

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580048315.2

[51] Int. Cl.

C07D 491/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)

[43] 公开日 2008年2月13日

[11] 公开号 CN 101124229A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.12.15

[21] 申请号 200580048315.2

[30] 优先权

[32] 2004.12.17 [33] IN [31] 1352/MUM/2004

[32] 2004.12.17 [33] US [31] 60/637,232

[86] 国际申请 PCT/IB2005/003798 2005.12.15

[87] 国际公布 WO2006/064355 英 2006.6.22

[85] 进入国家阶段日期 2007.8.14

[71] 申请人 格兰马克药品股份有限公司

地址 瑞士拉绍德封

[72] 发明人 L·A·加拉特 B·高帕兰

N·凯拉特卡尔-裘西

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

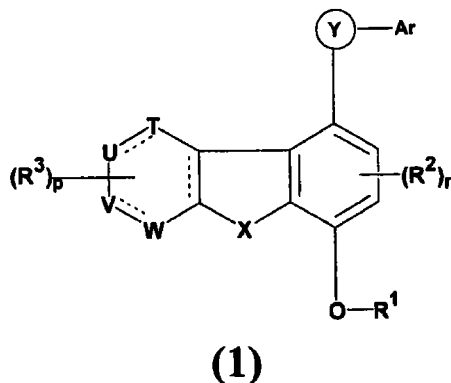
权利要求书 32 页 说明书 103 页

[54] 发明名称

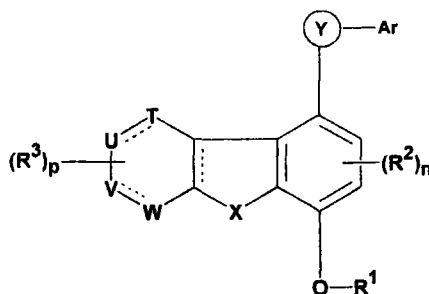
用于治疗炎性和过敏性障碍的新杂环化合物

[57] 摘要

本发明涉及式(1)的新的磷酸二酯酶 4 型 (PDE4) 抑制剂及其类似物、互变异构体、对映异构体、非对映异构体、区域异构体、立体异构体、多晶型物、可药用盐、适当的 N-氧化物、可药用溶剂化物, 以及包含它们的药物组合物, 用于治疗过敏性和炎性疾病, 包括哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、荨麻疹、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、春季结膜炎、嗜酸细胞肉芽肿、银屑病、类风湿性关节炎、败血症性休克、溃疡性结肠炎、克隆病、心肌的再灌注损伤和脑的再灌注损伤、慢性肾小球肾炎、内毒素性休克和成人呼吸窘迫综合征。



1. 式(1)化合物或者它们的类似物、互变异构体、区域异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、多晶型物、可药用盐、N-氧化物或可药用溶剂化物



(1)

其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 在每次出现时可以相同或不同并且独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=L)-R^5$ 、 $-C(O)-R^5$ 、 $-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_m-R^5$ 、 $-S(O)_m-NR^5R^6$ 、硝基、 $-OH$ 、氰基、氧代、甲酰基、乙酰基、卤素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 或保护基, 或者当两个 R^2 或两个 R^3 取代基彼此相邻时, 两个取代基可以相互连接以形成 3-7 元任选取代的饱和或不饱和的环, 其可以任选包含至多两个选自 O、 NR^5 或 S 的杂原子;

R^5 和 R^6 在每次出现时可以相同或不同并且独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、硝基、卤素、 $-OH$ 、氰基、 $-C(O)-R^a$ 、

-C(O)O-R^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)_m-R^a、-S(O)_m-NR^aR^b、-C(=NR^a)-R^b、
-C(=NR^a)-NR^aR^b、-C(=S)-NR^aR^b、-C(=S)-R^a、-N=C(R^aR^b)、-NR^aR^b、-OR^a、
-SR^a或保护基，或者 R⁵和 R⁶可以与它们所连接的原子一起形成 3-7 元任
选取代的饱和或不饱和的环，其可以任选包含至多两个选自 O、NR^a或 S
的杂原子；

R^a和 R^b在每次出现时可以相同或不同并且独立地是氢、取代或未取
代的烷基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代
的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或
未取代的环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、
取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的杂
环基、取代或未取代的杂环基烷基、硝基、-OH、氰基、甲酰基、乙酰基、
卤素、保护基、-C(O)-R^a、-C(O)O-R^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)_m-R^a、
-S(O)_m-NR^aR^b、-NR^aR^b、-OR^a或-SR^a；

Ar 是取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代
的杂环、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂芳基环或者取代或
未取代的杂芳基烷基；

L 是 O、S 或 NR^a，其中 R^a如以上定义；

N 是整数 0-2；

P 是整数 0-8；

T、U、V 和 W 彼此独立地是 C、C=O、N、NR^a、O 或 S，条件是至
少 T、U、V 和 W 之一是 N、NR^a、O 或 S，其中 R^a如以上定义；

环中的每条虚线[--]代表任选的双键；

X 是 O、S(O)_m或 NR^b，其中 R^b如以上定义；

m 在每次出现时独立地是 0、1 或 2；

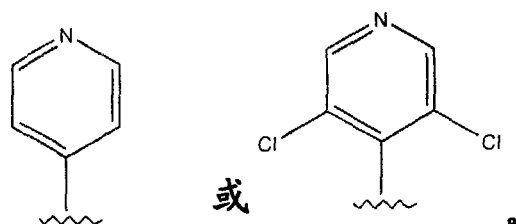
Y 是 -C(O)NR⁴-、-NR⁴SO₂-、-SO₂NR⁴-或-NR⁴C(O)-；

R⁴是氢、取代或未取代的烷基、羟基、-OR^a(其中 R^a如以上定义)、取
代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、
取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂环烷
基、取代或未取代的杂芳基环或者取代或未取代的杂芳基烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中取代的烷基、取代的链烯基、取代的炔基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基、取代的环烯基、取代的环烯基烷基、取代的芳基烷基、取代的芳基、取代的杂芳基环、取代的杂芳基烷基、取代的杂环基烷基环、取代的环和取代的烷基羰基中的取代基独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环、取代的杂环基烷基环、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的胍、 $-\text{COOR}^x$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^x$ 、 $-\text{C(S)}\text{R}^x$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C(O)}\text{ONR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{N(R}^x)\text{SOR}^y$ 、 $-\text{N(R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$ 、 $-(=\text{N-N(R}^x)\text{R}^y)$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(O)OR}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(S)R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{SONR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{OR}^x$ 、 $-\text{OR}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{OR}^x\text{C(O)OR}^y$ 、 $-\text{OC(O)R}^x$ 、 $-\text{OC(O)NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)R}^z$ 、 $-\text{R}^x\text{OR}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{C(O)OR}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{R}^x\text{C(O)R}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{OC(O)R}^y$ 、 $-\text{SR}^x$ 、 $-\text{SOR}^x$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^x$ 或 $-\text{ONO}_2$, 其中上述各基团中的 R^x 、 R^y 和 R^z 独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代的杂环基烷基环、取代或未取代的杂芳基烷基或者取代或未取代的杂环。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 是任选取代的苯基、任选取代的吡啶基或任选取代的吡啶基-N-氧化物, 其中一个或多个任选的取代基独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、羧基、三氟烷基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的氨基或者单或二取代或未取代的烷基氨基。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 Ar 是



5. 权利要求 1-3 或 4 的化合物, 其中 U 和 V 均是 N 并且 T 和 W 均是 C。
6. 权利要求 1-3 或 4 的化合物, 其中 T 和 V 均是 N 并且 U 和 W 均是 C。
7. 权利要求 1-3 或 4 的化合物, 其中 T、V 和 W 是 C 并且 U 是 N。
8. 权利要求 1-3 或 4 的化合物, 其中 T、V 和 W 是 C 并且 U 是 NR^a 。
9. 权利要求 1-3 或 4 的化合物, 其中 T、U 和 W 是 C 并且 V 是 NR^a 。
10. 权利要求 1-3 或 4 的化合物, 其中 T 和 U 是 C, V 是 NR^a 并且 W 是 $-\text{C}=\text{O}$ 。
11. 权利要求 8-9 或 10 的化合物, 其中 R^a 是氢。
12. 权利要求 8-9 或 10 的化合物, 其中 R^a 是甲基。
13. 权利要求 8-9 或 10 的化合物其中 R^a 是 $-\text{COO}-$ 叔丁基(叔丁氧基羰基)。
14. 权利要求 8-9 或 10 的化合物, 其中 R^a 是 $-\text{COOEt}(-\text{COOCH}_2\text{CH}_3)$ 。
15. 权利要求 1-13 或 14 的化合物, 其中 X 是 O。
16. 权利要求 1-14 或 15 的化合物, 其中 X 是 $\text{S}(\text{O})_m$, 其中 m 是 0。
17. 权利要求 1-15 或 16 的化合物, 其中 X 是 NR^b 。
18. 权利要求 17 的化合物, 其中 R^b 是甲基。
19. 权利要求 17 的化合物, 其中 R^b 是环丙基甲基。
20. 权利要求 17 的化合物, 其中 R^b 是苄基。
21. 权利要求 1-19 或 20 的化合物, 其中 R^1 是取代或未取代的烷基。
22. 权利要求 21 的化合物, 其中 R^1 是 $-\text{CH}_3$ 。
23. 权利要求 21 的化合物, 其中 R^1 是 $-\text{CHF}_2$ 。
24. 权利要求 1-22 或 23 的化合物, 其中 n 是 0。

25. 权利要求 1-23 或 24 的化合物, 其中 p 是 0。

26. 权利要求 1-24 或 25 的化合物, 其中 Y 是 -C(O)NH-。

27. 权利要求 1 的化合物, 其选自:

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-9-甲酰胺;

2-乙基-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2,5-二甲酸酯;

5-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯;

N5-(3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐;

9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯;

9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-2-甲酸叔丁酯;

9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-苄基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-2-甲酸叔丁酯;

叔丁基-9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-环丙基甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-2-甲酸酯;

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑盐酸盐;

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-苄基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑盐酸盐;

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-2,5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑;

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-2-甲基-5-苄基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑;

叔丁基-9-(4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-2-甲酸酯;

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐;

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺盐酸盐;

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2,9-二甲基-8-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-5-甲酰胺;

3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-基甲酰胺基)-1-氧化吡啶;

3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-基甲酰胺基)-1-氧化吡啶;

3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-基甲酰胺基)-1-氧化吡啶钠;

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酰胺

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酰胺

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-丁基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸酯

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-环戊基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸酯

或其可药用盐。

28. 化合物，其选自

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酰胺、N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酰胺，或其可药用盐。

29. 权利要求 28 的化合物，其中化合物是

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酰胺

钠或

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酰胺钠。

30. 化合物，其选自 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺、N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺，或其可药用盐。

31. 权利要求 30 的化合物，其中化合物是 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺钠。

32. 药物组合物，该药物组合物包含权利要求 1-30 或 31 的化合物以及至少一种可药用赋形剂。

33. 治疗以不希望的炎性免疫应答为特征的或与不希望的炎性免疫应答相关的或者由 TNF- α 和 PDE-4 分泌过多诱导的或与 TNF- α 和 PDE-4 分泌过多相关的炎性疾病、障碍或病症的方法，该方法包括给需要该治疗的个体施用治疗有效量的权利要求 1-30 或 31 的化合物。

34. 治疗炎性病症或免疫障碍的方法，该方法包括给需要该治疗的个体施用治疗有效量的权利要求 1-30 或 31 的化合物。

35. 权利要求 34 的方法，其中炎性病症或免疫障碍是哮喘、支气管哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、过敏性鼻炎、嗜酸细胞肉芽肿、肾炎、类风湿性关节炎、囊性纤维化、慢性支气管炎、多发性硬化、克隆病、银屑病、荨麻疹、成人春季结膜炎、呼吸窘迫综合征、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风性关节炎、眼色素层炎、过敏性结膜炎、炎性肠病、溃疡性结肠炎、湿疹、特应性皮炎和慢性炎症。

36. 权利要求 34 的方法，其中炎性病症或免疫障碍是肺、关节、眼、肠、皮肤和心脏的炎性病症或免疫障碍。

37. 权利要求 36 的方法，其中炎性病症是哮喘或慢性阻塞性肺部疾病。

38. 减轻受影响的器官或组织的炎症的方法，该方法包括向器官或组织递送治疗有效量的权利要求 1-30 或 31 的化合物。

39. 治疗中枢神经系统疾病的方法，该方法包括给需要该治疗的个体施用治疗有效量的权利要求 1-30 或 31 的化合物。

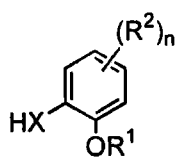
40. 权利要求 39 的方法，其中中枢神经系统疾病是抑郁症、遗忘症、痴呆、阿尔茨海默病、心力衰竭、休克或脑血管疾病。

41. 治疗胰岛素抗性糖尿病的方法，该方法包括给需要该治疗的个体施用治疗有效量的权利要求 1-30 或 31 的化合物。

42. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法，其中 T 和 W 表示 C，U 和 V 表示 N，环中的虚线[--]表示双键并且 Y 是 $-C(O)NR^4-$ ，该方法包括

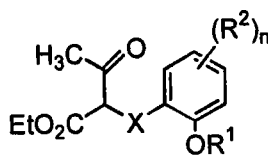
(a) 一个或多个以下步骤：

(i) 将式(10)化合物转化为中间体式(11)



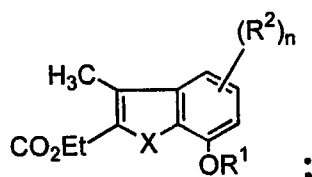
(10)

其中 R^1 、 R^2 、X 和 n 与以上定义的不同



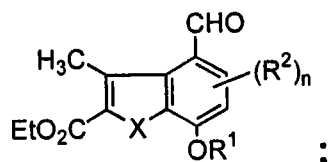
(11) ;

(ii) 在酸性条件下，将中间体式(11)环化，得到中间体式(12)



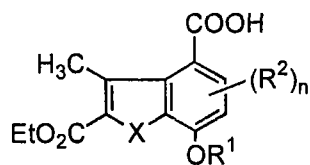
(12) ;

(iii) 将中间体式(12)甲酰化，得到中间体式(13)



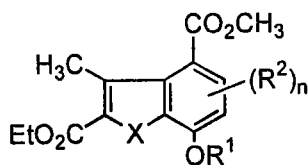
(13) ;

(iv) 将中间体式(13)氧化，得到羧酸中间体式(14)



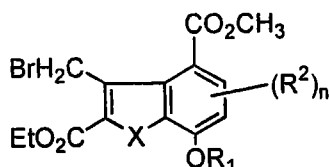
(14) ;

(v) 将中间体式(14)酯化, 得到中间体式(15)



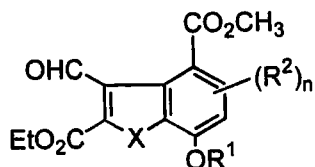
(15) ;

(vi) 将中间体式(15)溴化, 得到中间体式(16)



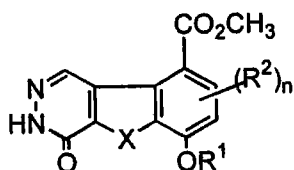
(16) ;

(vii) 通过氧化将中间体式(16)转化为中间体式(17)



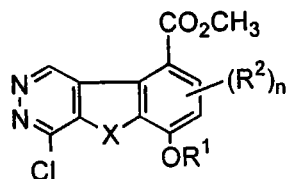
(17) ;

(viii) 将中间体式(17)转化为中间体式(18)



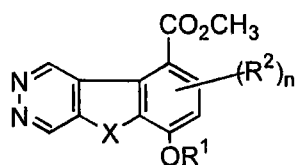
(18) ;

(ix) 将中间体式(18)芳化, 得到中间体式(19)



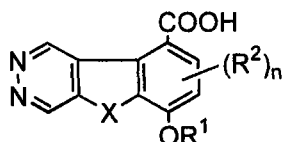
(19) ;

(x) 将中间体式(19)脱氯, 得到中间体式(20)



(20) ; 或者

(xi) 在碱性条件下, 将中间体式(20)水解, 得到中间体式(21)



(21) ;

(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

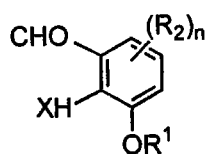
(ii) 将中间体式(21)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

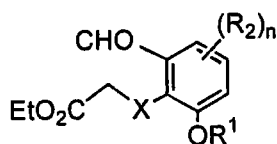
43. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中 T 和 V 表示 N, U 和 W 表示 C, 环中的虚线[--]表示双键, Y 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 并且 p 是 0 或 1, 该方法包括:

(a) 一个或多个以下步骤:

(i) 将式(22)化合物转化为中间体式(23)



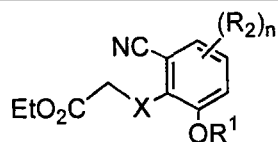
(22)



(23) ,

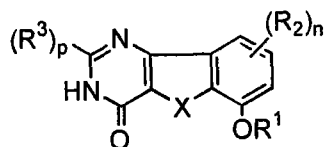
其中 R^1 、 R^2 、X 和 n 与以上定义的不同;

(ii) 将中间体式(23)的甲酰基转化为氰基, 得到中间体式(25)



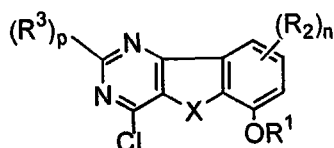
(25) ;

(iii) 在酰胺的存在下，将中间体式(25)环化，得到中间体式(26)



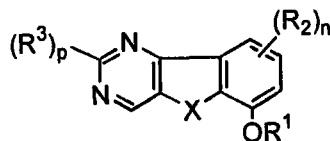
(26) ;

(iv) 将中间体式(26)氯化，得到中间体式(27)



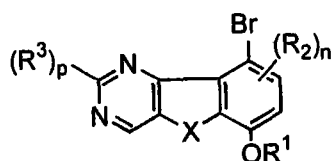
(27) ;

(v) 将中间体式(27)脱氯，得到中间体式(28)



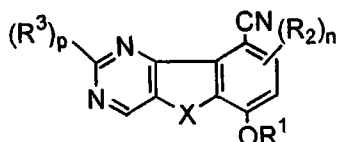
(28) ;

(vi) 将中间体式(28)溴化，得到中间体式(29)



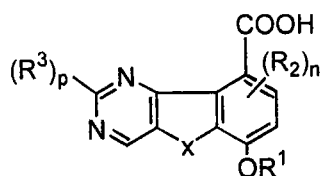
(29) ;

(vii) 将中间体式(29)的溴用氰基代替，得到中间体式(30)



(30) ; 或者

(viii) 将中间体式(30)水解，得到中间体式(31)



(31) ;

(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

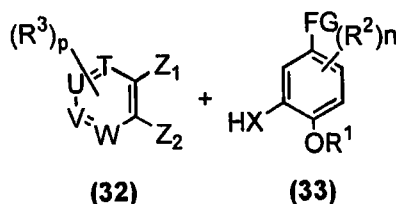
(ii) 将中间体式(31)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

44. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中环中的虚线[-]表示双键并且 Y 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$, 该方法包括:

(a) 一个或多个以下步骤:

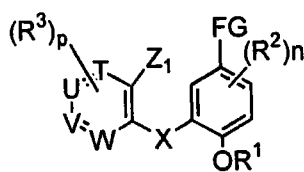
(i) 在碱性条件下, 将式(32)化合物与式(33)化合物反应, 得到中间体式(34)



(32)

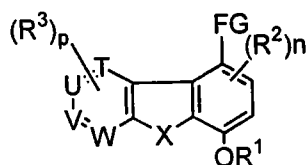
(33)

在式(32)化合物中, Z_1 是 Br 或 I 并且 Z_2 是 F 或 Cl, 在式(33)化合物中, FG 是烷基、甲酰基、乙酰基、氰基或酯,



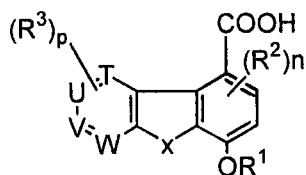
(34) ;

(ii) 将中间体式(34)环化, 得到中间体式(35)



(35) ; 或者

(iii) 将中间体式(35)的官能团(FG)转化为羧酸基团, 得到中间体式(36)



(36) ;

(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

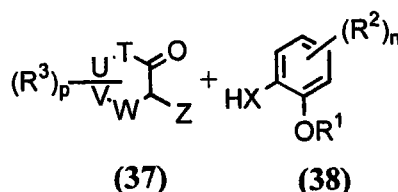
(ii) 将中间体式(36)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

45. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中在 T 和 U 之间以及 V 和 W 之间的虚线[-]不存在并且余下的虚线表示双键并且 Y 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$, 该方法包括:

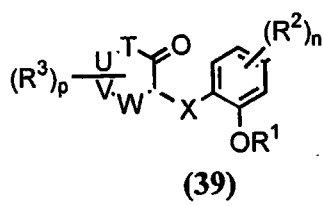
(a) 一个或多个以下步骤:

(i) 在碱性条件下, 将中间体式(37)与中间体式(38)反应, 得到中间体式(39)



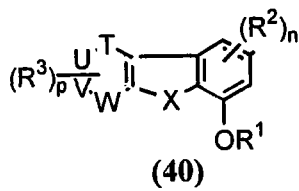
(37) (38)

在中间体式(37)中 Z 是卤素



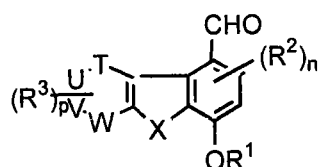
(39) ;

(ii) 将中间体式(39)环化, 得到中间体式(40)



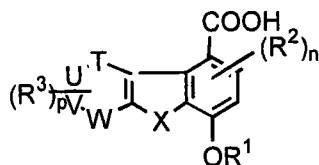
(40) ;

(iii) 将中间体式(40)甲酰化, 得到中间体式(41)



(41) ; 或者

(iv) 将中间体式(41)氧化, 得到羧酸中间体式(42)



(42) ;

(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

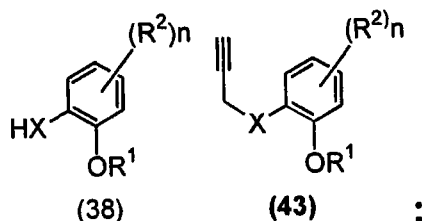
(ii) 将中间体式(42)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

46. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, U 是 N, T、V 和 W 是 C, 环中的虚线[--]表示双键并且 p 是 0 或 1, 该方法包括:

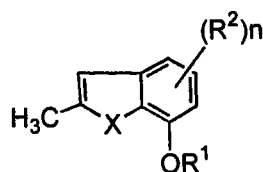
(a) 一个或多个以下步骤:

(i) 将中间体式(38)转化为中间体式(43)



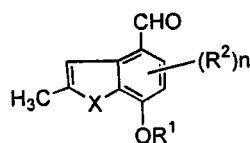
(38) (43) ;

(ii) 将中间体式(43)环化, 得到中间体式(44)



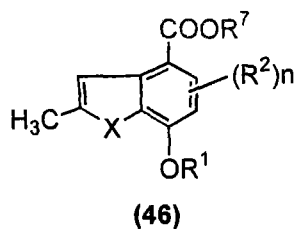
(44) ;

(iii) 将中间体式(44)甲酰化, 得到中间体式(45)

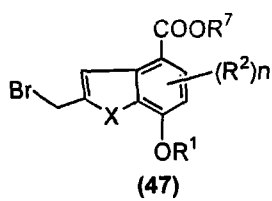


(45) ;

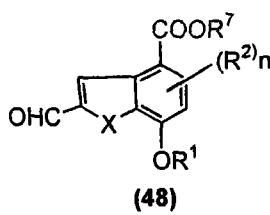
(iv) 将中间体式(45)氧化并且酯化, 得到中间体式(46), 其中 R^7 是未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基或者未取代或取代的芳基烷基,



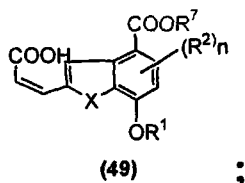
(v) 将中间体式(46)溴化, 得到中间体式(47)



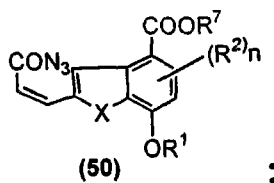
(vi) 通过氧化脱溴将中间体式(47)转化为中间体式(48)



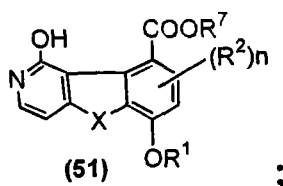
(vii) 将中间体式(48)转化为中间体式(49)



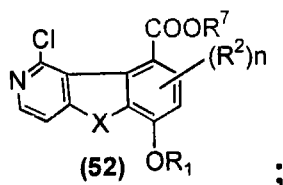
(viii) 将中间体式(49)转化为中间体式(50)



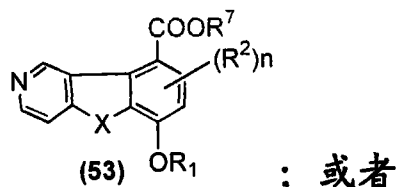
(ix) 在 180°C 或更高温度下, 将中间体式(50)环化, 得到中间体式(51)



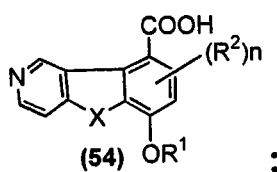
(x) 将中间体式(51)转化为中间体式(52)



(xi) 将中间体式(52)还原脱氯, 得到中间体式(53)



(xii) 在碱的存在下, 将中间体式(53)水解, 得到中间体式(54)



(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

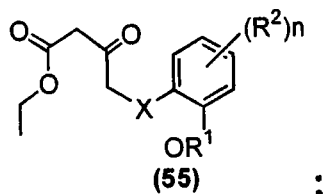
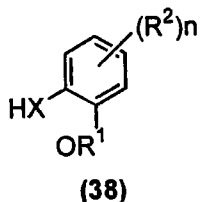
(ii) 将中间体式(54)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

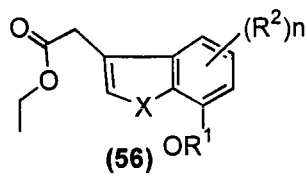
47. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, V 是 $-\text{NR}^a$, T、U 和 W 是 C, 环中 T 和 U 之间以及 V 和 W 之间的虚线[$--$]不存在, 余下的虚线表示双键并且 p 是 0 或 1, 该方法包括:

(a) 一个或多个以下步骤:

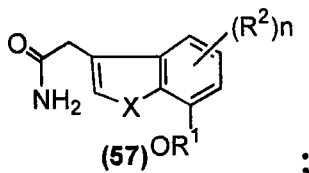
(i) 将中间体式(38)转化为中间体式(55)



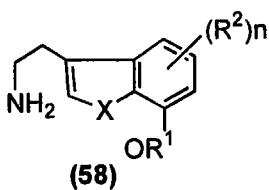
(ii) 将中间体式(55)环化, 得到中间体式(56)



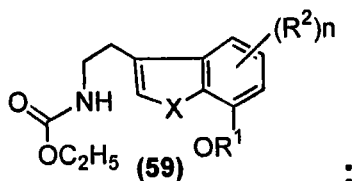
(iii) 将中间体式(56)转化为酰胺中间体式(57)



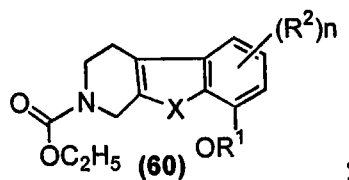
(iv) 将酰胺中间体式(57)还原, 得到胺中间体式(58)



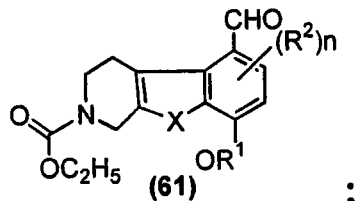
(v) 将胺中间体式(58)转化为中间体式(59)



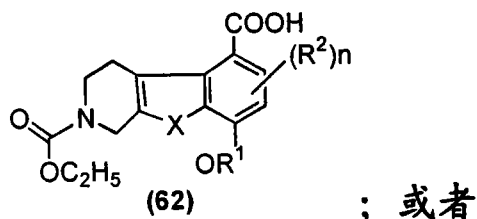
(vi) 将中间体式(59)环化, 得到中间体式(60)



(vii) 将中间体式(60)甲酰化, 得到中间体式(61)

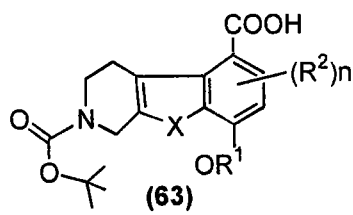


(viii) 将中间体式(61)氧化并且酯化, 得到中间体式(62)



; 或者

(ix) 将中间体式(62)转化为中间体式(63)



(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

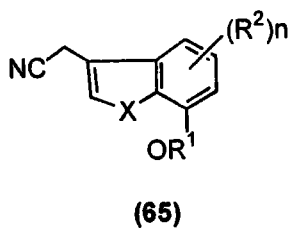
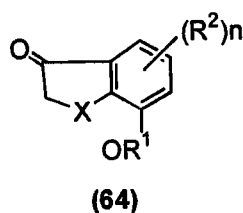
(ii) 将中间体式(63)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

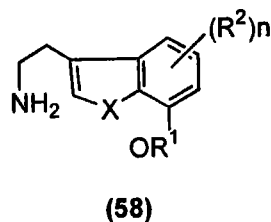
48. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, V 是 $-\text{NR}^a$, T、U 和 W 是 C, 环中 T 和 U 之间以及 V 和 W 之间的虚线[--]不存在, 余下的虚线表示双键并且 p 是 0 或 1, 该方法包括:

(a) 一个或多个以下步骤:

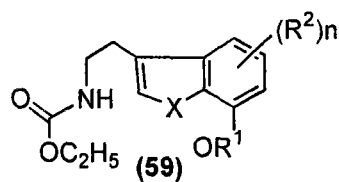
(i) 将中间体式(64)转化为氰基中间体式(65)



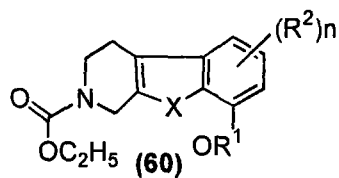
(ii) 将中间体式(65)还原, 得到中间体式(58)



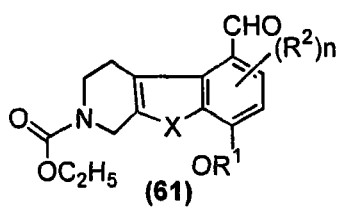
(iii) 将中间体式(58)转化为中间体式(59)



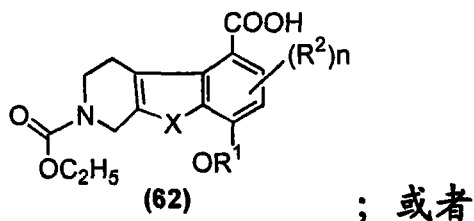
(iv) 将中间体式(59)环化为中间体式(60)



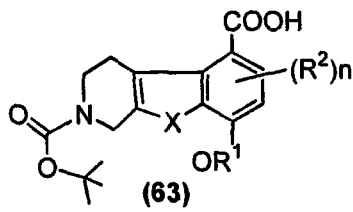
(v) 将中间体式(60)甲酰化, 得到中间体式(61)



(vi) 将中间体式(61)氧化并且酯化, 得到中间体式(62)



(vii) 将中间体式(62)转化为中间体式(63)



(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

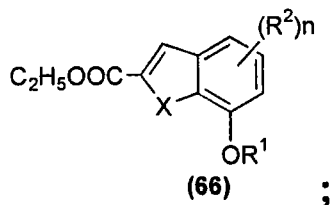
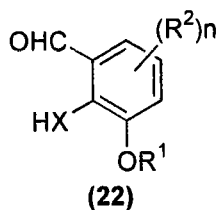
(ii) 将中间体式(63)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

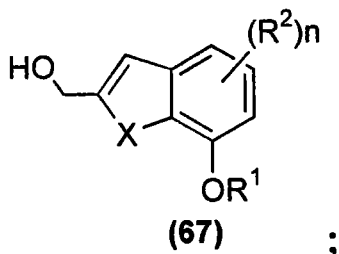
49. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, U 是 $-\text{NR}^a$, T、V 和 W 是 C, 环中 T 和 U 之间以及 V 和 W 之间的虚线[--]不存在, 余下的虚线表示双键并且 p 是 0 或 1, 该方法包括:

(a) 一个或多个以下步骤:

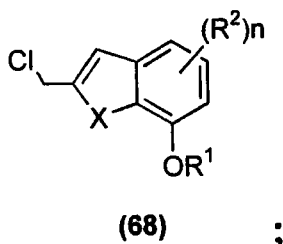
(i) 将中间体式(22)转化为中间体式(66)



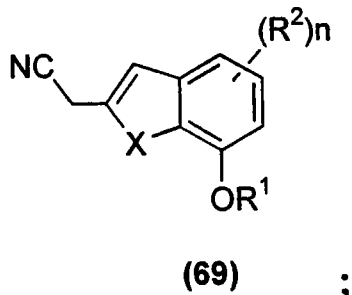
(ii) 将中间体式(66)还原, 得到羟基中间体式(67)



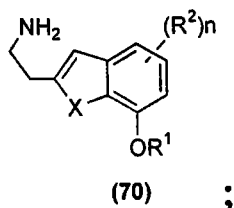
(iii) 通过用氯化剂处理将羟基中间体式(67)转化为中间体式(68)



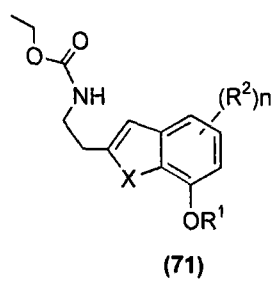
(iv) 将中间体式(68)氰化, 得到中间体式(69)



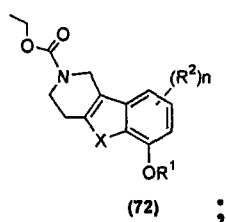
(v) 将中间体式(69)还原, 得到中间体式(70)



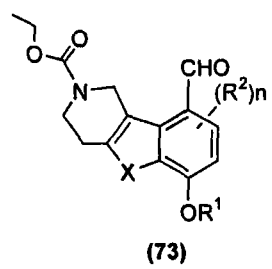
(vi) 将中间体式(70)转化为中间体式(71)



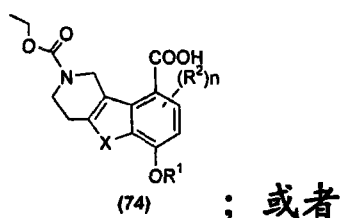
(vii) 将中间体式(71)环化, 形成中间体式(72)



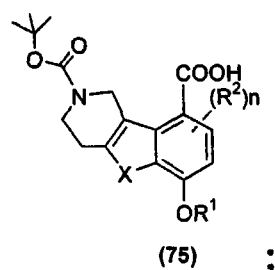
(viii) 将中间体式(72)甲酰化, 得到中间体式(73)



(ix) 将中间体式(73)氧化, 得到中间体式(74)



(x) 将中间体式(74)转化为中间体式(75)



(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

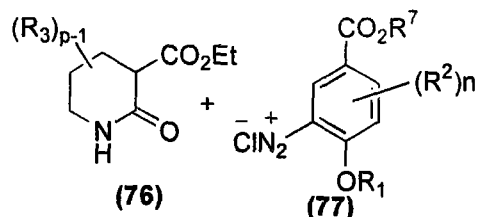
(ii) 将中间体式(75)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

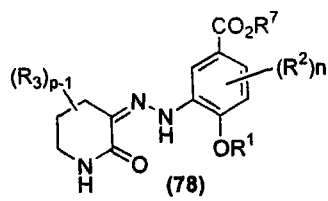
50. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法，其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$ ，V 是 $-\text{NR}^a$ ，W 是 $-\text{C}(=\text{O})$ ，T 和 U 是 C，环中 T 和 U 之间以及 V 和 W 之间的虚线[-]不存在，余下的虚线表示双键并且 p 是 0 或 1，该方法包括：

(a) 一个或多个以下步骤：

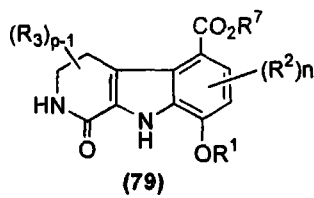
(i) 将中间体式(76)与中间体式(77)反应，得到中间体式(78)



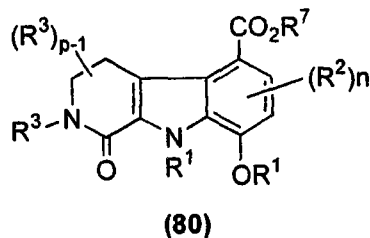
在中间体式(76)中，p 是 1 或 2，在中间体式(77)中，R⁷ 是未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基或者未取代或取代的芳基烷基，



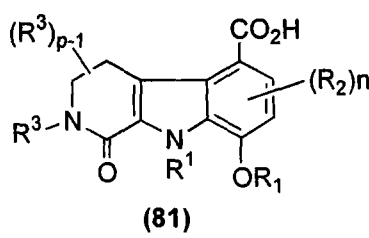
(ii) 将中间体式(78)环化，得到中间体式(79)



(iii) 将中间体式(79)碱烷基化，得到中间体式(80)



(iv) 在碱的存在下，将中间体式(80)水解，得到中间体式(81)



(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

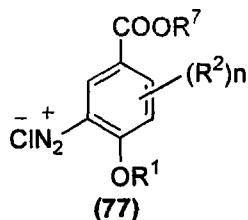
(ii) 将中间体式(81)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

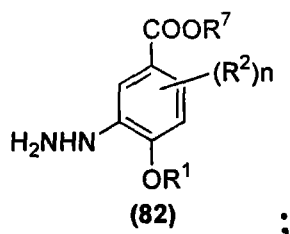
51. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, U 是 $-\text{NR}^a$, $\text{S}(\text{O})_m$ 或 O; T、V 和 W 是 C, 环中 T 和 U 之间以及 V 和 W 之间的虚线[--]不存在, 余下的虚线表示双键, p 是 0 并且 X 是 NR^a , 该方法包括:

(a) 一个或多个以下步骤:

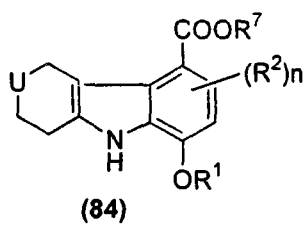
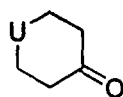
(i) 将中间体式(77)还原, 得到中间体式(82)



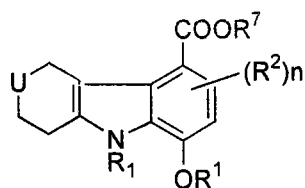
在中间体式(77)中, R^7 是未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基或者未取代或取代的芳基烷基,



(ii) 将中间体式(82)与中间体式(83)反应, 其中 $\text{U} = \text{NR}^a$, $\text{S}(\text{O})_m$ 或 O, 得到式(84)中间体

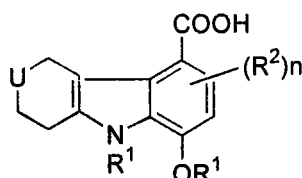


(iii) 将中间体式(84)烷基化, 形成中间体式(85)



(85) ; 或者

(iv) 将中间体式(85)水解, 得到中间体式(86)



(86) ;

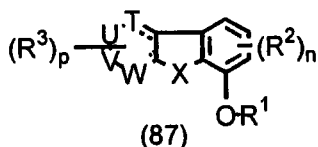
(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

(ii) 将中间体式(86)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

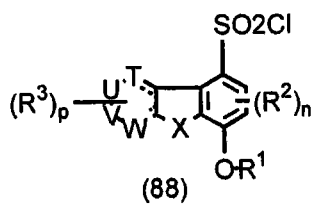
(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

52. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中 Y 是 $-\text{SO}_2\text{NR}^4$, 环中的虚线[-]表示双键, p 是 0 并且 n 是整数 0-2, 该方法包括:

(a) 将中间体式(87)转化为中间体式(88)



(87)



(88) ;

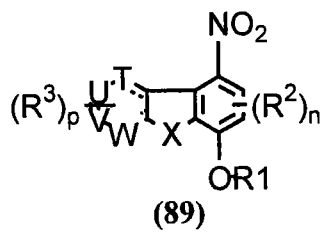
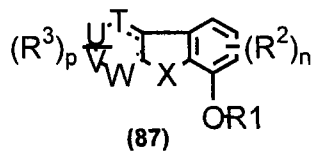
(b) 将中间体式(88)与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

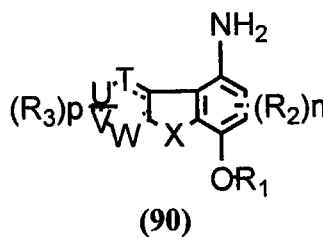
53. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中 Y 是 $-\text{NR}^4\text{SO}_2$ 或 $-\text{NR}^4\text{CO}$, 环中的虚线[-]表示双键, p 是 0 并且 n 是整数 0-2, 该方法包括

(a) 一个或多个以下步骤:

(i) 将中间体式(87)硝酰化, 得到中间体式(89)



(ii) 将中间体式(89)还原, 得到中间体式(90)



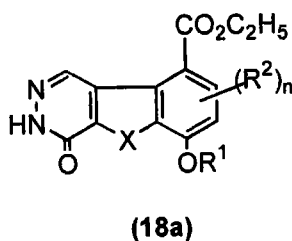
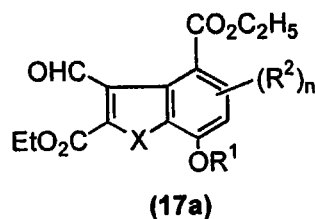
(b) 将中间体式(90)与式 ArSO_2Cl 或 ArCOCl 化合物反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

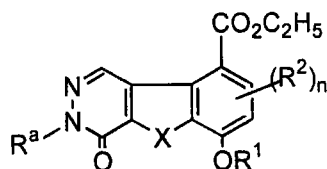
54. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, T 是 C, W 是 $\text{C}=\text{O}$, U 是 N, V 是 NR^a , V 和 W 之间的虚线[$--$]不存在, 余下的虚线表示双键并且 $p=0$, 该方法包括:

(a) 一个或多个以下步骤:

(i) 将中间体式(17a)转化为中间体式(18a)

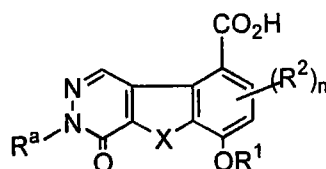


(ii) 将中间体式(18a)与通式 $\text{R}^a\text{-G}$ 化合物反应, 其中 G 是离去基团, 得到中间体式(19a)



(19a) ; 或者

(iii) 在碱性条件下, 将中间体式(19a)水解, 得到中间体式(20a)



(20a) ;

(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

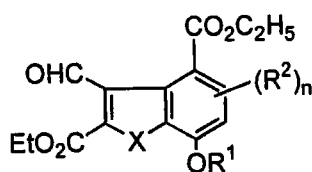
(ii) 将中间体式(20a)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

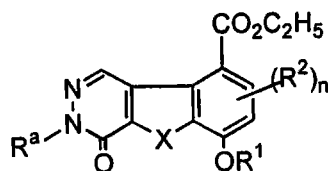
55. 制备权利要求 1 的杂环化合物的方法, 其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, T 是 C, W 是 $\text{C}=\text{O}$, U 是 N, V 是 NR^a , 环中 V 和 W 之间的虚线 $[-]$ 不存在, 余下的虚线表示双键并且 $p=0$, 该方法包括:

(a) 一个或多个以下步骤:

(i) 将中间体式(17a)与式 $\text{NH}_2\text{-NHR}^a$ 化合物反应, 得到中间体式(19a)

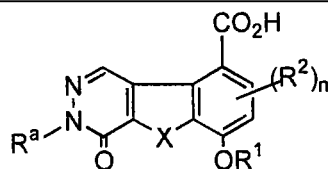


(17a)



(19a) ; 或者

(ii) 在碱性条件下, 将中间体式(19a)水解, 得到中间体式(20a)



(20a) ;

(b) (i) 将步骤(a)的产物转化为杂环化合物, 或者

(ii) 将中间体式(20a)转化为酰卤、混合酸酐或活化酯, 并且将产物与式 ArNHR^4 的胺反应, 得到杂环化合物; 以及

(c) 任选将杂环化合物转化为其盐或 N-氧化物。

56. 化合物, 其为:

4-甲酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2-甲酸乙酯;

2-乙氧基羰基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸;

2-乙基-4-甲基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯;

2-乙基-4-甲基-3-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯;

2-乙基-4-甲基-3-甲酰基-7-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯;

甲基-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯;

甲基-2-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯;

甲基-2-甲酰基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯;

(Z)-3-(7-甲氧基-4-甲氧基羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-丙烯酸;

甲基-2-[(Z)-2-叠氮基羰基]-1-乙烯基]-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯;

2-乙氧基羰基-7-羟基-3-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸;

2,4-二乙基-7-羟基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯;

2,4-二乙基-7-二氟甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯;

3-溴甲基-7-二氟甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸二乙酯;

7-二氟甲氧基-3-甲酰基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸二乙酯;

2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙胺;

2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙基氨基甲酸乙酯;

7-羟基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛;

7-环戊氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛;

7-环戊氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸;
 甲基-7-环戊氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯;
 甲基-7-环戊氧基-2-溴甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯;
 甲基-2-甲酰基-7-环戊氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯;
 (Z)-3-(7-环戊氧基-4-甲氧基羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-丙烯酸;
 甲基-2-[(Z)-2-叠氮基羰基]-1-乙烯基]-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-甲

酯;

2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙酰胺;
 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙胺;
 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙基氨基甲酸乙酯;
 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙基氨基甲酸乙酯; 或
 1-甲基-3-(2-甲氧基-5-甲酯基-苯基-亚胛基)-哌啶-2-酮。

57. 化合物, 其为:

(6-甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪)-9-甲酸甲酯;
 (4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪)-9-甲酸甲酯;
 (6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪)-9-甲酸甲酯;
 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸;
 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯;
 6-甲氧基-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
 4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶;
 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶;
 9-溴-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶;
 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-9-基氧化物;
 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-9-甲酸;
 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-9-甲酸 4-硝基苯基酯;
 8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯;
 乙基-5-甲酰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲

酸酯;

2-乙氧基羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲

酸;

2-乙基-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2,5-二甲酸酯;

2-乙基-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2,5-二甲酸酯;

乙基-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]噁嗪-9-甲酸酯;

乙基-4-氯-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]噁嗪-9-甲酸酯;

乙基-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]噁嗪-9-甲酸酯;

6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]噁嗪-9-甲酸;

6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]噁嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯;

2-叔丁氧基羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酸;

2-(叔丁基)-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2,5-二甲酸酯;

叔丁基-5-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯;

2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶;

2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲醛;

2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸;

4-硝基苯基-(2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶)-9-甲酸酯;

甲基-1-羟基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯;

甲基-1-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯;

甲基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯;

6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸;

4-硝基苯基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯;

8-甲氧基-3,4-二氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-2(1H)甲酸乙酯;

5-甲酰基-8-甲氧基-3,4-二氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-2(1H)甲酸乙酯;

- 2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸;
- 4-硝基苯基-2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸酯;
- 2-(叔丁氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸;
- 2-(叔丁氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸 4-硝基苯基酯;
- 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸;
- 2-(叔丁氧基羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸;
- 4-硝基苯基-2-(叔丁氧基羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯;
- 甲基-1-羟基-6-环戊氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯;
- 甲基-1-氯-6-羟基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯;
- 甲基-1-氯-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯;
- 甲基-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯;
- 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸;
- 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸 4-硝基苯基酯;
- 6-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]喹啉-2,9-二甲酸 2-叔丁基 9-甲基酯;
- 9-甲基-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]喹啉-2,9-二甲酸 2-叔丁基酯;
- 2-叔丁氧基羰基-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]喹啉-9-甲酸;
- 2-叔丁基-9-(4-硝基苯基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]喹啉-9-二甲酸酯;
- 叔丁基-9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉-2-甲酸酯;

8-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-吡啶-5-甲酸甲酯;

8-甲氧基-9-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-吡啶-5-甲酸甲酯;

8-甲氧基-2,9-二甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-吡啶-5-甲酸甲酯;

8-甲氧基-2,9-二甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-吡啶-5-甲酸;

对硝基苯基-8-甲氧基-2,9-二甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-吡啶-5-甲酸酯;

6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸乙酯;

6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸;

6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯;

3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸乙酯;

3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸;

4-硝基苯基-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸酯;

6-二氟甲氧基-3-丁基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸乙酯;

6-二氟甲氧基-3-丁基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸;

6-二氟甲氧基-3-丁基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯;

6-二氟甲氧基-3-环戊基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸乙酯;

6-二氟甲氧基-3-环戊基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸; 或

4-硝基苯基-6-二氟甲氧基-3-环戊基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并

[2,3-d]哒嗪-9-甲酸酯。

用于治疗炎性和过敏性障碍的新杂环化合物

相关申请的交叉参考

本申请要求于2004年12月17日提交的印度临时申请1352/MUM/2004以及于2004年12月17日提交的美国临时申请60/637,232的优先权。以上申请全文并且入本文作为参考。

发明领域

本发明涉及新的三环磷酸二酯酶4型(PDE4)抑制剂及其类似物、互变异构体、对映异构体、非对映异构体、区域异构体、立体异构体、多晶型物、可药用盐、适当的N-氧化物和可药用溶剂化物，包含它们的药物组合物，以及它们在治疗由PDE-IV抑制介导的病症中的用途，所述的病症例如哮喘和慢性阻塞性肺部疾病(COPD)。

发明背景

气道炎症是包括哮喘和慢性阻塞性肺部疾病(COPD)在内的许多严重肺部疾病的特征。引起气道阻塞的事件包括气道壁的水肿、炎性细胞向肺的浸润、多种炎性介质的产生和粘液产生的增加。哮喘患者的气道被炎性白细胞浸润，其中嗜酸性粒细胞是最主要的组分。哮喘反应的程度与肺中存在的嗜酸性粒细胞的数目相关。

已发现哮喘患者的肺中嗜酸性粒细胞显著积聚，但是在正常个体的肺中嗜酸性粒细胞很少积聚。它们能裂解和活化细胞并且破坏组织。当被活化时，其合成并且释放炎性细胞因子例如IL-1、IL-3、TNF- α 和炎性介质例如PAF、LTD4以及相关的能产生水肿和支气管收缩的氧物质。还已知在许多自身免疫和炎性疾病的发病机理中涉及肿瘤坏死因子(TNF- α)。因此，对细胞因子信号传导或与这些蛋白有关的生物合成途径进行控制可以在这些疾病状态中提供治疗益处。已经充分证明：炎症前期细胞中TNF- α

的产生会由于细胞内环腺苷 3',5'-一磷酸(cAMP)的升高而减少。这种第二信使由磷酸二酯酶(PDE)家族调节。磷酸二酯酶在细胞信号传导机理中通过将 cAMP 和 cGP 水解成其无活性的 5'形式而发挥重要作用。因此,抑制 PDE 酶可导致 cAMP 和/或 cGP 水平升高并且通过影响由环核苷酸介导的过程而改变对胞外信号的细胞内响应。由于嗜酸性粒细胞被认为是哮喘的关键性炎症前期靶点,所以 PDE4 基因家族在嗜酸性粒细胞中表达的鉴定使 PDE4 成为哮喘的潜在治疗靶点[Rogers, D.F., Giembycz, M.A., *Trends Pharmacol. Sci.*, 19, 160-164(1998); Barnes, P.J., *Trends Pharmacol. Sci.*, 19, 415-423 (1998)]。

根据其氨基酸序列和/或 DNA 序列、底物特异性和对药理学物质的敏感性,哺乳动物环核苷酸磷酸二酯酶(PDE)被分为 10 个家族[Soderling, S.H., Bayuga, S.J.和 Beavo, J.A., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 96, 7071-7076 (1999); Fujishige, K, Kotera, J., Michibata, H., Yuasa, K., Takebayashi, Si, Okamura, K.和 Omori, K., *J. Biol. Chem.*, 274, 18438-18445 (1999)]。许多细胞类型表达一种以上的 PDE 并且同工酶在这些细胞之间的分布显著不同。因此,高同工酶选择性 PDE 抑制剂的研制为多种病理生理学过程的选择性控制提供了独特的机会。

4 型磷酸二酯酶(PDE4)是调节导致肺中炎症的细胞中的活性的酶。PDE4 - cAMP-特异性和不依赖 Ca^{+2} 的酶 - 是肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞中 cAMP 水解的关键同工酶。炎症细胞中 cAMP 的升高与气道平滑肌松弛和介质释放的抑制之间的相关性已经在 PDE4 抑制剂的设计中引起了广泛关注[Trophy, T.J., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157, 351-370 (1998)]。过量或失控的 TNF- α 的产生与介导或加重许多不希望的生理学病症例如骨关节炎以及其它关节炎病症、败血症性休克、内毒素性休克、呼吸窘迫综合征和骨吸收疾病有关。由于 TNF- α 也参与自身免疫疾病的发作和恶化,因此 PDE4 抑制剂也可用作类风湿性关节炎、多发性硬化和克隆病的治疗剂[*Nature Medicine*, 1, 211-214 (1995)和同上, 244-248]。

对能选择性抑制 PDE4 的药物的浓厚兴趣源自多种因素。PDE-4 的组

织分布表明涉及中枢神经系统和免疫系统的病理学可以用选择性 PDE-4 抑制剂进行治疗。另外，在免疫活性细胞中已经充分表现了细胞内 cAMP 浓度的增加(PDE-4 抑制的明显的生物化学结果)，其在该细胞中作为灭活信号。

最近，PDE4 家族已经发展至包括四种亚型 - PDE4A 至 PDE4D，每种亚型由不同的基因编码(*British Journal of Pharmacology*; 1999; 128 卷; 1393-1398 页)。

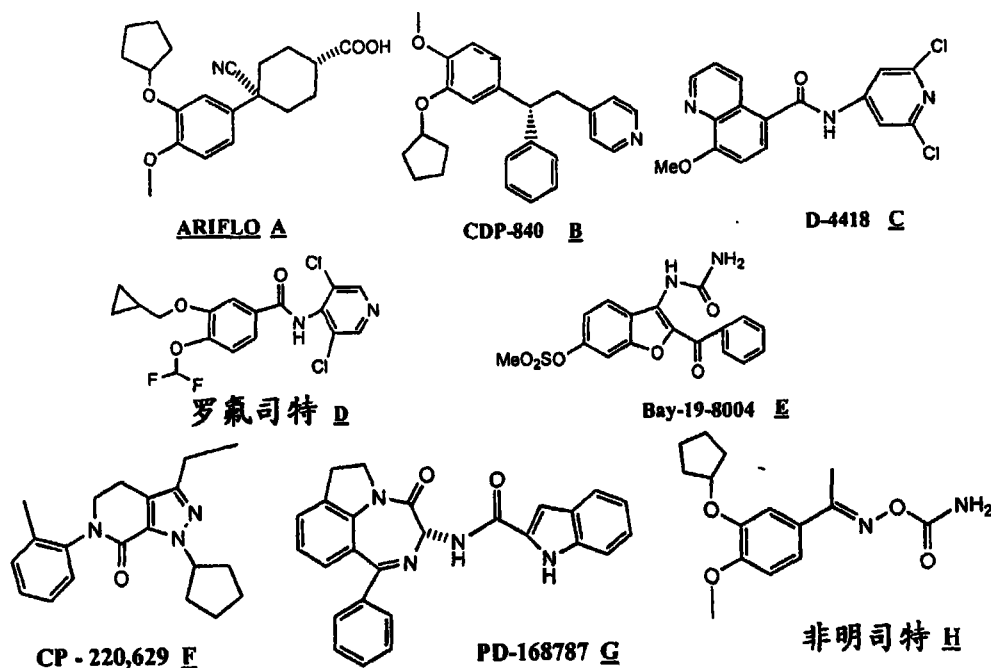
已经证明：这些细胞内 cAMP 水平的增加导致细胞活化的抑制，其又转而抑制炎症前期细胞因子例如 TNF- α 的产生和释放。由于嗜酸性粒细胞被认为是哮喘的关键性炎症前期靶点，所以 PDE-4 基因家族在嗜酸性粒细胞中表达的鉴定使 PDE-4 成为哮喘的潜在治疗靶点。

不幸的是，由于其具有包括恶心和呕吐(由于在中枢神经系统中的 PDE-4 上的作用)以及胃酸分泌(由于在肠壁细胞中的 PDE-4 上的作用)在内的不希望的副作用，所以多种 PDE-4 抑制剂的有用性受到了限制。Barnette, M.S., Grous, M., Cieslinsky, L.B., Burman, M., Christensen, S.B., Trophy, T J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 273, 1396-1402 (1995)。由于其严重的不可接受的副作用，最早的 PDE-4 抑制剂之一咯利普兰(Rolipram™)中断了临床研究。Zeller E.等人, *Pharmacopsychiatr.*, 17, 188-190 (1984)，其全文并入本文作为参考。最近已探明了一些 PDE-4 抑制剂分子在人类临床试验中产生严重副作用的原因。

在哺乳动物 PDE-4 上存在两个抑制剂分子可以结合的结合位点。PDE-4 还以代表不同构象的两种不同形式存在。它们被称为高亲和性咯利普兰结合位点 PDE-4H 和低亲和性咯利普兰结合位点 PDE-4L [Jacobitz, S., McLaughlin, M.M., Livi, G.P., Burman, M., Trophy, T.J., *Mol. Pharmacol.*, 50, 891-899 (1996)]。已经显示，某些副作用(呕吐和胃酸分泌)与 PDE-4H 的抑制有关，而一些有益作用则与 PDE-4L 的抑制有关。还发现人重组 PDE-4 以 4 种同种型 A、B、C 和 D 存在[Muller, T., Engels, P., Fozard, J.R., *Trends Pharmacol. Sci.*, 17, 294-298 (1996)]。因此，发现具有 PED-4D 同工酶选择性高于 A、B 或 C 同工酶的化合物比咯利普兰的副作用小[Hughes. B

等人, *Br. J. Pharmacol.* 1996, **118**, 1183-1191]。因此, PDE-4 同工酶的选择性抑制剂在治疗炎症性疾病例如哮喘和其它呼吸疾病中具有治疗作用, 而没有先前的非选择性 PDE-4 抑制剂的不希望的副作用。

尽管全世界的多个研究小组正在致力于寻找高选择性的 PDE-4 同工酶抑制剂, 但是迄今为止取得的成就有限。多种化合物已经显示出具有 PDE-4 抑制作用。



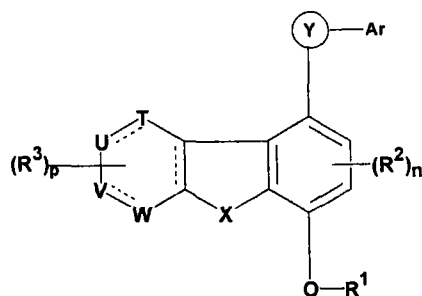
SmithKline Beecham 的式 A 的“Ariflo”、Byk Gulden 的式 D 的罗氟司特和 Bayer 的式 E 的 Bay-19-8004 已经进行到人类临床试验的末期。其它已表现出有效的 PDE-4 抑制活性的化合物包括 Celltech 的式 B 的 CDP-840、Schering Plough 的式 C 的 D-4418、Pfizer 的式 F 的 5CP-220,629、Parke Davis 的式 G 的 PD-168787 和 Wyeth 的式 H 的非明司特。但是, 由于功效和副作用问题, Ariflo、CDP-840 和 Bay-19-8004 中断了哮喘治疗的临床试验。其它的式 C 和 F 的化合物目前正在进行 1 期临床试验。

国际公布号 WO 2004/037805 和 WO 2004/089940 公开了用于治疗炎症性和过敏性障碍的三环化合物。

发明概述

本发明涉及具有以下式(1)的抑制 PDE-4 的新杂环化合物或者它们的

类似物、互变异构体、区域异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、多晶型物、可药用盐、N-氧化物或可药用溶剂化物：



(1)

其中

R^1 、 R^2 和 R^3 在每次出现时可以相同或不同并且独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=L)-R^5$ 、 $-C(O)-R^5$ 、 $-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_m-R^5$ 、 $-S(O)_m-NR^5R^6$ 、硝基、 $-OH$ 、氰基、氧代、甲酰基、乙酰基、卤素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 或保护基，或者当两个 R^2 或两个 R^3 取代基彼此相邻时，两个取代基可以相互连接以形成 3-7 元任选取代的饱和或不饱和的环，其可以任选包含至多两个选自 O、 NR^5 或 S 的杂原子；

R^5 和 R^6 在每次出现时可以相同或不同并且独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、硝基、卤素、 $-OH$ 、氰基、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)O-R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_m-R^a$ 、 $-S(O)_m-NR^aR^b$ 、 $-C(=NR^a)-R^b$ 、 $-C(=NR^a)-NR^aR^b$ 、 $-C(=S)-NR^aR^b$ 、 $-C(=S)-R^a$ 、 $-N=C(R^aR^b)$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 或保护基，或者 R^5 和 R^6 可以与它们所连接的原子一起形成 3-7 元任

选取代的饱和或不饱和的环，其可以任选包含至多两个选自 O、NR^a 或 S 的杂原子；

R^a 和 R^b 在每次出现时可以相同或不同并且独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、硝基、-OH、氰基、甲酰基、乙酰基、卤素、保护基、-C(O)-R^a、-C(O)O-R^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)_m-R^a、-S(O)_m-NR^aR^b、-NR^aR^b、-OR^a 或 -SR^a；

Ar 是取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂芳基环或者取代或未取代的杂芳基烷基；

L 是 O、S 或 NR^a，其中 R^a 如以上定义；

N 是整数 0-2；

P 是整数 0-8；

T、U、V 和 W 彼此独立地是 C、C=O、N、NR^a、O 或 S，条件是至少 T、U、V 和 W 之一是 N、NR^a、O 或 S，其中 R^a 如以上定义；

环中的每条虚线[-]代表任选的双键；

X 是 O、S(O)_m 或 NR^b，其中 R^b 如以上定义；

m 在每次出现时独立地是 0、1 或 2；

Y 是 -C(O)NR⁴-、-NR⁴SO₂-、-SO₂NR⁴- 或 -NR⁴C(O)-；

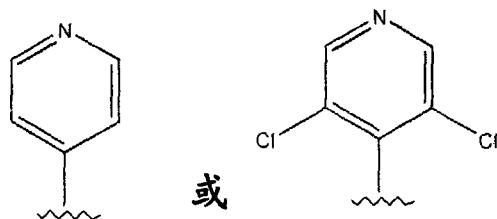
R⁴ 是氢、取代或未取代的烷基、羟基、-OR^a (其中 R^a 如以上定义)、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂芳基环或者取代或未取代的杂芳基烷基。

进一步优选式 1 化合物，其中取代的烷基、取代的链烯基、取代的炔基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基、取代的环烯基、取代的环烯基烷基、取代的芳基烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的杂芳基烷基、

取代的杂环基烷基环、取代的环和取代的烷基羰基中的取代基可以相同或不同并且选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环、取代的杂环基烷基环、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的脞、 $-\text{COOR}^x$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^x$ 、 $-\text{C(S)}\text{R}^x$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C(O)}\text{ONR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{N(R}^x)\text{SOR}^y$ 、 $-\text{N(R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$ 、 $-(=\text{N-N(R}^x)\text{R}^y)$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(O)}\text{OR}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(O)}\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(S)}\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(S)}\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{SONR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{OR}^x$ 、 $-\text{OR}^x\text{C(O)}\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{OR}^x\text{C(O)}\text{OR}^y$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^x$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)}\text{R}^z$ 、 $-\text{R}^x\text{OR}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{C(O)}\text{OR}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{C(O)}\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{R}^x\text{C(O)}\text{R}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{OC(O)}\text{R}^y$ 、 $-\text{SR}^x$ 、 $-\text{SOR}^x$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^x$ 或 $-\text{ONO}_2$ ，其中上述各基团中的 R^x 、 R^y 和 R^z 可以是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代的杂环基烷基环、取代或未取代的杂芳基烷基或者取代或未取代的杂环。

进一步优选式 1 化合物，其中 Ar 是任选取代的苯基、任选取代的吡啶基或任选取代的吡啶基-N-氧化物，其中一个或多个任选的取代基可以相同或不同并且独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、羧基、三氟烷基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的氨基或者单或二取代或未取代的烷基氨基。

进一步优选式 1 化合物，其中 Ar 是



进一步优选式 1 化合物, 其中 U 和 V 均是 N 并且 T 和 W 均是 C。

进一步优选式 1 化合物, 其中 T 和 V 均是 N 并且 U 和 W 均是 C。

进一步优选式 1 化合物, 其中 T、V 和 W 是 C 并且 U 是 N。

进一步优选式 1 化合物, 其中 T、V 和 W 是 C 并且 U 是 NR^a 。

进一步优选式 1 化合物, 其中 T、U 和 W 是 C 并且 V 是 NR^a 。

进一步优选式 1 化合物, 其中 T 和 U 是 C, V 是 NR^a 并且 W 是 $\text{C}(=\text{O})$ 。

进一步优选式 1 化合物或任何上述优选实施方案, 其中 T、U、V 或 W 是 NR^a , 其中 R^a 是氢。更优选 T 和 W 不是 NR^a 。

进一步优选式 1 化合物或任何上述优选实施方案, 其中 T、U、V 或 W 是 NR^a , 其中 R^a 是甲基。更优选 T 和 W 不是 NR^a 。

进一步优选式 1 化合物或任何上述优选实施方案, 其中 T、U、V 或 W 是 NR^a , 其中 R^a 是 $-\text{COO}-$ 叔丁基(叔丁氧基羰基)。更优选 T 和 V 不是 NR^a 。

进一步优选式 1 化合物或任何上述优选实施方案, 其中 T、U、V 或 W 是 NR^a , 其中 R^a 是 $-\text{COOEt}$ 。更优选 T 和 W 不是 NR^a 。

进一步优选式 1 化合物, 其中 X 是 O。

进一步优选式 1 化合物, 其中 X 是 $\text{S}(\text{O})_m$, 其中 m 是 0。

进一步优选式 1 化合物, 其中 X 是 NR^b 。

进一步优选式 1 化合物, 其中 X 是 NR^b , 其中 R^b 是甲基。

进一步优选式 1 化合物, 其中 X 是 NR^b , 其中 R^b 是环丙基甲基。

进一步优选式 1 化合物, 其中 X 是 NR^b , 其中 R^b 是苄基。

进一步优选式 1 化合物, 其中 R^1 是取代或未取代的烷基。

进一步优选式 1 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{CH}_3$ 。

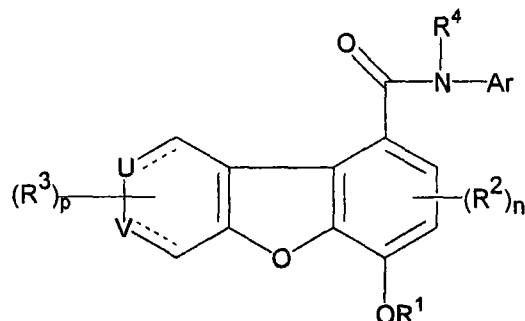
进一步优选式 1 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{CHF}_2$ 。

进一步优选式 1 化合物, 其中 n 是 0。

进一步优选式 1 化合物，其中 p 是 0。

进一步优选式 1 化合物，其中 Y 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 。

根据一种优选的实施方案，化合物具有下式



其中

U 和 V 彼此独立地是 C 、 N 或 NR^a (其中 R^a 如以上定义)，条件是至少 U 和 V 之一是 N 或 NR^a ；

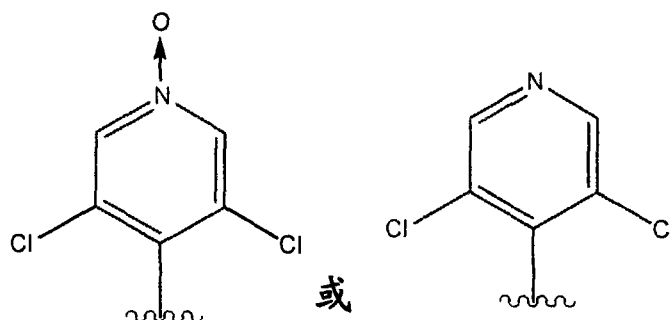
两条虚线均代表双键或者两条虚线均不存在；

R^1 、 R^2 和 R^3 在每次出现时可以相同或不同并且如以上定义；并且

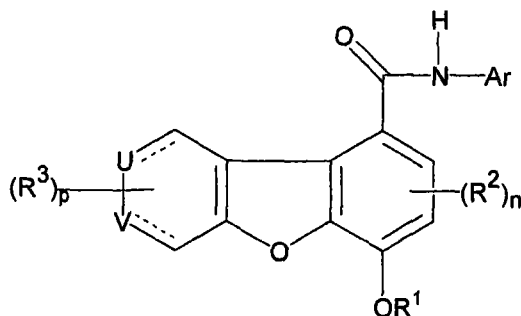
Ar 、 R^4 、 n 和 p 如以上定义，

或其可药用盐。

根据更优选的实施方案， n 和 p 是 0， R^1 是取代或未取代的烷基 (优选 CH_3 或 CHF_2) 并且 R^4 是氢。 R^2 可以是例如 $-\text{COO}-\text{R}^{a'}$ ，其中 $\text{R}^{a'}$ 是取代或未取代的烷基并且优选未取代的 C_1-C_6 烷基。优选 Ar 是任选取代的苯基、任选取代的吡啶基或任选取代的吡啶基- N -氧化物，其中一个或多个任选取代的取代基可以相同或不同并且独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、羧基、三氟烷基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的氨基或者单或二取代或未取代的烷基氨基。根据一个实施方案， Ar 是



根据另一个优选的实施方案，化合物具有下式



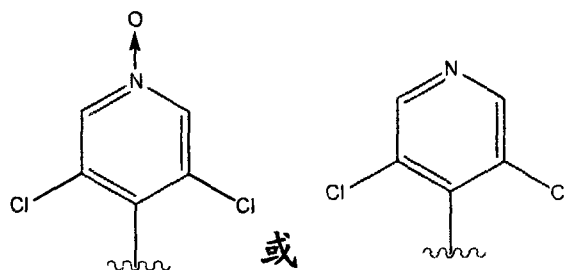
其中

(i) U 是 N, V 是 N 或 C 并且两条虚线代表双键, 或者(ii) U 是 NR^a(其中 R^a 如以上定义), V 是 C 并且两条虚线均不存在;

R¹、R² 和 R³ 在每次出现时可以相同或不同并且如以上定义; 并且 Ar、n 和 p 如以上定义,

或其可药用盐。

根据更优选的实施方案, n 和 p 是 0 并且 R¹ 是取代或未取代的烷基。R^a 可以是例如 -COO-R^{a'}, 其中 R^{a'} 是取代或未取代的烷基并且优选未取代的 C₁-C₆ 烷基。优选 Ar 是任选取代的苯基、任选取代的吡啶基或任选取代的吡啶基-N-氧化物, 其中一个或多个任选的取代基可以相同或不同并且独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、羧基、三氟烷基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的氨基或者单或二取代或未取代的烷基氨基。根据一个实施方案, Ar 是



应当理解的是，一些式(1)化合物可以包含一个或多个不对称取代的碳原子。在式(1)化合物中存在一个或多个这样的不对称中心可以产生立体异构体并且在各种情况下本发明应被理解为延伸至所有这些立体异构体，包括对映异构体和非对映异构体以及它们的混合物，包括外消旋混合物。可能时，本发明也包括式(1)化合物的 E 和 Z 几何异构体，其包括单一的异构体或两种异构体的混合物。

本发明的另一个实施方案是药物组合物，该药物组合物包含一种或多种本发明的杂环化合物以及可药用赋形剂(例如可药用载体或稀释剂)。药物组合物可以是例如单位剂型(例如片剂或胶囊剂)。

因为它们是 PDE4 抑制剂，式(1)化合物下调或抑制 TNF- α 的产生并且因此可用于治疗过敏性和炎症性疾病，包括哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、荨麻疹、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、春季结膜炎、嗜酸细胞肉芽肿、银屑病、类风湿性关节炎、败血症性休克、糖尿病、溃疡性结肠炎、克隆病、心肌和脑的再灌注损伤、慢性肾小球肾炎、内毒素性休克和成人呼吸窘迫综合征。本发明化合物特别用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺部疾病(COPD)。

本发明的另一个实施方案是在需要该治疗的个体中通过给该个体施用治疗有效量的本发明的 PDE-4 抑制剂或药物组合物来治疗以不希望的炎症免疫应答为特征或与之有关的炎症性疾病、障碍或病症或者由 TNF- α 和 PDE-4 分泌过多诱导的或与之有关的疾病或病症的方法。

本发明的另一个实施方案是在需要该治疗的个体中通过给该个体施用治疗有效量的本发明的式(1)化合物或药物组合物来治疗炎症病症或免疫障碍的方法。可以应用本发明的 PDE-4 抑制剂治疗的炎症病症和免疫障碍包括但不限于哮喘、支气管哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、过敏性鼻炎、嗜

酸细胞肉芽肿、肾炎、类风湿性关节炎、囊性纤维化、慢性支气管炎、多发性硬化、克隆病、银屑病、荨麻疹、成人春季结膜炎、呼吸窘迫综合征、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风性关节炎、眼色素层炎、过敏性结膜炎、炎性肠病、溃疡性结肠炎、湿疹、特应性皮炎和慢性炎症。优选的炎性病征包括但不限于过敏性炎性病征。

进一步优选的是选自肺、关节、眼、肠、皮肤或心脏的炎性病征和免疫障碍的炎性病征和免疫障碍。

进一步优选的是选自哮喘和慢性阻塞性肺部疾病的炎性病征。

本发明的另一个实施方案是通过给器官或组织递送治疗有效量的本发明的 PDE-4 抑制剂或药物组合物来减轻受影响的器官或组织的炎症的方法。

本发明的另一个实施方案是在需要该治疗的个体中通过给该个体施用治疗有效量的本发明的 PDE-4 抑制剂或药物组合物来治疗中枢神经系统疾病的方法。

优选的中枢神经系统疾病包括但不限于抑郁症、遗忘症、痴呆、阿尔茨海默病、心力衰竭、休克和脑血管疾病。

本发明的另一个实施方案是在需要该治疗的个体中通过给该个体施用治疗有效量的本发明的 PDE-4 抑制剂或药物组合物来治疗胰岛素抗性糖尿病的方法。

本发明也涉及制备以上定义的式(1)的新的杂环化合物的方法。

发明详述

术语“烷基”是指仅包括碳和氢原子、不包含不饱和现象、含有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烃链基团并且其通过单键与分子的其余部分连接，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基和 1,1-二甲基乙基(叔丁基)。

术语“链烯基”是指含有碳-碳双键的脂族烃基并且其可以是含有 2 至约 10 个碳原子的直链或支链，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和 2-丁烯基。

术语“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键并且含有 2 至至多约 12 个碳原子的(优选该基团含有约 2 至至多 10 个碳原子)的直链或支链烃基,例如乙炔基、丙炔基和丁炔基。

术语“烷氧基”是指通过氧连接到分子的其余部分上的以上定义的烷基。该基团的非限制性实例包括-OCH₃和-OC₂H₅。

术语“烷基羰基”是指通过羰基连接到分子的其余部分上的以上定义的烷基。该基团的非限制性实例包括-C(O)CH₃和-C(O)C₂H₅。

术语“烷氧基羰基”是指通过羰基连接到分子的其余部分上的以上定义的烷氧基。该基团的非限制性实例包括-C(O)-OCH₃和-C(O)-OC₂H₅。

术语“烷基羰基氧基”是指通过氧连接到分子的其余部分上的以上定义的烷基羰基。该基团的非限制性实例包括-O-C(O)CH₃和-O-C(O)C₂H₅。

术语“烷基氨基”是指通过氨基连接到分子的其余部分上的以上定义的烷基。该基团的非限制性实例包括-NH₂CH₃、-NH(CH₃)₂和-N(CH₃)₃。

术语“环烷基”是指 3 至约 12 个碳原子的非芳族的单或多环环系,例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。多环环烷基的非限制性实例包括全氢化萘基、金刚烷基和降冰片基,桥连的环状基团或螺二环基团例如螺(4,4)壬-2-基。

术语“环烷基烷基”是指直接与烷基相连接的、包含 3 至至多约 8 个碳原子的含环基团,所述的烷基然后在烷基的任何碳上与主结构相连,从而产生稳定结构,该基团的非限制性实例包括环丙基甲基、环丁基乙基和环戊基乙基。

术语“环烯基”是指含有 3 至至多约 8 个碳原子和至少一个碳-碳双键的含环基团,例如环丙烯基、环丁烯基和环戊烯基。

术语“环烯基烷基”是指至少一个碳-碳双键直接与烷基相连的、包含约 3 至至多 8 个碳原子的含环基团,所述的烷基然后在烷基的任何碳上与主结构相连,从而产生稳定的结构,该基团的非限制性实例包括环丙烯基甲基、环丁烯基乙基和环戊烯基乙基。

术语“芳基”是指含有 6 至至多 14 个碳原子的芳族基团,例如苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基和联苯基。

术语“芳基烷基”是指直接与以上定义的烷基相连的以上定义的芳基，例如-CH₂C₆H₅和-C₂H₅C₆H₅。

术语“杂环”是指包含碳原子和1至5个选自氮、磷、氧和硫的杂原子的稳定的3至15元环基团。对于本发明的目的而言，杂环基可以是单环、二环或三环环系，其可以包括稠合的、桥连的或螺环系，并且杂环基中的氮、磷、碳、氧或硫原子可以任选被氧化为多种氧化状态。另外，氮原子可以任选被季铵化；并且环基团可以是部分饱和的或完全饱和的(即杂芳族的)。此类杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡啶基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并咪唑基、咪唑基、噁唑基、二氧戊环基、中氮茛基、萘啶基、全氢化氮杂萘基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、咪唑基、四氢异喹啉基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂萘基、氮杂萘基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、三唑基、2,3-二氢化茛基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑基、四氢咪唑基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、二氧杂磷杂环戊烷基、噁二唑基、苯并二氢吡喃基和异苯并二氢吡喃基。杂环基可以在任何杂原子或碳原子上与主结构相连，从而产生稳定的结构。

术语“杂芳基”是指芳族杂环基。杂芳基可以在任何杂原子或碳原子上与主结构相连，从而产生稳定的结构。

术语“杂芳基烷基”是指直接与烷基相连的以上定义的杂芳基。杂芳基烷基可以在烷基的任何碳原子上与主结构相连，从而形成稳定的结构。

术语“杂环基”是指以上定义的杂环基团。杂环基可以在任何杂原子或碳原子上与主结构相连，从而产生稳定的结构。

术语“杂环基烷基”是指直接与烷基相连的以上定义的杂环基。杂环

基烷基可以在烷基的任何碳原子上与主结构相连，从而产生稳定的结构。

术语“环状环”是指含有 3-10 个碳原子的环。

术语“保护基”或“PG”是指用于阻断或保护特别的官能度的取代基，同时化合物上的其它官能团保留活性。例如“氨基-保护基”是与氨基相连的阻断或保护化合物的氨基官能度的取代基。适合的氨基-保护基包括但不限于乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(CBz)和 9-芴基亚甲氧基羰基(Fmoc)。类似地，“羟基-保护基”是指阻断或保护羟基官能度的羟基的取代基。适合的羟基-保护基包括但不限于乙酰基、苄基、四氢吡喃基和甲硅烷基。“羧基-保护基”是指阻断或保护羧基官能度的羧基的取代基。适合的羧基-保护基包括但不限于-CH₂CH₂SO₂Ph、氰基乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(二苯膦)-乙基和硝基乙基。对于保护基及其应用的通用描述参见 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

术语“卤素”是指基团氟、氯、溴或碘。

除非另外说明，本文中的术语“取代的”是指被以下取代基中任何一种或任何组合取代：羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂环基烷基环、取代或未取代的胍、-COOR^x、-C(O)R^x、-C(S)R^x、-C(O)NR^xR^y、-C(O)ONR^xR^y、-NR^xCONR^yR^z、-N(R^x)SOR^y、-N(R^x)SO₂R^y、-(=N-N(R^x)R^y)、-NR^xC(O)OR^y、-NR^xR^y、-NR^xC(O)R^y、-NR^xC(S)R^y、-NR^xC(S)NR^yR^z、-SONR^xR^y、-SO₂NR^xR^y、-OR^x、-OR^xC(O)NR^yR^z、-OR^xC(O)OR^y、-OC(O)R^x、-OC(O)NR^xR^y、-R^xNR^yC(O)R^z、-R^xOR^y、-R^xC(O)OR^y、-R^xC(O)NR^yR^z、-R^xC(O)R^y、-R^xOC(O)R^y、-SR^x、-SOR^x、-SO₂R^x 和

-ONO₂, 其中 R^x、R^y 和 R^z 独立地选自: 氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代的杂环基烷基环、取代或未取代的杂芳基烷基或者取代或未取代的杂环。根据一个实施方案, 上述“取代的”基团中的取代基不可以进一步被取代。例如当“取代的烷基”上的取代基是“取代的芳基”时, 则“取代的芳基”上的取代基不可以是“取代的链烯基”。

形成本发明的部分的可药用的盐包括衍生自无机碱(例如 Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn 和 Mn)的盐, 有机碱(例如 N,N'-二乙酰基乙二胺、葡糖胺、三乙胺、胆碱、氢氧化物、二环己基胺、二甲双胍、苜胺、三烷基胺、硫胺素等)的盐, 手性碱(例如烷基苯基胺、甘氨酸(glycinol)、苯基甘氨酸等)的盐, 天然氨基酸(例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、酪氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、羟基脯氨酸、组氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸、丝氨酸等)的盐, 非天然氨基酸(例如 D-异构体或取代的氨基酸)的盐, 胍的盐, 取代的胍的盐(其中取代基选自硝基、氨基、烷基、链烯基或炔基), 铵盐, 取代的铵盐以及铝盐。其它的可药用盐包括酸加成盐(适当时)例如硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、氢卤酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、棕榈酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐、甘油磷酸盐、酮戊二酸盐等。其它的可药用盐包括但不限于本发明化合物与烷基卤化物或烷基硫酸根(例如 MeI 和 (Me)₂SO₄) 的季铵盐。

可药用溶剂化物可以是水合物或包含结晶所用的其它溶剂例如醇。

可药用溶剂化物包括水合物或结晶所用的其它溶剂(例如醇)。通过本领域已知的方法, 本发明化合物可以与低分子量溶剂形成溶剂化物。

术语“治疗”状态、障碍或病症包括:

(1) 预防或延缓在可能受状态、障碍或病症折磨或易患状态、障碍或病症但尚未感受到或表现出状态、障碍或病症的临床或亚临床症状的个体

中发生的状态、障碍或病症的临床症状的出现;

(2) 抑制状态、障碍或病症, 即阻止或减少疾病或其至少一种临床或亚临床症状的发展; 或

(3) 减轻疾病, 即引起状态、障碍或病症或其至少一种临床或亚临床症状消退。

对待治疗个体的益处是统计学上显著的或者至少是个体或医师显而易见的。

术语“患者”包括哺乳动物(特别是人)和其它动物, 例如家养动物(例如宠物, 包括猫和狗)和非家养动物(例如野生动物)。

“治疗有效量”是指当给个体施用治疗状态、障碍或病症时足以实现该治疗的化合物的量。“治疗有效量”将取决于化合物、疾病及其严重程度以及待治疗个体的年龄、体重、身体状况和反应性而不同。

将治疗有效量的活性成分“递送”至主体的特定部位是指在特定部位引起活性成分的治疗有效血浓度。这可以例如通过将活性成分局部或全身性施用于主体来实现。

急性炎症的典型症状是受影响的区域发红、温度升高、肿胀和疼痛, 以及受影响的器官功能降低。

与特定病症有关的炎症的症状和征兆包括:

- 类风湿性关节炎 - 涉及的关节疼痛、肿胀、热和触痛; 泛化性 (generalized) 僵硬和晨僵;
- 胰岛素依赖性糖尿病 - 胰岛炎; 该病症可以引起具有炎性成分的多重并发症, 包括: 视网膜病变、神经病、肾病、冠心病、外周血管病和脑血管疾病;
- 自身免疫性甲状腺炎 - 虚弱、便秘、呼吸短促、面部、手和足浮肿、外周性水肿、心动过缓;
- 多发性硬化 - 强直、视力模糊、眩晕、四肢无力、感觉异常;
- 眼色素层视网膜炎 - 夜间视力下降、周边视觉损失;
- 红斑狼疮 - 关节疼痛、疹、光过敏、发热、肌肉痛、手足浮肿、尿分析异常(血尿、管型尿、蛋白尿)、肾小球肾炎、认知功能障碍、血管

血栓形成、心包炎；

- 硬皮病 - 雷诺病；手、臂、腿和面部肿胀；皮肤增厚；手指和膝疼痛、肿胀和僵硬；胃肠功能障碍；限制性肺部疾病；心包炎；肾衰竭；
- 具有炎性成分的其它关节炎病症例如类风湿性脊椎炎、骨关节炎、败血症性关节炎和多关节炎 - 发热、疼痛、肿胀、触痛；
- 其它炎性脑障碍，例如脑膜炎、阿尔茨海默病、AIDS 痴呆脑炎 - 畏光、认知功能障碍、记忆丧失；
- 其它炎性眼部炎症，例如视网膜炎 - 视敏度下降；
- 炎性皮肤病障碍，例如湿疹、其它皮炎(例如特应性皮炎、接触性皮炎)、银屑病、UV 辐射(阳光射线和类似的 UV 源)诱导的灼伤 - 红斑、疼痛、脱皮、肿胀、触痛；
- 炎性肠病，例如克隆病、溃疡性结肠炎 - 疼痛、腹泻、便秘、直肠出血、发热、关节炎；
- 哮喘 - 呼吸短促、喘鸣；
- 其它过敏性障碍，例如过敏性鼻炎 - 喷嚏、痒、流鼻涕；
- 与急性创伤有关的病症例如中风后脑损伤 - 感觉丧失、运动性丧失、认知丧失；
- 由于心肌局部缺血导致的组织损伤 - 疼痛、呼吸短促；
- 肺损伤例如在成人呼吸窘迫综合征中发生的肺损伤 - 呼吸短促、通气过度、氧合减少、肺浸润；
- 伴有感染的炎症，例如脓毒症、败血症性休克、中毒性休克综合征 - 发热、呼吸衰竭、心动过速、低血压、白细胞增多；
- 与特别的器官或组织有关的其它炎性病症，例如肾炎(例如肾小球肾炎) - 少尿、尿分析异常；
- 阑尾炎 - 发热、疼痛、触痛、白细胞增多；
- 痛风 - 涉及的关节疼痛、触痛、肿胀和红斑、血清和/或尿中尿酸升高；
- 胆囊炎 - 腹痛和触痛、发热、恶心、白细胞增多；
- 慢性阻塞性肺部疾病 - 呼吸短促、喘鸣；

- 充血性心力衰竭 - 呼吸短促、啰音、外周性水肿;
- II型糖尿病 - 终末器官并发症包括心血管、眼、肾和外周血管疾病;
- 肺纤维化 - 通气过度、呼吸短促、氧合减少;
- 血管疾病, 例如动脉粥样硬化和再狭窄 - 疼痛、感觉丧失、脉搏变弱、功能丧失; 和
- 导致移植物排斥反应的同种免疫 - 疼痛、触痛、发热。

亚临床症状包括但不限于炎症的诊断性标志物, 其可以在临床症状显现之前出现。一类亚临床症状是免疫学症状, 例如炎症前期淋巴细胞侵入或积聚于器官或组织或者局部或外周存在可识别对器官或组织有特异性的病原体或抗原的活化的炎症前期淋巴细胞。淋巴细胞的活化可以通过本领域已知的技术来测定。

本发明化合物在很宽的剂量范围内均是有效的。例如在成人的治疗中, 可以应用的剂量范围是每天约 0.05 mg 至约 1000 mg、优选约 0.1 mg 至约 500 mg。最优选的剂量是每天约 0.5 mg 至约 250 mg。当给患者选择方案时, 通常开始时需要高剂量并且当病症得到控制时可以减少剂量。确切的剂量将取决于施用方式、预期的治疗、施用形式、待治疗的个体以及待治疗个体的体重以及负责的医师或兽医的优选和经验。

通常, 本发明化合物可配制成单位剂型, 该单位剂型包括约 0.05 mg 至约 1000 mg 活性成分以及可药用载体。

通常, 适用于口服、鼻腔、肺部或透皮施用的剂型包含约 0.05 mg 至约 1000 mg、优选约 0.5 mg 至约 250 mg 的化合物, 其与可药用载体或稀释剂混合。

本发明的一些代表性化合物说明如下, 但是不应解释为限制本发明:

1. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]噻嗪-9-甲酰胺
2. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]噻嗪-9-甲酰胺
3. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺

胺

4. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酰胺
5. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酰胺钠
6. 2-乙基-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2,5-二甲酸酯
7. 5-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯
8. N5-(3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐
9. 9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯
10. 9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-甲酸叔丁酯
11. 9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-苄基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-甲酸叔丁酯
12. 叔丁基-9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-环丙基甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-甲酸酯
13. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶盐酸盐
14. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-苄基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶盐酸盐
15. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-2,5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶
16. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-2-甲基-5-苄基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶
17. 叔丁基-9-(4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-甲酸酯

18. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酰胺钠
 19. N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺
 20. N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐
 21. N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺盐酸盐
 22. N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2,9-二甲基-8-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-5-甲酰胺
 23. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺
 24. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺钠
 25. 3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-基甲酰胺基)-1-氧化吡啶(pyridiniumolate)
 26. 3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-基甲酰胺基)-1-氧化吡啶
 27. 3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-基甲酰胺基)-1-氧化吡啶钠
 28. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酰胺
 29. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酰胺
 30. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-丁基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸酯
 31. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-环戊基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸酯
- 及其可药用盐(当化合物以其游离碱描述时)或者游离碱以及其它它们

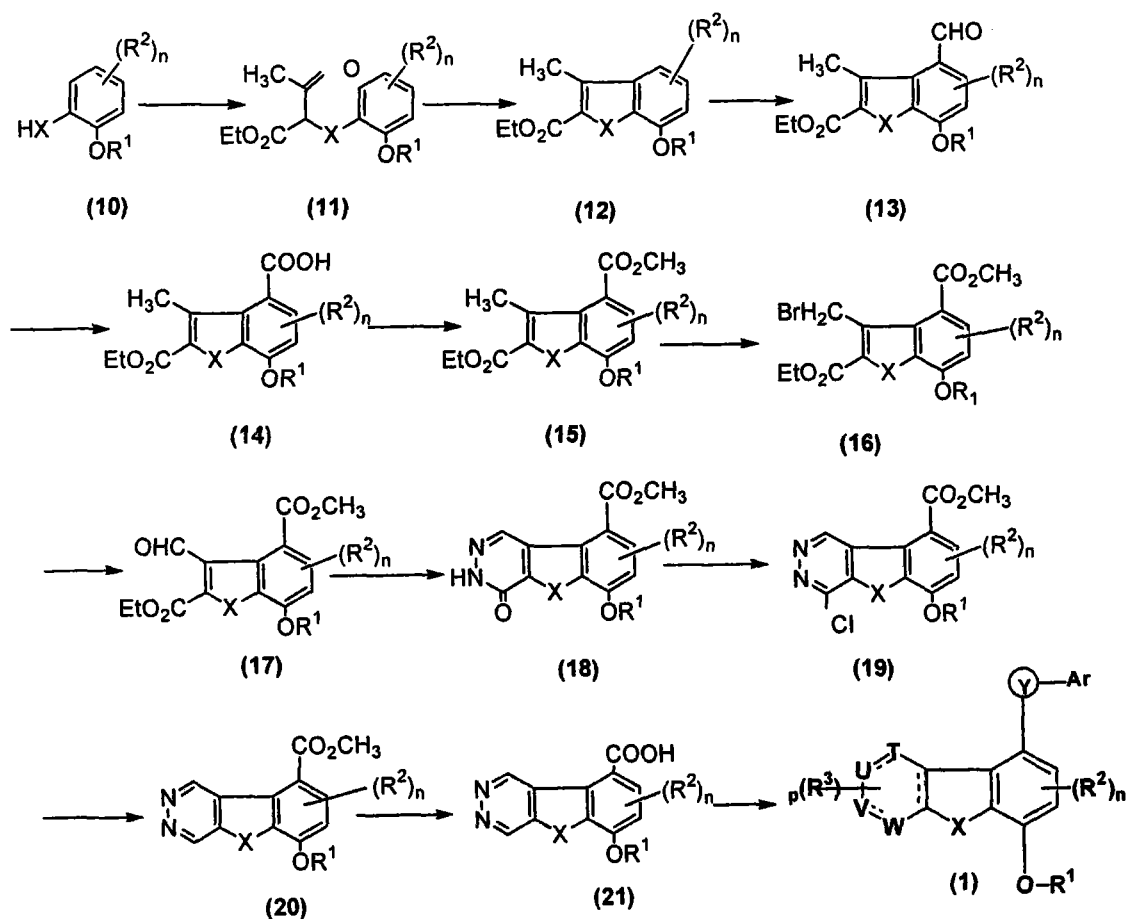
的可药用盐(当化合物以盐描述时)。

制备方法

式(1)化合物可以通过以下方法制备。当将符号 Ar、T、U、V、W、X、Y、R¹、R² 和 R³ 用于下式时, 应理解为这些符号代表以上关于式(1)所描述的那些基团, 除非另外说明。

在一个实施方案中, 式(1)化合物, 其中 Y 是 -CONR⁴, T 和 W 是 C, U 和 V 是 N, 环中的虚线[-]表示双键, p=0 并且 Ar、X、R¹、R²、R³ 和 n 如通用描述中所述, 可以按照通用合成流程图 I 中所述进行合成。

通用流程图 I:

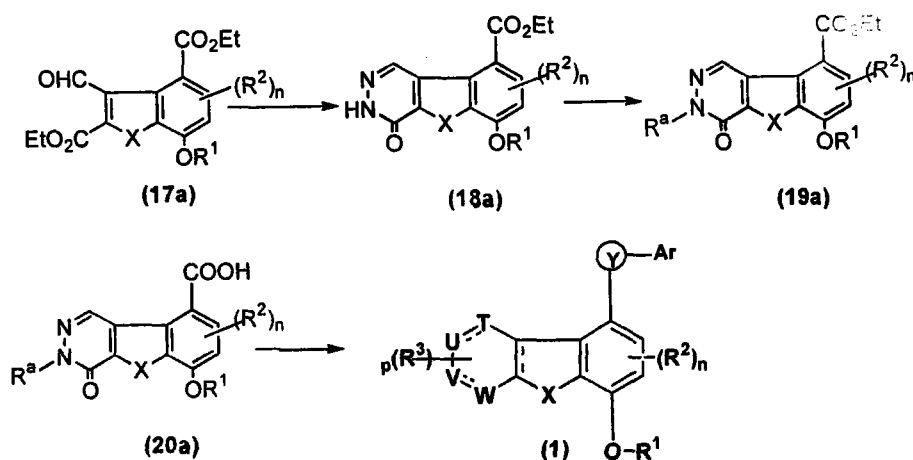


在以上流程图中, 适合的取代的芳族化合物(10)可以例如在碱(例如氢氧化钠等)的存在下与 2-氯乙酰乙酸酯反应, 得到中间体式(11), 然后可以例如在酸性条件下(例如多磷酸(PPA)或甲磺酸等)将式(11)环化, 得到中间体式(12)。然后, 可以例如用二氯甲基甲基醚, 在氯化锡的存在下将中间体式(12)甲酰化, 得到中间体式(13)。然后, 例如用氧化剂例如亚氯酸钠或高锰酸钾将中间体式(13)氧化为羧酸中间体式(14)。然后, 可以将中间体式

(14)酯化,得到中间体式(15)。然后,应用自由基溴化,再用例如碱 DMSO 进行氧化,通过中间体式(16)将中间体式(15)转化为中间体式(17)。然后,可以将由此获得的中间体(17)与胍水合物反应,获得中间体式(18),可以应用本领域已知的方法例如磷酰氯将中间体式(18)芳化,得到中间体式(19)。将中间体式(19)转化为中间体式(21)。例如在钨催化氢化下例如脱氯(其产生了中间体式(20)),再进行碱水解,得到中间体式(21)。最终的化合物(1)可如下制备:例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氢氧化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液的存在下),将中间体式(21)的酰卤或混合酸酐或活性酯与适合的式 ArNHR^4 的胺反应。

在另一个实施方案中,式(1)化合物,其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, T 是 C, W 是 $\text{C}=\text{O}$, U 是 N, V 是 NR^a , 环中 V 和 W 之间的虚线[$--$]不存在,余下的虚线表示双键, $p=0$ 并且 Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 和 n 如通用描述中所述,可以按照通用合成流程图 Ia 中所述进行合成。

流程图 Ia:

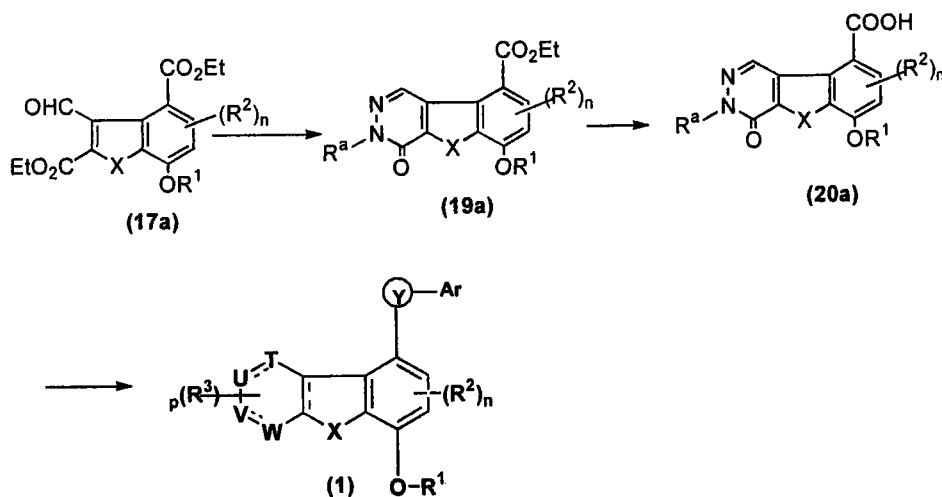


在以上流程图中,中间体(17a)可以与胍水合物反应,获得中间体式(18a)。然后,中间体(18a)可以与式 $\text{R}^a\text{-G}$ 化合物反应(其中 G 是离去基团),得到中间体式(19a)。可以将中间体式(19a)水解,得到中间体式(20a)。最终的式(1)化合物可如下制备:例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氢氧化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液的存在下),将中间体式(20a)的酰卤或混合酸酐或活性酯与适合的式 ArNHR^4 的胺反应。

在另一个实施方案中,式(1)化合物,其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, T 是 C, W

是 $C=O$, U 是 N , V 是 NR^a , 环中 V 和 W 之间的虚线[---]不存在, 余下的虚线表示双键, $p=0$ 并且 Ar , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^a 和 n 如通用描述中所述, 可以按照通用合成流程图 Ib 中所述进行合成。

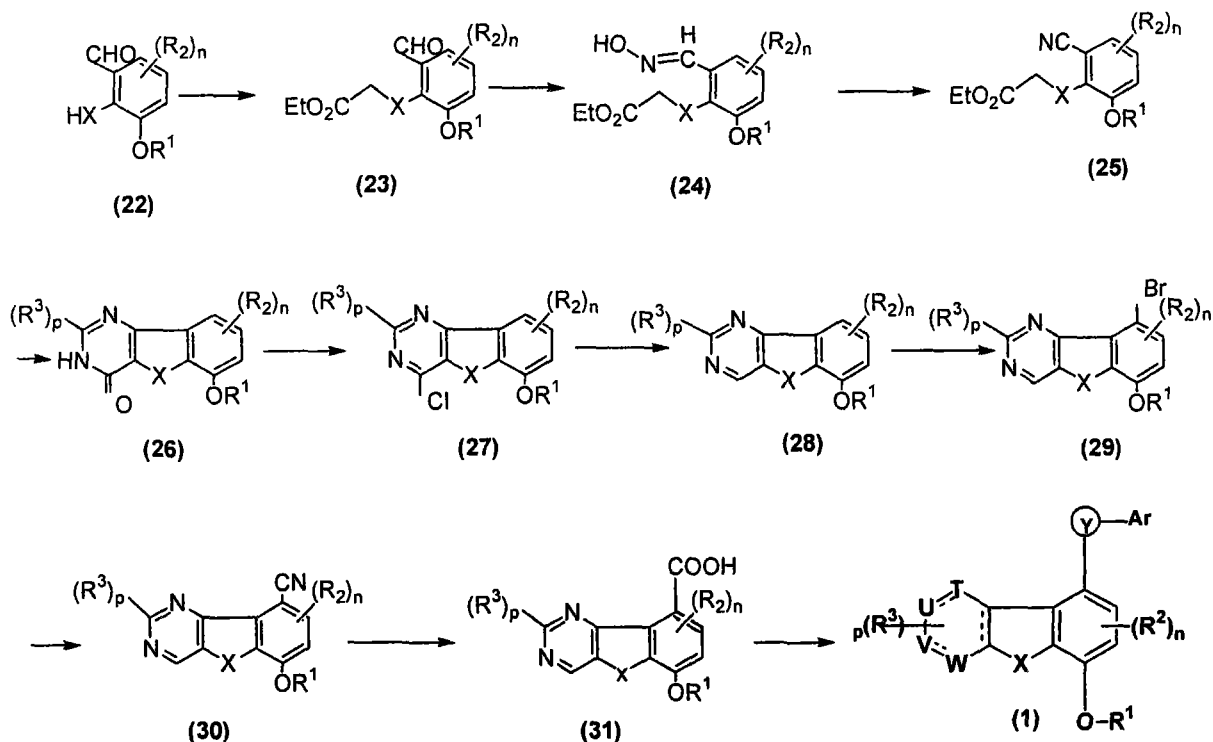
流程图 Ib:



在以上流程图中, 中间体(17a)可以与中间体通式 NH_2-NHR^a 反应, 得到中间体式(19a)。然后, 可以将中间体式(19a)水解, 得到中间体式(20a)。最终的式(1)化合物可如下制备: 例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氢氧化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液的存在下), 将中间体式(20a)的酰卤或混合酸酐或活性酯与适合的式 $ArNHR^a$ 的胺反应。

在另一个实施方案中, 式(1)化合物, 其中 Y 是 $-CONR^a$, T 和 V 是 N , U 和 W 是 C , 环中的虚线[---]表示双键, $p=0$ 或 1 并且 Ar , X , R^1 , R^2 , R^3 和 n 如通用描述中所述, 可以按照通用合成流程图 II 中所述进行合成。

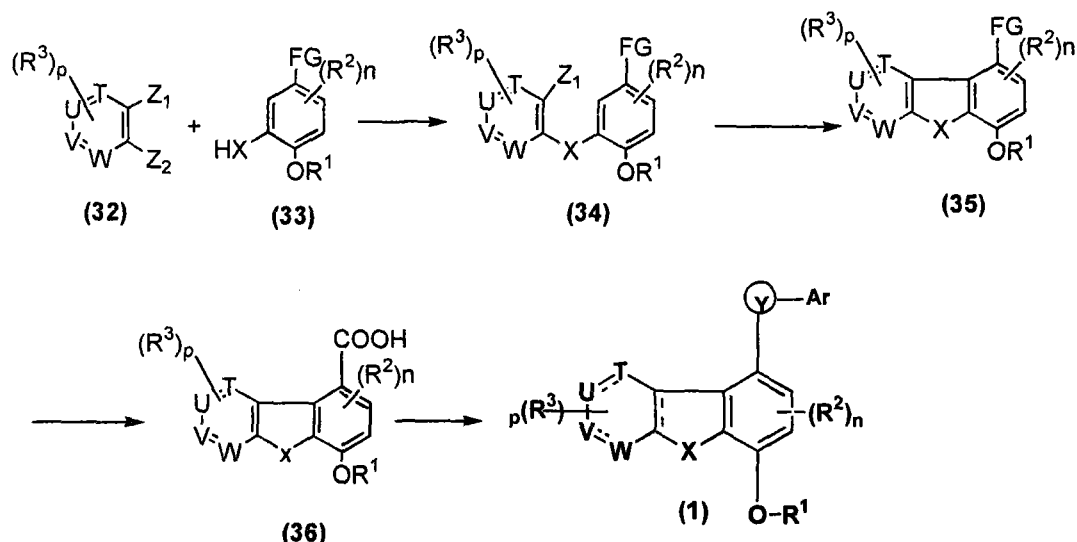
通用流程图 II:



在以上流程图 II 中，例如通过将适合的取代的芳族醛(22)在碱例如碳酸钾等的存在下与溴乙酸乙酯反应，可以将适合的取代的芳族醛(22)转化为中间体式(23)。然后，应用标准醛至肟至腈的方法，通过中间体式(24)将中间体式(23)的甲酰基转化为氰基，得到中间体式(25)。例如在适合的酰胺例如甲酰胺或乙酰胺的存在下进行环化，可以得到中间体式(26)。中间体式(26)可以转化为中间体式(28)。例如，用磷酰氯处理中间体式(26)，得到中间体式(27)，再例如在钨炭的存在下进行氢化而脱氯，可以得到中间体式(28)。然后，例如用乙酸中的溴可以将中间体(28)溴化，得到中间体式(29)，再例如应用氰化铜的 DMF 溶液，用氰化物代替溴，得到中间体式(30)。例如用硫酸进行水解，得到羧酸中间体式(31)。最终的式(1)化合物可如下制备：例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氢氧化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液等的存在下)，将中间体式(31)的酰卤或混合酸酐或活性酯与适合的式 ArNHR⁴ 的胺反应。

在另一个实施方案中，预期的式(1)化合物，其中 Y 是 -CONR⁴，环中的虚线[-]表示双键并且 Ar、T、U、V、W、X、R¹、R² 和 R³ 如通用描述中所述，可以按照通用合成流程图 III 中所述进行合成。

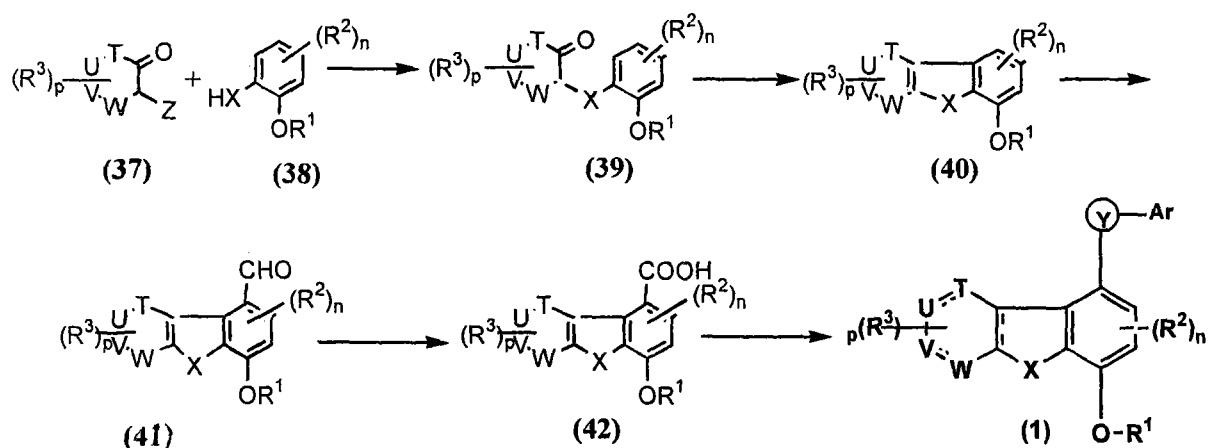
通用流程图 III:



在以上流程图 III 中, 中间体(34)可以通过例如在适合的碱性条件下例如碳酸钾的 DMF 溶液, 将式(32)化合物(其中 Z_1 是 Br 或 I 并且 Z_2 是 F 或 Cl)与式(33)化合物(其中 FG 是烷基、甲酰基、乙酰基、氰基或酯)反应而获得。然后, 例如应用催化钯或镍盐, 可以将中间体式(34)环化为中间体式(35)。中间体式(35)中的官能团(FG)可以转化为羧酸(如果 FG 是烷基、甲酰基或乙酰基, 则其可以被氧化, 或者如果 FG 是氰基或酯, 则其可以被水解为羧酸), 得到中间体式(36)。最终的式(1)化合物可如下制备: 例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氢氧化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液等的存在下), 将中间体式(36)的酰卤或混合酸酐或活性酯与适合的式 $ArNHR^4$ 的胺反应。

在另一个实施方案中, 预期的式(1)化合物, 其中 Y 是 $-CONR^4$, 环中 T 和 U 之间以及 V 和 W 之间的虚线[-]不存在, 中心环中的虚线表示双键并且 Ar 、 T 、 U 、 V 、 W 、 X 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如通用描述中所述, 可以按照通用合成流程图 IV 中所述进行合成。

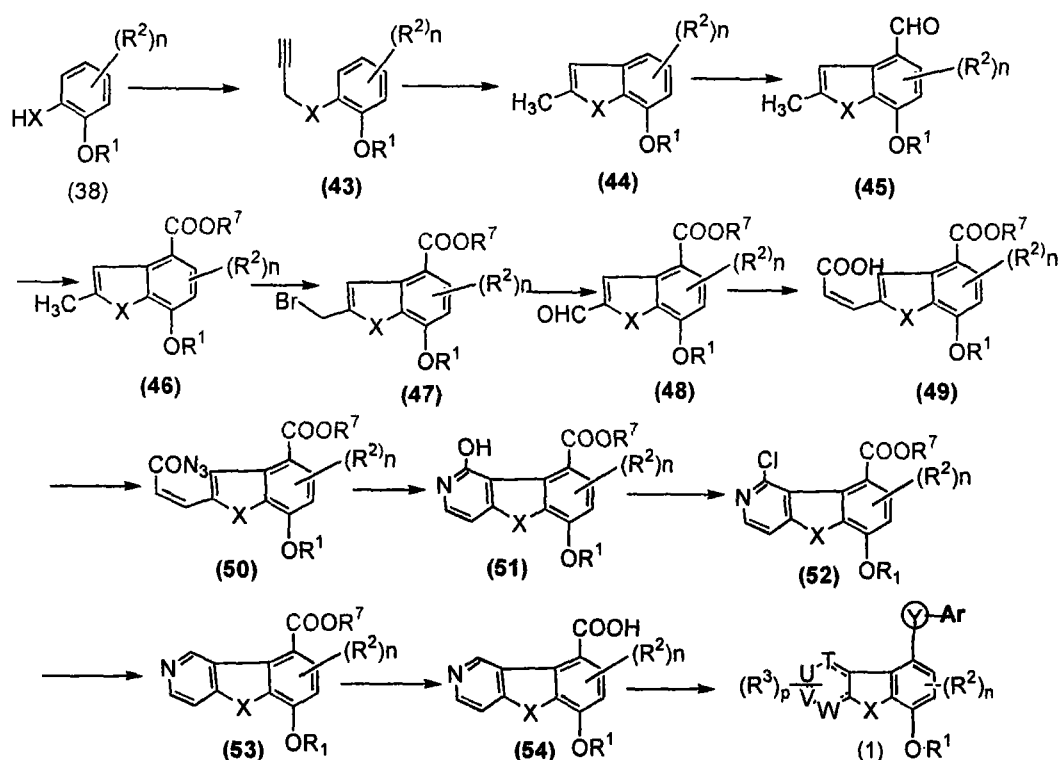
通用流程图 IV:



在以上流程图中，中间体式(39)可以通过例如在适合的碱性条件下例如碳酸钾的 DMF 溶液，将适当的取代或未取代的中间体式(37)(其中 Z 是卤素)与适当的取代的芳基中间体式(38)反应而获得。例如在标准酸性条件下例如用多磷酸或甲磺酸，可以将中间体(39)环化，得到中间体式(40)，例如应用标准文献的方法例如二氯甲基甲基醚在路易斯酸(例如氯化锡)的存在下，将中间体式(40)进一步甲酰化，得到中间体式(41)。最终的式(1)化合物可如下制备：例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氢氧化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液等的存在下)，将中间体式(42)的酰卤或混合酸酐或活性酯与适合的式 $ArNHR^4$ 的胺反应。

在另一个实施方案中，预期的式(1)化合物，其中 Y 是 $-CONR^4$ ，U 是 N，T、V 和 W 是 C，环中的虚线[-]表示双键， $p=0$ 或 1 并且 Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通用描述中所述，可以按照通用合成流程图 V 中所述进行合成。

通用流程图 V:

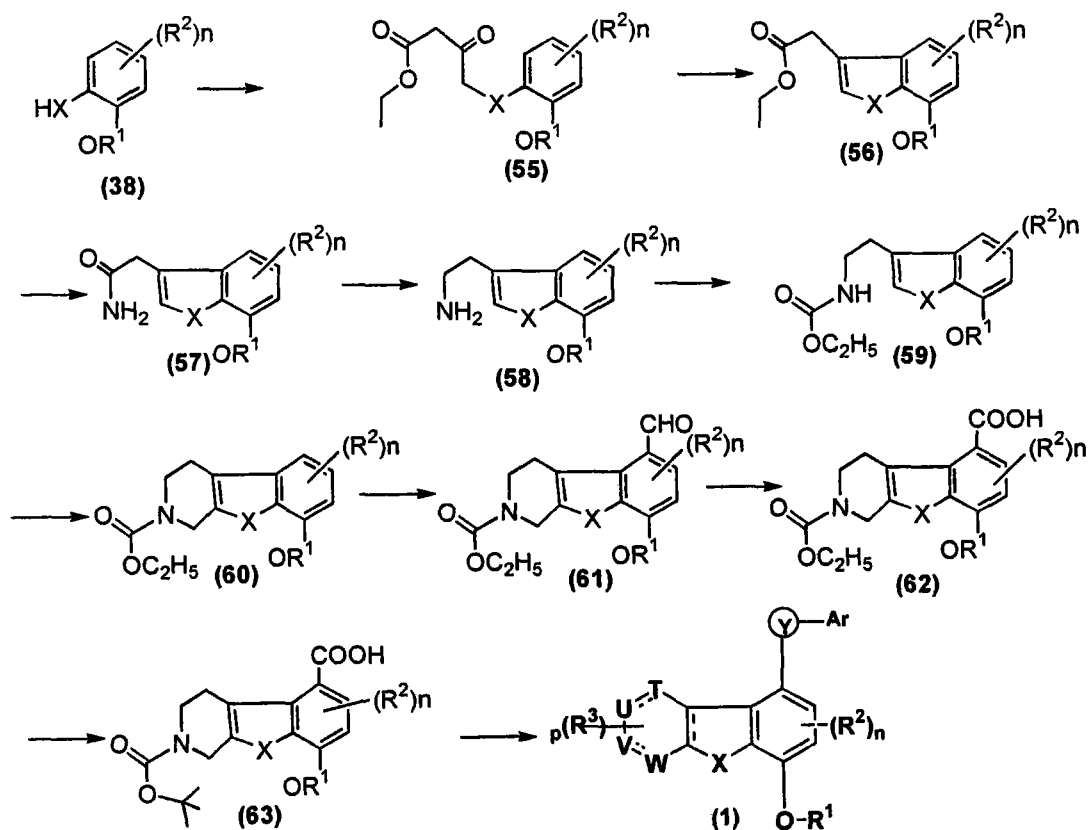


在以上流程图 V 中，中间体(43)可以通过例如在适合的碱例如碳酸钾的存在下，将中间体式(38)与炔丙基溴反应而合成。例如在氟化铯的存在下，可以将中间体式(43)进行环化，得到中间体(44)。中间体(45)可以通过例如用二氯甲基甲基醚，在氯化锡(IV)的存在下，将中间体(44)乙酰化而形成。例如应用氧化剂(例如亚氯酸钠、高锰酸钾或过氧化氢)，可以将中间体(45)氧化，再进行酯化，得到中间体式(46)，其中 R⁷ 是未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基或者未取代或取代的芳基烷基。可以进一步通过例如用 NBS 将中间体式(46)溴化，得到中间体式(47)，再例如用二甲亚砷，在碱例如碳酸钠的存在下进行氧化脱溴而获得中间体式(48)。例如用丙二酸，在碱例如吡啶的存在下，可以将中间体(48)转化为中间体式(49)。可以通过将中间体(49)用例如氯甲酸乙酯处理，再用叠氮化钠处理而获得叠氮基中间体式(50)。例如在 180℃ 或更高温度下，可以将叠氮基中间体(50)环化，得到中间体式(51)。例如通过用磷酰氯处理，可以将中间体(51)转化而形成中间体式(52)。例如用 Pd/C 或 Raney 镍将中间体(52)还原脱氯，得到中间体(53)。例如在碱例如氢氧化钠等的存在下，将中间体式(53)水解，得到中间体式(54)。最终的式(1)化合物可如下制备：例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氢氧化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基

胺的 THF 溶液等的存在下), 将中间体式(54)的酰卤或混合酸酐或活性酯与适合的式 ArNHR^4 的胺反应。

在另一个实施方案中, 预期的式(1)化合物, 其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, V 是 $-\text{NR}^a$, T、U 和 W 是 C, 环中 T 和 U 之间以及 V 和 W 之间的虚线[---]不存在, 余下的虚线表示键, $p=0$ 或 1 并且 Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 和 n 如通用描述中所述, 可以按照通用合成流程图 VI 中所述进行合成。

通用流程图 VI:

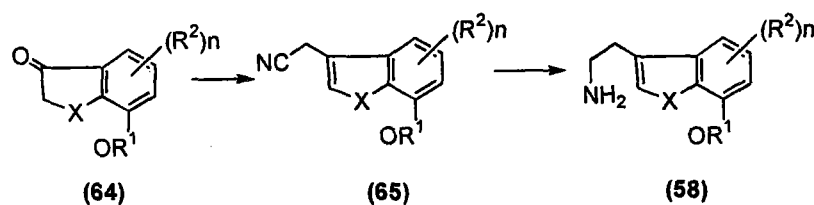


在以上流程图 VI 中, 中间体(55)可以通过例如在适合的碱例如碳酸钾的存在下, 将中间体式(38)与乙酰乙酸 4-氯乙酯反应而合成。例如在多磷酸或硫酸的存在下, 可以将中间体(55)环化, 得到中间体式(56)。例如用氨(例如甲醇溶液), 可以将中间体式(56)转化为酰胺中间体式(57)。应用还原剂例如硼烷的 THF 溶液或氢化锂铝, 将酰胺中间体(57)还原, 得到胺中间体式(58)。通过例如用氯甲酸乙酯处理胺中间体(58)以形成中间体式(59), 再例如在甲醛和酸催化剂例如对甲苯磺酸的存在下进行环化而获得中间体式(60)。例如应用标准条件例如二氯甲基甲基醚, 在氯化锡(IV)的存在下, 可以将中间体(60)甲酰化, 得到中间体式(61)。例如用氧化剂例如亚氯酸钠、

高锰酸钾或过氧化氢，将中间体(61)氧化，形成中间体式(62)。例如通过碱水解，再用例如 BOC-酸酐处理，可以将中间体(62)的氨基甲酸乙酯部分转化为氨基甲酸叔丁酯，得到中间体式(63)。最终的式(1)化合物可如下制备：例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氢氧化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液等的存在下)，将中间体式(63)的酰卤或混合酸酐或活性酯与适合的式 ArNHR^4 的胺反应。

在另一个实施方案中，中间体(58)可以如通用流程图 VIA 所述的进行合成。

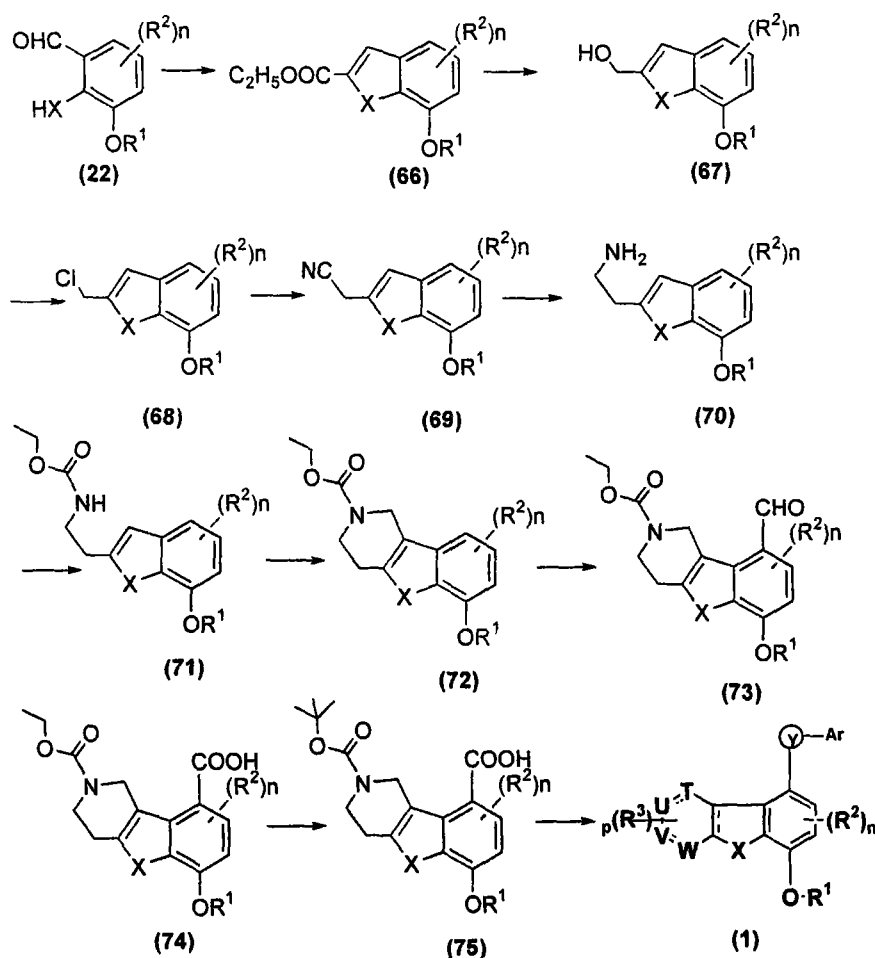
通用流程图 VIA:



在以上流程图 VIA 中，在乙酸铵的存在下，用例如氰基乙酸处理中间体(64)，得到腈中间体(65)，将中间体(65)用还原剂例如氢化锂铝、硼烷或 Pd/C 氢化还原，获得氨基中间体(58)。然后，通过流程图 VI 中所述的过程可以将该中间体(58)转化为式(1)化合物。

在另一个实施方案中，预期的式(1)化合物，其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$ ，U 是 $-\text{NR}^a$ ， $\text{T}=\text{V}=\text{W}$ 是 C，环中 T 和 U 之间以及 V 和 W 之间的虚线[$--$]不存在，余下的虚线是键， $p=0$ 或 1 并且 Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 和 n 如通用描述中所述，可以按照通用合成流程图 VII 中所述进行合成。

通用流程图 VII:

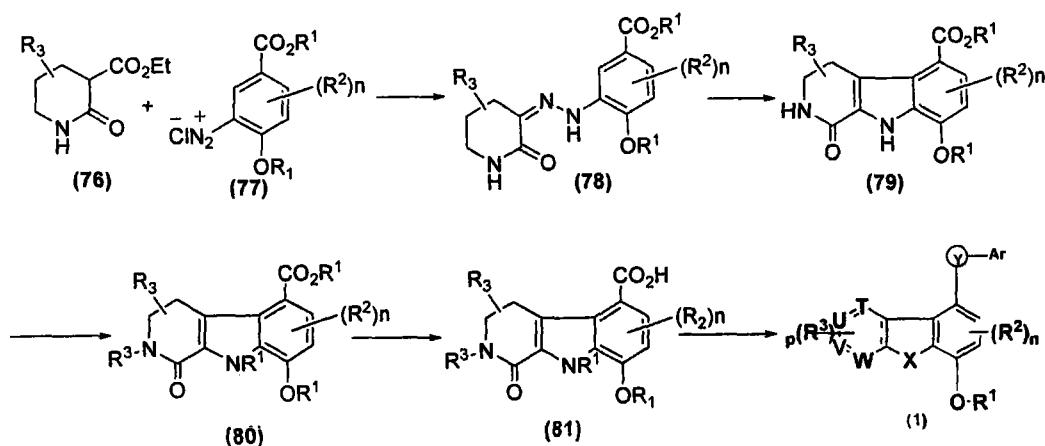


在以上流程图 VII 中，在碱例如碳酸钾的存在下，用例如溴乙酸乙酯处理芳族醛中间体式(22)，可以获得中间体式(66)，用还原剂例如氢化锂铝、硼烷或 Pd/C 将中间体式(66)还原，获得醇中间体式(67)。然后，通过用氯化剂例如三乙胺中的甲磺酰氯或亚硫酸氯处理，再用氰化剂例如氰化钠处理，将中间体(67)通过氯化物中间体式(68)转化为腈中间体式(69)。用还原剂例如氢化锂铝、硼烷或 Pd/C 氢化，可以进一步将腈中间体(69)还原为氨基中间体式(70)。可以通过用例如氯甲酸乙酯处理胺中间体式(70)，形成中间体式(71)，再例如在甲醛和酸催化剂例如对甲苯磺酸的存在下进行环化，获得三环中间体式(72)。例如在氯化锡(IV)的存在下，应用标准条件例如二氯甲基甲基醚，可以将中间体(72)甲酰化，得到中间体式(73)。中间体(73)可以例如用氧化剂例如亚氯酸钠、高锰酸钾或过氧化氢氧化，形成酸中间体式(74)。通过例如碱水解，再用例如 BOC-酸酐处理，可以将中间体(74)的氨基甲酸乙酯部分转化为氨基甲酸叔丁酯，得到中间体式(75)。最终的式(1)化合物可如下制备：例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些

条件(例如在氢氧化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液等的存在下), 将中间体式(75)的酰卤或混合酸酐或活性酯与适合的式 ArNHR^4 的胺反应。

在另一个实施方案中, 预期的式(1)化合物, 其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, V 是 $-\text{NR}^a$, W 是 $-\text{C}(=\text{O})$, T 和 U 是 C, 环中 T 和 U 之间以及 V 和 W 之间的虚线[$--$]不存在, 余下的虚线表示双键, $p=0$ 或 1 并且 Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 和 n 如通用描述中所述, 可以按照通用合成流程图 VIII 中所述进行合成。

通用流程图 VIII:

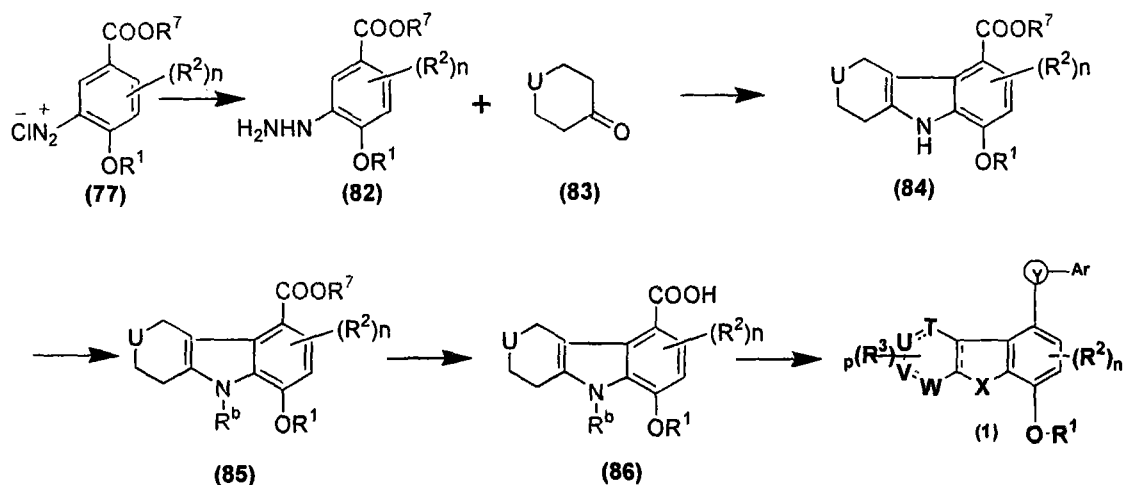


在以上流程图 VIII 中, 将中间体式(76)与中间体式(77)反应, 可以得到中间体式(78), 将中间体式(78)进行酸催化环化, 可以得到中间体式(79)。在碱(例如氢氧化钠或碳酸钾)的存在下, 将中间体(79)与中间体式 R^a-G 反应, 其中 G 是离去基团(例如 R^a-G 可以是烷基卤化物(例如碘甲烷、溴乙烷等)), 形成中间体式(80)。例如在碱例如氢氧化钠的存在下, 将中间体(80)水解, 得到酸中间体式(81)。最终的式(1)化合物可如下制备: 例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氢氧化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液等的存在下), 将中间体式(81)的酰卤或混合酸酐或活性酯与适合的式 ArNHR^4 的胺反应。

在另一个实施方案中, 预期的式(1)化合物, 其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, U 是 $-\text{NR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})_m$ 或 O, T、V 和 W 是 C, 环中 T 和 U 之间以及 V 和 W 之间的虚线[$--$]不存在, 余下的虚线表示双键, $p=0$, X 是 NR^b 并且 Ar、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^b 和 n 如通用描述中所述, 可以按照以下通用合成流程图 IX 中

所述进行合成。

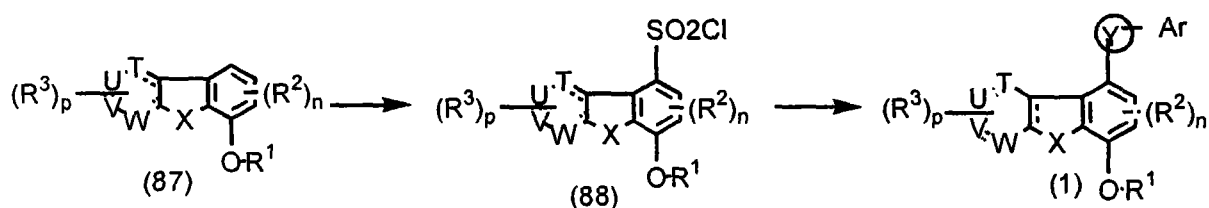
通用流程图 IX:



在以上流程图 IX 中，中间体式(82)可以通过将中间体式(77)还原而获得，其中 R^7 是未取代或取代的烷基、未取代或取代的芳基或者未取代或取代的芳基烷基。然后，可以用中间体式(83)(其中 $\text{U} = \text{NR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})_m$ 或 O)处理中间体(82)，再进行 Fischer-吡啶环化，得到中间体式(84)。在碱(例如氢氧化钠或碳酸钾)的存在下，将中间体(84)与中间体式 $\text{R}^b\text{-G}$ 反应，其中 G 是离去基团(例如 $\text{R}^b\text{-G}$ 可以是烷基卤化物(例如碘甲烷、溴乙烷等))，得到中间体式(85)。例如在碱例如氢氧化钠的存在下，将中间体(85)水解，得到酸中间体式(86)。最终的式(1)化合物可如下制备：例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氢氧化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液等的存在下)，将中间体式(86)的酰氯或混合酸酐或活性酯与适合的式 ArNHR^4 的胺反应。

在另一个实施方案中，预期的式(1)化合物，其中 Y 是 SO_2NR^4 并且 Ar、T、U、V、W、X、 R^1 、 R^2 和 R^3 如通用描述中所述，环中的虚线[-]表示双键， $p=0$ 并且 $n=0-2$ ，可以应用流程图 X 中所述的方法进行合成。

流程图 X

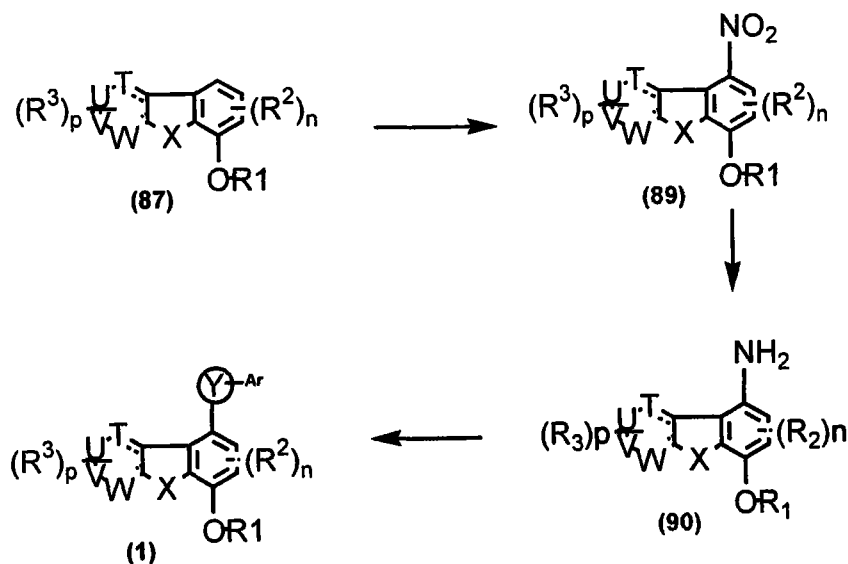


在以上流程图 X 中，例如用氯磺酸，将中间体式(87)转化为中间体式

(88), 在中间体式(87)中 T、U、V、W、R¹、R²、R³、n 和 p 与以上定义相同。最终的式(1)化合物可如下制备: 例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氯化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液等的存在下), 将中间体式(88)的酰卤或混合酸酐或活性酯与适合的式 ArNHR⁴ 的胺反应。

在另一个实施方案中, 式(1)化合物, 其中 Y 是 -NR⁴SO₂ 或 -NR⁴CO 并且 Ar、T、U、V、W、X、R¹、R² 和 R³ 如通用描述中所述, 环中的虚线 [---] 表示双键, p=0 并且 n=0-2, 可以应用流程图 XI 中所述的方法进行合成。

流程图 XI



在以上流程图 XI 中, 通过用硝化混合物例如 HNO₃/H₂SO₄ 处理, 可以将中间体式(87)转化为中间体式(89), 在中间体式(87)中 T、U、V、W、R¹、R²、R³、n 和 p 与以上定义相同。然后, 用适合的还原剂(例如 H₂/Pd/C 或 Raney-Ni/NH₂NH₂)将中间体式(89)还原, 得到中间体式(90)。最终的式(1)化合物可如下制备: 例如应用标准碱性条件例如文献中已知的那些条件(例如在氯化钠的 DMF 溶液或二异丙基乙基胺的 THF 溶液等的存在下), 将中间体式(90)与适合的中间体式 ArSO₂Cl 或 ArCOCl 反应。

然后, 可以将通过任何前述流程图获得的式(1)化合物转化为它们的盐和/或 N-氧化物, 并且如果需要的话, 将获得的式(1)化合物的盐转化为游离化合物。N-氧化可以通过本领域已知的任何方法, 例如用间氯过苯甲酸在二氯甲烷中, 在室温下进行。

本发明的物质可以通过本领域已知的任何方法进行分离和纯化，例如通过真空蒸除溶剂以及从适合的溶剂中重结晶获得的残留物或者将其进行常用的纯化方法之一，例如在适合的载体材料上的柱色谱。

盐可以通过以下方法获得：将游离化合物溶于包含预期的酸或碱的适合的溶剂例如氯化烃(例如二氯甲烷或氯仿)或低分子量脂族醇(例如乙醇、异丙醇)中或者溶解后再加入预期的酸或碱。盐可以通过过滤、再沉淀、用加成盐的非溶剂沉淀或通过蒸发溶剂而获得。可以通过碱化或酸化将获得的盐转化为游离化合物，其转而又可以转化为盐。

可以应用的氯化溶剂可以选自二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等。可以应用的芳族溶剂可以选自苯和甲苯。可以应用的醇溶剂可以选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇等。

通常，可以通过应用已知的技术以纯形式获得上述方法中制备的化合物，所述的技术例如应用溶剂例如戊烷、乙醚、异丙醚、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、水或它们的组合进行结晶，或者应用氧化铝或硅胶柱色谱并且用溶剂例如己烷、石油醚、氯仿、乙酸乙酯、丙酮、甲醇或它们的组合将柱洗脱。

形成本发明的部分的通式(1)化合物的多种多晶型物可以通过在不同条件下将式(1)化合物结晶而制备。例如应用重结晶中常用的不同溶剂或它们的混合物；在不同温度下结晶、结晶期间应用从非常快速地冷却至非常缓慢地冷却的多种冷却方式。多晶型物还可以通过将化合物加热或熔化、再逐渐或快速冷却而获得。可以用固体探针 NMR 光谱法、IR 光谱法、差示扫描量热法、粉末 X-射线衍射法或其它技术来确定多晶型物的存在。

药物组合物

本发明还提供了药物组合物，该药物组合物包含一种或多种式(1)化合物(包括衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、对映异构体、非对映异构体)及其可药用盐(和可药用的溶剂化物)以及可药用赋形剂例如可药用载体或稀释剂。

药物组合物可以是剂量单位形式，例如片剂、胶囊剂、散剂、糖浆剂、溶液剂、混悬剂等。药物组合物可以含有适合的固体或液体载体或稀释剂，

或者在适合的无菌介质中以形成可注射的溶液剂或混悬剂。对于口服施用，可以将式(1)化合物与适合的固体、液体载体或稀释剂组合以形成胶囊剂、片剂、散剂、糖浆剂、溶液剂、混悬剂等。如果需要，药物组合物可以包含另外的组分例如矫味剂、甜味剂、赋形剂等。对于非肠道施用，可以将式(1)化合物与无菌的水性或有机介质组合以形成可注射的溶液剂或混悬剂。例如，可以应用在芝麻油或花生油、含水丙二醇等中的溶液剂以及式(1)化合物的水溶性可药用酸加成盐或与碱形成的盐的水溶液。然后，可以将以这种方式制备的可注射的溶液剂进行静脉内、腹膜内、皮下或肌内施用。

当需要在呼吸道内应用时，本发明化合物也可以通过吸入施用。例如，将式(1)化合物以加压气雾剂的形式通过呼吸吸入而递送。优选在匀化后，将式(1)化合物微粉化，例如在乳糖、葡萄糖、高级脂肪酸、琥珀酸二辛酯磺酸钠中或最优选在羧甲基纤维素中微粉化以使大部分颗粒达到 5 μm 或更小的粒径。对于吸入制剂，可以将气雾剂与用于分散活性物质的气体或液体抛射剂混合。可以应用吸入器或雾化器或喷雾器。该装置是已知的。参见例如 Newman 等人, *Thorax*, 1985, 40: 61-676; Berenberg, M., J. *Asthma USA*, 1985, 22: 87-92; 其全文并入本文作为参考。也可以应用 Bird 喷雾器。还可参见美国专利号 6,402,733; 6,273,086 和 6,228,346, 其全文并入本文作为参考。用于吸入的结构(1)化合物优选被制备成含有微粉化颗粒的干粉形式。本发明化合物也可以应用美国专利 6,131,566(其全文并入本文作为参考)中公开的方法在计量剂量吸入器中应用。

除了式(1)化合物外，本发明药物组合物也可以包含一种或多种已知的治疗剂或者与一种或多种已知的治疗剂共同施用。

治疗方法

本发明药物组合物可用于治疗过敏性疾病。

作为 PDE4 抑制剂，式(1)化合物下调或抑制 TNF- α 的产生并且因此用于治疗多种过敏性和炎性疾病，所述的疾病包括哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、荨麻疹、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、春季结膜炎、嗜酸细胞肉芽肿、银屑病、类风湿性关节炎、败血症性休克、糖尿病、溃疡性结肠

炎、克隆病、心肌和脑的再灌注损伤、慢性肾小球肾炎、内毒素性休克和成人呼吸窘迫综合征。本发明化合物特别用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺部疾病(COPD)。

本发明的另一个实施方案是在需要该治疗的个体中通过给该个体施用治疗有效量的本发明的PDE-4抑制剂或药物组合物来治疗以不希望的炎性免疫应答为特征或与之有关的炎性疾病、障碍或病症或者由TNF- α 和PDE-4分泌过多诱导的或与之有关的疾病或病症的方法。

本发明的另一个实施方案是在需要该治疗的个体中通过给该个体施用治疗有效量的本发明的式(1)化合物或药物组合物来治疗炎性病症或免疫障碍的方法。可以应用本发明的PDE-4抑制剂治疗的炎性病症和免疫障碍包括但不限于哮喘、支气管哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、过敏性鼻炎、嗜酸细胞肉芽肿、肾炎、类风湿性关节炎、囊性纤维化、慢性支气管炎、多发性硬化、克隆病、银屑病、荨麻疹、成人春季结膜炎、呼吸窘迫综合征、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风性关节炎、眼色素层炎、过敏性结膜炎、炎性肠病、溃疡性结肠炎、湿疹、特应性皮炎和慢性炎症。优选的炎性病症包括但不限于过敏性炎性病症。

进一步优选的是选自肺、关节、眼、肠、皮肤或心脏的炎性病症和免疫障碍的炎性病症和免疫障碍。

进一步优选的是选自哮喘和慢性阻塞性肺部疾病的炎性病症。

本发明的另一个实施方案是通过给器官或组织递送治疗有效量的本发明的PDE-4抑制剂或药物组合物来减轻受影响的器官或组织的炎症的方法。

本发明的另一个实施方案是在需要该治疗的个体中通过给该个体施用治疗有效量的本发明的PDE-4抑制剂或药物组合物来治疗中枢神经系统疾病的方法。

可以用本发明化合物治疗的中枢神经系统疾病包括但不限于抑郁症、遗忘症、痴呆、阿尔茨海默病、心力衰竭、休克和脑血管疾病。

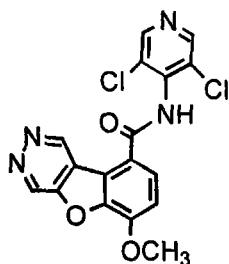
本发明的另一个实施方案是在需要该治疗的个体中通过给该个体施用治疗有效量的本发明的PDE-4抑制剂或药物组合物来治疗胰岛素抗性糖尿

病的方法。

以下实施例实质上是说明性的并且不以任何方式限制本发明的实际范围。

实施例 1

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]噁嗪-9-甲酰胺



步骤 1: 2-(2-甲氧基苯氧基)-3-氧代丁酸乙酯:

将愈创木酚(20.0 g, 186.9 mmol)和氢氧化钠(8.9 g, 224.4 mmol)在苯(300 mL)中的混合物回流 3-4 小时。然后, 将反应混合物冷却至室温并且滴加乙酰乙酸 2-氯乙酯(37 g, 224.4 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。将水(300 mL)加至反应混合物中, 用稀 HCl 酸化并且用乙酸乙酯萃取(3×100 mL)。将合并的有机相用水(3×100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。将有机萃取液浓缩后, 将粗产物用硅胶柱色谱纯化, 应用 10% 乙酸乙酯的石油醚溶液。获得 15.0 g 的纯产物, 为淡黄色油状物。

IR (KBr): 3067, 2983, 2942, 2839, 1750, 1730, 1660, 1593, 1500, 1457, 1259, 1206, 1178, 1114, 1092, 1026, 750 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 5.022 (s, 1H), 6.84-7.08 (m, 4H)。

步骤 2: 7-甲氧基-3-甲基苯并[b]咪唑-2-甲酸乙酯。

在搅拌下, 在 80-90 $^{\circ}\text{C}$ 下, 将 2-(2-甲氧基苯氧基)-3-氧代丁酸乙酯(12.0 g, 47.8 mmol)加至多磷酸中。反应完成后, 将反应混合物冷却至室温并且向反应产物中加入冰(250 g)。将有机产物用二氯甲烷萃取(3×100 mL)。将合并的有机相用水(3×100 mL)洗涤, 再用盐水(100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。浓缩有机物后, 获得棕色固体(8.5 g)。

IR (KBr): 3078, 3061, 3002, 2978, 2931, 2908, 1719, 1586, 1500, 1397, 1384, 1306, 1280, 1182, 1164, 1150, 1047, 1020, 853, 789, 741 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (t, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.36 (q, 2H), 7.12 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.34 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.2$ Hz).

步骤 3: 4-甲酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2-甲酸乙酯

将 7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2-甲酸乙酯(5.0 g, 21.3 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液冷却至 $-10-0^\circ\text{C}$ 。在 $-10-0^\circ\text{C}$ 下一次性向反应混合物中加入氯化锡(IV)(11.3 g, 42.7 mmol)。然后,在相同温度下滴加二氯甲基甲基醚(3.6 g, 31.95 mmol)。将水(200 mL)加至反应混合物中并且在真空下蒸馏出二氯甲烷。将获得的固体过滤并且抽干。将固体进行柱色谱纯化,应用 10% 乙酸乙酯的石油醚溶液。获得 3.3 g 纯产物,为淡黄色固体。

IR (KBr): 3051, 2986, 2968, 2937, 2866, 1707, 1680, 1609, 1573, 1463, 1367, 1337, 1287, 1294, 1264, 1166, 1083, 1045, 938, 783 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.60 (t, 3H), 2.83 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.33 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.95 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.23 (s, 1H)。

步骤 4: 2-乙氧基羰基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸

将 4-甲酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2-甲酸乙酯(3.0 g, 11.4 mmol)的丙酮(30 mL)溶液冷却至 $10-20^\circ\text{C}$ 。在 $10-20^\circ\text{C}$ 下将氨基磺酸(1.55 g, 17.1 mmol)一次性加至反应混合物中。然后,在相同温度下滴加亚氯酸钠(1.6 g, 17.1 mmol)的水(10 mL)溶液。将水(100 mL)加至反应混合物中。在真空下蒸馏出丙酮。将获得的固体过滤并且抽干。获得黄色固体(3.0 g)。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (t, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 7.18 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.82 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 12.9 (s, 1H)。

步骤 5: 2-乙基-4-甲基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯。

将 2-乙氧基羰基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸(3.0 g, 10.79 mmol)和碳酸钾(7.4, 54.0 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中的混合物在 $80-90^\circ\text{C}$ 下加热至回流温度。然后,在 $80-90^\circ\text{C}$ 下,将硫酸二甲酯(4.06 g, 32.3 mmol)滴加至反应混合物中。将反应混合物冷却至室温。将水(300 mL)加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。获得黄色固体(2.8 g)。

IR (KBr): 2978, 2937, 1702, 1615, 1573, 1441, 1432, 1342, 1297, 1266, 1240, 1177, 1129, 1083, 1043, 1012, 930, 850, 781 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (t, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 7.20 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$).

步骤 6: 2-乙基-4-甲基-3-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯

将 2-乙基-4-甲基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯(2.80 g, 9.5 mmol)、*n*-溴琥珀酰亚胺(2.04 g, 1.1 mmol)和过氧化苯甲酰(benzoyl peroxide)(0.45 g, 1.9 mmol)在四氯化碳(30 mL)中的混合物在 80-90 $^{\circ}\text{C}$ 下加热至回流温度。将水(100 mL)加至反应混合物中。将有机产物用二氯甲烷(3 \times 50 mL)萃取。将合并的有机相用水(3 \times 50 mL)洗涤,再用盐水(100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。浓缩有机物后,获得 3.2 g 棕色固体。

IR (KBr): 3076, 2984, 2957, 2852, 1727, 1711, 1617, 1574, 1426, 1373, 1272, 1297, 1228, 1193, 1142, 1023, 920, 774, 657 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.46 (q, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.28 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.93 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$).

步骤 7: 2-乙基-4-甲基-3-甲酰基-7-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯

将碘化钾(1.71 g, 10.3 mmol)和碳酸钠(1.82 g, 17.2 mmol)在二甲亚砜(20 mL)中的混合物在氮气下加热至 80-90 $^{\circ}\text{C}$ 。然后,将 2-乙基-4-甲基-3-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯(3.2 g, 8.6 mmol)在相同温度下一次性加至反应混合物中。将反应混合物冷却至室温并且将水(200 mL)加至反应混合物中。将有机产物用二氯甲烷(3 \times 100 mL)萃取。将合并的有机相用水(3 \times 100 mL)洗涤,再用盐水(100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。在真空下浓缩有机物后,将粗产物进行柱色谱纯化,应用 20%乙酸乙酯的石油醚溶液。获得 568 mg 纯产物,为淡黄色固体。

IR (KBr): 2986, 2960, 1721, 1706, 1615, 1581, 1515, 1434, 1375, 1339, 1280, 1231, 1194, 1178, 1026, 920, 778 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (t, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.31 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.51 (s, 1H).

步骤 8: (6-甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-*d*]吡嗪)-9-甲酸

甲酯

在室温下,向 2-乙基 4-甲基 3-甲酰基-7-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯 (568 mg, 1.8 mmol)的乙醇(20 mL)溶液中加入胼水合物(185 mg, 3.7 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3-4 小时。将水(100 mL)加至反应混合物中并且将获得的固体过滤并且抽干。将固体在烘箱中干燥。获得白色固体(397 mg)。

IR (KBr): 3168, 3078, 3006, 2951, 2909, 2347, 1698, 1591, 1281, 1028, 981, 921 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.19 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.10 (s, 1H), 13.51 (s, 1H)。

步骤 9: (4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪)-9-甲酸甲酯

将 6-甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸甲酯 (396 mg, 1.44 mmol)在磷酸氯(10 mL)中的悬浮液在 120-130 $^{\circ}\text{C}$ 下加热至回流温度。将反应混合物冷却至 0-10 $^{\circ}\text{C}$ 。在 0-10 $^{\circ}\text{C}$ 下,将水(100 mL)滴加至反应混合物中。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。获得黄色固体(390 mg)。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.04 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 7.61 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.24 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.35 (s, 1H)。

步骤 10: (6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪)-9-甲酸甲酯

在 30 psi 氢气压下,在室温下,将 4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸甲酯(390 mg, 1.33 mmol)、催化量的液氨和 10%钯炭(180 mg)在甲醇(30 mL)中的悬浮液氢化。通过 TLC 监控反应过程。最后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤。用甲醇(3 \times 10 mL)洗涤。将滤液在真空下浓缩。获得 210 mg 黄色固体。

IR (KBr): 3113, 2950, 2852, 1711, 1624, 1588, 1438, 1301, 1298, 1117, 1021, 979, 842 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.04 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 7.57 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.22 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.01 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)。

步骤 11: 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸

将 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸甲酯(210 mg, 0.81 mmol)和氢氧化钠(65 mg, 1.64 mmol)在甲醇(20 mL)中的混合物在 60-70 °C 下加热至回流温度达 3-4 小时。将反应混合物在真空下浓缩。然后, 将水(50 mL)加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。获得 200 mg 淡黄色固体。

IR (KBr): 3064, 2943, 2848, 2522, 1696, 1595, 1455, 1277, 1289, 1120, 997 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.11 (s, 3H), 7.53 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.19 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.98 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)。

步骤 12: 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯:

将 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸(200 mg, 0.819 mmol)、4-N,N-二甲基氨基吡啶(29 mg, 0.24 mmol)、对硝基苯酚(170 mg, 1.22 mmol)和 EDCI(233 mg, 1.22 mmol)在二氯甲烷(300 mL)中的混合物在室温下搅拌 6-7 小时。将反应混合物在真空下浓缩。然后, 将水(50 mL)加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。获得 190 mg 淡黄色固体。

IR (KBr): 3109, 2940, 2858, 2346, 1740, 1591, 1517, 1352, 1270, 1217, 1117, 1130, 1013, 975 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.18 (s, 3H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.78 (d, 2H, $J = 9.0\text{ Hz}$), 8.44 (d, 2H, $J = 9.0\text{ Hz}$), 8.51 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.04 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

步骤 13: N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酰胺

在氮气下, 将 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯(70 mg, 0.19 mmol)和 4-氨基-3,5-二氯吡啶(46 mg, 0.28 mmol)在二甲基甲酰胺(300 mL)中的悬浮液冷却至 $-10-0^\circ\text{C}$ 。然后, 一次性在氮气及相同温度下加入氯化钠(15 mg, 0.38 mmol)。将反应混合物冷却至 $0-10^\circ\text{C}$ 。在 $0-10^\circ\text{C}$ 下将水(300 mL)滴加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀物过滤并且在烘箱中干燥。将固体进行柱色谱纯化, 应用 20% 丙酮的氯仿

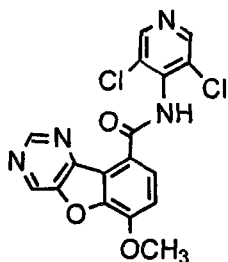
溶液。获得 18 mg 纯产物，为类白色固体。

IR (KBr): 3195, 3045, 3028, 2937, 2842, 2344, 1655, 1596, 1490, 1303, 1286, 1122, 1024, 981, 812 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.15 (s, 3H), 7.65 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.26 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.84 (s, 2H), 9.99 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 11.04 (s, 1H)。

实施例 2

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-9-甲酰胺



步骤 1: 2-(2-甲酰基-6-甲氧基苯氧基)乙酸乙酯

将邻香草醛(5.0 g, 32.9 mmol)、溴乙酸乙酯(8.24 g, 49.3 mmol)和碳酸钾(9.1 g, 65.8 mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(50 mL)中的混合物加热至 80-90 $^{\circ}\text{C}$ 达 3-4 小时。将反应混合物冷却至室温。将水(300 mL)加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的固体过滤，抽干并且在烘箱中干燥。得到 8.5 g 的纯产物，为淡黄色固体。

m.p: 65.5-68 $^{\circ}\text{C}$ 。

IR (KBr): 2997, 2978, 2948, 2914, 1756, 1693, 1587, 1482, 1399, 1380, 1260, 1233, 1173, 1055, 908, 780, 746 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (t, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.13 (q, 2H), 4.88 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.12 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.34 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5\text{ Hz}$), 10.51 (s, 1H)。

步骤 2a: 2-(2-氟基-6-甲氧基苯氧基)乙酸乙酯

在室温及搅拌下，向碳酸氢钠(4.47 g, 53.2 mmol)和盐酸羟胺(2.96 g, 42.6 mmol)在乙醇(30 mL)中的混合物中加入 2-(2-甲酰基-6-甲氧基苯氧基)乙酸乙酯(8.40 g, 35.5 mmol)在乙醇(50 mL)中的悬浮液。将水(100 mL)加至反应混合物中，用稀 HCl 酸化并且在真空下蒸馏出乙醇。将获得的固体

过滤并且抽干。获得淡黄色固体(7.8 g)。

m.p. 79-81°C。

IR(KBr): 3256, 2990, 1752, 1582, 1478, 1254, 1224, 1197, 1179, 1060, 966, 783, 744 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.70 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.29 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.50 (s, 1H), 11.25 (s, 1H)。

步骤 2b

将二甲基氨基吡啶(3.73 g, 30.65 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液冷却至-10-0°C。在-10-0°C下,在氮气下,将亚硫酸氯(7.95 g, 67.39 mmol)滴加至反应混合物中。然后,在氮气及相同温度下滴加脘(来自步骤 2a)(7.75 g, 30.63 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液。15 分钟后,滴加二甲基氨基吡啶(5.6 g, 45.93 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液。将水(200 mL)加至反应混合物中并且用饱和碳酸氢钠溶液碱化,将有机产物用二氯甲烷(3×150 mL)萃取。将合并的有机相用水(3×150 mL)洗涤,再用盐水(100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。浓缩有机物后,得到 7.0 g 棕色固体。

m.p. 61-62°C。

IR (KBr): 3082, 2971, 2943, 2843, 2236, 1752, 1579, 1476, 1442, 1381, 1307, 1284, 1263, 1189, 1090, 1071, 1053, 1019, 787, 751 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (t, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 4.91 (s, 1H), 7.23 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.31 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.40 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz)。

步骤 3: 6-甲氧基-3,4-二氢苯并[4,5]咪喃并[3,2-d]嘧啶-4-酮

在 180-200°C下,将 2-(2-氟基-6-甲氧基苯氧基)乙酸乙酯(6.95 g, 29.5 mmol)在甲酰胺(35 mL)中加热 12-14 小时。通过 TLC 监控反应过程。将反应混合物冷却至室温。将水(100 mL)加至反应混合物中。将获得的固体过滤并且抽干。获得黄色固体(3.50 g)。

m.p. 279-282°C。

IR (KBr): 3060, 2970, 2951, 1701, 1604, 1447, 1424, 1311, 1272, 1243, 1207, 1178, 1124, 1065, 994, 900, 801, 764, 728 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.01 (s, 3H), 7.31 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.42 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.24 (s, 1H), 12.99 (brs, 1H).

步骤 4: 4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶

将 6-甲氧基-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-4-酮(3.45 g, 1.44 mmol)在磷酸氯(30 mL)的悬浮液在 120-130°C 下加热至回流温度。将反应混合物冷却至 0-10°C。在 0-10°C 下, 将水(100 mL)滴加至反应混合物中。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。获得黄色固体(3.25 g)。

m.p. 174.5-176°C.

IR (KBr): 2936, 1638, 1596, 1587, 1543, 1381, 1278, 1134, 1058, 931, 764 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.06 (s, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 9.02 (s, 1H).

步骤 5: 6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶

将 4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶(3.2 g, 13.63 mmol)、催化量的液氨和 10% 钨炭(680 mg)在甲醇(40 mL)中的悬浮液在 30 psi 氢气压下在室温下氢化。将反应混合物通过硅藻土垫过滤。用甲醇(3×10 mL)洗涤。将滤液在真空下浓缩。得到 2.9 g 黄色固体。

m.p. 140-142°C.

IR (KBr): 2923, 1637, 1597, 1584, 1561, 1396, 1293, 1277, 1180, 1098, 1032, 910, 840, 756 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.04 (s, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 9.24 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

步骤 6: 9-溴-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶

将 6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶(2.0 g, 10.0 mmol)和铁(0.042 g, 0.82 mmol)的混合物在冰醋酸中加热至 80-90°C。然后, 在相同的温度下, 将溴(3.2 g, 20.0 mmol)滴加至反应混合物中。将反应混合物冷却至室温并且将水(100 mL)在 0-10°C 下滴加至反应混合物中。将获得的沉淀过滤, 用水洗涤并且在烘箱中干燥。获得黄色固体(2.25 g)。

淡黄色固体。

m.p. 194-196°C。

IR (KBr): 3056, 2935, 1631, 1586, 1558, 1500, 1455, 1402, 1384, 1286, 1262, 1213, 1093, 1032, 893, 828, 791 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.03 (s, 3H), 7.40 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.70 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.32 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)。

步骤 7: 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-9-基氰化物

将 9-溴-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶(1.30 g, 4.66 mmol)和氰化铜(I)(0.625 g, 6.989 mmol)在 N-甲基吡咯烷酮(10 mL)中的混合物加热至 180-190°C 达 3-4 小时。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物用 FeCl_3 (0.625 g)的水溶液猝灭, 加入水(50 mL)并且将有机产物用二氯甲烷(6×50 mL)萃取。将合并的有机相用水(3×100 mL)洗涤, 再用盐水(100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。浓缩有机物后, 将粗产物用硅胶柱色谱纯化, 应用 5%乙酸乙酯的氯仿溶液。获得 0.807 g 纯产物, 为淡黄色固体。

m.p. 268°C 以上分解。

IR (KBr): 3104, 3019, 2943, 2226, 1628, 1395, 1293, 1190, 1028, 904, 825 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.13 (s, 3H), 7.62 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.10 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.38 (s, 1H), 9.49 (s, 1H)。

步骤 8: 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-9-甲酸

将 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-9-基氰化物(600 mg, 2.66 mmol)在 50%硫酸(5 mL H_2SO_4 + 5 mL 水)中的溶液在 140-150°C 下加热至回流温度。通过 TLC 监控反应过程。最后, 将反应混合物冷却至 0-10°C。在 0-10°C 下, 将水(100 mL)滴加至反应混合物中。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。将固体用硅胶柱色谱纯化, 应用 10%丙酮的氯仿溶液。获得白色固体(400 mg)。

m.p. 280°C 以上分解。

IR (KBr): 3067, 2918, 2710, 2639, 2517, 1697, 1627, 1579, 1554, 1442, 1384, 1294, 1255, 1123, 1026, 898, 769 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.13 (s, 3H), 7.55 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.01 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.27 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 13.5 (brs, 1H).

步骤 9: 6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-9-甲酸 4-硝基苯基酯

将 6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-9-甲酸(100 mg, 0.409 mmol)和催化量的 DMF 在亚硫酸氯(5 mL)中的混合物回流 3-4 小时。在真空下蒸馏出亚硫酸氯。在氮气及室温下, 向浓缩物中加入四氢咪唑(5 mL)。在氮气及室温下, 将对硝基苯酚(85 mg, 0.613 mmol)的四氢咪唑(5 mL)溶液加至反应混合物中。在氮气及室温下, 加入三乙胺(82 mg, 0.818 mmol)。在室温下, 将水加至反应混合物中。将获得的固体过滤并且通过硅胶柱色谱纯化, 应用 10% 乙酸乙酯的氯仿溶液。获得淡黄色固体(96 mg)。

m.p. 260°C 以上分解。

IR (KBr): 2925, 1727, 1627, 1592, 1518, 1392, 1351, 1291, 1265, 1229, 1124, 1024, 900, 873, 806 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.16 (s, 3H), 7.30 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.80 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.27 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.42 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.32 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)。

步骤 10: N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-9-甲酰胺

在氮气下, 将 6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-9-甲酸 4-硝基苯基酯(90 mg, 0.27 mmol)和 4-氨基-3,5-二氯吡啶(66 mg, 0.411 mmol)在二甲基甲酰胺(10 mL)中的悬浮液冷却至 -10-0°C。然后, 一次性在氮气及相同温度下加入氢氧化钠(21 mg, 0.54 mmol)。将反应混合物冷却至 0-10°C。在 0-10°C 下将水(300 mL)滴加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。将固体通过柱色谱纯化, 应用 20% 乙酸乙酯的氯仿溶液。获得 25 mg 纯产物, 为类白色固体。

m.p. 260°C 以上分解。

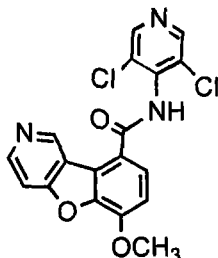
IR (KBr): 3171, 3097, 2919, 2849, 1680, 1622, 1597, 1508, 1400, 1282, 1119, 1022, 903, 806 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.16 (s, 3H), 7.71 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$),

8.37 (d, 1H, J = 8.4Hz), 9.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 13.19 (s, 1H).

实施例 3

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺



步骤 1: 1-甲氧基-2-(2-丙烯基氧基)苯

向充分搅拌的愈创木酚(10.0 g, 80.55 mmol)和烯丙基溴(11.5 g, 96.66 mmol)的 DMF(100mL)溶液中加入无水 K_2CO_3 (22.0 g, 161.2 mmol)并且将混合物在室温下搅拌 3-4 小时。然后将混合物过滤以除去无机物质。将滤液在真空下浓缩并且用水(250 mL)稀释。然后用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。将合并的有机层用水(2×100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂, 得到产物(13.0 g), 为棕色油状物。

IR (纯(neat)): 3438, 2949, 1728, 1619, 1589, 1426, 1291, 1107, 1001, 957, 825, 758 cm^{-1} 。

1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): 2.49 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.95 (m, 4H)。

步骤 2: 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃

向充分搅拌的 1-甲氧基-2-(2-丙烯基氧基)苯(来自步骤 1)(13.0 g, 80.24 mmol)的 N,N -二乙基苯胺(130 mL)溶液中加入氟化铯(15.85 g, 104 mmol)并且将混合物加热至 215-220 $^{\circ}C$ 达 4-5 小时。将反应混合物冷却至室温并且加入 10% HCl 水溶液(1.0 L), 再加入乙酸乙酯(300 mL)。将混合物通过硅藻土垫过滤。分离有机层并且用水(2×100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂, 得到粗产物(11.0 g), 为深棕色油状物。然后通过硅胶柱纯化, 应用石油醚:乙酸乙酯(9:1)作为洗脱剂, 得到产物, 为淡黄色油状物(4.6 g)。

IR (纯): 3440, 2952, 1725, 1627, 1599, 1421, 1285, 1118, 1005, 951, 818, 748 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): 2.47 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 7.06 (m, 3H).

步骤 3: 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛

向充分搅拌的 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃(来自步骤 2)(6.5 g, 40.07 mmol)的 DCM(70.0 mL)溶液中加入氯化亚锡(17.7 g, 68.26 mmol), 在-10-0 °C下, 再缓慢加入 1,1-二氯甲基甲基醚(4.6 g, 40.07 mmol)并且搅拌 1-2 小时。在剧烈搅拌下加入冰冷的水(100 mL), 分离有机层并且用水(2×50 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。除去溶剂, 得到粗产物(7.0 g)。将粗产物通过硅胶柱纯化, 应用石油醚:乙酸乙酯(9:1)作为洗脱剂, 得到产物, 为淡黄色油状物(2.3 g)。

m.p. 167-170 °C.

IR (纯): 3468, 3017, 1741, 1677, 1595, 1512, 1399, 1242, 1175, 1098, 937, 755 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 2.50 (s, 3H), 4.03(s, 3H), 7.09 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 10.00 (s, 1H).

步骤 4: 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸

向充分搅拌的 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛(来自步骤 3)(4.0 g, 21.05 mmol)的丙酮(40.0 mL)溶液中加入氨基磺酸(2.4 g, 25.26 mmol)的水(10.0 mL)溶液, 在 5-10 °C下, 再加入亚氯酸钠(2.8 g, 31.57 mmol)。将冰冷的水(250 mL)加至反应混合物中并且将分离的产物过滤并且在 60-70 °C下干燥, 得到中间体-4 (3.2 g), 为白色固体。

m.p. 228-233 °C.

IR (纯) 3400, 1681, 1577, 1449, 1227, 1185, 1096, 966 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2.47 (d, 3H, $J = 9.6$ Hz), 3.98 (s, 3H), 6.93 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.96 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 12.66 (bs, 1H).

步骤 5: 甲基-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯

向充分搅拌的 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸(来自步骤 4)(4.5 g, 24.21 mmol)和粉末状碳酸钾(7.5 g, 54.61 mmol)在丙酮(740.0 mL)中的悬浮

液中加入硫酸二甲酯(4.1 g, 32.76 mmol)并且回流 2-3 小时。将反应混合物冷却至室温并且加入水(500 mL)。将分离的有机物质用乙酸乙酯萃取(3×100 mL)。将合并的有机层用水(2×100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂, 得到产物(4.0 g), 为棕色粘性油状物。

m.p. 127-129°C。

IR (纯): 3435, 1625, 1511, 1434, 1281, 1129, 1096, 940, 772 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2.48 (d, 3H, $J = 9.6\text{Hz}$), 3.86 (s, 3H), 3.99 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$), 6.99 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$)。

步骤 6: 甲基-2-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯

向充分搅拌的回流中的 AIBN(40.0 mg, 1.0%)和 N-溴琥珀酰亚胺(3.4 g, 19.05 mmol)的四氯化碳(60.0 mL)溶液中加入甲基-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯(来自步骤 5)(4.0 g, 18.16 mmol)并且回流 2-3 小时。将反应混合物冷却至室温并且用硅藻土垫过滤。将滤液在真空下浓缩, 得到产物(3.1 g), 为棕色油状物。获得的产物不经进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤 7: 甲基-2-甲酰基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯

在 90-95°C 下, 向充分搅拌的甲基-2-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯(步骤 6)(3.1 g, 10.36 mmol)的二甲亚砷(30.0 mL)溶液中加入粉末状碳酸钠(1.64 g, 15.55 mmol)并且搅拌 2-3 小时。将反应混合物冷却至室温并且用水(300 mL)稀释并且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。将合并的有机层用水(2×50 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。除去溶剂, 得到粗产物(2.9 g), 为棕色粘性油状物。通过硅胶柱纯化, 应用氯仿:乙酸乙酯(95:5)作为洗脱剂, 得到 2.2 g 纯产物。

m.p. 139-142°C。

IR (纯): 3429, 1711, 1688, 1593, 1432, 1307, 1280, 1123, 1020, 973, 831, 737 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.92 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.24 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

步骤 8: (Z)-3-(7-甲氧基-4-甲氧基羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-丙烯酸。

向充分搅拌的甲基-2-甲酰基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯(来自步骤

7)(2.0 g, 8.53 mmol)的甲苯(50.0 mL)溶液中加入丙二酸(1.33 g, 12.80 mmol)和哌啶(0.5 mL)。然后将反应混合物回流 3-4 小时。将反应混合物冷却至室温,用 10% HCl 水溶液酸化并且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。将合并的有机层用水(2×100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂,得到产物(1.8 g),为淡黄色固体。

m.p. 175-178°C。

IR (纯): 3435, 1716, 1630, 1509, 1404, 1335, 1289, 1215, 1145, 1031, 951, 757 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.88 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 6.50 (s, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 12.75 (bs, 1H)。

步骤 9: 甲基-2-[(Z)-2-叠氮基羰基]-1-乙烯基]-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯

在-10°C下,向充分搅拌的(Z)-3-(7-甲氧基-4-甲氧基羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-丙烯酸(来自步骤 8)(1.6 g, 5.79 mmol)和三乙胺(1.0 mL)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入氯甲酸乙酯(940 mg, 8.68 mmol)的二氯甲烷(5.0 mL)溶液并且搅拌 2-3 小时。将水(50.0 mL)加至反应混合物中;分离有机相并且经无水硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂,得到中间体-9,为油状残留物(1.5 g)。在 5-10°C下,向充分搅拌的该残留物(1.5 g, 4.31 mmol)的丙酮(15.0 mL)溶液中加入叠氮化钠(1.0 g, 15.38 mmol)的水(5.0 mL)溶液并且搅拌 2-3 小时。将反应混合物用冷水(100 mL)稀释并且过滤,得到叠氮基中间体,为黄色固体(1.3 g)。

步骤 10: 甲基-1-羟基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯

向充分搅拌的回流中的三正丁基胺(2.0 mL)的二苯基醚(25.0 mL)溶液中加入甲基-2-[(Z)-2-叠氮基羰基]-1-乙烯基]-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯(来自步骤 9)(1.3 g)的二苯基醚(50.0 mL)溶液并且回流 1-1.5 小时。在真空下除去过量的二苯基醚,将获得的残留物用石油醚(3×25 mL)研磨,得到中间体-11,为黄色固体(1.1 g)。

m.p. 205-207°C。

IR (纯): 3434, 1715, 1661, 1516, 1433, 1287, 1215, 1117, 1014, 755 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.81 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 11.57 (bs, 1H).

步骤 11: 甲基-1-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯

将甲基-1-羟基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯(来自步骤 10)(1.1 g)和磷酰氯(25 mL)的溶液回流 15-16 小时。将过量的磷酰氯在真空下除去。将获得的残留物用水(10.0 mL)稀释并且用固体碳酸钠碱化。将分离出的固体过滤,用水洗涤并且干燥,得到粗中间体-12(1.0 g)。为棕色固体。通过硅胶柱纯化,应用氯仿:乙酸乙酯(9:1)作为洗脱剂,得到纯中间体-12(350 mg),为淡黄色固体。

m.p. 195-197°C.

IR (cm^{-1}): 1718, 1668, 1507, 1421, 1271, 1223, 1109, 1001, 756 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.89 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.55 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz).

步骤 12: 甲基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯

将甲基-1-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯(来自步骤 11)(330 mg)、10%钯炭(50 mg)、三乙胺(2.0 mL)和 DMF(10.0 mL)的混合物在 Parr 装置中在 50-55 psi 氢气下氢化。过滤除去催化剂并且将滤液在真空下浓缩。将获得的残留物通过硅胶柱纯化,应用氯仿:丙酮(8:2)作为洗脱剂,得到中间体-13(200 mg),为淡黄色固体。

m.p. 210-213°C.

IR (纯): 1718, 1672, 1518, 1431, 1272, 1218, 1113, 1011, 755 cm^{-1}

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.00 (s, 3H), 4.09 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.73 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 9.94 (s, 1H).

步骤 13: 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸

将甲基-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯(来自步骤12)(200 mg, 0.77 mmol)、甲醇(5.0 mL)和氢氧化钠(160 mg, 3.88 mmol)的混合物回流 2-3 小时。将过量的甲醇减压除去; 将残留物用水(5.0 mL)稀释并且用乙酸酸化至 pH 5-6。将获得的固体过滤并且干燥, 得到中间体 14(130 mg), 为类白色固体。

m.p. > 260°C。

IR (纯): 3433, 2075, 1634, 1288, 1219, 1115, 1017, 771 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.19 (s, 3H), 7.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.73 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 10.12 (s, 1H), 12.8 (bs, 1H)。

步骤 14: 4-硝基苯基-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯

将 6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酸(来自步骤 13)(65 mg, 0.178 mmol)、对硝基苯酚(37 mg, 0.267)、EDCI(51 mg, 0.267 mmol)、4,4-二甲基氨基吡啶(2.0 mg, 0.017 mmol)在 DMF(3.0 mL)中的混合物加热至 70-75°C 达 4-5 小时。在真空下除去溶剂后, 将获得的残留物用水(5.0 mL)研磨, 得到中间体-15(55 mg), 为黄色固体。

m.p. > 250°C。

IR (cm^{-1}): 3433, 2075, 1634, 1534, 1318, 1276, 1223, 1109, 1013, 776 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.14 (s, 3H), 7.51 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.41 (m, 3H), 8.73 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 9.87 (s, 1H)。

步骤 15: N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺

在-5°C下, 向充分搅拌的 4-硝基苯基-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯(来自步骤 14)(55 mg, 0.15 mmol)和 4-氨基-3,5-二氯吡啶(50 mg, 0.30 mmol)的 DMF(2.0 mL)溶液中加入氢氧化钠(60%矿物油分散液)(18 mg, 0.45 mmol)并且搅拌 30-40 分钟。将过量的 DMF 减压除去, 将获得的残留物用水(5 mL)稀释并且用乙酸酸化至 pH 5-6。将获得的固体过滤,

用水洗涤并且干燥, 得到产物(27 mg), 为类白色固体。

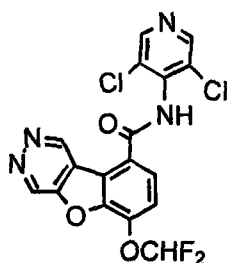
m.p. > 260°C.

IR (纯): 3434, 1657, 1631, 1559, 1494, 1394, 1287, 1179, 1097, 892, 771 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.11 (s, 3H), 7.48 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.82 (s, 2H), 9.67 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).

实施例 4

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]噻嗪-9-甲酰胺



步骤 1: 2-乙氧基羰基-7-羟基-3-甲基苯并[b]咪唑-4-甲酸

将 2-乙基-4-甲基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]咪唑-2,4-二甲酸酯(来自实施例 1 步骤 5)(13.0 g)、对硫代甲酚钠(sodium p-thiocresolate)(20.26 g, 1.5 当量)和六甲基磷酸三酰胺(24.80 g, 1.5 当量)的溶液在无水的甲苯中在回流温度及氮气下加热 2-6 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入水并且将水层用二氯甲烷洗涤。将水层在 10-15°C 下用浓盐酸酸化。将沉淀的产物过滤并且干燥。

m.p. 270°C 以上。

步骤 2: 2,4-二乙基-7-羟基-3-甲基苯并[b]咪唑-2,4-二甲酸酯

将 2-乙氧基羰基-7-羟基-3-甲基苯并[b]咪唑-4-甲酸(来自步骤 1)(13 g)、浓 H_2SO_4 的乙醇溶液加热至回流温度。应用 TLC 监控反应过程。最后, 将反应混合物在真空下浓缩。然后, 将水(500 mL)加至反应混合物中并且将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。将粗固体通过硅胶柱色谱纯化, 应用 20% 乙酸乙酯的氯仿溶液作为洗脱剂。获得 6.5 g 淡黄色固体。

m.p. 195-197°C.

步骤 3: 2,4-二乙基-7-二氟甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯

将 2,4-二乙基-7-羟基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯(来自步骤 2)(6.50 g)和碳酸钾(7.2 g)在 N,N-二甲基甲酰胺(70 mL)中的混合物在 80-90 °C 下加热至回流温度。然后,在 80-90 °C 下,将氯二氟甲烷气体鼓入反应混合物中。应用 TLC 监控反应过程。最后,将反应混合物冷却至室温。然后,将水(300 mL)加至反应混合物中并且用稀盐酸酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中在 40-45 °C 下干燥。获得淡黄色固体(6.5 g)。

m.p. 74-78 °C。

步骤 4: 3-溴甲基-7-二氟甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸二乙酯

通过实施例 1 的步骤 6 所述的方法从 2,4-二乙基-7-二氟甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸酯合成该化合物。

m.p. 78-84 °C。

IR (KBr): 3080, 2987, 2929, 1719, 1623, 1578, 1508, 1421, 1378, 3131, 1271, 1226, 1155, 1104, 1049, 966, 778, 746 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.38 (t, 6H), 4.44 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 72.6 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 8.7 Hz)。

步骤 5: 7-二氟甲氧基-3-甲酰基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸二乙酯

通过实施例 1 的步骤 7 所述的方法从 3-溴甲基-7-二氟甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸二乙酯合成该化合物。

m.p. 71-74 °C。

IR (KBr): 3386, 2992, 2887, 1726, 1701, 1621, 1587, 1513, 1380, 1300, 1284, 1224, 1187, 1084, 1053, 959, 779, 732 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.29 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 4.46 (q, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 72.6 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 10.55 (s, 1H)。

步骤 6: 6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]噻嗪-9-甲酸乙酯

通过实施例 1 的步骤 8 所述的方法从 7-二氟甲氧基-3-甲酰基苯并[b]呋喃-2,4-二甲酸二乙酯合成该化合物。

m.p. 210-214°C.

IR (KBr): 3171, 2984, 1720, 1673, 1593, 1477, 1374, 1286, 1198, 1095, 1041, 891, 757 cm⁻¹.

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.4 (t, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.64 (t, 1H, J = 72 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 9.09 (s, 1H), 13.6 (s, 1H).

步骤 7: 4-氯-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸乙酯

通过实施例 1 的步骤 9 所述的方法从 6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸乙酯合成该化合物。

m.p. 185-188°C.

IR (KBr): 3098, 2994, 1715, 1635, 1593, 1578, 1427, 1383, 1337, 1283, 1162, 1140, 1090, 945, 846, 790 cm⁻¹.

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.44 (t, 3H), 4.54 (q, 2H), 7.69 (t, 1H, J = 72.3 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 10.35 (s, 1H).

步骤 8: 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸乙酯

按照实施例 1 的步骤 10 所述的方法从 4-氯-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸乙酯合成该化合物。

m.p. 148-152°C.

IR (KBr): 3051, 2993, 1718, 1633, 1596, 1447, 1405, 1283, 1201, 1121, 1081, 981, 792 cm⁻¹.

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.44 (t, 3H), 4.54 (q, 2H), 7.66 (t, 1H, J = 72 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 10.09 (s, 1H), 10.41 (s, 1H).

步骤 9: 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸。

通过实施例 1 的步骤 11 所述的方法从 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸乙酯合成该化合物。

m.p. 270°C以上。

IR (KBr): 3046, 2927, 2789, 2497, 1874, 1710, 1630, 1596, 1455, 1280, 1134, 1081, 982, 783, 735 cm⁻¹.

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.65 (t, 1H, J = 72.3 Hz), 7.76 (d, 1H,

$J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.22 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 10.08 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

步骤 10: 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯

通过实施例 1 的步骤 12 所述的方法从 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸合成该化合物。

IR (KBr): 3109, 3067, 2928, 1749, 1616, 1590, 1348, 1273, 1199, 1164, 1136, 1070, 972, 883, 861, 744 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.75 (t, 1H, $J = 72 \text{ Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 7.89 (d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 8.44 (d, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 8.54 (d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 10.14 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

步骤 11: N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酰胺

通过实施例 1 的步骤 13 所述的方法从 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯合成该化合物。

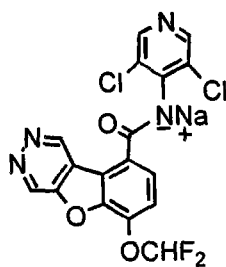
m.p. 270 $^{\circ}\text{C}$ 以上。

IR (KBr): 3233, 3034, 2923, 2358, 1660, 1599, 1555, 1495, 1289, 1129, 1082, 982, 855, 810 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.65 (t, 1H, $J = 72.6 \text{ Hz}$), 7.89 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.24 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.84 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 11.26 (s, 1H)。

实施例 5

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酰胺钠盐



在相同温度及氮气下, 一次性向 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]咪嗪-9-甲酰胺(实施例 4)(70 mg, 0.19 mmol)在 THF

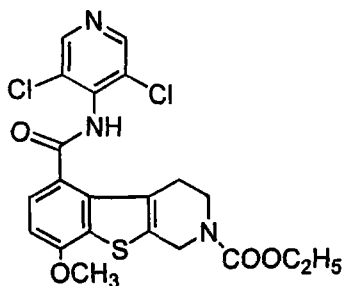
中的悬浮液中加入氢氧化钠(15 mg, 0.38 mmol)。通过 IR 监控反应过程。最后, 将反应混合物在真空下浓缩。

IR (KBr): 3101, 2928, 1633, 1581, 1551, 1533, 1446, 1388, 1284, 1203, 1117, 1092, 1043, 994, 855, 810 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.50 (t, 1H, $J = 73.2$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.26 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.87 (s, 1H)。

实施例 6

2-乙基-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2,5-二甲酸酯



步骤 1: 4-(2-甲氧基苯基硫烷基)-3-氧代丁酸乙酯

向 2-甲氧基硫醇(5.0 g, 3.57 mmol)的 DMF(50 mL)溶液中加入碳酸钾(6.29 g, 4.28 mmol)、乙酰基乙酸 4-氯乙酯(6.44 g, 3.39 mmol)并且在室温下搅拌 12.0 小时。将水(100 mL)加至反应混合物中并且用乙酸乙酯(3×125 mL)萃取。将合并的乙酸乙酯层用水(2×50 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩, 得到产物, 为黄色固体(6.0 g)。

IR (KBr) 3061, 3070, 2905, 2838, 1725, 1628, 1595, 1570, 1408, 1309, 1263, 1176, 1027, 941, 839 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 4.06 (q, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.88 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.17 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.21 (d, 1H)。

步骤 2: 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙酸乙酯

在 80-90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌下, 将 4-(2-甲氧基苯基硫烷基)-3-氧代丁酸乙酯(来自步骤 1)(5 g, 1.86 mmol)加至多磷酸中。应用 TLC 监控反应过程。反应完成后, 将反应混合物冷却至室温并且将冰(250 g)加至反应产物中。将有机产物用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。将合并的有机相用水(3×100 mL)洗涤,

再用盐水(100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。浓缩后,将有机物用硅胶柱纯化,应用石油醚:乙酸乙酯(3%),得到纯产物,为黄色固体(2.0 g)。

IR (KBr) 3091, 3070, 2979, 2937, 2838, 1728, 1686, 1570, 1533, 1475, 1368, 1307, 1263, 1176, 1151, 1027, 941, 839, 784, 716 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.08(q, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.58 (s, 1H)。

步骤 3: 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙酰胺

将 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙酸乙酯(来自步骤 2)(2.0 g, 8.0 mmol)溶于甲醇(10 mL)中并且向溶液中加入用氨水(10 mL)饱和的乙二醇,在室温下搅拌 48.0 小时。在真空下蒸发出甲醇,将水(50 mL)加至反应混合物中并且用乙酸乙酯(3 \times 25 mL)萃取。将合并的乙酸乙酯层用水洗涤(2 \times 50 mL),经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,得到产物,将产物用戊烷(2 \times 25 mL)洗涤,得到类白色固体(1.2 g)。

IR (KBr) 3377, 3188, 2998, 2948, 2832, 1658, 1624, 1566, 1534, 1474, 1458, 1415, 1395, 1280, 1258, 1220, 1054, 935, 878, 778, 651. cm^{-1}

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.60 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.94 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.18 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.25 (s, 1H), 7.30 (s 宽峰, 2H)。

步骤 4: 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙胺

将 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙酰胺(来自步骤 3)(1.0 g, 4.52 mmol)溶于 THF(20 mL)中并且加热至 80 $^{\circ}\text{C}$ 。在加热下,滴加入在 THF(0.89 mL, 9.04 mmol)中的硼烷并且搅拌 3 小时。用稀盐酸(1.0 mL)酸化,在真空下蒸发出 THF,然后用氢氧化钠(2 mL)溶液碱化并且用乙醚(3 \times 10 mL)萃取。将合并的醚层用水(2 \times 50 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,得到产物并且向产物中加入用盐酸饱和的乙酸乙酯并且将沉淀的固体过滤,为黄色固体(600 mg)。

IR (KBr) 3390, 3090, 2961, 2934, 2838, 1658, 1595, 1570, 1522, 1503, 1474, 1440, 1365, 1265, 1137, 1108, 1089, 1053, 1041, 934, 843. cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.12 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 6.97 (d, 1H, J

= 9.0 Hz), 7.41 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 8.02 (s 宽峰, 2H)。

步骤 5: 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙基氨基甲酸乙酯

将 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙胺(来自步骤 4)(0.5 g, 1.94 mmol)溶于 THF(5 mL)中并且向溶液中加入氯甲酸乙酯(6.29 g, 4.28 mmol)和三乙胺(0.5 mL)并且在室温下搅拌 2.0 小时。将水(50 mL)加至反应混合物中并且将沉淀的固体过滤, 得到产物, 为白色固体(0.520 g)。

IR (KBr) 3295, 3049, 2979, 2952, 2934, 2938, 1675, 1570, 1531, 1476, 1440, 1365, 1314, 1288, 1183, 1052, 960, 839, 786, 732 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 2.92 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.27 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.99(q, 2H), 6.93 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.26 (s 宽峰, 1H), 7.37(d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.42 (t, 1H, J = 9.0 Hz)。

步骤 6: 8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

将 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙基氨基甲酸乙酯(来自步骤 5)(0.30 g, 1.31 mmol)溶于甲苯(3 mL)中并且向溶液中加入低聚甲醛(0.055 g, 1.84 mmol)和对甲苯磺酸(0.011 g, 0.06 mmol), 在 120 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 10 分钟。将水(25 mL)加至反应混合物中, 用乙酸乙酯(2 \times 25 mL)萃取, 将合并的乙酸乙酯层用水(2 \times 50 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩, 得到产物, 为白色固体(0.180 g)。

IR (KBr) 3070, 2999, 2979, 2796, 1673, 1584, 1555, 1458, 1432, 1337, 1223, 1122, 1044, 1002, 936, 922, 884, 808, 775, 732 cm^{-1}

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 2.80 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.75 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.94 (s, 3H), 4.08(q, 2H), 4.69(s, 2H), 6.92 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.15(d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.42 (t, 1H, J = 9.0 Hz)。

步骤 7: 5-甲酰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

将 8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(来自步骤 6)(0.18 g, 0.62 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中并且冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 。向溶液中加入氯化锡(0.122 mL, 1.05 mmol)并且滴加入二氯甲基甲基醚(0.07 mL, 0.07 mmol)并且在冷却下搅拌 2 小时。将水(25 mL)加至反应混合物中, 用

二氯甲烷(2×25 mL)萃取, 将合并的有机层用水(2×50 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩, 得到产物, 为固体(0.170 g)。

IR (KBr) 3308, 3070, 2999, 2979, 2934, 2834, 1673, 1690, 1555, 1481, 1458, 1435, 1379, 1350, 1333, 1299, 1268, 1238, 1090, 1029, 921, 807 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.12(q, 2H), 4.77(s, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.99(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 10.39 (s, 1H)。

步骤 7: 2-乙氧基羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酸

将 5-甲酰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(来自步骤 6)(0.150 g, 0.470 mmol)的丙酮(5 mL)溶液冷却至 10-20 $^{\circ}\text{C}$ 。在 10-20 $^{\circ}\text{C}$ 下, 一次性加入氨基磺酸(0.056 g, 0.587 mmol)至反应混合物中。然后, 在相同的温度下, 滴加入亚氯酸钠(0.052 g, 0.707 mmol)的水(3 mL)溶液。应用 TLC 监控反应过程。最后, 将水(15 mL)加至反应混合物中。真空蒸馏出丙酮。将获得的固体过滤并且抽干。获得黄色固体(0.110 g)。

IR (KBr) 3450, 3070, 2934, 2999, 2896, 2739, 1675, 1555, 1534, 1432, 1420, 1392, 1375, 1224, 1212, 1150, 1134, 1094, 996, 885 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 2.84(t, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.15(q, 2H), 4.80(s, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.01(d, 1H, $J = 9.0$ Hz)。

步骤 8: 2-乙基-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2,5-二甲酸酯

将 2-乙氧基羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酸(来自步骤 7)(150 mg, 0.446 mmol)、4-N,N-二甲基氨基吡啶(5 mg, 0.044 mmol)、对硝基苯酚(74 mg, 0.535 mmol)和 EDCI(120 mg, 0.535 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的混合物在室温下搅拌 6-7 小时。应用 TLC 监控反应过程。最后, 将反应混合物在真空下浓缩。然后, 将水(25 mL)加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。在石油醚:丙酮(10%)中纯化, 得到纯产物 60 mg, 为淡黄色固体。

IR (KBr) 3435, 3115, 3078, 2984, 2939, 2842, 1735, 1704, 1591, 1566,

1488, 1461, 1347, 1385, 129, 1235, 1162, 1110, 1067, 1029, 907, 816, 786 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 2.90(t, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.15(q, 2H), 4.80(s, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.14(d, 1H, $J = 9.0$ Hz) 8.36 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz).

步骤 9: 2-乙基-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2,5-二甲酸酯

在氮气下, 将 2-乙基-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2,5-二甲酸酯(来自步骤 8)(100 mg, 0.218 mmol)和 4-氨基-3,5-二氯吡啶(60 mg, 0.371 mmol)在二甲基甲酰胺(5 mL)中的悬浮液冷却至 $-10-0^\circ\text{C}$ 。然后, 一次性在氮气及相同温度下加入氢氧化钠(13 mg, 0.328 mmol)。应用 TLC 监控反应过程。最后, 将反应混合物冷却至 $0-10^\circ\text{C}$ 。在 $0-10^\circ\text{C}$ 下, 将水(25 mL)滴加入反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。将固体通过异丙醇纯化, 得到纯产物 80 mg。

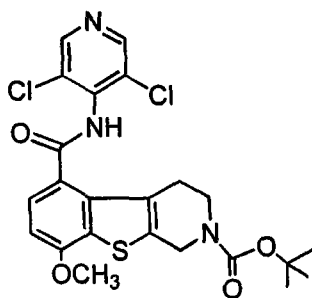
m.p. 270°C 以上分解。

IR (KBr): 3205, 2982, 1672, 1556, 1497, 1485, 1338, 1287, 1259, 1181, 1122, 1087, 1030, 946, 879 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 2.74(t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.98(s, 3H), 4.05(q, 2H), 4.71(s, 2H), 7.01 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.73(s, 2H) 10.80(s, 1H)。

实施例 7

5-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯



步骤 1: 2-叔丁氧基羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酸

将 2-乙氧基羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酸(来自实施例 6 步骤 7)(700 mg)悬浮于氢氧化钾的乙醇(10 mL)溶液中并且加入水(2.5 mL)并且在 80°C 下搅拌 12 小时。在真空下蒸发出乙醇并且在甲苯中进行共蒸发。向反应混合物中加入用盐酸饱和的乙酸乙酯(10 mL)并且将沉淀的固体进行过滤并且在烘箱中干燥,得到纯盐酸盐(600 mg)。将盐酸盐(600 mg)、三乙胺(0.5 mL)、BOC-酸酐(478 mg)在二氯甲烷(5 mL)中在室温下搅拌 12 小时。应用 TLC 监控反应过程。最后,将反应混合物在真空下浓缩。然后,将水(25 mL)加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。在氯仿:乙酸乙酯(2%)中纯化,得到纯产物 310 mg,为淡黄色固体。

IR (KBr) 3430, 3011, 2953, 1690, 1550, 1473, 1463, 1392, 1363, 1257, 1243, 1190, 1043, 1011, 999, 875 cm^{-1}

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.2 (s, 9H), 2.95 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 4.01(t, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz)。

步骤 2: 2-(叔丁基)-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2,5-二甲酸酯

将 SM[WHAT IS SM?](90 mg, 0.247 mmol)、4-N,N-二甲基氨基吡啶(3 mg, 0.024 mmol)、对硝基苯酚(41 mg, 0.297 mmol)和 EDCI(57 mg, 0.297 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的混合物在室温下搅拌 6-7 小时。应用 TLC 监控反应过程。最后,将反应混合物在真空下浓缩。然后,将水(25 mL)加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。在氯仿:乙酸乙酯(10%)中纯化,得到纯产物 110 mg,为淡黄色固体。

IR (KBr) 3015, 2939, 2851, 1652, 1534, 1474, 1421, 1361, 1352, 1281, 1263, 1164, 1142, 1056, 1092, 1005, 848 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.2 (s, 9H), 2.97 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 4.05 (t, 3H), 4.78 (s, 2H), 7.05 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz) 8.2 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz)。

步骤 3: 5-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯

在氮气下,将 2-(叔丁基)-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]

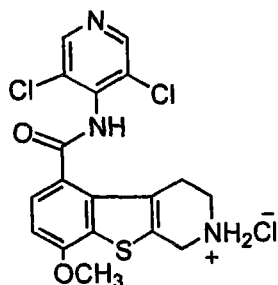
噻吩并[2,3-c]吡啶-2,5-二甲酸酯(来自步骤 2)(110 mg, 0.250 mmol)和 4-氨基-3,5-二氯吡啶(69 mg, 0.427 mmol)在二甲基甲酰胺(5 mL)中的悬浮液冷却至 $-10-0^{\circ}\text{C}$ 。然后,一次性在氮气及相同温度下加入氢氧化钠(15 mg, 0.377 mmol)。应用 TLC 监控反应过程。最后,将反应混合物冷却至 $0-10^{\circ}\text{C}$ 。在 $0-10^{\circ}\text{C}$ 将水(25 mL)滴加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。在氯仿:乙酸乙酯(10%)中纯化,得到纯产物 90 mg,为淡黄色固体。

IR (KBr): 3435, 3012, 2929, 2853, 1666, 1553, 1480, 1423, 1366, 1280, 1252, 1164, 1092, 1025, 868 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.2(s, 9H), 2.89(t, 2H), 3.60(t, 2H), 4.02(t, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.05(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.69(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.78(s, 2H), 10.84(s, 1H)。

实施例 8

N5(3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐



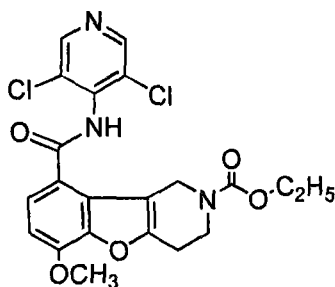
将 5-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯(实施例 7)(40 mg, mmol)悬浮于用盐酸饱和的乙酸乙酯(5 mL)中,在室温下搅拌 1 小时。在真空下蒸发出乙酸乙酯并且用乙醚洗涤并且在烘箱中干燥,得到纯盐 20 mg。

IR (KBr) 3020, 2928, 1634, 1554, 1503, 1482, 1441, 1393, 1251, 1215, 1097, 1075, 757 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.02 (t, 2H), 3.31(t, 2H), 4.04(t, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.12(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.76(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.79(s, 2H), 9.45(s 宽峰, 2H), 10.91(s, 1H)。

实施例 9

9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯



步骤 1: 7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯:

将异香草醛(10.0 g, 65.72 mmol)溶于 DMF(100 mL)中。向溶液中加入碳酸钾(22.7 g, 164.3 mmol), 再加入溴乙酸乙酯(16.46 g, 98.58 mmol)并且在 140℃下加热 6 小时。将反应混合物在硅藻土垫上过滤。在旋转蒸发仪上蒸发滤液, 然后用水(250 mL)稀释并且用乙酸乙酯(50 mL×4)萃取。有机层用水(25 mL×3)洗涤, 用盐水洗涤(25 mL), 经硫酸钠干燥并且浓缩, 得到 11.0 g 产物, 为黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (t, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.45 (q, 2H), 6.91 (d, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.52 (s, 1H)。

IR (KBr): 3128, 2984, 1714, 1578, 1494, 1324, 1297, 1193, 1090, 942, 732 cm^{-1}

步骤 2: (7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)甲醇

将 7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(来自步骤 1)(1.0 g, 4.54 mmol)溶于 THF(25 mL)中。在 0℃下, 向该溶液中分批加入氢化锂铝(0.344 g, 9.09 mmol)并且搅拌 2 小时。反应用冰猝灭并且过滤并且将滤液在硫酸钠上干燥并且在旋转蒸发仪上浓缩, 得到 600 mg 产物, 为淡黄色粘稠液体。

$^1\text{H nmr}$ (CDCl_3): δ 3.98 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H)。

IR (KBr): 3392, 2941, 2840, 1735, 1606, 1622, 1588, 1493, 1436, 1284, 1095, 972, 932, 731 cm^{-1}

步骤 3: 2-(氯甲基)-7-甲氧基-1-苯并呋喃

将(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)甲醇(来自步骤 2)(1.5 g, 8.42 mmol)溶于二氯甲烷(25 mL)中。在 0℃下, 向该溶液中加入三乙胺(1.7 g, 16.85 mmol)

和甲磺酰氯(1.44 g, 16.85 mmol)并且搅拌 2 小时。将反应混合物用水(10 mL)稀释并且用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取。有机层用水(10 mL×2)洗涤, 用盐水(15 mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并且浓缩, 得到 1.5 g 产物, 为淡黄色粘稠液体。

^1H nmr (CDCl_3): δ 4.01 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H)。

IR (KBr): 3113, 2963, 2713, 1621, 1601, 1435, 1359, 1270, 1173, 1060, 975, 819 cm^{-1}

步骤 4: (7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙腈:

在 0°C 下, 将 2-(氯甲基)-7-甲氧基-1-苯并呋喃(来自步骤 3)(1.0 g, 3.92 mmol)溶于 DMF(20 mL)中并且在 0°C 下加入氰化钠(190 mg, 3.92 mmol)并且将反应物在室温下搅拌 2 小时。反应通过用水(100 mL)稀释而猝灭, 用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取。有机层用水(20 mL×2)洗涤, 用盐水(15 mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并且浓缩, 得到 1.0 g 产物, 为棕色粘稠液体。将化合物通过柱色谱纯化, 应用 100-200 目硅胶并且用 5% 乙酸乙酯-石油醚洗脱。产量= 500 mg(黄色固体)。

^1H nmr (CDCl_3): δ 3.93 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.13-7.18 (m, 2H)。

IR (KBr): 3020, 2923, 2258, 1622, 1607, 1508, 1494, 1436, 1311, 1272, 1214, 1095, 755 cm^{-1}

步骤 5: 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙胺

将(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙腈(来自步骤 4)(500 mg, 2.67 mmol)溶于甲醇(20 mL)中。向其中加入浓 HCl(0.038 g, 1.068 mmol)和 10%Pd/C(250 mg)并且保持在 40psi 下氢化 6 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并且经硫酸钠干燥并且浓缩, 得到 500 mg 产物, 为棕色粘稠液体。

^1H -nmr (CDCl_3): δ 2.93 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.10-7.15 (m, 2H)。

IR (KBr): 3429, 2985, 2450, 1623, 1492, 1438, 1284, 1269, 1202, 1183, 1096, 934, 731 cm^{-1}

步骤 6: 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙基氨基甲酸乙酯

将 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙胺(来自步骤 5)(100 mg, 0.523 mmol)溶于 THF(4 mL)中。在 0°C 下, 向该溶液中加入三乙胺(0.211 g, 2.09 mmol)和氯甲酸乙酯(0.085 g, 0.784 mmol), 然后, 在室温下搅拌 5 小时。蒸发出 THF 并且将残留物通过柱色谱纯化, 应用 100-200 目硅胶并且用 5% 乙酸乙酯-石油醚洗脱, 得到 30 mg 的黄色粘稠液体。

^1H nmr (CDCl_3): δ 1.22 (t, 3H), 3.01 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.12 (q, 2H), 4.79 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.08-7.15 (m, 2H)。

步骤 7: 2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶:

将 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙基氨基甲酸乙酯(来自步骤 6)(50 mg, 0.190 mmol)溶于甲苯(5 mL)中。加入低聚甲醛(17 mg, 0.570 mmol)和对甲苯磺酸(2.5 mg)并且共沸蒸馏 2 小时。蒸发出甲苯并且将残留物通过柱色谱纯化, 应用 100-200 目硅胶并且用 10% 丙酮的石油醚溶液洗脱。纯化化合物的产量为 20 mg(白色固体)。

^1H nmr (CDCl_3): δ 1.3 (t, 3H), 2.89 (s, 2H), 3.87 (brs, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.60 (brs, 2H), 6.78 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.15 (t, 1H)。

IR (KBr): 3392, 2931, 1698, 1622, 1495, 1435, 1333, 1268, 1226, 1115, 1084, 1014, 775 cm^{-1} 。

步骤 8: 2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲醛:

将 2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶(来自步骤 7)(0.420 g, 1.52 mmol)溶于二氯甲烷(25 mL)中。向其中加入氯化锡(0.675 g, 2.59 mmol), 再在 -10°C 下加入二氯甲基甲基醚(0.17 g, 1.52 mmol)并且搅拌 30 分钟。反应通过倒入碎冰而猝灭并且用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用水(10 mL \times 2)洗涤, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并且浓缩。将残留物通过柱色谱纯化, 应用 100-200 目硅胶并且用 10% 乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱, 得到 170 mg 产物, 为白色固体。

^1H -nmr (CDCl_3): δ 1.3 (t, 3H), 2.92 (brs, 2H), 3.87 (brs, 2H), 4.09(s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.68 (d, 1H, $J =$

8.4Hz), 9.96 (s, 1H)。

步骤 9: 2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酸

将 2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酸(来自步骤 8)(170 mg, 0.559 mmol)溶于丙酮(10 mL):水(2.5 mL)中。向该溶液中加入氨基磺酸(81.0 mg, 0.838 mmol), 然后将反应物冷却至 0℃。然后, 滴加入在水(2.5 mL)中的亚氯酸钠(85 mg, 0.950 mmol)以保持温度低于 10℃并且将反应物再搅拌 2 小时。用水(20 mL)使反应猝灭并且将沉淀过滤并且干燥, 得到 120 mg 白色固体产物。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ 1.3 (t, 3H), 2.93 (brs, 2H), 3.86 (brs, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.93 (brs, 2H), 6.82 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$)。

步骤 10: (2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[3,2-c]吡啶)-9-甲酸 4-硝基苯基酯

将 2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酸(来自步骤 9)(100 mg, 0.338 mmol)、对硝基苯酚(94 mg, 677 μmol)、EDCI(0.161 mg, 0.845 μmol)和 TEA(6.0 mg, 0.067 μmol)溶于 THF(5 mL)中并且在室温下搅拌 4 小时。用水(10 mL)稀释反应物并且将获得的沉淀过滤并且干燥, 得到 80 mg 产物, 为白色固体。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ 1.25 (brs, 3H), 2.94 (brs, 2H), 3.85 (brs, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.89 (brs, 2H), 6.86 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.43(d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.13 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.35 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$)。

步骤 11: 9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯

在 -10℃ 下, 将在 DMF(2.5 mL)中的(2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[3,2-c]吡啶)-9-甲酸 4-硝基苯基酯(来自步骤 10)(80 mg, 0.192 mmol)滴加至含有在 DMF(2.5 mL)中的氯化钠(27 mg, 0.576 mmol)和 3,5-二氯-4-氨基吡啶(37 mg, 0.230 mmol)的烧瓶中并且搅拌 1 小时。反应应用冰猝灭, 用水(30 mL)稀释并且用乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取。有机层用

水(10 mL)洗涤,用盐水(10 mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且浓缩,得到 50 mg 的产物,为白色固体。将化合物用乙醚洗涤。得到纯化合物=35 mg(白色固体)。

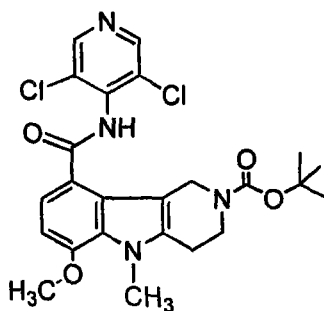
$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ 1.25 (t, 3H), 2.92 (brs, 2H), 3.86 (brs, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.61(s, 2H), 7.66 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.6 (brs, 1H)。

IR (KBr): 3019, 2849, 2400, 1683, 1579, 1477, 1402, 1304, 1215, 1120, 928, 767 cm^{-1} 。

mp: 化合物熔点 $>250^\circ\text{C}$ 。

实施例 10

9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-甲酸叔丁酯



步骤 1: 3-(2-氯胍基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯

在室温下,将 4-甲氧基-3-氨基-苯甲酸甲酯(0.044 mol)在 80 mL 浓盐酸中的混合物搅拌 3 小时。然后,在 -30°C (浴温)下,历经 30 分钟加入亚硝酸钠(0.044 mol)的 20 mL 水溶液并且搅拌 30 分钟。在保持温度低于 -20°C 下,滴加入氯化亚锡(0.088 mol)的 40 mL 浓盐酸溶液中并且继续搅拌 1 小时。(形成非常粘的产物)。在适当冷却下反应由 400 mL(20%NaOH)猝灭并且用乙醚(200 \times 3 mL)萃取。将有机层用水(100 mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且在低于 40°C 下浓缩。将粗产物溶于 50 mL 乙醚中并且用 HCl 饱和的乙酸乙酯酸化,得到胍盐酸盐(60%),将其在真空下干燥。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO-d_6): δ 10.06 (3H, bs, 与 D_2O 交换), 7.90 (1H, bs), 7.65 (1H, dd, $J = 8.4\text{Hz}$, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.8 (3H, s)。

步骤 2: 9-甲基-6-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2,9-二甲酸 2-叔丁酯

将 3-(2-氯胍基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(来自步骤 1)(0.0042 mol)和 N-BOC-4-哌啶酮(0.0063 mol)在乙醇(20 mL)中的混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应物在真空下浓缩并且将产物用硅胶柱色谱分离,应用 20%乙酸乙酯的石油醚溶液。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ 11.4(1H, bs, 与 D_2O 交换), 7.63 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.79 (2H, bs), 3.98 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.64 (2H, t), 2.76 (2H, t), 1.42 (9H, s)

步骤 3: 9-甲基-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2,9-二甲酸 2-叔丁酯

在 0°C 下,向 9-甲基-6-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2,9-二甲酸 2-叔丁基酯(来自步骤 2)(0.0027 mol)的 N,N-二甲基乙酰胺(20 mL)溶液中加入氢氧化钠(0.0081 mol)并且在 0°C 下搅拌 30 分钟。然后加入碘甲烷(0.0040 mol)并且继续搅拌 2 小时。反应用水猝灭并且用乙酸乙酯萃取,用水洗涤,然后用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并且浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化,应用 10%乙酸乙酯:石油醚。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ 7.72 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.79 (2H, bs), 3.98 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.83 (2H, t), 2.78 (2H, t), 1.49 (9H, s)。

步骤 4: 2-叔丁氧基羰基-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-9-甲酸

向 9-甲基-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2,9-二甲酸 2-叔丁酯(来自步骤 3)(0.0026 mol)的甲醇(20 mL)溶液中加入 1 N NaOH(0.010mol)溶液并且回流过夜。

然后将反应物在真空下浓缩,用少量水稀释,然后用乙酸乙酯(10×2 mL)洗涤。水层用 1 N HCl 溶液中和至 pH 2。将沉淀出的固体过滤,用水充分洗涤并且干燥。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO-d_6): δ 7.86 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$),

4.92 (2H, bs), 3.98 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.81 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.49 (9H, s)。

步骤 5: 9-(4-硝基苯基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-9-二甲酸 2-叔丁酯

向 2-叔丁氧基羰基-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-9-甲酸(0.0005 mol)的 THF(10 mL)溶液中加入对硝基苯酚(0.0011 mol)、EDCI(0.0008 mol)、DMAP(0.0001 mol)并且将产生的反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应物用少量水稀释并且将沉淀的黄色固体过滤并且干燥。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): δ 8.36 (2H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.4 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.84(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.72 (2H, bs), 4.00 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.66(2H, t), 2.80(2H, t), 1.38(9H, s)。

步骤 6: 9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-甲酸叔丁酯

将 9-(4-硝基苯基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-9-二甲酸 2-叔丁酯(来自步骤 5)(0.0006 mol)和 4-氨基-3,5-二氯吡啶(0.0007 mol)在干燥 DMF(10 mL)中的混合物在 0°C 下搅拌 20 分钟。向该溶液中加入氢氧化钠(0.0018 mol)并且搅拌 1 小时。反应用水猝灭, 得到黄色悬浮液, 缓慢加入 1 N HCl, 得到白色固体, 将其过滤, 用水洗涤并且干燥。

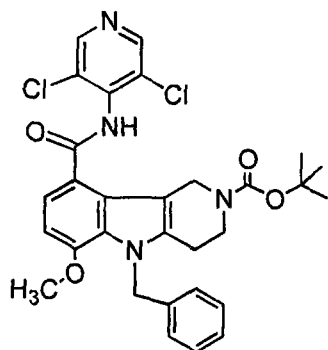
$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): δ 10.47 (1H, s, 与 D_2O 交换), 8.75 (2H, s), 7.48 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.47(2H, bs), 3.96 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.68 (2H, t), 2.77 (2H, t), 1.38 (9H, s)。

IR (KBr): 2976, 2932, 1697, 1661, 1556, 1568, 1479, 1246, 1167, 1054, 769 cm^{-1} 。

熔点: 226°C 。

实施例 11

9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-苄基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-甲酸叔丁酯



该化合物按照实施例 10 的步骤 3-6 所述的方法合成,只是在步骤 3 中用苄基溴代替碘甲烷。

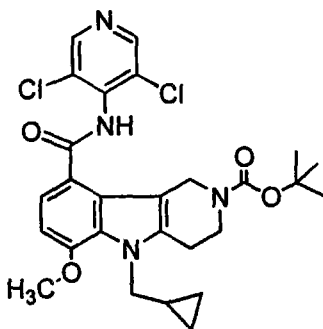
$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): δ 10.52 (1H, s, 与 D_2O 交换), 8.75 (2H, s), 7.52 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.25(3H, m), 6.93 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.65 (2H, s), 4.50 (2H, bs), 3.86 (3H, s), 3.64(2H, t), 2.69 (2H, t), 1.36 (9H, s)。

IR(KBr): 3218, 2974, 2938, 1682, 1642, 1562, 1454, 1408, 1254, 1165, 1123, 1106, 1009, 727, 651 cm^{-1}

熔点: 210 $^{\circ}\text{C}$

实施例 12

9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-环丙基甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-甲酸叔丁酯



该化合物按照实施例 10 的步骤 3-6 所述的方法合成,只是在步骤 3 中用环丙基甲基溴代替碘甲烷。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): δ 10.49 (1H, s, 与 D_2O 交换), 8.75 (2H, s), 7.49 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.52 (2H, bs), 4.25 (2H, d) 4.03(3H, s), 3.82 (2H,t), 2.85(2H, t), 1.25(9H, s),1.02(1H, m), 0.387 (2H, d), 0.307 (2H,d)。

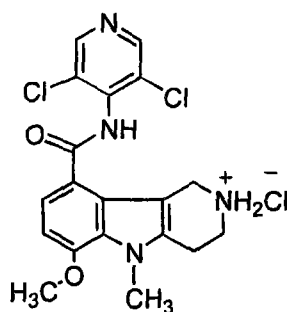
IR (KBr): 3271, 2974, 2833, 1690, 1651, 1562, 1488, 1407, 1259, 1239,

1169, 1123, 1021, 773 cm^{-1}

熔点: 230 $^{\circ}\text{C}$

实施例 13

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶盐酸盐



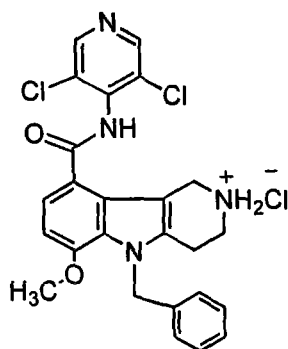
向冷却的用 HCl 饱和的 10 mL 乙酸乙酯溶液中加入 9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-甲酸叔丁酯(实施例 10)(0.00025 mol)并且在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时。将乙酸乙酯层轻轻倒出并且加入乙醚, 搅拌 30 分钟。然后将醚层轻轻倒出, 将相同过程重复 2-3 次以除去 HCl, 然后过滤并且干燥。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): δ 10.5 (1H, s, 与 D_2O 交换), 9.12 (2H, bs), 8.73 (2H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.18 (2H, bs), 3.95(3H, s), 3.90(3H, s), 3.96 (2H, t), 3.01(2H, t)。

IR(KBr): 3266, 2956, 1622, 1657, 1568, 1483, 1451, 1406, 1254, 1122, 1075, 703 cm^{-1}

实施例 14

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-苄基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶盐酸盐



应用实施例 13 所述的方法, 从实施例 11 合成该化合物。

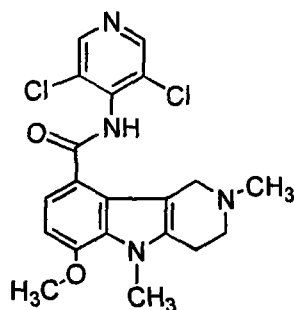
$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): 10.64 (1H, s, 与 D_2O 交换), 9.12 (2H, bs), 8.77 (2H, s), 7.63(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.26 (3H, m), 7.01(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.66 (2H, s), 4.24 (2H, bs), 3.88 (3H, s), 3.46(2H, t), 2.99 (2H, t)。

IR(KBr): 3231, 2935, 1650, 1607, 1566, 1483, 1451, 1406, 1254, 1122, 1075, 703 cm^{-1} 。

熔点: 250 $^{\circ}\text{C}$ 以上分解。

实施例 15

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-2,5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚



向 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚盐酸盐(实施例 13)(0.0096 mmol)的乙醇溶液中加入氰基硼氢化钠(0.241 mmol)、甲醛(0.241 mmol)并且搅拌 15 分钟。加入乙酸调节 pH 至 5 并且将产生的反应产物搅拌 5 小时。将反应产物在高真空下浓缩, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 然后用二氯甲烷萃取, 经硫酸钠干燥并且浓缩。产物通过在乙醚中研磨而纯化。

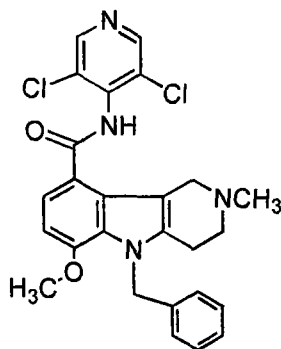
$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): δ 10.47 (1H, s, 与 D_2O 交换), 8.75 (2H, s), 7.48 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 3.89 (3H, s), 3.75 (2H, bs), 2.97(2H, bs), 2.89 (2H, bs), 2.51(3H, s)。

IR (KBr): 3232, 2942, 2169, 1657, 1566, 1471, 1402, 252, 1108, 1045, 801, 774 cm^{-1} 。

熔点: 248 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 16

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-2-甲基-5-苄基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚



应用实施例 15 所述的方法，从实施例 14 合成该化合物。

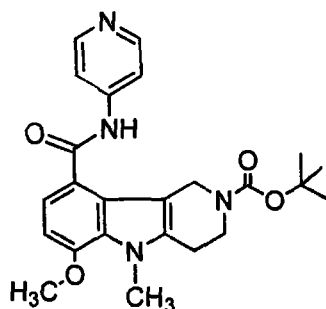
$^1\text{H-nmr(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 10.52 (1H, s, 与 D_2O 交换), 8.75 (2H, s), 7.52 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.25 (3H, m), 6.93 (2H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.65 (2H, s), 4.80 (3H, s), 3.47 (2H, bs), 2.68 (2H, bs), 2.63 (2H, bs), 2.31 (3H, s)。

IR (KBr): 2922, 2809, 1670, 1577, 1546, 1510, 1410, 1350, 1296, 1112, 894, 804, 706 cm^{-1}

熔点: 250 $^{\circ}\text{C}$ 以上分解。

实施例 17

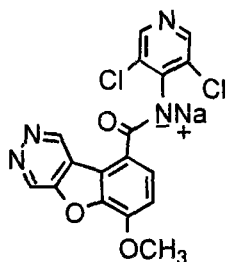
9-(4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-甲酸叔丁酯



应用实施例 10 的步骤 6 所述的方法，从 9-(4-硝基苯基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-9-二甲酸 2-叔丁酯(来自实施例 10 步骤 5)合成该化合物。4-氨基-3,5-二氯吡啶用 4-氨基吡啶代替。

实施例 18

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪唑-9-甲酰胺钠盐



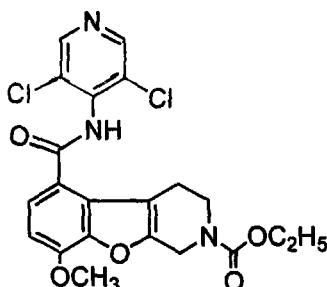
在相同温度及氮气下，向 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酰胺(实施例 1)(70 mg)在 THF 中的悬浮液中一次性加入氯化钠(15 mg)。通过 IR 监控反应过程。最后，将反应混合物在真空下浓缩。

IR (KBr): 3096, 2968, 2928, 1628, 1583, 1526, 1467, 1450, 1390, 1292, 1202, 1118, 1026, 885, 811 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.05 (s, 3H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.22 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.23 (s, 2H), 9.83 (s, 1H), 10.88 (s, 1H)。

实施例 19

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺



步骤 1: (7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙腈:

将 7-甲氧基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(参考)(7.5 g, 0.046 mol)、氰基乙酸(19.55 g, 0.23 mol)和乙酸铵(7.08 g, 0.092 mol)的二甲苯溶液回流 16-18 小时。应用 dean stark 装置。减压除去二甲苯。将棕黑色残留物溶于乙酸乙酯中，用水洗涤并且浓缩。在硅胶上纯化，得到(7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙腈(30%)。

^1H -nmr (CDCl_3): δ 3.72 (s, 2H), 4.023 (s, 3H), 6.887 (d, 1H), 7.271-7.152 (m, 3H), 7.679 (s, 1H)。

步骤 2: 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙胺盐酸盐

在 0°C 下, 向氢化锂铝(580 mg, 0.01 mol)在干燥的醚中的悬浮液中滴加入(7-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基)乙腈(来自步骤 1)(750 mg, 0.004 mol)溶液并且搅拌半小时。加入最少量的水和过量的氯仿, 将其搅拌过夜。将氯仿层经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将残留物溶于干燥的醚中并且通过加入 HCl 饱和的乙酸乙酯制备盐酸盐(92%)。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): 2.968 (t, 2H, $J = 7.35$ Hz), 3.087 (t, 2H, $J = 7.05$ Hz), 3.926 (s, 3H), 7.276-7.182 (m, 2H), 8.082 (br, s, 2H, 与 D_2O 交换)。

步骤 3: 2-(7-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基)乙基氨基甲酸乙酯

向 2-(7-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基)乙胺盐酸盐(来自步骤 2)(0.432 g, 1.9 mmol)的干燥的 THF 悬浮液中加入三乙胺(0.769 g, 7.6 mmol), 再加入氯甲酸乙酯(0.265 g, 2.4 mmol)并且搅拌 18 小时。加入水并且用乙酸乙酯萃取。将有机层浓缩并且在硅胶柱上纯化, 得到 2-(7-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基)乙基氨基甲酸乙酯(82%)。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): 1.23 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 2.890 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.510 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz), 4.014 (s, 3H), 4.118(q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.728 (br s, 1H, 与 D_2O 交换), 6.823 (d, 1H, $J = 5.85$ Hz), 7.165-7.238 (m, 2H), 7.476 (s, 1H)。

步骤 4: 8-甲氧基-3,4-二氢[1]苯并咪喃并[2,3-c]吡啶-2(1H)-甲酸乙酯

将 2-(7-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基)乙基氨基甲酸乙酯(来自步骤 4)(0.649 g, 2.5 mmol)、低聚甲醛(0.150 g, 5.0 mmol)和 4-甲苯磺酸(0.0475 g, 0.125 mmol)的溶液置于 Dean-Stark 中达 2-3 小时。冷却至室温后, 加入水并且将有机层分离, 经无水硫酸钠干燥并且浓缩。在硅胶上进行纯化, 得到 8-甲氧基-3,4-二氢[1]苯并咪喃并[2,3-c]吡啶-2(1H)-甲酸乙酯(96%)。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.73 (br s, 2H), 3.80 (br s, 2H), 4.01(s, 3H), 4.19 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.65 (br s, 2H), 6.79 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.162 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz)。

步骤 6: 5-甲酰基-8-甲氧基-3,4-二氢[1]苯并咪喃并[2,3-c]吡啶-2(1H)-甲酸乙酯

在 -10°C 下, 向 8-甲氧基-3,4-二氢[1]苯并咪喃并[2,3-c]吡啶-2(1H)-甲酸

乙酯(来自步骤 5)(0.264 g, 0.96 mmol)的二氯甲烷溶液中加入氯化锡(0.424 g, 1.6 mmol)和 1,1-二氯甲基甲基醚(0.1655 g, 1.4 mmol)。将反应产物用二氯甲烷稀释,加入水并且分离后将有机层用水充分洗涤。浓缩并且纯化,得到 5-甲酰基-8-甲氧基-3,4-二氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-2(1H)-甲酸乙酯(97%)。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): 1.34 (m, 3H), 3.15 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.78 (br s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.21 (m, 2H), 4.70 (br s, 2H), 6.89 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 8.1$), 10.04 (s, 1H)。

步骤 7: 2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酸

将 5-甲酰基-8-甲氧基-3,4-二氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-2(1H)-甲酸乙酯(来自步骤 6)(0.310 g, 1.02 mmol)溶于丙酮水混合物中。向其中加入氨基磺酸(0.148 g, 1.53 mmol)和亚氯酸钠(0.157 g, 1.73 mmol)并且搅拌半小时。减压除去丙酮后,用水稀释,得到 2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酸(41%),将其过滤,用水洗涤并且干燥。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO-d_6): 1.22 (t, 3H, $J = 7.05$ Hz), 2.94 (br s, 2H), 3.65 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.984 (s, 3H), 4.31 (q, 2H, $J = 7.1$), 4.62 (br s, 2H), 7.00 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 12.7-12.8 (br s, 1H, 与 D_2O 交换)。

步骤 8: 2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酸 4-硝基苯基酯

将 2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酸(来自步骤 7)(0.352 g, 1.1 mmol)、4-硝基苯酚(0.229 g, 1.65 mmol)、EDCI(0.253 g, 1.32 mmol)和 4-(N,N-二甲基)氨基吡啶(0.027 g, 0.22 mmol)的四氢咪唑溶液搅拌过夜。加入水至 RM 中,用乙酸乙酯萃取并且有机层经无水硫酸钠干燥后浓缩。将固体在硅胶上进行色谱,得到 2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酸 4-硝基苯基酯。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): 1.288(t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 3.086 (br s, 2H), 3.729(br s, 2H), 4.114(s, 3H), 4.194(q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.710 (br s, 2H), 6.896 (dd, 2H), 8.154 (dd, 2H)。

步骤 9: N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]

苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺

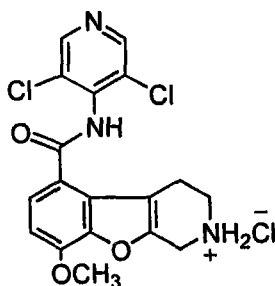
在 0℃ 下, 向 4-氨基-3,5-二氯吡啶(0.125 g, 0.765 mmol) 的干燥的 DMF 溶液中加入氢氧化钠(0.0162 g, 0.675 mmol), 再加入 2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸 4-硝基苯基酯(0.197 g, 0.45 mmol)。加入水至 RM 中。将固体过滤并且在硅胶柱上纯化, 应用 CHCl₃:EtOAc, 得到 N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺。

¹H-nmr (DMSO-d₆): 1.20 (t, 3H, J = 6.9Hz), 2.74 (br s, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.095 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.63 (br s, 2H), 7.08 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.73(d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.758 (s, 2H), 10.639(s, 1H)。

IR (KBr) (cm⁻¹): 3344, 3019, 2980, 1696, 1665, 1484, 1261, 1223。

实施例 20

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐



步骤 1: 2-(叔丁氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸

将 2-(乙氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸(1.99 g, 0.0063 mol)(来自实施例 9 的步骤 7)溶于 3 N 氢氧化钾(1.77 g, 0.0315 mol)溶液中并且回流 2 小时。用乙酸乙酯萃取后, 加入二碳酸二叔丁酯(2.75 g, 0.0126 mol)并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物用溶剂醚萃取并且用过硫酸钾酸化。将固体 2-(叔丁氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸(69%)过滤并且用水洗涤并且真空干燥。

¹H-nmr (DMSO-d₆): δ 1.4 (s, 9H), 2.926 (br s, 2H), 3.595 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.985 (s, 3H), 4.576 (s, 2H), 6.998 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.815 (d, 1H, J = 8.4 Hz) 12.7(br s, 1H, 与 D₂O 交换)。

步骤 2: 2-(叔丁氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酸 4-硝基苯基酯

应用实施例 19 的步骤 8 所述的方法, 从 2-(叔丁氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酸(来自步骤 1)合成该化合物。

步骤 3: N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(叔丁氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺

应用实施例 19 的步骤 9 所述的方法, 从 2-(叔丁氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酸 4-硝基苯基酯(来自步骤 2)合成该化合物。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): δ 1.425(s, 9H), 2.722(s, 2H), 3.584(t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 4.01(s, 3H), 4.588(s, 2H), 7.082(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.734(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.759(s, 2H), 10.639 (s, 1H, 与 D_2O 交换)。

步骤 4: N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐

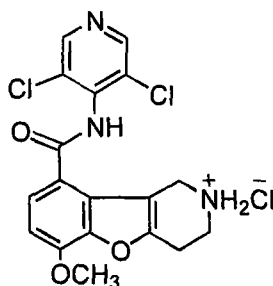
将 N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(叔丁氧基羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺(来自步骤 3)(645 mg, 0.0013mol)溶于干燥的乙酸乙酯中并且在 0°C 下加入用 HCl 饱和的乙酸乙酯。然后将其搅拌 1 小时。减压除去乙酸乙酯并且加入干燥的溶剂醚。将固体 N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐(XIII)过滤, 用干燥的溶剂醚洗涤并且干燥。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 3.040(t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.443(t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.984(s, 3H), 4.393(s, 2H), 7.005(d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.77(d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.569(s, 2H)。

IR (KBr; cm^{-1}) 3422, 3233, 2722, 1674, 1493, 1289, 1272, 1009.

实施例 21

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺盐酸盐



步骤 1: 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1H]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸

将 2-乙氧基羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1H]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸(来自实施例 9 的步骤 9)(1.8 g, 6.10 mmol)溶于甲醇(10 mL)中。向其中加入溶于 10 mL 水中的 KOH(6.8 g, 122.03 mmol)并且将反应混合物回流过夜。将反应混合物浓缩并且将残留物用水(25 mL)稀释并且用饱和氯化铵溶液(15 mL)中和。将获得的沉淀过滤并且真空干燥。产量=1.6 g(淡黄色固体)。

步骤 2: 2-(叔丁氧基羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1H]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸

将 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1H]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸(来自步骤 1)(1.6 g, 8.09 mmol)溶于 1 M NaOH(25 mL)中。向该溶液中加入二碳酸二叔丁酯(2.64 g, 12.14 mmol)并且将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用醚萃取并且水层用硫酸氢钾酸化。将获得的沉淀过滤并且真空干燥。产量=1.6 g(淡黄色固体)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.42(s, 9H), 2.81(br s, 2H), 3.7(t, 2H), 3.95(s, 3H), 4.74(br, s, 2H), 6.9(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.75(d, 1H, $J = 8.4$ Hz)。

步骤 3: 2-(叔丁氧基羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1H]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸 4-硝基苯基酯

应用实施例 19 步骤 8 所述的方法, 从 2-(叔丁氧基羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1H]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸(来自步骤 2)合成该化合物。

步骤 4: N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(叔丁氧基羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1H]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺

应用实施例 19 步骤 9 所述的方法, 从 2-(叔丁氧基羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1H]苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸 4-硝基苯基酯(来自步骤 3)合

成该化合物。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): δ 1.39(s, 9H), 2.84(br s, 2H), 3.71(br s, 2H), 4.01(s, 3H), 4.52(br s, 2H), 7.08 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.76(d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.77(s, 2H), 10.67(s, 1H, 与 D_2O 交换)。

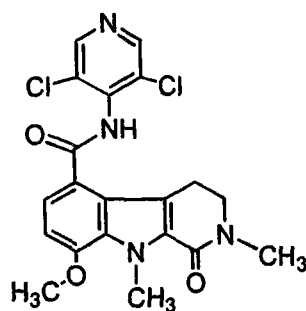
步骤 5: N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺盐酸盐

向 N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(叔丁氧基羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢[1]苯并咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺(来自步骤 4)(600 mg)在干燥的乙醚(10 mL)中的悬浮液中加入用 HCl 饱和的乙酸乙酯(4 mL)并且搅拌过夜。将反应混合物浓缩并且将获得的残留物在干燥的乙醚中搅拌并且过滤。将获得的固体进一步通过在异丙醇中回流过夜而纯化。产量= 400 mg

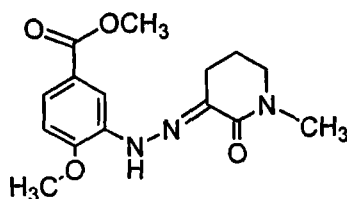
$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6) δ 3.11(br s, 2H), 3.5(br s, 2H), 4.03(s, 3H), 4.29(br s, 2H), 7.16(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.90(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.78(s, 2H), 9.29(br s, 2H, 与 D_2O 交换), 10.78(s, 1H, 与 D_2O 交换)。

实施例 22

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2,9-二甲基-8-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-5-甲酰胺



步骤 1: 胺制备



将 3-乙酯基-2-哌啶酮(商购)(4.275 g, 25 mmol)在 NaOH 水溶液(1.4 g, 25 mmol, 0.5 N)中的悬浮液在室温下贮藏 18 小时。然后用 6 N HCl 酸化并且在 0°C 搅拌下加至新制备的取代氯化重氮苯中(后者在常规方法中制

备, 从在 HCl(125 mmol, 2.7 N)中的 4-甲氧基-3-氨基-苯甲酸甲酯(4.52 g, 25 mmol)和在水中的 NaNO₂(1.76 g, 25.5 mmol)制备)。通过加入 NaOAc(水溶液)将反应混合物调节至 pH 3.5, 再在 0-10°C 下搅拌 5 小时, 得到沉淀物。再将其过滤并且不经纯化可将其用于进一步的反应。

步骤 2: 8-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-吡啶-5-甲酸甲酯

将脞(来自步骤 1)(11.0 g 粗产物)的酸性乙醇溶液加热至回流达 18 小时。然后减压除去溶剂并且将残留物通过柱色谱纯化, 得到纯四氢吡啶, 产率 30-40%。

¹H-nmr (DMSO-d₆): δ 3.15 (2H, t, J = 6.6Hz); 3.43 (2H, m); 3.83 (3H, s); 3.96 (3H, s); 6.84 (1H, d, J = 8.4Hz); 7.70 (1H, d, J = 8.1Hz); 7.70 (1H, b); 11.90 (1H, b)。

步骤 3: 8-甲氧基-9-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-吡啶-5-甲酸甲酯

将 8-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-吡啶-5-甲酸甲酯(来自步骤 2)(1.32 g, 4.81 mmol)、碘甲烷(0.821 g, 57.8 mmol)和 K₂CO₃(1.77 g, 12.83 mmol)在 DMF 中的悬浮液在室温下搅拌 18 小时。加入最少量水并且将该化合物用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 用无水 NaSO₄ 干燥并且减压浓缩, 得到粗产物, 将其通过柱色谱纯化, 得到预期的 N-甲基衍生物, 产率 77%。

¹H-nmr (CDCl₃): δ 3.30 (2H, t, J = 6.9Hz); 3.55 (2H, m); 3.91 (3H, s); 3.98 (3H, s); 4.44 (3H, s); 5.72 (1H, b); 6.67 (1H, d, J = 8.1Hz); 7.74 (1H, d, J = 8.4Hz)。

步骤 4: 8-甲氧基-2,9-二甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-吡啶-5-甲酸甲酯

在 0°C 下, 向 8-甲氧基-9-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-吡啶-5-甲酸甲酯(来自步骤 3)(0.1 g, 0.347 mmol)和碘甲烷(0.069 g, 0.486 mmol)的干燥的 DMF 溶液中一次性加入 NaH(0.01 g, 0.416 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 5 小时并且加入水并且将该化合物用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩, 以定量产率得到预期的二甲基衍生物。

¹H-nmr (CDCl₃): δ 3.14 (3H, s); 3.31 (2H, t, J = 6.9Hz); 3.58 (2H, t, J = 6.9Hz); 3.90 (3H, s); 3.98 (3H, s); 4.45 (3H, s); 6.66 (1H, d, J = 8.4Hz); 7.74 (1H, d, J = 8.4Hz)。

步骤 5: 8-甲氧基-2,9-二甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-5-甲酸

在室温下, 将酯(来自步骤 4)(1 mmol)在醇例如甲醇中的悬浮液用 KOH(3 mmol)的水溶液处理 1-3 天。将获得的澄清溶液酸化并且过滤, 得到预期的酸, 产率 70%。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): δ 3.00 (3H, s); 3.19 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 3.57 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 3.98 (3H, s); 4.47 (3H, s); 6.82 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); 7.66 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)。

步骤 6: 8-甲氧基-2,9-二甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-5-甲酸对硝基苯基酯

将 8-甲氧基-2,9-二甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-5-甲酸(来自步骤 5)(1 mmol)、对硝基苯酚(1.5 mmol)、EDCI(1.5 mmol)和 DMAP(0.1 mmol)的干燥的 THF 溶液在室温下搅拌 18 小时。然后, 加入最少量的水并且将沉淀的对硝基苯基酯过滤并且用水洗涤并且干燥(50-60%)。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): 3.00 (3H, s); 3.17 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 3.55 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 4.03 (3H, s); 4.38 (3H, s); 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); 7.64 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$); 8.10 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); 8.36 (2H, d, $J = 9.3\text{Hz}$)。

步骤 7: N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2,9-二甲基-8-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-5-甲酰胺

向对硝基苯基酯(来自步骤 6)(1 mmol)和 4-氨基-3,5-二氯吡啶(1.2 mmol)的溶液中一次性加入 NaH(1.2 mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后用几滴 6 N HCl 酸化。将沉淀出的预期的酰胺过滤并且干燥(80-90%)。

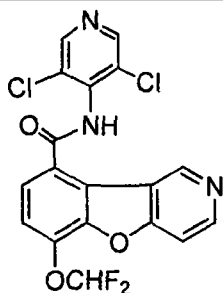
$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): 2.96 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 2.99 (3H, s); 3.98 (3H, s); 4.36 (3H, s); 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); 7.53 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$); 8.75 (2H, s); 10.60 (1H, s)。

熔点 250°C 以上。

IR (纯) (cm^{-1}): 3020, 1642, 1215, 771。

实施例 23

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺



步骤 1: 1-甲氧基-2-(2-丙烯基氧基)苯

向充分搅拌的愈创木酚(100.0 g, 0.805 mol)和炔丙基溴(135 g, 0.966 mmol)的 DMF(600mL)溶液中加入无水 K_2CO_3 (222.0 g, 1.61 mol)并且将混合物在室温下搅拌 3-4 小时。然后, 将混合物过滤以除去无机物质。将滤液在真空下浓缩并且用水(2.5 L)稀释。然后用乙酸乙酯(3×1.0 L)萃取。将合并的有机层用水(2×1.0 L)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂, 得到产物(118.0 g), 为棕色油状物。

IR (KBr): 2949, 1728, 1619, 1589, 1426, 1291, 1107, 1001, 957, 825, 758 cm^{-1} 。

1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): 2.49 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.95 (m, 4H)。

步骤 2: 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]咪喃

向充分搅拌的 1-甲氧基-2-(2-丙烯基氧基)苯(118.0 g, 0.728 mol)的 N,N-二乙基苯胺(1.0 L)溶液中加入氯化铯(134 g, 0.874 mmol)并且将混合物加热至 215-220 $^{\circ}C$ 达 4-5 小时。将反应混合物冷却至室温并且加入 10% HCl 水溶液(3.0 L), 再加入乙酸乙酯(2.0 L)。将混合物通过硅藻土垫过滤。分离有机层并且用水(2×1.0 L)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂, 得到粗产物(72.0 g), 为深棕色油状物。然后将其通过硅胶柱纯化, 应用石油醚:乙酸乙酯(9:1)作为洗脱剂, 得到产物, 为淡黄色油状物(4.6 g)。

IR (KBr): 2952, 1725, 1627, 1599, 1421, 1285, 1118, 1005, 951, 818, 748 cm^{-1} 。

1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): 2.47 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 7.06 (m, 3H)。

步骤 3: 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]咪喃-4-甲醛

向充分搅拌的 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]咪喃(72 g, 0.443 mol)的

DCM(1.5 L)溶液中加入氯化亚锡(150.3 g, 0.577 mol), 再在-10-0℃下缓慢加入 1,1-二氯甲基甲基醚(56.1 g, 0.488 mol)并且搅拌 1-2 小时。在剧烈搅拌下加入冰冷的水(1.0 L), 分离有机层并且用水洗涤(2×550 mL)并且经无水硫酸钠干燥。除去溶剂, 得到粗产物(68.0 g)。将粗产物通过硅胶柱纯化, 应用石油醚:乙酸乙酯(9:1)作为洗脱剂, 得到产物, 为淡黄色油状物(52 g)。

m.p. 167-170℃。

IR (KBr): 3017, 1741, 1677, 1595, 1512, 1399, 1242, 1175, 1098, 937, 755 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 2.50 (s, 3H), 4.03(s, 3H), 7.09 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.12 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 10.00 (s, 1H)。

步骤 4: 7-羟基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛

在回流下, 向新制备的钠-4-甲基苯硫醇盐(由 42 g 4-甲基苯硫醇和 14 g 氢氧化钠制备)的甲苯(700 mL)溶液中加入 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛(50.0 g)。然后, 缓慢地加入 HMPA(62.0 g)并且将反应混合物在相同温度下搅拌 4-5 小时。再将反应混合物调至 50-60℃, 加入水(500 mL)并且分层。将水层酸化(pH 4-5)。过滤分离出的固体, 用水(3×200 mL)洗涤并且干燥, 得到淡黄色固体产物(44.0 g)。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2.50 (s, 3H), 7.11 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.13 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 9.99 (s, 1H), 10.98 (bs, 1H)。

步骤 5: 7-环戊氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛

向充分搅拌的 7-羟基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛(39.0 g, 0.221 mol)在 DMF(200 mL)中的悬浮液中加入粉末状碳酸钾(76.0 g, 0.555 mol)和环戊基溴(43.0 g, 0.287 mol)并且在 70-75℃下搅拌 4-5 小时。再将反应混合物冷却至室温并且加入水(1.5 L)。将分离的有机物质用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。将合并的有机层用水(2×500 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂, 得到产物(55.0 g), 为淡棕色粘性油状物。

IR (KBr): 3432, 1710, 1639, 1501, 1429, 1278, 1122, 1093, 943, 770 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.6-2.02 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 5.13 (m,

1H), 7.03 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.11 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 9.99 (s, 1H).

步骤 6: 7-环戊氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸

在 0-5℃下, 向充分搅拌的 7-环戊氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛(55.0 g, 0.225 mol)、氨基磺酸(76.0 g, 0.787 mol)的丙酮(600 mL)溶液中加入亚氯酸钠(51.0 g, 0.562 mol)的水(150 mL)溶液并且搅拌 5-6 小时。将冰冷的水(1.0 L)加至反应混合物中; 过滤分离出的固体并且通过酸碱技术纯化, 得到 40.0 g 纯产物。

IR (KBr): 3300, 1642, 1511, 1423, 1267, 1131, 1009, 958, 770 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.6-2.1 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 5.07(m, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.95 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 12.6 (bs, 1H).

步骤 7: 甲基-7-环戊氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯

向 7-环戊氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸(40.0 g, 0.153 mol)和碳酸钾(42.0 g, 0.184)在丙酮(400 mL)中的悬浮液中加入硫酸二甲酯(24.0 g, 0.307 mol)并且回流 4-5 小时。蒸馏出丙酮(305 mL)并且将反应混合物冷却至 5℃, 加入冰冷的水(500 mL)并且过滤分离出的固体, 用水(2×100 mL)洗涤并且干燥, 得到白色固体(43.0 g)。

IR (KBr): 3434, 1715, 1632, 1409, 1445, 1267, 1102, 1001, 938, 770 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.6-2.1 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 5.14 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.24 (s, 1H).

步骤 8: 甲基-7-环戊氧基-2-溴甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯

向充分搅拌的回流中的 AIBN(500 mg)和 N-溴琥珀酰亚胺(30.5 g, 0.171 mol)的四氯化碳(500 mL)溶液中加入甲基-7-环戊氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯(43.0 g, 0.151 mol)并且回流 2-3 小时。将反应混合物冷却至室温并且用硅藻土垫过滤。将滤液在真空下浓缩, 得到产物(3.1 g), 为棕色油状物。获得的产物(50.0 g)不经进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤 9: 甲基-2-甲酰基-7-环戊氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯

在 105-110°C 下, 向充分搅拌的甲基-7-环戊氧基-2-溴甲基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯(50.0 g, 0.140 mol)的二甲亚砷(250.0 mL)溶液中加入粉末状碳酸钠(22.0 g, 0.21 mmol)并且搅拌 2-3 小时。将反应混合物冷却至室温并且用水(2.0 L)稀释并且用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取。将合并的有机层用水(2×500 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。除去溶剂, 得到粗产物(51 g), 为棕色粘性油状物。通过硅胶柱纯化, 应用氯仿:乙酸乙酯(95:5)作为洗脱剂, 得到 21 g 纯产物。

IR (KBr): 3429, 1711, 1688, 1593, 1432, 1307, 1280, 1123, 1020, 973, 831, 737 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.6-2.1 (m, 8H), 3.92 (s, 3H), 5.14 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.24 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

步骤 10: (Z)-3-(7-环戊氧基-4-甲氧基羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-丙烯酸。

向充分搅拌的甲基-2-甲酰基-7-环戊氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯(21.0 g, 0.0868 mol)的甲苯(250.0 mL)溶液中加入丙二酸(13.5 g, 0.1302 mol)和吡啶(5.0 mL)。然后, 将反应混合物回流 3-4 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 10% HCl 水溶液酸化并且用乙酸乙酯(2×250 mL)萃取。将合并的有机层用水(2×100 mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂, 得到产物(19 g), 为淡黄色固体。

IR (KBr): 3435, 1716, 1630, 1509, 1404, 1335, 1289, 1215, 1145, 1031, 951, 757 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.6-2.1 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 5.13 (m, 1H), 6.46 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 7.70 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz)。

步骤 11: 甲基-2-[(Z)-2-叠氮基羰基]-1-乙烯基]-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-甲酸酯

在 -10°C 下, 向(Z)-3-(7-环戊氧基-4-甲氧基羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-丙烯酸(19.0 g, 0.0575 mol)和三乙胺(1.0 mL)在丙酮(200 mL)中的悬浮液中加入

入氯甲酸乙酯(6.9 g, 0.0633 mol)的丙酮(15.0 mL)溶液并且搅拌 1-2 小时。在-10℃下加入叠氮化钠(11.0 g, 0.172 mol)的水(30.0 mL)溶液并且搅拌 1-2 小时。加入冰冷的水(1.0 L), 过滤分离出的固体, 溶于 DCM(200 mL)中。DCM 层经无水硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂, 得到 21.0 g 产物, 为淡黄色固体。

IR (KBr): 3315, 1718, 1638, 1512, 1414, 1333, 1282, 1208, 1134, 1029, 956, 758 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.6-2.1 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 5.14 (m, 1H), 6.51 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.87 (m, 3H)。

步骤 12: 甲基-1-羟基-6-环戊氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯向充分搅拌的回流中的三正丁基胺(5.0 mL, 25%重量)的二苯基醚(50.0 mL)溶液中加入甲基-2-[(Z)-2-叠氨基羰基]-1-乙烯基]-7-甲氧基苯并[b]咪唑-4-甲酸酯(21.0, 0.0642 mol)的二苯基醚(350.0 mL)溶液并且回流 3-3 小时。将过量的二苯基醚在真空下除去并且将获得的残留物与石油醚(3×100 mL)研磨, 得到中间体-12, 为黄色固体(16.5 g)。

IR (KBr): 3434, 1715, 1661, 1516, 1433, 1287, 1215, 1117, 1014, 755 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.6-2.1 (m, 8H), 3.87 (s, 3H), 5.16 (m, 1H), 7.22 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.42 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 1.27 (bs, 1H)。

步骤 13: 甲基-1-氯-6-羟基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯

将甲基-1-羟基-6-环戊氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯(16.0 g)和磷酸氯(320 mL)的溶液回流 15-16 小时。在真空下除去磷酸氯(300 mL)。在 60-70℃下加入水(20.0 mL)。然后, 加完水(200 mL)后, 将获得的固体过滤, 用水(2×100mL)洗涤并且干燥, 得到 8.8 g 的产物, 为黄色固体。

m.p. 195-197℃。

IR (KBr): 1718, 1668, 1507, 1421, 1271, 1223, 1109, 1001, 756 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.92 (s, 3H), 7.62 (t, 1H, $J = 72.0$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 11.27 (bs, 1H)。

步骤 14: 甲基-1-氯-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯在 70-80°C 下, 向甲基-1-氯-6-羟基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯(8.8 g)和无水碳酸钾在二甲基甲酰胺中的悬浮液中充入 mafron 气体 2-3 小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤; 将获得的滤液在高真空下浓缩至其体积的四分之一。将获得的残留物用水(100 mL)稀释, 得到 8.0 g 产物, 为黄色固体。

m.p. 210-213°C.

IR (KBr): 1718, 1672, 1518, 1431, 1272, 1218, 1113, 1011, 755 cm^{-1}

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.86 (s, 3H), 7.62 (t, 1H, $J = 72.0$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).

步骤 15: 甲基-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯

将在甲醇(100 mL)和二甲基甲酰胺(5.0 mL)混合物中的甲基-1-氯-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯(8.0 g)、氢氧化铵(2.0 mL)和 10%Pd/C(4.0 g)混合物在 Parr 装置中在 40-45 psi 氢气压下氢化 5-6 小时。过滤除去催化剂并且将获得的残留物用水稀释。将获得的固体产物过滤并且干燥。产量= 6.5 g.

IR (KBr): 3433, 2075, 1720, 1634, 1288, 1219, 1115, 1017, 771 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.04 (s, 3H), 7.62 (t, 1H, $J = 72.0$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.78 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 9.93 (s, 1H).

步骤 16: 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸

将甲基-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸酯(6.5 g, 0.0221 mol)、氢氧化钠(4.0 g, 0.110 mol)和水(10.0 mL)的甲醇(60.0 mL)溶液回流 1-1.5 小时。将甲醇减压除去。将获得的残留物用水(50.0 mL)稀释并且用乙酸酸化。过滤分离出的固体, 用水(2×100 mL)洗涤并且干燥, 得到 5.5 g 产物, 为类白色固体。

IR (KBr): 3433, 2075, 1559, 1634, 1289, 1215, 1145, 1031, 757 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.58 (t, 1H, $J = 72.0$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.11 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.76 (d, 1H, J

= 5.4 Hz), 10.02 (s, 1H)。

步骤 17: 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸 4-硝基苯基酯

将 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸(5.5 g, 0.0197 mol)、对硝基苯酚(4.1 g, 0.0295 mol)、EDCI(5.7 g, 0.295 mol)、4,4-二甲基氨基吡啶(250 mg, 0.00197 mol)在 DMF(603.0 mL)中的混合物加热至 70-75°C 达 4-5 小时。将获得的残留物在真空下除去溶剂后, 用水(50.0 mL)研磨, 得到中间体-18(6.0 mg), 为黄色固体。

m.p. > 250°C。

IR (cm⁻¹): 3430, 2082, 1640, 1534, 1351, 1276, 1223, 1109, 1009, 778 cm⁻¹。

¹H nmr (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.51 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.80 (t, 1H, J = 72.0 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.41 (m, 3H), 8.73 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 9.87 (s, 1H)。

步骤 18: N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺

在-5°C下, 向充分搅拌的 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃并[3,2-c]吡啶-9-甲酸 4-硝基苯基酯(6.0 mg, 0.015 mol)和 4-氨基-3,5-二氯吡啶(4.9 mg, 0.030 mol)的 DMF(50.0 mL)溶液中加入氢氧化钠(60%矿物油分散液)(900 mg, 0.0225 mol)并且搅拌 30-40 分钟。将过量的 DMF 减压除去, 将获得的残留物用水(500 mL)稀释并且用乙酸酸化至 pH 5-6。将获得的固体过滤, 用水洗涤并且干燥, 得到粗产物(5.6 g)。通过硅胶柱纯化, 应用 25% 甲醇的氯仿溶液作为洗脱剂, 获得 2.7 g 产物, 为类白色固体。

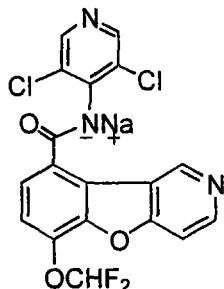
m.p. > 250°C。

IR (纯): 3199, 1662, 1556, 1496, 1387, 1281, 1198, 1159, 1049, 999, 813, 778 cm⁻¹。

¹H nmr (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.61 (t, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.75 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.84 (s, 2H), 9.63 (s, 1H), 11.17 (s, 1H)。

实施例 24

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺钠



在 5-10℃下,向充分搅拌的 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-甲酰胺(500 mg, 1.178 mmol)在干燥的 THF(10.0 mL)中的悬浮液中加入氯化钠(60%油分散液)(45 mg, 1.119 mmol)并且搅拌 30 分钟。减压除去 THF。将获得的固体用正戊烷(2×5 mL)洗涤并且减压干燥(520 mg)。

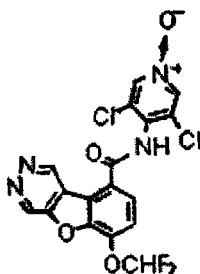
m.p. > 250℃。

IR (纯): 3394, 1638, 1572, 1535, 1445, 1389, 1270, 1132, 992, 789 cm⁻¹。

¹H nmr (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.45 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.47 (t, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 10.27 (s, 1H)。

实施例 25

3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪唑-9-基)甲酰胺基)-1-氧化吡啶



步骤 1: 4-氨基-3,5-二氯吡啶-N-氧化物:

向 4-氨基-3,5-二氯吡啶(5.0 g, 0.0306 mol)的氯仿(100 mL)溶液中加入 20%过乙酸溶液(200 mL, 0.597 mol)(20%过乙酸按照 Vogel's Practical Organic Chemistry, Vol. V, page no. 458 制备)。然后,将反应混合物在室

温下搅拌 48 小时,冷却至 5-10℃并且用亚硫酸钠使反应猝灭直到碘化物实验消失。减压除去氯仿以及乙酸。将获得的残留物在硅胶柱上纯化,应用 5% 甲醇的氯仿溶液作为洗脱剂,得到产物,为淡黄色固体。

产量: 1.7 g

步骤 2: 3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]吡嗪-9-基甲酰胺基)-1-氧化吡啶:

在 5-10℃下,向充分搅拌的 6-二氟甲氧基苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]吡嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯(100 mg, 0.2481 mmol)、4-氨基-3,5-二氯吡啶-N-氧化物(39 mg, 0.2233 mmol)在 DMF(5.0 mL)中的悬浮液中加入 NaH(60%)(4×5 mg, 0.4962 mmol)。在 2.0 小时内将反应混合物升至室温。然后,将反应混合物用水(25 mL)稀释并且用乙酸酸化。将分离的固体用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。将合并的有机层用水洗涤并且经无水硫酸钠干燥。将获得的残留物除去溶剂后在硅胶柱上纯化,应用 8% 甲醇的氯仿溶液作为洗脱剂,得到产物,为类白色固体。产量: 40 mg

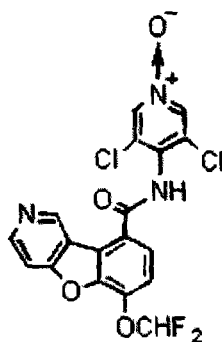
m.p. > 250℃

IR (KBr): 3233, 3065, 1659, 1633, 1602, 1484, 1428, 1343, 1241, 1194, 982, 855, 810 cm⁻¹。

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.41 (t, 1H, J = 72 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 8.4), 8.23 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.82 (s, 2H), 10.08 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 11.09 (s, 1H)。

实施例 26

3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-基甲酰胺基)-1-氧化吡啶



在 5-10℃下,向充分搅拌的 6-二氟甲氧基苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]吡啶

-9-甲酸 4-硝基苯基酯(330 mg, 0.8243 mmol)、4-氨基-3,5-二氯吡啶-N-氧化物(140 mg, 0.7831 mmol, 来自实施例 25 的步骤-1)在 DMF(5.0 mL)中的悬浮液中加入 NaH(60%)(6×11 mg, 1.65 mmol)。然后, 在 2.0 小时内将反应混合物升至室温。然后, 将反应混合物用水(25 mL)稀释并且用乙酸酸化。将分离的固体用乙酸乙酯(4×15 mL)萃取。将合并的有机层用水洗涤并且经无水硫酸钠干燥。将获得的残留物在除去溶剂后在硅胶柱上纯化, 应用 8% 甲醇的氯仿溶液作为洗脱剂, 得到产物, 为类白色固体。产量: 180 mg

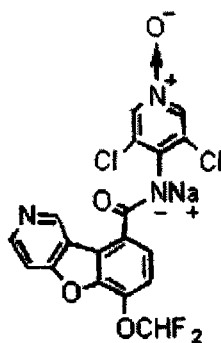
m.p. > 250°C

IR (KBr): 3436, 3233, 3034, 2923, 2358, 1660, 1599, 1555, 1495, 1289, 1129, 1082, 982, 855, 810 cm⁻¹。

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.60 (t, 1H, J = 72 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 8.4), 8.06 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.76 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.80 (s, 2H), 9.63 (s, 1H), 10.97 (s, 1H)。

实施例 27

3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-基甲酰胺基)-1-氧化吡啶钠



在 5-10°C 及氮气气氛下, 向充分搅拌的 3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]咪唑并[3,2-c]吡啶-9-基甲酰胺基)-1-氧化吡啶(150 mg, 0.3409 mmol) 在 THF(5.0 mL)中的悬浮液中加入 60% 氢氧化钠(14.5 mg, 0.3579 mmol)。然后, 在室温下将反应混合物搅拌 2.0 小时, 得到澄清溶液。除去溶剂后, 将获得的黄色固体用乙醚研磨, 通过滤析除去醚。将获得的黄色固体真空干燥。

产量: 150 mg。

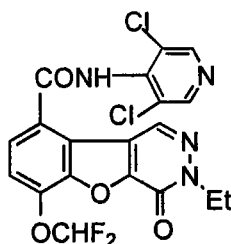
m.p.: >250°C

IR (KBr): 3101, 2928, 1633, 1581, 1551, 1533, 1446, 1388, 1284, 1203, 1117, 1092, 1043, 994, 855, 810 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.42 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J = 72$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J = 8.4$), 8.14 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (s, 2H), 8.64 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 10.30 (s, 1H).

实施例 28

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酰胺



步骤 I: 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸乙酯

在 20-30 $^{\circ}\text{C}$ 及氮气下, 向 6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸乙酯(来自实施例 4 的步骤 6)(261 mg, 0.803 mmol)的 *n,n*-二甲基甲酰胺溶液中加入氢氧化钠(33 mg, 0.803 mmol)。将乙基溴(95.4 mg, 0.88 mmol)加至反应混合物中。应用 TLC 检测反应过程。最后, 将反应混合物冷却至 0-10 $^{\circ}\text{C}$ 。在 0-10 $^{\circ}\text{C}$ 下, 将水(100 mL)滴加至反应混合物中并且用稀盐酸酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。通过硅胶柱色谱纯化, 应用 10% 乙酸乙酯的氯仿溶液。得到白色固体(130 mg)。

m.p. 162-164 $^{\circ}\text{C}$ 。

IR (KBr): 3081, 2962, 2852, 1741, 1615, 1562, 1454, 1386, 1283, 1162, 1140, 1090, 960, 885, 846, 764 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.38 (m, 6H), 4.30 (q, 2H), 4.47 (q, 2H), 7.63 (t, 1H, $J = 72.3$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 9.07 (s, 1H)。

步骤 II: 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸。

将6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸乙酯(来自步骤 I)(120 mg, 0.34 mmol)和氢氧化钠(20 mg, 0.51 mmol)在甲醇(20 mL)中的混合物加热至回流温度。应用 TLC 监控反应过程。最后,将反应混合物在真空下浓缩。然后,将水(50 mL)加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。获得 98 mg 白色固体。

m.p. 235-237°C 以上。

IR (KBr): 2982, 2360, 1721, 1652, 1592, 1559, 1388, 1267, 1237, 1195, 1118, 1065, 964, 741, 705 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.35 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.63 (t, 1H, $J = 72.3$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 9.18 (s, 1H)。

步骤 III: 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯

将6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸(来自步骤 II)(90 mg, 0.276 mmol)、三乙胺(41 mg, 0.415 mmol)、对硝基苯酚(43 mg, 0.304 mmol)和 EDCI(79 mg, 0.415 mmol)在四氢咪唑(3 mL)中的混合物在室温下搅拌 16-17 小时。应用 TLC 监控反应过程。最后,将反应混合物在真空下浓缩。然后,将水(50 mL)加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀物过滤并且在烘箱中干燥。获得 87 mg 淡黄色固体。

m.p. 140-142°C。

IR (KBr): 3115, 3081, 2962, 1741, 1668, 1589, 1518, 1499, 1346, 1333, 1266, 1205, 1108, 1051, 960, 858, 804, 745 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.32 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.78 (m, 4H), 8.42 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.49 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 9.00 (s, 1H)。

步骤 IV: N9-(3,5-二氟-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酰胺

在氮气下,将 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]咪嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯(来自步骤 III)(81 mg, 0.18 mmol)和 4-氨

基-3,5-二氯吡啶(32 mg, 0.19 mmol)在二甲基甲酰胺(3 mL)中的悬浮液冷却至-30-40℃。然后,在相同温度及氮气下,分批加入氢氧化钠(15 mg, 0.36 mmol)。应用 TLC 监控反应过程。最后,将反应混合物冷却至 0-10℃。在 0-10℃下,将水(100 mL)滴加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。将固体通过柱色谱纯化,应用 20%丙酮的氯仿溶液。获得 178 mg 纯产物,为类白色固体。

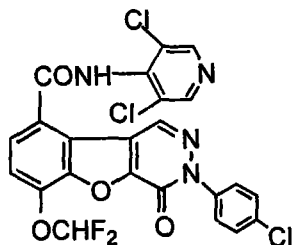
m.p. 270℃以上。

IR (KBr): 3117, 2930, 1678, 1600, 1494, 1407, 1262, 1125, 1080, 823 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.37 (t, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.63 (t, 1H, $J = 72.6$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.83 (s, 3H), 11.20 (s, 1H)。

实施例 29

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酰胺



步骤 I: 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸乙酯

在室温下,向 6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸乙酯(来自实施例 4 的步骤 6)(168 mg, 0.4 mmol)的乙醇(20 mL)溶液中加入对氯苯基胍盐酸盐(72 mg, 0.4 mol)和碳酸钠(43 mg, 0.4 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。在真空下蒸馏出乙醇。将浓缩产物在乙酸中加热至回流温度。应用 TLC 监控反应过程。最后,加入水,将获得的固体过滤并且抽干。将固体在烘箱中干燥。获得白色固体(160 mg)。

m.p. 182-184℃。

IR (KBr): 3064, 2989, 1718, 1688, 1592, 1282, 1149, 1093, 1046, 823

cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.42 (t, 3H), 4.50 (q, 2H), 7.72 (m, 6H), 8.23 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 9.23 (s, 1H)。

步骤 II: 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸。

将 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸乙酯(来自步骤 I)(160 mg, 0.36 mmol)和氢氧化钠(24 mg, 0.51 mmol)在甲醇(10 mL)中的混合物加热至回流温度。应用 TLC 监控反应过程。最后, 将反应混合物在真空下浓缩。然后, 将水(50 mL)加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。获得 140 mg 黄色固体。

m.p. 250°C 以上。

IR (KBr): 3095, 2641, 1686, 1591, 1492, 1283, 1149, 1094, 969, 825 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.72 (m, 6H), 8.21 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 9.23 (s, 1H)。

步骤 III: 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯

将 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]哒嗪-9-甲酸(来自步骤 II)(140 mg, 0.34 mmol)、三乙胺(38 mg, 0.3774 mmol)、对硝基苯酚(52 mg, 0.3774 mmol)和 EDCI(97 mg, 0.51 mmol)在四氢咪唑(3 mL)中的混合物在室温下搅拌 16-17 小时。应用 TLC 监控反应过程。最后, 将反应混合物在真空下浓缩。然后, 将水(50 mL)加至反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀物过滤并且在烘箱中干燥。获得 130 mg 淡黄色固体。

m.p. 149-151°C。

IR (KBr): 3115, 2963, 1740, 1687, 1592, 1527, 1490, 1347, 1273, 1212, 1086, 961, 924, 826 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.75 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.81 (d, 1H, J

= 6.9 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.54 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 10.14 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

步骤 IV: N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]噻嗪-9-甲酰胺

在氮气下, 将 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]噻嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯(来自步骤 III)(130 mg, 0.245 mmol) 和 4-氨基-3,5-二氯吡啶(44 mg, 0.27 mmol)在二甲基甲酰胺(3 mL)中的悬浮液冷却至-30-40℃。然后, 在氮气及相同温度下, 分批加入氢氧化钠(10 mg, 0.49 mmol)。应用 TLC 监控反应过程。最后, 将反应混合物冷却至 0-10℃。在 0-10℃下, 将水(100 mL)滴加入反应混合物中并且用稀 HCl 酸化。将获得的沉淀过滤并且在烘箱中干燥。将固体通过柱色谱纯化, 应用 20% 丙酮的氯仿溶液。获得 23 mg 纯产物, 为类白色固体。

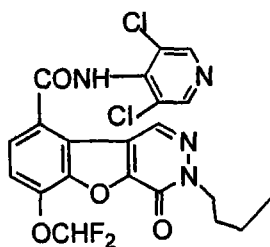
m.p. 270℃以上。

IR (KBr): 3204, 3111, 3032, 2972, 1699, 1657, 1599, 1554, 1491, 1282, 1213, 1084, 1057, 921, 835 cm⁻¹。

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.65 (m, 5H), 7.83 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.83 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 11.25 (s, 1H)。

实施例 30

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-丁基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]噻嗪-9-甲酸酯



步骤 I: 6-二氟甲氧基-3-丁基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]噻嗪-9-甲酸乙酯

通过与实施例 28 的步骤 I 中描述的相同的方法合成该化合物, 只是用正丁基溴代替乙基溴。

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.92 (t, 3H), 1.38 (m, 5H), 1.77 (p,

2H), 4.27 (t, 2H), 4.48 (q, 2H), 7.64 (t, 1H, J = 72.3 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 9.10 (s, 1H).

步骤 II: 6-二氟甲氧基-3-丁基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]吡嗪-9-甲酸。

通过与实施例 28 的步骤 II 中描述的相同的方法合成该化合物。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.92 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.77 (p, 2H), 4.27 (t, 2H), 7.62 (t, 1H, J = 72.3 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 9.16 (s, 1H).

步骤 III: 6-二氟甲氧基-3-丁基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]吡嗪-9-甲酸 4-硝基苯基酯

根据与实施例 28 的步骤 III 中描述的相同的方法合成该化合物。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.90 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.75 (p, 2H), 4.26 (t, 2H), 7.77 (m, 4H), 8.42 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.98 (s, 1H).

步骤 IV: N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-丁基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]吡嗪-9-甲酸酯

根据与实施例 28 的步骤 IV 中描述的相同的方法合成该化合物。

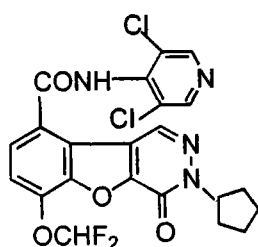
m.p. 210-212°C.

IR (KBr): 3434, 2929, 1694, 1660, 1494, 1282, 1209, 1124, 1094, 1060, 637, 615 cm^{-1} .

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.90 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.75 (p, 2H), 4.25 (t, 2H), 7.63 (t, 1H, J = 72.3 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.83 (s, 3H), 11.21 (s, 1H).

实施例 31

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-环戊基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,3-d]吡嗪-9-甲酸酯



步骤 I: 6-二氟甲氧基-3-环戊基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪喃并[2,3-d]吡嗪-9-甲酸乙酯

根据与实施例 28 的步骤 I 中描述的相同的方法合成该化合物, 只是应用环戊基溴代替乙基溴。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.40 (t, 3H), 1.68 (bm, 2H), 1.86 (bm, 4H), 2.05 (bm, 2H), 4.47 (q, 2H), 5.49 (bm, 1H), 7.63 (t, 1H, $J = 72.3$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 9.12 (s, 1H)。

步骤 II: 6-二氟甲氧基-3-环戊基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪喃并[2,3-d]吡嗪-9-甲酸。

根据与实施例 28 的步骤 II 中描述的相同的方法合成该化合物。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.68 (bm, 2H), 1.91 (bm, 4H), 2.15 (bm, 2H), 5.15 (bm, 1H), 7.65 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 9.59 (s, 1H)。

步骤 III: 4-硝基苯基-6-二氟甲氧基-3-环戊基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪喃并[2,3-d]吡嗪-9-甲酸酯

根据与实施例 28 的步骤 III 中描述的相同的方法合成该化合物。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.66 (bm, 2H), 1.84 (bm, 4H), 2.04 (bm, 2H), 5.49 (bm, 1H), 7.75 (m, 4H), 8.41 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 8.48 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 9.01 (s, 1H)。

步骤 IV: N9-(3,5-二氟-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-环戊基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]咪喃并[2,3-d]吡嗪-9-甲酸酯

根据与实施例 28 的步骤 IV 中描述的相同的方法合成该化合物。

m.p. 250°C 以上。

IR (KBr): 3433, 2926, 2363, 2170, 1672, 1490, 1399, 1280, 1200, 1089, 892, 816, 771 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.65 (bm, 2H), 1.84 (bm, 4H), 2.05 (bm, 2H), 5.49 (bm, 1H), 7.62 (t, 1H, $J = 72.9$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.82 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 11.21 (s, 1H)。

体外研究

磷酸二酯酶(PDE4)的抑制

在该试验中, PDE4 酶与存在的 PDE4 量成比例地将 [^3H]cAMP 转化为相应的 [^3H]5'-AMP。然后, 通过蛇毒 5'-核苷酸酶的作用将 [^3H]5'-AMP 定量地转化为游离的 [^3H]腺苷和磷酸酯。因此, 所释放的 [^3H]腺苷的量与 PDE4 活性成比例。

该试验用 Thompson 和 Appleman(Biochemistry; 1971; 10; 311-316)以及 Schwartz 和 Passoneau(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1974; 71; 3844-3848)的方法的改进方法在 34℃ 下进行, 这两篇参考文献全文并入本文作为参考。在 200 μL 的总反应混合物中, 反应混合物包含 12.5 mM Tris、5 mM MgCl_2 、1 μM cAMP(冷的)和 ^3H cAMP (0.1 μCi)(Amersham)。所研究的化合物的贮备液在 DMSO 中制备, 浓度为试验样品中的 DMSO 含量不超过 0.05% 体积以避免影响 PDE4 活性。然后, 在反应混合物中加入药物样品(25 μL /管)。通过加入酶混合物(75 μL)开始该试验并且将混合物在 34℃ 下温育 20 分钟。通过在水浴中于 100℃ 下将试管煮沸 2 分钟来终止反应。在冰上冷却 5 分钟并且以 50 μg /反应的量加入得自 *Crotalus atrox*(Sigma)的 5'-核苷酸酶蛇毒后, 在 34℃ 下再温育 20 分钟。通过加入在水和乙醇中预平衡 (1:1:1)的 Dowex AG 1-X8 (Biorad Lab)(400 μL)将未反应的底物与 (^3H)腺苷分离。然后, 将反应混合物充分混合, 在冰上放置 15 分钟, 涡旋振荡并且在 14,000 r.p.m. 下离心 2 分钟。离心后, 取上清液样品并且将其加至包含闪烁液(1 mL)的 24 孔 optiplate 中并且混合各孔。然后, 在 Top Counter 中测定板中样品的放射性并且估算 PDE4 活性。PDE4 酶以可以产生 <30% 总底物水解(线性试验条件)的量存在。

以 nM 浓度形式将结果表示为抑制百分比(IC_{50})。通过非线性回归分析由浓度曲线测定 IC_{50} 值。

实施例号	IC_{50} (nM)	实施例号	IC_{50} (nM)
01	1.375	15	在 1 μM 时 12.90%
02	493.8	16	2275
03	0.73	17	在 1 μM 时 33.67%
04	3.41	18	4.08
05	4.15	19	7.53

06	在 1 μ M 时 34.27%	20	17.45
07	416.2	21	20.45
08	在 1 μ M 时 31.75%	22	在 1 μ M 时 34.54%
09	1.75	23	0.25
10	在 1 μ M 时 27.74%	24	0.02
11	177.3	25	3.99
12	在 1 μ M 时 48.79 %	26	2.69
13	在 1 μ M 时 20.99%	27	2.42
14	3526		

虽然本发明是参考特别的实施方案进行描述的，应当理解的是，这些实施方案仅仅是对本发明的实质和应用的说明。因此，应当理解的是，可对说明性的实施方案进行多种改变并且在不背离在附加权利要求中定义的本发明的精神和范围的情况下可以做出其它处理。

在本说明书中引用的所有专利、专利申请和非专利公开均以相同的程度并入本文作为参考，即使单独的每一篇专利、专利申请或公开特别地并且单独地指明并入本文作为参考。