲酰基,

- (19) 由芳基取代的羰基，  
 (20) 由  $C_{1-6}$  烷氧基取代的  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 (21) 由  $C_{1-6}$  烷酰氧基取代的  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 (22) 由羟基取代的芳基，和

5 (23) 羟基- $C_{1-6}$  烷酰基；

B) 选自下式的结构式的基团：



其为未取代的或由氧代基团取代；或

C) 未取代的或由选自以下的基团取代的  $C_{1-6}$  烷基：

- 10 (1) 氧代吡咯烷基，  
 (2) 氧代吗啉基，和  
 (3) 未取代的或由以下基团取代的氨基：(a)  $C_{1-6}$  烷基，(b) ( $C_{1-6}$  烷氧基) 羰基，和(c)  $C_{1-6}$  烷酰基。

11. 权利要求 1 的化合物，其中环 B 为由被选自以下的基团取代  
 15 的羰基取代的苯环：

- (1)  $C_{1-6}$  烷氧基，  
 (2) 羟基，  
 (3) 未取代的或由以下基团取代的氨基：(a)  $C_{1-6}$  烷基，(b)  $C_{1-6}$  烷氧基，  
 (c)  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基，(d) 羟基- $C_{1-6}$  烷基，(e) 由未取代的或被  $C_{1-6}$   
 20 烷基取代的氨基取代的  $C_{1-6}$  烷基，(f) 由芳基取代的  $C_{1-6}$  烷基，和(g) 由  
 吡啶基取代的  $C_{1-6}$  烷基，  
 (4) 吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或硫代吗啉基，  
 (5) 羟基哌啶基，  
 (6) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的哌啶基，  
 25 (7) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的吡咯烷基，和  
 (8)  $C_{1-6}$  烷基-哌嗪基；和

Y 为未取代的或由选自以下的基团取代的含有 1-4 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的饱和 4-至 7-元杂环基:

- (1) C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (2) 由吡啶基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- 5 (3) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基,
- (4) 哌啶基,
- (5) 由 (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基取代的哌啶基,
- (6) 选自吡啶基、嘧啶基、4,5-二氢咪唑基和噻唑基的不饱和杂环基,
- (7) C<sub>1-6</sub> 烷酰基,
- 10 (8) 由二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷酰基,
- (9) 由吡啶基取代的羰基,
- (10) C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基,
- (11) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基,
- (12) 由二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和
- 15 (13) 氧代基团。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中环 B 为由被选自以下的基团取代的羰基取代的苯环:

- (1) C<sub>1-6</sub> 烷氧基,
- (2) 羟基,
- 20 (3) 未取代的或由以下基团取代的氨基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基, (b) C<sub>1-6</sub> 烷氧基, (c) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基, (d) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基, (e) 由未取代的或被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, (f) 由芳基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和 (g) 由吡啶基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (4) 吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或硫代吗啉基,
- 25 (5) 羟基哌啶基,
- (6) 由羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基,
- (7) 由羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的吡咯烷基, 和
- (8) C<sub>1-6</sub> 烷基-哌嗪基; 和

Y 为未取代的或由选自以下的基团取代的氨基:

- (1) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基,
- (2) C<sub>1-6</sub> 烷基, 和
- (3) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基。

5        13. 权利要求 1 的化合物, 其中环 B 为由被选自以下的基团取代的羰基取代的苯环:

- (1) C<sub>1-6</sub> 烷氧基,
- (2) 羟基,
- (3) 未取代的或由以下基团取代的氨基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基, (b) C<sub>1-6</sub> 烷氧基,
- 10 (c) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基, (d) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基, (e) 由未取代的或被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, (f) 由芳基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和 (g) 由吡啶基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (4) 吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或硫代吗啉基,
- (5) 羟基哌啶基,
- 15 (6) 由羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基,
- (7) 由羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的吡咯烷基, 和
- (8) C<sub>1-6</sub> 烷基-哌嗪基; 和

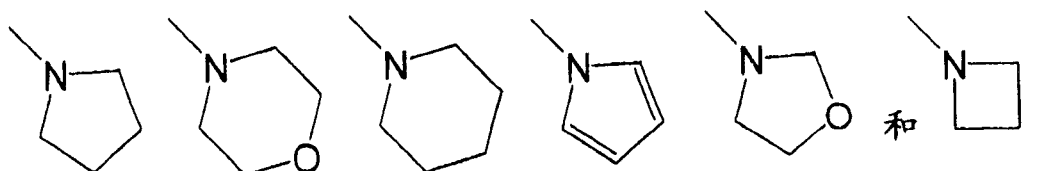
Y 为未取代的或由以下基团取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基:

A) 未取代的或由以下基团取代的氨基:

- 20 (1) C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (2) C<sub>3-6</sub> 环烷基,
- (3) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (4) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 1,3-二氧六环基,
- (5) 由未取代的或被选自以下的基团取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基: (a)
- 25 C<sub>1-6</sub> 烷基, (b) C<sub>1-6</sub> 烷酰基, (c) 由被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷酰基, 和 (d) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基,
- (6) 由氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (7) 由(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,

- (8) 由羧基取代的  $C_{1-6}$  烷基，  
 (9) 由未取代的或被  $C_{1-6}$  烷基取代的氨基甲酰基取代的  $C_{1-6}$  烷基，  
 (10) 由芳基取代的  $C_{1-6}$  烷基，  
 (11) 由吡啶基取代的  $C_{1-6}$  烷基，  
 5 (12) ( $C_{1-6}$  烷氧基)羰基，  
 (13) 由二- $C_{1-6}$  烷基氨基取代的  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 (14)  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 (15) 嘧啶基，  
 (16) 由吗啉基取代的  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 10 (17)  $C_{1-6}$  烷基磺酰基，  
 (18) 由  $C_{1-6}$  烷基取代的氨基甲酰基，  
 (19) 由芳基取代的羰基，  
 (20) 由  $C_{1-6}$  烷氧基取代的  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 (21) 由  $C_{1-6}$  烷酰氧基取代的  $C_{1-6}$  烷酰基，  
 15 (22) 由羟基取代的芳基，和  
 (23) 羟基- $C_{1-6}$  烷酰基；

B) 选自下式的结构式的基团：



其为未取代的或由氧代基团取代；或

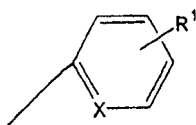
- 20 C) 未取代的或由选自以下的基团取代的  $C_{1-6}$  烷基：  
 (1) 氧代吡咯烷基，  
 (2) 氧代吗啉基，和  
 (3) 未取代的或由以下基团取代的氨基：(a)  $C_{1-6}$  烷基，(b) ( $C_{1-6}$  烷氧基)羰基，和(c)  $C_{1-6}$  烷酰基。

- 25 14. 权利要求 1、2、5、8 和 11 中任何一项的化合物，其中所述

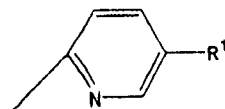
饱和杂环为含有 1-4 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的饱和 4-至 7-元杂环基。

15. 权利要求 1、2、5、8 和 11 中任何一项的化合物，其中所述饱和杂环基为咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、高哌啶基、吡咯烷基、噁唑烷基或 1,3-二氧六环基。

16. 权利要求 1 的化合物，其中下式的基团：

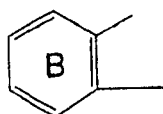


为下式的基团：

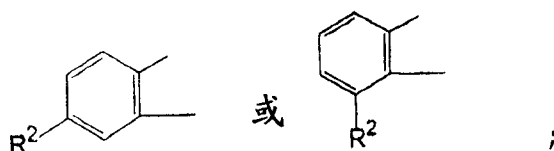


10

而下式的基团：



为下式的基团：



15 R<sup>1</sup> 为卤原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基；

R<sup>2</sup> 为选自以下的基团：

A) 氢原子，

B) 未取代的或由选自以下的基团取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基：

(1) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基) 羰基，

20 (2) 羧基，

(3) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基甲酰基：(a) C<sub>1-6</sub> 烷基，

(b) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基，(c) 由羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基，和(d) C<sub>1-6</sub> 烷氧

- 基,
- (4) 由吗啉基取代的羰基,
- (5) 由羟基-C<sub>1-6</sub>烷基取代的哌啶基羰基,
- (6) 由羟基-C<sub>1-6</sub>烷基取代的吡咯烷基羰基,
- 5 (7) 由羟基取代的哌啶基取代的羰基, 和
- (8) 羟基;
- C) 未取代的或由选自以下的基团取代的 C<sub>1-6</sub>烷氧基:
- (1) 羧基,
- (2) (C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基,
- 10 (3) C<sub>1-6</sub>烷氧基,
- (4) 羟基,
- (5) 未取代的或由(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基取代的氨基氧基,
- (6) 由 C<sub>1-6</sub>烷氧基取代的 C<sub>1-6</sub>烷氧基,
- (7) 由吗啉基、哌啶基或吡咯烷基取代的羰基,
- 15 (8) 由羟基哌啶基取代的羰基,
- (9) 由羟基-C<sub>1-6</sub>烷基取代的哌啶基羰基,
- (10) 由羟基-C<sub>1-6</sub>烷基取代的吡咯烷基羰基,
- (11) 由 C<sub>1-6</sub>烷基-哌嗪基取代的羰基,
- (12) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基: (a) C<sub>1-6</sub>烷基、(b) (C<sub>1-6</sub>
- 20 烷氧基)羰基, 和(c) C<sub>1-6</sub>烷酰基,
- (13) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基甲酰基: (a) C<sub>1-6</sub>烷基,
- (b) C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基, (c) 由羟基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基, 和(d)由二-C<sub>1-6</sub>
- 烷基氨基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基; 和
- (14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>的基团; 或
- 25 D) 由选自以下的基团取代的羰基:
- (1) C<sub>1-6</sub>烷氧基,
- (2) 羟基,
- (3) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基: (a) C<sub>1-6</sub>烷基, (b) C<sub>1-6</sub>

烷氧基, (c)  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, (d) 羟基- $C_{1-6}$  烷基, (e) 由未取代的或被  $C_{1-6}$  烷基取代的氨基取代的  $C_{1-6}$  烷基, (f) 由芳基取代的  $C_{1-6}$  烷基, 和(g) 由吡啶基取代的  $C_{1-6}$  烷基,

(4) 吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或硫代吗啉基,

5 (5) 羟基哌啶基,

(6) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的哌啶基,

(7) 由羟基- $C_{1-6}$  烷基取代的吡咯烷基, 和

(8)  $C_{1-6}$  烷基-哌嗪基;

A 为单键; 和

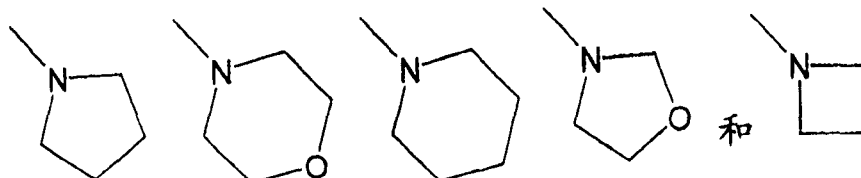
10  $R^3$  为氢原子。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中 Y 为选自以下的基团:

(1) 由  $C_{1-6}$  烷基取代的哌啶基,

(2) 由未取代的或被选自以下的基团取代的氨基取代的  $C_{3-6}$  环烷基: (a)  $C_{1-6}$  烷基、(b) ( $C_{1-6}$  烷氧基)羰基, 和(c)  $C_{1-6}$  烷酰基,

15 (3) 由选自下式的结构式的基团取代的  $C_{3-6}$  环烷基:



其为未取代的或由氧代基团取代,

(4) 由未取代的或被选自以下的基团取代的氨基取代的  $C_{1-6}$  烷基取代的氨基取代的  $C_{3-6}$  环烷基: (a)  $C_{1-6}$  烷酰基和(b) ( $C_{1-6}$  烷氧基)羰基, 和

20 (5) 由未取代的或被  $C_{1-6}$  烷基取代的氨基取代的  $C_{1-6}$  烷基取代的  $C_{3-6}$  环烷基; 和

$R^2$  为选自以下的基团:

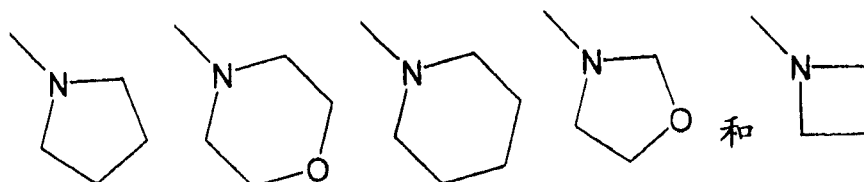
(1) 氢原子,

(2) 氰基,

25 (3) 未取代的或由  $C_{1-6}$  烷基取代的氨基,

- (4) 羟基,
- (5) C<sub>1-6</sub> 烷氧基,
- (6) 由 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基,
- (7) 由羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基,
- 5 (8) 由未取代的或被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基,
- (9) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基,
- (10) 羧基,
- (11) 未取代的或由选自以下的基团取代的氨基羰基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基, 和  
(b) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
- 10 (12) 吗啉基羰基、吡咯烷基羰基、哌啶基羰基或硫代吗啉基羰基,
- (13) 由羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基羰基或由羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的吡咯烷基羰基,
- (14) C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (15) 由(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- 15 (16) 羧基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (17) 由未取代的或被选自以下的基团取代的氨基甲酰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基和(b) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (18) 由吗啉基羰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (19) 由被羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的哌啶基羰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 或由被羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基取代的吡咯烷基羰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 或
- 20 (20) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基。

18. 权利要求 16 的化合物, 其中 Y 为由选自下式的结构式的基团取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基:



- 25 其为未取代的或由氧代基团取代, 或者由未取代的或被选自以下的基

团取代的氨基取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基和(b) C<sub>1-6</sub> 烷酰基; 和 R<sup>2</sup> 为选自以下的基团:

- (1) 氢原子,
- (2) 氨基-取代的羰基, 它是未取代的或由选自以下的基团取代: (a) C<sub>1-6</sub> 5 烷基和(b) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基;
- (3) (C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基,
- (4) 吗啉基羰基、吡咯烷基羰基、哌啶基羰基或硫代吗啉基羰基,
- (5) 由 C<sub>1-6</sub> 烷基-取代的氨基甲酰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (6) 羧基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
- 10 (7) 由吗啉基羰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 和
- (8) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基。

19. 权利要求 16 的化合物, 其中 Y 为由氧代吡咯烷基取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基、由氧代吗啉基取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基或由未取代的或被选自以下的基团取代的氨基取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基: (a) C<sub>1-6</sub> 烷基和(b) C<sub>1-6</sub> 烷酰基;

15 和

R<sup>2</sup> 为选自以下的基团:

- (1) 氢原子,
- (2) 羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
- (3) 羧基-C<sub>1-6</sub> 烷基,
- 20 (4) 由 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 或
- (5) 由选自以下的基团取代的羰基: (a) 未取代的或由 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的氨基和(b) 吗啉基。

20. 权利要求 16 的化合物, 其中 Y 为选自以下的基团:

- (1) 由具有 1-3 个碳原子的烷基取代的氨基取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基,
- 25 (2) 由具有 1-2 个碳原子的烷酰基取代的氨基取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基,
- (3) 由未取代的或被氧代基团取代的吡咯烷-1-基取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基,
- (4) 由未取代的或被氧代基团取代的哌啶-1-基取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基,
- (5) 由未取代的或被氧代基团取代的吗啉-4-基取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基,

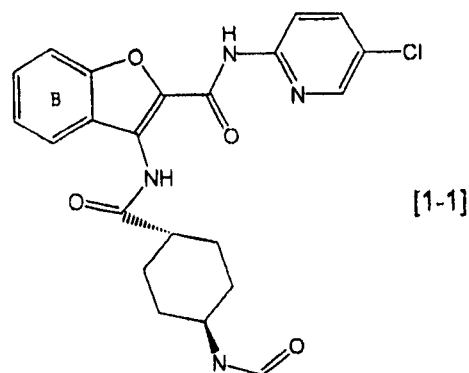
(6) 由具有 1-3 个碳原子的烷基取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基, 或

(7) 由具有 1-2 个碳原子的烷酰基取代的氨基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基。

5 21. 一种选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

1. 反式-5-二甲基氨基羰基-3-[4-(N-甲酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;
2. 反式-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-(2-羟基乙基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;
3. 反式-5-(吗啉-4-基羰基)-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺; 和
4. 反式-3-(4-二甲基氨基环己基羰基氨基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺。

22. 一种具有式[1-1]的结构苯并呋喃衍生物或其药学上可接受的盐:



其中的符号与权利要求 1 中的定义相同。

10 23. 一种药用组合物, 它包含作为活性成分的权利要求 1-22 中任何一项的化合物或其药学上可接受的盐。

24. 以上权利要求 1-22 中任何一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患有血栓形成的患者的药物中的用途。

## 苯并咪喃衍生物

### 5 技术领域

本发明涉及用作药物，特别是用作活化的凝血因子 X 的抑制剂的苯并咪喃衍生物或其药学上可接受的盐。

### 发明背景

10 近年来，随着生活习惯的西方化和人口的老齡化，血栓栓塞疾病例如心肌梗塞形成、脑梗塞和外周动脉血栓形成逐年增加，并且治疗它们的社会意义已经变得越来越大。

在血栓栓塞疾病的疗法中，抗凝血疗法，以及溶解纤维蛋白疗法和抗血小板疗法加入到(takes part in)医学疗法中用于治疗 and 预防血栓形成(Sogorinsho 41:2141-2145, 1989)。特别是在预防血栓形成中，对长期给药持续的安全性和可靠的及适当的呈现的抗凝血活性是必要的。一种香豆素衍生物，尤其是华法林钾，作为唯一可得到的口服抗凝血药在全世界已被经常使用。然而，由于因作用机制引起的特性，它需要长的时间才能显示出药物效力并且具有非常长的血液半衰期，尽管表现药物效力的浓度范围相对窄并且在个体间也显示显著的差异。因为这些原因，抗凝血能力很难被控制(Journal of Clinical Pharmacology, 1992, 第 32 卷, 第 196-209 页; NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 1991, 第 324 卷, 第 26 期, 第 1865-1875 页)。另外，可存在药物副反应例如出血、噁心、呕吐、腹泻、脱发等风险，因此，它们的临床应用非常困难，因而需要开发有用的和易于控制使用(handle)的抗凝血药。

25 另外，增强血液凝固能力是显著引起非稳定性心绞痛、脑梗塞、脑动脉栓塞、心肌梗塞、肺梗塞、肺栓塞、伯格氏病、深度静脉血

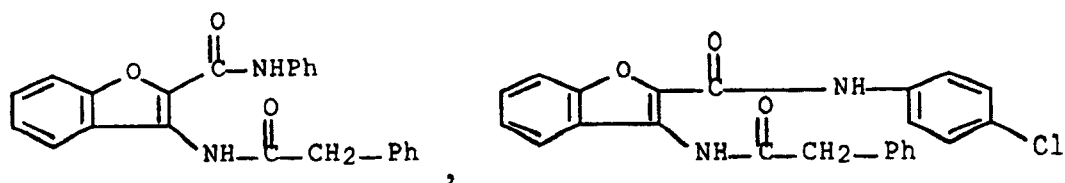
栓形成、弥漫性血管内凝血、人造心脏瓣膜置换后的血栓形成、体外循环期间血液循环重建和血栓形成后再阻塞等的因素之一。因此，需要显示良好剂量应答和较低的出血风险、伴随很少的副作用并可在口服给药后发挥充分效果的出色的抗凝血药(Thrombosis Research, 5 1992, 第 68 卷, 第 507-512 页)。凝血酶不仅参与血纤蛋白原转变为血纤蛋白, 后者为凝血级联的最后阶段, 而且也深入参与血小板的激活和聚集(Matsuo, O., “t-PA and Pro-UK”, Gakusaikikaku, 1986, 第 5-40 页), 并且它们的抑制剂作为新药开发的目标一直是抗凝血药研究的核心。然而, 凝血酶抑制剂口服给药时显示低的生物利用度并且也存在关于安全性的缺点, 例如作为副作用之一的出血倾向 10 (Biomedica Biochimica Acta, 1985, 第 44 卷, 第 1201-1210 页), 迄今, 还没有能够口服给药的凝血酶抑制剂上市。

活化的凝血因子 X 是位于外源性和内源性凝血级联系统反应两者的常见途径的位置中的关键酶。Xa 因子位于凝血级联系统中的凝血酶上游。因此, 抑制 Xa 因子在抑制凝血系统中可能比抑制凝血酶 15 更为有效和更有特异性(Thrombosis Research, 1980, 第 19 卷, 第 339-349 页)。

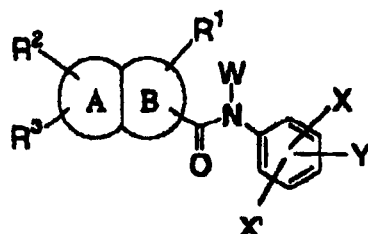
因此, 在活化的凝血因子 X 抑制剂当中, 后者抑制凝血因子 Xa 并显示独特的酶选择性和高生物利用度, 与现有的抗凝血药相比较, 20 它被期望在长时间内控制其抗凝血活性, 因而在口服给药时可表现优越的治疗作用。因此, 开发可口服给予的新的活化的凝血因子 X 抑制剂(FXa 抑制剂)已成为迫切的需要。

具有活化的凝血因子 X 抑制作用的已知化合物的实例包括用于预防或者治疗血栓形成的硫代苯甲酰胺化合物(WO99/42439)。

25 下面的苯并咪唑化合物也是已知的(Indian Journal of Hetero Cyclic Chemistry, 1994, 第 3 卷, 第 3247-3252 页), 但所述文献未提及化合物对活化的凝血因子 X 的抑制作用。



下式稠合的双环酰胺化合物也是已知的:



其具有抑制激活的淋巴细胞生长的活性并且用作预防或者治疗自身  
 5 免疫性疾病的药物(WO 02/12189)。WO 02/12189 也未提及对活化的  
 凝血因子 X 的抑制作用。在小册子(pamphlet)中已公开具有吡啶和咪  
 喃的稠合环的化合物, 环上的酰胺和氨基甲酰基被二取代; 然而,  
 所述化合物在氨基甲酰基的氮原子上全都具有苯环, 所述苯环由 X  
 和 Y 同时取代。

10

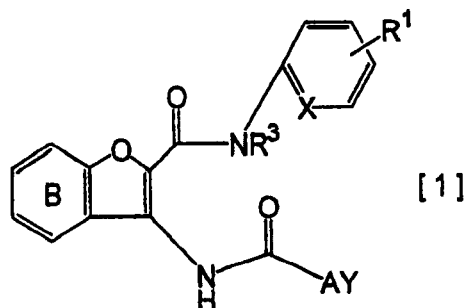
### 发明公开

本发明提供对活化的凝血因子 X 具有优越的抑制作用的新的苯  
 并咪喃衍生物或其药学上可接受的盐。

本发明已深入研究并且发现下式的苯并咪喃衍生物对活化的凝  
 15 血因子 X 具有优越的抑制作用并已完成本发明。

即本发明如下:

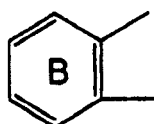
(i) 以下式[1]的苯并咪喃衍生物或其药学上可接受的盐:



其中 x 为式-N=或式-CH=的基团;

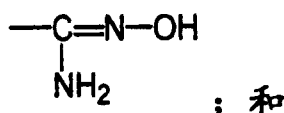
Y 为任选取代的氨基、任选取代的环烷基或任选取代的饱和杂环基；  
 A 为单键、在链内或链的末端任选具有双键的碳链或者氧原子；  
 $R^1$  为氢原子、卤原子、低级烷基、低级烷氧基、氰基或由低级烷基任选取代的氨基；

5 下式的环 B 为任选取代的苯环：



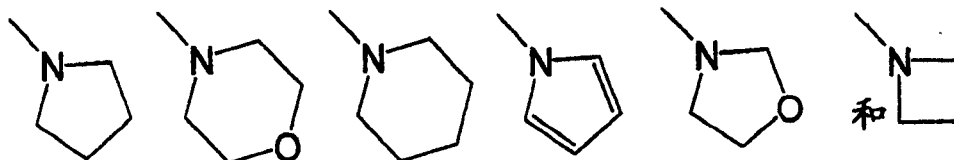
和  $R^3$  为氢原子或低级烷基。

(ii) 根据(i)的化合物，其中环 B 为由独立选自以下的基团任选取代的苯环：卤原子、任选取代的低级烷基、羟基、任选取代的低级烷氧基、由任选取代的饱和杂环基取代的氧基、取代的羰基、任选取代的氨基、硝基、氰基、4,5-二氢噁唑基或下式的基团



对于 Y，“任选取代的环烷基”为由选自任选取代的氨基、任选取代的选自下式的结构式的基团和任选取代的低级烷基的基团任选取代的环烷基：

15



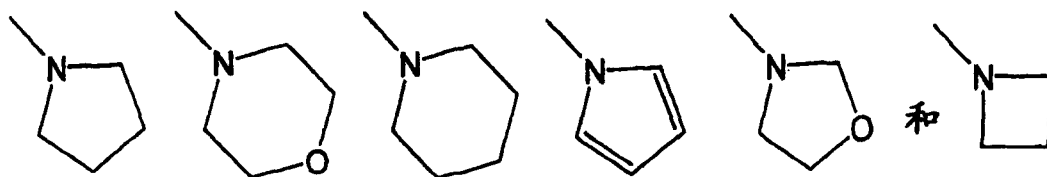
(iii) 根据(ii)的化合物，其中对于 Y 而言，“任选取代的饱和杂环基”为由选自以下的基团任选取代的饱和杂环基：

- (1) 低级烷基，
- 20 (2) 由吡啶基取代的低级烷基，
- (3) 由低级烷基取代的哌啶基，
- (4) 哌啶基，
- (5) 由低级烷氧基羰基取代的哌啶基，
- (6) 选自吡啶基、嘧啶基、4,5-二氢噁唑基和噻唑基的不饱和杂环基，

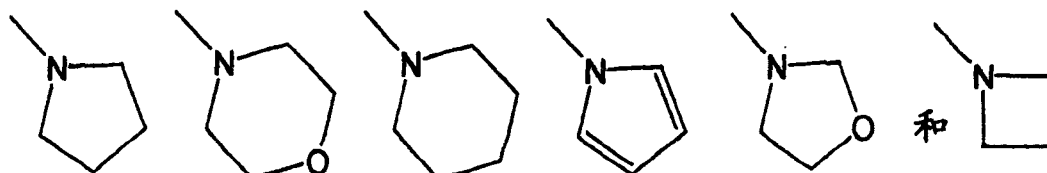
- (7) 低级烷基酰基，  
(8) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷基酰基，  
(9) 由吡啶基取代的羰基，  
(10) 低级烷基磺酰基，  
5 (11) 低级烷氧基羰基，  
(12) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷基，和  
(13) 氧代基团；  
对于 Y，“任选取代的氨基”为由选自以下的基团任选取代的氨基：  
(1) 由低级烷基取代的哌啶基，  
10 (2) 低级烷基，和  
(3) 低级烷氧基羰基；  
对 Y 的作为环烷基上的取代基的“任选取代的氨基”为由选自以下的  
基团任选取代的氨基：  
(1) 低级烷基，  
15 (2) 环烷基，  
(3) 羟基-低级烷基，  
(4) 由低级烷基取代的 1,3-二氧六环基，  
(5) 由被选自以下的基团任选取代的氨基取代的低级烷基：(a) 低级  
烷基，(b) 低级烷基酰基，(c) 由被低级烷基取代的氨基取代的低级烷  
20 酰基，(d) 低级烷氧基羰基，  
(6) 由氰基取代的低级烷基，  
(7) 由低级烷氧基羰基取代的低级烷基，  
(8) 由羰基取代的低级烷基，  
(9) 由被低级烷基任选取代的氨基甲酰基取代的低级烷基，  
25 (10) 由芳基取代的低级烷基，  
(11) 由吡啶基取代的低级烷基，  
(12) 低级烷氧基羰基，  
(13) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷基酰基，

- (14) 低级烷基酰基,  
 (15) 嘧啶基,  
 (16) 由吗啉基取代的低级烷基酰基,  
 (17) 低级烷基磺酰基,  
 5 (18) 由低级烷基取代的氨基甲酰基,  
 (19) 由芳基取代的羰基,  
 (20) 由低级烷氧基取代的低级烷基酰基,  
 (21) 由低级烷酰氧基取代的低级烷基酰基,  
 (22) 由羟基取代的芳基, 和  
 10 (23) 羟基-低级烷基酰基;

对 Y 的作为环烷基上的取代基的“任选取代的选自下式的结构式的基团”



为选自下式的基团:



其由氧代基团任选取代;

对 Y 的作为环烷基上的取代基的“任选取代的低级烷基”为由选自以下的基团任选取代的低级烷基:

- (1) 氧代吡咯烷基,  
 20 (2) 氧代吗啉基, 和  
 (3) 由选自以下的基团任选取代的氨基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基羰基, 和(c) 低级烷基酰基;

作为对环 B 的取代基的“任选取代的低级烷基”为由选自以下的基团任选取代的低级烷基:

- (1) 低级烷氧基羰基,
- (2) 羧基,
- (3) 由选自以下的基团任选取代的氨基甲酰基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基-低级烷基, (c) 由羟基取代的低级烷基, 和(d) 低级烷氧基,
- 5 (4) 由吗啉基取代的羰基,
- (5) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基,
- (6) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基羰基,
- (7) 由羟基取代的哌啶基取代的羰基, 和
- (8) 羟基;
- 10 作为对环B的取代基的“任选取代的低级烷氧基”为由选自以下的基团任选取代的低级烷氧基:
  - (1) 羧基,
  - (2) 低级烷氧基羰基,
  - (3) 低级烷氧基,
  - 15 (4) 羟基,
  - (5) 由低级烷氧基羰基任选取代的氨基氧基,
  - (6) 由低级烷氧基取代的低级烷氧基,
  - (7) 由吗啉基、哌啶基或吡咯烷基取代的羰基,
  - (8) 由羟基哌啶基取代的羰基,
  - 20 (9) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基,
  - (10) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基羰基,
  - (11) 由低级烷基-哌嗪基取代的羰基,
  - (12) 由以下基团任选取代的氨基: (a) 低级烷基、(b) 低级烷氧基羰基, 和(c) 低级烷酰基,
  - 25 (13) 由选自以下的基团任选取代的氨基甲酰基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基-低级烷基, (c) 由羟基取代的低级烷基, 和(d) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷基; 和
  - (14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>的基团;

作为对环B的取代基的“由任选取代的饱和杂环基取代的氧基”为  
由被芳基任选取代的杂环基取代的氧基；

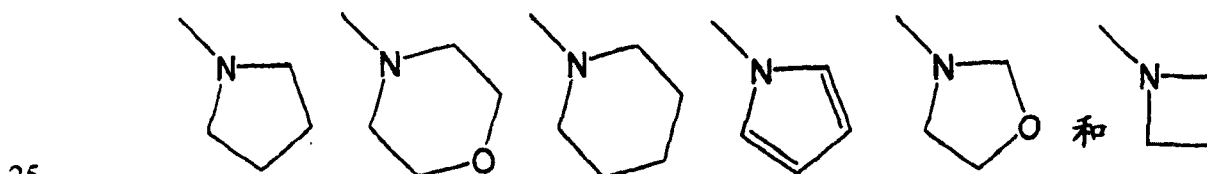
作为对环B的取代基的“取代的羰基”为由选自以下的基团取代的  
羰基：

- 5 (1) 低级烷氧基，  
(2) 羟基，  
(3) 由以下基团任选取代的氨基：(a) 低级烷基，(b) 低级烷氧基，(c)  
低级烷氧基-低级烷基，(d) 羟基-低级烷基，(e) 由被低级烷基任选取  
10 代的氨基取代的低级烷基，(f) 由芳基取代的低级烷基，和(g) 由吡  
啶基取代的低级烷基，  
(4) 吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或硫代吗啉基，  
(5) 羟基哌啶基，  
(6) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基，  
(7) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基，和  
15 (8) 低级烷基-哌嗪基；  
作为对环B的取代基的“任选取代的氨基”为由选自以下的基团任  
选取代的氨基：  
(1) 低级烷基，  
(2) 低级烷氧基-低级烷基，  
20 (3) 羟基-低级烷基，  
(4) 低级烷酰基，  
(5) 低级烷氧基-低级烷酰基，  
(6) 羟基-低级烷酰基，  
(7) 由低级烷酰氧基取代的低级烷酰基，  
25 (8) 由被选自以下的基团任选取代的氨基取代的低级烷酰基：(a) 低  
级烷基和(b) 低级烷酰基，  
(9) 低级烷氧基羰基，  
(10) 由芳基取代的低级烷氧基羰基，

- (11) 由低级烷基取代的氨基甲酰基，  
(12) 低级烷基磺酰基，和  
(13) 由吗啉基取代的低级烷基磺酰基。
- (iv) 根据(iii)的化合物，其中 B 为未取代的苯环；和  
5 Y 为选自以下的基团任选取代的饱和杂环基：  
(1) 低级烷基，  
(2) 由吡啶基取代的低级烷基，  
(3) 由低级烷基取代的哌啶基，  
(4) 哌啶基，  
10 (5) 由低级烷氧基羰基取代的哌啶基，  
(6) 选自吡啶基、嘧啶基、4,5-二氢噁唑基和噻唑基的不饱和杂环基，  
(7) 低级烷酰基，  
(8) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷酰基，  
(9) 由吡啶基取代的羰基，  
15 (10) 低级烷基磺酰基，  
(11) 低级烷氧基羰基，  
(12) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷基，和  
(13) 氧代基团。
- (v) 根据(iii)的化合物，其中 B 为未取代的苯环；和  
20 Y 为选自以下的基团任选取代的氨基：  
(1) 由低级烷基取代的哌啶基，  
(2) 低级烷基，和  
(3) 低级烷氧基羰基。
- (vi) 根据(iii)的化合物，其中 B 为未取代的苯环；和  
25 Y 为由以下基团任选取代的环烷基：  
A) 由以下基团任选取代的氨基：  
(1) 低级烷基，  
(2) 环烷基，

- (3) 羟基-低级烷基,  
 (4) 由低级烷基取代的 1,3-二氧六环基,  
 (5) 由被选自以下的基团任选取代的氨基取代的低级烷基: (a) 低级  
 5 烷基, (b) 低级烷酰基, (c) 由被低级烷基取代的氨基取代的低级烷  
 酰基, 和(d) 低级烷氧基羰基,  
 (6) 由氰基取代的低级烷基,  
 (7) 由低级烷氧基羰基取代的低级烷基,  
 (8) 由羧基取代的低级烷基,  
 (9) 由被低级烷基任选取代的氨基甲酰基取代的低级烷基,  
 10 (10) 由芳基取代的低级烷基,  
 (11) 由吡啶基取代的低级烷基,  
 (12) 低级烷氧基羰基,  
 (13) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷酰基,  
 (14) 低级烷酰基,  
 15 (15) 嘧啶基,  
 (16) 由吗啉基取代的低级烷酰基,  
 (17) 低级烷基磺酰基,  
 (18) 由低级烷基取代的氨基甲酰基,  
 (19) 由芳基取代的羰基,  
 20 (20) 由低级烷氧基取代的低级烷酰基,  
 (21) 由低级烷酰氧基取代的低级烷酰基,  
 (22) 由羟基取代的芳基, 和  
 (23) 羟基-低级烷酰基;

B) 选自下式的结构式的基团:



其由氧代基团任选取代; 或

C) 由选自以下的基团任选取代的低级烷基:

(1) 氧代吡咯烷基,

(2) 氧代吗啉基, 和

5 (3) 由以下基团任选取代的氨基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基羰基, 和(c) 低级烷酰基。

(vii) 根据(iii)的化合物, 其中环 B 为由被选自以下的基团任选取代的低级烷基取代的苯环:

(1) 低级烷氧基羰基,

(2) 羧基,

10 (3) 由选自以下的基团任选取代的氨基甲酰基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基-低级烷基, (c) 由羟基取代的低级烷基, 和(d) 低级烷氧基, (4) 由吗啉基取代的羰基,

(5) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基,

(6) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基羰基,

15 (7) 由羟基取代的哌啶基取代的羰基, 和

(8) 羟基; 和

Y 为由选自以下的基团任选取代的饱和杂环基:

(1) 低级烷基,

(2) 由吡啶基取代的低级烷基,

20 (3) 由低级烷基取代的哌啶基,

(4) 哌啶基,

(5) 由低级烷氧基羰基取代的哌啶基,

(6) 选自吡啶基、嘧啶基、4,5-二氢咪唑基和噻唑基的不饱和杂环基,

(7) 低级烷酰基,

25 (8) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷酰基,

(9) 由吡啶基取代的羰基,

(10) 低级烷基磺酰基,

(11) 低级烷氧基羰基,

(12) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷基, 和

(13) 氧代基团。

(viii) 根据(iii)的化合物, 其中环 B 为由被选自以下的基团任选取代的低级烷基取代的苯环:

- 5 (1) 低级烷氧基羰基,  
(2) 羧基,  
(3) 由选自以下的基团任选取代的氨基甲酰基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基-低级烷基, (c) 由羟基取代的低级烷基, 和(d) 低级烷氧基,  
(4) 由吗啉基取代的羰基,
- 10 (5) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基,  
(6) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基羰基,  
(7) 由羟基取代的哌啶基取代的羰基, 和  
(8) 羟基; 和

Y 为由选自以下的基团任选取代的氨基:

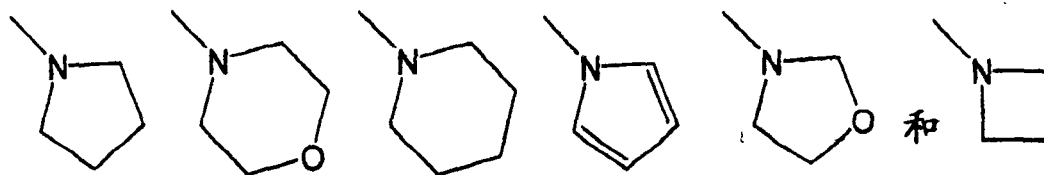
- 15 (1) 由低级烷基取代的哌啶基,  
(2) 低级烷基, 和  
(3) 低级烷氧基羰基。  
(ix) 根据(iii)的化合物, 其中环 B 为由被选自以下的基团任选取代的低级烷基取代的苯环:
- 20 (1) 低级烷氧基羰基,  
(2) 羧基,  
(3) 由选自以下的基团任选取代的氨基甲酰基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基-低级烷基, (c) 由羟基取代的低级烷基, 和(d) 低级烷氧基,  
(4) 由吗啉基取代的羰基,
- 25 (5) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基,  
(6) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基羰基,  
(7) 由羟基取代的哌啶基取代的羰基, 和  
(8) 羟基; 和

Y 为由以下基团任选取代的环烷基:

A) 由以下基团任选取代的氨基:

- (1) 低级烷基,
- (2) 环烷基,
- 5 (3) 羟基-低级烷基,
- (4) 由低级烷基取代的 1,3-二氧六环基,
- (5) 由被选自以下的基团任选取代的氨基取代的低级烷基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷酰基, (c) 由被低级烷基取代的氨基取代的低级烷酰基, 和(d) 低级烷氧基羰基,
- 10 (6) 由氰基取代的低级烷基,
- (7) 由低级烷氧基羰基取代的低级烷基,
- (8) 由羧基取代的低级烷基,
- (9) 由被低级烷基任选取代的氨基甲酰基取代的低级烷基,
- (10) 由芳基取代的低级烷基,
- 15 (11) 由吡啶基取代的低级烷基,
- (12) 低级烷氧基羰基,
- (13) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷酰基,
- (14) 低级烷酰基,
- (15) 噻啶基,
- 20 (16) 由吗啉基取代的低级烷酰基,
- (17) 低级烷基磺酰基,
- (18) 由低级烷基取代的氨基甲酰基,
- (19) 由芳基取代的羰基,
- (20) 由低级烷氧基取代的低级烷酰基,
- 25 (21) 由低级烷酰氧基取代的低级烷酰基,
- (22) 由羟基取代的芳基, 和
- (23) 羟基-低级烷酰基;

B) 选自下式的结构式的基团:



其由氧代基团任选取代；或

C) 由选自以下的基团任选取代的低级烷基：

- 5 (1) 氧代吡咯烷基，  
 (2) 氧代吗啉基，和  
 (3) 由以下基团任选取代的氨基：(a) 低级烷基，(b) 低级烷氧基羰基，  
 和(c) 低级烷酰基。
- (x) 根据(iii)的化合物，其中环B为由被选自以下的基团任选取代的  
 低级烷氧基取代的苯环：
- 10 (1) 羧基，  
 (2) 低级烷氧基羰基，  
 (3) 低级烷氧基，  
 (4) 羟基，  
 (5) 由低级烷氧基羰基任选取代的氨基氧基，
- 15 (6) 由低级烷氧基取代的低级烷氧基，  
 (7) 由吗啉基、哌啶基或吡咯烷基取代的羰基，  
 (8) 由羟基哌啶基取代的羰基，  
 (9) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基，  
 (10) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基羰基，
- 20 (11) 由低级烷基-哌嗪基取代的羰基，  
 (12) 由以下基团任选取代的氨基：(a) 低级烷基、(b) 低级烷氧基羰  
 基，和(c) 低级烷酰基，  
 (13) 由选自以下的基团任选取代的氨基甲酰基：(a) 低级烷基，(b) 低  
 级烷氧基-低级烷基，(c) 由羟基取代的低级烷基，和(d)由二-低级烷  
 基氨基取代的低级烷基；和
- 25 (14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>的基团；和

Y 为由选自以下的基团任选取代的饱和杂环基:

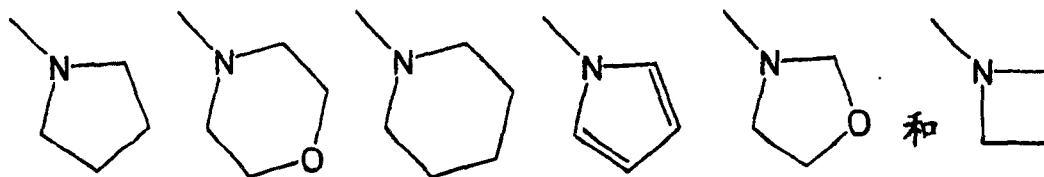
- (1) 低级烷基,
  - (2) 由吡啶基取代的低级烷基,
  - (3) 由低级烷基取代的哌啶基,
  - 5 (4) 哌啶基,
  - (5) 由低级烷氧基羰基取代的哌啶基,
  - (6) 选自吡啶基、嘧啶基、4,5-二氢咪唑基和噻唑基的不饱和杂环基,
  - (7) 低级烷基酰基,
  - (8) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷基酰基,
  - 10 (9) 由吡啶基取代的羰基,
  - (10) 低级烷基磺酰基,
  - (11) 低级烷氧基羰基,
  - (12) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷基, 和
  - (13) 氧代基团。
- 15 (xi) 根据(iii)的化合物, 其中环 B 为由被选自以下的基团任选取代的低级烷氧基取代的苯环:
- (1) 羧基,
  - (2) 低级烷氧基羰基,
  - (3) 低级烷氧基,
  - 20 (4) 羟基,
  - (5) 由低级烷氧基羰基任选取代的氨基氧基,
  - (6) 由低级烷氧基取代的低级烷氧基,
  - (7) 由吗啉基、哌啶基或吡咯烷基取代的羰基,
  - (8) 由羟基哌啶基取代的羰基,
  - 25 (9) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基,
  - (10) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基羰基,
  - (11) 由低级烷基-哌嗪基取代的羰基,
  - (12) 由以下基团任选取代的氨基: (a) 低级烷基、(b) 低级烷氧基羰基

- 基, 和(c) 低级烷基酰基,
- (13) 由选自以下的基团任选取代的氨基甲酰基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基-低级烷基, (c) 由羟基取代的低级烷基, 和(d)由二-低级烷基氨基取代的低级烷基; 和
- 5 (14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>的基团; 和  
Y 为由选自以下的基团任选取代的氨基:
- (1) 由低级烷基取代的哌啶基,  
(2) 低级烷基, 和  
(3) 低级烷氧基羰基。
- 10 (xii) 根据(iii)的化合物, 其中环B为由被选自以下的基团任选取代的低级烷氧基取代的苯环:
- (1) 羧基,  
(2) 低级烷氧基羰基,  
(3) 低级烷氧基,  
15 (4) 羟基,  
(5) 由低级烷氧基羰基任选取代的氨基氧基,  
(6) 由低级烷氧基取代的低级烷氧基,  
(7) 由吗啉基、哌啶基或吡咯烷基取代的羰基,  
(8) 由羟基哌啶基取代的羰基,  
20 (9) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基,  
(10) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基羰基,  
(11) 由低级烷基-哌嗪基取代的羰基,  
(12) 由以下基团任选取代的氨基: (a) 低级烷基、(b) 低级烷氧基羰基, 和(c) 低级烷基酰基,
- 25 (13) 由选自以下的基团任选取代的氨基甲酰基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基-低级烷基, (c) 由羟基取代的低级烷基, 和(d)由二-低级烷基氨基取代的低级烷基; 和
- (14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>的基团; 和

Y 为由以下基团任选取代的环烷基:

A) 由以下基团任选取代的氨基:

- (1) 低级烷基,
  - (2) 环烷基,
  - 5 (3) 羟基-低级烷基,
  - (4) 由低级烷基取代的 1,3-二氧六环基,
  - (5) 由被选自以下的基团任选取代的氨基取代的低级烷基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷酰基, (c) 由被低级烷基取代的氨基取代的低级烷酰基, 和(d) 低级烷氧基羰基,
  - 10 (6) 由氰基取代的低级烷基,
  - (7) 由低级烷氧基羰基取代的低级烷基,
  - (8) 由羧基取代的低级烷基,
  - (9) 由被低级烷基任选取代的氨基甲酰基取代的低级烷基,
  - (10) 由芳基取代的低级烷基,
  - 15 (11) 由吡啶基取代的低级烷基,
  - (12) 低级烷氧基羰基,
  - (13) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷酰基,
  - (14) 低级烷酰基,
  - (15) 噻啶基,
  - 20 (16) 由吗啉基取代的低级烷酰基,
  - (17) 低级烷基磺酰基,
  - (18) 由低级烷基取代的氨基甲酰基,
  - (19) 由芳基取代的羰基,
  - (20) 由低级烷氧基取代的低级烷酰基,
  - 25 (21) 由低级烷酰氧基取代的低级烷酰基,
  - (22) 由羟基取代的芳基, 和
  - (23) 羟基-低级烷酰基;
- B) 选自下式的结构式的基团:



其由氧代基团任选取代；或

C) 由选自以下的基团任选取代的低级烷基：

(1) 氧代吡咯烷基，

5 (2) 氧代吗啉基，和

(3) 由以下基团任选取代的氨基：(a) 低级烷基，(b) 低级烷氧基羰基，和(c) 低级烷酰基。

(xiii) 根据(iii)的化合物，其中环B为由被选自以下的基团取代的羰基取代的苯环：

10 (1) 低级烷氧基，

(2) 羟基，

(3) 由以下基团任选取代的氨基：(a) 低级烷基，(b) 低级烷氧基，(c) 低级烷氧基-低级烷基，(d) 羟基-低级烷基，(e) 由被低级烷基任选取代的氨基取代的低级烷基，(f) 由芳基取代的低级烷基，和(g) 由吡

15 啉基取代的低级烷基，

(4) 吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或硫代吗啉基，

(5) 羟基哌啶基，

(6) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基，

(7) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基，和

20 (8) 低级烷基-哌嗪基；和

Y为由选自以下基团任选取代的饱和杂环基：

(1) 低级烷基，

(2) 由吡啶基取代的低级烷基，

(3) 由低级烷基取代的哌啶基，

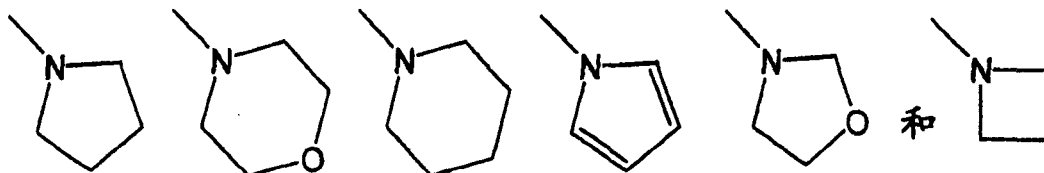
25 (4) 哌啶基，

(5) 由低级烷氧基羰基取代的哌啶基，

- (6) 选自吡啶基、嘧啶基、4,5-二氢噁唑基和噻唑基的不饱和杂环基，
- (7) 低级烷基酰基，
- (8) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷基酰基，
- (9) 由吡啶基取代的羰基，
- 5 (10) 低级烷基磺酰基，
- (11) 低级烷氧基羰基，
- (12) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷基，和
- (13) 氧代基团。
- (xiv) 根据(iii)的化合物，其中环B为由被选自以下的基团取代的羰基取代的苯环：
- 10 (1) 低级烷氧基，
- (2) 羟基，
- (3) 由以下基团任选取代的氨基：(a) 低级烷基，(b) 低级烷氧基，(c) 低级烷氧基-低级烷基，(d) 羟基-低级烷基，(e) 由被低级烷基任选取
- 15 代的氨基取代的低级烷基，(f) 由芳基取代的低级烷基，和(g) 由吡啶基取代的低级烷基，
- (4) 吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或硫代吗啉基，
- (5) 羟基哌啶基，
- (6) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基，
- 20 (7) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基，和
- (8) 低级烷基-哌嗪基；和
- Y为由选自以下的基团任选取代的氨基：
- (1) 由低级烷基取代的哌啶基，
- (2) 低级烷基，和
- 25 (3) 低级烷氧基羰基。
- (xv) 根据(iii)的化合物，其中环B为由被选自以下的基团取代的羰基取代的苯环：
- (1) 低级烷氧基，

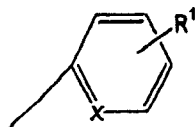
- (2) 羟基,
- (3) 由以下基团任选取代的氨基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基, (c) 低级烷氧基-低级烷基, (d) 羟基-低级烷基, (e) 由被低级烷基任选取代的氨基取代的低级烷基, (f) 由芳基取代的低级烷基, 和(g) 由吡啶基取代的低级烷基,
- 5 (4) 吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或硫代吗啉基,
- (5) 羟基哌啶基,
- (6) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基,
- (7) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基, 和
- 10 (8) 低级烷基-哌嗪基; 和
- Y 为由以下基团任选取代的环烷基:
- A) 由以下基团任选取代的氨基:
- (1) 低级烷基,
- (2) 环烷基,
- 15 (3) 羟基-低级烷基,
- (4) 由低级烷基取代的 1,3-二氧六环基,
- (5) 由被选自以下的基团任选取代的氨基取代的低级烷基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷酰基, (c) 由被低级烷基取代的氨基取代的低级烷酰基, 和(d) 低级烷氧基羰基,
- 20 (6) 由氰基取代的低级烷基,
- (7) 由低级烷氧基羰基取代的低级烷基,
- (8) 由羧基取代的低级烷基,
- (9) 由被低级烷基任选取代的氨基甲酰基取代的低级烷基,
- (10) 由芳基取代的低级烷基,
- 25 (11) 由吡啶基取代的低级烷基,
- (12) 低级烷氧基羰基,
- (13) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷酰基,
- (14) 低级烷酰基,

- (15) 嘧啶基,  
 (16) 由吗啉基取代的低级烷基酰基,  
 (17) 低级烷基磺酰基,  
 (18) 由低级烷基取代的氨基甲酰基,  
 5 (19) 由芳基取代的羧基,  
 (20) 由低级烷氧基取代的低级烷基酰基,  
 (21) 由低级烷基氧基取代的低级烷基酰基,  
 (22) 由羟基取代的芳基, 和  
 (23) 羟基-低级烷基酰基;  
 10 B) 选自下式的结构式的基团:

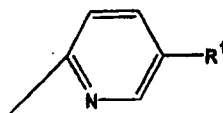


其由氧代基团任选取代; 或

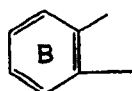
- C) 由选自以下的基团任选取代的低级烷基:  
 (1) 氧代吡咯烷基,  
 15 (2) 氧代吗啉基, 和  
 (3) 由以下基团任选取代的氨基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基羰基, 和(c) 低级烷基酰基。  
 (xvi) 根据(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(vii)、(x)或(xiii)的化合物, 其中饱和杂环为含有 1-4 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的饱和  
 20 4-至 7-元杂环基。  
 (xvii) 根据(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(vii)、(x)或(xiii)的化合物, 其中饱和杂环基为咪唑烷基、吡唑烷基(piperazolidinyl)、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、高哌啶基、吡咯烷基、噁唑烷基或 1,3-二氧六环基。  
 25 (xviii) 根据(iii)的化合物, 其中下式的基团:



为下式的基团:

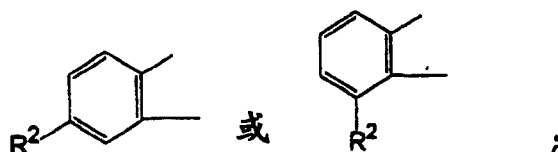


且下式的基团:



5

为下式的基团:



$R^1$  为卤原子或低级烷基;

$R^2$  为选自以下的基团:

10

A) 氢原子,

B) 由选自以下的基团任选取代的低级烷基:

(1) 低级烷氧基羰基,

(2) 羧基,

(3) 由选自以下的基团任选取代的氨基甲酰基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基-低级烷基, (c) 由羟基取代的低级烷基, 和 (d) 低级烷氧基,

15

(4) 由吗啉基取代的羰基,

(5) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基,

(6) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基羰基,

(7) 由羟基取代的哌啶基取代的羰基, 和

20

(8) 羟基;

C) 由选自以下的基团任选取代的低级烷氧基:

(1) 羧基,

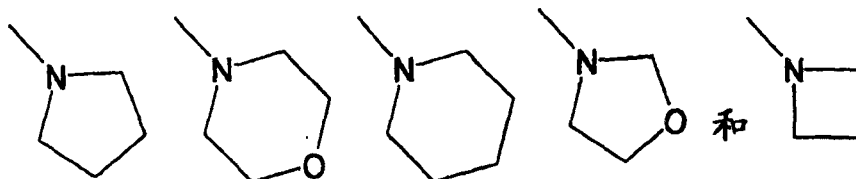
(2) 低级烷氧基羰基,

- (3) 低级烷氧基,
- (4) 羟基,
- (5) 由低级烷氧基羰基任选取代的氨基氧基,
- (6) 由低级烷氧基取代的低级烷氧基,
- 5 (7) 由吗啉基、哌啶基或吡咯烷基取代的羰基,
- (8) 由羟基哌啶基取代的羰基,
- (9) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基,
- (10) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基羰基,
- (11) 由低级烷基-哌嗪基取代的羰基,
- 10 (12) 由选自以下的基团任选取代的氨基: (a) 低级烷基、(b) 低级烷氧基羰基, 和(c) 低级烷酰基,
- (13) 由选自以下的基团任选取代的氨基甲酰基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基-低级烷基, (c) 由羟基取代的低级烷基, 和(d) 由二-低级烷基氨基取代的低级烷基; 和
- 15 (14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>的基团; 或
- D) 由选自以下的基团取代的羰基:
- (1) 低级烷氧基,
- (2) 羟基,
- (3) 由选自以下的基团任选取代的氨基: (a) 低级烷基, (b) 低级烷氧基,
- 20 (c) 低级烷氧基-低级烷基, (d) 羟基-低级烷基, (e) 由被低级烷基任选取代的氨基取代的低级烷基, (f) 由芳基取代的低级烷基, 和(g) 由吡啶基取代的低级烷基,
- (4) 吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或硫代吗啉基,
- (5) 羟基哌啶基,
- 25 (6) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基,
- (7) 由羟基-低级烷基取代的吡咯烷基, 和
- (8) 低级烷基-哌嗪基;
- A 为单键; 和

$R^3$  为氢原子。

(xix) 根据(xviii)的化合物, 其中 Y 为选自以下的基团:

- (1) 由低级烷基取代的哌啶基,
- (2) 由被选自以下的基团任选取代的氨基取代的环烷基: (a) 低级烷基、(b) 低级烷氧基羰基, 和(c) 低级烷酰基,
- 5 (3) 由选自下式的结构式的基团取代的环烷基:



其由氧代基团任选取代,

- (4) 由被选自以下的基团任选取代的氨基取代的低级烷基取代的氨基取代的环烷基: (a) 低级烷酰基, 和(b) 低级烷氧基羰基, 和
- 10 (5) 由被低级烷基任选取代的氨基取代的低级烷基取代的环烷基; 和  $R^2$  为选自以下的基团:
  - (1) 氢原子,
  - (2) 氰基,
  - 15 (3) 由低级烷基任选取代的氨基,
  - (4) 羟基,
  - (5) 低级烷氧基,
  - (6) 由低级烷氧基取代的低级烷氧基,
  - (7) 由羟基取代的低级烷氧基,
  - 20 (8) 由被低级烷基任选取代的氨基取代的低级烷氧基,
  - (9) 低级烷氧基羰基,
  - (10) 羧基,
  - (11) 由选自以下的基团任选取代的氨基羰基: (a) 低级烷基, 和(b) 羟基-低级烷基,
  - 25 (12) 吗啉基羰基、吡咯烷基羰基、哌啶基羰基或硫代吗啉基羰基,
  - (13) 由羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基或由羟基-低级烷基取代的吡

咯烷基羰基,

(14) 低级烷基,

(15) 由低级烷氧基羰基取代的低级烷基,

(16) 羧基-低级烷基,

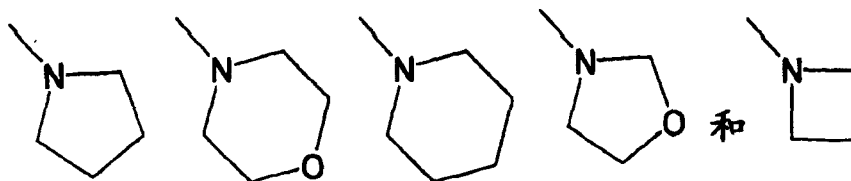
5 (17) 由被选自以下的基团任选取代的氨基甲酰基取代的低级烷基: (a) 低级烷基, 和(b) 羟基-低级烷基,

(18) 由吗啉基羰基取代的低级烷基,

(19) 由被羟基-低级烷基取代的哌啶基羰基取代的低级烷基, 或由被羟基-低级烷基取代的吡咯烷基羰基取代的低级烷基, 或

10 (20) 羟基-低级烷基。

(xx) 根据(xviii)的化合物, 其中 Y 为由选自下式的结构式的基团取代的环烷基:



其由氧代基团任选取代, 或者由被选自以下的基团任选取代的氨基

15 取代的环烷基: (a) 低级烷基和(b) 低级烷酰基; 和

$R^2$  为选自以下的基团:

(1) 氢原子,

(2) 氨基-取代的羰基, 其由选自以下的基团任选取代: (a) 低级烷基和(b) 低级烷氧基-低级烷基;

20 (3) 低级烷氧基羰基,

(4) 吗啉基羰基、吡咯烷基羰基、哌啶基羰基或硫代吗啉基羰基,

(5) 由低级烷基取代的氨基甲酰基取代的低级烷基,

(6) 羧基-低级烷基,

(7) 由吗啉基羰基取代的低级烷基, 和

25 (8) 羟基-低级烷基。

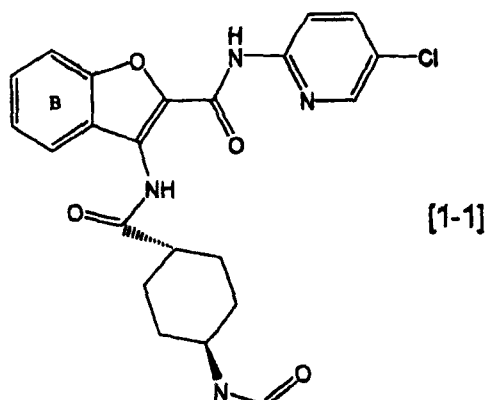
(xxi) 根据(xviii)的化合物, 其中 Y 为由氧代吡咯烷基取代的环烷基、

由氧代吗啉基取代的环烷基或由被选自以下的基团任选取代的氨基取代的环烷基：(a) 低级烷基，和(b) 低级烷基；和

R<sup>2</sup>为选自以下的基团：

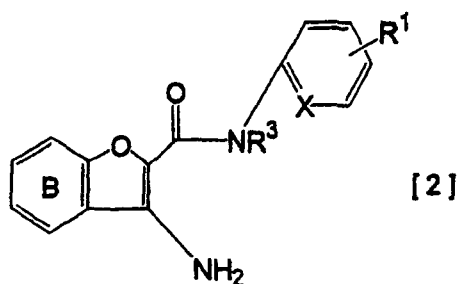
- (1) 氢原子，
- 5 (2) 羟基-低级烷基，
- (3) 羧基-低级烷基，
- (4) 由低级烷氧基取代的低级烷氧基，或
- (5) 由选自以下的基团取代的羰基：(a) 由低级烷基任选取代的氨基和(b) 吗啉基。
- 10 (xxii) 根据(xviii)的化合物，其中 Y 为选自以下的基团：
  - (1) 由被具有 1-3 个碳原子的低级烷基取代的氨基取代的环烷基，
  - (2) 由被具有 1-2 个碳原子的低级烷基取代的氨基取代的环烷基，
  - (3) 由被氧代基团任选取代的吡咯烷-1-基取代的环烷基，
  - (4) 由被氧代基团任选取代的哌啶-1-基取代的环烷基，
  - 15 (5) 由被氧代基团任选取代的吗啉-4-基取代的环烷基，
  - (6) 由被具有 1-3 个碳原子的低级烷基取代的氨基取代的低级烷基取代的环烷基，或
  - (7) 由被具有 1-2 个碳原子的低级烷基取代的氨基取代的低级烷基取代的环烷基。
- 20 (xxiii) 一种选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：
  1. 反式-5-二甲基氨基羰基-3-[4-(N-甲酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺；
  2. 反式-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-(2-羟基乙基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺；
  3. 反式-5-(吗啉-4-基羰基)-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺；和
  4. 反式-3-(4-二甲基氨基环己基羰基氨基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺。

(xxiv) 一种具有式[1-1]的部分结构的苯并呋喃衍生物或其药学上可接受的盐:



其中符号与以上定义相同。

5 (xxv) 一种式[2]的苯并呋喃衍生物或其盐:



其中符号与以上定义相同。

(xxvi) 一种药用组合物, 组合物包含作为活性成分的以上(i)-(xxiv)中任何一项的化合物或其药学上可接受的盐。

10 (xxvii) 一种治疗血栓形成的方法, 方法包括给予有此需要的患者有效量的以上(i)-(xxiv)中任何一项的化合物或其药学上可接受的盐。

(xxviii) 以上(i)-(xxiv)中任何一项的化合物或其药学上可接受的盐在治疗患有血栓形成的患者中的用途。

15 (xxix) 一种基本上不引起磷脂代谢障碍(phospholipidosis)的治疗血栓形成的药物, 药物包含作为活性成分显示分布体积为 0.1-3.0 L/kg 并且具有 100 nM 或更低的  $IC_{50}$  值的 FXa 抑制作用的因子 Xa (FXa) 抑制剂。

(xxx) 一种基本上没有肝细胞毒性的治疗血栓形成的药物, 药物包含作为活性成分显示分布体积为 0.1-3.0 L/kg 或更低并且具有 100 nM

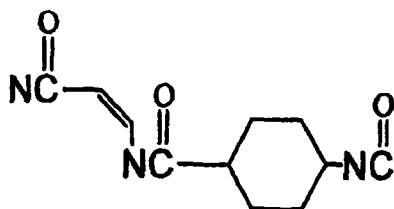
或更低的  $IC_{50}$  值的 FXa 抑制作用的 FXa 抑制剂。

(xxxix) 一种基本上不引起磷脂代谢障碍的用于口服给予治疗血栓形成的药物，药物包含作为活性成分的显示分布体积为 0.1-3.0 L/kg 并具有 100 nM 或更低的  $IC_{50}$  值的 FXa 抑制作用的因子 Xa (FXa) 抑制剂。

5 (xxxii) 一种基本上没有肝细胞毒性的用于口服给予治疗血栓形成的药物，药物包含作为活性成分的显示分布体积为 0.1-3.0 L/kg 或更低并且具有 100 nM 或更低的  $IC_{50}$  值的 FXa 抑制作用的 FXa 抑制剂。

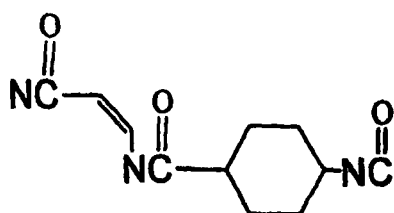
(xxxiii) 一种基本上不引起磷脂代谢障碍的治疗血栓形成的药物，药物包含作为活性成分的 FXa 抑制剂，所述 FXa 抑制剂具有下式的部分结构：

10



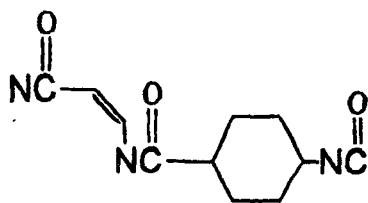
并且显示分布体积为 0.1-3.0 L/kg 并且具有 100 nM 或更低的  $IC_{50}$  值的 FXa 抑制作用。

15 (xxxiv) 一种基本上没有肝细胞毒性的治疗血栓形成的药物，所述药物包含作为活性成分的 FXa 抑制剂，所述 FXa 抑制剂具有下式的部分结构：



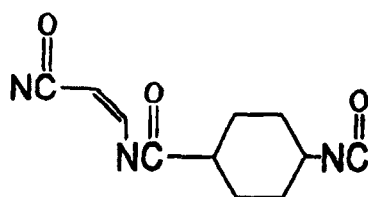
并且显示分布体积为 0.1-3.0 L/kg 和具有 100 nM 或更低的  $IC_{50}$  值的 FXa 抑制作用。

20 (xxxv) 一种用于口服给予治疗血栓形成的药物，所述药物基本上不引起磷脂代谢障碍并且包含作为活性成分的 FXa 抑制剂，所述 FXa 抑制剂具有下式的部分结构：



并且显示分布体积为 0.1-3.0 L/kg 和具有 100 nM 或更低的  $IC_{50}$  值的 FXa 抑制作用。

- 5 (xxxvi) 一种基本上没有肝细胞毒性的用于口服给予治疗血栓形成的药物，所述药物包含作为活性成分的 FXa 抑制剂，所述 FXa 抑制剂具有下式的部分结构：



并且显示分布体积为 0.1-3.0 L/kg 和具有 100 nM 或更低的  $IC_{50}$  值的 FXa 抑制作用。

10

### 实施本发明的最佳模式

在下文中将详细描述本发明的化合物[1]。

除非另外指明，于在此描述的结构式的定义中使用的术语“低级”意指具有 1-6 个碳原子的直形或分支的碳链。

- 15 因此，“低级烷基”的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、
- 20 1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基等。在它们中，具有 1-4 个碳原子的烷基为优选，并且甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基尤其优选。

术语“低级烷氧基”意指其中氧原子结合于以上提及的烷基的

取代基。在它们中，具有 1-4 个碳原子的烷氧基为优选，并且尤其优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

5 “在链中或在链的末端任选具有双键的碳链”的实例包括“低级亚烷基”、“低级亚链烯基”和“低级链烯基亚基(alkenylidene group)”。

“低级亚烷基”的实例包括具有 1-6 个碳原子的直链或支链亚烷基，尤其是亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、1,5-亚戊基、1,6-亚己基等。在它们中，具有 1-5 个碳原子的亚烷基为优选。

10 “低级亚链烯基(alkenylene)”的实例包括具有 2-6 个碳原子的直链或支链亚链烯基，尤其是亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基等。在它们中，具有 2-5 个碳原子的亚链烯基为优选。

“低级链烯基亚基(alkenylidene)”的实例包括具有 2-6 个碳原子的链烯基亚基，尤其是乙烯基亚基(vinylidene)、丙烯基亚基(propenylidene)、丁烯基亚基(butenylidene)、戊烯基亚基(pentenylidene)等。

“低级烷酰基”的实例包括通过从低级羧酸的羧基除去“OH”基团形成的烷酰基，尤其是甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基等。

20 “饱和杂环基”意指含有 1-4 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的饱和杂环基，优选为含有 1-4 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 4-至 7-元杂环基。稠合杂环被包括在内。具体的实例包括咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、高哌啶基、吡咯烷基、噁唑烷基、1,3-二氧六环基等。以上所有的杂环基中，哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基和吡咯烷基为优选。

25 “不饱和杂环基”意指含有 1-4 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的不饱和杂环基，优选为含有 1-4 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 4-至 7-元杂环基。稠合杂环被包括在内。

具体的实例包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、4,5-二氢噁唑基、噻唑基、异噻唑基等。以上所有的不饱和杂环基中，吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噁唑基、4,5-二氢噁唑基和噻唑基为优选。

5 “卤原子”的实例包括氟、氯、溴或碘原子。以上所有的卤原子中，氟、氯或溴原子为优选。

术语“环烷基”意指环状低级烷基，优选为环己基。

术语“芳基”意指苯基或萘基，优选为苯基。

当A和Y通过双键连接时，符号“Y”指相应的二价基团。

10 化合物[1]的药学上可接受的盐包括与无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的盐；与有机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸等形成的盐；与酸性氨基酸例如天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐；与金属例如钠、钾、镁、  
15 钙、铝等形成的盐；与有机碱例如甲胺、乙胺、乙醇胺等形成的盐或与碱性氨基酸例如赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。

本发明的化合物[1]可以季铵盐的形式存在并且这样的季铵盐落入本发明化合物[1]的范围内。

20 另外，本发明的化合物[1]包括分子内盐、水合物、溶剂合物或结晶多形现象等。

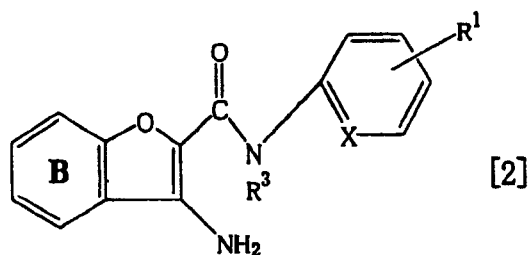
此外，当化合物[1]具有双键时，它可以几何异构体(顺式、反式)的形式存在，当化合物[1]具有不饱和键例如羰基时，它可以互变异构体的形式存在，当化合物[1]具有不对称碳原子时，它可以作为光学异构体存在并且本发明包括这些异构体和它们的混合物。

25 另外，本发明的化合物[1]包括如以上提及的化合物的前药。前药的实例包括通过用常规保护基团保护以上化合物的官能团例如氨基或羧基制备的那些前药。

通过以下方法可制备本发明的化合物。

**[方法 A]**

在本发明的化合物[1]当中，通过使式[2]的氨基化合物：



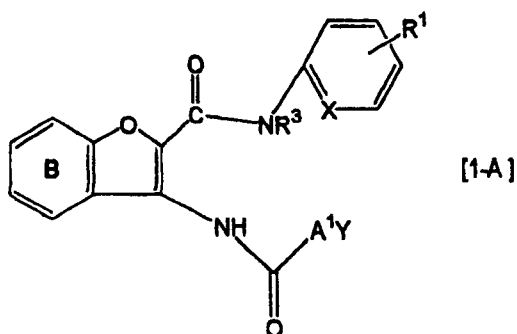
其中符号与以上定义相同，

5 与式[3-A]的羧酸化合物或者它的羧基的活性衍生物反应：



其中符号与以上定义相同，

可制备其中 A 为单键或在链中或者在链的末端任选具有双键的碳链的化合物，即式[1-A]的化合物：



10

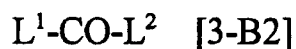
其中 A<sup>1</sup> 为单键或在链中或者在链的末端任选具有双键的碳链，并且其它的符号与以上定义相同。

**[方法 B]**

15 在本发明的化合物[1]当中，通过使以上的化合物[2]与式[3-B1]的化合物：



其中符号与以上定义相同，和式[3-B2]的化合物反应：

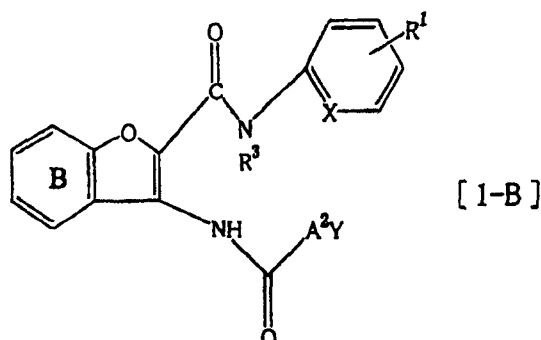


20

其中 L<sup>1</sup> 和 L<sup>2</sup> 为相同或不同的并且每一个为离去基团，

可制备其中 A 为氧原子，或者 A 为单键，并且 Y 为任选取代的氨基

的化合物，即式[1-B]的化合物：



其中  $A^2$  为氧原子并且其它的符号与以上定义相同，或者其中  $A^2$  为单键并且其它的符号与以上定义相同。

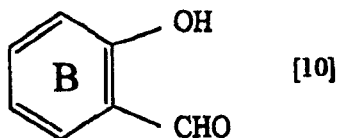
- 5 如果必要，经烷基化、还原性烷基化、酰胺化、磺酰基-酰胺化、脒基-醚化、芳基化、还原、脱烷基化、水解、季铵化(quaternary amination)、甲酰化、吡咯基化、氨基或羧基的保护和脱保护等，通过相互转化，其中残基 Y 和/或生成的化合物[1-A]或者[1-B]的环 B 的取代基( $R^2$ )被充分地转化为化合物[1]，也可制备化合物[1]。

10

#### 起始原料的制备方法：化合物[2]的制备

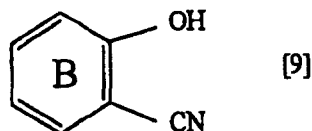
通过包括以下的方法可以制备化合物[2]：

将以下式[10]的化合物的醛基转化为氰基，



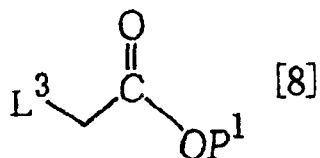
15 其中符号与以上定义相同，

得到式[9]的化合物：

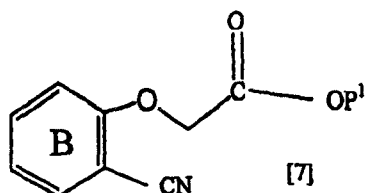


其中符号与以上定义相同，

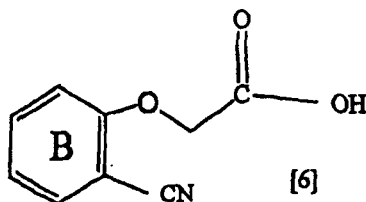
使化合物[9]与下式[8]的化合物反应：



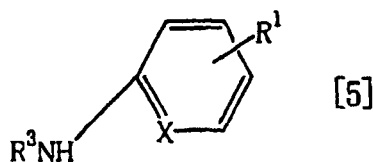
其中  $\text{L}^3$  为离去基团和  $\text{P}^1$  为羧基的保护基团，  
得到式[7]的化合物：



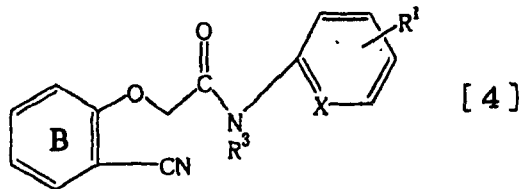
5 其中符号与以上定义相同，  
使化合物[7]的保护基团  $\text{P}^1$  脱保护，得到式[6]的化合物：



其中符号与以上定义相同，  
如果必要，在将其羧基转化为活性衍生物后，使化合物[6]与化合物[5]  
10 反应：

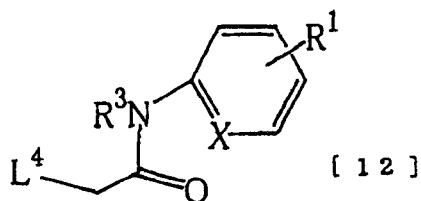


其中符号与以上定义相同，得到式[4]的化合物：



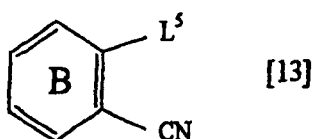
并且使化合物[4]环合。

15 另外，通过使式[9]的化合物与式[12]的化合物反应：



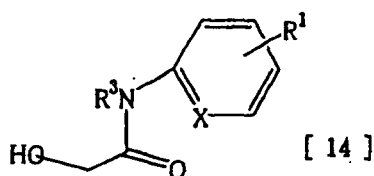
其中  $L^4$  为离去基团且其它的符号与以上定义相同, 也可制备化合物 [4]。

通过使式[13]的化合物:



5

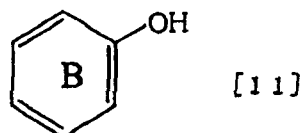
其中  $L^5$  为离去基团且其它的符号与以上定义相同, 与式[14]的化合物反应:



其中符号与以上定义相同, 也可制备化合物[4]。

10

另外, 通过使式[11]的化合物甲酰化:



其中符号与以上定义相同, 可制备式[10]的化合物。

用以下方法可实施以上方法[A]和[B]。

15

### [方法 A]

以用于酰胺化的常规方法, 可实施其中使用化合物[2]和化合物 [3-A]制备化合物[1-A]的反应。即, 于合适的溶剂中, 在缩合剂存在或者不存在下, 并且如果必要, 在酸清除剂存在下, 通过使化合物[2]与化合物[3-A]、其活性衍生物或其盐反应, 可进行该反应。

20

缩合剂包括常规试剂例如 N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)或其盐酸盐、羰基二咪唑

(CDI)、二苯基磷酰基叠氮化物(phosphoryl azide)(DPPA)、氰基膦酸二乙酯(DEPC)等。以上所有的试剂中, DCC、EDC 或其盐酸盐为优选。

5 化合物[3-A]的活性衍生物的实例包括常规使用的那些衍生物, 例如酰卤、混合酸酐、活性酯等。可用于将化合物[3-A]转化为其活性衍生物的活化剂的实例包括亚硫酸氯、亚硫酸溴、草酰氯、N-羧基胺类例如 1-羧基琥珀酰亚胺、1-羧基苯并三唑等, 和酚类例如对-硝基苯酚等。以上所有的活化剂中, 亚硫酸氯、草酰氯、1-羧基琥珀酰亚胺和 1-羧基苯并三唑为优选。酰氯方法是尤其优选的。

10 化合物[3-A]或者化合物[3-A]的活性衍生物的盐的实例包括与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸等形成的盐。依所使用的方法而定, 酸清除剂也是可用的, 其包括无机或有机碱。

当在碱存在下或通过使用这样的碱作为溶剂实施本发明反应时, 可有利于本反应。无机碱的实例包括无机碱例如碱金属碳酸盐(碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)、碱土金属碳酸盐(碳酸钙等)、碱金属碳酸氢盐(碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等)。有机碱的实例包括三低级烷基胺(三乙胺、三丁胺、二异丙基乙胺等)、叔胺(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等)、胺(N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、4-二甲基氨基吡啶等)、吡啶、二甲基吡啶、可力丁等。以上所有的碱中, 三乙胺、二异丙基乙胺、4-二甲基氨基吡啶或吡啶对于实施该反应是优选的。在溶剂存在或不存在下, 优选在溶剂存在下, 可进行本发明的反应。

25 溶剂的实例包括不干扰反应的任何惰性溶剂, 例如卤代烃(氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等)、芳族烃(苯、甲苯、二甲苯等)、醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酯(乙酸乙酯等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等)、二甲基亚砷、吡啶、2,6-二甲基吡啶等,

混合溶剂包括两种或更多种这些溶剂，如果必要，并且也包括这些溶剂的任何一种与水的混合物。优选根据所用的法选择任何合适的溶剂。在以上所有的溶剂中，二氯甲烷、氯仿、甲苯、二甲苯、四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、吡啶等为优选，并且尤其优选二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺和吡啶。本发明反应可在从冷却至加热的宽范围内进行。例如，反应可优选在-10℃至反应混合物的沸点的温度下实施，尤其是在冰冷却至60℃下实施。

## 10 方法[B]

于合适的溶剂中，在合适的酸清除剂存在下，按照用于羰基化的常规方法，可实施其中通过使化合物[2]分别与式[3-B1]和[3-B2]的化合物反应制备化合物[1-B]的方法。

15 用于式[3-B2]的化合物的离去基团的实例包括卤原子。化合物[3-B2]的实例包括光气、三光气、CDI等，并且三光气为优选。

在反应中使用的酸清除剂的实例包括无机和有机碱。无机碱的实例包括碱金属碳酸盐(碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)和碱金属碳酸氢盐(碳酸氢钠、碳酸氢钾等)。有机碱的实例包括三低级烷基胺(三乙胺、三丁胺、二异丙基乙胺等)、叔胺(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等)、胺(N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、4-二甲基氨基吡啶等)、吡啶、二甲基吡啶、可力丁等。以上所有的碱中，三乙胺、二异丙基乙胺、4-二甲基氨基吡啶和吡啶是优选的。

25 溶剂的实例包括不干扰反应的任何惰性溶剂，例如卤代烃(氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等)、醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酯(乙酸乙酯等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等)、吡啶、2,6-二甲基吡啶等和包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂，如果必

要。优选根据所用的法选择任何合适的溶剂。以上所有的溶剂中，二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、吡啶等为优选，并且二氯甲烷和 N,N-二甲基甲酰胺尤其优选。本发明反应可在-78℃至反应混合物的沸点的宽的温度范围内实施。例如，反应可优选在-10℃至反应混合物的沸点的温度下实施，尤其是在冰冷却至室温的温度下进行。

另外，实施方法[A]和[B]后，如果必要，在生成的式[1-A]和/或[1-B]化合物具有一个或多个可得到的能在基团 Y 和/或环 B 的取代基中进一步反应的部分的条件下(主要指例如胺、醇或酚的 OH、酯、羧酸、硝基、卤素等的保护基团)，通过经进行以下反应相互转化，也可得到目的化合物[1]。

如下可进行需要时进行的用于烷基化、还原性烷基化、酰胺化、磺酰基-酰胺化、脘基-醚化、芳基化、还原、脱烷基化、水解、季铵化、吡咯基化、氨基或羧基的保护和脱保护的反应。

需要时，以常规方法可实施烷基化。例如，于合适的溶剂中，在碱存在或不存在下，通过使化合物[1]与烷基卤例如烷基氯、烷基溴、烷基碘等反应，可进行该反应。

可使用的碱的实例包括无机和有机碱。无机碱包括碱金属碳酸盐(碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)、碱金属碳酸氢盐(碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等)。有机碱的实例包括三低级烷基胺(三乙胺、三丁胺、二异丙基乙胺等)、叔胺(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等)、吡啶、二甲基吡啶、可力丁等。以上所有的碱中，碱金属碳酸盐例如碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯，三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等为优选。

也可加入碱金属碘化物例如碘化锂、碘化钠、碘化钾等，它们可有利于反应。

可使用不干扰反应的任何惰性溶剂(未加限制)，并且其实例包括

醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈类(乙腈等)、醇类(甲醇、乙醇、丙醇等)、二甲基亚砜、吡啶、2,6-二甲基吡啶等和包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂, 如果必要。优选根据所用的法选择任何合适的溶剂。以上所有的溶剂中, 四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、乙腈、乙醇、二甲基亚砜等为优选并且N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、乙醇和它们的混合溶剂为更优选。

本发明反应可在冷却至加热的宽的温度范围内, 优选在-10℃至反应混合物的沸点的温度下进行。

需要时, 以常规方法可实施还原性烷基化。例如, 在合适的溶剂中, 在合适的金属氢化物还原剂存在下, 或在催化还原条件下, 于合适的金属催化剂存在下, 通过使化合物[1]与相应的羰基化合物反应可进行该反应。

在该反应中, 可使用任何常规金属氢化物还原剂(未加限制); 然而, 不影响酰胺键等的还原剂例如硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠等为优选。

此外, 有机酸例如乙酸等或无机酸例如盐酸等也可被加入到本发明反应中, 其可有利于该反应。

另外, 当所使用的化合物[1]为与无机酸例如盐酸等形成盐的形式的胺时, 合适的中和剂例如有机碱(如三乙胺)或碱金属乙酸盐(如乙酸钠)可被加入到反应物中, 其可有利于该反应。

可使用不干扰反应的任何惰性溶剂(未加限制), 并且其实例包括卤代烃(氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等)、醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等)、芳族烃(苯、甲苯、二甲苯等)、醇(甲醇、乙醇、丙醇等)、水和包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂, 如果必要。优选根据所用的法选择任

何合适的溶剂。以上所有的溶剂中，二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇、丙醇等为优选，并且尤其优选二氯甲烷、二氯乙烷和四氢呋喃。

5 反应可在冷却至加热的宽的温度范围内进行。例如反应可优选在-10℃至反应混合物的沸点，尤其在冰冷至混合物的沸点的温度下进行。

在金属催化剂存在下，按照催化氢化，可类似地实施本发明反应。金属催化剂的实例包括钨-碳、铂-碳、氧化铂、兰尼镍等。

10 此外，有机酸例如乙酸等或者无机酸例如盐酸等也可被加入到本发明反应物中，其可有利于该反应。

另外，当所使用的化合物[1]为与无机酸例如盐酸等形成盐的形式的胺时，合适的中和剂例如有机碱(如三乙胺)或碱金属乙酸盐(如乙酸钠)可被加入到反应物中，其可有利于该反应。

15 可使用不干扰反应的任何惰性溶剂(未加限制)，并且其实例包括醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、芳族烃(苯、甲苯、二甲苯等)、醇(甲醇、乙醇、丙醇等)、水，以及如果必要可包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂。优选根据所用的法选择任何合适的溶剂。以上所有的溶剂中，四氢呋喃、N,N-  
20 二甲基甲酰胺、甲醇、乙醇等为优选，并且尤其优选四氢呋喃、甲醇、乙醇等。

反应可在冷却至加热的宽的温度范围内进行。例如反应可优选在-10℃至反应混合物的沸点，尤其在冰冷至室温的温度下进行。

25 需要时，以与以上提及的化合物[2]和化合物[3-A]之间的反应相似的方法，可实施酰胺化。

需要时，以常规方法可实施磺酰基酰胺化。例如，在合适的溶剂中，在碱存在或不存在下，通过使化合物[1]与任选取代的烷基磺酰卤反应可进行该反应。对该反应，可使用与以上在化合物[2]和化

合物[3-A]之间的酰胺化反应中使用的那些相似的酸清除剂、溶剂和反应温度。

需要时，以常规方法可实施脞基-醚化。例如，在合适的溶剂中，在合适的酸清除剂存在或不存在下，通过使化合物[1]与异氰酸 2-溴乙基酯或异氰酸 2-氯乙基酯反应可进行该反应。

可使用的碱的实例包括无机和有机碱。无机碱包括碱金属碳酸盐(碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)、碱金属碳酸氢盐(碳酸氢钠、碳酸氢钾等)等。有机碱的实例包括三低级烷基胺(三乙胺、三丁胺、二异丙基乙胺等)、叔胺(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等)、胺(N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、4-二甲基氨基吡啶等)、吡啶、二甲基吡啶、可力丁等。以上所有的碱中，三乙胺和二异丙基乙胺为优选。

在溶剂存在或不存在下，优选在溶剂存在下，可进行该反应。

可使用不干扰反应的任何惰性溶剂(未加限制)，并且其实例包括卤代烃(氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等)、芳族烃(苯、甲苯、二甲苯等)、醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等)、二甲基亚砷、吡啶、2,6-二甲基吡啶等，以及如果必要可包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂。以上所有的溶剂中，二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等为优选，并且更优选四氢呋喃。

反应可在从冷却至加热的宽的温度范围内进行。例如，反应在-10℃至反应混合物的沸点的温度下，尤其是在冰冷却至室温下进行。

需要时，以常规方法可实施芳基化。例如，在合适的溶剂中，在合适的碱存在或不存在下，通过使化合物[1]与卤代芳基化合物反应可进行该反应。

可使用的碱的实例包括无机和有机碱。无机碱包括碱金属碳酸盐(碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)、碱金属碳酸氢盐(碳酸氢钠、碳酸

氢钾等)等。有机碱的实例包括三低级烷基胺(三乙胺、三丁胺、二异丙基乙胺等)、叔胺(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等)、胺(N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、4-二甲基氨基吡啶等)、吡啶、二甲基吡啶、可力丁等。以上所有的碱中，三乙胺、二异丙基乙胺、碳酸钾等为优选。

在溶剂存在或不存在下，优选在溶剂存在下，可进行本发明的反应。

可使用不干扰反应的任何惰性溶剂(未加限制)，并且其实例包括芳族烃(苯、甲苯、二甲苯等)、醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等)、醇(甲醇、乙醇、丙醇、2-丁醇等)、二甲基亚砷、吡啶、2,6-二甲基吡啶等，以及如果必要可包括两种或更多种这些溶剂的混合溶剂。以上所有的溶剂中，二甲苯、四氢呋喃、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、乙醇、2-丁醇等为优选，并且更优选四氢呋喃、N,N-二甲基乙酰胺和2-丁醇。

反应可在从冷却至加热的宽的温度范围内进行。例如，反应在-10℃至反应混合物的沸点，尤其是在室温-反应混合物的沸点的温度下进行。

需要时，以常规方法可实施还原。例如，在合适的溶剂中，通过使化合物[1]与合适的还原剂或在金属催化剂存在下与氢反应可进行该反应。

在反应中，可使用任何常规的还原剂(未加限制)；然而，金属氢化物还原剂例如氢化铝锂、硼氢化锂、硼氢化钠等，金属例如锌、铁、锡等和金属盐例如氯化亚锡等为优选，并且更优选金属例如锡等和金属盐例如氯化亚锡(tin chloride)等。在催化氢化之中，可使用任何常规的金属催化剂(未加限制)；然而，钨-碳、兰尼镍、兰尼钴、氧化铂等为优选并且更优选金属例如兰尼镍等。另外，依所使用的

方法而定，当在无机酸例如盐酸等同时存在的酸性条件下进行时，有时可有利于反应。

5 在其中使用金属氢化物还原剂的反应中，可使用不干扰反应的任何惰性溶剂(未加限制)，并且其实例包括醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、芳族烃(苯、甲苯、二甲苯等)、醇(甲醇、乙醇、丙醇等)、水等，以及如果必要可包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂。优选根据所用的法选择任何合适的溶剂。

10 在其中使用金属例如锌、铁、锡等或金属盐例如氯化亚锡等的反应中，可使用不干扰反应的任何惰性溶剂(未加限制)，并且其实例包括水、醇(甲醇、乙醇、丙醇等)、酯(乙酸乙酯等)、醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等)、芳族烃  
15 (苯、甲苯、二甲苯等)和包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂，如果必要。优选根据所用的法选择任何合适的溶剂。以上所有溶剂中，乙酸乙酯、水或包含水和醇的混合溶剂、醚、酰胺、腈等为优选。

在其中于金属催化剂存在下实施氢化的反应中，可使用不干扰反应的任何惰性溶剂(未加限制)，并且其实例包括醇、醚、脂族烃、  
20 芳族烃、酰胺、酯(乙酸乙酯等)、有机酸(甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸等)和包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂，如果必要。优选根据所用的法选择任何合适的溶剂。

本发明的反应可在从冷却至加热的宽的温度范围内进行。例如，反应可优选在-10℃至反应混合物的沸点的温度下进行。

25 在催化氢化反应中所使用的氢气压力通常为约1-100个大气压。本发明反应的反应时间依所使用的还原剂的种类或催化剂的活性而定；然而，时间通常在约10分钟和24小时之间。

需要时，以常规方法可实施脱烷基化。例如，在合适的溶剂中

或不存在溶剂的情况下,通过使化合物[1]与合适的脱烷基化剂反应可进行该反应。

5 可使用任何常规的脱烷基化剂(未加限制),并且其优选的实例包括三溴化硼、三氯化硼、碘代三甲基硅烷、氯化铝(III)、吡啶鎓氯化物等,三溴化硼、碘代三甲基硅烷等为优选。

10 可使用不干扰反应的任何惰性溶剂(未加限制),并且其实例包括卤代烃(氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等),以及如果必要可包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂。优选根据所用的法选择任何合适的溶剂。

反应可在从冷却至加热的宽的温度范围内,优选在-78℃至反应混合物的沸点的温度下进行。

需要时,以常规方法可实施水解。

15 需要时,以常规方法可实施季铵化。以与以上提及的烷基化相似的方法可进行这个反应。

在合适的溶剂中,于酸存在下,通过例如使具有氨基的化合物与四氢-2,5-二甲氧基咪喃反应,可实施吡咯基化。

酸的实例包括有机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸等和无机酸例如盐酸等,这些酸也可用作溶剂。

20 除了以上提及的有机酸和无机酸以外,可使用不干扰反应的任何惰性溶剂(未加限制),并且其实例包括卤代烃(氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等)、芳族烃(苯、甲苯、二甲苯等)、醚(乙醚、二异丙基醚、四氢咪喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等)等,并且有机酸为优选。

25 反应可在从冷却至加热的宽的温度范围内,优选在-78℃至反应混合物的沸点的温度下进行。

需要时,按照任何已知的方法,可实施氨基或羧基的保护或者

保护基团的去保护。

### [起始原料的制备方法：化合物[2]的制备]

(1) 在合适的溶剂中，在甲酸钠存在或不存在下，通过使化合物  
5 [10]与羟胺或其盐酸盐反应，可实施把化合物[10]的醛基转变为氰基  
以得到化合物[9]的反应。可加入脱水剂。可得到的溶剂包括有机低  
级脂肪酸例如甲酸；然而，优选根据所用方法选择合适的溶剂。

本发明反应可在从冷却至加热的宽的温度范围内进行。例如，  
反应可优选在冰冷却至反应混合物的沸点，尤其是在反应混合物的  
10 沸点的温度下进行。

(2) 以用于苯酚化合物的 O-烷基化的常规方法，可进行生成的  
化合物[9]和化合物[8]之间的下一步反应，得到化合物[7]。在合适的  
溶剂中，在碱存在下或通过使用这样的碱作为溶剂，通过使化合物[9]  
与化合物[8]反应，可进行该反应。

15 化合物[8]中的离去基团可优选为例如卤原子。化合物[8]的羧基  
的优选保护基的实例包括低级烷基和苯基-低级烷基。

可使用的碱的实例包括无机和有机碱两者，例如碱金属碳酸盐(碳  
酸钠、碳酸钾等)、碱金属碳酸氢盐(碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金  
属氢氧化物(氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等)、碱金属氢化物(氢  
20 化钠等)、碱金属醇盐(甲醇钠、叔丁醇钾等)、三低级烷基胺(三乙胺、  
三丁胺、二异丙基乙胺等)、叔胺(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,5-  
二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等)、胺(N,N-  
二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、4-二甲基氨基吡啶等)、吡啶、二甲  
基吡啶、可力丁等。以上所有的碱中，碱金属碳酸盐、二异丙基乙  
25 胺、吡啶等为优选。

溶剂的实例包括不干扰反应的任何惰性溶剂，例如酮(例如丙酮、  
甲基乙基酮等)、芳族烃(苯、甲苯、二甲苯等)、醚(乙醚、二异丙基  
醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基

甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等)、醇(甲醇、乙醇、丙醇、2-丁醇等)、二甲基亚砜、吡啶、2,6-二甲基吡啶等,以及如果必要可包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂。

5 以上所有的溶剂中,酮类例如丙酮、甲基乙基酮等和酰胺类例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等为优选。

本发明的反应可在从冷却至加热的宽的温度范围内进行。例如,反应可优选在冰冷却至反应混合物的沸点的温度下进行。

也可加入碱金属碘化物例如碘化锂、碘化钠、碘化钾等,它可有利于该反应。

10 (3) 通过通常用于使羧基去保护的方法,可进行用于从化合物[7]中除去保护基以得到化合物[6]的反应。

(4) 以与化合物[2]与化合物[3-A]的反应相似的方法,可进行化合物[5]与化合物[6]缩合以得到化合物[4]的反应。

15 (5) 通过在合适溶剂中用碱处理化合物[4],可进行将化合物[4]环合以得到化合物[2]的反应。

可使用的碱的实例包括无机和有机碱两者,例如碱金属碳酸盐(碳酸钠、碳酸钾等)、碱金属氢氧化物(氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等)、碱金属氢化物(氢化钠等)、碱金属醇盐(甲醇钠、叔丁醇钾等)、三低级烷基胺(三乙胺、三丁胺、二异丙基乙胺等)、叔胺(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等)、胺(N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、4-二甲基氨基吡啶等)、吡啶、二甲基吡啶、可力丁等。以上所有的碱中,碱金属碳酸盐、碱金属醇盐、二异丙基乙胺、吡啶等为优选。

25 在溶剂存在或不存在下,优选在溶剂存在下,可进行该反应。溶剂的实例包括不干扰反应的任何惰性溶剂,例如芳族烃(苯、甲苯、二甲苯等)、醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等)、醇(甲醇、乙醇、丙醇、2-丁醇等)、

二甲基亚砜、吡啶、2,6-二甲基吡啶等, 以及如果必要可包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂。以上所有溶剂中, 二甲苯、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、甲醇、吡啶等为优选, 并且尤其优选 N,N-二甲基乙酰胺和 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮。

本发明的反应可在从冷却至加热的宽的温度范围内进行, 优选在冰冷却至反应混合物的沸点的温度下进行。

(6) 如果必要, 于合适的溶剂中, 在碱存在下, 可进行化合物[9]与化合物[12]之间的反应, 得到化合物[4]。化合物[12]中的离去基团可优选为例如卤原子。

在本发明反应中可使用的碱的实例包括无机和有机碱。无机碱包括碱金属碳酸盐(碳酸钠、碳酸钾等)、碱金属碳酸氢盐(碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等)、碱金属氢化物(氢化钠等)。也可使用碳酸铯和碘化钠的混合物。有机碱包括碱金属醇盐类(甲醇钠、叔丁醇钾等)、三低级烷基胺(三乙胺、三丁胺、二异丙基乙胺等)、叔胺(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等)、胺(N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、4-二甲基氨基吡啶等)、吡啶、二甲基吡啶和可力丁等。以上所有的碱中, 碱金属碳酸盐、二异丙基乙胺、吡啶等为优选。在本发明反应中, 以上的碱也可用作溶剂。

在本发明反应中可使用的溶剂的实例包括不干扰反应的任何惰性溶剂, 例如酮(例如丙酮、甲基乙基酮等)、芳族烃(苯、甲苯、二甲苯等)、醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等)、醇(甲醇、乙醇、丙醇、2-丁醇等)、二甲基亚砜、吡啶、2,6-二甲基吡啶等。也可使用包含两种或更多种这些溶剂的混合溶剂。以上所有的溶剂中, 酮类和酰胺类为优选。

在冰冷却至溶剂的回流温度的温度下通常可进行该反应。

本发明所用的反应时间通常为30分钟至24小时之间；然而，如果必要，可适当选择更长或更短的反应时间。另外，也可加入碱金属碘化物例如碘化锂、碘化钠、碘化钾等，其可有利于该反应。

5 如果必要，于合适的溶剂中，在碱存在下，可进行化合物[13]与化合物[14]之间的反应。化合物[13]中的离去基团可优选为例如卤原子或硝基。

在本发明反应中可使用的碱的实例包括碱金属碳酸盐(碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)、碱金属氢化物(氢化钠等)和碱金属醇盐类(甲醇钠、叔丁醇钾等)。以上所有的碱中，氢化钠为优选。

10 在本发明反应中可使用的溶剂的实例包括酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)和醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)，并且N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等为优选。

15 如果必要，以常规方法可进行化合物[11]的甲酰化以得到化合物[10]的反应。例如，在合适的溶剂中，按照达夫反应(Duff reaction)、伽特曼-柯区反应(Gatterman-Koch reaction)、维斯迈尔反应(Vilsmeier reaction)等方法，通过与甲酰化试剂反应可进行该反应。

可使用任何常规的甲酰化试剂(未加限制)，并且六亚甲基四胺等为优选。

20 溶剂的实例包括不干扰反应的任何惰性溶剂，例如有机酸(乙酸、丙酸、三氟乙酸、甲磺酸等)、卤代烃(氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等)、芳族烃(苯、甲苯、二甲苯等)、醚(乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷等)、酮(丙酮、甲基乙基酮等)、酯(乙酸乙酯等)、酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、腈(乙腈等)、水，以及如果必要可包含两种或更多种  
25 这些溶剂的混合溶剂。优选根据所用的法选择任何合适的溶剂。

本发明的反应可在从冷却至加热的宽的温度范围内进行，优选在-78℃至反应混合物的沸点的温度下进行。

通过有机化学领域熟知的方法，例如重结晶、柱层析等，可分离和纯化因此产生的得到的本发明化合物。

5 本发明化合物[1]或者其药学上可接受的盐对活化的凝血因子 X 具有优越的抑制作用，因此用于预防和治疗哺乳动物(例如，人、猴、兔、狗、猫、猪、马、公牛、小鼠、大鼠、豚鼠等)体内由血栓和栓子引起的各种疾病，所述疾病包括例如，稳定性心绞痛、非稳定性心绞痛、脑血栓形成、脑梗塞、脑动脉栓塞、一过性局部缺血发作(TIA)、局部缺血的脑血管疾病例如蛛网膜下出血后脑血管痉挛、由冠状动脉血栓形成引起的局部缺血性心脏病、充血性慢性心衰、心肌梗塞、急性心肌梗塞、肺梗塞、肺栓塞、肺血管疾病、经济-类型综合征、肾疾病(糖尿病性肾病、慢性肾小球性肾炎、IgA 肾病等)、伴有动脉粥样硬化的血栓形成、外周动脉闭塞、外周静脉闭塞、伯格氏病、深度静脉血栓形成、弥漫性血管内凝固(DIC)、人造血管假体植入或人造心脏瓣膜或者关节置换后的血栓形成、血液循环重建

10 例如经皮经管腔冠状动脉成形术(PTCA)或经皮经管腔冠状动脉造管术(PTCR)后的血栓形成和再阻塞、系统性炎症应答综合征(SIRS)、多器官衰竭(MODS)、体外循环中的血栓形成、在抽血情况下的血液凝固、糖尿病性循环紊乱、移植排斥反应、在移植术情况下的器官保护和改善等。

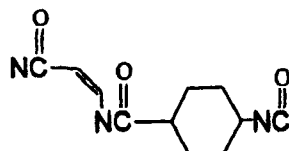
20 本发明化合物的特征为对活化的凝血因子 X 显示优越的抑制作用、减小的毒性、并引起很少的在现有抗凝血药可见的副作用(出血等)。

当 FXa 抑制剂具有小的分布体积(内在的/血液浓度)时，它基本上没有副作用例如磷脂代谢障碍、肝细胞毒性等。因此，FXa 抑制剂，尤其是具有分布体积为 0.1-3.0 L/kg 并且具有 100 nM 或更低的 IC<sub>50</sub> 值的 FXa 抑制作用的那些 FXa 抑制剂，基本上没有副作用例如磷脂代谢障碍、肝细胞毒性等，并用作治疗血栓形成的药物。例如，反式-5-二甲基氨基羰基-3-[4-(N-甲酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-

25

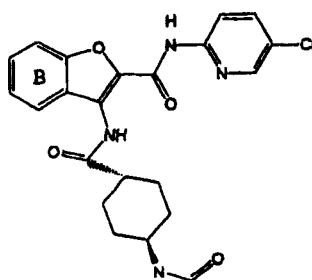
N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺具有分布体积为 0.8 L/kg 和少于 100 nM 的  $IC_{50}$  值的 FXa 抑制作用，可为基本上没有副作用例如磷脂代谢障碍、肝细胞毒性等的优良药物。

具有小的分布体积的 FXa 抑制剂优选具有以下部分结构：



5

并且更优选具有以下部分结构：



本发明的化合物(1)或者其药学上可接受的盐可被配制为含有治疗有效量的化合物(1)和其药学上可接受的载体的药用组合物。药学上可接受的载体包括稀释剂、粘合剂(例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、黄耆胶、聚乙烯吡咯烷酮)、赋形剂(例如乳糖、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钾、山梨糖醇、甘氨酸)、润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇、二氧化硅(silica))、崩解剂(例如马铃薯淀粉)和润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)等。

10

15

本发明的化合物[1]或者其药学上可接受的盐可口服或非肠道给药，并且用作合适的药用制剂。用于口服给药的合适的制剂的实例包括固体制剂(片剂、颗粒剂、胶囊、粉剂等)、溶液剂、混悬剂和乳剂。用于非肠道给药的合适的制剂的实例包括栓剂、注射剂或使用注射用蒸馏水、生理盐水或葡萄糖水溶液等制备的用于连续输注的制剂或者吸入剂。

20

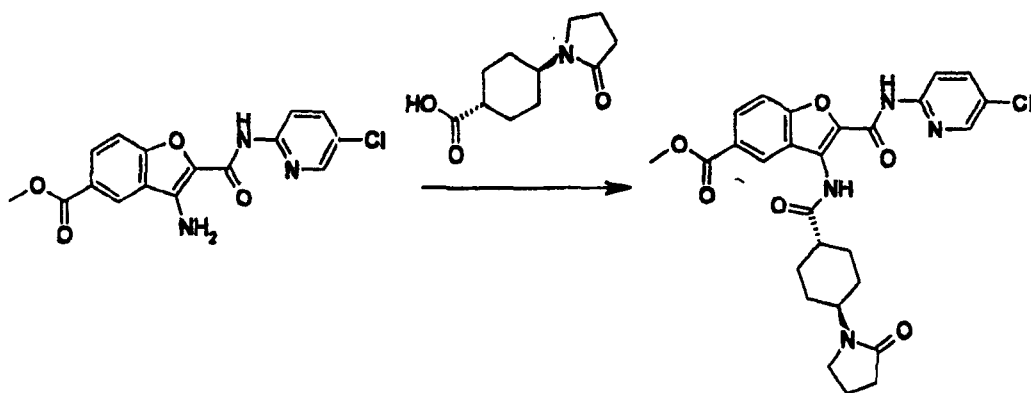
本发明的化合物[1]或者其药学上可接受的盐的剂量可依给药途径、患者的年龄、体重和状况或者疾病的种类或严重性而定，通常

在约 0.1-50 mg/kg/天的范围内，优选在约 0.1-30 mg/kg/天的范围内。

### 实施例

5 通过实施例和参考实施例将详细阐明本发明，但是不应构成对它的限制。

实施例 1: 反式-5-甲氧基羰基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺

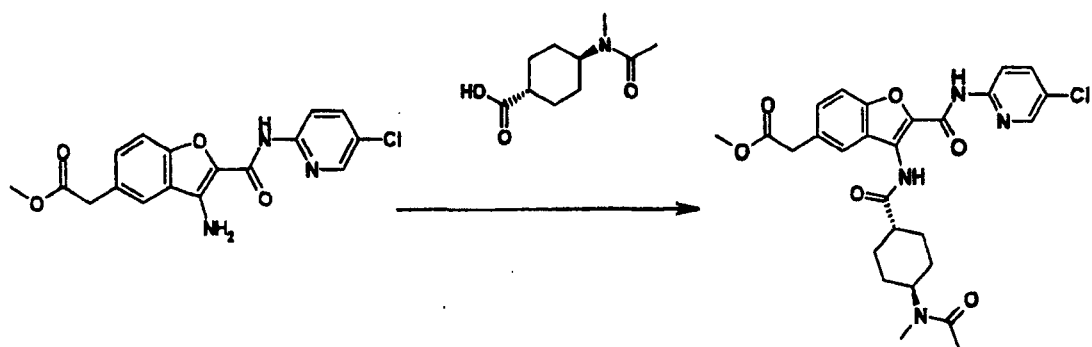


10 将在参考实施例 113 中得到的反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己烷甲酸(634 mg)溶于亚硫酸氯(10 ml)中，于室温下搅拌该混合物 4 小时。减压下浓缩反应溶液，使残余物溶于氯仿(5 ml)中。在冰冷却下，将混合物滴加入到于参考实施例 72 中得到的 3-氨基-5-甲氧基-羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(691 mg)在吡啶(15 ml)中的悬浮液

15 液中。加入后，使反应物溶液升温至室温，然后搅拌 17 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液，用氯仿提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿)纯化生成的残余物，得到标题化合物(785 mg)。

APCI-MS M/Z: 539/541 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 2: 反式-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基羧基氨基]-5-甲氧基羧基甲基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



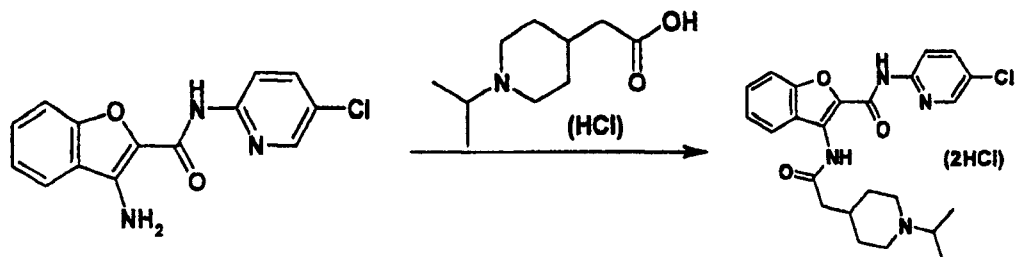
5 将在参考实施例 114 中得到的反式-4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己烷甲酸(1.80 g)溶于亚硫酸氯(20 ml)中, 于室温下搅拌该混合物 12 小时。减压下浓缩反应溶液, 使残余物溶于氯仿(70 ml)中, 在冰冷却下, 向其中加入于参考实施例 73 中得到的 3-氨基-5-甲氧基羧基甲基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(2.20 g)。向混合物中另外加入吡啶(4.95 ml), 使反应物溶液升温至室温, 搅拌 3 小时。向反应

10 溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。用水和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=1/1, 然后仅用乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 得到标题化合物(2.97 g)。

APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H]<sup>+</sup>

15

**实施例 3: 3-[2-(1-异丙基哌啶-4-基)乙酰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺二盐酸盐**




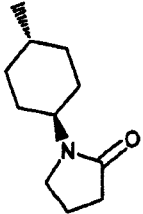
20 将在参考实施例 129 中得到的(1-异丙基哌啶-4-基)乙酸盐盐酸盐(432 mg)溶于亚硫酸氯(5 ml)中, 于室温下搅拌该混合物 3 小时。减

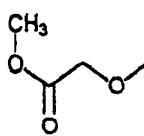
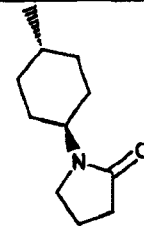

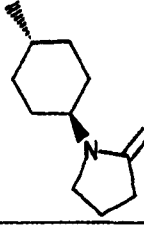

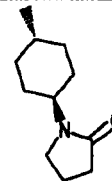
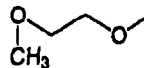
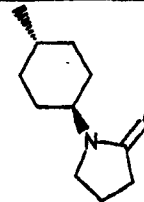
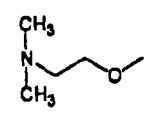
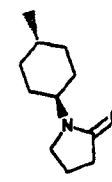
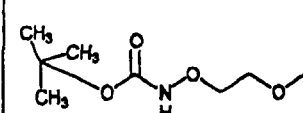
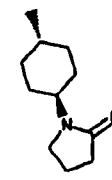
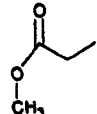
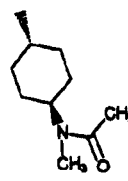

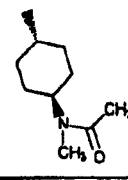
- 压蒸发亚硫酸氯，使生成的残余物溶于二氯甲烷(10 ml)中，并且用冰冷却。向这个溶液中加入于参考实施例 74 中得到的 3-氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(374 mg)和吡啶(420  $\mu$ l)，使反应物溶液升温至室温，搅拌 3 小时。向反应溶液中加入水和饱和碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯提取混合物。用水和饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿，然后氯仿/甲醇=10/1，随后 6/1)纯化生成的残余物，得到 3-[2-(1-异丙基哌啶-4-基)乙酰氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(489 mg)，将其进一步溶于二氯甲烷(10 ml)中，向其中加入 4 N 盐酸的二氧六环(5 ml)溶液，于室温下搅拌该混合物 30 分钟。减压浓缩反应溶液，使生成的残余物悬浮于甲醇-氯仿中。经过滤收集沉淀，得到标题化合物(423 mg)。

APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H]<sup>+</sup>

#### 15 实施例 4-75

以与实施例 1、实施例 2 或实施例 3 相似的方法处理相应的氨基化合物和羧酸化合物，得到游离形式的以下化合物，将其进一步用盐酸处理，得到其盐酸盐。

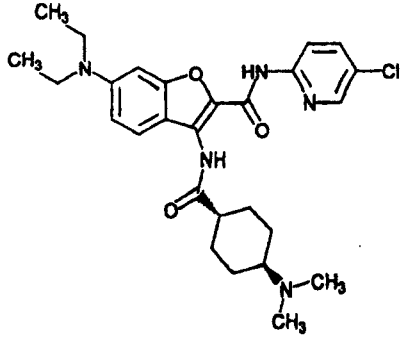
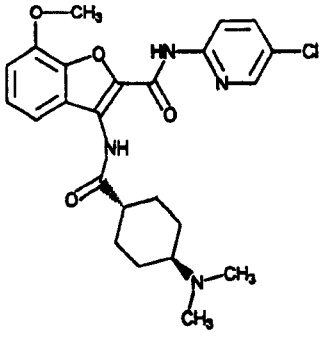
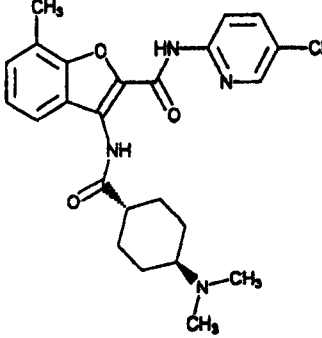
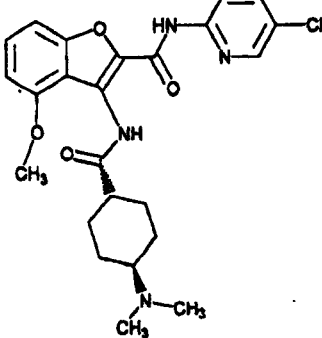
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
4			APCI-MS M/Z: 511/513 [M+H] <sup>+</sup>

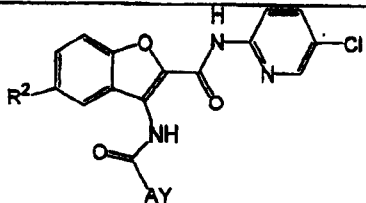
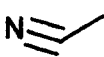
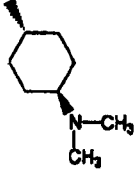
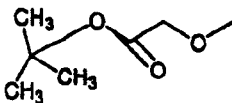
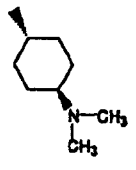
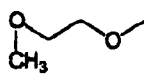
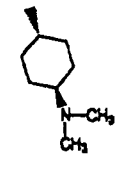
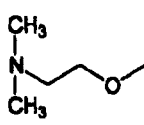
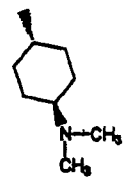
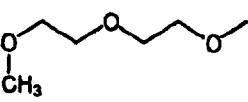
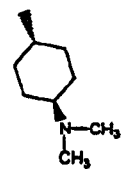
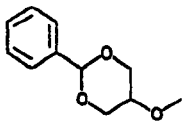
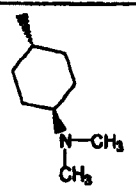
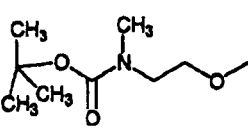
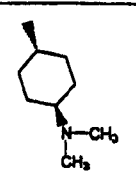
5			APCI-MS M/Z: 369/571 [M+H] <sup>+</sup>
6			APCI-MS M/Z: 506/508 [M+H] <sup>+</sup>
7			APCI-MS M/Z: 497/499 [M+H] <sup>+</sup>
8			APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] <sup>+</sup>
9			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
10			APCI-MS M/Z: 673/675 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
11			APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] <sup>+</sup>
12			APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] <sup>+</sup>

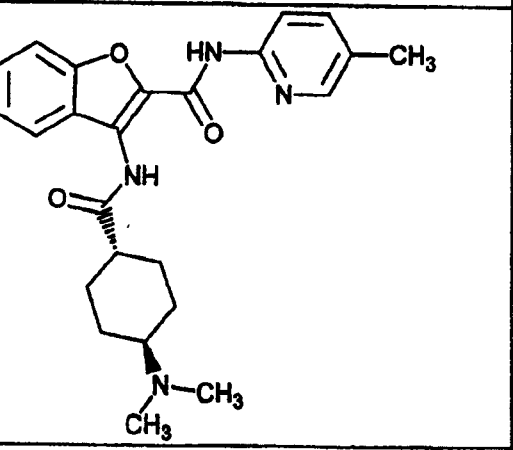
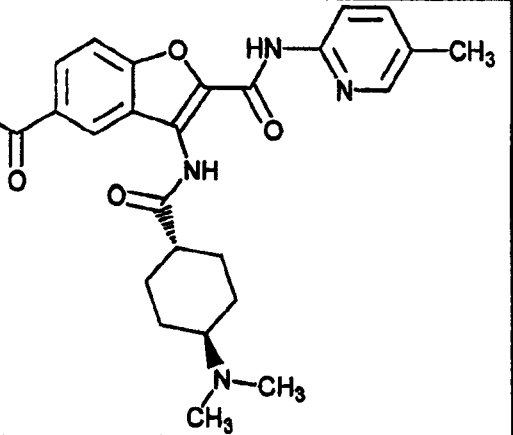
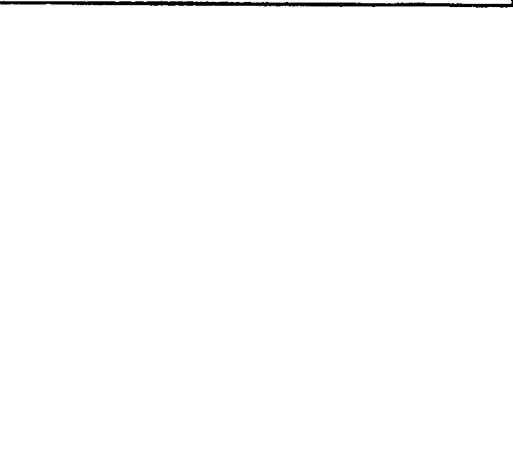
13			APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
14			APCI-MS M/Z: 513/515 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
15			APCI-MS M/Z: 475/477 [M+H] <sup>+</sup>
16			APCI-MS M/Z: 519/521 [M+H] <sup>+</sup>
17			APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
18			APCI-MS M/Z: 486/488 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
19			APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
20			APCI-MS M/Z: 529/531 [M+H] <sup>+</sup>

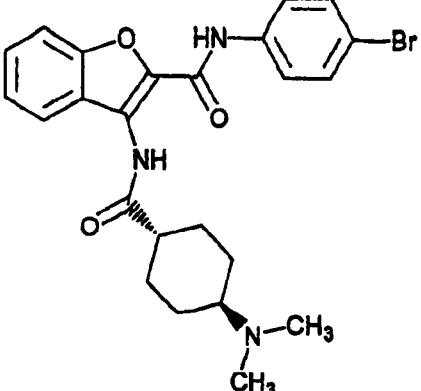
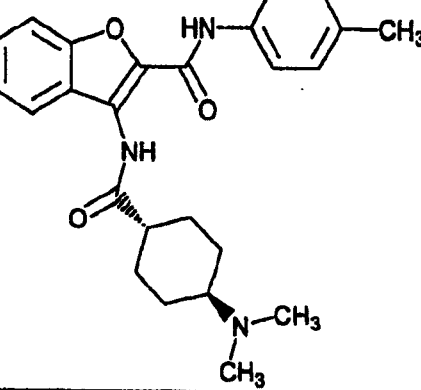
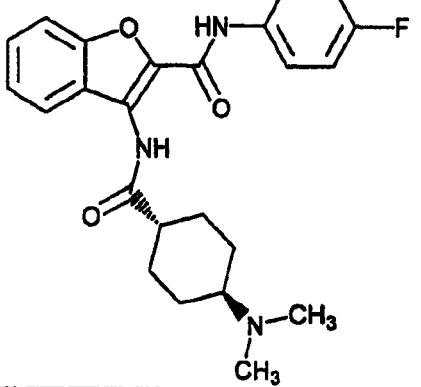
21			APCI-MS M/Z: 584/586 [M+H] <sup>+</sup>
22			APCI-MS M/Z: 604/606 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

实施例号	结构	物理化学性质
23		APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
24		APCI-MS M/Z: 519/521 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
25		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

26		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
27		APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
28		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
29		APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

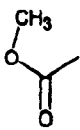
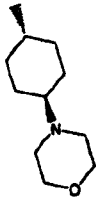
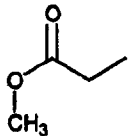
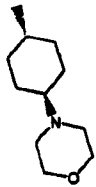
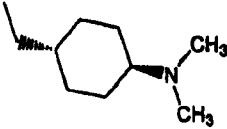
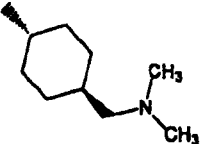
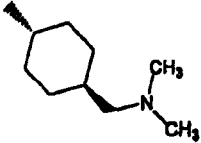
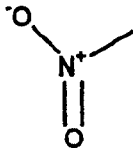
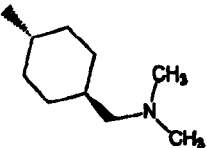

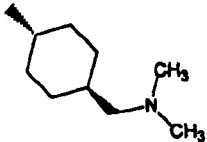
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
30			APCI-MS M/Z: 466/468 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
31			APCI-MS M/Z: 571/573 [M+H] <sup>+</sup>
32			APCI-MS M/Z: 515/517 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
33			APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
34			APCI-MS M/Z: 559/561 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
35			APCI-MS M/Z: 619/621 [M+H] <sup>+</sup>
36			APCI-MS M/Z: 614/616 [M+H] <sup>+</sup>

实施例号	结构	物理化学性质
37		APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] <sup>+</sup>
38		APCI-MS M/Z: 421 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
39		APCI-MS M/Z: 479 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

实施例号	结构	物理化学性质
40		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] <sup>+</sup>
41		APCI-MS M/Z: 420 [M+H] <sup>+</sup>
42		APCI-MS M/Z: 424 [M+H] <sup>+</sup>


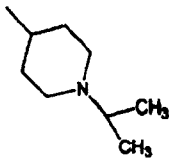
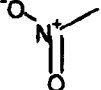
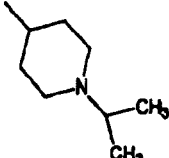

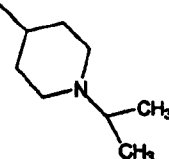
实施例号	结构	物理化学性质
43		APCI-MS M/Z: 436 [M+H] <sup>+</sup>

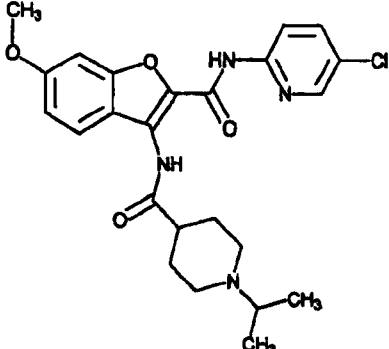
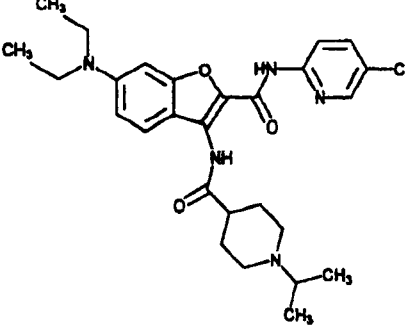
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
44			APCI-MS M/Z: 525/527 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
45			APCI-MS M/Z: 539/541 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
46			APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] <sup>+</sup>

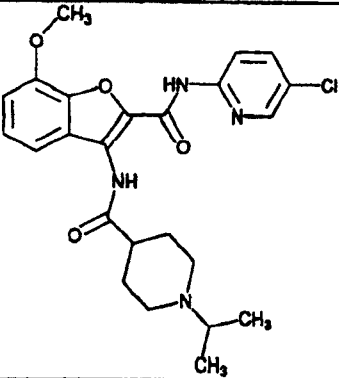
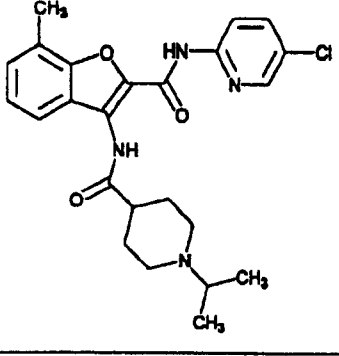
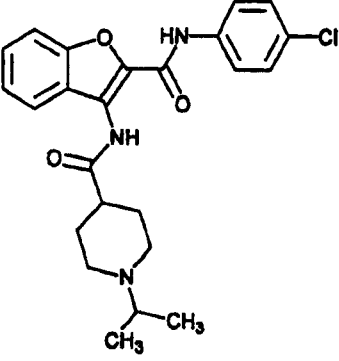
47			APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
48			APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
49	-H		APCI-MS M/Z: 455/456 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
50	Cl		APCI-MS M/Z: 489/491 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
51	Br		APCI-MS M/Z: 533/535 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
52			APCI-MS M/Z: 500/502 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
53			APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

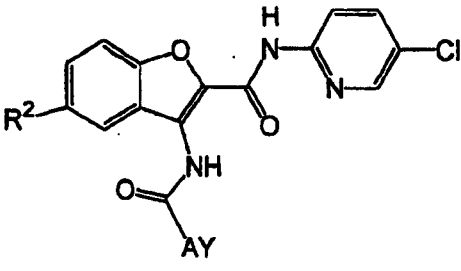
实施例号	结构	物理化学性质
54		APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] <sup>+</sup>  二盐酸盐
55		APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐


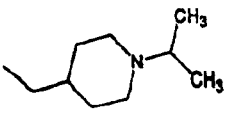
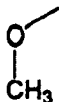
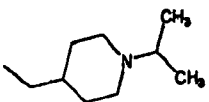
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
56			APCI-MS M/Z: 475/477 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

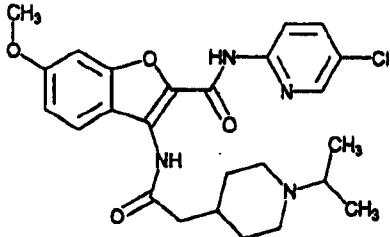
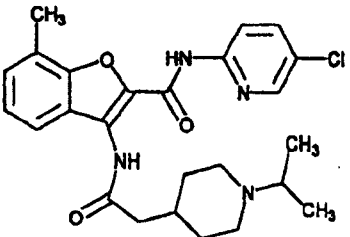
57			APCI-MS M/Z: 519/521 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
58			APCI-MS M/Z: 486/488 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
59			APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

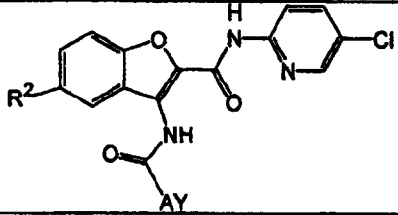
实施例号	结构	物理化学性质
60		APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
61		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐

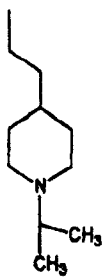
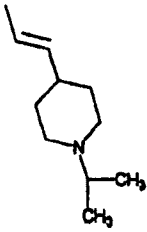
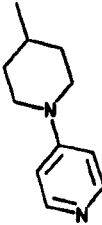
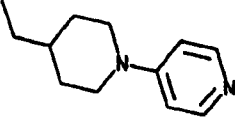
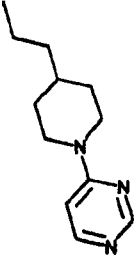
62		<p>APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H]<sup>+</sup> 二盐酸盐</p>
63		<p>APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H]<sup>+</sup> 二盐酸盐</p>
64		<p>APCI-MS M/Z: 440 [M+H]<sup>+</sup></p>

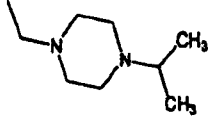
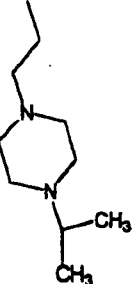
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质

65			APCI-MS M/Z: 533/535 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
66			APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

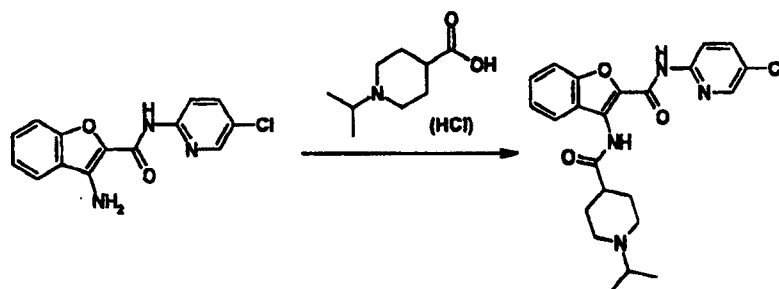
实施例号	结构	物理化学性质
67		APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
68		APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
			

69	-H	 <chem>CCN(C)CC1CCNCC1</chem>	APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
70	-H	 <chem>CC(C)N(C)C=C1CCNCC1</chem>	APCI-MS M/Z: 467/468 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
71	-H	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C)C2CCN(C)CC2</chem>	APCI-MS M/Z: 476 [M+H] <sup>+</sup>
72	-H	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C)C2CCN(C)CC2</chem>	APCI-MS M/Z: 490 [M+H] <sup>+</sup>
73	-H	 <chem>CCN(C)CC1CCNCC1</chem>	APCI-MS M/Z: 505/507 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

74	-H		APCI-MS M/Z: 456/458 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
75	-H		APCI-MS M/Z: 470/472 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐

**实施例 76: 3-[(1-异丙基哌啶-4-基)羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



5

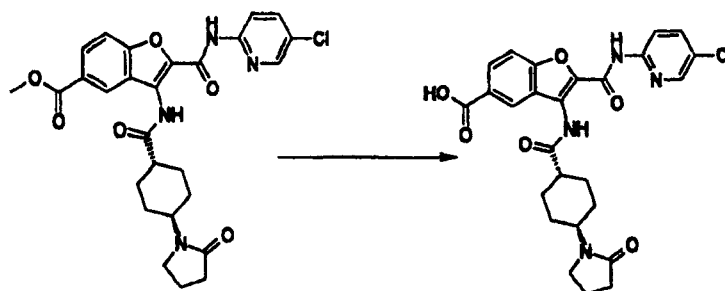
将于参考实施例 74 中得到的 3-氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(201 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(6 ml)中, 向其中连续加入在参考实施例 130 中得到的(1-异丙基哌啶-4-基)甲酸盐盐酸盐(199 mg)、4-二甲基氨基吡啶(137 mg)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(203 mg), 将混合物在 60℃下搅拌 4 小时。用乙酸乙酯稀

10 释反应溶液, 向其中倾入水和饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯提取混合物。用水和饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 加入到 NH<sub>2</sub>硅胶垫上。减压蒸发溶剂, 把生成的残余物经 HPLC 反复纯化并悬浮于乙醚/正己烷中。经过滤收集沉淀, 得到标题化合物(174 mg)。

15

APCI-MS M/Z: 441 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 77: 反式-5-羧基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**

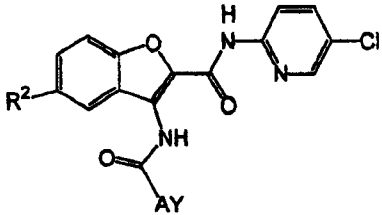
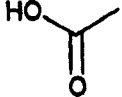
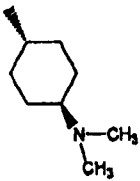


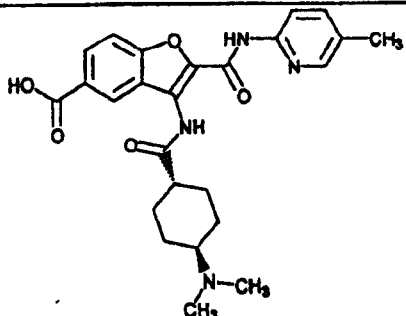
5 将在实施例 1 中得到的反式-5-甲氧基羧基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(710 mg)悬浮于四氢呋喃-甲醇(1:1, 10 ml)中, 在冰冷却下向其中加入 4 N 氢氧化钠水溶液(2 ml)。使混合物升温至室温并搅拌 18 小时。减压浓缩反应溶液, 向其中倾入冰水, 用 10% 盐酸中和混合物。经过滤收集沉淀, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物(655 mg)。

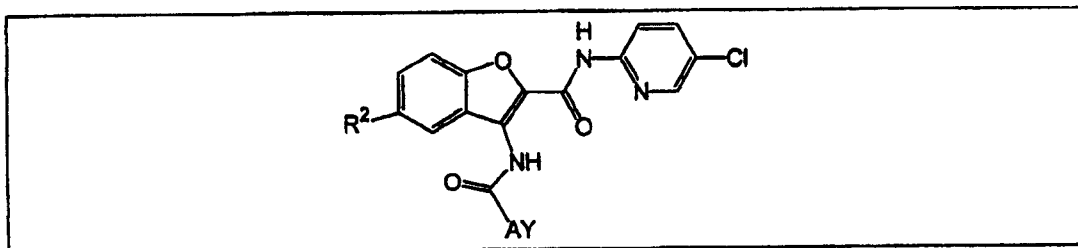
10 ESI-MS M/Z: 523/525 [M-H]<sup>-</sup>

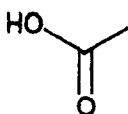
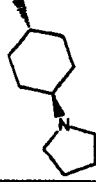
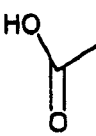
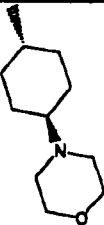
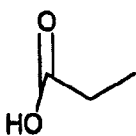
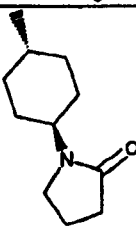
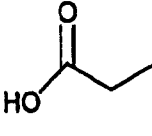
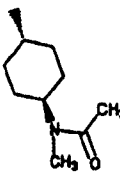
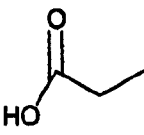
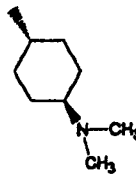
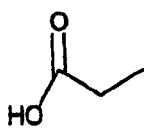
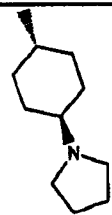
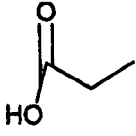
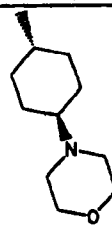
**实施例 78-86**

将与实施例 77 相似的方法处理相应的羧酸酯, 得到游离形式的以下化合物, 将其进一步用盐酸处理, 得到其盐酸盐。

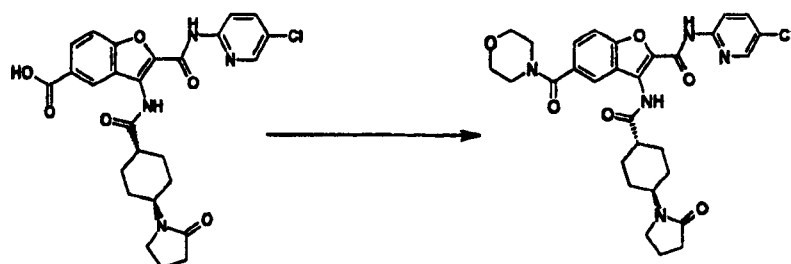
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
78			APCI-MS M/Z: 483/485 [M-H] <sup>-</sup>

实施例号	结构	物理化学性质
79		ESI-MS M/Z: 463 [M-H] <sup>-</sup>



实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
80			ESI-MS M/Z: 509/511 [M-H] <sup>-</sup>
81			APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H] <sup>+</sup>
82			ESI-MS M/Z: 537/539 [M-H] <sup>-</sup>
83			ESI-MS M/Z: 525/527 [M-H] <sup>-</sup>
84			ESI-MS M/Z: 497/499 [M-H] <sup>-</sup>
85			ESI-MS M/Z: 523/525 [M-H] <sup>-</sup>
86			ESI-MS M/Z: 541/543 [M+H] <sup>+</sup>

**实施例 87: 反式-5-(吗啉-4-基羰基)-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



5 将在实施例 77 中得到的反式-5-羧基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(830 mg)悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺-吡啶(1:1, 30 ml)中, 在冰冷却下向其中连续加入吗啉(196 mg)、1-羟基苯并三唑(406 mg)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(576 mg), 于室温下搅拌该混合物 17 小时。向反应溶液中倾入冰水和饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯提取混合

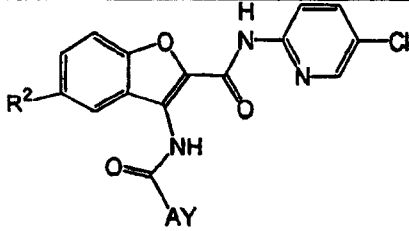
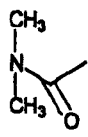
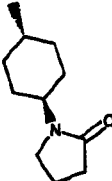
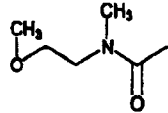
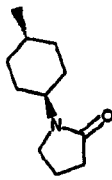
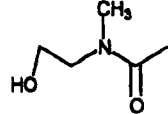
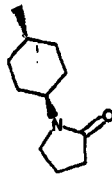
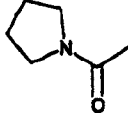
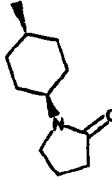
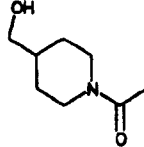
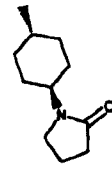
10 物, 用水和饱和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿)纯化生成的残余物。使生成的残余物悬浮于乙酸乙酯-正己烷中, 经过滤收集沉淀, 干燥, 得到标题化合物(805 mg)。

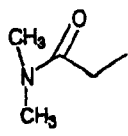
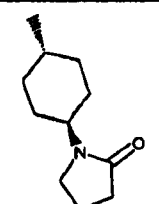
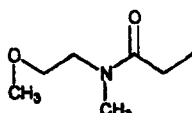
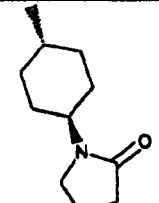
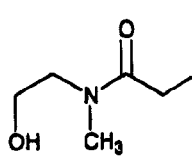
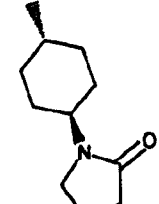
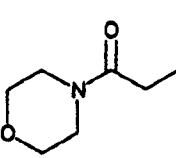
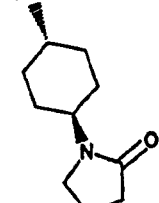
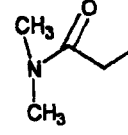
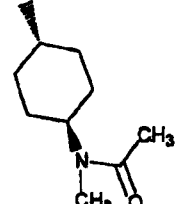
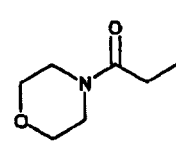
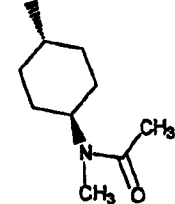
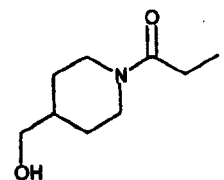
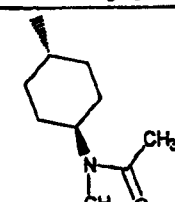
APCI-MS M/Z: 594/596 [M+H]<sup>+</sup>

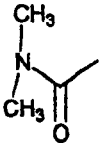
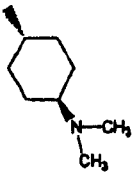
15

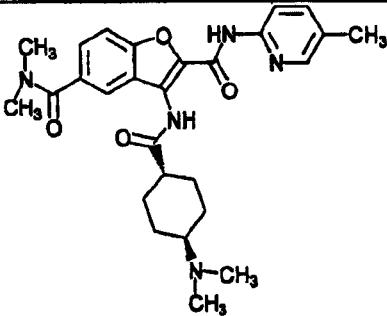
**实施例 88-143**

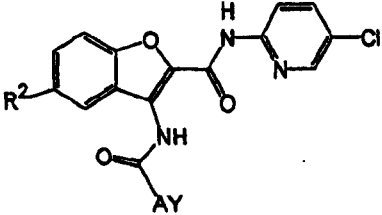
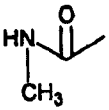
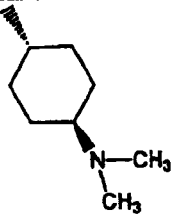
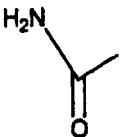
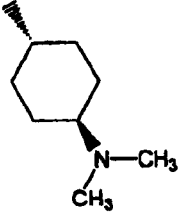
以与实施例 87 相似的方法处理相应的化合物, 得到游离形式的以下化合物, 将其进一步用盐酸处理, 得到其盐酸盐。

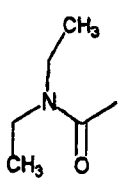
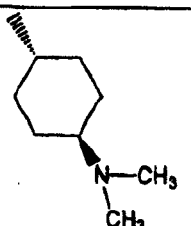
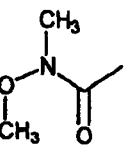
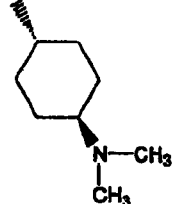
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
88			APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] <sup>+</sup>
89			APCI-MS M/Z: 596/599 [M+H] <sup>+</sup>
90			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] <sup>+</sup>
91			APCI-MS M/Z: 578/580 [M+H] <sup>+</sup>
92			APCI-MS M/Z: 622/624 [M+H] <sup>+</sup>

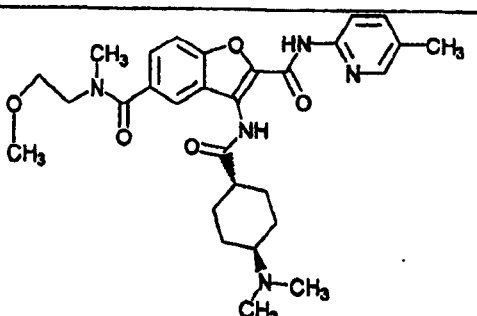
93			APCI-MS M/Z: 566/568 [M+H] <sup>+</sup>
94			APCI-MS M/Z: 610/612 [M+H] <sup>+</sup>
95			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] <sup>+</sup>
96			APCI-MS M/Z: 608/610 [M+H] <sup>+</sup>
97			APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] <sup>+</sup>
98			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] <sup>+</sup>
99			APCI-MS M/Z: 624/626 [M+H] <sup>+</sup>

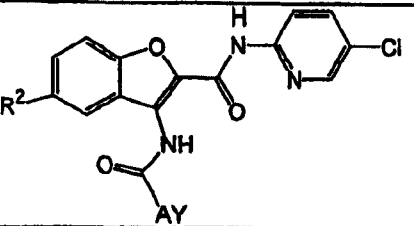
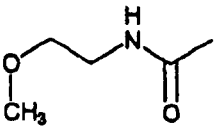
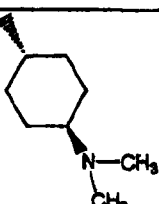
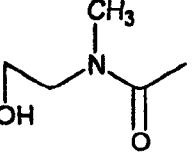
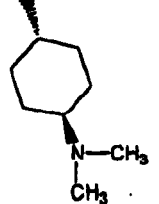
100			APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
-----	---	---	--

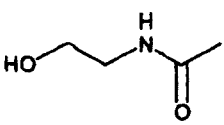
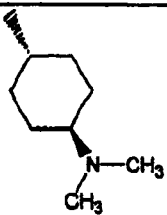
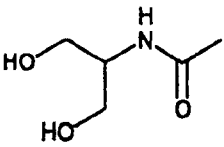
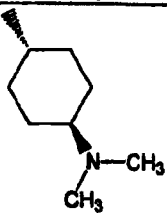
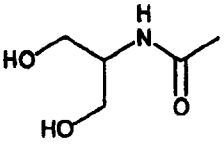
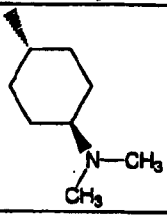
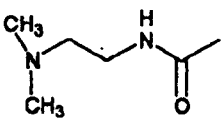
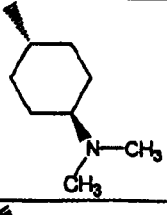
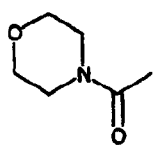
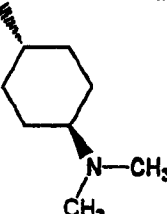
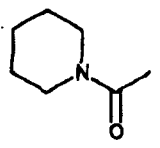
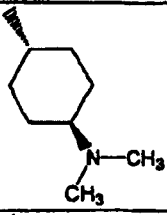
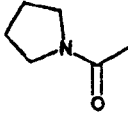
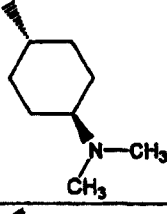
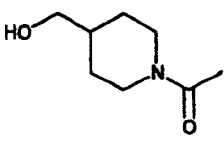
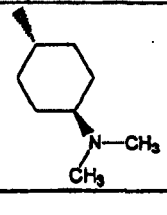
实施例号	结构	物理化学性质
101		APCI-MS M/Z: 492 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

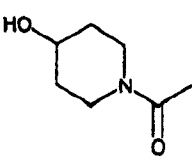
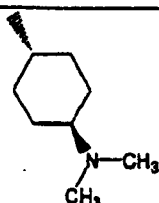
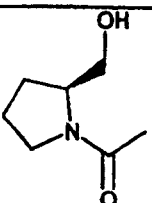
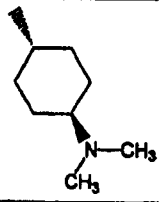
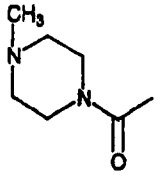
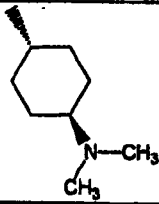
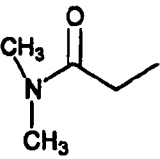
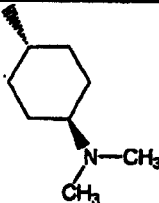
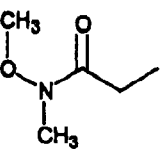
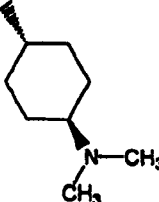
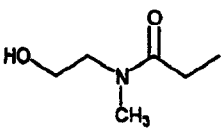
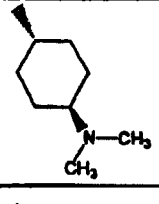
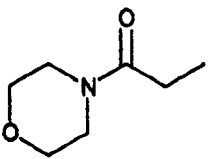
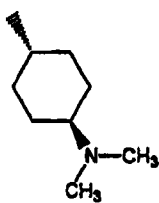
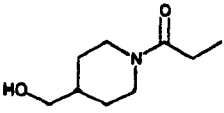
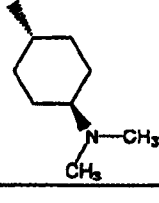
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
102			APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
103			APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

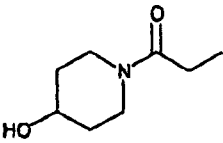
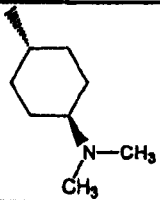
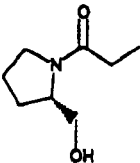
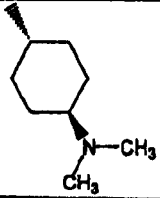
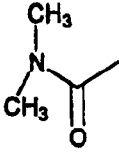
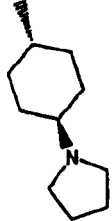
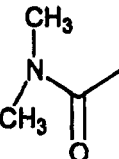
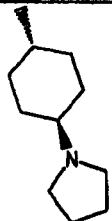
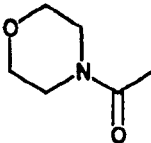
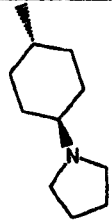
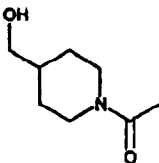
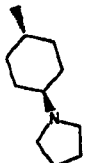
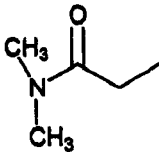
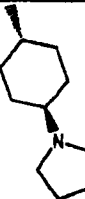
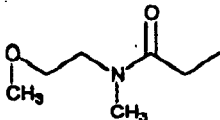
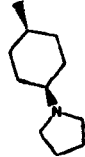
104			APCI-MS M/Z: 540/542 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
105			APCI-MS M/Z:] 528/530 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

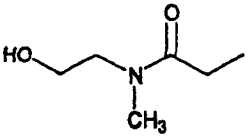
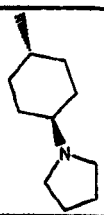
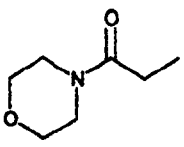
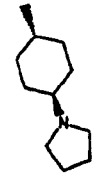
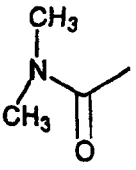
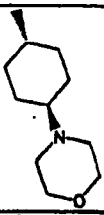
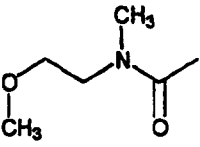
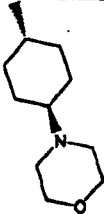
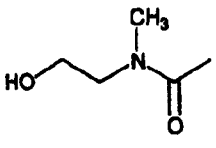
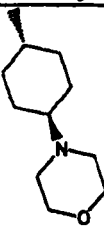
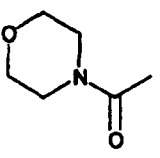
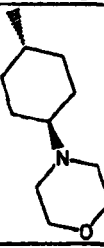
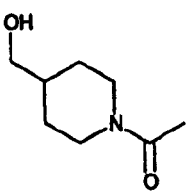
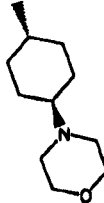
实施例号	结构	物理化学性质
106		APCI-MS M/Z: 536 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

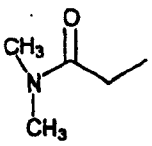
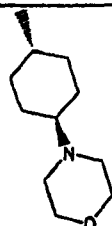
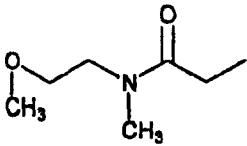
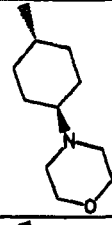
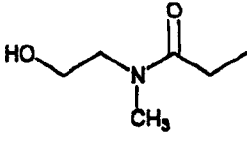
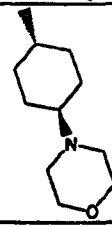
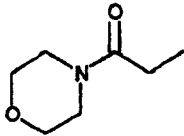
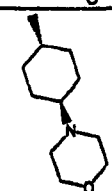
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	生理化学性质
107			APCI-MS M/Z: 542/544 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
108			APCI-MS M/Z: 542/544 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

109			APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
110			APCI-MS M/Z: 558/560 [M+H] <sup>+</sup>
111			APCI-MS M/Z: 558/560 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
112			APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
113			APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
114			APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
115			APCI-MS M/Z: 538/540 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
116			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

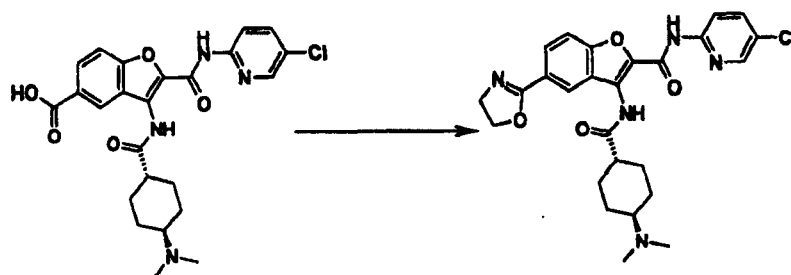
117			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
118			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
119			APCI-MS M/Z: 567/569 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
120			APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
121			APCI-MS M/Z: 542/544 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
122			APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H] <sup>+</sup>
123			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
124			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

125			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
126			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
127			APCI-MS M/Z: 538/540 [M+H] <sup>+</sup>
128			APCI-MS M/Z: 538/540 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
129			APCI-MS M/Z: 580/582 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
130			APCI-MS M/Z: 608/610 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
131			APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
132			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

133			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] <sup>+</sup>
134			APCI-MS M/Z: 594/596 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
135			APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
136			APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] <sup>+</sup>
137			APCI-MS M/Z: 584/586 [M+H] <sup>+</sup>
138			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] <sup>+</sup>
139			APCI-MS M/Z: 624/626 [M+H] <sup>+</sup>

140			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] <sup>+</sup>
141			APCI-MS M/Z: 612/614 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
142			APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] <sup>+</sup>
143			APCI-MS M/Z: 610/612 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

实施例 144: 反式-5-(4,5-二氢噁唑-2-基)-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



5

将在实施例 78 中得到的反式-5-羧基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(220 mg)悬浮于吡啶(3 ml)中, 在冰冷却下向其中连续加入溴化 2-溴代乙基铵(125 mg)、1.0 M 1-羟基苯并三唑-N,N-二甲基甲酰胺(600 μl)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(115 mg), 于室温下搅拌该混合物 2.5 天。向反应溶液中倾入冰水和饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物,

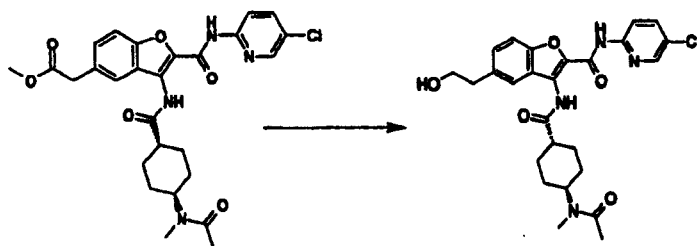
10

经硫酸钠干燥，减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿，然后氯仿/乙酸乙酯=4/1)纯化生成的残余物，使生成的残余物悬浮于二异丙基醚中。经过滤收集沉淀，干燥，得到标题化合物(117 mg)。

APCI-MS M/Z: 510/512 [M+H]<sup>+</sup>

5

**实施例 145: 反式-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-(2-羟基乙基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺**



将在实施例 2 中得到的反式-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-甲氧基羰基甲基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺 (2.95 g) 悬浮于四氢呋喃(65 ml)中，向其中加入硼氢化锂(238 mg)，于室温下搅拌该混合物 12 小时。在冰冷却下向反应溶液中倾入 10% 盐酸，于室温下搅拌该混合物 15 分钟。随后，用饱和碳酸氢钠水溶液中中和反应物溶液，用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥并减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯，然后氯仿/甲醇=40/1)纯化生成的残余物，使生成的残余物悬浮于乙醚中。经过滤收集沉淀，得到标题化合物(2.24 g)。

15

APCI-MS M/Z: 513/515 [M+H]<sup>+</sup>

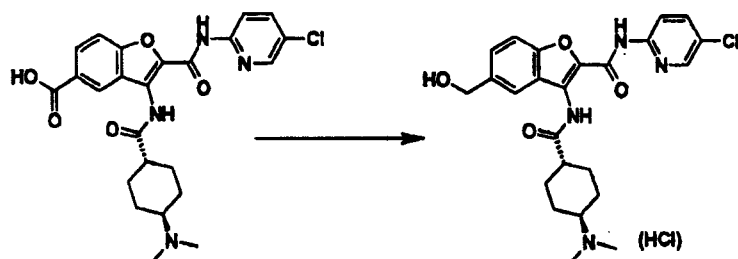
20

#### 实施例 146-149

以与实施例 145 相似的方法处理相应的化合物，得到游离形式的以下化合物，将其进一步用盐酸处理，得到其盐酸盐。

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
146			APCI-MS M/Z: 525/527 [M+H] <sup>+</sup>
147			APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] <sup>+</sup>
148			APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
149			APCI-MS M/Z: 501/503 [M+H] <sup>+</sup>

5 实施例 150: 反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羧基氨基]-5-羟基甲基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺盐酸盐



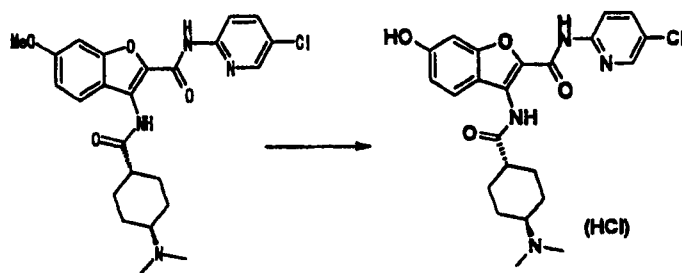
将在实施例 78 中得到的反式-5-羧基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(243 mg)悬浮于亚硫

酰氯(2.5 ml)中, 于室温下搅拌该混合物 10 分钟, 然后于 50℃ 下搅拌 10 分钟。使混合物冷却至室温并搅拌 1 小时。将反应物溶液减压浓缩至干。使生成的残余物悬浮于四氢呋喃/氯仿(2:1, 15 ml)中, 向其中加入硼氢化钠(150 mg), 于室温下搅拌该混合物过夜。于冰冷却下向反应溶液中倾入 1N 盐酸, 搅拌混合物 0.5 小时。向其中另外倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿, 然后氯仿/甲醇=200/1)纯化生成的残余物, 得到反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-羟基甲基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(46 mg)。使该产物溶于氯仿(1 ml)中, 向其中加入在甲醇中的 2 N 盐酸(0.1 ml), 减压浓缩反应溶液。使生成的残余物悬浮于乙酸乙酯-甲醇中, 经过滤收集沉淀, 干燥, 得到标题化合物(45 mg)。

APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H]<sup>+</sup>

15

**实施例 151: 反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-6-羟基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺盐酸盐**



在-78℃下, 于 2 分钟内, 向在实施例 23 中得到的反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-6-甲氧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(473 mg)于二氯甲烷(20 ml)中的悬浮液中滴加三溴化硼(3.5 g)。于室温下搅拌该混合物 4 天, 把反应物溶液倾入到冰水中, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 用乙酸乙酯-四氢呋喃的混合溶剂提取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。使生成的残余物悬浮于氯仿/乙醚中, 经过滤收集沉淀, 干燥, 得到反式-3-[4-(二

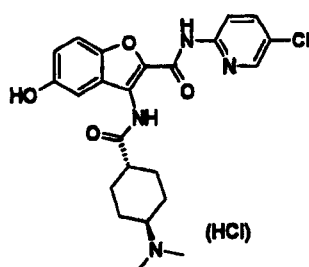
25

甲基氨基)环己基羰基氨基]-6-羟基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(335 mg)。把该产物(48 mg)悬浮于甲醇中并用在二氧六环中的4 N 盐酸处理, 得到标题化合物(54 mg)。

APCI-MS M/Z: 457/459 [M+H]<sup>+</sup>

5

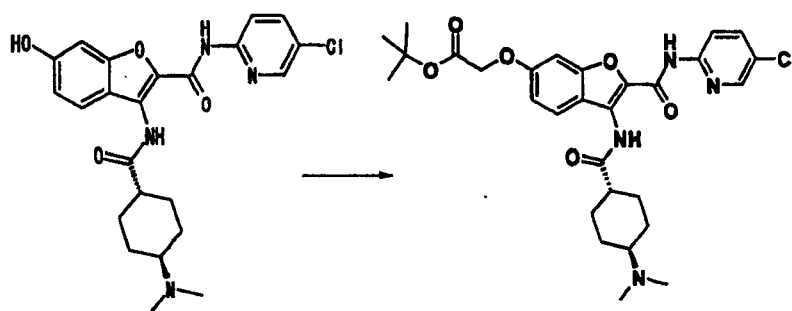
**实施例 152: 反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-羟基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺盐酸盐**



10 将与实施例 151 相似的方法处理在实施例 19 中得到的反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-甲氧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(473 mg), 得到标题化合物(33 mg)。

APCI-MS M/Z: 457/459 [M+H]<sup>+</sup>

15 **实施例 153: 反式-6-叔丁氧基羰基甲氧基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺**



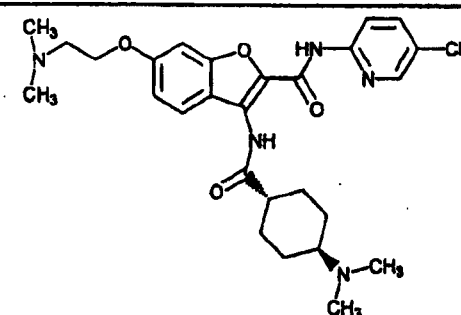
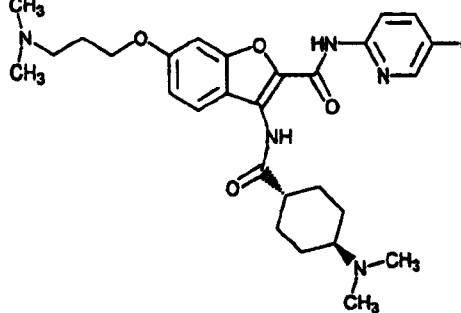
20 将在实施例 151 中得到的反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-6-羟基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(90 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 ml)中, 向其中加入碳酸铯(110 mg)和溴代乙酸叔丁基酯(35.5 μl)。于室温下搅拌该混合物 12 小时, 于 50℃ 下进一步搅拌 2.5 小时。使反应物溶液放置冷却, 用水稀释, 用乙酸乙酯提取。

减压浓缩有机层，经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=1/1，然后乙酸乙酯)纯化生成的残余物，得到标题化合物(21 mg)。

APCI-MS M/Z: 571/573 [M+H]<sup>+</sup>

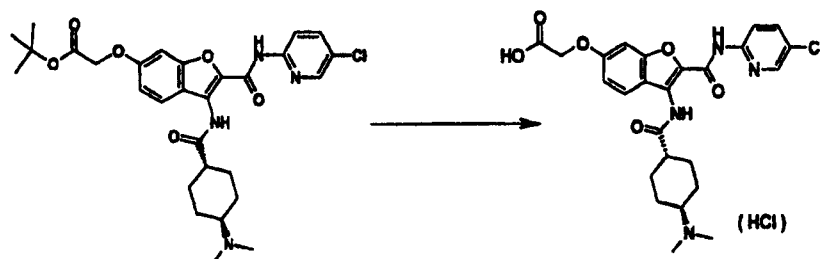
## 5 实施例 154-155

以与实施例 153 相似的方法处理在实施例 151 中得到的反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-6-羟基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺和相应的起始化合物，得到游离形式的以下化合物，或者将其进一步用氯化氢处理，得到其盐酸盐。

实施例号	结构	物理化学性质
154		APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
155		APCI-MS M/Z: 542/544 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

10

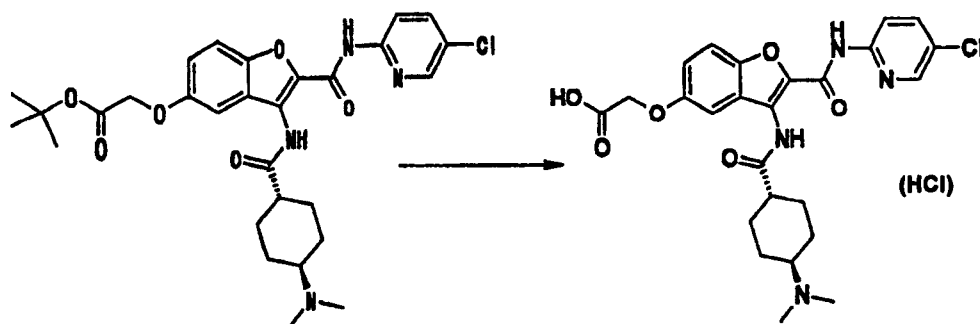
**实施例 156: 反式-6-羧基甲氧基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺盐酸盐**



将在实施例 153 中得到的反式-6-叔丁氧基羰基甲氧基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(21 mg)悬浮于于 4 N 盐酸的二氧六环中(8 ml)溶液中, 于室温下搅拌该混合物 28 小时。用乙醚稀释反应溶液, 经过滤收集沉淀, 用乙醚洗

5 涤几次, 干燥, 得到标题化合物(17 mg)。  
APCI-MS M/Z: 515/517 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 157: 反式-5-羧基甲氧基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺盐酸盐**



10

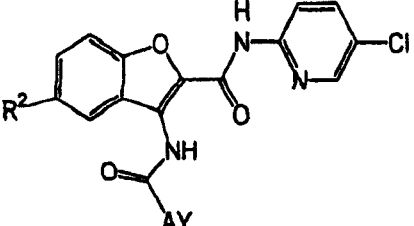
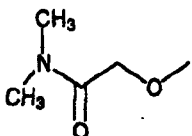
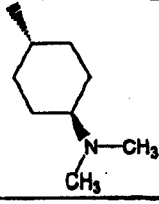
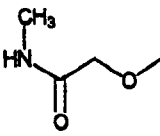
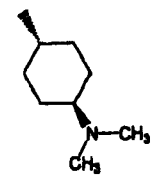
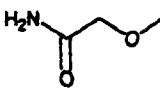
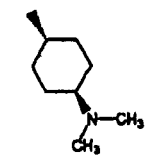
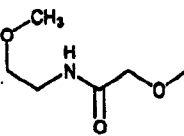
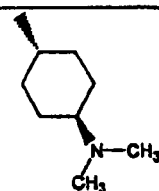
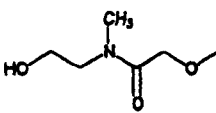
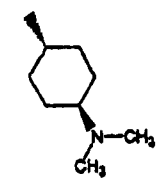
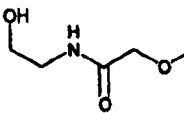
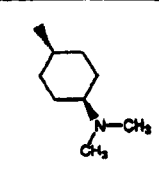
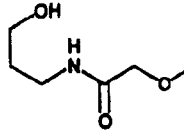
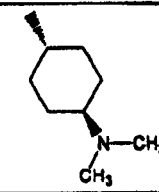
将在实施例 31 中得到的反式-5-叔丁氧基羰基甲氧基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(1.92 g)溶于 6N 盐酸(40 ml)中, 于室温下搅拌该混合物 2 小时。向反应溶液中加入异丙醇(100 ml), 经过滤收集沉淀的固体, 用异丙醇和乙醚洗涤, 减压干燥, 得到标题化合物(1.86 g)。

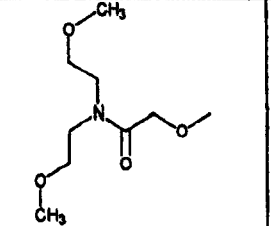
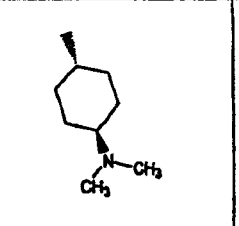
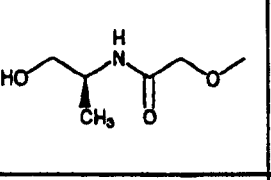
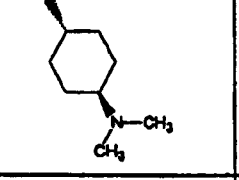
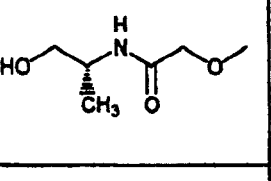
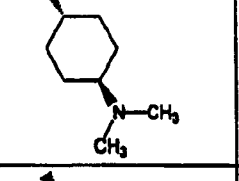
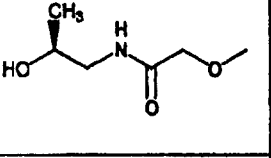
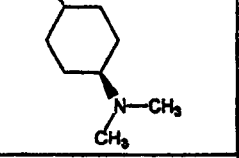
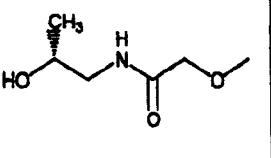
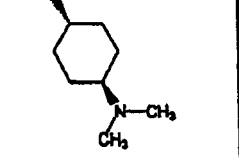
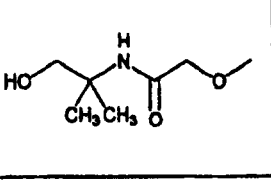
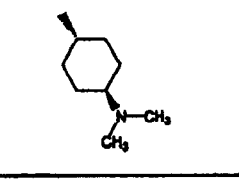
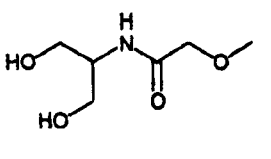
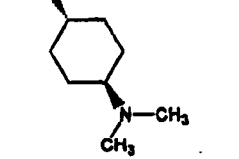
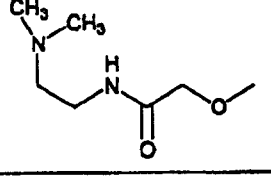
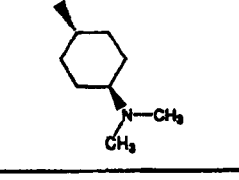
15

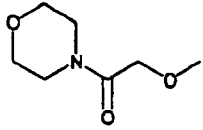
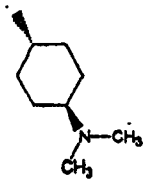
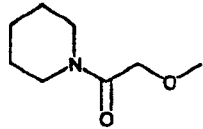
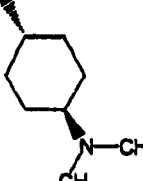
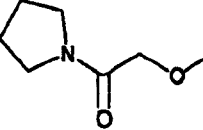
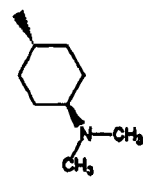
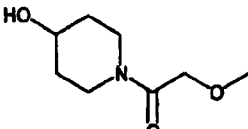
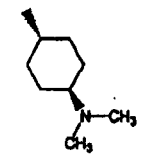
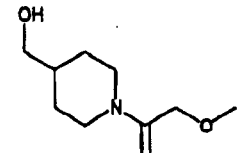
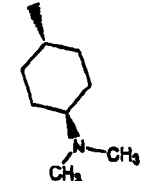
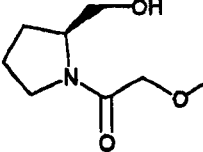
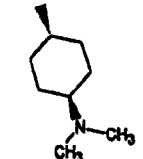
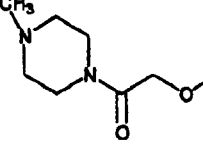
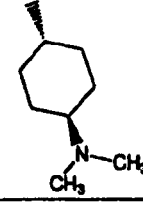
APCI-MS M/Z: 515/517 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 158-179

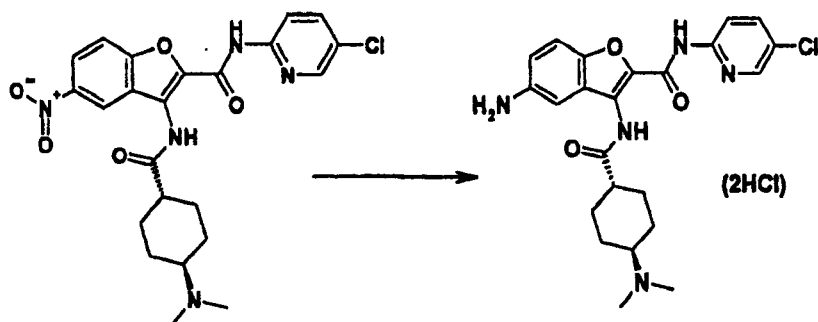
20 将与实施例 87 相似的方法处理在实施例 157 中得到的反式-5-羧基甲氧基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺盐酸盐和相应的起始化合物, 得到游离形式的以下化合物, 或者将其进一步用氯化氢处理, 得到其盐酸盐。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
158			APCI-MS M/Z: 542/544 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
159			APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
160			APCI-MS M/Z: 514/516 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
161			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
162			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
163			APCI-MS M/Z: 558/560 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
164			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

165			APCI-MS M/Z: 630/632 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
166			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
167			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
168			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
169			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
170			APCI-MS M/Z: 586/588 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
171			APCI-MS M/Z: 588/590 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
172			APCI-MS M/Z: 585/587 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

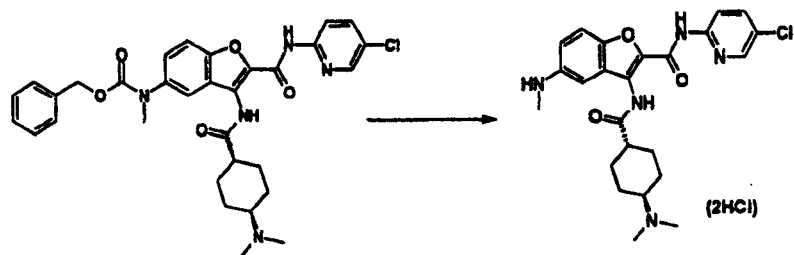
173			APCI-MS M/Z: 584/586 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
174			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
175			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
176			APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
177			APCI-MS M/Z: 612/614 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
178			APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
179			APCI-MS M/Z: 597/599 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

**实施例 180: 反式-5-氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐**



- 将在实施例 18 中得到的反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羧基氨基]-5-硝基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(3.00 g)悬浮于乙醇(100 ml)中, 向其中加入氯化亚锡(II)(无水)(7.02 g)和水(1.0 ml)。将混合物在回流下加热 7 小时, 使之放置冷却。向反应溶液中加入 10% 氢氧化钠水溶液(30 ml)和四氢呋喃(200 ml), 于室温下搅拌该混合物 1 小时。在硅藻土上过滤不溶性物质, 并减压浓缩滤液, 经硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=1/1, 然后氯仿/乙酸乙酯=1/1)纯化。使生成的残余物悬浮于乙酸乙酯/正己烷中, 经过滤收集沉淀并干燥, 得到反式-5-氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(1.43 g)。将该产物(35 mg)溶于乙醇中, 用 4 N 盐酸/乙酸乙酯处理, 得到标题化合物(43 mg)。
- APCI-MS M/Z: 456/458 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 181: 反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羧基氨基]-5-甲基氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐**

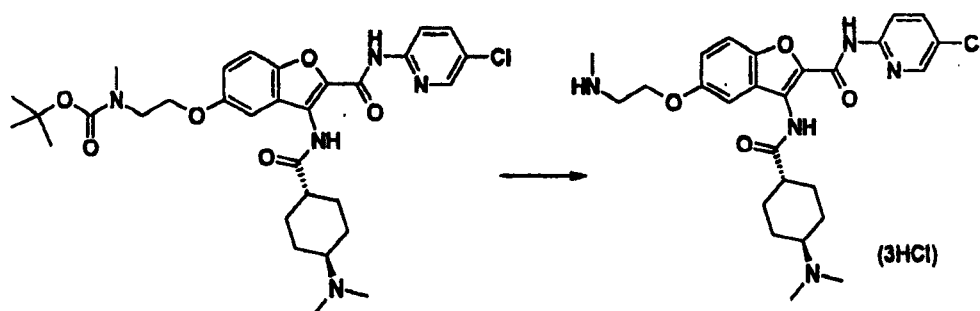


- 向在实施例 22 中得到的反式-5-[N-(苄氧基羰基)-N-甲基氨基]-3-[4-(二甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲

酰胺(100 mg)中加入 30%溴化氢的乙酸(2 ml)溶液, 于室温下搅拌该混合物 2 小时。向反应溶液中加入乙醚(20 ml), 经过滤收集沉淀并悬浮于饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂, 得到反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-甲基氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺。随后, 将该产物溶于乙醇中, 用 4 N 盐酸的乙酸乙酯处理, 得到标题化合物(88 mg)。

APCI-MS M/Z: 470/472 [M+H]<sup>+</sup>

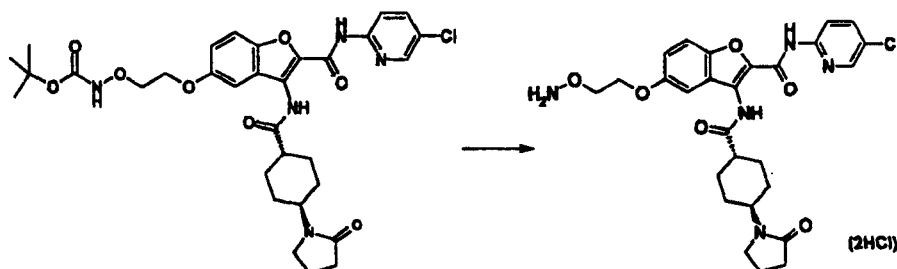
10 实施例 182: 反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-(2-甲基氨基乙氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺三盐酸盐



15 将在实施例 36 中得到的反式-5-[2-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)乙氧基]-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(300 mg)溶于二氧六环(5 ml)中, 向其中加入 4 N 盐酸的二氧六环(10 ml)溶液, 于室温下搅拌该混合物 5 小时。减压浓缩反应溶液, 使生成的残余物悬浮于乙醚中。经过滤收集沉淀, 干燥, 得到标题化合物(301 mg)。

APCI-MS M/Z: 514/516 [M+H]<sup>+</sup>

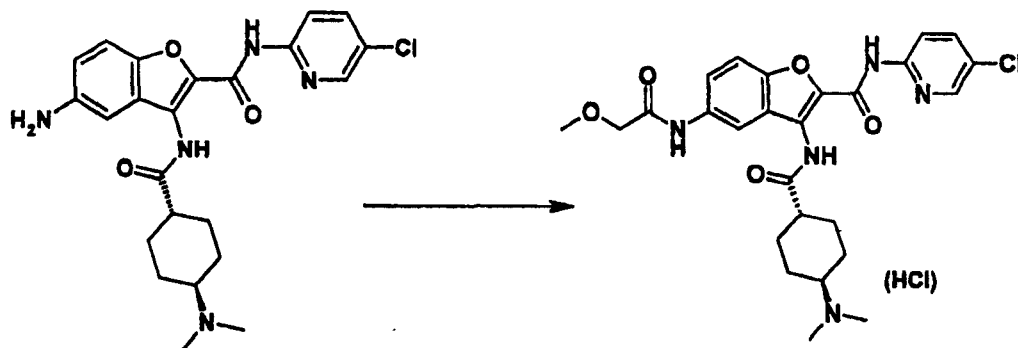
**实施例 183: 反式-5-(2-氨基氧基乙氧基)-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺二盐酸盐**



5 将与实施例 182 相似的方法处理在实施例 10 中得到的反式-5-[2-(叔丁氧基羰基氨基氧基)乙氧基]-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(250 mg), 得到标题化合物(334 mg)。

APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H]<sup>+</sup>

10 **实施例 184: 反式-5-甲氧基乙酰氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺盐酸盐**



15 将在实施例 180 中得到的反式-5-氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(100 mg)悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺(6 ml)中, 在冰冷却下向其中连续加入甲氧基乙酸(23 mg)、1-羟基苯并三唑(39 mg)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(55 mg), 于室温下搅拌该混合物 17 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿, 然后氯仿/甲醇=30/1)纯化生成的残余物, 得到反式-5-甲氧基乙

20

酰氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺。随后,将该产物溶于乙醇中,用4N盐酸的乙酸乙酯处理,得到标题化合物(84 mg)。

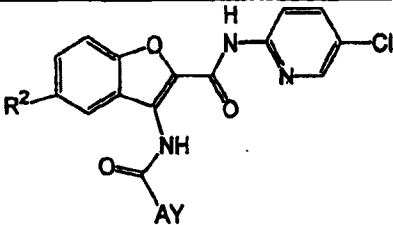
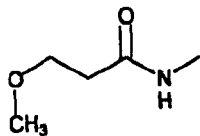
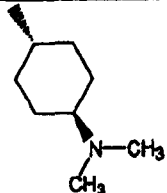
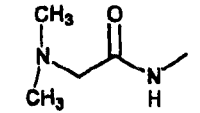
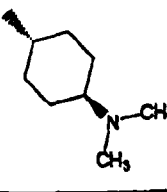
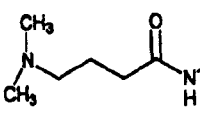
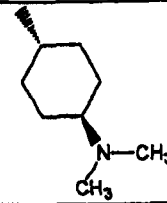
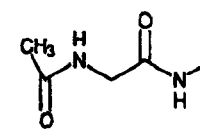
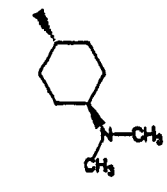
APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H]<sup>+</sup>

5

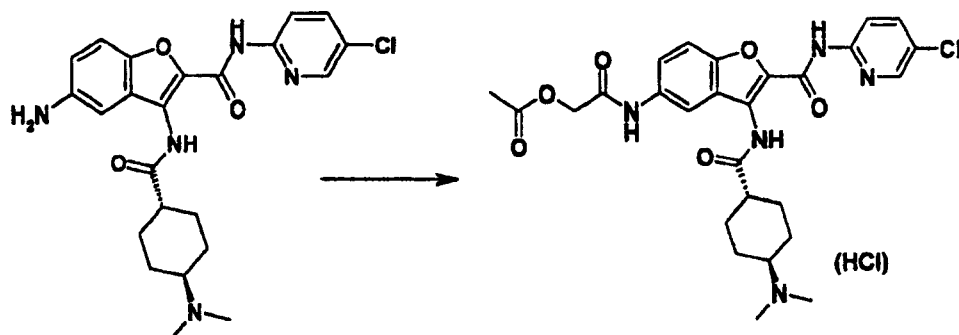
### 实施例 185-188

以与实施例 184 相似的方法处理在实施例 180 中得到的反式-5-氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺和相应的起始化合物,得到以游离形式存在的化合物,或者将其进一步用氯化氢处理,得到其盐酸盐。

10

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
185			APCI-MS M/Z: 542/544 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
186			APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
187			APCI-MS M/Z: 569/571 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
188			APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

**实施例 189: 反式-5-乙酰氧基乙酰氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺盐酸盐**



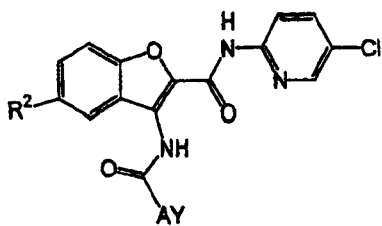
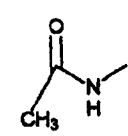
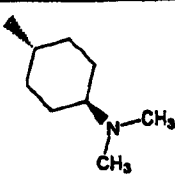
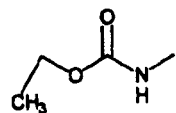
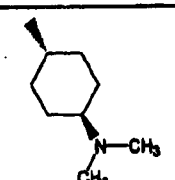
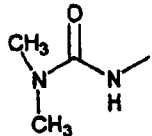
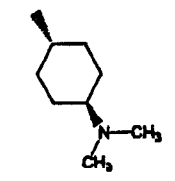
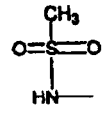
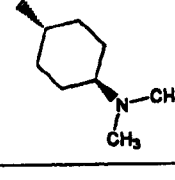
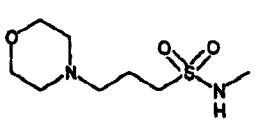
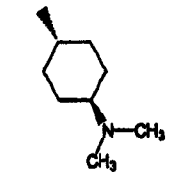
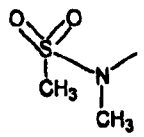
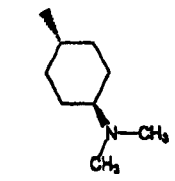
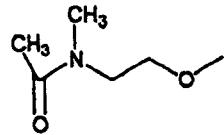
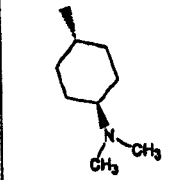
5 将在实施例 180 中得到的反式-5-氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(100 mg)溶于二氯甲烷(8 ml)中, 在冰冷却下向其中加入乙酰氧基乙酰氯(36 mg)和吡啶(36  $\mu$ l), 于室温下搅拌该混合物 17 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿, 然后氯仿/甲醇=50/1)纯化生成的残余物, 得到反式-5-乙酰氧基乙酰氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(110 mg)。将一份该产物溶于乙醇中, 用 4 N 盐酸的乙酸乙酯处理, 得到标题化合物(16 mg)。

10 APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H]<sup>+</sup>

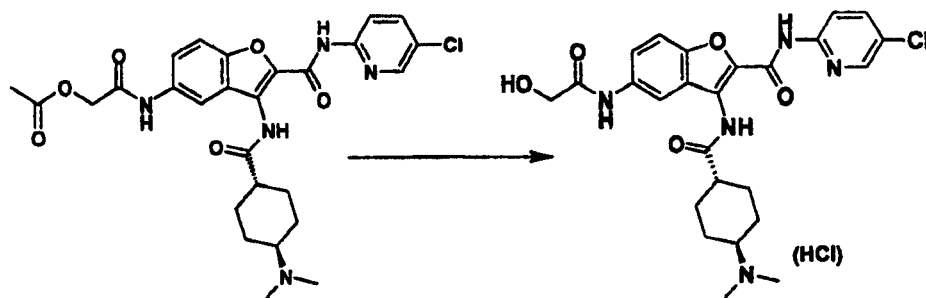
15

**实施例 190-196**

以与实施例 189 相似的方法处理相应的化合物, 得到游离形式的以下化合物, 或者将其进一步用氯化氢处理, 得到其盐酸盐。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
190			APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
191			APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
192			APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
193			APCI-MS M/Z: 534/536 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
194			APCI-MS M/Z: 647/649 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
195			APCI-MS M/Z: 548/550 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
196			APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

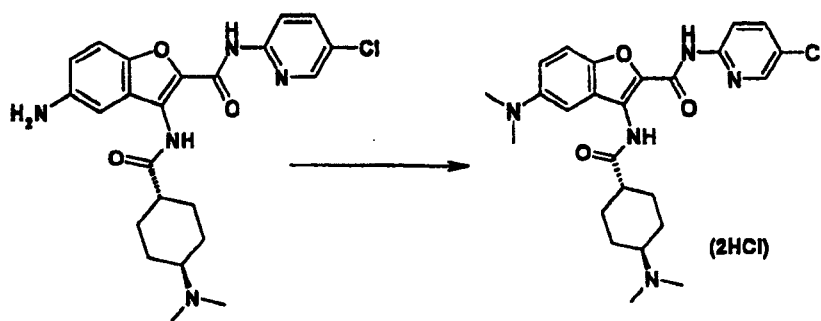
实施例 197: 反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-羟基乙酰氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺盐酸盐



将在实施例 189 中得到的反式-5-乙酰氧基乙酰氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(70 mg)溶于四氢呋喃/甲醇(1:1, 8 ml)中, 向其中加入碳酸钾(5 mg), 于室温下搅拌该混合物 48 小时。减压浓缩反应溶液, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 氯仿/甲醇=30/1)纯化生成的残余物。把生成的反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-羟基乙酰氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺溶于乙醇中, 用 4 N 盐酸的乙酸乙酯处理, 得到标题化合物(46 mg)。

APCI-MS M/Z: 514 [M+H]<sup>+</sup>

实施例 198: 反式-5-二甲基氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺二盐酸盐



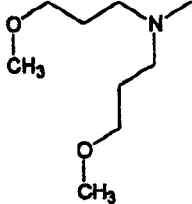
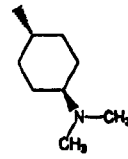
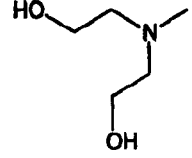
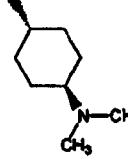
将在实施例 180 中得到的反式-5-氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(50 mg)悬浮于二氯甲烷(3 ml)中, 在冰冷却下向其中连续加入 35% 甲醛水溶液(82 μl)和三乙酰氧基硼氢化钠(70 mg)。使反应物溶液升温至室温, 搅拌 11.5

小时。在冰冷却下，向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液，用二氯甲烷提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯)纯化生成的残余物，得到反式-5-二甲基氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(44 mg)。将该产物悬浮于甲醇中，用 4 N 盐酸的乙酸乙酯处理，得到标题化合物(49 mg)。

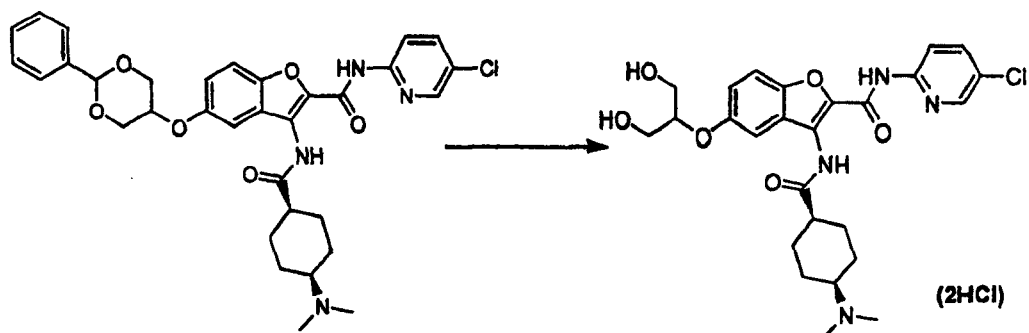
APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 199-200

10 以与实施例 198 相似的方法处理在实施例 180 中得到的反式-5-氨基-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺和相应的起始化合物，得到游离形式的以下化合物，或者将其进一步用氯化氢处理，得到其盐酸盐。

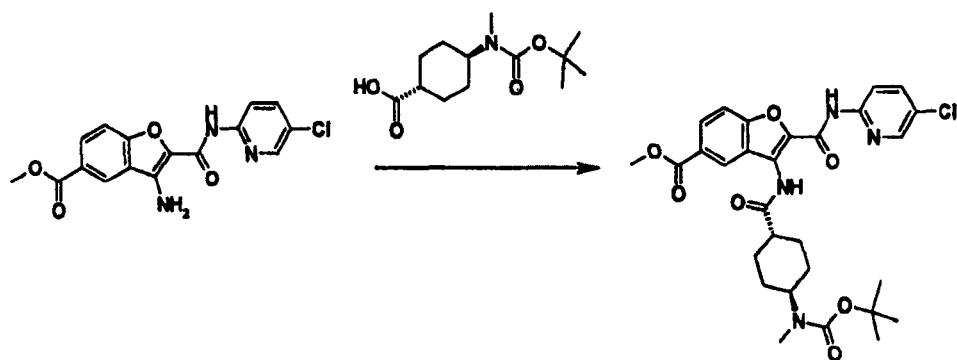
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
199			APCI-MS M/Z: 600/602 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
200			APCI-MS M/Z: 544/546 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

**实施例 201: 反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-(2-羟基-1-羟基甲基乙氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺二盐酸盐**



- 5 将在实施例 35 中得到的反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-(2-苯基-[1,3]二氧六环-5-基氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(200 mg)溶于四氢呋喃(5 ml)中, 向其中加入 2 N 盐酸(5 ml), 于室温下搅拌该混合物 3 小时。把反应物溶液用饱和碳酸氢钠水溶液和碳酸钾碱化, 用氯仿提取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂: 甲醇/乙酸乙酯=1/20
- 10 → 甲醇/乙酸乙酯=1/5)纯化生成的残余物, 得到反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-(2-羟基-1-羟基甲基乙氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(162 mg)。使该产物溶于甲醇中, 向其中加入 4 N 盐酸的乙酸乙酯(1 ml)溶液。减压蒸发溶剂, 使生成的残余物悬浮于乙醚中, 经过滤收集沉淀, 得到标题化合物(141 mg)。
- 15 APCI-MS M/Z: 531/533 [M+H]<sup>+</sup>

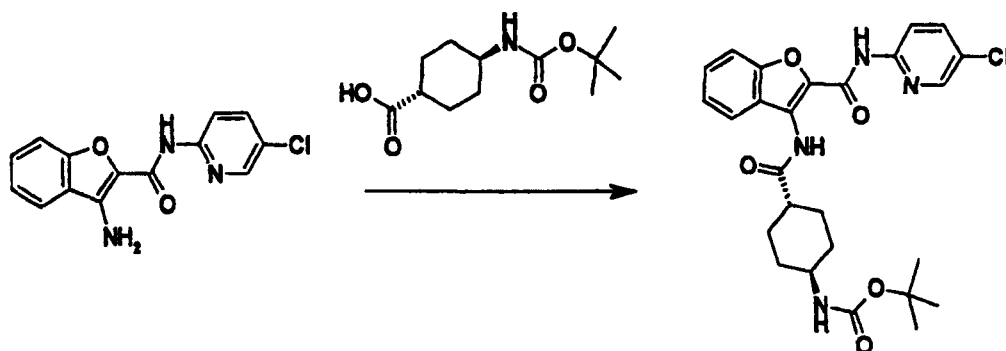
**实施例 202: 反式-3-[4-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



将在参考实施例 115 中得到的反式-4-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)环己烷甲酸(4.12 g)溶于二氯甲烷(80 ml)中，向其中加入吡啶(7.9 ml)。在冰冷却下，向混合物中滴加亚硫酸氯(1.04 ml)，于室温下搅拌该混合物 3 小时。浓缩反应物溶液，在冰冷却下向生成的残余物中连续加入吡啶(80 ml)、在参考实施例 72 中得到的 3-氨基-5-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(2.76 g)和 4-二甲基氨基吡啶(195 mg)。使反应物溶液升温至室温，搅拌 17 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液，经过滤收集沉淀，用水和乙醚连续洗涤，干燥，得到标题化合物(4.63 g)。

10 APCI-MS M/Z: 585 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 203: 反式-3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



15 将在参考实施例 116 中得到的反式-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸(2.54 g)溶于二氯甲烷(50 ml)中，向其中加入吡啶(4.22 ml)，用冰冷却混合物。向混合物中滴加亚硫酸氯(0.76 ml)，于室温下搅拌该混合物 5 小时。把反应物溶液再次用冰冷却，向其中加入在参考实施例 74 中得到的 3-氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(2.00 g)和 20 和二氯甲烷(20 ml)，于室温下搅拌该混合物 15 小时。向反应溶液中倾入水，用氯仿提取混合物。用水、5%枸橼酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水连续洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发溶剂。把生成的残余物经硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿)纯化，悬浮于乙醚中。经过滤收集沉淀，得到标题化合物(2.94 g)。

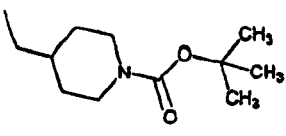
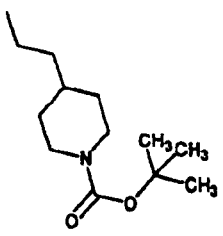
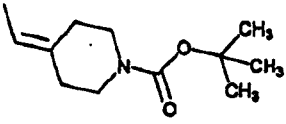
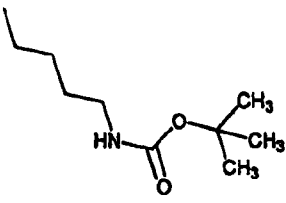
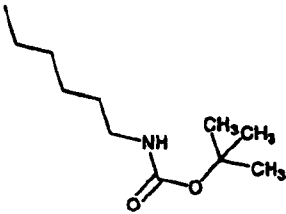
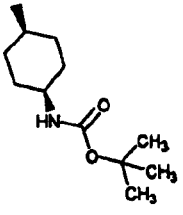
APCI-MS M/Z: 513/515 [M+H]<sup>+</sup>**实施例 204-217**

5 以与实施例 202 或实施例 203 相似的方法处理相应的起始化合物，得到以下化合物。

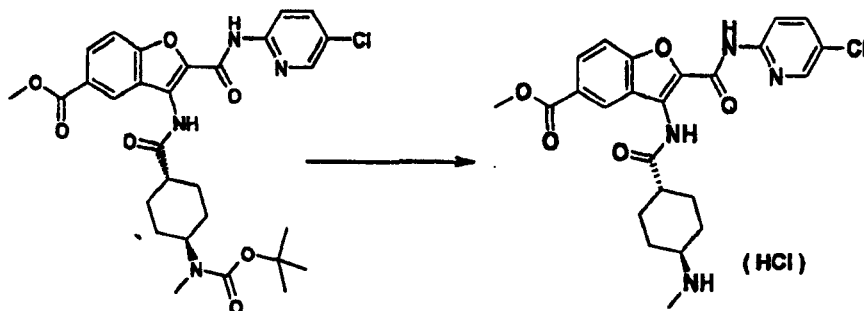
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
204	-H		APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H] <sup>+</sup>
205			APCI-MS M/Z: 616/618 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
206			APCI-MS M/Z: 601/603 [M+H] <sup>+</sup>
207			APCI-MS M/Z: 614/616 [M+H] <sup>+</sup>

实施例号	结构	物理化学性质
208		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] <sup>+</sup>

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
209			APCI-MS M/Z: 588/590 [M+H] <sup>+</sup>
210	-H		APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H] <sup>+</sup>
211	-H		APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] <sup>+</sup>

212	-H		APCI-MS M/Z: 513/515 [M+H] <sup>+</sup>
213	-H		APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H] <sup>+</sup>
214	-H		APCI-MS M/Z: 511/513 [M+H] <sup>+</sup>
215	-H		APCI-MS M/Z: 487/489 [M+H] <sup>+</sup>
216	-H		APCI-MS M/Z: 501/503 [M+H] <sup>+</sup>
217	-H		APCI-MS M/Z: 513 [M+H] <sup>+</sup>

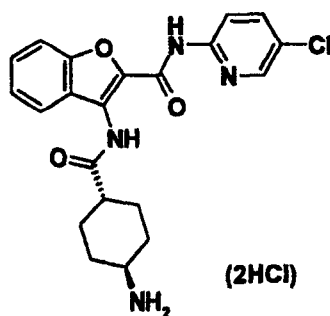
**实施例 218: 反式-5-甲氧基羰基-3-[4-(甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺盐酸盐**



5 将在实施例 202 中得到的反式-3-[4-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(4.60 g)溶于二氧六环(20 ml)中, 向其中加入在二氧六环中的 4 N 盐酸(10 ml), 于室温下搅拌该混合物 48 小时。用乙醚稀释反应溶液, 经过滤收集沉淀, 用乙醚洗涤几次, 干燥, 得到标题化合物(4.02 g)。

10 APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H]<sup>+</sup>

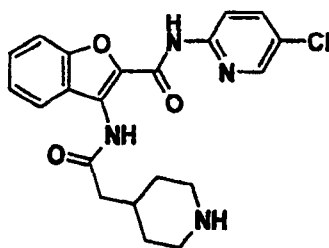
**实施例 219: 反式-3-(4-氨基环己基羰基氨基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐**



15 将在实施例 203 中得到的反式-3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(10.70 g)溶于二氧六环(150 ml)中, 向其中加入 4 N 盐酸的二氧六环(150 ml)溶液。于室温下搅拌该混合物 12 小时, 减压浓缩。用乙醚研磨残余物, 经过滤收集, 得到标题化合物(9.80 g)。

20 APCI-MS M/Z: 412/414 [M+H]<sup>+</sup>

实施例 220: 3-[2-(哌啶-4-基)乙酰氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

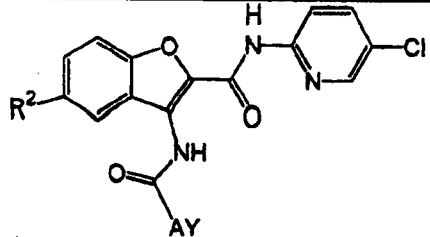
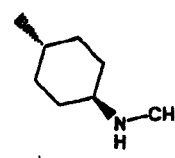
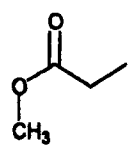
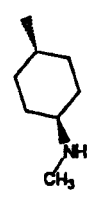
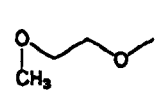
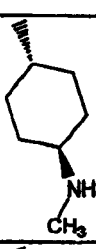
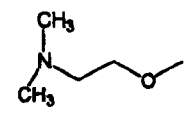
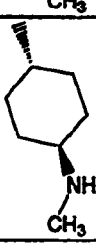


5 将在实施例 212 中得到的 3-[2-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)乙酰氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(2.34 g)悬浮于乙酸乙酯(30 ml)中，向其中加入 2.6N 盐酸的乙酸乙酯(30 ml)溶液，于室温下搅拌该混合物 5 小时。减压浓缩反应溶液，向生成的残余物中加入氯仿和碳酸氢钠水溶液。经过滤收集沉淀，得到标题化合物(1.47 g)。APCI-MS M/Z: 413/415 [M+H]<sup>+</sup>

10

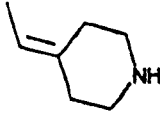

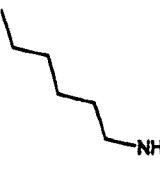
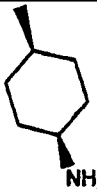
实施例 221-233

将与实施例 218、实施例 219 或实施例 220 相似的方法处理相应的起始化合物，得到游离形式的以下化合物，或者将其进一步用氯化氢处理，得到其盐酸盐。

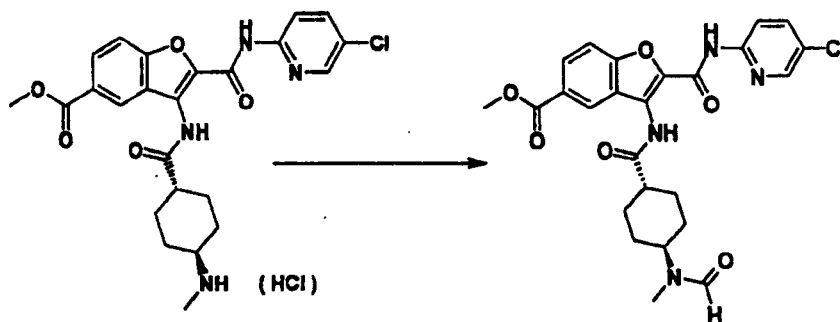
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
221	-H		APCI-MS M/Z: 427/429 [M+H] <sup>+</sup>
222			APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
223			APCI-MS M/Z: 501/503 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
224			APCI-MS M/Z: 514/516 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐

实施例号	结构	物理化学性质
225		APCI-MS M/Z: 412/414 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
226			APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
227	-H		APCI-MS M/Z: 427/429 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
228	-H		APCI-MS M/Z: 399/401 [M+H] <sup>+</sup>
229	-H		APCI-MS M/Z: 427/429 [M+H] <sup>+</sup>

230	-H		APCI-MS M/Z: 411/413 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
231	-H		APCI-MS M/Z: 387/389 [M+H] <sup>+</sup>
232	-H		APCI-MS M/Z: 401/403 [M+H] <sup>+</sup>
233	-H		APCI-MS M/Z: 413/415 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

**实施例 234: 反式-3-[4-(N-甲酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



5

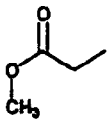
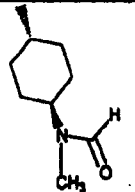
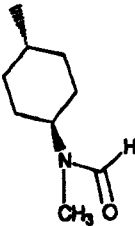

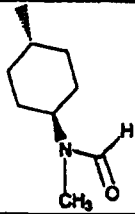
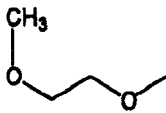
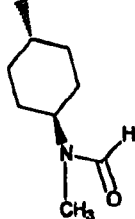
伴随在冰冷却下搅拌, 向咪唑(783 mg)和三乙胺(2.41 ml)在氯仿(80 ml)中的溶液中滴加甲酸(709  $\mu$ l)。向其中另外加入在氯仿(10 ml)中的草酰氯(1.00 ml), 于室温下搅拌该混合物 0.5 小时。把反应物溶液再次用冰冷却, 向其中加入在实施例 218 中得到的反式-5-甲氧基羰基-3-[4-(甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺盐酸盐(1.50 g)。使混合物升温至室温并搅拌 3 小时。向反应溶液中倾入冰水和饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。用饱和盐水洗涤提取液, 经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 经 NH-硅胶

10

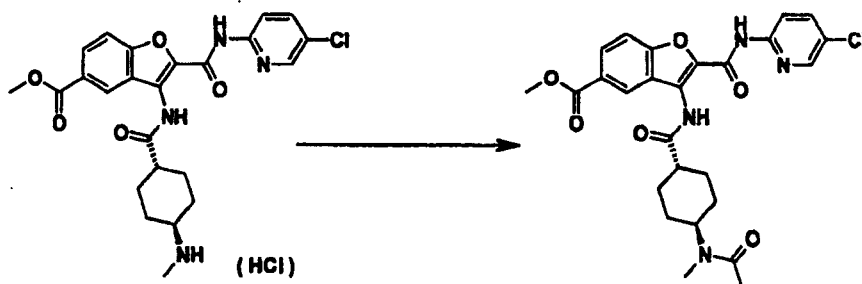
柱层析(洗脱剂:氯仿)纯化生成的残余物, 得到标题化合物(1.45 g).  
APCI-MS M/Z: 513/515 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 235-238

- 5 以与实施例 234 相似的方法处理相应的起始化合物, 得到以下化合物。

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
235			APCI-MS M/Z: 527 [M+H] <sup>+</sup>
236	-H		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] <sup>+</sup>
237			APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] <sup>+</sup>
238			APCI-MS M/Z: 529/531 [M+H] <sup>+</sup>

**实施例 239: 反式-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**

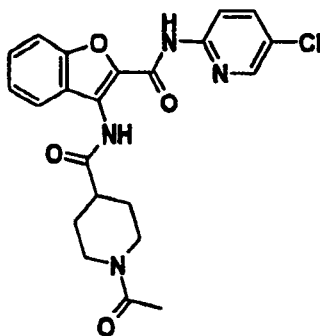


5 将在实施例 218 中得到的反式-5-甲氧基羰基-3-[4-(甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺盐酸盐(1.50 g)悬浮于二氯甲烷(80 ml)中, 在冰冷却下向其中加入乙酰氯(307  $\mu$ l)和三乙胺(1.60 ml)。使混合物升温至室温, 搅拌 2 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物, 用水和饱和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂: 氯仿)

10 纯化生成的残余物, 得到标题化合物(1.51 g)。

APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 240: 3-[(1-乙酰基哌啶-4-基)羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**



15

将在实施例 228 中得到的 3-[(哌啶-4-基)羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(140 mg)悬浮于二氯甲烷(10 ml)中, 在冰冷却下向其中加入乙酰氯(30  $\mu$ l)和三乙胺(74  $\mu$ l), 于室温下搅拌该混合物 6 小时。用氯仿稀释反应溶液, 用水、5%枸橼酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水连续洗涤, 经硫酸钠干燥。减压蒸发

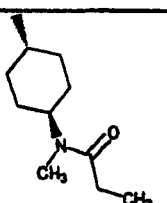
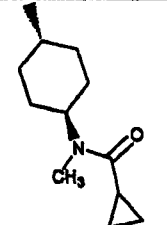
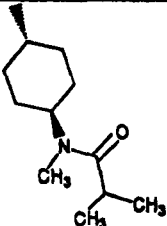
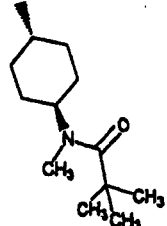
20

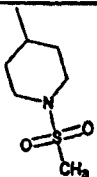
溶剂，将生成的残余物溶于乙酸乙酯中，用活性炭处理。把生成的残余物从乙酸乙酯中重结晶，得到标题化合物(38 mg)。

APCI-MS M/Z: 441/443 [M+H]<sup>+</sup>

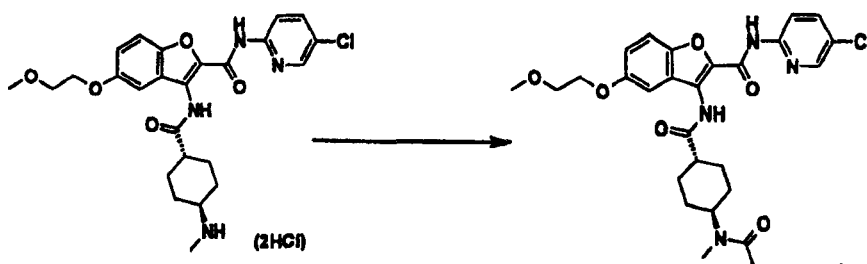
### 5 实施例 241-245

以与实施例 239 或实施例 240 相似的方法处理相应的起始化合物，得到游离形式的以下化合物，或者将其进一步用氯化氢处理，得到其盐酸盐。

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
241	-H		APCI-MS M/Z: 483/485 [M+H] <sup>+</sup>
242	-H		APCI-MS M/Z: 496/498 [M+H] <sup>+</sup>
243	-H		APCI-MS M/Z: 497/499 [M+H] <sup>+</sup>
244	-H		APCI-MS M/Z: 511/513 [M+H] <sup>+</sup>

245	-H		APCI-MS M/Z: 477/479 [M+H] <sup>+</sup>
-----	----	---	--

实施例 246: 反式-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-(2-甲氧基乙氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺



5

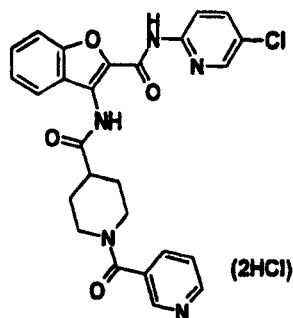
将在实施例 223 中得到的反式-5-(2-甲氧基乙氧基)-3-[4-(甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺二盐酸盐 (110 mg) 悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 ml) 中, 向其中连续加入乙酸 (13.2  $\mu$ l)、1-羟基苯并三唑 (31 mg)、三乙胺 (80  $\mu$ l) 和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (44 mg), 于室温下搅拌该混合物 15 小时。向反应溶液中加入乙酸 (8.2  $\mu$ l)、1-羟基苯并三唑 (20 mg)、三乙胺 (67  $\mu$ l) 和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (28 mg), 将混合物在室温下另外搅拌 20 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=1/1, 然后乙酸乙酯) 纯化生成的残余物。使得到的固体悬浮于正己烷/二异丙基醚中, 经过滤收集, 得到标题化合物 (42 mg)。

10

15

APCI-MS M/Z: 543/545 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 247: 3-[1-(吡啶-3-基)羰基]哌啶-4-基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺二盐酸盐**

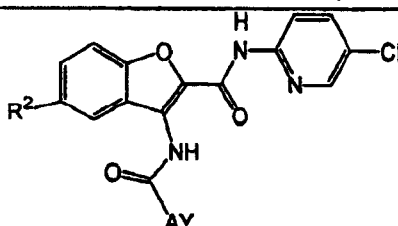
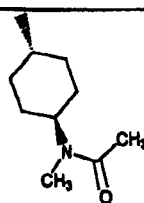
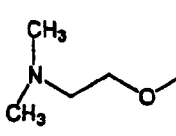
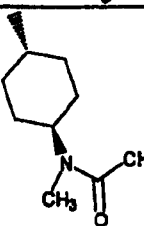
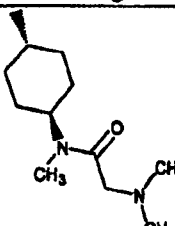
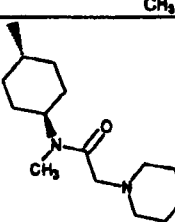


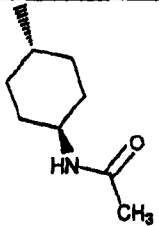
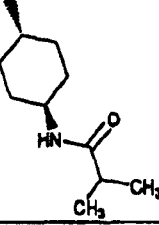
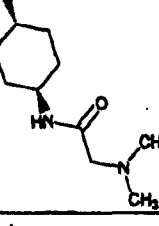
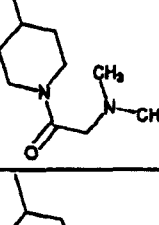
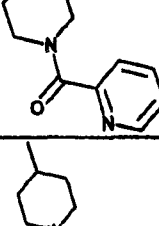
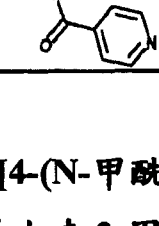
5 将在实施例 228 中得到的 3-[(哌啶-4-基)羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(100 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(3 ml)中, 向其中连续加入烟酸(34 mg)、1-羟基苯并三唑(37 mg)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(53 mg), 于室温下搅拌该混合物 4 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液和水, 经过滤收集沉淀, 用氯仿洗涤, 干燥, 得到 3-[1-((吡啶-3-基)羰基)哌啶-4-基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(103 mg)。用在二氧六环中的盐酸处理该产物, 得到标题化合物(115 mg)。

10 APCI-MS M/Z: 504/506 [M+H]<sup>+</sup>

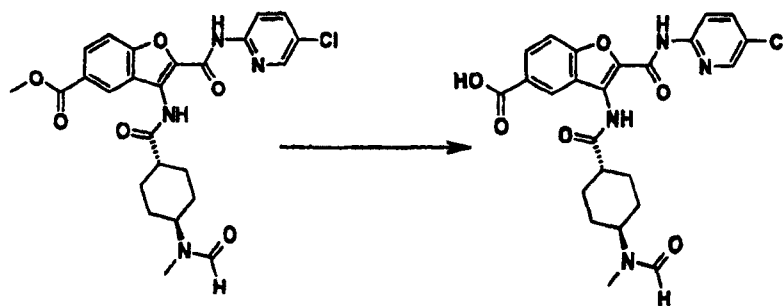
**实施例 248-257**

15 将与实施例 246 或实施例 247 相似的方法处理相应的起始化合物, 得到游离形式的以下化合物, 或者将其用氯化氢处理, 得到其盐酸盐。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
248	-H		APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] <sup>+</sup>
249			APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
250	-H		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] <sup>+</sup>
251	-H		APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] <sup>+</sup>

252	-H		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] <sup>+</sup>
253	-H		APCI-MS M/Z: 483/485 [M+H] <sup>+</sup>
254	-H		APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
255	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] <sup>+</sup>
256	-H		APCI-MS M/Z: 504/506 [M+H] <sup>+</sup>
257	-H		APCI-MS M/Z: 504/506 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

实施例 258: 反式-5-羧基-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基]氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺

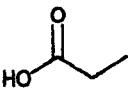
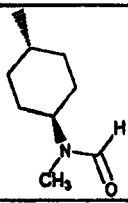
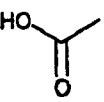
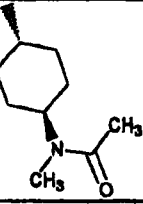


将在实施例 234 中得到的反式-3-[4-(N-甲酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (1.90 g) 悬浮于四氢呋喃/甲醇(1:1, 50 ml)中, 在冰冷却下向其中加入 4 N 氢氧化钠水溶液(5 ml)。使混合物升温至室温, 搅拌 17 小时。减压浓缩反应溶液, 向残余物中倾入冰水, 用 10% 盐酸中和混合物。经过滤收集沉淀, 用水和四氢呋喃连续洗涤, 干燥, 得到标题化合物(1.59 g)。

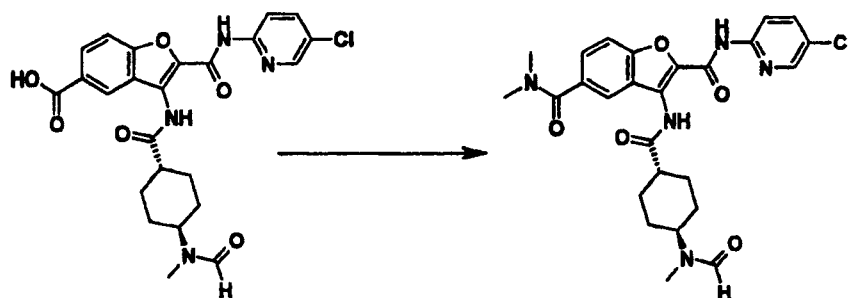
ESI-MS M/Z: 497/499 [M-H]<sup>-</sup>

### 10 实施例 259-260

将与实施例 258 相似的方法处理相应的起始化合物, 得到游离形式的以下化合物, 或者将其用盐酸处理, 得到其盐酸盐。

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
259			ESI-MS M/Z: 511/513 [M-H] <sup>-</sup>
260			ESI-MS M/Z: 511/513 [M-H] <sup>-</sup>

**实施例 261: 反式-5-二甲基氨基羰基-3-[4-(N-甲酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**



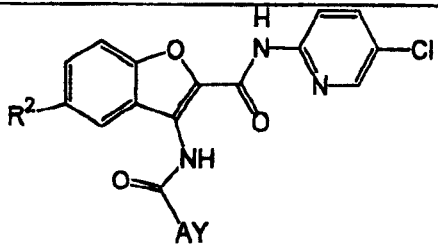
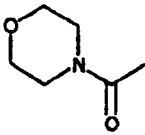
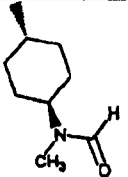
5 将在实施例 258 中得到的反式-5-羧基-3-[4-(N-甲酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(196 mg) 悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺/吡啶(1:1, 8 ml)中, 在冰冷却下向其中连续加入二甲胺盐酸盐(49 mg)、1-羟基苯并三唑(108 mg)和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(153 mg), 于室温下搅拌该混合物 48 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯提取混  
10 合物。用水和饱和盐水洗涤提取液, 经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯)纯化生成的残余物。使生成的残余物悬浮于乙醚/正己烷中, 经过滤收集沉淀, 得到标题化合物(141 mg)。

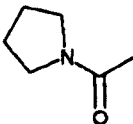
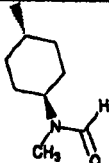
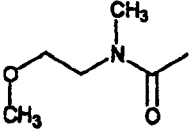
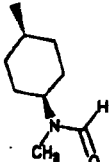
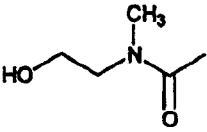
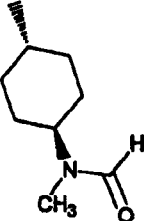
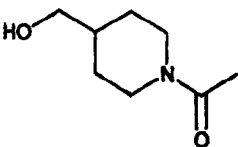
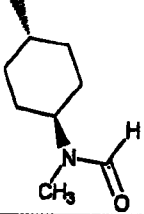
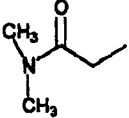
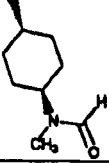
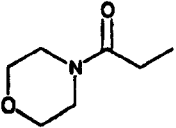
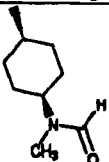
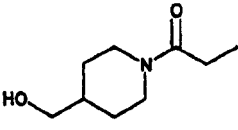
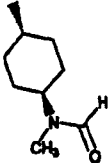
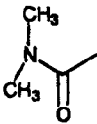
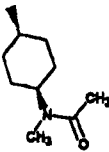
APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H]<sup>+</sup>

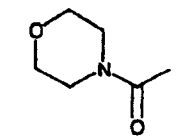
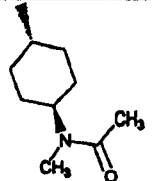
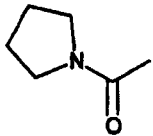
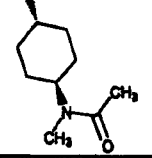
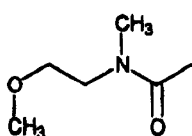
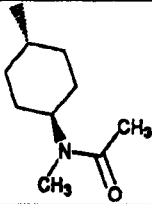
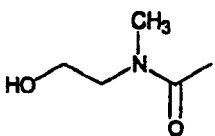
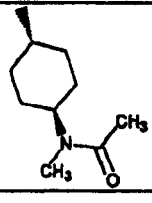
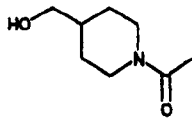
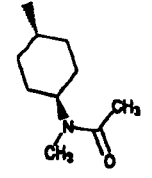
15

**实施例 262-275**

将与实施例 261 相似的方法处理相应的起始化合物, 得到游离形式的以下化合物, 或者将其进一步用氯化氢处理, 得到其盐酸盐。

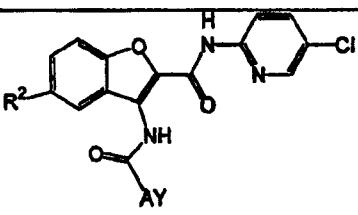
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
262			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] <sup>+</sup>

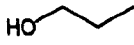
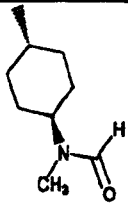
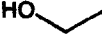
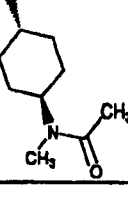
263			APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] <sup>+</sup>
264			APCI-MS M/Z: 570/572 [M+H] <sup>+</sup>
265			APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H] <sup>+</sup>
266			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] <sup>+</sup>
267			APCI-MS M/Z: 540/542 [M+H] <sup>+</sup>
268			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] <sup>+</sup>
269			APCI-MS M/Z: 610/612 [M+H] <sup>+</sup>
270			APCI-MS M/Z: 540/542 [M+H] <sup>+</sup>

271			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] <sup>+</sup>
272			APCI-MS M/Z: 566/568 [M+H] <sup>+</sup>
273			APCI-MS M/Z: 584/586 [M+H] <sup>+</sup>
274			APCI-MS M/Z: 570/572 [M+H] <sup>+</sup>
275			APCI-MS M/Z: 610/612 [M+H] <sup>+</sup>

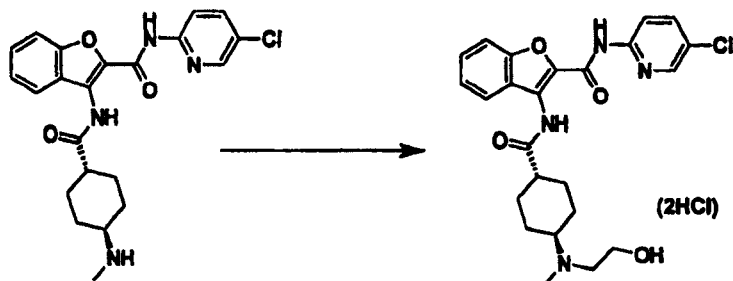
### 实施例 276-277

5 以与实施例 145 相似的方法处理相应的起始化合物，得到以下化合物。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质

276			APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] <sup>+</sup>
277			APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] <sup>+</sup>

**实施例 278: 反式-3-[4-(N-(2-羟基乙基)-N-甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐**



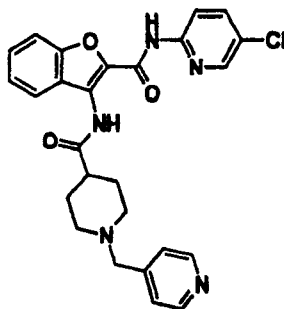
5

将在实施例 221 中得到的反式-3-[4-(甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(125 mg)悬浮于乙醇(5 ml)中, 向其中加入 2-碘代乙醇(105  $\mu$ l)和碳酸钠(57 mg), 将混合物在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 15 小时。向混合物中另外加入 2-碘代乙醇(53  $\mu$ l), 将混合物在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌另外 6 小时。向其中再次加入 2-碘代乙醇(53  $\mu$ l), 将混合物在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 24 小时。减压浓缩反应溶液, 向残余物中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。用水、饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=1/2, 然后乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 得到反式-3-[4-(N-(2-羟基乙基)-N-甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(53 mg)。随后, 使产物溶于氯仿/甲醇(5/1, 6 ml)中, 向其中加入 4 N 盐酸的乙酸乙酯(1 ml)溶液。减压蒸发溶剂。使生成的残余物悬浮于乙醚中, 经过滤收集, 得到标题化合物(55 mg)。

15

APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 279:** 3-[[1-((吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-基]羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



5

将在实施例 228 中得到的 3-((哌啶-4-基)羰基氨基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(100 mg)悬浮于 N,N-二甲基乙酰胺(3 ml)中, 向其中加入 4-(氯代甲基)吡啶盐酸盐(45 mg)、碳酸钠(80 mg)和碘化钠(41 mg), 于室温下搅拌该混合物 12 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯提取混合物。用水和饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=2/1, 然后 1/1)纯化生成的残余物, 得到标题化合物(109 mg)。

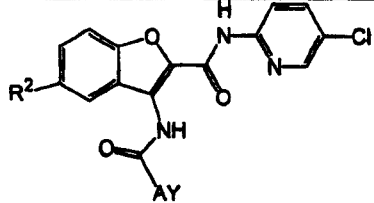
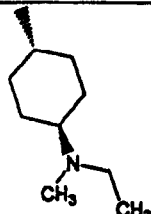
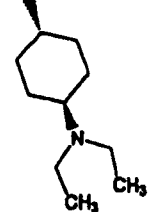
10

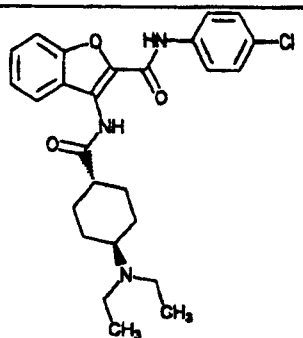
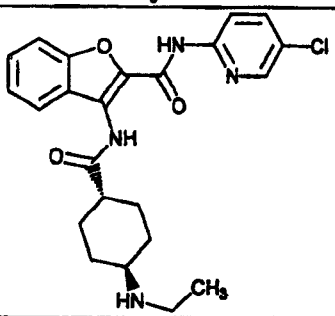
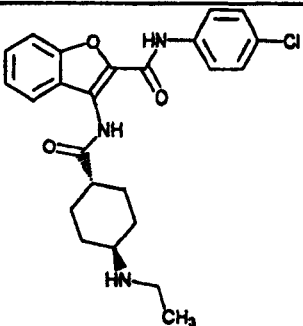
APCI-MS M/Z: 490/492 [M+H]<sup>+</sup>

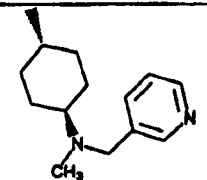
15

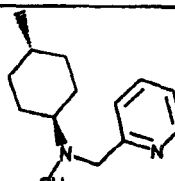
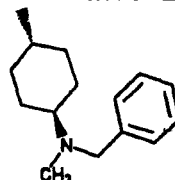
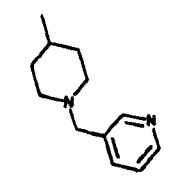
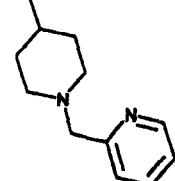
### 实施例 280-289

以与实施例 278 或实施例 279 相似的方法处理相应的起始化合物, 得到游离形式的以下化合物, 或者将其进一步用氯化氢处理, 得到其盐酸盐。

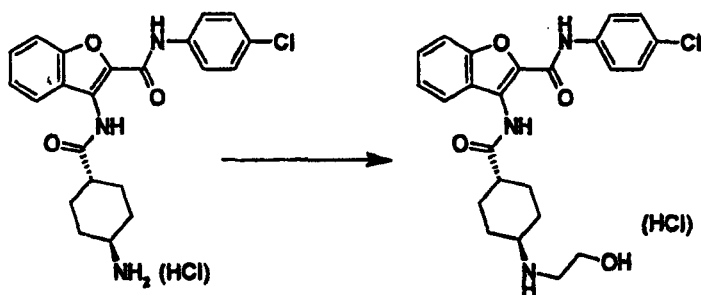
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
280	-H		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
281	-H		APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

实施例号	结构	物理化学性质
282		APCI-MS M/Z: 468/470 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
283		APCI-MS M/Z: 441/443 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
284		APCI-MS M/Z: 440/442 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
285	-H		APCI-MS M/Z: 518/520 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐

286	-H		APCI-MS M/Z: 518/520 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
287	-H		APCI-MS M/Z: 517/519 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
288	-H		APCI-MS M/Z: 490/492 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
289	-H		APCI-MS M/Z: 490/492 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐

**实施例 290: 反式-3-[4-(2-羟基乙基氨基)环己基羧基氨基]-N-(4-氯代苯基)苯并咪唑-2-甲酰胺盐酸盐**



5

将在实施例 225 中得到的反式-3-[4-氨基环己基羧基氨基]-N-(4-氯代苯基)苯并咪唑-2-甲酰胺盐酸盐(150 mg)悬浮于乙腈/甲醇(5/1, 6 ml)中, 向其中加入三乙胺(93  $\mu$ l), 于室温下搅拌该混合物几分钟。将反应物溶液用冰冷却, 向其中加入 2-碘代乙醇(29  $\mu$ l), 将混合物在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时。向其中加入另外的 2-碘代乙醇(58  $\mu$ l), 将混合物在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时。向其中再次加入 2-碘代乙醇(58  $\mu$ l), 将混合物在 50 $^{\circ}$ C 下进一步搅拌 15 小时。减压浓缩反应溶液, 向残余物

10

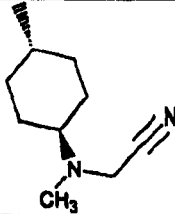
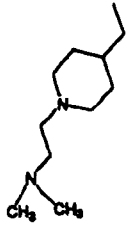
中倾入水和饱和碳酸氢钠水溶液，用氯仿提取混合物。用水和饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯，然后乙酸乙酯/甲醇=20/1)纯化生成的残余物，得到反式-3-[4-(2-羟基乙基氨基)环己基羰基氨基]-N-(4-氯代苯基)苯并咪唑-2-甲酰胺(104 mg)。把该产物(104 mg)溶于氯仿/甲醇(5/1, 6 ml)中，向其中加入 4 N 盐酸的乙酸乙酯(1 ml)溶液。减压蒸发溶剂，使生成的残余物悬浮于乙醚中，经过滤收集，得到标题化合物(95 mg)。APCI-MS M/Z: 456/458 [M+H]<sup>+</sup>

#### 10 实施例 291-296

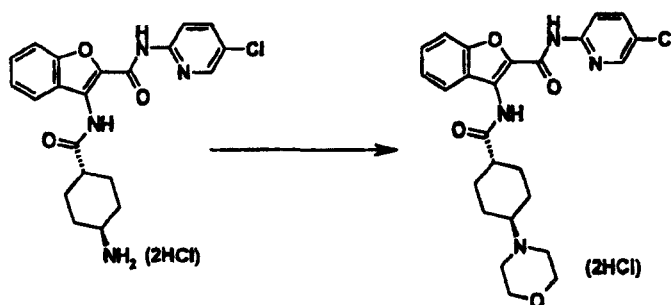
以与实施例 290 相似的方法处理相应的起始化合物，得到游离形式的以下化合物，或者将其进一步用氯化氢处理，得到其盐酸盐。

实施例号	结构	物理化学性质
291		APCI-MS M/Z: 500/502 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
292	-H		APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
293	-H		APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] <sup>+</sup>
294	-H		APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

295	-H		APCI-MS M/Z: 466/468 [M+H] <sup>+</sup>
296	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] <sup>+</sup>

**实施例 297: 反式-3-[4-(吗啉-4-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺二盐酸盐**



5

将在实施例 219 中得到的反式-3-[4-氨基环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺二盐酸盐(200 mg)悬浮于 N,N-二甲基乙酰胺(10 ml)中, 向其中加入双(2-氯乙基)醚(73  $\mu$ l)、碘化钠(185 mg)和碳酸钠(131 mg), 将混合物在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 5 小时, 然后在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时。向其中另外加入双(2-氯乙基)醚(73  $\mu$ l), 将混合物在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 15 小时。减压浓缩反应溶液, 向残余物中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。用水和饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=5/1, 然后 1/1)纯化生成的残余物, 得到反式-3-[4-(吗啉-4-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(70 mg)。随后, 使该产物溶于氯仿/甲醇(5/1, 6 ml)中, 向其中加入 4 N 盐酸的乙酸乙酯(1 ml)溶液。减压蒸发溶剂。使生成的残余物悬浮于乙醚中,

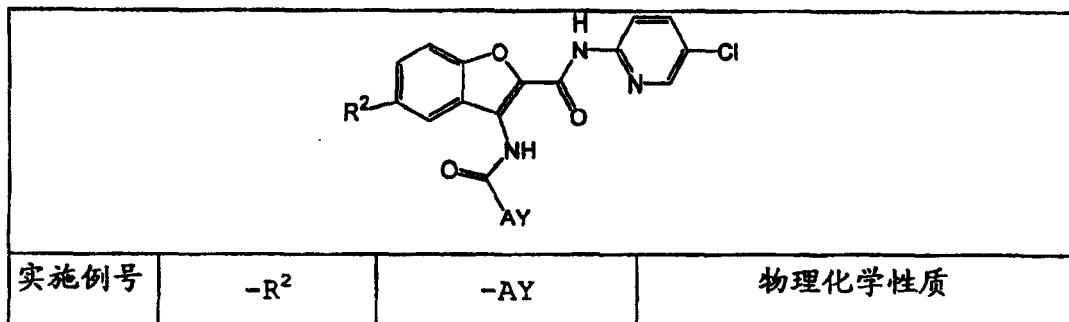
15

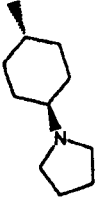
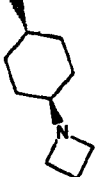
经过滤收集，得到标题化合物(65 mg)。

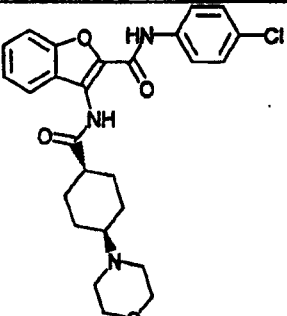
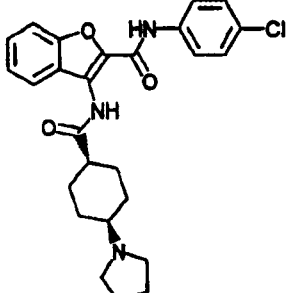
APCI-MS M/Z: 483/485 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 298-301

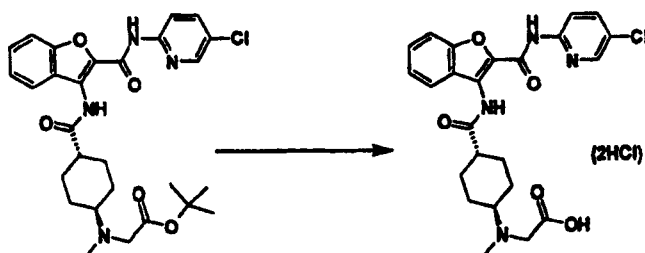
- 5 以与实施例 297 相似的方法处理相应的起始化合物，得到游离形式的以下化合物，或者将其进一步用氯化氢处理，得到其盐酸盐。



298	-H		APCI-MS M/Z: 467 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
299	-H		APCI-MS M/Z: 453/455 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

实施例号	结构	物理化学性质
300		APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
301		APCI-MS M/Z: 466/468 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

实施例 302: 反式-3-[4-(N-羧基甲基-N-甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐



5

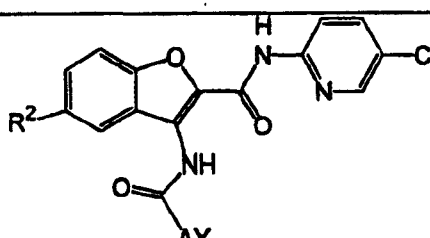
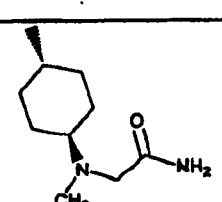
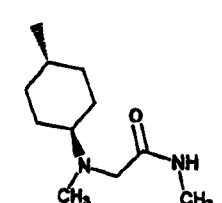
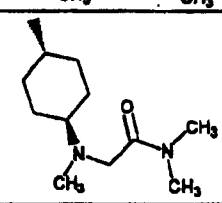
以与实施例 156 相似的方法处理在实施例 293 中得到的反式-3-

[4-(N-叔丁氧基羰基甲基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(820 mg), 得到标题化合物(778 mg).

ESI-MS M/Z: 507/509 [M+Na]<sup>+</sup>

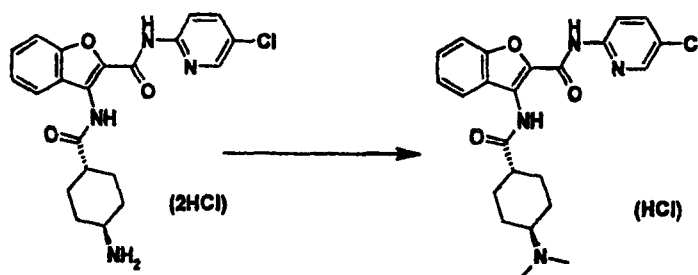
### 5 实施例 303-305

以与实施例 87 相似的方法处理在实施例 302 中得到的反式-3-[4-(N-羰基甲基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐, 得到游离形式的以下化合物, 或者将其进一步用氯化氢处理, 得到其盐酸盐。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
303	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
304	-H		APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
305	-H		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

10

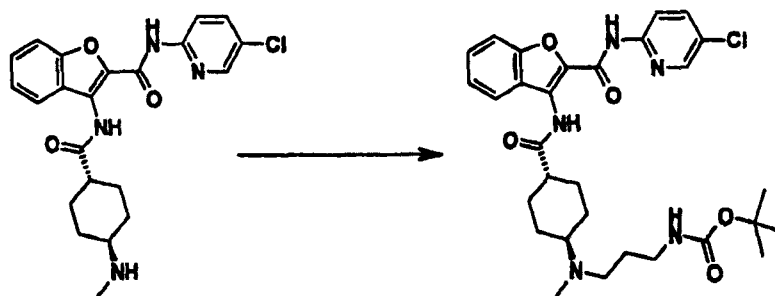
**实施例 306: 反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺盐酸盐**



将在实施例 219 中得到的反式-3-(4-氨基环己基羧基氨基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐(9.30 g)悬浮于二氯甲烷(430 ml)中, 在冰冷却下向其中加入三乙胺(7.99 ml), 搅拌混合物几分钟。然后, 向其中连续加入 35% 甲醛水溶液(7.59 ml)和三乙酰氧基硼氢化钠(12.10 g), 使反应物溶液升温至室温, 搅拌 12 小时。在冰冷却下向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。用水和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=3/1, 然后乙酸乙酯)纯化残余物, 得到反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(6.92 g)。使该产物溶于氯仿/甲醇(5/1, 60 ml)中, 在冰冷却下向其中加入 4 N 盐酸的乙酸乙酯(50 ml)溶液。减压浓缩反应溶液, 使生成的残余物悬浮于乙醚中, 经过滤收集, 得到标题化合物(7.83 g)。

APCI-MS M/Z: 441/443 [M+H]<sup>+</sup>

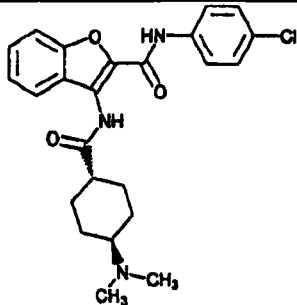
**实施例 307: 反式-3-[4-[N-[3-(叔丁氧基羧基氨基)丙基]-N-甲基氨基]环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**

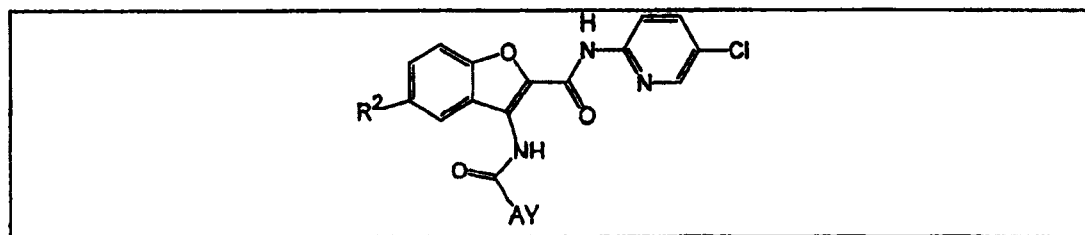


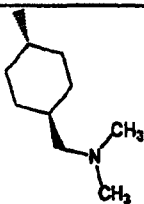
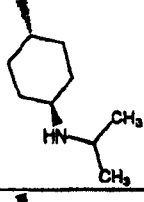
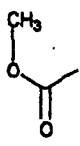
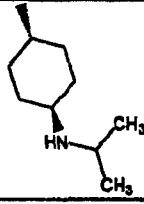
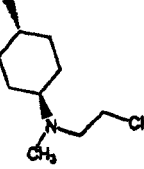
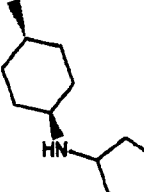
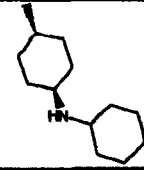
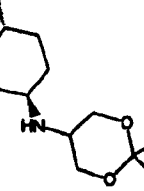
- 将在实施例 221 中得到的反式-3-[4-(甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(250 mg)悬浮于二氯甲烷(8 ml)中,在冰冷却下向其中加入 3-叔丁氧基羰基氨基丙醛(198 mg)和三乙胺(160  $\mu$ l),搅拌混合物几分钟。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(243 mg)并使反应物溶液升温至室温,搅拌 4 小时。在冰冷却下,向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液,用氯仿提取混合物。用水和饱和盐水连续洗涤有机层,经硫酸钠干燥,减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=3/1,然后 1/1)纯化生成的残余物,得到标题化合物(312 mg)。
- 5
- 10 APCI-MS M/Z: 584/586 [M+H]<sup>+</sup>

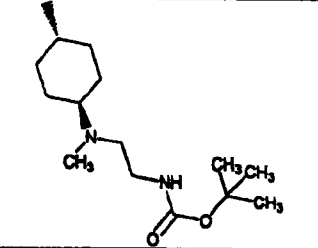
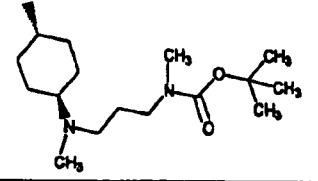
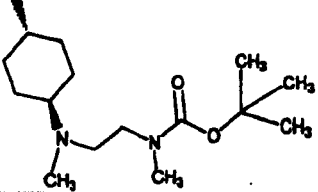
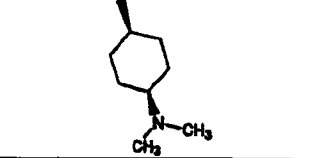
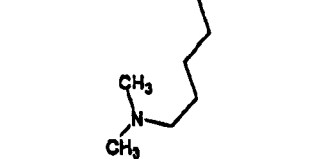
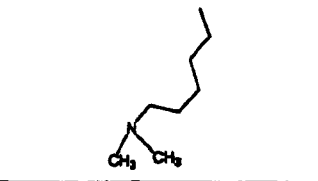
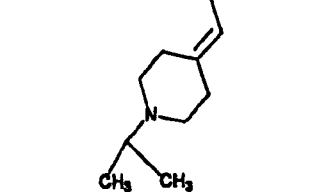
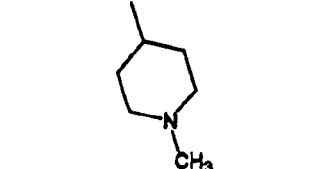
### 实施例 308-326

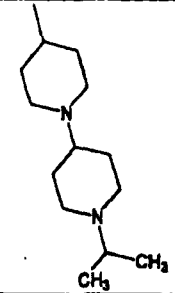
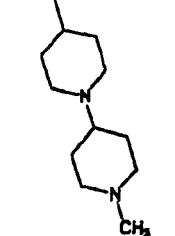
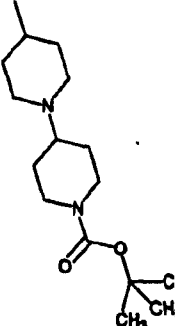
- 15 将与实施例 306 或实施例 307 相似的方法处理相应的起始化合物,得到游离形式的以下化合物,或者将其进一步用氯化氢处理,得到其盐酸盐。

实施例号	结构	物理化学性质
308		APCI-MS M/Z: 440/442 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

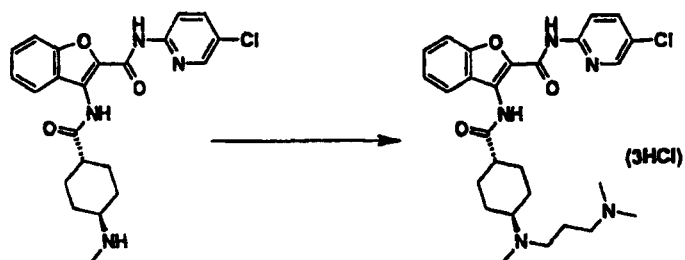


实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
309	-H		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
310	-H		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
311			APCI-MS M/Z: 513/515 [M+H] <sup>+</sup>
312	-H		APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
313	-H		APCI-MS M/Z: 481/483 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
314	-H		APCI-MS M/Z: 495/497 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
315	-H		APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H] <sup>+</sup>

316	-H		APCI-MS M/Z: 570/572 [M+H] <sup>+</sup>
317	-H		APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] <sup>+</sup>
318	-H		APCI-MS M/Z: 584/586 [M+H] <sup>+</sup>
319	-H		APCI-MS M/Z: 441/443 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
320	-H		APCI-MS M/Z: 415/417 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
321	-H		APCI-MS M/Z: 429/431 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
322	-H		APCI-MS M/Z: 453/455 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
323	-H		APCI-MS M/Z: 413/415 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

324	-H		APCI-MS M/Z: 524/526 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
325	-H		APCI-MS M/Z: 496/498 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
326	-H		APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] <sup>+</sup>

实施例 327: 反式-3-[4-[N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-甲基氨基]环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺三盐酸盐



5

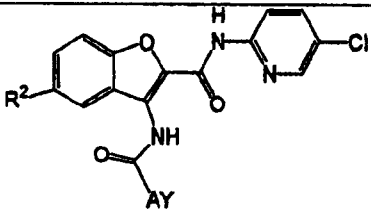
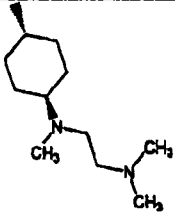
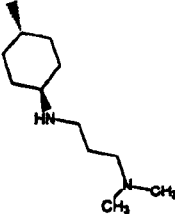
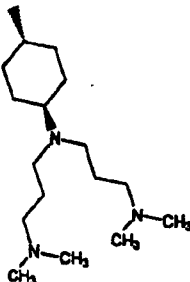
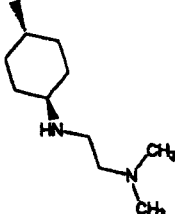
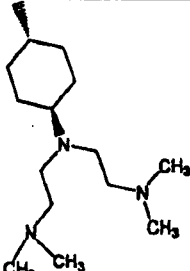
(1) 将 3-氨基丙醛缩二乙醇(5.00 g)溶于二氯甲烷(70 ml)中, 在冰冷却下向其中连续加入 35%甲醛水溶液(13.5 ml)和三乙酰氧基硼氢化钠(18.0 g), 使反应物溶液升温至室温, 搅拌 6 小时。在冰冷却下向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 向其中另外加入碳酸钾。用氯仿提取混合物, 用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂, 得到粗品 3-(二甲基氨基)丙醛缩二乙醇(5.31 g)

10

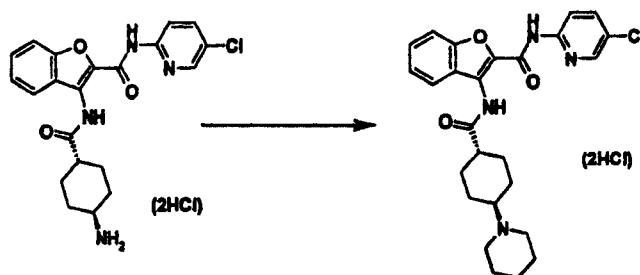
(2) 将在实施例 327-(1)中得到的 3-(二甲基氨基)丙醛缩二乙醇  
(284 mg)溶于四氢呋喃(3 ml)中, 向其中加入浓盐酸(3 ml), 于室温下  
搅拌该混合物 15 小时。将反应物溶液减压浓缩至干, 使生成的残余  
物溶于二氯甲烷(7 ml)中。向其中加入在实施例 221 中得到的反式-3-  
5 [4-(甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺  
(150 mg)和三乙胺(226  $\mu$ l), 搅拌混合物几分钟。然后, 向其中加  
入三乙酰氧基硼氢化钠(137 mg), 使反应物溶液升温至室温, 搅拌 15  
小时。在冰冷却下向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿  
提取混合物。用水和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减  
10 压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯, 然后乙酸乙酯/甲  
醇=20/1)纯化生成的残余物, 得到反式-3-[4-[N-[3-(二甲基氨基)丙基]-  
N-甲基氨基]环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺  
(99 mg)。随后, 使该产物溶于氯仿/甲醇(5/1, 6 ml)中, 向其中加入 4 N  
盐酸的乙酸乙酯(1 ml)溶液, 减压蒸发溶剂。使生成的残余物悬浮于  
15 乙醚中, 经过滤收集, 得到标题化合物(106 mg)。  
APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 328-332

20 以与实施例 327 相似的方法处理相应的起始化合物, 得到游离  
形式的以下化合物, 或者将其进一步用氯化氢处理, 得到其盐酸盐。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
328	-H		APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
329	-H		APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
330	-H		APCI-MS M/Z: 583/585 [M+H] <sup>+</sup> 四盐酸盐
331	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
332	-H		APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] <sup>+</sup> 四盐酸盐

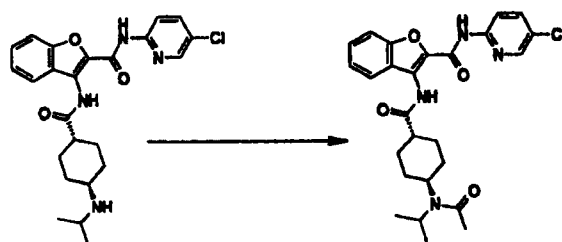
**实施例 333: 反式-3-[4-(哌啶-1-基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐**



将在实施例 219 中得到的反式-3-(4-氨基环己基羧基氨基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐(125 mg)悬浮于二氯甲烷(10 ml)中，在冰冷却下向其中加入三乙胺(102  $\mu$ l)，搅拌混合物几分钟。然后，连续加入约 25%戊二醛水溶液(150 mg)和三乙酰氧基硼氢化钠(155 mg)，将混合物在冰冷却下搅拌 2 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液，用氯仿提取混合物。用水和饱和盐水连续洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=3/1，然后 1/1)纯化生成的残余物，得到反式-3-[4-(哌啶-1-基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(106 mg)。随后，使该产物溶于氯仿/甲醇(5/1, 6 ml)中，在冰冷却下向其中加入 4 N 盐酸的乙酸乙酯(5 ml)溶液。减压浓缩反应溶液，使生成的残余物悬浮于乙醚中，经过滤收集，得到标题化合物(107 mg)。

APCI-MS M/Z: 481/483 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 334: 反式-3-[4-(N-乙酰基-N-异丙基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**



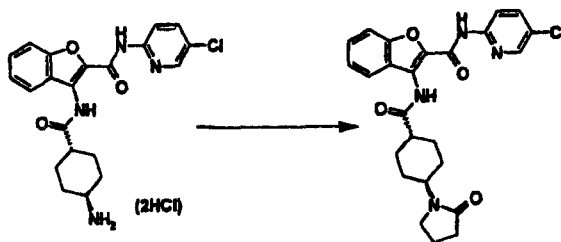
将在实施例 310 中得到的反式-3-[4-(异丙基氨基)环己基羰基氨基基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(100 mg)和三乙胺(61  $\mu$ l)溶于氯仿(5 ml)中, 向其中加入乙酰氯(24  $\mu$ l)。于室温下搅拌该混合物 1 小时, 向其中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。

- 5 用水和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=1/1, 然后乙酸乙酯)纯化生成的残余物。使生成的残余物悬浮于正己烷中, 经过滤收集, 得到标题化合物(60 mg)。

APCI-MS M/Z: 497/499 [M+H]<sup>+</sup>

10

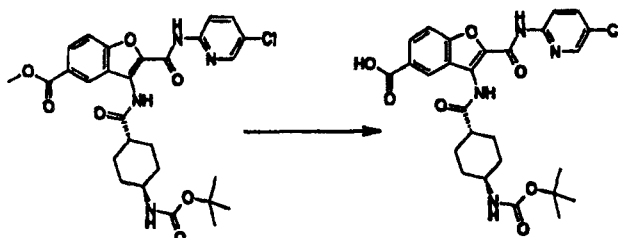
**实施例 335: 反式-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**



- 15 将在实施例 219 中得到的反式-3-(4-氨基环己基羰基氨基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐(150 mg)悬浮于二氯甲烷(5 ml)中, 在冰冷却下向其中加入三乙胺(129  $\mu$ l), 搅拌混合物几分钟。然后, 向其中连续加入 15%琥珀酰半醛(succinic semialdehyde)水溶液(290  $\mu$ l)和三乙酰氧基硼氢化钠(131 mg), 在冰冷却下搅拌混合物 0.5 小时。然后, 向其中连续加入 1-羟基苯并三唑(63 mg)、1-乙基
- 20 -3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(118 mg)和 N,N-二甲基甲酰胺(3 ml), 于室温下搅拌该混合物 15 小时。减压浓缩反应溶液, 向其中倾入氯仿。用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水连续洗涤混合物, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=1/1, 然后乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 使生成的残余物
- 25 悬浮于正己烷中, 经过滤收集, 得到标题化合物(29 mg)。

APCI-MS M/Z: 481/483 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 336:** 反式-3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基羰基氨基]-5-羧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



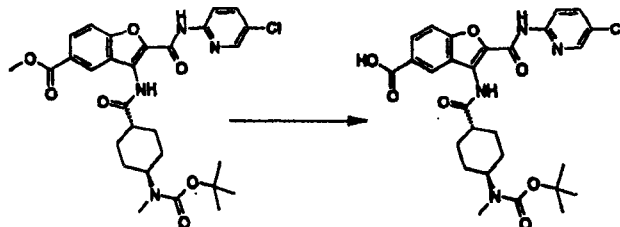
5

以与实施例 77 相似的方法处理在实施例 209 中得到的反式-3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基羰基氨基]-5-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(540 mg), 得到标题化合物(475 mg)。

ESI-MS M/Z: 555/557 [M-H]<sup>-</sup>

10

**实施例 337:** 反式-3-[4-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-羧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



15

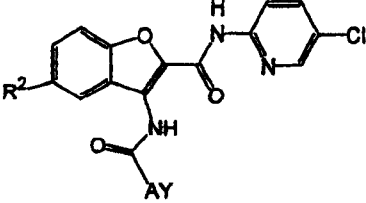
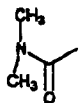
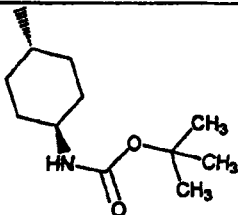
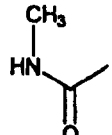
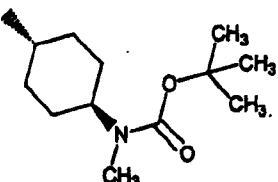
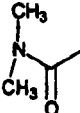
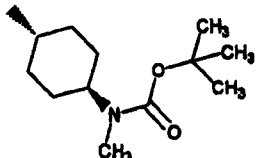
以与实施例 77 相似的方法处理在实施例 202 中得到的反式-3-[4-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(3.52 g), 得到标题化合物(3.19 g)

ESI-MS M/Z: 569/571 [M-H]<sup>-</sup>

### 实施例 338-340

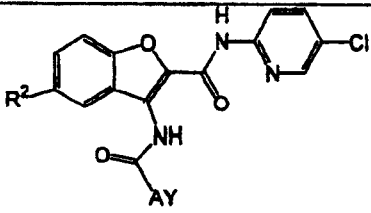
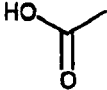
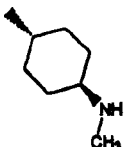
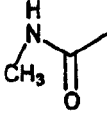
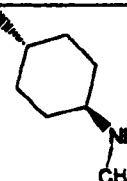
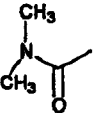
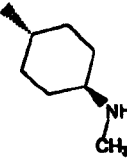
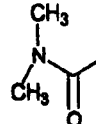
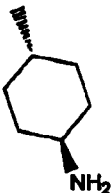
20

以与实施例 87 相似的方法处理相应的起始化合物, 得到以下化合物。

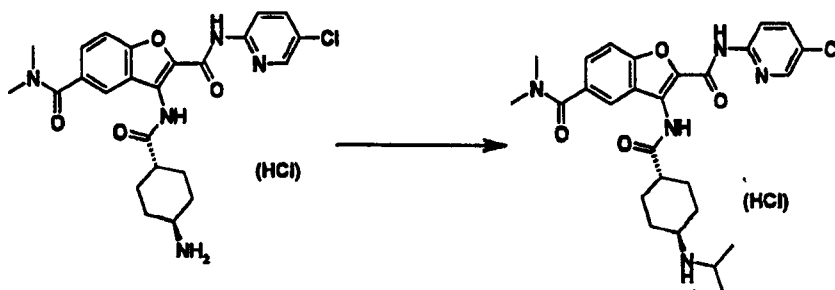
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
338			ESI-MS M/Z: 582/584 [M-H] <sup>-</sup>
339			APCI-MS M/Z: 601/603 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
340			APCI-MS M/Z: 615/617 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>

### 实施例 341-344

- 5 以与实施例 218 相似的方法处理相应的起始化合物，得到游离形式的以下化合物，或者将其进一步用氯化氢处理，得到其盐酸盐。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
341			ESI-MS M/Z: 471/473 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
342			APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
343			APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
344			APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

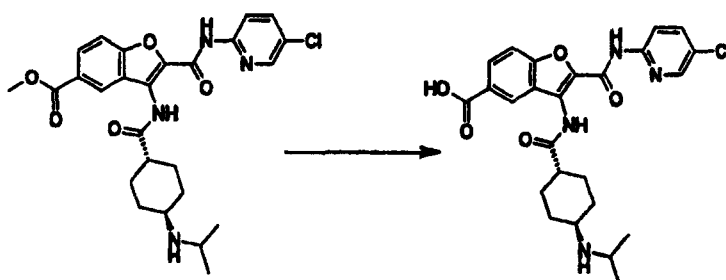
5 实施例 345: 反式-5-二甲基氨基羰基-3-[4-(异丙基氨基)环己基羰基氨基基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺盐酸盐



将在实施例 344 中得到的反式-3-(4-氨基环己基羰基氨基)-5-二甲基氨基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺盐酸盐(160 mg)悬浮于二氯甲烷(8 ml)中, 在冰冷却下向其中连续加入三乙胺(129  $\mu$ l)、

丙酮(113  $\mu$ l)和三乙酰氧基硼氢化钠(130 mg), 使反应物溶液升温至室温, 搅拌 17 小时。在冰冷却下, 向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯, 然后氯仿/甲醇=30/1)纯化生成的残余物。将生成的残余物溶于乙醇中, 向其中加入 4 N 盐酸的乙酸乙酯溶液。浓缩反应物溶液, 使生成的残余物悬浮于乙醚中, 经过滤收集沉淀, 得到标题化合物(94 mg)。  
APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H]<sup>+</sup>

10 **实施例 346: 反式-5-羧基-3-[4-(异丙基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**



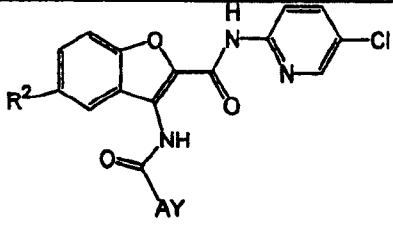
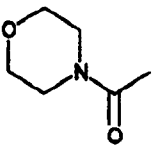
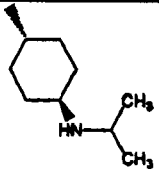
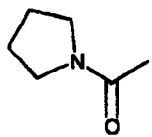
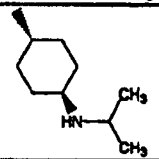
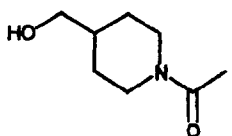
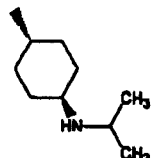
将在实施例 311 中得到的反式-3-[4-(异丙基氨基)环己基羧基氨基]-5-甲氧基羧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(690 mg)悬浮于四氢呋喃/甲醇(1:1, 10 ml)中, 在冰冷却下向其中加入 4 N 氢氧化钠水溶液(3 ml)。使混合物升温至室温, 搅拌 18 小时。减压浓缩反应溶液, 倾入到冰水中。用 10% 盐酸中和混合物, 经过滤收集沉淀, 用水、四氢呋喃和乙醚连续洗涤, 干燥, 得到标题化合物(702 mg)。  
ESI-MS M/Z: 497/499 [M-H]<sup>-</sup>

20

### 实施例 347-349

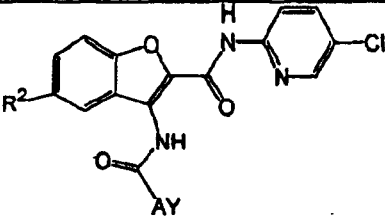
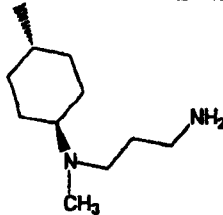
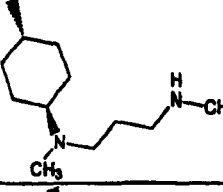
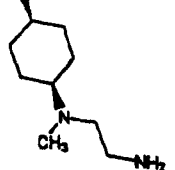
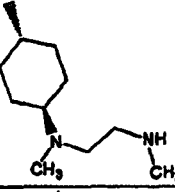
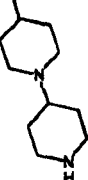
以与实施例 87 相似的方法处理在实施例 346 中得到的反式-5-羧基-3-[4-(异丙基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺, 得到游离形式的以下化合物, 或者将其进一步用氯化氢处理, 得到其盐酸盐。

25

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
347			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
348			APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
349			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

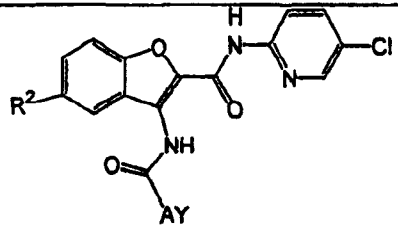
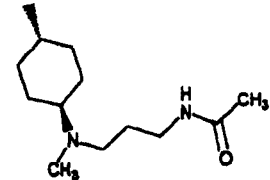
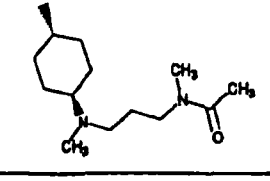
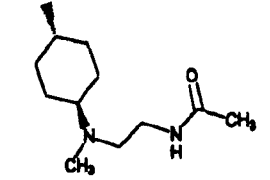
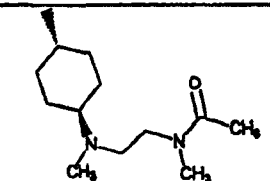
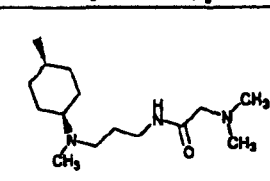
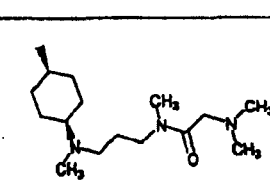
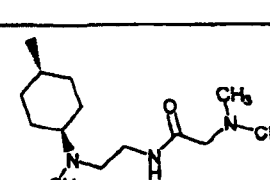
### 实施例 350-354

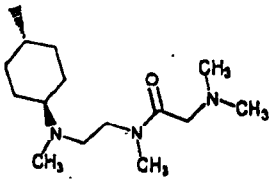
5 以与实施例 218 相似的方法处理相应的起始化合物，得到游离形式的以下化合物，或者将其进一步用氯化氢处理，得到其盐酸盐。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
350	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
351	-H		APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
352	-H		APCI-MS M/Z: 470/472 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
353	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
354	-H		APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐

### 实施例 355-362

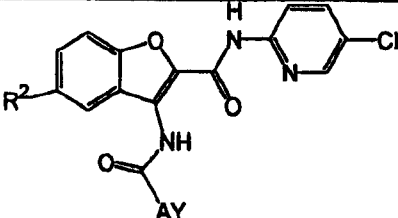
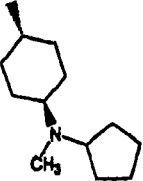
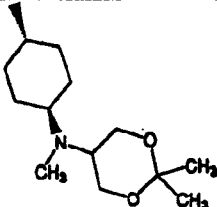
5 以与实施例 239 或实施例 246 相似的方法处理相应的起始化合物，得到游离形式的以下化合物，或者将其进一步用氯化氢处理，得到其盐酸盐。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
355	-H		APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
356	-H		APCI-MS M/Z: 540/542 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
357	-H		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
358	-H		APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
359	-H		APCI-MS M/Z: 569/571 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
360	-H		APCI-MS M/Z: 583/585 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
361	-H		APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐

362	-H		APCI-MS M/Z: 569/571 [M+H] <sup>+</sup> 三盐酸盐
-----	----	--	--

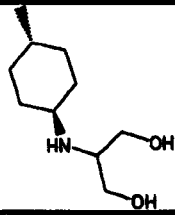
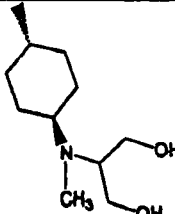
### 实施例 363-364

5 以与实施例 306 相似的方法处理相应的起始化合物，得到游离形式的以下化合物，或者将其进一步用氯化氢处理，得到其盐酸盐。

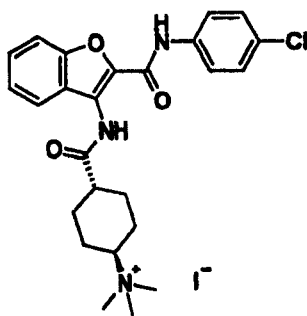
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
363	-H		APCI-MS M/Z: 495/497 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
364	-H		APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] <sup>+</sup>

### 实施例 365-366

10 以与实施例 201 相似的方法处理相应的起始化合物，得到游离形式的以下化合物，或者将其进一步用氯化氢处理，得到其盐酸盐。

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	生理化学性质
365	-H		APCI-MS M/Z: 487/489 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
366	-H		APCI-MS M/Z: 501/503 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

实施例 367: 碘化[4-[2-(4-氯代苯基氨基甲酰基)苯并呋喃-3-基氨基甲酰基]环己基]三甲基铵



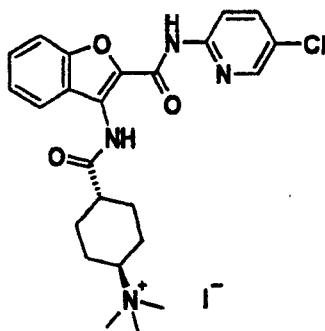
5

将在实施例 308 中得到的反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基]羰基氨基-N-(4-氯代苯基)苯并呋喃-2-甲酰胺(106 mg)溶于二氯甲烷(5 ml)中, 向其中加入碘甲烷(30 μl), 于室温下搅拌该混合物 5 小时。向反应溶液中倾入二氯甲烷/乙醚(1/5, 25 ml), 经过滤收集沉淀, 得到标题化合物(126 mg)。

10

ESI-MS M/Z: 454/456 [M-H]<sup>+</sup>

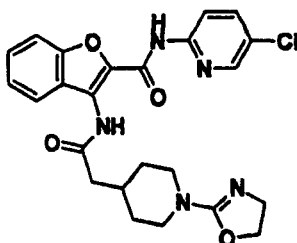
实施例 368: 碘化[4-[2-(5-氯代吡啶-2-基氨基甲酰基)苯并呋喃-3-基氨基甲酰基]环己基]三甲基铵



5 将与实施例 367 相似的方法处理在实施例 306 中得到的反式-3-[4-(二甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(150 mg)和碘甲烷(21  $\mu$ l), 得到标题化合物(137 mg).

ESI-MS M/Z: 455/457 [M-H]<sup>+</sup>

10 实施例 369: 3-[2-[1-(4,5-二氢噁唑-2-基)哌啶-4-基]乙酰氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



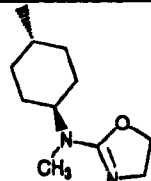
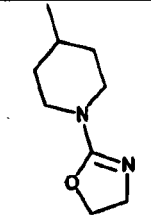
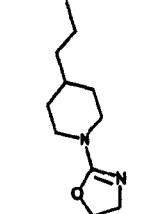
15 将在实施例 220 中得到的 3-[2-(哌啶-4-基)乙酰氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(103 mg)悬浮于四氢呋喃(5 ml)中, 向其中加入 2-溴代乙基异氰酸酯(27  $\mu$ l), 于室温下搅拌该混合物 1 小时。向其中加入三乙胺(280  $\mu$ l), 于室温下搅拌该混合物另外 6 小时。向反应溶液中倾入水和乙酸乙酯, 经过滤收集沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 得到标题化合物(50 mg)。

APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]<sup>+</sup>

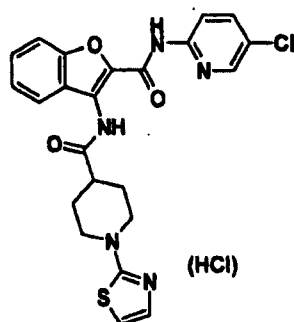
20 实施例 370-372

将与实施例 369 相似的方法处理相应的起始化合物, 得到以下

化合物。

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
370	-H		APCI-MS M/Z: 496/498 [M+H] <sup>+</sup>
371	-H		APCI-MS M/Z: 468/470 [M+H] <sup>+</sup>
372	-H		APCI-MS M/Z: 496/498 [M+H] <sup>+</sup>

5 实施例 373: 3-[[1-(2-噻唑基)哌啶-4-基]羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺盐酸盐



将在实施例 228 中得到的 3-[(哌啶-4-基)羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(100 mg)悬浮于 2-丁醇(5 ml)中, 向其中加入 2-溴代噻唑(113 μl)和 N,N-二异丙基乙胺(131 μl), 将混合物在

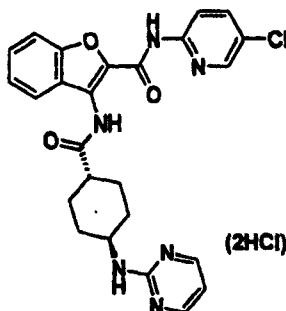
回流下加热 24 小时。向反应溶液中加入 2-溴代噻唑(57  $\mu$ l)和 N,N-二甲基乙酰胺(2 ml), 将混合物在回流下进一步加热 24 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取混合物。用水和饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 经硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=3/1, 然后乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 得到

5 3-[[1-(2-噻唑基)哌啶-4-基]羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(38 mg)。用在二氧六环中的氯化氢进一步处理该产物, 得到标题化合物(25 mg)。

APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]<sup>+</sup>

10

**实施例 374: 反式-3-[4-((噻唑-2-基)氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐**



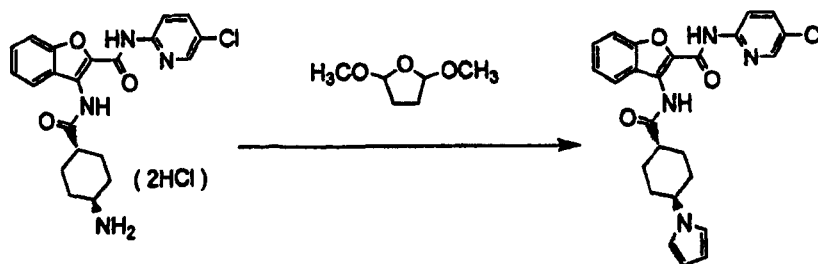
以与实施例 373 相似的方法处理在实施例 219 中得到的反式-3-[4-氨基环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺二盐酸盐(350 mg)和 2-氯代噻唑(99 mg), 得到标题化合物(65 mg)。

15

APCI-MS M/Z: 491/493 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 375: 反式-3-[4-(吡咯-1-基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**

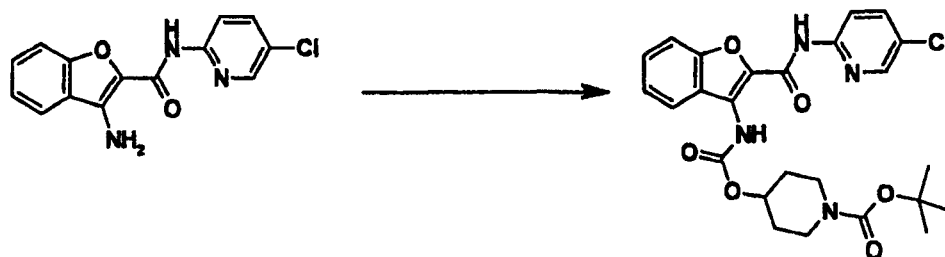
20



将在实施例 219 中得到的反式-3-(4-氨基环己基羧基氨基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺二盐酸盐(200 mg)、四氢-2,5-二甲氧基咪唑(53  $\mu$ l)、乙酸钠(68 mg)在乙酸(3 ml)中于 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。向混合物中加入四氢-2,5-二甲氧基咪唑(26  $\mu$ l), 将混合物在 80 $^{\circ}$ C 下进一步搅拌 2 小时。冷却后, 将反应物溶液倾入到冰水中, 用氯仿提取混合物。用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷=1/5  $\rightarrow$  乙酸乙酯/己烷=1/3)纯化生成的残余物, 得到标题化合物(96 mg)。

10 APCI-MS M/Z: 463/465 [M+H]<sup>+</sup>

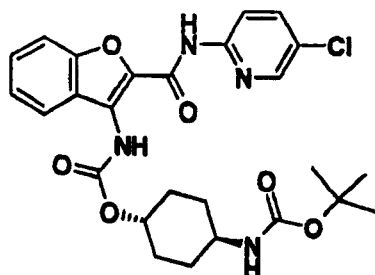
**实施例 376: 3-[(1-叔丁氧基羧基哌啶-4-基)氧基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



15 将 4-羟基-1-哌啶甲酸叔丁基酯(175 mg)和三光气(90 mg)溶于二氯甲烷(5 ml)中, 在冰冷却及搅拌下, 向其中加入吡啶(77  $\mu$ l)。把反应物溶液在室温下搅拌 3 小时, 然后再次用冰冷却。向混合物中加入在参考实施例 74 中得到的 3-氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(250 mg), 将混合物搅拌几分钟。向混合物中加入吡啶(105  $\mu$ l), 于室温下搅拌该混合物 3 小时。将反应物溶液倾入到水中, 用氯仿提取混合物。用 5%枸橼酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=10/1, 然后 5/1)纯化生成的残余物, 得到标题化合物(406 mg)。

25 APCI-MS M/Z: 515/517 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 377: 反式-3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基氧基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**



5 以与实施例 376 相似的方法处理在参考实施例 74 中得到的 3-氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(500 mg)和反式-(4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁基酯(375 mg), 得到标题化合物(680 mg).  
APCI-MS M/Z: 529/531 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 378-379**

10 以与实施例 220 相似的方法处理在实施例 376 或实施例 377 中得到的化合物, 得到以下化合物。

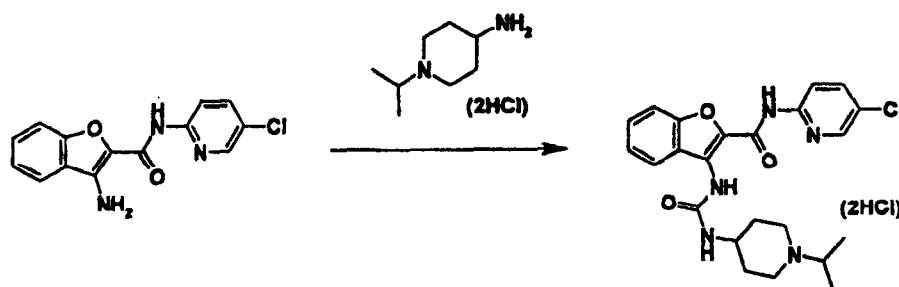
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
378	-H		APCI-MS M/Z: 415/417 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
379	-H		APCI-MS M/Z: 429/431 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

15 **实施例 380-381**

以与实施例 345 相似的方法处理在实施例 378 或实施例 379 中得到的化合物, 得到游离形式的以下化合物, 或者将其进一步用氯化氢处理, 得到其盐酸盐。

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
380	-H		APCI-MS M/Z: 457/459 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
381	-H		APCI-MS M/Z: 457/459 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

实施例 382: 3-[3-(1-异丙基哌啶-4-基)脲基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺二盐酸盐



5

(1) 将在参考实施例 130 中得到的 1-异丙基哌啶-4-甲酰胺二盐酸盐 (3.00 g) 悬浮于甲苯 (180 ml) 中, 向其中加入三乙胺 (5.0 ml) 和二苯基磷酰基叠氮化物 (4.0 ml), 将混合物在 100℃ 下加热 2 小时。冷却后, 于室温下向反应溶液中加入苄醇 (4.5 ml), 将混合物在回流下加热 4 小时。减压浓缩反应溶液, 用乙酸乙酯稀释生成的残余物, 用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水连续洗涤, 经硫酸钠干燥生成物, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析 (洗脱剂: 正己烷/乙醚=2/1, 然后正己烷/乙酸乙酯=2/1) 纯化残余物, 得到含有 (1-异丙基哌啶-4-基) 氨基甲酸苄基酯的粗产物 (6.32 g)。

10

15

APCI-MS M/Z: 277 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 将在实施例 382-(1) 中得到的含有 (1-异丙基哌啶-4-基) 氨基甲

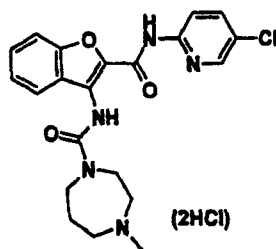
酸苄基酯的粗产物(6.32 g)溶于乙醇(100 ml)中，向其中加入 10%披钨炭(600 mg)，将混合物在环境温度及氢气氛下搅拌过夜。经过滤除去不溶性物质，减压浓缩滤液，用甲苯共沸蒸馏。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯=1/1，然后氯仿/甲醇=20/1，并且随后为 10/1)纯化生成的残余物，得到 4-氨基-1-异丙基哌啶(1.90 g)。用在二氧六环中的 4 N 盐酸处理生成的 4-氨基-1-异丙基哌啶，得到 4-氨基-1-异丙基哌啶二盐酸盐。

APCI-MS M/Z: 143 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 将在实施例 382-(2)中得到的 4-氨基-1-异丙基哌啶二盐酸盐(112 mg)和三光气(54 mg)悬浮于二氯甲烷(3 ml)中，在冰冷却、搅拌下，向其中加入吡啶(253 μl)。把反应物溶液在室温下搅拌 3 小时，向其中加入在参考实施例 74 中得到的 3-氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(150 mg)，于室温下搅拌该混合物 12 小时，然后在回流下进一步加热 15 小时。向反应溶液中倾入水和饱和碳酸氢钠水溶液，用氯仿提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯=4/1，然后 2/1)纯化生成的残余物，得到 3-[3-(1-异丙基哌啶-4-基)脲基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(112 mg)。随后，用 4 N 盐酸的乙酸乙酯(2 ml)溶液处理该产物，得到标题化合物(114 mg)。

APCI-MS M/Z: 456/458 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 383：反式-3-(4-甲基高哌嗪-1-基羰基氨基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺二盐酸盐**

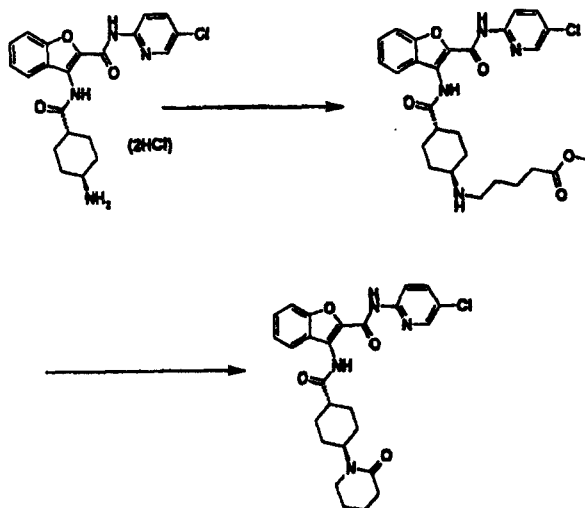


以与实施例 382-(3)相似的方法处理在参考实施例 74 中得到的 3-

氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(200 mg)和 1-甲基高哌嗪(86  $\mu$ l), 得到标题化合物(110 mg)。

APCI-MS M/Z: 428/430  $[M+H]^+$

5 实施例 384: 反式-3-[4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺



(1) 将在实施例 219 中得到的反式-3-(4-氨基环己基羰基氨基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺二盐酸盐(300 mg)悬浮于 N,N-二  
 10 甲基乙酰胺(5 ml)中, 向其中加入 5-溴代戊酸甲酯(106  $\mu$ l)、N,N-二  
 异丙基乙胺(537  $\mu$ l)和碘化钾(111 mg), 将混合物在 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 24  
 小时。向其中另外加入 5-溴代戊酸甲酯(106  $\mu$ l)、N,N-二异丙基乙  
 胺(537  $\mu$ l)和碘化钾(111 mg), 将混合物在 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 12 小时。用  
 15 乙酸乙酯稀释反应溶液, 用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和盐水连  
 续洗涤, 经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:  
 正己烷/乙酸乙酯=1/1, 然后乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 得到反式-  
 3-[4-(4-甲氧基羰基丁基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯  
 并咪唑-2-甲酰胺(101 mg)。

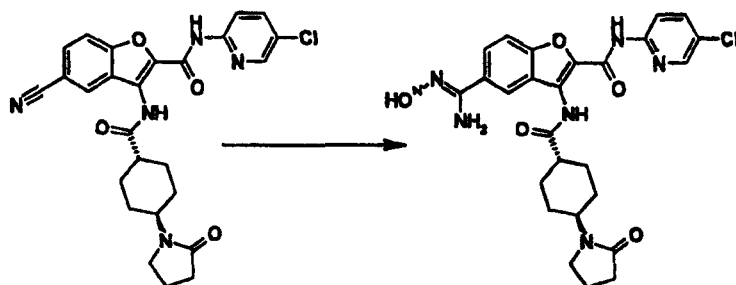
APCI-MS M/Z: 527/529  $[M+H]^+$

20 (2) 将在以上(1)中得到的反式-3-[4-(4-甲氧基羰基丁基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(95 mg)溶于四氢

咪喃(3 ml)中, 向其中加入 1N 氢氧化钠水溶液(216  $\mu$ l), 于室温下  
 搅拌该混合物 4 小时。向混合物中加入 1N 氢氧化钠水溶液(684  $\mu$ l),  
 把混合物另外搅拌 2 天。将反应物溶液减压浓缩至干, 向生成的残  
 余物中加入 N,N-二甲基甲酰胺(3 ml)、1-羟基苯并三唑(73 mg)和 1-乙  
 5 基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(104 mg)。于室温下搅拌该  
 混合物 1 天, 向其中另外加入 1-羟基苯并三唑(73 mg)和 1-乙基-3-(3-  
 二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(104 mg), 把混合物另外搅拌 1 天。  
 向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯提取混合物。  
 用水和饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经硅  
 10 胶柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 得到标题化合物(40  
 mg)。

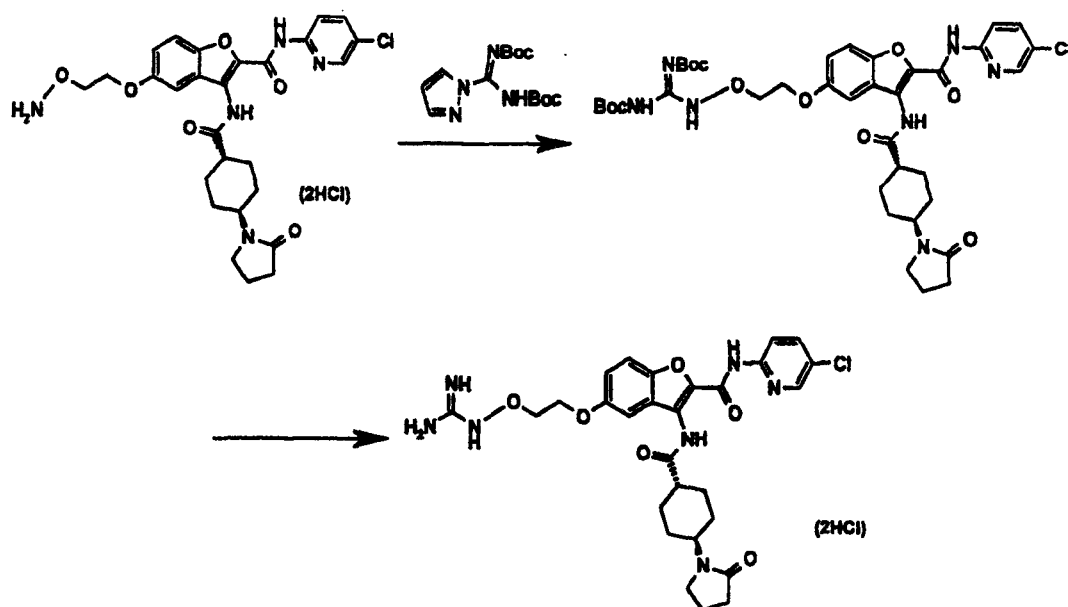
APCI-MS M/Z: 495/497 [M+H]<sup>+</sup>

15 实施例 385: 反式-5-(N<sup>2</sup>-羟基)咪基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰  
 基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺



将在实施例 6 中得到的反式-5-氨基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环  
 己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(107 mg)悬浮  
 于二甲基亚砷(2 ml)中, 向其中加入氯化羟胺(hydroxy-ammonium  
 20 chloride)(36 mg)和 28% 甲醇钠的甲醇(100  $\mu$ l)溶液。将混合物在 50  
 $^{\circ}$ C 下加热 2 小时, 在 80 $^{\circ}$ C 下进一步加热 2 小时。把反应物溶液倾入  
 到冰水中, 经过滤收集沉淀, 经 HPLC 反复纯化, 得到标题化合物(25  
 mg; APCI-MS M/Z: 539/541 [M+H]<sup>+</sup>)和反式-5-氨基羰基-3-[4-(2-氧代  
 吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰  
 25 胺(18 mg; APCI-MS M/Z: 524/526 [M+H]<sup>+</sup>)

实施例 386: 反式-5-[2-(脬基氧基)乙氧基]-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺二盐酸盐



(1) 将在实施例 183 中得到的反式-5-(2-氨基氧基乙氧基)-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺二盐酸盐(90 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(3 ml)中, 向其中加入 N,N-二异丙基乙胺(38  $\mu$ l)和 N,N'-双(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒(carboxamidine) (57 mg), 于室温下搅拌该混合物 1 天。减压浓缩反应溶液, 将残余物倾入到水中, 用氯仿提取。经硫酸钠干燥有机层, 减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=1/1, 然后乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 得到反式-5-{2-[N,N'-双(叔丁氧基羰基)脬基氧基]乙氧基}-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(82 mg)。

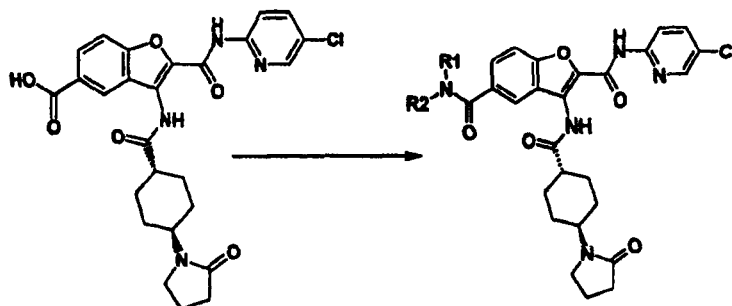
ESI-MS M/Z: 820/822  $[M+Na]^+$ , 798/800  $[M+H]^+$

(2) 向在以上(1)中得到的反式-5-{2-[N,N'-双(叔丁氧基羰基)脬基氧基]乙氧基}-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(73 mg)中加入三氟乙酸(2 ml)中, 于室温下搅拌该混合物 12 小时。减压浓缩反应溶液, 用饱和碳酸钾水溶液中和残余物, 用氯仿提取。经硫酸钠干燥有机层, 减压蒸发溶剂。

经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿, 然后氯仿/甲醇=97/3)纯化残余物, 得到反式-5-[2-(胍基氧基)乙氧基]-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(15 mg)。随后, 将该产物(15 mg)悬浮于甲醇(0.5 ml)中, 向其中加入 4 N 盐酸的二氧六环(25  $\mu$ l)溶液。向混合物中倾入乙醚, 并用乙醚洗涤沉淀, 干燥, 得到标题化合物(17 mg)。

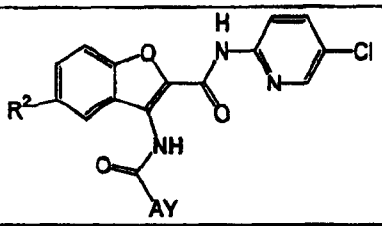
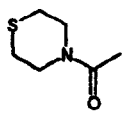
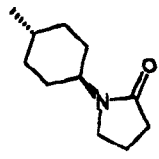
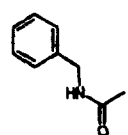
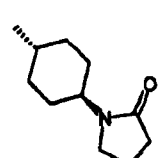
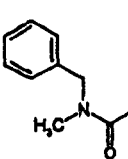
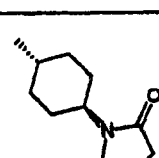
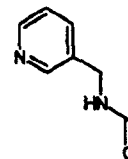
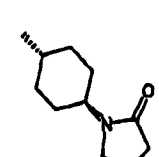
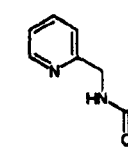
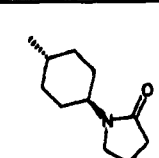
ESI-MS M/Z: 598/600 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 387-391

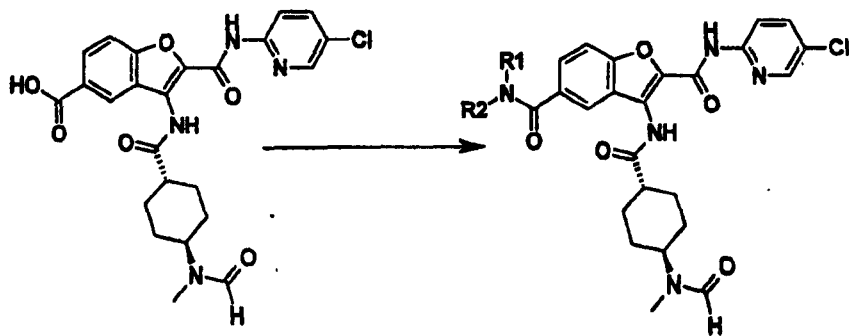


10

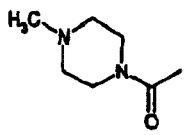
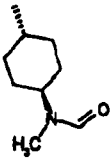
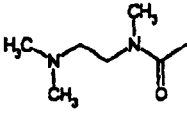
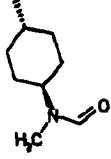
以与实施例 87 相似的方法处理在实施例 77 中得到的反式-5-羧基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺和相应的起始化合物, 得到以下化合物。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
387			APCI-MS M/Z: 610/612 [M+H] <sup>+</sup>
388			APCI-MS M/Z: 614/616 [M+H] <sup>+</sup>
389			APCI-MS M/Z: 628/630 [M+H] <sup>+</sup>
390			APCI-MS M/Z: 615/617 [M+H] <sup>+</sup>
391			APCI-MS M/Z: 615/617 [M+H] <sup>+</sup>

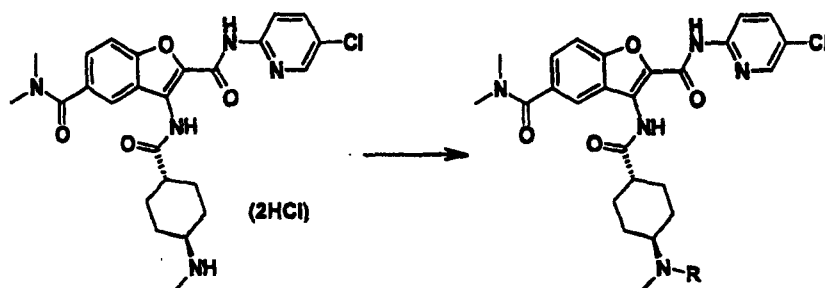
### 实施例 392-393



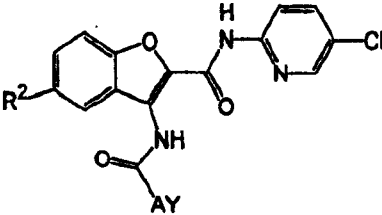
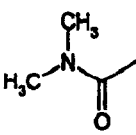
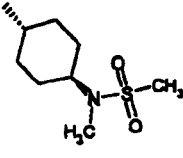
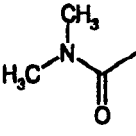
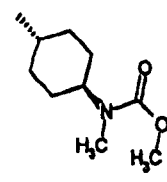
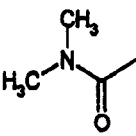
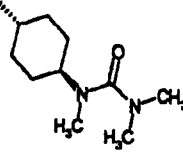
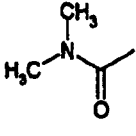
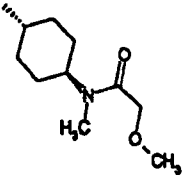
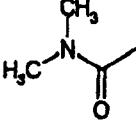
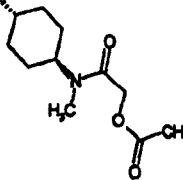
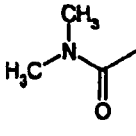
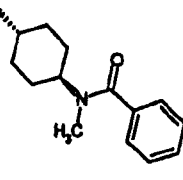
以与实施例 261 相似的方法处理在实施例 258 中得到的反式-5-羧基-3-[4-(N-甲酰基-N-甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺和氨基化合物, 得到游离形式的以下化合物, 或者将其进一步用氯化氢处理, 得到其盐酸盐。

实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
392			APCI-MS M/Z: 581/583 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐
393			APCI-MS M/Z: 583/585 [M+H] <sup>+</sup> 盐酸盐

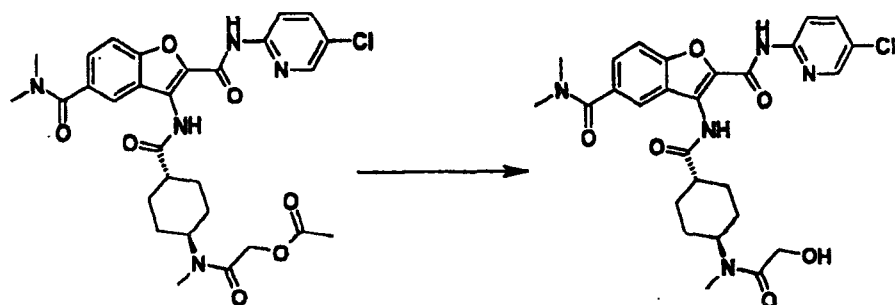
### 实施例 394-399



以与实施例 239 相似的方法处理在实施例 343 中得到的反式-5-二甲基氨基羧基-3-[4-(甲基氨基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺二盐酸盐和酰氯化合物, 得到以下化合物。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
394			APCI-MS M/Z: 576/578 [M+H] <sup>+</sup>
395			APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H] <sup>+</sup>
396			APCI-MS M/Z: 569/571 [M+H] <sup>+</sup>
397			APCI-MS M/Z: 570/572 [M+H] <sup>+</sup>
398			APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] <sup>+</sup>
399			APCI-MS M/Z: 602/604 [M+H] <sup>+</sup>

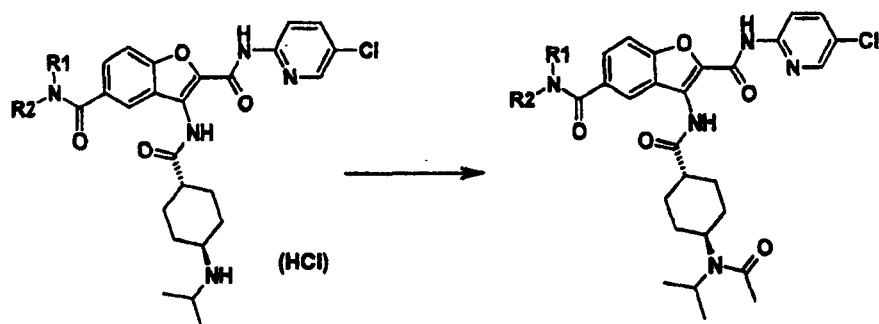
**实施例 400: 反式-5-二甲基氨基羰基-3-[4-(N-羟基乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



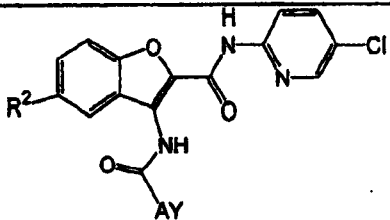
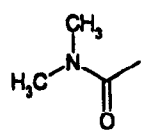
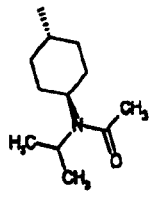
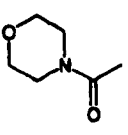
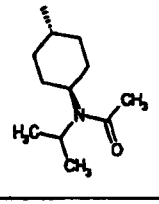
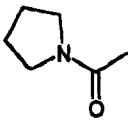
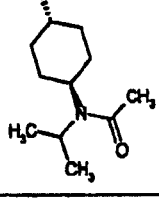
5 将在实施例 398 中得到的反式-3-[4-(N-乙酰氧基乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-二甲基氨基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(91 mg)溶于四氢呋喃/甲醇(2:3, 5 ml)中, 在室温下向其中加入 2 N 氢氧化钠水溶液(300  $\mu$ l), 搅拌混合物 4 小时。用稀盐酸酸化反应溶液, 用氯仿稀释混合物。经硫酸钠干燥混合物, 减压蒸发溶剂。经 HPLC 反复纯化生成的残余物, 得到标题化合物(44 mg)。

10 APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 401-403**

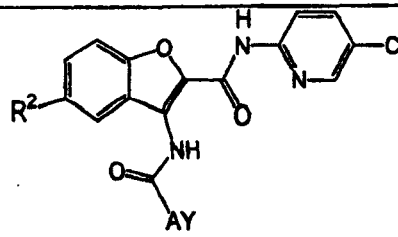
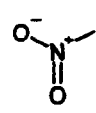
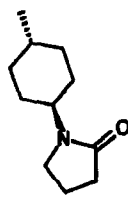
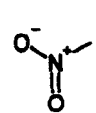
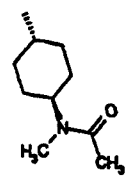


15 以与实施例 334 相似的方法处理在实施例 345、347 或 348 中得到的化合物, 得到以下化合物。

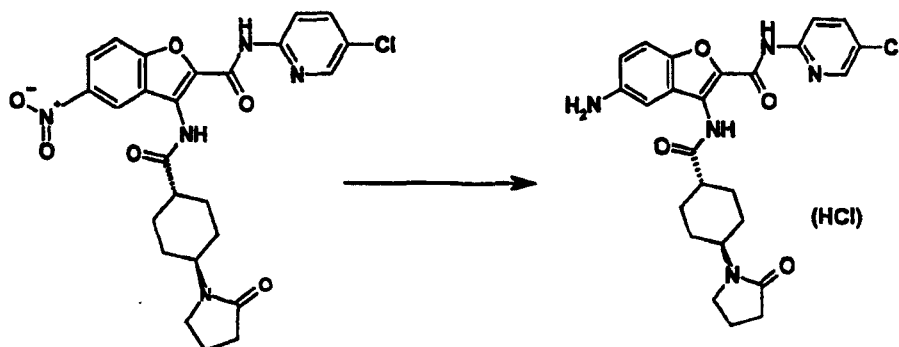
			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
401			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] <sup>+</sup>
402			APCI-MS M/Z: 610/612 [M+H] <sup>+</sup>
403			APCI-MS M/Z: 594/596 [M+H] <sup>+</sup>

### 实施例 404-405

- 5 以与实施例 1 或实施例 2 相似的方法处理在参考实施例 86 中得到的 3-氨基-5-硝基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺和羧酸，得到以下化合物。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
404			APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H] <sup>+</sup>
405			APCI-MS M/Z: 514/516 [M+H] <sup>+</sup>

5 实施例 406: 反式-5-氨基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺盐酸盐

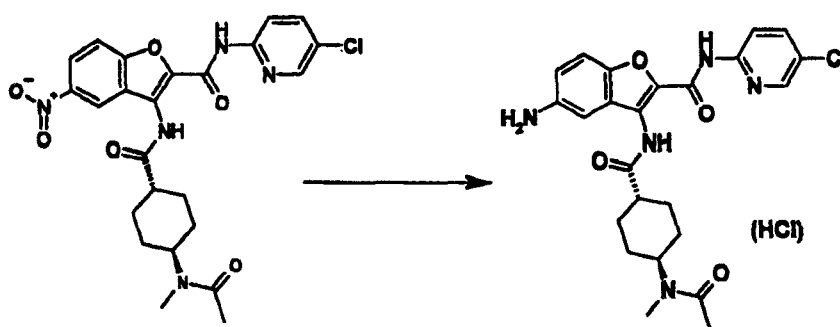


10 将在实施例 404 中得到的反式-5-硝基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(2.50 g)悬浮于乙醇/四氢呋喃(1:1, 400 ml)中, 向其中加入兰尼镍, 将混合物在室温下于常压氢气下搅拌 12 小时。向生成的黄色悬浮液中倾入氯仿(200 ml), 于室温下搅拌该混合物 0.5 小时。经过滤除去不溶性物质, 减压浓缩滤液。经硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿-氯仿/甲醇=4/1)纯化残余物, 悬浮于乙酸乙酯/乙醚中。经过滤收集沉淀, 用乙醚洗涤, 干燥, 得

到反式-5-氨基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(1.94 g)。将该产物(150 mg)悬浮于甲醇中,用在二氧六环中的4 N 盐酸处理混合物,得到标题化合物(158 mg)。

5 APCI-MS M/Z: 496/498 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 407: 反式-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺盐酸盐**



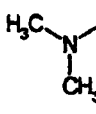
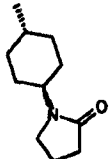
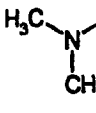
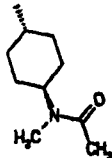
10 以与实施例 406 相似的方法处理在实施例 405 中得到的反式-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-硝基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(2.27 g), 得到反式-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(1.62 g)。将生成的游离化合物(150 mg)悬浮于甲醇中,用在二氧六环中的

15 4 N 盐酸处理, 得到标题化合物(158 mg)。

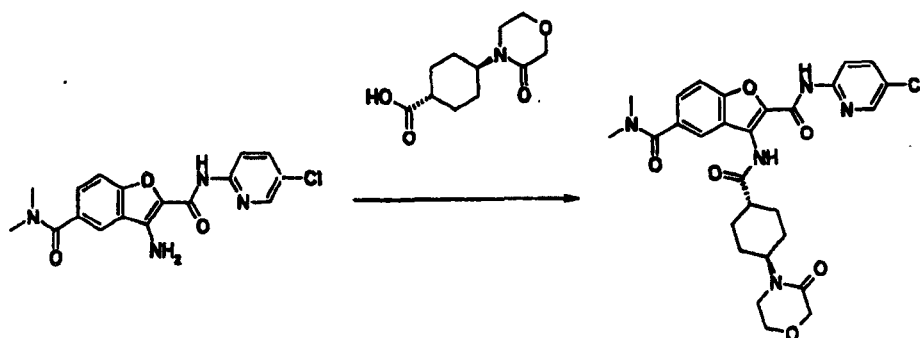
APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 408-409

20 以与实施例 198 相似的方法处理在实施例 406 中得到的反式-5-氨基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺盐酸盐或在实施例 407 中得到的反式-3-[4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己基羰基氨基]-5-氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺盐酸盐, 得到游离形式的以下化合物, 或者将其进一步用氯化氢处理, 得到其盐酸盐。

实施例号	$-R^2$	$-AY$	物理化学性质
408			APCI-MS M/Z: 524/526 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐
409			APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] <sup>+</sup> 二盐酸盐

实施例 410: 反式-5-二甲基氨基羧基-3-[4-(3-氧代吗啉-4-基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺



5

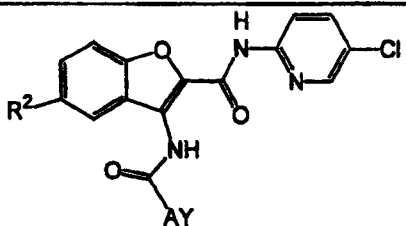
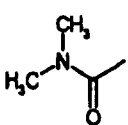
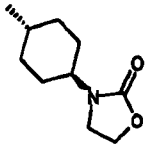
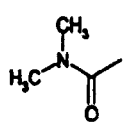
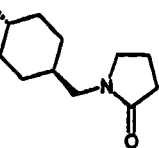
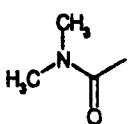
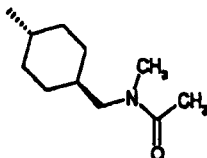
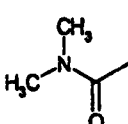
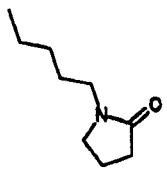
将在参考实施例 141 中得到的反式-4-(3-氧代吗啉-4-基)环己烷甲酸(85 mg)溶于氯仿(3 ml)中,向其中加入亚硫酸氯(30  $\mu$ l)和 1 滴 N,N-二甲基甲酰胺,于室温下搅拌该混合物 15 小时。向生成的反应物溶液中加入在参考实施例 156 中得到的 3-氨基-5-二甲基氨基羧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(96 mg)和吡啶(2 ml),于室温下搅拌该混合物 2 小时。向反应溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液,用氯仿提取混合物。经硫酸钠干燥有机层,减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=2/1,然后乙酸乙酯)纯化生成的残余物,经循环 HPLC 进一步纯化,得到标题化合物(28 mg)。

10

APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H]<sup>+</sup>

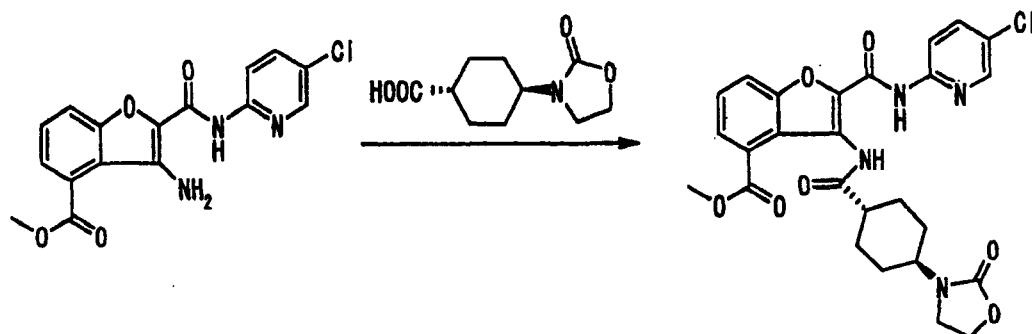
## 实施例 411-417

5 以与实施例 410 相似的方法处理在参考实施例 156-158 中得到的氨基化合物和相应的羧酸，得到以下化合物。

			
实施例号	-R <sup>2</sup>	-AY	物理化学性质
411			APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] <sup>+</sup>
412			APCI-MS M/Z: 566/568 [M+H] <sup>+</sup>
413			APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] <sup>+</sup>
414			APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H] <sup>+</sup>

实施例号	结构	物理化学性质
415		APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] <sup>+</sup>
416		APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] <sup>+</sup>
417		ESI-MS M/Z: 568/570 [M+H] <sup>+</sup>

5 实施例 418: 反式-4-甲氧基羰基-3-[4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)环己基]羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

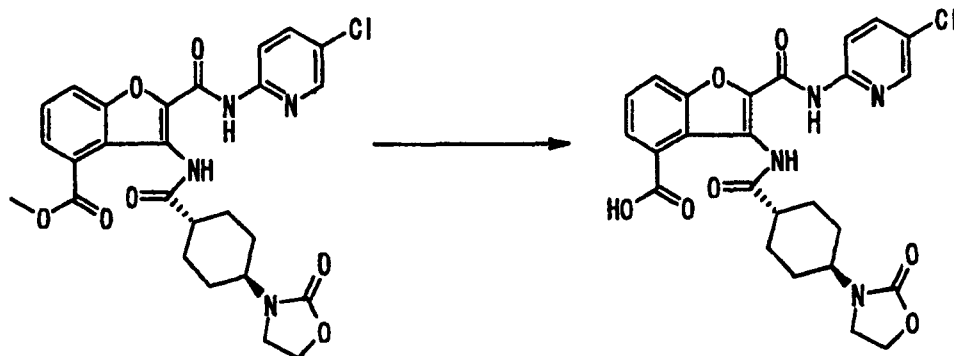


以与实施例 1 相似的方法处理在参考实施例 152 中得到的 3-氨基-4-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(351 mg)和在参考实施例 142 中得到的反式-4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)环己烷甲酸

(432 mg), 得到标题化合物(129 mg).

APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H]<sup>+</sup>

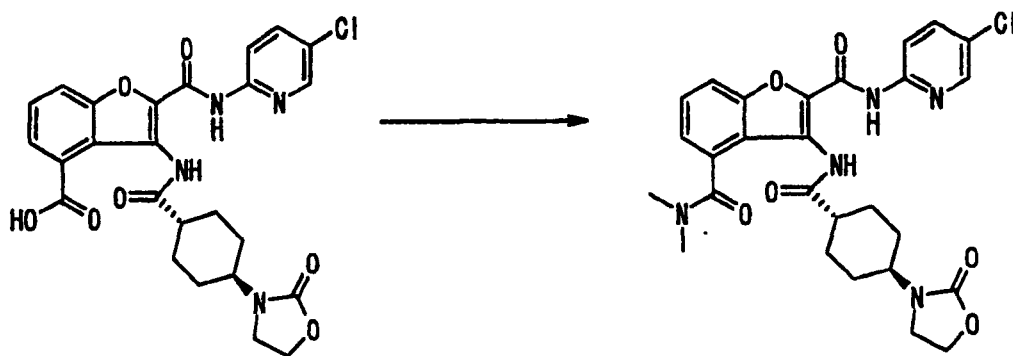
5 实施例 419: 反式-4-羧基-3-[4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



以与实施例 77 相似的方法处理在实施例 418 中得到的反式-4-甲氧基羧基-3-[4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(107 mg), 得到标题化合物(80.4 mg).

10 ESI-MS M/Z: 525/527 [M-H]<sup>-</sup>

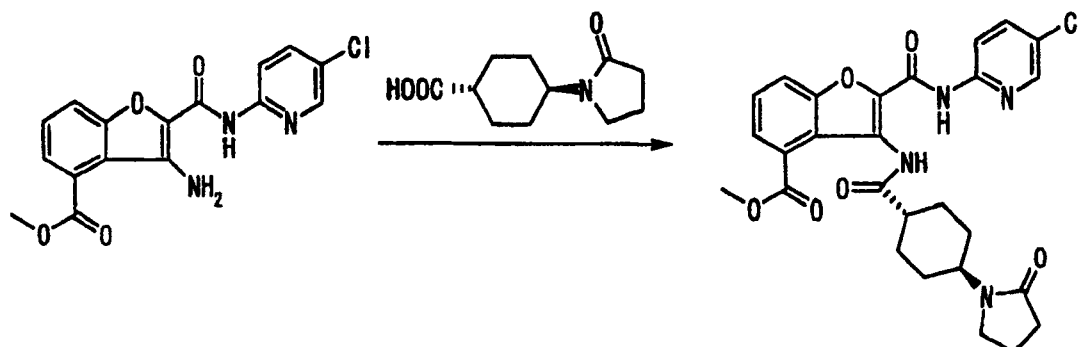
15 实施例 420: 反式-4-二甲基氨基羧基-3-[4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



以与实施例 87 相似的方法处理在实施例 419 中得到的反式-4-羧基-3-[4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(50 mg), 得到标题化合物(36.4 mg).

APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H]<sup>+</sup>

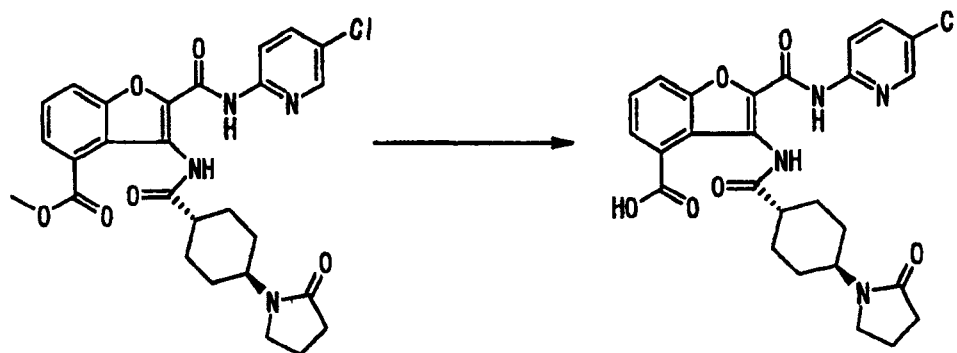
**实施例 421: 反式-4-甲氧基羰基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



5 以与实施例 1 相似的方法处理在参考实施例 152 中得到的 3-氨基-4-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(2.33 g)和在参考实施例 142 中得到的反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己烷甲酸(2.06 g), 得到标题化合物(1.90 g).

APCI-MS M/Z: 539/541 [M+H]<sup>+</sup>

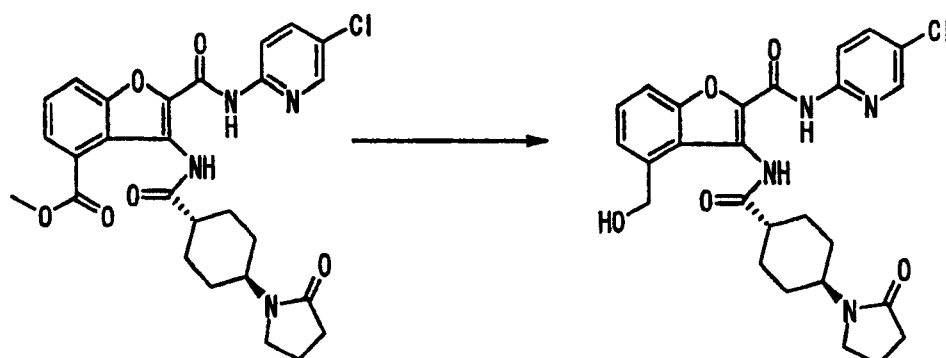
10 **实施例 422: 反式-4-羰基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



15 以与实施例 77 相似的方法处理在实施例 421 中得到的反式-4-甲氧基羰基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(880 mg), 得到标题化合物(623 mg).

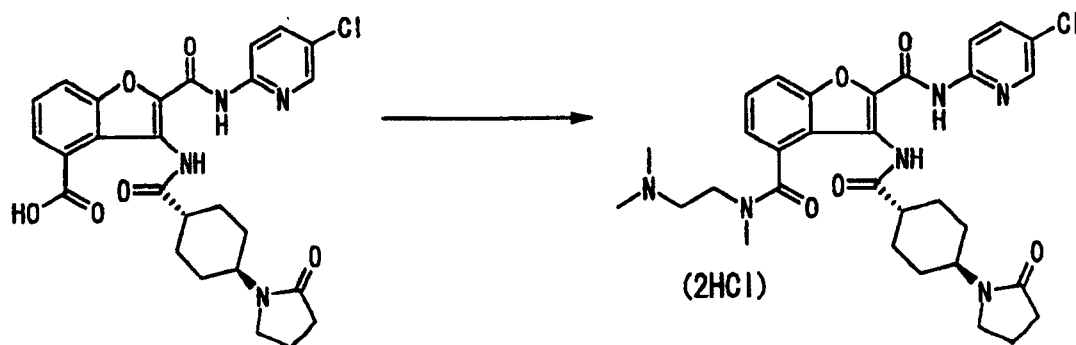
ESI-MS M/Z: 523/525 [M-H]<sup>-</sup>

实施例 423: 反式-4-羟基甲基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺



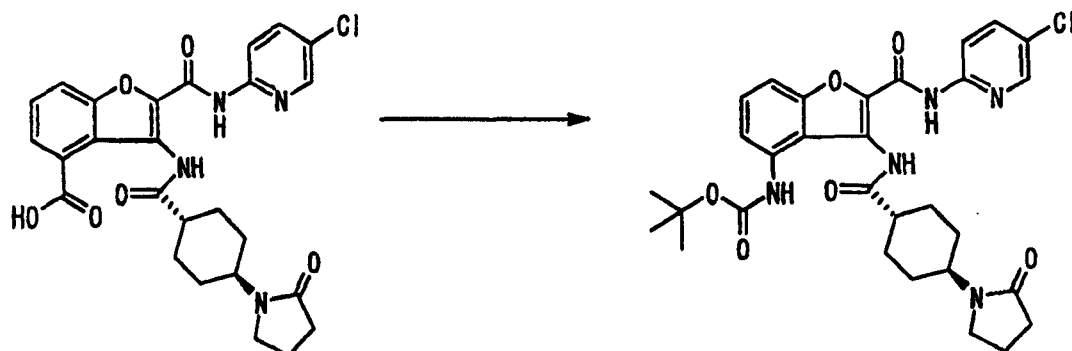
5 以与实施例 145 相似的方法处理在实施例 421 中得到的反式-4-甲氧基羰基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(350 mg), 得到标题化合物(40.9 mg).  
ESI-MS M/Z: 511/513 [M+H]<sup>+</sup>

10 实施例 424: 反式-4-[N-(2-二甲基氨基乙基)-N-甲基]氨基羰基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺二盐酸盐



15 以与实施例 87 相似的方法处理在实施例 422 中得到的反式-4-羧基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(70 mg), 得到反式-4-[N-(2-二甲基氨基乙基)-N-甲基]氨基羰基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪喃-2-甲酰胺(40.7 mg)。将该产物溶于甲醇中, 用 4 N 盐酸的二氧六环(50 μl)溶液处理, 得到标题化合物(35.7 mg).  
APCI-MS M/Z: 609/611 [M+H]<sup>+</sup>

**实施例 425: 反式-4-叔丁氧基羰基氨基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**

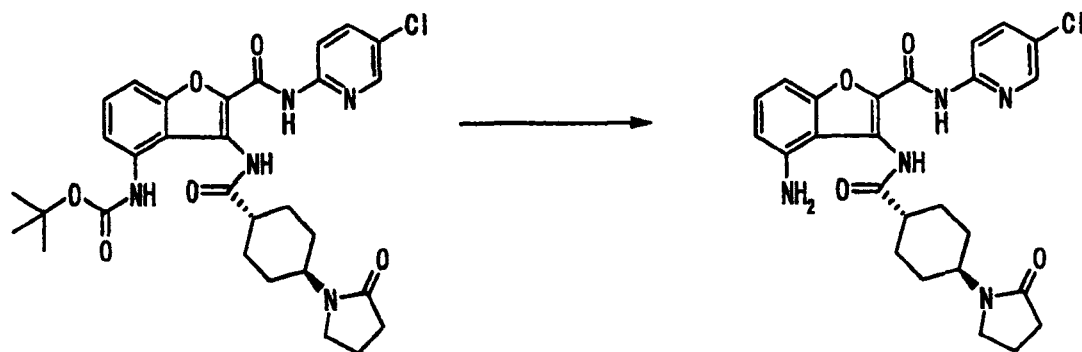


5 将在实施例 422 中得到的反式-4-羧基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(325 mg)溶于叔丁醇(8 ml)中, 在室温下向其中加入三乙胺(91  $\mu$ l)和

10 二苯基磷酰基叠氮化物(phosphoryl azide)(140  $\mu$ l), 将混合物在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 1.5 小时, 然后在回流下加热 5.5 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应溶液, 用氯仿提取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿/甲醇=100/1, 然后 10/1)纯化生成的残余物, 得到标题化合物(141.7 mg)。

ESI-MS M/Z: 596/598 [M+H]<sup>+</sup>

15 **实施例 426: 反式-4-氨基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**

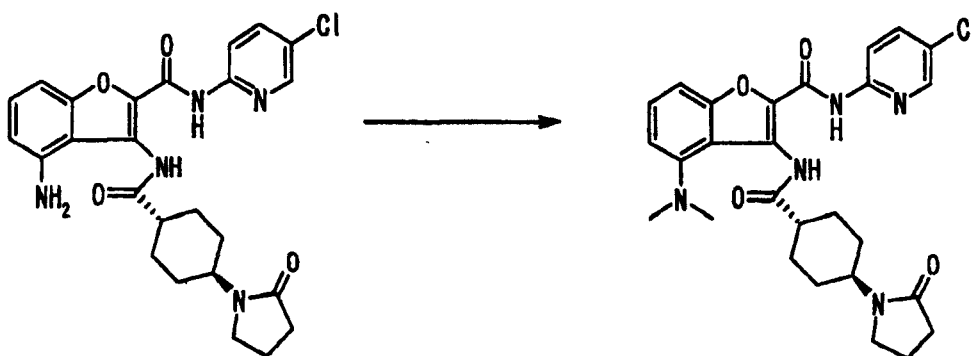


将在实施例 425 中得到的反式-4-叔丁氧基羰基氨基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(108 mg)溶于三氟乙酸(2 ml)中, 于室温下搅拌该混合物 2 小时。

减压浓缩反应溶液，用饱和碳酸氢钠水溶液中中和生成的残余物，用氯仿提取。经硫酸钠干燥有机层，减压蒸发溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=1/1，然后乙酸乙酯)纯化生成的残余物，得到标题化合物(85.4 mg)。

5 ESI-MS M/Z: 496/498 [M+H]<sup>+</sup>

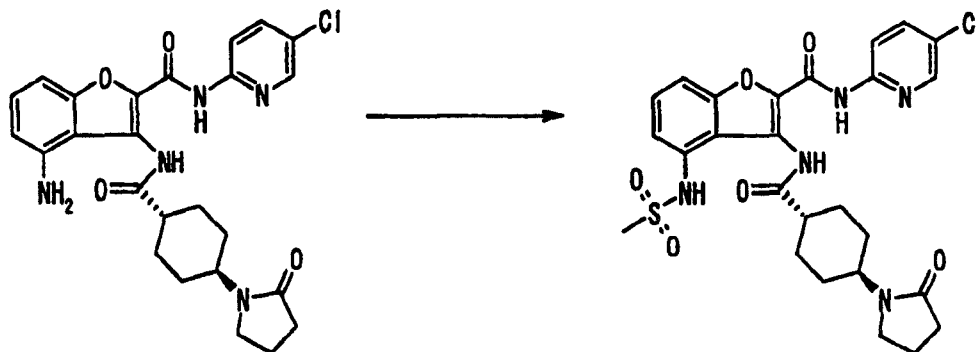
实施例 427: 反式-4-二甲基氨基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺



10 以与实施例 198 相似的方法处理在实施例 426 中得到的反式-4-氨基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(41.7 mg)，得到标题化合物(8.0 mg)。

APCI-MS M/Z: 524/526 [M+H]<sup>+</sup>

15 实施例 428: 反式-4-甲磺酰氨基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺

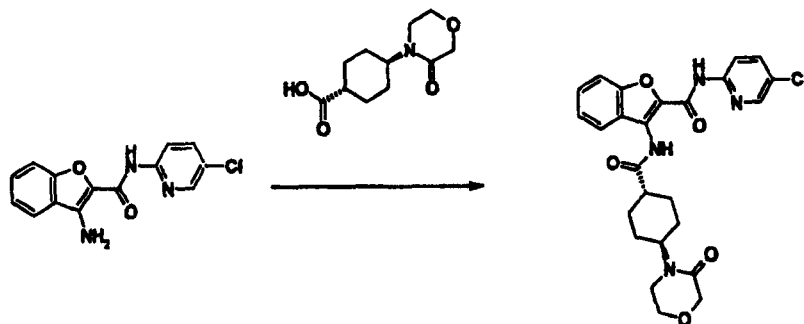


将在实施例 426 中得到的反式-4-氨基-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基羰基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(27 mg)溶于

吡啶(2 ml)中, 在冰冷却下向其中加入甲磺酰氯(7  $\mu$ l)。于室温下搅拌该混合物过夜, 在冰冷却下向其中另外加入吡啶(3 ml)和甲磺酰氯(500  $\mu$ l)。于室温下搅拌该混合物 6 小时。向反应溶液中加入水, 用氯仿提取混合物。减压蒸发溶剂, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 氯仿, 然后氯仿/

5 甲醇=9/1)纯化生成的残余物, 得到标题化合物(21.2 mg)。  
APCI-MS M/Z: 574/576 [M+H]<sup>+</sup>

实施例 429: 反式-3-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)环己基羧基氨基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺



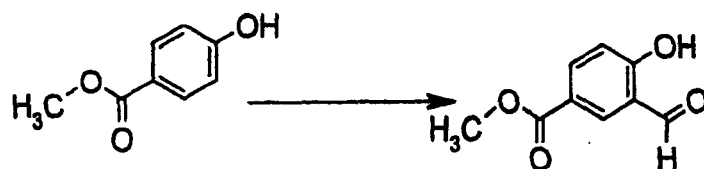
10

以与实施例 410 相似的方法处理在参考实施例 74 中得到的 3-氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺(66 mg)和在参考实施例 141 中得到的反式-4-(3-氧代-吗啉-4-基)环己烷甲酸(68 mg), 得到标题化合物(74 mg)。

15

APCI-MS M/Z: 497/499 [M+H]<sup>+</sup>

参考实施例 1: 3-甲酰基-4-羟基苯甲酸甲酯



20

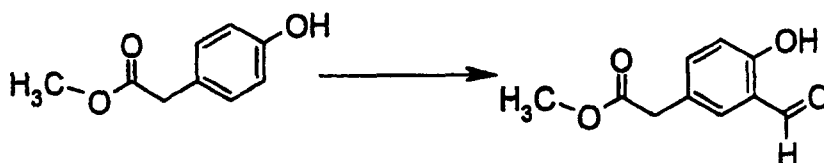
将 4-羟基苯甲酸甲酯(1.52 g)溶于三氟乙酸(20 ml)中, 向其中加入六亚甲基四胺(700 mg), 将混合物在回流下加热 2 小时。减压浓缩反应溶液, 向其中倾入冰水, 然后用乙酸乙酯提取混合物。用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发

溶剂。使生成的残余物溶于氯仿中，然后过滤以除去不溶性物质。减压浓缩滤液，然后经硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化，得到标题化合物(540 mg)。

ESI-MS M/Z: 179 [M-H]<sup>-</sup>。

5

### 参考实施例 2: (3-甲酰基-4-羟基苯基)乙酸甲酯



10

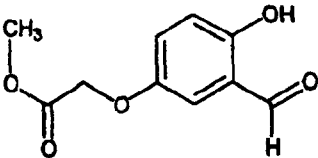
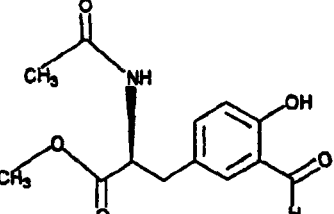
将(4-羟基苯基)乙酸甲酯(1.66 g)溶于三氟乙酸(20 ml)中，向其中加入六亚甲基四胺(700 mg)，将混合物在回流下加热 2 小时。减压浓缩反应溶液，向其中倾入冰水，然后用乙酸乙酯提取混合物。用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=9/1, 随后 4/1)纯化生成的残余物，得到标题化合物(1.08 g)。

ESI-MS M/Z: 193 [M-H]<sup>-</sup>。

15

### 参考实施例 3-4

以与参考实施例 1 或参考实施例 2 相似的方法处理相应的化合物，得到以下化合物。

参考实施例号	结构	物理化学性质
3		APCI-MS M/Z: 225 [M+H+MeOH -H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>
4		EI-MS M/Z: 265 [M] <sup>+</sup>

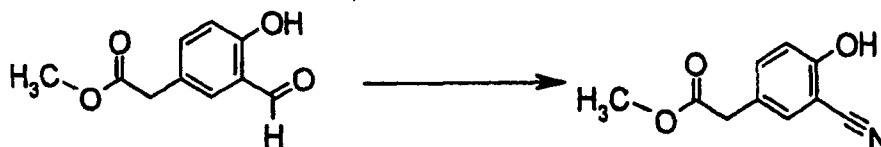
#### 参考实施例 5: 3-氰基-4-羟基苯甲酸甲酯



5 将在参考实施例 1 中得到的 3-甲酰基-4-羟基苯甲酸甲酯(28.60 g)溶于甲酸(120 ml)中, 向其中加入氯化羟胺(14.30 g), 将混合物在回流下加热 15 小时。减压浓缩反应溶液, 用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和盐水连续洗涤, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂, 得到标题化合物(24.25 g)。

10 ESI-MS M/Z: 176 [M-H]<sup>-</sup>。

#### 参考实施例 6: (3-氰基-4-羟基苯基)乙酸甲酯



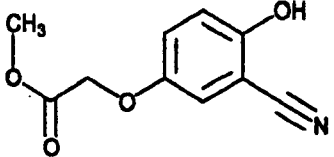
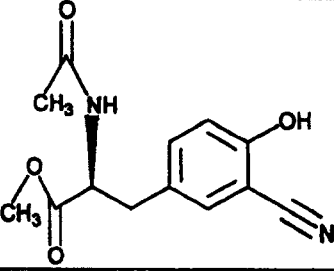
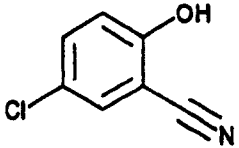
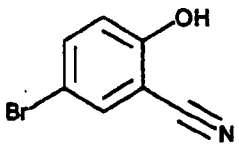
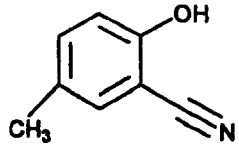
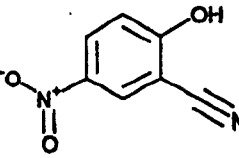
15 将在参考实施例 2 中得到的(3-甲酰基-4-羟基苯基)乙酸甲酯(1.05 g)溶于甲酸(15 ml)中, 向其中加入氯化羟胺(0.49 g)和甲酸钠(0.81 g)并将混合物在回流下加热 8 小时。减压浓缩反应溶液, 用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和盐水连续洗涤, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂,

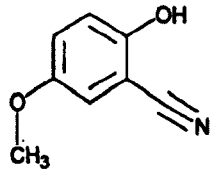
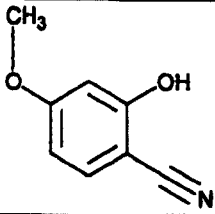
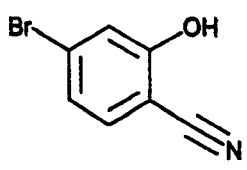
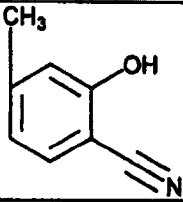
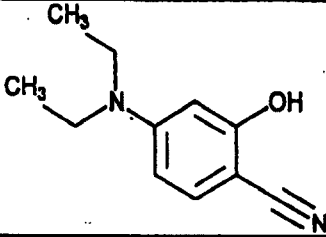
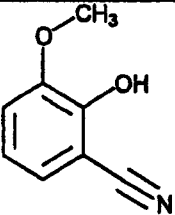
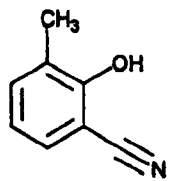
得到标题化合物(520 mg)。

ESI-MS M/Z: 190 [M-H]<sup>-</sup>。

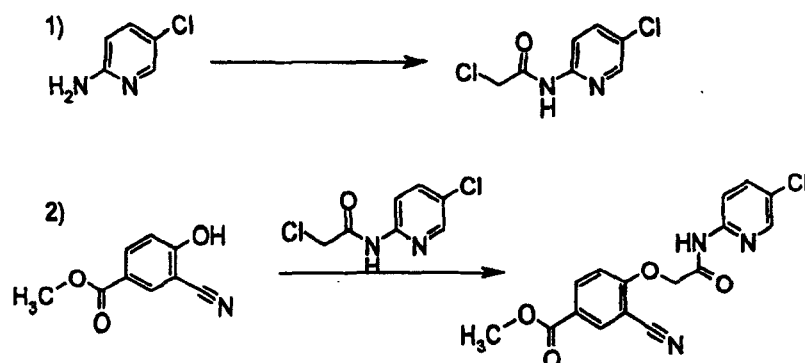
### 参考实施例 7-19

- 5 以与参考实施例 5 或参考实施例 6 相似的方法处理相应的化合物，得到以下化合物。

参考实施例号	结构	物理化学性质
7		ESI-MS M/Z: 192 [M-H] <sup>-</sup>
8		APCI-MS M/Z: 263 [M+H] <sup>+</sup>
9		ESI-MS M/Z: 152/154 [M-H] <sup>-</sup>
10		ESI-MS M/Z: 196/198 [M-H] <sup>-</sup>
11		ESI-MS M/Z: 132 [M-H] <sup>-</sup>
12		ESI-MS M/Z: 163 [M-H] <sup>-</sup>

13		ESI-MS M/Z:148 [M-H] <sup>-</sup>
14		ESI-MS M/Z:148 [M-H] <sup>-</sup>
15		ESI-MS M/Z:196/198 [M-H] <sup>-</sup>
16		ESI-MS M/Z:132 [M-H] <sup>-</sup>
17		该化合物无需纯化即用于下一步骤。
18		ESI-MS M/Z:148 [M-H] <sup>-</sup>
19		该化合物无需纯化即用于下一步骤。

参考实施例 20: 2-(4-甲氧基羰基-2-氰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺



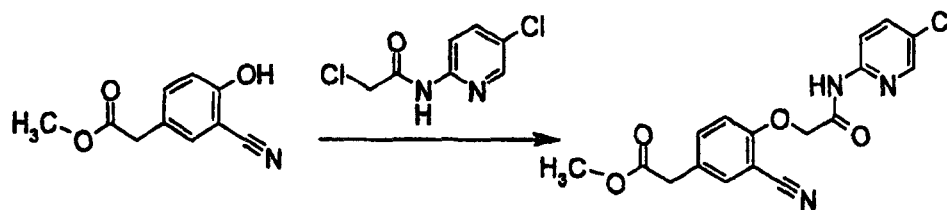
(1) 将氯代乙酰氯(95.5 ml)溶于二氯甲烷(500 ml)中, 在冰冷却下  
 5 向其中滴加 2-氨基-5-氯代吡啶(128.6 g)和三乙胺(169 ml)在二氯甲烷  
 (1000 ml)中的悬浮液, 使反应物溶液升温至室温, 搅拌 0.5 小时。减  
 压浓缩反应溶液, 向其中倾入冰水, 然后用乙酸乙酯提取反应混合  
 物。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥并用活性炭处理。过滤  
 以除去不溶性物质后, 减压浓缩滤液并使生成的残余物悬浮于二异  
 10 丙基醚中。经过滤收集沉淀, 用二异丙基醚洗涤, 干燥, 得到 2-氯-  
 N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(153.4 g)。

APCI-MS M/Z: 205/207 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 将在参考实施例 5 中得到的 3-氰基-4-羟基苯甲酸甲酯(500 mg)  
 溶于丙酮(25 ml)中, 向其中加入在参考实施例 20 (1)中得到的 2-氯-  
 15 N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(695 mg)、碳酸钾(546 mg)和碘化钠(550  
 mg), 将混合物在回流下加热 2 小时。使之冷却后, 经过滤除去不溶  
 性物质, 把不溶性物质用丙酮洗涤几次。合并滤液和洗液并减压浓  
 缩, 然后经硅胶柱层析(洗脱剂: 氯仿, 随后氯仿/乙酸乙酯=4/1)纯化。  
 使生成的残余物悬浮于乙醚中, 然后经过滤收集沉淀, 得到标题化  
 20 合物(660 mg)。

APCI-MS M/Z: 346/348 [M+H]<sup>+</sup>。

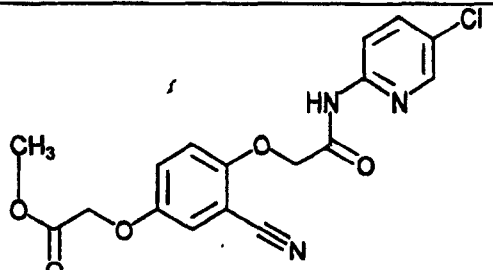
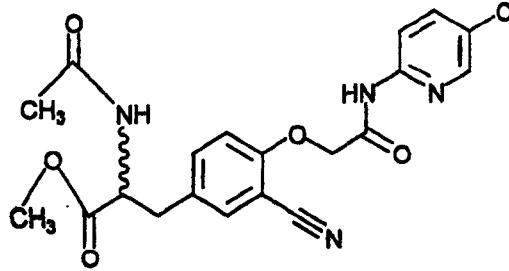
**参考实施例 21: 2-[2-氰基-4-(甲氧基羧基甲基)苯氧基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺**



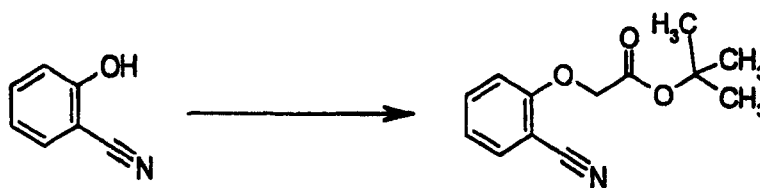
- 5 将在参考实施例 6 中得到的(3-氰基-4-羟基苯基)乙酸甲酯(500 mg)溶于丙酮(25 ml)中, 向其中加入在参考实施例 20 (1)中得到的 2-氯-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(640 mg)、碳酸铯(1.20 g)和碘化钠(510 mg), 将混合物在回流下加热 5 小时。使之冷却后, 经过滤除去不溶性物质并把不溶性物质用丙酮洗涤几次。合并滤液和洗液, 减压浓缩, 向残余物中倾入水, 用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤有机层,
- 10 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/氯仿=3/1/1)纯化生成的残余物。使生成的残余物悬浮于乙醚-正己烷中, 然后经过滤收集沉淀, 得到标题化合物(570 mg)。  
APCI-MS M/Z: 360/362 [M+H]<sup>+</sup>。

15 **参考实施例 22-23**

将与参考实施例 20 或参考实施例 21 相似的方法处理相应的化合物, 得到以下化合物。

参考实施例号	结构	物理化学性质
22		APCI-MS M/Z: 376/378 [M+H] <sup>+</sup>
23		APCI-MS M/Z: 431/433 [M+H] <sup>+</sup>

### 参考实施例 24: (2-氰基苯氧基)乙酸叔丁基酯

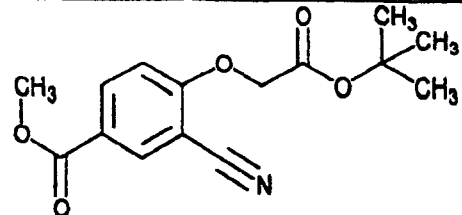
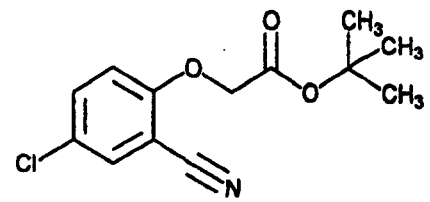
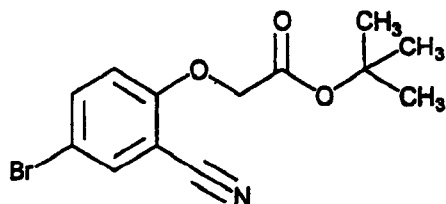
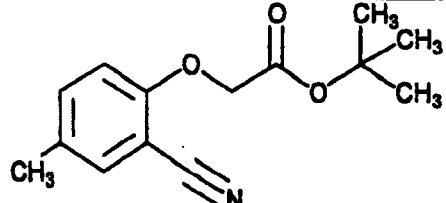
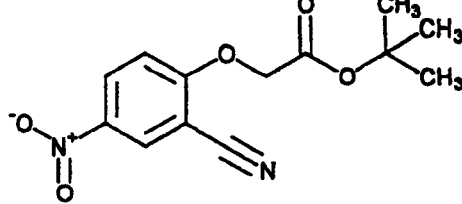
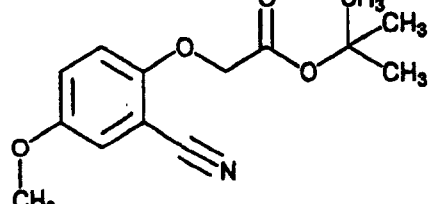
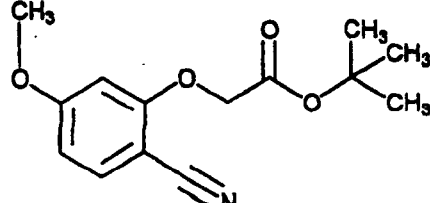


- 5 将 2-氰基苯酚(107.1 g)溶于丙酮(1000 ml)中并加入溴代乙酸叔丁基酯(200.0 g)。另外, 加入碳酸钾(141.6 g), 然后把反应物溶液在回流下加热 2 小时。使之冷却后, 经过滤除去不溶性物质, 然后把不溶性物质用丙酮洗涤几次。合并滤液和洗液, 减压浓缩并用二异丙基醚共沸处理。把生成的残余物从正己烷-二异丙基醚(5/1)(600 ml)中
- 10 结晶, 然后在冷却下搅拌。经过滤收集沉淀, 用冷的正己烷-二异丙基醚(10/1)(600 ml)洗涤几次, 干燥, 得到标题化合物(194.5 g)。  
APCI-MS M/Z: 251 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

### 参考实施例 25-36

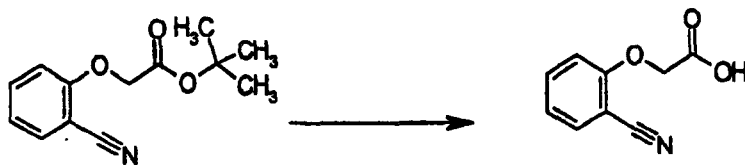
- 15 以与参考实施例 24 相似的方法处理相应的化合物, 得到以下化合物。

参考实施例号	结构	物理化学性质
--------	----	--------

25		APCI-MS M/Z: 309 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
26		APCI-MS M/Z: 285/287 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
27		APCI-MS M/Z: 329/331 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
28		APCI-MS M/Z: 265 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
29		APCI-MS M/Z: 296 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
30		APCI-MS M/Z: 281 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
31		APCI-MS M/Z: 281 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>

32		APCI-MS M/Z: 329/331 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
33		APCI-MS M/Z: 265 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
34		APCI-MS M/Z: 305 [M+H] <sup>+</sup>
35		APCI-MS M/Z: 281 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
36		APCI-MS M/Z: 265 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>

### 参考实施例 37: (2-氰基苯氧基)乙酸

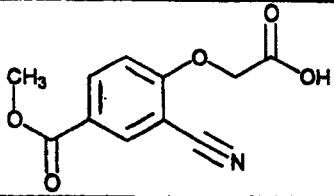
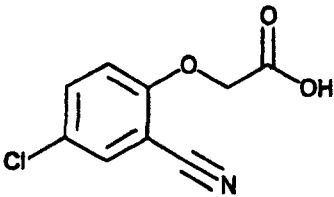
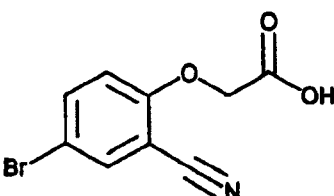
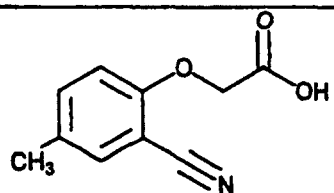


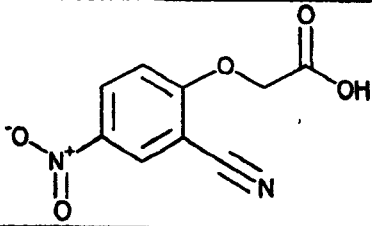
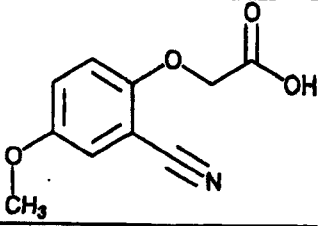
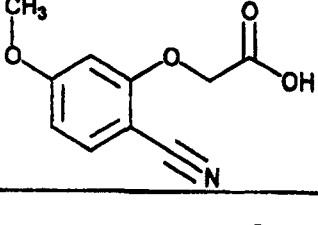
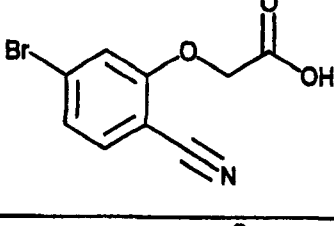
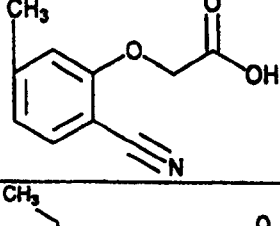
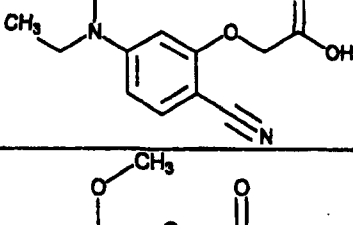
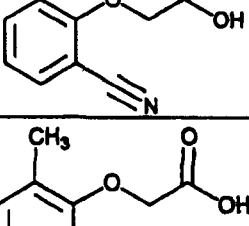
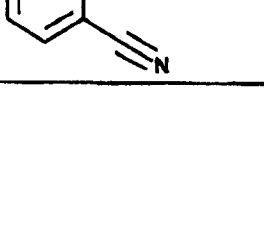
- 5 将在参考实施例 24 中得到的(2-氰基苯氧基)乙酸叔丁基酯(300.0 g)溶于二氯甲烷(400 ml)中, 向其中加入三氟乙酸(990 ml), 于室温下搅拌该混合物 4 小时。减压浓缩反应溶液, 使生成的残余物悬浮于乙醚(100 ml)中, 向其中倾入二异丙基醚(500 ml)。经过滤收集沉淀, 用二异丙基醚洗涤几次, 干燥, 得到标题化合物(198.4 g)。

ESI-MS M/Z: 176 [M-H]<sup>-</sup>.

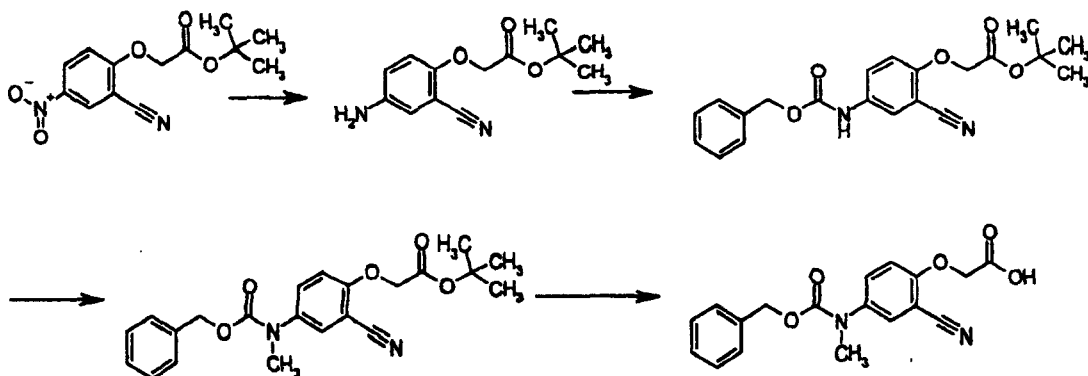
### 参考实施例 38-49

5 以与参考实施例 37 相似的方法处理相应的化合物，得到以下化合物。

参考实施例号	结构	物理化学性质
38		ESI-MS M/Z: 234 [M-H] <sup>-</sup>
39		ESI-MS M/Z: 210/212 [M-H] <sup>-</sup>
40		ESI-MS M/Z: 254/256 [M-H] <sup>-</sup>
41		ESI-MS M/Z: 190 [M-H] <sup>-</sup>

42		ESI-MS M/Z: 221 [M-H] <sup>-</sup>
43		ESI-MS M/Z: 206 [M-H] <sup>-</sup>
44		ESI-MS M/Z: 206 [M-H] <sup>-</sup>
45		ESI-MS M/Z: 254/256 [M-H] <sup>-</sup>
46		ESI-MS M/Z: 190 [M-H] <sup>-</sup>
47		ESI-MS M/Z: 247 [M-H] <sup>-</sup>
48		ESI-MS M/Z: 206 [M-H] <sup>-</sup>
49		ESI-MS M/Z: 190 [M-H] <sup>-</sup>

参考实施例 50: [4-(N-苄氧基羰基-N-甲基氨基)-2-氰基苯氧基]乙酸



(1) 将在参考实施例 29 中得到的 2-(4-硝基-2-氰基苯氧基)乙酸叔丁基酯(500 mg)溶于四氢呋喃(20 ml)中, 向其中加入 10%披钨炭(100 mg), 将混合物在常压氢气下搅拌 2 小时。经过滤除去不溶性物质, 然后减压浓缩滤液, 得到(4-氨基-2-氰基苯氧基)乙酸叔丁基酯(440 mg)。

APCI-MS M/Z: 249 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 将在参考实施例 50(1)中得到的(4-氨基-2-氰基苯氧基)乙酸叔丁基酯(430 mg)溶于四氢呋喃(10 ml)中, 加入饱和碳酸氢钠溶液(10 ml), 然后在冰冷却下加入氯代甲酸苄基酯(355 mg)。在冰冷却下, 把反应物溶液搅拌 1 小时, 用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=9/1, 随后 3/1)纯化生成的残余物, 得到(4-苄氧基羰基氨基-2-氰基苯氧基)乙酸叔丁基酯(540 mg)。

APCI-MS M/Z: 383 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 将在参考实施例 50(2)中得到的(4-苄氧基羰基氨基-2-氰基苯氧基)乙酸叔丁基酯(100 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(3 ml)中, 向其中加入 60%油性氢氧化钠(12.5 mg)。于室温下搅拌该混合物 20 分钟后, 向其中滴加碘甲烷(24.4 μl)并搅拌混合物另外 1 小时。向反应溶液中倾入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=9/1, 随后 3/1)纯化生成的残余物, 得到[4-(N-苄

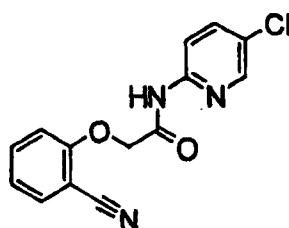
氧基羰基-N-甲基氨基)-2-氰基苯氧基]乙酸叔丁基酯(91 mg)。

APCI-MS M/Z: 414  $[M+NH_4]^+$ 。

(4) 以与参考实施例 37 相似的方法处理在参考实施例 50(3)中得到的[4-(N-苄氧基羰基-N-甲基氨基)-2-氰基苯氧基]乙酸叔丁基酯(2.42 g), 得到标题化合物(2.06 g)。

ESI-MS M/Z: 339  $[M-H]^-$ 。

### 参考实施例 51: (2-氰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺

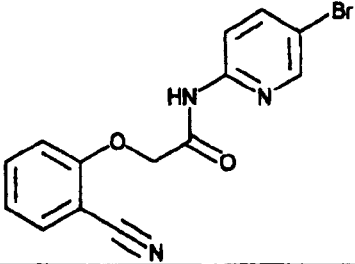
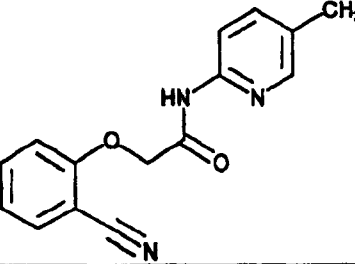
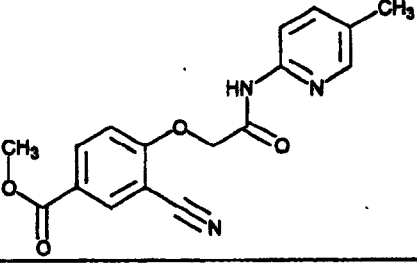
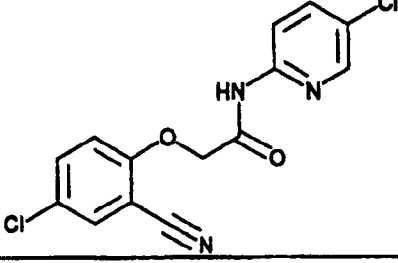


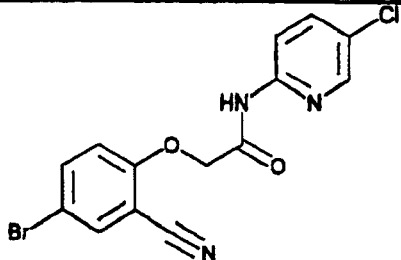
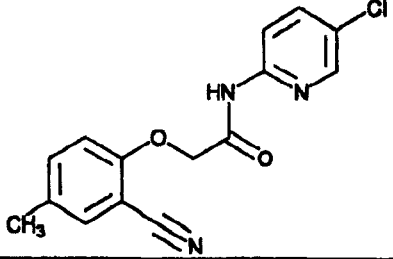
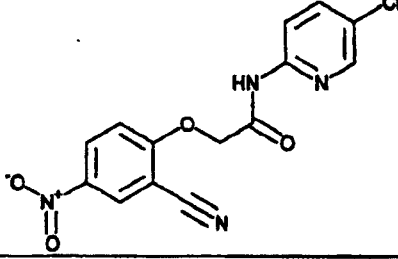
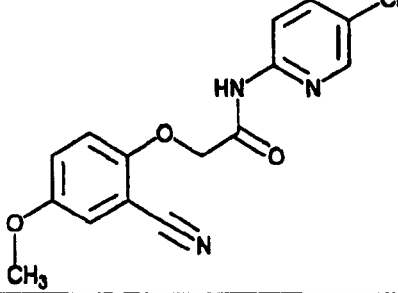
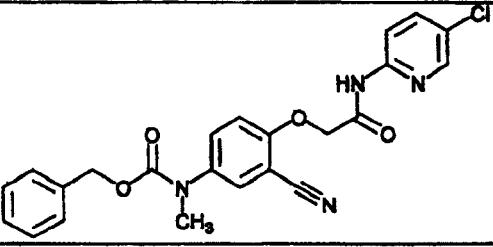
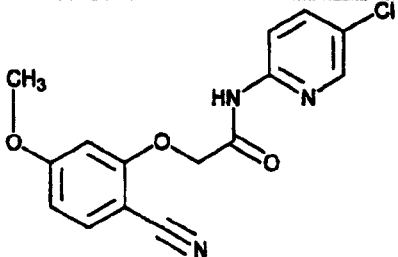
将在参考实施例 37 中得到的(2-氰基苯氧基)乙酸(48.63 g)溶于二氯甲烷(1000 ml)中, 向其中加入草酰氯(26.34 ml)和 N,N-二甲基甲酰胺(10 滴), 于室温下搅拌该混合物 3.5 小时。把反应物溶液在冰浴中冷却, 向其中加入 2-氨基-5-氯代吡啶(32.08 g), 然后加入吡啶(60.54 ml)。5 分钟后, 使反应物溶液升温至室温, 搅拌过夜。向反应溶液中加入冰水, 用 10% 盐酸将溶液调节至约 pH 4, 然后用氯仿提取。用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 蒸发以除去溶剂。使生成的残余物悬浮于氯仿-乙酸乙酯中, 经过滤收集, 得到(2-氰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(51.58 g)。另外, 减压浓缩滤液, 然后经硅胶柱层析(洗脱剂: 氯仿)纯化, 得到标题化合物(11.50 g)。

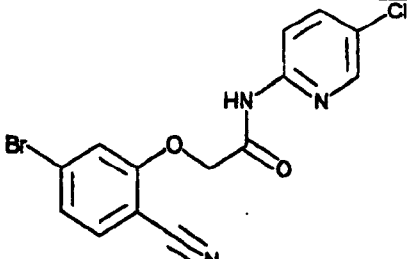
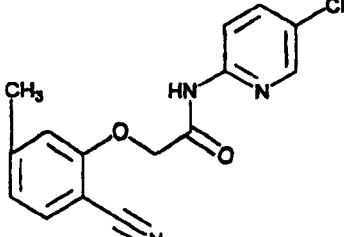
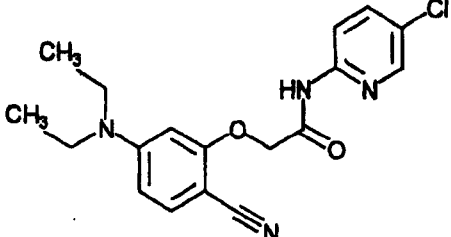
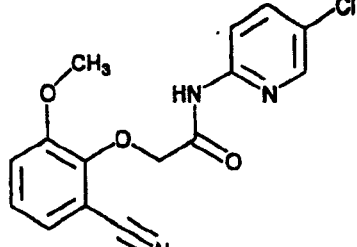
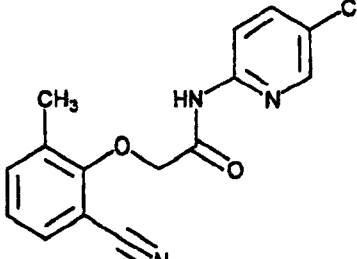
APCI-MS M/Z: 288/290  $[M+H]^+$ 。

### 参考实施例 52-66

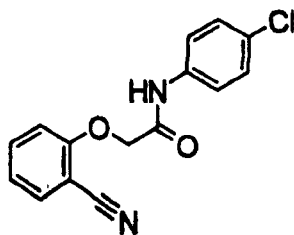
以与参考实施例 51 相似的方法处理相应的化合物, 得到以下化合物。

参考 实施例号	结构	物理化学性质
52		APCI-MS M/Z: 332/334 [M+H] <sup>+</sup>
53		APCI-MS M/Z: 268 [M+H] <sup>+</sup>
54		APCI-MS M/Z: 326 [M+H] <sup>+</sup>
55		APCI-MS M/Z: 332/334 [M+H] <sup>+</sup>

56		APCI-MS M/Z: 366/368 [M+H] <sup>+</sup>
57		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] <sup>+</sup>
58		APCI-MS M/Z: 329/331 [M+H] <sup>+</sup>
59		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] <sup>+</sup>
60		APCI-MS M/Z: 451/453 [M+H] <sup>+</sup>
61		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] <sup>+</sup>

62		APCI-MS M/Z: 366/368 [M+H] <sup>+</sup>
63		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] <sup>+</sup>
64		APCI-MS M/Z: 359/361 [M+H] <sup>+</sup>
65		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] <sup>+</sup>
66		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] <sup>+</sup>

参考实施例 67: (2-氰基苯氧基)-N-(4-氯代苯基)乙酰胺



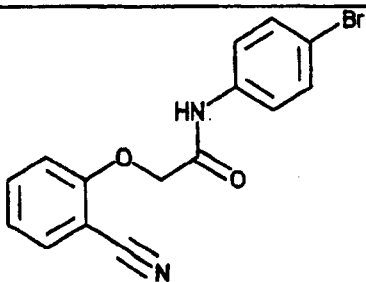
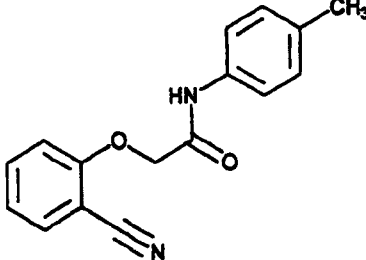
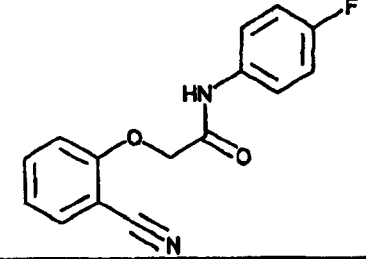
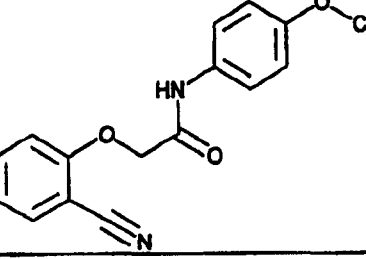
将在参考实施例 37 中得到的(2-氰基苯氧基)乙酸(30.00 g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(300 ml)中, 向其中连续加入 4-氯代苯胺(25.9 g)、4-二甲基氨基吡啶(22.7 g)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(35.6 g), 于室温下搅拌该混合物 3 小时。减压浓缩反应溶液, 用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释生成的残余物, 用水、5%盐酸、水和饱和盐水连续洗涤, 经硫酸钠干燥, 蒸发以除去溶剂。使生成的残余物悬浮于二异丙基醚中, 然后经过滤收集沉淀, 得到标题化合物(44.00 g)。

APCI-MS M/Z: 287/289 [M+H]<sup>+</sup>。

10

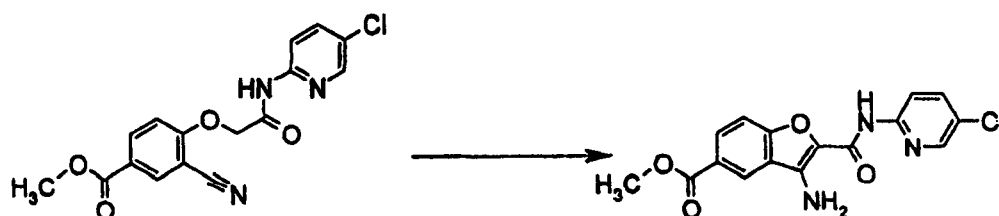
### 参考实施例 68-71

以与参考实施例 67 相似的方法处理相应的化合物, 得到以下化合物。

参考实施例号	结构	物理化学性质
68		APCI-MS M/Z: 331/333 [M+H] <sup>+</sup>
69		APCI-MS M/Z: 267 [M+H] <sup>+</sup>
70		APCI-MS M/Z: 271 [M+H] <sup>+</sup>
71		APCI-MS M/Z: 283 [M+H] <sup>+</sup>

参考实施例 72: 3-氨基-5-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺

5



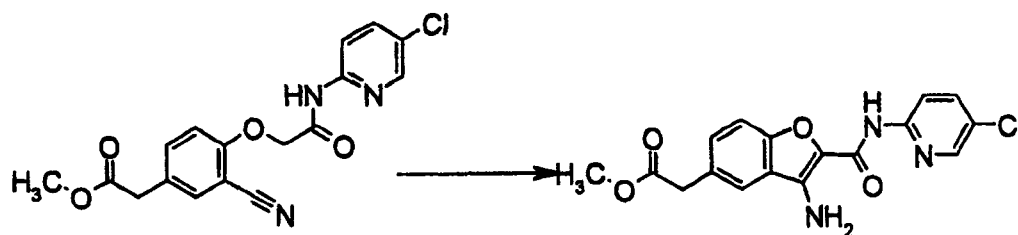
将在参考实施例 20 中得到的 2-(4-甲氧基羰基-2-氰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(1.73 g)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(15 ml)中,

向其中加入碳酸钠(160 mg), 将混合物在 100℃ 下搅拌 2 小时。使之冷却后, 把反应物溶液倾入到冰水中, 经过滤收集生成的沉淀, 用水、四氢呋喃和乙醚连续洗涤, 干燥, 得到标题化合物(1.20 g)。

APCI-MS M/Z: 346/348 [M+H]<sup>+</sup>。

5

**参考实施例 73: 3-氨基-5-甲氧基羧基甲基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**

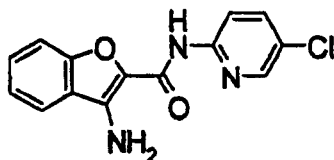


将在参考实施例 21 中得到的 2-[2-氰基-4-(甲氧基羧基甲基)苯氧基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(500 mg)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(15 ml)中, 向其中加入碳酸钠(74 mg), 将混合物在 100℃ 下搅拌 16 小时。使之冷却后, 向反应溶液中倾入冰水, 用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸钠干燥并蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/氯仿=3/1/1)纯化生成的残余物, 悬浮于乙醚-正己烷中, 然后经过滤收集沉淀, 得到标题化合物(180 mg)。

15

APCI-MS M/Z: 360/362 [M+H]<sup>+</sup>。

**参考实施例 74: 3-氨基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**



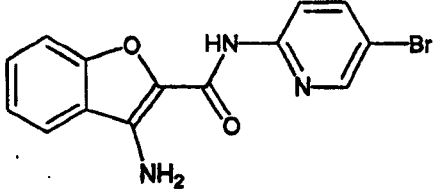
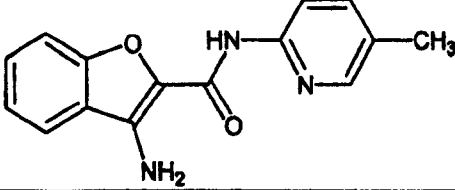
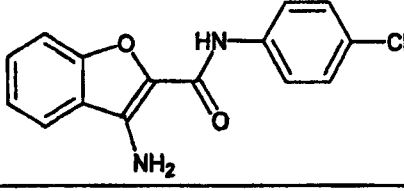
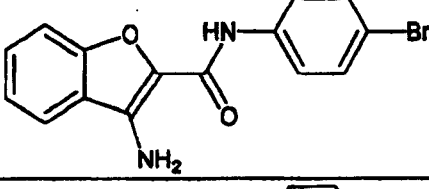
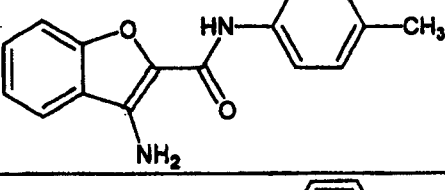
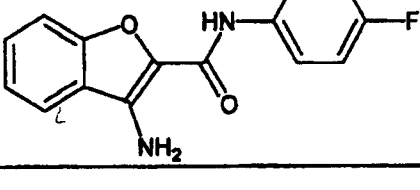
20

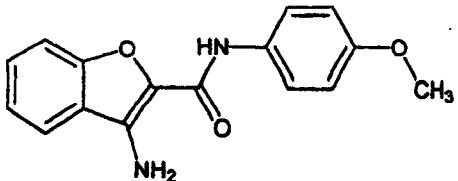
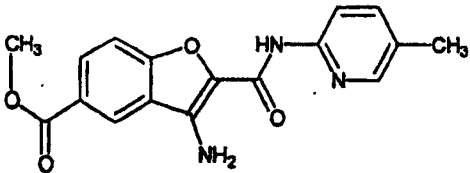
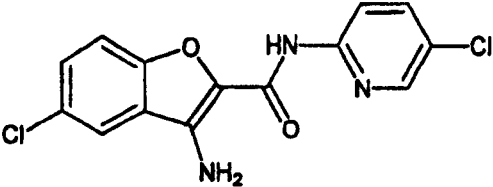
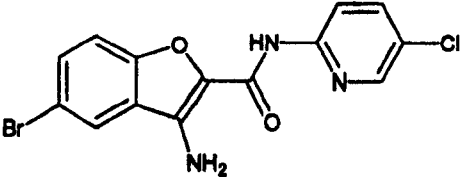
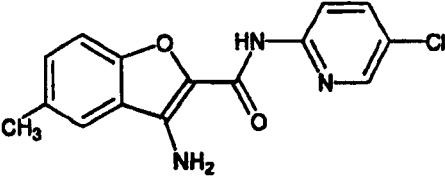
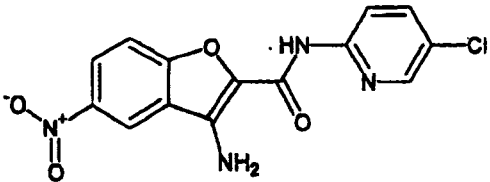
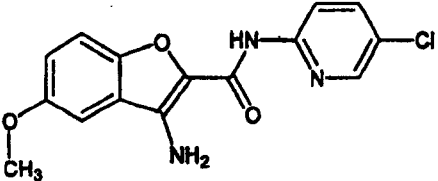
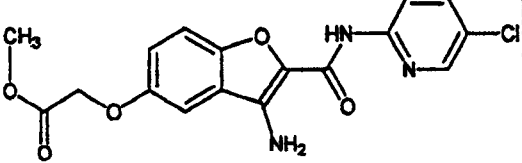
将在参考实施例 51 中得到的(2-氰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(150.00 g)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(1500 ml)中, 向其中加入碳酸钠(60.8 g), 将混合物在 70℃ 下搅拌 7 小时。使之冷却后, 把反应

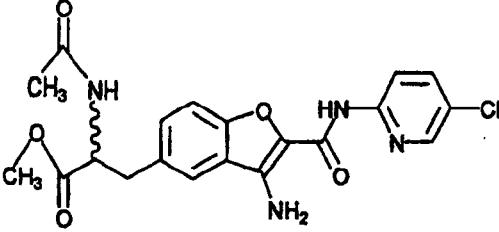
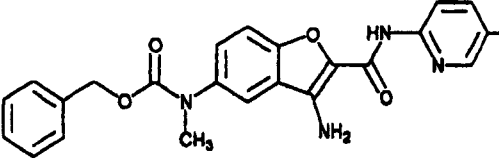
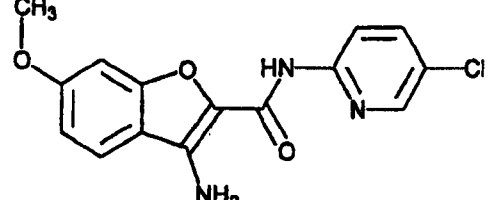
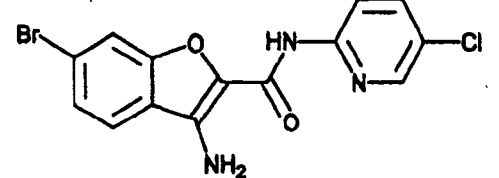
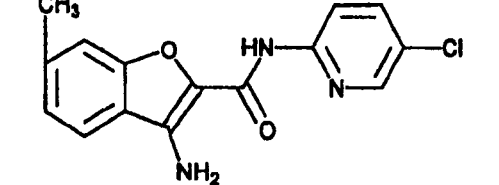
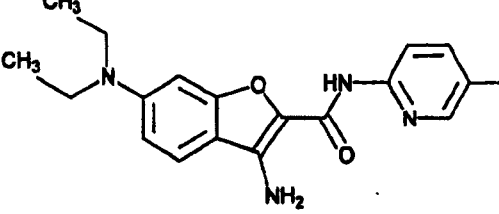
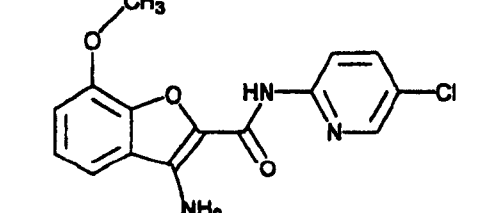
- 物溶液倾入到冰水中，经过滤收集生成的沉淀，用水洗涤几次。把沉淀溶于乙酸乙酯中，用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，用活性炭处理有机层。过滤不溶性物质，然后减压浓缩滤液，使生成的残余物悬浮于乙醚-乙酸乙酯中。经过滤收集沉淀，用乙醚洗涤，干燥，得到标题化合物(119.33 g)。
- 5 APCI-MS M/Z: 288/290 [M+H]<sup>+</sup>。

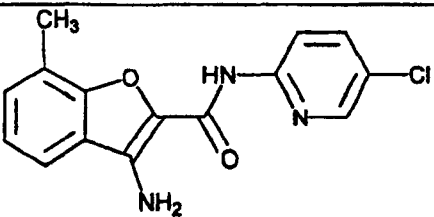
### 参考实施例 75-96

- 10 以与参考实施例 72、73 或 74 相似的方法处理相应的化合物，得到以下化合物。

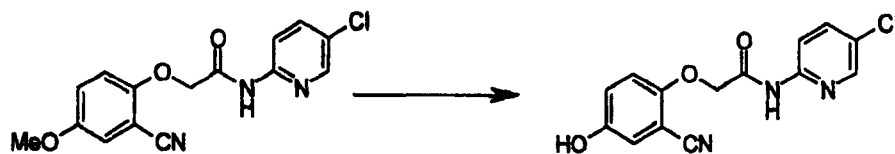
参考 实施例号	结构	物理化学性质
75		APCI-MS M/Z: 332/334 [M+H] <sup>+</sup>
76		APCI-MS M/Z: 268 [M+H] <sup>+</sup>
77		APCI-MS M/Z: 287/289 [M+H] <sup>+</sup>
78		APCI-MS M/Z: 331/333 [M+H] <sup>+</sup>
79		APCI-MS M/Z: 267 [M+H] <sup>+</sup>
80		APCI-MS M/Z: 271 [M+H] <sup>+</sup>

81		APCI-MS M/Z: 283 [M+H] <sup>+</sup>
82		APCI-MS M/Z: 326 [M+H] <sup>+</sup>
83		APCI-MS M/Z: 322/324 [M+H] <sup>+</sup>
84		APCI-MS M/Z: 366/368 [M+H] <sup>+</sup>
85		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] <sup>+</sup>
86		APCI-MS M/Z: 333/335 [M+H] <sup>+</sup>
87		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] <sup>+</sup>
88		APCI-MS M/Z: 376/378 [M+H] <sup>+</sup>

89		APCI-MS M/Z: 431/433 [M+H] <sup>+</sup>
90		APCI-MS M/Z: 451/453 [M+H] <sup>+</sup>
91		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] <sup>+</sup>
92		APCI-MS M/Z: 366/368 [M+H] <sup>+</sup>
93		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] <sup>+</sup>
94		APCI-MS M/Z: 359/361 [M+H] <sup>+</sup>
95		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] <sup>+</sup>

96		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] <sup>+</sup>
----	---	--

参考实施例 97: (2-氰基-4-羟基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺

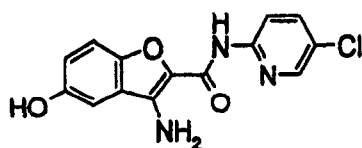


5 在-58℃下, 于40分钟内, 向在参考实施例59中得到的(2-氰基-4-甲氧基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(40.0 g)在二氯甲烷(2000 ml)中的悬浮液中滴加三溴化硼(173 g)。在内部温度保持在-20℃和0℃之间的同时, 把反应物溶液搅拌26小时, 然后倾入到冰水中。经过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤, 然后减压干燥。把一份生成的固体

10 固体(37.2 g), 即其中的24.3 g, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 氯仿/甲醇=50/1-10/1)纯化, 得到标题化合物(17.0 g)。

APCI-MS M/Z: 304/306 [M+H]<sup>+</sup>。

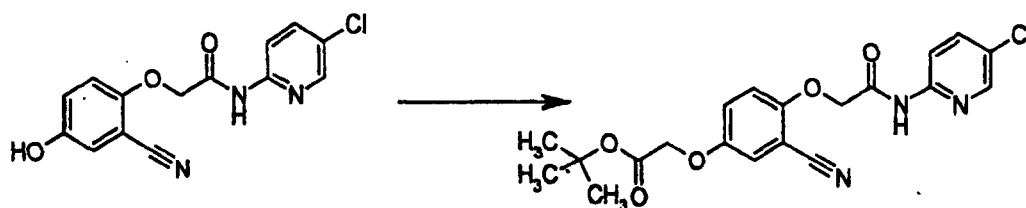
15 参考实施例 98: 3-氨基-5-羟基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



以与参考实施例73相似的方法处理在参考实施例97中得到的(2-氰基-4-羟基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(321 mg), 得到标题化合物(274 mg)。

20 APCI-MS M/Z: 304/306 [M+H]<sup>+</sup>。

参考实施例 99: (4-叔丁氧基羰基甲氧基-2-氰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺

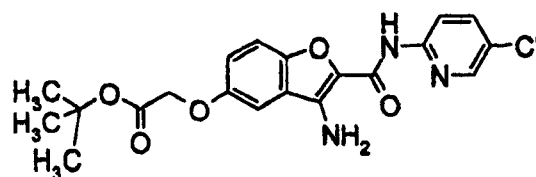


5 将在参考实施例 97 中得到的(2-氰基-4-羟基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(5.75 g)溶于丙酮(160 ml)中,向溶液中加入碳酸铯(8.08 g)、溴代乙酸叔丁基酯(4.58 g)和碘化钠(3.64 g)。把反应物溶液在回流下加热 8 小时,向其中加入另外的碳酸铯(1.89 g)、溴代乙酸叔丁基酯(840  $\mu$ l)和碘化钠(875 mg),将混合物在回流下加热另外 14 小时。使之冷却后,将反应物溶液倾入到冰水中,用 10%盐酸调节至 pH 1-2 并用乙酸乙酯提取。经硫酸钠干燥有机层并蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=3/1, 2/1, 随后 1/1)纯化生成的残余物,并且另外经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=2/1, 随后 1/1)纯化,得到标题化合物(4.02 g)。

10 APCI-MS M/Z: 418/420 [M+H]<sup>+</sup>。

15

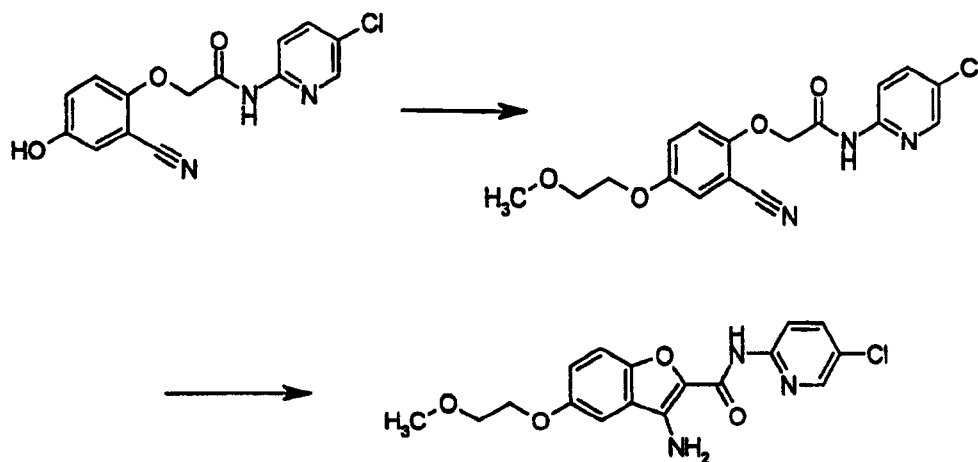
参考实施例 100: 3-氨基-5-叔丁氧基羰基甲氧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺



20 以与参考实施例 73 相似的方法处理在参考实施例 99 中得到的(4-叔丁氧基羰基甲氧基-2-氰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(8.18 g),得到标题化合物(5.72 g)。

APCI-MS M/Z: 418/420 [M+H]<sup>+</sup>。

**参考实施例 101: 3-氨基-5-(2-甲氧基乙氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



(1) 将在参考实施例 97 中得到的(2-氟基-4-羟基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(100 mg)溶于四氢呋喃中, 向其中加入 2-甲氧基乙醇(9.30 ml)和三苯基膦(31.0 g), 在冰冷却下向其中另外滴加偶氮二羧酸二乙酯(22.2 ml)。使反应物溶液升温至室温, 搅拌 17 小时, 减压浓缩。向生成的残余物中倾入二异丙基醚, 经过滤除去不溶性物质, 然后减压浓缩滤液。经硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿/乙酸乙酯=10/1)纯化生成的残余物, 得到为粗品物质的[4-(2-甲氧基乙氧基)-2-氟基苯氧基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(71.48 g), 其无须进一步纯化即可用于下一步骤。

APCI-MS M/Z: 362/364 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 以与参考实施例 72 相似的方法处理在参考实施例 101(1)中得到的含有[4-(2-甲氧基乙氧基)-2-氟基苯氧基]-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(71.48 g)的粗品物质, 得到标题化合物(24.40 g)。

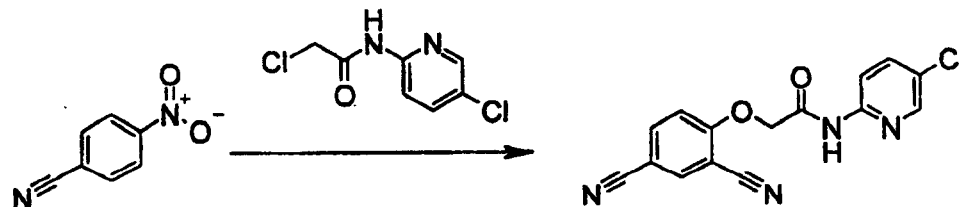
APCI-MS M/Z: 362/364 [M+H]<sup>+</sup>。

**参考实施例 102-106**

以与参考实施例 101 相似的方法处理在参考实施例 97 中得到的(2-氟基-4-羟基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺和相应的醇, 得到以下化合物。

参考 实施例号	结构	物理化学性质
102		APCI-MS M/Z: 375/377 [M+H] <sup>+</sup>
103		APCI-MS M/Z: 406/408 [M+H] <sup>+</sup>
104		APCI-MS M/Z: 466/468 [M+H] <sup>+</sup>
105		APCI-MS M/Z: 461/463 [M+H] <sup>+</sup>
106		APCI-MS M/Z: 463/465 [M+H] <sup>+</sup>

参考实施例 107: (2,4-二氰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺



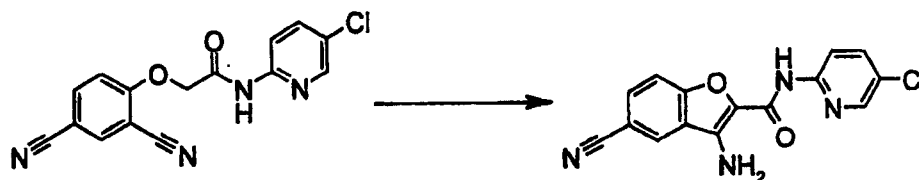
- 5 将 4-硝基苄腈(3.02 g)和氰化钾(2.02 g)溶于二甲基亚砜(100 ml)中, 在 100℃下搅拌 1 小时。使反应物溶液冷却至室温, 向其中加入碳酸钾(1.49 g)、在参考实施例 20 (1)中得到的 2-氯-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(10.42 g)和碘化钠(8.76 g), 将混合物在 60℃下搅拌 4.5 小

时。把反应物溶液倾入到水中，经过滤收集沉淀的固体，用水洗涤，空气干燥。将生成的固体溶于乙酸乙酯中，经硫酸钠干燥，减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=5/1-1/1)纯化生成的残余物，然后使生成的残余物悬浮于乙酸乙酯-二异丙基醚中。

5 经过滤收集沉淀，干燥，得到标题化合物(2.81 g)。

APCI-MS M/Z: 313/315 [M+H]<sup>+</sup>。

**参考实施例 108: 3-氨基-5-氰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**

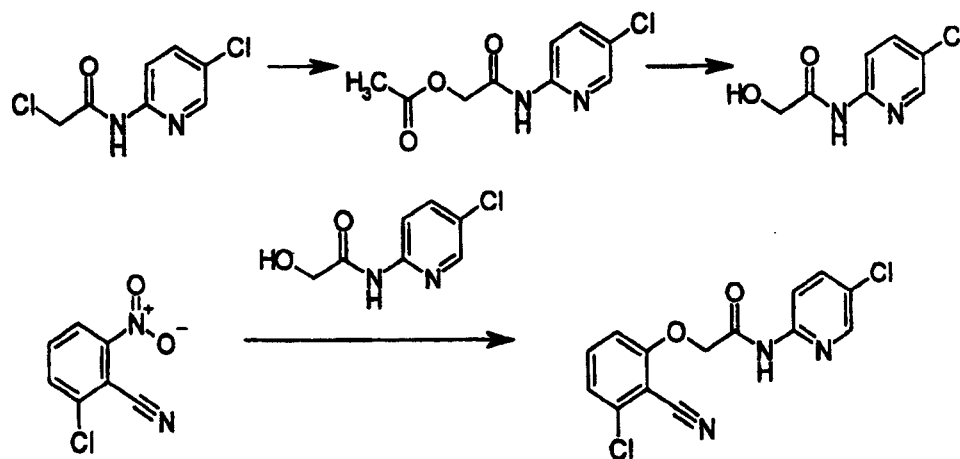


以与参考实施例 73 相似的方法处理在参考实施例 107 中得到的(2,4-二氰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(1.02 g)，得到标题化合物(0.96 g)。

APCI-MS M/Z: 313/315 [M+H]<sup>+</sup>。

15

**参考实施例 109: (3-氯-2-氰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺**



(1) 将在参考实施例 20 (1)中得到的 2-氯-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(30.68 g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(500 ml)中，向其中加入乙酸钠(24.55 g)，将混合物在 60℃下搅拌 5 小时。用乙酸乙酯稀释反应溶液，

20

用水和饱和盐水连续洗涤。把溶液经硫酸镁干燥，用活性炭处理，减压浓缩滤液。使生成的残余物悬浮于正己烷中，经过滤收集生成的结晶，用正己烷洗涤，干燥，得到 N-(5-氯代吡啶-2-基)-2-乙酰氧基乙酰胺(30.58 g)。

5 APCI-MS M/Z: 229/231 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 将在参考实施例 109(1)中得到的 2-乙酰氧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(30.36 g)悬浮于甲醇(1200 ml)中，在冰冷却下向其中加入碳酸钾(22.0 g)。使反应物溶液升温至室温，搅拌 0.5 小时，减压浓缩。向生成的残余物中倾入乙酸乙酯(1500 ml)和冰水(1000 ml)，然后用乙酸乙酯提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发以除去溶剂。使生成的残余物悬浮于少量的乙酸乙酯中，向其中加入二异丙基醚，经过滤收集沉淀的结晶，用二异丙基醚洗涤，干燥，得到 2-羟基-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(22.85 g)。

10

APCI-MS M/Z: 187/189 [M+H]<sup>+</sup>。

15

(3) 将 2-氯-6-硝基苜蓿(187 mg)和在参考实施例 109 (2)中得到的 2-羟基-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(183 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 ml)中，在冰冷却下向其中加入 60%含油的氢氧化钠(80 mg)。冷却下搅拌 6 小时后，向反应溶液中倾入饱和氯化铵水溶液，用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发以除去溶剂。使生成的残余物悬浮于正己烷-二异丙基醚中，经过滤收集生成的产物，干燥，得到标题化合物(286 mg)。

20

APCI-MS M/Z: 322/324 [M+H]<sup>+</sup>。

参考实施例 110: 3-氨基-4-氯-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺



25

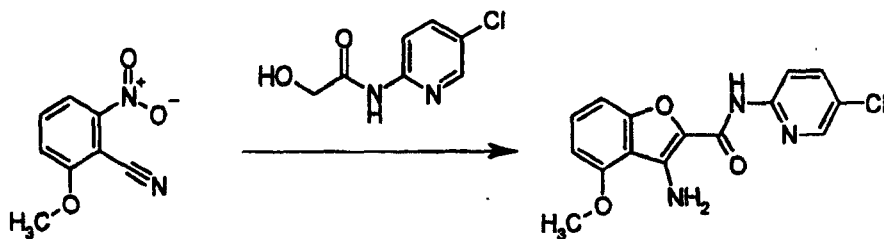
将在参考实施例 109 中得到的(3-氯-2-氰基苯氧基)-N-(5-氯代吡

5 吡啶-2-基)乙酰胺(274 mg)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(10 ml)中, 向其中加入碳酸铯(333 mg), 将混合物在 100℃下搅拌 8 小时。使之冷却后, 向反应溶液中加入冰水, 经过滤收集沉淀, 用水洗涤。把沉淀溶于热的乙酸乙酯中, 用饱和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。向有机层中

10 加入活性炭和 NH-硅胶(5 g), 过滤混合物以除去不溶性物质。减压浓缩滤液, 使生成的残余物悬浮于乙酸乙酯-乙醚中, 经过滤收集生成的产物, 得到标题化合物(112 mg)。

APCI-MS M/Z: 322/324 [M+H]<sup>+</sup>。

10 **参考实施例 111: 3-氨基-4-甲氧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**

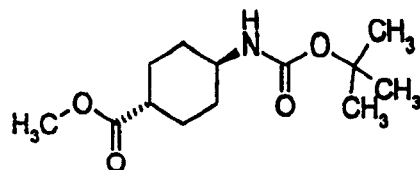


15 将 2-甲氧基-6-硝基苄腈(589 mg)和在参考实施例 109(2)中得到的 2-羟基-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(560 mg)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (10 ml)中并向其中加入碳酸钾(810 mg)。把反应物溶液在 60℃下搅拌过夜, 向其中加入另外的碳酸钾(810 mg), 将混合物在 100℃下搅拌 4 小时。使之冷却后, 向反应溶液中倾入冰水, 用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 用活性炭处理。经过滤除去不溶性物质, 用氯仿-甲醇洗涤, 合并滤液和洗液并减压浓缩。

20 使生成的残余物悬浮于二异丙基醚中, 然后经过滤收集生成的产物, 得到标题化合物(104 mg)。

APCI-MS M/Z: 317/319 [M+H]<sup>+</sup>。

### 参考实施例 112: 反式-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸甲酯



(1) 在冷却至 $-30^{\circ}\text{C}$ 下, 于约 1 小时期间内, 将亚硫酸氯(254 ml)滴加入到甲醇(1500 ml)中。加入后, 把反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 向其中加入反式-环己烷-1,4-二甲酸(500.0 g), 于室温下搅拌该混合物 17 小时。减压浓缩反应溶液, 用氯仿稀释残余物, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 减压蒸发以除去溶剂。把生成的残余物从正己烷中结晶, 经过滤收集生成的产物, 干燥, 得到反式-环己烷-1,4-二甲酸二甲酯(545.0 g)。

APCI-MS M/Z: 201  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(2) 将在参考实施例 112(1)中得到的反式-环己烷-1,4-二甲酸二甲酯(150.0 g)溶于四氢呋喃(1500 ml)中, 在冰冷却下向溶液中滴加 28% 甲醇钠-在甲醇(149 g)和水(13.2 g)中的混合物。使反应物溶液升温至室温, 搅拌 3.5 小时, 向其中加入正己烷(1500 ml), 过滤混合物以收集沉淀。在冰冷却下, 将生成的固体加入到浓盐酸(50 ml)、水(450 ml)和氯仿(1000 ml)的混合物中, 在室温下搅拌 20 分钟。分离氯仿层, 用氯仿提取水层。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。把生成的残余物从正己烷中结晶, 经过滤收集生成的产物, 干燥, 得到反式-环己烷-1,4-二甲酸单甲酯(106.0 g)。

ESI-MS M/Z: 185  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

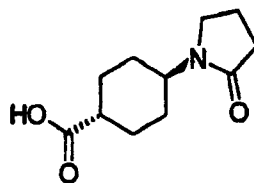
(3) 将在参考实施例 112(2)中得到的反式-环己烷-1,4-二甲酸单甲酯(100.0 g)溶于叔丁醇(1000 ml)中, 向其中加入二苯基磷酰基叠氮化物(155 g)和三乙胺(78.6 ml)。将混合物在约  $60^{\circ}\text{C}$  下加热 1 小时, 在回流下进一步加热另外 17 小时。使之冷却后, 向反应溶液中加入冰水, 用乙酸乙酯提取混合物。用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。使生成的残余物溶于

甲醇(250 ml)中, 向其中加入水(750 ml), 在冰冷却下搅拌混合物。0.5 小时后, 经过滤收集沉淀, 用水-甲醇(3:1, 1000 ml)和正己烷连续洗涤, 干燥, 得到标题化合物(117.0 g)。

APCI-MS M/Z: 275 [M+H]<sup>+</sup>。

5

### 参考实施例 113: 反式-4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)环己烷甲酸



(1) 将在参考实施例 112 中得到的反式-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸甲酯(234.0 g)溶于二氧六环(500 ml)中, 向其中加入 4 N 盐酸-二氧六环(500 ml), 于室温下搅拌该混合物 19 小时。减压浓缩反应溶液, 使生成的残余物悬浮于乙醚中, 然后经过滤收集沉淀, 得到反式-4-氨基环己烷甲酸甲酯盐酸盐(121.9 g)。

APCI-MS M/Z: 158 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 将反式-4-氨基环己烷甲酸甲酯盐酸盐(45.31 g)悬浮于二氯甲烷(1000 ml)中, 在冰冷却下向其中加入 4-氯代丁酰氯(31.5 ml), 向混合物中滴加三乙胺(81.5 ml)在二氯甲烷(80 ml)中的溶液。使反应物溶液升温至室温, 搅拌 3 小时, 减压浓缩反应溶液。向生成的残余物中倾入乙酸乙酯和 5% 盐酸, 分离有机层, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 用活性炭处理, 减压浓缩滤液。使生成的残余物悬浮于二异丙基醚中, 过滤以收集沉淀, 干燥, 得到反式-4-(4-氯代丁酰氨基)环己烷甲酸甲酯(38.81 g)。

APCI-MS M/Z: 262/264 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 将在油中的 60% 氢氧化钠(9.60 g)悬浮于 N,N-二甲基乙酰胺(500 ml)中, 在冰冷却下向该混合物中逐渐加入在参考实施例 113 (2) 中得到的反式-4-(4-氯代丁酰氨基)环己烷甲酸甲酯(52.32 g)。使反应物溶液升温至室温, 搅拌 24 小时, 向其中倾入饱和氯化铵水溶液和冰水,

用氯仿提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥，减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯)纯化生成的残余物，使得到的固体悬浮于正己烷-二异丙基醚中。经过滤收集生成的结晶，干燥，得到反式-4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)环己烷甲酸甲酯(39.20 g)。

APCI-MS M/Z: 226 [M+H]<sup>+</sup>。

(4) 将在参考实施例 113 (3)中得到的反式-4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)环己烷甲酸甲酯(39.15 g)溶于甲醇(400 ml)中，向其中加入 2 N 氢氧化钠水溶液(60 ml)，于室温下搅拌该混合物 3 小时。通过在冰冷却下倾入 10% 盐酸把反应物溶液调节至 pH 1-2，用氯化钠饱和，然后用氯仿提取。经硫酸钠干燥有机层，然后减压蒸发以除去溶剂。将生成的残余物悬浮于少量的乙酸乙酯中，向其中倾入二异丙基醚，经过滤收集生成的结晶。把结晶用二异丙基醚洗涤几次，干燥，得到标题化合物(35.94 g)。

ESI-MS M/Z: 210 [M-H]<sup>-</sup>。

#### 参考实施例 114: 反式-4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己烷甲酸



(1) 将反式-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸甲酯(30.00 g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(150 ml)中，在冰冷却下向其中加入在油中的 60% 氯化钠(5.60 g)。于冷却下搅拌 0.5 小时后，向反应溶液中连续加入碘甲烷(14.5 ml)和甲醇(0.15 ml)，使反应物溶液升温至室温，搅拌 4 小时。在冰冷却下，向反应溶液中倾入饱和氯化铵和冰水，用乙酸乙酯提取混合物。用水和饱和盐水连续洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=10/1, 随后 7/1)纯化生成的残余物，得到反式-4-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨

基)环己烷甲酸甲酯(26.33 g)。

APCI-MS M/Z: 272 [M+H]<sup>+</sup>。

5 (2) 将在参考实施例 114(1)中得到的反式-4-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)环己烷甲酸甲酯(26.32 g)溶于二氧六环(100 ml)中, 向其中加入 4 N 盐酸-二氧六环溶液(100 ml)。把反应物溶液在室温下搅拌 4 小时, 向溶液中倾入二异丙基醚(500 ml)。经过滤收集沉淀, 用二异丙基醚洗涤, 干燥, 得到反式-4-(甲基氨基)环己烷甲酸甲酯盐酸盐(19.01 g)。

APCI-MS M/Z: 172 [M+H]<sup>+</sup>。

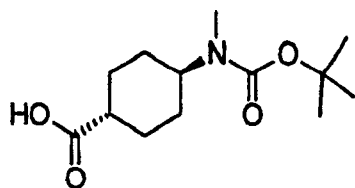
10 (3) 将在参考实施例 114(2)中得到的反式-4-(甲基氨基)环己烷甲酸甲酯盐酸盐(18.93 g)悬浮于二氯甲烷(400 ml)中, 在冰冷却下向溶液中加入乙酰氯(8.42 ml), 然后滴加三乙胺(38.1 ml)在二氯甲烷(40 ml)中的溶液。使反应物溶液升温至室温, 搅拌 2 小时, 向其中加入 5% 盐酸, 用二氯甲烷提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 得到反式-4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己烷甲酸甲酯(19.05 g)。

15 APCI-MS M/Z: 214 [M+H]<sup>+</sup>。

20 (4) 将在参考实施例 114(3)中得到的反式-4-(N-乙酰基-N-甲基氨基)环己烷甲酸甲酯(19.00 g)溶于甲醇(200 ml)中, 向其中加入 2 N 氢氧化钠水溶液(60 ml), 于室温下搅拌该混合物 3 小时。在冰冷却下, 用 10% 盐酸把反应物溶液调节至 pH 1-2, 用氯化钠饱和, 然后用氯仿提取。经硫酸钠干燥有机层, 然后减压蒸发以除去溶剂。将生成的残余物悬浮于少量的乙酸乙酯中, 向混合物中倾入二异丙基醚, 经过滤收集结晶。把结晶用二异丙基醚洗涤几次, 干燥, 得到标题化合物(16.31 g)。

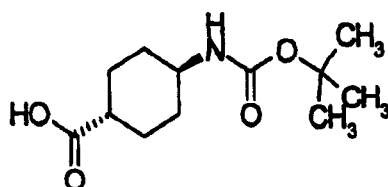
25 ESI-MS M/Z: 198 [M-H]<sup>-</sup>。

参考实施例 115: 反式-4-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)环己烷甲酸



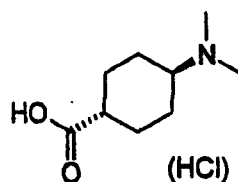
5 将在参考实施例 114(1)中得到的反式-4-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)环己烷甲酸甲酯(44.78 g)溶于甲醇(300 ml)中, 向其中加入 2 N 氢氧化钠水溶液(100 ml), 于室温下搅拌该混合物 6 小时。减压浓缩反应溶液, 在冰冷却下向残余物中加入冰水、乙酸乙酯和 10%盐酸, 然后用乙酸乙酯提取混合物。用水和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。将生成的残余物悬浮于少量的乙酸乙酯中, 向混合物中倾入正己烷, 经过滤收集结晶。把结晶用  
10 正己烷-二异丙基醚洗涤几次, 干燥, 得到标题化合物(39.20 g)。ESI-MS M/Z: 256 [M-H]<sup>-</sup>。

参考实施例 116: 反式-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸



15 将与参考实施例 115 相似的方法处理在参考实施例 112 中得到的反式-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸甲酯(44.78 g), 得到标题化合物(24.04 g)。ESI-MS M/Z: 242 [M-H]<sup>-</sup>。

20 参考实施例 117: 反式-4-二甲基氨基环己烷甲酸盐盐酸盐



(1) 将在参考实施例 113 (1)中得到的反式-4-氨基环己烷甲酸甲酯

5 盐酸盐(93.0 g)溶于甲醇(1000 ml)中,向其中加入 35%甲醛水溶液(95.4 ml)、乙酸钠(39.4 g)和 10%披钹炭(10 g),将混合物在常压氢气下搅拌 3.5 小时。经过滤除去不溶性物质,减压浓缩滤液,向生成的残余物中加入 20%碳酸钾水溶液(500 ml),用氯仿提取反应混合物。经硫酸钠和碳酸钾干燥有机层,减压蒸发以除去溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=2/1)纯化生成的残余物,得到反式-4-二甲基氨基环己烷甲酸甲酯(87.3 g)。

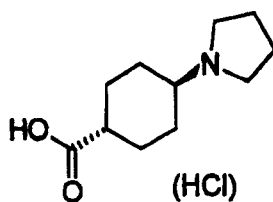
APCI-MS M/Z: 186 [M+H]<sup>+</sup>。

10 (2) 将在参考实施例 117(1)中得到的反式-4-二甲基氨基环己烷甲酸甲酯(27.6 g)溶于二氧六环(300 ml)和水(100 ml)中,向其中加入 6N 盐酸(50 ml),将混合物在回流下加热 4 小时。向混合物中加入另外的 6N 盐酸(50 ml),把反应混合物在回流下加热另外 1 小时。减压浓缩反应溶液,用甲苯共沸蒸馏,然后使生成的残余物悬浮于二异丙基醚中。经过滤收集沉淀,用二异丙基醚洗涤,干燥,得到标题化合物(27.5 g)。

15

APCI-MS M/Z: 172 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考实施例 118: 反式-4-(吡咯烷-1-基)环己烷甲酸盐酸盐



20 (1) 将在参考实施例 113 (1)中得到的反式-4-氨基环己烷甲酸甲酯盐酸盐(10 g)、1,4-二碘代丁烷(19.2 g)、碳酸钠(16.4 g)悬浮于四氢呋喃(300 ml)和 N,N-二甲基乙酰胺(60 ml)的混合物中,将混合物在 70 °C 下搅拌 20 小时。减压浓缩反应溶液,使残余物溶于乙酸乙酯-水中,分离有机层。用水和饱和盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,减压蒸发以除去溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯/己烷=1/5)纯化生成的残余物,得到反式-4-(吡咯烷-1-基)环己烷甲酸甲酯(10.9 g)。

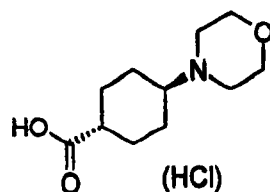
25

APCI-MS M/Z: 212 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 向在参考实施例 118(1)中得到的反式-4-(吡咯烷-1-基)环己烷甲酸甲酯(10.9 g)在二氧六环(150 ml)中的溶液中加入 2 N 盐酸(80 ml)，将混合物在 110℃下搅拌 3 小时，同时蒸发以除去甲醇。减压  
5 浓缩反应溶液，使生成的残余物悬浮于乙醚中，然后经过滤收集，得到标题化合物(11.1 g)。

APCI-MS M/Z: 198 [M+H]<sup>+</sup>。

### 参考实施例 119: 反式-4-(吗啉-4-基)环己烷甲酸盐酸盐



10

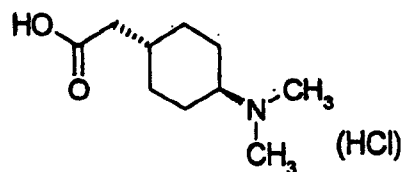
(1) 将在参考实施例 113 (1)中得到的反式-4-氨基环己烷甲酸甲酯盐酸盐(47.5 g)、双(2-氯代乙基)醚(34.5 ml)、碳酸钠(77.9 g)和碘化钠(88 g)悬浮于四氢呋喃(1400 ml)和 N,N-二甲基乙酰胺(280 ml)的混合物  
15 中，将混合物在回流下加热 18 小时。向反应溶液中加入双(2-氯代乙基)醚(23 ml)和碘化钠(22 g)，把混合物再回流另外 6 小时。减压浓缩反应溶液，使残余物溶于乙酸乙酯-水中，分离有机层。用水和饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发以除去溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯/己烷=1/30，随后乙酸乙酯/己烷=1/5，并且然后 1/3)纯化生成的残余物，得到反式-4-(吗啉-4-基)环己烷甲酸甲  
20 酯(53.9 g)。

APCI-MS M/Z: 228 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 向在参考实施例 119(1)中得到的反式-4-(吗啉-4-基)环己烷甲酸甲酯(53.8 g)在二氧六环(750 ml)中的溶液中加入 2 N 盐酸(400 ml)，将混合物在 110℃下搅拌 4 小时，同时蒸发以除去甲醇。浓缩反应物  
25 溶液，使生成的残余物悬浮于乙醚中，然后经过滤收集生成的产物，得到标题化合物(54.8 g)。

APCI-MS M/Z: 214 [M+H]<sup>+</sup>.

**参考实施例 120: 反式-[4-(二甲基氨基)环己基]乙酸盐酸盐**



5 (1) 将氢氧化钾(12.8 g)溶于水(30 ml)中, 向其中加入乙醚(45 ml)。在冰冷却下, 向生成的混合物中加入 N-亚硝基-N-甲基脒(5.07 g)。把反应物溶液在冷却下搅拌 10 分钟, 分离有机层, 经氢氧化钾干燥, 得到重氮甲烷在乙醚中的溶液。

10 (2) 在氩气氛下, 将在参考实施例 116 中得到的反式-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸(3.0 g)悬浮于乙醚(40 ml)中, 在-10℃下向其中加入三乙胺(1.89 ml), 然后向混合物中滴加氯代甲酸异丁基酯(1.75 ml)。把反应物溶液在-10℃下搅拌 30 分钟, 于-10℃下向反应溶液中滴加在参考实施例 120(1)中得到的重氮甲烷在乙醚中的溶液, 使混合物升温至室温, 搅拌 15 小时。在冰冷却下, 向溶液中倾入 10%枸橼酸水溶液, 分离有机层。用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯/己烷=1/3, 随后乙酸乙酯/己烷=1/2)纯化生成的残余物, 得到反式-[4-(2-重氮基乙酰基)环己基]氨基甲酸叔丁基酯(1.86 g)。

20 APCI-MS M/Z: 285 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

(3) 在氩气氛下, 于光屏蔽的反应器中, 将在参考实施例 120(2)中得到的反式-[4-(2-重氮基乙酰基)环己基]氨基甲酸叔丁基酯(1.62 g)溶于甲醇(30 ml)中, 使混合物冷却至-25℃。向反应溶液中加入苯甲酸银(153 mg)在三乙胺(2.4 ml)中的溶液, 使混合物升温至室温, 搅拌 3 小时。减压浓缩反应溶液, 将生成的残余物溶于乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化铵水溶液和饱和盐水连续洗涤, 经硫

酸钠干燥，蒸发以除去溶剂，得到反式-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基]乙酸甲酯(1.25 g)。

APCI-MS M/Z: 289 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

5 (4) 向在参考实施例 120(3)中得到的反式-[4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基]乙酸甲酯(1.23 g)于 1,4-二氧六环(8 ml)中的溶液中加入 4 N 盐酸-二氧六环溶液(8 ml)，于室温下搅拌该混合物 5 小时。将反应物溶液减压浓缩至干，得到反式-(4-氨基环己基)乙酸甲酯盐酸盐(898 mg)。

APCI-MS M/Z: 172 [M+H]<sup>+</sup>。

10 (5) 在冰冷却下，向在参考实施例 120(4)中得到的反式-(4-氨基环己基)乙酸甲酯盐酸盐(895 mg)在二氯甲烷(30 ml)中的悬浮液中加入三乙胺(1.2 ml)并搅拌混合物。在冰冷却下向其中连续加入 35%甲醛水溶液(1.71 ml)和三乙酰氧基硼氢化钠(2.74 g)。使反应物溶液升温至室温，搅拌 6 小时。在冰冷却下，把饱和碳酸氢钠水溶液倾入到  
15 混合物中，用氯仿提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，然后减压除去溶剂，得到反式-[4-(二甲基氨基)环己基]乙酸甲酯(771 mg)。

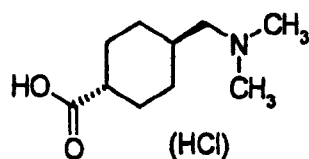
APCI-MS M/Z: 200 [M+H]<sup>+</sup>。

20 (6) 向在参考实施例 120(5)中得到的反式-[4-(二甲基氨基)环己基]乙酸甲酯(760 mg)在二氧六环(25 ml)中的溶液中加入 1N 盐酸(15 ml)，将混合物在回流下加热 3 小时。减压浓缩反应溶液，使生成的残余物悬浮于乙醚中。经过滤收集沉淀，干燥，得到标题化合物(795 mg)。

APCI-MS M/Z: 186 [M+H]<sup>+</sup>。

25

**参考实施例 121: 反式-4-(二甲基氨基甲基)环己烷甲酸盐酸盐**



(1) 将反式-4-(氨基甲基)环己烷甲酸(6.29 g)悬浮于甲醇(32 ml)中, 在冰冷却下向悬浮液中滴加亚硫酸氯(6 ml)。使反应物溶液升温至室温, 搅拌过夜并减压浓缩至干, 得到反式-4-(氨基甲基)环己烷甲酸甲酯盐酸盐(8.69 g)。

5 APCI-MS M/Z: 172 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 将在参考实施例 121 (1)中得到的反式-4-(氨基甲基)环己烷甲酸甲酯盐酸盐(8.69 g)悬浮于二氯甲烷(400 ml)中, 向其中加入三乙胺(11.2 ml), 于室温下搅拌该混合物几分钟, 在冰冷却下向其中加入 35% 甲醛水溶液(15.9 ml)和三乙酰氧基硼氢化钠(25.43 g)。使反应物溶液升温至室温, 搅拌 2 小时, 向溶液中倾入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取溶液。用水和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 蒸发以除去溶剂, 得到反式-4-(二甲基氨基甲基)环己烷甲酸甲酯(7.42 g)。

10

APCI-MS M/Z: 200 [M+H]<sup>+</sup>。

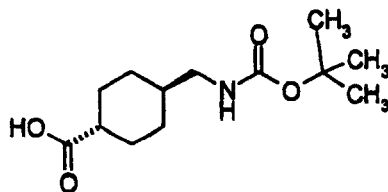
15

(3) 将在参考实施例 121 (2)中得到的反式-4-(二甲基氨基甲基)环己烷甲酸甲酯(7.41 g)溶于二氧六环(140 ml)中, 向其中加入 2 N 盐酸(70 ml), 将混合物在回流下加热 3 小时。使之冷却后, 减压浓缩反应溶液, 把生成的残余物与甲苯共沸蒸馏, 然后干燥生成的产物, 得到标题化合物(8.45 g)。

20

APCI-MS M/Z: 186 [M+H]<sup>+</sup>。

### 参考实施例 122: 反式-4-(叔丁氧基羰基氨基甲基)环己烷甲酸



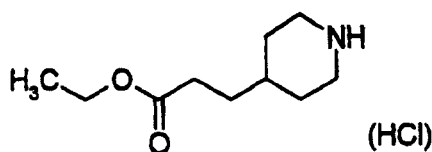
将反式-4-(氨基甲基)环己烷甲酸(8.35 g)悬浮于二氧六环(100 ml)中, 向其中加入水(50 ml)和 1N 氢氧化钠水溶液(50 ml), 然后在冰冷却下滴加二碳酸二叔丁基酯(12.7 g)。使反应物溶液升温至室温, 搅

25

拌4小时，减压浓缩反应溶液。用乙酸乙酯稀释生成的残余物，通过加入枸橼酸水溶液调节至约pH 3-4并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发以除去溶剂。使生成的残余物悬浮于正己烷中，经过滤收集生成的产物，干燥，得到标题化合物(13.30 g)。

ESI-MS M/Z: 256 [M-H]<sup>-</sup>。

### 参考实施例 123: 3-(吡啶-4-基)丙烯酸乙酯盐酸盐



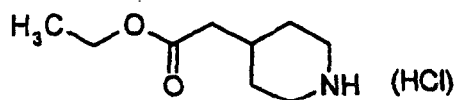
10 (1) 将在油中的60%氯化钠(33.6 g)悬浮于四氢呋喃(600 ml)中，在冰冷却下向其中滴加磷酸基乙酸三乙酯(188.4 g)在四氢呋喃(100 ml)中的溶液。将混合物在冰冷却下搅拌0.5小时，向其中滴加吡啶-4-甲醛(carbaldehyde) (75.00 g)在四氢呋喃(100 ml)中的溶液，搅拌混合物1小时。在冰冷却下向反应溶液中倾入冰水(1000 ml)，用乙酸乙酯提取混合物。用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水连续洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发以除去溶剂。在冰冷却下使生成的残余物悬浮于少量的二异丙基醚中，经过滤收集沉淀。用少量的二异丙基醚和正己烷连续洗涤沉淀，干燥，得到3-(吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(77.53 g)。

15 APCI-MS M/Z: 178 [M+H]<sup>+</sup>。

20 (2) 将在参考实施例 123(1)中得到的3-(吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(28.00 g)溶于乙酸(280 ml)中，向其中加入氧化铂(1.80 g)，将混合物在55磅/平方英寸氢气氛下于室温下振摇24小时。经过滤除去不溶性物质，减压浓缩滤液。使生成的残余物溶于二氧六环(200 ml)中，向其中加入4 N 盐酸-二氧六环(200 ml)，把混合物减压蒸发以除去溶剂。使生成的残余物悬浮于乙醚-二异丙基醚中，经过滤收集沉淀，用二异丙基醚洗涤，干燥，得到标题化合物(33.50 g)。

APCI-MS M/Z: 186 [M+H]<sup>+</sup>.

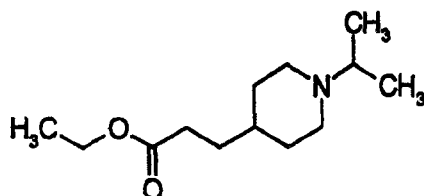
**参考实施例 124: (哌啶-4-基)乙酸乙酯盐酸盐**



- 5 将(吡啶-4-基)乙酸乙酯(50.00 g)溶于乙酸(500 ml)中, 向其中加入氧化铂(3.44 g), 在 55 磅/平方英寸氢气氛下于室温下把混合物振摇 20 小时。经过滤除去不溶性物质, 减压浓缩滤液。使生成的残余物溶于二氧六环(200 ml)中, 向其中加入 4 N 盐酸-二氧六环(400 ml), 然后把混合物减压蒸发以除去溶剂。使生成的残余物悬浮于乙醚-二
- 10 异丙基醚中, 经过滤收集沉淀, 用二异丙基醚洗涤, 然后干燥, 得到标题化合物(61.80 g)。

APCI-MS M/Z: 172 [M+H]<sup>+</sup>.

**参考实施例 125: 3-(1-异丙基哌啶-4-基)丙酸乙酯**

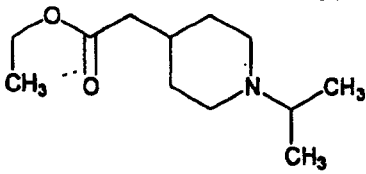
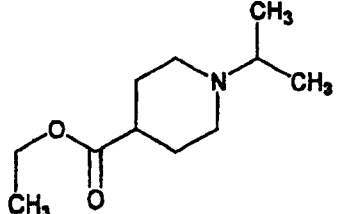


- 15 将在参考实施例 123 中得到的 3-(哌啶-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 (70.83 g)溶于乙醇(700 ml)中, 向其中加入 2-碘代丙烷(38.2 ml)和碳酸钾(132.3 g), 将混合物在回流下加热 6 小时。经过滤除去不溶性物质, 减压浓缩滤液。用乙酸乙酯(800 ml)稀释生成的残余物, 用水和饱和
- 20 盐水连续洗涤, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=20/1, 随后 9/1)纯化生成的残余物, 得到标题化合物(57.13 g)。

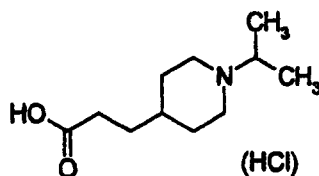
APCI-MS M/Z: 228 [M+H]<sup>+</sup>.

**参考实施例 126-127**

将与参考实施例 125 相似的方法处理相应的化合物，得到以下化合物。

参考实施例号	结构	物理化学性质
126		APCI-MS M/Z: 214 [M+H] <sup>+</sup>
127		APCI-MS M/Z: 200 [M+H] <sup>+</sup>

5

**参考实施例 128: 3-(1-异丙基哌啶-4-基)丙酸盐盐酸盐**

将在参考实施例 125 中得到的 3-(1-异丙基哌啶-4-基)丙酸乙酯 (57.12 g) 溶于二氧六环 (1200 ml) 中，向其中加入 2 N 盐酸 (600 ml)，  
10 将混合物在回流下加热 3 小时。减压浓缩反应溶液，用二氧六环共沸蒸馏，使生成的残余物悬浮于乙醚-二异丙基醚 (1:1, 500 ml) 中。经过滤收集沉淀，用二异丙基醚洗涤，干燥，得到标题化合物 (55.36 g)。APCI-MS M/Z: 200 [M+H]<sup>+</sup>。

**15 参考实施例 129-130**

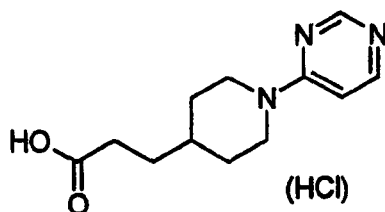
将与参考实施例 128 相似的方法处理相应的化合物，得到以下化合物。



(5.00 g)、4-氯代吡啶盐酸盐(3.62 g)和三乙胺(10.1 ml)悬浮于二甲苯(130 ml)中,在回流下加热 20 小时。用水冷却反应物溶液,经过滤除去不溶性物质。减压浓缩滤液,用氯仿稀释生成的残余物,用水洗涤,经硫酸钠干燥,然后减压蒸发以除去溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿/乙酸乙酯=4/1)纯化生成的残余物,得到[1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基]乙酸乙酯(4.15 g)。  
APCI-MS M/Z: 249 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 将在参考实施例 132(1)中得到的[1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基]乙酸乙酯(4.15 g)溶于二氧六环(200 ml)中,向其中加入 1N 盐酸(70 ml),将混合物在回流下加热 4 小时。减压浓缩反应溶液,把生成的残余物冷冻干燥,得到标题化合物(3.90 g)。  
APCI-MS M/Z: 221 [M+H]<sup>+</sup>。

### 参考实施例 133: 3-[1-(嘧啶-4-基)哌啶-4-基]丙酸盐酸盐



(1) 将在参考实施例 123 中得到的 3-(哌啶-4-基)丙酸乙酯盐酸盐(5.00 g)悬浮于四氢呋喃(50 ml)中,在室温下向其中加入 4,6-二氯嘧啶(2.80 g)和二异丙基乙胺(13.1 ml)。把反应物溶液在室温下搅拌 3 小时,向其中加入水,用乙酸乙酯提取混合物。用水和饱和盐水连续洗涤有机层,经硫酸钠干燥,减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=5/1,随后 3/1)纯化生成的残余物,得到 3-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)哌啶-4-基]丙酸乙酯(5.58 g)。  
APCI-MS M/Z: 298/300 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 将在参考实施例 133(1)中得到的 3-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)哌啶-4-基]丙酸乙酯(5.54 g)溶于乙醇(100 ml)中,向其中加入 10%钡-炭(0.55 g),将混合物在常压氢气氛下搅拌 4 小时。经过滤除去不溶性物质,

减压浓缩滤液。向生成的残余物中倾入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液，分离有机层，用水和饱和盐水连续洗涤，经硫酸钠干燥，减压蒸发以除去溶剂，得到 3-[1-(嘧啶-4-基)哌啶-4-基]丙酸乙酯(3.57 g)。

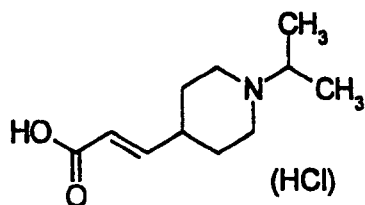
5 APCI-MS M/Z: 264 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 将在参考实施例 133(2)中得到的 3-[1-(嘧啶-4-基)哌啶-4-基]丙酸乙酯(3.54 g)溶于二氧六环(140 ml)中，向其中加入 1N 盐酸(70 ml)，将混合物在回流下加热 3 小时。使之冷却后，减压浓缩反应溶液，用二氧六环两次共沸蒸馏。使生成的残余物悬浮于乙醚中；经过滤收集生成的产物，用乙醚洗涤，然后干燥，得到标题化合物(3.63 g)。

10

ESI-MS M/Z: 234 [M-H]<sup>-</sup>。

#### 参考实施例 134: 3-(1-异丙基哌啶-4-基)丙烯酸盐酸盐



15

(1) 将氯化铝锂(1.10 g)悬浮于四氢呋喃(80 ml)中，在冰冷却下向其中滴加在参考实施例 127 中得到的 1-异丙基哌啶-4-甲酸乙酯(5.00 g)在四氢呋喃(30 ml)中的溶液。把反应物溶液在冰冷却下搅拌 2 小时，连续滴加水(1.1 ml)、15%氢氧化钠水溶液(1.1 ml)和水(3.3 ml)，搅拌另外 10 分钟。向生成的反应物溶液中加入碳酸钾，搅拌混合物 20 分钟，然后经过滤除去不溶性物质。减压浓缩滤液，然后经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿/乙酸乙酯=1/1)纯化生成的残余物，得到(1-异丙基哌啶-4-基)甲醇(4.29 g)。

20

APCI-MS M/Z: 158 [M+H]<sup>+</sup>。

25

(2) 将草酰氯(2.0 ml)溶于二氯甲烷(120 ml)中，在干冰-丙酮冷却下向其中滴加二甲基亚砷(3.3 ml)在二氯甲烷(15 ml)中的溶液。在冰

冷却下搅拌 10 分钟后, 于 15 分钟期间内滴加在参考实施例 134(1)中得到的(1-异丙基哌啶-4-基)甲醇(3.00 g)在二氯甲烷(30 ml)中的溶液。加入后, 把反应物溶液在冰冷却下搅拌 2 小时, 于 10 分钟期间内向其中滴加三乙胺(13.3 ml)。当升温至室温时, 把反应物溶液搅拌 1 小时, 然后把溶液倾入到饱和碳酸氢钠水溶液中。用二氯甲烷提取混合物, 减压蒸发以除去溶剂。用乙酸乙酯提取水层, 把提取液与通过从以上二氯甲烷提取液除去溶剂得到的残余物合并, 用水和饱和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 得到粗品物质 1-异丙基哌啶-4-甲醛(1.96 g)。

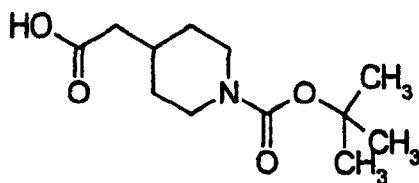
10 APCI-MS M/Z: 156 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 将磷酰基乙酸三乙酯(7.96 g)溶于四氢呋喃(50 ml)中, 在冰冷却下向其中逐渐加入在油中的 60%氢氧化钠(1.45 g)。在冰冷却下搅拌 20 分钟后, 向混合物中加入于四氢呋喃(25 ml)中的在参考实施例 134(2)中得到的 1-异丙基哌啶-4-甲醛(5.03 g)。把反应物溶液搅拌 3 小时, 用乙醚稀释, 向其中加入水, 用乙酸乙酯提取混合物。用水和饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。经 NH-硅胶柱层析(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=9/1)纯化生成的残余物, 得到 3-(1-异丙基哌啶-4-基)丙烯酸乙酯(6.87 g)。

15 APCI-MS M/Z: 226 [M+H]<sup>+</sup>。

(4) 将在参考实施例 134(3)中得到的 3-(1-异丙基哌啶-4-基)丙烯酸乙酯(1.01 g)溶于乙醇(20 ml)中, 向其中加入 2 N 氢氧化钠水溶液(4.5 ml), 于室温下搅拌该混合物 24 小时。向反应溶液中加入 2 N 盐酸(9 ml), 减压浓缩混合物, 然后把生成的残余物冷冻干燥, 得到标题化合物(1.43 g)。

25 APCI-MS M/Z: 198 [M+H]<sup>+</sup>。

**参考实施例 135: (1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)乙酸**

(1) 将在参考实施例 124 中得到的(哌啶-4-基)乙酸乙酯盐酸盐  
(10.00 g)悬浮于四氢呋喃(95 ml)中, 向其中加入碳酸氢钠(12.14 g)和  
5 水(150 ml), 然后在冰冷却下向其中滴加二碳酸二叔丁基酯(11.60 g)  
在四氢呋喃(55 ml)中的溶液。把反应物溶液在室温下搅拌 20 小时,  
向溶液中倾入碳酸钾水溶液, 用乙酸乙酯提取混合物。用饱和盐水  
洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗  
脱剂:正己烷/乙酸乙酯=5/1)纯化生成的残余物, 得到(1-叔丁氧基羰基  
10 哌啶-4-基)乙酸乙酯(13.06 g)。

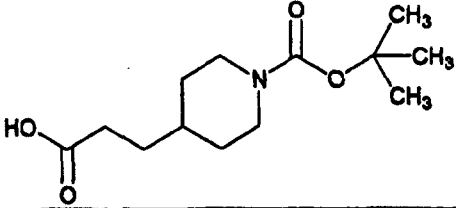
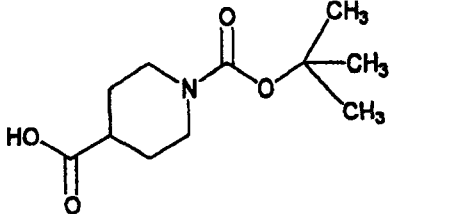
APCI-MS M/Z: 272 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 将在参考实施例 135(1)中得到的(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)  
乙酸乙酯(13.00 g)溶于四氢呋喃-乙醇(2:1, 180 ml)中, 向其中加入氢  
氧化钠(4.80 g)在水(60 ml)中的溶液。把反应物溶液在室温下搅拌过  
15 夜, 减压浓缩, 用乙醚洗涤生成的水层。在冰冷却下, 用 1N 盐酸酸  
化水层, 然后用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤有机层, 然后  
经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 得到标题化合物(11.10 g)。

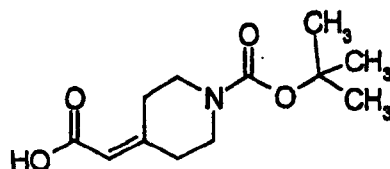
ESI-MS M/Z: 242 [M-H]<sup>-</sup>。

**20 参考实施例 136-137**

以与参考实施例 135 相似的方法处理相应的化合物, 得到以下  
化合物。

参考 实施例号	结构	物理化学性质
136		ESI-MS M/Z: 256 [M-H] <sup>-</sup>
137		ESI-MS M/Z: 228 [M-H] <sup>-</sup>

**参考实施例 138: 4-羧基亚甲基-1-哌啶甲酸叔丁基酯**



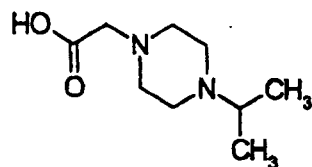
- 5 (1) 在氩气氛下, 将叔丁醇钾(4.49 g)悬浮于N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰冷却下向混合物中滴加磷酰基乙酸三乙酯(5.83 g)。于冰冷却下搅拌0.5小时后, 向反应溶液中滴加4-氧代-1-哌啶甲酸叔丁基酯(4.07 g), 使混合物升温至室温并搅拌1.5小时。在冰冷却下向反应溶液中加入冰水, 经过滤收集沉淀, 干燥, 得到4-乙氧基羧基亚甲基-1-哌啶甲酸叔丁基酯(3.02 g)。

10 APCI-MS M/Z: 287 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

- 15 (2) 将在参考实施例138(1)中得到的4-乙氧基羧基亚甲基-1-哌啶甲酸叔丁基酯(1.08 g)溶于二氧六环(12 ml)中, 向其中加入1N氢氧化钠水溶液(8 ml)并于室温下搅拌该混合物过夜。用1N盐酸酸化反应溶液, 然后用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂: 氯仿/甲醇=50/1)纯化生成的残余物, 得到标题化合物(0.72 g)。

ESI-MS M/Z: 240 [M-H]<sup>-</sup>。

### 参考实施例 139: (4-异丙基哌嗪-1-基)乙酸



(1) 将 1-异丙基哌嗪(1.21 g)溶于乙腈(12 ml)中, 向其中加入碳酸钾(3.15 g), 然后滴加溴代乙酸苄基酯(2.08 g)在乙腈(2 ml)中的溶液。  
5 把反应物溶液在回流下加热 1 小时, 使之冷却后, 经过滤除去不溶物质, 减压浓缩滤液。经硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿/甲醇=50/1, 随后 9/1)纯化生成的残余物, 得到(4-异丙基哌嗪-1-基)乙酸苄基酯(2.84 g)。

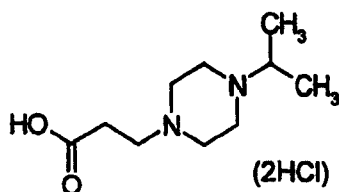
APCI-MS M/Z: 277 [M+H]<sup>+</sup>。

10 (2) 将在参考实施例 139(1)中得到的(4-异丙基哌嗪-1-基)乙酸苄基酯(2.83 g)溶于甲醇(40 ml)中, 向其中加入 10%披钨炭(0.31 g), 然后将混合物在常压氢气氛下搅拌 7 小时。经过滤除去不溶物质, 减压浓缩滤液, 得到标题化合物(1.82 g)。

APCI-MS M/Z: 187 [M+H]<sup>+</sup>。

15

### 参考实施例 140: 3-(4-异丙基哌嗪-1-基)丙酸二盐酸盐



(1) 将 1-异丙基哌嗪(650 mg)溶于乙腈(7 ml)中, 在冰冷却下向其中加入丙烯酸叔丁基酯(743 μl)。使反应物溶液升温至室温并搅拌 4  
20 小时, 向其中加入另外的丙烯酸叔丁基酯(148 μl), 然后于室温下搅拌该混合物另外 10 小时。向反应溶液中加入另外的丙烯酸叔丁基酯(222 μl), 搅拌混合物 6 小时, 向其中倾入水, 用乙酸乙酯提取溶液。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:氯仿/甲醇=20/1, 随后 10/1)纯化生成的残余物,

得到 3-(4-异丙基哌嗪-1-基)丙酸叔丁基酯(1.18 g)。

APCI-MS M/Z: 257 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 将在参考实施例 140(1)中得到的 3-(4-异丙基哌嗪-1-基)丙酸叔丁基酯(1.15 g)溶于二氧六环(10 ml)中，向其中加入 4 N 盐酸-二氧六环(25 ml)，把反应物溶液在室温下搅拌 48 小时。减压浓缩反应溶液，使生成的残余物悬浮于乙醚中。收集沉淀，干燥，得到标题化合物(1.06 g)。

APCI-MS M/Z: 201 [M+H]<sup>+</sup>。

### 10 参考实施例 141: 反式-4-(3-氧代-吗啉-4-基)环己烷甲酸

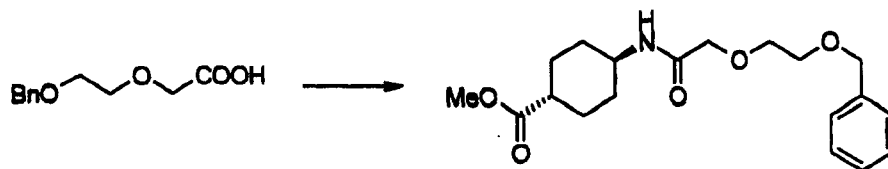
(1)



将在油中的 60% 氢氧化钠(6.80 g)悬浮于 N,N-二甲基乙酰胺(80 ml)中，在冰冷却下于 10 分钟期间内向混合物中滴加 2-苄氧基乙醇(12.9 g)在 N,N-二甲基乙酰胺(50 ml)中的溶液。在室温下搅拌 15 分钟后，用冰冷却反应物溶液，向其中逐渐加入氯代乙酸(8.13 g)，于室温下搅拌该混合物 11 小时。减压浓缩反应溶液，向生成的残余物中加入碳酸氢钠水溶液，用乙醚洗涤混合物。用浓盐酸酸化水层，然后用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发以除去溶剂，得到(2-苄氧基乙氧基)乙酸(18.24 g)。

20 ESI-MS M/Z: 209 [M-H]<sup>-</sup>。

(2)



将在(1)中得到的(2-苄氧基乙氧基)乙酸(6.51 g)、在参考实施例 113(1)中得到的反式-4-氨基环己烷甲酸甲酯盐酸盐(5.27 g)和 1-羟基苯并三唑(5.06 g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(100 ml)中。在冰冷却下向混合物

中连续加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(7.10 g)和三乙胺(4.50 ml)，于室温下搅拌该混合物 3 天。减压浓缩反应溶液，向生成的残余物中加入碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=1:1，随后乙酸乙酯)纯化生成的残余物，得到反式-4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙酰氨基]环己烷甲酸甲酯(8.24 g)。

APCI-MS M/Z: 350 [M+H]<sup>+</sup>。

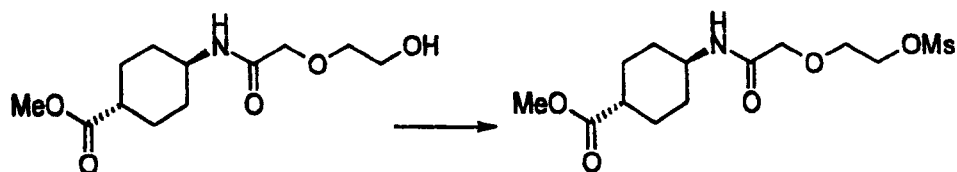
(3)



将在(2)中得到的反式-4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙酰氨基]环己烷甲酸甲酯(5.09 g)溶于乙酸(150 ml)中，向其中加入 5%披钨炭(1.01 g)把混合物于常压氢气氛下搅拌 2.4 小时。过滤反应物溶液以除去催化剂，然后减压浓缩滤液。使生成的残余物溶于氯仿中，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，经硫酸钠干燥并蒸发以除去溶剂，得到反式-4-[2-(2-羟基乙氧基)乙酰氨基]环己烷甲酸甲酯(3.32 g)。

APCI-MS M/Z: 260 [M+H]<sup>+</sup>。

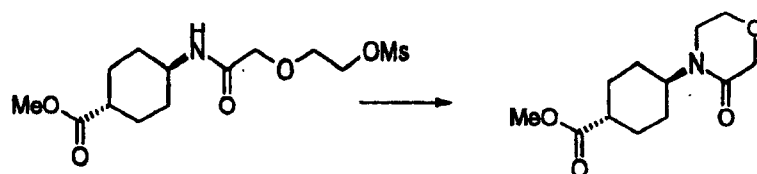
(4)



将在(3)中得到的反式-4-[2-(2-羟基乙氧基)乙酰氨基]环己烷甲酸甲酯(1.37 g)溶于氯仿(15 ml)中，在冰冷却下向其中加入三乙胺(890 μl)。然后，在相同温度下滴加甲磺酰氯(450 μl)。把反应物溶液在冰冷却下搅拌 3 小时，用水稀释，用氯仿提取。用饱和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，通过减压蒸发除去溶剂，得到反式-4-[2-(2-甲磺酰氧基乙氧基)乙酰氨基]环己烷甲酸甲酯(1.83 g)。

APCI-MS M/Z: 338 [M+H]<sup>+</sup>.

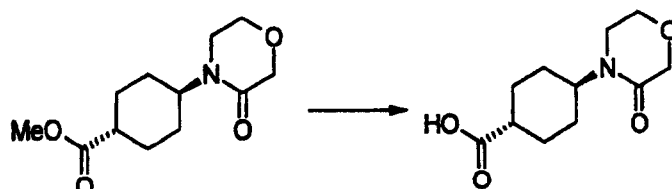
(5)



将在(4)中得到的反式-4-[2-(2-甲磺酰氧基乙氧基)乙酰氨基]环己烷甲酸甲酯(1.08 g)溶于N,N-二甲基乙酰胺(15 ml)中, 在冰冷却下向其中加入在油中的60%氯化钠(135 mg), 于室温下搅拌该混合物16小时。向通过减压浓缩反应溶液得到的残余物中加入水和过量的氯化钠, 用氯仿提取混合物。经硫酸钠干燥有机层, 减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=1:1, 随后乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 得到反式-4-(3-氧代-吗啉-4-基)环己烷甲酸甲酯(715 mg)。

APCI-MS M/Z: 242 [M+H]<sup>+</sup>.

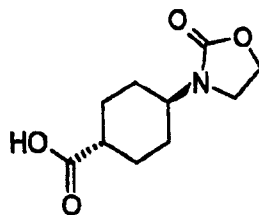
(6)



以与参考实施例 113 (4)相似的方法处理在(5)中得到的反式-4-(3-氧代-吗啉-4-基)环己烷甲酸甲酯(500 mg), 得到标题化合物(322 mg)。

ESI-MS M/Z: 226 [M-H]<sup>-</sup>.

参考实施例 142: 反式-4-(2-氧代-咪唑烷-3-基)环己烷甲酸



(1) 将在参考实施例 113 (1)中得到的反式-4-氨基环己烷甲酸甲酯

盐酸盐(5.00 g)溶于氯仿(60 ml)中, 在冰冷却下向其中加入三乙胺(11 ml), 然后滴加 2-氯代乙基氯代甲酸酯(3.3 ml)在氯仿(10 ml)中的溶液。在室温下搅拌 2.5 小时后, 向反应溶液中加入 5% 盐酸, 然后用氯仿提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 然后减压蒸发以除去溶剂。使生成的残余物悬浮于氯仿-二异丙基醚中, 经过滤收集沉淀, 干燥, 得到反式-4-(2-氯代乙氧基羰基氨基)环己烷甲酸甲酯(5.11 g)。

APCI-MS M/Z: 264/266 [M+H]<sup>+</sup>。

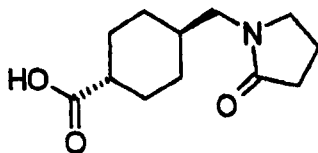
(2) 将在(1)中得到的反式-4-(2-氯代乙氧基羰基氨基)环己烷甲酸甲酯(3.70 g)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(50 ml)中, 在冰冷却下向其中加入在油中的 60% 氢氧化钠(630 mg), 于室温下搅拌该混合物 16.5 小时。向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯提取混合物, 用水和饱和盐水洗涤有机层, 然后经硫酸钠干燥。经减压蒸发除去溶剂, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯=1/1, 随后乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 得到反式-4-(2-氧代-咪唑烷-3-基)环己烷甲酸甲酯(1.83 g)。

APCI-MS M/Z: 228 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 以与参考实施例 113 (4)相似的方法处理在(2)中得到的反式-4-(2-氧代-咪唑烷-3-基)环己烷甲酸甲酯(1.84 g), 得到标题化合物(1.75 g)。

ESI-MS M/Z: 212 [M-H]<sup>-</sup>。

#### 参考实施例 143: 反式-4-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)环己烷甲酸



(1) 以与参考实施例 113 (2)相似的方法处理在参考实施例 121 (1)中得到的反式-4-(氨基甲基)环己烷甲酸甲酯盐酸盐(4.57 g), 得到反式-4-(4-氯代丁酰氨基甲基)环己烷甲酸甲酯(5.35 g)。

APCI-MS M/Z: 276/278 [M+H]<sup>+</sup>。

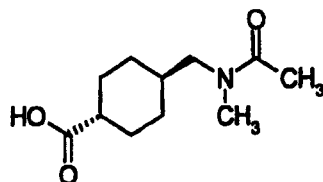
(2) 将与参考实施例 113 (3)相似的方法处理在(1)中得到的反式-4-(4-氯代丁酰氨基甲基)环己烷甲酸甲酯(3.75 g), 得到反式-4-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)环己烷甲酸甲酯(2.07 g).

APCI-MS M/Z: 240 [M+H]<sup>+</sup>.

5 (3) 将与参考实施例 113 (4)相似的方法处理在(2)中得到的反式-4-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)环己烷甲酸甲酯(2.04 g), 得到反式-4-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)环己烷甲酸(2.41 g).

ESI-MS M/Z: 224 [M-H]<sup>-</sup>.

10 **参考实施例 144: 反式-4-[(N-乙酰基-N-甲基氨基)甲基]环己烷甲酸**



(1) 将在参考实施例 121 (1)中得到的反式-4-(氨基甲基)环己烷甲酸甲酯盐酸盐(5.86 g)溶于氯仿(100 ml)中, 在冰冷却下向其中加入三乙胺(12 ml), 然后向其中加入乙酰氯(2.69 g)。于室温下搅拌该混合物 1 小时 40 分钟, 向反应溶液中加入水, 用氯仿提取混合物。用 10% 盐酸、饱和盐水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水连续洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=1/1, 随后乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 得到反式-4-(乙酰氨基甲基)环己烷甲酸甲酯(5.92 g).

20 APCI-MS M/Z: 214 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) 将在(1)中得到的反式-4-(乙酰氨基甲基)环己烷甲酸甲酯(4.32 g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50 ml)中, 在冰冷却下向其中连续加入在油中的 60%氢氧化钠(1.00 g)、碘甲烷(5.91 g)和甲醇(5 滴)。在室温下搅拌 8 小时后, 向其中加入另外的氢氧化钠(430 mg)、碘甲烷(1.5 ml)和甲醇(2 滴), 搅拌混合物 2 小时。向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯提取混合物。用水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥。经蒸发除去溶剂, 经

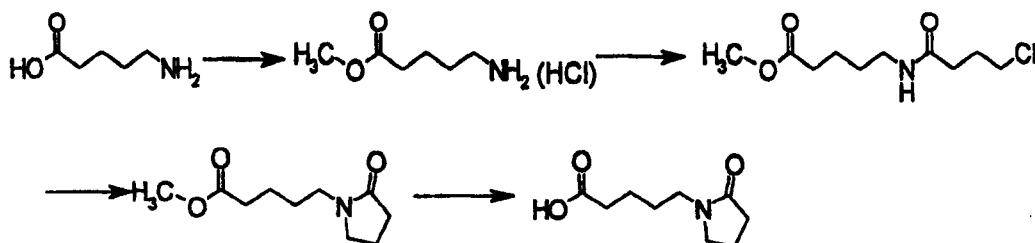
硅胶柱层析(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=1/2, 随后乙酸乙酯)纯化生成的残余物, 得到反式-4-[(N-乙酰基-N-甲基氨基)甲基]环己烷甲酸甲酯(3.04 g)。

APCI-MS M/Z: 228 [M+H]<sup>+</sup>。

- 5 (3) 将与参考实施例 113 (4)相似的方法处理在(2)中得到的反式-4-[(N-乙酰基-N-甲基氨基)甲基]环己烷甲酸甲酯(3.03 g), 得到标题化合物(2.67 g)。

ESI-MS M/Z: 212 [M-H]<sup>-</sup>。

### 10 参考实施例 145: 5-(2-氧代-吡咯烷-1-基)戊酸



(1) 将 5-氨基戊酸(7.35 g)溶于甲醇(50 ml)中, 在冰冷却下向其中滴加亚硫酸氯(4.9 ml), 使反应物溶液升温至室温, 搅拌 17 小时。减压浓缩反应溶液, 使生成的残余物悬浮于乙醚, 经过滤收集沉淀, 得到 5-氨基戊酸甲酯盐酸盐(9.93 g)。

APCI-MS M/Z: 132 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 将在(1)中得到的 5-氨基戊酸甲酯盐酸盐(1.68 g)悬浮于氯仿(20 ml)中。在冰冷却下向悬浮液中加入三乙胺(2.54 g), 然后滴加 4-氯代丁酰氯(1.55 g)。使反应物溶液升温至室温, 搅拌 2 小时, 向反应溶液中倾入冰水, 用氯仿提取混合物。用 10%盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤有机层, 然后经硫酸钠干燥。把生成物减压蒸发以除去溶剂, 得到 5-(4-氯代丁酰氨基)戊酸甲酯(2.34 g)。

APCI-MS M/Z: 236/238 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 将在(2)中得到的 5-(4-氯代丁酰氨基)戊酸甲酯(2.33 g)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(20 ml)中, 在冰冷却下向其中逐渐加入在油中的

60%氢氧化钠(0.47 g)。使反应物溶液升温至室温, 搅拌 20 小时, 减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂: 氯仿, 随后氯仿/乙酸乙酯=20/1)纯化生成的残余物, 得到 5-(2-氧代-吡咯烷-1-基)戊酸甲酯(2.15 g)。

5 APCI-MS M/Z: 200 [M+H]<sup>+</sup>。

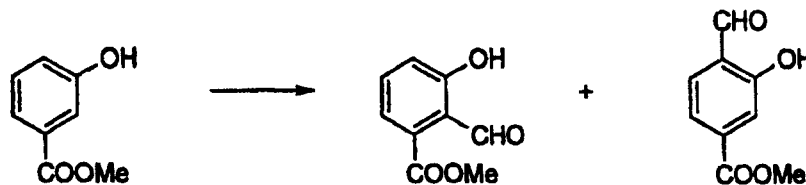
(4) 将在(3)中得到的 5-(2-氧代-吡咯烷-1-基)戊酸甲酯(1.00 g)溶于甲醇(20 ml)中, 向其中加入 4 N 氢氧化钠水溶液(2.5 ml), 使反应物溶液升温至室温, 搅拌 18 小时。用乙醚洗涤反应物溶液, 向其中加入 2 N 盐酸(5.0 ml), 然后减压浓缩。用氯仿提取生成的残余物, 经硫酸钠干燥。把生成物减压蒸发以除去溶剂, 得到标题化合物(0.90 g)。

10

ESI-MS M/Z: 184 [M-H]<sup>-</sup>。

参考实施例 146: 2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯和 4-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯

15



将 3-羟基苯甲酸甲酯(75.5 g)溶于三氟乙酸(2 L)中, 在室温下向其中加入六亚甲基四胺(141.4 g), 将混合物在回流下加热 3 小时。减压浓缩反应溶液, 向生成的残余物中加入水, 用碳酸钾和碳酸氢钠把混合物调节至 pH 8, 用水稀释, 用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。经硅胶柱层析(洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯=8/1, 5/1, 随后 2/1)纯化生成的残余物, 得到 2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯(54.6 g)(ESI-MS M/Z: 179 [M-H]<sup>-</sup>)和 4-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯(4.4 g)(ESI-MS M/Z: 179 [M-H]<sup>-</sup>)。

20

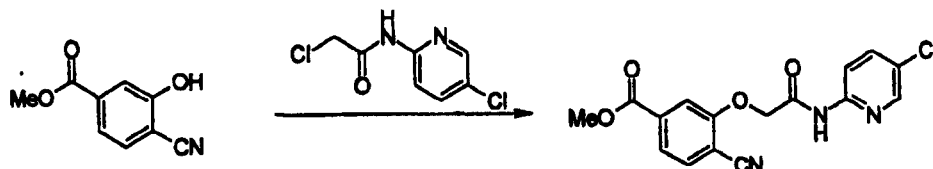
### 参考实施例 147: 4-氰基-3-羟基苯甲酸甲酯



将在参考实施例 146 中得到的 4-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯(1.96 g)溶于甲酸(50 ml)中, 向其中加入氯化羟胺(0.85 g)和甲酸钠(0.85 g), 将混合物在回流下加热 14 小时。减压浓缩反应溶液, 用水稀释, 用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。使生成的残余物悬浮于氯仿/二异丙基醚中, 然后经过滤收集沉淀, 得到标题化合物(0.66 g)。另外, 减压浓缩滤液, 经硅胶柱层析(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=3/2)纯化生成的残余物, 得到标题化合物(1.08 g)。

ESI-MS M/Z: 176 [M-H]<sup>-</sup>。

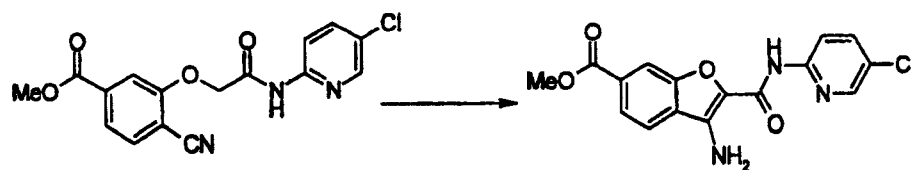
### 参考实施例 148: 2-(2-氰基-5-甲氧基羰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺



将在参考实施例 147 中得到的 4-氰基-3-羟基苯甲酸甲酯(655 mg)溶于丙酮(20 ml)中, 向其中加入在参考实施例 20 (1)中得到的 2-氯-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(897 mg)、碳酸钾(773 mg)和碘化钠(657 mg), 将混合物在回流下加热 40 分钟。减压浓缩反应溶液, 向其中加入水, 用乙酸乙酯-四氢呋喃提取混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 减压蒸发以除去溶剂。使生成的残余物悬浮于氯仿/二异丙基醚中, 经过滤收集沉淀, 得到标题化合物(1.16 g)。

APCI-MS M/Z: 346/348 [M+H]<sup>+</sup>。

**参考实施例 149: 3-氨基-6-甲氧基羰基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**

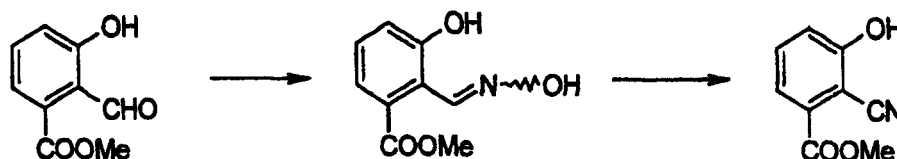


5 将在参考实施例 148 中得到的 2-(2-氰基-5-甲氧基羰基苯氧基)-N-(5-氯代吡啶-2-基)乙酰胺(1.03 g)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(10 ml)中, 向其中加入碳酸钠(97 mg), 将混合物在 100℃下搅拌 4 小时。把反应物溶液倾入到水(50 ml)中, 经过滤收集沉淀, 用水和乙醇洗涤, 干燥, 得到标题化合物(839 mg)。

APCI-MS M/Z: 346/348 [M+H]<sup>+</sup>。

10

**参考实施例 150: 2-氰基-3-羟基苯甲酸甲酯**



15 (1) 将在参考实施例 146 中得到的 2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯(9.23 g)悬浮于甲醇(150 ml)中, 在冰冷却下向悬浮液中加入氯化羟胺(3.56 g)的水溶液(15 ml)和乙酸钠(4.36 g)的水溶液(15 ml)。使混合物升温至室温, 搅拌 2 小时, 然后蒸发以除去甲醇。用水稀释生成的残余物, 用氯仿提取。经硫酸钠干燥有机层, 减压蒸发以除去溶剂, 得到 2-羟基亚氨基甲基-3-羟基苯甲酸甲酯(9.89 g)。

APCI-MS M/Z: 196 [M+H]<sup>+</sup>。

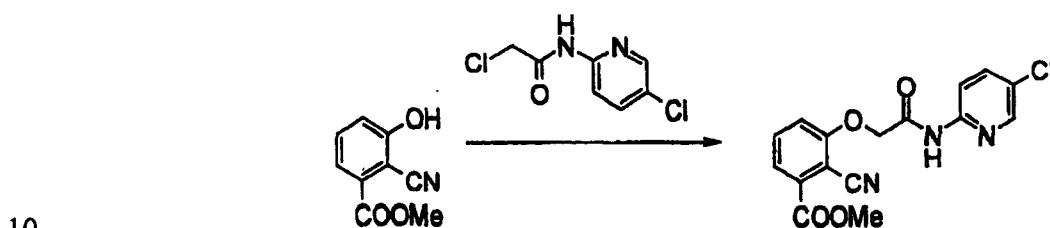
20

(2) 将在(1)中得到的 2-羟基亚氨基甲基-3-羟基苯甲酸甲酯(10.57 g)悬浮于氯仿(100 ml)中, 在冰冷却下向其中加入三乙胺(19.35 g)。在相同的温度下, 于 30 分钟期间内, 向生成的溶液中滴加三氟乙酸酐(25.40 g)。把反应物溶液在室温下搅拌 3 天, 向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿提取。经硫酸镁干燥有机层, 减压蒸发以除去

溶剂。使生成的残余物溶于甲醇(150 ml)中，向其中加入碳酸钾(15.6 g)，于室温下搅拌该混合物 50 分钟。用水稀释反应溶液，用浓盐酸酸化，然后用氯仿提取。经硫酸镁干燥有机层，经蒸发除去其溶剂，使生成的残余物悬浮于乙酸乙酯-二异丙基醚中。经过滤收集沉淀，得到标题化合物(8.71 g)。

ESI-MS M/Z: 176 [M-H]<sup>-</sup>。

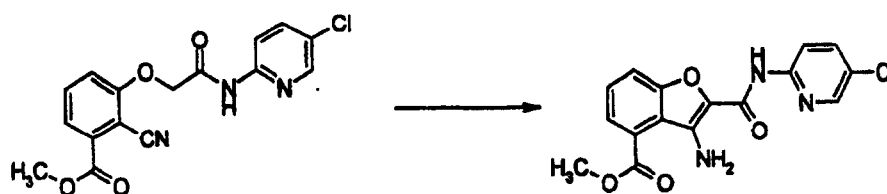
**参考实施例 151: 2-(2-氟基-3-甲氧基羰基苯氧基)-N-(5-氟代吡啶-2-基)乙酰胺**



以与参考实施例 148 相似的方法处理在参考实施例 150 中得到的 2-氟基-3-羟基苯甲酸甲酯(1.70 g)，得到标题化合物(2.69 g)。

APCI-MS M/Z: 346/348 [M+H]<sup>+</sup>。

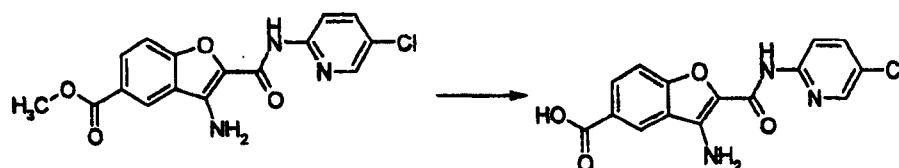
15 **参考实施例 152: 3-氨基-4-甲氧基羰基-N-(5-氟代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



以与参考实施例 149 相似的方法处理在参考实施例 151 中得到的 2-(2-氟基-3-甲氧基羰基苯氧基)-N-(5-氟代吡啶-2-基)乙酰胺(1.51 g)，得到标题化合物(335 mg)。

APCI-MS M/Z: 346/348 [M+H]<sup>+</sup>。

**参考实施例 153: 3-氨基-5-羧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**



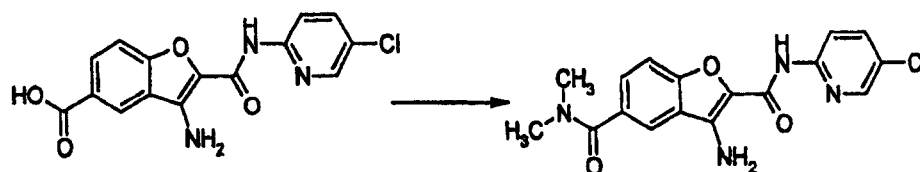
- 5 将 3-氨基-5-甲氧基羧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺 (2.01 g) 悬浮于四氢呋喃(20 ml)-甲醇中, 在冰冷却下向其中加入 4 N 氢氧化钠水溶液(5 ml), 把反应物溶液在室温下搅拌 13 小时。减压浓缩反应溶液, 用水稀释生成的残余物, 通过倾入 10% 盐酸把混合物调节至约 pH 3。经过滤收集沉淀, 用水和乙醇连续洗涤, 干燥, 得到标题化合物(1.87 g)。
- 10 ESI-MS M/Z: 330 [M-H]<sup>-</sup>。

**参考实施例 154-155**

以与参考实施例 153 相似的方法处理在参考实施例 149 或参考实施例 152 中得到的酯, 得到以下化合物。

参考实施例号	结构	物理化学性质
154		ESI-MS M/Z: 330/332 [M-H] <sup>-</sup>
155		ESI-MS M/Z: 330/332 [M-H] <sup>-</sup>

**参考实施例 156: 3-氨基-5-二甲基氨基羧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺**



- 5 将在参考实施例 153 中得到的 3-氨基-5-羧基-N-(5-氯代吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(1.51 g)悬浮于吡啶(15 ml)中, 在冰冷却下向其中连续加入二甲胺盐酸盐(0.77 g)、1-羟基苯并三唑(1.37 g)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(1.79 g), 于室温下搅拌该混合物 14 小时。用水(100 ml)稀释反应溶液, 向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液以调节至 pH 8-9。经过滤收集沉淀, 用水和乙醇连续洗涤,
- 10 然后干燥, 得到标题化合物(1.50 g)。  
APCI-MS M/Z: 359/361 [M+H]<sup>+</sup>。

**参考实施例 157-158**

- 15 以与参考实施例 156 相似的方法处理在参考实施例 154 或参考实施例 155 中得到的羧酸, 得到以下化合物。

参考实施例号	结构	物理化学性质
157		APCI-MS M/Z: 359/361 [M+H] <sup>+</sup>
158		APCI-MS M/Z: 359/361 [M+H] <sup>+</sup>

### 工业应用

式(1)的化合物或其药学上可接受的盐是低毒和安全的，并且对活化的凝血因子 X 具有优越的抑制作用。因此，所述化合物[1]用作预防和治疗由血栓或栓子引起的疾病的药物。