

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D403/06



# [12] 发明专利说明书

A61K 31/40 C07D405/14

C07D409/14 C07D401/14

C07D403/14

[21] ZL 专利号 99814524.6

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1138773C

[22] 申请日 1999.12.8 [21] 申请号 99814524.6

[30] 优先权

[32] 1998.12.17 [33] US [31] 60/112,591

[32] 1999.8.16 [33] US [31] 60/149,073

[86] 国际申请 PCT/EP99/09624 1999.12.8

[87] 国际公布 WO00/35908 英 2000.6.22

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.15

[71] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 陈奕 温迪·利·科比特

阿波斯托洛斯·德尔马塔基斯

刘进军 陆建春 佩奇·E·马哈尼

斯蒂文·格利高里·米施克

审查员 王勤耕

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

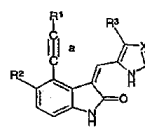
代理人 胡交宇

权利要求书 14 页 说明书 136 页

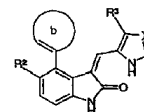
[54] 发明名称 4-链烯基(和炔基)氧吲哚作为细胞周期蛋白-依赖性激酶尤其是 CDK2 的抑制剂

[57] 摘要

化学式(I)和(II)的新型4-链烯基和4-炔基氧吲哚及它们的制药可接受的盐,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、a、b和X如本文定义,它们抑制细胞周期蛋白-依赖激酶(CDK)尤其CDK2,可用作治疗和控制细胞增殖病症特别是乳腺和结肠肿瘤的抗-增殖药剂。



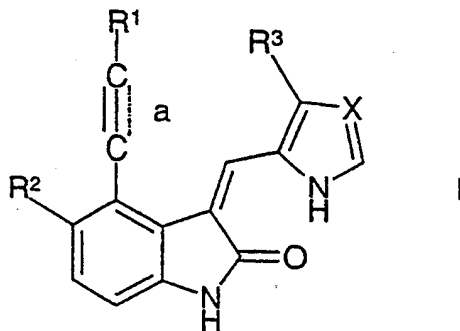
(I)



(II)

ISSN 1008-4274

## 1. 化学式 I 的化合物:



以及上述化合物制药可接受的盐，其中：

$R^1$ 是氢， $-COOR^4$ ， $C_{1-6}$ -烷基或者被 $-OR^5$ ， $-NR^6R^7$ ，2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基，吗啉基，哌啶基，羟基吡咯烷基， $-COOR^4$ ，和 $-CONR^6R^7$ 中的一种或多种取代的 $C_{1-6}$ -烷基，可以被 $-OR^5$ 取代的环戊烷基或环己烷基，或含有氧或氮原子的可以被 $-OR^5$ 或甲基取代的5元或6元杂环基；

$R^2$ 是氢， $-NR^6R^7$ ，卤代基，或 $-NO_2$ ；

$R^3$ 是氢， $-OR^4$ ， $C_{1-6}$ -烷基或被 $-OR^8$ 取代的 $C_{1-6}$ -烷基；

$R^4$ 是氢，或 $C_{1-6}$ -烷基；

$R^5$ 是氢， $-COR^8$ ， $-CONR^8R^9$ ， $C_{1-6}$ -烷基或被 $-OR^9$ 取代的 $C_{1-6}$ -烷基；

$R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是氢， $-COR^8$ ， $-COOR^8$ ， $-CONR^8R^9$ ， $-SO_2R^8$ ， $C_{1-6}$ -烷基或被 $-OR^5$ 取代的 $C_{1-6}$ -烷基；

$R^8$ 是氢， $C_{1-6}$ -烷基或被噻吩基取代的 $C_{1-6}$ -烷基，苯基，被 $C_{1-6}$ -烷基的一个或多个取代的苯基，吡啶基；

$R^9$ 独立地是氢或 $C_{1-6}$ -烷基；

X是 $=N-$ ， $=C(R^5)-$ ，或 $=C(COOR^8)-$ ；和

a 是任选的键。

2. 权利要求1的化合物，其中 $R^1$ 是氢， $-COOR^4$ ， $C_{1-6}$ -烷基或被-

OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基, 吗啉基, 哌啶基, 羟基吡咯烷基, -COOR<sup>4</sup>, 和-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>中的一种或多种取代的C<sub>1-6</sub>-烷基, 可以被-OR<sup>5</sup>取代的环戊烷基或环己烷基, 或含有氧或氮原子的可以被-OR<sup>5</sup>或甲基取代的5元或6元杂环基; X是=N-或=CH-; 和R<sup>2</sup>到R<sup>9</sup>与权利要求1相同。

3. 权利要求1的化合物, 其中:

R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>-烷基或被-OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基, 吗啉基, 哌啶基, 羟基吡咯烷基, -COOR<sup>4</sup>, 和-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>中的一种或多种取代的C<sub>1-6</sub>-烷基, 可以被-OR<sup>5</sup>取代的环戊烷基或环己烷基, 或含有氧或氮原子的可以被-OR<sup>5</sup>或甲基取代的5元或6元杂环基;

R<sup>2</sup> 是氢, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 或卤代基; 和

R<sup>3</sup> 是氢, -OR<sup>4</sup>, C<sub>1-6</sub>-烷基或被-OR<sup>8</sup>取代的C<sub>1-6</sub>-烷基。

4. 权利要求1的化合物, 其中:

R<sup>4</sup> 是氢, C<sub>1-6</sub>-烷基;

R<sup>5</sup> 是氢, -COR<sup>8</sup>, -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, 或C<sub>1-6</sub>-烷基;

R<sup>6</sup> 和R<sup>7</sup>各自独立地是氢, -COR<sup>8</sup>, -COOR<sup>8</sup>, -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C<sub>1-6</sub>-烷基或被OR<sup>5</sup>取代的C<sub>1-6</sub>-烷基; 和

R<sup>8</sup> 是氢, C<sub>1-6</sub>-烷基或被噻吩基取代的C<sub>1-6</sub>-烷基。

5. 权利要求1的化合物, 其中R<sup>2</sup> 是氟或-NO<sub>2</sub>。

6. 权利要求1的化合物, 其中X是 =C(R<sup>2</sup>) 或 =N-。

7. 权利要求1的化合物, 其中R<sup>1</sup>是被羟基, 羧基, C<sub>1-6</sub>-烷氧基羰基, 氨基甲酰基, 氨基, C<sub>1-6</sub>-烷基氨基, 二-C<sub>1-6</sub>-烷基-氨基, C<sub>1-6</sub>-烷氧基羰基氨基, 羟基-C<sub>1-6</sub>-烷基氨基, C<sub>1-6</sub>-烷酰基氨基, 氨基甲酰氧基, C<sub>1-6</sub>-烷基氨基甲酰氧基, 脲基, 吗啉基, 哌啶基, 羟基吡咯烷基, C<sub>1-6</sub>-烷基磺酰基氨基, 和C<sub>1-6</sub>-烷基-苯磺酰基氨基中的一种或多种取代的C<sub>1-6</sub>-烷基, 或其中R<sup>1</sup>是羟基环烷基, 羟基-四氢吡喃基, 吡咯烷基, 羟基吡咯烷基, 或羟基哌啶基。

8. 权利要求1~7中任意一项的化合物, 其中由“a”表示的虚线键是存在的。

9. 权利要求8的化合物:

(Z)-1,3-二氢-4-(6-羟基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (A),

(Z)-1,3-二氢-4-(5-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (B),

(Z)-1,3-二氢-4-(4-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (C),

rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (D),

(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (L),

(Z)-1,3-二氢-4-[(1-羟基环己基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (M),

rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (N),

rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3,5-二甲基-3-羟基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (O),

(R)-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (P),

rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (Q),

rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (R),

(Z)-1,3-二氢-4-[3-(2-羟基乙氧基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (S),

(S)-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (U),

(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (Y),

(Z)-1,3-二氢-4-(3-甲氧基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (X) 和

(Z)-1,3-二氢-4-[(1-羟基环戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (AA)。

10. 权利要求8的化合物:

(Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酸甲酯 (E),

(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (F),

(Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酸 (G),

(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸 (H),

(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸钠盐 (I),

(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酰胺 (J),

(Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酰胺 (K),

(Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]丙二酸二甲酯 (V), 和

(Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]丙二酸 (W)。

11. 权利要求8的化合物:

(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (Z),

(Z)-5-氨基-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (BB),

(Z)-N-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-4-(3-羟基-1-丙炔基)-1H-吡啶-5-基]-2-噻吩乙酰胺 (CC), 和

(Z)-N-[2,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-5-基]-4-吡啶甲酰胺 (DD)。

## 12. 权利要求8的化合物:

(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (EE),

(Z)-5-[5-氨基-2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (FF),

(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-5-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (GG), 和

(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-5-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸 (HH)。

## 13. 权利要求8的化合物:

(Z)-4-(3-氨基-1-丙炔基)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟乙酸盐 (II),

(Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮三氟乙酸盐 (JJ),

(Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[3-(N-苯基甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (KK),

(Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯 (LL),

(Z)-氨基甲酸3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯 (MM), 和

(Z)-N-甲基氨基甲酸3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯 (NN)。

## 14. 权利要求8的化合物:

rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (OO),

rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (PP),

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟乙酸盐 (QQ),

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(4-甲基-1H-咪

- 唑-5-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮 (RR),
- rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮三氟乙酸盐 (TT),
- (Z)-1,3-二氢-4-[3-(N,N-二甲基氨基)-1-丙炔基]-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮 (UU),
- (Z)-4-[3-氨基-3-甲基-1-丁炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮 (VV),
- (Z)-氨基甲酸3-[2,3-二氢-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]5-氟-2-氧-1H-咪唑-4-基]-2-丙炔基酯 (WW),
- (Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[-4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-4-[3-(4-吗啉基)-1-丙炔基]-2H-咪唑-2-酮 (XX),
- (Z)-[3-[2,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-咪唑-4-基]-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯 (YY),
- (Z)-[3-[5-氟-2,3-二氢-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-咪唑-4-基]-2-丙炔基]脲 (ZZ),
- rac-(Z)-2-(乙酰基氨基)-5-[5-氟-2,3,二氢-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-咪唑-4-基]-4-戊炔酸乙酯 (AAA),
- (Z)-4-[3-(N,N-二乙基氨基)-1-丙炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮 (BBB),
- (Z)-4-[3-氨基-3-乙基-1-戊炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮 (CCC),
- (Z)-[3-[2,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-咪唑-4-基]-1,1-二甲基-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯 (DDD),
- N-[3-[2,3-二氢-5-氟-3-(5-甲基-3H-咪唑-4-基-亚甲基)-2-氧-1H-咪唑-4-基]-丙-2-炔基]-乙酰胺 (EEE), 和
- (Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-4-[3-(1-哌啶基)-1-丙炔基]-2H-咪唑-2-酮 (FFF)。

15. 权利要求1~7中任意一项的化合物, 其中由“a”表示的虚线键不存在。

16. 权利要求15的化合物:

3-[2,3-二氢-(Z)-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-  
(E)-2-丙烯酸甲酯 (GGG),

3-[2,3-二氢-(Z)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-  
4-基]-2-丙烯酸甲酯 (HHH),

1,3-二氢-4-(3-羟基-丙基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-  
吡啶-2-酮 (III), 和

1,3-二氢-4-(4-羟基-丁-1-烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲  
基]-吡啶-2-酮 (JJJ)。

17. 权利要求8的化合物:

(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-  
基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (KKK),

(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-  
基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (LLL),

rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-  
2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (MMM),

rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲  
基]-2H-吡啶-2-酮 (NNN),

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(1H-吡咯-2-基)  
亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (OOO),

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-  
吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (PPP),

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-  
吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(QQQ),

(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-  
基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (RRR),

(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-  
2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (SSS), 和

(Z)-5-[2, 3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-  
1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (TTT)。

18. 权利要求8的化合物:



(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(1-羟基-环戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (UUU),

(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (VVV),

(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (WWW),

(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (XXX),

(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (YYY),

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (ZZZ), 和

(Z)-1,3-二氢-4-[(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (AAAA)。

19. 权利要求8的化合物:

(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (BBBB),

(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (CCCC),

(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (DDDD),

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (EEEE), 和

(R)-(Z)-4-(3-氨基-4-羟基-1-丁炔基)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (FFFF)。

20. 权利要求8的化合物:

(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (GGGG),

(S)-(Z)-4-(3-氨基-4-羟基-1-丁炔基)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (HHHH),

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (III),

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (JJJJ), 和

(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (KKKK)。

21. 权利要求8的化合物:

rac-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(3-羟基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-2H-2H-吡啶-2-酮 (LLLL),

rac-(Z)-3-[(4-乙酰基-1 H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(3-羟基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 盐酸盐(MMMM),

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (NNNN), 和

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(OOOO)。

22. 权利要求8的化合物:

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-哌啶-4-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(PPPP),

(Z)-4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基-1-戊炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (QQQQ), 和

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4S)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (RRRR)。

23. 权利要求8的化合物:

(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[4-羟基-3-甲基氨基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (SSSS),

(Z)-4-[(3S,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (TTTT),

(Z)-4-[(3R,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (UUUU),

rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(3-羟基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧

基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(VVVV),

(Z)-1,3-二氢-4-(3-乙基氨基-1-丙炔基)-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(WWWW),

(S)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (XXXX),

(S)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (YYYY), 和

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (ZZZZ)。

24. 权利要求8的化合物:

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (AAAAA),

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-4-[(3-乙基氨基)-1-丙炔基]-5-氟-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (BBBBB),

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-哌啶-4-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (CCCCC), 和

(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-甲基氨基-4-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (DDDDD)。

25. 权利要求8的化合物:

(Z)-5-[[4-(3-乙基氨基-丙-1-炔基)-5-氟-2-氧-1,2-二氢-亚吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯盐酸盐(EEEEE),

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(3R,4R)-4-羟基-3-甲基氨基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (FFFFF),

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(3R,4R)-4-羟基-3-甲基氨基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (GGGGG),

(Z)-N-[3-[5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-4-甲基-苯磺酰胺 (HHHHH),

(Z)-N-[3-[5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-甲磺酰胺 (IIII), 和

(S)-(Z)-5-[[5-氟-2-氧-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-1,2-二氢-亚吡啶-3-

基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (JJJJ)。

26. 权利要求8的化合物:

(S)-(Z)-5-[[5-氟-2-氧-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-1,2-二氢-亚吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯盐酸盐(KKKKK),

(Z)-1,3-二氢-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (LLLLL),

(Z)-1,3-二氢-4-[(3S,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (NNNNN)。

27. 权利要求8的化合物:

rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(2-羟基-丙基氨基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (OOOOO),

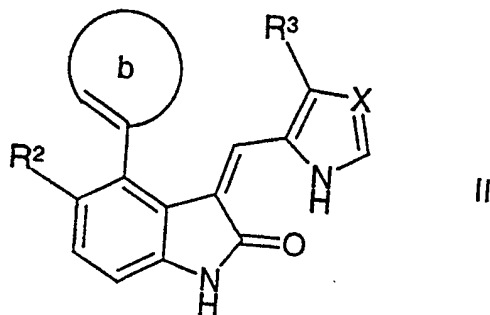
rac-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(2-羟基-丙基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (PPPPP),

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-2H-吡啶-2-酮 (QQQQQ),

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(3R,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-2H-吡啶-2-酮 (SSSSS), 和

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(3S,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-2H-吡啶-2-酮 (TTTTT)。

28. 一种具有化学式II的化合物:



其中:

b是可以被-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>和C<sub>1-6</sub>-烷基中的一种或多种取代的吡喃基,

和其中R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>和X的含意与权利要求1中的化学式 I 所表示的相同。

29. 权利要求28的化合物:

(R)-(Z)-1,3-二氢-4-[(5-乙基氨基-6-甲基)-6H-吡喃-2-基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (MMMMM),

(R)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-4-[(5-乙基氨基-6-甲基)-6H-吡喃-2-基]-5-氟-2H-吡啶-2-酮 (RRRRR)。

30. 化合物:

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮,

rac-N-Boc-3-羟基-3-乙炔基-吡咯烷,

(3R,5S)-N-Boc-3-羟基-5-乙炔基-吡咯烷,

N-Boc-4-羟基-4-乙炔基-哌啶,

(4R,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-4-乙炔基-噁唑烷,

(3S,5S)-N-Boc-5-乙炔基-3-羟基-吡咯烷,

(R)-N-Boc-2-氨基-1-(-叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔,

(R)-2-(N-Boc-N-甲基氨基)-1-(-叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔,

4R-(1R-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯,

4R-(1S-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯,

N-Boc-N-乙基炔丙基胺,

(S)-N-Boc-2-氨基-丁-3-炔-1-醇,

(S)-N-Boc-2-氨基-1-(-叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔,

(S)-2-(N-Boc-N-甲基氨基)-1-(-叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔,

(Z)-5-(5-氟-4-碘-2-氧-1,2-二氢-亚吡啶-3-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯,

(2R,3R)-N-Boc-3-氨基-2-(-叔-丁基二甲基甲硅氧基)-戊-4-炔,

(2R,3R)-3-(N-Boc-N-甲基氨基)-2-(-叔-丁基二甲基甲硅氧基)-戊-4-炔,

[2R-羟基-1S-(1R-羟基-乙基)-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔-丁酯,

(4R-乙炔基-2,2,6R-三甲基-[1,3]二噁烷-5S-基)-氨基甲酸叔-丁酯,

乙基-(4R,5S,6R-4-乙炔基-2,2,6-三甲基-[1,3]-二噁烷-5-基)-氨基甲酸叔-丁酯,

[2S-羟基-1S-(1R-羟基-乙基)-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔-丁酯,

[2S-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-1S-[1R-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)乙基]-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔-丁酯,

[2S-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-1S-[1R-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)乙基]-丁-3-炔基]-乙基-氨基甲酸叔-丁酯,

N-Boc-1-丙-2-炔基氨基-丙-2-醇,

(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮,

(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮,

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮,

(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮,

(Z)-4-溴-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮,

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮,

(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮,

(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮,

1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮,

1,3-二氢-4-碘-5-硝基-2H-吡啶-2-酮,

4-溴-1,3-二氢-5-硝基-2H-吡啶-2-酮, 和

(Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-(2-三甲基甲硅烷基-乙炔基)-2H-吡啶-2-酮。

31. 一种用于治疗或控制细胞增殖疾病的药用组合物, 它包含

作为活性成分的权利要求1或28的式I或II化合物，和制药可接受的载体或赋形剂。

32. 权利要求1或28的化学式 I 或 II 的化合物或它们制药可接受的盐在生产含有这些化合物的用于治疗或控制细胞增殖紊乱的药物中的用途。

33. 权利要求32的用途，其中的药物用于治疗或控制乳腺或结肠肿瘤。

4-链烯基(和炔基)氧吡啶作为细胞周期蛋白-依赖性激酶  
尤其是CDK2的抑制剂

5

不受控制的细胞增殖是癌变的标志。癌肿瘤细胞典型地具有若干形式的基因损伤，这些基因直接或间接地控制细胞分裂周期。

细胞周期蛋白-依赖激酶(CDK)是控制细胞周期的关键的酶。参阅如  
10 Coleman等：“细胞周期蛋白-依赖激酶的化学抑制剂”，*Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 32卷, 1997年, 171-179页。这些酶调节细胞周期不同阶段之间的过渡，如从G<sub>1</sub>阶段行进到S阶段（活性DNA合成周期），或从G<sub>2</sub>阶段行进到出现活跃的有丝分裂和细胞分裂的M阶段。参阅如刊登在  
*Science*, 274卷, 1996年12月6日, 1643-1677页上有关这一主题的文章。

15 CDK是由一个催化CDK亚基和一个调节性细胞周期蛋白亚基组成。细胞周期蛋白亚基是调整 CDK活性的关键，每个CDK与一个特定的细胞周期蛋白亚群相互作用：如细胞周期蛋白 A (CDK1, CDK 2)。不同的激酶/细胞周期蛋白对调节细胞周期行进经过特定阶段。参阅如Coleman：同上。

癌细胞不受控制的生长涉及细胞周期控制系统失常。参阅如Kamb：  
20 “细胞周期调节剂和癌”，*Trends in Genetics*, 11卷, 1995年, 136-140页；和Coleman：同上。此外，在许多肿瘤中观察到CDK表达或编码基因中的变化、或在它们的调节剂中的变化。参阅如 Webster：“以细胞周期为目标的  
治疗潜力”，*Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7卷, 865-887页(1998年), 和其中引用的参考资料。这样有大量文献确认使用抑制CDK的化合物作为抗  
25 增殖治疗药物。参阅如Xiong等的U.S. Patent No. 5,621,082; EP 0 666 270 A2; WO 97/16447; 和同上文Coleman的文章中引用的参考资料，特别是第10篇参考资料。这样，需要确定抑制CDK激酶活性的化学抑制剂。

特别需要确定适合于治疗一种或多种形式肿瘤的小分子化合物，它们应容易合成，能有效地抑制一种或多种CDK或CDK/细胞周期蛋白复合物。

30 在WO 96/40116, WO 98/07695, WO 95/01 349, WO 96/32380, WO



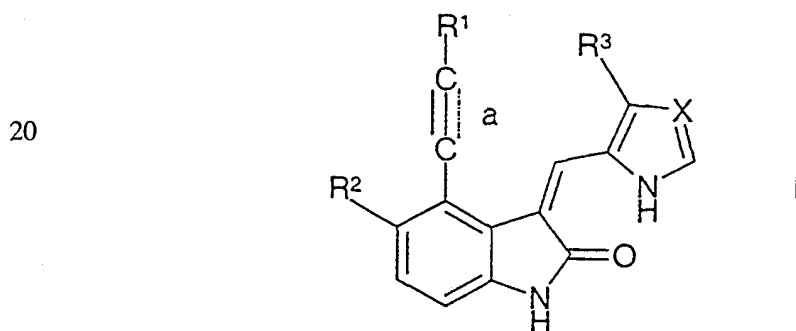
96/22976, WO 96/1 6964 (酪氨酸激酶抑制剂), 和 WO 98/50356 (2-吲哚满酮衍生物作为蛋白质激酶活性调节剂)中公开了吲哚满酮(也称作氧吲哚)化合物, 宣称它们有益于通过抑制酪氨酸激酶来控制非正常的细胞增殖。还描述了用于各种治疗用途的氧吲哚衍生物: 5,206,261 (改善大脑功能);

5 WO 92/07830 (肽拮抗剂); EP 580 502 A1 (抗氧化剂)。

对尤其是通过控制CDK来治疗一种或多种类型肿瘤、容易合成的小分子化合物存在着不断的需求。这样本发明的一个目标是提供这样的化合物和含有这些化合物的组合物。

本发明涉及新型的4-链烯基-和4-炔基氧吲哚, 它们抑制细胞周期蛋白-10  
-依赖激酶(CDK), 尤其抑制CDK2。这些化合物及它们的制药可接受的盐和所说化合物的药物前体是抗增殖药剂, 可用于治疗或控制细胞增殖紊乱, 尤其是癌。本发明还涉及包含这些化合物的药用组合物, 和这些化合物在制备用于治疗 and/或预防癌症、尤其是治疗和控制实体肿瘤的药剂中的用途。本发明化合物尤其可用于治疗和控制乳腺和结肠肿瘤。本发明也  
15 涉及可用于制备上述抗-增殖药剂的中间产物。

本发明的化合物是具有下列化学式的4-链烯基-和4-炔基氧吲哚 (4-alkenyl- and 4-alkynyloxindoles) :



25 和化学式 I 化合物的药物前体及药物活性代谢产物, 及上述化合物的制药可接受的盐, 其中:

$R^1$  是氢、 $-COR^4$ 、 $-COOR^4$ 、 $-CONR^6R^7$ 、低级烷基(被 $-OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、环烷基、杂环基、 $-COR^4$ 、 $-COOR^4$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^4$ 、卤代基、和 $-SO_2NR^6R^7$ 中的一种或多种任选取代)、环烷基(被 $-OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、  
30 低级烷基、杂环基、 $-COR^4$ 、 $-COOR^4$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^4$ 、

卤代基、和  $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  中的一种或多种任选取代)、杂环基(被  $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、低级烷基、环烷基、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、卤代基、和  $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  中的一种或多种任选取代)；

$\text{R}^2$  是氢、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、卤代基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、  
5  $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、全氟代烷基、低级烷基或被  $-\text{OR}^8$  和/或  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  取代的低级烷基；

$\text{R}^3$  是氢、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、卤代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、全氟代烷基、低级烷基或被  $-\text{OR}^8$  和/或  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  取代的低级烷基；

$\text{R}^4$  是氢、低级烷基(被  $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、环  
10 烷基、杂环基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$  和  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  中的一种或多种任选取代)、环烷基(被  $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、低级烷基、杂环基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$  和  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  中的一种或多种任选取代)或杂环基(被  $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、低级烷基、环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$  和  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  中的一种或多种任选取代)；

$\text{R}^5$  是氢、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、低级烷基或被  $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、  
15  $\text{N}(\text{COR}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$  和  $-\text{COOR}^9$  中的一种或多种取代的低级烷基；

$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自独立地是氢、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、  
20  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、低级烷基(被  $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  中的一种或多种任选取代)、环烷基(被  $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、低级烷基、杂环基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$  和  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  中的一种或多种任选取代)、杂环基(被  $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、低级烷基、环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$  和  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  中的一种或多种任选取代)、芳基(被  $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、  
25  $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、低级烷基、杂环基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$  和  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  中的一种或多种任选取代)或杂芳基(可被  $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NP}^8\text{R}^9$ 、低级烷基、杂环基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$  和  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  中的一种或多种任选取代)；或

$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自独立地是环烷基(被  $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、  
30  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、低级烷基、杂环基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$  和  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  中的一种或

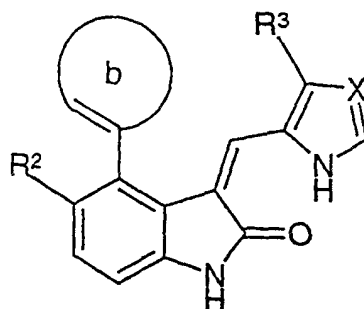
多种任选取代)、杂环基(被-OR<sup>5</sup>、-COOR<sup>8</sup>、-COR<sup>8</sup>、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、低级烷基、环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>和-SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>任中的一种或多种任选代), 芳基(被-OR<sup>5</sup>、-COOR<sup>8</sup>、-COR<sup>8</sup>、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、低级烷基、环烷基、杂环基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>和-SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>中的一种或多种任选代), 或杂芳基(可被-OR<sup>5</sup>、-COOR<sup>8</sup>、-COR<sup>8</sup>、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、低级烷基、环烷基、杂环基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>和-SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>中的一种或多种任选取代); 或者, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>形成有3~7个原子的环, 所说的环任选地包括一种或多种其他杂原子并被低级烷基、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>8</sup>、-COOR<sup>8</sup>、CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>和-NR<sup>5</sup>R<sup>9</sup>中的一种或多种任选取代;

10 R<sup>8</sup> 是氢, 低级烷基(被环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>和-N(COR<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>中的一种或多种任选取代)、芳基(被-OR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>、-CONR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、低级烷基、环烷基、杂环基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>和-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>中的一种或多种任选取代), 杂芳基(被-OR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>、-CONR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、低级烷基、环烷基、杂环基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>和-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>中的一种或多种任选取代)、环烷基(被-OR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>、-CONR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、低级烷基、杂环基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>和-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>中的一种或多种任选取代)、或杂环基(被-OR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>、-CONR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、低级烷基、环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>和-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>中的一种或多种任选取代);

20 R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 独立地是氢或低级烷基;

X 是 =N-, =C(R<sup>5</sup>)-, 或 =C(COOR<sup>8</sup>)-; 和 a 是一个可任选的化学键。  
本发明还涉及化学式 II 的化合物:

25



II

30

其中 $R^2$ ,  $R^3$ 和 $X$ 具有与上述化学式 I 相同的含义, 和其中:

b 是环烷基(被 $-OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、低级烷基、杂环基、 $-COR^4$ 、 $-COOR^4$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^6R^7$  和卤代基中的一种或多种任

5        b 是杂环基(被 $-OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、低级烷基、环烷基、 $-COR^4$ 、 $-COOR^4$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^6R^7$  和卤代基中的一种或多种任

选取代; 或  
本发明进一步涉及药用组合物, 它包括药学上有效量的任意一种或多种上述化合物和药学上可接受的载体和赋形剂。

10        本发明还涉及一种治疗实体肿瘤特别是乳腺或结肠肿瘤的方法, 给需要这样治疗的病人使用有效量的化学式 I 或 II 化合物、它们的盐和/或药物前体。

在本文中使用的下列术语将具有下列定义:

“芳基”指一种有5~10个原子和由1~2环组成的芳香基团。芳基的  
15        实例包括苯基和1- 或2-萘基。

“环烷基”指一种非芳香族、部分或全部饱和的环状脂肪族烃基, 它包含3~8原子。环烷基的实例包括环丙基、环戊基和环己基。

“有效量”指至少一种化学式 I 或化学式 II 化合物, 或它们制药可接受的盐、药物前体及代谢产物, 能显著地抑制增殖和/或预防人类肿瘤  
20        细胞包括人类肿瘤细胞系分化的量。

“卤代基”指氟、氯、溴或碘。

“杂芳基”是有5~10个原子、一个或2个环的芳香基团, 含有一种或多种杂原子。杂芳基的实例有2-, 3- 或 4-吡啶基、四唑基、噁二唑基、吡嗪基、喹啉基、吡咯基和咪唑基。

25        “杂原子”指选自 N、O 和 S 的一种原子。

“杂环基”指一种3元~10元的非-芳香族、部分或全部饱和的烃基, 含有一个或两个环和至少一个杂原子, 如四氢喹啉基。

“ $IC_{50}$ ”涉及一种特定的4-链烯基-或4-炔基氧吲哚抑制50%具体测量的活性所需的浓度。 $IC_{50}$ 可以通过如下文实施例130中所述方法进行测  
30        定。

“低级烷基”表示一种直链或支链的饱和脂肪族烃基，它有1~6个、优选1~4个碳原子。典型的低级烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、2-丁基、戊基、己基等。

“制药可接受的盐”涉及保留了化学式 I 或化学式 II 化合物的生物学有效性和性质的常规酸加合盐或碱加合盐，它们是由适宜的无毒有机或无机酸或有机或无机碱形成的。酸加合盐的例子包括由无机酸衍生的和有机酸衍生的盐，无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸等，及有机酸如对甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、丁二酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、反丁烯二酸等；碱加合盐的例子包括由氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠和季铵盐氢氧化物例如氢氧化四甲铵衍生的盐。

“制药可接受的”如制药可接受的载体、赋形剂、药物前体等，是指药理学上可接受的和对使用这种特殊化合物的患者基本上无毒的。

“药物活性代谢产物”指一种化学式 I 或化学式 II 化合物的代谢产物，是制药可接受的和有效的。

“药物前体”指的是一种化合物，它可以在生理条件下或通过溶剂分解作用转变为任何化学式 I 或化学式 II 化合物，或制药可接受的化学式 I 或化学式 II 化合物的盐。一种药物在给患者使用时可能没有活性，但可以在体内转变为化学式 I 或化学式 II 的活性化合物。

“取代”，如在取代烷基中，指取代可能出现在一个或多个位置，除非另外表明，在各取代位置上的取代基是独立地选自指定的选项。

在化学式 I 化合物的一个优选的实施方案中，R<sup>1</sup>是-COR<sup>4</sup>、低级烷基(被-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-COR<sup>4</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、环烷基和杂环基中的一种或多种任选取代)、环烷基(被-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-COR<sup>4</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、低级烷基、杂环基中的一种或多种任选取代)、或杂环基(被-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-COR<sup>4</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、低级烷基和环烷基中的一种或多种任选取代)。

尤其优选的R<sup>1</sup>基团是低级烷基，它被羟基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、氨基、低级烷基氨基、二-低级烷基-氨基、苯基-低级烷基氨基、低级烷氧基羰基氨基、羟基-低级烷基氨基、低级烷酰基氨基、氨基甲酰氧基，低级烷基氨基甲酰氧基、脲基、吗啉基、哌啶基、羟基吡咯烷

基、低级烷基磺酰氨基和低级烷基-苯基磺酰氨基中的一种或多种取代。其他特别优选的R<sup>1</sup>基团是羟基环烷基、羟基-四氢吡喃基、吡咯烷基、羟基吡咯烷基或羟基哌啶基。

在化学式 I 化合物的另一个优选的实施方案中，R<sup>2</sup>是氢、-OR<sup>4</sup>、-NO<sub>2</sub>、  
5 -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、卤代基、全氟代烷基、低级烷基或被-OR<sup>8</sup>和/或-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>取代的低级烷基。

在化学式 I 化合物的另一个优选的实施方案中，R<sup>3</sup>是氢、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、低级烷基或被-OR<sup>8</sup>和/或-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>取代的低级烷基。

在化学式 I 化合物的另一个优选的实施方案中，R<sup>4</sup>是氢、低级烷基  
10 或被-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OR<sup>5</sup>、-COOR<sup>8</sup>、-COR<sup>8</sup>和/或-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>取代的低级烷基。

在化学式 I 化合物的另一个优选的实施方案中，R<sup>5</sup>是氢、-COR<sup>8</sup>、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或低级烷基。

在化学式 I 化合物的另一个优选的实施方案中，R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地是氢、-COR<sup>8</sup>、-COOR<sup>8</sup>、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、低级烷基或被OR<sup>5</sup>和/或-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>  
15 取代的低级烷基，或者，-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>形成一个具有3~7个原子的环，所说环任选地包括一种或多种其他的杂原子并被由一个或多个-OR<sup>5</sup>和-NR<sup>5</sup>R<sup>9</sup>组成的基团任选地取代。

在化学式 I 化合物的另一个优选的实施方案中，R<sup>8</sup>是氢、低级烷基或被芳基、杂芳基、-OR<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、和/或-N(COR<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>取代的低级烷基。

20 在化学式 I 化合物的另一个优选的实施方案中，X是 =CR<sup>5</sup>- 或 =N-，及“a”是一个化学键。

优选的化学式 I 化合物的实例如下：

(Z)-1,3-二氢-4-(6-羟基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-  
2H-吲哚-2-酮 (A),

25 (Z)-1,3-二氢-4-(5-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-  
2H-吲哚-2-酮 (B),

(Z)-1,3-二氢-4-(4-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-  
2H-吲哚-2-酮 (C),

30 *rac*-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-  
基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (D),

- (Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (L),
- (Z)-1,3-二氢-4-[(1-羟基环己基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (M),
- 5 *rac*-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (N),
- rac*-(Z)-1,3-二氢-4-(3,5-二甲基-3-羟基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (O),
- (R)-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (P),
- 10 *rac*-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (Q),
- rac*-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (R),
- 15 (Z)-1,3-二氢-4-[3-(2-羟基乙氧基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (S),
- (S)-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (U),
- (Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (Y), 和
- 20 (Z)-1,3-二氢-4-[(1-羟基环戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (AA)。
- 其它优选的化学式 I 化合物的实例如下:
- (Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶4-基]-5-己炔酸甲酯 (E),
- 25 (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶4-基]-4-戊炔酸甲酯 (F),
- (Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶4-基]-5-己炔酸 (G),
- 30 (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶4-

基]-4-戊炔酸 (H),

(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸 钠盐 (I),

5 (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酰胺 (J),

(Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酰胺 (K),

(Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]丙二酸二甲酯 (V), 和

10 (Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]丙二酸 (W)。

其它优选的化学式 I 化合物的实例如下:

(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (Z),

15 (Z)-5-氨基-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (BB),

(Z)-N-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-4-(3-羟基-1-丙炔基)-1H-吡啶-5-基]-2-噻吩乙酰胺 (CC), 和

20 (Z)-N-[2,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-5-基]-4-吡啶甲酰胺 (DD)。

其它优选的化学式 I 化合物的实例如下:

(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (EE),

25 (Z)-S-[5-氨基-2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (FF),

(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-5-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (GG), 和

(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-5-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸 (HH)。

30 其它优选的化学式 I 化合物的实例如下:



(Z)-4-(3-氨基-1-丙炔基)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟乙酸盐 (II),

(Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮三氟乙酸盐(JJ),

5 (Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[3-(N-苯基甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (KK),

(Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯 (LL),

10 (Z)-3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基氨基甲酸酯 (MM), 和

(Z)-N-甲基氨基甲酸3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯 (NN).

其它优选的化学式 I 化合物的实例如下:

15 *rac*-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (OO),

*rac*-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (PP),

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟乙酸盐(QQ),

20 (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (RR),

*rac*-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟乙酸盐(TT),

25 (Z)-1,3-二氢-4-[3-(N,N-二甲基氨基)-1-丙炔基]-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (UU),

(Z)-4-[3-氨基-3-甲基-1-丁炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (VV),

(Z)-氨基甲酸3-[2,3-二氢-3-[(4-甲基-1-H-咪唑-5-基)亚甲基]-5-氟-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯 (WW),

30 (Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-4-[3-(4-吗啉基)-1-

丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (XX),

(Z)-[3-[2,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-咪唑-4-基]-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯 (YY),

5 (Z)-[3-[5-氟-2,3-二氢-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-咪唑-4-基]-2-丙炔基]脒 (ZZ),

rac-(Z)-2-(乙酰氨基)-5-[5-氟-2,3-二氢-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-咪唑-4-基]-4-戊炔酸乙酯 (AAA),

(Z)-4-[3-(N,N-二乙基氨基)-1-丙炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (BBB),

10 (Z)-4-[3-氨基-3-乙基-1-戊炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (CCC),

(Z)-[3-[2,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-咪唑-4-基]-1,1-二甲基-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯 (DDD),

15 N-[3-[2,3-二氢-5-氟-3-(5-甲基-3H-咪唑-4-基-亚甲基)-2-氧-1H-咪唑-4-基]-丙-2-炔基]-乙酰胺 (EEE), 和

(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-4-[3-(1-哌啶基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (FFF)。

本发明的其它优选的化合物的实例如下:

20 3-[2,3-二氢-(Z)-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-咪唑-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯 (GGG),

3-[2,3-二氢-(Z)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-咪唑-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯 (HHH),

1,3-二氢-4-(3-羟基-丙烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-咪唑-2-酮 (III),

25 1,3-二氢-4-(4-羟基-丁-1-烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-咪唑-2-酮 (JJJ),

(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (KKK),

30 (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (LLL),

- rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (MMM),
- rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (NNN),
- 5 (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (OOO),
- (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (PPP),
- (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 盐酸盐(QQQ),
- 10 (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (RRR),
- (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (SSS),
- 15 (Z)-5-[2,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (TTT),
- (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(1-羟基-环戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (UUU),
- (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (VVV),
- 20 (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (WWW),
- (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (XXX),
- 25 (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (YYY),
- (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (ZZZ),
- (Z)-1,3-二氢-4-[(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (AAAA),
- 30

(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (BBBB),

(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(CCCC),

5 (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (DDDD),

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (EEEE),

10 (R)-(Z)-4-(3-氨基-4-羟基-1-丁炔基)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (FFFF),

(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (GGGG),

(S)-(Z)-4-(3-氨基-4-羟基-1-丁炔基)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (HHHH),

15 (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (IIII),

(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(JJJJ),

20 (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (KKKK),

rac-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(3-羟基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (LLLL),

rac-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(3-羟基-吡咯烷-3-基)-乙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(MMMM),

25 (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (NNNN),

(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (OOOO),

30 (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-哌啶-4-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (PPPP),

- (Z)-4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基-1-戊炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (QQQQ),
- (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4S)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (RRRR),
- 5 (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[4-羟基-3-甲基氨基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (SSSS),
- (Z)-4-[(3S,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (TTTT),
- (Z)-4-[(3R,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (UUUU),
- 10 rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(3-羟基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(VVVV),
- (Z)-1,3-二氢-4-(3-乙基氨基-1-丙炔基)-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(WWWW),
- 15 (S)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (XXXX),
- (S)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(YYYY),
- (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (ZZZZ),
- 20 (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(AAAAA),
- (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-4-[(3-乙基氨基)-1-丙炔基]-5-氟-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(BBBBB),
- 25 (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-哌啶-4-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(CCCCC),
- (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-甲基氨基-4-羟基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (DDDDD),
- (Z)-5-[[4-(3-乙基氨基-丙-1-炔基)-5-氟-2-氧-1,2-二氢-亚吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙基酯盐酸盐(EEEEE),
- 30

- (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3R,4R)-4-羟基-3-甲基氨基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (FFFFF),
- (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3R,4R)-4-羟基-3-甲基氨基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(GGGGG)
- 5 (Z)-N-[3-[5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-4-甲基-苯磺酰胺 (HHHHH),
- (Z)-N-[3-[5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-甲磺酰胺 (IIIII),
- (S)-(Z)-5-[[5-氟-2-氧-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-1,2-二氢-亚吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (JJJJ),
- 10 (S)-(Z)-5-[[5-氟-2-氧-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-1,2-二氢-亚吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯盐酸盐(KKKKK),
- (Z)-1,3-二氢-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (LLLLL),
- 15 (R)-(Z)-1,3-二氢-4-[(5-乙基氨基-6-甲基)-6H-吡喃-2-基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (MMMMM),
- (Z)-1,3-二氢-4-[(3S,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (NNNNN),
- rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(2-羟基-丙基氨基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(OOOOO),
- 20 rac-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(2-羟基-丙基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(PPPPP),
- (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-2H-吡啶-2-酮 (QQQQQ),
- 25 (R)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-4-[(5-乙基氨基-6-甲基)-6H-吡喃-2-基]-5-氟-2H-吡啶-2-酮 (RRRRR),
- (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(3R,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-2H-吡啶-2-酮 (SSSSS), 和
- (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(3S,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-2H-吡啶-2-酮 (TTTTT).
- 30

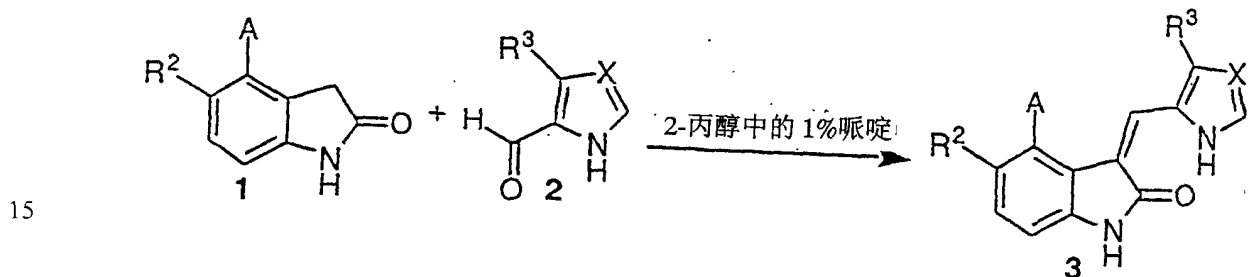
在此公开的和上述化学式包括的化合物可显示互变异构和E/Z异构现象。本发明包括这些化合物的全部互变异构体或结构同分异构体，或这些形式的混合物，而限于上文绘制的化学式所使用的任何一种互变异构和结构同分异构形式。

5

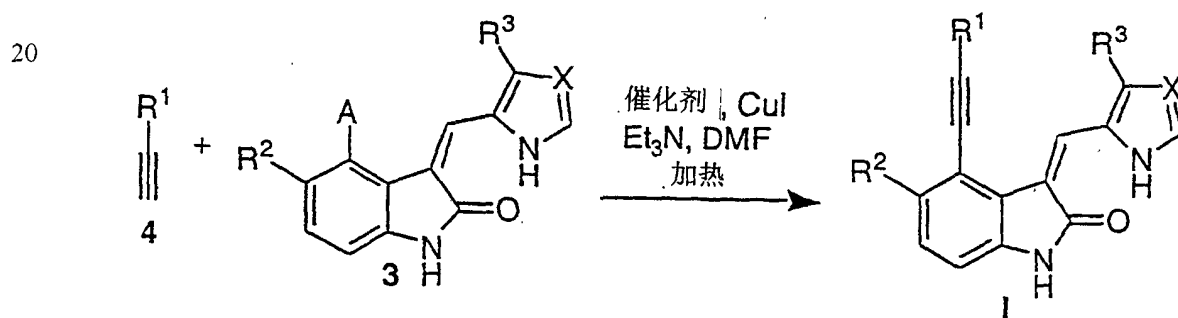
### 本发明化合物的合成

本发明化合物可通过本领域已知的方法合成。在实施例中提供了这些化合物的合适的合成方法。通常，这些化合物可根据下列合成流程制备：

#### 10 通用步骤 1

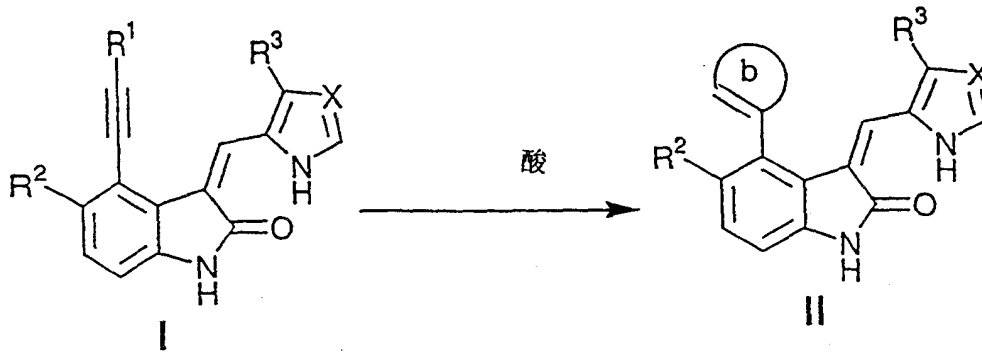


通用步骤 2

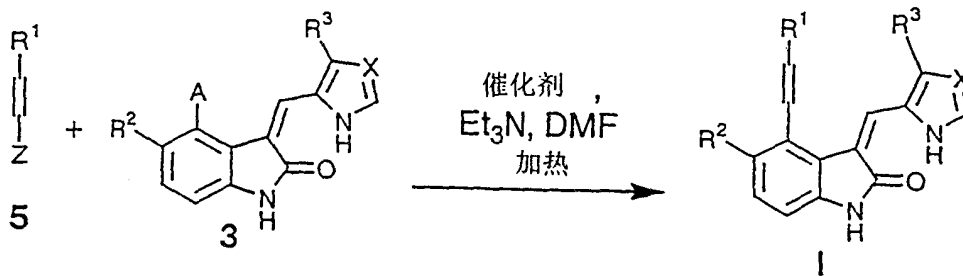


25

## 通用步骤 3



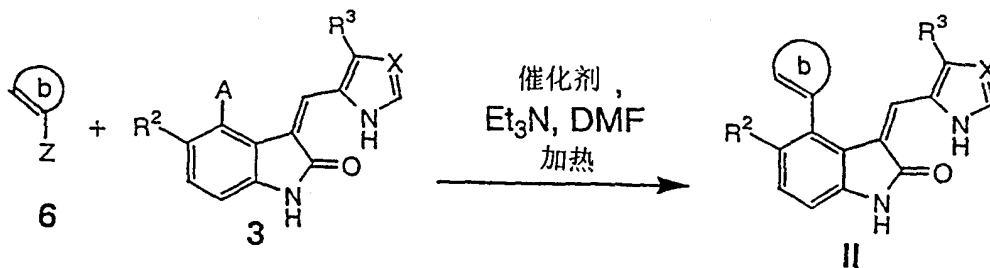
## 通用步骤 4



15

其中A = Br 或 I, X = N 或 C, Z = H、B(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、或 SnBu<sub>3</sub>

## 通用步骤 4b



其中A = Br或 I, X = N 或 C, Z = H、B(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、或 SnBu<sub>3</sub>

25

化合物 1, 2, 4, 5 和 6 或采用商业供应, 或使用本领域已知的方法合成。

组合物/ 配方

30

在另一个实施方案中, 本发明涉及一种药物组合物, 它含有至少一种



化学式 I 或化学式 II 化合物或它们的药物前体, 或化学式 I 或化学式 II 化合物或这些化合物药物前体的制药可接受的盐。

5 这些药用组合物可口服给药, 例如以片剂、涂层片剂、糖锭剂、硬的或软的胶囊、溶液、乳剂或悬浮剂的形式。它们也可例如以栓剂的形式直肠给药, 或例如以注射液的形式非肠道给药。

本发明药用组合物含有化学式 I 或化学式 II 化合物、这些化合物的药物前体、或它们的盐, 该药用组合物可通过本领域已知的方式制造, 如通过传统的混合、制成胶囊、溶解、造粒、乳化、捕获、糖锭剂-制造、或冻干方法等。这些药物的制备还可与治疗上惰性的有机或无机载体组配。乳糖、玉米淀粉或它们的衍生物、滑石、硬脂酸或其盐可用作如此的片剂、10 涂层片剂、糖锭剂和硬胶囊的载体。适合于软胶囊的载体包括植物油、蜡和脂肪。取决于这种活性物质的本质, 软胶囊一般不需要载体。制备溶液和浆液适合的载体是水、多元醇、蔗糖、转化糖、和葡萄糖。适合注射用的载体是水、醇类、多元醇、甘油、植物油、磷脂和表面活性剂。15 适合于栓剂的载体是天然油或硬油、蜡、脂肪和半液体的多元醇。

这些药物制剂还可含有保护剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、色素、调味品、改变渗透压的盐、缓冲剂、涂剂或抗氧化剂。它们还可含有其他制药有用物质, 包括除了化学式 I 或 II 以外的其他活性成分。

20

### 剂量

如上所述, 本发明化合物可用于控制细胞增殖紊乱、特别是肿瘤性紊乱。这些化合物和含有所说化合物配方可特别用于治疗和控制实体肿瘤, 例如乳腺和结肠肿瘤。

25 本发明化合物的药物有效量是指在预防、减轻或改善疾病的症状或延长接受治疗的患者的生存期方面有效的化合物量。决定药物有效量属于本领域的技术范围。

本发明化合物的药物有效量或剂量可在广的范围内变化, 将根据各具体情况个体需要来调整。一般说来, 对一个体重大约 70 Kg 的成年人口服或注射给药, 大约 10mg~ 大约 10,000mg, 优选大约 200mg~ 大约 1,000mg

30

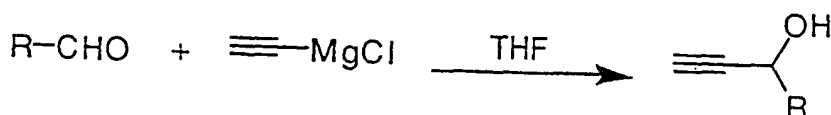
的日剂量是适宜的，虽然有时可超过这一上限。日剂量可一剂或分多剂给药，或者如连续输液注射给药。

### 实施例

- 5 本发明的化合物可根据已知的技术进行合成，例如按照上文提供的通用流程图。下列实施例说明合成本发明化合物和配方的优选方法。

#### 实施例1: 一般合成步骤和起始原料

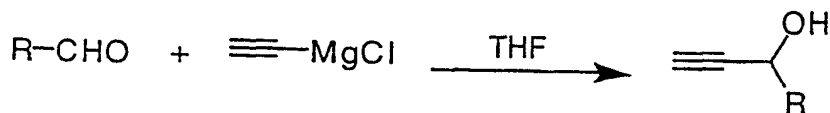
- 10 方法 A: 通过对醛的Grignard加成制备1-烷基-2-丙炔-1-醇



- 15 适当的醛(4.0 mmol)在30 mL无水四氢呋喃在氩气下用冰浴冷却到0℃，滴加乙炔基氯化镁(5 mmol, 0.5 M的THF溶液)，溶液在0℃或室温搅拌1~3小时。加入饱和氯化铵水溶液(15 mL)使反应结束，真空蒸出四氢呋喃，残余物用乙酸乙酯(3x30 mL)萃取，合并有机萃取物用硫酸镁干燥，真空浓缩得到所需丙炔醇，它不经过进一步纯化被用于偶联反应。

20

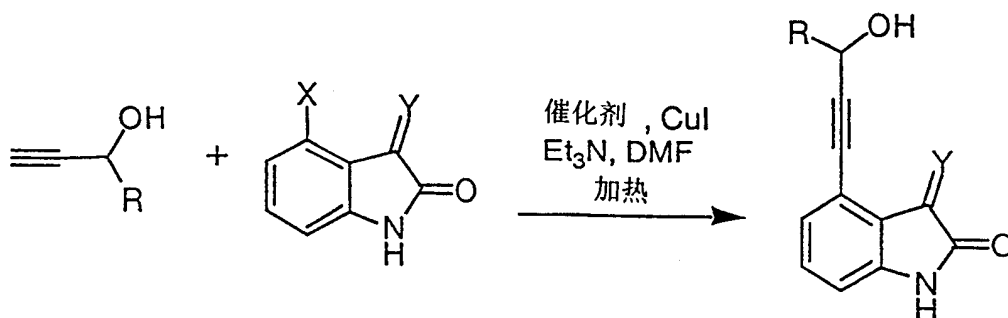
方法 B: 通过对醛的Grignard加成制备1-烷基-2-丙炔-1-醇



- 25 适当的醛(4.0 mmol)在30 mL无水四氢呋喃在氩气下用冰浴冷却到0℃，滴加乙炔基氯化镁(10 mmol, 0.5 M的THF溶液)，溶液在0℃或室温搅拌1~3小时。加入饱和氯化铵水溶液(15 mL)使反应结束，真空蒸出四氢呋喃，残余物用乙酸乙酯(3x30 mL)萃取，合并有机萃取物用硫酸镁干燥，真空浓缩得到所需丙炔醇，它不经过进一步纯化被用于偶联反应。

30

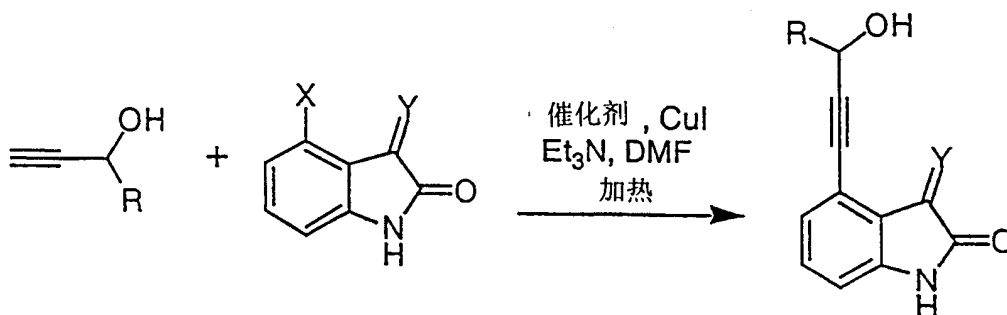
## 方法 C: 通过钯(0)-引发偶联制备4-炔基氧吲哚



(其中 X=I)

- 10 适当的4-碘代氧吲哚 (4 mmol)溶液, 和适当的在3 mL二甲基甲酰胺中的炔 (4.4 mmol)和3 mL三乙胺通过在溶液中通入氩气发泡来脱气15分钟。这时加入碘化铜(I)(16 mg, 0.1 mmol)和钯催化剂(0.04 mmol), 使反应在氩气下在 60~90°C之间加热6~96小时。冷却后, 加入水(20 mL), 将沉淀物过滤和干燥。产物或者通过快速柱层析(SiO<sub>2</sub>, 230-400目, 用乙酸乙酯/己烷作溶剂)、或者用反相HPLC (含醚乙腈/水或乙腈/水/三氟乙酸作溶剂)
- 15 纯化。

## 方法 D: 通过钯(0)-引发偶联制备4-炔基氧吲哚

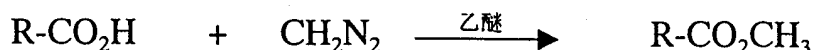


20 (其中 X=Br)

- 25 适当的4-溴代氧吲哚(4 mmol)溶液, 和适当的在3 mL二甲基甲酰胺中的炔(4.4 mmol)和3 mL三乙胺通过在溶液中通入氩气发泡来脱气15分钟。这时加入碘化铜(I)(16 mg, 0.1 mmol)和钯催化剂(0.04 mmol), 使反应在氩气下在60~90°C之间加热6~96小时。冷却后, 加入水(20 mL), 将沉淀物
- 30

过滤和干燥。产物或者通过快速柱层析( $\text{SiO}_2$ , 230-400目, 用乙酸乙酯/己烷作溶剂)、或者用反相HPLC(含醚乙腈/水或乙腈/水/三氟乙酸作溶剂)纯化。

5 方法 E: 由羧酸制备甲基酯



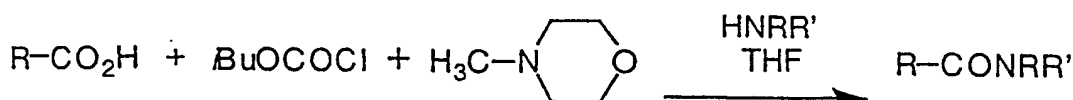
10 向适当的羧酸(15.3 mmol)的乙醚(30 mL)溶液中加入重氮甲烷溶液(20 mmol, 0.47M的乙醚溶液)。反应在室温搅拌1小时, 在此期间加入几滴乙酸。该溶液用饱和的碳酸氢钠(3x25 mL)洗涤, 蒸发溶剂得到所需的甲酯, 它未经进一步纯化直接使用。

方法 F: 由甲基酯制备羧酸



20 将适当的甲基酯(0.14 mmol)溶解在2 mL四氢呋喃和2 mL水的混合物中。加入氢氧化锂(2.8 mmol, 20倍当量)。反应在室温搅拌1~24小时。蒸发四氢呋喃, 加入10 mL水。水层用乙酸乙酯(2x10 mL)萃取, 然后水层用1 N 盐酸酸化到pH =2。水层用乙酸乙酯(4x20 mL)萃取, 合并有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥。蒸发乙酸乙酯, 产物从乙醇重结晶。

25 方法 G: 由羧酸制备酰胺

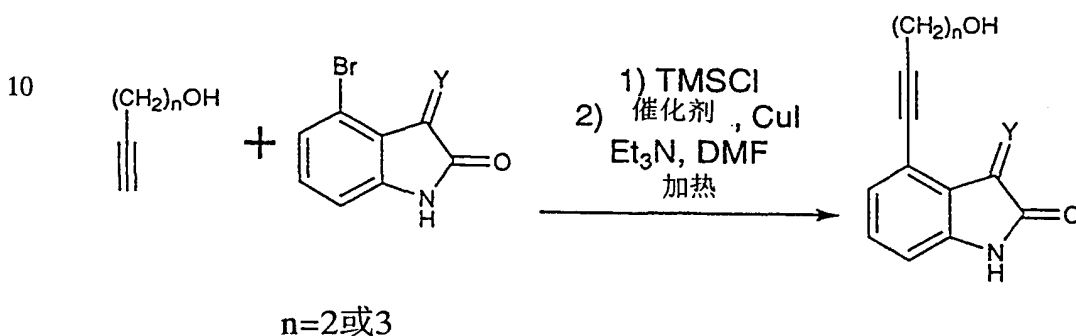


30 在氩气下将羧酸(5.1 mmol)溶于20 mL无水THF中, 这时加入N-甲基吗啉(7.6 mmol, 0.84 mL), 接着加入氯甲酸异丁酯(7.6 mmol, 0.99 mL)。反应

在室温搅拌30分钟，然后往反应混合物中通氨气鼓泡5分钟或加入适当的胺。反应在室温搅拌20分钟~24小时，加入水(10 mL)使反应结束。蒸发四氢呋喃，水层用乙酸乙酯(3x30 mL)萃取，生成的酰胺是白色结晶固体，不用进一步纯化而用于偶联。

5

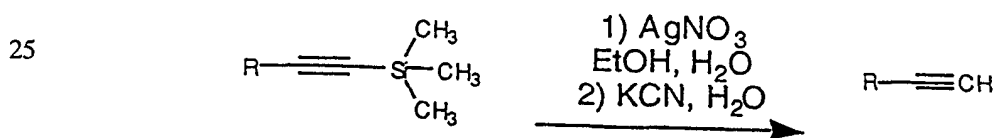
方法 I: 制备(Z)-1,3-二氢-4-(4-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮和(Z)-1,3-二氢-4-(5-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮



15 在氩气下往适当炔醇(0.57 mmol)的N,N'-二甲基甲酰胺(20 mL)和三乙胺(10 mL)溶液中加入三甲基氯硅烷(1.0 mmol)。反应在室温搅拌1小时，然后加入溴代氧吡啶(0.38 mmol)，往溶液中通入氩气使反应混合物鼓泡脱气15分钟，加入碘化铜(I)(0.038 mmol)和二氯双(三苯基膦)钯(II)(0.019 mmol)，反应在70°C加热12小时，加入盐酸(1N, 5 mL)，反应搅拌15分钟，

20 再加入15 mL水，过滤沉淀和干燥。产物通过快速柱层析(SiO<sub>2</sub>, 230-400目)用乙酸乙酯/己烷纯化，生成黄色粉末，从乙酸乙酯/己烷中重结晶。

方法 K: 三甲基甲硅烷基炔水解为炔

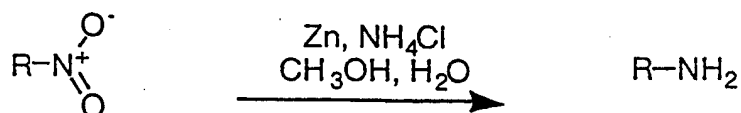


将适当的三甲基甲硅烷基炔(4 mmol)溶于EtOH(80 mL)，如果需要加入THF直至完全溶解，往其中滴加AgNO<sub>3</sub>(1.46 g, 8.59 mmol)的EtOH(5 mL)和水(15 mL)的溶液。混合物在室温搅拌1 h，然后用KCN(2.71 g 41.6 mmol)

30

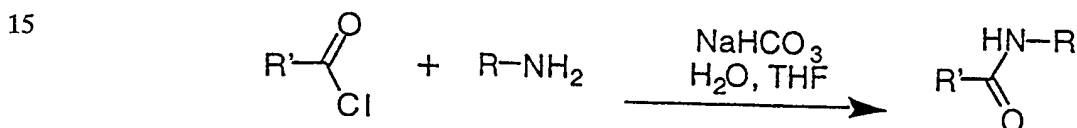
的水(10 mL)溶液处理,再搅拌20分钟后,反应混合物用水(100 mL)稀释,用EtOAc (3X 100 mL)萃取,将合并的EtOAc层干燥(MgSO<sub>4</sub>),并减压浓缩至干给出所需产物。

5 方法 L:



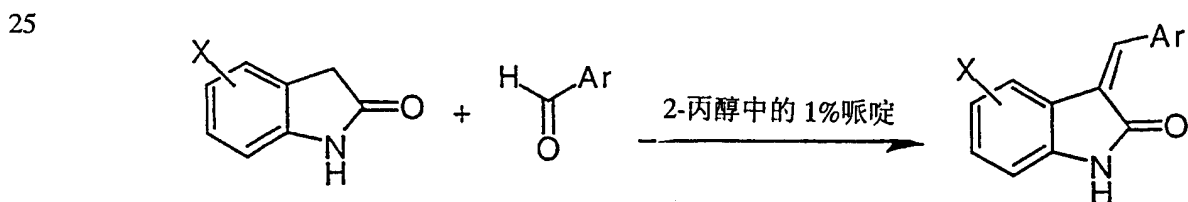
10 将硝基化合物溶于10%水的甲醇溶液中,加入Zn粉和NH<sub>4</sub>Cl。将混合物加热回流6小时,然后通过Celite®过滤。滤液在真空下浓缩。产物或者通过快速柱层析(SiO<sub>2</sub>, 230-400目,用乙酸乙酯/己烷作溶剂),或者用反相HPLC(用含乙醚的乙腈/水或乙腈/水三氟乙酸作溶剂)纯化。

方法 M:



20 往氨基化合物的THF溶液和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液的混合物中滴加酰氯的THF溶液。混合物在室温搅拌1~10天,然后用乙酸乙酯稀释,分相,有机溶液用水洗涤后干燥(MgSO<sub>4</sub>)。产物或者通过快速柱层析(SiO<sub>2</sub>, 230-400目,用乙酸乙酯/己烷作溶剂),或者用反相HPLC(用含乙醚的乙腈/水或乙腈/水三氟乙酸作溶剂)纯化。

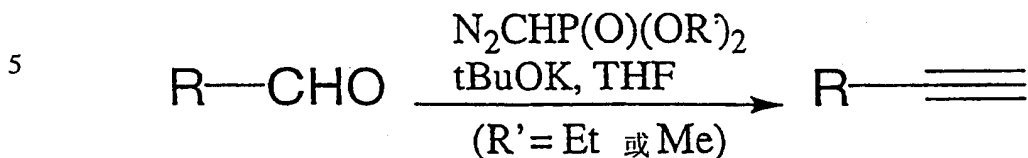
方法 N: 通过与醛偶联制备3-芳基亚甲基-取代的氧吲哚



30 一种适当的氧吲哚(1 mmol)溶液或悬浮液和在2 mL 1%哌啶的丙醇溶液中过量的醛(1~2 mmol)在60~90°C加热1~24小时。加入热水(2 mL),

冷却，过滤结晶的或沉淀的产物，用带水的丙醇洗涤和干燥。

方法 X: 将醛转化为炔的操作步骤

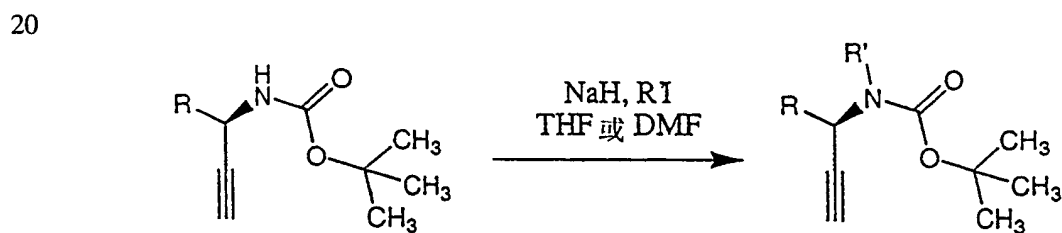


在-78℃在氩气下往叔丁醇钾在60 mL THF的浆液中加入重氮甲基磷酸-二乙酯或重氮甲基磷酸-二甲酯。将待炔化的醛与小量THF的溶液加到该混合物中。所生成的溶液搅拌7小时，及然后倾入Et<sub>2</sub>O和H<sub>2</sub>O的混合物中。该水层用Et<sub>2</sub>O萃取，合并有机层，在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和浓缩，硅胶柱层析后得到所需的炔产物(J. C. Gilbert 等: *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4997-4998的操作步骤)

重氮甲基磷酸-二乙酯根据M. Regitz等: *Liebigs Ann. Chem.* 1971, 748, 207-210的操作步骤制备。

重氮甲基磷酸-二甲酯根据S. Ohira: *Syn. Comm.* 1989, 19, 561中的操作步骤制备。

方法 Y: N-Boc-炔N-烷基化的一般操作步骤



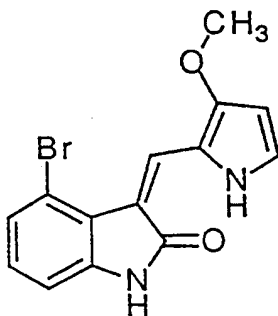
25 在0℃~室温的温度下往N-Boc-炔的THF或DMF溶液中加入NaH，然后在激烈搅拌2~60分钟后，加入适当的烷基碘化物。混合物搅拌1小时~过夜，然后浓缩。接着加入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，过滤所生成的浆液，并浓缩滤液；或者将反应混合物倾倒入氯化铵水溶液中，用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。有机相在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并浓缩。所需产物硅胶柱层析后分离。

30

## 起始原料:

起始原料 1: (Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮

5



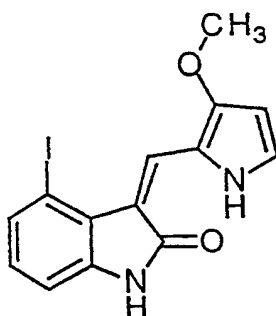
10

4-溴-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮(100 mg, 0.47 mmol)(参阅Kosuge等: *Chem. Pharm. Bull.* 33(4):1414-1418 (1985))和在1%哌啶的2-丙醇(1 mL)溶液中过量的3-甲氧基-2-吡咯甲醛(70.8 mg, 0.57 mmol)(参阅Bellamy 等: *J. Chem. Research(S)*, 18-19 (1979)和*Chem. Research (M)* 0101-0116 (1979))的混合物在85°C加热2小时。加入热水(1 mL), 冷却, 过滤结晶的产物, 用带水的2-丙醇洗涤和干燥(产率 0.13 g, 83%)。

15

起始原料 2: (Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮

20



25

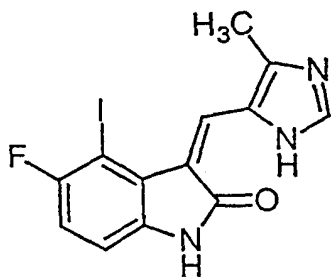
1,3-二氢-4-碘-2H-吲哚-2-酮(0.51 g, 1.97 mmol)(根据T. Fukuyama等: *J. Am. Chem. Soc.* 118: 7426-7427(1996))和在1%哌啶的2-丙醇(10 mL)溶液中过量的3-甲氧基-2-吡咯甲醛(0.30 g, 2.36 mmol)(根据上文F. Bellamy等制备)的混合物在85°C加热4小时。加入热水(10 mL), 冷却, 过滤结晶的产物,

30



用带水的2-丙醇洗涤和干燥(产率 0.46 g, 64%)。

起始原料 3: (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮

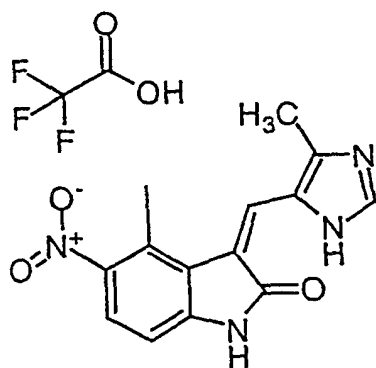


10

1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吲哚-2-酮(0.48 g, 1.7 mmol)(参阅下文实施例2A)和在1%哌啶的2-丙醇(10 mL)溶液中过量的4-甲基-5-咪唑甲醛(0.40 g, 3.6 mmol)(Aldrich)的混合物在90°C加热4小时。加入热水(10 mL), 冷却, 过滤结晶的产物, 用带水的2-丙醇洗涤和干燥。残余物用反相色谱用三氟乙酸-乙腈-水作溶剂纯化, 给出产物是三氟乙酸盐。(产率 0.64 g, 100%)

15

起始原料 4: (Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吲哚-2-酮



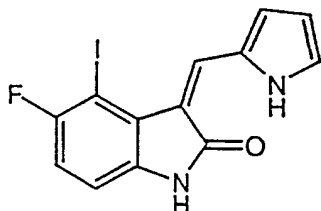
25

1,3-二氢-4-碘-5-硝基-2H-吲哚-2-酮(0.41 g, 1.35 mmol)(参阅下文实施例2B)和在1%哌啶的2-丙醇(10 mL)溶液中过量的4-甲基-5-咪唑甲醛(0.18 g, 1.62 mmol)(Aldrich)的混合物在80°C加热4小时。加入热水(10 mL), 冷却, 过滤结晶的产物, 用带水的2-丙醇洗涤和干燥。残余物在反相色谱上用三氟乙酸-乙腈-水作溶剂纯化, 给出产物是三氟乙酸盐(产率 0.31 g, 58%)。

30

起始原料 5: (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮

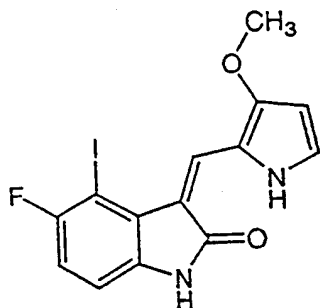
5



1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮(1.40 g, 5.05 mmol)(参阅下文实施例  
10 2A)和在1%哌啶的2-丙醇(20 mL)溶液中过量的2-吡咯甲醛(0.60 g, 6.3 mmol)(Aldrich)的混合物在85°C加热2.25小时。加入热水(20 mL), 冷却, 过滤结晶的产物, 用带水的2-丙醇洗涤和干燥(产率 1.50 g, 84%)。

起始原料 6: (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲  
15 基]-2H-吡啶-2-酮

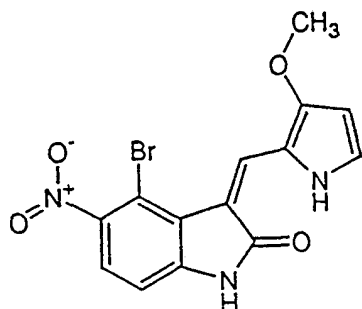
20



1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮(0.96 g, 3.47 mmol)(参阅下文实施例  
25 2A)和在1%哌啶的2-丙醇(15 mL)溶液中过量的3-甲氧基-2-吡咯甲醛(0.52 g, 4.16 mmol)(参阅 Bellamy等: *J. Chem. Research (S)*, 18-19 (1979); *J. Chem. Research (M)*, 0101-0116 (1979))的混合物在85°C加热3小时。加入热水(15 mL), 冷却, 过滤结晶的产物, 用带水的2-丙醇洗涤和干燥(产率 1.24 g, 93%)。

起始原料 7: (Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-  
30 硝基-2H-吡啶-2-酮

5



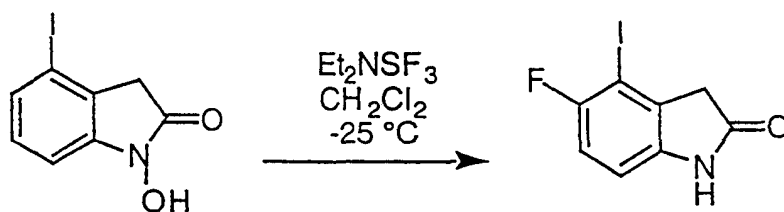
4-溴-1,3-二氢-5-硝基-2H-吲哚-2-酮(0.113 g, 0.44 mmol)(参阅下文实施  
例2C)和在1%哌啶的2-丙醇(2 mL)溶液中过量的3-甲氧基-2-吡咯甲醛(66.3  
10 mg, 0.53 mmol)(参阅Bellamy等:*J. Chem. Research(S)*, 18-19 (1979); *J. Chem.  
Research (M)*, 0101-0116 (1979))的混合物在85℃加热3小时。加入热水(2  
mL), 冷却, 过滤结晶的产物, 用带水的2-丙醇洗涤和干燥(产率 0.136 g,  
85%)。

15

### 实施例 2:

#### A. 合成1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吲哚-2-酮

20



25

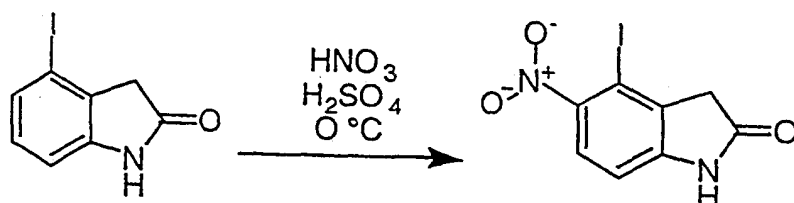
30

1,3-二氢-1-羟基-4-碘-2H-吲哚-2-酮(2.43 g, 9 mmol)(参阅下文)在无水  
二氯甲烷 (500 mL)中的悬浮液用磁力搅拌在氩气氛围下冷却到-25℃, 滴  
加(二乙氨基)三氟化硫 (DAST, 1.35 mL)(Aldrich)在无水二氯甲烷(40 mL)  
中的溶液, 滴加的速度控制在不使反应温度上升超过-25℃(大约15分钟)。  
在-25℃搅拌另外的30分钟后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(180 mL)使反应  
结束, 让反应物升到室温。将该混合物通过Celite®(Fisher Scientific)过滤  
及分层, 水层用二氯甲烷(2 X 300 mL)萃取, 二氯甲烷层用饱和的氯化钠  
水溶液(200 mL)洗涤、合并、干燥(硫酸镁)和浓缩。残余物在硅胶上使用  
乙酸乙酯-二氯甲烷(1:7, V/V)作溶剂快速层析纯化, 给出1,3-二氢-5-氟-4-

碘-2H-吲哚-2-酮(产率1.08 g, 43%)。

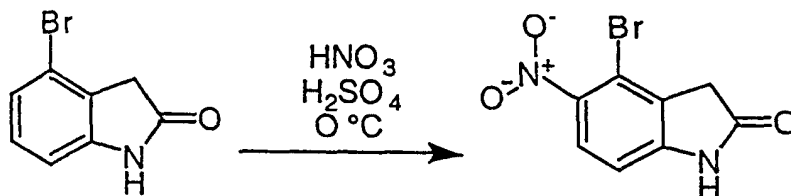
1,3-二氢-1-羟基-4-碘-2H-吲哚-2-酮是根据A.S. Kende等：“1-羟基氧吲哚的合成”，*Synth. Commun.*, 20(14): 2133-2138 (1990)的操作步骤制备的。

5 B. 1,3-二氢-4-碘-5-硝基-2H-吲哚-2-酮的合成



10 在-5°C搅拌下将浓硫酸(0.73 mL)和浓硝酸(0.14 mL)的混合物缓慢地加入到1,3-二氢-4-碘-2H-吲哚-2-酮(0.5 g, 1.93 mmol)(参阅上文T. Fukuyama和上文Kende)的浓硫酸(6 mL)溶液中，混合物再在-5°C搅拌15分钟，然后倾倒入冰中。放置1小时后，过滤收集固体并用水洗涤，在真空烘箱干燥给出1,3-二氢-4-碘-5-硝基-2H-吲哚-2-酮(产率 0.46 g, 78%)。

15 C. 4-溴-1,3-二氢-5-硝基-2H-吲哚-2-酮的合成

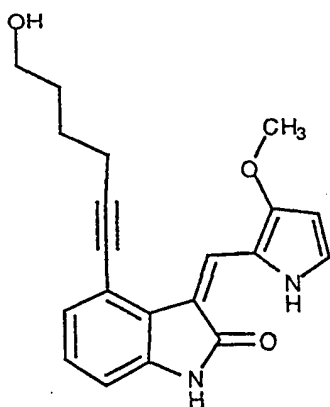


20 在-5°C搅拌下将浓硫酸(3.6 mL)和浓硝酸(0.7 mL)的混合物缓慢地加入到4-溴-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮(2 g, 9.48 mmol)(参阅下文)的浓硫酸(20 mL)溶液中，混合物再在-5°C搅拌1小时，然后倾倒入冰中。放置1小时后，过滤收集所形成的沉淀并用水洗涤，在真空烘箱干燥给出4-溴-1,3-二氢-5-硝基-2H-吲哚-2-酮(产率 2.33 g, 96%)。

25 4-溴-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮根据T. Kosuge等：“6-溴氧吲哚的合成和一些反应”，*Chem. Pharm. Bull.*, 33(4): 1414-1418 (1985)中的操作步骤制备。

**实施例 3:** (Z)-1,3-二氢-4-(6-羟基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(A)

5

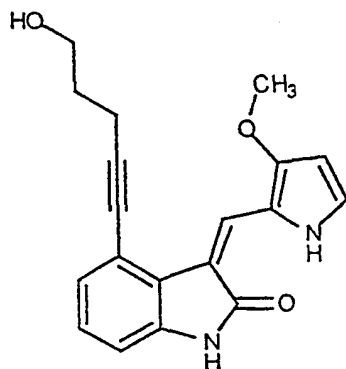


使用上述一般方法 D，以  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg) (Aldrich) 和  $\text{CuI}$  (7 mg) (Aldrich) 作催化剂，在溶剂 DMF (3 mL) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 mL) 中，将 5-己炔-1-醇 (56 mg, 0.57 mmol) (Aldrich) 与 (Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (110 mg, 0.38 mmol) (上文起始原料 1) 在  $70^\circ\text{C}$  偶联 14 小时，生成 (Z)-1,3-二氢-4-(6-羟基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮。

15

实施例 4: (Z)-1,3-二氢-4-(5-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (B)

20



25

使用上述方法 I，在氩气下 4-戊炔-1-醇 (40 mg, 0.57 mmol) (Aldrich) 溶于 3 mL DMF 和 2 mL 三乙胺中，往该溶液中加入三甲基氯硅烷 (0.13 mL, 1 mmol) (Aldrich)。反应在室温应搅拌 1 小时，这时加入 (Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1 H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (110 mg, 0.38 mmol) (上文起始原料 1)，将氩气通入该溶液鼓泡使溶液脱气 15 分钟。加入  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (15

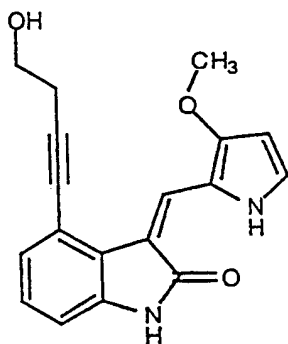
30

mg) (Aldrich)和CuI (7 mg) (Aldrich), 反应在70°C加热14小时。然后反应混合物倾倒入25 mL 1 N HCl中, 过滤黄色沉淀。产物通过快速柱层析纯化得到(Z)-1,3-二氢-4-(5-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮, 是黄色粉末(产率 55 mg, 45%)。

5

实施例 5: (Z)-1,3-二氢-4-(4-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (C)

10

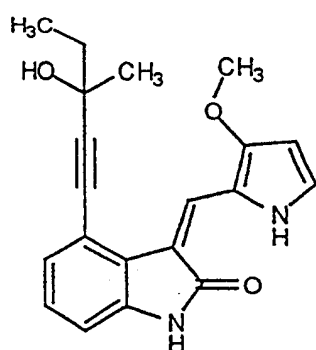


15 使用上述方法 I, 在氩气下3-丁炔-1-醇(40 mg, 0.57 mmol)(Aldrich)溶于3 mL DMF和2 mL三乙胺中, 往该溶液中加入三甲基氯硅烷(0.13 mL, 1 mmol)。反应在室温搅拌1小时, 这时加入(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(110 mg, 0.38 mmol)(上文起始原料1), 将氩气通入该溶液鼓泡使溶液脱气15分钟。加入 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13  
20 mg)(Aldrich)和CuI(7 mg)(Aldrich), 反应在70°C加热14小时。然后反应混合物倾倒入25 mL 1 N HCl中, 过滤黄色沉淀。产物通过快速柱层析纯化得到(Z)-1,3-二氢-4-(4-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮, 是黄色粉末(产率 35 mg, 30%)。

25 实施例 6: rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (D)

30

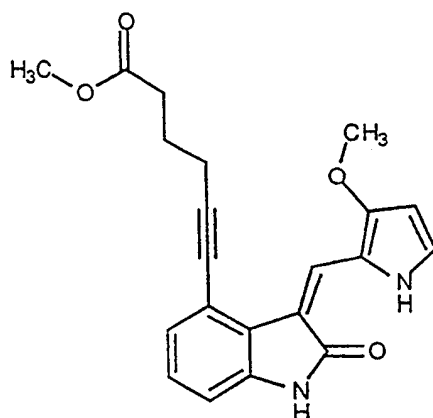
5



使用上述方法 D, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (25 mg)和 $\text{CuI}$ (12 mg)作催化剂, 在溶剂 DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 3-甲基-戊炔-3-醇(75 mg, 0.75 mmol)(Aldrich)与(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(上文起始原料1)(200 mg, 0.63 mmol)在 $70^\circ\text{C}$ 偶联17小时, 生成 rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (产率 66 mg, 31%)。

15 实施例 7: (Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-5-己炔酸甲酯(E)

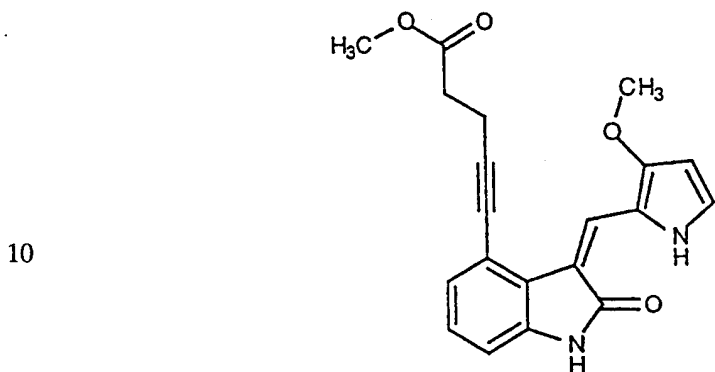
20



25 使用上述方法D, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (30 mg)和 $\text{CuI}$ (15 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(4 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (4 mL)中, 5-己炔酸甲酯(109 mg, 0.87 mmol)(参阅下文)与(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(179 mg, 0.62 mmol)(上文起始原料1)在 $70^\circ\text{C}$ 偶联15小时, 生成(Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-5-己炔酸甲酯  
30 (产率 78 mg, 35%)。

起始原料5-己炔酸甲酯是根据上述方法E由5-己炔酸和重氮甲烷反应来制备的。

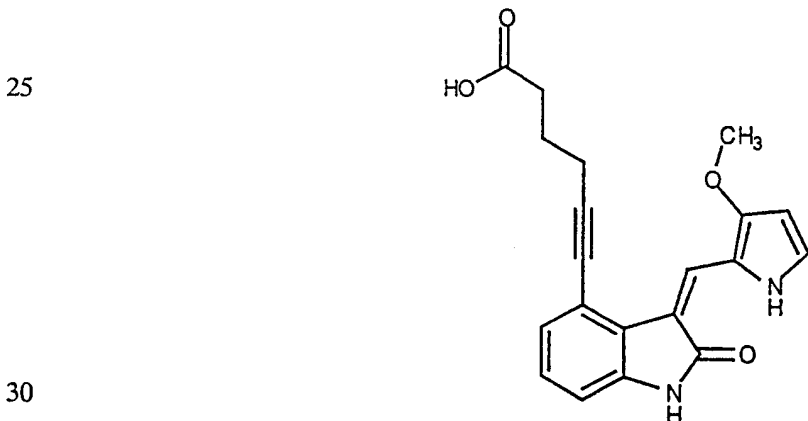
5 实施例 8: (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (F)



使用上述方法 D, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (30 mg)和CuI(15 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)中, 4-戊炔酸甲酯(163 mg, 1.45 mmol)(参阅  
15 下文)与(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1 H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(300 mg, 1.03 mmol)(上文起始原料1)在70°C偶联14小时, 生成(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1- H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(产率 120 mg, 33%)。

20 起始原料4-戊炔酸甲酯是根据上述方法E由4-戊炔酸和重氮甲烷反应来制备的。

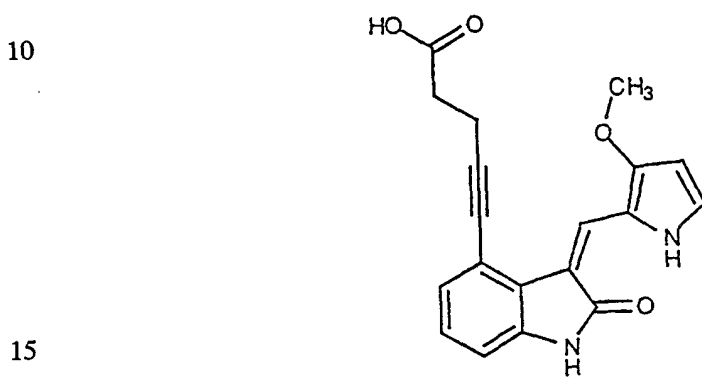
25 实施例 9: (Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酸 (G)





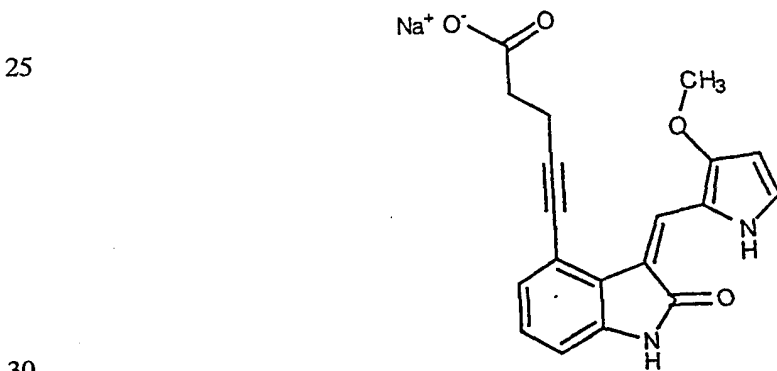
使用上述方法 F, (Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-5-己炔酸甲酯(40 mg, 0.11 mmol)(由上述实施例 7)使用LiOH·H<sub>2</sub>O(92 mg, 2.19 mmol)在THF(3 mL)和水(3 mL)中水解22小时, 生成(Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-5-己炔酸(产率 31 mg, 81%)。

实施例 10: (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸 (H)



使用上述方法 F, (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸甲酯(50 mg, 0.14 mmol) (由上述实施例8)使用LiOH·H<sub>2</sub>O(118 mg, 2.8 mmol)在THF(3 mL)和水(3 mL)中水解22小时(产率 40 mg, 85%)。

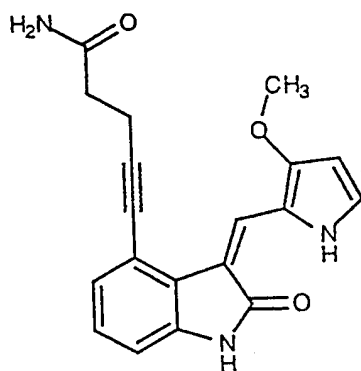
实施例 11: (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸钠盐 (I)



(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸(100 mg, 3 mmol)(由上述实施例 10)溶解在四氢呋喃(1 mL)中, 加入1 N氢氧化钠(3 mL), 所生成的产物(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸钠盐通过反相HPLC(乙腈-水, 超过15分钟)纯化。

**Example 12:** (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酰胺 (J)

10



15

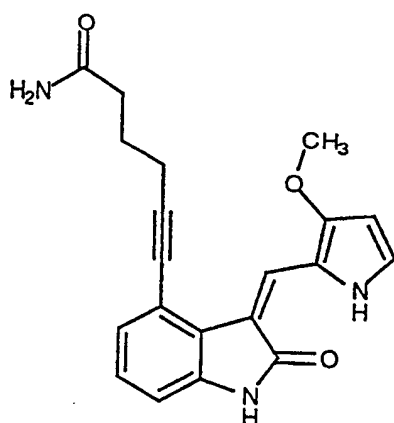
使用上述方法 C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (12 mg)和CuI (6 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(1 mL)和  $\text{Et}_3\text{N}$ (1 mL)中, 4-戊炔酰胺(49 mg, 0.5 mmol)(由4-戊炔酸根据上述方法G制备)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(上文起始原料2) (120 mg, 0.32 mmol)在70°C偶联22小时, 生成(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酰胺(产率 45 mg, 42%)。

25

**实施例 13:** (Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-5-己炔酰胺 (K)

30

5

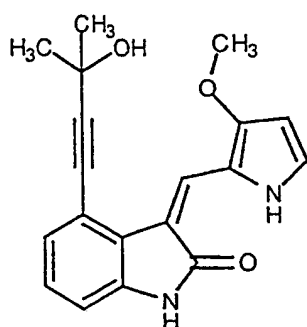


使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (12 mg)和CuI (6 mg)作催化剂, 在溶  
 10 剂DMF(1 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (1 mL)中, 5-己炔酰胺(46 mg, 0.4 mmol)(由5-己炔酸  
 通过上述方法G制备)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲  
 基]-2H-吡咯-2-酮(上文起始原料 2)(113 mg, 0.31 mmol)在70°C偶联22小  
 时, 生成(Z)-6-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡咯  
 -4-基]-5-己炔酰胺(产率 52 mg, 48%)。

15

**实施例 14:** (Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-  
 吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮 (L)

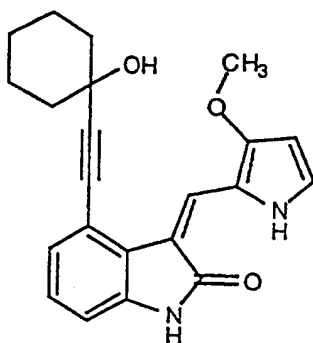
20



25 使用上述方法D, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (30 mg)和CuI(16 mg)作催化剂, 在溶  
 剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 3-甲基-1-丁炔-3-醇(150 mg, 1.78  
 mmol)(Aldrich)与(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-  
 吡咯-2-酮(101 mg, 0.32 mmol)(上文起始原料1)在70°C偶联18小时, 生成  
 (Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲  
 30 基]-2H-吡咯-2-酮(产率 43 mg, 38%)。

实施例 15: (Z)-1,3-二氢-4-[(1-羟基环己基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (M)

5



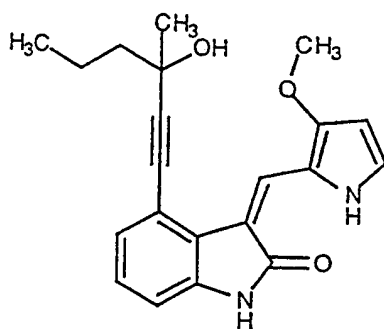
10

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (20 mg)和CuI (10 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(2 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (2 mL)中, 1-乙炔基-1-环己醇(60 mg, 0.48 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(146 mg, 0.4 mmol)(上文起始原料2)在70°C偶联15小时, 生成(Z)-1,3-二氢-4-[(1-羟基环己基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 94 mg, 65%)。

15

实施例 16: rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (N)

20



25

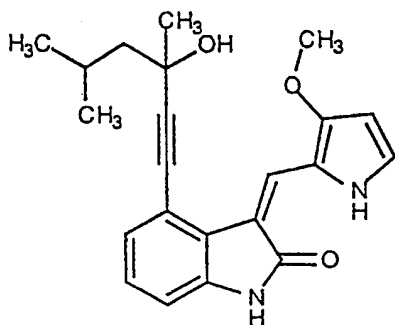
使用上述方法D, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (46 mg)和CuI(22 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 3-甲基-1-己炔-3-醇(98 mg, 0.87 mmol)(Aldrich)与(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(上文起始原料1)(127 mg, 0.4 mmol)在70°C偶联22小时, 生成rac-

30

(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-3-甲基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 92 mg, 66%)。

5 实施例 17: rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3,5-二甲基-3-羟基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (O)

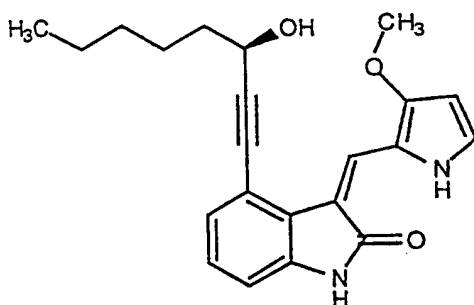
10



使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 mg)和CuI (10 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(2 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (2 mL)中, 3,5-二甲基-1-己炔-3-醇(61 mg, 0.48 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(上文起始原料 2)(146 mg, 0.4 mmol)在70°C偶联15小时, 生成 rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3,5-二甲基-3-羟基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 87 mg, 60%)。

20 实施例 18: (R)-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(P)

25



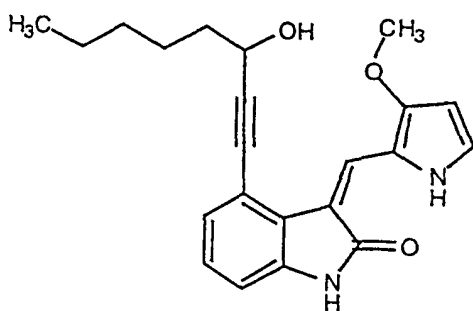
30 使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (20 mg)和CuI (10 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(2 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (2 mL)中, (R)-(+)-1-辛炔-3-醇(61 mg, 0.48

mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(146 mg, 0.4 mmol)(上文起始原料2)在70℃偶联15小时, 生成(R)-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (产率 91 mg, 62%)。

5

**实施例 19:** *rac*-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (Q)

10



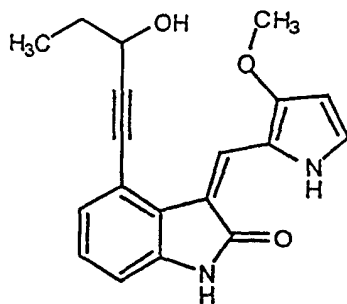
15

使用上述方法 C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 mg)和CuI (10 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(2 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (2 mL)中, *rac*-1-辛炔-3-醇(61 mg, 0.48 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(146 mg, 0.4 mmol)(上文起始原料 2)在70℃偶联15小时, 生成*rac*-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 88 mg, 60%)。

20

**实施例 20:** *rac*-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (R)

25



30

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 mg)和CuI (10 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(2 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (2 mL)中, 1-戊炔-3-醇(40 mg, 0.48 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(146 mg, 0.4 mmol)(上文起始原料2)在70°C偶联15小时, 生成rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率78 mg, 60%)。

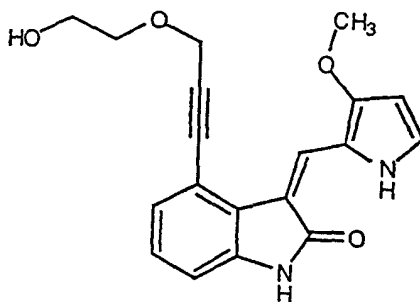
#### 实施例 21: 3-(2-羟基乙氧基)-1-丙炔

在4小时期间将金属钠(2.3 g, 0.1 mol)加入60 mL乙二醇中, 然后在2.5小时期间滴加快丙基溴(80%甲苯溶液, 11.1mL, 0.1 mol)(Aldrich), 同时维持反应温度在30~40°C。滴加完毕反应混合物在70~80°C加热1.5小时。然后冷却反应混合物, 加入50 mL水和40mL乙醚分相, 水层用乙醚萃取(4x15 mL), 合并有机萃取物用硫酸镁干燥, 在真空下浓缩生成3-(2-羟基乙氧基)-1-丙炔。

15

实施例 22: (Z)-1,3-二氢-4-[3-(2-羟基乙氧基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (S)

20



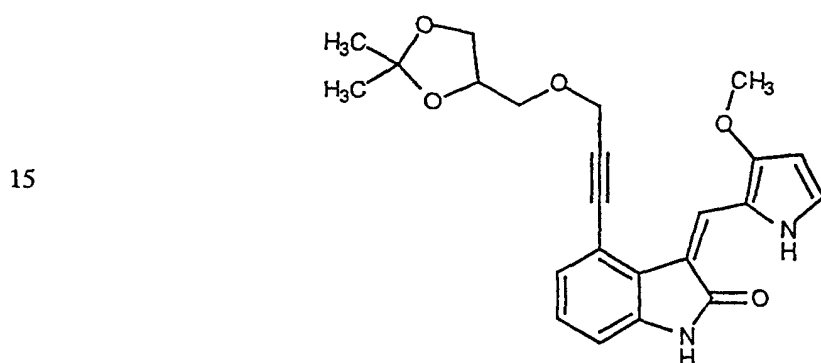
使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 mg)和CuI(10 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(2 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (2 mL)中, 3-(2-羟基乙氧基)-1-丙炔(53 mg, 0.53 mmol)(由上文实施例21)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(150 mg, 0.41 mmol)(上文起始原料2)在70°C偶联18小时, 生成 (Z)-1,3-二氢-4-[3-(2-羟基乙氧基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率68 mg, 49%)。

30

**实施例 23:** rac-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]-1-丙炔

将氢化钠(1.32 g, 55 mmol)加入2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇(Aldrich)的THF (60 mL)溶液中, 所生成的混合物加热回流90分钟, 然后冷却到0°C。相继加入四丁基碘化铵(370 mg)和炔丙基溴(80%甲苯溶液, 6.22 mL, 50 mmol)(Aldrich)。在室温搅拌150分钟后加入20 mL水, 真空蒸发THF, 水层用乙醚萃取(4x50 mL), 合并有机相用硫酸镁干燥和真空浓缩生成rac-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]-1-丙炔。

10 **实施例 24:** rac-(Z)-4-[3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]-1-丙炔基]-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (T)



使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 mg)和CuI (10 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(2 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (2 mL)中, 3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]-1-丙炔(90 mg, 0.53 mmol)(由上文实施例23)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(上文起始原料2)(150 mg, 0.41 mmol)在70°C偶联18小时, 生成rac(Z)-4-[3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]-1-丙炔基]-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 97 mg, 58%)。

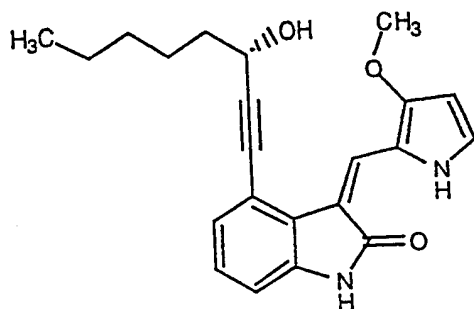
25

**实施例 25:** (S)-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (U)

30



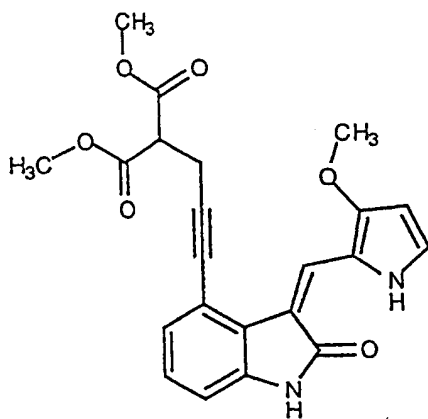
5



使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 mg)和CuI (10 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(2 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (2 mL)中, (S)-(-)-1-辛炔-3-醇(61 mg, 0.53 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(150 mg, 0.41 mmol)(上文起始原料2)在70°C偶联18小时, 生成(S)-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(产率 101 mg, 68%)。

15 实施例 26: (Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡咯-4-基]-2-丙炔基]丙二酸二甲酯 (V)

20

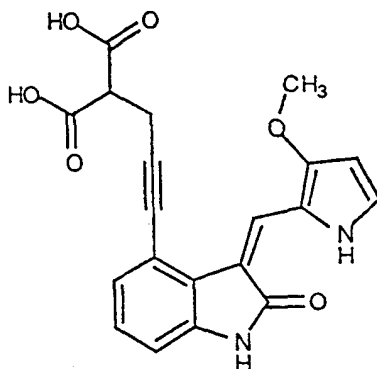


25 使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 mg)和CuI(10 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(2 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (2 mL)中, 炔丙基丙二酸二甲酯(83 mg, 0.49 mmol)(Fluka)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(150 mg, 0.41 mmol)(上文起始原料 2)在70°C偶联18小时, 生成(Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡咯-4-基]-2-丙炔基]丙二酸二甲酯(产率 82 mg, 49%)。

30

实施例 27: (Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-2-丙炔基]丙二酸 (W)

5

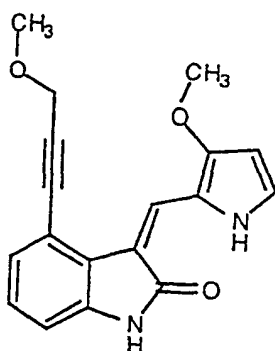


10

使用上述方法F, (Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-2-丙炔基]丙二酸二甲酯(68 mg, 0.16 mmol)(由上述实施例26)在室温由LiOH·H<sub>2</sub>O(140mg, 3.32 mmol)在THF(1mL)和水(1mL)中水解  
15 20小时, 生成(Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-2-丙炔基]丙二酸(产率 49 mg, 82%)。

实施例 28: (Z)-1,3-二氢-4-(3-甲氧基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (X)

20



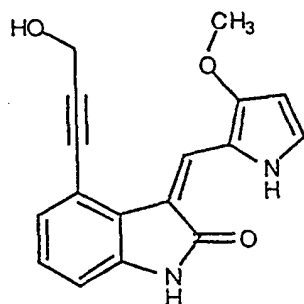
25

使用上述方法C, 以( $\text{Ph}_3\text{P}$ )<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(20 mg)和CuI(10 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(2 mL)和Et<sub>3</sub>N(2 mL)中, 甲基炔丙基醚(34 mg, 0.49 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(150  
30 mg, 0.41 mmol)(上文起始原料2)在70°C偶联18小时, 生成(Z)-1,3-二氢-4-(3-

甲氧基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率 69 mg, 55%)。

5 实施例 29: (Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (Y)

10



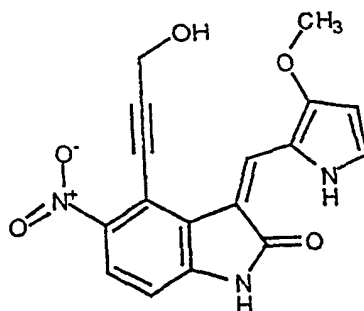
15

使用上述方法 D, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (12.8 mg)和CuI(3 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 炔丙基醇(43.9 mg, 0.78 mmol)(Aldrich)与(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(100 mg, 0.31 mmol)(上文起始原料1)在85°C偶联18小时, 生成(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率 42 mg, 46%)。

20

实施例 30: (Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (Z)

25



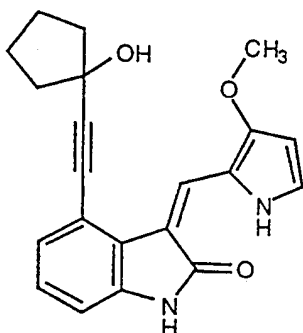
30

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (27.4 mg)和CuI(7.4 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 炔丙基醇(0.11 g, 1.95 mmol)(Aldrich)与

(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吲哚-2-酮(0.32 g, 0.78 mmol)(上述起始原料2)在85℃偶联18小时, 生成(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吲哚-2-酮(产率 0.12 g, 46%)。

5

**实施例 31:** (Z)-1,3-二氢-4-[(1-羟基环戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (AA)

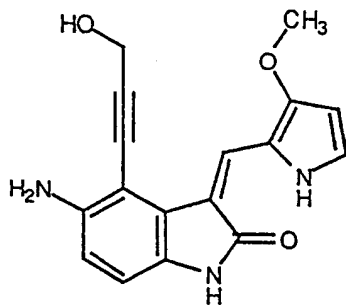


10

使用上述方法D, 以DPPFPdCl<sub>2</sub>(12.6 mg)和CuI(3 mg)作催化剂, 在溶剂DMF (3mL)和Et<sub>3</sub>N(3mL)中, 1-乙炔基-环戊醇(86.3 mg, 0.78 mmol)(Aldrich)与(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(0.1 g, 0.31 mmol)(上述起始原料1)在85℃偶联2天, 生成(Z)-1,3-二氢-4-[(1-羟基环戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 43 mg, 40%)。

20

**实施例 32:** (Z)-5-氨基-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(BB)

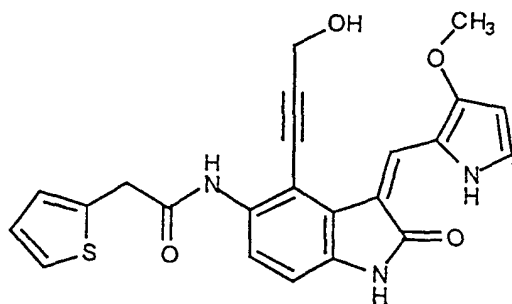


25

30

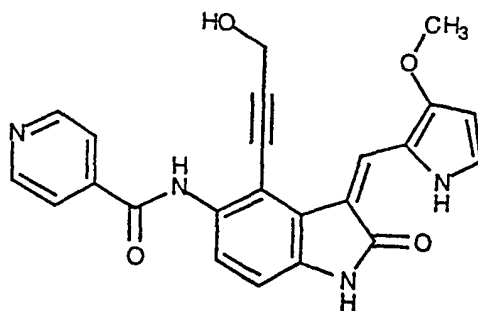
使用上述方法L, (Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(63 mg, 0.19 mmol) (由上述实施例30)被锌(0.11 g, 1.67 mmol)和氯化铵(22.4 mg, 0.42 mmol)还原, 在10%水的甲醇(10 mL)液中加热回流2小时, 给出(Z)-5-氨基-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1 H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率18 mg, 40%)。

实施例33: (Z)-N-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-4-(3-羟基-1-丙炔基)-1H-吡啶-5-基]-2-噻吩乙酰胺 (CC)



使用上述方法M, (Z)-5-氨基-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(20 mg, 0.065 mmol)(由上述实施例32)由2-噻吩乙酰胺 (21 mg, 0.13 mmol)(Aldrich)在THF (2 mL)中室温酰化2小时, 给出(Z)-N-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-4-(3-羟基-1-丙炔基)-1H-吡啶-5-基]-2-噻吩乙酰胺(产率18.2 mg, 65%)。

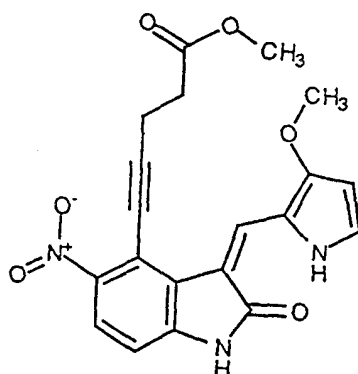
实施例 34: (Z)-N-[2,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-5-基]-4-吡啶甲酰胺 (DD)



使用上述方法M, (Z)-5-氨基-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(20 mg, 0.065 mmol)(由上述实施例32)由异烟酰氯(23 mg, 0.13mmol)(Aldrich)在THF(2mL)中在室温酰化10  
5 天, 给出(Z)-N-[2,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-5-基]-4-吡啶甲酰胺(产率10 mg, 37%)。

实施例 35: (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (EE)

10



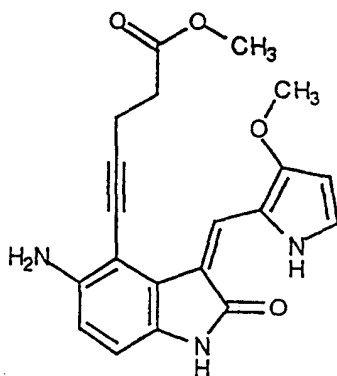
15

使用上述方法D, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (28.8mg)和CuI(7.8mg)作催化剂, 在溶剂DMF(8mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (8mL)中, 4-戊炔酸甲酯与(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲  
20 氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(上文起始原料1)(0.3g, 0.82mmol)在85°C偶联18小时, 生成(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(产率 0.23 g, 72%)。

25 实施例 36: (Z)-5-[5-氨基-2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (FF)

30

5

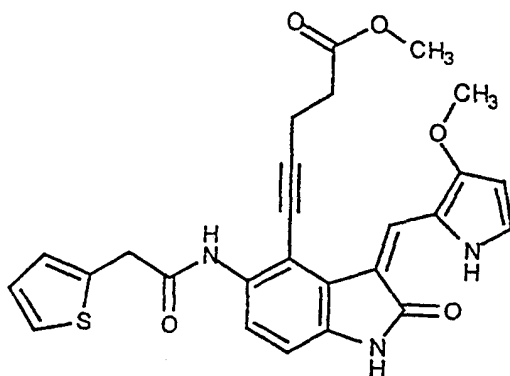


使用上述方法L, (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2-氧-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸甲酯(0.22 g, 0.57 mmol)(由上述实施例10 35)用锌(0.33 g, 5.1 mmol)和氯化铵(67.1 mg, 1.25 mmol)还原, 在含10%水的甲醇(20 mL)中加热回流4小时, 给出(Z)-5-[5-氨基-2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (产率0.1 g, 48%)。

15

实施例 37: (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-5-[(2-噻吩乙酰基)氨基]-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (GG)

20



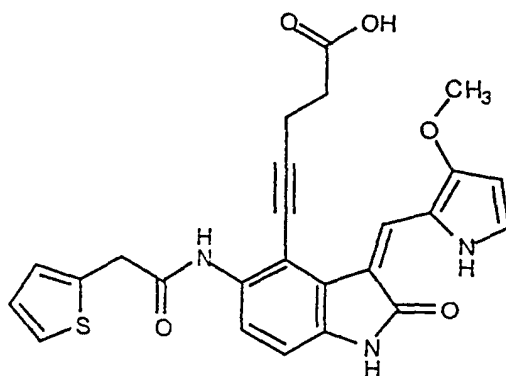
25

使用上述方法M, (Z)-5-[5-氨基-2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1 H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸甲酯(82.7 mg, 0.23 mmol)(由上述实施例36)由2-噻吩乙酰氯(72.7 mg, 0.45 mmol) (Aldrich)在THF(8mL)中室温酰化18小时, 给出(Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-5-[(2-噻吩乙酰基)氨基]-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸甲酯(产率90 mg, 65%)。30

实施例 38: (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-5-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸 (HH)

5

10



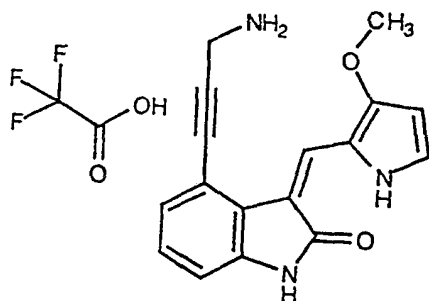
15

使用上述方法F, (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-5-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸甲酯(由实施例37)(70 mg, 0.14 mmol)用LiOH·H<sub>2</sub>O(21mg, 0.50mmol)在THF-水混合物(5 mL, V/V 2:1)中室温水解3天, 给出 (Z)-5-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-5-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸(产率 56 mg, 82%)。

20

实施例 39: (Z)-4-(3-氨基-1-丙炔基)-1,3-二氢-3-(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮三氟乙酸盐 (II)

25



使用上述方法D, 以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(11mg)和CuI(3mg)作催化剂, 在溶剂 DMF(2 mL)和Et<sub>3</sub>N(3 mL)中, 炔丙基胺(34.5 mg, 0.63 mmol)(Aldrich)与(Z)-

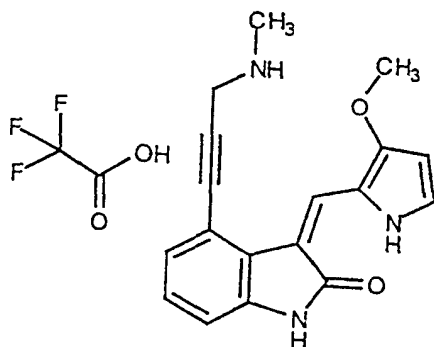


4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(0.1 g, 0.31 mmol)(上文起始原料1)在80°C偶联20小时, 在反相层析纯化后给出(Z)-4-(3-氨基-1-丙炔基)-1,3-二氢-3-(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮三氟乙酸盐(产率14 mg, 15%)。

5

**实施例 40:** (Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吲哚-2-酮三氟乙酸盐 (JJ)

10



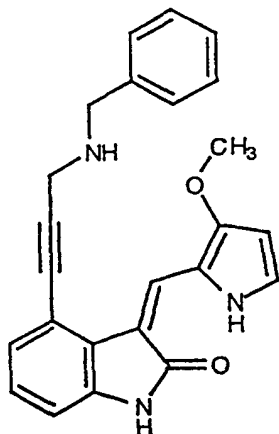
15

使用上述方法D, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (18 mg)和 $\text{CuI}$ (3 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, N-甲基炔丙基胺(43.5 mg, 0.63 mmol)(Aldrich)与(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(上文起始原料1)(0.1 g, 0.31 mmol) 在80°C偶联3天, 在反相层析纯化后给出(Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吲哚-2-酮三氟乙酸盐(产率15 mg, 15%)

20

**实施例 41:** (Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[3-(N-苯基甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吲哚-2-酮 (KK)

25

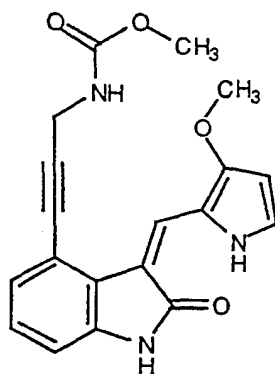


30

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (11mg)和CuI(3mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, N-苄基-3-炔丙基胺(45 mg, 0.3 mmol)(根据B. Henke等: *J. Org. Chem.* 57: 7056-7066(1992)制备)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(0.11 g, 0.3 mmol)(上文起始原料2)在80°C偶联6小时, 给出(Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[3-(N-苄基甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(产率 78 mg, 68%)。

10 实施例 42: (Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯 (LL)

15



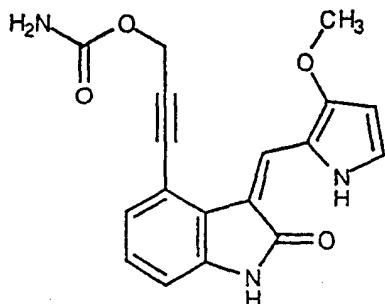
20 使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (11mg)和CuI(3mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 2-丙炔基氨基甲酸甲酯(71.3 mg, 0.63 mmol)(参阅下文)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(110 mg, 0.3 mmol)(上文起始原料2)在80°C偶联6小时, 给出(Z)-[3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯(产率 25 mg, 23%)。

25 2-丙炔基氨基甲酸甲酯是通过炔丙基胺和氯甲酸甲酯在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液中反应来制备的。

30 实施例43: (Z)-3-(2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基)-2-丙炔基氨基甲酸酯 (MM)

30

5



10

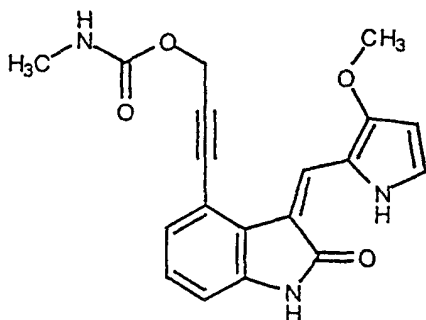
使用上述方法C，以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (11mg)和CuI(3mg)作催化剂，在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中，氨基甲酸炔丙基酯(62.4 mg, 0.63 mmol) (参阅下文)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(110 mg, 0.3 mmol)(上文起始原料2)在80°C偶联6小时，给出(Z)-3-(2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1 H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡咯-4-基)-2-丙炔基氨基甲酸酯(产率 43 mg, 43%)。

15

起始原料氨基甲酸炔丙基酯是通过炔丙基醇和氰酸钠室温在三氟乙酸和乙醚中反应18小时来制备的。

**实施例 44:** (Z)-N-甲基氨基甲酸3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡咯-4-基]-2-丙炔基酯 (NN)

20



25

使用上述方法C，以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (11 mg)和CuI(3 mg)作催化剂，在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中，N-甲基氨基甲酸炔丙基酯(71.3 mg, 0.63 mmol)(参阅下文)与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(110 mg, 0.3 mmol) (上文起始原料2)在80°C偶联6小时，给出(Z)-N-甲基氨基甲酸3-[2,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-

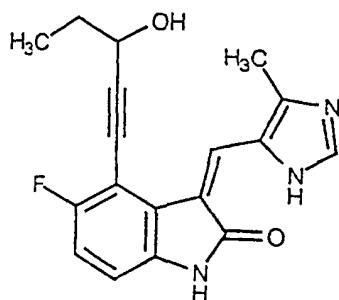
30

1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯(产率 32 mg, 29%)。

起始原料N-甲基氨基甲酸炔丙基酯是通过炔丙基醇和异氰酸甲酯室温在三氟乙酸和乙醚中反应18小时来制备的。

5 实施例 45: rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (OO)

10

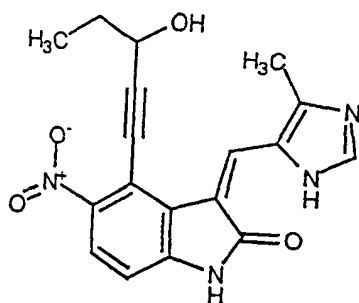


15 使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (9.5mg)和CuI(2.6mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 1-戊炔-3-醇(28.5 mg, 0.34 mmol) (Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(50 mg, 0.135 mmol)(上文起始原料3)在80°C偶联6小时, 给出 rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮。(产率 17 mg, 39%)。

20

实施例 46: rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (PP)

25



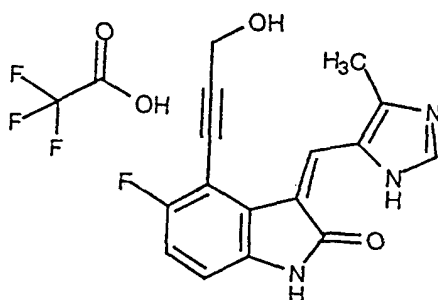
30 使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (17.5 mg)和CuI(4.8 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 1-戊炔-3-醇(52.6 mg, 0.63 mmol)(Aldrich)

与(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(100 mg, 0.25 mmol)(上文起始原料4)在80°C偶联6小时, 给出rac-(Z)-1,3-二氢-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(产率 12mg, 14%)。

5

**实施例 47:** (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟乙酸盐 (QQ)

10



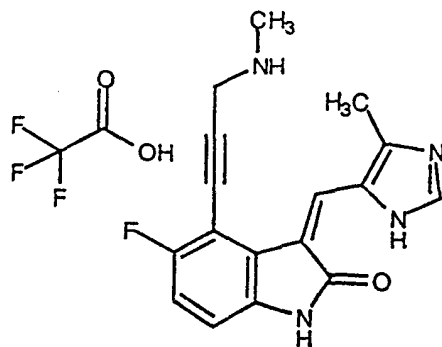
15

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (19mg)和CuI(5.2mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 炔丙基醇(38 mg, 0.68 mmol)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(100 mg, 0.27 mmol)(上文起始原料3)在80°C偶联1天, 在反相层析纯化后给出(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丙炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮, 三氟乙酸盐(产率 37 mg, 46%)。

20

**实施例 48:** (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (RR)

25



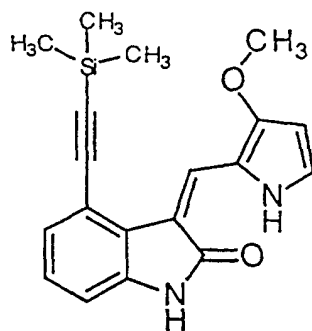
30

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (15.6 mg)和 $\text{CuI}$ (3mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, N-甲基炔丙基胺(23.3 mg, 0.34 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(50 mg, 0.135 mmol)(上文起始原料3)在80°C偶联8小时, 给出(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 17mg, 41%).

实施例 49: (Z)-1,3-二氢-4-乙炔基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (SS)

10 步骤1: (Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-(2-三甲基甲硅烷基-乙炔基)-2H-吲哚-2-酮

15



20

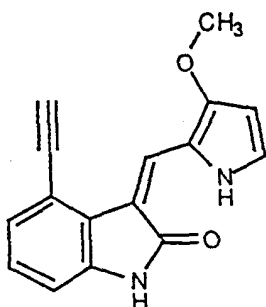
使用上述方法D, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (0.23g)和 $\text{CuI}$ (61mg)作催化剂, 在溶剂DMF(15 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (15 mL)中, 三甲基甲硅烷基乙炔(0.94 g, 9.63 mmol)(Aldrich)与(Z)-4-溴-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(2.05 g, 6.42 mmol)(上文起始原料1)在80°C偶联2天, 给出(Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-(2-三甲基甲硅烷基-乙炔基)-2H-吲哚-2-酮(产率 1.3 g, 60%).

25

步骤2: (Z)-1,3-二氢-4-乙炔基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (SS)

30

5

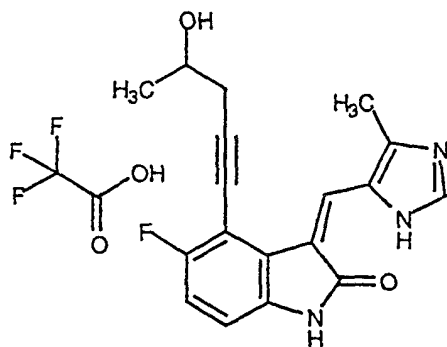


使用上述方法K, (Z)-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-(2-三甲基甲硅烷基-乙炔基)-2H-吲哚-2-酮(1.3 g, 3.86mmol)(由上述步骤1)的  
 10 EtOH(80 mL)溶液在室温用溶在乙醇(5 mL)和水(15 mL)中的AgNO<sub>3</sub>(1.46 g, 8.59 mmol)处理1小时, 接着由溶在水(10 mL)中的KCN (2.71 g, 41.6 mmol)处理, 给出(Z)-1,3-二氢-4-乙炔基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率1.02 g, 100%)。

15

实施例 50: rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮三氟乙酸盐(TT)

20

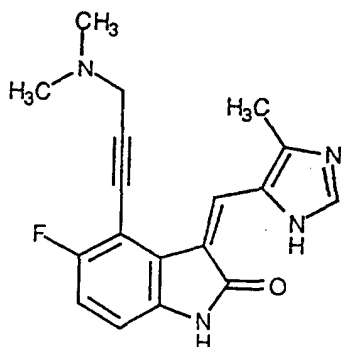


使用上述方法C, 以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(9.5mg)和CuI(3mg)作催化剂, 在溶剂  
 25 DMF(3mL)和Et<sub>3</sub>N(3mL)中, 1-戊炔-4-醇(28.5 mg, 0.34 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(上文起始原料3)(50 mg, 0.135 mmol) 在80°C偶联8小时, 在反相层析纯化后给出(产率 26 mg, 59%)。

30

**实施例 51:** (Z)-1,3-二氢-4-[3-(N,N-二甲基氨基)-1-丙炔基]-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (UU)

5

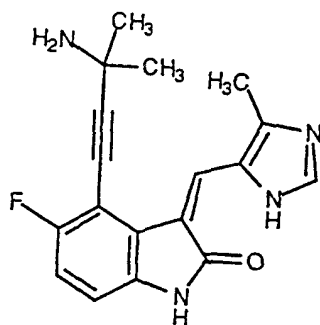


10 使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (23.5 mg)和 $\text{CuI}$ (4 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, N,N-二甲基炔丙基胺(42.2 mg, 0.51 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(75 mg, 0.203 mmol)(上文起始原料3)在 $80^\circ\text{C}$ 偶联6小时, 给出

15 (Z)-1,3-二氢-4-[3-(N,N-二甲基氨基)-1-丙炔基]-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 40 mg, 61%)。

**实施例 52:** (Z)-4-[3-氨基-3-甲基-1-丁炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (VV)

20



25

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (23.5 mg)和 $\text{CuI}$ (4 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 3-氨基-3-甲基-1-丁炔(42.2 mg, 0.51 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(上文起始原料3)(75 mg, 0.203 mmol)在 $80^\circ\text{C}$ 偶联18小时, 给

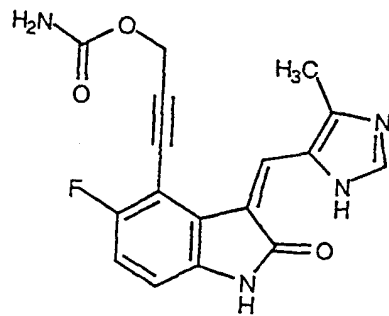
30 出(Z)-4-[3-氨基-3-甲基-1-丁炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)



亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率44 mg, 67%)。

**实施例 53:** (Z)-氨基甲酸3-[2,3-二氢-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-5-氟-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯 (WW)

5



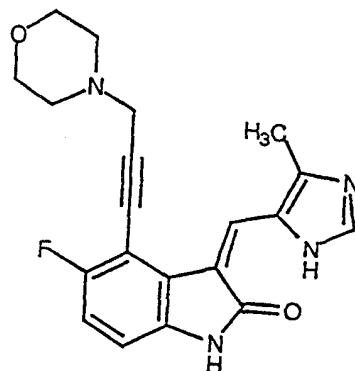
10

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (23.5 mg)和 $\text{CuI}$  (4 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 氨基甲酸炔丙基酯(50.3 mg, 0.51 mmol)(参阅上文实施例43)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(上文起始原料3)(75 mg, 0.203 mmol)在80°C偶联1天, 给出(Z)-氨基甲酸3-[2,3-二氢-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-5-氟-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯(产率 10 mg, 15%)。

15

**实施例54:** (Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-4-[3-(4-吗啉基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (XX)

20



25

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (23.5 mg)和 $\text{CuI}$  (4 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 3-(4-吗啉基)-1-丙炔(63.6 mg, 0.51 mmol)(根据H. Kano等: *J. Med. Chem.* 10:411-418 (1967)制备)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-

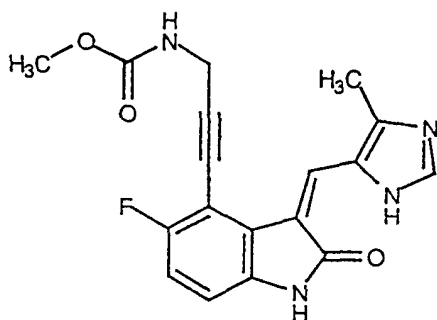
30

碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(上文起始原料3)(75 mg, 0.203 mmol)在80°C偶联18小时, 给出(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-4-[3-(4-吗啉基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(产率 40 mg, 54%)。

5

实施例 55: (Z)-[3-[2,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯 (YY)

10

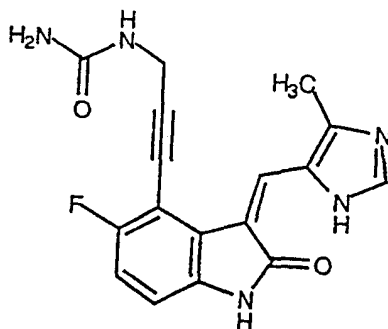


15 使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (23.5 mg)(Aldrich)和CuI(4 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 2-丙炔基氨基甲酸甲酯(57.5 mg, 0.51mmol)(参阅上文实施例42)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(上文起始原料3)(75 mg, 0.203 mmol)在80°C偶联18小时, 给出(Z)-[3-[2,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯(产率 15 mg, 21%)。

20

实施例 56: (Z)-[3-[5-氟-2,3-二氢-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]脲 (ZZ)

25

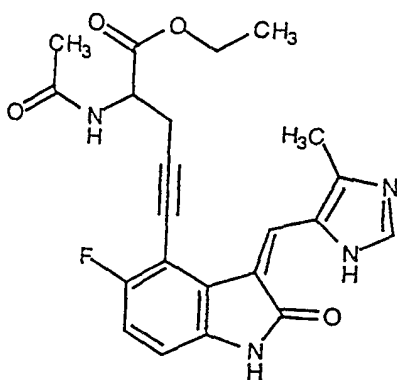


30

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (23.5 mg)和 $\text{CuI}$ (4 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 2-丙炔基脲(50 mg, 0.51 mmol)(参阅下文)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(上文起始原料3)(75 mg, 0.203 mmol)在80°C偶联18小时, 给出(Z)-(3-[5-氟-2,3-二氢-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基)脲(产率11 mg, 16%)。

起始原料2-丙炔基脲是通过炔丙基胺(Aldrich)与氰酸钠在浓盐酸-水混合物(3:2)中室温反应30分钟来制备的。

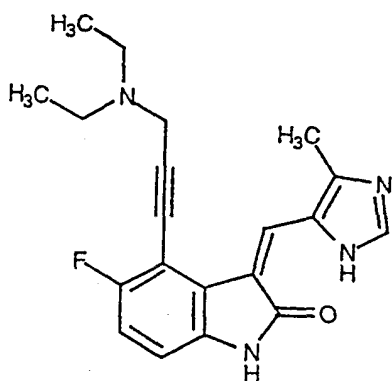
10 实施例 57: rac-(Z)-2-(乙酰氨基)-5-[5-氟-2,3,二氢-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸乙酯(AAA)



15  
20 使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (23.5 mg)和 $\text{CuI}$ (4 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 2-(乙酰基氨基)-4-戊炔酸乙酯(92.6 mg, 0.51 mmol)(Bachem)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(上文起始原料3)(75 mg, 0.203 mmol)在80°C偶联5小时, 给出rac-(Z)-2-(乙酰氨基)-5-[5-氟-2,3,二氢-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸乙酯(产率 70 mg, 81%)。

25 实施例 58: (Z)-4-[3-(N,N-二乙氨基)-1-丙炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (BBB)

5

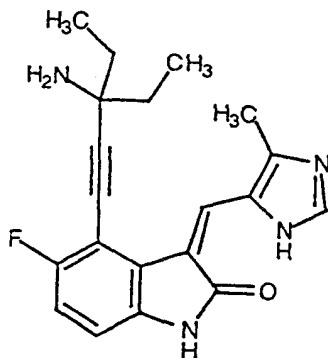


使用上述方法C，以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 mg)和 $\text{CuI}$ (3 mg)作催化剂，在溶剂  
 10 DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中，N,N-二乙基炔丙基胺(38 mg, 0.34  
 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-  
 2H-吲哚-2-酮(上文起始原料3)(50 mg, 0.135 mmol)在 $80^\circ\text{C}$ 偶联18小时，给  
 出(Z)-4-[3-(N,N-二乙氨基)-1-丙炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-  
 基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率20 mg, 42%)。

15

实施例 59: (Z)-4-[3-氨基-3-乙基-1-戊炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-  
 1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (CCC)

20



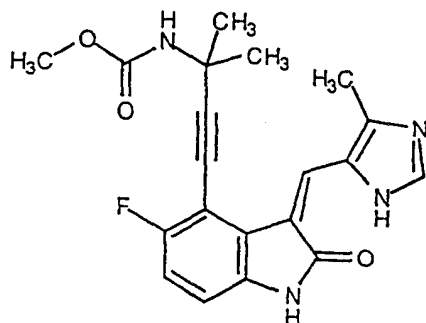
25

使用上述方法C，以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 mg)和 $\text{CuI}$ (3 mg)作催化剂，在溶剂  
 DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中，3-氨基-3-乙基-1-戊炔(37.6 mg, 0.34 mmol)  
 (Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲  
 哚-2-酮(上文起始原料3)(50 mg, 0.135 mmol)在 $80^\circ\text{C}$ 偶联6小时，给出(Z)-4-  
 [3-氨基-3-乙基-1-戊炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-  
 2H-吲哚-2-酮(产率 45 mg, 95%)。

30

实施例 60: (Z)-[3-[2,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-1,1-二甲基-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯 (DDD)

5



10

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 mg)和 $\text{CuI}$ (3 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, (1,1-二甲基-2-丙炔基)-氨基甲酸甲酯(47.7 mg, 0.34 mmol)(参阅下文)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(上文起始原料3)(50 mg, 0.135 mmol)在 $80^\circ\text{C}$ 偶联5小时, 给出(Z)-[3-[2,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-1,1-二甲基-2-丙炔基]氨基甲酸甲酯(产率 40 mg, 77%)。

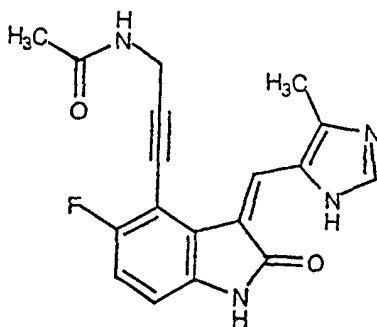
15

上述起始物(1,1-二甲基-2-丙炔基)-氨基甲酸甲酯是通过3-氨基-3-甲基-1-丁炔(Aldrich)和氯甲酸甲酯(Aldrich)在二氯甲烷和饱和的碳酸氢钠水溶液反应来制备的。

20

实施例 61: N-[3-(2,3-二氢-5-氟-3-[(5-甲基-3H-咪唑-4-基)-亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基)-丙-2-炔基]-乙酰胺 (EEE)

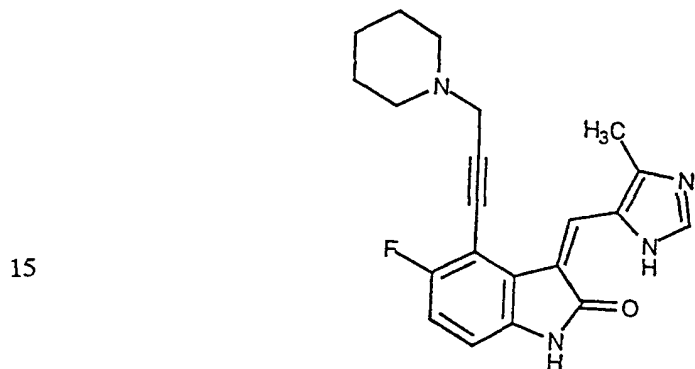
25



30

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 mg)和 $\text{CuI}$ (3 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, N-炔丙基乙酰胺(32.8 mg, 0.34 mmol)(通过炔丙基胺(Aldrich)与乙酰氯和三乙胺 $0^\circ\text{C}$ 在二氯甲烷中反应3小时来制备)与  
5 (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(上文起始原料3)(50 mg, 0.135 mmol)在 $80^\circ\text{C}$ 偶联5小时, 给出N-[3-(2,3-二氢-5-氟-3-[(5-甲基-3H-咪唑-4-基)-亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基)-丙-2-炔基]-乙酰胺(产率 35 mg, 77%)。

10 实施例 62: (Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-4-[3-(1-哌啶基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (FFF)



使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 mg)和 $\text{CuI}$ (3 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)中, 1-(2-丙炔基)-哌啶(41.3 mg, 0.34 mmol)(根据  
20 上文Kano等人的方法制备)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(上文起始原料3)(50 mg, 0.135 mmol)在 $80^\circ\text{C}$ 偶联5小时, 给出(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-4-[3-(1-哌啶基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(产率 15 mg, 31%)。

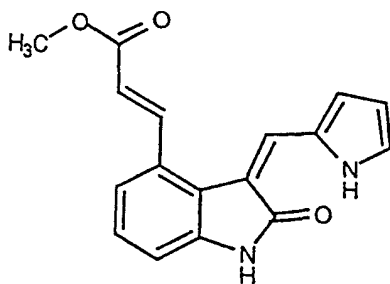
25 实施例 63: (Z)-4-碘-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮



1,3-二氢-4-碘-2H-吡啶-2-酮(404.1 mg, 1.56 mmol)(根据上文T. Fukuyama等人的方法制备)和吡咯-2-甲醛(163.2 mg, 1.72 mmol)(Aldrich)的混合物在丙醇(6.2 mL)中用2滴哌啶处理, 反应混合物加热回流24小时, 然后被冷却到23℃。这时, 过滤反应混合物, 固体用冷的蒸馏水洗涤数次, 5 然后空气干燥提供纯净的(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-吡啶-2-酮(产率 341.8 mg, 65%), 是黄色固体, 未经进一步纯化直接使用。

**实施例 64:** 3-[2,3-二氢-(Z)-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯 (GGG)

10

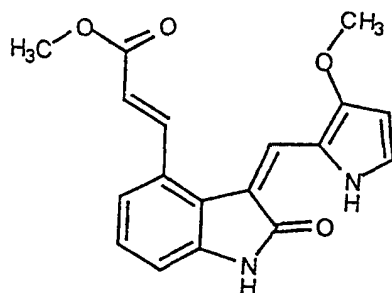


15

往搅拌的(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-吡啶-2-酮(由实施例 63) (500 mg, 1.49 mmol)的DMF(8 mL)和TEA(3mL)溶液中加入丙烯酸甲酯(0.26 mL, 2.98 mmol)(Aldrich)、三-邻甲苯基膦(361 mg, 1.19 mmol)(Aldrich)和Pd(OAc)<sub>2</sub> (67 mg, 0.30 mmol)(Aldrich)。将反应混合物在 20 压力管中85℃搅拌过夜。真空除去溶剂, 残余物通过硅胶层析纯化(Hex:EtOAc = 5:1)提供3-[2,3-二氢-(Z)-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吡啶-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯, 是黄色固体(产率 363 mg, 83%)。

**实施例 65:** 3-[2,3-二氢-(Z)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧- 25 1H-吡啶-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯 (HHH)

30

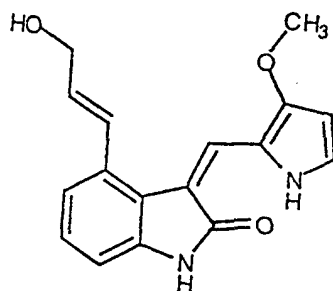


往搅拌的(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-吲哚-2-酮(545 mg, 1.49 mmol)(上文起始原料2)的DMF(8 mL)和TEA(3mL)溶液中加入丙烯酸甲酯(0.26 mL, 2.98 mmol)(Aldrich)、三-邻甲苯基膦(361 mg, 1.19 mmol)(Aldrich)和Pd(OAc)<sub>2</sub> (67 mg, 0.30 mmol)(Aldrich)。将反应混合物在压力管中85 °C搅拌过夜。真空除去溶剂, 残余物通过硅胶层析纯化(Hex:EtOAc = 5:1)提供3-[2,3-二氢-(Z)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯, 是黄色固体(产率 371 mg, 77%)。

#### 10 实施例 66: 3-羟基-1-丙烯基-硼酸

室温往搅拌的炔丙基醇(0.584 mL, 10 mmol)(Aldrich)的THF(3 mL)溶液中滴加儿茶酚硼烷(20 mL, 1.0 M的THF溶液, 20 mmol)(Aldrich)。在气体逸出停止后, 混合物加热回流5小时并冷却到室温。往冷却的反应混合物中加水(10 mL), 然后该混合物在20 °C搅拌2小时, 蒸发溶剂, 水层用乙醚(3 x 15 mL)洗。将水冻干, 所生成的3-羟基-1-丙烯基-硼酸未经进一步纯化直接使用。

#### 20 实施例 67: 1,3-二氢-4-(3-羟基-丙烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-吲哚-2-酮 (III)



25

往搅拌的(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(50 mg, 0.14mmol)(上文起始原料2)的二甲氧基乙烷(5mL)溶液中加入3-羟基-1-丙烯基-硼酸(由上述实施例66) (42 mg, 0.418 mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(39 mg, 0.034 mmol) (Aldrich)和2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.34 mL)。将反

30



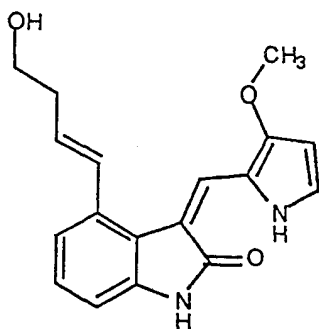
应混合物在压力管中85℃搅拌过夜。真空除去溶剂，残余物通过硅胶层析纯化(Hex:EtOAc = 5:1)提供1,3-二氢-4-(3-羟基-丙烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-吲哚-2-酮，是黄色固体(产率 22 mg, 53%)。

5 实施例 68: 4-羟基-1-丁烯基-硼酸

室温往搅拌的3-丁炔-1-醇(0.748 mL, 10 mmol) (Aldrich)的THF(3 mL)溶液中滴加儿茶酚硼烷(20 mL, 1.0 M的THF溶液, 20 mmol) (Aldrich)。在气体停止逸出后，混合物加热回流5小时并冷却到室温。往冷却的反应混  
10 合物中加水(10 mL)，然后该混合物在20℃搅拌2小时，蒸发溶剂，水层用乙醚(3 x 15 mL)洗。将水冻干，所生成的4-羟基-1-丁烯基-硼酸未经进一步纯化直接使用。

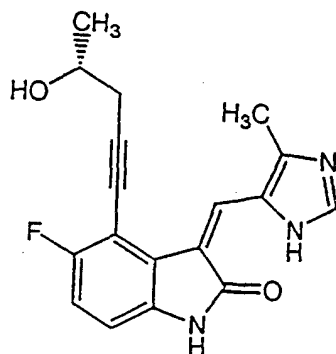
实施例 69: 1,3-二氢-4-(4-羟基-丁-1-烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-吲哚-2-酮 (JJJ)  
15

20



往搅拌的(Z)-1,3-二氢-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲  
25 哚-2-酮(50 mg, 0.14mmol)(上文起始原料2)的二甲氧基乙烷(5mL)溶液中加入4-羟基-1-丁烯基-硼酸(48 mg, 0.418 mmol)(由上述实施例68)、四(三苯基磷)钼(0)(39 mg, 0.034 mmol) (Aldrich)和2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.34 mL)。将反应混合物在压力管中85℃搅拌过夜。真空除去溶剂，残余物通过硅胶层析纯化(Hex:EtOAc= 5:1)提供1,3-二氢-4-(4-羟基-丁-1-烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-  
30 吡咯-2-基)亚甲基]-吲哚-2-酮，是黄色固体(产率 21 mg, 50%)。

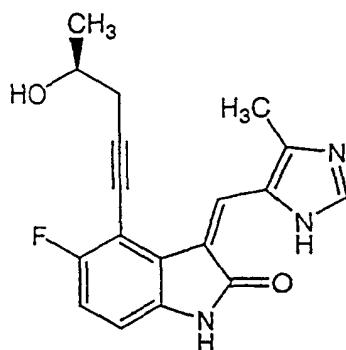
5 实施例 70: (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (KKK)



10

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (31 mg, 0.03mmol)和 $\text{CuI}$ (6 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)的混合物中, (R)-戊-4-炔-2-醇(68 mg, 0.82 mmol) (参阅下文实施例78)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(100 mg, 0.27 mmol)(上文起始原料3)在80°C偶联4  
15 小时。完成后浓缩反应混合物, 残余物在硅胶柱上层析, 用纯 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、然后用THF及最后用MeOH作淋洗溶剂, 生成的(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮用 $\text{Et}_2\text{O}$ 研磨, 然后从过热的EtOH中重结晶(产率 18mg, 20%)。

20 实施例 71: (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (LLL)



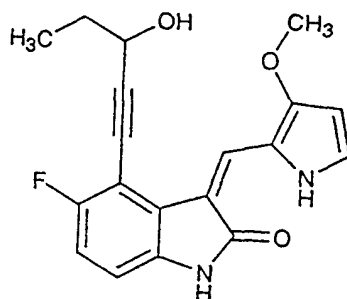
25

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (31 mg, 0.03mmol)和 $\text{CuI}$ (6 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)混合物中, (S)-戊-4-炔-2-醇(68 mg, 0.82  
30

mmol) (参阅下文实施例81)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(100 mg, 0.27 mmol)(上文起始原料3)在80℃偶联4小时。完成后浓缩反应混合物, 残余物在硅胶柱上层析, 用纯CH<sub>3</sub>CN、然后THF及最后MeOH作淋洗溶剂, 生成的(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮用Et<sub>2</sub>O研磨, 然后从过热的EtOH中重结晶(产率 57 mg, 65%)

**实施例 72:** rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (MMM)

10



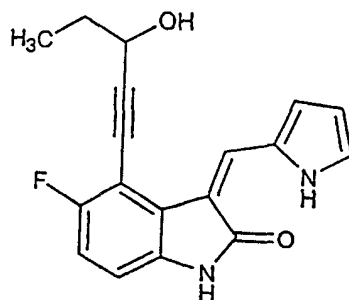
15

使用上述方法C, 以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(30 mg)和CuI(5 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5 mL)和Et<sub>3</sub>N(5 mL)中, 1-戊炔-3-醇(54.5 mg, 0.65 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(100 mg, 0.26 mmol) (上文起始原料6)在85℃偶联18小时, 生成rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率56 mg, 64%)。

20

**实施例 73:** rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (NNN)

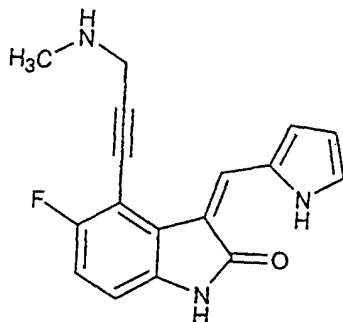
25



30

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (32 mg)和 $\text{CuI}$ (5.3 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)中, 1-戊炔-3-醇(58.9 mg, 0.7 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(100 mg, 0.28 mmol)(上文起始原料5)在85°C偶联10小时, 生成rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-戊炔基)-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 64 mg, 70%)。

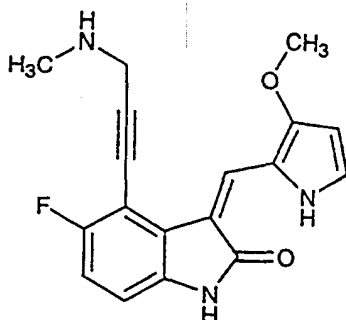
**实施例 74:** (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (OOO)



使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (32 mg)和 $\text{CuI}$ (5.3 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)中, N-甲基炔丙基胺(48.4 mg, 0.7 mmol)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(100 mg, 0.28 mmol)(上文起始原料5)在85°C偶联18小时, 生成(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 10 mg, 12%)。

**实施例 75:** (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (PPP)

5

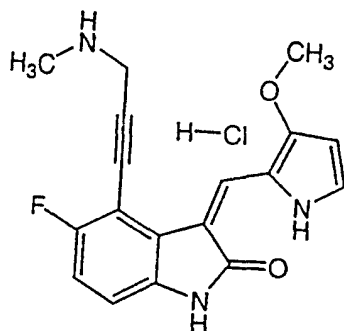


使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (32 mg)和 $\text{CuI}$ (5.3 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)中, N-甲基炔丙基胺(44.9 mg, 0.65 mmol)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮 (100 mg, 0.26 mmol) (上文起始原料6)在 $85^\circ\text{C}$ 偶联18小时, 生成(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮(产率10 mg, 12%)。

15

**实施例 76:** (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮盐酸盐(QQQ)

20

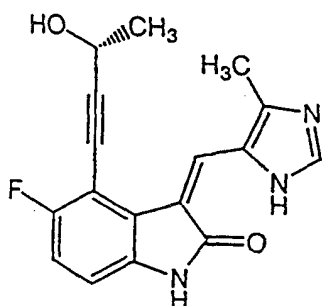


使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30.1 mg)和 $\text{CuI}$ (6.0 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)中, N-甲基炔丙基胺(45 mg, 0.66 mmol)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮 (100 mg, 0.26 mmol) (上文起始原料6)在 $80^\circ\text{C}$ 偶联5小时, 生成(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮盐酸盐(产率 30 mg, 32%)。向该游离碱的乙醇(2 mL)液加入在二噁烷(Aldrich)中的4N HCl(0.02 mL), 混合物蒸发至干给出盐酸盐。

30

实施例 77: (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-{3-羟基-1-丁炔基}-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (RRR)

5



10

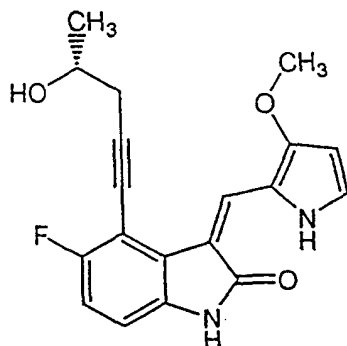
使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30 mg, 0.03mmol)和 $\text{CuI}$ (2 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)的混合物中, (R)-丁-3-炔-2-醇(189 mg, 2.71 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(100 mg, 0.27 mmol)(上文起始原料3)在 $80^\circ\text{C}$ 偶联4小时。偶联完成后, 反应混合物用 $\text{EtOAc}$ 稀释并用水萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩, 在用0-10%MeOH在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的梯度进行硅胶柱层析, 以及用 $\text{Et}_2\text{O}$ 研磨后得到(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 40 mg, 47%)。

15

20

实施例 78: (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (SSS)

25



使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 mg, 0.01 mol)和 $\text{CuI}$ (2 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)的混合物中, (R)-戊-4-炔-2-醇(44 mg, 0.52

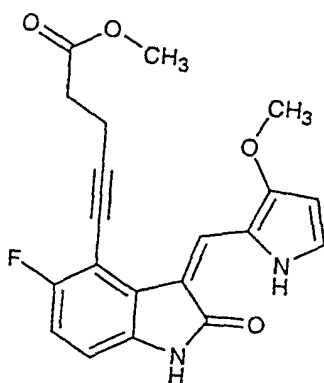
30

mmol)(参阅below)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(50 mg, 0.13 mmol)(起始原料6)在80℃偶联7小时。偶联完成后, 反应混合物用EtOAc稀释并用水萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩, 用0-70% EtOAc在己烷中的梯度进行硅胶柱层析, 以及用Et<sub>2</sub>O研磨后  
5 得到(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 20 mg, 45%)。

有光学活性的(R)-戊-4-炔-2-醇是根据C. Dimitriadis: *Tetrahedron Asymmetry*, 1997, 8, 2153 的操作步骤来制备的。

10 实施例79: (Z)-5-[2,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (TTT)

15



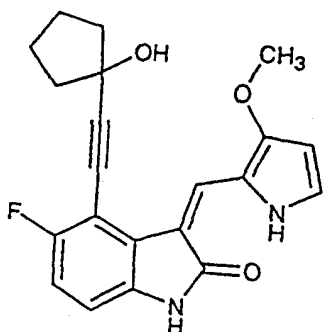
20

使用上述方法C, 以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(31.2 mg)和CuI(5.0 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(4 mL)和Et<sub>3</sub>N(4 mL)中, 4-戊炔酸甲酯 (75.7 mg, 0.68 mmol)(参阅上文实施例8)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(100 mg, 0.26 mmol) (上述起始原料6)在80℃偶联7小时, 生成(Z)-5-[2,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-1H-吲哚-  
25 4-基]-4-戊炔酸甲酯(产率86 mg, 90%)。

实施例 80: (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(1-羟基-环戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (UUU)

30

5

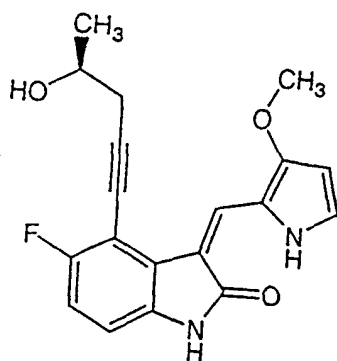


使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 mg)和 $\text{CuI}$  (2.5 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(4 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (4 mL)中, 1-乙炔基-1-环戊醇(35.8 mg, 0.33 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(50 mg, 0.13 mmol)(起始原料6)在80℃偶联5小时, 生成(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(1-羟基-环戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(产率 32 mg, 67%)。

15

**实施例 81:** (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮 (VVV)

20



使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 mg, 0.01 mmol)和 $\text{CuI}$ (2 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)中, (S)-戊-4-炔-2-醇(44 mg, 0.52 mmol)(参阅下文)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(50 mg, 0.13 mmol)(起始原料6)在80℃偶联7小时。偶联完成后, 反应混合物用 $\text{EtOAc}$ 稀释并用水萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩, 用0-70%  $\text{EtOAc}$ 在己烷中的梯度进行硅胶柱层析, 以及用 $\text{Et}_2\text{O}$ 研磨后得到(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(4-羟基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲

30

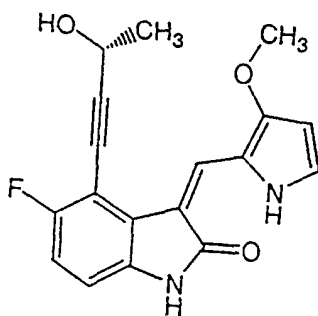


基]-2H-吲哚-2-酮(产率30 mg, 65%)。

有光学活性的(S)-戊-4-炔-2-醇是根据C. Dimitriadis: *Tetrahedron Asymmetry*, 1997, 8, 2153 的操作步骤来制备的。

- 5 实施例 82: (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (WWW)

10

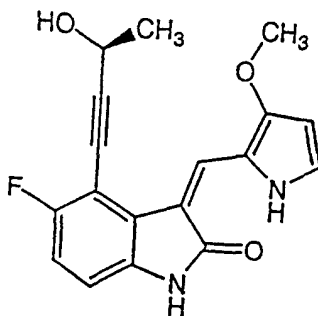


使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 mg, 0.01 mmol)和 $\text{CuI}$ (2 mg)作催化  
15 剂, 在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)的混合物中, (R)-丁-3-炔-2-醇(37 mg,  
0.53 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚  
甲基]-2H-吲哚-2-酮(50 mg, 0.13 mmol)(起始原料6)在 $80^\circ\text{C}$ 偶联6小时。偶联  
完成后, 反应混合物用 $\text{EtOAc}$ 稀释并用水萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓  
20 缩, 用0-70%  $\text{EtOAc}$ 在己烷中的梯度进行硅胶柱层析, 以及用石油醚研磨  
后得到(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-  
基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 21 mg, 48%)。

25

实施例 83: (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (XXX)

30

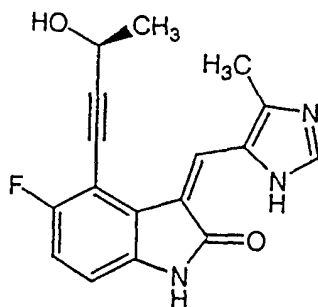


使用上述方法C，以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 mg, 0.01 mmol)和 $\text{CuI}$ (2 mg)作催化剂，在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)的混合物中，(S)-丁-3-炔-2-醇(36 mg, 0.53 mmol)(Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(50 mg, 0.13 mmol)(起始原料6)在80°C偶联5小时。偶联完成后，反应混合物用EtOAc稀释并用水萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩，用0-70% EtOAc在己烷中的梯度进行硅胶柱层析，以及用石油醚研磨后得到(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率 32 mg, 75%)。

10

**实施例 84:** (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (YYY)

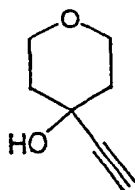
15



20 使用上述方法C，以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 mg, 0.01mmol)和 $\text{CuI}$ (2 mg)作催化剂，在溶剂DMF(3 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL)的混合物中，(S)-丁-3-炔-2-醇(38 mg, 0.54 mmol) (Aldrich)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(50 mg, 0.14 mmol)(上文起始原料3)在80°C偶联5小时。偶联完成后，反应混合物用EtOAc稀释并用水萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩，在用0-10%MeOH在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的梯度进行硅胶柱层析，以及用 $\text{Et}_2\text{O}$ 研磨后得到(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-(3-羟基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率 21 mg, 50%)。

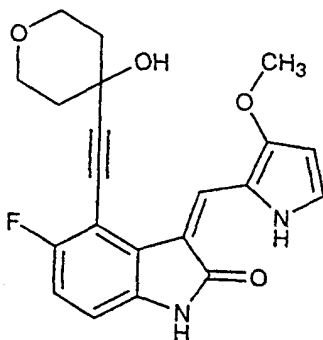
30

**实施例 85A:** 4-乙炔基-四氢-吡喃-4-醇



5 在冰-水浴冷却下，在15分钟期间将乙炔基氯化镁的THF溶液(0.5 M, 120 mL, 60 mmol)滴加到四氢-4H-吡喃-4-酮(4.96 g, 50 mmol)(Aldrich)的乙醚(300 mL)溶液中。混合物冷却下搅拌3小时。然后加入氯化铵水溶液(100 mL, 15% W/V)，混合物用乙醚 (2 X 200 mL)萃取，乙醚层用饱和的氯化钠水溶液(200 mL)洗，然后合并、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤和浓缩给出4-乙炔基-四氢-吡喃-4-醇，是无色的油状物，放置后固化(产率 6.01g, 96.2%)。

实施例 85B: (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (ZZZ)



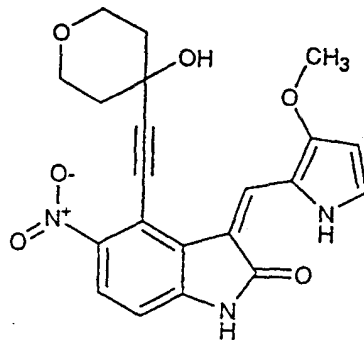
15 使用上述方法C，以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(15 mg)和CuI(2.5 mg)作催化剂，在溶剂DMF(4 mL)和Et<sub>3</sub>N(4 mL)中，4-乙炔基-四氢-吡喃-4-醇(41.1 mg, 0.33 mmol)(实施例85A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(50 mg, 0.13 mmol)(起始原料6)在85℃偶联7小时生成

20 (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率36 mg, 75%)。

实施例 86: (Z)-1,3-二氢-4-[(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (AAAA)

30

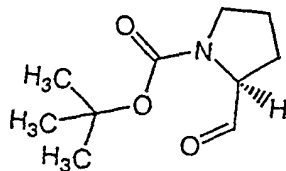
5



使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 mg)和 $\text{CuI}$ (3.0 mg)作催化剂, 在溶剂  
 10 DMF(4 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (4 mL)中, 4-乙炔基-四氢-吡喃-4-醇(43.3 mg, 0.34  
 mmol)(实施例85A)与(Z)-1,3-二氢-4-溴-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲  
 基]-5-硝基-2H-吡咯-2-酮(50 mg, 0.14 mmol) (起始原料7)在85°C偶联18小  
 时, 给出(Z)-1,3-二氢-4-[(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-  
 吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡咯-2-酮(产率30 mg, 53%)。

15

#### 实施例 87A: (S)-N-Boc-2-甲酰基-吡咯烷

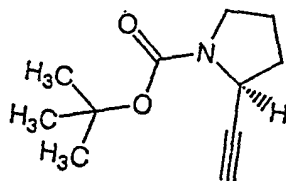


20

(S)-N-Boc-2-甲酰基-吡咯烷是按照M.G.B.Drew等: *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1998, 1627中所述的氧化CBZ-脯氨酸的条件通过Swern氧化(S)-N-Boc-脯氨酸(Fluka)来制备的。

25

#### 实施例 87B: (S)-N-Boc-2-乙炔基-吡咯烷

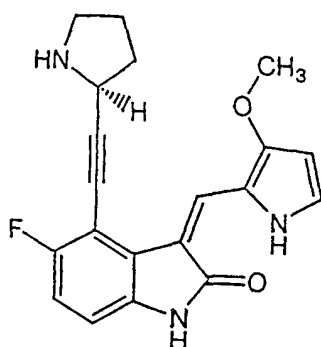


30

(S)-N-Boc-2-乙炔基-吡咯烷是根据上述方法X用叔丁醇钾(340 mg, 3.07 mmol)和重氮甲基磷-酸-二乙酯(550 mg, 3.07 mmol)(也根据方法X制备)处理(S)-N-Boc-2-甲酰基-吡咯烷(470 mg, 2.36 mmol)(上述实施例87A)来制备的。用10% Et<sub>2</sub>O的己烷溶液进行硅胶柱层析后得到产物(产率200 mg, 5 43%)。

实施例 87C: (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (BBBB)

10

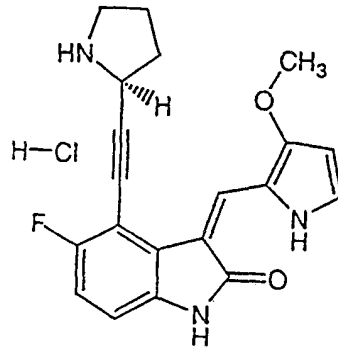


15

使用上述方法C, 以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(15 mg, 0.01 mmol)和催化量的CuI作催化剂, 在溶剂DMF(4 mL)和Et<sub>3</sub>N(4 mL)中, (S)-N-Boc-2-乙炔基-吡咯烷(100 mg, 0.52 mmol)(实施例87B)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (50 mg, 0.13 mmol) (起始原料6)在80℃偶联4小时。偶联完成后, 反应混合物用EtOAc稀释并用水萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩, 残余物用在己烷中40-70%EtOAc的梯度进行硅胶柱层析。从这一操作中所得到的中间体直接在0℃溶于含有0.2mL水的5 mL50%三氟乙酸的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中并搅拌2.5小时。完成后, 反应混合物用EtOAc稀释并用氢氧化铵萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩, 用0-90%MeOH在H<sub>2</sub>O中的梯度进行反相柱层析、纯THF进行硅胶柱层析及用过量的己烷从THF中析出得到(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(产率8 mg, 18%)。25

实施例 88: (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(CCCC) 30

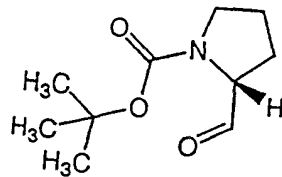
5



10 激烈搅拌下用含水的HCl处理(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮(20 mg, 0.06mmol)(Compound BBBB)在二噁烷(2 mL)中的溶液, 冻干后得到盐酸盐(产率20 mg, 86%)。

15 实施例 89A: (R)-N-Boc-2-甲酰基-吡咯烷

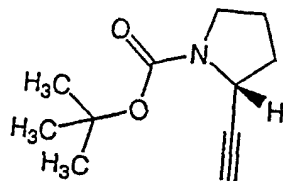
15



20 (R)-N-Boc-2-甲酰基-吡咯烷是使用上文M.G.B.Drew等所述的氧化CBZ-脯氨酸的操作步骤通过Swern氧化(R)-N-Boc脯氨酸(Fluka)来制备的。

25 实施例 89B: (R)-N-Boc-2-乙炔基-吡咯烷

25

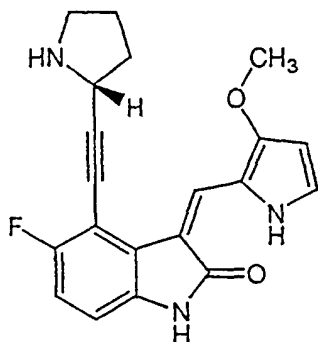


30 (R)-N-Boc-2-乙炔基-吡咯烷是根据上述方法X用叔丁醇钾(510 mg, 4.56 mmol)和重氮甲基膦-酸-二乙酯(820 mg, 4.56 mmol)(也根据方法X制备)

处理(R)-N-Boc-2-甲酰基-吡咯烷(700 mg, 3.51 mmol)(实施例 89A)来制备的。用10% Et<sub>2</sub>O的己烷溶液进行硅胶柱层析后得到(R)-N-Boc-2-乙炔基-吡咯烷(产率150 mg, 25%)。

- 5        实施例 89C: (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮 (DDDD)

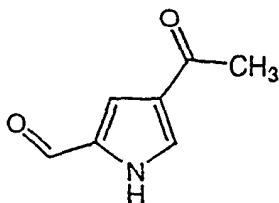
10



- 使用上述方法C, 以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(15 mg, 0.01 mmol)和催化量的CuI作催化  
15 剂, 在溶剂DMF(4 mL)和Et<sub>3</sub>N(4 mL)中, (R)-N-Boc-2-乙炔基-吡咯烷(100 mg,  
0.52 mmol)(实施例89B)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-  
基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (50 mg, 0.13 mmol) (起始原料6)在80°C偶联6小  
时。偶联完成后, 反应混合物用EtOAc稀释并用H<sub>2</sub>O萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
干燥并浓缩, 残余物在硅胶柱上用40-70%EtOAc在己烷溶液中的梯度进行  
20 层析。从这一操作中所得到的中间体直接在0°C溶于含有0.3 mL水的5 mL  
50%三氟乙酸的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中并搅拌2小时。完成后, 反应混合物用EtOAc  
稀释并用氢氧化铵萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩, 用0-90%MeOH在  
H<sub>2</sub>O中的梯度进行反相柱层析、纯THF进行硅胶柱层析及用过量的己烷从  
THF中析出得到(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-  
25 4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮(产率14 mg, 31%)

实施例 90A: 4-乙酰基-2-甲酰基吡咯

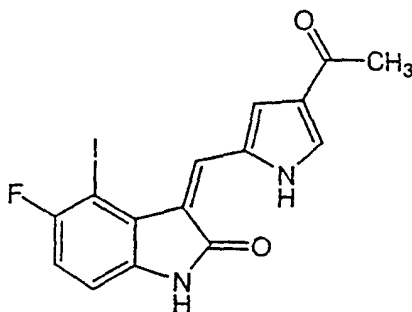
30



5

4-乙酰基-2-甲酰基吡咯是根据D.O.Cheng 等：“取代吡啉的合成”，*Tetrahedron Letters*, 1977,1469- 1472中的操作步骤来制备的。

10 实施例 90B: (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮



15

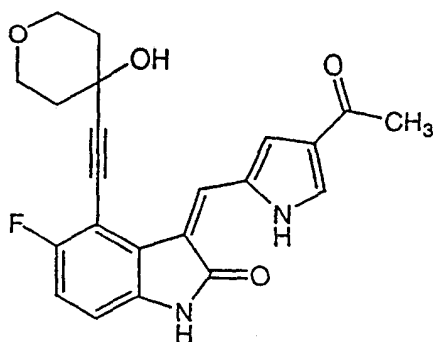
1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮(0.77 g, 2.8 mmol)(参阅上文实施例 2A,)和4-乙酰基-2-甲酰基吡咯(0.42 g, 3.06 mmol) (上文实施例90A)悬浮在 20 1%哌啶的丙醇(12 mL)液和THF(5 mL)中, 在85°C加热2小时, 形成黄色沉淀。冷却到室温后, 过滤收集产物并用含水的2-丙醇洗, 在真空烘箱中干燥生成(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮(产率0.89 g, 80.8%)。

25 实施例 90C: (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[[4-羟基-四氢-吡喃-4-基]乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (EEEE)

30



5

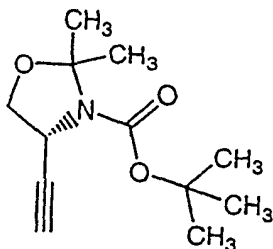


10

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (58.4 mg)和 $\text{CuI}$  (9.6 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(15 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (15 mL)中, 4-乙炔基-四氢-吡喃-4-醇(0.16 g, 1.26 mmol)(实施例 85A)与(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-咪唑-2-酮(0.2g, 0.50 mmol)(上述实施例90B)在85°C偶联18小时(产率 102 mg, 52%)。

实施例 91A: (R)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑烷

15



20

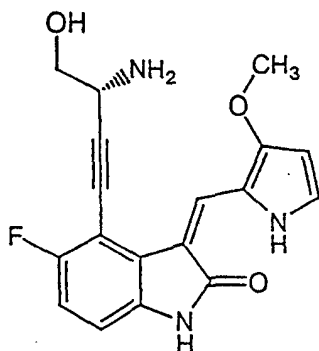
(R)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑烷是根据上述方法X使用叔丁醇钾(730 mg, 6.54 mmol)和重氮甲基-膦-酸-二乙酯(1.20 g, 6.54 mmol)(参阅上文方法X)处理叔丁基-(S)-4-甲酰基-2,2-二甲基-3-噁唑烷-羧酸酯(1.00 g, 4.36 mmol)(Aldrich)来制备的。让反应缓慢升到室温及总计搅拌12小时。用20% $\text{Et}_2\text{O}$ 的己烷液进行硅胶柱层析后得到产物(产率 600 mg, 61%)。

25

实施例 91B: (R)-(Z)-4-(3-氨基-4-羟基-1-丁炔基)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-咪唑-2-酮 (FFFF)

30

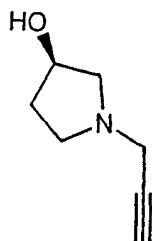
5



使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (24 mg, 0.02 mmol)和催化量的CuI作催化  
 10 剂, 在溶剂DMF(4 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (4 mL)的混合物中, (R)-N-Boc-2,2-二甲基-4-  
 乙炔基-噁唑烷(141 mg, 0.62 mmol)(上述实施例91A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-  
 碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(80 mg, 0.21 mmol)(起  
 始原料6)在80°C偶联8.5小时。反应毕, 反应混合物用EtOAc稀释并用 $\text{H}_2\text{O}$   
 15 萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩, 残余物在硅胶柱上用0-50%THF在己  
 烷溶液中的梯度进行层析。从这一操作中所得到的中间体直接在0°C溶于  
 含有0.6 mL水的6 mL 50%三氟乙酸的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液中并搅拌2小时。完成后,  
 反应混合物用EtOAc稀释并用氢氧化铵萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥和浓  
 20 缩, 用0-20%MeOH在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的梯度进行硅胶柱层析及用过量的戊烷从  
 THF中析出得到(R)-(Z)-4-(3-氨基-4-羟基-1-丁炔基)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲  
 氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率10 mg, 14%)。

#### 实施例 92A: (R)-3-羟基-1-丙-2-炔基-吡咯烷

25



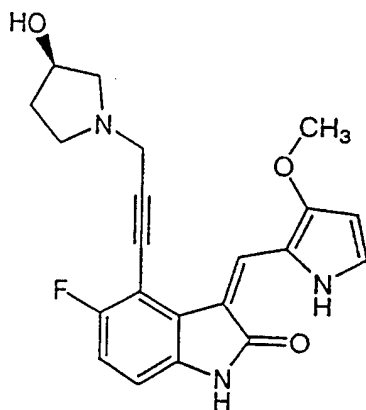
在0°C往(R)-3-羟基-吡咯烷(2.00g, 22.95mmol)(Aldrich)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (9.00g,  
 88.93mmol)在45mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的溶液中滴加炔丙基溴(3.00g, 25.21mmol)。滴  
 30 加完毕, 过滤反应混合物, 滤液用盐水洗、用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥和浓缩。Krugerhor

蒸馏得到(R)-3-羟基-1-丙-2-炔基-吡咯烷(产率700 mg, 24%).

**实施例 92B:** (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (GGGG)

5

10



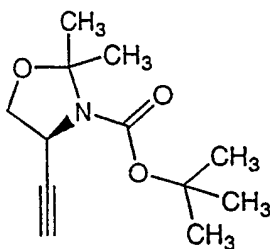
15

20

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (18 mg, 0.02 mmol)和催化量的CuI作催化剂, 在DMF(4 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (4 mL)的混合溶剂中, (R)-3-羟基-1-丙-2-炔基-吡咯烷(60 mg, 0.48 mmol)(实施例92A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1 H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(60 mg, 0.16 mmol)(起始原料6)在80°C偶联6小时。反应毕, 反应混合物用EtOAc稀释并用 $\text{H}_2\text{O}$ 萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩, 用0-20%MeOH在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的梯度进行硅胶柱层析及用过量的戊烷从THF中析出得到(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率45 mg, 76%)。

**实施例 93A:** (S)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑烷

25



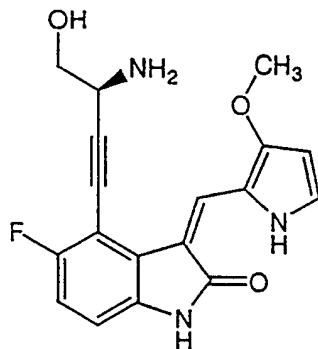
30

(S)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑烷是根据上述方法X使用叔丁醇钾(730 mg, 6.54 mmol)和重氮甲基-膦-酸-二乙酯(1.20 g, 6.54 mmol)(参阅上文方法X)处理叔-丁基-(R)-4-甲酰基-2,2-二甲基-3-噁唑烷-羧酸酯(1.00 g, 4.36 mmol)(Aldrich)来制备的。让反应缓慢升到室温及总计搅拌12小时。

5 用20%Et<sub>2</sub>O的己烷液进行硅胶柱层析后得到(S)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑烷(产率 420 mg, 43%)。

**实施例 93B:** (S)-(Z)-4-(3-氨基-4-羟基-1-丁炔基)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (HHHH)

10



15

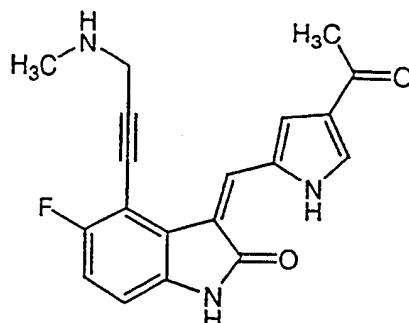
使用上述方法C, 以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (24 mg, 0.02 mmol)和催化量的CuI作催化剂, 在DMF(5 mL)和Et<sub>3</sub>N(5 mL)的混合溶剂中, (S)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑烷(140 mg, 0.62 mmol)(上述实施例93A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(80 mg, 0.21 mmol)(起始原料6)在80°C偶联6小时。反应毕, 反应混合物用EtOAc稀释并用H<sub>2</sub>O萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩, 残余物在硅胶柱上用0-50%THF在己烷溶液中的梯度进行层析。从这一操作中所得到的中间体直接在0°C溶于含有0.5 mL H<sub>2</sub>O的5 mL 50%三氟乙酸的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中, 并搅拌2小时。完成后,

25 反应混合物用EtOAc稀释并用氢氧化铵萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩, 用0-20%MeOH在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的梯度进行硅胶柱层析及用过量的戊烷从THF中析出得到(S)-(Z)-4-(3-氨基-4-羟基-1-丁炔基)-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 22 mg, 31%)。

30

**实施例 94: (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (III)**

5

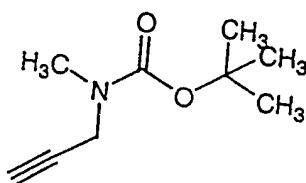


10 使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30.1mg)和 $\text{CuI}$ (6.0 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(6 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (6 mL)中, N-甲基炔丙基胺(43.6 mg, 0.66 mmol)与(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮(100 mg, 0.25 mmol)(实施例90B)在 $89^\circ\text{C}$ 偶联5小时生成(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(产率10 mg, 12%)。

15

**实施例 95A: N-Boc-N-甲基炔丙基胺**

20

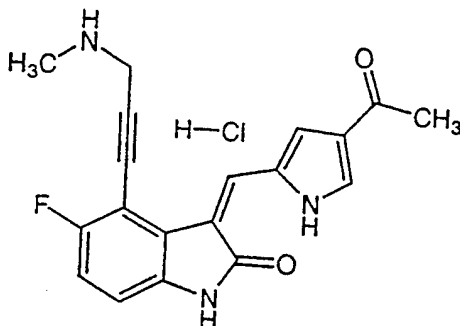


25 在室温搅拌下将二氯甲烷(10 mL)中的重碳酸二叔丁酯(2.27 g, 10.4 mmol)滴加到N-甲基炔丙基胺(0.72 g, 10.4 mmol)的二氯甲烷(25 mL)溶液中。1小时后, 反应混合物用二氯甲烷稀释并用1N盐酸水溶液(30 mL)和饱和的碳酸氢钠水溶液(30 mL)洗, 水层用二氯甲烷(50 mL)洗, 合并二氯甲烷溶液, 干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤和浓缩。残余物用快速层析(Biotage 40S, EtOAc-己烷作溶剂, V/V 1:9)纯化给出N-Boc-N-甲基炔丙基胺 (产率1.54 g, 87.4%)。

30

**实施例 95B:** (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-(3-(N-甲基氨基)-1-丙炔基)-2H-吲哚-2-酮盐酸盐(JJJJ)

5



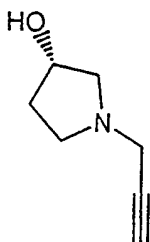
10 使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (40 mg)和 $\text{CuI}$ (8.0 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(6 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (6 mL)中, N-Boc-N-甲基炔丙基胺(0.12 g, 0.70 mmol)(上述实施例95A)与(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吲哚-2-酮(0.1 g, 0.25 mmol) (实施例90B)在85°C偶联5小时。所生成的化合物溶在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)中, 在0°C加入1:1的三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物(5 mL)

15 和3滴水, 混合物在0°C搅拌2小时, 然后该混合物用浓 $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 mL)停止反应并用 $\text{EtOAc}$ 稀释。有机层用盐水洗并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。产物通过快速柱层析(10% $\text{MeOH}$ 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的溶液)纯化。所得游离碱溶在甲醇(2 mL)中, 加入在二噁烷(0.02 mL)中的4N  $\text{HCl}$ 液。蒸发溶剂至干给出盐酸盐(产率30 mg, 32%)。

20

**实施例 96A:** (S)-3-羟基-1-丙-2-炔基-吡咯烷

25



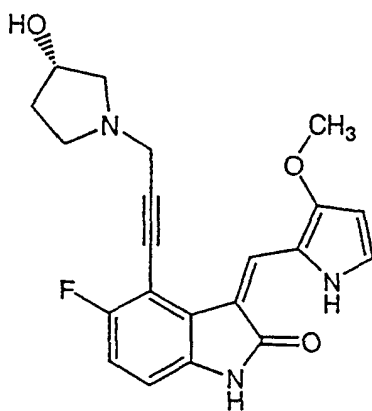
在0°C往(R)-3-羟基-1-丙-2-炔基-吡咯烷(200 mg, 1.59 mmol)(参阅实施例92A)、苯甲酸(230 mg, 1.91 mmol)(Aldrich)和三苯基膦(628 mg, 2.39 mmol)(Aldrich)的25 mL THF溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(485 mg, 2.39 mmol)(Aldrich)。混合物搅拌1.25小时, 然后在 $\text{EtOAc}$ 和饱和的 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液中

30

分配，有机层在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥、浓缩，及残余物用0-50% EtOAc的己烷溶液梯度淋洗通过硅胶柱。迅速将所生成的中间物苯甲酸酯溶于15 mL MeOH中，并加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (439 mg, 3.18 mmol)。搅拌36小时后，反应混合物过滤和浓缩。用纯THF进行硅胶柱层析和用戊烷研磨后得到(S)-3-羟基-1-丙-2-炔基-吡咯烷(产率102 mg, 51%)。

**实施例 96B:** (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (K444)

10



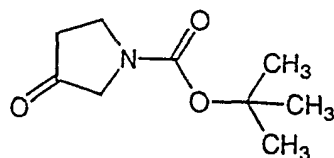
15

使用上述方法C，以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (18 mg, 0.02 mmol)和催化量的CuI作催化剂，在DMF(4 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (4 mL)的混合溶剂中，(S)-3-羟基-1-丙-2-炔基-吡咯烷(60 mg, 0.48 mmol)(实施例96A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(60 mg, 0.16 mmol)(起始原料6)在80 °C偶联6小时。反应毕，反应混合物用EtOAc稀释并用 $\text{H}_2\text{O}$ 萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩，用0-20% MeOH在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度进行硅胶柱层析并用过量的戊烷从THF析出得到(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 42 mg, 71%)。

25

**实施例 97A:** N-Boc-3-吡咯烷酮

30

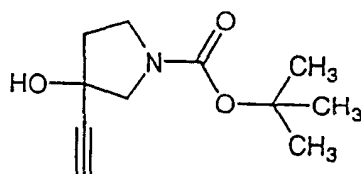


5

N-Boc-3-吡咯烷酮是根据 Y. Narukawa 等：“总的和有效的2-烷基 carbapenems 的合成：通过钯-催化的交叉-偶联反应合成临床有用的 Carbapenems 的 Dethiacarba 类似物”，*Tetrahedron*, 1997, 53, 539-556 中的操作步骤来制备的。

10

实施例 97B: rac-N-Boc-3-羟基-3-乙炔基-吡咯烷

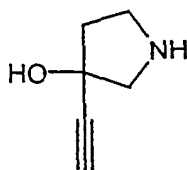


15

乙炔基氯化镁(0.5 M 的 THF 溶液, 210 mL, 105 mmol) 用 THF(100 mL) 稀释并在冰-水浴中冷却, 在冷却下滴加 N-Boc-3-吡咯烷酮(9.21 g, 50 mmol)(上述实施例 97A) 的 THF(100 mL) 溶液。混合物搅拌 2 小时, 然后加入氯化铵水溶液(100 mL, 15% W/V)。然后混合物用乙醚(2 X 400 mL) 萃取。乙醚层用饱和的氯化钠水溶液(200 mL) 洗、合并、干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤和浓缩。残余物层析(快速 Biotage 405, 用 EtOAc - 己烷作溶剂) 给出 rac-N-Boc-3-羟基-3-乙炔基-吡咯烷, 是浅黄色油状物, 在放置中结晶(产率 10.13 g, 96.4%)。

25

实施例 97C: rac-3-羟基-3-乙炔基-吡咯烷

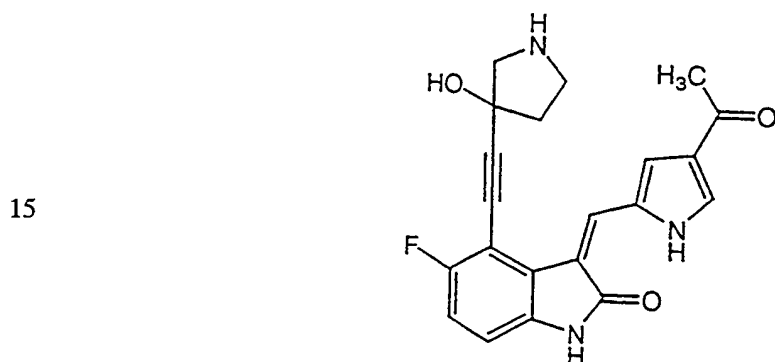


30



rac-N-Boc-3-羟基-3-乙炔基-吡咯烷(2.02 g, 9.56 mmol)(实施例 97B 上述)溶于CH<sub>3</sub>CN(20 mL)中, 加入对-甲苯磺酸一水合物(3.64 g, 19.12 mmol), 混合物在室温搅拌。通过TLC跟踪反应直至不再观察到起始原料。加入过量的固体碳酸钾除去酸及中和盐。过滤悬浮液, 及残余物用10%乙醇在二氯甲烷中的溶液洗涤。合并滤液和残余物洗出液, 浓缩生成粗产物。然后该粗产物通过硅胶管塞过滤并用三乙胺-甲醇-二氯甲烷混合物(1:3:16, V/V/V)淋洗。浓缩合并的淋洗液, 从甲醇-二氯甲烷-己烷中结晶给出纯净的如棱柱的rac-3-羟基-3-乙炔基-吡咯烷(0.24 g, 产率 22.6%)。

10 实施例 97D: rac-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(3-羟基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (LLLL)

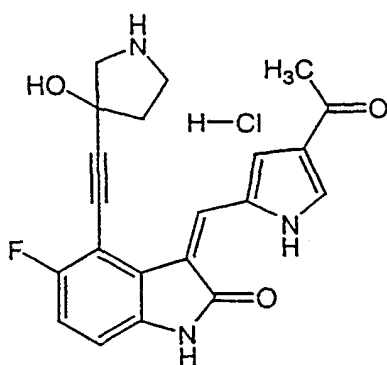


使用上述方法C, 以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(15 mg)和CuI(3.0 mg)作催化剂, 在溶剂 DMF(6 mL)和Et<sub>3</sub>N(6 mL)中, rac-3-羟基-3-乙炔基-吡咯烷(35.1 mg, 0.32mmol)(实施例97C)与(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮(100 mg, 0.25 mmol)(实施例90B)在89℃偶联5小时(产率10 mg, 21%)。

25 实施例 98: rac-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(3-羟基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(MMMM)

30

5



10

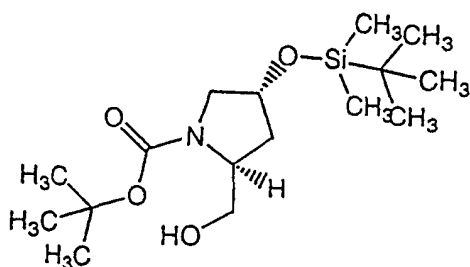
15

使用上述方法C，以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (60 mg)和 $\text{CuI}$ (13.5 mg)作催化剂，在溶剂DMF(8 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (8 mL)中，N-Boc-3-羟基-3-乙炔基-吡咯烷(0.2 g, 0.95mmol)(实施例97B)与(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-咪唑-2-酮(0.15 g, 0.38 mmol)(实施例90B)在85°C偶联8小时。所生成的化合物溶在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL)中，在0°C加入1:1的三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物(6 mL)和3滴水，混合物在0°C搅拌3小时，然后该混合物用浓 $\text{NH}_4\text{OH}$ (6 mL)停止反应并用 $\text{EtOAc}$ 稀释。有机层用盐水洗并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。产物通过快速柱层析(10% $\text{MeOH}$ 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的溶液)纯化。所得游离碱溶在甲醇(2 mL)中，加入在二噁烷(0.04 mL)中的4N HCl液。蒸发溶剂至干给出盐酸盐(产率 65.6 mg, 41%)。

20

实施例 99A: (3R,5S)-N-Boc-3-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-5-羟基亚甲基-吡咯烷

25



30

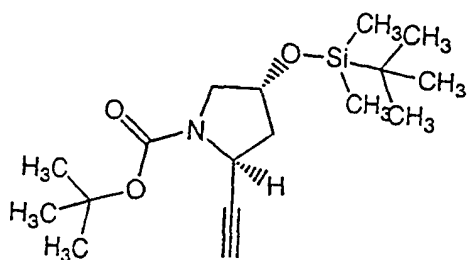
反式-L-羟基-脯氨酸(2.00 g, 15.24 mmol)(Aldrich)和咪唑(2.20 g, 32.01 mmol)(Aldrich)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (60 mL)中的溶液用叔-丁基二甲基氯硅烷(4.60 g, 30.48 mmol)(Aldrich)处理。搅拌过夜后混合物倾倒入盐水并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃

取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩。然后残余物直接溶于50 mL MeOH中，所生成的溶液加热回流4.5小时，并在室温再搅拌17小时，然后真空蒸出溶剂。所生成的中间体被稀释在60 mL的THF中，冷却到 $0^\circ\text{C}$ ，加入 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (15.30 mmol, 1.92 mL)(Aldrich)和 $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (22.90 mmol, 2.30 mL)(Aldrich)。所生成的混合物加热回流1.5小时，冷却到室温，用MeOH停止反应并浓缩。残余物在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 和氢氧化铵之间分配。在4小时激烈搅拌后将两层分离，水层用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取两次以上。及合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥和浓缩。残余物直接溶于35 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中，然后在 $0^\circ\text{C}$ 加入 $\text{Et}_3\text{N}$ (3.08 g, 30.60 mmol)，催化量的DMAP(Fluka)和重碳酸二-叔-丁酯(3.30 g, 15.30 mmol)(Fluka)。让反应缓慢地升到室温，搅拌2.5小时，及然后倾倒入 $\text{H}_2\text{O}$ 中。分出水层并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取两次以上，合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥和浓缩。在用0-50% EtOAc在己烷中的溶液梯度进行硅胶柱层析后得到(3R,5S)-N-Boc-3-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-5-羟基亚甲基-吡咯烷(产率2.10g, 总的42%)。

15

实施例 99B: (3R,5S)-N-Boc-3-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-5-乙炔基-吡咯烷

20



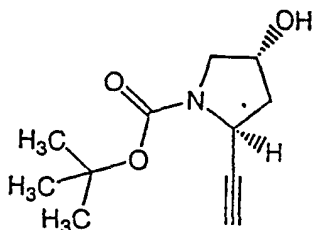
在氩气下在 $-78^\circ\text{C}$ ，(3R,5S)-N-Boc-3-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-5-羟基亚甲基吡咯烷(1.309, 3.92 mmol)(上述实施例99A)溶于小量 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的溶液通过套管转移到草酰氯(0.65 g, 5.09 mmol)(Aldrich)、DMSO(0.92 g, 11.76 mmol)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (1.59 g, 15.68 mmol)在60 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的溶液中。10分钟后该混合物倾倒入 $\text{H}_2\text{O}$ 中。水层用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取两次以上。合并的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 层用饱和的 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液萃取，在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥，及真空蒸发。残余物根据方法X直接在60 mL的THF中用叔丁醇钾(660 mg, 5.88 mmol)和重氮甲基膦-酸

30

-二甲基酯(880 mg, 5.88 mmol)处理, 让反应缓慢地升到室温并搅拌总计17.5小时。用0-20%Et<sub>2</sub>O在己烷中的梯度进行得到(3R,5S)-N-Boc-3-叔-丁基二甲基甲硅氧基-5-乙炔基-吡咯烷(产率720 mg, 56%)。

5 实施例 99C: (3R,5S)-N-Boc-3-羟基-5-乙炔基-吡咯烷

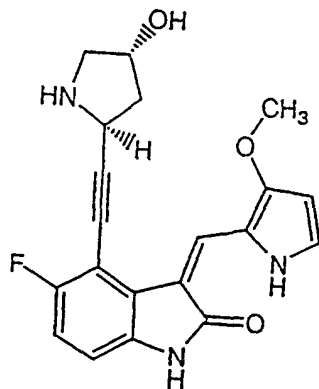
10



(3R,5S)-N-Boc-3-叔-丁基二甲基甲硅氧基-5-乙炔基-吡咯烷(700 mg, 2.15 mmol) (上述实施例99B)溶于THF(20 mL)和H<sub>2</sub>O(1 mL)的混合物中。在0℃加入TBAF (1M的THF溶液)(Aldrich)(2.15 mL, 2.15 mmol)并让反应混合物缓慢升到室温。在室温21小时和在50℃2小时后将混合物浓缩为小的体  
15 积, 用EtOAc稀释并用盐水洗, 有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩。用0-100% EtOAc在己烷中的梯度进行硅胶柱层析后得到(3R,5S)-N-Boc-3-羟基-5-乙炔基-吡咯烷(产率 390 mg, 81%)。

20 实施例 99D: (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (NNNN)

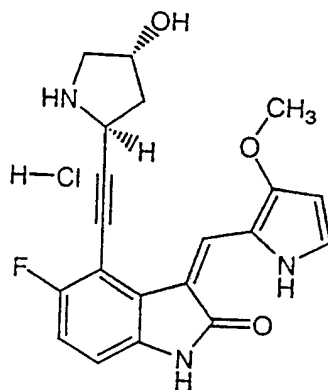
25



使用上述方法C, 以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(18 mg, 0.02 mmol)和催化量的CuI作催化  
30 剂, 用DMF(5 mL)和Et<sub>3</sub>N(5 mL)的混合物作溶剂, (3R,5S)-N-Boc-3-羟基-5-

乙炔基-吡咯烷(98 mg, 0.47 mmol)(上文实施例99C)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(60 mg, 0.16 mmol)(起始原料6)在80°C偶联6小时。完成后,反应混合物用EtOAc稀释并用水萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,剩余物用0-100% EtOAc在己烷中的梯度在硅胶柱上层析,这一操作所生成的中间体直接在0°C溶于5 mL 50%三氟乙酸的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中,该溶液含有0.2 mL H<sub>2</sub>O,搅拌2小时。完成后,反应混合物用EtOAc稀释,用氢氧化铵萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。用0-20% MeOH在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的梯度进行硅胶柱层析,并用过量的戊烷从THF中析出得到(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率12 mg, 31%)。

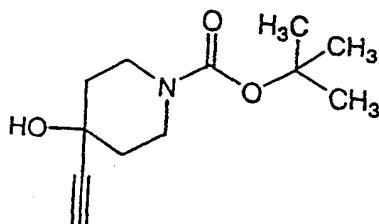
**实施例 100:** (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮盐酸盐 (OOOO)



在激烈搅拌下用HCl水处理(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(30 mg, 0.06mmol)(上述实施例99D)在DMF(3 mL)中的溶液。将该溶液冻干,残余物用过量的戊烷从CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (3:1)的混合物中析出(产率 30mg, 91%)。

**实施例 101 A:** N-Boc-4-羟基-4-乙炔基-哌啶

5

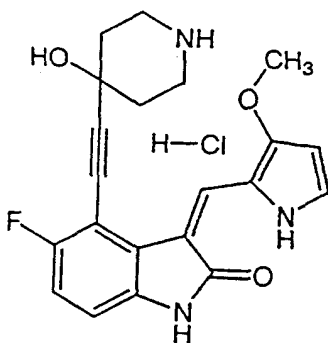


乙炔基氯化镁在THF(100 mL, 50 mmol)中的溶液用THF (50 mL)稀释并用冰-水浴冷却。用15分钟滴加Boc-4-哌啶酮(5.06 g, 25.4 mmol) (Aldrich)的THF(50 mL)溶液。混合物在冷却下搅拌3小时。加入氯化铵水溶液(100 mL, 15% W/V), 所生成的混合物用乙醚(2 X 200 mL)萃取, 乙醚层用饱和氯化钠水溶液(200 mL)洗, 然后合并、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤和浓缩。残余物用层析(Biotage 4CM, 乙酸乙酯-己烷1:3, V/V作溶剂) 纯化给出N-Boc-4-羟基-4-乙炔基-哌啶, 是无色的油状物, 油状物在放置中固化(产率 5.39 g, 94.2%)。

15

**实施例 101B:** (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-哌啶-4-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮盐酸盐(PPPP)

20



25

使用上述方法C, 以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(15 mg)和CuI(3 mg)作催化剂, 用DMF(4 mL)和Et<sub>3</sub>N(4 mL)作溶剂, N-Boc-4-羟基-4-乙炔基-哌啶(74.3 mg, 0.33 mmol)(上述实施例101A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(50 mg, 0.13 mmol)(起始原料6)在85 °C偶联5小时。所生成的化合物溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL), 在0 °C加入1:1的三氟乙酸/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)的混合物和2滴水, 及混合物在0 °C搅拌1.5小时。然后混合物用浓

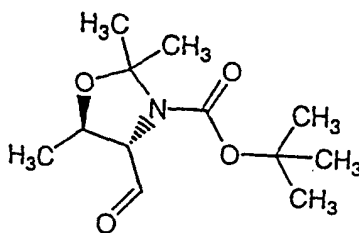
30

NH<sub>4</sub>OH(5 mL)停止反应，用EtOAc稀释。有机层用盐水洗，用MgSO<sub>4</sub>干燥，产物通过快速柱层析(20% MeOH在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中)纯化。该游离碱溶于甲醇(2 mL)，加入4N HCl的二噁烷(0.01 mL)溶液，蒸发溶剂至干给盐酸盐。(产率 12 mg, 24%)。

5

实施例 102A: (4S,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-噁唑烷-4-甲醛

10

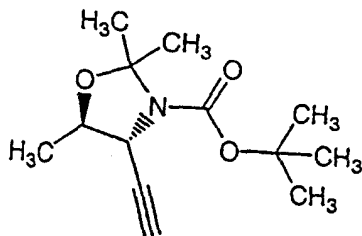


(4S,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-噁唑烷-4-甲醛是根据 P. Garner: “不同保护的β-羟基-α-氨基-醛的合成和构型稳定性” *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2361–2364中的操作步骤来制备的。

15

实施例 102B: (4R,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-4-乙炔基-噁唑烷

20



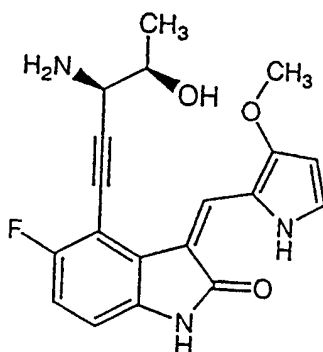
25

将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>在0℃加到(4S,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-噁唑烷-4-甲醛(1.52 g, 5.43 mmol) (上述实施例102A)和二甲基(1-重氮-2-氧丙基)磷酸酯(1.57g, 8.15 mmol)的无水MeOH溶液(30 mL)中。混合物在0℃搅拌30分钟和在室温搅拌20小时。加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液和EtOAc后，分出有机层，水层用EtOAc(3X)萃取。合并乙酸乙酯层，用MgSO<sub>4</sub>干燥。粗产物用快速柱层析用EtOAc/己烷(1:6)淋洗纯化，给出(4R,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-4-乙炔基-噁唑烷(产率 0.97 g, 65%)。

30

**实施例 102C:** (Z)-4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基-1-戊炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (QQQQ)

5

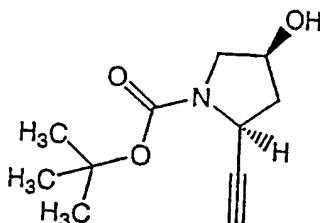


10 使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30 mg)和 $\text{CuI}$ (6 mg)作催化剂, 用DMF(6 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (6 mL)作溶剂, (4R,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-4-乙炔基-哌啶烷(0.18 g, 0.65 mmol)(实施例102B)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(0.1 g, 0.26 mmol)(起始原料6)在85°C偶联1天。所生成的化合物溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL), 在0°C加入1:1的三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL)的混合物和3滴水, 及混合物在0°C搅拌1.5小时。然后混合物用浓 $\text{NH}_4\text{OH}$ (5 mL)停止反应, 用 $\text{EtOAc}$ 稀释。有机层用盐水洗, 用 $\text{MgSO}_4$ 干燥, (Z)-4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基-1-戊炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮通过快速柱层析(10%MeOH在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的溶液)纯化 (产率 44 mg, 48%)。

20

**实施例 103A:** (3S,5S)-N-Boc-5-乙炔基-3-羟基-吡咯烷

25



在0°C往(3R,5S)-N-Boc-3-羟基-5-乙炔基-吡咯烷(200 mg, 0.95 mmol)(实施例 99C)、苯甲酸(138 mg, 0.11 mmol)和三苯基膦(373 mg, 1.42 mmol)的15 mLTHF溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(287 mg, 1.42 mmol)。让混合物缓慢升到室温及搅拌18小时。然后反应混合物浓缩, 残余物用

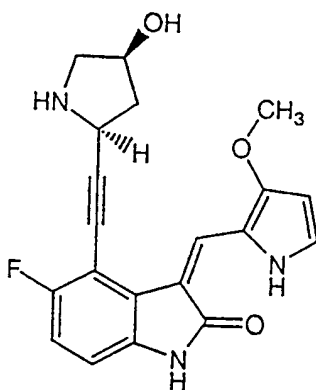


己烷中0-30%EtOAc的梯度淋洗直接通过硅胶柱。中间体苯甲酸酯溶于6 mL MeOH, 及然后加入 $K_2CO_3$  (260 mg, 1.89 mmol)。混合物搅拌过夜后过滤和浓缩成残余物, 残余物用己烷中0-70%EtOAc的梯度进行硅胶柱层析提供(3S,5S)-N-Boc-5-乙炔基-3-羟基-吡咯烷(产率 170 mg, 85%)。

5

**实施例 103B:** (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4S)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (RRRR)

10



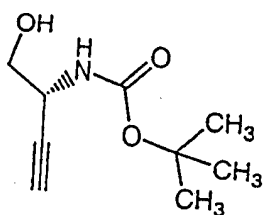
15 使用上述方法C, 用 $(Ph_3P)_4Pd$  (24 mg, 0.02 mmol)和催化量的CuI, 在DMF(6 mL)和 $Et_3N$ (6 mL)混合物的溶剂中, (3S,5S)-N-Boc-3-羟基-5-乙炔基-吡咯烷(132 mg, 0.62 mmol)(上述实施例103A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (80 mg, 0.21mmol)(起始原料6)在80°C偶联5.5小时。完成后, 反应混合物用EtOAc稀释并用 $H_2O$ 萃取。

20 有机层用 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩, 残余物用己烷中0-100%EtOAc的梯度在硅胶柱上层析。所生成的中间体在0°C溶于4mL50%三氟乙酸的 $CH_2Cl_2$ 溶液中, 其中含有0.2mL $H_2O$ , 并搅拌2小时。完成后, 反应混合物用EtOAc稀释并用氢氧化铵萃取。有机层用 $Na_2SO_4$ 干燥和浓缩, 用 $CH_2Cl_2$ 中0-20%MeOH的梯度进行硅胶柱层析, 及用过量的戊烷从THF中析出得到(Z)-1,3-二氢-5-

25 氟-4-[(2S,4S)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)-乙炔基]-3-((3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-2H-吲哚-2-酮(产率 45 mg, 58%)。

**实施例 104A:** (R)-N-Boc-2-氨基-丁-3-炔-1-醇

30



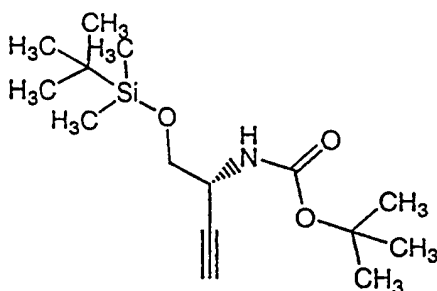
5

用对-甲苯磺酸一水合物(16 mg, 0.09 mmol)处理(R)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑烷(200 mg, 0.89 mmol)(上述实施例91A)在MeOH(10 mL)和水(1 mL)混合物中的溶液, 回流搅拌过夜得到起始原料和产物的热力学混合物(大约1:1)。浓缩溶剂, was separated from the starting material 通过使用己烷中0-60-100% EtOAc的梯度进行硅胶柱层析使产物从原料中分出。回收的起始原料再用于上述步骤两次以上, 生成(R)-N-Boc-2-氨基-丁-3-炔-1-醇(产率 150 mg, 91%)。

10

实施例 104B: (R)-N-Boc-2-氨基-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔

15



20

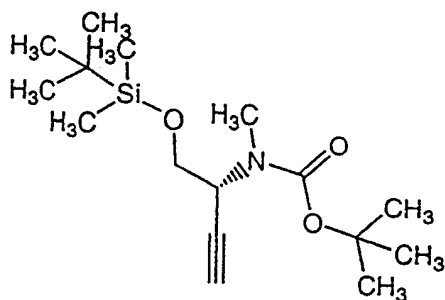
在0°C往(R)-N-Boc-2-氨基-丁-3-炔-1-醇(150 mg, 0.81 mmol)(实施例104B)和咪唑(110 mg, 1.62 mmol)(Aldrich)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)的溶液中加入叔-丁基二甲基氯硅烷(146 mg, 0.97 mmol)(Fluka), 5分钟后反应混合物倾倒入H<sub>2</sub>O中, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩成残余物, 残余物用己烷中0-30% Et<sub>2</sub>O的梯度进行硅胶柱层析给出产物(产率 210 mg, 83%)。

25

实施例 104C: (R)-2-(N-Boc-N-甲基氨基)-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-

30 丁-3-炔

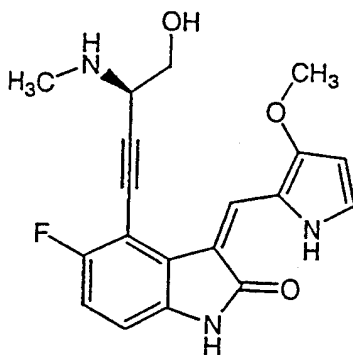
5



(R)-2-(N-Boc-N-甲基氨基)-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔是根据上述方法Y用NaH(21 mg, 0.87 mmol)和MeI(189 mg, 1.34 mmol)在THF(12 mL)中处理(R)-N-Boc-2-氨基-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔(200 mg, 0.67 mmol)(实施例104B)来合成的。用己烷中0-10% EtOAc的梯度进行硅胶柱层析得到产物(产率200 mg, 95%)

实施例 104D: (R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[4-羟基-3-甲基氨基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (SSSS)

20



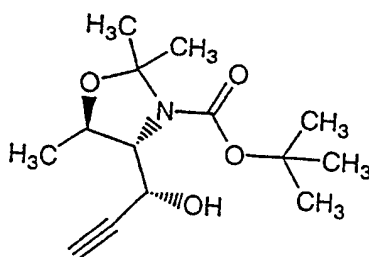
使用上述方法C, 用(PhP)<sub>4</sub>Pd(24 mg, 0.02 mmol)和催化量的CuI, 在DMF(5 mL)和Et<sub>3</sub>N(5 mL)混合物的溶剂中, (R)-2-(N-Boc-N-甲基氨基)-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔(130 mg, 0.42 mmol)(实施例104C)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(80 mg, 0.21 mmol)(起始原料6)在80℃偶联5小时。完成后, 反应混合物用EtOAc稀释并用H<sub>2</sub>O萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩, 残余物用己烷中40-100%EtOAc的梯度在硅胶柱上层析。这一步骤所生成的中间体在0℃溶于10mL50%三氟乙酸的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中, 其中含有0.5mLH<sub>2</sub>O, 并搅拌2.5小时。

完成后，反应混合物用EtOAc稀释并用氢氧化铵萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩，用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0-10%MeOH的梯度进行硅胶柱层析，及用过量的戊烷从THF中析出得到(R)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[4-羟基-3-甲基氨基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率 28 mg, 38%)。

5

实施例 105A: 4R-(1R-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯

10

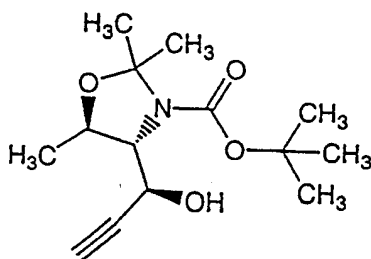


和

15

4R-(1S-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯

20



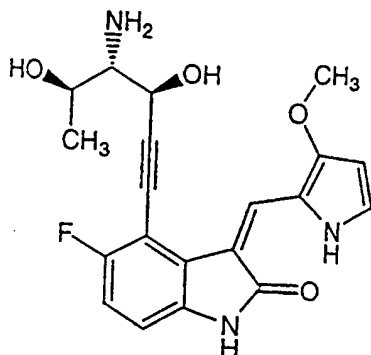
25

往乙炔基氯化镁(130.8 mL, 0.5M THF溶液, 65.4 mmol)溶液中加入(4R,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-4-乙炔基-噁唑烷(3.0 g, 10.7 mmol)(实施例102A)的THF(20 mL)溶液。混合物在室温搅拌4.5小时，用EtOH(11 mL)和饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液(18.4 mL)终止反应并在室温搅拌过夜。所生成的混合物用2NHCl(16 mL)水溶液酸化。水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3X)萃取，合并有机层，用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液、盐水洗，并用MgSO<sub>4</sub>干燥。粗产物用快速柱层析纯化，由EtOAc/己烷(1:6)淋洗给出4R-(1S-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯(产率0.86g, 26%)和4R-(1R-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯(产率1.7g, 52%)。

30

实施例 105B: (Z)-4-[(3S,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (TTTT)

5



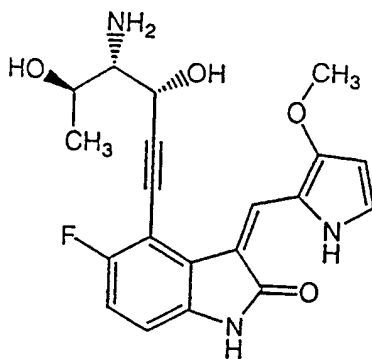
10

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30 mg)(Aldrich)和 $\text{CuI}$ (6 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5mL)中, 4R-(1S-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯(0.2 g, 0.65 mmol)(上述实施例105A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(0.1 g, 0.26 mmol)(起始原料6)在85°C偶联18小时。所生成的化合物溶在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 mL)中, 在0°C加入1:1的三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物(10 mL)和5滴水, 混合物在0°C搅拌1.5小时, 然后该混合物用浓 $\text{NH}_4\text{OH}$ (10 mL)停止反应并用 $\text{EtOAc}$ 稀释。有机层用盐水洗并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。产物通过快速柱层析(在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中10%MeOH溶液)纯化(产率30 mg, 30%)。

20

实施例 106: (Z)-4-[(3R,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮 (UUUU)

25



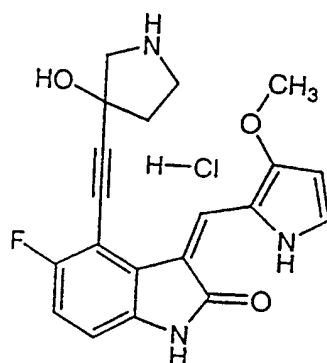
30

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30 mg)(Aldrich)和 $\text{CuI}$ (6 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5mL)中, 4R-(1R-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯(0.2 g, 0.65 mmol)(上述实施例105A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(0.1 g, 0.26 mmol)(起始原料6)在85°C偶联18小时。上述化合物溶在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 mL)中, 在0°C加入1:1的三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物(10 mL)和5滴水, 混合物在0°C搅拌1.5小时, 然后该混合物用浓 $\text{NH}_4\text{OH}$ (10 mL)停止反应并用 $\text{EtOAc}$ 稀释。有机层用盐水洗并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。产物通过快速柱层析(在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中10%MeOH溶液)纯化(产率 35 mg, 35%)。

10

**实施例 107:** rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(3-羟基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮盐酸盐(VVVV)

15



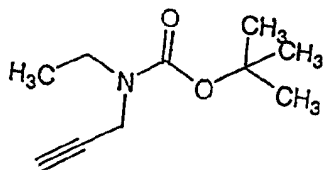
20

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (31 mg)和 $\text{CuI}$ (6.0 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5mL)中, rac-N-boc-3-羟基-3-乙炔基-吡咯烷(70.7 mg, 0.33 mmol)(参阅实施例97B)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(0.10 g, 0.26 mmol)(起始原料6)在85°C偶联1天。所生成的化合物溶在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)中, 在0°C加入1:1的三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物(5 mL)和2滴水, 混合物在0°C搅拌1.5小时, 然后该混合物用浓 $\text{NH}_4\text{OH}$ (5 mL)停止反应并用 $\text{EtOAc}$ 稀释。有机层用盐水洗并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。产物通过快速柱层析(在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中10%MeOH溶液)纯化。该游离碱溶于甲醇(3 mL), 加入4N HCl在二噁烷中的溶液(0.03 mL)。蒸发溶剂至干给出盐酸盐(产率54.5 mg, 55%)。

30

### 实施例 108A: N-Boc-N-乙基炔丙基胺

5

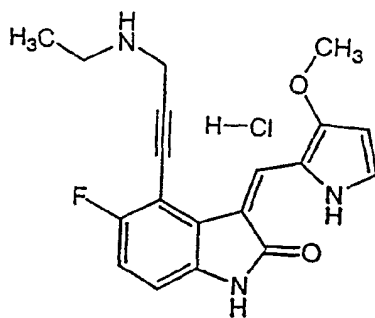


在室温磁力搅拌下将重碳酸二-叔-丁酯(42.8 g, 196 mmol)的二氯甲烷(100 mL)溶液滴加到炔丙基胺(11.02 g, 200 mmol)的二氯甲烷(200 mL)溶液中。2小时后, 反应混合物用1N盐酸水溶液(300 mL)和饱和的碳酸氢钠水溶液(300 mL)洗, 水层用二氯甲烷(300 mL)洗, 合并二氯甲烷溶液, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤和浓缩。残余物通过纯化快速层析(Biotage 40S, EtOAc-己烷作溶剂, V/V 1:9)给出粗品N-Boc-炔丙基胺(32.32 g)。粗品N-Boc炔丙基胺(3.1 g, 20 mmol)在磁力搅拌和冰-水浴冷却下溶于无水二甲基甲酰胺(20 mL), 以小分量加入氢化钠(0.61 g, 24 mmol), 搅拌15分钟后加入碘乙烷(3.74 g, 24 mmol)。让混合物升到室温并搅拌3小时, 然后用乙醚稀释, 用水和饱和盐水萃取, 水层用乙醚回洗, 合并乙醚层、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤和浓缩。残余物 纯化通过快速层析(Biotage 40M, 乙酸乙酯-己烷作溶剂)给出N-Boc-N-乙基炔丙基胺(产率3.19 g, 87%)。

20

实施例 108B: (Z)-1,3-二氢-4-(3-乙基氨基-1-丙炔基)-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮盐酸盐(WWWW)

25

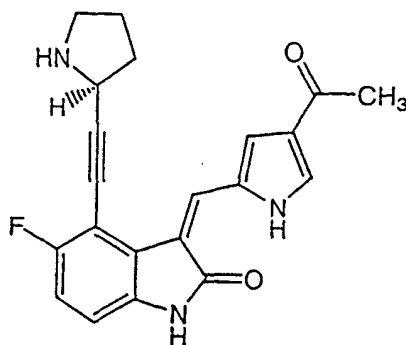


使用上述方法C, 以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(40.0 mg)和CuI(9.0 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5mL)和Et<sub>3</sub>N(5mL)中, N-Boc-N-乙基炔丙基胺(0.12 g, 0.63 mmol)(上

述实施例108A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(0.1 g, 0.26 mmol)(起始原料6)在85°C偶联1天。所生成的化合物溶在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6 mL)中,在0°C加入1:1的三氟乙酸/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>混合物(6 mL)和3滴水,混合物在0°C搅拌1小时,该混合物用浓NH<sub>4</sub>OH(6 mL)停止反应并用EtOAc稀释。有机层用盐水洗并用MgSO<sub>4</sub>干燥。产物通过快速柱层析(在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中10%MeOH溶液)纯化。该游离碱溶于甲醇(3 mL),加入4N HCl在二噁烷中的溶液(0.04 mL)。蒸发溶剂至干给出盐酸盐(产率49 mg, 50%)。

10 实施例 109: (S)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (XXXX)

15



20

25

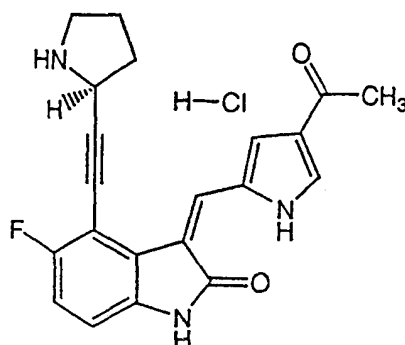
30

使用上述方法C,用(PhP)<sub>4</sub>Pd(44 mg, 0.04 mmol)和催化量的CuI,在DMF(5 mL)和Et<sub>3</sub>N(5 mL)混合物的溶剂中,(R)-2-(N-Boc-N-甲基氨基)-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔(130 mg, 0.42 mmol)(实施例104C)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(80 mg, 0.21 mmol)(起始原料6)在80°C偶联5小时。完成后,反应混合物用EtOAc稀释并用H<sub>2</sub>O萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,残余物用己烷中40-100%EtOAc的梯度在硅胶柱上层析。这一步骤所生成的中间体在0°C溶于10mL50%三氟乙酸的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中,其中含有0.5mLH<sub>2</sub>O,并搅拌2.5小时。完成后,反应混合物用EtOAc稀释并用氢氧化铵萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0-10%MeOH的梯度进行硅胶柱层析,及用过量的戊烷从THF中析出得到(S)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(产率 56 mg, 41%)。



**实施例 110:** (S)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[-(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮盐酸盐(YYYY)

5

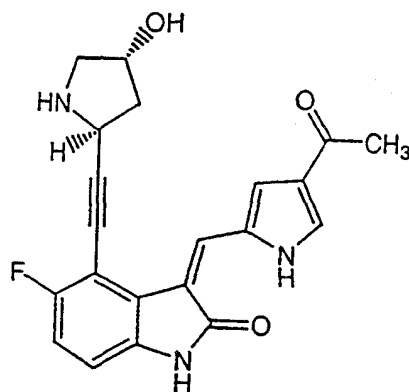


10 在激烈搅拌下用HCl水溶液处理(S)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮(25 mg, 0.07 mmol)(上述实施例109)的二噁烷(3 mL)溶液, 将该溶液冻干后得到(S)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[-(吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮盐酸盐(产率 24 mg, 76%).

15

**实施例 111:** (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮 (ZZZZ)

20



25 使用上述方法C, 用 $(\text{PhP})_4\text{Pd}$ (43 mg, 0.04 mmol)和催化量的CuI, 在DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)混合物的溶剂中, (3R,5S)-N-Boc-3-羟基-5-乙炔基-吡咯烷(240 mg, 1.13 mmol)(上述实施例99C)与(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吲哚-2-酮(150 mg, 0.38mmol)(实施例90B)在80°C偶联5小时。完成后, 反应混合物用EtOAc稀释并用 $\text{H}_2\text{O}$ 萃取。

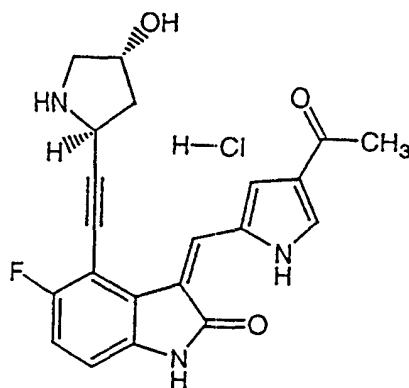
30 有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩, 残余物用己烷中0-100%EtOAc的梯度在硅胶

柱上层析。所生成的中间体在0℃溶于6mL50%三氟乙酸的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中，其中含有0.4mLH<sub>2</sub>O，并搅拌2小时。完成后，溶液倾倒入氢氧化铵，用5:1(V/V)的EtOAc和DMF混合物萃取，有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩，用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0-10%MeOH的梯度进行硅胶柱层析，及用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>研磨得到(Z)-3-  
5 [(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮(产率50 mg, 35%)。

实施例 112: (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-  
10 [(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮盐酸盐(AAAAA)

10

15



20

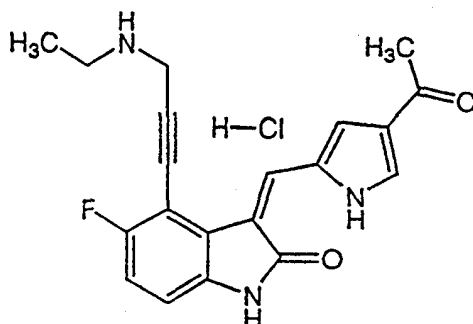
在激烈搅拌下用HCl水溶液处理在DMF/二噁烷(分别2/7mL)混合物中的(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基  
-吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮(20 mg, 0.06 mmol)(上述实施例111)。  
冻干并用THF和戊烷处理后得到(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-  
1,3-二氢-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮盐酸盐  
(产率 20 mg, 91%)。

25

实施例 113: (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-4-[(3-乙  
基氨基)-1-丙炔基]-5-氟-2H-吲哚-2-酮盐酸盐 (BBBBB)

30

5



10

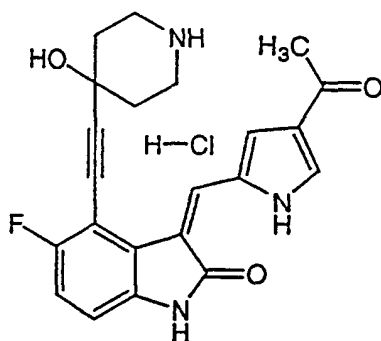
15

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (40.0 mg)和 $\text{CuI}$ (9.0 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(5mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5mL)中, N-Boc-N-乙基炔丙基胺(0.12 g, 0.63 mmol)(上述实施例108A)与(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吲哚-2-酮(0.1 g, 0.25 mmol)(实施例90B)在85°C偶联12小时。所生成的化合物溶在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL)中, 在0°C加入1:1的三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物(6 mL)和3滴水, 混合物在0°C搅拌1小时, 该混合物用浓 $\text{NH}_4\text{OH}$ (6 mL)停止反应并用 $\text{EtOAc}$ 稀释。有机层用盐水洗并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。产物通过快速柱层析(在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中10% $\text{MeOH}$ 溶液)纯化。该游离碱溶于甲醇(2 mL), 加入4N HCl在二噁烷中的溶液(0.05 mL)。蒸发溶剂至干给出盐酸盐(产率41 mg, 42%)。

20

**实施例 114:** (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[(4-羟基-哌啶-4-基)乙炔基]-2H-吲哚-2-酮盐酸盐 (CCCCC)

25



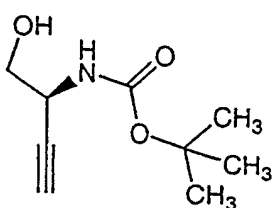
30

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (60 mg)和 $\text{CuI}$ (13.5 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(8mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (8mL)中, N-Boc-4-羟基-4-乙炔基-哌啶(0.21 g, 0.95 mmol)(上述实施例101A)与(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-

5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮(0.15 g, 0.38 mmol)(实施例90B)在85°C偶联5小时。所生成的化合物溶在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6 mL)中, 在0°C加入1:1的三氟乙酸/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>混合物(6 mL)和3滴水, 混合物在0°C搅拌3小时, 然后该混合物用浓NH<sub>4</sub>OH(6 mL)停止反应并用EtOAc稀释。过滤析出的产物并用甲醇洗。该游离碱溶于甲醇(2 mL), 加入4N HCl在二噁烷中的溶液(0.04 mL)。蒸发溶剂至干给出所需盐酸盐(产率 57 mg, 36%)。

### 实施例 115A: (S)-N-Boc-2-氨基-丁-3-炔-1-醇

10

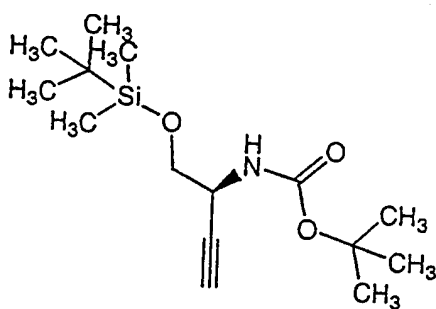


15

根据上文实施例104A中所述的操作步骤, 用对-甲苯磺酸一水合物(16 mg, 0.09 mmol)处理在MeOH(25 mL)和水(2 mL)混合物中的(S)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑烷(200 mg, 0.89mmol)(上述实施例93A)溶液。(产率 120 mg, 73%)。

### 实施例 115B: (S)-N-Boc-2-氨基-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔

20



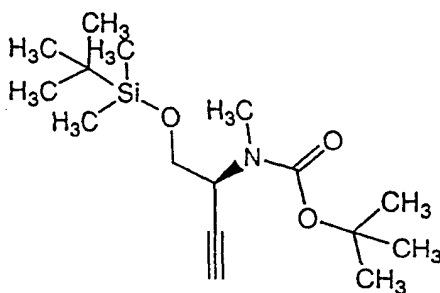
25

根据上文实施例104B所述的操作步骤, 使用咪唑(110 mg, 1.29 mmol)(Aldrich)和叔-丁基二甲基氯硅烷(120 mg, 0.77 mmol)(Fluka)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)中处理(S)-N-Boc-2-氨基-丁-3-炔-1-醇(120 mg, 0.65 mmol)(上述实施例115A)制备(S)-N-Boc-2-氨基-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔with in. (产率 190 mg, 98%)。

30

实施例 115C: (S)-2-(N-Boc-N-甲基氨基)-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔

5



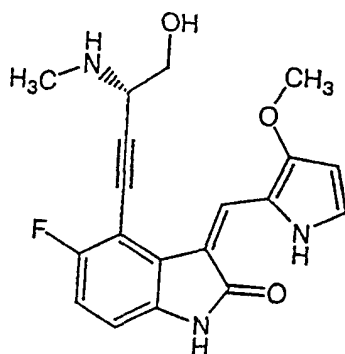
10

根据上述方法Y用NaH (18 mg, 0.76 mmol)和MeI(180 mg, 1.27 mmol)在THF(5 mL)中处理(S)-N-Boc-2-氨基-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔(190 mg, 0.64 mmol) (实施例115B)来合成(S)-2-(N-Boc-N-甲基氨基)-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔。用己烷中0-10%EtOAc的梯度进行硅胶柱层析后得到产物(产率 190 mg, 95%)。

15

实施例 115 D: (S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-甲基氨基-4-羟基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (DDDDD)

20



25

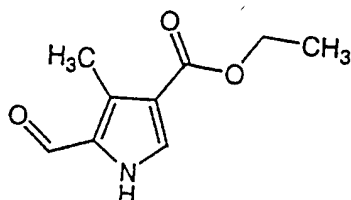
使用上述方法C, 用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (24 mg, 0.02 mmol)和催化量的CuI, 在混合溶剂DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)中, (S)-2-(N-Boc-N-甲基氨基)-1-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-丁-3-炔(190 mg, 0.61 mmol)(上述实施例115C)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(80 mg, 0.21 mmol) (起始原料6)在80°C偶联5.5小时。偶联完成后, 反应混合物用

30

EtOAc稀释并用水萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩，残余物用己烷中40-100%EtOAc的梯度在硅胶柱上层析。所生成的中间体直接在 $0^\circ\text{C}$ 溶于含有0.5mL水的6 mL50%三氟乙酸的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液中并搅拌2小时。完成后，反应混合物用EtOAc稀释并用氢氧化铵萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥和浓缩，  
5 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中0-10%MeOH的梯度进行硅胶柱层析、及用过量的戊烷从THF中析出得到(S)-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-甲基氨基-4-羟基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率 32 mg, 42%)。

实施例 116A: 5-甲酰基-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

10



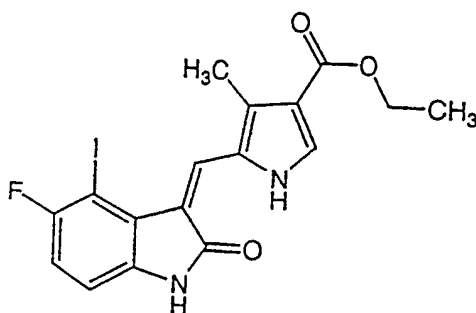
15

根据J.B. Paine, III,等: “用于卟琳合成的5位未取代的2-吡咯甲醛和氰乙烯基保护基”, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2787-2795中的操作步骤制备5-甲酰基-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯。

20

实施例 116B: (Z)-5-(5-氟-4-碘-2-氧-1,2-二氢-亚吡啶-3-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

25

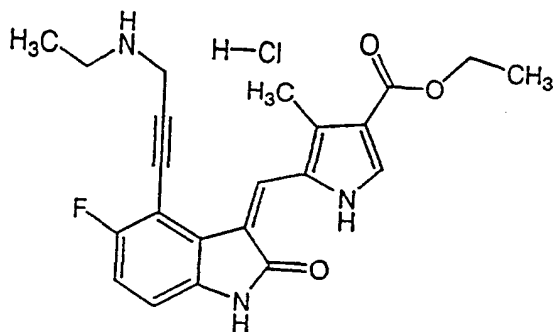


1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮(0.5 g, 1.8 mmol)(实施例2A)和5-甲酰基-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(0.39g, 2.17 mmol)(上述实施例116A)悬浮在  
30 1%哌啶的丙醇(6 mL)中, 在 $80^\circ\text{C}$ 加热3小时。收集沉淀并用水洗给出(Z)-5-

(5-氟-4-碘-2-氧-1,2-二氢-亚吲哚-3-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(产率 0.67 g, 85%)。

5 实施例 11 6C: (Z)-5-[[4-(3-乙基氨基-丙-1-炔基)-5-氟-2-氧-1,2-二氢-亚吲哚-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯盐酸盐 (EEEE)

10

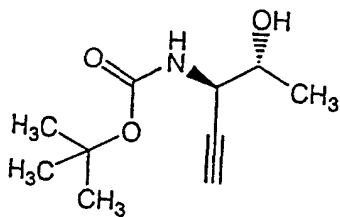


使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (60.0 mg)和 $\text{CuI}$ (13.5 mg)作催化剂, 在DMF (8 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$  (8 mL)的溶剂中, N-Boc-N-乙基炔丙基胺(0.16 g, 0.85 mmol)(上述实施例108A) 与5-(5-氟-4-碘-2-氧-1,2-二氢-亚吲哚-3-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(上述实施例116B)(0.15 g, 0.34 mmol)在81偶联6小时。所生成的化合物溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8 mL), 加入1:1的三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的混合物(8 mL)和4滴水, 混合物在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌1小时。用浓 $\text{NH}_4\text{OH}$  (6 mL)使混合物停止反应, 用 $\text{EtOAc}$ 稀释, 过滤析出的产物并用甲醇洗。该游离碱溶于甲醇(3 mL), 加入4N HCl的二噁烷 (0.03 mL)溶液。蒸发溶剂至干生成盐酸盐(产率50 mg, 33%)。

20

实施例 117A: (2R,3R)-N-Boc-3-氨基-戊-4-炔-2-醇

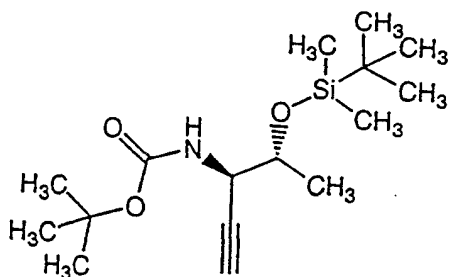
25



30

加热回流(4R,5R)-N-Boc-4-乙炔基-2,2,5-三甲基-噁唑烷(1.60 g, 6.69 mmol)(实施例102B)和对-甲苯磺酸一水合物(130 mg, 0.67 mmol)的 MeOH(70 mL)溶液。搅拌过夜后将溶剂浓缩, 残余物用己烷中0-40% EtOAc 的梯度直接在硅胶柱上层析, 这样提供了产物(产率1.10 g, 83%), 同时回收了原料(220 mg, 14%)。

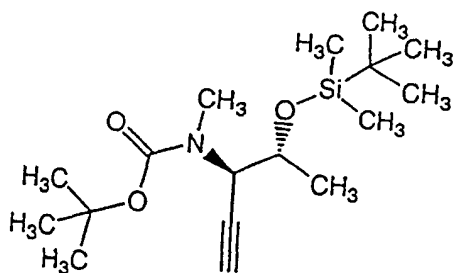
**实施例 117B:** (2R,3R)-N-Boc-3-氨基-2-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-戊-4-炔



15

用咪唑(680 mg, 10.04 mmol)和叔-丁基二甲基氯硅烷(800 mg, 5.52 mmol)在35mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中处理(2R,3R)-N-Boc-3-氨基-戊-4-炔-2-醇(1.10 g, 5.02mmol)(上述实施例117A)来制备(2R,3R)-N-Boc-3-氨基-2-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-戊-4-炔。在室温搅拌24小时后浓缩混合物, 残余物用己烷中0-20% EtOAc的梯度在硅胶柱上层析, 生成(2R,3R)-N-Boc-3-氨基-2-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-戊-4-炔(产率1.30 g, 83%)。

**实施例 117C:** (2R,3R)-3-(N-Boc-N-甲基氨基)-2-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-戊-4-炔



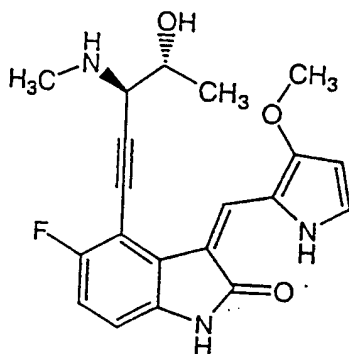
30



根据上述方法用NaH(36 mg, 1.52 mmol)和MeI(360 mg, 2.54 mmol)在THF(30mL)中处理(2R,3R)-N-Boc-3-氨基-2-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-戊-4-炔(400 mg, 1.27 mmol)(实施例117B)来制备(2R,3R)-3-(N-Boc-N-甲基氨基)-2-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-戊-4-炔。用己烷中0-10% Et<sub>2</sub>O的梯度进行硅胶柱层析得到产物(产率370 mg, 89%)。

实施例117D: (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(3R,4R)-4-羟基-3-甲基氨基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (FFFFF)

10



15

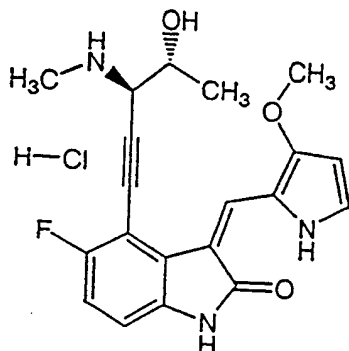
使用上述方法C, 用(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(45 mg, 0.04 mmol)和催化量的CuI, 在DMF(5 mL)和Et<sub>3</sub>N(5 mL)的混合溶剂中, (2R,3R)-3-(N-Boc-N-甲基氨基)-2-(叔-丁基二甲基甲硅氧基)-戊-4-炔(370 mg, 1.13 mmol)(上述实施例117C)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(150 mg, 0.39 mmol)(起始原料6)在80°C偶联5小时。反应毕, 反应混合物用EtOAc稀释并用H<sub>2</sub>O萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩, 残余物在硅胶柱上用己烷中0-40% EtOAc的梯度进行层析。所生成的中间体在0°C溶于5 mL 50%三氟乙酸的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中, 其中含有0.5 mL H<sub>2</sub>O, 并搅拌2小时。

完成后, 反应混合物用EtOAc稀释并用氢氧化铵萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0-10%MeOH的梯度进行硅胶柱层析及用过量的戊烷从THF中析出得到(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(3R,4R)-4-羟基-3-甲基氨基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率53 mg, 37%)。

30

**实施例 118:** (Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(3R,4R)-4-羟基-3-甲基氨基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(GGGGG)

5



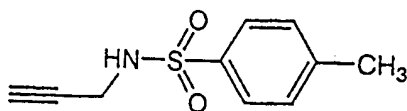
10

在激烈搅拌下用HCl水溶液处理(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(3R,4R)-4-羟基-3-甲基氨基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(35 mg, 0.07 mmol)(实施例117C)的二噁烷(5 mL)溶液。冻干及用过量的己烷从MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:3, V/V) 混合物中析出得到(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[(3R,4R)-4-羟基-3-甲基氨基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(产率 32 mg, 83%)。

15

**实施例 119A:** 4-甲基-N-(丙-2-炔基)-苯磺酰胺

20

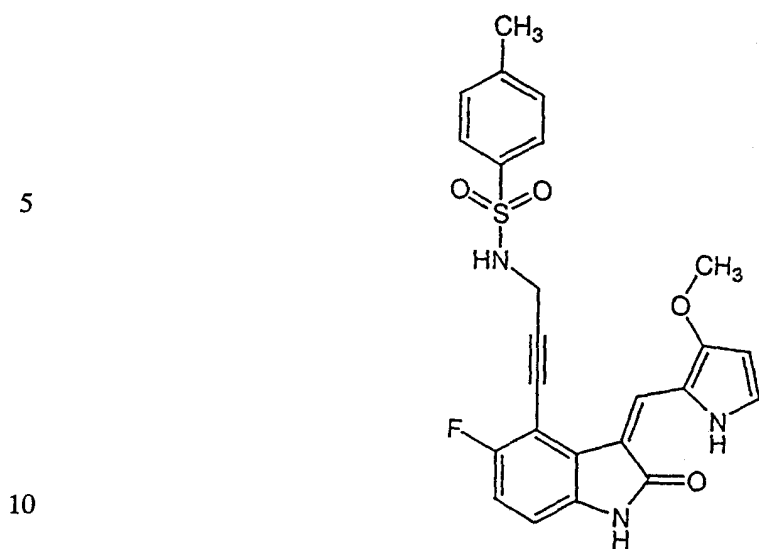


25

在0°C往炔丙基胺(2.00 g, 36.29 mmol)和Et<sub>3</sub>N(7.30 g, 72.59 mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中小分量地加入对-甲苯磺酰氯(6.90 g, 36.29 mmol)(J. T. Baker)。5分钟后混合物过滤和将滤液浓缩为残余物，残余物直接在硅胶柱上用己烷中0-40%EtOAc的梯度分离得到4-甲基-N-(丙-2-炔基)-苯磺酰胺(产率 7.30 g, 96%)。

**实施例 119B:** (Z)-N-[3-[5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-4-甲基-苯磺酰胺 (HHHHH)

30



使用上述方法C, 用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (24 mg, 0.02 mmol)和催化量的CuI, 在DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)的混合溶剂中, 4-甲基-N-(丙-2-炔基)-苯磺酰胺(130 mg, 0.62 mmol)(上述实施例119A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(80 mg, 0.21 mmol)(起始原料6)在80 °C偶联5小时。反应毕, 反应混合物用EtOAc稀释并用 $\text{H}_2\text{O}$ 萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩, 用40%EtOAc的己烷溶液进行HPLC 纯化和用过量的己烷从THF中析出得到(Z)-N-[3-[5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-2,3-二氢-1H-吡咯-4-基]-丙-2-炔基]-4-甲基-苯磺酰胺(产率 42 mg, 20 44%)。

#### 实施例 120A: N-(丙-2-炔基)-甲磺酰胺

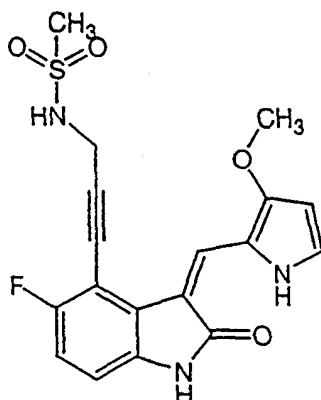


在0°C往炔丙基胺(2.00 g, 36.29 mmol)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (7.30 g, 72.59 mmol)的二氯甲烷溶液中滴加甲磺酰氯(4.10 g, 36.29 mmol)。5分钟后过滤混合物和浓缩滤液成残余物, 残余物直接在硅胶柱上用己烷中0-70%EtOAc的梯度分离给出N-(丙-2-炔基)-甲磺酰胺 (产率 2.00 g, 42%)。

30

**实施例 120B: (Z)-N-[3-[5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-甲磺酰胺 (IIII)**

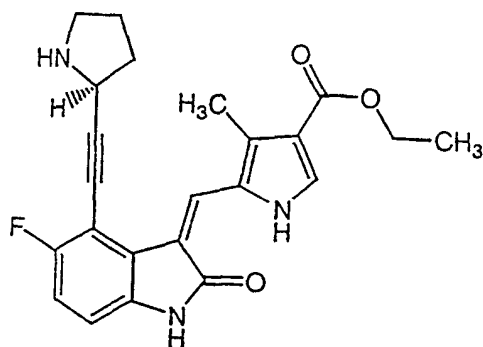
5



10 使用上述方法C, 用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (24 mg, 0.02 mmol)和催化量的CuI, 在DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)的混合溶剂中, N-(丙-2-炔基)-甲磺酰胺(80 mg, 0.62 mmol)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(80 mg, 0.21 mmol)(起始原料6)在 $80^\circ\text{C}$ 偶联5小时。反应毕, 反应混合物用EtOAc稀释并用 $\text{H}_2\text{O}$ 萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩, 用  
15 40%EtOAc的己烷溶液进行HPLC纯化和用过量的戊烷从THF中析出得到(Z)-N-[3-[5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-甲磺酰胺(产率 48 mg, 59%)。

**实施例 121: (S)-(Z)-5-[[5-氟-2-氧-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-1,2-二氢-亚吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (JJJJ)**

25



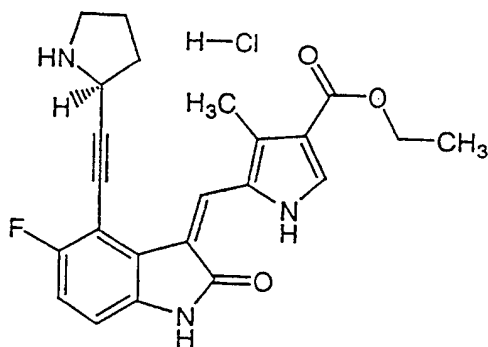
使用上述方法C, 用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (21 mg, 0.02 mmol)和催化量的CuI, 在DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)的混合溶剂中, (S)-N-Boc-2-乙炔基-吡咯烷(106 mg, 0.55 mmol)(实施例87B)与(Z)-5-(5-氟-4-碘-2-氧-1,2-二氢-亚吡啶-3-基  
30 mg, 0.55 mmol)

甲基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(80 mg, 0.18 mmol)(实施例116B)在80°C偶联5小时。反应毕, 反应混合物用EtOAc稀释并用H<sub>2</sub>O萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩, 残余物在硅胶柱上用己烷中0-40% EtOAc的梯度进行层析。所生成的中间体在0°C溶于5 mL 50%三氟乙酸的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中, 其中含有0.5 mLH<sub>2</sub>O, 并搅拌2小时。完成后, 反应混合物用EtOAc稀释并用氢氧化铵萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩, 用己烷中0-100%EtOAc-EtOAc中30%THF的梯度进行硅胶柱层析及用过量的己烷从THF中析出得到(S)-(Z)-5-[[5-氟-2-氧-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-1,2-二氢-亚吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(产率 21 mg, 28%)。

10

实施例 122: (S)-(Z)-5-[[5-氟-2-氧-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-1,2-二氢-亚吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯盐酸盐 (KKKKK)

15

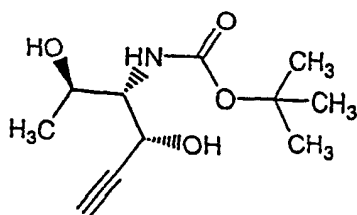


(S)-(Z)-5-[[5-氟-2-氧-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-1,2-二氢-亚吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(14 mg, 0.03 mmol)(由上述实施例121)在二噁烷(10 mL)中激烈搅拌下用HCl水溶液处理。冻干后得到(S)-(Z)-5-[[5-氟-2-氧-4-[(吡咯烷-2-基)乙炔基]-1,2-二氢-亚吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯盐酸盐(产率12 mg, 79%)。

25

实施例 123A: [2R-羟基-1S-(1R-羟基-乙基)-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔丁酯

30



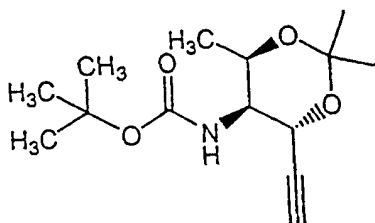
5

往4R-(1R-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-咪唑烷-3-羧酸丁酯(1.02g, 3.79 mmol) (上述实施例 105A) 的 MeOH(20 mL) 溶液中注射加入  $\text{BCl}_3$ (1.0M  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液, 2.6 mL, 2.6 mmol)。反应混合物室温搅拌2小时, 加入 AcOEt (150 mL) 使反应停止并用  $\text{H}_2\text{O}$ 、盐水洗和用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。浓缩后得到 [2R-羟基-1S-(1R-羟基-乙基)-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔-丁酯, 是无色油状物, 未经进一步纯化直接在下一步使用。(产率 0.85 g, 98.1%)

10

**实施例 123B:** (4R-乙炔基-2,2,6R-三甲基-[1,3]二噁烷-5S-基)-氨基甲酸叔-丁酯

15

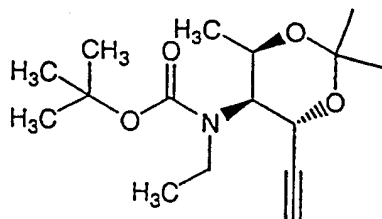


20

[2R-羟基-1S-(1R-羟基-乙基)-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔-丁酯(0.80 g, 3.5 mmol)(上述实施例123A)在丙酮(20 mL)和2,2-二甲氧基丙烷(5 mL)混合溶液(Aldrich)中加入樟脑磺酸(50 mg)(Aldrich)。反应混合物室温搅拌2小时, 加入 AcOEt (150 mL) 停止反应并用  $\text{H}_2\text{O}$ 、盐水洗, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。浓缩后粗产物用快速柱层析(己烷中25% AcOEt)纯化给出(4R-乙炔基-2,2,6R-三甲基-[1,3]二噁烷-5S-基)-氨基甲酸叔-丁酯(产率 0.52 g, 55.3%)和无色油状 4R-(1S-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-咪唑烷-3-羧酸叔-丁酯(产率 0.22 g, 23.4%)。

30

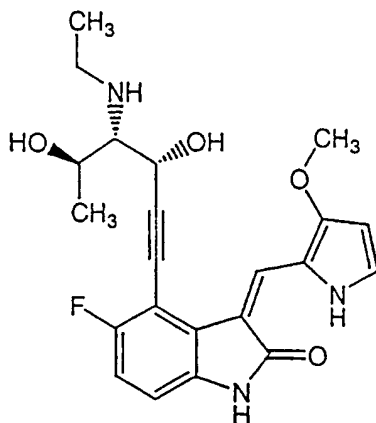
实施例 123C: 乙基-(4R,5S,6R-4-乙炔基-2,2,6-三甲基-[1,3]-二噁烷-5-基)-氨基甲酸叔-丁酯



5

(4R-乙炔基-2,2,6R-三甲基-[1,3]二噁烷-5S-基)-氨基甲酸叔-丁酯(0.50  
 10 g, 1.86 mmol)(实施例123C)的DMF(5 mL)溶液中加入NaH(95 %, 56.3 mg,  
 2.23 mmol)。反应混合物室温搅拌15分钟,接着加入EtI (0.35 g, 2.23  
 mmol),室温搅拌2小时后由饱和NH<sub>4</sub>Cl停止反应。有机层用AcOEt (150 mL)  
 萃取并用H<sub>2</sub>O、盐水洗和用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。浓缩后得到无色油状乙基-  
 (4R,5S,6R-4-乙炔基-2,2,6-三甲基-[1,3]-二噁烷-5-基)-氨基甲酸叔-丁酯,未  
 15 经进一步纯化直接在下一步使用。(产率 0.53 g, 95.9 %)

实施例 123D: (Z)-1,3-二氢-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (LLLLL)



20

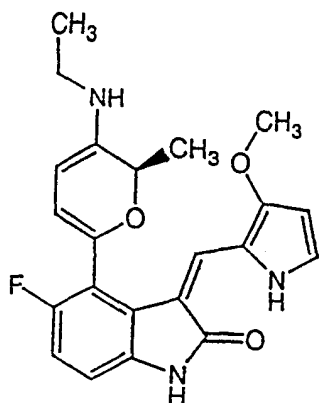
25

和

实施例 123E: (R)-(Z)-1,3-二氢-4-[(5-乙基氨基-6甲基)-6H-吡喃-2-基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (MMMMM)

30

5



使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (23.1 mg, 8摩尔%)和 $\text{CuI}$ (5 mg)作催化剂, 在DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)的溶剂中, 乙基-(4R,5S,6R-4-乙炔基-2,2,6-三甲

10 基-[1,3]-二噁烷-5-基)-氨基甲酸叔-丁酯(148.5 mg, 0.50 mmol)(上述实施例 123C)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡

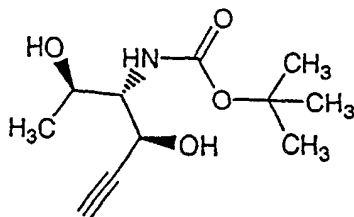
15 啉-2-酮(96 mg, 0.25 mmol)(起始原料6)在85°C偶联5小时给出偶联产物(快速柱纯化后得137.2 mg, 99.2%)。然后偶联产物(125 mg)用50%三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)和0.5mL水在室温处理1小时, 反应混合物浓缩到大约2 mL,

20 用AcOEt(50mL)稀释和用2N NaOH结束反应。有机层用盐水洗和用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。浓缩后粗产物(113.6 mg)用AcOEt/己烷研磨, 过滤收集沉淀物, 得到棕-橙色固体(Z)-1,3-二氢-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啉-2-酮(LLLLL) (产率 29.5 mg, 31.6 %)。然后滤液通过快速柱层析( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中5%-10%MeOH)纯

25 化, 给出(R)-(Z)-1,3-二氢-4-[(5-乙基氨基-6甲基)-6H-吡喃-2-基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啉-2-酮(MMMMM) (产率 33.6 mg, 37.6 %)。

实施例 124A: [2S-羟基-1S-(1R-羟基-乙基)-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔-丁

25 酯



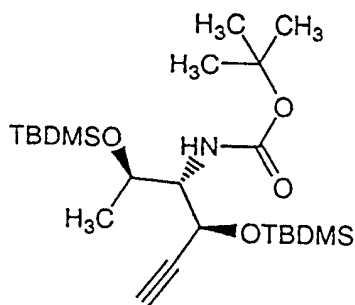
30



4R-(1S-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑烷-3-羧酸叔-丁酯(1.40 g, 5.20 mmol)(上述实施例105A)的MeOH(30 mL)溶液中注射加入BCl<sub>3</sub>(1.0 M的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液, 4.6 mL, 4.6 mmol)。反应混合物室温搅拌1.5小时, 加入AcOEt(150 mL)使反应停止, 用H<sub>2</sub>O、盐水洗和用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。浓缩后得到无色油状[2S-羟基-1S-(1R-羟基-乙基)-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔-丁酯, 未经进一步纯化直接在下一步使用。(产率 0.90 g, 75.0%)

**实施例 124B:** [2S-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-1S-[1R-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔-丁酯

10



15

(TBDMS =叔-丁基-二甲基-硅烷基)

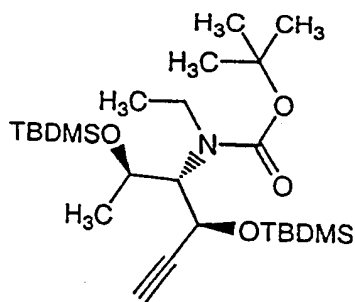
[2S-羟基-1S-(1R-羟基-乙基)-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔-丁酯(0.90 g, 3.9 mmol)(上述实施例124A)的DMF(3 mL)溶液中加入咪唑(1.6 g, 23.6 mmol)和叔-丁基-二甲基-氯硅烷(1.42 g, 9.4 mmol)。反应混合物室温搅拌2小时, 加入冰水使反应停止, 用AcOEt (150 mL)萃取, 用H<sub>2</sub>O、盐水洗和用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。浓缩后, 粗产物用快速柱层析(己烷中2.5%AcOEt)纯化给出无色油状[2S-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-1S-[1R-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔-丁酯(产率 1.34 g, 78.8%)。

25

**实施例 124C:** [2S-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-1S-[1R-(叔-丁基二甲基-硅烷氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-乙基-氨基甲酸叔-丁酯

30

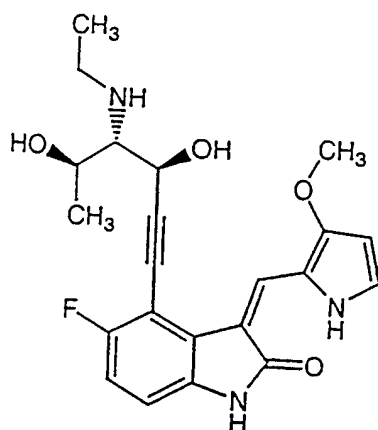
5



[2S-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-1S-[1R-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔-丁酯(0.39 g, 0.85mmol)(上述实施例124B)的  
 10 DMF(3 mL)溶液中加入NaH(95%, 32.0 mg, 1.28 mmol)。反应混合物室温搅拌15分钟,接着加入EtI (0.26g,1.70 mmol),室温搅拌3.5小时后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl停止反应。有机层用AcOEt萃取(150 mL)并用H<sub>2</sub>O、盐水洗和用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。浓缩后粗产物用快速柱层析(己烷中2.5% AcOEt)纯化给出无色油状[2S-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-1S-[1R-(叔-丁基二甲基-硅烷氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-乙基-氨基甲酸叔-丁酯  
 15 (0.2 g, 48.5%)。

实施例 124D: (Z)-1,3-二氢-4-[(3S,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮 (NNNNN)

20

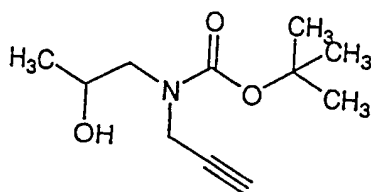


25

使用上述方法C,以(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(23 mg, 10摩尔%)和CuI(3 mg)作催化剂,在DMF(5.5 mL)和Et<sub>3</sub>N(5.5 mL)的溶剂中, [2S-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-1S-[1R-(叔-丁基二甲基-硅烷氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-乙基-氨基甲酸叔-丁酯  
 30 (200 mg, 0.40 mmol)(上述实施例124C)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧

基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(77 mg, 0.20 mmol)(起始原料6)在85 °C偶联5小时给出偶联产物(快速柱纯化后得147 mg, 99.3%)。然后偶联产物(146 mg)用50%三氟乙酸/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)在室温处理1小时, 反应混合物浓缩到大约2 mL, 用AcOEt(50mL)稀释和然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>结束反应。有机层用盐水洗和用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。浓缩后粗产物(130 mg)溶于1.6 mL THF, 加入0.19 mL 1M 四丁基氟化铵/THF溶液, 反应混合物室温搅拌2.5小时。用AcOEt稀释反应混合物并用盐水洗, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 浓缩后粗产物通过快速柱层析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中10% MeOH)纯化给出(Z)-1,3-二氢-4-[(3S,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率 17 mg, 22 %)。

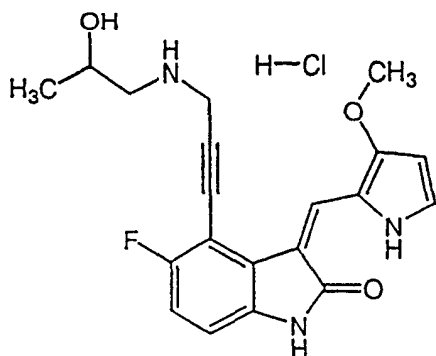
#### 实施例 125A: N-Boc-1-丙-2-炔基氨基-丙-2-醇



将1,2-环氧丙烷(4.80 g, 82 mmol)(Aldrich)在室温加到炔丙基胺(9.06 g, 164 mmol)的甲醇(30 mL)溶液中, 混合物搅拌16小时, 然后减压浓缩。残余物溶于二氯甲烷(60 mL), 在室温磁力搅拌下滴加重碳酸二-叔-丁酯(16.16 g, 74 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液。4小时后, 混合物用乙醚(200 mL)稀释, 及用1N盐酸水溶液(2 X 100 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)萃取。水层用乙醚(200 mL)洗, 合并有机层、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤、并浓缩, 残余物用快速层析(Biotage 40M, 乙酸乙酯-己烷, 1:3, V/V作溶剂, 25 mL/份)纯化给出纯净的N-Boc-1-丙-2-炔基氨基-丙-2-醇(产率5.25g, 30%)。

实施例 125B: rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(2-羟基-丙氨基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐 (OOOOO)

5

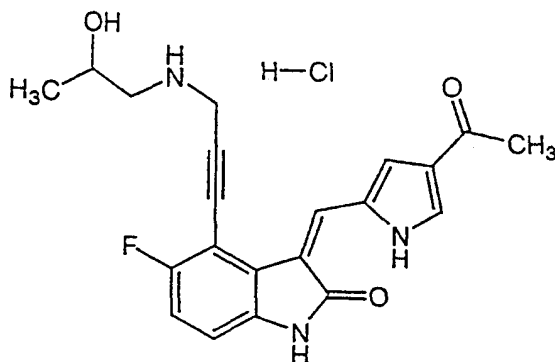


使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30.0 mg)和 $\text{CuI}$ (5.0 mg)作催化剂, 在  
 10 DMF(5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)的溶剂中, N-Boc-1-丙-2-炔基氨基-丙-2-醇(0.14 g,  
 0.65 mmol)(上述实施例125A)与(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-碘-3-[(3-甲氧基-1H-吡  
 咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(0.1 g, 0.26 mmol)(起始原料6)在85°C偶联5小  
 时。所生成的化合物溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL), 在0°C加入1:1的三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6  
 15 mL)的混合物和3滴水, 混合物在0°C搅拌2小时。然后混合物用浓 $\text{NH}_4\text{OH}$ (6  
 mL)停止反应, 用 $\text{EtOAc}$ 稀释。有机层用盐水洗, 用 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 所生成  
 的产物通过快速柱层析(10% $\text{MeOH}$ 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的溶液)纯化。往该游离碱  
 的甲醇(3 mL)中加入4N  $\text{HCl}$ 的二噁烷(0.04 mL)溶液, 蒸发溶剂至干给出  
 rac-(Z)-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(2-羟基-丙基氨基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-  
 吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮盐酸盐。(产率 39 mg, 35%)。

20

**实施例 126:** rac-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-  
 4-[3-(2-羟基-丙基氨基)-1-丙炔基]-2H-吲哚-2-酮盐酸盐 (PPPPP)

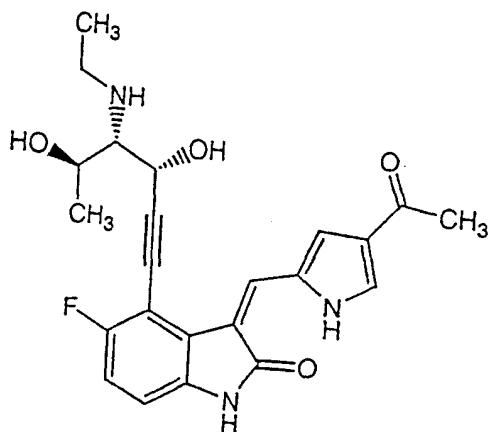
25



30

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30.0 mg)和 $\text{CuI}$ (5.0 mg)作催化剂, 在 $\text{DMF}$ (5 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (5 mL)的溶剂中,  $\text{N-Boc-1-丙-2-炔基氨基-丙-2-醇}$ (0.13 g, 0.63 mmol)(上述实施例125A)与 $(Z)$ -3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮(0.1 g, 0.25 mmol)(实施例90B)在 $85^\circ\text{C}$ 偶联5小时。所生成的化合物溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL), 在 $0^\circ\text{C}$ 加入1:1三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL)的混合物和3滴水, 混合物在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌2小时。然后混合物用浓 $\text{NH}_4\text{OH}$ (6 mL)停止反应, 用 $\text{EtOAc}$ 稀释。有机层用盐水洗, 用 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 所生成的产物通过快速柱层析(10% $\text{MeOH}$ 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的溶液)纯化。往该游离碱的甲醇(2 mL)中加入4N  $\text{HCl}$ 的二噁烷(0.06 mL)溶液, 蒸发溶剂至干给出 $\text{rac-}(Z)$ -3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-[3-(2-羟基-丙基氨基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮盐酸盐(产率 39 mg, 35%)。

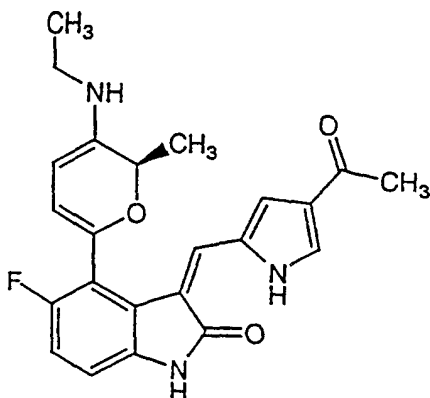
实施例 127A:  $(Z)$ -3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-2H-吡啶-2-酮 (QQQQQ)



和

实施例 127B:  $(R)$ - $(Z)$ -3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-4-[(5-乙基氨基-6-甲基)-6H-吡喃-2-基]-5-氟-2H-吡啶-2-酮 (RRRRR)

5



使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (28.7 mg, 8摩尔%)和 $\text{CuI}$ (5 mg)作催化剂, 在DMF (6 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (6 mL)的溶剂中, 乙基-(4R,5S,6R-4-乙炔基-2,2,6-三甲基-[1,3]-二噁烷-5-基)-氨基甲酸叔-丁酯(165 mg, 0.56 mmol)(实施例123C)与(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮(122 mg, 0.31 mmol)(实施例90B)在85°C偶联5小时给出偶联产物(在快速柱纯化后得到161.2 mg, 92.0%)。该偶联产物(150 mg)用50%三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)和0.5mL水室温处理1小时。反应混合物浓缩到大约2 mL,

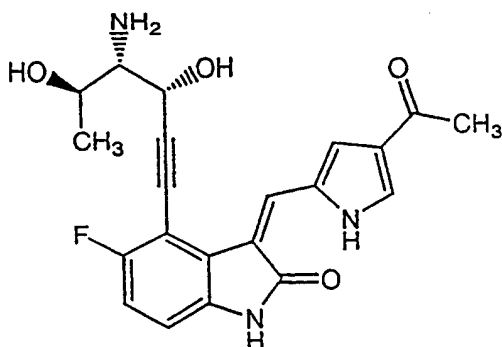
15 用AcOEt (50 mL)稀释, 然后用2N NaOH终止反应。有机层用盐水洗、用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 浓缩后粗产物(136.5 mg)用AcOEt/己烷研磨, 过滤收集沉淀提供棕橙色固体(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羟基-4-乙基氨基-1-己炔基]-5-氟-2H-吡啶-2-酮(QOQQQ)(产率 63.0 mg, 55.9%)。

20 然后上述滤液通过快速柱层析(5%-10%MeOH的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液)纯化给出(R)-(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-4-[(5-乙基氨基-6-甲基)-6H-吡喃-2-基]-5-氟-2H-吡啶-2-酮(RRRRR)(产率 36.5 mg, 33.8%)。

25 实施例 128: (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(3R,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-2H-吡啶-2-酮 (SSSSS)

30

5

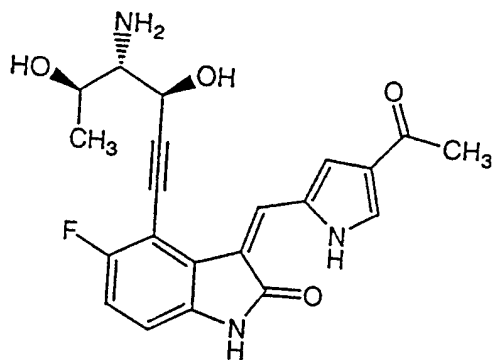


使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (28.7 mg, 8摩尔%)和 $\text{CuI}$ (3 mg)作催化剂, 在DMF (6 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (6 mL)的溶剂中, 4R-(1R-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三  
 10 甲基-噁唑烷-3-羧酸叔-丁酯(151 mg, 0.56 mmol)(上述实施例105A)与(Z)-3-  
 [(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-咪唑-2-酮(122 mg,  
 0.31 mmol)(实施例90B)在85°C偶联5小时, 在快速柱纯化后给出偶联产物  
 (108 mg, 65%)。然后偶联产物(108 mg)用50%三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液(5 mL)  
 和0.5 mL水在室温处理1小时。反应混合物浓缩到大约2 mL, 用 $\text{AcOEt}$ (50  
 15 mL)稀释, 然后以2N  $\text{NaOH}$ 终止反应。有机层用盐水洗、用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,  
 浓缩后粗产物用快速柱(10% $\text{MeOH}$ 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的溶液)纯化, 生成(Z)-3-[(4-  
 乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(3R,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-  
 1,3-二氢-5-氟-2H-咪唑-2-酮, 是黄色固体(16.0 mg, 20.2%)。

20

实施例 129: (Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(3S,4S,5R)-4-  
 氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-2H-咪唑-2-酮 (TTTTT)

25



30

使用上述方法C, 以 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (28.7 mg, 8摩尔%)和 $\text{CuI}$ (3 mg)作催化剂, 在溶剂DMF(6 mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$  (6 mL)中, 4R-(1S-羟基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑烷-3-羧酸叔-丁酯(151 mg, 0.56 mmol)(上述实施例105A)与(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-5-氟-4-碘-2H-吡啶-2-酮(122 mg, 0.31 mmol)(实施例90B)在85°C偶联5小时, 在快速柱纯化后给出偶联产物(136 mg, 80.0%)。然后偶联产物(135 mg)用50%三氟乙酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液(5 mL)和0.5 mL水在室温处理1小时。反应混合物浓缩到大约2 mL, 用AcOEt(50 mL)稀释, 然后以2N NaOH终止反应。有机层用盐水洗、用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 浓缩后粗产物(136.5 mg)用AcOEt/己烷研磨, 过滤收集沉淀物生成(Z)-3-[(4-乙酰基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-[(3S,4S,5R)-4-氨基-3,5-二羟基-1-己炔基]-1,3-二氢-5-氟-2H-吡啶-2-酮, 是黄色固体(产率 88.0 mg, 88.0%)。

### 实施例 130: 抗增殖活性

下文论证本发明化合物的抗增殖活性。这些结果表明本发明化合物可用于治疗癌症, 尤其是实体肿瘤如乳腺和结肠肿瘤。

### CDK2闪光板检定

为了测定对CDK2活性的抑制, 将纯化的重组体视网膜肿瘤(Rb)蛋白涂在96孔闪光板 (New England Nuclear, Boston, MA)上。Rb是CDK2引起磷酸化作用的天然底物 (Herwig和Strauss: *Eurr. J. Biochem.*, 246卷 (1997) 581-601页和其中的参考文献)。重组活性人体细胞周期蛋白 E/CDK2复合体是部分地由昆虫细胞萃取物中纯化的。将活性细胞周期蛋白 E/CDK2与 $^{33}\text{P}$ -ATP和试验化合物的稀释物一起加到Rb-涂布的闪光板中。闪光板在室温摇动培养25分钟, 然后清洗并在Topcount闪烁计数器(Packard Instrument Co., Downers Grove, IL)上计数。在每次检定中试验化合物的稀释物都作双份试验。根据下列公式确定Rb磷酸化作用的百分比抑制率, 并由它来测量对CDK2活性的抑制:

$$100 \times [1 - (\text{试验化合物-非特异}) / (\text{总计-非特异})]$$

其中“试验化合物”是指双份试验化合物每分钟的平均计数; “非特异”是指没有加入细胞周期蛋白 E/CDK2时每分钟的平均计数; “总计”是指没有加入化合物时每分钟的平均计数。



上述体外实验的结果由下面表IA和表IB列出。

表IA中各化合物的 $IC_{50}$ 小于 $4.0 \mu M$ 。

表 IA

	CDK2
化合物	$IC_{50} (\mu M)$
A	<4.0
B	<4.0
C	<4.0
D	<4.0
E	<4.0
F	<4.0
G	<4.0
H	<4.0
I	<4.0
J	<4.0
K	<4.0
L	<4.0
M	<4.0
N	<4.0
O	<4.0
Q	<4.0
R	<4.0
实施例 21	<4.0
U	<4.0
V	<4.0
W	<4.0
X	<4.0
Y	<4.0

表 IA(续)

AA	<4.0
BB	<4.0
DD	<4.0
FF	<4.0
HH	<4.0
II	<4.0
JJ	<4.0
KK	<4.0
LL	<4.0
MM	<4.0
NN	<4.0
OO	<4.0
PP	<4.0
QQ	<4.0
RR	<4.0
TT	<4.0
UU	<4.0
VV	<4.0
WW	<4.0
XX	<4.0
ZZ	<4.0
AAA	<4.0
BBB	<4.0

表 IB

		CDK2
化合物	%抑制	浓度( $\mu\text{M}$ )
Z	>90	$\leq 1.0$
EE	>60	$\leq 1.0$
YY	>90	$\leq 1.0$

### 以细胞为基础的检定

5 雌激素受体阴性上皮乳腺癌细胞系(MDA-MB-435)购自American Type Cell Culture Collection (ATCC; Rockville, MD), 并在ATCC推荐的培养基中生长。为了分析试验化合物对这些细胞生长的影响, 以每孔2000细胞将细胞放入96-孔组织培养板中, 并在37°C, 5%CO<sub>2</sub>条件下温浴过夜。第二天, 试验化合物溶于100%二甲亚砜(DMSO)中得到10 mM的原液。各化合物用  
10 灭菌培养基稀释到1 mM, 其数量足以生成最终浓度120 $\mu\text{M}$ 。然后化合物在有1.2%DMSO的培养基中连续地稀释。将该稀释化合物最终体积的四分之一转移到96-孔培养板中。试验化合物以双份检定。将DMSO加到“对照细胞”的一排中, 使得每孔中DMSO的最终浓度为0.3%。没有加细胞的孔用作“空白”。未加抑制剂的孔用作“无抑制剂对照”。将培养板放  
15 回培养箱, 在加入试验化合物5天后按下列说明进行分析。

溴化3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基-2H-四唑鎓盐(噻唑基蓝; MTT)加到各孔中, 使生成的最终浓度为1mg/mL。然后培养板在37°C保温3小时。在吸出含MTT的培养基前将培养板在1000rpm速度下离心5分钟。然后移去含MTT的培养基, 及在各孔中加入100 $\mu\text{L}$  100%乙醇溶解所生成的甲<sup>3</sup>代谢物。为保证完全溶解, 将培养板在室温摇动15分钟。用微滴培养板阅读  
20 机(分子动力学)以650 nm为基准在570 nm波长读出吸光率。所有孔的吸光率都减去空白(无细胞)孔的吸光率, 然后从1.00减去各双份试验化合物的平均吸光率除以对照的平均值, 通过计算得到百分比抑制率。抑制浓度(IC<sub>50</sub>)是由浓度的对数对百分比抑制率作图的线性回归来确定。

25 结肠癌细胞系SW480也得自ATCC 并根据上文提供的同样的规程进行

试验，仅作如下的修改：细胞系SW480以每孔1000细胞放入，并在加入试验化合物4天后分析。

上述体外试验的结果在下面表II和表III中列出。

5 表 II

在细胞系MDA-MB435中的抗增殖活性\*

	MDA-MB435
化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
OO	<3.5
PP	<3.5
QQ	<3.5
RR	<3.5
TT	<3.5
UU	<3.5
VV	<3.5
WW	<3.5
XX	<3.5
YY	<3.5
AAA	<3.5
BBB	<3.5

\* 大部分数据反映一次实验的结果，假如实验被重复，则上述数据是各单独实验结果的平均值。

10 表 III

在细胞系SW480中的抗增殖活性

	SW480
化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
OO	<1.0
PP	<1.0
RR	<1.0
CCC	<1.0

### 实施例 131: 片剂配方

项目	成分	Mg/片					
		5	25	100	250	500	750
1	化合物1*	5	25	100	250	500	750
2	无水乳糖	103	83	35	19	38	57
3	Croscarmellose 钠	6	6	8	16	32	48
4	聚烯吡酮K30	5	5	6	12	24	36
5	硬脂酸镁	1	1	1	3	6	9
	总重量	120	120	150	300	600	900

\*化合物1表示一种本发明的化合物。

生

#### 5 产程序:

1. 在一个适合的混合器上将第1, 2和3项混合15分钟。
2. 用20%聚烯吡酮K30溶液(第4项)使步骤1的粉末混合物成为颗粒状。
3. 在50°C干燥步骤2的成粒。
- 10 4. 使步骤3的成粒通过一个合适的制粉装置。
5. 将第5项加到步骤4磨过的成粒中, 并混合3分钟。
6. 在一个合适的压机上压缩步骤5的成粒。

### 实施例 132: 胶囊配方

项目	成分	mg/胶囊				
		5	25	100	250	500
1	化合物1*	5	25	100	250	500
2	无水乳糖	159	123	148	--	--
3	玉米淀粉	25	35	40	35	70
4	滑石粉	10	15	10	12	24
5	硬脂酸镁	1	2	2	3	6
	总填充重量	200	200	300	300	600

15 \*化合物1表示一种本发明的化合物。

生产程序:

1. 在一个适合的混合器中将第1, 2和3项混合15分钟。
2. 加入第4和5项混合3分钟。
- 5 3. 装入适合的胶囊。

实施例 133: 注射溶液/乳剂制备

项目	成分	mg/mL
1	化合物1*	1 mg
2	PEG 400	10-50 mg
3	卵磷脂	20-50 mg
4	豆油	1-5 mg
5	甘油	8-12 mg
6	水	加至1 mL

\*化合物1表示一种本发明的化合物。

10 生产程序:

1. 将第1项溶解在第2项中。
2. 将第3, 4和5项加入第6项中, 及混合直至被分散, 然后均质化。
3. 将步骤1的溶液加入步骤2的混合物并均质化直至该分散体半透明。
- 15 4. 通过0.2 um过滤器消毒过滤和装入小瓶。

实施例 134: 注射溶液/乳剂制备

项目	成分	mg/mL
1	化合物1*	1 mg
2	Glycofurol	10-50 mg
3	卵磷脂	20-50 mg
4	豆油	1-5 mg
5	甘油	8-12 mg
6	水	加至1 mL

\*化合物1表示一种本发明的化合物。

生产程序:

1. 将第1项溶解在第2项中。
2. 将第3, 4和5项加入第6项中, 及混合直至被分散, 然后均质化。
- 5 3. 将步骤1的溶液加入步骤2的混合物中并均质化直至该分散体半透明。
4. 通过0.2 um过滤器消毒过滤和装入小瓶。

虽然通过具体和优选的实施方案对本发明进行了说明, 本发明并不限于说明书中的描述, 由后附的权利要求和它们等同物限定。