

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

C07D311/24

C07D311/74 C07D405/14

C07D417/14 C07D215/233

C07D215/48 C07D401/14

A61K 31/5377 A61K 31/497



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02806392.9

[43] 公开日 2004年9月8日

[11] 公开号 CN 1527827A

[22] 申请日 2002.1.15 [21] 申请号 02806392.9

[30] 优先权

[32] 2001.1.16 [33] US [31] 60/262,107

[32] 2001.11.1 [33] SE [31] 0103650-8

[86] 国际申请 PCT/SE2002/000068 2002.1.15

[87] 国际公布 WO2002/055012 英 2002.7.18

[85] 进入国家阶段日期 2003.9.11

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 M·查普德莱尼 T·达文波尔特

M·海伯莱因 C·霍尔希勒

J·麦克考利 E·皮尔森

D·索恩

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

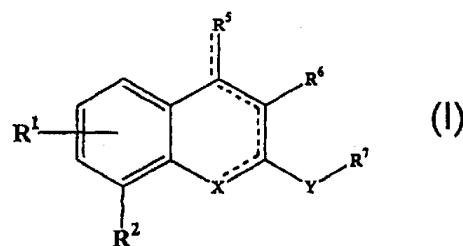
代理人 马崇德

权利要求书7页 说明书154页

[54] 发明名称 治疗性杂环化合物

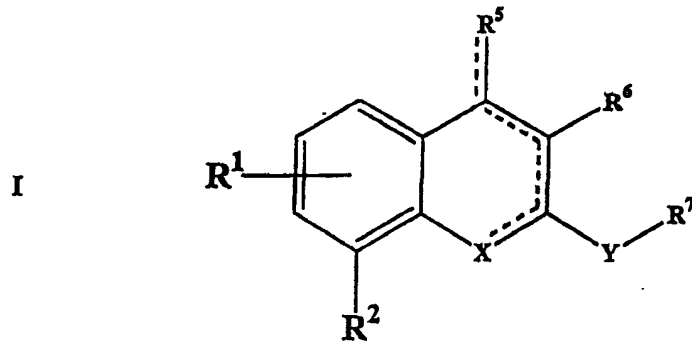
[57] 摘要

本发明提供式(I)化合物,其中所述化合物可用于治疗精神病,包括但不限于抑郁症、泛化性焦虑、饮食紊乱、痴呆、恐慌病和睡眠紊乱。所述化合物还可用于治疗胃肠道疾病、心血管调节、运动障碍、内分泌紊乱、血管痉挛和性功能障碍。所述化合物为5HT<sub>1B</sub>和5HT<sub>1D</sub>拮抗剂。



ISSN 1008-4274

1. 一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

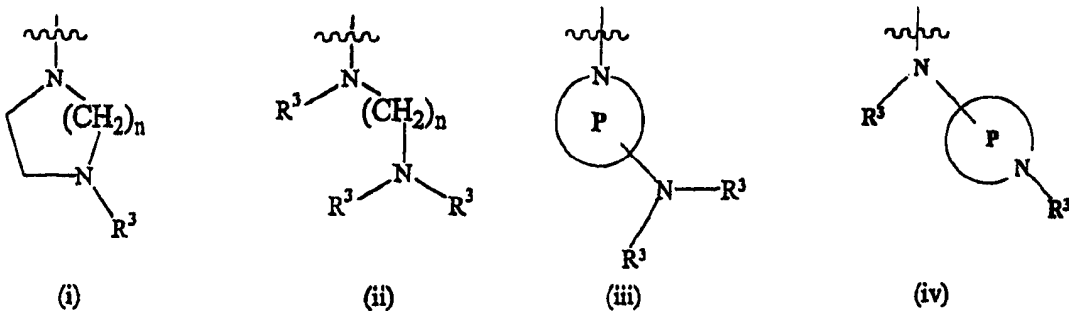


5 其中

各个位置的  $R^1$  独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、硫代甲氧基、-NHA、- $NA_2$ 、-NHC(=O)A、氨基羰基、-C(=O)NHA、-C(=O) $NA_2$ 、卤素、羟基、-OA、氰基或芳基;

A 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的链烯基或  
10 任选取代的链炔基;

$R^2$  为以下(i)、(ii)、(iii)或(iv):



各个位置的  $R^3$  独立为-H、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  链烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  链炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基或 AOH;

15  $n$  为 2、3 或 4;

P 为杂环;

$R^4$  为-H 或任选取代的  $C_{1-4}$  烷基;

$R^5$  为-H、=O、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup><sub>2</sub>=NR<sup>4</sup>、-SR<sup>4</sup> 或=S;

$R^6$  为-H 或甲基;

X 为 O、N、NH 或 S;

Y 为  $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NA-$ 、 $-C(=O)N(A)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=S)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)CH_2-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$  哌嗪-、 $-NAC(=O)-$ 、 $-C(=S)N(A)-$ 、 $CH_2NA$ 、 $NACH_2$  或 5-元杂环;

5  $R^7$  为单环芳族环或双环芳族环或者杂环, 任选被一个或多个选自  $R^8$ - $R^9$  和  $R^{10}$  的取代基取代; 其中  $R^7$  通过单键或者两个环共有的一个化学键和两个环原子的环稠合连接到 Y;

$R^8$  为  $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、连接  $R^7$  和  $R^9$  的单键、或者通过包括两个环共有的一个化学键和两个环原子的环稠合或单键连接到  $R^7$  的五元杂环;

$R^9$  为任选取代的杂环、任选取代的芳基、任选取代的哌嗪基- $R^{11}$ 、任选取代的吗啉基- $R^{11}$ 、任选取代的硫代吗啉基、 $C(=O)A$ ;

$R^{10}$  为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、羧基、芳基、氰基、卤素、 $-C(=O)NH_2$ 、甲硫基、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$  或  $-OA$ ;

$R^{11}$  为  $-H$ 、烷基、 $AOH$ 、 $-SO_2A$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHA$ 、 $-SO_2NA_2$ 、 $-SO_2NHAR^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-烷基 R^9$ 、 $C(=O)A$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHA$ 、 $C(=O)NA_2$  或  $-C(=O)OA$ ; 表  $\overline{\hspace{1cm}}$  示可以为单键或双键的化学键, 前提是多个双键彼此间间隔至少一个单键。

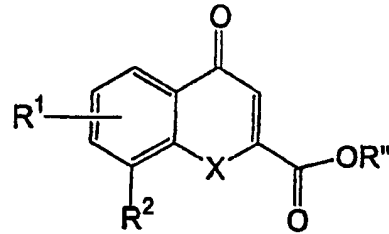
20 2. 权利要求 1 的式 I 化合物, 所述化合物用于治疗需要这种治疗的动物的以下疾病: 抑郁症、泛化性焦虑、饮食紊乱、痴呆、恐慌病、睡眠紊乱、胃肠道疾病、运动障碍、内分泌紊乱、血管痉挛和性功能障碍。

25 3. 一种治疗患有以下疾病的人或动物的方法: 抑郁症、泛化性焦虑、饮食紊乱、痴呆、恐慌病、睡眠紊乱、胃肠道疾病、运动障碍、内分泌紊乱、血管痉挛和性功能障碍, 所述方法给予所述动物有效量的式 I、II、III、IV 或 V 的化合物或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求 1 的式 I 化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于

治疗以下疾病：抑郁症、泛化性焦虑、饮食紊乱、痴呆、恐慌病、睡眠紊乱、胃肠道疾病、运动障碍、内分泌紊乱、血管痉挛和性功能障碍。

5. 一种式(VIe)化合物或其药学上可接受的盐：



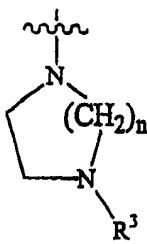
VIe

5

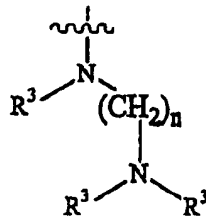
其中各个位置的  $R^1$  独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、甲氧基、硫代甲氧基、-NHA、- $NA_2$ 、-NHC(=O)A、氨基羰基、-C(=O)NHA、-C(=O) $NA_2$ 、卤素、羟基、-OA、氰基或芳基；

A 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的链烯基或任选取代的链炔基；

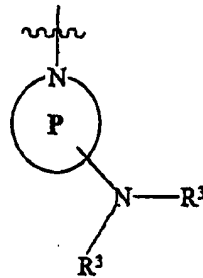
$R^2$  为以下(i)、(ii)、(iii)或(iv)：



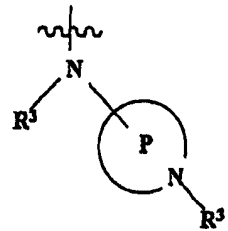
(i)



(ii)



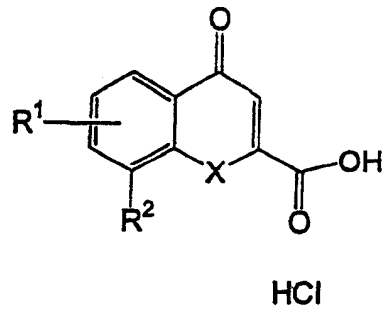
(iii)



(iv)

X 为 O、S、N 或 NH。

6. 一种式(VI f)化合物或其药学上可接受的盐：

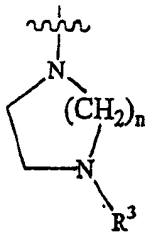


## VI f

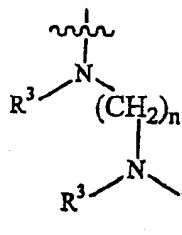
其中各个位置的  $R^1$  独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、甲氧基、硫代甲氧基、-NHA、- $NA_2$ 、-NHC(=O)A、氨基羰基、-C(=O)NHA、-C(=O) $NA_2$ 、卤素、羟基、-OA、氰基或芳基；

- 5 A 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的链烯基或任选取代的链炔基；

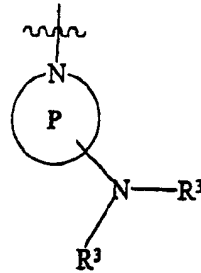
$R^2$  为以下(i)、(ii)、(iii)或(iv)：



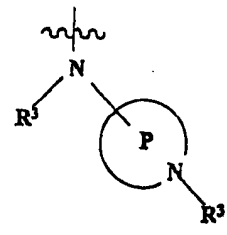
(i)



(ii)



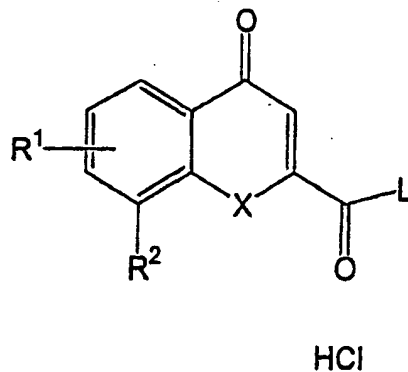
(iii)



(iv)

X 为 O、S、N 或 NH。

- 10 7. 一种式(VI g)化合物或其药学上可接受的盐：



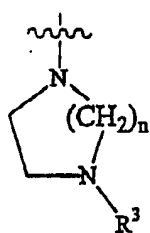
## VI g

其中各个位置的  $R^1$  独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、甲氧基、硫代甲氧基、-NHA、- $NA_2$ 、-NHC(=O)A、氨基羰基、-C(=O)NHA、-C(=O) $NA_2$ 、卤素、羟基、-OA、氰基或芳基；

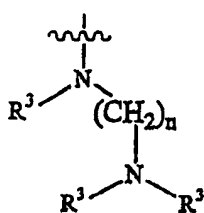
A 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的链烯基或  
5 任选取代的链炔基；

L 为离去基团；

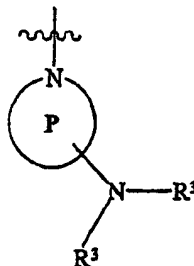
$R^2$  为以下(i)、(ii)、(iii)或(iv)：



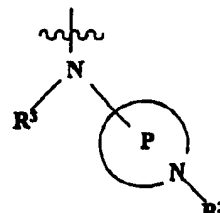
(i)



(ii)



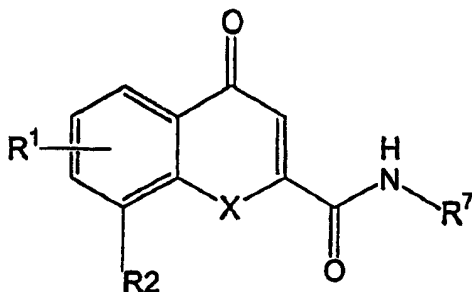
(iii)



(iv)

X 为 O、S、N 或 NH。

10 8. 一种式(VIh)化合物或其药学上可接受的盐：

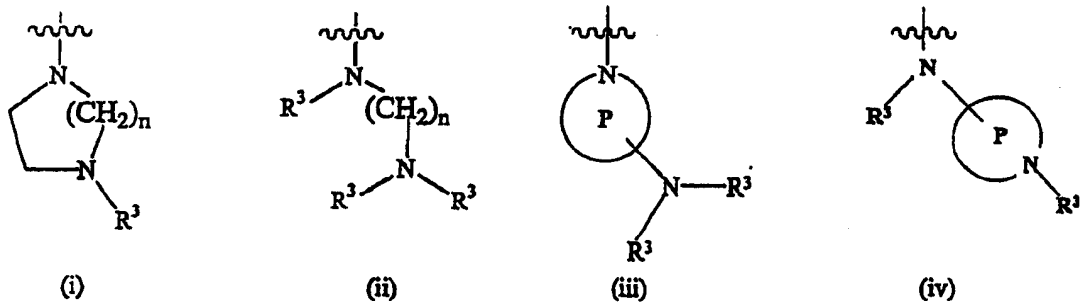


VIh

其中各个位置的  $R^1$  独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、甲氧基、硫代甲氧基、-NHA、- $NA_2$ 、-NHC(=O)A、氨基羰基、-C(=O)NHA、-C(=O) $NA_2$ 、卤素、羟基、-OA、氰基或芳基；

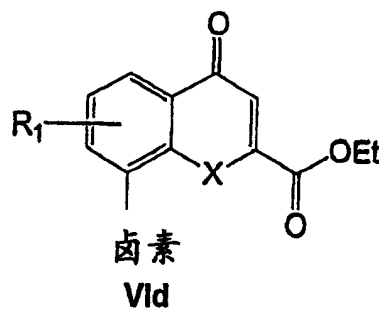
15 A 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的链烯基或任选取代的链炔基；

$R^2$  为以下(i)、(ii)、(iii)或(iv)：



X 为 O、S、N 或 NH。

9. 一种制备权利要求 5 的式(VIe)化合物的方法, 所述方法包括使式(VId)化合物:



5 与  $HR^2$  在催化剂和碱存在下反应。

10. 一种制备权利要求 6 的式(VIf)化合物的方法, 所述方法包括在酸和水的存在下加热权利要求 45 的式(VIe)化合物。

11. 一种制备权利要求 7 的式(VIg)化合物的方法, 所述方法包括用离去基团置换式(VIg)化合物羧基部分的羟基。

12. 一种制备权利要求 8 的式(VIh)化合物的方法, 所述方法包括使权利要求 6 的式(VIe)化合物与  $H_2R^7$  反应, 其中  $R^7$  为单环芳族环或双环芳族环或者杂环, 任选被一个或多个选自  $R^8$ - $R^9$  和  $R^{10}$  的取代基取代; 其中  $R^7$  通过单键或环稠合连接到 Y;

15  $R^8$  为  $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$  或者通过环稠合或单键连接到  $R^7$  的五元杂环;

$R^9$  为任选被至少一个选自 A 的取代基取代的吗啉、硫代吗啉基、哌嗪基- $R^{11}$ 、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、或  $C(=O)CA$ ;

20  $R^{10}$  为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、羟基、芳基、氰基、卤素、 $-C(=O)NH_2-$ 、甲硫基、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、 $-C(=O)NHA$ 、

-C(=O)NA<sub>2</sub> 或 OA;

R<sup>11</sup> 为-H、烷基、AOH、-SO<sub>2</sub>A、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHA、-SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHAR<sup>9</sup>、-C(=O)R<sup>9</sup>、-烷基 R<sup>9</sup>、C(=O)A、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)NHA、C(=O)NA<sub>2</sub> 或-C(=O)OA。

- 5 13. 一种制备权利要求 8 的式(VIh)化合物的方法, 所述方法包括使式(VIg)化合物与 H<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 反应, 其中 R<sup>7</sup> 为单环芳族环或双环芳族环或者杂环, 任选被一个或多个选自 R<sup>8</sup>-R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 的取代基取代; 其中 R<sup>7</sup> 通过单键或者环稠合连接到 Y;

R<sup>8</sup> 为-CH<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-C(=O)NH-、-O-、-S-、  
10 -S(=O)-或者通过环稠合或单键连接到 R<sup>7</sup> 的五元杂环;

R<sup>9</sup> 为任选被至少一个选自 A 的取代基取代的吗啉、硫代吗啉基、哌嗪基-R<sup>11</sup>、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、或 C(=O)CA;

R<sup>10</sup> 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、羟基、芳基、氰基、  
15 卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>-、甲硫基、-NHA、-NA<sub>2</sub>、-NHC(=O)A、-C(=O)NHA、  
-C(=O)NA<sub>2</sub> 或 OA;

R<sup>11</sup> 为-H、烷基、AOH、-SO<sub>2</sub>A、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHA、-SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHAR<sup>9</sup>、-C(=O)R<sup>9</sup>、-烷基 R<sup>9</sup>、C(=O)A、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)NHA、C(=O)NA<sub>2</sub> 或-C(=O)OA。



## 治疗性杂环化合物

5 发明领域

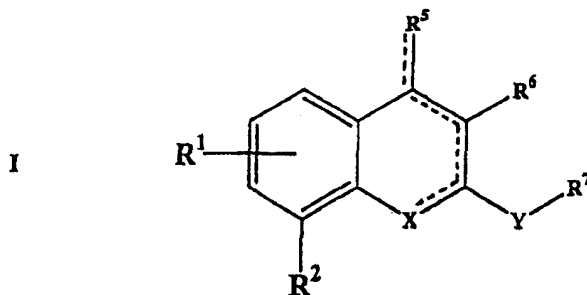
本发明涉及新的 8-氨基衍生物、其制备方法、包含所述化合物的药用组合物以及它们的治疗用途。

发明背景

10 血清素(5-HT)与许多精神病有关,包括但不限于抑郁症、泛化性焦虑、饮食紊乱、痴呆、恐慌病和睡眠紊乱。此外,血清素还与以下疾病有关:胃肠道疾病、心血管调节、运动障碍、内分泌紊乱、血管痉挛和性功能障碍。血清素受体分为至少 14 种亚型,参见 Barnes 和 Sharp, Neuropharmacology, 1999, 38, 1083-1152, 其内容通过引用  
15 结合至本文中。这些不同的亚型与血清素在许多病理生理疾病中的作用有关。5-HT<sub>1</sub> 受体家族对血清素具有高度亲合性,包括 5 种相关受体。该家族包括 5-HT<sub>1B</sub> 和 5-HT<sub>1D</sub> 受体亚型。已知与 5-HT<sub>1</sub> 家族相互作用的化合物对上述病症和疾病具有潜在治疗用途。具体来说,已知 5-HT<sub>1B</sub> 和 5HT<sub>1D</sub> 拮抗剂化合物为抗抑郁药物和抗焦虑药物。5-  
20 HT<sub>1B</sub> 和 5HT<sub>1D</sub> 激动剂化合物已经用于治疗偏头痛。

发明概述

本发明提供具有下式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐:

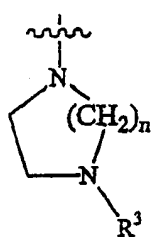


其中

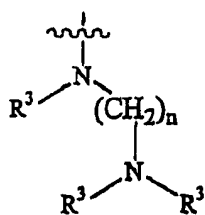
各个位置的  $R^1$  独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、硫代甲氧基、-NHA、- $NA_2$ 、-NHC(=O)A、氨基羰基、-C(=O)NHA、-C(=O) $NA_2$ 、卤素、羟基、-OA、氰基或芳基；

5 A 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的链烯基或任选取代的链炔基；

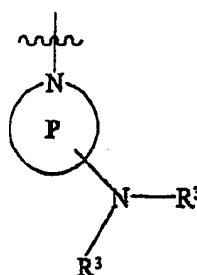
$R^2$  为以下(i)、(ii)、(iii)或(iv)：



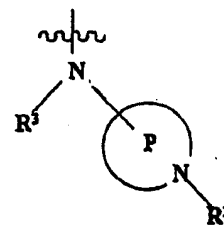
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

各个位置的  $R^3$  独立为-H、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  链烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  链炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基或 AOH；

10

$n$  为 2、3 或 4；

P 为杂环；

$R^4$  为-H 或任选取代的  $C_{1-4}$  烷基；

$R^5$  为-H、=O、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup><sub>2</sub>=NR<sup>4</sup>、-SR<sup>4</sup> 或=S；

15

$R^6$  为-H 或甲基；

X 为 O、N、NH 或 S；

Y 为 -C(=O)NH-、-C(=O)NA-、-C(=O)N(A)-、-NHC(=O)-、-C(=S)NH-、-CH<sub>2</sub>NH-、-C(=O)-、-C(=O)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(=O)-、-C(=O)-哌嗪-、-NAC(=O)-、-C(=S)N(A)-、CH<sub>2</sub>NA、NACH<sub>2</sub> 或 5-元杂环；

20

$R^7$  为单环芳族环或双环芳族环或者杂环，任选被一个或多个选自  $R^8$ - $R^9$  和  $R^{10}$  的取代基取代；其中  $R^7$  通过单键或者两个环共有的一个化学键和两个环原子的环稠合连接到 Y；

$R^8$  为 -CH<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-C(=O)NH-、-O-、-S-、-S(=O)-、连接  $R^7$  和  $R^9$  的单键、或者通过单键或两个环共有的一个化

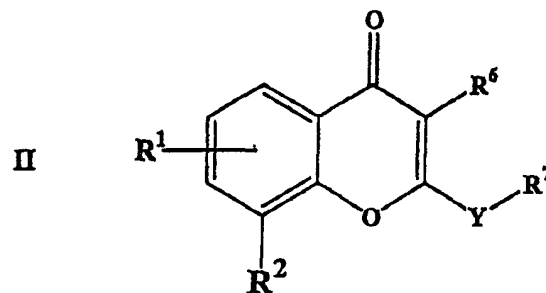
学键和两个环原子的环稠合连接到  $R^7$  的五元杂环,  $R^9$  为任选取代的杂环、任选取代的芳基、任选取代的哌嗪基- $R^{11}$ 、任选取代的吗啉基- $R^{11}$  或任选取代的,  $C(=O)A$ ;

5  $R^{10}$  为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、羟基、芳基、氰基、卤素、 $-C(=O)NH_2$ 、甲硫基、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$  或  $-OA$ ;

$R^{11}$  为  $-H$ 、烷基、 $AOH$ 、 $-SO_2A$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHA$ 、 $-SO_2NA_2$ 、 $-SO_2NHAR^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-烷基 R^9$ 、 $C(=O)A$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHA$ 、 $C(=O)NA_2$  或  $-C(=O)OA$ 。

10  $\text{-----}$  表示可以为单键或双键的化学键, 前提是多个双键彼此间间隔至少一个单键。

本发明另一方面中,  $R^5$  和  $X$  都为  $O$ , 因此提供式(II)化合物或其药学上可接受的盐:

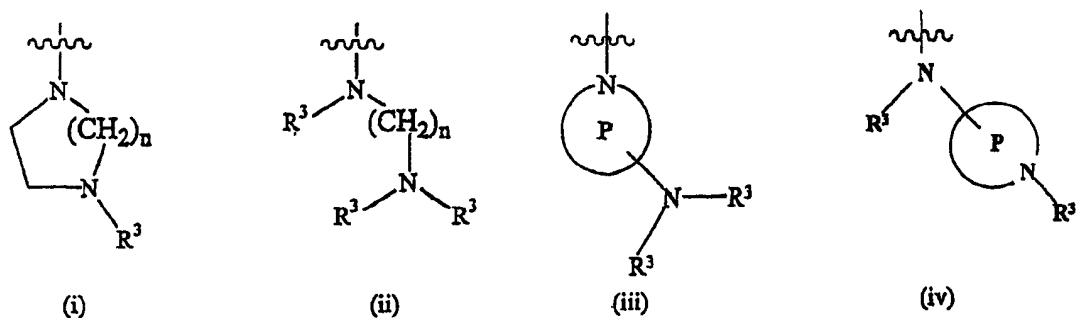


15 其中

各个位置的  $R^1$  独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、硫代甲氧基、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、氨基羧基、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ 、卤素、羟基、 $-OA$ 、氰基或芳基;

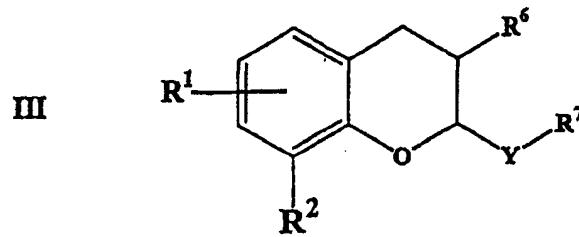
20  $A$  为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的链烯基或任选取代的链炔基;

$R^2$  为以下(i)、(ii)、(iii)或(iv):



- 各个位置的  $R^3$  独立为-H、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  链烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  链炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基或 AOH;
- $n$  为 2、3 或 4;
- 5 P 为杂环;
- $R^6$  为-H 或甲基;
- Y 为  $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NA-$ 、 $-C(=O)N(A)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=S)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)CH_2-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$  哌嗪-、 $-NAC(=O)-$ 、 $-C(=S)N(A)-$ 、 $-CH_2NA-$ 、 $-NACH_2-$  或 5-元杂环;
- 10  $R^7$  为单环芳族环或双环芳族环或者杂环, 任选被一个或多个选自  $R^8$ - $R^9$  和  $R^{10}$  的取代基取代; 其中  $R^7$  通过单键或环稠合连接到 Y;
- $R^8$  为  $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、连接  $R^7$  和  $R^9$  的单键或通过单键或环稠合连接到  $R^7$  的五元杂环;
- 15  $R^9$  为任选取代的杂环、任选取代的芳基、任选取代的哌嗪基- $R^{11}$ 、任选取代的吗啉基- $R^{11}$  或者任选取代的硫代吗啉基或  $-C(=O)A$ ;
- $R^{10}$  为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、羟基、芳基、氰基、卤素、 $-C(=O)NH_2$ 、甲硫基、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$  或  $-OA$ ;
- 20  $R^{11}$  为-H、烷基、 $-AOH$ 、 $-SO_2A$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHA$ 、 $-SO_2NA_2$ 、 $-SO_2NHAR^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、-烷基  $R^9$ 、 $C(=O)A$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHA$ 、 $C(=O)NA_2$  或  $-C(=O)OA$ 。

本发明的又一方面中,  $R^5$  为 H, X 为 O, 因此提供式(III)化合物或其药学上可接受的盐:

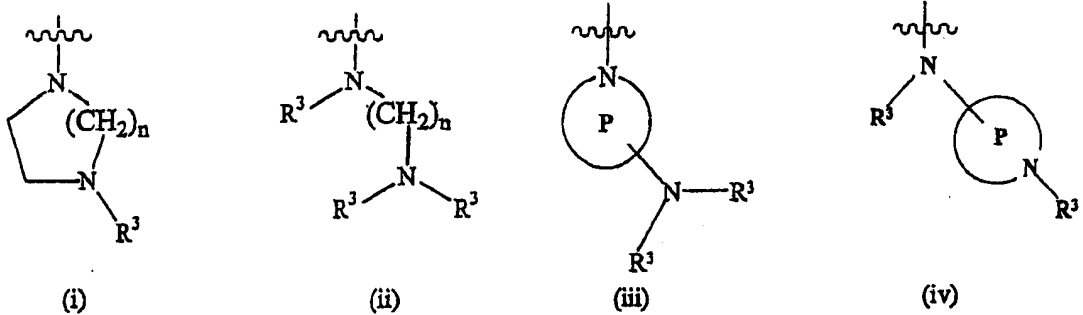


其中

各个位置的  $R^1$  独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、  
 硫代甲氧基、-NHA、- $NA_2$ 、-NHC(=O)A、氨基羰基、-C(=O)NHA、  
 5 -C(=O) $NA_2$ 、卤素、羟基、-OA、氰基或芳基；

A 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的链烯基  
 或任选取代的链炔基；

$R^2$  为以下(i)、(ii)、(iii)或(iv)：



10  $R^3$  为-H、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  链烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  链炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基或 AOH；

n 为 2、3 或 4；

P 为杂环；

$R^6$  为-H 或甲基；

15 Y 为 -C(=O)NH-、-C(=O)NA-、-C(=O)N(A)-、-NHC(=O)-、-C(=S)NH-、- $CH_2NH$ -、-C(=O)-、-C(=O) $CH_2$ -、- $CH_2C(=O)$ -、-C(=O)-  
 哌嗪-、-NAC(=O)-、-C(=S)N(A)-、 $CH_2NA$ 、 $NACH_2$  或 5-元杂环；

$R^7$  为单环芳族环或双环芳族环或者杂环，任选被一个或多个选自  $R^8$ - $R^9$  和  $R^{10}$  的取代基取代；其中  $R^7$  通过单键或环稠合连接到 Y；

20  $R^8$  为 - $CH_2$ -、-C(=O)-、- $SO_2$ -、- $SO_2NH$ -、-C(=O)NH-、-O-、-S-、-S(=O)-、连接  $R^7$  和  $R^9$  的单键或通过单键或环稠合连接到  $R^7$  的五元

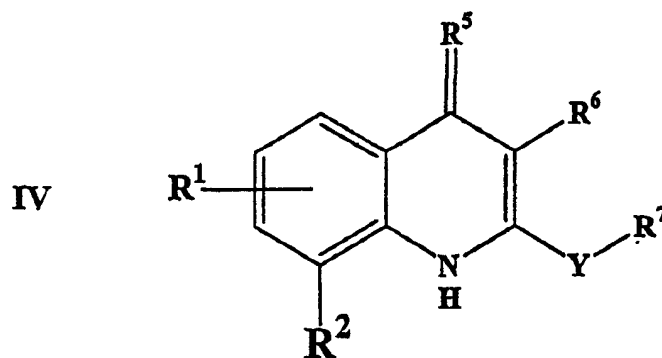
杂环;

$R^9$  为任选取代的杂环、任选取代的芳基、任选取代的哌嗪基- $R^{11}$ 、任选取代的吗啉基- $R^{11}$  或者任选取代的或  $C(=O)A$ ;

5  $R^{10}$  为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、羟基、芳基、氰基、卤素、 $-C(=O)NH_2$ 、甲硫基、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、 $C(=O)NHA$ 、 $C(=O)NA_2$  或  $OA$ ;

$R^{11}$  为  $-H$ 、烷基、 $AOH$ 、 $-SO_2A$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHA$ 、 $-SO_2NA_2$ 、 $-SO_2NHAR^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-烷基 R^9$ 、 $C(=O)A$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHA$ 、 $C(=O)NA_2$  或  $-C(=O)OA$ 。

10 本发明再一方面中， $X$  为  $N$ ， $R^5$  为  $O$ ，因此提供式(IV)化合物或其药学上可接受的盐:

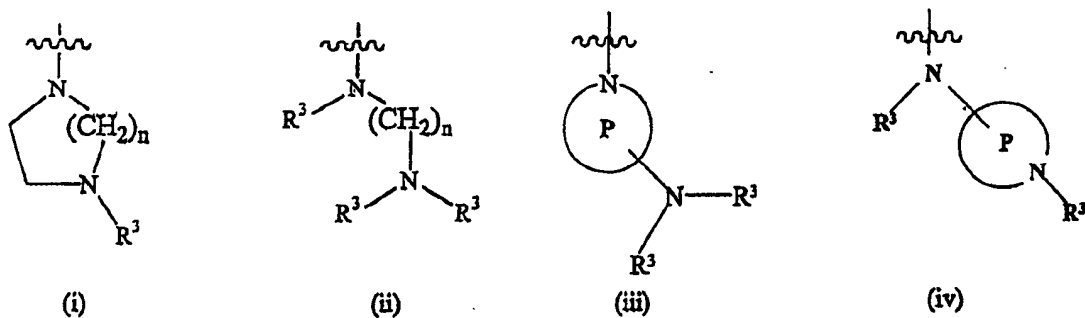


其中

15 各个位置的  $R^1$  独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、甲氧基、硫代甲氧基、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、氨基羰基、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ 、卤素、羟基、 $-OA$ 、氰基或芳基;

$A$  为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的链烯基或任选取代的链炔基;

$R^2$  为以下(i)、(ii)、(iii)或(iv):



$R^3$  为-H、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  链烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  链炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基或 AOH;

$n$  为 2、3 或 4;

5  $P$  为杂环;

$R^4$  为-H 或任选取代的  $C_{1-4}$  烷基;

$R^5$  为=O、=NR<sup>4</sup> 或=S;

$R^6$  为-H 或甲基;

10  $Y$  为 -C(=O)NH-、-C(=O)NA-、-C(=O)N(A)-、-NHC(=O)-、-C(=S)NH-、-CH<sub>2</sub>NH-、-C(=O)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(=O)-、-C(=O)-哌嗪-、-C(=O)R<sup>8</sup>-、-NAC(=O)-、-C(=S)N(A)-、-CH<sub>2</sub>NA-、-N(A)CH<sub>2</sub>- 或 5-元杂环;

$R^7$  为单环芳族环或双环芳族环或者杂环, 任选被一个或多个选自  $R^8$ - $R^9$  和  $R^{10}$  的取代基取代; 其中  $R^7$  通过单键或环稠合连接到  $Y$ ;

15  $R^8$  为 -CH<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-C(=O)NH-、-O-、-S-、-S(=O)-、连接  $R^7$  和  $R^9$  的单键或通过单键或环稠合连接到  $R^7$  的五元杂环;

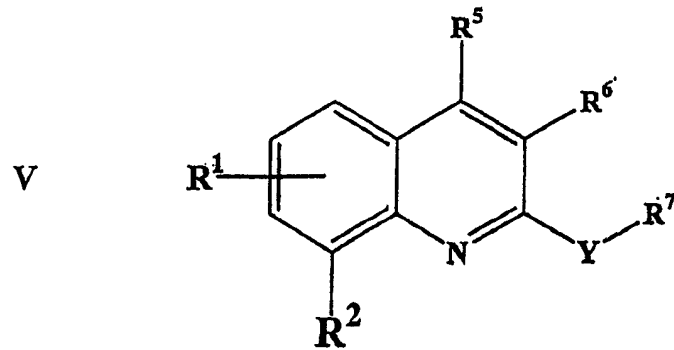
$R^9$  为任选取代的杂环、任选取代的芳基、任选取代的哌嗪基- $R^{11}$ 、任选取代的吗啉基- $R^{11}$  或者任选取代的硫代吗啉基或 -C(=O)A;

20  $R^{10}$  为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、羟基、芳基、氰基、卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>、甲硫基、-NHA、-NA<sub>2</sub>、-NHC(=O)A、-C(=O)NHA、-C(=O)NA<sub>2</sub> 或 OA;

$R^{11}$  为-H、烷基、AOH、-SO<sub>2</sub>A、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHA、-SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHAR<sup>9</sup>、-C(=O)R<sup>9</sup>、-烷基  $R^9$ 、C(=O)A、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)NHA、

$C(=O)NA_2$  或  $-C(=O)OA$ 。

本发明又一方面中, X 为 N, 因此提供式(V)化合物或其药学上可接受的盐:

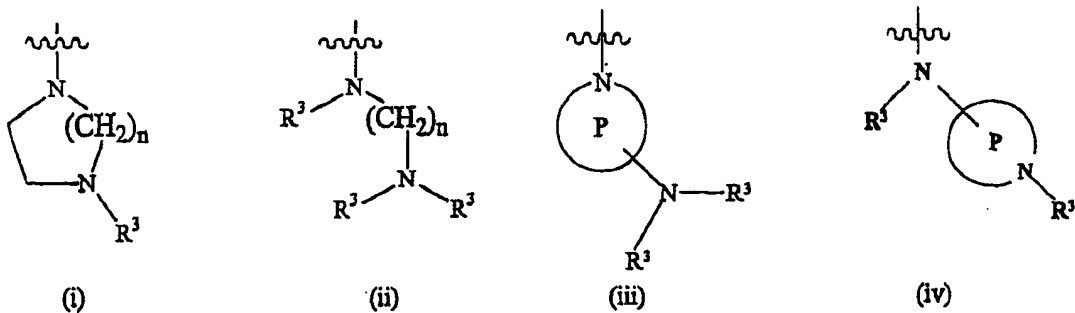


5 其中

各个位置的  $R^1$  独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、硫代甲氧基、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、氨基羧基、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ 、卤素、羟基、 $-OA$ 、氰基或芳基;

A 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的链烯基或任选取代的链炔基;

$R^2$  为以下(i)、(ii)、(iii)或(iv):



$R^3$  为-H、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  链烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  链炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基或 AOH;

15  $n$  为 2、3 或 4;

P 为杂环;

$R^4$  为-H 或任选取代的  $C_{1-4}$  烷基;

$R^5$  为-H、 $-OR^4$ 、 $-NR^4_2$  或  $-SR^4$ ;

$R^6$  为-H 或甲基;



Y 为  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NA}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N(A)}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$  哌嗪-、 $-\text{NAC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N(A)}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N(A)}-$ 、 $-\text{N(A)}\text{CH}_2-$  或 5-元杂环；

5  $\text{R}^7$  为单环芳族环或双环芳族环或者杂环，任选被一个或多个选自  $\text{R}^8$ - $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  的取代基取代；其中  $\text{R}^7$  通过单键或环稠合连接到 Y；

$\text{R}^8$  为  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、连接  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^9$  的单键或通过单键或环稠合连接到  $\text{R}^7$  的五元杂环；

10  $\text{R}^9$  为任选取代的杂环、任选取代的芳基、任选取代的哌嗪基- $\text{R}^{11}$ 、任选取代的吗啉基- $\text{R}^{11}$  或者任选取代的或  $-\text{C}(=\text{O})\text{A}$ ；

$\text{R}^{10}$  为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、羟基、芳基、氰基、卤素、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、甲硫基、 $-\text{NHA}$ 、 $-\text{NA}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{A}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHA}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NA}_2$  或  $\text{OA}$ ；

15  $\text{R}^{11}$  为  $-\text{H}$ 、烷基、 $\text{AOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHA}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NA}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHAR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、-烷基  $\text{R}^9$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{A}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHA}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NA}_2$  或  $-\text{C}(=\text{O})\text{OA}$ 。

术语“烃基”是指任何只包括碳和氢原子并且碳原子可达 14 个的结构。

20 术语“烷基”在单独使用或作为前缀或后缀时都是指 1-12 个碳原子的直链或支链烃基。

术语“链烯基”是指含有至少 2 个至约 12 个碳原子和至少一个碳碳双键的直链或支链烃基。

25 术语“链炔基”是指含有至少 2 个至约 12 个碳原子和至少一个碳碳三键的直链或支链烃基。

术语“环烷基”是指包含至少 3 个至约 12 个碳原子的含环烃基。

术语“环烯基”是指包含至少 3 个至约 12 个碳原子和至少一个碳碳双键的含环烃基。

术语“环炔基”是指包含约 7 个至约 12 个碳原子和至少一个碳碳三键的含环烃基。

术语“芳族”是指包含具有芳族特性(例如  $4n+2$  个离域电子)的一个或多个多不饱和碳环并且含有 6 个至约 14 个碳原子的烃基。

5 术语“芳基”是指包括 6 个碳原子的单环芳族基团和可达约 14 个碳原子的多环芳族基团。

术语“亚烷基”是指二价烷基，其中所述基团用于将两个结构连接在一起。

10 术语“杂环”、“杂环的”或“杂环基团”是指包含一个或多个作为环结构一部分的杂原子(独立选自 N、O 或 S)并且环中含有至少 3 个至约 20 个原子、优选为 5 元或六元环的一价或二价含环基团。杂环可以为饱和或不饱和，包含一个或多个双键并且杂环可以包含一个以上的环。

术语“杂芳基”是指具有芳族特性的一价或二价杂环基团。

15 举例来说，杂环包括例如以下的单环：环乙亚胺、环氧乙烷、硫杂丙环、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂丁环、吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、吡唑烷、二氧戊环、四氢噻吩砜、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、1,2,3,6-四氢-吡啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡喃、噻喃、2,3-二氢吡喃、四氢吡喃、1,4-二氢吡啶、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、二噁烷、高哌啶、2,3,4,7-四氢-1H-吡啶、高哌嗪、1,3-二氧杂庚环、4,7-二氢-1,3-二氧杂庚因和氧杂环己烷。此外杂环还包括例如以下杂芳环：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和 1,3,4-噁二唑基。此外，杂环还包括例如以下的多环：吲哚、二氢吲哚、喹啉、四氢喹啉、异喹啉、四氢异喹啉、1,4-苯并二噁烷、氧杂萘邻酮、二氢氧杂萘邻酮、苯并呋喃、2,3-二

20

25

氢苯并呋喃、1,2-苯并异噁唑、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、硫代黄嘌呤(thioxanthine)、吡唑、吡啶、吡啶、吡咯烷士定和喹啉(quinolizidine)。

除了上述多环杂环外，杂环还包括这样的多环杂环：其中两个或多个环之间的环结合部包含一个以上两环共有化学键和两个以上两环共有原子。所述桥接杂环包括奎宁环、二氮杂双环[2.2.1]庚烷和7-氧杂双环[2.2.1]庚烷。

术语“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“烷氧基”是指通式-O-R的基团，其中R选自烷基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、环丙基甲氧基、烯丙氧基和炔丙氧基。

术语胺或氨基是指通式-NRR'的基团；其中R和R'独立选自氢或烷基。

## 15 发明详述

本发明的又一方面中，A、R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>各自独立为烷基、链烯基、链炔基以及环烷基并且可被以下基团任选取代：卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、氨基、羧基、羧酰胺、脒基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>链烷酰基、C<sub>1-4</sub>链烷酰基氧基、NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>链烷酰基氨基、(C<sub>1-4</sub>链烷酰基)<sub>2</sub>氨基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、(C<sub>1-4</sub>)S、(C<sub>1-4</sub>烷基)S(O)、(C<sub>1-4</sub>烷基)S(O)<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基羰基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基磺酰基、N,N-C<sub>1-4</sub>烷基)氨基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基氨基和杂环。

25 没有其它定义时，芳基和杂环基团的任选取代基实例为卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、氨基、羧基、羧酰胺、脒基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>链烷酰基、C<sub>1-4</sub>链烷酰基氧基、

N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 链烷酰基氨基、(C<sub>1-4</sub> 链烷酰基)<sub>2</sub> 氨基、N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基甲酰基、(C<sub>1-4</sub>)S、(C<sub>1-4</sub> 烷基)S(O)、(C<sub>1-4</sub> 烷基)S(O)<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基羰基、N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨磺酰基、N,N-C<sub>1-4</sub> 烷基)氨磺酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰基氨基和杂环。

- 5 各自独立为烷基、链烯基或链炔基的 A、R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 可以为直链或支链，优选具有 1-6 个碳原子。A、R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自独立为环烷基时优选具有 3-6 个碳原子。A、R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自为烷基时的优选基团包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环戊基、新戊基和环己基。R<sup>1</sup> 为卤素时的优选基团为氟、氯和溴。R<sup>1</sup> 在双环的 6 位时的其它优选基团为甲基、乙基、乙氧基和甲氧基。R<sup>1</sup> 在双环的 5 位时的优选基团为-H、甲基、乙基和甲氧基。R<sup>1</sup> 在双环的 5 位时的更优选基团为-H。R<sup>1</sup> 在双环的 7 位时优选为-H。

R<sup>2</sup> 优选为式 i。优选 R<sup>2</sup> 为其中 n 为 2 的式 i。最优选 R<sup>2</sup> 为 N-甲基哌嗪基。

- 15 优选 R<sup>3</sup> 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。最优选 R<sup>3</sup> 为甲基。

优选 R<sup>4</sup> 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基和三甲硅烷基-乙氧基甲氧基。最优选 R<sup>4</sup> 为甲基。

优选 R<sup>6</sup> 为 H。

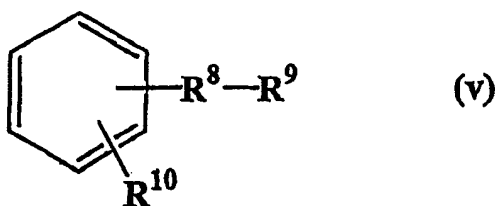
- 20 Y 为连接基团。当 Y 为-C(=O)N(A)-时，优选 Y 为-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)-。Y 也可以为-C(=O)-哌嗪。当 Y 为五元杂环时，Y 可以为例如以下基团：吡咯、噻吩、呋喃、咪唑、噻唑、噁唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、1,2,3-三唑、1,2,3-噻二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-三唑、1,2,4-噻二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-三唑、1,3,4-噻二唑或 1,3,4-噁二唑。

- 25 更优选 Y 为-C(=O)NH-。

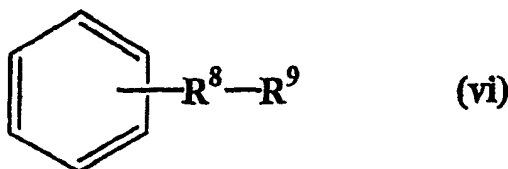
为单环或双环芳族环或杂环的 R<sup>7</sup> 的实例包括但不限于以下基团：苯基；1-和 2-萘基；2-、3-和 4-吡啶基；2-和 3-噻吩基；2-和 3-呋喃基；1-、2-和 3-吡咯基；咪唑基；噻唑基；噁唑基；吡唑基；异

噻唑基; 异噻唑基; 1,2,3-三唑基; 1,2,3-噻二唑基; 1,2,3-噁二唑基; 1,2,4-三唑基; 1,2,4-噻二唑基; 1,2,4-噁二唑基; 1,3,4-三唑基; 1,3,4-噻二唑基; 1,3,4-噁二唑基; 喹啉基; 异喹啉基; 吲哚基; 苯并噻吩基; 苯并呋喃基; 苯并咪唑基; 苯并噻唑基; 苯并噁唑基或三嗪基。

5  $R^7$  还可以为式(v):



$R^7$  也可以为式(vi):

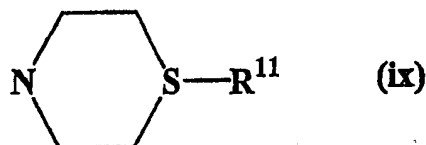
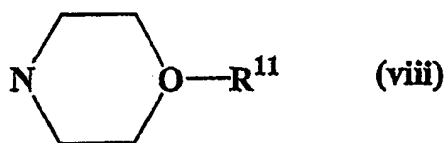
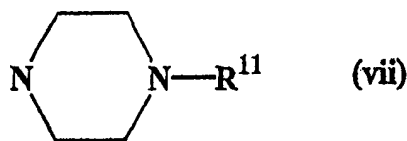


10 当  $R^7$  为上述基团时,  $R^8$  可以为用作连接的单键、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-SO_2NH-$  或通过单键或环稠合连接到  $R^7$  的五元杂环;  $R^9$  可以为芳基、杂环或杂芳基, 各基团独立任选被以下基团取代: 卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{3-6}$  环烯基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  链烷酰基、 $C_{1-4}$  链烷酰基氧基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  链烷酰基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 链烷酰基})_2$  氨基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$  氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-4})_2$  氨基甲酰基、 $C_{1-4}S$ 、 $C_{1-4}S(O)$ 、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})S(=O)_2$ 、 $(C_{1-4})$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$  氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$  氨磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰基氨基或杂环。优选  $R^9$  为任选取代的杂环。

20 更优选  $R^9$  为哌嗪、硫代吗啉或吗啉, 各基团独立任选被至少一个选自 A 的取代基在碳上取代。

$R^8$  可以为包含至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的五元杂环并且可以通过环稠合连接到  $R^7$ , 优选在  $R^7$  为苯基时稠合。当  $R^8$  为用作

连接的单键时,  $R^9$  优选为甲氧基、氰基、任选被至少一个选自 A 的取代基取代的五元杂环或为例如式(vii)、(viii)和(ix)表示的  $R^{11}$  基团:



5 当  $R^8$  为包含 N 的 5-元杂环并且通过环稠合连接到  $R^7$  时,  $R^9$  优选为连接到氮原子的  $-C(=O)A$ , 最优选  $R^9$  为  $-C(=O)CH_2CH_3$ 。

当  $R^7$  为苯基或 6-元杂环时,  $R^9$  通过  $R^8$  连接键连接到苯基或 6-元杂环的 2-、3-或 4-位。优选  $R^9$  通过  $R^8$  连接键连接到苯基或 6-元杂环的 3-位或 4-位。更优选  $R^9$  通过  $R^8$  连接键连接到苯基或 6-元杂环的 4 位。

10  $R^{10}$  可以为烷基或环烷基, 各基团独立任选被以下基团取代: 卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{3-6}$  环烯基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  链烷酰基、 $C_{1-4}$  链烷酰基氧基、 $N-(C_{1-4}$  烷基)、 $N(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>、 $C_{1-4}$  链烷酰基氨基、 $(C_{1-4}$  链烷酰基)<sub>2</sub> 氨基、 $N-(C_{1-4}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-4})_2$  氨基甲酰基、 $C_{1-4}S$ 、 $C_{1-4}S(O)$ 、(烷基) $S(O)_2$ 、 $(C_{1-4})$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-4}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-4}$  烷基)氨磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰基氨基或杂环。 $R^{10}$  优选为卤素(优选氯或氟)、氰基或  $-OCH_3$ 。当  $R^{10}$  为卤素时, 优选为氯或氟。当  $R^7$  为苯基或 6-元杂芳族环时,  $R^{10}$  连接在苯基或 6-元杂环的 2-、3-或 4-位。当  $R^9$  通过

15

连接键  $R^8$  连接到苯基或 6-元杂环的 4-位时, 优选  $R^{10}$  连接在苯基或 6-元杂环的 2-位或 3-位。当  $R^9$  通过连接键  $R^8$  连接到苯基或 6-元杂环的 4-位时, 更优选  $R^{10}$  连接在苯基或 6-元杂环的 3-位。

5 当  $R^8$  为连接用的单键时,  $R^9$  优选为任选取代的杂环, 任选在碳上被至少一个选自 A 的取代基取代并且进一步被取代基  $R^{11}$  在与所述连接键连接的杂原子的对位杂原子上取代(参见例如式(vii)、(viii)和(ix))。  $R^8$  的优选杂环化合物为哌嗪、吗啉或硫代吗啉。

10 当  $R^{11}$  为  $SO_2A$  时, 优选为烷基磺酰基, 更优选为  $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $SO_2-n-C_3H_7$ 、 $SO_2-i-C_3H_7$ 、 $SO_2-n-C_4H_{10}$ 、 $-SO_2-i-C_4H_{10}$  或  $SO_2-t-C_4H_{10}$ 。当  $R^{11}$  为  $C(=O)A$  时, 优选为烷基羰基, 更优选为  $C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)CH_2CH_3$ 、 $C(=O)-n-C_4H_{10}$ 、 $-C(=O)-i-C_4H_{10}$ 、 $-C(=O)-t-C_4H_{10}$  或  $-C(=O)C_3H_7$ 。当  $R^{11}$  为  $C(=O)NHA$  或  $C(=O)NA_2$  时, 优选为烷基或二烷基氨基甲酰基, 更优选为  $C(=O)NCH_2CH_3$ 、 $C(=O)NH$ -环己烷或  $C(=O)NH$ -环戊烷。当  $R^{11}$  为  $C(=O)R^9$  时, 优选为  $-C(=O)$ -吡咯烷或  $-C(=O)$ -吗啉。当  $R^{11}$  为  $SO_2NA_2$  时, 优选为  $SO_2N(CH_3)_2$ 。当  $R^{11}$  为  $AOH$  时, 优选为  $CH_2CH_2OH$  或  $C(=O)CH_2CH_2OH$ 。  $R^{11}$  还可以为  $-C(=O)OC_4H_{10}$ 。

15 优选实施方案中, 当 Y 为  $-C(=O)NH$  时:

20 (a)  $R^1$  在双环的第 6 位时为卤素或甲氧基, 最优选氟, 在双环第 5 位时优选为氢、甲基、乙基或甲氧基, 在双环第 7 位时为氢;

(b)  $R^2$  为甲基哌嗪;

(c)  $R^6$  为氢;

(d)  $R^7$  为被  $R^8$ - $R^9$  取代的苯基;

25 (e)  $R^8$  为连接用单键;

(f)  $R^9$  为杂环, 优选为通过氮连接到  $R^8$  的吗啉或哌嗪并且在其它氮原子(为哌嗪时)任选被  $R^{11}$  取代或者在氧原子( $R^9$  为吗啉时)任选被  $R^{11}$  取代;

(g)  $R^{11}$  为 AOH 或  $-SO_2A$ , 其中 A 为甲基或乙基。

可使用本发明化合物的游离碱形式, 但也可使用药学上可接受的盐和/或药学上可接受的水合物形式。举例来说, 式 I、II、III、IV 或 V 的化合物的药学上可接受的盐包括例如以下无机酸衍生的盐:

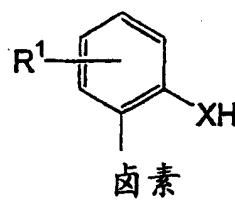
5 盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚硝酸和亚磷酸。药学上可接受的盐还可以用包括脂肪族一羧酸或二羧酸或芳族酸的有机酸生成。本发明化合物的其它药学上可接受的盐包括例如盐酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、酸式亚硫酸盐、硝酸盐和磷酸盐。

式 I、II、III、IV 或 V 化合物的制备方法为本发明的又一特征。

10 很多本发明化合物可以按照化学领域已知的结构类似化合物的制备方法合成。因此, 本发明化合物可以用已知化合物或容易制备的中间体按照文献介绍的方法制备。例如内核的双环杂环结构可以首先制备对氧萘酮、喹诺酮或喹啉。

对 Y 为酰胺连接基的本发明化合物, 优选按照酰胺偶合的一般方法制备, 就是将一种胺与酸的盐酸盐偶合。如果本发明使用的胺不能由市售获得, 可以按照已知技术合成。例如, 在制备式 I、II、III、IV 或 V 化合物的制备方法的第一步, 可以将硝基化合物还原为胺。硝基化合物可以为硝基苯基化合物。所得胺可以与酸的盐酸盐反应。本发明提供一种方法用于制备前体化合物的方法或用于实现本发明:

20 使式(VIa)化合物:

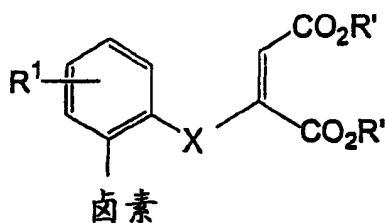


VIa

(除非另有说明, 否则  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$  和 X 同式 I 定义), 与例

如化合物  $R'O_2C \equiv CO_2R'$  反应, 其中  $R'$  为烷基, 优选低级烷基(例如  $C_1-C_6$ ), 最优选甲基或乙基, 生成式(VIb)前体化合物:

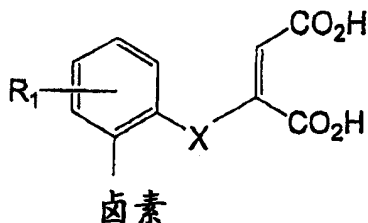




VIb

R<sup>1</sup> 优选氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基或氢。卤素优选氯或溴。以上反应可以在催化剂(例如四丁基氟化铵)存在下于 THF 中进行。反应可以在例如室温下搅拌并加热回流。

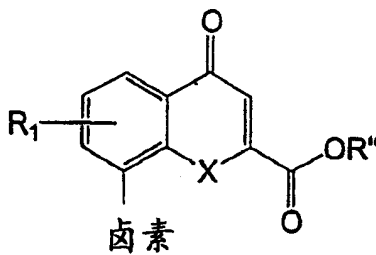
- 5 本发明还提供一种制备前体化合物的方法，该方法包括水解化合物(VIb)的酯生成中间体(VIc)：



VIc

本反应可以通过例如使式(VIb)化合物与碱例如氢氧化钠(水溶液)反应完成。本发明还提供一种制备中间体的方法，该方法包括使化合物(VIc)环化生成中间体(VId)

10

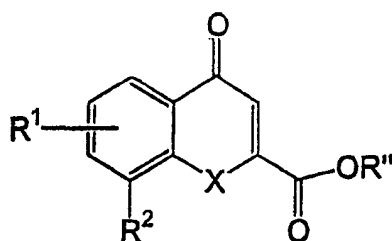


VId

中间体化合物(VId)可以如下生成：将式(VIc)化合物与强酸(例如 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)回流，进一步与烷基醇(例如 R''OH，其中 R''为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、优选乙基)加热回流。

- 15 本发明的另一方面中，提供一种制备中间体的方法，该方法包括使式(VId)化合物与 R<sup>2</sup> 的胺在催化剂和碱的存在下生成中间体式

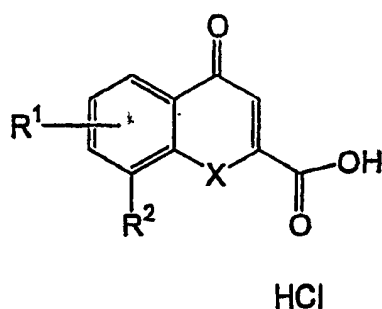
(VIe):



### VIe

5 本发明进一步的实施方案中，使式(VId)与选自镍和钯的催化剂反应。优选钯中存在膦配体例如 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘。所述钯可以为三(二亚苺基丙酮)二钯。所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯和三乙胺及其混合物。

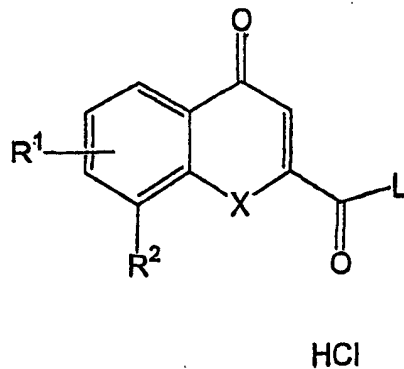
本发明进一步提供式(VIe)化合物酸的盐酸盐，它是式(VIf)中间体：



### VIf

10 式(VIf)中间体可以通过例如在酸和水中(例如 HCl/H<sub>2</sub>O)加热式(VIe)生成。

本发明另一方面提供式(VIg)中间体：

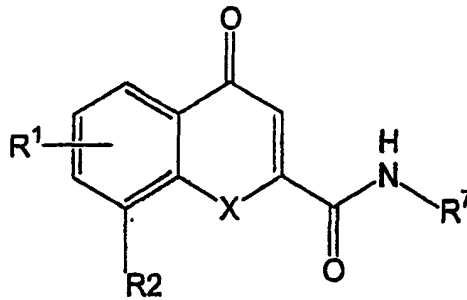


VIg

因此，本发明另一方面中，将离去基团加入式(VIf) 化合物羧基(carboxylate)中。L 为离去基团。此中间体可用于活化酸提供亲电子试剂。式(VIg)中间体的 L 优选为氯，该化合物通过式(VIf)化合物与亚硫酰氯(SOCl<sub>2</sub>)反应制备。

5

本发明提供式(VIh)化合物：



VIh

使胺与酰氯反应的方法可以用于制备式 I 化合物(例如式(VIh)化合物)。举例来说，制备(VIh)的方法包括使式(VIg)化合物与 H<sub>2</sub>N-R<sup>7</sup> 在 DIPEA 存在下反应。

10

或者，式(VIh)化合物还可以如下制备：使式(VIf)化合物与 H<sub>2</sub>N-R<sup>7</sup> 在例如 1-羟基苯并三唑(HOBT)、O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-五亚甲基-尿脲四氟硼酸盐(TBTU)和(二甲基氨基)吡啶存在下反应，优选以该顺序反应。

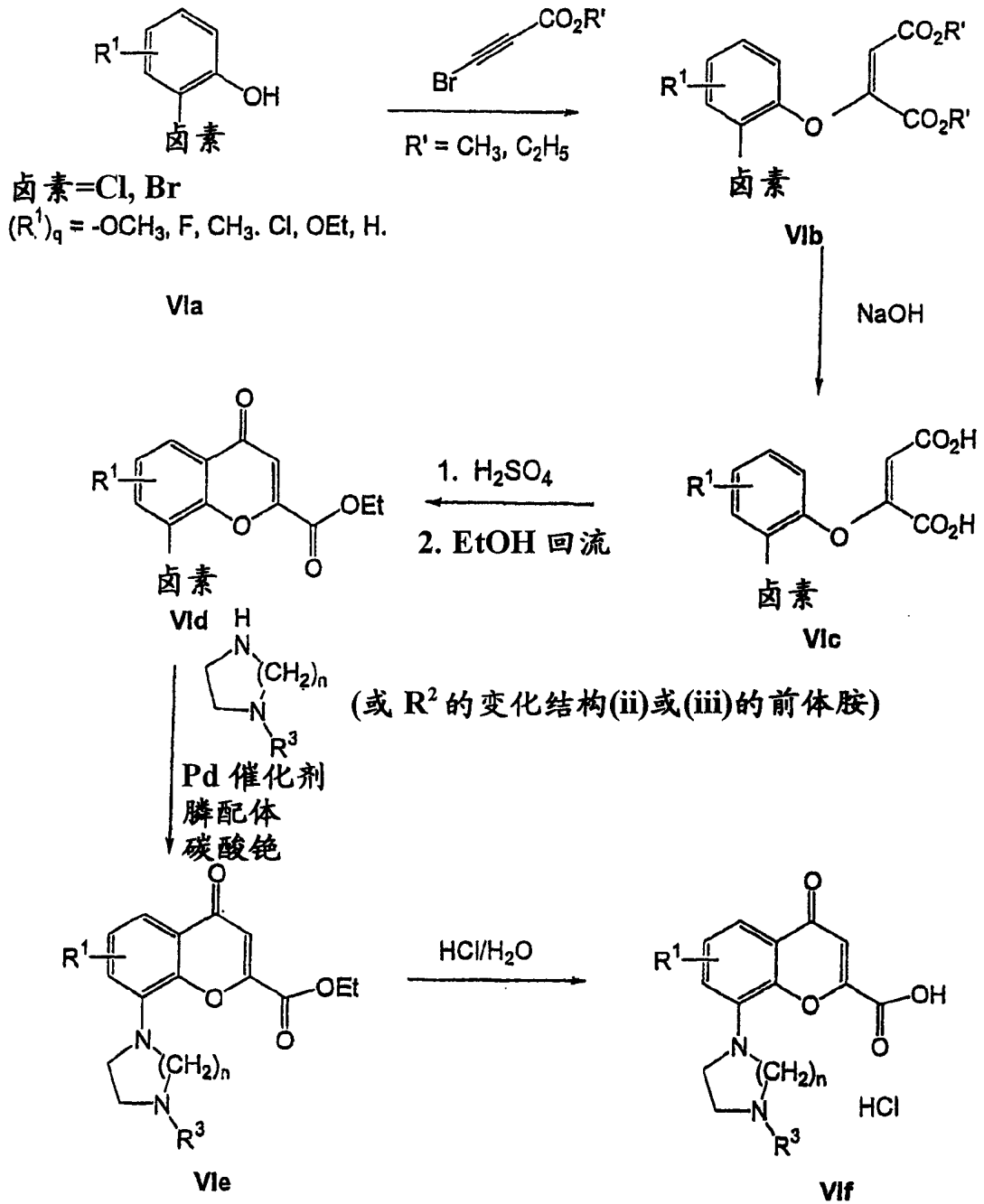
15

式(VIe)、(VIf)、(VIg)和(VIh)还可以包括所述化合物的药学上可

接受的盐。

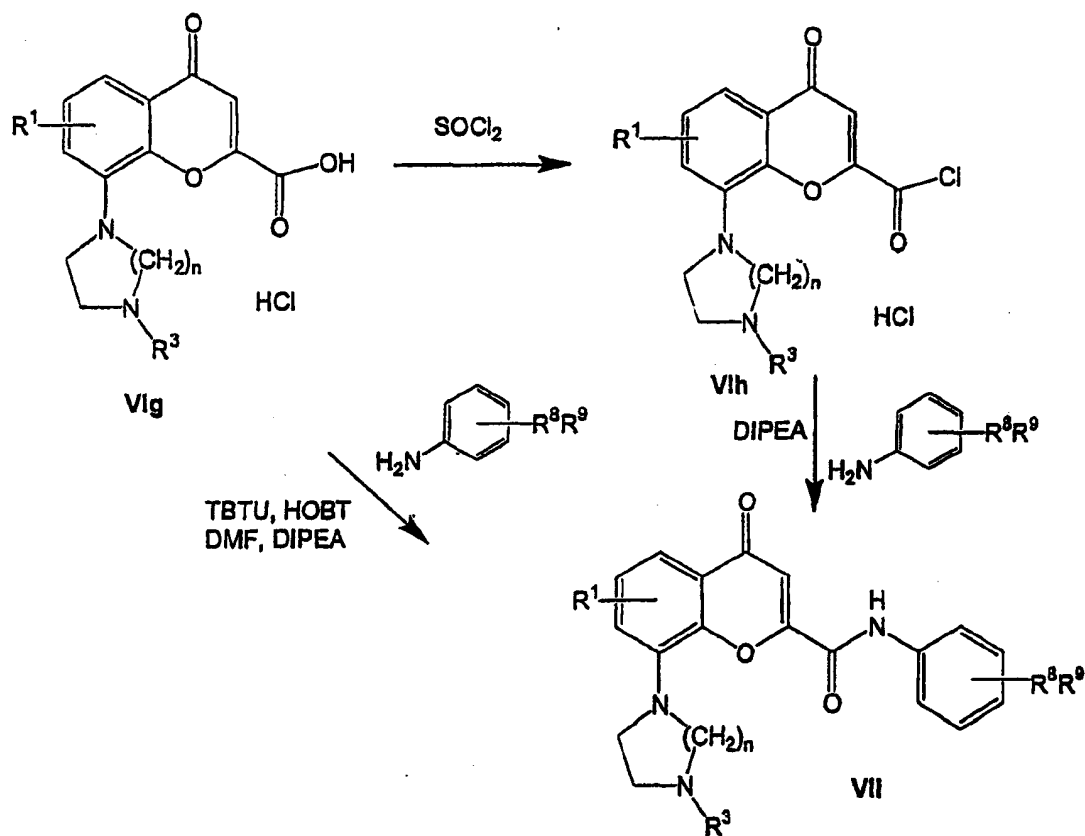
上述的化合物及方法还可用于制备式(I)的苯并二氢吡喃衍生物：通过使双环化合物的双键(4H-苯并吡喃)饱和制备。根据还原条件，可以生成或不生成4-氧代衍生物。

5 一种可用于合成对氧萘酮的制备酸的盐酸盐方法见以下流程 1:



流程 1: 制备用于合成本发明化合物的中间体对氧萘酮-2-羧酸

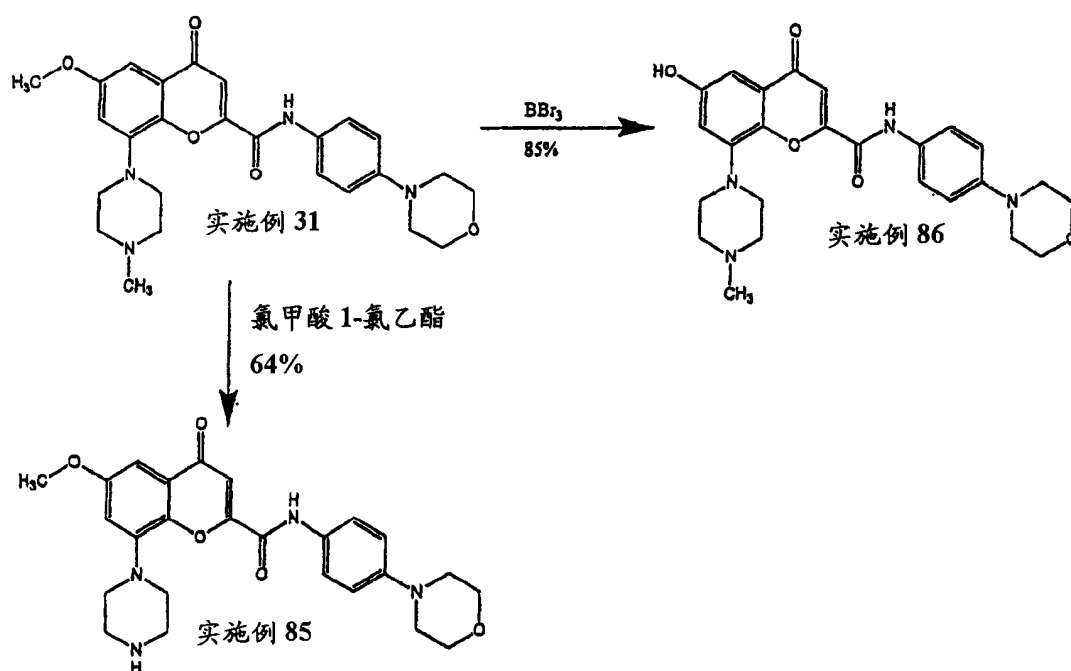
或者, 对氧萘酮-2-羧酸可以转化为酰氯并立即与合适的胺反应, 见以下流程 2:



5

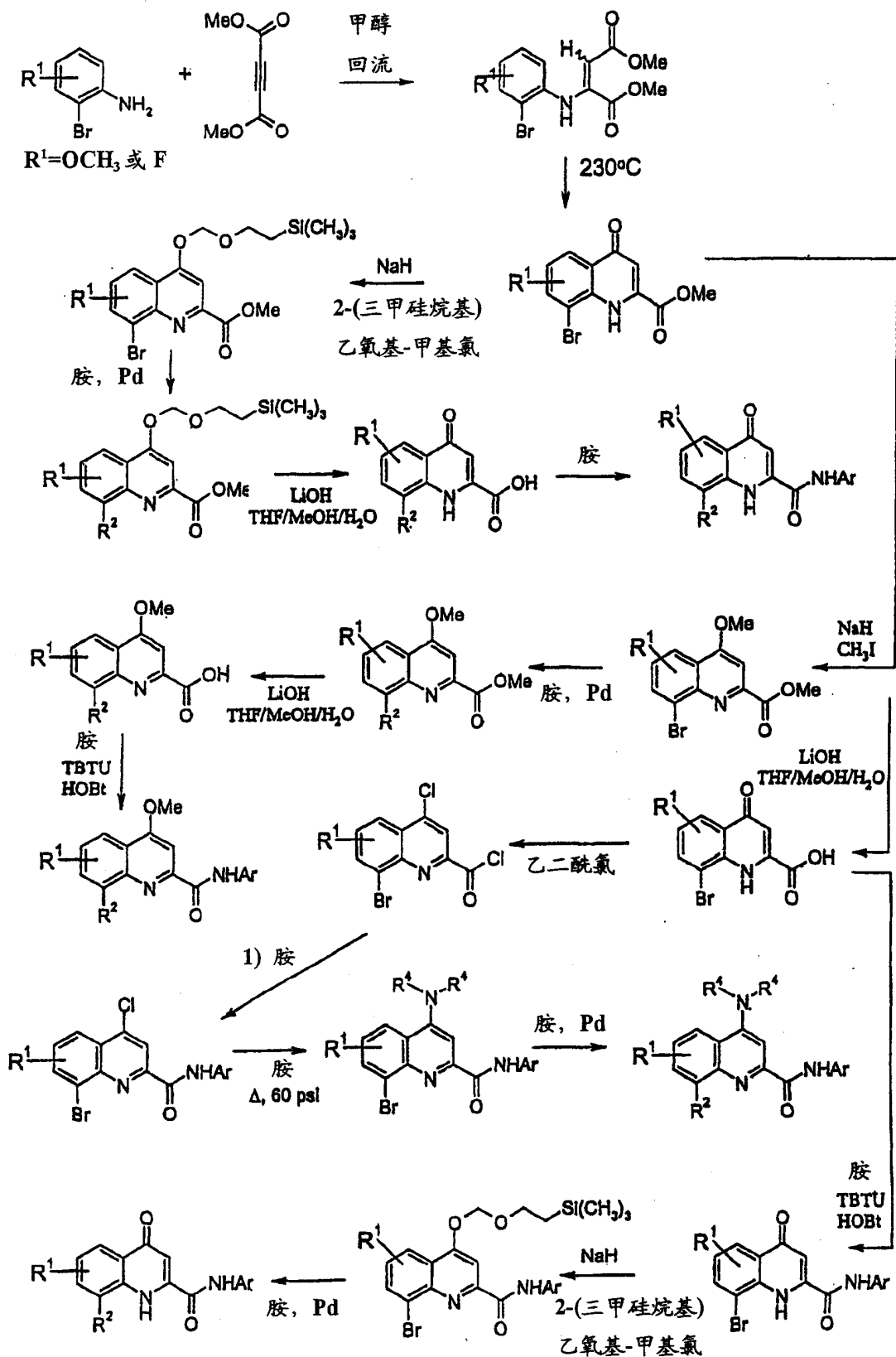
流程 2. 用酰氯中间体合成酰胺的方法

其它的官能团处理包括但不限于 O-脱烷基化和 N-脱烷基化(流程 3)。



流程 3: 本发明化合物官能团处理包括但不限于 N-和 O-脱烷基化

5 本发明喹啉和喹诺酮化合物通过类似上述用于合成对氧萘酮-2-甲酰胺以及流程 1-3 的方法合成路线制备和衍生。本发明喹啉和喹诺酮化合物的合成路线见流程 4 及下文的描述。



本领域熟练技术人员能够理本发明某些化合物包含例如不对称取代碳和/或硫原子，因此可以存在并分离出旋光性和外消旋形式。一些化合物可能存在同质多晶，因此应当理解本发明包括外消旋、旋光性、同质多晶或立体异构体形式或它们的混合物，这些形式具有可用于治疗下述疾病的性质。制备旋光性形式的方法为本领域已知的(例如用重结晶技术拆分外消旋形式、用旋光性初始原料合成、手性合成或用手性静态相色谱法分离)，如何确定有效治疗上述疾病也是已知的。

10 本发明者已经发现式 I、II、IV 和 V 的化合物可用作 5-HT<sub>1B</sub> 和 5HT<sub>1D</sub> 拮抗剂。式 I、II、IV 和 V 的化合物及其药学上可接受的盐还可用于治疗以下疾病的方法：抑郁症、泛化性焦虑、饮食紊乱、痴呆、恐慌病、睡眠紊乱、胃肠道疾病、运动障碍、内分泌紊乱、血管痉挛和性功能障碍。治疗上述疾病包括给予需要这种治疗的温血动物、优选哺乳动物、更优选人有效量的式 I、II、IV 或 V 化合物，  
15 或所述化合物的药学上可接受的盐。

已经发现式 III 化合物为 5-HT<sub>1B</sub> 和 5HT<sub>1D</sub> 激动剂。式 III 化合物及其药学上可接受的盐还可用于治疗偏头痛的方法。这种疾病的治疗包括给予需要这种治疗的温血动物、优选哺乳动物、更优选人有效量的式 III 化合物及其药学上可接受的盐。

20 本发明进一步提供式 I、II、IV 或 V 的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗需要这种治疗的温血动物、优选哺乳动物、更优选人的以下疾病：抑郁症、泛化性焦虑、饮食紊乱、痴呆、恐慌病、睡眠紊乱、胃肠道疾病、运动障碍、内分泌紊乱、血管痉挛和性功能障碍。

25 本发明进一步提供治疗患有例如以下疾病的温血动物、优选哺乳动物、更优选人的方法：抑郁症、泛化性焦虑、饮食紊乱、痴呆、恐慌病、睡眠紊乱、胃肠道疾病、运动障碍、内分泌紊乱、血管痉挛和性功能障碍，所述方法包括给予所述动物有效量的式 I、II、IV



或 V 的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明进一步提供式 I、II、IV 或 V 的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗患有例如以下疾病的温血动物、优选哺乳动物、更优选人：抑郁症、泛化性焦虑、饮食紊乱、痴呆、恐慌病、  
5 睡眠紊乱、胃肠道疾病、运动障碍、内分泌紊乱、血管痉挛和性功能障碍。

本发明进一步提供式 III 化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗患有例如偏头痛的温血动物、优选哺乳动物、更优选人。

本发明进一步提供式适合治疗上述疾病的药用组合物，包括给予患有  
10 所述疾病的温血动物有效量的式 I、II、III、IV 或 V 的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明进一步提供药用组合物，所述组合物包含本文定义的式 I、II、III、IV 或 V 的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。式 I、II、III、IV 和 V 的用于本发明组合物的优选化合物在上文中介绍。  
15

下述实验证实，所有化合物具有约 10  $\mu\text{M}$  以下的结合亲和力(观测到的  $K_i$  值)。本发明化合物能够逆转  $5\text{HT}_{1B}$  激动剂诱导的豚鼠低体温，不仅证实它们具有  $5\text{HT}_{1B}$  拮抗剂活性，而且认为它们具有口服活性，因此，它们为优选化合物。下述实施例 1、10、11、31、32、34、  
20 44、55、56、57、71 和 72 在剂量范围 0.006-5.5 mg/kg 具有  $5\text{HT}_{1B}$  拮抗剂活性。此外，学习无助测定证实本发明介绍的化合物具有抗抑郁活性/抗焦虑活性。学习无助测定证实下述实施例 31、44、71 和 72 具有活性。另外，测试了化合物的最大内在活性(IA)，发现下述  $\text{GTP}\gamma\text{S}$  测定的 IA 为 -50%至+150%，因此证实了激动作用(低百分率)至拮抗作用(高百分率)的不同作用。  
25

可以提供或给予适合口服应用形式的本发明化合物，例如片剂、锭剂、硬质和软质胶囊、水性溶液、油性溶液、乳剂和混悬剂。本发明化合物还可以提供用于局部用药的形式，例如乳膏、软膏、凝

胶剂、喷雾剂或者水性溶液、油性溶液、乳剂或混悬剂。本发明化合物还可以提供适合鼻用药的形式，例如鼻喷雾剂、鼻滴剂或干燥粉末。本发明组合物还可以栓剂形式通过阴道或直肠用药。本发明化合物还可以通过胃肠外用药，例如静脉内、血管(intravesicular)、  
5 皮下或肌肉注射或输注。本发明化合物还可以通过吹入法用药(例如为微细粉剂)。本发明化合物也可透皮或舌下用药。

因此，本发明组合物可以用本领域众所周知的常规药用赋型剂和常规方法制备。因此，用于口服的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

10 与一种或多种赋型剂结合制备单一剂型的活性成分有效量必须根据治疗主体和具体用药途径变化。当然，式 I、II、III、IV 或 V 化合物的治疗或预防目的的剂量大小将根据疾病的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及用药途径按照众所周知的医学原则变化。用于确定本化合物在上述疾病中的效果、尤其是确定作为 5HT<sub>1B</sub>  
15 和 5HT<sub>1D</sub> 的激动剂和拮抗剂的效果的各种评价方法和体内测试方法为已知的。

本发明化合物的效果例如治疗抑郁症的效果可以通过豚鼠学习无助测定证实，学习无助测定广泛用于预测受试化合物在人类的抗抑郁活性。可以如下进行学习无助测试：70 只雄性 Hartley 豚鼠，每  
20 只重约 350-425 g，喂饲没有限制，12 小时光照/黑暗周期。该方法包括两个时期：诱导期和回避训练期。诱导期时，将豚鼠放入标准穿梭笼(20(长)X 16(宽)X 21(高) cm)，笼底为栅栏。通过笼底栅栏施加电刺激(1.25 mA, 持续 10 sec)，每天在 1 小时内每 90 sec 施加 1 次电刺激。豚鼠没有机会逃避或回避刺激。诱导连续进行 2 天。

25 回避训练时，也在穿梭笼中测试，只是豚鼠不再回到进行诱导的相同室中。另外，笼子中央配有一个拱形门，豚鼠通过拱形门可以进入笼的左侧或右侧。所用的方法为标准穿梭回避方法，其中复合条件刺激(10 sec 声音和打开豚鼠所在侧笼子的灯)用来预示对笼子

底施加的电流。开始条件刺激 5 sec 后电刺激 5 sec。电刺激前豚鼠通过拱形门进入对侧穿梭笼试验结束(回避反应)。如果施加电刺激,豚鼠进入对侧笼子,则结束电刺激和 CS(逃避)。逆转诱导豚鼠学习无助与受试化合物的抗抑郁活性有关。

5 连续 2 天进行回避训练,每次 45 分钟,最后 1 次诱导后 48 小时开始。70 只豚鼠分为 6 组,每组 11-12 只豚鼠。分组如下:

1) 非诱导组,豚鼠放入穿梭笼中,但是不给予电刺激,然后豚鼠用回避程序进行训练,给予溶媒;

2) 诱导溶媒对照组;

10 3) 丙咪嗪 17.8 mg/kg;

4) 0.3 mg/kg 化合物;

5) 1 mg/kg 化合物;

6) 5 mg/kg 化合物。

15 第 2-6 组给予诱导和回避训练。诱导后即刻和回避训练前 1 小时进行注射。第一次注射后 7-8 小时进行第二次注射,在 5 天内共进行 9 次注射。最后 1 次回避训练后没有注射。

本发明化合物以 1 ml/kg bwt 体积给予。将丙咪嗪溶解于 DI 水。化合物溶解于 DI 水,加入数滴乳酸(pH 5.5)。溶媒对照为用乳酸调节至处理组相同 pH 的 DI 水。

20 主要依赖性变量为回避训练期间的逃避失败。两因素方差分析(ANOVA)用来评价整个处理效应,Dunn 氏事后检定(post hoc analysis)用来比较溶媒处理组和药物处理组。非诱导组用来通过与溶媒处理组比较衡量是否成功建立学习无助。

25 一种测定本发明化合物效果的替代方法是用豚鼠低体温试验研究所述化合物的体内活性(J. Med. Chem., 41: 1218-1235 (1998))。已知结合 5-HT<sub>1B</sub> 受体的化合物可用于治疗上述疾病(例如抑郁症、泛化性焦虑、饮食紊乱、痴呆、恐慌病、睡眠紊乱、胃肠道疾病、运动障碍、内分泌紊乱、血管痉挛和性功能障碍。尽管不希望受任何理论

的束缚，还是认为神经末梢上的 5-HT<sub>1B</sub> 受体控制 5-ht 释放入突触的量。因此，能够证明式 I、式 II、式 IV 和式 V 化合物及其药学上可接受的盐能够用作 5-HT<sub>1B</sub> 拮抗剂，阻断激动剂诱导的低体温效应(给予 5-HT<sub>1B</sub> 激动剂后 0.5-1.5 小时内观测到体温降低约 2°C)，所用试验方法评价新的化合物是否为 5-HT<sub>1B</sub> 受体的有效拮抗剂。

低体温试验如下进行：使用配有柔软探头的遥测温度计。探头在使用间隙浸在装有润滑剂的试管中。将探头插入直肠保持 20-60 秒，测得体核温度。给予受试物质之前测试一次(试验前)体核温度，以使建立动物的基础体温。然后皮下或腹膜内给予豚鼠受试物质(候选 5-ht<sub>1b</sub> 拮抗剂)。一般来说，给予拮抗剂后 30 分钟皮下给予激动剂。在给予激动剂后 30、60、90 分钟记录体温。在某些研究中，为了记录拮抗活性时程，给予拮抗剂和激动剂之间的时间长达 12 小时。药物可以皮下或腹膜内注射或经口用药(使用柔性塑料管饲管或不锈钢管饲管)。此外，为了监测意料外的毒性，给予药物后数日对豚鼠进行观察。在各测试时间点分别记录每只豚鼠的体温，与两个因素之一剂量或时间进行 ANOVA。显著两个因素作用(p<0.05)后，进行 Dunnett 氏 t 检验比较药物处理组与盐水或低体温剂处理组效应。

使用雄性豚鼠(Dunkin-Hartley)，最多每笼 3 只。试验时，豚鼠每组 5 只。实验室期间豚鼠不中断喂饲或饮水。用药途径为：S.C.、I.P.、P.O.。最大剂量(体积)为 2ml/kg s.c.或 i.p.，5ml/kg P.O.，每日 3 次。

这种方法可以用作对 5-ht<sub>1b</sub> 受体具有亲合力的化合物的初步体内筛选，以确定是否具有拮抗剂活性。每个试验可以包括不同试验组(每个处理水平 5 只豚鼠)。一个组在给予激动剂前给予溶媒，用作对照组，即因为引入拮抗剂而不会改变低体温。其它试验组在给予激动剂前给予不同剂量拮抗剂，但是一次试验不超过 5 组。为了测定化合物的总剂量效应函数(以便确定药物效力)，每种化合物评价 4-6 个剂量。每种药物评价约 25-35 只豚鼠的结果。作出剂量效应曲线，确

定 ED50 值。本发明化合物的 ED50 值范围为 0.006-5.5 mg/kg。

可以用来测定本发明化合物例如对 5HT<sub>1B</sub> 和 5HT<sub>1D</sub> 受体的亲合力的其它测定法参见 J. Med. Chem. 41: 1218-1235, 1228 (1998)和 J. Med. Chem 42: 4981-5001, (1999), 其内容通过引用结合至本文中。

5 可以使用这些测定, 但是进行一定改进: 快速解冻表达 5-HT<sub>1B</sub> 受体和 5-HT<sub>1D</sub> 受体的稳定转染中国仓鼠卵巢细胞(CHO)细胞系的冷冻膜制品, 短暂涡旋, 用检测缓冲液(AB)稀释, 检测缓冲液包含 50 mM Tris-HCl、4 mM MgCl<sub>2</sub>、4 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA, 用氢氧化钠调节 pH 7.4。最终蛋白浓度为: 5-HT<sub>1B</sub> 膜, 0.185 mg/ml; 5-HT<sub>1D</sub> 膜, 0.4  
10 mg/ml。使用 [<sup>3</sup>H]-GR125743 (Amersham)以竞争性测定评价受试化合物。两种测定的配体浓度为 0.27 nM。对 [<sup>3</sup>H]-GR125743 的 Kd 变化范围为 0.15 nM-0.25 nM。在一块 96 孔检测板同时进行 5-HT<sub>1B</sub> 和 5-HT<sub>1D</sub> 测定, 一块板一种药物/化合物。用 DMSO 从 10 mM 母液开始制备 10 连续稀释度(1 μM-4 pM 终浓度)化合物。在 96 深孔检测板  
15 (Matrix 1 ml)一式四份制备温育混合物。每孔最终检测体积为 10 μl 化合物/非特异性; 100 μl 膜; 100 μl [<sup>3</sup>H]-GR125743; 790 μl AB。特异性结合使用 10 μM 美赛西平定义。振荡检测板 5 分钟, 然后再温育 55 min。再将检测板用 Packard Filtermate 196 在 Beckman GF/B 滤膜(在 PEI 中浸泡 > 2 h)过滤。滤膜用 1 ml 冰冷洗涤缓冲液(5 mM Tris-HCl-用 NaOH 调节至 pH 7.4)洗涤两次。干燥滤膜后, 将 35 μl  
20 Microscint 20 加入各孔。然后将检测板用 Packard TopCount 计数确定每孔的 CPM。利用 GraphPad Prism 的图形分析软件包确定各个受试化合物的 Ki 值。然后将化合物按照效能以及相对 5-HT<sub>1D</sub> 受体对 5-HT<sub>1B</sub> 受体的选择性排序。

25 一种可以用于测定化合物对 5-HT<sub>1B</sub> 和 5HT<sub>1D</sub> 受体亲合性的方法是豚鼠皮质测试法。这种评价方法详见 Roberts 等, Br. J. Pharmacol., 1996, 117, 384-388, 通过引用结合到本文。该测试方法如下进行: 将豚鼠断头, 解剖分离皮质, 称重后用 Ultra-Turrax 调节至 pH 7.7 的

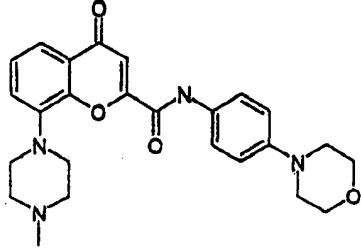
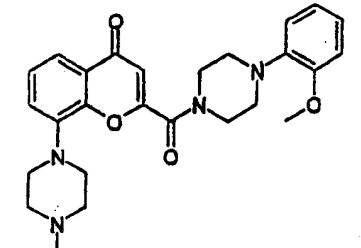
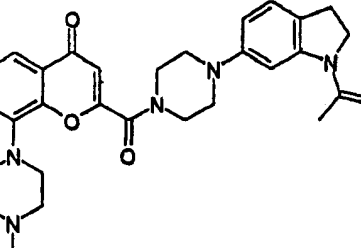
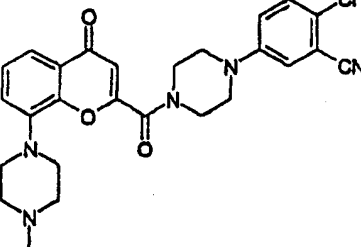
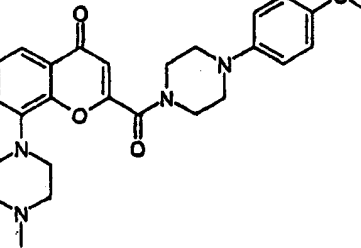
50 mM Tris-HCl 匀浆,接着在 48000 x g、5℃ 离心 10 min。再次将颗粒进行悬浮和离心。将最终沉淀悬浮于 0.32 M 蔗糖缓冲液,浓度为 0.5g 原始湿重/mL,在 -70℃ 冷冻贮藏。放射性配体结合评价如下进行: [<sup>3</sup>H] GR125743 饱和度研究用一式两份含 3-4 mg w.w.(每管)的 5 mL 缓冲溶液(50 mM Tris, 4 mM CaCl<sub>2</sub>、4 mM MgCl<sub>2</sub> 和 1 mM EDTA, pH 7.7)测试,放射性配体浓度范围 0.012-2 nM(10-12 个浓度)。非特异性结合在 10 mM 美赛西平存在下检测。在竞争性试验中,4-8 mg w.w./管以及 0.2 nM 放射性配体浓度用于竞争性药物的 10-12 个浓度。此检测在 30℃ 进行 2-4 小时,用 Brandel 细胞收获器在 Whatman GF/B 滤膜(用 0.1% 聚乙烯亚胺预处理)快速过滤中断检测。将牛血清白蛋白(0.1 %)加入洗涤缓冲溶液减少非特异性结合。试验数据可以用迭代非线性曲线拟合程序 LIGAND 分析。饱和度研究得到的 K<sub>d</sub> 值用于 LIGAND 程序的 K<sub>i</sub> 值计算。 [<sup>3</sup>H]GR125743 的 K<sub>d</sub> 值的测量结果为 46 ± 4 pM, B<sub>max</sub> 的测量结果为 4.9 - 0.2 pmol/g w.w.

GTPγS 结合评价方法可以用于判定化合物是 5HT<sub>1B</sub> 或 5HT<sub>1D</sub> 的激动剂还是拮抗剂。一种可用于测量激动剂刺激 GTP 结合的方法,详见例如 Lazareno, S. (1999) *Methods in Molecular Biology* 106: 231-245。表达人 5-HT<sub>1B</sub> 受体的稳定转染 CHO 细胞系的膜制剂购自例如 Unisyn, Hopkinton, MA。将冷冻膜解冻,短暂超声波处理,用缓冲溶液(包含 20 mM HEPES、100 mM NaCl、1mM MgCl<sub>2</sub> 和 1μM GDP, pH 用 NaOH 调节至 7.4)稀释至 167μg/ml 蛋白质。稀释的膜用 Polytron 短暂匀浆,使用前在室温至少平衡 15 分钟。用 10 mM DMSO 母液在缓冲液中制备受试化合物的系列稀释液(10 μM 至 1 pM, 终浓度)(含有或没有 100 nM 5-HT(终浓度))。在 96-孔深孔板中一式四份制备温育混合物,组成为 180 μL 膜(30μg 蛋白质)和 40 μL 化合物并含有或不含 5-HT。在室温温育 15 分钟后,加入 20 μL [<sup>35</sup>S]GTPγS (NEN; 100 pM 终浓度)后开始检测。振荡混合物 2 min,在室温再温育 28 min。用 96-孔 Packard 细胞收集器在 Beckman GF/B 玻璃纤维滤膜过滤中

止反应。滤膜用 1 mL 冰冷水洗涤四次。将过滤板稍微干燥，将 30  $\mu$ L 闪烁混合物(MicroScint 40, Packard)加入到各孔中。用 TopCount 闪烁计数器(Packard)检测各孔的 CPM。 [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S 结合的最大刺激在 100 nM 5-HT 存在下定义。基本 [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S 结合仅用缓冲剂定义。IC<sub>50</sub> 5 值定义为获得 50% 100 nM 5-HT 作用的化合物浓度。化合物最大内在活性(IA)定义为没有 5-HT 时 10  $\mu$ M 化合物的最大 5-HT-诱导性刺激百分数。作为一种批间评价标准，各个检测包括没有化合物的 5-HT(1  $\mu$ M 至 1PM 最终浓度)的浓度作用曲线，并测定 EC<sub>50</sub>。

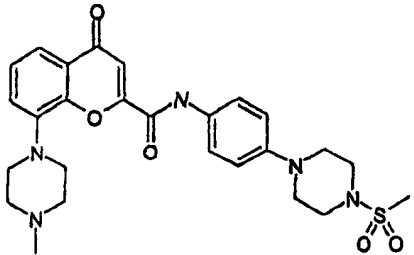
本发明优选化合物包括但不限于以下表 1 所列化合物。

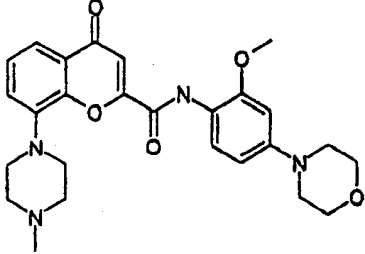
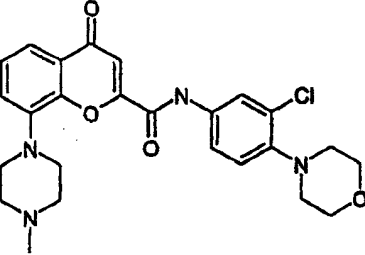
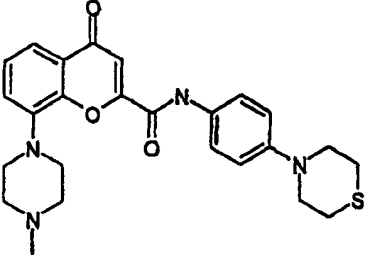
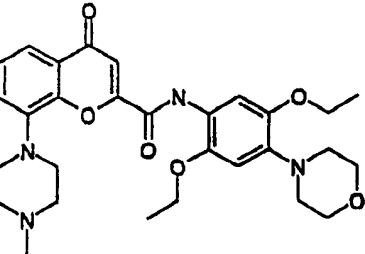
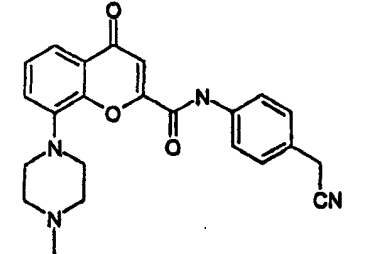
表 1: 化合物

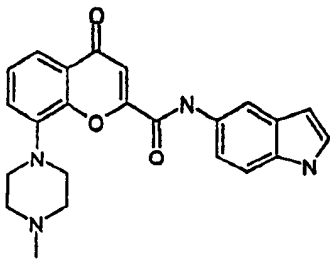
实例 #	结 构	名 称
1		8-(4-甲基-1-哌嗪基)-N-[4-(4-吗啉基)苯基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-甲酰胺
2		2-{1-[4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酰基}-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并吡喃-4-酮
3		2-{1-[4-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-6-基)-哌嗪-1-基]-乙酰基}-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并吡喃-4-酮
4		2-氯-5-(4-{1-[8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-乙酰基}-哌嗪-1-基)-苯甲腈
5		2-{1-[4-(4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酰基}-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并吡喃-4-酮

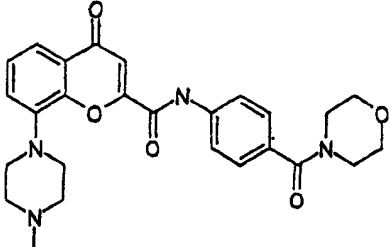
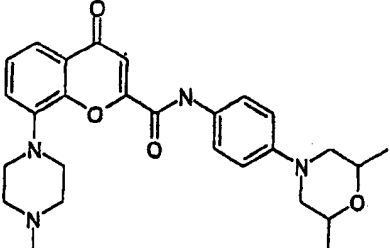
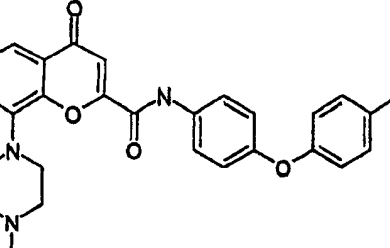
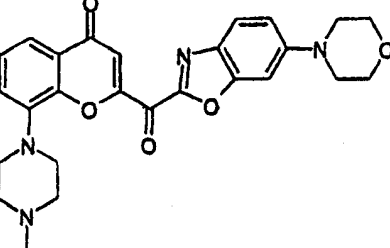
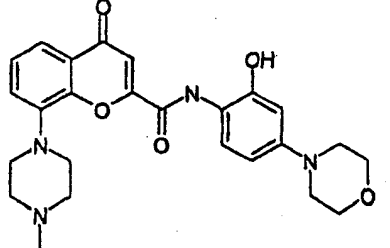


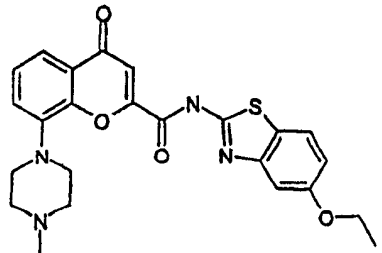
实例 #	结 构	名 称
6		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(5-咪唑-2-基-1H-吡唑-3-基)-酰胺
7		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-咪唑-1-基-苯基)-酰胺
8		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-[1,2,3]噻二唑-5-基-苯基)-酰胺
9		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸 4-[1,2,3]噻二唑-5-基-苄基酰胺
10		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

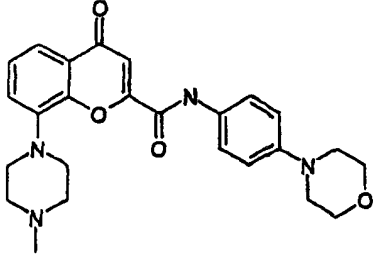
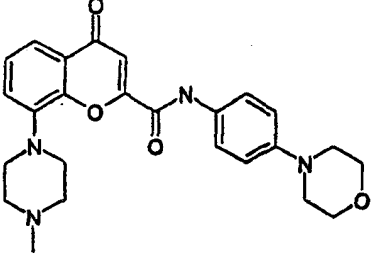
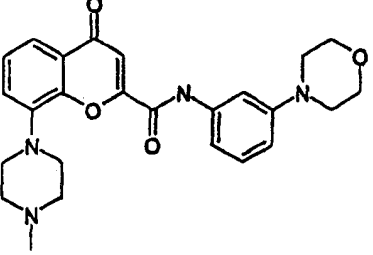
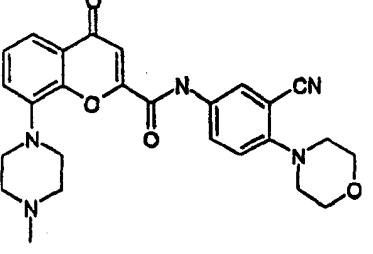
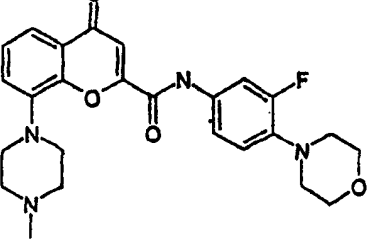
11	 <p>The chemical structure shows a central benzamide core. The amide nitrogen is attached to a para-substituted benzene ring, which is further connected to a 4-methylpiperidine ring. The amide carbonyl is attached to a 4-oxo-4H-benzo[b][1,4]oxazin-2(1H)-one ring system. The oxazine ring has a methyl group on the nitrogen and a 4-methylpiperidine ring at the 8-position.</p>	8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺
----	--	--

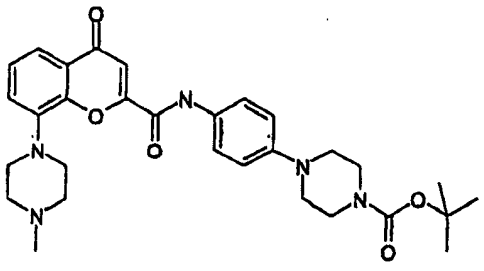
实例 #	结 构	名 称
12		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(2-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
13		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
14		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-硫代吗啉-4-基-苯基)-酰胺
15		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(2,5-二乙氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
16		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-氰基甲基-苯基)-酰胺

17	 <p>The chemical structure shows a benzopyridin-4(1H)-one core. At the 8-position, there is a 4-methylpiperidin-1-yl group. At the 2-position, there is a carbonyl group (C=O) which is part of an amide linkage to the 5-position of an indole ring.</p>	8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(1H-吲哚-5-基)-酰胺
----	--	---

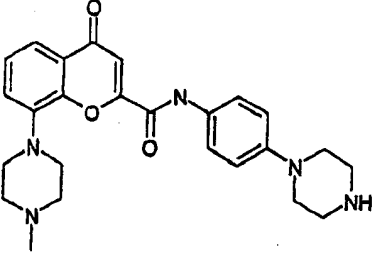
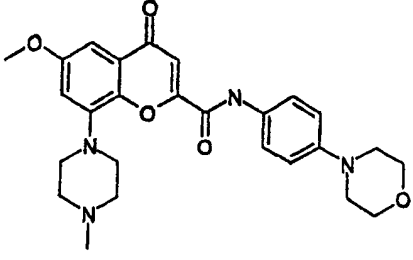
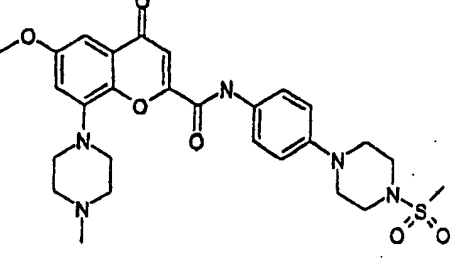
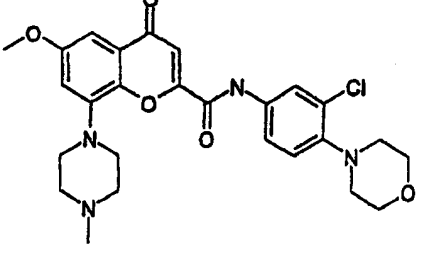
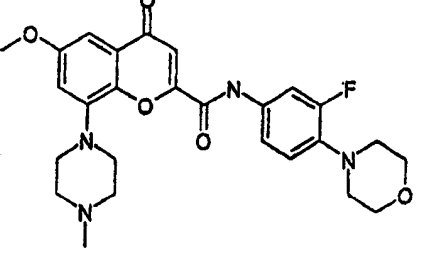
实例 #	结 构	名 称
18		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(1-吗啉-4-基-甲酰基)-苯基]-酰胺
19		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺
20		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-酰胺
21		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(6-吗啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-苯并吡喃-4-酮
22		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(2-羟基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

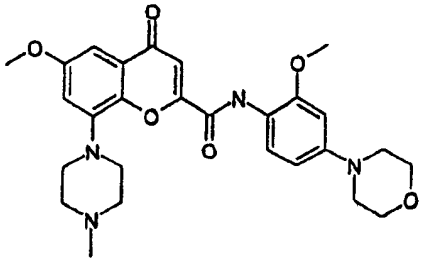
23	 <p>The chemical structure shows a benzopyridin-4(1H)-one core. At the 8-position, there is a 4-methylpiperidin-1-yl group. At the 2-position, there is a carboxamide group (-CONH-) linked to the 2-position of a 5-ethoxyphenylisothiazole ring. The isothiazole ring has a sulfur atom at position 4 and a nitrogen atom at position 5, with an ethoxy group (-OCH2CH3) at the 6-position of the phenyl ring.</p>	8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(5-乙氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺
----	---	--

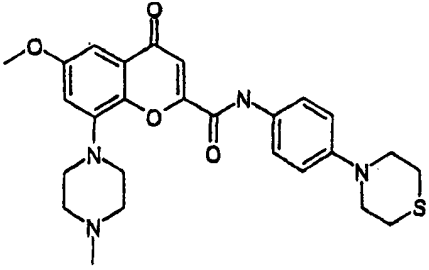
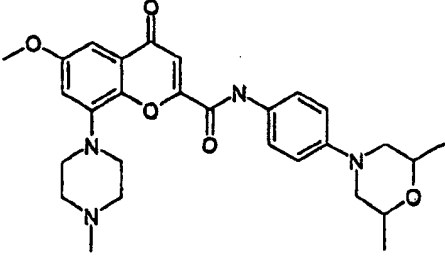
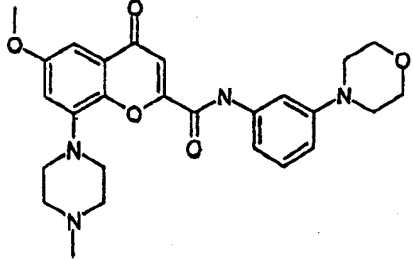
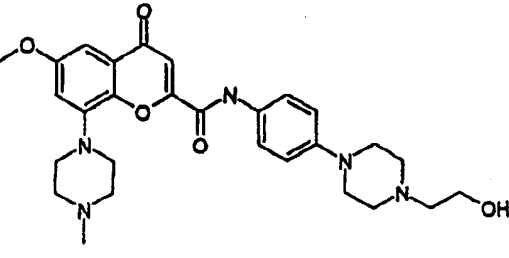
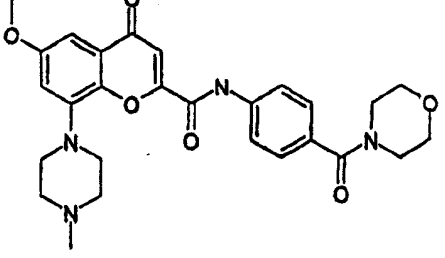
实例 #	结 构	名 称
24		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-溴-苯基)-酰胺
25		8-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸甲基-(4-吗啉-4-基-苯基)酰胺
26		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
27		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氰基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
28		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

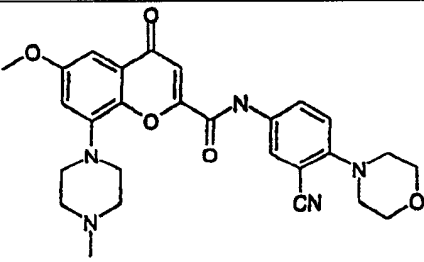
29	 <p>The chemical structure shows a central benzopyridinone ring system. At the 8-position, there is a 4-methylpiperidin-1-yl group. At the 2-position, there is a carbonyl group (C=O) attached to a nitrogen atom. This nitrogen atom is further attached to a para-substituted phenyl ring. The para position of this phenyl ring is attached to a piperidine ring. The nitrogen atom of this piperidine ring is attached to a butyrate ester group (-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).</p>	4-[4-({1-[8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯
----	--	--

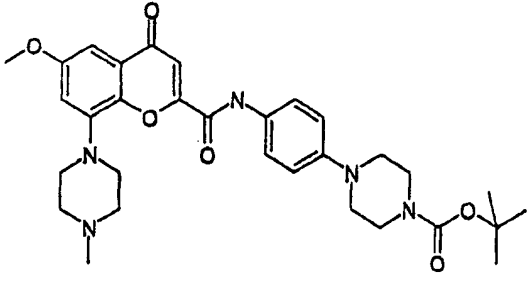
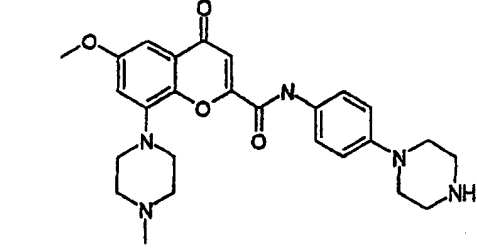
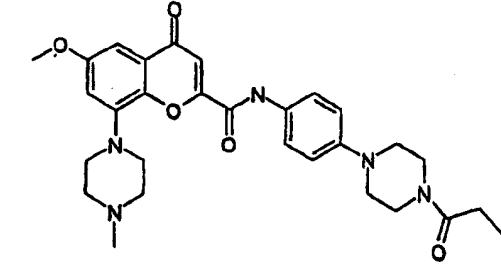
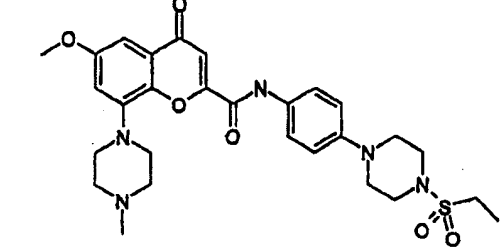
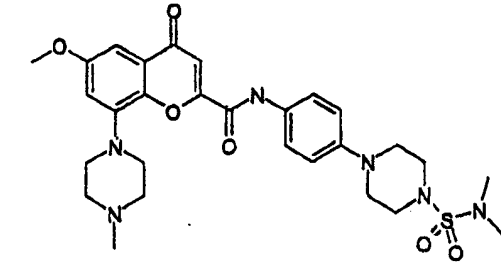


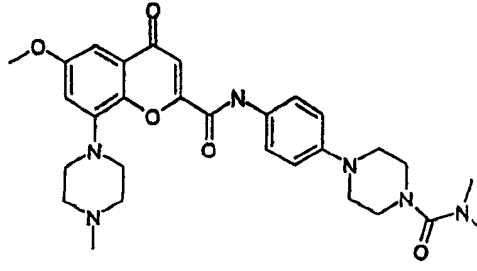
实例 #	结 构	名 称
30		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺
31		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
32		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺
33		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
34		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

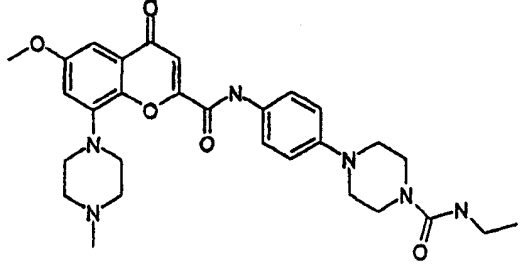
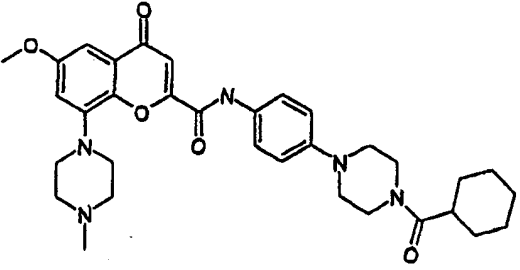
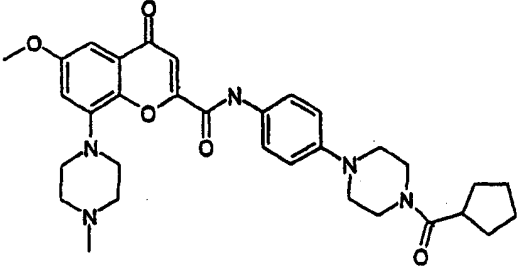
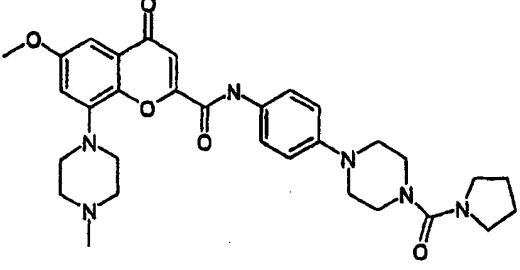
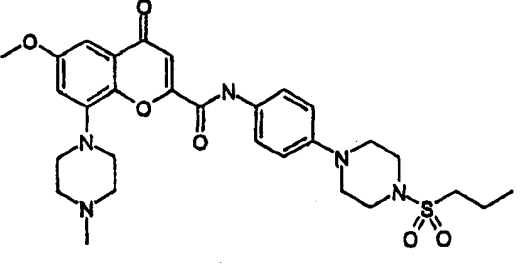
35	 <p>The chemical structure shows a benzopyridin-2-one core. At the 6-position, there is a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>). At the 8-position, there is a 4-methylpiperidin-1-yl group. At the 4-position, there is a 4-(4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)phenyl)amino group (-NH-). The morpholine ring is attached to the benzene ring of the phenyl group at the 2-position, and a methoxy group is attached at the 4-position of that benzene ring.</p>	6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(2-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
----	---	---

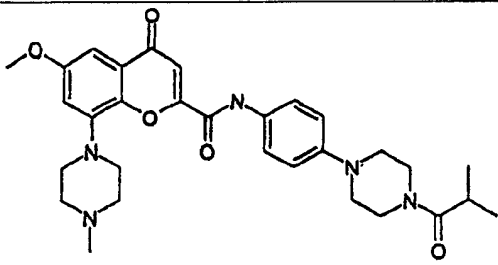
实例 #	结 构	名 称
36		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-硫代吗啉-4-基-苯基)-酰胺
37		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺
38		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
39		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺
40		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(1-吗啉-4-基-甲酰基)-苯基]-酰胺

41		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氰基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
----	---	--

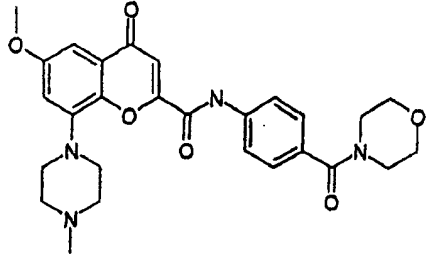
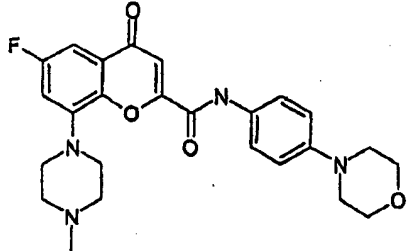
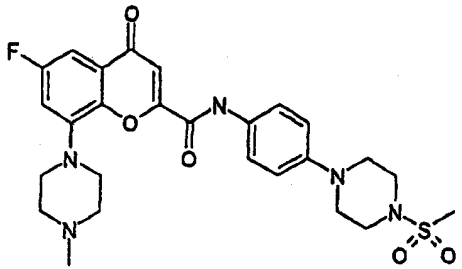
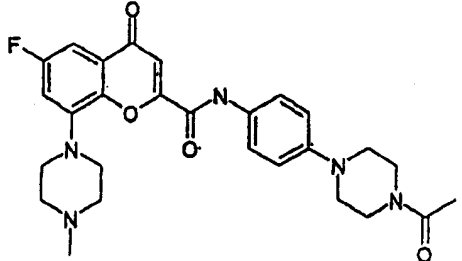
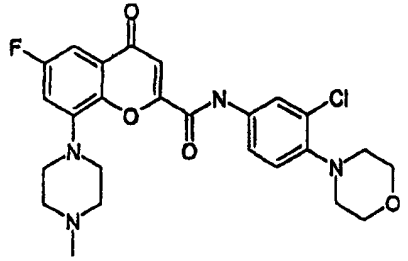
实例 #	结 构	名 称
42		4-[4-({1-[6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯
43		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺
44		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺
45		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺
46		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-二甲基氨磺酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

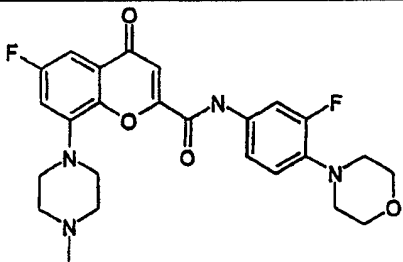
47	 <p>The chemical structure shows a central benzopyridinone ring system. At the 6-position, there is a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>). At the 8-position, there is a 4-methylpiperidin-1-yl group. At the 2-position, there is a methyl group attached to a nitrogen atom, which is part of a piperidine ring. This piperidine ring is further substituted with an N,N-dimethylacetamide group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>). The entire structure is connected to a 4-oxo-4H-benzopyridin-2-yl group via a methylene bridge.</p>	4-[4-({1-[6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸二甲基酰胺
----	--	--

实例 #	结 构	名 称
48		[4-({1-[6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸乙酰胺
49		4-[4-({1-[6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸环己酰胺
50		4-[4-({1-[6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸环戊酰胺
51		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(1-吡咯烷-1-基-甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺
52		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺

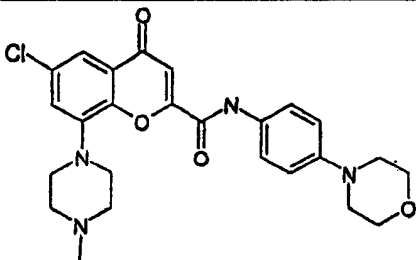
53		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(2-甲基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}酰胺
----	---	---

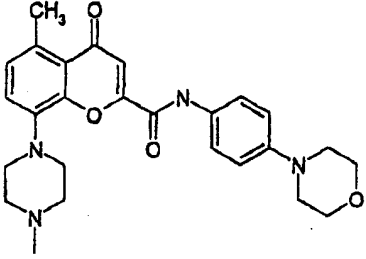
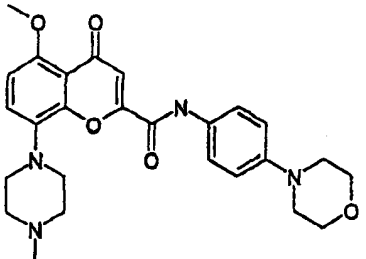
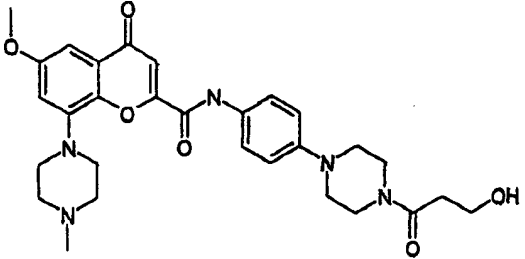
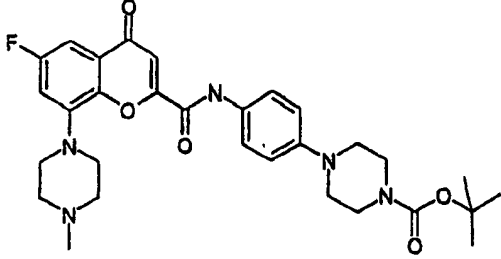
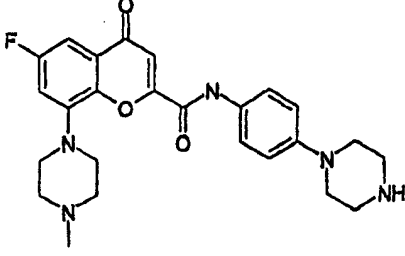


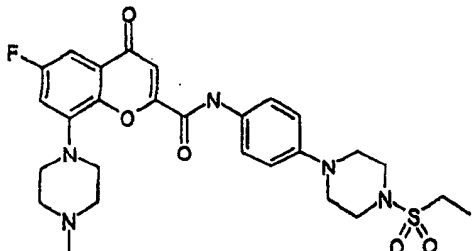
实例 #	结 构	名 称
54		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(1-吗啉-4-基-甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺
55		6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
56		6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺
57		6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺
58		6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

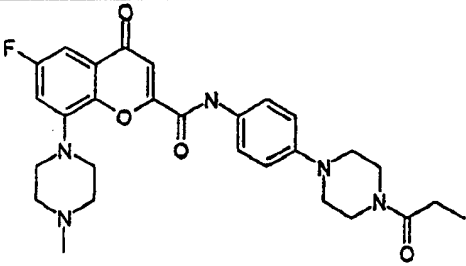
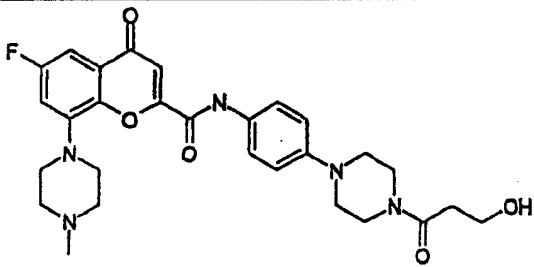
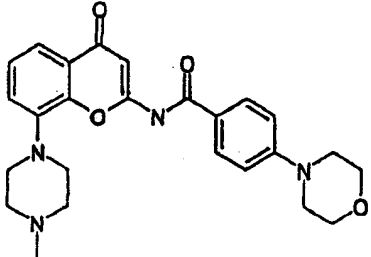
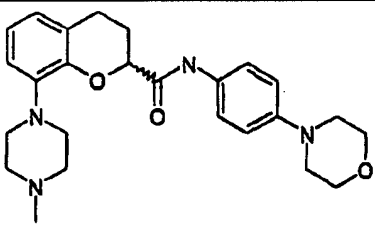
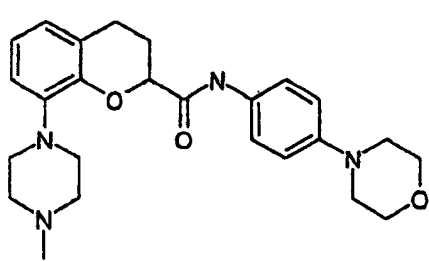
59		6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
----	---	---

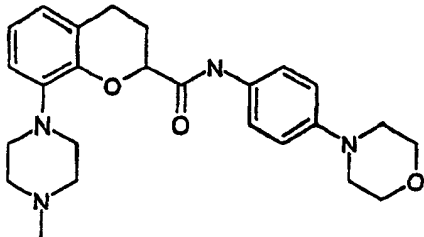
实例 #	结 构	名 称
60		6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氰基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
61		6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(1-吗啉-4-基-甲酰基)-苯基]-酰胺
62		6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
63		6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(1-吗啉-4-基-甲酰基)-苯基]-酰胺
64		6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

65		6-氯-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
----	---	---

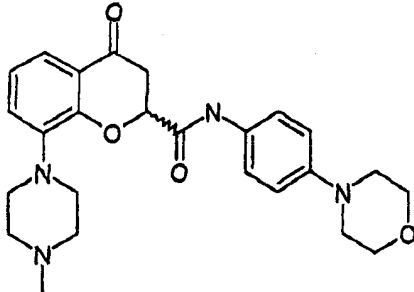
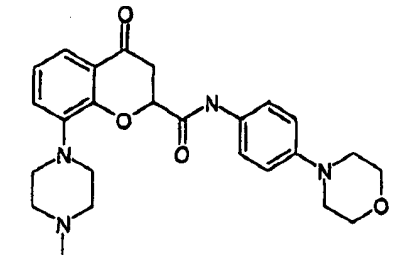
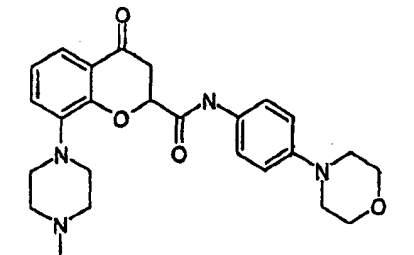
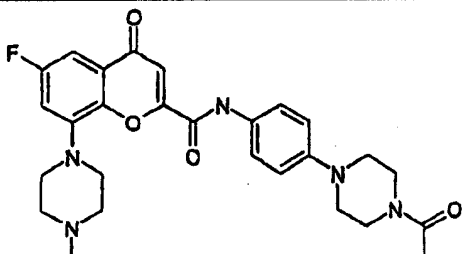
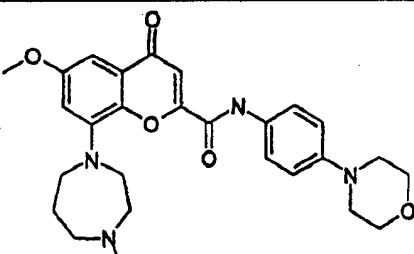
实例 #	结 构	名 称
66		5-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
67		5-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
68		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(3-羟基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺
69		4-[4-({1-[6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯
70		4-[4-({1-[6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺

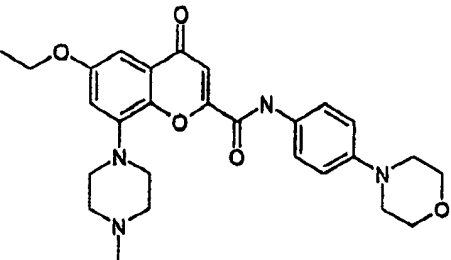
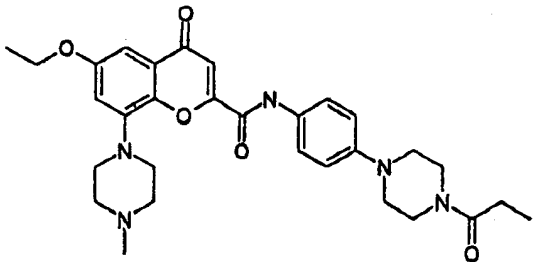
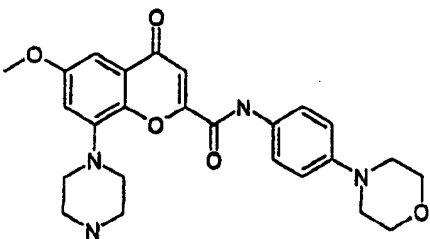
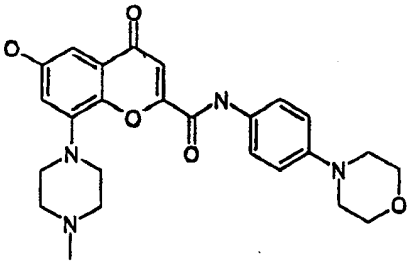
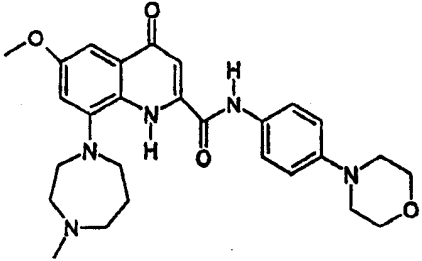
71	 <p>The chemical structure shows a benzopyridinone core. At position 6, there is a fluorine atom. At position 8, there is a 4-methylpiperidin-1-yl group. At position 2, there is a carbonyl group (C=O) which is part of an amide linkage (-NH-) to a para-substituted phenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the para position with a 1-(ethanesulfonyl)piperidin-4-yl group.</p>	6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)- 4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧 酸[4-(4-乙磺酰基-哌嗪-1- 基)-苯基]-酰胺
----	---	--

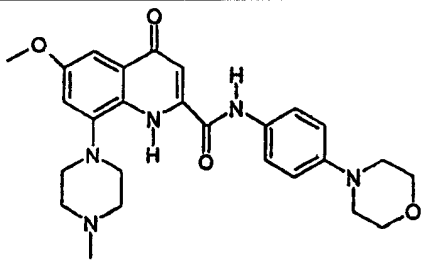
实例 #	结 构	名 称
72		6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺
73		6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(3-羟基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺
74		N-[8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-4-吗啉-4-基-苯甲酰胺
75	 <p style="text-align: right;">外消旋</p>	8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
76		(+) -8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

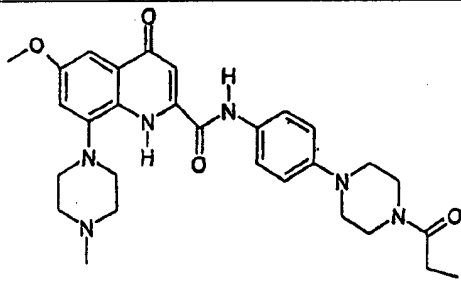
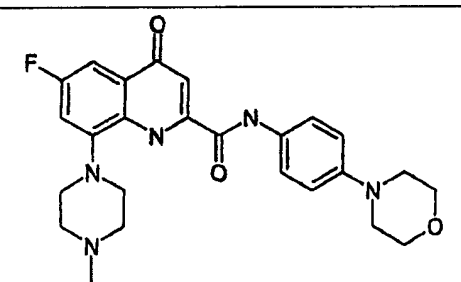
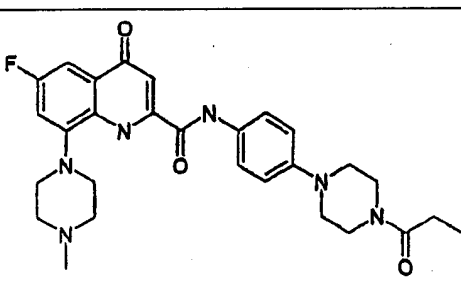
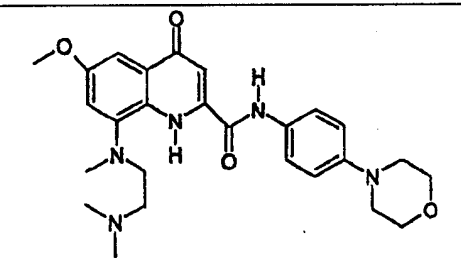
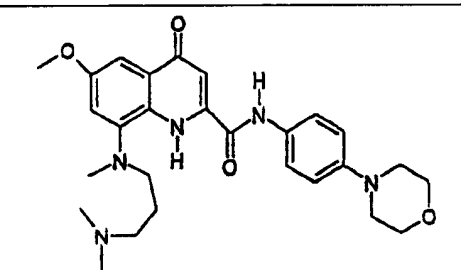
77	 <p>The chemical structure shows a central isoindolinone ring system. At the 8-position of the isoindolinone, there is a 4-methylpiperidin-1-yl group. At the 2-position, there is a carbonyl group (C=O) which is part of an amide linkage to a 4-morpholin-4-ylphenyl group. The morpholine ring is attached to the para position of the phenyl ring.</p>	(-)-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)- 苯并二氢吡喃-2-羧酸(4- 吗啉-4-基-苯基)-酰胺
----	--	---

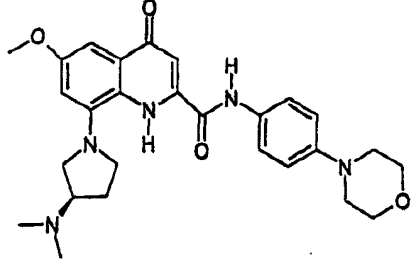
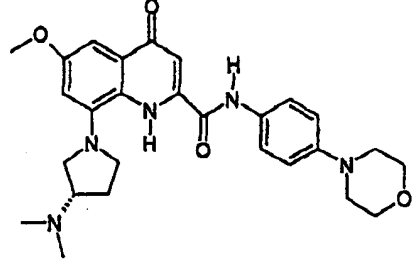
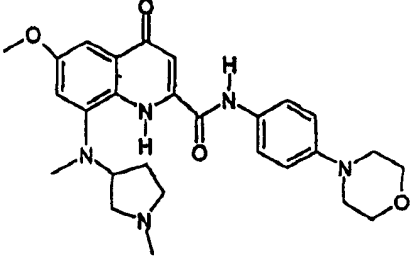
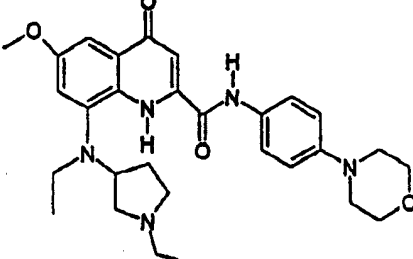
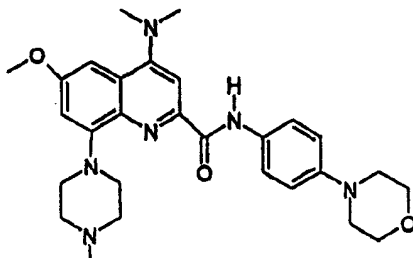


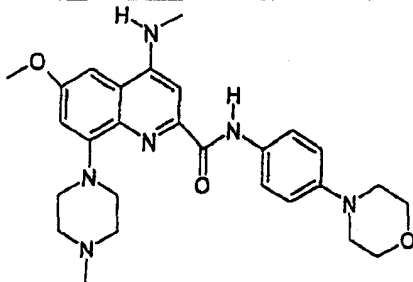
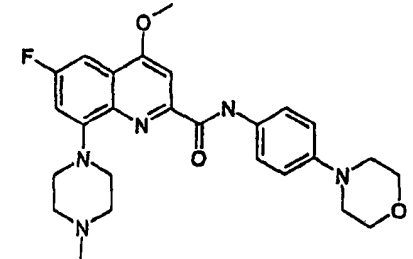
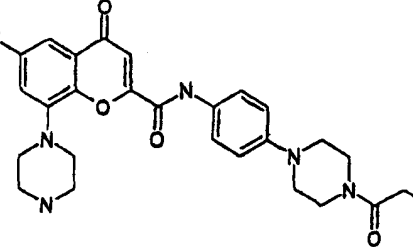
实例 #	结 构	名 称
78		外消旋的-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
79		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(流动较快的异构体)
80		8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(流动较慢的异构体)
81		4-[4-({1-[6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸乙酰胺
82		6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二庚环-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

实例 #	结 构	名 称
83		6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
84		6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺
85		6-甲氧基-4-氧代-8-哌嗪-1-基-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
86		6-羟基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
87		6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

88	 <p>The chemical structure shows a quinoline ring system. At position 6, there is a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>). At position 8, there is a 4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl group. At position 2, there is a carboxamide group (-CONH-). At position 4, there is a carbonyl group (=O). The quinoline ring is fused to a benzene ring, and the nitrogen at position 1 has a hydrogen atom attached.</p>	6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
----	---	---

实例 #	结 构	名 称
89		6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺
90		6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
91		6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺
92		8-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
93		8-[(3-二甲基氨基-丙基)-甲基-氨基]-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

实例 #	结 构	名 称
94		8-((3R)-(+)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
95		8-((3S)-(-)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
96		6-甲氧基-8-[甲基-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-氨基]-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
97		8-[乙基-(1-乙基-吡咯烷-3-基)-氨基]-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
98		4-二甲基氨基-6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

实例 #	结 构	名 称
99		6-甲氧基-4-甲基氨基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
100		6-氟-4-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺
101		6-氟-4-氧代-8-哌嗪-1-基-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

本发明还提供上述表 1 化合物的药学上可接受的盐。

5 以下参考实施例示例性介绍本发明化合物合成方法的中间体制备，但并不是对本发明以任何方式的限制。

### 参考实施例 1

制备参考实施例 1: 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐

10 参考实施例 1a: (E,Z)-2-(2-溴-苯氧基)-丁-2-烯二酸二乙酯

将乙炔二羧酸二乙酯(20 ml, 0.162 mol)加入 2-溴酚(28 g, 0.162 mol)的无水 2-丙醇(60 ml)溶液，接着加入催化量四丁基氟化铵(0.5 ml, 1.0 M 的 THF 溶液)。溶液在室温下搅拌 4 小时，加热至回流 1

小时。混合物冷却至室温，然后真空浓缩获得油状物(51 g = 91 %)。

参考实施例 1b: (E,Z)-2-(2-溴-苯氧基)-丁-2-烯二酸

5 将参考实施例 1a 制备的(E,Z)-2-(2-溴-苯氧基)-丁-2-烯二酸二乙酯 (51 g, 148 mmol)悬浮于乙醇(95 ml)，加入氢氧化钠(12.9 g, 0.323 mol)的水(95 ml)溶液。将溶液回流 1 h 获得澄清橙色溶液。混合物冷却至室温，用 6 M HCl (50 ml)酸化。然后真空浓缩混合物，残余物与乙醇共沸(4x)。滤出固体，用水洗涤，干燥获得浅橙色固体(2Z)-2-(2-溴-4-甲氧基苯氧基)-2-丁烯二酸(24.3 g, 收率 88 %)。粗产物直接使用  
10 无需再提纯。

参考实施例 1c: 8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

15 将硫酸(95 mL)加入参考实施例 1b 制备的粗制(E,Z)-2-(2-溴-苯氧基)-丁-2-烯二酸。用热风枪加热混合物 45 min 后，获得橙色乳状溶液。将此溶液缓慢加入回流下的无水乙醇(500 mL)。加入完毕后，反应物再回流 30 min，然后冷却。20 min 后开始形成晶体，将反应物放入冰箱过夜。滤出固体，用冷乙醇/水 9:1 洗涤，干燥获得乳白色固体 8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯(11.7 g, 24 % 收率, mp 124-126 °C)。  
20

参考实施例 1d : 乙基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸

25 将参考实施例 1c 制备的 8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯 (Davies, Stephen 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans I p2597, 1987) (3.0 g, 10.1 mmol)与无水甲苯共沸，然后将白色固体溶于 100 mL 无水甲苯，转移到反应容器中。混合物经过真空/氩气(x2)处理，然后依次加入(正氩气压): N-甲基哌嗪(1.3 ml, 11.1 mmol)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.75 g, 1.2 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(0.48 g, 0.5 mmol)和碳酸铯(4.6 g, 14.1 mmol)。再次将混合物用真空/氩气处理，在 80

℃加热过夜。

5 冷却的反应混合物通过硅藻土过滤，将甲苯溶液直接加入 600 ml 过滤漏斗(二氧化硅 230-400 目 ASTM 装于乙酸乙酯中)，然后用乙酸乙酯(2 l)洗涤。产物用 5-8%甲醇/氯仿洗提，收集所需部分获得 2.5 g 浅橙黄色不纯固体(mp 120-123℃)。不纯产物在 Waters Delta Prep 4000 用色谱法提纯(1 PrepPak 填充柱(Porasil 37-55μm 125Å)，洗提：3-5 % 甲醇/氯仿)。收集产物，干燥获得黄色固体 8-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯(2.25 g, 70 % 收率 mp 124-125℃)。GC/MS (EI, M+) m/z 316。

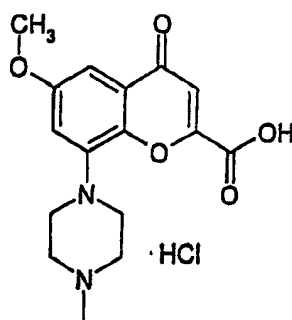
10

参考实施例 1e: 8-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐盐酸盐。

15 参考实施例 1d 制备的 8-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯(1.01 g, 3.19 mmol)悬浮于 6 M HCl (60 ml)，回流 1.5 h (20 min 后获得澄清溶液)。

冷却反应物。真空浓缩溶液，加入无水甲苯(x3)，再次真空浓缩溶液获得黄色粉末 8-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐盐酸盐(1.02 g, 定量产量)。LC/MS (M+1) m/z 289。

## 20 参考实施例 2





### 制备 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐 盐

参考实施例 2a: (2Z)-2-(2-溴-4-甲氧基苯氧基)-2-丁烯二酸二乙酯

5 将乙炔二羧酸二乙酯(17.8 ml, 0.145 mol)加入 2-溴-4-甲氧基苯  
酚(Synlett pl241, 1997) (27.3 g, 0.134 mol)的无水 2-丙醇(5.5 ml)溶液,  
接着加入催化量四丁基氟化铵(0.4 ml, 1.0 M 的 THF 溶液)。溶液在  
室温下搅拌过夜, 加热至回流 30 min。冷却时形成沉淀。将溶液冷  
却、过滤获得黄色固体(2Z)-2-(2-溴-4-甲氧基苯氧基)-2-丁烯二酸二乙  
10 酯(29.9 g, 62 % 收率)。注释: 固体含 10 % (2E)-2-(2-溴-4-甲氧基苯  
氧基)-2-丁烯二酸二乙酯。GC/MS (EI, M+) m/z 344 和 346。

参考实施例 2b: (2Z)-2-(2-溴-4-甲氧基苯氧基)-2-丁烯二酸

15 将参考实施例 2a 制备的(2Z)-2-(2-溴-4-甲氧基苯氧基)-2-丁烯二  
酸二乙酯(29.9 g, 86.6 mmol)悬浮于乙醇(55 ml), 加入氢氧化钠(7.0 g,  
0.175 mol)的水(55 ml)溶液。将溶液回流 1 h 获得澄清橙色溶液。真  
空除去大部分乙醇, 然后加入 6 M HCl(50 ml)。滤出固体, 用水洗涤,  
干燥获得浅橙色固体(2Z)-2-(2-溴-4-甲氧基苯氧基)-2-丁烯二酸(24.3  
g, 88 % 收率)。

20 参考实施例 2c: 6-甲氧基-8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

25 将硫酸(50 ml)加入(2Z)-2-(2-溴-4-甲氧基苯氧基)-2-丁烯二酸  
(24.3g, 86.6 mmol; 参考实施例 2b)。用热风枪加热混合物 5-10 min  
后, 获得澄清深褐色溶液。将此溶液缓慢加入回流下的无水乙醇(250  
ml)。加入完毕后, 反应物再回流 30 min, 然后冷却。20 min 后开始  
形成晶体, 将反应物放入冰箱过夜。滤出固体, 用冷乙醇/水 9:1 洗  
涤, 干燥获得乳白色固体 8-溴-6-甲氧基-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸  
乙酯(12.3 g, 50 % 收率, mp 159-161 °C)。

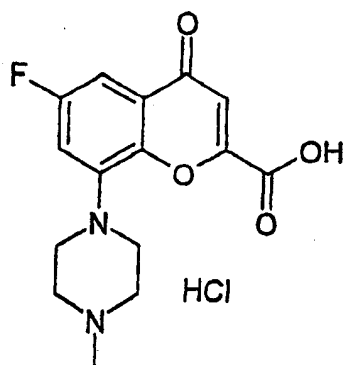
参考实施例 2d: 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

5 将以上实施例 2c 制备的 8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯 (9.2 g, 28.1 mmol) 与无水甲苯共沸, 然后将白色固体溶于 500 mL 单颈圆底烧瓶中的 300 ml 无水甲苯。混合物中交替通入氩气和抽真空以脱气(3x), 接着依次加入: N-甲基哌嗪(4.0 ml, 35.1 mmol)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(1.05 g, 1.69 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (0.50 g, 0.56 mmol)、碳酸铯(12.8 g, 39.3 mmol)。混合物中再次通入氩气和抽真空处理, 在 80℃加热 17 h。再加入三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (0.10 g, 0.11 mmol)和 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.20 g, 0.32 mmol), 将反应物在 80℃再搅拌 55 h, 在此期间转化基本完全。

15 冷却的反应混合物用四氢呋喃(250 mL)稀释, 过滤, 真空浓缩。残余物用二氧化硅柱色谱法提纯(洗提: 2-5%甲醇/氯仿), 收集所需部分, 真空浓缩, 残余物用二氯甲烷研磨获得 7.4 g(76%)黄色粉末。

15 参考实施例 2e: 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸

20 将参考实施例 2d 制备的 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯(1.0 g, 2.89 mmol)悬浮于 6 M HCl(60 ml)和甲醇(10 mL), 加热回流 3.0 h。将反应物冷却。真空浓缩溶液, 加入无水甲苯(x3), 再次真空浓缩溶液。真空干燥残余物(17 h)获得黄色粉末 6-甲氧基-8-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(1.0 g, 定量产量)。

**参考实施例 3****6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐盐酸盐**

参考实施例 3a: (EZ)-2-(2-溴-4-氟苯氧基)-2-丁烯二酸二乙酯

- 5 此化合物用 2-溴-4-氟苯酚和乙炔二羧酸二乙酯按照参考实施例 1a 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

参考实施例 3b: (EZ)-2-(2-溴-4-氟苯氧基)-2-丁烯二酸

- 10 此化合物用参考实施例 3a 制备的的(EZ)-2-(2-溴-4-氟苯氧基)-2-丁烯二酸二乙酯，按照参考实施例 1b 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

参考实施例 3c: 6-氟-8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

- 15 此化合物用参考实施例 3b 的(EZ)-2-(2-溴-4-氟苯氧基)-2-丁烯二酸按照参考实施例 1c 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

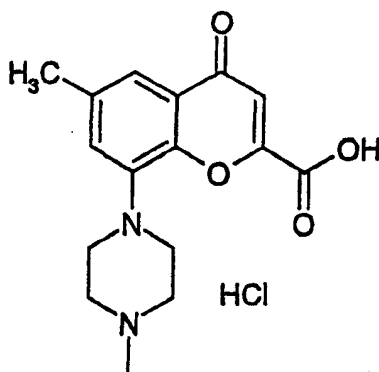
参考实施例 3d: 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

- 20 此化合物用参考实施例 3c 的 6-氟-8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯按照参考实施例 1d 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

参考实施例 3e: 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐  
盐酸盐

5 此化合物用实施例 3d 的 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯按照参考实施例 1e 示范的相同合成方法及相同化学计量合成。

#### 参考实施例 4



制备 6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐盐酸盐

10 参考实施例 4a: (E,Z)-2-(2-溴-4-甲基苯氧基)-2-丁烯二酸二乙酯

将 2-溴-4-甲基苯酚(10 mL, 83 mmol)溶于乙醚(90 mL)。溶液中滴加三乙胺(13.7 mL, 98mmol), 接着滴加乙炔二羧酸二甲酯(11.2 mL, 91mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应物中逐步进行如下处理: 加入乙醚(200 mL)和四氢呋喃(50 mL), 用 1N HCl(200 mL)、水(200 mL)和盐水(100 mL)洗涤。然后用硫酸钠干燥有机相, 15 过滤, 浓缩至红褐色油状物, 直接使用无需再提纯。

参考实施例 4b: (2E,Z)-2-(2-溴-4-氟苯氧基)-2-丁烯二酸

20 此化合物用参考实施例 4a 制备的(E,Z)-2-(2-溴-4-甲基苯氧基)-2-丁烯二酸二乙酯按照实施例 1b 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

参考实施例 4c: 6-甲基-8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

此化合物用参考实施例 4b 制备的(2Z)-2-(2-溴-4-甲基苯氧基)-2-丁烯二酸按照参考实施例 1c 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

5

参考实施例 4d: 6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

此化合物用参考实施例 4c 制备的 6-甲基-8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯按照参考实施例 1d 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

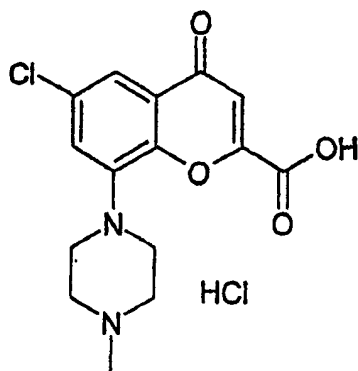
10

参考实施例 4e: 6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐酸盐

此化合物用参考实施例 4d 制备的 6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯开始按照参考实施例 1e 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

15

**参考实施例 5**



20 制备 6-氯-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐酸盐

参考实施例 5a: (E,Z)-2-(2-溴-4-氯苯氧基)-2-丁烯二酸二乙酯

此化合物用 2-溴-4-氯苯酚和乙炔二羧酸二甲酯按照参考实施例 4a 的相同合成方法以及相同化学计量制备。

参考实施例 5b: (2E,Z)-2-(2-溴-4-氯苯氧基)-2-丁烯二酸

此化合物用参考实施例 5a 制备的(E,Z)-2-(2-溴-4-氯苯氧基)-2-丁烯二酸二乙酯按照参考实施例 1b 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

5

参考实施例 5c: 6-氯-8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

此化合物用参考实施例 5b 制备的(2E,Z)-2-(2-溴-4-氯苯氧基)-2-丁烯二酸按照实施例 1c 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

10

参考实施例 5d: 6-氯-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

此化合物用参考实施例 5c 制备的 6-氯-8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯按照实施例 1d 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

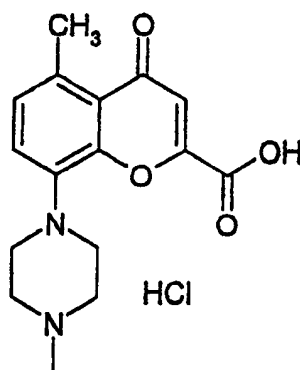
15

参考实施例 5e: 6-氯-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐盐酸盐

此化合物用参考实施例 5d 制备的 6-氯-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯开始按照实施例 1e 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

20

参考实施例 6



**制备 5-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐**

参考实施例 6a: (E,Z)-2-(2-氯-5-甲基苯氧基)-2-丁烯二酸二乙酯

此化合物用 2-氯-5-甲基苯酚和乙炔二羧酸二甲酯按照实施例 1a 示范的相同合成方法和相同化学计量制备。

5

参考实施例 6b: (2E,Z)-2-(2-氯-5-甲基苯氧基)-2-丁烯二酸

此化合物用参考实施例 6a 制备的(E,Z)-2-(2-氯-5-甲基苯氧基)-2-丁烯二酸二乙酯按照实施例 1b 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

10

参考实施例 6c: 5-甲基-8-氯-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

此化合物用参考实施例 6b 制备的(2Z)-2-(2-氯-5-甲基苯氧基)-2-丁烯二酸按照参考实施例 1c 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

15

参考实施例 6d: 5-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

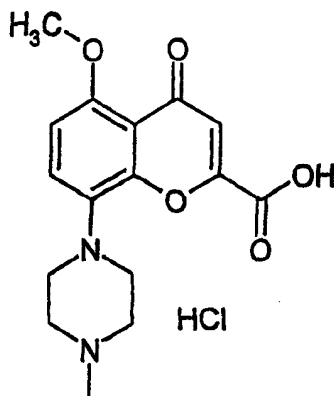
将参考实施例 6c 制备的 5-甲基-8-氯-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯(1.0 g, 3.6 mmol)与无水甲苯共沸, 然后将白色固体溶于 250 mL 单颈圆底烧瓶中的 100 ml 无水甲苯。混合物交替通入氩气和抽真空以脱气(3x), 接着依次加入: N-甲基哌嗪(0.6 ml, 5.37 mmol)、(2'-二环己基磷烷基-联苯基-2-基)-二甲基-胺(JACS 1998, 120, p9722)(40 mg, 0.1 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(66 mg, 0.072 mmol)、碳酸铯(1.6 g, 5.37 mmol)。混合物中再次交替进行通入氩气和抽真空处理, 在 80℃加热 17 h。再次加入三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(66 mg, 0.072 mmol)和(2'-二环戊基磷烷基-联苯基-2-基)-二甲基-胺(40 g, 0.1 mmol), 将反应物在 80℃再搅拌 4 天, 在此期间的转化仍然只有约 50%, HPLC 检测。加入四氢呋喃(100 mL), 将合并的混合物过滤, 真空浓缩, 用二氧化硅色谱法提纯(洗提: 含 2.5%甲醇的氯仿)。真

空浓缩所需部分获得黄色粉末(250 mg = 21%)。

参考实施例 6e: 5-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐酸盐

- 5 此化合物用参考实施例 6d 制备的 5-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯开始按照实施例 1e 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

### 参考实施例 7



10

制备 5-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐酸盐

参考实施例 7a: (E,Z)-2-(2-溴-5-甲氧基苯氧基)-2-丁烯二酸二乙酯

- 15 此化合物用 2-溴-5-甲氧基苯酚和乙炔二羧酸二甲酯按照实施例 1a 示范的相同合成方法和相同化学计量制备。

参考实施例 7b: (E,Z)-2-(2-溴-5-甲氧基苯氧基)-2-丁烯二酸

- 20 此化合物用参考实施例制备 7a 的(E,Z)-2-(2-溴-5-甲氧基苯氧基)-2-丁烯二酸二乙酯按照实施例 1b 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

参考实施例 7c: 5-甲氧基-8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

此化合物用参考实施例 7b 制备的(E,Z)-2-(2-溴-5-甲氧基苯氧基)-



2-丁烯二酸按照参考实施例 1c 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

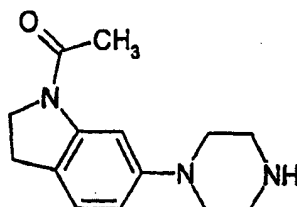
5 参考实施例 7d: 5-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

此化合物用参考实施例 7c 制备的 5-甲氧基-8-溴-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯按照参考实施例 1d 示范的相同合成方法和相同化学计量合成。

10 参考实施例 7e: 5-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐酸盐

此化合物用参考实施例 7d 制备的 5-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯按照 1e 的相同方法制备。

### 15 参考实施例 8



#### 制备 1-(6-哌嗪-1-基-2,3-二氢-吲哚-1-基)-乙酮

参考实施例 8a: 1-[5-(4-苄基-哌嗪-1-基)-2,3-二氢-吲哚-1-基]-乙酮

20 将 1-乙酰基-5-溴二氢吲哚(3.0 g, 12.5mmol)溶于甲苯(60 mL)。溶液中加入叔丁醇钠(1.68 g, 17.5mmol)、N-苄基哌嗪(2.4 mL, 13.8mmol)、S-BINAP(0.93 g, 1.5mmol)和 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.46 g, 0.5mmol)。将混合物通过交替抽真空和通入氮气处理三次，然后在 95℃搅拌直到 GC 分析判定反应完成(1 h)。混合物用乙酸乙酯(150 mL)稀释，用水洗涤，用 2N HCl(2 x 100 mL)萃取。合并的水相萃取液用浓氢氧化铵碱化，用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥，浓缩获得固体(2.7 g)，将其用色谱法提纯获得白色固体(1.81 g,

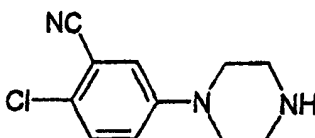
25

43%)。Mp = 150.5-152.8℃。

参考实施例 8b: 1-(6-哌嗪-1-基-2,3-二氢-吲哚-1-基)-乙酮

5 将参考实施例 8a 制备的 1-[5-(4-苄基-哌嗪-1-基)-2,3-二氢-吲哚-1-基]-乙酮(0.37 g, 1.1 mmol)溶于甲醇(5 mL)。加入 Pd/C(90 mg, 10%)和甲酸铵(0.9 g, 14 mmol), 将所得混合物加热至 65℃ 2 小时。过滤混合物, 滤饼用热甲醇洗涤。浓缩合并的滤液获得所需产物(0.26 g, 90%)。

### 10 参考实施例 9



制备 2-氯-5-哌嗪-1-基苯甲腈

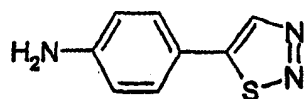
参考实施例 9a: 3-氰基-4-氯苯胺

15 将 2-氯-5-硝基苯甲腈(25 g, 137mmol)溶于乙醇(275 mL)。加入二氯化锡二水合物(154.5 g, 685 M), 将混合物在 70℃ 搅拌 30 min。然后混合物冷却至室温, 倾入碎冰中。将混合物用固体氢氧化钠碱化。用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取混合物。合并萃取液, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 真空干燥残余物, 用乙醇重结晶获得浅褐色针状物(10.6 g, 51%)。

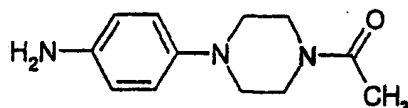
20

参考实施例 9b: 2-氯-5-哌嗪-1-基苯甲腈

25 将参考实施例 9a 制备的 3-氰基-4-氯苯胺(10.1 g, 66 mmol)溶于正丁醇(300 mL), 加入双-(2-氯乙基)胺盐酸盐(23.2 g, 130mmol)和碘化钾(50 mg, 催化)。将混合物加热回流 3 天, 然后在冰箱中冷却过夜。过滤收集固体沉淀, 用冷正丁醇洗涤后干燥。粗制产物分配于二氯甲烷和 2N 氢氧化铵之间。分离出有机层, 用硫酸钠干燥, 浓缩获得浅黄色固体(9.1 g, 59%), 它在 GC 和 TLC 分析中为单峰。

**参考实施例 10****制备 4-[1,2,3]噻二唑-5-基-苯胺**

将  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3.21 g, 5 eq) 加入 (5-(4-硝基苯基)-1,2,3-噻二唑 (Lancaster Synthesis) (0.59 g, 2.8 mmol) 的无水乙醇 (50 mL) 浆状物, 将反应物加热至  $70^\circ\text{C}$  2 h。将反应物冷却至室温, 倾入饱和碳酸氢钠和冰中。产物用 EtOAc (2x) 萃取, 溶液用硫酸镁干燥, 真空蒸发至干获得 0.47 g 浅黄色固体 MP  $126-128^\circ\text{C}$ 。

**参考实施例 11****制备 1-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮****参考实施例 11a: 4-(4-硝基苯基)-1-乙酰基哌嗪**

将 1-(4-硝基苯基)哌嗪 (2.5 g, 12.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 ml)。加入三乙胺 (2.0 ml, 14.5 mmol), 将反应物冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。滴加醋酸酐 (1.25 ml, 13.3 mmol), 将反应物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 1 h。加入饱和碳酸氢钠, 反应物用二氯甲烷萃取 (x3), 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩获得黄色固体 4-(4-硝基苯基)-1-乙酰基哌嗪 (3.01 g)。GC/MS (EI,  $\text{M}^+$ )  $m/z = 249$ 。

20

**参考实施例 11b: 1-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮**

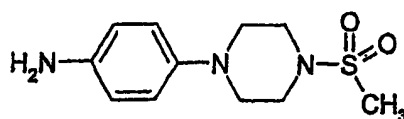
将参考实施例 11a 制备的 4-(4-硝基苯基)-1-乙酰基哌嗪 (3.0 g, 12.0 mmol) 与甲醇 (100 mL) 和 2 M 氨的甲醇 (50 ml) 溶液混合, 加入 10% 碳载钨 (300 mg)。将混合物在 Paar 装置上氢化 (50 psi) 1.5 h。

25

将反应物冷却, 滤出催化剂, 真空浓缩溶液。粗制固体用乙酸乙酯重结晶获得浅紫色固体 4-(4-乙酰基-1-哌嗪基)苯胺 (1.86 g, 70 %

收率, mp 149.5-150.5℃)。 GC/MS(EI, M+) m/z = 219

### 参考实施例 12



#### 5 制备 4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-苯胺

参考实施例 12a: 4-(4-硝基苯基)-1-甲磺酰基哌嗪

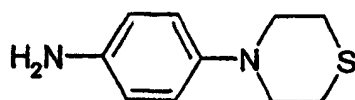
将 1-(4-硝基苯基)哌嗪(2.79 g, 13.5 mmol)溶于二氯甲烷(100 ml)。加入三乙胺(2.25 ml, 16.2 mmol), 将反应物冷却至 0℃。滴加甲磺酰氯(1.15 ml, 14.9 mmol), 将反应物在 0℃搅拌 1 h。加入饱和碳酸氢钠, 反应物用二氯甲烷萃取(x3), 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩获得黄色固体 4-(4-硝基苯基)-1-甲磺酰基哌嗪(3.83 g, 定量产量)。 GC/MS (EI, M+) m/z = 285。

参考实施例 12b: 4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-苯胺

15 将参考实施例 12a 制备的 4-(4-硝基苯基)-1-甲磺酰基哌嗪(3.83 g, 13.4 mmol)与甲醇(100 ml)和 2 M 氨的甲醇(50 ml)溶液混合, 加入 10% 碳载钨(400 mg)。混合物在 Paar 装置上氢化(50 psi) 3 h。

20 将反应物冷却, 滤出催化剂, 依次用甲醇、氯仿洗涤。氯仿部分包少量但看起来更纯净的所需产物。真空浓缩氯仿部分, 用乙酸乙酯重结晶获得有光泽褐色固体 4-[4-(甲磺酰基)-1-哌嗪基]苯胺(0.94 g, 27% 收率, mp 192-193℃)。 GC/MS (EI, M+) m/z = 255。

### 参考实施例 13



**制备 4-硫代吗啉-4-基-苯胺:**

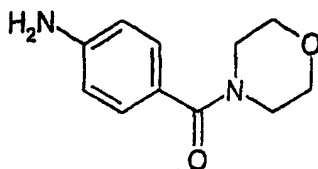
参考实施例 13a: 4-(4-硝基-苯基)-硫代吗啉

5 将 4-氟硝基苯(3.0 g, 21.3 mmol)溶于甲苯(25 mL)。加入硫代吗啉(2.4 mL, 23.4 mmol), 将混合物在 100℃ 搅拌过夜。在 17 h, 混合物在乙酸乙酯(100 mL)和饱和碳酸氢钠(50 mL)间分配。分离出有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物用己烷研磨获得嫩黄色固体。

参考实施例 13b: 4-硫代吗啉-4-基-苯胺

10 将参考实施例 13a 制备的 4-(4-硝基-苯基)-硫代吗啉(3.0g, 13.4 mmol)溶于乙醇(250 mL), 加入 10% 碳载钯(250 mg)。将混合物用 Parr 氢化器振荡 3 h。然后将反应混合物通过硅藻土过滤, 真空浓缩。残余物用己烷研磨获得灰色固体(2.1 g)。

15 **参考实施例 14**

**制备 1-(4-氨基-苯基)-1-吗啉-4-基-甲酮**

参考实施例 14a: 1-吗啉-4-基-1-(4-硝基-苯基)-甲酮

20 将 4-硝基苯甲酰氯(5 g, 27 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液缓慢加入吗啉(5g, 88 mmol)和三乙胺(2.7 g, 27 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液, 在室温下搅拌 4 小时。将乙酸乙酯(200 mL)加入混合物, 合并的混合物用水(25 mL)、1N HCl(25 mL)、水(25 mL)、饱和碳酸氢钠(25 mL)、水(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤。混合物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物直接使用无需再提纯。

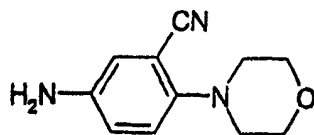
25

参考实施例 14b: 1-(4-氨基-苯基)-1-吗啉-4-基-甲酮

此化合物用 1-吗啉-4-基-1-(4-硝基-苯基)-甲酮按照参考实施例

13b 制备。

### 参考实施例 15



#### 5 制备 5-氨基-2-吗啉-4-基-苯甲腈

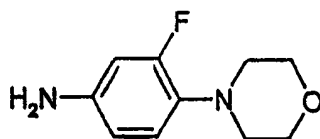
参考实施例 15a: 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲腈

将 3-氟基-4-氟硝基苯(3.3 g, 19.9 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)。加入吗啉(2.2 mL, 25 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(3.5 mL, 20 mmol), 将混合物在室温下搅拌过夜。在 17 h, 再加入乙酸乙酯(150 mL), 合并的混合物用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物直接使用无需再提纯。

参考实施例 15b: 5-氨基-2-吗啉-4-基-苯甲腈

此化合物用 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲腈(参考实施例 15a 制备)按照参考实施例 13b 制备。

### 参考实施例 16



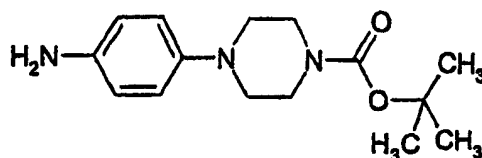
#### 20 制备 3-氟-4-吗啉-4-基-苯胺

参考实施例 16a: 4-(2-氟-4-硝基-苯基)-吗啉

将 3,4-二氟硝基苯(3.7 g, 23.2 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)。加入吗啉(2.2 mL, 25 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(4 mL, 23 mmol), 混合物在室温下搅拌过夜。在 17 h, 再加入乙酸乙酯(150 mL), 合并的混合物用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物直接使用无需再提纯。

**参考实施例 16b: 3-氟-4-吗啉-4-基-苯胺**

此化合物用 4-(2-氟-4-硝基-苯基)-吗啉(参考实施例 16a 制备)按照参考实施例 13b 制备。

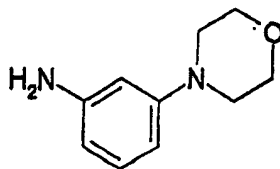
**5 参考实施例 17****制备 4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯:**

参考实施例 17a: 4-(4-硝基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

10 将 4-氟硝基苯(4.8 g, 34 mmol)溶于乙酸乙酯(25 mL)。加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(6.7 g, 36 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(6.3 mL, 36 mmol), 将混合物在 65°C 搅拌 5 天, 冷却至室温。加入乙醚(100 mL), 合并的混合物用水(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物用己烷研磨获得嫩黄色固体(8 g, 77%)。

15 参考实施例 17b: 4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将 4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯用 4-(4-硝基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(参考实施例 17a 制备)按照参考实施例 13b 制备。

**参考实施例 18**

20

**制备 3-吗啉-4-基-苯胺**

参考实施例 18a: 4-(3-硝基-苯基)-吗啉

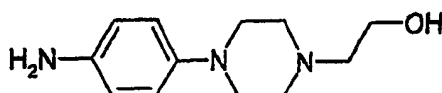
25 将 3-氟硝基苯(10 g, 71 mmol)溶于乙腈(100 mL)。加入吗啉(30 mL, 350 mmol), 混合物在 150°C/80psi 压力反应器中反应 18 h。反应物冷却至室温, 真空浓缩, 5g 全部混合物用二氧化硅柱色谱法提

纯(洗提: 二氯甲烷)。分离出嫩黄色油状产物(3.6 g)。

参考实施例 18b: 3-吗啉-4-基-苯胺

- 5 3-吗啉-4-基-苯胺用 4-(3-硝基-苯基)-吗啉(参考实施例 18a 制备)按照参考实施例 13b 制备。

### 参考实施例 19



制备 2-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙醇

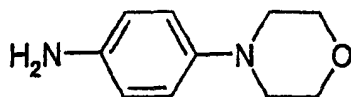
- 10 参考实施例 19a: 2-[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]-乙醇

2-[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]-乙醇用市售可得 4-氟硝基苯(Aldrich)以及 N-(2-羟基乙基)哌嗪(Aldrich)按照参考实施例 13a 介绍的相同方法制备。

- 15 参考实施例 19b: 2-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙醇

按照参考实施例 13b 的方法催化氢化 2-[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]-乙醇(参考实施例 19a 制备)制备 2-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙醇

- 20 参考实施例 20



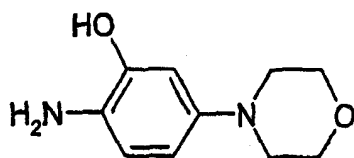
制备 4-吗啉-4-基-苯胺

- 25 将 4-(4-硝基苯基)吗啉(10.3 g, 49.5 mmol)(Lancaster Synthesis)悬浮于甲醇(130 ml)和 2 M 氨的甲醇(70 mL)溶液, 加入 5% 碳载钨(100 mg)。混合物在 Paar 装置上氢化(50 psi)1 h。将反应物冷却, 滤出催化剂, 真空浓缩溶液。粗制固体用乙酸乙酯/己烷重结晶获得浅紫色固体 4-(4-吗啉基)苯胺(6.2 g, 70% 收率, mp 132-133°C)。GC/MS (EI,



M<sup>+</sup>) m/z = 178.

### 参考实施例 21

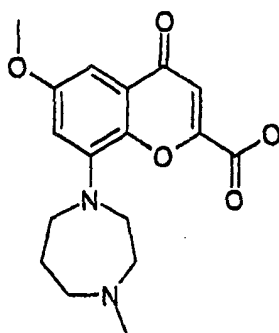


#### 5 制备 4-氨基-3-羟基苯基哌啶

在 30℃ 将 4-硝基-3-羟基苯基哌啶(Maybridge Chemical)(3.34 g, 14.9mmol)溶于 59 ml 乙醇。将混合物在 25℃ 搅拌,用二氯化锡(II) (16.8 g, 74.5mmol)在搅拌下处理。将黄色悬浮液加热至回流 30 minute。在若干小时内 TLC 监测反应进行。混合物回流 18 h, 冷却至室温, 10 浓缩除去大部分乙醇获得黄色浆状物。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液处理直至其为碱性。混合物用乙酸乙酯萃取, 过滤, 分离出有机层。水层再用乙酸乙酯萃取两次。合并萃取液, 用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩获得 1.02 g 紫色固体。质子 NMR 和 CI 质谱分析结果与所需产物一致(m/z = 195 基峰, 正离子 CI; m/z = 193 基峰, 负离子 CI)。

15

### 参考实施例 22



#### 制备 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸

20 参考实施例 22a : 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

在装有回流冷凝器、氮气入口和磁力搅拌器的 250 mL 三颈圆底

烧瓶中放入 1.5 g(4.59 mmol, 1.0 eq.)8-溴-6-甲氧基-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯(参考实施例 2c)、84 mg(0.092 mmol, 0.02 eq.) 三(二亚苄基丙酮)二钯、342 mg(0.55 mmol, 0.12 eq.)外消旋体 2,2'-双(二苄基膦基)-1,1'-联萘和 2 g 4 A 分子筛。悬浮液中加入 150 mL 无水甲

5 苯。然后向搅拌下的悬浮液加入 628 mg, 684  $\mu$ L(5.50 mmol, 1.2 eq.)1-甲基高哌嗪, 接着加入 2.05 g(6.3 mmol, 1.4 eq.)碳酸铯。然后将混合物加热至 80 $^{\circ}$ C 3 天。在加热结束时, LC/MS 分析试样监测反应是否完成。当判定反应完成时, 将其冷却至室温, 然后通过硅藻土过滤, 用甲苯洗涤除去固体副产物。用快速色谱法提纯(梯度洗提: 含 5 至

10 20%甲醇的二氯甲烷)获得 1.0 g(60%)所需产物。

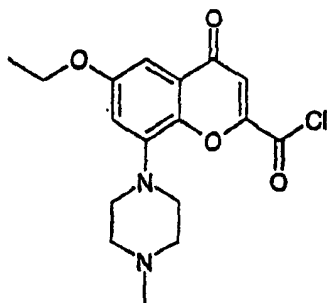
质谱: 计算 $[C_{19}H_{24}N_2O_5+H]^+$  理论值  $m/z = 361$ ; 实测值 = 361

参考实施例 22b: 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸

15 在装有磁力搅拌器的 125 mL 锥形瓶中放入 319 mg(0.89 mmol, 1.0 eq.) 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯。将原料溶于 30 mL THF, 然后加入 30 mL 甲醇。向搅拌下的溶液加入含有 41 mg(0.97 mmol, 1.1 eq.)氢氧化锂的 30 mL 水。混合物在室温下搅拌 2 h。LC/MS 监测反应是否完成, 然后加入

20 10 mL 2N HCl。再浓缩混合物, 干燥后用乙醚研磨获得产物的盐酸盐, 定量产量。

质谱: 计算 $[C_{17}H_{20}N_2O_5+H]^+$  理论值  $m/z = 333$ ; 实测值 = 333

**参考实施例 23****制备 6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧基氯**

参考实施例 23a: 8-溴-6-羟基-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

- 5           羟基化合物 8-溴-6-羟基-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯为合成 8-溴-6-甲氧基-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯时生成的副产物。可以通过快速色谱法(步进梯度: 含 20% 乙酸乙酯的二氯甲烷至包含 2% 甲醇的同样溶剂)将其从粗制甲氧基化合物中分离出来。浓缩最后洗脱的羟基化和物获得纯化合物。质谱: 计算  $[C_{12}H_9BrO_5+H]^+$  理论值
- 10            $m/z = 313, 315$ ; 实测值 = 313, 315

参考实施例 23b: 8-溴-6-乙氧基-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

- 在装有回流冷凝器、氮气入口和磁力搅拌器的 100 mL 三颈圆底烧瓶中加入 700 mg (2.24 mmol, 1.0 eq.) 8-溴-6-羟基-4-氧代-4H-苯并吡喃
- 15           -2-羧酸乙酯(参考实施例 23a)。将原料溶于 50 mL 甲苯, 然后加入 689 mg, 586  $\mu$ L (4.47 mmol, 2.0 eq.) 硫酸二乙酯和 309 mg (2.24 mmol, 1.0 eq.) 碳酸钾。将反应物加热至回流 24 h。在加热结束时, LC/MS 监测显示反应完成 > 95%。冷却反应物, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 有机层用 0.5N HCl 溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。残余物用快速
- 20           色谱法提纯(洗提: 含 40% 乙酸乙酯的己烷)。将纯化部分浓缩获得无色固体 500 mg (65%)。

质谱: 计算  $[C_{14}H_{13}BrO_5+H]^+$  理论值  $m/z = 341, 343$ ; 实测值 = 341, 343

参考实施例 23c: 6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯

在装有回流冷凝器、氮气入口和磁力搅拌器的 100 mL 三颈烧瓶中加入 350 mg(1.03 mmol, 1.0 eq.) 8-溴-6-乙氧基-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯(参考实施例 23b), 18.9 mg(0.02 mmol, 0.02 eq.)三(二亚苄基丙酮)二钼、77 mg(0.123 mmol, 0.12 eq.)外消旋的 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘和 1g 4 A 分子筛以及 60 mL 无水甲苯。然后向搅拌下的悬浮液加入 113 mg, 1255  $\mu$ L, (1.13 mmol, 1.1 eq.)1-甲基哌嗪, 接着加入 470 mg(1.44 mmol, 1.4 eq.)碳酸铯。然后将混合物加热至 80 $^{\circ}$ C 3 天。在加热结束时, LC/MS 分析试样监测反应是否完成。当判定反应完成后将其冷却至室温, 然后通过硅藻土填料过滤, 用甲苯洗涤除去固体副产物。用快速色谱法提纯(梯度洗提: 含 5 至 40% 甲醇的二氯甲烷)获得 350 mg (75%)黄色固体的所需产物。质谱: 计算 $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5+\text{H}]^+$  理论值  $m/z = 361$ ; 实测值 = 361

15

参考实施例 23d: 6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸

在装有磁力搅拌器的 125 mL 锥形瓶中放入 500 mg(1.39 mmol, 1.0 eq.) 6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯(参考实施例 23c)。将原料溶于 30 mL THF, 然后加入 30 mL 甲醇。向搅拌下的溶液加入含有 64.2 mg(1.53 mmol, 1.1 eq.)氢氧化锂的 30 mL 水。混合物在室温下搅拌 2 h。LC/MS 监测反应是否完成, 然后加入 10 mL 2N HCl。再浓缩混合物, 干燥后用乙醚研磨获得产物的盐酸盐, 定量产量。

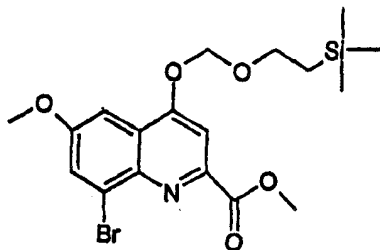
25

质谱: 计算 $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5+\text{H}]^+$  理论值  $m/z = 333$ ; 实测值 = 333

参考实施例 23e: 6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧基氯

5 在装有回流冷凝器、氮气入口和磁力搅拌器的 100 mL 圆底烧瓶中放入 250 mg(0.68 mmol, 1.0 eq.) 6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 23d)和 20 mL 二氯甲烷。然后在搅拌下的悬浮液中加入 129.5 mg, 164 L (1.02 mmol, 1.5 eq.) 乙二酰氯, 接着用 50 微升注射器加入一滴 DMF 作催化剂。将混合物搅拌 2 h, 然后在氮气氛下用悬转蒸发器浓缩至干, 接着高真空干燥。通过 LC/MS 分析试样(将其用甲基胺的 THF 溶液猝灭)判断反应是否完成。在随后的酰胺化反应中直接使用所得粗产物。

### 参考实施例 24



制备 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯

15 参考实施例 24a: 2-(2-溴-4-甲氧基-苯基氨基)-丁-2-烯二酸二甲酯

20 将 2-溴-4-甲氧基苯胺(6.02 g, 29.8 mmol)的 125 mL 无水甲醇溶液用乙炔二羧酸二甲酯(3.70 mL, 30.2 mmol)处理, 将溶液在氮气氛下加热回流 8 h。冷却反应混合物, 浓缩, 重新溶于热甲醇。过滤获得黄色结晶(6.93 g, 68%)。再次用乙醇获得结晶(0.942 g, 9%)。合并滤液, 用硅胶快速色谱法提纯(4:1 己烷:乙酸乙酯)再次获得 1.63 g(16%), 总收率 93%。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ 9.60(s, 1 H, NH), 7.26(d, 1 H, J<sub>m</sub>=2.7 Hz, ArH<sub>3</sub>), 6.93(dd, 1 H, J<sub>o</sub>=8.7, J<sub>m</sub>=2.7 Hz, ArH<sub>5</sub>), 6.87(d, 1 H, J<sub>o</sub>=8.7 Hz, ArH<sub>6</sub>), 5.34(s, 1 H, C=CH), 3.76(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.68(s, 3 H, CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66(s, 3 H, CNCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

25 质谱: 计算[C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>5</sub>+H]<sup>+</sup> 理论值 m/z = 344, 346; 实测值 344,

346。

参考实施例 24b: 8-溴-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸甲酯

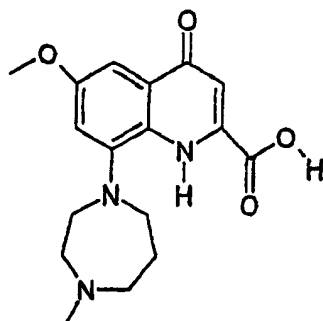
将 Dow-Therm (175 mL) 加热至 244°C, 在 7 分钟内分批加入固  
5 体 2-(2-溴-4-甲氧基-苯基氨基)-丁-2-烯二酸二甲酯(9.50 g, 27.6  
mmol), 同时保持温度为 230-240°C。将褐色反应混合物在 240-245°C  
加热 45 min, 然后冷却至室温。冷却时形成黄色沉淀。将约 100 mL 己  
烷加入混合物, 过滤分离出固体, 用己烷洗涤, 高真空干燥获得黄  
色固体产物(6.73 g, 78%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ 12.01(s,  
10 1 H, NH), 7.86(d, 1 H, J<sub>m</sub>=2.7 Hz, ArH<sub>5</sub>), 7.52(s, 1 H, C=CH),  
7.48(d, 1 H, J<sub>m</sub>=2.7 Hz, ArH<sub>7</sub>), 3.93(s, 6 H, OCH<sub>3</sub> 和 CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  
质谱: 计算[C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup> 理论值 m/z = 312, 314; 实测值 312,  
314。

15 参考实施例 24c: 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-  
2-羧酸甲酯

8-溴-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸甲酯(6.73 g, 21.6  
mmol)的 100 mL N-甲基吡咯烷酮褐色溶液用氢氧化钠(60%分散于油  
中, 1.028 g, 25.7 mmol)处理。观测到气体放出和放热。将反应物在  
20 室温、氮气氛下搅拌 10 min。加入 2-(三甲硅烷基)乙氧基甲基氯(5.00  
mL, 28.3 mmol)获得略微混浊的浅褐色溶液。在室温下 2.5 h 后, 将  
反应混合物倾入 800 mL 水中, 搅拌 15 min。过滤分离出所得乳状有  
色沉淀, 用水洗涤, 高真空干燥获得乳状有色固体产物(9.70 g, 定量  
产量)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ 7.976(d, 1 H, J<sub>m</sub>=2.7 Hz,  
25 ArH<sub>7</sub>), 7.79(s, 1 H, C=CH), 7.53(d, 1 H, J<sub>m</sub>=2.7 Hz, ArH<sub>5</sub>), 5.70(s,  
2 H, OCH<sub>2</sub>O), 3.99(s, 6 H, OCH<sub>3</sub> 和 CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.88(t, 2 H, J=8.0 Hz,  
OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0.97(t, 2 H, J=8.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -0.04(s, 9 H,  
Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 质谱: 计算[C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>5</sub>Si+H]<sup>+</sup> 理论值 m/z = 442, 444;

实测值 442, 444。

### 参考实施例 25



#### 5 制备 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸

参考实施例 25a: 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]-二氮杂庚环-1-基)-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯

10 向 2-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯(1.01 g, 2.28 mmol)、N-甲基高哌嗪(0.32 mL, 2.57 mmol)和 4 Å 分子筛的 30 mL 无水甲苯澄清浅褐色溶液中加入 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>2</sub>(43.8 mg, 0.048 mmol)和 BINAP(169.8 mg, 0.27 mmol)。所得暗红色溶液用碳酸铯(1.124 g, 3.45 mmol)处理。将反应混合物在氮气氛下回流加热 21 h。浅绿色的反应混合物冷却至室温，浓缩。粗制混合物用硅胶快速

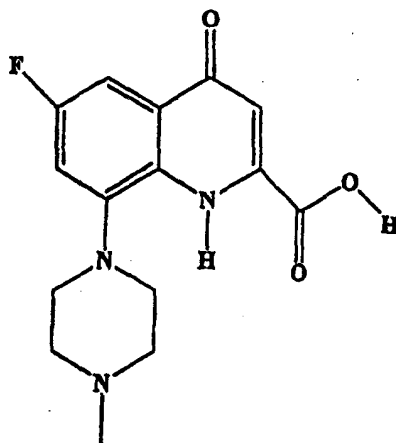
15 色谱法提纯(梯度: 95:5 至 40:60 二氯甲烷:甲醇)获得所需黄色泡沫状产物(1.004 g, 92%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO, D<sub>6</sub>) δ 7.67(s, 1 H, ArH<sub>3</sub>), 6.94(d, 1 H, J<sub>m</sub> = 2.4 Hz, ArH<sub>5</sub>), 6.66(d, 1 H, J<sub>m</sub> = 2.4 Hz, ArH<sub>7</sub>), 5.60(s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 3.94(s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.88(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.82(t, 2 H, J=8.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3.75(bs, 4 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub> & ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>3</sub>), 3.45(bs, 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 3.31(bs, 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 2.83(s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.28(bs, 2 H ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 0.92(t, 2 H, J= 8.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -0.04(s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 质谱: 计算 C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si+H]<sup>+</sup> 理论值 m/z = 476; 实测值 476。

20

参考实施例 25b: 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸

向 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯(1.00 g, 2.10 mmol)在 18 mL 3:1:1 四氢呋喃:甲醇:水中的浅褐色溶液加入氢氧化锂一水合物(0.267 g, 6.35 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 5 h, 用 1 N HCl 酸化至 pH 4, 再搅拌 20 min。浓缩反应混合物, 高真空干燥获得橙色泡沫物。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ 11.06 (s, 1 H, NH), 7.53(s, 1 H, C=CH), 7.00 (d, 1 H, J<sub>m</sub> = 2.4 Hz, ArH<sub>5</sub>), 6.70(d, 1 H, J<sub>m</sub> = 2.4 Hz, ArH<sub>7</sub>), 4.05-3.99(m, 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 3.87(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.68-3.60(m, 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 3.54-3.47(m, 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 3.41-3.26(m, 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 2.82(d, 3 H, J= 4.8 Hz, NCH<sub>3</sub>), 2.46-2.41(m, 1 H ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 2.30-2.25(m, 1 H ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>); 质谱:计算[C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>; 理论值 m/z = 332; 实测值 332。

### 参考实施例 26

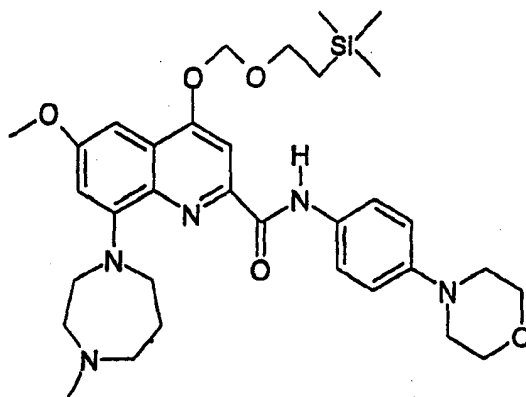


制备 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸

20

此化合物按照参考实施例 25 介绍的相同方法制备。



**参考实施例 27**

制备 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

5 参考实施例 27a: 8-溴-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸

向 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯(参考实施例 24c)(4.98 g, 11.3 mmol)的 75 mL 3:1:1 四氢呋喃:甲醇:水的浅褐色溶液中加入氢氧化锂一水合物(1.367 g, 32.6 mmol)。将反应物在室温下搅拌 5 h。浓缩反应混合物,然后倾入水中。用 1 N HCl 将溶液酸化至 pH 2, 过滤分离出所得固体。然后将固体悬浮于甲醇, 10 过滤获得所需产物(2.6732 g, 80%)。从甲醇滤液又获得 0.5768 g(17%) 产物。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>, TFA Shake) δ 7.86(d, 1 H, J<sub>m</sub> = 2.7 Hz, ArH<sub>5</sub>), 7.55(d, 1 H, J<sub>m</sub> = 2.7 Hz, ArH<sub>7</sub>), 7.32(s, 1 H, C=CH), 3.94(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 质谱: 计算[C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup> 理论值 m/z = 298, 300; 实测值 = 298, 300。

15

参考实施例 27b: 8-溴-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

向 8-溴-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(参考实施例 20 27a)(3.446g, 11.56 mmol)、TBTU(9.039 g, 28.15 mmol)和 HOBt (3.757 g, 27.8 mmol)的 100 mL 二甲基甲酰胺黄色悬浮液中加入 4-吗啉基苯胺(2.733 g, 15.3 mmol)和二异丙基乙胺(8.2 mL, 50.2 mmol)。将所得暗紫红色溶液在室温氮气气氛下搅拌 16 h, 在此期间反应物变成黄绿

色并生成大量沉淀。过滤反应混合物，固体用二甲基甲酰胺、水和  
甲醇洗涤。高真空干燥获得所需黄色固体产物(3.09 g, 58%)。<sup>1</sup>H  
NMR(300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ 12.13(s, 1 H, NH), 10.18(s, 1 H,  
C(O)NH), 7.90(d, 1 H, J<sub>m</sub>=2.7 Hz, ArH<sub>5</sub>), 7.68(d, 2 H, J<sub>o</sub>=9.0 Hz,  
ArH<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 7.63(s, 1 H, C=CH), 7.51(d, 1 H, J<sub>m</sub>=2.7 Hz, ArH<sub>7</sub>),  
7.00(d, 2 H, J<sub>o</sub>=9.0 Hz, ArH<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 3.94(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75(t,  
4 H, J=4.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.10(t, 4 H, J=4.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N);  
质谱: 计算[C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup> 理论值 m/z = 458, 460; 实测值= 458,  
460。

10

参考实施例 27c: 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-  
2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

8-溴-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-  
酰胺(参考实施例 27b)(3.092 g, 6.75 mmol)的 40 mL N-甲基吡咯烷酮  
黄色悬浮液用氢氧化钠(60%分散于油中, 0.410 g, 10.24 mmol)处理。  
观测到气体产生和放热现象, 悬浮液变成浅褐色并且几乎澄清。将  
反应物在氮气氛、室温下搅拌 10 分钟。加入 2-(三甲硅烷基)乙氧基  
甲基氯(1.6 mL, 9.1 mmol)获得略微混浊, 更浅的褐色溶液。在室温  
下 4.5 h 后, 将反应混合物倾入 300 mL 水中, 搅拌 15 min, 然后在 0  
°C 贮存过夜。过滤分离出固体, 悬浮于甲醇, 再次过滤, 高真空干  
燥获得黄色固体产物(3.190 g, 80%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>)  
δ 10.18(s, 1 H, C(O)NH), 7.95(d, 1 H, J<sub>m</sub>=2.4 Hz, ArH<sub>7</sub>), 7.83(s,  
1 H, ArH<sub>3</sub>), 7.69(d, 2 H, J<sub>o</sub>=9.0 Hz, ArH<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 7.51(d, 1 H, J<sub>m</sub>=2.7  
Hz, ArH<sub>5</sub>), 7.00(d, 2 H, J<sub>o</sub>=9.0 Hz, ArH<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 5.69(s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O),  
3.95(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.85(t, 2 H, J=8.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3.75(t,  
4 H, J=4.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.10(t, 4 H, J=4.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N),  
0.94(t, 2 H, J=8.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -0.04(s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  
质谱: 计算[C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si+H]<sup>+</sup>; 理论值 m/z = 588, 590; 实测值=

15

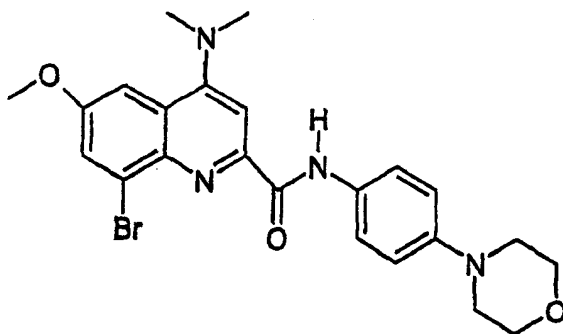
20

25

588, 590。

参考实施例 27d: 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 5 向 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸(参考实施例 27c)(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(1.155 g, 1.96 mmol)、N-甲基高哌嗪(0.39 mL, 3.14 mmol)和 4 Å 分子筛的 30 mL 无水甲苯黄绿色悬浮液中加入 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>2</sub>(90.0 mg, 0.098 mmol)和 BINAP(0.358 g, 0.58 mmol)。用碳酸铯(2.544 g, 7.81 mmol)处理时所得红褐色混合物变为
- 10 更浅的颜色。将反应混合物在氮气氛下回流加热 17 h。将澄清褐色溶液冷却至室温, 浓缩, 然后用硅胶快速色谱法提纯(缓慢梯度: 95:5 至 50:50 二氯甲烷:甲醇)获得所需产物(0.989 g, 81%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ 9.88(s, 1 H, NH), 7.73(s, 1 H, ArH<sub>3</sub>), 7.68(d, 2 H, J<sub>o</sub> = 8.9 Hz, ArH<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 7.00(d, 2 H, J<sub>o</sub> = 8.9 Hz, ArH<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>),
- 15 6.94(d, 1 H, J<sub>m</sub> = 2.7 Hz, ArH<sub>5</sub>), 6.66(d, 1 H, J<sub>m</sub> = 2.7 Hz, ArH<sub>7</sub>), 5.62(s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 3.87(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.80(t, 2 H, J=8.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3.73(t, 4 H, J=4.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.63(t, 2 H, J= 5.9 Hz, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 3.33 (bs, 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 3.09(t, 4 H, J= 4.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.97(bs, 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 2.69(bs,
- 20 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 2.35(s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.09(bs, 2 H ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 0.94(t, 2 H, J= 8.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -0.03(s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 质谱: 计算[C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si+H]<sup>+</sup> 理论值 m/z = 622; 实测值= 622。

参考实施例 28

制备 8-溴-4-二甲基氨基-6-甲氧基-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

5 参考实施例 28a: 8-溴-4-氯-6-甲氧基-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

10 将 8-溴-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(参考实施例 27b)(1.75 mmol)的 20 mL 二氯甲烷悬浮液用乙二酰氯(1.5 mL, 17.2 mmol)和催化用二甲基甲酰胺(3 滴)处理。反应混合物大量冒泡并变得澄清。将反应物加热回流 2 h, 冷却至室温, 浓缩至浅黄色固体(保持在氮气氛下)。

15 向酰氯的 20 mL 二氯甲烷黄色溶液中加入 4-吗啉基苯胺(0.347 g, 1.94 mmol)和二异丙基乙胺(1.0 mL, 6.1 mmol)。溶液变为橙色, 观测到气体放出。在 30 分钟内, 开始从溶液中沉淀出固体。将反应物在室温下搅拌 1 h. 过滤分离出固体, 高真空干燥获得所需产物(0.406 g, 49%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ 10.15(s, 1 H, C(O)NH), 8.33(s, 1 H, ArH<sub>3</sub>), 8.10(d, 1 H, J<sub>m</sub>=2.7 Hz, ArH<sub>7</sub>), 7.70(d, 2 H, J<sub>o</sub>=9.0 Hz, ArH<sub>2</sub> & ArH<sub>6</sub>), 7.56(d, 1 H, J<sub>m</sub>=2.7 Hz, ArH<sub>5</sub>), 7.01(d, 2 H, J<sub>o</sub>=9.0 Hz, ArH<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 4.06(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75(t, 4 H, J=4.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.11(t, 4 H, J=4.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 质谱: 计算[C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 理论值 m/z = 476, 478; 实测值=476, 478。

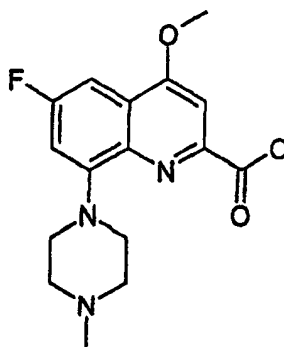
20

参考实施例 28b: 8-溴-4-二甲基氨基-6-甲氧基-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

将 8-溴-4-氯-6-甲氧基-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(参考  
 实施例 28a)(0.1512 g, 0.317 mmol)在 100 mL 2.0 M 二甲基胺的四氢  
 5 呋喃溶液中在 Parr 气罐中于 100 °C 加热。初始压力为 75-80 psi，然  
 后保持在约 60 psi。在 18 h 后，反应物冷却至室温，浓缩后干燥获得  
 褐色固体粗制产物。用硅胶提纯(梯度: 100:0 至 95:5 二氯甲烷:甲醇)  
 获得纯净产物(0.142 g, 92%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ  
 10.20(s, 1 H, C(O)NH), 7.90(d, 1 H, J<sub>m</sub> = 2.7 Hz, ArH<sub>5</sub>), 7.69(d,  
 10 2 H, J<sub>o</sub> = 9.0 Hz, ArH<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 7.60(s, 1 H, ArH<sub>3</sub>), 7.41(d, 1 H, J<sub>m</sub>  
 = 2.7 Hz, ArH<sub>7</sub>), 7.01(d, 2 H; J<sub>o</sub> = 9.0 Hz, ArH<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 3.96(s, 3 H,  
 OCH<sub>3</sub>), 3.75(t, 4H, J=4.8Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.10(t, 4 H, J=4.8 Hz,  
 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.08(s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 质谱: 计算[C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+ H]<sup>+</sup>  
 理论值 m/z = 485, 487; 实测值 = 485, 487

15

### 参考实施例 29



### 制备 6-氟-4-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-2-羧酸

参考实施例 29a: 8-溴-6-氟-4-甲氧基-喹啉-2-羧酸甲酯

20 在装有回流冷凝器、磁力搅拌器和氮气入口的 150 mL 三颈圆底  
 烧瓶中装入 2.0 g(6.76 mmol, 1.0 eq.) 8-溴-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-  
 2-羧酸甲酯。然后将此原料溶于 50 mL NMP。在将 300 mg(7.44 mmol,  
 1.1 eq.) 60%分散于油中的氢氧化钠小心分批在室温下加入溶液。然后

反应物变为黄色，说明已经有阴离子生成，同时有气体放出。

继续搅拌阴离子溶液 1 小时，然后用注射器加入 1.14 g, 500  $\mu\text{L}$ (8.04 mmol, 1.2 eq.)碘代甲烷。混合物再反应 2 h, 然后小心用 20 mL 水猝灭。过滤收集用 1L 水稀释时产生的沉淀，然后用水洗涤获得纯 O-甲基化产物 2.1 g(98%)无色固体。

质谱: 计算 $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrFNO}_3+\text{H}]^+$  理论值  $m/z = 314, 316$ ; 实测值= 314, 316

或者，在装有回流冷凝器、氮气入口和磁力搅拌器的 100 mL 三颈圆底烧瓶中加入 350 mg(1.17 mmol, 1.0 eq.) 8-溴-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸甲酯和 242 mg(1.75 mmol, 1.5 eq.)碳酸钾。将原料悬浮于 20 mL DMSO, 然后加热至 70 $^{\circ}\text{C}$  1 hr。当混合物变混浊时显然生成了阴离子。混合物冷却至 35 $^{\circ}\text{C}$ , 然后加入 331 mg, 145  $\mu\text{L}$ (2.33 mmol, 2.0 eq.)碘代甲烷, 继续搅拌 2 h。在加热结束时, 用 LC/MS 判定反应是否完成。反应完成后将混合物倾入 200 mL 水, 收集形成的固体, 用水洗涤并干燥后获得 340 mg(93%)O-甲基化产物。

参考实施例 29b: 6-氟-4-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-2-羧酸甲酯

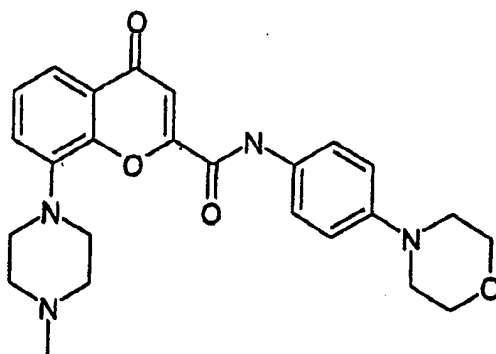
在装有回流冷凝器、磁力搅拌器和氮气入口的 250mL 三颈烧瓶中加入 2.1 g(6.68 mmol, 1.0 eq.) 8-溴-6-氟-4-甲氧基-喹啉-2-羧酸甲酯(参考实施例 29a)、三(二亚苄基丙酮)二钨(122 mg, 0.134 mmol, 0.02 eq.)、499 mg(0.802 mmol, 0.12 eq.)外消旋的 2,2'-双(二苄基膦基)-1,1'-联萘和 1 g 4  $\text{\AA}$  分子筛以及 80 mL 无水甲苯。然后向搅拌下的悬浮液加入 736 mg, 815  $\mu\text{L}$ , (7.35 mmol, 1.1 eq.) 1-甲基哌嗪, 接着加入 3.05 g(9.35 mmol, 1.4 eq.)碳酸铯。然后将混合物加热至 80 $^{\circ}\text{C}$  36 h。在加热结束时, 用 LC/MS 分析试样监测反应是否完成。当判定反应完成时, 将其冷却至室温, 然后通过硅藻土填料过滤, 用甲苯洗涤除去固体副产物。用快速色谱法提纯(洗提梯度: 含 5 至 20% 甲醇的二氯甲烷)获得 2.0 g(90%)所需产物。质谱: 计算 $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$  理论值

$m/z = 334$ ; 实测值= 334

参考实施例 29c: 6-氟-4-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-2-羧酸

5 在装有 30 mL THF 和 30 mL 甲醇的 125 ml 锥形瓶中加入 2.1 g(6.3 mmol) 6-氟-4-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-2-羧酸甲酯(参考实施例 29b)。在搅拌下向此溶液加入溶解了 291 mg(6.9 mmol, 1.1 eq.) 氢氧化锂一水合物的 30 mL 水。溶液反应 1 h, 然后用 10 mL 2N HCl 溶液猝灭。再将溶液过滤, 固体用 10mL 0.5N HCl 溶液洗涤。然后浓缩合并的滤液获得 2.15 g(95%) 为盐酸盐的黄色固体产物。质谱: 计算  $[C_{16}H_{18}FN_3O_3+H]^+$  理论值  $m/z = 320$ ; 实测值= 320

### 实施例 1



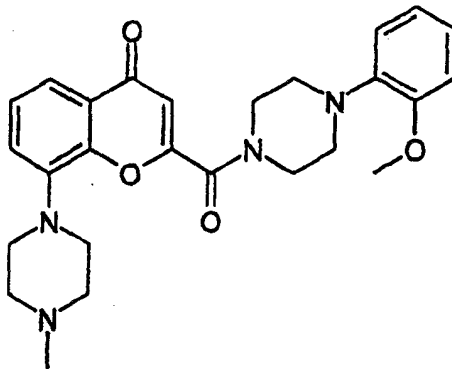
15 8-(4-甲基-1-哌嗪基)-N-[4-(4-吗啉基)苯基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-甲酰胺

20 将 8-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)(400 mg, 1.23 mmol) 悬浮于无水 N,N-二甲基甲酰胺(20 ml), 加入三乙胺(0.69 ml, 4.92 mmol) 获得澄清溶液。接着依次加入: 1-羟基苯并三唑(HOBT(205 mg, mmol))、O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-五亚甲基-尿脲四氟硼酸盐(TBTU (435 mg, 3.1 mmol))、4-(二甲基氨基)吡啶(25 mg)。在室温下搅拌 5 分钟后, 加入 4-(4-吗啉基)苯胺(参考实施例 21)(220 mg, mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。真空浓缩溶液, 剩余物在氯仿/饱和碳酸氢钠间分配, 用氯仿萃取(x3), 用硫酸镁干燥, 真空浓缩获得粗制产物。

用二氧化硅(230-400 目 ASTM)色谱法提纯(依次用乙酸乙酯、2.5-5%甲醇/氯仿洗提)获得 190 mg(% 收率)黄色固体 8-(4-甲基-1-哌嗪基)-N-[4-(4-吗啉基)苯基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-甲酰胺 (mp 217-218° 分解及溶解温度 244-247°C)。LC/MS(M+1) m/z = 449。

5

### 实施例 2

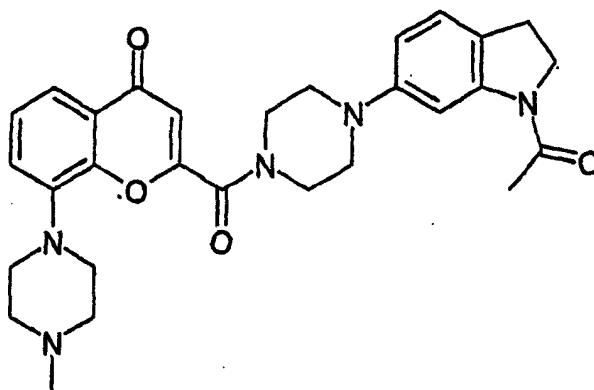


2-{1-[4-(2-甲氧基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酰基}-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并吡喃-4-酮

10

此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和市售可得 1-(2-甲氧基-苯基)-吡咯(Aldrich)按照实施例 1 中使用的方法制备获得黄色固体。MS(M+H) m/z = 463。

### 实施例 3



15

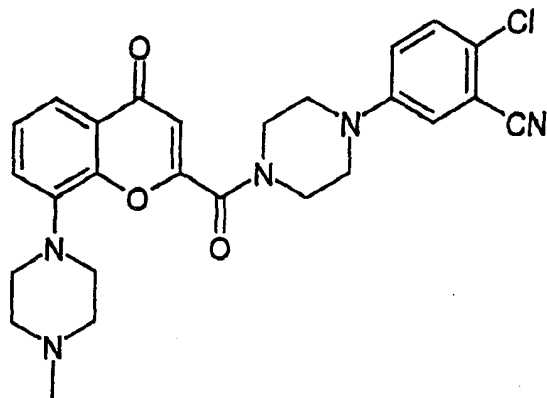
2-{1-[4-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-吡咯-1-基]-乙酰基}-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并吡喃-4-酮

此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐



酸盐(参考实施例 1)和 1-(6-哌嗪-1-基-2,3-二氢-吡啶-1-基)-乙酮(参考实施例 8)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。MS(M+H)  $m/z = 516$ 。

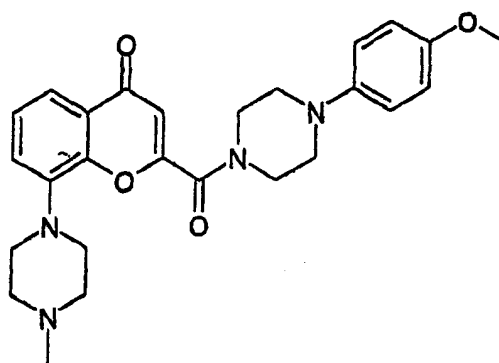
#### 5 实施例 4



2-氯-5-(4-{1-[8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡啶-2-基]-甲酰基}-哌嗪-1-基)-苯甲腈

10 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡啶-2-羧酸盐(参考实施例 1)和 2-氯-5-哌嗪-1-基苯甲腈(参考实施例 9)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。MS(M+H)  $m/z = 493$ 。

#### 实施例 5

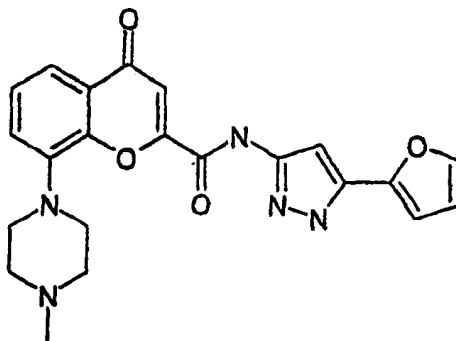


15 2-{1-[4-(4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酰基}-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并吡啶-4-酮

此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡啶-2-羧酸盐(参考实施例 1)和市售可得的(Aldrich) 1-(4-甲氧基-苯基)-哌嗪按

照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。MS(M+H)  $m/z = 463$ 。

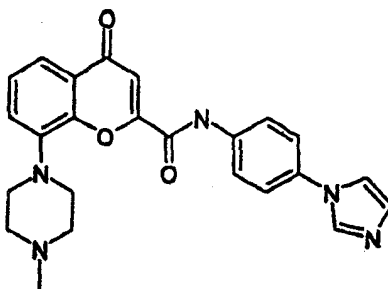
### 实施例 6



5 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(5-呋喃-2-基-1H-吡唑-3-基)-酰胺

此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐  
酸盐(参考实施例 1)和市售可得的 5-呋喃-2-基-1H-吡唑-3-基胺  
(Maybridge)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。MS(M+H)  $m/z =$   
10 420。

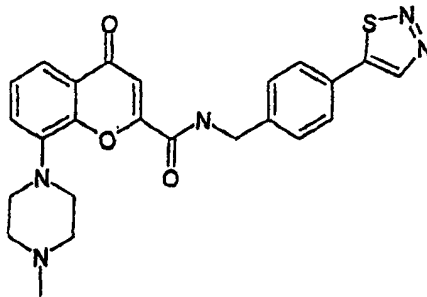
### 实施例 7



15 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-咪唑-1-基-苯基)-  
酰胺

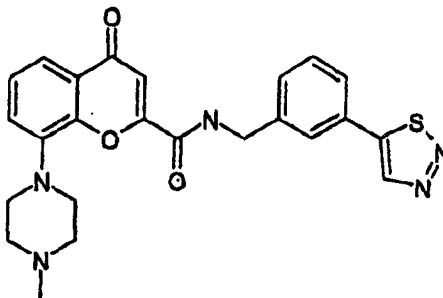
此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐  
酸盐(参考实施例 1)和市售可得的 4-咪唑-1-基-苯胺(Aldrich)按照实施  
例 1 的方法制备获得黄色固体。MS (M+H)  $m/z = 430$ 。

20

**实施例 8**

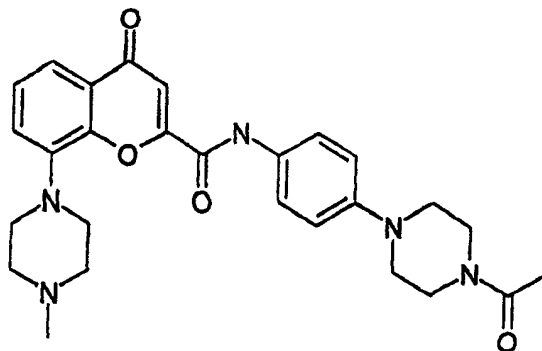
8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-[1,2,3]噻二唑-5-基-苯基)-酰胺

- 5 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和 4-[1,2,3]噻二唑-5-基-苯胺(参考实施例 10)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。MS(M+H)  $m/z = 448$ 。

**实施例 9**

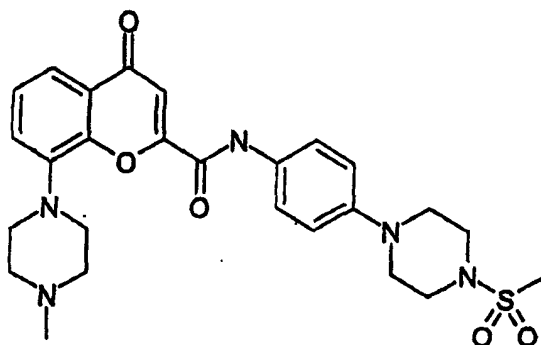
10 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸 4-[1,2,3]噻二唑-5-基-苄基酰胺

- 15 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和市售可得的(Maybridge)4-[1,2,3]噻二唑-5-基-苄基胺按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。MS(M+H)  $m/z = 462$ 。

**实施例 10**

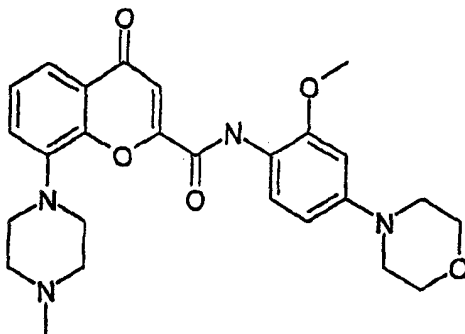
8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

- 5 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和 1-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮(参考实施例 11)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。MS(M+H) m/z = 499。

**实施例 11**

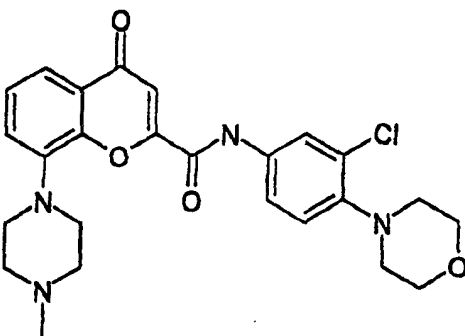
10 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

- 15 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和 4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-苯胺(参考实施例 12)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。MS(M+H) m/z = 526。

**实施例 12**

8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(2-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 5 将 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)(0.10 g, 0.35mmol)、HOBt(0.10 g, 0.7mmol)、TBTU(0.225 g, 0.7mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(0.01 g, 催化量)、三乙胺(0.15 mL, 1.04mmol)以及市售可得的 2-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯胺(SALOR)(0.08 g, 0.38mmol)溶于二甲基甲酰胺(2.5 mL), 在室温下搅拌过夜。加入
- 10 乙酸乙酯(150 mL), 所得混合物用水(3 x 50 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 用乙醚研磨获得黄色固体(85 mg, 54%)。LCMS: m/z = 480.3

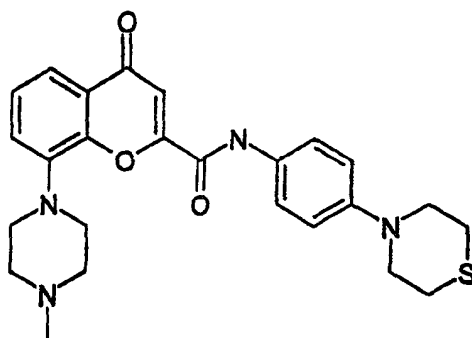
**实施例 13**

- 15 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和市售可得的 3-氯-4-吗啉-4-基-苯胺(Maybridge)

按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(110 mg = 73%), LCMS-m/z = 483.5

### 实施例 14



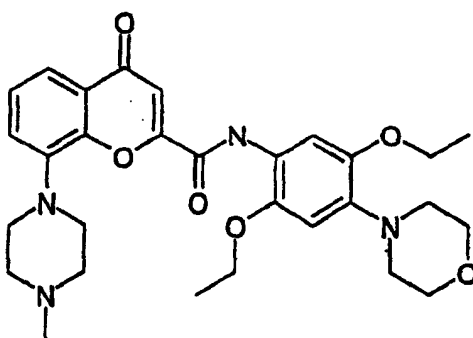
5

8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-硫代吗啉-4-基-苯基)-酰胺

此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐  
酸盐(参考实施例 1)和 4-硫代吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 13)按照实施  
例 12 的方法制备获得黄色固体。(55 mg = 38%), LCMS-m/z = 465.5

10

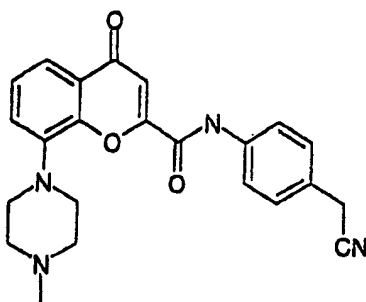
### 实施例 15



15

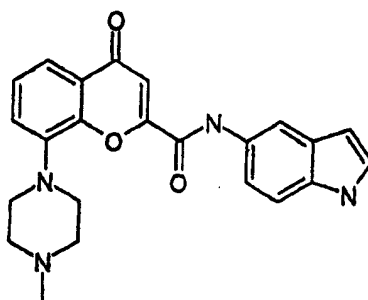
8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(2,5-二乙氧基-4-吗  
啉-4-基-苯基)-酰胺

此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐  
酸盐(参考实施例 1)和市售可得的 2,5-二乙氧基-4-吗啉-4-基-苯胺  
(Aldrich)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(80 mg = 50%),  
LCMS-m/z = 537.6

**实施例 16**

8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-氰基甲基-苯基)-酰胺

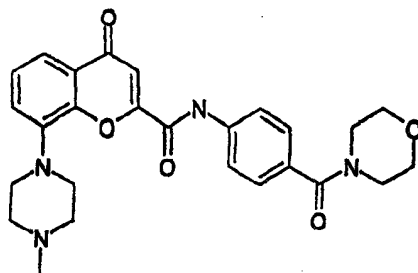
- 5 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和市售可得的(4-氨基-苯基)-乙腈(Aldrich)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(65 mg = 54%), LCMS-m/z = 403.5

**实施例 17**

10 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(1H-吲哚-5-基)-酰胺

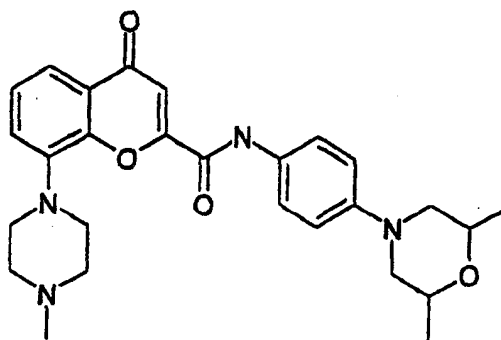
- 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和市售可得的 1H-吲哚-5-基胺(Aldrich)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(35 mg = 29%), LCMS-m/z = 401.6

15

**实施例 18**

8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(1-吗啉-4-基-甲酰基)-苯基]-酰胺

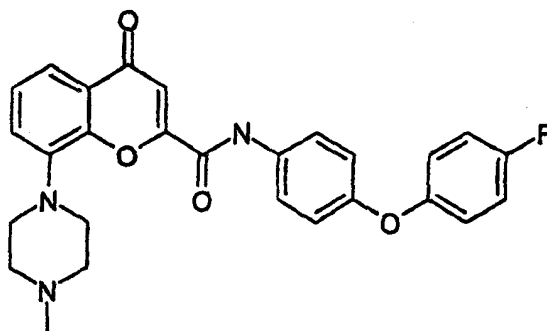
- 5 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和 1-(4-氨基-苯基)-1-吗啉-4-基-甲酮(参考实施例 14)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(21 mg = 15%), LCMS-m/z = 477.6

10 **实施例 19**

8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

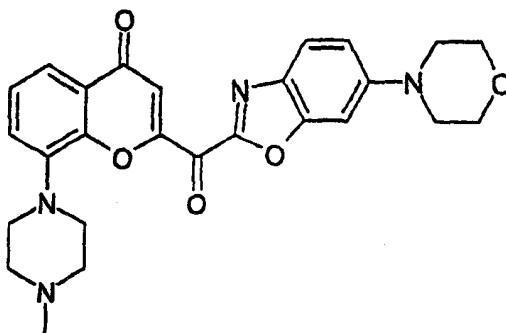
- 15 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和市售可得的 4-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-苯胺(Maybridge)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(60 mg = 42%), LCMS-m/z = 477.6



**实施例 20**

8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-酰胺

- 5 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和市售可得的 4-(4-氟-苯氧基)-苯胺(Maybridge)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(110 mg = 77%), LCMS-m/z = 475.6

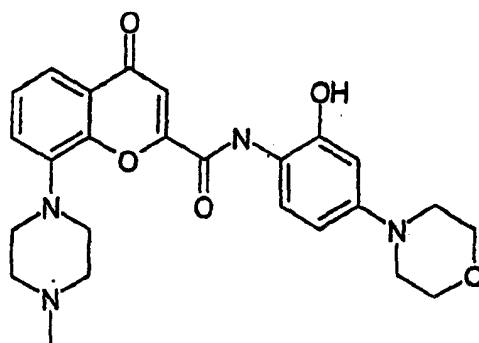
10 **实施例 21**

8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(6-吗啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-苯并吡喃-4-酮

- 15 将 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)(0.532 g, 1.85mmol)放入氮气氛下的 25 mL 三颈烧瓶中, 用 PPA(6 g)处理。然后将混合物用制备的中间体 4-氨基-3-羟基苯基吗啉(0.43 g ~85%纯度, ~2mmol)处理。搅拌混合物, 在油浴中加热至 205℃ 3 h 获得黑色液体。冷却混合物至室温, 用 10 mL 水处理获得黑色溶液。用 1N 氢氧化钠水溶液缓慢中和至 pH 约为 7, 形成固体。收集固体, 用水洗涤几次, 风干, 然后在室温下真空获得 0.65 g

黑色固体。TLC(含 10% 甲醇的三氯甲烷,  $\text{SiO}_2$ )显示  $R_f$  约 0.5 的是两个主要成分以及若干低  $R_f$  次要成分。在室温下用饱和碳酸氢钠水溶液研磨固体。将其滤出, 用水洗涤几次, 风干获得 0.65 g 深灰色固体。TLC 显示为前述同一组份。质谱分析显示  $m/e = 447$ , 正离子 CI 和  $m/e = 446$ , 负离子 CI。固体溶于含 2% 甲醇的氯仿, 将其用 Megabond Elute 硅胶柱(10 g  $\text{SiO}_2$ )色谱法提纯(含 2% 甲醇的氯仿)。浓缩  $R_f$  略高的黄色组分获得 0.0188 g 黄色固体。CI 质谱分析显示  $m/e = 447$ , 正离子 CI 基峰。将固体用甲醇重结晶获得 0.0178 g 黄色固体, 熔点为 158.1-158.8 $^\circ\text{C}$ 。质子 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )和 CI 质谱分析结果与所需产物一致( $m/z = 447$ , 正离子 CI 基峰和  $m/z = 446$ , 负离子 CI 基峰)。

### 实施例 22

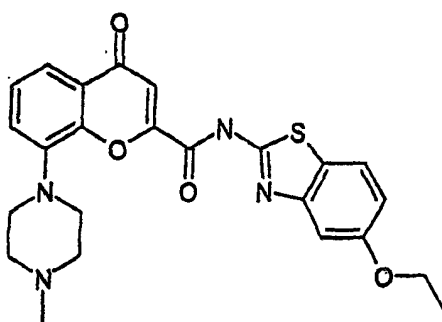


8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(2-羟基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

将 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)(0.3768 g, 1.16 mmol)放入氮气下的 100 mL 三颈烧瓶, 将其溶于 20 mL DMF。溶液依次用以下试剂处理: 三乙胺(0.49 mL, 3.5 mmol)、HOBT 水合物(0.36 g, 2.3 mmol)、TBTU(0.74 g, 2.3 mmol)、DMAP(0.020 g)。将混合物搅拌 10 min, 然后用 4-氨基-3-羟基苯基吗啉(参考实施例 21)(0.228 g, 1.17 mmol)处理。将混合物搅拌 15 min, 然后用三乙胺(0.17 mL, 1.2 mmol)处理。在室温下搅拌混合物 42 h, 然后将其加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50 mL 水的溶液。用乙酸乙酯萃取混合物 4 次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 再浓缩获得 0.834 g

紫色油状物。将油状物溶于含 2% 甲醇的氯仿，将其加入硅胶柱(5.5 cm 直径，10.5 cm 长)依次用含 2% 甲醇的氯仿、含 5% 甲醇的氯仿洗提。浓缩黄色部分获得 0.2031 g 橙黄色固体。将固体溶于甲醇，通过中等烧结玻璃漏斗过滤，浓缩至体积为几毫升，形成固体。滤出固体，用甲醇洗涤，风干获得 0.1613 g 棕褐色固体，MP 248.4-249.6℃。质子 COSY NMR 和 CI 质谱分析与所需产物一致( $m/z = 465$ ，正离子 Cl 和  $m/z = 463$ ，负离子 Cl)。

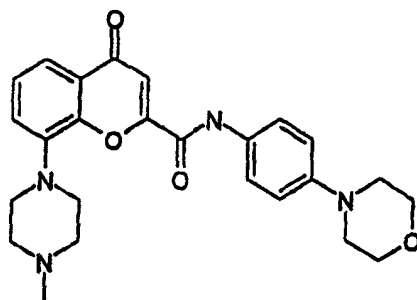
### 实施例 23



8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(5-乙氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和市售可得 5-乙氧基-苯并噻唑-2-基胺(SALOR)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(55 mg = 39%), LCMS- $m/z = 465.3$

### 实施例 24

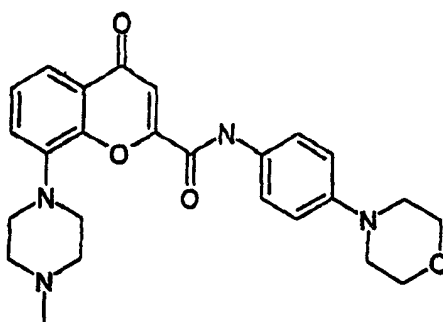


20

## 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-溴-苯基)-酰胺

此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和市售可得的 4-溴-苯胺(Aldrich)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(1.0 g = 75%), LCMS-m/z = 442.4

5

实施例 25

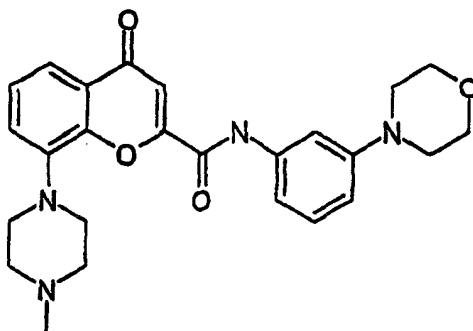
## 8-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸甲基-(4-吗啉-4-基-苯基)酰胺

10 将 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(实施例 1)(0.1046 g, 0.2332 mmol)放入氮气氛下的 10 mL 单颈圆底烧瓶。固体溶于 2.8 mL 无水 DMF。将黄色溶液在室温下搅拌，一次加入氢氧化钠(0.011 g, 95%, 0.44 mmol)处理。混合物中放出气体，变成红色溶液。将其在氮气氛下搅拌 20 min，然后用碘代甲烷(0.015 mL, 0.033 g, 0.233 mmol)处理。将混合物封闭并在室温下

15 搅拌 18 h。

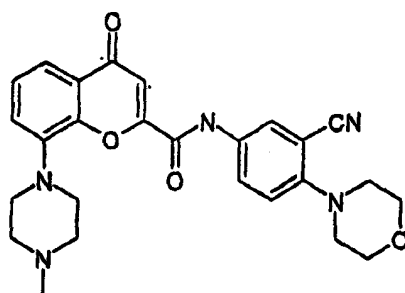
浓缩反应混合物除去大部分 DMF(35 C 浴 @ 0.5 mm)获得黑色半固体。将其用几滴水处理，然后加入 10 mL 乙酸乙酯。混合物用硫酸镁干燥，过滤，再浓缩获得 0.0564 g 黄色玻璃状物。将玻璃状物用乙醚研磨，滤出，再高真空干燥获得 0.0302 g 棕褐色固体，MP 245.0-246.8°C。质子 NMR 和 CI 质谱分析结果与所需产物一致(m/z = 463, 正离子 CI)。

20

**实施例 26**

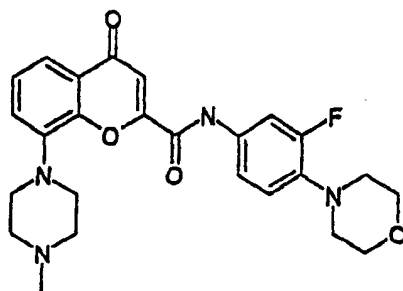
8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 5 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和 3-吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 18)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(120 mg = 86%), LCMS-m/z = 449.5

**实施例 27**

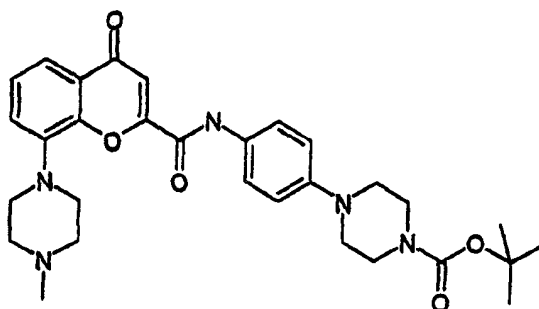
10 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氰基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 15 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和 5-氨基-2-吗啉-4-基-苯甲腈(参考实施例 15)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(120 mg = 82%), LCMS-m/z = 474.5

**实施例 28**

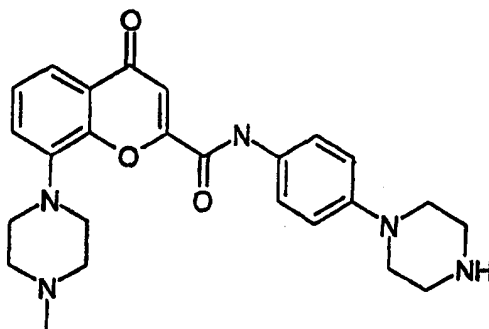
8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 5 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和 3-氟-4-吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 16)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(120 mg = 83%), LCMS-m/z = 467.6

**实施例 29**

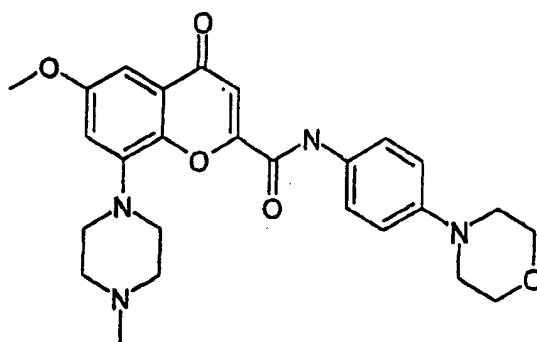
- 10 4-[4-({1-[8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

- 15 此化合物用 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 1)和 4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(参考实施例 17)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(260 mg = 53%), LCMS-m/z = 548.6

**实施例 30**

8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺

- 5 将 4-[4-({1-[8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(实施例 29)(160 mg, 0.3 mmol)溶于乙酸乙酯(20 mL), 冷却至 0℃。缓慢通入 HCl 气体 2 min。开始沉淀出固体。加入甲醇(3-4 mL)溶解固体, 再通入 HCl 气体 2 min。减压浓缩混合物, 用乙醚研磨, 真空干燥获得棕褐色固体(100 mg, 76%)。LCMS/m/z = 448.6

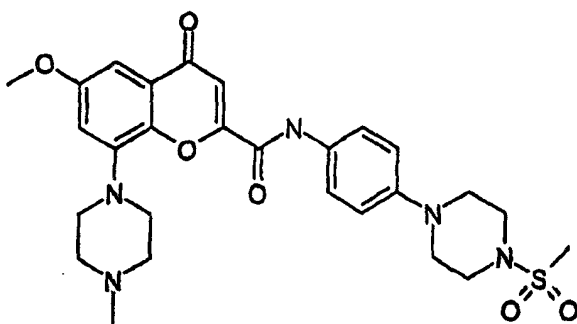
**实施例 31**

- 15 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

将 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 2)(3.0g, 8.5 mmol)、TBTU(5.5 g, 17 mmol)、1-羟基苯并三唑(2.6g, 17 mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.05 g, 催化)和市售可得的 4-吗啉-4-基-苯胺(1.66g, 9.3 mmol)溶于二甲基甲酰胺(100

mL)。加入三乙胺(3.5 mL, 25 mmol), 将混合物在室温下搅拌 17 h。  
真空浓缩反应混合物, 残余物在氯仿(400 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液  
(50 mL)间分配。分离出有机层, 用硫酸钠干燥, 真空过滤, 真空浓  
缩。残余物用二氧化硅色谱法提纯(洗提: 含 2-5% 甲醇的氯仿), 然  
5 后用乙醚研磨获得黄色粉末。(1.6 g = 39%) LCMS-m/z = 479.5 mp =  
234-236°C。

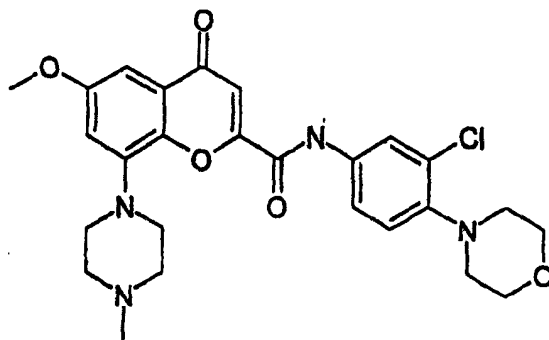
### 实施例 32



10 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-  
2-羧酸盐(参考实施例 2)和 4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-苯胺(参考  
实施例 12)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。GC/MS (EI, M+)  
15 m/z = 556

### 实施例 33



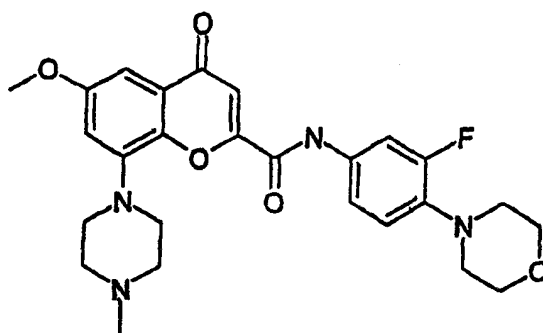
20



6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

5 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 2)和市售可得的 3-氯-4-吗啉-4-基-苯胺(Maybridge)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(45mg = 31%)  
LCMS-m/z = 513.5

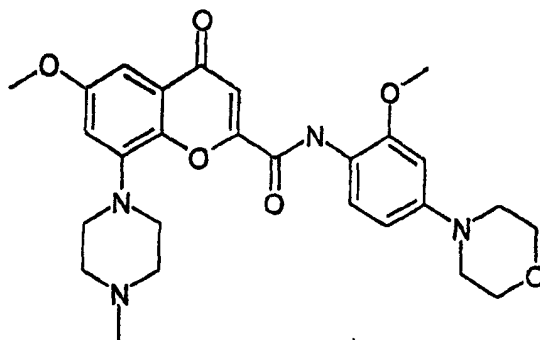
### 实施例 34



10 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

15 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 2)和 3-氟-4-吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 16)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(55mg = 61%), LCMS-m/z = 497.5

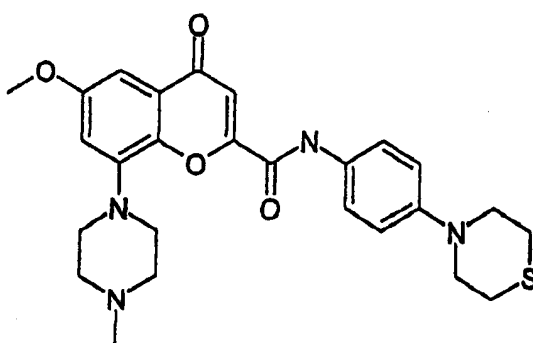
### 实施例 35



6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(2-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 2)和市售可得的 2-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯胺(SALOR)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(55 mg = 38%),  
 5 LCMS-m/z = 510.5

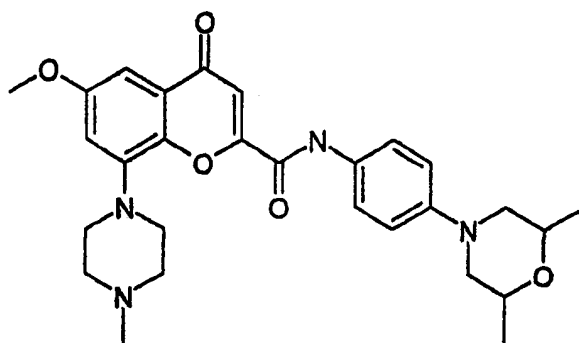
**实施例 36**



10 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-硫代吗啉-4-基-苯基)-酰胺

此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 2)和 4-硫代吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 13)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(99mg = 71%), LCMS-m/z =  
 15 495.5

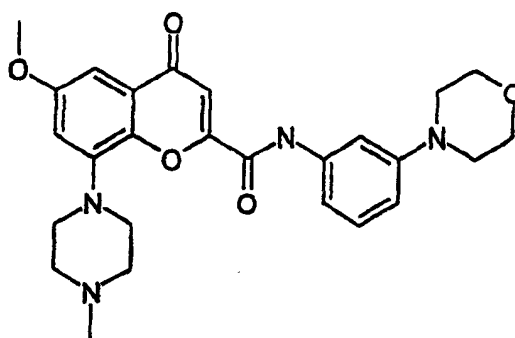
**实施例 37**



6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

5 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 2)和市售可得的 4-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-苯胺(Maybridge)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(70mg = 49%), LCMS-m/z = 507.5

### 实施例 38

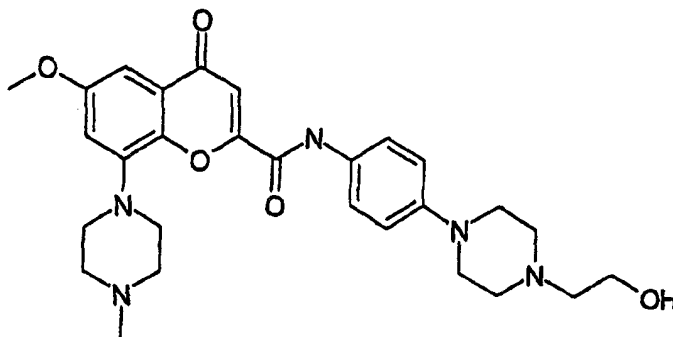


10 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 2)和 3-吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 18)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(80mg = 60%), LCMS-m/z = 479.5

15

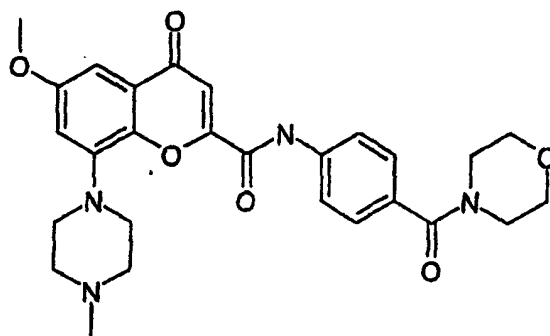
### 实施例 39



6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺

5 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 2)和 2-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙醇(参考实施例 19)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(80 mg = 60%), mp = 211.5-212.2°C, MS-基峰 m/z = 492, 正离子以及 m/z = 490, 负离子 Cl

### 实施例 40

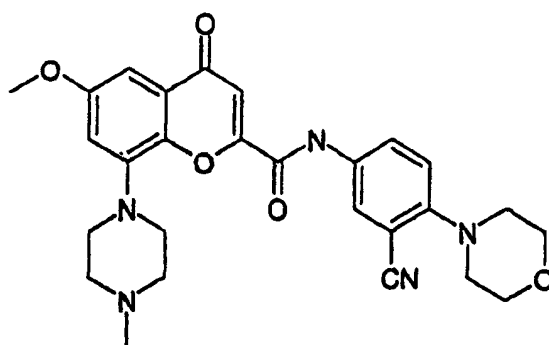


10

6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(1-吗啉-4-基-甲酰基)-苯基]-酰胺

15 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 2)和 1-(4-氨基-苯基)-1-吗啉-4-基-甲酮(参考实施例 14)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(170mg = 80%), LCMS-m/z = 507.5

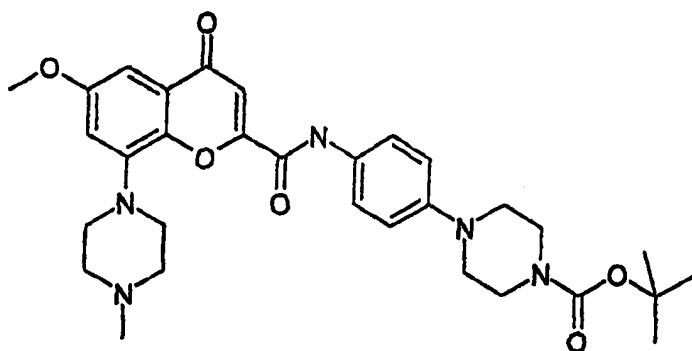
### 实施例 41



6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氨基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

5 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 2)和 5-氨基-2-吗啉-4-基-苯甲腈(参考实施例 15)按照实施例 12 的方法制备获得黄色固体。(120mg = 57%), LCMS-m/z = 504.5

### 实施例 42



10 4-[4-({1-[6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲基氨基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

15 将 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 2)(1.04 g, 2.93 mmol)放入氮气氛下的 250 ml 三颈烧瓶, 将其溶于 50 ml DMF。溶液依次用以下试剂处理: 三乙胺(1.22 mL, 8.79 mmol)、HOBT 水合物(0.90 g, 5.9 mmol)、TBTU(1.88 g, 5.9 mmol)、DMAP(0.056 g, 0.46 mmol)。将混合物搅拌 10 min, 然后用 4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(参考实施例 17)(0.81 g, 2.9 mmol)处理。将混合物搅拌 15 min, 然后用三乙胺(0.41 mL, 2.9 mmol)处理。在室温下搅拌混合物 18 h, 然后浓缩(1 mm Hg 压强, 45°C 加

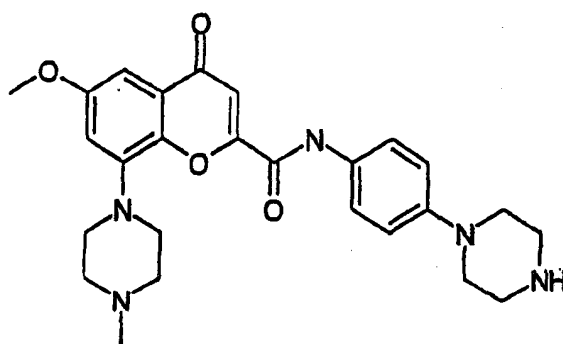
20 热浴)获得黑色液体。浓缩物用 80 mL 饱和碳酸氢钠水溶液处理, 用乙酸乙酯萃取, 生成悬浮于有机层的黄色固体。滤出固体, 用乙醚洗涤, 用水洗涤, 再真空干燥(0.1 mm Hg 压强 @ 25°C)获得 0.36 g 黄色固体, M.P. = 232.3-232.8°C。

质子 NMR 和 CI 质谱分析结果与所需产物一致(m/e = 578, 正离子 CI

和  $m/e = 576$ , 负离子 CI)。

5 水层用乙酸乙酯萃取两次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 再浓缩获得 1.35 g 黑色半固体。将其用乙醚研磨, 在室温下静置形成固体。滤出固体, 用乙醚洗涤, 在室温下真空干燥获得 0.4816 g 黄色固体。CI 质谱分析结果与所需产物一致( $m/z = 578$ , 正离子 CI 和  $m/z = 576$ , 负离子 CI)。

### 实施例 43



10 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺

15 将 4-[4-({1-[6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(实施例 42)(0.792 g, 1.37 mmol)放入氮气气氛下的 50 ml 圆底烧瓶, 将其溶于 15 ml 二氯甲烷。溶液用 15 ml 三氟醋酸(195 mmol)处理获得黑色溶液, 将溶液在室温下搅拌 18 h。浓缩反应物获得褐色泡沫状物。泡沫状物用 30 ml 饱和碳酸氢钠水溶液处理, 在室温下搅拌生成黄色固体。滤出固体, 用水洗涤几次, 风干, 高真空干燥(0.1 mm Hg)获得 0.493 g 黄色固体, M.P. = 203.6-204.7°C。

20 质子 NMR 和 CI 质谱分析结果与所需产物一致( $m/z = 478$ , 正离子 CI 和  $m/z = 476$ , 负离子 CI)。

### 实施例 44-54

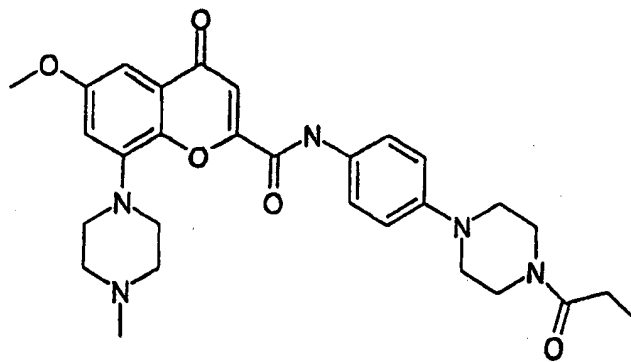
以下实施例化合物在 Argonaut Quest 合成器中通过酰化 6-甲氧

基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)平行制备。

哌嗪侧链的化合物用十一种不同市售可得酰化和磺化试剂按照平行方式衍生制备。树脂使用 Argonaut Tech 的聚苯乙烯胺树脂。

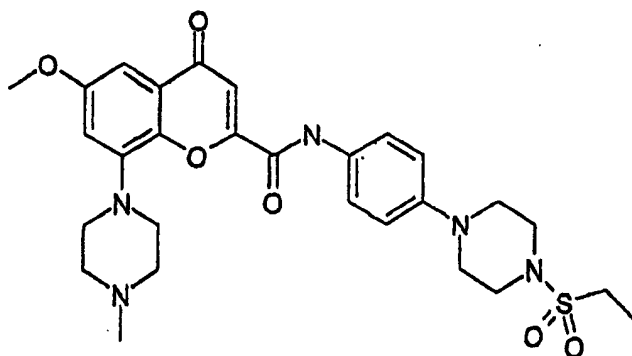
- 5 每个 5 ml Quest 管中装入 0.010 g(0.021 mmol)初始 N-H 哌嗪和 3ml 二氯甲烷,接着加入 4 当量(0.08 mmol)PS-DIEA 树脂(二异丙基苄基胺 PS 树脂)以清除 HCl。然后将各个管中反应物用酰基氯、磺酰氯或异氰酸酯(各为 2 当量)处理,接着用再用少量二氯甲烷处理。将管在氮气氛下封闭,在室温下搅拌 3 h。然后敞开混合物,用约 4 当量(0.08
- 10 mmol) PS-三胺树脂(伯胺 PS 树脂)处理以清除任何过量酰化剂或磺化剂。将混合物密封后搅拌 1.5 h,然后直接过滤到小瓶中,浓缩获得产物。产物用 HPLC 质谱分析法表征,发现纯度大于 90%。将化合物进行 5-HT<sub>1b</sub> 结合分析以检测 5-HT 受体结合亲和性以及选择性。

15 **实施例 44**



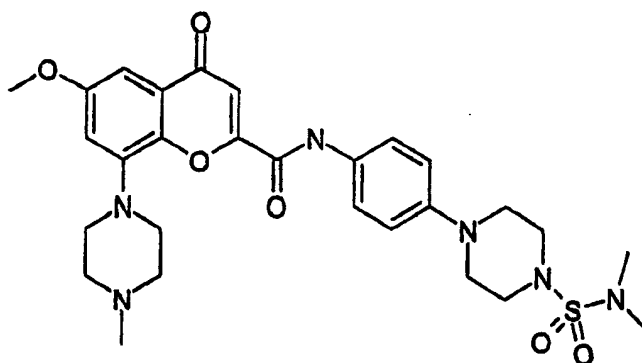
6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

- 20 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)和市售可得丙酰氯(Aldrich)按照上述的平行合成法制备。MS-基峰,  $m/z = 534$ , 正离子 Cl

**实施例 45**

6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺。MS-基峰， $m/z = 570$ ，正离子 CI

- 5 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)和市售可得乙磺酰氯(Aldrich)按照上述的平行合成法制备。

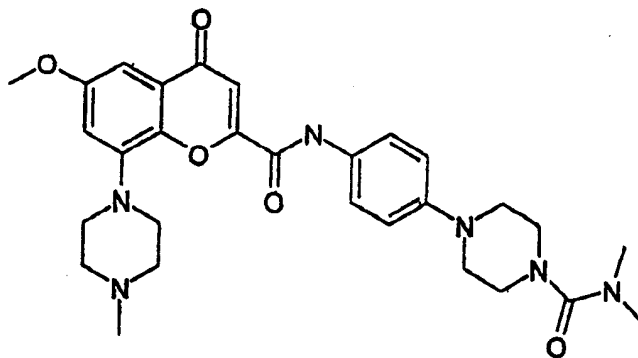
**实施例 46**

10

6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-二甲基氨基磺酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

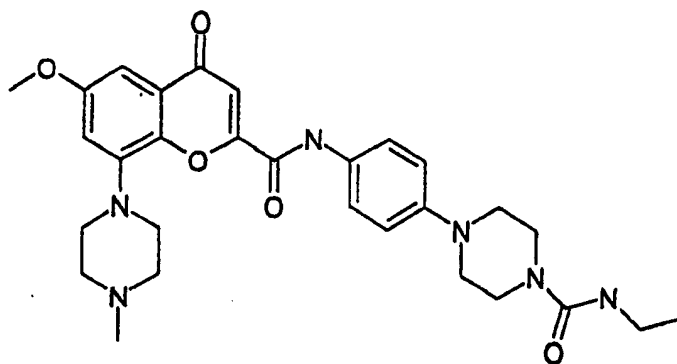
- 15 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)和市售可得二甲基氨基磺酰氯(Aldrich)按照上述的平行合成法制备。MS-基峰， $m/z = 585$ ，正离子 CI



**实施例 47**

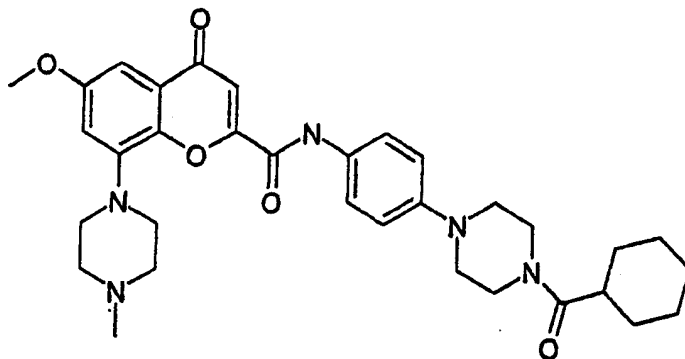
4-[4-({1-[6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲基氨基}-苯基)-哌嗪-1-羧酸二甲基酰胺

- 5 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)和市售可得的双甲基氨基甲酰氯(Aldrich)按照上述的平行合成法制备。MS-基峰,  $m/z = 549$ , 正离子 CI

10 **实施例 48**

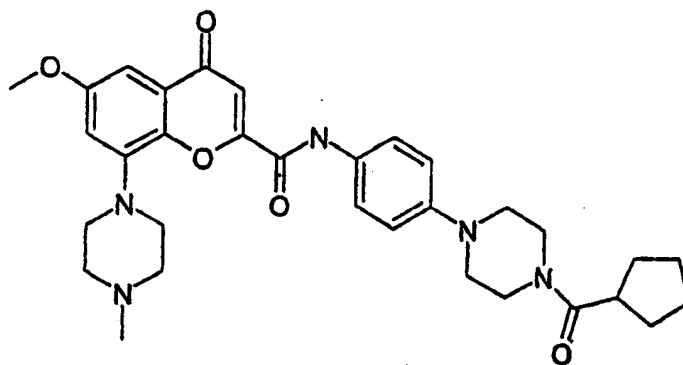
4-[4-({1-[6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲基氨基}-苯基)-哌嗪-1-羧酸乙酰胺

- 15 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)和市售可得的异氰酸乙酯(Aldrich)按照上述的平行合成法制备。MS-基峰,  $m/z = 549$ , 正离子 CI。

**实施例 49**

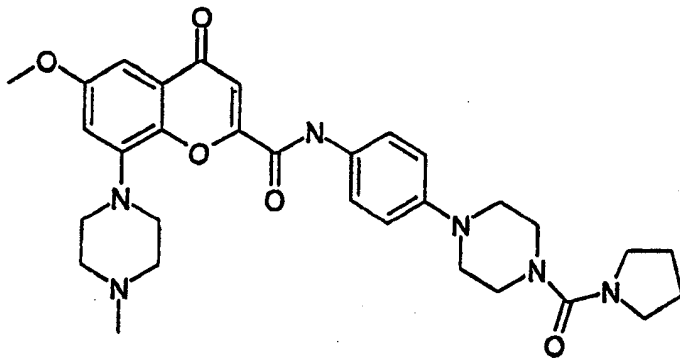
4-[4-({1-[6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲基氨基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸环己基酰胺

- 5 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)和市售可得异氰酸环己基酯(Aldrich)按照上述的平行合成法制备。MS-基峰,  $m/z = 603$ , 正离子 CI

10 **实施例 50**

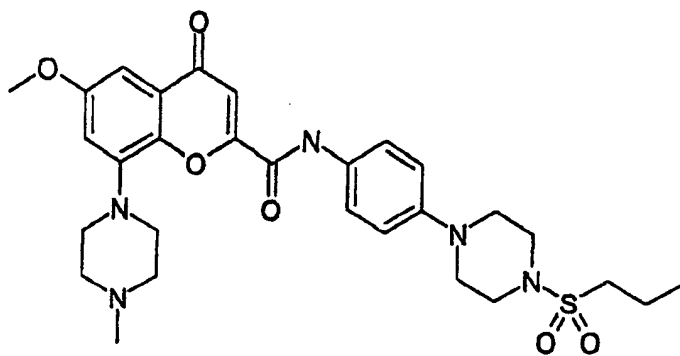
4-[4-({1-[6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲基氨基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸环戊基酰胺

- 15 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)和市售可得环戊烷羧基氯(Aldrich)按照上述的平行合成法制备。MS-基峰,  $m/z = 574$ , 正离子 CI。

**实施例 51**

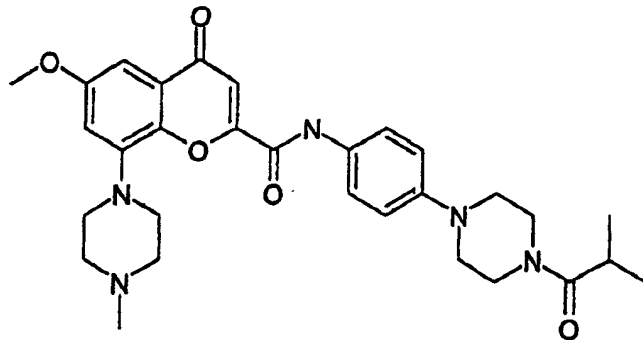
6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(1-吡咯烷-1-基-甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺

- 5 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)和市售可得 1-吡咯烷羧基氯(Aldrich)按照上述的平行合成法制备。MS-基峰,  $m/z = 575$ , 正离子 CI。

10 **实施例 52**

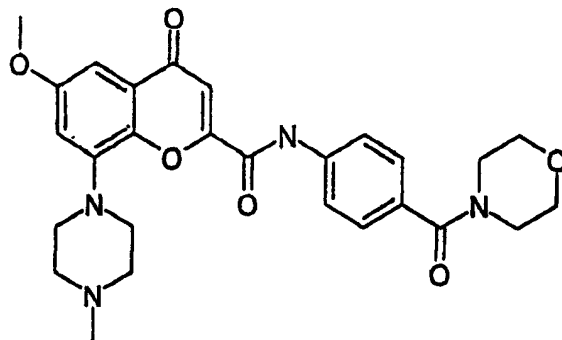
6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺

- 15 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)和市售可得 异丙基磺酰氯(Aldrich)按照上述的平行合成法制备。MS-基峰,  $m/z = 584$ , 正离子 CI。

**实施例 53**

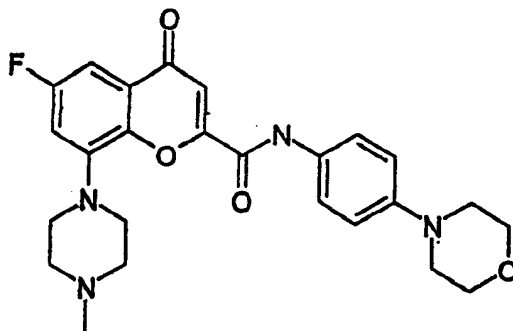
6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(2-甲基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺

- 5 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)和市售可得异丁酰氯(Aldrich)按照上述的平行合成法制备。MS-基峰,  $m/z = 548$ , 正离子 Cl。

10 **实施例 54**

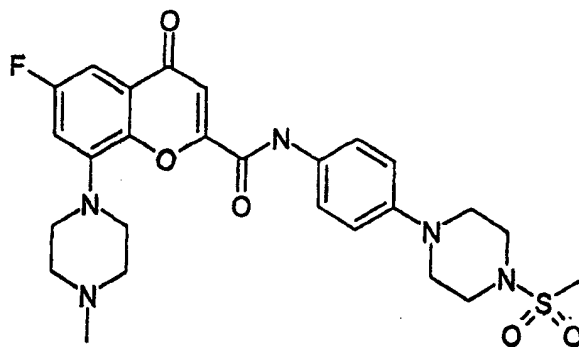
6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(1-吗啉-4-基-甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺

- 15 此化合物用 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)和市售可得吗啉-4-羧基氯(Aldrich)按照上述的平行合成法制备。MS-基峰,  $m/z = 591$ , 正离子 Cl。

**实施例 55**

6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

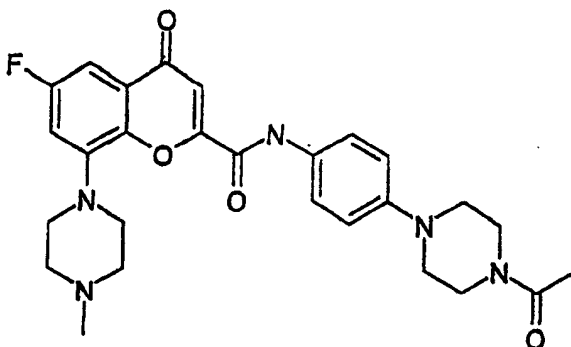
- 5 此化合物用 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 3)和 4-吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 20)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。MS(M+H)  $m/z = 467$

**实施例 56**

10

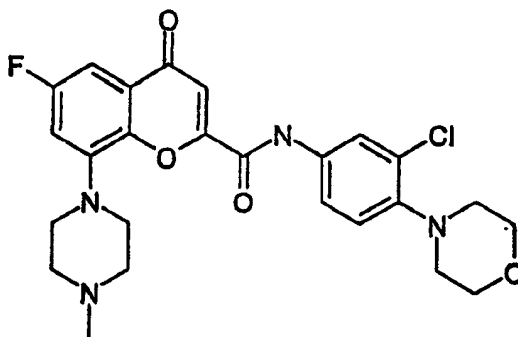
6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

- 15 此化合物用 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 3)和 4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-苯胺(参考实施例 12)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。MS (M+H)  $m/z = 544$

**实施例 57**

6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

- 5 此化合物用 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 3)和 1-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮(参考实施例 11)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。MS(M+H)  $m/z = 508$

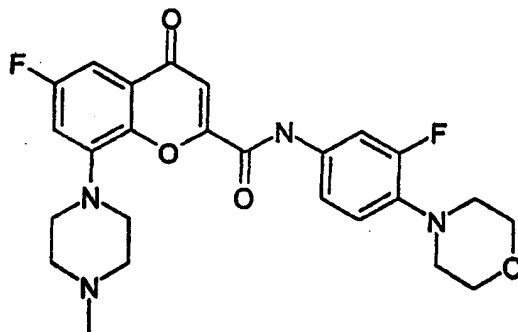
10 **实施例 58**

6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 15 将 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 3)(150 mg, 0.43 mmol)、1-羟基苯并三唑(140 mg, 0.9 mmol)、O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-五亚甲基-尿脲四氟硼酸盐(290 mg, 0.9 mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(10 mg, 催化)、三乙胺(0.2 mL, 1.5 mmol)以及市售可得的 3-氯-4-吗啉-4-基-苯胺(Maybridge)溶于二甲基甲酰胺(2.5 mL), 在室温下搅拌过夜。在 17 h, 加入水(20

mL), 将所得混合物搅拌 15-30 min。真空过滤混合物, 残余物用水洗涤, 风干获得黄色粉末(220 mg = 定量产量)。LC/MS-m/z = 501.5

### 实施例 59



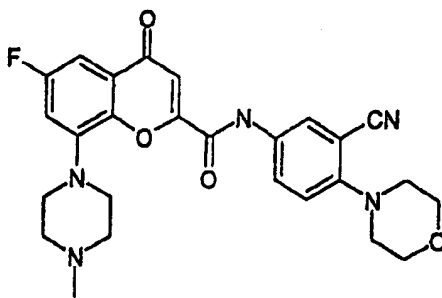
5

6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

此化合物用 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 3)和 3-氟-4-吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 16)按照实施例 58 制备获得黄色固体(210 mg = 99%)。LC/MS-m/z = 485.5

10

### 实施例 60

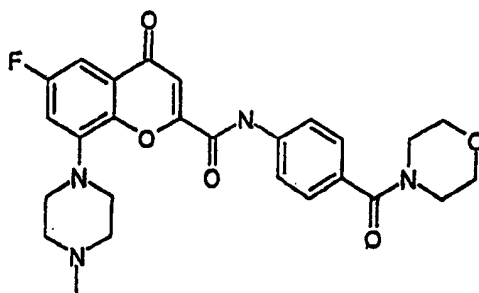


15

6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氰基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

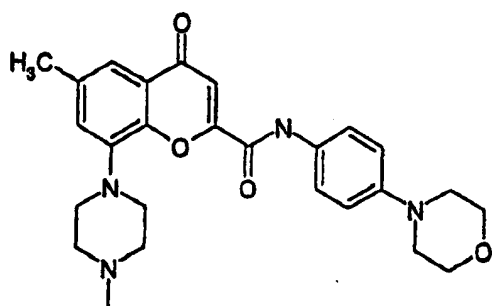
此化合物用 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 3)和 5-氨基-2-吗啉-4-基-苯甲腈(参考实施例 15)按照实施例 58 制备获得黄色固体(210 mg = 99%)。LC/MS-m/z = 492.5

20

**实施例 61**

6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(1-吗啉-4-基-甲酰基)-苯基]-酰胺

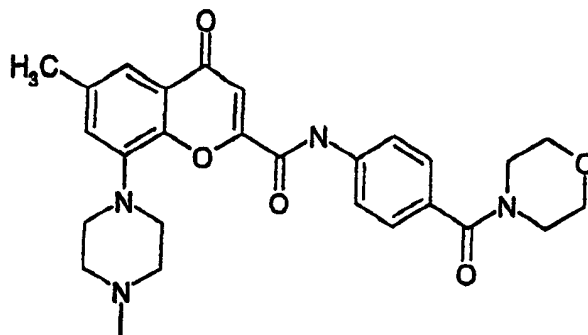
- 5 此化合物用 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 3)和 1-(4-氨基-苯基)-1-吗啉-4-基-甲酮(参考实施例 14)按照实施例 58 制备获得黄色固体(220 mg = 定量产量)。LC/MS-m/z = 495.5

10 **实施例 62**

6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

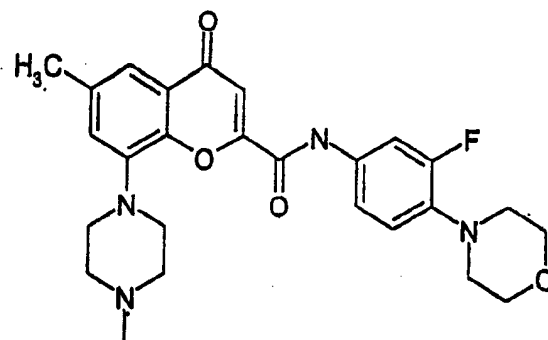
- 15 此化合物用 6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 4)和 4-吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 20)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。LC/MS-m/z = 463.6



**实施例 63**

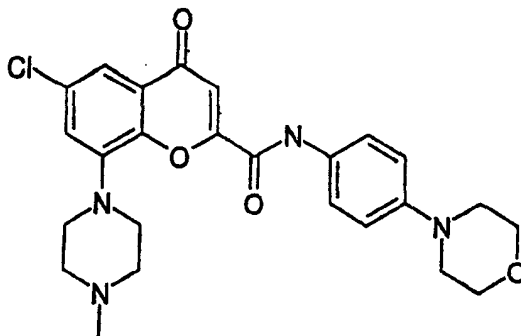
6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(1-吗啉-4-基-甲酰基)-苯基]-酰胺

- 5 此化合物用 6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 4)和 1-(4-氨基-苯基)-1-吗啉-4-基-甲酮(参考实施例 14)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。LCMS-m/z = 491.6

**实施例 64**

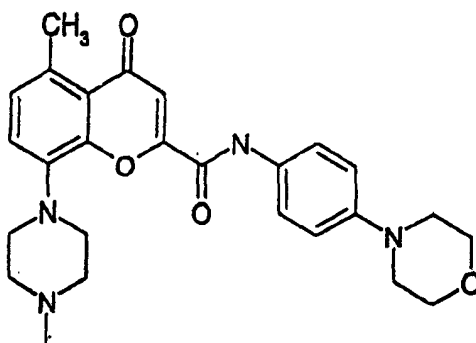
10 6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 15 此化合物用 6-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 4)和 3-氟-4-吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 16)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。LCMS-m/z = 504.5

**实施例 65**

6-氯-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

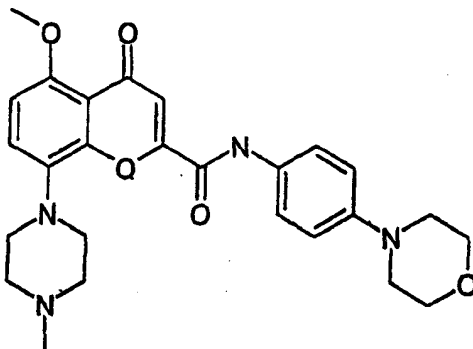
- 5 此化合物用 6-氯-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 5)和 4-吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 20)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体。LCMS-m/z = 483.3

**实施例 66**

10

5-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

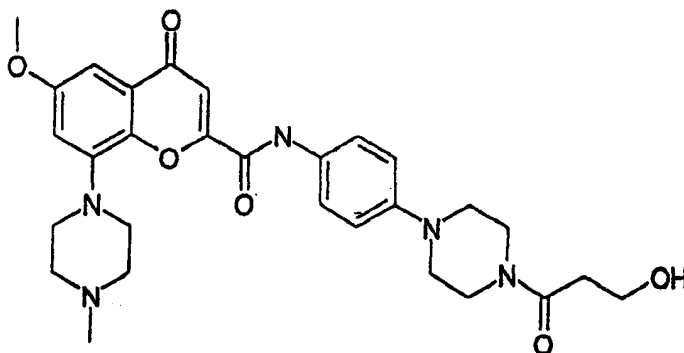
- 15 此化合物用 5-甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 6)和 4-吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 20)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体(116 mg = 84%) LCMS-m/z = 463.5

**实施例 67**

5-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 5 此化合物用 5-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 7)和 4-吗啉-4-基-苯胺(参考实施例 20)按照实施例 1 的方法制备获得黄色固体(149 mg = 50%) LCMS-m/z = 479.4

10 以下的添加的实施例中结合了 4-取代的哌嗪-1-基-苯基酰胺, 结构类似于实施例 44-54。

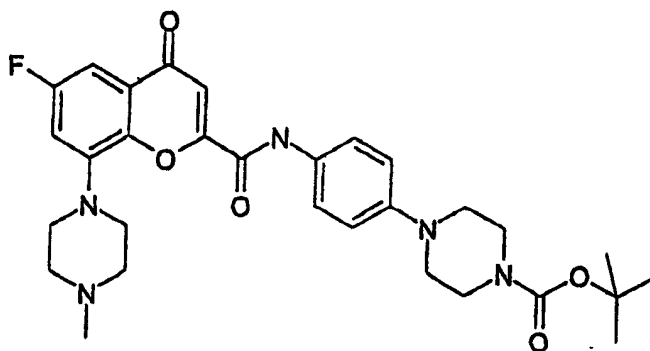
**实施例 68**

15 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(3-羟基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺

将 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 43)(1.5 g, 2.12 mmol)放入装有 50 mL 二氯甲烷的 100 mL 烧瓶。悬浮液用三乙胺(4 当量, 1.2 mL, 8.5 mmol)

- 和  $\beta$ -丙酰基丙酮(propionylactone)(0.2 mL, 3.2 mmol)处理, 将反应物在室温下搅拌 2 h, 然后加热至 50°C 2 h。然后再加入 0.8 mL  $\beta$ -丙酰基丙酮, 将反应物再加热 4 h。冷却反应物至室温, 然后浓缩(1 mm Hg 压强)。浓缩物用饱和碳酸氢钠水溶液处理, 真空过滤收集所得固体。
- 5 残余物用二氧化硅色谱法提纯(洗提: 含 2% 甲醇的氯仿), 然后浓缩(1 mm Hg 压强)。然后用乙醚研磨获得黄色粉末, 在 50°C 高真空干燥 48 h(100 mg) LCMS-m/z 550, mp = 195-197°C。

### 实施例 69



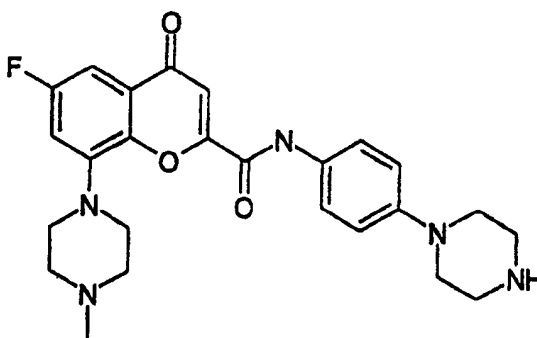
10

4-[4-({1-[6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-1-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

此化合物用 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 3)和 4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(参考

15 实施例 17)按照实施例 42 的方法制备获得(1.65 g, 64%)黄色粉末  
LCMS-m/z = 556; mp = 219-220°C。

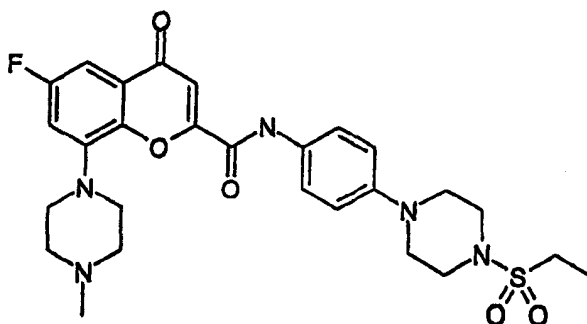
### 实施例 70



4-[4-({1-[6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺

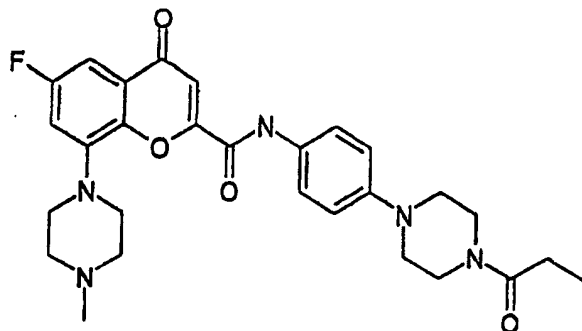
此化合物用 4-[4-({1-[6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-氨基)]-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(实施例 69)按照  
5 实施例 43 的方法制备获得黄色固体 LCMS-m/z = 466。

### 实施例 71



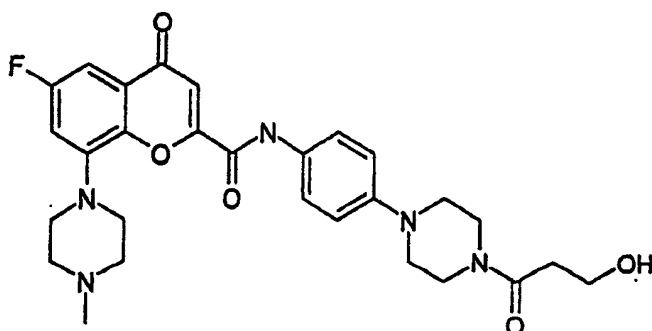
6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-乙磺酰基-  
10 哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

将 4-[4-({1-[6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺二(三氟醋酸酯)(它的游离酸按照实施例 70  
制备)(4.0 g, 5.77 mmol)放入装有 50 mL 二氯甲烷和三乙胺(3.2 mL 和  
23 mmol)的烧瓶中,在 15 分钟内分批加入乙磺酰氯(0.6 mL, 6.35 mmol)  
15 (一次 0.1 mL), 在室温下搅拌 20 h。浓缩反应物(1 mm Hg 压强), 然  
后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用  $\text{CHCl}_3$  萃取。合并有机部分, 用饱  
和氯化钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩(1 mm Hg 压强)获得黄色固体,  
将其用甲醇重结晶获得 1.33 g 产物 LCMS-m/z = 558, mp = 233-234  
20 °C。

**实施例 72**

6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

- 5 将 4-[4-({1-[6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺二(三氟醋酸酯)(它的游离酸按照实施例 70 制备)(0.69 g, 1.00 mmol)放入装有 25 mL 二氯甲烷和三乙胺(0.56 mL 和 4 mmol)的烧瓶中, 加入丙酰氯(0.95 mL, 1.1 mmol), 在室温下搅拌反应物 20 h。残余物用二氧化硅色谱法提纯(洗提: 含 2% 甲醇的氯仿), 然后浓缩(1mm Hg 压强)。残余物用乙醚研磨, 然后溶于 CHCl<sub>3</sub>, 浓缩 CHCl<sub>3</sub> 溶液获得黄色粉末, 在 45°C 将其在高真空干燥 48 h (260 mg) LCMS-m/z = 522。
- 10

**实施例 73**

15

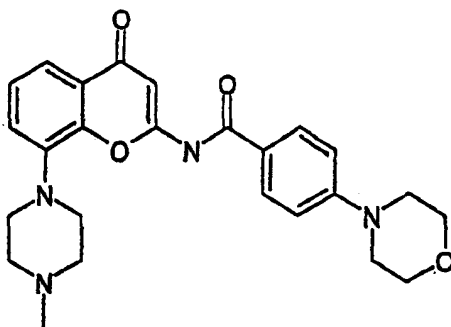
6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸{4-[4-(3-羟基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-酰胺

此化合物用 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺和 β-丙酰基丙酮按照实施例 68 介绍的方法

制备获得 65 mg 黄色粉末 LCMS-m/z = 538, MP = 195-199°C。

以下例子为取代的苯并吡喃-2-“反向酰胺”(或取代的苯并吡喃-2-基-苯甲酰胺)。

### 5 实施例 74

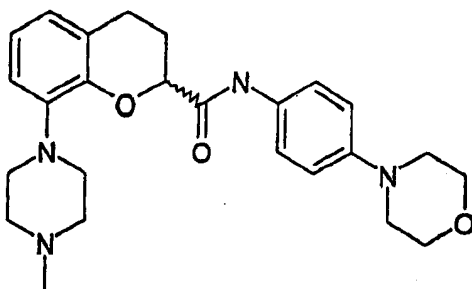


N-[8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-4-吗啉-4-基-苯甲酰胺

10 将参考实施例 1 的 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(227 mg, 0.69 mmol)、三乙胺(2 当量, 1.389 mmol, 0.193 mL)和叠氮磷酸二苯酯(0.69 mmol, 0.15 mL)在甲苯(10 mL)中于 65°C 搅拌 30 min。冷却反应物至 22°C, 加入 4-吗啉基苯甲酸(morpholinobenzoic acid)(0.7 mmol, 145 mg)、三乙胺(0.051 mL, 0.7mmol)和 CH<sub>3</sub>CN(5 mL), 将反应物加热至回流 1 h。浓缩反应物(1 mm Hg 压强), 残余物在 1N 甲磺酸和乙醚间分配。然后将酸层用固体碳酸钾碱化, 产物萃取到 CHCl<sub>3</sub> 中。有机层用硫酸镁干燥, 减压浓缩至黄色固体, 将其进一步用二氧化硅色谱法提纯(CHCl<sub>3</sub> 至含 4%CH<sub>3</sub>OH 的 CHCl<sub>3</sub>)。浓缩包含产物部分获得 13 mg 产物 LC/MS-m/z = 449。

20

8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺的旋光对映体

**实施例 75**

外消旋的 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

5 将外消旋的 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸盐酸盐(实施例 75a)(1.04 mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(40 mL), 接着依次加入: HOBt(0.17 g, 1.14 mmol)、TBTU(0.37 g, 1.14 mmol)、三乙胺(0.6 ml, 4.2 mmol)。在室温下搅拌 5 分钟后, 加入 4-(4-吗啉基)苯胺(参考实施例 20)(0.185 g, 1.14 mmol), 将反应物在室温下搅拌过夜。

10 真空浓缩溶液, 剩余物在氯仿/饱和碳酸氢钠间分配, 用氯仿萃取三次, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩获得粗制产物。

粗制产物在 Waters Delta Prep 4000 用 1 PrepPak 柱(Porasil 37-55  $\mu\text{m}$  125Å)色谱法提纯(洗提: 2.5% 甲醇/氯仿)。收集产物获得黄色油状物。将乙酸乙酯加入油状物。回流溶液后冷却, 滤出黄色固体获得 55 mg(12% 收率)外消旋的 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(mp 215-216°C)。包含 76 mg 的母液用于下述的手性分离。LC/MS(M+1) m/z = 437。

**实施例 75a**

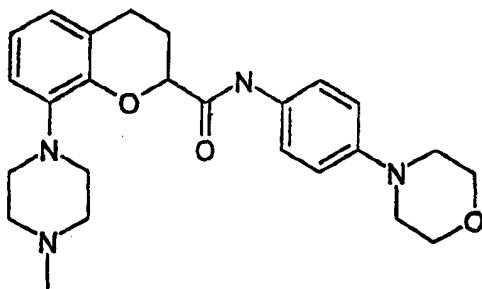
20 外消旋的 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸盐酸盐。

将 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸乙酯(参考实施例 1)(0.74 g, 2.3 mmol)溶于冰醋酸(50 ml), 加入 10% 碳载钨(80 mg)。混合物在 Paar 装置上于 70°C 氢化(50 psi) 3 h。然后, 加入浓盐酸和 10% 碳载钨(100 mg), 将混合物再次于 70°C 氢化(50 psi) 1 h。冷



却反应物，滤出催化剂，真空浓缩溶液。重复加入甲苯，浓缩溶液获得泡沫状的外消旋 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸盐，在下一步中直接使用无需再提纯。LC/MS(M+1) m/z = 277。

### 5 实施例 76

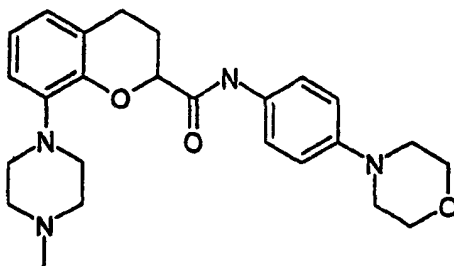


(+)-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

10 外消旋的 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(实施例 75)(0.52 g, 1.19 mmol)的对映异构体使用手性柱 (ChiralPak AD, 5 cm x 50 cm, 20 $\mu$ )分离。较快的(+)-异构体(实施例 76)用 45 % 异丙醇/己烷洗提，较慢的(-)-异构体(实施例 77)用 75% 异丙醇/己烷洗提。

15 较快的(+)-异构体(实施例 76)为白色固体(250 mg, mp 206-207  $^{\circ}$ C,  $\alpha_D + 92.66$ , 二氯甲烷)。LC/MS (M+1) m/z = 437。

### 实施例 77



20 (-)-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

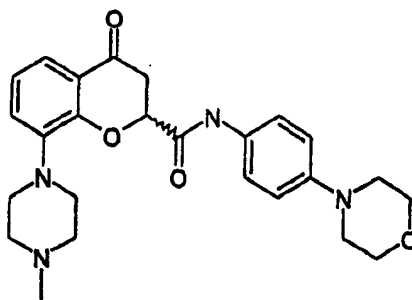
外消旋的 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-

基-苯基)-酰胺(实施例 75)(0.52 g, 1.19 mmol)的对映异构体使用手性柱分离(ChiralPak AD, 5 cm X 50 cm, 20  $\mu$ )。较快的(+)-异构体(实施例 76)用 45 %异丙醇/己烷洗提, 较慢的(-)-异构体(实施例 77)用 75 %异丙醇/己烷洗提。

- 5 较慢的(-)-异构体(实施例 77)为浅紫色固体(260 mg, MP 205.5-207  $^{\circ}$ C,  $\alpha_D$ -91.08, 二氯甲烷)。LC/MS(M+1) m/z = 437。

8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺的旋光对映体

10 **实施例 78**



外消旋的 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 15 将外消旋的 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸盐(实施例 78a)(1.04 mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(40 mL), 接着依次加入: HOBt(0.17 g, 1.14 mmol)、TBTU(0.37 g, 1.14 mmol)、三乙胺(0.6 ml, 4.2 mmol)。在室温下搅拌 5 分钟后, 加入 4-(4-吗啉基)苯胺(参考实施例 20)(0.185 g, 1.14 mmol), 将反应物在室温下搅拌过夜。真空浓缩溶液, 剩余物在氯仿/饱和碳酸氢钠间分配,
- 20 用氯仿萃取三次, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩获得粗制产物。

粗制产物在 Waters Delta Prep 4000 用 1 PrepPak 柱(Porasil 37-55  $\mu$ m 125  $\text{\AA}$ )色谱法提纯(洗提: 2.5 %甲醇/氯仿)。收集产物获得黄色油状物。将乙酸乙酯加入油状物中。回流溶液, 然后冷却, 滤出黄色固体获得 55 mg(12% 收率)外消旋的 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯

并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(mp 215-216°C)。包含 76 mg 的母液用于下述的手性分离。LC/MS(M+1) m/z = 451。

### 实施例 78a

- 5 外消旋的 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸盐盐酸盐
- 将外消旋的 8-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸乙酯(实施例 78b)(0.33 g, 1.04 mmol)溶于 6 M HCl(20 ml), 加热至 100 °C 1.5 h。冷却反应物。真空浓缩溶液, 加入无水甲苯(x3), 再次真空浓缩溶液获得黄色泡沫状的外消旋 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸盐盐酸盐(0.44 g, 定量产量), 直接用于下一步反应中。LC/MS(M+1) m/z = 291。
- 10

### 实施例 78b

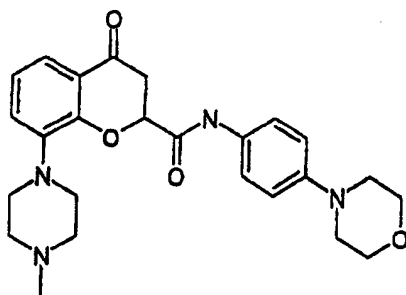
- 外消旋的 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸乙酯
- 15 将外消旋的 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-4-羟基-苯并二氢吡喃-2-羧酸乙酯(实施例 78c)(0.43 g, 1.3 mmol)溶于无水二氯甲烷(35 ml), 加入二氧化锰(1.2 g, 13 mmol)。反应物在室温下搅拌过夜。
- 通过硅藻土过滤反应物, 真空除去溶剂获得白色固体的外消旋 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸乙酯(0.37 g, 86 % 收率), 直接用于下一步反应中。GC/MS (EI, M+) m/z = 318。
- 20

### 实施例 78c

- 外消旋的 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-4-羟基-苯并二氢吡喃-2-羧酸乙酯
- 将 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并二氢吡喃-2-羧酸乙酯(参考实施例 1)(0.48 g, 1.5 mmol)溶于冰醋酸(50 ml), 加入 10 % 碳载钨(100 mg)。混合物在 Paar 装置上于 70°C(50 psi)氢化 3 h。
- 25 将反应物冷却, 滤出催化剂, 真空浓缩溶液。将乙酸乙酯/饱和碳酸氢钠加入剩余物, 混合物用乙酸乙酯萃取 3 次, 用硫酸镁干燥, 汽提获得黄色油状的外消旋 8-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-4-羟基-苯并二氢

吡喃-2-羧酸乙酯(0.43 g, 90 % 收率)。GC/MS (EI, M+) m/z = 320。

### 实施例 79

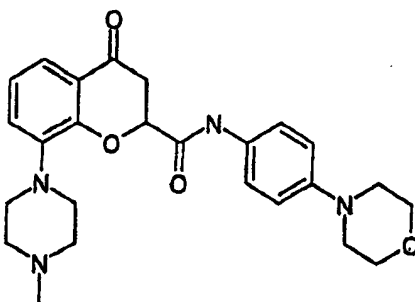


- 5 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(流动较快的异构体)

外消旋的 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(实施例 78)(100 mg, 0.22 mmol)的对映异构体使用手性柱分离(ChiralPak AD, 5 cm x 50 cm, 20  $\mu$ )。异构体用 35-55% 异丙醇/己烷梯度洗提。较快的异构体为浅黄色固体(40 mg, mp 216  $^{\circ}$ C) LC/MS (M+1) m/z = 451。

10

### 实施例 80



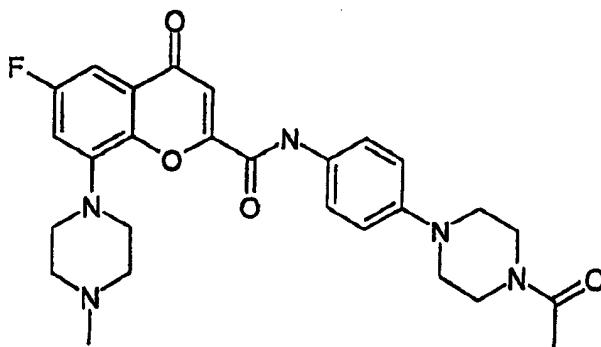
- 15 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(流动较慢的异构体)。

外消旋的 8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-苯并二氢吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(100 mg, 0.22 mmol)的对映异构体使用手性柱分离(ChiralPak AD, 5 cm x 50 cm, 20  $\mu$ )。将异构体用 35-55% 异丙醇/己烷梯度洗提。较慢的异构体为乳白色固体(32 mg, mp 215  $^{\circ}$ C)

20

LC/MS (M+1) m/z = 451.

### 实施例 81

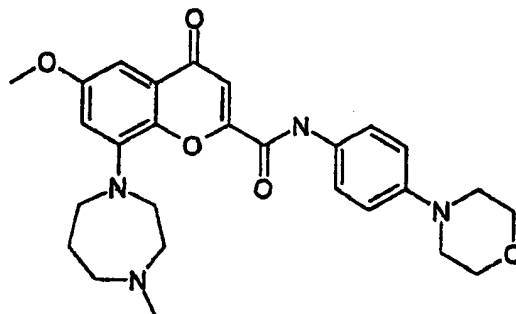


- 5 4-[4-({1-[6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-基]-甲酰基}-氨基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸乙酰胺

10 将 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺(实施例 71)(150 mg, 0.216 mmol)放入装有 10 mL 二氯甲烷的 50 mL 烧瓶。悬浮液用三乙胺(0.1 mL, 0.67 mmol)和异氰酸乙酯(0.21 mL, 18.7 mg, 0.26 mmol)处理, 将反应物在室温下搅拌 18 h。浓缩反应物(1 mm Hg 压强), 浓缩物用二氧化硅色谱法提纯(洗提: 1% 甲醇/氯仿), 然后浓缩(1mm Hg 压强)。然后用乙醚研磨获得黄色粉末, 在 50°C 高真空干燥 48 h(79 mg) LCMS-AP+ 537.4, mp = 236-238°C。

15

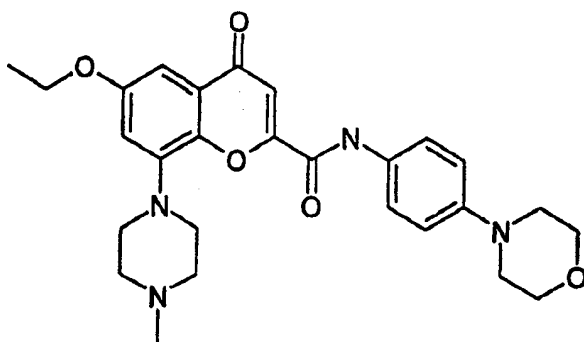
### 实施例 82



6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

在装有氮气入口和磁力搅拌器的 100 mL 圆底烧瓶中加入 327 mg (0.89 mmol, 1.0 eq.) 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸盐(参考实施例 23)。将原料溶于 20 mL DMF, 然后加入 189 mg (1.06 mmol, 1.2 eq.) 4-吗啉基苯胺。向搅拌下的溶液迅速同时加入 568 mg (1.77 mmol, 2.0 eq.) TBTU 和 239 mg (1.77 mmol, 2.0 eq.) HOBT。此时, 用注射器在 5 分钟内加入 457 mg, 577  $\mu$ L (25.2 mmol, 4.0 eq.)。将反应物在室温下搅拌 18 h, 然后用悬转蒸发器高真空浓缩以便除去 DMF。残余物用甲醇研磨, 过滤回收粗制固体。然后用快速色谱法提纯这些残余物(梯度洗提: 5-10% 甲醇/二氯甲烷)。浓缩从色谱法获得的洗脱产物, 高真空干燥, 悬浮于二氯甲烷, 用碳酸钾干燥, 浓缩, 然后用甲醇重结晶获得纯产物的游离碱 345 mg (79%) 黄色固体。质谱: 计算  $[C_{27}H_{32}FN_4O_5+H]^+$  理论值  $m/z = 393$ ; 实测值 = 393

### 实施例 83

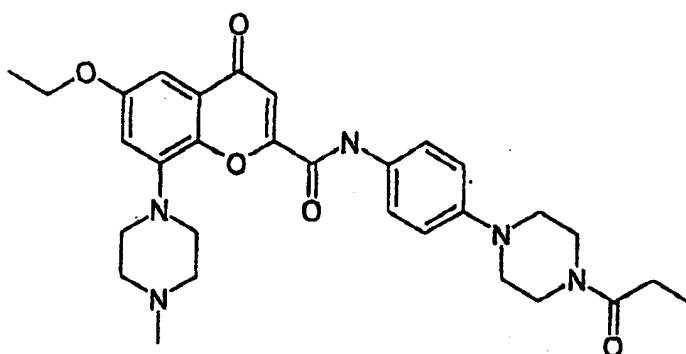


6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

在装有氮气入口和磁力搅拌器的 100 mL 烧瓶中加入 133 mg (0.748 mmol, 1.1 eq.) 4-吗啉基苯胺, 然后将其溶于 20 mL 二氯甲烷。在混合物中加入 290 mg, 367  $\mu$ L (2.24 mmol, 3.3 eq.) 乙基二异丙胺, 接着加入 250 mg (0.68 mmol, 1.0 eq.) 6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧

- 代-4H-苯并吡喃-2-羧基氯(参考实施例 23)溶于 10 ml 二氯甲烷的溶液。将反应物搅拌 4 h, 此后 LC/MS 检测发现没有进一步的产物生成。粗制反应物用悬转蒸发器浓缩, 然后用 10 mL 甲醇研磨。过滤收集粗制固体, 然后将其用快速色谱法提纯(梯度: 含 2 至 20% 甲醇的二氯甲烷)。用二氯甲烷和己烷重结晶获得 55 mg(16%)黄色固体纯产物。质谱: 计算 $[C_{27}H_{32}N_4O_5+H]^+$  理论值  $m/z = 493$ ; 实测值= 493

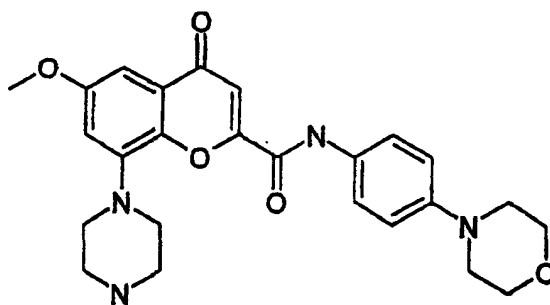
### 实施例 84



- 10 6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

- 此化合物用 250 mg(0.68 mmol, 1.0 eq.) 6-乙氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧基氯(参考实施例 23)和 175 mg(0.748 mmol, 1.1 eq.) 1-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-丙-1-酮按照用于 4-吗啉基苯胺衍生物的类似方法制备获得 45 mg(12%)所需黄色固体产物。质谱: 计算 $[C_{30}H_{37}N_5O_5+H]^+$  理论值  $m/z = 548$ ; 实测值= 548

### 实施例 85



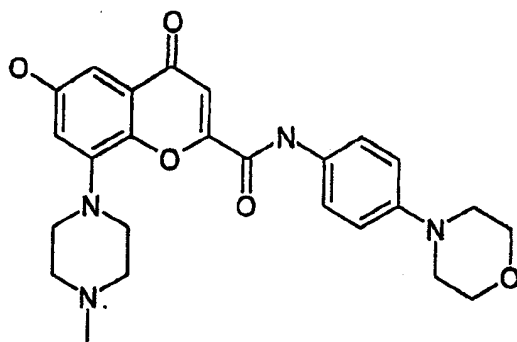
6-甲氧基-4-氧代-8-哌嗪-1-基-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

5 在装有回流冷凝器、氮气入口和磁力搅拌器的 50 mL 圆底烧瓶中放入 50 mg(0.115 mmol, 1.0 eq.) 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(实施例 31)和 10 mL 1,2-二氯乙烷。然后用注射器向溶液中加入 49 mg, 37  $\mu$ L(0.345 mmol, 3.0 eq.) 氯甲酸 1-氯乙酯。沉淀形成说明生成了中间体。将反应物加热至回流 3 天, 随之用 LC/MS 分析样品显示只有微量产物生成。此时将 52 mg(0.345 mmol, 3.0 eq.) 碘化钠加入回流下的反应物。然后

10 用 LC/MS 分析显示在 5 天内不断生成脱甲基化产物。冷却反应物, 用旋转蒸发器浓缩, 然后用碳酸钾干燥包含甲醇的二氯甲烷悬浮液, 过滤除去固体, 接着用快速色谱法处理溶液(梯度: 含 5 至 20% 甲醇的二氯甲烷)获得 34 mg(64%) 微红色固体纯产物。质谱: 计算  $[\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5+\text{H}]^+$  理论值  $m/z = 465$ ; 实测值 = 465

15

**实施例 86**



6-羟基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

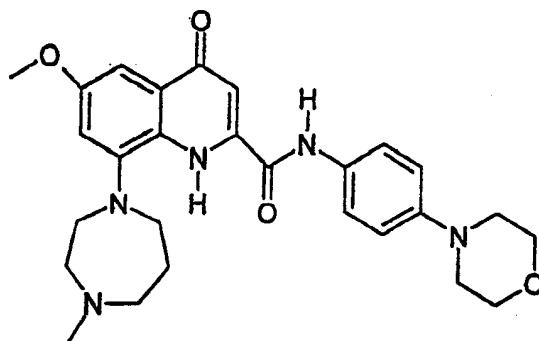
20 在装有回流冷凝器、氮气入口和磁力搅拌器的 50 mL 圆底烧瓶中放入 50 mg(0.115 mmol, 1.0 eq.) 6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(实施例 31)和 20 mL 二氯甲烷。在溶液中加入 1 mL 1N 三溴化硼的二氯甲烷溶液。反应物在室温下搅拌 2.5 天, 在此期间 LC/MS 检测发现完成反应。用旋



转蒸发器浓缩反应物，然后加入甲醇。浓缩甲醇溶液，重新加入甲醇5次，直到以HBr和硼酸三甲酯除去 $\text{BBr}_3$ 。LC/MS检测显示获得的固体氢溴酸盐残余物为纯度>85%的产物。质谱：计算 $[\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5+\text{H}]^+$ 理论值  $m/z = 465$ ；实测值=465

5

### 实施例 87(方法 1)



6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

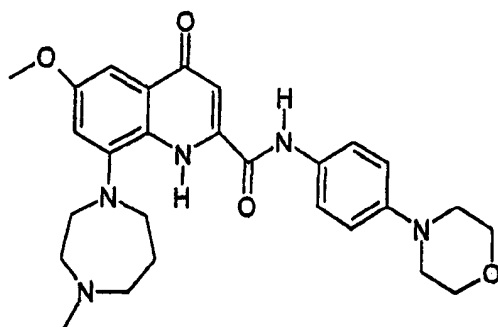
10 向 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(2.10 mmol)(参考实施例 25b)和二异丙基乙胺(1.4 mL, 8.6 mmol)的 34 mL 二甲基甲酰胺溶液中加入 TBTU(1.40 g, 4.36 mmol)和 HOBT(0.588 g, 4.35 mmol)，接着加入 4-吗啉基苯胺(0.463 g, 2.60 mmol)。将所得深褐色溶液在氮气氛、室温下搅拌 19 h。真空浓缩反

15 应物，将所得粗制产物溶于二氯甲烷/甲醇。过滤所得混合物获得一些黄色固体产物。浓缩滤液，在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液间分配。有机层用饱和碳酸氢钠洗涤，用硫酸镁干燥，真空浓缩获得褐色固体。将其悬浮于甲醇，过滤获得所需黄色固体产物(0.714 g, 69%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO,  $d_6$ )  $\delta$  9.97(bs, 1 H, NH), 7.67(d, 2 H,  $J_o = 8.8$  Hz,  $\text{ArH}_2$  &  $\text{H}_6$ ), 7.47(bs, 1 H,  $\text{ArH}_5$ ), 7.00(s, 1 H, C=CH), 6.99(d, 2 H,  $J_o = 8.8$  Hz,  $\text{ArH}_3$  &  $\text{H}_5$ ), 6.71(bs, 1 H,  $\text{ArH}_7$ ), 3.85(s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75(t, 4 H,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.70(bs, 2 H,  $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ), 3.55(bs, 2 H,  $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ), 3.09(t, 4 H,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.95(bs, 2 H,  $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ), 2.73(bs,

20

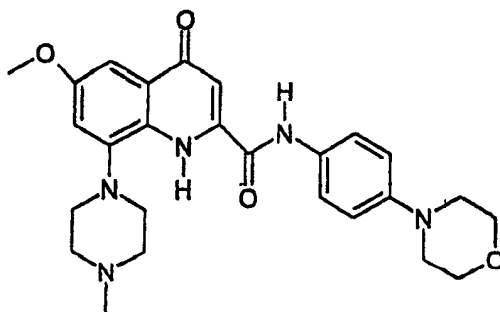
2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 2.36(s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.07(bs, 2 H ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>); 质谱: 计算[C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>理论值 m/z =492; 实测值 492。

### 5 实施例 87(方法 2)



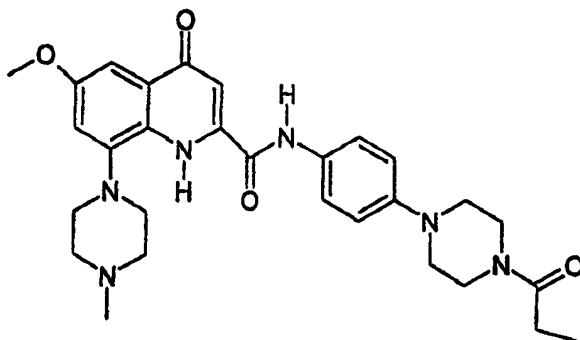
6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

将 6-甲氧基-8-(4-甲基-[1,4]二氮杂庚环-1-基)-4-(2-三甲硅烷基-乙  
 10 氧基甲氧基]-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(参考实施例  
 27d)(0.989 g, 1.59 mmol)的 20 mL 甲醇溶液倾入 300 mL 0.05 N 盐酸。  
 澄清深黄色溶液在 5 min 内变混浊。在室温下搅拌混合物 45 min, 然  
 后用 10% 氢氧化钠调节 pH 至 7。过滤分离所得黄色沉淀, 用水洗  
 涤, 高真空干燥获得所需黄色固体产物(0.629 g, 80%)。<sup>1</sup>H NMR(300  
 15 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ 9.97(bs, 1 H, C(O)NH), 7.67(d, 2 H, J<sub>o</sub> = 8.8 Hz,  
 ArH<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 7.47(bs, 1 H, ARH<sub>5</sub>), 7.00(s, 1 H, C=CH), 6.99(d,  
 2 H, J<sub>o</sub> = 8.8 Hz, ArH<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 6.71(bs, 1 H, ArH<sub>7</sub>), 3.85(s, 3 H,  
 OCH<sub>3</sub>), 3.75(t, 4H, J = 4.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.70(bs, 2 H,  
 20 ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 3.55(bs, 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 3.09(t, 4 H,  
 J = 4.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.95(bs, 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 2.73(bs,  
 2 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 2.36(s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.07(bs, 2 H  
 ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>); 质谱: 计算[C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>理论值 m/z =  
 492; 实测值 = 492。分析 C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·1.0eqHCl·0.3eqH<sub>2</sub>O: 计算值 C 60.79  
 H 6.54 N 13.13。实测值 C 60.82 H 6.53 N 13.17。

**实施例 88**

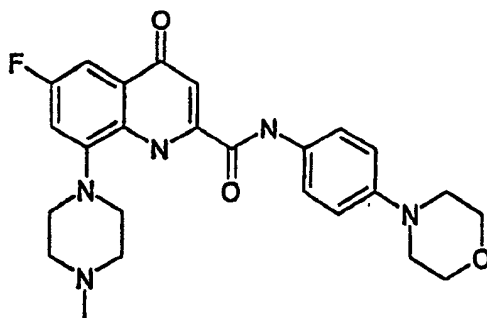
6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 5 标题化合物用 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯(参考实施例 24c)按照参考实施例 25a 和实施例 87(方法 1)的方法制备。获得黄色固体。质谱: 计算 $[C_{26}H_{31}N_5O_4+H]^+$  理论值  $m/z = 478$ ; 实测值 478。

10 **实施例 89**

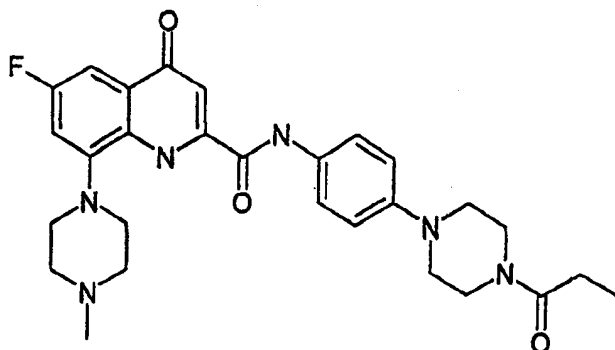
6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

- 15 标题化合物用 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯(参考实施例 24c)按照参考实施例 25a 和实施例 87(方法 1)的方法制备, 除了酰胺用 1-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-丙-1-酮生成。获得黄色固体。质谱: 计算 $[C_{29}H_{36}N_6O_4+H]^+$  理论值  $m/z = 533$ ; 实测值 533。

**实施例 90**

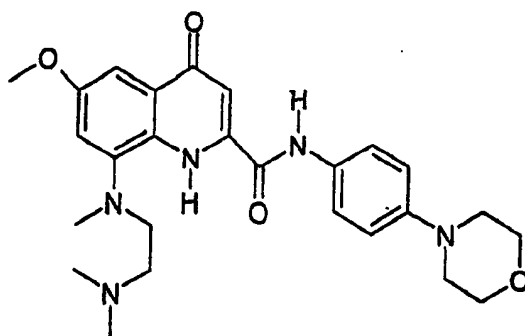
6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 5 标题化合物用 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸盐(参考实施例 26)按照实施例 87(方法 1)的方法制备。色谱法处理后, 将其用甲醇重结晶获得黄色固体纯产物 150 mg(55%)。质谱: 计算 $[C_{25}H_{28}FN_5O_3+H]^+$  理论值  $m/z = 466$ ; 实测值= 466。

10 **实施例 91**

6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]酰胺

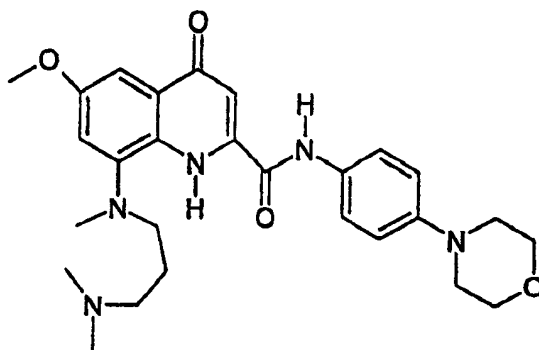
- 15 标题化合物用 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸盐(200 mg, 0.59 mmol)(参考实施例 26)按照实施例 87(方法 1)的方法制备。31%收率。质谱: 计算 $[C_{28}H_{33}FN_6O_3+H]^+$  理论值  $m/z = 521$ ; 实测值= 521。

**实施例 92**

8-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

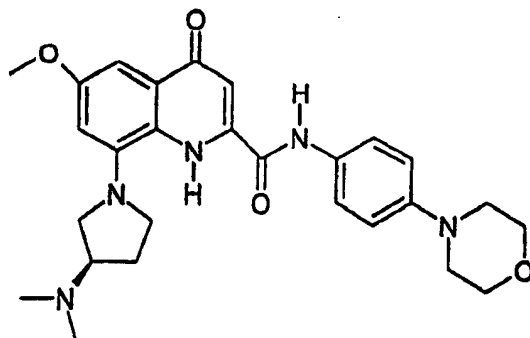
- 5 标题化合物用 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯(参考实施例 24c)按照参考实施例 25a 和实施例 87(方法 2)的方法制备, 将 N,N,N'-三甲基乙二胺用于 Pd 催化的偶合反应。获得黄色固体。质谱: 计算 $[C_{26}H_{33}N_5O_4+H]^+$  理论值  $m/z = 480$ ; 实测值=480。

10

**实施例 93**

8-[(3-二甲基氨基-丙基)-甲基-氨基]-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

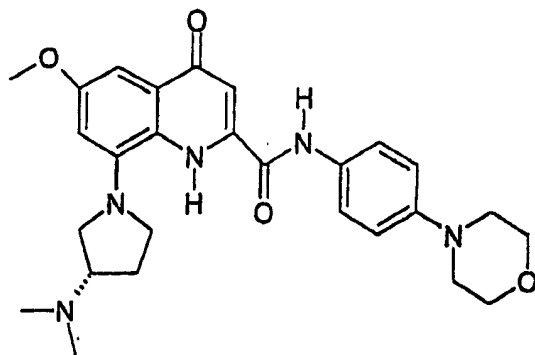
- 15 标题化合物用 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯(参考实施例 24c)按照参考实施例 25a 和实施例 87(方法 2)的方法制备, 将 N,N,N'-三甲基-1,3-丙烷二胺用于 Pd 催化的偶合反应。获得黄色固体。质谱: 计算 $[C_{27}H_{35}N_5O_4+H]^+$  理论值  $m/z = 494$ ; 实测值=494。

**实施例 94**

8-((3R)-(+)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 5 标题化合物用 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲基(参考实施例 24c)按照参考实施例 25a 和实施例 87(方法 2)的方法制备, 将(3R)-(+)-3-(二甲基氨基)吡咯烷用于 Pd 催化的偶合反应。获得黄色固体。质谱: 计算  $[C_{27}H_{33}N_5O_4+H]^+$  理论值  $m/z = 492$ ; 实测值 = 492。

10

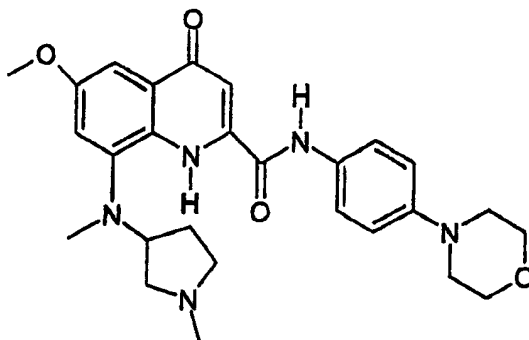
**实施例 95**

8-((3S)-(-)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 15 标题化合物用 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯(参考实施例 24c)按照参考实施例 25a 和实施例 87(方法 2)的方法制备, 将(3S)-(-)-3-(二甲基氨基)吡咯烷用于 Pd 催化的偶合反应。获得黄色固体。质谱: 计算  $[C_{27}H_{33}N_5O_4+H]^+$  理论值  $m/z =$

492; 实测值= 492。

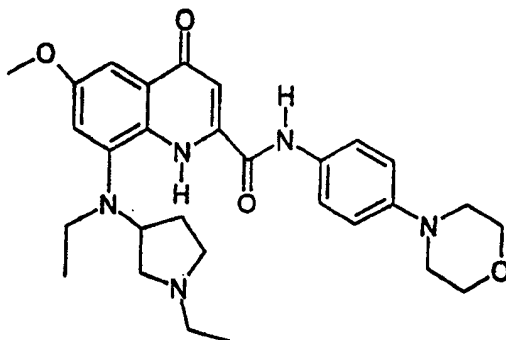
### 实施例 96



- 5 6-甲氧基-8-[甲基-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-氨基]-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

标题化合物用 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯(参考实施例 24c)按照参考实施例 25a 和实施例 87(方法 2)的方法制备, 将 N,N'-二甲基-3-氨基吡咯烷用于 Pd 催化的偶合反应。获得黄色固体。质谱: 计算 $[C_{27}H_{33}N_5O_4+H]^+$  理论值  $m/z= 492$ ;  
10 实测值= 492。

### 实施例 97

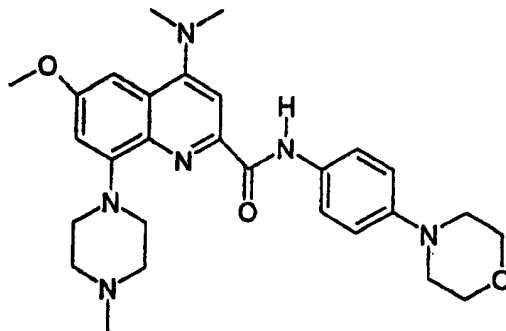


- 15 8-[乙基-(1-乙基-吡咯烷-3-基)-氨基]-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

标题化合物用 8-溴-6-甲氧基-4-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-喹啉-2-羧酸甲酯(参考实施例 24c)按照参考实施例 25a 和实施例 87(方法 2)的方法制备, 将 3-二乙基氨基吡咯烷用于 Pd 催化的偶合反应。

获得黄色固体。质谱: 计算 $[C_{29}H_{37}N_5O_4+H]^+$  理论值  $m/z = 520$ ; 实测值 = 520。

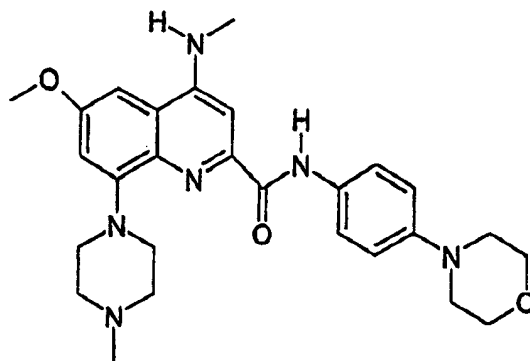
### 实施例 98



4-二甲基氨基-6-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

向 8-溴-4-二甲基氨基-6-甲氧基-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(参考实施例 28b)(139.9 mg, 0.288 mmol)、N-甲基哌嗪(48  $\mu$ L, 0.43 mmol)和 4 Å 分子筛的 15 mL 无水甲苯悬浮液中加入  $Pd_2(dba)_2$ (15.3 mg, 16.7  $\mu$ mol)、BINAP(63.0 mg, 0.101 mmol)和碳酸铯(0.436 g, 1.345 mmol)。将所得暗红色混合物在氮气气氛下回流加热 20 h。冷却反应混合物至室温, 浓缩。粗制混合物用硅胶快速色谱法提纯(梯度: 100:0 至 95:5 二氯甲烷:甲醇)获得所需黄色固体产物 (96.9 mg, 67%)。 $^1H$  NMR(300 MHz, DMSO,  $d_6$ )  $\delta$  10.06(s, 1H, C(O)NH), 7.69(d, 2 H,  $J_o = 9.0$  hz, ArH<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 7.58(s, 1H, ArH<sub>3</sub>), 7.58(d, 2H,  $J_o = 9.0$  Hz, ArH<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 6.95(d, 1 H,  $J_m = 2.7$  Hz, ArH<sub>5</sub>), 6.76(d, 1H,  $J_m = 2.7$  Hz, ArH<sub>7</sub>), 3.90(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75(t, 4 H, J=4.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.37(bs, 4 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.10(t, 4 H, J=4.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.01 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.71(bs, 4 H, ArNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.35(s, 3 H, R<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>); 质谱: 计算 $[C_{28}H_{36}N_6O_3+H]^+$  理论值  $m/z = 505$ ; 实测值 = 505.5。

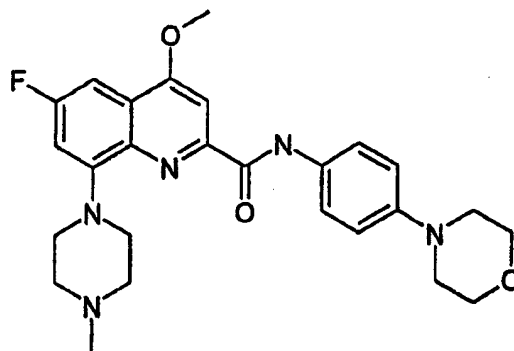


**实施例 99**

6-甲氧基-4-甲基氨基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 5 标题化合物用 8-溴-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-2-羧酸(参考实施例 27b)按照实施例 98 的方法制备, 用 N-甲基胺制备 8-溴-4-甲基氨基-6-甲氧基-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺。获得玻璃状橙色固体。质谱: 计算 $[C_{27}H_{34}N_6O_3+H]^+$  理论值  $m/z = 491$ ; 实测值=491.5。

10

**实施例 100**

6-氟-4-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺

- 15 在装有氮气入口和磁力搅拌器的 250 mL 圆底烧瓶中加入 2.01 g(6.3 mmol, 1.0 eq.) 6-氟-4-甲氧基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-2-羧酸盐。将原料溶于 20 mL DMF, 然后加入 1.35 g(7.56 mmol, 1.2 eq.) 4-吗啉基苯胺。向搅拌下的溶液迅速同时加入 4.05g (12.6 mmol, 2.0 eq.)

TBTU(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)和 1.7 g(12.6 mmol, 2.0 eq.) HOBT(1-羟基苯并三唑水合物)。此时用注射器在 5 分钟内加入 3.25 g, 4.11 mL(25.2 mmol, 4.0 eq.)。反应物在室温下搅拌 18 h, 然后用悬转蒸发器高真空浓缩以便除去 DMF。残余物用甲醇研磨, 过滤回收粗制固体。然后将产物溶于二氯甲烷, 用 10% 碳酸氢钠溶液萃取。干燥有机层后浓缩。然后用快速色谱法提纯这些残余物(梯度洗提: 含 5-10% 甲醇的二氯甲烷)。然后将色谱法处理获得的产物用甲醇重结晶获得 2.83g(93%)黄色固体纯产物。

5

质谱: 计算 $[C_{26}H_{30}FN_5O_3+H]^+$  理论值  $m/z = 480$ ; 实测值 = 480

10

### 实施例 101

6-氟-4-氧代-8-哌嗪-1-基-4H-苯并吡喃-2-羧酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺: 根据 Howarth 等 Tetrahedron, 1998, 54, 10899-10914 的常规方法制备。

15 将无水 6-氟-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-羧酸[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺(实施例 72)(1 g 1.9 mmol)加入装有 100 mL 严格干燥的 1,2-二氯乙烷的烧瓶中, 在单气氛和磁力搅拌下进行。冷却混合物至 0℃, 滴加新蒸馏的氯甲酸 1-氯乙酯(650  $\mu$ l, 858 mg, 6 mmol, 3 eq)。然后将反应物加热回流 5 h, LC/MS 检测显示

20 初始原料在此期间完全耗尽。加入 NaI (1g, 1eq), 继续加热 2 天。然后冷却反应物, 过滤, 减压蒸发至干。加入甲醇(100 mL), 加热回流 4h, 趁热过滤, 蒸发至干。用硅胶色谱法(洗提液:  $CHCl_3/5\%MEOH$ ) 分离出产物。由此获得为黄色固体的 700 mg 盐酸盐产物。LCMS- $m/z = 508$ 。