



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103626713 B

(45)授权公告日 2017.07.04

(21)申请号 201210313703.0	C07D 405/06(2006.01)
(22)申请日 2012.08.29	C07D 403/06(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号	C07D 207/24(2006.01)
申请公布号 CN 103626713 A	A61K 31/421(2006.01)
(43)申请公布日 2014.03.12	A61K 31/422(2006.01)
(73)专利权人 中国科学院上海药物研究所	A61K 31/5377(2006.01)
地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之	A61K 31/423(2006.01)
路555号	A61K 31/4015(2006.01)
(72)发明人 胡有洪 冷颖 段书冬 黄素玲	A61K 31/4025(2006.01)
(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限	A61K 31/404(2006.01)
公司 11225	A61P 3/10(2006.01)
代理人 朱梅 刘晔	(56)对比文件
(51)Int.Cl.	WO 2009002495 A1,2008.12.31, (续)
C07D 263/24(2006.01)	审查员 赵鹏
C07D 413/06(2006.01)	
C07D 263/56(2006.01)	
C07D 263/57(2006.01)	
C07D 263/16(2006.01)	
C07D 207/27(2006.01)	

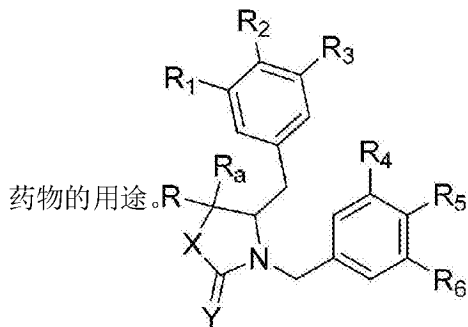
权利要求书14页 说明书104页

(54)发明名称

氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物、其药物组合物、制备方法和用途

(57)摘要

本发明属于药物学领域,涉及式I所示的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物、其药物组合物、制备方法及其在制备治疗糖尿病及糖脂代谢药物中的用途,尤其是制备治疗II型糖尿病的



I

CN 103626713 B

[接上页]

(56)对比文件

David Bensa et al..Synthesis of carboxylic amides by ring-opening of oxazolidinones with Grignard reagents.《Org. Biomol. Chem.》.2008,(第6期),1410-1415.

Nieves Fresno et al..Oxazolidinone cross-alkylation during Evans' asymmetric alkylation reaction.《Tetrahedron》.2011,第67卷9104-9111.

Rachel Green et al..A cleavable linker strategy for optimising enolate alkylation reactions of a polymer-supported Evans' oxazolidin-2-one.《Chem.

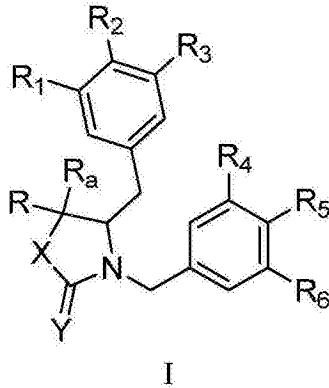
Commun.》.2007,508-510.

Andrew J. Williams et al..1,2-Cyclic Sulfamidates as Versatile Precursors to Thiomorpholines and Piperazines.《Organic Letter》.2003,第5卷(第6期),811-814.

Takashi Okitsu et al..Bu₃SnH-mediated 5-exo selective radical cyclization of N-vinyl- α , β -unsaturated amides leading to γ -lactams.《Tetrahedron》.2005,(第61期), 9180-9187.

John F. Bower et al..Cyclic Sulfamidates as Vehicles for the Synthesis of Substituted Lactams.《Organic Letter》.2004,第6卷(第25期),4727-4730.

1. 一种通式I所示的化合物：



其中，

X为-O-或-CH₂-；

Y为-O-或-S-；

R和R_a各自独立地为H或甲基，

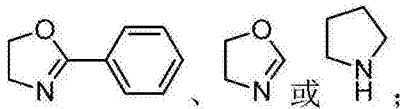
R₁~R₃各自独立地选自H、羟基、卤素、C₁-C₄烷氧基、用C₁-C₂烷氧基、C₃-C₅环烷基或-NR₇R₈取代的C₁-C₄烷氧基和-NR₇R₈，

或者，R₁~R₃中任意相邻两个和与它们连接的苯环上的碳原子一起形成 ；

R₄~R₆各自独立地为H、卤素、C₁-C₄烷基、-CN、-OR_b、-SO₂R_b和-NR_bR_c；

其中，各个R_b和R_c各自独立地选自H、取代或未取代的C₁-C₆烷基和取代或未取代的C₃-C₇环烷基；

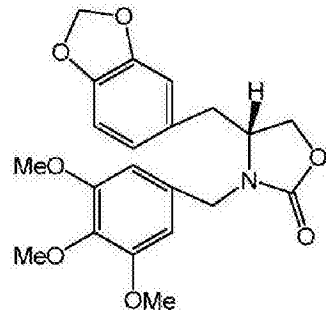
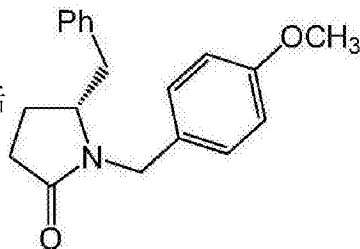
或者，R₄~R₆中任意相邻两个和与它们连接的苯环上的碳原子一起形成 ；

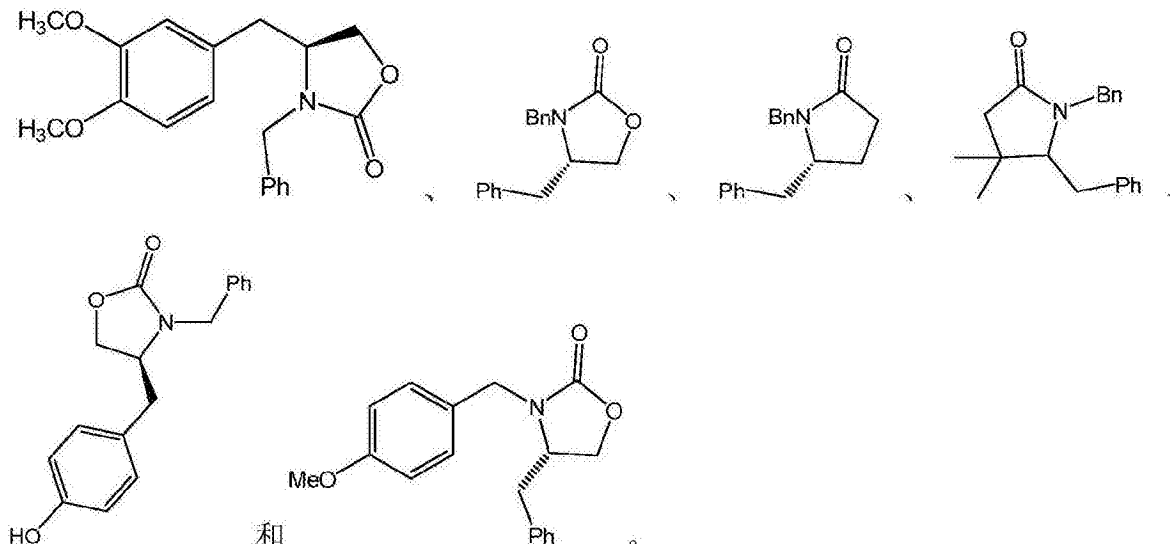


所述取代的取代基选自卤素、C₃-C₇环烷基、C₆-C₁₂芳基、-NR₇R₈和C₃-C₇杂环基；

各个R₇和R₈各自独立地选自H和甲基，



其中，所述化合物不包括







2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R₁~R₃各自独立地选自H、羟基、氟、氯、溴、碘、甲氧基(-OMe)、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、甲氧基乙氧基、环丙基甲氧基、二甲氨基丙氧基、-NH₂、甲氨基和二甲氨基;

或者, R₁~R₃中任意相邻两个和与它们连接的苯环上的碳原子一起形成  或  ;

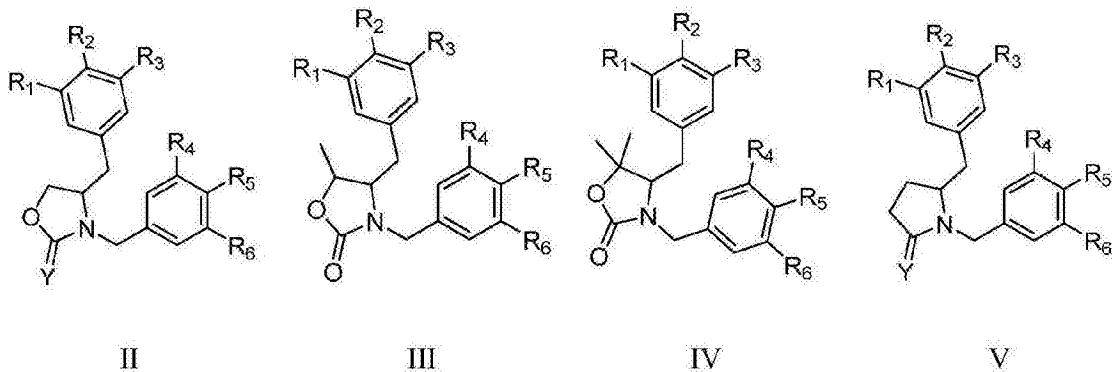
R₄~R₆各自独立地为H、卤素、-CN、C₁-C₄烷基、羟基、C₁-C₄烷氧基、用苯基、-NR₇R₈、乙烯基、吡咯烷-1-基或吗啉-1-基取代的C₁-C₄烷氧基、-SO₂CH₃、-NH₂和用C₁-C₄烷基、C₃-C₇环烷基或C₃-C₇环烷基C₁-C₄烷基取代的氨基;

或者, R₄~R₆中任意相邻两个和与它们连接的苯环上的碳原子一起形成  、  或



其中, 各个R₇和R₈各自独立地选自H和甲基。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, 所述化合物为下列通式所示的化合物:



其中, Y和R₁~R₆的定义与通式I中的定义相同。

4. 根据权利要求3所述的化合物, 其中,

在通式II中，

Y为-O-；

在通式III中，

R₁~R₃各自独立地选自H、羟基、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基；

R₄~R₆各自独立地为H、卤素、C₁-C₄烷基、羟基、C₁-C₄烷氧基、苯基C₁-C₄烷氧基、-NH₂、用C₁-C₄烷基取代的氨基；

在通式IV中，

R₁~R₃各自独立地选自H、羟基、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基；

R₄~R₆各自独立地为H、卤素、C₁-C₄烷基、羟基、C₁-C₄烷氧基、苯基C₁-C₄烷氧基、-NH₂、用C₁-C₄烷基取代的氨基；

在通式V中，

Y为-O。

5. 根据权利要求4所述的化合物，其中，

在通式III中，

R₁~R₃各自独立地选自H、羟基和-OMe；

R₄~R₆各自独立地选自H、卤素、羟基、甲氧基、苄氧基和-NH₂；

在通式IV中，

R₁~R₃各自独立地选自H、羟基和-OMe；

R₄~R₆各自独立地选自H、卤素、羟基、甲氧基、苄氧基和-NH₂。

6. 根据权利要求4所述的化合物，其中，

在通式III中，

R₁~R₃各自独立地为H或-OMe；

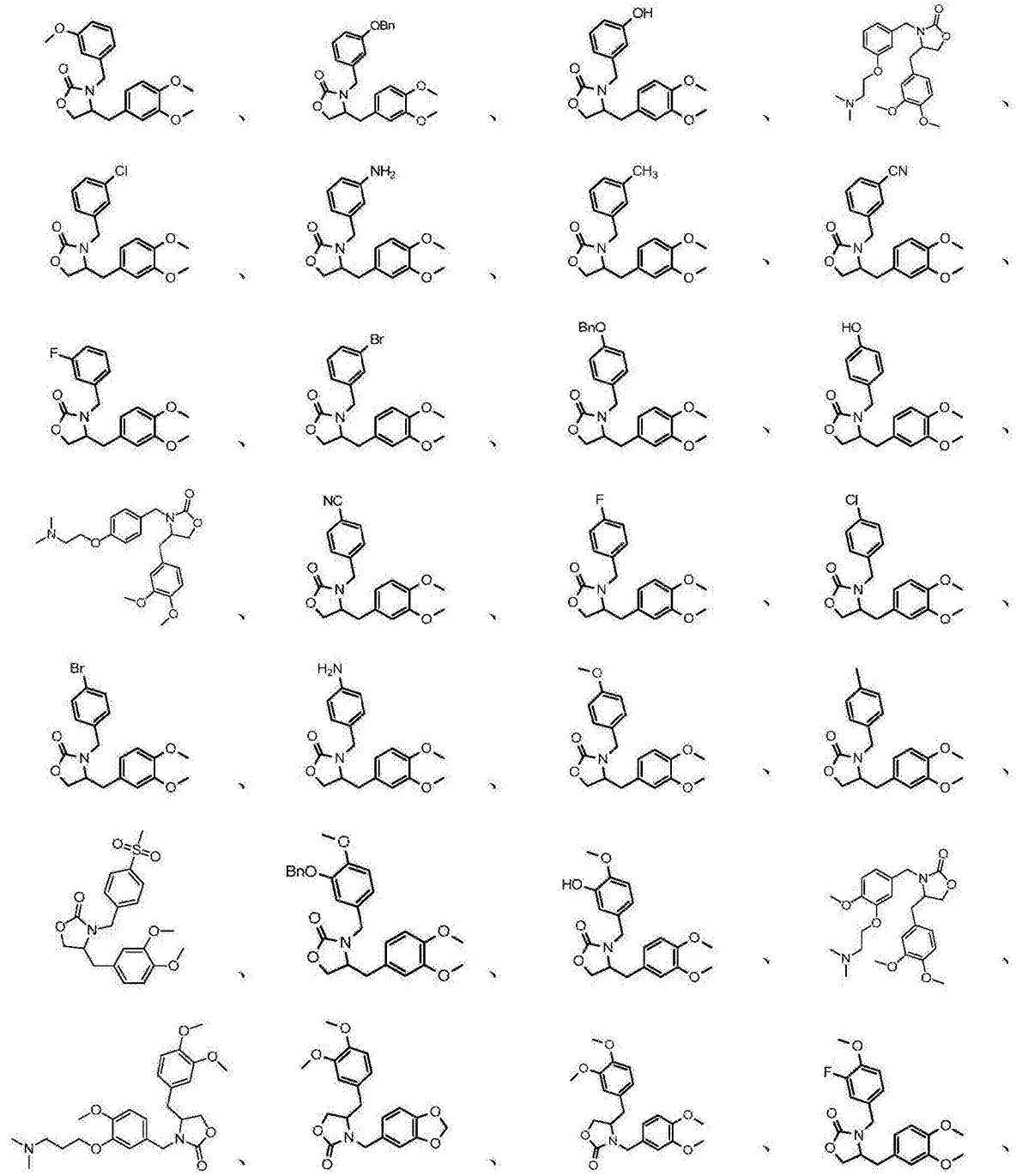
R₄~R₆各自独立地选自H、卤素、羟基、甲氧基、苄氧基和-NH₂；

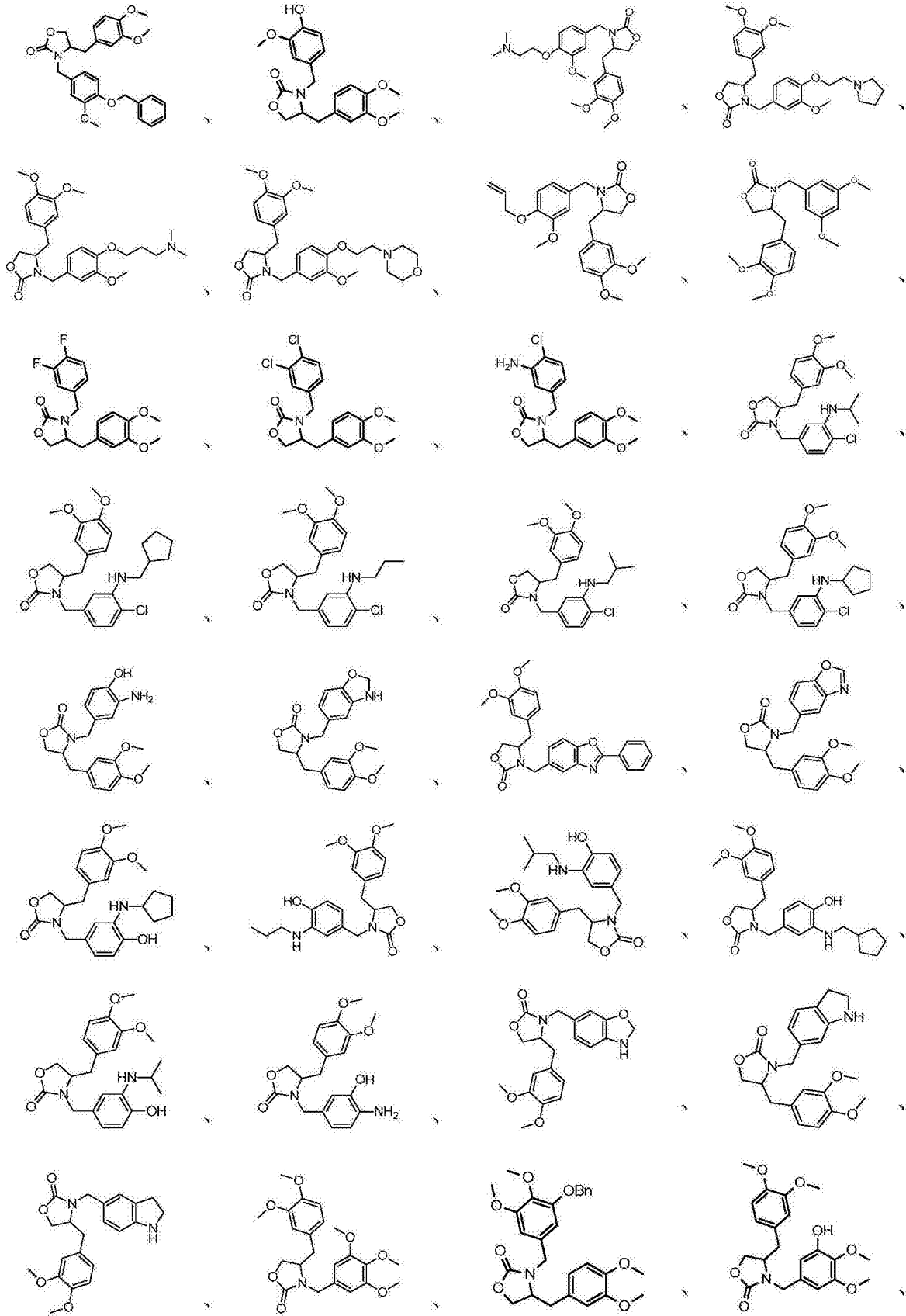
在通式IV中，

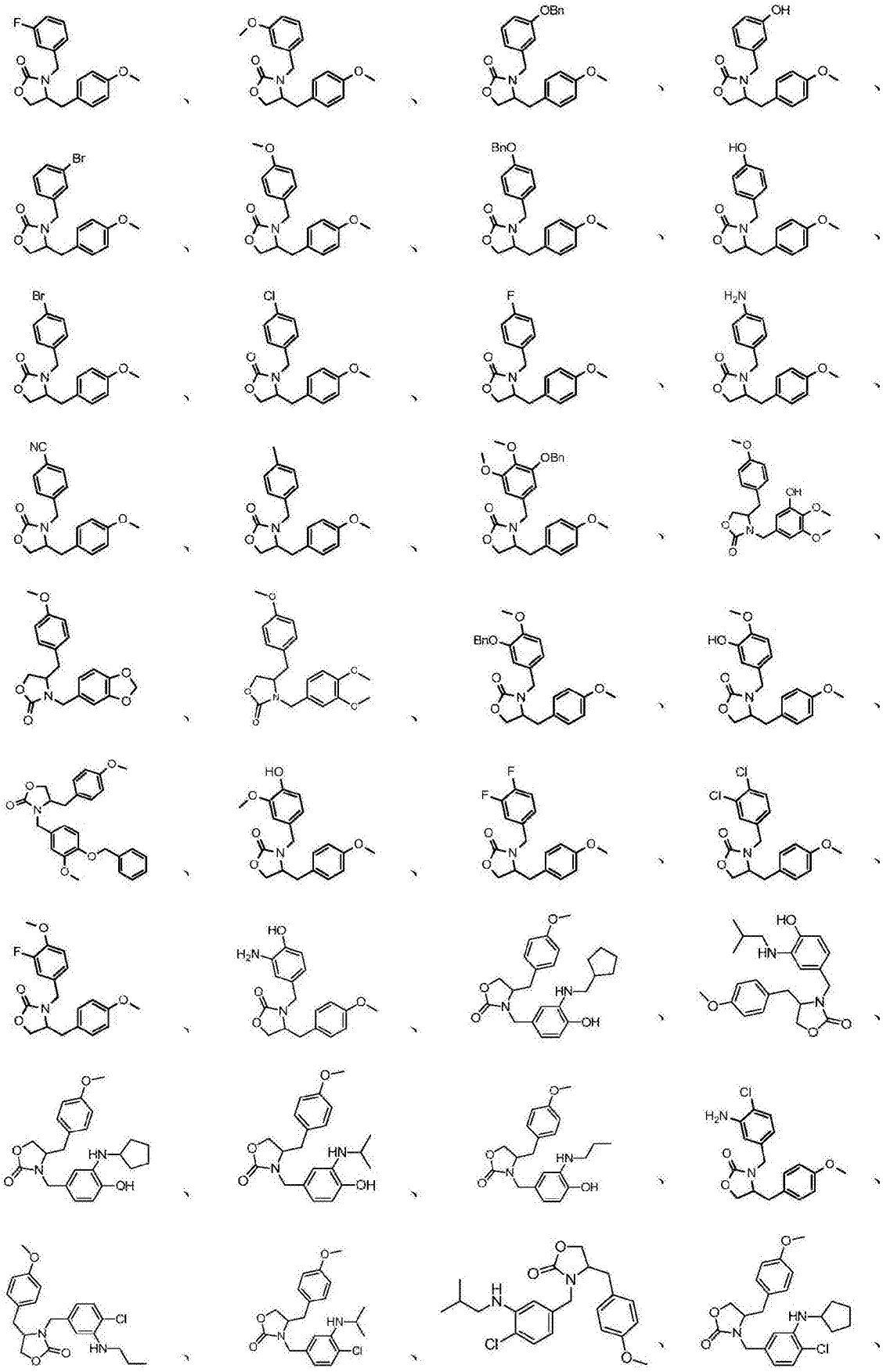
R₁~R₃各自独立地为H或-OMe；

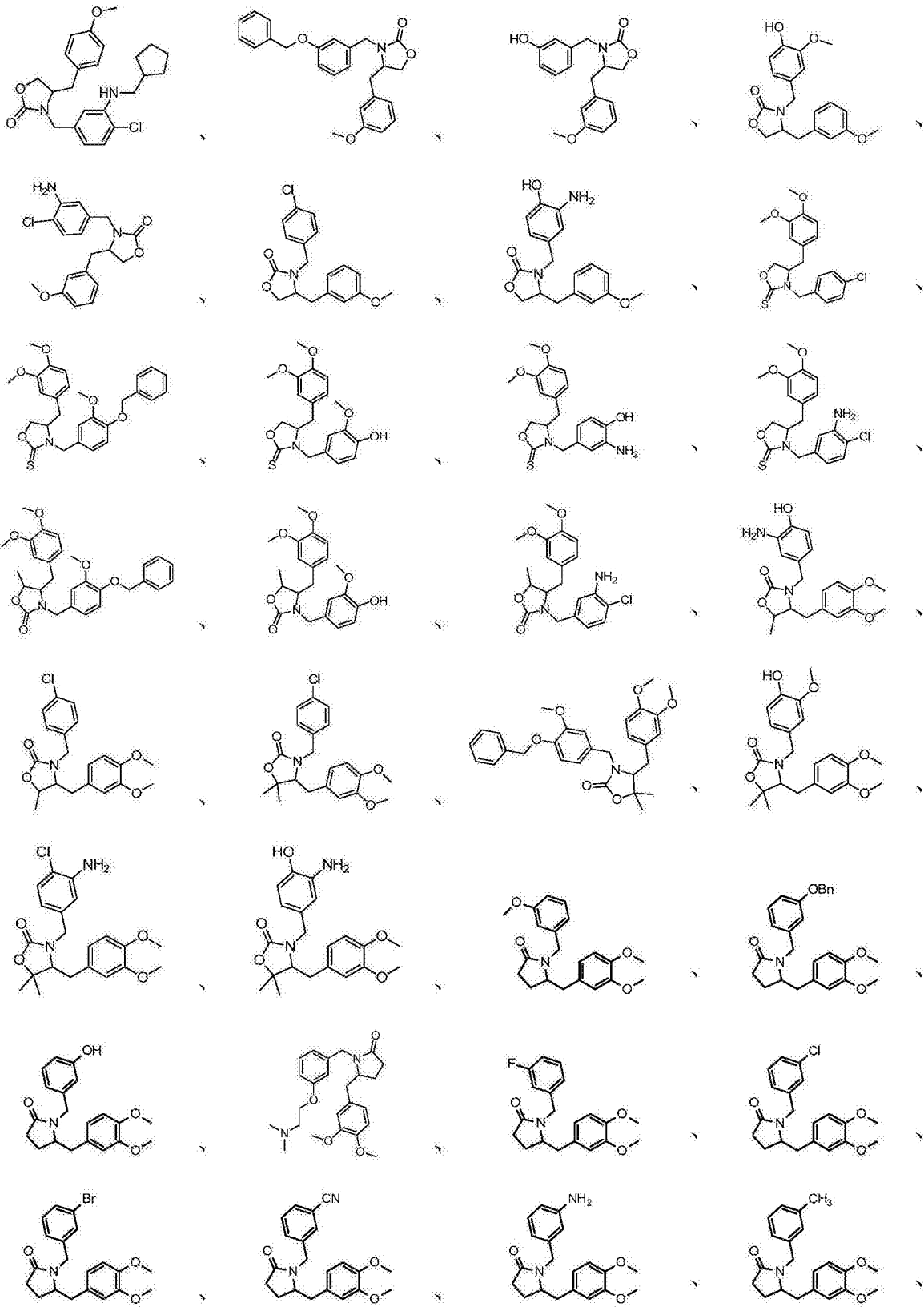
R₄~R₆各自独立地选自H、卤素、羟基、甲氧基、苄氧基和-NH₂。

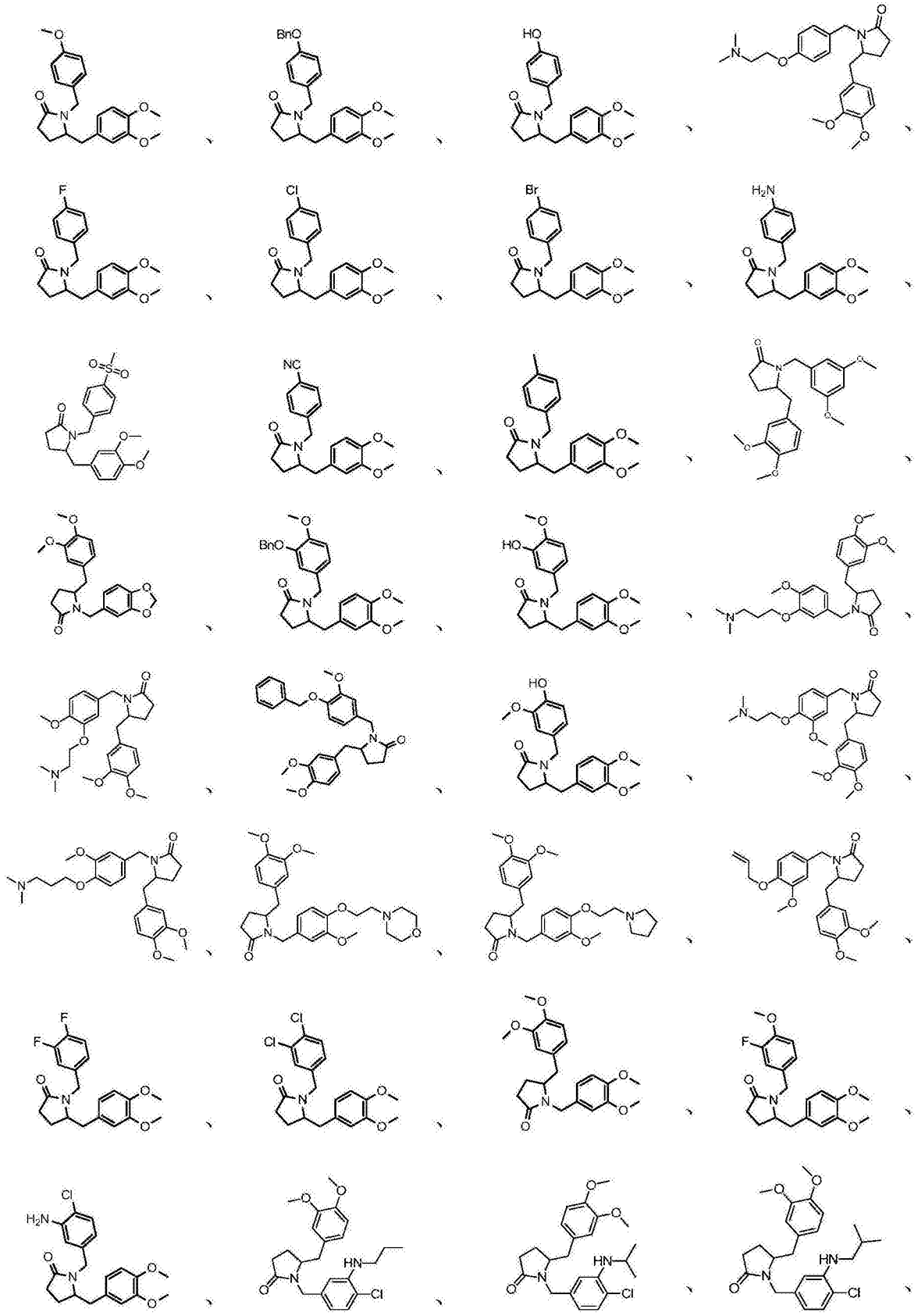
7. 一种杂环戊烷-2-酮/硫酮类化合物，所述化合物选自下列化合物：

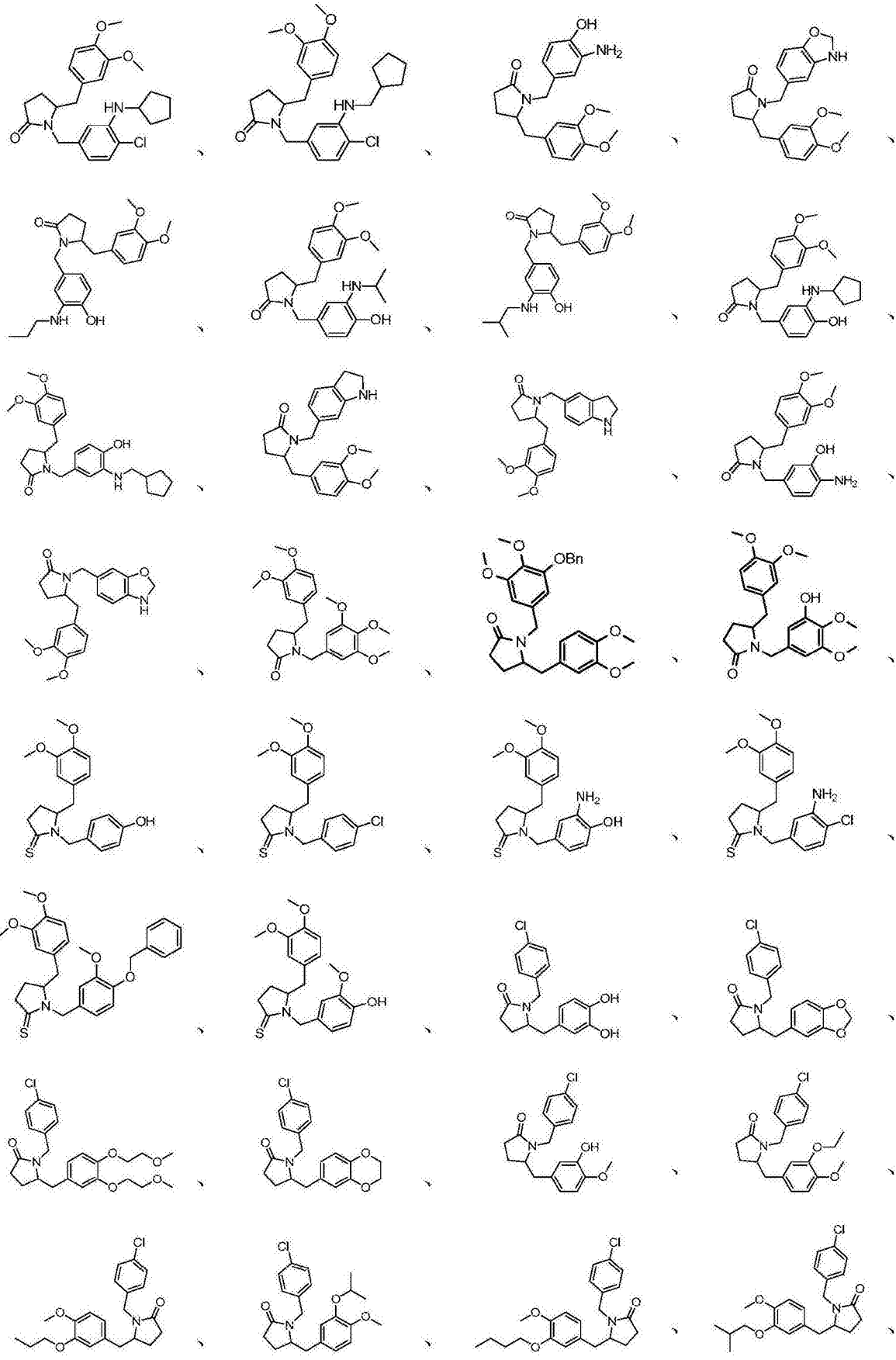


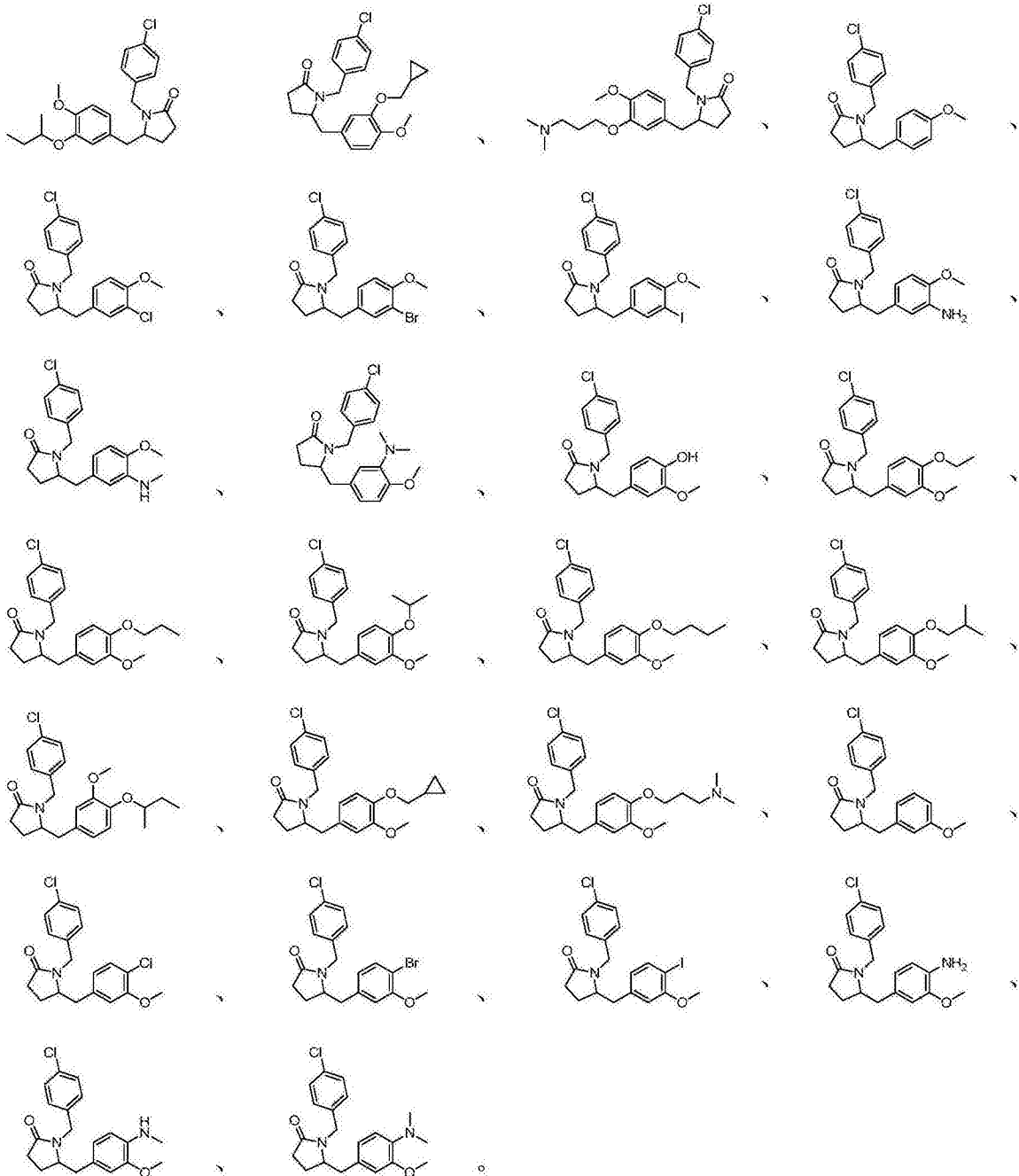






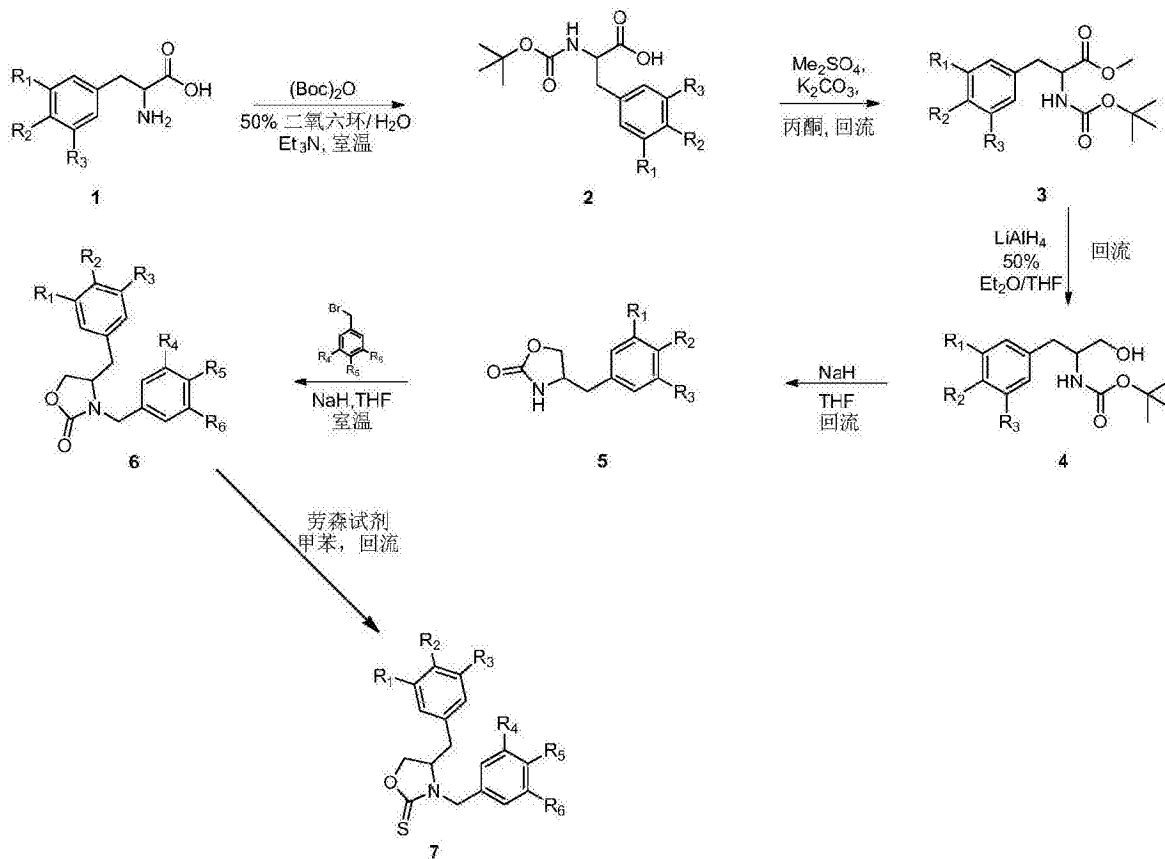






8. 根据权利要求1~7中任一项所述的化合物的制备方法,该方法为选自以下方法一至方法四中的一种:

方法一:如下面反应式1所示:



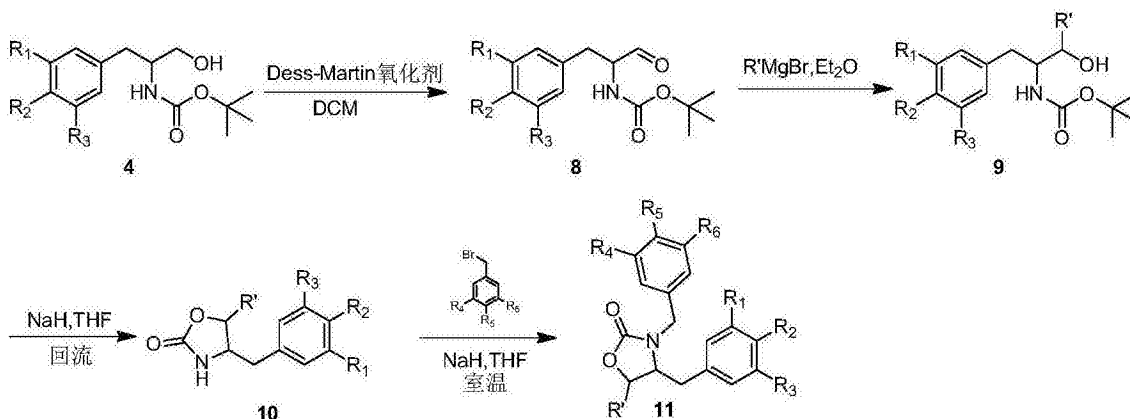
反应式 1

步骤1:将手性氨基酸1用二碳酸二叔丁酯保护得到中间体2,将酸甲酯化得到中间体3,用氢化铝锂还原得到中间体4,

步骤2:将中间体4加入氢化钠回流得到噻唑烷-2-酮环中间体5,

步骤3:将中间体5与取代溴苯反应即可得到产物6,其可以通过加氢还原、还原氨化或烷基化等进行修饰;将化合物6或其进一步修饰产物与劳森试剂在甲苯中回流反应即可得到噻唑烷-2-硫酮类化合物7;

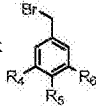
方法二:如下面反应式2所示:



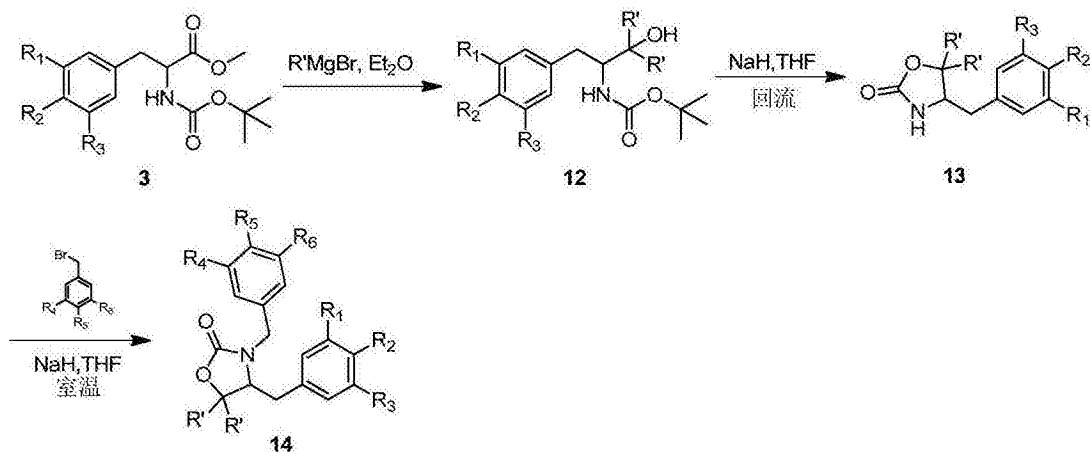
反应式 2

步骤1:向上述方法一中制备的中间体4中加入戴斯-马丁氧化剂,氧化得到中间体8,中间体8与格式试剂R' MgBr反应,得到中间体9,

步骤2:向中间体9中加入氢氧化钠回流得到5位单取代噁唑烷-2-酮环中间体10,

步骤3:中间体10与不同的取代溴苯  反应得到产物11;

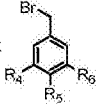
方法三:如下面反应式3所示:



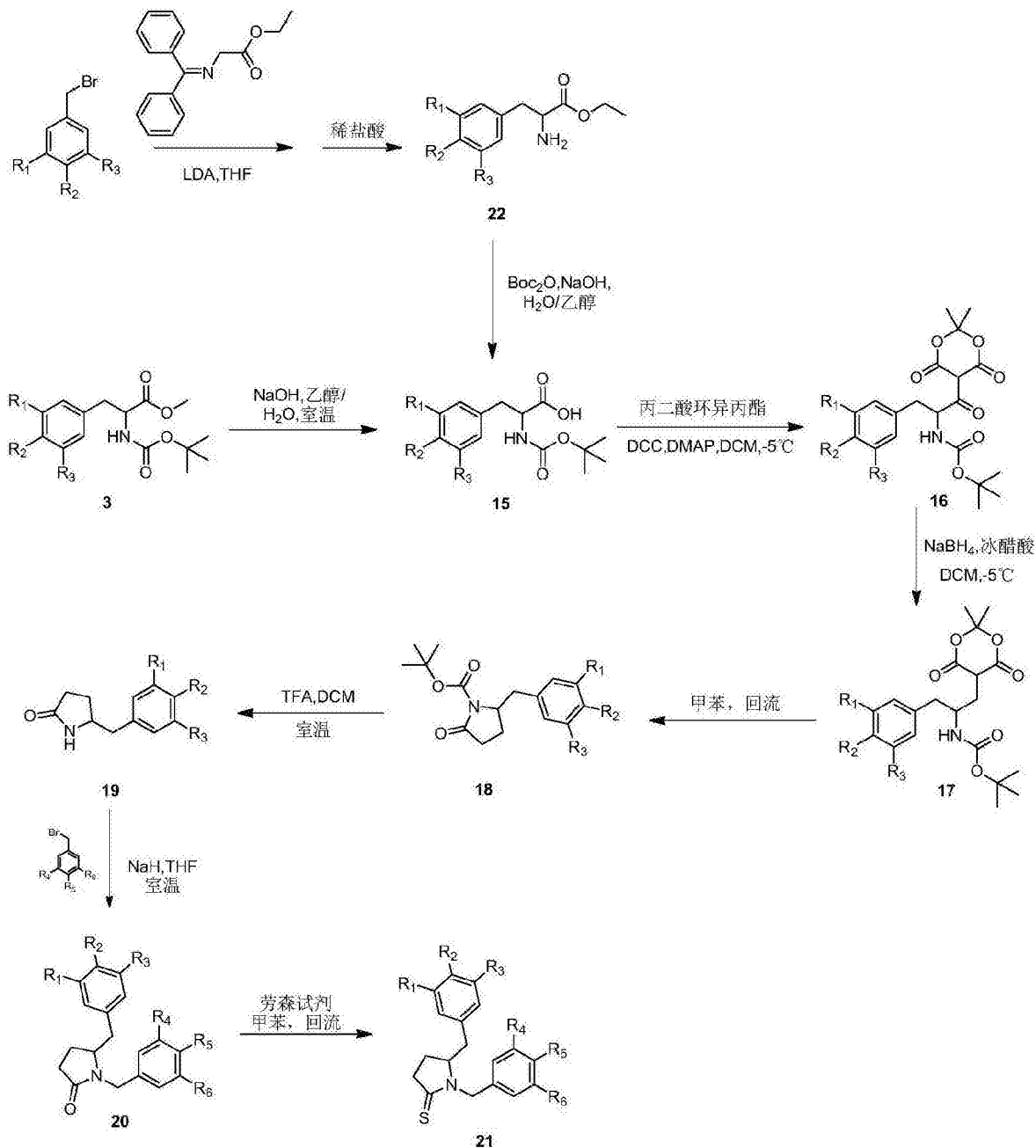
反应式 3

步骤1:将上述方法一中制备的中间体3与格式试剂R' MgBr反应,得到中间体12,

步骤2:向中间体12中加入氢氧化钠回流得到5位双取代噁唑烷-2-酮环中间体13,

步骤3:中间体13与取代溴苯  反应得到产物14;

方法四:如下面反应式4所示:



反应式 4

步骤1:通过二异丙基氨基锂、二苯亚甲基甘氨酸乙酯和取代溴苯反应后加稀盐酸处理得到中间体22,中间体22与二碳酸二叔丁酯在碱性条件下反应得到中间体15,或者将上述方法一中的中间体3水解成酸得到中间体15,中间体15再和丙二酸环异丙酯在二环己基碳二亚胺和4-二甲氨基吡啶的催化下反应形成中间体16,用硼氢化钠还原得到中间体17,

步骤2:将中间体17用甲苯回流得到中间体18,再脱去叔丁氧羰基得到吡咯烷-2-酮环中间体19,

步骤3:将中间体19再和取代溴苯反应得到产物20,其可以再通过加氢还原、还原氨化或烷基化等进行修饰;将化合物20或其进一步修饰产物和劳森试剂在甲苯中回流反应即可得到吡咯烷-2-硫酮类化合物21;

在上述方法一至四的反应式中, $R_1 \sim R_6$ 的定义与上述 $R_1 \sim R_6$ 的定义相同, R' 为 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 烷

基。

9. 一种药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的一种或多种根据权利要求1~7中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,及任选的药学上可接受的辅料。

10. 根据权利要求1~7中任一项所述的化合物、其对映异构体、外消旋体及其混合物,以及其药学上可接受的盐在制备治疗糖尿病或糖脂代谢紊乱的药物中的用途。

氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物、其药物组合物、制备方法和用途

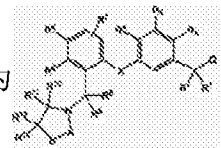
技术领域

[0001] 本发明属于药理学领域,具体涉及一类氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物和其药理学上可接受的盐、其药物组合物、制备方法、以及其在制备治疗糖尿病及糖脂代谢紊乱的药物中的用途,尤其是制备治疗II型糖尿病的药物用途。上述化合物具有显著的降血糖及调节糖脂代谢活性的功能。

背景技术

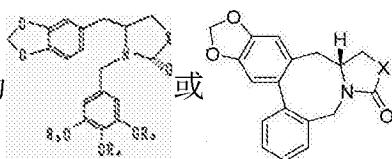
[0002] 以噁唑烷-2-酮和吡咯烷-2-酮为母核的化合物及其衍生物是一类重要的合成子,广泛存在于多种多样的反应中。但仅有少量文献和专利报道该类化合物及其衍生物的生物活性,根据所得文献报道,可知以噁唑烷-2-酮为母核的化合物及其衍生物显示了一定的生物活性,比如抗癌活性、抗动脉粥样硬化活性、止痛/抗炎活性、治疗心脏病等。专利文献

W02009/102893A2报道了一类噁唑烷-2-酮化合物,其结构式为



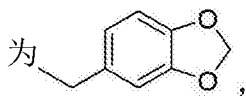
作为前列腺素D₂受体拮抗剂具有抗炎/止痛活性。专利文献EP0385489A1报道了一类噁唑烷-2-酮化合物,其结构式为

或

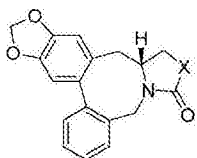


具有一定的抗癌活性,该专利限定4位的取代基

为

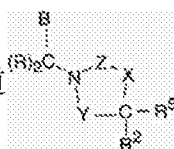


其中X为N或O,文献(Tetrahedron Letters,30(22),1989,2949-2952)对



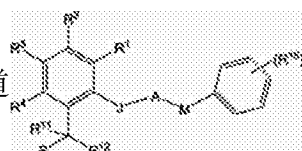
也报道了该类化合物具有抗癌活性。专利文献W02006/014357A1和W02007/

079186A2报道



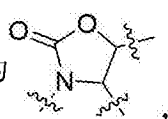
类化合物可以通过抑制胆固醇酯转移酶,从而起到抗动脉粥样

硬化的作用。专利文献W02009/027785A2报道



也具有抗动脉粥样硬化

的作用,其中A可以为



B限定为-OR⁶或者-NR⁷R⁸。

[0003] 此外其他文献中还描述了一些噁唑烷-2-酮衍生物,它们与本申请化合物的不同

之处在于取代模式、官能团、骨架结构或者化合物应用范围的不同。

[0004] 众所周知,糖尿病是继肿瘤、心脑血管疾病后位列第三的严重威胁人类健康的慢性疾病,目前全世界约有2.3亿例患者。估计到2025年,患者数目将增加到3.5亿例。我国糖尿病患者总人数已超过9000万,并且每年还以350万至400万人的幅度递增。糖尿病是一组由遗传和环境因素相互作用而引起的临床综合症,是因胰岛素分泌绝对或相对不足以及靶组织细胞对胰岛素敏感性降低,引起糖、蛋白、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱所造成的。糖尿病一般分为两类,I型糖尿病(胰岛素依赖型糖尿病,IDDM)与II型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病,NIDDM),糖尿病患者中90%以上患的是II型糖尿病。II型糖尿病的基本特征是骨骼肌、肝脏、脂肪等组织对胰岛素产生抵抗,导致在病程早期患者同时存在胰岛素抵抗(IR)和高胰岛素血症,胰岛 β 细胞可代偿性分泌足量的胰岛素以抵消胰岛素作用的缺陷,从而维持机体正常的血糖水平。然而,随着病程的发展,胰岛 β 细胞分泌功能不足,患者的代偿机制崩溃,不能分泌足够的胰岛素克服受损的胰岛素作用,从而导致机体血糖水平异常升高,而体内糖代谢和脂代谢的紊乱往往又和肥胖症联系起来。

[0005] 作为机体内胰岛素作用的主要靶组织,II型糖尿病患者的骨骼肌、脂肪和肝脏常表现出严重的胰岛素抵抗状态。骨骼肌胰岛素抵抗的主要表现为胰岛素信号传导通路缺陷,胰岛素所刺激的葡萄糖摄取、糖原合成、葡萄糖氧化等功能受损。脂肪组织的胰岛素抵抗导致胰岛素抑制脂解能力降低,游离脂肪酸(FFA)水平升高,而FFA的升高可刺激肝糖异生和糖原分解并可抑制骨骼肌中胰岛素依赖的葡萄糖摄取,从而导致肝糖输出的增加和骨骼肌葡萄糖利用减少。肝脏是糖、脂代谢紊乱状态下最重要的受累器官。肝脏的胰岛素抵抗使胰岛素不能有效地抑制肝糖异生和糖原分解,从而导致肝糖输出增加;同时高胰岛素血症和胰岛素抵抗(IR)又促进肝脏合成甘油三酯(TG)和极低密度脂蛋白(VLDL)。当肝中合成TG的速度超过了将其组成VLDL并分泌入血的速度时,便出现肝中TG的堆积,形成非酒精性脂肪肝(NAFLD)。脂肪肝形成后进一步加剧肝脏和外周的胰岛素抵抗,NAFLD与IR和代谢综合症互为因果,两者之间形成恶性循环。因此,人们一直在寻找改善胰岛素靶组织糖脂代谢作用好、毒副作用低的安全有效的治疗药物。

[0006] 随着对糖尿病基础理论研究的深入,已研制出具有多种作用机制的新型抗糖尿病药物用于临床评价和治疗。目前治疗糖尿病的药物主要有胰岛素分泌促进剂,胰岛素增敏剂,减少碳水化合物吸收的药物,醛糖还原酶抑制剂,胰岛素类似物等。II型糖尿病患者占糖尿病患者比例的90%以上,II型糖尿病的靶点是糖尿病研究的热点。II型糖尿病相关的主要靶点有 α -葡萄糖苷酶,葡萄糖激酶,葡萄糖-6-磷酸酶,二肽酰激酶IV,一氧化氮合酶,血管紧张素转换酶,蛋白激酶C,肉碱酯酰转移酶I、II等。

[0007] 但目前已有的药物和其相应的靶点都有其不足,毒性大,副作用多,降血糖效果不明显,容易产生耐药性等,因此迫切需要研制出新型的治疗糖尿病的药物。

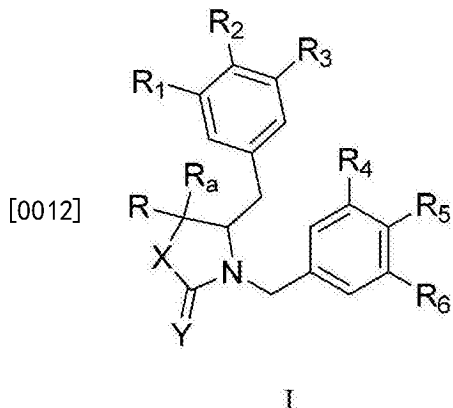
发明内容

[0008] 本发明的一个目的是提供如下通式I所示的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物以及其药学上可接受的盐:

[0009] 本发明的另一个目的是公开上述的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物的制备方法。

[0010] 本发明的又一个目的是公开上述的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物及其盐在制备治疗糖尿病及糖脂代谢紊乱的药物中的用途。

[0011] 本发明的一个方面提供了通式I所示的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物:



[0013] 其中,

[0014] X为-O-或-CH₂-;

[0015] Y为-O-或-S-;

[0016] R和R_a各自独立地选自H或C₁-C₄烷基,优选为H或甲基(-Me),

[0017] R₁~R₃各自独立地选自H、羟基、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、用C₁-C₄烷氧基、C₃-C₈环烷基或-NR₇R₈取代的C₁-C₆烷氧基和-NR₇R₈,优选各自独立地选自H、羟基、卤素、C₁-C₄烷基、用C₁-C₂烷氧基、C₃-C₅环烷基或-NR₇R₈取代的C₁-C₄烷氧基和-NR₇R₈,更优选各自独立地选自H、羟基、氟、氯、溴、碘、甲氧基(-OMe)、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、甲氧基乙氧基、环丙基甲氧基、二甲氨基丙氧基、氨基(-NH₂)、甲氨基和二甲氨基;

[0018] 或者,R₁~R₃中任意相邻两个和与它们连接的苯环上的碳原子一起形成含有选自O

和N中的1~2个杂原子的取代或未取代的5-7元杂环基,优选所述杂环为

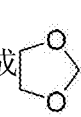
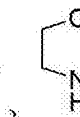
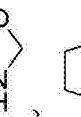
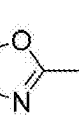
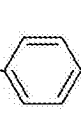
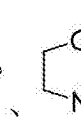
[0019] R₄~R₆各自独立地为H、卤素、C₁-C₆烷基、-CN、-OR_b、-SO₂R_b、-C(O)OR_b、-OC(O)R_b、-NR_bR_c、-NHC(O)R_b、-NHC(O)NHR_b和-C(O)NR_bR_c,优选各自独立地选自H、卤素、C₁-C₄烷基、-CN、-OR_b、-SO₂R_b和-NR_bR_c,更优选各自独立地选自H、卤素、-CN、C₁-C₄烷基、羟基、C₁-C₄烷氧基、用苯基、-NR₇R₈、乙烯基、吡咯烷-1-基或吗啉-1-基取代的C₁-C₄烷氧基、-SO₂CH₃、氨基(-NH₂)和用C₁-C₄烷基、C₃-C₇环烷基或C₃-C₇环烷基C₁-C₄烷基取代的氨基;其中,

[0020] 各个R_b和R_c各自独立地选自H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基或者取代或未取代的C₆-C₂₀芳基;优选各自独立地选自H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₇环烷基和取代或未取代的苯基;更优选各自独立地选自H、C₁-C₄烷基、用苯基、-NR₇R₈、乙烯基、C₃-C₇环烷基、吡咯烷-1-基或吗啉-1-基取代的C₁-C₄烷基、C₃-C₇环烷基和苯基;

[0021] 或者,R₄~R₆中任意相邻两个和与它们连接的苯环上的碳原子一起形成含有选自O

和N中的1~2个杂原子的取代或未取代的5-7元杂环基,优选所述杂环为


 或  或 ; 更优选为 、 或 ; 优选地, $R_4 \sim R_6$ 中任意相邻两个和与它们连接的

苯环上的碳原子一起形成 、、、、 或 ;

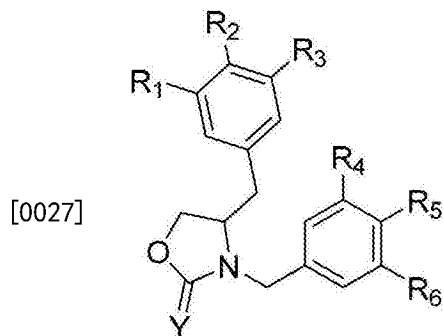
[0022] 所述取代的取代基选自卤素、-OH、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_6 - C_{20} 芳基、 C_5 - C_{20} 杂芳基、 $-NR_7R_8$ 、 C_3 - C_{20} 杂环基和-CN; 优选选自卤素、-OH、-OMe、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基、 C_5 - C_{10} 杂芳基、 $-NR_7R_8$ 、 C_3 - C_7 杂环基和-CN; 更优选选自苯基、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、乙烯基、环戊基、吡咯烷-1-基和吗啉-1-基;

[0023] 各个 R_7 和 R_8 各自独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基, 优选选自H和甲基。

[0024] 在本发明中, 术语卤素包括氟、氯、溴和碘。术语“ C_1 - C_6 烷基”是指主链上具有1至6个碳原子的直链或支链烷基, 非限制性地包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基等。术语“ C_1 - C_4 烷基”具有类似的含义。术语“ C_2 - C_6 烯基”是指主链上具有2至6个碳原子的含有一个不饱和碳碳双键的直链或支链烯基, 非限制性地包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基、叔丁烯基、戊烯基和己烯基等。术语“ C_1 - C_6 烷氧基”是指主链上具有1至6个碳原子的直链或支链烷氧基, 非限制性地包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。术语“ C_1 - C_4 烷氧基”具有类似的含义。术语“ C_3 - C_{10} 环烷基”是指在环上具有3至10个碳原子的环状烷基, 非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基; 术语“ C_3 - C_7 环烷基”具有类似的含义。术语“ C_6 - C_{20} 芳基”是指环上具有6-20个碳原子的不含杂原子的芳香族环基, 如苯基、萘基、联苯基等; 术语“ C_6 - C_{10} 芳基”具有类似的含义。术语“5-20元杂芳基”是指环上具有5-20个原子的含有选自N、O和S原子中的至少一个原子的芳香族环基, 如呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡啶基等; 术语“5-10元杂芳基”具有类似的含义。术语“3-20元杂环基”是指环上具有3-20个原子的含有选自N、O和S原子中的至少一个原子的非芳香族环基, 如环氧基、吡咯烷基、吗啉基等; 术语“3-7元杂环基”和“5-7元杂环基”具有类似的含义。

[0025] 本发明中的术语“药学上可接受的盐”是指根据本发明的化合物与磷酸、硫酸、盐酸等无机酸, 或醋酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸等有机酸, 或天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸形成的盐, 或与上述酸成酯或酰胺后再与无机碱形成的盐, 如钠、钾、钙、铝盐和铵盐。

[0026] 根据本发明的一个优选实施方式, 提供了通式II所示的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物:



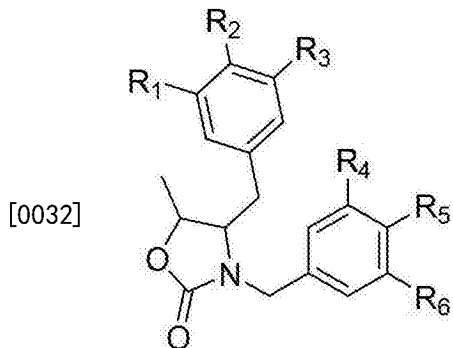
II

[0028] 其中，

[0029] Y和R₁~R₆的定义与通式I中定义相同。

[0030] 更优选地，在通式II中，Y为-O-。

[0031] 根据本发明的又一个优选实施方式，提供了结构通式III所示的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物：



III

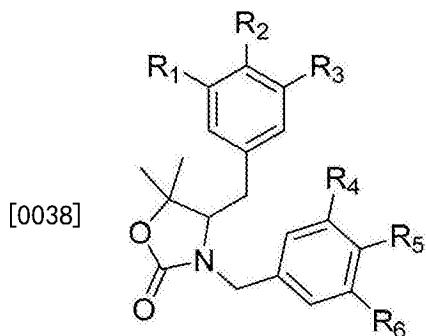
[0033] 其中，R₁~R₆的定义与通式I中的R₁~R₆的定义相同。

[0034] 更优选地，在通式III中，

[0035] R₁~R₃各自独立地选自H、羟基、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基；优选各自独立地选自H、羟基和-OMe；更优选各自独立地为H或-OMe；

[0036] R₄~R₆各自独立地为H、卤素、C₁-C₄烷基、羟基、C₁-C₄烷氧基、苯基C₁-C₄烷氧基、氨基(-NH₂)、用C₁-C₄烷基取代的氨基，优选各自独立地选自H、卤素、羟基、甲氧基、苄氧基和氨基(-NH₂)。

[0037] 根据本发明的又一个优选实施方式，提供了结构通式IV所示的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物：



IV

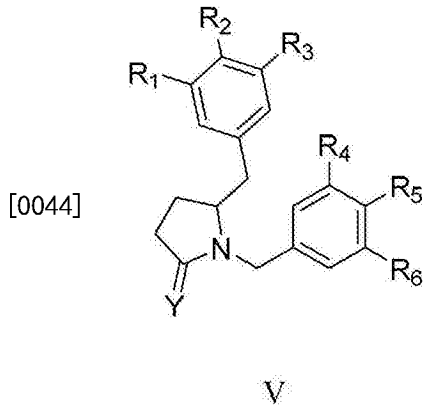
[0039] 其中，R₁~R₆的定义与通式I中的R₁~R₆的定义相同。

[0040] 更优选地，在通式IV中，

[0041] R₁~R₃各自独立地选自H、羟基、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基；优选各自独立地选自H、羟基和-OMe；更优选各自独立地为H或-OMe；

[0042] R₄~R₆各自独立地为H、卤素、C₁-C₄烷基、羟基、C₁-C₄烷氧基、苯基C₁-C₄烷氧基、氨基(-NH₂)、用C₁-C₄烷基取代的氨基，优选各自独立地选自H、卤素、羟基、甲氧基、苄氧基和氨基(-NH₂)。

[0043] 根据本发明的又一个优选实施方式,提供了结构通式V所示的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物:



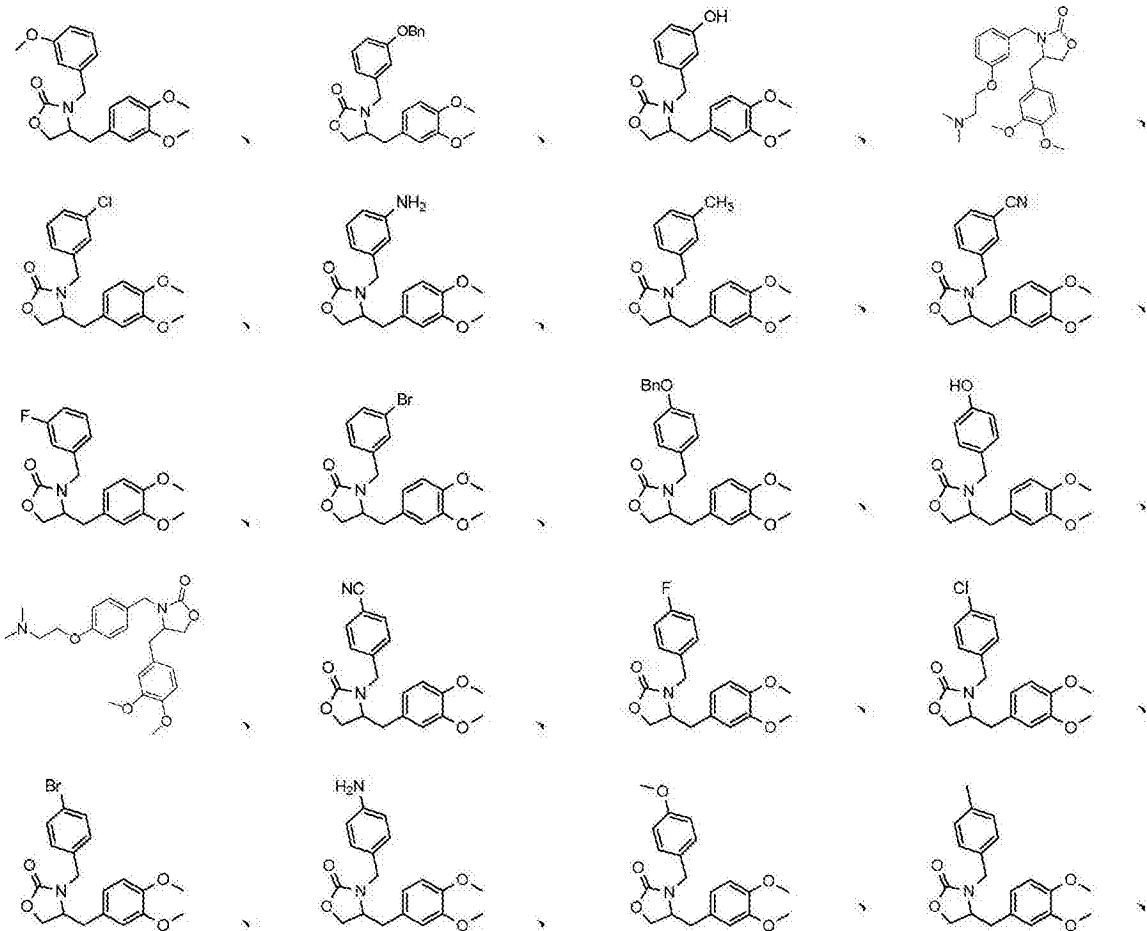
[0045] 其中,

[0046] Y和R₁~R₆的定义与通式I中的定义相同。

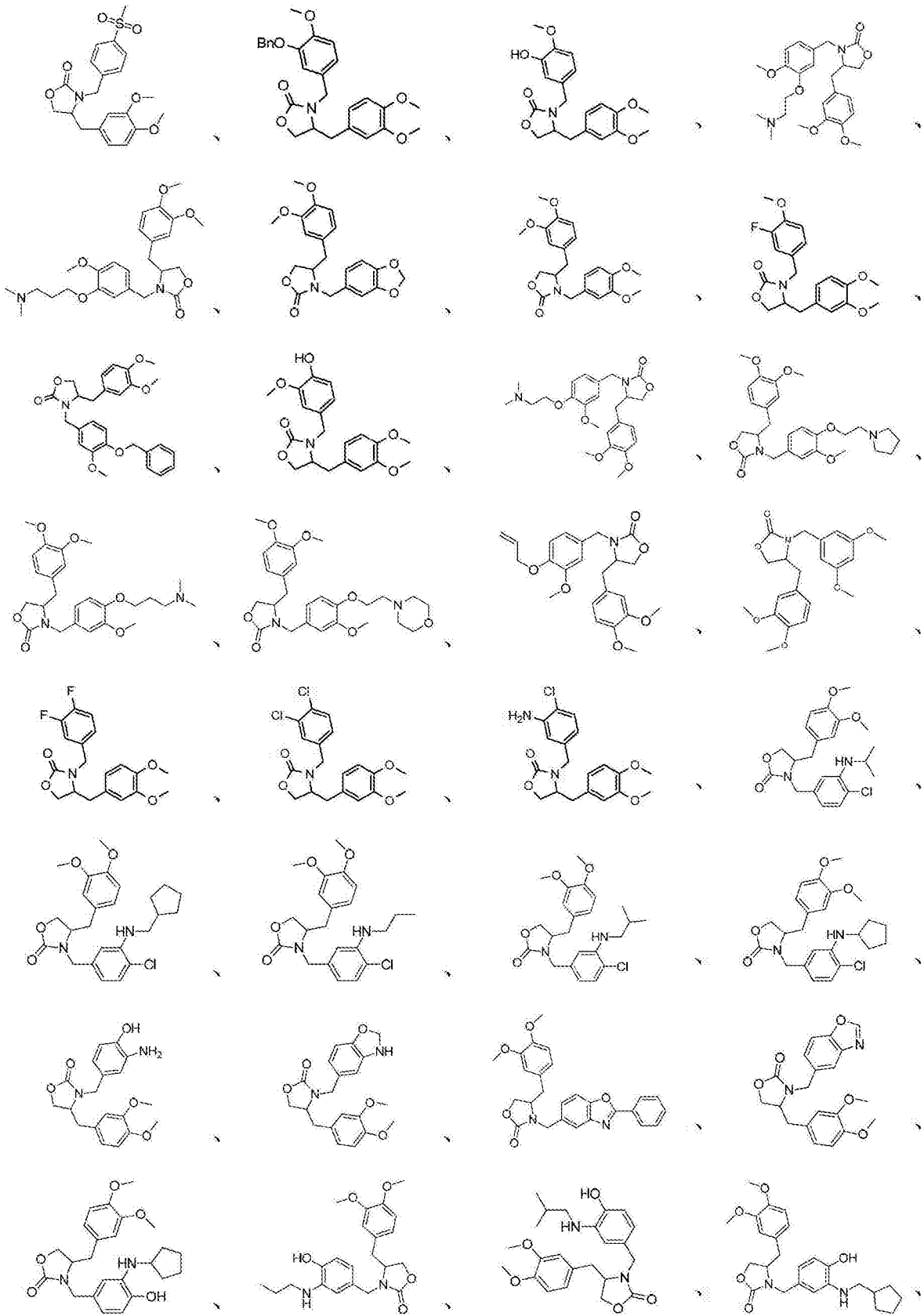
[0047] 更优选地,在通式V中,Y为-O-。

[0048] 本发明所述化合物优选选自下列化合物:

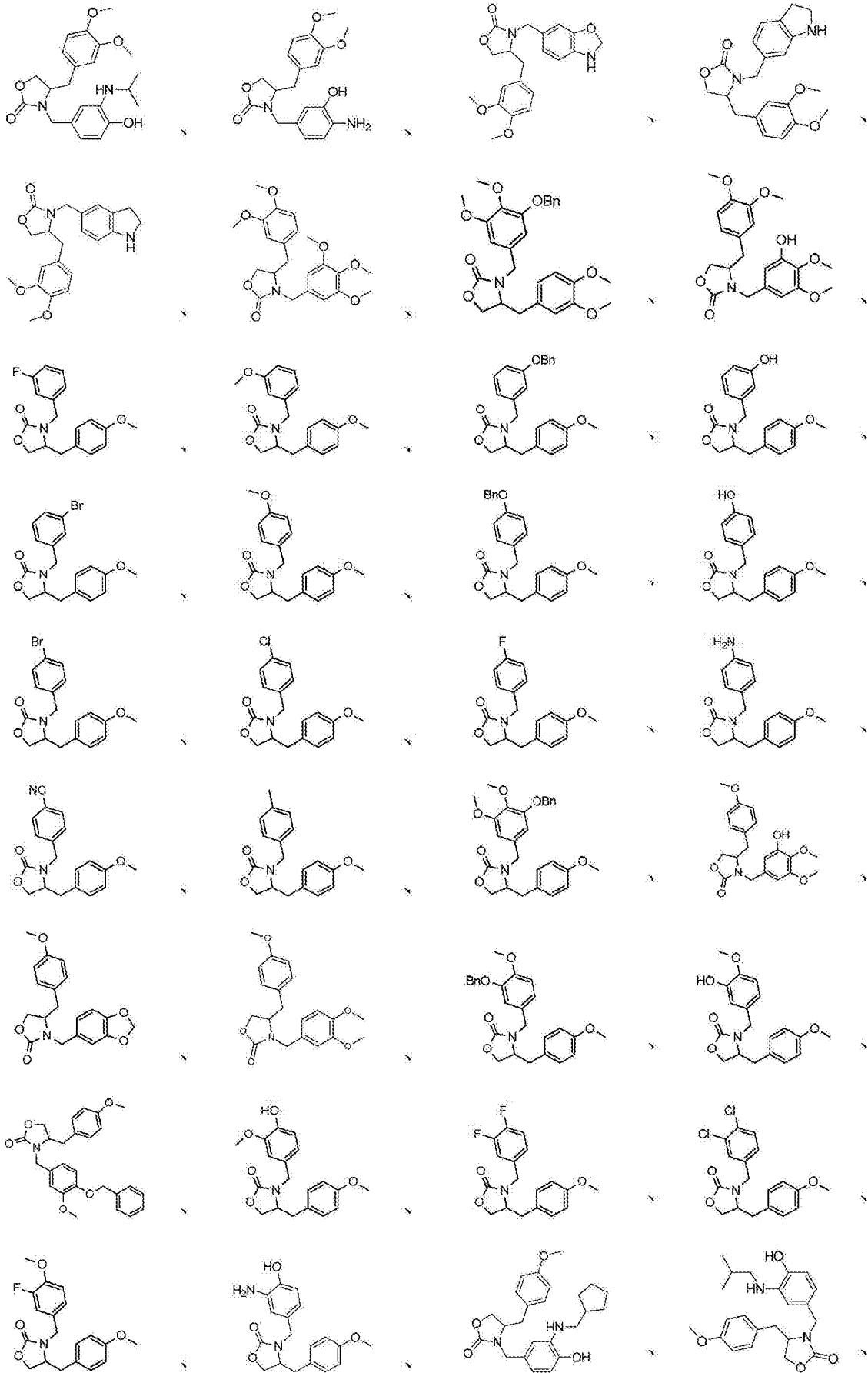
[0049]



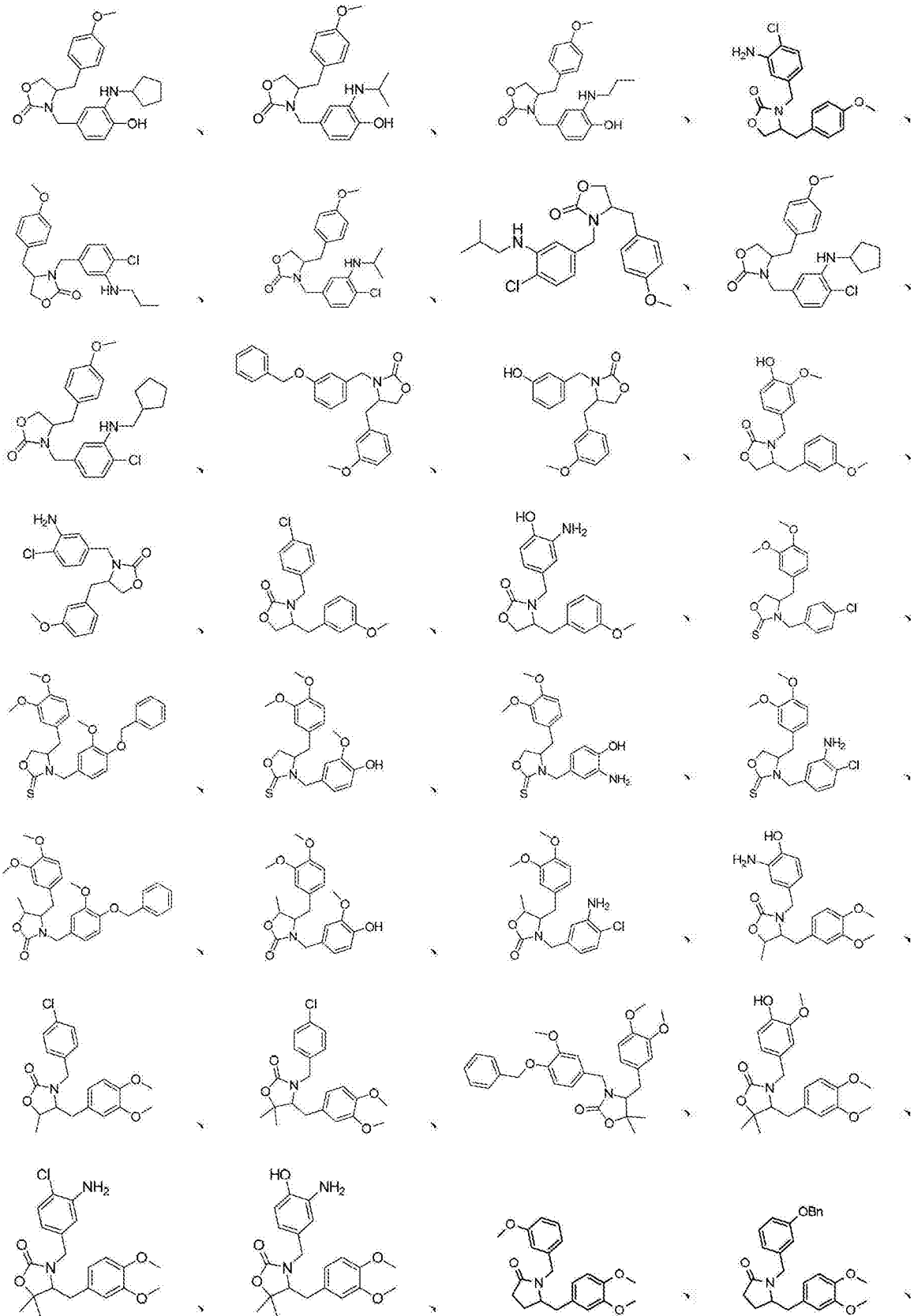
[0050]



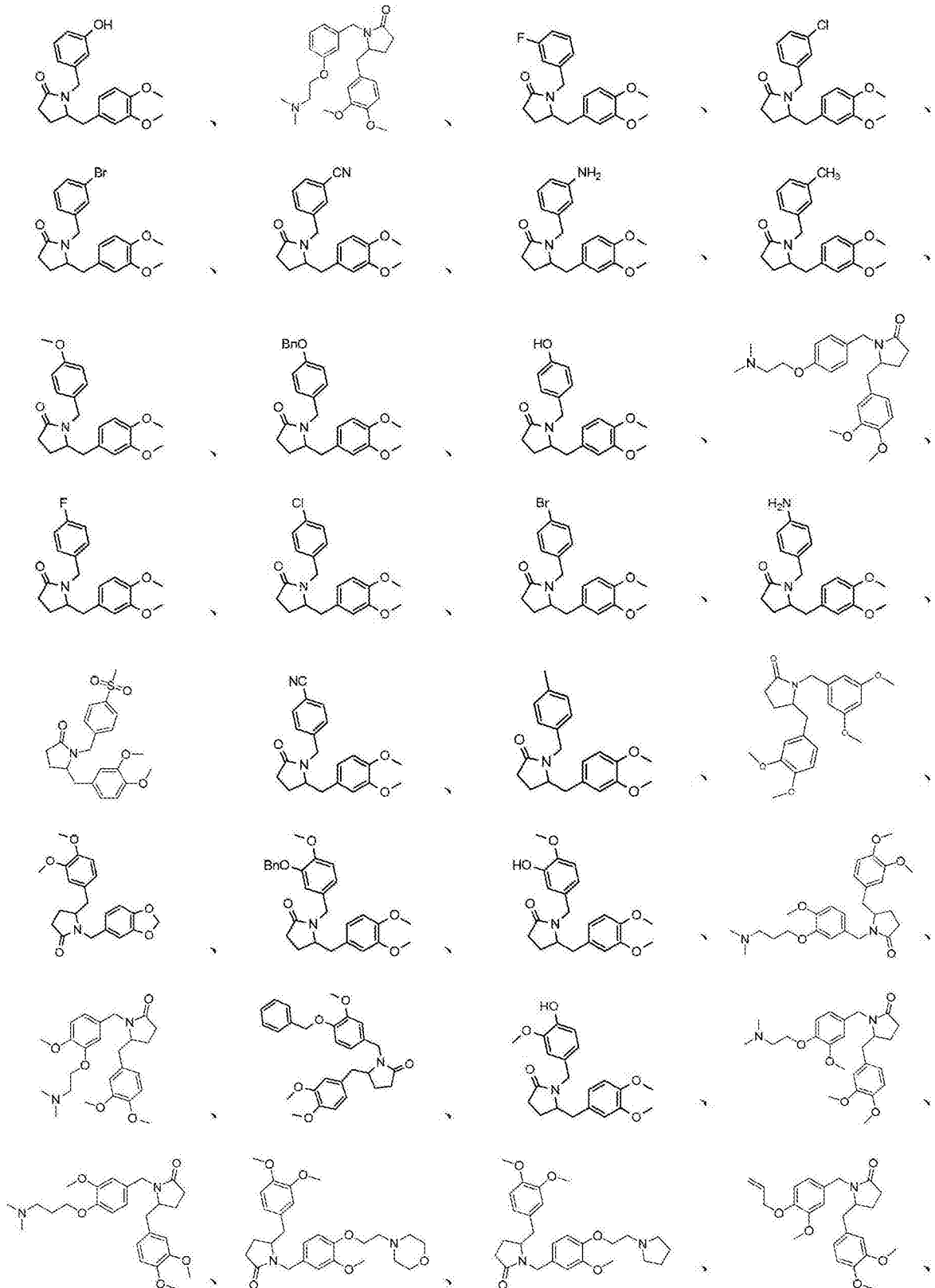
[0051]



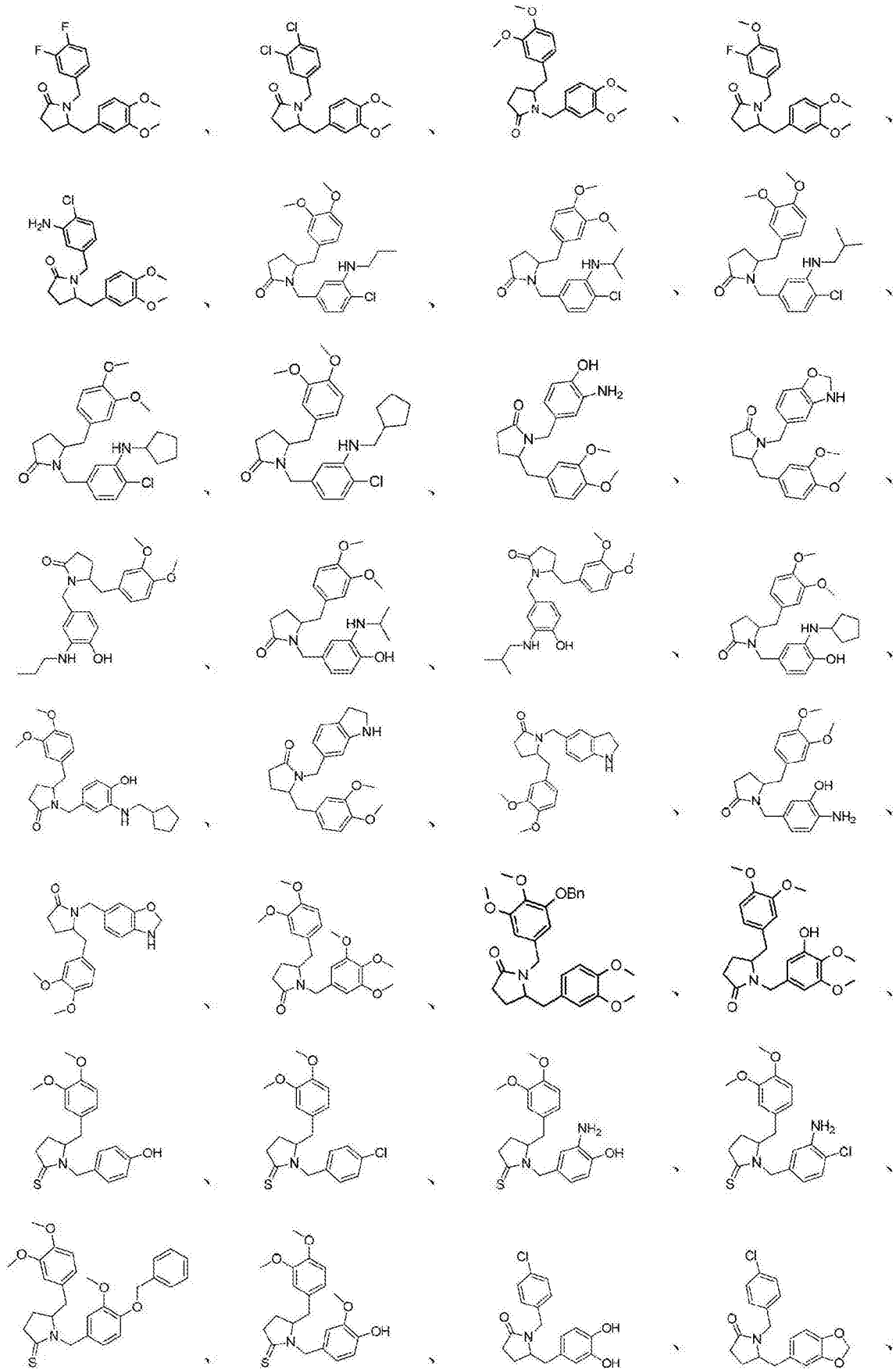
[0052]



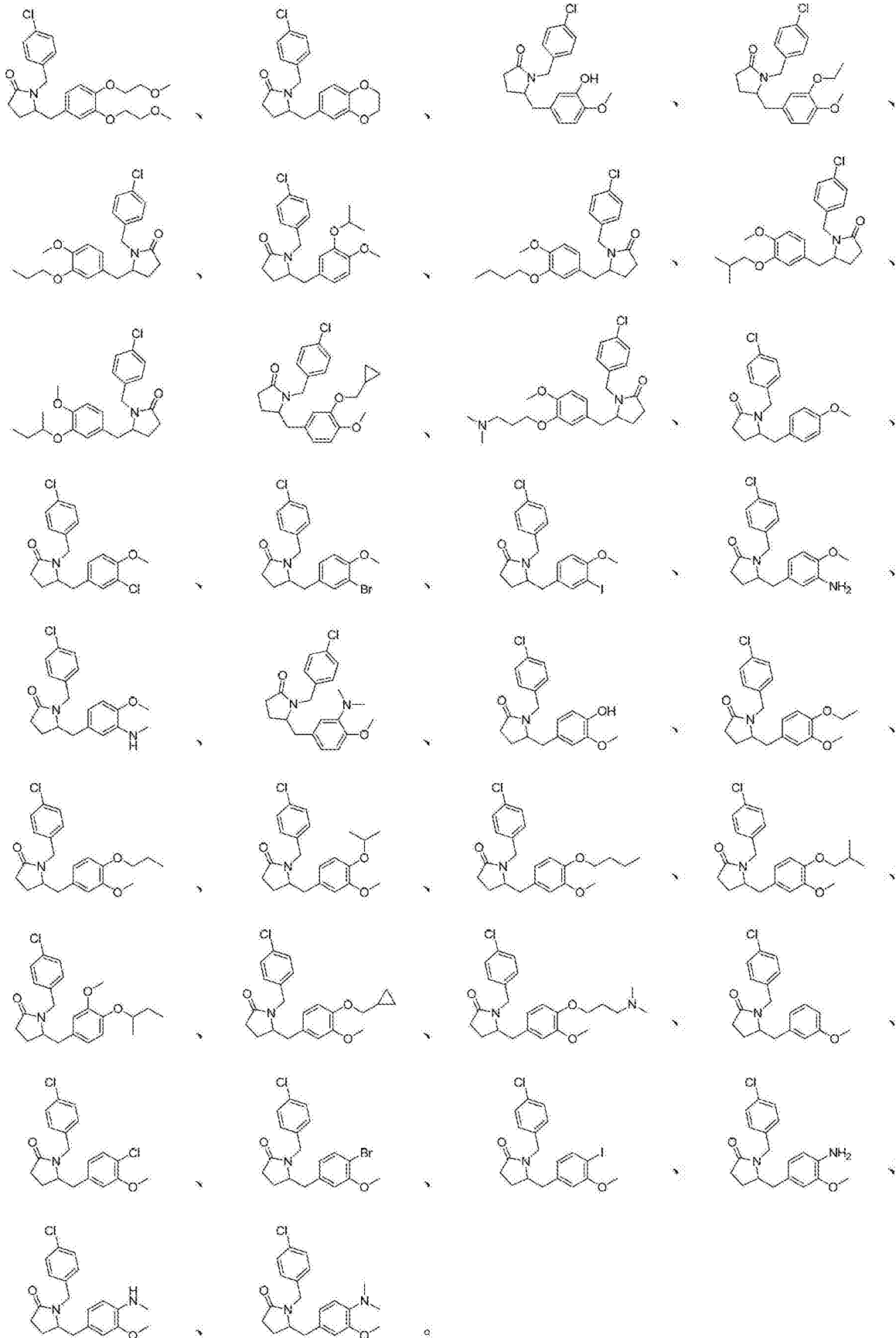
[0053]



[0054]



[0055]

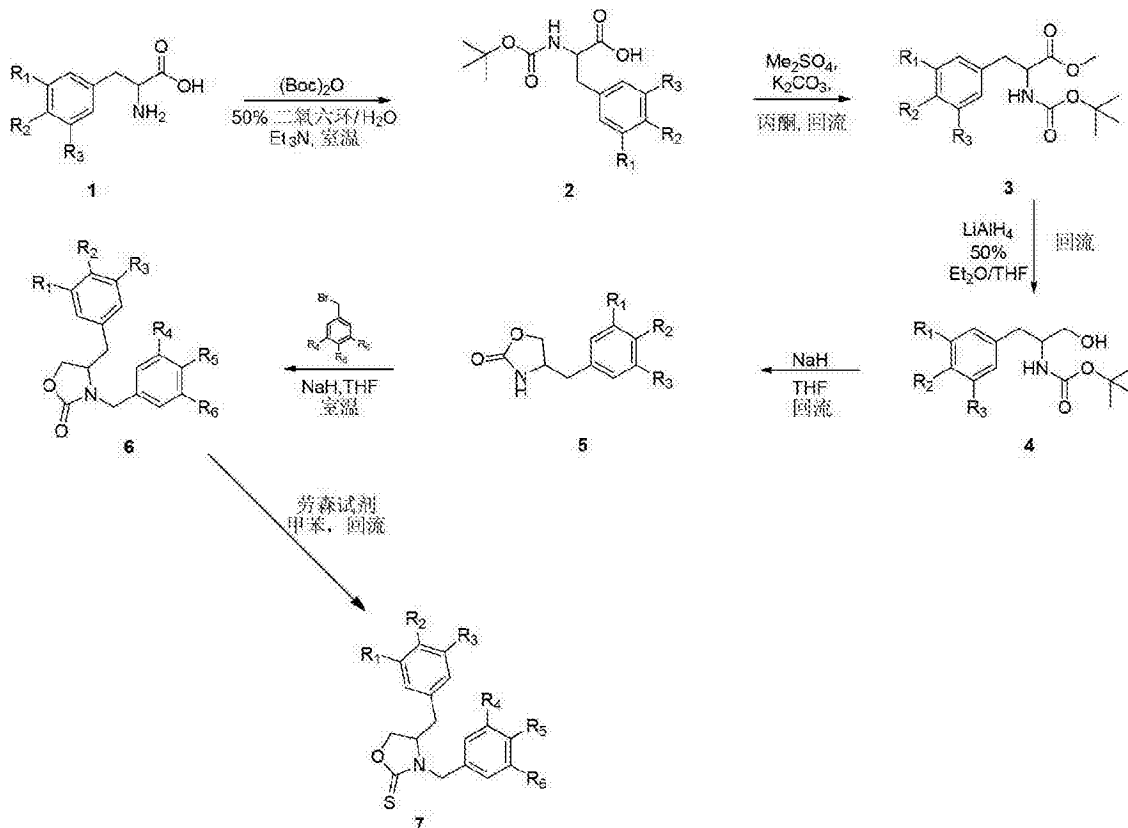


[0056] 本发明的另一个方面公开了根据本发明的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物

的制备方法,其为下列方法之一。

[0057] 方法一:如下面反应式1所示:

[0058]



[0059] 反应式1

[0060] 步骤1:将手性氨基酸1用二碳酸二叔丁酯保护得到中间体2,将酸甲酯化得到中间体3,用氢化铝锂还原得到中间体4,

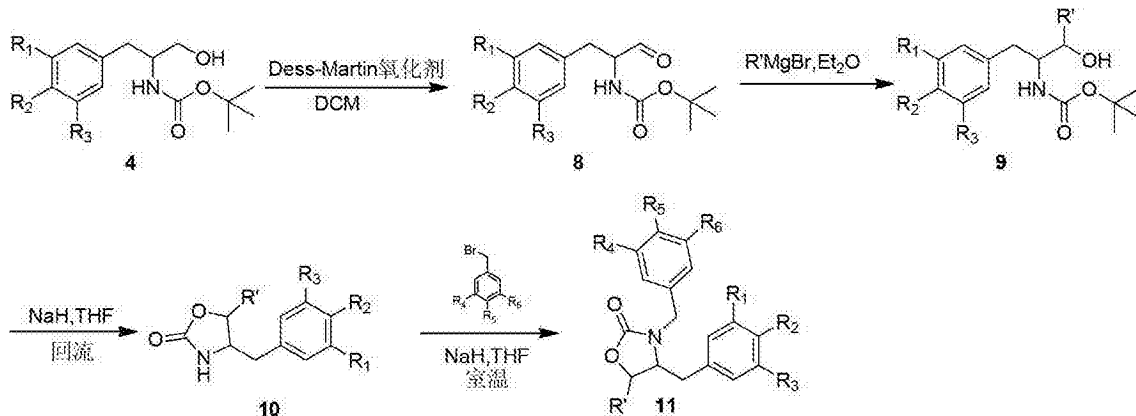
[0061] 步骤2:将中间体4加入氢化钠回流得到噻唑烷-2-酮环中间体5,

[0062] 步骤3:将中间体5与取代溴苯反应即可得到产物6,其可以通过加氢还原、还原氨化或烷基化等进行修饰;将化合物6或其进一步修饰产物与劳森试剂(Lawesson's reagent)在甲苯中回流反应即可得到噻唑烷-2-硫酮类化合物7。

[0063] 在上述步骤1~步骤3中,各个步骤的反应均在本领域普通技术人员公知的反应条件下进行。

[0064] 方法二:如下面反应式2所示:


[0065]



[0066] 反应式2

[0067] 步骤1:向上述方法一中制备的中间体4中加入戴斯-马丁(Dess-Martin)氧化剂,氧化得到中间体8,中间体8与格式试剂($R' MgBr$)反应,得到中间体9,

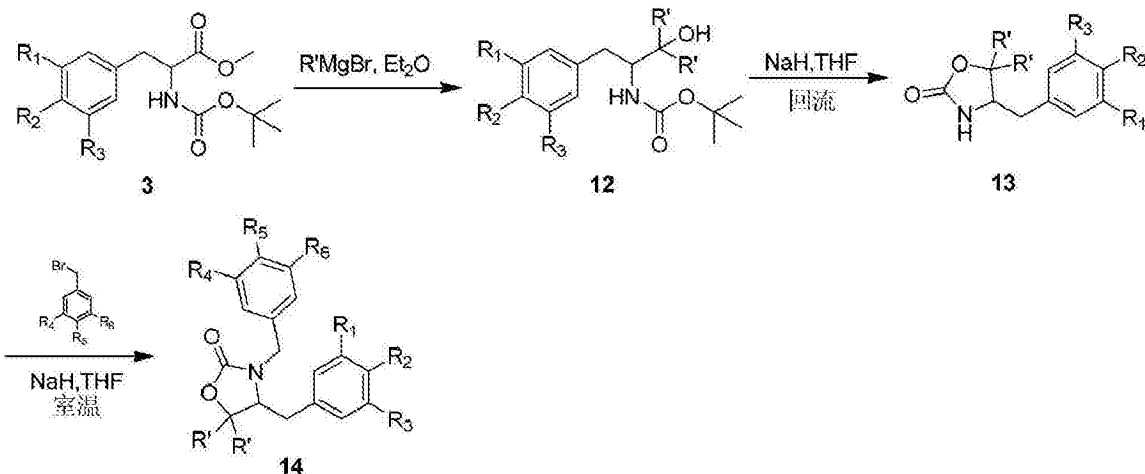
[0068] 步骤2:向中间体9中加入氢化钠回流得到5位单取代噁唑烷-2-酮环中间体10,步

骤3:中间体10与不同的取代溴苯  反应得到产物11。

[0069] 在上述步骤1~步骤3中,各个步骤的反应均在本领域普通技术人员公知的反应条件下进行。

[0070] 方法三:如下面反应式3所示:

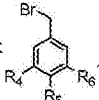
[0071]



[0072] 反应式3

[0073] 步骤1:将上述方法一中制备的中间体3与格式试剂($R' MgBr$)反应,得到中间体12,

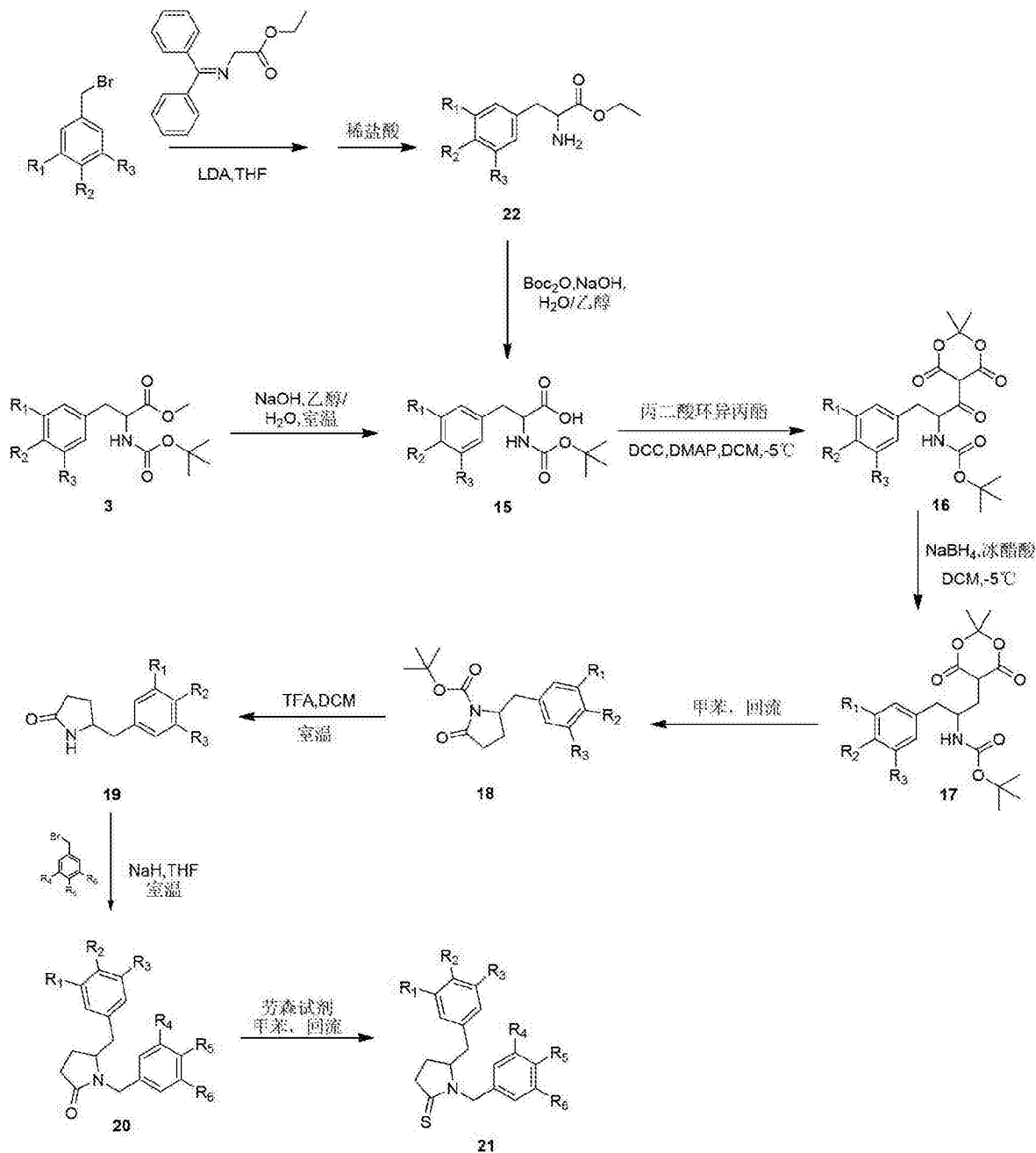
[0074] 步骤2:向中间体12中加入氢化钠回流得到5位双取代噁唑烷-2-酮环中间体13,

[0075] 步骤3:中间体13与取代溴苯  反应得到产物14。

[0076] 在上述步骤1~步骤3中,各个步骤的反应均在本领域普通技术人员公知的反应条件下进行。

[0077] 方法四:如下面反应式4所示:

[0078]



[0079] 反应式4

[0080] 步骤1:通过二异丙基氨基锂(LDA)、二苯亚甲基甘氨酸乙酯和取代溴苄反应后加稀盐酸处理得到中间体22,中间体22与二碳酸二叔丁酯(Boc₂O)在碱性条件下反应得到中间体15,或者将上述方法一中的中间体3水解成酸得到中间体15,中间体15再和丙二酸环异丙酯在二环己基碳二亚胺(DCC)和4-二甲氨基吡啶(DMAP)的催化下反应形成中间体16,用硼氢化钠还原得到中间体17,

[0081] 步骤2:将中间体17用甲苯回流得到中间体18,再脱去叔丁氧羰基得到吡咯烷-2-酮环中间体19,

[0082] 步骤3:将中间体19再和取代溴苄反应得到产物20,其可以再通过加氢还原、还原氨化或烷基化等进行修饰;将化合物20或其进一步修饰产物和劳森试剂在甲苯中回流反应

即可得到吡咯烷-2-硫酮类化合物21。

[0083] 在上述步骤1~步骤3中,各个步骤的反应均在本领域普通技术人员公知的反应条件下进行。

[0084] 在上述方法一至四的反应式中, $R_1\sim R_6$ 的定义与上述 $R_1\sim R_6$ 的定义相同, R' 为 $C_1\sim C_4$ 烷基。

[0085] 本发明的另一方面是提供了一种药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的一种或多种上述的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物、或其药学上可接受的盐,及任选的药学上可接受的辅料。所述药物组合物可以用于治疗糖尿病或糖脂代谢紊乱。

[0086] 本发明的另一方面是提供上述的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物、其对映异构体、外消旋体及其混合物,以及其药学上可接受的盐在制备治疗糖尿病或糖脂代谢紊乱的药物中的用途。

[0087] 在本发明的又一个方面,提供了一种治疗糖尿病或糖脂代谢紊乱的方法,其包括向具有该需要的患者施用治疗有效量的一种或多种根据本发明的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物、或其药学上可接受的盐,或者根据本发明的药物组合物。

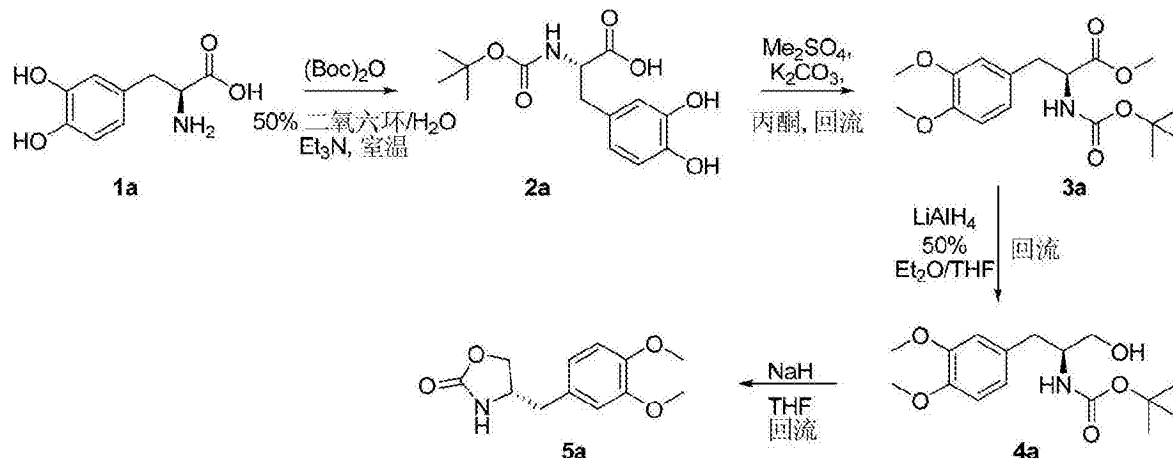
具体实施方式

[0088] 以下通过实施例进一步说明本发明,但所述实施例并不限制本发明的范围。

[0089] 核磁共振氢谱用BrukerAMX-400型、Gemini-300型或AMX-600型核磁共振仪记录,化学位移 δ 的单位为ppm。比旋光由Perkin-Elmer241型自动旋光仪测定,所用微波为CEM-discovery微波反应器。所有反应溶剂均按照常规方法进行纯化。柱层析用硅胶(200-300目)为青岛海洋化工分厂生产。薄层层析使用GF254高效板,为烟台化工研究所生产。制备型薄层层析板由自己制备,固定相采用GF254(HG/T2354-92)硅胶和羧甲基纤维素钠(800-1200)制备,分别为青岛海洋化工有限公司和中国医药(集团)上海化学试剂公司生产。所有溶剂均为分析纯试剂,所用试剂均购自国药集团化学试剂有限公司。采用碘、紫外荧光等方法显色。减压蒸除有机溶剂在旋转蒸发仪中进行。

[0090] 实施例1:重要中间体(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮的制备

[0091]



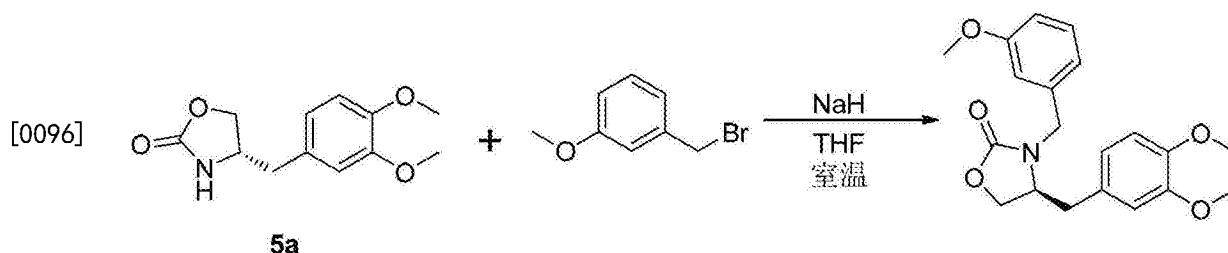
[0092] 称取左旋多巴1a(购自安耐吉化学,5.00g,25.3mmol)溶于二氧六环/水(50%,80ml),加入三乙胺(4.24ml,30.4mmol),0°C下,分批加入二甲酸二叔丁酯(6.64g,

30.4mmol), 反应液于此温度下搅拌半个小时, 室温搅拌18h, TLC检测反应完全后, 真空抽干溶剂, 加入30ml水和30ml乙酸乙酯, 用2M盐酸酸化至pH=1, 分液, 并用乙酸乙酯(20ml)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(3×20ml)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空抽干溶剂, 得到粗产物2a。将粗产物2a溶于丙酮(50ml), 加入碳酸钾(12.25g, 88.0mmol)和硫酸二甲酯(8.15ml, 86.0mmol), 回流48小时, TLC检测反应完全, 减压抽干溶剂, 得到白色固体, 溶于二氯甲烷(30ml), 饱和食盐水洗(3×20ml), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压抽干, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1.5:1), 得到白色固体, 正戊烷重结晶得中间体3a(7.9g, 92%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=1.32(s, 9H), 2.85-2.98(m, 2H), 3.61(s, 3H), 3.74(s, 3H); 3.75(s, 3H), 4.41-4.49(m, 1H), 5.03(d, J=8.3Hz, 1H), 6.57-6.59(m, 2H), 6.69(d, J=8.3Hz, 1H)。

[0093] 室温下将氢化铝锂加入干燥乙醚(150ml)中, 中间体3a(6g, 17.6mmol)溶于无水乙醚/无水四氢呋喃(50%, 200ml)滴加到氢化铝锂的悬浮液中, 回流30分钟, 反应液冷却到-10°C, 缓慢加入1M氢氧化钠溶液(100ml), 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤, 滤液用2M盐酸溶液酸化至pH=5, 乙酸乙酯(3×100ml)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(3×100ml)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干溶剂, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1.5), 所得产物用正戊烷重结晶得产物白色固体4a(4.8g, 87%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=1.40(s, 9H), 2.70(bs, 1H), 2.77(d, J=7.1Hz, 2H), 3.51-3.59(m, 1H), 3.63-3.71(m, 1H), 3.82-3.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.76-4.92(bs, 1H), 6.72-6.82ppm(m, 3H)。

[0094] 将60%氢化钠(771mg, 19.3mmol)悬浮于无水四氢呋喃(THF, 50ml)中, 中间体4a(4.8g, 15.4mmol)溶于无水四氢呋喃(100ml), 室温缓慢滴加入悬浮液, 搅拌30分钟后, 回流反应过夜, TLC检测反应完全, 0°C缓慢加入50ml水萃灭, 分液, 乙醚(3×100ml)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(3×100ml)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压抽干溶剂, 柱层析得中间体5a(2.93g, 80%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=6.78(d, J=8.1Hz, 1H), 6.78(d, J=1.9Hz, 1H), 6.68(dd, J=1.9, 7.9Hz, 1H), 5.65(br. s, 1H), 4.44(t, J=8.2Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 4.05(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.06ppm(d, J=6.8Hz, 2H)。

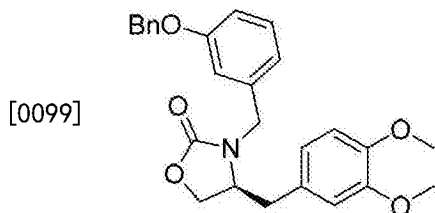
[0095] 实施例2: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3000)的制备



[0097] 称取5a(100mg, 0.42mmol)于10ml圆底烧瓶中, 加入3ml THF, 缓慢加入60%氢化钠(34mg, 0.84mmol), 加入间甲氧基溴苄(以间甲氧基苯甲醛与硼氢化钠反应得到甲氧基苄醇, 再与三溴化磷反应制得, 下同)(93mg, 0.46mmol), 室温反应过夜, TLC检测, 反应完全, 加入水3ml萃灭, 乙酸乙酯(3×10ml)提取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压抽干溶剂, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2:1), 得到目标物(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(112mg, 75%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.25(dd, J=9.0, 6.7Hz, 1H), 6.85-6.70(m, 4H), 6.60(d, J=8.1Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 4.79(d, J=15.2Hz, 1H), 4.21-3.93(m, 3H), 3.82-3.77(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.01(dd, J=13.7, 4.8Hz, 1H), 2.57(dd,

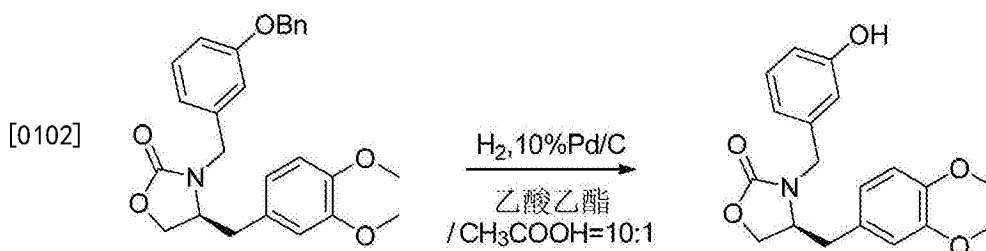
$J=13.6, 8.6\text{Hz}, 1\text{H}$ 。

[0098] 实施例3: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-苄氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3001)的制备



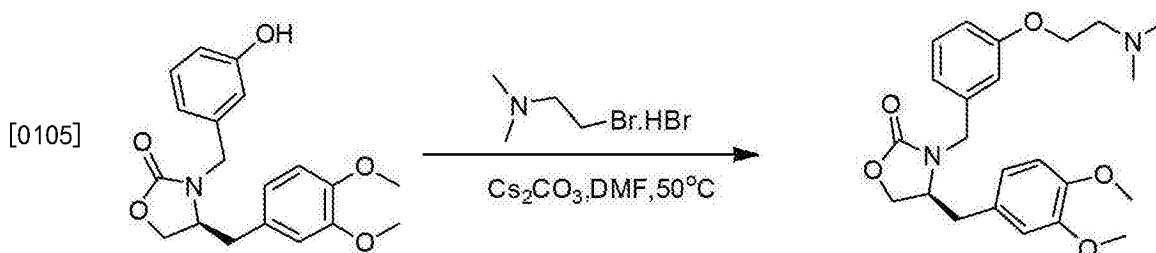
[0100] 除了以3-苄氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-苄氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.25 (m, 5H), 6.93 (d, $J=8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.77 (d, $J=8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.59 (d, $J=8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.48 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.80 (d, $J=15.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.16-3.95 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.98 (dd, $J=13.7, 5.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.55 (dd, $J=13.9, 8.5\text{Hz}, 1\text{H}$)。

[0101] 实施例4: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-羟基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3002)的制备



[0103] 取实施例3中的产物(100mg, 0.23mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1, 5ml), 氮气保护, 加入20mgPd/C, 置换氢气3次, 常压下氢化反应12小时, TLC检测, 反应完全, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤, 减压抽干溶剂, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-羟基苄基)噁唑烷-2-酮(70mg, 89%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.50 (br, 1H), 7.17 (t, $J=7.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.76 (d, $J=8.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.69 (d, $J=7.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.60 (d, $J=8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.50 (s, 1H), 4.77 (d, $J=15.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.15 (t, $J=8.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.08-3.93 (m, 2H), 3.86 (d, $J=2.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.03 (dd, $J=13.6, 4.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.58 (dd, $J=13.7, 8.7\text{Hz}, 1\text{H}$)。

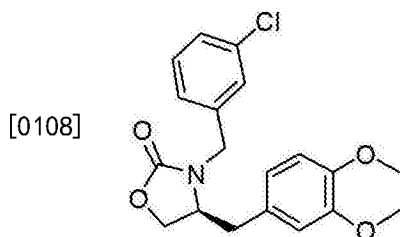
[0104] 实施例5: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3003)的制备



[0106] 取实施例4中的产物(60mg, 0.17mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 10mL)中, 加入碳酸铯(125mg, 0.38mmol)和N,N-二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐(购自韶远化学科技有限公司,

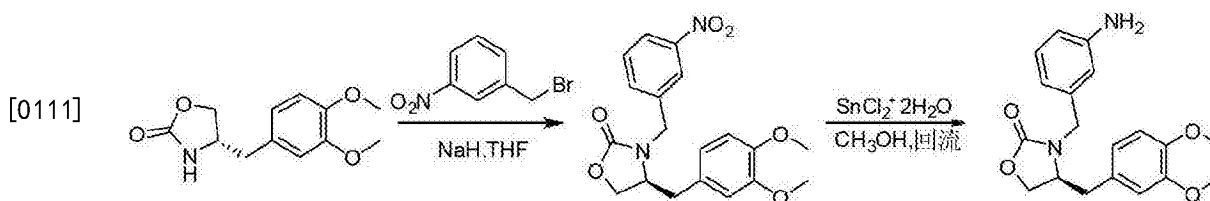
45mg, 0.19mmol), 50°C油浴反应过夜, TLC检测, 反应完全, 水泵蒸干溶解。柱层析(二氯甲烷/甲醇=15:1)得产物(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)噁唑烷-2-酮(57mg, 79%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.15 (t, J=14.8Hz, 1H), 6.99 (dt, J=17.2, 2.9Hz, 2H), 6.89-6.72 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.71 (ddd, J=30.1, 16.0, 8.4Hz, 1H), 4.45 (dd, J=24.6, 16.7Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.19 (dd, J=24.7, 16.9Hz, 1H), 4.07 (t, J=14.4Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.8, 15.0Hz, 1H), 2.76-2.60 (m, 3H), 2.31 (s, 6H)。

[0107] 实施例6: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-氯苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3004)的制备



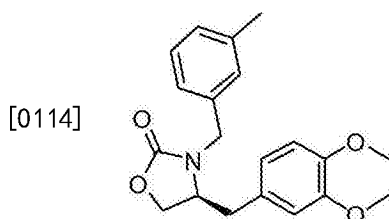
[0109] 除了以间氯溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-氯苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.43 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.93-6.68 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 4.72 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.44 (d, J=3.6Hz, 2H), 4.20 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.67 (m, 1H)。

[0110] 实施例7: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-氨基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3005)的制备



[0112] 除了以间硝基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得中间体(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-硝基苄基)噁唑烷-2-酮,取上述中间体(100mg, 0.25mmol)溶于甲醇(5ml),加入二水合二氯化锡(280mg, 1.25mmol),回流反应过夜,点板监测,反应完全,减压抽干溶剂,加入10ml乙酸乙酯,5M氢氧化钠溶液(10ml×3)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-氨基苄基)噁唑烷-2-酮(65mg, 70%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.05 (s, 1H), 6.90-6.70 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.70 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.66 (m, 1H)。

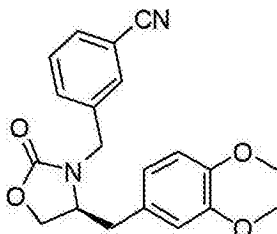
[0113] 实施例8: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(3-甲基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3006)的制备



[0115] 除了以间甲基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(3-甲基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.51(s,1H),7.21(s,1H),7.03(s,1H),6.94(s,1H),6.91-6.54(m,3H),6.01(s,1H),4.72(d,J=15.2Hz,1H),4.42(m,2H),4.19(s,1H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),2.92(m,1H),2.67(m,1H),2.31(s,3H)。

[0116] 实施例9:(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(3-氰基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3007)的制备

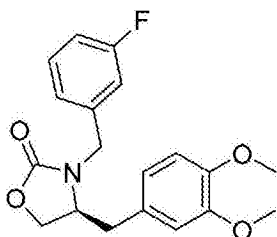
[0117]



[0118] 除了以间氰基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(3-氰基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.88(s,1H),7.61(d,J=15.0Hz,2H),7.16(s,1H),6.95-6.61(m,3H),5.93(s,1H),4.72(d,J=15.1Hz,1H),4.47(m,2H),4.20(s,1H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),2.92(m,1H),2.67(m,1H)。

[0119] 实施例10:(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(3-氟苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3008)的制备

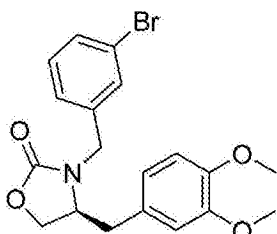
[0120]



[0121] 除了以间氟溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(3-氟苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.35-7.27(m,1H),6.95(m,3H),6.77(d,J=8.2Hz,1H),6.60(d,J=8.2Hz,1H),6.51(s,1H),4.76(d,J=15.5Hz,1H),4.24-3.96(m,3H),3.85-3.75(m,1H),3.83(s,3H),3.79(s,3H),2.98(dd,J=13.8,5.1Hz,1H),2.59ppm(dd,J=13.7,8.5Hz,1H)。

[0122] 实施例11:(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(3-溴苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3009)的制备

[0123]

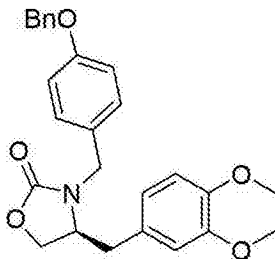


[0124] 除了以间溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(3-溴苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.42(d,J=7.5Hz,1H),7.30(s,1H),7.24-7.10(m,2H),6.78(d,J=8.1Hz,1H),6.61(d,J=8.0Hz,

1H), 6.51 (s, 1H), 4.74 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.19 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.97 (dd, J=13.9, 5.4Hz, 1H), 2.61 (dd, J=13.7, 8.1Hz, 1H)。

[0125] 实施例12: (S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-苄氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3010)的制备

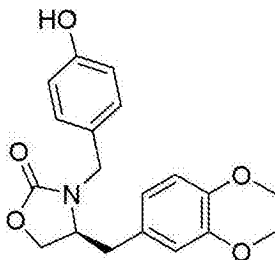
[0126]



[0127] 除了以4-苄氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-苄氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.50-7.30 (m, 5H), 7.18 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.05 (d, J=5.1Hz, 2H), 4.79 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.19-3.94 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.02 (dd, J=13.7, 4.7Hz, 1H), 2.58 (dd, J=13.8, 8.4Hz, 1H)。

[0128] 实施例13: (S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-羟基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3011)的制备

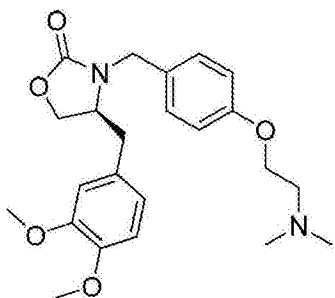
[0129]



[0130] 除了以实施例12中的产物为原料代替实施例4中的原料以外,按照与实施例4所示类似的方法制得化合物(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-羟基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.09 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.48 (d, J=1.7Hz, 1H), 4.77 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.30 (t, J=6.7Hz, 1H), 4.13 (t, J=8.7Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.02 (dd, J=13.6, 4.8Hz, 1H), 2.65-2.52 (m, 1H)。

[0131] 实施例14: (S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3012)的制备

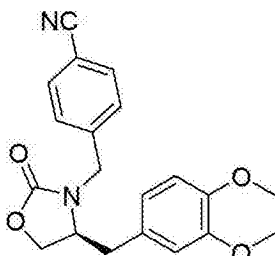
[0132]



[0133] 除了以实施例13中的产物为原料代替实施例5中的原料以外,按照与实施例5所示类似的方法制得化合物(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.09(s,2H),6.93-6.61(m,5H),5.84(s,1H),4.70(d,J=15.1Hz,1H),4.42(s,1H),4.23(m,2H),4.05(m,2H),2.91(m,1H),2.68(m,3H),2.26(s,6H)。

[0134] 实施例15:(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-氰基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3013)的制备

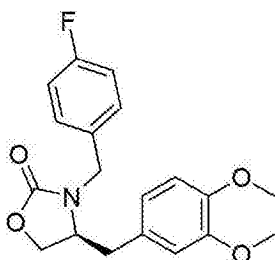
[0135]



[0136] 除了以4-氰基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-氰基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.64(d,J=8.4Hz,2H),7.32(d,J=8.0Hz,2H),6.79(d,J=8.1Hz,1H),6.62(s,1H),6.51(s,1H),4.77(d,J=16.0Hz,1H),4.19(d,J=15.2Hz,2H),4.06(s,1H),3.86(s,3H),3.86-3.80(m,1H),3.81(s,3H),2.93(s,1H),2.64(s,1H)。

[0137] 实施例16:(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-氟苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3014)的制备

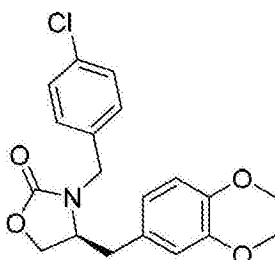
[0138]



[0139] 除了以4-氟溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-氟苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.20(dd,J=8.3,5.5Hz,2H),7.02(t,J=8.5Hz,2H),6.76(t,J=9.1Hz,1H),6.60(d,J=8.2Hz,1H),6.50(s,1H),4.77(d,J=15.3Hz,1H),4.15(t,J=8.6Hz,1H),4.11-3.95(m,2H),3.84(s,3H),3.80(s,3H),3.80-3.65(m,1H),2.99(dd,J=13.7,5.1Hz,1H),2.59(dd,J=13.7,8.5Hz,1H)。

[0140] 实施例17:(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-氯苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3015)的制备

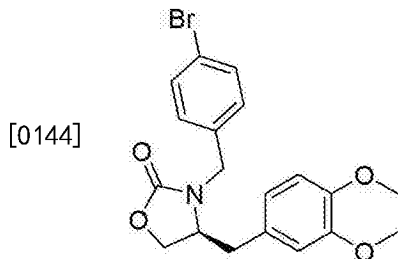
[0141]



[0142] 除了以4-氯溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4(3,4-二甲氧基苄基)-3(4-氯苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.30

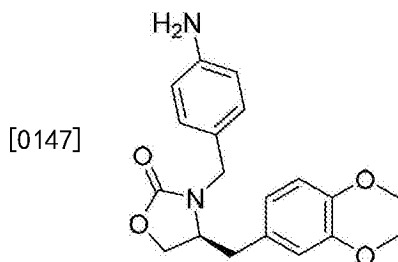
(d, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.75 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.16 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.12-3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.97 (dd, J=13.7, 5.1Hz, 1H), 2.59 (dd, J=13.5, 8.1Hz, 1H)。

[0143] 实施例18: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(4-溴苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3016)的制备



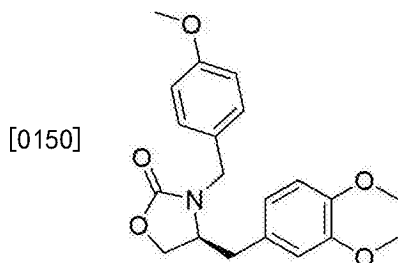
[0145] 除了以4-溴苄基代替间氟苄基以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(4-溴苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.45 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.73 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.16 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (d, J=19.4Hz, 1H), 2.97 (dd, J=13.7, 5.2Hz, 1H), 2.58 (dd, J=13.7, 8.4Hz, 1H)。

[0146] 实施例19: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(4-氨基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3017)的制备



[0148] 除了以4-硝基苄基代替3-硝基苄基以外,按照与实施例7所示类似的方法制得化合物(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(4-氨基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.14 (s, 2H), 6.91-6.68 (m, 3H), 6.38 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.70 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.49 (dm, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.67 (m, 1H)。

[0149] 实施例20: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3018)的制备

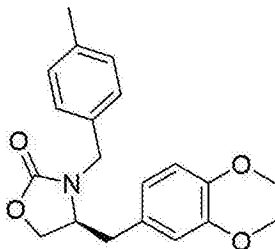


[0151] 除了以对甲氧基苄基代替间甲氧基苄基以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.12 (s, 2H), 6.87 (d, J=15.0Hz, 3H), 6.77 (d, J=15.0Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.72 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (m,

1H), 2.67 (m, 1H)。

[0152] 实施例21: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(4-甲基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3019) 的制备

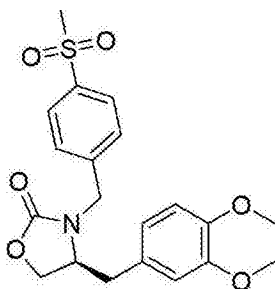
[0153]



[0154] 除了以对甲基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物 (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(4-甲基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.15 (s, 4H), 6.77 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.81 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.09-3.94 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.02 (dd, J=13.8, 4.7Hz, 1H), 2.57 (dd, J=13.6, 8.7Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)。

[0155] 实施例22: (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(4-甲磺酰基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3020) 的制备

[0156]



[0157] 除了以对甲磺酰基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物 (S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(4-甲磺酰基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.60 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.81 (d, J=16.2Hz, 1H), 4.22 (d, J=11.7Hz, 2H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H)。

[0158] 实施例23: (S)-3-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3021) 的制备

[0159]

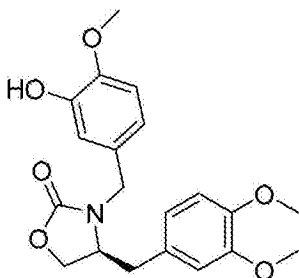


[0160] 除了以3-苄氧基-4-甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物 (S)-3-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.22 (m, 5H), 6.78 (m, 4H), 6.53 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.70 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.91 (d, J=6.1Hz, 1H), 3.88 (s, 3H),

3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (d, J=13.8Hz, 1H), 2.87 (dd, J=13.8, 4.9Hz, 1H), 2.43 (dd, J=13.8, 8.6Hz, 1H)。

[0161] 实施例24: (S)-3-(3-羟基-4-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3022) 的制备

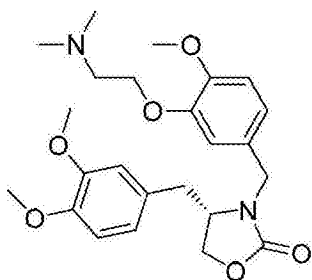
[0162]



[0163] 除了以3-羟基-4-甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-羟基-4-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.87-6.71 (m, 4H), 6.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.77 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.13 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.58 (dd, J=13.7, 8.9Hz, 1H)。

[0164] 实施例25: (S)-3-(4-甲氧基-3-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3023) 的制备

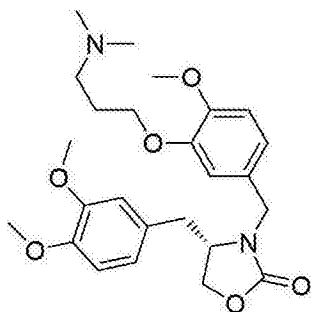
[0165]



[0166] 除了以实施例24中的产物为原料代替实施例5中的原料以外,按照与实施例5所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-甲氧基-3-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.98 (s, 1H), 6.93-6.68 (m, 5H), 5.30 (s, 1H), 4.72 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.70 (m, 3H), 2.27 (s, 6H)。

[0167] 实施例26: (S)-3-(4-甲氧基-3-(3-(二甲氨基)丙氧基)苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3024) 的制备

[0168]

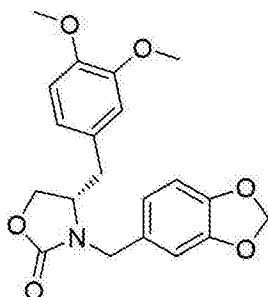


[0169] 除了以实施例24中的产物为原料代替实施例5中的原料,以N,N-二甲胺基氯丙烷盐酸盐(购自阿法埃莎化学有限公司)代替N,N-甲胺基溴乙烷氢溴酸盐以外,按照与实施例

5所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-甲氧基-3-(3-(二甲氨基)丙氧基)苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.98 (s, 1H), 6.91-6.73 (m, 5H), 4.80 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.82 (m, 2H)。

[0170] 实施例27: (S)-3-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3025)的制备

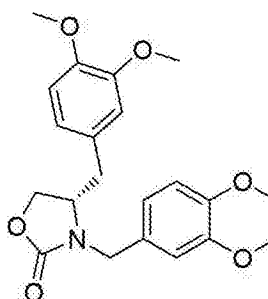
[0171]



[0172] 除了以5-溴甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-3-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.85-6.72 (m, 3H), 6.67 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.73 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.14 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.01 (dd, J=13.7, 4.8Hz, 1H), 2.58 (dd, J=13.7, 8.6Hz, 1H)。

[0173] 实施例28: (S)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3026)的制备

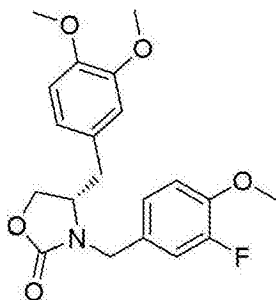
[0174]



[0175] 除了以3,4-二甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.84-6.70 (m, 4H), 6.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.48 (t, J=3.6Hz, 1H), 4.76 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.12 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.01 (dd, J=13.7, 4.9Hz, 1H), 2.57 (dd, J=13.7, 8.5Hz, 1H)。

[0176] 实施例29: (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3027)的制备

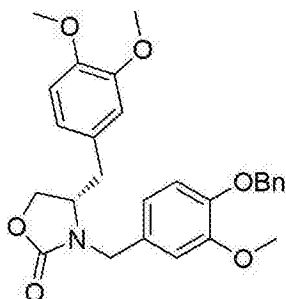
[0177]



[0178] 除了以3-氟-4-甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-氟-4-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.01-6.84 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 4.78 (d, J=15.9Hz, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.67 (m, 1H)。

[0179] 实施例30: (S)-3-(4-(苄氧基)-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3028)的制备

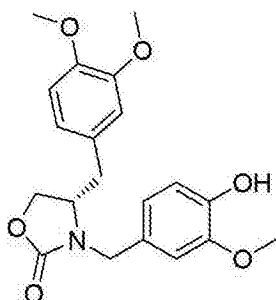
[0180]



[0181] 除了以3-甲氧基-4-苄氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-(苄氧基)-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.48-7.25 (m, 5H), 6.89-6.73 (m, 3H), 6.68 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.76 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 3.99 (dd, J=14.7, 7.2Hz, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.01 (dd, J=13.7, 4.8Hz, 1H), 2.57 (dd, J=13.6, 8.8Hz, 1H)。

[0182] 实施例31: (S)-3-(4-羟基-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3029)的制备

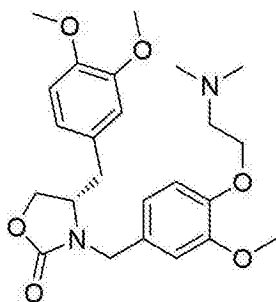
[0183]



[0184] 除了以实施例30中的产物为原料代替实施例4中的原料以外,按照与实施例4所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-羟基-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.78-6.69 (m, 1H), 6.68-6.53 (m, 3H), 6.47 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.63 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.99 (dd, J=11.0, 6.2Hz, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.66-3.56 (m, 1H), 2.90 (dd, J=13.8, 4.8Hz, 1H), 2.51-2.37 (m, 1H)。

[0185] 实施例32: (S)-3-(4-(2-二甲氨基)乙氧基-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3030) 的制备

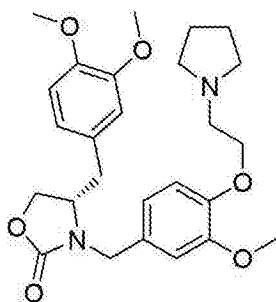
[0186]



[0187] 除了以实施例31中的产物为原料代替实施例5中的原料以外,按照与实施例5所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-(2-二甲氨基)乙氧基-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 3H), 6.60 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.78 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.13 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.05 (dd, J=14.4, 7.6Hz, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.31 (s, 6H)。

[0188] 实施例33: (S)-3-(4-(2-吡咯烷-1-基)乙氧基-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3031) 的制备

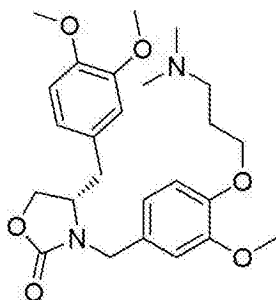
[0189]



[0190] 除了以实施例31中的产物为原料代替实施例5中的原料,以N-(2-氯乙基)吡咯烷盐酸盐(购自阿法埃莎化学有限公司)代替N,N-二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐以外,按照与实施例5所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.98 (s, 1H), 6.91-6.71 (m, 5H), 4.83 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.45 (m, 3H), 4.22 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 2.92 (m, 1H), 2.66 (d, J=15.0Hz, 3H), 2.51 (m, 4H), 1.68 (m, 4H)。

[0191] 实施例34: (S)-3-(4-(3-(二甲氨基)丙氧基)-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3032) 的制备

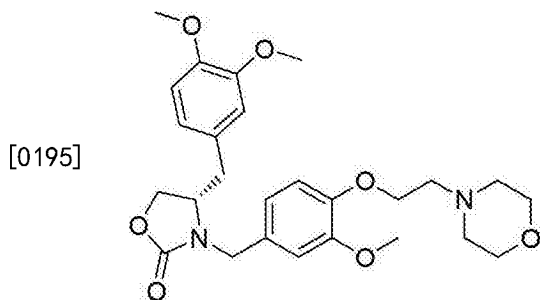
[0192]



[0193] 除了以实施例31中的产物为原料代替实施例5中的原料以外,以N,N-二甲胺基氯

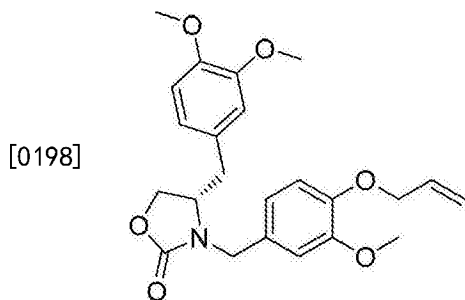
丙烷盐酸盐代替N,N-二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐以外,按照与实施例5所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-(3-(二甲氨基)丙氧基)-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 3H), 6.60 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.78 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.13 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.05 (dd, J=14.4, 7.6Hz, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.84 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.14-1.97 (m, 2H)。

[0194] 实施例35: (S)-3-(4-(2-(吗啉-1-基))乙氧基)-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3033)的制备



[0196] 除了以实施例31中的产物为原料代替实施例5中的原料以外,以N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(购自阿法埃莎化学有限公司)代替N,N-二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐以外,按照与实施例5所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-(2-(吗啉-1-基))乙氧基)-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.93 (s, 1H), 6.85-6.66 (m, 5H), 4.81 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.55 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.48 (m, 4H)。

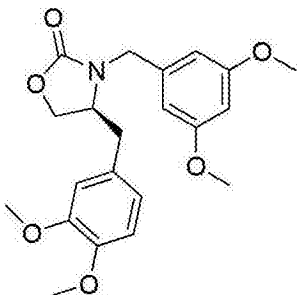
[0197] 实施例36: (S)-3-(4-(2-烯丙基)-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3034)的制备



[0199] 除了以实施例31中的产物为原料代替实施例5中的原料以外,以3-溴丙烯代替N,N-二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐以外,按照与实施例5所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-(2-烯丙基)-3-甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.88-6.67 (m, 4H), 6.60 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.51 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.08 (ddd, J=22.7, 10.6, 5.4Hz, 1H), 5.46-5.20 (m, 2H), 4.78 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.60 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.14 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.01 (dd, J=14.6, 7.6Hz, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.80 (d, J=8.0Hz, 3H), 3.04 (dd, J=13.6, 4.8Hz, 1H), 2.59 (dd, J=13.8, 8.7Hz, 1H)。

[0200] 实施例37: (S)-3-(3,5-二甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3035)的制备

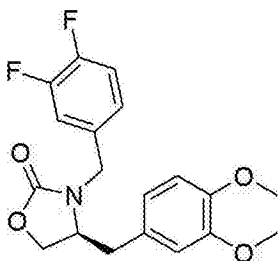
[0201]



[0202] 除了以3,5-二甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-3(3,5-二甲氧基苄基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.89-6.73 (m, 3H), 6.65 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.87 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.42 (d, J=28.5Hz, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.67 (m, 1H)。

[0203] 实施例38: (S)-3(3,4-二氟苄基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3036)的制备

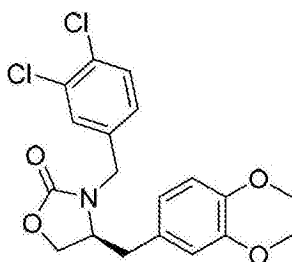
[0204]



[0205] 除了以3,4-二氟溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-3(3,4-二氟苄基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.17-6.87 (m, 3H), 6.78 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.53 (d, J=1.4Hz, 1H), 4.69 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.19 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.10-3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.81-3.70 (m, 1H), 2.96 (dd, J=13.8, 5.3Hz, 1H), 2.61 (dd, J=13.8, 8.2Hz, 1H)。

[0206] 实施例39: (S)-3(3,4-二氯苄基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3037)的制备

[0207]

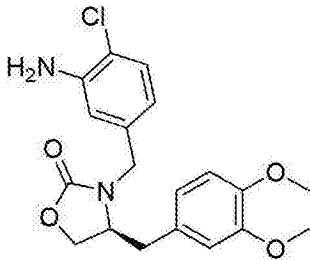


[0208] 除了以3,4-二氯溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-3(3,4-二氯苄基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.41 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.70 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.23 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.05 (dd, J=15.4, 9.4Hz, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.97 (dd, J=13.8, 5.6Hz, 1H), 2.65 (dd, J=13.9, 7.8Hz, 1H)。

[0209] 实施例40: (S)-3(3-氨基-4-氯苄基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮

(yhhu3038)的制备

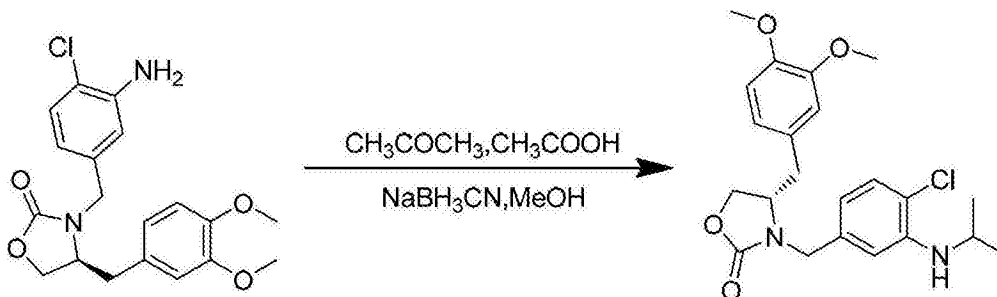
[0210]



[0211] 除了以3-硝基4-氯溴苄代替间硝基溴苄以外,按照与实施例7所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.85-6.70 (m, 2H), 6.70-6.41 (m, 3H), 4.71 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.26-3.90 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 1H)。

[0212] 实施例41: (S)-3-(3-异丙氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3039)的制备

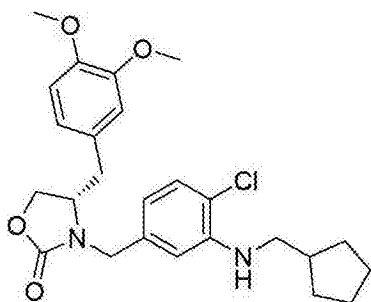
[0213]



[0214] 取实施例40中的产物(100mg, 0.26mmol)溶于10mL甲醇中,加入丙酮(20mg, 0.34mmol)、冰醋酸(0.1mL)和氰基硼氢化钠(25mg, 0.4mmol),室温下搅拌过夜,TLC检测,反应完全,加入稀盐酸3mL淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,真空泵抽干溶剂,柱层析得到目标化合物(95mg, 85%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.32 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.93-6.59 (m, 5H), 4.79 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.7, 6.9Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 7.0Hz, 1H), 1.20 (m, 3H), 1.18 (m, 3H)。

[0215] 实施例42: (S)-3-(3-环戊甲氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3040)的制备

[0216]

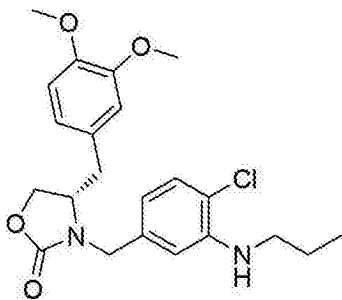


[0217] 除了以环戊基甲醛代替丙酮以外,按照与实施例41所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-环戊甲氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.29 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.90-6.57 (m, 5H), 4.72 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.19-3.97 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.25 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.17 (d, J=13.4Hz, 1H), 2.91 (dd, J=

24.7, 12.1Hz, 1H), 2.66 (dd, J=24.7, 12.1Hz, 1H), 1.74 (m, 8H), 1.24-0.94 (m, 1H)。

[0218] 实施例43: (S)-3-(3-丙氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3041) 的制备

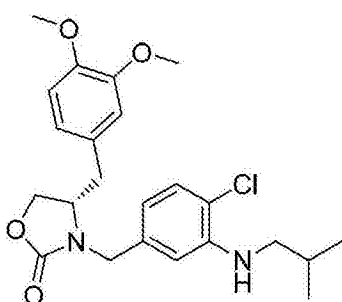
[0219]



[0220] 除了以丙醛代替丙酮以外,按照与实施例41所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-丙氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.19 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.48 (d, J=11.8Hz, 3H), 5.02 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.71-3.55 (m, 1H), 3.10 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.93 (dd, J=13.6, 4.4Hz, 1H), 2.53 (dd, J=13.6, 8.1Hz, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.01 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0221] 实施例44: (S)-3-(3-异丁氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3042) 的制备

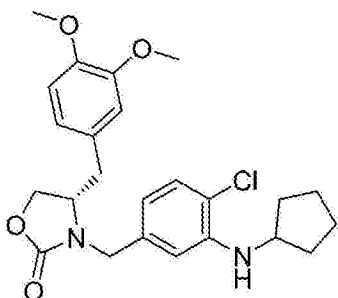
[0222]



[0223] 除了以异丁醛代替丙酮以外,按照与实施例41所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-异丁氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.31 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.93-6.56 (m, 5H), 4.72 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.27 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.69 (m, 1H), 3.03 (d, J=12.5Hz, 2H), 2.92 (dd, J=24.8, 15.1Hz, 1H), 2.66 (dd, J=24.8, 15.1Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。

[0224] 实施例45: (S)-3-(3-环戊氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3043) 的制备

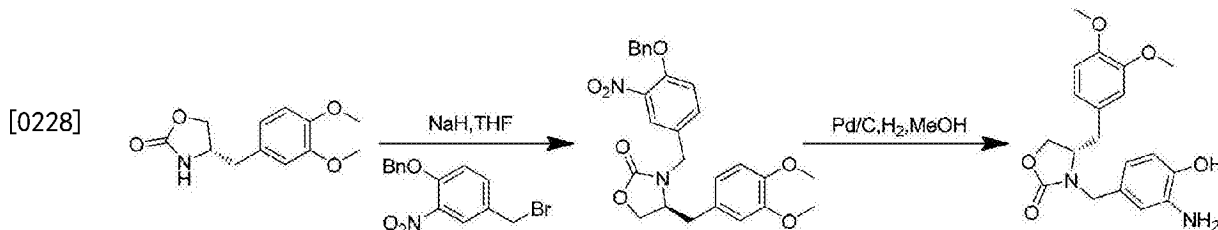
[0225]



[0226] 除了以环戊酮代替丙酮以外,按照与实施例41所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-异丁氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.27

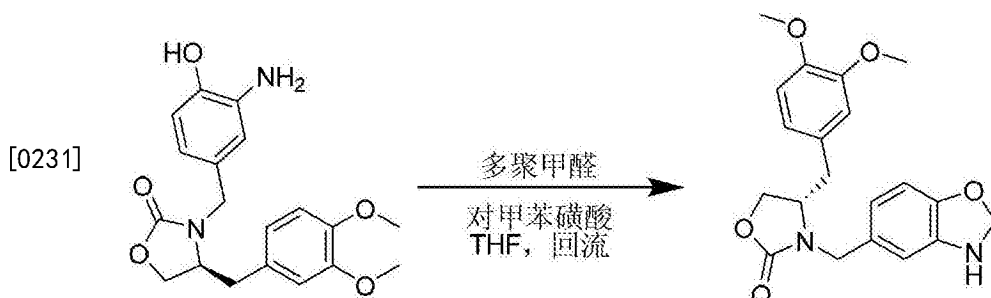
(d, J=14.8Hz, 1H), 6.97-6.41 (m, 5H), 4.76 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.46 (m, 3H), 4.18 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.57-3.36 (m, 1H), 2.90 (dd, J=24.7, 15.0Hz, 1H), 2.65 (dd, J=24.7, 15.2Hz, 1H), 1.71 (m, 8H)。

[0227] 实施例46: (S)-3-(3-氨基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3044) 的制备



[0229] 除了以3-硝基-4-苄氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得中间体(S)-3-(3-硝基-4-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮,取上述所得中间体(100mg, 0.21mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1, 5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应24小时,点板监测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1),制得目标化合物(61mg, 82%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.78 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.50 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.73 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.92 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.58 (m, 1H)。

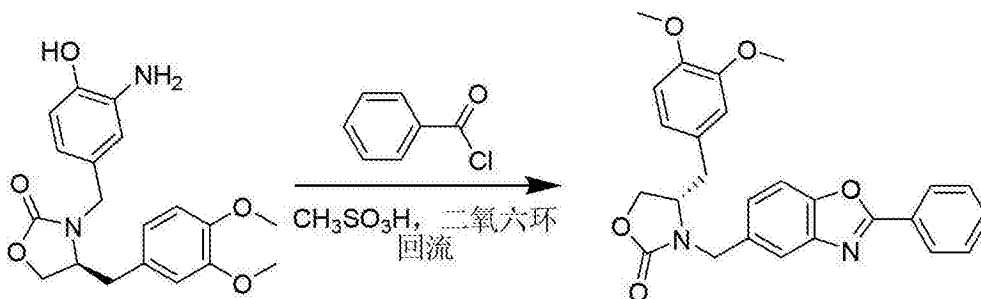
[0230] 实施例47: (S)-3-((2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3045) 的制备



[0232] 取实施例46中的产物(100mg, 0.28mmol)溶于10mL四氢呋喃中,加入多聚甲醛(10mg, 0.32mmol)和对甲苯磺酸(几滴),回流反应过夜,TLC检测,反应完全,加入10mL水淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,真空泵抽去溶剂,柱层析得到目标化合物(58mg, 56%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.29 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.64 (dd, J=18.7, 8.4Hz, 2H), 6.51 (s, 2H), 4.80 (d, J=14.6Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.64-2.46 (m, 1H)。

[0233] 实施例48: (S)-3-((2-苯基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3046) 的制备

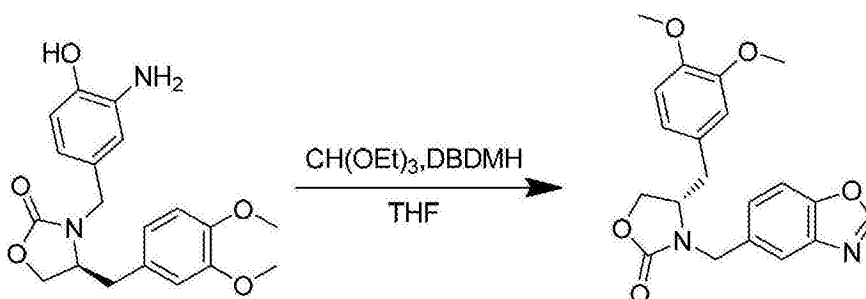
[0234]



[0235] 取实施例46中的产物(100mg, 0.28mmol)溶于10mL二氧六环中,加入苯磺酰氯(7 μ L, 0.28mmol)和甲磺酸(11 μ L, 0.84mmol),回流反应过夜,TLC检测,反应完全,加入10mL水淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,真空泵抽去溶剂,柱层析得到目标化合物(93mg, 67%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.17 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 5H), 7.29 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.52 (dd, J=6.6, 1.9Hz, 1H), 4.96 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.24 (t, J=12.4Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.05 (ddd, J=14.3, 9.1, 5.4Hz, 1H), 2.69-2.55 (m, 1H)。

[0236] 实施例49: (S)-3((苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3047)的制备

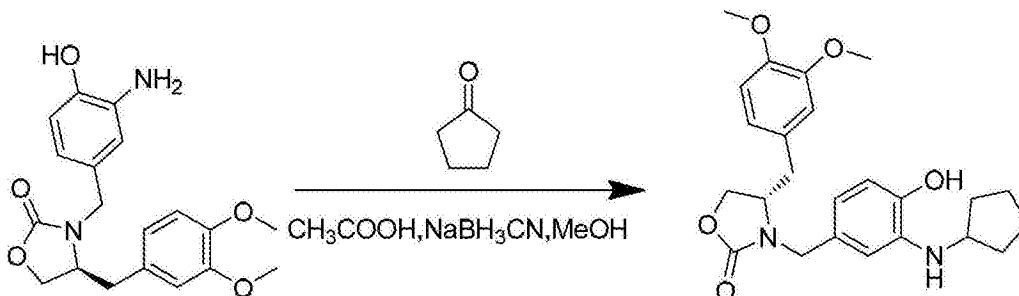
[0237]



[0238] 取实施例46中的产物(100mg, 0.28mmol)溶于10mL四氢呋喃中,加入原甲酸三乙酯(50mg, 0.34mmol)和1,3-二溴-5,5-二甲基海因(DBDMH, 4mg),回流反应2h,TLC检测,反应完全,加入10mL水淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,真空泵抽去溶剂,柱层析得到目标化合物(48mg, 47%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.51 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.94 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.29-4.11 (m, 2H), 4.03 (dd, J=8.8, 5.8Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.61 (dd, J=13.7, 8.6Hz, 1H)。

[0239] 实施例50: (S)-3(3-环戊氨基-4-羟基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3048)的制备

[0240]

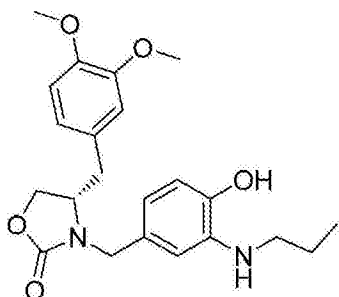


[0241] 取实施例46中的产物(100mg, 0.28mmol)溶于10mL甲醇中,加入环戊酮(31mg, 0.36mmol)、冰醋酸(0.1mL)和氰基硼氢化钠(26mg, 0.42mmol),室温搅拌过夜,TLC检测,反

应完全,加入3mL稀盐酸淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,真空泵抽去溶剂,柱层析得到目标化合物(93mg,78%)。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ6.98-6.56(m,5H),6.37(s,1H),4.73(d,J=15.3Hz,1H),4.65(m,2H),4.43(s,1H),4.19(m,2H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),3.59(m,1H),2.92(m,1H),2.67(m,1H),1.72(m,8H)。

[0242] 实施例51:(S)-3(3-丙氨基-4-羟基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3049)的制备

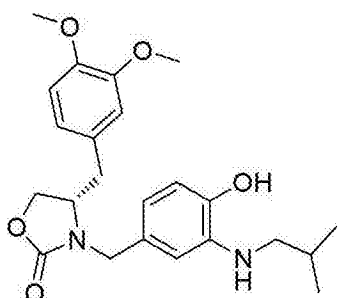
[0243]



[0244] 除了以丙醛代替环戊酮以外,按照与实施例50所示类似的方法制得化合物(S)-3(3-丙氨基-4-羟基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ6.81-6.40(m,6H),4.77(d,J=15.3Hz,1H),4.16-4.07(m,2H),3.99(t,J=7.3Hz,2H),3.84(s,3H),3.81(s,3H),3.07(d,J=9.0Hz,3H),2.57(dd,J=13.5,8.8Hz,1H),1.66(d,J=7.1Hz,2H),1.00(t,J=7.4Hz,3H)。

[0245] 实施例52:(S)-3(3-异丁氨基-4-羟基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3050)的制备

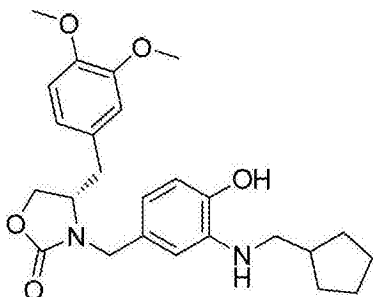
[0246]



[0247] 除了以异丁醛代替环戊酮以外,按照与实施例50所示类似的方法制得化合物(S)-3(3-异丁氨基-4-羟基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ6.85-6.65(m,2H),6.56(dd,J=26.6,12.0Hz,4H),4.76(d,J=15.3Hz,1H),4.11(t,J=8.5Hz,1H),4.05-3.92(m,2H),3.82(d,J=4.1Hz,3H),3.79(s,3H),3.59(s,1H),3.05(dd,J=13.6,4.0Hz,1H),2.56(dd,J=13.6,9.0Hz,1H),1.18(dd,J=6.1,2.7Hz,5H),0.97(d,J=6.6Hz,1H)。

[0248] 实施例53:(S)-3(3-环戊甲氨基-4-羟基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3051)的制备

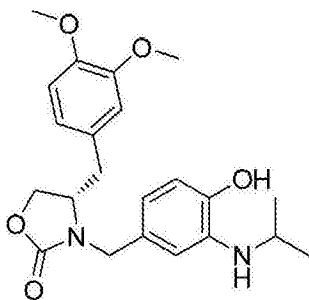
[0249]



[0250] 除了以环戊甲醛代替环戊酮以外,按照与实施例50所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-(3-环戊甲氨基-4-羟基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.84-6.65 (m, 2H), 6.64-.38 (m, 4H), 4.77 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.12 (dd, J=12.0, 5.2Hz, 1H), 3.99 (dd, J=8.7, 5.8Hz, 1H), 3.82 (d, J=5.7Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.06 (dd, J=13.6, 4.3Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.56 (dd, J=13.6, 8.9Hz, 1H), 2.13 (d, J=7.7Hz, 1H), 1.81 (d, J=5.3Hz, 2H), 1.67-1.44 (m, 4H), 1.31-1.16 (m, 3H), 0.94-0.77 (m, 1H)。

[0251] 实施例54: (S)-3-(3-异丙氨基-4-羟基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3052) 的制备

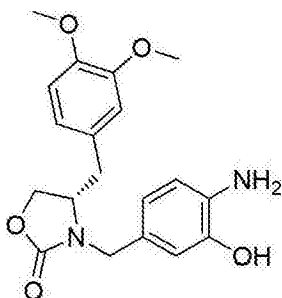
[0252]



[0253] 除了以丙酮代替环戊酮以外,按照与实施例50所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-异丙氨基-4-羟基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.83-6.65 (m, 2H), 6.56 (dd, J=23.8, 14.7Hz, 4H), 4.79 (d, J=14.1Hz, 1H), 4.09 (dd, J=18.0, 9.8Hz, 2H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 4H), 3.56 (s, 1H), 3.06 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.57 (dd, J=13.5, 9.0Hz, 1H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 6H)。

[0254] 实施例55: (S)-3-(3-羟基-4-氨基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3053) 的制备

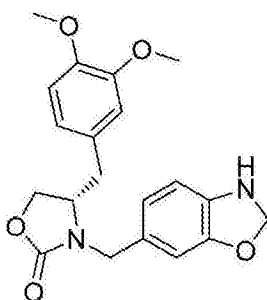
[0255]



[0256] 除了以3-苄氧基-4-硝基溴苄代替3-硝基-4-苄氧基溴苄以外,按照与实施例46所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-羟基-4-氨基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.77 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.68-6.47 (m, 4H), 4.74 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.12 (d, J=5.1Hz, 2H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.66-2.47 (m, 1H)。

[0257] 实施例56: (S)-3((2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3054)的制备

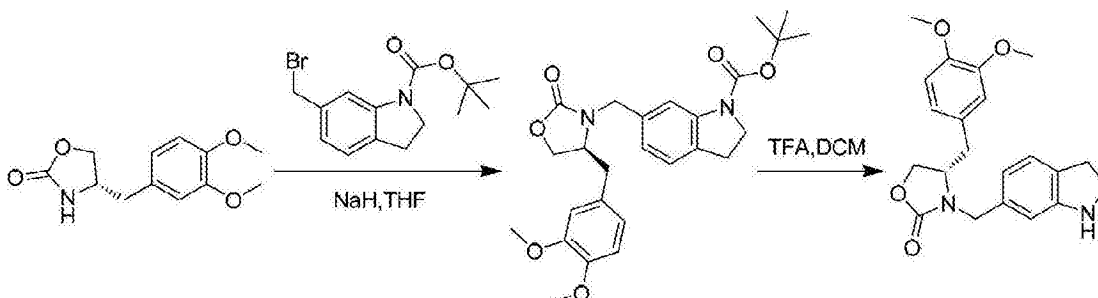
[0258]



[0259] 除了以实施例55中的产物为原料代替实施例47中的原料以外,按照与实施例47所示类似的方法制得化合物(S)-3((2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.81-6.71(m,2H),6.62(d,J=8.1Hz,2H),6.51(s,2H),4.75(d,J=15.0Hz,1H),4.10(m,1H),3.96(m,2H),3.85(s,3H),3.82(m,4H),3.71-3.51(m,1H),3.05(s,1H),2.86(s,2H),2.61(s,1H)。

[0260] 实施例57: (S)-3((吡啶啉-6-基)甲基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3055)的制备

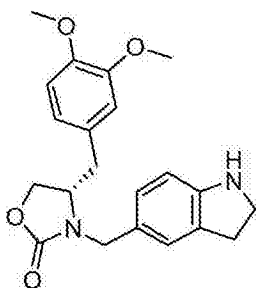
[0261]



[0262] 除了以叔丁基-6-溴甲基吡啶啉-1-碳酸酯代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得中间体,取中间体(100mg,0.21mmol)溶于10mL二氯甲烷中,加入三氟醋酸(3mL),室温搅拌2h,TLC检测,反应完全,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL)淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,真空泵抽去溶剂,柱层析得到目标产物。¹HNMR(300MHz,CDCl₃) δ7.06(d,J=7.1Hz,1H),6.78(d,J=8.2Hz,1H),6.68-6.45(m,4H),4.77(d,J=14.8Hz,1H),4.11(d,J=8.3Hz,1H),3.96(d,J=14.8Hz,2H),3.85(s,3H),3.82(s,4H),3.57(t,J=8.4Hz,2H),3.01(t,J=8.4Hz,3H),2.65-2.51(m,1H),2.35-2.11(m,2H)。

[0263] 实施例58: (S)-3((吡啶啉-5-基)甲基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3056)的制备

[0264]

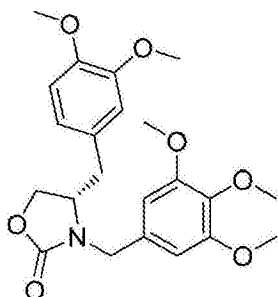


[0265] 除了以叔丁基-5-溴甲基吡啶啉-1-碳酸酯代替叔丁基-6-溴甲基吡啶啉-1-碳酸酯以外,按照与实施例57所示类似的方法制得化合物(S)-3((吡啶啉-5-基)甲基)-4(3,4-

二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.01 (s, 1H), 6.86 (t, J=9.3Hz, 1H), 6.84-6.72 (m, 1H), 6.59 (dd, J=11.3, 8.1Hz, 2H), 6.52 (d, J=1.7Hz, 1H), 4.76 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.96 (dd, J=14.2, 5.9Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.56 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.02 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 1H)。

[0266] 实施例59: (S)-3-(3,4,5-三甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3057) 的制备

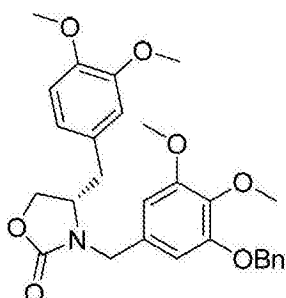
[0267]



[0268] 除了以3,4,5-三甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3,4,5-三甲氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.78 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.18 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.01 (dd, J=14.6, 6.6Hz, 2H), 3.84 (m, 11H), 3.81 (s, 3H), 3.06 (d, J=13.9Hz, 1H), 2.75-2.53 (m, 1H)。

[0269] 实施例60: (S)-3-(3,4-二甲氧基-5-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3058) 的制备

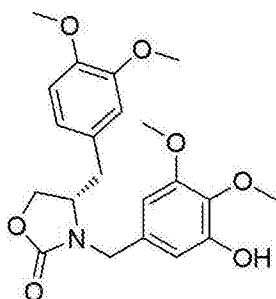
[0270]



[0271] 除了以3,4-二甲氧基-5-苄氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例2所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3,4-二甲氧基-5-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.46-7.24 (m, 5H), 6.76 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.45 (d, J=9.5Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.71 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.15-3.90 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s), 3.67 (d, J=5.8Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.6, 5.2Hz, 1H), 2.51 (dd, J=13.6, 8.3Hz, 1H)。

[0272] 实施例61: (S)-3-(3,4-二甲氧基-5-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3059) 的制备

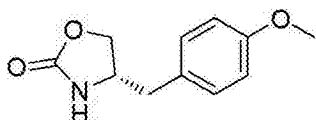
[0273]



[0274] 除了以实施例60的产物为原料代替实施例4中的原料以外,按照与实施例4所示类似的方法制得化合物(S)-3(3,4-二甲氧基-5-羟基苄基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.77(d,J=8.2Hz,1H),6.62(d,J=8.2Hz,1H),6.54(d,J=1.7Hz,1H),6.48(s,1H),6.36(s,1H),6.05(br,1H),4.72(d,J=15.1Hz,1H),4.16(t,J=8.6Hz,1H),4.06-3.92(m,2H),3.87(s,3H),3.84(s,3H),3.82(s,3H),3.81(s,3H),3.81-3.70(m,1H),3.03(dd,J=13.7,4.6Hz,1H),2.59(dd,J=13.5,8.5Hz,1H)。

[0275] 实施例62:重要中间体(S)-4(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮的制备

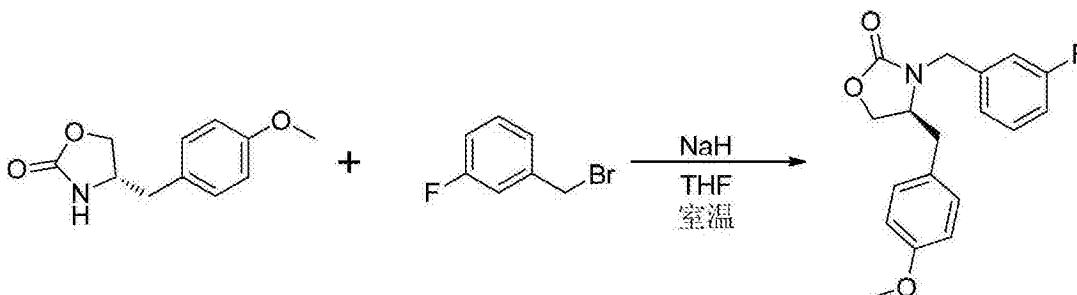
[0276]



[0277] 除了以L-酪氨酸代替左旋多巴以外,按照与实施例1所示类似的方法制得化合物(S)-4(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.78(d,J=8.1Hz,1H),6.78(d,J=1.9Hz,2H),6.68(dd,J=1.9,7.9Hz,1H),5.65(br.s,1H),4.44(t,J=8.2Hz,1H),4.13(m,1H),4.05(m,1H),3.87(s,3H),3.06ppm(d,J=6.8Hz,2H)。

[0278] 实施例63:(S)-3(3-氟苄基)-4(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3060)的制备

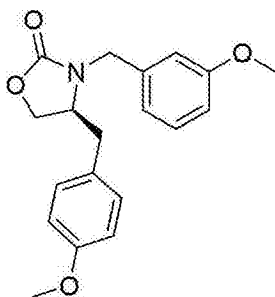
[0279]



[0280] 称取实施例62中的产物(100mg,0.48mmol)于10ml圆底烧瓶中,加入3ml THF,缓慢加入60%氢化钠(34mg,0.96mmol),加入间氟溴苄(100mg,0.53mmol),室温反应过夜,TLC检测,反应完全,加入水3ml萃灭,乙酸乙酯(3×10ml)提取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2:1),得到目标物(S)-4(4-甲氧基苄基)-3(3-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(124mg,81%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.42-7.23(m,1H),7.17(d,J=8.9Hz,3H),7.07(d,J=5.0Hz,2H),6.93-6.65(m,2H),4.86(d,J=15.1Hz,1H),4.22-4.30(m,2H),4.44(dd,J=24.6,16.7Hz,1H),4.19(dd,J=24.6,16.9Hz,1H),3.79(s,3H),2.92(dd,J=24.7,14.3Hz,1H),2.67(dd,J=24.8,14.4Hz,1H)。

[0281] 实施例64:(S)-3(3-甲氧基苄基)-4(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3061)的制备

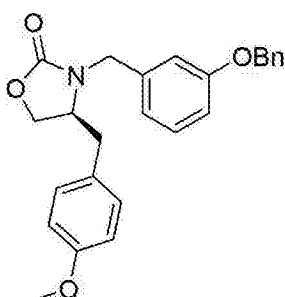
[0282]



[0283] 除了以间甲氧基溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.30-7.05 (m, 3H), 7.07-6.91 (m, 2H), 6.91-6.71 (m, 3H), 4.82 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.19-4.20 (m, 1H), 4.09 (t, J=18.8Hz, 2H), 4.01-4.07 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.8, 15.2Hz, 1H), 2.69 (d, J=15.3Hz, 1H)。

[0284] 实施例65: (S)-3-(3-苄氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3062) 的制备

[0285]



[0286] 除了以3-苄氧基溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-苄氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.49-7.24 (m, 5H), 6.94 (d, J=8.6Hz, 3H), 6.89-6.72 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.81 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.08 (dd, J=11.8, 5.6Hz, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 1H), 2.99 (dd, J=13.7, 4.7Hz, 1H), 2.54 (dd, J=13.6, 9.0Hz, 1H)。

[0287] 实施例66: (S)-3-(3-羟基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3063) 的制备

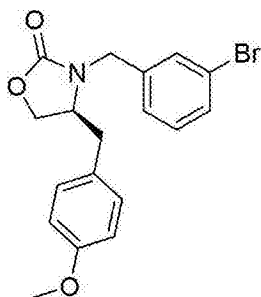
[0288]



[0289] 取实施例65中的产物 (100mg, 0.24mmol) 溶于乙酸乙酯/乙酸 (10:1, 5ml), 氮气保护, 加入20mgPd/C, 置换氢气3次, 常压下氢化反应12小时, TLC检测, 反应完全, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤, 减压抽干溶剂, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 得产物(S)-4-(4-甲氧基苄基)-3-(3-羟基苄基)噁唑烷-2-酮 (72mg, 90%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.24-7.14 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.82 (m, 4H), 6.75 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.40-6.18 (br, 1H), 4.80 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.13 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.02 (dd, J=16.5, 11.9Hz, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 1H)。

[0290] 实施例67: (S)-3-(3-溴苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3064) 的制备

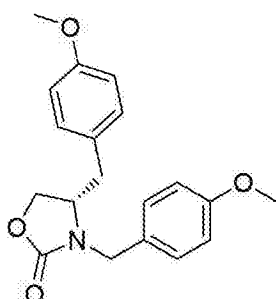
[0291]



[0292] 除了以间溴苄代替间氟苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-溴苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.42-7.23 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.9Hz, 3H), 7.12 (d, J=5.0Hz, 2H), 6.96-6.64 (m, 2H), 4.83 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.22-4.30 (m, 2H), 4.44 (dd, J=24.6, 16.7Hz, 1H), 4.19 (dd, J=24.6, 16.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.7, 14.3Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 14.4Hz, 1H)。

[0293] 实施例68: (S)-3-(4-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3065) 的制备

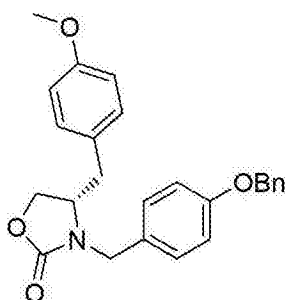
[0294]



[0295] 除了以对甲氧基苄代替间氟苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.25-7.05 (m, 4H), 7.01-6.75 (m, 4H), 4.84 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.24-4.12 (m, 1H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.97-4.04 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.92 (dd, J=24.8, 15.1Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 15.1Hz, 1H)。

[0296] 实施例69: (S)-3-(4-苄氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3066) 的制备

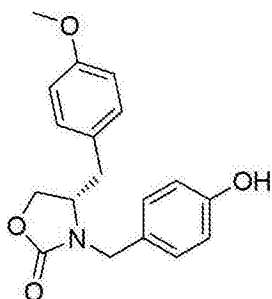
[0297]



[0298] 除了以4-苄氧基苄代替间氟苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-苄氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.53-7.25 (m, 5H), 7.23-6.98 (m, 4H), 7.00-6.65 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 4.88 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.51-4.32 (m, 2H), 4.20 (dd, J=24.7, 16.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 1H), 2.92 (dd, J=24.8, 14.8Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 14.8Hz, 1H)。

[0299] 实施例70: (S)-3-(4-羟基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3067) 的制备

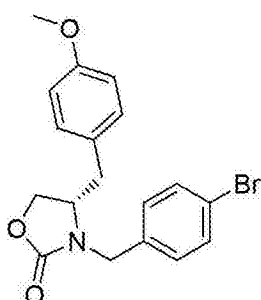
[0300]



[0301] 除了以实施例69中的产物为原料代替实施例66中的原料以外,按照与实施例66所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-羟基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.17 (d, J=16.1Hz, 2H), 6.95 (d, J=16.1Hz, 2H), 6.86 (d, J=18.6Hz, 2H), 6.78 (d, J=21.9Hz, 2H), 4.78 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 2.92 (dd, J=24.8, 15.2Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 15.2Hz, 1H)。

[0302] 实施例71: (S)-3-(4-溴苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3068) 的制备

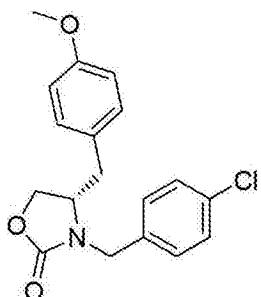
[0303]



[0304] 除了以对溴苄基代替间氟苄基以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-溴苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.17 (d, J=16.1Hz, 2H), 7.01 (d, J=16.1Hz, 2H), 6.84 (d, J=18.6Hz, 2H), 6.73 (d, J=20.9Hz, 2H), 4.78 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 2.92 (dd, J=24.8, 15.2Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 15.2Hz, 1H)。

[0305] 实施例72: (S)-3-(4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3069) 的制备

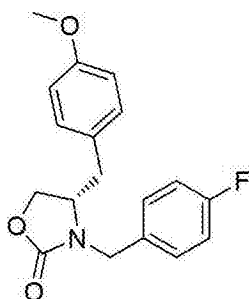
[0306]



[0307] 除了以对氯苄基代替间氟苄基以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.32 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.18 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.97 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.83 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.78 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.05 (m, 3H), 3.81-3.77 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.61 (d, J=8.7Hz, 1H)。

[0308] 实施例73: (S)-3-(4-氟苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3070) 的制备

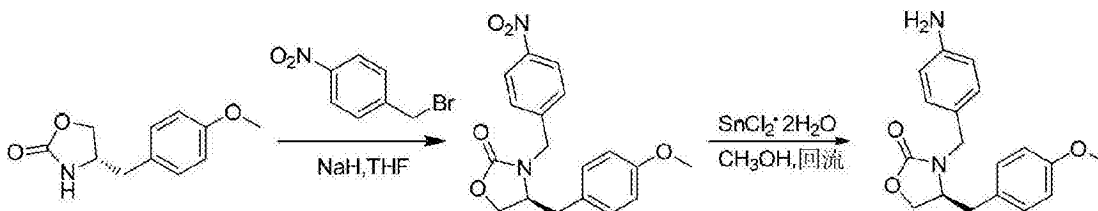
[0309]



[0310] 除了以对氟溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-氟苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.29 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.16 (d, J=6.9Hz, 2H), 6.97 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.83 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.78 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.05 (m, 3H), 3.81-3.77 (s, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.61 (d, J=8.7Hz, 1H)。

[0311] 实施例74: (S)-3-(4-氨基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3071) 的制备

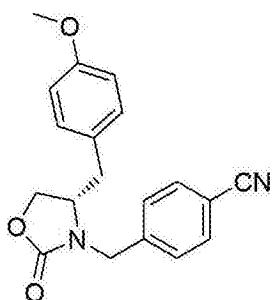
[0312]



[0313] 除了以对硝基溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得中间体,取中间体(100mg, 0.26mmol)溶于甲醇(5ml),加入二水合二氯化锡(280mg, 1.25mmol),回流反应过夜,点板监测,反应完全,减压抽干溶剂,加入10ml乙酸乙酯,5M氢氧化钠溶液(10ml×3)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-3-(4-氨基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(72mg, 77%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.29 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.26 (d, J=6.9Hz, 2H), 7.07 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.87 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.78 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.05 (m, 3H), 3.81-3.77 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.61 (d, J=8.7Hz, 1H)。

[0314] 实施例75: (S)-3-(4-氰基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3072) 的制备

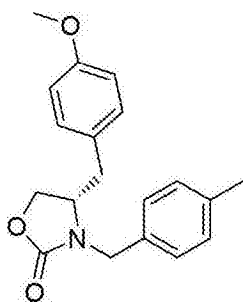
[0315]



[0316] 除了以对氰基溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-氰基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.19 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.1Hz, 2H), 6.95 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.88 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.78 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.61 (d, J=8.7Hz, 1H)。

[0317] 实施例76: (S)-3-(4-甲基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3073) 的制备

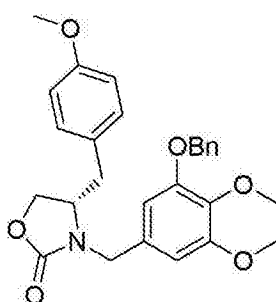
[0318]



[0319] 除了以对甲基溴苯代替间氟溴苯以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-甲基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.27-7.07 (m, 6H), 6.91-6.78 (m, 2H), 4.82 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.02-2.83 (m, 1H), 2.67 (dd, J=21.8, 18.3Hz, 1H), 2.19 (s, 3H)。

[0320] 实施例77: (S)-3-(3,4-二甲基-5-苄氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3074) 的制备

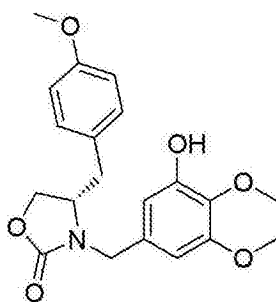
[0321]



[0322] 除了以3,4-二甲基-5-苄氧基溴苯代替间氟溴苯以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3,4-二甲基-5-苄氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.52-7.25 (m, 5H), 7.18 (d, J=18.5Hz, 2H), 6.86 (d, J=18.6Hz, 2H), 6.66 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.79 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (d, J=5.0Hz, 6H), 2.92 (dd, J=24.8, 15.1Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 15.2Hz, 1H)。

[0323] 实施例78: (S)-3-(3,4-二甲基-5-羟基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3075) 的制备

[0324]

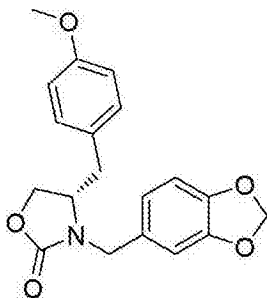


[0325] 除了以实施例77中的产物为原料代替实施例66中的原料以外,按照与实施例66所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3,4-二甲基-5-羟基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.16 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=21.9Hz, 2H), 6.56-6.42 (m, 2H), 4.82 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (d, J=5.0Hz, 6H), 2.90 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.67 (dd, J=19.6, 11.7Hz,

1H)。

[0326] 实施例79: (S)-3-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3076)的制备

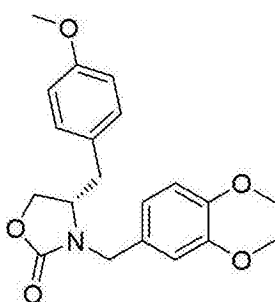
[0327]



[0328] 除了以5-溴甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.18(d,J=22.1Hz,2H),6.98(s,1H),6.93-6.69(m,4H),5.97(s,2H),4.88(d,J=15.1Hz,1H),4.53-4.40(m,1H),4.22-4.15(m,1H),4.04-3.92(m,2H),3.79(s,3H),2.92(dd,J=24.8,15.1Hz,1H),2.67(dd,J=24.8,15.2Hz,1H)。

[0329] 实施例80: (S)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3077)的制备

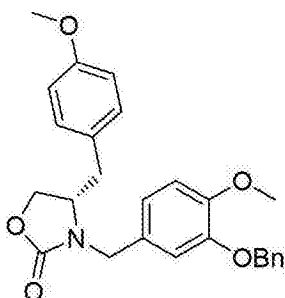
[0330]



[0331] 除了以3,4-二甲氧基溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.17(d,J=16.1Hz,2H),6.98(d,J=1.5Hz,1H),6.93-6.66(m,4H),4.82(d,J=15.1Hz,1H),4.42-4.36(m,2H),4.12-4.04(m,1H),3.83(s,3H),3.79(s,3H),3.75(s,3H),3.72-3.65(m,1H),2.92(dd,J=24.8,14.1Hz,1H),2.67(dd,J=24.8,14.2Hz,1H)。

[0332] 实施例81: (S)-3-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(yhhu3078)的制备

[0333]

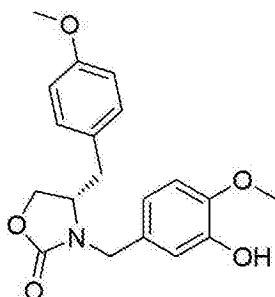


[0334] 除了以3-苄氧基-4-甲氧基溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR

(300MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.25 (m, 5H), 7.18 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.93-6.75 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 4.88 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.28 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.92 (dd, $J=24.8, 14.1\text{Hz}$, 1H), 2.67 (dd, $J=24.8, 14.1\text{Hz}$, 1H)。

[0335] 实施例82: (S)-3-(3-羟基-4-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3079) 的制备

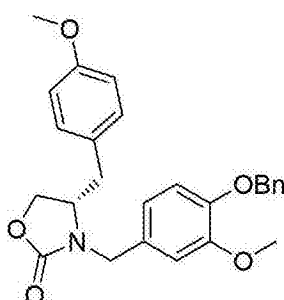
[0336]



[0337] 除了以实施例81中的产物作为原料代替实施例66中的原料以外,按照与实施例66所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-羟基-4-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (d, $J=18.5\text{Hz}$, 2H), 6.94-6.79 (m, 3H), 6.77-6.61 (m, 2H), 4.82 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.19 (m, 3H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83-3.61 (m, 1H), 2.92 (dd, $J=24.8, 13.8\text{Hz}$, 1H), 2.67 (dd, $J=24.8, 13.8\text{Hz}$, 1H)。

[0338] 实施例83: (S)-3-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3080) 的制备

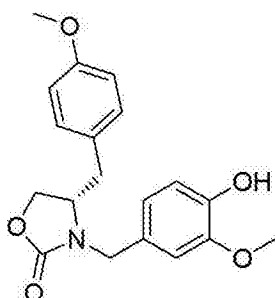
[0339]



[0340] 除了以3-甲氧基-4-苄氧基溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.27 (m, 5H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.88-6.78 (m, 4H), 6.76-6.66 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.79 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.11 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.03 (dd, $J=13.6, 4.6\text{Hz}$, 1H), 2.57 (dd, $J=13.7, 8.9\text{Hz}$, 1H)。

[0341] 实施例84: (S)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3081) 的制备

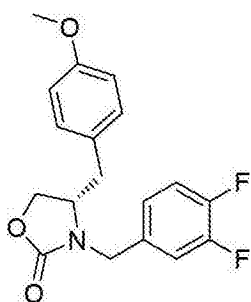
[0342]



[0343] 除了以实施例83中的产物作为原料代替实施例66中的原料以外,按照与实施例66所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.97 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.89-6.78 (m, 4H), 6.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.68 (br, 1H), 4.79 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.11 (t, J=8.7Hz, 1H), 4.00 (dd, J=15.1, 9.0Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.05 (dd, J=13.8, 4.3Hz, 1H), 2.58 (dd, J=13.6, 8.9Hz, 1H)。

[0344] 实施例85: (S)-3-(3,4-二氟苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3082) 的制备

[0345]



[0346] 除了以3,4-二氟溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3,4-二氟苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.35-7.05 (m, 4H), 7.05-6.93 (m, 1H), 6.83 (d, J=22.1Hz, 2H), 4.87 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76-3.66 (m, 1H), 2.91 (dd, J=24.8, 14.7Hz, 1H), 2.63 (d, J=14.8Hz, 1H)。

[0347] 实施例86: (S)-3-(3,4-二氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3083) 的制备

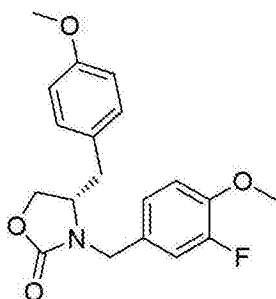
[0348]



[0349] 除了以3,4-二氯溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3,4-二氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.65 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35-7.05 (m, 3H), 6.85 (d, J=16.1Hz, 2H), 4.93 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 4.09-3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.54 (m, 1H), 2.92 (dd, J=24.8, 14.6Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 14.6Hz, 1H)。

[0350] 实施例87: (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3084) 的制备

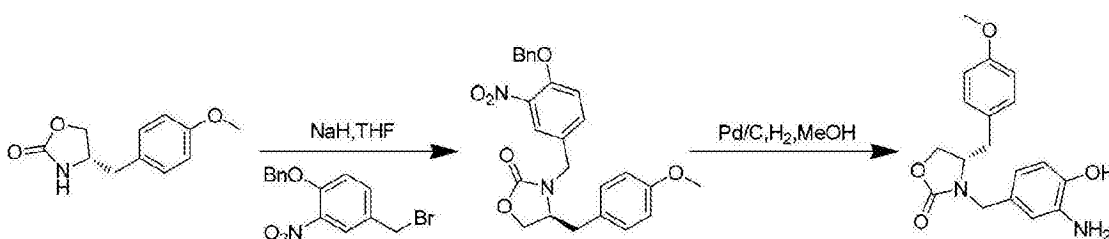
[0351]



[0352] 除了以3-氟-4-甲氧基溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-氟-4-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.18 (d, J=18.5Hz, 2H), 7.11-6.68 (m, 5H), 5.88 (s, 1H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.62 (m, 1H), 2.92 (dd, J=24.8, 15.0Hz, 1H), 2.67 (dd, J=21.7, 18.1Hz, 1H)。

[0353] 实施例88: (S)-3-(3-氨基-4-羟基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 (yhhu3085) 的制备

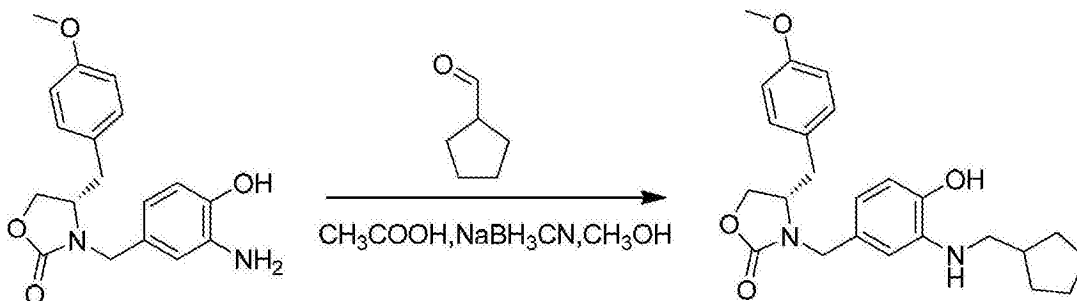
[0354]



[0355] 除了以3-硝基-4-苄氧基溴苄代替间氟溴苄以外,按照与实施例63所示类似的方法制得中间体(S)-3-(3-硝基-4-苄氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮,取上述所得中间体(100mg, 0.22mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1, 5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应24小时,点板监测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1),制得目标化合物(63mg, 83%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.78 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.62 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.50 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.73 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.92 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.58 (m, 1H)。

[0356] 实施例89: (S)-3-(3-环戊甲氨基-4-羟基)-4-(4-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 (yhhu3086) 的制备

[0357]

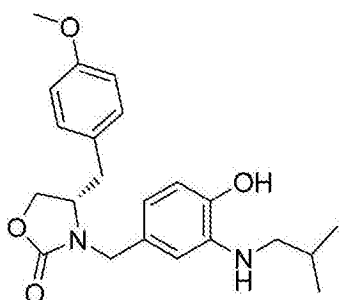


[0358] 取实施例88中的产物(100mg, 0.28mmol)溶于10mL甲醇中,加入环戊甲醛(32mg, 0.36mmol)、冰醋酸(0.1mL)和氰基硼氢化钠(26mg, 0.42mmol),室温搅拌过夜,TLC检测,反应完全,加入3mL稀盐酸淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,真空泵抽去溶剂,柱层析得到目标化合物(88mg, 73%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.02-6.56 (m, 6H), 6.37 (s, 1H),

4.73 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.72 (m, 8H)。

[0359] 实施例90: (S)-3-(3-异丁氨基-4-羟基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3087)的制备

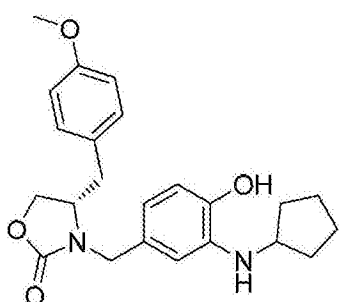
[0360]



[0361] 除了以异丁醛代替环戊甲醛以外,按照与实施例89所示类似的方法制得化合物 (S)-3-(3-异丁氨基-4-羟基)-4-(4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.85-6.65 (m, 2H), 6.56 (m, 5H), 4.76 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.11 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.05 (dd, J=13.6, 4.0Hz, 1H), 2.56 (dd, J=13.6, 9.0Hz, 1H), 1.18 (dd, J=6.1, 2.7Hz, 5H), 0.97 (d, J=6.6Hz, 1H)。

[0362] 实施例91: (S)-3-(3-环戊氨基-4-羟基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3088)的制备

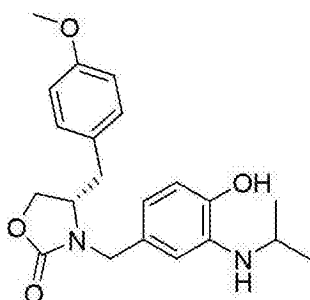
[0363]



[0364] 除了以环戊酮代替环戊甲醛以外,按照与实施例89所示类似的方法制得化合物 (S)-3-(3-异丁氨基-4-羟基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.12-6.63 (m, 6H), 6.45 (s, 1H), 4.78 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.84 (m, 8H)。

[0365] 实施例92: (S)-3-(3-异丙氨基-4-羟基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3089)的制备

[0366]

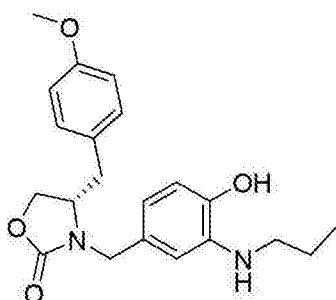


[0367] 除了以丙酮代替环戊甲醛以外,按照与实施例89所示类似的方法制得化合物 (S)-3-(3-异丙氨基-4-羟基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.83-6.65 (m, 3H), 6.56 (dd, J=23.8, 14.7Hz, 4H), 4.79 (d, J=14.1Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.84 (s,

3H), 3.56 (m, 1H), 3.06 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.57 (dd, J=13.5, 9.0Hz, 1H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 6H)。

[0368] 实施例93: (S)-3-(3-丙氨基-4-羟基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3090) 的制备

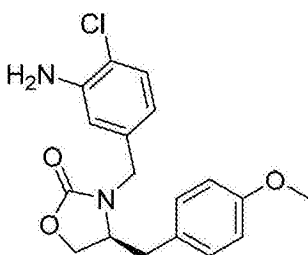
[0369]



[0370] 除了以丙醛代替环戊甲醛以外,按照与实施例89所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-丙氨基-4-羟基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.81-6.40 (m, 7H), 4.77 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.99 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.07 (d, J=9.0Hz, 3H), 2.57 (dd, J=13.5, 8.8Hz, 1H), 1.66 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.03 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0371] 实施例94: (S)-3-(3-氨基-4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3091) 的制备

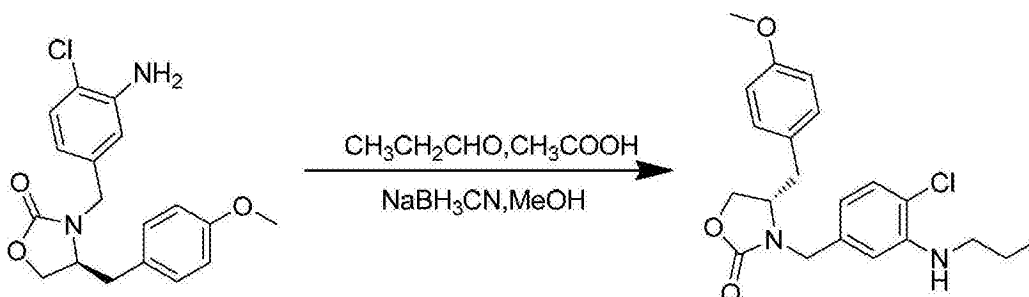
[0372]



[0373] 除了以3-硝基4-氯溴苄代替对硝基溴苄以外,按照与实施例74所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-氨基-4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.20 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.84-6.70 (m, 2H), 6.66-6.38 (m, 4H), 4.71 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.26-3.90 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 1H)。

[0374] 实施例95: (S)-3-(3-丙氨基-4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3092) 的制备

[0375]

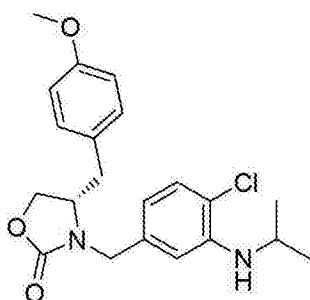


[0376] 取实施例94中的产物 (100mg, 0.27mmol) 溶于10mL甲醇中,加入丙醛 (20mg, 0.34mmol)、冰醋酸 (0.1mL) 和氰基硼氢化钠 (25mg, 0.4mmol), 室温下搅拌过夜, TLC检测, 反应完全, 加入稀盐酸3mL淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 真空泵抽干溶剂, 柱层析得到目标化合物 (92mg, 82%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.32 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.93-6.59 (m,

6H), 4.79 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.7, 6.9Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 7.0Hz, 1H), 1.24 (m, 3H), 1.21 (m, 3H)。

[0377] 实施例96: (S)-3-(3-异丙氨基-4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3093)的制备

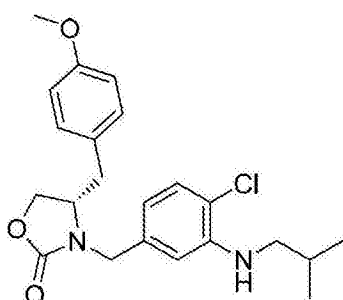
[0378]



[0379] 除了以丙酮代替丙醛以外,按照与实施例95所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-环戊氨基-4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, J=14.7Hz, 1H), 7.18 (d, J=14.7Hz, 2H), 6.96-6.56 (m, 4H), 4.72 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.15-3.97 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.91 (dd, J=24.7, 12.1Hz, 1H), 2.66 (dd, J=24.7, 12.1Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.89 (s, 1H)。

[0380] 实施例97: (S)-3-(3-异丁氨基-4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3094)的制备

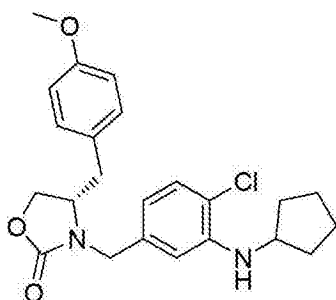
[0381]



[0382] 除了以异丁醛代替丙醛以外,按照与实施例95所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-异丁氨基-4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, J=14.6Hz, 1H), 6.99-6.56 (m, 6H), 4.87 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.27 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.03 (d, J=12.5Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

[0383] 实施例98: (S)-3-(3-环戊氨基-4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3095)的制备

[0384]

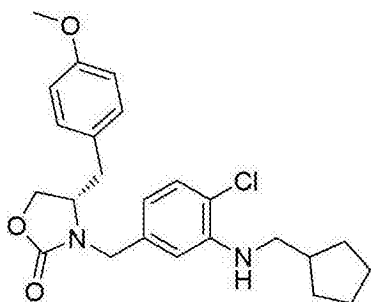


[0385] 除了以环戊酮代替丙醛以外,按照与实施例95所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-异丁氨基-4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, J

=13.9Hz, 1H), 6.97-6.41 (m, 6H), 4.79 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.39 (m, 3H), 4.18 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57-3.36 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.71 (m, 8H)。

[0386] 实施例99: (S)-3-(3-环戊甲氨基-4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3096) 的制备

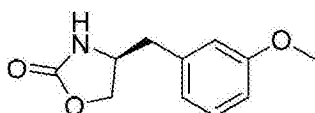
[0387]



[0388] 除了以环戊甲醛代替丙醛以外,按照与实施例95所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-环戊甲氨基-4-氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.16 (d, J=12.7Hz, 2H), 6.96-6.60 (m, 4H), 4.90 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.34-4.23 (m, 2H), 4.13 (dd, J=24.7, 16.6Hz, 1H), 4.04 (dd, J=24.7, 16.9Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.35 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.13 (d, J=13.5Hz, 1H), 2.91 (dd, J=24.8, 6.8Hz, 1H), 2.66 (dd, J=24.9, 6.7Hz, 1H), 2.02-1.52 (m, 8H), 1.47-1.20 (m, 1H)。

[0389] 实施例100: 重要中间体(S)-4-(3-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮的制备

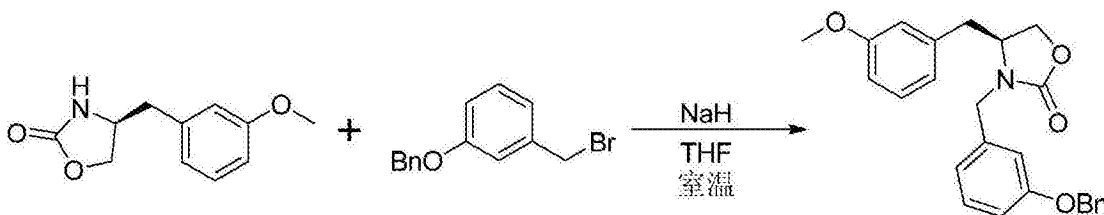
[0390]



[0391] 除了以L-间酪氨酸代替左旋多巴以外,按照与实施例1所示类似的方法制得化合物(S)-4-(3-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.10 (m, 1H), 6.91 (d, J=20.4Hz, 2H), 6.80 (d, J=20.9Hz, 1H), 4.59-4.37 (m, 2H), 4.28-4.10 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.0, 13.4Hz, 1H), 2.66 (dd, J=27.5, 11.6Hz, 1H)。

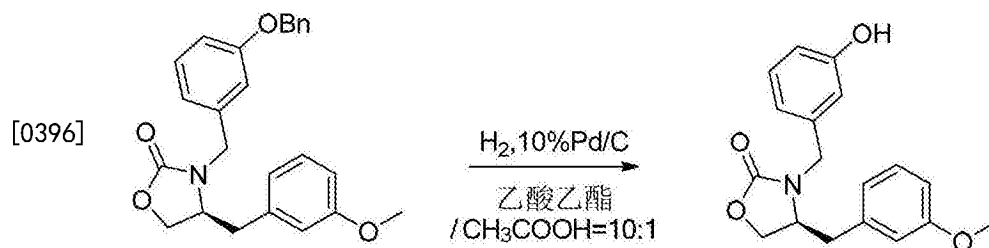
[0392] 实施例101: (S)-3-(3-苄氧基苄基)-4-(3-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3097) 的制备

[0393]



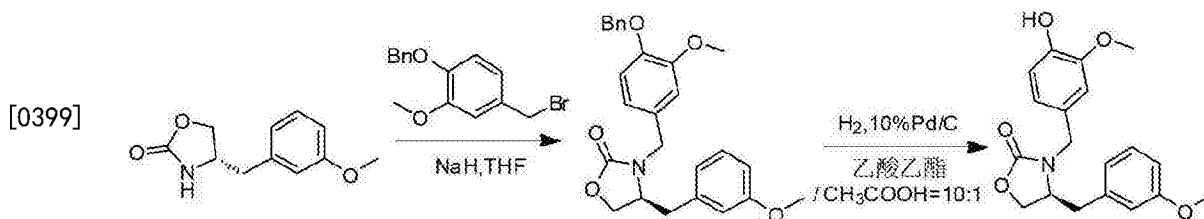
[0394] 称取实施例100中的产物(100mg, 0.48mmol)于10ml圆底烧瓶中,加入3ml THF,缓慢加入60%氢化钠(34mg, 0.96mmol),加入3-苄氧基溴苄(147mg, 0.53mmol),室温反应过夜, TLC检测,反应完全,加入水3ml萃灭,乙酸乙酯(3×10ml)提取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2:1),得到目标物(S)-4-(3-甲氧基苄基)-3-(3-苄氧基苄基)噁唑烷-2-酮(125mg, 64%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.16 (m, 7H), 7.04-6.72 (m, 6H), 5.14 (s, 2H), 4.94 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 4.20 (dd, J=24.7, 16.9Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64-3.52 (m, 1H), 2.92 (dd, J=24.8, 15.1Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 15.1Hz, 1H)。

[0395] 实施例102: (S)-3-(3-羟基苄基)-4-(3-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3098) 的制备



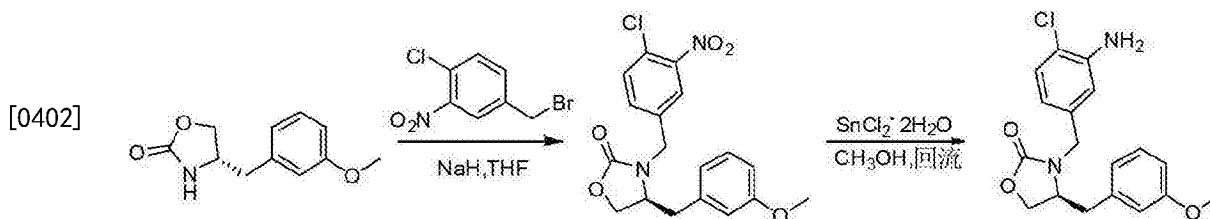
[0397] 取实施例101中的产物 (100mg, 0.24mmol) 溶于乙酸乙酯/乙酸 (10:1, 5ml), 氮气保护, 加入20mgPd/C, 置换氢气3次, 常压下氢化反应12小时, TLC检测, 反应完全, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤, 减压抽干溶剂, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 得产物 (S)-4-(3-甲氧基苄基)-3-(3-羟基苄基)噁唑烷-2-酮 (72mg, 90%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.13 (m, 1H), 7.14-7.01 (m, 1H), 6.95-6.73 (m, 6H), 4.89 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 4.19 (dd, J=24.7, 16.9Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52-3.35 (m, 1H), 2.92 (dd, J=24.8, 15.1Hz, 1H), 2.66 (dd, J=24.8, 15.2Hz, 1H)。

[0398] 实施例103: (S)-4-(3-甲氧基苄基)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3099) 的制备



[0400] 除了以3-甲氧基-4-苄氧基溴苄代替3-苄氧基溴苄以外, 按照与实施例101所示类似的方法制得中间体, 取上述中间体按照实施例102所示类似方法制得化合物 (S)-4-(3-甲氧基苄基)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)噁唑烷-2-酮 (78mg, 80%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.17 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.71-6.58 (m, 2H), 4.77 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.49-3.32 (m, 1H), 2.92 (dd, J=24.8, 13.8Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 13.8Hz, 1H)。

[0401] 实施例104: (S)-4-(3-甲氧基苄基)-3-(3-氨基-4-氯苄基)噁唑烷-2-酮 (yhu3100) 的制备

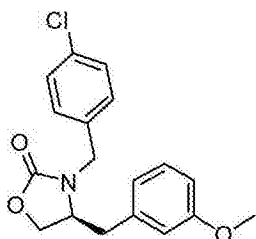


[0403] 除了以3-硝基-4-氯溴苄代替3-苄氧基溴苄以外, 按照与实施例101所示类似的方法制得中间体, 取上述中间体 (100mg, 0.28mmol) 溶于甲醇 (5ml), 加入二水合二氯化锡 (280mg, 1.25mmol), 回流反应过夜, 点板监测, 反应完全, 减压抽干溶剂, 加入10ml乙酸乙酯, 5M氢氧化钠溶液 (10ml × 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干溶剂, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 得产物 (S)-4-(3-甲氧基苄基)-3-(3-氨基-氯苄基)噁唑烷-2-酮 (78mg,

80%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.85-6.70 (m, 2H), 6.74-6.41 (m, 4H), 4.79 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.16-3.90 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 1H)。

[0404] 实施例105: (S)-4-(3-甲氧基苄基)-3-(4-氯苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3101) 的制备

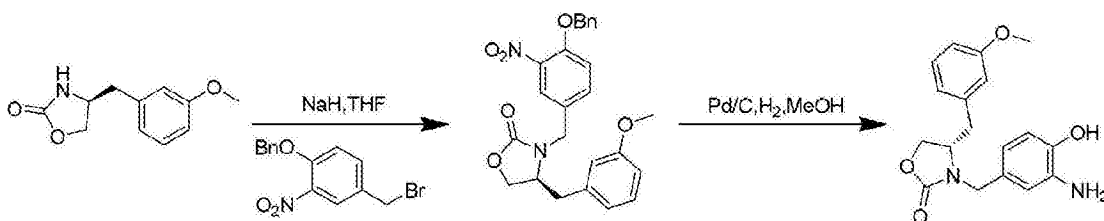
[0405]



[0406] 除了以4-氯溴苄代替3-苄氧基溴苄以外,按照与实施例101所示类似的方法制得化合物(S)-4-(3-甲氧基苄基)-3-(4-氯苄基)噁唑烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.44-7.35 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.28-7.13 (m, 1H), 6.91 (d, J=20.4Hz, 2H), 6.79 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.74 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.51 (m, 1H), 2.92 (dd, J=24.8, 14.5Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 14.6Hz, 1H)。

[0407] 实施例106: (S)-3-(3-氨基-4-羟基苄基)-4-(3-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮 (yhhu3102) 的制备

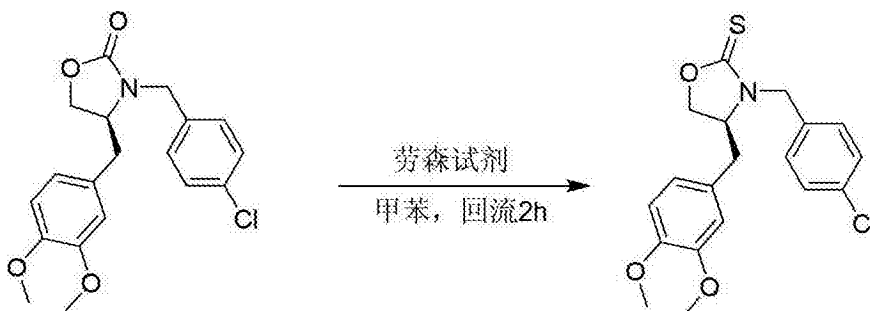
[0408]



[0409] 除了以3-硝基-4-苄氧基溴苄代替3-苄氧基溴苄以外,按照与实施例101所示类似的方法制得中间体(S)-3-(3-硝基-4-苄氧基苄基)-4-(3-甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮,取上述所得中间体(100mg, 0.22mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1, 5ml),氮气保护,加入20mg Pd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应24小时,TLC监测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1),制得目标化合物(65mg, 84%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.29-7.10 (m, 1H), 6.89 (dd, J=16.6, 6.6Hz, 2H), 6.78 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.59 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.39 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.73 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.92 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.58 (m, 1H)。

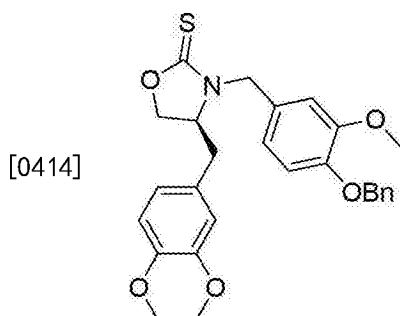
[0410] 实施例107: (S)-3-(4-氯代苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-硫酮 (yhhu3103) 的制备

[0411]



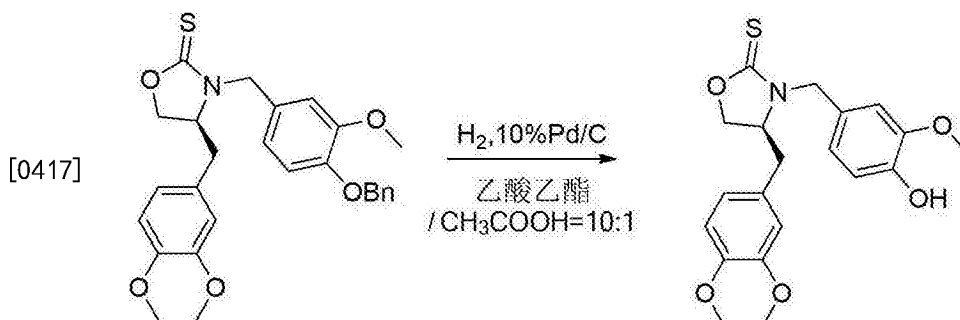
[0412] 取实施例17中的产物(S)-3-(4-氯代苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-酮(0.15mmol, 60mg)置于10mL圆底烧瓶中,加入劳森试剂(购自梯希爱化成工业发展有限公司,0.075mmol, 30mg),加入3mL甲苯溶解,回流反应3h,TLC检测,反应完全,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1),制得化合物(S)-3-(4-氯代苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-硫酮(43mg, 78%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 6.46 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.40 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.32 (dd, J=12.1, 5.3Hz, 2H), 4.22 (dd, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 3.99 (tt, J=8.8, 5.6Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.00 (dd, J=13.8, 5.1Hz, 1H), 2.64 (dd, J=13.8, 8.6Hz, 1H)。

[0413] 实施例108:(S)-3-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-硫酮(yhhu3104)的制备



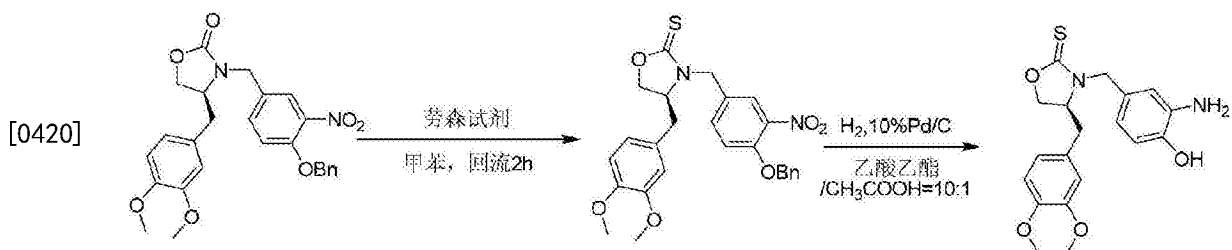
[0415] 除了以实施例30中的产物为原料代替实施例107中的原料以外,按照与实施例107所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-硫酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.29 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.89-6.74 (m, 6H), 5.32 (d, J=15.1Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.15-3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.73-3.63 (m, 1H), 2.90 (dd, J=24.8, 15.1Hz, 1H), 2.65 (dd, J=24.7, 15.1Hz, 1H)。

[0416] 实施例109:(S)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-硫酮(yhhu3105)的制备



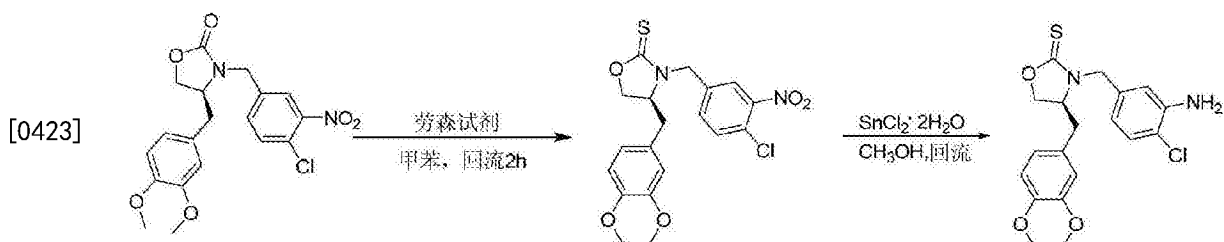
[0418] 取实施例108中的产物(100mg, 0.21mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1, 5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应12小时,TLC检测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-硫酮(68mg, 84%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.90-6.73 (m, 4H), 6.72-6.57 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.43 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.13-3.92 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (dd, J=24.9, 10.9Hz, 1H), 2.65 (dd, J=24.9, 11.0Hz, 1H)。

[0419] 实施例110: (S)-3-(3-氨基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧苄基)噁唑烷-2-硫酮 (yhhu3106) 的制备



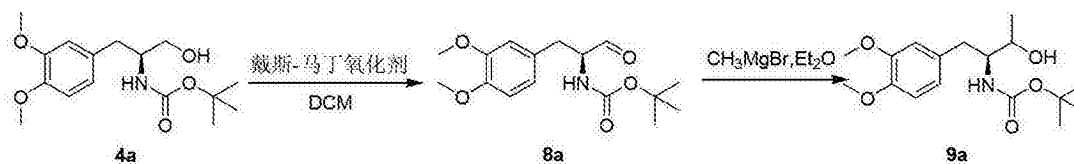
[0421] 除了以实施例46中制得的中间体(S)-3-(3-硝基-4-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧苄基)噁唑烷-2-酮为原料代替实施例107中的原料以外,按照与实施例107所示类似的方法制得中间体(S)-3-(3-硝基-4-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧苄基)噁唑烷-2-硫酮,取制得的中间体(100mg,0.20mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1,5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应12小时,TLC检测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-3-(3-氨基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧苄基)噁唑烷-2-硫酮(59mg,78%)。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ6.90-6.82(m,1H),6.82-6.70(m,3H),6.61(d,J=15.0Hz,1H),6.45(s,1H),6.40(d,J=15.0Hz,1H),5.44(d,J=15.0Hz,1H),4.08-3.90(m,2H),3.83(s,3H),3.79-3.64(m,4H),2.90(dd,J=25.7,9.2Hz,1H),2.64(dd,J=16.7,15.0Hz,1H)。

[0422] 实施例111: (S)-3-(3-氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧苄基)噁唑烷-2-硫酮 (yhhu3107) 的制备

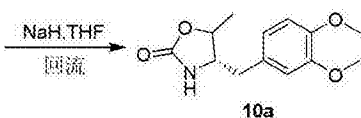


[0424] 除了以实施例40中的中间体(S)-3-(3-硝基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧苄基)噁唑烷-2-酮为原料代替实施例107中的原料以外,按照与实施例107所示类似的方法制得中间体(S)-3-(3-硝基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧苄基)噁唑烷-2-硫酮,取上述中间体(100mg,0.24mmol)溶于甲醇(5ml),加入二水合二氯化锡(280mg,1.25mmol),回流反应过夜,TLC监测,反应完全,减压抽干溶剂,加入10ml乙酸乙酯,5M氢氧化钠溶液(10ml×3)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得化合物(S)-3-(3-氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧苄基)噁唑烷-2-硫酮(78mg,84%)。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.22(d,J=14.9Hz,1H),6.97-6.67(m,6H),5.52(d,J=15.0Hz,1H),4.12-3.90(m,2H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),3.73-3.64(m,1H),2.90(dd,J=24.7,14.8Hz,1H),2.65(dd,J=24.7,14.8Hz,1H)。

[0425] 实施例112: 关键中间体(S)-4-(3,4-二甲氧苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮的制备



[0426]

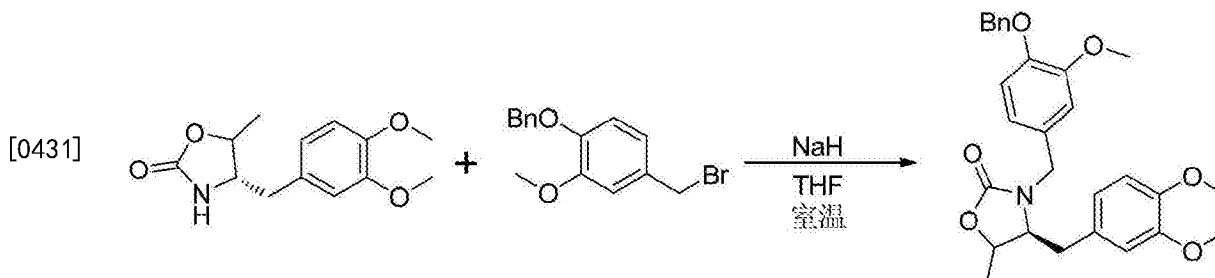


[0427] 称取戴斯-马丁氧化剂(购自韶远化学科技有限公司, 3.53mmol, 1.5g) 悬浮于10mL 干燥的二氯甲烷中, 缓慢滴加入实施例1中的中间体4a (3.21mmol, 1g) 的10mL二氯甲烷溶液, 室温反应2小时, TLC检测反应完全, 向反应液中加入20%碳酸氢钠溶液(10mL) 和10%硫代硫酸钠溶液(10mL), 室温搅拌20分钟后分层, 有机层依次用20%碳酸氢钠溶液(2×10mL), 水(2×10mL) 和饱和食盐水(10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压抽干溶剂, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2:1), 得到目标物8a (732mg, 74%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.65 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.09 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[0428] 取中间体8a (2.37mmol, 732mg) 置于50mL圆底烧瓶中, 加入干燥的乙醚(20mL) 溶解, 在0℃条件下, 缓慢滴加甲基格式试剂(3M的THF溶液, 1.74mL), 滴加完毕后, 室温反应过夜, TLC检测反应完全, 加入饱和氯化铵溶液(5mL) 淬灭, 乙酸乙酯(3×20mL) 提取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压抽干溶剂, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1), 得到目标物9a (380mg, 49%)。¹H NMR (300MHz, CCl₄) δ6.77 (m, 3H), 4.85-4.67 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.71-3.58 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0429] 将60%钠氢(35mg, 1.46mmol) 悬浮于无水四氢呋喃(20mL) 中, 中间体9a (38mg, 1.17mmol) 溶于无水四氢呋喃(10mL), 室温缓慢滴加入悬浮液, 搅拌30分钟后, 回流反应过夜, TLC检测反应完全, 0℃缓慢加入10mL水萃灭, 分液, 乙醚(3×20mL) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(3×20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压抽干溶剂, 柱层析得中间体10a (243mg, 83%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.73 (m, 3H), 4.41-4.29 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 2.80-2.62 (m, 2H), 1.24 (d, J=6.7Hz, 3H)。

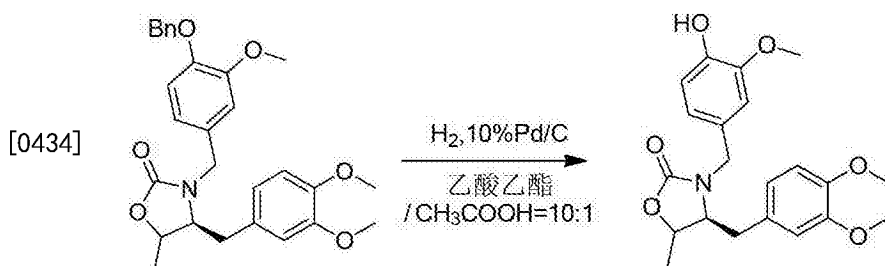
[0430] 实施例113: (S)-3-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(yhhu3108)的制备



[0432] 称取实施例112中的产物(100mg, 0.40mmol) 于10mL圆底烧瓶中, 加入3mL THF, 缓慢加入60%氢化钠(34mg, 0.96mmol), 加入3-甲氧基4-苄氧基溴苄(147mg, 0.48mmol), 室温反应过夜, TLC检测, 反应完全, 加入水3mL萃灭, 乙酸乙酯(3×10mL) 提取, 合并有机相, 无水

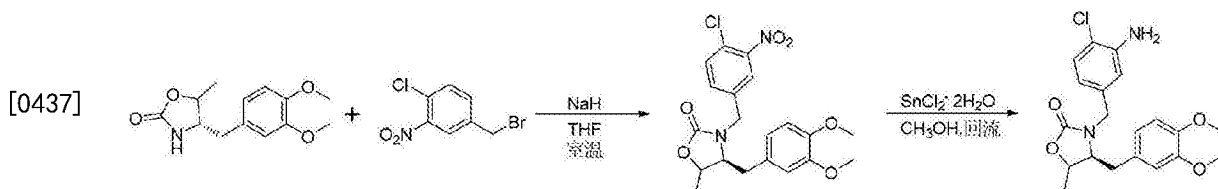
硫酸钠干燥,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2:1),得到目标物(S)-3-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(145mg,76%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.53-7.21(m,5H),6.98(s,1H),6.91-6.65(m,5H),5.57(s,2H),4.76(d,J=15.3Hz,1H),4.17-4.00(d,J=15.3Hz,1H),3.98-3.88(m,1H),3.83(s,3H),3.75(s,6H),3.69(m,1H),2.90(dd,J=24.5Hz,J=7.5Hz,1H),2.63(dd,J=24.7,7.7Hz,1H),1.09(d,J=11.4Hz,3H)。

[0433] 实施例114:(S)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(yhhu3109)的制备



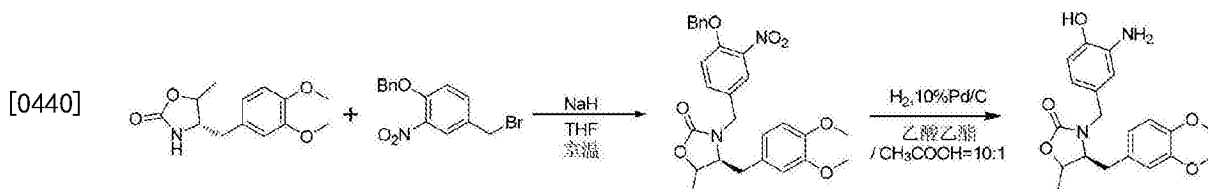
[0435] 取实施例113所得产物(100mg,0.21mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1,5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应12小时,TLC检测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(57mg,70%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.86(d,J=7.3Hz,1H),6.84-6.72(m,3H),6.70-6.54(m,2H),4.73(d,J=15.3Hz,1H),4.22-5.03(m,1H),4.13(d,J=15.3Hz,1H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),3.70(s,3H),3.66-3.60(m,1H),2.92(dd,J=12.5,7.5Hz,1H),2.64(dd,J=12.4,7.6Hz,1H),1.12(d,J=5.7Hz,3H)。

[0436] 实施例115:(S)-3-(3-氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(yhhu3110)的制备



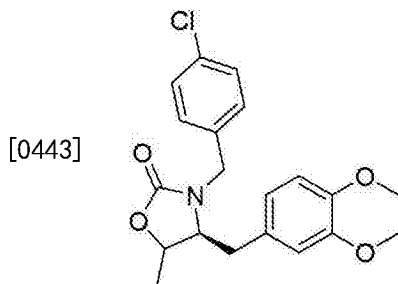
[0438] 除了以3-硝基-4-氯溴苄代替3-甲氧基-4-苄氧基溴苄以外,按照与实施例113所示类似的方法制得中间体(S)-3-(3-硝基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮;取所得中间体(100mg,0.24mmol)溶于甲醇(5ml),加入二水合二氯化锡(280mg,1.25mmol),回流反应过夜,TLC监测,反应完全,减压抽干溶剂,加入10ml乙酸乙酯,5M氢氧化钠溶液(10ml×3)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得化合物(S)-3-(3-氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(78mg,84%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.22(d,J=14.9Hz,1H),6.98-6.70(m,5H),4.83(d,J=15.3Hz,1H),4.24(d,J=15.3Hz,1H),4.21-4.04(m,1H),3.91-3.84(m,1H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),2.92(dd,J=24.8,12.4Hz,1H),2.67(dd,J=24.8,12.4Hz,1H),1.10(d,J=11.6Hz,3H)。

[0439] 实施例116:(S)-3-(3-氨基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(yhhu3111)的制备



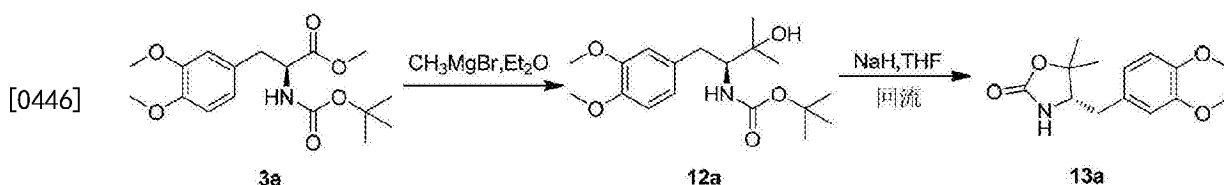
[0441] 除了以3-硝基-4-苄氧基溴苄代替3-甲氧基-4-苄氧基溴苄以外,按照与实施例113所示类似的方法制得中间体(S)-3-(3-硝基-4-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮;取所得中间体(100mg,0.20mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1,5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应12小时,TLC检测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-3-(3-氨基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(50mg,66%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 6.91-6.68(m,4H),6.60(d,J=15.0Hz,1H),6.40(d,J=14.8Hz,1H),4.87(d,J=15.1Hz,1H),4.12(d,J=15.1Hz,1H),3.95-3.83(m,1H),3.84(s,3H),3.74(s,3H),2.92(dd,J=24.8,15.1Hz,1H),2.66(dd,J=24.7,15.2Hz,1H),1.12(d,J=11.4Hz,3H)。

[0442] 实施例117:(S)-3-(4-氯代苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(yhhu3112)的制备



[0444] 除了以对氯溴苄代替3-甲氧基-4-苄氧基溴苄以外,按照与实施例113所示类似的方法制得化合物(S)-3-(4-氯代苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(124mg,81%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.32(d,J=8.2Hz,2H),7.15(d,J=8.3Hz,2H),6.80(d,J=8.2Hz,1H),6.62(d,J=8.1,1H),6.49(s,1H),4.76(d,J=15.3Hz,1H),4.28(m,1H),4.04(d,J=15.3Hz,1H),3.87(s,3H),3.82(s,3H),3.29(dt,J=8.2,5.4Hz,1H),2.98(dd,J=13.7,5.4Hz,1H),2.58(dd,J=13.7,8.3Hz,1H),1.06(d,J=6.3Hz,3H)。

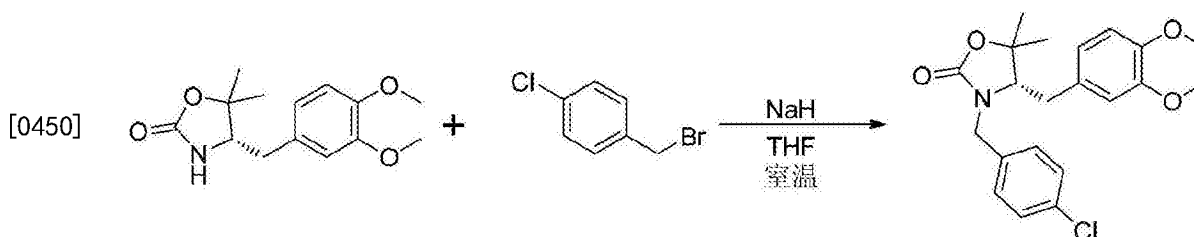
[0445] 实施例118:关键中间体(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮的制备



[0447] 取实施例1中的中间体3a(2.95mmol,1g)置于50mL圆底烧瓶中,加入干燥的乙醚(20mL)溶解,在0℃条件下,缓慢滴加甲基格式试剂(3M的THF溶液,3mL),滴加完毕后,室温反应过夜,TLC检测反应完全,加入饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭,乙酸乙酯(3×20mL)提取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1),得到目标物12a(736mg,74%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 6.78(m,3H),4.54(m,1H),3.90(s,3H),3.87(s,3H),3.06(m,1H),2.60(m,1H),1.34(s,9H),1.32(s,3H),1.32(s,3H)。

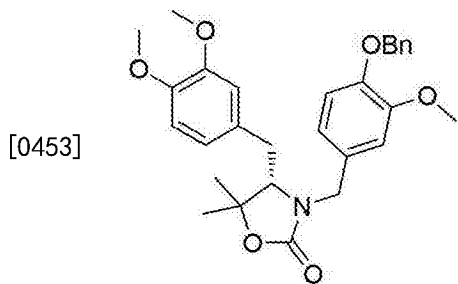
[0448] 将60%钠氢(109mg, 2.71mmol)悬浮于无水四氢呋喃(100ml)中, 中间体12a(736mg, 2.17mmol)溶于无水四氢呋喃(30ml), 室温缓慢滴加入悬浮液, 搅拌30分钟后, 回流反应过夜, TLC检测反应完全, 0°C缓慢加入10ml水萃灭, 分液, 乙醚(3×20ml)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(3×20ml)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压抽干溶剂, 柱层析得中间体13a(381mg, 67%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.90-6.43(m, 3H), 3.86(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.65(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.60(m, 1H), 1.45(s, 3H), 1.41(s, 3H)。

[0449] 实施例119: (S)-3-(4-氯代苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮(yhhu3113)的制备



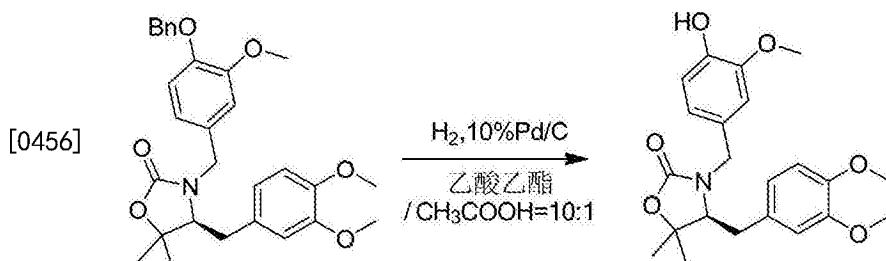
[0451] 称取实施例118中所得产物(100mg, 0.38mmol)于10ml圆底烧瓶中, 加入3ml THF, 缓慢加入60%钠氢(30mg, 0.75mmol), 加入对氯溴苄(85mg, 0.41mmol), 室温反应过夜, 点板监测, 反应完全, 加入水3ml萃灭, 乙酸乙酯(3×10ml)提取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压抽干溶剂, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1), 得到化合物(S)-3-(4-氯代苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮(122mg, 83%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.30(d, J=8.3Hz, 2H), 7.01(d, J=8.4Hz, 2H), 6.81(d, J=8.2Hz, 1H), 6.66(dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 4.72(d, J=10.4Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.85-3.78(m, 4H), 3.50(t, J=7.1Hz, 1H), 2.89(dd, J=14.2, 7.3Hz, 1H), 2.72(dd, J=14.2, 7.1Hz, 1H), 1.41(s, 3H), 1.19(s, 3H)。

[0452] 实施例120: (S)-3-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮(yhhu3114)的制备



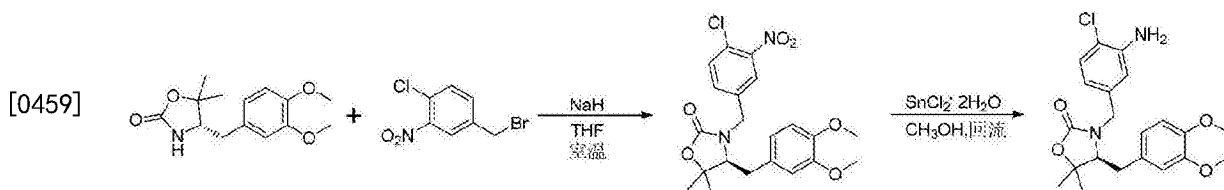
[0454] 除了以3-甲氧基-4-苄氧基溴苄代替对氯溴苄以外, 按照与实施例119所示类似的方法制得化合物(S)-3-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.53-7.23(m, 5H), 6.96(s, 1H), 6.91-6.68(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.76(d, J=10.4Hz, 1H), 3.82(m, 4H), 3.74(s, 6H), 3.56(t, J=15.2Hz, 1H), 2.91(dd, J=24.7, 15.0Hz, 1H), 2.66(dd, J=24.8, 15.3Hz, 1H), 1.43(s, 3H), 1.21(s, 3H)。

[0455] 实施例121: (S)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮(yhhu3115)的制备



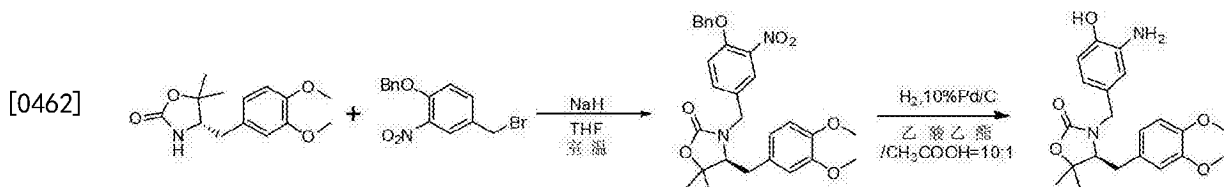
[0457] 取实施例120所得产物(100mg,0.20mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1,5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应12小时,TLC检测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基咪唑烷-2-酮(71mg,87%)。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.03-6.75(m,4H),6.75-6.49(m,2H),4.82(d,J=10.4Hz,1H),3.83(m,4H),3.75(s,3H),3.70(s,3H),3.68(t,J=15.2Hz,1H),2.92(dd,J=24.7,15.2Hz,1H),2.67(dd,J=24.7,15.2Hz,1H),1.41(s,3H),1.20(s,3H)。

[0458] 实施例122:(S)-3-(3-氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5,5-二甲基咪唑烷-2-酮(yhhu3116)的制备



[0460] 除了以3-硝基-4-氯溴苄代替对氯溴苄以外,按照与实施例119所示类似的方法制得中间体(S)-3-(3-硝基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5,5-二甲基咪唑烷-2-酮;取所得中间体(100mg,0.24mmol)溶于甲醇(5ml),加入二水合二氯化锡(280mg,1.25mmol),回流反应过夜,TLC监测,反应完全,减压抽干溶剂,加入10ml乙酸乙酯,5M氢氧化钠溶液(10ml×3)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得化合物(S)-3-(3-氨基-4-氯苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5,5-二甲基咪唑烷-2-酮(77mg,83%)。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.22(d,J=14.9Hz,1H),6.92-6.71(m,5H),4.81(d,J=15.1Hz,1H),3.93(m,4H),3.85(s,3H),3.62(t,J=12.0Hz,1H),2.96(dd,J=24.8,12.0Hz,1H),2.70(dd,J=24.8,12.0Hz,1H),1.41(s,3H),1.19(s,3H)。

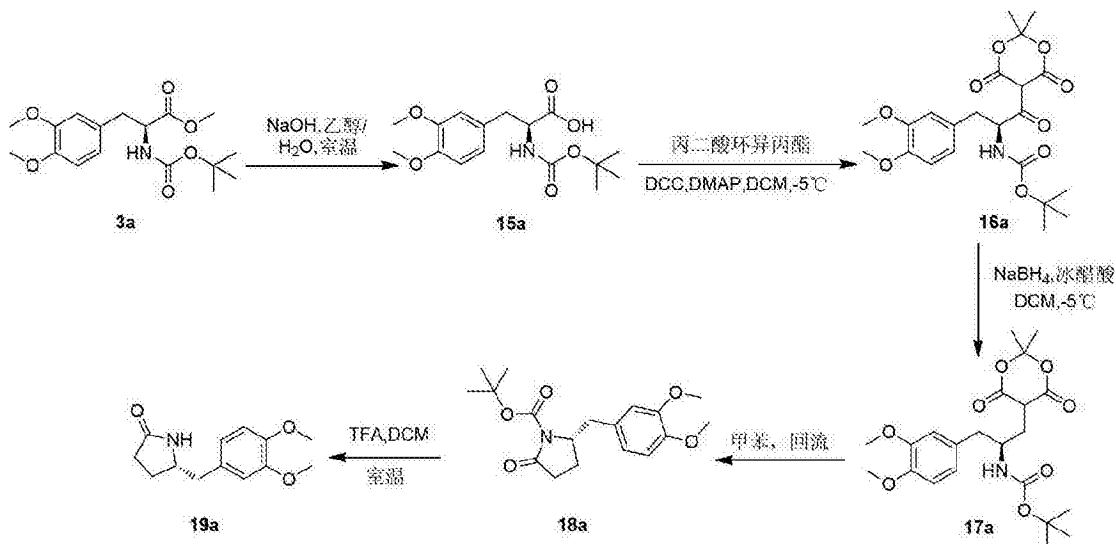
[0461] 实施例123:(S)-3-(3-氨基-4-羟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5,5-二甲基咪唑烷-2-酮(yhhu3117)的制备



[0463] 除了以3-硝基-4-苄氧基溴苄代替对氯溴苄以外,按照与实施例119所示类似的方法制得中间体(S)-3-(3-硝基-4-苄氧基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-5,5-二甲基咪唑烷-2-酮;取所得中间体(100mg,0.20mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1,5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应12小时,TLC检测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-3-(3-氨基-4-羟基苄基)-

4-(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基噁唑烷-2-酮 (53mg, 69%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.86 (d, J=14.8Hz, 1H), 6.82-6.71 (m, 3H), 6.61 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 4.68 (s, J=15.0Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.8, 11.8Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 11.8Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

[0464] 实施例124:重要中间体(S)-4-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮的制备

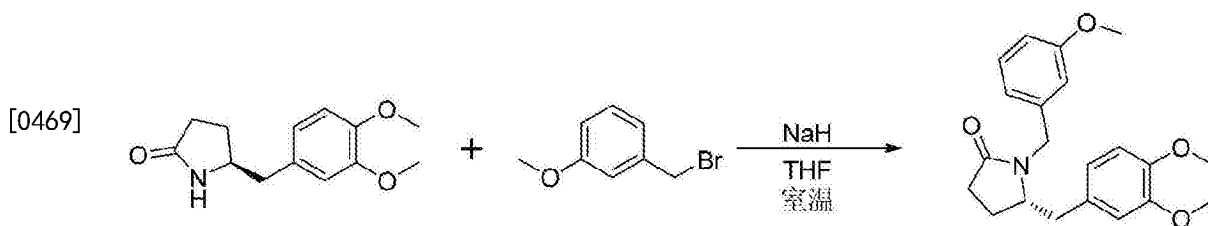


[0465]

[0466] 取实施例1中的中间体3a (5.9g, 17.38mmol), 溶于50mL乙醇中, 加入50mL 10%NaOH水溶液, 室温搅拌2h, TLC检测反应完毕后真空抽干溶剂, 加入30ml水和30ml乙酸乙酯, 用2M盐酸酸化至pH=1, 分液, 并用乙酸乙酯 (20ml) 萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水 (3×20ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空抽干溶剂, 得到中间体15a (5.0g, 15.37mmol)。将中间体15a溶于干燥的二氯甲烷 (100ml), 加入丙二酸环异丙酯 (2.44g, 16.90mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (2.91g, 23.82mmol), 在-5°C条件下, 向上述溶液中缓慢滴加二环己基碳二亚胺 (3.49g, 16.90mmol) 的100mL二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 在-5°C的低温反应器中反应过夜, TLC检测反应完毕后, 滤去白色固体, 反应液分别用5%硫酸氢钾溶液 (4×30mL) 和饱和食盐水 (3×40ml) 洗涤, 加入无水硫酸钠, 于-5°C条件下干燥5h, 滤去固体, 得到8a的二氯甲烷溶液待用。向8a的二氯甲烷溶液中加入硼氢化钠 (1.45g, 38.43mmol) 和冰醋酸 (3.13mL, 169.09mmol), 在-5°C的低温反应器中反应过夜, TLC检测反应完毕后, 反应液分别用饱和食盐水 (3×40ml) 和水 (2×50ml) 洗涤, 有机相加入无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压抽干, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1.5:1), 得到中间体17a (4.2g, 63%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ6.83-6.64 (m, 3H), 4.53-4.41 (m, 1H), 4.31-4.18 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

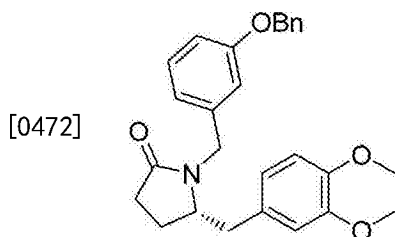
[0467] 将中间体17a (4.2g, 9.60mmol) 溶于100mL甲苯中, 回流反应过夜, TLC检测反应完毕后, 真空抽干溶剂, 得到中间体17a粗品, 将其溶解于二氯甲烷 (50mL) 中, 并加入三氟醋酸 10mL, 室温反应3h, TLC检测反应完毕后, 反应液分别用饱和碳酸氢钠溶液 (3×30mL), 水 (2×30mL) 和饱和食盐水 (2×30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压抽干, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:2), 得到中间体19a (1.2g, 53%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.81 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.72 (dd, J=8.2Hz, 2.0Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.83 (dd, J=13.5, 8.7Hz, 1H), 2.61 (dd, J=13.5, 8.7Hz, 1H), 2.40-2.19 (m, 4H), 1.85 (m, 1H)。

[0468] 实施例125: (S)-1-(3-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhu3118) 的制备



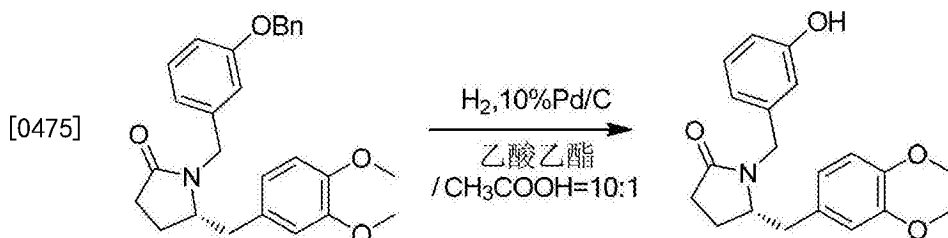
[0470] 称取实施例124中所得产物 (100mg, 0.43mmol) 于10ml圆底烧瓶中, 加入3ml THF, 缓慢加入60%钠氢 (34mg, 0.85mmol), 加入间甲氧基溴苄 (96mg, 0.47mmol), 室温反应过夜, TLC检测, 反应完全, 加入水3ml萃灭, 乙酸乙酯 (3×10ml) 提取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压抽干溶剂, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:2), 得到化合物 (S)-1-(3-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (117mg, 77%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.15 (m, 1H), 6.98 (d, J=14.3Hz, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.82-6.71 (m, 2H), 4.93 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.99 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.31-2.01 (m, 3H), 1.97-1.77 (m, 1H)

[0471] 实施例126: (S)-1-(3-苄氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhu3119) 的制备



[0473] 除了以3-苄氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外, 按照与实施例125所示类似的方法得到化合物 (S)-1-(3-苄氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (117mg, 77%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.20 (m, 6H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.91-6.70 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 4.92 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.8, 11.8Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 11.8Hz, 1H), 2.33-2.01 (m, 3H), 1.99-1.78 (m, 1H)。

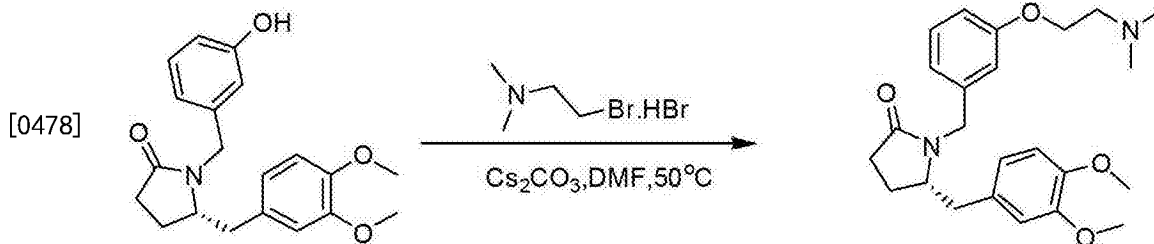
[0474] 实施例127: (S)-1-(3-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhu3120) 的制备



[0476] 取实施例126所得产物 (100mg, 0.23mmol) 溶于乙酸乙酯/乙酸 (10:1, 5ml), 氮气保护, 加入20mgPd/C, 置换氢气3次, 常压下氢化反应12小时, TLC检测, 反应完全, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤, 减压抽干溶剂, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:2) 得产物 (S)-1-(3-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (64mg, 81%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.00 (m, 1H), 6.93-6.70 (m, 6H), 4.97 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.83 (m,

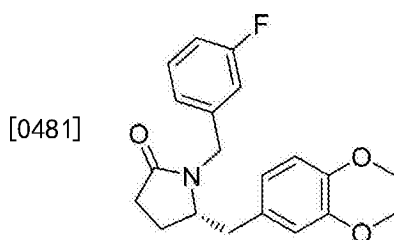
4H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.9, 13.9Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.9, 13.9Hz, 1H), 2.35-1.98 (m, 3H), 1.98-1.76 (m, 1H)。

[0477] 实施例128: (S)-1 (3 (2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)-5 (3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3121) 的制备



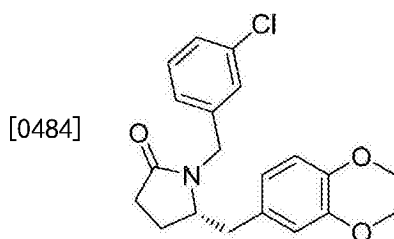
[0479] 取实施例127中的产物 (60mg, 0.17mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 10mL) 中, 加入碳酸铯 (125mg, 0.38mmol) 和N,N-二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐 (45mg, 0.19mmol), 50°C油浴反应过夜, TLC检测, 反应完全, 水泵蒸干溶解。柱层析 (二氯甲烷/甲醇=15:1) 得产物 (S)-1 (3 (2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)-5 (3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (49mg, 70%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.18 (m, 1H), 6.96 (d, J=10.0Hz, 2H), 6.90-6.72 (m, 4H), 4.88 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.14 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.06 (t, J=12.6Hz, 2H), 4.01-3.90 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.8, 11.8Hz, 1H), 2.75-2.60 (m, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.24-2.03 (m, 3H), 1.96-1.78 (m, 1H)。

[0480] 实施例129: (S)-1 (3-氟苄基)-5 (3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3122) 的制备



[0482] 除了以间氟溴苄代替间甲氧基溴苄以外, 按照与实施例125所示类似的方法得到化合物 (S)-1 (3-氟苄基)-5 (3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.25 (m, 1H), 7.20-7.01 (m, 3H), 6.90-6.69 (m, 3H), 4.91 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.15 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.04-3.89 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.7, 14.1Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 14.2Hz, 1H), 2.44-2.05 (m, 3H), 1.99-1.79 (m, 1H)。

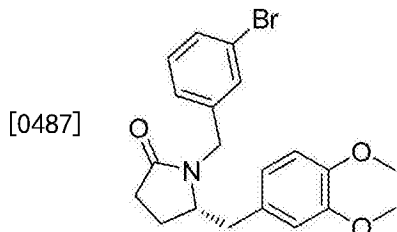
[0483] 实施例130: (S)-1 (3-氯苄基)-5 (3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3123) 的制备



[0485] 除了以间氯溴苄代替间甲氧基溴苄以外, 按照与实施例125所示类似的方法得到化合物 (S)-1 (3-氯苄基)-5 (3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.43

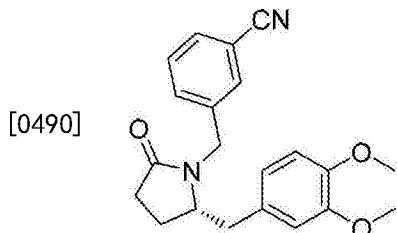
(s, 1H), 7.35 (dd, J=7.8, 2.0Hz, 2H), 7.27-7.08 (m, 1H), 6.91-6.65 (m, 3H), 4.89 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.13 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.09-3.87 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.40-2.01 (m, 3H), 1.98-1.76 (m, 1H)。

[0486] 实施例131: (S)-1-(3-溴苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhu3124) 的制备



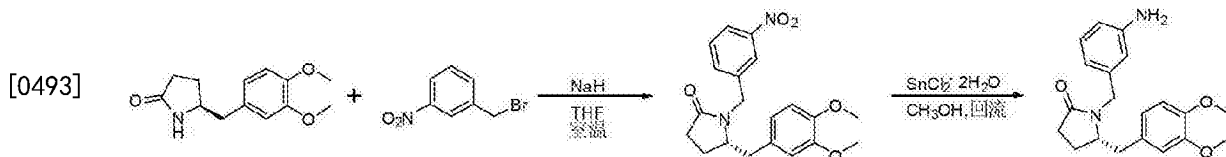
[0488] 除了以间溴苄基代替间甲氧基苄基以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3-溴苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.46 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.91-6.68 (m, 3H), 4.91 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.18 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.9, 13.9Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 14.0Hz, 1H), 2.16 (m, 3H), 1.88 (m, 1H)。

[0489] 实施例132: (S)-1-(3-氰基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhu3125) 的制备



[0491] 除了以间氰基苄基代替间甲氧基苄基以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3-氰基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.70-7.52 (m, 2H), 7.27-7.10 (m, 1H), 7.00-6.70 (m, 3H), 4.92 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.24 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.7, 14.1Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.9, 14.3Hz, 1H), 2.28-1.99 (m, 3H), 1.98-1.76 (m, 1H)。

[0492] 实施例133: (S)-1-(3-氨基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhu3126) 的制备

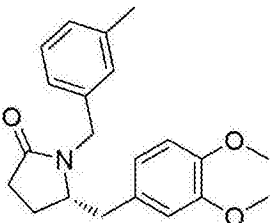


[0494] 除了以间硝基苄基代替间甲氧基苄基以外,按照与实施例125所示类似的方法制得中间体(S)-1-(3-硝基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮;取所得中间体(100mg, 0.27mmol)溶于甲醇(5ml),加入二水合二氯化锡(280mg, 1.25mmol),回流反应过夜,TLC检测,反应完全,减压抽干溶剂,加入10ml乙酸乙酯,5M氢氧化钠溶液(10ml×3)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得化合物(S)-1-(3-氨基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(74mg, 80%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.14-

6.98 (m, 1H), 6.94-6.69 (m, 5H), 6.57-6.40 (m, 1H), 4.83 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.10 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.04-3.89 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.7, 13.0Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 13.0Hz, 1H), 2.35-2.02 (m, 3H), 1.97-1.70 (m, 1H)。

[0495] 实施例134: (S)-1-(3-甲基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3127) 的制备

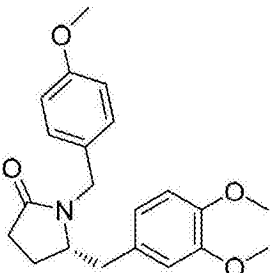
[0496]



[0497] 除了以间甲基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3-甲基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.42 (m, 1H), 7.21 (d, J=21.0Hz, 1H), 7.03 (d, J=20.9Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.92-6.69 (m, 3H), 4.93 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.18 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.8, 13.1Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 13.1Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27-2.03 (m, 3H), 1.94-1.81 (m, 1H)。

[0498] 实施例135: (S)-1-(4-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3128) 的制备

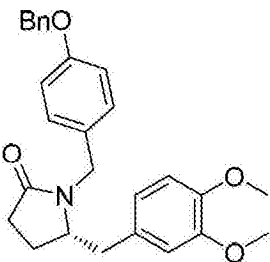
[0499]



[0500] 除了以对甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1-(4-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, J=18.5Hz, 2H), 6.99-6.84 (m, 3H), 6.82-6.67 (m, 2H), 4.97 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.15 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 2.92 (dd, J=24.8, 12.9Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 13.0Hz, 1H), 2.31-2.02 (m, 3H), 1.98-1.79 (m, 1H)。

[0501] 实施例136: (S)-1-(4-苄氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3129) 的制备

[0502]

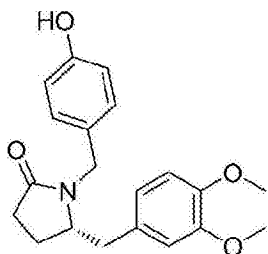


[0503] 除了以对苄氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1-(4-苄氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz,

CDCl_3) δ 7.53–7.27 (m, 5H), 7.12 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 2H), 7.00–6.71 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.82 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H), 4.10 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H), 4.02–3.87 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, $J=24.7, 14.5\text{Hz}$, 1H), 2.67 (dd, $J=24.8, 14.6\text{Hz}$, 1H), 2.36–2.01 (m, 3H), 1.95–1.78 (m, 1H)。

[0504] 实施例137: (S)-1-(4-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3130) 的制备

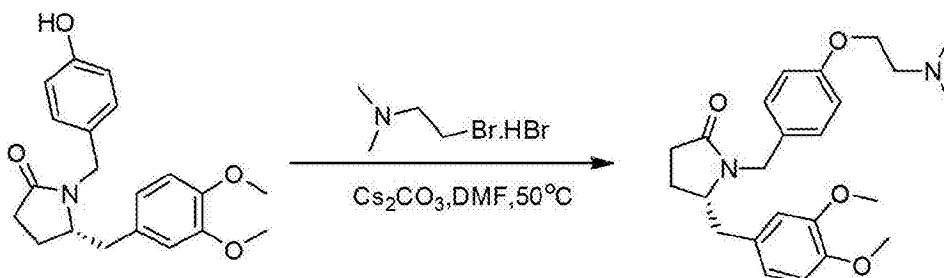
[0505]



[0506] 除了以实施例136中的产物为原料代替实施例127中的原料以外以外,按照与实施例127所示类似的方法得到化合物(S)-1-(4-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 6.95 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 2H), 6.89–6.84 (m, 1H), 6.82–6.71 (m, 4H), 4.96 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 4.14 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 4.03–3.90 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, $J=24.7, 14.1\text{Hz}$, 1H), 2.67 (dd, $J=24.8, 14.2\text{Hz}$, 1H), 2.30–2.00 (m, 3H), 1.96–1.78 (m, 1H)。

[0507] 实施例138: (S)-1-(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3131) 的制备

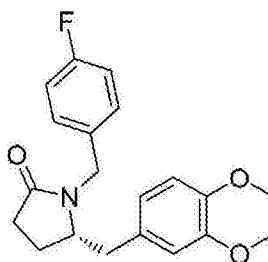
[0508]



[0509] 除了以实施例137中的产物为原料代替实施例128中的原料以外,按照与实施例128所示类似的方法得到化合物(S)-1-(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 2H), 6.97–6.79 (m, 3H), 6.80–6.65 (m, 2H), 4.88 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 4.11 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J=13.9\text{Hz}$, 2H), 3.99–3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.91 (dd, $J=24.8, 14.6\text{Hz}$, 1H), 2.77–2.62 (m, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.24–1.98 (m, 3H), 1.96–1.73 (m, 1H)。

[0510] 实施例139: (S)-1-(4-氟苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3132) 的制备

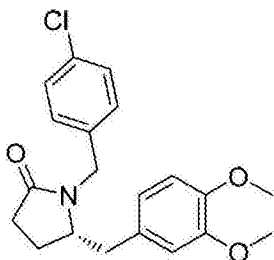
[0511]



[0512] 除了以对氟苄基代替间甲氧基苄基以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1(4-氟苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.45-7.31(m,2H),7.13-6.99(m,2H),6.93-6.65(m,3H),4.81(d,J=15.1Hz,1H),4.14(d,J=15.1Hz,1H),4.09-3.89(m,1H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),2.92(dd,J=24.9,14.3Hz,1H),2.67(dd,J=24.7,14.5Hz,1H),2.30-2.03(m,3H),1.97-1.78(m,1H)。

[0513] 实施例140:(S)-1(4-氯苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3133)的制备

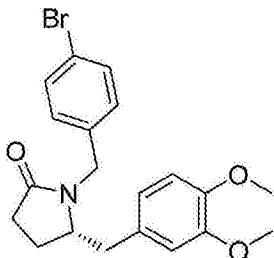
[0514]



[0515] 除了以对氯苄基代替间甲氧基苄基以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1(4-氯苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.30(d,J=8.0Hz,2H),7.14(d,J=8.0Hz,2H),6.78(d,J=8.5Hz,1H),6.62(d,J=8.5Hz,1H),6.50(s,1H),5.00(d,J=15.2Hz,1H),3.95(d,J=15.2Hz,1H),3.86(s,3H),3.82(s,3H),3.67-3.54(m,1H),2.99-2.75(m,1H),2.67-2.46(m,1H),2.27(m,2H),2.06-1.90(m,1H),1.84-1.66(m,1H)。

[0516] 实施例141:(S)-1(4-溴苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3134)的制备

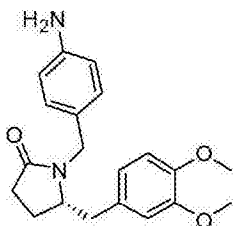
[0517]



[0518] 除了以对溴苄基代替间甲氧基苄基以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1(4-溴苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.26(m,2H),7.14(d,J=8.0Hz,2H),6.76(d,J=8.5Hz,1H),6.58(d,J=8.5Hz,1H),6.55(s,1H),4.95(d,J=15.2Hz,1H),3.89(d,J=15.2Hz,1H),3.89(s,3H),3.87(s,3H),3.69-3.53(m,1H),2.98-2.77(m,1H),2.65-2.46(m,1H),2.24(m,2H),2.01-1.90(m,1H),1.83-1.64(m,1H)。

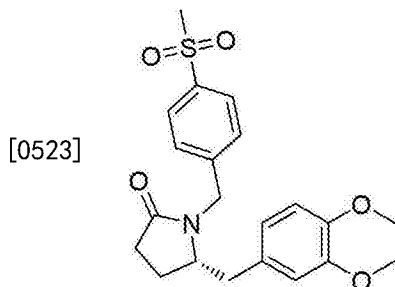
[0519] 实施例142:(S)-1(4-氨基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3135)的制备

[0520]



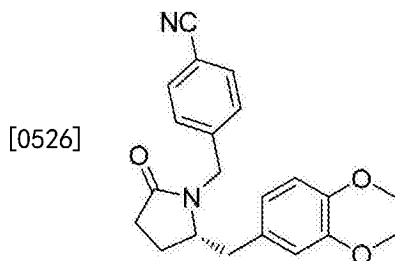
[0521] 除了以对硝基溴苄代替间硝基溴苄以外,按照与实施例133所示类似的方法制得化合物(S)-1(4-氨基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.13(d,J=16.1Hz,2H),6.96-6.67(m,3H),6.37(d,J=16.1Hz,2H),5.14(d,J=15.1Hz,1H),4.19(d,J=15.1Hz,1H),4.04-3.87(m,1H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),2.92(dd,J=24.9,14.7Hz,1H),2.67(dd,J=24.7,14.8Hz,1H),2.32-2.01(m,3H),1.96-1.75(m,1H)。

[0522] 实施例143:(S)-1(4-甲磺酰基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3136)的制备



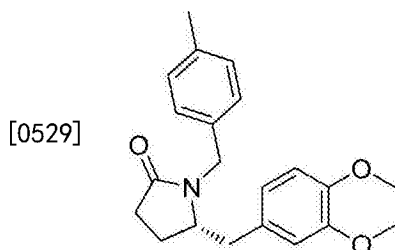
[0524] 除了以对甲磺酰基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1(4-甲磺酰基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.81(d,J=18.3Hz,2H),7.68(d,J=15.9Hz,2H),6.93-6.72(m,3H),5.13(d,J=15.1Hz,1H),4.24(d,J=15.1Hz,1H),4.13-3.92(m,1H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),3.39(s,3H),2.92(dd,J=24.7,12.6Hz,1H),2.67(dd,J=24.8,12.7Hz,1H),2.32-2.01(m,3H),1.96-1.81(m,1H)。

[0525] 实施例144:(S)-1(4-氰基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3137)的制备



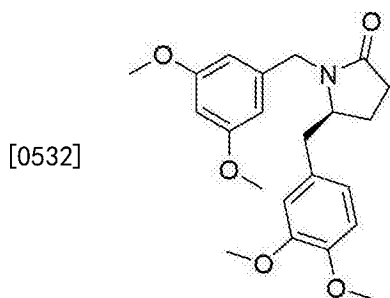
[0527] 除了以对氰基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1(4-氰基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.84(d,J=16.1Hz,2H),7.52(d,J=21.9Hz,2H),6.89-6.71(m,3H),5.22(d,J=15.0Hz,1H),4.25(d,J=15.0Hz,1H),4.08-3.89(m,1H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),2.92(dd,J=24.7,14.5Hz,1H),2.67(dd,J=24.7,14.5Hz,1H),2.30-2.02(m,3H),1.97-1.77(m,1H)。

[0528] 实施例145:(S)-1(4-甲基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3138)的制备



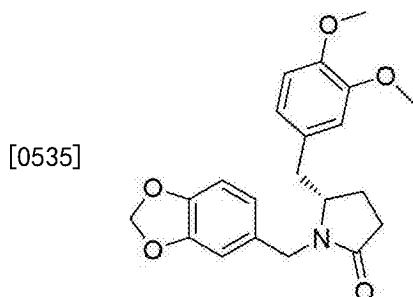
[0530] 除了以对甲基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1(4-甲基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.19(d,J=18.0Hz,2H),7.11(d,J=17.9Hz,2H),6.86(s,1H),6.78(d,J=15.0Hz,2H),5.18(d,J=15.1Hz,1H),4.14(d,J=15.1Hz,1H),4.0-3.88(m,1H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),2.92(dd,J=24.7,13.4Hz,1H),2.67(dd,J=24.7,13.4Hz,1H),2.33-1.97(m,6H),1.96-1.76(m,1H)。

[0531] 实施例146:(S)-1(3,5-二甲氧基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3139)的制备



[0533] 除了以3,5-二甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1(3,5-二甲氧基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.89-6.70(m,3H),6.65(s,2H),6.36(s,1H),5.06(d,J=15.0Hz,1H),4.13(d,J=15.0Hz,1H),4.00-3.87(m,1H),3.83(s,3H),3.79(s,6H),3.75(s,3H),2.92(dd,J=24.7,12.6Hz,1H),2.67(dd,J=24.7,12.6Hz,1H),2.33-2.02(m,3H),1.97-1.80(m,1H)。

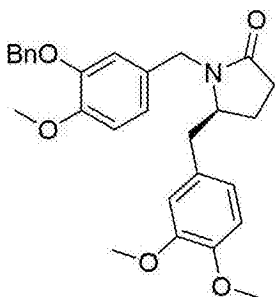
[0534] 实施例147:(S)-1(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3140)的制备



[0536] 除了以5-溴甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.98(s,1H),6.92-6.69(m,5H),5.97(s,2H),5.06(d,J=15.1Hz,1H),4.22(d,J=15.1Hz,1H),4.00-3.89(m,1H),3.83(s,3H),3.75(s,3H),2.92(dd,J=24.7,12.6Hz,1H),2.67(dd,J=24.8,12.7Hz,1H),2.33-2.03(m,3H),1.96-1.74(m,1H)。

[0537] 实施例148:(S)-1(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3141)的制备

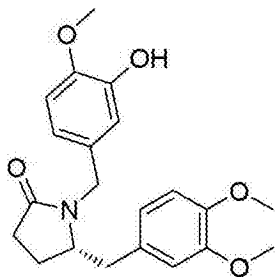
[0538]



[0539] 除了以3-苄氧基-4-甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.48-7.16 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 6.86-6.62 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.95 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.14 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 2.90 (dd, J=24.7, 12.6Hz, 1H), 2.65 (dd, J=24.7, 12.8Hz, 1H), 2.26-1.99 (m, 3H), 1.96-1.64 (m, 1H)。

[0540] 实施例149: (S)-1-(3-羟基-4-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3142) 的制备

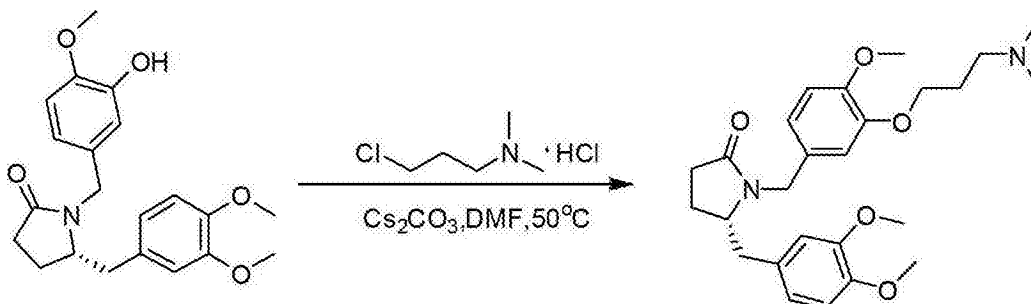
[0541]



[0542] 除了以实施例148中的产物为原料代替实施例127中的原料以外以外,按照与实施例127所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3-羟基-4-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.90-6.62 (m, 6H), 5.08 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.24 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.9, 14.3Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.9, 14.3Hz, 1H), 2.33-1.99 (m, 3H), 1.97-1.78 (m, 1H)。

[0543] 实施例150: (S)-1-(3-(二甲氨基)丙氧基)-4-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3143) 的的制备

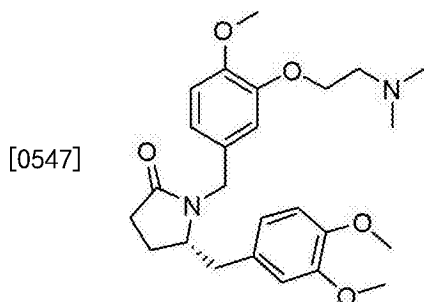
[0544]



[0545] 取实施例149中的产物 (60mg, 0.16mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 10mL) 中, 加入碳酸铯 (125mg, 0.38mmol) 和N,N-甲胺基氯丙烷盐酸盐 (28mg, 0.18mmol), 50°C 油浴反应过夜, TLC检测, 反应完全, 水泵蒸干溶解。柱层析 (二氯甲烷/甲醇=15:1) 得产物(S)-1-(3-(二甲氨基)丙氧基)-4-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (51mg, 69%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.98 (s, 1H), 6.93-6.70 (m, 5H), 5.04 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.08-3.90 (m,

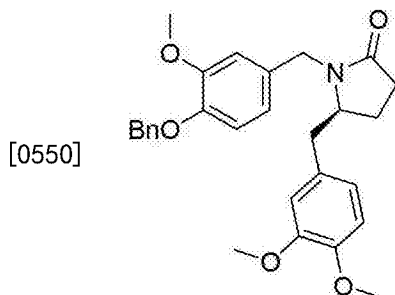
4H), 3.83 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.8, 12.5Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 12.5Hz, 1H), 2.34 (t, J=15.5Hz, 2H), 2.27-2.01 (m, 9H), 1.96-1.70 (m, 3H)。

[0546] 实施例151: (S)-1-(3-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3144) 的制备



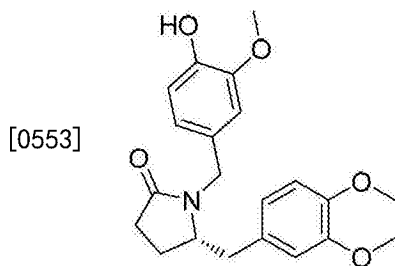
[0548] 除了以N,N-二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐代替N,N-二甲胺基氯丙烷盐酸盐以外,按照与实施例150所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.97 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.90-6.71 (m, 5H), 5.11 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 3H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.8, 11.4Hz, 1H), 2.74-2.61 (m, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.24-2.06 (m, 3H), 1.95-1.79 (m, 1H)。

[0549] 实施例152: (S)-1-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3145) 的制备



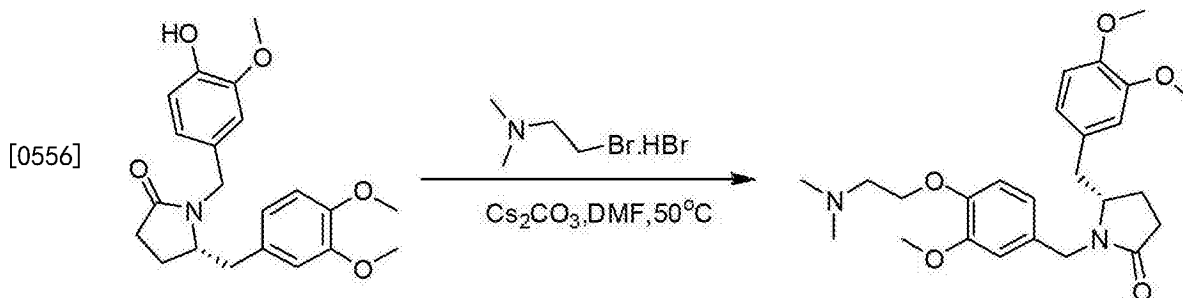
[0551] 除了以3-甲氧基-4-苄氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.46-7.26 (m, 5H), 6.85-6.73 (m, 3H), 6.69 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.51 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.01 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.56 (m, 1H), 2.92 (dd, J=13.6, 4.4Hz, 1H), 2.54 (dd, J=13.6, 8.1Hz, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H)。

[0552] 实施例153: (S)-1-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3146) 的制备



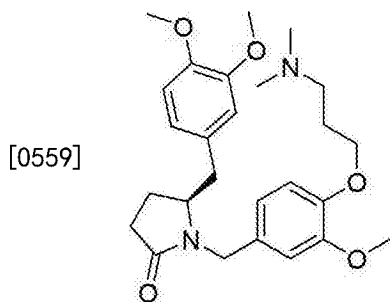
[0554] 除了以实施例152中的产物为原料代替实施例127中的原料以外以外,按照与实施例127所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.88-6.56(m,5H),6.51(s,1H),4.99(d,J=14.8Hz,1H),3.92-3.82(m,4H),3.80(s,6H),3.68-3.56(m,1H),2.92(dd,J=13.0,3.7Hz,1H),2.53(dd,J=13.5,7.9Hz,1H),2.24(t,J=8.0Hz,2H),1.96-1.84(m,1H),1.77-1.64(m,1H)。

[0555] 实施例154:(S)-1-(3-甲氧基-4-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3147)的的制备



[0557] 取实施例153中的产物(60mg,0.17mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(DMF,10mL)中,加入碳酸铯(125mg,0.38mmol)和N,N-二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐(45mg,0.19mmol),50℃油浴反应过夜,TLC检测,反应完全,水泵蒸干溶解。柱层析(二氯甲烷/甲醇=15:1)得产物(S)-1-(3-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(45mg,68%)。¹HNMR(300MHz,CDCl₃) δ6.98(s,1H),6.90-6.71(m,5H),5.01(d,J=14.8Hz,1H),4.29(d,J=14.8Hz,1H),4.07(t,J=14.1Hz,2H),4.02-3.90(m,1H),3.83(s,3H),3.75(s,6H),2.92(dd,J=24.8,14.4Hz,1H),2.76-2.60(m,3H),2.27(s,6H),2.23-2.01(m,3H),1.98-1.77(m,1H)。

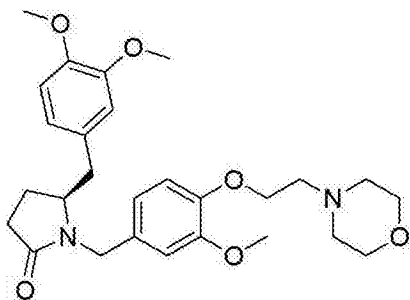
[0558] 实施例155:(S)-1-(4-(3-(二甲氨基)丙氧基)-3-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3148)的制备



[0560] 除了以N,N-甲胺基氯丙烷盐酸盐代替N,N-甲胺基溴乙烷氢溴酸盐以外,按照与实施例154所示类似的方法制得化合物(S)-1-(4-(3-(二甲氨基)丙氧基)-3-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.91-6.45(m,6H),4.93(d,J=14.9Hz,1H),4.09(dt,J=7.5,4.3Hz,2H),3.96-3.85(m,1H),3.82(d,J=2.3Hz,3H),3.80(s,5H),3.65(dt,J=12.0,5.9Hz,1H),3.50-3.32(m,2H),2.88(d,J=10.4Hz,6H),2.54(dd,J=13.6,7.9Hz,1H),2.46-2.34(m,2H),2.25(t,J=7.3Hz,1H),2.01-1.87(m,1H),1.74(dd,J=11.3,6.9Hz,1H)。

[0561] 实施例156:(S)-1-(4-(2-(吗啉-1-基))乙氧基)-3-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3149)的制备

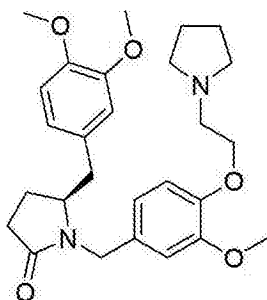
[0562]



[0563] 除了以N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐代替N,N-二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐以外,按照与实施例154所示类似的方法制得化合物(S)-1-(4-(2-(吗啉-1-基))乙氧基-3-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ6.99-6.94(m,1H),6.92-6.69(m,5H),4.98(d,J=14.9Hz,1H),4.15(d,J=14.9Hz,1H),4.07(t,J=13.8Hz,2H),4.01-3.90(m,1H),3.83(s,3H),3.75(s,6H),3.57(t,J=9.4Hz,4H),2.92(dd,J=24.8,14.4Hz,1H),2.74-2.57(m,3H),2.50(t,J=9.3Hz,4H),2.27-2.03(m,3H),1.96-1.78(m,1H)。

[0564] 实施例157:(S)-1-(4-(2-(吡咯烷-1-基))乙氧基-3-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3150)的制备

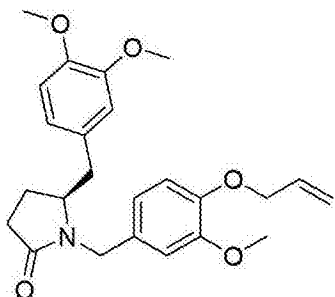
[0565]



[0566] 除了以N-(2-氯乙基)吡咯烷盐酸盐代替N,N-二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐以外,按照与实施例154所示类似的方法制得化合物(S)-1-(4-(2-(吡咯烷-1-基))乙氧基-3-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ6.95(s,1H),6.90-6.66(m,5H),5.06(d,J=15.2Hz,1H),4.16-4.01(m,3H),4.01-3.89(m,1H),3.81(s,3H),3.73(s,6H),2.91(dd,J=24.7,12.5Hz,1H),2.71-2.56(m,3H),2.55-2.44(m,4H),2.26-2.04(m,3H),1.95-1.79(m,1H),1.71-1.61(m,4H)。。

[0567] 实施例158:(S)-1-(4-(2-烯丙基)-3-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3151)的制备

[0568]

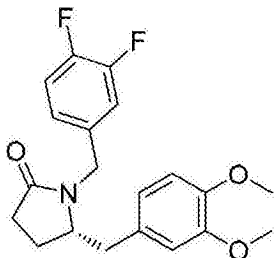


[0569] 除了以3-溴丙烯代替N,N-甲胺基溴乙烷氢溴酸盐以外,按照与实施例154所示类似的方法制得化合物(S)-1-(4-(2-烯丙基)-3-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ6.78(m,5H),6.69-6.59(m,1H),6.14-5.87(m,1H),5.50-5.34(m,1H),5.34-5.24(m,1H),5.08(d,J=15.1Hz,1H),4.66(d,J=16.2Hz,2H),4.01(d,J=

15.1Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.91 (dd, J=24.8, 11.6Hz, 1H), 2.66 (dd, J=24.7, 11.7Hz, 1H), 2.29-2.03 (m, 3H), 1.93-1.77 (m, 1H)。

[0570] 实施例159: (S)-1(3,4-二氟苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3152)的制备

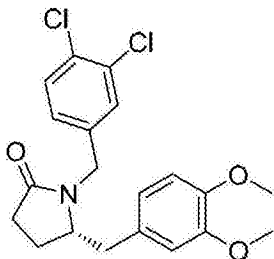
[0571]



[0572] 除了以3,4-二氟溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1(3,4-二氟苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.26-7.06 (m, 3H), 6.86 (d, J=17.8Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 5.01 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.31 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.9, 14.3Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.9, 14.3Hz, 1H), 2.30-2.01 (m, 3H), 1.95-1.75 (m, 1H)。

[0573] 实施例160: (S)-1(3,4-二氯苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3153)的制备

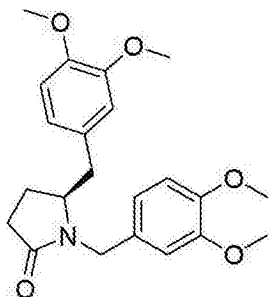
[0574]



[0575] 除了以3,4-二氯溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1(3,4-二氯苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.65 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, J=14.8Hz, 1H), 6.86 (d, J=17.8Hz, 1H), 6.78 (d, J=15.0Hz, 2H), 4.99 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.18 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.8, 13.5Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 13.5Hz, 1H), 2.28-2.04 (m, 3H), 1.97-1.82 (m, 1H)。

[0576] 实施例161: (S)-1(3,4-二甲氧基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3154)的制备

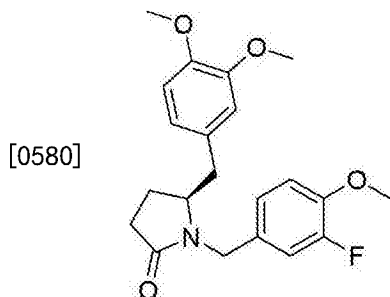
[0577]



[0578] 除了以3,4-二甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1(3,4-二甲氧基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR

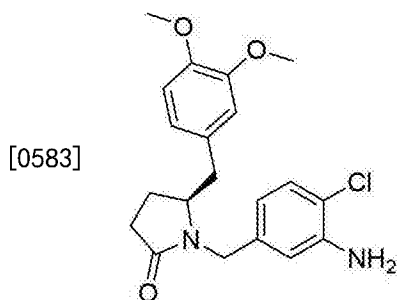
(300MHz, CDCl_3) δ 6.93-6.70 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 5.00 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.81 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.55 (m, 1H), 2.91 (dd, $J=13.4, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.52 (dd, $J=13.5, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.24 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 1H)。

[0579] 实施例162: (S)-1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3155) 的制备



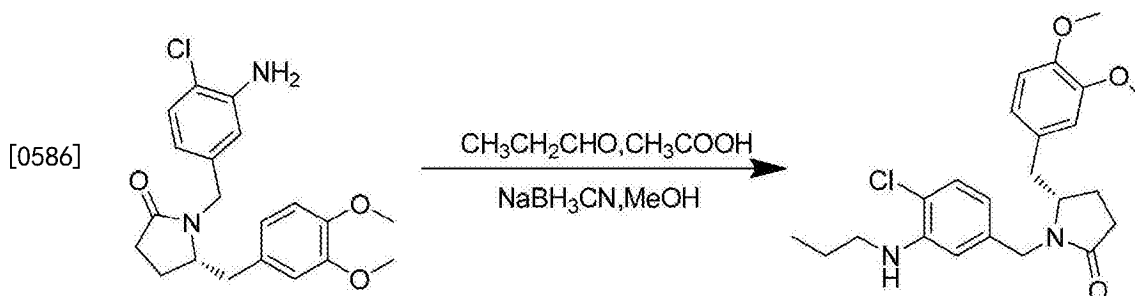
[0581] 除了以3-氟-4-甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, $J=18.8\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.83 (m, 3H), 6.78 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 2H), 5.09 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.87 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.67 (dd, $J=24.8, 12.0\text{Hz}$, 1H), 2.28-2.00 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 1H)。

[0582] 实施例163: (S)-1-(3-氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3156) 的制备



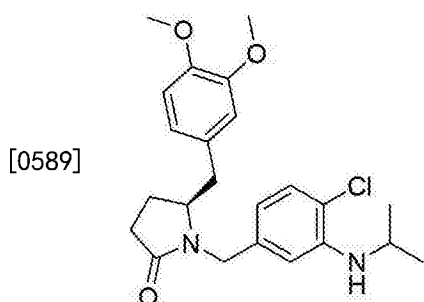
[0584] 除了以3-硝基-4-氯溴苄代替间硝基溴苄以外,按照与实施例133所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3-氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.67-6.60 (m, 2H), 6.55 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.97 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 1H), 2.94 (dd, $J=13.6, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.56 (dd, $J=13.6, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.31 (dd, $J=9.5, 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H)。

[0585] 实施例164: (S)-1-(3-丙氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3157) 的制备



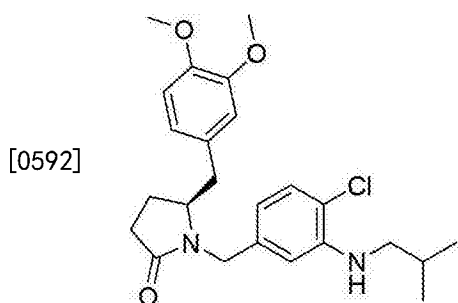
[0587] 取实施例163中的产物(100mg, 0.26mmol)溶于10mL甲醇中,加入丙醛(20mg, 0.34mmol)、冰醋酸(0.1mL)和氰基硼氢化钠(25mg, 0.4mmol),室温下搅拌过夜,TLC检测,反应完全,加入稀盐酸3mL淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,真空泵抽干溶剂,柱层析得到目标化合物(92mg, 82%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.67-6.58 (m, 1H), 6.48 (d, J=11.8Hz, 3H), 5.02 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.10 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.93 (dd, J=13.6, 4.4Hz, 1H), 2.53 (dd, J=13.6, 8.1Hz, 1H), 2.27 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.68 (dd, J=14.4, 7.2Hz, 3H), 1.01 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0588] 实施例165: (S)-1-(3-异丙氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3158)的制备



[0590] 除了以丙酮代替丙醛以外,按照与实施例164所示类似的方法制得化合物(S)-1-(3-异丙氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.83-6.64 (m, 4H), 5.08 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.44-4.21 (m, 2H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.9, 14.3Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 14.4Hz, 1H), 2.35-2.03 (m, 3H), 2.00-1.79 (m, 1H), 1.19 (d, J=12.0Hz, 6H)。

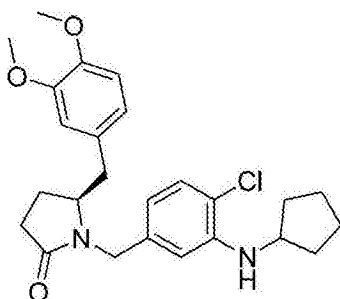
[0591] 实施例166: (S)-1-(3-异丁氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3159)的制备



[0593] 除了以异丁醛代替丙醛以外,按照与实施例164所示类似的方法制得化合物(S)-1-(3-异丁氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.91-6.64 (m, 5H), 4.98 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.09-3.86 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (d, J=12.3Hz, 2H), 2.92 (dd, J=24.7, 14.5Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 14.6Hz, 1H), 2.33-1.95 (m, 3H), 1.94-1.62 (m, 2H), 0.85 (d, J=12.7Hz, 6H)。

[0594] 实施例167: (S)-1-(3-环戊氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3160)的制备

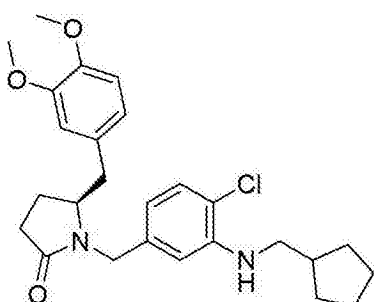
[0595]



[0596] 除了以环戊酮代替丙醛以外,按照与实施例164所示类似的方法制得化合物(S)-1-(3-环戊氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.32 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.92-6.58 (m, 5H), 4.92 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.13-3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.57-3.46 (m, 1H), 2.92 (dd, J=24.8, 12.0Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 12.1Hz, 1H), 2.33-2.00 (m, 3H), 1.98-1.51 (m, 9H)。

[0597] 实施例168: (S)-1-(3-环戊甲氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3161) 的制备

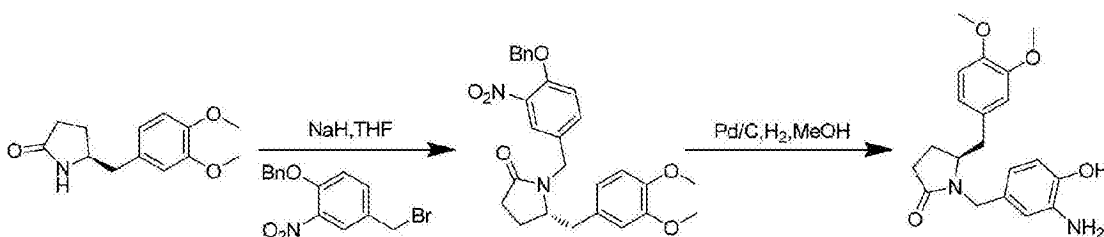
[0598]



[0599] 除了以环戊甲醛代替丙醛以外,按照与实施例164所示类似的方法制得化合物(S)-1-(3-环戊甲氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.32 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.92-6.61 (m, 5H), 5.01 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.11-3.91 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.92 (dd, J=24.7, 11.9Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 12.1Hz, 1H), 2.31-2.04 (m, 3H), 2.00-1.49 (m, 9H), 1.38-1.15 (m, 1H)。

[0600] 实施例169: (S)-1-(3-氨基-4-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3162) 的制备

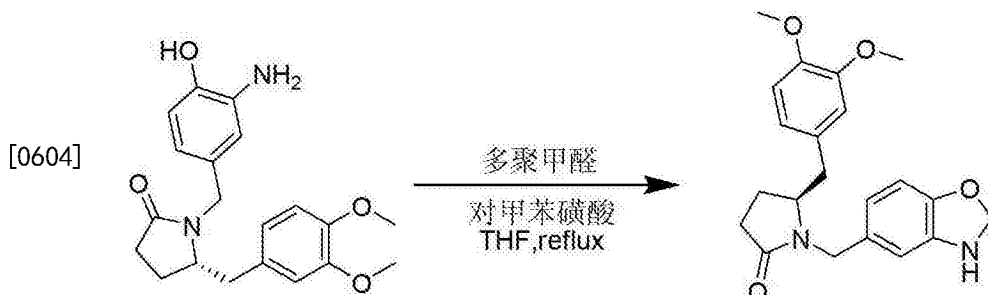
[0601]



[0602] 除了以3-硝基-4-苄氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法制得中间体(S)-1-(3-硝基-4-苄氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮,取上述所得中间体(100mg, 0.22mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1, 5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应24小时,TLC监测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:2),制得目标化合物(65mg, 84%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.62-6.53 (m, 2H), 6.52-6.41 (m, 2H), 4.94 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.60 (m, 1H),

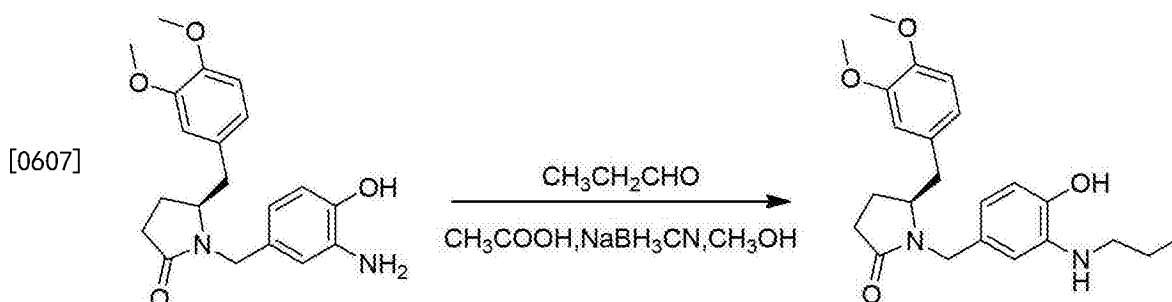
2.93 (dd, J=13.6, 4.2Hz, 1H), 2.52 (dd, J=13.6, 8.1Hz, 1H), 2.25 (t, J=4.8Hz, 2H), 1.88 (d, J=9.5Hz, 1H), 1.72 (s, 1H)。

[0603] 实施例170: (S)-1((2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3163) 的制备



[0605] 取实施例169中的产物 (100mg, 0.28mmol) 溶于10mL四氢呋喃中, 加入多聚甲醛 (10mg, 0.32mmol) 和对甲苯磺酸 (几滴), 回流反应过夜, TLC检测, 反应完全, 加入10mL水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空泵抽去溶剂, 柱层析得到目标化合物 (61mg, 60%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.98 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.92-6.71 (m, 4H), 6.54 (dd, J=15.0, 3.1Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.04 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.17 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.03-3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.8, 12.4Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 12.5Hz, 1H), 2.31-2.02 (m, 3H), 1.99-1.76 (m, 1H)。

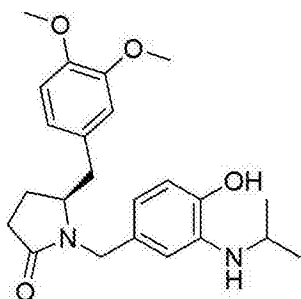
[0606] 实施例171: (S)-1(3-丙氨基-4-羟基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3164) 的制备



[0608] 取实施例169中的产物 (100mg, 0.28mmol) 溶于10mL甲醇中, 加入丙醛 (32mg, 0.36mmol)、冰醋酸 (0.1mL) 和氰基硼氢化钠 (26mg, 0.42mmol), 室温搅拌过夜, TLC检测, 反应完全, 加入3mL稀盐酸淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空泵抽去溶剂, 柱层析得到目标化合物 (88mg, 73%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.97-6.60 (m, 5H), 6.37 (d, J=17.9Hz, 1H), 5.01 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.01-3.78 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (t, J=11.1Hz, 2H), 2.92 (dd, J=24.7, 14.3Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 14.3Hz, 1H), 2.34-2.01 (m, 3H), 1.95-1.77 (m, 1H), 1.68-1.38 (m, 2H), 0.91 (t, J=13.3Hz, 3H)。

[0609] 实施例172: (S)-1(3-异丙氨基-4-羟基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3165) 的制备

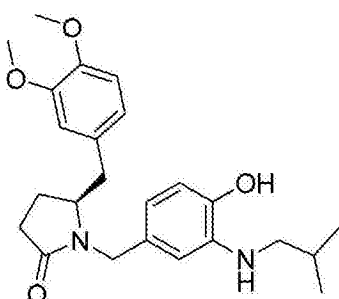
[0610]



[0611] 除了以丙酮代替丙醛以外,按照与实施例171所示类似的方法制得化合物(S)-1-(3-异丙氨基-4-羟基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.88-6.66 (m, 5H), 6.37 (d, J=17.9Hz, 1H), 5.03 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.39-3.90 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.7, 13.7Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 13.7Hz, 1H), 2.33-2.03 (m, 3H), 2.01-1.79 (m, 1H), 1.19 (d, J=12.0Hz, 6H)。

[0612] 实施例173: (S)-1-(3-异丁氨基-4-羟基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3166) 的制备

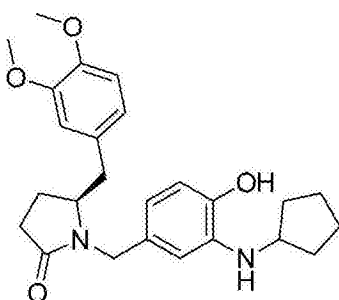
[0613]



[0614] 除了以异丁醛代替丙醛以外,按照与实施例171所示类似的方法制得化合物(S)-1-(3-异丁氨基-4-羟基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.91-6.65 (m, 5H), 6.37 (d, J=18.1Hz, 1H), 5.03 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.04-3.84 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.92 (dd, J=24.8, 14.0Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 14.1Hz, 1H), 2.30-1.97 (m, 3H), 1.94-1.60 (m, 2H), 0.85 (d, J=12.7Hz, 6H)。

[0615] 实施例174: (S)-1-(3-环戊氨基-4-羟基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3167) 的制备

[0616]

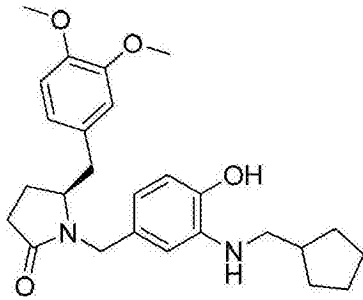


[0617] 除了以环戊酮代替丙醛以外,按照与实施例171所示类似的方法制得化合物(S)-1-(3-环戊氨基-4-羟基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.94-6.60 (m, 5H), 6.37 (d, J=17.9Hz, 1H), 5.03 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80-3.67 (m, 4H), 2.92 (dd, J=24.9, 14.3Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 14.4Hz, 1H), 2.34-2.03 (m, 3H), 1.97-1.48 (m, 9H)。

[0618] 实施例175: (S)-1-(3-环戊甲氨基-4-羟基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮

(yhhu3168)的制备

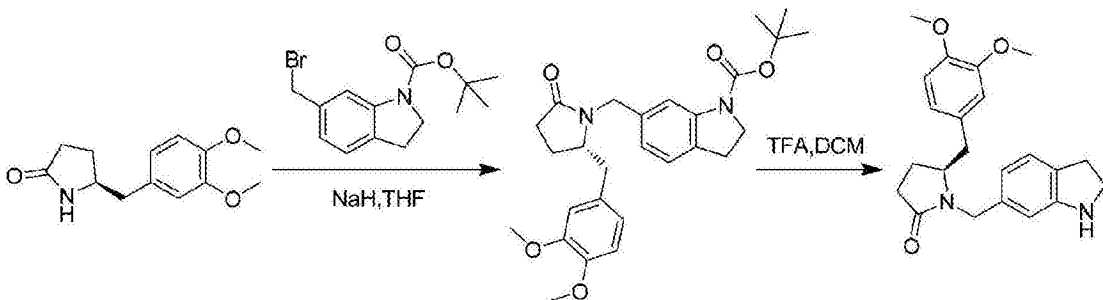
[0619]



[0620] 除了以环戊甲醛代替丙醛以外,按照与实施例171所示类似的方法制得化合物(S)-1(3-环戊甲氨基-4-羟基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ6.91-6.62(m,5H),6.36(d,J=17.9Hz,1H),5.02(d,J=15.0Hz,1H),4.00-3.80(m,5H),3.74(s,3H),3.32(d,J=13.4Hz,1H),3.13(d,J=13.5Hz,1H),2.92(dd,J=24.8,12.9Hz,1H),2.66(dd,J=24.8,12.9Hz,1H),2.29-2.01(m,3H),1.96-1.56(m,9H),1.49-1.22(m,1H)。

[0621] 实施例176:(S)-1((吡啶啉-6-基)甲基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3169)的制备

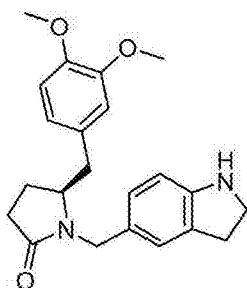
[0622]



[0623] 除了以叔丁基-6-溴甲基吡啶啉-1-碳酸酯代替间甲基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法制得中间体,取中间体(100mg,0.21mmol)溶于10mL二氯甲烷中,加入三氟醋酸(3mL),室温搅拌2h,TLC检测,反应完全,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL)淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,真空泵抽去溶剂,柱层析得到目标产物。¹HNMR(300MHz,CDC1₃) δ7.19(d,J=15.0Hz,1H),6.88-6.74(m,4H),6.66(d,J=17.9Hz,1H),4.97(d,J=15.1Hz,1H),4.02-3.81(m,5H),3.75(s,3H),3.55(t,J=13.9Hz,2H),3.03(t,J=13.8Hz,2H),2.95(d,J=13.0Hz,1H),2.67(dd,J=24.8,13.1Hz,1H),2.35-2.04(m,3H),1.96-1.72(m,1H)。

[0624] 实施例177:(S)-1((吡啶啉-5-基)甲基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3170)的制备

[0625]

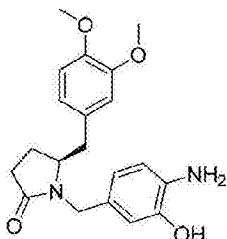


[0626] 除了以叔丁基-5-溴甲基吡啶啉-1-碳酸酯代替叔丁基-6-溴甲基吡啶啉-1-碳酸酯以外,按照与实施例176所示类似的方法制得化合物(S)-1((吡啶啉-5-基)甲基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.10(dd,J=14.9,3.0Hz,1H),6.88-

6.79 (m, 2H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.70-6.59 (m, 1H), 5.06 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.98-3.77 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (t, J=13.7Hz, 2H), 3.01 (t, J=13.7Hz, 2H), 2.91 (dd, J=24.7, 12.1Hz, 1H), 2.65 (dd, J=24.7, 12.3Hz, 1H), 2.29-1.99 (m, 3H), 1.92-1.75 (m, 1H)。

[0627] 实施例178: (S)-1-(3-羟基-4-氨基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3171) 的制备

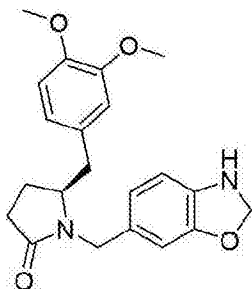
[0628]



[0629] 除了以3-苄氧基-4-硝基溴苄代替3-硝基-4-苄氧基溴苄以外,按照与实施例169所示类似的方法化合物(S)-1-(3-羟基-4-氨基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.86 (d, J=17.8Hz, 1H), 6.82-6.73 (m, 2H), 6.70 (d, J=17.9Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.99 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.07-3.80 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.7, 14.5Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 14.5Hz, 1H), 2.32-2.00 (m, 3H), 1.96-1.78 (m, 1H)。

[0630] 实施例179: (S)-1-((2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3172) 的制备

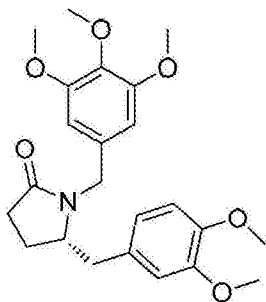
[0631]



[0632] 除了以实施例178中的产物为原料代替实施例170中的原料以外,按照与实施例170所示类似的方法化合物(S)-1-((2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.92 (dd, J=14.9, 3.0Hz, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.81-6.73 (m, 2H), 6.70 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.00 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.01-3.81 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (dd, J=24.8, 12.4Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 12.5Hz, 1H), 2.33-1.98 (m, 3H), 1.97-1.72 (m, 1H)。

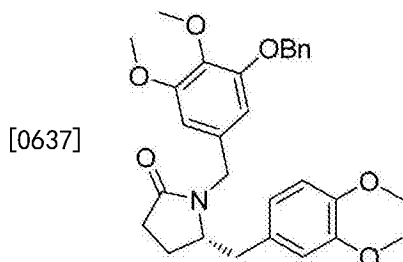
[0633] 实施例180: (S)-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3173) 的制备

[0634]



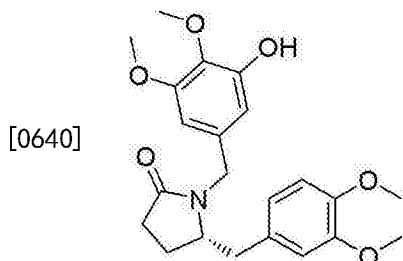
[0635] 除了以3,4,5-三甲氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.86 (d, J=17.8Hz, 1H), 6.83-6.75 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 4.98 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.03-3.79 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (d, J=5.0Hz, 9H), 2.92 (dd, J=24.7, 14.1Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.8, 14.2Hz, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.98-1.80 (m, 1H)。

[0636] 实施例181: (S)-1-(3,4-二甲氧基-5-苄氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3174) 的制备



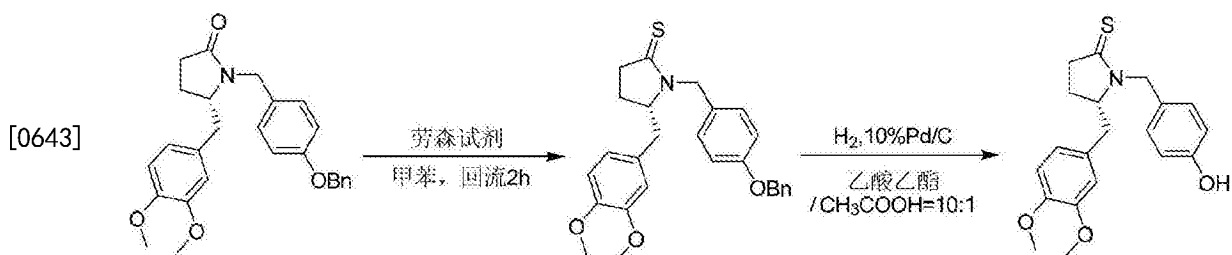
[0638] 除了以3,4-二甲氧基-5-苄氧基溴苄代替间甲氧基溴苄以外,按照与实施例125所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3,4-二甲氧基-5-苄氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.56-7.24 (m, 5H), 6.91-6.71 (m, 3H), 6.66 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.93 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.02-3.79 (m, 4H), 3.75 (s, 5H), 3.72 (d, J=5.0Hz, 6H), 2.92 (dd, J=24.8, 12.7Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.7, 12.8Hz, 1H), 2.28-1.99 (m, 3H), 1.94-1.67 (m, 1H)。

[0639] 实施例182: (S)-1-(3,4-二甲氧基-5-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3175) 的制备



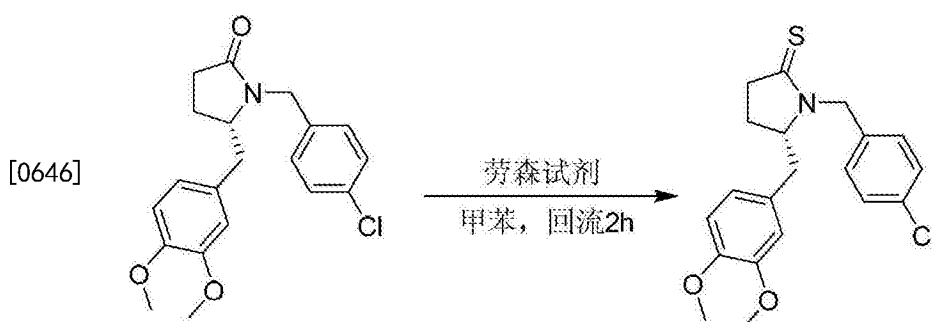
[0641] 除了以实施例181中的产物为原料代替实施例127中的原料以外,按照与实施例127所示类似的方法得到化合物(S)-1-(3,4-二甲氧基-5-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.93-6.73 (m, 3H), 6.56-6.45 (m, 2H), 4.97 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.01-3.80 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (d, J=5.0Hz, 6H), 2.92 (dd, J=24.9, 14.3Hz, 1H), 2.67 (dd, J=24.9, 14.3Hz, 1H), 2.36-1.99 (m, 3H), 1.96-1.80 (m, 1H)。

[0642] 实施例183: (S)-1-(4-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮 (yhhu3176) 的制备



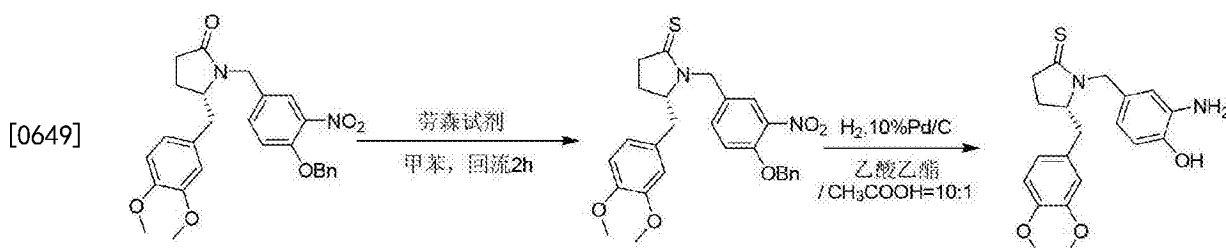
[0644] 取实施例136中的产物(S)-1-(4-苄氧基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(0.15mmol, 60mg)置于10mL圆底烧瓶中,加入劳森试剂(0.075mmol, 30mg),加入3mL甲苯溶解,回流反应3h,TLC检测,反应完全,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1),制得中间体(S)-1-(4-苄氧基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮52mg,84%)。取所得的中间体(52mg,0.12mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1,5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应12小时,TLC检测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-1-(4-羟基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮(32mg,77%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.95(d,J=18.5Hz,2H),6.90-6.73(m,5H),5.78(d,J=15.3Hz,1H),4.42(d,J=15.3Hz,1H),4.03-3.80(m,4H),3.75(s,3H),3.04-2.82(m,3H),2.65(dd,J=24.7,14.3Hz,1H),2.12-1.90(m,1H),1.83-1.65(m,1H)。

[0645] 实施例184:(S)-1-(4-氯苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮(yhhu3177)的制备



[0647] 取实施例140中的产物(S)-1-(4-氯苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(0.15mmol, 60mg)置于10mL圆底烧瓶中,加入劳森试剂(0.075mmol, 30mg),加入3mL甲苯溶解,回流反应3h,TLC检测,反应完全,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1),得到化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮(50mg,77%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.40(d,J=12.6Hz,2H),7.32(d,J=20.9Hz,2H),6.91-6.72(m,3H),5.86(d,J=15.3Hz,1H),4.31(d,J=15.3Hz,1H),3.97-3.79(m,4H),3.75(s,3H),3.05-2.80(m,3H),2.65(dd,J=24.7,14.3Hz,1H),2.08-1.86(m,1H),1.85-1.56(m,1H)。

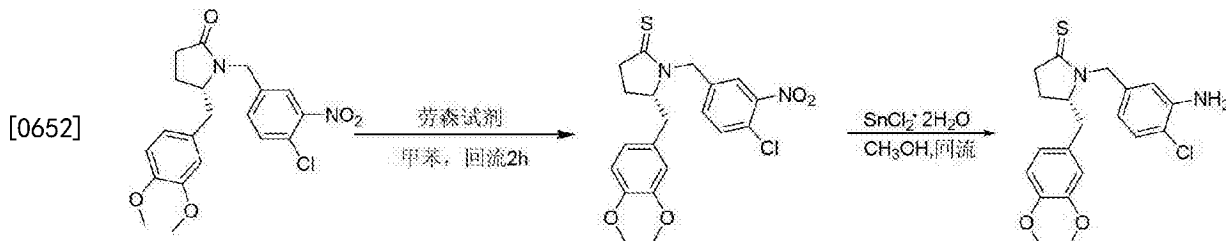
[0648] 实施例185:(S)-1-(3-氨基-4-羟基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮(yhhu3178)的制备



[0650] 除了以实施例169中制得的中间体(S)-1-(3-硝基-4-苄氧基苄基)-5(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮为原料代替实施例183中的原料以外,按照与实施例184所示类似的方法制得中间体(S)-3-(3-硝基-4-苄氧基苄基)-4(3,4-二甲氧基苄基)噁唑烷-2-硫酮,取制得的中间体(100mg,0.20mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1,5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应12小时,TLC检测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-1-(3-氨基-4-羟基苄基)-5(3,4-二

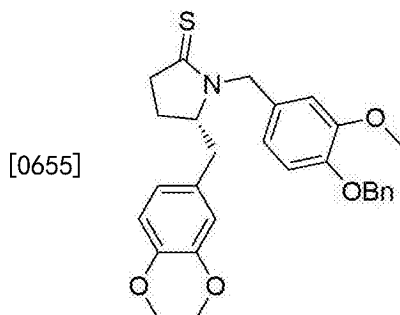
甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮56mg,77%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.88-6.69 (m, 4H), 6.61 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.40 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.87 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.40 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.09-2.77 (m, 3H), 2.65 (dd, J=24.9, 12.5Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 1H)。

[0651] 实施例186: (S)-1-(3-氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮 (yhhu3179)的制备



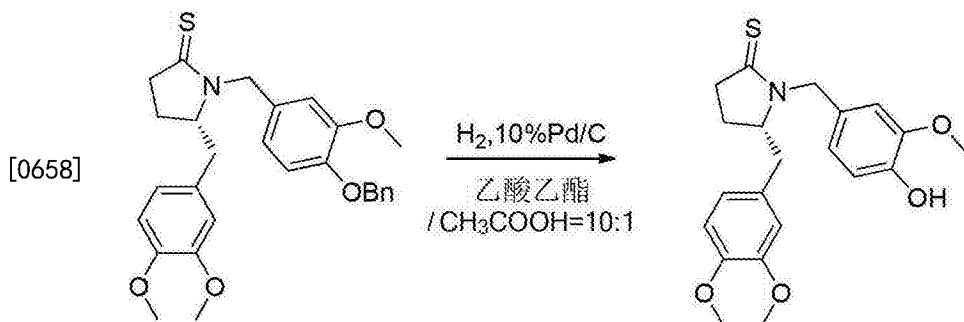
[0653] 除了以实施例163中的中间体(S)-1-(3-硝基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮为原料代替实施例183中的原料以外,按照与实施例184所示类似的方法制得中间体(S)-1-(3-硝基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮,取上述中间体(100mg,0.24mmol)溶于甲醇(5ml),加入二水合二氯化锡(280mg,1.25mmol),回流反应过夜,TLC监测,反应完全,减压抽干溶剂,加入10ml乙酸乙酯,5M氢氧化钠溶液(10ml×3)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得化合物(S)-1-(3-氨基-4-氯苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮(78mg,84%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.22 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.90-6.72 (m, 5H), 5.86 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.34 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.94-3.82 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.10-2.83 (m, 3H), 2.65 (dd, J=24.9, 14.1Hz, 1H), 2.06-1.87 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 1H)。

[0654] 实施例187: (S)-1-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮 (yhhu3180)的制备



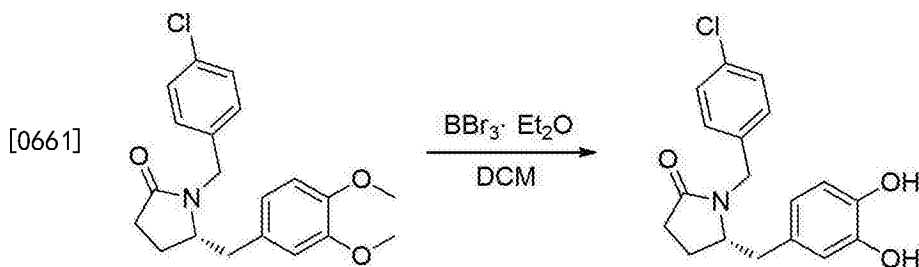
[0656] 除了以实施例152中的产物为原料代替实施例184中的原料以外,按照与实施例184所示类似的方法制得化合物(S)-1-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.50-7.24 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.92-6.71 (m, 5H), 5.78 (d, J=15.3Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.38 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.94-3.79 (m, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.10-2.81 (m, 3H), 2.65 (dd, J=24.8, 12.2Hz, 1H), 2.18-1.92 (m, 1H), 1.89-1.65 (m, 1H)。

[0657] 实施例188: (S)-1-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮 (yhhu3181)的制备



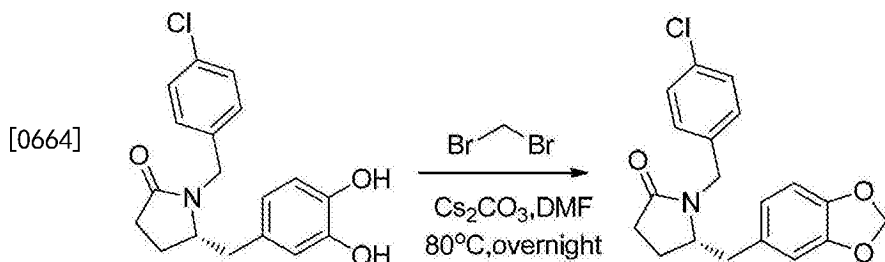
[0659] 取实施例187中的产物(100mg,0.21mmol)溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1,5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应12小时,TLC检测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物(S)-1-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-硫酮(65mg,81%)。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ 6.89-6.74(m,4H),6.71-6.59(m,2H),5.91(d,J=15.3Hz,1H),4.28(d,J=15.3Hz,1H),3.97-3.79(m,4H),3.75(s,3H),3.70(s,3H),3.07-2.83(m,3H),2.65(dd,J=24.7,13.9Hz,1H),2.08-1.87(m,1H),1.85-1.64(m,1H)。

[0660] 实施例189:(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3,4-二羟基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3182)的制备



[0662] 取实施例140中的产物(100mg,0.28mmol)溶于10mL二氯甲烷中,氮气保护,在-78°C低温条件下缓慢地加入4N的三溴化硼乙醚溶液(0.52mL,0.70mmol),滴加完毕后升温至室温搅拌半小时,TLC检测,反应完全,用10mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭,二氯甲烷萃取,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:2)得产物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3,4-二羟基苄基)吡咯烷-2-酮(81mg,87%)。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ 7.35-7.29(m,2H),7.18(d,J=8.4Hz,2H),6.93(s,1H),6.77(d,J=8.0Hz,1H),6.66(s,1H),6.61(d,J=2.0Hz,1H),6.48(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),5.13(d,J=15.0Hz,1H),3.98(d,J=15.0Hz,1H),3.69(d,J=4.4Hz,1H),2.70(qd,J=14.0,5.0Hz,2H),2.24-2.11(m,1H),2.02-1.74(m,3H)。

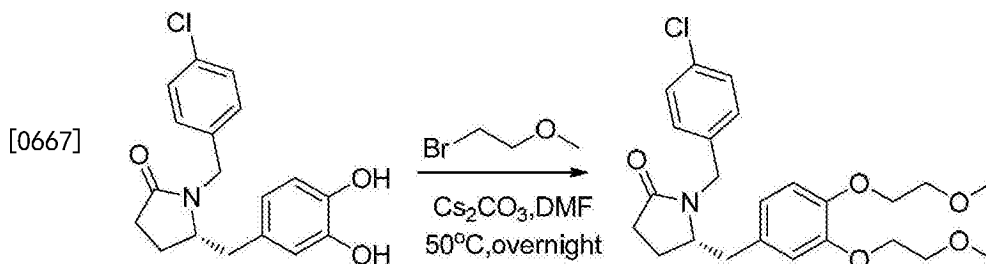
[0663] 实施例190:(S)-1-(4-氯苄基)-5(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)吡咯烷-2-酮(yhhu3183)的制备



[0665] 取实施例189中的产物(100mg,0.30mmol)溶于10mL的N,N-二甲基甲酰胺中,加入二溴甲烷(52mg,0.30mmol)和碳酸铯(206mg,0.63mmol),80°C油浴下反应过夜,TLC检测,反

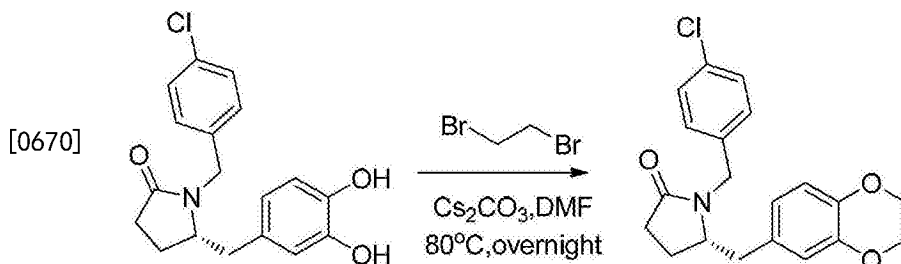
应完全,抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:2)得产物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)吡咯烷-2-酮(61mg,59%)。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.35-7.27(m,2H),7.15(d,J=8.4Hz,2H),6.78-6.67(m,1H),6.50(dd,J=6.3,1.7Hz,2H),5.96-5.88(m,2H),4.99(d,J=15.1Hz,1H),3.97(d,J=15.1Hz,1H),3.68-3.46(m,1H),2.89(dd,J=13.5,4.5Hz,1H),2.47(dd,J=13.5,8.5Hz,1H),2.30(t,J=7.9Hz,2H),2.05-1.77(m,1H),1.78-1.68(m,1H)。

[0666] 实施例191:(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3,4-二-(2-甲氧乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3184)的制备



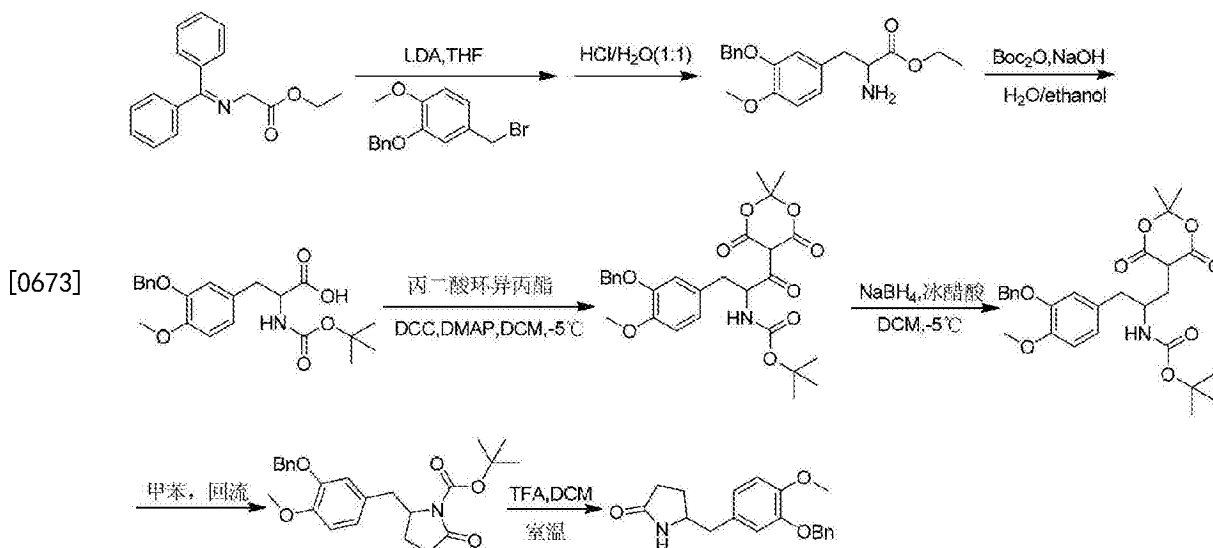
[0668] 取实施例189中的产物(100mg,0.30mmol)溶于10mL的N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-溴乙基甲基醚(0.14mL,1.50mmol)和碳酸铯(216mg,0.66mmol),50°C油浴下反应过夜,TLC检测,反应完全,抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:2)得产物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3,4-二-(2-甲氧乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(55mg,41%)。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.27(d,J=8.2Hz,2H),7.12(d,J=8.4Hz,2H),6.80(d,J=8.6Hz,1H),6.64-6.50(m,2H),4.96(d,J=15.1Hz,1H),4.14-4.02(m,4H),3.93(d,J=15.1Hz,1H),3.73(dd,J=6.4,3.1Hz,4H),3.63-3.51(m,1H),3.41(s,6H),2.95-2.78(m,1H),2.48(dd,J=13.6,8.0Hz,1H),2.24(t,J=8.1Hz,3H),1.95-1.84(m,1H),1.73(dd,J=11.7,7.4Hz,1H)。

[0669] 实施例192:(S)-1-(4-氯苄基)-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基甲基)吡咯烷-2-酮(yhhu3185)的制备



[0671] 取实施例189中的产物(100mg,0.30mmol)溶于10mL的N,N-二甲基甲酰胺中,加入1,2-二溴甲烷(58mg,0.30mmol)和碳酸铯(206mg,0.63mmol),80°C油浴下反应过夜,TLC检测,反应完全,抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:2)得产物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基甲基)吡咯烷-2-酮(41mg,38%)。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.51(s,1H),7.30(d,J=8.3Hz,2H),7.15(d,J=8.3Hz,2H),6.76(d,J=8.1Hz,1H),6.60-6.46(m,2H),4.99(d,J=15.3Hz,1H),4.23(s,4H),3.97(d,J=15.1Hz,1H),3.63-3.54(m,1H),2.87(dd,J=13.5,4.5Hz,1H),2.44(dd,J=13.7,8.5Hz,1H),2.30(t,J=7.6Hz,2H),1.92(dd,J=13.2,8.1Hz,1H),1.74(d,J=6.3Hz,1H)。

[0672] 实施例193:关键中间体5-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮的制备

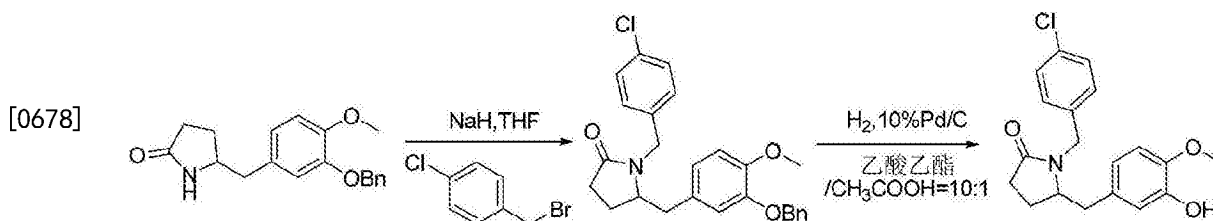


[0674] 向一干燥且充满 N_2 的250mL三口瓶中,加入20mL干燥的四氢呋喃,再加入二异丙基胺(1.05mL,10.3mmol), $-78^\circ C$ 条件下加入正丁基锂(4.2mL,10.3mmol),搅拌半小时后移至冰水浴下继续搅拌半小时。 $-78^\circ C$ 条件下,向制得的二异丙基氨基锂溶液中缓慢滴加入二苯亚甲基甘氨酸乙酯(2.5g,9.4mmol)的10mL四氢呋喃溶液,搅拌半小时后,缓慢滴加入3-苄氧基-4-甲氧基溴苄(3.16g,10.3mmol)的15mL四氢呋喃溶液,搅拌一小时后移至 $-54^\circ C$ 条件下搅拌两小时,最后转移至室温下搅拌过夜,TLC检测,反应完毕。加入6N盐酸(20mL),搅拌半小时后,加入氢氧化钠溶液调整 $PH > 7$,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到乙基-2-氨基-3-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)丙酸酯(1.13g,37%)。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.28(m,5H),6.81(d, $J=8.1$ Hz,1H),6.74(d, $J=1.9$ Hz,1H),6.66(dd, $J=8.2,2.0$ Hz,1H),5.13(s,2H),4.16(q, $J=7.1$ Hz,2H),3.87(s,3H),3.71-3.62(m,1H),3.01(dd, $J=13.5,5.3$ Hz,1H),2.80(dd, $J=13.5,7.9$ Hz,1H),1.25(t, $J=7.1$ Hz,3H)。

[0675] 将制得的乙基-2-氨基-3-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)丙酸酯(3.4mmol,1.13g)溶于10mL乙醇中,加入二碳酸二叔丁酯(0.9g,4.08mmol),加入10%的氢氧化钠溶液10mL,室温搅拌过夜,TLC检测,反应完毕。加入稀盐酸调整溶液至酸性,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压抽干溶剂,得到3-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)2-(叔丁氧基羰基)氨基丙酸(1g,73%) 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.28(m,5H),6.93-6.59(m,3H),5.12(s,2H),4.20-4.05(m,1H),3.86(s,3H),3.16-3.07(m,1H),3.01(dd, $J=7.7,2.1$ Hz,1H),1.41(s,9H)。

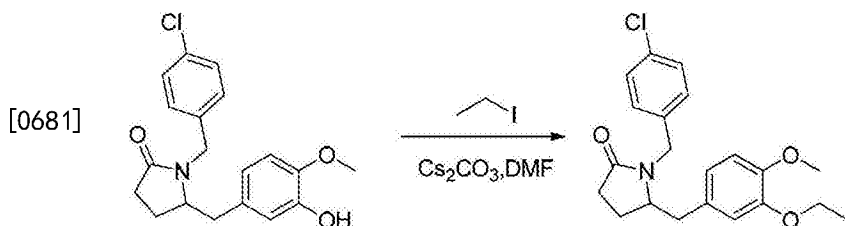
[0676] 接下来以3-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)2-(叔丁氧基羰基)氨基丙酸替代实施例124中的中间体15a,按照与实施例124类似的方法制得中间体5-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.27(m,5H),6.82(d, $J=8.5$ Hz,1H),6.74-6.65(m,2H),6.36(s,1H),5.13(s,2H),3.86(d, $J=2.8$ Hz,3H),3.80-3.68(m,1H),2.69-2.59(m,2H),2.23(t, $J=8.0$ Hz,2H),2.15-2.03(m,1H),1.70(dt, $J=14.0,8.2$ Hz,1H)。

[0677] 实施例194:1(4-氯苄基)-5(3-羟基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3186)的制备



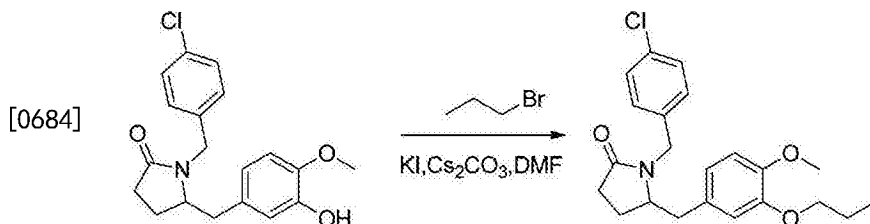
[0679] 取实施例193中的产物(100mg, 0.32mmol)溶于5mL四氢呋喃中,加入氢化钠(30mg, 0.64mmol)和对氯溴苄(79mg, 0.38mmol),室温反应过夜,TLC检测,反应完全,加入5mL水淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到中间体1(4-氯苄基)-5-(3-苄氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。将得到的中间体溶于乙酸乙酯/乙酸(10:1, 5ml),氮气保护,加入20mgPd/C,置换氢气3次,常压下氢化反应12小时,TLC检测,反应完全,硅藻土过滤,乙酸乙酯洗涤,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得产物1(4-氯苄基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(90mg, 82%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.28 (dt, J=13.7, 7.1Hz, 5H), 6.73 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.07 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.98 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66-3.50 (m, 1H), 2.89 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.44 (dd, J=13.3, 8.7Hz, 1H), 2.27 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.94-1.78 (m, 1H), 1.72 (d, J=6.4Hz, 1H)。

[0680] 实施例195:1(4-氯苄基)-5-(3-乙氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3187)的制备



[0682] 取实施例194中的产物(100mg, 0.29mmol)溶于5mL的N,N-二甲基甲酰胺中,加入碳酸铯(113mg, 0.35mmol)和碘乙烷(50mg, 0.44mmol),60°C条件下反应过夜,TLC检测,反应完全,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到化合物1(4-氯苄基)-5-(3-乙氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(91mg, 84%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.35-7.27 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.07 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.98 (dt, J=14.9, 5.3Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (tt, J=8.1, 4.2Hz, 1H), 2.89 (dd, J=13.6, 4.4Hz, 1H), 2.51 (dd, J=13.6, 8.1Hz, 1H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 1H), 1.72 (dddd, J=12.8, 8.4, 6.4, 4.1Hz, 1H), 1.46-1.37 (m, 3H)。

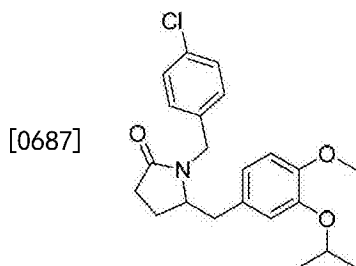
[0683] 实施例196:1(4-氯苄基)-5-(3-丙氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3188)的制备



[0685] 取实施例194中的产物(100mg, 0.29mmol)溶于5mL的N,N-二甲基甲酰胺中,加入碳

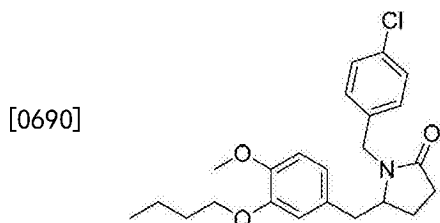
酸铯(113mg,0.35mmol),碘化钾(5mg,0.03mmol)和溴丙烷(54mg,0.44mmol),60°C条件下反应过夜,TLC检测,反应完全,减压抽干溶剂,(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到化合物1(4-氯苄基)-5(3-丙氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(90mg,80%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.36-7.26(m,2H),7.24-7.19(m,2H),6.76(d,J=8.2Hz,1H),6.58(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),6.51(d,J=2.0Hz,1H),5.08(d,J=15.0Hz,1H),3.97(d,J=14.9Hz,1H),3.87(t,J=6.9Hz,2H),3.82(s,3H),3.61(tt,J=8.2,4.2Hz,1H),2.90(dd,J=13.6,4.5Hz,1H),2.50(dd,J=13.6,8.2Hz,1H),2.28(dd,J=9.2,6.9Hz,2H),1.97-1.69(m,4H),1.01(q,J=7.0Hz,3H)。

[0686] 实施例197:1(4-氯苄基)-5(3-异丙氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3189)的制备



[0688] 除了以2-碘丙烷替代实施例195中的碘乙烷以外,按照与实施例195类似的方法制得化合物1(4-氯苄基)-5(3-异丙氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.31(dd,J=5.9,5.0Hz,2H),7.23(d,J=7.6Hz,2H),6.77(d,J=8.1Hz,1H),6.65-6.51(m,2H),5.08(d,J=14.9Hz,1H),4.42(dt,J=12.2,6.1Hz,1H),3.98(d,J=15.1Hz,1H),3.81(s,3H),3.68-3.53(m,1H),2.90(dd,J=13.6,4.3Hz,1H),2.50(dd,J=13.6,8.2Hz,1H),2.27(t,J=8.1Hz,2H),1.98-1.87(m,1H),1.76(dd,J=11.5,7.3Hz,1H),1.32(dd,J=6.0,3.4Hz,6H)。

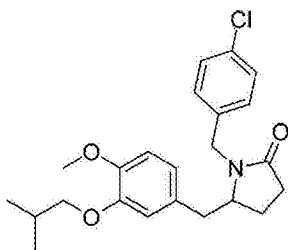
[0689] 实施例198:1(4-氯苄基)-5(3-正丁氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3190)的制备



[0691] 除了以1-溴丁烷替代实施例196中的溴丙烷以外,按照与实施例196类似的方法制得化合物1(4-氯苄基)-5(3-正丁氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.35-7.27(m,2H),7.24-7.20(m,2H),6.76(d,J=8.2Hz,1H),6.58(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),6.51(d,J=2.0Hz,1H),5.08(d,J=15.0Hz,1H),3.97(d,J=15.0Hz,1H),3.91(t,J=6.8Hz,2H),3.85-3.78(m,3H),3.61(tt,J=8.3,4.3Hz,1H),2.91(dd,J=13.5,4.5Hz,1H),2.50(dd,J=13.6,8.2Hz,1H),2.28(dd,J=9.1,7.0Hz,2H),1.93(ddd,J=12.8,11.0,6.4Hz,1H),1.86-1.68(m,3H),1.55-1.39(m,2H),0.97(t,J=7.4Hz,3H)。

[0692] 实施例199:1(4-氯苄基)-5(3-异丁氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3191)的制备

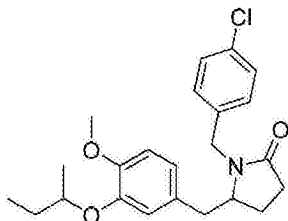
[0693]



[0694] 除了以1-溴-2-甲基丙烷替代实施例196中的溴丙烷以外,按照与实施例196类似的方法制得化合物1(4-氯苄基)-5(3-异丁氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.31 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.23 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.08 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.97 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (d, J=6.9Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 2.93 (d, J=13.7Hz, 1H), 2.49 (dd, J=13.4, 8.3Hz, 1H), 2.30 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.12 (dt, J=13.3, 6.6Hz, 1H), 1.91 (d, J=8.1Hz, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.03 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0695] 实施例200:1(4-氯苄基)-5(3-仲丁氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3192)的制备

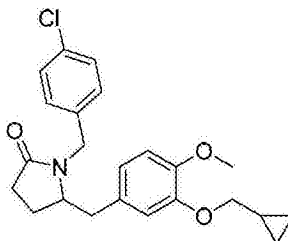
[0696]



[0697] 除了以2-溴丁烷替代实施例196中的溴丙烷以外,按照与实施例196类似的方法制得化合物1(4-氯苄基)-5(3-仲丁氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.35-7.27 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.09 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.18 (dd, J=12.3, 6.1Hz, 1H), 3.98 (dd, J=15.0, 3.2Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68-3.53 (m, 1H), 2.91 (dd, J=13.6, 4.3Hz, 1H), 2.49 (dd, J=13.5, 8.4Hz, 1H), 2.28 (dd, J=9.2, 7.0Hz, 2H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 3H), 1.59 (dd, J=13.7, 7.2Hz, 1H), 1.27 (dd, J=6.1, 4.2Hz, 3H), 0.97 (td, J=7.5, 3.6Hz, 3H)。

[0698] 实施例201:1(4-氯苄基)-5(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3193)的制备

[0699]

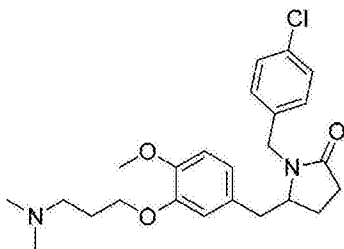


[0700] 除了以溴甲基环丙烷替代实施例196中的溴丙烷以外,按照与实施例196类似的方法制得化合物1(4-氯苄基)-5(3-环丙甲氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.35-7.27 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.07 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.97 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.60 (tt, J=8.2, 4.2Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.6, 4.4Hz, 1H), 2.49

(dd, $J=13.6, 8.2\text{Hz}$, 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 1.91 (ddd, $J=21.0, 10.5, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.72 (ddd, $J=12.8, 7.2, 3.7\text{Hz}$, 1H), 1.36-1.21 (m, 1H), 0.68-0.54 (m, 2H), 0.38-0.26 (m, 2H)。

[0701] 实施例202: 1-(4-氯苄基)-5-(3-(3-二甲氨基)丙氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3194) 的制备

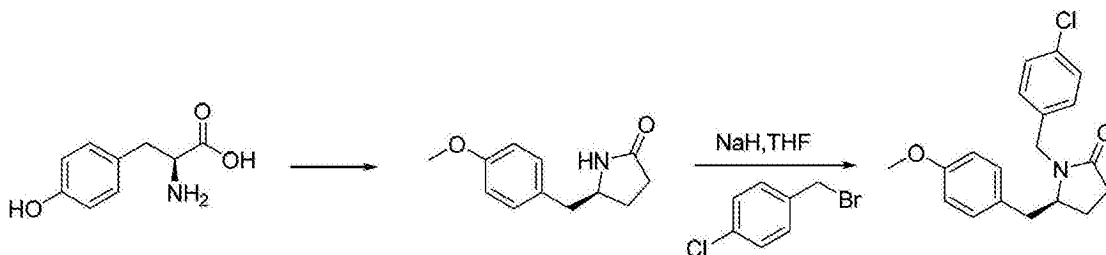
[0702]



[0703] 除了以N,N-二甲氨基氯丙烷盐酸盐替代实施例196中的溴丙烷以外,按照与实施例196类似的方法制得化合物1-(4-氯苄基)-5-(3-(3-二甲氨基)丙氧基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.33 (dt, $J=13.9, 6.8\text{Hz}$, 3H), 7.23 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.08 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.10 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 4.03 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=13.7, 7.5\text{Hz}$, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.08 (dt, $J=14.8, 7.5\text{Hz}$, 1H), 1.95 (dt, $J=16.8, 7.7\text{Hz}$, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H)。

[0704] 实施例203: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3195) 的制备

[0705]

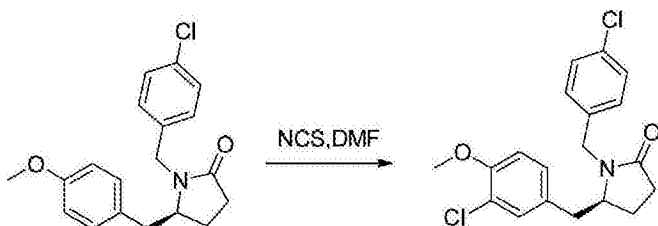


[0706] 除了以L-酪氨酸替代左旋多巴以外,按照与实施例124类似的方法制得中间体(S)-5-(4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.78 (dd, $J=13.6, 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.64 (dd, $J=13.6, 8.2\text{Hz}$, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.22 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H)。

[0707] 取上述制得的中间体(0.49mmol, 100mg)溶于四氢呋喃(10mL)中,加入氢化钠(0.98mmol, 40mg)和对氯溴苄(0.59mmol, 120mg),室温反应过夜,TLC检测,反应完全,加入5mL水淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(120mg, 75%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.00 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 1H), 2.89 (dd, $J=13.6, 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.52 (dd, $J=13.6, 8.2\text{Hz}$, 1H), 2.24 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H)。

[0708] 实施例204: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-氯-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3196) 的制备

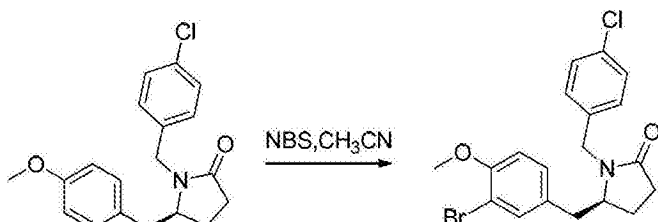
[0709]



[0710] 取实施例203所得的产物(0.30mmol, 100mg)溶于10mL的N,N-二甲基甲酰胺中,加入N-氯代丁二酰亚胺(0.30mmol, 41mg),室温反应过夜,TLC检测,反应完全,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-氯-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(67mg, 61%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.33-7.27 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.89 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.96 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.97 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69-3.53 (m, 1H), 2.88 (dd, J=13.7, 4.5Hz, 1H), 2.47 (dd, J=13.6, 8.3Hz, 1H), 2.29 (t, J=8.1Hz, 2H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 1H)。

[0711] 实施例205: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-溴-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3197)的制备

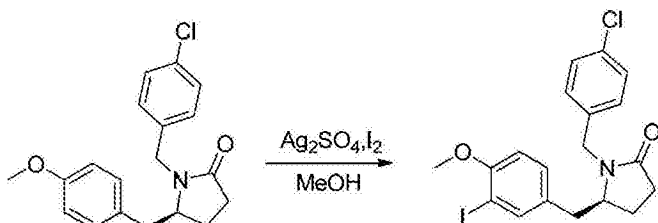
[0712]



[0713] 取实施例203所得的产物(0.30mmol, 100mg)溶于10mL乙腈中,加入N-溴代丁二酰亚胺(0.30mmol, 53mg),室温反应过夜,TLC检测,反应完全,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-溴-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(97mg, 80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.32-7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.93 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.96 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.97 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69-3.53 (m, 1H), 2.88 (dd, J=13.7, 4.6Hz, 1H), 2.47 (dd, J=13.7, 8.4Hz, 1H), 2.29 (t, J=8.1Hz, 2H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H)。

[0714] 实施例206: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-碘-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3198)的制备

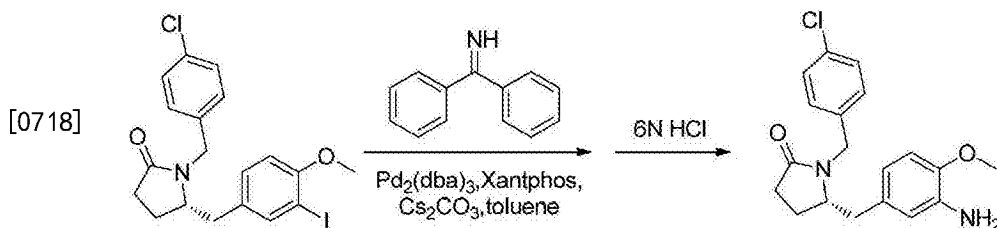
[0715]



[0716] 取实施例203所得的产物(0.30mmol, 100mg)溶于10mL甲醇中,加入单质碘(0.30mmol, 78mg)和硫酸银(0.30mmol, 96mg),室温反应过夜,TLC检测,反应完全,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-碘-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(115mg, 84%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.46 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.95 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.96 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.51 (m, 1H), 2.87 (dd, J=13.6, 4.5Hz, 1H), 2.46

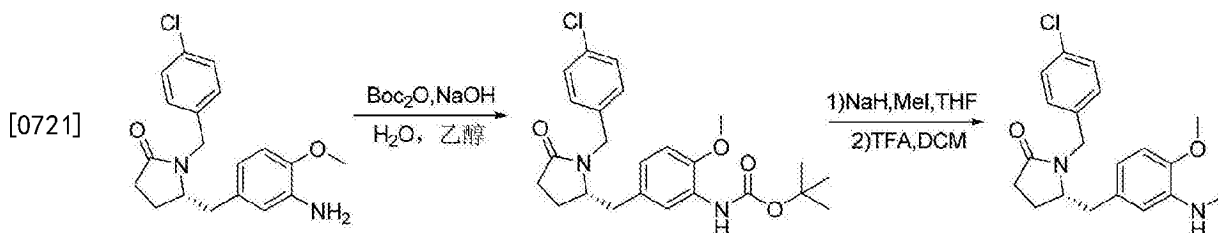
(dd, $J=13.7, 8.3\text{Hz}$, 1H), 2.29 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H)。

[0717] 实施例207: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-氨基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhu3199) 的制备



[0719] 取实施例206所得的产物(0.22mmol, 100mg)溶于2mL甲苯中,加入二苯甲酮亚胺(0.24mmol, 44mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.011mmol, 15mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(0.033mmol, 25mg)和碳酸铯(0.33mmol, 107mg),反应容器除氧,回流反应过夜,TLC检测,反应完全,加入6N盐酸2mL,室温下搅拌半小时后,TLC检测,反应完全,加入5mL水淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:2)得到化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-氨基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(35mg, 40%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.67 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.43-6.36 (m, 2H), 4.98 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.77 (m, 3H), 3.58 (ddd, $J=12.4, 8.3, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.83 (dd, $J=13.5, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.42 (dd, $J=13.5, 8.3\text{Hz}$, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H)。

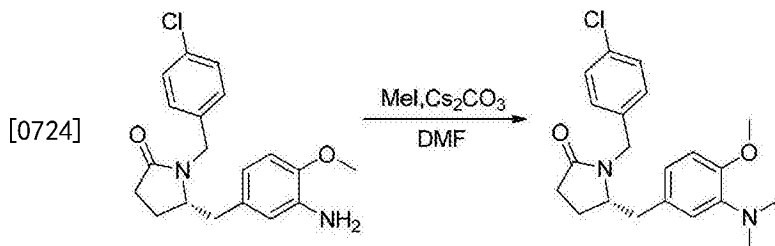
[0720] 实施例208: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氨基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhu3200) 的制备



[0722] 取实施例207所得的产物(0.29mmol, 100mg)溶于5mL乙醇中,加入二碳酸二叔丁酯(0.35mmol, 76mg)加入10%氢氧化钠溶液5mL,室温反应过夜,TLC检测,反应完全,加入10mL水,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:2)得到中间体(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-(叔丁氧羰基)氨基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(98mg, 76%);将所得中间体溶于10mL四氢呋喃中,加入氢化钠(0.44mmol, 23mg)和碘甲烷(0.33mmol, 47mg),室温反应过夜,TLC检测,反应完全,加入10mL水,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压抽干溶剂;将中间体溶于5mL二氯甲烷中,加入1mL三氟醋酸,室温反应2h,加入饱和碳酸氢钠溶液10mL淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,减压抽干溶剂,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:2)得到产物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氨基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(60mg, 76%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.26 (m, 2H), 7.15 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.34 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.20 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67-3.56 (m, 1H), 2.88 (dd, $J=13.5, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.50 (dd, $J=13.5, 8.1\text{Hz}$, 1H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H)。

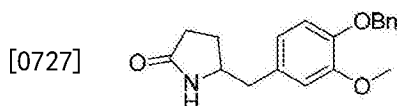
[0723] 实施例209: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-二甲氨基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮

(yhhu3201)的制备



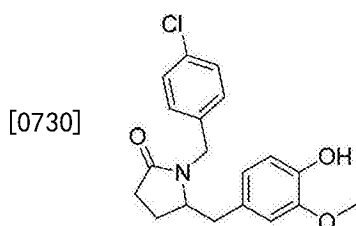
[0725] 取实施例207所得的产物(0.29mmol, 100mg)溶于5mL的N,N-二甲基甲酰胺中,加入碳酸铯(0.35mmol, 114mg)和碘甲烷(0.73mmol, 103mg), 60°C条件下反应过夜, TLC检测, 反应完全, 减压抽干溶剂, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:2)得到产物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-二甲氨基-4-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮(80mg, 74%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.29 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.00 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.95 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (dd, J=8.0, 3.8Hz, 1H), 2.88 (dd, J=13.6, 4.7Hz, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.52 (dd, J=13.7, 8.0Hz, 1H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H)。

[0726] 实施例210:关键中间体5-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)吡咯烷-2-酮的制备



[0728] 除了以3-甲氧基-4-苄氧基溴苄替代3-苄氧基-4-甲氧基溴苄以外,按照与实施例193类似的方法制得中间体5-(3-甲氧基-4-苄氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.36 (ddt, J=22.5, 16.7, 5.6Hz, 5H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 1H), 2.79 (dd, J=13.6, 5.1Hz, 1H), 2.59 (dd, J=13.5, 8.7Hz, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 1H)。

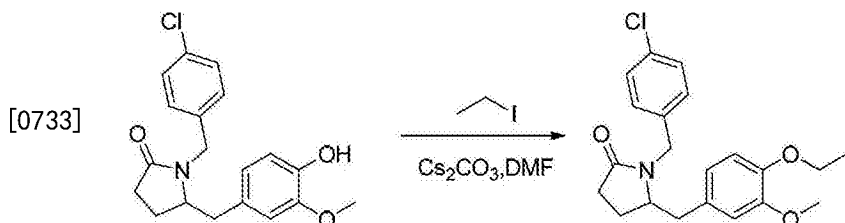
[0729] 实施例211:1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-羟基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3202)的制备



[0731] 除了以实施例210中的产物为原料替代实施例194中的原料以外,按照与实施例194类似的方法制得化合物1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-羟基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.37-7.27 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.56 (dd, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 6.46 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.69 (d, J=13.6Hz, 1H), 5.09 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.80 (d, J=3.6Hz, 3H), 3.62 (dt, J=12.2, 4.1Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.6, 4.5Hz, 1H), 2.52 (dd, J=13.6, 8.1Hz, 1H), 2.26 (ddd, J=17.2, 9.7, 6.3Hz, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H)。

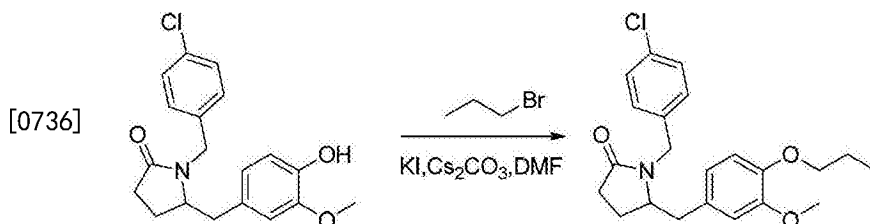
[0732] 实施例212:1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-乙氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3203)的

制备



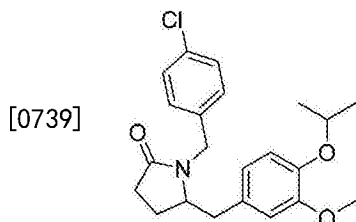
[0734] 取实施例211中的产物(100mg, 0.29mmol)溶于5mL的N,N-二甲基甲酰胺中,加入碳酸铯(113mg, 0.35mmol)和碘乙烷(50mg, 0.44mmol), 60°C条件下反应过夜, TLC检测, 反应完全, 减压抽干溶剂, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到化合物1(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-乙氧基苄基)吡咯烷-2-酮(88mg, 82%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.08 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.05 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.97 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 2.91 (dd, J=13.3, 3.9Hz, 1H), 2.52 (dd, J=13.5, 8.0Hz, 1H), 2.27 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.01-1.84 (m, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.43 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[0735] 实施例213:1(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-丙氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3204)的制备



[0737] 取实施例211中的产物(100mg, 0.29mmol)溶于5mL的N,N-二甲基甲酰胺中,加入碳酸铯(113mg, 0.35mmol), 碘化钾(5mg, 0.03mmol)和溴丙烷(54mg, 0.44mmol), 60°C条件下反应过夜, TLC检测, 反应完全, 减压抽干溶剂, (石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到化合物1(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-丙氧基苄基)吡咯烷-2-酮(94mg, 83%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.28 (m, 2H), 7.22 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.09 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.95 (dd, J=17.0, 10.2Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.56 (m, 1H), 2.92 (d, J=13.7Hz, 1H), 2.52 (dd, J=13.3, 8.1Hz, 1H), 2.28 (t, J=7.9Hz, 2H), 1.99-1.66 (m, 5H), 1.02 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0738] 实施例214:1(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-异丙氧基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3205)的制备

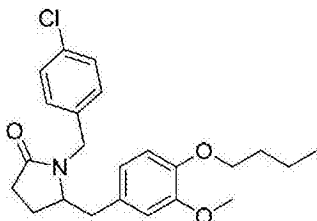


[0740] 除了以2-碘丙烷替代实施例212中的碘乙烷以外, 按照与实施例212类似的方法制得化合物1(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-异丙氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H),

6.51 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.08 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.46 (dq, J=12.2, 6.1Hz, 1H), 3.99 (t, J=9.6Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.92 (dd, J=13.6, 4.5Hz, 1H), 2.53 (dd, J=13.6, 8.1Hz, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.1Hz, 6H)。

[0741] 实施例215:1 (4-氯苄基)-5 (3-甲氧基-4-正丁氧基苄基) 吡咯烷-2-酮 (yhu3206) 的制备

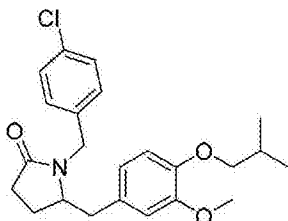
[0742]



[0743] 除了以1-溴丁烷替代实施例213中的溴丙烷以外,按照与实施例213类似的方法制得化合物1 (4-氯苄基)-5 (3-甲氧基-4-正丁氧基苄基) 吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.08 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.56 (m, 1H), 2.91 (dd, J=13.7, 4.2Hz, 1H), 2.52 (dd, J=13.5, 8.1Hz, 1H), 2.27 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.03-1.86 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 3H), 1.56-1.38 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0744] 实施例216:1 (4-氯苄基)-5 (3-甲氧基-4-异丁氧基苄基) 吡咯烷-2-酮 (yhu3207) 的制备

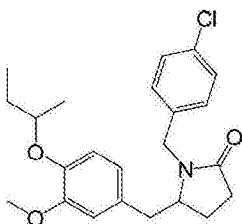
[0745]



[0746] 除了以1-溴-2-甲基丙烷替代实施例213中的溴丙烷以外,按照与实施例213类似的方法制得化合物1 (4-氯苄基)-5 (3-甲氧基-4-异丁氧基苄基) 吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.1Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.08 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.98 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.63 (d, J=3.9Hz, 1H), 2.91 (dd, J=13.7, 4.4Hz, 1H), 2.52 (dd, J=13.7, 8.2Hz, 1H), 2.27 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.13 (dt, J=13.2, 6.7Hz, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.01 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0747] 实施例217:1 (4-氯苄基)-5 (3-甲氧基-4-仲丁氧基苄基) 吡咯烷-2-酮 (yhu3208) 的制备

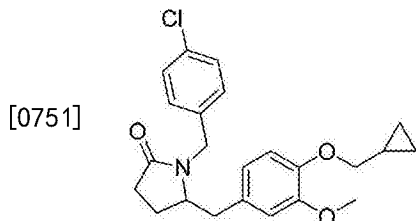
[0748]



[0749] 除了以2-溴丁烷替代实施例213中的溴丙烷以外,按照与实施例213类似的方法制得化合物1 (4-氯苄基)-5 (3-甲氧基-4-仲丁氧基苄基) 吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)

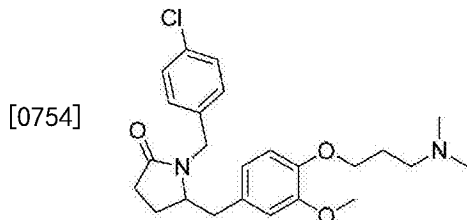
δ 7.32 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 6.78 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.08 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 4.21 (dd, $J=12.1, 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.97 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69-3.56 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.52 (dd, $J=13.4, 7.8\text{Hz}$, 1H), 2.29 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 1.92 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 1.83-1.55 (m, 4H), 1.29 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 0.97 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0750] 实施例218: 1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-环丙甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3209) 的制备



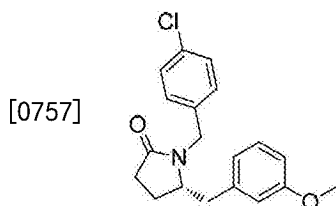
[0752] 除了以溴甲基环丙烷替代实施例213中的溴丙烷以外,按照与实施例213类似的方法制得化合物1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-环丙甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.76 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.08 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 3.97 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69-3.55 (m, 1H), 2.91 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 2.52 (dd, $J=13.6, 8.1\text{Hz}$, 1H), 2.27 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 1H), 0.62 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 0.33 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H)。

[0753] 实施例219: 1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-(3-二甲氨基)丙氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3210) 的制备



[0755] 除了以N,N-二甲氨基氯丙烷盐酸盐替代实施例213中的溴丙烷以外,按照与实施例213类似的方法制得化合物1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-(3-二甲氨基)丙氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.79 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=8.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 5.06 (t, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 4.11 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (dq, $J=12.0, 4.1\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 7H), 2.56 (dd, $J=13.6, 7.9\text{Hz}$, 1H), 2.42 (ddd, $J=15.4, 9.6, 5.8\text{Hz}$, 2H), 2.34-2.13 (m, 3H), 1.94 (ddt, $J=13.0, 9.9, 7.9\text{Hz}$, 1H), 1.72 (tt, $J=16.2, 6.0\text{Hz}$, 1H)。

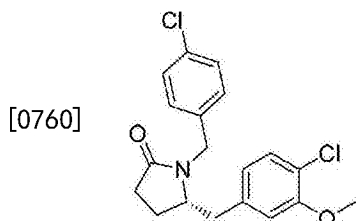
[0756] 实施例220: (S)-1-(3-氯苄基)-5-(3-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (yhhu3211) 的制备



[0758] 除了以L-酪氨酸替代实施例203中的L-酪氨酸以外,按照与实施例203类似的方法

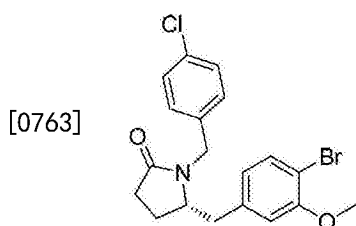
法制得化合物(S)-1-(3-氯苄基)-5-(3-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.99 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.96 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.58 (m, 1H), 2.95 (dd, J=13.5, 4.6Hz, 1H), 2.53 (dd, J=13.3, 8.4Hz, 1H), 2.30 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H)。

[0759] 实施例221: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-氯苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3212)的制备



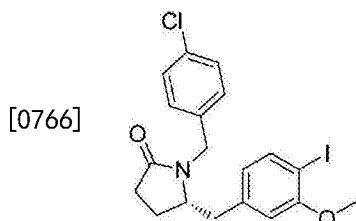
[0761] 除了以实施例220中的产物为原料替代实施例204中的原料以外,按照与实施例204类似的方法制得化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-氯苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.70 (dt, J=7.2, 2.9Hz, 2H), 4.93 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.03 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.74 (d, J=2.3Hz, 3H), 3.18 (dd, J=13.2, 4.5Hz, 1H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 2H)。

[0762] 实施例222: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-溴苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3213)的制备



[0764] 除了以实施例220中的产物为原料替代实施例205中的原料以外,按照与实施例205类似的方法制得化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-溴苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.66 (dt, J=7.2, 2.9Hz, 2H), 4.94 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.03 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.74 (d, J=2.3Hz, 3H), 3.18 (dd, J=13.2, 4.5Hz, 1H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 2H)。

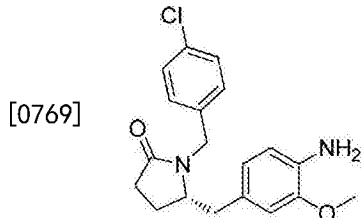
[0765] 实施例223: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-碘苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3214)的制备



[0767] 除了以实施例220中的产物为原料替代实施例206中的原料以外,按照与实施例

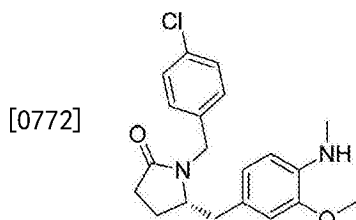
206类似的方法制得化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-碘苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.35 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.66 (m, 2H), 4.94 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.03 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.74 (d, J=2.3Hz, 3H), 3.18 (dd, J=13.2, 4.5Hz, 1H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H)。

[0768] 实施例224: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-氨基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3215)的制备



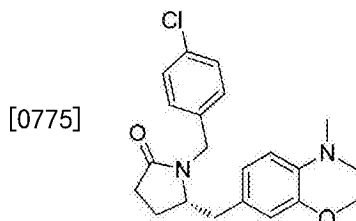
[0770] 除了以实施例223中的产物为原料替代实施例207中的原料以外,按照与实施例207类似的方法制得化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-氨基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.38-7.29 (m, 2H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.70 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.48-6.39 (m, 2H), 4.98 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.94 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 3H), 3.58 (ddd, J=12.4, 8.3, 4.4Hz, 1H), 2.83 (dd, J=13.5, 4.7Hz, 1H), 2.42 (dd, J=13.5, 8.3Hz, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H)。

[0771] 实施例225: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-甲氨基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3216)的制备



[0773] 除了以实施例224中的产物为原料替代实施例208中的原料以外,按照与实施例208类似的方法制得化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-甲氨基苄基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.33-7.21 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.71 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.43 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.27 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.99 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.96 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67-3.56 (m, 1H), 2.88 (dd, J=13.5, 4.7Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.50 (dd, J=13.5, 8.1Hz, 1H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H)。

[0774] 实施例226: (S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-二甲氨基苄基)吡咯烷-2-酮(yhhu3217)的制备



[0776] 除了以实施例224中的产物为原料替代实施例209中的原料以外,按照与实施例209类似的方法制得化合物(S)-1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基-4-二甲氨基苄基)吡咯烷-2-酮

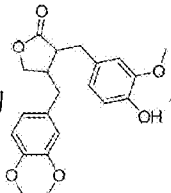
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.65 (dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.00 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.95 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (dd, $J=8.0, 3.8\text{Hz}$, 1H), 2.88 (dd, $J=13.6, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.52 (dd, $J=13.7, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H)。

[0777] 实施例227: 化合物促L6骨骼肌细胞基础水平葡萄糖摄取的筛选

[0778] 由于骨骼肌是机体糖代谢的主要部位, 骨骼肌组织或细胞葡萄糖摄取的增加对于糖尿病的改变具有重要作用, 因此, 本申请公开的化合物对于骨骼肌细胞的葡萄糖摄取的促进作用是其抗糖尿病(包括降血糖、调脂, 胰岛素增敏和减肥作用)的主要作用机理。因此, 发明人采用L6骨骼肌细胞葡萄糖摄取模型来评价本申请各化合物的抗糖尿病活性。

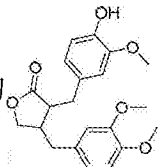
[0779] 方法: 大鼠L6肌纤维细胞在 37°C 、5% CO_2 条件下常规培养于含10%FBS(购自Invitrogen)的DMEM(购自Invitrogen)培养基中, 细胞长至80%融合时, 将培养基换成含2%血清的DMEM诱导分化, 此后每2天换液, 6天后, 细胞分化程度达到90%以上, 开始葡萄糖摄取实验。实验开始前细胞用PBS洗两遍, 换含0.1%BSA的DMEM血清饥饿6小时。此后按实验设计加入不同剂量的受试化合物, 同时设置0.5%DMSO作为溶剂对照, 处理一定时间后, 开始葡萄糖摄取试验。细胞经温PBS清洗3遍后, 换入0.1%BSA(购自Sigma)无糖DMEM, 培养箱中孵育20min后, 加入终浓度为0.5mM的2-脱氧葡萄糖和 ^3H 标记的2-脱氧葡萄糖溶液(购自Sigma, 终浓度 $0.5\mu\text{Ci}/\text{ml}$)溶液, 孵育10分钟后用冰PBS洗细胞3遍终止反应。细胞处理完毕后, 每孔中加入150 μl 的0.1%Triton X-100, 室温震荡1h, 裂解细胞。取100 μl 裂解液加400 μl 闪烁液同位素计数, 剩余裂解液用于蛋白浓度的测定, 经蛋白浓度校正同位素读数后求得单位细胞数葡萄糖摄取量, 并计算各给药组葡萄糖摄取量与溶剂对照组的比值。

[0780] 实验结果:

[0781] 我们选取化合物  作为阳性对照化合物, 根据专利申请201010525676.4

公开内容的记载, 该化合物可显著促进离体培养大鼠L6细胞的葡萄糖摄取, 其最大激活倍数为对照组的1.833倍。因此, 我们在化合物评价时设定1.5倍为标准, 当化合物对L6细胞葡萄糖摄取的激活倍数超过对照组的1.5倍时, 该化合物被认为具有明显的抗糖尿病活性。当化合物对L6细胞葡萄糖摄取的激活倍数不足对照组的1.5倍时, 该化合物被认为具有一定的抗糖尿病活性。

[0782] 下表中公开了本申请的各化合物的最大葡萄糖摄取倍数, 以及最大摄取倍数时的给药浓度。

[0783] 表1. 阳性对照化合物  在 $3\mu\text{M}$ 浓度下对体外培养的L6骨骼肌细胞葡萄糖

摄取倍数和本申请化合物的合成方法及在 $1.5\mu\text{M}$, $3\mu\text{M}$, $6\mu\text{M}$, $12\mu\text{M}$ 及 $24\mu\text{M}$ 一系列浓度下对体外培养的L6骨骼肌细胞葡萄糖摄取倍数的最大值。

[0784]

化合物	葡萄糖摄取倍数	摄取倍数最大时的给药浓度 (μM)	化合物	葡萄糖摄取倍数	摄取倍数最大时的给药浓度 (μM)
yhhu-2296	1.833	3	yhhu-3109	1.287	12
yhhu-3000	1.501	24	yhhu-3110	1.593	12
yhhu-3001	2.033	1.5	yhhu-3111	1.756	24
yhhu-3002	1.419	6	yhhu-3112	1.640	24
yhhu-3003	1.492	12	yhhu-3113	1.677	24
yhhu-3004	1.477	12	yhhu-3114	1.291	12
yhhu-3005	1.352	12	yhhu-3115	1.652	6
yhhu-3006	1.546	6	yhhu-3116	1.673	24
yhhu-3007	1.294	6	yhhu-3117	1.564	12
yhhu-3008	2.156	6	yhhu-3118	1.542	12
yhhu-3009	1.607	3	yhhu-3119	1.421	24
yhhu-3010	1.586	1.5	yhhu-3120	1.638	3
yhhu-3011	2.216	24	yhhu-3121	1.288	6
yhhu-3012	1.468	6	yhhu-3122	1.724	24
yhhu-3013	1.474	6	yhhu-3123	1.307	12
yhhu-3014	1.289	24	yhhu-3124	1.538	6
yhhu-3015	1.846	3	yhhu-3125	1.185	3
yhhu-3016	1.736	3	yhhu-3126	1.294	6
yhhu-3017	1.497	12	yhhu-3127	1.503	12
yhhu-3018	1.634	12	yhhu-3128	1.645	12
yhhu-3019	1.719	24	yhhu-3129	1.127	3
yhhu-3020	1.154	3	yhhu-3130	1.853	24
yhhu-3021	1.592	3	yhhu-3131	1.372	12
yhhu-3022	1.307	12	yhhu-3132	1.865	24
yhhu-3023	1.420	6	yhhu-3133	2.438	12
yhhu-3024	1.324	6	yhhu-3134	1.382	12
yhhu-3025	1.720	3	yhhu-3135	1.976	12
yhhu-3026	1.685	24	yhhu-3136	0.964	12
yhhu-3027	1.257	12	yhhu-3137	1.274	24

[0785]

yhhu-3028	1.189	1.5	yhhu-3138	1.630	3
yhhu-3029	2.844	24	yhhu-3139	1.235	6
yhhu-3030	1.376	24	yhhu-3140	1.743	1.5
yhhu-3031	1.311	12	yhhu-3141	1.273	1.5
yhhu-3032	1.478	3	yhhu-3142	1.563	12
yhhu-3033	1.302	3	yhhu-3143	1.204	1.5
yhhu-3034	1.187	24	yhhu-3144	1.491	3
yhhu-3035	1.624	12	yhhu-3145	0.997	1.5
yhhu-3036	1.103	6	yhhu-3146	1.997	12
yhhu-3037	1.573	3	yhhu-3147	1.395	24
yhhu-3038	1.525	24	yhhu-3148	1.273	3
yhhu-3039	1.802	12	yhhu-3149	1.186	24
yhhu-3040	1.650	3	yhhu-3150	1.248	6
yhhu-3041	1.793	6	yhhu-3151	1.294	12
yhhu-3042	1.804	3	yhhu-3152	1.294	12
yhhu-3043	1.727	3	yhhu-3153	1.730	6
yhhu-3044	2.171	24	yhhu-3154	1.437	12
yhhu-3045	1.870	12	yhhu-3155	1.320	1.5
yhhu-3046	0.867	3	yhhu-3156	2.521	12
yhhu-3047	1.266	12	yhhu-3157	2.296	6
yhhu-3048	1.657	12	yhhu-3158	1.820	3
yhhu-3049	1.845	3	yhhu-3159	1.836	24
yhhu-3050	2.245	3	yhhu-3160	1.733	3
yhhu-3051	1.528	3	yhhu-3161	1.696	12
yhhu-3052	1.924	24	yhhu-3162	2.574	24
yhhu-3053	1.936	24	yhhu-3163	1.823	12
yhhu-3054	1.373	24	yhhu-3164	1.743	3
yhhu-3055	1.498	24	yhhu-3165	1.630	24
yhhu-3056	1.293	24	yhhu-3166	1.804	12
yhhu-3057	1.124	12	yhhu-3167	1.748	12
yhhu-3058	1.848	3	yhhu-3168	1.644	6
yhhu-3059	1.214	24	yhhu-3169	1.632	3
yhhu-3060	1.348	3	yhhu-3170	1.563	3
yhhu-3061	1.215	3	yhhu-3171	1.873	12
yhhu-3062	2.520	24	yhhu-3172	1.846	6
yhhu-3063	1.319	3	yhhu-3173	1.634	12
yhhu-3064	1.253	12	yhhu-3174	1.228	3
yhhu-3065	1.362	6	yhhu-3175	1.354	12
yhhu-3066	1.237	3	yhhu-3176	1.485	12
yhhu-3067	1.675	12	yhhu-3177	1.564	3
yhhu-3068	1.081	6	yhhu-3178	1.426	12
yhhu-3069	1.674	6	yhhu-3179	1.430	12
yhhu-3070	1.540	12	yhhu-3180	1.292	24
yhhu-3071	1.502	24	yhhu-3181	1.534	24
yhhu-3072	1.374	12	yhhu-3182	1.009	1.5
yhhu-3073	1.593	12	yhhu-3183	1.053	3
yhhu-3074	1.102	12	yhhu-3184	1.160	1.5
yhhu-3075	1.213	6	yhhu-3185	1.169	12

[0786]

yhhu-3076	1.527	24	yhhu-3186	1.653	3
yhhu-3077	1.362	6	yhhu-3187	1.148	24
yhhu-3078	1.259	12	yhhu-3188	1.149	1.5
yhhu-3079	1.206	12	yhhu-3189	1.065	6
yhhu-3080	1.138	24	yhhu-3190	1.009	6
yhhu-3081	1.801	24	yhhu-3191	0.956	1.5
yhhu-3082	1.674	3	yhhu-3192	1.055	1.5
yhhu-3083	1.747	12	yhhu-3193	0.947	6
yhhu-3084	1.275	12	yhhu-3194	1.255	1.5
yhhu-3085	1.823	6	yhhu-3195	1.072	24
yhhu-3086	1.305	3	yhhu-3196	1.370	6
yhhu-3087	1.485	6	yhhu-3197	1.320	3
yhhu-3088	1.447	3	yhhu-3198	1.561	12
yhhu-3089	1.586	12	yhhu-3199	1.233	6
yhhu-3090	1.657	3	yhhu-3200	1.970	12
yhhu-3091	1.222	6	yhhu-3201	1.472	24
yhhu-3092	1.585	6	yhhu-3202	1.403	3
yhhu-3093	1.674	24	yhhu-3203	1.501	12
yhhu-3094	1.647	6	yhhu-3204	1.598	24
yhhu-3095	1.375	24	yhhu-3205	1.682	24
yhhu-3096	1.485	3	yhhu-3206	1.437	12
yhhu-3097	1.203	6	yhhu-3207	1.451	12
yhhu-3098	1.482	3	yhhu-3208	1.673	6
yhhu-3099	1.673	12	yhhu-3209	1.471	24
yhhu-3100	1.502	6	yhhu-3210	1.231	6
yhhu-3101	1.756	3	yhhu-3211	1.322	24
yhhu-3102	1.736	24	yhhu-3212	1.213	12
yhhu-3103	1.130	3	yhhu-3213	1.431	24
yhhu-3104	0.893	1.5	yhhu-3214	1.642	6
yhhu-3105	1.203	24	yhhu-3215	1.352	3
yhhu-3106	1.224	6	yhhu-3216	1.963	6
yhhu-3107	1.130	3	yhhu-3217	1.562	12
yhhu-3108	1.097	6			

[0787] 上述实验结果证明：苯环上取代基为甲氧基，羟基，氨基，卤素，3-位的羟基连接一个芳香环以及3-位的氨基连接一个烷基链时，结构通式I所示的氮(氧)杂环戊烷-2-酮(硫酮)类化合物表现出良好的促进葡萄糖摄取的活性，因此，这些化合物也具有良好的抗糖尿病活性。